



(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)



1-0039233

(51)⁷ A61K 31/27; C07C 271/12; C07C
275/60; A61K 45/06

(13) B

(21) 1-2019-01643

(22) 06/09/2017

(86) PCT/US2017/050233 06/09/2017

(87) WO 2018/048871 15/03/2018

(30) 62/383,822 06/09/2016 US

(45) 25/03/2024 432

(43) 25/10/2019 379A

(73) 1. Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited (IE)

Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, Ireland

2. SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (KR)

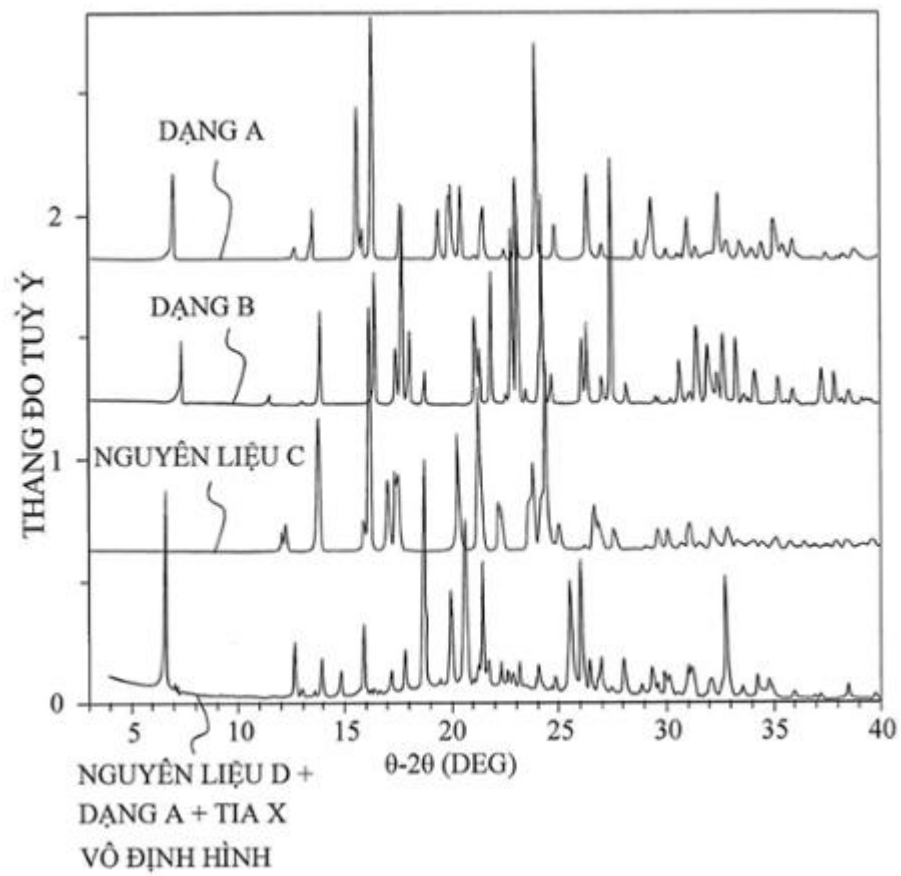
221 Pangyoyeok-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494, Republic of Korea

(72) NELSON, Jennifer Leigh (US); HURLEY, Fionn (IE).

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

(54) HỢP CHẤT (R)-2-AMINO-3-PHENYLPROPYL CARBAMAT HYDROCLORUA
DẠNG SOLVAT VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat (APC) hydroclorua dạng solvat mới được phát hiện và phương pháp điều chế APC hydroclorua. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều chế APC hydroclorua với độ tinh khiết tăng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat (APC) hydroclorua dạng solvat mới được phát hiện và phương pháp điều chế APC hydroclorua. Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp điều chế APC hydroclorua với độ tinh khiết tăng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

APC là chất tương tự phenylalanin đã được chứng minh là hữu ích trong điều trị nhiều loại rối loạn, bao gồm tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức, chứng mất trương lực, chứng ngủ rũ, mệt mỏi, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, chứng đau xơ cơ, và các chứng bệnh khác. Xem, ví dụ, các patent Mỹ số 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913; 8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; và 9,359,290; và các công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2012/0004300 và 2015/0018414. Phương pháp điều chế APC (còn có các tên gọi khác) và các hợp chất liên quan có thể được tìm thấy ở các patent Mỹ số 5,955,499; 5,705,640; 6,140,532 và 5,756,817. Tất cả các patent và đơn yêu cầu cấp patent nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng cho tất cả các mục đích.

Sáng chế khắc phục các nhược điểm tồn tại trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách đề xuất hợp chất APC dạng solvat và phương pháp điều chế APC có lượng tạp chất được giảm thiểu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến việc phát hiện ra hợp chất APC dạng solvat mới là dạng nửa hydrat. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế APC có lượng tạp chất được giảm thiểu. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp sử dụng APC dạng solvat mới và/hoặc APC với độ tinh khiết tăng để điều trị rối loạn đáp ứng với APC.

Theo đó, sáng chế đề cập đến APC hydroclorua dạng solvat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống với mẫu được thể hiện trên Fig.1 và/hoặc mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ khoảng 7,0, 13,6, 16,2, 17,4, 17,8, 18,5, 21,0, 21,7, 22,7, 23,0, 24,0, và $27,3 \pm 0,2^\circ$.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế APC hydroclorua dạng solvat, bao gồm bước tạo huyền phù đặc APC hydroclorua trong axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích) và bước thu solvat bằng phương pháp lọc chân không.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa APC, trong đó dưới khoảng 10% lượng APC trong chế phẩm này là dạng solvat theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa APC, trong đó ít nhất khoảng 30% lượng APC trong chế phẩm này là dạng solvat theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn có thể điều trị được bằng APC, ví dụ, chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức, chứng nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau xơ cơ, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, hoặc bệnh béo phì ở đối tượng cần điều trị, hoặc thúc đẩy cai thuốc lá ở đối tượng cần cai, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dạng liều chứa hợp chất dạng solvat theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế APC hydroclorua trong khi giảm thiểu sự tạp nhiễm 2-clopropan, phương pháp này bao gồm bước kết tinh APC khi có mặt dung dịch nước HCl, từ đó tạo thành các tinh thể APC hydroclorua.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa APC với độ tinh khiết tăng như được điều chế bằng phương pháp theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn có thể điều trị được bằng APC, ví dụ, chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức, chứng nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau xơ cơ, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, hoặc bệnh béo phì ở đối tượng cần điều trị, hoặc thúc đẩy cai thuốc lá ở đối tượng cần cai, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng dạng liều chứa APC với độ tinh khiết tăng như được điều chế bằng phương pháp theo sáng chế.

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn trong các hình vẽ và phần mô tả dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện nhiễu xạ mẫu tia X (XRPD) của dạng tinh thể của APC.

Fig.2 thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của Dạng B nửa hydrat của APC.

Fig.3 thể hiện phép so sánh các biểu đồ nhiệt DSC của các Dạng A và B của APC.

Fig.4 thể hiện phép so sánh các biểu đồ nhiệt nhiệt trọng (TG) của các Dạng A và B của APC.

Fig.5 thể hiện các mẫu XRPD của sự chuyển hoá từ Dạng A thành Dạng B của APC.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được thực hiện theo nhiều phương án khác nhau và không nên hiểu là sáng chế bị giới hạn ở các phương án được nêu ở đây. Thay vào đó, các phương án này được đề xuất để phần mô tả này sẽ rõ ràng và hoàn chỉnh, và sẽ truyền tải đầy đủ phạm vi bảo hộ của sáng chế đến người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, các dấu hiệu được minh họa đối với một phương án có thể được đưa vào các phương án khác, và các dấu hiệu được minh họa đối với một phương án cụ thể có thể được loại trừ khỏi phương án này. Hơn nữa, nhiều biến đổi và bổ sung vào các phương án được đề xuất ở đây sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi xem xét bản mô tả sáng chế mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có định nghĩa khác, các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Thuật ngữ được sử dụng trong phần mô tả của sáng chế ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự định làm giới hạn sáng chế.

Trừ khi ngữ cảnh có quy định khác, dự định cụ thể rằng các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong tổ hợp bất kỳ.

Hơn nữa, sáng chế cũng dự tính rằng theo một số phương án của sáng chế, dấu hiệu hoặc tổ hợp bất kỳ của các dấu hiệu được nêu ở đây có thể được loại trừ hoặc bỏ qua.

Để minh họa, nếu bản mô tả chỉ ra rằng phức hợp chứa các thành phần A, B và C, được dự định cụ thể rằng bất kỳ trong số các thành phần A, B hoặc C, hoặc tổ hợp của chúng có thể được bỏ qua hoặc không yêu cầu bảo hộ một mình hoặc trong tổ hợp bất kỳ.

Tất cả các công bố đơn, đơn yêu cầu cấp patent, patent, và các tài liệu tham khảo khác đã đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ và cho tất cả các mục đích.

