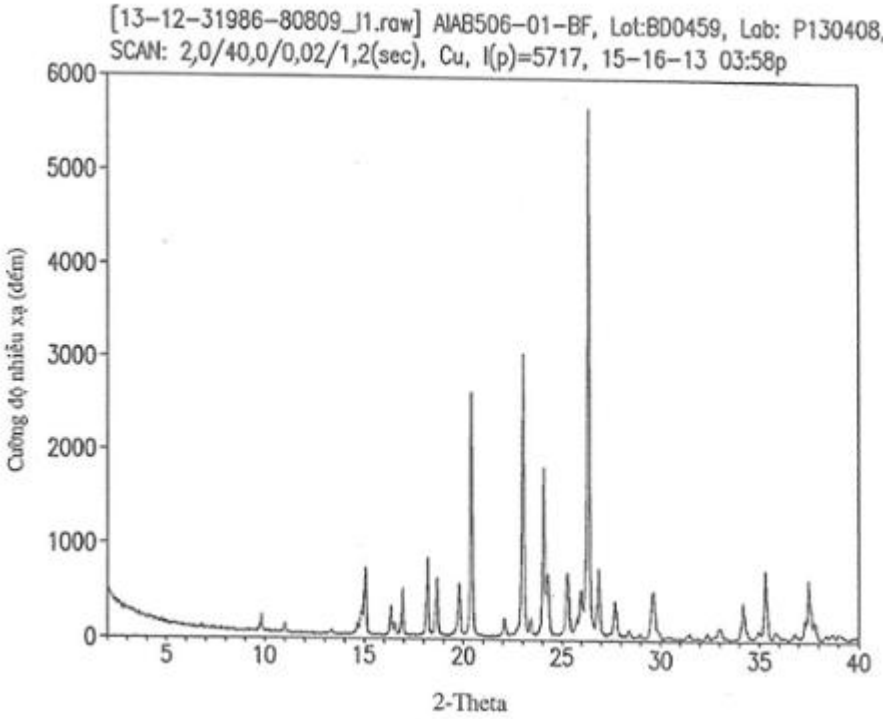
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0036555**
(51)[7] **A61K 31/44**; C07D 213/65
(13) **B**

(21) 1-2019-06515
(22) 14/11/2014
(62) 1-2016-01699
(86) PCT/US2014/065631 14/11/2014
(87) WO2015/073779 21/05/2015
(30) 61/904,803 15/11/2013 US
(45) 25/08/2023 425
(43) 25/02/2020 383A
(73) Akebia Therapeutics, Inc. (US)
245 First Street, Suite 1100, Cambridge, Massachusetts 02142, United States of America
(72) James Densmore Copp (US); Ann W. Newman (US); Anne Luong (CA).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) AXIT {[5-(3-CLOPHENYL)-3-HYDROXYLPYRIDIN-2-CARBONYL]AMINO}AXETIC DẠNG RẮN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến axit{[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl] amino}axetic dạng rắn, các chế phẩm có chứa dạng rắn và dược phẩm chứa dạng rắn này dùng trong điều trị các bệnh và/hoặc các rối loạn khác nhau.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng rắn của axit {[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic, các chế phẩm có chứa một hoặc nhiều dạng rắn, các phương pháp điều chế dạng rắn và dược phẩm chứa dạng rắn này dùng trong điều trị các bệnh khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc xác định và chọn lựa dạng rắn của hợp chất dược dụng (I) là rất phức tạp, tức là chỉ một biến đổi trong dạng rắn có thể tác động đến hàng loạt tính chất vật lý và hóa học, những tính chất này có thể có lợi hoặc có hại cho quá trình xử lý, bảo quản, lưu trữ, thiết lập công thức, tính ổn định và khả dụng sinh học, và nhiều đặc tính dược lý quan trọng khác. Dạng rắn dược dụng tiềm năng bao gồm dạng rắn kết tinh, dạng rắn vô định hình, và hỗn hợp của chúng. Dạng rắn vô định hình đặc trưng ở cấu trúc không có vị trí trật tự diện rộng, trong khi dạng rắn kết tinh đặc trưng ở cấu trúc có tính tuần hoàn. Loại mong muốn của dạng rắn dược dụng phụ thuộc vào từng ứng dụng cụ thể; dạng rắn vô định hình đôi khi được lựa chọn dựa trên các đặc tính, ví dụ, tính phân rã cao, trong khi dạng rắn kết tinh được lựa chọn dựa trên các đặc tính như tính chất vật lý và hóa học ổn định (Xem, ví dụ, S. R. Vippagunta và cộng sự., *Chất gây nghiện Deliv. Rev.,* (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Chất gây nghiện Deliv. Rev.,* (2001) 48:27-42).

Cho dù là trạng thái kết tinh hay vô định hình, dạng rắn tiềm năng trong hợp chất dược dụng (I) đều chứa dạng rắn một thành phần và dạng rắn nhiều thành phần. Dạng rắn một thành phần chứa phần lớn là hợp chất dược dụng (I) và hầu như không chứa các hợp chất khác. Tính đa dạng trong các vật liệu kết tinh đơn thành phần có khả năng xuất phát chủ yếu từ hiện tượng của hiện tượng đa hình, trong đó sự sắp xếp không gian ba chiều phức tạp tồn tại trong một hợp chất dược dụng cụ thể (Xem, ví dụ, S. R. Byrn và cộng sự., Trạng thái hóa học rắn của dược phẩm, (1999) SSCI, West Lafayette). Tầm quan trọng của việc phát hiện ra các dạng đa hình đã được đánh dấu bằng trường hợp của Ritonavir, một chất ức chế proteaza HIV, chất này đã được đưa

vào trong viên nang gelatin mềm. Khoảng 2 năm sau khi sản phẩm được đưa ra bán trên thị trường, bất ngờ xuất hiện hiện tượng kết tủa của dạng đa hình mới, ít tan trong dược phẩm đòi hỏi cần phải thu hồi lại các sản phẩm đang lưu hành cho đến khi tìm ra dược phẩm mới nhất quán hơn. (Xem S. R. Chemburkar và cộng sự., *Org. Process Res. Dev.,* (2000) 4:413-417).

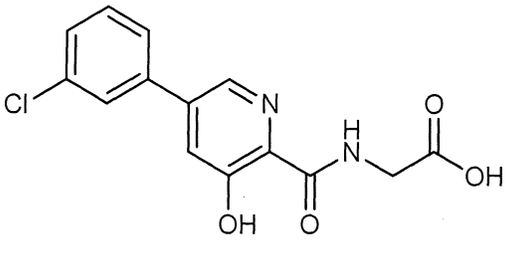
Ngoài ra, tính đa dạng của các dạng rắn tiềm năng trong hợp chất dược dụng có thể xuất phát từ dạng rắn nhiều thành phần. Dạng rắn kết tinh có chứa hai hoặc nhiều loại ion được gọi là muối (Xem, ví dụ, Sổ tay muối dược dụng: các đặc tính, sự lựa chọn và sử dụng, P. H. Stahl và C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Các kiểu bổ trợ của dạng rắn nhiều thành phần được cung cấp chủ yếu để cải thiện các đặc tính khác cho hợp chất dược dụng hoặc muối của chúng bao gồm, ví dụ, hydrat, solvat, đồng tinh thể và clathrat, (Xem, ví dụ, S. R. Byrn *et al.*, Trạng thái hóa học rắn của dược phẩm, (1999) SSCI, West Lafayette). Hơn nữa, dạng kết tinh đa thành phần rất nhạy với hiện tượng đa hình, trong đó hợp chất nhiều thành phần đã nêu có thể tồn tại trong một hoặc nhiều hơn một cách sắp xếp tinh thể theo kết cấu không gian ba chiều. Việc phát hiện ra dạng rắn có ý nghĩa rất quan trọng vào việc phát triển hợp chất dược dụng an toàn, hiệu quả, ổn định và có thể lưu hành trên thị trường.

Một nhóm mới các chất ức chế prolyl hyđroxylaza và công dụng của chúng trong điều trị và ngăn ngừa bệnh trở nên nặng hơn do sự biến đổi của nhân tố cảm ứng sự giảm oxi-huyết (HIF) prolyl hyđroxylaza đã được mô tả trong bằng sáng chế Mỹ số 7,811,595, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ. Quy trình tổng hợp chất ức chế prolyl hyđroxylaza đã nêu được bộc lộ trong công bố bằng sáng chế Mỹ số 2012/0309977, và được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ. Các hợp chất đã nêu ức chế HIF prolyl hyđroxylaza,do đó ổn định HIFα. Việc ổn định HIFα khiến cho việc sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh cũng tăng lên. Hợp chất đã nêu là axit {[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic ("hợp chất (I)") và phương pháp điều chế hợp chất này được bộc lộ trong sáng chế Mỹ số 7,811,595, nộp ngày 26 tháng 6 năm 2007 (Xem *inter alia* sơ đồ I và II cùng với quy trình tổng hợp đính kèm tại các cột 15-17, và 25) và công bố Mỹ số 2012-0309977 (đơn sáng chế Mỹ số 13/488,554), nộp này 5 tháng 6 năm 2012 (Xem *inter alia* các đoạn từ [0254] – [267]), được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng rắn có chứa axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic ("Hợp chất (I)"). Theo các phương án cụ thể, dạng rắn có thể là dạng tinh thể đơn thành phần của hợp chất (I). Theo các phương án thay thế, dạng rắn có thể là dạng tinh thể đa thành phần, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối, chất đồng tinh thể, dung môi, hydrat của hợp chất (I). Theo các phương án khác, dạng rắn là dạng vô định hình đơn thành phần của axit tự do trong hợp chất (I). Theo phương án khác, dạng rắn là dạng vô định hình đa thành phần, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của hợp chất (I). Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các dược phẩm có chứa dạng rắn để điều trị và ngăn ngừa thiếu máu (ví dụ, thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát do bệnh tim mãn tính, thiếu máu tự phát do sự già hóa, thiếu máu do bệnh mãn tính, hội chứng loạn sản tủy, xơ hóa tủy xương, các thiếu máu bất sản và loạn sản khác, thiếu máu do hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu để điều trị ung thư, viêm gan C, hoặc điều trị thuốc mãn tính làm giảm sản sinh tủy xương), thiếu máu do mất máu, thiếu máu do thiếu sắt, thiếu máu do thiếu vitamin B12, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hoặc các bệnh thiếu máu). Các phương án cụ thể được đề xuất ở đây bao gồm dạng rắn của hợp chất (I) có chứa, nhưng không giới hạn ở, các dạng đa hình của các chất không tan, axit tự do, muối, và các dạng rắn hữu dụng khác.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng A của hợp chất có công thức (I):



(I)

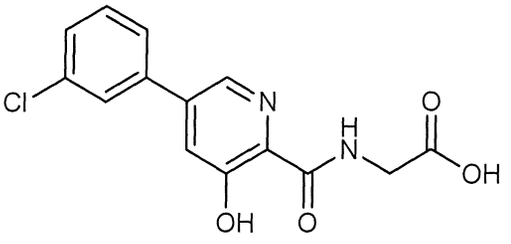
có phổ nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.1. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1, 20,3, 22,9, 24,0, và 26,3°2θ; và trong đó hợp chất kết tinh (I) về cơ bản không chứa dạng kết tinh nào khác của hợp chất (I).

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có đỉnh nhiệt độ trong biểu đồ nhiệt DSC là khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, mức nhiệt 175,8°C là

nhiệt độ nóng chảy. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) nóng chảy tại nhiệt độ khoảng 175,8°C.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) bất kỳ.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng A của hợp chất có công thức (I):



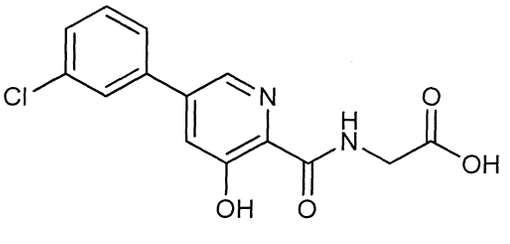
(I)

có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1; 20,3; 22,9; 24,0 và 26,3°2θ; và trong đó hợp chất kết tinh (I) về cơ bản không chứa hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có đỉnh nhiệt độ trong biểu đồ nhiệt DSC là khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, mức nhiệt 175,8°C là nhiệt độ nóng chảy. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I) nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 175,8°C.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

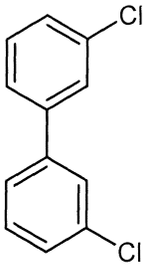
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất kết tinh (I), như dạng A của hợp chất có công thức (I):



(I),

trong đó, hợp chất kết tinh (I), như dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp

chất có công thức (II):

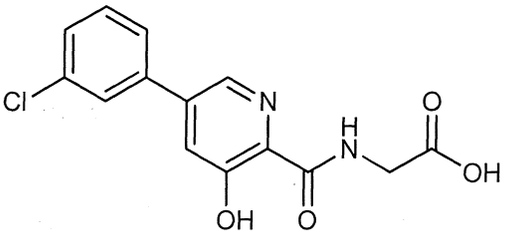


(II),

như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn 10ppm hoặc ít hơn 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như dạng A của hợp chất (I) chứa lượng công thức (II) thấp hơn ngưỡng phát hiện của GC/MS.

Theo phương án nhất định, dạng A của hợp chất (I) có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1; 20,3; 22,9; 24,0 và 26,3°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có đỉnh nhiệt độ trong biểu đồ nhiệt DSC là khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, mức nhiệt 175,8°C là nhiệt độ nóng chảy. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I) nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 175,8°C.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng A của hợp chất (I):



(I),

trong đó, dạng A của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất 99,5% như được xác định bằng HPLC.

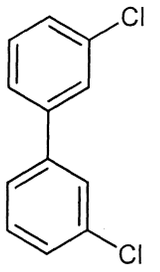
Theo phương án nhất định, dạng A của hợp chất (I) có biểu đồ nhiễu xạ tia X có một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1; 20,3; 22,9; 24,0 và 26,3°2θ.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có đỉnh nhiệt độ trong biểu đồ nhiệt DSC khoảng là khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, mức nhiệt 175,8°C là nhiệt độ nóng chảy. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I)

nóng chảy ở khoảng 175,8°C.

Theo phương án nhất định, dạng A của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất khoảng 99,6%, tinh khiết ít nhất 99,7%, tinh khiết ít nhất khoảng 99,8% hoặc tinh khiết ít nhất 99,9%. Theo các phương án cụ thể, độ tinh sạch có thể được xác định, ví dụ như, bằng HPLC.

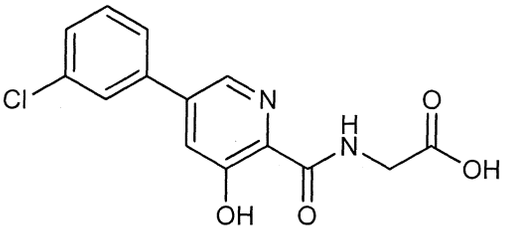
Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II)

như được xác định bằng GC/MS. Theo phương án cụ thể, hợp chất kết tinh có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn 10ppm hoặc ít hơn 1ppm hợp chất so với mật độ hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có chứa lượng công thức (II) thấp hơn ngưỡng phát hiện của GC/MS.

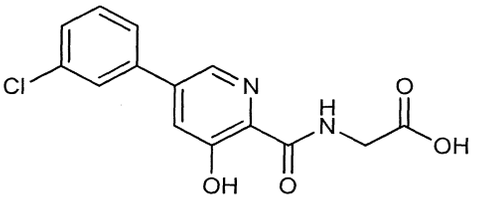
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng B của hợp chất công thức (I):



(I)

có phổ nhiễu xạ bột tia X được trình bày trong Fig.11.

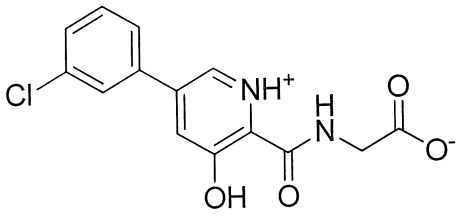
Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng B của hợp chất có công thức (I):



(I)

có phổ nhiễu xạ bột tia X như được trình bày trong Fig.12.

Theo các phương án cụ thể, dạng A, dạng B, và dạng C của hợp chất (I) tồn tại dưới dạng ion lưỡng tính có công thức như sau:



Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có chứa dạng tinh thể đơn thành phần, dạng tinh thể đa thành phần, dạng vô định hình đơn thành phần và/hoặc dạng vô định hình đa thành phần của hợp chất (I) và chất độn dược dụng, tá dược hoặc chất mang. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa một hoặc nhiều dạng rắn được mô tả dưới đây, như dạng A, dạng B, hoặc dạng C của hợp chất (I).

Các phương án tiếp theo đề cập đến phương pháp điều chế, phương pháp phân lập và/hoặc mô tả đặc tính của dạng rắn trong sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình ảnh phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.2 là hình ảnh soi kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.3 là hình ảnh phân tích nhiệt trọng lượng/nhiệt vi sai (TG/DTA hoặc TGA) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.4 là hình ảnh phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.5 là hình ảnh đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi động (DVS) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.6 là hình ảnh trước và sau khi phân tích DVS XRPD hợp chất (I), dạng A.

Fig.7 là hình ảnh phân tích cỡ hạt của hợp chất (I), dạng A.

Fig.8 là hình ảnh phổ ^{1}H NMR của hợp chất (I), dạng A.

Fig.9 là hình ảnh phổ hồng ngoại (IR) của hợp chất (I), dạng A.

Fig.10 là hình ảnh phân tích HPLC của hợp chất (I), dạng A.

Fig.11 là hình ảnh phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hợp chất (I), dạng B.

Fig.12 là hình ảnh phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hợp chất (I), dạng C.

Mô tả chi tiết sáng chế

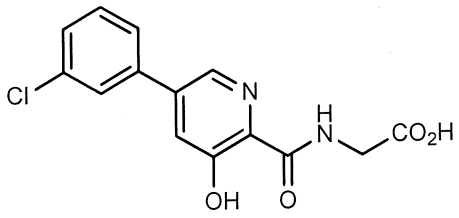
Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thiếu máu" là lĩnh vực được công nhận và được xác định bởi ngưỡng hemoglobin như sau:

Nhóm tuổi hoặc giới tính	Ngưỡng Hemoglobin (g/dL)
Trẻ em (0,50-4,99 tuổi)	11,0
Trẻ em (5.00-11.99 tuổi.)	11,5
Trẻ em (12.00-14.99 tuổi.)	12,0
Phụ nữ không mang thai (≥15,00 tuổi)	12,0
Phụ nữ có thai	11,0
Nam giới (≥15,00 tuổi)	13,0

Thiếu máu có thể là mãn tính (ví dụ, thiếu máu thứ phát do bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát do suy tim mãn tính, thiếu máu tự phát do già hóa, thiếu máu do các bệnh mãn tính như bệnh viêm ruột hoặc viêm khớp dạng thấp, hội chứng loạn sản tủy, xơ hóa tủy xương, và thiếu máu bất sản hoặc loạn sản khác), bán cấp (ví dụ, thiếu máu do hóa trị liệu như hóa trị liệu để điều trị ung thư, viêm gan C, hoặc bệnh mãn tính khác mà làm giảm sự sản sinh tủy xương), cấp tính (ví dụ, mất máu do chấn thương hoặc phẫu thuật), liên quan đến dinh dưỡng (ví dụ, thiếu sắt hoặc thiếu vitamin B12), hoặc các bệnh hemoglobin (ví dụ, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, bệnh thiếu máu, v.v..).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "Hợp chất (I)" chính là axit{[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic. Hợp chất (I) có công thức như sau:



(I).

