(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) **1-0027648**

(51)[7] **A61K 31/495**; A61P 25/28; A61P 25/22; A61P 25/24; A61K 9/08; A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2011-02635
(22) 16/04/2010
(86) PCT/DK2010/050084 16/04/2010
(87) WO2010/121621 28/10/2010
(30) PA 200900531 24/04/2009 DK
(45) 25/03/2021 396
(43) 25/05/2012 290A
(73) H. LUNDBECK A/S (DK)
9 Ottiliavej, DK-2500 Valby, Denmark
(72) TREPPENDAHL, Svend (DK); LOPEZ DE DIEGO, Heidi (DK).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) MUỐI CỘNG AXIT LACTIC CỦA HỢP CHẤT 1-[2-(2,4-ĐIMETYLPHENYLSULFANYL)PHENYL]PIPERAZIN, DƯỢC PHẨM LỎNG CHỨA MUỐI NÀY VÀ THIẾT BỊ CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm lỏng chứa muối cộng axit lactic của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới dược phẩm lỏng chứa muối của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

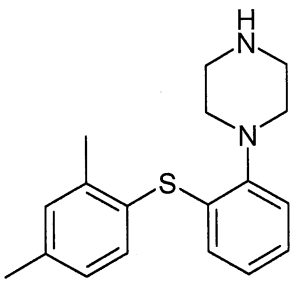
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO2008113358 mô tả dược phẩm lỏng của axit lactic dạng DL, axit glutaric, axit aspartic dạng L và muối của axit glutamic của hợp chất 4-[2-(4-metylphenylsulfanyl) phenyl]piperiđin để dùng để điều trị các bệnh CNS.

WO2007144006 mô tả dạng tinh thể của hợp chất 4-[2-(4-metylphenylsulfanyl)-phenyl]piperiđin và các muối của nó để điều trị chứng đau bệnh thần kinh.

Caira M R, "Crystalline polymorphism of organic compounds in current chemistry", Springer, Berlin, DE LNKD; DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 Jan 1998, pp 163-208, mô tả hiện tượng đa hình tinh thể và phương pháp sàng lọc dạng đa hình.

Hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin (hợp chất I) được mô tả trong WO 03/029232 dưới dạng bazơ tự do. Hợp chất I có công thức cấu tạo được biểu thị bằng công thức dưới đây.



Các muối cộng axit dược dụng khác nhau của hợp chất I đã được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2007/144005, gồm muối cộng axit lactic.

Hợp chất I được biết là có tác dụng ức chế chất vận chuyển serotonin (WO 03/029232) và hữu ích trong việc điều trị các rối loạn cảm xúc, ví dụ trầm cảm và lo âu. Ngoài ra, hợp chất I có cơ chế đối kháng 5-HT_3 và cơ chế chủ vận 5-HT_{1A}, cơ chế này gợi ý rằng hợp chất này là có tác dụng để điều trị chứng suy giảm nhận thức ở bệnh nhân bị trầm cảm, và điều trị chứng đau và các triệu chứng di chứng của bệnh trầm cảm (WO 2007/144005 và WO 2008/113359).

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* được tiến hành với hợp chất I mô tả hiệu quả thụ thể và dược lý bệnh học được mô tả trong WO 03/029232, WO 2007/144005 và WO 2008/113359.

Hợp chất I đã được thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân sử dụng thang đánh giá trầm cảm của Hamilton (HAM-D - Hamilton Rating Scale for Depression) như là điểm kết thúc lâm sàng; chi tiết xem công bố đơn quốc tế số WO 2008/113359. Thang HAM-D có thể được sử dụng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh trầm cảm ở bệnh nhân theo 24 mục câu hỏi. Theo kết luận về nghiên cứu lâm sàng, hợp chất I được cho là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị chứng trầm cảm không có các tác dụng phụ liên quan đến giấc ngủ và sinh lý (WO 2008/113359).

Đối với nhiều dược phẩm, việc sử dụng qua đường miệng dạng viên nén, viên nang, viên tròn hoặc dạng tương tự để nuốt là dạng dùng được ưu tiên. Tuy nhiên, một số bệnh nhân, ví dụ bệnh nhân cao tuổi và trẻ em có thể gặp khó khăn trong việc nuốt, và dung dịch lỏng có thể là phương án thay thế thích hợp tránh việc phải nuốt các viên nén, viên nang, viên tròn, v.v.. Dung dịch lỏng còn có thể định lượng linh hoạt. Để giới hạn thể tích của dung dịch lỏng thì nồng độ của hoạt chất trong dung dịch phải cao, mà một lần nữa cần phải có độ tan hoạt chất cao.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm lỏng chứa hợp chất I.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Thật bất ngờ, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng muối cộng của axit lactic dạng L (=L-lactat), muối cộng của axit lactic dạng D (=D-lactat) và muối cộng của axit lactic dạng DL (=DL-lactat) của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin có khả năng hòa tan mạnh. Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến dược phẩm lỏng chứa muối cộng của axit lactic dạng L, muối cộng của axit lactic dạng D và/hoặc muối cộng của axit lactic dạng DL của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng L của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng D của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới muối của sáng chế để sử dụng trong việc bào chế dược phẩm lỏng để điều trị một số bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới muối của sáng chế để sử dụng trong việc điều trị một số bệnh, trong đó các muối được tạo ra dưới dạng chế phẩm lỏng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới thiết bị chứa dược phẩm lỏng theo sáng chế, trong đó thiết bị chứa được lắp với khối kết tụ nhỏ giọt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: XRPD của L-lactat anhyđrat 1 (AH1)

Fig.2: XRPD của L-lactat monohyđrat 1 (MH1)

Fig.3: XRPD của L-lactat monohyđrat 2 (MH2)

Fig.4: XRPD của DL-lactat dạng alpha (α)

Fig.5: XRPD của DL-lactat dạng beta (β)

Fig.6: XRPD của DL-lactat monohyđrat (MH), có hàm lượng của dạng α

Fig.7: XRPD của DL-lactat dạng gamma (γ), có hàm lượng của dạng α

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm mà sáng chế đề cập đến là tất cả các dược phẩm.

Đặc trưng của bazơ tinh thể và các muối đã biết trước đó của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin đã được mô tả trong công bố đơn WO 2008/113359. Khả năng hòa tan trong nước của các muối này được thể hiện trong Bảng 2. Bảng 1 thể hiện các phản xạ XRPD, điểm nóng chảy và các số liệu về khả năng hòa tan của các muối theo sáng chế. Như được minh họa bằng các số liệu từ Bảng 1 và 2, muối cộng của axit lactic dạng DL dạng β và muối cộng của axit lactic dạng L MH2 có khả năng hòa tan cao khác thường. Do đó, các dạng muối này sẽ là thích hợp để sử dụng trong dược phẩm lỏng chứa hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl) phenyl]piperazin. Theo bảng 2, cả muối mesylat cũng có lợi do khả năng hòa tan cực kỳ mạnh. Tuy nhiên, việc sử dụng axit metan sulfonic (mesylat) kết hợp với dung môi rượu trong việc tổng hợp dược phẩm có rủi ro do các tạp chất alkyl mesylat có thể gây độc tính gen (*Mutat. Res.* 581 (2005) 23-34; *Eur. J. Pharm. Sci.* 28 (2006) 1-6). Do vậy, để dùng trong dược phẩm, các muối lactat sẽ tốt hơn so với các muối mesylat.

Để thuận tiện, muối cộng của axit lactic dạng L, muối cộng của axit lactic dạng D và muối cộng của axit lactic dạng DL của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl) phenyl]piperazin được gọi là muối của sáng chế. Cả muối cộng của axit lactic dạng L và muối cộng của axit lactic dạng DL có trong một vài dạng đa hình như được thể hiện trong các ví dụ. Cụ thể đề cập đến là muối cộng của axit lactic dạng DL dạng β là muối của sáng chế. Để thuận tiện, các muối cộng của axit lactic còn được gọi là lactat hoặc các muối lactat.

Các dạng đa hình được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD tương ứng của chúng được liệt kê trong bảng 1 và được mô tả trong các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.7.

Trong phạm vi sáng chế, dạng AH1 của muối L-lactat được dùng để chỉ dạng anhyđrat được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 4,65, 10,96 và 13,97 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 1.

Trong phạm vi sáng chế, dạng MH1 của muối L-lactat được dùng để chỉ dạng monohyđrat đầu tiên được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78 và 13,11 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 2.

Trong phạm vi sáng chế, dạng MH2 của muối L-lactat được dùng để chỉ dạng monohyđrat thứ hai được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 và 14,63 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 3.

