



(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)



1-0029801

(51)<sup>8</sup> C07D 239/48; A61K 31/506; A61P  
35/00

(13) B

(21) 1-2017-01730

(22) 21/10/2015

(86) PCT/US2015/056701 21/10/2015

(87) WO2016/065028 28/04/2016

(30) 62/066,849 21/10/2014 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/09/2017 354A

(73) ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. (US)

26 Landsdowne St., Cambridge, MA 02139, United States of America

(72) ROZAMUS, Leonard, W. (US); SHARMA, Pradeep (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 5-CLO-N4-[2-(DIMETYLPHOSPHORYL)PHENYL]-N2-{2-METOXY-4-[4-(4-METYLPIPERAZIN-1-YL)PIPERIDIN-1-YL]PYRIMIDIN-2,4-DIAMIN Ở DẠNG TINH THỂ, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

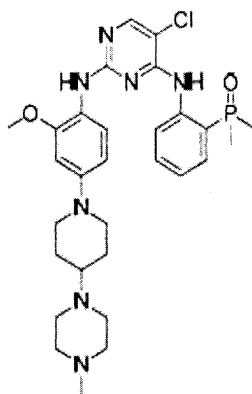
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất brigatinib dạng tinh thể, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều hợp chất này.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-clo-*N*4-[2-(dimethylphosphoryl)phenyl]-*N*2-{2-metoxi-4-[4-(4-metylpipezazin-1-yl)piperidin-1-yl]pyrimidin-2,4-di-amin (cũng gọi là, “AP26113” và “brigatinib”) ở các dạng tinh thể, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp điều hợp chất này.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Brigatinib có công thức hóa học  $C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$  tương ứng với phân tử lượng là 584,09 g/mol. Cấu trúc hóa học của nó được thể hiện sau đây:



Brigatinib là chất ức chế tyrosin-kinaza hướng nhiều đích hữu dụng để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC - non-small cell lung cancer) và các bệnh khác. Nó là chất ức chế tiềm năng của ALK (kinaza của u lympho tự ghép) và là hướng phát triển trong lâm sàng để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh NSCLC do ALK. Crizotinib (XALKORI®) là dược chất đã được FDA công nhận để điều trị đầu tay cho bệnh NSCLC ALK-dương. “Despite initial responses to crizotinib, the majority of patients have a relapse within 12 months, owing to the development of resistance.” Shaw et al., New Eng. J. Med. 370:1189-97 2014. Do đó, nhóm bệnh nhân ung thư tăng lên sẽ cần có liệu pháp điều trị mới và hiệu quả cho bệnh ung thư ALK-dương.

Brigatinib cũng tiềm năng hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác trong đó có liên quan đến ALK hoặc các protein kinaza khác bị ức chế bởi

brigatinib. Các kinaza này và bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chúng được bộc lộ trong WO 2009/143389.

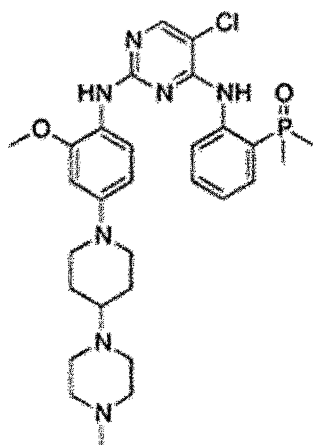
Kiến thức về dạng đa hình có hiệu lực của thành phần có tác dụng chữa bệnh (API- thành phần được phẩm hoạt động) như brigatinib có thể hữu dụng trong việc phát triển thuốc, do là kiến thức về đặc điểm của các dạng đa hình này. Việc không hiểu rõ dạng đa hình cụ thể có hoặc mong muốn trong API có thể khiến cho việc sản xuất API không ổn định, do đó kết quả với dược chất này có thể có khả năng thay đổi giữa các mẻ API khác nhau. Ngoài ra, kiến thức về dạng đa hình API sẽ cho thông tin và cho phép xác định độ ổn định toàn thân kéo dài của API. Khi một dạng đa hình cụ thể được chọn để phát triển dược phẩm, phương pháp điều chế lặp lại dạng đa hình này có thể là hữu dụng. Cũng hữu dụng đối với quy trình để tạo ra API như brigatinib ở mức hoặc trên mức tinh khiết hóa học và/hoặc tinh khiết đa hình.

Cấu trúc hóa học của brigatinib được bộc lộ lần đầu tiên trong WO 2009/143389, cũng thuộc sở hữu của người nộp đơn (ARIAD Pharmaceuticals, Inc.). Ví dụ 122 của WO 2009/143389 bộc lộ quy trình tổng hợp brigatinib và công bố sản phẩm thu được là chất rắn màu trắng nhờ mà chưa cung cấp thêm về đặc điểm, như là độ tinh khiết hóa học hoặc dạng rắn. Ví dụ 122 không đề cập ở mức độ nào đến việc sản phẩm của nó ở dạng tinh thể, nếu có.

B. Solomon và các đồng tác giả (2013) đề cập đến liệu pháp hướng đích để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ có sự sắp xếp lại kinaza bạch huyết bào tủy ghép.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể:



mà là dạng tinh thể A đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9, và 27,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể B đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2, và 29,5 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 và 23,2 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 và 23,2 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể C đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8, và 27,4 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể D đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4, và 23,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, và 23,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, và 23,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể E đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8, và 29,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể F đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9, và 27,1 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi

giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 và 27,1 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 và 27,1 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể G đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5, và 26,8 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8, và 26,8 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8, và 26,8 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể H đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất brigatinib dạng tinh thể theo sáng chế và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá dược được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất brigatinib dạng tinh thể theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ cho đối tượng cần điều trị.

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể xác định và dạng đa hình khác của brigatinib, một số trong đó thích hợp để phát triển dược phẩm.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất brigatinib dạng tinh thể như xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất brigatinib dạng tinh thể như xác định trong các yêu cầu bảo hộ gần như tinh khiết.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình của brigatinib như xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Dạng đa hình của brigatinib trong đây được ký hiệu là Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, Dạng H, Dạng J, và Dạng K.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của brigatinib như xác định trong các yêu cầu bảo hộ gần như tinh khiết. Dạng tinh thể của brigatinib gần như tinh khiết trong đây được ký hiệu là Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, Dạng H, Dạng J, và Dạng K.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm về cơ bản chứa dạng tinh thể của brigatinib như xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một thành phần phụ được chọn từ chất mang dược dụng, chất dẫn dược dụng, và tá dược dược dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một dạng đa hình của brigatinib như xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một thành phần phụ được chọn từ chất mang dược dụng, chất dẫn dược dụng, và tá dược dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng đa hình của brigatinib như xác định trong các yêu cầu bảo hộ để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân đáp ứng với sự ức chế protein kinaza bằng cách sử dụng cho đối tượng này dạng đa hình của brigatinib bộc lộ trong bản mô tả. Theo một số phương án nhất định, ít nhất một trong bệnh và/hoặc tình trạng bệnh là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất brigatinib dạng tinh thể như xác định trong các yêu cầu bảo hộ gần như tinh khiết để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh và/hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng đáp ứng với sự ức chế protein kinaza bằng cách sử dụng cho đối tượng này dạng tinh thể của brigatinib gần như tinh khiết này. Theo một số phương án nhất định, ít nhất một trong các bệnh và/hoặc tình trạng bệnh là NSCLC khi protein kinaza là ALK hoặc dạng đột biến của nó.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Các hình vẽ sau đây là một phần của bản mô tả và được đưa vào để giải thích rõ hơn các phương án nhất định của sáng chế. Sáng chế có thể được hiểu rõ bằng cách tham khảo một hoặc một hoặc nhiều hình vẽ này kết hợp với phần mô tả chi tiết các phương án bộc lộ trong bản mô tả.

Fig.1 là sơ đồ tổng hợp brigatinib.

Fig.2 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD - Phép nhiễu xạ bột tia X) thu được

từ mẫu chứa brigatinib Dạng A. Cường độ tương đối (theo số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.3 là biểu đồ hấp thụ - giải hấp thụ của thí nghiệm hấp hơi động học (DVS-dynamic vapor hấp thụ) của mẫu chứa brigatinib Dạng A. Độ thay đổi về khối lượng (%) được thể hiện trên trục tung và giá trị RH đích (%) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.4 là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC-differential scanning calorimetry) thu được từ mẫu chứa Dạng A của brigatinib. Dòng nhiệt (mW) được thể hiện trên trục tung và nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ ) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.5A là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng A.

Fig.5B là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS - thermogravimetric mass spectrometry) của mẫu chứa brigatinib Dạng A.

Fig.6 là phổ  $^1\text{H}$ -NMR thu được của mẫu chứa brigatinib hòa tan trong  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Cường độ đã chuẩn hóa được thể hiện trên trục tung và độ chuyển dịch hóa học (ppm) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.7 là phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR thu được của mẫu chứa brigatinib được hòa tan trong  $\text{CDCl}_3$ . Cường độ đã chuẩn hóa được thể hiện trên trục tung và độ chuyển dịch hóa học (ppm) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.8 là mẫu phân mảnh phổ khối lượng của mẫu chứa brigatinib Dạng A. Độ nhiều tương đối được thể hiện trên trục tung và nguyên tử lượng (m/z) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.9A-9E mô tả mẫu phân mảnh của các ion của mẫu chứa brigatinib Dạng A bằng cách kích hoạt va chạm, đo được bằng khối phổ kế có đầu dò khối phổ thời gian bay tia điện. Độ nhiều tương đối được thể hiện trên trục tung và nguyên tử lượng (m/z) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.10 là cấu trúc tinh thể của brigatinib Dạng A, như được xác định bởi phương pháp nhiễu xạ tia X tinh thể đơn.

Fig.11 là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC-differential scanning calorimetry) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng B. Dòng nhiệt (mW) được thể hiện trên trục tung và nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ ) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.12 là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC) tuần hoàn của mẫu chứa brigatinib Dạng B; gia nhiệt tới  $190^{\circ}\text{C}$  ở tốc độ  $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$  và làm mát đến  $25^{\circ}\text{C}$  với tốc độ tương đương. Dòng nhiệt (mW) được thể hiện trên trục tung và nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ ) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.13A là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC) tuần hoàn của mẫu chứa brigatinib Dạng B; gia nhiệt tới  $190^{\circ}\text{C}$  ở tốc độ  $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , làm mát đến  $25^{\circ}\text{C}$  với tốc độ tương đương, sau đó gia nhiệt lần thứ hai tới  $300^{\circ}\text{C}$  với tốc độ tương đương. Dòng nhiệt (mW) được vẽ đồ thị trên trục tung và nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ ) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.13B là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC) tuần hoàn của mẫu chứa brigatinib Dạng B; gia nhiệt tới  $190^{\circ}\text{C}$  ở  $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ , làm mát đến  $25^{\circ}\text{C}$  với tốc độ tương đương, sau đó gia nhiệt lần thứ hai tới  $300^{\circ}\text{C}$  với tốc độ tương đương. Dòng nhiệt (mW) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.13C là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng B.

Fig.13D là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) của mẫu chứa brigatinib Dạng B.

Fig.14 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng B. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ  $2\theta$ ) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.15 là giản đồ quét nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng C. Dòng nhiệt (mW) được thể hiện trên trục tung và nhiệt độ ( $^{\circ}\text{C}$ ) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.16A là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn

(TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng C. Độ hao hụt khối lượng nước là 4,25% được quan sát thấy đến khoảng 75°C, tương ứng với 1,44 phân tử nước.

Fig.16B là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) của mẫu chứa brigatinib Dạng C. Độ hao hụt khối lượng nước là 4,25% được quan sát thấy đến khoảng 75°C, tương ứng với 1,44 phân tử nước.

Fig.17A là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng C. Độ hao hụt khối lượng nước là 6,14% được quan sát thấy đến khoảng 75°C, tương ứng với 2,12 phân tử nước.

Fig.17B là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) của mẫu chứa brigatinib Dạng C. Độ hao hụt khối lượng nước là 6,14% được quan sát thấy đến khoảng 75°C, tương ứng với 2,12 phân tử nước.

Fig.18 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng C. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.19 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng D. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.19A là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng D.

Fig.19B là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) của mẫu chứa brigatinib Dạng D.

Fig.20A là phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng E.

Fig.20B là biểu đồ nhiệt đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) của mẫu chứa brigatinib Dạng E. Fig.21 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng E. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.22 là phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) của mẫu chứa brigatinib Dạng F.

Fig.23 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng F. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.24 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng G. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.25 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ mẫu chứa brigatinib Dạng H. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.26 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ hỗn hợp của mẫu chứa brigatinib Dạng A và Dạng J. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.27A là giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chồng thu được từ mẫu chứa hỗn hợp của brigatinib Dạng A và Dạng K, mẫu chứa hỗn hợp của brigatinib Dạng A và Dạng L, và mẫu chứa brigatinib Dạng A. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.27B là hình phóng to của Fig.27A.

Fig.28 bao gồm các giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chồng của brigatinib Dạng A đã được đưa vào thử nghiệm nghiền có chiều dài khác nhau. Cường độ tương đối (về số đếm) được thể hiện trên trục tung và góc (tính theo độ 2 theta ( $^{\circ}2\theta$ )) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.29 mô tả dữ liệu độ hòa tan của brigatinib Dạng A và Dạng B ở 25°C và 37°C, ở các giá trị pH thay đổi.

Fig.30A là phần đồ thị phóng to của Fig.30B, thể hiện các nồng độ của brigatinib Dạng A và B theo thời gian thu được từ thí nghiệm tốc độ hòa tan thực

(IDR), trong đó nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.30B là đồ thị giữa nồng độ brigatinib Dạng A và B so với thời gian thu được từ thí nghiệm tốc độ hòa tan thực (IDR), trong đó nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.31 là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và B so với thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C và 37°C trong đệm HCl độ pH= 1,0. Nồng độ (mg/mL) được thể hiện trên trục tung và thời gian (phút) được thể hiện trên trục hoành.

Fig.32A là phần đồ thị phóng đại của Fig.32B, thể hiện đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C và 37°C trong đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.32B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C và 37°C trong đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.33A là phần đồ thị phóng đại của Fig.33B, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C và 37°C trong SGF. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.33B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C và 37°C trong SGF. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.34 là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.35 là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 37°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.36 là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.37 là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 37°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.38A là phần đồ thị phóng đại của Fig.38B, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong nước ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.38B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong nước ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.39A là phần đồ thị phóng đại của Fig.39B, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong dung dịch đệm có độ pH =6,5 ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.39B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong dung dịch đệm có độ pH =6,5 ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.40A là phần đồ thị phóng đại của Fig.40B, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong dung dịch đệm có độ pH =6,5 ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.40B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR trong dung dịch đệm có độ pH =6,5 ở 25°C và 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.41A là phần đồ thị phóng đại của Fig.41B, thể hiện nồng độ của brigatinib

Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C trong dung dịch đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.41B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 25°C trong dung dịch đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.42A là phần đồ thị phóng đại của Fig.42B, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 37°C trong dung dịch đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.42B là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm IDR ở 37°C trong dung dịch đệm có độ pH =6,5. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.43A là đồ thị giữa nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm tốc độ hòa tan (IDR) trong nước ở 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.43B là phần đồ thị phóng đại của Fig.43A, thể hiện nồng độ của brigatinib Dạng A và Dạng B theo thời gian thu được từ thí nghiệm tốc độ hòa tan (IDR) trong nước ở 37°C. Nồng độ (mg/mL) được vẽ đồ thị trên trục tung và thời gian (phút) được vẽ đồ thị trên trục hoành.

Fig.44 là đồ thị DVS của Dạng B, trong đó mức tăng khối lượng tổng cộng ở 95% RH tương ứng với 2,26 phân tử nước.

Fig.45 là đồ thị DVS của Dạng B, trong đó mức tăng khối lượng tổng cộng ở 85% RH tương ứng với 5,6 phân tử nước.

Fig.46 là đồ thị DVS của Dạng B, trong đó mức tăng khối lượng tổng cộng ở 95% RH tương ứng với 5,15 phân tử nước.

Fig.47 là đồ thị DVS của Dạng B, trong đó mức tăng khối lượng tổng cộng ở 95% RH tương ứng với 7,2 phân tử nước.

Fig.48 là các mẫu XRPD chồng nhau của các Dạng A, B, C và D.

Fig.49 là các mẫu XRPD chồng nhau của các Dạng A, B, C, D, E, F, G, H, và A trộn với J.

Fig.50 là sơ đồ chuyển đổi qua lại của các Dạng A, B, C và D dựa trên các thí nghiệm. Ô đường đứt đoạn chỉ ra rằng, ở 30°C, sự tăng độ ẩm dẫn đến sự hydrat hóa Dạng B thành Dạng C và cuối cùng đến Dạng D. Sự thay đổi là có tính thuận nghịch khi độ ẩm giảm. Ô đường liền nét chỉ ra rằng, ở độ ẩm xung quanh, sự tăng nhiệt độ dẫn đến sự khử nước của Dạng C và Dạng D thành Dạng B (ở khoảng 40°C) và thành Dạng A thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn ở khoảng 150°C. Các phản ứng chuyển đổi này là không thuận nghịch: Dạng A vẫn ổn định khi nhiệt độ giảm.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế bộc lộ trong bản mô tả là các dạng tinh thể khác nhau của brigatinib. Như sử dụng trong đây, các thuật ngữ “dạng tinh thể,” “dạng đa hình,” và “chất đa hình” được sử dụng thay thế cho nhau, và để chỉ dạng rắn của brigatinib khác với dạng vô định hình của brigatinib và khác với (các) dạng rắn khác của brigatinib có một số đặc điểm nhất định như, ví dụ, độ ổn định động học và/hoặc nhiệt động học, các thông số vật lý nhất định, cấu trúc tinh thể tia X, DSC, và/hoặc quy trình điều chế. Dạng đa hình của một hợp chất có thể có đặc điểm hóa học và/hoặc vật lý khác nhau, bao gồm, ví dụ, độ ổn định, độ hòa tan, tốc độ hòa tan, đặc điểm quang học, nhiệt độ nóng chảy, độ phản ứng hóa học, tính chất cơ học, áp suất hơi, và/hoặc khối lượng riêng. Các đặc điểm này có thể ảnh hưởng đến, ví dụ, khả năng xử lý và/hoặc sản xuất dược chất và dược phẩm, độ ổn định, độ hòa tan, và/hoặc sinh khả dụng. Do đó, hiện tượng đa hình có thể ảnh hưởng đến ít nhất một đặc điểm của dược chất bao gồm chất lượng, độ an toàn, và/hoặc hiệu lực.

Trong khi hiện tượng đa hình thường để chỉ khả năng của một hợp chất kết tinh thành nhiều hơn một dạng tinh thể (có cấu trúc hóa học giống nhau), thuật ngữ “hiện tượng đa hình giả” đặc trưng được sử dụng cho các dạng tinh thể solvat và hydrat.

Theo mục đích của sáng chế, tuy nhiên, cả hai dạng đa hình đúng cũng như các dạng đa hình giả (tức là, dạng hydrat và solvat) cũng nằm trong phạm vi thuật ngữ "dạng tinh thể" và "dạng đa hình". Ngoài ra, "vô định hình" là để chỉ trạng thái rắn không kết tinh.

Nên biết rằng có thể có độ biến thiên của góc của đỉnh (giá trị tối đa trong XRPD) trong biểu đồ nhiễu xạ XRPD. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ rằng có thể quan sát thấy phương sai ở vị trí đỉnh  $2\theta$ , như ví dụ phương sai là  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  hoặc phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$ . Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng cường độ tương đối (thể hiện ở số đếm) của các đỉnh có thể thay đổi giữa các mẫu, ví dụ, do định hướng ưu tiên. Xem, ví dụ, Dược điển Mỹ <941> Nhiễu xạ tia-X. Theo đó, các dạng tinh thể bộc lộ trong bản mô tả có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong một số hình vẽ nhất định, ví dụ, Dạng A – H lần lượt có các giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong các Fig.2, 14, 18, 19, và 21-25. Tất nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng (các) thành phần phụ trong mẫu XRPD có thể tạo ra các đỉnh vào mẫu XRPD quan sát được đối với mẫu mà các đỉnh này có thể bị che hoặc chồng (hoặc một phần hoặc toàn bộ) các đỉnh có thể thuộc về (các) dạng tinh thể của brigatinib trong mẫu XRPD.

Như sử dụng trong đây, các thuật ngữ "phân tách" và "gần như tinh khiết" có nghĩa là nhiều hơn 50%, như nhiều hơn 60%, như nhiều hơn 70%, như nhiều hơn 80%, như nhiều hơn 85%, như nhiều hơn 90%, như nhiều hơn 95%, như nhiều hơn 99%, như nhiều hơn 99,5%, như nhiều hơn 99,8%, hoặc như nhiều hơn 99,9% brigatinib có trong mẫu là của một dạng tinh thể đơn (như có thể xác định bằng phương pháp phù hợp với lĩnh vực kỹ thuật này). Ví dụ, một số phương án của sáng chế là hợp chất brigatinib dạng tinh thể Dạng A gần như tinh khiết. Theo một số phương án, dạng tinh thể của brigatinib gần như tinh khiết chứa ít hơn 5%, như ít hơn 1%, như ít hơn 0,5%, như ít hơn 0,2%, hoặc như ít hơn 0,1% là dạng rắn khác bất kỳ của brigatinib (như có thể xác định bởi phương pháp phù hợp với lĩnh vực kỹ thuật, như phương pháp phân tích XPRD, ví dụ).

Như sử dụng trong đây, khi đề cập đến độ tinh khiết hóa học của một hợp chất như brigatinib, "tinh khiết" có nghĩa là nhiều hơn 90%, như nhiều hơn 95%, như nhiều

hơn 99%, như nhiều hơn 99,5%, như nhiều hơn 99,8%, hoặc như nhiều hơn 99,9% của tổng tất cả (các) chất hóa học có trong nguyên liệu được chọn, ví dụ, trong mẫu chứa API, là phân tử brigatinib (như có thể xác định bởi phương pháp phù hợp với lĩnh vực kỹ thuật này).

Các ký hiệu viết tắt sau đối với dung môi có thể được sử dụng trong đây:

- DCM            Diclometan
- DMA           N,N-dimethylaxetamit
- DMF           N,N-dimetylformamit
- DMSO          Dimetylsulfoxit
- EtOAc          Etyl axetat
- EtOH           Etanol
- IPA            Rượu isopropyl
- LiHDMS       lithi bis(trimetylsilyl)amit
- MeCN          Axetonitril
- MeOH           Metanol
- NMP           N-metylpyrolidin
- TFE            2,2,2-trifloetanol
- THF            Tetrahydrofuran
- 2-metylTHF   2-metyltetrahydrofuran

Các ký hiệu viết tắt khác (theo thứ tự bảng chữ cái) có thể sử dụng trong đây bao gồm:

- Am            Vô định hình
- API            Thành phần dược chất hoạt động
- AS            Đối-dung môi
- DSC           Nhiệt lượng quét vi sai
- DVS           Hấp hơi động học
- HPLC          Sắc ký lỏng hiệu năng cao
- IDR           Tốc độ hòa tan thực
- MS            Quang phổ khối lượng
- NSCLC       Ung thư phổi tế bào không nhỏ
- psi            pao trên một inơ vuông
- QSA           Phương pháp đánh giá độ tan định lượng
- RH            Độ ẩm tương đối
- S              Dung môi
- SDTA          Phân tích nhiệt vi sai đơn
- SGF           Dịch dạ dày kích thích
- SM            Nguyên liệu ban đầu
- TGA           Phân tích nhiệt trọng
- TGMS        Phân tích nhiệt trọng kết hợp với quang phổ khối lượng
- VH-XRPD    Phép nhiễu xạ bột tia X với độ ẩm biến thiên
- VT-XRPD    Phép nhiễu xạ bột tia X với nhiệt độ biến thiên

- Xantphos 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen
- XRPD Phép nhiễu xạ bột tia X

"Đối tượng" dự tính được cho sử dụng bao gồm người (tức là, phụ nữ hoặc nam giới trong nhóm tuổi bất kỳ, ví dụ, đối tượng nhi (ví dụ, trẻ sơ sinh, trẻ em, trẻ lớn) hoặc đối tượng trưởng thành (ví dụ, người trưởng thành trẻ tuổi, người trưởng thành trung tuổi hoặc người trưởng thành lớn tuổi)), động vật linh trưởng khác (ví dụ, khi đuôi dài, khi rezut), động vật có vú, bao gồm gia súc, lợn, ngựa, cừu, dê, mèo, và/hoặc chó; và/hoặc chim, bao gồm gà, vịt, ngỗng, chim cút, và/hoặc đà điểu.

Các mẫu XRPD bọc lợp trong bản mô tả thu được bằng cách sử dụng thiết kế XRPD công suất cao Crystallics T2. Các đĩa được gắn trên nhiễu xạ kế Bruker GADDS được trang bị detector vùng Hi-Star. Bộ điều khiển XRPD được hiệu chuẩn bằng cách sử dụng Bạc Behenat cho các quãng-d dài và Côrundum cho các quãng-d ngắn.

Việc thu thập dữ liệu được tiến hành ở nhiệt độ phòng bằng phương pháp bức xạ CuK $\alpha$  đơn sắc trong vùng  $2\theta$  nằm trong khoảng từ  $1,5^\circ$  đến  $41,5^\circ$ . Giảm đồ nhiễu xạ của mỗi lỗ được thu lấy trong hai khoảng  $2\theta$  ( $1,5^\circ \leq 2\theta \leq 21,5^\circ$  cho khung thứ nhất, và  $19,5^\circ \leq 2\theta \leq 41,5^\circ$  cho khung thứ hai) với thời gian phơi là 90 giây cho mỗi khung. Không thực hiện việc trừ giá trị mẫu ban đầu hoặc làm mịn đường cong cho các mẫu XRPD trong các Fig.

Nguyên liệu mang sử dụng trong phân tích XRPD là trong suốt với tia X.

Giảm đồ nhiễu xạ bột tia X độ phân giải cao bọc lợp trong bản mô tả được thu lấy trên hệ D8 Advance theo hình học Bragg-Brentano được trang bị detector trạng thái rắn LynxEye. Phương pháp bức xạ sử dụng để thu thập dữ liệu là CuK $\alpha$ 1 ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) được tạo đơn sắc bởi tinh thể germani. Các mẫu này được thu thập trong khoảng từ  $4 - 41,5^\circ 2\theta$ , với bước nằm trong khoảng là  $0,016^\circ 2\theta$  mà không cần xử lý tiếp. Tất cả các mẫu được lấy ở nhiệt độ phòng, khoảng 295 độ K. Nguyên liệu được đặt trong ống mao dẫn bằng thủy tinh boron có đường kính 0,3mm. Với các thử nghiệm có độ ẩm biến thiên và nhiệt độ biến thiên bọc lợp trong bản mô tả, sử dụng buồng ANSYCO HT. Nguyên liệu được đặt trên giá đỡ mẫu cố định được gắn bên trong buồng này. Độ ẩm được áp dụng cục bộ và biến thiên từ 10% đến 80% (điểm ngưng tụ). Tốc độ biến

thiên nhiệt độ là 10°C/phút.

Bước sử dụng trong các thử nghiệm là 0,016, 0,017 hoặc 0,064 °2θ/giây.

Đặc tính nóng chảy bột lợ trong bản mô tả thu được từ biểu đồ nhiệt DSC, được ghi chép với thiết bị DSC822e dòng nhiệt (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland). DSC822e được hiệu chuẩn nhiệt độ và entanpy bằng một mẫu nhỏ indi (điểm nóng chảy = 156,6°C;  $\Delta H_f = 28,45 \text{ J.g}^{-1}$ ). Các mẫu được đậy kín trong đĩa nhôm 40μL chuẩn, có các lỗ nhỏ và gia nhiệt trong thiết bị DSC từ 25°C đến 300°C, với tốc độ gia nhiệt là 10°C phút<sup>-1</sup>. Khí N<sub>2</sub> khô, với tốc độ dòng 50mL phút<sup>-1</sup> được sử dụng để thổi sạch thiết bị DSC trong quá trình định lượng.

Độ hao hụt khối lượng do mất dung môi hoặc mất nước từ các mẫu tinh thể khác nhau bột lợ trong bản mô tả như được xác định bởi TGA/SDTA. Theo dõi khối lượng của mẫu, trong quá trình gia nhiệt trong thiết bị TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland), thu được đường cong khối lượng so với nhiệt độ. TGA/SDTA851e được hiệu chuẩn nhiệt độ bằng indi và nhôm. Các mẫu được cân trong chén nung bằng nhôm 100μL và đậy kín. Các nắp có các lỗ nhỏ và chén nung gia nhiệt trong TGA từ 25 đến 300°C với tốc độ gia nhiệt là 10°C phút<sup>-1</sup>. Khí N<sub>2</sub> khô được sử dụng để thổi sạch.

Các khí thoát ra từ các mẫu TGA được phân tích bằng khối phổ kế tứ cực Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Đức), sẽ phân tích khối lượng trong khoảng 0-200 amu.

Các ảnh số bột lợ trong bản mô tả được thu thập tự động với tất cả các lỗ của mỗi đĩa nhiều lỗ, sử dụng camera Philips PCVC 840K CCD được điều khiển bằng phần mềm Avantium Photoslider.

Phân tích HPLC bột lợ trong bản mô tả được tiến hành bằng hệ thống Agilent 1200SL HPLC có trang bị detector UV và MS theo các điều kiện nêu sau đây:

|                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| Thiết bị HPLC: | LC-MS                           |
| Nhà sản xuất:  | Agilent                         |
| HPLC:          | Agilent 1200                    |
| UV-detector:   | Agilent DAD                     |
| MS-detector:   | Agilent 1100 API-ES MSD kiểu-VL |

Cột: Waters Sunfire C18 (100 x 4,6mm; 3,5µm).  
 Nhiệt độ cột: 30 °C

Pha động: Kiểu gradient

Pha động A: 1000/1; H<sub>2</sub>O/TFA (thể tích/thể tích)

Pha động B: 1000/5/1; ACN/MeOH/TFA (thể tích/thể tích)

Dòng: 1,0mL/phút

| Chương trình gradient: | Thời gian [phút]: | % A: | % B: |
|------------------------|-------------------|------|------|
|                        | 0                 | 98   | 2    |
|                        | 5                 | 98   | 2    |
|                        | 9                 | 86   | 14   |
|                        | 22                | 73   | 27   |
|                        | 30                | 50   | 50   |
|                        | 30,10             | 98   | 2    |

Số lần chạy: 7

UV-Detector: DAD  
 Khoảng: 200 – 400 nm  
 Bước sóng: 244 nm  
 Độ rộng khe: 4 nm  
 Thời gian: 0-30 phút

MS-Detector: MSD  
 Quét: dương  
 Khoảng khối lượng: 70 – 1000 amu  
 Mảnh vỡ: 70  
 Thời gian: 0-30 phút

Máy lấy mẫu tự động:  
 Nhiệt độ: Không kiểm soát  
 Chế độ tiêm: quay vòng  
 Thể tích tiêm: 5 µL  
 Dung dịch rửa kim tiêm: 2/3; ACN/H<sub>2</sub>O (thể tích/thể tích)  
 Dung môi pha loãng: 0,1% TFA nước/CAN

Độ nguyên vẹn của hợp chất được thể hiện trong đây là “% đỉnh-diện tích” đối với mỗi đỉnh (không phải là đỉnh do bơm), tỷ lệ này được tính bằng cách chia diện tích của mỗi đỉnh trong sắc ký đồ (“đỉnh-diện tích”) cho tổng đỉnh-diện tích (“tổng-diện tích”) và nhân với 100%, như sau:

$$\% \text{ đỉnh - diện tích} = \frac{\text{đỉnh - diện tích}}{\text{tổng - diện tích}} * 100\%$$

Phần trăm đỉnh-diện tích của hợp chất được quan tâm có thể được sử dụng là một chỉ báo về độ tinh khiết của thành phần trong mẫu.

Trắc khối phổ bậc lộ trong bản mô tả được tiến hành bằng cách sử dụng máy khối phổ kế bẫy ion Finnigan kiểu LTQ XL. Các mẫu được truyền qua một bơm kiểu ống tiêm vào trong máy dò ESI (electrospray ionization) áp suất khí quyển. Sự phân mảnh của các ion thu được bằng cách kích hoạt va chạm, và dữ liệu phổ khối lượng được thu thập theo kiểu quét toàn bộ (MS1) và MS nhiều bậc (MS2 và MS3). Các cấu trúc của sản phẩm ion được suy ra bằng quy tắc phân mảnh đã thiết lập và bằng cách sử dụng phần mềm Mass Frontier (High Chem Ltd., Slovak Republic, phiên bản 5.1.0.3).

## I. Dạng đa hình của brigatinib

Bằng các phân tích bậc lộ trong bản mô tả, mười dạng đa hình của brigatinib được xác định. Mười dạng đa hình được gọi tên sau đây là Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, Dạng H, Dạng J, và Dạng K. Nói chung, các dạng tinh thể của brigatinib có đặc điểm vật lý (như độ ổn định cao) thuận lợi cho các chế phẩm thương mại chứa các dạng liều rắn so với brigatinib vô định hình. Sự khác biệt giữa hợp chất brigatinib dạng tinh thể và brigatinib vô định hình có thể thấy được dễ dàng với cùng kiểu số liệu hóa học vật lý (ví dụ, DSC, XRPD, phân tích nhiệt) được sử dụng để phân biệt các dạng tinh thể của brigatinib riêng biệt bậc lộ trong bản mô tả.

### Dạng A:

Dạng A là dạng tinh thể nổi bật được xác định trong các thí nghiệm bậc lộ trong bản mô tả. Dạng A có thể thu được từ bước tổng hợp cuối cùng trong quy trình tổng hợp brigatinib trình bày trong Fig.1, ví dụ, bằng cách tăng nhiệt độ kết tinh đến 60°C và bổ sung dung dịch NaOH ở tốc độ chậm. Dạng A là khan và không hút ẩm. Dạng A không chuyển đổi thành các dạng khác thông qua phương pháp chuyển tiếp qua dung môi hoặc chuyển tiếp rắn-rắn hoặc cho tiếp xúc với nhiệt độ tăng cao, độ ẩm tăng cao, áp lực cơ học, hoặc nghiền như bậc lộ trong bản mô tả.

Cấu trúc tinh thể và cấu trúc hóa học của Dạng A đã được xây dựng rõ ràng bằng cách kết hợp phương pháp phổ học cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), trắc khối

phổ (MS), và phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD), tinh thể học tia X tinh thể đơn có dữ liệu xác nhận từ phân tích nguyên tố (EA- elemental analysis) và phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR- Fourier transform infra-red).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể A của brigatinib là gần như tinh khiết. Theo một số phương án, dạng tinh thể A là khan.

Các mẫu chứa Dạng A được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.2.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể A có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, hoặc ít nhất mười bảy đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9, và 27,7. Như đã ghi chú ở trên, theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể A có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, hoặc ít nhất mười bảy đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 6,1, 8,58, 9,58, 10,78, 11,34, 13,46, 14,34, 15,9, 17,22, 18,86, 19,38, 20,1, 21,82, 22,58, 23,14, 23,86, và 27,66. Có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$  theo một số phương án.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc ít nhất sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1, và 27,7. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, hoặc ít nhất sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,58, 17,22, 19,38, 20,1, 23,14, và 27,66. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Trong thử nghiệm hấp thụ hơi chênh lệch (DVS- differential vapor sorption) với Dạng A, đầu tiên mẫu được làm khô ở 0% RH trong 6 giờ. Sau đó, độ ẩm tương đối được tuần hoàn từ 5% đến 95% RH (hấp thụ), sau đó đến 5% RH (giải hấp thụ) ở nhiệt độ không đổi ở 25°C, với thời gian giữ là 60 phút trong mỗi bước. Như trình bày trong Fig.3, các kết quả giải thích rằng Dạng A là không hút ẩm.

Tham chiếu đến Fig.4, nhiệt độ nóng chảy của Dạng A được xác định bởi nhiệt lượng quét vi sai (DSC). Mẫu của Dạng A được phân tích trong đĩa nhôm 40 $\mu$ L có các lỗ nhỏ trong khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 300°C với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút. Quan sát thấy đỉnh thu nhiệt ở 214,5°C. Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ có nhiệt độ bắt đầu nóng chảy là 214,5°C. Theo một số phương án, nhiệt độ bắt đầu nóng chảy của dạng tinh thể A là 214°C. Theo một số phương án, nhiệt độ bắt đầu nóng chảy của dạng tinh thể A là 215°C.

Tham chiếu đến Fig.5, việc phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai đơn (TGA/SDTA) và đo khối phổ bằng nhiệt trọng (TGMS) được tiến hành trên Dạng A. Mẫu, được chứa trong chén nung có các lỗ nhỏ, gia nhiệt trong thiết bị TGA từ 25°C đến 300°C ở tốc độ gia nhiệt là 10°C phút<sup>-1</sup>, với khí N<sub>2</sub> khô được sử dụng để thổi sạch. Khí thoát ra từ TGA được phân tích bằng cách sử dụng khối phổ kế tứ cực. Thử nghiệm TGA/TGMS chỉ ra rằng độ hao hụt khối lượng là 0,23% (nước) được quan sát thấy trên khoảng nhiệt độ là 30°C-100°Cy.

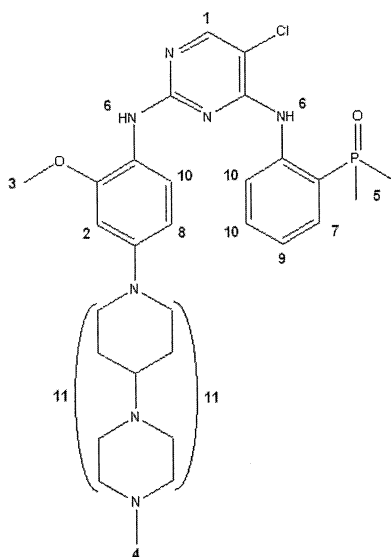
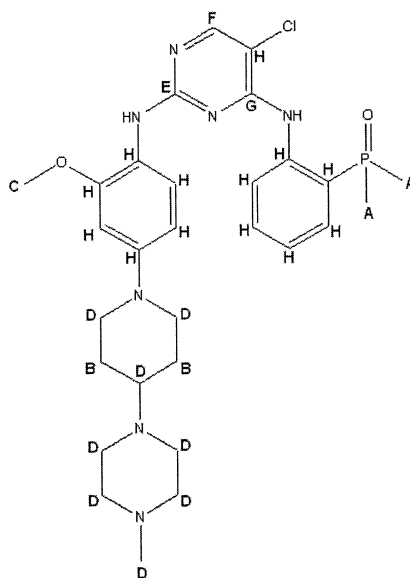
Phân tích thành phần nguyên tố được tiến hành trên mẫu Dạng A về hydro, cacbon, nitơ, clo, phospho và oxy. Các kết quả được trình bày trong Bảng 1 và xác nhận công thức phân tử của brigatinib là C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>P. Thành phần nguyên tố xác định được là phù hợp với công thức phân tử của brigatinib.

Bảng 1: Kết quả phân tích thành phần nguyên tố

| Nguyên tố | Thực nghiệm | Lý thuyết |
|-----------|-------------|-----------|
| hydro     | 7,01%       | 6,73%     |
| cacbon    | 58,88%      | 59,63%    |
| nitơ      | 16,73%      | 16,79%    |
| clo       | 5,86%       | 6,07%     |
| phospho   | 5,14%       | 5,30%     |
| ôxy       | 6,38%       | 5,48%     |

Các nghiên cứu NMR pha dung dịch được tiến hành trên Dạng A để thu được sự phân bố hoàn chỉnh của phổ cộng hưởng  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  và  $^{31}\text{P}$ , và do đó xác nhận công thức hóa học của brigatinib. Phân tích  $^1\text{H}$  NMR được tiến hành trên mẫu chứa Dạng A được hòa tan trong dung môi  $\text{CD}_3\text{OD}$ , trong khi các phân tích  $^{13}\text{C}$  NMR được tiến hành trên mẫu chứa Dạng A được hòa tan trong dung môi  $\text{CDCl}_3$ . Fig.6 cung cấp phổ 1D  $^1\text{H}$ -NMR của Dạng A. Fig.7 trình bày phổ 1D  $^{13}\text{C}$ -NMR của Dạng A.

Bảng 2 tổng hợp số liệu độ chuyển dịch hóa học liên quan của Dạng A thu được từ thử nghiệm  $^1\text{H}$ , và  $^{13}\text{C}$ -NMR. Số tín hiệu và cường độ tương đối của chúng (số nguyên) xác nhận số proton và cacbon trong cấu trúc của Dạng A của brigatinib. Độ chuyển dịch hóa học  $^{31}\text{P}$ -NMR của nguyên tử phospho riêng lẻ trong brigatinib là 43,6 ppm. Số liệu độ chuyển dịch hóa học  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$ -NMR được báo cáo theo sơ đồ đếm số nguyên tử trình bày ngay sau đây:

Sự phân bố  $^1\text{H}$ -NMRSự phân bố  $^{13}\text{C}$ -NMR

Bảng 2: Số liệu độ chuyển dịch hóa học  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  (theo ppm) của Dạng A của Brigatinib

| Nguyên tử $^1\text{H}$<br>Số lượng | $^1\text{H}$ , ppm              | Nguyên tử $^{13}\text{C}$<br>Chữ cái | $^{13}\text{C}$ , ppm |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| 1                                  | 1H, 8,0                         | A                                    | 18-19                 |
| 2                                  | 1H, 6,65                        | B                                    | 28,1                  |
| 3                                  | 3H, 3,8                         | C                                    | 61,6                  |
| 4                                  | 3H, 2,3                         | D                                    | 46-56                 |
| 5                                  | 6H, 1,8-1,9                     | E                                    | 157,7                 |
| 6                                  | 2H, 3,66-3,70                   | F                                    | 154,8                 |
| 7                                  | 1H, 8,3                         | G                                    | 155,8                 |
| 8                                  | 1H, 6,5                         | H                                    | 101-149               |
| 9                                  | 1H, 7,2                         | --                                   | --                    |
| 10                                 | 3H, 7,5-7,7                     | --                                   | --                    |
| 11                                 | 17H, 1,0-3,0,<br>không xác định | --                                   | --                    |

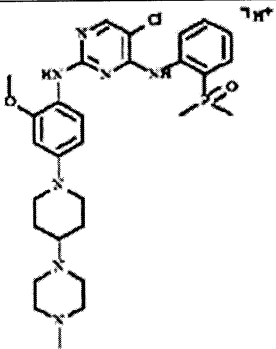
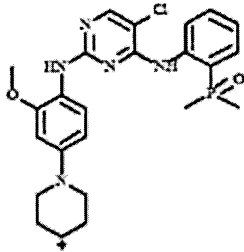
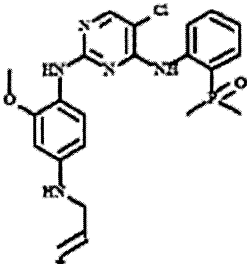
Tham chiếu đến Fig.8, thử nghiệm phổ khối lượng của Dạng A được tiến hành bằng cách sử dụng khối phổ kế có đầu dò khối phổ thời gian bay tia điện của Agilent (Model 6210) hoạt động kiểu ion dương bằng cách đưa mẫu vào kiểu phun dòng. Các mẫu chứa Dạng A được hòa tan trong metanol/nước và được phân tích và khối lượng quan sát được là  $m/z$  584,263 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) với khối lượng được tính chính xác là 584,2664 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Khối lượng phân tử quan sát được là phù hợp với thành phần nguyên tố tính được từ công thức phân tử của brigatinib.

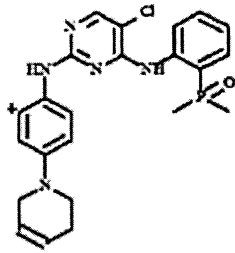
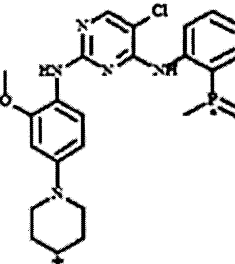
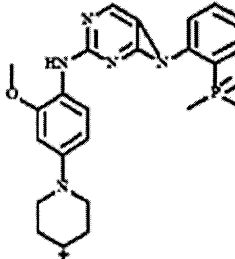
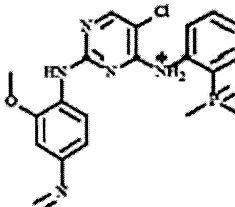
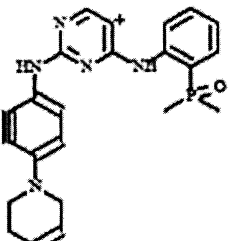
Sử dụng khối phổ kế kiểu bẫy ion Finnigan được mô tả trên, đạt được sự phân mảnh ion bằng cách kích hoạt va chạm, và dữ liệu phổ khối lượng được thu thập theo kiểu quét toàn bộ (MS1) và kiểu MS nhiều bậc (MS2 và MS3) như trình bày trong Fig.9. Các cấu trúc của sản phẩm ion được suy ra bằng cách sử dụng quy tắc phân mảnh đã thiết lập và bằng cách sử dụng phần mềm Mass Frontier (High Chem Ltd., Slovak Republic, phiên bản 5.1.0.3) như trình bày trong Bảng 3. Các cấu trúc được đề xuất của sản phẩm ion chính là phù hợp với cấu trúc của brigatinib như trình bày trong Bảng 4.

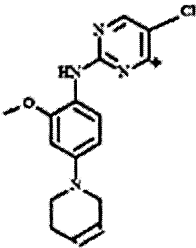
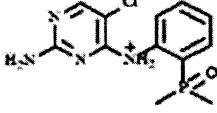
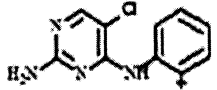
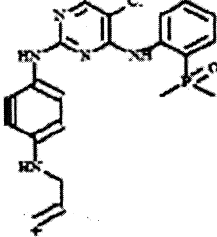
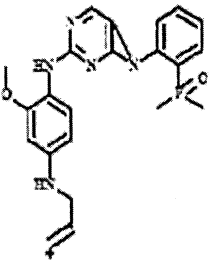
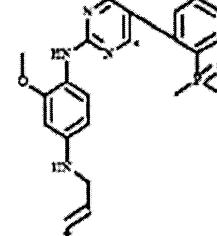
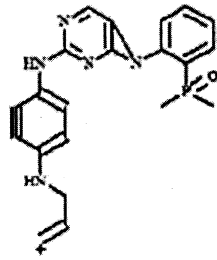
Bảng 3: Phổ khối lượng sản phẩm ion của Brigatinib

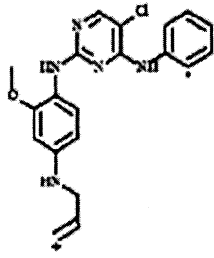
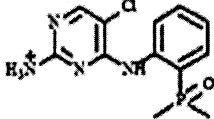
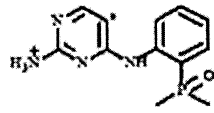
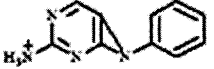
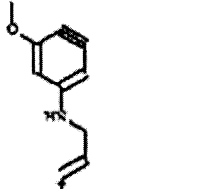
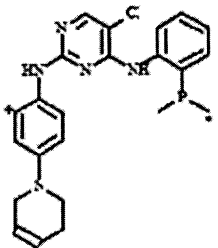
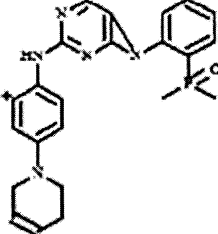
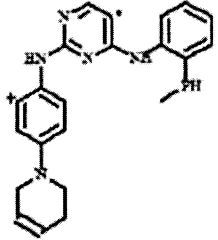
| Thử nghiệm                 | Ion được lựa chọn để kích hoạt va chạm | Sản phẩm ion chính (m/z)                    |
|----------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| MS                         | Quét toàn bộ                           | 584 (M+H <sup>+</sup> ) phân tử ion         |
| MS <sup>2</sup> (MS/MS)    | 584                                    | 484, 456, 452                               |
| MS <sup>3</sup> (MS/MS/MS) | 484                                    | 467, 456, 452, 448, 430, 416, 315, 297, 219 |
| MS <sup>3</sup> (MS/MS/MS) | 456                                    | 424, 420, 406, 388, 379, 297, 262, 185, 160 |
| MS <sup>3</sup> (MS/MS/MS) | 452                                    | 435, 416, 387, 340, 299                     |

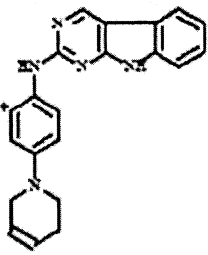
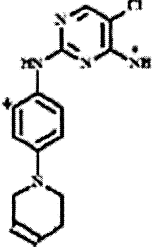
Bảng 4: Dữ liệu phổ khối lượng của sản phẩm ion của Brigatinib

| m/z của sản phẩm ion                                         | Cấu trúc đề xuất của Ion                                                            | Độ chênh lệch amu so với ion gốc | Các nhóm hóa học bị mất so với ion gốc                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thử nghiệm MS– Phân tử ion m/z 584                           |                                                                                     |                                  |                                                                                                                           |
| 584                                                          |  | 0                                | Phân tử ion MH <sup>+</sup><br>Được tính dựa trên khối lượng phân tử đơn đồng vị định danh với nguyên tử <sup>35</sup> Cl |
| Thử nghiệm MS <sup>2</sup> –Ion sản phẩm của phân tử m/z 584 |                                                                                     |                                  |                                                                                                                           |
| 484                                                          |  | 100                              | N-metyl piperazin                                                                                                         |
| 456                                                          |  | 128                              | N-metyl piperazin và etylen                                                                                               |

| m/z của sản phẩm ion                                         | Cấu trúc đề xuất của Ion                                                            | Độ chênh lệch amu so với ion gốc | Các nhóm hóa học bị mất so với ion gốc   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| 452                                                          |    | 132 (100+32)                     | N-metyl piperazin and CH <sub>3</sub> OH |
| Thử nghiệm MS <sup>3</sup> –Ion sản phẩm của ion gốc m/z 484 |                                                                                     |                                  |                                          |
| 467                                                          |    | 17                               | •OH                                      |
| 456                                                          | Giống với cấu trúc tạo ra trong thử nghiệm MS <sup>2</sup> m/z 584 →                | 28                               | C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>            |
| 452                                                          | Giống với cấu trúc tạo ra trong thử nghiệm MS <sup>2</sup> m/z 584 →                | 32                               | CH <sub>3</sub> OH                       |
| 448                                                          |  | 36                               | HCl                                      |
| 430                                                          |  | 54                               | C <sub>4</sub> H <sub>6</sub>            |
| 416                                                          |  | 68 (32 + 36)                     | CH <sub>3</sub> OH, HCl                  |

| m/z của sản phẩm ion                                          | Cấu trúc đề xuất của Ion                                                            | Độ chênh lệch amu so với ion gốc | Các nhóm hóa học bị mất so với ion gốc                                     |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 315                                                           |    | 169                              | 2-dimethyl phosphoryl anilin                                               |
| 297                                                           |    | 187                              | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO                                         |
| 219                                                           |    | 265                              | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO,<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PO* |
| Thử nghiệm MS <sup>3</sup> – Ion sản phẩm của ion gốc m/z 456 |                                                                                     |                                  |                                                                            |
| 424                                                           |   | 32                               | CH <sub>3</sub> OH                                                         |
| 420                                                           |  | 36                               | HCl                                                                        |
| 406                                                           |  | 50                               | *HNCI                                                                      |
| 388                                                           |  | 68                               | HCl, CH <sub>3</sub> OH                                                    |

| m/z của sản phẩm ion                                          | Cấu trúc đề xuất của Ion                                                            | Độ chênh lệch amu so với ion gốc | Các nhóm hóa học bị mất so với ion gốc                                                    |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 379                                                           |    | 77                               | $(\text{CH}_3)_2\text{PO}^*$                                                              |
| 297                                                           |    | 159                              | $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$                                                        |
| 262                                                           |    | 194                              | $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOCl}$                                                      |
| 185                                                           |    | 271                              | $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$ , $\text{HCl}$ , $(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{PO}$ |
| 160                                                           |   | 296                              | $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OPCl}$                                         |
| Thử nghiệm MS <sup>3</sup> – Ion sản phẩm của ion gốc m/z 452 |                                                                                     |                                  |                                                                                           |
| 435                                                           |  | 17                               | $^*\text{OH}$                                                                             |
| 416                                                           |  | 36                               | $\text{HCl}$                                                                              |
| 387                                                           |  | 65                               | $^*\text{Cl}$ , $\text{CH}_2\text{O}$                                                     |

| m/z của sản phẩm ion | Cấu trúc đề xuất của Ion                                                          | Độ chênh lệch amu so với ion gốc | Các nhóm hóa học bị mất so với ion gốc               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| 340                  |  | 112                              | HCl, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PO <sup>+</sup> |
| 299                  |  | 153                              | 2-dimethyl phosphoryl phenyl                         |

Phương pháp nhiễu xạ tia X tinh thể đơn được sử dụng để phân giải cấu trúc tinh thể của Dạng A của brigatinib. Các tinh thể brigatinib Dạng A thu được từ MeOH-toluen, cấu trúc của brigatinib Dạng A được trình bày trong Fig.10, và các thông số tinh thể học được tổng hợp trong Bảng 5. Cấu trúc này gồm có các dime được liên kết qua hydro. Dựa trên sự phân giải cấu trúc này, đã xác định rằng Dạng A là không solvat hóa. Một số rối loạn trong tinh thể là liên quan đến gốc N-metyl piperidin cuối cùng của brigatinib.

Bảng 5: Dữ liệu tinh thể và số liệu chuẩn hóa của cấu trúc của Brigatinib Dạng A

| Thông số              | Giá trị                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Công thức thực nghiệm | C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> P |
| FW                    | 584,11                                                            |
| Nhóm không gian       | P -1 (số 2)                                                       |
| Kích thước ô đơn vị:  |                                                                   |
| a [Å]                 | 9,5619(11)                                                        |
| b [Å]                 | 10,8027(13)                                                       |
| c [Å]                 | 14,9715(17)                                                       |
| α [°]                 | 75,685(5)                                                         |
| β [°]                 | 79,835(6)                                                         |
| γ [°]                 | 74,187(5)                                                         |
| V [Å <sup>3</sup> ]   | 1431,8(3)                                                         |
| Z                     | 2                                                                 |

| Thông số                                                   | Giá trị                                                               |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $D_c$ [g/cm <sup>3</sup> ]                                 | 1,355                                                                 |
| Kích thước tinh thể [mm <sup>3</sup> ]                     | 0,20x0,20x0,02                                                        |
| Nhiệt độ (K)                                               | 150                                                                   |
| Bức xạ (bước sóng, Å)                                      | Cu K $\alpha$ (1.54184)                                               |
| Máy đơn sắc                                                | quang học đồng tiêu                                                   |
| Hệ số hấp thụ tuyến tính, mm <sup>-1</sup>                 | 2,035                                                                 |
| Hiệu chỉnh độ hấp thụ được áp dụng                         | thực nghiệm                                                           |
| Hệ số truyền: tối thiểu, tối đa                            | 0,79, 0,96                                                            |
| Nhiều xạ kế                                                | Rigaku RAPID-II                                                       |
| Khoảng h, k, l                                             | -11 đến 9 -12 đến 12 -17 đến 17                                       |
| Khoảng 2 $\theta$ , độ                                     | 13,49-133,23                                                          |
| Mức khảm, độ                                               | 0,93                                                                  |
| Các chương trình sử dụng                                   | SHELXTL                                                               |
| F <sub>000</sub>                                           | 620,0                                                                 |
| Gia trọng                                                  | $1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,0806P)^2+0,0000P]$<br>khi $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| Dữ liệu thu thập                                           | 20289                                                                 |
| Dữ liệu duy nhất                                           | 4179                                                                  |
| R <sub>int</sub>                                           | 0,079                                                                 |
| Dữ liệu sử dụng trong phép chuẩn hóa                       | 4179                                                                  |
| Điểm dừng sử dụng trong phép tính hệ số R                  | $F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$                                            |
| Dữ liệu có $I > 2,0\sigma(I)$                              | 2420                                                                  |
| Hệ số dập tắt chuẩn hóa                                    | 0,0034                                                                |
| Số lượng biến                                              | 419                                                                   |
| Chuyển dịch lớn nhất/hiện tượng esd trong chu kỳ cuối cùng | 0,00                                                                  |
| R(F <sub>o</sub> )                                         | 0,063                                                                 |
| Rw(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )                           | 0,139                                                                 |
| Độ thích hợp                                               | 1,010                                                                 |

% hệ số truyền qua trong quang phổ FT-IR của brigatinib Dạng A được trình bày trong **Bảng 6**, có tổng kết các phân bố dải IR được chọn nêu trong Bảng 6. Dữ liệu được thu thập trên mẫu Dạng A trong phiến muối kali bromua.

Bảng 6: Phân bố dải IR được chọn của Brigatinib

| Phân bố                                | Tần số ( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|----------------------------------------|-----------------------------|
| Độ căng của benzen và amin béo và thơm | 3241,0, 3165,1              |
| Độ căng của liên kết alkan             | 2980,0 đến 2793,2           |
| benzen được thế ở vị trí 1,2 và 1,2,4  | 1616,4 đến 1417,6           |
| nitrơ của gốc thơm                     | 1441,1 đến 1219,8           |
| este của gốc thơm                      | 1354,6 đến 1278,0           |
| clo của gốc thơm                       | 1307,4 đến 1196,1           |
| Nhóm phosphoryl                        | 1163,6 đến 1135,0           |
| Độ căng trong alkan                    | 1094,9 đến 794,6            |
| benzen được thế ở vị trí 1,2 và 1,2,4  | 867,4                       |
| Các amin béo bậc hai                   | 768,6 đến 716,8             |

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể A có phổ FT-IR có ít nhất một trong số các dải tần số sau bất kỳ:

| Tần số ( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|-----------------------------|
| 3241,0, 3165,1              |
| 2980,0 đến 2793,2           |
| 1616,4 đến 1417,6           |
| 1441,1 đến 1219,8           |
| 1354,6 đến 1278,0           |
| 1307,4 đến 1196,1           |
| 1163,6 đến 1135,0           |
| 1094,9 đến 794,6            |
| 867,4                       |
| 768,6 đến 716,8             |

Dạng B:

Dạng B là dạng hút ẩm. Dạng B có thể thu được, ví dụ, gián tiếp từ sự khử nước các dạng C và D hydrat hóa. Hỗn hợp các Dạng A, B, và C có thể tạo ra bằng cách khuếch tán hơi lên trên chất rắn sử dụng nước làm dung môi. Không có thử nghiệm kết tinh trực tiếp nào trong đây được bộc lộ là thu được Dạng B.

Dạng B có thể chuyển đổi thành các Dạng C và D hydrat hóa phụ thuộc vào, ví dụ, mức độ ẩm (ví dụ, trên 60% RH ở 30°C). Sự chuyển đổi này được xác định là thuận nghịch. Dạng B chuyển đổi không thuận nghịch thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn thành Dạng A ở khoảng 150°C ở độ ẩm xung quanh như xác định bởi XRPD. Dạng B cũng biến đổi thành Dạng A khi tạo huyền phù trong môi trường nước ở nhiệt độ cao, ví dụ, ít nhất 37°C. Độ tan của Dạng B không thể được xác định thông qua các huyền phù do Dạng B chuyển đổi hoặc thành Dạng D và/hoặc Dạng C (ở 25°C) hoặc Dạng A (ở 37°C).

Trong biểu đồ nhiệt DSC trình bày trong Fig.11, quan sát thấy đỉnh thu nhiệt nhỏ đến mức khoảng 50°C, tương ứng với sự mất nước của một số lượng nhỏ của Dạng C có trong mẫu. Sau đó, Dạng B được chuyển đổi thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn (đỉnh tỏa nhiệt thể hiện ở 171,8°C) thành Dạng A, dạng này sau đó nóng chảy (đỉnh thu nhiệt thể hiện ở 214,3°C). Chuỗi hiện tượng này được xác nhận bởi thử nghiệm VT-XRPD trên Dạng B.

Hai thử nghiệm DSC theo chu kỳ sử dụng Dạng B được tiến hành. Trong thử nghiệm thứ nhất, nhiệt độ được tăng với tốc độ 10°C/phút đến 190°C và sau đó giảm với tốc độ 10°C/phút đến 25°C như trình bày trong Fig.12. Sự thu nhiệt là quanh 70°C trong Fig.12 có thể được cho là do sự có mặt của một lượng nhỏ Dạng C và sự mất nước của nó. Sự tỏa nhiệt ở 161°C có thể được cho là do sự biến đổi rắn-rắn của Dạng B thành Dạng A. Phân tích XRPD các chất rắn vào cuối các thử nghiệm DSC theo chu kỳ xác nhận rằng chất rắn đã chuyển đổi thành Dạng A.

Thử nghiệm DSC theo chu kỳ thứ hai được tiến hành có profin nhiệt sau: gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút đến 190°C, làm mát với tốc độ 10°C/phút đến 25°C; bước gia nhiệt thứ hai với tốc độ 10°C/phút đến 300°C. Biểu đồ nhiệt thu được được trình bày trong Fig.13. Biểu đồ nhiệt bên trên được vẽ đồ thị theo thời gian và biểu đồ nhiệt bên dưới được vẽ đồ thị theo nhiệt độ. Đối với giai đoạn gia nhiệt và làm mát thứ nhất, phản ứng là như được mô tả ở trên đối với thử nghiệm DSC theo chu kỳ thứ nhất. Khi bước gia nhiệt thứ hai, chỉ quan sát thấy sự nóng chảy của Dạng A ở  $T_{\text{đỉnh}}=214,0^{\circ}\text{C}$ .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể B của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến

dạng tinh thể B của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể B của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng B được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.14.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể B ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, hoặc ít nhất mười ba đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2, và 29,5. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể B có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, hoặc ít nhất mười ba đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 5,74, 9,22, 11,46, 12,82, 14,5, 15,46, 16,94, 17,66, 19,22, 20,38, 21,78, 23,18, và 29,54. Theo một số phương án, phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  có thể được quan sát thấy ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 và 23,2. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể B có giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 11,46, 14,5, 16,94, 19,22 và 23,18. Theo một số phương án nhất định, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Dạng C:

Dạng C có thể thu được, ví dụ, hoặc từ quá trình khử nước một phần của Dạng D được hepta-hydrat hóa hoặc bằng quá trình hydrat hóa Dạng B. Dạng C là hydrat mà khử nước thành Dạng B khi tiếp xúc với mức độ ẩm tương đối dưới 25% RH ở 30°C.

Dạng C chuyển đổi thành Dạng D khi tiếp xúc với 90% RH ở 30°C. Các quá trình chuyển đổi này là thuận nghịch có độ trễ. Khi tăng nhiệt độ ở độ ẩm xung quanh, Dạng C sẽ khử nước thành Dạng B, quá trình này chuyển đổi không thuận nghịch thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn thành Dạng A như đo được bởi XRPD. Không có thử nghiệm kết tinh trực tiếp nào trong đây được bộc lộ là thu được Dạng C.

Biểu đồ nhiệt DSC trong Fig.15 thể hiện sự thu nhiệt tương ứng với sự mất nước (như xác nhận bởi TGMS) bằng cách đó dạng rắn chuyển đổi thành Dạng B. Dạng B chuyển đổi thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn (sự tỏa nhiệt ở 159,6°C) thành Dạng A, lần lượt nóng chảy (sự thu nhiệt ở 214,3°C). Chuỗi hiện tượng này được xác nhận bởi thử nghiệm VT-XRPD trên Dạng C.

Hai biểu đồ nhiệt TGMS từ các mẫu khác nhau chứa Dạng C được trình bày trong Fig.16A/B và Fig.17A/B, mỗi biểu đồ bao gồm đồ thị TGA/SDTA bên trên và đồ thị TGMS bên dưới. Các biểu đồ nhiệt thể hiện độ hao hụt khối lượng nước lần lượt là 4,25% và 6,14%. Số phân tử nước tương ứng là 1,44 và 2,12, gợi ý rằng độ hydrat hóa bằng 2.