Theo các phương án cụ thể, hợp chất có thể là axit{[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-cacbonyl]amino}axetic, trong khi theo các phương án thay thế, hợp chất có thể là muối dược dụng của axit{[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyriđin-2-

cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án thay thế cụ thể, hợp chất có thể là solvat của axit[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyriđin-2-cacbonyl]amino}axetic.Theo các phương án thay thế cụ thể, hợp chất có thể là hydrat của axit[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyriđin-2-cacbonyl]amino}axetic. Theo các phương án ưu tiên, hợp chất có thể tồn tại ở dạng ban đầu của nó (nghĩa là, không phải muối, solvat, hay hyđrat). Như được sử dụng ở đây, hợp chất (I) có chứa ion lưỡng tính cũng như các muối dược dụng bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ngăn ngừa", "đang ngăn ngừa" và "sự ngăn ngừa" là lĩnh vực được công nhận, và được sử dụng khi liên quan tới tình trạng bệnh, như một tái phát tại chỗ, một rối loạn, hoặc bệnh một bất kỳ như những bệnh được miêu tả ở đây, các tình trạng bệnh đã được biết rõ trong lĩnh vực y học, và bao gồm việc cung cấp một hợp chất, ví dụ như hợp chất (I) hoặc muối dược dụng, solvat hoặc hyđrat của chúng, để làm giảm tần suất, cản trở sự xâm nhập, giảm triệu chứng bệnh ở bệnh nhân so với bệnh nhân không sử dụng hợp chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị", "đang điều trị" và "sự điều trị" đề cập đến sự đổi chiều, giảm bớt hoặc tạm ngưng các triệu chứng, các dấu hiệu lâm sàng, và bệnh lý cơ sở của bệnh, như những bệnh được mô tả ở đây, giúp cải thiện hoặc ổn định tình trạng của bệnh nhân. Thuật ngữ "điều trị" và "sự điều trị" cũng đề cập đến sự tiêu diệt hoặc cải thiện tình trạng bệnh hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh. Theo các phương án cụ thể, các thuật ngữ đã nêu đề cập đến việc giảm thiểu tối đa sự lây lan hoặc nặng hơn của bệnh bằng cách cung cấp hợp chất (I) hoặc muối dược dụng, solvat hoặc hyđrat của chúng cho bệnh nhân mắc bệnh.

Như được sử dụng trong tài liệu này, "muối dược dụng" đề cập đến muối được điều chế từ axit hoặc bazơ dược dụng lành tính bao gồm axit và bazơ vô cơ, axit và bazơ hữu cơ. Các dược dụng phù hợp trên cơ sở muối bổ sung cho hợp chất (I) bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, liti, canxi, magiê, kẽm, bimut, amoni (bao gồm amoni bị thay thế gốc ankyl), meglumin và cholin. Các axit lành tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các axit vô cơ và hữu cơ như axetic, anginic, anthranilic, bezenesunfonic, benzoic, camphosunfonic, xitric, etanesunfonic, fomic, fumaric, furoic, galactoronic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, hyđrobromic, hyđrocloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, photphoric, propionic, salixylic, stearic, sucxinic,

sunfanilic, sunfuric, axit tataric, và axit p-toluensunfonic. Các ví dụ khác của muối đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ, Remington: Khoa học dược khoa, tái bản lần thứ 22, Ấn phẩm dược, (2012).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hyđrat" chính là axit 5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc muối dược dụng của nó, còn có một lượng cân bằng hóa học và không cân bằng hóa học của nước liên kết bởi các lực liên phân tử không cộng hóa trị.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "solvat" là axit[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic hoặc muối dược dụng của chúng, còn cớ một lượng cần bằng hóa học và không cần bằng hóa học của dung môi, trừ nước, liên kết bằng các lực liên phân tử không cộng hóa trị .

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "HIF prolyl hyđroxylaza" là lĩnh vực được công nhận và có thể viết tắt là "PHD". HIF prolyl hyđroxylaza cũng được biết đến với tên là "vùng prolyl hyđroxylaza-chứa protein" và được viết tắt là "PHD". Liên quan đến PHD, có 3 đồng phần PHD khác nhau, PHD1, PHD2, và PHD3, cũng được gọi tương ứng như là EGLN2, EGLN1, và EGLN3, hoặc HPH3, HPH2, và HPH1.

Thuật ngữ "dạng rắn", "các dạng rắn" và các thuật ngữ liên quan, được sử dụng khi đề cập đến hợp chất (I), đề cập đến dạng vật chất có chứa hợp chất (I) thường không ở trạng thái lỏng và khí. Dạng tinh thể và dạng vô định hình là những ví dụ về dạng rắn. Theo một phương án, dạng rắn là dạng A. Theo một phương án khác, dạng rắn là dạng B. Theo một phương án khác nữa, dạng rắn là dạng C.

Thuật ngữ "tinh thể" và các thuật ngữ liên quan được sử dụng ở đây, khi được sử dụng để miêu tả một chất, thành phần, sản phẩm, hoặc một dạng, có nghĩa là các chất, thành phần hoặc sản phẩm này về cơ bản là tinh thể như được xác định bằng nhiễu xạ tia X. Xem, ví dụ Remington: Khoa Học Dược Khoa, tái bản lần thứ 22, Ấn phẩm Dược, (2012); Dược điển Mỹ, tái bản lần thứ 30, (2011).

Thuật ngữ "dạng tinh thể", " các dạng kết tinh" và các thuật ngữ có liên quan ở đây dùng để chỉ dạng rắn kết tinh có chứa hợp chất hóa học, và có thể dùng để chỉ dạng tinh thể đơn thành phần hoặc đa thành phần, bao gồm, nhưng không bị ở giới hạn ở, các dạng đa hình, solvat, hyđrat hoặc các phức hợp phân tử khác, muối, solvat của muối, hydrat của muối hoặc các phức hợp phân tử khác của muối hoặc các dạng đa

hình của chúng.

Thuật ngữ "chất đa hình", "các dạng đa hình" và các thuật ngữ có liên quan dùng để chỉ hai hoặc nhiều dạng kết tinh trong cùng một phân tử, nhiều phân tử hoặc nhiều ion. Các chất đa hình khác nhau có tính chất vật lý khác, ví dụ, nhiệt độ nóng chảy, nhiệt chảy, tính tan, tốc độ phân rã và phổ học về độ rung của phân tử do sự sắp xếp hay cấu hình riêng của các phân tử và ion trong mạng tinh thể. Sự khác biệt về tính chất vật lý là do các chất đa hình tác động đến các tham số của dược phẩm như tính ổn định trong bảo quản, khả năng chịu nén và tỷ trọng (rất quan trọng trong việc thiết lập công thức và sản xuất dược phẩm), và tốc độ phân rã (một nhân tố quan trọng trong khả dụng sinh học). Sự khác biệt về tính ổn định có thể là do những biến đổi trong phản ứng hóa học (ví dụ, quá trình oxi hóa khác nhau, như vậy dược phẩm dạng liều chứa chất đa hình này phai màu nhanh hơn nhiều so với khi chứa một chất đa hình khác) hoặc những biến đổi cơ học (ví dụ, viên nén bị vỡ trong quá trình bảo quản do dạng đa hình bên ngoài chuyển đổi thành nhiệt động lực hơn dạng đa hình ổn định) hoặc cả hai (ví dụ, viên nén của một dạng đa hình dễ bị vỡ hơn ở độ ẩm cao). Do độ tan/độ phân rã khác nhau, trong trường hợp đặc biệt, một vài quá trình chuyển đổi dạng đa hình dẫn tới sự thiếu hụt liều lượng hoặc, trong trường hợp khác, thiếu hụt độc tố. Hơn nữa, các tính chất vật lý của tinh thể rất quan trọng đối với quá trình điều chế; ví dụ, một chất đa hình có thể rất dễ tạo thành solvat hoặc rất khó lọc và rửa sạch tạp chất (ví dụ, sự phân bố hình dạng và kích thước hạt có thể khác nhau giữa các chất đa hình).

Các kỹ thuật để mô tả đặc điểm của các dạng tinh thể và dạng vô định hình có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích nhiệt trọng lượng (thermal gravimetric analysis-TGA), điểm nóng chảy, phân tích nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC), phép đo nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffractometry-XRPD), phép đo nhiễu xạ tia X đơn tinh thể, phổ học về độ rung của phân tử, ví dụ, phổ học Raman và phổ hồng ngoại (IR), phổ học cộng hưởng từ hạt nhân trong dung dịch (NMR) và trạng thái rắn, soi kính hiển vi quang học (ví dụ, kính hiển vi ánh sáng phân cực, kính hiển quang học bàn soi nóng, kính hiển vi quét điện tử (scanning electron microscopy-SEM), tinh thể học điện tử, hấp thụ hơi động (dynamic vapor sorption DVS), và phân tích định lượng, phân tích cỡ hạt (particle size analysis - PSA), phân tích diện tích bề mặt, đo độ hòa tan và đo tình trạng phân rã.

Thuật ngữ "vô định hình", "dạng vô định hình" và các thuật ngữ có liên quan ở đây có nghĩa là một chất, thành phần hoặc sản phẩm trong nghiên cứu về cơ bản không phải là tinh thể như được xác định bằng nhiễu xạ tia X. Theo các phương án cụ thể, mẫu có chứa một dạng vô định hình của một chất về cơ bản không có các dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ" được sử dụng khi đề cập tới liều lượng, số lượng, hoặc phần trăm trọng lượng của các thành phần trong hợp chất hoặc trong một dạng liều lượng, tức là một liều lượng, số lượng hoặc phần trăm trọng lượng được công nhận bởi những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực để cung cấp hiệu quả dược lý tương đương với cái thu được từ liều lượng, số lượng hoặc phần trăm trọng lượng cụ thể. Cụ thể, thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ" khi được sử dụng trong sáng chế này, liệu trước một liều lượng, số lượng, hoặc phần trăm trọng lượng trong 15%, chính xác hơn là trong 10%, chính xác hơn nữa là 5% của liều lượng, số lượng hoặc phần trăm trọng lượng.

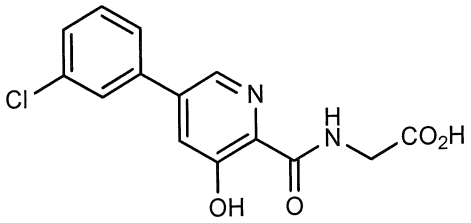
Như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ", được sử dụng khi đề cập đến các giá trị dạng số hoặc miền giá trị dùng để mô tả môt cách chi tiết các đặc tính của dạng rắn như một nhiệt độ hoặc một khoảng nhiệt độ cụ thể, ví dụ, mô tả nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ dehyđrat hóa, nhiệt độ desolvat hóa hoặc nhiệt độ chuyển hóa tinh thể ; mô tả chi tiết sự thay đổi khối lượng, như là, khối lượng thay đổi là một hàm của nhiệt độ hoặc độ ẩm; mô tả thể tích dung môi hoặc nước, ví dụ, khối lượng hoặc tỷ lệ; hoặc mô tả điểm cao nhất, ví dụ trong phân tích bằng phổ học phổ học Raman hoặc hồng ngoại (IR) hoặc nhiễu xạ bột tia X (XRPD); chỉ ra các giá trị hoặc miền các giá trị có thể chênh lệch ở một mức độ vừa phải đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực trong khi vẫn mô tả được dạng rắn một cách chi tiết. Cụ thể, thuật ngữ "khoảng" và "xấp xỉ", sử dụng trong sáng chế, chỉ ra rằng giá trị dạng số và miền giá trị có thể thay đổi, theo các phương án cụ thể, trong 20%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, hoặc 0,25% của giá trị hoặc miền giá trị thu được. Đối với XRPD, giá trị được đưa ra là ±0,2°2θ.

Như được sử dụng trong tài liệu này, "lượng liệu quả" đề cập đến lượng hợp chất (I) hoặc muối dược dụng, solvat hoặc hyđrat của chúng đủ để cung cấp trị liệu hiệu quả trong điều trị bệnh hoặc cản trở hoặc giảm thiểu tối đa các triệu chứng liên quan đến bệnh, như bất kỳ bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "đối tượng" và "bệnh nhân", trừ khi có quy định khác, được định nghĩa ở đây gồm động vật như động vật có vú, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, loài linh trưởng (ví dụ như con người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột và các loài tương tự. Theo các phương án cụ thể, đối tượng hoặc bệnh nhân là con người. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân bị rối loạn hoặc mắc bệnh như được miêu tả ở đây.

Dạng rắn

Các phương án cụ thể ở đây đề xuất dạng rắn một thành phần và dạng rắn nhiều thành phần (ví dụ, các muối, solvat, hyđrat) có chứa hợp chất (I), hợp chất (I) này có công thức hóa học như sau:



(I).

Hợp chất (I) được tổng hợp hoặc điều chế bằng phương pháp bất kỳ, dễ hiểu đối với những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật dựa trên những hướng dẫn, bao gồm các phương pháp được mô tả một cách chi tiết trong các ví dụ dưới đây. Hợp chất (I) cũng có thể được điều chế theo các phương pháp được miêu tả trong sáng chế Mỹ số 7,811,595, nộp ngày 26 tháng 6 năm 2007 (Xem *inter alia* sơ đồ I và II và phương pháp tổng hợp kèm theo tại các cột 15-17, và 25) và công bố Mỹ 2012-0309977 (đơn sáng chế Mỹ số 13/488,554), nộp này 5 tháng 6 năm 2012 (Xem *inter alia* các đoạn từ [0254] – [267]), được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu trong toàn bộ. Dạng rắn của hợp chất (I) sau khi được điều chế từ hợp chất (I) được tiến hành bằng các phương pháp đã nêu.

Theo các phương án cụ thể, dạng rắn một thành phần của axit tự do trong hợp chất (I) có hiệu quả trong điều trị hoặc ngăn ngừa thiếu máu, ví dụ, thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát do bệnh tim mãn tính, thiếu máu tự phát do sự già hóa, thiếu máu do bệnh mãn tính, hội chứng loạn sản tủy, xơ hóa tủy xương, các thiếu máu bất sản và loạn sản khác, thiếu máu do hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu để điều trị ung thư, viêm gan C, hoặc điều trị thuốc mãn tính làm giảm sản sinh tủy xương), thiếu máu do mất máu, thiếu máu do thiếu sắt, thiếu máu do

thiếu vitamin B12, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hoặc các bệnh thiếu máu). Theo đó, sáng chế đề xuất các hợp chất dùng trong điều trị thiếu máu bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân thiếu máu một lượng hiệu quả điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Dạng rắn một thành phần của hợp chất (I) có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ, dễ hiểu đối với những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực dược học dựa trên những chỉ dẫn ở đây. Dạng rắn một thành phần của hợp chất (I) cũng có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả dưới đây, bao gồm các phương pháp được mô tả một cách chi tiết trong các ví dụ dưới đây.

Dạng A của hợp chất (I)

Các phương án cụ thể đề đề cập đến dạng tinh thể của dạng A của hợp chất (I). Theo các phương án cụ thể, có thể thu được dạng A của hợp chất (I) từ hợp chất (I) theo quy trình điều chế trong, ví dụ, sáng chế Mỹ số 7,811,595, nộp ngày 26 tháng 6 năm 2007 (Xem *inter alia* sơ đồ I và II và phương pháp tổng hợp kèm theo tại các cột 15-17, và 25) và công bố Mỹ 2012-0309977 (đơn sáng chế Mỹ số 13/488,554), nộp ngày 5 tháng 6 năm 2012 (Xem trong *inter alia* các đoạn từ [0254] – [267]) được tiến hành theo nhờ việc đưa ra hợp chất (I) thu được từ quy trình kết tinh như được miêu tả dưới đây.

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đặc trưng của dạng A của hợp chất (I) được trình bày trong Fig.1. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD tại một hoặc nhiều điểm có giá trị xấp xỉ: 9,8, 11,0, 133, 14,6, 14,8, 15,0, 16,3, 16,4, 16,9, 18,1, 18,6, 19,7, 20,3, 22,0, 22,9, 23,3, 24,0, 24,2, 25,2, 25,7, 25,9, 26,3, 26,8, 27,6; 28,3, 28,9, 29,6, 29,8, 30,3, 31,3, 32,2, 32,9, 34,1, 34,9, 35,2, 35,7, 36,2, 36,7, 37,2, 37,4, 37,7, 38,3, 38,6 và 38,9°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) đặc trưng bởi các đỉnh trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) nằm tại một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, hoặc mười ba đỉnh tại giá trị xấp xỉ: 15,0 18,1, 18,6, 19,7, 20,3, 22,9, 24,0 24,2, 26,3, 26,8, 35,2; và 37,4°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1, 20,3, 22,9; 24,0, 26,3, 26,8, và 35,2°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) còn có biểu đồ XRPD có các đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1, 20,3, 22,9, 24,0, 26,3°2θ.

Đặc tính nhiệt đặc trưng của dạng A của hợp chất (I) được trình bày trong Fig.3

và Fig.4. Biểu đồ nhiệt TGA/DTA đặc trưng, được trình bày trong Fig.3, cho thấy trọng lượng giảm không đáng kể từ môi trường xung quanh, sau đó trọng lượng giảm một cách đáng kể tại 220°C phù hợp với phản ứng thủy phân. DTA thể hiện quá trình thu nhiệt rõ rệt bắt đầu từ 171,5°C.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai-DSC đặc trưng, được trình bày trong Fig.4, thể hiện quá trình thu nhiệt rõ rệt bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 172,4°C và cao nhất ở nhiệt độ khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, mức nhiệt khoảng 175,8°C là nhiệt độ nóng chảy. Theo các phương án cụ thể, dạng A nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 175,8°C. Theo các phương án cụ thể, dạng A không bị solvat hóa. Theo các phương án cụ thể, dạng A ở trạng thái khan.

Dạng A của hợp chất (I) thể hiện các tính chất phù hợp để tổng hợp, điều chế và sản xuất dược phẩm có chứa hợp chất (I). Ví dụ, theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có tính ổn định ưu việt, đây là đặc tính quan trọng trong điều chế và sản xuất.

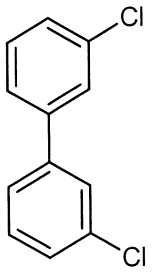
Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) là chất không hút ẩm ví dụ, độ hấp thụ nước tại độ ẩm tương đối 90% là ít hơn 0,5%. Ví dụ, theo các phương án cụ thể, khi tính toán mức độ hấp thụ hơi nước, thấy rằng khối lượng của dạng A chỉ tăng thêm khoảng ít hơn 0,4%, ít hơn 0,3%, ít hơn 0,2%, khi tăng từ độ ẩm tương đối từ 0% đến khoảng 90%. Theo các phương án cụ thể, thấy rằng, khối lượng của dạng A chỉ tăng lên 0,13% khi tăng độ ẩm tương đối từ RH từ 0% lên khoảng 90%. Trong các phương án cụ thể, tính toán mức độ hấp thụ hơi nước sau đây, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của vật liệu dạng A về cơ bản là không thay đổi. Đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi động (DVC) đặc trưng của hợp chất (I), dạng A được trình bày trong Fig.5. Theo các phương án cụ thể, các việc tính toán mức độ hấp thụ hơi nước có thể được xác định bằng cách sử dụng đặc tính rampinh độ ẩm tương đối từ 20–90-20% theo từng mức 10%, tại mỗi mức duy trì mẫu cho đến khi mẫu đạt được trọng lượng ổn định (hoàn thành bước đó được 99,5%) hoặc sau 1000 phút. Sau khi hoàn tất chu trình hấp thụ các mẫu được sấy khô theo quy trình giống nhau, nhưng tất cả các quy trình đều giảm xuống độ ẩm tương đối 0% và cuối cùng quay lại điểm khởi đầu tại độ ẩm tương đối 20%.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) chứa các hạt nhỏ, đa số là các hạt nhỏ hơn 100 μm. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có chứa

các hạt có kích thước trung bình nhỏ hơn 100 μm. Phân tích kích thước đặc trưng của hạt được trình bày trong Fig 7.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) về cơ bản là tinh khiết. Theo phương án nhất định, dạng A của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất khoảng 99,6%, tinh khiết ít nhất 99,7%, tinh khiết ít nhất khoảng 99,8% hoặc tinh khiết ít nhất 99,9%. Theo các phương án cụ thể, độ tinh sạch có thể được xác định, ví dụ, bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II),

như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có lượng công thức (II) thấp hơn ngưỡng phát hiện của GC/MS.

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) bất kỳ.

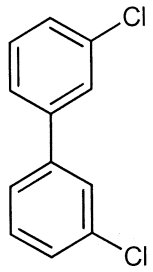
Dạng B của hợp chất (I)

Các phương án cụ thể ở đây đề xuất dạng tinh thể B của hợp chất (I). Theo các phương án cụ thể, có thể thu được dạng B của hợp chất (I) từ hợp chất (I) bằng các phương pháp trong, ví dụ, sáng chế Mỹ số 7,811,595, được nộp ngày 26 tháng 6 năm 2007 (Xem *inter alia* sơ đồ I và II và phương pháp tổng hợp kèm theo tại các cột 15-17, và 25) và công bố Mỹ 2012-0309977 (đơn sáng chế Mỹ số 13/488,554) nộp ngày 5

tháng 6 năm 2012 (Xem trong *inter alia* các đoạn từ [0254] – [267]) được tiến hành theo nhờ việc đưa ra hợp chất (I) thu được từ quy trình kết tinh như được miêu tả dưới đây.Biểu đồ XRPD đặc trưng của dạng B của hợp chất (I) được trình bày trong Fig.11. Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD tại một hoặc nhiều điểm có giá trị xấp xỉ: 8,6, 15,3, 18,6, 21,3, 22,7, 23,8, 28,1 và 30,0°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD tại một hoặc nhiều điểm có giá trị xấp xỉ: 8,6,15,3, 22,7 và 28,1°2θ.

Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) về cơ bản là tinh khiết. Theo phương án nhất định, dạng B của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất 99,6%, tinh khiết ít nhất 99,7%, tinh khiết ít nhất 99,8%, hoặc tinh khiết ít nhất 99,9%. Theo các phương án cụ thể, độ tinh sạch có thể được xác định, ví dụ, bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II)

như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, dạng B của công thức (I) có chứa lượng công thức (II) thấp hơn so với ngưỡng phát hiện của GC/MS.

Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) bất kỳ.

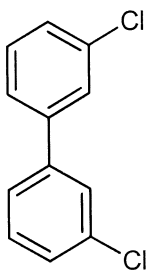
Dạng C của hợp chất (I)

Các phương án cụ thể ở đây đề xuất dạng tinh thể C của hợp chất (I). Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng các phương pháp trong, ví dụ, sáng chế Mỹ số 7,811,595, được nộp ngày 26 tháng 6 năm 2007 (Xem *inter alia* sơ đồ I và II và phương pháp tổng hợp kèm theo tại các cột 15-17, và 25) và công bố Mỹ 2012-0309977 (đơn sáng chế Mỹ số 13/488,554), nộp ngày 5 tháng 6 năm 2012 (Xem trong *inter alia* các đoạn từ [0254] – [267]) được tiến hành theo nhờ việc đưa ra hợp chất (I) thu được từ quy trình kết tinh như được miêu tả dưới đây.

Biểu đồ XRPD đặc trưng của dạng C của hợp chất (I) được trình bày trong Fig.12. Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD tại một hoặc nhiều điểm có giá trị xấp xỉ: 7,2, 9,2, 11,1, 13,7, 14,3, 16,7, 17,4, 18,4, 19,1, 19,9, 20,1, 21,6, 22,3, 22,4, 22,4, 23,1, 24,8, 25,3, 26,3, 26,6, 27,6, 27,9, 28,3, 28,9, 29,5, 30,3, 31,4, 31,5, 32,5, 33,7, 33,8, 36,0, 37,0, 37,5, 39,1 và 39,5°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD nằm tại một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu, bảy, tám điểm có giá trị xấp xỉ: 7,2, 17,4, 22,3, 22,4., 22,4, 28,9, 33,7 và 33,8°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) còn có biểu đồ XRPD có chứa các đỉnh tại các điểm có giá trị xấp xỉ 17,4; 22,3; 22,4°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) còn có biểu đồ XRPD có chứa đỉnh tại giá trị xấp xỉ 22,4°2θ. Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) còn có biểu đồ XRPD có chứa các đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 7,2; 28,9; 33,7; 33,8°2θ.

Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) về cơ bản là tinh khiết. Theo phương án nhất định, dạng C của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất 99,6%, tinh khiết ít nhất 99,7%, tinh khiết ít nhất 99,8%, hoặc tinh khiết ít nhất 99,9%. Theo các phương án cụ thể, độ tinh sạch có thể được xác định, ví dụ, bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II)

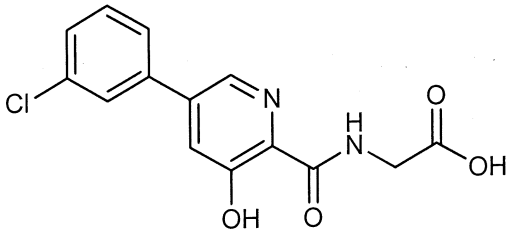
như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, dạng C của công thức (I) có lượng công thức (II) thấp hơn so với ngưỡng phát hiện của GC/MS.

Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, hoặc ít hơn khoảng 5% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) khác bất kỳ.

Các phương pháp điều chế

Các phương án cụ thể ở đây đề cập đến hợp chất kết tinh (I), như là dạng A. Theo các phương án cụ thể, dạng A của hợp chất (I) được điều chế từ hợp chất (I) bằng các phương pháp trong, ví dụ Đơn sáng chế Mỹ số 7,811,595 và/hoặc đơn số 13/488,554 và sau đó thu được kết quả là các hợp chất có công thức (I)



(I),

quy trình điều chế bao gồm:

a) chuẩn bị một dung dịch hợp chất (I) trong một dung môi hữu cơ;

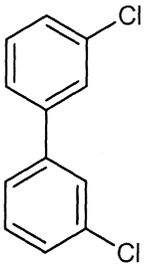
b) chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa để tạo ra dạng tinh thể; và

c) phân lập các tinh thể;

trong đó các hợp chất kết tinh (I), như là dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa dạng kết tinh nào khác của hợp chất (I), chẳng hạn ở hợp chất kết tinh (I), như dạng A của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) bất kỳ ; hoặc

trong đó hợp chất kết tinh (I), như dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không

chứa hợp chất có công thức (II):



(II)

như được xác bằng GC/MS. Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như là dạng A của hợp chất (I) có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS; hoặc

trong đó các hợp chất kết tinh (I), như là dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất vô định hình (I), chẳng hạn ở hợp chất kết tinh (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I) tinh khiết ít nhất 99,5% như đo bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dung môi hữu được chọn từ axeton, metyl isobutyl xeton, *n*-heptan, tetrahydrofuran, metyl tethydrofuran (ví dụ, 2-metyl tetrahydrofuran) và nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, dung môi hữu cơ là axeton.

Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước lọc dung dịch bằng bộ lọc than hoạt tính. Theo các phương án cụ thể, bước lọc dung dịch có thể thực hiện sau bước chuẩn bị dạng dung dịch của hợp chất (I) trong dung môi hữu cơ. Theo các phương án cụ thể, bước lọc đã nêu có thể tiến hành trước bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa.

Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm có việc bổ sung chất chống dung môi, làm lạnh dung dịch, giảm thể tích dung dịch, biến đổi dung môi hoặc bất kỳ hỗn hợp nào của chúng. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm việc giảm thể tích dung dịch, giảm thể tích dung dịch được tiến hành bằng cách cho bay hơi dung dịch. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão

hòa bao gồm việc bổ sung chất chống dung môi, chất chống dung môi ở đây là nước hoặc heptan-2-propanol. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa cần chú ý đến làm lạnh dung dịch và bổ sung chất chống dung môi. Theo các phương án thay thế, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm biến đổi dung môi và làm lạnh dung dịch.

Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm bước biến đổi dung môi, dung môi được biến đổi bằng cách chưng cất dung môi trong điều kiện giảm áp suất. Theo các phương án cụ thể, axeton bị biến đổi thành methyl isobutyl xeton.

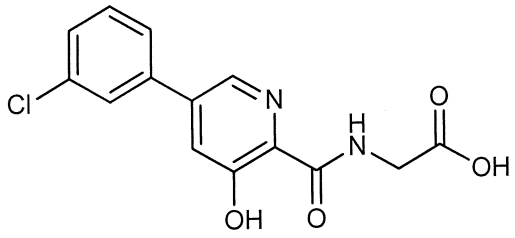
Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm việc làm lạnh dung dịch, bước này làm lạnh dung dịch đến nhiệt độ nằm trong khoảng 19°C đến 25°C, hoặc thậm chí về nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C.

Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước tạo mầm dung dịch với hợp chất kết tinh (I), như là dạng A của hợp chất (I).

Theo các phương án cụ thể, phương pháp tiếp theo là bước rửa tinh thể. Theo các phương án cụ thể, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với dung dịch được chọn từ axeton, metyl isobutyl xeton, *n*-heptan, và nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án cụ thể, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với hỗn hợp của axeton và nước. Theo các phương án thay thế, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với dung dịch methyl isobutyl xeton.

Theo các phương án cụ thể, bước phân lập tinh thể bao gồm việc lọc các tinh thể. Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước sấy khô các tinh thể đã được phân lập trong điều kiện áp suất giảm, tùy ý tại nhiệt độ cao. Theo các phương án cụ thể, bước làm khô được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 50°C.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất kết tinh (I), chẳng hạn dạng A của hợp chất có công thức (I), được sản xuất theo quy trình như sau:



(I),

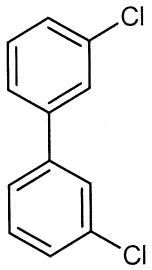
a) chuẩn bị dạng dung dịch của hợp chất (I) trong một dung môi hữu cơ;

b) chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa để tạo thành các tinh thể; và

c) phân lập các tinh thể; cùng với sấy khô tinh thể tùy ý.

hợp chất kết tinh (I), chẳng hạn dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa bất kỳ hợp chất kết tinh (I) nào khác; hoặc

trong đó hợp chất kết tinh (I), chẳng hạn dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II),

như được xác định bằng GC/MS; hoặc

trong đó hợp chất kết tinh (I), chẳng hạn dạng A của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I) tinh khiết ít nhất 99,5% như được đo bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dung môi hữu cơ được chọn từ axeton, metyl isobutyl xeton, *n*-heptan, và nước, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án cụ thể, dung môi hữu cơ là axeton.

Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước lọc dung dịch bằng bộ lọc than hoạt tính. Theo các phương án cụ thể, bước lọc này có thể được tiến hành sau bước chuẩn bị dạng dung dịch hợp chất (I) trong dung môi hữu cơ. Theo các phương án cụ thể, bước lọc tinh thể đã nêu có thể được tiến hành trước bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa.

Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm bước bổ sung chất chống dung môi, bước làm lạnh dung dịch, giảm thể tích dung dịch, biến đổi dung môi, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo phương án nhất định, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm bước làm giảm thể tích dung dịch, giảm thể tích được tiến hành bằng cách cho bay hơi dung dịch. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão

hòa bao gồm bước bổ sung chất chống dung môi, chất chống dung môi ở đây là nước hoặc heptan-2-propanol. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa cần phải làm lạnh dung dịch và bổ sung chất chống dung môi. Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm bước biến đổi dung môi và làm lạnh dung dịch.

Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng dung dịch quá bão hòa bao gồm bước biến đổi dung môi, dung môi được biến đổi bằng cách chưng cất dung môi trong điều kiện giảm áp suất. Theo các phương án cụ thể, axeton bị biến đổi thành methyl isobutyl xeton.

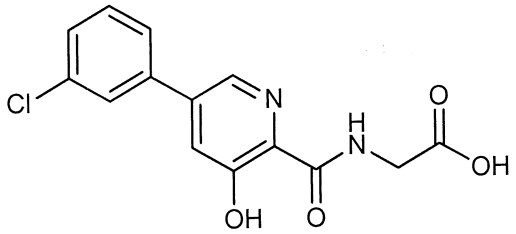
Theo các phương án cụ thể, bước chuyển từ dạng dung dịch thành dạng quá bão hòa bao gồm bước làm lạnh dung dịch, bước này làm lạnh dung dịch đến nhiệt độ nằm trong khoảng 19°C đến 25°C, hoặc thậm chí về nhiệt độ từ 0°C đến 5°C.

Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước tạo mầm dung dịch với hợp chất kết tinh (I), như là dạng A của hợp chất (I).

Theo các phương án cụ thể, quy trình tiếp theo là bước rửa tinh thể. Theo các phương án cụ thể, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với dung dịch được chọn từ axeton, metyl isobutyl xeton, *n*-heptan, và nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án cụ thể, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với hỗn hợp của axeton và nước. Theo các phương án thay thế, bước rửa tinh thể bao gồm việc rửa tinh thể với dung dịch methyl isobutyl xeton.

Theo các phương án cụ thể, bước phân lập tinh thể bao gồm bước lọc các tinh thể. Theo các phương án cụ thể, bước tiếp theo là bước sấy khô các tinh thể đã được phân lập trong điều kiện áp suất giảm, tùy ý tại nhiệt độ cao. Theo các phương án cụ thể, bước sấy khô được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 50°C.

Theo các phương án cụ thể, dạng B của hợp chất (I) có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng các phương pháp trong, ví dụ đơn sáng chế Mỹ số 7,811,595 và/hoặc đơn số 13/488,554 và sau đó thu được kết quả là các hợp chất (I).



(I),

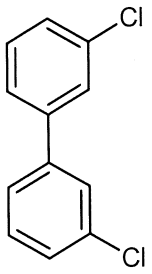
quy trình bao gồm:

a) chuẩn bị dạng dung dịch của hợp chất (I) trong axetonitrin; và

b) cho bay hơi dung môi.

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như là dạng B của hợp chất (I) về cơ bản không chứa dạng kết tinh nào khác của công thức (I), chẳng hạn hợp chất kết tinh (I), như là dạng B của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so với trọng lượng của hợp chất kết tinh (I) bất kỳ.; hoặc

trong đó hợp chất kết tinh (I), như là dạng B của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



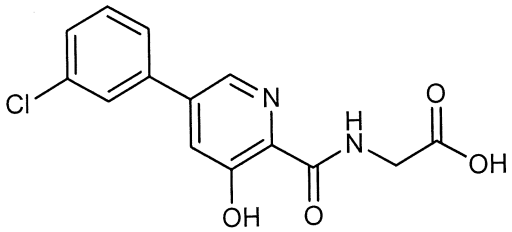
(II);

như được xác định bằng GC/MS, chẳng hạn hợp chất kết tinh (I), như là dạng B của hợp chất (I) có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS; hoặc

trong đó các hợp chất kết tinh (I), như là dạng B của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất vô định hình (I), chẳng hạn ở hợp chất kết tinh (I), có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như dạng B của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất 99,5% như được đo bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, dạng C của hợp chất (I) được điều chế từ hợp chất (I) bằng các phương pháp trong, ví dụ đơn sáng chế Mỹ số 7,811,595 và/hoặc đơn số 13/488,554 và sau đó thu được kết quả là các hợp chất có công thức (I).



(I),

quy trình bao gồm:

a) chuẩn bị dạng dung dịch của hợp chất (I) trong 2-metyltetrahydrofuran;

b) bổ sung thêm *n*-heptan;

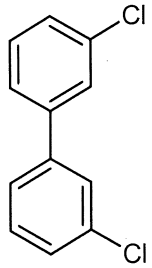
c) đun nóng hỗn dịch (ví dụ, tại nhiệt độ khoảng 40-50°C);

d) làm lạnh hỗn dịch (ví dụ, tại nhiệt độ khoảng 0-10 °C); và

c) phân lập các tinh thể;

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như dạng C của hợp chất (I) về cơ bản không chứa dạng kết tinh nào khác của công thức (I), chẳng hạn hợp chất kết tinh (I), như là dạng C của hợp chất (I) có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so với trọng lượng của hợp chất tinh thể khác (I) bất kỳ; hoặc

trong đó hợp chất kết tinh (I), như là dạng C của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất có công thức (II):



(II);

như được xác định bằng GC/MS, chẳng hạn hợp chất kết tinh (I), như là dạng C của hợp chất (I) có mật độ ít hơn khoảng 100ppm, ít hơn khoảng 75ppm, ít hơn khoảng 50ppm, ít hơn khoảng 25ppm, ít hơn khoảng 10ppm, ít hơn khoảng 5ppm, ít hơn khoảng 3ppm, ít hơn khoảng 2ppm, ít hơn khoảng 1ppm so với mật độ của hợp chất có công thức (II) như được xác định bằng GC/MS; hoặc

trong đó các hợp chất kết tinh (I), như là dạng C của hợp chất (I) về cơ bản không chứa hợp chất vô định hình (I), chẳng hạn ở hợp chất kết tinh (I), có trọng lượng ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, so với khoảng 5% hoặc ít hơn 1% so

với trọng lượng của hợp chất vô định hình (I).

Theo các phương án cụ thể, hợp chất kết tinh (I), như là dạng C của hợp chất (I) tinh khiết ít nhất 99,5% như được đo bằng HPLC.

Theo các phương án cụ thể, bước bổ sung *n*-heptan được tiến hành trong thời gian ít nhất là 30 phút (ví dụ, từ 30 đến 60 phút). Theo các phương án nhất định, bước bổ sung thêm *n*-heptan được tiến hành tại nhiệt độ khoảng 40-50°C. Theo các phương án cụ thể, dạng hỗn dịch được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 40-50°C và khuấy trong ít nhất 1 giờ (ví dụ, khoảng từ 1 đến 2 giờ). Theo các phương án cụ thể, hỗn dịch được làm lạnh đến nhiệt độ từ 0-10°C và được khuấy trong ít nhất 1 giờ (ví dụ, khoảng 1 giờ đến 2 giờ). Theo các phương án cụ thể, bước phân lập tinh thể bao gồm việc lọc các tinh thể. Theo các phương án cụ thể, tinh thể sau khi lọc được rửa sạch với *n*-heptan lạnh/2-metyltetrahydrofuran (ví dụ 6:1) và sấy khô. Theo các phương án cụ thể, bước sấy khô tinh thể được tiến hành ở nhiệt độ không quá 50°C (ví dụ, khoảng 50°C) trong chân không.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn tăng lên do sự biến đổi của HIF prolyl hydroxylaza (ví dụ, PHD1, PHD2, và/hoặc PHD3) bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân mặc bệnh do sự biến đổi của HIF prolyl hydroxylaza một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn, như là dạng A, dạng B, dạng C của hợp chất (I) hoặc dạng rắn bất kỳ được mô tả trong sáng chế.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế bao gồm cácdược phẩmdùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế HIF prolyl hyđroxylaza, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế HIF prolyl hyđroxylaza (ví dụ, PHD1, PHD2, và/hoặc PHD3) một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế PHD1, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế PHD1 một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn tăng lên do ức chế PHD2, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế PHD2 một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc

ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn tăng lên do ức chế PHD3, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ức chế PHD3 một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn tăng lên do sự ổn định của HIFα (ví dụ, HIF-1α, HIF-2α, và/hoặc HIF-3α), bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ổn định HIFα một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đếndược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn tăng lên do ổn định HIF-1α, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ổn định HIF-1α một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn tăng lên do ổn định HIF-2α, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên bằng việc ổn định HIF-2α một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đếndược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc các rối loạn tăng lên do ổn định HIF-3α, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn tăng lên do ổn định HIF-3α một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn hoặc các bệnh liên quan đến việc giảm sản xuất erythropoietin nội sinh (EPO) bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến giảm sản xuất EPO nội sinh một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm dùng trong điều trị và ngăn ngừa thiếu máu (ví dụ, thiếu máu thứ phát do hoặc liên quan đến bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát do bệnh tim mãn tính, thiếu máu tự phát do sự già hóa, thiếu máu do bệnh mãn tính, hội chứng loạn sản tủy, xơ hóa tủy xương, các thiếu máu bất sản hoặc loạn sản khác, thiếu máu do hóa trị liệu (bao gồm hóa trị liệu để điều trị ung thư, viêm gan C, hoặc trị liệu bằng thuốc mãn tính khác mà làm giảm sản sinh tủy xương), thiếu máu do mất máu, thiếu máu do thiếu sắt, thiếu máu do thiếu vitamin B12, bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm, hoặc các bệnh thiếu máu), bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị thiếu máu một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các phương pháp để điều trị thiếu máu, chẳng hạn như thiếu máu thứ phát do bệnh thận mãn tính, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân thiếu máu một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa thiếu máu thứ phát do bệnh thận mãn tính (CKD), bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân thiếu máu thứ phát do CKD một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 1,2,3, 4, hoặc 5. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 3, 4, hoặc 5. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 1. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 2. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 3. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 4. Theo các phương án cụ thể, CKD là bệnh thận mãn tính giai đoạn 5. Theo các phương án cụ thể, bệnh thận mãn tính là bệnh thận mãn tính tiền chạy thận. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân là người phải chạy thận và những bệnh nhân này có thể được gọi là bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Theo các phương án nhất định như vậy, thiếu máu, chẳng hạn như thiếu máu thứ phát do CKD hoặc ESRD có thể khó điều trị với tác nhân kích thích sự tạo hồng cầu, bao gồm sản phẩm rhEPO, như epoetin anpha, epoetin beta, darbepoetin, hoặc peginesatit. Theo các phương án cụ thể, bệnh nhân là những người đã được điều trị thiếu máu trước đó, trong khi ở theo phương án thay thế nhất định, bệnh nhân là những người chưa được điều trị thiếu máu trước đó.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hình thành mạch, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hình thành mạch một lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp điều khiển sự hình thành mạch bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn bị liên quan đến hàm lượng của VEGF hoặc GAPDH, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hàm lượng của VEGF hoặc GAPDH một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp chữa khỏi bệnh bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp tăng cường tái cấu trúc hệ mạch tại các mô bị tổn thương hoặc tăng sinh mạch máu, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân có các mô bị tổn thương một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp cấu trúc hệ mạch tại các mô thiếu máu cục bộ, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân có các mô thiếu máu cục bộ một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp đẩy mạnh sự phát triển của da tại mô ghép thay thế, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân có mô ghép da một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm giúp tăng cường hồi phục mô bằng phương pháp tái tạo mô có hướng dẫn (guided tissue regeneration-GTR), bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm dùng trong điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh một lượng đủ các liều liên tiếp của hợp chất (I) dạng rắn nhờ đó làm tăng nồng độ hemoglobin so với với nồng độ hemoglobin ban đầu ở bệnh nhân, mà không làm tăng đáng kể nồng độ EPO huyết thanh so với nồng độ EPO huyết thanh ban đầu.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các dược phẩm dùng trong điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến sự giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh một lượng đủ các liều liên tiếp của hợp chất (I) dạng rắn nhờ đó làm tăng nồng độ hemoglobin so với nồng độ hemoglobin ban đầu ở bệnh nhân, mà không làm tăng đáng kể nồng độ EPO huyết thanh so với nồng độ EPO huyết thanh ban đầu.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị

các rối loạn hoặc bệnh liên quan đến giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến giảm sản xuất erythropoietin (EPO) nội sinh một lượng đủ các liều lượng liên tiếp của hợp chất (I) dạng rắn, nhờ đó tăng khả năng gắn kết sắt (total iron binding capacity-TIBC) so với TIBC ban đầu ở bệnh nhân, mà không làm tăng đáng kể hàm lượng sắt huyết thanh so với hàm lượng sắt huyết thanh ban đầu.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa thiếu máu ở một đối tượng, trong đó phương pháp bao gồm việc cung cấp cho đối tượng một dược lượng hiệu quả của hợp chất (I) dạng rắn trong khi: a) phục hồi hoặc duy trì hàm lượng huyết thanh EPO hằng ngày; và/hoặc b) duy trì hàm lượng sắt tổng số trước điều trị (nghĩa là hàm lượng sắt tổng số tăng không đáng kể); và/hoặc c) giảm nhẹ hàm lượng hepcidin.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị rối loạn hoặc bệnh từ thiếu máu thứ phát không nghiêm trọng do bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát không nghiệm trọng do suy tim xung huyết, và thiếu máu tự phát do sự già hóa, bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị thiếu máu thứ phát không nghiêm trọng do bệnh thận mãn tính, thiếu máu thứ phát không nghiêm trọng do suy tim xung huyết, hoặc thiếu máu tự phát do sự già hóa một lượng đủ các liều lượng liên tiếp của hợp chất (I) dạng rắn nhờ đó làm tăng hàm lượng hemoglobin huyết thanh so với hàm lượng hemoglobin huyết thanh ban đầu ở bệnh nhân, giảm nhẹ biểu hiện của hepcidin so với mức độ biểu hiện của hepcidin ban đầu.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hay rối loạn từ bệnh võng mạc tiểu đường, thoái hóa điểm vàng, ung thư, thiếu máu do hồng cầu hình lưỡi liềm, sacoit, bệnh giang mai, u màng giả sợi chun, bệnh Paget, tắc tĩnh mạch, tắc động mạch, bệnh tắc nghẽn động mạnh cảnh, viêm màng bồ đào/vitritis, các bệnh do nhiễm khuẩn trùng lao, bệnh Lym, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh lý võng mạc do sinh non, bệnh Eale, bệnh Behcet, các lây nhiễm do viêm võng mạc hoặc viêm màng mạch, bệnh histoplastome mắt giả dịnh, bệnh Best, cận thị, các hố mắt, bệnh Stargardt, viêm màng bồ đào ngoại vi, dính giác mạc mãn tính, hội chứng độ nhớt tăng, bệnh Taxoplasma, các biến chứng sau chấn thương laze, các bệnh liên quan đến chứng da đỏ và tăng sinh võng mạc, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, bệnh sacoit, viêm khớp dạng thấp, u mạch máu, bệnh Osler-

Weber-Rendu hoặc chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền, khối u rắn hoặc sinh máu, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, thiếu mãu cục bộ có tim và cơ xương, đột quỵ, bệnh mạch ngoại vi và bệnh động mạch vành bao gồm việc cung cấp cho bệnh nhân bị bệnh hoặc rối loạn một lượng hiệu lực điều trị của hợp chất (I) dạng rắn.

Theo các phương án cụ thể, dạng rắn của dược phẩm (I) có thể được cung cấp theo phác đồ liều lượng, giống như được bộc lộ trong sáng chế Mỹ số 61/834,808, nộp ngày 13 tháng 6 năm 2013.

Liệu pháp kết hợp Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị thiếu máu, ví dụ như thiếu máu thứ phát do bệnh thận mãn tính, bao gồm việc cung cấp axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic kết hợp với các dược dụng khác. Liệu pháp kết hợp như vậy được thực hiện bằng cách tiến hành liều đồng thời, tuần tự, hoặc riêng biệt của các thành phần riêng lẻ trong liệu trình. Ngoài ra, khi được cung cấp như một thành phần của liệu pháp kết hợp này, axit {[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic và dược phẩm khác có thể hiệp đồng, liều hằng ngày của một trong hai thành phần hoặc cả hai thành phần có thể ít hơn so với liều của một trong hai thành phần được đưa ra như một liệu pháp đơn thông thường. Hơn nữa, khi được cung cấp như một thành phần của liệu pháp kết hợp, axit{[5-(3-clophenyl)-3-hydroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic và các dược dụng khác có thể bổ sung, như vậy liều hằng ngày của mỗi thành phần là tương tự hoặc giống với liều của một trong hai thành phần được đưa ra như một liệu pháp đơn thông thường

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị thiếu máu, như là thiếu máu thứ cấp do bệnh thận mãn tính, bao gồm việc cung cấp hợp chất là axit{[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl]amino} axetic cho bệnh nhân bị thiếu máu, trong đó hợp chất (I) được kết hợp một cách tùy ý với sắt bổ sung, ví dụ như sắt sunfat, sắt gluconat hoặc sắt fumarat. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được cung cấp ít nhất 1 giờ, ít nhất 2 giờ, ít nhất 3 giờ, ít nhất 4 giờ, hoặc thậm chí ít nhất 6 giờ sau khi sử dụng hợp chất. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được cung cấp theo một lượng nhất định sao cho feritin được duy trì tại hàm lượng nằm trong khoảng từ 50 ng/mL đến 300 ng/dL. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được cung cấp theo đường uống với liều hằng ngày là ít nhất 50 mg nguyên tố sắt. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được cung cấp theo đường uống với liều

lượng khoảng 50 mg nguyên tố sắt. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được tiêm qua tĩnh mạch. Theo các phương án cụ thể, sắt bổ sung được cung cấp liên tục và/hoặc vô thời hạn, chẳng hạn như hơn 42 ngày liên tục. Theo các phương án thay thế, sắt bổ sung được cung cấp theo nhu cầu cơ bản sao cho feritin luôn được duy trì ở hàm lượng nằm trong khoảng 50 ng/mL đến 300 ng/dL. Theo các phương án cụ thể, liều hằng ngày của hợp chất (I) là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg, hoặc khoảng 750 mg hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, liều hằng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Những liều hằng ngày này có thể được cung cấp theo đường uống, ngày 1 lần, ngày 2 lần, hoặc ngày 3 lần, tốt hơn là ngày 1 lần.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng trong điều trị thiếu máu, chẳng hạn như thiếu máu thứ cấp do bệnh thận mãn tính, bao gồm việc cung cấp hợp chất axit {[5-(3-clophenyl)-3-hyđroxypyridin-2-carbonyl]amino}axetic cho bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu, trong đó hợp chất (I) được cung cấp kết hợp với tác nhân kích thích tạo hồng cầu (erythropoiesis stimulating agent ESA), như erythropoietin bắt chước. Theo các phương án cụ thể, ESA là một sản phẩm của rhEPO, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, epoetin anpha, epoetin beta, darbepoetin, hoặc peginesatit. Theo các phương án cụ thể, ESA được cung cấp như một liệu pháp cứu cánh. Theo các phương án thay thế cụ thể, ESA được cung cấp liên tục và/hoặc cung cấp vô thời hạn, chẳng hạn như trên 42 ngày liên tục. Theo các phương án cụ thể, lượng hằng ngày của hợp chất (I) là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg, hoặc khoảng 700 mg hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, lượng hằng ngày là khoảng 150 mg, khoảng 300 mg, khoảng 450 mg, khoảng 600 mg. Những liều hằng ngày này có thể được cung cấp theo đường uống, ngày 1 lần, ngày 2 lần, hoặc ngày 3 lần, tốt hơn là ngày 1 lần.

Dược phẩm

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều riêng lẻ, dược phẩm dạng liều theo từng liều đơn vị. Dược phẩm và dược phẩm dạng liều được đề cập trong sáng chế có chứa hợp chất đã nêu, hoặc một muối dược dụng, solvat, hoặc hyđrat của chúng (ví dụ, hợp chất ban đầu). Các dược phẩm và dược phẩm dạng liều còn có thể chứa một hoặc nhiều tá dược.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm và dược phẩm dạng liều có chứa một

hoặc nhiều tá dược. Các tá dược thích hợp được biết đến bởi những người có trình độ trong lĩnh vực dược học, và không giới hạn các ví dụ về tá dược thích hợp được đề cập đến trong tài liệu này. Cho dù một tá dược nào đó thích hợp để kết hợp vào trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều nhưng nó còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác được biết đến trong lĩnh vực bao gồm, nhưng không giới hạn ở, con đường mà dược phẩm được cung cấp cho bệnh nhân. Ví dụ, dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống như viên nén có thể chứa các tá dược không phù hợp để sử dụng cho ngoài đường tiêu hóa. Sự phù hợp của một tá dược nào đó cũng có thể phụ thuộc vào các thành phần hoạt hóa cụ thể trong dược phẩm. Ví dụ, tốc độ phân rã của một số thành phần hoạt hóa tăng lên nhờ một số tá dược như lactozơ, hoặc khi tiếp xúc với nước.

Dược phẩm không có lactozơ có thể chứa các tá dược được biết đến bởi những người có kiến thức trong lĩnh vực dược học và đã được liệt kê, ví dụ, trong Dược điển Mỹ (USP) 25 NF20 (2002). Nhìn chung, dược phẩm không có lactozơ chứa các thành phần hoạt hóa, tá dược gắn/tá dược đệm, và tá dược làm trơn trong dược lượng tương thích và dược lượng thích hợp. Theo một phương án, dược phẩm không có lactozơ bao gồm các thành phần hoạt hóa, xenlulozơ vi tinh thể, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ, và magiê stearat.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm và dược phẩm dang liều khan do nước tạo điều kiện thuận lợi cho sự phân rã của một số hợp chất. Ví dụ, việc bổ sung thêm nước (ví dụ, 5%) thường được chấp nhận trong các lĩnh vực dược học như một phương pháp để kéo dài thời gian bảo quản thuốc giúp xác định các đặc tính như hạn sử dụng hoặc mức độ ổn định của dược phẩm theo thời gian. Xem, ví dụ, Jens T. Carstensen, Sự ổn định của thuốc: Nguyên tắc và Thực hành, tái bản lần thứ 2, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, trang 379-80. Trong thực tế, nước và nhiệt làm tăng tốc độ phân rã của một số hợp chất. Do đó, tác động của nước lên dược phẩm là rất lớn do hơi nước và/hoặc độ ẩm thường xuất hiện trong quá trình sản xuất, xử lý, đóng gói, bảo quản, vận chuyển, và sử dụng dược phẩm.

Dược phẩm khan nên được bào chế và bảo quản sao cho tính khan tự nhiên của chúng được đảm bảo. Theo một số phương án, dược phẩm khan được đóng gói bằng các nguyên liệu đã biết để ngăn không cho dược phẩm tiếp xúc với nước sao cho chúng được đóng gói trong bao bì phù hợp. Ví dụ về bao bì phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bao bì làm bằng kim loại mỏng, nhựa, các hộp đựng (ví dụ, lọ

nhỏ), các vỉ ngắn, và các vỉ dài.

Cũng được đề xuất trong sáng chế là các dược phẩm và dược phẩm dạng liều có chứa một hoặc nhiều hợp chất làm giảm tốc độ phân rã của các thành phần hoạt hóa. Các hợp chất như vậy được gọi là "chất ổn định", bao gồm, nhưng không giới giới hạn ở, các chất chống oxi hóa như axit ascobic, đệm pH, hoặc đệm muối.

Tương tự như đối với hàm lượng và loại tá dược, hàm lượng và loại cụ thể của các thành phần hoạt hóa trong dược phẩm dạng liều có thể khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố như, nhưng không giới hạn ở, đường dùng mà thuốc được cung cấp cho bệnh nhân.

Dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống

Dược phẩm thích hợp để cung cấp theo đường uống được đề cập đến như dược phẩm dạng liều riêng rẽ, chẳng hạn, nhưng không bị giới hạn ở, viên nén, (ví dụ, viên nén có thể nhai), viên trơn, viên nang, hỗn dịch và dạng lỏng (ví du, sirô nhiều hương vị). Các dược phẩm dạng liều đã nêu chứa lượng định trước của các thành phần hoạt hóa, và có thể được điều chế bằng các phương pháp bào chế được biết đến bởi những người có trình độ chuyên môn trong lĩnh vực dược học. Xem ở, Remington: Khoa học và thực hành dược học, tái bản lần thứ 21, Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Các dược phẩm dạng liều đề xuất trong sáng chế được điều chế bằng cách trộn các thành phần hoạt hóa trong một hỗn hợp trộn kỹ với ít nhất một tá dược theo các kỹ thuật pha trộn dược liệu thông thường. Các tá dược có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạngdược phẩm muốn cung cấp. Ví dụ, các tá dược thích hợp để sử dụng trong dược phẩm dạng lỏng dùng theo đường uống hoặc tiêm bao gồm, nhưng không giới hạn, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, và chất tạo màu. Ví dụ về tá dược thích hợp để sử dụng trong dược phẩm dạng rắn dùng theo đường uống (ví dụ, dạng bột, viên nén, viên nang, viên trơn) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột, đường, xenlulozơ vi tinh thể, chất độn, tác nhân tạo hạt, chất bôi trơn, chất bám dính và tác nhân phân rã.

Theo một phương án, nếu dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống là viên nén hoặc viên nang thì các tá dược rắn được sử dụng. Theo các phương án khác, viên nén có thể được phủ bằng các kỹ thuật dịch nước hoặc không dịch nước tiêu chuẩn. Dược phẩm dạng liều đã nêu có thể được bào chế theo phương pháp bào chế bất kỳ. Nói chung, dược phẩm và dược phẩm dạng liều được bào chế bằng cách trộn đều và

kỹ các thành phần hoạt hóa với các chất mang lỏng, chất mang rắn đã nghiền mịn, hoặc cả hai, và sau đó tạo hình sản phẩm theo hình dạng mong muốn nếu cần.

Ví dụ, viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đổ khuôn. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén các thành phần hoạt hóa dưới dạng chảy tự do như dạng bột hoặc hạt trong thiết bị thích hợp, trộn tùy ý với tá dược.

Ví dụ về các tá dược được sử dụng trong dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống được đề xuất sáng chế này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tá dược dính, tá dược độn, chất phân hủy, và chất làm trơn. Tá dược dính thích hợp sử dụng cho dược phẩm và dược phẩm dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, hoặc các tinh bột khác, gelatin, gôm tự nhiên và tổng hợp như nhựa keo, natri anginat, axit anginic, các anginat khác, nhựa tragacan dạng bột, nhựa keo từ hạt cây guar, xenlulozơ và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, etyl xenlulozơ, xenlulozơ axetat, cacboxymetyl xenlulozơ, canxi, natri cacboxymtyl xenlulozơ), polyvinyl pyrolidone, metyl xenlulozơ, tinh bột được hồ hóa sơ bộ, hydroxypropyl metyl xenlulozơ (ví dụ, Nos. 2208, 2906, 2910), xenlulozơ vi tinh thể, và các hỗn hợp của chúng.

Các dạng xenlulozơ vi tinh thể phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguyên liệu được bán trên thị trường như AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (có sẵn từ tập đoàn FMC, Phòng Vitcô Mỹ, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), và các hỗn hợp của chúng. Tá dược dính cụ thể là hỗn hợp của xenlulozơ vi tinh thể và natri cacboxymetyl xenlulozơ được bán trên thị trường như AVICEL RC-581. Các tá dược có độ ẩm thấp hoặc tá dược khan thích hợp hoặc các chất phụ gia bao gồm AVICEL-PH-103™ và tinh bột 1500 LM. Các dạng thích hợp khác của xenlulozơ vi tinh thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xenlulozơ vi tinh thể đã silic hóa, như các nguyên liệu được bán trên thị trường như PROSOLV 50, PROSOLV 90, PROSOLV HD90, PROSOLV 90 LM, và các hỗn hợp của chúng.

Tá dược độn thích hợp để sử dụng trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều được đề xuất trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đá talc, xenlulozơ vi tinh thể, bột xenlulozơ, dextrat, cao lanh, mannitol, axit silixic, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ, và các hỗn hợp của chúng. Tá dược dính hoặc tá dược độn trong các dược phẩm, theo một phương án nhất định, chiếm khoảng 50% đến khoảng 99% trọng lượng của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều. Theo một phương án nhất định, tá dược dính hoặc tá dược độn trong các dược phẩm chiếm từ 20% đến khoảng

30% trọng lượng của dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều. Theo một phương án nhất định, tá dược dính hoặc tá dược độn trong các dược phẩm chiếm khoảng 24% trọng lượng của các dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều.

Theo các phương án cụ thể, tá dược độn có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit. Các copolyme khối được bán trên thị trường là POLOXAMER hoặc PLURONIC, và bao gồm, như không giới hạn ở POLOXAMER 188 NF, POLOXAMER 237 NF, POLOXAMER 338 NF, POLOXAMER 437 NF, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, POLOXAMER hoặc PLURONIC bao gồm, nhưng không giới hạn ở POLOXAMER 188 NF, POLOXAMER 237 NF, POLOXAMER 338 NF, POLOXAMER 437 NF, và các hỗn hợp của chúng, là các chất hoạt động bề mặt.

Theo các phương án cụ thể, tá dược độn có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở isomalt, lactozơ, lactitol, manitol, sorbitol xylitol, erythritol, và hỗn hợp của chúng.

Chất phân rã có thể được sử dụng trong các dược phẩm để các viên nén tan ra khi tiếp xúc với nước. Các viên nén chứa quá nhiều chất phân rã có thể tan trong quá trình bảo quản, trong khi các viên nén chứa quá ít thì có thể không tan theo tốc độ mong muốn hoặc trong các điều kiện mong muốn. Do vậy, lượng đủ là lượng không quá nhiều hoặc không quá ít gây bất lợi cho sự giải phóng của các thành phần hoạt hóa có thể được sử dụng để bào chế dược phẩm dạng rắn dùng theo uống. Hàm lượng chất phân rã được sử dụng khác nhau dựa theo dạng dược phẩm, và dễ hiểu đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Theo một phương án, dược phẩm có chứa từ 0,5 đến 15% trọng lượng chất phân rã, hoặc từ 5 đến 9% trọng lượng chất phân rã, hoặc từ 1 đến 7% trọng lượng chất phân rã, hoặc khoảng 7% trọng lượng chất phân rã.

Các chất phân rã được sử dụng trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aga-aga, axit anginic, canxi cacbonat, xenlulozơ vi tinh thể, natri croscarmellozơ, povidone, crospovidone, kali polacrilin, tinh bột natri glycolat, tinh bột khoai tây hoặc khoai mì và các loại tinh bột khác, tình bột đã hồ hóa sơ bộ và các dạng tinh bột khác, các chất tạo hình, các angin khác, các xenlulozơ khác, các chất kết dính, và các hỗn hợp của chúng.