Trong phạm vi sáng chế, dạng α của muối DL-lactat được dùng để chỉ dạng đa hình đầu tiên được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 6,67, 8,33, 9,44, 11,82 và 15,35 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 4.

Trong phạm vi sáng chế, dạng β của muối DL-lactat được dùng để chỉ dạng đa hình thứ hai được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08 và 13,58 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 5.

Trong phạm vi sáng chế, dạng MH của muối DL-lactat được dùng để chỉ dạng monohyđrat được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75 và 13,11 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 6.

Trong phạm vi sáng chế, dạng γ của muối DL-lactat được dùng để chỉ dạng đa hình thứ ba được đặc trưng bởi các phản xạ XRPD ở các góc 4,63, 10,94, 11,65 và 13,93 (°2θ), và ngoài ra còn được đặc trưng bởi Fig. 7.

Axit lactic còn được gọi là axit 2-hyđroxypropionic, và nó tạo thành muối cộng axit với 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin theo tỷ lệ 1:1 được sử dụng trong sáng chế.

1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin có thể được điều chế như được mô tả trong các công bố đơn WO 03/029232 và WO 2007/144005. Các ví dụ mô tả cách cụ thể để thu được các muối theo sáng chế. Tóm lại, L-lactat AH1 và

DL-lactat dạng α có thể được điều chế bằng cách bổ sung lần lượt axit lactic dạng L hoặc axit lactic dạng DL vào 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin hoặc ngược lại trong dung môi hữu cơ khan thích hợp, như etyl axetat, tiếp đó là kết tủa, mà sự kết tủa có thể được tạo ra chẳng hạn bằng cách làm nguội, loại bỏ dung môi, bổ sung dung môi khan khác hoặc sự kết hợp của các phương pháp này.

L-lactat MH1 được tạo ra trực tiếp bằng cách cho L-lactat AH1 tiếp xúc với độ ẩm tương đối cao hơn. L-lactat MH2 là dạng ổn định hơn của L-lactat monohyđrat và được tạo ra bằng cách bổ sung 1ml nước vào 100 mg L-lactat MH1. Độ hòa tan trong nước của L-lactat MH2 là 26 mg/mL. DL-lactat dạng β thu được từ huyền phù đặc của DL-lactat dạng α trong nước. Dạng β là sự biến đổi đa hình ổn định hơn của DL-lactat và có độ tan là 8 mg/mL. DL-lactat MH thu được bằng cách cho DL-lactat dạng α tiếp xúc với độ ẩm tương đối cao. Bằng cách gia nhiệt DL-lactat MH1 đã thu được DL-lactat dạng γ. Trong toàn bộ bản mô tả này (trừ khi có quy định khác) chỉ dẫn về nồng độ của muối của sáng chế, ví dụ 5 mg/ml, được dùng để chỉ đương lượng nồng độ được chỉ ra của bazơ tự do, ví dụ 5 mg/ml.

Các tác giả sáng chế đã lưu ý rằng sự có mặt của axit lactic trong chế phẩm theo sáng chế làm tăng độ tan của muối của sáng chế. Sự có mặt của axit lactic, axit lactic dạng D, L hoặc DL, có thể làm tăng độ tan của các muối theo sáng chế đến 20-25 mg/mL.

Chỉ các muối của axit lactic dạng L và axit lactic dạng DL được tạo thành; tuy nhiên hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin là đối xứng, và L-lactat và D-lactat là chất đồng phân đối ảnh, và do đó D-lactat tồn tại (như hình ảnh gương) trong cùng dạng tinh thể và có cùng kiểu XRPD, điểm nóng chảy và độ hòa tan như L-lactat. Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với các dạng khác nhau của muối L-lactat và muối DL-lactat được mô tả trong các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.7.

Dược phẩm lỏng được dự định để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Dược phẩm lỏng dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch truyền là

theo các khía cạnh tương tự với dược phẩm lỏng khác, mà còn đặc trưng bởi vô trùng và đẳng trương.

Dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng theo sáng chế có thể ở dưới dạng sirô, cồn ngọt, dung dịch dùng qua đường miệng, hỗn dịch, hoặc dưới dạng chế phẩm cô dùng qua đường miệng. Một ưu điểm của dạng sử dụng này là người bệnh không cần phải nuốt vật rắn, mà có thể gặp khó khăn khi nuốt, cụ thể đối với bệnh nhân là người cao tuổi hoặc trẻ nhỏ hoặc đối với bệnh nhân được chẩn đoán bị chấn thương trong miệng hoặc họng.

Sirô và cồn ngọt thường là các chất lỏng có vị ngọt, có hương thơm chứa dược chất hoạt tính. Sirô thường có hàm lượng đường cao hơn, và cũng như cồn ngọt thường có chứa rượu. Dung dịch dùng qua đường miệng là dung dịch của hoạt chất. Hỗn dịch là hệ hai pha gồm các hạt rắn được phân tán trong chất lỏng. Việc sử dụng sirô, cồn ngọt, dung dịch dùng qua đường miệng và thể huyền phù thường liên quan đến sự hấp thu lượng tương đối lớn chất lỏng, tức là 10-50mL.

Trái lại, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế được cho bệnh nhân dùng bằng cách xác định một lượng thể tích xác định trước của chế phẩm từ thiết bị phân phối thích hợp, bổ sung thể tích tạo ra vào cốc chất lỏng (nước, nước quả hoặc dạng tương tự) mà cho bệnh nhân uống chất lỏng đó. Để thuận tiện, thể tích được xác định là nhỏ, ví dụ nhỏ hơn 2mL, như nhỏ hơn 1mL, như nhỏ hơn 0,5mL. Để làm ví dụ về sản phẩm này, cơ quan điều tiết sản phẩm chăm sóc sức khỏe ở Anh, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), đã phê chuẩn chế phẩm cô dùng qua đường miệng chứa chất ức chế xitalopram ở nồng độ bằng 40 mg/ml.

Theo phương án cụ thể, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế được cho bệnh nhân dùng bằng cách xác định số giọt được định trước của chế phẩm từ thiết bị phân phối thích hợp, ví dụ thiết bị chứa có chất ngưng nhỏ giọt, bổ sung thuốc nhỏ vào cốc chất lỏng (nước, nước quả hoặc dạng tương tự) mà cho bệnh nhân uống chất lỏng đó. Trong bản mô tả sáng chế này, chất ngưng nhỏ giọt là chất ngưng được lắp vào thiết bị chứa mà tác động đến chất lỏng chứa bên trong thiết bị

chứa đó, chất lỏng này có thể được lấy ra từ thiết bị chứa đã nêu dưới dạng các giọt riêng.

Các kết quả ban đầu đã cho thấy rằng chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế được chứng minh là không ổn định khi tiếp xúc với ánh sáng. Để khắc phục được vấn đề này, chế phẩm có thể được bảo quản khỏi ánh sáng ví dụ bảo quản trong thiết bị chứa màu đục hoặc trong thiết bị chứa là hộp mà được bảo vệ khỏi ánh sáng.

Nồng độ muối theo sáng chế trong chế phẩm cô dùng qua đường miệng được xác định bằng lượng thuốc nhỏ (hoặc thể tích) mong muốn tập hợp và lượng muối mong muốn được dùng. Thông thường, nó nằm trong khoảng 5-20 giọt là tối ưu để một mặt đảm bảo sự an toàn/hiệu quả điều trị và mặt khác là sự thuận tiện. Nếu nồng độ của muối theo sáng chế là quá cao, tức là nếu chỉ có một lượng nhỏ các giọt được phân phối ra, thì nó có thể gây nguy hiểm cho sự an toàn hoặc hiệu quả của việc điều trị. Với lượng thuốc nhỏ giọt ít, một hoặc hai giọt, nhiều hơn hoặc ít hơn lượng này sẽ làm tăng khả năng liều lượng được đưa ra không chính xác. Mặt khác, nếu nồng độ của muối theo sáng chế là quá thấp, thì lượng thuốc nhỏ được phân phối ra là cao, điều này sẽ là bất tiện cho người bệnh hoặc người giúp việc.

Với liều dùng hằng ngày là 2,5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 2,5 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 2,5 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 20 giọt cho liều lượng là 2,5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 2,5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 5 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 5 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 10 giọt cho liều lượng là 2,5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 2,5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 10 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 10 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 5 giọt cho liều lượng là 2,5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 5 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 5 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 20 giọt cho liều lượng là 5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 10 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 10 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 10 giọt cho liều lượng là 5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 5 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 20 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 20 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 5 giọt cho liều lượng là 5 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 10 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 10 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 10 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 20 giọt cho liều lượng là 10 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 10 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 20 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 20 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 10 giọt cho liều lượng là 10 mg.