Như được sử dụng ở đây, “một” (“a,” “an,” or “the”) có thể có nghĩa là một hoặc nhiều hơn một. Ví dụ, “một” (“a”) ô có thể có nghĩa là một ô hoặc nhiều ô.

“Và/hoặc” cũng được sử dụng ở đây đề cập đến và bao gồm bất kỳ và tất cả các tổ hợp khả thi của một hoặc nhiều đối tượng được liệt kê kèm theo, cũng như không có các tổ hợp khi được hiểu theo nghĩa lựa chọn (“hoặc”).

Hơn nữa, thuật ngữ “khoảng”, như được sử dụng ở đây khi đề cập đến giá trị đo được như lượng hợp chất hoặc chất theo sáng chế, liều, thời gian, nhiệt độ, và các giá trị tương tự, có nghĩa bao gồm các mức biến thiên 10%, 5%, 1%, 0,5%, hoặc thậm chí 0,1% của lượng đã xác định.

Thuật ngữ “chứa chủ yếu là” (và các biến thể về mặt ngữ pháp), như được áp dụng cho các chế phẩm theo sáng chế, có nghĩa là chế phẩm này có thể chứa các thành phần bổ sung miễn là các thành phần bổ sung này không làm thay đổi đáng kể chế phẩm này. Thuật ngữ “thay đổi đáng kể”, như được áp dụng cho chế phẩm, đề cập đến sự tăng hoặc giảm tác dụng điều trị của chế phẩm này ít nhất khoảng 20% hoặc cao hơn so với tác dụng của chế phẩm chứa các thành phần đã nêu.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến lượng chế phẩm, hợp chất, hoặc chất theo sáng chế gây ra tác dụng điều biến mà, ví dụ, có thể là tác dụng có lợi, đối với đối tượng bị rối loạn, bệnh hoặc ốm đau, bao gồm cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng (ví dụ, về một hoặc nhiều triệu chứng), làm chậm hoặc giảm diễn biến của tình trạng bệnh, làm chậm sự khởi phát của rối loạn, và/hoặc thay đổi về các tham số lâm sàng, bệnh hoặc ốm đau, v.v., như đã biết rõ trong lĩnh vực. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị hoặc lượng hữu hiệu có thể đề cập đến lượng chế phẩm, hợp chất, hoặc chất cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng ít nhất là 5%, ví dụ, ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%,

ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 100%.

“Điều trị” hoặc “đang điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến hành động bất kỳ gây ra tác dụng điều biến mà, ví dụ, có thể là tác dụng có lợi, đối với đối tượng bị rối loạn, bệnh hoặc ốm đau, bao gồm cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng (ví dụ, về một hoặc nhiều triệu chứng), làm chậm hoặc giảm diễn biến của tình trạng, và/hoặc thay đổi về các tham số lâm sàng, bệnh hoặc ốm đau, v.v., như đã biết rõ trong lĩnh vực.

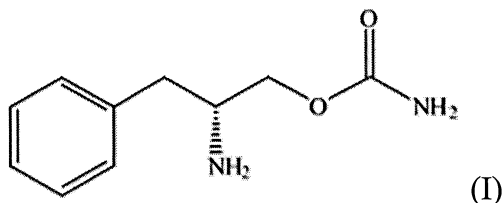
“Rối loạn có thể điều trị được bằng APC” đề cập đến rối loạn bất kỳ trong đó bước cho đối tượng sử dụng APC tạo ra tác dụng điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn ở đối tượng. Ví dụ về các rối loạn này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức, chứng nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau xơ cơ, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, hoặc bệnh béo phì.

“Được dụng”, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nguyên liệu không được mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác, tức là nguyên liệu này có thể được sử dụng cho cá thể cùng với các chế phẩm theo sáng chế, mà không gây ra các tác dụng sinh học bất lợi đáng kể hoặc tương tác gây hại với thành phần bất kỳ trong số các thành phần khác của chế phẩm chứa nó. Nguyên liệu này thường sẽ được chọn một cách tự nhiên để giảm thiểu sự phân huỷ của thành phần hoạt chất và giảm thiểu tác dụng phụ gây hại bất kỳ ở đối tượng, như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ, tài liệu Remington's Pharmaceutical Science; 21st ed. 2005).

“Đồng thời” có nghĩa là đủ gần về thời gian để gây ra tác dụng kết hợp (nghĩa là, đồng thời có thể là cùng lúc, hoặc nó có thể là hai hoặc nhiều hiện tượng xảy ra trong khoảng thời gian ngắn trước hoặc sau nhau). Theo một số phương án, việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất “đồng thời” có nghĩa là hai hợp chất này được sử dụng đủ gần về thời gian sao cho sự có mặt của chất này làm thay đổi tác dụng sinh học của chất còn lại. Hai hợp chất này có thể được sử dụng trong cùng một chế phẩm hoặc trong các chế phẩm khác nhau hoặc sử dụng lần lượt. Có thể tiến hành việc sử dụng đồng thời bằng cách trộn các hợp chất này trước khi sử dụng, hoặc bằng cách sử dụng các hợp chất này trong hai chế phẩm khác nhau, ví dụ, tại cùng một thời điểm nhưng ở các vị trí giải phẫu khác nhau hoặc sử dụng các đường sử dụng khác nhau.

Sáng chế đề cập đến việc nhận biết và mô tả đặc điểm của APC hydroclorua dạng solvat mới, được gọi là Dạng B. Hợp chất dạng solvat này là dạng nửa hydrat và là dạng hợp chất bền hơn ở mức độ ẩm cao hơn so với Dạng A khan.

Cấu trúc của bazơ tự do APC có công thức I dưới đây.



Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến APC hydroclorua dạng solvat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống với mẫu được thể hiện trên Fig.1 của dạng solvat B và/hoặc mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2θ khoảng 7,0, 13,6, 16,2, 17,4, 17,8, 18,5, 21,0, 21,7, 22,7, 23,0, 24,0, và $27,3 \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat này còn được đặc trưng bởi phép phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry) là có khoảng thu nhiệt rộng bắt đầu từ $69,1^\circ\text{C}$ và đạt đỉnh ở $71,7^\circ\text{C}$ và khoảng thu nhiệt rõ rệt bắt đầu từ $182,5^\circ\text{C}$ và đạt đỉnh ở $183,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat còn được đặc trưng bởi có độ hòa tan trong dung dịch đậm nằm trong khoảng từ 700 đến 750 mg/ml ở độ pH = 1-6,5. Theo các phương án nhất định, dạng solvat là nửa hydrat.

Theo một số phương án, dạng solvat này còn được đặc trưng bởi được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc APC trong axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nửa hydrat”, đề cập đến hydrat trong đó một phân tử nước được kết hợp với hai phân tử APC.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kết tinh” đề cập đến nguyên liệu chứa hợp chất xác định, có thể được hydrat hoá và/hoặc solvat hoá, và có hàm lượng tinh thể đủ để thể hiện mẫu nhiễu xạ có thể thấy rõ bằng kỹ thuật XRPD hoặc các kỹ thuật nhiễu xạ khác.

Dạng solvat này có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm bước tạo huyền phù đặc APC hydroclorua trong hệ dung môi thích hợp (ví dụ, axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích)) và thu được tinh thể solvat bằng cách sử dụng kỹ thuật thích hợp, ví dụ, phương pháp lọc chân không. Theo một số phương án, quy trình này được tiến hành ở khoảng nhiệt độ trong phòng, ví dụ, từ khoảng 20°C đến khoảng 28°C và trong khoảng từ 5 đến 15 (ví dụ, 10) lần thể tích của dung môi. Theo một số phương án,

bước tạo huyền phù đặc được tiến hành trong thời gian đủ để tạo thành solvat, ví dụ, ít nhất khoảng 10 giờ, ví dụ, ít nhất khoảng 10, 15, 20, 25, 50, 75, hoặc 100 giờ hoặc nhiều hơn.

Theo một số phương án, quy trình này được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 20°C và trong khoảng 5 lần thể tích dung môi. Theo một số phương án, bước tạo huyền phù đặc được tiến hành trong thời gian đủ để tạo thành solvat, ví dụ, trong khoảng từ 1 đến 2 giờ.

Dạng B ẩm được điều chế bằng các phương pháp được mô tả ở đây có thể được làm khô bằng phương pháp bất kỳ thích hợp để duy trì Dạng B và hạn chế sự khử nước thành Dạng A. Theo một số phương án, bước làm khô được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến khoảng 25°C. Theo một số phương án, bước làm khô được tiến hành ở áp suất giảm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 60000 đến 95000 Pa (600-950 mba), ví dụ, nằm trong khoảng từ 70000 đến 75000 Pa (700-750 mba). Theo một số phương án, bước làm khô được tiến hành trong thời gian thích hợp để đạt được độ khô hoàn toàn, ví dụ, nằm trong khoảng từ 4 đến 40 giờ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 10 đến 24 giờ. Theo một số phương án, bước làm khô được tiến hành ở độ ẩm cao, ví dụ, độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 80 đến 100%.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến chế phẩm, ví dụ, dạng liều, chứa APC, trong đó dưới khoảng 10% lượng APC trong chế phẩm này là solvat dạng B. Theo một số phương án, dưới khoảng 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, hoặc 1% lượng APC là solvat dạng B. Theo một số phương án, dạng liều là dạng liều dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, bao gồm, ví dụ, dạng liều giải phóng ngay.

