



(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)



1-0041235

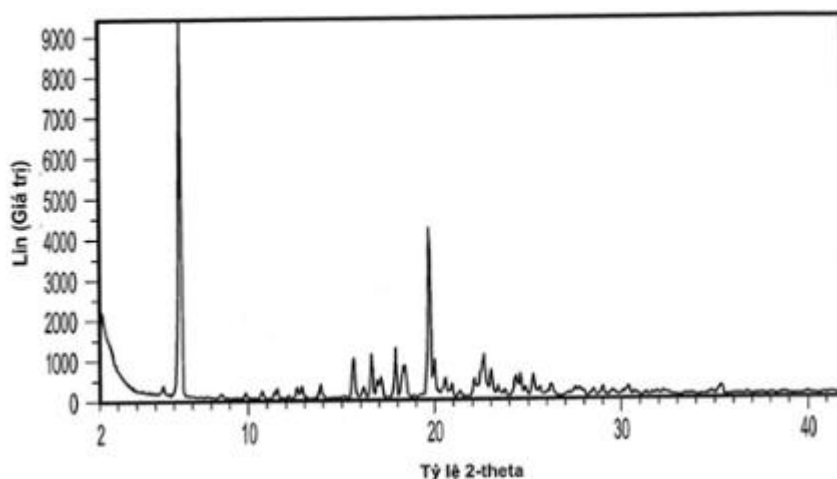
(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P
25/00

(13) B

- (21) 1-2018-02035 (22) 28/10/2016
(86) PCT/US2016/059306 28/10/2016 (87) WO 2017/075340 04/05/2017
(30) 62/249,074 30/10/2015 US
(45) 25/09/2024 438 (43) 26/11/2018 368A
(73) NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (US)
12780 El Camino Real, San Diego, CA 92130, United States of America
(72) MCGEE, Kevin (US); ZOOK, Scott (US); CARR, Andrew (GB); BONNAUD,
Thierry (FR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT VALBENAZIN Ở CÁC DẠNG ĐA HÌNH, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các muối của (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl este của axit (*S*)-2-amino-3-methyl-butyrlic ở dạng vô định hình và dạng tinh thể, dược phẩm chứa chúng và quy trình điều chế chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các muối của (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl este của axit (*S*)-2-amino-3-metyl-butyric ở dạng vô định hình và dạng tinh thể, hỗn hợp và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các rối loạn tăng động được đặc trưng bởi sự vận động không tự chủ quá mức, không bình thường. Các rối loạn thần kinh này bao gồm chấn động, rối loạn trương lực, chứng múa vung, tật máy giật (tic), chứng ngồi nằm không yên, chứng rập khuôn, chứng múa giật, giật rung cơ và chứng múa vờn. Mặc dù sinh lý bệnh học của các rối loạn vận động này được cho là kém, nhưng có ý kiến cho rằng sự rối loạn của chất dẫn truyền thần kinh trong hạch nền đóng vai trò quan trọng. (Kenney *et.al.*, *Expert Review Neurotherapeutics*, 2005, 6, 7-17). Việc sử dụng thường xuyên và ở liều cao thuốc thần kinh thông thường hoặc thuốc chống nôn mửa phong bế thụ thể dopamin tác động trung tâm ảnh hưởng đến bệnh nhân dẫn đến sự khởi phát các hội chứng vận động muộn. Rối loạn vận động muộn, một kiểu phụ của hội chứng vận động muộn, được đặc trưng bởi sự vận động nhanh, không tự chủ nhanh, lặp lại, rập khuôn của mặt, chân tay, hoặc thân. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742).

Sự ức chế ngược hệ chất vận chuyển monoamin túi 2 (vesicular monoamine transporter-2 system: VMAT2) bằng 3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-on, còn được biết đến là tetrabenazin (TBZ), làm cải thiện việc điều trị các rối loạn tăng động khác nhau. Tuy nhiên, nhược điểm của việc điều trị này là phản ứng thay đổi, nên cần cho thêm vào thường xuyên để thực hiện chuyển hóa nhanh TBZ, và các tác dụng phụ. Các tác dụng phụ kết hợp

với TBZ bao gồm việc làm giảm đau, trầm cảm, chứng ngội nằm không yên, và hội chứng liệt rung Parkinson.

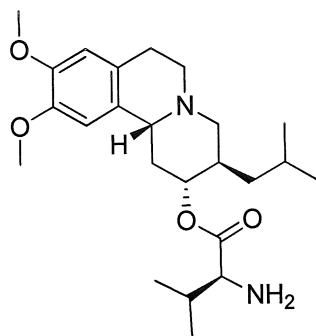
TBZ, mà chứa hai tâm bất đối và là hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân lập thể, được chuyển hóa nhanh và rộng khắp in vivo thành dạng khử của nó, 3-isobutyl-9, 10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ol, còn được biết đến là dihydrotetrabenazin (DHTBZ). DHTBZ được hiểu là tồn tại ở dạng bốn chất đồng phân riêng lẻ: ($\pm$) alpha-DHTBZ và ($\pm$) beta-DHTBZ. 2R, 3R, 11bR hoặc (+) alpha-DHTBZ được cho là cấu hình tuyệt đối của chất chuyển hóa hoạt tính. (Kilbourn *et al.*, *Chirality*, 1997, 9, 59-62). Tetrabenazin là dạng thuốc mỡ côi ở Mỹ và được chấp nhận ở một số nước châu Âu nhất định. Nó cũng được cho phép sử dụng để điều trị chứng múa giật ở bệnh nhân mắc bệnh Huntington. Tuy nhiên, tetrabenazin được chuyển hóa nhanh và phải dùng thường xuyên suốt cả ngày. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742). Do đó, nhu cầu chứa được đáp ứng trong lĩnh vực này là sự phát triển của việc điều trị hiệu quả để điều trị rối loạn tăng động, bao gồm rối loạn vận động muộn.

Valbenazin, (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metyl-butyric, tiền được chất được tinh chế của chất đồng phân (+)- α của dihydrotetrabenazin, gần đây thể hiện sự cải thiện đặc biệt trong việc điều trị rối loạn tăng động, bao gồm các triệu chứng rối loạn vận động muộn, với profin được động học và khả năng dung nạp được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

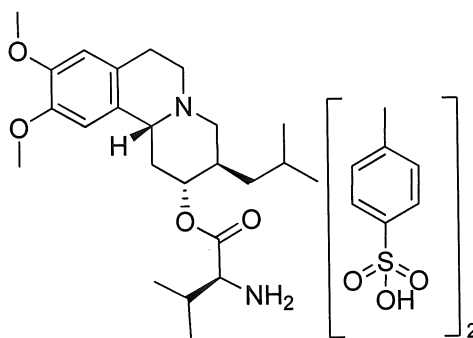
Mục đích của sáng chế là giải quyết các nhược điểm nêu trên.

Sáng chế đề xuất các muối được dụng của (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metyl-butyric có công thức:



hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Sáng chế đề xuất (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) có công thức I ở dạng tinh thể:



(I)

hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Sáng chế còn đề xuất (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở các dạng I, II, III, IV, V, và VI hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng bao gồm bước hòa

tan (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn tăng động, bao gồm cho đối tượng dùng muối được dùng của (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl của axit (S)-2-amino-3-methyl-butyríc hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn tăng động, bao gồm cho đối tượng dùng (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder: XRP) làm ví dụ của mẫu (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể I.

Fig. 2 mô tả biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (Thermogravimetric Analysis - TGA) làm ví dụ (đường nét đứt) và sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC) (đường nét liền) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể I.

Fig. 3 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (Gravimetric Vapor Sorption - GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể I.

Fig. 4 mô tả ảnh chụp kính hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopic - SEM) của các hạt của mẫu có công thức I ở dạng I ở độ phóng đại 500 (A); 2000 (B); và 5000 (C).

Fig. 5 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể II.

Fig. 6 mô tả sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) làm ví dụ (đồ thị trên) và biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) (đồ thị dưới) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể II.

Fig. 7 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể II.

Fig. 8 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể III.

Fig. 9 mô tả biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) làm ví dụ (đồ thị trên) và sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) (đồ thị dưới) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể III.

Fig. 10 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể IV.

Fig. 11 mô tả biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) làm ví dụ (đường nét đứt) và sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) (đường nét liền) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể IV.

Fig. 12 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể IV.

Fig. 13 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể V.

Fig. 14 mô tả biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) làm ví dụ (đường nét đứt) và sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) (đường nét liền) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể V.