Với liều dùng hằng ngày là 20 mg, chế phẩm cô dùng qua đường miệng có nồng độ là 20 mg hoạt chất cho mỗi mL có thể là thích hợp. Nồng độ là 20 mg cho mỗi mL và số thuốc nhỏ giọt là 20 giọt/mL thì có thể dùng 20 giọt cho liều lượng là 20 mg.

Do đó, theo một phương án, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế gồm khoảng 2,5-20 mg/ml muối của sáng chế. Các ví dụ cụ thể bao gồm khoảng 5-20 mg/mL, khoảng 5-15 mg/mL, khoảng 5-10 mg/mL, và khoảng 2,5, 5, 7,5, 10, 15 hoặc 20 mg/mL.

Theo một phương án, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế gồm ít nhất 2,5 mg/ml muối của sáng chế.

Theo một phương án, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế gồm ít nhất 5 mg/ml muối của sáng chế.

Theo một phương án, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế gồm ít nhất 10 mg/ml muối của sáng chế.

Theo một phương án, chế phẩm cô dùng qua đường miệng theo sáng chế gồm ít nhất 20 mg/ml muối của sáng chế.

Ngoài muối theo sáng chế, chế phẩm dùng qua đường miệng theo sáng chế, và cụ thể chế phẩm cô dùng qua đường miệng có thể chứa dung môi, chất đệm, chất hoạt động bề mặt, các chất biến đổi căng bề mặt, các chất biến đổi độ nhớt, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, các chất màu, các chất che mùi, hương liệu v.v..

Ví dụ về dung môi bao gồm nước và dung môi khác, mà có thể trộn lẫn với nước hoặc các chất hòa tan và thích hợp cho mục đích dùng qua đường miệng. Ví dụ về các dung môi thích hợp là etanol, propylen glycol, glyxerol, polyetylen glycol, poloxame, sorbitol và rượu benzylic. Khả năng hòa tan trong nước của hoạt chất có thể còn được tăng lên bằng cách bổ sung vào dung dịch đồng dung môi dược dụng, xyclođextrin hoặc dẫn xuất của chúng.

Hệ chất đệm có thể được sử dụng để duy trì độ pH của chế phẩm trong khoảng pH tối ưu. Hệ chất đệm là hỗn hợp của lượng thích hợp của axit yếu như axit axetic, axit phosphoric, axit suxinic, axit tartric, axit lactic hoặc axit xitric và bazơ thể tiếp hợp của nó. Lý tưởng là, hệ chất đệm có đủ khả năng để duy trì trong khoảng pH dự định khi pha loãng với đồ uống trung tính, đồ uống có tính axit nhẹ hoặc có tính bazơ nhẹ.

Chất hoạt động bề mặt là các chất, mà hòa tan hợp chất hoạt tính, mà không tan đủ trong môi trường nước, thường là với sự tạo thành của các mixen. Tốt hơn là, chất hoạt động bề mặt được sử dụng phải là dạng không ion do độc tính thấp. Các nồng độ cao của các chất hoạt động bề mặt có thể được sử dụng để cho phép pha

loãng trong khi dùng mà không kết tủa. Các ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm tweens, spans và mono- và diglyxerit.

Các chất biến đổi sức căng bề mặt có thể được bao gồm để điều chỉnh số giọt đối với chế phẩm cô dùng qua đường miệng. Một ví dụ về chất biến đổi sức căng bề mặt là etanol, chất này làm giảm sức căng bề mặt và làm tăng số giọt.

Các chất biến đổi độ nhớt có thể được bao gồm để điều chỉnh tốc độ giọt đối với chế phẩm cô dùng qua đường miệng. Tốc độ giọt đối với chế phẩm được phân phối ra thành các giọt rời rạc từ thiết bị chứa được lắp với chất ngưng nhỏ giọt tốt hơn là không được vượt quá 2 giọt trong một giây. Ví dụ về các chất biến đổi độ nhớt bao gồm etanol, hyđroxyetylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, rượu polyvinylic, polyvinylpyroliđon, polyetylen glycol và glyxerin.

Chất bảo quản có thể được bổ sung để ngăn ngừa sự phát triển của các vi sinh vật như vi khuẩn, nấm men và nấm trong dược phẩm lỏng, mà dường như được sử dụng lặp lại. Các chất bảo quản thích hợp cần phải là các chất dược dụng, ổn định về mặt sinh hóa và hữu hiệu trong khoảng pH mong muốn. Các ví dụ về các chất bảo quản chất bao gồm etanol, axit benzoic, axit sorbic, metylparaben, propylparaben và rượu benzylic.

Dược chất thường nhạy hơn so với sự phân rã hóa học ở dạng hòa tan hơn là ở dạng rắn; do đó có thể cần bao gồm chất chống oxy hóa trong dược phẩm lỏng. Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm propyl galat, ascorbyl palmitat, axit ascorbic, natri sulphit, axit xitric và EDTA.

Chất màu có thể được sử dụng trong một số chế phẩm để tạo vẻ đẹp bên ngoài cho sản phẩm. Một số hoạt chất có thể còn rất nhạy với ánh sáng và nó có thể chứng minh sự cần thiết để bổ sung chất màu vào chế phẩm nhỏ giọt để bảo vệ chúng khỏi ánh sáng và nhằm mục đích ổn định hóa. Chất màu thích hợp ví dụ gồm tartrazin và màu vàng cam.

Chất làm ngọt có thể che vị khó chịu có liên quan đến một số chế phẩm hoặc để đạt được vị mong muốn. Ví dụ về chất làm ngọt là sacarin, muối natri của sacarin, glucoza, sorbitol, glyxerol, axesulfam kali và neohesperiđin đihyđrochalcon. Vị này có thể được tối ưu hóa thêm bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất tạo hương. Chất tạo hương thích hợp là hương liệu hoa quả như hương vị anh đào, mâm xuôi, lý chua, chanh hoặc dâu tây hoặc hương liệu khác như rượu, hồi, bạc hà, caramen v.v.. Ví dụ cụ thể về chế phẩm cô dùng qua đường miệng của muối cộng axit lactic của hợp chất I, mà có thể được sử dụng với chất ngưng nhỏ giọt, được liệt kê ở dưới đây. Các ví dụ khác được đưa ra trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Thuật ngữ hợp chất hoạt tính có nghĩa là muối DL-lactat, L-lactat hoặc D-lactat của hợp chất I. 1% dạng bazơ tự do của hợp chất I tương ứng với 1,3% hoạt chất. 2% dạng bazơ tự do của hợp chất I tương ứng với 2,6% hoạt chất. Các ví dụ chỉ nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế

0,33% hoạt chất

0,08% metylparahyđroxybenzoat

0,02% propylparahyđroxybenzoat

0,2% hyđroxyetylxenluloza

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

0,65% hoạt chất

5% hyđroxy propyl betaxyclođextrin

0,02% propyl galat

0,2% sorbinsyre

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

1,3% hoạt chất

0,1% hyđroxyetylxenluloza

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

2,6% hoạt chất

10% hyđroxyl propyl betaxyclođextrin

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Profin dược lý của hợp chất I được mô tả trong công bố đơn WO 03/029232, WO 2007/144005 và WO 2008/113359. Tóm lại, hợp chất I là chất ức chế của chất vận chuyển serotonin, chất đối kháng ở thụ thể 5-HT_3 và chất chủ vận ở thụ thể 5-HT_{1A}. Hợp chất I làm tăng các mức ngoại bào của serotonin, noradrenalin, dopamin và axetylcholin trong não chuột [Moore et al, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, suppl 4, s321, 2008]. Đơn WO 2008/113359 cũng mô tả các kết quả thu được từ các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị trầm cảm bằng muối cộng HBr tương ứng cho thấy mức độ ngủ và các tác dụng phụ có liên quan đến giới tính thấp một cách bất ngờ.

Trên cơ sở này, muối của sáng chế được cho là có tác dụng để điều trị các rối loạn tâm trạng, như bệnh trầm cảm nghiêm trọng, rối loạn lo âu chung, rối loạn hoảng sợ, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, và trầm cảm có liên quan đến lo âu, tức là đồng tồn tại trầm cảm và lo âu. Tác động đối với mức axetylcholin ngoại bào được dự định để dịch mã thành tác dụng đối với nhận thức, ví dụ sử dụng chất ức chế dụng axetylcholin esteaza để điều trị bệnh Alzheimer. Do vậy, muối của sáng chế có thể cũng được sử dụng để điều trị trầm cảm có liên quan đến chứng suy giảm nhận thức và bệnh Alzheimer.