Khía cạnh khác nữa theo sáng chế đề cập đến chế phẩm, ví dụ, dạng liều, chứa APC, trong đó ít nhất khoảng 30% lượng APC trong chế phẩm này là solvat dạng B, ví dụ, khoảng 30% đến khoảng 99% hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90% lượng APC là solvat dạng B. Theo một số phương án, dạng liều là dạng liều dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén hoặc viên nang, bao gồm, ví dụ, dạng liều giải phóng ngay.

Theo một số phương án, dạng liều là dạng liều giải phóng ngay mà giải phóng ít nhất 85%, ví dụ, ít nhất 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%, lượng HCl APC được chứa trong đó, trong khoảng thời gian ngắn hơn 15 phút sau khi cho đối tượng sử dụng viên nén. Các dạng liều giải

phóng ngay này được bộc lộ, ví dụ, trong đơn tạm thời Mỹ số 62/383,818, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ.

Các chế phẩm APC, bao gồm chế phẩm giải phóng ngay, có thể được xử lý thành các dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng qua đường miệng như, ví dụ, viên nang được nạp đầy, viên nén hoặc viên nén được bao, hoặc dạng liều khác thích hợp để sử dụng qua đường miệng bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Các dạng liều giải phóng ngay được bào chế như đã mô tả có thể được làm tương thích để sử dụng qua đường miệng, sao cho đạt được và duy trì được mức điều trị của APC trong khoảng thời gian đã chọn trước. Theo các phương án nhất định, dạng liều giải phóng ngay như đã mô tả ở đây có thể bao gồm dạng liều rắn dùng qua đường miệng có hình dạng và kích cỡ mong muốn bất kỳ bao gồm hình tròn, hình ovan, hình trụ tròn, hoặc hình đa giác. Theo một phương án tương tự, các bề mặt của dạng liều giải phóng ngay có thể là mặt phẳng, mặt tròn, mặt lõm, hoặc mặt lồi.

Cụ thể, khi chế phẩm giải phóng ngay này được bào chế dưới dạng viên nén, viên nén giải phóng ngay chứa tỉ lệ phần trăm tương đối lớn và lượng tuyệt đối của APC và do đó được mong đợi là cải thiện sự tuân thủ và thuận tiện cho bệnh nhân bằng cách thay thế yêu cầu phải uống một lượng lớn chất lỏng hoặc huyền phù thể lỏng/rắn. Một hoặc nhiều viên nén giải phóng ngay như đã mô tả ở đây có thể được sử dụng bằng cách nuốt qua đường miệng, ví dụ, được đặt gần nhau (closely spaced), nhằm cung cấp liều APC hữu hiệu điều trị cho đối tượng trong khoảng thời gian tương đối ngắn.

Khi mong muốn hoặc khi cần thiết, bề mặt ngoài của dạng liều giải phóng ngay có thể được bao, ví dụ, bằng một lớp bao màu hoặc bằng một lớp chống ẩm bằng cách sử dụng các nguyên liệu và phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Dạng liều này có thể chứa lượng APC bất kỳ hoặc muối dược dụng của nó thích hợp để sử dụng dưới dạng liều đơn vị. Theo một số phương án, dạng liều chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg dược chất hoặc khoảng hoặc giá trị bất kỳ thuộc khoảng này, ví dụ, từ khoảng 10 mg đến khoảng 500 mg, ví dụ, khoảng 37,5 mg, khoảng 75 mg, khoảng 150 mg, hoặc khoảng 300 mg.

APC hoặc muối dược dụng của nó có thể thu được hoặc tổng hợp được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực và như đã mô tả ở đây. Chi tiết về các sơ đồ phản ứng để tổng hợp APC đã được mô tả trong các patent Mỹ số 5,705,640; 5,756,817;

5,955,499; và 6,140,532, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ.

Trong quá trình phát triển các quy trình sản xuất đối với APC, đã phát hiện ra rằng các hàm lượng tạp chất 2-clopropan (tức là isopropyl clorua) không thể chấp nhận được có thể xuất hiện trong quá trình kết tinh APC hydroclorua. Việc làm giảm thiểu 2-clopropan được mong đợi do đây là tạp chất có nguy cơ gây độc trên gen. Bởi vậy, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế APC hydroclorua cải tiến trong đó sự tạp nhiễm 2-clopropan được giảm thiểu. Với phương pháp cải tiến này, hàm lượng 2-clopropan trong sản phẩm cuối cùng có thể là dưới khoảng 10 ppm, ví dụ, dưới khoảng 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 ppm.

Bởi vậy, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế APC hydroclorua trong khi giảm thiểu sự tạp nhiễm 2-clopropan, phương pháp này bao gồm bước kết tinh APC khi có mặt dung dịch nước HCl, từ đó tạo thành các tinh thể APC hydroclorua. Bước kết tinh có thể được tiến hành với bazơ tự do của APC có mặt trong dung môi thích hợp, ví dụ, isopropanol.

Theo một số phương án, dung dịch nước HCl là dung dịch nước HCl 37%. Theo một số phương án, bước kết tinh được tiến hành ở nhiệt độ trong khoảng từ khoảng 15°C đến khoảng 40°C, ví dụ, từ khoảng 25°C đến khoảng 35°C, sau đó là bước làm lạnh xuống nhiệt độ dưới 0°C, ví dụ, từ khoảng -5°C đến khoảng -25°C, ví dụ, khoảng -15°C. Theo một số phương án, các tinh thể được làm khô ở nhiệt độ dưới khoảng 45°C, ví dụ, dưới khoảng 40°C, 35°C, hoặc 30°C. Theo một số phương án, bước kết tinh được tiến hành khi có mặt dung dịch nước HCl 37% với lượng trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1,2 đương lượng mol (ví dụ, khoảng 1,05 đương lượng mol) ở nhiệt độ trong khoảng từ khoảng 25°C đến khoảng 35°C, sau đó là nhiệt độ khoảng -15°C.

Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả để điều trị các tình trạng bệnh có thể điều trị được bằng APC, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng liều như đã mô tả ở đây. Ví dụ, dạng liều theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng cần điều trị về chứng ngủ rũ, chứng mất trương lực, tình trạng buồn ngủ ban ngày quá mức, chứng nghiện thuốc, rối loạn chức năng tình dục, mệt mỏi, chứng đau xơ cơ, rối loạn giảm chú ý/tăng động, hội chứng chân không yên, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, hoặc bệnh béo phì, hoặc để thúc đẩy cai thuốc lá ở đối tượng cần cai. Xem, ví dụ, các patent Mỹ số 8,232,315; 8,440,715; 8,552,060; 8,623,913;

8,729,120; 8,741,950; 8,895,609; 8,927,602; 9,226,910; và 9,359,290; và các công bố đơn Mỹ số 2012/0004300 và 2015/0018414; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nhằm điều trị rối loạn.

Các dạng liều được bộc lộ trong bản mô tả có thể được cung cấp dưới dạng kit bao gồm, ví dụ, đồ chứa chứa nhiều viên nén hoặc viên nang giải phóng ngay, trong đó viên nén hoặc viên nang này có thể được đóng gói riêng lẻ, như trong bao bì nhôm hoặc trong gói xốp. Viên nén hoặc viên nang có thể được đóng gói dưới nhiều dạng có hoặc không có chất hút ẩm hoặc các nguyên liệu khác để ngăn không cho nước thâm nhập. Vật liệu hoặc phương tiện hướng dẫn, như nhãn in, cũng có thể được bao gồm cho việc sử dụng chúng, ví dụ, lần lượt trong khoảng thời gian đã chọn trước và/hoặc theo các khoảng thời gian đã chọn trước, để thu được hàm lượng APC *in vivo* mong muốn trong khoảng thời gian đã chọn trước, để điều trị tình trạng bệnh đã chọn trước.

Liều hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 2000 mg của APC hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để đạt được các kết quả được bộc lộ trong bản mô tả. Ví dụ, liều hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 1000 mg, ví dụ, từ khoảng 20 đến 500 mg, theo liều đơn nhất hoặc liều chia nhỏ, được sử dụng. Theo một số phương án, liều hàng ngày này có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 150 mg/kg thể trọng, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,2 đến khoảng 18 mg/kg thể trọng.

