



(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)



1-0036192

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 35/00; A61K 9/48; (13) B
A61K 31/445; A61K 9/00

(21) 1-2018-05233

(22) 21/04/2017

(86) PCT/US2017/028756 21/04/2017

(87) WO 2017/184934 26/10/2017

(30) 62/326,254 22/04/2016 US

(45) 25/07/2023 424

(43) 26/08/2019 377A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

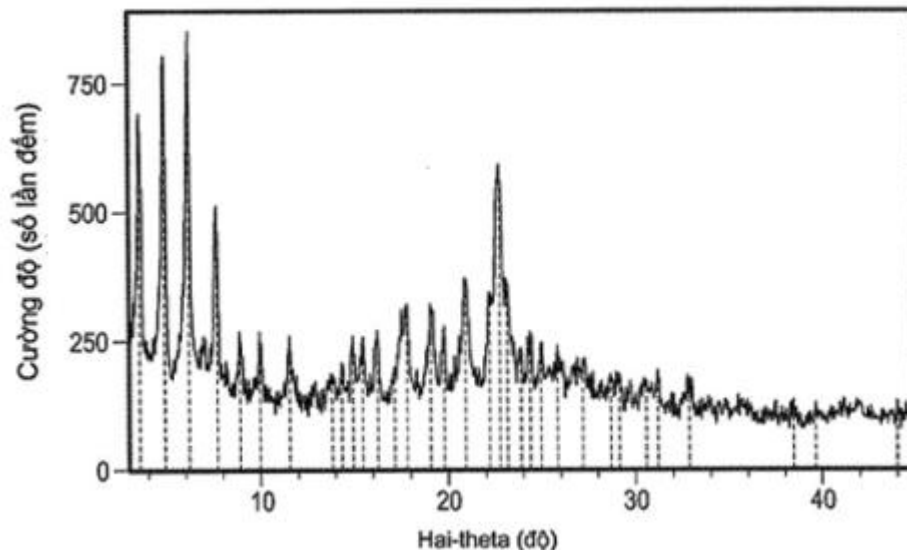
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America

(72) ROCCO, William L. (US); LIU, Ying (US); LI, Mei (US); SHAH, Tanvi (IN); WU, Huifang (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT ỨC CHẾ DEMETYLAZA-1 ĐẶC HIỆU LISIN
(LSD1)

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa chất ức chế demetylaza-1 đặc hiệu lysin (LSD1), hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc hydrat của nó. Dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị các bệnh do LSD1 gián tiếp gây ra như bệnh ung thư.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm và dạng liều rắn chứa chất ức chế demetylaza-1 đặc hiệu lysin (lysine specific demethylase-1: LSD1), hoặc muối dược dụng, solvat, hoặc hydrat của nó, bao gồm phương pháp điều chế chúng, là hữu ích để điều trị các bệnh do LSD1 gián tiếp gây ra như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự biểu hiện quá mức của demetylaza-1 đặc hiệu lysin (LSD1) thường xuyên được quan sát ở nhiều loại bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư bàng quang, NSCLC, caxinom vú, bệnh ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, bệnh ung thư đại trực tràng, sacôm bao gồm ung thư mô liên kết sụn, sacôm Ewing, ung thư mô liên kết tạo cốt bào, và ung thư mô liên kết, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, caxinom tế bào vảy thực quản, và caxinom tuyến giáp dạng nhú. Đáng chú ý là, các thử nghiệm đã phát hiện sự biểu hiện quá mức LSD1 liên quan đáng kể với bệnh ung thư tiến triển về mặt lâm sàng, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt tái phát, NSCLC, u thần kinh đệm, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư buồng trứng, caxinom tế bào vảy thực quản, và u nguyên bào thần kinh. Trong các thử nghiệm này, việc làm bất hoạt sự biểu hiện LSD1 hoặc điều trị bằng chất ức chế phân tử nhỏ LSD1 làm giảm sự tăng sinh tế bào ung thư và/hoặc sự gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình. Ví dụ, xem các tài liệu Hayami, S., et al., *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers*. Int J Cancer, 2011, 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., *Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer*. PLoS One, 2012, 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., *Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast*. BMC Clin Pathol, 2012, 12: p. 13; Lim, S., et al., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology*. Carcinogenesis, 2010, 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, *Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical*

LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. J Ovarian Res, 2013, 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas.* Oncotarget, 2013, 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer.* Br J Cancer, 2013, 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma.* Hum Pathol, 2012, 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy.* Cancer Res, 2009, 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et al., *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer.* Mol Cancer, 2012, 11: p. 52; Suikki, H.E., et al., *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer.* Prostate, 2010, 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et al., *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma.* Biochem Biophys Res Commun, 2013, 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma.* Rom J Morphol Embryol, 2013, 54(3): p. 499-503.

Chất ức chế LSD1 hiện đang được phát triển để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, phân tử axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (hợp chất 1) và các chất ức chế phân tử nhỏ LSD1 khác được báo cáo trong, ví dụ, công bố Mỹ số: 2015-0225394, 2015-0225375, 2015-0225401, 2015-0225379, 2016-0009720, 2016-0009711, 2016-0009712, và 2016-0009721. Do đó, có nhu cầu về các chế phẩm mới và các dạng liều chứa chất ức chế LSD1. Sáng chế nhằm vào mục đích này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến, không kể những đối tượng khác, dược phẩm chứa muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (muối di-tosylat của hợp chất 1), hoặc solvat hoặc hydrat của nó, và axit hữu cơ.

Sáng chế còn đề cập đến dạng liều chứa dược phẩm được đề xuất ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính của LSD1 bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu lực điều trị của dược phẩm hoặc dạng liều được đề xuất ở đây cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I.

FIG. 2 là biểu đồ nhiệt DSC của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I.

FIG. 3 là biểu đồ nhiệt TGA của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I.

FIG. 4 là mẫu XRPD của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI.

FIG. 5 là biểu đồ nhiệt DSC của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI.

FIG. 6 là biểu đồ nhiệt TGA của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI.

FIG. 7 là mẫu XRPD của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HII.

FIG. 8 là biểu đồ nhiệt DSC của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HII.

FIG. 9 là biểu đồ nhiệt TGA của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HII.

FIG. 10 là mẫu XRPD của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HIII.

FIG. 11 là biểu đồ nhiệt DSC của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HIII.

FIG. 12 là biểu đồ nhiệt TGA của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HIII.

FIG. 13 là mẫu XRPD của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng DH.

FIG. 14 là biểu đồ nhiệt DSC của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng DH.

FIG. 15 là biểu đồ nhiệt TGA của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng DH.

FIG. 16 là đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I.

FIG. 17 là đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI.

FIG. 18 là đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng DH.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dược phẩm (hoặc chế phẩm) và các dạng liều của muối di-tosylat của hợp chất 1 hoặc hydrat hoặc solvat có tính ổn định được cải thiện. Cụ thể, chế phẩm và các dạng liều theo sáng chế làm tăng tính ổn định của muối di-tosylat của hợp

chất 1 trong các điều kiện môi trường. Việc bao gồm axit hữu cơ, như axit fumaric, thuận lợi làm giảm sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1. Ngoài ra, việc sử dụng chất pha loãng, như lactoza (ví dụ, lactoza monohydrat) có thể tạo ra ưu điểm làm ổn định nữa.

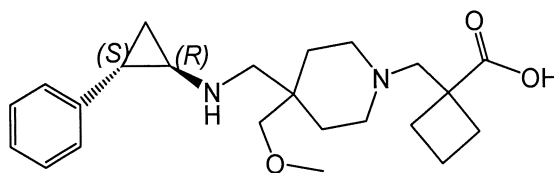
Chế phẩm

Sáng chế đề xuất, ngoài những đối tượng khác, được phẩm ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa:

(a) chất ức chế LSD1 là muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, và

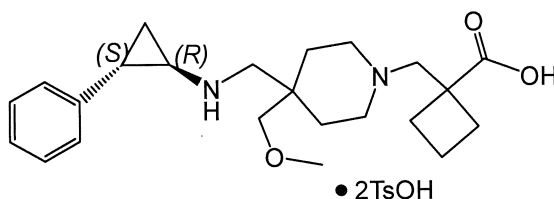
(b) axit hữu cơ.

Hợp chất 1 dùng để chỉ axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic có công thức:



Hợp chất 1

Muối di-tosylat của hợp chất 1 dùng để chỉ bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, mà được thể hiện dưới đây và còn được gọi là “axit bis-p-toluensulfonic hợp chất 1,” “muối của axit bis-p-toluensulfonic hợp chất 1,” “axit di-p-toluensulfonic hợp chất 1,” “muối của axit di-p-toluensulfonic hợp chất 1,” “bis(4-metylbenzensulfonat) hợp chất 1,” hoặc muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.



Muối di-tosylat của hợp chất 1

Hợp chất 1 có thể được điều chế theo quy trình trong công bố Mỹ số 2015/0225401, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Muối di-tosylat của hợp chất 1 và các dạng kết tinh khác nhau có thể được điều chế theo quy trình trong đơn Mỹ tạm thời số 62/204,105 và công bố Mỹ số 2017/0044101, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Ví dụ, xem các ví dụ 6-7.

Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 được sử dụng ở đây là ở dạng I. Theo các phương án khác, muối di-tosylat của hợp chất 1 là hydrat, như dạng HI. Cả dạng I và dạng HI được mô tả trong công bố sáng chế Mỹ số 2017/0044101. Thuật ngữ “hydrat,” như được sử dụng ở đây, được hiểu là dùng để chỉ dạng rắn của muối di-tosylat của hợp chất 1 mà bao gồm nước. Nước trong hydrat có thể có mặt với lượng theo hệ số tỷ lệ đối với lượng muối trong chất rắn, hoặc có thể có mặt với các lượng thay đổi, như có thể được thấy liên quan đến các kênh hydrat. Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 là mono-hydrat (ví dụ, tỷ lệ mol của muối trên nước là khoảng 1:1). Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 là di-hydrat (ví dụ, tỷ lệ mol của muối trên nước là khoảng 1:2). Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 là hemi-hydrat (ví dụ, tỷ lệ mol của muối trên nước là khoảng 2:1). Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 có một hoặc nhiều phân tử nước trên một phân tử muối.

Muối di-tosylat của hợp chất 1 còn có thể là ở dạng được solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” nghĩa là dạng rắn mà gồm các phân tử dung môi với muối di-tosylat của hợp chất 1. Dung môi có thể là hợp chất hữu cơ, hợp chất vô cơ, hoặc hỗn hợp của cả hai. Một vài ví dụ về dung môi bao gồm, metanol, etanol, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, và dimetylsulfoxit. Solvat trong đó dung môi là nước thường được gọi là “hydrat” hoặc “dạng được hydrat hóa.”

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

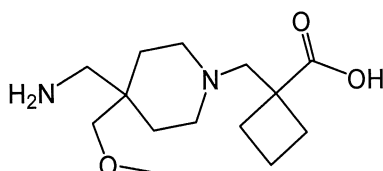
- (a) chất ức chế LSD1 là muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó,
- (b) axit hữu cơ, và
- (c) chất pha loãng.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, axit hữu cơ, chất pha loãng và chất làm trơn.

Theo một vài phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây còn có thể chứa chất gây trượt, chất kết dính, chất gây rã, hoặc hỗn hợp của chúng.

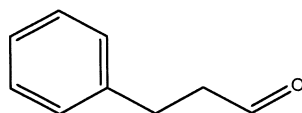
Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 0,5% trọng lượng đến khoảng 25% trọng lượng hoặc khoảng 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến khoảng 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 2% trọng lượng đến khoảng 4% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng, khoảng 2% trọng lượng, khoảng 2,5% trọng lượng, khoảng 3% trọng lượng, khoảng 3,5% trọng lượng, khoảng 4% trọng lượng, khoảng 4,5% trọng lượng, hoặc khoảng 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 3% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dược phẩm bao gồm khoảng 2,5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1.

Muối di-tosylat của hợp chất 1, một mình hoặc cùng với tá dược, có thể thoái biến để tạo thành các tạp chất. Một tạp chất mà có thể được tạo ra là hợp chất 2, là axit 1-((4-(aminometyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylic và có cấu trúc sau:



Hợp chất 2.

Tạp chất khác có thể được tạo ra là hợp chất 3, là phenylpropyl aldehyt có cấu trúc sau:



Hợp chất 3.

Chế phẩm và dạng liều được đề xuất ở đây có thể chứa hợp chất 2 với lượng nhỏ hơn khoảng 20%, nhỏ hơn khoảng 15%, nhỏ hơn khoảng 10%, nhỏ hơn khoảng 5%, nhỏ hơn khoảng 4%, nhỏ hơn khoảng 3%, nhỏ hơn khoảng 2%, nhỏ hơn khoảng 1%, nhỏ hơn

khoảng 0,5%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,1% trọng lượng. Theo một vài phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa hợp chất 2 với lượng nhỏ hơn khoảng 2% trọng lượng là tạp chất sau khi tiếp xúc với khoảng 25°C và độ ẩm tương đối (relative humidity: RH) khoảng 60% trong khoảng 2 tuần. Theo một vài phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa hợp chất 2 với lượng nhỏ hơn khoảng 25% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 20% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 10% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 5% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,1% trọng lượng, là tạp chất sau khi tiếp xúc với khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong khoảng 2 tuần. Theo một vài phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa hợp chất 2 với lượng nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng là tạp chất sau khi tiếp xúc với khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60% (độ ẩm tương đối) trong khoảng 1 tháng. Theo một vài phương án, dược phẩm được đề xuất ở đây chứa hợp chất 2 với lượng nhỏ hơn khoảng 2% trọng lượng hoặc nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng là tạp chất sau khi tiếp xúc với khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong khoảng 1 tháng.

Chế phẩm theo sáng chế bao gồm axit hữu cơ mà tạo ra tác dụng làm ổn định. Cụ thể, axit hữu cơ có thể ức chế sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1 và ngăn sự tạo thành hợp chất 2 và các tạp chất khác. Các axit hữu cơ làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit ascorbic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit sorbic, axit succinic, axit tartaric và các hydrat hoặc solvat của chúng. Axit hữu cơ trong chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 50%, khoảng 1% đến 20%, khoảng 1% đến 15%, khoảng 5% đến 15%, khoảng 8% đến 12%, khoảng 9% đến 11% hoặc khoảng 10% trọng lượng. Ví dụ, axit hữu cơ trong chế phẩm có thể chiếm khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 hoặc 50% trọng lượng. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric hoặc axit xitric. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit xitric (ví dụ, monohydrat của axit xitric). Trong khi không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, cho rằng sự có mặt của axit hữu cơ có thể tạo ra độ pH khu trú trong dược phẩm và/hoặc dạng liều mà làm giảm tốc độ thoái biến.

Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 50% trọng lượng, khoảng 1% trọng lượng đến 40% trọng lượng, khoảng 1% trọng lượng đến 30% trọng lượng, khoảng 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng, khoảng 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng, khoảng 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng, hoặc khoảng 1% trọng

lượng đến 5% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 50% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 20% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 8% trọng lượng đến 12% trọng lượng hoặc khoảng 9% trọng lượng đến 11% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 9% trọng lượng đến 11% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng, 2% trọng lượng, 3% trọng lượng, 4% trọng lượng, 5% trọng lượng, khoảng 6% trọng lượng, khoảng 7% trọng lượng, khoảng 8% trọng lượng, khoảng 9% trọng lượng, khoảng 10% trọng lượng, khoảng 11% trọng lượng, khoảng 12% trọng lượng, khoảng 13% trọng lượng, khoảng 14% trọng lượng, khoảng 15% trọng lượng, khoảng 20% trọng lượng, khoảng 25% trọng lượng, khoảng 30% trọng lượng, khoảng 35% trọng lượng, khoảng 40% trọng lượng, khoảng 45% trọng lượng, hoặc khoảng 50% trọng lượng axit fumaric. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 10% trọng lượng axit fumaric.

Chất pha loãng có mặt trong chế phẩm nhất định theo sáng chế giúp ngăn sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1. Chất pha loãng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lactoza, lactoza monohydrat, lactoza monohydrat được sấy phun, lactose-316 Fast Flo®, manitol, xenluloza vi tinh thể, xenluloza được axit hóa, tinh bột 1500, prosolve MCC, và silic dioxit keo. Theo các trường hợp nhất định, chất pha loãng bao gồm lactoza, lactoza monohydrat, lactoza monohydrat sấy phun, lactose-316 Fast Flo®, manitol và xenluloza được axit hóa. Chất pha loãng trong chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 97% trọng lượng. Ví dụ, chất pha loãng trong chế phẩm có thể là khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20, khoảng 25, khoảng 30, khoảng 35, khoảng 40, khoảng 45, khoảng 50, khoảng 55, khoảng 60, khoảng 65, khoảng 70, khoảng 75, khoảng 80, khoảng 85, khoảng 90, khoảng 95, khoảng 96, hoặc khoảng 97% trọng lượng. Theo một vài phương án, chất pha loãng là lactoza hoặc manitol. Theo một vài phương án, chất pha loãng là lactoza. Theo một vài phương án, lactoza là lactoza khan hoặc lactoza monohydrat. Lactoza monohydrat được sử dụng ở đây có thể là vô định hình, kết

tinh hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, chất pha loãng lactoza monohydrat sấy phun hoặc lactose-316 Fast Flo®.

Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể chứa khoảng 5% trọng lượng đến 97% trọng lượng, khoảng 70% trọng lượng đến 97% trọng lượng hoặc khoảng 75% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 85% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 86% trọng lượng lactoza monohydrat. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 96% trọng lượng lactoza monohydrat. Dược phẩm được đề xuất ở đây có thể bao gồm khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20, khoảng 25, khoảng 30, khoảng 35, khoảng 40, khoảng 45, khoảng 50, khoảng 55, khoảng 60, khoảng 65, khoảng 70, khoảng 75, khoảng 80, khoảng 85, khoảng 90, khoảng 95, khoảng 96, hoặc khoảng 97% trọng lượng lactoza monohydrat.

Các chất pha loãng khác có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế, ví dụ, với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 85% trọng lượng. Theo một vài phương án, chế phẩm chứa khoảng 50 đến 80%, khoảng 55 đến 75%, hoặc khoảng 60 đến 70% trọng lượng chất độn. Các ví dụ không giới hạn về các chất pha loãng khác bao gồm xenluloza vi tinh thể, tinh bột 1500, và lactoza khan, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một vài phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất làm trơn. Chất làm trơn có thể có mặt trong chế phẩm và dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 10% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn về chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic (stearin), dầu hydro hóa, polyetylen glycol, natri stearyl fumarat, và glyxeryl behenat. Theo một vài phương án, chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc axit stearic. Theo một vài phương án, chất làm trơn là natri stearyl fumarat. Theo một vài phương án, chất làm trơn là axit stearic.

Dược phẩm có thể chứa khoảng 1% trọng lượng đến 10% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat). Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat). Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 3% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat). Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng, khoảng 2% trọng lượng, khoảng 3% trọng lượng, khoảng 4% trọng lượng, hoặc khoảng 5% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat). Theo một vài

phương án, dược phẩm chứa khoảng 2% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat). Theo một vài phương án, dược phẩm chứa khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng axit stearic. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa khoảng 2% trọng lượng axit stearic. Theo các phương án nhất định, chất làm trơn trong chế phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% trọng lượng. Ví dụ, chất làm trơn có thể là khoảng 0,1%, khoảng 0,2%, khoảng 0,3%, khoảng 0,4%, khoảng 0,5%, khoảng 0,6%, khoảng 0,7%, khoảng 0,8%, khoảng 0,9%, khoảng 1%, khoảng 1,1%, khoảng 1,2%, khoảng 1,3%, khoảng 1,4%, khoảng 1,5%, khoảng 1,6%, khoảng 1,7%, khoảng 1,8%, khoảng 1,9%, khoảng 2%, khoảng 2,5% hoặc khoảng 3% trọng lượng.

Theo một vài phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất gây trượt. Chất gây trượt có thể có mặt trong chế phẩm và dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn về chất gây trượt bao gồm bột talc, silic dioxit keo (silic dioxit keo), và tinh bột ngô. Theo một vài phương án, chất gây trượt là silic dioxit keo.

Theo một vài phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất gây rã. Chất gây rã có thể có mặt trong dạng liều theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 10% trọng lượng. Các ví dụ không giới hạn về chất gây rã bao gồm natri croscarmeloza, crospovidon, tinh bột, xenluloza, và hydroxypropyl xenluloza được thể thấp. Theo một vài phương án, chất gây rã là natri croscarmeloza, natri tinh bột glycolat hoặc crospovidon.

Theo các tình huống nhất định, chất kết dính có thể được sử dụng trong chế phẩm. Chất kết dính làm ví dụ bao gồm polyvinyl pyrrolidon.

Theo một vài phương án, chất bao màng có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% trọng lượng. Ví dụ minh họa không giới hạn về chất bao màng bao gồm lớp phủ dựa trên hypromeloza hoặc rượu polyvinyl với titan dioxit, bột talc và tùy ý chất tạo màu có sẵn trong một vài hệ phủ hoàn toàn có bán sẵn trên thị trường.

Theo một vài phương án, trong đó ví dụ chế phẩm và dạng liều theo sáng chế được dự định cho dạng liều giải phóng kéo dài, chất tạo ra nền giải phóng kéo dài có thể được bao gồm. Chất tạo ra nền giải phóng kéo dài ví dụ bao gồm ete xenluloza như hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC, hypromeloza) là polyme có độ nhớt cao. Dạng liều giải phóng kéo dài theo sáng chế có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 10 đến 30%, khoảng 15 đến 25%, hoặc khoảng 18 đến 24% trọng lượng chất tạo ra nền giải phóng kéo dài.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó; và
- (b) khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 3% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1; và
- (b) khoảng 10% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) axit fumaric; và
- (c) lactoza hoặc manitol, hoặc solvat hoặc hydrat của nó.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) axit fumaric; và
- (c) lactoza, hoặc solvat hoặc hydrat của nó.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric; và
- (c) khoảng 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza (ví dụ, lactoza monohydrat).

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) axit fumaric;
- (c) lactoza, hoặc solvat hoặc hydrat của nó; và

(d) chất làm trơn.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric;
- (c) khoảng 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat; và
- (d) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat).

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó;
- (b) khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric;
- (c) khoảng 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat; và
- (d) khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng axit stearic.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 3% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1;
- (b) khoảng 10% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric;
- (c) khoảng 86% trọng lượng lactoza monohydrat; và
- (d) khoảng 2% trọng lượng chất làm trơn (ví dụ, natri stearyl fumarat).

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa:

- (a) khoảng 3% trọng lượng của muối di-tosylat của hợp chất 1;
- (b) khoảng 10% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric;
- (c) khoảng 86% trọng lượng lactoza monohydrat; và
- (d) khoảng 2% trọng lượng axit stearic.

Dược phẩm ở dạng liều rắn được đề xuất ở đây là thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách trộn muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-

yl]metyl}xyclobutancarboxylic với axit hữu cơ. Dược phẩm được tạo ra có thể còn được nén để tạo thành viên nén. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric.

Dược phẩm ở dạng liều rắn được đề xuất ở đây là thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế bằng cách trộn muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic với axit hữu cơ và một hoặc nhiều phần chất pha loãng. Dược phẩm được tạo ra còn có thể được nén để tạo thành viên nén. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric và chất pha loãng là lactoza monohydrat.