Một nhóm bệnh nhân bị bệnh trầm cảm nghiêm trọng sẽ đáp ứng với việc điều trị bằng ví dụ chất ức chế vận chuyển serotonin chọn lọc trong trường hợp mà chúng sẽ cải thiện về quy mô có liên quan về mặt lâm sàng, như HAMD hoặc MADRS, mà ở đó các triệu chứng khác, như các triệu chứng nhận thức và/hoặc giấc ngủ vẫn còn. Trong phạm vi sáng chế, những bệnh nhân này được xem là bị trầm

cảm với triệu chứng di chứng. Các muối của sáng chế được cho là có tác dụng để điều trị những bệnh nhân này.

Các số liệu tiền lâm sàng được trình bày ví dụ trong công bố đơn WO 2008/113359 minh họa rằng hợp chất I có thể được sử dụng để điều trị chứng đau. Theo một phương án, chứng đau là hoặc chứng đau có liên quan đến cơn đau mạn tính bao gồm chứng đau chi ảo, đau thần kinh, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau dây thần kinh sau Zona (PHN), hội chứng nghẽn rãnh cổ tay (CTS), bệnh thần kinh do HIV, hội chứng đau vùng phức hợp (CPRS), đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh V, can thiệp bằng phẫu thuật (ví dụ thuốc giảm đau sau phẫu thuật), bệnh mạch tiểu đường, kháng mao quản, triệu chứng tiểu đường có liên quan đến viêm đảo tụy, chứng đau có liên quan đến kinh nguyệt, chứng đau có liên quan đến ung thư, cơn đau răng, nhức đầu, bệnh nhức nửa đầu, nhức đầu do căng thẳng, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng khớp thái dương-hàm dưới, chứng đau cơ mặt, tổn thương cơ, hội chứng đau xơ cơ, chứng đau xương và khớp (bệnh viêm xương khớp), viêm đa khớp dạng thấp, viêm đa khớp dạng thấp và phù do chấn thương có liên quan đến bỏng, các chủng vi khuẩn hoặc đau xương do gãy xương do bệnh viêm xương khớp, bệnh loãng xương, di căn xương hoặc các lý do chưa biết, bệnh gút, chứng đau xơ cơ, chứng đau cơ mặt, hội chứng lối ra ở ngực, chứng đau lưng trên hoặc chứng đau lưng dưới (trong đó chứng đau lưng do bệnh toàn thân, bệnh theo vùng, hoặc bệnh cột sống (đau đường thần kinh), đau khung xương chậu, chứng đau lồng ngực, chứng đau lồng ngực không liên quan đến tim, chứng đau liên quan đến tổn thương cột sống (SCI), chứng đau có liên quan đến đột quỵ trung tâm, bệnh thần kinh do ung thư, chứng đau do AIDS, đau tế bào hình liềm hoặc chứng đau tuổi già. Theo một phương án, chứng đau là hội chứng ruột dễ bị kích thích (IBS).

Dựa trên cơ sở của profin dược lý, cũng mong muốn rằng muối của sáng chế có thể có tác dụng để điều trị các rối loạn ăn uống, như bệnh béo phì, ăn vô độ, chán ăn tâm thần và bệnh ăn nôn, và nghiện chất, như rượu, nicotin và nghiện ma túy.

Do quan sát thấy mức các tác dụng phụ rất thấp trong việc điều trị bằng 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin, dược phẩm lỏng theo sáng chế cũng

có thể có tác dụng để điều trị tuyến thứ hai đối với bệnh nhân là những người không thể sử dụng các thuốc khác, như thuốc chống trầm cảm khác, như chất ức chế hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), chất ức chế tái hấp thu noradrenalin chọn lọc (NRI), chất ức chế tái hấp thu noradrenalin/serotonin (SNRI) hoặc dạng ba vòng (TCA) do ngủ hoặc các sự cố có liên quan đến giới tính. Theo phương án này, người bệnh cần được điều trị đã dùng thuốc khác (hoặc là vẫn dùng nó), thuốc này đã dừng hoặc được dùng giảm xuống (hoặc cần được dừng hoặc được dùng giảm xuống) do giấc ngủ hoặc các sự cố có liên quan đến giới tính. Theo một phương án, dược phẩm lỏng đã nêu là chế phẩm cô dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, người bệnh cần được điều trị đã được chẩn đoán mắc bệnh và bệnh nhân đó đang được điều trị cho bệnh đó.

Liều lượng dùng qua đường miệng thông thường là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 5 mg/kg thể trọng trong một ngày, tốt hơn nếu là từ khoảng 0,01 đến khoảng 1 mg/kg thể trọng trong một ngày, được dùng trong một hoặc nhiều liều lượng như từ 1 tới 3 liều lượng. Liều lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào số lần và cách sử dụng, giới tính, độ tuổi, trọng lượng và tình trạng cơ thể của đối tượng được điều trị, bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị và bất kỳ bệnh đồng thời nào cần được điều trị và các yếu tố khác đã biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực.

Liều dùng qua đường miệng thông thường cho người lớn là nằm trong khoảng 0,5-50 mg/ngày muối của sáng chế, như 1-10 mg/ngày. Liều lượng này thường có thể đạt được bằng cách sử dụng 0,5-50 mg, như 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30 hoặc 40 mg muối của sáng chế một lần hoặc hai lần một ngày. Trong trường hợp điều trị cho trẻ em, liều này có thể được giảm xuống theo độ tuổi và/hoặc thể trọng.

"Lượng có hiệu quả điều trị" của hợp chất trong bản mô tả này nghĩa là lượng đủ để chữa trị, làm thuyên giảm hoặc ngừng một phần các biểu hiện lâm sàng của bệnh đã nêu và những biến chứng của nó trong can thiệp trị liệu gồm việc sử dụng hợp chất. Lượng thích hợp để thực hiện điều trị được xác định là "lượng có

hiệu quả điều trị". Thuật ngữ này còn bao gồm lượng đủ để chữa, làm thuyên giảm hoặc ngừng một phần các biểu hiện lâm sàng của bệnh đã nêu và các biến chứng của nó trong điều trị gồm việc sử dụng hợp chất. Lượng hữu hiệu cho mỗi mục đích sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tổn thương cũng như trọng lượng và tình trạng cơ thể của đối tượng. Cần phải hiểu rằng việc xác định liều lượng thích hợp có thể đạt được bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường, bằng cách cấu trúc ma trận của các giá trị và các điểm thử nghiệm khác nhau trong ma trận, mà tất cả các thông số đó nằm trong sự hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" có nghĩa là quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm chống lại tình trạng bệnh lý, như bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ hàm ý bao gồm toàn bộ phổ điều trị đối với tình trạng bệnh đưa ra mà bệnh nhân đang phải chịu đựng, như là việc dùng hoạt chất để làm giảm bớt các triệu chứng hoặc các biến chứng, để làm chậm sự tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, để làm giảm bớt hoặc làm nhẹ các triệu chứng và các biến chứng, và/hoặc để chữa bệnh hoặc làm giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cũng như ngăn ngừa tình trạng bệnh, trong đó việc ngăn ngừa được hiểu là quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm chống lại bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn và gồm việc dùng hoạt chất để ngăn ngừa khởi phát các triệu chứng hoặc các biến chứng. Tuy nhiên, điều trị phòng ngừa (ngăn chặn) và trị liệu (chữa bệnh) là hai khía cạnh riêng của sáng chế. Bệnh nhân cần được điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể con người.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới muối của sáng chế để sử dụng để sản xuất dược phẩm lỏng để điều trị bệnh được chọn từ các rối loạn tâm trạng; bệnh trầm cảm nghiêm trọng; rối loạn lo âu chung; rối loạn hoảng sợ; rối loạn trầm cảm sau chấn thương; trầm cảm có liên quan đến thiếu hụt nhận thức, bệnh Alzheimer hoặc lo âu; trầm cảm có liên quan đến các triệu chứng di chứng; cơn đau mạn tính; rối loạn ăn hoặc nghiện ăn.