Glidant và/hoặc tá dược trơn được sử dụng trong các dược phẩm và dược phẩm dạng liều bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glyxerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, các glycol khác, axit

stearic, natri stearyl fumarat, natri lauryl sunphat, đá talc, dầu thực vật hyđro hóa (ví dụ, dầu lạc, dầu hạt vải, dầu hướng dương, dầu mè, dầu ô-liu, dầu ngô và dầu đậu tương), kẽm stearat, etyl oleat, etyl laureat, aga, và hỗn hợp của chúng. Các tá dược glidant bổ sung bao gồm, ví dụ, syloid silicagel (AEROSIL200, sản xuất bởi công ty W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), sol khí đông tụ của silic oxit tổng hợp (được bán bởi Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (sản phẩm silic dioxit dạng keo sinh nhiệt được bán bởi Cabot Co. of Boston, MA), và các hỗn hợp của chúng. Nếu được sử dụng tất cả, glidant và/hoặc tá dược trơn có thể được sử dụng với lượng nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng của các dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều mà chúng được kết hợp.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống bao gồm hợp chất (I), xenlulozơ vi tinh thể đã silic hóa, tinh bột natri glycolat, copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit, natri stearal fumarat và silicdioxit dạng keo. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống có lượng hợp chất (I) chiếm từ 5% đến 75% trọng lượng, xenlulozơ vi tinh thể đã silic hóa chiếm từ khoảng 15% đến khoảng 85% trọng lượng, tinh bột natri glycolat chiếm từ 2% đến khoảng 10% trọng lượng, copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit chiếm từ 2% đến khoảng 10%, lượng natri stearyl fumarat chiếm từ khoảng 0,2% đến khoảng 2% và lượng silic dioxit dạng keo chiếm từ 0,2% đến 2% trọng lượng trong dược phẩm dạng liều dùng để uống.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống bao gồm hợp chất (I), xenlulozơ vi tinh thể, isomalt, tinh bột natri glycolat, natri lauryl sunphat, povidone, silic dioxit kết dính, và magie stearat. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều dùng theo đường uống có lượng hợp chất (I) chiếm từ 40% đến khoảng 50% trọng lượng, lượng xenlulozơ vi tinh thể chiếm từ khoảng 40% đến khoảng 50%, lượng isomalt chiếm từ khoảng 0% đến khoảng 5%, lượng tinh bột natri glycolat chiếm khoảng 5% đến khoảng 10%, lượng natri laury sunphat khoảng 0,2 đến khoảng 2%, lượng povidon chiếm khoảng 2% đến 10%, lượng silic dioxot dạng keo chiếm từ 0,1% đến khoảng 1%, và lượng magiê stearat chiếm từ khoảng 0,1 đến khoảng 1% trọng lượng của dược phẩm dạng liều dùng để uống.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị có chứa từ 100 mg đến khoảng 1200 mg, từ 200 mg đến khoảng 1000 mg, từ 400 mg đến

khoảng 800 mg, hoặc từ 450 mg đến khoảng 600 mg hợp chất (I).

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị có chứa khoảng 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150, hoặc 1200 mg hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 40mg, khoảng 120 mg, khoảng 185mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, hoặc khoảng 300 mg hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 150 mg hợp chất (I) dạng rắn. Theo các phương án cụ thể như vậy, dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nén chứa khoảng 315 mg hợp chất (I) dạng rắn.

Dược phẩm dạng lỏng dùng theo đường uống bao gồm các dạng nhũ tương dược dụng, dạng vi nhũ tương, dạng dung dịch, dạng hỗn dịch, dạng siro, và cồn ngọt. Ngoài các thành phần hoạt hóa, dược phẩm dạng lỏng còn chứa các chất độn trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như, nước hoặc các dung môi khác, các tác nhân hòa tan, và các chất nhũ hóa như etyl ancohol, isopropyl ancohol, etyl cacbonat, etyl axetat, benzyl ancohol, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm, dầu ô-liu, dầu thầu dầu, và dầu hạt vừng), glyxerol, tetrahydrofuryl alcohol, các polyetylen glycol, và các este axit béo của sorbitan, và các hỗn hợp của chúng.

Bên cạnh các chất độn trơ, dược phẩm dùng theo đường uống cũng chứa các tá dược phụ như các tác nhân tạo ẩm, các tác nhân huyền phù và nhũ hóa, tác nhân tạo ngọt, tạo hương vị, tạo màu, tạo mùi thơm, và các tác nhân bảo quản.

Bên cạnh các chất ức chế hoạt tính, hỗn dịch còn có chứa các tác nhân huyền phù như, ví dụ, rượu isostearyl ethoxylat hóa, polyxyetylen sorbitol và các sorbitan este, xenlulozơ vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và nhựa tragacan dạng bột, và các hỗn hợp của chúng.

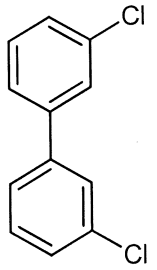
Các ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được trình bày theo cách minh họa, không bị giới hạn. Các từ viết tắt dưới đây được sử dụng trong phần mô tả và phần các ví dụ thực hiện sáng chế:

ACN:	Axetonitrin
Am:	Vô định hình
AS:	ID cho thí nghiệm kết tinh chất chống dung môi
DCM:	Diclometan
DIPEA:	*N*,*N*-Di iso propyl etyl amin
DMA:	Di metyl axetamit
DMF:	*N*,*N*-Di metyl formit
DMSO:	Di metyl sulfoxit
DSC:	Nhiệt quét vi sai
DTA:	Phân tích nhiệt vi sai
DVS:	Hấp thụ hơi động
EtOH:	Etanol
FBRM:	Đo hệ số phản xạ tia hội tụ
HPLC:	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA:	2-Propanol
LCMS:	Sắc kỹ lỏng với khối phổ
MEK:	Metyl etyl xeton
MeOH:	Metanol
MiBK:	Metyl isobutyl xeton
mp:	Điểm nóng chảy
MS:	Khối phổ
MTBE:	tert-Butyl metyl ete
MTBE:	metyl tert-butyl ete
NMP:	*N*-Metyl-2-pyrrolidon
NMP:	*N*-metyl pyrrolidinon
NMR:	Cộng hưởng từ hạt nhân
RH:	Độ ẩm tương đối
RT:	Nhiệt độ phòng
S:	Dung môi
SDTA:	Phân tích nhiệt lượng vi sai đơn
SM:	Vật liệu ban đầu
TA:	Phân tích nhiệt

TCP:	ID cho thí nghiệm chu kì nhiệt và sự hồi lưu
TGA:	Phân tích nhiệt trọng lượng
THF:	Tetra hydro furan
TLC:	Sắc ký lớp mỏng
XRPD:	Nhiễu xạ bột tia X

Các ví dụ không giới hạn dưới đây trình bày phương pháp điều chế hợp chất (I) có độ tinh sạch cao bằng cách loại bỏ hợp chất có công thức (II),



(II).

ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) đã được sử dụng để đặt tên cho các cấu trúc hóa học.

Dạng A của hợp chất (I)

Tiền chất của dạng A của hợp chất (I) (10,01g, 0,033mol) đã được nạp vào bình cầu đáy tròn 500ml có trang bị máy khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ và dòng khí nitơ. 50ml THF được nạp vào bình cầu đáy tròn 500ml và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả các chất rắn đều bị phân rã. 50g nước khử ion được thêm vào bình cầu đáy tròn 500ml và sau đó hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5°C.

Dung dịch natri hydroxit được chuẩn bị bằng cách trộn 6,65g dung dịch natri hydroxit ngậm nước 50% với 50g nước. Dung dịch natri hydroxit đã chuẩn bị được thêm từ từ vào bình cầu đáy tròn 500ml khi nhiệt độ của hỗn hợp nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Độ pH của hỗn hợp sau khi bổ sung thêm dung dịch natri hydroxit đã chuẩn bị là 13. Hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 19-25°C và được khuấy từ 1 đến 2 giờ (hỗn hợp có thể được khuấy lâu hơn).

Dung dịch HCl ngậm nước đặc 37% được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi pH của hỗn hợp phản ứng đạt đến 5, trong khi vẫn duy trì được nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng dưới 25°C. Khoảng 8,5g dung dịch HCl ngậm nước đặc 37% được

sử dụng.

Hỗn hợp sau đó được cô đặc về thể tích khoảng 60ml (được đề xuất là từ 55 đến 65ml). Bổ sung thêm 50g nước khử ion và khuấy hỗn hợp trong khoảng 2 giờ.

Chất rắn thu được từ hỗn hợp bằng cách lọc và rửa với 20g nước khử ion. Chất rắn được phơi khô trong không khí cho đến khi có thể di chuyển được. Trọng lượng của chất rắn sau khi sấy khô là 13,4g. Đo bằng HPLC thấy rằng độ tinh sạch của chất rắn là 99,46% (% diện tích).

Nghiền nước nóng của dạng A của hợp chất (I)

Chất rắn thu được trong mục trên được nạp vào bình cầu đáy tròn 500ml có trang bị máy khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ và dòng khí nitơ. 70g nước khử ion được thêm vào bình cầu đáy tròn 500ml và hỗn hợp thu được được khuấy ở 70-80°C trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất rắn thu được từ hỗn hợp được lọc và rửa với 20g nước khử ion. Chất rắn được phơi khô trong không khí cho đến khi cho thể di chuyển được.

Xử lý bằng than hoạt tính và tái kết tinh dạng A của hợp chất (I)

Chất rắn thu được trong mục trên được đưa vào bình cầu đáy tròn 500ml được trang bị máy khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ và dòng khí nitơ. 130g axeton được thêm vào bình cầu đáy tròn 500ml và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả các chất rắn đều tan (khuấy trong khoảng 30 phút). Nếu chất rắn chưa tan hoàn toàn, tiếp tục bổ sung thêm axeton. Dung dịch thu được được xử lý với than hoạt tính. Than hoạt tính sau đó được loại bỏ bằng phương pháp lọc và dung dịch axeton thu được được cô đặc về thể tích khoảng 73ml (được đề xuất là từ 70-75 ml). Dung dịch axeton đặc được đun nóng đến khi hồi lưu. Trong khi duy trì nhiệt độ của dung dịch dưới 50°C, bổ sung từ từ 65g nước. Quan sát kết tủa của chất rắn màu sáng. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 22°C (từ 19-25°C) trong hơn 2 giờ và được khuấy ở 22°C trong từ 2 đến 3 giờ. Thu được chất rắn từ hỗn hợp bằng cách lọc và rửa chất rắn với hỗn hợp của 11,5g axeton và 15g nước khử ion. Chất rắn được phơi khô trong không khí trong ít nhất 6 giờ. Trọng lượng của chất rắn sau khi phơi khô khoảng 9,2g. Đo bằng HPLC cho thấy, độ tinh sạch của chất rắn là 99,71% (% diện tích).

Dạng rắn A của hợp chất (I)

Đặc tính của dạng rắn A của hợp chất (I)

Phép đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được trình bày trong Fig.1 cho thấy dạng A chủ yếu kết tinh tại các đỉnh nhọn, rõ ràng lên tới 40°2θ trên một đường nền tương đối thẳng. Việc tăng đường nền từ 8° đến 16°2θ là không thực hiện được do khay giữ mẫu. Danh sách các đỉnh nhiễu xạ tia X của dạng A của hợp chất (I) được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các đỉnh nhiễu xạ tia X của dạng A của hợp chất (I).

Góc 2θ (°)	Cường độ tương đối (%)
9,8	3,2
11,0	1,9
13,3	1,1
14,6	2,5
14,8	5,5
15,0	12,7
16,3	5,7
16,4	2,5
16,9	9,1
18,1	14,5
18,6	11,0
19,7	9,9
20,3	46,2
22,0	3,2
22,9	53,7
23,3	3,5
24,0	31,4
24,2	11,4
25,2	11,3
25,7	3,5
25,9	8,4
26,3	100,0
26,8	12,8
27,6	6,8

Góc 2θ (°)	Cường độ tương đối (%)
28,3	1,5
28,9	1,0
29,6	8,9
29,8	1,4
30,3	0,5
31,3	1,2
32,2	1,2
32,9	2,4
34,1	7,0
34,9	1,8
35,2	12,9
35,7	1,4
36,2	0,5
36,7	1,2
37,2	3,8
37,4	11,4
37,7	3,4
38,3	1,0
38,6	1,3
38,9	1,2

Soi kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM) được trình bày trong Fig.2 cho thấy xuất hiện một vài lưỡng chiết quang dưới ánh sáng phân cực; tuy nhiên các tinh thể rất nhỏ và không có hình dạng rõ ràng.

Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được trình bày trong Fig.3 cho thấy trọng lượng giảm không đáng kể từ nhiệt độ môi trường xung quanh, và sau đó trọng lượng giảm đáng kể tại nhiệt độ trên 220°C, nhiệt độ này phù hợp với sự phân rã. Phân tích DTA được trình bày trong Fig.3 cho thấy thu nhiệt đơn lẻ mạnh bắt đầu tại nhiệt độ 171,5°C.

Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được trình bày trong Fig.4 cho thấy thu nhiệt đơn lẻ mạnh bắt đầu tại nhiệt độ 172,4°C và cao nhất tại nhiệt độ 175,8°C.

Phân tích DVS được trình bày trong Fig.5 cho thấy hấp thụ nước ở độ ẩm tương đối 90% là 0,13% cho thấy vật liệu là vật liệu không hút nước. Phép đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD) theo DVS được trình bày trong Fig.6 cho thấy không có sự thay đổi về dạng.

Phân tích dữ liệu FBRM được trình bày trong Fig.7 cho thấy vật liệu gồm nhiều hạt nhỏ với đa số có kích thước nhỏ hơn 100 µm như được minh họa trong phân phối không trọng lượng.

Phổ học cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) trong dung dịch được trình bày trong Fig. 8 là nhất quán với cấu trúc của hợp chất (I). Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) được trình bày trong Fig.9.

Đo bằng HPLC được trình bày trong Fig.10 cho thấy độ tinh sạch của mẫu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đo độ tinh sạch của dạng A của hợp chất (I) bằng HPLC.

Giá trị lớn nhất	Thời gian lưu (phút)	Diện tích (%)
1	11,588	100,00

Đo độ hòa tan

Xấp xỉ 20mg dạng A của hợp chất (I) được chia đều vào 48 lọ nhỏ và 5 phần thể tích rất nhỏ của hệ dung môi tương ứng được thêm vào các lọ tương ứng. Giữa mỗi lần bổ sung, hỗn hợp được kiểm tra độ tan và nếu không tan, hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ 50°C và kiểm tra lại độ tan. Quy trình này diễn ra liên tục cho đến khi thấy sự hòa tan hoặc cho đến khi bổ sung hết toàn bộ dung môi. Độ tan tương đối được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Danh sách dung môi sử dụng trong thí nghiệm đo độ tan.

Dung môi	Độ tan (mg/mL) RT (ca. 22°C)	Độ tan (mg/mL) RT (ca. 50°C)
Axeton	100	>100
Axeton/Nước (3%)	< 200	200
Axeton/Nước (20%)	< 200	200
Axetonitrin	< 13	13
Anisol	< 40	40

Benzonitrin	< 10	< 10
Benzyl alcohol	< 68	68
1-Butanol (1-BuOH)	< 20	20
Clorofom	< 10	< 10
Cyclohexan	< 10	< 10
Cyclohexonon	< 200	200
Cumen	< 10	< 10
Di clo metan	< 10	< 10
Di etyl ete	< 10	10
Di isopropyl ete	< 10	<10
Di metyl axetamin	≥200	≥200
Di metyl formamit(DMF)	≥200	>200
Di metyl sulfoxit (DMSO)	≥200	>200
1,4-Dioxan	≥200	≥200
Etanol	34	≥34
2-Ethoxy etanol	< 200	200
Ethyl axetat (EtOAc)	< 41	41
EtOAc/Cyclohexan (1: 2)	< 10	<10
EtOAc/Toluen (1:2)	< 14	14
Etylen glycol	< 10	< 10
Heptan	< 10	< 10
Isobutyl axetat (iBuOAc)	< 20	20
Isopropyl axetat (iPrOAc)	< 26	26
Metanol (MeOH)	< 51	51
MeOH/Nước (1%)	<40	40
MeOH/Nước (20%)	< 10	< 10
MeOH/Nước (50%)	< 10	< 10
2-Methoxyetanol	>200	>200
Metyl axetat (MeOAc)	< 68	68
3-Metyl-1-butanol	< 10	< 10
Metyl etyl xeton (MEK)	< 100	100

Metyl isobutyl xeton (MIBK)	< 34	34
2-Metyl tetrahydrofuran (2-MeTHF)	>200	>200
Nitrometan	< 10	< 10
N-metyl-2-pyrrolidon (NMP)	>200	>200
1,2-Propandiol	< 20	20
1-Propanol (1-PrOH)	< 20	20
2-Propanol (IPA)	< 13	13
Metyl tert-butyl ete (MTBE)	14	>14
Tetrahydrofuran (THF)	>200	>200
Toluen	< 10	< 10
Trifluoroetanol (TFE)	<10	<10
Nước	<10	< 10

Các phương pháp phân tích

Phân tích XPRD được tiến hành trên máy Siemens D5000, quét các mẫu từ 3 đến 50°2θ. Khoảng 5mg mẫu hoặc ít hơn (vật liệu phụ thuộc) được nén nhẹ trên đĩa thủy tinh được đưa vào khay giữ mẫu XRPD. Sau đó mẫu được đưa vào nhiễu xạ kế Siemens D5000 chạy bằng phản xạ phân tích và hình thức, sử dụng các điều kiện thí nghiệm nêu trong bảng 4. Kiểm tra sự chia độ được tiến hành trên máy Siemens D5000 XRPD hàng tháng sử dụng tham chiếu chuẩn Alumina Powder 676a.

Bảng 4. Điều kiện tiến hành thí nghiệm nhiễu xạ bột tia X

Dữ liệu thô ban đầu	Siemens-binary V2 (.RAW)
Góc nhiễu xạ khởi đầu [°2θ]	3,0000
Góc nhiễu xạ kết thúc [°2θ]	40,000
Kích thước mỗi bước[°2θ]	0,0200
Thời gian mỗi lần quét [s]	1
Kiểu quét	Liên tục

Bù trừ [°2θ]	0,0000
Loại khe hở theo chiều dọc	Cố định
Kích thước khe hở theo chiều dọc	2,0000
Chiều dài mẫu [mm]	Thay đổi
Kích thước khe hở thu được [mm]	0,2000
Nhiệt độ đo [°C]	20,00
Vật liệu anot	Đồng
K-Alpha1 [Å]	1,54060
K-Alpha2 [Å]	1,54443
K-Beta [Å]	1,39225
Tỷ lệ K-A2/K-A1	0.50000 (trên lý thuyết)
Cài đặt máy phát	40 mA, 40 kV
Loại nhiễu xạ kế	d5000
Số nhiễu xạ kế	0
Bán kính giác kế [mm]	217,50
Máy đơn sắc chùm tia tới	Không
Máy đơn sắc chùm nhiễu xạ	(Than chì)
Chuyển động quay	Không

Nên hiểu rằng, giá trị dạng số của các đỉnh trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có thể thay đổi một ít từ máy này tới các máy khác hoặc từ mẫu này tới các mẫu khác, và do đó giá trị thu được không nên hiểu là giá trị tuyệt đối, nhưng với độ biến thiên có thể chấp nhận được, chẳng hạn ±0,2°2θ (Xem trong Remington: Khoa học dược khoa, tái bản lần thứ 22, Ấn phẩm Dược, (2012); Dược điển Mỹ, tái bản lần thứ 30, (2011)).

Soi kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM) được tiến hành trên kính hiển vi phân cực BX50, được trang bị một máy quay motic và một phần mềm bắt giữ hình ảnh (Motic Images Plus 2.0). Tất cả các hình ảnh được ghi lại sử dụng ống kính 20x, trừ các trường hợp khác.

