



(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)



1-0027312

(51)⁷ C07D 401/06; A61P 25/00; A61K
31/454; A61K 9/00

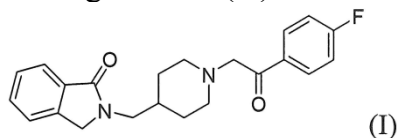
(13) B

- (21) 1-2017-02466 (22) 30/11/2015
(86) PCT/US2015/062985 30/11/2015 (87) WO 2016/089766 A1 09/06/2016
(30) 62/086,691 02/12/2014 US; 62/248,071 29/10/2015 US
(45) 25/02/2021 395 (43) 25/12/2017 357A
(73) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505 Japan
(72) LUTHRINGER, Remy (US); OKUYAMA, Masahiro (JP); NOEL, Nadine (FR);
WERNER, Sandra (FR).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT 2-((1-(2-(4-FLOPHENYL)-2-
OXOETHYL)PIPERIDIN-4-YL)METYL)ISOINDOLIN-1-ON

MONOHYDROCLORUA DIHYDRAT VÀ KIT BAO GỒM DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 2-((1-(2-(4-flophenyl)-2-
oxoethyl)piperidin-4-yl)metyl)isoindolin-1-on monohydroclorua dihydrat, tức là hợp chất
(I)•HCl•2H₂O ở dạng đa hình (A):



Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất 2-((1-(2-(4-flophenyl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)metyl)isoindolin-1-on monohydroclorua dihydrat để điều trị tâm thần phân liệt ở bệnh nhân và kit bao gồm được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tâm thần phân liệt là tình trạng tâm thần phức tạp, gay go, và hỗn tạp ảnh hưởng tới 0,7% dân số thế giới theo tổ chức y tế thế giới (World Health Organization-WHO, 2006). Các bệnh nhân bị tâm thần phân liệt có với một loạt các triệu chứng, bao gồm: các triệu chứng tích cực, như ảo tưởng, ảo giác, được cho là các rối loạn, và kích động; các triệu chứng tiêu cực, như thờ ơ và không tìm thấy niềm vui trong cuộc sống hàng ngày; các triệu chứng về nhận thức, như giảm khả năng hiểu thông tin và đưa ra các quyết định, khó tập trung, và giảm chức năng ghi nhớ công việc; và các rối loạn giấc ngủ.

Bệnh căn học của tâm thần phân liệt không được hiểu một cách đầy đủ. Giả thuyết chính để giải thích về sinh lý bệnh học của tâm thần phân liệt là giả thuyết Dopamin (DA), trong đó giả thuyết này đề cập đến là tăng hoạt động truyền DA chịu trách nhiệm về các triệu chứng được biểu hiện của rối loạn. Giả thuyết này là dựa vào quan sát là các thuốc có hiệu quả trong điều trị tâm thần phân liệt cùng có đặc điểm chung là kìm hãm các thụ thể D2 DA. Tuy nhiên, cái gọi là thuốc chống loạn thần điển hình này có liên quan đến tỷ lệ mắc các triệu chứng ngoại tháp (extrapyramidal symptoms-EPS) rất cao. Hơn nữa, các triệu chứng tiêu cực và sự suy giảm về nhận thức được xem là tương đối không đáp ứng với thuốc chống loạn thần điển hình.

Các liệu pháp được tán thành nhất hiện nay đối với tâm thần phân liệt cho thấy hiệu quả chủ yếu trong điều khiển các triệu chứng tích cực. Ước tính 4,2 triệu người bị tâm thần phân liệt trong năm 2012 ở Mỹ và năm thị trường chính của liên hiệp Pháp. Trong số đó, ước tính 48% từng trải qua các triệu chứng tiêu

cực chiếm ưu thế và 80% bị suy giảm về nhận thức. Ngoài ra, khoảng 50% bệnh nhân bị rối loạn giấc ngủ từng bị tâm thần phân liệt, điều mà có thể còn làm tăng cả các triệu chứng tích cực lẫn tiêu cực.

Việc đưa vào cái gọi là thuốc chống loạn thần không điển hình trong thập kỷ trước thể hiện tiến bộ đáng kể trong điều trị tâm thần phân liệt. Mặc dù thuốc chống loạn thần không điển hình này rất khác nhau về cấu trúc hóa học và các profin liên kết thụ thể, nhưng chúng có chung đặc điểm về đối kháng mạnh của thụ thể typ 2 Serotonin (5-hydroxytryptamin) (5-HT_{2A}). Tỷ lệ ái lực 5-HT_{2A}:D₂ cao được cho là thực chất làm giảm khả năng gây ra EPS, so với thuốc chống loạn thần điển hình.

Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân vẫn không tuân thủ điều trị bất chấp lợi thế của thuốc chống loạn thần không điển hình về khả năng chịu đựng. Mặc dù nguy cơ của EPS rõ ràng thấp hơn với thuốc chống loạn thần không điển hình, liều cao bắt buộc với một số thuốc chống loạn thần không điển hình có thể dẫn đến tăng tỷ lệ mắc EPS và cần có các thuốc đi kèm như thuốc chống bệnh parkinson.

Ngoài EPS, các thuốc chống loạn thần gây ra phổ rộng các tác dụng phụ bao gồm các tác dụng làm dịu, kháng phó giao cảm, prolactin cao, tăng huyết áp tư thế đứng, tăng trọng, thay đổi chuyển hóa glucoza, và sự kéo dài QTc. Các tác dụng phụ này có thể ảnh hưởng đến sự tuân thủ chế độ điều trị của các bệnh nhân. Lưu ý là việc không tuân thủ chế độ điều trị là nguyên nhân chính làm tái phát bệnh.

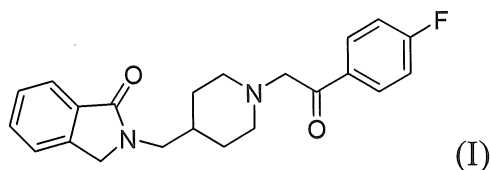
Mặc dù thuốc chống loạn thần không điển hình cho các lợi ích so với thuốc chống loạn thần điển hình về các thuật ngữ giảm triệu chứng và mô tả sơ lược về tác dụng phụ, sự khác nhau này thường vừa phải. Một cộng đồng người bệnh nào đó vẫn còn khó chữa đối với tất cả các thuốc chống loạn thần hiện có. Các chất mới hơn nhằm giải quyết vấn đề này tiếp tục được tìm kiếm.

Sáng chế đề xuất các chế phẩm, và các kit tập trung vào nhu cầu mà lâu chưa được đáp ứng là điều trị đối với tâm thần phân liệt mà có hiệu quả đối với tất cả các đối tượng, đặc biệt là những người không được điều trị hiệu quả bởi

các liệu pháp hiện có. Các chế phẩm, và các kit theo sáng chế dẫn đến sự tuân thủ hết sức của bệnh nhân.

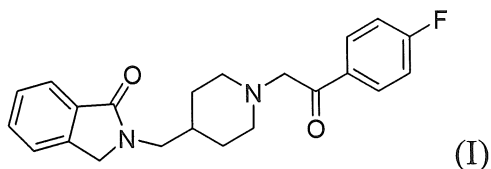
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất (I) ở dạng chất đa hình:



(còn được biết là MIN-101, CYR-101 và MT-210), có hiệu quả được thể hiện ở các mẫu động vật bị loạn tâm thần (xem cả patent Mỹ số 7,166,617, mà toàn bộ nội dung của nó được kết hợp ở đây). Hợp chất (I) là thuốc chống loạn thần thuộc lớp hóa học mới, các dẫn xuất imido vòng. Tên hóa học là 2-((1-(2-(4-flophenyl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)metyl)isoindolin-1-on monohydroclorua dihydrat.

Như được sử dụng ở đây, chất đa hình mới của hợp chất (I):



2-((1-(2-(4-flophenyl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)metyl)isoindolin-1-on monohydroclorua dihydrat, còn được gọi là dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đặc trưng bởi XRPD.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đặc trưng bởi IR.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đặc trưng bởi ¹H NMR.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đặc trưng bởi ¹³C NMR.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

Sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ và chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ hoặc dược phẩm của nó.

Sáng chế mô tả phương pháp để điều trị tâm thần phân liệt, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ hoặc dược phẩm của nó.

Sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế, trong sản xuất thuốc để điều trị tâm thần phân liệt.

Sáng chế đề cập đến kit chứa dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ và hướng dẫn sử dụng.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc lĩnh vực kỹ thuật này. Trong bản mô tả này, các dạng số ít cũng bao gồm số nhiều trừ khi đọc khác một cách rõ ràng. Mặc dù các phương pháp và các nguyên liệu giống hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực tế hoặc khi kiểm tra theo sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Tất cả các công bố, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, các bằng, và các tài liệu tham khảo khác được nêu ở đây được kết hợp để tham khảo. Các tài liệu được trích dẫn ở đây không được xem là tình trạng kỹ thuật đã biết đối với giải pháp kỹ thuật được yêu cầu bảo hộ. Trong trường hợp có sự mâu thuẫn, bản mô tả này, bao gồm các định nghĩa, sẽ là đối chứng. Ngoài ra, các nguyên liệu, các phương pháp, và các ví dụ chỉ là để minh họa và không nhằm giới hạn sáng chế.

Các dấu hiệu và hiệu quả khác của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả chi tiết và yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Phần bản chất kỹ thuật của sáng chế nói trên, cũng như phần mô tả chi tiết dưới đây của sáng chế, sẽ được hiểu rõ hơn khi đọc kết hợp với các hình vẽ đi kèm.

Hình 1 là biểu đồ minh họa các profin nồng độ huyết thanh – thời gian của MIN-101.

Hình 2 là biểu đồ minh họa các profin nồng độ huyết thanh – thời gian của BFB-520.

Hình 3 là biểu đồ minh họa các profin nồng độ huyết thanh – thời gian của BFB-999.

Hình 4 là biểu đồ minh họa các nồng độ huyết thanh của MIN-101, BFB-520, và BFB-999 theo thời gian.

Hình 5 là loạt biểu đồ minh họa các thay đổi ở QTcF bởi các nồng độ BFB-520, BFB-999, và CYR-101.

Hình 6 là biểu đồ minh họa sơ đồ giám sát giấc ngủ sử dụng PSG và V-Watch.

Hình 7 là biểu đồ minh họa đồ án nghiên cứu phần 1.

Hình 8 là biểu đồ minh họa đồ án nghiên cứu phần 2.

Hình 9 là biểu đồ minh họa sơ đồ thời gian nghiên cứu.

Hình 10 là biểu đồ minh họa đồ án nghiên cứu toàn cầu đối với pha IIB ở các bệnh nhân bị tâm thần phân liệt.

Hình 11 là nhiễu xạ bột tia X của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Hình 12 là phổ IR của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Hình 13 là phổ 1H -NMR của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Hình 14 là phổ ^{13}C -NMR của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Hình 15 là phép so sánh phổ IR giữa đợt C001 và V039SS (tiêu chuẩn tham khảo thứ hai từ MTPC).

Hình 16 là phổ 1H -NMR của đợt C001 (từ PCAS).

Hình 17 là phổ ^{13}C -NMR đối với đợt C001 (từ PCAS).

Hình 18 là khối phổ của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ bởi MALDI-TOF (từ MTPC).

Hình 19 là khối phổ của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ bởi ion hóa ESI đối với đợt C001 (từ PCAS).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm và các kit để điều trị bệnh hoặc tình trạng tâm thần kinh. Tốt hơn, nếu bệnh hoặc tình trạng tâm thần kinh là tâm thần phân liệt. Các chế phẩm và các kit theo sáng chế bao gồm các dược phẩm. Các chế phẩm theo sáng chế chứa chất đa hình ổn định của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$, mà tốt hơn, nếu là dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Dạng A của hợp chất (I)

Sáng chế liên quan đến, ít nhất một phần, hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ở dạng chất đa hình ổn định.

Theo một phương án, chất đa hình của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ là dạng (A).

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ có mẫu nhiễu xạ bột tia X thực chất giống với mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong hình 11.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$ và $14,3^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$, $14,3$, và $14,7^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$, $14,3$, và $27,5^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$, $14,3$, $14,7$, và $27,5^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$, $14,3$, $14,7$, $18,6$, và $27,5^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ $7,6$, $14,3$, $14,7$, $14,9$, $18,6$, $27,5$ và $30,1^\circ 2\theta$ sử dụng bức xạ $Cu K\alpha$.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở xấp xỉ 7,6, 11,2, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 22,0, 25,9, 27,5 và 30,1°2 θ sử dụng bức xạ Cu K α .

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O có phổ hấp thụ IR thực chất giống với phổ hấp thụ được thể hiện trong hình 12.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 2916 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 1684 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 1665 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 1594 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 1235 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với bước sóng hấp thụ chính ở 1684 và 1665 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với các bước sóng hấp thụ chính ở 2916, 1684, và 1665 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với các bước sóng hấp thụ chính ở 2916, 1684, và 1665 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với các bước sóng hấp thụ chính ở 2916, 1594, và 1235 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với các bước sóng hấp thụ chính ở 2916, 1684, 1665, và 1235 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) có phổ hấp thụ IR với các bước sóng hấp thụ chính ở 2916, 1684, 1665, 1594, và 1235 cm⁻¹.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O có phổ ¹H NMR thực chất giống với phổ được thể hiện trong hình 13.

Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O có phổ ¹³C NMR thực chất giống với phổ được thể hiện trong hình 14.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh phổ ¹³C NMR ở 164,7, 166,7, 167,6, và 190,1 δ trong d₆-dimethyl sulfoxit.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh phổ ¹³C NMR ở 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, và 190,1 δ trong d₆-dimethyl sulfoxit.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh phổ ¹³C NMR ở 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, và 190,1 δ trong d₆-dimethyl sulfoxit.

Theo một phương án, dạng (A) có các đỉnh phổ ¹³C NMR ở 46,5, 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, và 190,1 δ trong d₆-dimethyl sulfoxit.

Đơn này cũng liên quan đến, ít nhất một phần, phương pháp điều chế chất đa hình của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

Theo một phương án, sáng chế liên quan đến phương pháp tạo ra dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

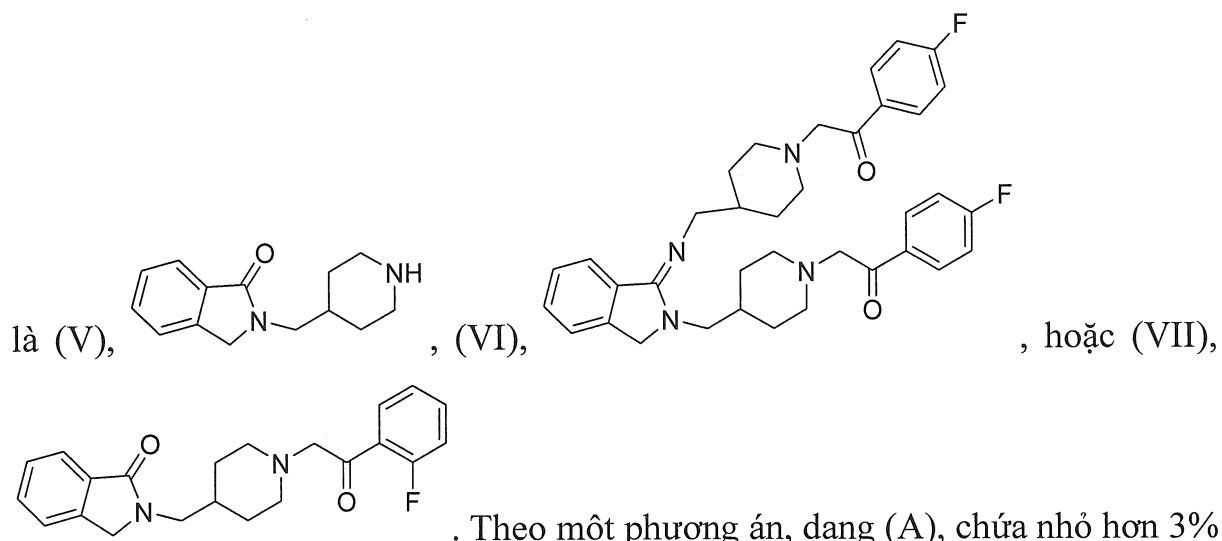
Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được điều chế bằng phương pháp bao gồm: (1) phản ứng của bazơ tự do của hợp chất (I) với axit clohydric trong axeton; và

(2) gia nhiệt hợp chất (I) thô trong axeton và nước, sau đó làm lạnh, lọc, và làm khô trong áp suất giảm.

Sáng chế cũng liên quan đến, ít nhất một phần, phương pháp điều chế dạng tinh sạch cao của chất đa hình của hợp chất (I)·HCl·2H₂O. Theo một phương án, dạng tinh sạch cao của chất đa hình của hợp chất (I)·HCl·2H₂O là dạng (A). Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 90%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 92%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 94%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 95%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 96%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 97%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 98%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 99%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 99,5%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là

99,6%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 99,7%. Theo một phương án, dạng (A) có độ tinh sạch ít nhất là 99,8%.

Sáng chế cũng liên quan đến, ít nhất một phần, phương pháp điều chế dạng đa hình hợp chất (I)·HCl·2H₂O với các lượng tạp chất tối thiểu. Theo một phương án, dạng đa hình hợp chất (I)·HCl·2H₂O với các lượng tạp chất tối thiểu là dạng (A). Theo một phương án, dạng của chất đa hình của hợp chất (I)·HCl·2H₂O với các lượng tạp chất tối thiểu là dạng (A), trong đó các tạp chất



kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII). Theo một phương án, dạng (A), chứa nhỏ hơn 2,5% kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII). Theo một phương án, dạng (A), chứa nhỏ hơn 2% kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII). Theo một phương án, dạng (A), chứa nhỏ hơn 1,5% kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII). Theo một phương án, dạng (A), chứa nhỏ hơn 1% kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII). Theo một phương án, dạng (A), chứa nhỏ hơn 0,5% kết hợp gồm các tạp chất (V), (VI), và (VII).

Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất với lượng (V) nhỏ hơn 0,5%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (V) với lượng nhỏ hơn 0,2%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (V) với lượng nhỏ hơn 0,1%.

Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VI) với lượng nhỏ hơn 1%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VI) với lượng nhỏ hơn 0,5%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VI) với lượng nhỏ

hơn 0,2%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VI) với lượng nhỏ hơn 0,1%.

Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VII) với lượng nhỏ hơn 1%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VII) với lượng nhỏ hơn 0,5%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VII) với lượng nhỏ hơn 0,2%. Theo một phương án khác, dạng (A) chứa tạp chất (VII) theo lượng nhỏ hơn 0,1%.

Sáng chế cũng liên quan đến các dược phẩm chứa chất đa hình của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ và một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, các dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ và một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược, hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị chất đa hình của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ hoặc dược phẩm của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$, hoặc dược phẩm của nó.

Theo một ví dụ, bệnh tâm thần kinh là tâm thần phân liệt.

Thuật ngữ “chất đa hình” đồng nghĩa với “chất đa hình kết tinh”, “chất đa hình tinh thể”, “dạng tinh thể” và “dạng đa hình”. Mỗi thuật ngữ là chỉ cấu trúc tinh thể trong đó hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ kết tinh theo cách sắp thành tinh thể, tức là, dạng (A), mà có cùng một chế phẩm chủ yếu là hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$.

Sự khác nhau về các đặc tính vật lý được thể hiện bởi các chất đa hình ảnh hưởng đến các thông số dược lý như độ ổn định khi cất giữ, khả năng nén và tỷ trọng (quan trọng khi sản xuất chế phẩm và sản phẩm), và tốc độ hòa tan (nhân tố quan trọng về khả năng xúc tác sinh học). Sự khác nhau về độ ổn định cũng có thể là do những thay đổi về khả năng phản ứng hóa học (chẳng hạn, sự oxy hóa khác nhau, để cho dạng liều đổi màu nhanh hơn nếu bao gồm một chất đa hình so với nếu bao gồm một dạng đa hình hoặc dạng vô định hình khác)

hoặc tính chất cơ học (chẳng hạn, các viên nén vỡ vụn khi cắt giữ vì dạng đa hình hoặc dạng vô định hình ưu tiên về động lực chuyển thành dạng đa hình hoặc dạng vô định hình ổn định hơn về nhiệt động lực) hoặc cả hai (chẳng hạn, các viên nén thuộc một dạng đa hình hoặc dạng vô định hình dễ bị vỡ hơn ở độ ẩm cao). Ngoài ra, các đặc tính vật lý của tinh thể có thể quan trọng khi xử lý, chẳng hạn, dạng đa hình hoặc dạng vô định hình có thể có khả năng tạo ra các solvat hơn hoặc có thể khó lọc và rửa hết các tạp chất (chẳng hạn, hình dạng và phân bố kích thước hạt có thể khác nhau giữa chất đa hình và dạng vô định hình).

Chất đa hình của phân tử có thể thu được bằng một số phương pháp, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở các phương pháp này, tái kết tinh nóng chảy, làm lạnh nóng chảy, tái kết tinh dung môi, sự cản solvat hóa, bay hơi nhanh, làm lạnh nhanh, làm lạnh chậm, khuếch tán hơi, và thăng hoa.

Các kỹ thuật mô tả các chất đa hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó, phân tích nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC), phép nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffractometry-XRPD), hệ nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, phổ dao động (chẳng hạn, phổ học IR và Raman), TGA, DTA, DVS, NMR trạng thái rắn, kính hiển vi quang học tàng nóng, kính hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy-SEM), tinh thể học điện tử và phép phân tích định lượng, phép phân tích kích thước hạt (particle size analysis-PSA), phép phân tích diện tích bề mặt, các nghiên cứu về độ hòa tan, và các nghiên cứu về sự hòa tan.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dạng vô định hình” là chỉ dạng trạng thái rắn không kết tinh của một chất.

Như được sử dụng ở đây, hợp chất là “ổn định” trong đó lượng các sản phẩm thoái biến đáng kể không quan sát thấy ở các điều kiện độ ẩm ổn định (chẳng hạn, độ ẩm tương đối 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, và 95%, phơi sáng và các nhiệt độ (chẳng hạn, cao hơn 0°C, chẳng hạn, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, và

70°C) theo một khoảng thời gian nào đó (chẳng hạn, một tuần, hai tuần, ba tuần, và bốn tuần). Hợp chất không được xem là ổn định ở một tình trạng nào đó nếu các tạp chất thoái biến xuất hiện hoặc tỷ lệ diện tích (chẳng hạn, AUC như được đặc trưng bởi HPLC) của các tạp chất tồn tại bắt đầu lớn dần. Lượng lớn lên thoái biến như là chức năng của thời gian là quan trọng khi định nghĩa về độ ổn định của hợp chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “trộn” có nghĩa là kết hợp, pha trộn, khuấy, lắc, xoáy, hoặc lắc mạnh. Thuật ngữ “khuấy” có nghĩa là trộn, lắc, lắc mạnh, hoặc xoáy. Thuật ngữ “lắc mạnh” có nghĩa là trộn, lắc, khuấy, hoặc xoáy.

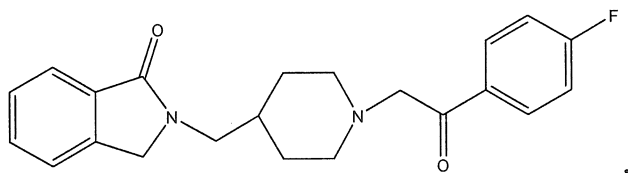
Trừ khi được định nghĩa khác một cách rõ ràng, các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” đồng nghĩa. Theo một phương án, “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ lượng, trị số, hoặc trong thời gian đã nêu $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, hoặc $\pm 0,5\%$. Theo một phương án khác, “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ lượng, trị số, hoặc trong thời gian được liệt kê $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, hoặc $\pm 2\%$. Còn theo một phương án khác, “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ lượng, trị số, hoặc trong thời gian đã liệt kê $\pm 5\%$.