Dược phẩm ở dạng liều rắn được đề xuất ở đây là thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách:

a) trộn muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic với một hoặc nhiều phần của chất pha loãng để tạo thành hỗn hợp đồng nhất thứ nhất;

b) trộn hỗn hợp thứ nhất với axit hữu cơ để tạo thành hỗn hợp đồng nhất thứ hai; và

c) trộn hỗn hợp thứ hai với chất làm trơn để tạo thành dược phẩm. Dược phẩm được tạo ra còn có thể được nén để tạo thành viên nén. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric, chất pha loãng là lactoza monohydrat và chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc axit steric.

Dược đề xuất là phương pháp khác để bào chế dược phẩm được mô tả ở đây là thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Phương pháp này bao gồm các bước:

a) trộn muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, axit hữu cơ và một hoặc nhiều phần của chất pha loãng để tạo thành hỗn hợp đồng nhất;

b) trộn hỗn hợp đồng nhất với chất làm trơn để tạo thành dược phẩm.

Dược phẩm được tạo ra còn có thể được nén để tạo thành viên nén. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric, chất pha loãng là lactoza monohydrat và chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc axit steric.

Dược đề xuất là phương pháp khác để bào chế dược phẩm được mô tả ở đây là thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Phương pháp này bao gồm các bước:

a) trộn axit hữu cơ và chất pha loãng để tạo thành hỗn hợp đồng nhất thứ nhất;

b) tạo hạt ướt hỗn hợp thứ nhất và sấy khô để tạo thành hỗn hợp khô;

c) trộn hỗn hợp đã sấy khô với muối di-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic để tạo thành hỗn hợp đồng nhất thứ hai; và

d) trộn hỗn hợp thứ hai với chất làm trơn để tạo thành dược phẩm.

Dược phẩm được tạo ra còn có thể được nén để tạo thành viên nén. Theo một vài phương án, axit hữu cơ là axit fumaric, chất pha loãng là lactoza monohydrat và chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc axit steric.

Muối di-tosylat của hợp chất 1, chất pha loãng như lactoza monohydrat, axit hữu cơ như axit fumaric hoặc hỗn hợp của chúng có thể được rây sơ bộ đến cỡ hạt đồng nhất, ví dụ, nằm trong khoảng từ 40 đến 100 mesh trước khi xử lý bằng một trong số các bước trộn trong quá trình sản xuất dược phẩm hoặc viên nén. Theo một vài phương án, cỡ hạt là 30, 40, 60, 70 hoặc 80 mesh.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “trộn,” “việc trộn,” và “được trộn” dùng để chỉ sự kết hợp hoặc trộn lẫn chất khác nhau để thu được hỗn hợp. Hỗn hợp trộn lẫn thu được có thể là đồng nhất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tạo hạt” dùng để chỉ quá trình trong đó các hạt bột được tạo thành các hạt lớn hơn. Việc tạo hạt ướt dùng để chỉ khi các hạt được tạo ra bằng cách bổ sung chất lỏng tạo hạt như nước vào hỗn hợp.

Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc hydrat hoặc solvat của chúng, là ở dạng kết tinh. Dạng kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1 (ví dụ, dạng I) được mô tả trong đơn Mỹ tạm thời số 62/204,105 và công bố Mỹ số US 20170044101, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh gồm dạng I. Ví dụ, xem các ví dụ 6-7.

Theo một vài phương án, dạng I có mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7 và khoảng 22,7 độ 2-theta. Theo một vài phương án, dạng I có mẫu nhiễu xạ bột tia X còn gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 22,2 độ 2-theta, và sự kết hợp của chúng.

Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 3,6 độ. Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 4,9 độ. Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một

đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 6,2 độ. Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 7,7 độ. Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 22,7 độ.

Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 4,9 hoặc khoảng 6,2 độ. Theo một vài phương án, dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, hoặc khoảng 6,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng I có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7 và khoảng 22,7 độ. Theo một vài phương án, dạng I có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, khoảng 22,7, khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 22,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng I có ba hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, khoảng 22,7, khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 22,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng I có bốn hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, khoảng 22,7, khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 22,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng I có mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, khoảng 22,7, khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, và khoảng 22,2 độ 2-theta, và sự kết hợp của chúng.

Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 103°C. Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 95°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 103°C. Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh là

khoảng 103,1°C. Theo một vài phương án, dạng I có đỉnh thu nhiệt (ví dụ, điểm nóng chảy) ở nhiệt độ khoảng 103°C. Theo một vài phương án, dạng I có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 187°C. Theo một vài phương án, dạng I có điểm nóng chảy khoảng 103,1°C.

Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 95°C, và nhiệt độ đỉnh là khoảng 103°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có đỉnh thu nhiệt ở khoảng 103°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 103,1°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X gồm một đỉnh đặc trưng ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có đỉnh tỏa nhiệt ở khoảng 187°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng ở khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ 2-theta.

Phân tích XRPD được thực hiện đối với dạng I thu được từ nhiều xạ kể bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thực nghiệm chung đối với XRPD là: (1) chiếu tia X từ đồng ở 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên bộ giữ mẫu nền không. Các điều kiện đo chung đối với XRPD là: góc bắt đầu 3 độ; góc dừng 45 độ; lấy mẫu 0,02 độ; và tốc độ quét 2 độ/phút. Số liệu XRPD được nêu trong bảng 1.

Bảng 1. Số liệu XRPD của dạng I

2-Theta (°)	Độ cao	% H
3,6	460	70
4,9	608	92,5
6,2	658	100
7,7	326	49,6

8,9	116	17,6
10,0	128	19,5
11,5	132	20,1
13,8	42	6,3
14,3	51	7,8
15,0	98	14,9
15,5	105	15,9
16,3	123	18,7
17,1	49	7,4
17,8	170	25,8
19,1	163	24,8
19,8	108	16,4
20,9	202	30,8
22,2	170	25,9
22,7	408	62
23,1	133	20,3
23,9	49	7,5
24,4	94	14,3
24,9	73	11
25,8	65	9,9
27,2	55	8,4
28,7	43	6,5
29,1	53	8,1
30,6	47	7,1
31,2	70	10,6
32,8	59	9
38,4	39	5,9
39,6	35	5,4
43,9	36	5,5

DSC của dạng I thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân TA Instruments, Model Q200 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của thiết bị DSC là như sau: 30 - 300°C với 10°C/phút; khay và nắp mẫu bằng nhôm T_{không}; và dòng khí nitơ với 50 mL/phút. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi phát là 94,6°C với nhiệt độ đỉnh là 103,1°C mà được cho là điểm nóng chảy của hợp chất.

TGA của dạng I thu được bằng cách sử dụng máy phân tích nhiệt trọng TA Instrument, Model Q500. Các điều kiện thực nghiệm chung đối với TGA là: tăng từ 20°C đến 600°C với 20°C/phút; thổi nitơ, dòng khí với 40 mL/phút, tiếp đó cân bằng dòng thổi; dòng thổi mẫu với 60 mL/phút; khay mẫu bằng platin. Sự giảm trọng lượng là khoảng 3,5% tới 150°C được quan sát và được cho rằng liên quan đến sự giảm độ ẩm và dung môi còn lại. Hợp chất bắt đầu phân hủy đáng kể sau 200°C.

Theo một vài phương án, dạng kết tinh gồm dạng HI. Bằng chứng thực nghiệm chứng minh rằng dạng HI là dạng được hydrat hóa.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 7,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 10,4 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 13,6 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 15,5 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 17,3 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 22,2 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 24,0 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI có mẫu XRPD gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một vài phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 80°C. Theo một vài phương án, dạng HI có đỉnh thu nhiệt (ví dụ, sự kiện khử nước) ở nhiệt độ là khoảng 80°C.

Theo một vài phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C; và mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 15,5, và khoảng 17,3 độ 2-theta. Theo một vài phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 80°C; và mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 15,5, và khoảng 17,3 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C; và mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có sự thu nhiệt với nhiệt độ khởi phát là khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 80°C; và mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.

Dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1 được điều chế trong quá trình sấy khô mẫu ướt của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I, trong điều kiện môi trường. Dạng I hấp thụ từ từ độ ẩm không khí và thay đổi từ từ thành dạng kết tinh HI. Trong điều kiện bảo quản 25°C/độ ẩm tương đối 60% và 40°C/độ ẩm tương đối 75%, dạng I cũng được biến đổi để tạo thành HI.

XRPD của dạng HI thu được từ thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X Bruker D2 PHASER. Các quy trình thực nghiệm chung đối với XRPD là: (1) chiếu tia X từ đồng ở 1,054056 Å với bộ lọc K_{β} và đầu dò LYNXEYE™; (2) bột tia X ở 30 KV, 10 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên bộ giữ mẫu nền không. Các điều kiện xác định chung đối với XRPD là: góc bắt đầu 5 độ; góc dừng 30 độ; lấy mẫu 0,015 độ; và tốc độ quét 2 độ/phút. Số liệu XRPD được nêu trong bảng 2.

Bảng 2. Số liệu XRPD của dạng HI

2-Theta (°)	Độ cao	% H
7,0	4354	77,6
8,9	886	15,8
9,3	1185	21,1
10,4	3139	55,9
10,7	660	11,8
11,5	51	0,9
12,0	151	2,7
13,6	2036	36,3
14,1	491	8,7
14,4	124	2,2
15,5	4512	80,4
16,2	857	15,3
16,6	2374	42,3
17,3	4304	76,7
17,9	1242	22,1
18,7	2547	45,4
19,8	3854	68,7
20,2	3439	61,3

20,5	2144	38,2
20,8	4164	74,2
21,4	1389	24,8
21,7	2735	48,7
22,2	4344	77,4
23,1	2229	39,7
24,0	5611	100
24,7	126	2,2
25,3	786	14,0
25,5	1072	19,1
26,0	379	6,8
26,7	730	13,0
27,3	340	6,1
28,2	1649	29,4
28,8	246	4,4
29,2	144	2,6

DSC của dạng HI thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân TA Instruments, Model Q2000 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của thiết bị DSC là như sau: 25 - 150°C với 10°C/phút; khay và nắp mẫu bằng nhôm T_{không}; và dòng khí nitơ với 50 mL/phút. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi phát là 73,5°C với nhiệt độ đỉnh là 79,8°C mà được cho là sự kiện khử nước.

TGA của dạng HI thu được bằng cách sử dụng máy phân tích nhiệt trọng PerkinElmer, Model Pyris 1. Các điều kiện thực nghiệm chung đối với TGA là: tăng từ 25°C đến 200°C với 10°C/phút; dòng khí thổi nitơ với 60 mL/phút; bộ giữ mẫu nồi nấu bằng gốm. Sự giảm trọng lượng là khoảng 5,3% tới 110°C được quan sát và được cho là liên quan chủ yếu đến sự mất nước.

Theo một vài phương án, dạng kết tinh gồm dạng HII. Bằng chứng thực nghiệm chứng minh rằng dạng HII là dạng được hydrat hóa.

Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 8,7 độ. Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 10,1 độ. Theo một vài phương án, dạng

HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 14,8 độ. Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 21,3 độ. Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 22,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 22,7 độ. Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 24,3 độ.

Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng HII có mẫu XRPD gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng HII thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C.

Theo một vài phương án, dạng HII thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ 2-theta.

Dạng HII được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc dạng I trong nước trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được lọc. Chất rắn còn lại được thu gom và sấy khô trong không khí trong 5-7 ngày ở điều kiện môi trường.

Dạng HII được đặc trưng bởi XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X Bruker D2 PHASER. Quy trình thực nghiệm chung đối với XRPD là giống với quy trình của dạng HI. Số liệu XRPD được nêu trong bảng 3.

Bảng 3. Số liệu XRPD của dạng HII

2-Theta (°)	Độ cao	% H
6,5	902	21,6
6,9	1739	43,0
8,0	74,7	1,8

8,7	2372	56,9
10,1	4023	96,5
10,9	212	5,1
12,8	103	2,5
13,7	717	17,2
14,3	2944	70,6
14,8	3399	81,5
15,5	699	16,8
15,6	662	15,9
15,9	873	20,9
16,0	808	19,4
16,5	526	12,6
16,9	1215	29,1
17,4	2487	59,6
17,7	2644	63,4
18,2	2023	48,5
19,3	195	4,7
20,0	1888	45,3
20,5	3037	72,8
20,6	2694	64,6
21,3	3226	77,4
22,1	2317	55,6
22,0	3129	75,0
22,7	4170	100
23,2	1453	34,8
23,5	1263	30,3
24,3	3560	85,4
24,6	2153	51,6
25,1	804	19,3
25,4	792	19,0
26,1	594	14,2

27,1	817	19,6
27,6	184	4,4
28,4	2374	56,9
29,5	290	7,0

Dạng HII được đặc trưng bởi DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân TA Instruments, Model Q2000 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của thiết bị DSC là giống với của dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi phát là 49,0°C với nhiệt độ đỉnh là 52,3°C mà được cho là sự khử nước hợp chất.

Dạng HII được đặc trưng bởi TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng PerkinElmer, Model Pyris 1. Các điều kiện thực nghiệm chung đối với TGA là giống với của dạng HI. Sự giảm trọng lượng là khoảng 11,3% tới 120°C được quan sát và được cho là liên quan chủ yếu đến sự mất nước.

Theo một vài phương án, dạng kết tinh gồm dạng HIII. Bằng chứng thực nghiệm chứng minh rằng dạng HIII là dạng được hydrat hóa.

Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 7,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 9,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 9,2 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 10,2 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 17,9 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 20,3 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 22,0 độ. Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 23,8 độ.

Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

Theo một vài phương án, dạng HIII có mẫu XRPD gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng HIII thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 67°C. Theo một vài phương án, dạng HIII còn biểu hiện đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ là khoảng 98°C.

Theo một vài phương án, dạng HIII thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có các đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ là khoảng 67°C và khoảng 98°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ 2-theta.

Dạng HIII được điều chế bằng cách sấy khô dạng HI trên thiết bị phân tích hấp phụ hơi ẩm (TA Instruments VTI-SA⁺) ở 40°C với độ ẩm tương đối 0% N₂ trong 3 giờ và sau đó tiếp xúc với độ ẩm ở độ ẩm tương đối khoảng 30-50 % ở 25°C trong 1 ngày. Dạng HIII có thể thay đổi để tạo thành HI khi được tiếp xúc tiếp với độ ẩm cao ở độ ẩm tương đối khoảng 60-85%.

Dạng HIII được đặc trưng bởi XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X Bruker D2 PHASER. Quy trình thực nghiệm chung đối với XRPD là giống với của dạng HI. Số liệu XRPD được nêu trong bảng 4.

Bảng 4. Số liệu XRPD của dạng HIII

2-Theta (°)	Độ cao	% H
7,0	1719	31,2
8,6	86,6	1,6
9,0	2232	40,5
9,2	2435	44,1
10,2	3550	64,4
10,6	110	2,0
11,7	481	8,7
13,1	1671	30,3
13,5	99,6	1,8

13,9	150	2,7
14,3	269	4,9
15,0	1698	30,8
15,6	1398	25,3
16,2	742	13,4
16,3	443	8,0
17,1	1989	36,1
17,4	2147	38,9
17,9	2597	47,1
18,4	519	9,4
18,9	1756	31,8
19,8	475	8,6
20,3	4956	89,8
20,9	842	15,3
22,0	4791	86,9
22,5	736	13,3
22,9	635	11,5
23,4	603	10,9
23,5	826	15,0
23,8	5517	100
24,0	1063	19,3
24,6	453	8,2
25,2	849	15,4
25,5	580	10,5
26,2	778	14,1
26,5	854	15,5
27,5	603	10,9
28,1	515	9,3
28,9	2297	43,5
29,1	210	3,8
29,8	101	1,8

Dạng HIII được đặc trưng bởi DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân TA Instruments, Model Q2000 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của thiết bị DSC là giống với của dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai sự kiện thu nhiệt chính. Sự kiện thứ nhất xuất hiện ở nhiệt độ khởi phát là $54,3^{\circ}\text{C}$ với nhiệt độ đỉnh là $66,8^{\circ}\text{C}$ mà được cho là sự khử nước hợp chất. Sự kiện thứ hai xuất hiện ở nhiệt độ khởi phát là $92,6^{\circ}\text{C}$ với nhiệt độ đỉnh là $98,4^{\circ}\text{C}$ mà được cho là điểm nóng chảy của hợp chất.

Dạng HIII được đặc trưng bởi TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng PerkinElmer, Model Pyris 1. Các điều kiện thực nghiệm chung đối với TGA là giống với của dạng HI. Sự giảm trọng lượng là khoảng 4,8% tới 120°C được quan sát và được cho là liên quan chủ yếu đến sự mất nước.

Theo một vài phương án, dạng kết tinh gồm dạng DH.

Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $7,5^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $9,6^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $10,7^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $14,8^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $20,1^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $20,7^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $21,6^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $22,9^{\circ}$. Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm một đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng $24,7^{\circ}$.

Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng $7,5^{\circ}$, khoảng $9,6^{\circ}$, khoảng $10,7^{\circ}$, khoảng $14,8^{\circ}$, khoảng $20,1^{\circ}$, khoảng $20,7^{\circ}$, khoảng $21,6^{\circ}$, khoảng $22,9^{\circ}$, và khoảng $24,7^{\circ}$ độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng DH có mẫu XRPD gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng $7,5^{\circ}$, khoảng $9,6^{\circ}$, khoảng $10,7^{\circ}$, khoảng $14,8^{\circ}$, khoảng $20,1^{\circ}$, khoảng $20,7^{\circ}$, khoảng $21,6^{\circ}$, khoảng $22,9^{\circ}$, và khoảng $24,7^{\circ}$ độ 2-theta.

Theo một vài phương án, dạng DH thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C .

Theo một vài phương án, dạng DH thể hiện biểu đồ nhiệt trong phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ 2-theta.

Dạng DH được điều chế bằng cách sấy khô dạng HI trên thiết bị phân tích hấp phụ hơi ẩm (TA Instruments VTI-SA⁺) ở 25°C với độ ẩm tương đối 0% N₂ trong 2 ngày. Khi dạng DH được tiếp xúc với độ ẩm, nó có thể hấp thụ nước và thay đổi để tạo thành HIII ở độ ẩm tương đối khoảng 30-50% hoặc để tạo thành HI ở độ ẩm cao là độ ẩm tương đối khoảng 60-85%.

Dạng DH được đặc trưng bởi XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo nhiễu xạ bột tia X Bruker D2 PHASER. Quy trình thực nghiệm chung đối với XRPD là giống với của dạng HI. Số liệu XRPD được nêu trong bảng 5.

Bảng 5. Số liệu XRPD của dạng DH

2-Theta (°)	Độ cao	% H
5,6	57,5	1,0
6,1	69,2	1,2
6,6	62,7	1,1
7,4	2956	50,0
7,5	3560	60,2
9,6	2326	39,4
10,0	534	9,0
10,7	4068	68,8
12,0	128	2,2
12,6	95,4	1,6
13,6	217	3,7
13,9	1487	25,2
14,8	1943	32,9
15,5	780	13,2
16,0	533	9,0

16,1	311	5,3
16,6	450	7,6
17,2	1437	24,3
17,3	1675	28,3
18,1	1061	18,0
18,3	1500	25,4
18,9	282	4,8
19,5	61,7	1,0
20,1	1482	25,1
20,7	1423	24,1
21,6	1585	26,8
22,1	936	15,8
22,9	5909	100
23,4	588	10,0
24,0	955	16,2
24,7	3283	55,6
25,3	94,8	1,6
25,8	754	12,7
26,7	721	12,2
27,1	433	7,3
28,0	335	5,7
28,2	322	5,4
29,5	200	3,4

Dạng DH được đặc trưng bởi DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân TA Instruments, Model Q2000 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của thiết bị DSC giống với của dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy một sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi phát là 93,8°C với nhiệt độ đỉnh là 97,5°C mà được cho là điểm nóng chảy của hợp chất.

Dạng DH được đặc trưng bởi TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng PerkinElmer, Model Pyris 1. Các điều kiện thực nghiệm chung đối với TGA là giống với

của dạng HI. Sự giảm trọng lượng là khoảng 2,3% tới 120°C được quan sát và được cho là liên quan chủ yếu đến sự mất nước.

Dạng DH được đặc trưng bởi DVS. Phân tích DVS được thực hiện trên thiết bị phân tích hấp phụ hơi ẩm TA Instruments, model VTI-SA⁺. Dạng DH được tạo ra bằng cách sấy khô sơ bộ dạng HI trên VTI ở 40°C với độ ẩm tương đối 0% N₂ trong 3 giờ. Sau đó, profin hấp thụ độ ẩm được hoàn thành trong một chu kỳ theo lượng gia độ ẩm tương đối 5% với sự hấp phụ từ độ ẩm tương đối 0% đến 95% tiếp đó giải hấp theo lượng gia 5% từ độ ẩm tương đối 95% đến 85%. Tiêu chuẩn cân bằng là 0,0010% trọng lượng trong 5 phút với thời gian cân bằng tối đa là 180 phút. Tất cả sự hấp phụ và giải hấp được thực hiện ở 25°C.

Dạng DH là hút ẩm và có thể hấp thụ nước từng bước để tạo thành các hydrat khác nhau. Chất rắn được thu gom sau DVS ở độ ẩm tương đối 85% được xác định đặc tính là dạng HI.

Sáng chế còn đề cập đến dạng liều rắn chứa được phẩm được đề xuất ở đây.

Theo một vài phương án, dạng liều rắn là thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Theo một phương án, dạng liều được đề xuất ở đây là ở dạng viên nén, viên nang, viên thuốc, bột, gói, và viên nang gelatin mềm và cứng. Theo các phương án khác, dạng liều được đề xuất ở đây là ở dạng viên nang.

Theo một vài phương án, dạng liều được đề xuất ở đây là ở dạng viên nén hoặc viên nang. Theo một vài phương án, dạng liều được đề xuất ở đây là ở dạng viên nén.

Để điều chế chế phẩm, muối di-tosylat của hợp chất 1 có thể được nghiền để tạo thành cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Muối di-tosylat của hợp chất 1 có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh. Cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo thành sự phân bố gần như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Muối di-tosylat của hợp chất 1 có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền như nghiền ướt để thu được cỡ hạt thích hợp cho chế phẩm viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Chế phẩm được chia nhỏ (dạng hạt nano) chứa hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, xem đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm các tá dược khác. Ví dụ về các tá dược khác thích hợp bao gồm dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, và metyl xenluloza. Các tá dược khác bao gồm: chất làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất giữ ẩm; chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo mùi vị. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để tạo thành sự giải phóng nhanh, kéo dài hoặc chậm hoạt chất sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Sáng chế còn đề xuất dạng liều chứa chế phẩm nêu trên theo sáng chế. Thuật ngữ "dạng liều" dùng để chỉ đơn vị rời về mặt vật lý thích hợp là dạng liều đơn nhất cho đối tượng người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp. Theo một vài phương án, dạng liều là dạng liều rắn, như viên nén hoặc viên nang.

Để bào chế dạng liều rắn như viên nén, muối di-tosylat của hợp chất 1 có thể được trộn với tá dược để tạo thành chế phẩm tiền bào chế dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các chế phẩm tiền bào chế này ở dạng đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều khắp chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia dễ dàng thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu như nhau như viên nén, viên thuốc và viên nang. Sau đó, dạng tiền bào chế rắn này được chia thành các dạng liều đơn vị của dạng nêu trên chứa, ví dụ, khoảng 0,1 đến 1000 mg của muối di-tosylat của hợp chất 1.

Viên nén hoặc viên thuốc được đề xuất ở đây có thể được phủ hoặc theo cách khác được trộn để tạo thành dạng liều đem lại ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên thuốc có thể chứa thành phần liều bên trong và liều bên ngoài, liều bên ngoài ở dạng lớp phủ lên thành phần trước. Hai thành phần này có thể được phân tách bằng lớp bao tan trong ruột để ngăn sự tan rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua nguyên vẹn vào tá tràng để chậm giải phóng. Các nguyên liệu khác nhau có thể được sử dụng cho lớp bao tan trong ruột hoặc lớp phủ này, các nguyên liệu này bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp các axit polyme với các nguyên liệu này là senlac, rượu xetyl, và xenluloza axetat.