Dạng C có thể thu được ở dạng hỗn hợp của các Dạng A, B, và C qua quá trình khuếch tán hơi lên trên chất rắn sử dụng nước làm dung môi. Hỗn hợp các Dạng A và C có thể thu được bằng cách kết tinh lạnh có bước lọc nóng sử dụng hệ dung môi là bất kỳ trong số axeton/nước (50/50), nước/metanol (50/50), và nước/1,4-dioxan (50/50). Con đường khác để tạo ra Dạng C là phương pháp bốc hơi từ dung môi axeton/nước (50/50).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể C của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể C của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể C của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng C được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể C có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.18.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể C có ít nhất ba, ít nhất

bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8, và 27,4. Như đã ghi chú ở trên, theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể C có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 2,1, 2,54, 5,42, 9,9, 10,9, 12,86, 14,86, 15,94, 16,62, 17,26, 17,9, 19,18, 20,58, 23,94, 26,82, và 27,42. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể C có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, và 23,9. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

#### Dạng D:

Dạng D là heptahydrat có thể thu được trực tiếp từ bước kết tinh với metonal là dung môi và nước là đối-dung môi. Dạng D cũng có thể thu được từ Dạng B, thông qua Dạng C, khi các huyền phù trong môi trường nước và tiếp xúc với độ ẩm tương đối cao (90% hoặc cao hơn, ở  $30^\circ\text{C}$ ). Dạng D khử nước (một phần) thành Dạng C ở khoảng 80% RH ở  $30^\circ\text{C}$ . Khi tăng nhiệt độ ở độ ẩm xung quanh, Dạng D khử nước thành Dạng C như đo được bởi XRPD.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể D của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể D của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể D của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng D được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể D có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.19.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể D có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4, và 23,7. Như đã ghi chú ở trên, theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể D có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,66, 9,22, 9,74, 11,06, 14,54, 17,38, 18,94, 22,42, và 23,66. Như đã ghi chú ở trên, theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể D có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, và 23,7. Như đã ghi chú ở trên, theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể D có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,74, 11,06, 17,38, 18,94, và 23,66. Theo một số phương án, phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  có thể được quan sát thấy ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Sự chuyển đổi của các Dạng A-D:

Khi thu được Dạng A, không có phương pháp thông thường nào bộc lộ trong bản mô tả được thấy là chuyển đổi dạng này thành dạng khác. Các Dạng B, C và D, tuy nhiên, tất cả đều chuyển đổi lẫn nhau phụ thuộc vào điều kiện nhiệt độ và độ ẩm tương đối.

Ở  $30^\circ\text{C}$ , việc tăng độ ẩm sẽ dẫn đến sự hydrat hóa Dạng B thành Dạng C và cuối cùng đến Dạng D. Sự thay đổi này là thuận nghịch khi giảm độ ẩm và xảy ra có độ trễ: Dạng B chuyển đổi thành Dạng C ở khoảng 65% RH trong khi Dạng C khử

nước thành Dạng B ở 25% RH. Tương tự, Dạng C chuyển đổi thành Dạng D ở khoảng 90% RH trong khi Dạng D khử nước một phần thành Dạng C ở 80% RH.

Ở độ ẩm xung quanh, việc tăng nhiệt độ dẫn đến sự khử nước các Dạng C và D thành Dạng B khan (ở khoảng 40°C) và thành Dạng A thông qua sự chuyển tiếp rắn-rắn ở khoảng 150°C. Các quá trình chuyển đổi này là không thuận nghịch: Dạng A vẫn ổn định khi giảm nhiệt độ.

Độ ổn định nhiệt và độ ổn định trong điều kiện ẩm được đánh giá sau khi bảo quản trong tối đa 5 tuần ở 50°C, 75°C (đối với Dạng A) và 40°C/ độ ẩm tương đối 75% (đối với cả Dạng A và B). Trong khoảng thời gian này, các mẫu được phân tích bằng XRPD và HPLC như sau: sau 1 ngày, 3 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần và 5 tuần. Dạng A là ổn định về mặt vật lý và hóa học trong tất cả các điều kiện thử nghiệm. Dạng B, tuy nhiên, chuyển đổi thành dạng C hydrat hóa sau 1 ngày trong buồng giả định thời tiết và sau đó thành Dạng A (một phần) (số liệu lên đến 3 tuần).

Dạng E:

Dạng E có thể thu được từ phương pháp đông khô từ cloroform, và là cloroform solvat. Dạng E cũng có thể thu được ở dạng hỗn hợp với Dạng A bằng cách tạo huyền phù với cloroform. Sau vài tuần ở nhiệt độ xung quanh, Dạng E có thể khôi phục lại thành Dạng A như đo được bởi XRPD. Phân tích bởi TGA/SDTA (Fig.20A) chỉ ra độ hao hụt khối lượng là 23,4% trong khoảng nhiệt độ là 40-120 °C, tương ứng với 1,5 phân tử cloroform trên mỗi phân tử brigatinib. Theo tín hiệu SDTA và nhiệt độ nóng chảy chỉ thị, chất rắn xuất hiện trong quá trình khử solvat là Dạng A.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể E của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể E của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể E của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng E được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể E có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.21.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể E có ít nhất ba, ít nhất

bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8, và 29,3. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể E có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn, ít nhất mười lăm, ít nhất mười sáu, ít nhất mười bảy, ít nhất mười tám, ít nhất mười chín đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,06, 10,22, 11,18, 11,98, 13,66, 14,42, 15,82, 16,54, 17,42, 18,34, 19,22, 21,62, 22,3, 23,14, 23,9, 26,02, 26,42, 25,78, và 29,34. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể E có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, và 23,9. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể E có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,06, 10,22, 15,82, 19,22, và 23,9. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

#### Dạng F:

Dạng F thu được từ thử nghiệm đông khô sử dụng TFE/nước, và là TFE solvat. Dạng F khử solvat thu được Dạng A khi gia nhiệt hoặc bao gồm ở điều kiện môi trường trong 8 tuần như đo được bởi XRPD. Phân tích bằng TGA/SDTA (Fig.22) chỉ ra độ hao hụt khối lượng là 17,5% trong khoảng nhiệt độ là 40-160°C, tương ứng với 1,24 phân tử trifloetanol trên mỗi phân tử brigatinib. Theo tín hiệu SDTA và nhiệt độ nóng chảy chỉ thị, chất rắn xuất hiện khi khử solvat là Dạng A.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể F của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể F của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể F của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng F được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể F có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.22.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể F có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9, và 27,1. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể F có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 8,46, 9,78, 11,14, 16,34, 17,02, 17,58, 18,74, 19,38, 20,34, 22,02, 23,22, 23,86, và 27,1. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể F có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,8, 17,0, 19,4, 20,3, và 27,1. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể F có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 9,78, 17,02, 19,38, 20,34 và 27,1. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Dạng G:

Dạng G thu được từ thử nghiệm kết tinh cấp tốc, với cloroform làm dung môi

và axetonitril là đối-dung môi. Dạng G trong hỗn hợp với Dạng A cũng được thu lấy từ hai thử nghiệm khác sử dụng cloroform (bổ sung đối-dung môi và chu kỳ nhiệt). Việc định lượng lại bằng XRPD Dạng G, sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong 5 tuần, chỉ ra rằng Dạng G đã chuyển đổi thành Dạng A. Dạng G có thể là dạng không ổn định, và có thể, ví dụ, là cloroform solvat, dạng này sẽ khử solvat và chuyển đổi thành Dạng A khi bảo quản ở điều kiện môi trường.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể G của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể G của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể G của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng G được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể G có giản đồ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.24.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể G có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5, và 26,8. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể G có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai, ít nhất mười ba, ít nhất mười bốn đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 7,22, 8,34, 9,7, 10,38, 12,86, 15,78, 18,1, 18,7, 20,74, 21,46, 22,82, 23,54, 24,5, và 26,82. Theo một số phương án, phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  có thể được quan sát thấy ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể G có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8, và 26,8. Theo một số phương án, phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  có thể được quan sát thấy ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể G có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 8,34, 9,7, 12,86, 15,78, 18,1, 20,74, 22,82 và 26,82. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Dạng H:

Dạng H có thể thu được ở dạng nguyên chất hoặc dạng hỗn hợp với Dạng A thông qua phương pháp làm lạnh bay hơi từ nhiều dung môi, như ví dụ etanol/nước, 1,4 dioxan/nước, metanol, metanol/cloroform, và metanol/axetonitril. Dạng H có thể là solvat có các rượu phân tử nhỏ như metanol, etanol, và 1,4-dioxan. Sau khi bảo quản ở điều kiện môi trường trong 1-3 tuần, Dạng H chuyển đổi một phần thành Dạng A như được xác định bởi XRPD.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể H của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể H của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ, trong đó dạng tinh thể H của brigatinib là gần như tinh khiết.

Các mẫu chứa Dạng H được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể H có giảm độ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như trình bày trong Fig.25.

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể H có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5, và 21,3. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể H có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất chín, ít nhất mười, ít nhất mười một, ít nhất mười hai đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66, 14,98, 15,74, 16,5, 17,18, 18,42, 19,5, và 21,3. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc

nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể H có ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, và 21,3. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,3^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Theo một số phương án, mẫu XRPD của dạng tinh thể H có ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu đỉnh biểu hiện tính theo độ hai-theta được chọn từ 4,22, 5,22, 8,38, 10,86, 12,66, và 21,30. Theo một số phương án, có thể quan sát thấy phương sai là  $\pm 0,30^\circ 2\theta$  ở một hoặc nhiều vị trí đỉnh  $2-\theta$ .

Dạng J (ví dụ tham chiếu):

Dạng J thu được ở dạng hỗn hợp với Dạng A từ 2-metoxyetanol trong thử nghiệm làm lạnh bay hơi ở mức độ  $\mu\text{L}$ . Việc định lượng lại bằng XRPD hỗn hợp của các Dạng A+J, sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong 3 tuần, chỉ ra rằng nguyên liệu vẫn là hỗn hợp của các Dạng A+J; tuy nhiên, tỷ lệ của Dạng A lớn hơn rõ ràng.

Hỗn hợp của Dạng A và Dạng J được phân tích bằng được phân tích bằng phép nhiễu xạ bột tia X (XRPD) và mẫu được trình bày trong Fig.26. Mẫu XRPD có ít nhất một hoặc tất cả các đỉnh sau tính theo độ 2 theta ( $2\theta$ ) được trình bày đối với các Dạng A+J: 5,3, 7,6, 11,2, 17,6, 18,5, 19,8, và 21,3. Theo một số phương án nhất định, hỗn hợp của các Dạng A+J có đặc trưng là mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh sau tính theo độ 2 theta ( $2\theta$ ): 7,6, 17,6, và 21,3. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD của hỗn hợp của các Dạng A+J có thể có hai đỉnh hoặc ba đỉnh trong số các đỉnh nêu trên.

Dạng K và L (ví dụ tham chiếu):

Dạng K và L thu được ở dạng hỗn hợp với Dạng A và các mẫu XRPD của chúng biểu hiện chỉ các khác biệt nhỏ so với mẫu của Dạng A. Dạng K thu được ở dạng hỗn hợp với Dạng A từ hỗn hợp THF/NMP trong thử nghiệm làm lạnh bay hơi ở mức độ  $\mu\text{L}$ . Việc định lượng lại bằng XRPD hỗn hợp của các Dạng A+K, sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong 3 tuần, chỉ ra rằng

nguyên liệu vẫn là hỗn hợp của Dạng A+K.

Dạng L cũng thu được ở dạng hỗn hợp với Dạng A từ thử nghiệm tạo huyền phù với n-heptan, hexan hoặc metylxyclohexan. Việc định lượng lại bằng XRPD hỗn hợp A+L, sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong 3 tuần, chỉ ra rằng các chất rắn vẫn là hỗn hợp của A+L.

Fig.27A và 27B thể hiện các mẫu XRPD quan sát được của hỗn hợp A+K và A+L. Các dấu chỉ ra các vị trí  $2\theta$  mà tại đó xuất hiện các đỉnh cường độ phụ. Đối với Dạng K, các đỉnh là thêm vào so với Dạng A, như mô tả trên, bao gồm tính theo độ 2 theta ( $2\theta$ ): 5,5, 7,7, và 12,3. Đối với Dạng L, đỉnh được thêm vào so với Dạng A, như mô tả trên, tính theo độ 2 theta ( $2\theta$ ): 18,2. Theo một số phương án nhất định, các mẫu XRPD của hoặc Dạng K hoặc Dạng L có thể thể hiện hai đỉnh hoặc ba đỉnh trong số các đỉnh nêu trên.

#### Dạng vô định hình của brigatinib

Thử nghiệm nghiền được tiến hành để thu được brigatinib vô định hình. Sau khi nghiền mẫu chứa Dạng A trong 30 và 60 phút, các nghiên cứu XRPD chỉ ra sự tăng hàm lượng dạng vô định hình như được trình bày trong Fig.28. Độ tinh khiết được đánh giá bằng HPLC và xác nhận rằng không xảy ra sự phân hủy hóa học trong quá trình nghiền. Trong thử nghiệm ứng suất cơ học bằng cách nghiền, mẫu chứa Dạng A được nghiền trong 2, 3, 4 và 5 giờ. Các chất rắn thu hồi được phân tích bằng XRPD và HPLC. Với thời gian 5 giờ, hầu hết mẫu là hoàn toàn vô định hình.

#### II. Các thử nghiệm nhận dạng các dạng đa hình brigatinib

Các nỗ lực ban đầu để nhận dạng các dạng đa hình của brigatinib được chia thành hai pha. Pha 1 bao gồm bước xác định đặc điểm nguyên liệu ban đầu, kiểm tra độ khả thi, nghiên cứu độ tan, thử nghiệm lực nén, và tốc độ hòa tan thực để cung cấp dữ liệu cho việc lựa chọn dung môi cho Pha 2. Pha 2 bao gồm các thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình ở mức độ mililit (mL) và microlit ( $\mu$ L). Các nỗ lực này dẫn đến việc nhận dạng 10 dạng đa hình: Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, Dạng H, Dạng J, và Dạng K.

## Pha 1: Xác định đặc điểm nguyên liệu ban đầu

Nguyên liệu ban đầu, brigatinib, được cung cấp ở dạng chất rắn màu trắng nhờ và độ tinh khiết hóa học của nó được đánh giá bằng HPLC là 99,9%. Dữ liệu phổ khối lượng xác nhận khối lượng phân tử của brigatinib là 584 g/mol. Các phân tích TGA và TGMS thể hiện rằng độ hao hụt khối lượng là 0,23% (tương ứng với khoảng 0,08 phân tử nước trên mỗi phân tử Dạng A) trong khoảng nhiệt độ là 30°C-100°C. Phân tích DSC thể hiện rằng sự thu nhiệt có  $T_{đinh} = 214,5^{\circ}\text{C}$ , liên quan đến sự nóng chảy của hợp chất, brigatinib. Hàm lượng nước của Dạng A được xác định bởi phương pháp đo màu Karl Fischer. Hàm lượng nước trung bình từ hai lần xác định được thấy là 0,32%. Kim loại nặng dư đặc trưng trong brigatinib Dạng A được xác định bằng ICP-MS. Các nguyên tố đã xác định bao gồm cadimi (0,02 ppm), đồng (0,14 ppm), molypden (0,10 ppm), paladi (0,087 ppm) và bạc (0,03 ppm). Không phát hiện thấy các kim loại sau: antimon, arsen, bismut, chì, thủy ngân và thiếc.

Thử nghiệm chuẩn độ NaOH được tiến hành để nghiên cứu sự ảnh hưởng của tốc độ bổ sung NaOH và nhiệt độ kết tinh trên dạng tinh thể được phân tách. Dung dịch gốc chứa brigatinib Dạng A được pha chế bằng cách cân 450mg Dạng A và tạo huyền phù trong 9mL nước trong 10 phút. Một lượng 4,5mL HCl 1M được bổ sung vào để hòa tan brigatinib (nồng độ API cuối là 33,3mg/mL). Đối với mỗi thử nghiệm, 3mL dung dịch gốc được bổ sung trong ống 8mL, chứa thanh khuấy, máy dò độ pH và ống dẫn được nối với máy chuẩn độ (Titrino). Ống này được đặt trong thiết bị Crystalline và đưa đến nhiệt độ trước khi bắt đầu chuẩn độ NaOH. Thể tích 3mL của dung dịch NaOH 0,1M được chuẩn độ với tốc độ đã định. Trong quá trình thử nghiệm, khuấy ở đáy với tốc độ 500 vòng/phút. Khi xuất hiện chất rắn màu nâu trong quá trình chuẩn độ; khi khuấy (10 phút) màu thay đổi thành màu hồng. Sau đó, tất cả chất rắn được tách khỏi dung dịch bằng cách ly tâm, rửa hai lần với 5mL nước và sau đó làm khô.

Bốn tổ hợp điều kiện tốc độ bổ sung NaOH (mL/phút) và nhiệt độ °C được đánh giá: 0,02mL/phút ở 25°C, 20mL/phút ở 60°C, 0,05mL/phút ở 25°C, và 20mL/phút ở 60°C. Có thể hình thành trực tiếp Dạng A từ môi trường nước khi quá trình này diễn ra ở 60°C và việc bổ sung chậm NaOH được áp dụng. Việc bổ sung NaOH nhanh dẫn đến tạo ra hỗn hợp của Dạng A và Dạng D hepta-hydrat hóa khi ở 25°C, dạng kết tinh

là heptahydrat độc lập với tốc độ bổ sung NaOH.

Pha 1: Nghiên cứu độ tan

Thử nghiệm định lượng độ tan được tiến hành trên nguyên liệu ban đầu brigatinib, áp dụng tập hợp 24 dung môi (DMSO, heptan và nước được tiến hành lặp 3 lần). Trong một ống thí nghiệm, khoảng 40mg nguyên liệu ban đầu, 400 $\mu$ L dung môi và thanh khuấy được bổ sung. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở 20°C trong 24 giờ, chất lỏng được thu lấy, lọc, và phân tích hàm lượng API bằng HPLC. Chất rắn còn lại được xác định đặc điểm bằng XRPD và thấy là Dạng A. Kết quả được tổng hợp trong Bảng 7.

Bảng 7: Độ tan của Brigatinib

| Tên dung môi            | Độ tan (mg/mL)          | Dạng XRPD <sup>1</sup> |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Axeton                  | 0,69                    | Dạng A                 |
| Axetonitril             | 0,36                    | Dạng A                 |
| 1-butanol               | 17,74                   | Dạng A                 |
| 2-butanon               | 1,11                    | Dạng A                 |
| Butyl axetat            | 0,32                    | Dạng A                 |
| Cloroform <sup>1</sup>  | >181,8                  | -                      |
| Xyclohexan              | UR <sup>2</sup> , <0,01 | Dạng A                 |
| 1,2-dicloetan           | 38,29                   | Dạng A                 |
| Diclometan <sup>1</sup> | >196,87                 | -                      |
| 1,2-dimetoxyetan        | 1,13                    | Dạng A                 |
| Dimetyl sulfoxit        | 2,95                    | Dạng A                 |
| Dimetyl sulfoxit        | 3,02                    | Dạng A                 |
| Dimetyl sulfoxit        | 3,05                    | Dạng A                 |
| N,N-dimetylaxetamit     | 0,47                    | Dạng A                 |
| 1,4-dioxan              | 4,01                    | Dạng A                 |
| Etanol                  | 6,71                    | Dạng A                 |
| Etyl axetat             | 0,42                    | Dạng A                 |
| Etyl format             | 0,99                    | Dạng A                 |
| n-heptan                | UR, <0,01               | Dạng A                 |
| n-heptan                | UR, <0,01               | Dạng A                 |
| n-heptan                | UR, <0,01               | Dạng A                 |
| Isopropyl axetat        | UR, <0,01               | Dạng A                 |
| Metanol                 | 35,31                   | Dạng A                 |
| Nitrometan              | 0,41                    | Dạng A                 |

| Tên dung môi                                 | Độ tan (mg/mL) | Dạng XRPD <sup>1</sup> |
|----------------------------------------------|----------------|------------------------|
| Isopropanol                                  | 1,55           | Dạng A                 |
| Tetrahydrofuran                              | UR, <0,01      | Dạng A                 |
| Nước                                         | 0,09           | Dạng A                 |
| Nước                                         | 0,09           | Dạng A                 |
| Nước                                         | 0,09           | Dạng A                 |
| p-xylene                                     | 0,35           | Dạng A                 |
| 2,2,2-trifloetanol <sup>3</sup>              | >224           | -                      |
| 2,2,2-trifloetanol/nước (90:10) <sup>3</sup> | >172           | -                      |
| 2,2,2-trifloetanol/nước (80:20) <sup>3</sup> | >159           | -                      |

<sup>1</sup> các mẫu được hòa tan sau thời gian cân bằng 24 giờ, không thu được chất rắn nào.

<sup>2</sup> Dưới khoảng, thấp hơn giới hạn phát hiện, nồng độ thấp hơn 0,22mg/mL

<sup>3</sup> Dữ liệu thu được từ thử nghiệm đông khô

Độ tan của Dạng A cũng được đánh giá trong dịch dạ dày kích thích và quan sát thấy là 52mg/ml. Ở 37°C trong dung dịch đệm, độ hòa tan của Dạng A được quan sát thấy là 70mg/mL (trong độ pH= 1,0), 26mg/mL (trong độ pH= 4,5) và 6mg/mL (trong độ pH= 6,5).

Trong nghiên cứu độ tan thứ hai, độ tan của Dạng A và B được xác định lặp 3 lần ở 25°C và 37°C trong nước, chất đệm pH =1,0 (HCl 0,1N), chất đệm axetat độ pH= 4,5, đệm phosphat độ pH= 6,5 và dịch dạ dày kích thích SGF ở 37°C. Đối với mỗi môi trường, ống nắp vặn thể tích 1,8mL chuẩn được nạp khoảng 40mg nguyên liệu ban đầu, 400µl dung môi và thanh khuấy từ (trong trường hợp cloroform và diclometan, sử dụng 200µl dung môi). Các ống sau đó được đóng lại và để cân bằng ở nhiệt độ tương ứng trong 24 giờ trong khi khuấy. Phần chất lỏng được thu lấy bằng ống tiêm và lọc (phễu lọc cỡ 0,5 micron); nước cái đã phân tách được pha loãng thành hai dung dịch pha loãng được chọn theo đường cong hiệu chỉnh. Các lượng API trong dung dịch pha loãng được xác định bằng phân tích HPLC (DAD). Đường cong hiệu chỉnh thu được từ hai dung dịch gốc được pha chế độc lập chứa hợp chất brigatinib trong 50% nước/50% axetonitril/ TFA 0,1%. Sau đó, chất rắn đã tách riêng được định lượng bằng XRPD để xác nhận dạng rắn đang xác định độ tan.

Trong Bảng 8, các dạng rắn của huyền phù được tách riêng được nêu. Dạng A vẫn ổn định trong tất cả môi trường, trong khi Dạng B chuyển đổi thành Dạng D và/hoặc C hydrat hóa trong các thử nghiệm ở 25°C và thành Dạng A trong các thử

nghiệm ở 37°C. Ở nhiệt độ thứ hai (37°C) và trong nước, Dạng B chuyển đổi thành các hydrat C và D và không thành A như trong các môi trường còn lại. Độ tan của Dạng B không thể định lượng do nó chuyển đổi thành các dạng rắn khác. Giá trị độ tan trung bình, trình bày trong cùng bảng này, để chỉ dạng rắn mà dạng B ban đầu được đặt vào chuyển đổi thành dạng này. Do đó, không thể định lượng độ tan của Dạng B nhưng có thể định lượng độ tan của Dạng C (và của C+D). Giá trị độ tan được vẽ đồ thị trong Fig.29. Độ tan trong môi trường axit cao hơn so với môi trường bazơ.

Bảng 8. Dạng thu được khi kết thúc nghiên cứu đo độ tan

| Dạng ban đầu | Dạng A |                |       |                | Dạng B |                |       |                |
|--------------|--------|----------------|-------|----------------|--------|----------------|-------|----------------|
| Nhiệt độ     | 25 °C  |                | 37 °C |                | 25 °C  |                | 37 °C |                |
| Môi trường   | Dạng   | Độ tan (mg/mL) | Dạng  | Độ tan (mg/mL) | Dạng   | Độ tan (mg/mL) | Dạng  | Độ tan (mg/mL) |
| Nước         | A      | 0,11±0,0       | A     | 0,1±0,0        | C      | 0,1±0,0        | C + D | 0,3±0,0        |
| Độ pH=1,0    | A      | 60,4±2,9       | A     | 70,6±1,5       | C      | 68,6±2,0       | A     | 70,7±0,6       |
| Độ pH=4,5    | A      | 24,4±1,2       | A     | 26,0±0,0       | C + D  | 24,8±1,4       | A     | 25,1±0,3       |
| Độ pH=6,8    | A      | 8,6±1,4        | A     | 6,2±0,1        | C + D  | 13,2±1,3       | A     | 6,0±0,1        |
| SGF          | -      | -              | A     | 51,7±0,6       | -      | -              | A     | 51,3±0,3       |

Trong nghiên cứu độ tan thứ ba, Dạng A được định lượng trong các dung dịch đệm khác nhau như trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9: Quá trình định lượng độ tan của Dạng A trong dung dịch đệm

| Độ pH của huyền phù | Dung dịch đệm                         | Nồng độ (mg/mL) |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------|
| 1,7-2               | HCl/KCl                               | 177             |
| 2,4                 | Kali hydro phtalat/HCl                | 329             |
| 3,6                 | Kali hydro phtalat /HCl               | 173             |
| 6,2                 | KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /NaOH | 8               |
| 7,2                 | KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /NaOH | 11              |

## Pha 1: Nghiên cứu về tính khả thi

Các thử nghiệm về tính khả thi được tiến hành để cố gắng thu được nguyên liệu ban đầu vô định hình có thể được sử dụng trong một số kỹ thuật kết tinh trong Pha 2 của nghiên cứu. Hai kỹ thuật được sử dụng, tức là nghiền và đông khô. Kết quả được trình bày sau đây.

**Nghiền.** Hai thí nghiệm nghiền được tiến hành trên mẫu chứa Dạng A với hai khoảng thời gian khác nhau (30 và 60 phút) ở tần số 30 Hz. Hàm lượng dạng vô định hình của chúng tăng lên theo thời gian, nhưng độ tinh khiết của chúng ổn định ở khoảng 100%. Ứng suất cơ học thông qua thí nghiệm nghiền cũng được thực hiện, với thời gian nghiền là 2, 3, 4, và 5 giờ. Tương tự, hàm lượng dạng vô định hình tăng lên mà không làm giảm độ tinh khiết hóa học.

**Đông khô.** Sáu thí nghiệm đông khô được tiến hành với mẫu chứa Dạng A như được mô tả trong Bảng 10. Các mẫu 1, 2, và 4 phần lớn vẫn là dạng tinh thể, nhưng mẫu 3 và 5 là dạng vô định hình và chứa khoảng 15-16% dung môi dư. Mẫu 6 là dạng vô định hình và chứa khoảng 7% dung môi dư. Các Dạng E và F được tạo ra bằng phương pháp này. Tuy nhiên, do dạng biến đổi và quá trình solvat hóa, kỹ thuật đông khô không được áp dụng tiếp để thu được brigatinib vô định hình.

Bảng 10: Nghiên cứu về tính khả thi của Brigatinib, Dạng A bằng kỹ thuật đông khô

| Mẫu | Dung môi                      | Nguyên liệu ban đầu (mg) | Thể tích dung môi (μL)<br>Nồng độ (mg/mL) | Dạng thu được (XRPD)     | Hàm lượng dung môi (%) |
|-----|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 1   | Cloroform                     | 19,9                     | 100<br>199                                | Dạng E                   | 23,4                   |
| 2   | Diclometan                    | 19,9                     | 100<br>199                                | Dạng A                   | 2,23                   |
| 3   | 2,2,2-trifloetanol            | 22,4                     | 100<br>224                                | Dạng A +<br>vô định hình | 15,0                   |
| 4   | 2,2,2-trifloetanol/Nước 90/10 | 17,2                     | 100<br>172                                | Dạng F                   | 17,5                   |
| 5   | 2,2,2-trifloetanol/Nước 80/20 | 15,9                     | 100<br>159                                | Dạng A +<br>vô định hình | 16,1                   |

| Mẫu | Dung môi                      | Nguyên liệu ban đầu (mg) | Thể tích dung môi ( $\mu\text{L}$ )<br>Nồng độ (mg/mL) | Dạng thu được (XRPD) | Hàm lượng dung môi (%) |
|-----|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|
|     |                               |                          |                                                        | hình                 |                        |
| 6   | 2,2,2-trifloetanol/Nước 50/50 | 20,2                     | 500<br>40,4                                            | vô định hình         | 6,9                    |

#### Pha 1: Nén

Thử nghiệm chịu nén được tiến hành trên brigatinib Dạng A để xác định liệu sự chuyển pha do áp lực hoặc sự giảm độ kết tinh có xảy ra hay không. Máy ép sử dụng là máy ép thủy lực 25 tấn Atlas Manual (từ hãng SPECAC). Các thử nghiệm được tiến hành ở mức 3 và 6 tấn/cm<sup>2</sup> trong mỗi phút trong mỗi trường hợp. Các chất rắn bị ép được đo bằng XRPD và không thấy sự chuyển pha hoặc chuyển dịch đỉnh trong các mẫu XRPD. Độ tinh khiết theo HPLC của hai mẫu đưa vào thử nghiệm chịu nén đều được xác định là có thể so sánh với nguyên liệu ban đầu.

#### Pha 1: Tốc độ hòa tan thực

Để đo tốc độ hòa tan thực (IDR), nguyên liệu ban đầu được tạo viên nén bằng hệ thống nén mini-IDR (pION/Heath Scientific). Để bào chế các viên nén, khoảng 11mg nguyên liệu được ép trong lỗ hình trụ của khuôn thụ động hóa bằng thép không gỉ, thành viên đồng đều, bề mặt phẳng, có diện tích tiếp xúc là 0,072cm<sup>2</sup>. Áp suất tác dụng là khoảng 50 bar trong 3-5 phút. Khuôn mẫu được lồng vào trong giá đỡ đĩa quay Teflon hình trụ chứa thanh khuấy từ đã gắn vào ở đáy. Tổ hợp khuôn/máy khuấy được đặt trong ống thủy tinh đáy phẳng, sẵn sàng để phân tích độ hòa tan.

Tốc độ hòa tan được đo trong 20mL dung môi (môi trường) và quang trình của máy đo UV là 2mm. Tốc độ khuấy áp dụng trong quá trình định lượng là 100 vòng/phút. Quá trình định lượng được tiến hành ở 20°C và 37°C.

Để xác định tốc độ hòa tan từ một mẫu dạng bột, khoảng 5mg brigatinib (Dạng A hoặc B) được cân vào trong ống hòa tan cỡ 5mL và máy dò độ hòa tan được lồng vào trong ống này. Sau đó, 4mL nước được bổ sung cùng lúc bắt đầu quá trình định lượng. Nồng độ được ghi chép trong 20 giờ.

Trong lượt thử nghiệm thứ nhất, IDR của Dạng A và B được xác định trong một bản lặp. Quá trình định lượng được tiến hành ở 25°C và 37°C trong nước, dung dịch đệm độ pH= 1,0 (HCl 0,1N), dung dịch đệm phosphat độ pH =6,8 và trong dịch dạ dày kích thích SGF. Trong Fig.30-37, các IDR được vẽ đồ thị để so sánh giữa các dạng và môi trường giống nhau hoặc giữa môi trường khác nhau và dạng giống nhau. IDR của mỗi dạng A và B trong môi trường khác nhau tăng lên với môi trường axit tăng lên (xem Fig.34-37).

Việc định lượng tốc độ hòa tan thực của Dạng A ở độ pH= 1,0 và SGF thể hiện rằng, trong vòng 5 phút, có thể nhanh chóng đạt đến nồng độ 0,25mg/ml. Nó chỉ ra rằng, trong dạ dày, cùng với cốc 200ml nước, khoảng 50mg Dạng A có thể được hòa tan (con số chỉ mang tính chỉ thị).

Hơn nữa, thí nghiệm IDR thể hiện rằng Dạng A vẫn ổn định khi được tạo huyền phù trong nước, SGF, và dung dịch nước đệm độ pH= 1,0. Dựa trên các kết quả này, hy vọng sẽ không xảy ra sự chuyển đổi trong dạ dày.

Trong nhiều trường hợp, các kết quả là khác thường. Các kết quả này liên quan đến (1) tốc độ hòa tan của hợp chất ở 25°C cao hơn so với ở 37°C (trong trường hợp Dạng A trong nước và dung dịch đệm độ pH = 6,5– trong 3-4 phút đầu tiên – và trường hợp Dạng B trong đệm có độ pH =6,5 – trong toàn bộ khoảng thời gian), trong khi dự đoán rằng IDR ở 37°C sẽ là cao nhất; và (2) IDR của Dạng A của Dạng B, trong dung dịch đệm độ pH =6,5, trong khi dự đoán điều ngược lại trên cơ sở độ ổn định tương đối của Dạng A và B. Để nghiên cứu tiếp các kết quả này, hai lượt thử nghiệm nữa được tiến hành: (a) IDR của Dạng A và B được định lượng (một lần) trong nước ở 25°C và trong đệm có độ pH =6,5 ở 25°C và 37°C; và (b) IDR của Dạng A được định lượng lặp 3 lần trong nước và dung dịch đệm độ pH =6,5 ở 25°C. Kết quả của các thử nghiệm bổ sung này được vẽ đồ thị trong Fig.38-42.

Đối với quan sát đầu tiên (IDR của Dạng A ở 25°C cao hơn so với ở 37°C), có thể đưa ra các bình luận sau:

Fig.30: IDR của Dạng A trong nước ở 25°C dường như là cao hơn trong 3 phút đầu. Một khả năng của kết quả này là sự tách phần hạt của viên nén, bổ sung vào nồng độ. Sau đó, các nồng độ của cả Dạng A và B cao hơn ở 37°C, là như dự tính. Tuy

nhiên, việc định lượng lại IDR của Dạng A trong nước ở cả hai nhiệt độ, chỉ ra độ biến đổi đáng kể (Fig.38A/B). Một khả năng của kết quả này là các nồng độ thấp, điều này khiến cho việc định lượng trở nên nhạy hơn với các điều kiện định lượng.

Fig.31: Tương tự, các IDR trong dung dịch đệm pH= 1,0 của cả Dạng A và B ở 25°C dường như là cao hơn, một khả năng là sự tách phần hạt của viên nén, như sự tăng mạnh nồng độ (ở khoảng 1 phút) trong cả hai trường hợp chỉ ra. Các nồng độ cao hơn 0,25mg/mL không được vẽ đồ thị do detector đạt bão hòa ở khoảng giá trị này.

Fig.32A/B: IDR của Dạng A trong dung dịch đệm có độ pH =6,5 ở 25°C dường như là cao hơn so với ở 37°C trong 4 phút đầu tiên, một khả năng là sự tách phần hạt của viên nén; sau 4 phút, IDR ở 37°C trở nên cao hơn. Tuy nhiên, việc định lượng lại IDR của Dạng A trong đệm có độ pH =6,5, chỉ ra rằng tốc độ này ở 37°C cao hơn so với ở 25°C (Fig.39A/B). IDR của Dạng B dường như cao hơn ở 25°C, tuy nhiên, nồng độ của Dạng B ở cả hai nhiệt độ dường như là ổn định. Khi lặp lại việc định lượng IDR của Dạng B trong dung dịch đệm có độ pH =6,5, trong lượt thử nghiệm thứ hai, các kết quả chỉ ra rằng IDR ở 37°C là cao hơn so với ở 25°C (Fig.40A/B). Tuy nhiên, có thể có sự biến đổi trong quá trình định lượng, một lần nữa là có khả năng do nồng độ thấp, điều này khiến cho việc định lượng trở nên nhạy hơn với điều kiện định lượng.

Quan sát rằng Dạng A dường như hòa tan nhanh hơn Dạng B (Fig.32A/B) được nghiên cứu trong loạt thử nghiệm định lượng IDR thứ hai. Trong Fig.41, tất cả thử nghiệm định lượng IDR của Dạng A và B ở 25°C được vẽ đồ thị: lượt thử nghiệm thứ hai chỉ ra rằng sau 3 phút, nồng độ của Dạng B là cao nhất, điều này đã được dự tính. Trước 3 phút, quan sát thấy sự tăng mạnh nồng độ ở nhiều trường hợp, chỉ ra rằng sự tách hạt từ viên. Trong Fig.42A/B, tất cả thử nghiệm định lượng IDR của Dạng A và B ở 37°C được vẽ đồ thị: lượt thử nghiệm thứ hai chỉ ra rằng sau khoảng 1 phút, nồng độ của Dạng B là cao nhất.

Chú ý rằng, trong trường hợp IDR của Dạng A và B trong nước và dung dịch đệm độ pH =6,5, cả ở 25 và 37°C, giá trị nồng độ là rất thấp, khiến cho giá trị ghi chép được rất nhạy với điều kiện đo. Việc định lượng ở các nồng độ này dễ biến thiên ở mức độ lớn hơn so với việc định lượng ở các nồng độ cao hơn. Các giá trị IDR này sẽ

được lấy là chỉ thị thay cho giá trị tuyệt đối.

Fig.33A/B: IDR của Dạng A trong SGF ở 25°C dường như là cao hơn so với ở 37°C trong 5 phút, có thể từ sự tách hạt từ viên nén khi bắt đầu quá trình định lượng, sẽ làm tăng nồng độ. Sau đó, IDR của Dạng A ở cả 25 và 37°C dường như là tương đương. IDR của Dạng B là cao hơn ở 37°C so với 25°C, như dự đoán. Trong dung dịch đệm pH= 1,0 và SGF, các IDR của cả Dạng A và B và ở cả hai nhiệt độ là có thể so sánh (xem Fig.31 và Fig.33A/B). Ở các nồng độ khoảng 0,3mg/mL, detector là gần với mức bão hòa.

Fig.34: Đồ thị của nồng độ tăng dần của Dạng A so với thời gian từ các thử nghiệm IDR ở 25°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.35: Đồ thị của nồng độ tăng dần của Dạng A so với thời gian từ các thử nghiệm IDR ở 37°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.36: Đồ thị của nồng độ tăng dần của Dạng B so với thời gian từ các thử nghiệm IDR ở 25°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Fig.37: Đồ thị của nồng độ tăng dần của Dạng B so với thời gian từ các thử nghiệm IDR ở 37°C trong nước và dung dịch đệm có độ pH là 1,0, 4,5 và 6,5.

Để đo tốc độ hòa tan từ bột, thí nghiệm chỉ được tiến hành trong nước đối với Dạng A và B ở 37°C, do độ hòa tan của Dạng A và B là đủ thấp để cho phép phát hiện.

Trong Fig.43 A/B, nồng độ của Dạng A và B so với thời gian được vẽ đồ thị. Trong cả hai trường hợp, trong vòng 10 phút, nồng độ đạt đến mức “tối đa” và sau đó độ hòa tan chậm lại. Trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 20 giờ, nồng độ của Dạng A gần như tăng gấp đôi (từ 0,07 đến 0,14mg/mL). Đối với Dạng B, từ 10 phút đến 260 phút, quan sát thấy sự giảm nồng độ; sau đó, nồng độ tăng trở lại, để vào cuối thử nghiệm đạt giá trị hơn cao hơn so với giá trị tại thời điểm 10 phút. Sự tăng nồng độ có thể liên quan đến sự chuyển Dạng B thành Dạng D, dạng này sẽ hòa tan lại. Do sự bão hòa của detector ở khoảng 0,3mg/mL, nồng độ tối đa của Dạng B chắc chắn là không thể xác định.

## Pha 2: Nhận dạng dạng đa hình

Thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình của brigatinib được tiến hành ở mức độ mililit (mL) sử dụng gần 300 điều kiện khác nhau và cũng tiến hành ở mức độ microlit sử dụng gần 200 điều kiện khác nhau. Sáu quy trình kết tinh khác nhau được áp dụng: (1) làm lạnh bay hơi; (2) kết tinh bay hơi; (3) tiếp xúc với hơi nước; (4) kết tinh lạnh có bước lọc nóng; (5) kết tinh cấp tốc có bổ sung đối-dung môi; (6) huyền phù; (7) khuếch tán hơi vào trong dung dịch; (8) khuếch tán hơi lên trên chất rắn; (9) nghiền; (10) chu kỳ nhiệt; (11) VT-XRPD; (12) VH-XRPD; (13) DVS; và (14) khử nước. Sau khi hoàn thành các thử nghiệm sàng lọc, nguyên liệu được thu lấy và phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số.

## Thử nghiệm kết tinh làm lạnh bay hơi

Thử nghiệm làm lạnh bay hơi trình bày trong Bảng 11-14 ở mức độ  $\mu\text{L}$  được tiến hành trong đĩa 96 lỗ, sử dụng 24 dung môi và hỗn hợp dung môi khác nhau, 2 nồng độ, và 2 profin nhiệt độ. Trong mỗi lỗ, 4mg Dạng A được cân. Sau đó, dung môi sàng lọc được bổ sung để đạt nồng độ khoảng 40mg/mL hoặc 80mg/mL. Các đĩa, với mỗi lỗ được đậy kín, được đặt trong thiết bị CrystalBreeder™ để trải qua profin nhiệt độ như mô tả trong Bảng 11 sau đây. Các đĩa sau đó được đặt trong chân không và làm bay hơi trong nhiều ngày dưới áp suất 200 mbar và/hoặc 5 mbar, sau đó phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Dạng cuối cùng thu được được nêu trong Bảng 12-14.

Bảng 11: Thông số quá trình kết tinh làm lạnh bay hơi

| Thử nghiệm        | Profin T | T <sup>đầu</sup> (°C) | Thời gian giữ (phút) | Tốc độ làm lạnh (°C/giờ) | T <sup>cuối</sup> (°C) | Gây lão hóa (giờ) |
|-------------------|----------|-----------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------|
| 1-48              | T1       | 60                    | 60                   | 1                        | 5                      | 48                |
| 49-96,<br>145-192 | T2       | 60                    | 60                   | 20                       | 5                      | 3                 |
| 97-144            | T3       | 60                    | 60                   | 1                        | 20                     | 48                |
| 193-240           | T4       | 60                    | 60                   | 20                       | 20                     | 3                 |

Bảng 12: Kết quả của thử nghiệm kết tinh làm lạnh bay hơi: Profin T1 và T2

|                                                 | Profin T1     |                 |               |                     | Profin T2     |                     |               |      |
|-------------------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|------|
| Nồng độ (mg/mL)                                 | 40            |                 | 80            |                     | 40            |                     | 80            |      |
| Dung môi                                        | Thử nghiệm số | Dạng            | Thử nghiệm số | Dạng                | Thử nghiệm số | Dạng                | Thử nghiệm số | Dạng |
| Ete tert-butyl metylic                          | 1             | A               | 25            | A                   | 49            | A                   | 73            | A    |
| Metyl axetat                                    | 2             | A               | 26            | A                   | 50            | A                   | 74            | A    |
| Metanol                                         | 3             | A+H             | 27            | A <sup>+</sup><br>H | 51            | A <sup>+</sup><br>H | 75            | A    |
| Tetrahydrofuran                                 | 4             | A               | 28            | A                   | 52            | A                   | 76            | A    |
| Axetonitril                                     | 5             | A               | 29            | A                   | 53            | A                   | 77            | A    |
| 1,2-dimetoxyetan                                | 6             | A               | 30            | A                   | 54            | A                   | 78            | A    |
| Isopropyl axetat                                | 7             | A               | 31            | A                   | 55            | A                   | 79            | A    |
| 1,4-dioxan                                      | 8             | A               | 32            | A                   | 56            | A                   | 80            | A    |
| 2-metoxyetanol                                  | 9             | A+J<br>→<br>A+J | 33            | A                   | 57            | A                   | 81            | A    |
| 2-hexanon                                       | 10            | A               | 34            | A                   | 58            | A                   | 82            | A    |
| Heptan                                          | 11            | A               | 35            | A                   | 59            | A                   | 83            | A    |
| 1-pentanol                                      | 12            | A               | 36            | A                   | 60            | A                   | 84            | A    |
| Axeton/Diclorometan (50/50)                     | 13            | A               | 37            | A                   | 61            | A                   | 85            | A    |
| Metanol/Cloroform (50/50)                       | 14            | A+H             | 38            | A                   | 62            | A <sup>+</sup><br>H | 86            | A    |
| Ete tert-butyl metylic/Cloroform (50/50)        | 15            | A               | 39            | A                   | 63            | A                   | 87            | A    |
| Metanol/Axetonitril (50/50)                     | 16            | A               | 40            | A                   | 64            | A                   | 88            | A    |
| Axetonitril/Cloroform (50/50)                   | 17            | A               | 40            | A                   | 65            | A                   | 89            | A    |
| Heptan/Etyl Format (50/50)                      | 18            | A               | 42            | A                   | 66            | A                   | 90            | A    |
| 1,4-dioxan/Xyclohexan (50/50)                   | 19            | A               | 43            | A                   | 67            | A                   | 91            | A    |
| Nước/metanol (50/50)                            | 20            | A               | 44            | A                   | 68            | A                   | 92            | A    |
| Xyclohexan/N-metylpyrolidon (50/50)             | 21            | A               | 45            | A                   | 69            | A                   | 93            | A    |
| Tetrahydrofuran/N-metylpyrolidon (50/50)        | 22            | A               | 46            | A                   | 70            | A                   | 94            | A    |
| 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen/Axetonitril (50/50) | 23            | A               | 47            | A                   | 71            | A                   | 95            | A    |
| Clobenzen/N-metylpyrolidon (50/50)              | 24            | A               | 48            | A                   | 72            | A                   | 96            | A    |

Bảng 13: Kết quả thử nghiệm làm lạnh bay hơi kết tinh: profin T3

|                                          | Profin T3     |             |               |      |               |         |               |         |
|------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|------|---------------|---------|---------------|---------|
| Nồng độ (mg/mL)                          | 40            |             | 80            |      | 40            |         | 80            |         |
| Dung môi                                 | Thử nghiệm số | Dạng        | Thử nghiệm số | Dạng | Thử nghiệm số | Dạng    | Thử nghiệm số | Dạng    |
| Ete tert-butyl metylic                   | 97            | A           | 121           | A    | 145           | A       | 169           | A       |
| Metyl axetat                             | 98            | A           | 122           | A    | 146           | A       | 170           | A       |
| Metanol                                  | 99            | A+H         | 123           | A+H  | 147           | A+H     | 171           | A+H     |
| Tetrahydrofuran                          | 100           | A           | 124           | A    | 148           | A       | 172           | A       |
| Axetonitril                              | 101           | A           | 125           | A    | 149           | A       | 173           | A       |
| 1,2-dimetoxyetan                         | 102           | A           | 126           | A    | 150           | A       | 174           | A       |
| Isopropyl axetat                         | 103           | A           | 127           | A    | 151           | A       | 175           | A       |
| 1,4-dioxan                               | 104           | A           | 128           | A    | 152           | A       | 176           | A       |
| 2-metoxyetanol                           | 105           | A           | 128           | A    | 153           | A       | 177           | A       |
| 2-hexanon                                | 106           | A           | 130           | A    | 154           | A       | 178           | A       |
| Heptan                                   | 107           | A           | 131           | A    | 155           | A       | 179           | A       |
| 1-pentanol                               | 108           | A           | 132           | A    | 156           | A       | 180           | A       |
| Axeton/Diclometan (50/50)                | 109           | A           | 133           | A    | 157           | A       | 181           | A       |
| Metanol/Cloroform (50/50)                | 110           | H → A+H     | 134           | n    | 158           | H → A+H | 182           | H → A+H |
| Ete tert-butyl metylic/Cloroform (50/50) | 111           | A           | 135           | A    | 159           | A       | 183           | A       |
| Metanol/Axetonitril (50/50)              | 112           | A           | 136           | A    | 160           | A       | 184           | A+H     |
| Axetonitril/Cloroform (50/50)            | 113           | A           | 137           | A    | 161           | A       | 185           | A       |
| Heptan/Etyl Format (50/50)               | 114           | A           | 138           | A    | 162           | A       | 186           | A       |
| 1,4-dioxan/Xyclohexan (50/50)            | 115           | A           | 139           | A    | 163           | A       | 187           | A       |
| Nước/metanol (50/50)                     | 116           | A           | 140           | A    | 164           | A       | 188           | A       |
| Xyclohexan/N-metylpyrolidon (50/50)      | 117           | A           | 141           | A    | 165           | A       | 189           | A       |
| Tetrahydrofuran/N-metylpyrolidon (50/50) | 118           | A + K → A+K | 142           | A    | 166           | A       | 190           | A       |
| 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen/             | 119           | A           | 143           | A    | 167           | A       | 191           | A       |

|                                            | Profin T3     |      |               |      |               |      |               |      |
|--------------------------------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| Nồng độ (mg/mL)                            | 40            |      | 80            |      | 40            |      | 80            |      |
| Dung môi                                   | Thử nghiệm số | Dạng | Thử nghiệm số | Dạng | Thử nghiệm số | Dạng | Thử nghiệm số | Dạng |
| Axetonitril (50/50)                        |               |      |               |      |               |      |               |      |
| Clobenzen/<br>N-metylpyrrolidon<br>(50/50) | 120           | A    | 144           | A    | 168           | A    | 192           | A    |

Bảng 14: Kết quả của thử nghiệm kết tinh làm lạnh bay hơi: Profin T4

|                                             | Profin T 4    |            |               |          |
|---------------------------------------------|---------------|------------|---------------|----------|
| Nồng độ (mg/mL)                             | 40            |            | 80            |          |
| Dung môi                                    | Thử nghiệm số | Dạng       | Thử nghiệm số | Dạng     |
| Ete tert-butyl metylic                      | 193           | A          | 217           | A        |
| Metyl axetat                                | 194           | A          | 218           | A        |
| Metanol                                     | 195           | -          | 219           | A        |
| Tetrahydrofuran                             | 196           | A          | 220           | A        |
| Axetonitril                                 | 197           | A          | 221           | A        |
| 1,2-dimetoxyetan                            | 198           | A          | 222           | A        |
| Isopropyl axetat                            | 199           | A          | 223           | A        |
| 1,4-dioxan                                  | 200           | A          | 224           | A        |
| 2-metoxyetanol                              | 201           | A          | 225           | A        |
| 2-hexanon                                   | 202           | A          | 226           | A        |
| Heptan                                      | 203           | A          | 227           | A        |
| 1-pentanol                                  | 204           | A          | 228           | A        |
| Axeton/Diclometan<br>(50/50)                | 205           | A          | 229           | A        |
| Metanol/Cloroform<br>(50/50)                | 206           | H →<br>A+H | 230           | H →<br>A |
| Ete tert-butyl metylic/Cloroform<br>(50/50) | 207           | A          | 231           | A        |
| Metanol/Axetonitril<br>(50/50)              | 208           | A          | 232           | A        |
| Axetonitril/Cloroform<br>(50/50)            | 209           | A          | 233           | A        |
| Heptan/Etyl Format                          | 210           | A          | 234           | -        |

|                                                 | Profin T 4    |      |               |      |
|-------------------------------------------------|---------------|------|---------------|------|
| Nồng độ (mg/mL)                                 | 40            |      | 80            |      |
| Dung môi                                        | Thử nghiệm số | Dạng | Thử nghiệm số | Dạng |
| (50/50)                                         |               |      |               |      |
| 1,4-dioxan/Xyclohexan (50/50)                   | 211           | A    | 235           | A    |
| Nước/metanol (50/50)                            | 212           | A    | 236           | A    |
| Xyclohexan/N-metylpyrrolidon (50/50)            | 213           | A    | 237           | A    |
| Tetrahydrofuran/N-metylpyrrolidon (50/50)       | 214           | A    | 238           | A    |
| 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen/Axetonitril (50/50) | 215           | A    | 239           | A    |
| Clobenzen/N-metylpyrrolidon (50/50)             | 216           | A    | 240           | A    |

#### Thử nghiệm kết tinh bay hơi

Brigatinib Dạng A và 30 dung dịch khác nhau được sử dụng. Trong một ống, 20mg nguyên liệu được cân và bổ sung 1000 $\mu$ L dung môi được nêu. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong tối đa 3 giờ, các dung môi được làm bay hơi ở nhiệt độ phòng (ở 200 mbar trong 120 giờ, sau đó 5 mbar trong 48 giờ). Chất rắn thu được được phân tích khô bằng XRPD và tạo ảnh số như trình bày trong Bảng 15.

Bảng 15: Thử nghiệm kết tinh bay hơi

| Khối lượng (g) | Dung môi         | Hòa tan? | Dạng (XRPD) |
|----------------|------------------|----------|-------------|
| 19,8           | Axeton           | N        | A           |
| 21,4           | Xyclohexan       | N        | A           |
| 21,7           | Axetonitril      | N        | A           |
| 23,3           | Isopropyl Axetat | N        | A           |
| 19,4           | n-heptan         | N        | A           |
| 21,7           | XycloHexanon     | N        | A           |

| Khối lượng (g) | Dung môi                                           | Hòa tan? | Dạng (XRPD) |
|----------------|----------------------------------------------------|----------|-------------|
| 19,7           | Etyl Format                                        | N        | A           |
| 21,3           | Ete tert-butyl metylic                             | N        | A           |
| 20,6           | Cloroform                                          | Y        | A           |
| 19,8           | Metanol                                            | Y        | A           |
| 21,8           | Hexan                                              | N        | A           |
| 21,2           | Etyl axetat                                        | N        | A           |
| 20,3           | Etanol                                             | N        | A           |
| 20,9           | 2-butanon                                          | N        | A           |
| 21,6           | Isopropanol                                        | N        | A           |
| 20,8           | Ete etylen Glycol Dimetylic                        | N        | A           |
| 21,4           | 2-butanol                                          | N        | A           |
| 21,3           | 1,4-dioxan                                         | N        | A           |
| 20,2           | Toluen                                             | N        | A           |
| 20,3           | Butyl axetat                                       | N        | A           |
| 19,7           | 2-hexanon                                          | N        | A           |
| 20,8           | Anisol                                             | N        | A           |
| 20             | N,N-dimetylaxetamit                                | N        | A           |
| 20,2           | Diclometan                                         | Y        | A           |
| 20,8           | Axeton/Nước 50/50)                                 | N        | A + C       |
| 19,8           | Xyclohexan/Tetrahydrofuran (50/50)                 | N        | A           |
| 20,1           | Nước/metanol (50/50)                               | N        | A           |
| 20,3           | Xyclohexan/1,4-dioxan (50/50)                      | N        | A           |
| 20,4           | Nước/Etanol (50/50)                                | Y        | A           |
| 20,5           | Xyclohexan/XycloHexanon(50/50)                     | N        | A           |
| 20,3           | 2,2,4-trimetylpentan/3,3-dimetyl-2-butanon (50/50) | N        | A           |
| 20,5           | Nước/1,2-propandiol                                | N        | A           |
| 20,6           | Nước/Formamit                                      | N        | A           |
| 20,2           | XycloHexanon/cis-decalin                           | N        | A           |

Thử nghiệm tiếp xúc với hơi nước

Độ ổn định của Dạng A khi cho tiếp xúc với hơi dung môi được nghiên cứu trong 20 dung môi như trình bày trong Bảng 16. Khoảng 20mg brigatinib Dạng A được cân trong ống 1,8mL. Các ống được để mở và đặt trong ống 40mL kín chứa 2mL

dung môi. Nguyên liệu được tiếp xúc với hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong hai tuần. Vào cuối thời gian thử nghiệm, các chất rắn được thu hoạch khô và ướt và phân tích bằng phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số.

Bảng 16: Thử nghiệm tiếp xúc với hơi nước

| Khối lượng dạng A (mg) | Dung môi               | Dạng |
|------------------------|------------------------|------|
| 20,9                   | Nước                   | A    |
| 21,5                   | Axeton                 | A    |
| 20,8                   | Axetonitril            | A    |
| 19,9                   | n-heptan               | A    |
| 20,7                   | Isopropyl Axetat       | A    |
| 20                     | 2-metyltetrahydrofuran | A    |
| 21,5                   | Tetrahydrofuran        | A    |
| 20                     | Metanol                | A    |
| 20,5                   | Etanol                 | A    |
| 20,8                   | Isopropanol            | A    |
| 19,5                   | Isobutanol             | A    |
| 19,6                   | Metyl axetat           | A    |
| 19,6                   | Etyl axetat            | A    |
| 21,1                   | Propyl axetat          | A    |
| 21,2                   | 2-butanon              | A    |
| 21,6                   | Etyl Format            | A    |
| 20,2                   | Ete tert-butyl metylic | A    |
| 20,8                   | xyclohexan             | A    |

Thử nghiệm kết tinh lạnh có bước lọc nóng

Phương pháp kết tinh lạnh có bước lọc nóng bao gồm 34 dung môi và hỗn hợp dung môi. Các dung dịch quá bão hòa được pha chế bằng cách khuấy các huyền phù của brigatinib trong 1300 $\mu$ L dung môi hoặc hỗn hợp dung môi đã nêu ở 60°C trong một giờ. Sau đó, các phần lỏng được tách riêng khỏi chất rắn bằng cách lọc. Các dung dịch được đặt trong thiết bị Crystal16™ để trải qua profin làm lạnh. Các mẫu được làm ấm đến 60 °C và giữ trong 60 phút, sau đó được làm lạnh với tốc độ 1°C/giờ cho đến khi đạt 5°C. Sau đó các mẫu được giữ ở nhiệt độ này trong 48 giờ. Trong mỗi thử nghiệm, không quan sát thấy sự kết tủa khi kết thúc profin nhiệt. Các dung môi được

làm bay hơi, ở 200 mbar trong 104 giờ và ở 5 mbar trong 70 giờ. Trong nhiều trường hợp, sự bay hơi ở 5 mbar tiếp tục trong khoảng 400 giờ trong khi trong một số trường hợp khác, không thu được gì sau khi bốc hơi dung môi. Tất cả các chất rắn thu được được phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Bảng 17 nêu các điều kiện kết tinh đã áp dụng và các dạng rắn thu được tương ứng.

Bảng 17: Thử nghiệm kết tinh lạnh có bước lọc nóng

| Dung môi                                | Nồng độ huyền phù (mg/mL) | Huyền phù ở 60°C? | Chất rắn sau chu kỳ nhiệt? | Dạng (XRPD) |
|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| Metanol/Axetonitril                     | 86                        | N                 | N                          | A           |
| Axeton/Nước                             | 45                        | Y                 | N                          | A+C         |
| Axetonitril/Cloroform                   | 67                        | N                 | N                          | A           |
| Xyclohexan/Tetrahydrofuran              | 23                        | Y                 | Y                          | A           |
| Ete tert-butyl metylic/1,2-propandiol   | 31                        | Y                 | N                          | A           |
| Isoamyl axetat/Cloroform                | 46                        | N                 | N                          | A           |
| Ete isopropyl/Dietoxymetan              | 22                        | Y                 | N                          | -           |
| 2,2,4-trimetylpentan/ Ete isopropyl     | 21                        | Y                 | N                          | -           |
| Nước/metanol                            | 45                        | Y                 | N                          | A+C         |
| Xyclohexan/1,4-dioxan                   | 21                        | Y                 | N                          | A           |
| Nước/Etanol                             | 131                       | Y                 | N                          | A           |
| XycloHexanon/Tetrahydrofuran            | 43                        | Y                 | N                          | A           |
| Nước/1,4-dioxan                         | 66                        | Y                 | Y                          | A+C         |
| Ete isopropyl/ p-xylene                 | 19                        | Y                 | N                          | A           |
| Xyclohexan/XycloHexanon                 | 19                        | Y                 | N                          | A           |
| 2,2,4-trimetylpentan/Pinacolon          | 25                        | Y                 | N                          | Am          |
| Xyclohexan/cis-decahydro-naphtalen      | 23                        | Y                 | N                          | -           |
| Nước/Isopropyl Axetat                   | 22                        | Y                 | N                          | A           |
| Nước/1,2-propandiol                     | 24                        | Y                 | N                          | A           |
| Nước/Formamit                           | 22                        | Y                 | N                          | -           |
| n-heptan/p-xylene                       | 26                        | Y                 | N                          | -           |
| 2,2,4-trimetylpentan/Mesitylen          | 24                        | N                 | N                          | -           |
| cis-decahydronaphtalen/ MetylXyclohexan | 18                        | Y                 | N                          | -           |

| Dung môi                                      | Nồng độ huyền phù (mg/mL) | Huyền phù ở 60°C? | Chất rắn sau chu kỳ nhiệt? | Dạng (XRPD) |
|-----------------------------------------------|---------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| 2,2,4-trimethylpentan/cis-decahydro-naphtalen | 26                        | Y                 | N                          | -           |
| p-xylen/Anisol                                | 23                        | Y                 | N                          | A           |
| n-nonan/1-octanol                             | 22                        | Y                 | N                          | -           |
| n-amyl axetat/1-octanol                       | 20                        | Y                 | N                          | A           |
| 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen/Cumen             | 21                        | Y                 | N                          | A           |
| XycloHexanon/cis-decahydronaphtalen           | 23                        | Y                 | N                          | A           |
| Cumen/cis-decahydronaphtalen                  | 21                        | Y                 | N                          | -           |
| Anisol/Nitrobenzen                            | 44                        | Y                 | N                          | A           |
| XycloHexanon/N-metyl-2-pyrolidon              | 87                        | Y                 | N                          | A           |
| Etylenglycol diaxetat/Bis(2-metoxetyl)ete     | 25                        | Y                 | N                          | A           |
| XycloHexanon/Nitrobenzen                      | 22                        | Y                 | N                          | A           |

#### Kết tinh cấp tốc bằng cách bổ sung đối-dung môi

Trong thử nghiệm kết tinh-cấp tốc, 34 điều kiện kết tinh khác nhau được áp dụng, sử dụng 6 dung môi khác nhau và 24 đối-dung môi khác nhau (xem Bảng 17). Thử nghiệm bổ sung đối-dung môi được tiến hành ngược. Đối với mỗi dung môi, dung dịch gốc được pha chế, nồng độ của brigatinib trong mỗi trường hợp đạt bão hòa ở nhiệt độ xung quanh sau khi để cân bằng trong 24 giờ trước khi lọc.

Đối với mỗi thử nghiệm, đối-dung môi được bổ sung vào mỗi ống chứa dung môi, với tỷ lệ dung môi và đối-dung môi là 1:0,25. Trong các trường hợp không xảy ra sự kết tinh, tỷ lệ này tăng lên đến 1:1, và nếu vẫn không có kết tinh lại tăng tỷ lệ lên 1:4, với thời gian chờ là 60 phút giữa các lần bổ sung (lên đến lần bổ sung thứ ba) và 35 phút giữa lần bổ sung thứ ba và thứ tư. Khi không xảy ra sự kết tinh hoặc chất rắn kết tủa không đủ để tách, các mẫu được giữ ở 5°C trong 17 giờ. Chất rắn kết tủa được tách khỏi chất lỏng bằng cách ly tâm và gạn. Khi không thể gạn, chất lỏng được loại bỏ cẩn thận bằng ống pipet Pasteur. Chất rắn được làm khô ở 200 mbar trong 17 giờ và phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Trong trường hợp không xảy ra sự kết tủa, các dung môi được làm bay hơi ở 200 mbar trong 17 giờ trước khi giảm chân không xuống

5 mbar. Tất cả chất rắn thu được được phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Đĩa định lượng chứa chất rắn cuối cùng được bảo quản ở nhiệt độ xung quanh trong 5 tuần. Dạng rắn được đánh giá lại bằng XRPD. Mũi tên trong Bảng 18 chỉ ra nếu dạng này thay đổi trong quá trình bảo quản.