Nếu các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” được sử dụng khi nêu các đỉnh XRPD, các thuật ngữ này là chỉ đỉnh nhiễu xạ bột tia X đã nêu $\pm 0,5^\circ 2\theta$, $\pm 0,4^\circ 2\theta$, $\pm 0,3^\circ 2\theta$, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, hoặc $\pm 0,1^\circ 2\theta$. Theo một phương án khác, các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ đỉnh nhiễu xạ bột tia X đã liệt kê $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Theo một phương án khác, các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ đỉnh nhiễu xạ bột tia X đã liệt kê $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

Nếu các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” được sử dụng khi nêu nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ, các thuật ngữ này là chỉ nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ đã nêu $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$, hoặc $\pm 1^\circ\text{C}$. Theo một phương án khác, các thuật ngữ “xấp xỉ” và “khoảng” là chỉ nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ đã nêu $\pm 2^\circ\text{C}$.

Hợp chất (I)

Sáng chế đề cập đến các dược phẩm của hợp chất (I):



hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) và vùng bên dưới đường cong (area under curve-AUC) của hợp chất (I) và hai chất chuyển hóa hiệu lực của nó (BFB-520 và BFB-999) ở các mức liên quan đến đáp ứng điều trị cải thiện và ít các phản ứng bất lợi hơn (chẳng hạn, sự kéo dài các khoảng QT).

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế làm tăng nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) và vùng bên dưới đường cong (AUC) của BFB-999 và đồng thời làm giảm nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) và vùng bên dưới đường cong (AUC) của BFB-520.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của hợp chất (I) dưới 50 ng/ml, dưới 45 ng/ml, dưới 40 ng/ml, dưới 35 ng/ml, dưới 30 ng/ml, dưới 25 ng/ml, dưới 20 ng/ml, dưới 15 ng/ml, hoặc dưới 10 ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho AUC của hợp chất (I) dưới 400 hr*ng/ml, dưới 350 hr*ng/ml, dưới 300 hr*ng/ml, dưới 250 hr*ng/ml, dưới 200 hr*ng/ml, dưới 150 hr*ng/ml, hoặc dưới 100 hr*ng/ml.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của BFB-520 dưới 5,0 ng/ml, dưới 4,5 ng/ml, dưới 4,0 ng/ml, dưới 3,5 ng/ml, dưới 3,0 ng/ml, dưới 2,5 ng/ml, dưới 2,0 ng/ml, dưới 1,5 ng/ml, hoặc dưới 1,0 ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho AUC của BFB-520 dưới 40 hr*ng/ml, dưới 35 hr*ng/ml, dưới 30 hr*ng/ml, dưới 25 hr*ng/ml, dưới 20 hr*ng/ml, dưới 15 hr*ng/ml, hoặc dưới 10 hr*ng/ml. Theo một phương án, BFB-520 có liên quan đến sự kéo dài các khoảng QT ở trên các mức điều trị.

Theo một phương án, để tránh kéo dài QT, nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của hợp chất (I) và BFB-520 không vượt quá lần lượt 80 ng/ml và 12

ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho $C_{\max}$ của BFB-520 dưới 10 ng/ml, dưới 9,0 ng/ml, dưới 8,0 ng/ml, dưới 7,0 ng/ml, dưới 6,0 ng/ml, 5,0 ng/ml, dưới 4,5 ng/ml, dưới 4,0 ng/ml, dưới 3,5 ng/ml, dưới 3,0 ng/ml, dưới 2,5 ng/ml, dưới 2,0 ng/ml, dưới 1,5 ng/ml, hoặc dưới 1,0 ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho $C_{\max}$ của BFB-999 dưới 5,0 ng/ml, dưới 4,5 ng/ml, dưới 4,0 ng/ml, dưới 3,5 ng/ml, dưới 3,0 ng/ml, dưới 2,5 ng/ml, dưới 2,0 ng/ml, dưới 1,5 ng/ml, hoặc dưới 1,0 ng/ml. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế cho AUC của BFB-999 dưới 40 hr*ng/ml, dưới 35 hr*ng/ml, dưới 30 hr*ng/ml, dưới 25 hr*ng/ml, dưới 20 hr*ng/ml, dưới 15 hr*ng/ml, hoặc dưới 10 hr*ng/ml.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng 1-100mg hợp chất (I), khoảng 1-75mg hợp chất (I), khoảng 2-75mg hợp chất (I), khoảng 5-75mg hợp chất (I), khoảng 10-75mg hợp chất (I), khoảng 15-75mg hợp chất (I), khoảng 15-70mg hợp chất (I), khoảng 15-65mg hợp chất (I). Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa khoảng 16mg hợp chất (I), khoảng 32mg hợp chất (I), khoảng 40mg hợp chất (I), hoặc khoảng 64mg hợp chất (I).

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng thường xuyên (chẳng hạn, một tuần, hai tuần, ba tuần, bốn tuần, hai tháng, bốn tháng, sáu tháng, tám tháng, mười tháng, một năm, hai năm, ba năm, bốn năm, và năm năm).

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng một lần hàng ngày.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng ở điều kiện chặt chẽ. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng ít nhất 4 giờ sau khi đối tượng ăn, ít nhất 6 giờ sau khi đối tượng ăn, ít nhất 8 giờ sau khi đối tượng ăn, ít nhất 10 giờ sau khi đối tượng ăn, ít nhất 12 giờ sau khi đối tượng ăn. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng ở điều kiện cho ăn. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng trong 4 giờ sau khi đối tượng

ăn, trong 3 giờ sau khi đối tượng ăn, trong 2 giờ sau khi đối tượng ăn, trong 1 giờ sau khi đối tượng ăn, hoặc trong 0,5 giờ sau khi đối tượng ăn.

“Ăn” có nghĩa là lượng thức ăn bất kỳ, mà bao gồm các nguồn cacbohydrat, protein, axit amin bất kỳ, v.v..

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng theo đường miệng, sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng trong cơ, hoặc sử dụng dưới da. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng theo đường miệng. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng viên nén hoặc viên nang.

Theo một phương án, chế phẩm viên nén chứa hợp chất (I), chất cải biến giải phóng, chất độn, chất chảy, và chất bôi trơn. Theo một phương án, chất cải biến giải phóng là hypromeloza (chẳng hạn, hypromeloza K100LV CR, hypromeloza K4M CR, hypromeloza E50, hoặc hỗn hợp của nó). Theo một phương án, chất độn là xenluloza vi tinh thể, lactoza, hoặc hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất chảy là khan dạng keo của silic oxit. Theo một phương án, chất bôi trơn là magie stearat, Kolliwax HCO, natri stearyl fumarat, hoặc hỗn hợp của nó.

Theo một phương án nữa, chế phẩm viên nén có thể còn chứa chất gắn kết, như hydroxypropylxenluloza. Theo một phương án nữa, chế phẩm viên nén có thể còn chứa chất phân rã, như crospovidon. Theo một phương án nữa, chế phẩm viên nén có thể còn chứa chất chống dính, như talc. Theo một phương án nữa, chế phẩm viên nén có thể còn chứa chất điều chỉnh độ pH, như axit hữu cơ hoặc vô cơ hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Theo một phương án nữa, chế phẩm viên nén có thể còn chứa chất làm ngọt như đường (chẳng hạn, manitol).

Theo một phương án, profin giải phóng của chế phẩm viên nén được kiểm soát bằng cách thay đổi lượng chất cải biến giải phóng trong chế phẩm. Theo một phương án, tốc độ giải phóng của hợp chất (I) từ chế phẩm viên nén bị giảm bằng cách làm tăng lượng chất cải biến giải phóng.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng giải phóng tức thì. Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng giải phóng

biến đổi. Theo một phương án, các chế phẩm giải phóng biến đổi là ở dạng giải phóng chậm- (tốc độ giải phóng là 16-24 giờ), vừa- (tốc độ giải phóng là 10-12 giờ) hoặc nhanh- (tốc độ giải phóng là 5-7 giờ).

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng giải phóng kiểm soát.

Theo một phương án, dạng các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng giải phóng kéo dài (chẳng hạn, sự giải phóng diễn ra trong ít nhất 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 18 giờ, hoặc 24 giờ). Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế là ở dạng thuộc dạng giải phóng kéo dài chậm.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị các bệnh và các rối loạn tâm thần kinh, đặc biệt, tâm thần phân liệt, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị chế phẩm theo sáng chế.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc giảm bớt ít nhất một triệu chứng của các bệnh và các rối loạn tâm thần kinh, đặc biệt, tâm thần phân liệt, được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị chế phẩm theo sáng chế.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt ít nhất một triệu chứng tâm thần phân liệt được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị chế phẩm theo sáng chế.

Theo một ví dụ, phương pháp để điều trị hoặc làm giảm bớt ít nhất một triệu chứng tâm thần phân liệt được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế, trong đó lượng hợp chất (I) là trong phạm vi khoảng 1-100mg, khoảng 1-75mg, khoảng 2-75mg, khoảng 5-75mg, khoảng 10-75mg, khoảng 15-75, khoảng 15-70mg, hoặc khoảng 15-65mg.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc giảm bớt ít nhất một triệu chứng tâm thần phân liệt được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế, trong đó lượng hợp chất (I) là khoảng 16mg, khoảng 32mg, khoảng 40mg, hoặc khoảng 64mg.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng để điều trị hoặc làm giảm bớt ít nhất một triệu chứng tâm thần phân liệt liên quan đến các

triệu chứng tiêu cực và/hoặc tích cực của tâm thần phân liệt, chức năng nhận thức, cấu trúc và tính liên tục của giấc ngủ, và thực hiện chức năng xã hội.

Theo một phương án khác, các chế phẩm theo sáng chế được dùng để cải thiện các triệu chứng trầm cảm.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt ít nhất một tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến trầm cảm được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

Theo một ví dụ khác, phương pháp cải thiện giấc ngủ, như cấu trúc và tính liên tục của giấc ngủ, được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế.

Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt ít nhất một khía cạnh của rối loạn giấc ngủ ở đối tượng bị các bệnh và các rối loạn tâm thần kinh, đặc biệt, tâm thần phân liệt, được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Theo một ví dụ, ít nhất một khía cạnh của rối loạn giấc ngủ được điều trị. Theo một ví dụ khác, ít nhất một khía cạnh của rối loạn giấc ngủ được cải thiện. Theo một ví dụ, sự phá vỡ ít nhất một khía cạnh của giấc ngủ có liên quan đến tâm thần phân liệt.

Các khía cạnh khác nhau của giấc ngủ có thể được điều trị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó, thời gian tiềm giấc ngủ, ngủ gật đến ngủ li bì, phân bố giấc ngủ sóng chậm qua thời gian chu kỳ ngủ, hoặc một hoặc nhiều phần của thời gian chu kỳ ngủ, sự liên tục trong toàn giấc ngủ và cấu trúc của giấc ngủ.

Sự suy giảm về nhận thức là giảm khả năng suy nghĩ, tập trung, hình thành các ý tưởng, lý trí và ghi nhớ. Theo một ví dụ, phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt sự suy giảm về nhận thức hoặc cải thiện nhận thức được mô tả, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Theo một ví dụ, phương pháp được mô tả để điều trị tâm thần phân liệt mà không gây suy giảm về nhận thức.

Theo một ví dụ, phương pháp được mô tả để điều trị tâm thần phân liệt và phục hồi, làm tăng, và cải thiện nhận thức, ở đối tượng sau khi ngừng điều trị

bằng một thành phần được có hiệu lực khác, chẳng hạn, hợp chất chống trầm cảm.

Theo một ví dụ, phương pháp được mô tả để điều trị tâm thần phân liệt kết hợp với thành phần được có hiệu lực làm suy giảm nhận thức (chẳng hạn, hợp chất chống trầm cảm làm suy giảm về nhận thức), mà không gây ra hoặc làm tăng sự suy giảm về nhận thức, hoặc để cải thiện, làm tăng hoặc phục hồi nhận thức ở đối tượng này.

Theo một ví dụ khác, sự suy giảm về nhận thức ở đối tượng bị tâm thần phân liệt được điều trị hoặc làm giảm bớt bằng cách cho đối tượng này sử dụng chế phẩm theo sáng chế. Như được hiểu dựa vào sáng chế ở đây, sự thay đổi về các thông số của giấc ngủ có thể cải thiện nhận thức. Nhờ ví dụ mà không bị giới hạn ở ví dụ này, sự cải thiện và/hoặc tăng giấc ngủ sóng chậm (slow wave sleep-SWS) làm cải thiện nhận thức. Theo một khía cạnh, nhận thức nhìn chung được cải thiện. Theo một ví dụ khác, một hoặc nhiều khía cạnh của nhận thức trong các khía cạnh khác được cải thiện bao gồm củng cố trí nhớ, các chức năng thực hiện, trí nhớ từ, và nói lưu loát. Theo một ví dụ, nhận thức được cải thiện ở đối tượng đến lúc nhận thức bình thường được phục hồi ở đối tượng này. Theo một ví dụ khác, nhận thức được cải thiện ở đối tượng sau lúc nhận thức bình thường ở đối tượng này, để các mức nhận thức ở đối tượng này tăng dần.

Theo một ví dụ, nhận thức được cải thiện ở đối tượng bị tâm thần phân liệt.

Hoạt chất là hợp chất (I) (còn được biết là CYR-101 và MT-210). Patent Mỹ số 7,166,617, được kết hợp ở đây toàn bộ ở đây để tham khảo, mô tả các dẫn xuất amit vòng bao gồm hợp chất (I), 2-{1-[2-(4-flophenyl)-2-oxoethyl] piperidin-4-ylmetyl}-2,3-dihydroisoindol-1-on monohydroclorua dihydrat. Các dẫn xuất được mô tả trong patent Mỹ số 7,166,617 được nhận thấy là có ái lực cao đối với phối tử xichma và vị trí gắn kết và Ki bất biến ức chế thấp đối với xichma 1 và/hoặc xichma 2. Các hợp chất này còn được nhận thấy là có profin gắn kết chọn lọc hoàn toàn khác với của các hợp chất được biết đến thông

thường, và hữu ích để điều trị các bệnh mà có thể được điều trị để chữa và/hoặc dự phòng bởi chức năng điều khiển của thần kinh của các phổi tử xichma.

Các chế phẩm của hợp chất (I) như được mô tả ở đây biểu thị cho cột kilômét quan trọng khi nỗ lực phát triển theo yêu cầu của khách hàng các chế phẩm thuộc các liệu pháp tâm thần kinh dựa vào hiệu quả tối ưu, độ an toàn, khả năng chịu được và các profin vật lý thuộc tới cơ thể. Các chế phẩm như được mô tả ở đây có khả năng nhằm vào các vùng nhu cầu không được thỏa mãn đáng kể trong điều trị các triệu chứng tiêu cực, sự suy giảm về nhận thức và các rối loạn giấc ngủ đồng thời mang đến profin độ an toàn được ưu tiên cao.

Các chế phẩm theo sáng chế có khả năng duy trì các mức huyết thanh của hợp chất (I) theo tiến trình là một ngày đồng thời làm giảm các mức BFB-520 và tăng các mức BFB-999 liên quan đến các cải thiện về giấc ngủ do ái lực của nó với 5-HT_{2A} và các thụ thể tiết histamin H₁. Được thể hiện là các chế phẩm theo sáng chế làm giảm các mức BFB-520 có liên quan đến sự kéo dài các khoảng QT ở trên các mức điều trị.

Khoảng QT biểu thị thời gian của sự khử cực não thất và tái phân cực sau đó, và được đo từ khi bắt đầu phức QRS đến cuối sóng T. Sự cản trở khi tái phân cực tim tạo ra môi trường điện sinh lý học mà ưu tiên sự phát triển của loạn nhịp tim, rõ ràng nhất là ngừng tim do xoắn đỉnh (torsade de pointes-TdP), nhưng cũng có thể nhịp tim nhanh não thất khác. TdP là nhịp tim nhanh não thất nhiều dạng mà xuất hiện trên ECG do xoắn liên tục của vector của phức QRS quanh vạch mốc đẳng điện. Đặc điểm của TdP là sự kéo dài dễ thấy của khoảng QT ở nhịp đập trên não thất đến trước chứng loạn nhịp tim. TdP có thể thoái hóa thành sự rung não thất, dẫn đến chết đột ngột. Theo ICH-E14 về đánh giá lâm sàng sự kéo dài khoảng QT/QTc và khả năng tiền loạn nhịp đối với các thuốc không chống loạn nhịp, việc ngừng cho đối tượng thử nghiệm lâm sàng được xem xét nếu có sự kéo dài khoảng QT/QTc đáng chú ý khi điều trị với thuốc nghiên cứu, đặc biệt nếu phép đo thu được từ nhiều hơn một ECG.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm tốt nhất mà làm giảm nguy cơ kéo dài QT/QTc và đạt được một lần một ngày liều quy định để bệnh nhân dễ dàng tuân thủ.

Các định nghĩa

Theo các phương án khác, như được nêu một cách hết sức chi tiết ở đây, liều và chế độ liều đối với hợp chất (I) và/hoặc dạng A của hợp chất (I) có thể được tối ưu hóa dựa vào sức khỏe và tình trạng của đối tượng cần điều trị, cũng như kết quả điều trị mong muốn.

Thuật ngữ "thụ thể", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là phân tử, mà một hoặc nhiều loại phân tử truyền tín hiệu có thể tương tác đặc hiệu với phân tử này. Chẳng hạn, thụ thể 5-HT_{1A} là kiểu phụ của thụ thể 5-HT, mà liên kết với serotonin dẫn truyền thần kinh ("5-hydroxytryptamin").

Thuật ngữ "đối tượng" là chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, như, nhưng không giới hạn ở đó, người, chuột nhắt, chuột, các loại gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng.

Thuật ngữ "điều trị" bao gồm điều trị làm giảm nhẹ, phục hồi, và dự phòng ("dự phòng") cho đối tượng. Thuật ngữ "điều trị làm giảm nhẹ" là chỉ điều trị mà làm dịu hoặc làm giảm ảnh hưởng hoặc độ dữ dội của tình trạng ở đối tượng mà không chữa khỏi tình trạng này. Thuật ngữ "điều trị dự phòng" là chỉ điều trị mà ngăn ngừa sự xuất hiện của một tình trạng ở một đối tượng. Thuật ngữ "điều trị phục hồi" ("chữa khỏi") là chỉ điều trị mà làm dừng sự tiến triển, làm giảm các biểu hiện bệnh lý, hoặc làm mất hoàn toàn tình trạng ở đối tượng. Có thể tiến hành điều trị với lượng hợp chất, muối hữu hiệu để điều trị, hoặc chế phẩm mà sinh ra đáp ứng sinh học hoặc chữa bệnh của mô, hệ hoặc đối tượng mà đang được tìm kiếm bởi những người như nhà nghiên cứu, bác sĩ, bác sĩ thú y, hoặc thầy thuốc lâm sàng. Thuật ngữ "điều trị" cũng sẽ được hiểu là bao gồm không chỉ sự thuyên giảm hoàn toàn tất cả các triệu chứng mà người được điều trị từng trải qua người được điều trị, mà còn làm giảm bớt một hoặc nhiều triệu chứng đang mắc, cũng như ngăn ngừa xuất hiện các triệu chứng bằng cách cho một người dễ hoặc có khả năng phát triển triệu chứng bất kỳ trong các triệu

chứng, như các triệu chứng với bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh mãn tính hoặc tái phát luôn sử dụng ưu tiên hợp chất có công thức I.

Thuật ngữ “giải phóng biến đổi” như được sử dụng ở đây có thể được hiểu là sự thoát ra của thuốc từ viên nén được cải biến theo một số cách. Thông thường là để làm chậm sự giải phóng của thuốc để thuốc không phải uống quá thường xuyên và do đó cải thiện việc tuân thủ. Lợi ích khác từ giải phóng biến đổi là sự giải phóng thuốc được kiểm soát và có các đỉnh và các vùng lõm nhỏ hơn trong các mức máu do đó làm giảm cơ hội của tác dụng đỉnh và tăng khả năng xảy ra hiệu quả điều trị trong khoảng thời gian lâu hơn.

Mẫu giải phóng thuốc từ các dạng liều giải phóng biến đổi (modified-release-MR) thay đổi được tính toán từ chế phẩm liều thông thường (giải phóng vừa) để đạt được mục đích điều trị mong muốn hoặc sự tuân thủ tốt hơn của bệnh nhân. Các loại sản phẩm thuốc MR có thể bao gồm giải phóng chậm (chẳng hạn, được bao để dùng theo đường ruột), giải phóng kéo dài (extended release-ER), và các viên tan rã theo đường miệng (orally disintegrating tablet-ODT).

Thuật ngữ chế phẩm giải phóng biến đổi có thể được sử dụng để mô tả chế phẩm mà làm biến đổi thời điểm và/hoặc tốc độ giải phóng của chất làm thuốc. Dạng liều giải phóng biến đổi là chế phẩm trong đó các đặc điểm về tiến trình thời gian giải phóng thuốc và/hoặc vị trí được chọn để đạt được mục đích điều trị hoặc mục đích thuận lợi không có được bởi các dạng liều thông thường như các dung dịch, thuốc mỡ, hoặc các dạng liều tan nhanh chóng. Một số loại sản phẩm thuốc giải phóng biến đổi dùng theo đường miệng được thừa nhận bao gồm:

Chế phẩm giải phóng kéo dài là chỉ chế phẩm cho phép ít nhất giảm gấp hai lần về tần số liều so với dạng liều giải phóng vừa (thông thường). Các ví dụ về các dạng liều giải phóng kéo dài bao gồm giải phóng có kiểm soát, giải phóng kéo dài, và các sản phẩm thuốc có tác dụng lâu.

Chế phẩm giải phóng chậm là chỉ chế phẩm giải phóng phân riêng biệt hoặc các phần thuốc ở thời gian không nhanh chóng sau khi sử dụng. Phần ban

đều có thể được giải phóng nhanh chóng sau khi sử dụng. Các dạng liều được bao dùng trong đường ruột là các sản phẩm giải phóng chậm thông thường (chẳng hạn, aspirin được bao dùng trong đường ruột và các sản phẩm NSAID khác).

Thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” của “hợp chất theo sáng chế” là chỉ hợp chất (I), dạng A của hợp chất (I) hoặc muối được dụng của nó như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "được dụng", như được sử dụng ở đây đối với hợp chất hoặc chế phẩm, là chỉ dạng hợp chất hoặc chế phẩm mà có thể làm tăng hoặc nâng cao độ hòa tan hoặc hiệu lực của hợp chất ở đối tượng, để đẩy mạnh hoặc nâng cao khả năng xúc tác sinh học của hợp chất hoặc chế phẩm này.