Theo một phương án, muối được chọn từ dạng β của muối DL-lactat và dạng MH2 của muối L-lactat.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng là chế phẩm cô dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới muối để sử dụng trong việc điều trị bệnh được chọn từ các rối loạn tâm trạng; bệnh trầm cảm nghiêm trọng; rối loạn lo âu chung; rối loạn hoảng sợ; rối loạn trầm cảm sau chấn thương; trầm cảm có liên quan đến thiếu hụt nhận thức, bệnh Alzheimer hoặc lo âu; trầm cảm có liên quan đến các triệu chứng di chứng; cơn đau mạn tính; rối loạn ăn hoặc nghiện ăn, trong đó muối được tạo ra dưới dạng chế phẩm lỏng.

Theo một phương án, muối được chọn từ muối DL-lactat và muối L-lactat.

Theo một phương án, dược phẩm lỏng là chế phẩm cô dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới dược phẩm lỏng chứa muối của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin được chọn từ muối cộng của axit lactic dạng DL, muối cộng của axit lactic dạng L và/hoặc muối cộng của axit lactic dạng D. Cụ thể, dược phẩm lỏng là chế phẩm cô dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng L của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin. Được đặc biệt đề cập đến là dạng MH2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng L của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin với các phản xạ XRPD ở các góc khoảng 5,33, 9,75, 10,10, 14,44 và 14,63 (°2θ) ví dụ với kiểu XRPD như được mô tả trong Fig.3.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng D của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất là dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL với các phản xạ XRPD ở các góc khoảng 6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58 (°2θ), ví dụ với kiểu XRPD như được mô tả trong Fig.5.

Muối của sáng chế có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với hoạt chất trị liệu khác, trong đó hai hợp chất có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt. Các ví dụ về hoạt chất trị liệu mà có thể có lợi nếu được kết hợp với muối của sáng chế bao gồm thuốc an thần hoặc thuốc ngủ, như benzodiazepin; các chất chống co giật, như lamotrigin, axit valproic, topiramat, gabapentin, carbamazepin; các chất làm ổn định tâm trạng như lithi; thuốc gây tiết dopamin, như chất chủ vận dopamin và L-Dopa; thuốc để điều trị ADHD, như atomoxetin; các chất kích thích tâm thần, như modafinil, ketamin, metylphenidat và amphetamin; các thuốc chống trầm cảm khác, như mirtazapin, mianserin và buproprion; hormon, như T3, estrogen, DHEA và testosteron; các thuốc chống tâm thần không điển hình, như olanzapin và aripiprazol; các thuốc chống tâm thần điển hình, như haloperidol; thuốc để điều trị bệnh Alzheimer, như chất ức chế cholinsteraza và memantin, folat; S-Adenosyl-Metionin; các chất điều biến miễn dịch, như interferon; thuốc giảm đau, như buprenorphin; các chất đối kháng thụ thể angiotensin II 1 (các chất đối kháng AT1); chất ức chế ACE; statin; và các chất đối kháng gây tiết adrenalin alpha1, như prazosin.

Tất cả các tài liệu tham chiếu, gồm các công bố, các đơn xin cấp patent, và các patent, được nêu trong bản mô tả này được đưa vào bằng cách viện dẫn và đến mức mà nếu như mỗi tài liệu tham chiếu được nêu một cách riêng biệt và cụ thể cần được đưa vào bằng viện dẫn và được nêu trong bản mô tả này (đến mức tối đa được luật cho phép), bất kể tài liệu nào ở trong bất kỳ chỗ nào trong bản mô tả sáng chế này.

Việc sử dụng thuật ngữ số ít và các từ tương tự trong bản mô tả sáng chế này cần được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả hoặc quy định trái ngược hẳn. Ví dụ, cụm từ "hợp chất" cần được hiểu là đề cập đến “các hợp chất” khác nhau của sáng chế hoặc khía cạnh được mô tả cụ thể, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các giá trị chính xác được đưa ra trong bản mô tả là mang tính minh họa các giá trị xấp xỉ tương ứng (ví dụ, tất cả các giá trị chính xác mang tính minh họa được đưa ra liên quan đến yếu tố hoặc số đo cụ thể

có thể được xem là cũng đưa ra số đo xấp xỉ tương ứng, được biến đổi bằng "khoảng," khi cần).

Việc mô tả trong bản mô tả về khía cạnh bất kỳ hoặc khía cạnh của sáng chế có sử dụng các thuật ngữ như "gồm", "có," "bao gồm," hoặc "có chứa" với yếu tố hoặc các yếu tố nhằm để minh họa cho khía cạnh tương tự hoặc khía cạnh của sáng chế mà "bao gồm, "chủ yếu bao gồm, hoặc "hầu như bao gồm" là yếu tố cụ thể hoặc các yếu tố, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc chỉ dẫn ngược lại (ví dụ, hợp phần được mô tả trong bản mô tả là gồm yếu tố cụ thể cần được hiểu là cũng mô tả hợp phần gồm yếu tố đó, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc chỉ dẫn ngược lại).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phân tích

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được xác định trên phép đo nhiễu xạ tia X PANalytical X'Pert PRO sử dụng bức xạ $CuK_{\alpha 1}$. Các mẫu được xác định theo cách phản xạ ở góc 2θ ở nhiệ độ nằm trong khoảng 5 đến 40°C sử dụng bộ dò X'celerator. Trong suốt bản mô tả này, các số liệu nhiễu xạ được chỉ ra ± 0,1 (°2θ).

Ví dụ 1. Dạng AH1 của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, L-lactat

Bazơ 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin (5,00 g) được hòa tan trong etyl axetat (50mL) ở 50°C. Dung dịch này hơi đục và được lọc qua thiết bị lọc bằng giấy. Bổ sung L-(+)-axit lactic (1,84 g) vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sự kết tủa bắt đầu và hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ và sản phẩm được phân lập bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Không xác định được độ hòa tan trong nước của AH1 vì hợp chất biến đổi thành monohyđrat khi tiếp xúc với nước.

Ví dụ 2. Dạng MH1 của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, L-lactat

100 mg dạng AH1 của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, L-lactat từ Ví dụ 1 được để trong thiết bị chứa mở trong các điều kiện môi trường (22°C, 30%RH). Không thể xác định được độ tan của MH1, vì hợp chất biến đổi thành MH2 trong huyền phù đặc chứa nước.

Ví dụ 3. Dạng MH2 của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, L-lactat

Bổ sung 1ml nước vào 100 mg dạng MH1 của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, L-lactat từ Ví dụ 2, và hỗn hợp được để qua đêm. Chất kết tủa (dạng MH2) được lọc ra.

Ví dụ 4. Dạng α của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat

Bazơ 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin (5,00 g) được hòa tan trong etyl axetat (50mL) ở 50°C. Dung dịch này hơi đục và được lọc qua thiết bị lọc bằng giấy và trở nên trong. Bổ sung axit lactic dạng DL (1,68 g) vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sự kết tủa bắt đầu sau hai giờ. Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ và sản phẩm được tách ra bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Không thể xác định được độ tan của dạng α trong nước, vì hợp chất biến đổi thành dạng β trong huyền phù đặc chứa nước.

Ví dụ 5. Dạng β của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat

100 mg dạng α của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat từ Ví dụ 5 được bổ sung 1ml nước, và hỗn hợp được để qua đêm. Chất kết tủa (dạng β) được lọc ra.

Ví dụ 6. Dạng MH của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat

10 mg dạng α của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat từ Ví dụ 5 được cho tiếp xúc với độ ẩm tương đối cao (25°C, 95%RH) trong 4 giờ. Không thể xác định được độ tan của MH trong nước vì nó được biến đổi thành dạng beta trong huyền phù đặc chứa nước.

Ví dụ 7. Dạng γ của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat

10 mg dạng MH của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat từ Ví dụ 7 được gia nhiệt nóng đến 50°C. Không thể xác định được độ hòa tan trong nước của dạng γ bởi vì nó biến đổi thành dạng beta trong huyền phù đặc chứa nước.

Ví dụ 8. Dạng β của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, DL-lactat

200 g 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, HBr (526mmol) được khuấy trong Me-THF (3,5 L) và bổ sung 1 M NaOH (1 L). Hỗn dịch được khuấy trong 15 phút sau đó, tất cả các chất rắn được hòa tan. Các pha được tách ra, và sau khi lọc hoàn toàn pha Me-THF giảm xuống còn một nửa thể tích. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung axit lactic dạng DL (1,5 đương lượng ~ 789mmol) và dung dịch được tạo hạt với 0,5% dạng β. Sau 5 phút, sự kết tủa bắt đầu và hỗn dịch được để khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn dịch này sau đó được làm lạnh trên đá, được lọc và được rửa bằng 200mL Me-THF và được làm khô qua đêm trong chân không ở 50°C.

