



(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)



1-0038075

(51)⁷ A61K 31/4985; A61P 25/24

(13) B

(21) 1-2016-04458

(22) 09/05/2014

(86) PCT/PT2014/000026 09/05/2014

(87) WO2015/171002 12/11/2015

(45) 25/01/2024 430

(43) 27/02/2017 347A

(73) TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A. (PT)

Rua Tapada Grande, N.o 2, Abrunheira, P-2710-089 Sintra, Portugal

(72) PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio (PT); EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe (PT); ALMEIDA PECORELLI, Susana Marques (PT); CASIMIRO CAIXADO, Carlos Alberto Eufrásio (PT); LOPES, Ana Sofia da Conceição (PT); DAMIL, João Carlos Ramos (PT); E OLIVEIRA SANTOS, Pedro Paulo de Lacerda (PT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA CHẤT ĐỒNG PHÂN ĐỐI ẢNH PIRLINDOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến muối dược dụng của các hợp chất (R)-pirlindol và (S)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có đặc tính sinh khả dụng cao để sử dụng trong y học. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa muối dược dụng này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối được dụng mới của hợp chất (R)-pirindol và (S)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hữu dụng trong y học.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hoạt chất được thường xuyên được cung cấp cho bệnh nhân, chẳng hạn, ở trạng thái rắn là một phần của dạng bào chế đã được phê chuẩn. Các hoạt chất này có thể tồn tại ở nhiều dạng rắn riêng biệt, mỗi một hoạt chất có các đặc tính hóa - lý riêng biệt chi phối sinh khả dụng, ví dụ, tính hòa tan và khả năng hấp thu của thuốc. Tất cả các đặc tính kỹ thuật này rất quan trọng trong việc phát triển sản phẩm thuốc thành phẩm.

Cụ thể, để một phân tử được trở nên “hoạt tính”, thì nó phải tới được vị trí tác động của nó trong cơ thể. Các phân tử thường không có “tính sinh khả dụng” trực tiếp, và do đó, không được hấp thu trực tiếp trong cơ thể. Để được hấp thu, các phân tử cần phải thể hiện tốc độ tan và tốc độ hòa tan đầy đủ.

Sự hòa tan của phân tử thường diễn ra trong dạ dày (đối với dạng bào chế uống), trong khi đó sự hấp thu diễn ra trong ruột. Ở dạ dày, độ pH khá thấp (nằm trong khoảng từ 1 đến 5 tùy thuộc vào từng cá thể), tức là, sự hòa tan lúc đầu diễn ra trong môi trường hoàn toàn axit. Vì nhiều dược phẩm là axit hoặc bazơ, điều này ngụ ý rằng, độ tan/sự hòa tan của chúng phụ thuộc rất nhiều vào độ pH, do vậy khi đánh giá sinh khả dụng của thuốc, các giá trị pH hòa tan đóng vai trò quyết định.

Pirindol, 2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-8-metyl-pyrazin [3,2,1-j,k]cacbazol, là hợp chất có 4 vòng đã biết trong y học làm chất ức chế monoamin oxidaza A có thể đảo ngược, hữu dụng làm thuốc trong điều trị bệnh trầm cảm.

Ngoài ra, pirlindol cũng đã được chứng minh là hữu dụng trong điều trị các bệnh được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào sừng và/hoặc tế bào T, đặc biệt là bệnh vẩy nến và bệnh viêm da thần kinh, như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2008/0254106.

Các dạng pirlindol có hoạt tính được bao gồm các muối mesylat và hydroclorua của nó.

Tuy nhiên, các phương pháp điều trị bằng pirlindol đã chứng minh rằng, vẫn còn tồn tại lĩnh vực cần cải thiện liên quan đến việc cung cấp dạng thay thế cho hợp chất gốc pirlindol mà nó thể hiện tốc độ hòa tan và tốc độ tan tốt hơn thích hợp với các mục đích phát triển thuốc.