Thuật ngữ "muối được dụng" là để mô tả dạng muối của một hoặc nhiều trong các chế phẩm ở đây mà được đưa ra để làm tăng độ hòa tan của hợp chất, chẳng hạn, trong dịch vị của đường dạ dày-ruột của bệnh nhân để đẩy mạnh sự hòa tan và khả năng xúc tác sinh học của các hợp chất và/hoặc các chế phẩm này. Theo một phương án, các muối được dụng bao gồm các muối thu được từ các bazơ và các axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng. Các muối thích hợp bao gồm các muối thu được từ các kim loại kiềm như kali và natri, các kim loại kiềm thổ như canxi, magie và các muối amoni, trong số nhiều axit khác đã biết trong lĩnh vực dược. Các muối natri và kali đặc biệt được ưu tiên làm các muối trung hòa của các axit cacboxylic và axit phosphat tự do chứa các chế phẩm được bao hàm trong sáng chế này. Thuật ngữ "muối" có nghĩa là muối bất kỳ phù hợp với việc sử dụng các hợp chất được bao hàm trong sáng chế. Trong trường hợp các hợp chất được sử dụng trong các chỉ dẫn về dược, bao gồm điều trị trầm cảm, thuật ngữ "muối" có nghĩa là muối được dụng, phù hợp với việc sử dụng các hợp chất làm các dược chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ các muối được dụng là chỉ các muối vẫn giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất gốc và có rất ít, nếu có, các tác dụng độc không mong muốn. Các ví dụ về các muối này nhưng không giới hạn ở các ví dụ này là (a) cá muối cộng axit được tạo ra với các axit

vô cơ (chẳng hạn, axit clohydric, axit brom hydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, và tương tự), và các muối được tạo ra với các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit suxinic, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit tanic, axit pamoic, axit alginic, axit polyglutamic, các axit naphtalensulfonic, các axit naphtalendisulfonic, và axit polygalacturonic; (b) các muối cộng bazơ được tạo ra với các cation kim loại đa hóa trị như kẽm, canxi, bismut, bari, magie, nhôm, đồng, coban, niken, cadimi, natri, kali, và tương tự, hoặc với cation hữu cơ được tạo ra từ N,N-dibenzyletylen-diamin, amoni, hoặc etylendiamin; hoặc (c) các hỗn hợp của (a) và (b); chẳng hạn, muối kẽm tanat hoặc tương tự.

Theo một phương án, các chế phẩm chứa các muối cộng bazơ của hợp chất này. Các bazơ hóa học có thể được sử dụng làm các chất phản ứng để tạo ra các muối bazơ được dùng của các hợp chất mà có tính chất axit trong tự nhiên là các bazơ hóa học tạo ra các muối bazơ không độc với các hợp chất này. Các muối bazơ không độc này bao gồm, nhưng không giới hạn ở các muối bazơ này thu được từ các cation chấp nhận được về mặt dược lý như các cation kim loại kiềm (chẳng hạn, kali và natri) và các cation kim loại kiềm thổ (chẳng hạn, canxi và magie), amoni hoặc các muối cộng amin không tan trong amoni hoặc nước như N-metylglucamin (meglumin), và alkanolamoni thấp và các muối bazơ của các amin hữu cơ được dùng khác, trong số các loại khác.

“Chế phẩm” hoặc “chế phẩm được dùng” là chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối, solvat, este, hoặc axit amin liên hợp của nó. Theo một phương án, dược phẩm ở dạng liều lớn hoặc liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ trong số nhiều dạng, bao gồm, chẳng hạn, viên nang, túi IV, viên nén, một bơm trên ống hít sol khí, hoặc lọ. Số lượng hoạt chất (chẳng hạn, chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của nó) ở dạng liều đơn vị chế phẩm là lượng có hiệu quả và thay đổi theo điều trị cụ thể được kê đơn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng đôi khi cần thay đổi thói quen đối với liều dùng phụ thuộc vào tuổi và tình trạng của bệnh nhân. Liều dùng còn phụ thuộc vào đường dùng. Nhiều đường dùng được dự tính, bao

gồm miệng, mắt, mắt, phổi, trực tràng, ngoài ruột, qua da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng, trong mũi, và tương tự. Các dạng liều để sử dụng hợp chất của sáng chế này tại chỗ hoặc qua da bao gồm bột, thuốc bụi, thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc rửa, gel, các dung dịch, băng dán và thuốc xông. Theo một phương án khác, hợp chất có hiệu lực được trộn ở điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với các chất bảo quản, các đệm, hoặc nhiên liệu phun khí bất kỳ cần có.

Theo một số phương án, các dược phẩm hoặc các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm các thành phần phụ khác thường thấy trong các dược phẩm, ở các mức dùng đã được chứng minh. Do đó, chẳng hạn, các chế phẩm có thể chứa thêm các nguyên liệu hữu ích khi pha chế theo quy luật tự nhiên các dạng liều khác nhau chứa các chế phẩm theo sáng chế, như thuốc nhuộm, chất tạo hương vị, các chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất cản sáng, tác nhân làm đặc và chất làm ổn định. Tuy nhiên, các nguyên liệu này, khi được bổ sung, không đủ cản trở các hoạt tính sinh học của các thành phần chứa các chế phẩm theo sáng chế. Các chế phẩm có thể được tiệt trùng và, nếu muốn, được trộn với các chất phụ trợ, chẳng hạn, chất bôi trơn, các chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ tương, các muối để làm ảnh hưởng áp suất thẩm thấu, các đệm, chất nhuộm, chất điều vị và/hoặc các chất thơm và tương tự mà không tương tác có hại với (các) oligonucleotit của chế phẩm.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá dược. Theo các phương án này, các tá dược được chọn từ nước, muối các dung dịch, rượu, các polyetylen glycol, gelatin, lactoza, amylaza, magie stearat, talc, axit silixic, parafin nhớt, hydroxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được điều chế sử dụng các kỹ thuật đã biết, bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó các phương pháp trộn, hòa tan, tạo hạt, chế tạo thành kẹo hạnh nhân, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao nang, đặt bẫy hoặc tạo viên.

Các cải biến của hợp chất có thể ảnh hưởng đến độ hòa tan, khả năng xúc tác sinh học và tốc độ chuyển hóa các loại hữu hiệu, do đó kiểm soát được đối với sự phân phối các loại hữu hiệu. Hơn nữa, các cải biến này có thể ảnh hưởng đến hoạt tính mong muốn của hợp chất, trong một số trường hợp làm tăng hoạt tính đối với hợp chất gốc. Điều này có thể dễ dàng được đánh giá bằng cách điều chế dẫn xuất và kiểm tra hoạt tính chống trầm cảm của nó theo các phương pháp được bao gồm ở đây, hoặc các phương pháp khác đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chế phẩm được bao gồm ở đây có thể được dùng theo đường miệng. Theo các phương án khác, các chế phẩm có thể được dùng theo đường ngoài ruột, bằng cách xịt để hít, tại chỗ, qua trực tràng, qua mũi, trong má, theo đường âm đạo hoặc nhờ nguồn cấy. Thuật ngữ "ngoài ruột" như được sử dụng ở đây bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, qua da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong hoạt dịch, trong tử cung, nội tử mạc, trong gan, trong thương tổn và trong sọ. Như được hiểu bởi thợ có chuyên môn, khi xem xét các phương án được bao gồm ở đây, nghĩa của sử dụng và liều hoạt chất hoặc các thành phần (chẳng hạn, hợp chất có công thức I) có thể được điều chỉnh tăng lên hoặc giảm xuống dựa vào đường dùng được lựa chọn. Hơn nữa, liều hoạt chất tốt nhất đối với dạng liều được chọn bất kỳ được hiểu là có thể được mong muốn và có thể đạt được bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở đây hoặc trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết để đánh giá hiệu quả của các hợp chất chống loạn thần.

Các dược phẩm được bao gồm ở đây có thể được dùng theo đường miệng ở dạng liều bất kỳ chấp nhận được theo đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở đó, viên nang, viên nén, các huyền phù hoặc các dung dịch nước. Nếu là viên nén để dùng theo đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Theo một phương án, chất bôi trơn, như magie stearat, cũng được bổ sung. Để dùng theo đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và/hoặc tinh bột ngô khô, làm hai ví dụ nhưng không bị giới hạn ở hai ví dụ này. Nếu các huyền phù nước bắt buộc để

dùng theo đường miệng, hoạt chất được kết hợp với các chất nhũ hóa và các chất tạo huyền phù. Nếu muốn, một số chất làm ngọt, chất điều vị hoặc chất tạo màu cũng có thể được bổ sung.

Theo một phương án, các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Các thuốc khác này có thể được dùng hoặc được dùng đồng thời ở các dạng và các liều như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "dùng đồng thời" hoặc "liệu pháp kết hợp" được sử dụng để mô tả liệu pháp trong đó ít nhất hai hợp chất được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt hoặc một bệnh hoặc tình trạng tâm thần kinh khác như được mô tả ở đây cùng thời điểm. Theo một phương án, ít nhất hai hợp chất theo các lượng có hiệu quả được sử dụng để điều trị một bệnh hoặc tình trạng tâm thần kinh khác cùng thời điểm. Theo một phương án khác, ít nhất hai hợp chất, hỗn hợp mà chứa lượng có hiệu quả, được sử dụng để điều trị một bệnh hoặc tình trạng tâm thần kinh khác như được mô tả ở đây cùng thời điểm. Theo một phương án, kết quả điều trị với ít nhất hai hợp chất có thể là bổ sung cho kết quả điều trị thu được bằng cách sử dụng mỗi hợp chất riêng biệt, hoặc bổ sung trực tiếp, hoặc bổ sung ở mức độ ít hơn các kết quả thu được với hai hợp chất riêng biệt. Theo một phương án, kết quả điều trị với ít nhất hai hợp chất có thể hiệp đồng, ở các mức độ thay đổi. Theo một phương án, kết quả điều trị với ít nhất hai hợp chất có thể nhỏ hơn các kết quả điều trị thu được sử dụng mỗi hợp chất riêng biệt. Theo một khía cạnh, kết quả điều trị với chế phẩm được bao gồm ở đây là để cho, đối với mỗi hợp chất, kết quả điều trị kém hơn kết quả thu được với hợp chất riêng biệt, đồng thời các kết quả điều trị đối với các hợp chất khác trong chế phẩm gần bằng các kết quả điều trị thu được riêng biệt.

Mặc dù thuật ngữ dùng đồng thời bao gồm sử dụng cho bệnh nhân hai hợp chất có hiệu lực cùng thời điểm, nhưng không nhất thiết là các hợp chất này được dùng cho bệnh nhân cùng thời điểm, mặc dù các lượng có hiệu quả của từng hợp chất được đưa vào bệnh nhân cùng thời điểm.

Theo một phương án, hợp chất được nêu ở đây có thể được dùng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc chống loạn thần không điển hình. Các ví dụ về thuốc chống loạn thần không điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở fluphenazin, risperidon, olanzapin, clozapin, quetiapin, ziprasidon, aripiprazol, seritindol, zotepin, và perospiron. Các ví dụ về các thuốc chống trầm cảm hữu ích trong liệu pháp kết hợp như được bao gồm ở đây bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, fluoxetin, citalopram, escitalopram, venlafaxin, duloxetine, bupropion.

Tổng hợp hợp chất (I)

Các phương pháp và quy trình tổng hợp chuẩn để tạo ra phân tử hữu cơ và các biến đổi và các thao tác nhóm chức, bao gồm sử dụng các nhóm bảo vệ, có thể thu được từ tài liệu khoa học liên quan hoặc từ sách tham khảo chuẩn trong lĩnh vực này. Mặc dù bị giới hạn ở một hoặc một số nguồn bất kỳ, các sách tham khảo được thừa nhận về tổng hợp hữu cơ bao gồm: Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999.

Phương pháp điều chế hợp chất (I) được mô tả trong patent Mỹ số 7,166,617, trong đó toàn bộ nội dung của tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Các dược phẩm có dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O và một hoặc nhiều chất pha loãng, tá dược hoặc chất mang dược dụng.

“Dược phẩm” là chế phẩm chứa dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O ở dạng thích hợp để sử dụng cho đối tượng. Theo một phương án, dược phẩm ở dạng liều lớn hoặc liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ trong các dạng, bao gồm, chẳng hạn, viên nang, túi IV, viên nén, một bom trên ống hít sol khí hoặc lọ. Số lượng hoạt chất (chẳng hạn, chế phẩm có dạng (A) của hợp chất

(I)·HCl·2H₂O) ở dạng liều đơn vị của chế phẩm là lượng có hiệu quả và thay đổi theo điều trị cụ thể được kể đến. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu là đôi khi cần phải thay đổi đường dùng đối với liều phụ thuộc vào tuổi và tình trạng của bệnh nhân. Liều còn phụ thuộc vào đường dùng. Nhiều đường dùng dự tính, bao gồm đường miệng, phổi, trực tràng, ngoài ruột, qua da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng, hít, trong má, dưới lưỡi, trong màng phổi, nội tủy mạc, trong mũi, và tương tự. Các dạng liều để dùng dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O tại chỗ hoặc qua da bao gồm bột, thuốc bụi, thuốc mỡ, bột nhão, kem, thuốc rửa, gel, các dung dịch, băng dán và thuốc xông. Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được trộn ở điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với các chất bảo quản, các đệm hoặc nhiên liệu phun khí bất kỳ cần có.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “dược dụng” là chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các chế phẩm, các chất mang, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá đúng đắn về y học, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với các mô của cơ thể người và động vật mà không có phản ứng độc, kích thích, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, xung với tỷ lệ có lợi ích/rủi ro vừa phải.

“Tá dược dược dụng” có nghĩa là tá dược hữu ích trong điều chế dược phẩm mà thường là an toàn, không độc và về sinh học lần không mong muốn khác, và bao gồm tá dược mà chấp nhận được để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng làm dược phẩm cho con người. “Tá dược dược dụng” như được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một tá dược lẫn nhiều hơn một tá dược này.

Dược phẩm theo sáng chế được pha chế để tương thích với đường dùng dự tính. Các ví dụ về đường dùng bao gồm ngoài ruột, chẳng hạn, sử dụng trong tĩnh mạch, nội bì, dưới da, đường miệng (chẳng hạn, hít), qua da (tại chỗ), và qua niêm mạc. Các dung dịch hoặc các huyền phù được sử dụng để dùng ngoài ruột, nội bì, hoặc dưới da có thể bao gồm các thành phần dưới đây: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu không bay hơi, các

polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; các chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc các metyl paraben; chất chống oxy hóa như axit ascorbic hoặc natri bisulfite; các chất càn cuả như axit etylendiamintetra axetic; các đệm như các axetat, các xitrat hoặc các phosphat, và các chất để điều chỉnh tính trương như natri clorua hoặc dextroza. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng các axit hoặc các bazơ, như axit clohydric hoặc natri hydroxit. Chế phẩm ngoài ruột có thể được kèm trong ống thuốc, các ống tiêm hoặc các lọ chứa nhiều liều dùng một lần làm bằng thủy tinh hoặc chất dẻo.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu để điều trị”, như được sử dụng ở đây, là chỉ lượng dược chất để điều trị, cải thiện, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng đã nhận biết, hoặc để cho tác dụng điều trị hoặc ức chế có thể phát hiện. Tác dụng có thể được phát hiện bởi phương pháp xét nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Lượng hữu hiệu chính xác cho một đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng, kích thước, và sức khỏe của đối tượng đó; bản chất và phạm vi của tình trạng; và phép trị liệu hoặc kết hợp các phép trị liệu được chọn sử dụng. Các lượng hữu hiệu để điều trị trong một tình huống nhất định có thể được xác định bởi thử nghiệm đường dùng trong chuyên môn và đánh giá của thầy thuốc lâm sàng. Theo một khía cạnh, bệnh hoặc rối loạn cần điều trị là bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh. Theo một khía cạnh khác, bệnh hoặc tình trạng cần điều trị là tâm thần phân liệt.

Đối với hợp chất bất kỳ, lượng hữu hiệu để điều trị có thể được ước lượng đầu tiên hoặc trong các xét nghiệm nuôi cấy tế bào hoặc trong các mẫu động vật, thường là chuột, chuột nhắt, thỏ, chó, hoặc lợn. Mẫu động vật này có thể cũng được sử dụng để xác định phạm vi nồng độ thích hợp và đường dùng. Thông tin này sau đó có thể được sử dụng để xác định các liều và đường dùng hữu dụng ở người. Hiệu quả điều trị/dự phòng và tính độc có thể được xác định bởi các quy trình được chuẩn trong các môi trường tế bào hoặc các động vật thí nghiệm, chẳng hạn, ED₅₀ (liều có hiệu quả điều trị ở 50% dân số) và LD₅₀ (liều gây chết 50% dân số). Tỷ lệ liều giữa các tác dụng độc và điều trị là chỉ số điều trị, và có thể được biểu hiện là tỷ lệ, LD₅₀/ED₅₀. Các dược phẩm mà có chỉ số điều trị lớn

được ưu tiên. Liều có thể thay đổi trong phạm vi này phụ thuộc vào dạng liều sử dụng, độ nhạy của bệnh nhân, và đường dùng.

Liều và việc sử dụng được điều chỉnh để cho các mức hoạt chất đủ hoặc để duy trì tác dụng mong muốn. Các yếu tố cần tính đến bao gồm độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, sức khỏe bình thường của đối tượng, tuổi, trọng lượng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn uống, thời gian và tần số sử dụng, (các) hỗn hợp thuốc, độ nhạy phản ứng, và sự chịu được/phản ứng với liệu pháp. Các dược phẩm hoạt động lâu có thể được dùng cứ 3 đến 4 ngày, hàng tuần, hoặc cứ hai tuần một lần phụ thuộc vào chu kỳ bán hủy và tỷ lệ khe hở của chế phẩm cụ thể.

Các dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O có thể được sản xuất theo phương pháp thường được biết, chẳng hạn, bằng các phương pháp trộn, hòa tan, tạo hạt, chế tạo thành kẹo hạnh nhân, tán thành bột mịn, nhũ hóa, bao nang, đặt bẫy, hoặc ưa dung môi hóa thông thường. Các dược phẩm có thể được pha chế theo phương pháp thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng chứa các tá dược và/hoặc các chất phụ trợ giúp xử lý hoạt chất thành các chế phẩm có thể sử dụng làm dược phẩm. Tất nhiên, chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Các dược phẩm thích hợp sử dụng để tiêm bao gồm các dung dịch (tan trong nước) hoặc chất phân tán vô trùng trong nước và bột vô trùng để tạo ra các dung dịch vô trùng để tiêm hoặc chất phân tán dùng tức thì. Để dùng trong tĩnh mạch, các chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước kháng khuẩn, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) hoặc nước muối trong đệm phosphat (phosphate buffered saline-PBS). Trong tất cả các trường hợp, chế phẩm phải vô trùng và là dạng lỏng ở mức để dễ tiêm. Nó phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và cất giữ và phải được bảo quản để không bị nhiễm hoạt động của các vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, chẳng hạn, nước, etanol, polyol (chẳng hạn, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và tương tự), và các hỗn hợp thích hợp của nó. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, chẳng hạn, bằng cách sử dụng lớp phủ

như lexitin, bằng cách duy trì kích thước hạt yêu cầu nếu là chất phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Ngăn ngừa hoạt động của các vi sinh vật có thể đạt được bằng các chất diệt khuẩn và diệt nấm khác nhau, chẳng hạn, các paraben, clobutan, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và tương tự. Trong nhiều trường hợp, ưu tiên nếu bao gồm các chất đẳng trương, chẳng hạn, đường, các polyalcohol như manitol, sorbitol, natri clorua trong chế phẩm. Sự hấp thụ kéo dài các chế phẩm để tiêm có thể được mang lại gần như bằng cách chứa trong chế phẩm chất làm sự cản trở hấp thụ, chẳng hạn, nhôm monostearat và gelatin.

Các dung dịch để tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách kết hợp dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ theo lượng quy định trong dung môi thích hợp với một hoặc hỗn hợp các thành phần liệt kê ở trên, khi cần, sau đó khử trùng lọc. Thông thường, các chất phân tán được điều chế bằng cách kết hợp dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ vào tá dược lỏng vô trùng chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác theo quy định từ các thành phần liệt kê ở trên. Nếu là bột vô trùng để tạo ra các dung dịch để tiêm vô trùng, các phương pháp tạo ra là làm khô trong chân không và làm đông khô mà cho bột có dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ cộng với thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã lọc vô trùng trước của nó.

Các chế phẩm dùng theo đường miệng thông thường bao gồm chất pha loãng trợ hoặc chất mang dược dụng ăn được. Chúng có thể được bọc trong viên nang gelatin hoặc được nén thành viên nén. Để sử dụng điều trị theo đường miệng, dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ có thể được kết hợp với các tá dược và được sử dụng ở dạng viên nén, các viên ngậm dẹt, hoặc viên nang. Các chế phẩm dùng theo đường miệng có thể còn được điều chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng để sử dụng làm thuốc súc miệng, trong đó dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ trong chất mang lỏng được dùng theo đường miệng và được cắt và long đờm hoặc được nuốt. Các chất gắn kết tương thích về mặt dược học, và/hoặc các nguyên liệu tá dược có thể được chứa như là phần chế phẩm. Các viên nén, các viên thuốc, viên nang, các viên ngậm dẹt và tương tự có thể chứa

thành phần bất kỳ trong các thành phần dưới đây, hoặc các hợp chất có bản chất tương tự: chất gắn kết như xenluloza vi tinh thể, gồm tragacanth hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất tan rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat hoặc các Stero; chất chảy như silic dioxit dạng keo; chất làm ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất điều vị như bạc hà, metyl salixylat, hoặc tạo hương cam.

Để sử dụng bằng cách hít, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đưa vào ở dạng thuốc bụi sol khí từ vật chứa hoặc vật phân phối bị ép, mà chứa chất đẩy phản lực thích hợp, chẳng hạn, khí như cacbon dioxit, hoặc ống phun.

Việc sử dụng trong cơ thể có thể còn bởi các phương tiện qua niêm mạc hoặc qua da. Để sử dụng qua niêm mạc hoặc sử dụng qua da, các chất thấm thích hợp với vật cần để được thấm được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thấm này thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và bao gồm, chẳng hạn, để sử dụng qua niêm mạc, các chất tẩy, các muối hắc đốm, và các dẫn xuất của axit fusidic. Sử dụng qua niêm mạc có thể đạt được nhờ sử dụng thuốc bụi trong mũi hoặc các thuốc đạn. Để sử dụng qua da, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được pha chế thành thuốc mỡ, sáp, gel, hoặc kem như thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O có thể được điều chế với các chất mang được dụng mà sẽ bảo vệ hợp chất không bị khử nhanh khỏi cơ thể, như chế phẩm giải phóng kiểm soát, bao gồm các mô cấy và các hệ phân phối được bao vi nang. Các polyme phân hủy sinh học, tương thích sinh học có thể được sử dụng, như etylen vinyl axetat, các polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, các polyorthoeste, và axit polylactic. Các phương pháp tạo ra các chế phẩm này được biết rõ bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nguyên liệu cũng có thể mua được từ Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. Các huyền phù liposom (bao gồm các liposom nhằm vào các tế bào bị nhiễm các kháng thể đơn dòng đối với các kháng nguyên virus) cũng có thể được sử dụng làm các chất mang được dụng. Chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với những người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, chẳng hạn, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,522,811 (toàn bộ nội dung của tài liệu này được kết hợp ở đây).