Theo một phương án của sáng chế, APC được sử dụng cho đối tượng khi cần để điều trị rối loạn. Hợp chất này có thể được sử dụng liên tục hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng nhiều hơn một lần mỗi ngày, ví dụ, 2, 3, hoặc 4 lần mỗi ngày, hoặc một lần mỗi 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 ngày. Theo một phương án khác, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng không quá một lần một tuần, ví dụ, không quá hai tuần một lần, một tháng một lần, hai tháng một lần, ba tháng một lần, bốn tháng một lần, năm tháng một lần, sáu tháng một lần hoặc lâu hơn. Theo một phương án khác, hợp chất này được sử dụng bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều phác đồ khác nhau, ví dụ, đầu tiên là thường xuyên hơn (ví dụ, để tích lũy lên tới mức nhất định, ví dụ, một lần một ngày hoặc nhiều hơn) và sau đó là ít thường xuyên hơn (ví dụ, một lần một tuần hoặc ít hơn). Theo các phương án khác, hợp chất này có thể được sử dụng theo phác đồ sử dụng không liên tục bất kỳ. Theo một ví dụ, hợp chất này có thể được sử dụng không quá ba ngày một lần, bốn ngày một lần, năm ngày một lần, sáu

ngày một lần, bảy ngày một lần, tám ngày một lần, chín ngày một lần, mười ngày một lần, hoặc lâu hơn. Việc sử dụng này có thể tiếp tục trong một, hai, ba, hoặc bốn tuần hoặc một, hai, hoặc ba tháng, hoặc lâu hơn. Tùy ý, sau khoảng thời gian nghỉ, hợp chất này có thể được sử dụng theo phác đồ giống nhau hoặc khác nhau. Khoảng thời gian nghỉ này có thể là một, hai, ba, hoặc bốn tuần, hoặc lâu hơn, tùy theo hiệu quả được động học của hợp chất này lên đối tượng. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể được sử dụng để tích lũy lên tới mức nhất định, sau đó được duy trì ở mức không đổi và sau đó là liều kéo dài.

Theo một khía cạnh của sáng chế, APC được cung cấp cho đối tượng đồng thời với chất trị liệu bổ sung. Chất trị liệu bổ sung này có thể được cung cấp trong cùng chế phẩm với hợp chất này hoặc trong một chế phẩm riêng biệt. Chất trị liệu bổ sung này có thể được cung cấp cho đối tượng theo phác đồ khác hoặc đường dùng khác so với hợp chất này. Chất trị liệu bổ sung này có thể là chất bất kỳ đem lại lợi ích cho đối tượng. Các chất khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất kích thích, chất chống loạn thần, chất chống trầm cảm, chất điều trị rối loạn thần kinh, và chất hoá trị liệu. Một chất trị liệu có thể được sử dụng trong cùng một khoảng thời gian là Xyrem®, có bán trên thị trường bởi Jazz Pharmaceuticals, được sử dụng để điều trị chứng ngủ rũ và chứng mất trương lực. Xem các patent Mỹ số 8,952,062 và 9,050,302.

Sáng chế có thể được sử dụng trong nghiên cứu cũng như các ứng dụng trong thú y và y học. Các đối tượng thích hợp thường là đối tượng động vật có vú. Thuật ngữ “động vật có vú” như được sử dụng ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, người, động vật linh trưởng không phải người, gia súc, cừu, dê, lợn, ngựa, mèo, chó, thỏ, động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột cống hoặc chuột nhắt), v.v.. Các đối tượng người bao gồm đối tượng trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ vị thành niên, người trưởng thành và người già.

Theo các phương án cụ thể, đối tượng này là đối tượng người mắc rối loạn có thể điều trị được bằng APC. Theo các phương án khác, đối tượng được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế là mô hình động vật mắc rối loạn có thể điều trị được bằng APC.

Đối tượng này có thể là đối tượng “cần” các phương pháp theo sáng chế, ví dụ, cần tác dụng điều trị của các phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, đối tượng này có thể là đối tượng đang mắc rối loạn có thể điều trị được bằng APC, bị nghi là mắc rối loạn có thể điều trị được bằng APC, và/hoặc được biết trước là mắc rối loạn có thể điều trị được

bằng APC, và các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh và/hoặc phòng bệnh.

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn theo các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Hợp chất (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua dạng solvat

Tiến hành sàng lọc dạng đa hình và solvat của APC để đánh giá xu hướng tồn tại của nó dưới nhiều dạng rắn khác nhau và xác định dạng bền của hợp chất này. Bốn lô APC được xác định đặc điểm từng phần. Tất cả các lô này được phát hiện đều là cùng một nguyên liệu khan kết tinh, và nguyên liệu này được gọi là Dạng A.

Tiến hành sàng lọc dạng đa hình và solvat của APC bằng cách sử dụng các kỹ thuật kết tinh khác nhau để thay đổi các điều kiện tạo mầm và phát triển khi kiểm tra cả điều kiện nhiệt động và động học. Các hệ dung môi có các tính chất hoá học đa dạng được sử dụng, và các thí nghiệm đã chọn đặc biệt tập trung vào các dung môi xử lý. Các thí nghiệm đã chọn cũng được tiến hành qua các thí nghiệm tạo muối bằng cách sử dụng bazơ tự do và hướng tới muối monohydroclorua.

Dạng nửa hydrat kết tinh được xác định và gọi là Dạng B. Dạng B được tạo ra từ huyền phù đặc trong axetonitril:nước (95%:5% thể tích:thể tích) ở nhiệt độ trong phòng. Dạng B này cũng được tạo ra từ huyền phù đặc trong *p*-dioxan:nước (95%:5% thể tích:thể tích) ở nhiệt độ tiểu môi trường. Dạng B này cũng được quan sát thấy dưới dạng hỗn hợp với Dạng A hoặc các nguyên liệu kết tinh khác từ nhiều thí nghiệm khác nhau như làm bay hơi và kết tủa nhanh trong etanol, hexafloisopropanol, metanol, và/hoặc nước. Sự chuyển hoá một phần thành Dạng B cũng được quan sát thấy sau khi gây ứng suất lên Dạng A trong điều kiện độ ẩm khoảng 75% (RH).

Mẫu XRPD của Dạng B được thể hiện trên Fig. 1. Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của Dạng B thể hiện khoảng thu nhiệt rộng ở 69,1°C (thời điểm bắt đầu), 71,7°C (đỉnh tối đa) (Fig. 2). Khoảng thu nhiệt này được kết hợp với sự hao hụt khối lượng 3,5% tương ứng trên biểu đồ nhiệt TG, tính thành xấp xỉ 0,5 mol nước. Các hiện tượng này có thể là do sự khử nước. Khoảng thu nhiệt rõ rệt được quan sát thấy ở 182,5°C (thời điểm bắt đầu), 183,6°C (đỉnh tối đa) sau đó là khoảng toả nhiệt ở 185,2°C (đỉnh tối đa) có khả năng là do hiện tượng kết tinh lại. Sau đó là khoảng thu nhiệt ở

190,1°C (đỉnh tối đa). So sánh các biểu đồ nhiệt DSC và nhiệt trọng (TG) của Dạng B và Dạng A được thể hiện trên Fig. 3 và Fig. 4.

Phân tích Karl Fischer cho thấy Dạng B chứa nước với lượng ~3,71% khối lượng hoặc xấp xỉ 0,5 mol. Số liệu này phù hợp với sự hao hụt khối lượng được quan sát thấy ở biểu đồ nhiệt TG.

Hình ảnh dưới kính hiển vi của Dạng B được chụp và thể hiện các tấm kéo dài (~50-100 μm) và các mảnh nhỏ hơn.

Độ hòa tan trong nước của Dạng B được đo ở trên 700 mg/ml trong các dung dịch đệm pH khác nhau như thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Dung môi	Điều kiện pH (dung dịch đệm) ban đầu đo được	Độ pH (mẫu đệm)	Độ hòa tan (giá trị mg/ml trung bình của ba lần đo)
Dung dịch đệm có độ pH = 1,2	1,2	4,5	732,26
Dung dịch đệm có độ pH = 4,5	4,5	5,7	733,04
Dung dịch đệm có độ pH = 5,5	5,5	6,0	741,79
Dung dịch đệm có độ pH = 7,4	7,4	6,4	746,41

Các tinh thể APC được đưa vào để phân tích cấu trúc tinh thể đơn. Cấu trúc này được xác định bởi kỹ thuật nhiễu xạ tia X tinh thể đơn. Các tham số ô đơn nghiêng và thể tích tính được là: $a = 15,9491(8)$ Å; $b = 5,8431(6)$ Å; $c = 12,7663(12)$ Å; $\beta = 94,404(5)^\circ$ ($\alpha = \gamma - 90^\circ$); $V = 1186,21(18)$ Å³. Khối lượng phân tử của đơn vị bất đối xứng trong cấu trúc tinh thể của APC Dạng B là 239,70 g mol⁻¹ với $Z = 4$, dẫn đến mật độ tính được là 1,342 g cm⁻³. Nhóm không gian được xác định là $C2$ (số 5). Các tham số nhóm không gian và ô đơn vị phù hợp với các tham số thu được trước đó từ việc chỉ số hoá XRPD đối với Dạng B.