Do đó, sáng chế đề cập đến các dạng mới, thay thế và ổn định của pirlindol thể hiện tốc độ hòa tan cao bất ngờ trong môi trường axit, điều này dẫn đến tốc độ hấp thu hoạt chất nêu trên tăng lên và do đó, đặc biệt thích hợp để sử dụng trong y học.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế của sáng chế này đã phát hiện ra rằng, các muối đặc trưng của cả hai chất đồng phân đối ảnh, (S)-pirlindol và (R)-pirlindol thể hiện tốc độ tan cao bất ngờ trong môi trường axit, do vậy tạo ra khả năng hòa tan cao bất ngờ của hoạt chất trong dạ dày và kết quả, tạo ra khả năng hấp phụ cao trong ruột.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học.

Do đó, mục đích đầu tiên của sáng chế đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, khác biệt ở chỗ, các chất đồng phân đối ảnh pirlindol là (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Mục đích khác nữa của sáng chế đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, khác biệt ở chỗ, muối được dụng của (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol là muối của axit hữu cơ, vô cơ hoặc hoạt quang.

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, khác biệt ở chỗ, các muối này là muối của axit hữu cơ và vô cơ của (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol, trong đó các axit hữu cơ và vô cơ được lựa chọn từ nhóm bao gồm: axit clohydric, axit bromhydric (HBR), axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit xitric khan, axit mandelic, axit succinic và axit metansulfonic.

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, khác biệt ở chỗ, các axit hoạt quang tạo ra muối được dụng của (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol được lựa chọn từ nhóm bao gồm: axit (S)-mandelic, axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(-)-camphoric, axit (1R,3S)-(+)-camphoric, axit L-(-)-malic, axit D-(+)-malic, hoặc các axit hoạt quang tương tự đã biết trong lĩnh vực.

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, khác biệt ở chỗ, các muối được lựa chọn từ nhóm bao gồm: (S)-pirlindol (R)-mandelat, (R)-pirlindol (S)-mandelat, (R)-pirlindol hydrobromua, (S)-pirlindol hydrobromua, (S)-pirlindol xitrat, (R)-pirlindol xitrat, (S)-pirlindol mesylat và (R)-pirlindol mesylat.

Mục đích khác nữa của sáng chế đề cập đến được phẩm để sử dụng trong y học chứa muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol như được xác định ở trên cùng với chất mang, chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dụng.

Mục đích cuối cùng của sáng chế đề cập đến được phẩm thích hợp để dùng theo đường uống ở dạng viên nén, dạng hạt, dạng hạt mịn, viên nang, bột và viên tròn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Pirlindol có một nguyên tử cacbon không đối xứng, điều này kéo theo, phân tử có thể tồn tại ở dạng hai chất đồng phân đối ảnh, (S)-pirlindol và (R)-pirlindol.

Tuy nhiên, cho đến nay vẫn không có được phẩm nào của bất kỳ trong số các chất đồng phân đối ảnh này đã được chuẩn y hoặc đang chờ được chuẩn y, và chỉ duy nhất sử dụng dạng triệt quang, là muối của axit clohydric, đã biết trong y học.

Các tác giả sáng chế của sáng chế này đã phát hiện ra rằng, các muối đặc trưng của cả hai chất đồng phân đối ảnh, (S)-pirlindol và (R)-pirlindol thể hiện tốc độ tan cao bất ngờ trong môi trường axit, do vật tạo ra khả năng hòa tan cao bất ngờ của hoạt chất trong dạ dày, khả năng hấp phụ cao trong ruột và kết quả là, có đặc tính sinh khả dụng cao bất ngờ của hoạt chất.

Các muối của (S)-pirindol và (R)-pirindol này là các hợp chất mới, chưa được bộc lộ trước đây trong lĩnh vực, theo tình trạng kỹ thuật có sẵn, hiện chưa có phương pháp thích hợp nào để tạo ra muối được dụng của các hợp chất hoạt quang này.

Về mặt này, công bố *Chirality* 11:261-266 (1999), không thu được muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh của pirindol bằng phương pháp kết tinh chọn lọc bằng axit hoạt quang trên quy mô công nghiệp. Tài liệu mô tả việc sử dụng phương pháp dẫn xuất hóa cùng với phương pháp sắc ký điều chế.