Đặc biệt thuận lợi nếu pha chế các chế phẩm dùng đường miệng hoặc ngoài ruột ở dạng đơn vị liều để dễ sử dụng và độ đồng đều liều. Dạng đơn vị liều như được sử dụng ở đây là chỉ các đơn vị riêng biệt về bề ngoài hợp dưới dạng hiệu quả điều trị các liều đơn vị đối với đối tượng cần điều trị; mỗi đơn vị chứa số lượng hoạt chất quy định được tính để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn liên quan đến chất mang được yêu cầu. Bản mô tả về các dạng đơn vị liều theo sáng chế được tuyên bố bởi và phụ thuộc trực tiếp vào các đặc điểm riêng của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O và hiệu quả điều trị cụ thể cần đạt được.

Trong các ứng dụng để điều trị, các liều dược phẩm được sử dụng theo ứng dụng thay đổi phụ thuộc vào tác nhân, tuổi, trọng lượng, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tiếp nhận, và kinh nghiệm và đánh giá của thầy thuốc lâm sàng hoặc kỹ thuật viên sử dụng liệu pháp, trong số các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều được chọn. Các liều có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01mg/kg một ngày đến khoảng 5000mg/kg một ngày. Theo một khía cạnh, các liều có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1mg/kg một ngày đến khoảng 1000mg/kg một ngày. Theo một khía cạnh, liều sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1mg/ngày đến khoảng 50 g/ngày; khoảng 0,1mg/ngày đến khoảng 25 g/ngày; khoảng 0,1mg/ngày đến khoảng 10 g/ngày; khoảng 0,1mg đến khoảng 3 g/ngày; hoặc khoảng 0,1mg đến khoảng 1 g/ngày, trong một liều duy nhất, liều chia nhỏ, hoặc liều liên tiếp (liều mà có thể được điều chỉnh với trọng lượng của bệnh nhân theo kg, diện tích bề mặt cơ thể theo m², và tuổi theo năm). Theo các khía cạnh khác, các liều có thể nằm trong khoảng từ khoảng 16mg hợp chất (I) một ngày đến khoảng 64mg hợp chất (I) một ngày được dùng trong một liều duy nhất. Theo một khía cạnh khác, các liều có thể nằm trong khoảng từ khoảng 30mg hợp chất (I) một ngày đến khoảng 50mg hợp chất (I) một ngày được dùng trong một liều duy nhất. Theo một khía cạnh, liều hợp chất (I) trong dược phẩm là 30mg một ngày, 31mg một ngày, 32mg một ngày, 33mg một ngày, 34mg một ngày, 35mg một ngày, 36mg một ngày, 37mg một ngày, 38mg một ngày, 39mg

một ngày, 40mg một ngày, 41mg một ngày, 42mg một ngày, 43mg một ngày, 44mg một ngày, 45mg một ngày, 46mg một ngày, 47mg một ngày, 48mg một ngày, 49mg một ngày, và 50mg một ngày được dùng trong một liều duy nhất. Theo một phương án, liều hợp chất (I) trong dược phẩm là 40mg một ngày được dùng dưới dạng liều duy nhất.

Lượng hữu hiệu dược chất là lượng cải thiện có thể nhận biết một cách khách quan như được lưu ý bởi thầy thuốc lâm sàng hoặc người theo dõi có đủ trình độ chuyên môn khác. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phương pháp liều hiệu quả” là chỉ lượng dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O để tạo ra tác dụng mong muốn ở đối tượng.

Các dược phẩm có thể chứa trong vật chứa, gói, hoặc vật phân phối cùng với hướng dẫn sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế, được dùng theo đường miệng, qua mũi, qua da, phổi, bằng cách hít, trong má, dưới lưỡi, trong bụng, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, qua trực tràng, trong màng phổi, nội tủy mạc và theo đường ngoài ruột. Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được dùng theo đường miệng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra lợi ích của một số đường dùng.

Chế độ liều sử dụng của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được chọn theo nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, tuổi, trọng lượng, giới tính và tình trạng bệnh của bệnh nhân; độ nghiêm trọng của tình trạng cần điều trị; đường dùng; chức năng thận và gan của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối của nó được sử dụng. Bác sĩ hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình có thể dễ dàng xác định và kê lượng thuốc hữu hiệu được quy định để ngăn ngừa, chống lại hoặc làm ngừng sự tiến triển của tình trạng.

Các kỹ thuật pha chế và sử dụng các hợp chất đã được mô tả của đơn có thể được tìm thấy trong Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Theo một phương án, dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được sử dụng trong các dược phẩm kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Các chất mang dược dụng thích hợp bao

gồm các chất độn hoặc các chất pha loãng rắn trơ và các dung dịch nước vô trùng hoặc hữu cơ. Dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$ có mặt trong các dược phẩm này theo các lượng đủ để tạo ra lượng liều mong muốn trong phạm vi đã mô tả ở đây.

Tất cả các tỷ lệ phần trăm và các tỷ lệ được sử dụng ở đây, trừ được định nghĩa khác, là tính theo trọng lượng.

Các phương pháp điều trị

Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của dạng (A) của hợp chất $(I) \cdot HCl \cdot 2H_2O$, hoặc dược phẩm của nó. Bệnh hoặc rối loạn tâm thần kinh có thể là tâm thần phân liệt.

Thuật ngữ "đối tượng" là chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, như, nhưng không giới hạn ở đó, người, chuột nhắt, chuột, các loại gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng. Các đối tượng có thể được hoặc có thể không được chẩn đoán bị tâm thần phân liệt. Các đối tượng có thể có một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc triệu chứng của tâm thần phân liệt.

Theo một số phương án, các đối tượng theo sáng chế có thể được điều trị về tâm thần phân liệt với một hoặc nhiều liệu pháp chống loạn thần điển hình hoặc không điển hình trước, kết hợp với, hoặc sau khi điều trị bằng dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất (I). Theo một số phương án, các đối tượng theo sáng chế có thể được điều trị về tâm thần phân liệt bằng một hoặc nhiều liệu pháp chống loạn thần điển hình hoặc không điển hình trước khi điều trị bằng dược phẩm chứa dạng (A) của hợp chất (I) và một hoặc nhiều liệu pháp chống loạn thần điển hình hoặc không điển hình có thể không có hiệu quả điều trị dấu hiệu hoặc triệu chứng của tâm thần phân liệt ở đối tượng này.

Các đặc điểm và hiệu quả khác theo sáng chế có thể thấy rõ từ các ví dụ khác nhau. Các ví dụ được đề xuất minh họa cho các thành phần khác nhau và phương pháp luận hữu ích để đưa sáng chế vào thực tiễn.

Các ví dụ không giới hạn các chế phẩm yêu cầu bảo hộ, các phương pháp, và các kit theo sáng chế. Dựa vào sáng chế thợ có chuyên môn có thể nhận biết và sử dụng các thành phần khác và phương pháp luận hữu ích để đưa sáng chế vào thực tiễn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Sự tăng khoảng QTc và đường như có liên quan đến sự tiếp xúc hợp chất (I) và chất chuyển hóa BFB-520 của nó. Sự kéo dài QT đặc biệt rõ ràng ở bệnh nhân là người chuyển hóa CYP2D6 kém và có các mức BFB-520 của huyết tương cao. Phép phân tích thêm về mối quan hệ giữa QT/QTc và hợp chất (I) và các nồng độ BFB-520 được thực hiện. Đã xác định được là để tránh kéo dài QT, Cmax của hợp chất (I) và BFB-520 không vượt quá 80 ng/ml và 12 ng/ml.

Để đánh giá thêm phạm vi ảnh hưởng của các thay đổi QT/QTc từ đường mốc lớn hơn 30 và 60 ms và phạm vi ảnh hưởng của các trị số QTc lớn hơn 450, 480 và 500 ms, các nghiên cứu dưới đây đã được thực hiện.

Phần 1 của nghiên cứu này được phác họa để mô tả và so sánh profin vật lý thuốc tới cơ thể (PK) của hợp chất (I) nếu được dùng làm các chế phẩm MR, và các tác dụng của thức ăn, sau khi sử dụng liều duy nhất theo cách 6, trong đối tượng, phác họa cắt ngang.

Phần 2 của nghiên cứu này được phác họa để đánh giá tác dụng của nhiều liều chế phẩm MR được chọn về độ an toàn, khả năng chịu được và các thông số về tim mạch. Các tác dụng của hợp chất (I) đối với các thông số về giấc ngủ cũng sẽ được đánh giá. Ở nghiên cứu CYR-101C01, hợp chất (I) có ảnh hưởng đến phân bố giấc ngủ sóng chậm (SWS): Hợp chất (I) làm tăng đáng kể SWS ở một phần ba đầu tiên của đêm và làm giảm nó ở một phần ba cuối cùng của đêm. Các kết quả cũng đề cập đến là hợp chất (I) có thể có tác dụng thúc đẩy giấc ngủ do nó cải thiện các thông số bắt đầu giấc ngủ (thời gian tiềm giấc ngủ, ngủ gật đến ngủ li bì). Ở nghiên cứu hiện tại, giấc ngủ sẽ được sử dụng làm dấu hiệu sinh học mà có thể giúp xác định liều hiệu lực tối thiểu để được đánh giá khi

ngiên cứu ở bệnh nhân tiếp theo. Các thông số về giấc ngủ sẽ được phân tích nhờ phương pháp luận VWatch.

Các chế phẩm được sử dụng ở phần 1 của nghiên cứu được chọn từ khoảng trống phác họa với điều trị tích cực, hợp chất (I) và HPMC là tác nhân kiểm soát giải phóng dưới dạng 2 biến số chính của chế phẩm. Trên trục tốc độ giải phóng của khoảng trống phác họa, các chế phẩm MR sẽ được mô tả là chậm (tốc độ giải phóng là 16-19 giờ), vừa (tốc độ giải phóng là 10-12 giờ) hoặc nhanh (tốc độ giải phóng là 5-7 giờ). Khoảng trống phác họa chế phẩm không gian 2 được thể hiện ở sơ đồ 1, trong đó F1 đến F4 biểu thị cho các chế phẩm danh giới.

Phần 2 của nghiên cứu được phác họa để đánh giá sử dụng đa liều chế phẩm được chọn từ phần 1 ở mức liều thấp và cao so với thuốc trần an ở nhóm đối tượng ngây thơ lớn hơn.

Profin dược lý (Các nghiên cứu cận lâm sàng):

Trong các nghiên cứu liên quan thụ thể in vitro, hợp chất (I) đã chứng minh profin liên quan duy nhất. Hợp chất (I) liên kết với ái lực cao chỉ với 5-HT_{2A}, các thụ thể α 1-adrenergic và xichma 2 ($K_i=7,53, 14,43, 8,19$ nmol/l). Ái lực đối với các thụ thể DA khá yếu ($IC_{50} > 1000$ nmol/l). Cả hai chất chuyển hóa chính BFB-520 lẫn BFB-999 cho profin giống như hợp chất (I), với ái lực nhỏ hơn đối với các thụ thể σ_2 , và ái lực nhỏ hơn và tương đương với của hợp chất (I) đối với các thụ thể 5-HT_{2A}.

Trong các thử nghiệm về chức năng in vivo, hợp chất (I) hoạt động như chất đối kháng ở các thụ thể xichma 2 và 5-HT_{2A}. Sau khi sử dụng theo đường miệng, hợp chất (I) hơi tăng lượng dopamin ở vùng cạp và vùng vân và tăng sản lượng các chất chuyển hóa DA như DOPAC và HVA trong vỏ não trước trán ở các mức liều cao. Ở các mức liều hữu hiệu ở các mẫu động vật có hoạt tính chống loạn thần, hợp chất (I) không ảnh hưởng đến các mức monoamin, ngược lại, thuốc chống loạn thần khác làm tăng đáng kể lượng DA và sản lượng của DOPAC và HVA, qua đó phản ánh các tác dụng đối kháng D₂ hiệu lực của chúng.

Hợp chất (I) được thử nghiệm ở chuột đực Wistar trong một số mẫu hành vi được phác họa để đánh giá khả năng tạo ra hoạt tính chống loạn thần của các thuốc ở người. Hợp chất (I) thể hiện sự vận động quá gây ra bởi methamphetamin, apomorphin, và phenxycclidin vận động quá theo cách giống như thuốc chống loạn thần khác. Tương tự như vậy, BFB-520 và BFB-999 cũng thể hiện vận động quá gây ra do methamphetamin với ED50 cao hơn của hợp chất (I). Hơn nữa, hợp chất (I) cải thiện đáng kể sự suy yếu tương tác xã hội gây ra do PCP- sau khi sử dụng lại, ngược lại, thuốc chống loạn thần không điển hình khác không cải thiện suy yếu này, và cải thiện sự suy yếu của hành vi thay đổi tự phát gây ra do MK-801.

Dược lý học về độ an toàn:

Theo một loạt nghiên cứu về dược lý học về độ an toàn, các tác dụng của hợp chất (I) đến hoạt động và hành vi chung, CNS, chức năng hô hấp, hệ thống dạ dày-ruột, và nước và sự thải chất điện phân được kiểm tra ở chuột ở phạm vi liều dùng qua đường miệng là 1 đến 30mg/kg hợp chất (I) gây ra các thay đổi khác nhau trong hoạt động và hành vi chung. Các dấu hiệu lâm sàng này được quan sát giữa 0,25 đến 4 giờ sau khi cho liều và biến mất khoảng 6 giờ sau khi cho liều. Hợp chất (I) có chức năng CNS và giảm các ngưỡng biến động gây ra do sốc điện. Liều cao ($> 10\text{mg/kg}$) hợp chất (I) ảnh hưởng đến chức năng hô hấp, làm trống dạ dày, làm hư hại màng dạ dày-ruột, giảm thể tích nước tiểu, và tăng sự thải kali trong nước tiểu.

Các tác dụng của hợp chất (I) đến hệ tim mạch được kiểm tra trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*. Ở các nghiên cứu điện sinh lý học *in vitro* sử dụng cơ gai của chuột lang, hợp chất (I) ở $1\text{ }\mu\text{M}$ hoặc nhiều hơn kéo dài thời gian khả năng hoạt động (APD) và ở cùng mức độ với risperidon và haloperidol. Tương tự như vậy, BFB-520 ở $0,1\text{ }\mu\text{M}$ hoặc nhiều hơn và BFB-999 ở $1\text{ }\mu\text{M}$ hoặc nhiều hơn kéo dài APD ở các cơ gai phân lập được của chuột lang với mức bằng hoặc mạnh hơn hợp chất (I). Ở các nghiên cứu điện sinh lý học *in vitro* sử dụng các tế bào được nuôi cấy biểu hiện các kênh ion của tim nhân bản, hợp chất (I) có dòng IKr với IC50 là $0,325\text{ }\mu\text{M}$, có thể so sánh được với của risperidon

(0,319 μM). Về phần BFB-520, nó ngăn chặn dòng IKr với IC₅₀ là 0,181 μM thấp hơn của hợp chất gốc nhưng cao hơn của haloperidol (0,026 μM), thioridazin (0,145 μM) hoặc ziprasidon (0,134 μM).

Profin vật lý thuốc tới cơ thể:

Các nghiên cứu về vật lý thuốc tới cơ thể (PK) của hợp chất (I) được thực hiện đặc biệt ở chuột và khỉ. Sau khi sử dụng theo đường miệng duy nhất, hợp chất (I) nhanh chóng được hấp thụ. Tính phóng xạ huyết thanh đạt mức cao nhất nằm trong khoảng từ 0,63 đến 2,75 giờ ở chuột đực, và nằm trong khoảng từ 3 đến 3,5 giờ ở khỉ đực. Tỷ lệ hấp thụ theo đường miệng là 90,3 đến 94,7% ở chuột và 70,0 đến 99,9% ở khỉ. Chu kỳ bán hủy bị khử của tính phóng xạ từ huyết thanh là 45,13 đến 51,52 giờ ở chuột và 174,74 đến 184,78 giờ ở khỉ. Chu kỳ bán hủy bị khử của hợp chất (I) không đổi là 1,68 đến 2,06 giờ ở chuột, và 1,68 đến 2,57 giờ ở khỉ. Khả năng xúc tác sinh học ở miệng xác thực của hợp chất (I) là 52,4 đến 64,5% ở chuột và 90% hoặc cao hơn ở khỉ.

Khi sử dụng lặp lại 1mg/kg/ngày trong 14 ngày cho chuột đực, tính phóng xạ huyết thanh tăng với tăng số liều, nhờ đó đạt được trạng thái không thay đổi sau lần sử dụng thứ 7. Các ảnh hưởng của thức ăn và giới tính cũng được đánh giá ở chuột. Nếu hợp chất (I) được dùng theo đường miệng cho chuột không nhịn đói ở 1mg/kg, tính phóng xạ huyết thanh sự cản trở T_{max} vào khoảng 1 giờ và C_{max} giảm đến khoảng 72% trị số ở chuột đực nhịn đói, nhờ AUC giống nhau ở hai nhóm. Hơn nữa các thông số vật lý thuốc tới cơ thể đối với tính phóng xạ tổng cộng ở chuột cái có thể so sánh được với ở chuột đực. Nếu hợp chất (I) ¹⁴C được dùng theo đường miệng để làm cho chuột tiết sữa hợp chất (I) và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được xem là nhanh chóng chuyển thành sữa và và bị khử dần dần.

Sự hấp thụ hợp chất (I) cũng được nghiên cứu trong các nghiên cứu về tính độc của liều duy nhất và liều lặp lại ở chuột và khỉ về động lực học chất độc và, trong các nghiên cứu về sự phát triển độc tính gen và phôi thai đối với bằng chứng tiếp xúc plasma. Sau khi sử dụng duy nhất và lặp lại, các mức tiếp xúc

của hợp chất (I) và các chất chuyển hóa chính BFB-520 và BFB-999 của nó tăng theo cách phụ thuộc liều ở cả chuột và khỉ, với giới tính khác nhau chỉ ở chuột.

Sau khi sử dụng duy nhất BFB-520 ở khỉ, các mức tiếp xúc của BFB-520, hợp chất (I) và BFB-999 tăng với sự gia tăng liều lớn hơn loại tương ứng. BFB-520 đạt được nồng độ tối đa của nó trong 4 giờ sau khi cho liều, và T_{max} đối với hợp chất (I) và BFB-999 có thể so sánh được của BFB-520. Cuối cùng, sự truyền trong não của hợp chất (I) được nghiên cứu với chuột đực sau khi sử dụng theo đường miệng (10mg/kg). C_{max} của các nồng độ huyết thanh và não lần lượt là 3164,62 ng/ml và 4946,62 ng/g. Trị số K_p (tỷ lệ nồng độ não/huyết thanh) là 1,38 ml/g.

Một số chất chuyển hóa (tức là BFB-999, BFB-520 và BFB-885) phát hiện trong huyết thanh và nước tiểu của chuột đực và chuột cái và khỉ đực sau khi sử dụng theo đường miệng hợp chất (I) 14C. Tốc độ chuyển hóa ở chuột cái thấp hơn ở chuột đực, nhưng các profin chuyển hóa giống nhau giữa chuột đực và chuột cái. Ngay cả khi hợp chất (I) được thể hiện là đã được chuyển hóa trong BFB-520 và BFB-999 bởi các sắc tố tế bào P450 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 và CYP3A4, các nghiên cứu thêm sử dụng các vi thể ở gan người đề cập đến là hợp chất (I) được chuyển hóa chủ yếu bởi phản ứng của enzym ngoại trừ các isoform CYP. Về phần BFB-520, nó được chuyển hóa bởi CYP2D6 và CYP3A4. Không có tác dụng ức chế đáng lưu ý đến các isoform P450 của người (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2E1 và 3A4) được quan sát, trong khi tác dụng ức chế yếu được thể hiện đối với CYP2D6. Sự nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc của hợp chất (I) đến sự chuyển hóa in vitro đã xác định trị số IC_{50} lớn hơn 50 μM đối với các thuốc đi kèm dưới đây: ketoconazol, fluvoxamin, paroxetin, và lorazepam.

Cách khử tính phóng xạ chính ở chuột và khỉ sau khi sử dụng duy nhất theo đường miệng hoặc trong tĩnh mạch là qua phân. Sự thải đối với mật là 44,2% trong 48 giờ sau khi sử dụng duy nhất theo đường miệng cho chuột đực đưa ống thông vào ống mật. Tốc độ thải qua đường tiết niệu của tính phóng xạ là khoảng 35% ở chuột và khỉ. Sự khôi phục tính phóng xạ đã định tổng cộng là

101,1% (bao gồm xác súc vật) đối với chuột và 92,6% đối với khi trong 168 giờ sau khi sử dụng duy nhất theo đường miệng. Sau khi sử dụng lặp lại với chuột trong 14 ngày, sự khôi phục của tính phóng xạ đã định tổng cộng là 96,6% trong nước tiểu và phân, và 0,7% trong xác súc vật trong 168 giờ sau khi sử dụng lần cuối. Tốc độ tuần hoàn ruột gan được xác định là khoảng 27% sau khi sử dụng trong tá tràng các mẫu hắc đốm từ chuột được điều trị hợp chất (I) ^{14}C .

Theo một phương án, các chế phẩm có thể được pha chế theo phương pháp thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang được dụng và có thể còn được dùng trong chế phẩm giải phóng có kiểm soát.

Ví dụ 2

Phần 1 của nghiên cứu là phác thảo mở, không lấy ngẫu nhiên, liều duy nhất, cắt ngang giai đoạn 6, trong 12 đối tượng giống đực khỏe mạnh CYP 2D6 EM. Đối với phần 1, các đối tượng sẽ nhận các chế độ dưới đây theo phương pháp không ngẫu nhiên:

Chế độ A: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 1: 32mg hợp chất (I) giải phóng chậm được dùng ở trạng thái nhịn đói

Chế độ B: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 2 được dùng ở trạng thái nhịn đói

Chế độ C: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 3 được dùng ở trạng thái nhịn đói hoặc nguyên mẫu của chế phẩm 1 hoặc 2 được dùng ở trạng thái được cho ăn

Chế độ D: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 4 được dùng ở trạng thái nhịn đói hoặc nguyên mẫu của chế phẩm 1, 2 hoặc 3 được dùng ở trạng thái được cho ăn

Chế độ E: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 5 được dùng ở trạng thái nhịn đói hoặc nguyên mẫu của chế phẩm 1, 2, 3 hoặc 4 được dùng ở trạng thái được cho ăn

Chế độ F: Nguyên mẫu của chế phẩm MR 1, 2, 3, 4 hoặc 5 được dùng ở trạng thái được cho ăn.

Sự chọn lựa chế phẩm trong phần 1 được thực hiện sau khi xem xét toàn bộ tất cả các dữ liệu thu thập được từ chế độ và chế phẩm trước, liều và yêu cầu đối với tùy chọn khám lại đối với phần 2 được thực hiện sau khi xem xét hoàn toàn tất cả dữ liệu từ phần 1.

Phần 2 của nghiên cứu là phác thảo không thấy gấp hai lần, sắp xếp ngẫu nhiên, được kiểm soát bằng thuốc trấn an, chuỗi 6, cắt ngang giai đoạn 3 ở 24 đối tượng là giống đực và cái khỏe mạnh CYP 2D6 EM. Về phần 2, trên một trong 3 giai đoạn nghiên cứu, các đối tượng nhận các chế độ dưới đây theo cách ngẫu nhiên:

Chế độ G: Thuốc trấn an QD trong 7 ngày

Chế độ H: Nguyên mẫu QD của chế phẩm MR liều cao trong 7 ngày

Chế độ I: Nguyên mẫu QD của chế phẩm MR liều thấp trong 7 ngày

Dựa vào khái niệm về khoảng trống phác họa ở trên, các chế phẩm IMP được sử dụng ở phần 1 của nghiên cứu được chọn từ khoảng trống phác họa với điều trị tích cực hợp chất (I) và Hypromelozơ (HPMC) như là tác nhân kiểm soát giải phóng (sự giải phóng được kiểm soát bởi tính nhớt HPMC dựa vào tỷ lệ của 2 polyme HPMC) là hai biến số chính của chế phẩm. Khoảng trống phác họa của chế phẩm cấu tạo không gian 2 được thể hiện trong bảng 1, trong đó F1 đến F4 là các chế phẩm ranh giới. Phần 2 của nghiên cứu được phác họa để đánh giá việc sử dụng đa liều của chế phẩm được chọn từ phần 1 ở mức liều thấp và liều cao so với thuốc trấn an ở nhóm lớn hơn gồm các đối tượng ngây thơ.