Fig. 15 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể V.

Fig. 16 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể VI.

Fig. 17 mô tả biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) làm ví dụ (đường nét liền) và sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) (đường nét đứt) của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể VI.

Fig. 18 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng tinh thể VI.

Fig. 19 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức I ở dạng vô định hình.

Fig. 20 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể I.

Fig. 21 mô tả sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) làm ví dụ (đồ thị trên) và biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) (đồ thị dưới) của mẫu có công thức II ở dạng tinh thể I.

Fig. 22 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức II ở dạng tinh thể I.

Fig. 23 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức II ở dạng tinh thể II.

Fig. 24 mô tả sơ đồ nhiễu xạ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) làm ví dụ (đồ thị trên) và biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) (đồ thị dưới) của mẫu có công thức II ở dạng tinh thể II.

Fig. 25 mô tả sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS) làm ví dụ của mẫu có công thức II ở dạng tinh thể II.

Fig. 26 mô tả sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (XRP) làm ví dụ của mẫu có công thức II ở dạng vô định hình.

Các đường nét đứt và nét liền trong các Fig. này chỉ nhằm mục đích phân biệt các đồ thị và không được hiểu là cường độ tín hiệu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Một số thuật ngữ được xác định dưới đây để tạo điều kiện cho việc hiểu về bản mô tả nêu ở đây.

Nói chung, cách đặt tên sử dụng ở đây và các quy trình thí nghiệm trong lĩnh vực hóa hữu cơ, hóa dược, và ngành dược được mô tả ở đây đã được biết rõ và thường được dung trong lĩnh vực này. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng ở đây, nói chung, có chung nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế này.

Thuật ngữ "đối tượng" là nói đến động vật, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, người), bò cái, lợn, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, hoặc chuột nhắt. Các thuật ngữ "đối tượng" và "bệnh nhân" được sử dụng thay nhau ở đây liên quan đến, ví dụ, đối tượng động vật có vú, như đối tượng người, theo một phương án là người.

Khi được sử dụng ở đây, "được làm giàu đồng vị" là nói đến nguyên tử có thành phần đồng vị không phải thành phần đồng vị tự nhiên của nguyên tử đó. "Được làm giàu đồng vị" còn có thể là hợp chất chứa ít nhất một nguyên tử có thành phần đồng vị không phải thành phần đồng vị tự nhiên của nguyên tử đó.

Đối với các hợp chất được đề xuất ở đây, khi vị trí nguyên tử cụ thể được chỉ định là có đơteri hoặc "D", thì được hiểu là độ giàu của đơteri tại vị trí đó gần như lớn hơn độ giàu tự nhiên của đơteri, là khoảng 0,015%. Vị trí được chỉ định là có đơteri thường có yếu tố làm giàu đồng vị tối thiểu bằng, theo các phương án cụ thể, ít nhất là 1000 (15% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 2000 (30% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 3000 (45% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 3500 (52,5% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 4000 (60% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 4500 (67,5% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 5000 (75% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 5500 (82,5% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 6000 (90% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 6333,3 (95% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 6466,7 (97% sự kết hợp đơteri), ít nhất là 6600 (99% sự kết hợp đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% sự kết hợp đơteri) ở mỗi vị trí đơteri được chỉ định.

Độ giàu đồng vị của các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp phân tích thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, bao gồm phương pháp phổ khối lượng, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, và tinh thể học.

Độ giàu đồng vị (ví dụ, đơteri hóa) của dược phẩm để cải thiện dược động học ("pharmacokinetics - PK"), dược lực học ("pharmacodynamics - PD"), và profin độc tính, đã được chứng minh trước đó với một số loại thuốc. Xem tài liệu, ví dụ, Lijinsky *et. al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

Độ giàu đồng vị của thuốc có thể được sử dụng, ví dụ, để (1) làm giảm hoặc loại bỏ các chất chuyển hóa không mong muốn, (2) tăng thời gian bán thải của thuốc

gốc, (3) giảm số liều cần để đạt được tác dụng mong muốn, (4) giảm lượng liều cần để đạt được tác dụng mong muốn, (5) tăng sự hình thành chất chuyển hóa hoạt tính, nếu chất chuyển hóa bất kỳ được tạo ra, và/hoặc (6) giảm sự sản sinh chất chuyển hóa có hại trong các mô cụ thể và/hoặc tạo ra thuốc hiệu quả hơn và/hoặc thuốc an toàn hơn cho phương pháp trị liệu kết hợp, cho dù phương pháp trị liệu kết hợp được dùng cố ý hay không.

Việc thay thế nguyên tử cho một trong số các chất đồng vị của nó thường dẫn đến việc thay đổi tốc độ phản ứng của phản ứng hóa học. Hiện tượng này đã biết là hiệu ứng đồng vị động ("Kinetic Isotope Effect - KIE"). Ví dụ, nếu liên kết C-H bị phá vỡ ở bước xác định tốc độ trong phản ứng hóa học (nghĩa là, bước có năng lượng trạng thái chuyển tiếp cao nhất), sự thay thế đơteri cho hydro làm giảm tốc độ phản ứng và quy trình phản ứng sẽ chậm lại. Hiện tượng này đã biết đến là hiệu ứng đồng vị động đơteri ("Deuterium Kinetic Isotope Effect - DKIE"). (xem tài liệu, ví dụ, Foster *et al.*, *Adv. Drug Res.*, vol. 14, trang 1-36 (1985); Kushner *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, trang 79-88 (1999)).

Độ lớn của DKIE có thể được biểu hiện ở dạng tỷ lệ giữa tốc độ của phản ứng đã nêu, trong đó liên kết C-H bị phá vỡ, và cùng phản ứng trong đó đơteri được thay cho hydro. DKIE có thể nằm trong khoảng từ 1 (không có hiệu ứng đồng vị) đến con số rất lớn, như 50 hoặc cao hơn, nghĩa là phản ứng có thể là chậm hơn năm mươi lần, hoặc nhiều hơn, khi đơteri được thay cho hydro. Giá trị DKIE cao có thể một phần là do hiện tượng đã biết đến là hiệu ứng tunen, là kết quả của nguyên lý bất định. Hiệu ứng tunen được gán cho khối lượng nhỏ nguyên tử hydro, và hiệu ứng này xảy ra bởi vì trạng thái chuyển tiếp liên quan đến proton đôi khi có thể tạo ra khi không có mặt năng lượng hoạt hóa cần thiết. Do đơteri có khối lượng lớn hơn hydro, nên về mặt thống kê đơteri có rất ít khả năng xảy ra hiện tượng này.

Triti ("T") là đồng vị phóng xạ của hydro, sử dụng trong nghiên cứu, lò phản ứng nhiệt hạch, máy tạo nơtron và thuốc có phóng xạ dùng để chẩn đoán bệnh. Triti là nguyên tử hydro có 2 nơtron ở tâm và có nguyên tử lượng gần bằng 3. Nó có một

cách tự nhiên trong môi trường ở nồng độ rất thấp, thông thường nhất là tìm thấy ở dạng T_2O . Triti phân hủy chậm (thời gian bán thải = 12,3 năm) và phát ra hạt beta năng lượng thấp mà không thể thâm nhập lớp ngoài của da người. Sự tiếp xúc bên trong là nguy cơ chính kết hợp với chất đồng vị này, nhưng chất này phải được nuốt ở lượng lớn mới đặt ra mối đe dọa đáng kể cho sức khỏe. Khi so sánh với đoteri, lượng triti ít hơn phải được tiêu thụ trước khi nó đạt đến mức nguy hiểm. Sự thay thế triti ("T") cho hydro dẫn đến liên kết còn mạnh hơn đoteri và tạo ra hiệu ứng đồng vị lớn hơn về số lượng. Tương tự, sự thay thế đồng vị cho các nguyên tố khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ^{13}C hoặc ^{14}C đối với cacbon, ^{33}S , ^{34}S , hoặc ^{36}S đối với lưu huỳnh, ^{15}N đối với nitơ, và ^{17}O hoặc ^{18}O đối với oxy, có thể dẫn đến hiệu ứng đồng vị động tương tự.