Khi đạt được đủ RH tương đối, Dạng A chuyển hoá thành Dạng B. Các thí nghiệm huyền phù đặc hoán chuyển được tiến hành với Dạng A và Dạng B cho thấy dạng B là dạng bền hơn ở RH xấp xỉ 50% hoặc cao hơn ở nhiệt độ trong phòng.

Các thí nghiệm huyền phù đặc được thực hiện với nhiều hoạt độ nước khác nhau bắt đầu chỉ với Dạng A và cũng bằng cách tiến hành hoán chuyển huyền phù đặc hoặc các dung dịch tiền bão hoà với APC và sau đó thêm các lượng tương đương của Dạng A và Dạng B. Khi chỉ tạo huyền phù đặc Dạng A, sự chuyển hoá thành Dạng B ở nhiệt độ trong phòng xảy ra ở RH 67%, và RH 40% ở 2-8°C. Với sự hoán chuyển huyền phù đặc, Dạng B được tách ra từ tất cả các thí nghiệm với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50% đến 70%.

Hai thí nghiệm quy mô nhỏ được tiến hành trong axetonitril:nước (95%:5% thể tích:thể tích) để đánh giá xem việc chuyển hoá Dạng A thành Dạng B qua đêm có khả thi hay không. Các thí nghiệm được tiến hành ở xấp xỉ 98 mg/ml và xấp xỉ 51 mg/ml. Cả hai thí nghiệm đều tạo ra Dạng B sau khi tạo huyền phù đặc trong xấp xỉ 24 giờ cho thấy động học của sự chuyển hoá Dạng A thành Dạng B có thể xảy ra trong vòng 24 giờ (Fig. 5).

Các nghiên cứu làm khô được thực hiện trên Dạng B. Thí nghiệm làm khô được thực hiện ở nhiều nhiệt độ khác nhau trong hoặc ngoài chân không. Thêm vào đó, các bước nghiền, bảo quản có mặt chất hút ẩm, và gây ứng suất RH thấp được tiến hành. Trong tất cả các thí nghiệm, Dạng B được khử nước một phần hoặc hoàn toàn thành Dạng A. Sự chuyển hoá một phần thành Dạng A xảy ra sau khi làm khô chân không ở nhiệt độ môi trường trong 1 ngày, gia nhiệt ở 40°C trong 1 ngày, bảo quản có mặt chất hút ẩm trong 1 ngày, và gây ứng suất ở RH 33% trong 2 tuần. Sự khử nước hoàn toàn thành Dạng A xảy ra sau khi làm khô chân không ở 50°C trong 1 ngày, gia nhiệt ở 80°C trong 1 ngày, và nghiền. Kết quả của các nghiên cứu làm khô trên Dạng B cho thấy Dạng B không bền trong điều kiện RH thấp hoặc nhiệt độ tăng.

Phương pháp mở rộng quy mô để điều chế Dạng B đã được phát triển. APC được tạo huyền phù đặc trong axetonitril:nước (95%:5% thể tích:thể tích) trong khi duy trì nhiệt độ ở 22°C. Các mẫu huyền phù phụ được lấy định kỳ, lọc chân không, và phân tích bằng kỹ thuật XRPD. Đã phát hiện ra rằng hỗn hợp của Dạng B và lượng rất nhỏ của Dạng A được quan sát thấy từ xấp xỉ 20 đến 28,5 giờ. So với mẫu phụ thu được sau 20 giờ, sự tăng Dạng A được quan sát thấy ở mẫu phụ thu được ở 24 giờ. Đây có thể là

do sự khử nước bị gây ra bởi phương pháp lọc chân không và độ ẩm không khí thấp. Khuấy huyền phù đặc thêm 3 ngày và thu được một mẫu phụ khác. Kỹ thuật phân tích XRPD cho thấy mẫu phụ thu được ở xấp xỉ 91 giờ là Dạng B. Huyền phù đặc được tách bằng phương pháp lọc chân không sau khi tạo huyền phù đặc trong xấp xỉ 121,5 giờ, và bánh ướt được rửa bằng hai thể tích bánh lọc của axetonitril:nước (95%:5% thể tích:thể tích). Kỹ thuật phân tích XRPD cho thấy phần bánh ướt bao gồm Dạng B. Phần bánh ướt này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường trong xấp xỉ 16 giờ. Kỹ thuật phân tích XRPD cho thấy nguyên liệu đã làm khô được khử nước nhẹ thành Dạng A, trong đó Dạng A chiếm xấp xỉ 5% trong hỗn hợp này. Sự khử nước có thể tránh được bằng cách làm khô ngoài chân không hoặc làm khô trong điều kiện RH cao (xấp xỉ 75%).

Hỗn hợp của Dạng B và lượng rất nhỏ của Dạng A được phân tích thêm bằng Karl Fischer để xác định hàm lượng nước và ^1H NMR dung dịch để ước tính lượng dung môi. Phân tích Karl Fischer cho thấy hỗn hợp này chứa xấp xỉ 3,52% nước hoặc 0,47 mol nước với mỗi mol APC. Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của APC. Nước và lượng rất nhỏ của axetonitril (0,003 mol với mỗi mol APC) cũng được quan sát thấy trong phổ này.

Phương pháp mở rộng quy mô bổ sung để điều chế Dạng B đã được phát triển làm giảm thời gian phản ứng và thể tích và tăng hiệu suất. Bước tách Dạng B từ Dạng A được tiến hành trong 5 lần thể tích dung môi (axetonitril:nước (95%:5% thể tích:thể tích)) ở khoảng 20°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Quy trình làm khô được tiến hành ở nhiệt độ lò sấy từ 20 đến 25°C và điều kiện chân không thấp (70000-75000 Pa (700-750 mba)). Trong các điều kiện làm khô này, Dạng B có tính bền và không phát hiện thấy Dạng A được tạo thành. Phương pháp này được sử dụng trên mẻ APC nặng 4,5 kg và tạo ra Dạng B với hiệu suất 93,7%.

Ví dụ 2. Tổng hợp (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua trong đó lượng 2-clopropan được giảm thiểu

Đầu tiên, quy trình điều chế APC hydroclorua từ bazơ tự do trên quy mô lớn được tiến hành như sau. Pha loãng dung dịch bazơ tự do APC trong rượu isopropylic bằng rượu isopropylic để có nồng độ cuối cùng là 19% trọng lượng/trọng lượng. Thêm nước (37 g/mol) vào, và làm nóng dung dịch đến 70°C . Khí HCl (khoảng 2 đương lượng) được thêm vào khoảng trống phía trên dung dịch này qua lưu kế. Khi HCl hoà tan, nhiệt độ tăng đến 75 - 80°C . Dung dịch siêu bão hoà trong được kết mầm nhanh trong vòng 15

phút sau khi thêm. APC hydroclorua được kết tinh. Huyền phù được khuấy ở 78°C, sau đó được làm lạnh xuống 40°C trong 10 giờ. Huyền phù còn được làm lạnh xuống 20°C, sau đó xuống 3°C trong 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc và được rửa bằng rượu isopropylic. Bánh ướt được làm khô dưới áp suất giảm trong ít nhất 16 giờ.

Phương pháp này tạo ra các hàm lượng không thể chấp nhận được của tạp chất 2-clopropan (2-CP) có nguy cơ gây độc trên gen, thường mong muốn ở hàm lượng không vượt quá 5 ppm. Các hàm lượng này có thể xảy ra do các điều kiện kết tinh phức tạp (nạp HCl khi gần lên đến nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng, khuấy 1 giờ ở 78°C, sau đó làm mát xuống 40°C trong 10 giờ, sau đó tiếp tục làm lạnh xuống 3°C). Bước làm khô tinh thể, ngay cả ở các nhiệt độ tăng cao, không khiến lượng 2-CP giảm đi. Bước tạo huyền phù tinh thể lại cũng không có tác dụng.

Do gặp khó khăn trong việc loại bỏ 2-CP ngay khi nó được tạo thành, cần phải thay đổi các điều kiện kết tinh để tránh sự hình thành 2-CP. Việc bắt đầu với bazơ tự do APC trong isopropyl axetat ngăn sự hình thành 2-CP nhưng khiến kiểm soát quá trình kết tinh kém, dẫn đến sự hình thành lớp vỏ dày trong thiết bị phản ứng, và tạo ra tinh thể rất nhỏ, do đó các điều kiện này là không thích hợp. Bước nạp khí HCl ở nhiệt độ thấp hơn (30-35°C) kiểm soát sự hình thành 2-CP nhưng khiến kiểm soát quá trình kết tinh kém, dẫn đến sự hình thành lớp vỏ dày trong thiết bị phản ứng, và tạo ra nguyên liệu kém kết tinh hơn, nên các điều kiện này là không thích hợp.