Bảng 1: Phạm vi chế phẩm định lượng đối với khoảng trống phác họa

Thành phần	16mg chế phẩm chậm 1 % trọng lượng/trọng lượng	64mg chế phẩm chậm 2 % trọng lượng/trọng lượng	16mg chế phẩm nhanh 3 % trọng lượng/trọng lượng	64mg chế phẩm nhanh 4 % trọng lượng/trọng lượng
Hợp chất (I)*	6,40	25,60	6,40	25,60
Hypromeloza K100LV CR	12,00	6,00	36,00	30,00
Hypromeloza K4M CR	24,00	24,00	—	—
Xenluloza vi tinh thể PH102**	36,10	22,90	36,10	22,90
Lactosa Fastflo 316	20,00	20,00	20,00	20,00
Silic oxit khan dạng keo, Aerosil 200 Pharma	0,50	0,50	0,50	0,50
Magie stearat	1,00	1,00	1,00	1,00
Tổng cộng	100,00	100,00	100,00	100,00

* Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được dùng.

**Lượng xenluloza vi tinh thể PH102 được điều chỉnh theo để duy trì cùng trọng lượng viên nén.

Theo các phần của chế phẩm chúng tôi do đó có hai đầu của phạm vi liều là 16 - 64mg hợp chất (I) và các phạm vi đối với các mức Hypromeloza K100LV CR và Hypromeloza K4M CR trong viên nén MR, với việc hiểu rằng chế phẩm chuyển tiếp bất kỳ trong các phạm vi này có thể được sản xuất và được định liều là IMP trong nghiên cứu lâm sàng. Tất cả các thành phần khác của các chế phẩm vẫn không đổi trừ xenluloza vi tinh thể PH102 mà có thể được điều chỉnh để duy trì trọng lượng viên nén dựa vào sự hiệu nghiệm và độ tinh sạch của chất làm thuốc và trọng lượng đối với Hypromeloza K100LV CR và Hypromeloza K4M CR. Chế phẩm cuối cùng của các chế phẩm được chọn được ghi vào các hồ sơ theo khối được tạo ra để sản xuất thử nghiệm lâm sàng Viên nén chế phẩm của nguyên mẫu MR của hợp chất (I) (các chế phẩm 1, 2, 3, và 4)

Sự trình bày toàn bộ các thành phần và viên nén chế phẩm định lượng của nguyên mẫu MR của hợp chất (I) Các chế phẩm 1, 2, 3, và 4 được đưa ra trong bảng 2. Trong hàng với phương pháp khoảng trống phác họa chế phẩm được mô tả trong đoạn 2.1.P.1, chế phẩm này biểu thị hai đầu của phạm vi liều là 16 - 64mg hợp chất (I) và phạm vi về các nồng độ của Hypromeloza K100LV CR và Hypromeloza K4M CR mà có thể được sử dụng trong nghiên cứu.

Bảng 2: Viên nén chế phẩm của nguyên mẫu MR của hợp chất (I) (các chế phẩm 1, 2, 3 và 4)

Thành phần	16mg chế phẩm chậm 1 mg/viên nén	64mg chế phẩm chậm 2 mg/viên nén	16mg chế phẩm nhanh 3 mg/viên nén	64mg chế phẩm nhanh 4 mg/viên nén	Chức năng	Tham chiếu chuẩn
Hợp chất (I) ¹	19,20	76,80	19,20	76,80	hữu hiệu	Đoạn DS hoặc đoạn khác thích hợp
Hypromeloza K100LV CR	36,00	18,00	108,00	90,00	Chất cải biến giải phóng	USP, Ph. Eur., JP
Hypromeloza K4M CR	72,00	72,00	—	—	Chất cải biến giải phóng	USP, Ph. Eur., JP
Xenluloza vi tinh thể PH102 ²	108,30	68,70	108,30	68,70	Chất độn	Ph. Eur., NF, JP
Lactosa Fastflo 316	60,00	60,00	60,00	60,00	Chất độn	NF/ USP, Ph. Eur., JP
Silic oxit khan dạng keo, Aerosil 200 Pharma	1,50	1,50	1,50	1,50	Chất cháy	USP, Ph. Eur., JP
Magie stearat	3,00	3,00	3,00	3,00	Chất bôi trơn	Ph. Eur., NF, JP
Tổng trọng lượng	300,00	300,00	300,00	300,00		

¹ Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được dùng

²Lượng xenluloza vi tinh thể PH102 được điều chỉnh theo để duy trì cùng trọng lượng viên nén.

Bảng 3 cho thấy công thức theo khối đối với các chế phẩm 1, 2, 3 và 4 viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I). Các chế phẩm có hai đầu phạm vi liều của hợp chất (I) và các nồng độ của Hypromeloza K100LV CR và Hypromeloza K4M CR mà có thể được sử dụng trong nghiên cứu. Tỷ lệ chế phẩm của silic oxit khan dạng keo, lactoza Fastflo 316 và magie stearat vẫn giữ không đổi. Tỷ lệ chế phẩm của xenluloza vi tinh thể PH102 có thể được điều chỉnh dựa vào sự hiệu nghiệm và độ tinh sạch của chất làm thuốc và trọng lượng đối với Hypromeloza K100LV CR và Hypromeloza K4M CR để duy trì trọng lượng viên nén là 300mg.

Bảng 3: Công thức theo khối của “Khoảng trống phác họa” đối với viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I)

Thành phần	16mg chế phẩm chậm 1 % trọng lượng/trọng lượng	64mg chế phẩm chậm 2 % trọng lượng/trọng lượng	16mg chế phẩm nhanh 3 % trọng lượng/trọng lượng	64mg chế phẩm nhanh 4 % trọng lượng/trọng lượng
Hợp chất (I) ¹	6,40	25,60	6,40	25,60
Hypromeloza K100LV CR	12,00	6,00	36,00	30,00
Hypromeloza K4M CR	24,00	24,00	—	—
Xenluloza vi tinh thể PH102 ²	36,10	22,90	36,10	22,90
Lactoza Fastflo 316	20,00	20,00	20,00	20,00
Silic oxit khan dạng keo, Aerosil 200 Pharma	0,50	0,50	0,50	0,50
Magie stearat	1,00	1,00	1,00	1,00
Tổng cộng	100,00	100,00	100,00	100,00

¹Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được dùng.

²Lượng xenluloza vi tinh thể PH102 được điều chỉnh theo để duy trì cùng trọng lượng viên.

Sơ đồ 2: Sản xuất Viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I)

Thành phần	Phương pháp	Đối chứng
Hợp chất (I) Hypromeloza K100LV CR Hypromeloza K4M CR (nếu bắt buộc) Xenluloza vi tinh thể PH102 Lactosa Fastflo 316 Silic oxit khan dạng keo, Aerosil 200 Pharma	Số lượng quy định theo trọng lượng của hợp chất (I), Hypromeloza K100LV CR, Hypromeloza K4M CR (nếu bắt buộc), xenluloza vi tinh thể PH102, lactosa fastflo 316 và silic oxit khan dạng keo và sàng qua sàng có kích thước thích hợp. Chuyển sang vật chứa có kích thước thích hợp và trộn. Sàng toàn bộ hỗn hợp qua sàng có kích thước thích hợp. Chuyển sang vật chứa có kích thước thích hợp ban đầu và trộn. ↓	Số lượng hợp chất (I) Số lượng Hypromeloza K100LV CR Số lượng Hypromeloza K4M CR (nếu bắt buộc) Số lượng xenluloza vi tinh thể PH102 Số lượng lactosa fastflo 316 Số lượng silic oxit khan dạng keo, Aerosil 200 Pharma Kích thước lỗ của sàng Thời gian và tốc độ trộn
Magie stearat	Số lượng quy định theo trọng lượng của magie stearat và sàng qua sàng có kích thước thích hợp. Chuyển sang vật chứa ở trên và trộn Đây là hỗn hợp viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) ↓	Số lượng magie stearat Kích thước lỗ của sàng Thời gian và tốc độ trộn
Hỗn hợp viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) Blend	Nén hỗn hợp viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) thành viên nén Đây là viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) ↓	Số lượng hỗn hợp viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) ¹ Hình dạng của viên nén ² Lực nén ³ Độ cứng của viên nén ⁴ Trọng lượng viên nén
Đóng gói viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) trong vật chứa đóng kín.		

¹Hình dạng của viên nén được đánh giá như kiểm soát phương pháp khi sản xuất theo khối, các chi tiết sẽ được ghi lại trong bản ghi lô sản xuất

²Lực nén được sử dụng suốt quy trình sản xuất và nó có thể được điều chỉnh để đảm bảo là độ cứng chính xác của viên nén sẽ đạt được.

³Độ cứng của viên nén được đo định kỳ trong quá trình sản xuất khối như được xác định trong bản ghi lô sản xuất.

⁴Trọng lượng viên nén được đo như kiểm soát quy trình khi sản xuất khối, các chi tiết sẽ được ghi lại trong bản ghi lô sản xuất.

Lượng hợp chất (I) và mỗi tá dược được kiểm soát bởi trọng lượng sử dụng cân định cỡ thích hợp để xác nhận là chế phẩm được điều chế đúng. Người điều khiển thứ hai kiểm tra trọng lượng. Độ đồng đều của hỗn hợp được kiểm soát bởi các điều kiện trộn đã xác nghĩa trước được trình bày chi tiết ở sơ đồ 2. Các thông số này được khai triển để đảm bảo tính đồng đều về tất cả các hỗn hợp chế phẩm tiềm năng trong khoảng trống phác họa đã đề cập đến. Sự thực hiện các hướng dẫn xử lý này sẽ được kiểm soát và được dẫn chứng trong bản ghi lô sản xuất. Để đảm bảo là độ đồng đều về các thành phần như nhau suốt khoảng trống phác họa, sự phát triển các lô ở các điểm trong khoảng trống phác họa được mô tả ở sơ đồ 1 đã được sản xuất và được thử nghiệm. Độ đồng đều về các thành phần của viên nén thành phẩm được đánh giá bằng cách xét nghiệm.

Độ cứng của viên nén được kiểm soát bằng cách sử dụng áp suất phù hợp với kiểm tra thường xuyên (phá vỡ) suốt lô bằng cách sử dụng thử nghiệm độ cứng do nén viên nén.

Các viên nén được nén bằng tay; mỗi viên nén được cân riêng biệt sử dụng cân định cỡ thích hợp và người điều khiển thứ hai kiểm tra trọng lượng này.

Tất cả các tá dược được sử dụng trong các chế phẩm tuân theo các tài liệu chuyên khảo hiện này của pH. Eur., các quy định USP/NF hoặc Nhật Bản như được chỉ ra dưới đây. Tất cả các tá dược mua được từ các nhà cung cấp được phê chuẩn. Chứng nhận phân tích của nhà sản xuất sẽ được chấp nhận và tất cả các tá dược nhận được tại Quotient Clinical Ltd sẽ được thử nghiệm để nhận dạng một cách thích hợp theo các quy định chấp nhận của Quotient Clinical Ltd .

Bảng 4. Bản mô tả đối với viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I)

Thử nghiệm	Phương pháp	Tiêu chuẩn chấp nhận
Hình dạng	Quan sát bằng mắt	Các viên nén trắng nhạt với có vết lõm đốm màu be, không có sai sót nhìn thấy được
Xét nghiệm	HPLC	90,0% – 110,0% danh nghĩa
Tính đồng nhất	HPLC	Thời gian giữ của mẫu thử nghiệm phù hợp với thời gian giữ của mức tham khảo $\pm 3\%$
Các chất liên quan	HPLC	Báo cáo $\geq 0,1\%$ tạp chất A $\leq 1,0\%$ 2-isome $\leq 1,0\%$ các tạp chất không xác định NMT 0,5% Tổng số tạp chất NMT 3,0%
Độ đồng đều của thành phần	HPLC	AV $\leq 15,0$
Sự hòa tan	HPLC	Các kết quả báo cáo

Thử nghiệm hòa tan

Thử nghiệm hòa tan là phương pháp được điển được thực hiện theo dụng cụ 2 của tài liệu chuyên khảo USP <711>. Môi trường hòa tan là 450ml 0,01M axit clohydric với độ pH chuyển đổi với dịch ruột tái tạo trạng thái nhịn đói mạnh gấp đôi (bản 2) cho tổng thể tích là 900ml và kích động ở 75 vòng/phút.

Các mẫu được phân tích về thành phần hợp chất (I) bởi phương pháp HPLC đẳng dòng pha đảo sử dụng cột Intersil ODS-3V (4,6mm x 150mm) 5 μ m hoặc phương pháp đẳng dòng thích hợp với phát hiện UV ở 248 nm. Pha di động bao gồm Axetonitril: Nước: axit trifloaxetic.

Mô tả phương pháp phân tích HPLC, tính đồng nhất và độ đồng đều của thành phần đối với viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I)

Phương pháp phân tích hàm lượng hoạt chất của viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) là phương pháp HPLC đảo đẳng dòng sử dụng cột Intersil ODS-3V (4,6mm x 150mm) 5 μ m hoặc phương pháp được công nhận thích hợp với phát hiện UV ở 248nm. Pha di động bao gồm Axetonitril: Nước: axit trifloaxetic.

Mô tả thử nghiệm các chất liên quan

Phương pháp đối với các chất liên quan của viên nén nguyên mẫu MR của hợp chất (I) là phương pháp HPLC gradient pha đảo sử dụng cột Intersil ODS-3V (4,6mm x 150mm) 5µm hoặc phương pháp được công nhận thích hợp với phát hiện UV ở 248nm. Pha di động A bao gồm 0,1% TFA trong nước, pha di động B là 0,1% TFA trong Axetonitril.

Hợp chất (I) C02: Chế phẩm một lần một ngày

Hai phần được phác thảo để đánh giá độ profin vật lý thuốc tới cơ thể của hợp chất (I) và các chất chuyển hóa chính của nó sau khi sử dụng chế phẩm nguyên mẫu giải phóng biến đổi liều đơn và đa liều ở các đối tượng nữ và nam là người chuyển hóa mở rộng khỏe mạnh CYP2D6, và để đánh giá mối quan hệ giữa profin độ vật lý thuốc tới cơ thể của hợp chất (I) và chất chuyển hóa chủ yếu của nó và các thông số về tim mạch. Các đồ án nghiên cứu đối với phần 1 và phần 2 được thể hiện lần lượt các trong hình 7 và 8, và hình 9 thể hiện sơ đồ về thời gian cho liều.

Bảng 5. Tổng kết các thông số PK chọn lọc– giai đoạn 1 (32mg giải phóng chậm, nhin đối)

MIN-101	Tmax (giờ)	Cmax (ng/ml)	Tlag (giờ)	t1/2	AUClast (h*ng/ml)
N	10	10	10	9	10
Trung bình	NA	22,52	NA	6,257	211,9
Điểm giữa	2,25	23,74	0	5,353	2220,4
CV%	NA	28,3	NA	38,1	18,6
BFP-520	Tmax (giờ)	Cmax (ng/ml)	Tlag (giờ)	t1/2	AUClast (h*ng/ml)
N	10	10	10	4	10
Trung bình	NA	1,321	NA	6,540	18,60
Điểm giữa	4	1,294	0,5	6,458	18,04
CV%	NA	27,7	NA	21,1	24,7
BFB-999	Tmax (giờ)	Cmax (ng/ml)	Tlag (giờ)	t1/2	AUClast (h*ng/ml)
N	10	10	10	5	10
Trung bình	NA	1,510	NA	6,202	16,02
Điểm giữa	3	1,436	0,25	5,486	15,22
CV%	NA	19,5	NA	27,3	22,3
					AUClast (h*ng/ml)

Ngoài ra, các profin nồng độ huyết thanh-thời gian đối với hợp chất (I), BFB-520, và BFB-999 được thể hiện các trong hình 1-3. $C_{\max}$ đối với hợp chất (I), BFB-520, và BFB-999 được thể hiện trong hình 4. Các tác dụng đến QTcF bởi hợp chất (I), BFB-520, và BFB-999 được thể hiện trong hình 5.

Chế phẩm MR ở tình trạng nhện đối:

- Thời gian pha lag ngắn đề cập đến xúc tác sinh học nhanh
- Tính biến thiên được bộ lộ thường thấp
- thấp đối với các trị số không định lượng được đối với gần như khoảng giờ 24
- PK là liều tương ứng thông thường đối với hợp chất (I) & BFB-999, và nhỏ hơn đối với BFB-520
- Sự đảo ngược BFB-520 & BFB-999 xảy ra với các mức của BFB-520 bị kìm hãm thông thường, và tỷ lệ BFB-999 đối với BFB-520 cao hơn
- Các phát hiện về chế phẩm MR đề cập đến thời gian ngắn hơn ở trong ruột non hữu dụng trong việc kìm hãm các mức BFB-520
- Chu kỳ bán hủy đối với chất chuyển hóa của hợp chất (I) và 2 trong khoảng 3-8 giờ, lâu hơn đối với 40mg giải phóng chậm có khả năng nhất do mạch lật (hấp thụ & khử được làm cân bằng trong pha cuối cùng)
- Các kết quả tái tạo cho thấy trạng thái không thay đổi trong 10-14 ngày, và không có sự tích lũy đối với cả 3 chất phân tích.

Ảnh hưởng của thức ăn:

- Sự bộc lộ hiển nhiên cao hơn của ảnh hưởng tích cực của thức ăn
- Chế phẩm MR hoạt động giống với chế phẩm IR với giải phóng nhanh và hấp thụ, gần như trước khi tới ruột kết
 - Điều này giải thích sự tăng thêm các mức BFB-520
- Do hấp thụ hợp chất (I) nhanh sự tăng $C_{\max}$ là $\sim 2x$, sự tăng BFB-520 $C_{\max}$ là $\sim 3x$, và sự tăng BFB-999 $C_{\max}$ là $\sim 0,5x$
- Chu kỳ bán hủy thực chất được rút ngắn: các tỷ lệ cho ăn trên nhện đối là
 - 0,5 đối với hợp chất (I)
 - 0,8 đối với BFB-520

- 0,6 đối với BFB-999
- Vì vậy, sự tích lũy không được mong đợi
- Sự tăng AUC rất ít (so với $C_{\max}$): gấp 1,3 đến 1,8 với sự tăng cao nhất là BFB-520

Pha IIB của hợp chất (I) C03 ở các bệnh nhân bị tâm thần phân liệt

Nhóm pha IIB, nhiều tâm, được làm ngẫu nhiên, mù đôi, song song, Nghiên cứu được kiểm soát bằng thuốc trấn an để đánh giá hiệu quả, khả năng chịu được và độ an toàn của hợp chất (I) ở các bệnh nhân có các triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt sau đó mở rộng 24 tuần. Đồ án nghiên cứu được thể hiện trong hình 10.

Các mục tiêu nghiên cứu

Chủ yếu: Để đánh giá hiệu quả của hợp chất (I) so với thuốc trấn an trong cải thiện các triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt như được xác định bởi sự thay đổi từ điểm số dưới thang âm của đường mốc trong thang hội chứng tích cực và tiêu cực (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS) của mẫu năm cạnh trên 12 tuần điều trị.

Thứ yếu:

- Để đánh giá hiệu quả của hợp chất (I) so với thuốc trấn an trong cải thiện các triệu chứng khác của tâm thần phân liệt như được xác định bởi sự thay đổi từ đường mốc trong tổng số điểm PANSS, và dưới điểm số của mẫu năm cạnh và phép phân tích 3 yếu tố trên 12 tuần điều trị mù đôi.
- Để đánh giá hiệu quả của hợp chất (I) so với thuốc trấn an trong cải thiện các triệu chứng tiêu cực của tâm thần phân liệt như được xác định bởi thay đổi từ đường mốc trong tổng số điểm của thang các triệu chứng tiêu cực vắn tắt (Brief Negative Symptoms Scale-BNSS) trên 12 tuần điều trị mù đôi.
- Để đánh giá các tác dụng đối với thuốc trấn an của hợp chất (I) đến chức năng nhận thức như được xác định bởi bộ đánh giá vắn tắt về nhận thức ở tâm thần phân liệt (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS) trên 12 tuần điều trị mù đôi.

- Để đánh giá hiệu quả bền bỉ, và độ an toàn và khả năng chịu được của hợp chất (I) trong pha mở rộng 24 tuần.

Các mục đích khác:

- Để đánh giá các tác dụng đối với thuốc trấn an của hợp chất (I) đến các triệu chứng trầm cảm như được đo bởi thang lượng giá đối với thần phân liệt (the Calgary Depression scale for Schizophrenia-Tâm-CDSS) trên 12 tuần điều trị mù đôi.
- Để đánh giá các tác dụng đối với thuốc trấn an của hợp chất (I) đến thực hiện chức năng xã hội nhờ phương pháp thực hiện nhân và xã hội (Personal Social Performance-PSP) trên 12 tuần điều trị mù đôi.
- Để đánh giá các tác dụng đối với thuốc trấn an của hợp chất (I) đến cấu trúc và tính liên tục của giấc ngủ như được đo với sự hỗ trợ của phương pháp luận V-Watch trên 12 tuần điều trị mù đôi.

Tiêu chuẩn có chủ yếu:

- Bệnh nhân nam hoặc nữ, 18 đến 60 tuổi, được kể đến.
- Bệnh nhân đạt tiêu chuẩn chẩn đoán về tâm thần phân liệt như được định nghĩa trong chẩn đoán và sách thống kê về các rối loạn trí óc-xuất bản lần thứ 5 (DSM-V)
- Bệnh nhân ổn định về các thuật ngữ các triệu chứng tích cực trên ba tháng cuối cùng theo điều trị chuyên gia tâm thần học điều trị
- Bệnh nhân có các triệu chứng tiêu cực trên ba tháng cuối cùng theo chuyên gia tâm thần học điều trị
- Bệnh nhân với dưới điểm số ít nhất là 20 âm tính với PANSS.
- Bệnh nhân có điểm số mục PANSS <4 : P4 tình trạng bị kích động, tăng vận động P7 thái độ thù địch P6 tính hay nghi ngờ G8 không cùng hoạt động G14 kiểm soát xung lực kém
- Không có thay đổi về thuốc hướng tâm thần trong tháng cuối
- Bệnh nhân phải là những người chuyển hóa bình thường đối với P450 CYP2D6, như được xác định bằng thử nghiệm kiểu di truyền trước khi liều thuốc đầu tiên được dùng.