Bảng 18. Thử nghiệm kết tinh cấp tốc bằng cách bổ sung đối-dung môi

| Dung môi               | Thể tích (μL) | Đối-dung môi            | Tỷ lệ S:AS nước ngược (1:x) | Sự kết tủa | Dạng (XRPD)               |
|------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------|
| Cloroform              | 150           | Ete tert-butyl metylic  | 4                           | Có         | A+G (ướt), A (khô, ML*)   |
| Metanol                | 900           | Axetonitril             | 4                           | Không      | A                         |
| Axeton                 | 7400          | Nước                    | 4                           | Không **   | -                         |
| Cloroform              | 150           | Axetonitril             | 1                           | Có         | G (ướt) → A, A (khô, ML*) |
| Xyclohexan             | 7400          | Tetrahydrofuran         | 4                           | No**       | -                         |
| Ete tert-butyl metylic | 7400          | 1,2-propan diol         | 4                           | Không**    | -                         |
| Ete Diisopropyl        | 7400          | Dietoxyme ane           | 4                           | Không**    | -                         |
| 2,2,4-trimethylpentan  | 7400          | Ete isopropyl           | 4                           | Không**    | -                         |
| Metanol                | 900           | Nước                    | 4                           | Không      | D*****                    |
| 1,4-dioxan             | 3900          | Xyclohexan              | 4                           | Không      | A                         |
| Etanol                 | 4900          | Nước                    | 4                           | Không      | A+H                       |
| Tetrahydrofuran        | 3900          | XycloHexanon            | 4                           | Không      | A                         |
| n-heptan               | 7400          | Xyclohexan              | 4                           | Không**    | -                         |
| 1,4-dioxan             | 3900          | Nước                    | 4                           | Không      | A+H                       |
| Xyclohexan             | 7400          | XycloHexanon            | 4                           | Không**    | -                         |
| 3,3-dimetyl-2-butanon  | 7400          | 2,2,4-trimethylpentan   | 1                           | Có**       | -                         |
| Xyclohexan             | 7400          | Cis-decahydro-naphtalen | 1***                        | Không**    | -                         |
| Isopropyl Axetat       | 7400          | Nước                    | 4                           | Không**    | -                         |
| 1,2-propandiol         | 7400          | Nước                    | 4                           | Không**    | -                         |
| Formamit               | 7400          | Nước                    | 4                           | Không**    | -                         |
| n-heptan,              | 7400          | P-xylene                | 4                           | Không**    | -                         |
| Cis-decahydro-         | 7400          | Metylxcyclohexan        | 4                           | Không**    | -                         |

| Dung môi                     | Thể tích (μL) | Đối-dung môi            | Tỷ lệ S:AS nước ngược (1:x) | Sự kết tủa | Dạng (XRPD) |
|------------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------|------------|-------------|
| naphtalen                    |               |                         |                             |            |             |
| 2,2,4-trimetyl pentan        | 7400          | Cis-decahydro-naphtalen | 4***                        | Không**    | -           |
| Anisol                       | 7400          | P-xylen                 | 4                           | Không      | A           |
| 1-octanol                    | 7400          | n-nonan                 | 4***                        | Không      | A           |
| 1-octanol                    | 7400          | N-amyl axetat           | 4                           | Không      | A           |
| 1,2,3,4-tetrahydro naphtalen | 7400          | Cumen                   | 4                           | Không**    | -           |
| XycloHexanon                 | 7400          | Cis-decahydro-naphtalen | 4***                        | Không      | A           |
| N-amyl axetat                | 7400          | Etylenglycol diaxetat   | 4                           | Không**    | -           |
| Cumen                        | 7400          | Cis-decahydro-naphtalen | 4***                        | Không**    | -           |
| Isoamyl axetat               | 7400          | Nitrobenzen             | 4                           | Không**    | -           |
| Anisol                       | 7400          | Nitrobenzen             | 4                           | Không**    | -           |
| XycloHexanon                 | 7400          | N-metyl-2-pyrolidon     | 4                           | Không**    | -           |
| Etylen glycol diaxetat       | 7400          | Bis(2-metoxi etyl) ete  | 4                           | Không**    | -           |

\* ML = từ dịch cái; \*\* không đạt được;

\*\*\* Bỏ sung hai lần; \*\*\*\* nhạt được tinh thể đơn từ dung dịch

### Thử nghiệm tạo huyền phù

Tổng cộng 68 thử nghiệm tạo huyền phù được tiến hành với brigatinib cả ở nhiệt độ phòng (20°C) và 40°C, sử dụng 34 dung môi. Trong tất cả trường hợp, thể tích dung môi 250μL được sử dụng. Các huyền phù được khuấy trong hai tuần. Vào cuối thời gian tạo huyền phù, các ống được ly tâm và chất rắn và nước cái được tách riêng. Chất rắn được phân tích khô và ướt bằng XRPD và tạo ảnh số. Các đĩa định lượng sau đó được bảo quản ở điều kiện môi trường trong 3-4 tuần và thu được XRPD khác của chất rắn này, sự chuyển dạng bất kỳ được thể hiện bởi mũi tên. Bảng 19a và 19b tổng hợp các điều kiện thử nghiệm và dạng rắn thu được.

Bảng 19a: Thử nghiệm tạo huyền phù ở 20°C

| Khối lượng<br>(mg) | Dung môi                  | Nồng độ<br>(mg/mL) | Dạng ẩm<br>(XRPD) | Dạng khô<br>(XRPD) |
|--------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 22,6               | Etyl Format               | 90,4               | A                 | A                  |
| 22,4               | Ete tert-butyl<br>metylic | 89,6               | A                 | A                  |
| 26,3               | Axeton                    | 105,2              | A                 | A                  |
| 23,8               | Metyl axetat              | 95,2               | A                 | A                  |
| 22,6               | Cloroform*                | 90,4               | -                 | A+E                |
| 19,5               | Metanol                   | 78                 | A                 | A                  |
| 23,9               | Tetrahydrofuran           | 95,6               | A                 | A                  |
| 19,2               | Hexan                     | 76,8               | A+L→A+L           | A+L→A+L            |
| 19,9               | Etyl axetat               | 79,6               | A                 | A                  |
| 20,5               | Etanol                    | 82                 | A                 | A                  |
| 23,0               | Xyclohexan                | 92                 | A                 | A                  |
| 20,5               | Axetonitril               | 82                 | A                 | A                  |
| 20,9               | 2-propanol                | 83,6               | A                 | A                  |
| 24,0               | 1,2-dimetoxy etan         | 96                 | A                 | A                  |
| 20,8               | Isopropyl axetat          | 83,2               | A                 | A                  |
| 20,0               | Heptan                    | 80                 | A+L→A+L           | A                  |
| 25,8               | 2-butanol                 | 103,2              | A                 | A                  |
| 24,6               | Nước                      | 98,4               | A                 | A                  |
| 23,3               | Metylxclohexan            | 93,2               | A+L→A+L           | A                  |
| 18,4               | 1,4-dioxan                | 73,6               | A                 | A                  |
| 18,6               | N-propyl axetat           | 74,4               | A                 | A                  |
| 21,7               | Isobutanol                | 86,8               | A                 | A                  |
| 23,9               | Toluen                    | 95,6               | A                 | A                  |
| 24,0               | Isobutylaxetat            | 96                 | A                 | A                  |
| 23,3               | 2-metoxyetanol            | 93,2               | A                 | A                  |
| 24,9               | n-butyl axetat            | 99,6               | A                 | A                  |
| 26,6               | 2-hexanon                 | 106,4              | A                 | A                  |
| 19,1               | Clobenzen                 | 76,4               | A                 | A                  |
| 18,9               | 2-etoxietanol             | 75,6               | A                 | A                  |
| 24,8               | 1-pentanol                | 99,2               | A                 | A                  |
| 21,2               | m-xilen                   | 84,8               | A                 | A                  |
| 19,7               | Cumen                     | 78,8               | A                 | A                  |
| 23,2               | N,N-dimetyl<br>formamit   | 92,8               | A                 | A                  |
| 18,5               | Anisol                    | 74                 | A                 | A                  |

\* trong thử nghiệm này, chất rắn được hòa tan sau 14 ngày

Bảng 19b: Thử nghiệm tạo huyền phù ở 40°C

| Khối lượng (mg) | Dung môi               | Hàm lượng (mg/mL) | Dạng ẩm (XRPD) | Dạng khô (XRPD) |
|-----------------|------------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| 33,8            | Etyl Format            | 135,2             | A              | A               |
| 33,9            | Ete tert-butyl metylic | 135,6             | A              | A               |
| 35,8            | Axeton                 | 143,2             | A              | A               |
| 34,9            | Metyl axetat           | 139,6             | A              | A               |
| 35,9            | Cloroform*             | 143,6             | -              | A+E             |
| 33,3            | Metanol                | 133,2             | A              | A               |
| 37,6            | Tetrahydrofuran        | 150,4             | A              | A               |
| 33,6            | Hexan                  | 134,4             | A              | A               |
| 31,6            | Etyl axetat            | 126,4             | A              | A               |
| 33,2            | Etanol                 | 132,8             | A              | A               |
| 31,5            | Xyclohexan             | 126               | A              | A               |
| 36,5            | Axetonitril            | 146               | A              | A               |
| 35,9            | 2-propanol             | 143,6             | A              | A               |
| 37,7            | 1,2-dimetoxy etan      | 150,8             | A              | A               |
| 37,1            | Isopropyl axetat       | 148,4             | A              | A               |
| 32,9            | Heptan                 | 131,6             | A              | A               |
| 41,3            | 2-butanol              | 165,2             | A              | A               |
| 32,2            | Nước                   | 128,8             | A              | A               |
| 32,0            | Metylcyclohexan        | 128               | A              | A               |
| 36,4            | 1,4-dioxan             | 145,6             | A              | A               |
| 37,9            | N-propyl axetat        | 151,6             | A              | A               |
| 36,1            | Isobutanol             | 144,4             | A              | A               |
| 30,3            | Toluen                 | 121,2             | A              | A               |
| 33,7            | Isobutylaxetat         | 134,8             | A              | A               |
| 31,0            | 2-metoxyetanol         | 124               | A              | A               |
| 34,1            | n-butyl axetat         | 136,4             | A              | A               |
| 33,5            | 2-hexanon              | 134               | A              | A               |
| 35,9            | Clobenzen              | 143,6             | A              | A               |
| 33,2            | 2-etoxyetanol          | 132,8             | A              | A               |
| 39,2            | 1-pentanol             | 156,8             | A              | A               |
| 33,2            | m-xilen                | 132,8             | A              | A               |
| 41,1            | Cumen                  | 164,4             | A              | A               |
| 34,1            | N,N-dimetyl formamit   | 136,4             | A              | A               |
| 33,3            | Anisol                 | 133,2             | A              | A               |

\* trong thử nghiệm này, chất rắn được hòa tan sau 14 ngày

Trong tập hợp thử nghiệm tạo huyền phù thứ hai, các lượng tương đương của Dạng A và Dạng B được cân vào trong ống cỡ 1,8 mL, và được nạp cùng thanh khuấy. Sau khi bổ sung dung môi, các huyền phù được đặt ở 25°C và 50°C, trong điều kiện khuấy. Nguyên liệu từ các huyền phù này được lấy mẫu ở thời điểm 2, 4 và 14 ngày (lấy mẫu từ cùng một ống với mỗi dung môi và mỗi nhiệt độ). Các nguyên liệu được phân tích ước bằng XRPD và tạo ảnh số. Như thấy trong Bảng 20, Dạng B chuyển đổi thành Dạng A trong tất cả các dung môi hữu cơ và trong nước ở 37°C. Việc lấy mẫu sau 2 và 4 ngày trong nước ở 25°C chỉ ra rằng chất rắn là hỗn hợp của Dạng A và Dạng D hepta-hydrat hóa. Quan sát này chỉ ra rằng Dạng B chuyển đổi thành Dạng D trong môi trường nước và Dạng A vẫn ổn định. Trong lần lấy mẫu vào ngày 14, chỉ có Dạng A, chỉ ra rằng độ ổn định của nó cao hơn trong nước, so với Dạng D.

Bảng 20: Thử nghiệm tạo huyền phù

| Khối lượng (mg) Dạng A/B | Dung môi  | 2 Ngày |      | 4 ngày |      | 2 tuần |      |
|--------------------------|-----------|--------|------|--------|------|--------|------|
|                          |           | 25°C   | 60°C | 25°C   | 60°C | 25°C   | 60°C |
| 15 A                     | Nước      | A + D  | A    | A + D  | A    | A      | A    |
| 16,5 A                   | n-heptan  | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 17 A                     | 1-butanol | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 18 A                     | Metanol   | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 18,5 A                   | Axeton    | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 28,7 B                   | Nước      | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 34,7 B                   | n-heptan  | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 27,4 B                   | 1-butanol | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 28,4 B                   | Metanol   | A      | A    | A      | A    | A      | A    |
| 27,6 B                   | Axeton    | A      | A    | A      | A    | A      | A    |

#### Thử nghiệm khuếch tán hơi vào trong dung dịch

Đối với thử nghiệm khuếch tán hơi vào trong dung dịch, các dung dịch bão hòa của brigatinib được cho tiếp xúc với hơi đối-dung môi ở nhiệt độ phòng trong hai tuần. Phần chia nhỏ của dung dịch bão hòa được chuyển vào ống được để mở và đặt trong vật chứa kín với đối dung môi (xem Bảng 20). Sau hai tuần, các mẫu được đánh giá sự tạo ra chất rắn. Khi có chất rắn, chất lỏng được tách ra khỏi chất rắn, chất rắn sau đó được làm khô trong điều kiện chân không hoàn toàn. Trong trường hợp không quan sát thấy sự kết tủa, các dung môi được đặt qua đêm ở 5°C để thúc đẩy sự kết tủa. Nếu

không có chất rắn nào, các chất lỏng được làm bay hơi ở 200 mbar trong 75 giờ, hoặc, nếu vẫn không có chất rắn nào, các chất lỏng được làm bay hơi tiếp ở 10 mbar trong tối đa 10 ngày. Tất cả các chất rắn thu được được phân tích khô bằng XRPD và tạo ảnh số. Bảng 21 nêu điều kiện thử nghiệm và các dạng rắn tương ứng thu được.

Bảng 21: Thử nghiệm khuếch tán hơi vào trong dung dịch

| Dung môi                    | Thể tích (μL) | Đối-dung môi            | Tạo ra chất rắn sau 2 tuần? | Dạng (XRPD) |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|
| Anisol                      | 8000          | Nitrobenzen             | N                           | A           |
| P-xylen                     | 30000         | Anisol                  | N                           | A           |
| Ete Diisopropyl*            | 5000          | Dietoxymetan            | N                           | -           |
| Isopropyl Axetat            | 40000         | Nước                    | N                           | A           |
| XycloHexanon                | 40000         | Cis-decahydro-naphtalen | N                           | A           |
| XycloHexanon                | 40000         | N-metyl-2-pyrolidon     | N                           | A           |
| Etyl Format                 | 8000          | n-hexan                 | N                           | A           |
| Etyl Format                 | 8000          | Xyclohexan              | N                           | A           |
| Etyl Format                 | 8000          | 2,2,4-trimetylpentan    | N                           | A           |
| Etyl Format                 | 8000          | n-heptan                | N                           | A           |
| Tetrahydrofuran             | 40000         | XycloHexanon            | N                           | A           |
| Ete etylen Glycol Dimetylic | 8000          | n-pentan                | N                           | A           |
| Ete Etylen Glycol Dimetylic | 8000          | 2-metylpentan           | N                           | A           |
| Ete Etylen Glycol Dimetylic | 8000          | n-hexan                 | N                           | A           |
| Ete Etylen Glycol Dimetylic | 8000          | Xyclohexan              | N                           | A           |
| Ete Etylen Glycol Dimetylic | 8000          | n-heptan                | N                           | A           |

| Dung môi                       | Thể tích (μL) | Đối-dung môi             | Tạo ra chất rắn sau 2 tuần? | Dạng (XRPD) |
|--------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|
| Etylen glycol diacetat*        | 8000          | Bis(2-metoxetyl) ete     | N                           | -           |
| n-nonan*                       | 40000         | 1-octanol                | N                           | -           |
| 1,2,3,4-tetrahydro naphthalen* | 8000          | Cumen                    | N                           | -           |
| Dioxan, 1,4- (rất khô)         | 2000          | Xyclohexan               | N                           | A           |
| Isoamyl axetat*                | 4000          | Nitrobenzen              | N                           | A           |
| n-heptan                       | 40000         | P-xylene                 | N                           | A           |
| Cis-decahydro-naphthalen       | 8000          | MetylXyclohexan          | N                           | Am          |
| 2,2,4-trimetyl pentan          | 8000          | Cis-decahydro-naphthalen | N                           | A           |
| 1,2-propandiol*                | 8000          | Ete tert-butylmetylic    | N                           | -           |
| 1,2-propandiol*                | 8000          | Nước                     | N                           | -           |
| N-amyl axetat                  | 8000          | 1-octanol                | N                           | A           |
| N-amyl axetat*                 | 8000          | Etylenglycol diacetat    | N                           | -           |
| Etanol                         | 2000          | Nước                     | N                           | A           |
| Metanol                        | 600           | Nước                     | Y                           | A           |
| Axeton*                        | 8000          | Nước                     | N                           | -           |
| Cloroform*                     | 200           | Ete tert-butylmetylic    | N                           | -           |
| Cloroform*                     | 200           | Axetonitril              | Y                           | -           |
| Cumen                          | 8000          | Cis-decahydro-naphthalen | N                           | A           |

\*Không thu được sau khi làm bay hơi

#### Thử nghiệm khuếch tán hơi lên trên chất rắn

Đối với 34 thử nghiệm khuếch tán hơi lên trên chất rắn, brigatinib vô định hình được điều chế bằng cách nghiền nguyên liệu ban đầu trong 4 giờ. Các ống chứa brigatinib vô định hình được để mở và đặt trong ống cỡ 40mL đầy kín chứa 2mL dung môi (xem Bảng 21). Brigatinib vô định hình được tiếp xúc với hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong hai tuần. Vào cuối thời gian thử nghiệm, chất rắn được thu lấy ẩm và khô

và phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Xem Bảng 22 về điều kiện kết tinh áp dụng và dạng rắn thu được tương ứng.

Bảng 22. Khuếch tán hơi lên trên chất rắn

| Dung môi            | Khối lượng (mg) | Tạo ra chất rắn sau 2 tuần? | Dạng ẩm (XRPD) | Dạng khô (XRPD) |
|---------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-----------------|
| Ete etyl            | 30,7            | Y                           | A              | A               |
| N-pentan            | 34,8            | Y                           | A              | A               |
| Diclometan          | 30,1            | N                           | -              | Am              |
| Etyl Format         | 29,8            | Y                           | A              | A               |
| Ete tert-butylmetyl | 30,5            | Y                           | A              | A               |
| Axeton              | 33,7            | Y                           | A              | A               |
| Metyl axetat        | 31,2            | Y                           | A              | A               |
| Cloroform           | 28,6            | N                           | -              | A + Am          |
| Metanol             | 27,6            | Y                           | A              | A               |
| Tetrahydrofuran     | 31,7            | Y                           | A              | A               |
| Hexan               | 29,3            | Y                           | A              | A               |
| Etyl axetat         | 35,9            | Y                           | A              | A               |
| Etanol              | 30,7            | Y                           | A              | A               |
| 2-butanon           | 28,8            | Y                           | A              | A               |
| Xyclohexan          | 29,2            | Y                           | A              | A               |
| Axetonitril         | 29,1            | Y                           | A              | A               |
| 2-propanol          | 29,8            | Y                           | A              | A               |
| 1,2-dimetoxy etan   | 36,1            | Y                           | A              | A               |
| Isopropyl axetat    | 30,3            | Y                           | A              | A               |
| 1-propanol          | 30,1            | Y                           | A              | A               |
| Heptan              | 39,1            | Y                           | A              | A               |
| 2-butanol           | 29,7            | Y                           | A              | A               |
| MetylXyclohexan     | 29,9            | Y                           | A              | A               |
| N-propyl axetat     | 34,8            | Y                           | A              | A               |
| 1,4-dioxan          | 35,1            | Y                           | A              | A               |
| Isobutanol          | 31,3            | Y                           | A              | A               |
| Toluen              | 37,5            | Y                           | A              | A               |
| Isobutylaxetat      | 33,1            | Y                           | A              | A               |
| 1-butanol           | 38,1            | Y                           | A              | A               |
| Nước                | 37,6            | Y                           | A              | A + B + C       |
| n-butyl axetat      | 35,4            | Y                           | A              | A               |
| 2-hexanon           | 31,9            | Y                           | A              | A               |
| Clobenzen           | 33,8            | Y                           | A              | A               |
| 2-etoxyetanol       | 32,0            | Y                           | A              | A               |

### Thử nghiệm nghiền hỗ trợ bởi dung môi

Trong thử nghiệm nghiền hỗ trợ bởi dung môi, một lượng nhỏ dung môi được bổ sung vào brigatinib rắn đã được nghiền cơ học trong ống bằng thép không gỉ chứa 2 bi nghiền bằng thép không gỉ. Theo cách này, nghiền cứu thực hiện trên 17 dung môi khác nhau. Đặc trưng, 30mg nguyên liệu ban đầu được cân vào trong ống nghiền và 10 $\mu$ L dung môi được bổ sung vào ống này. Thử nghiệm nghiền được tiến hành ở 30Hz trong 60 phút. Sau đó, các mẫu được thu lấy và phân tích (ướt) bằng XRPD và tạo ảnh số. Xem bảng 23 về điều kiện kết tinh áp dụng và các dạng rắn thu được tương ứng.

Bảng 23: Thử nghiệm nghiền hỗ trợ bởi dung môi

| Dung môi                    | Khối lượng (mg) | Thể tích ( $\mu$ L) | Dạng (XRPD) |
|-----------------------------|-----------------|---------------------|-------------|
| Etanol                      | 30,7            | 10                  | A           |
| Xyclohexan                  | 30,8            | 10                  | A           |
| Axetonitril                 | 34,1            | 10                  | A           |
| 2-propanol                  | 35,0            | 10                  | A           |
| Ete etylen Glycol Dimetylic | 31,5            | 10                  | A           |
| Isopropyl Axetat            | 30,3            | 10                  | A           |
| n-heptan                    | 32,1            | 10                  | A           |
| Nước                        | 32,5            | 10                  | A           |
| 1,4-dioxan                  | 32,0            | 10                  | A           |
| Isobutanol                  | 31,5            | 10                  | A           |
| Toluen                      | 31,8            | 10                  | A           |
| Butyl axetat                | 33,0            | 10                  | A           |
| 2-hexanon                   | 30,7            | 10                  | A           |
| Clobenzen                   | 30,8            | 10                  | A           |
| Axeton                      | 30,3            | 10                  | A           |
| Cumen                       | 31,0            | 10                  | A           |
| Anisol                      | 31,8            | 10                  | A           |

### Thử nghiệm chu kỳ nhiệt

Tổng cộng 33 huyền phù và 1 dung dịch (cloroform) chứa nguyên liệu ban đầu trong dung môi được pha chế ở nhiệt độ phòng. Các hỗn hợp được đặt trong thiết bị Crystal16™ để trải qua profin nhiệt độ sau:

1. Gia nhiệt với tốc độ là 5°C/giờ cho đến khi đạt 40°C, đồng thời khuấy (500 vòng/phút)
2. Làm mát với tốc độ là 5°C/giờ đến 5°C, đồng thời khuấy (200 vòng/phút)
3. Gây lão hóa trong 30 phút ở 5°C
4. Lặp lại 8 chu kỳ

Sau khi kết thúc chương trình tuần hoàn, chất rắn được tách riêng với nước cái bằng cách ly tâm, làm khô trong điều kiện 200 mbar trong 48 giờ (2-etoxyetanol trong 283 giờ) và phân tích bằng XRPD và tạo ảnh số. Xem Bảng 24 về điều kiện kết tinh áp dụng và các dạng rắn thu được tương ứng. Dạng rắn (hoặc hỗn hợp) đứng sau (→) là thu được khi định lượng lại bằng XRPD sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong 5 tuần.

Bảng 24: Thử nghiệm chu kỳ nhiệt

| Dung môi                    | Khối lượng (mg) | Thể tích (μL) | Thu được chất rắn sau chu kỳ cuối cùng? | Dạng khô (XRPD) | Dạng nước cái (XRPD) |
|-----------------------------|-----------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Etyl format                 | 20,5            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Ete tert-butylmetyl         | 20,1            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Axeton                      | 20,0            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Metyl axetat                | 21,9            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Cloroform                   | 173,3           | 400           | Y                                       | A               | A + G                |
| Metanol                     | 20,6            | 500           | N                                       | A               | -                    |
| Tetrahydrofuran             | 20,6            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| Hexan                       | 20,4            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Etyl axetat                 | 22,0            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Etanol                      | 19,2            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| Xyclohexan                  | 19,8            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Axetonitril                 | 19,8            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Isopropanol                 | 21,4            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Ete etylen glycol dimetylic | 23,4            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Isopropyl Axetat            | 20,0            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| n-heptan                    | 19,2            | 750           | Y                                       | A               | A + L → A            |
| 2-butanol                   | 17,9            | 750           | Y                                       | A               | -                    |

| Dung môi             | Khối lượng (mg) | Thể tích (μL) | Thu được chất rắn sau chu kỳ cuối cùng? | Dạng khô (XRPD) | Dạng nước cái (XRPD) |
|----------------------|-----------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------|----------------------|
| Nước                 | 21,7            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| MetylXyclohexan      | 18,9            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| 1,4-dioxan           | 21,7            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Propyl axetat        | 23,7            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Isobutanol           | 21,3            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| Toluen               | 20,5            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Isobutyl aceta       | 21,0            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| 2-metoxyetanol       | 56,5            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| Butyl axetat         | 18,9            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| 2-hexanon            | 22,1            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Clobenzen            | 20,0            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| 2-etoxyetanol        | 20,1            | 750           | N                                       | A               | -                    |
| 1-pentanol           | 19,4            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| m-xilen              | 20,4            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| Cumen                | 19,7            | 750           | Y                                       | A               | -                    |
| N,N-dimetyl formamit | 20,0            | 750           | Y                                       | A               | A                    |
| Anisol               | 18,8            | 750           | Y                                       | A               | A                    |

#### Thử nghiệm XRPD nhiệt độ biến thiên

Dữ liệu được thu lấy đối với Dạng A, B, C, và D gần như ngay sau khi đạt được nhiệt độ đích (trong vòng khoảng 10 phút).

Đối với Dạng A, nhiệt độ sử dụng trong thử nghiệm 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 160, 170, 180, 190, và 200°C. Việc thu thập dữ liệu kéo dài trong 20 phút với mỗi nhiệt độ và thời gian ổn định giữa các lần là 10 phút. Dữ liệu của XRPD nhiệt độ biến thiên được thu thập đối với Dạng A không bộc lộ sự chuyển pha bất kỳ. Chỉ có sự chuyển dịch đỉnh quan sát được được cho là do sự giãn nở nhiệt.

Đối với Dạng B, các nhiệt độ sử dụng trong thử nghiệm là 25, 40, 60, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 180, và 190°C. Việc thu thập dữ liệu kéo dài 45 phút với mỗi nhiệt độ và thời gian ổn định giữa các lần là 10 phút. Ở 150°C, sự chuyển đổi một

phần thành Dạng A được quan sát thấy và ở 155°C sự chuyển đổi là hoàn toàn. Sau đó, Dạng A vẫn ổn định trong phần còn lại của profin nhiệt độ.

Đối với Dạng C, nhiệt độ sử dụng trong thử nghiệm là 25, 40, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190, và 200°C. Việc thu thập dữ liệu kéo dài 40 phút với mỗi nhiệt độ và thời gian ổn định giữa các lần là 10 phút. Dạng C là không ổn định ở các nhiệt độ cao hơn 25°C. Với quá trình định lượng đầu tiên, nguyên liệu đã chuyển đổi một phần thành Dạng B khử nước. Sau đó, sự biến đổi dạng rắn là giống với sự chuyển dạng quan sát được trong các thử nghiệm VT-XRPD của Dạng B, với sự khác biệt là sự chuyển đổi Dạng B thành Dạng A đã bắt đầu ở 120°C. Sự chuyển đổi kết thúc ở cùng nhiệt độ (155°C). Một lần nữa, không quan sát thấy sự chuyển pha khi làm lạnh.

Đối với Dạng D, nhiệt độ sử dụng trong thử nghiệm là 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 100, 120, 140, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 190, và 200°C. Việc thu thập dữ liệu kéo dài 10 phút ở nhiệt độ 25-85°C với thời gian ổn định là 1 phút, và 40 phút ở nhiệt độ 100-25°C với thời gian ổn định là 10 phút. XRPD nhiệt độ biến thiên xác nhận rằng Dạng D hepta-hydrat hóa là không ổn định ở nhiệt độ cao hơn 25°C. Thực vậy, sau quá trình định lượng thứ nhất, Dạng D đã chuyển đổi (một phần) thành dạng C hydrat hóa (ở 35°C) và thành Dạng B khử nước ở 45°C. Sau đó, sự chuyển dạng rắn là giống với sự chuyển dạng quan sát được trong thử nghiệm VT-XRPD của Dạng C: Dạng B chuyển đổi (một phần) thành Dạng A ở 120°C. Sự chuyển đổi kết thúc ở 150°C. Không quan sát thấy sự chuyển pha khi làm lạnh.

#### Thử nghiệm XRPD độ ẩm biến thiên

Độ ẩm tương đối được tăng lên từ mức bắt đầu, tăng đến mức tối đa, sau đó làm khô trở lại giá trị thấp nhất. Thời gian thu thập dữ liệu là 41 phút ở mỗi bước, thời gian bắt đầu sau khi cân bằng độ ẩm tương đối.

Đối với Dạng A, các mẫu XRPD của dạng A thu thập được không thể hiện sự chuyển pha bất kỳ, hoặc ở 30 hoặc ở 60°C. Chỉ có vài sự dịch chuyển đỉnh nhỏ, nhưng rõ ràng, của bậc 0,03°2 $\theta$  được quan sát thấy trong các đỉnh cụ thể, bắt đầu ở khoảng 60% RH. Sự chuyển dịch đỉnh là thuận nghịch ở RH khoảng 30%. Mẫu chứa Dạng A sau đó được tiếp xúc với 80% RH trong 15 giờ. Sự chuyển dịch đỉnh đã xảy ra sau 90

phút, và mức độ chuyển dịch vẫn giữ cố định trong suốt quá trình tiếp xúc ở 80% RH trong 15 giờ. Khi quay trở lại mức 10% RH, các đỉnh chuyển dịch về vị trí ban đầu. Để nghiên cứu lượng nước hấp thụ, một mẫu mới chứa Dạng A được cho tiếp xúc trong 2 giờ ở 80% và TGMS của mẫu này được đo. Biểu đồ nhiệt TGMS thể hiện độ hao hụt khối lượng là 0,35% tương ứng với 0,1 phân tử nước.

Đối với Dạng B, độ ẩm tương đối được đo ở 30°C. Giá trị RH% đo được là 10, 30, 50, 60, 65, 70, 75, và 80%. Khi hấp thụ, Dạng B chuyển đổi thành dạng C hydrat hóa, bắt đầu ở 65% RH. Ở 80% RH, sự chuyển đổi với Dạng C kết thúc. Khi giải hấp thụ, Dạng C khử nước thành Dạng B, bắt đầu ở khoảng 30% RH. Ở 10% RH, sự chuyển đổi thành Dạng B kết thúc.

Đối với Dạng C, hydrat, độ ẩm tương đối được đo ở 30°C. Thử nghiệm được tiến hành bắt đầu ở RH tối đa và khử nước, sau đó hydrat hóa lại trở về đến mức giá trị tối đa. Giá trị RH% đo được là 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, và 80%. Khi giải hấp thụ, Dạng C khử nước thành Dạng B, bắt đầu ở khoảng 25% RH. Ở mức 10% RH, sự chuyển đổi thành Dạng B là hoàn toàn. Khi hấp thụ, Dạng B chuyển đổi thành Dạng C, bắt đầu ở khoảng 60% RH. Ở mức 80% RH, sự chuyển đổi thành Dạng C là hoàn toàn. Các kết quả là phù hợp với thử nghiệm tương ứng của Dạng B.

Đối với Dạng D, một hydrat, độ ẩm tương đối được đo ở 30°C. Thử nghiệm được tiến hành bắt đầu ở mức RH tối đa và khử nước, sau đó hydrat hóa lại trở lại đến giá trị tối đa. Giá trị RH% đo được là 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 60, và 80%. Mặc dù đã có các nỗ lực để điều chế ngay Dạng D, thậm chí các quá trình định lượng thứ nhất ở 80% RH chỉ ra rằng chất rắn đã một phần chuyển đổi thành Dạng C. Sau đó, chất rắn chuyển đổi thành dạng C hydrat hóa và cuối cùng đến Dạng B khan, như đã quan sát thấy trong quá trình định lượng VH-XRPD của Dạng B và C. Khi giải hấp thụ, Dạng D hepta-hydrat hóa chuyển đổi thành dạng C hydrat hóa. Dạng C khử nước thành Dạng B, bắt đầu ở khoảng 20% RH. Ở mức 10% RH, sự chuyển đổi thành Dạng B là hoàn toàn. Khi hấp thụ, Dạng B chuyển đổi thành Dạng C, bắt đầu ở khoảng 40% RH. Ở mức 80% RH, sự chuyển đổi thành Dạng C là hoàn toàn. Chất rắn không hydrat hóa thành Dạng D do độ ẩm tương đối 80% là không đủ; đối với sự chuyển đổi thành Dạng D, sự tiếp xúc ở độ ẩm tương đối là 95% có thể được áp dụng.

## Thử nghiệm hấp hơi động học

Trong ba thử nghiệm DVS, độ ẩm tương đối thay đổi như sau:

Thử nghiệm số 1: 5% → 95% → 65% RH

Thử nghiệm số 2: 5% → 95% → 5% RH

Thử nghiệm số 3: 5% → 95% RH

Thử nghiệm số 4: 0% trong 6 giờ → 5% trong 1 giờ → 15% trong 1 giờ → gradient 25-85% RH trong 2 giờ → 95% RH trong 5 giờ

Đối với Thử nghiệm số 1, trong quá trình hấp thụ, khối lượng Dạng B hấp thụ nước tương ứng với 2,26 phân tử nước trong khoảng 45 – 95% RH, như trình bày trong Fig.44. Khi giải hấp thụ đến mức 65% RH, khối lượng nước tăng lên vẫn hầu như ổn định. Quá trình định lượng XRPD của chất rắn chỉ ra rằng nó là dạng C hydrat hóa. Khối lượng nước tăng thêm có thể được cho là do sự hấp thụ trên bề mặt của nguyên liệu.

Đối với Thử nghiệm số 2, trong quá trình hấp thụ, quan sát thấy sự tăng khối lượng nước trong hai bước, như trình bày trong Fig.45. Trong bước thứ nhất, trong khoảng 45 – 85% RH, quan sát thấy sự thay đổi khối lượng 6,45% tương ứng với 2,1 phân tử nước. Dữ liệu là phù hợp với dạng C hydrat hóa được tạo ra ở giai đoạn này. Trong bước thứ hai, trong khoảng từ 85% đến 95% RH, đạt được độ thay đổi tổng cộng về khối lượng là 16,7%. Quan sát thấy độ tăng thêm khối lượng là 17,4% ở 85% RH trong quá trình giải hấp thụ. Độ tăng khối lượng tăng lên trong quá trình giải hấp thụ chỉ ra rằng không đạt được sự cân bằng trong vòng một giờ ở 95% RH, và sự hấp thụ nước tiếp tục ít nhất cho đến mức 85% RH, trong khi độ ẩm giảm. Độ thay đổi tối đa về khối lượng tương ứng với 5,6 phân tử nước. Dữ liệu là phù hợp với Dạng D hepta-hydrat hóa được tạo ra (một phần) ở giá trị RH tối đa. Trong quá trình giải hấp thụ hai bước, độ thay đổi về khối lượng là nhanh chóng ổn định đến khoảng 75% RH và sau đó, nó giảm xuống khoảng 5,2%. Độ thay đổi về khối lượng sau đó tương ứng với khoảng 1,7 phân tử nước. Ở giai đoạn này, dữ liệu là phù hợp với dạng C hydrat hóa được tạo ra. Sau đó, và cho đến khoảng 25% RH, độ khối lượng tăng lên giảm xuống 4,2%, tương ứng với 1,4 phân tử nước. Dữ liệu là phù hợp với hỗn hợp của

dạng C hydrat hóa với Dạng B khan được tạo ra. Sau đó, nước tăng lên bị mất trong một bước, từ khoảng 25% đến 15% RH. XRPD của nguyên liệu vào cuối chu kỳ hấp thụ-giải hấp thụ chỉ ra rằng nó là hỗn hợp của Dạng B và C.

Đối với Thử nghiệm số 3, DVS chỉ ra sự hấp thụ nước hai bước như trình bày trong Fig.46. Độ thay đổi về khối lượng trong bước đầu tiên (trong khoảng từ 45-85% RH) là 5,59% tương ứng với 1,8 phân tử nước. Độ thay đổi tổng cộng về khối lượng ở 95% RH là 15,88% tương ứng với 5,15 phân tử nước. Quá trình định lượng XRPD của chất rắn sau chu kỳ này chỉ ra rằng đó là Dạng B+C.

Đối với Thử nghiệm số 4, độ lệch giữa các giá trị đo được của độ tăng hoặc giảm khối lượng nước và phân tử nước tương ứng dự đoán có thể được cho là do thực tế quá trình định lượng được tiến hành trước khi đạt cân bằng của quá trình. Do đó, trong thử nghiệm này, profin độ ẩm tương đối được điều chỉnh để nghiên cứu sự ảnh hưởng của thời gian cân bằng dài hơn ở mỗi bước. Như thấy trong Fig.47, độ thay đổi tối đa về khối lượng là 22,2% tương ứng với 7,2 phân tử nước. Mẫu XRPD của nguyên liệu sau chu kỳ này là Dạng C+D.

#### Nghiên cứu hydrat hóa của Dạng A và B

Tiến hành tạo huyền phù chứa Dạng A và B (riêng biệt) ở nhiệt độ phòng trong nước, dung dịch đệm HCl độ pH= 1,0 (HCl 0,1N) và SGF (đối với Dạng A). Chất rắn được thu hoạch và định lượng ướt bằng XRPD sau 45 phút, 1,5 giờ, 15 giờ, 48 giờ và 10 ngày (không phải trong SGF). Dạng A vẫn ổn định thậm chí sau 10 ngày tạo huyền phù trong nước và dung dịch đệm HCl hoặc 1,5 giờ trong SGF. Dạng B chuyển đổi thành Dạng D heptahydrat sau 45 phút, dạng này vẫn ổn định, ít nhất trong 10 ngày. Trong một thử nghiệm riêng biệt, trong đó Dạng B được tiếp xúc với 90% RH trong một ngày, nguyên liệu chuyển đổi thành hỗn hợp của Dạng C và D.

#### Sự khử nước của Dạng C và D

Trong Bảng 25, danh sách các điều kiện làm khô Dạng C được trình bày cùng với dạng rắn cuối cùng. Ở áp suất môi trường, Dạng C dường như ổn định sau 1,5 giờ ở 30°C trong khi ở 40°C nó chuyển đổi thành Dạng B trong một giờ.

Trong Bảng 26, danh sách các quy trình làm khô Dạng D được trình bày. Dạng

D dưới áp suất 5 mbar và ở 60°C dẫn đến sự hình thành Dạng B sau 24 giờ. Trong một số trường hợp, có thể nhìn thấy các lượng nhỏ của Dạng C trên mẫu XRPD, thậm chí sau 5 ngày làm khô. Quan sát này có thể được cho là do hình thái học của hạt khác nhau (các hạt mịn so với khối kết dính/kết tụ). Ở 60°C và ở áp suất 50 mbar, Dạng D chuyển đổi thành hỗn hợp của Dạng B+C sau 86 giờ và thành Dạng B sau 110 giờ. Nói chung, phụ thuộc vào thời gian và áp suất, Dạng B và C sẽ xuất hiện.

Bảng 25. Sự khử nước của Dạng C.

| Nhiệt độ (°C) | 0,5 giờ | 1 giờ | 1,5 giờ | 4,5 giờ |
|---------------|---------|-------|---------|---------|
| 20            | C       | -     | C       | -       |
| 30            | C       | -     | C       | -       |
| 40            | -       | B     | -       | B       |

Bảng 26. Sự khử nước của Dạng D

| Thời gian (giờ)<br>ở 60°C | 50 mbar | 5 mbar | Áp suất môi trường |
|---------------------------|---------|--------|--------------------|
| 24                        | -       | B      | -                  |
| 28                        | -       | B + C  | -                  |
| 5 ngày                    | -       | B + C  | -                  |
| 6 ngày                    | -       | B      | -                  |
| 15 (RT)                   | -       | C      | -                  |
| 20 (RT)                   | -       | B + C  | -                  |
| 15                        | -       | C + D  | -                  |
| 20                        | -       | B + C  | -                  |
| 86                        | B + C   | -      | -                  |
| 110                       | B       | -      | -                  |
| 65                        | B + C   | -      | -                  |
| 86                        | B       | -      | -                  |
| 8 ngày, ống đậy kín ở RT  | -       | -      | B + C              |

Trong Bảng 27, số lần xuất hiện các dạng rắn của brigatinib được nêu, cùng với

phương pháp kết tinh từ đó chúng kết tinh và dung môi liên quan. Bảng này nêu kết quả của trên 600 thử nghiệm với dạng rắn bằng XRPD ướt và/hoặc khô (ướt và khô được tính là các thử nghiệm riêng biệt). Trong tám trường hợp, không thực hiện được việc đánh giá các dạng do hiệu suất thấp. (Các) dạng rắn sau mỗi tên thu được khi định lượng lại bằng XRPD sau khi bảo quản đĩa định lượng ở điều kiện môi trường trong vài tuần (2-5 tuần).

Bảng 27: Tổng kết các dạng rắn Brigatinib

| Dạng thu được   | Số lần xuất hiện | Phương pháp kết tinh                                                                         | Dung môi, Đối-dung môi                                                                                               |
|-----------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Am              | 3                | Lọc nóng, 1;<br>Khuếch tán hơi lên trên chất rắn, 1;<br>Khuếch tán hơi lên trên chất lỏng, 1 | 2,2,4-trimethylpentan/<br>Pinacolon (50/50);<br>Cis-decahydro-naphthalen/<br>Methylcyclohexan (50/50);<br>Diclometan |
| A               | 562              | Tất cả các phương pháp                                                                       | Tất cả các dung môi                                                                                                  |
| D               | 1                | Đối-dung môi                                                                                 | Metanol (các)/nước(AS)                                                                                               |
| E               | 1                | Đông khô                                                                                     | Cloroform                                                                                                            |
| F               | 1                | Đông khô                                                                                     | Trifloetanol/nước (90:10)                                                                                            |
| G → A           | 1                | Đối-dung môi                                                                                 | (Các) cloroform /<br>Axetonitril (AS)                                                                                |
| H →<br>A + H, A | 5                | Làm lạnh bay hơi (mức độ $\mu\text{L}$ )                                                     | Metanol/Cloroform (50/50)                                                                                            |
| A + Am          | 1                | Khuếch tán hơi lên trên chất rắn                                                             | Cloroform                                                                                                            |
| A + B + C       | 1                | Khuếch tán hơi lên trên chất rắn                                                             | Water                                                                                                                |
| A + C           | 4                | Lọc nóng, 3<br><br>Bay hơi, 1                                                                | Axeton/Nước (50/50)<br>Nước/metanol (50/50)<br>Nước/1,4-dioxan (50/50)<br>Axeton/Nước (50/50)                        |
| A + E           | 2                | Tạo huyền phù                                                                                | Cloroform                                                                                                            |
| A + G           | 2                | Đối-dung môi, 1<br><br>Chu kỳ nhiệt, 1                                                       | (Các) cloroform /<br>Ete tert-butyl metylic (AS)                                                                     |

| Dạng thu được                   | Số lần xuất hiện | Phương pháp kết tinh                                      | Dung môi, Đối-dung môi                                                                                                                  |
|---------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                  |                                                           | Cloroform                                                                                                                               |
| A + H                           | 12               | AS, 2<br><br>Làm lạnh bay hơi (mức độ $\mu\text{L}$ ), 10 | Etanol (các)/nước(AS)<br>1,4-dioxan<br>(các)/nước(AS)<br><br>Metanol<br>Metanol/ Cloroform<br>(50/50)<br>Metanol/Axetonitril<br>(50/50) |
| A + J $\rightarrow$<br>A + J    | 1                | Làm lạnh bay hơi (mức độ $\mu\text{L}$ )                  | 2-metoxietanol                                                                                                                          |
| A + K $\rightarrow$<br>A + K    | 1                | Làm lạnh bay hơi (mức độ $\mu\text{L}$ )                  | Tetrahydrofuran/ N-<br>metyl-2-pyrrolidon<br>(50/50)                                                                                    |
| A + L $\rightarrow$<br>A + L, A | 4                | Tạo huyền phù                                             | Hexan;<br>n-heptan;<br>Metylxclohexan                                                                                                   |

### III. Dược phẩm

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang dược dụng, chất dẫn dược dụng, và tá dược dược dụng. Theo một số phương án, có ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib với lượng có hiệu quả điều trị. Theo một số phương án, ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib này là gần như tinh khiết. Theo một số phương án, ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib được chọn từ Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, và Dạng H. Theo một số phương án, hợp chất brigatinib dạng tinh thể là Dạng A.

Theo một số phương án, dạng liều đơn vị của dược phẩm bao gồm dạng tinh thể đơn của brigatinib ở dạng API. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một dạng tinh thể của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một dạng tinh thể của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một thành phần được

chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm về cơ bản chứa một dạng tinh thể của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ và tùy ý ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm được tạo ra bằng cách kết hợp ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng.

Theo một số phương án, dạng liều đơn vị của được phẩm chứa nhiều hơn một dạng tinh thể của brigatinib. Theo một số phương án, nhiều hơn 50%, nhiều hơn 70%, nhiều hơn 80%, nhiều hơn 90%, nhiều hơn 95%, hoặc nhiều hơn 99%, brigatinib trong được phẩm là dạng tinh thể đơn. Theo một số phương án, dạng tinh thể đơn của brigatinib được chọn từ Dạng A, Dạng B, Dạng C, Dạng D, Dạng E, Dạng F, Dạng G, và Dạng H. Theo một số phương án, dạng tinh thể đơn của brigatinib là Dạng A.

Theo một số phương án, một hoặc tất cả các dạng tinh thể là gần như tinh khiết. Ví dụ, theo một số phương án, được phẩm chứa Dạng A của brigatinib gần như tinh khiết và ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng. Theo một số phương án, được phẩm chứa Dạng A và Dạng B của brigatinib và ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng. Các phương án khác là các cách biến đổi của phương án này sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, theo một số phương án, được phẩm có thể chứa Dạng A và ít nhất một dạng tinh thể phụ của brigatinib được chọn từ các Dạng B, C, D, E, F, G, H, J, và K, và ít nhất một thành phần được chọn từ chất mang được dụng, chất dẫn được dụng, và tá được dụng.

Ít nhất một thành phần có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể được xác định bởi đường dùng. Ví dụ minh họa và không giới hạn của đường dùng bao gồm đường miệng, mũi, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, qua da, và trực tràng. Được phẩm bộc lộ trong bản mô tả có thể là dạng được phẩm bất kỳ có thể nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này ở

dạng thích hợp. Ví dụ không giới hạn về dạng dược phẩm thích hợp bao gồm chế phẩm rắn, bán rắn, lỏng, và đông khô, như viên nén, bột, viên nang, thuốc đạn, hỗn dịch, liposom, và sol khí.

Theo một số phương án, dược phẩm tùy ý còn chứa ít nhất một tác nhân điều trị khác. Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng cho đối tượng đã nhận một hoặc nhiều phương pháp điều trị can thiệp khác (ví dụ Crizotinib hoặc chất ức chế kinaza khác, interferon, cấy ghép tủy xương, chất ức chế farnesyl transferaza, bisphosphonat, thalidomit, vacxin ung thư, liệu pháp hormone, kháng thể, bức xạ, v.v). Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng là một thành phần của liệu pháp kết hợp với ít nhất một tác nhân điều trị khác (như, ví dụ, chất chống ung thư), ít nhất một tác nhân điều trị khác được bào chế cùng với hoặc riêng biệt với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả.

Như sử dụng trong đây, thuật ngữ “hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả” để chỉ ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib được chọn từ các dạng bộc lộ trong bản mô tả, cụ thể là dạng A, B, C, D, E, F, G, H, J, và K, và brigatinib vô định hình. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể có trong dược phẩm ở dạng tác nhân hoạt động đơn lẻ hoặc có thể được kết hợp với ít nhất một tác nhân hoạt động hỗ trợ có thể là dạng khác hoặc brigatinib vô định hình, hoặc hợp chất không phải là brigatinib khác.

Theo một số phương án, dược phẩm bộc lộ trong bản mô tả có thể được bào chế đặc biệt để sử dụng ở dạng rắn hoặc lỏng, bao gồm như ví dụ không giới hạn các dạng thích hợp như sau: dùng qua đường miệng, ví dụ, dạng liều lớn (dung dịch hoặc hỗn dịch nước hoặc không phải nước), viên nén (ví dụ, viên nén để hấp thụ trong má, dưới lưỡi, và toàn thân), viên nang, viên hoàn, thuốc bột, thuốc hạt, bột nhão để sử dụng cho lưỡi, và đường dùng trong tá tràng; đường dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch máu, trong màng bụng hoặc đường truyền như, ví dụ, dung dịch vô khuẩn, hỗn dịch vô khuẩn, hoặc chế phẩm giải phóng duy trì; đường dùng tại chỗ, ví dụ, như kem, mỡ, miếng dán giải phóng kiểm soát, hoặc thuốc phun sử dụng cho da; trong âm đạo hoặc trong trực tràng, ví dụ, như thuốc đặt âm đạo, kem, stent hoặc thuốc bột; đường dưới lưỡi; trong mắt;

tại phổi; phân phối tại chỗ bằng ống thông hoặc stent; trong vỏ não, hoặc trong mũi.

Ví dụ không giới hạn về chất mang thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm bột lợ trong bản mô tả bao gồm nước, etanol, rượu polyhydric (như glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol), dầu thực vật (như dầu oliu), este hữu cơ tiêm được (như etyl oleat) và hỗn hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Theo một số phương án, dược phẩm bột lợ trong bản mô tả cũng bao gồm ít nhất một tá dược được chọn từ chất bảo quản, chất tạo ẩm, tác nhân nhũ hóa, chất phân tán, chất làm trơn, chất chống oxy hóa, chất chống khuẩn, chất chống nấm (ví dụ, paraben, clobutanol, và axit phenol sorbic), chất gây đẳng trương (ví dụ, đường, và natri clorua), và chất có khả năng làm chậm hấp thụ (ví dụ, nhôm monostearat, và gelatin).

Phương pháp điều chế dược phẩm bột lợ trong bản mô tả có thể, ví dụ, bao gồm kết hợp ít nhất một hợp chất như dược bột lợ trong bản mô tả và (các) thành phần khác, như, ví dụ, (các) tác nhân hóa trị và/hoặc (các) chất mang. Theo một số phương án, các dược phẩm này được bào chế bằng cách kết hợp đồng nhất và kỹ hợp chất như dược bột lợ trong bản mô tả với ít nhất một chất mang được chọn từ chất mang lỏng và chất mang rắn được chia mịn, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Phương pháp bào chế các chế phẩm như dược phẩm đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman và Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999). Ngoại trừ ở mức độ môi trường tá dược thông dụng bất kỳ không tương thích với các hợp chất nêu trong đây, như là gây ra hiệu quả sinh học không mong muốn bất kỳ hoặc cách khác tương tác

theo cách có hại với (các) thành phần khác bất kỳ của chế phẩm được dụng, việc sử dụng tá dược được dự tính là nằm trong phạm vi bản mô tả.

Theo một số phương án, nồng độ của brigatinib trong dược phẩm được bộc lộ là ít hơn 100%, khoảng 90%, khoảng 80%, khoảng 70%, khoảng 60%, khoảng 50%, khoảng 40%, khoảng 30%, khoảng 20%, khoảng 19%, khoảng 18%, khoảng 17%, khoảng 16%, khoảng 15%, khoảng 14%, khoảng 13%, khoảng 12%, khoảng 11%, khoảng 10%, khoảng 9%, khoảng 8%, khoảng 7%, khoảng 6%, khoảng 5%, khoảng 4%, khoảng 3%, khoảng 2%, khoảng 1%, khoảng 0,5%, khoảng 0,4%, khoảng 0,3%, khoảng 0,2%, khoảng 0,1%, khoảng 0,09%, khoảng 0,08%, khoảng 0,07%, khoảng 0,06%, khoảng 0,05%, khoảng 0,04%, khoảng 0,03%, khoảng 0,02%, khoảng 0,01%, khoảng 0,009%, khoảng 0,008%, khoảng 0,007%, khoảng 0,006%, khoảng 0,005%, khoảng 0,004%, khoảng 0,003%, khoảng 0,002%, khoảng 0,001%, khoảng 0,0009%, khoảng 0,0008%, khoảng 0,0007%, khoảng 0,0006%, khoảng 0,0005%, khoảng 0,0004%, khoảng 0,0003%, khoảng 0,0002%, hoặc khoảng 0,0001% khối lượng/khối lượng, khối lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, nồng độ của brigatinib trong dược phẩm bộc lộ trong bản mô tả là cao hơn khoảng 90%, khoảng 80%, khoảng 70%, khoảng 60%, khoảng 50%, khoảng 40%, khoảng 30%, khoảng 20%, khoảng 19,75%, khoảng 19,50%, khoảng 19,25%, khoảng 19%, khoảng 18,75%, khoảng 18,50%, khoảng 18,25%, khoảng 18%, khoảng 17,75%, khoảng 17,50%, khoảng 17,25%, khoảng 17%, khoảng 16,75%, khoảng 16,50%, khoảng 16,25%, khoảng 16%, khoảng 15,75%, khoảng 15,50%, khoảng 15,25%, khoảng 15%, khoảng 14,75%, khoảng 14,50%, khoảng 14,25%, khoảng 14%, khoảng 13,75%, khoảng 13,50%, khoảng 13,25%, khoảng 13%, khoảng 12,75%, khoảng 12,50%, khoảng 12,25%, khoảng 12%, khoảng 11,75%, khoảng 11,50%, khoảng 11,25%, khoảng 11%, khoảng 10,75%, khoảng 10,50%, khoảng 10,25%, khoảng 10%, khoảng 9,75%, khoảng 9,50%, khoảng 9,25%, khoảng 9%, khoảng 8,75%, khoảng 8,50%, khoảng 8,25%, khoảng 8%, khoảng 7,75%, khoảng 7,50%, khoảng 7,25%, khoảng 7%, khoảng 6,75%, khoảng 6,50%, khoảng 6,25%, khoảng 6%, khoảng 5,75%, khoảng 5,50%, khoảng 5,25%, khoảng 5%, khoảng 4,75%, khoảng 4,50%, khoảng 4,25%, khoảng 4%, khoảng 3,75%, khoảng

3,50%, khoảng 3,25%, khoảng 3%, khoảng 2,75%, khoảng 2,50%, khoảng 2,25%, khoảng 2%, khoảng 1,75%, khoảng 1,50%, khoảng 1,25%, khoảng 1%, khoảng 0,5%, khoảng 0,4%, khoảng 0,3%, khoảng 0,2%, khoảng 0,1%, khoảng 0,09%, khoảng 0,08%, khoảng 0,07%, khoảng 0,06%, khoảng 0,05%, khoảng 0,04%, khoảng 0,03%, khoảng 0,02%, khoảng 0,01%, khoảng 0,009%, khoảng 0,008%, khoảng 0,007%, khoảng 0,006%, khoảng 0,005%, khoảng 0,004%, khoảng 0,003%, khoảng 0,002%, khoảng 0,001%, khoảng 0,0009%, khoảng 0,0008%, khoảng 0,0007%, khoảng 0,0006%, khoảng 0,0005%, khoảng 0,0004%, khoảng 0,0003%, khoảng 0,0002%, hoặc khoảng 0,0001% khối lượng/khối lượng, khối lượng/thể tích, hoặc thể tích/thể tích. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, nồng độ của brigatinib trong dược phẩm bột lợ trong bản mô tả nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001% đến khoảng 50%, từ khoảng 0,001% đến khoảng 40%, từ khoảng 0,01% đến khoảng 30%, từ khoảng 0,02% đến khoảng 29%, từ khoảng 0,03% đến khoảng 28%, từ khoảng 0,04% đến khoảng 27%, từ khoảng 0,05% đến khoảng 26%, từ khoảng 0,06% đến khoảng 25%, từ khoảng 0,07% đến khoảng 24%, từ khoảng 0,08% đến khoảng 23%, từ khoảng 0,09% đến khoảng 22%, từ khoảng 0,1% đến khoảng 21%, từ khoảng 0,2% đến khoảng 20%, từ khoảng 0,3% đến khoảng 19%, từ khoảng 0,4% đến khoảng 18%, từ khoảng 0,5% đến khoảng 17%, từ khoảng 0,6% đến khoảng 16%, từ khoảng 0,7% đến khoảng 15%, từ khoảng 0,8% đến khoảng 14%, từ khoảng 0,9% đến khoảng 12%, từ khoảng 1% đến khoảng 10% khối lượng/khối lượng, khối lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, nồng độ của brigatinib trong dược phẩm bột lợ trong bản mô tả nằm trong khoảng từ khoảng 0,001% đến khoảng 10%, khoảng 0,01% đến khoảng 5%, khoảng 0,02% đến khoảng 4,5%, khoảng 0,03% đến khoảng 4%, khoảng 0,04% đến khoảng 3,5%, khoảng 0,05% đến khoảng 3%, khoảng 0,06% đến khoảng 2,5%, khoảng 0,07% đến khoảng 2%, khoảng 0,08% đến khoảng 1,5%, khoảng 0,09% đến khoảng 1%, khoảng 0,1% đến khoảng 0,9% khối lượng/khối lượng, khối lượng/thể tích hoặc thể tích/thể tích. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, lượng brigatinib trong dược phẩm bột lợ trong bản mô

tả là bằng hoặc ít hơn khoảng 10g, khoảng 9,5g, khoảng 9,0g, khoảng 8,5g, khoảng 8,0g, khoảng 7,5g, khoảng 7,0g, khoảng 6,5g, khoảng 6,0g, khoảng 5,5g, khoảng 5,0g, khoảng 4,5g, khoảng 4,0g, khoảng 3,5g, khoảng 3,0g, khoảng 2,5g, khoảng 2,0g, khoảng 1,5g, khoảng 1,0g, khoảng 0,95g, khoảng 0,9g, khoảng 0,85g, khoảng 0,8g, khoảng 0,75g, khoảng 0,7g, khoảng 0,65g, khoảng 0,6g, khoảng 0,55g, khoảng 0,5g, khoảng 0,45g, khoảng 0,4g, khoảng 0,35g, khoảng 0,3g, khoảng 0,25g, khoảng 0,2g, khoảng 0,15g, khoảng 0,1g, khoảng 0,09g, khoảng 0,08g, khoảng 0,07g, khoảng 0,06g, khoảng 0,05g, khoảng 0,04g, khoảng 0,03g, khoảng 0,02g, khoảng 0,01g, khoảng 0,009g, khoảng 0,008g, khoảng 0,007g, khoảng 0,006g, khoảng 0,005g, khoảng 0,004g, khoảng 0,003g, khoảng 0,002g, khoảng 0,001g, khoảng 0,0009g, khoảng 0,0008g, khoảng 0,0007g, khoảng 0,0006g, khoảng 0,0005g, khoảng 0,0004g, khoảng 0,0003g, khoảng 0,0002g, hoặc khoảng 0,0001g. Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể nhiều hơn khoảng 0,0001g, khoảng 0,0002g, khoảng 0,0003g, khoảng 0,0004g, khoảng 0,0005g, khoảng 0,0006g, khoảng 0,0007g, khoảng 0,0008g, khoảng 0,0009g, khoảng 0,001g, khoảng 0,0015g, khoảng 0,002g, khoảng 0,0025g, khoảng 0,003g, khoảng 0,0035g, khoảng 0,004g, khoảng 0,0045g, khoảng 0,005g, khoảng 0,0055g, khoảng 0,006g, khoảng 0,0065g, khoảng 0,007g, khoảng 0,0075g, khoảng 0,008g, khoảng 0,0085g, khoảng 0,009g, khoảng 0,0095g, khoảng 0,01g, khoảng 0,015g, khoảng 0,02g, khoảng 0,025g, khoảng 0,03g, khoảng 0,035g, khoảng 0,04g, khoảng 0,045g, khoảng 0,05g, khoảng 0,055g, khoảng 0,06g, khoảng 0,065g, khoảng 0,07g, khoảng 0,075g, khoảng 0,08g, khoảng 0,085g, khoảng 0,09g, khoảng 0,095g, khoảng 0,1g, khoảng 0,15g, khoảng 0,2g, khoảng 0,25g, khoảng 0,3g, khoảng 0,35g, khoảng 0,4g, khoảng 0,45g, khoảng 0,5g, khoảng 0,55g, khoảng 0,6g, khoảng 0,65g, khoảng 0,7g, khoảng 0,75g, khoảng 0,8g, khoảng 0,85g, khoảng 0,9g, khoảng 0,95g, khoảng 1g, khoảng 1,5g, khoảng 2g, khoảng 2,5, khoảng 3g, khoảng 3,5, khoảng 4g, khoảng 4,5g, khoảng 5g, khoảng 5,5g, khoảng 6g, khoảng 6,5g, khoảng 7g, khoảng 7,5g, khoảng 8g, khoảng 8,5g, khoảng 9g, khoảng 9,5g, hoặc khoảng 10g. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, lượng brigatinib trong dược phẩm bộc lộ trong bản mô tả nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 đến khoảng 10g, từ khoảng 0,0005g đến khoảng 9g, từ khoảng 0,001g đến khoảng 0,5g, từ khoảng 0,001g đến khoảng 2g, từ

khoảng 0,001g đến khoảng 8g, từ khoảng 0,005g đến khoảng 2g, từ khoảng 0,005g đến khoảng 7g, từ khoảng 0,01g đến khoảng 6g, từ khoảng 0,05 g đến khoảng 5g, từ khoảng 0,1g đến khoảng 4g, từ khoảng 0,5g đến khoảng 4g, hoặc từ khoảng 1g đến khoảng 3g. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 10\%$  giá trị được điều chỉnh.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng qua đường miệng bao gồm ít nhất một hợp chất như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ và ít nhất một tá dược được dụng thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng qua đường miệng bao gồm: (i) lượng có hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ; tùy ý (ii) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ hai; và (iii) ít nhất một tá dược được dụng thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm (iv) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ ba.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể là dược phẩm lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng. Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể là ở dạng, ví dụ, như dạng liều riêng biệt, như viên nang, viên nhộng, hoặc viên nén, hoặc thuốc nước hoặc thuốc phun dạng sol khí mỗi dạng chứa một lượng xác định thành phần hoạt động ở dạng bột hoặc trong thuốc hạt, dung dịch, hoặc hỗn dịch trong dung dịch nước hoặc không phải là nước, nhũ tương dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Các dạng liều như vậy có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong ngành dược phẩm, nhưng tất cả các phương pháp đều bao gồm bước đưa thành phần hoạt động vào kết hợp với chất mang, chất mang này bao gồm một hoặc nhiều thành phần. Nói chung, dược phẩm được bào chế bằng cách trộn đồng nhất và kỹ thành phần hoạt động với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn chia mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành dạng trình bày mong muốn. Ví dụ, viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc dập, tùy ý với một hoặc nhiều tá dược. Viên nén đã được nén có thể được bào chế bằng cách dập trong máy thích hợp, thành phần hoạt động ở dạng trơn chảy như bột hoặc hạt, tùy ý được phối hợp với tá dược như chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, và/hoặc chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén đã dập có thể được tạo ra bằng cách dập trong máy thích hợp, hỗn hợp của hợp chất đã tạo bột được tạo ẩm với chất pha loãng lỏng trợ.

Viên nén có thể không được bao hoặc được bao bằng kỹ thuật đã biết để làm chậm quá trình rã và hấp thụ trong đường dạ dày-ruột và bằng cách đó gây ra tác dụng duy trì trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu kéo dài thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Các chế phẩm để sử dụng đường miệng cũng có thể được trình bày ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt động có thể được phối hợp với chất pha rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt động có thể được phối hợp với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu oliu.