Phân tích nhiệt trọng lượng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) được tiến hành trên máy phân tích nhiệt trọng lượng đồng bộ/máy phân tích nhiệt vi sai. Khoảng 5mg mẫu hoặc ít hơn (phụ thuộc vật liệu) được cân chính xác bằng đĩa cân nhôm mở rộng và được đưa vào máy phân tích và giữ ở nhiệt độ phòng. Mẫu sau đó được đun nóng với tốc độ 10°C/phút từ 25°C đến 300°C trong suốt thời gian đó sự thay đổi trọng lượng

của mẫu cùng với bất kỳ sự thay đổi của nhiệt vi sai (DTA) đều được ghi lại. Khí nitơ được sử dụng như một loại khí làm sạch, với tốc độ dòng chảy là 100 cm^3/phút. Các lò TGA được làm sạch bằng cách đốt lò sơ bộ hàng tháng tới nhiệt độ kiểm tra sử dụng tiêu chuẩn tham chiếu Indium. Kiểm tra trọng lượng được tiến hành hàng tháng. Dữ liệu DSC có thể thay đổi cùng với tỷ lệ quét và cấu hình đĩa mẫu.

Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) được tiến hành trên máy Seiko DSC6200 được trang bị bộ phận làm lạnh. Khoảng 5mg mẫu hoặc ít hơn (phụ thuộc nguyên liệu) được cân chính xác trong đĩa cân DSC nhôm và được bịt kín bằng một nắp nhôm xuyên thấu. Đĩa cân mẫu sau đó được đặt vào máy Seiko DSC6200, được làm lạnh và giữ ở nhiệt độ 25°C. Thu được một hệ số đáp ứng dòng-nhiệt ổn định, các mẫu và mẫu đối chứng được đun nóng đến nhiệt độ 220°C tốc độ quét là 10°C/phút và giám sát đáp ứng nhiệt dòng thu được. Kiểm tra nhiệt độ hàng tháng được tiến hành bằng cách sử dụng tham chiếu tiêu chuẩn Indium.

Hấp thụ hơi động (DVS) được tiến thành trên cân hấp thụ hơi động DVS-1 bằng hệ thông đo lường bề mặt. Khoảng 10-20mg mẫu được đặt vào trong đĩa cân hấp thụ hơi động lưới hàn. Các mẫu được nghiên cứu đặc tính rampinh tại độ ẩm tương đối từ 20-90% tăng dần 10%, duy trì mẫu ở mẫu bước cho đến khi đạt được trọng lượng ổn định (khi hoàn thành 99,5%) hoặc sau 1000 phút. Sau khi hoàn tất chu trình hấp thụ, các mẫu được sấy khô bằng cùng một quy trình, nhưng tất cả các quy trình đều giảm xuống độ ẩm tương đối xuống 0% và cuối cùng quay lại điểm khởi đầu tại độ ẩm tương đối 20%. Trọng lượng thay đổi trong suốt chu kỳ hấp thụ/giải hấp thụ được đánh ghi chép lại đề vẽ đồ thị, cho phép xác định được đặc tính hút ẩm tự nhiên của mẫu. Theo phân tích DVS, chất rắn được tái phân tích bằng XRPD để xác định liệu có những thay đổi trong dạng vật lý hay không.

Đo hệ số phản xạ tia hội tụ (FBRM) được tiến hành bằng cách sử dụng đầu dò Mettler Toledo D600 để phân tích cỡ hạt. Đầu dò được đặt trong hỗn dịch của vật liệu trong 200ml axetonitrin và phân phối chiều dài dây với nhiều tính toán thống kê được giám sát trong một vài phút, trong khi các mẫu được khuấy. Việc kiểm tra được tiến hành ba tháng một lần được thực hiện trên FBRM sử dụng tham chiếu tiêu chuẩn PVC và một cốc thủy tinh đứng cố định. Dữ liệu FBRM có thể thay đổi tùy thuộc vào độ tan của hệ thống dung môi đã sử dụng.

Phổ hồng ngoại (IR) được đo bằng máy đo quang phổ Bruker ALPHA P. Mẫu

được đặt vào tâm đĩa trên quang phổ kế và thu được phổ quang phổ trực tiếp từ mẫu (nghĩa là không cần đĩa KBr) sử dụng các tham số trong bảng 5. Kiểm tra chất lượng bên trong của máy quang phổ IR được tiến hành hàng tháng.

Bảng 5. Điều kiện tiến hành thí nghiệm đo phổ hồng ngoại (IR).

Độ phân giải	4 cm^{-1}
Thời gian quét nền	16 nhịp
Thời gian quét mẫu	16 nhịp
Thu thập dữ liệu	4000 đến 400 cm^{-1}
Quang phổ thu được	Hệ số truyền
Phần mềm sử dụng	OPUS phiên bản 6

Thí nghiệm cộng hưởng từ hạt nhân (^{1}H NMR) được tiến hành trên máy Bruker AV400 (tần số ^{1}H : 400 MHz). Thí nghiệm ^{1}H NMR mỗi mẫu được tiến hành trên máy DMSO-d_6 và các mẫu được điều chế tới nồng độ 1mg/mL

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được tiến hành theo các điều kiện ghi trong bảng 6 và biểu đồ gradient.

Bảng 6. Điều kiện tiến hành thí nghiệm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

Chuẩn bị mẫu	Chuẩn bị 0,6 mg/mL nước/ axetonitrin; 1/1; v/v
Dụng cụ	Agilent 1100
Cột tách	Tấm ngăn nước đối xứng RP18 150 x 4.6mm; 5µm
Nhiệt độ cột	30 °C
λ	263 nm
Thể tích tiêm	5 µl
Lưu lượng dòng chảy	1 ml/phút
Pha động A	Nước / axetonitrin / TFA; 950/50/1; v/v/v
Pha động B	Axetonitrin / Nước / TFA; 950/50/1; v/v/v
Thời gian chạy	40 phút
Thời gian tích phân hóa	30 phút
Lọ rửa	Nước / axetonitrin / TFA; 1/1; v/v/v

Bảng 7. Biểu đồ gradient trong thí nghiệm sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)

Thời gian (phút)	%A	%B
0	100	0
25	0	100
30	0	100
30,01	100	0
40	100	0

Dạng B của hợp chất (I)

Dạng B của hợp chất (I) được điều chề bằng cách cân khoảng 600mg hợp chất (I) cho vào bình Duran 100ml và hòa tan trong khoảng 40ml axetonitrin. Dung dịch sau đó được lọc vào các cốc có mỏ 100ml sạch và đặt vào máy sấy chân không cho đến khi bay hơi toàn bộ dung môi. Phép đo XRPD được trình bày trong Fig.11 cho thấy dạng B chủ yếu kết tinh tại các đỉnh nhọn, rõ ràng. Sự tăng nền từ 8° đến 16°2θ là không tưởng do khay đựng mẫu.

Phân tích TGA cho dạng B cho thấy trọng lượng giảm khoảng 1,2% trong khoảng từ 100°C đến 130°C. Sau đó trọng lượng giảm đáng kể tại nhiệt độ dưới 220°C. Phân tích DTA cho thấy (các) giá trị nhiệt độ từ 120°C đến 135°C (tương đương với việc giảm trọng lượng bằng TGA), tuy nhiên, nó rất mờ nhạt, không rõ ràng. Quá trình thu nhiệt nhiều, mạnh mẽ bắt đầu ở nhiệt độ 171,5°C và đạt đỉnh tại nhiệt độ 175,7°C

Phân tích DSC cho thấy quá trình tỏa nhiệt bắt đầu ở nhiệt độ 109,2°C và tỏa nhiệt mạnh nhất tại nhiệt độ 113,7°C, tiếp theo, quá trình thu nhiệt nhiều và mạnh bắt đầu ở 173,4°C và đạt đỉnh tại 176,2°C.

Phân tích DVS cho thấy hấp thụ nước ở độ ẩm tương đối 90% là 0,33%, thấy rằng vật liệu là vật liệu không hút nước. Phân tích XRPD sau khi phân tích DVS cho thấy không có sự thay đổi về dạng.

Dạng B là có nhiều đặc tính tốt chẳng hạn như khả năng kết tinh và nhiệt độ nóng chảy cao, cùng với trạng thái khan và không hút ẩm. Tuy nhiên, dạng B có độ bền trung bình và có thể chuyển đổi thành dạng A trong hồ xi-măng ở nhiệt độ cao.

Dạng C của hợp chất (I)

Dung dịch hợp chất (I) khoảng 22% (g/ml) trong 2-metyltetrahydrofuran được điều chỉnh tới nồng độ xấp xỉ 7% (g/mL) trong 2-metyltetrahydrofuran bằng cách bổ

sung n-heptan trong ít nhất 30 phút, tại nhiệt độ 40-50°C. Dạng hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ 40-50°C trong không quá 1 giờ, sau đó làm lạnh từ từ tới 0-10°C. Hỗn dịch được khuấy trong không quá 1 giờ tại 0-10°C và sau đó được lọc. Bã ướt được rửa bằng n-heptan lạnh/2-metyltetrahydrofuran (6:1) và sấy khô tại nhiệt độ không quá 50°C trong chân không, thu được dạng C là các tinh thể màu trắng. Phép đo XRPD được trình bày trong Fig.12 cho thấy dạng C chủ yếu kết tinh tại các đỉnh nhọn, rõ ràng lên tới 40° 2θ trên đường nền tương đối thẳng.

Dược phẩm

Công thức viên nang 40mg, 200mg, và 300mg

Các viên nang có thể được bào chế theo công thức sau:

Nguyên liệu	Viên nang, 40 mg	Viên nang, 200 mg	Viên nang, 300mg
Dạng A của hợp chất (I) (ban đầu)	40 mg	200 mg	300mg
ProSolv® HD 90	464,5 mg	224,8 mg	124,8 mg
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	28,5 mg	24,0 mg	24,0 mg
Poloxamer 188 NF	28,5 mg	24,0 mg	24,0 mg
PRUV®	5,7 mg	4,8 mg	4,8 mg
Cab-O-Sil M-5P	2,85 mg	2,40 mg	2,40 mg
Tổng cộng	570 mg	480,0 mg	480,0 mg

Các công thức viên nang 120mg, 185mg, 250mg, và 315

Các viên nang có thể được bào chế theo công thức sau:

Nguyên liệu	Viên nang, 120mg	Viên nang, 185 mg	Viên nang, 250mg	Viên nang, 315 mg
Dạng A của hợp chất (I) (ban đầu)	120,00 mg	185,00 mg	250,00 mg	315,00 mg
ProSolv® HD 90	304,80 mg	239,80 mg	173,60 mg	107,40 mg
Tá dược siêu dã	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg

tinh bột natri glycolat, NF				
Poloxamer 188 NF	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg	24,00 mg
PRUV®	4,80 mg	4,80 mg	4,80 mg	4,80 mg
Cab-O-Sil M-5P	2,40 mg	2,40 mg	3,60 mg	4,80 mg
Tổng cộng	480,00 mg	480,00 mg	480,00 mg	480,00 mg

Công thức viên nén 150mg

Công thức viên nén có thể được bào chế như sau:

Nguyên liệu	Lớp tá dược	Số lượng (mg)
Các thành phần nội hạt		
Dạng A của hợp chất (I) (ban đầu)	--------	150,0
Xenlulozơ vi tinh thể, USP/NF	Avicel® PH105	158,4
Isomalt, USP/NF	Galen IQ 801	9,53 (9,521)
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	10,70 (hoặc) 10,71)
Natri laury sunphat, NF	------	3,57
Povidon, USP/NF	Kollidon®25	8,92 (8,925)
Nước tinh khiết hoặc nước để tiêm, USP[1]	--------	Theo yêu cầu
Các thành phần ngoại hạt		
Tá dược siêu dã tinh bột natriglycolat, NF	Tá dược siêu dã	14,28
Silic dioxit dạng keo, NF	Cab-O-Sil	0,89
Magie Stearat, NF	Hyqual® 5712	0,71 (0,714)
Tổng cộng		357,0

Danh mục chữ viết tắt: NF = National Formulary, USP = Dược điển Mỹ.

[1] Loại bỏ trong quá trình tinh chế

Công thức viên nén 315 mg

Viên nén 315mg có thể được bào chế theo công thức sau bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt:

Nguyên liệu	Lớp tá dược	Số lượng (mg)
Các thành phần nội hạt		
Dạng A của hợp chất (I) (ban đầu)		315,0
Xenlulôzơ vi tinh thể, USP/NF	Avicel® PH105	317,9
Isomalt, USP/NF	Galen IQ 801	20,00
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	22,50
Natri laury sunphat, NF		7,500
Povidone, USP/NF	Kollidon® 25	33,75
Nước tinh khiết để tiêm, USP		Theo yêu cầu
Các thành phần ngoại hạt		
Tá dược siêu dã natri tinh bộ glycolat, NF	Tá dược siêu dã	30,00
Silic dioxit dạng keo, NF	Cab-O-Sil	1,875
Magie Stearat, NF	Hyqual® 5712	1,5
Tổng cộng		750,0

Công thức viên nén 315mg thay thế

Viên nén 315mg có thể được bào chế theo công thức sau bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt:

Nguyên liệu	Lớp tá dược	Số lượng (mg)
Các thành phần nội hạt		
Dạng A của hợp chất (I) (ban đầu)		315,0
Xenlulôzơ vi tinh thể, USP/NF	Avicel® PH105	317,9
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	22,50
Natri laury sunphat, NF		7,500
Povidon, USP/NF	Kollidon® 25	33,75
Nước tinh khiết để tiêm, USP		Theo yêu cầu
Các thành phần ngoại hạt		
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	30,00
Silic dioxit dạng keo, NF	Cab-O-Sil	1,875
Magie Stearat, NF	Hyqual® 5712	1,5
Tổng cộng		730,0

Công thức viên nén 100 mg

Công thức viên nén 100 mg có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt theo công thức sau:

Nguyên liệu	Lớp tá dược	Số lượng (mg)
Các thành phần nội hạt		
Thành phần liên hạt (giữa các hạt)	--------	100,0
Xenlulozơ vi tinh thể, USP/NF	Avicel® PH105	105 (105,6)
Isomalt, USP/NF	Galen IQ 801	6,5 (hoặc 6,4)
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	7,1
Natri laury sunphat, NF	------	2,4
Povidon, USP/NF	Kollidon®25	5,9
Nước tinh khiết hoặc nước để tiêm, USP[1]	--------	Theo yêu cầu
Các thành phần ngoại hạt		
Tá dược siêu dã tinh bột natri glycolat, NF	Tá dược siêu dã	9,5
Silic dioxit kết dính, NF	Cab-O-Sil	0,6
Magie Stearat, NF	Hyqual® 5712	0,5
Tổng cộng		237,5 (hoặc 238,0)

Danh mục chữ viết tắt: NF = National Formulary, USP = Dược điển Mỹ

[1]Loại bỏ trong quá trình tinh chế

Công thức viên nén 250 mg

Viên nén 250 mg có thể được bào chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt theo công thức sau:

Nguyên liệu	Lớp tá dược	Số lượng (mg)
Các thành phần nội hạt		
Dạng A của hợp chất (I) ban đầu	--------	250,0
Xenlulôzơ vi tinh thể, USP/NF	Avicel® PH105	263 (hoặc 264)
Isomalt, USP/NF	Galen IQ 801	15,8 (hoặc 15,9)
Tá dược siêu dã natri tinh bột glycolat, NF	Tá dược siêu dã	17,8
Natri laury sunphat, NF	------	5,9
Povidon, USP/NF	Kollidon®25	16,0 (hoặc 14,9)
Nước tinh khiết hoặc nước để tiêm	--------	Theo yêu cầu
Các thành phần ngoại hạt		
Tá dược siêu dã natri tinh bộ glycolat, NF	Tá dược siêu dã	23,8
Silic điôxit dạng keo, NF	Cab-O-Sil	1,5
Magie Stearat, NF	Hyqual® 5712	1,2
Tổng cộng		595,0

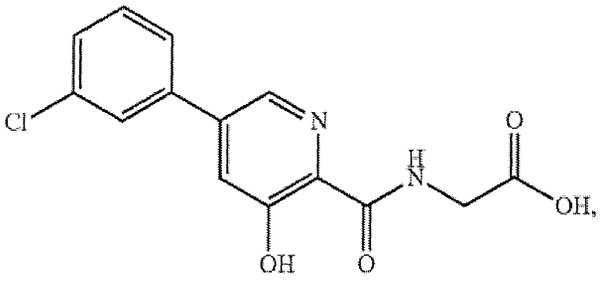
Danh mục chữ viết tắt: NF = National Formulary, USP = Dược điển Mỹ

[1] Loại bỏ trong quá trình tinh chế

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất kết tinh (I):

(I)



có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị xấp xỉ 18,1, 20,3, 22,9, 24,0 và 26,3±0,2°2θ;

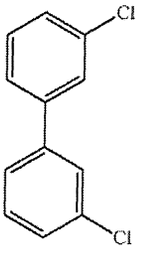
trong đó hợp chất kết tinh (I) khan và không bị solvat hóa; và

bao gồm ít hơn 10% trọng lượng của dạng vô định hình hoặc kết tinh của hợp chất (I).

2. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm ít hơn 5% trọng lượng của dạng vô định hình hoặc kết tinh của hợp chất (I).

3. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 2, trong đó hợp chất kết tinh này bao gồm ít hơn 100 ppm của hợp chất có công thức (II),

(II)



như được xác định bằng GC/MS.

4. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 3, trong đó hợp chất kết tinh này bao gồm ít hơn 50 ppm của hợp chất có công thức (II).

5. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 4, trong đó hợp chất kết tinh này bao gồm ít hơn 10 ppm của hợp chất có công thức (II).

6. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 5, trong đó hợp chất kết tinh này bao gồm ít hơn 1 ppm của hợp chất có công thức (II).

7. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 2, trong đó hợp chất kết tinh (I) có độ tinh sạch ít hơn 99,5% như được đo bằng HPLC.

8. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 7, trong đó hợp chất kết tinh (I) có độ tinh sạch ít hơn 99,6% như được đo bằng HPLC.

9. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 8, trong đó hợp chất kết tinh (I) có độ tinh sạch ít hơn 99,7% như được đo bằng HPLC.

10. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 9, trong đó hợp chất kết tinh (I) có độ tinh sạch ít hơn 99,8% như được đo bằng HPLC.

11. Hợp chất kết tinh (I) theo điểm 10, trong đó hợp chất kết tinh (I) có độ tinh sạch ít hơn 99,9% như được đo bằng HPLC.