Muối di-tosylat của hợp chất 1 có thể là hữu hiệu trong khoảng liều rộng và thường được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt dược. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng

lượng hợp chất thực tế được sử dụng thường sẽ được xác định bởi thầy thuốc, theo các trường hợp liên quan, bao gồm tình trạng được điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, cân nặng, và đáp ứng của bệnh nhân riêng lẻ, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và tương tự.

Đánh giá rằng các dấu hiệu nhất định của sáng chế, là, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, cũng có thể được tạo ra kết hợp với phương án riêng lẻ (trong khi các phương án được dự định được kết hợp như thể được viết theo nhiều dạng phụ thuộc). Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế là, để tóm tắt, được mô tả trong ngữ cảnh phương án riêng lẻ, cũng có thể được tạo ra một cách riêng biệt hoặc theo sự kết hợp phụ thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, TsOH dùng để chỉ axit *p*-toluensulfonic, axit 4-methylbenzensulfonic, hoặc axit tosylic.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "khoảng," khi được sử dụng kết hợp với giá trị số hoặc khoảng giá trị mà được tạo ra để mô tả muối hoặc dạng rắn cụ thể, ví dụ, nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ cụ thể, như, ví dụ, mà mô tả sự nóng chảy, khử nước, hoặc chuyển hóa thủy tinh; thay đổi khối lượng, như, ví dụ, thay đổi khối lượng ở dạng hàm nhiệt độ hoặc độ ẩm; hàm lượng dung môi hoặc nước, tính theo, ví dụ, khối lượng hoặc phần trăm; hoặc vị trí đỉnh, như, ví dụ, trong phép phân tích bằng, ví dụ, ^{13}C NMR, DSC, TGA và XRPD; chỉ ra rằng giá trị hoặc khoảng giá trị có thể lệch với mức độ được cho là hợp lý đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Cụ thể là, thuật ngữ "khoảng", khi được sử dụng trong ngữ cảnh này, chỉ ra rằng giá trị số hoặc khoảng giá trị này có thể thay đổi 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% hoặc 0,1% giá trị hoặc khoảng giá trị được nêu trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Thuật ngữ "khoảng", khi được sử dụng có dựa vào giá trị độ 2-theta dùng để chỉ $\pm 0,3$ độ 2-theta hoặc $\pm 0,2$ độ 2-theta.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đỉnh" hoặc "đỉnh đặc trưng" dùng để chỉ sự phản xạ có độ cao/cường độ tương đối ít nhất là khoảng 3% độ cao/cường độ đỉnh tối đa. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kết tinh" hoặc "dạng kết tinh" dùng để chỉ dạng rắn kết tinh của hợp chất hóa học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng tinh thể một thành phần hoặc nhiều thành phần, ví dụ, bao gồm solvat, hydrat, clathrat, và đồng tinh thể.

Thuật ngữ “dạng kết tinh” được hiểu là dùng để chỉ cấu hình mạng nhất định của chất kết tinh. Các dạng kết tinh khác nhau của cùng một chất thường có các mạng kết tinh khác nhau (ví dụ, các ô đơn vị) thường có tính chất vật lý khác nhau do các mạng kết tinh khác nhau của chúng, và trong một số trường hợp, có hàm lượng nước hoặc dung môi khác nhau. Các mạng kết tinh khác nhau có thể được nhận dạng bằng các phương pháp xác định đặc tính trạng thái rắn như bằng cách đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các phương pháp xác định đặc tính khác như phép đo nhiệt lượng bằng cách quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC), phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis: TGA), hấp phụ hơi ẩm động lực (dynamic vapor sorption: DVS), và tương tự còn giúp nhận dạng dạng kết tinh cũng như giúp xác định tính ổn định và hàm lượng dung môi/nước.

Các dạng kết tinh khác nhau của chất cụ thể, như muối di-tosylat của hợp chất 1, có thể bao gồm cả dạng khan của chất này và dạng được solvat hóa/hydrat hóa của chất này, trong đó mỗi dạng khan và dạng được solvat hóa/hydrat hóa được phân biệt với nhau bằng các mẫu XRPD khác nhau, hoặc các phương pháp xác định đặc tính trạng thái rắn khác, để biểu hiện các mạng kết tinh khác nhau. Trong một số trường hợp, dạng kết tinh riêng lẻ (ví dụ, được nhận dạng bởi mẫu XRPD đơn nhất) có thể có hàm lượng nước hoặc dung môi biến đổi, trong đó mạng vẫn giữ gần như không đổi (ở dạng mẫu XRPD) bất chấp sự biến đổi về thành phần đối với hàm lượng nước và/hoặc dung môi.

Mẫu XRPD gồm các phản xạ (các đỉnh) thường được cho là dấu ngón tay của dạng kết tinh cụ thể. Được biết rõ là cường độ tương đối của các đỉnh XRPD có thể thay đổi nhiều tùy thuộc vào, không kể những yếu tố khác, kỹ thuật điều chế mẫu, sự phân bố cỡ tinh thể, bộ lọc được sử dụng, quy trình lắp mẫu, và thiết bị cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, các đỉnh mới có thể được quan sát hoặc các đỉnh đang có có thể biến mất, tùy thuộc vào loại máy hoặc việc thiết lập (ví dụ, có sử dụng hay không sử dụng bộ lọc Ni). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đỉnh” dùng để chỉ sự phản xạ có độ cao/cường độ tương đối ít nhất là khoảng 3% hoặc ít nhất là khoảng 4% độ cao/cường độ đỉnh tối đa. Ngoài ra, sự thay đổi thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến giá trị 2-theta. Do đó, việc gán đỉnh, như các đỉnh được báo cáo ở đây, có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$ (2-theta) hoặc khoảng $0,3^\circ$ (2-theta), và thuật ngữ “gần như” như được sử dụng trong ngữ cảnh XRPD ở đây nghĩa là bao gồm các biến thể nêu trên.

Theo cách này, việc đọc nhiệt độ kết hợp với DSC, TGA, hoặc các thực nghiệm nhiệt khác có thể thay đổi khoảng $\pm 3^{\circ}\text{C}$ tùy thuộc vào thiết bị, việc thiết lập cụ thể, điều chế mẫu, v.v..

Các dạng kết tinh của chất có thể thu được bằng một số phương pháp, như được biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tái kết tinh nóng chảy, làm lạnh nóng chảy, tái kết tinh dung môi, tái kết tinh trong không gian hạn chế như, ví dụ, trong các lỗ nano hoặc mao quản, tái kết tinh trên bề mặt hoặc khuôn như, ví dụ, trên polyme, tái kết tinh với sự có mặt của chất phụ gia, như, ví dụ, đếm đồng tinh thể-phân tử, khử solvat, khử nước, làm bay hơi nhanh, làm lạnh nhanh, làm lạnh từ từ, khuếch tán hơi ẩm, thăng hoa, tiếp xúc với độ ẩm, nghiền và nghiền dung môi-nhỏ giọt.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "vô định hình" hoặc "dạng vô định hình" được dự định nghĩa là chất, thành phần, hoặc sản phẩm đang nói đến gần như không kết tinh khi được xác định, ví dụ, bằng XRPD hoặc trong đó chất, thành phần, hoặc sản phẩm đang nói đến, ví dụ không phải là lưỡng chiết khi được nhìn bằng kính hiển vi. Theo các phương án nhất định, mẫu chứa dạng vô định hình của chất có thể gần như không có các dạng vô định hình và/hoặc dạng kết tinh khác. Ví dụ, chất vô định hình có thể được nhận dạng bằng phổ XRPD không có sự phản xạ.

Theo một vài phương án, muối di-tosylat của hợp chất 1 (hoặc hydrat và solvat của chúng) được đề xuất ở đây được điều chế theo mẻ được gọi là mẻ, mẫu, hoặc chế phẩm. Mẻ, mẫu, hoặc chế phẩm có thể bao gồm muối di-tosylat của hợp chất 1 có dạng kết tinh hoặc không kết tinh bất kỳ được mô tả ở đây, bao gồm các dạng được hydrat hóa và không được hydrat hóa, và hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "độ tinh khiết kết tinh," nghĩa là phần trăm của dạng kết tinh trong chế phẩm hoặc mẫu mà có thể chứa các dạng khác như dạng vô định hình của cùng một hợp chất, hoặc ít nhất một dạng kết tinh khác của hợp chất, hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gần như kết tinh," nghĩa là phần lớn trọng lượng của mẫu hoặc chế phẩm của muối di-tosylat của hợp chất 1 (hoặc hydrat hoặc solvat của chúng) là kết tinh và phần còn lại của mẫu là dạng không kết tinh (ví dụ, dạng vô định hình) của muối di-tosylat của hợp chất 1. Theo một vài phương án, mẫu gần như kết tinh có ít nhất khoảng 95% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 5% dạng không kết tinh của

muối di-tosylat của hợp chất 1), tốt hơn là ít nhất khoảng 96% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 4% dạng không kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1), tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 97% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 3% dạng không kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1), thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 98% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 2% dạng không kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1), thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 99% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 1% dạng không kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1), và tốt nhất là khoảng 100% độ kết tinh (ví dụ, khoảng 0% dạng không kết tinh của muối di-tosylat của hợp chất 1). Theo một vài phương án, thuật ngữ "kết tinh hoàn toàn" nghĩa là ít nhất khoảng 99% hoặc khoảng 100% độ tinh khiết.

Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, nằm trong phạm vi của đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, gây kích ứng, đáp ứng dị ứng, gây miễn dịch hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang hoặc tá dược dược dụng" dùng để chỉ nguyên liệu, chế phẩm, hoặc chất dẫn dược dụng, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc nguyên liệu bao nang. Tá dược hoặc chất mang thường an toàn, không độc và không mong muốn về mặt sinh học hoặc theo cách khác và bao gồm tá dược hoặc chất mang mà được chấp nhận để sử dụng cho thú y cũng như sử dụng cho người. Theo một phương án, mỗi thành phần là "dược dụng" như được xác định ở đây. Ví dụ, xem *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiếp xúc" dùng để chỉ việc mang các nhóm được chỉ định đến với nhau trong hệ *in vitro* hoặc trong hệ *in vivo*. Ví dụ, "tiếp xúc" enzym LSD1 với hợp chất theo sáng chế bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế cho cá nhân hoặc bệnh nhân, như người, có enzym LSD1, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc được tinh chế chứa enzym LSD1.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân, " được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu lực điều trị" dùng để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học mà đang được nhắm vào mô, hệ, động vật, cá nhân hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, thầy thuốc y tế hoặc thầy thuốc lâm sàng khác. Lượng có hiệu lực điều trị sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng và mức độ nặng của nó và tuổi, cân nặng, v.v., của động vật có vú được điều trị. Thông thường, các kết quả thỏa đáng ở các đối tượng được chỉ rõ thu được với liều hằng ngày từ 0,1 đến 10 g/kg trọng lượng cơ thể đối tượng. Theo một vài phương án, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,10 to 10,0 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 1,0 đến 3,0 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 3 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 3 đến 150 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 3 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 10 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, từ 10 đến 150 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc từ 150 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều có thể được sử dụng tiện lợi, ví dụ, ở dạng liều chia tối đa bốn lần một ngày hoặc ở dạng giải phóng kéo dài.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ sự ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh học hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng sự phát triển tiếp của bệnh học và/hoặc triệu chứng) hoặc cải thiện bệnh; ví dụ, làm giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh học hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đảo ngược bệnh học và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Phương pháp sử dụng

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể ức chế hoạt tính của LSD1, do đó, là hữu ích để điều trị bệnh và rối loạn liên quan đến hoạt tính của LSD1. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra ở cá nhân (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách sử dụng cho cá nhân có nhu cầu điều trị dược phẩm được đề xuất ở đây. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm như được mô tả ở đây dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra. Cũng được đề xuất là việc sử

dụng dược phẩm như được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra.

Theo một vài phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế LSD1, trong đó phương pháp này bao gồm: cho LSD1 tiếp xúc với dược phẩm được đề xuất ở đây.

Theo một vài phương án, được đề xuất ở đây là dạng liều (ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén và viên nang) chứa dược phẩm được đề xuất ở đây mà có thể ức chế hoạt tính của LSD1 và do đó, hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn liên quan đến hoạt tính của LSD1. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra ở cá nhân (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách sử dụng cho cá nhân có nhu cầu điều trị dạng liều (ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén và viên nang) chứa dược phẩm được đề xuất ở đây. Sáng chế còn đề xuất dạng liều (ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén và viên nang) chứa dược phẩm như được mô tả ở đây dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra. Cũng được đề xuất là việc sử dụng dạng liều (ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén và viên nang) chứa dược phẩm như được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra.

Theo một vài phương án, được đề xuất ở đây là phương pháp ức chế LSD1, trong đó phương pháp này bao gồm: cho LSD1 tiếp xúc với dạng liều (ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng như viên nén và viên nang) chứa dược phẩm được đề xuất ở đây.

Bệnh liên quan đến hoặc do LSD1 gián tiếp gây ra dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng bất kỳ trong đó LSD1 đóng vai trò, hoặc trong đó bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1. Bệnh liên quan đến LSD1 có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp liên kết với sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Mức hoạt tính bất thường có thể được xác định bằng cách so sánh mức hoạt tính bình thường, mô khỏe mạnh hoặc tế bào có mức hoạt tính ở các tế bào bị bệnh. Bệnh liên quan đến LSD1 còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà có thể được ngăn ngừa, cải thiện, ức chế hoặc điều trị bằng cách điều chỉnh hoạt tính của LSD1. Theo một vài phương án, bệnh được đặc trưng bởi hoạt tính hoặc sự biểu hiện bất thường (ví dụ, sự biểu hiện quá mức) của LSD1. Theo một vài phương án, bệnh được đặc trưng bởi LSD1 đột biến. Bệnh liên quan đến LSD1 còn có thể dùng để chỉ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ trong đó việc điều chỉnh sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1 là có lợi. Muối

tosylat theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của bệnh và tình trạng trong đó LSD1 được biết là đóng vai trò.

Bệnh và tình trạng có thể điều trị bằng cách sử dụng muối tosylat theo sáng chế bao gồm, thường là bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, sinh bệnh học do virus gây ra, bệnh beta-globin, và các bệnh khác liên kết với hoạt tính của LSD1.

Bệnh ung thư có thể được điều trị bằng cách sử dụng muối tosylat theo sáng chế bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư huyết học, sacôm, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày ruột, bệnh ung thư đường sinh dục niệu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư hệ thần kinh, bệnh ung thư phụ khoa, và bệnh ung thư da.

Bệnh ung thư huyết học làm ví dụ bao gồm u lympho và bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu mạn tính do tủy xương tạo ra (CML), u lympho dòng tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin (bao gồm NHL tái phát hoặc dai dẳng và nang hồi quy), u lympho Hodgkin, các bệnh tăng sinh tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương sơ khởi (PMF), bệnh tăng hồng cầu vô căn (PV), bệnh tăng tiểu cầu tiền phát (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), hoặc đa u tủy xương.

Sacôm làm ví dụ bao gồm ung thư mô liên kết sụn, sacôm Ewing, ung thư mô liên kết tạo cốt bào, ung thư mô liên kết, sacôm mạch máu, sacôm xơ, sacôm mỡ, u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái.

Bệnh ung thư phổi làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, caxinom phát sinh từ phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, caxinom tuyến), caxinom phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô.

Bệnh ung thư dạ dày ruột làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư thực quản (caxinom tế bào vảy, caxinom tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (caxinom, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (caxinom tuyến ống, u tụy nội tiết insulin, u tiết glucagon, u tiết gastrin, u thần kinh nội tiết, u peptit ruột vận mạch), ruột non (caxinom tuyến, u lympho, u thần kinh nội tiết, sacôm Kaposi, u mềm cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (caxinom tuyến, u tuyến dạng ống, u tuyến lông nhung, u mô thừa, u mềm cơ trơn), và bệnh ung thư đại trực tràng.

Bệnh ung thư đường sinh dục niệu làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư thận (caxinom tuyến, u Wilm [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, caxinom tuyến), tuyến tiền liệt (caxinom tuyến, sacôm), và tinh hoàn (u tinh, u quái, caxinom phôi, caxinom ác tính, caxinom rau, sacôm, caxinom tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, u dạng u tuyến, u mỡ).

Bệnh ung thư gan làm ví dụ bao gồm u gan (caxinom tế bào gan), caxinom ống dẫn mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch máu, u tuyến tế bào gan, và u máu trong gan.

Bệnh ung thư xương làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (ung thư mô liên kết tạo cốt bào), sacôm xơ, u mô bào xơ ác tính, ung thư mô liên kết sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào màng lưới), đa u tủy xương, u dây sống tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (tăng sinh xương sụn), bướu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương dạng xương, và u tế bào khổng lồ.

Bệnh ung thư hệ thần kinh làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, tăng sinh thần kinh đệm), não (ung thư não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tủy), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm ít nhánh, u bao dây thần kinh, u nguyên bào võng mạc, u bẩm sinh), và tủy sống (u sợi thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Bệnh ung thư phụ khoa làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư tử cung (caxinom dạ con), cổ tử cung (caxinom cổ, chứng loạn sản cổ tiền u), buồng trứng (caxinom buồng trứng (caxinom u tuyến thanh dịch, caxinom u tuyến tiết niêm dịch, caxinom chưa được phân loại), u tế bào vỏ nang-lớp hạt, u tế bào Sertoli-Leydig, u tế bào mầm chưa biệt hóa, u quái ác tính), âm hộ (caxinom tế bào vảy, caxinom trong biểu mô, caxinom tuyến, sacôm xơ, ung thư hắc tố), âm đạo (caxinom tế bào sáng, caxinom tế bào vảy, sacôm chùm nho (ung thư mô liên kết phôi), và ống dẫn trứng (caxinom).

Bệnh ung thư da làm ví dụ bao gồm ung thư hắc tố, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, sacôm Kaposi, bớt bẩm sinh loạn sản, u mỡ, u mạch, u da lành tính, và sẹo lồi.

Muối tosylat theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các loại bệnh ung thư trong đó LSD1 có thể được biểu hiện quá mức bao gồm, ví dụ, bệnh ung thư vú,

tuyến tiền liệt, đầu và cổ, thanh quản, miệng, và tuyến giáp (ví dụ, caxinom tuyến giáp dạng nhú).

Muối tosylat theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn về di truyền như hội chứng Cowden và hội chứng Bannayan-Zonana.

Muối tosylat theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị các bệnh do virus như virus gây bệnh mụn rộp đơn (HSV), virus varicella zoster (VZV), virus gây nhiễm trùng bào thai ở người, virus gây bệnh viêm gan B (HBV), và adenovirus.

Muối tosylat theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh beta-globin bao gồm, ví dụ, bệnh thiếu máu beta-thalassemia và bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Theo một vài phương án, muối theo sáng chế có thể là hữu ích để ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh; *ví dụ*, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá nhân có thể mắc phải bệnh, tình trạng hoặc rối loạn mà chưa từng trải qua hoặc biểu hiện bệnh học hoặc triệu chứng của bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tính tương hợp tá dược

Thử nghiệm này được thực hiện để xác định tính ổn định của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I, kết hợp với các tá dược của dạng liều rắn dùng qua đường miệng khác nhau. Sự thay đổi quan sát được về profin tạp chất (bằng phân tích HPLC) đề xuất tính không tương hợp hóa học. Số liệu của hỗn hợp này được so sánh với mẫu đối chứng (một mình muối di-tosylat của hợp chất 1) để đánh giá tác dụng của mỗi tá dược so với một mình muối di-tosylat của hợp chất 1.

Hỗn hợp được điều chế bằng cách sàng lọc các thành phần cùng nhau; sau đó các phân phân ước được cân để thử nghiệm tính ổn định. Các mẫu hỗn hợp hai thành phần ban đầu được bảo quản trong các điều kiện được tăng tốc (50°C/khô, 50°C/độ ẩm tương đối 75%) trong lọ thủy tinh mở và được phân tích bằng HPLC để xác định sự tiềm ẩn về sự thoái biến được chất với mỗi tá dược. Dựa vào các kết quả này, hỗn hợp hai thành phần và ba thành phần khác được điều chế và chịu áp lực ở 40°C/khô và 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Phân tích mẫu đối chứng (một mình muối di-tosylat của hợp chất 1) được bao gồm để so sánh ở mỗi điều kiện.

Các tá dược sau (và các chức năng tương ứng của chúng) được bao gồm trong thử nghiệm này: xenluloza vi tinh thể (MCC)-chất pha loãng, lactoza monohydrat-chất pha loãng, Prosolve (MCC/silic dioxit keo)-chất pha loãng, axit fumaric-chất điều chỉnh độ pH, axit xitric-chất điều chỉnh độ pH, manitol-chất pha loãng, tinh bột tiền gelatin hóa (tinh bột 1500)-chất pha loãng/chất gây rã/chất kết dính, magie stearat-chất làm trơn, natri stearyl fumarat-chất làm trơn, axit stearic-chất làm trơn, silic dioxit keo-chất gây trượt, polyvinyl pyrrolidon-chất kết dính, natri croscarmelloza-chất gây rã, crospovidon-chất gây rã, và natri tinh bột glycolat-chất gây rã.

Các nguyên liệu được liệt kê trong bảng 6. Muối di-tosylat của hợp chất 1 được trộn với tỷ lệ mong muốn của tá dược trên được chất (xem bảng 7 dưới đây) bằng cách cân mỗi nguyên liệu, trộn bằng que trộn trong lọ nhỏ, và sàng lọc hỗn hợp này 5 lần với rây cỡ 18 mesh. Mẫu đối chứng được bao gồm để so sánh với các hỗn hợp này. Đương lượng trọng lượng của khoảng 4 mg muối di-tosylat của hợp chất 1 được bổ sung vào mỗi lọ nhỏ và được đặt ban đầu ở 50°C/khô (độ ẩm tương đối <20%) và 50°C/ độ ẩm tương đối 75%. Dựa vào các kết quả sau 1 tuần ở 50°C; các mẫu ban đầu được đặt ở 40°C/khô và 40°C/ độ ẩm tương đối 75%. Các mẫu khác bao gồm các hỗn hợp ba thành phần với muối di-tosylat của hợp chất 1 /lactoza/ monohydrat của axit xitric hoặc axit fumaric. Hỗn hợp lactoza/axit fumaric được thử nghiệm với nhiều tỷ lệ lactoza trên axit fumaric. Buồng có độ ẩm tương đối 75% được giữ bằng cách sử dụng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (bên trong buồng kín). Độ ẩm là buồng có độ ẩm tương đối 75% được kiểm tra bằng dụng cụ đo độ ẩm (nhãn VWR). Các mẫu được kiểm tra bằng HPLC sau 1 tuần ở 50°C và 1 và 2 tuần ở 40°C (độ ẩm tương đối thấp và cao ở cả hai nhiệt độ). Số liệu cũng được xác định đối với các mẫu ở 20°C trong lọ kín.