Theo một số phương án, sáng chế còn bao gồm dược phẩm và dạng liều khan bao gồm ít nhất một thành phần hoạt động. Nước có thể thuận lợi cho sự phân hủy một số hợp chất. Ví dụ, nước có thể được bổ sung vào (ví dụ, khoảng 5%) trong dược phẩm có tác dụng như là một phương thức để bắt chước điều kiện bảo quản trong thời gian dài để xác định các đặc điểm như thời hạn sử dụng hoặc độ ổn định của chế phẩm theo thời gian. Dược phẩm và dạng liều khan có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc có độ ẩm thấp và các điều kiện có mức hơi nước thấp hoặc độ ẩm thấp. Ví dụ, dược phẩm và dạng liều chứa lactoza có thể được làm khan nếu dự đoán sự tiếp xúc đáng kể hơi nước và/hoặc độ ẩm trong quá trình sản xuất, đóng gói, và/hoặc bảo quản. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho duy trì được bản chất khan của nó. Theo đó, dược phẩm khan có thể được đóng gói bằng các nguyên liệu đã biết là ngăn cản sự tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể đưa vào trong các kit dược phẩm thích hợp. Ví dụ về nguyên liệu bao gói thích hợp bao gồm giấy kim loại hàn kín, nhựa hoặc tương tự, bình chứa theo liều đơn vị, vỉ thuốc, và gói dạng tấm.

Thành phần hoạt động có thể được kết hợp trong hỗn hợp nhuỷễn với chất mang của dược phẩm theo kỹ thuật bào chế dược phẩm thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Khi bào chế dược phẩm cho dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường dược dụng thông thường bất kỳ có thể được sử dụng làm chất mang, như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất điều vị, chất bảo quản, và chất tạo màu trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng (như hỗn dịch, dung dịch, và cồn ngọt) hoặc sol khí; hoặc chất mang như

tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính, và chất gây rã có thể được sử dụng trong trường hợp chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, theo một số phương án không sử dụng lactoza. Theo một số phương án, các hợp chất có thể được phối hợp với lactoza, sucroza, bột tinh bột, este xenluloza của axit alkanoic, este xenluloza alkyl, talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, muối natri và canxi của axit phosphoric và axit sulfuric, gelatin, gôm acacia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, và/hoặc rượu polyvinyllic để tạo công thức sau đó. Ví dụ, chất mang thích hợp bao gồm bột, viên nang, và viên nén, với các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, viên nén có thể được bao bằng kỹ thuật bao có nước hoặc bao khan chuẩn.

Ví dụ không giới hạn về chất kết dính thích hợp để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bộc lộ trong bản mô tả bao gồm tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột khác, gelatin, gôm tự nhiên và tổng hợp như acacia, natri alginat, axit alginic, các alginat khác, tragacanth bột, gôm guar, xenluloza và dẫn xuất của nó (ví dụ, etyl xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetyl xenluloza), polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, tinh bột tiền gelatin, hydroxypropyl metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không giới hạn về chất độn thích hợp để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bộc lộ trong bản mô tả bao gồm talc, canxi cacbonat (ví dụ, hạt hoặc bột), xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột, dextrat, kaolin, manitol, axit silicic, sorbitol, tinh bột, tinh bột tiền gelatin, và hỗn hợp của chúng.

Chất gây rã có thể được sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bộc lộ trong bản mô tả để tạo ra viên nén mà nó sẽ rã khi tiếp xúc với môi trường nước. Có quá nhiều chất gây rã có thể khiến cho viên nén có thể rã ngay ở trong chai. Có quá ít có thể không đủ để xảy ra sự rã và do đó có thể thay đổi tốc độ và mức độ giải phóng (các) thành phần hoạt động từ dạng liều. Do đó, một lượng vừa đủ chất gây rã không quá ít cũng không quá nhiều để gây thay đổi xấu đến sự giải phóng (các) thành phần hoạt động có thể được sử dụng để bào chế dược phẩm và dạng liều bộc lộ trong bản mô tả. Lượng chất gây rã có thể thay đổi dựa trên kiểu chế phẩm và đường dùng, có thể dễ dàng xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, theo một số phương án, có thể sử dụng ít nhất một chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0,5

đến khoảng 15% tổng khối lượng. Theo một số phương án, có thể sử dụng ít nhất một chất gây rã với lượng từ khoảng 1 đến khoảng 5% tổng khối lượng trong dược phẩm. Chất gây rã có thể được sử dụng bao gồm aga aga, axit alginic, canxi cacbonat, xenluloza vi tinh thể, croscarmellose natri, crospovidon, polacrilin kali, natri tinh bột glycolat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn bột, tinh bột khác, tinh bột tiền gelatin, tinh bột khác, đất sét, algin khác, xenluloza khác, gôm, và hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn có thể được sử dụng trong dược phẩm và dạng liều bộp lộ trong bản mô tả bao gồm canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glycerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, glycol khác, axit stearic, natri lauryl sulfat, talc, dầu thực vật hydro hóa (ví dụ, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu vừng, dầu oliu, dầu ngô, và dầu đậu nành), kẽm stearat, etyl oleat, etyl laurat, aga, silica gel syloid, sol khí đông tụ của silica tổng hợp, và hỗn hợp của chúng. Chất làm trơn tùy ý có thể được bổ sung vào với lượng ít hơn khoảng 1% tổng khối lượng của dược phẩm.

Khi hỗn dịch và/hoặc cồn ngọt trong nước được chọn để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm còn có thể chứa ít nhất một chất hỗ trợ được chọn từ chất tạo ngọt, chất điều vị, bột màu, thuốc nhuộm, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, và chất pha loãng (ví dụ, nước, etanol, propylen glycol, và glycerin).

Chất hoạt động bề mặt có thể được đưa vào trong dược phẩm và dạng liều bộp lộ trong bản mô tả bao gồm chất hoạt động bề mặt thân nước, chất hoạt động bề mặt thân dầu, và hỗn hợp của chúng. Tức là, hỗn hợp chứa chất hoạt động bề mặt thân nước có thể được sử dụng, hỗn hợp của chất hoạt động bề mặt thân dầu có thể được sử dụng, hoặc hỗn hợp của ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân nước và ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân dầu có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, (các) chất hoạt động bề mặt thân nước có giá trị HLB ít nhất là khoảng 10, trong khi (các) chất hoạt động bề mặt thân dầu có giá trị HLB bằng hoặc thấp hơn khoảng 10. Thông số thực nghiệm sử dụng để xác định đặc điểm thân nước và kỵ nước tương đối của hợp chất lưỡng tính không ion là chỉ số cân bằng thân nước – thân dầu (giá trị "HLB"). Chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB thấp hơn thì thân dầu hơn hoặc kỵ nước hơn, và có độ tan cao hơn trong dầu, trong khi chất hoạt động bề mặt có giá trị HLB cao hơn thì thân nước hơn, và có độ tan cao hơn trong

dung dịch nước. Chất hoạt động bề mặt thân nước thường được coi là các hợp chất có giá trị HLB cao hơn khoảng 10, cũng như thường không thể áp dụng thang đo HLB cho các hợp chất anion, cation, hoặc lưỡng tính. Tương tự, chất hoạt động bề mặt thân dầu (tức là, kỵ nước) là các hợp chất có giá trị HLB bằng hoặc thấp hơn khoảng 10. Tuy nhiên, giá trị HLB của chất hoạt động bề mặt chỉ là một chỉ số hướng dẫn sơ lược thường sử dụng cho các chế phẩm có thể trong nhũ tương công nghiệp, dược phẩm và mỹ phẩm.

Chất hoạt động bề mặt thân nước có thể là ion hoặc không ion. Chất hoạt động bề mặt ion thích hợp bao gồm muối alkylamoni; muối của axit fusidic; dẫn xuất axit béo của axit amin, oligopeptit, và polypeptit; dẫn xuất glyxerit của axit amin, oligopeptit, và polypeptit; lexitin và lexitin hydro hóa; lysolexitin và lysolexitin hydro hóa; phospholipit và dẫn xuất của nó; lysophospholipit và dẫn xuất của nó; muối este của carnitin axit béo; muối của alkylsulfat; muối của axit béo; natri docusat; axylactylat; este của axit tartric mono- và di-axetyl hóa của mono- và di-glyxerit; mono- và di-glyxerit succinyl hóa; este của axit xitric của mono- và di-glyxerit; và hỗn hợp của chúng.

Trong nhóm nêu trên, chất hoạt động bề mặt ion bao gồm lexitin, lysolexitin, phospholipit, lysophospholipit và dẫn xuất của nó; muối este của carnitin axit béo; muối của alkylsulfat; muối của axit béo; natri docusat; axylactylat; este của axit tartric mono- và di-axetyl hóa của mono- và di-glyxerit; mono- và di-glyxerit succinyl hóa; este của axit xitric của mono- và di-glyxerit; và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không giới hạn khác của chất hoạt động bề mặt ion bao gồm dạng ion hoas của lexitin, lysolexitin, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylglyxerol, axit phosphatidic, phosphatidylserin, lysophosphatidylcholin, lysophosphatidyletanolamin, lysophosphatidylglyxerol, axit lysophosphatidic, lysophosphatidylserin, PEG-phosphatidyletanolamin, PVP-phosphatidyletanolamin, este lactic của axit béo, stearyl-2-lactylat, stearyl lactylat, monoglyxerit succinyl hóa, este của axit mono/di-axetyl tartaric của mono/diglyxerit, este xitric của mono/diglyxerit, choly sarcosin, caproat, caprylat, caprat, laurat, myristat, palmitat, oleat, ricinoleat, linoleat, linolenat, stearat, lauryl sulfat, teracecyl sulfat, docusat, lauroyl carnitin, palmitoyl carnitin, myristoyl carnitin, và muối và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không hạn chế về chất hoạt động bề mặt không ion thân nước bao gồm alkylglucosit; alkylmaltosit; alkylthioglucosit; lauryl macrogolglyxerit; polyoxyalkylen alkyl ete như polyetylen glycol alkyl ete; polyoxyalkylen alkylphenol như polyetylen glycol alkyl phenol; este của axit béo polyoxyalkylen alkyl phenol như monoester của axit béo polyetylen glycol và dieste của axit béo polyetylen glycol; este của axit béo polyetylen glycol glyxerol; este của axit béo polyglyxerol; este của axit béo polyoxyalkylen sorbitan như este của axit béo polyetylen glycol sorbitan; sản phẩm chuyển hóa este thân nước của rượu polyhydric với ít nhất một thành phần glyxerit, dầu thực vật, dầu thực vật hydro hóa, axit béo, và sterol; polyoxyetylen sterol, dẫn xuất, và chất tương tự của chúng; vitamin polyoxyetylát hóa dẫn xuất của nó; copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen; và hỗn hợp của chúng; este của axit béo polyetylen glycol sorbitan và sản phẩm chuyển hóa este thân nước của rượu polyhydric với ít nhất một thành phần triglyxerit, dầu thực vật, và dầu thực vật hydro hóa. Rượu polyhydric có thể là glyxerol, etylen glycol, polyetylen glycol, sorbitol, propylen glycol, pentaerythritol, hoặc saccarit.

Chất hoạt động bề mặt thân nước-không-ion khác bao gồm PEG-10 laurat, PEG-12 laurat, PEG-20 laurat, PEG-32 laurat, PEG-32 dilaurat, PEG-12 oleat, PEG-15 oleat, PEG-20 oleat, PEG-20 dioleat, PEG-32 oleat, PEG-200 oleat, PEG-400 oleat, PEG-15 stearat, PEG-32 distearat, PEG-40 stearat, PEG-100 stearat, PEG-20 dilaurat, PEG-25 glyxeryl trioleat, PEG-32 dioleat, PEG-20 glyxeryl laurat, PEG-30 glyxeryl laurat, PEG-20 glyxeryl stearat, PEG-20 glyxeryl oleat, PEG-30 glyxeryl oleat, PEG-30 glyxeryl laurat, PEG-40 glyxeryl laurat, dầu hạt cọ PEG-40, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-50, dầu thầu dầu PEG-40, dầu thầu dầu PEG-35, dầu thầu dầu PEG-60, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-40, dầu thầu dầu hydro hóa PEG-60, dầu ngô PEG-60, PEG-6 caprat/caprylat glyxerit, PEG-8 caprat/caprylat glyxerit, polyglyxeryl-10 laurat, PEG-30 cholesterol, sterol thực vật PEG-25, sterol của đậu nành PEG-30, PEG-20 trioleat, PEG-40 sorbitan oleat, PEG-80 sorbitan laurat, polysorbat 20, polysorbat 80, POE-9 lauryl ete, POE-23 lauryl ete, POE-10 oleyl ete, POE-20 oleyl ete, POE-20 stearyl ete, tocopheryl PEG-100 succinat, PEG-24 cholesterol, polyglyxeryl-10oleat, Tween 40, Tween 60, sucroza monostearat, sucroza monolaurat, sucroza monopalmítat, loạt chất nonyl phenol PEG 10-100, loạt chất octyl phenol PEG 15-100, và poloxame.

Chất hoạt động bề mặt thân dầu thích hợp bao gồm rượu béo; este của axit béo với glyxerol; este của axit béo với glyxerol axetyl hóa; este của axit béo với rượu bậc thấp; este của axit béo với propylen glycol; este của axit béo với sorbitan; este của axit béo với polyetylen glycol sorbitan; sterol và dẫn xuất sterol; sterol polyoxyetyl hóa và dẫn xuất sterol; polyetylen glycol alkyl ete; este của đường; ete của đường; dẫn xuất axit lactic của mono- và di-glyxerit; sản phẩm chuyển hóa este kỵ nước của rượu polyhydric bằng ít nhất một thành phần glyxerit, dầu thực vật, dầu thực vật hydro hóa, axit béo và sterol; vitamin/dẫn xuất vitamin tan trong dầu; và hỗn hợp của chúng. Trong nhóm này, ví dụ không giới hạn về chất hoạt động bề mặt thân dầu bao gồm este của axit béo với glyxerol, este của axit béo với propylen glycol, và hỗn hợp của chúng, hoặc là sản phẩm chuyển hóa este kỵ nước của rượu polyhydric bằng ít nhất một thành phần dầu thực vật, dầu thực vật hydro hóa, và triglyxerit.

Theo một số phương án, dược phẩm và dạng liều bộc lộ trong bản mô tả có thể bao gồm ít nhất một chất hòa tan để đảm bảo sự hòa tan tốt và/hoặc độ hòa tan của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và để tối thiểu hóa sự kết tủa của hợp chất này. Nó có thể hữu dụng đối với dược phẩm không sử dụng đường miệng, ví dụ, dược phẩm để tiêm. Chất hòa tan cũng có thể được bổ sung vào để làm tăng độ tan của dược chất thân nước và/hoặc các thành phần khác, như chất hoạt động bề mặt, hoặc để giữ dược phẩm ở dạng dung dịch hoặc hệ phân tán ổn định hoặc đồng nhất.

Ví dụ về chất hòa tan thích hợp bao gồm các chất sau: rượu và rượu polyhydric, như etanol, isopropanol, butanol, rượu benzylic, etylen glycol, propylen glycol, butandiol và đồng phân của nó, glyxerol, pentaerythritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetyl isosorbit, polyetylen glycol, polypropylen glycol, rượu polyvinyl, hydroxypropyl metylxenluloza và dẫn xuất xenluloza khác, xyclodextrin và dẫn xuất xyclodextrin; ete của polyetylen glycol có khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến khoảng 6000, như ete PEG của rượu tetrahydrofurfuryl (glycofurol) hoặc metoxy PEG; amit và các hợp chất chứa nitơ khác như 2-pyrrolidon, 2-piperidon,  $\epsilon$ -caprolactam, N-alkylpyrrolidon, N-hydroxyalkylpyrrolidon, N-alkylpiperidon, N-alkylcaprolactam, dimetylxetamit và polyvinylpyrrolidon; este như etyl propionat, tributylxitrat, axetyl trietylxitrat, axetyl tributyl xitrat, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, etyl butyrat, triaxetin, propylen glycol monoaxetat, propylen glycol diaxetat,

$\epsilon$ -caprolacton và đồng phân của nó,  $\delta$ -valerolacton và đồng phân của nó,  $\beta$ -butyrolacton và đồng phân của nó; và chất hòa tan khác đã biết trong lĩnh vực này, như dimetyl axetamit, dimetyl isosorbit, N-metylpyrrolidon, monooctanoin, dietylen glycol monoetyl ete, và nước.

Hỗn hợp của các chất hòa tan cũng có thể được sử dụng. Ví dụ bao gồm triaxetin, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, N-hydroxyetylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl methylxenluloza, hydroxypropyl xyclodextrins, etanol, polyetylen glycol 200-100, glycofurol, transcitol, propylen glycol, và dimetyl isosorbit. Theo một số phương án, chất hòa tan bao gồm sorbitol, glyxerol, triaxetin, rượu etyl, PEG-400, glycofurol, và propylen glycol.

Lượng chất hòa tan có thể đưa vào có thể thay đổi theo chế phẩm. Lượng chất hòa tan đưa vào có thể giới hạn ở lượng tương thích sinh học, có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Trong một số trường hợp, có thể thuận lợi nếu đưa các lượng chất hòa tan vượt quá lượng tương thích sinh học, ví dụ để tối đa nồng độ của dược chất, với chất hòa tan dư được loại bỏ trước khi cung cấp dược phẩm cho đối tượng bằng các kỹ thuật thông thường, như chưng cất hoặc làm bay hơi. Do đó, nếu có, chất hòa tan có thể có mặt với lượng khoảng 10%, khoảng 25%, khoảng 50%, khoảng 100%, hoặc lên đến khoảng 200% theo khối lượng tính trên khối lượng tổng cộng của chế phẩm. Theo một số phương án, chất hòa tan có thể có mặt với lượng khoảng 5%, khoảng 2%, khoảng 1% hoặc thậm chí ít hơn. Theo một số phương án, chất hòa tan có thể có mặt với lượng khoảng 1% đến khoảng 100%, như từ khoảng 5% đến khoảng 25% theo khối lượng.

Dược phẩm còn có thể bao gồm ít nhất một tá dược được dụng. Tá dược như vậy bao gồm chất giảm độ dính, chất chống tạo bọt, chất đệm, polyme, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất chelat hóa, chất điều chỉnh độ nhớt, chất đẳng trương, chất điều hương, chất tạo màu, dầu, chất tạo mùi, chất làm mờ, chất tạo huyền phù, chất kết dính, chất độn, chất hóa dẻo, chất làm trơn, và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không giới hạn về chất bảo quản bao gồm chất chống oxy hóa, chất chelat hóa, chất bảo quản chống vi sinh vật, chất bảo quản kháng nấm, rượu bảo quản, chất

bảo quản kiểu axit, và chất bảo quản khác. Chất chống oxy hóa ví dụ bao gồm alpha tocopherol, axit ascorbic, acorbyl palmitat, hydroxyanisol butyl hóa, hydroxytoluen butyl hóa, monothioglycerol, kali metabisulfit, axit propionic, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri metabisulfit, và natri sulfit. Ví dụ không giới hạn về chất chelat hóa bao gồm axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA), axit xitric monohydrat, dinatri edetat, dikali edetat, axit edetic, axit fumaric, axit malic, axit phosphoric, natri edetat, axit tartric, và trinatri edetat. Chất bảo quản chống vi sinh vật ví dụ bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, rượu benzylic, bronopol, xetrimin, xetylpyridinium clorua, chiorhexidin, chiorobutanol, chiorocresol, cloxylenol, cresol, rượu etyl, glycerin, hexetidin, imidurea, phenol, phenoxyetanol, rượu phenyletyl, phenylmercuric nitrat, propylen glycol, và thimerosal. Chất bảo quản chống nấm ví dụ bao gồm butyl paraben, metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, kali benzoat, kali sorbat, natri benzoat, natri propionat, và axit sorbic. Rượu bảo quản ví dụ bao gồm etanol, polyetylen glycol, phenol, hợp chất phenolic, bisphenol, clobutanol, hydroxybenzoat, và rượu phenyletyl. Chất bảo quản kiểu axit ví dụ bao gồm vitamin A, vitamin C, vitamin E, betacaroten, axit xitric, axit axetic, axit dehydroaxetic, axit ascorbic, axit sorbic, và axit phytic. Chất bảo quản khác bao gồm tocopherol, tocopherol axetat, deteroxim mesylat, xetrimin, hydroxyanisol butyl hóa (BHA), hydroxytoluen butyl hóa (BHT), etylenđiamin, natri lauryl sulfat (SLS), natri lauryl ete sulfat (SLES), natri bisulfit, natri metabisulfit, kali sulfit, kali metabisulfit, Glydant Plus, Phenonip, metylparaben, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, và Euxyl. Theo một số phương án nhất định, chất bảo quản có thể là chất chống oxy hóa. Theo phương án khác, chất bảo quản có thể là chất chelat hóa.

Dầu ví dụ bao gồm dầu hạnh nhân, dầu quả mơ, dầu bơ, babasu, becgamôt, hạt nho đen, lưu ly, mẫu tưng, cúc la mã, cải dầu, dầu cây carum, cọ sáp, thầu dầu, quế, bơ cacao, dừa, gan cá thu, cà phê, ngô, hạt bông, từ đà điều, bạch đàn, hoa anh thảo, dầu cá, dầu lạnh, geraniol, bầu, hạt nho, hạt dẻ, bài hương, isopropyl myristat, jojoba, hạt kukui Aleurites moluccana, oải hương lai, oải hương, chanh, màng tang, hạt mắc ca, cần quỳ, hạt xoài, hạt Meadowfoam, chồn vizon, nhục đậu khấu, ôliu, cam, cá tráp cam, cọ, hạt cọ, hạt mơ, lạc, hạt cây thuốc phiện, hạt bí ngô, dầu hạt nho, cám gạo, hướng thảo, rum, đàn hương, cây mai, rau húng, hắc mai biển, vùng, bơ hạt mỡ, silicon, đậu nành, hướng dương, cây trà, cây kế, cây mai đỏ, cỏ xạ hương, óc chó, và

dầu mầm lúa mạch. Dầu ví dụ bao gồm butyl stearat, caprylic triglyxerit, capric triglyxerit, xyclomethicon, dietyl sebacat, dimethicon 360, isopropyl myristat, dầu khoáng, octyldodecanol, rượu oleyl, dầu silicon, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm bọc lộ trong bản mô tả có thể là chế phẩm dầu/nước. Chế phẩm nhũ tương dầu/nước có thể bao gồm ít nhất một chất nhũ hóa tùy ý với ít nhất một chất mỡ và/hoặc dầu. Theo một số phương án, ít nhất một chất nhũ hóa thân nước có thể được đưa vào trong chế phẩm bọc lộ trong bản mô tả, tùy ý cùng với ít nhất một chất nhũ hóa thân dầu, nó có thể hoạt động là chất ổn định. Theo một số phương án, có thể sử dụng cả dầu và mỡ. Ít nhất một chất nhũ hóa tùy ý cùng với ít nhất một chất ổn định có thể tạo ra ít nhất một sáp nhũ hóa, nó có thể tạo ra nền thuốc mỡ nhũ hóa. Nền thuốc mỡ này có thể tạo ra pha phân tán trong dầu. Chất nhũ hóa và chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm bọc lộ trong bản mô tả bao gồm Tween 60, Span 80, rượu xetostearyl, rượu myristyl, glyxeryl monostearat, natri lauryl sulfat, glyxeryl distearat riêng lẻ hoặc với sáp, và các nguyên liệu khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Trong một số trường hợp, độ tan của chất hoạt động trong (các) dầu có khả năng được sử dụng trong các chế phẩm nhũ tương có thể là thấp. Este của alkyl mono- hoặc dibazơ mạch thẳng hoặc phân nhánh, có thể làm tăng độ tan, như di-isoadipat, isoxetyl stearat, dieste propylen glycol của axit béo của dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-ethylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp các este mạch phân nhánh có thể được sử dụng. Chúng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp phụ thuộc vào đặc điểm mong muốn. Theo cách khác, lipit có nhiệt độ cao nóng chảy như parafin mềm trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc các dầu khoáng khác có thể được sử dụng.

Ngoài ra, axit hoặc bazơ có thể được đưa vào trong dược phẩm để tạo thuận lợi cho quá trình xử lý, làm tăng độ ổn định, hoặc vì các lý do khác. Ví dụ về bazơ được dùng bao gồm axit amin, este của axit amin, amoni hydroxit, kali hydroxit, natri hydroxit, natri hydro cacbonat, nhôm hydroxit, canxi cacbonat, magie hydroxit, magie nhôm silicat, nhôm silicat tổng hợp, hydrocanxit tổng hợp, magie nhôm hydroxit, diisopropyletylamin, etanolamin, etylendiamin, trietanolamin, trietylamin, triisopropanolamin, trimetylamin, và tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS).

Các bazơ cũng thích hợp là các muối của axit được dùng, như axit axetic, axit

acrylic, axit adipic, axit alginic, axit alkansulfonic, axit amin, axit ascorbic, axit benzoic, axit boric, axit butyric, axit cacbonic, axit xitric, axit béo, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit hydroquinosulfonic, axit isoascorbic, axit lactic, axit maleic, axit oxalic, axit para-bromophenylsulfonic, axit propionic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit stearic, axit succinic, axit tanic, axit tartaric, axit thioglycolic, axit toluensulfonic, và axit uric. Muối của các đa axit, như natri phosphat, dinatri hydro phosphat, và natri dihydro phosphat có thể được sử dụng. Khi bazơ là muối, cation có thể là cation được dùng và tiện dụng bất kỳ, như amoni, kim loại kiềm, và kim loại kiềm thổ. Ví dụ có thể bao gồm natri, kali, lithi, magie, canxi và amoni.

Ví dụ không giới hạn về axit thích hợp là các axit hữu cơ hoặc vô cơ được dùng. Ví dụ về các axit vô cơ thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit nitric, axit boric, và axit phosphoric. Ví dụ về các axit hữu cơ thích hợp bao gồm axit axetic, axit acrylic, axit adipic, axit alginic, axit alkansulfonic, axit amin, axit ascorbic, axit benzoic, axit boric, axit butyric, axit cacbonic, axit xitric, axit béo, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit hydroquinosulfonic, axit isoascorbic, axit lactic, axit maleic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit para bromophenylsulfonic, axit propionic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit stearic, axit succinic, axit tanic, axit tartaric, axit thioglycolic, axit toluensulfonic, và axit uric.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và ít nhất một tá được dùng thích hợp với đường dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm: (i) lượng có hiệu lực của ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả; tùy ý (ii) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ hai; và (iii) ít nhất một tá được dùng thích hợp với đường dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, được phẩm còn bao gồm (iv) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ ba.

Các dạng trong đó được phẩm bộc lộ trong bản mô tả có thể được đưa vào để dùng bằng đường tiêu hóa bao gồm hỗn dịch nước hoặc dầu, hoặc nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt, manitol, dextroza, hoặc dung dịch nước vô khuẩn, và chất dẫn tương tự. Dung dịch nước trong nước muối

cũng có thể sử dụng thuận tiện để tiêm. Etanol, glyxerol, propylen glycol, liquid polyetylen glycol, và rượu benzylic (và hỗn hợp thích hợp của chúng), dẫn xuất xyclodextrin, natri clorua, gôm tragacanth, dung dịch đậm, và dầu thực vật cũng có thể được sử dụng.

Dung dịch nước trong nước muối cũng được sử dụng thuận tiện để tiêm. Etanol, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng (và hỗn hợp thích hợp của chúng), dẫn xuất xyclodextrin, và dầu thực vật cũng có thể được sử dụng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng màng bao, như lexitin, để duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp hệ phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Các chất chống vi khuẩn và chất chống nấm có thể mang lại khả năng ngăn chặn sự hoạt động của vi sinh vật, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và thimerosal.

Theo một số phương án, thành phần hoạt động cũng có thể được sử dụng bằng đường tiêm ở dạng chế phẩm với chất mang thích hợp bao gồm nước muối, dextroza, hoặc nước, hoặc với xyclodextrin (ví dụ, Captisol), chất hòa tan đồng dung môi (ví dụ, propylen glycol) hoặc chất hòa tan dạng mixen (ví dụ, Tween 80).

Các dung dịch tiêm vô khuẩn có thể được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất như được đề cập trong đây với lượng yêu cầu trong dung môi thích hợp với các thành phần khác nhau được nêu trên, khi thích hợp, theo quy trình lọc tiệt khuẩn. Thông thường, các hệ phân tán được bào chế bằng cách kết hợp các thành phần hoạt động đã được tiệt khuẩn khác nhau vào trong chất dẫn vô khuẩn chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác thích hợp từ các thành phần được nêu trên. Trong trường hợp là bột vô khuẩn để pha chế dung dịch tiêm vô khuẩn, một số phương pháp bào chế là kỹ thuật sấy chân không và đông khô sẽ tạo ra bột chứa thành phần hoạt động và thành phần phụ bất kỳ từ dung dịch đã được lọc vô khuẩn trước đó chứa chúng.

Chế phẩm tiêm vô khuẩn cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô khuẩn trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn và dung môi chấp nhận được, có thể sử dụng nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô khuẩn được sử dụng thông dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Với mục đích này, dầu không bay hơi không kích ứng

bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic là hữu dụng trong bào chế các thuốc tiêm.

Chế phẩm tiêm có thể được tiệt khuẩn, ví dụ, bằng cách lọc qua phễu lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp chất tiệt khuẩn ở dạng chế phẩm rắn vô khuẩn có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước vô khuẩn hoặc môi trường tiêm vô khuẩn khác trước khi sử dụng. Chế phẩm tiêm có thể chứa từ hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến khoảng 5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để dùng tại chỗ (ví dụ, qua da) chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và ít nhất một tá dược được dùng thích hợp để sử dụng tại chỗ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng tại chỗ chứa (i) lượng có hiệu lực của ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả; tùy ý (ii) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ hai; và (iii) ít nhất một tá dược được dùng thích hợp để sử dụng tại chỗ. Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa (iv) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ ba.

Dược phẩm được đề xuất có thể được tạo công thức thành chế phẩm ở dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng thích hợp với đường dùng cục bộ hoặc tại chỗ, như gel, chất đông tan được trong nước, dầu xoa, kem, thuốc xức, hỗn dịch, bột, bột, huyền phù, thuốc mỡ, dung dịch, dầu, bột nhão, thuốc đạn, thuốc xịt, nhũ tương, dung dịch nước muối, dung dịch nền là dimethylsulfoxit (DMSO). Nói chung, chất mang có tỷ trọng cao có khả năng khiến cho một vùng cơ thể có sự tiếp xúc kéo dài với thành phần hoạt động. Ngược lại, chế phẩm dung dịch có thể khiến cho thành phần hoạt động tiếp xúc nhanh hơn với vùng cơ thể được chọn. Ví dụ, chế phẩm thuốc mỡ có cả chất nền parafin hoặc chất nền trộn được với nước. Theo cách khác, thành phần hoạt động có thể được tạo công thức trong thuốc kem với chất nền kem dầu-trong-nước. Pha nước của chất nền thuốc kem có thể bao gồm, ví dụ ít nhất khoảng 30% khối lượng/khối lượng rượu polyhydric như propylen glycol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol, polyetylen glycol và hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm cũng có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược pha rắn hoặc gel thích hợp, là các hợp chất cho phép thấm nhanh hơn, hoặc hỗ trợ sự phân phối các phân tử

được chất đi qua hàng rào thấm trong lớp sừng của da. Có nhiều phân tử làm tăng tính thấm đã được biết là các phân tử đã được biết rõ trong lĩnh vực này dành cho chế phẩm dùng tại chỗ. Ví dụ về chất mang và tá dược như vậy bao gồm chất làm ẩm (ví dụ, ure), glycol (ví dụ, propylen glycol), rượu (ví dụ, etanol), axit béo (ví dụ, axit oleic), chất hoạt động bề mặt (ví dụ, isopropyl myristat và natri lauryl sulfat), pyrolidon, glyxerol monolaurat, sulfoxit, terpen (ví dụ, menthol), amin, amit, alkan, alkanol, nước, canxi cacbonat, canxi phosphat, đường khác nhau, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme như polyetylen glycol.

Chế phẩm ví dụ khác để sử dụng theo phương pháp đã bộc lộ là phương tiện phân phối qua da ("miếng dán"). Miếng dán tác dụng qua da có thể được sử dụng để tạo ra sự truyền liên tục hoặc không liên tục hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả với các lượng kiểm soát, hoặc có hoặc không cùng với chất khác. Miếng dán có thể hoặc là nguồn dự trữ thuốc và kiểu màng có lỗ hoặc là kiểu hệ nền rắn. Cả hai trường hợp, tác nhân hoạt động có thể được phân phối liên tục từ nguồn dự trữ thuốc hoặc vi nang qua một màng mà tác nhân hoạt động có thể thấm dính vào đó, nó tiếp xúc với da hoặc niêm mạc của người dùng. Nếu tác nhân hoạt động được hấp thụ qua da, có thể sử dụng dòng có kiểm soát và định sẵn của tác nhân hoạt động cho người dùng. Trong trường hợp vi nang, tác nhân bao nang có thể hoạt động như một màng.

Việc cấu tạo và sử dụng miếng dán tác dụng qua da để phân phối dược chất đã biết rõ trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, bằng Mỹ số 5,023,252, 4,992,445 và 5,001,139. Các miếng dán như vậy có thể được chế tạo để phân phối dược chất một cách liên tục, theo nhịp, hoặc theo nhu cầu.

Các dụng cụ thích hợp để sử dụng để phân phối dược phẩm qua da được mô tả bao gồm các dụng cụ bơm tiêm ngắn như được mô tả trong bằng Mỹ số 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; và 5,417,662. Các chế phẩm tác dụng qua da có thể được sử dụng bởi thiết bị hạn chế độ sâu thâm hiệu quả của bơm tiêm vào trong da, như dụng cụ được mô tả trong công bố PCT số WO 99/34850 và các thiết bị chức năng tương đương. Dụng cụ tiêm áp lực phân phối vaccin lỏng đến chân bì qua một thiết bị tiêm áp lực lỏng và/hoặc qua kim tiêm chọc vào lớp sừng và tạo ra tia đến được chân bì là dụng cụ thích hợp. Dụng cụ tiêm áp lực được mô tả, ví dụ, trong bằng Mỹ số 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412;

5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; và Công bố PCT số WO97/37705 và WO 97/13537. Dụng cụ phân phối bột/hạt phun sử dụng khí nén để gia tốc vacxin ở dạng bột qua các lớp ngoài của da đến chân bì là dụng cụ thích hợp. Theo cách khác hoặc ngoài ra, các ống tiêm thông thường có thể được sử dụng trong phương pháp thử nghiệm Mantoux truyền thống sử dụng qua da.

Các chế phẩm có thể sử dụng tại chỗ có thể, ví dụ, chứa từ khoảng 1% đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng) là hợp chất được bộc lộ, mặc dù nồng độ của hợp chất có Công thức I có thể cao bằng giới hạn độ tan của hợp chất trong dung môi. Theo một số phương án, chế phẩm có thể sử dụng tại chỗ có thể, ví dụ, chứa từ khoảng 0,001% đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng) là hợp chất, từ khoảng 1% đến khoảng 9% (khối lượng/khối lượng) là hợp chất, như từ khoảng 1% đến khoảng 8% (khối lượng/khối lượng), còn như từ khoảng 1% đến khoảng 7% (khối lượng/khối lượng), còn như từ khoảng 1% đến khoảng 6% (khối lượng/khối lượng), còn như từ khoảng 1% đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), còn như từ khoảng 1% đến khoảng 4% (khối lượng/khối lượng), còn như từ khoảng 1% đến khoảng 3% (khối lượng/khối lượng), ưu tiên hơn từ khoảng 1% đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng), và còn như từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng) là hợp chất. Theo một số phương án, chế phẩm tại chỗ chứa từ khoảng 0,1mg đến khoảng 150mg được sử dụng từ một đến bốn lần hằng ngày, như một hoặc hai lần hằng ngày. Chế phẩm để sử dụng tại chỗ còn có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng bổ sung được mô tả trong đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng xông hít chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và ít nhất một tá dược được dụng thích hợp với đường dùng tại chỗ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm cho đường xông hít chứa: (i) lượng có hiệu lực của ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả; tùy ý (ii) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ hai; và (iii) ít nhất một tá dược được dụng thích hợp cho đường dùng xông hít. Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm: (iv) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ ba.

Dược phẩm để xông hít hoặc bơm thổi bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong dung môi dược dụng, nước hoặc hữu cơ, hoặc hỗn hợp của chúng và thuốc bột. Dược phẩm lỏng và rắn có thể chứa tá dược dược dụng thích hợp như mô tả trong đây. Ví dụ, tá dược thích hợp bao gồm nước muối, rượu benzylic và flocacbon. Theo một số phương án, dược phẩm được sử dụng qua đường miệng hoặc đường hô hấp qua mũi để tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Dược phẩm trong các dung môi dược dụng có thể được phun khí dung bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc dụng cụ khí dung có thể được gắn với mặt nạ dưỡng khí, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Dược phẩm dung dịch, hỗn dịch, hoặc thuốc bột có thể được sử dụng, ví dụ, qua đường miệng hoặc trong mũi, từ dụng cụ phân phối chế phẩm này theo cách thích hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để sử dụng trong mắt chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và ít nhất một tá dược dược dụng thích hợp cho đường dùng trong mắt. Dược phẩm thích hợp cho đường dùng trong mắt có thể được trình bày ở dạng liều riêng biệt, như thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc xịt mỗi dạng đều chứa lượng xác định của thành phần hoạt động, dung dịch, hoặc hỗn dịch trong chất lỏng nước hoặc không phải là nước, nhũ tương dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Các đường dùng khác bao gồm tiêm trong mắt, tiêm trong thủy tinh thể, tại chỗ, hoặc bằng cách sử dụng các dụng cụ giải phóng dần thuốc, vi nang, thuốc cấy, hoặc thiết bị vi lỏng. Trong một số trường hợp, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả được sử dụng cùng với chất mang hoặc tá dược làm tăng tính thấm trong mắt của hợp chất như dầu và nhũ tương nước với các hạt keo có lõi dầu được bao bằng một màng phân cách. Sáng chế dự tính rằng tất cả các đường dùng tại chỗ đến mắt có thể được sử dụng bao gồm đường dùng tại chỗ, dưới kết mạc, quanh mắt, sau nhãn cầu, dưới mộng mắt, trong buồng mắt, trong thủy tinh thể, trong mắt, dưới võng mạc, gần củng mạc và trên màng mạch. Đường dùng toàn thân hoặc ngoài đường tiêu hóa có thể có hiệu quả bao gồm phân phối trong tĩnh mạch, dưới da, và qua đường miệng. Phương pháp sử dụng ví dụ có thể là tiêm trong thủy tinh thể hoặc dưới mộng mắt các dung dịch hoặc hỗn dịch, hoặc đặt trong thủy tinh thể hoặc dưới mộng mắt dụng cụ phân hủy sinh học hoặc không phân hủy sinh học, hoặc sử dụng tại chỗ trong mắt dung dịch hoặc hỗn dịch, hoặc sử dụng phía sau gần củng mạc chế phẩm gel hoặc kem.

Thuốc nhỏ mắt có thể được bào chế bằng cách hòa tan thành phần hoạt động trong dung dịch nước vô khuẩn như nước muối sinh lý, dung dịch đệm hoặc bằng cách kết hợp chế phẩm bột sẽ được hòa tan trước khi sử dụng. Các chất dẫn khác có thể được chọn, như đã biết rõ trong lĩnh vực này, bao gồm: dung dịch muối cân bằng, dung dịch nước muối, polyete tan được trong nước như polyetylen glycol, polyvinyl, như rượu polyvinyllic và povidon, dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza, dẫn xuất dầu mỏ như dầu khoáng và vazolin trắng, mỡ động vật như lanolin, polyme của axit acrylic như carboxypolymetylen gel, mỡ thực vật như dầu lạc và polysaccarit như dextran, và glycosaminoglycan như natri hyaluronat. Theo một số phương án, chất phụ gia thường được sử dụng trong thuốc nhỏ mắt có thể được bổ sung vào. Các chất phụ gia này bao gồm chất gây đẳng trương (ví dụ, natri clorua), chất đệm (ví dụ, axit boric, natri monohydro phosphat, và natri dihydro phosphat), chất bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, và chiorobutanol), chất làm đặc (ví dụ, saccarit như lactoza, manitol, và maltoza; ví dụ, axit hyaluronic hoặc muối của nó như natri hyaluronat, kali hyaluronat; ví dụ, mucopolysaccarit như chondritin sulfat; ví dụ, natri polyacrylat, carboxyvinyl polyme, polyacrylat liên kết chéo, rượu polyvinyllic, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza hoặc các chất khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này).

Trong một số trường hợp, các hạt keo bao gồm ít nhất một tác nhân cation và ít nhất một chất hoạt động bề mặt không ion như poloxame, tyloxapol, polysorbat, dẫn xuất polyoxyetylen của dầu thầu dầu, este sorbitan, hoặc polyoxyl stearat. Trong một số trường hợp, tác nhân cation có thể được chọn từ alkylamin, tertiary alkyl amin, hợp chất amoni bậc 4, lipid cation, rượu amino, muối biguanidin, hợp chất cation hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, tác nhân cation có thể là muối biguanidin salt như clorhexidin, polyaminopropyl biguanidin, phenformin, alkylbiguanidin, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, hợp chất amoni bậc bốn có thể là benzalkoni halogenua, lauralkoni halogenua, xetrimid, hexadexyltrimetylamoni halogenua, tetradexyltrimetylamoni halogenua, dodexyltrimetylamoni halogenua, xetrimoni halogenua, benzethoni halogenua, behenalkoni halogenua, xetalkoni halogenua, xetetyldimoni halogenua, xetylpyridinium halogenua, benzododexini

halogenua, chiorallyl metenamin halogenua, rnyristylalkoni halogenua, stearakoni halogenua hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất này. Trong một số trường hợp, tác nhân cation có thể là benzalkoni clorua, lauralkoni clorua, benzododexini bromua, benzetheni clorua, hexadexyltrimetylamoni bromua, tetradexyltrimetylamoni bromua, dodexyltrimetylamoni bromua hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số các hợp chất này. Trong một số trường hợp, pha dầu có thể là dầu khoáng và dầu khoáng nhẹ, triglyxerit mạch trung bình (MCT), dầu dừa; dầu hydro hóa bao gồm dầu hạt bông hydro hóa, dầu cọ hydro hóa, dầu thầu dầu hydro hóa hoặc dầu đậu nành hydro hóa; dẫn xuất hydro hóa của polyoxyetylen dầu thầu dầu bao gồm dầu thầu dầu hydro hóa poluoxy-40, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxy-60 hoặc dầu thầu dầu hydro hóa polyoxy-100.

Theo một số phương án, lượng hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả trong chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 20%, 0,5% đến khoảng 10%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng giải phóng kiểm soát chứa ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và ít nhất một tá được được dụng thích hợp để sử dụng giải phóng kiểm soát. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm để sử dụng giải phóng kiểm soát chứa: (i) lượng có hiệu lực của ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả; tùy ý (ii) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ hai; và (iii) ít nhất một tá được được dụng thích hợp để sử dụng giải phóng kiểm soát. Theo một số phương án, được phẩm còn chứa: (iv) lượng có hiệu lực của ít nhất một chất thứ ba.

Tác nhân hoạt động như hợp chất được đề cập có thể được sử dụng bằng phương tiện giải phóng kiểm soát hoặc bằng dụng cụ phân phối đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ bao gồm các dụng cụ được mô tả trong bằng Mỹ số 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; và 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,699,500. Dạng liều như vậy có thể được sử dụng để gây giải phóng chậm hoặc giải phóng kiểm soát một hoặc

nhiều tác nhân hoạt động bằng cách sử dụng, ví dụ, hydropropylmetyl xenluloza, hệ nền polyme khác, gel, màng thấm, hệ thẩm thấu, màng bao nhiều lớp, vi hạt, liposom, vi cầu, hoặc cách kết hợp chúng để tạo ra profin giải phóng mong muốn với các tỷ lệ khác nhau. Chế phẩm giải phóng kiểm soát thích hợp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm các chế phẩm được mô tả trong đây, có thể được chọn dễ dàng để sử dụng cùng với tác nhân hoạt động bộc lộ trong bản mô tả. Do đó, được phẩm được đề xuất bao gồm dạng liều đơn vị riêng lẻ thích hợp cho sử dụng qua đường miệng như viên nén, viên nang, viên nang gel, và viên nén nang thích hợp để giải phóng kiểm soát.

Tất cả các dược phẩm giải phóng kiểm soát có mục tiêu chung là cải thiện liệu pháp dược chất so với hiệu quả đạt được bởi các dược phẩm giải phóng không kiểm soát. Theo một số phương án, việc sử dụng chế phẩm giải phóng kiểm soát trong phương pháp điều trị bằng thuốc có đặc điểm là sử dụng lượng dược chất tối thiểu để điều trị hoặc kiểm soát bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh trong khoảng thời gian tối thiểu. Các thuận lợi của chế phẩm giải phóng kiểm soát bao gồm kéo dài tác dụng của dược chất, giảm số lần dùng thuốc, và tăng sự tuân thủ của người bệnh. Ngoài ra, chế phẩm giải phóng kiểm soát có thể được sử dụng để tác động lên thời gian bắt đầu tác dụng hoặc các đặc điểm khác, như mức dược chất trong máu, và do đó có thể tác động lên sự xuất hiện tác dụng phụ (ví dụ, tác dụng có hại).

Theo một số phương án, chế phẩm giải phóng kiểm soát được thiết kế để bắt đầu giải phóng lượng hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn một cách thích hợp, và giải phóng từ từ và liên tục các lượng khác của hợp chất để duy trì mức hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh này trong khoảng thời gian kéo dài. Để duy trì mức không đổi của hợp chất trong cơ thể, hợp chất này cần được giải phóng từ dạng liều với tốc độ có thể thay thế lượng dược chất được chuyển hóa và thải trừ khỏi cơ thể. Sự giải phóng kiểm soát tác nhân hoạt động có thể được kích thích bởi các điều kiện khác nhau bao gồm độ pH, nhiệt độ, enzym, nước, hoặc các điều kiện sinh lý khác hoặc hợp chất khác.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được sử dụng bằng đường truyền trong tĩnh mạch, bơm thẩm thấu cấy trong người, miếng dán tác dụng qua da, liposom, hoặc đường dùng khác. Theo một số phương án, có thể sử dụng bơm (xem,

Sefton, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Sandek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Theo phương án khác, nguyên liệu polyme có thể được sử dụng. Theo phương án khác nữa, hệ giải phóng kiểm soát có thể được đặt trong cơ thể đối tượng ở vị trí thích hợp xác định bởi bác sỹ, tức là, theo cách này chỉ đòi hỏi một phần của liều toàn thân (xem, ví dụ, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 115-138 (vol. 2, 1984)). Hệ giải phóng kiểm soát khác được bàn luận trong tài liệu của Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). Ít nhất một tác nhân hoạt động có thể được phân tán trong chất nền rắn bên trong, ví dụ, polymethylmetacrylat, polybutylmetacrylat, polyvinylclorua dẻo hoặc không hóa dẻo, nylon dẻo, polyetyleneterephthalat dẻo, cao su tự nhiên, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polyetylen, copolyme của etylen-vinylaxetat, cao su silicon, polydimethylsiloxan, copolyme của silicon cacbonat, polyme thân nước như hydrogel của este của axit acrylic và metacrylic, collagen, rượu polyvinyl liên kết chéo và polyvinyl axetat thủy phân một phần liên kết chéo, được bao bởi màng polyme bên ngoài, ví dụ, polyetylen, polypropylen, copolyme của etylen/propylen, copolyme của etylen/etyl acrylat, copolyme của etylen/vinylaxetat, cao su silicon, polydimethylsiloxan, cao su neopren, polyetylen clo hóa, polyvinylclorua, copolyme của vinylclorua với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, polyetylen terephthalat liên kết ion trùng hợp, cao su epichlorhydrin của cao su butyl, copolyme của rượu etylen/vinyl, terpolyme của rượu etylen/vinyl axetat/vinyl, và copolyme của etylen/vinyloxyetanol, là các chất không tan trong dịch cơ thể. Ít nhất một tác nhân hoạt động sau đó khuếch tán qua màng polyme bên ngoài trong bước kiểm soát tốc độ giải phóng. Phần trăm của ít nhất một tác nhân hoạt động trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể phụ thuộc vào bản chất cụ thể của nó, cũng như nhu cầu của đối tượng.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được phân phối ở dạng chế phẩm được dụng chứa lượng có hiệu quả điều trị của ít nhất một hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và/hoặc ít nhất một tác nhân điều trị khác, như tác nhân hóa trị liệu, được tạo công thức cùng với ít nhất một tá dược được dụng. Theo một số phương án, có thể chỉ đưa hợp chất đề xuất trong đây mà không có tác nhân điều trị khác vào trong dạng liều. Trong một số trường hợp, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và tác nhân điều trị khác được sử dụng trong các dược phẩm riêng biệt và có thể (ví

dụ, do đặc điểm vật lý và/hoặc hóa học khác nhau) được sử dụng bằng các đường dùng khác nhau (ví dụ, một thuốc có thể được sử dụng qua đường miệng, trong khi thuốc khác có thể được sử dụng trong tĩnh mạch). Trong một số ví dụ, hợp chất được mô tả trong đây và tác nhân điều trị khác có thể được sử dụng riêng biệt, nhưng qua cùng một đường dùng (ví dụ, cả hai dùng qua đường miệng hoặc cả hai trong đường trong tĩnh mạch). Trong một số ví dụ khác, hợp chất được mô tả trong đây và tác nhân điều trị khác có thể được sử dụng trong cùng một dược phẩm.

Mức liều lựa chọn sẽ phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố bao gồm, ví dụ, tác dụng của hợp chất cụ thể sử dụng, mức độ nặng của tình trạng bệnh, đường dùng, thời gian sử dụng, tốc độ thải trừ hoặc chuyển hóa của hợp chất cụ thể được sử dụng, tốc độ và mức độ hấp thụ, thời gian điều trị, việc sử dụng các dược chất, hợp chất và/hoặc nguyên liệu khác sử dụng kết hợp với hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, giới tính, thể trọng, tình trạng bệnh, sức khỏe tổng quát và tiền sử bệnh của bệnh nhân được điều trị, và các yếu tố khác đã biết trong lĩnh vực y khoa.

Mức liều cũng có thể được báo cáo bởi thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* tùy ý có thể được sử dụng để hỗ trợ việc xác định khoảng liều tối ưu. Hướng dẫn để xác định liều có hiệu quả có thể ngoại suy từ đường cong liều-đáp ứng có được từ hệ thống thử nghiệm trên mô hình động vật hoặc *in vitro*. Hơn nữa, sau khi bào chế với chất mang được dụng thích hợp ở liều mong muốn, chế phẩm bột lợ trong bản mô tả có thể được sử dụng cho người và động vật khác qua đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể, trong âm đạo, trong màng bụng, tại chỗ (như bằng miếng dán tác dụng qua da, bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc nhỏ giọt), dưới lưỡi, trong miệng, như qua đường miệng hoặc xịt mũi.

Nói chung, liều hằng ngày thích hợp của hợp chất mô tả trong đây và/hoặc chất hóa trị liệu sẽ là lượng hợp chất mà, theo một số phương án, có thể là liều hiệu quả thấp nhất để tạo ra hiệu quả điều trị. Liều hiệu quả như vậy thường sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố được mô tả trên. Theo một số phương án, liều của hợp chất mô tả trong đây cho bệnh nhân, khi sử dụng cho hiệu quả chỉ định, sẽ nằm trong khoảng từ 0,0001mg đến khoảng 100mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,001mg đến khoảng 100mg mỗi ngày, hoặc khoảng 0,01mg đến khoảng 100mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1mg đến khoảng 100mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1mg đến khoảng 125mg mỗi ngày,

hoặc từ khoảng 0,0001mg đến khoảng 500mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,001mg đến khoảng 500mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,01mg đến khoảng 1000mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,01mg đến khoảng 500mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1mg đến khoảng 500mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 1mg đến khoảng 25mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 1mg đến khoảng 50mg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 5mg đến khoảng 40mg mỗi ngày. Liều ví dụ có thể nằm trong khoảng từ 10 đến khoảng 30mg mỗi ngày. Theo một số phương án, đối với người 70kg, liều thích hợp sẽ nằm trong khoảng từ 0,05 đến khoảng 7g/ngày, như từ khoảng 0,05 đến khoảng 2g/ngày. Theo một số phương án, liều hằng ngày dùng qua đường miệng khoảng 30mg, khoảng 90mg, khoảng 150mg, hoặc khoảng 180mg. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa là  $\pm 5\%$  giá trị được điều chỉnh. Mức liều thực nghiệm của thành phần hoạt động trong dược phẩm bộc lộ trong bản mô tả có thể thay đổi sao cho đạt được lượng thành phần hoạt động có hiệu quả để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm, và đường dùng cụ thể, mà không gây độc cho bệnh nhân. Trong một số trường hợp, mức liều dưới mức giới hạn dưới của khoảng đã nêu có thể thích hợp hơn, trong khi trong các trường hợp khác có thể sử dụng các liều lớn hơn nữa mà không gây ra tác dụng phụ có hại bất kỳ, ví dụ, bằng cách chia các liều lớn này thành nhiều liều nhỏ để sử dụng trong cả ngày.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được sử dụng hằng ngày, cách gọi khác là mỗi ngày, ba lần một tuần, hai lần tuần, hàng tuần, mỗi hai tuần, hoặc phác đồ không liên tục khác. Phác đồ liều có thể bao gồm "ngày nghỉ thuốc," tức là, thuốc có thể được sử dụng trong tuần, một tuần nghỉ, hoặc ba tuần sử dụng, một tuần nghỉ, hoặc bốn tuần dùng, một tuần nghỉ, v.v, hoặc liên tục, không có ngày nghỉ thuốc.

Theo một số phương án, hợp chất được đề cập trong đây có thể được sử dụng dạng đa liều. Liều dùng có thể là khoảng một lần, hai lần, ba lần, bốn lần, năm lần, sáu lần, hoặc nhiều hơn sáu lần mỗi ngày. Liều dùng có thể là khoảng một lần một tháng, khoảng một lần mỗi hai tuần, khoảng một lần một tuần, hoặc khoảng một lần mỗi ngày xen kẽ. Theo phương án khác, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và tác nhân khác được sử dụng cùng nhau khoảng một lần mỗi ngày đến khoảng 6 lần mỗi ngày. Ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày trong tuần (ví dụ, mỗi thứ Hai) không giới hạn hoặc trong khoảng vài tuần, ví dụ, 4 – 10 tuần. Theo cách

khác, nó có thể được sử dụng hằng ngày trong khoảng vài ngày (ví dụ, 2 – 10 ngày) sau đó là giai đoạn vài ngày (ví dụ, 1 – 30 ngày) không dùng hợp chất này, lặp lại chu kỳ này không giới hạn hoặc trong một khoảng lần lặp được đưa ra, ví dụ, 4 – 10 chu kỳ. Ví dụ, hợp chất được đề cập trong đây có thể được sử dụng hằng ngày trong 5 ngày, sau đó ngừng trong 9 ngày, sau đó sử dụng hằng ngày trong giai đoạn 5 ngày khác, sau đó ngừng trong 9 ngày, và như vậy, lặp lại chu kỳ này không giới hạn, hoặc trong tổng cộng 4 – 10 lần. Theo phương án khác, việc sử dụng hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và tác nhân kéo dài trong ít hơn khoảng 7 ngày. Theo phương án khác nữa, việc sử dụng kéo dài trong nhiều hơn khoảng 6, khoảng 10, khoảng 14, khoảng 28 ngày, khoảng hai tháng, khoảng sáu tháng, hoặc khoảng một năm. Trong một số trường hợp, việc dùng thuốc liên tục có thể đạt được và duy trì kéo dài theo nhu cầu.

Việc sử dụng được phẩm bộc lộ trong bản mô tả có thể kéo dài theo nhu cầu. Theo một số phương án, chất như bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng trong nhiều hơn khoảng 1, khoảng 2, khoảng 3, khoảng 4, khoảng 5, khoảng 6, khoảng 7, khoảng 14, hoặc khoảng 28 ngày. Theo một số phương án, chất bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng trong ít hơn khoảng 28, khoảng 14, khoảng 7, khoảng 6, khoảng 5, khoảng 4, khoảng 3, khoảng 2, hoặc khoảng 1 ngày. Theo một số phương án, chất bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng lâu dài, ví dụ, để điều trị mãn tính.

Khi sử dụng để điều trị hoặc ức chế một tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, liều hiệu quả của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể thay đổi phụ thuộc vào hợp chất cụ thể sử dụng, đường dùng, tình trạng bệnh, và mức độ nặng của nó, tình trạng bệnh đang điều trị, cũng như các yếu tố thể chất khác nhau liên quan đến cá thể được điều trị. Theo một số phương án, liều hiệu quả toàn thân của hợp chất đặc trưng sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 500mg hợp chất cho mỗi kg thể trọng bệnh nhân, như từ khoảng 0,1 đến khoảng 125mg/kg, và trong một số trường hợp từ khoảng 1 đến khoảng 25 mg/kg, sử dụng thành liều đơn hoặc hoặc nhiều liều. Liều hằng ngày đưa ra được dự đoán là thay đổi theo đường dùng. Do đó, liều ngoài đường tiêu hóa thường sẽ ở mức từ khoảng 10% đến khoảng 20% lượng liều dùng qua đường miệng. Thông thường, hợp chất có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần được điều trị với khoảng liều hằng ngày là từ khoảng 50 đến khoảng 2000mg cho mỗi bệnh

nhân. Việc sử dụng có thể là một lần hoặc nhiều lần hằng ngày, hằng tuần (hoặc một vài ngày giãn liều khác) hoặc theo phác đồ không liên tục.

Theo một số phương án, liều của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được chọn từ 30, 60, 90, 120, 180, và 240mg sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày. Chế độ liều có thể bao gồm 90mg sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày, hoặc liều 90mg qua đường miệng mỗi ngày trong 7 ngày sau đó là liều 180mg mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng là brigatinib Dạng A.

Do hợp chất được mô tả trong đây có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị khác (như hóa trị liệu hỗ trợ, bức xạ hoặc phẫu thuật), liều của tác nhân hoặc liệu pháp điều trị có thể thấp hơn liều tương ứng của liệu pháp một tác nhân. Liều của liệu pháp một tác nhân có thể nằm trong khoảng từ, ví dụ, từ khoảng 0,0001 đến khoảng 200 mg, hoặc từ khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg, hoặc từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg, hoặc từ khoảng 0,1 đến khoảng 100 mg, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 50 mg trên mỗi kilogram thể trọng mỗi ngày.

Khi hợp chất được mô tả trong đây được sử dụng trong dược phẩm chứa một hoặc nhiều tác nhân, và một hoặc nhiều tác nhân này có thời gian bán thải ngắn hơn hợp chất được mô tả trong đây, dạng liều đơn vị của (các) tác nhân và hợp chất được mô tả trong đây có thể được điều chỉnh tương ứng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất kit. Kit có thể bao gồm hợp chất hoặc dược phẩm như được mô tả trong đây, trong bao gói thích hợp, và nguyên liệu đã nêu có thể bao gồm hướng dẫn sử dụng, bản luận về các nghiên cứu lâm sàng, và danh mục tác dụng phụ. Kit thích hợp để phân phối dạng liều rắn dùng qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang. Kit như vậy cũng có thể chứa thông tin, như tài liệu khoa học tham khảo, tờ hướng dẫn sử dụng đính kèm, kết quả thử nghiệm lâm sàng, và/hoặc tóm tắt các thông tin trên, chúng chỉ ra hoặc nêu tác dụng và/hoặc lợi điểm của dược phẩm, và/hoặc mô tả liều, cách sử dụng, tác dụng phụ, tương tác thuốc, hoặc thông tin khác hữu dụng cho nhân viên y tế. Thông tin như vậy có thể dựa trên kết quả của nhiều nghiên cứu khác nhau, ví dụ, các nghiên cứu sử dụng động vật thử nghiệm bao gồm mô hình *in vivo* và nghiên cứu dựa trên thử nghiệm lâm sàng trên người.

Theo một số phương án, thông tin nhắc nhở có thể được cung cấp cùng với kit,

ví dụ, ở dạng các số bên cạnh viên nén hoặc viên nang đó là số tương ứng với ngày trong phác đồ mà nên sử dụng viên nén hoặc viên nang. Ví dụ khác về thông tin ghi nhớ có thể là lịch in trên thẻ, ví dụ, như sau "Tuần thứ nhất, thứ Hai, thứ Ba, ... v.v. Tuần thứ hai, thứ Hai, thứ Ba, ...". Các hình thức biến đổi khác của thông tin ghi nhớ cũng khá rõ ràng. "Liều hằng ngày " có thể là một viên nén hoặc viên nang hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang được uống vào ngày được chỉ ra.

Kit còn có thể chứa tác nhân khác. Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và tác nhân này được cung cấp ở dạng được phẩm riêng lẻ trong vật chứa riêng lẻ nằm trong kit. Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả và tác nhân này được cung cấp ở dạng được phẩm đơn trong vật chứa trong kit. Bao gói và vật dụng bổ sung thích hợp để sử dụng (ví dụ, cốc đong của chế phẩm lỏng, giấy bọc bằng nhôm để tối thiểu sự tiếp xúc với không khí, và vật dụng tương tự) đã được biết trong lĩnh vực này và có thể được đưa vào trong kit. Theo phương án khác, kit còn có thể bao gồm dụng cụ được dùng để sử dụng tác nhân hoạt động. Ví dụ về dụng cụ này bao gồm ống tiêm, túi truyền, miếng dán, và ống hít. Kit mô tả trong đây có thể được cung cấp, đưa ra thị trường và/hoặc giới thiệu cho nhân viên y tế, bao gồm bác sỹ, y tá, dược sỹ, dược tá, và tương tự. Kit cũng có thể, theo một số phương án, được bán trực tiếp cho người dùng.

Ví dụ về kit như vậy được gọi là vỉ thuốc. Vỉ thuốc đã được biết rõ trong công nghiệp đóng gói và đã được sử dụng rộng rãi trong việc đóng gói dạng liều đơn vị của thuốc (viên nén, viên nang, và tương tự). Vỉ thuốc thường gồm có tấm mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được phủ bởi một màng làm từ nguyên liệu nhựa thường là trong suốt. Trong quá trình đóng gói, tạo ra các hõm trong màng nhựa. Các hõm này có cỡ và hình dạng của viên nén hoặc viên nang được đóng gói. Sau đó, viên nén hoặc viên nang được đặt trong các hõm này và tấm mỏng làm từ nguyên liệu tương đối cứng được hàn kín với màng nhựa ở bề mặt của màng ngược với phía tạo ra các hõm. Kết quả là, viên nén hoặc viên nang được đóng kín trong các hõm giữa màng nhựa và tấm mỏng. Tấm mỏng có độ chắc sao cho viên nén hoặc viên nang có thể được lấy ra khỏi vỉ bằng cách tác động áp lực bằng tay lên hõm tại đó sẽ tạo ra một chỗ hở trong tấm mỏng ở chỗ hõm. Viên nén hoặc viên nang sau đó có thể lấy ra từ chỗ hở này.

Kit còn có thể bao gồm chất dẫn được dụng có thể được dùng để sử dụng một

hoặc nhiều tác nhân hoạt động. Ví dụ, nếu tác nhân hoạt động được cung cấp ở dạng rắn phải được hoàn nguyên để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, kit có thể bao gồm vật chứa kín chứa chất dẫn thích hợp mà tác nhân hoạt động có thể hòa tan trong đó để tạo ra dung dịch vô khuẩn không có hạt thích hợp cho đường dùng ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ về chất dẫn được dụng bao gồm: nước pha tiêm USP; chất dẫn dạng nước như natri clorua tiêm, dung dịch Ringer tiêm, dextroza tiêm, dextroza và natri clorua tiêm, và Ringer lactat tiêm; chất dẫn trộn lẫn với nước như rượu etyl, polyetylen glycol, và polypropylen glycol; và chất dẫn không phải dạng nước như dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, etyl oleat, isopropyl myristat, và benzyl benzoat.