Ví dụ, DKIE được sử dụng để làm giảm độc tính ở gan của halothan có thể bằng cách làm hạn chế việc tạo ra các loại phản ứng như trifloaxetyl clorua. Tuy nhiên, phương pháp này không thể được áp dụng cho tất cả các loại thuốc. Ví dụ, sự kết hợp đoteri có thể dẫn đến sự thay đổi chuyển hóa. Khái niệm thay đổi chuyển hóa khẳng định rằng xenogen, khi tách bằng enzyme pha I, có thể gắn kết tạm thời và gắn kết lại ở các cấu tạo khác nhau trước khi phản ứng hóa học (ví dụ, oxy hóa). Giả thuyết này được hỗ trợ bởi kích thước tương đối lớn của các ngăn gắn kết trong nhiều enzyme pha I và bản chất lộn xộn của nhiều phản ứng chuyển hóa. Sự thay đổi chuyển hóa có thể dẫn đến tỷ lệ khác nhau của các chất chuyển hóa đã biết cũng như các chất chuyển hóa hoàn toàn mới. Profin chuyển hóa mới này có thể truyền nhiều hoặc ít độc tính.

Cơ thể động vật biểu hiện các enzyme khác nhau nhằm mục đích loại bỏ các chất lạ, như các chất điều trị, từ hệ tuần hoàn của cơ thể đó. Ví dụ về các enzyme này bao gồm enzyme P450 sắc tố tế bào ("cytochrome P450 enzymes - CYPs"), esteraza, proteaza, reductaza, dehydrogenaza, và monoamin oxidaza, phản ứng với và chuyển hóa các chất lạ này thành nhiều chất trung gian hoặc chất chuyển hóa có cực dễ bài tiết qua thận. Một số phản ứng chuyển hóa thông thường nhất của các dược chất liên quan đến sự oxy hóa liên kết cacbon-hydro (C-H) thành liên kết pi cacbon-oxy (C=O)

hoặc cacbon-cacbon (C–C). Chất chuyển hóa thu được có thể là bền hoặc không bền trong điều kiện sinh lý, và có thể có các profin độc tính dược động học, dược lực học, và cấp tính và lâu dài về cơ bản là khác so với các hợp chất gốc. Đối với nhiều thuốc, phản ứng oxy hóa diễn ra nhanh chóng. Do đó, các thuốc này thường cần dùng nhiều liều hoặc dùng liều cao hằng ngày.

Do đó, độ giàu đồng vị ở một số vị trí nhất định của hợp chất nêu ở đây sẽ tạo ra KIE phát hiện được là sẽ ảnh hưởng đến profin dược động học, dược lý, và/hoặc độc tính của hợp chất nêu ở đây so với hợp chất tương tự có thành phần đồng vị tự nhiên.

Thuật ngữ "biến thể đồng vị" là nói đến chất điều trị mà bao gồm tỷ lệ không tự nhiên của chất đồng vị ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành chất điều trị này. Theo một số phương án, "biến thể đồng vị" của chất điều trị bao gồm tỷ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro (^1H), đơteri (^2H), triti (^3H), cacbon-11 (^{11}C), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), flo-18 (^{18}F), phospho-31 (^{31}P), phospho-32 (^{32}P), phospho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-35 (^{35}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-36 (^{36}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), iot 123 (^{123}I), iot-125 (^{125}I), iot-127 (^{127}I), iot-129 (^{129}I), và iot-131 (^{131}I). Theo một số phương án nhất định, "biến thể đồng vị" của chất điều trị bao gồm tỷ lệ không tự nhiên của một hoặc nhiều chất đồng vị, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro (^1H), đơteri (^2H), triti (^3H), cacbon-11 (^{11}C), cacbon-12 (^{12}C), cacbon-13 (^{13}C), cacbon-14 (^{14}C), nitơ-13 (^{13}N), nitơ-14 (^{14}N), nitơ-15 (^{15}N), oxy-14 (^{14}O), oxy-15 (^{15}O), oxy-16 (^{16}O), oxy-17 (^{17}O), oxy-18 (^{18}O), flo-17 (^{17}F), flo-18 (^{18}F), phospho-31 (^{31}P), phospho-32 (^{32}P), phospho-33 (^{33}P), lưu huỳnh-32 (^{32}S), lưu huỳnh-33 (^{33}S), lưu huỳnh-34 (^{34}S), lưu huỳnh-35 (^{35}S), lưu huỳnh-36 (^{36}S), clo-35 (^{35}Cl), clo-36 (^{36}Cl), clo-37 (^{37}Cl), brom-79 (^{79}Br), brom-81 (^{81}Br), iot 123 (^{123}I), iot-125 (^{125}I), iot-127 (^{127}I), iot-129 (^{129}I), và iot-131 (^{131}I).

Được hiểu là, trong chất điều trị, hydro bất kỳ có thể là ^2H , ví dụ, hoặc cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C , ví dụ, hoặc nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N , ví dụ, hoặc oxy bất kỳ có thể là ^{18}O , ví dụ, khi thực hiện theo ý kiến của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Theo một số phương án nhất định, "biến thể đồng vị" của chất điều trị bao gồm tỷ lệ không tự nhiên của đơteri (D).

Các thuật ngữ "điều trị" và "sự điều trị" nghĩa là bao gồm làm dịu hoặc loại bỏ rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng kết hợp với rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh; hoặc làm dịu hoặc tiết trừ (các) nguyên nhân gây rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh.

Các thuật ngữ "ngăn ngừa" và "sự ngăn ngừa" nghĩa là bao gồm phương pháp làm cản trở và/hoặc loại trừ sự khởi phát của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc các triệu chứng kèm theo của nó; trừ đối tượng mắc rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh; hoặc làm giảm nguy cơ mắc rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh của đối tượng.

Khi được sử dụng ở đây, và trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ "điều chỉnh," và "sự điều chỉnh" là nói đến việc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển, lây lan hoặc xấu đi của bệnh hoặc rối loạn, hoặc của một hoặc nhiều triệu chứng của nó. Thông thường, các tác dụng có lợi mà đối tượng nhận được từ chất phòng tránh và/hoặc điều trị không chữa được bệnh hoặc rối loạn. Về vấn đề này, thuật ngữ "điều chỉnh" bao gồm việc điều trị cho đối tượng mắc bệnh cụ thể cố gắng để ngăn ngừa hoặc làm giảm tối thiểu bệnh quay trở lại.

Khi được sử dụng ở đây, sự cải thiện các triệu chứng của rối loạn cụ thể bằng cách dùng được phẩm cụ thể là nói đến sự giảm bớt bất kỳ, dù là lâu dài hay tạm thời, ổn định hay không ổn định, có thể được cho hoặc kết hợp với dùng chế phẩm.

Thuật ngữ "rối loạn" khi được sử dụng ở đây được hiểu chung là đồng nghĩa, và được sử dụng thay phiên với, các thuật ngữ "bệnh", "hội chứng", và "tình trạng bệnh" (như trong tình trạng bệnh lý y tế), vì tất cả các thuật ngữ này đều phản ánh tình

trạng không bình thường của cơ thể người hoặc cơ thể động vật hoặc của một trong số các bộ phận cơ thể mà suy yếu chức năng bình thường, thường được biểu thị bằng các dấu hiệu và triệu chứng phân biệt.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" nghĩa là bao gồm lượng hợp chất mà, khi dùng, là đủ để ngăn sự phát triển của, hoặc làm giảm một số sự lan rộng, một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" còn nói đến lượng hợp chất là đủ để tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của phân tử sinh học (ví dụ, protein, enzym, ARN, hoặc ADN), tế bào, mô, hệ thống, động vật, hoặc người, đang được các nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ y khoa, hoặc bác sỹ lâm sàng tìm kiếm.

Khi được sử dụng ở đây, và trừ khi có quy định khác, "lượng có hiệu quả phòng tránh" của hợp chất là lượng đủ để ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn, hoặc ngăn sự trở lại của bệnh hoặc rối loạn. Lượng có hiệu quả phòng tránh của hợp chất nghĩa là lượng chất điều trị, riêng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, tạo ra lợi ích phòng tránh trong việc ngăn ngừa bệnh. Thuật ngữ "lượng có hiệu quả phòng tránh" có thể bao gồm lượng làm cải thiện toàn bộ sự phòng tránh hoặc tăng cường hiệu quả phòng tránh của chất phòng tránh khác.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng", "tá dược dược dụng", "chất mang khả dụng về mặt sinh lý", hoặc "tá dược khả dụng về mặt sinh lý" là nói đến nguyên liệu, chế phẩm, hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc nguyên liệu bao nang. Theo một phương án, mỗi thành phần là "dược dụng" theo nghĩa thích hợp với các thành phần khác của dược phẩm, và thích hợp để dùng tiếp xúc với mô hoặc bộ phận cơ thể của người và động vật mà không có độc tính, sự kích thích, phản ứng dị ứng, tính gây miễn dịch quá mức, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro thích hợp. Xem tài liệu, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.; Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed.; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and

Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Như được sử dụng trong bản mô tả và phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, các mạo từ không xác định và mạo từ xác định bao gồm số nhiều cũng như số ít, trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" nghĩa là sai số chấp nhận được đối với giá trị cụ thể được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này xác định, phụ thuộc một phần vào cách đo hoặc xác định giá trị đó như thế nào. Theo một số phương án nhất định, thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" nghĩa là nằm trong 1, 2, 3, hoặc 4 độ lệch chuẩn. Theo một số phương án nhất định, thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" nghĩa là nằm trong 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,05% của giá trị hoặc khoảng giá trị đã cho. Theo một số phương án nhất định, "khoảng" hoặc "xấp xỉ" đối với các đỉnh hai-theta của nhiễu xạ bột tia X nghĩa là nằm trong khoảng $\pm 0,2^\circ$.