Bảng 1 Tóm tắt phản xạ được chọn đối với các kiểu XRPD, điểm nóng chảy và độ tan ở nhiệt độ trong phòng của các dạng của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin, lactat

Muối	Dạng tinh thể	Các phản xạ XRPD được chọn (°2θ)	Điểm nóng chảy (°C)	Độ tan (mg bazơ/mL)
L-lactat	AH1	4,65, 10,96, 13,97	~140	na

L-lactat	MH1	4,36, 8,73, 11,18, 11,81, 12,78, 13,11	na	na (>26)
L-lactat	MH2	5,33, 9,75, 10,10, 14,44, 14,63	na	26 (pH=5,2)
DL-lactat	α	6,67, 8,33, 9,44, 11,82, 15,35	~119	na
DL-lactat	β	6,01, 10,10, 10,32, 12,06, 12,84, 13,08, 13,58	~149	8 (pH=6)
DL-lactat	MH	4,37, 8,73, 11,14, 11,78, 12,75, 13,11	na	na
DL-lactat	γ	4,63, 10,94, 11,65, 13,93	~123	na

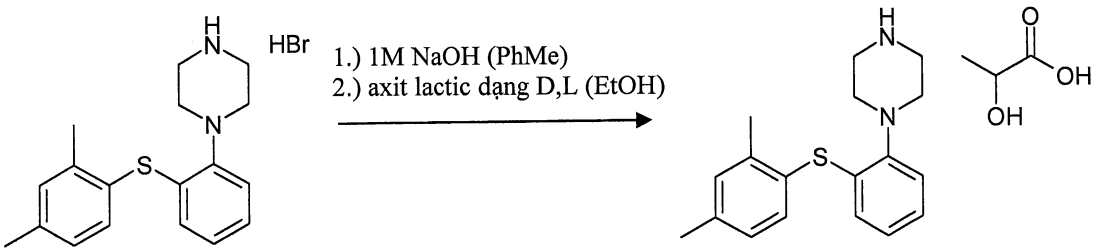
na=không thể áp dụng

Bảng 2 Độ tan ở nhiệt độ trong phòng của các dạng muối đã biết trước đó của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperazin

Muối	Độ tan (mg bazơ/mL)
Bazơ tinh thể	0,1
HBr, dạng α	2,0
HBr, dạng β	1,2
HCl	3,0
HCl, MH	2,0
Fumarat	0,4
Maleat	~ 1
Meso-tartrat	~ 0,7
L-(+)-tartrat	~ 0,4
D-(-)-tartrat	~ 0,4
Sulphat	~ 0,1
Phosphat	~ 1

Muối	Độ tan (mg bazơ/mL)
Nitrat	~ 0,8
Mesylat	>45

Ví dụ 9. Tổng hợp hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin muối DL-lactat



50 g (132mmol) của muối HBr được tạo huyền phù trong 800mL toluen và bổ sung 250mL (250mmol; 1,9 đương lượng) NaOH 1M chứa nước. Hỗn hợp hai pha được làm ấm tới 65°C cho đến khi tất cả các chất rắn đã trở thành dung dịch và sau đó được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng. Các pha được tách ra, và pha hữu cơ được làm bay hơi trong chân không để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Bổ sung 125mL etanol và 20mL (269mmol; 2,0 đương lượng) axit lactic dạng DL (90%), và hỗn dịch được làm ấm cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan, tiếp đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được tạo hạt với một số tinh thể của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl] piperazin DL-lactat dạng β, và hỗn dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được làm lạnh bằng bể nước đá. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng etanol, được làm khô trong lò chân không để tạo ra 36,5 g 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin DL-lactat dạng β (hiệu suất 71%).

Ví dụ 10. Chế phẩm cô dùng qua đường miệng

Chế phẩm cô dùng qua đường miệng được nêu dưới đây được điều chế và được cho thử nghiệm về độ ổn định trong các điều kiện như được chỉ định. 25/60 có nghĩa là nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%, 40/75 có nghĩa là nhiệt độ 40°C và

độ ẩm tương đối 75%, và 60 có nghĩa là 60°C. Các số chỉ lượng hoạt chất tồn dư sau thời gian thử nghiệm.

Lượng tồn dư của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]-piperazin trong chế phẩm nhỏ giọt dùng qua đường miệng được xác định bằng gradient HPLC đảo pha. Pha động gồm hỗn hợp của nước và axetonitril với TFA được bổ sung. Phát hiện bằng UV ở bước sóng 226 nm.

a)

1,3% hoạt chất ~ 1% bazơ tự do

0,08% metylparahyđroxybenzoat

0,02% propylparahyđroxybenzoat

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,6	10,6	10,6
½	10,6	10,4	10,4
1	10,4	10,5	10,4
2	10,1	10,1	10,2
3	9,8	9,8	9,9

b)

1,3% hoạt chất ~1% bazơ tự do

5% hyđroxy propyl betaxyclođextrin

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
1/2	10,3	10,3	10,3
1	10,4	10,4	10,4
2	9,9	10,1	10,2
3	9,7	9,5	9,8

c)

1,3% hoạt chất ~1% bazơ tự do

0,1% hyđroxyetylxenluloza

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,4	10,4	10,4
1/2	10,5	10,6	10,5
1	10,4	10,5	10,5
2	10,1	10,2	10,1
3	9,6	9,5	9.6

d)

1,3% hoạt chất ~1% bazơ tự do

1,1% axit lactic dạng L

0,1% hyđroxyetylxenluloza

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10,5	10,5	10,5
½	10,5	10,7	10,5
1	9,7	9,8	9,8
2	10,4	10,4	10,3
3	10,1	10,1	10,1
6	9,8	9,8	9,8

e)

2,6% hoạt chất ~2% bazơ tự do

10% hyđroxy propyl betaxyclođextrin

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,6	20,6	20,6
1/2	20,7	20,6	20,8
1	19,9	18,9	19,6
2	21,1	21,0	20,9
3	20,2	20,8	20,7
6		19,7	20,1

f)

2.6% hoạt chất ~2% bazơ tự do

10% hyđroxy propyl betaxyclođextrin

10% etanol 96%

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
1/2	20,9	20,7	21,1
1	19,7	19,8	19,7
2	21,0	20,9	20,8
3	20,7	20,6	20,9
6		19,9	20,0

g)

2,6% hoạt chất ~2% bazơ tự do

10% metyl betaxyclođextrin

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20,8	20,8	20,8
½	19,6	19,3	19,6
1	21,0	20,4	20,6
2	20,0	20,5	20,2
3	20,8	21,1	21,0
6	20,3	19,9	19,6

h)

2,6% hoạt chất ~2% bazơ tự do

10% metyl betaxyclođextrin

10% etanol 96%

Bổ sung nước vừa đủ đến 100%

Thời gian (tháng:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	21,0	21,0	21,0
½	19,7	20,2	19,8
1	20,7	20,9	20,8
2	20,2	20,7	20,4
3	21,3	21,2	21,0
6	20,3	20,5	20,0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm lỏng được bào chế từ muối của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin được chọn từ dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08 và 13,58 (°2θ), dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng L, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ), và dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng D, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ).

2. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó muối nêu trên là dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL.

3. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó muối nêu trên là dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng L.

4. Dược phẩm lỏng theo điểm 1, trong đó muối nêu trên là dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng D.

5. Dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nồng độ của muối nêu trên là trên 2,5 mg/mL.

6. Muối của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin được chọn từ dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08 và 13,58 (°2θ), dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng L, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ), và dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng D, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ) được dùng để điều trị bệnh được chọn từ các rối loạn tâm trạng; rối loạn trầm cảm nghiêm trọng; rối loạn lo âu lan tỏa; rối loạn hoảng sợ; rối loạn trầm cảm sau chấn thương; trầm cảm liên quan đến chứng suy giảm nhận thức, bệnh Alzheimer hoặc bệnh lo âu; trầm cảm liên quan đến các triệu chứng di chứng; cơn đau mạn tính; rối loạn ăn uống hoặc nghiện ăn, trong đó muối nêu trên là ở dạng chế phẩm lỏng.