Tiêu chuẩn không có chủ yếu:

- Rối loạn lưỡng cực hiện tại, rối loạn hoảng sợ, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, hoặc dấu hiệu chậm phát triển trí tuệ.
- Tình trạng của bệnh nhân là do các ảnh hưởng sinh lý trực tiếp của một chất (chẳng hạn, sự lạm dụng thuốc, hoặc thuốc) hoặc tình trạng bệnh thông thường.
- Nguy cơ tự tử hoặc thử tự tử, hoặc gây nguy hiểm cho bản thân hoặc nguy cơ khác cao.
- Bệnh nhân không thể dùng thuốc hướng tâm thần ngoại trừ những thuốc được phép.
- Bệnh nhân nhận clozapin trong 6 tháng khám sàng lọc.
- Bệnh nhân nhận sự điều trị với thuốc chống loạn thần đề pò có thể được ghi vào nghiên cứu 4 tuần sau khi tiêm lần cuối.
- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn nhiều đáng kể khác hoặc rối loạn thần kinh không ổn định, giải phẫu thần kinh (chẳng hạn, chấn thương ở đầu), rối loạn chuyển hóa, gan, thận, huyết học, phổi, tim mạch, chuyển hóa, dạ dày-ruột, hoặc tiết niệu rối loạn.
- Bệnh nhân có sự khác thường về điện tâm đồ (electrocardiogram-ECG) đáng kể về mặt lâm sàng mà có thể là vấn đề an toàn trong nghiên cứu, bao gồm trị số khoảng QT được hiệu chỉnh về tốc độ tim sử dụng công thức Fridericia ($QTcF$) > 430 msec đối với nam và > 450 msec đối với nữ.

Các đánh giá hiệu quả chính:

- Thang các triệu chứng tích cực và tiêu cực (Positive and Negative Symptoms Scale-PANSS)
- Thang của các triệu chứng tiêu cực vắn tắt (Brief Negative Symptoms Scale-BNSS): sự gặp gỡ nửa cấu trúc, được phác họa để đo mức hiện tại của độ nghiêm trọng của các triệu chứng tiêu cực ở tâm thần phân liệt và rối loạn ảnh hưởng tâm thần phân liệt (Kirkpatrick et al.)
 - Tình trạng mất hứng
 - Căng thẳng tiêu cực

- Tính phi xã hội
- Không có ý chí
- Ảnh hưởng bị làm nhụt chí
- Không theo hệ logia
- Đánh giá ngắn gọn về nhận thức trong tâm thần phân liệt (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-BACS)
- Sự thực hiện cá nhân và xã hội (Personal and Social Performance-PSP):
đánh giá thực hiện chức năng xã hội; thầy thuốc lâm sàng xếp loại
 - các hoạt động hữu ích cho xã hội,
 - các mối quan hệ cá nhân và xã hội,
 - tự chăm sóc
 - hành vi quấy rầy và gây hấn
- Cấu trúc và tính liên tục của giấc ngủ
Đánh giá giấc ngủ:
 - Giấc ngủ và sự phá vỡ nhịp xuất hiện một lần một ngày được báo cáo ở 30% đến 80% bệnh nhân bị tâm thần phân liệt.
 - Các bệnh nhân với báo cáo về chứng mất ngủ
 - chất lượng cuộc sống thấp hơn
 - độ nghiêm trọng của triệu chứng lớn hơn
 - kém tuân thủ/tuân thủ điều trị
 - Những xáo trộn về giấc ngủ cũng liên quan đến loạn tâm thần tăng dần
 - Giấc ngủ quan trọng để củng cố trí nhớ, do đó những xáo trộn trong cấu trúc của giấc ngủ, hoặc-sự mất đồng bộ hóa xuất hiện một lần một ngày cũng có thể góp phần làm suy giảm về nhận thức quan sát được ở tâm thần phân liệt.
 - Hợp chất (I) thể hiện các ảnh hưởng đến cấu trúc của giấc ngủ trong nghiên cứu pha 2a trước mà có thể liên quan đến sự cải thiện quan sát được về các triệu chứng tiêu cực và nhận thức, do đó chúng sẽ được nghiên cứu thêm trong nghiên cứu này.

- Trong một phân nhóm bệnh nhân (20) được ghi lại giấc ngủ (PSG), giấc ngủ được đánh giá ở đường mốc và ngày 14. Hợp chất (I) có ảnh hưởng đến
 - Phân bố giấc ngủ sóng chậm (SWS): nó thay đổi SWS từ cuối đến đầu đêm: Hợp chất (I) làm tăng SWS một cách đáng kể trong một phần ba đầu tiên của đêm và làm giảm nó trong một phần ba cuối cùng của đêm.
 - Các thông số bắt đầu giấc ngủ (thời gian tiềm giấc ngủ, ngủ gật đến ngủ li bì).
- Chất lượng giấc ngủ chủ quan như được đo bởi PSQI được cải thiện và sự cải thiện này lớn hơn với hợp chất (I) so với với thuốc trấn an mặc dù đáng kể để thống kê.

V-Watch: Dấu ấn sinh học của giấc ngủ & dụng cụ hướng dẫn chẩn đoán

Tổng quan về phương pháp luận VWatch -1 (hình 6): So với đa ký giấc ngủ (polysomnography-PSG) chuẩn mà dựa vào phép đo các sóng não, phương pháp luận V-Watch sử dụng các phép đo sinh lý để đánh giá giấc ngủ.

Các hệ thống sinh lý và các quy tắc của chúng phụ thuộc vào trạng thái sinh lý (thức hoặc ngủ)

Quá trình ngủ ảnh hưởng đến toàn bộ cơ thể và không chỉ não

- Các thay đổi thấy trong các sóng của vỏ não khi ngủ chỉ là sự phản ánh các chuyển tiếp giữa các giai đoạn của giấc ngủ và chúng không chỉ là phương pháp để đánh giá các chuyển tiếp này
- Các chuyển tiếp này có thể còn được phát hiện từ các hệ thống sinh lý khác

Các đặc điểm tốc độ tim (mức, tính đều đặn, tính biến thiên và các thay đổi đột ngột) và hoạt động vận động của cơ thể có thể được sử dụng để thức giấc sáng suốt và để phân biệt các giai đoạn chính của giấc ngủ.

Ví dụ 3. Các chế phẩm viên nén khác nhau của hợp chất (I)

Bảng 6-1

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-01-1 16mg chậm			117055-01-2 64mg chậm			117055-01-3 16mg nhanh			117055-01-4 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67
Hypromeloza K4M CR	30,00	90,00	15,00	30,00	90,00	15,00	-	-	-	-	-	-
Hypromeloza K100LV CR	-	-	-	-	-	-	30,00	90,00	15,00	30,00	90,00	15,00
Microcrystallin Xenluloza PH102	62,67	188,0	31,34	46,67	140,0	23,34	62,67	188,0	31,34	46,67	140,0	23,34
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 6-2

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-08-1 16mg chậm			117055-08-2 64mg chậm			117055-08-3 16mg nhanh			117055-08-4 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67
Hypromeloza K4M CR	35,00	105,0	17,50	35,00	105,0	17,50	-	-	-	-	-	-
Hypromeloza K100LV CR	-	-	-	-	-	-	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Microcrystallin Xenluloza PH102	57,67	173,0	28,84	41,67	125,0	20,84	72,67	218,0	36,34	55,67	170,0	28,34
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 7

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-11-1 16mg chậm			117055-11-2 64mg chậm			117055-11-3 16mg nhanh			117055-11-4 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8
Hypromeloza K100LV CR	35,00	105,0	17,50	35,00	105,0	17,50	-	-	-	-	-	-
Hypromeloza E50	-	-	-	-	-	-	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Mannitol M200	56,6	169,8	28,3	37,4	112,2	18,7	71,6	214,8	35,8	52,4	157,2	26,2
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 8

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-13-1 16mg chậm			117055-13-2 64mg chậm			117055-13-3 64mg chậm			117055-13-4 64mg chậm			117055-13-5 16mg nhanh			117055-13-6 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8
Hypromeloza K100LV CR	35,0	105,0	17,50	35,0	105,0	17,50	50,0	150,0	25,0	-	-	-	20,0	60,0	10,0	20,0	60,0	10,0
Hypromeloza K4M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30,0	90,0	15,0	-	-	-	-	-	-
Microcrystallin Xenluloza PH102	28,3	84,9	14,15	18,7	56,1	9,35	22,4	67,2	11,2	42,4	127,2	21,2	71,6	214,8	35,8	52,4	157,2	26,2
Lactosa Fastflo 316	28,3	84,9	14,15	18,7	56,1	9,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 9

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 64mg

Chế phẩm	117055-17-1 64 mg chậm			117055-17-2 64mg chậm			117055-17-3 64mg nhanh			117055-17-3 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80
Hypromeloza K100LV CR	50,0	150,0	25,0	50,0	150,0	25,0	20,0	60,0	10,0	20,0	60,0	10,0
Mannitol M200	13,44	40,32	6,72	15,68	47,04	7,84	31,44	94,32	15,72	36,68	110,04	18,34
Microcrystallin Xenluloza PH102	8,96	26,88	4,48	6,72	20,16	3,36	20,96	62,88	10,48	15,72	47,16	7,86
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 10

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-21-1 64 mg nhanh			117055-21-2 64mg nhanh			117055-21-3 16mg nhanh			117055-24-1 16mg chậm			117055-24-2 16mg chậm			117055-24-3 16mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20
Hypromeloz a K100LV CR	25,0	75,0	12,50	25,0	75,0	12,50	25,0	75,0	12,50	50,00	150,00	25,00	50,00	150,00	25,00	50,00	150,00	25,00
Mannitol M200	28,44	85,32	14,22	33,18	99,54	16,59	46,62	139,86	23,31	24,96	74,88	12,48	29,12	87,36	14,56	25,62	76,86	12,81
Microcrystallin Xenuloza PH102	18,96	56,88	9,48	14,22	42,66	7,11	19,98	59,94	9,99	16,64	49,92	8,32	12,48	37,44	6,24	10,98	32,94	5,49
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Bảng 11

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-26-1 64 mg nhanh			117055-26-2 16mg nhanh			117055-26-3 64mg chậm			117055-26-3 16mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80
Hypromeloz a K100LV CR	55,00	165,00	27,50	50,00	150,00	25,00	27,00	81,00	13,50	22,00	66,00	11,00
Mannitol M200	25,62	76,86	12,81	15,68	47,04	7,84	45,22	135,66	22,61	35,28	105,84	17,64
Microcrystallin Xenuloza PH102	10,98	32,94	5,49	6,72	20,16	3,36	19,38	58,04	9,69	15,12	45,36	7,56
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 12

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-30-1 16 mg nhanh			117055-30-2 64mg nhanh			117055-30-3 16mg chậm			117055-33-1 16mg chậm			117055-33-2 64mg trung bình			117055-33-3 16mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g
MIN 101*	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20
Hypromeloz a K100LV CR	27,00	81,00	13,50	22,00	66,00	11,00	30,00	90,00	15,00	55,00	165,00	27,50	50,0	150,00	25,00	58,00	174,00	29,00
Mannitol M200	45,22	135,66	22,61	35,28	105,84	17,64	43,12	129,36	21,56	25,62	76,86	12,81	15,68	47,04	7,84	23,52	70,56	11,76
Microcrystal lin Xenuloza PH102	19,38	58,14	9,69	15,12	45,36	7,56	18,48	55,44	9,24	10,98	32,94	5,49	6,72	20,16	3,36	10,08	30,24	5,04
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 13

Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-38-1 16 mg chậm			117055-38-2 64mg chậm			117055-348-3 16mg nhanh			117055-38-4 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80
Hypromeloza K100LV CR	40,00	120,00	20,00	45,00	135,00	22,50	25,00	75,00	12,50	20,00	60,00	10,00
Mannitol M200	36,47	109,41	18,24	19,53	58,59	9,77	46,97	140,91	23,49	37,03	111,09	18,52
Microcrystallin Xenluloza PH102	15,63	46,89	7,82	8,37	25,11	4,19	20,13	60,39	10,07	15,87	47,61	7,94
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 14. Các nghiên cứu giải tích đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 64mg (64mg chậm của thí nghiệm 9)

Thử nghiệm	Yêu cầu nhãn hiệu phần trăm trung bình
Thời điểm tự động 2 giờ (được kéo qua bộ lọc chảy tự do 10 μ m)	30,3%
Không lọc thời điểm điều khiển 2 giờ	30,9%
Thời điểm tự động 19 giờ (được kéo qua bộ lọc chảy tự do 10 μ m)	82,0%
Không lọc thời điểm điều khiển 19 giờ	82,6%
Ly tâm thời điểm điều khiển 19 giờ	82,2%
Được lọc thời điểm điều khiển 19 giờ qua bộ lọc kiểu ống tiêm	82,8%

Bảng 15. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg

Chế phẩm	117055-46-1 64mg chậm		
	%w/w	mg/viên	g/bánh 50g
MIN 101*	25,6	76,80	12,80
Hypromeloza K100LV CR	45,00	135,00	22,50
Mannitol M200	19,53	58,59	9,77
Microcrystallin Xenluloza PH102	8,37	25,11	4,19
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 16. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-48-1 16mg chậm			117055-48-2 64mg chậm			117055-48-3 16mg nhanh			117055-48-4 64mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80
Hypromeloza K100LV CR	55,00	165,00	27,50	50,00	150,00	25,00	25,00	75,00	12,50	20,00	60,00	10,00
Mannitol M200	25,97	77,91	12,99	16,03	48,09	8,02	46,97	140,91	23,49	37,03	111,09	18,52
Microcrystallin Xenluloza PH102	11,33	33,39	5,57	6,87	20,61	3,44	20,13	60,39	10,07	15,87	47,61	7,94
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 17. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-52-1 16 mg nhanh			117055-52-2 64mg nhanh		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g
MIN 101*	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80
Hypromeloza K4M CR	36,00	108,00	18,00	30,00	90,00	15,00
Microcrystallin Xenluloza PH102	36,10	108,30	18,05	22,90	68,70	11,45
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,01	100,00	300,00	50,01

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 18. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg

Chế phẩm	117055-54-1 64 mg nhanh			117055-54-2 16mg nhanh			117055-54-3 64mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g
MIN 101*	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20
Hypromeloz a K100LV CR	30,00	90,00	15,00	36,00	108,00	18,00	30,00	90,00	15,00
Hypromeloz a K4M CR	-	-	-	-	-	-	6,00	18,00	3,00
Microcrystallin Xenluloza PH102	22,90	68,70	11,45	36,10	108,30	18,05	36,10	108,3	18,05
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 19. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg viên nén

Chế phẩm	117055-55-1 64 mg nhanh			117055-55-2 16mg nhanh			117055-55-3 64mg chậm			117055-55-4 16mg chậm			117055-58-1 40mg trung bình			117055-58-2 32mg chậm		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g	% w/w	mg /viên	g/bánh 50g
MIN 101*	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	16,00	48,00	8,00	12,80	38,40	6,40
Hypromeloz a K100LV CR	30,00	90,00	15,00	36,00	108,00	18,00	6,00	18,00	3,00	12,00	36,00	6,00	21,00	63,00	10,50	10,00	30,00	5,00
Hypromeloz a K4M CR	-	-	-	-	-	-	24,00	72,00	12,00	24,00	72,00	12,00	24,00	72,00	12,00	24,00	72,00	12,00
Microcrystal lin Xenluloza PH102	22,90	68,70	11,45	36,10	108,3	18,05	22,90	68,70	11,45	36,10	108,3	18,05	29,50	88,50	14,75	31,70	95,10	15,85
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Magie stearat	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Tổng cộng	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng

Bảng 20. Công thức theo khối đối với viên nén tham chiếu MIN-101 SR

Thành phần	Chức năng	%w/w	mg/viên	g/bánh 200g (lên đến 1333 viên)
Hỗn hợp pha trộn trong hạt				
Hợp phần thuốc MIN101 ¹	Hợp phần thuốc	6,40	9,60	12,80
Kollidax HCO	Chất bôi trơn	20,00	30,00	40,00
Lactosa (Pharmatoza 200)	Chất độn	58,93	88,40	117,86
Microcrystalline Xenluloza (Vivapur 101)	Chất độn	10,00	15,00	20,00
Hydroxypropylxenluloza (HPC-L)	Chất kết dính	2,80	4,20	5,60
Oxit silic keo khan (Aerosil 200)	Tá được trơn	0,13	0,20	0,26
Axit xitric monohydrat	Chất điều chỉnh pH	0,67	1,00	1,34
Nước vô trùng để rửa ²	Chất hỗ trợ xử lý	q.s.		
Tổng	-	98,93	148,40	197,86
Hỗn hợp pha trộn ngoài hạt ³				
Magie stearat (hyqual)	Chất bôi trơn	1,07	1,60	2,14
Trọng lượng lõi	-	100,00	150,00	200,00

¹ Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 tức là 9,60 mg hợp phần thuốc dạng hydroclorua MIN-101 tương đương với 8,0 mg bazơ tự do MIN-101

² Nước vô trùng để rửa được sử dụng để tạo hạt ướt và được loại bỏ trong bước sấy

³ Hỗn hợp pha trộn ngoài hạt thành phẩm để tạo viên được tính toán dựa vào năng suất của hỗn hợp pha trộn trong hạt có được

Bảng 21. Các chế phẩm đối với các chế phẩm viên nén MIN-101 MR 16mg và 64mg (phát triển quy trình sản xuất)

Chế phẩm	117055-60 64 mg nhanh			117055-61 16mg nhanh			117055-62 64mg chậm			117055-63 16mg chậm			117055-64 40mg trung bình		
	% w/w	mg /viên	g/bánh 100g	% w/w	mg/ viên	g/bánh 100g	% w/w	mg/ viên	g/bánh 100g	% w/w	mg/ viên	g/bánh 100g	% w/w	mg/ viên	g/bánh 100g
MIN 101*	25,60	76,80	25,60	6,40	19,20	6,40	25,60	76,80	25,60	6,40	19,20	6,40	16,00	48,00	16,00
Hypromeloza K100LV CR	30,00	90,00	30,00	36,00	108,00	36,00	6,00	18,00	6,00	12,00	36,00	12,00	21,00	63,00	21,00
Hypromeloza K4M CR	-	-	-	-	-	-	24,00	72,00	24,00	24,00	72,00	24,00	12,00	36,00	12,00
Microcrystallin Xenluloza PH102	22,90	68,70	22,90	36,10	108,30	36,10	22,90	68,70	22,90	36,10	108,30	36,10	29,50	88,50	29,50
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00
Oxit silic keo khan, Aerosil 200 pharma	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50
Magie stearat	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00
Tổng cộng	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00

Hệ số hiệu chỉnh muối là 1,2 được sử dụng.

Ví dụ 4: Tạo ra Dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

2-((1-(2-(4-Flophenyl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)methyl)isoindolin-1-on,

tức là, bazơ tự do của hợp chất (I), hòa tan trong axeton và được lọc qua thủy tinh nóng vô định hình, tức là, Perlite®, để loại bỏ chất ngoại lai bất kỳ. Bổ sung dung dịch nước 2 mol/l-axit clohydric, tức là, 2 N HCl vào dung dịch này).

Hỗn hợp được làm mát trong khi khuấy trong vài giờ và các tinh thể thô của muối của axit clohydric của hợp chất (I) được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Các tinh thể thô sau đó được tinh sạch bằng cách gia nhiệt nguyên liệu thô trong axeton và bị khử ion nước và khuấy trong vài giờ. Chất ngoại lai sau đó được loại bỏ bằng cách lọc và sau đó bổ sung thêm axeton vào chất lọc. Hỗn hợp được làm mát và các tinh thể được lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để cho dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

Ví dụ 5: Nhiễu xạ bột tia X của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

Phép nhiễu xạ tia X được thực hiện sử dụng RIGAKU, RINT 2500. Nhiễu xạ bột tia X của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được thể hiện trong hình 11.

Ví dụ 6: Phổ hấp thụ IR của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) được thực hiện sử dụng Perkin-Elmer, Paragon1000. Phổ IR của Dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đo bằng phương pháp đĩa kali clorua phương pháp như được thể hiện trong hình 12. Các bước sóng hấp thụ chính và nhiệm vụ của chúng là như dưới đây:

Bảng 22. Các nhiệm vụ của phổ IR của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

Bước sóng (cm ⁻¹)	Nhiệm vụ
2916	C-H dao động làm căng C-H
1684, 1665	dao động làm căng C=O
1594	Vòng benzen
1235	dao động làm căng C-F

Ví dụ 7: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O

Phổ ¹H-NMR và phổ ¹³C-NMR của dạng (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được đo trong d₆-dimetyl sulfoxit được thể hiện trong hình 13 và hình 14.

Tài liệu viện dẫn để tham khảo

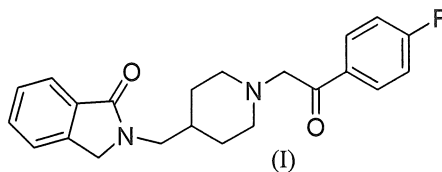
Toàn bộ sáng chế của một trong các tài liệu sáng chế và các bài báo khoa học được kết hợp ở đây nhằm mục đích tham khảo.

Các cải biến tương đương

Sáng chế trong đơn này có thể được bao gồm ở các dạng cụ thể khác mà không trệch khỏi phạm vi hoặc các đặc điểm chủ yếu của nó. Các phương án nêu trên do đó được xem là để minh họa hơn là làm giới hạn sáng chế của đơn này được mô tả ở đây. Phạm vi của sáng chế được bộc lộ rõ ràng trong yêu cầu bảo hộ sau đây hơn là bởi phần mô tả nói trên, và tất cả các thay đổi mà có nghĩa hoặc phạm vi tương đương yêu cầu bảo hộ được dự tính được bao gồm trong yêu cầu bảo hộ này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa hợp chất (I):



trong đó dược phẩm này chứa chất cải biến giải phóng mà tạo ra nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của hợp chất (I) hoặc dạng đa hình (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O dưới 50 ng/mL nếu liều dược phẩm nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg dược phẩm được dùng cho người.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất (I) ở dạng đa hình (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này chứa khoảng từ 10 đến 75mg hoặc khoảng từ 15 đến 65mg hợp chất (I) hoặc dạng đa hình (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O.

4. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất cải biến giải phóng là hypromelozơ.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất độn, chất chảy và chất bôi trơn.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm tạo ra nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của BFB-520 dưới 10,0 ng/ml, hoặc nồng độ huyết thanh tối đa ($C_{\max}$) của BFB-999 dưới 5,0 ng/ml, hoặc AUC của hợp chất (I) hoặc dạng đa hình (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O dưới 400 hr*ng/ml, hoặc AUC của BFB-520 dưới 40 hr*ng/ml, hoặc AUC của BFB-999 dưới 40 hr*ng/ml.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó về cơ bản tất cả các liều dùng của hợp chất (I) hoặc dạng đa hình (A) của hợp chất (I)·HCl·2H₂O được giải phóng khỏi dược phẩm trong 16 đến 24 giờ.