Bảng 6. Các nguyên liệu

Nguyên liệu	Nhà cung cấp/loại	Tóm tắt
Lactoza monohydrat	Formost/316	NF
Xenluloza vi tinh thể	FMC/PH102	NF
Tinh bột 1500	Colorcon	USP/NF
Prosolve	JRS-90	USP/NF
Natri tinh bột glycolat	JRS	USP/NF

Natri croscarmeloza	FMC/711	NF
Polyvinyl Pyrolidon	BASF	USP
Crospovidon	ISP/XL	NF
Silic dioxit keo	Cabot/M5P	USP/NF
Magie Stearat	Spectrum	NF
Natri Stearyl Fumarat	JRS	NF
Axit stearic	Spectrum	NF
Monohydrat của axit xitric	Spectrum	USP
Manitol	Roquette 200SD	USP
Axit fumaric	Spectrum	NF

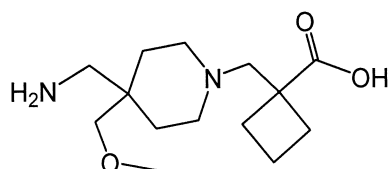
Bảng 7. Tỷ lệ trọng lượng

Thành phần	Muối di-tosylat của hợp chất 1 trên tá dược	Muối di-tosylat của hợp chất 1 (g)	Tá dược (g)	mg/lọ
Muối di-tosylat của hợp chất 1	một mình làm mẫu đối chứng			4
Lactosa monohydrat	1 trên 49	0,20	9,80	200
Xenluloza vi tinh thể	1 trên 49	0,20	9,80	200
Tinh bột 1500	1 trên 49	0,20	9,80	200
Prosolv MCC	1 trên 49	0,20	9,80	200
Natri croscarmeloza	1 trên 4	0,20	0,80	20
Natri tinh bột glycolat	1 trên 4	0,20	0,80	20
Polyvinyl Pyrolidon	1 trên 4	0,20	0,80	20
Crospovidon	1 trên 4	0,20	0,80	20
Silic dioxit keo	1 trên 1	0,30	0,30	8
Magie Stearat	1 trên 1	0,30	0,30	8
Natri Stearyl Fumarat	1 trên 1	0,30	0,30	8
Axit stearic	1 trên 4	*	*	*
Manitol	1 trên 49	0,20	9,80	200

Monohydrat của axit xitric	1 trên 49	0,20	9,80	200
Axit fumaric	1 trên 49	0,20	9,80	200
Lactoza/Axit fumaric 1:1	1 trên 49	0,20	9,80	200
Lactoza/Axit xitric 1:1	1 trên 49	0,20	9,80	200
Lactoza/Axit fumaric 3:1	1 trên 49	0,20	9,80	200
Lactoza/Axit fumaric 20:1	1 trên 49	0,20	9,80	200

* Muối di-tosylat của hợp chất 1/ axit stearic được bổ sung vào mỗi lọ một cách riêng biệt.

Các mẫu được phân tích bằng HPLC bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây sau khi pha loãng trong 85% H₂O (0,1% TFA)/15% axetonitril thành 4 mL, trộn bằng sóng âm trong 5 phút, và lọc (0,45 µm Acrodisc GHP). Một lần tiêm trên một mẫu được thực hiện ở mỗi trạng thái ổn định. Hai phương pháp được thực hiện đối với các mẫu ổn định: phương pháp HPLC dựa trên UV và phương pháp HPLC phổ khối được thực hiện đối với một tạp chất (hợp chất 2). Hợp chất 2 dùng để chỉ axit 1-((4-(aminometyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylic, hợp chất này có công thức sau:



Hợp chất 2.

Hợp chất 2 được cho là đã được tạo ra nhờ sự tách ở liên kết amin-xyclopropyl của hợp chất 1.

Phương pháp UV HPLC – thiết bị: Agilent 1260 HPLC; Cột: Ascentis Express C18 4,6 x 150mm; pha động A: nước (0,1% TFA); pha động B: axetonitril (0,1% TFA); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút; thể tích tiêm: 10 µL; dò UV 214 nm; nhiệt độ cột: 30°C; thời gian chạy: 33 phút; nồng độ mẫu: 1,0 mg/mL ở dạng muối; ngưỡng: 0,1%; chương trình gradien:

Thời gian	%A	%B
0	98	2
5	85	15
15	60	40
25	5	95
28	5	95
28,3	98	2
33	98	2

Sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1 (bởi phần trăm diện tích đỉnh) được liệt kê trong các bảng 8, 9, 10 và 11 ở dạng hàm của tá dược và điều kiện bảo quản. Các điều kiện bảo quản tăng tốc (50°C, 40°C) được sử dụng để nhận dạng sự tương tác dược chất-tá dược tiềm ẩn. Dược chất được sử dụng trong thử nghiệm này có tổng mức tạp chất ban đầu khoảng 0,3-0,4% nhờ phân tích bằng phương pháp UV HPLC và khoảng 0,3% hợp chất 2. Hợp chất 2 có thể được xác định bằng phương pháp HPLC phổ khối.

Đối với tất cả các hỗn hợp tá dược, các mức thoái biến (dựa vào phương pháp UV HPLC đối với các tạp chất khác hợp chất 2) là lớn hơn 1% sau khi bảo quản trong 1 tuần ở 50°C/khô (độ ẩm tương đối <20%). Ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% (Bảng 8), các mẫu nhất định thể hiện tỷ lệ thoái biến cao hơn tương ứng với độ ẩm tương đối thấp, trong các mẫu khác là thấp hơn. Lactosa và mẫu đối chứng (một mình muối di-tosylat của hợp chất 1) có vẻ thể hiện tỷ lệ thấp hơn ở 50°C/độ ẩm tương đối 75% so với 50°C/khô. Đối với lactosa, mức thoái biến giảm từ 1,4% ở 50°C/khô xuống 0,1% ở 50°C/độ ẩm tương đối 75%. Tuy nhiên, đối với các mẫu tinh bột 1500, natri croscarmellose, natri tinh bột glycolat, magie stearat và natri stearyl fumarat ở 50°C/75%, mức tạp chất tăng tương ứng với các mẫu 50°C/khô.

Ở 50°C/khô, mức hợp chất 2 thường lớn hơn 2% đối với cả hỗn hợp tá dược khác nhau và mẫu đối chứng (một mình muối di-tosylat của hợp chất 1). Đối với hầu hết các mẫu, mức hợp chất 2 tăng ở độ ẩm tương đối 75% tương ứng với độ ẩm tương đối thấp. Dựa vào các mức độ thoái biến toàn bộ được quan sát ở 50°C, thử nghiệm được mở rộng bao gồm một vài tá dược khác và nhiệt độ được giảm xuống 40°C. Tác dụng của pH tá dược được nghiên cứu bằng cách bao gồm các tá dược có tính axit như axit fumaric và

axit xitric. Tương tự, hỗn hợp ba thành phần được điều chế với axit fumaric, lactoza, và muối di-tosylat của hợp chất 1 để xác định nếu việc bổ sung tá dược có tính axit có thể làm giảm tỷ lệ thoái biến với lactoza.

Các kết quả thu được đối với các mẫu được kiểm tra ở 40°C/khô và 40°C/độ ẩm tương đối 75% được liệt kê trong các bảng 10 (phương pháp UV) và 11 (phương pháp MS % hợp chất 2). Các số liệu đối với phương pháp UV HPLC thể hiện xu hướng tương tự với bộ số liệu 50°C trong đó mẫu đối chứng và hỗn hợp lactoza thể hiện tính ổn định tốt hơn ở độ ẩm tương đối cao hơn so với bảo quản khô. Nhiều tá dược khác (tức là tinh bột 1500, natri croscarmelloza, natri tinh bột glycolat, magie stearat, natri stearyl fumarat, monohydrat của axit xitric) thể hiện sự thoái biến tăng ở độ ẩm tương đối cao. Hỗn hợp magie stearat thể hiện tỷ lệ phản ứng rất cao ở 40°C /độ ẩm tương đối 75% bởi cả hai phương pháp phân tích. Các hỗn hợp với các tá dược có tính axit (axit fumaric, axit xitric) thể hiện mức thoái biến thấp nhất ở độ ẩm tương đối khô. Ngoài ra, các hỗn hợp ba thành phần với lactoza/axit fumaric/ và muối di-tosylat của hợp chất 1 thể hiện các mức thoái biến thấp hơn so với hỗn hợp chỉ có lactoza ở độ ẩm tương đối khô. Các hỗn hợp ba thành phần còn có vẻ là thể hiện ít tác dụng của độ ẩm ở 40°C.

Các kết quả về phần trăm của hợp chất 2 ở 40°C/khô và 40°C/độ ẩm tương đối 75% chỉ ra rằng mức tạp chất này là đáng kể khi so với các kết quả thu được từ phương pháp UV HPLC cho các tạp chất khác. Đối với một mình muối di-tosylat của hợp chất 1, mức hợp chất 2 quan sát được sau 2 tuần ở 40°C/khô và 2 tuần 40°C/độ ẩm tương đối 75% lần lượt là 3,4% và 1,9%. Khi hỗn hợp với lactoza thể hiện mức cao hơn so với một mình muối di-tosylat của hợp chất 1, hỗn hợp với axit fumaric và axit xitric thể hiện mức hợp chất 2 thấp hơn ở cả độ ẩm cao và thấp. Ngoài ra, hỗn hợp ba thành phần với lactoza/axit fumaric/ muối di-tosylat của hợp chất 1 thể hiện mức thấp hơn đáng kể so với lactoza tinh khiết. Việc bao gồm axit fumaric dẫn đến mức hợp chất 2 giống với mức được quan sát với một mình muối di-tosylat của hợp chất 1. Sau 2 tuần ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%, hỗn hợp ba thành phần lactoza/axit fumaric/muối di-tosylat của hợp chất 1 thể hiện 1,5-1,9% hợp chất 2 trong khi một mình muối di-tosylat của hợp chất 1 thể hiện 1,9%.

Dựa vào các quan sát này, việc bổ sung axit fumaric và chế phẩm dựa trên lactoza cho thấy tỷ lệ thoái biến giảm; mức thấp bằng 5% axit fumaric cho thấy lợi ích đáng kể.

Số liệu cũng thu được sau 2 tuần ở 20°C đối với cả hai phương pháp phân tích. Các mức thoái biến thấp hơn đáng kể khi so với số liệu 40°C. Lactosa thể hiện mức thay đổi thấp hơn khi so sánh với các chất pha loãng khác (tức là xenluloza vi tinh thể, tinh bột 1500, Prosolv). Như được quan sát ở 40°C, magie stearat dẫn đến mức thoái biến cao hơn khi so với các chất làm trơn khác.

Bảng 8. Sự thoái biến muối di-tosylat của hợp chất 1 (phương pháp UV) ở dạng hàm của tá dược ở 50°C/khô, 50°C/ độ ẩm tương đối 75%.

Tính tương hợp tá dược	Phương pháp UV	Phương pháp UV
Thành phần	1 tuần 50°C	1 tuần 50°C/độ ẩm tương đối 75%
Một mình muối di-tosylat của hợp chất 1	1,4	0,3
Lactosa monohydrat	1,3	0,1
Xenluloza vi tinh thể	3,0	2,6
Tinh bột 1500	1,5	6,0
Prosolv MCC	6,3	5,5
Natri croscarmelozơ	1,6	>50%
Natri tinh bột glycolat	1,6	3,6
Magie Stearat	1,4	>50%
Natri Stearyl Fumarat	1,6	12

Bảng 9. Sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1 (% Hợp chất 2) ở dạng hàm của tá dược ở 50°C/khô, 50°C/ độ ẩm tương đối 75%.

Tính tương hợp tá dược	% Hợp chất 2	% Hợp chất 2
Thành phần	1 tuần 50°C	1 tuần 50°C/độ ẩm tương đối 75%
Một mình muối di-tosylat của hợp chất 1	2,37	2,47

Lactoza monohydrat	2,58	3,45
Xenluloza vi tinh thể	8,36	22,06
Tinh bột 1500	2,90	32,12
Prosolv MCC	6,35	20,40
Natri croscarmeloza	3,29	>50%
Natri tinh bột glycolat	4,81	18,50
Magie Stearat	3,32	NA
Natri Stearyl Fumarat	3,24	43,47

Bảng 10. Sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1 (Phương pháp UV) ở dạng hàm của tá dược ở 40°C/khô, 40°C/độ ẩm tương đối 75%

Thành phần	1 tuần 40°C/khô	2 tuần 40°C/khô	1 tuần 40°C/ độ ẩm tương đối 75%	2 tuần 40°C/ độ ẩm tương đối 75%
Một mình muối di-tosylat của hợp chất 1	0,43	0,86	<0,1	<0,1
Lactoza monohydrat	0,60	1,1	<0,1	<0,1
Xenluloza vi tinh thể	2,5	2,6	0,8	1,0
Tinh bột 1500	0,71	1,1	4,0	6,6
Prosolv MCC	2,76	4,4	1,6	2,4
Natri croscarmeloza	0,63	1,0	4,8	>>10%
Natri tinh bột glycolat	2,0	3,8	6,7	>>10%
Polyvinyl Pyrolidon	1,8	2,5	1,7	2,1
Crospovidon	1,0	1,3	0,39	1,1
Silic dioxit keo	1,2	2,6	1,0	0,60
Magie Stearat	0,68	1,1	>>10%	>>10%
Natri Stearyl Fumarat	0,49	0,93	1,1	3,7
Axit stearic	0,19	0,41	<0,1	<0,1
Manitol	0,81	0,74	0,63	1,4
Monohydrat của axit xitric	<0,1	<0,1	1,2	1,3
Axit fumaric	<0,1	<0,1	0,14	0,30
Lactoza/Axit fumaric (50%)	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Lactoza/Axit xitric (50%)	<0,1	<0,1	0,18	0,91
Lactoza/Axit fumaric (25%)	<0,1	0,16	<0,1	<0,1
Lactoza/Axit fumaric (5%)	0,37	0,38	<0,1	<0,1

Bảng 11. Sự thoái biến của muối di-tosylat của hợp chất 1 (% Hợp chất 2) ở dạng hàm của tá dược ở 40°C/khô, 40°C/ độ ẩm tương đối 75%.

Thành phần	% trọng lượng của hợp chất 2			
	40°C 1 tuần	40°C 2 tuần	40°C /độ ẩm tương đối 75% 1 tuần	40°C /độ ẩm tương đối 75% 2 tuần
Một mình muối di-tosylat của hợp chất 1	1,4	3,4	1,3	1,9
Lactosa monohydrat	3,1	5,6	1,4	3,3
Xenluloza vi tinh thể	5,9	8,9	6,8	10,1
Tinh bột 1500	3,1	3,6	11,3	27,6
Prosolv MCC	5,3	8,2	8,0	14,5
Natri croscarmellose	2,9	5,0	32,2	>50%
Natri tinh bột glycolat	6,7	9,9	34,7	>50%
Polyvinyl Pyrolidon	4,4	6,8	4,6	7,1
Crospovidon	2,3	3,5	2,8	7,9
Silic dioxide keo	1,7	3,9	0,6	1,1
Magie Stearat	4,0	5,2	>50%	>50%
Natri Stearyl Fumarat	1,8	3,2	7,5	14,4
Axit stearic	1,2	2,2	1,7	3,0
Manitol	1,3	3,4	1,1	2,0
Monohydrat của axit citric	0,38	0,78	0,52	0,65
Axit fumaric	0,67	0,89	0,73	0,92
Lactosa : Axit fumaric (50% FA)	0,77	0,85	1,2	1,5
Lactosa : Axit citric 1:1 (50% CA)	1,3	1,9	2,0	2,0
Lactosa: Axit fumaric (25% FA)	1,2	1,6	1,3	1,5
Lactosa: Axit fumaric (5% FA)	2,2	3,5	1,4	1,9

Bảng 12. Tính tương hợp của muối di-tosylat của hợp chất 1 ở 20°C.

Thành phần	20°C 2 tuần Phương pháp UV	2 tuần 20°C % hợp chất 2
Một mình muối di-tosylat của hợp chất 1	<0,1	0,43
Lactosa monohydrat	<0,1	0,63
MCC	0,43	1,1
Tinh bột 1500	0,52	0,86
Prosolv MCC	1,0	2,2
Natri croscarmelloza	0,37	1,0
Natri tinh bột glycolat	1,5	4,7
Polyvinyl Pyrolidon	0,62	1,5
Crospovidon	0,38	1,1
Silic dioxit keo	<0,1	0,55
Magie Stearat	0,67	1,9
Natri Stearyl Fumarat	<0,1	0,82
Axit stearic	<0,1	0,53
Manitol	0,54	0,60
Monohydrat của axit xitric	<0,1	0,48
Axit fumaric	<0,1	0,43

Muối di-tosylat của hợp chất 1 thể hiện sự thay đổi về profin tạp chất sau khi bảo quản ở 40°C (độ ẩm tương đối thấp và cao) cho cả ở dạng một mình muối di-tosylat của hợp chất 1 và hỗn hợp với các tá dược bình thường, thể hiện sự thoái biến với khoảng rộng của các tá dược. Mặc dù một mình muối di-tosylat của hợp chất 1 được quan sát là tương đối ổn định ở 40°C/75% (2 tuần) bằng phương pháp UV HPLC, song sự tăng mức hợp chất 2 được phát hiện bởi phương pháp MS HPLC.

Ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%, sự thoái biến đầu tiên liên quan đến sự tạo thành hợp chất 2. Ngoài ra, ở 40°C/ độ ẩm tương đối 75%, một mình muối di-tosylat của hợp chất 1 là ổn định hơn so với ở 40°C/khô; quan sát này còn được giữ đối với muối di-tosylat của hợp chất 1 được trộn với lactosa monohydrat. Hỗn hợp với lactosa thể hiện

mức thay đổi thấp hơn khi so sánh với các chất pha loãng bình thường khác như xenluloza vi tinh thể và tinh bột 1500. Ở 40°C, mức tạp chất thấp hơn với sự có mặt của các tá dược được chọn, đặc biệt là axit fumaric. Hỗn hợp ba thành phần với lactoza/axit fumaric/muối di-tosylat của hợp chất 1 là ổn định hơn so với hỗn hợp hai thành phần với chỉ lactoza.

Ví dụ 2. Thử nghiệm tính ổn định

Thử nghiệm sau được thực hiện để xác định tính ổn định hóa học của viên nén 1 mg chứa di-tosylat của hợp chất 1, dạng I, ở các điều kiện nhiệt độ và độ ẩm khác nhau. Quá trình nén trực tiếp được sử dụng để điều chế hỗn hợp, hỗn hợp này sau đó được nén với hàm lượng liều 1 mg. Hỗn hợp này gồm muối di-tosylat của hợp chất 1 (API), lactoza monohydrat (Fast Flo), có/không có axit fumaric, và natri stearyl fumarat. Viên nén trong thử nghiệm này được đóng vào các lọ HDPE (được gắn kín) và bảo quản ở 5°C, 25°C/ độ ẩm tương đối 60%, và 40°C/độ ẩm tương đối 75%; việc phân tích được thực hiện bằng hai phương pháp HPLC (đối với tạp chất có thể phát hiện bằng UV và % hợp chất 2 bằng phương pháp HPLC dựa trên MS). Công thức viên nén được liệt kê trong bảng 13 ở dạng % và mg/viên nén.

Bảng 13. Thành phần cho lô viên nén 1 và 2 hàm lượng 1 mg (2,0 mg hợp chất 1 ở dạng muối là tương đương với 1,0 mg ở dạng bazơ tự do)

	% thành phần		mg/viên nén	
	Lô 1	Lô 2	Lô 1	Lô 2
Muối di-tosylat của hợp chất 1	2,54	2,54	2,0	2,0
Lactoza monohydrat Fast Flo NF	95,5	85,5	76,4	68,4
Axit fumaric NF	0,0	10,0	0,0	8,0
Natri Stearyl Fumarat NF	2,0	2,0	1,6	1,6
	100,0	100,0	80,0	80,0

Hai lô viên nén được bào chế. Các quy trình để bào chế viên nén 1 mg là như sau:

Bư ớc	Lô 1	Lô 2
1	Rây API-cỡ 60 mesh và cân API	Rây API-cỡ 60 mesh và cân API

2	Rây lactoza cỡ 45 mesh và cân phần lactoza 1 (10% chế phẩm)	Xử lý axit fumaric bằng Comill và cân axit fumaric
3	Trộn API với lactoza bằng tay và rây cỡ 60 mesh	Rây lactoza cỡ 45 mesh và cân phần 1 (10% chế phẩm)
4	Cân phần lactoza 2 đã rây (30% chế phẩm)	Trộn API với lactoza bằng tay và rây cỡ 60 mesh
5	Trộn hỗn hợp từ bước 1-4 trong 5 phút và rây cỡ 60 mesh	Cân phần lactoza 2 đã rây (30% chế phẩm)
6	Cân phần lactoza 3 đã rây (55,5% chế phẩm) và bổ sung vào hỗn hợp trong bước 5	Trộn lactoza trong bước 5 với hỗn hợp API/lactoza trong bước 4 trong 5 phút và rây cỡ 60 mesh
7	Trộn hỗn hợp trong bước 6 trong 5 phút	Cân phần lactoza 3 đã rây (45,5% chế phẩm) và bổ sung vào hỗn hợp trong bước 6
8	Rây natri stearyl fumarat và cân natri stearyl fumarat	Bổ sung axit fumaric vào hỗn hợp trong bước 7 và trộn trong 5 phút
9	Trộn natri stearyl fumarat trong bước 8 với hỗn hợp API/lactoza trong 3 phút	Rây natri stearyl fumarat và cân
10	Nén hỗn hợp trong bước 9 bằng khuôn dập tròn cỡ 7/32 inso (trọng lượng đích 80mg, 5kp)	Trộn natri stearyl fumarat trong bước 9 với API/lactoza/axit fumaric 3 phút
11		Nén hỗn hợp trong bước 10 bằng khuôn dập tròn cỡ 7/32 inso (trọng lượng đích 80 mg, 5kp)

API = muối di-tosylat của hợp chất 1

Việc trộn được thực hiện bằng cách sử dụng máy trộn Turbula Blender và việc nén viên được thực hiện bằng cách sử dụng Globe Pharma Minipress với khuôn dập tròn cỡ 7/32 inso. Thông tin về tá dược được liệt kê dưới đây:

Nguyên liệu	Nhà cung cấp/Loại	Tóm tắt
Lactoza monohydrat	Formost/316	NF

Axit fumaric	Spectrum	NF
Natri Stearyl Fumarat	JRS	NF
Muối di-tosylat của hợp chất 1	INCYTE	NA

Quy trình nghiền đối với axit fumaric đối với Lô 2 được thực hiện bằng máy nghiền Quadro Comill. Nguyên liệu được cho đi qua rây 032R và 018R với 2500RPM (một lần đi qua mỗi cỡ rây).

Số liệu hòa tan thu được bằng cách sử dụng thiết bị USP Apparatus II: 50 RPM, nước độ pH = 2 làm môi trường, thể tích 500 mL, và ở 37°C. Số liệu hòa tan của Lô 2 (với axit fumaric) được nêu trong bảng dưới đây.

Bảng 14. Sự hòa tan của viên nén có axit fumaric

Thời gian	% được hòa tan
5 phút	68
15 phút	91
30 phút	98
45 phút	99

Viên nén được đóng (25 viên/lọ) vào lọ HDPE 40cc và được gắn kín. Các lọ được bảo quản ở 5°C, 25°C/độ ẩm tương đối 60% và 40°C/độ ẩm tương đối 75%.

Viên nén được phân tích bằng HPLC sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây sau khi pha loãng trong 85% H₂O (0,1% TFA)/15% axetonitril (4 viên nén trong 20 mL), trộn bằng sóng âm trong 10 phút, và lọc (0,45 µm Acrodisc GHP). Hai lần tiêm mỗi mẫu được thực hiện với mỗi trạng thái ổn định. Hai phương pháp được thực hiện đối với các mẫu ổn định: phương pháp HPLC dựa trên UV (để thử nghiệm, chất liên quan) và phương pháp HPLC phổ khối được thực hiện đối với một tạp chất (Hợp chất 2). Các tiêu chuẩn được chuẩn bị với API ở cùng nồng độ lý thuyết như phương pháp HPLC dựa trên UV để xác định thử nghiệm.