Tuy nhiên, đối với mục đích của sáng chế, các tác giả sáng chế của đơn sáng chế này có thể thu được (R)-pirindol và (S)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh bằng phương pháp kết tinh bằng axit hoạt quang, ở dạng muối được dụng.

Việc thu được muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh của pirindol, đã đưa các tác giả sáng chế tới các khám phá mà đơn sáng chế này dựa trên các khám phá đó.

Muối của hỗn hợp triệt quang pirindol, (rac)-pirindol hydroclorua, cho đến nay vẫn là dạng muối duy nhất hiện tại được sử dụng trong các dạng bào chế được phẩm. Về vấn đề này, đã biết rõ là, hoạt chất được nêu trên biểu hiện một số khó khăn liên quan đến độ tan, nhất là khi được sử dụng ở đối tượng mà có độ pH dạ dày mang tính axit cao nằm trong khoảng 1 đến 2, và kết quả là, các điều trị bằng hoạt chất như vậy liên quan đến sự hấp thu hoạt chất kém và do vậy, dẫn đến sinh khả dụng thấp của thuốc điều trị.

Về mặt này, sinh khả dụng mô tả về phần liều lượng sử dụng của hoạt chất thuốc không thay đổi mà đạt tới tuần hoàn toàn thân sau khi sử dụng theo một đường sử dụng cụ thể. Sinh khả dụng chịu tác động bởi sự chuyển hóa bước đầu, độ tan và tính không ổn định của hoạt chất thuốc. Khi hoạt chất thuốc được sử dụng theo đường tĩnh mạch, sinh khả dụng của nó là 100%. Tuy nhiên, khi hoạt chất thuốc được sử dụng theo các đường khác, (chẳng hạn đường uống), sinh khả dụng của nó giảm xuống do sự hấp thu và chuyển hóa bước đầu không hoàn toàn. Sinh khả dụng thấp có liên quan với sự hiện diện kém của hoạt chất thuốc tại vị trí tác động (ví dụ, thụ thể, enzym, kênh ion) và do đó, hoạt tính được lý bị tổn hại.

Các tác giả sáng chế của sáng chế này cũng đã phát hiện ra rằng, độ tan của (rac)-pirindol hydroclorua trong HCl 0,1N là khoảng 1,6g/L, mức này phân loại sản phẩm trong môi trường dung môi đó là ít hòa tan và do vậy, có sinh khả dụng thấp.

Đối với mục đích của sáng chế, thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ các muối của (R)-pirindol và (S)-pirindol mà, trong phạm vi đánh giá y học đầy đủ, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô và cơ quan của con người và các động vật bậc thấp hơn không gây ra độc tính, kích thích, phản ứng dị ứng và biểu hiện tương tự và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Ngoài ra, phân tử pirindol có nhóm amin bậc hai, nhóm này có đặc tính kiềm và do vậy, có thể tạo ra các muối cộng axit, muối cộng axit này có thể là axit được dụng.

Do đó, muối được dụng theo sáng chế bao gồm các muối cộng axit được dụng tạo ra bằng các axit hữu cơ và vô cơ và các muối được dụng tạo ra bằng axit hoạt quang.

Các muối cộng axit đại diện của (R)-pirindol và (S)-pirindol bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, axetat, adipat, alginat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, digluconat, fumarat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, fumarat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat (isethionat), lactat, maleat, metansulfonat, nicotinat, 2-naphthalensulfonat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, propionat, suxinat, tartrat, thioxyanat, phosphat, glutamat, bicarbonat, p-toluensulfonat và undecanoat.

Ví dụ không giới hạn về các axit mà có thể được sử dụng để tạo ra muối cộng axit được dụng với (R)-pirindol và (S)-pirindol bao gồm các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric (HBR), axit sulfuric và axit phosphoric và các axit hữu cơ như axit xitric, axit xitric khan, axit mandelic, axit suxinic và axit metansulfonic.

Ví dụ không giới hạn về "các axit hoạt quang" mà có thể được sử dụng để tạo ra muối cộng axit được dụng với (R)-pirindol và (S)-pirindol bao gồm axit (S)-mandelic, axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(-)-camphoric, axit (1R, 3S)-

(+)-camphoric, axit L-(-)-malic, axit D-(+)-malic, hoặc các axit hoạt quang tương tự đã biết trong lĩnh vực.

Muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol theo sáng chế bao gồm:

(S)-pirlindol (R)-mandelat, (R)-pirlindol (S)-mandelat, (R)-pirlindol hydrobromua, (S)-pirlindol hydrobromua, (S)-pirlindol xitrat, (R)-pirlindol xitrat, (S)-pirlindol mesylat và (R)-pirlindol mesylat, axit (S)-pirlindol (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, (S)-pirlindol benzensulfonat, (R)-pirlindol p-toluensulfonat, (S)-pirlindol bisulfat, (R)-pirlindol oxalat, (R)-pirlindol maleat, (S)-pirlindol axetat, (S)-pirlindol glutamat, (S)-pirlindol lactat, (R)-pirlindol adipat, (R)-pirlindol benzoat và (S)-pirlindol malat.

Như đã nêu ở trên, thật ngạc nhiên, các tác giả sáng chế của sáng chế này đã phát hiện ra rằng, muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol, ((R)-pirlindol và (S)-pirlindol) thể hiện tốc độ tan cao bất ngờ trong môi trường độ pH axit cao, và do đó, đặc biệt thích hợp để sử dụng trong y học.

Thử nghiệm sau đây thể hiện tốc độ tan cao bất ngờ của các muối được dụng của (R)-pirlindol và (S)-pirlindol theo sáng chế so với muối (rac)-pirlindol hydroclorua đã biết trong tình trạng kỹ thuật.

Thử nghiệm về độ tan được thực hiện để chứng minh các lợi ích của sáng chế là đã biết trong lĩnh vực và dựa vào phương pháp lắc bão hòa cổ điển “Classical saturation shake-flask method”, phương pháp này bao gồm các bước: khuấy dung dịch siêu bão hòa chứa chất rắn trong HCl (nước) 0,1N ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 15 giờ, tiếp theo bằng cách lọc, pha loãng bằng nước và định lượng bằng phép đo UV tại bước sóng 267nm.

Kết quả thu được được đưa ra trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Dữ liệu về độ tan trong HCl 0,1N

Hợp chất	* Độ tan (g/L)
R-pirlindol-S-mandelat	5,8
S-pirlindol-R-mandelat	5,4

R-pirlindol hydrobromua	4,8
R-pirlindol xitrat	5,9
R-pirlindol mesylat	6,4
S-pirlindol hydrobromua	4,7
S-pirlindol mesylat	7,0
S-pirlindol xitrat	6,8
(rac)-pirlindol. HCl	1,6

Từ dữ liệu được trình bày trong bảng 1, có thể dễ dàng kết luận rằng, độ tan của muối mới của chất đồng phân đối ảnh của pirlindol cao hơn từ 3 đến 4 lần so với độ tan của (rac)-pirlindol hydroclorua, đây là kết quả rất quan trọng và bất ngờ.

Phương pháp sử dụng để thu được muối được dụng của (R)-pirlindol và (S)-pirlindol dự định theo sáng chế bao gồm bước kết tinh (rac)-pirlindol ở dạng kiềm tự do bằng axit hoạt quang trong dung môi hữu cơ và tùy ý, bước muối hóa sau đó để tạo ra muối được dụng bằng axit được dụng.

Phương pháp bao gồm các bước sau:

i) hòa tan (rac)-pirlindol hydroclorua trong dung môi nước, tiếp theo là bước chiết sau đó bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi để thu được (rac)-pirlindol ở dạng kiềm tự do;

ii) hòa tan (rac)-pirlindol thu được ở bước i) trong dung môi hữu cơ, tiếp theo bằng cách bổ sung axit hoạt quang để tách;

iii) khuấy trong thời gian từ 15 phút đến 2 giờ huyền phù tạo ra trong bước ii) trong khi sự kết tủa muối đồng phân không đối quang xuất hiện;

iv) lọc muối đồng phân không đối quang thu được và tinh chế nó bằng cách tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ để thu được chất đồng phân đối ảnh (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol ở dạng muối được dụng được tạo ra bởi axit hoạt quang;