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm và dạng liều khan chứa thành phần hoạt động, do nước có thể thúc đẩy sự phân hủy một số hợp chất. Ví dụ, nước có thể được bổ sung vào (ví dụ, khoảng 5%) trong thuốc có tác dụng như là một phương thức để bắt buộc điều kiện bảo quản trong thời gian dài để xác định các đặc điểm như thời hạn sử dụng hoặc độ ổn định của chế phẩm theo thời gian. Dược phẩm và dạng liều khan có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc có độ ẩm thấp và điều kiện có mức hơi nước thấp hoặc độ ẩm thấp. Ví dụ, dược phẩm và dạng liều chứa lactoza có thể được làm khan nếu dự đoán sự tiếp xúc đáng kể hơi nước và/hoặc độ ẩm trong quá trình sản xuất, đóng gói, và/hoặc bảo quản. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho duy trì được bản chất khan của nó. Theo đó, dược phẩm khan có thể được đóng gói bằng các nguyên liệu đã biết là ngăn cản sự tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được đưa vào trong các kit dược phẩm thích hợp. Ví dụ về bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, giấy kim loại hàn kín, nhựa hoặc nguyên liệu tương tự, bình chứa theo liều đơn vị, vỉ thuốc, và gói dạng tấm.

#### IV. Phương pháp điều trị

Theo một số phương án, dược phẩm chứa ít nhất một dạng tinh thể của brigatinib có thể dùng cho việc điều trị bệnh ung thư, bằng cách sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm cho đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư do ALK+. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

“Lượng có hiệu quả điều trị” là lượng có hiệu quả để diệt hoặc ức chế ở mức

phát hiện được sự phát triển hoặc lan rộng của tế bào ung thư; kích thước hoặc số lượng khối u; hoặc các chỉ số khác đánh giá mức, giai đoạn, giai đoạn phát triển hoặc mức độ nặng của bệnh ung thư. Lượng chính xác đòi hỏi có thể thay đổi giữa các đối tượng, phụ thuộc vào loài, tuổi, và tình trạng chung của đối tượng, mức độ nặng của bệnh, chất chống ung thư cụ thể, đường dùng của nó, và việc điều trị kết hợp với liệu pháp khác.

Sáng chế bộc lộ trong bản mô tả các hợp chất có đặc tính sinh học khiến chúng được quan tâm để điều trị hoặc điều biến bệnh có liên quan đến kinaza, triệu chứng của bệnh này, hoặc hiệu quả của các vấn đề sinh lý khác do kinaza gây ra. Ví dụ, một số hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả đã thể hiện là ức chế hoạt tính tyrosin kinaza của ALK, fak và c-met, trong số các tyrosin kinaza khác được tin là gây ra sự tăng trưởng, phát triển và/hoặc di căn bệnh ung thư. Một số hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả cũng đã được thấy rằng có hoạt tính *in vitro* tiềm năng chống lại dòng tế bào ung thư, bao gồm trong số tế bào karpa 299 khác. Do đó, các hợp chất này được quan tâm để điều trị bệnh ung thư, bao gồm khối u rắn cũng như u lympho và bao gồm bệnh ung thư kháng lại các liệu pháp điều trị khác.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư do ALK+. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ. Theo một số phương án, bệnh ung thư là NSCLC ALK-dương. Theo một số phương án, bệnh ung thư là NSCLC ALK-dương phát triển cục bộ hoặc di căn. Theo một số phương án, bệnh ung thư/bệnh nhân ung thư trước đó đã được điều trị bằng crizotinib hoặc chất ức chế tyrosin kinaza khác. Theo một số phương án, bệnh ung thư/bệnh nhân ung thư trước đó chưa được điều trị bằng chất ức chế ALK.

Các bệnh ung thư như vậy bao gồm bệnh ung thư vú, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), u thần kinh như u nguyên bào đệm và u nguyên bào thần kinh; ung thư biểu mô thực quản, ung thư mô mềm như bệnh sacôm cơ vân, cùng với các bệnh khác; các dạng khác nhau của bệnh u lympho như bệnh u lympho không Hodgkin (NHL) đã biết là bệnh u lympho tế bào lớn tự ghép (ALCL), các dạng khác nhau của bệnh bạch cầu; và bao gồm bệnh ung thư do ALK hoặc do c-met.

Kinaza lymphô tự ghép (ALK) là một tyrosin kinaza thụ thể xuyên màng tế bào,

thuộc phân họ thụ thể insulin. Tyrosin kinaza thụ thể của ALK (RTK) được xác định ban đầu là do sự liên quan của nó trong kiểu phụ bệnh u lymphô không phải Hodgkin ở người được gọi là bệnh u lymphô tế bào lớn (ALCL). ALK bình thường phân bố giới hạn trong tế bào động vật có vú, được tìm thấy ở mức độ đáng kể chỉ trong hệ thần kinh trong quá trình phát triển phôi, gợi ý về vai trò có thể của ALK trong sự phát triển não (Duyster, J. Et al., *Oncogene*, 2001, 20, 5623-5637).

Ngoài vai trò của nó trong sự phát triển bình thường, sự biểu hiện của ALK chiều dài đầy đủ bình thường cũng đã được phát hiện trong các dòng tế bào có nguồn gốc từ hàng loạt khối u như u nguyên bào thần kinh, khối u thần kinh ngoại bì (Lamant L. Et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1711-1721; Osajima-Hakomori Y., et al., *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 213-222) và u nguyên bào đệm (Powers C. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 14153-14158; Grzelinski M. et al., *Int. J. Cancer*, 2005, 117, 942-951; Mentlein, R. Et al., *J. Neurochem.*, 2002, 83, 747-753) cũng như bệnh ung thư vú và các dòng u melanin (Dirk WG. Et al., *Int. J. Cancer*, 2002, 100, 49-56).

Giống với các RTK khác, sự đi lạc chỗ tác động lên gen ALK, gây ra sự biểu hiện kinaza dung hợp sinh khối u, điểm chung nhất của chúng là NPM-ALK. Ví dụ, khoảng sáu mươi phần trăm bệnh u lympho tế bào lớn tự ghép (ALCL) có liên quan đến đột biến nhiễm sắc thể tạo ra một protein dung hợp gồm có nucleophosmin (NMP) và một vùng chức năng nội bào của ALK. (Armitage, J.O. et al., *Cancer: principle and practice of oncology*, 6<sup>th</sup> Edition, 2001, 2256-2316; Kutok, J.L. & Aster J.C., *J. Clin. Oncol.*, 2002, 20, 3691-3702; Wan, W. et al., *Blood*, 2006, 107, 1617-1623. Protein đột biến này, NPM-ALK, có vùng chức năng tyrosin kinaza hoạt động chính có vai trò cho đặc điểm gây khối u của nó qua sự hoạt hóa yếu tố hiệu ứng xuôi dòng (Falini, B và al., *Blood*, 1999, 94, 3509-3515; Morris, S.W. et al., *Brit. J. Haematol.*, 2001, 113, 275-295). Số liệu thí nghiệm đã chỉ ra rằng sự biểu hiện sai của ALK hoạt tính cơ bản đã có liên quan trực tiếp đến con đường bệnh học của ALCL và sự ức chế ALK có thể làm suy yếu rõ rệt sự phát triển của tế bào u lympho ALK dương (Kuefer, Mu et al., *Blood*, 1997, 90, 2901-2910; Bai, R.Y. et al., *Exp. Hematol.*, 2001, 29, 1082-1090; Slupianek, A. et al., *Cancer Res.*, 2001, 61, 2194-2199; Turturro, F. et al., *Clin. Cancer. Res.*, 2002, 8, 240-245). ALK khả năng được hoạt hóa cơ bản cũng được chỉ ra ở khoảng 60% khối u nguyên bào cơ dạng viêm (IMT -inflammatory myofibroblastic

tumor), bệnh sacôm phát triển chậm chủ yếu tác động lên trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi (Lawrence, B. et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 377-384). Hơn nữa, các báo cáo gần đây cũng đã mô tả sự xuất hiện biến thể ALK dung hợp, TPM4-ALK, trong trường hợp ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC- squamous cell carcinoma) ở thực quản (Jazzi fr., et al., *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 7104-7112; Du X., et al., *J. Mol. Med.*, 2007, 85, 863-875; Aklilu M., *Semin. Radiat. Oncol.*, 2007, 17, 62-69). Do đó, ALK là một trong số ít ví dụ về RTK có liên quan đến sự sinh khối u ở cả bệnh ác tính liên quan đến máu và không liên quan đến máu. Gần đây, đã thấy rằng sự đảo ngược nhỏ trong nhiễm sắc thể 2p khiến cho tạo ra gen dung hợp chứa các phần của gen EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - protein phản ứng tổng hợp protein vi ống nang da 4- EML4) và gen ALK (kinaza bạch huyết bào tủy ghép-ALK) trong tế bào của bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) (Soda M., et al., *Nature*, 2007, 448, 561-567).

Theo một số phương án, chất ức chế ALK có thể mang lại phương thức chữa trị lâu dài khi sử dụng ở dạng tác nhân điều trị riêng lẻ hoặc kết hợp với hóa trị liệu đối với ALCL, IMT, bệnh tăng sinh, u nguyên bào đệm và các khối u rắn có thể khác được nêu trong đây, hoặc, là tác nhân điều trị đơn lẻ, có thể được sử dụng với vai trò duy trì để ngăn cản sự tái phát ở bệnh nhân cần được điều trị.

Các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể dùng cho phương pháp điều trị trong đó hợp chất được sử dụng như một phần của phác đồ điều trị trong đó hợp chất này là tác nhân điều trị duy nhất, hoặc sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác là một phần của liệu pháp kết hợp. Khi sử dụng ở dạng một thành phần của liệu pháp kết hợp, các tác nhân điều trị được sử dụng có thể được tạo công thức ở dạng chế phẩm riêng biệt được sử dụng cùng lúc hoặc liên tiếp ở các thời điểm khác nhau (ví dụ, cách trong vòng 72 giờ, 48 giờ, hoặc 24 giờ với nhau), hoặc các tác nhân điều trị có thể được tạo công thức cùng nhau trong được phẩm đơn lẻ và sử dụng đồng thời.

Do đó, việc sử dụng brigatinib ở dạng bộc lộ trong bản mô tả có thể là kết hợp với ít nhất một tác nhân điều trị khác đã biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, như liệu pháp bức xạ hoặc chất kìm hãm tế bào, chất gây độc tế bào, các chất chống ung thư khác và được chất khác cải thiện triệu

chứng của bệnh ung thư hoặc tác dụng phụ của dược chất bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về tác nhân điều trị khác bao gồm tác nhân thích hợp cho liệu pháp miễn dịch (như, ví dụ, chất ức chế PD-1 và PDL-1), chất chống tạo mạch (như, ví dụ, bevacizumab), và/hoặc hóa trị liệu.

Nếu được tạo công thức với liều cố định, sản phẩm hỗn hợp như vậy sử dụng hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả trong khoảng liều được chấp nhận. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả cũng có thể được sử dụng liên tiếp với chất chống ung thư hoặc gây độc tế bào khác khi chế phẩm hỗn hợp là không thích hợp. Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng trước, đồng thời, hoặc sau khi sử dụng chất chống ung thư hoặc gây độc tế bào khác.

Hiện nay, phương pháp điều trị chuẩn cho các khối u nguyên phát gồm có phẫu thuật cắt bỏ, khi thích hợp, sau đó là hoặc liệu pháp bức xạ hoặc hóa trị liệu, và đặc trưng sử dụng trong tĩnh mạch (IV). Phác đồ hóa trị liệu đặc trưng bao gồm chất alkyl hóa ADN, chất can thiệp vào ADN, chất ức chế CDK, hoặc chất gây độc vì cấu trúc hình ống. Liều hóa trị liệu sử dụng chỉ thấp hơn liều dung nạp tối đa và do đó độc tính hạn chế bởi liều đặc trưng bao gồm, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, rụng tóc, và giảm bạch cầu trung tính.

Có một số lượng lớn các chất chống ung thư có sẵn trong thương mại, đánh giá lâm sàng và phát triển tiền lâm sàng, chúng sẽ được chọn để điều trị bệnh ung thư bằng liệu pháp hóa trị liệu hỗn hợp thuốc. Và đã có nhiều nhóm chính của chất chống ung thư như vậy, cụ thể là, chất kiểu kháng sinh, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất hormon, chất miễn dịch, chất kiểu interferon và nhóm chất khác.

Họ chất chống ung thư thứ nhất có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả gồm có chất chống ung thư là chất ức chế kiểu chống chuyển hóa/thymidilat synthaza. Chất chống ung thư chống chuyển hóa thích hợp có thể được chọn từ 5-FU-fibrinogen, axit acanthifolic, aminothiadiazol, brequinar natri, carmofur, CibaGeigy CGP-30694, xyclopentyl xytosin, cytarabin phosphat stearat, thể liên hợp cytarabin, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanin, dideoxyxytidin, dideoxyguanosin, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridin, Wellcome EHNA, Merck & Co., EX-015, fazarabin, floxuridin, fludarabin phosphat, 5flouraxil, N-(21-furanidyl)

flouraxil, Daiichi Seiyaku FO-152, isopropyl pyrolizin, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexat, Wellcome MZPES, norspermidin, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, thioguanin, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexat, chất ức chế tyrosin kinaza, Taiho UFT và urixytin.

Họ chất chống ung thư thứ hai có thể sử dụng kết hợp với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả gồm có chất chống ung thư kiểu alkyl hóa. Chất chống ung thư kiểu alkyl hóa thích hợp có thể được chọn từ Shionogi 254-S, chất tương tự aldophosphamit, altretamin, anaxiron, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabuxil, budotitan, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustin, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambuxil, cisplatin, xyclophosphamit, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatat, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(Myrr)2, diphenylspiromustin, diplatinum kìm tế bào, dẫn xuất Erba distamycin, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustin, Erbamont FCE-24517, estramustin phosphat natri, fotemustin, Unimed G M, Chinoin GYKI-17230, hepsulfam, ifosfamid, iproplatin, lomustin, mafosfamid, mitolactol Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustin, Proter PTT-119, ranimustin, semustin, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, spiromustin, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustin, temozolomit, teroxiron, tetraplatin và trimelamol.

Họ chất chống ung thư thứ ba có thể sử dụng kết hợp với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả gồm có chất chống ung thư kiểu kháng sinh. Chất chống ung thư kiểu kháng sinh có thể được chọn từ Taiho 4181-A, aclarubixin, actinomycin D, actinoplanon, Erbamont ADR-456, dẫn xuất aeroplysinin, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, Nippon Soda anisomycin, anthraxycin, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605 IBristolMyers BNY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, bleomycin sulfat, bryostatin-1, Taiho C-1027, calicheomycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubixin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko, DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubixin B, Shionogi DOB-41, doxorubixin, doxorubixin-fibrinogen, elsamixin-A, epirubicin,

erbstatin, esorubixin, esperamixin-Al, esperamixin-Alb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, fostriexin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubixin, illudin, kazusamycin, kesarirhodin, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantron, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysin, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubixin, porothramycin, pyridanyxin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubixin, sibanomixin, siwenmyxin, Sumitomo SM5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangixin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentexin, thiazin, tricozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 và zorubixin.

Họ chất chống ung thư thứ tư có thể sử dụng kết hợp với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả gồm có họ chất chống ung thư khác, như chất tác động lên tubulin, chất ức chế topoisomeraza II, chất ức chế topoisomeraza I và chất hormone, được chọn từ xcaroten, X-diflometyl-arginin, axitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonin, amonafid, amphetinil, amsacrin, Angiostat, ankinomycin, kháng-neoplaston A10, kháng neoplaston A2, kháng neoplaston A3, kháng neoplaston A5, kháng neoplaston AS2-1F Henkel APD, aphidicolin glyxinat, asparaginaza, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantren, BristoMyers BNY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamid, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, caraxemit, carmethizol hydroclorua, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalon, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, WarnerLambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, clanfenur, claviridenon, hợp chất ICN 1259, hợp chất ICN 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, xytochalsin B. cytarabin, xytoxytin, Merz D-609, DABIS maleat, dacarbazin, datelliptini, didemnin-B, ete dihaematoporphyrin, dihydrolenperon, dinalin, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel elliprabin, elliptiniacetat, Tsumura EPMTC, các epothilon, ergotamin, etoposid, etretinat, fenretinid, Fujisawa FR-57704t gali nitrat,

genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF5N, hexadexylphosphocholin, Green Cross HO-221, homoharringtonin, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosin, isoglutamin, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leukoregulin, Ionidamin, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maryxin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, merbaron, dẫn xuất meroxyanln, metylanilinoacridin, Molecular Genetics MGI136, minactivin, mitonafid, mitoquidon mopidamol, motretinid, Zenyaku Kogyo MST-16, axit N-(retinoyl)amin, Nisshin Flour Milling N-021, N-axyl hóa-dehydroalanin, nafazatrom, Taisho NCU-190, dẫn xuất nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, ocreotid, Ono ONO-112, oquizanoxin, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatin, pazelliptin, WarnerLambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptit D, piroxantron, polyhaematoporphyrin, axit polypreic, Efamol porphyrin, probiman, procarbazin, proglumid, Invitron proteaza nexin I, Tobishi RA-700, razoxan, Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptin, axit retinoic, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, spatol, axit spiroxyclopropan, spirogermani, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinon, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superoxit dismutaza, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposid, thaliblastin, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecan, Topostin, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastin sulfat, vincristin, vindesin, vinestramit, vinorelbin, vintriptol, vinzolidin, withanolit và Yamanouchi YM.

Theo cách khác, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong liệu pháp hỗn hợp với các chất ung thư khác, như axemannan, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, amifostin, axit aminolevulinic, amrubixin, amsacrin, anagrelid, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, arsen trioxit, BAM 002 (Novelos), bexaroten, bicalutamit, broxuridin, capecitabin, celmoleukin, cetorelix, cladribin, clotrimazol, xytarabin ocfosfat, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileukin diftitox, deslorelin, dexrazoxan, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridin, doxorubixin, bromocriptin, carmustin, cytarabin,

flouraxil, HIT diclofenac, interferon alfa, daunorubicin, doxorubicin, tretinoin, edelfosin, edrecolomab eflornithin, emitefur, epirubixin, epoetin beta, etoposid phosphat, exemestan, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterid, fludarabin phosphat, formestan, fotemustin, gali nitrat, gemxitabin, gemtuzumab zogamixin, hỗn hợp gimeraxil/oteraxil/tegafur, glycopin, goserelin, heptaplatin, gonadotropin màng đệm của người, fetal alpha fetoprotein người, axit ibandronic, idarubixin, (imiquimod, interferon alfa, interferon alfa, tự nhiên, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-NI, interferon alfa-n3, interferon alfacon1, interferon alpha, tự nhiên, interferon beta, interferon beta-la, interferon beta-lb, interferon gamma, interferon gamma-la tự nhiên, interferon gamma-lb, interleukin-I beta, iobenguan, irinotecan, irsogladin, lanreotid, LC 9018 (Yakult), leflunomid, lenograstim, lentinan sulfat, letrozol, alpha interferon của bạch cầu, leuprorelin, levamisol + flouraxil, liarozol, lobaplatin, lonidamin, lovastatin, masoprocol, melarsoprol, metoclopramit, mifepriston, miltefosin, mirimostim, ARN sợi kép ghép sai, mitoguazon, mitolactol, mitoxantron, molgramostim, nafarelin, naloxon + pentazoxin, nartograstim, nedaplatin, nilutamid, noscapin, protein kích thích sinh hồng cầu mới, NSC 631570 octreotid, oprelvekin, osateron, oxaliplatin, paclitaxel, axit pamidronic, pegaspargaza, peginterferon alfa-2b, pentosan polysulfat natri, pentostatin, picibanil, pirarubixin, kháng thể đa dòng kháng tế bào tuyến ức của thỏ, polyetylen glycol interferon alfa-2a, porfimer natri, raloxifen, raltitrexed, rasburicaza, reni Re 186 etidronat, RII retinamid, rituximab, romurtid, samari (153 Sm) lexicidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxan, sonermin, stronti-89 clorua, suramin, tasonermin, tazaroten, tegafur, temoporfin, temozolomid, teniposid, tetraclodecaoxit, thalidomit, thymalfasin, thyrotropin alfa, topotecan, toremifen, tositumomab-iodin 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, trimetrexat, triptorelin, yếu tố hoại tử khối u alpha, tự nhiên, ubenimex, vacxin ung thư bàng quang, vacxin Maruyama, vacxin ly giải u melanin, valrubiin, verteporfin, vinorelbin, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, hoặc axit zoledronic; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustin, oligonucleotit đối nghĩa, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabin, dexaminoxylmethimid, diaziquon, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluraxil, etanidazol, fenretinideI filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabin, gastrin 17 immunogen, liệu pháp gen HLA-B7 (Vical), yếu tố kích thích gom nhóm đại thực bào bạch cầu hạt, histamin

dihydroclorua, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleukin iproxifen, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), cancer MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 và Fc MAb (Medarex), idiotypic 105AD7 MAb (CRC Technology), idiotypic CEA MAb (Trilex), LYM iodine 131 MAb (Techniclone), muxin-ytri 90MAb biểu mô đa hình (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin, gadolini, MX 6 (Galderma), nelarabin, nolatrexed, P 30 protein, pegvisomant, pemetrexed, porfiromyxin, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecan, satraplatin, natri phenylaxetat, axitinib, axitinib, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN) và SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetrathiomolybdate, thaliblastin, thrombopoietin, thiopurine etoposide, tirapazamin, vacxin ung thư (Biomira), vacxin u melanin (New York University), vacxin u melanin (Sloan Kettering Institute), vacxin tiêu khối u melanin (New York Medical College), vacxin tiêu tế bào u melanin kiểu virus (Royal Newcastle Hospital), hoặc valspodar.

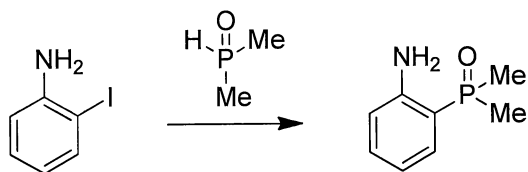
#### V. Quy trình tổng hợp brigatinib dạng A

Quy trình tổng hợp brigatinib Dạng A đại diện sau đây bao gồm thông tin bổ sung, ví dụ minh họa và hướng dẫn có thể được điều chỉnh phù hợp với thực hành sáng chế theo các phương án thay đổi và các phương án tương đương của nó.

Các ví dụ được dự tính là hỗ trợ minh họa sáng chế, và không nhằm dự tính, hoặc không nên hiểu theo cách, giới hạn phạm vi sáng chế. Thực vậy, các phương án biến đổi khác nhau của sáng chế, và nhiều phương án khác nữa của sáng chế, bổ sung cho các phương án đã được trình bày và mô tả trong đây, sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trong lĩnh vực này khi xem xét tài liệu này, bao gồm các ví dụ sau đây và tài liệu tham khảo trong lĩnh vực khoa học và bằng được viện dẫn trong đây.

Ngoài ra, theo mục đích của sáng chế, nguyên tố hóa học được xác định phù hợp với Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, Sổ tay hóa học và vật lý, lần xuất bản thứ 75, bìa trong. Ngoài ra, nguyên tắc hóa học hữu cơ nói chung, cũng như gốc chức năng và độ phản ứng cụ thể, được mô tả trong “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, và “Organic Chemistry”, Morrison & Boyd (3d Ed).

Bước 1: (2-aminophenyl)dimethylphosphin oxit



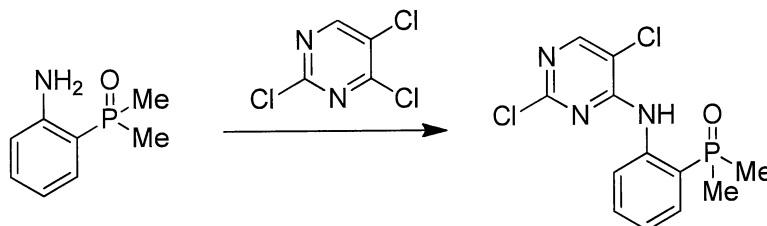
Hỗn hợp chứa 2-iodoanilin (86g, 0,393mol, 1,0 đương lượng), dimethyl phosphin oxit (36,4g, 0,466mol, 1,19 đương lượng), kali phosphat (92,4g, 0,423mol, 1,1 đương lượng), paladi(II) axetat (4,56g, 0,02mol, 0,05 đương lượng), và Xantphos (11,6g, 0,02mol, 0,05 đương lượng) trong DMF (700mL) được khuấy ở  $\sim 120^{\circ}\text{C}$  trong  $\sim 6$  giờ. Màu của hỗn hợp chuyển sang màu nâu đậm. Trong khi làm mát đến nhiệt độ phòng, celite (30g) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này sau đó được lọc và bánh lọc được tráng bằng EtOAc (2 x 250mL). Dịch lọc sau đó được cô trong chân không để thu được phần cặn.

Một mẻ khác chứa (2-aminophenyl)dimethylphosphin oxit được tổng hợp ở cùng mức độ như được tiến hành trên, và phần cặn thu được từ cả hai mẻ được gộp lại và tinh chế như bàn luận sau đây.

Bổ sung EtOAc (1L) vào phần cặn đã gộp lại, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong  $\sim 1$  giờ. Hỗn hợp này được lọc, và phần cặn thu được được rửa bằng EtOAc (2 x 250 mL). Dịch lọc gộp lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không để thu được chất dầu. Dầu thu được được hòa tan trong hỗn hợp của nước/axit clohydric đặc (1,2L/300mL) đồng thời khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng, và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được lọc, và phần cặn thu được được rửa bằng dung dịch axit clohydric (10%, 300mL). Dịch lọc nước gộp lại được rửa bằng EtOAc (2 x 1L rửa, sau đó là rửa 500mL). Lớp nước được làm mát trong bồn đá (thấp hơn  $10^{\circ}\text{C}$  nhiệt độ bên trong hỗn hợp) và độ pH của dung dịch này được điều chỉnh đến mức  $\sim 12$  (như được xác định bởi giấy đo pH) bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit (30% khối lượng/khối lượng), trong khi vẫn duy trì nhiệt độ bên trong dung dịch dưới  $20^{\circ}\text{C}$  trong quá trình bổ sung này. Dung dịch thu được được chiết bằng IPA/DCM (1/3 thể tích/thể tích, 4 x 1L), và lớp hữu cơ gộp lại được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để thu được chất dầu sền sệt, chất này sẽ kết tinh khi để yên ở nhiệt độ phòng. Chất rắn thu được được nghiền với EtOAc/heptan (1/10

thể tích/thể tích, 2 x 150mL) để thu được (2-aminophenyl)dimethylphosphin oxit là chất rắn màu nâu nhạt.

Bước 2: (2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphin oxit



2,4,5-triclopyrimidin (54,2g, 0,296mol, 1,0 đương lượng), (2-aminophenyl)dimetyl-phosphin oxit (50,0g, 0,296 mol, 1,0 đương lượng), kali cacbonat (49,1g, 0,355mol, 1,2 đương lượng) và tetrabutylamoni bisulfat (10,2g, 0,03 mol, 0,1 đương lượng) được kết hợp trong DMF (1050mL), và gia nhiệt ở 65°C trong ~8,0-8,5 giờ. Trong quá trình gia nhiệt, tạo ra hỗn dịch màu trắng nhờ. Khi làm mát, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc. Chất rắn thu được được tráng bằng DMF (2 x 50mL), và dịch lọc gộp lại được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong EtOAc (1,3L) và nước (350mL). Lớp nước được phân tách và được chiết với EtOAc (2 x 250mL). Lớp hữu cơ gộp lại được rửa bằng nước muối (20% khối lượng/khối lượng, 500mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và được cô trong chân không để thu được (2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimetylphosphin oxit là chất rắn màu trắng nhờ.

Quy trình tổng hợp thay thế của (2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)-dimetylphosphin oxit

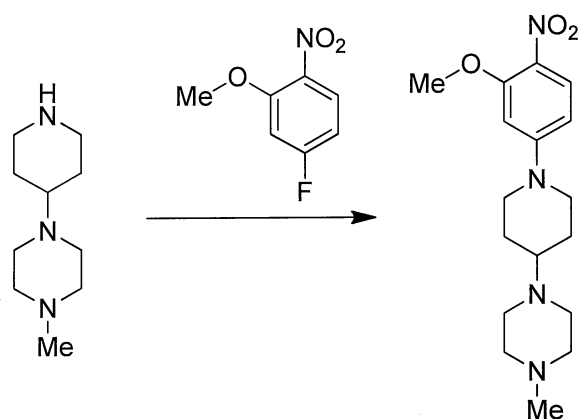
(2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimetylphosphin oxit có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các điều kiện trong Bảng 28 theo quy trình đã được mô tả trên.

Bảng 28. Điều kiện phản ứng của quy trình tổng hợp (2-((2,5-diclopyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphin oxit

| Số thứ tự | Lượng (2-aminophenyl)-dimethyl-phosphin oxit | Lượng 2,4,5-triclo-pyrimidin | Bazo (đương lượng)                                   | Chất xúc tác chuyển pha (mol %)           | (Các) dung môi, Điều kiện phản ứng                                           |
|-----------|----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(3 đương lượng)    | N/A                                       | DMF<br>120°C, 6-8 giờ                                                        |
| 2         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(2,5 đương lượng) | N/A                                       | Axeton<br>Hồi lưu                                                            |
| 3         | 1,0 đương lượng                              | 1,2 đương lượng              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(2,5 đương lượng)  | N/A                                       | Axeton<br>Hồi lưu                                                            |
| 4         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | Et <sub>3</sub> N<br>(2,5 đương lượng)               | N/A                                       | MeCN<br>rt, sau đó 80°C trong 6-8 giờ                                        |
| 5         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | Et <sub>3</sub> N<br>(2,5 đương lượng)               | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> I<br>(10 mol-%) | MeCN<br>80°C, 6-8 giờ                                                        |
| 6         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | KHCO <sub>3</sub><br>(1,2 đương lượng)               | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> I<br>(5 mol-%)  | PhMe/H <sub>2</sub> O (1/1, thể tích/thể tích)<br>Nhiệt độ phòng đến hồi lưu |
| 7         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | KHCO <sub>3</sub><br>(1,2 đương lượng)               | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> I<br>(5 mol-%)  | THF/H <sub>2</sub> O (1/1, thể tích/thể tích)<br>Nhiệt độ phòng đến hồi lưu  |

| Số thứ tự | Lượng (2-aminophenyl)-dimethyl-phosphin oxit | Lượng 2,4,5-triclo-pyrimidin | Bazơ (đương lượng)                                  | Chất xúc tác chuyển pha (mol %)                           | (Các) dung môi, Điều kiện phản ứng                                                   |
|-----------|----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 8         | 1,0 đương lượng                              | 1,2 đương lượng              | KHCO <sub>3</sub><br>(1,2 đương lượng)              | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> I<br>(5 mol-%)                  | 2-Me-THF/H <sub>2</sub> O (1/1, thể tích/thể tích)<br><br>Nhiệt độ phòng đến hồi lưu |
| 9         | 1,0 đương lượng                              | 1,1 đương lượng              | LiHMDS<br>(dung dịch 2M trong THF, 2,1 đương lượng) | N/A                                                       | -60°C                                                                                |
| 10        | 1,0 đương lượng                              | 1,0 đương lượng              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(1,2 đương lượng) | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub><br>(10 mol-%) | 2-Me-THF<br>65-70°C, 7-8 giờ                                                         |
| 11        | 1,0 đương lượng                              | 1,0 đương lượng              | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(1,2 đương lượng) | <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub><br>(10 mol-%) | DMF<br>60°C, 4-6 giờ                                                                 |

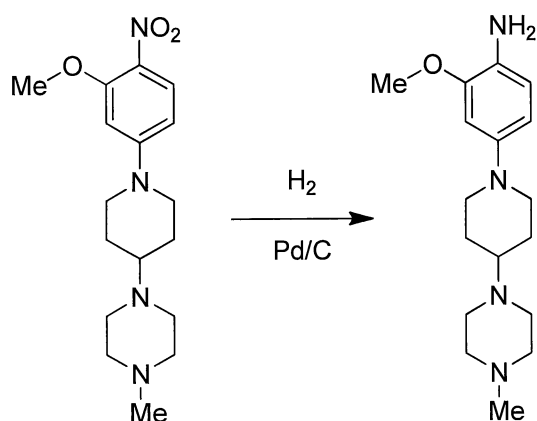
Bước 3: 1-(1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-methylpiperazin



Hỗn hợp chứa 5-fluoro-2-nitroanisol (85,6g, 0,5mol, 1,0 đương lượng), 1-methyl-4-(piperidin-4-yl)piperazin (91,7g, 0,5mol, 1,0 đương lượng), và kali cacbonat (138,5g, 1,0mol, 2,0 đương lượng) trong MeCN (500mL) được khuấy ở hồi lưu trong

~13 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ phòng, DCM (1L) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp thu được được lọc. Phần cặn thu được được rửa bằng DCM (500 mL). Dịch lọc gộp lại được rửa bằng nước (400 mL) và nước muối (20% khối lượng/khối lượng, 300 mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong chân không để thu được 1-(1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-methylpiperazin là chất rắn màu vàng.

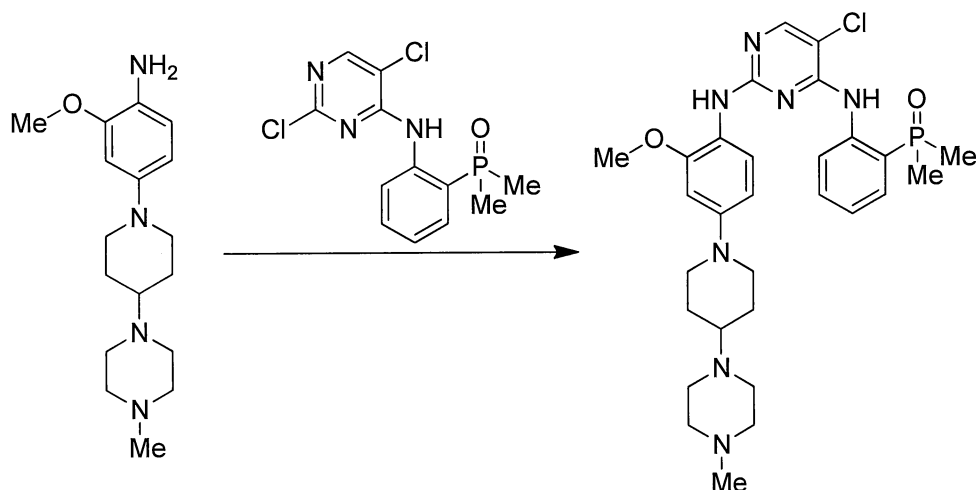
Bước 4: 2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)anilin



Hỗn hợp chứa 1-(1-(3-methoxy-4-nitrophenyl)piperidin-4-yl)-4-methylpiperazin (78g, 0,233mol) và Pd/C (10% lượng nạp, 50% ướt, 4g, ~2,5% khối lượng) trong EtOH (800mL) được khuấy trong khí quyển hydro (~20 p.s.i.) trong ~2,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua đệm Celite (50g), và đệm Celite được tráng bằng EtOH (2 x 50 mL).

Các dịch lọc gộp lại được cô trong chân không để thu được 2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)anilin là chất rắn màu tím.

Bước 5: (2-((5-clo-2-((2-methoxy-4-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimethylphosphin oxit



Hỗn hợp chứa (2-((2,5-diclopypyrimidin-4-yl)amino)phenyl)-dimetylphosphin oxit (55g, 0,174mol, 1,0 đương lượng), 2-metoxi-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)anilin (74,2g, 0,244mol, 1,4 đương lượng), và HCl trong EtOH (2,5M, 175mL) trong 2-metoxietanol (750mL) được khuấy ở 120°C trong ~6 giờ. Khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không, và phần cặn thu được được hòa tan trong nước (400mL), và rửa bằng EtOAc (500mL). Dung dịch natri hydroxit (20% khối lượng/khối lượng) được bổ sung vào lớp nước cho đến khi độ pH ~12 (như được xác định bởi giấy đo pH). Lớp nước được chiết với DCM (3 x 500mL), và các lớp hữu cơ gộp lại được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với EtOAc/MeOH (9/1 thể tích/thể tích, 250 mL) và EtOAc/heptan (1/2 thể tích/thể tích, 300mL), sau đó, ở nhiệt độ phòng trong ~1 giờ, và sau đó lọc để thu được chất rắn màu nhạt (Mẻ A).

Mẻ khác chứa (2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimetyl-phosphin oxit được điều chế bằng cách sử dụng (2-((2,5-diclopypyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimetylphosphin oxit (50,8g, 0,161mol, 1,0 đương lượng), 2-metoxi-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)anilin (68,4g, 0,225mol, 1,4 đương lượng), và HCl trong EtOH (2,5M, 160mL) trong 2-metoxietanol (650 mL). Sau quy trình như mô tả trên, thu được chất rắn (Mẻ B).

Hai mẻ (Mẻ A và Mẻ B) được phối hợp và nghiền với MeOH/EtOAc (1% thể tích/thể tích, 500mL) và MeOH/EtOAc (2,5% thể tích/thể tích, 500mL) ở nhiệt độ phòng trong ~30 phút, và sau đó lọc. Các chất rắn phân tách sau đó được nghiền với

EtOAc nóng (500mL) trong 15 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó lọc. Các chất rắn phân tách sau đó được nghiền trong MeOH/EtOAc nóng (2% thể tích/thể tích, 500mL) trong 15 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng và lọc. Sau đó chất rắn phân tách được nghiền trong DCM (750mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được được lọc và chất rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được 2-((5-clo-2-((2-metoxi-4-(4-(4-metylpipezazin-1-yl)pipezidin-1-yl)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)phenyl)dimetylphosphin oxit là chất rắn màu be. 127g, hiệu suất 65%.  $^1\text{H}$  NMR: xem Bảng 2. ESI-MS m/s: 584,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ví dụ thực hiện sáng chế

#### VI. Dược phẩm ví dụ

Dược phẩm và dạng liều đặc trưng chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả (thành phần hoạt động được gọi là “Hợp chất”) để sử dụng phòng hoặc điều trị cho người có thể là như sau:

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| (a) Viên nén I                                         | mg/viên nén |
| Hợp chất.....                                          | 100         |
| Lactosa Dược điển Châu Âu.....                         | 182,75      |
| Croscarmelloza natri.....                              | 12,0        |
| Hồ tinh bột ngô (bột nhão 5% khối lượng/thể tích) 2,25 |             |
| Magie stearat.....                                     | 3,0         |

|                                                            |             |
|------------------------------------------------------------|-------------|
| (b) Viên nén II                                            | mg/viên nén |
| Hợp chất.....                                              | 50          |
| Lactosa Dược điển Châu Âu.....                             | 223,75      |
| Croscarmelloza natri.....                                  | 6,0         |
| Tinh bột ngô.....                                          | 15,0        |
| Polyvinylpyrrolidon (bột nhão 5% khối lượng/thể tích) 2,25 |             |
| Magie stearat.....                                         | 3,0         |

|                                                        |             |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| (c) Viên nén III                                       | mg/viên nén |
| Hợp chất.....                                          | 1,0         |
| Lactosa Dược điển Châu Âu.....                         | 93,25       |
| Croscarmellose natri.....                              | 4,0         |
| Hồ tinh bột ngô (bột nhão 5% khối lượng/thể tích) 0,75 |             |
| Magie stearat.....                                     | 1,0 - 76    |

|                                |              |
|--------------------------------|--------------|
| (d) Viên nang                  | mg/viên nang |
| Hợp chất.....                  | 10           |
| Lactosa Dược điển Châu Âu..... | 488.5        |
| Magie.....                     | 1,5          |

|                                  |                                |
|----------------------------------|--------------------------------|
| (e) Thuốc tiêm I                 | (50mg/mL)                      |
| Hợp chất.....                    | 5,0% khối lượng/thể tích       |
| Dung dịch natri hydroxit 1M..... | 15,0% thể tích/thể tích        |
| Axit clohydric 0,1M              | (để điều chỉnh đến độ pH= 7,6) |
| Polyetylen glycol 400.....       | 4,5% khối lượng/thể tích       |
| Nước pha tiêm đến 100%           |                                |

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| (f) Thuốc tiêm II                  | (10mg/mL)                |
| Hợp chất.....                      | 1,0% khối lượng/thể tích |
| Natri phosphat BP.....             | 3,6% khối lượng/thể tích |
| Dung dịch natri hydroxit 0,1M..... | 15,0% thể tích/thể tích  |
| Nước pha tiêm đến 100%             |                          |

|                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| (g) Thuốc tiêm III | (1mg/mL, đệm đến độ pH= 6) |
|--------------------|----------------------------|

|                            |                           |
|----------------------------|---------------------------|
| Hợp chất.....              | 0,1% khối lượng/thể tích  |
| Natri phosphat BP.....     | 2,26% khối lượng/thể tích |
| Axit xitric.....           | 0,38% khối lượng/thể tích |
| Polyetylen glycol 400..... | 3,5% khối lượng/thể tích  |
| Nước pha tiêm đến 100%     |                           |

|                        |       |
|------------------------|-------|
| (h) Sol khí I          | mg/mL |
| Hợp chất.....          | 10,0  |
| Sorbitan trioleat..... | 13,5  |
| Tricloflometan.....    | 910,0 |
| Diclodiflometan.....   | 490,0 |

|                        |        |
|------------------------|--------|
| (i) Sol khí II         | mg/mL  |
| Hợp chất.....          | 0,2    |
| Sorbitan trioleat..... | 0,27   |
| Tricloflometan.....    | 70,0   |
| Diclodiflometan.....   | 280,0  |
| Diclotetrafloetan..... | 1094,0 |

|                        |        |
|------------------------|--------|
| (j) Sol khí III        | mg/mL  |
| Hợp chất.....          | 2,5    |
| Sorbitan trioleat..... | 3,38   |
| Tricloflometan.....    | 67,5   |
| Diclodiflometan.....   | 1086,0 |
| Diclotetrafloetan..... | 191,6  |

|                |       |
|----------------|-------|
| (k) Sol khí IV | mg/mL |
|----------------|-------|

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Hợp chất.....          | 2,5    |
| Lexitin đậu nành.....  | 2,7    |
| Tricloflometan.....    | 67,5   |
| Diclodiflometan.....   | 1086,0 |
| Diclotetrafloetan..... | 191,6  |

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| (l) Thuốc mỡ                   | đơn vị/mL   |
| Hợp chất.....                  | 40mg        |
| Etanol.....                    | 300 $\mu$ L |
| Nước.....                      | 300 $\mu$ L |
| 1-dodexylazaxycloheptanon..... | 50 $\mu$ L  |
| Propylen glycol.....           | đến 1mL     |

Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng các quy trình thông thường đã biết trong lĩnh vực dược phẩm. Viên nén (a)-(c) có thể được bao tan trong ruột bằng phương pháp thông thường, nếu muốn để tạo ra màng bao xenluloza axetat phtalat, ví dụ. Theo một số phương án nhất định, viên nén thích hợp cho sử dụng qua đường miệng chứa khoảng 30mg, khoảng 90mg, khoảng 150mg, hoặc khoảng 180mg Dạng A của brigatinib gần như tinh khiết, cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng như mô tả trong đây. Như sử dụng trong đây, “khoảng” có nghĩa  $\pm 5\%$  của giá trị được điều chỉnh. Chế phẩm sol khí (h)-(k) có thể được sử dụng kết hợp với ống xịt sol khí, định liều chuẩn, và tác nhân tạo hỗn dịch sorbitan trioleat và soya lexitin có thể được thay thế bằng tác nhân tạo hỗn dịch khác như sorbitan monooleat, sorbitan sesquioleat, polysorbat 80, polyglyxerol oleat hoặc axit oleic.

## VII. Sự ức chế kinaza

Hợp chất được mô tả trong đây được sàng lọc về hoạt tính ức chế kinaza như sau. Kinaza thích hợp để sử dụng trong quy trình sau đây bao gồm: ALK, Jak2, b-Raf, c-Met, Tie-2, FLT3, Abl, Lck, Lyn, Src, Fyn, Syk, Zap-70, Itk, Tec, Btk, EGFR, ErbB2, Kdr, FLT1, Tek, InsR, và AKT.

Kinaza được biểu hiện là hoặc là vùng chức năng kinaza hoặc cấu trúc chiều dài đầy đủ được dung hợp với glutathion S-transferaza (GST) hoặc polyHistidin gắn nhãn protein dung hợp trong hệ biểu hiện E.coli hoặc Baculovirus-High Five. Chúng được tinh chế đến mức gần như đồng nhất bằng sắc ký ái lực như đã được mô tả (Lehr et al., 1996; Gish et al., 1995). Trong một số trường hợp, kinaza được đồng biểu hiện hoặc phối hợp với polypeptit điều hòa đã tinh chế hoặc tinh chế một phần trước khi định lượng hoạt tính.

Hoạt tính kinaza và sự ức chế kinaza có thể được đo bằng các quy trình đã được xây dựng (xem ví dụ, Braunwalder et al., 1996). Trong các trường hợp này, sự di chuyển  $^{33}\text{PO}_4$  từ ATP đến cơ chất tổng hợp poly(Glu, Tyr) 4:1 hoặc poly(Arg, Ser) 3:1 được gắn với bề mặt sinh hóa của đĩa vi chuẩn được sử dụng làm chỉ số định lượng hoạt tính enzym. Sau giai đoạn ủ, lượng phosphat di chuyển được đo bằng cách đầu tiên rửa đĩa bằng axit phosphoric 0,5%, bổ sung dung dịch nhấp nháy, và sau đó đếm trên detector nhấp nháy lỏng. Giá trị  $\text{IC}_{50}$  được xác định bởi nồng độ của hợp chất gây giảm 50% lượng  $^{33}\text{P}$  kết hợp trên cơ chất gắn trên đĩa.

Các phương pháp khác dựa trên sự di chuyển phosphat đến cơ chất peptit hoặc polypeptit chứa tyrosin, serin, threonin hoặc histidin, đơn độc, kết hợp với chất khác, hoặc kết hợp với axit amin khác, trong dung dịch hoặc bất động (tức là, pha rắn) cũng hữu dụng.

Ví dụ, sự di chuyển phosphat đến peptit hoặc polypeptit cũng có thể được phát hiện bằng phương pháp huỳnh quang nhấp nháy gần, huỳnh quang phân cực và huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất. Theo cách khác, hoạt tính kinaza có thể được đo bằng cách sử dụng phương pháp dựa trên kháng thể trong đó kháng thể hoặc polypeptit có thể được sử dụng làm thuốc thử để phát hiện polypeptit đích được phosphoryl.

Để có thêm thông tin cơ bản về các phương pháp thử nghiệm này, xem ví dụ, Braunwalder et al., 1996, Anal. Biochem. 234(1):23; Cleaveland et al., 1990, Anal Biochem. 190(2):249; Gish et al. (1995). Protein Eng. 8(6):609; Kolb et al. (1998). Drug Discov. Toda V. 3:333; Lehr et al. (1996). Gene 169(2):27527 – 87; Seethala et al. (1998). Anal Biochem. 255(2):257; Wu et al. (2000).

Sự ức chế hoạt tính tyrosin kinaza ALK có thể được chỉ ra bằng phương pháp đã biết. Ví dụ, theo một phương pháp, hợp chất có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để ức chế hoạt tính kinaza của ALK biểu hiện trong baculovirus bằng quy trình điều chỉnh từ quy trình ELISA được báo cáo đối với trkA trong Angeles, T.S. et al., Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55. Sự phosphoryl hóa cơ chất, phospholipaza C-gamma (PLC- $\gamma$ ) sinh ra là protein dung hợp với glutathion-S-transferaza (GST) như được báo cáo trong rotin, D. et al., EMBO J. 1992, 11, 559-567, có thể được phát hiện bằng kháng thể kháng-phosphotyrosin đánh dấu bằng europi và được đo bằng huỳnh quang phân giải thời gian (TRF). Trong thử nghiệm này, đĩa 96 lỗ được bao bằng cơ chất 10 $\mu$ g/mL hàm lượng 100 $\mu$ L/lỗ (phospholipaza C- $\gamma$  trong nước muối đệm tris (TBS). Hỗn hợp thử nghiệm (tổng thể tích = 100 $\mu$ L/lỗ) gồm có HEPES 20nM (độ pH= 7,2, ATP 1 $\mu$ M (mức  $K_m$ ), MnCl<sub>2</sub> 5nM, BSA 0,1%, DMSO 2,5%, và các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm sau đó được bổ sung vào đĩa thử nghiệm. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung enzym (ALK 30ng/mL) và được để cho phản ứng ở 37°C trong 15 phút. Có thể tiến hành phát hiện sản phẩm phosphoryl hóa bằng cách sử dụng kháng thể PT66 đánh dấu Eu-N1 hàm lượng 100 $\mu$ L/lỗ (Perkin Elmer # AD0041). Việc ủ ở 37°C sau đó được cho diễn ra trong 1 giờ, sau đó bổ sung 100 $\mu$ L dung dịch tăng cường (ví dụ Wallac# 1244-105). Đĩa này được lắc nhẹ và sau 30 phút, độ huỳnh quang của dung dịch thu được có thể được đo (ví dụ sử dụng máy đọc đĩa đa nhân EnVision 2100 (hoặc 2102) từ hãng Perkin Elmer).

Sau đó có thể tiến hành phân tích dữ liệu. Giá trị IC<sub>50</sub> có thể được tính bằng cách lập đồ thị phần trăm ức chế so với log<sub>10</sub> nồng độ của hợp chất.

Độ ức chế hoạt tính tyrosin kinaza ALK cũng có thể được đo bằng cách sử dụng vùng chức năng kinaza ALK tái tổ hợp tương tự với thử nghiệm VEDG-R kinaza mô tả trong J. Wood et al., Cancer Res 2000, 60, 2178-2189. Thử nghiệm enzym in vitro sử dụng protein tyrosin kinaza GST-ALK có thể được tiến hành trong đĩa 96 lỗ như thử nghiệm gắn kết lọc trong Tris.HCl 20mM, độ pH= 7,5, MgCl<sub>2</sub> 3mM, MnCl<sub>2</sub> 10mM, DTT 1nM, 0,1 $\mu$ Ci/thử nghiệm (=30 $\mu$ L) [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP, ATP 2 $\mu$ M, poly (Glu, tyr 4:1) Poly-EY (sigma P-0275) 3 $\mu$ g/mL, DMSO 1%, 25ng enzym ALK. Các thử nghiệm có thể được ủ trong 10 phút, ở nhiệt độ xung quanh. Các phản ứng có thể được kết thúc bằng cách bổ sung 50 $\mu$ L EDTA 125mM, và hỗn hợp phản ứng có thể được

chuyển lên trên đĩa MAIP Multiscreen (Millipore, Bedford, MA) được làm ẩm trước bằng metanol, và hydrat hóa lại trong 5 phút bằng nước. Sau khi rửa ( $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,5%), các đĩa được đếm trong máy đếm nhấp nháy lỏng. Giá trị  $\text{IC}_{50}$  được tính bằng phân tích hồi quy tuyến tính phần trăm ức chế.

Một số hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả cũng đã được chỉ ra hiệu quả gây độc tế bào hoặc ức chế phát triển trên khối u và các dòng tế bào ung thư khác và do đó có thể hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh tế bào khác. Các hợp chất được thử nghiệm về hoạt tính chống khối u bằng thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Nói chung, các sàng lọc ban đầu của các hợp chất để xác định được chất chống ung thư cần nghiên cứu được tiến hành trong các thử nghiệm tế bào. Các hợp chất được xác định là có hoạt tính chống tăng sinh trong các thử nghiệm trên tế bào sau đó có thể được thử nghiệm trên toàn bộ cơ thể về hoạt tính chống khối u và độc tính tế bào. Nói chung, các sàng lọc trên tế bào có thể được tiến hành nhanh hơn và hiệu quả về kinh tế hơn so với các thử nghiệm sử dụng toàn bộ cơ thể. Như bộc lộ trong bản mô tả, các thuật ngữ hoạt tính “chống khối u” và “chống ung thư” được sử dụng thay thế cho nhau.

Các phương pháp dựa trên tế bào để đo hoạt tính chống tăng sinh đã được biết rõ và có thể được sử dụng để xác định đặc điểm so sánh của các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả. Nói chung, thử nghiệm tăng sinh tế bào và thử nghiệm độ sống tế bào được thiết kế để sinh ra tín hiệu có thể đo được khi tế bào hoạt động chuyển hóa. Hợp chất có thể được thử nghiệm về hoạt tính chống tăng sinh bằng cách đo sự giảm hoạt tính chuyển hóa quan sát được bất kỳ của tế bào sau khi tế bào này tiếp xúc với hợp chất. Các phương pháp được sử dụng thông thường bao gồm, ví dụ, định lượng độ nguyên vẹn tế bào (là một chỉ số đo sự sống sót của tế bào) (ví dụ sử dụng kỹ thuật loại trừ chất màu xanh trypan) hoặc định lượng mức tổng hợp ADN (ví dụ bằng cách đo mức kết hợp của BrdU hoặc 3H-thymidin).

Một số phương pháp thử nghiệm tăng sinh tế bào sử dụng thuốc thử sẽ được chuyển đổi thành hợp chất phát hiện được trong quá trình tăng sinh tế bào. Các thuốc thử như vậy là các muối tetrazoli và bao gồm không hạn chế MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli bromua; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)- 2-(4-sulfophenyl)-2H-

tetrazoli), XTT (2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazoli-5-carboxanilit), INT, NBT, và NTV (Bernas et al. *Biochim Biophys Acta* 1451(1):73-81, 1999). Các thử nghiệm thông dụng hơn sử dụng muối tetrazoli phát hiện sự tăng sinh tế bào bằng cách phát hiện sản phẩm của phản ứng chuyển đổi enzym của muối tetrazoli thành dẫn xuất formazan màu xanh, chất này dễ dàng được phát hiện bởi phương pháp quang phổ (Mosman. *J. Immunol. Methods.* 65:55-63, 1983).

Các phương pháp khác để thử nghiệm sự tăng sinh tế bào bao gồm việc ủ tế bào trong môi trường tăng trưởng với và không với hợp chất được thử nghiệm. Các điều kiện phát triển cho các tế bào nhân rải rác và có nhân điển hình đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Ausubel et al. *Current Protocols in Molecular Biology.* Wiley và Sons. 1999; Bonifacino et al. *Current Protocols in Cell Biology.* Wiley và Sons. 1999). Để phát hiện sự tăng sinh tế bào, các muối tetrazoli được bổ sung vào các tế bào nuôi cấy đã được ủ để cho phép phân tử chuyển đổi enzym thành sản phẩm phát hiện được bởi tế bào hoạt động. Tế bào được xử lý, và mật độ quang của tế bào được xác định để đo lượng dẫn xuất formazan. Hơn nữa, các kit có bán trên thị trường, bao gồm thuốc thử và quy trình, ví dụ có sẵn, từ Promega Corporation (Madison, WI), Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), và Trevigen (Gaithersburg, MD).

Ngoài ra, có thể sử dụng các kiểu tế bào đa dạng để sàng lọc hợp chất về hoạt tính chống tăng sinh, bao gồm các dòng tế bào sau, trong số các dòng khác: COLO 205 (ung thư kết tràng), DLD-1 (ung thư kết tràng), HCT-15 (ung thư kết tràng), HT29 (ung thư kết tràng), HEP G2 (Hepatoma), K-562 (bệnh bạch cầu), A549 (phổi), NCI-H249 (phổi), MCF7 (vú), MDA-MB-231 (vú), SAOS-2 (sacôm xương), OVCAR-3 (buồng trứng), PANC-1 (tụy), DU-145 (tuyến tiền liệt), PC-3 (tuyến tiền liệt), ACHN (thận), CAKI-1 (thận), MG-63 (Sacôm).

Trong khi dòng tế bào có thể là động vật có vú, tế bào nhân điển hình bậc thấp cũng có thể được sử dụng để sàng lọc các hợp chất. Dòng tế bào động vật có vú có nguồn gốc từ người, chuột cống, chuột nhắt, thỏ, khỉ, chuột túi má, và chuột lang do các dòng tế bào từ các sinh vật này đã được nghiên cứu và xác định rõ. Tuy nhiên, cũng có thể sử dụng các dòng tế bào khác.

Dòng tế bào động vật có vú thích hợp thường có nguồn gốc từ khối u. Ví dụ, các kiểu tế bào khối u sau có thể là nguồn tế bào để nuôi cấy tế bào: u melanin, ung thư bạch cầu dạng tủy, ung thư biểu mô ở phổi, vú, buồng trứng, kết tràng, thận, tuyến tiền liệt, tụy và tinh hoàn), tế bào cơ tim, tế bào nội mô, tế bào biểu mô, lympho bào (tế bào T và B), dưỡng bào, bạch cầu ưa eosin, tế bào nội mạc mạch, tế bào gan, bạch cầu bao gồm bạch cầu đơn nhân, tế bào máu như tế bào mầm tạo máu, thần kinh, da, phổi, thận, gan và tế bào cơ (để sử dụng trong sàng lọc yếu tố biệt hóa và loại biệt hóa), tế bào hủy xương, tế bào sụn và tế bào mô liên kết khác, tế bào sừng, tế bào hắc tố, tế bào gan, tế bào thận, và tế bào tạo mô. Ví dụ không giới hạn về dòng tế bào động vật có vú đã được sử dụng rộng rãi bởi các nhà nghiên cứu bao gồm HeLa, NIH/3T3, HT1080, CHO, COS-1, 293T, WI-38 và CV1/EBNA-1.

Các thử nghiệm tế bào khác có thể được sử dụng dựa trên gen chỉ thị để phát hiện tế bào hoạt động chuyển hóa. Ví dụ không giới hạn về các hệ biểu hiện gen chỉ thị bao gồm protein huỳnh quang xanh (GFP - green fluorescent protein), và luciferaza. Ví dụ về việc sử dụng GFP để sàng lọc được chất chống khối u tiềm năng, Sandman et al. (Chem Biol. 6:541-51) sử dụng tế bào HeLa chứa biến thể cảm ứng của GFP để phát hiện hợp chất ức chế sự biểu hiện GFP, và do đó ức chế sự tăng sinh tế bào.

Ví dụ về thử nghiệm trên tế bào được trình bày sau đây. Các dòng tế bào có thể được sử dụng trong thử nghiệm này là Ba/F3, dòng tế bào pro-B murine, đã được biến nạp ổn định bằng vector biểu hiện pCIneo<sup>TM</sup> (Promega Corp., Madison WI) mã hóa NPM-ALK và sau đó lựa chọn tế bào kháng G418. Tế bào Ba/F3 không chuyển nạp sẽ phụ thuộc vào IL-3 đối với sự sống sót tế bào. Ngược lại, tế bào Ba/F3 biểu hiện NPM-ALK (tên là Ba/F3-NPM-ALK) có thể tăng sinh trong sự có mặt của IL-3 do chúng thu được tín hiệu tăng sinh thông qua NPM-ALK kinaza. Chất ức chế giả định của NPM-ALK kinaza do đó triệt tiêu tín hiệu phát triển và gây ra hoạt tính chống tăng sinh. Hoạt tính chống tăng sinh của các chất ức chế NPM-ALK kinaza tuy nhiên có thể bị át đi bởi sự bổ sung IL-3 là chất gây ra tín hiệu phát triển thông qua cơ chế độc lập với NPM-ALK. Đối với hệ tế bào tương tự sử dụng FLT3 kinaza, xem E. Weisberg et al. *Cancer cell*, **2002**, 1, 433-443. Hoạt tính ức chế của các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có thể được xác định như sau: tế bào BaF3-NPM-ALK (15,000/lỗ trong đĩa vi chuẩn) có thể được chuyển vào đĩa vi chuẩn 96-lỗ. Hợp chất thử nghiệm

(được hòa tan trong DMSO) sau đó được bổ sung vào theo một dãy nồng độ (dãy nồng độ pha loãng dần) theo cách mà nồng độ cuối của DMSO không cao quá 1% (thể tích/thể tích). Sau khi bổ sung, các đĩa có thể được ủ trong hai ngày trong khi môi trường nuôi cấy đối chứng không có hợp chất thử nghiệm có thể trải qua hai chu kỳ phân chia tế bào. Sự phát triển của tế bào BaF3-NPM-ALK có thể được đo bằng phương pháp nhuộm màu Yopro™ (T Idziorek et al., J. Immunol. Methods 1995, 185, 249-258). Sau đó, 25µL đệm ly giải gồm có natri xitrat 20mM, độ pH= 4,0, natri clorua 26,8nM, 0,4% NP40, EDTA 20mM và 20mM được bổ sung vào mỗi lỗ. Sự ly giải tế bào hoàn thành trong 60 phút ở nhiệt độ phòng và lượng tổng cộng Yopro gắn kết với ADN được xác định bằng cách đo sử dụng ví dụ máy đọc 96-lỗ CytoFluor II (PerSeptive Biosystems). Giá trị IC<sub>50</sub> có thể được xác định bằng hệ thống được máy tính hỗ trợ áp dụng công thức:

$$IC_{50} = [(ABS_{\text{thử nghiệm}} - ABS_{\text{bắt đầu}}) / (ABS_{\text{đối chứng}} - ABS_{\text{bắt đầu}})] \times 100$$

trong đó ABS được hấp thụ. Giá trị IC<sub>50</sub> trong thử nghiệm như vậy thu được là nồng độ của hợp chất thử nghiệm đang nghiên cứu dẫn đến số tế bào thấp hơn 50% mức thu được sử dụng đối chứng không có chất ức chế.

Hoạt tính chống tăng sinh của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả cũng có thể được xác định trong dòng tế bào u lympho của người KARPAS-299 bằng phương pháp thẩm tách miễn dịch như mô tả trong WG Dirks et al. Int. J. Cancer 2002, 100, 49-56., sử dụng phương pháp mô tả trên đối với dòng tế bào BaF3-NPM-ALK.

Trong ví dụ khác, hoạt tính chống tăng sinh có thể được sử dụng bằng cách sử dụng dòng tế bào u lympho KARPAS-299 trong quy trình sau: Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả được ủ với tế bào trong 3 ngày, và số tế bào sống sót trong mỗi lỗ được đo gián tiếp bằng thử nghiệm MTS tetrazoli (Promega). Thử nghiệm này là phương pháp đo màu để xác định số tế bào sống sót thông qua việc đo hoạt tính chuyển hóa của chúng. Ví dụ phát hiện được sản phẩm của phản ứng chuyển đổi bằng enzym của muối tetrazoli thành dẫn xuất formazan xanh bằng cách đo độ hấp thụ ở bước sóng 490nm bằng máy đọc đĩa. 40µL thuốc thử MTS được bổ sung vào tất cả các lỗ trừ các lỗ ở cạnh và sau đó đĩa được đưa trở lại thiết bị ủ ở 37°C trong 2 giờ. Độ hấp

thụ trong mỗi lỗ sau đó được đo ở bước sóng 490nm bằng máy đọc đĩa Wallac Victor<sup>2</sup>V. Giá trị IC<sub>50</sub> được tính bằng cách xác định nồng độ của hợp chất cần có để làm giảm tính hiệu MTS 50% trong đường cong được hiệu chỉnh tối ưu bằng phần mềm Microsoft XLfit, bằng cách so sánh mức ban đầu, đối chứng DMSO, là mức ức chế 0%.

Hợp chất đã được xác nhận bằng các thử nghiệm tế bào này khi có hoạt tính chống tăng sinh tế bào sau đó có thể được thử nghiệm về hoạt tính chống khối u trong toàn bộ cơ thể, như loài động vật có vú. Hệ động vật có vú đã xác định rõ đặc điểm để nghiên cứu bệnh ung thư bao gồm loài gặm nhấm như chuột cống và chuột nhắt. Đặc trưng, khối u được quan tâm được cấy ghép vào trong chuột có khả năng suy giảm để gây ra đáp ứng miễn dịch với khối u để làm giảm xác suất thải loại. Chuột như vậy bao gồm ví dụ, chuột trần (chuột bất hoạt tuyến ức) và chuột SCID (severe combined immunodeficiency- suy giảm miễn dịch trầm trọng). Các chuột cấy ghép khác như chuột chứa gen gây ung thư có thể được sử dụng trong thử nghiệm này (xem ví dụ USP 4,736,866 và USP 5,175,383). Tổng quan và bàn luận về việc sử dụng mô hình loài gặm nhấm để nghiên cứu thuốc chống khối u, xem Kerbel (Cancer Metastasis Rev. 17:301-304, 1998-99).