8. Kit bao gồm dược phẩm theo điểm 1 và hướng dẫn sử dụng.

Fig. 1

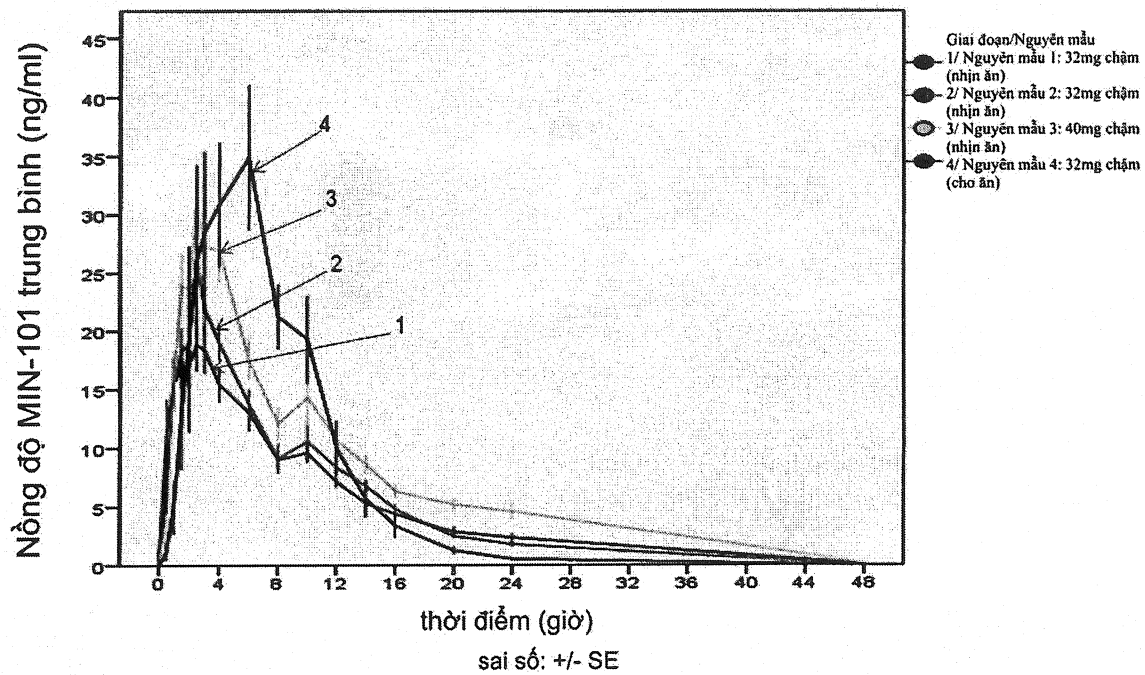


Fig. 2

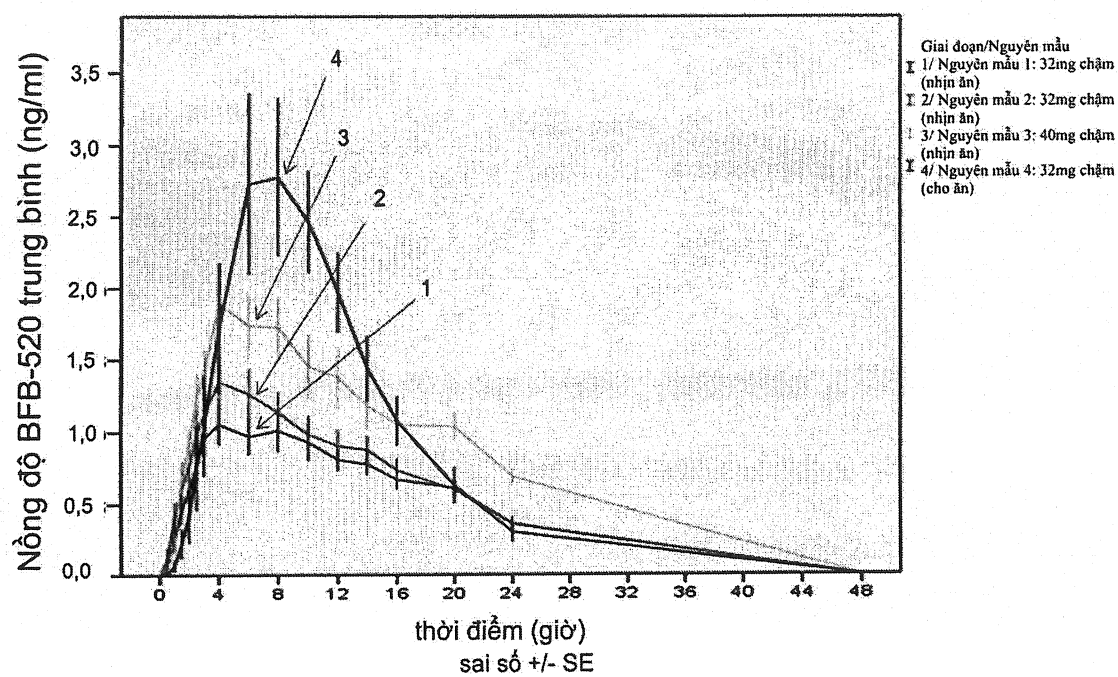


Fig. 3

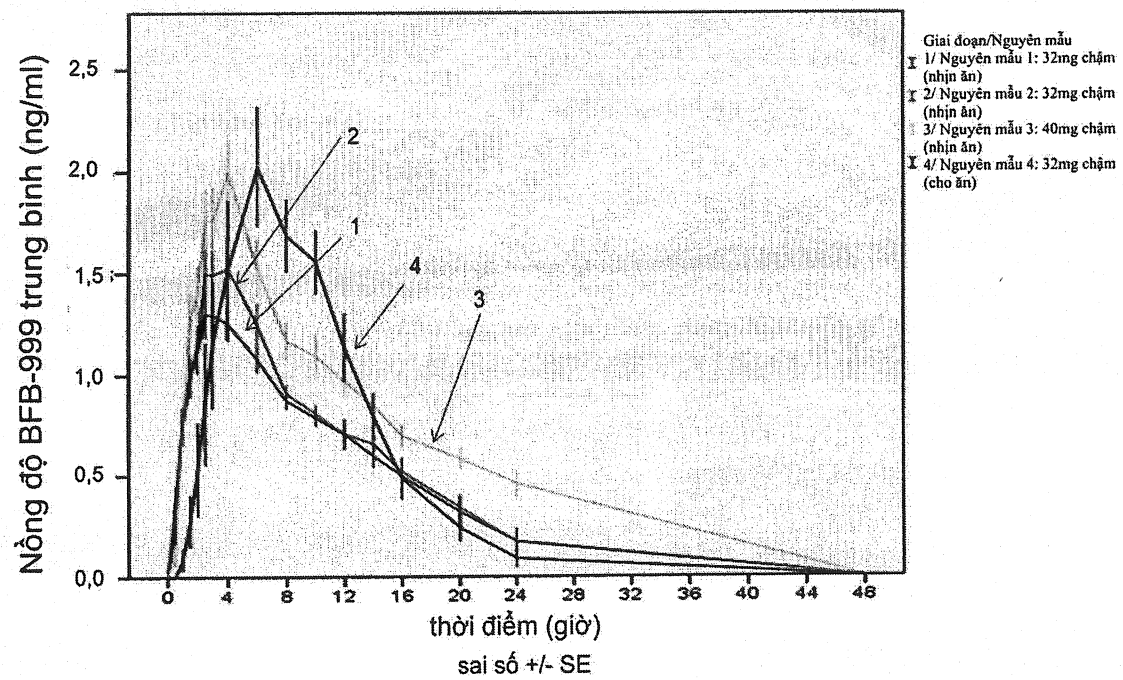


Fig. 4

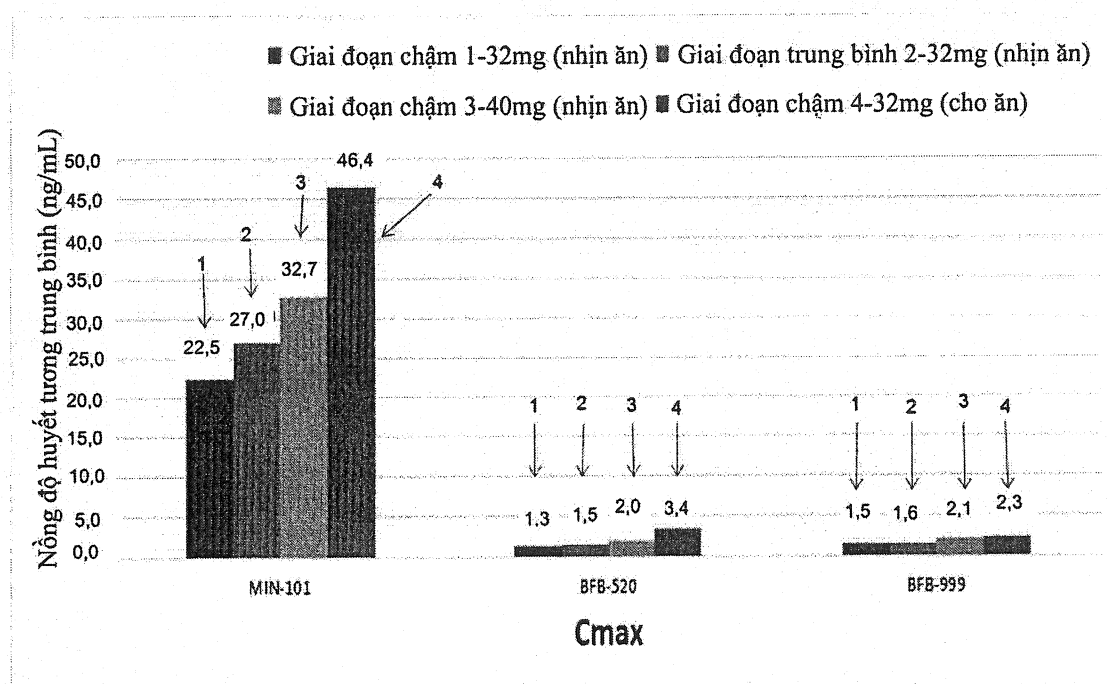


Fig. 5

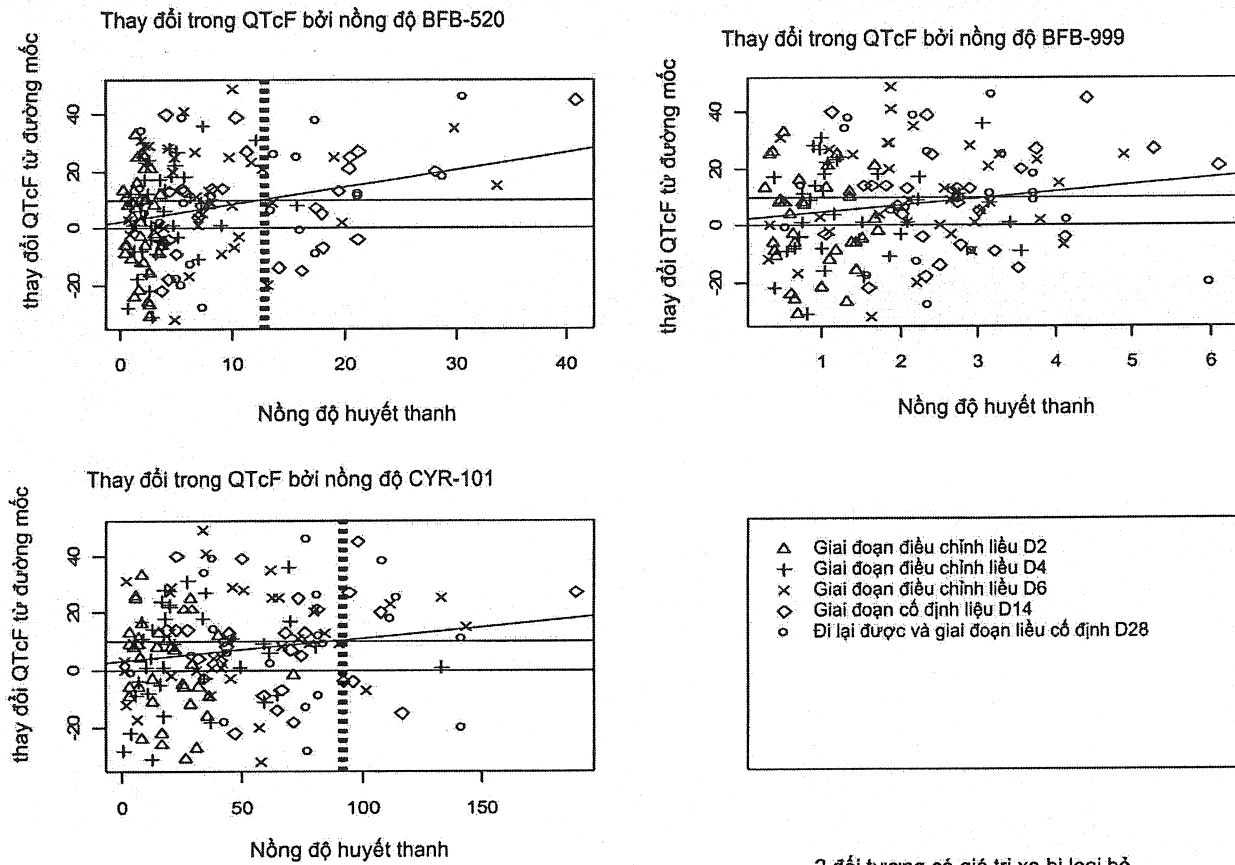


Fig. 7

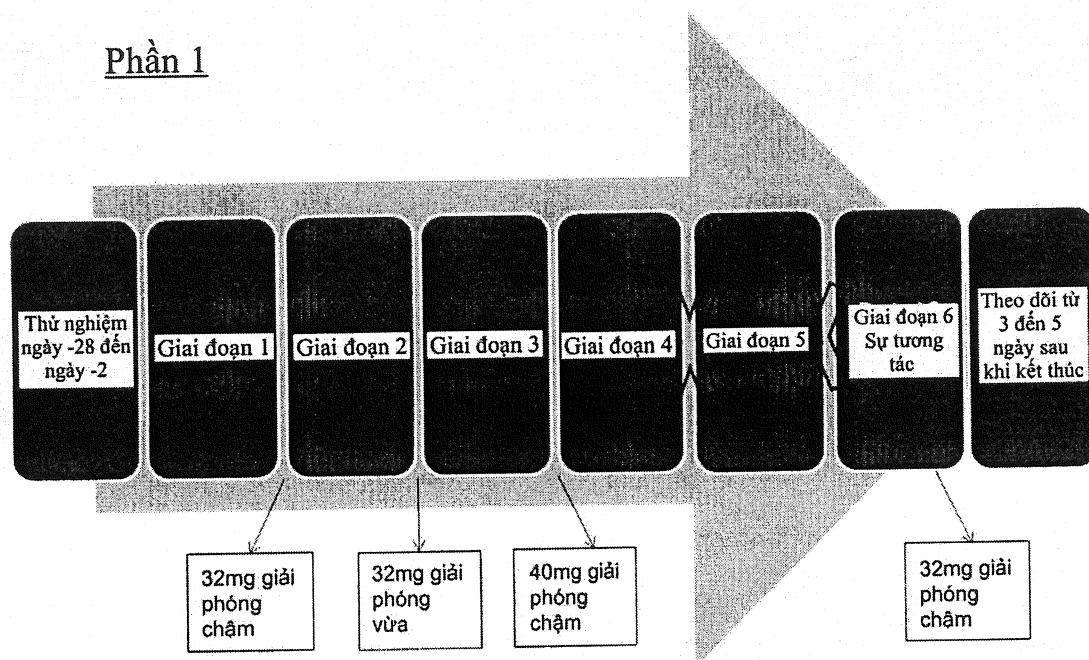


Fig. 8

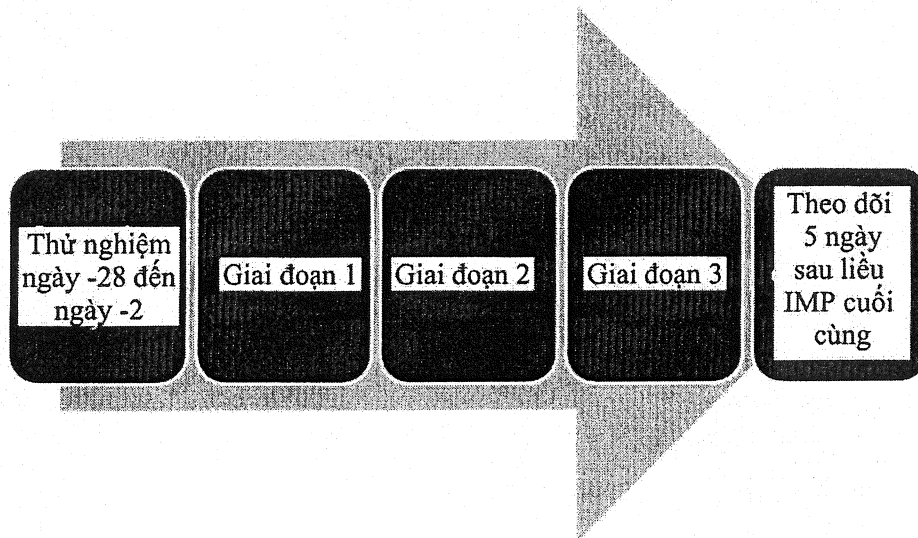


Fig. 9

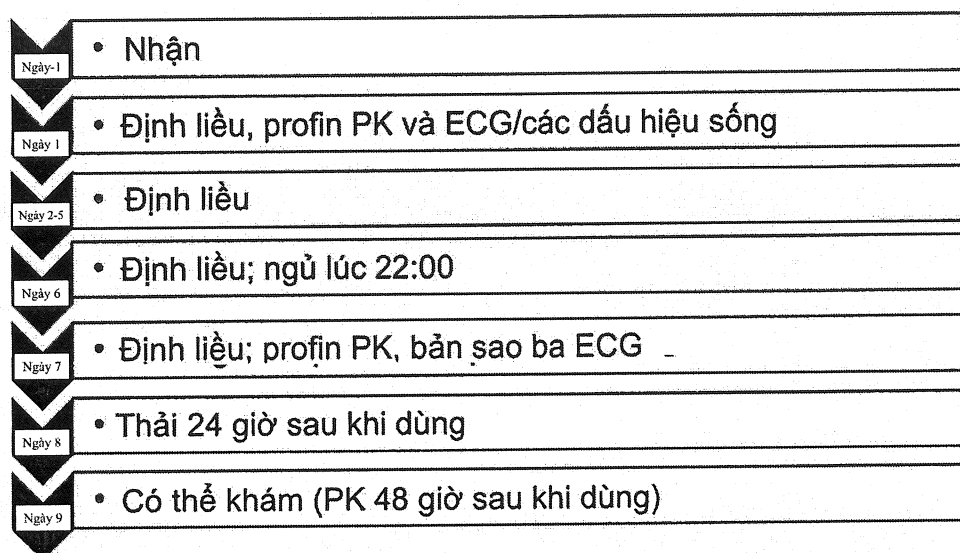
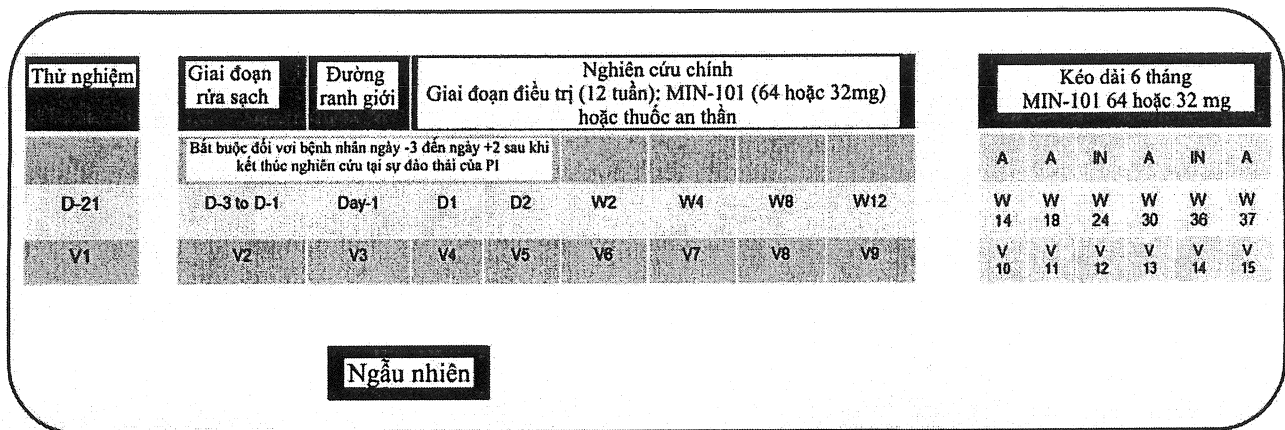
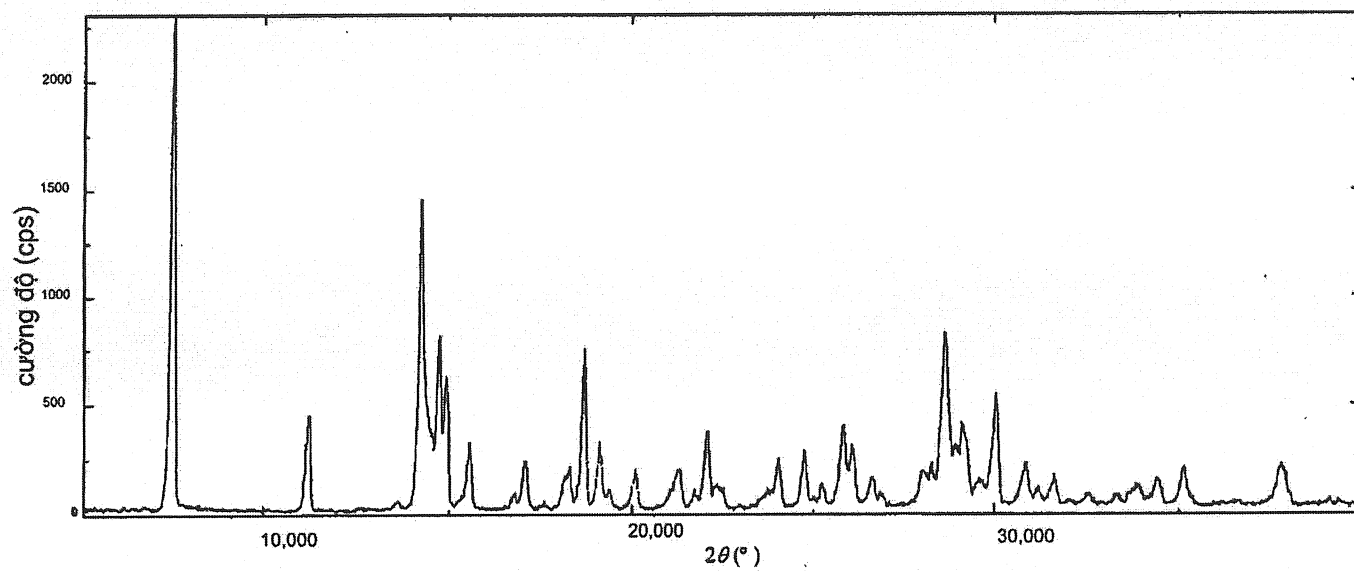