Do bước nạp HCl ở dạng khí gây kết tinh tự phát không mong muốn trong các điều kiện đã đánh giá, tiến hành thử nghiệm bước thêm HCl dưới dạng dung dịch pha nước 37%. Quy trình này làm tăng tổng lượng nước lên gấp 1,76 lần, từ 37 g/mol lên 65 g/mol, do đó huyền phù thu được phải được làm lạnh xuống nhiệt độ thấp hơn nhằm tăng hiệu suất lên mức cao nhất. Tuy nhiên, lượng nước lớn hơn kết hợp với lượng axit dư có số mol nhỏ hơn (1,05 đương lượng mol so với 2 đương lượng mol) và nhiệt độ thấp hơn này góp phần làm giảm thiểu tốc độ hình thành 2-CP.

Quy trình chung đã được phát triển như sau. Pha loãng dung dịch bazơ tự do APC trong rượu isopropylic bằng rượu isopropylic để có nồng độ cuối cùng là 19% trọng lượng/trọng lượng. Dung dịch trong được làm ấm đến 25°C (20-30°C). Dung dịch nước HCl 37% được thêm chậm vào dung dịch trong này. Nhiệt độ được cho tăng đến 30°C. Việc tạo mầm được thực hiện ngay sau đó (trong vòng 15 phút). Dung dịch trong

được khuấy trong 15 phút ở 30°C, nhờ đó APC hydroclorua bắt đầu kết tinh chậm. Thêm một lượng dung dịch nước HCl 37% nữa vào huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, sau đó được làm lạnh xuống -15°C trong 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sản phẩm được thu hồi dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng và được rửa bằng rượu isopropylic. Sản phẩm ướt được làm khô ở 35°C (30-40°C) trong dòng nitơ.

Theo một ví dụ, dung dịch bazơ tự do APC (16,9 g, 0,0871 mol) được pha loãng bằng rượu isopropylic (43,8 g) và được làm ấm đến 30°C. Dung dịch nước HCl 37% (4,51 g, 0,0458 mol, 0,525 đương lượng mol) được thêm nhỏ giọt trong khi duy trì nhiệt độ $\leq 35^\circ\text{C}$. APC hydroclorua (22 mg) được thêm vào dung dịch trong. Dung dịch này trở nên đục gần như ngay lập tức. Thu được huyền phù sau 15 phút. Không thấy kết tinh xung quanh thiết bị phản ứng. Một lượng dung dịch nước HCl 37% (4,51 g, 0,0458 mol, 0,525 đương lượng mol) nữa được thêm nhỏ giọt trong khi duy trì nhiệt độ $\leq 35^\circ\text{C}$. Sau khi nạp dung dịch nước HCl, huyền phù được khuấy ở 30°C trong 1 giờ, làm lạnh xuống -15°C trong 2 giờ và khuấy 2 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng IPA (16,7 g) và làm khô ở 35°C, 3000-5000 Pa (30-50 mba) trong 17 giờ trong dòng khí. 16,87 g sản phẩm được thu hồi (hiệu suất 83,96%). Quá trình kết tinh diễn ra rất trôi chảy. Sản phẩm là bột kết tinh màu trắng. Không phát hiện thấy 2-CP.

Hai mẻ nữa được điều chế bằng cách sử dụng cùng một quy trình như trên. Trong cả hai mẻ, hàm lượng 2-CP trong sản phẩm là dưới 1 ppm.

Phần mô tả trên là minh họa cho sáng chế, và không được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế. Sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây, bao gồm cả các dạng tương đương của yêu cầu bảo hộ. Tất cả các công bố đơn, đơn yêu cầu cấp patent, patent, công bố patent, và các tài liệu tham khảo bất kỳ khác trong bản mô tả được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ cho các nội dung liên quan đến câu và/hoặc đoạn bao gồm tài liệu được trình bày.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua dạng solvat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống với mẫu được thể hiện ở Dạng B trên Fig.1.
2. Hợp chất dạng solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này còn được đặc trưng bởi phép phân tích nhiệt quét vi sai là có khoảng thu nhiệt rộng bắt đầu từ 69,1°C và đạt đỉnh ở 71,7°C và khoảng thu nhiệt rõ rệt bắt đầu từ 182,5°C và đạt đỉnh ở 183,6°C.
3. Hợp chất dạng solvat theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dạng solvat là nửa hydrat.
4. Hợp chất dạng solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này còn được đặc trưng bởi được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua trong axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích).
5. Quy trình điều chế hợp chất (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua dạng solvat, bao gồm bước tạo huyền phù đặc (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua trong axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích) và bước thu solvat bằng phương pháp lọc chân không.
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó bước tạo huyền phù đặc được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.
7. Quy trình theo điểm 5 hoặc 6, trong đó bước tạo huyền phù đặc được thực hiện trong ít nhất khoảng 20 giờ.
8. Chế phẩm chứa (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua, trong đó ít nhất 30% lượng (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua là hợp chất dạng solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4.
9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó chế phẩm này là dạng liều.
10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó chế phẩm này là dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng ngay.
11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó chế phẩm này là viên nén hoặc viên nang.

12. Phương pháp điều chế (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua trong khi làm giảm thiểu sự tạp nhiễm 2-clopropan, phương pháp này bao gồm bước kết tinh (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat khi có mặt dung dịch nước HCl, từ đó tạo thành các tinh thể (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua.
13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó bước kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 25°C đến khoảng 30°C.
14. Phương pháp theo điểm 12 hoặc 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm khô tinh thể (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua ở nhiệt độ khoảng 35°C hoặc thấp hơn.
15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó lượng 2-clopropan trong (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua là nhỏ hơn khoảng 5 ppm.
16. Chế phẩm chứa (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua và 2-clopropan, trong đó chế phẩm này chứa 2-clopropan với lượng nhỏ hơn khoảng 5 ppm.
17. Chế phẩm theo điểm 16, trong đó chế phẩm này chứa 2-clopropan với lượng nhỏ hơn khoảng 1 ppm.
18. Chế phẩm theo điểm 16 hoặc 17, trong đó chế phẩm này là dạng liều.
19. Chế phẩm theo điểm 18, trong đó chế phẩm này là dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng ngay.
20. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó chế phẩm này là viên nén hoặc viên nang.
21. Hợp chất (*R*)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua dạng solvat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh ở góc 2 θ khoảng 7,0, 13,6, 16,2, 17,4, 17,8, 18,5, 21,0, 21,7, 22,7, 23,0, 24,0, và 27,3 $\pm$ 0,2°.
22. Hợp chất dạng solvat theo điểm 21, trong đó hợp chất này còn được đặc trưng bởi phép phân tích nhiệt quét vi sai là có khoảng thu nhiệt rộng bắt đầu từ 69,1°C và đạt đỉnh ở 71,7°C và khoảng thu nhiệt rõ rệt bắt đầu từ 182,5°C và đạt đỉnh ở 183,6°C.
23. Hợp chất dạng solvat theo điểm 21, trong đó dạng solvat là nửa hydrat.

24. Hợp chất dạng solvat theo điểm 21, trong đó hợp chất này còn được đặc trưng bởi được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua trong axetonitril/nước (95%/5% thể tích/thể tích).
25. Chế phẩm chứa (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua, trong đó ít nhất 30% lượng (R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamat hydroclorua là hợp chất dạng solvat theo điểm 21.
26. Chế phẩm theo điểm 25, trong đó chế phẩm này là dạng liều.
27. Chế phẩm theo điểm 26, trong đó chế phẩm này là dạng liều dùng qua đường miệng giải phóng ngay.
28. Chế phẩm theo điểm 27, trong đó chế phẩm này là viên nén hoặc viên nang.