Nói chung, các khối u được quan tâm được cấy dưới da trong cơ thể thử nghiệm. Cơ thể mang khối u này được điều trị bằng các liều của hợp chất chống khối u đang nghiên cứu. Kích thước của khối u được đo đều đặn để xác định hiệu quả của hợp chất thử nghiệm lên khối u. Một số loại khối u được cấy ở các vị trí không phải là dưới da (ví dụ vị trí trong màng bụng) và độ sống sót được đo là điểm cuối. Các thông số được thử nghiệm sàng lọc thông thường bao gồm kiểu khối u khác nhau, khối u và đường dùng thuốc khác nhau, và lượng liều và phác đồ khác nhau. Tổng quát việc sử dụng chuột để phát hiện hợp chất chống khối u, xem Corbett et al. (Invest New Drugs. 15:207-218, 1997).

Các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả có hoạt tính ức chế kháng lại kinaza kiểu đại hoặc đột biến (đặc biệt là đột biến liên quan đến lâm sàng), đặc biệt là kinaza như ALK, Met, Jak2, bRaf, EGFR, Tie-2, FLT3 hoặc kinaza khác được quan tâm có giá trị IC<sub>50</sub> là 1 $\mu$ M hoặc thấp hơn (như xác định bởi thử nghiệm ức chế kinaza bất kỳ được khoa học chấp nhận), như có giá trị IC<sub>50</sub> bằng 500nM hoặc cao hơn, và

hơn nữa như giá trị  $IC_{50}$  bằng 250nM hoặc cao hơn; hoặc

- hoạt tính ức chế kháng kinaza đã nêu có giá trị  $IC_{50}$  ít nhất thấp hơn 100 lần so với giá trị  $IC_{50}$  của chúng đối với kinaza khác được quan tâm; hoặc

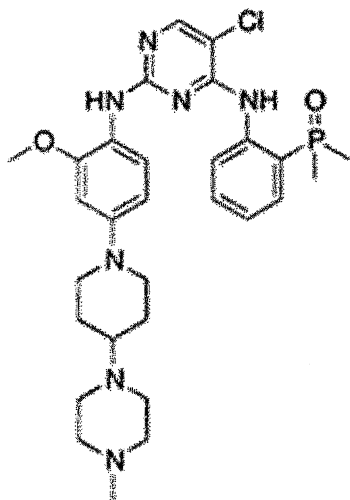
- mỗi hoạt tính ức chế ALK, Met, Jak2 hoặc B-Raf có giá trị  $IC_{50}$  bằng 1 $\mu$ M hoặc cao hơn; hoặc

- hiệu quả gây độc tế bào hoặc ức chế phát triển trên dòng tế bào ung thư được duy trì *in vitro*, hoặc trong các nghiên cứu trên động vật sử dụng mô hình ghép ngoại lai tế bào ung thư được khoa học chấp nhận, (như tế bào Ba/F3 NPM-ALK, Ba/F3 EML4-ALK, Karpas 299 và/hoặc SU-DHL-1 có hiệu lực ít nhất cao bằng hiệu lực của các chất ức chế ALK đã biết như NVP-TAE684 và PF2341066, cùng với các chất ức chế khác, hoặc có hiệu lực ít nhất gấp 2 lần với chất ức chế ALK đã biết, hoặc có hiệu lực ít nhất 10 lần với hiệu lực của chất ức chế ALK đã biết như được xác định bởi các nghiên cứu so sánh.

Hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả được phát hiện thấy là ức chế tiềm năng một số đích kinaza quan trọng. Các hợp chất biểu hiện giá trị  $IC_{50}$  thấp hơn 100nM, và trong nhiều trường hợp dưới mức 10nM và trong một số trường hợp dưới mức 1nM khi thử nghiệm làm chất ức chế kinaza, ALK, ví dụ. Một số hợp chất là chất ức chế ở mức chữ số đơn của nanomol của bảng hệ thống kinaza bao gồm kinaza như ALK, FER, FLT3, FES/FPS, FAK/PTK2, BRK và các chất khác.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể:



mà là dạng tinh thể A đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 6,1, 8,6, 9,6, 10,8, 11,3, 13,5, 14,3, 15,9, 17,2, 18,9, 19,4, 20,1, 21,8, 22,6, 23,1, 23,9, và 27,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

2. Hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm 1, đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1, và 27,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

3. Hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm 1, đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở 9,6, 17,2, 19,4, 20,1, 23,1, và 27,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

4. Hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dạng tinh thể này khan;

có nhiệt độ bắt đầu nóng chảy là 214,5°C;

có phổ FT-IR với ít nhất một trong số các dải tần số sau:

| Tần số (cm <sup>-1</sup> ) |
|----------------------------|
| 3241,0, 3165,1             |
| 2980,0 đến 2793,2          |
| 1616,4 đến 1417,6          |
| 1441,1 đến 1219,8          |

|                   |
|-------------------|
| 1354,6 đến 1278,0 |
| 1307,4 đến 1196,1 |
| 1163,6 đến 1135,0 |
| 1094,9 đến 794,6  |
| 867,4             |
| 768,6 đến 716,8   |

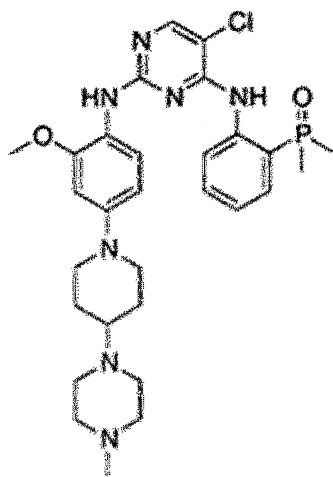
không hút ẩm;

thể hiện độ hao hụt khối lượng là 0,23% khi gia nhiệt từ 30°C đến 100°C; hoặc

có kích thước ô mạng đơn vị là:  $a = 9,6 \text{ \AA}$ ,  $b = 10,8 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,0 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 76^\circ$ ,  $\beta = 80^\circ$ , và  $\gamma = 74^\circ$ .

5. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm 1 bao gồm bước tăng nhiệt độ kết tinh đến 60°C và bổ sung dung dịch NaOH ở tốc độ chậm.

6. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

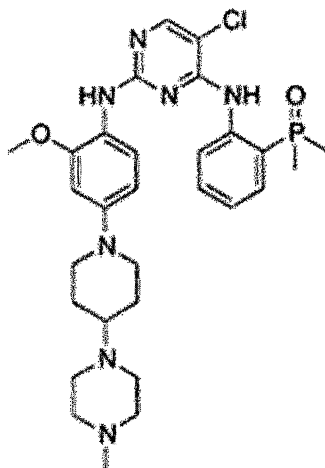


mà là dạng tinh thể B đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 5,7, 9,2, 11,5, 12,8, 14,5, 15,5, 16,9, 17,7, 19,2, 20,4, 21,8, 23,2, và 29,5 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 và 23,2 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 11,5, 14,5, 16,9, 19,2 và 23,2 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

7. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

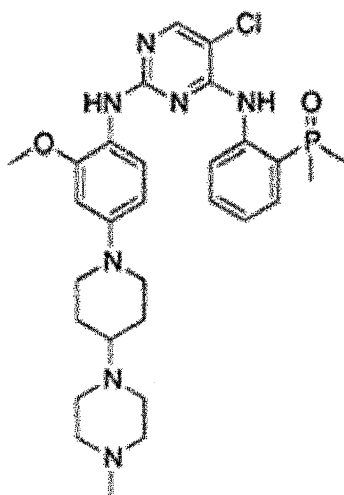


mà là dạng tinh thể C đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 2,1, 2,5, 5,4, 9,9, 10,9, 12,9, 14,9, 15,9, 16,6, 17,3, 17,9, 19,2, 20,6, 23,9, 26,8, và 27,4 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 5,4, 14,9, 15,9, 17,3, 19,2, và 23,9 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

8. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

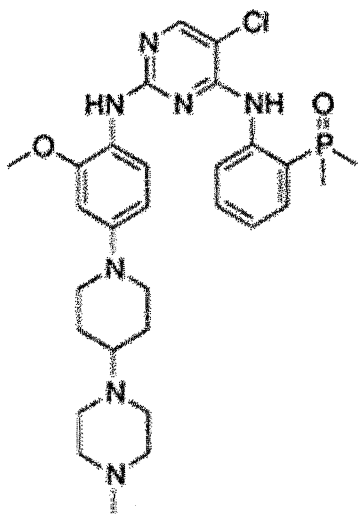


mà là dạng tinh thể D đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,7, 9,2, 9,7, 11,1, 14,5, 17,4, 18,9, 22,4, và 23,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, và 23,7 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,7, 11,1, 17,4, 18,9, và 23,7 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ.

9. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

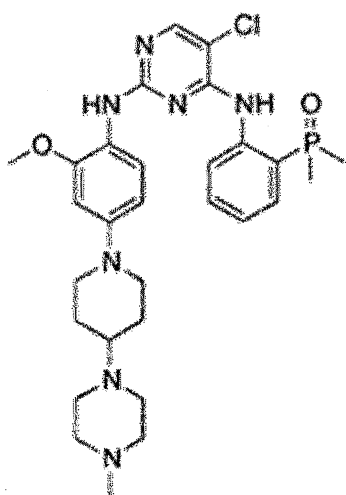


mà là dạng tinh thể E đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,1, 10,2, 11,2, 12,0, 13,7, 14,4, 15,8, 16,5, 17,4, 18,3, 19,2, 21,6, 22,3, 23,1, 23,9, 26,0, 26,4, 25,8, và 29,3 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, và 23,9 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,1, 10,2, 15,8, 19,2, và 23,9 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ.

10. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

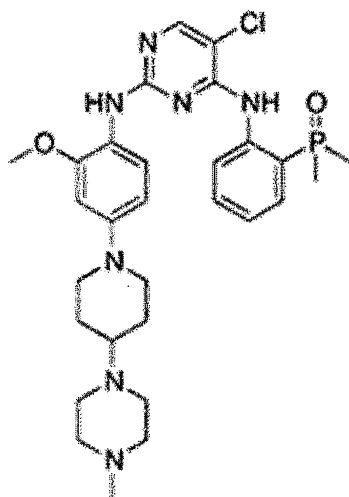


mà là dạng tinh thể F đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 8,5, 9,8, 11,1, 16,3, 17,0, 17,6, 18,7, 19,4, 20,3, 22,0, 23,2, 23,9, và 27,1 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 và 27,1 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 9,8, 17,0, 19,4, 20,3 và 27,1 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ.

11. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:

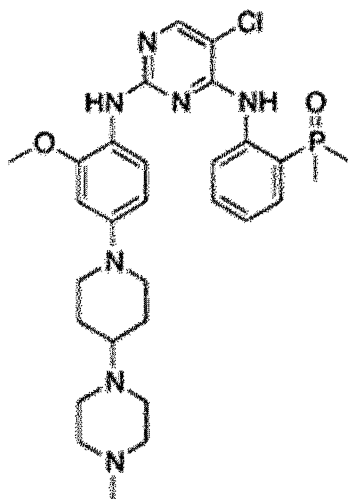


mà là dạng tinh thể G đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 7,2, 8,3, 9,7, 10,4, 12,9, 15,8, 18,1, 18,7, 20,7, 21,5, 22,8, 23,5, 24,5, và 26,8 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8, và 26,8 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 8,3, 9,7, 12,9, 15,8, 18,1, 20,7, 22,8, và 26,8 °2θ, với phương sai  $\pm 0,3$  °2θ.

12. Hợp chất brigatinib dạng tinh thể có công thức:



mà là dạng tinh thể H đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, 15,0, 15,7, 16,5, 17,2, 18,4, 19,5, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ;

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất hai đỉnh được chọn từ 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ ; hoặc

đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh tại 4,2, 5,2, 8,4, 10,9, 12,7, và 21,3 °2 $\theta$ , với phương sai  $\pm 0,3$  °2 $\theta$ .

13. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất brigatinib dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm gồm chất mang dược dụng, chất dẫn dược dụng, và tá dược dược dụng.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó ít nhất một hợp chất brigatinib dạng tinh thể là dạng tinh thể A.

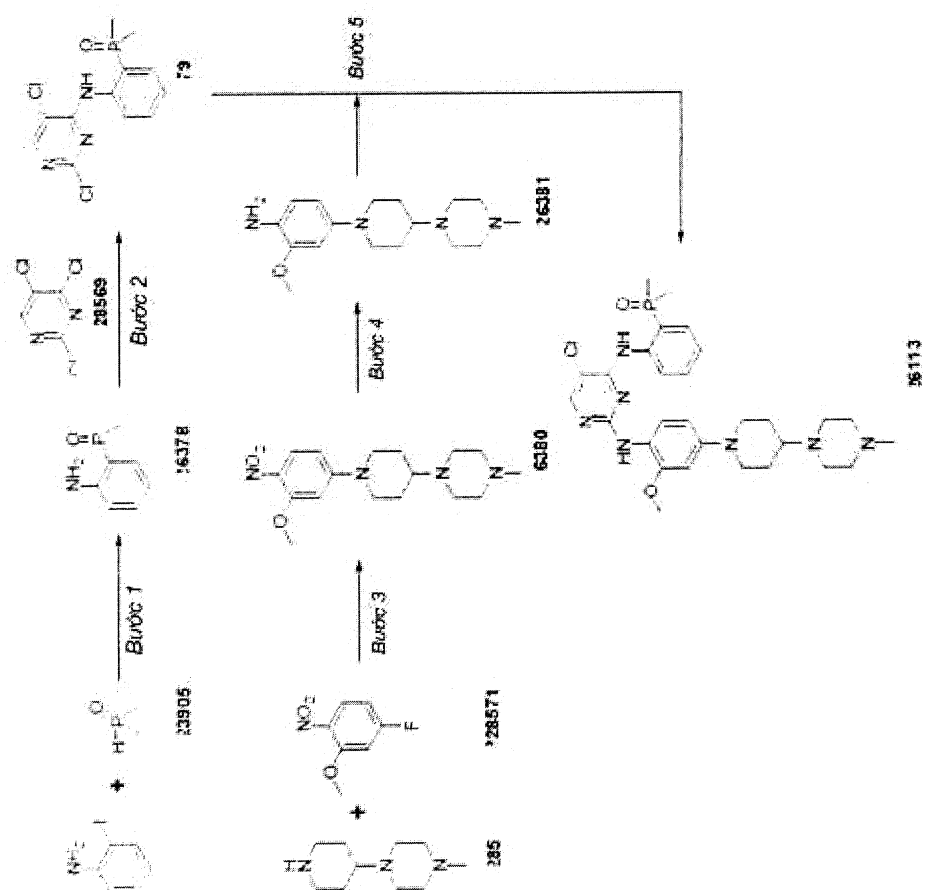
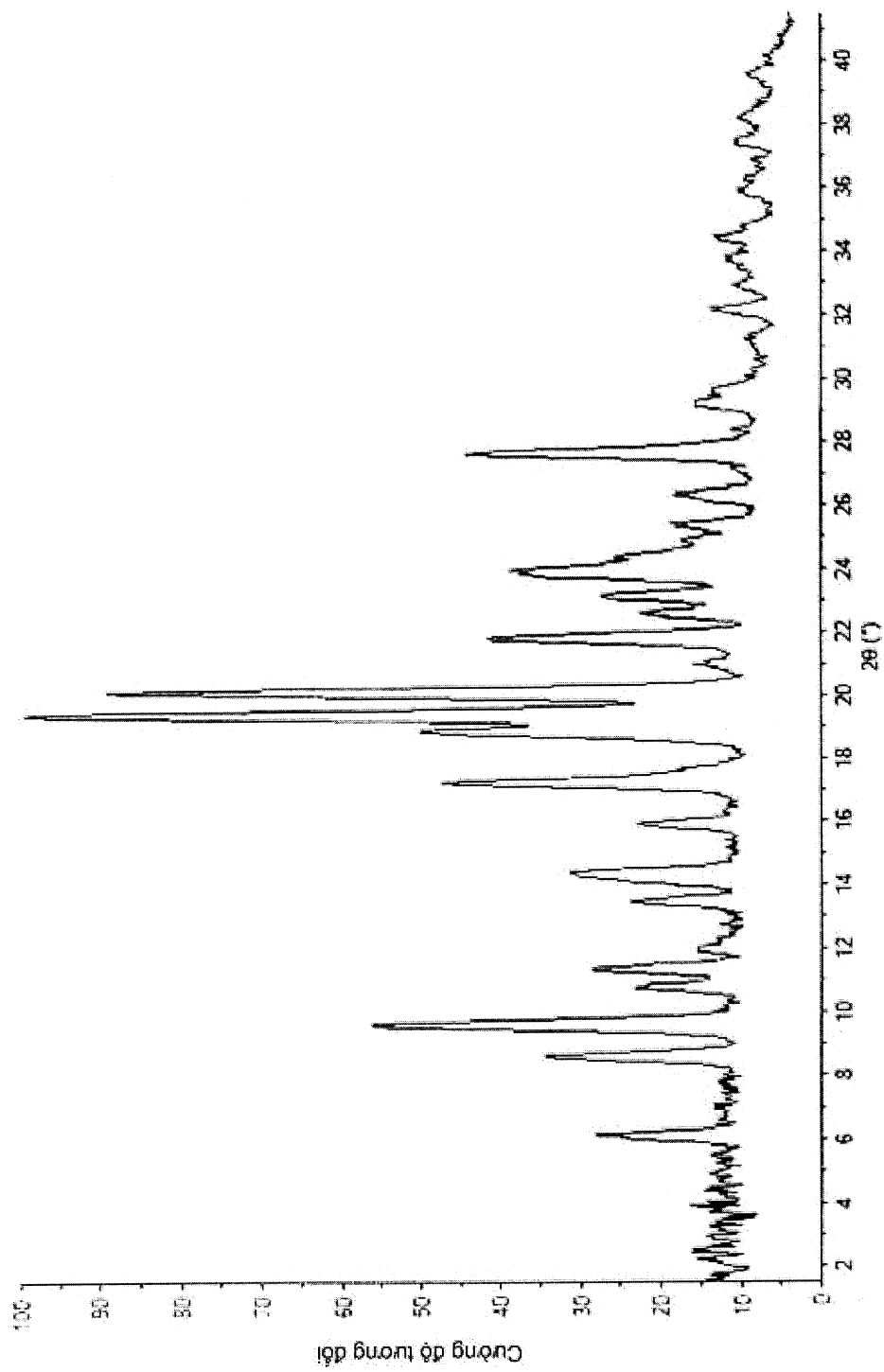


FIG.1

**FIG.2**

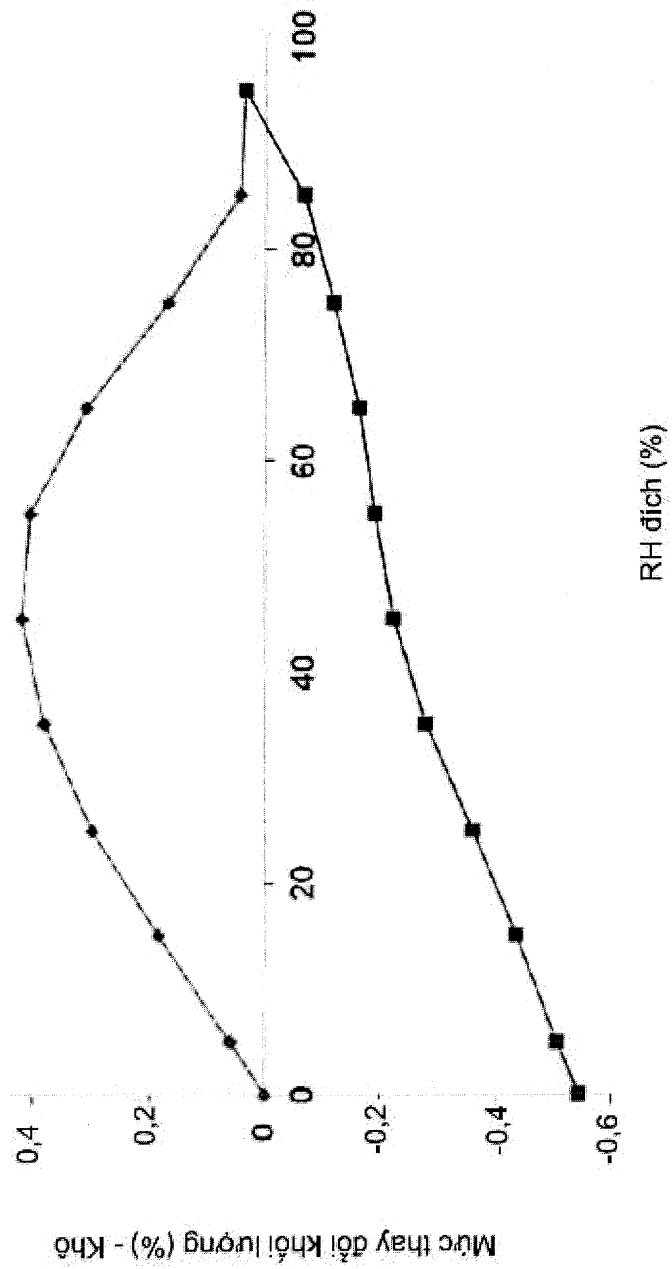


FIG.3

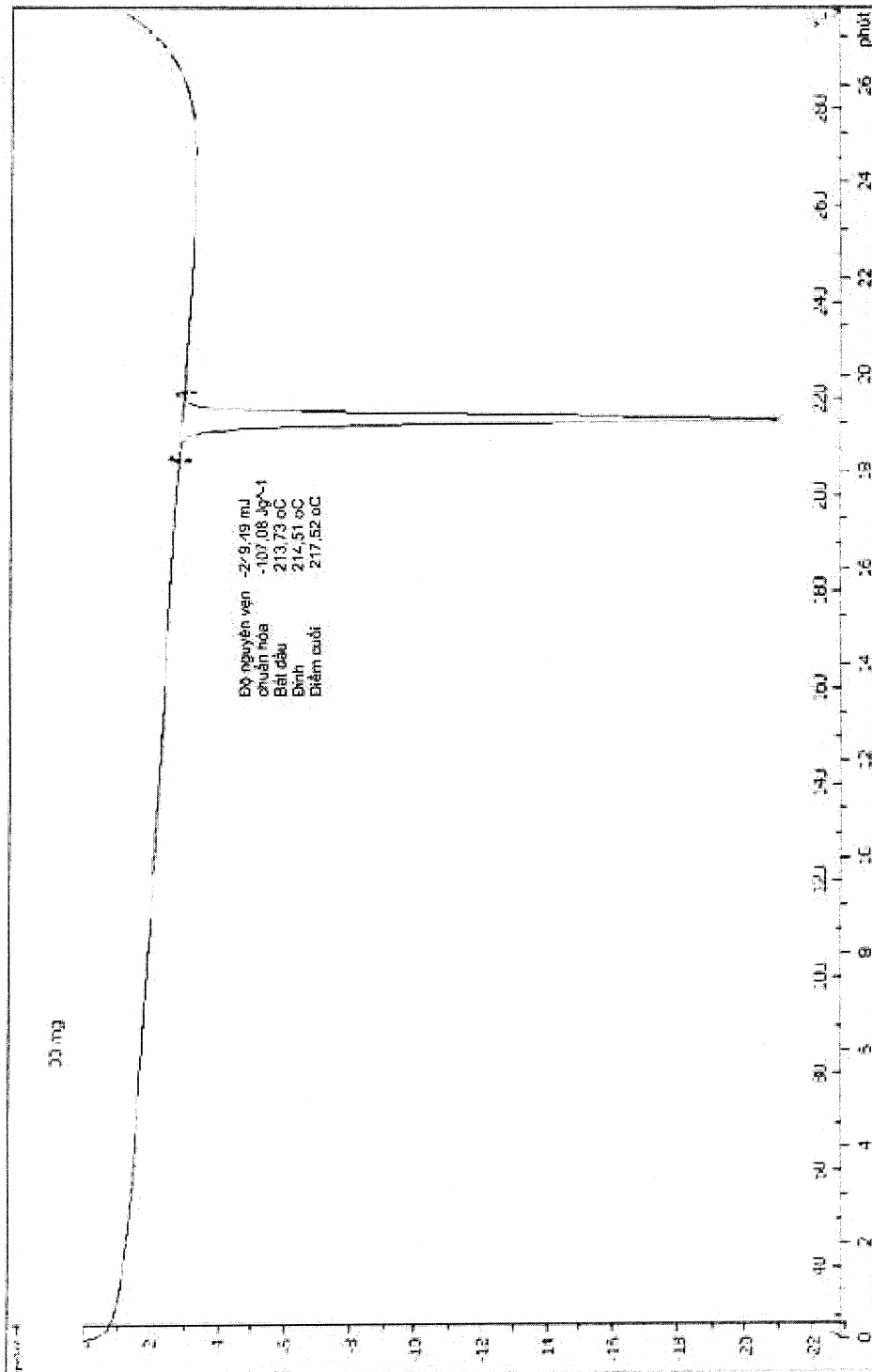


FIG.4

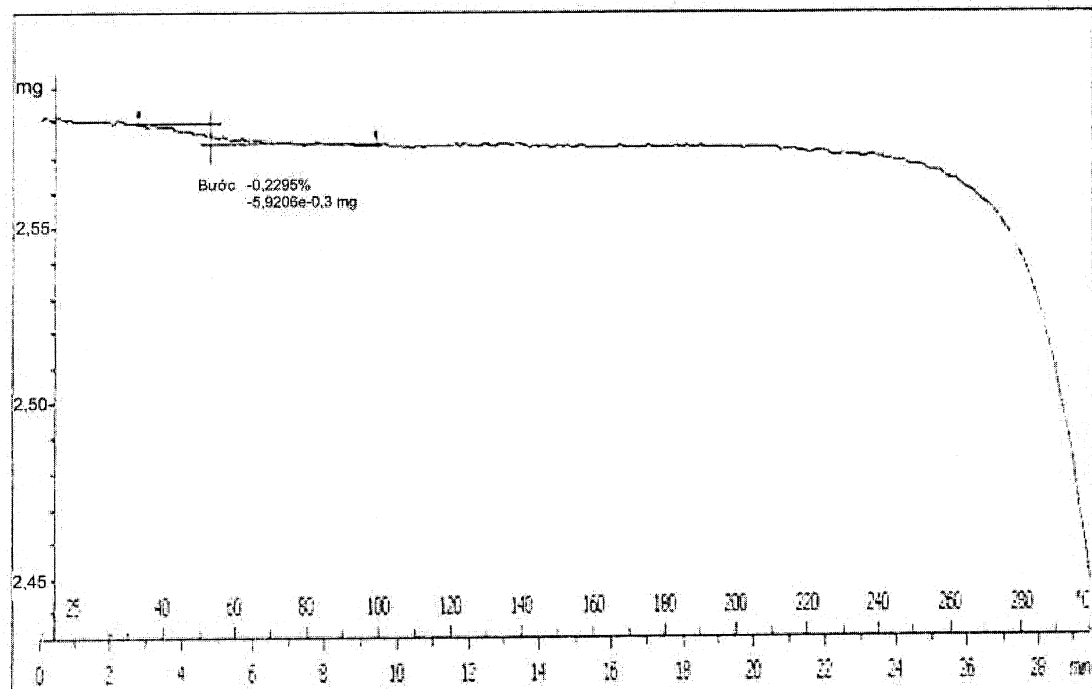


FIG.5A

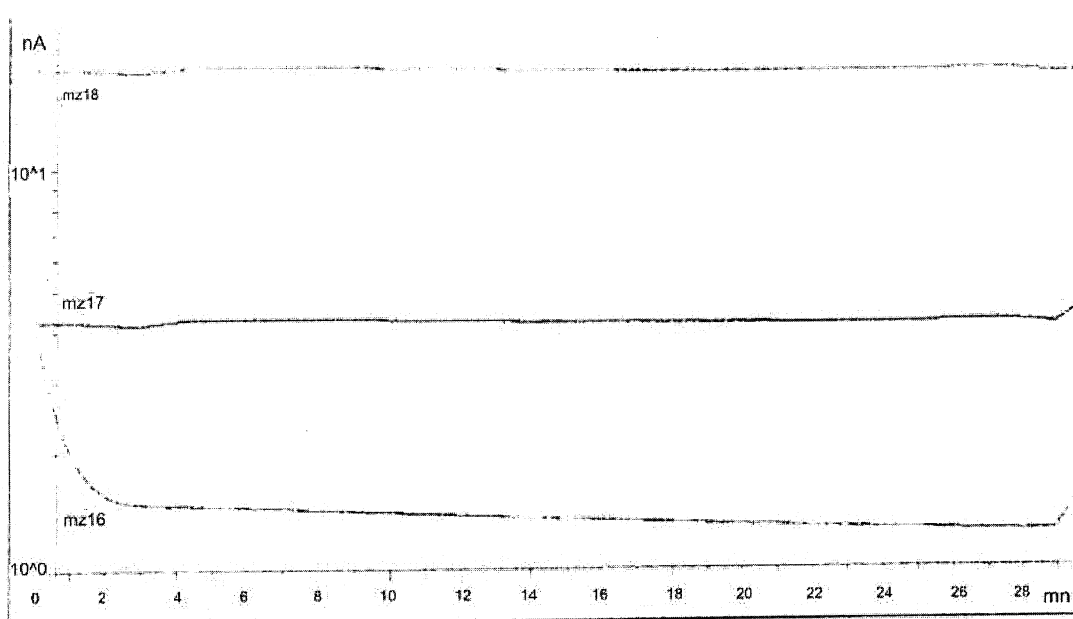


FIG.5B

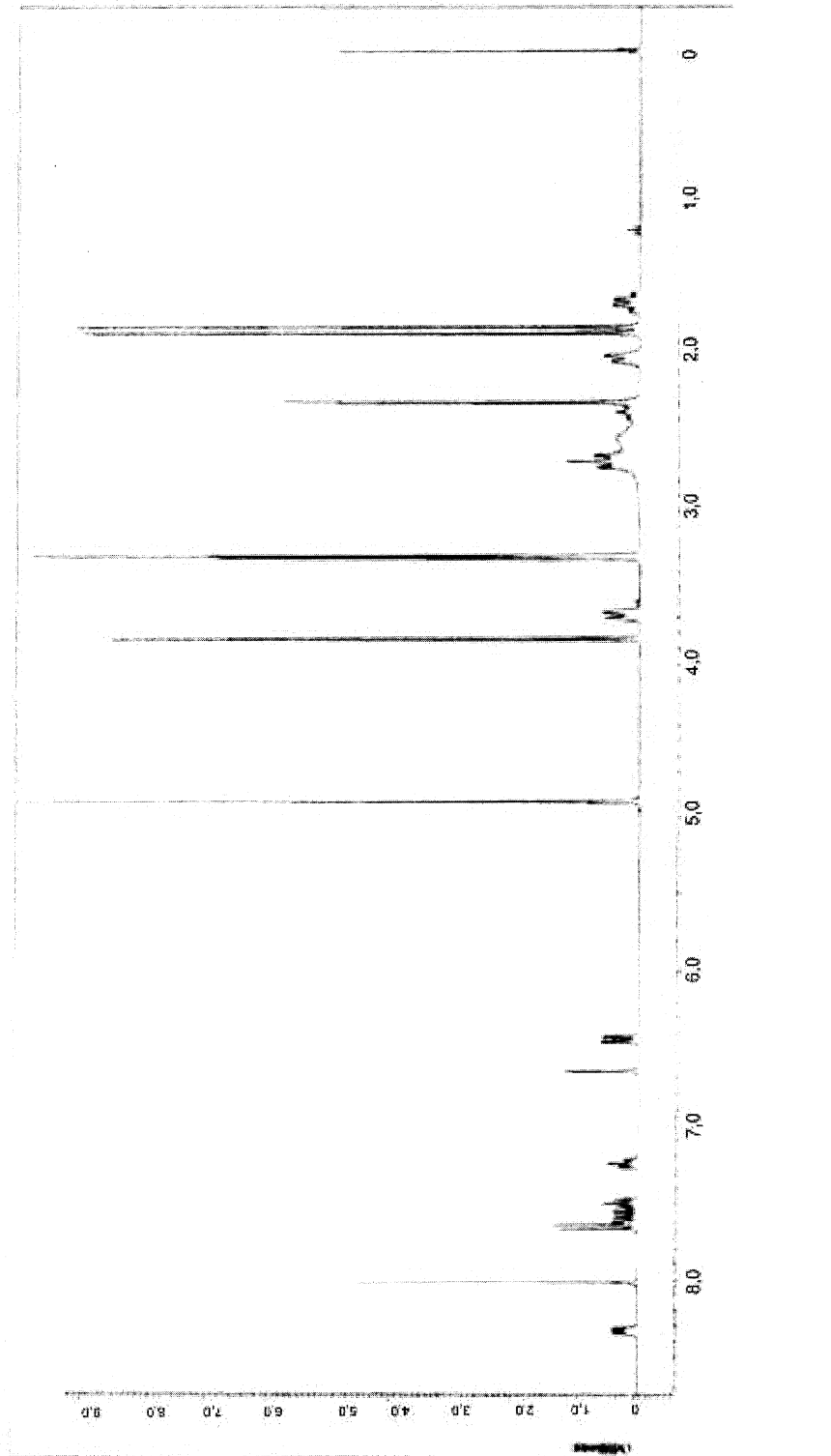
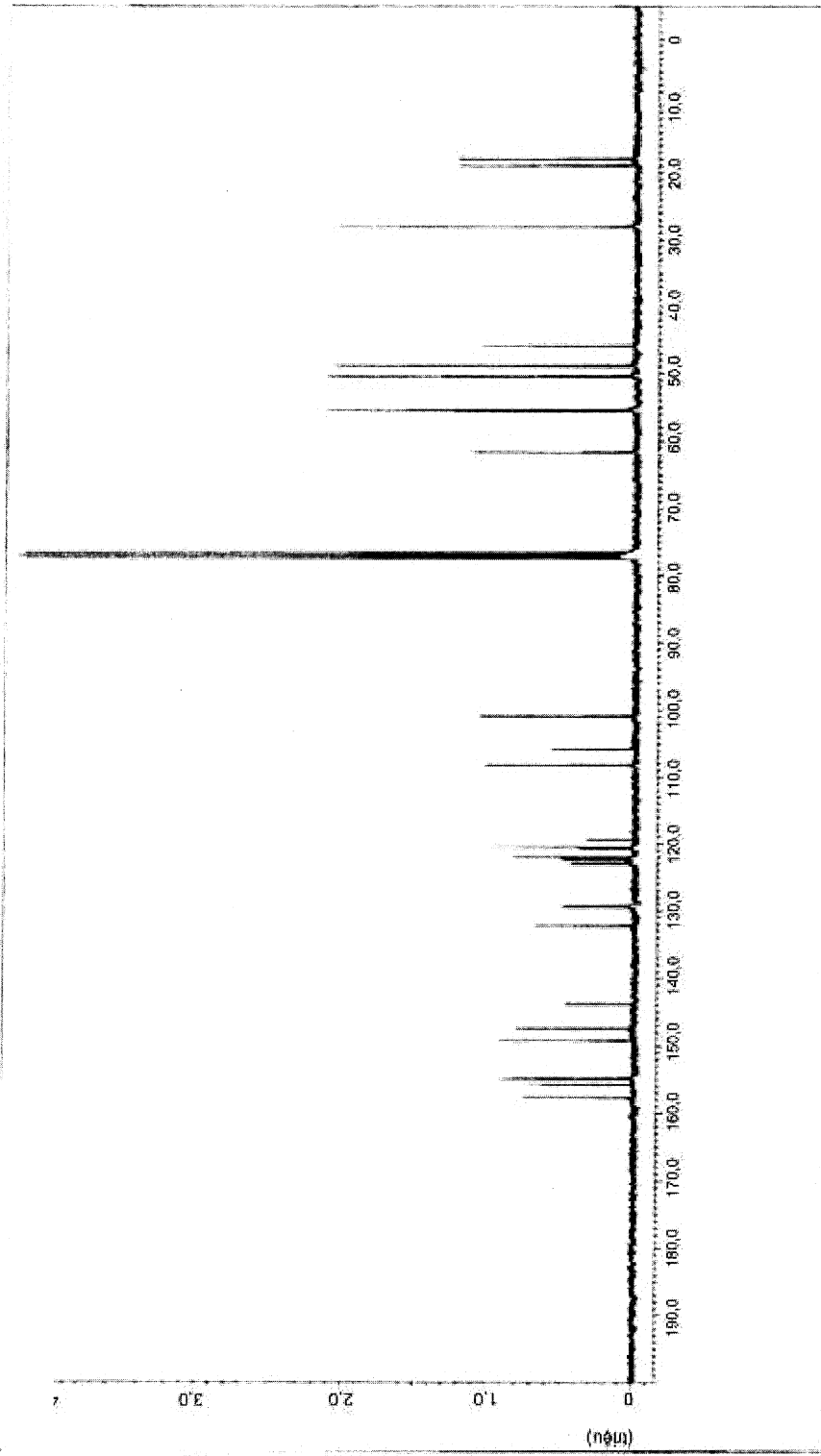


FIG.6

**FIG. 7**

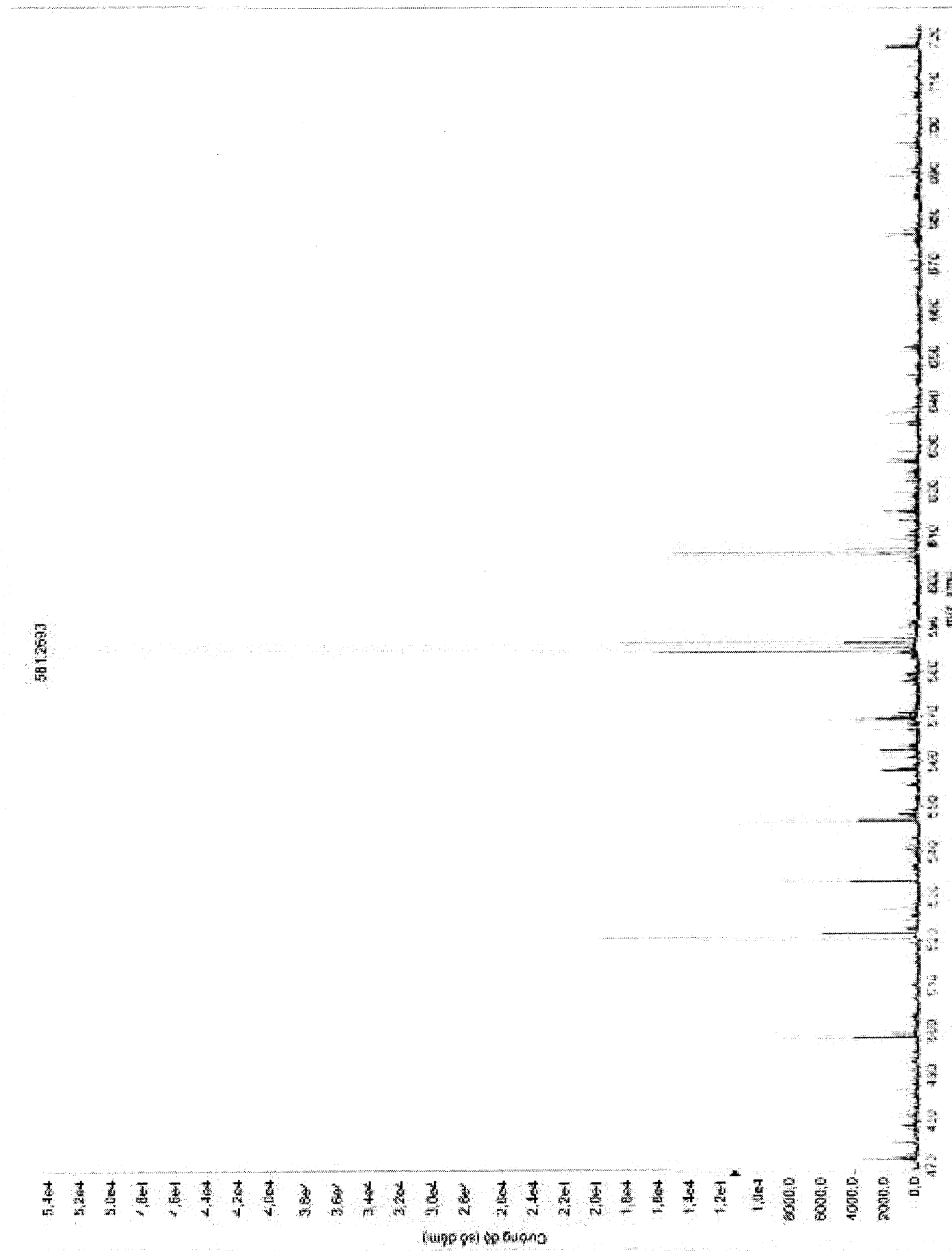


FIG.8

FIG. 9A

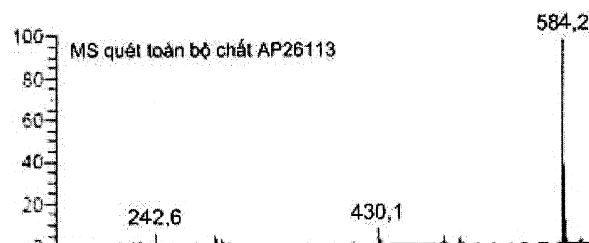


FIG. 9B

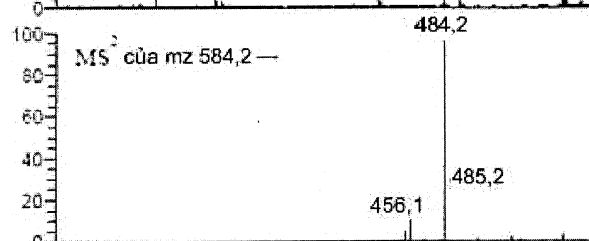


FIG. 9C

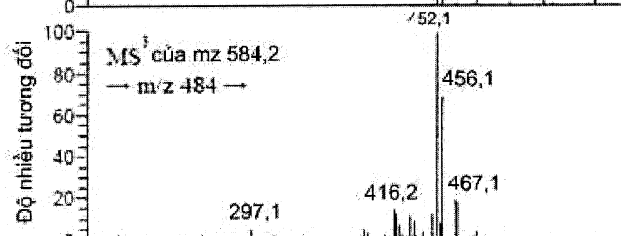


FIG. 9D

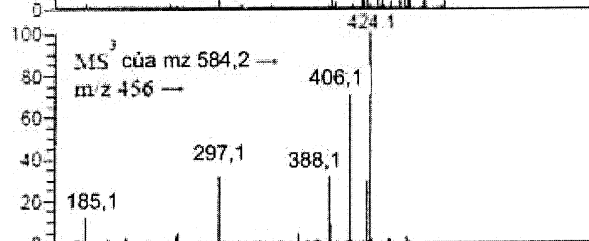
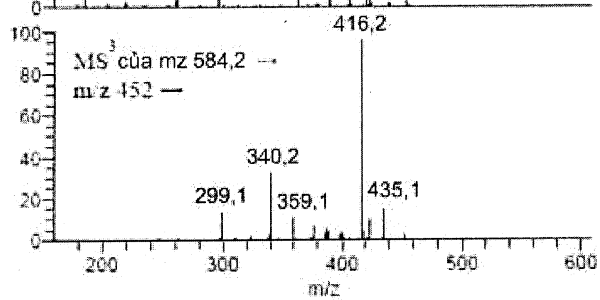


FIG. 9E



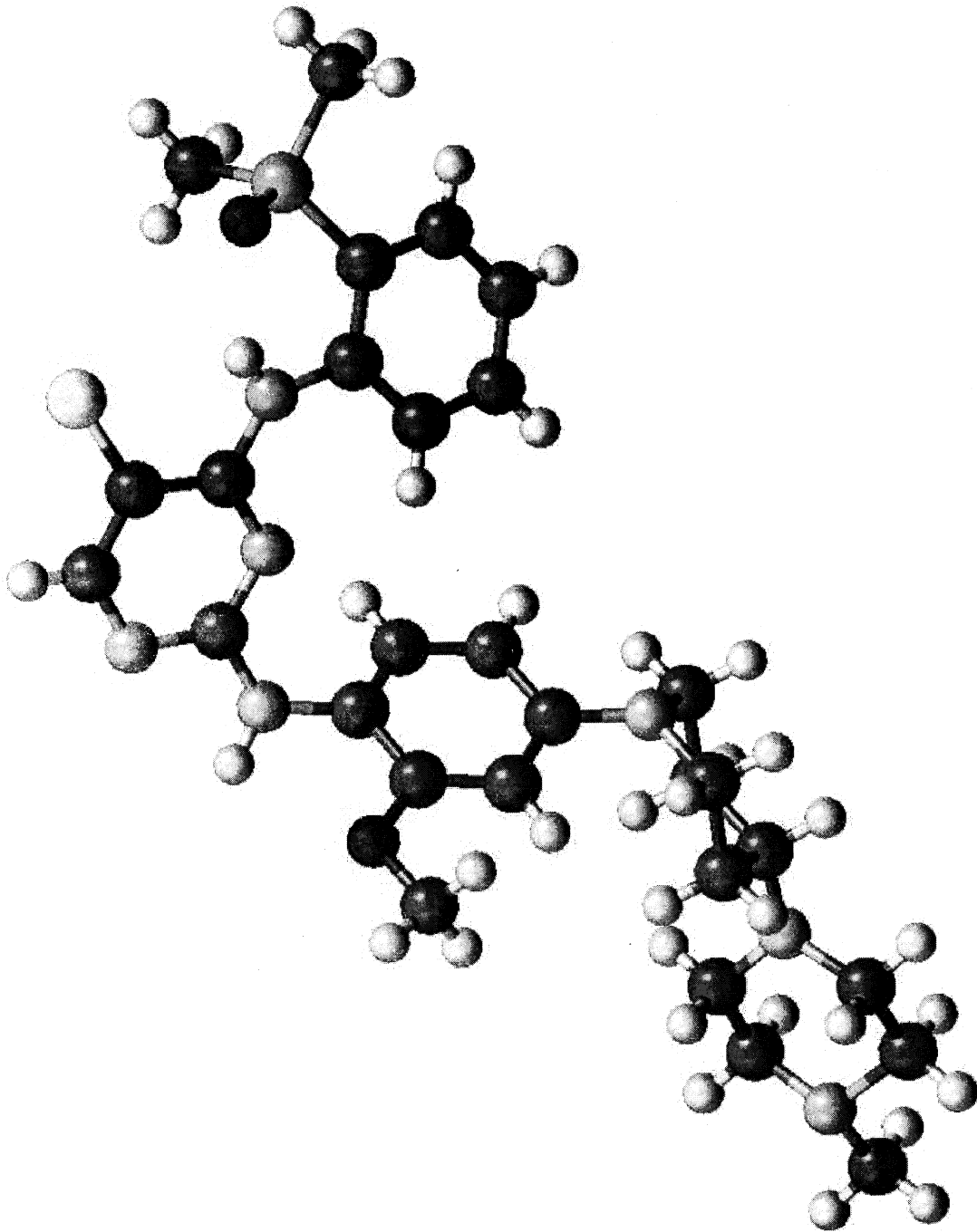


FIG.10

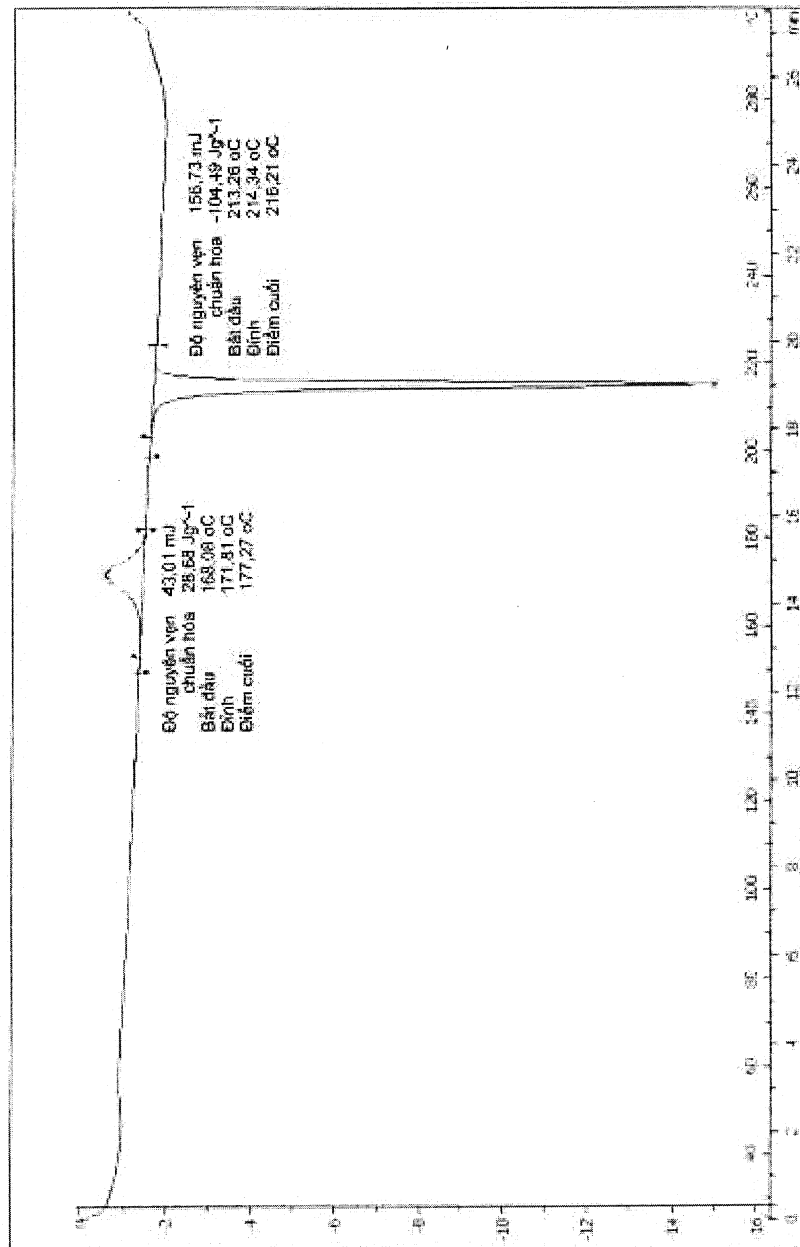


FIG.11

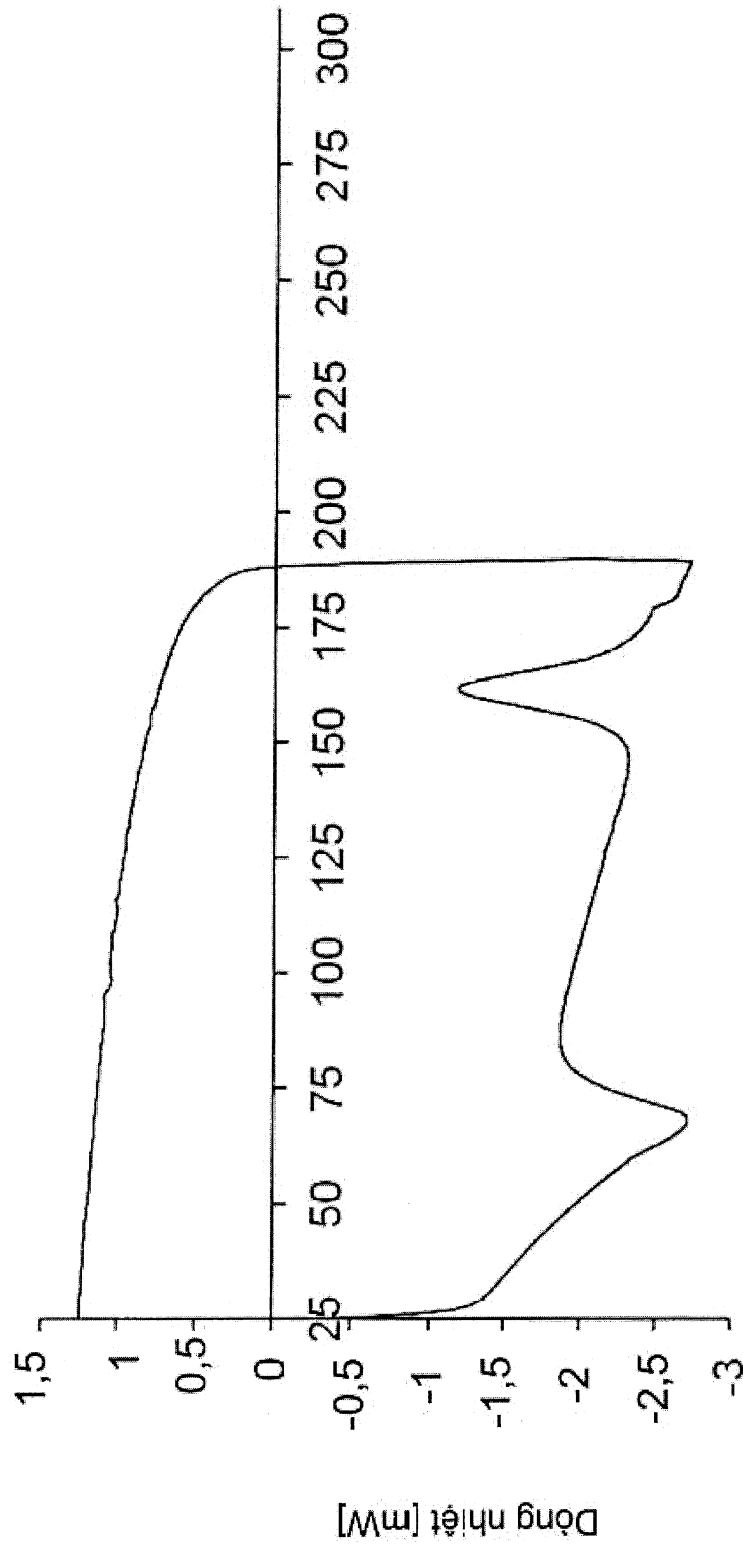
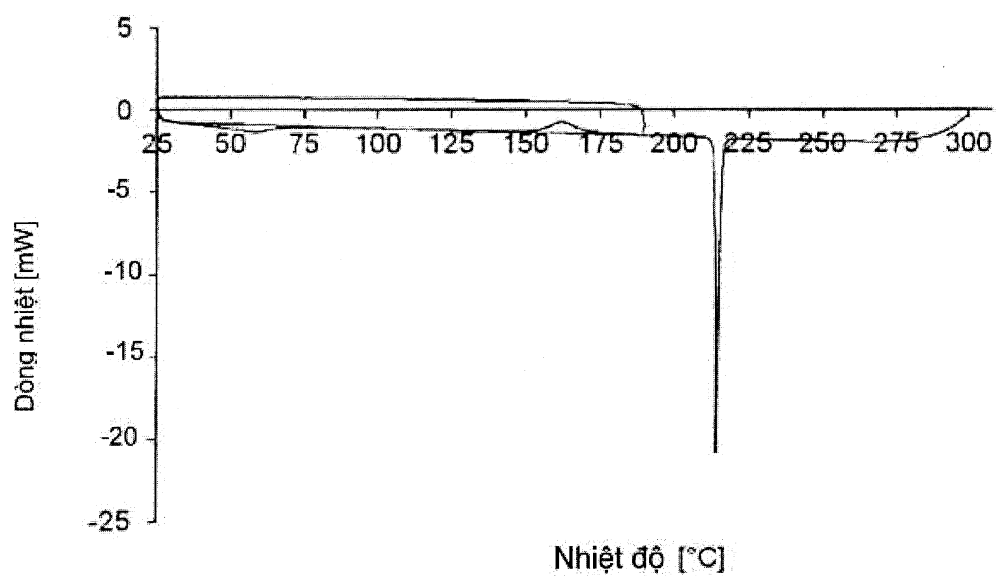
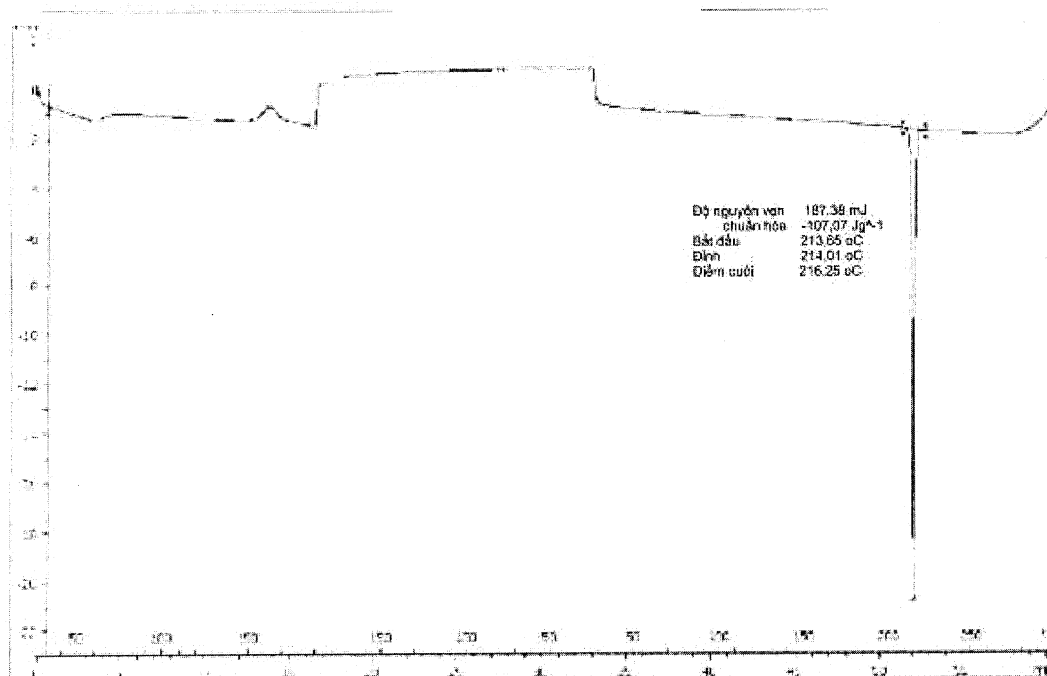