Phương pháp UV HPLC – thiết bị: Agilent 1260 HPLC; Cột: Ascentis Express C18 4,6 x 150mm; pha động A: nước (0,1% TFA); pha động B: axetonitril (0,1% TFA); tốc độ dòng: 1,0 mL/phút; thể tích tiêm: 25 µL; dò UV 214 nm; nhiệt độ cột: 30°C; thời gian chạy: 33 phút; ngưỡng: 0,1%; chương trình gradien:

Thời gian	%A	%B
0	98	2
5	85	15
15	60	40
25	5	95
28	5	95
28,3	98	2
33	98	2

Tính ổn định của viên nén 1 mg (Bảng 15) được liệt kê ở dạng hàm của điều kiện bảo quản sau 2 tuần. Mẻ được chất được sử dụng trong thử nghiệm này có tổng mức độ tạp chất ban đầu khoảng 0,3-0,4% nhờ phân tích bằng phương pháp UV HPLC và khoảng 0,3% hợp chất 2. Thử nghiệm tính tương hợp tá được ở Ví dụ 1 đối với hỗn hợp bột thể hiện tác dụng bảo vệ đáng kể khi bổ sung axit fumaric, cả ở hỗn hợp hai thành phần với API và ở hỗn hợp ba thành phần với API/lactoza monohydrat.

Tính ổn định của viên nén 1 mg thể hiện tác dụng mạnh của nhiệt độ bảo quản và ảnh hưởng của axit fumaric. Lô 1 không chứa axit fumaric trong khi Lô 2 chứa 10% axit fumaric. Sau 2 tuần ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%, các giá trị thử nghiệm lần lượt là 42,9% và 77,5% đối với lô 1 và 2. Phần trăm của hợp chất 2 tăng hơn 50% đối với Lô 1 (không có axit fumaric), trong khi Lô 2 thể hiện 20% hợp chất 2 chỉ ra tác dụng bảo vệ của axit fumaric. Các tạp chất có thể phát hiện được bằng UV thể hiện xu hướng tương tự, với Lô 2 thể hiện tính ổn định được cải thiện.

Sau 2 tuần ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%, tính ổn định được cải thiện cũng được quan sát đối với Lô 2. Các mức của hợp chất 2 đối với Lô 1 (không có axit fumaric) cao hơn đáng kể (4,6%) khi so sánh với Lô 2 (1,8%).

Ở 5°C (2 tuần) cả hai chế phẩm có vẻ tương đối ổn định đối với sự thoái biến hóa học về mặt thử nghiệm, các tạp chất có thể phát hiện bằng UV, và phần trăm của hợp chất 2.

Bảng 15. Tính ổn định của viên nén 1 mg trong lọ HDPE

	Thử nghiệm (% nhãn)		Tạp chất: có thể phát hiện bằng UV (%)		Hợp chất 2(%)	
	Lô 1	Lô 2	Lô 1	Lô 2	Lô 1	Lô 2
Nhãn	98,2	96,9	0,34	0,33	0,46	0,29
5°C	98,4	96,3	0,36	0,32	0,38	0,36
25°C/độ ẩm tương đối 60%	90,9	95,8	0,92	0,64	4,6	1,8
40°C/độ ẩm tương đối 75%	42,9	77,5	25	5,5	>50%	20

Lô 1 (không có axit fumaric), Lô 2 (có 10% axit fumaric)

Muối di-tosylat của viên nén hợp chất 1 (hàm lượng liều bazơ tự do 1 mg) được nén từ chế phẩm dựa trên lactoza monohydrat có và không có axit fumaric. Thử nghiệm tính tương hợp tá được ở Ví dụ 1 đã chứng minh rằng hỗn hợp API chứa lactoza và axit fumaric ổn định hơn so với hỗn hợp chỉ chứa lactoza. Hai chế phẩm viên nén được nén với các thành phần được nêu trong Bảng 13 và được đóng vào các lọ HDPE 40cc. Cả hai chế phẩm chứa lactoza monohydrat làm chất pha loãng và natri stearyl fumarat làm chất làm trơn. Lô 2, chứa 10% axit fumaric, thể hiện tỷ lệ thoái biến thấp hơn đáng kể sau 2 tuần ở cả 25°C/ độ ẩm tương đối 60% và 40°C/ độ ẩm tương đối 75% chỉ ra ưu điểm của việc có axit fumaric trong chế phẩm.

Ví dụ 3. Viên nén được bào chế với dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1

Viên nén chứa dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1 được bào chế với các thành phần sau.

Bảng 16. Thành phần cho viên nén 1 mg

	% thành phần	mg/viên nén
Muối di-tosylat của hợp chất 1	2,58	2,0
Lactoza monohydrat Fast Flo NF	85,46	68,4
Axit fumaric NF	10,0	8,0

Natri Stearyl Fumarat NF	2,0	1,6
	100,0	80,0

(2,0 mg hợp chất 1 ở dạng muối tương đương với 1,0 mg ở dạng bazơ tự do)

Quy trình bào chế viên nén là như sau.

Các bước	
1	Rây API-cỡ 80 mesh và cân
2	Xử lý axit fumaric bằng Comill và cân.
3	Trộn phần lactoza 1 (10% chế phẩm) với API và axit fumaric. Rây cỡ 60 mesh và trộn hỗn hợp này trong 5 phút
4	Cân phần lactoza 2 đã rải (30% chế phẩm) và trộn với hỗn hợp trong bước 3 trong 5 phút và rải cỡ 60 mesh
5	Cân phần lactoza 3 đã rải (45,5% chế phẩm) và bổ sung vào hỗn hợp trong bước 4. Trộn hỗn hợp thu được trong 5 phút
6	Rây natri stearyl fumarat và cân
7	Trộn natri stearyl fumarat đã rải với hỗn hợp API/lactoza/axit fumaric trong bước 5 trong 3 phút
8	Nén hỗn hợp trong bước 7 bằng khuôn dập tròn cỡ 7/32 in (trọng lượng đích 80mg, 5kp)

Thử nghiệm tính ổn định của viên nén được thực hiện bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như trong Ví dụ 2 và các kết quả là như sau.

Bảng 17. Tính ổn định của viên nén 1 tháng ở 5°C, 25°C /độ ẩm tương đối 60%

Điều kiện:		5°C		25°C/độ ẩm tương đối 60%		40°C/độ ẩm tương đối 75%
Thử nghiệm	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	1 tháng	3 tháng	1 tháng
Thử nghiệm	100,1	100,6	101,8	98,9	95,7	90,7

Tạp chất UV (%)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,08	0,39
Hợp chất 2 (%)	0,07	0,10	0,19	0,59	0,65	1,5

Ví dụ 4. Quy trình tạo hạt ướt bằng cách sử dụng dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1

Viên nén được mô tả ở đây còn có thể được bào chế theo quy trình tạo hạt ướt dưới đây. Việc tạo hạt ướt được thực hiện trong máy tạo hạt tốc độ cắt cao kết hợp với việc quay cánh máy trộn và dao cắt khi nước được bổ sung vào. Lượng nước được kiểm soát để ngăn sự quá ướt. Các hạt ướt có thể được sấy khô trong lò tĩnh hoặc máy sấy kiểu tầng sôi. Quy trình này được thực hiện để tạo thành hỗn hợp được phân bố tốt của lactoza monohydrat và axit fumaric. Bảng 19 dưới đây thể hiện thành phần viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt. Số liệu tính ổn định của chế phẩm A được bào chế theo quy trình dưới đây (quá trình tạo hạt ướt) và thành phần giống với thành phần viên nén trong Bảng 16 được liệt kê trong Bảng 18. Mức giảm hợp chất 2 được quan sát sau 1 tháng bảo quản đối với viên nén được bào chế bằng cách sử dụng quá trình tạo hạt ướt. Số liệu tính ổn định của chế phẩm B được bào chế theo quy trình dưới đây được thể hiện trên Bảng 20.

Các bước	
1	Rây API-cỡ 60 hoặc 80 mesh và cân
2	Rây axit fumaric và lactoza (cỡ 40 mesh), và cân
3	Trộn axit fumaric với lactoza trong 10 phút
4	Tạo hạt ướt axit fumaric và lactoza và sấy khô
5	Xử lý hỗn hợp hạt ướt đã sấy khô trong bước 4 bằng Comill và rây (cỡ 40 mesh). Trộn hỗn hợp đã tạo hạt ướt của lactoza/axit fumaric với API (trong 2 bước). Rây chất làm trơn (natri stearyl fumarat hoặc axit stearic) và bổ sung chất làm trơn vào hỗn hợp API/lactoza/axit fumaric
6	Trộn chất làm trơn với API/lactoza/axit fumaric trong 3 phút

7	Nếu cần, bổ sung chất gây trượt (silic dioxit keo) vào hỗn hợp trong bước 6
8	Nén hỗn hợp trong bước 6 hoặc bước 7 bằng khuôn dập tròn cỡ 7/32 inso (đích 80 mg)

API = muối di-tosylat của hợp chất 1

Bảng 18. Tính ổn định của viên nén khi bảo quản 1 tháng ở 5°C, 25°C /độ ẩm tương đối 60%, 40°C/độ ẩm tương đối 75% đối với chế phẩm A

	Tạo hạt ướt hợp chất 2 (%)	Trộn khô hợp chất 2 (%)
Ban đầu	0,06	0,07
5°C	0,06	0,10
25°C /60% độ ẩm tương đối	0,25	0,59
40°C /độ ẩm tương đối 75%	0,82	1,5

Bảng 19. Chế phẩm viên nén

Chế phẩm A	% thành phần	mg/viên nén
Muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI	2,5	2,0
Lactoza monohydrat Fast Flo NF	85,5	68,4
Axit fumaric NF	10,0	8,0
Natri Stearyl Fumarat NF	2,0	1,6
	100,0	80,0
Chế phẩm B	% chế phẩm	mg/viên nén
Muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI	2,5	2,0
Lactoza monohydrat Fast Flo NF	85,5	68,4
Axit fumaric NF	10,0	8,0
Axit stearic NF	1,5	1,2
Silic dioxit keo NF	0,5	0,4
	100,0	80

Bảng 20. Tính ổn định của viên nén ở 5°C, 25°C /độ ẩm tương đối 60%, 40°C/độ ẩm tương đối 75% đối với chế phẩm B

% Hợp chất 2			
Điều kiện	1 tháng	3 tháng	6 tháng
5°C	0,10	0,15	0,16
25°C/ độ ẩm tương đối 60%	0,26	0,54	0,57

30°C/ độ ẩm tương đối 65%	0,32	0,55	0,52
40°C/ độ ẩm tương đối 75%	0,65	1,1	1,5
Ban đầu: 0,12%			

Ví dụ 5. Chế phẩm viên nang được bào chế với dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1

Chế phẩm viên nang được bào chế với thành phần được nêu trong Bảng 21 theo các bước quy trình dưới đây và quy trình nghiền ướt được mô tả trong Ví dụ 4. Tính ổn định được xác định sau khi bảo quản trong 3 tháng trong lọ HDPE 40cc ở 25°C/ độ ẩm tương đối 60% và 40°C/ độ ẩm tương đối 75%. Kết quả về tính ổn định trong Bảng 22 thể hiện mức độ giảm của hợp chất 2.

Các bước	
1	Rây API-cỡ 60 hoặc 80 mesh và cân
2	Rây axit fumaric và lactoza (cỡ 40 mesh), và cân
3	Trộn axit fumaric với lactoza trong 10 phút
4	Tạo hạt ướt axit fumaric và lactoza và sấy khô
5	Xử lý hạt ướt đã được sấy khô trong bước 4 bằng Comill và rây (cỡ 40 mesh). Trộn hỗn hợp lactoza/axit fumaric đã được tạo hạt ướt với API (trong 2 bước).
6	Rây chất làm trơn (axit stearic) và chất gây trượt (silic dioxit keo), cân - bổ sung vào hỗn hợp API/lactoza/axit fumaric
7	Trộn với API/lactoza/axit fumaric trong 3 phút. Lấy ra khỏi máy trộn
8	Nạp vào viên nang cỡ 3

Bảng 21. Chế phẩm viên nang hợp chất 1: 1mg

	% hợp chất	mg/viên nang
Muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng HI	2,5	2,0
Lactoza monohydrat Fast Flo NF	85,5	68,4
Axit fumaric NF	10,0	8,0
Axit stearic NF	1,5	1,2
Silic dioxit keo NF	0,5	0,4

	100,0	80
--	-------	----

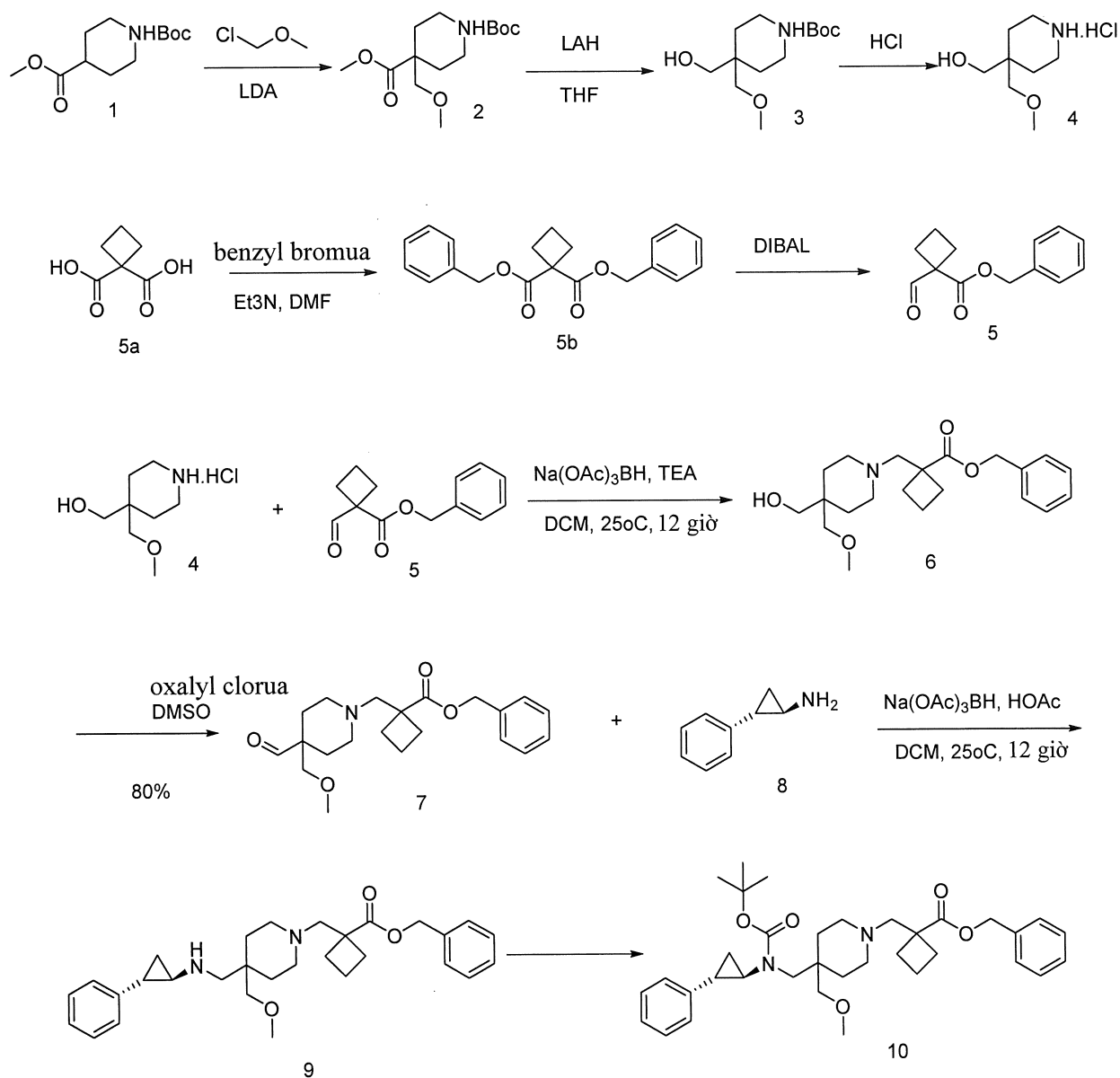
**Bảng 22. Tính ổn định của viên nang 3 tháng ở 25°C /độ ẩm tương đối 60%,
40°C/độ ẩm tương đối 75%**

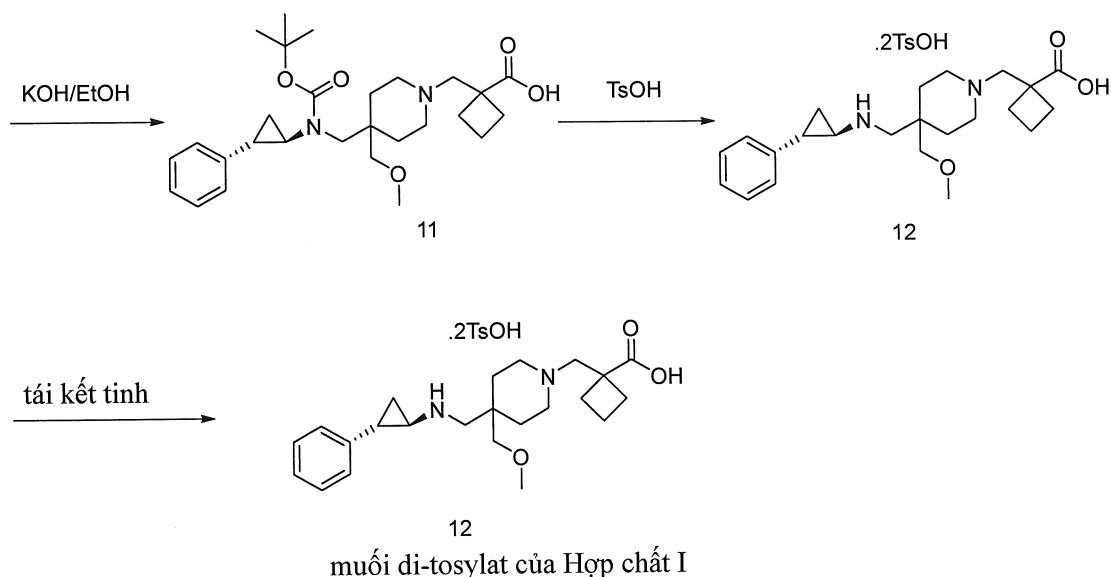
Tính ổn định của viên nang 1mg	
Điều kiện	% Hợp chất 2
25°C/ độ ẩm tương đối 60%	0,43
40°C/độ ẩm tương đối 75%	0,88

Ví dụ 6.

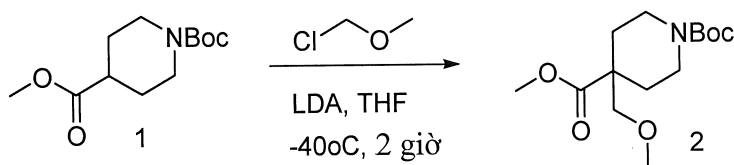
**Điều chế bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (12)
(Muối di-tosylat của hợp chất 1)**

Sơ đồ 1.





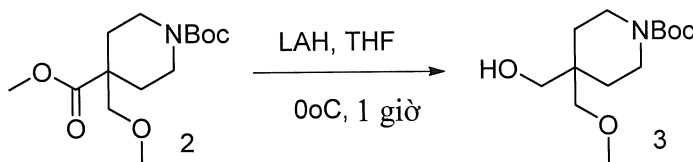
Bước 1. Điều chế 1-tert-butyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (2):



Dung dịch chứa N,N-diisopropylamin (165,0 mL, 1180 mmol) trong THF được bổ sung n-butyllithi 2,5M trong hexan (0,46 L, 1150 mmol) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút, và làm ấm đến 0°C trong 20 phút.

Dung dịch LDA được điều chế ở đây được bổ sung vào bình chứa 1-tert-butyl 4-methyl piperidin-1,4-dicarboxylat (200,0g, 822,03 mmol) trong THF (2,4 L) ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 10 phút, sau đó làm ấm đến -40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến -78°C , sau đó clometyl methyl ete (93,6 mL, 1230 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ cho phép phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (2 x 1,5 L). Các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô bằng MgSO_4 , lọc và cô để tạo thành sản phẩm dầu (2). Cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (hiệu suất định lượng). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 11H).

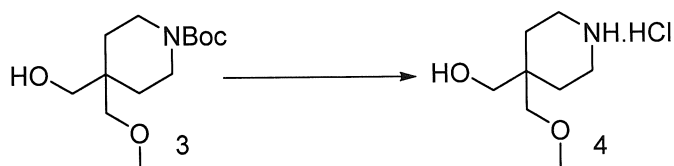
Bước 2. Điều chế tert-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (3)



Bình đáy tròn 5 cổ 22 L đã được sấy khô được trang bị trục khuấy để khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, đầu vào N₂, ống bổ sung và nắp màu vàng để giải phóng áp suất được nạp 3225 mL THF khô. Dung dịch được làm lạnh xuống -15°C bằng cách sử dụng bể đá khô/IPA và nạp lithi tetrahydroaluminat 1,0 M trong THF (1180 mL, 1180 mmol) vào bình phản ứng bằng ống thông trực tiếp từ lọ (LAH nữa được sử dụng cho EtOAc mà có mặt trong chất nền bởi NMR). Hỗn hợp này được làm ấm đến -5°C. Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-(methoxymethyl)piperidin-1,4-dicarboxylat (429,50 g, 1494,7 mmol) trong THF (4000 mL) được điều chế và chuyển vào bình đáy tròn 12 L. Este được bổ sung từ từ vào dung dịch LAH bằng cách sử dụng áp suất N₂ dương để phân phối dung dịch qua ống bổ sung (giống ống thông bằng chất dẻo). Nhiệt độ bên trong được giữ dưới 8°C trong khi bổ sung bằng cách điều chỉnh tốc độ bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ.

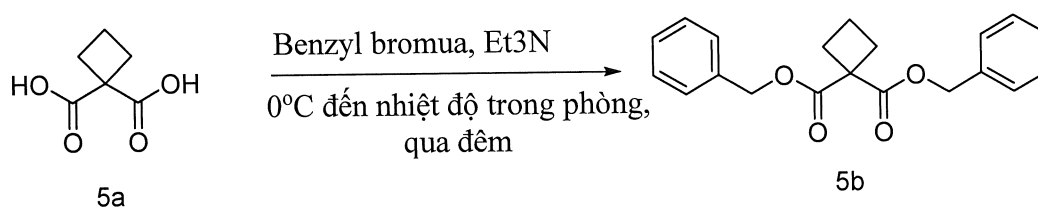
Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách sử dụng dung dịch NaOH 1,0N (260 mL). 21 mL ban đầu được bổ sung từ từ dưới N₂. Sự bay hơi H₂ mạnh và sự tăng nhiệt độ được quan sát trong giai đoạn tôi này. Nhiệt độ không được tăng quá 8°C. Chất rắn bắt đầu để tạo thành và sự bổ sung dung dịch có thể được thực hiện nhanh hơn mà không có sự bay hơi khí và sự tăng nhiệt độ có thể nhận thấy được. Tổng thời gian tôi là 20 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút để phá vỡ chất rắn. Xelit (500 g) được bổ sung và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (EtOAc) (2000 mL). Nước lọc được bổ sung vào phễu riêng biệt và được cho phân bố giữa EtOAc (6000 mL) và nước (1000 mL). Các lớp từ từ phân tách. Một chút nhũ tương được quan sát. Nguyên liệu được tinh chế bằng Biotage (0-30% EtOAc trong hexan) để tạo thành sản phẩm tinh khiết (**3**) (369,5 g, 95,3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,62 (s, 2H), 3,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 7H), 2,33 (s, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 13H).