Fig. 10



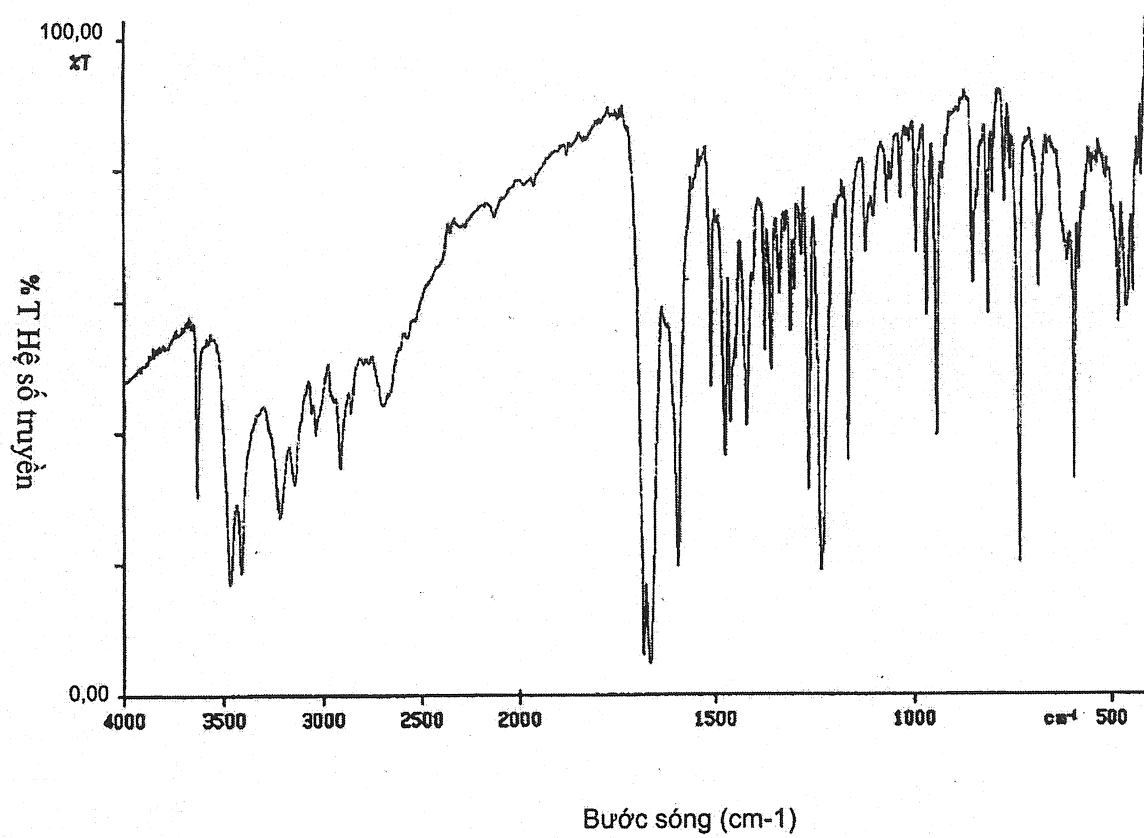
27312

Fig. 11



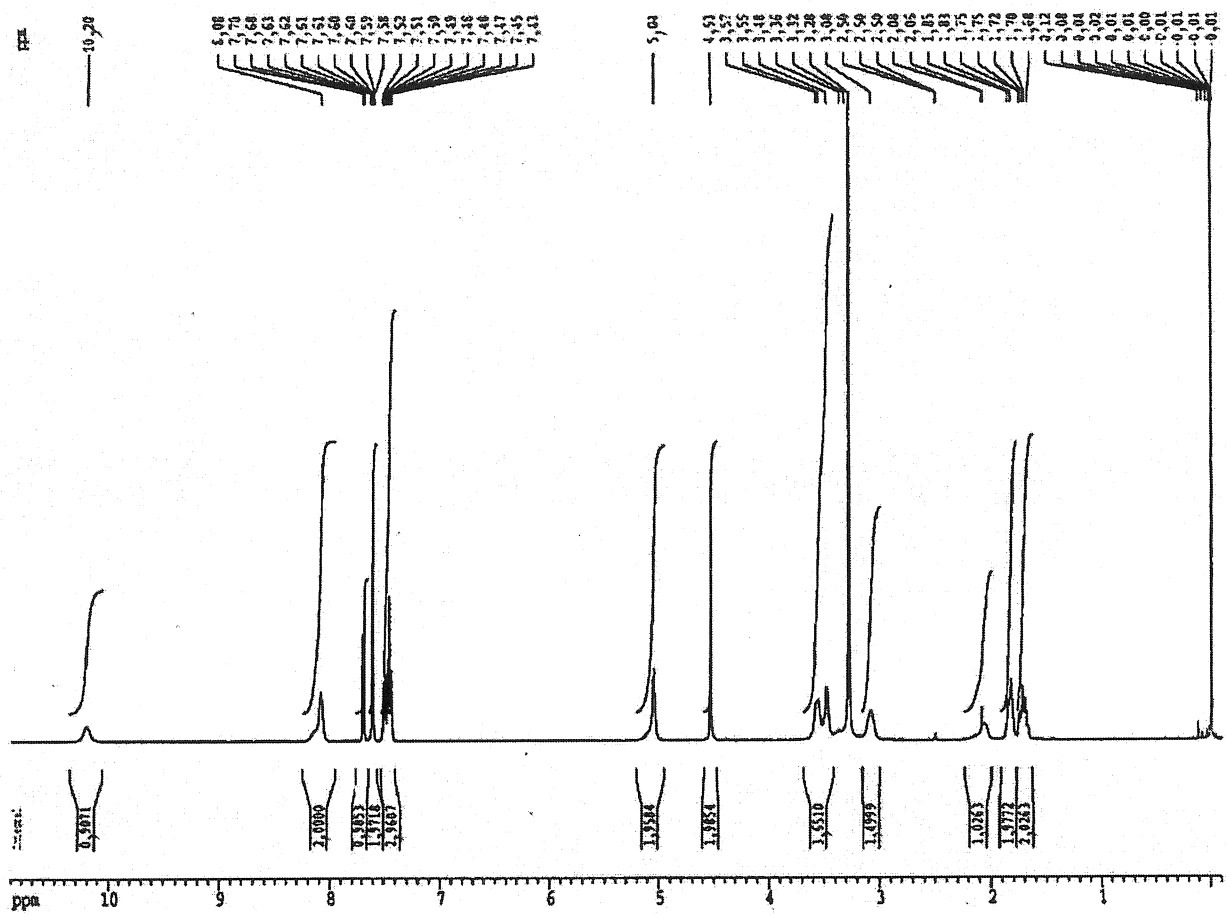
27312

Fig. 12



27312

Fig. 13



27312

Fig. 14

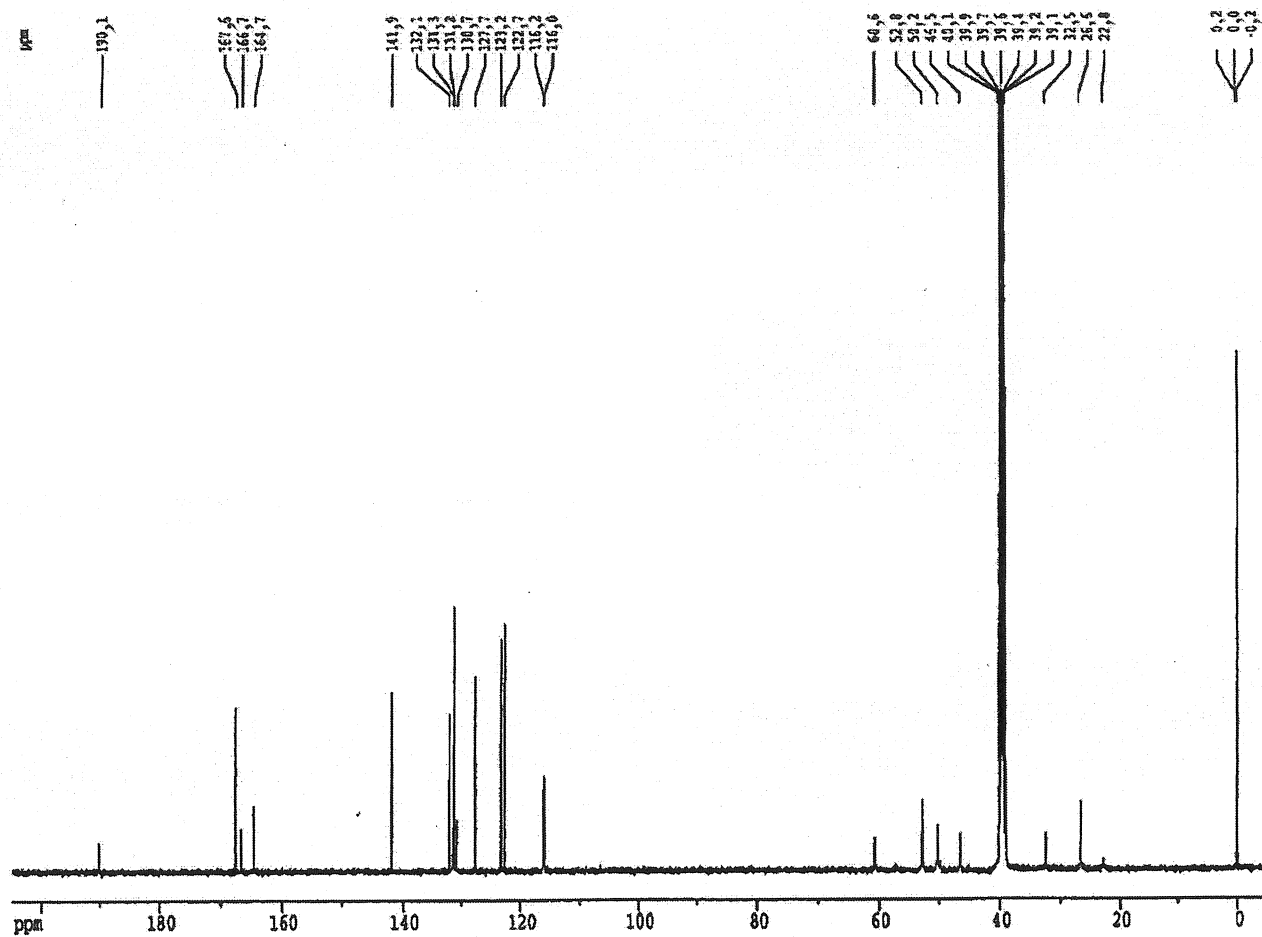
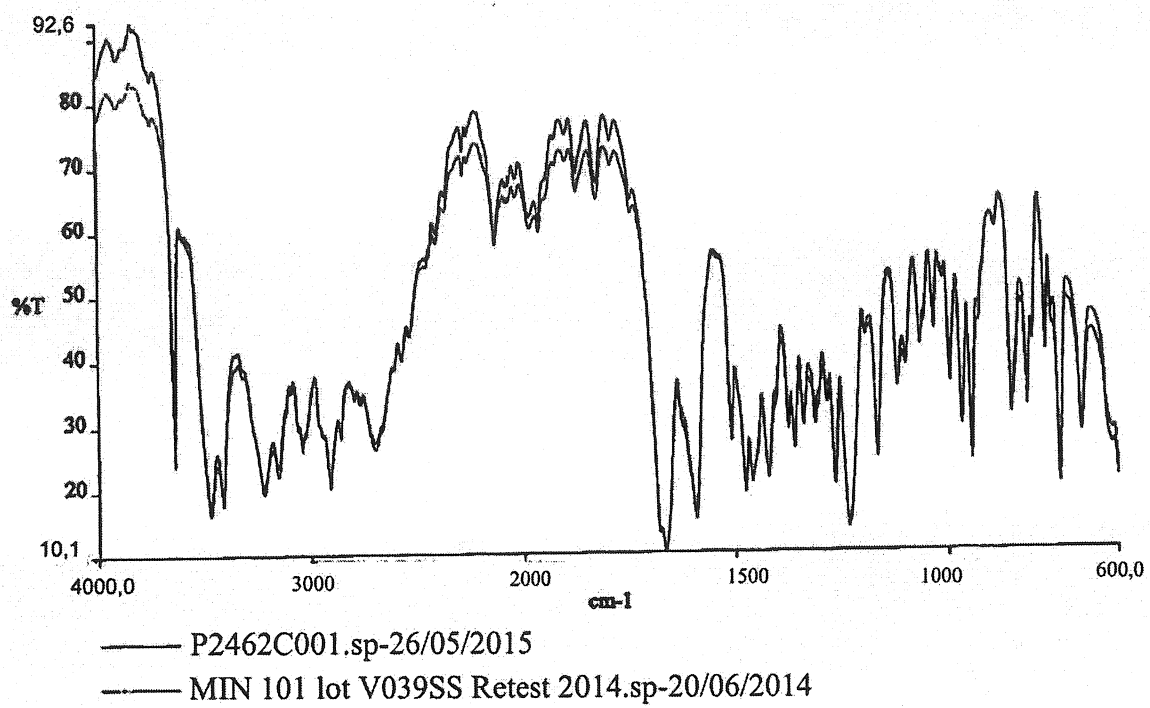
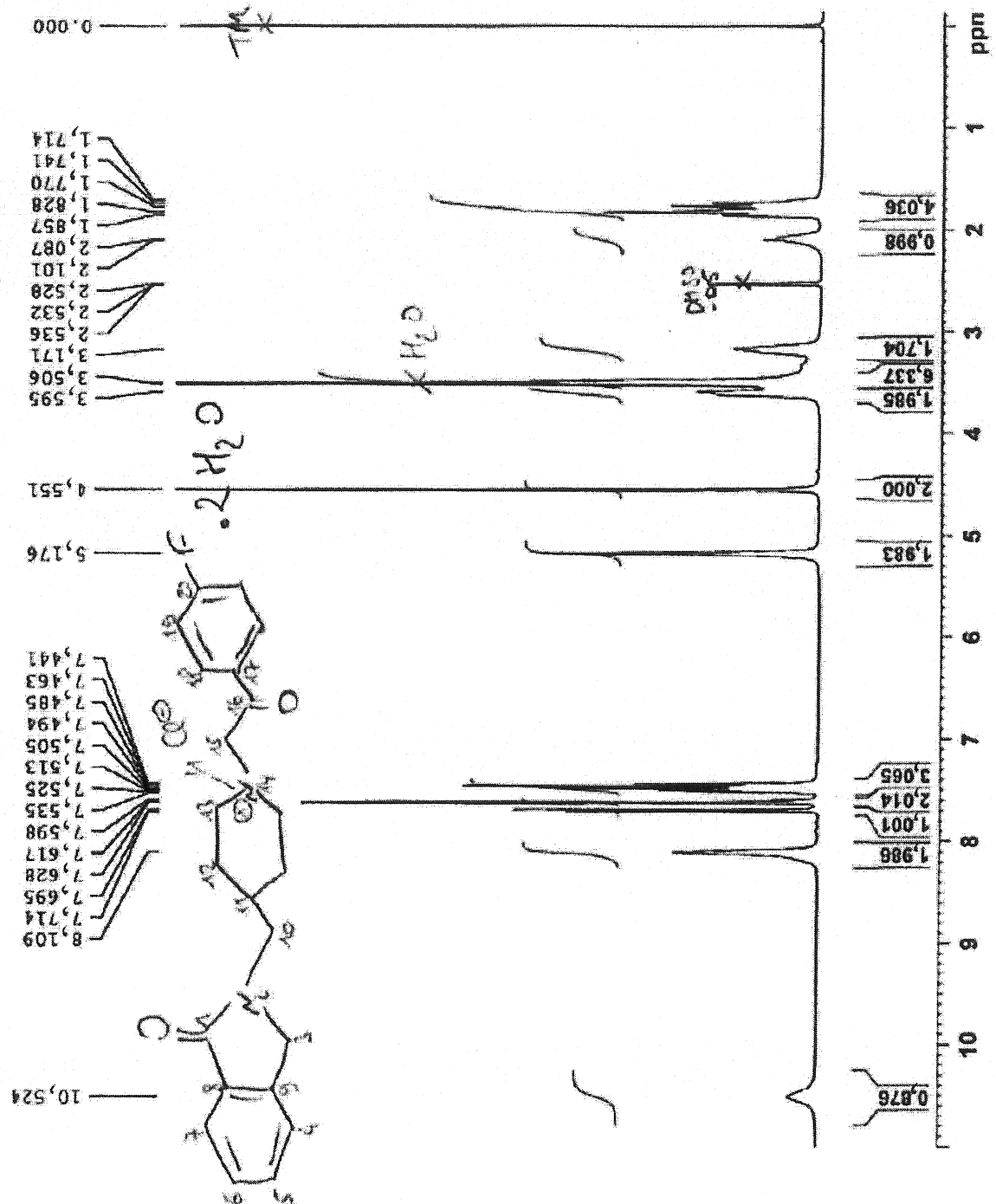


Fig. 15



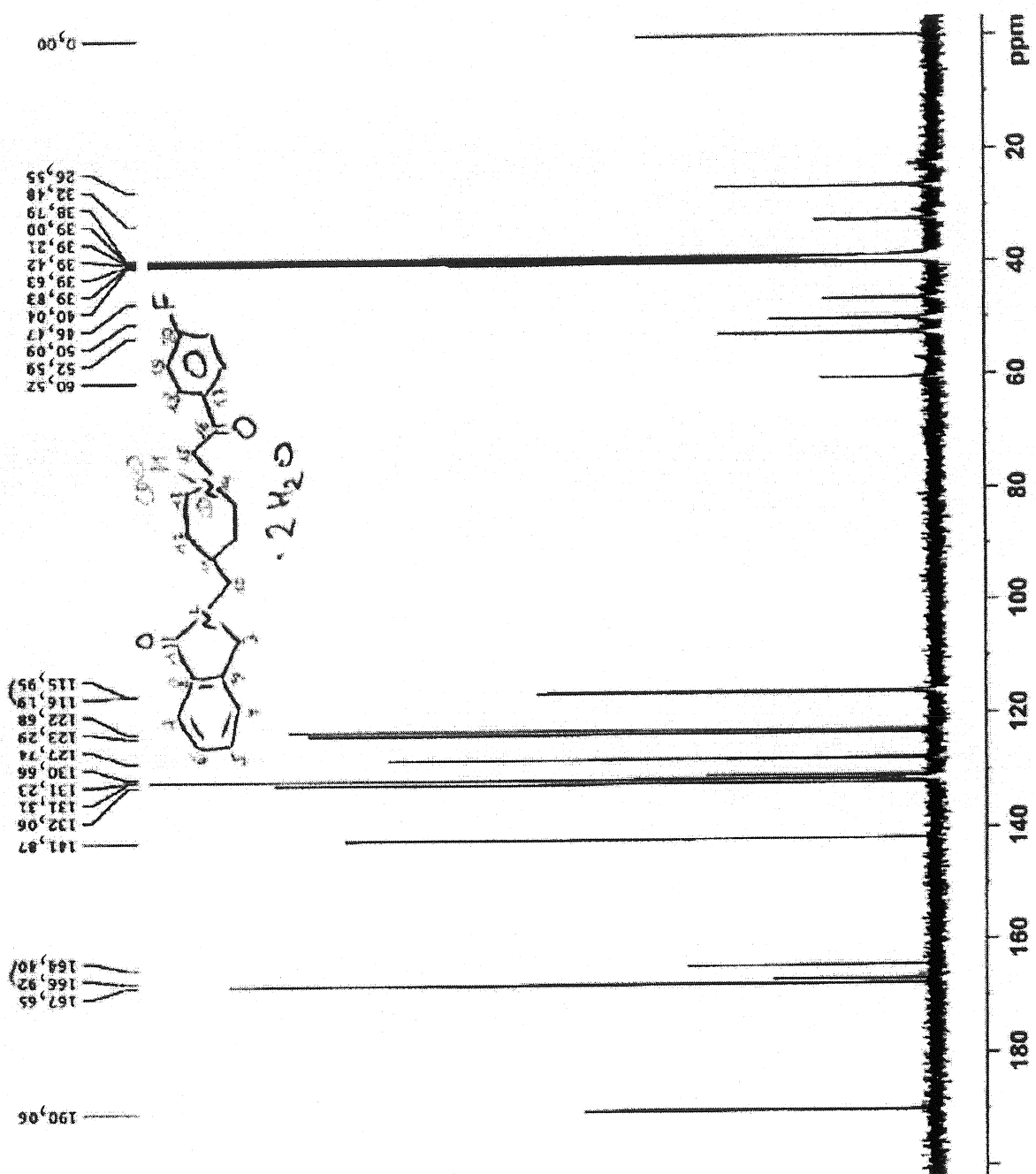
27312

Fig. 16



27312

Fig. 17



27312

Fig. 18

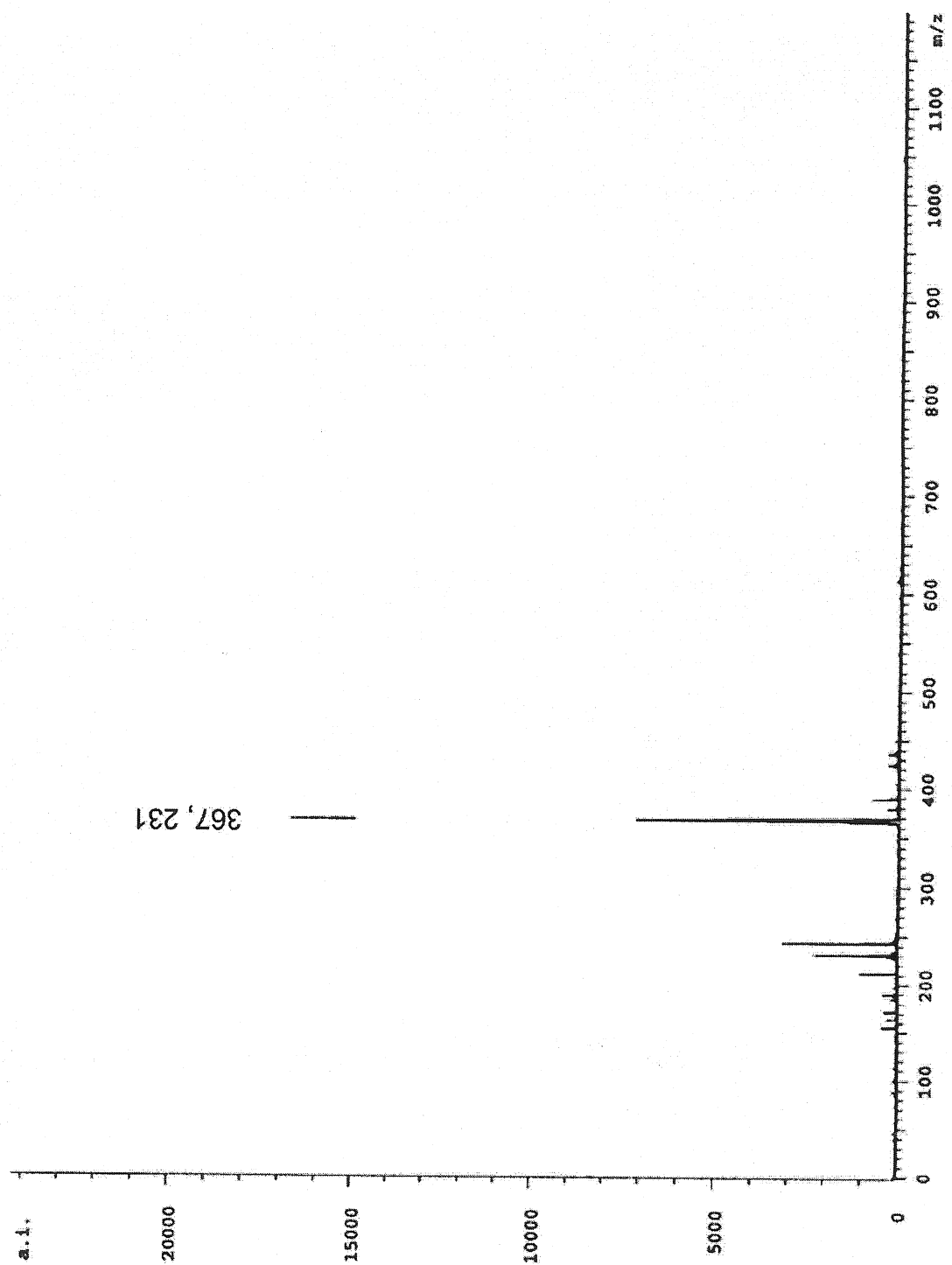


Fig. 19