Các thuật ngữ "thành phần hoạt tính" và "hoạt chất" là nói đến hợp chất, được dùng, riêng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng, cho đối tượng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh. Khi được sử dụng ở đây, "thành phần hoạt tính" và "hoạt chất" có thể là chất đồng phân có hoạt tính quang hoặc biến thể đồng vị của hợp chất được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "kháng dung môi" là nói đến chất lỏng mà được thêm vào dung môi để giảm độ tan của hợp chất trong dung môi đó, trong một số trường hợp, dẫn đến kết tủa hợp chất.

Các thuật ngữ "thuốc", "chất điều trị", và "chất hóa học trị liệu" là nói đến hợp chất, hoặc dược phẩm của nó, được dùng cho đối tượng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh, hoặc tình trạng bệnh.

Thuật ngữ "solvat" là nói đến phức chất hoặc chất kết tụ tạo bởi một hoặc nhiều phân tử chất tan, ví dụ, hợp chất nêu ở đây, và một hoặc nhiều phân tử dung môi, có mặt ở lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, và axit axetic. Theo một số phương án nhất định, dung môi là được dụng. Theo một phương án, phức chất hoặc chất kết tụ là ở dạng tinh thể. Theo phương án khác, phức chất hoặc chất kết tụ là ở dạng không phải tinh thể. Nếu dung môi là nước, solvat là hydrat. Ví dụ về các hydrat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hemihydrat, monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và pentahydrat.

Thuật ngữ "dạng tinh thể" của hợp chất có thể đề cập đến dạng tinh thể bất kỳ của hợp chất ở dạng axit tự do, hợp chất ở dạng bazơ tự do, ở dạng muối cộng axit của hợp chất, muối cộng bazơ của hợp chất, phức chất của hợp chất, solvat (bao gồm hydrat) của hợp chất, hoặc đồng tinh thể của hợp chất. Thuật ngữ "dạng rắn" của hợp chất có thể đề cập đến dạng tinh thể bất kỳ của hợp chất hoặc dạng vô định hình bất kỳ của hợp chất ở dạng axit tự do, hợp chất ở dạng bazơ tự do, ở dạng muối cộng axit của hợp chất, muối cộng bazơ của hợp chất, phức chất của hợp chất, hoặc solvat (bao gồm hydrat) của hợp chất, hoặc đồng kết tủa của hợp chất. Trong nhiều trường hợp, các thuật ngữ "dạng tinh thể" và "dạng rắn" có thể đề cập đến các dạng là được dụng, bao gồm, ví dụ, các dạng muối cộng được dụng, phức chất được dụng, solvat được dụng, đồng tinh thể được dụng, và đồng kết tủa được dụng.

Thuật ngữ "rập khuôn" là nói đến hành vi lặp lại xuất hiện lặp đi lặp lại với sự thay đổi không đáng kể hoặc, thường là ít, như một loạt chuyển động phức tạp.

Thuật ngữ "rối loạn tăng động" hoặc "rối loạn vận động tăng động" hoặc "chứng tăng động" là nói đến rối loạn hoặc bệnh đặc trưng bởi các vận động không tự chủ, quá mức, không bình thường. Các rối loạn này bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh Huntington, rối loạn vận động muộn, hội chứng Tourette, rối loạn trương lực, chứng múa vung nửa người, chứng múa giật, chứng múa giật do tuổi già, hoặc tật máy giật (tic).

Thuật ngữ "rối loạn thần kinh" hoặc "bệnh thần kinh" bao gồm nhưng không giới hạn ở rối loạn tăng động, rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính, chứng lo âu, rối loạn tăng động giảm chú ý, chứng mất trí, trầm cảm, chứng mất ngủ, chứng rối loạn tâm thần, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, lạm dụng thuốc, rối loạn vận động do levodopa của bệnh Parkinson, rối loạn vận động, hoặc rối loạn thách thức chống đối.

Thuật ngữ "hội chứng muộn" bao gồm nhưng không giới hạn ở rối loạn vận động muộn, rối loạn trương lực muộn, chứng ngồi nằm không yên muộn, tật máy giật muộn, giật rung cơ, hội chứng run và hội chứng cai nghiện cấp cứu.

Thuật ngữ "VMAT2" là nói đến chất đồng phân vận chuyển monoamin túi 2 ở người, protein xuyên màng tác động đến monoamin vận chuyển, đặc biệt là chất dẫn truyền thần kinh như dopamin, norepinephrin, serotonin, và histamin, từ dung dịch bào tương tế bào vào túi synap.

Thuật ngữ "rối loạn qua trung gian VMAT2", là nói đến rối loạn được đặc trưng bởi hoạt động VMAT2 không bình thường, hoặc hoạt động VMAT2 mà, khi điều biến, dẫn đến cải thiện các quy trình sinh học không bình thường khác. Rối loạn qua trung gian VMAT2 có thể được dàn xếp hoàn toàn hoặc một phần bằng cách điều biến VMAT2. Cụ thể, rối loạn qua trung gian VMAT2 là rối loạn trong đó sự ức chế VMAT2 dẫn đến một số tác động đến rối loạn cơ bản, ví dụ, dùng chất ức chế VMAT2 dẫn đến một số cải thiện ở ít nhất một số bệnh nhân đang điều trị.

Thuật ngữ "chất ức chế VMAT2", "ức chế VMAT2", hoặc "sự ức chế VMAT2" là nói đến khả năng của hợp chất bộc lộ ở đây để thay thế chức năng của VMAT2. Chất ức chế VMAT2 có thể phong bế hoặc làm giảm hoạt động của VMAT2 bằng cách tạo ra liên kết cộng hoá trị thuận nghịch hoặc không thuận nghịch giữa chất ức chế và VMAT2 hoặc thông qua sự hình thành phức chất gắn kết không đồng hoá trị. Sự ức chế này chỉ có thể được biểu thị ở các loại tế bào cụ thể hoặc có thể còn tùy vào giai đoạn sinh học cụ thể. Thuật ngữ "chất ức chế VMAT2", "ức chế VMAT2", hoặc "sự ức chế VMAT2" còn nói đến việc thay đổi chức năng của

VMAT2 bằng cách làm giảm khả năng có thể xảy ra các dạng phức chất giữa VMAT2 và chất nền tự nhiên. Theo một số phương án, sự cải biến của VMAT2 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong WO 2005/077946; WO 2008/058261; EP 1716145; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1995, (278), 249-252; Lee *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1996, (39), 191-196; Scherman *et al.*, *Journal of Neurochemistry* 1988, 50(4), 1131-36; Kilbourn *et al.*, *Synapse* 2002, 43(3), 188-194; Kilbourn *et al.*, *European Journal of Pharmacology* 1997, 331(2-3), 161-68; và Erickson *et al.*, *Journal of Molecular Neuroscience* 1995, 6(4), 277-87.