*Bước 3. Điều chế [4-(methoxymethyl)piperidin-yl]metanol hydroclorua (**4**):*



Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (113,70 g, 438,42 mmol) trong DCM (0,667 L) được bổ sung HCl 4,0M trong dioxan (0,767 mL, 3070 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Việc lọc hỗn hợp phản ứng tạo ra sản phẩm tinh khiết (**4**) (77,0 g, 89,8%). LC-MS tính toán đối với C₂₄H₁₈ClNO₂ [M+H]⁺ m/z: 196,1; phát hiện 196,1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 7H), 2,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 1,61 – 1,53 (m, 4H).

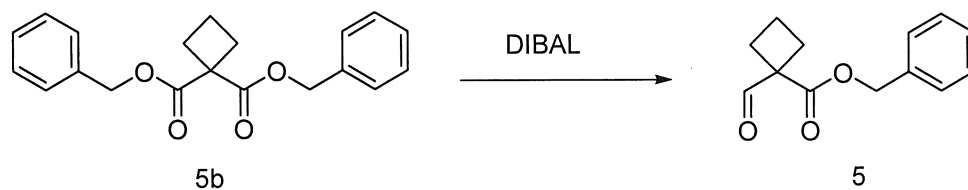
Bước 4. Điều chế dibenzyl xyclobutan-1,1-dicarboxylat(5b):



Dung dịch chứa axit 1,1-xyclobutandicarboxylic (50,00 g, 346,9 mmol) trong DMF (180 mL) được bổ sung trimetylamin (102 mL, 728 mmol) ở 0°C (giữ nhiệt độ dưới 15°C trong khi bổ sung). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó benzyl bromua (144 mL, 1210 mmol) được bổ sung (giữ nhiệt độ dưới 30°C). Sau 10 phút, bề nước đá được lấy ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (300 mL). Hỗn hợp này được cho phân bố giữa DCM (300 mL) và dung dịch chứa nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,0N (200 mL), dung dịch NaHCO₃ 10% (200 mL) và nước muối (200 mL), sau đó sấy khô bằng MgSO₄ và cô để tạo thành nguyên liệu thô (**5b**) (111,10 g), được sử dụng cho bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,24 (m, 10H), 5,17 (s, 4H), 2,64 – 2,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,02 (p, *J* = 8,0 Hz, 2H).

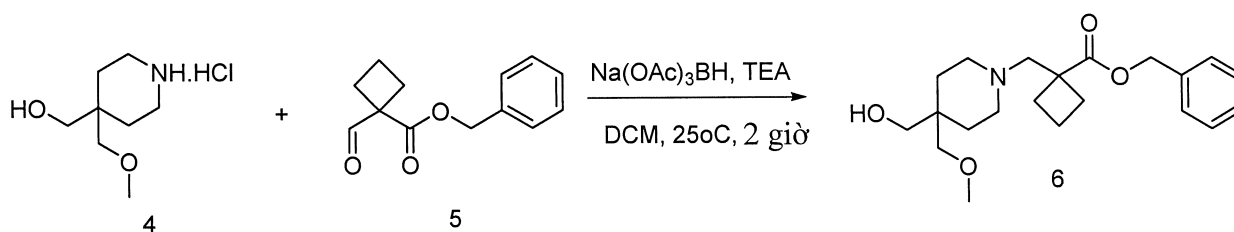
Bước 5. Điều chế benzyl 1-formylxyclobutancarboxylat (5):



Dung dịch chứa dibenzyl xyclobutan-1,1-dicarboxylat (30,00 g, 92,49 mmol) trong DCM (200,00 mL) ở -75°C được bổ sung từng giọt diisobutyl nhôm hydrua 1,0M trong DCM (185 mL). Nhiệt độ được kiểm soát nằm trong khoảng từ -70°C đến -60°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -75°C trong 1 giờ.

Phản ứng được tôi kết hợp với bổ sung từ từ hydro clorua 1,0M trong nước (200,0 mL). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút nữa. Hỗn hợp này được cho phân bố giữa DCM và dung dịch chứa nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô bằng MgSO_4 và cô để tạo thành sản phẩm thô. Biotage (0-10% EtOAc trong hexan) tạo ra sản phẩm tinh khiết (**5**) 11,6g. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (s, 1H), 7,37 (p, $J = 4,3$ Hz, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 2,11 – 1,89 (p, $J = 8,0$ Hz, 2H).

*Bước 6. Điều chế benzyl 1-((4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (**6**):*

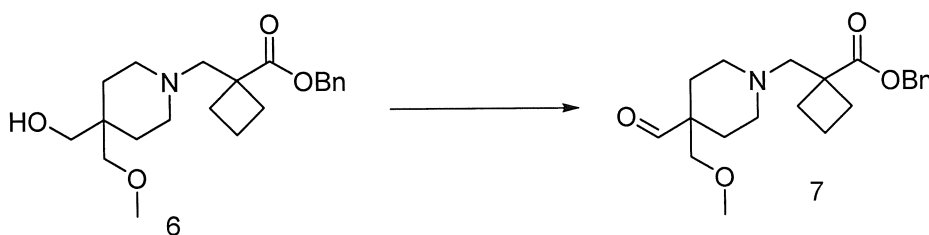


Dung dịch chứa [4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metanol hydroclorua (10,8 g, 55,4mmol) và benzyl 1-formylxyclobutancarboxylat (14,40 g, 52,78 mmol) trong DCM (300 mL) được bổ sung trimetylamin (18,4 mL, 132 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Natri triaxetoxyborohydrua (22,4 g, 106 mmol) được bổ sung kết hợp với từng phần nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa (200 mL). Hỗn hợp này được cho phân bố giữa DCM và dung dịch NaHCO_3 . Chất hữu cơ được sấy khô và

cô để tạo thành sản phẩm thô dạng dầu. Biotage (EtOAc/hexan: 0-45%) tạo thành sản phẩm tinh khiết (**6**) (16,6 g, 87%). LC-MS tính toán đối với $C_{21}H_{31}NO_4$ $[M+H]^+$ m/z: 362,2; phát hiện 362,2, 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,47 – 7,30 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,43 (ddd, $J = 12,1, 9,4, 7,2$ Hz, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 4H), 2,09 – 1,82 (m, 4H), 1,39 – 1,31 (m, 4H).

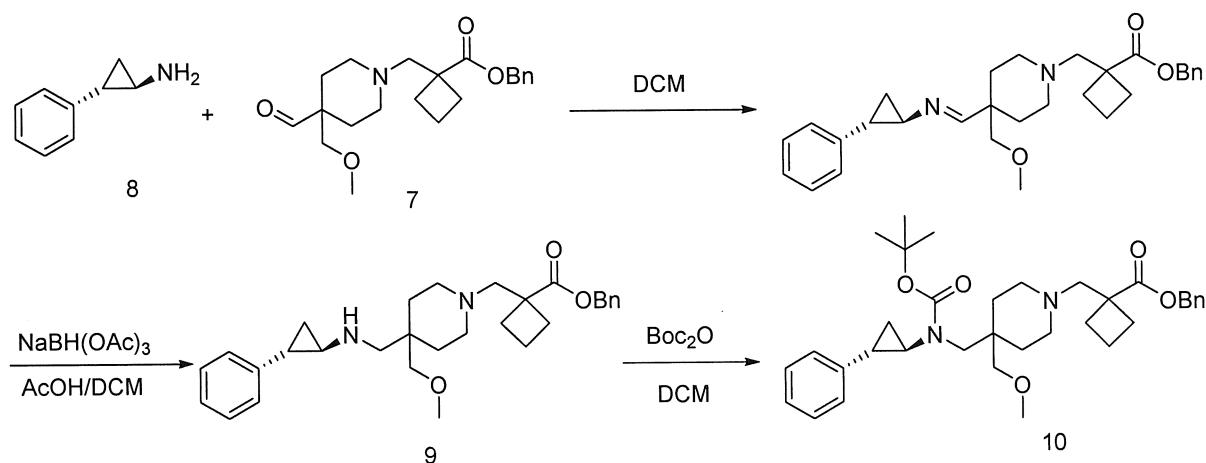
Bước 7. Điều chế Benzyl 1-([4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl) xyclobutancarboxylat (7):



Dung dịch chứa oxalyl clorua (226 mL, 339 g, 2,67 mol) trong diclometan (1,1 L) được bổ sung dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (378 mL, 416 g, 5,32 mol) trong diclometan (500 mL) trong một giờ, trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong dưới $-55^\circ C$. Sau khi khuấy ở $-50^\circ C$ trong 30 phút, dung dịch chứa benzyl 1-((4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (475 g, 1,315 mol) trong diclometan (1,1 L) được bổ sung vào trong 45 phút, giữ nhiệt độ bên trong dưới $-50^\circ C$. Sau khi khuấy ở $-50^\circ C$ trong 30 phút, trietylamin (1480 mL, 10,62 mol) được bổ sung vào. Nhiệt độ phản ứng tăng đến $15^\circ C$ trong khi bổ sung. Sau khi khuấy trong 20 phút, nước đá lạnh (5 L) được bổ sung và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 L) và 10% natri bicacbonat (6,2 L). Mỗi lớp nước được chiết lại bằng diclometan (3,5 L). Lớp hữu cơ thu gom được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (5 kg), tách rửa với gradien từ 0 đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo thành hợp chất (**7**) (402 g, hiệu suất 85%, độ tinh khiết 98%) là dầu không màu. LC-MS tính toán đối với $C_{21}H_{29}NO_4$ $[M+H]^+$ m/z: 361,2; phát hiện 361,2, 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 9,47 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,54 – 2,38 (m, 4H), 2,16 – 1,93 (m, 4H), 1,91 – 1,78 (m, 4H), 1,38 (ddd, $J = 13,9, 10,3, 4,0$ Hz, 2H).

Bước 8. Điều chế benzyl 1-((4-(metoxymetyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat (9) và Benzyl

1- $\{[4-(\{tert\text{-butoxycarbonyl}\}[(1R,2S)\text{-}2\text{-phenylxyclopropyl}]\text{amino}\}\text{methyl})\text{-}4\text{-(metoxymethyl)piperidin-1-yl}\}\text{methyl}\}\text{xyclobutancarboxylat (10):}$



Benzyl 1- $\{[4\text{-formyl-}4\text{-(metoxymethyl)piperidin-1-yl}\}\text{methyl}\}\text{xyclobutancarboxylat (7)}$ (136,10 g, 378,62 mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (**8**) (61,0 g, 458,0 mmol) được trộn trong metylen clorua (1225 mL). Hỗn hợp này sau đó được cô dưới chân không với nhiệt độ bề là 40°C. Cặn dạng dầu được hòa tan lại trong metylen clorua (1225 mL). Sau đó, dung dịch được cô dưới chân không với nhiệt độ bề là 40°C. Sự tạo thành imin được xác nhận bằng LC-MS ở pH = 10.

Cặn được hòa tan trong metylen clorua (1225 mL), axit axetic (45,1 mL, 793,0 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó là natri triaxetoxyborohydrua (79,4 g, 793,0 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ. HPLC chỉ ra sự kết thúc phản ứng. Metylen clorua (1225 mL) được bổ sung vào để pha loãng phản ứng. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat 7% (2449,6 g), hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và pha DCM được thu gom. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 7% (2449,6 g), sau đó cô dưới chân không đến thể tích 1300-1500 mL, và sử dụng ngay cho bước tiếp theo.

Dung dịch nêu trên được bổ sung di-tert-butyldicacbonat (180,0 g, 377,63 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri bicacbonat 7% và sau khi khuấy trong 30 phút, pha hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng MgSO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng Biotage (0-20% etyl axetat trong hexan, kiểm tra bằng anisaldehyt làm chất nhuộm màu) để tạo thành hợp chất (**10**) (190,0 g, 87,2%). Hợp chất (**9**): LC-MS tính toán đối với $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 477,3; phát hiện 477,3, ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,49 – 7,23 (m, 8H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 (s, 2H),

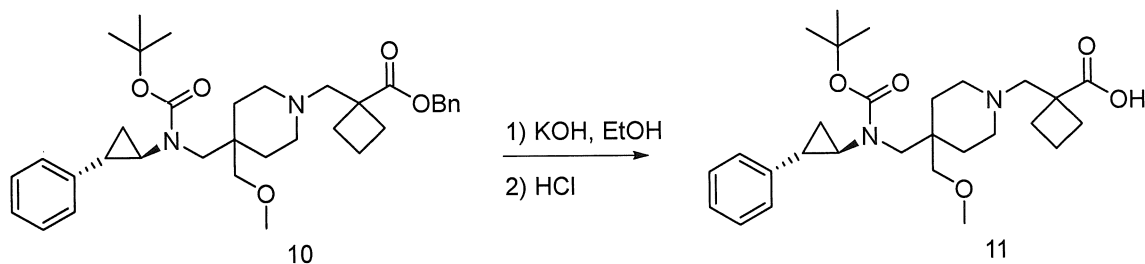
2,48 (dt, $J = 11,2, 8,1$ Hz, 3H), 2,17 – 1,93 (m, 4H), 1,55 – 1,49 (m, 5H), 1,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H). Hợp chất (**10**): LC-MS tính toán đối với $C_{35}H_{48}N_2O_5$ $[M+H]^+$ m/z : 577,3; phát hiện 577,3, 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,46 – 7,23 (m, 8H), 7,15 (dd, $J = 28,9, 7,3$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,44 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,31 – 3,07 (m, 5H), 2,78 – 2,67 (m, 3H), 2,43 (dd, $J = 11,1, 5,8$ Hz, 4H), 2,26 (ddd, $J = 24,0, 11,7, 4,7$ Hz, 4H), 2,08 – 1,95 (m, 4H), 1,86 (p, $J = 7,3, 6,6$ Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,28 (m, 13H), 1,21 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H).

Hợp chất (**10**) còn có thể được tinh chế bằng phản ứng của hợp chất (**10**) với axit *L*-tartaric với sự có mặt của isopropanol, metanol, và *n*-heptan để tạo thành hợp chất (**10**) *L*-tartrat và phản ứng của (**10**) *L*-tartrat với $NaHCO_3$ trong diclometan để tạo thành hợp chất (**10**) tinh khiết. Sự tạo thành muối tương ứng và các quy trình trung hòa được mô tả dưới đây.

Hợp chất thô **10** và 2-propanol được khuấy ở 15 - 30°C trong khoảng 15 phút cho đến khi thu được dung dịch. Axit *L*-tartaric và metanol được khuấy ở 15 - 30°C trong khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch. Dung dịch axit *L*-tartaric được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thô **10** và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15-30°C trong khoảng 1 giờ. Sau đó, *n*-heptan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở 15 - 30°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh ướt được rửa bằng *n*-heptan và sấy khô để tạo thành muối của axit *L*-tartaric tương ứng của hợp chất **10**.

Diclometan (DCM) và muối của axit *L*-tartaric của hợp chất **10** được nạp vào bình phản ứng ở nhiệt độ môi trường, và dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước được nạp vào bình phản ứng trong khi vẫn giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ không quá 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 15 - 30°C trong khoảng 30 phút và các pha được phân tách. Pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm cho đến khi việc chưng cất dừng. Sau đó, cặn chưng cất được xử lý bằng etanol (EtOH) và dung dịch thu được chứa hợp chất **10** trong etanol (EtOH) được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

*Bước 9. Điều chế axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**11**):*



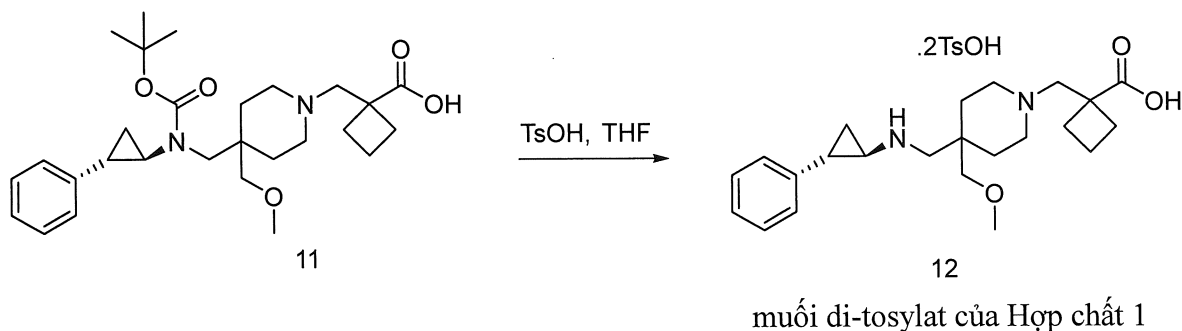
Benzyl 1-{{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylat (**10**) (449,10 g, 778,65 mmol) được hòa tan trong ethanol (1570 mL). Dung dịch này được cô trong chân không với nhiệt độ bể là 40°C. Cặn được hòa tan lần nữa trong ethanol (1570 mL) và dung dịch được cô bằng cách sử dụng trong chân không với nhiệt độ bể là 40°C. Cặn được bổ sung dung dịch chứa kali hydroxit (89,9 g, 1604 mmol) trong ethanol (1570 mL) và nước (224,6 mL). Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt trong bể ở 40°C. HPLC chỉ ra phản ứng đã kết thúc (PCT 0,5%) sau 8 giờ.

Chân không được sử dụng để loại bỏ ethanol, sau đó nước được bổ sung (2000 mL), hỗn hợp này được cô hết, và sau đó quy trình này được lặp lại một lần nữa để tạo thành sản phẩm thô. Nước (1570 mL), 2-methoxy-2-metylpropan (2246 mL) và natri clorua (200,0 mL) được bổ sung vào sản phẩm thô. Sau đó, lớp hữu cơ được thu gom, và cô. Cặn được hòa tan lại trong nước (2000 mL), và sau đó cô đến khô.

Cặn được hòa tan lại trong nước (2000 mL) và dung dịch được rửa lần nữa bằng 2-methoxy-2-metylpropan (2246 mL). Việc rửa lặp lại bằng MTBE được thực hiện cho đến khi rượu benzyl là nhỏ hơn 0,5% trong lớp nước. Sau đó, dung dịch chứa nước được làm lạnh trong bể nước đá trước khi được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch HCl chứa nước, được tạo ra từ axit clohydric đặc (HCl đặc, 95,0 g, 951 mmol) và nước (450,0 g), cho đến khi pH = 5.

Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (3000 mL x 2) hai lần. Lớp DCM kết hợp được cô để tạo thành sản phẩm mong muốn (**11**) là chất rắn màu trắng, được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. LC-MS tính toán đối với C₂₈H₄₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z: 487,3; phát hiện 487,3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J* = 24,1, 7,3 Hz, 3H), 3,53 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,14 (m, 5H), 3,01 – 2,73 (m, 7H), 2,43 – 2,36 (m, 2H), 2,21 – 1,82 (m, 7H), 1,79 – 1,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H).

Bước 10. Điều chế bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**):



Axit 1-{[4-({(tert-Butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**11**) (370,0 g, 722,4 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2000,0 mL). Dung dịch này được bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (300,0 g, 1577 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 55-60°C. Trong 14 giờ, HPLC chỉ ra phản ứng đã kết thúc (SM<1%). Hỗn hợp này trong khi gia nhiệt được bổ sung 2-metoxi-2-metylpropan (4000 mL) qua phễu bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 6 giờ ở 55°C-60°C trước khi ngừng gia nhiệt. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng 2-metoxi-2-metylpropan (1000 mL) hai lần, và sấy khô trên bộ lọc qua đêm. Nguyên liệu bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**) còn được gọi là muối ditosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic được sử dụng ngay để tái kết tinh.

Bước 11. Dạng kết tinh I của bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (Muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I)

Bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic

(12) (532,9 g, 729,1 mmol) được trộn với 2-butanon (7223 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 55°C (đặt nhiệt độ bên trong) để trở thành dung dịch trong. Dung dịch nóng được lọc sạch qua bộ lọc trực tiếp, và dung dịch trong được chưng cất hết trong chân không đến thể tích 4L trong khi được gia nhiệt ở 55°C (đặt nhiệt độ bên trong). Dung dịch này được bổ sung heptan (4676 mL) trong khi khuấy. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được giữ ở 55°C (đặt nhiệt độ bên trong) trong 4 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm heptan (1000,0 mL) và 2-butanon (1000,0 mL). Sản phẩm tái kết tinh bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (12) được sấy khô trên bộ lọc qua đêm, và sau đó trong điều kiện chân không cao ở 50°C qua đêm để tạo thành sản phẩm tinh khiết. LC-MS tính toán đối với $C_{37}H_{50}N_2O_9S_2$ $[M+H]^+$ m/z: 387,2; phát hiện 387,2, 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H), 7,34 – 7,19 (m, 7H), 7,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,70 – 3,51 (m, 4H), 3,43 (d, $J = 18,4$ Hz, 7H), 3,36 – 3,22 (m, 3H), 3,13 – 2,97 (m, 1H), 2,67 – 2,50 (m, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,21 (q, $J = 9,5, 8,6$ Hz, 2H), 2,05 (dt, $J = 28,5, 11,6$ Hz, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 7.

Điều chế dạng kết tinh

Dạng HI của muối di-tosylat của hợp chất 1 được điều chế trong quá trình sấy khô mẫu ướt của muối di-tosylat của hợp chất 1, dạng I, trong điều kiện môi trường. Dạng I hấp thụ từ từ độ ẩm không khí và thay đổi từ từ thành dạng kết tinh HI. Trong các điều kiện bảo quản là 25°C/độ ẩm tương đối 60% và 40°C/độ ẩm tương đối 75%, dạng I cũng được biến đổi để tạo thành HI. Dạng HI còn có thể được tạo ra bằng cách thổi khí ẩm (ví dụ, độ ẩm tương đối 60-85%) qua chất rắn dạng I.

Dạng HII được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc dạng I trong nước trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được lọc. Chất rắn còn lại được thu gom và sấy khô bằng không khí trong 5-7 ngày ở điều kiện môi trường.

Dạng HIII được điều chế bằng cách sấy khô dạng HI trên thiết bị hấp phụ hơi ẩm (TA Instruments VTI-SA⁺) ở 40°C với độ ẩm tương đối 0% N_2 trong 3 giờ và sau đó tiếp xúc với độ ẩm ở độ ẩm tương đối khoảng 30-50 % ở 25°C trong 1 ngày. Dạng HIII có thể

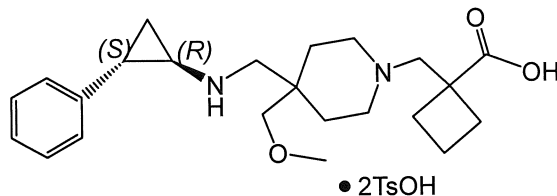
thay đổi để tạo thành HI khi nó được tiếp xúc tiếp với độ ẩm cao ở độ ẩm tương đối khoảng 60-85%. Dạng DH được điều chế bằng cách sấy khô dạng HI trên thiết bị hấp phụ hơi ẩm (TA Instruments VTI-SA⁺) ở 25°C với độ ẩm tương đối 0% N₂ trong 2 ngày. Khi dạng DH được tiếp xúc với độ ẩm, nó có thể hấp thụ nước và thay đổi để tạo thành HIII ở độ ẩm tương đối khoảng 30-50% hoặc để tạo thành HI ở độ ẩm cao khoảng 60-85%.