Ngoài các bước của quy trình mô tả chi tiết, và trong trường hợp sản phẩm cần thu được là chất đồng phân đối ảnh (S)-pirlindol hoặc (R)-pirlindol làm muối cộng axit

được dùng với các axit hữu cơ và vô cơ thích hợp, quy trình nêu trên tùy ý dự định bao gồm các bước sau

v) thu được (S)-pirindol và/hoặc (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng kiềm tự do bằng cách hòa tan sản phẩm thu được ở bước iv) trong dung môi nước, sau đó chiết bằng dung môi clo hóa và loại bỏ hoàn toàn dung môi; và

vi) thu được S)-pirindol hoặc (R)-pirindol ở dạng muối cộng axit được dùng bằng cách muối hóa (S)-pirindol và/hoặc (R)-pirindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh ở dạng kiềm tự do thu được ở bước v) bằng axit được dùng để tạo ra muối cộng axit được dùng của chất đồng phân đối ảnh S)-pirindol hoặc (R)-pirindol.

Đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ “dung môi nước” chẳng hạn, dùng để chỉ nước khử ion.

Đối với các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ "dung môi hữu cơ" dùng để chỉ các dung môi thông thường được sử dụng trong hóa học hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Ví dụ không giới hạn về dung môi hữu cơ được sử dụng trong các bước ii) và iv) của quy trình theo sáng chế được lựa chọn từ nhóm bao gồm: metanol, etanol, propanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, 2-butanon, axeton, etyl metyl keton, metyl isobutyl keton, dimetyl sulfoxit, 1,2-dicloetan, dietyl ete, dimetyl ete, dimetylformamit, metyl tert-butyl ete, 2-propanol, pyridin, toluen, xylen và dung môi tương tự và các hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Được ưu tiên là các dung môi sau: etanol, metanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu tert-butyl, axeton, metyl etyl keton và isopropanol cũng như hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ, như isopropanol/axeton (1:1), etanol/axeton (1:1), etanol/metyl isobutyl keton (1:1) và etanol/1-butanol (1:4).

Đối với các mục đích của sáng chế này, thuật ngữ "dung môi clo hóa" có nghĩa là cloroform, diclometan, metylen clorua, triclometan hoặc tetraclorua cacbon, hoặc hỗn hợp của chúng theo tỷ lệ bất kỳ.

Đối với các mục đích của sáng chế này, có thể được xem là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh khi độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh theo tính toán bằng

phương pháp sắc ký không đối xứng hoặc phương pháp quay quang đặc trưng là tương đương hoặc cao hơn 97%.

Sáng chế còn đề cập đến dạng bào chế dược mới chứa muối dược dụng mới của (R)-pirlindol và muối dược dụng mới của (S)-pirlindol theo sáng chế cùng với chất mang, chất dẫn thuốc và/hoặc tá dược thích hợp dược dụng.

Thuật ngữ "chất mang, chất dẫn thuốc hoặc tá dược dược dụng" theo sử dụng ở đây, có nghĩa là tá dược, chất độn, vật liệu bổ sung tạo nang hoặc phối chế dạng rắn, nửa rắn hoặc dịch lỏng trợ thuộc loại bất kỳ đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được phối chế để sử dụng cho người và động vật có vú khác theo đường uống, (ở dạng lỏng hoặc dạng rắn) theo đường trực tràng, theo đường ngoài tiêu hóa, theo đường trong khoang dưới màng nhện, theo đường trong âm đạo, theo đường trong phúc mạc, theo đường tại chỗ (ở dạng bột, mỡ bôi hoặc nhỏ giọt), theo đường miệng má hoặc ở dạng uống hoặc phun ở mũi. Thuật ngữ "theo đường ngoài tiêu hóa", theo sử dụng ở đây, để chỉ các phương thức dùng, bao gồm đường tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong phúc mạc, trong xương ức, dưới da, trong khớp.

Dược phẩm để tiêm theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dung dịch, dung dịch phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương dạng nước hoặc không ở dạng nước, dược dụng vô trùng hoặc không vô trùng, và bột để hoàn nguyên trong dung dịch tiêm hoặc dung dịch phân tán vô trùng.