"Muối được dụng" là nói đến muối bất kỳ của hợp chất nêu ở đây mà giữ các tính chất sinh học của nó và không độc hoặc mất khác giữ cả tác dụng không mong muốn khi sử dụng dược phẩm. Các muối này có thể được lấy từ nhiều ion trái dấu hữu cơ và vô cơ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các muối này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: (1) các muối cộng axit tạo thành với các axit hữu cơ hoặc vô cơ như các axit clohydric, bromhydric, sulfuric, nitric, phosphoric, sulfamic, axetic, trifloaxetic, tricloaxetic, propionic, hexanoic, xyclopentylpropionic, glycolic, glutaric, pyruvic, lactic, malonic, succinic, sorbic, ascorbic, malic, maleic, fumaric, tartaric, xitric, benzoic, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, picric, xinnamic, mandelic, phthalic, lauric, metansulfonic, etansulfonic, 1,2-etan-disulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, benzensulfonic, 4-clobenzensulfonic, 2-naphthalensulfonic, 4-toluensulfonic, camphoric, camphorsulfonic, 4-metylbixyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, glucoheptonic, 3-phenylpropionic, trimetylaxetic, tert-butylaxetic, lauryl sulfuric, gluconic, benzoic, glutamic, hydroxynaphthoic, salixylic, stearic, xyclohexylsulfamic, quinic, muconic và các axit tương tự; hoặc (2) các muối tạo thành khi proton có tính axit có mặt trong hợp chất gốc (a) được thay bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ hoặc ion nhôm, hoặc các hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, như natri, kali, canxi, magie, nhôm, lithi, kẽm, và bari hydroxit, amoniac, hoặc (b) các chỉ số phối trí với bazơ hữu cơ, như các amin hữu cơ béo, vòng béo, hoặc thơm, như amoniac, metylamin, dimetylamin, dietylamín, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-

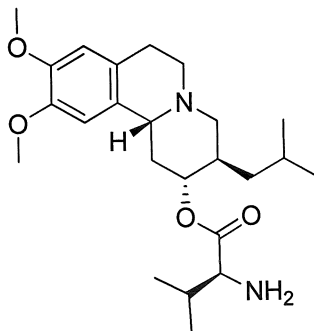
dibenzyletylen-diamin, cloprocain, dietanolamin, procain, N-benzylphenetylamin, N-metylglucamin piperazin, tris(hydroxymetyl)-aminometan, tetrametylamoni hydroxit, và chất tương tự.

Các muối được dùng còn bao gồm, chỉ làm ví dụ và không giới hạn ở, natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và chất tương tự, và khi hợp chất chứa chức bazơ, các muối của các axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc, như hydrohalogenua, ví dụ, hydroclorua và hydrobromua, sulfat, phosphat, sulfamat, nitrat, axetat, trifloaxetat, tricloaxetat, propionat, hexanoat, xyclopentylpropionat, glycolat, glutarat, pyruvat, lactat, malonat, succinat, sorbat, ascorbat, malat, maleat, fumarat, tartarat, xitrat, benzoat, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoat, picrat, xinnamat, mandelat, phtalat, laurat, metansulfonat (mesylat), etansulfonat, 1,2-etan-disulfonat, 2-hydroxyetansulfonat, benzensulfonat (besylat), 4-clobenzensulfonat, 2-naphthalensulfonat, 4-toluensulfonat, camphorat, camphorsulfonat, 4-metylbixyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylat, glucoheptonat, 3-phenylpropionat, trimetylxetat, tert-butylaxetat, lauryl sulfat, gluconat, benzoat, glutamat, hydroxynaphthoat, salixylat, stearat, xyclohexylsulfamat, quinat, muconat, và tương tự.

Thuật ngữ "axit amin" là nói đến các axit amin α , β , γ , hoặc δ xuất hiện tự nhiên và tổng hợp, và bao gồm nhưng không giới hạn ở, các axit amin tìm thấy trong protein, nghĩa là, glyxin, alanin, valin, leuxin, isoleuxin, methionin, phenylalanin, tryptophan, prolin, serin, threonin, xystein, tyrosin, asparagin, glutamin, aspartat, glutamat, lysin, arginin và histidin. Theo một phương án, axit amin là ở cấu hình L. Theo cách khác, axit amin có thể là dẫn xuất của alanyl, valinyl, leuxinyl, isoleuxinyl, prolinyl, phenylalaninyl, tryptophanyl, methioninyl, glyxinyl, serinyl, threoninyl, xysteinyl, tyrosinyl, asparaginyl, glutaminyl, aspartoyl, glutaroyl, lysinyl, argininyl, histidinyl, β -alanyl, β -valinyl, β -leuxinyl, β -isoleuxinyl, β -prolinyl, β -phenylalaninyl, β -tryptophanyl, β -methioninyl, β -glyxinyl, β -serinyl, β -threoninyl, β -xysteinyl, β -tyrosinyl, β -asparaginyl, β -glutaminyl, β -aspartoyl, β -glutaroyl, β -lysinyl, β -argininyl, hoặc β -histidinyl.

Các dạng rắn

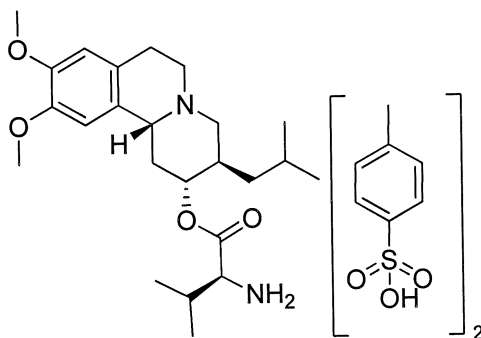
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các muối được dụng của (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-methyl-butyríc hoặc biến thể đồng vị của chúng. (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-methyl-butyríc có công thức cấu tạo:



Hợp chất (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-methyl-butyríc, còn được biết đến là valbenazin, có thể được điều chế theo các Patent Mỹ số 8,039,627 và 8,357,697, phần mô tả của các patent này cũng được kết hợp ở đây để tham khảo.

Valbenazin ditosylat

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng có công thức I:



(I)

Các hợp chất ở dạng tinh thể như thể hiện ở đây (ví dụ, có công thức I) có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng một số phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, bao gồm nhiễu xạ tia X tinh thể đơn, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), kính hiển vi (ví dụ, kính hiển vi điện tử quét (SEM)), phép phân tích nhiệt (ví dụ, nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phép phân tích trọng lực nhiệt (TGA), và kính hiển vi có bàn soi nóng (hot-stage microscopy), và quang phổ (ví dụ, hồng ngoại, Raman, cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn). Kích thước hạt và sự phân bố kích thước hạt được xác định bằng các phương pháp thông thường, như kỹ thuật tán xạ ánh sáng laze. Độ tinh khiết của các hợp chất dạng tinh thể nêu ở đây có thể được xác định bằng các phương pháp phân tích thông thường, như sắc ký lớp mỏng (TLC), điện di gel, sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), và phương pháp phổ khối lượng (MS).

Valbenazin ditosylat dạng I

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể này là dạng I.

Theo các phương án khác, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3, 17,9, và 19,7°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-

theta xấp xỉ 6,3, 17,9, hoặc 19,7°. Theo phương án khác, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3° và 19,7°. Theo phương án khác, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°. Theo một số phương án nhất định, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 1.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3° và xấp xỉ 19,7°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 17,9°, và xấp xỉ 19,7°. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 17,9°, xấp xỉ 19,7°, và xấp xỉ 22,7°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 15,6°, xấp xỉ 17,9°, xấp xỉ 19,7°, và xấp xỉ 22,7°. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 15,6°, xấp xỉ 16,6°, xấp xỉ 17,9°, xấp xỉ 19,7°, và xấp xỉ 22,7°.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 240°C và nhiệt độ đỉnh ở khoảng 243°C. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 2. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể I có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng nhỏ hơn khoảng 0,4% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng

25°C đến khoảng 140°C. Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 2.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể I có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I thể hiện khối lượng tăng khoảng 1% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 95%. Theo một số phương án nhất định, khối lượng tăng lên khi độ hấp phụ hao hụt nếu độ ẩm tương đối (RH) giảm đến khoảng 0% RH. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể I biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 3. Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60%. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60% trong khoảng 24 tháng. Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 60% trong khoảng 3 tháng. Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 92%. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75%. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong khoảng 6 tháng. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể I ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong khoảng 3 tháng.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể I có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng tinh thể I.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có độ tan trong nước là khoảng 17,58, khoảng 18,58, khoảng 19,58, khoảng 26,75, khoảng 26,87, khoảng 26,96, khoảng 27,06, khoảng 27,75, khoảng 27,87, khoảng 27,97, khoảng 28,06, khoảng 28,75, khoảng 28,87, khoảng 28,97, khoảng 29,06, khoảng 27,45, khoảng 28,45, khoảng 29,45, khoảng 30,61, khoảng 31,61, khoảng 32,61, khoảng 32,17, khoảng 32,98, khoảng 33,17, khoảng 33,98, khoảng 34,17, khoảng 34,35, khoảng 34,98, khoảng 35,35, khoảng 36,35 mg/mL. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể I có độ tan trong nước khoảng 31,61 và khoảng 33,17 ở xấp xỉ độ pH 1,2; khoảng 28,45 và khoảng 27,97 ở xấp xỉ độ pH 3; khoảng 28,06 và khoảng 27,77 ở xấp xỉ độ pH 4; khoảng 18,58 và khoảng 27,87 ở xấp xỉ độ pH 5; khoảng 33,98 và khoảng 35,35 ở xấp xỉ độ pH 6,8.