Các cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài các phương án được mô tả ở đây, sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả nêu trên. Các cải biến như vậy cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi viện dẫn, bao gồm tất cả các sáng chế, đơn yêu cầu cấp sáng chế, và các công bố, được nêu trong đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Dược phẩm ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa:

(a) chất ức chế LSD1 là muối di-tosylat của hợp chất 1 có công thức:



hoặc solvat hoặc hydrat của nó, và

(b) axit hữu cơ được chọn từ nhóm gồm axit ascorbic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit sorbic, axit succinic, axit tartric và các hydrat hoặc solvat của chúng, trong đó axit hữu cơ nằm trong khoảng từ 1% đến 50% trọng lượng.

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất pha loãng.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó axit hữu cơ là axit fumaric hoặc axit xitric.

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó axit hữu cơ là axit fumaric.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric.

6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 5% trọng lượng đến 15% trọng lượng axit fumaric.

7. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 9% trọng lượng đến 11% trọng lượng axit fumaric.

8. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 10% trọng lượng axit fumaric.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng chất ức chế LSD1.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 2% trọng lượng đến 4% trọng lượng chất ức chế LSD1.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 3% trọng lượng chất ức chế LSD1.
12. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó chất pha loãng là lactoza hoặc manitol.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó lactoza là lactoza monohydrat hoặc lactose-316 Fast Flo®.
14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat.
15. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 85% trọng lượng đến 97% trọng lượng lactoza monohydrat.
16. Dược phẩm theo điểm 1 còn chứa chất làm trơn, chất gây trượt, hoặc cả hai.
17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó chất làm trơn là natri stearyl fumarat hoặc axit stearic.
18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó chất làm trơn là natri stearyl fumarat.
19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng natri stearyl fumarat.
20. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 2% trọng lượng natri stearyl fumarat.

21. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó chất làm trơn là axit stearic.
22. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng axit stearic.
23. Dược phẩm theo điểm 21, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 2% trọng lượng axit stearic.
24. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó chất gây trượt là silic dioxit keo.
25. Dược phẩm theo điểm 1, còn chứa lactoza hoặc manitol, hoặc solvat hoặc hydrat của nó; trong đó axit hữu cơ là axit fumaric.
26. Dược phẩm theo điểm 25, trong đó:
- (a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của dược phẩm;
 - (b) axit fumaric nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng của dược phẩm; và
 - (c) lactoza, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, nằm trong khoảng từ 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng của dược phẩm.
27. Dược phẩm theo điểm 25 còn chứa natri stearyl fumarat.
28. Dược phẩm theo điểm 25 còn chứa axit stearic.
29. Dược phẩm theo điểm 27, trong đó:
- (a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của dược phẩm;
 - (b) axit fumaric nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng của dược phẩm;

(c) lactoza, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, là lactoza monohydrat và nằm trong khoảng từ 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng của dược phẩm; và

(d) natri stearyl fumarat nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của dược phẩm.

30. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó:

(a) muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của dược phẩm;

(b) axit fumaric nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 15% trọng lượng của dược phẩm;

(c) lactoza, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, là lactoza monohydrat và nằm trong khoảng từ 80% trọng lượng đến 97% trọng lượng của dược phẩm; và

(d) axit stearic nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 5% trọng lượng của dược phẩm.

31. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất gây rã.

32. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó chất gây rã là natri croscarmelloza, natri tinh bột glycolat hoặc crospovidon.

33. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc hydrat hoặc solvat của chúng, là ở dạng kết tinh.

34. Dược phẩm theo điểm 33, trong đó dạng kết tinh gồm dạng I, trong đó dạng I có đỉnh nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 3,6 độ.

35. Dược phẩm theo điểm 33, trong đó dạng kết tinh gồm dạng HI, trong đó dạng HI có đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 7,0 độ.

36. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dạng liều là viên nén hoặc viên nang.

37. Được phẩm theo điểm 2, được điều chế bằng phương pháp bao gồm bước trộn muối di-tosylat của hợp chất 1, hoặc solvat hoặc hydrat của nó, axit hữu cơ và một hoặc nhiều phần của chất pha loãng để tạo thành được phẩm.