FIG.12

**FIG.13A****FIG.13B**

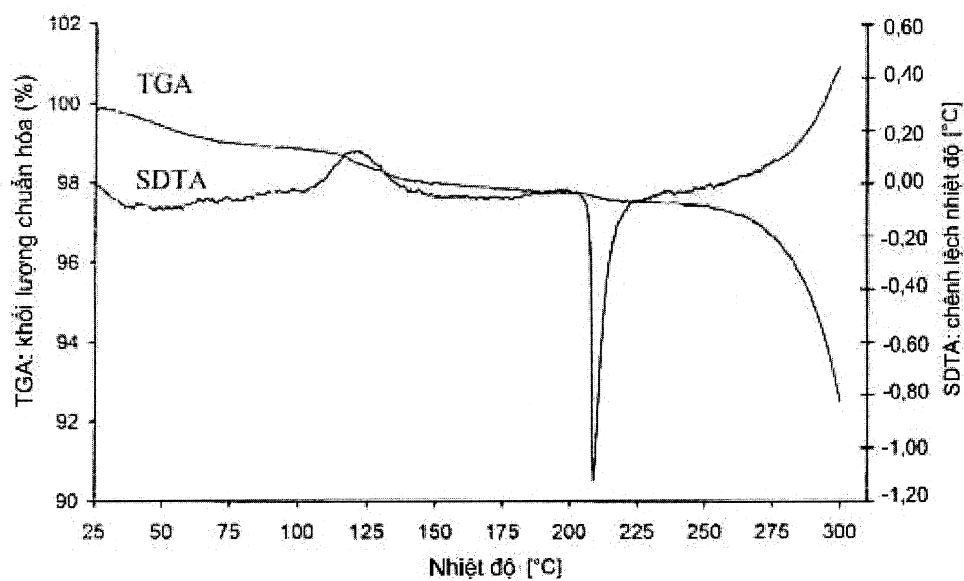


FIG.13C

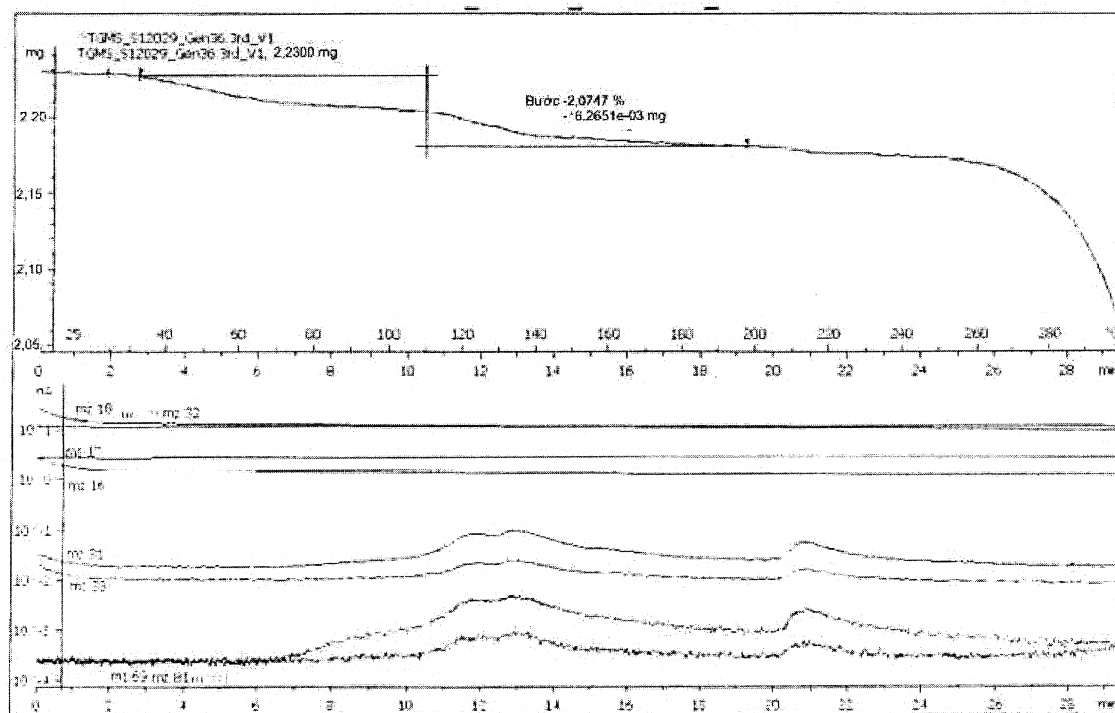


FIG.13D

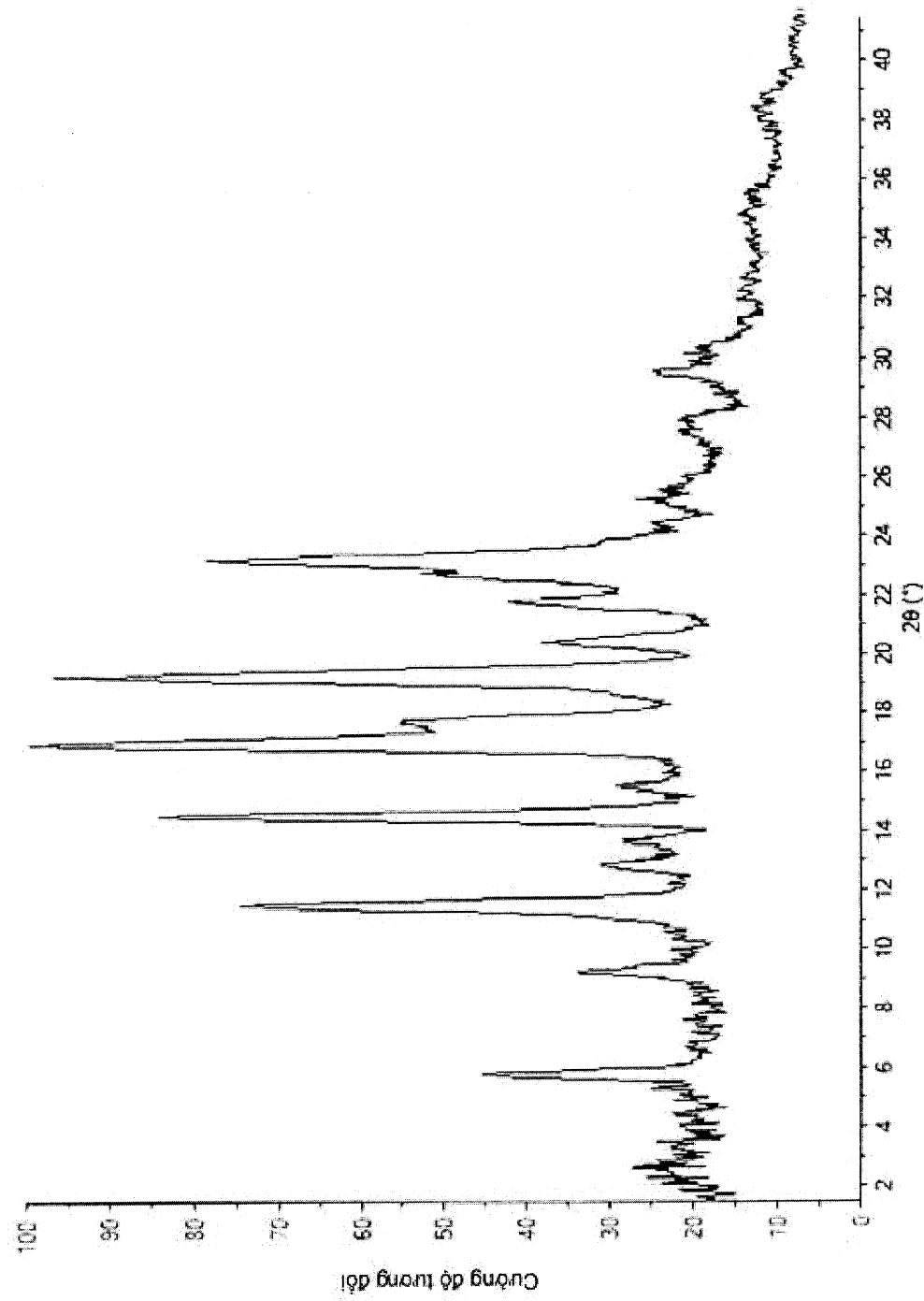


FIG.14

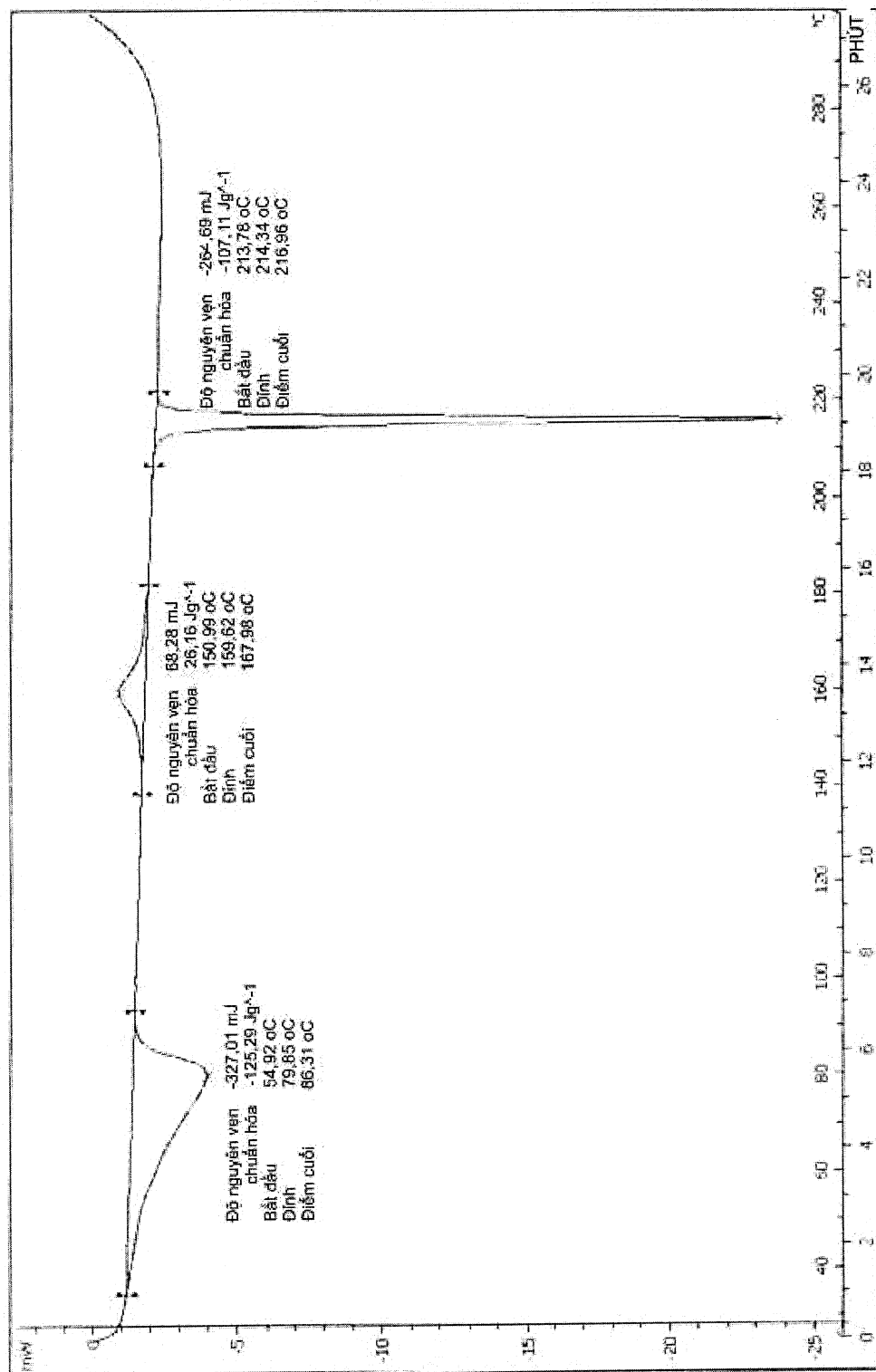


FIG.15

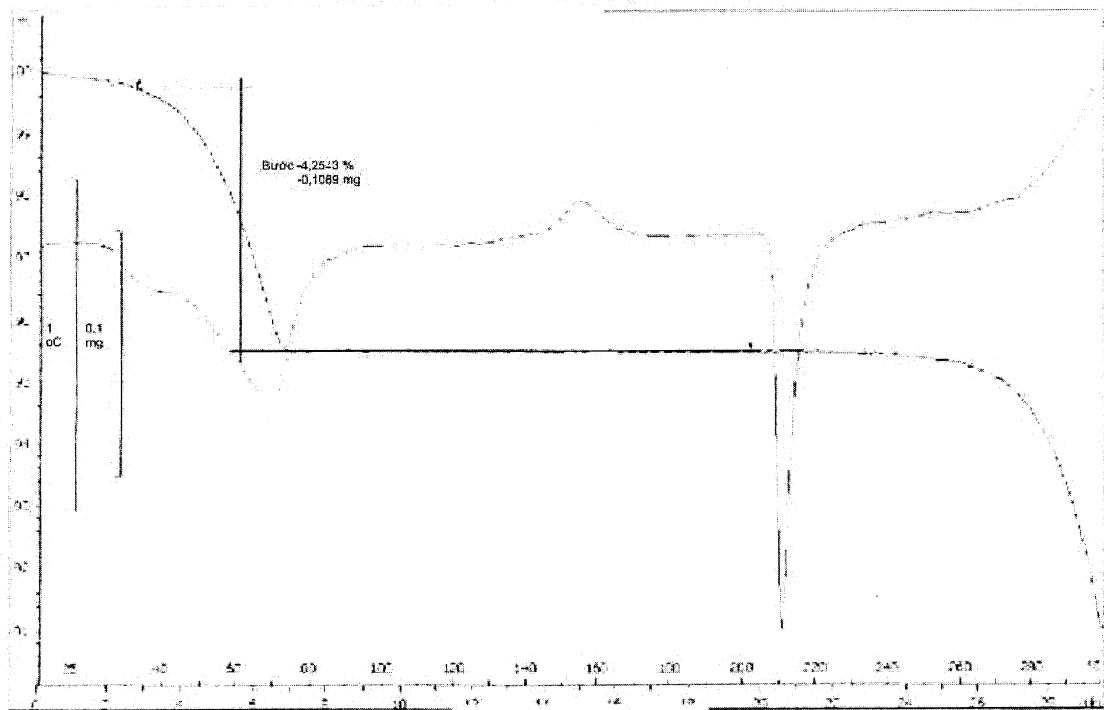


FIG. 16A

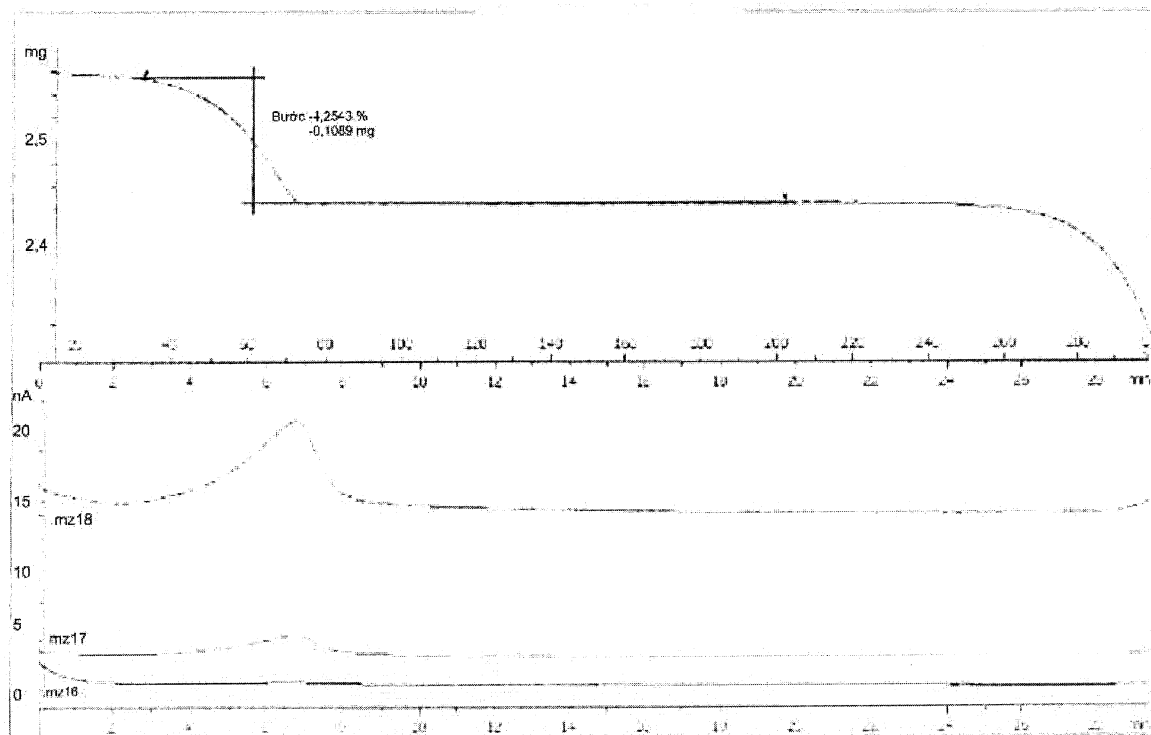


FIG. 16B

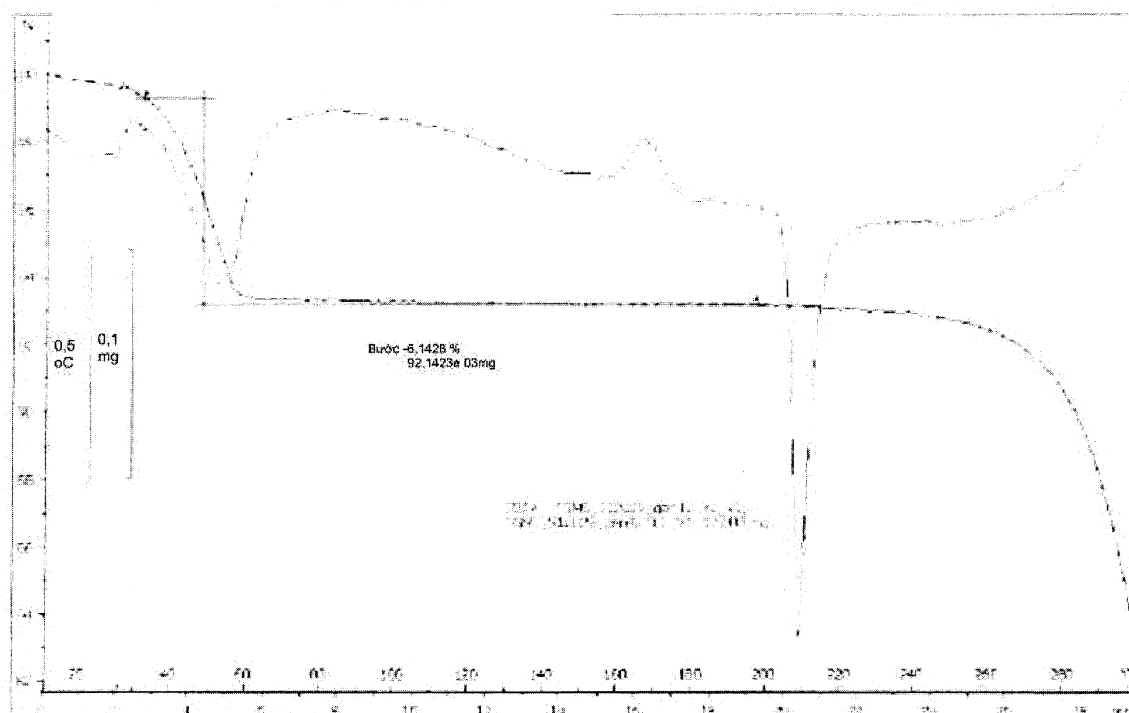


FIG.17A

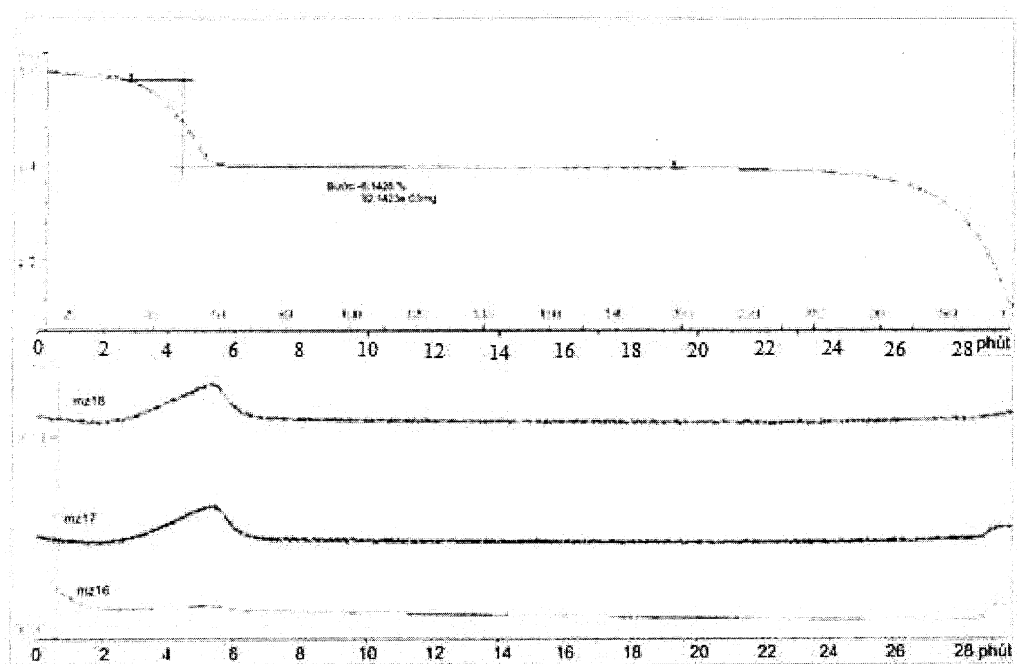
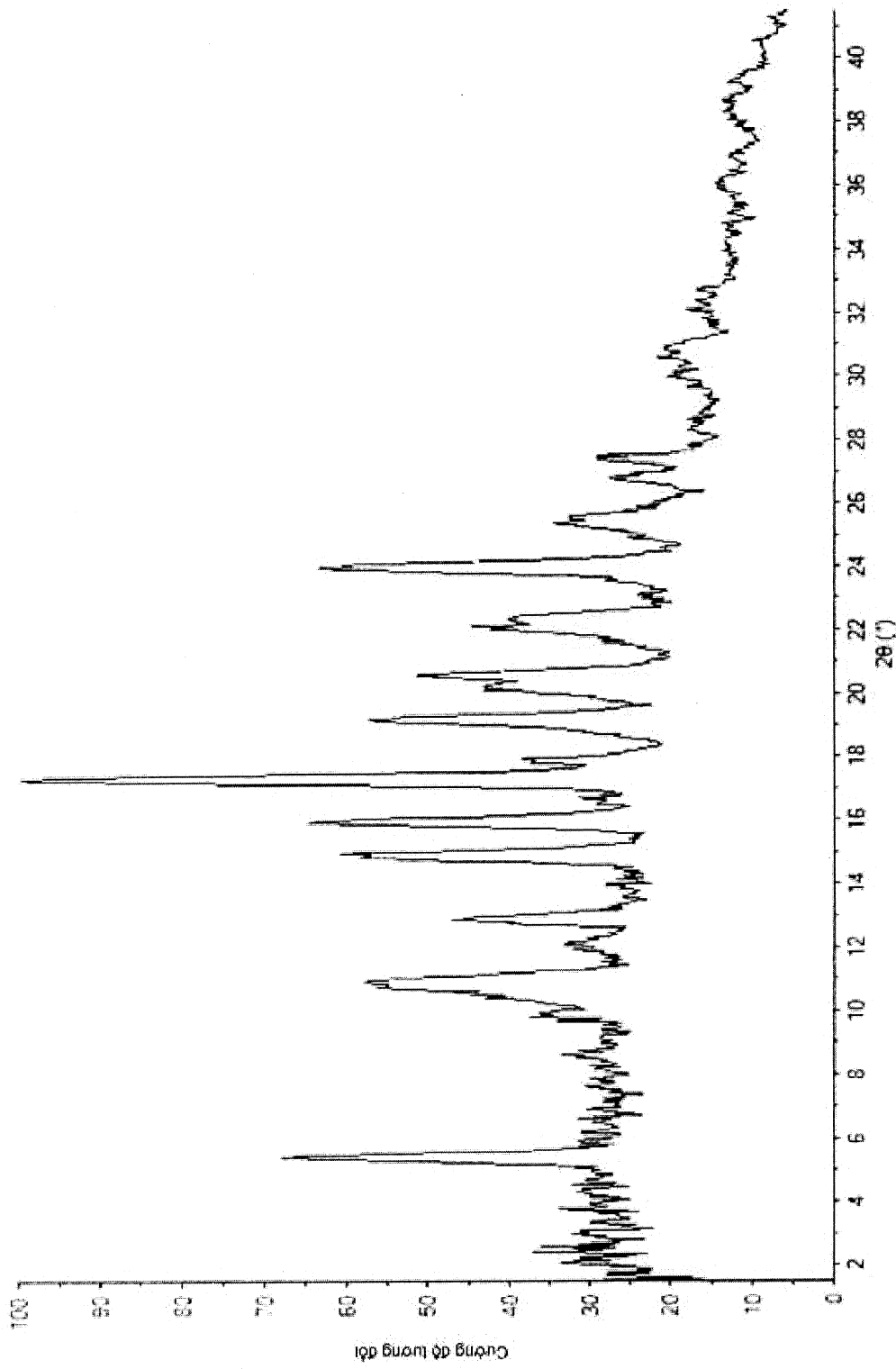
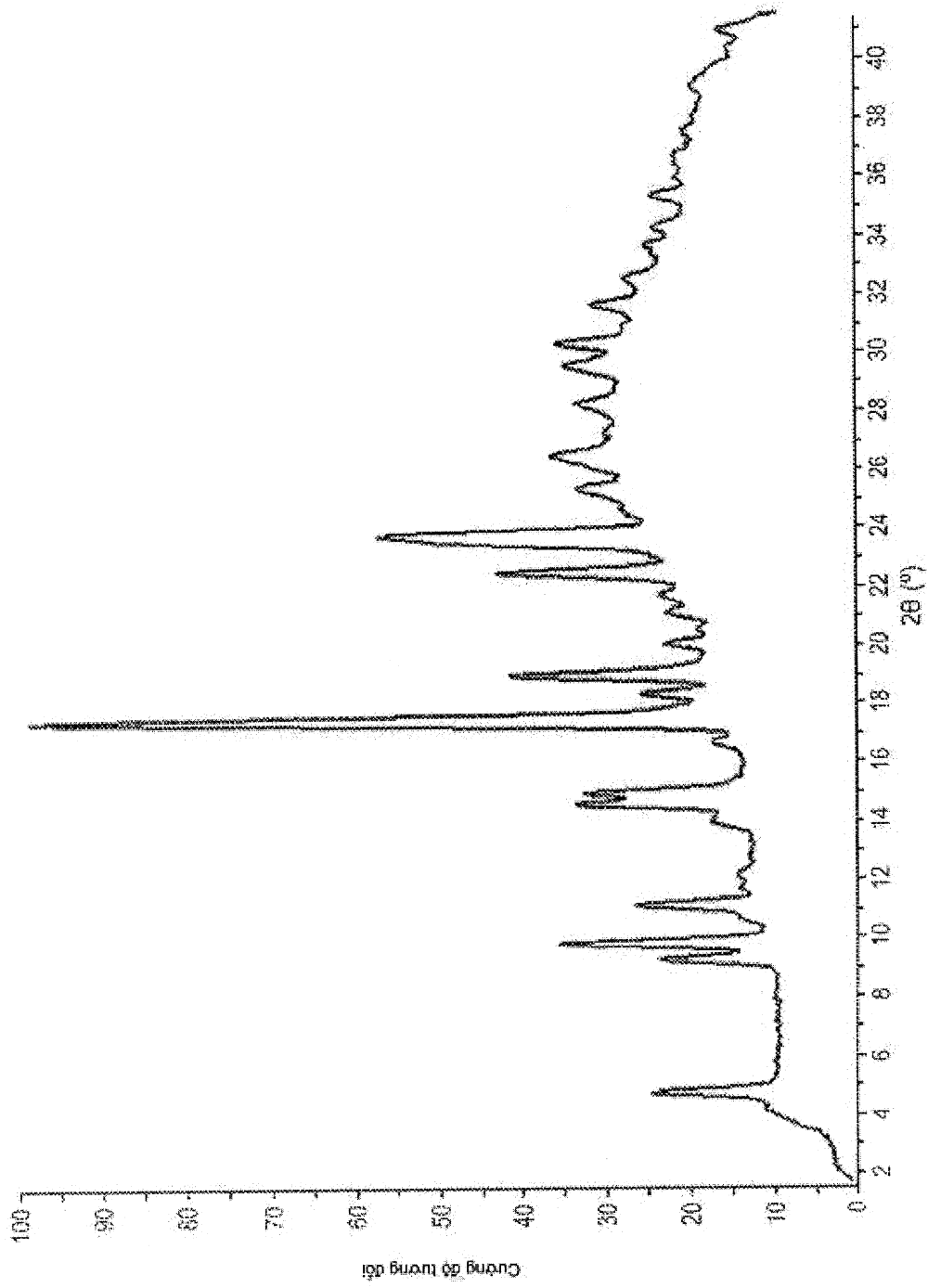


FIG.17B

**FIG.18**

**FIG.19**

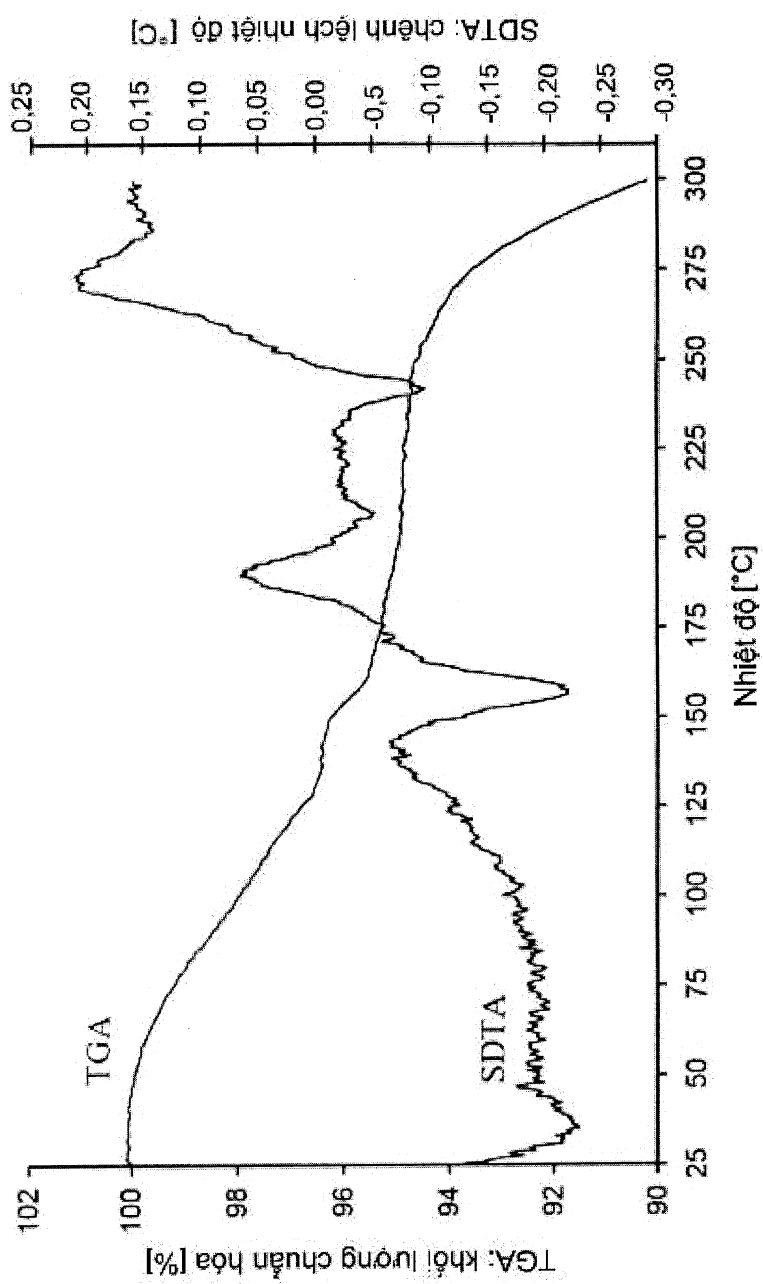


FIG.19A

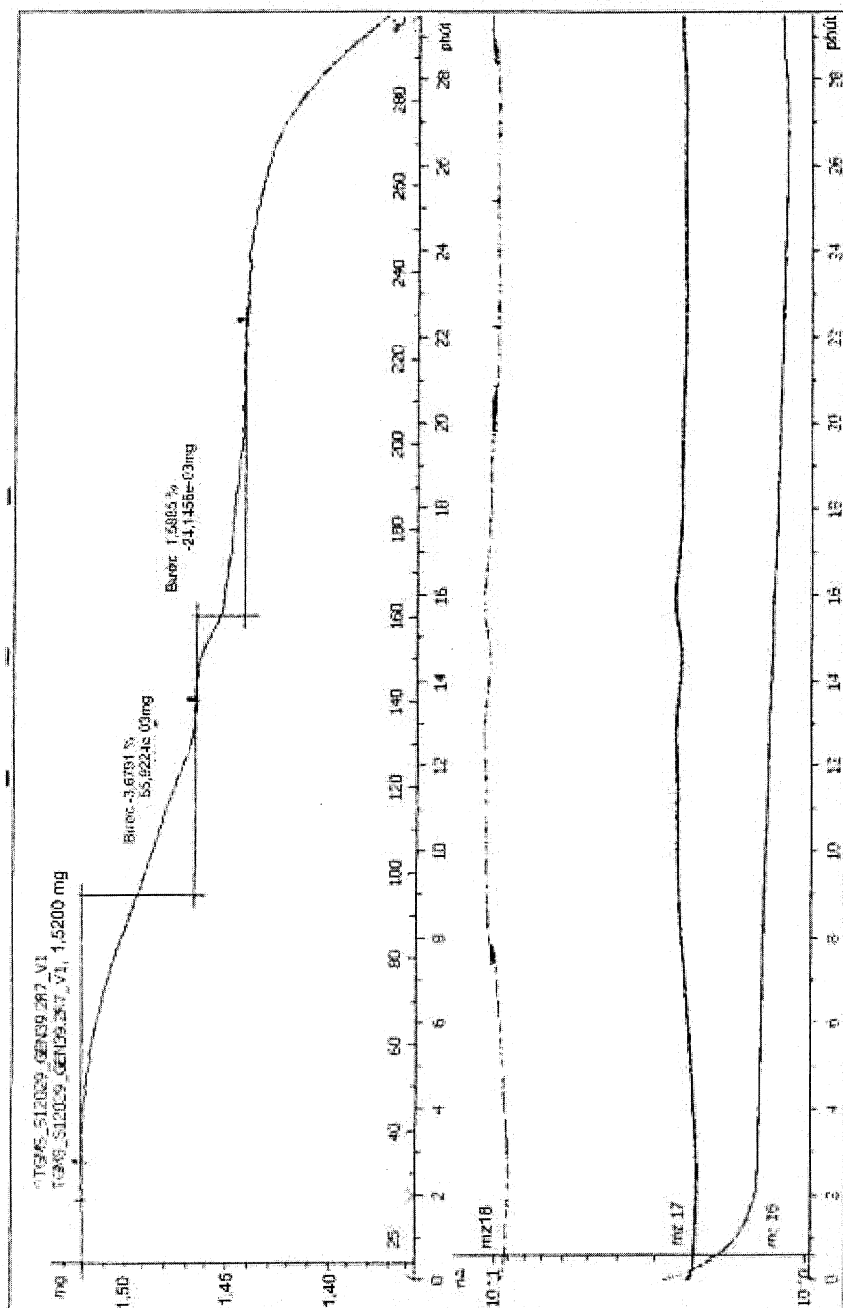
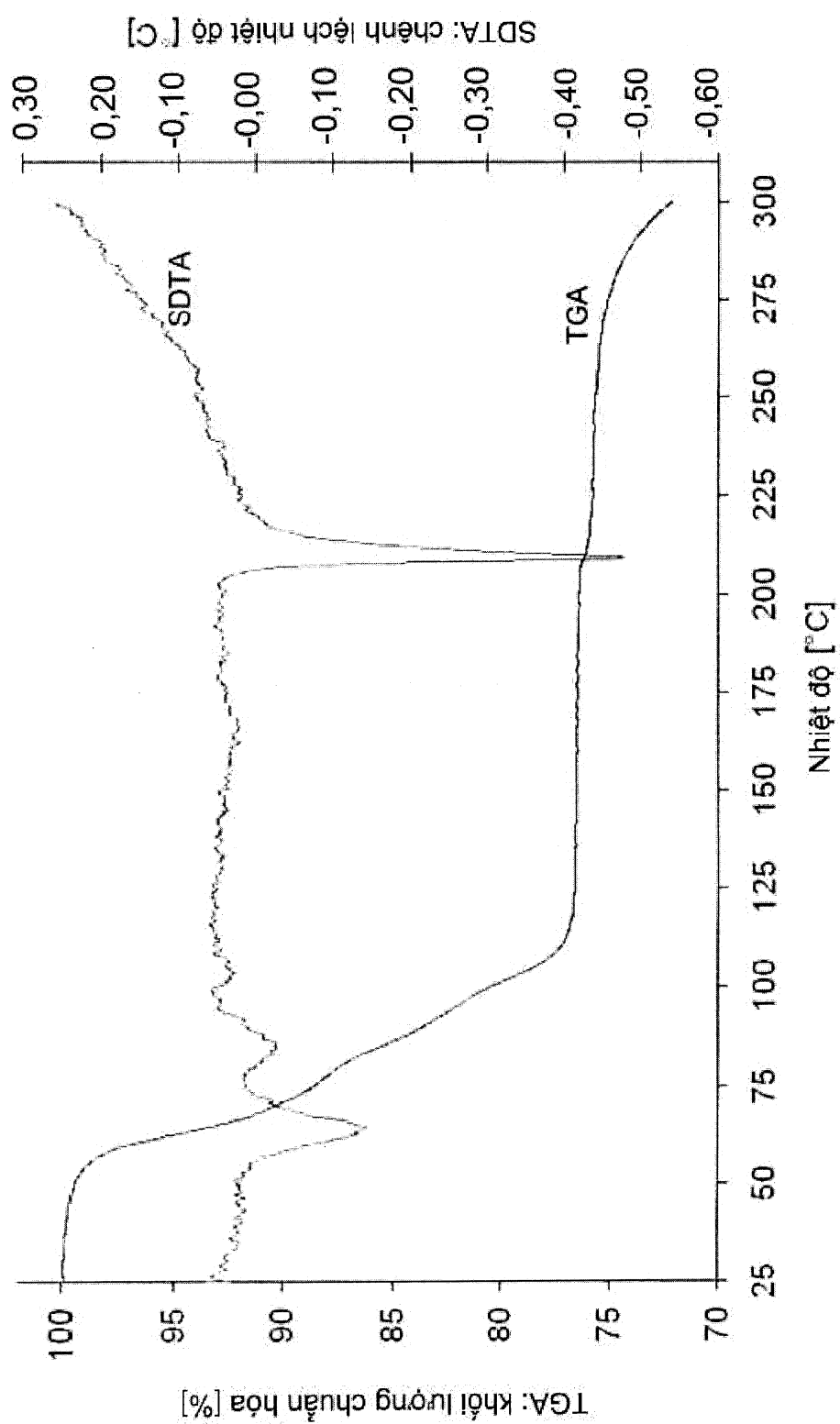


FIG.19B

**FIG.20A**

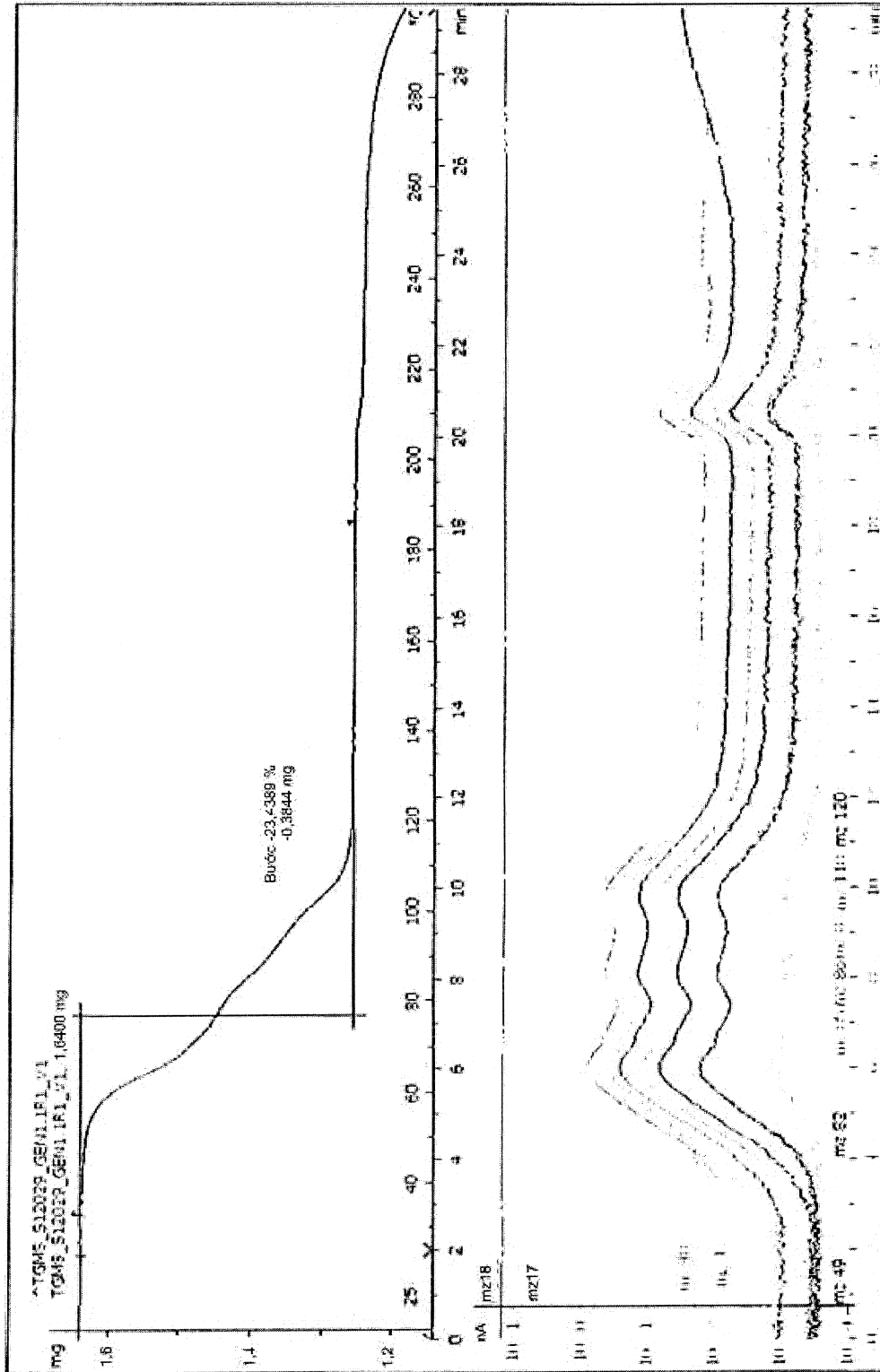
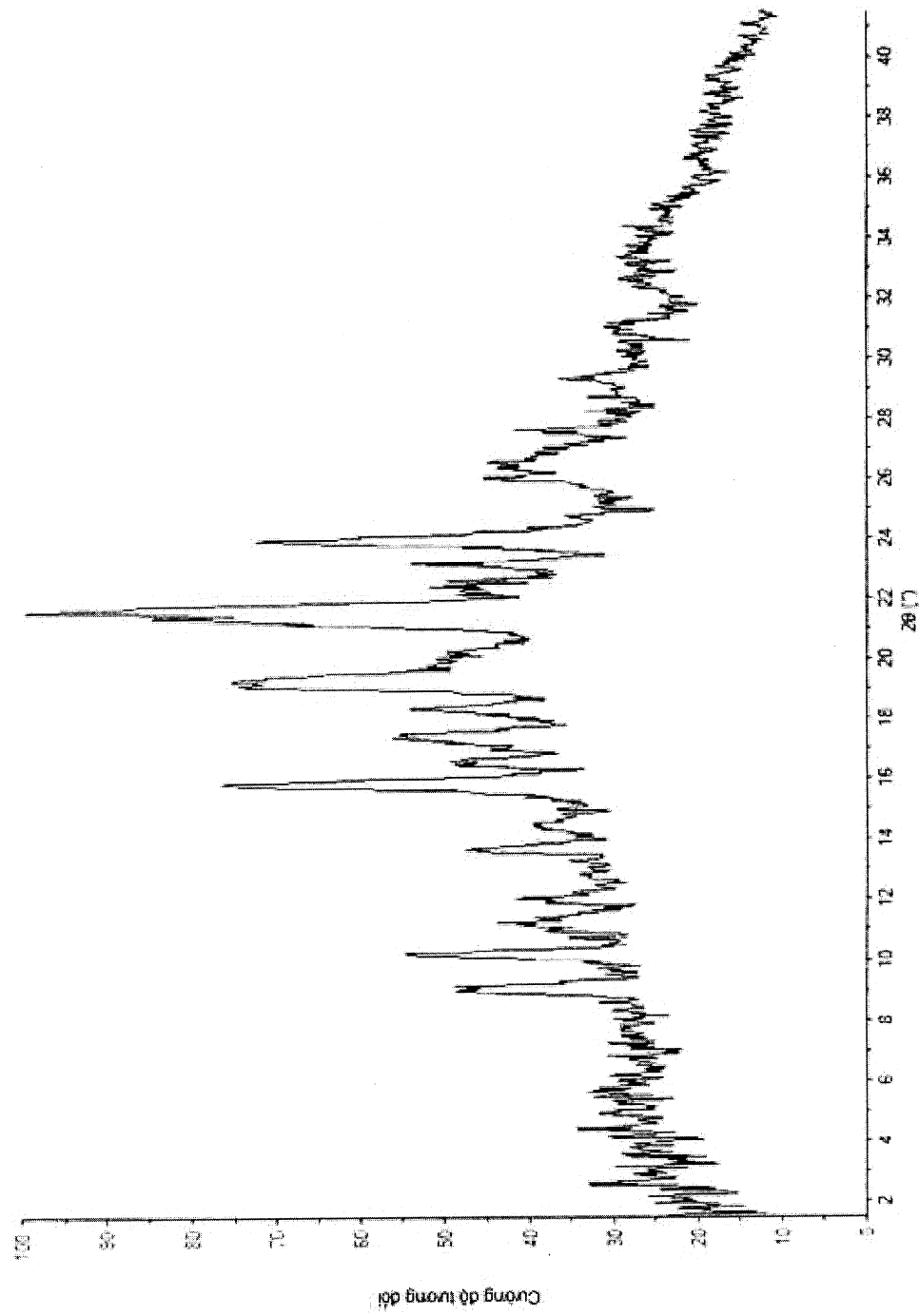
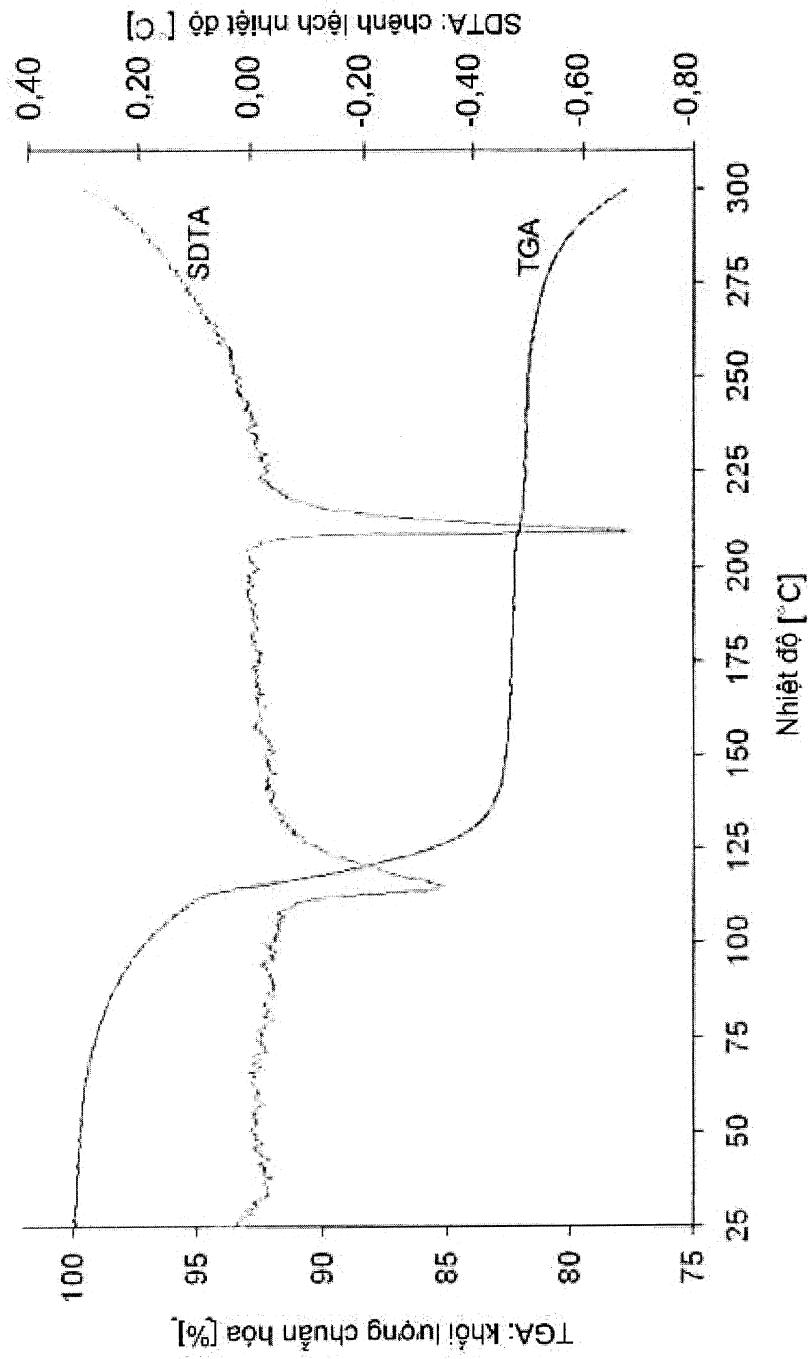
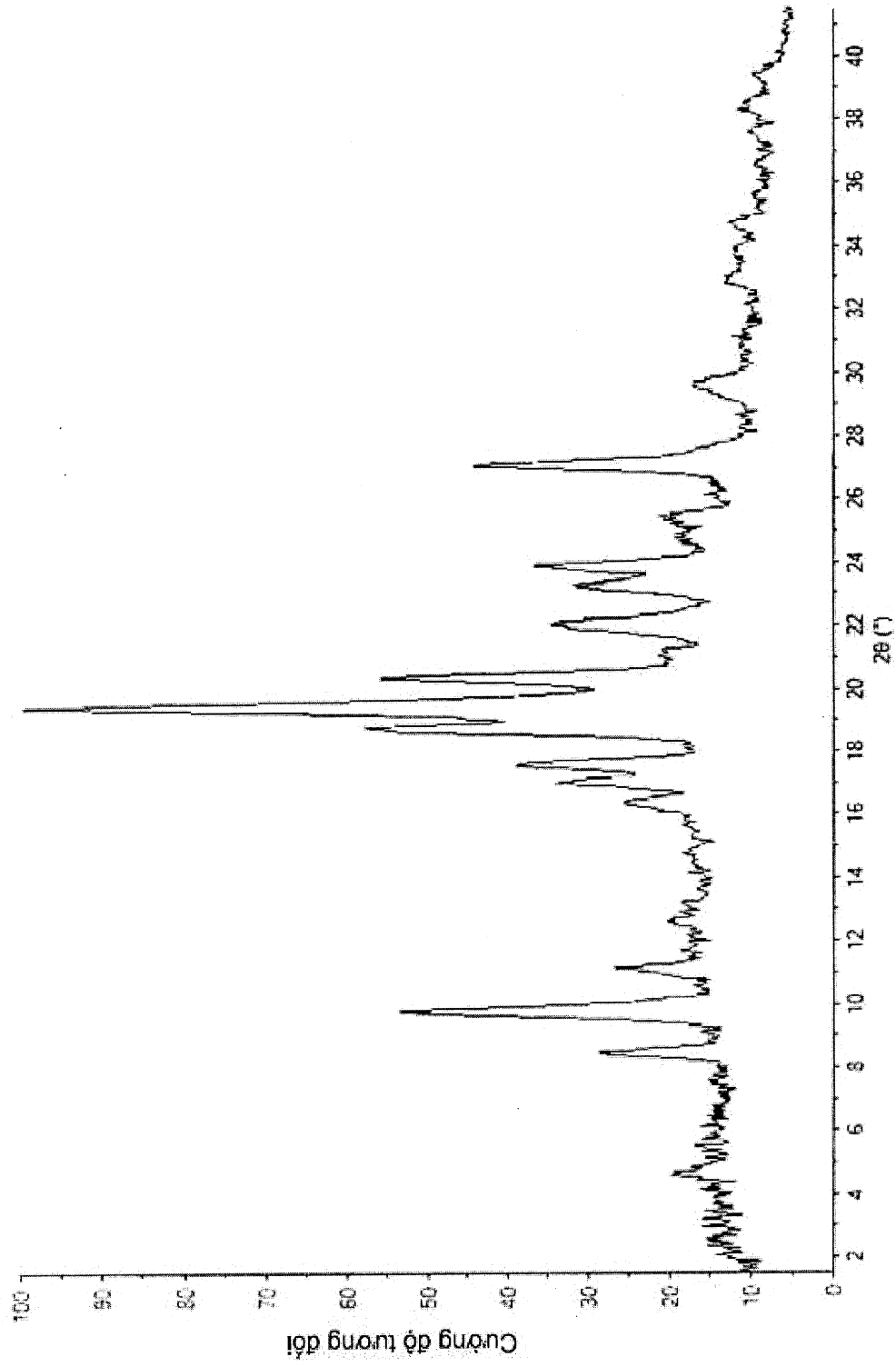
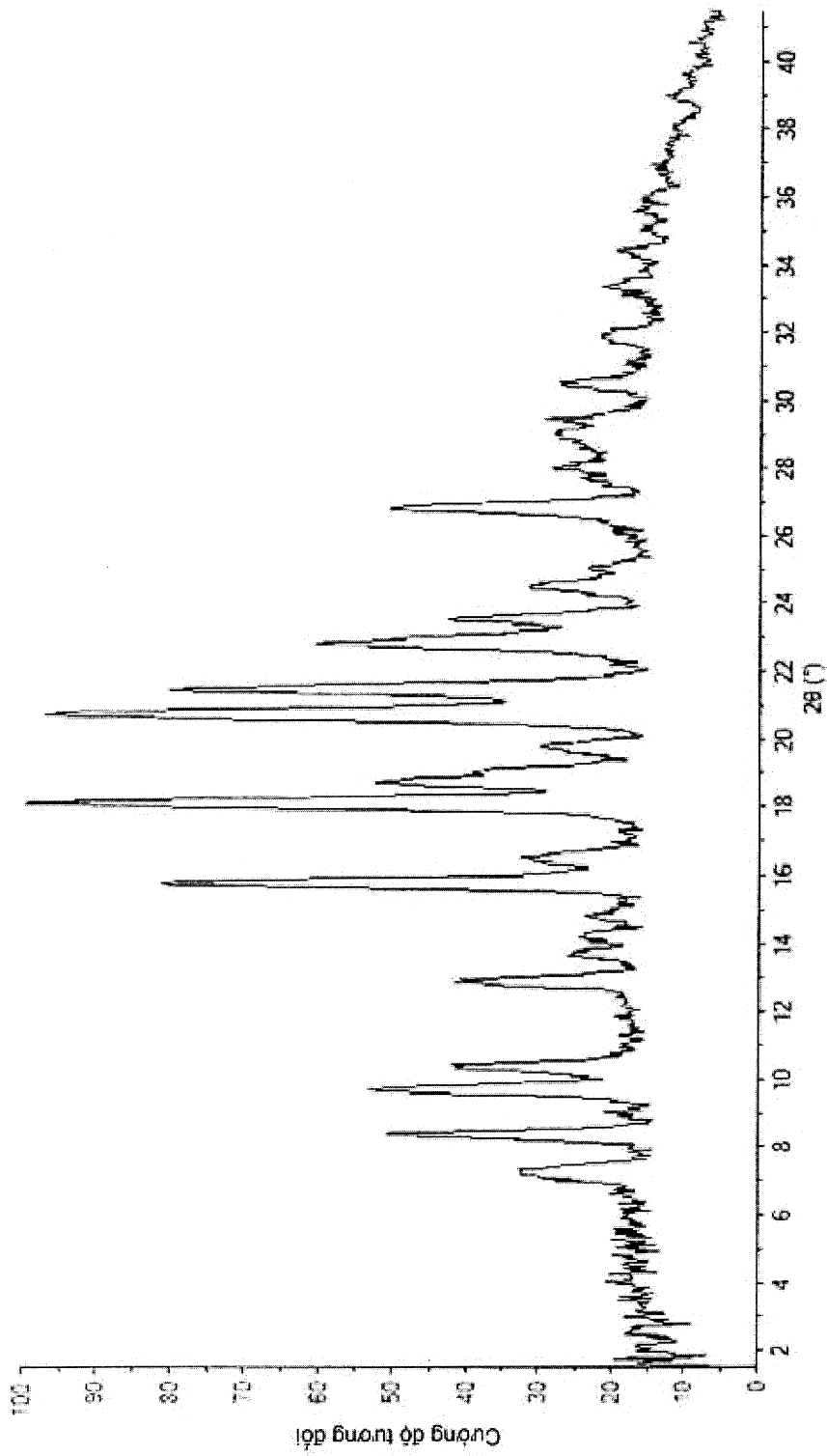


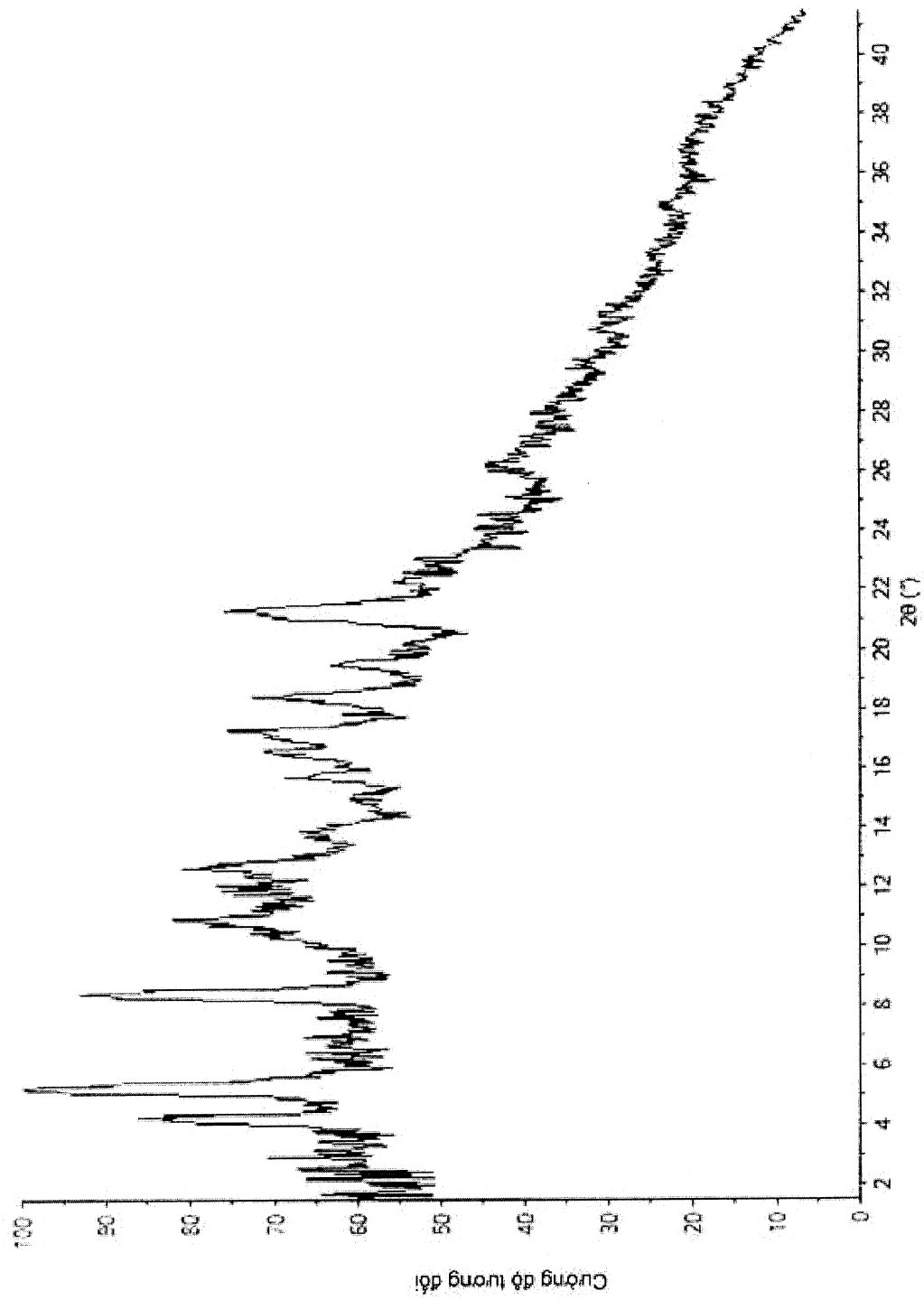
FIG.20B

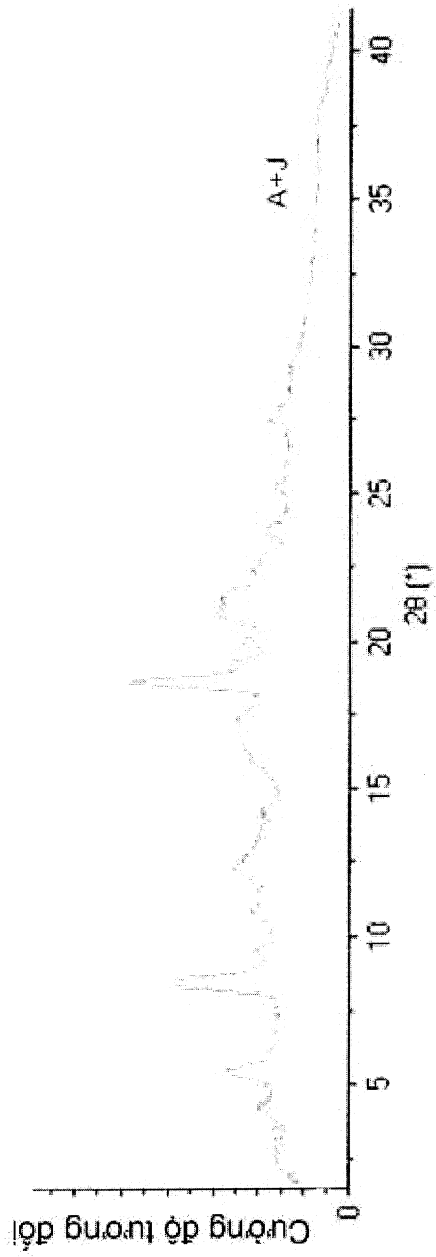
**FIG.21**

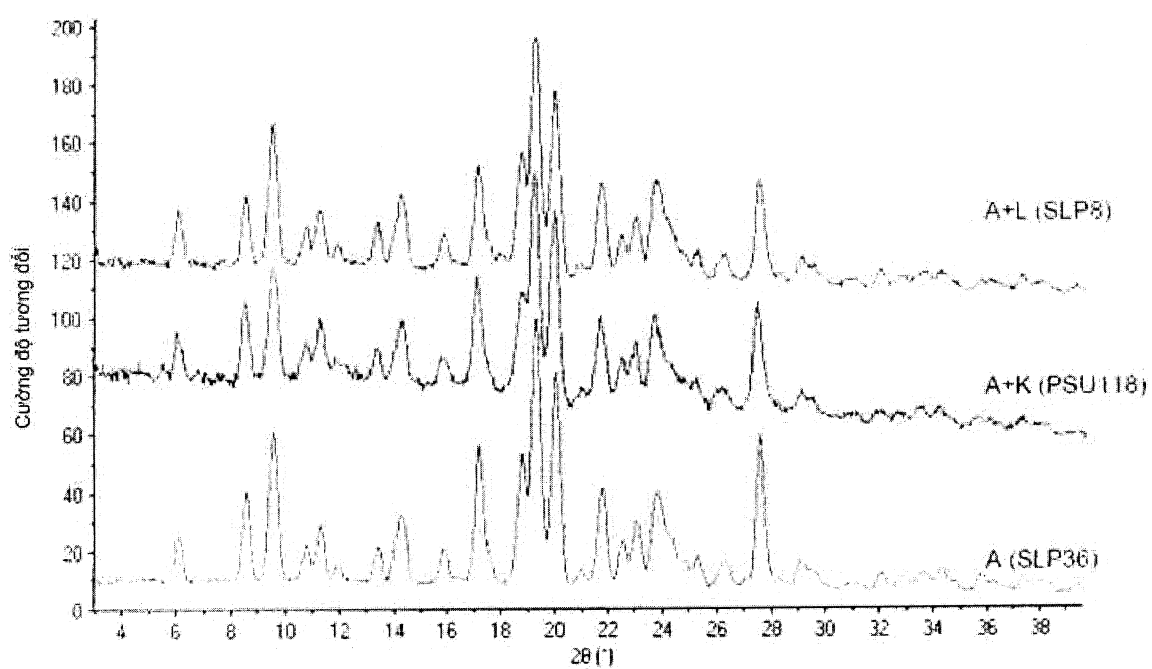
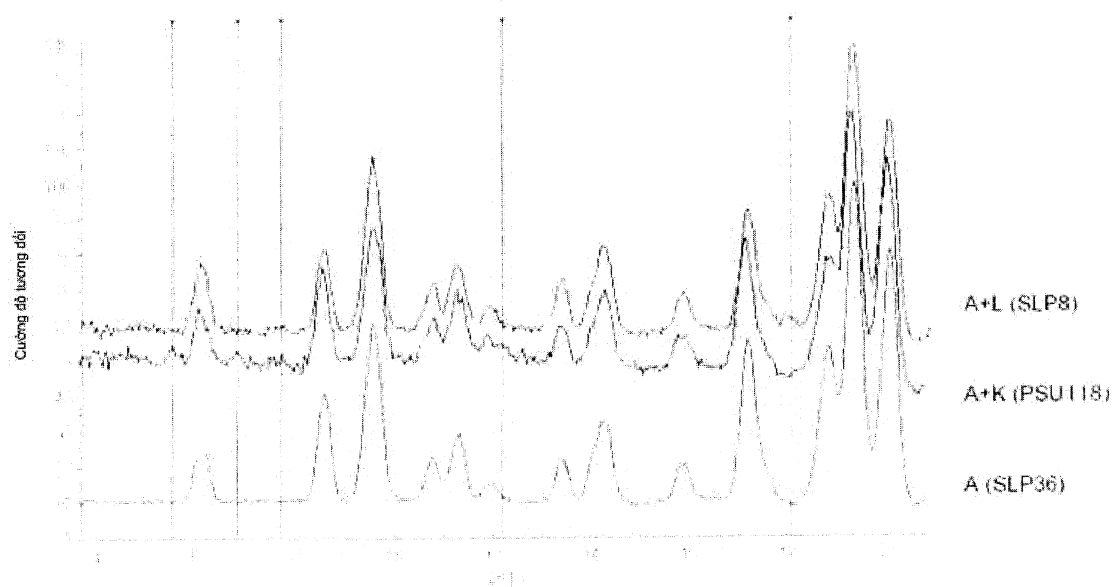
**FIG.22**