Theo một số phương án, khối lượng của hợp chất ở dạng tinh thể I có thể bao gồm không lớn hơn khoảng 0,1%, không lớn hơn khoảng 0,11%, không lớn hơn khoảng 0,12%, không lớn hơn khoảng 0,13%, không lớn hơn khoảng 0,14%, không lớn hơn khoảng 0,15%, không lớn hơn khoảng 0,16%, không lớn hơn khoảng 0,17%, không lớn hơn khoảng 0,18%, không lớn hơn khoảng 0,19%, không lớn hơn khoảng 0,2%, không lớn hơn khoảng 0,21%, không lớn hơn khoảng 0,22%, không lớn hơn khoảng 0,23%, không lớn hơn khoảng 0,24%, không lớn hơn khoảng 0,25%, không lớn hơn khoảng 0,26%, không lớn hơn khoảng 0,27%, không lớn hơn khoảng 0,28%, không lớn hơn khoảng 0,29%, không lớn hơn khoảng 0,3%, không lớn hơn khoảng 0,31%, không lớn hơn khoảng 0,32%, không lớn hơn khoảng 0,33%, không lớn hơn khoảng 0,34%, không lớn hơn khoảng 0,35%, không lớn hơn khoảng 0,36%, không lớn hơn khoảng 0,37%, không lớn hơn khoảng 0,38%, không lớn hơn khoảng 0,39%, không lớn hơn khoảng 0,4%, không lớn hơn khoảng 0,5%, không lớn hơn khoảng 0,6%, không lớn hơn khoảng 0,7%, không lớn hơn khoảng 0,8%, không lớn hơn khoảng 0,9%, không lớn hơn khoảng 1%, không lớn hơn khoảng 2%, không lớn hơn khoảng 3%, không lớn hơn khoảng 4%, hoặc không lớn hơn khoảng 5% trọng lượng nước.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng I có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo một số phương án nhất định, mẫu dạng I bao gồm các hạt có dạng tinh thể hình thoi. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng I bao gồm các hạt có chiều dài khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng I bao gồm các hạt có chiều dài khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM . Theo các phương án khác, mẫu dạng I bao gồm các hạt có chiều dài khoảng 69,39, khoảng 56,22, khoảng 34,72, khoảng 17,84, khoảng 10,29 μM .

Valbenazin ditosylat dạng II

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể này là dạng II.

Theo các phương án khác, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 5,7, 15,3, và 22,5°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 5,7, 15,3, hoặc 22,5°. Theo các phương án khác, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 5,7 và 15,3°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-

isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$. Theo một số phương án, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 5.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$ và $15,3^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, và xấp xỉ $22,5^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$, xấp xỉ $14,2^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, và xấp xỉ $22,5^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$, xấp xỉ $14,2^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, xấp xỉ $15,9^\circ$, và xấp xỉ $22,5^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $5,7^\circ$, xấp xỉ $14,2^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, xấp xỉ $15,9^\circ$, xấp xỉ $18,6^\circ$, và xấp xỉ $22,5^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 143°C và nhiệt độ đỉnh ở khoảng 155°C ; và giai đoạn thu nhiệt khác với nhiệt độ ban đầu là khoảng 232°C và nhiệt độ đỉnh ở khoảng 235°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 6. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể II có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng là khoảng 2,2% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể II có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 6.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể II có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II thể hiện khối lượng tăng khoảng 0,5% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 95%. Theo một số phương án nhất định, khối lượng tăng lên khi độ hấp phụ hao hụt nếu độ ẩm tương đối (RH) giảm đến khoảng 0% RH. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể II biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 7. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng II gần như không hút ẩm. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD dạng II gần như không đổi sau khi phân tích độ hấp phụ/giải hấp. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng II là ổn định về độ ẩm. Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể II có độ tan trong nước khoảng 18,5 mg/mL ở độ pH 5,1.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng II có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở mẫu dạng II bao gồm các hạt có hình thái lát mỏng có tính lưỡng chiết. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng II có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng II có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM . Theo phương án khác nữa, mẫu dạng II có chiều dài hạt khoảng 100 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể II có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng hợp chất ở dạng tinh thể II.

Valbenazin ditosylat dạng III

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-

metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng III.

Theo các phương án khác nhau, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể III có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng III bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3, 18,3, 18,9, 19,8, và 20,4°. Theo phương án khác, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng III bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3, 18,3, 18,9, 19,8, hoặc 20,4°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng III bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3, 18,3, và 19,8°. Theo các phương án khác nữa, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng III bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°. Theo một số phương án nhất định, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể III có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 8.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, và xấp xỉ 19,8°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 18,3°, và xấp xỉ 19,8°. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,3°, xấp xỉ 18,3°, xấp xỉ 19,8°, và xấp xỉ 20,4°.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,3^\circ$, xấp xỉ $18,3^\circ$, xấp xỉ $18,9^\circ$, xấp xỉ $19,8^\circ$, và xấp xỉ $20,4^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,3^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, xấp xỉ $18,3^\circ$, xấp xỉ $18,9^\circ$, xấp xỉ $19,8^\circ$, và xấp xỉ $20,4^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể III có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,3^\circ$, xấp xỉ $15,3^\circ$, xấp xỉ $18,3^\circ$, xấp xỉ $18,9^\circ$, xấp xỉ $19,8^\circ$, xấp xỉ $20,4^\circ$, và xấp xỉ $24,1^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể III có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể III có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt có nhiệt độ đỉnh ở khoảng 93°C , 158°C , và khoảng 230°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể III có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 9. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể III có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm hai mức hao hụt khoảng 2,7% và khoảng 8,86% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể III có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 9.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng III có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo một số phương án nhất định, mẫu dạng III bao gồm các hạt có hình thái lát mỏng có tính lưỡng chiết. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng III có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng III có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể III có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng

muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng hợp chất ở dạng tinh thể III.

Valbenazin ditosylat dạng IV

Theo phương án khác nhau, sáng chế đề xuất (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng IV.

Theo các phương án khác, (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể IV có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng IV bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9, và 20,2°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng IV bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9, hoặc 20,2°. Theo các phương án khác, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng IV bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,2° và xấp xỉ 20,2°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng IV bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,2°. Theo một số phương án nhất định, (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-

metylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể IV có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 10.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể IV có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,2^\circ$ và xấp xỉ $20,2^\circ$. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể IV có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,2^\circ$, xấp xỉ $10,4^\circ$, và xấp xỉ $20,2^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể IV có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,2^\circ$, xấp xỉ $10,4^\circ$, xấp xỉ $17,9^\circ$, và xấp xỉ $20,2^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể IV có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,2^\circ$, xấp xỉ $10,4^\circ$, xấp xỉ $17,9^\circ$, xấp xỉ $19,2^\circ$, và xấp xỉ $20,2^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể IV có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,2^\circ$, xấp xỉ $10,4^\circ$, xấp xỉ $17,9^\circ$, xấp xỉ $19,2^\circ$, xấp xỉ $19,99^\circ$, và xấp xỉ $20,2^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể IV có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể IV có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt có nhiệt độ đỉnh ở khoảng 128°C , 159°C , và khoảng 237°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể IV có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 11. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể IV có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng là khoảng 3,3% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể IV có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 11.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể IV có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể IV thể hiện khối lượng tăng khoảng 3,4% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 95%. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể IV thể hiện khối lượng tăng khoảng 1,6% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 40% đến khoảng 95%. Theo

một số phương án nhất định, khối lượng tăng khi độ hấp phụ hao hụt nếu độ ẩm tương đối (RH) giảm đến khoảng 0% RH. Theo một số phương án nhất định, 1,8% khối lượng hao hụt khi độ ẩm tương đối giảm từ khoảng 40 và 0% RH. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể IV biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 12. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD của hợp chất ở dạng IV gần như không đổi sau khi phân tích độ hấp phụ/giải hấp. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng IV là ổn định về độ ẩm. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng IV gần như là ổn định. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng IV chuyển thành hợp chất ở dạng I khi tiếp xúc với hệ dung môi bao gồm, ví dụ, hỗn hợp axetonitril/nước ở 30°C trong khoảng 2 ngày. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng IV chuyển thành hợp chất ở dạng I khi tái tạo huyền phù đặc mẫu dạng IV ở nhiệt độ trong phòng trong axetonitril. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng IV chuyển thành hợp chất ở dạng I khi gia nhiệt ở khoảng 230°C.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng IV có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng IV có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng IV có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể IV có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng tinh thể IV.