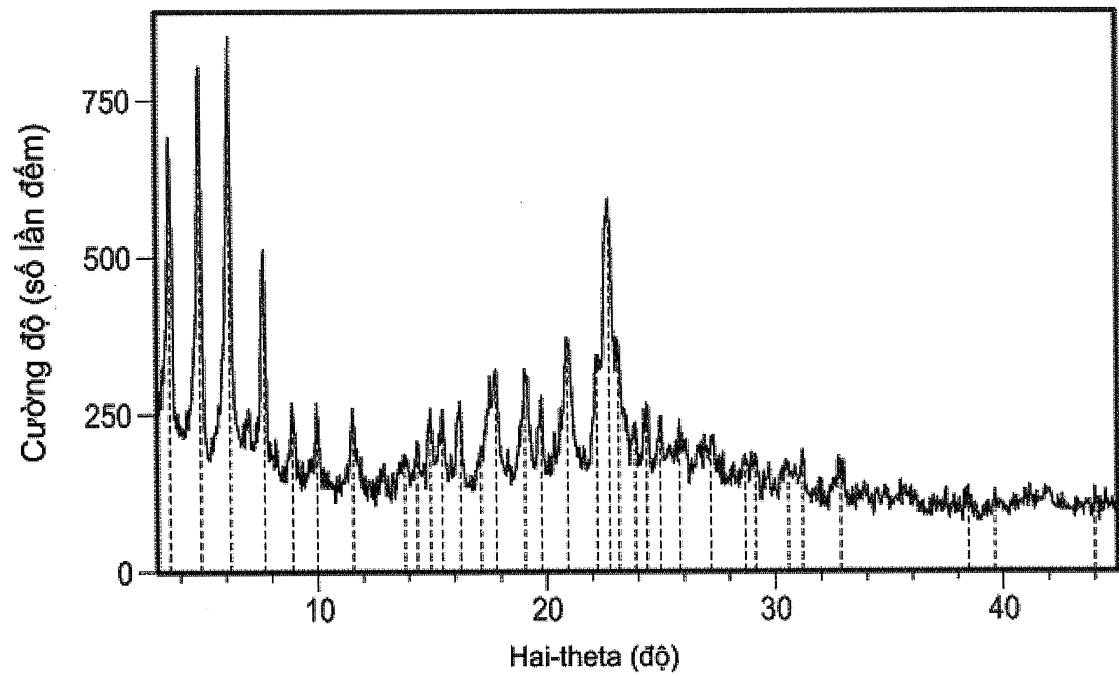


FIG. 1

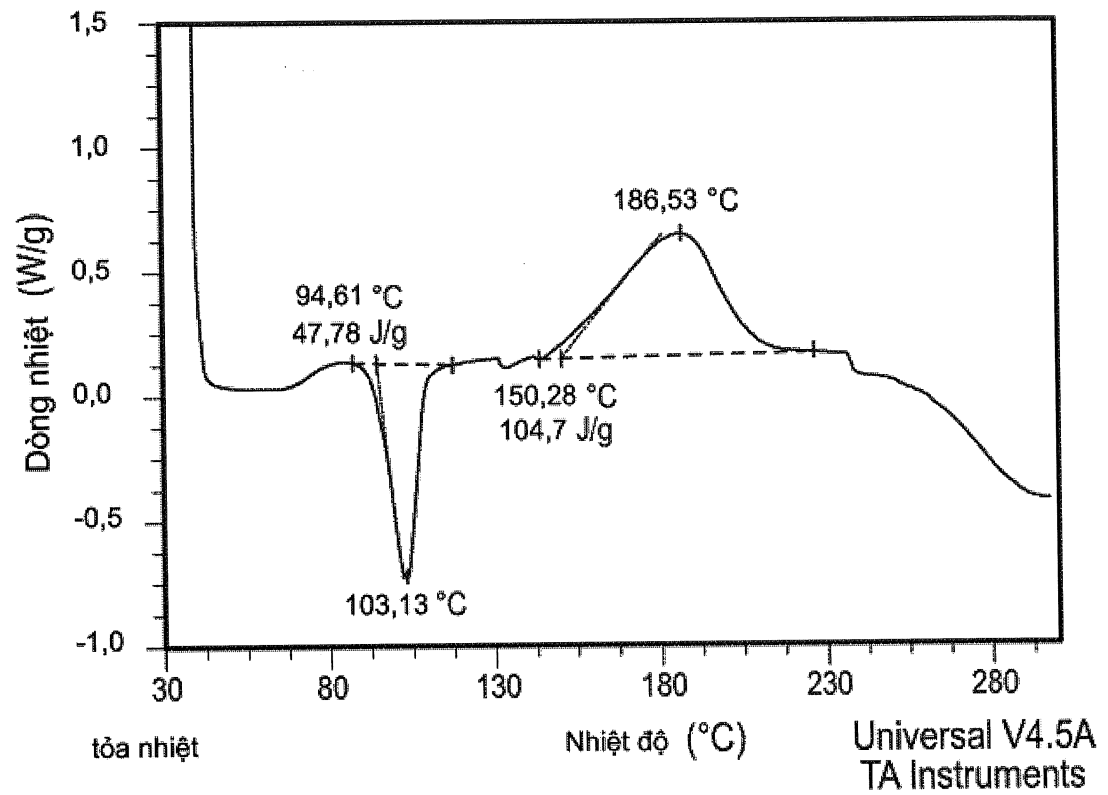


FIG. 2

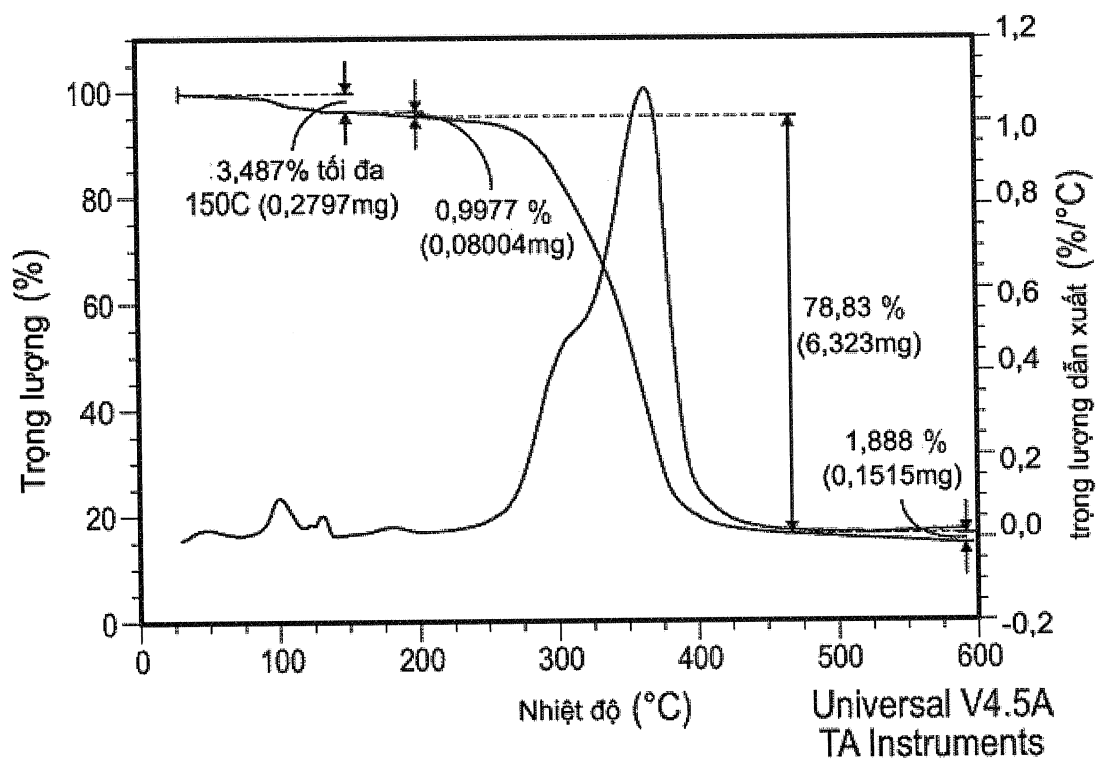


FIG. 3

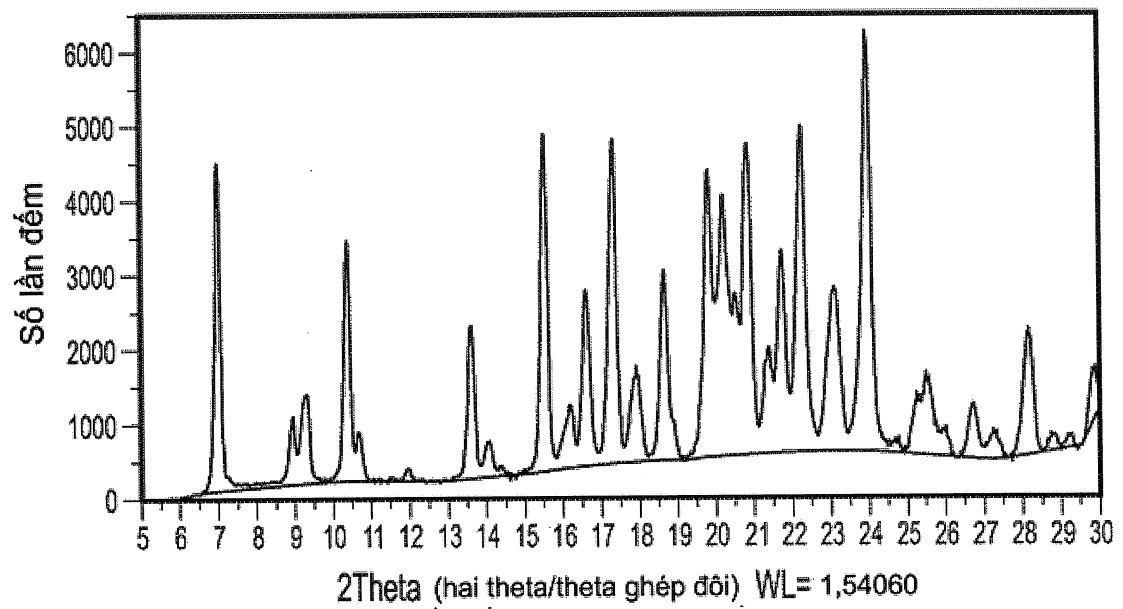


FIG. 4

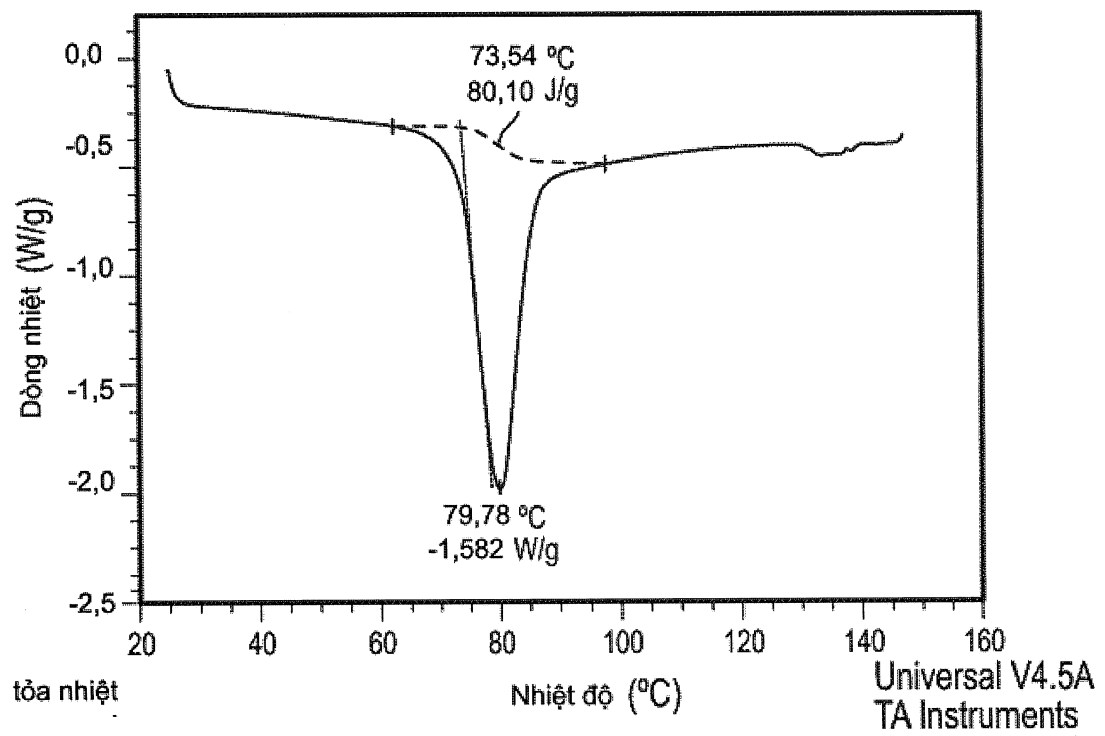


FIG. 5

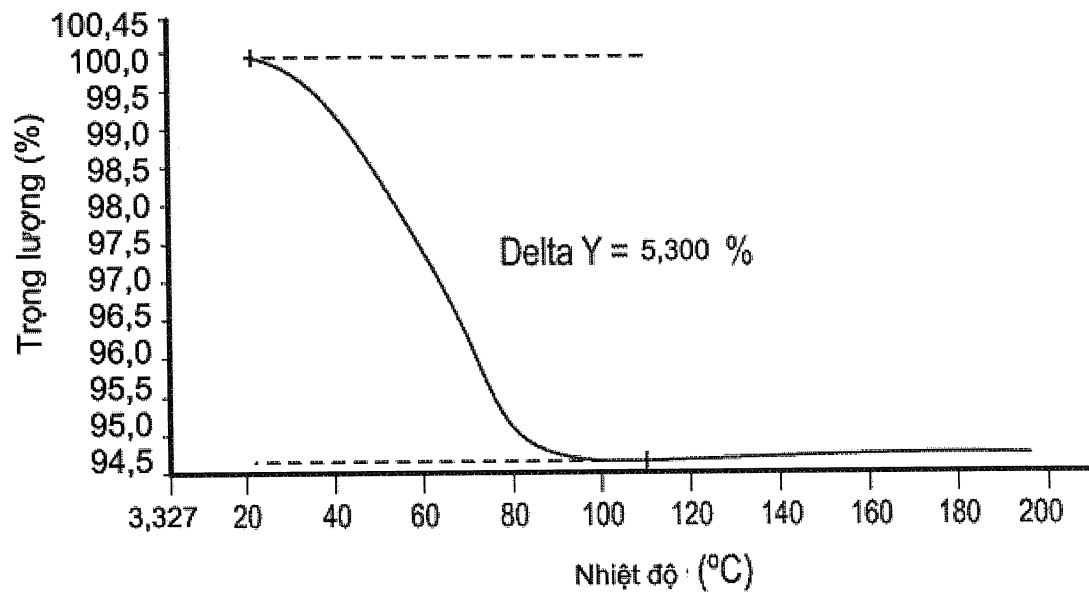


FIG. 6

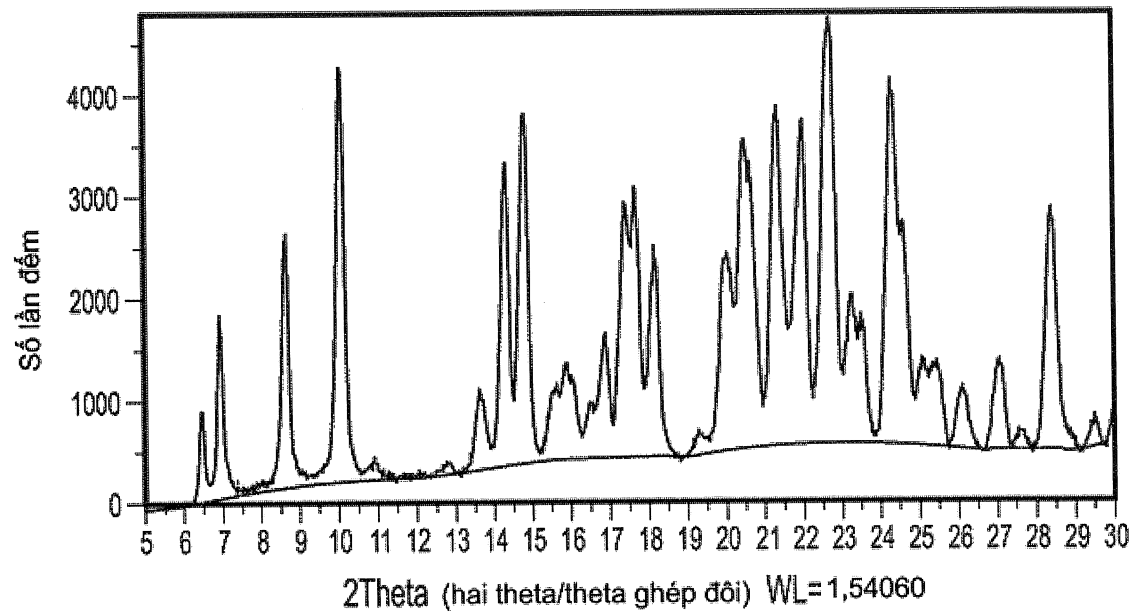


FIG. 7

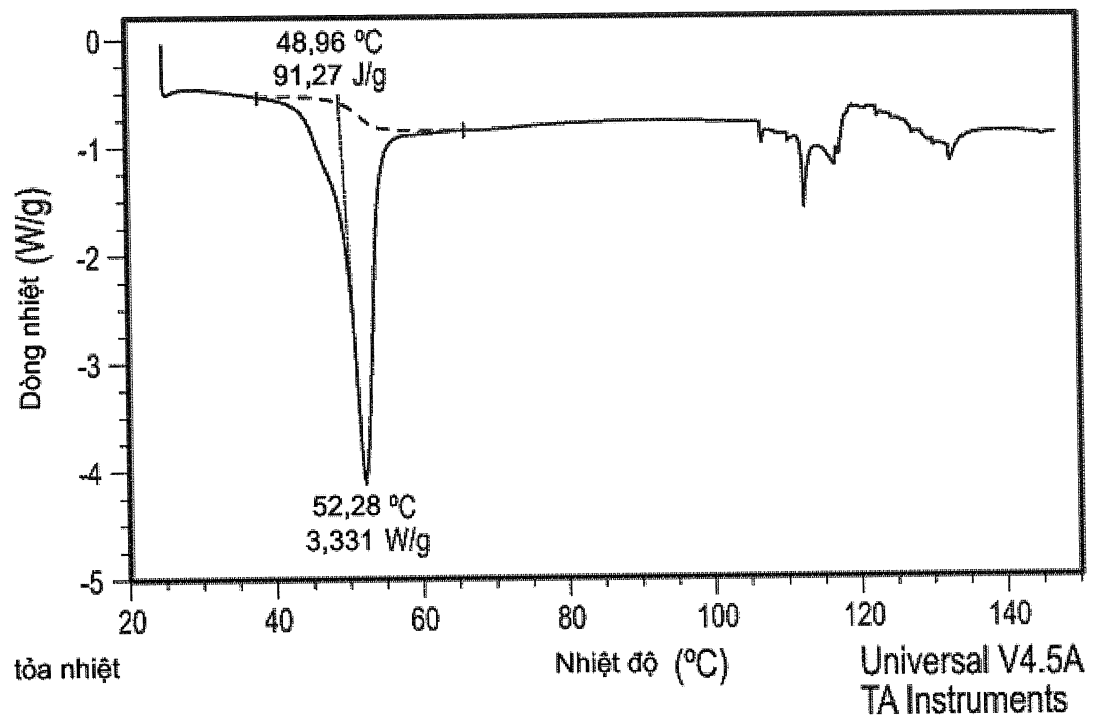


FIG. 8

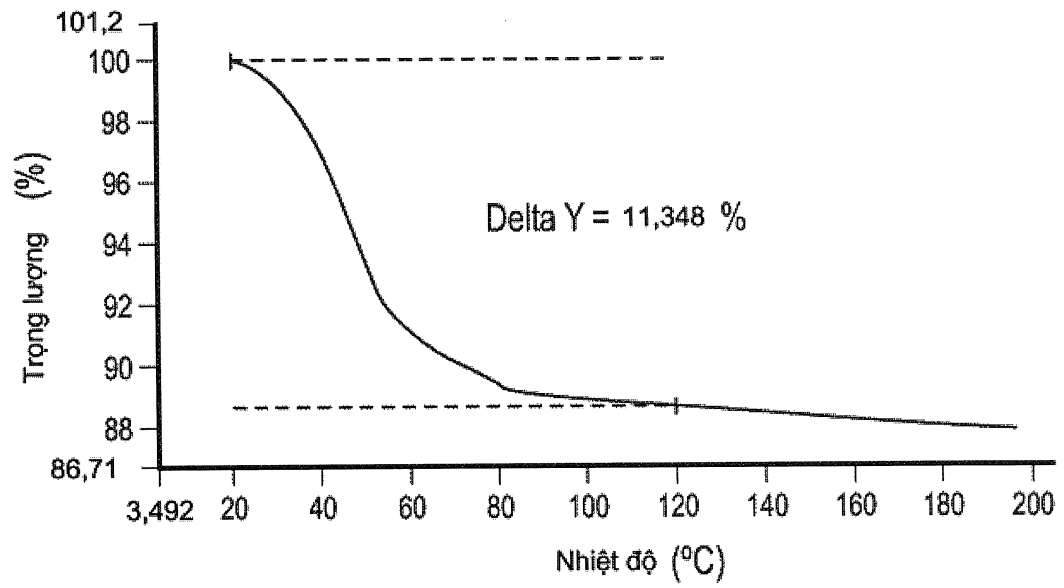


FIG. 9

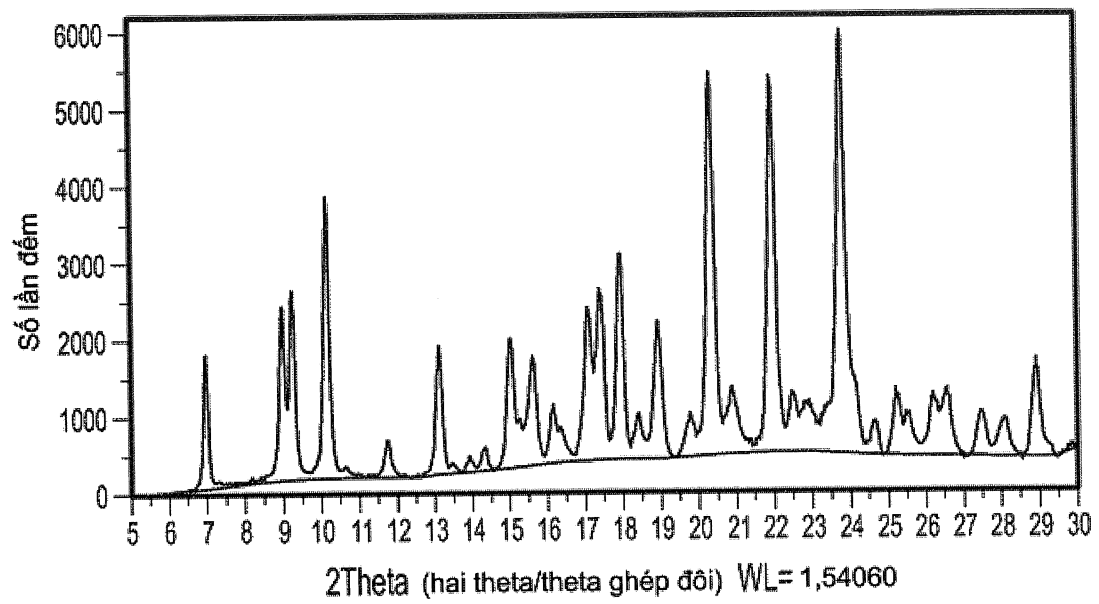


FIG. 10

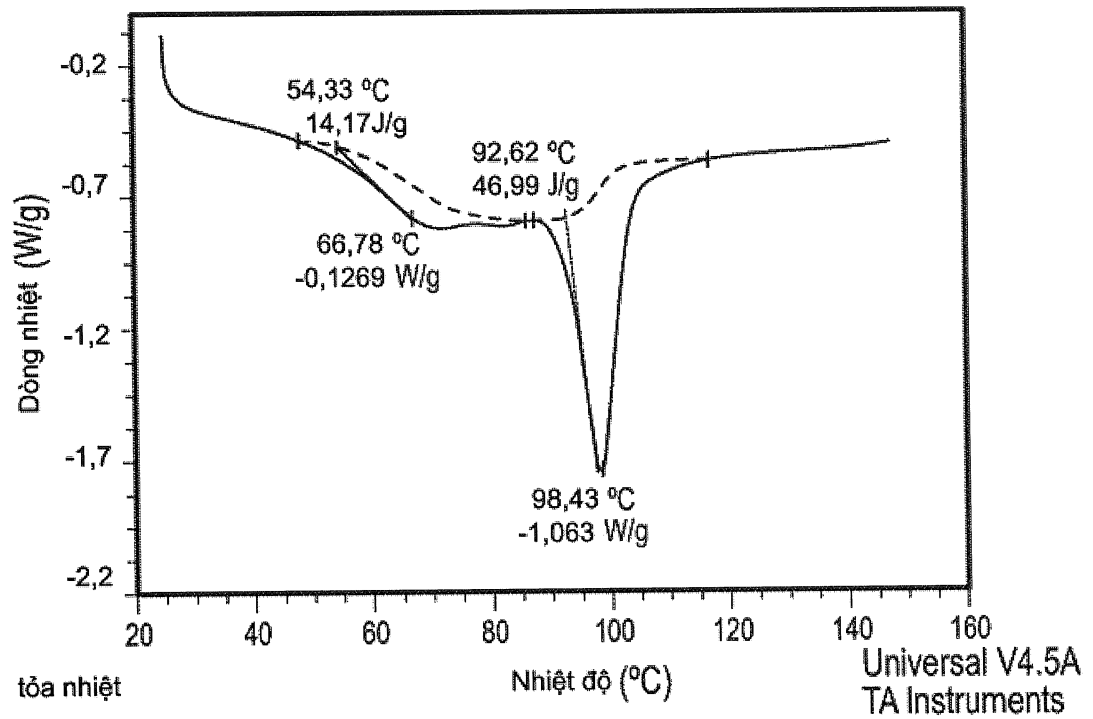


FIG.11

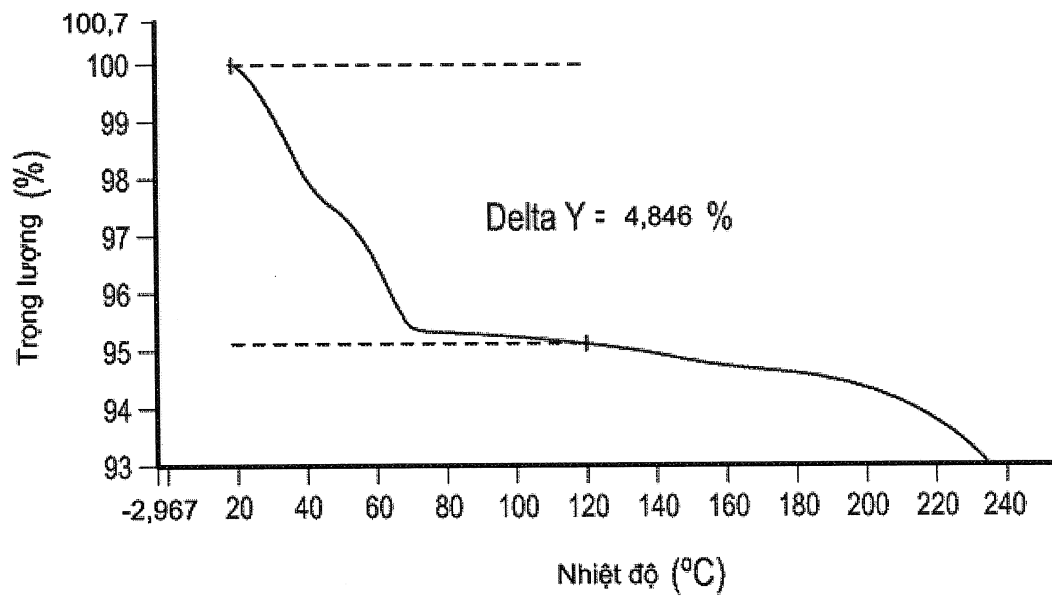


FIG. 12

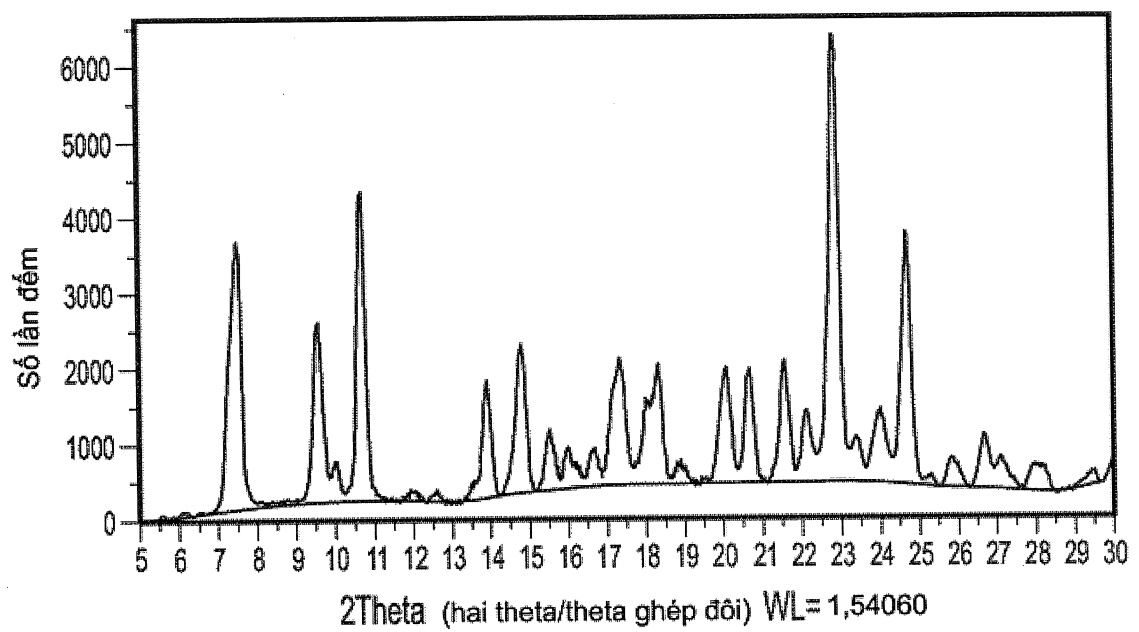


FIG. 13

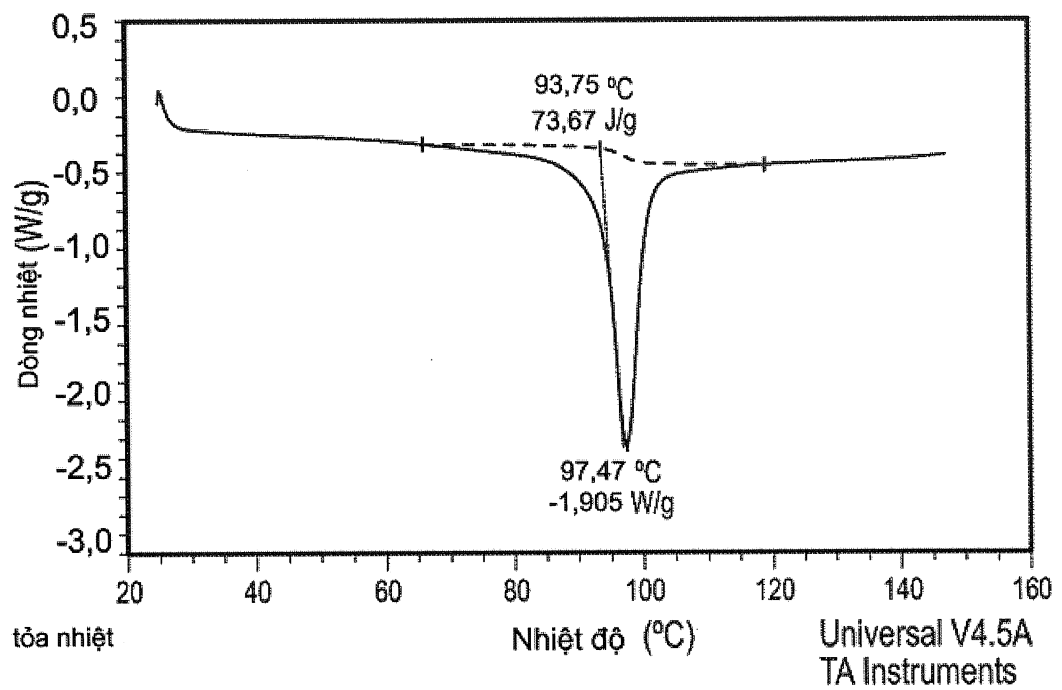


FIG. 14

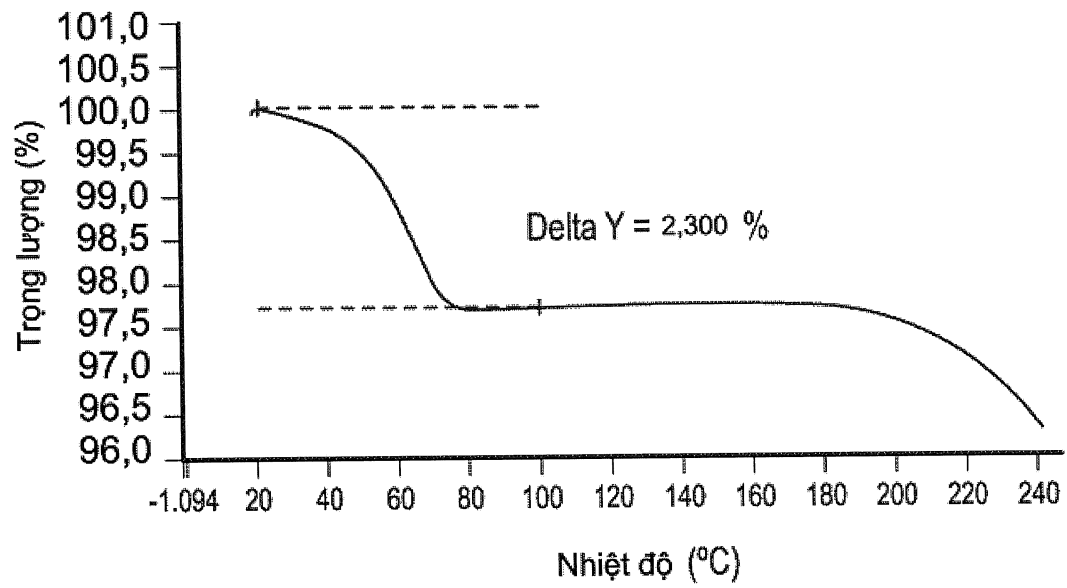


FIG. 15

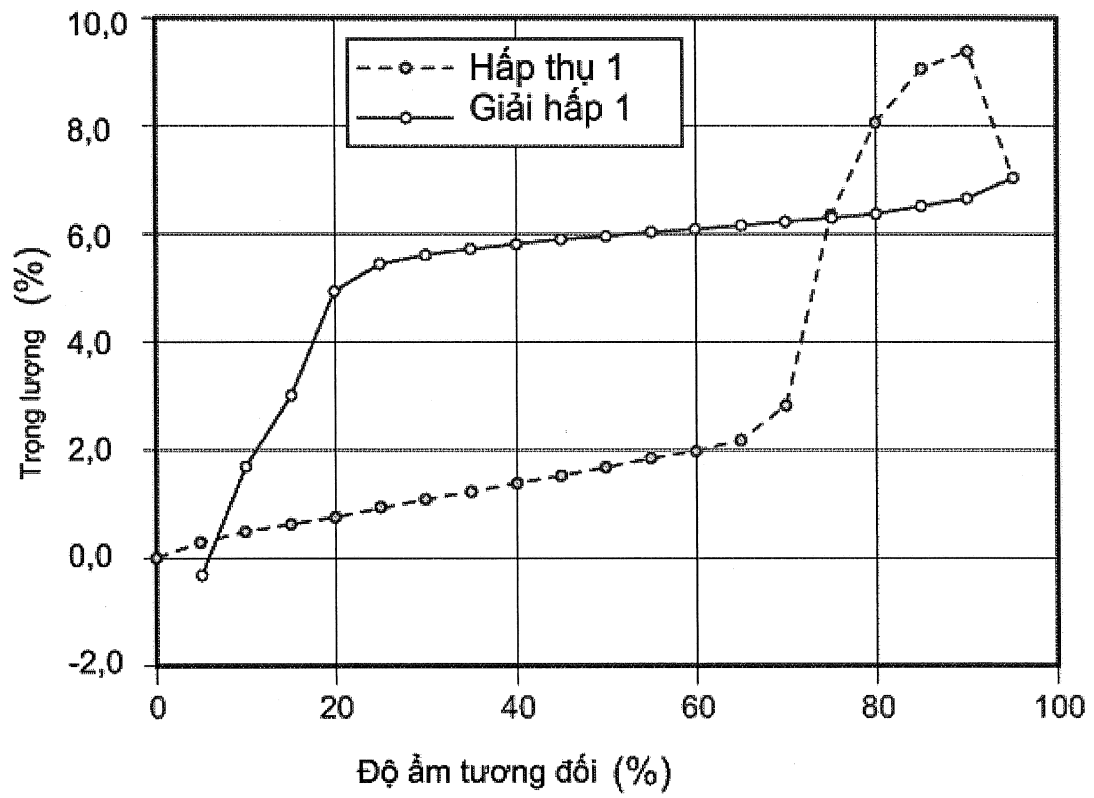


FIG. 16

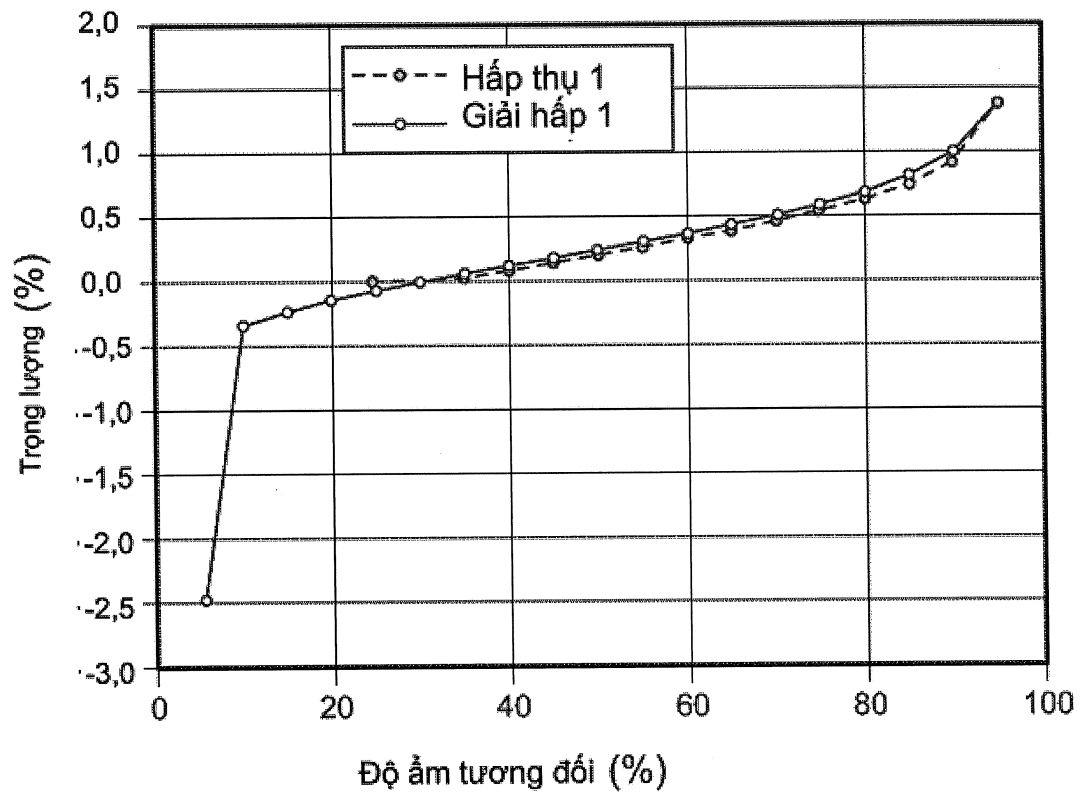


FIG. 17

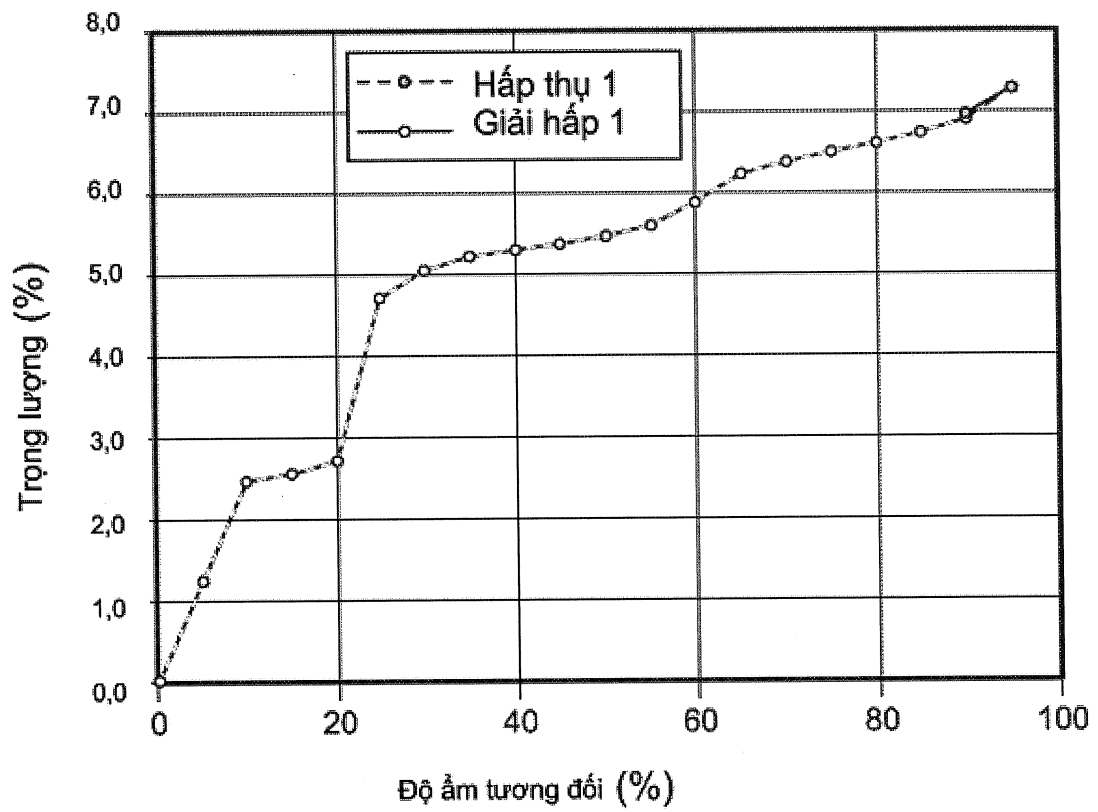


FIG. 18