Nếu cần thiết và để phân phối hiệu quả hơn, hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào trong các hệ sử dụng giải phóng kéo dài có kiểm soát hoặc trực tiếp, như các hệ polyme, vi thể mỡ (liposome) và vi cầu.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là chế phẩm rắn để dùng theo đường uống, và ví dụ cụ thể về dạng này bao gồm viên nén, dạng hạt, dạng hạt mịn, viên nang, bột, và viên tròn.

Chế phẩm uống dạng rắn theo sáng chế có thể chứa tá dược, chất dính, chất làm trơn và chất tương tự bổ sung vào đó, ngoài muối dược dụng của (R)-pirlindol hoặc

(S)-pirlindol, và có thể được phối chế thành các dạng riêng biệt. Ví dụ về tá dược mà có thể được sử dụng bao gồm lactoza, tinh bột ngô, xenluloza tinh thể, sucroza, glucoza, manitol, sorbitol, và canxi cacbonat. Ví dụ về chất dính bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hypromeloza, hydroxyetyetyl xenluloza, hydroxyetylmetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, và rượu polyvinyl. Ví dụ về chất làm trơn bao gồm magie stearat, axit stearic, axit palmitic, canxi stearat, và bột talc.

Chế phẩm như vậy được mô tả chi tiết ở nhiều nguồn, các nguồn này là đã biết và có thể dễ dàng kiểm được đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Chẳng hạn, tài liệu Remington's The Science and Practice of Pharmacy, edited by Allen, Loyd V., Jr, 22nd edition, mô tả việc tạo ra các chế phẩm mà chúng có thể được sử dụng liên quan đến sáng chế này.

Ngoài ra, không có giới hạn đặc biệt nào về phương pháp điều chế dược phẩm rắn theo sáng chế, tuy nhiên chẳng hạn, trong trường hợp viên nén, viên nén có thể được tạo ra bằng cách trộn đều các thành phần khác nhau mô tả ở trên, và tạo ra viên nén bằng phương pháp ép tạo hạt âm mục đích chung, phương pháp ép bột trực tiếp, hoặc phương pháp tương tự. Ngoài ra, viên nén thu được theo cách như vậy có thể được cho tiến hành thêm bọc màng, bọc đường, bọc giải phóng chậm, hoặc tương tự, như được đưa vào trong các hệ sử dụng giải phóng kéo dài có kiểm soát hoặc trực tiếp, như các hệ polyme, vi thể mỡ (liposome) và vi cầu. Trong trường hợp này, ví dụ về chất bọc có thể bao gồm hypromeloza, hydroxypropyl xenluloza, rượu polyvinyl, titan oxit, bột talc, polyetylen glycol, trietyl xitrat, axit stearic, silic dioxit hydrat hóa, và silixic anhydrit nhẹ. Ví dụ về chất bọc đường bao gồm gồm arabic, gelatin tinh khiết, gelatin, sucroza tinh khiết, sucroza, canxi cacbonat kết tủa, bột talc, và canxi dihydro phosphat hydrat. Ví dụ về chất bọc giải phóng chậm bao gồm copolyme axit metacrylic LD, etyl xenluloza, copolyme aminoalkyl metacrylat RS và hypromeloza.

Liều lượng của hoạt chất theo sáng chế được dùng cho một cá thể sẽ phụ thuộc vào đáp ứng mong muốn và có thể phụ thuộc vào đối tượng cần được điều trị, tuổi, sức khỏe, thể trọng, tần suất điều trị của đối tượng này v.v., chẳng hạn, các mức liều lượng

dự định theo sáng chế bao gồm, từ 0,1 đến 10mg/kg để dùng theo đường uống, từ 0,01 đến 10mg/kg để dùng theo đường trong tĩnh mạch.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dự định để minh họa sáng chế và không nên hiểu là giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

(R)-pirindol (S)-mandelat

100g (0,38mol) *(R, S)-pirindol* hydroclorua được hòa tan trong 16L nước khử ion ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 42,4g (0,4mol) natri cacbonat khan vào dung dịch này và khuấy trong thời gian 1 đến 2 giờ.

Dung dịch nêu trên được chiết bằng 3x4L diclometan và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được làm bay hơi trong chân không đến trạng thái khô.