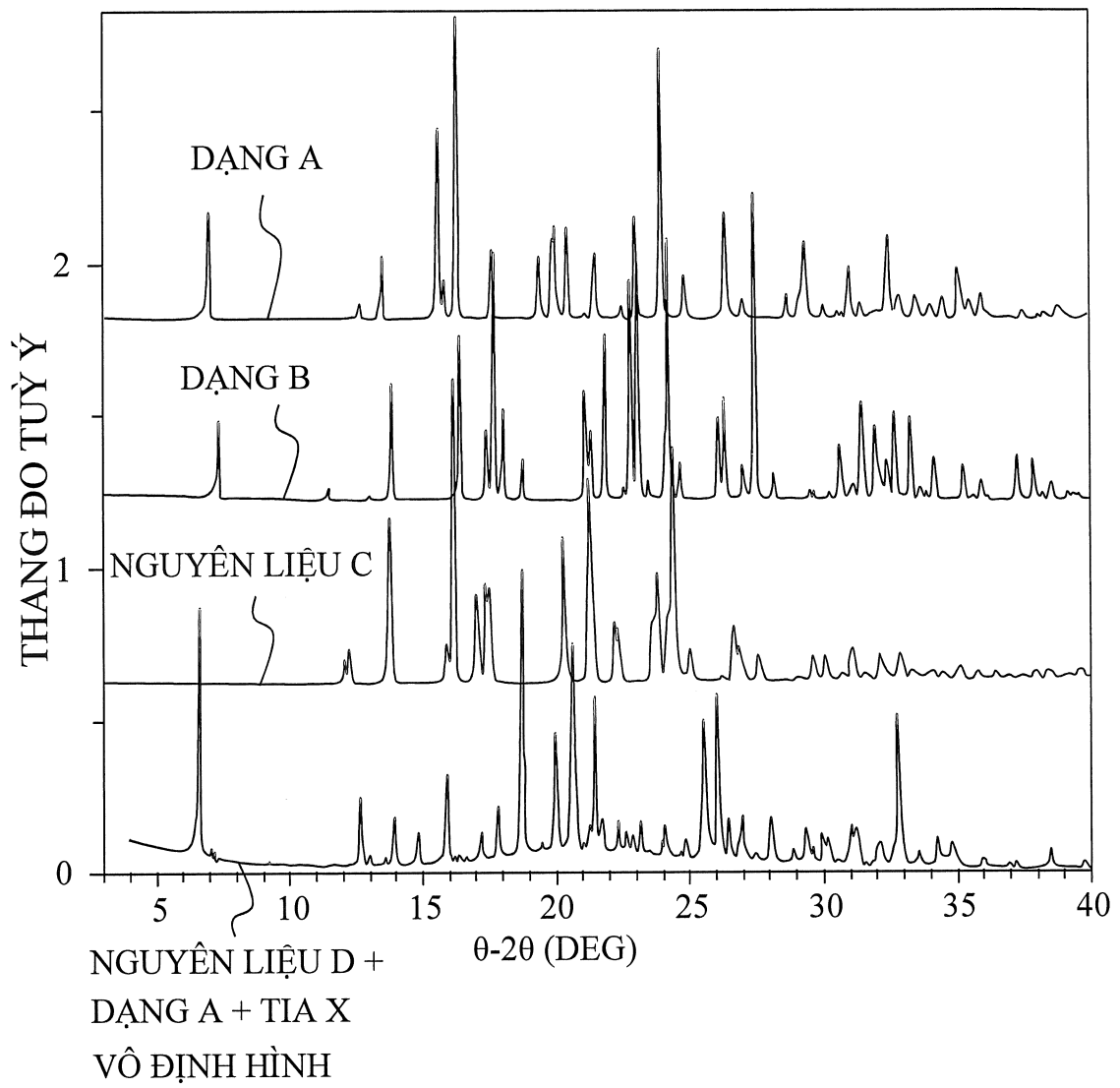


FIG.1

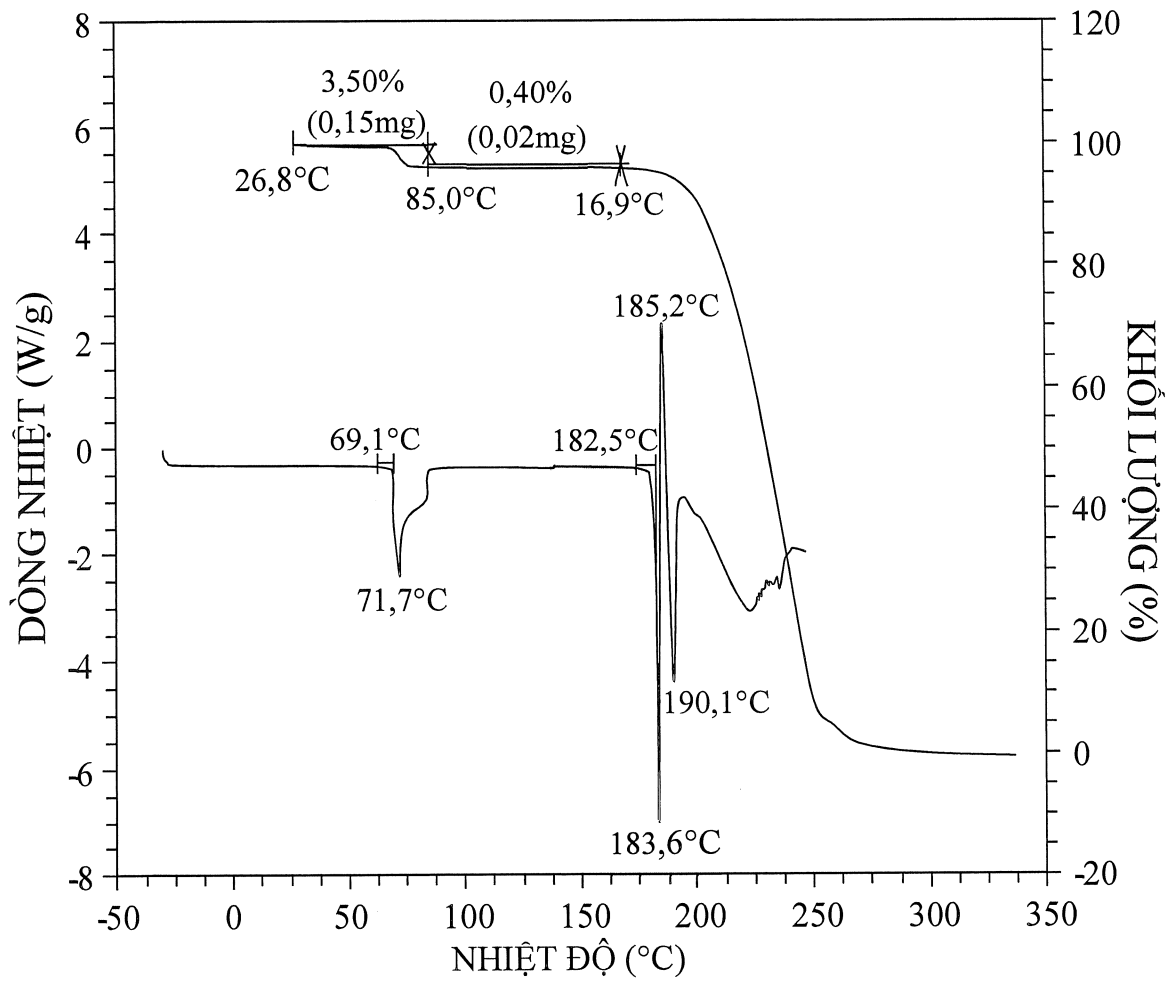


FIG.2

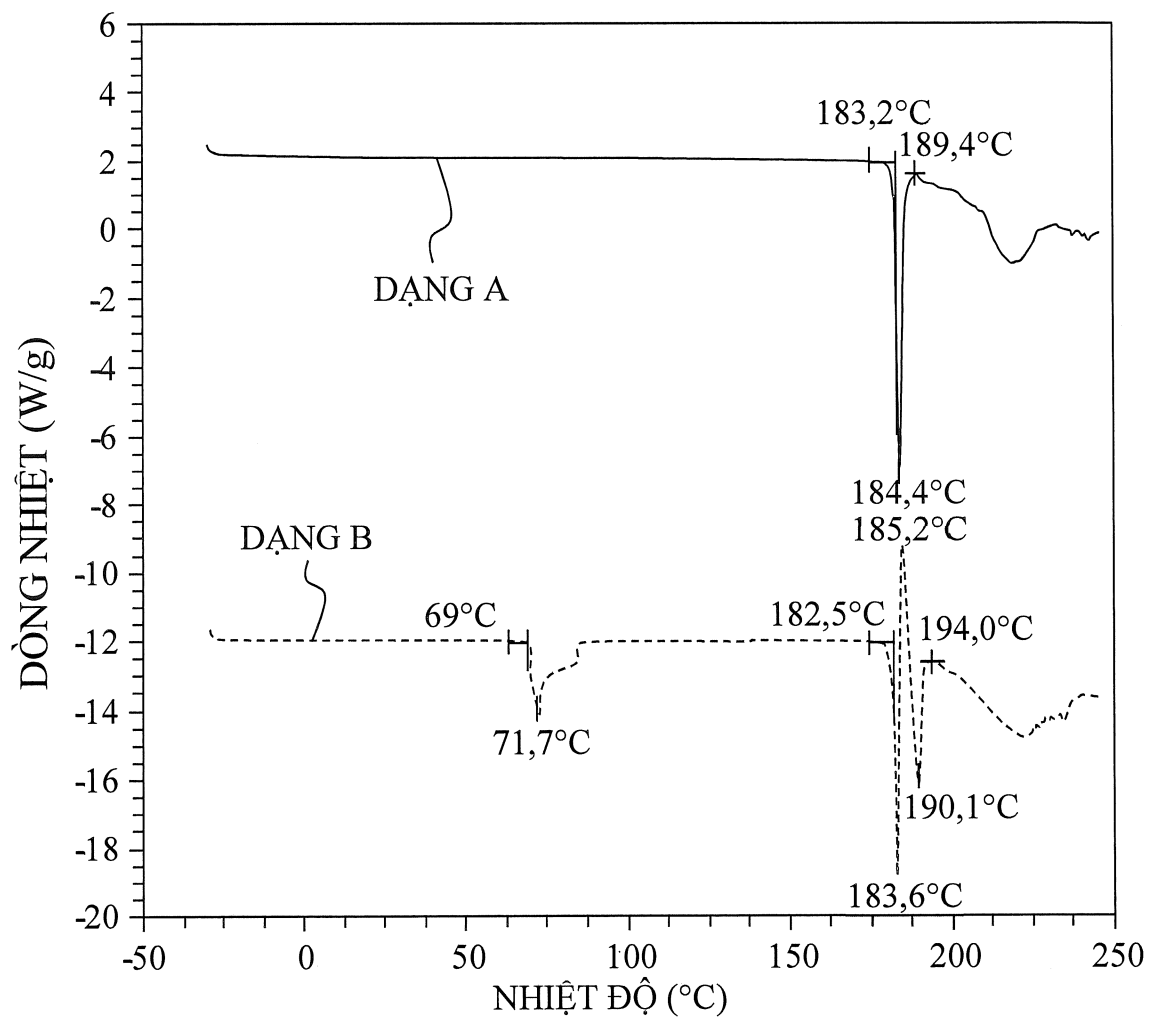


FIG.3

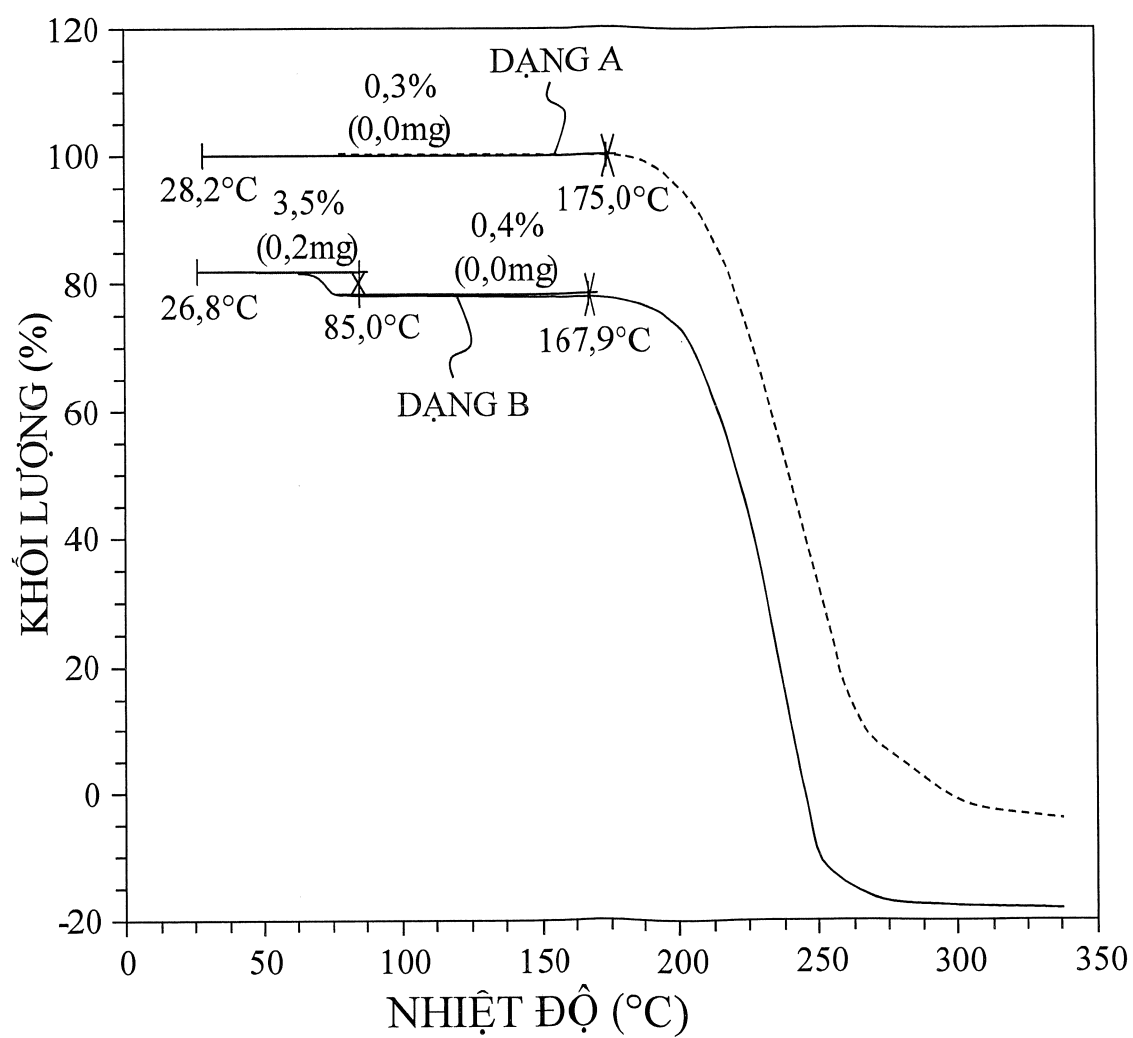
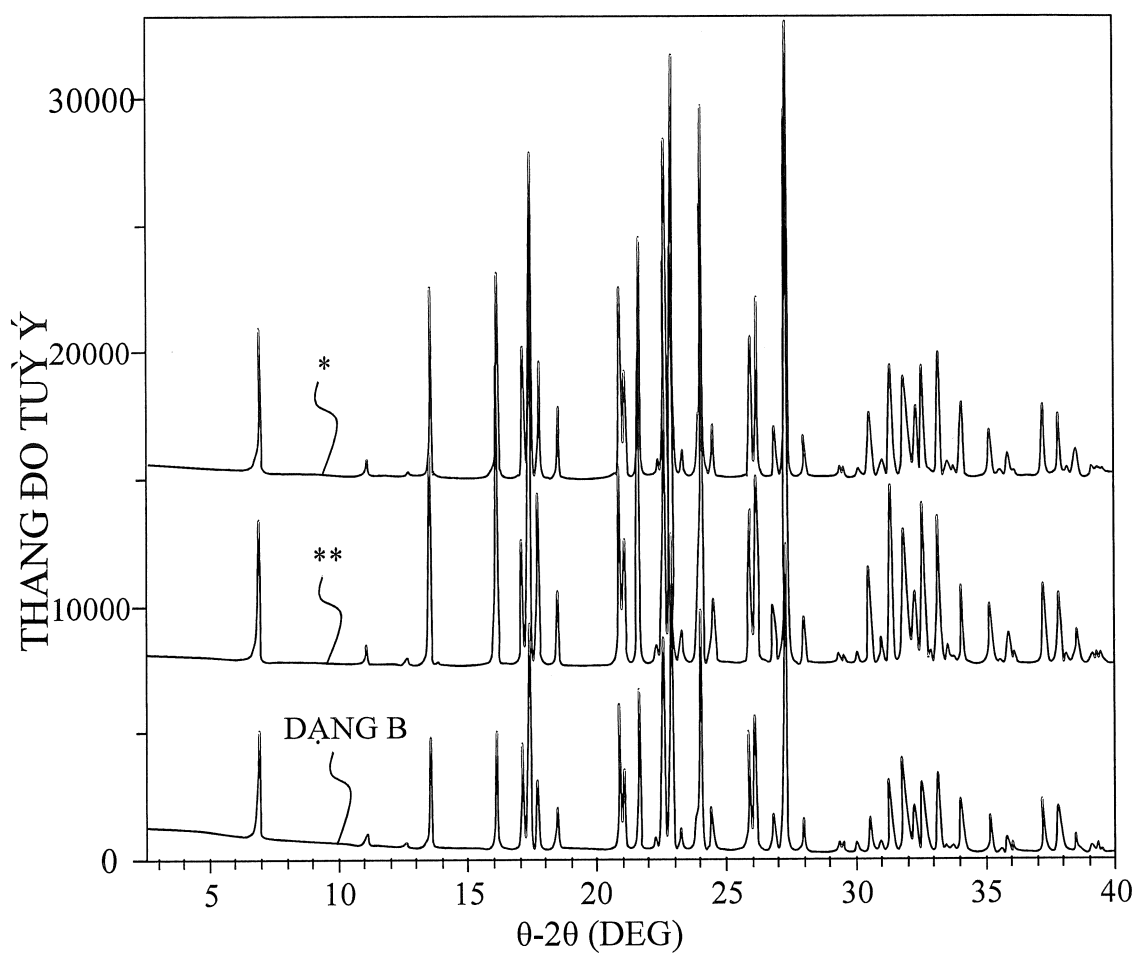


FIG.4



*HUYỀN PHỦ ĐẶC TRONG NƯỚC:ACN (5:95 THỂ TÍCH:THỂ TÍCH)
TÁCH ĐƯỢC SAU 24 GIỜ, NỒNG ĐỘ ~98 mg/ml

*HUYỀN PHỦ ĐẶC TRONG NƯỚC:ACN (5:95 THỂ TÍCH:THỂ TÍCH)
TÁCH ĐƯỢC SAU 24 GIỜ, NỒNG ĐỘ ~51 mg/ml

FIG.5