7. Muối theo điểm 6, trong đó muối nêu trên là dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL.

8. Muối theo điểm 6, trong đó muối nêu trên là dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng L.

9. Muối theo điểm 6, trong đó muối nêu trên là dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng D.

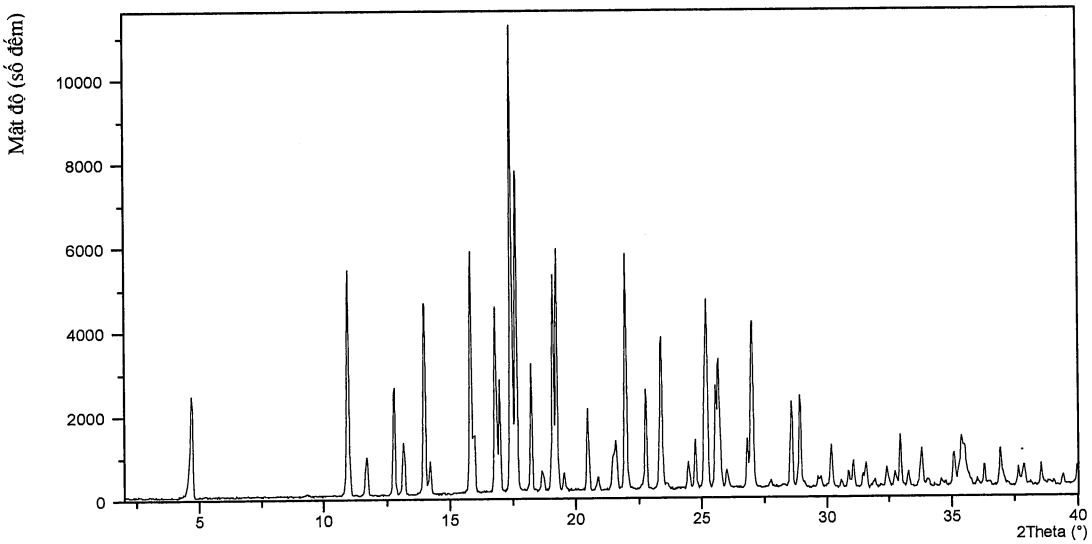
10. Muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 9, trong đó chế phẩm lỏng nêu trên chứa trên 2,5 mg/mL muối đã nêu.

11. Hợp chất là dạng MH2 của muối cộng của axit lactic dạng L của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin, được đặc trưng bởi XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ).

12. Hợp chất là muối cộng của axit lactic dạng D của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin, được đặc trưng bởi XRPD ở các góc 5,33; 9,75; 10,10; 14,44 và 14,63 (°2θ).

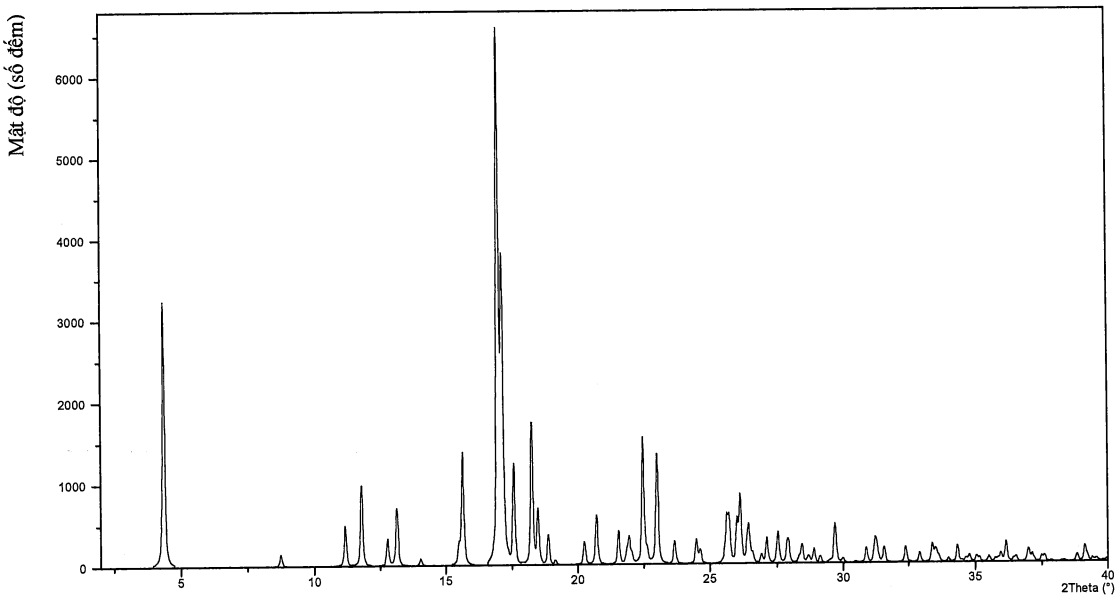
13. Hợp chất là dạng β của muối cộng của axit lactic dạng DL của hợp chất 1-[2-(2,4-đimetylphenylsulfanyl)phenyl]piperazin, được đặc trưng bởi phản xạ XRPD ở các góc 6,01; 10,10; 10,32; 12,06; 12,84; 13,08 và 13,58 (°2θ).

14. Thiết bị chứa được lắp khối kết tụ nhỏ giọt, thiết bị chứa này chứa dược phẩm lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.



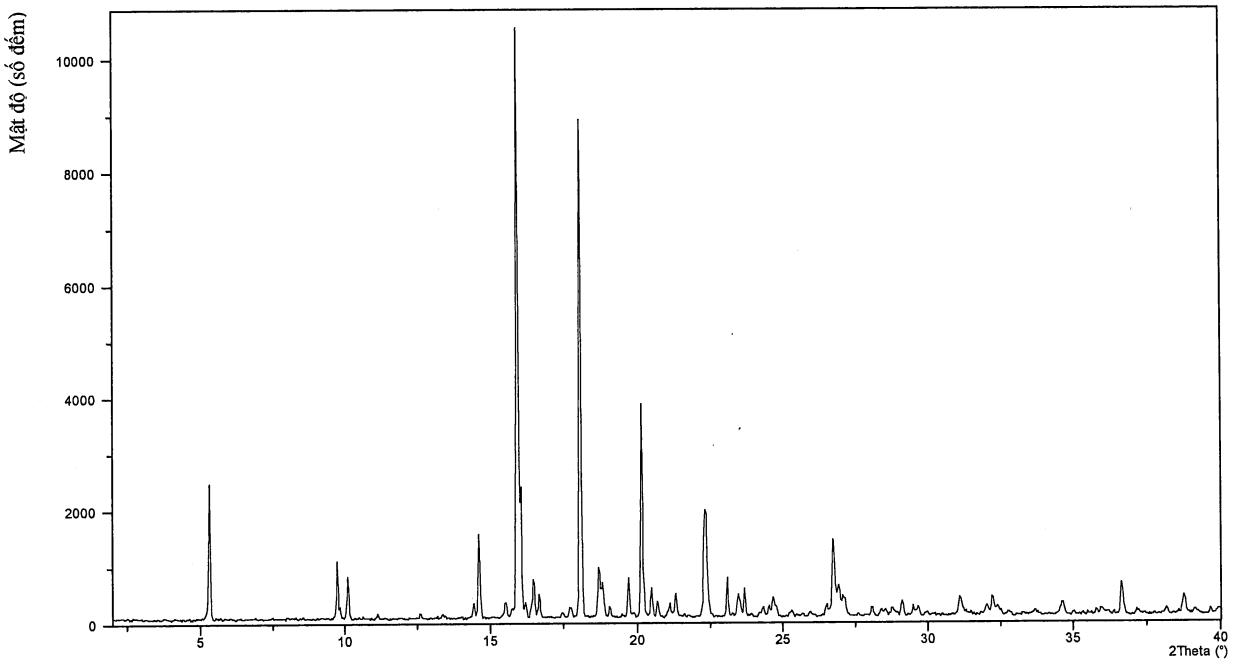
XRPD của L-lactat anhydrat 1 (AH1)