12. Dược phẩm chứa hợp chất kết tinh (I) theo điểm 1.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang dược dụng.

14. Dạng liều dùng theo đường uống chứa hợp chất kết tinh (I) theo điểm 1.

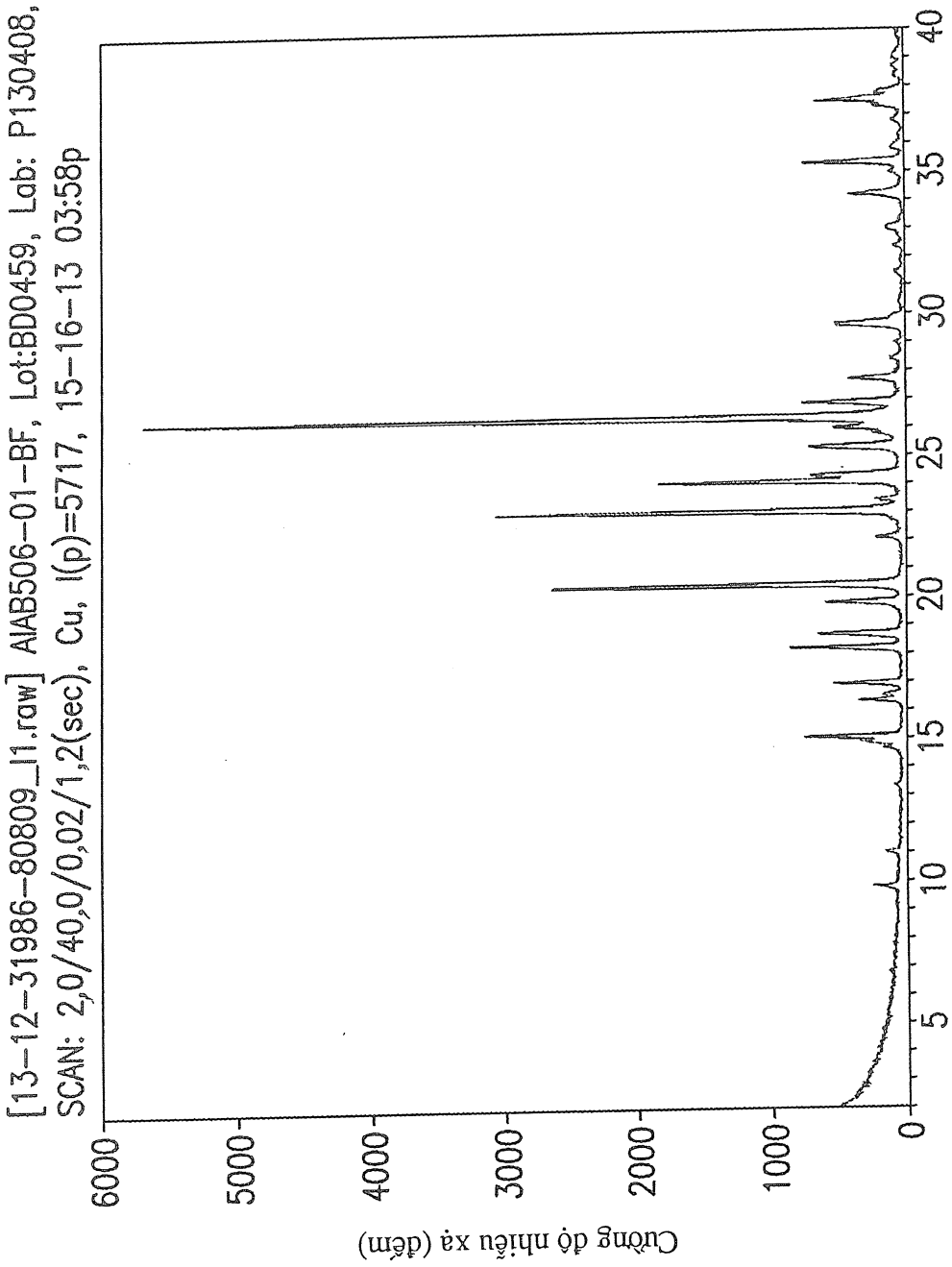
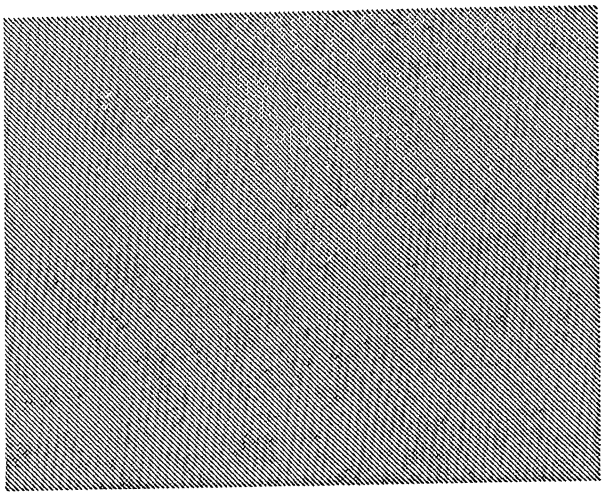
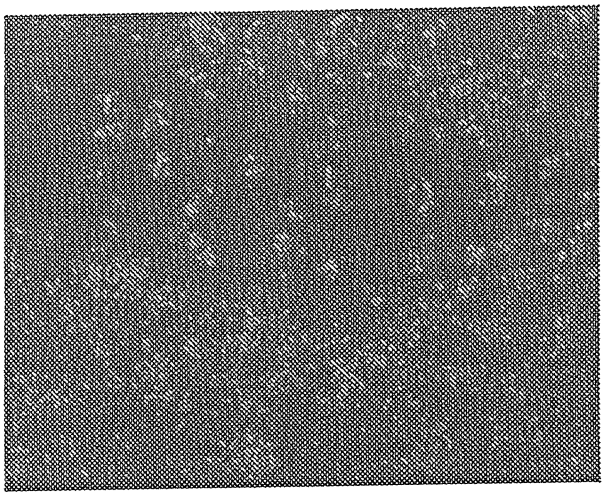

[13-12-31986-80809_I1.raw] AIAB506-01-BF, Lot:BD0459, Lab: P130408,
SCAN: 2,0/40,0/0,02/1,2(sec), Cu, I(p)=5717, 15-16-13 03:58p
Cường độ nhiễu xạ (đếm)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
2-Theta

FIG. 1



Không phân cực



Phân cực

FIG. 2

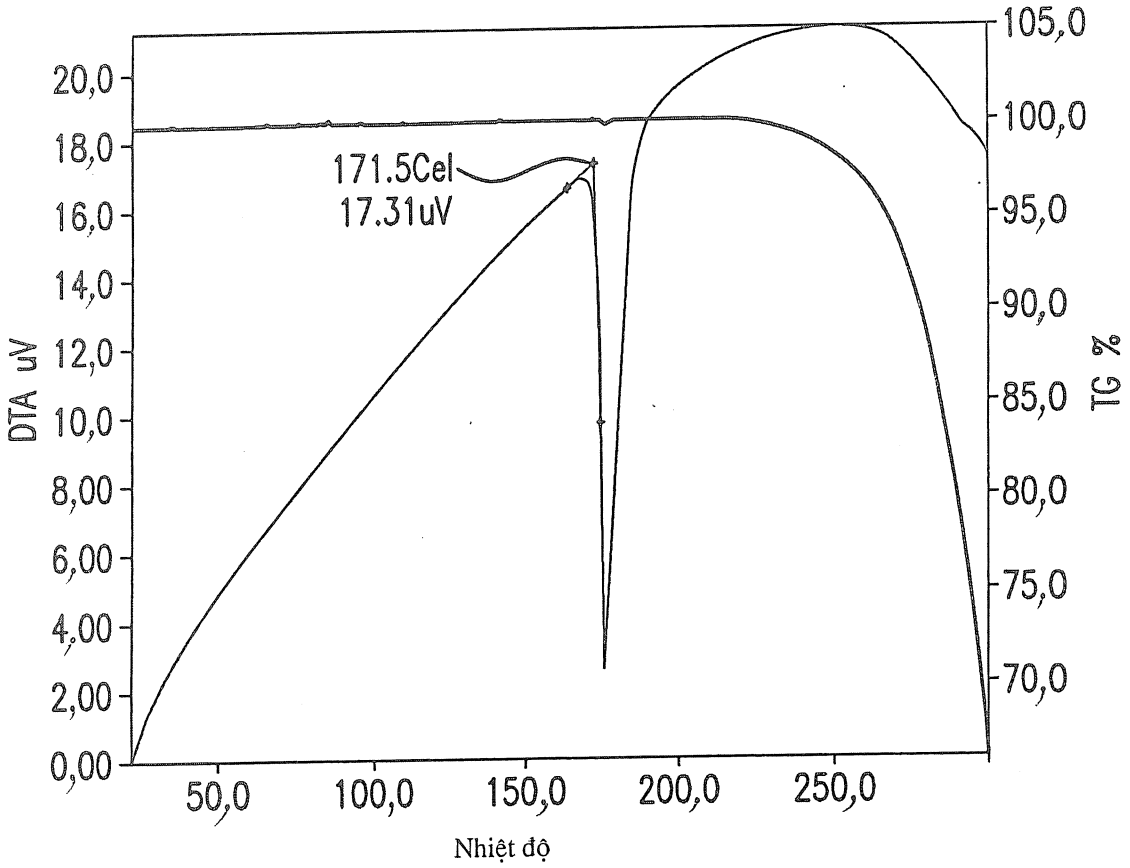

171.5Cel
17.31uV
DTA uV
TG %
Nhiệt độ
20,0
18,0
16,0
14,0
12,0
10,0
8,00
6,00
4,00
2,00
0,00
105,0
100,0
95,0
90,0
85,0
80,0
75,0
70,0
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0

FIG. 3

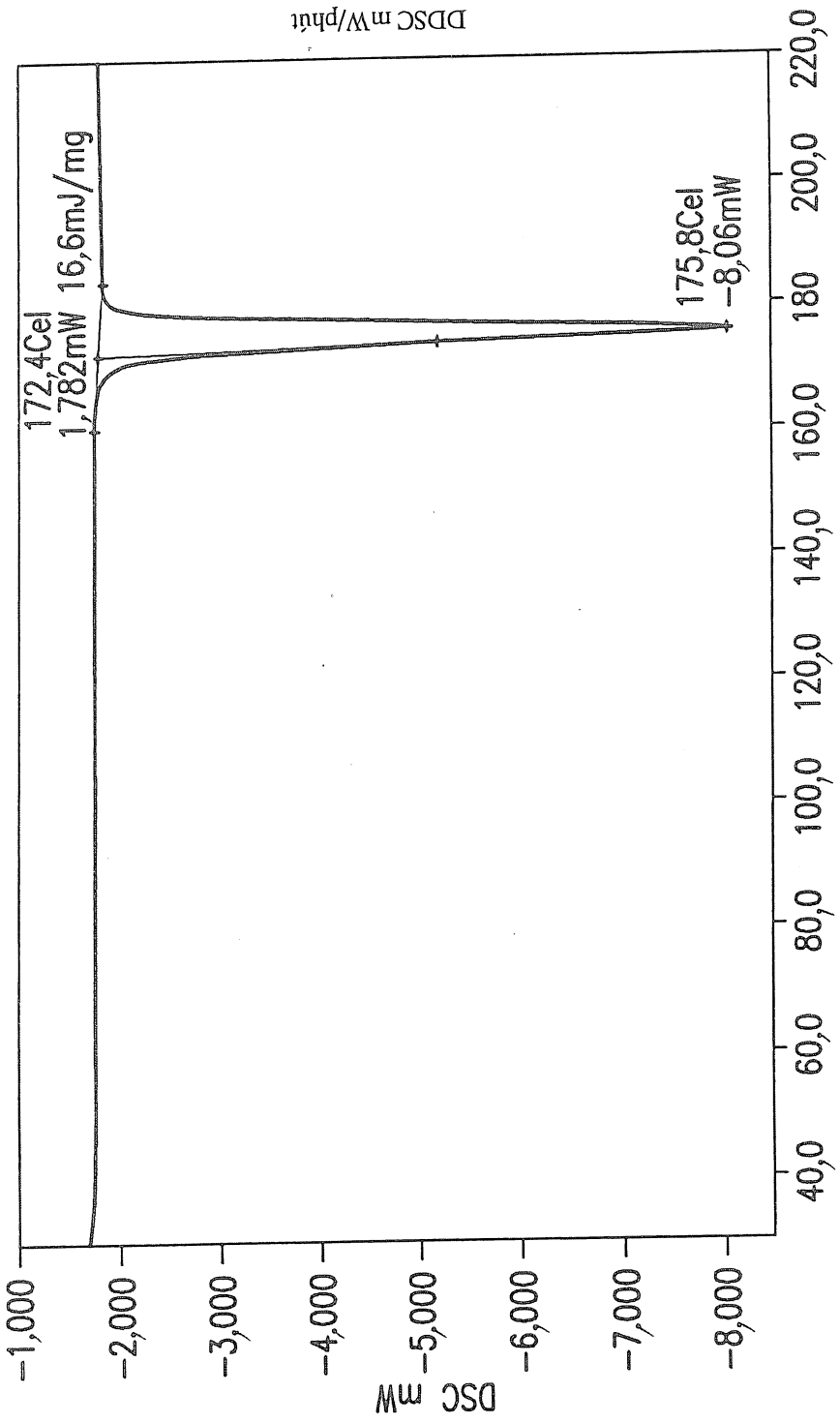

DDSC mW/phút
DSC mW
-1,000
-2,000
-3,000
-4,000
-5,000
-6,000
-7,000
-8,000
40,0
60,0
80,0
100,0
120,0
140,0
160,0
180
200,0
220,0
172,4Cel
1,782mW
16,6mJ/mg
175,8Cel
-8,06mW

FIG. 4

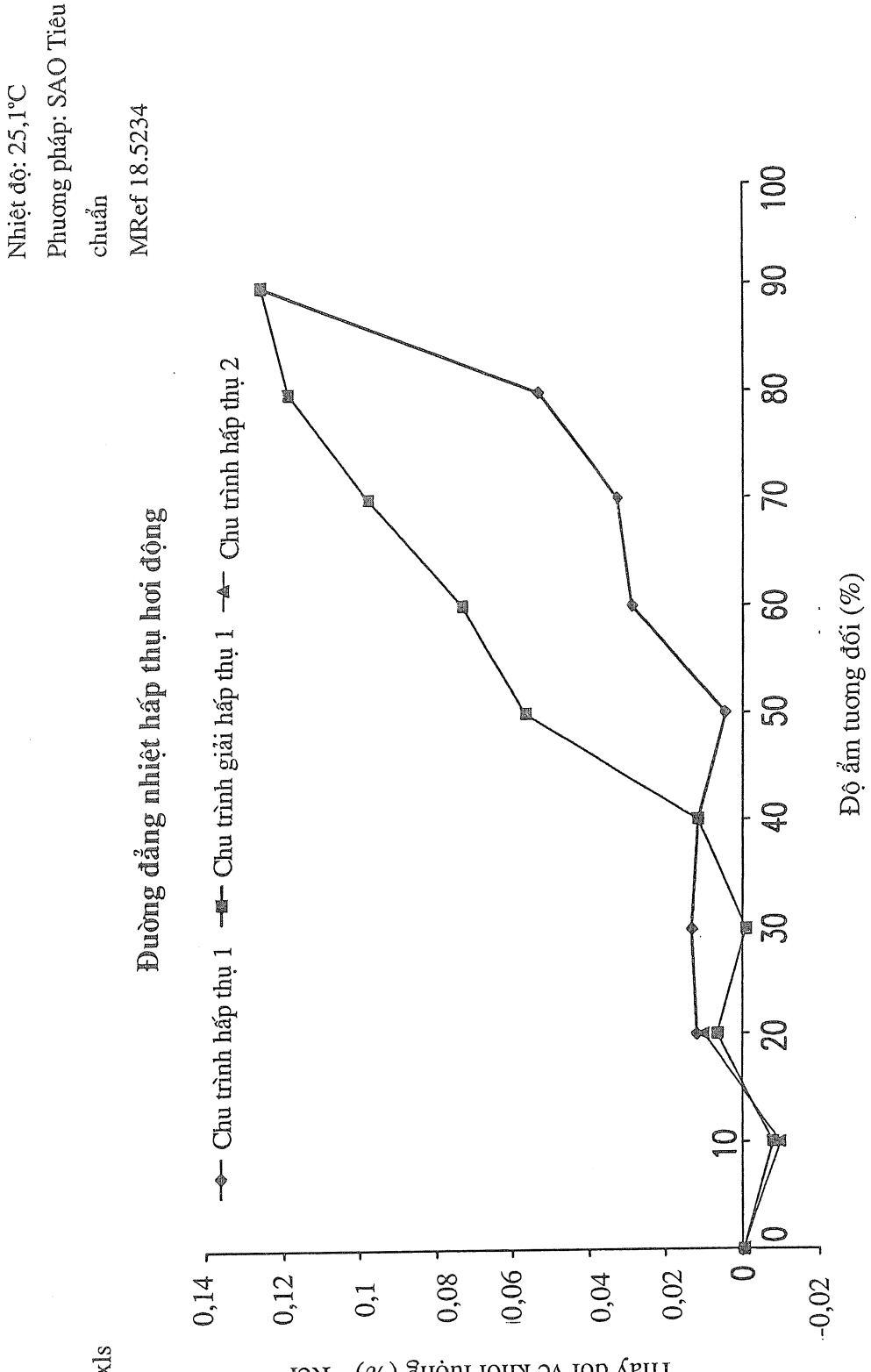

Ngày: 09.01.2012
Giờ: 3:05 chiều
File: CS_258_11.xls
Mẫu: CS/258/11
Nhiệt độ: 25,1°C
Phương pháp: SAO Tiêu chuẩn
MRef 18.5234
Đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi động
Chu trình hấp thụ 1
Chu trình giải hấp thụ 1
Chu trình hấp thụ 2
Thay đổi về khối lượng (%) - Ref
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
-0,02
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Độ ẩm tương đối (%)

FIG. 5

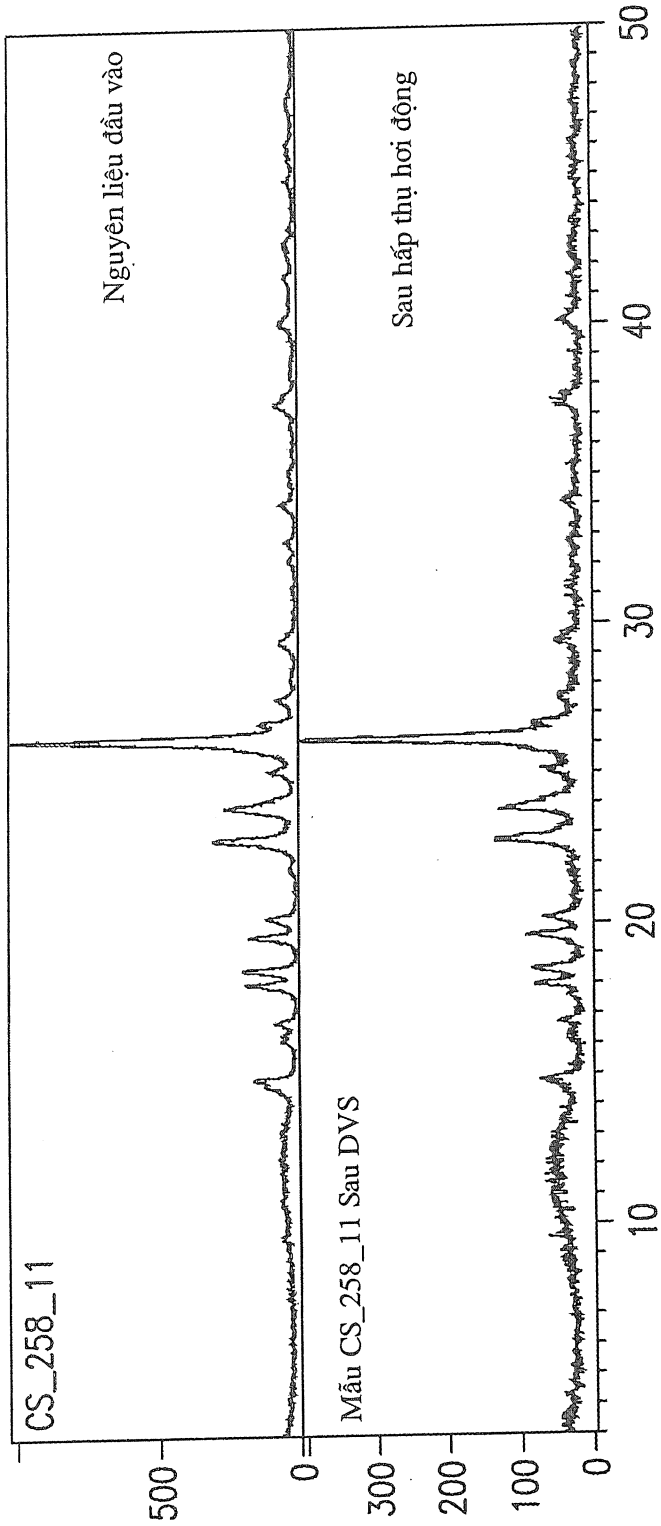

CS_258_11
Nguyên liệu đầu vào
Mẫu CS_258_11 Sau DVS
Sau hấp thụ hơi động
500
0
300
200
100
0
10
20
30
40
50
Góc nhiễu xạ [°2Theta]

FIG. 6

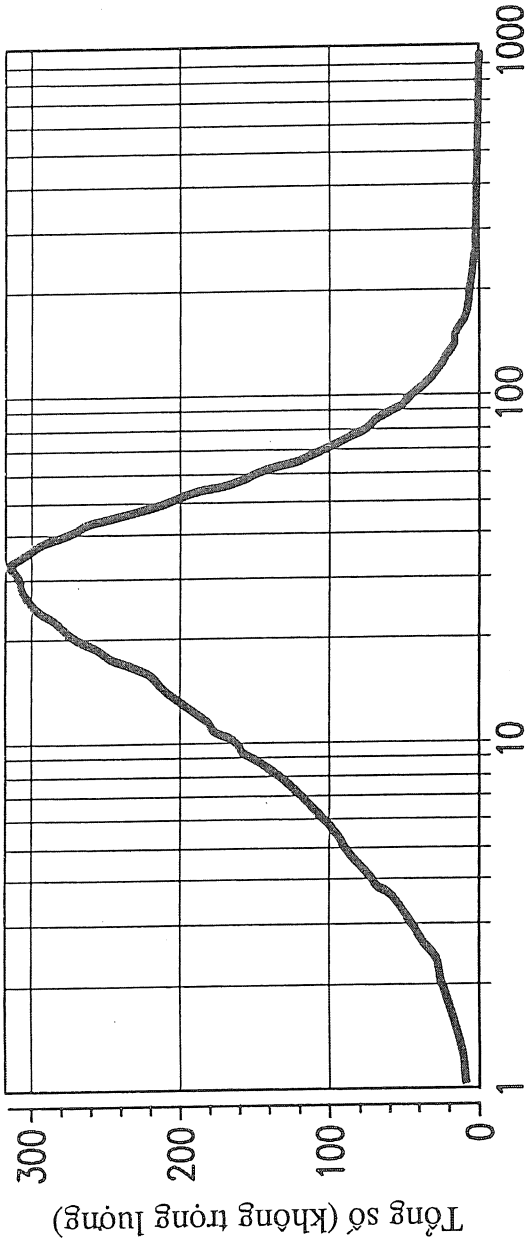

Tổng số (không trọng lượng)
300
200
100
0
1
10
100
1000
Độ dài dây cung (Micromet)