Bổ sung 2L axeton vào phần dịch cô đặc.

Bổ sung dung dịch chứa 27,6g (0,18mol) axit (S)-mandelic trong 150ml axeton vào dung dịch nêu trên trong khi khuấy.

Sản phẩm kết tủa được lọc, rửa bằng 2x100ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nêu trên được tạo huyền phù trong etanol (250mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 48,5g (0,13mol) *(R)-pirindol (S)-mandelat*, (hiệu suất = 68%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,2%).

Ví dụ 2

(S)-pirindol(R)-mandelat

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1, khởi đầu từ 100g (0,38mol) *(R,S)-pirindol* hydroclorua và sử dụng 27,6g (0,18mol) axit (R)-mandelic, tạo ra 45,6g (0,12mol) *(S)-pirindol(R)-mandelat* (hiệu suất = 63%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,7%).

Ví dụ 3

(S)-pirindol(R)-mandelat

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, hỗn hợp của isopropanol/axeton (1:1) được sử dụng làm dung môi hữu cơ, khởi đầu từ 10g (0,038mol) (R,S)-pirindol hydroclorua và sử dụng 2,8g (0,018mol) axit (R)-mandelic, tạo ra 4,1g (0,011mol) (S)-pirindol (R)-mandelat (hiệu suất = 57,9%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,1%).

Ví dụ 4

Axit *(S)-pirindol (R)- (+)-α-metoxo-α-triflometylphenylaxetic*

Sử dụng phương thức tương tự như trong ví dụ 1, chỉ khác ở chỗ, hỗn hợp của etanol/axeton (1:1) được sử dụng làm dung môi hữu cơ và làm axit hoạt quang, axit (R)-(+)-α-metoxo-α-triflometylphenylaxetic (8,3g) (0,018mol) được sử dụng, khởi đầu từ 10g (0,038mol) (R,S)-pirindol hydroclorua, tạo ra 4,8g (0,010mol) axit *(S)-pirindol (R)- (+)-α-metoxo-α-triflometylphenylaxetic* (hiệu suất = 52,6%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,7%).

Ví dụ 5

(R)-Pirindol hydrobromua

Sản phẩm thu được trong ví dụ 1 (10g, 0,027mol) được hòa tan trong 550ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 300ml cloroform. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi tới trạng thái khô trong chân không và 200ml axeton được bổ sung vào đó.

Dung dịch chứa 6ml HBr (dung dịch nước 48%) (0,04mol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên trong khi khuấy.

Sản phẩm kết tủa đã làm khô được lọc, rửa bằng 2x10ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nên trên được tạo huyền phù trong etanol/metyl isobutyl keton (1:1) (250mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 6,5g (0,021mol) (R)-pirindol hydrobromua (hiệu

suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,9%).

Ví dụ 6

(R)-Pirlindol xitrat

Sản phẩm thu được trong ví dụ 1 (10g, 0,027mol) được hòa tan trong 550ml nước khử ion. Pha nước được chiết bằng 3 x 300ml tricloetan. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được làm bay hơi tới trạng thái khô trong chân không và 200ml axeton được bổ sung vào đó.

Bổ sung 7,7g axit xitric khan (0,04mol) vào dung dịch nêu trên trong khi khuấy.

Sản phẩm kết tủa đã làm khô được lọc, rửa bằng 2x10ml axeton và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C.

Sản phẩm nên trên được tạo huyền phù trong etanol/1-butanol (1:4) (250 mL) và tiếp theo, được lọc và làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C, tạo ra 9,2g (0,020mol) (R)-pirlindol xitrat (hiệu suất = 74,1%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 97,6%).

Ví dụ 7

(R)-Pirlindol mesylat

Khởi đầu từ 10g (R)-pirlindol (S)-mandelat thu được trong ví dụ 1 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 5 sử dụng axit metansulfonic làm axit được dùng, thu được 7,4g (0,023mol) (R)-pirlindol mesylat (hiệu suất = 85,2%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,0%).