Valbenazin ditosylat dạng V

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng V.

Theo các phương án khác, (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể V có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng V bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1, và 23,7°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng V bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1, hoặc 23,7°. Theo một số phương án nhất định, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng V bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,7° và 7,9°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng V bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,7°. Theo một số phương án nhất định, (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể V có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 13.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,7° và xấp xỉ 7,9°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ

XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $15,8^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $15,8^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, xấp xỉ $21,5^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $15,8^\circ$, xấp xỉ $16,0^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, xấp xỉ $21,5^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $10,7^\circ$, xấp xỉ $15,8^\circ$, xấp xỉ $16,0^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, xấp xỉ $21,5^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,7^\circ$, xấp xỉ $7,9^\circ$, xấp xỉ $10,7^\circ$, xấp xỉ $12,8^\circ$, xấp xỉ $15,8^\circ$, xấp xỉ $16,0^\circ$, xấp xỉ $17,1^\circ$, xấp xỉ $21,5^\circ$, và xấp xỉ $23,7^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể V có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt có nhiệt độ đỉnh ở khoảng 113°C , và khoảng 181°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể V có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 14. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể V có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng là khoảng 4,1% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể V có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 14.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể V có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể V thể hiện

khối lượng tăng khoảng 1% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 10% đến khoảng 95%. Theo một số phương án nhất định, khối lượng tăng khi độ hấp phụ hao hụt nếu độ ẩm tương đối (RH) giảm đến khoảng 0% RH. Theo một số phương án nhất định, 1,2% khối lượng hao hụt khi độ ẩm tương đối giảm từ khoảng 20 đến 0% RH. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể V biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 15. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD của hợp chất ở dạng V gần như không đổi sau khi phân tích độ hấp phụ/giải hấp. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng V gần như là ổn định. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng V chuyển thành hợp chất ở dạng VI khi gia nhiệt từ khoảng 110°C đến khoảng 140°C.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng V có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng V có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng V có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể V có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng hợp chất ở dạng tinh thể V.

Valbenazin ditosylat dạng VI

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng VI.

Theo các phương án khác nhau, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể VI có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng VI bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8, 8,0, 16,3, và 17,5°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng VI bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8, 8,0, 16,3, hoặc 17,5°. Theo một số phương án nhất định, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng VI bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8° và 8,0°. Theo các phương án khác nữa, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng VI bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8°. Theo một số phương án, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể VI có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 16.

Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể VI có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8° và xấp xỉ 8,0°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng tinh thể VI có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8°, xấp xỉ 5,4°, và xấp xỉ 8,0°. Theo các phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể VI có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 6,8°, xấp xỉ 5,4°, và xấp xỉ 8,0°, và xấp xỉ 17,5°. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể VI có một hoặc nhiều đỉnh

nhiều xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,8^\circ$, xấp xỉ $5,4^\circ$, và xấp xỉ $8,0^\circ$, xấp xỉ $16,3^\circ$, và xấp xỉ $17,5^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể VI có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $6,8^\circ$, xấp xỉ $5,4^\circ$, xấp xỉ $8,0^\circ$, xấp xỉ $16,3^\circ$, xấp xỉ $17,5^\circ$, và xấp xỉ $18,7^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể VI có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể VI có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt có nhiệt độ đỉnh khoảng 175°C , và khoảng 238°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể VI có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 17. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể VI có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng là khoảng 1% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất ở dạng tinh thể V có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 17.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng tinh thể VI có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể VI thể hiện khối lượng tăng khoảng 3,1% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 90%. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể VI thể hiện khối lượng tăng khoảng 0,5% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 40% đến khoảng 80%. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể VI thể hiện khối lượng tăng khoảng 3,1% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 80% đến khoảng 90%. Theo một số phương án nhất định, khối lượng tăng khi độ hấp phụ không hao hụt nếu độ ẩm tương đối (RH) giảm đến khoảng 0% RH. Theo một số phương án nhất định, 1,2% khối lượng hao hụt khi độ ẩm tương đối giảm từ khoảng 90% đến 15% RH. Theo một số phương án nhất định, 2,0% khối lượng hao hụt khi độ ẩm tương đối giảm từ khoảng 15% đến 0% RH. Theo phương án khác nữa, hợp chất ở dạng tinh thể VI biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 18. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD của hợp chất ở dạng VI gần như thay đổi sau khi phân tích độ

hấp phụ/giải hấp. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng VI chuyển thành hợp chất ở dạng V khi đưa vào phân tích sự hấp thụ hơi trọng lượng.

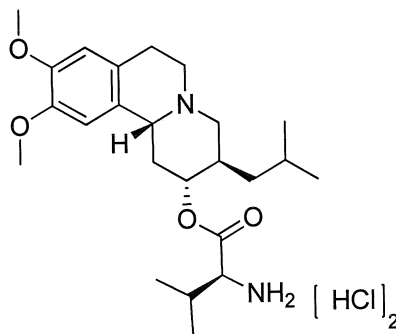
Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng VI có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo phương án khác nữa, mẫu dạng VI có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu dạng VI có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể VI có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức I. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng tinh thể VI.

Theo phương án khác nữa, (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng, hoặc solvat của chúng là vô định hình. Các hợp chất ở dạng vô định hình có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 19, mà thiếu các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng đối với các hạt ở dạng I và/hoặc dạng II, đến dạng VI. Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng vô định hình có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng axit có công thức I. Hợp chất ở dạng vô định hình cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng vô định hình có công thức I.

Valbenazin dihydroclorua

Sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng có công thức II:



(II)

Valbenazin dihydroclorua dạng I

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng I.

Theo các phương án khác nhau, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 7,2, 9,2, và 18,0°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 7,2, 9,2, hoặc 18,0°. Theo một số phương án nhất định, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-

metylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$ và $9,2^\circ$. Theo các phương án khác nữa, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng I bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$. Theo một số phương án nhất định, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1H-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 20.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$ và xấp xỉ $9,2^\circ$. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$ và xấp xỉ $18,0^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$, xấp xỉ $18,0^\circ$, và xấp xỉ $20,8^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$, xấp xỉ $18,0^\circ$, xấp xỉ $20,8^\circ$, xấp xỉ $22,5^\circ$, và xấp xỉ $25,9^\circ$. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$, xấp xỉ $18,0^\circ$, xấp xỉ $20,8^\circ$, xấp xỉ $22,5^\circ$, và xấp xỉ $25,9^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$, xấp xỉ $12,7^\circ$, xấp xỉ $18,0^\circ$, xấp xỉ $20,8^\circ$, xấp xỉ $22,5^\circ$, và xấp xỉ $25,9^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $7,2^\circ$, xấp xỉ $9,2^\circ$, xấp xỉ $12,7^\circ$, xấp xỉ $18,0^\circ$, xấp xỉ $20,8^\circ$, xấp xỉ $22,5^\circ$, xấp xỉ $24,0^\circ$, và xấp xỉ $25,9^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 240°C và nhiệt độ đỉnh ở khoảng 250°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 21. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 21.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể I thể hiện khối lượng tăng khoảng 14% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 90%. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 22. Theo một số phương án nhất định, mẫu XRPD của hợp chất có công thức II ở dạng I gần như thay đổi sau khi phân tích độ hấp phụ/giải hấp. Theo phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng I chuyển thành dạng II khi bảo quản ở khoảng 25°C và khoảng 92% độ ẩm tương đối trong khoảng 7 ngày. Theo phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng I chuyển thành dạng II khi bảo quản ở khoảng 40°C và khoảng 75% độ ẩm tương đối trong khoảng 7 ngày. Vẫn theo phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có độ tan trong nước trên 90 mg/mL ở độ pH 4,1.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng I có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo một số phương án, mẫu dạng II bao gồm các hạt có hình thái lát mỏng có tính lưỡng chiết. Theo phương án khác nữa, mẫu có công thức II ở dạng I có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu có công thức II ở dạng I có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM . Theo phương án khác nữa, mẫu có công thức II ở dạng I có chiều dài hạt khoảng 150 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng

muối có công thức II. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng tinh thể I.