Fig. 1



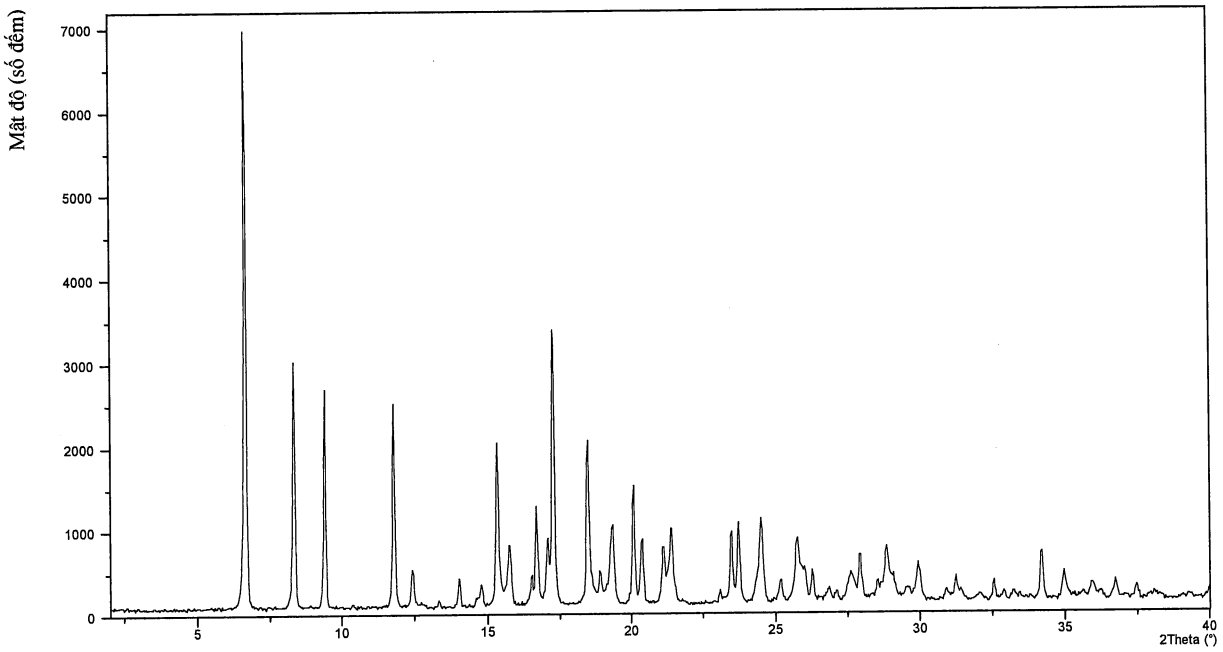
XRPD của L-lactat monohydrat 1 (MH1)

Fig. 2



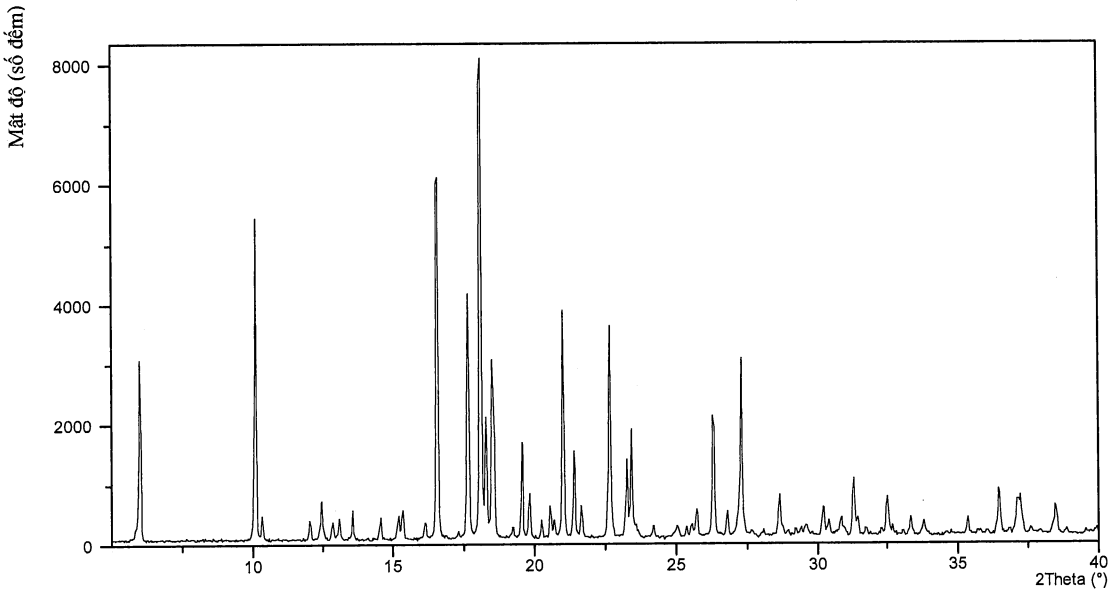
XRPD của L-lactat monohydrat 2 (MH2)

Fig. 3



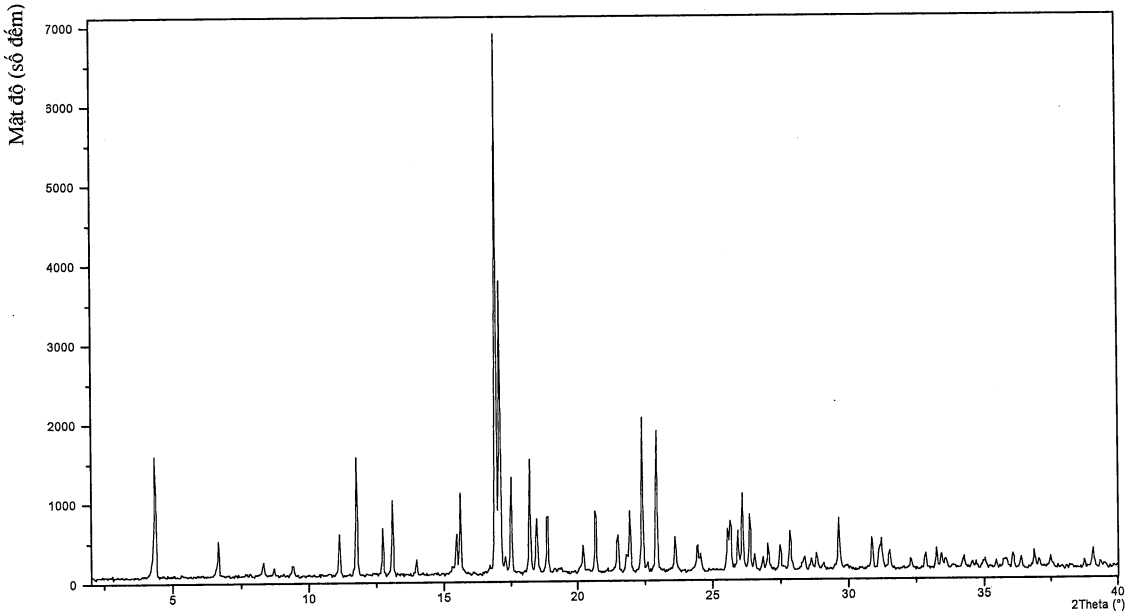
XRPD của DL-lactat dạng alpha (α)

Fig. 4



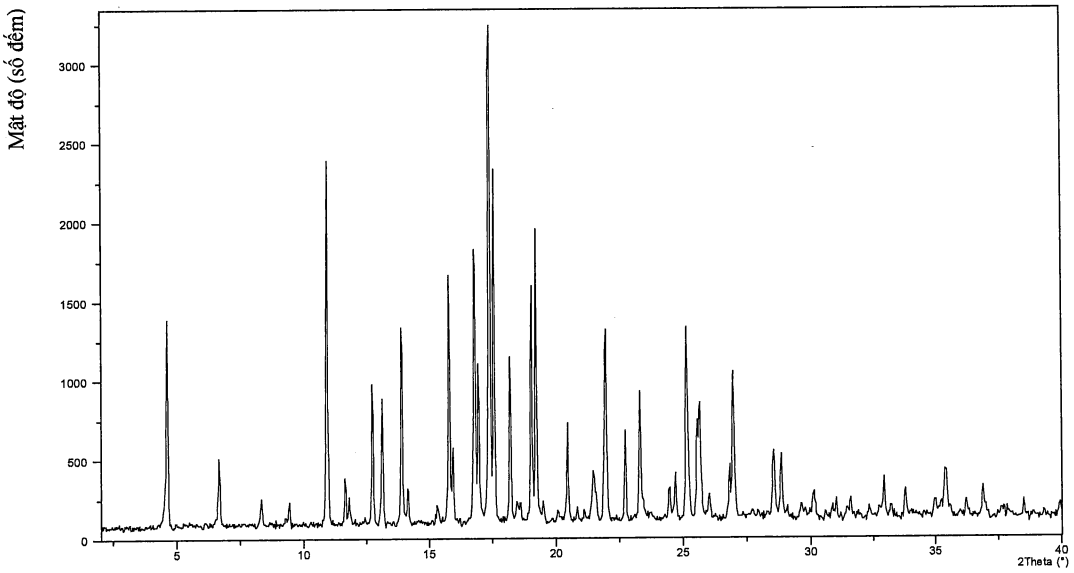
XRPD của DL-lactat dạng beta (β)

Fig. 5



XRPD của DL-lactat monohydrat (MH), với hàm lượng của dạng α.

Fig. 6



XRPD của DL-lactat dạng gamma (γ), với hàm lượng của dạng α.

Fig. 7