Ví dụ 8

(S)-pirlindol hydrobromua

Khởi đầu từ 10g (S)-pirlindol (R)-mandelat thu được trong ví dụ 2 sử dụng axit bromhydric làm axit được dùng, và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6, thu được 7,4g (0,024mol) (S)-pirlindol hydrobromua (hiệu suất = 88,9%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,2%).

Ví dụ 9

(S)-pirindol mesylat

Khởi đầu từ 10g (S)-pirindol (R)-mandelat thu được trong ví dụ 2 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6 sử dụng axit metansulfonic làm axit được dụng, thu được 6,8g (0,021mol) (S)-pirindol mesylat (hiệu suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,0%).

Ví dụ 10

(S)-Pirlindol xitrat

Khởi đầu từ 10g (R)-mandelat của (S)-pirindol thu được trong ví dụ 2 và tuân theo phương thức mô tả trong ví dụ 6 sử dụng axit xitric làm axit được dụng, thu được 9,5g (0,021mol) (R)-pirindol xitrat (hiệu suất = 77,8%). HPLC không đối xứng (độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh = 98,5%).

Ví dụ 11

Dược phẩm

Các gói chứa (S)-Pirlindol mesylat (các lượng được tính theo % khối lượng so với toàn bộ chế phẩm)

(S)-Pirlindol mesylat 1 đến 99%

Lactosa monohydrat 99 đến 1%

Việc sản xuất gói chứa bao gồm bước trộn kết hợp tất cả mọi thành phần, đưa chúng qua rây và nạp và đóng gói hỗn hợp thành gói.

Các gói chứa (R)-Pirlindol mesylat (các lượng được tính theo % khối lượng so với toàn bộ chế phẩm)

(R)-Pirlindol mesylat 1,5 đến 98,5%

Lactosa monohydrat 98,5 đến 1,5%

Việc sản xuất gói chứa bao gồm bước trộn kết hợp tất cả mọi thành phần, đưa chúng qua rây và nạp và đóng gói hỗn hợp thành gói.

Các gói chứa (S)-Pirlindol (R)-mandelat (các lượng được tính theo % khối lượng so với toàn bộ chế phẩm)

(S)-Pirlindol (R)-mandelat 1 đến 99%

Lactosa monohydrat 99 đến 1%

Việc sản xuất gói chứa bao gồm bước trộn kết hợp tất cả mọi thành phần, đưa chúng qua rây và nạp và đóng gói hỗn hợp thành gói.

Các gói chứa (R)-Pirlindol (S)-mandelat (các lượng được tính theo % khối lượng so với toàn bộ chế phẩm)

(R)-Pirlindol (S)-mandelat 2 đến 98%

Lactosa monohydrat 98 đến 2%

Việc sản xuất gói chứa bao gồm bước trộn kết hợp tất cả mọi thành phần, đưa chúng qua rây và nạp và đóng gói hỗn hợp thành gói.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, trong đó muối này được chọn từ nhóm gồm (R)-pirlindol-(S)-mandelat, (S)-pirlindol-(R)-mandelat, (R)-pirlindol hydrobromua, (R)-pirlindol xitrat, (R)-pirlindol mesylat, (S)-pirlindol hydrobromua, (S)-pirlindol mesylat và (S)-pirlindol xitrat.
2. Dược phẩm để sử dụng trong y học chứa muối được dụng theo điểm 1 cùng với chất mang, chất dẫn thuốc hoặc tá dược được dụng.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, hạt, hạt mịn, viên nang, bột và viên tròn.
4. Muối được dụng của chất đồng phân đối ảnh pirlindol để sử dụng trong y học, trong đó axit tạo thành muối được dụng này là axit hoạt quang.
5. Muối được dụng theo điểm 4, trong đó chất đồng phân đối ảnh pirlindol là (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.
6. Muối được dụng theo điểm 4, trong đó axit hoạt quang tạo ra muối được dụng của (R)-pirlindol hoặc (S)-pirlindol được chọn từ nhóm bao gồm axit (S)-mandelic, axit (R)-mandelic, axit (R)-(+)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (S)-(-)- α -metoxy- α -triflometylphenylaxetic, axit (1S,3R)-(-)-camphoric, axit (1R, 3S)-(+)-camphoric, axit L-(-)-malic và axit D-(+)-malic.