**FIG.23**

**FIG.24**

**FIG.25**

**FIG.26**

**FIG.27A****FIG.27B**

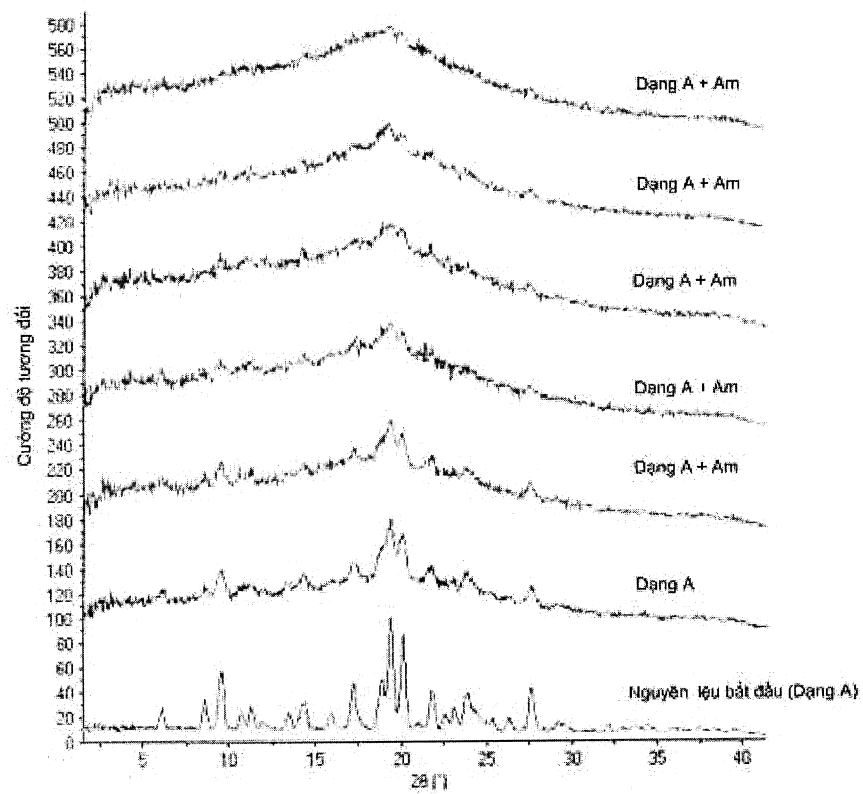


FIG.28

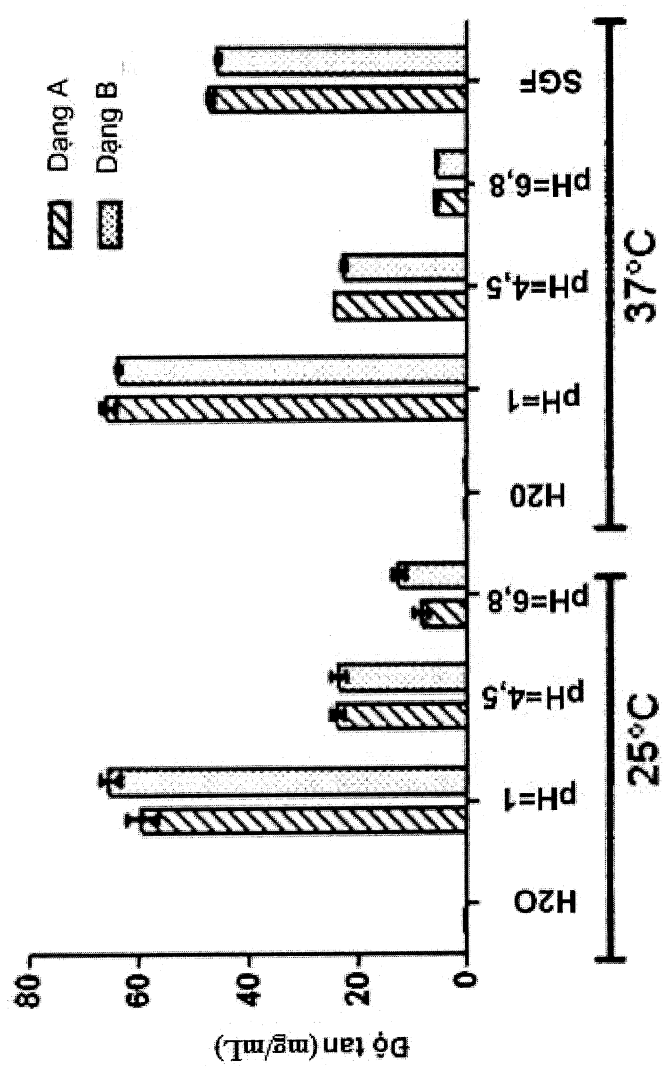
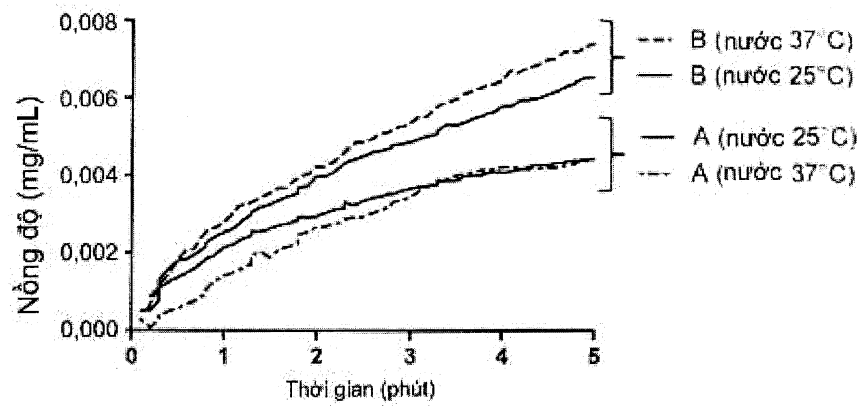
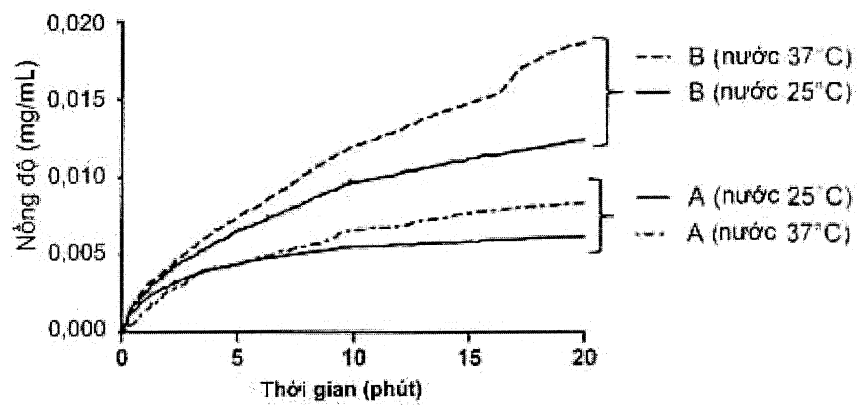


FIG.29

**FIG.30A****FIG.30B**

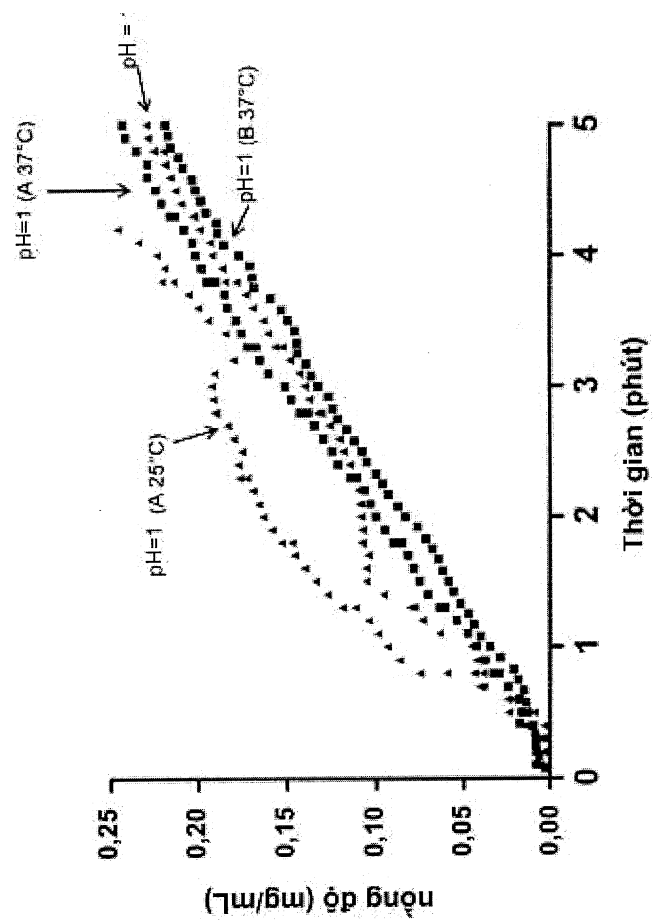


FIG.31

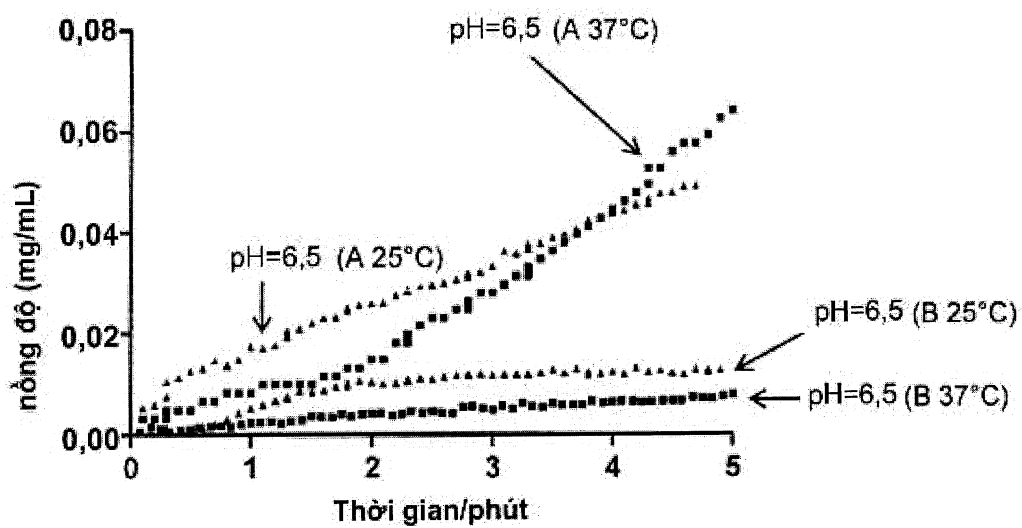


FIG.32A

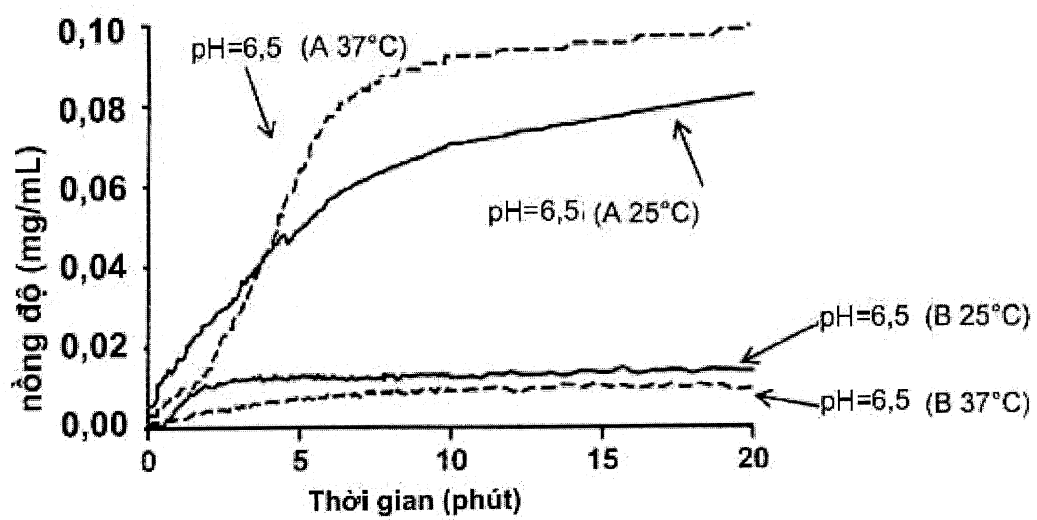
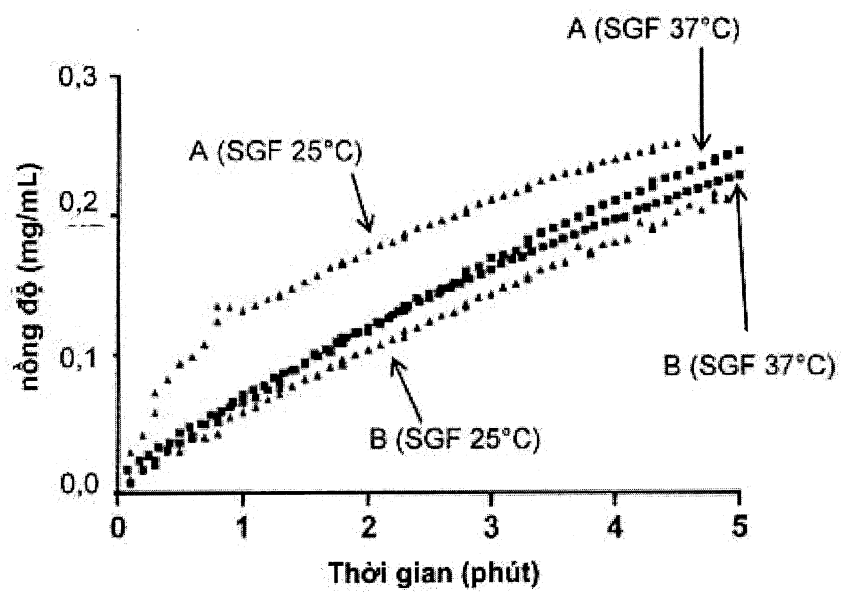
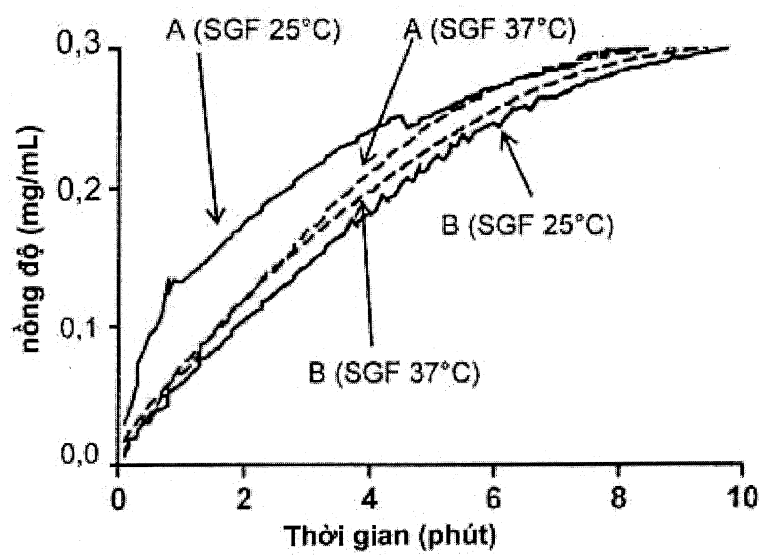


FIG.32B

**FIG.33A****FIG.33B**

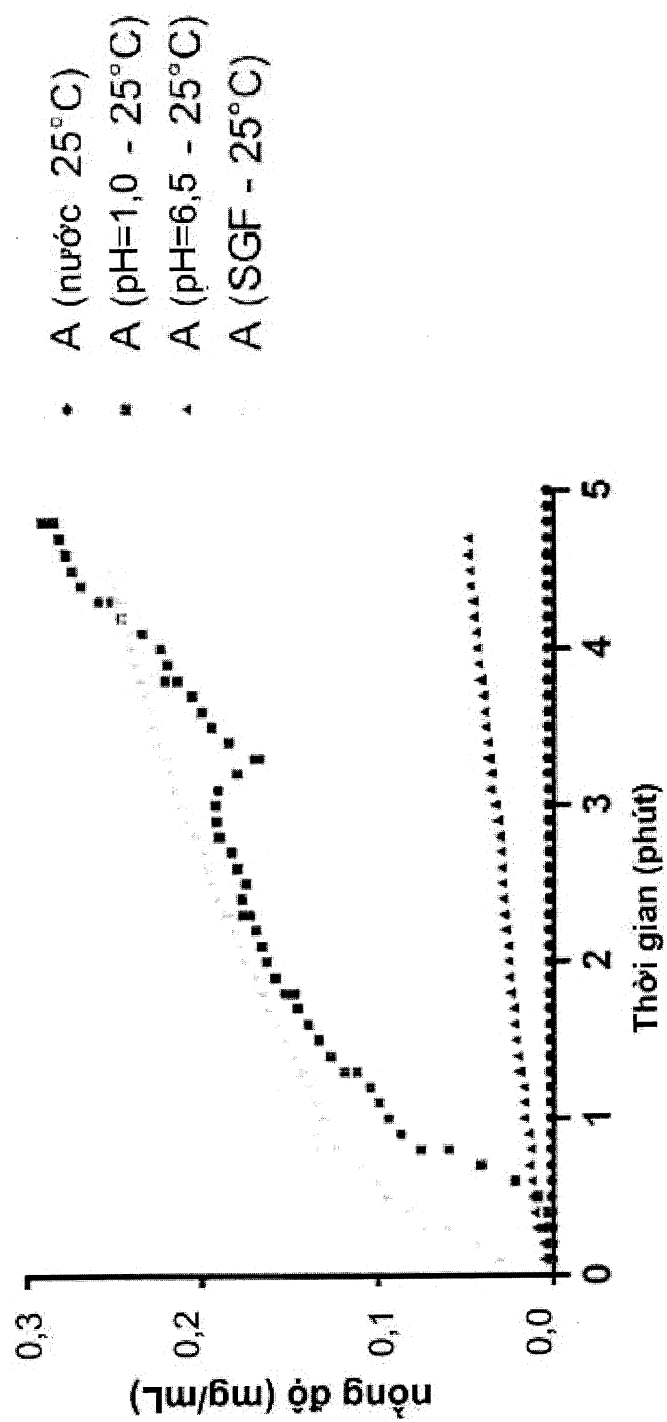


FIG.34

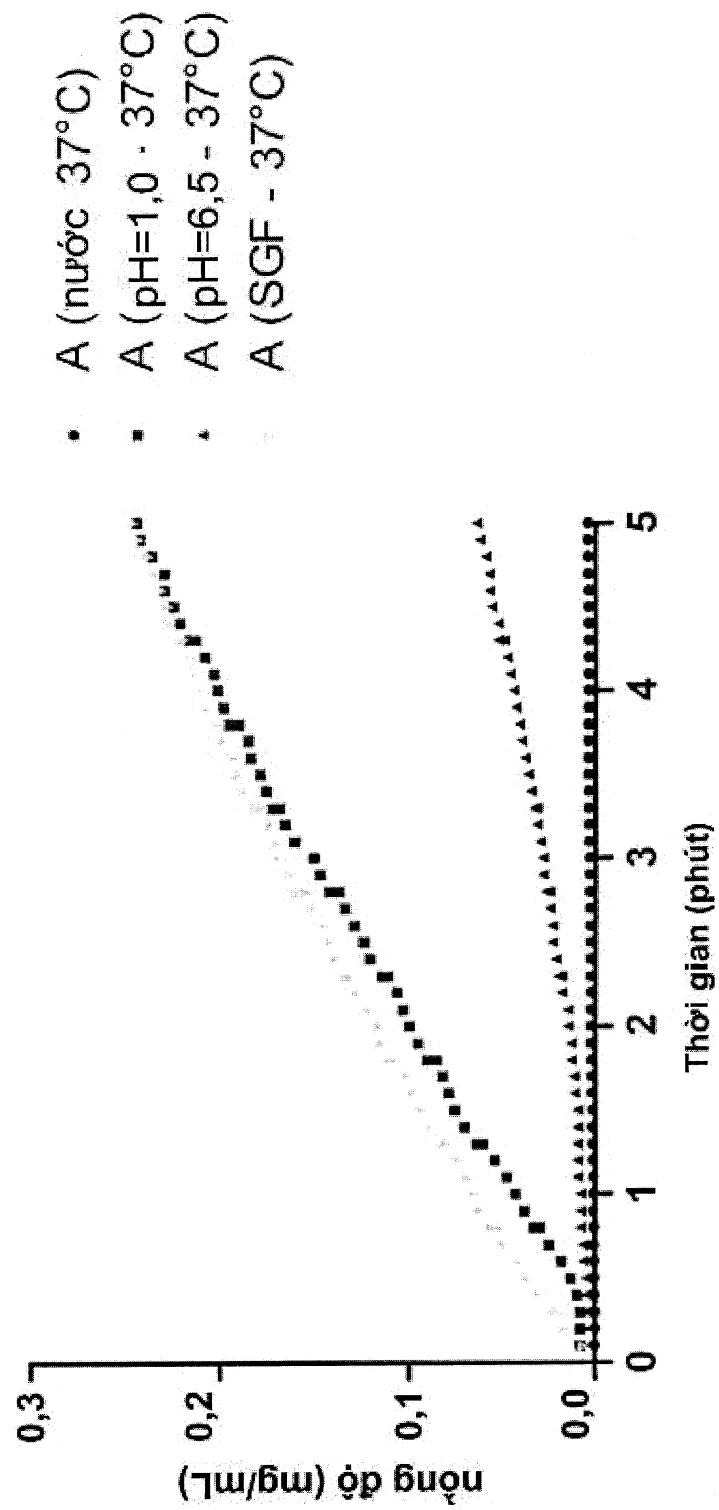


FIG.35

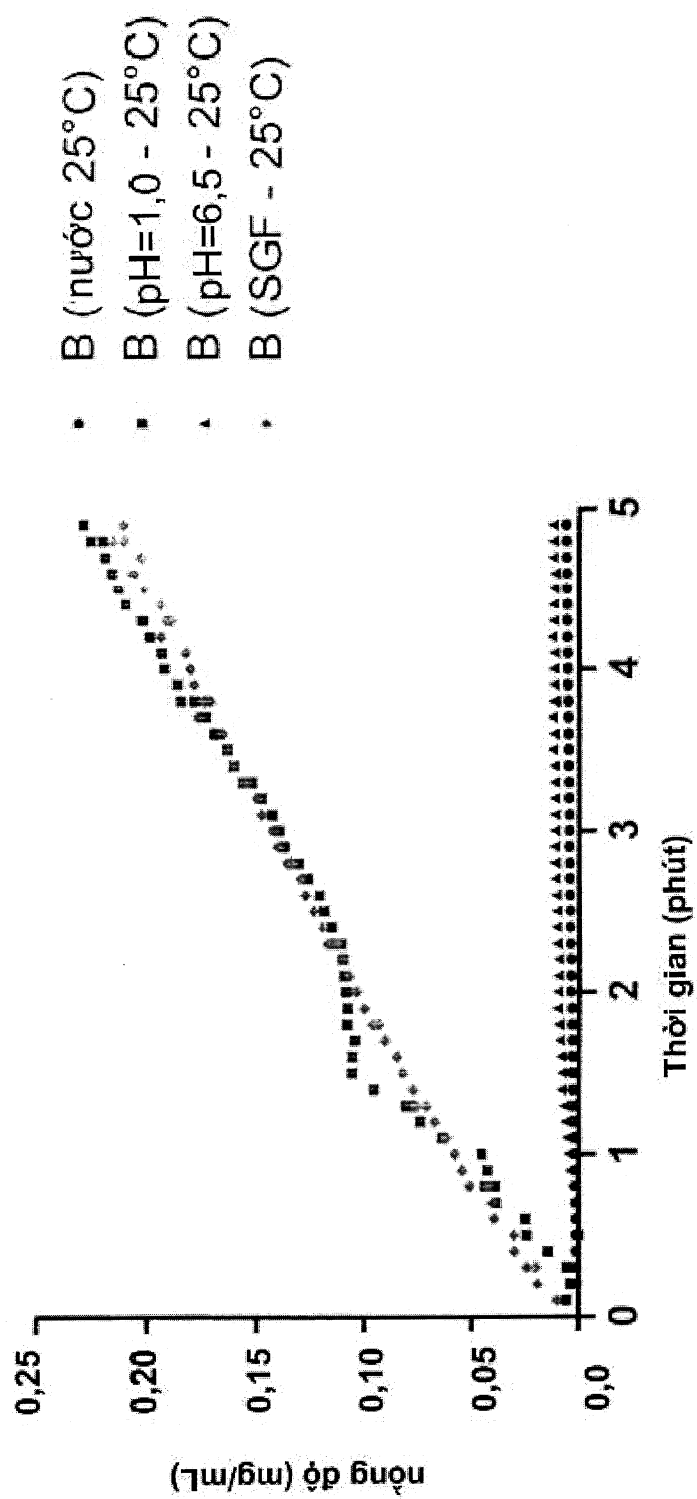


FIG.36

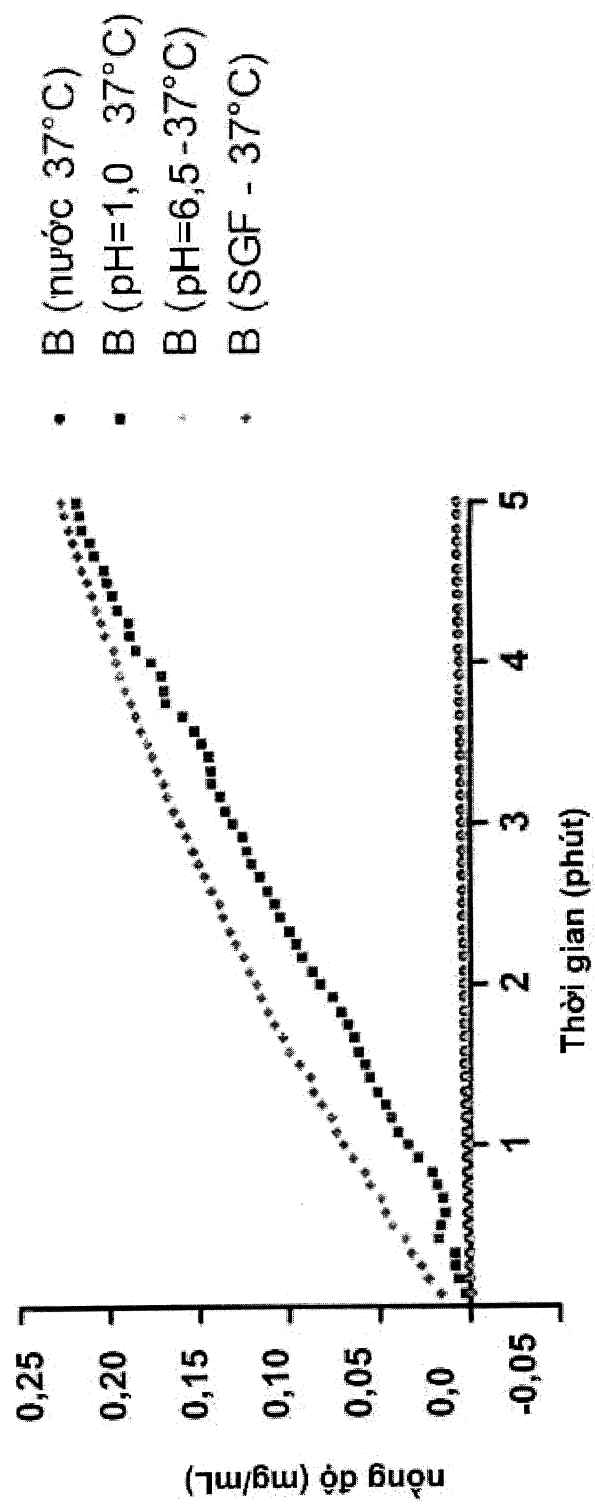


FIG.37

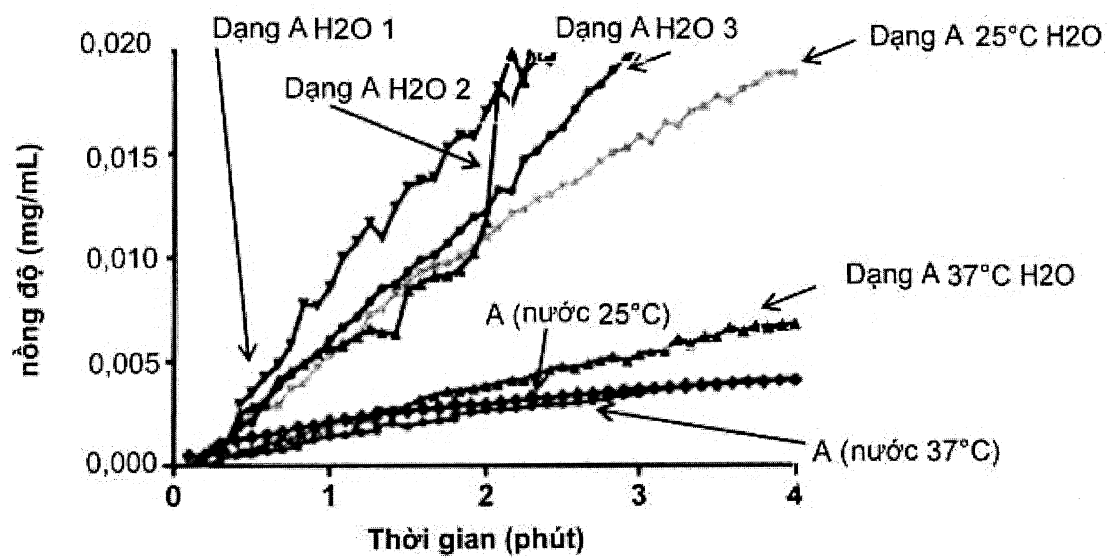


FIG.38A

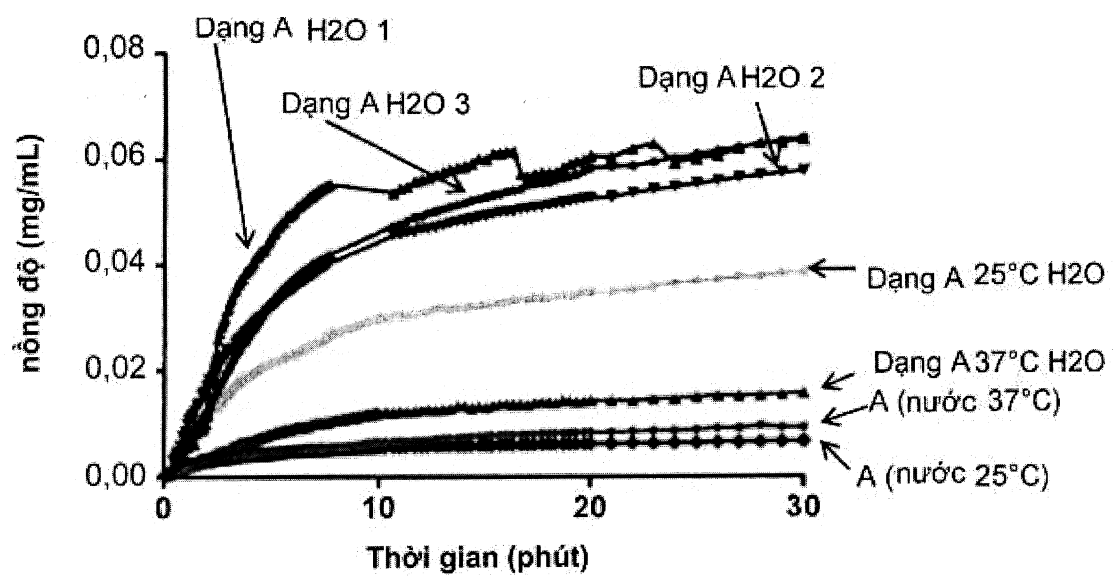


FIG.38B

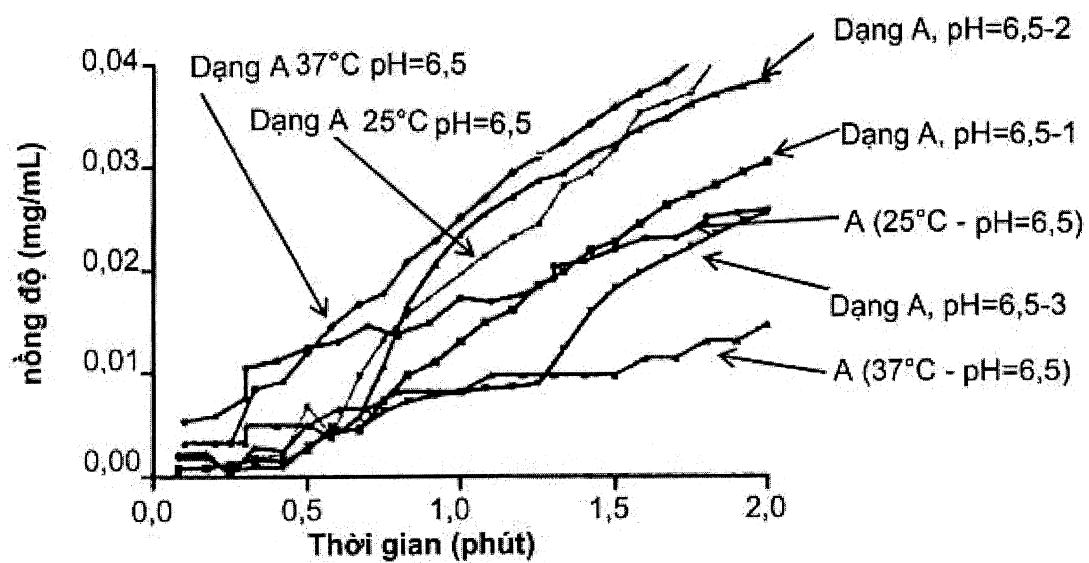


FIG.39A

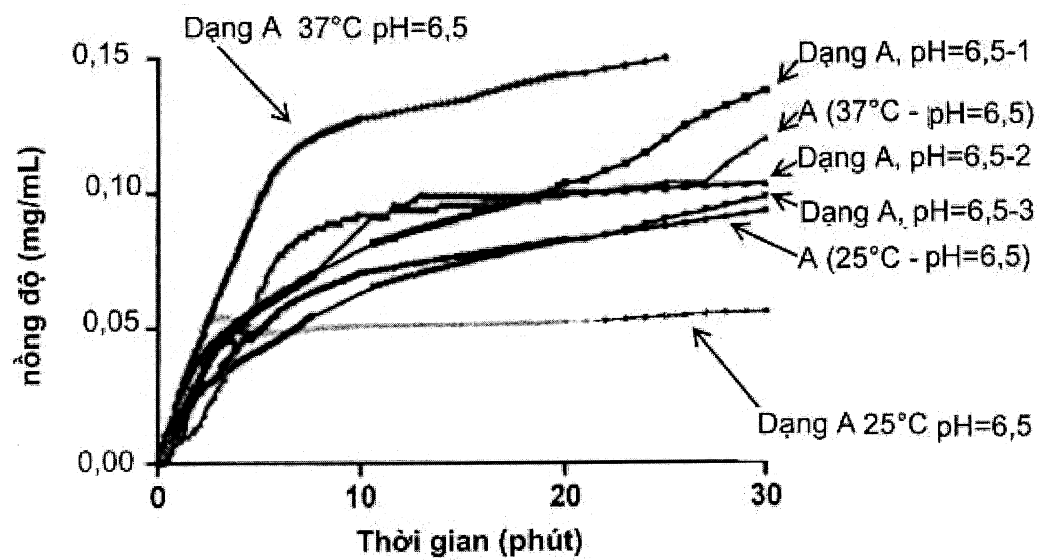


FIG.39B

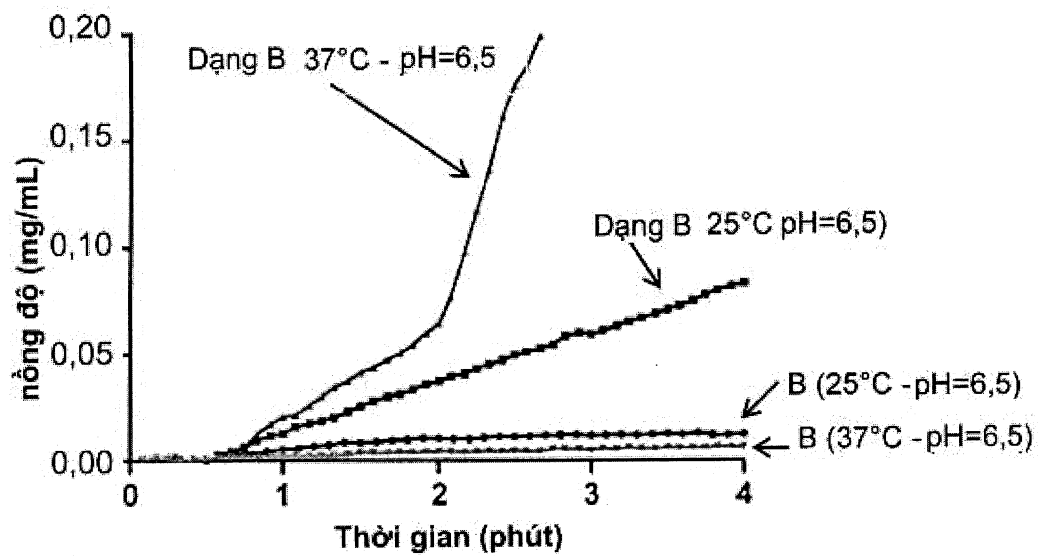


FIG.40A

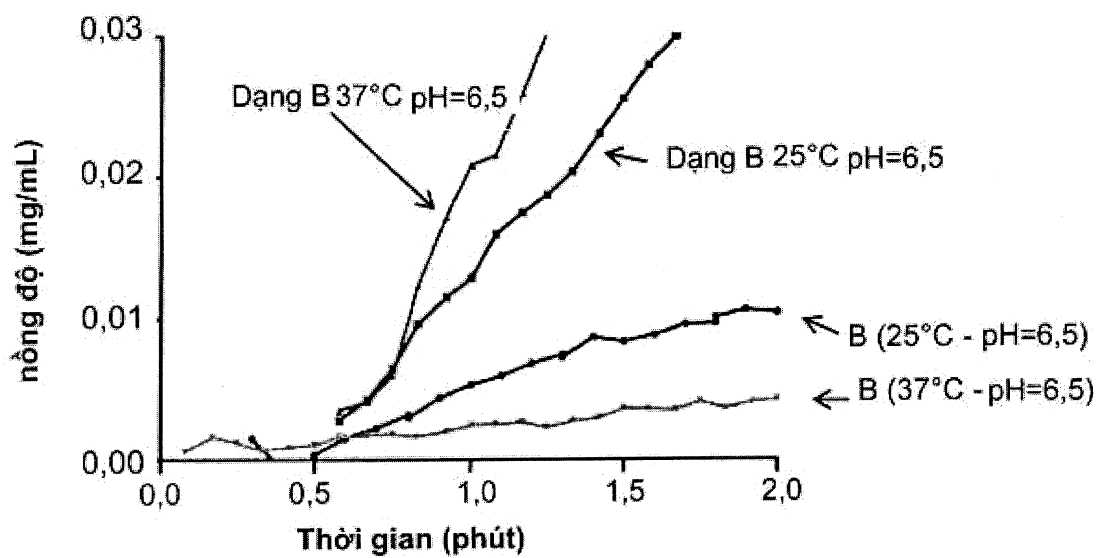


FIG.40B

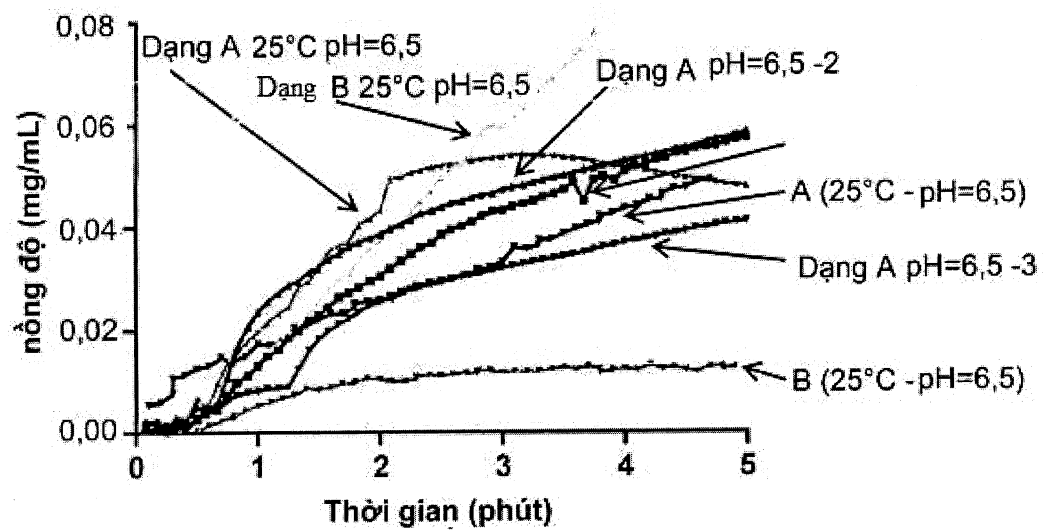


FIG.41A

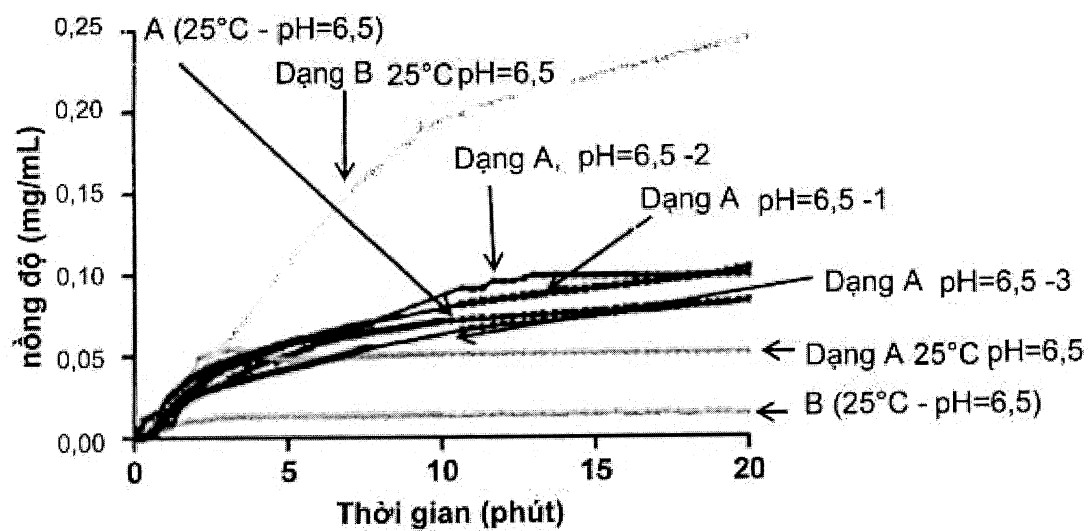


FIG.41B

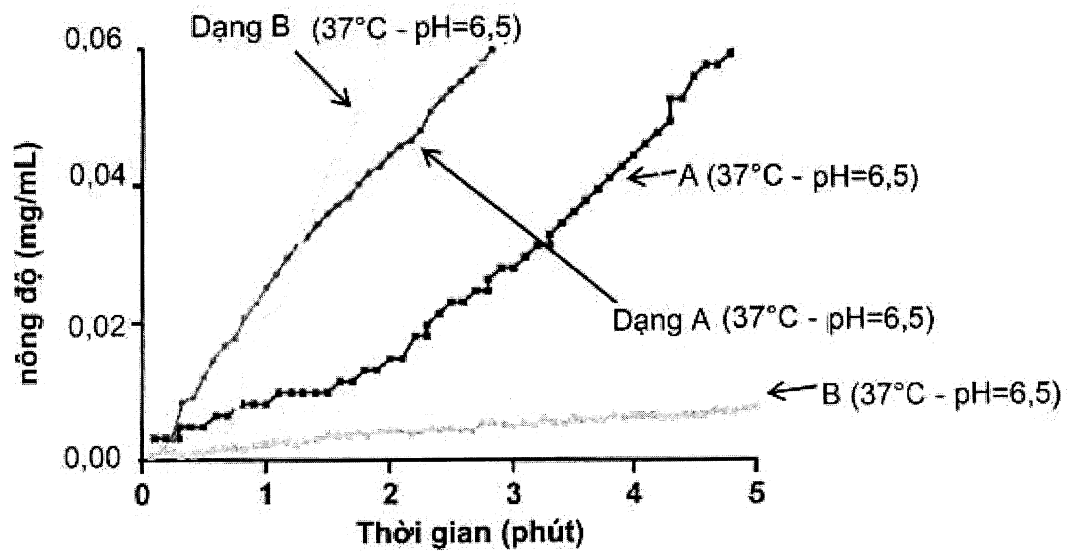


FIG.42A

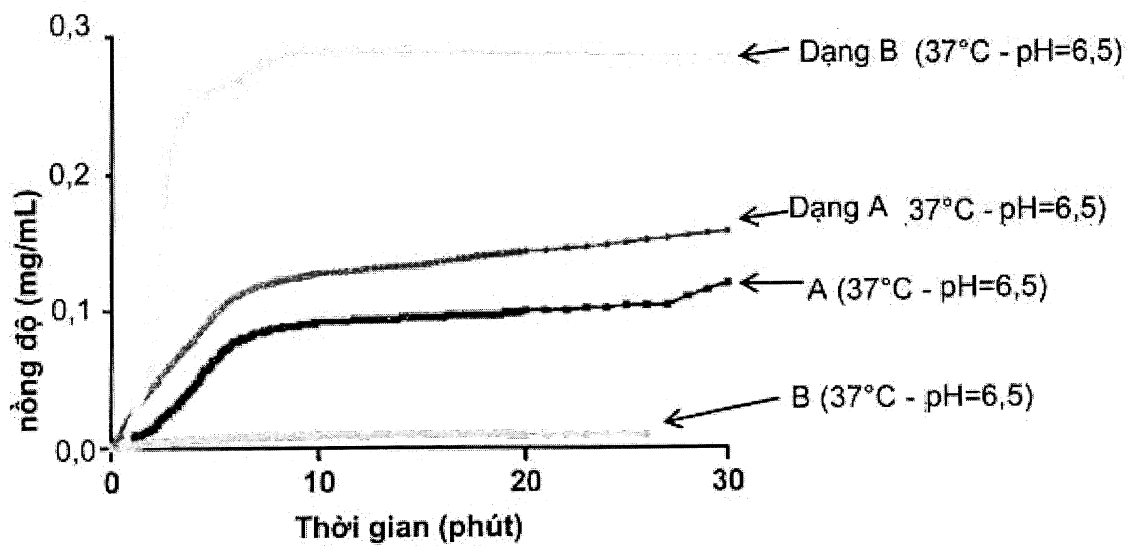


FIG.42B

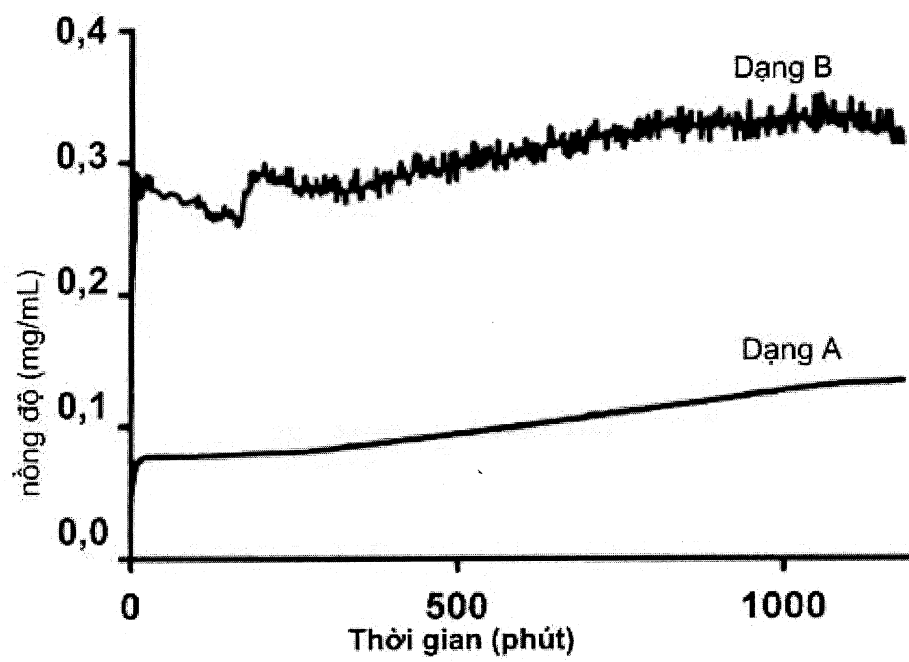


FIG.43A

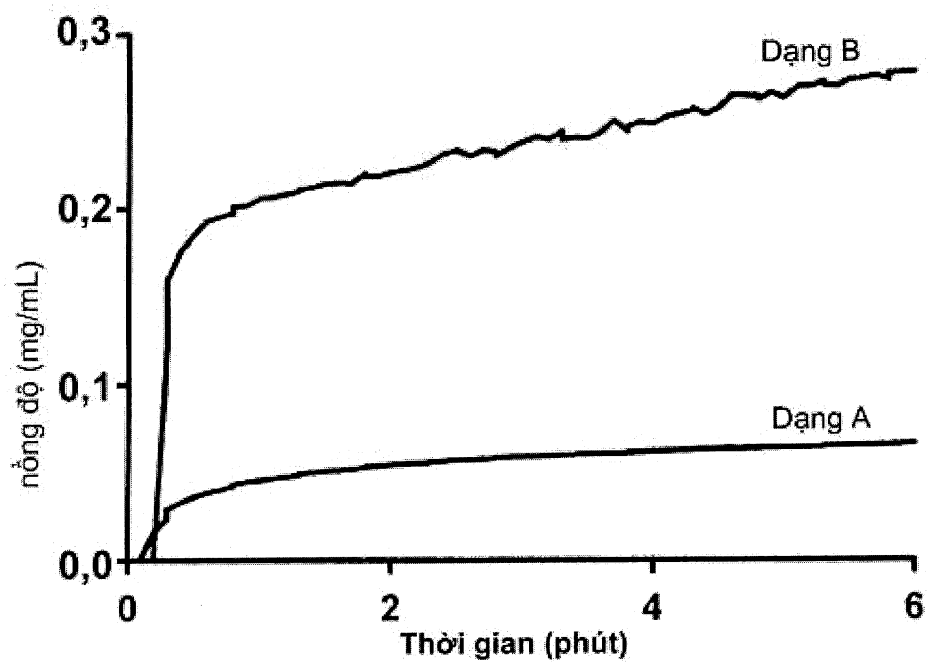


FIG.43B

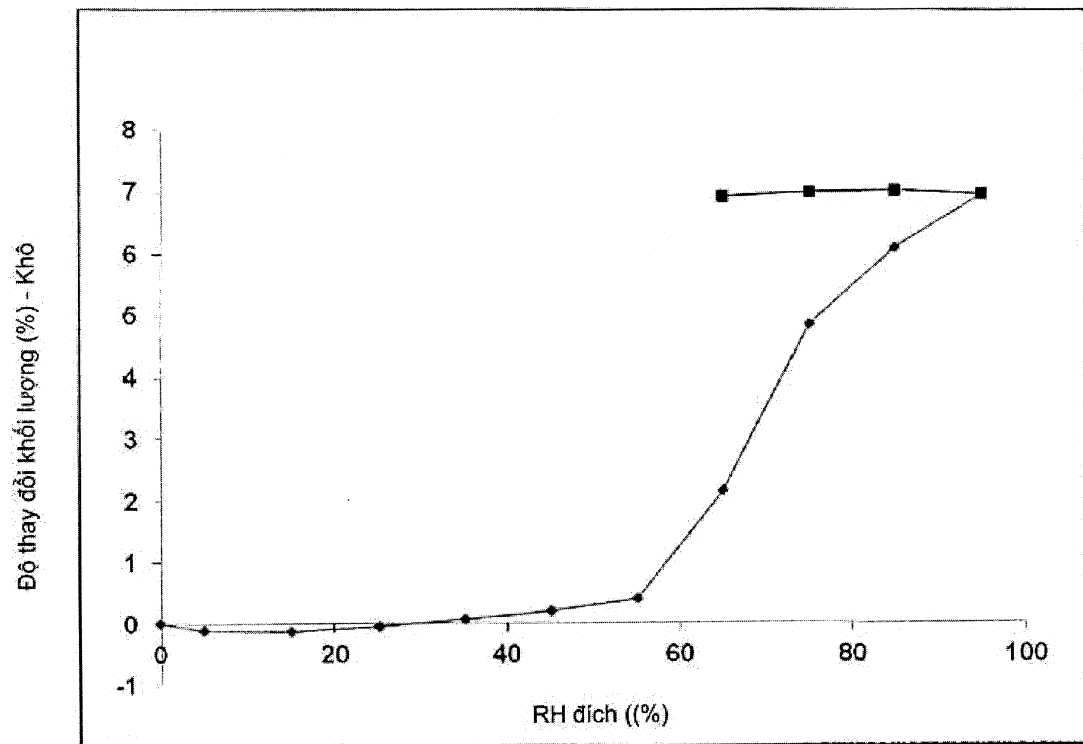
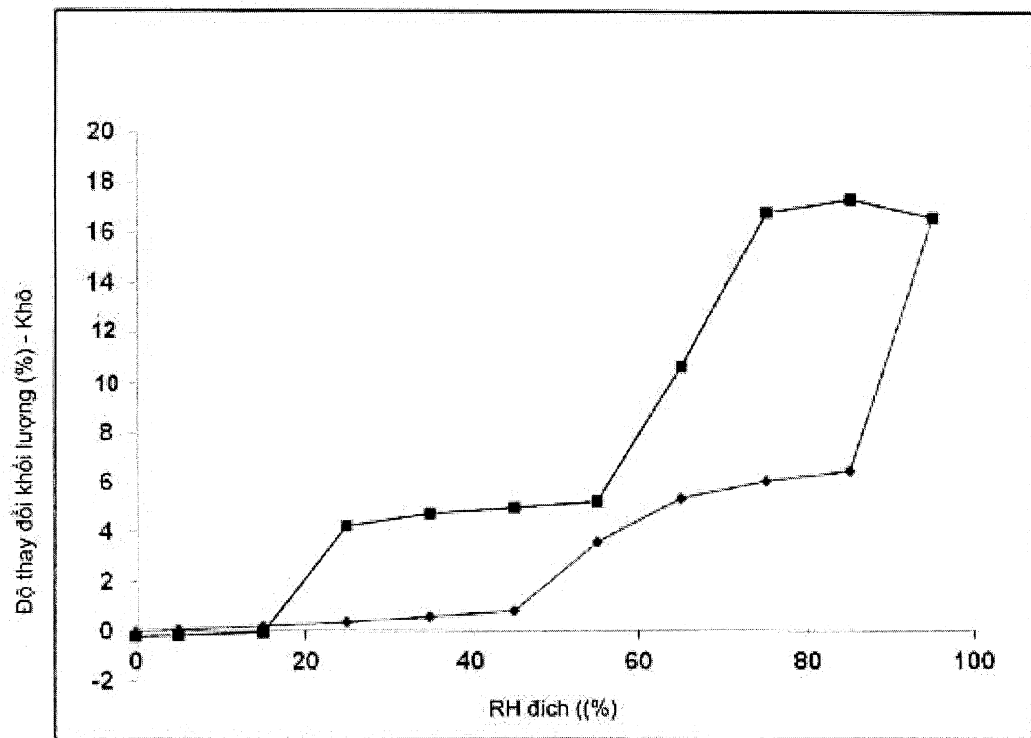


FIG.44

**FIG.45**

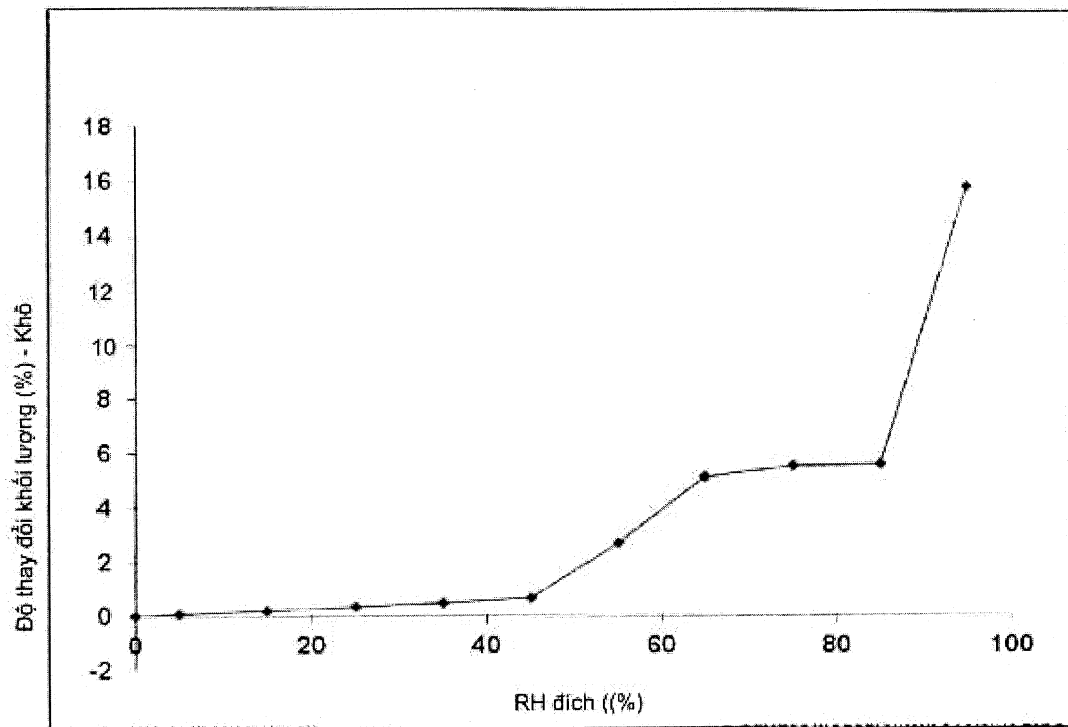
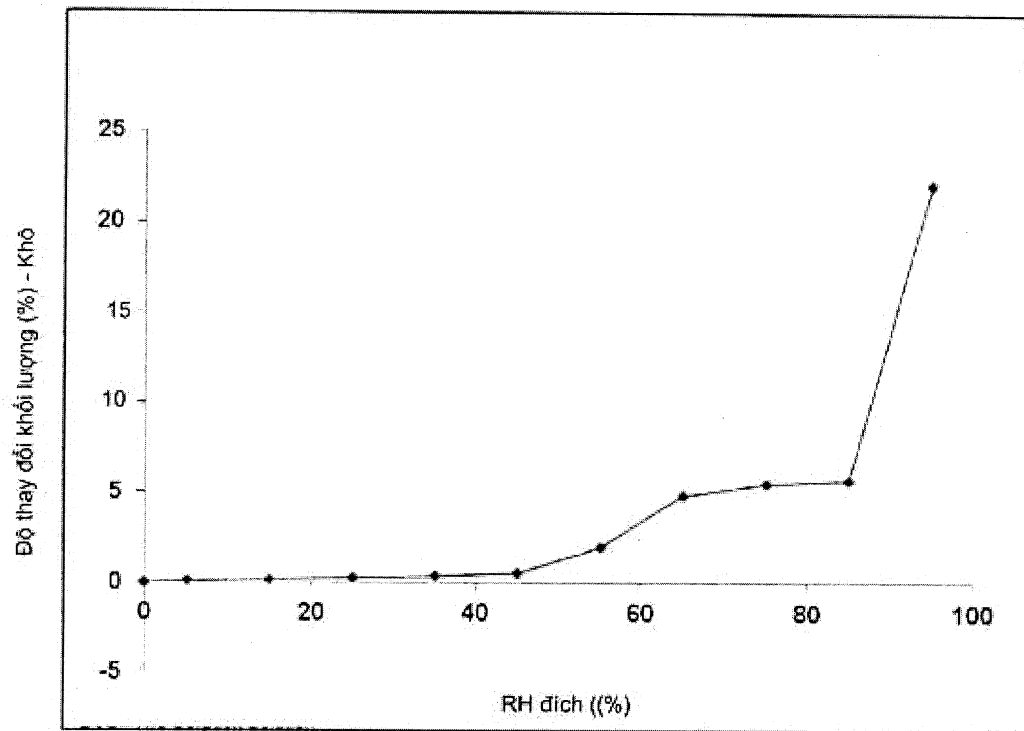
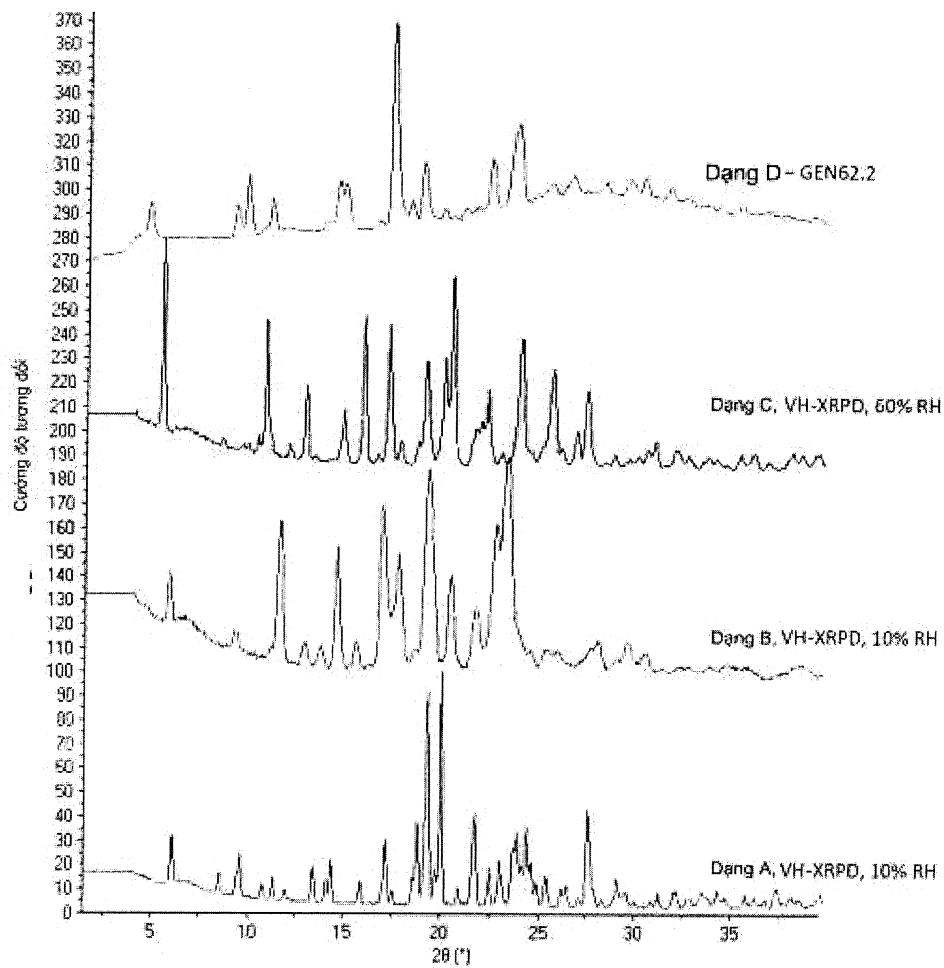
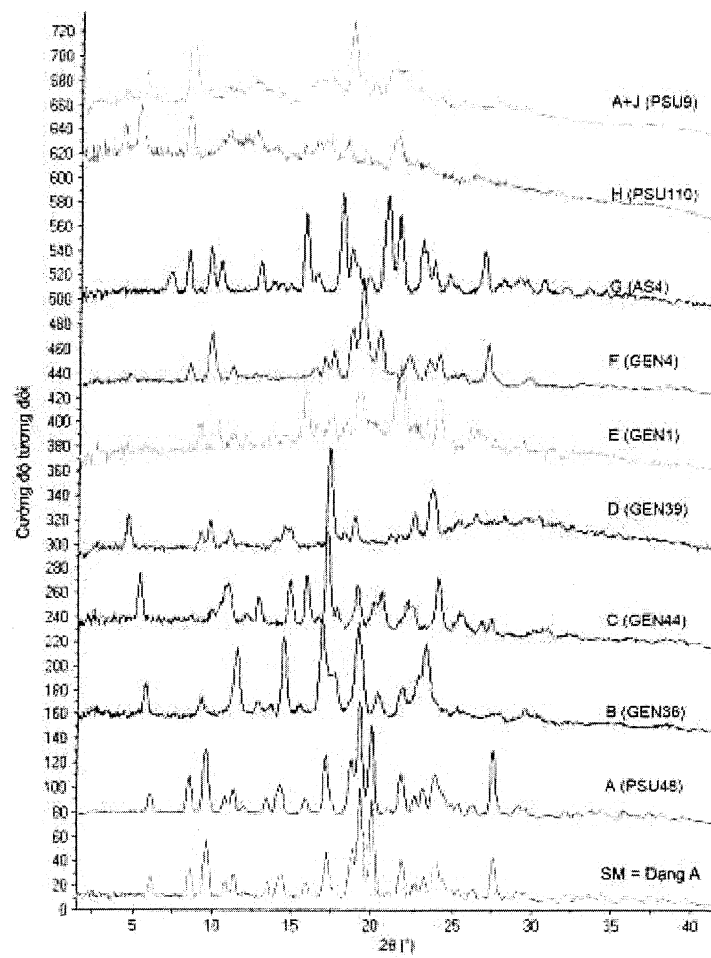
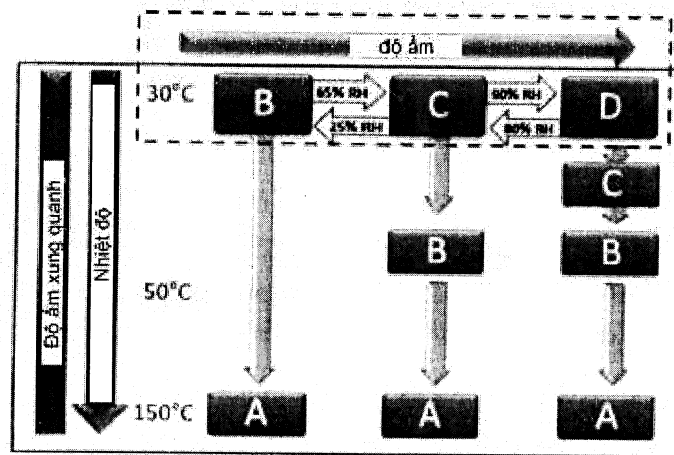


FIG.46

**FIG.47**

**FIG.48**

**FIG.49**

**FIG.50**