FIG. 7

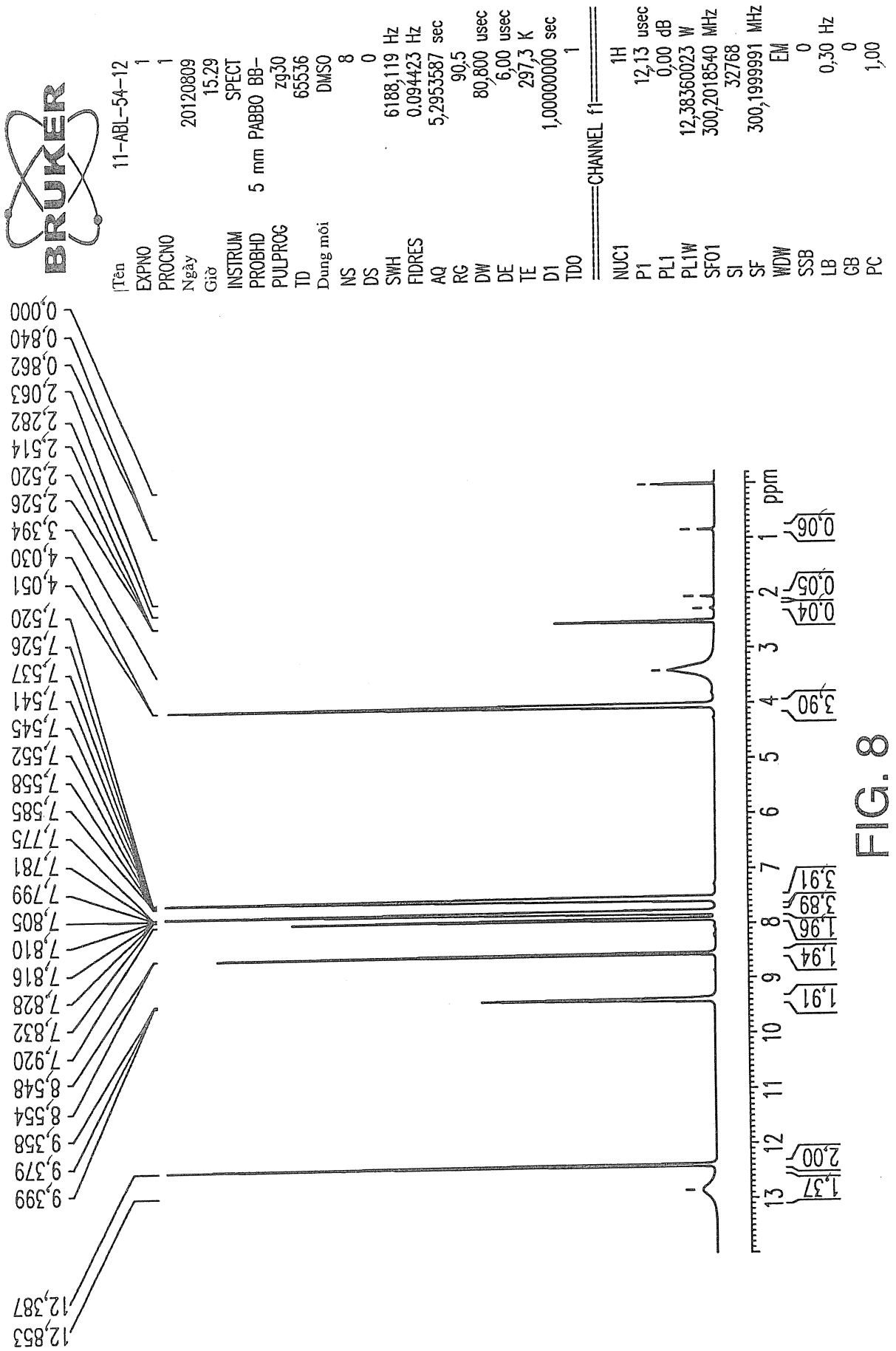

BRUKER
Tên 11-ABL-54-12
EXPNO 1
PROCNO 1
Ngày 20120809
Giờ 15.29
INSTRUM SPECT
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
Dung môi DMSO
NS 8
DS 0
SWH 6188,119 Hz
FIDRES 0,094423 Hz
AQ 5,2953587 sec
RG 90,5
DW 80,800 usec
DE 6,00 usec
TE 297,3 K
D1 1,00000000 sec
TDO 1
CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 12,13 usec
PL1 0,00 dB
PL1W 12,38360023 W
SFO1 300,2018540 MHz
SI 32768
SF 300,1999991 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0,30 Hz
GB 0
PC 1,00
0,000
0,840
0,862
2,063
2,282
2,514
2,520
2,526
3,394
4,030
4,051
7,520
7,526
7,537
7,541
7,545
7,552
7,558
7,585
7,775
7,781
7,799
7,805
7,810
7,816
7,828
7,832
7,920
8,548
8,554
9,358
9,379
9,399
12,853
12,387
ppm
0,06
0,04
0,05
3,90
1,91
1,94
1,96
3,89
3,91
1,37
2,00

FIG. 8

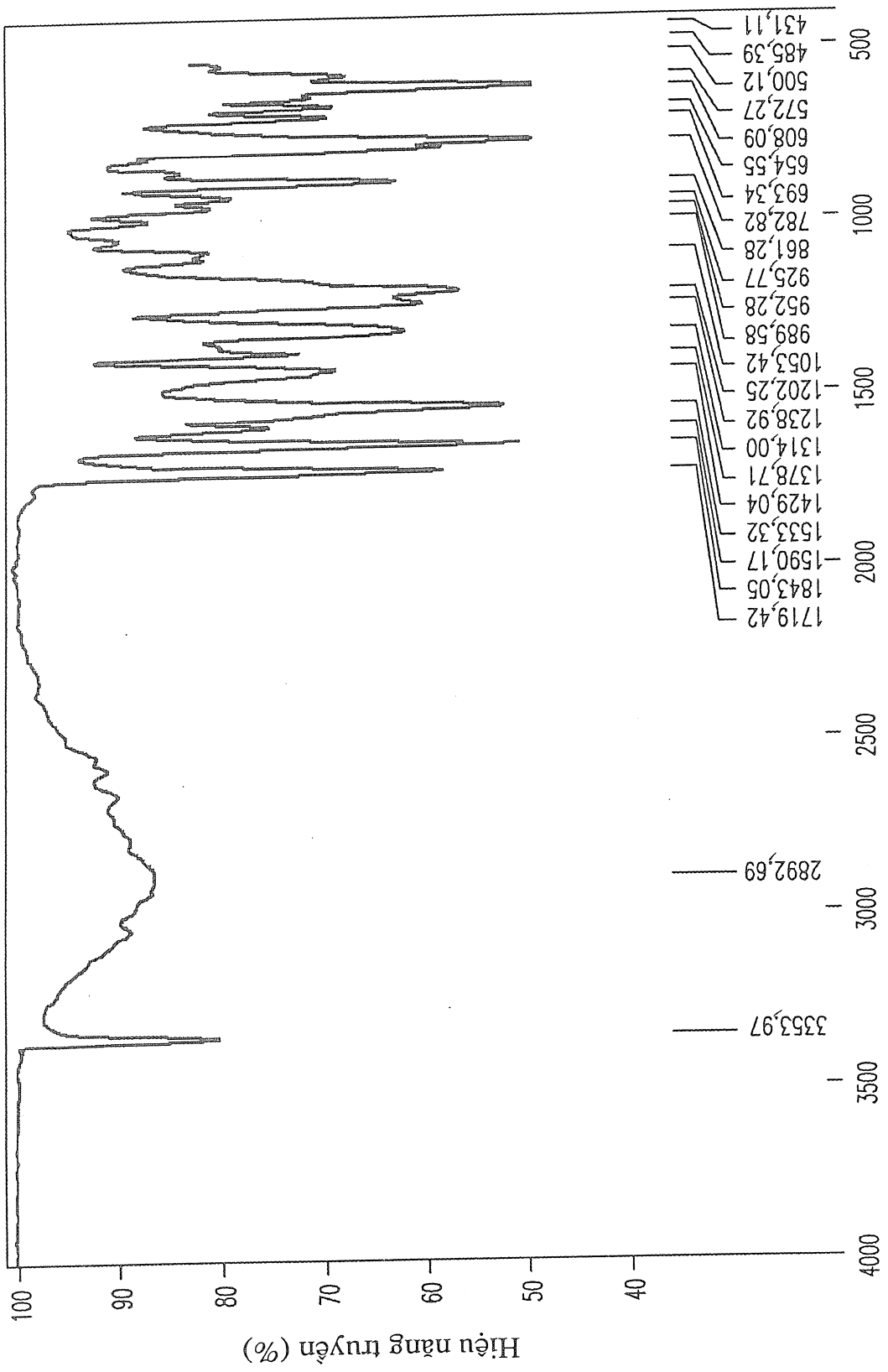
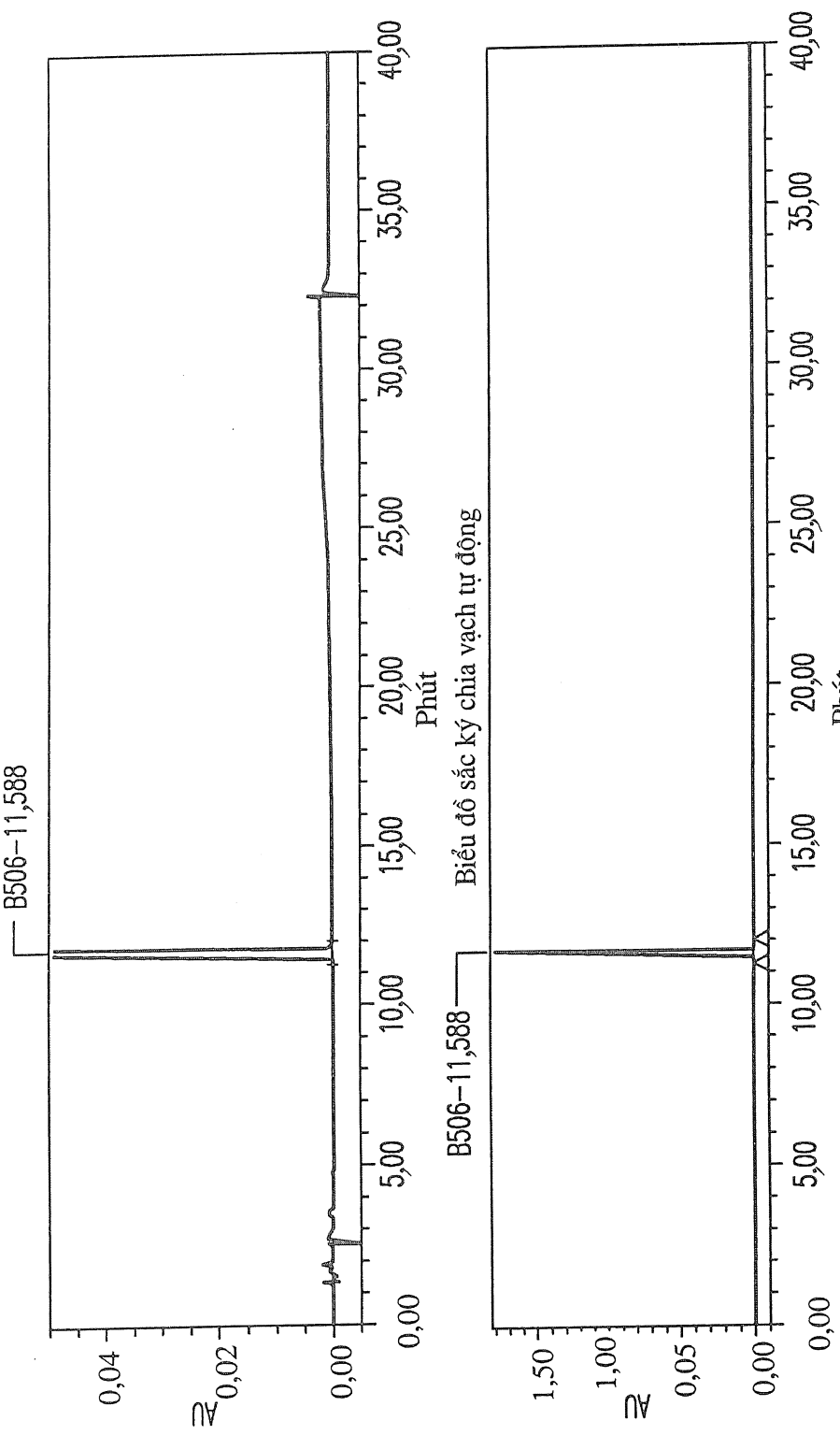

Hiệu năng truyền (%)
100
90
80
70
60
50
40
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Số sóng cm-1
3353,97
2892,69
1719,42
1843,05
1590,17
1533,32
1429,04
1378,71
1314,00
1238,92
1202,25
1053,42
989,58
952,28
925,77
861,28
782,82
693,34
654,55
608,09
572,27
500,12
485,39
431,11

FIG. 9



	Tên	RT (phút)	RRt	Diện tích	Đáp ứng	% diện tích	(ug/mL)	Tổng số đĩa USP	USP Phế phẩm
1	B506	11,588	1,00	9063298,793	9063298,792825	100,00	99,912	113714	1,0

FIG. 10

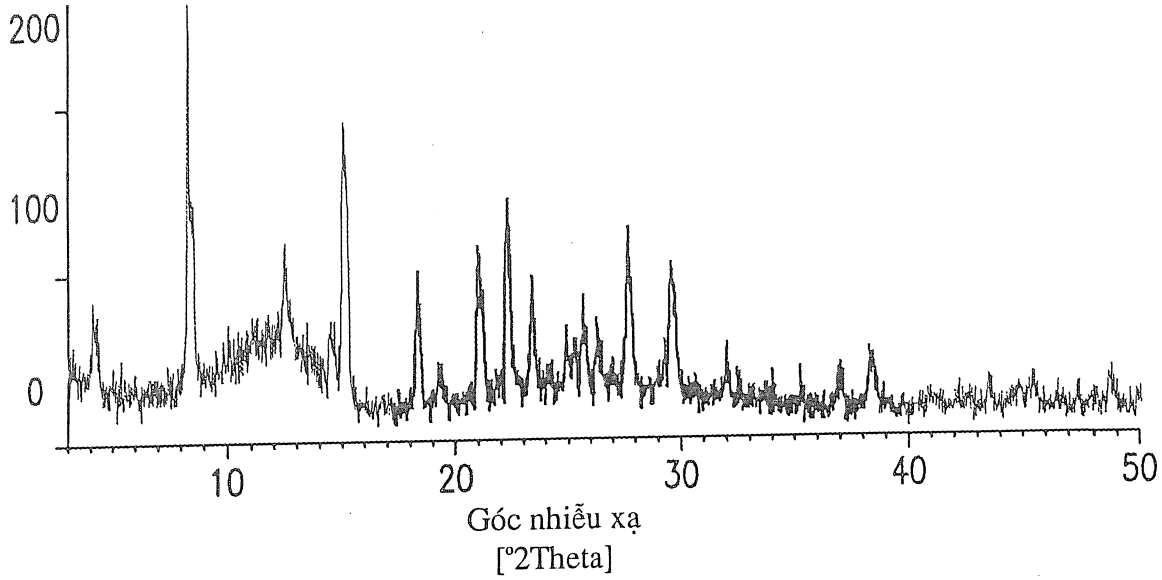


FIG. 11

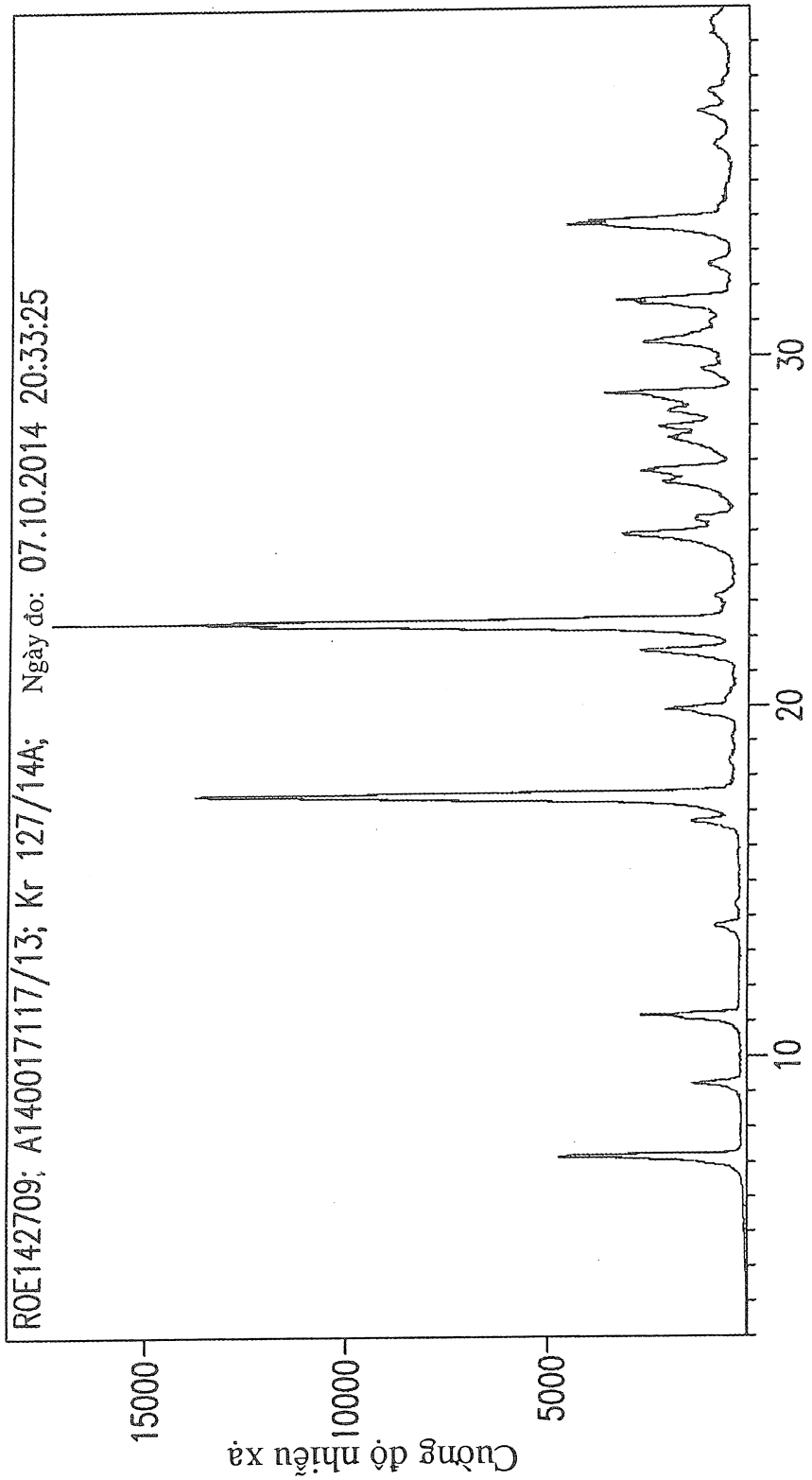

ROE142709; A140017117/13; Kr 127/14A; Ngày đo: 07.10.2014 20:33:25
Cường độ nhiễu xạ
15000
10000
5000
10
20
30
Góc nhiễu xạ[2° Theta] (Đồng (Cu))

FIG. 12