Valbenazin dihydroclorua dạng II

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng hoặc solvat của chúng; trong đó dạng tinh thể là dạng II.

Theo các phương án khác nhau, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 4,8, 13,3, và 24,9°. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 4,8, 13,3 hoặc 24,9°. Theo một số phương án nhất định, mẫu nhiễu xạ bột tia X của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng II bao gồm đỉnh nhiễu xạ XRP ở góc hai-theta xấp xỉ 4,8°. Theo một số phương án nhất định, (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 23.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ 4,8° và xấp xỉ 24,9°. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một

hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai theta xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,3^\circ$, xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo một số phương án, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,3^\circ$, xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, xấp xỉ $18,4^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,3^\circ$, xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $8,7^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, xấp xỉ $18,4^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,3^\circ$, xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $8,4^\circ$, xấp xỉ $8,7^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, xấp xỉ $18,4^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$. Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng ở góc hai-theta xấp xỉ $4,3^\circ$, xấp xỉ $4,8^\circ$, xấp xỉ $8,4^\circ$, xấp xỉ $8,7^\circ$, xấp xỉ $13,3^\circ$, xấp xỉ $14,1^\circ$, xấp xỉ $14,6^\circ$, xấp xỉ $18,4^\circ$, và xấp xỉ $24,9^\circ$.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt DSC bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 80°C và nhiệt độ đỉnh là khoảng 106°C .

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 24. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có đồ thị phân tích trọng lực nhiệt (TGA) bao gồm mức hao hụt khối lượng là khoảng 10% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 100°C . Vẫn theo phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có đồ thị TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 24.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có đồ thị hệ hấp thụ hơi trọng lượng (GVS). Theo một số phương án, hợp chất ở dạng tinh thể II thể hiện sự hao hụt khối lượng khoảng 12% khi đưa vào để giảm độ ẩm tương đối từ khoảng 75% đến khoảng 0% độ ẩm tương đối. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II biểu thị đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 25. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ở dạng II gần như là ổn định. Theo phương án khác, hợp chất ở dạng II chuyển thành dạng I khi gia nhiệt. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức II ở dạng II chuyển thành vật liệu vô định hình khi gia nhiệt ở nhiệt độ cao hơn khoảng 160°C. Vẫn theo phương án khác, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có độ tan trong nước cao hơn 67 mg/mL ở độ pH 4,1.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng II có thể được đặc trưng bởi phương pháp phân tích hạt. Theo phương án khác nữa, mẫu có công thức II ở dạng II có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 90, khoảng 80, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 50, khoảng 40, khoảng 30, khoảng 20, khoảng 10, khoảng 5 μM . Theo một số phương án, mẫu có công thức II ở dạng II có chiều dài hạt khoảng 100, khoảng 70, khoảng 60, khoảng 40, khoảng 20, khoảng 10 μM .

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể II có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức II. Hợp chất ở dạng tinh thể cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng dạng tinh thể II.

Theo phương án khác nữa, (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng tinh thể hoặc biến thể đồng vị của chúng, hoặc solvat của chúng là vô định hình. Các hợp chất ở dạng vô định hình có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 26, mà thiếu các đỉnh nhiễu xạ XRP

đặc trưng cho các hạt ở dạng I và/hoặc dạng II có công thức II. Theo một phương án, hợp chất có công thức II ở dạng vô định hình có thể bao gồm không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn khoảng 99,5% trọng lượng muối có công thức II. Hợp chất ở dạng vô định hình cũng có thể bao gồm không ít hơn khoảng 90%, không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 99%, hoặc không ít hơn 99,5% trọng lượng hợp chất có công thức II ở dạng vô định hình.

Được hiểu là các giá trị bằng số của các đỉnh của các mẫu nhiễu xạ bột tia X có thể thay đổi không đáng kể từ máy này sang máy khác hoặc từ mẫu này sang mẫu khác, và vì vậy, các giá trị được nêu không được hiểu là tuyệt đối, nhưng với tính khả biến cho phép, như $0,2^\circ$, như được xác định ở đây.

Quy trình điều chế

Sáng chế còn đề xuất các quy trình để điều chế các muối có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể. Các quy trình này bao gồm bước cho muối có công thức I và/hoặc công thức II tiếp xúc với dung môi, trong đó các hạt muối có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể (ví dụ, dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI) có công thức I và/hoặc công thức II, có thể được tạo thành từ dung dịch hoặc chuyển đổi từ dạng rắn này sang dạng rắn khác. Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách, trong đó các hợp chất có thể được tách bằng phương pháp thông thường, như lọc và ly tâm, tiếp đó rửa bằng dung môi và sau đó làm khô (ví dụ, làm khô bằng lò chân không, làm khô bằng không khí, hoặc làm khô bằng tủ sấy).

Dung môi thích hợp để sử dụng khi điều chế các hợp chất ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể, bao gồm nhưng không giới hạn ở, hydrocacbon, bao gồm ete dầu mỏ, pentan, (các) hexan, heptan, octan, isooctan, xyclopentan, xyclohexan, metylxyclohexan, benzen, toluen, xylen, tetralin, và cumen; hydrocacbon được clo hóa, bao gồm diclometan (DCM), 1,2-dicloetan, 1,1-dicloeten, 1,2-dicloeten, cloroform, tricloetan, tricloeten, cacbon tetracloetua, clobenzen, và triflometylbenzen;

ruợu, bao gồm metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metyl-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, và etylenglycol; ete, bao gồm dietyl ete, diisopropyl ete, metyl t-butyl ete (MTBE), diphenyl ete, 1,2-dimetoxyetan, bi(2-metoxyetyl)ete, 1,1-dimetoxymetan, 2,2-dimetoxyproman, và anisol; keton, bao gồm axeton, butanon, metyl etyl keton (MEK), metyl isopropyl keton, metyl butyl keton, và metyl isobutyl keton (MIBK); este, bao gồm metyl axetat, etyl format, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, và butyl axetat; carbonat, bao gồm etylen carbonat và propylen carbonat; amit, bao gồm formamit, N,N-dimetylformamit (DMF), và N,N-dimetylxetamit; nitril, bao gồm axetonitril (ACN); sulfoxit, như dimetyl sulfoxit (DMSO); sulfon, như sulfolan; các hợp chất nitro, như nitrometan và nitrobenzen; dị vòng, như N-metyl pyrrolidon, 2-metyl tetrahydrofuran, tetrahydrofuran (THF), dioxan, và pyridin; axit carboxylic, như axit axetic, axit tricloaxetic, và axit trifloaxetic; phosphoramit, như hexametylphosphoramit; cacbon sulfua; nước; và các hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất của muối có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng tinh thể có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của muối có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế dạng tinh thể của muối có công thức I và/hoặc công thức II bao gồm các bước (a) điều chế dung dịch của axit có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra hợp chất tinh thể ở nhiệt độ thứ hai. Để thúc đẩy sự hình thành chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II, quy trình này cũng có thể bao gồm bước tạo mầm bằng cách tạo mầm dung dịch với tinh thể ở dạng I, trước hoặc trong bước (b). Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Dung dịch có thể được điều chế từ muối có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng

vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I và/hoặc công thức II), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của muối có công thức I/và hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của muối có công thức I/và hoặc công thức II có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hợp chất có công thức I/và hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Nhiệt độ thứ nhất có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng điểm sôi của dung môi, ví dụ, từ khoảng 20 đến khoảng 200°C, từ khoảng 20 đến khoảng 150°C, hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100°C. Nhiệt độ thứ hai có thể nằm trong khoảng từ -100 đến 100°C, từ khoảng -50 đến khoảng 50°C, từ khoảng -10 đến khoảng 30°C, 20 đến khoảng 200°C, từ khoảng 20 đến khoảng 150°C, hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100°C. Nhiệt độ thứ nhất có thể cao hơn hoặc thấp hơn, hoặc bằng nhiệt độ thứ hai. Để tối đa hiệu suất và hiệu quả của quy trình, nhiệt độ thứ hai thường được cài đặt thấp hơn nhiệt độ thứ nhất.

Theo một phương án, các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II được tạo ra bằng cách gia nhiệt dung môi từ dung dịch ở nhiệt độ thứ hai. Việc bay hơi dung môi có thể được tạo điều kiện bằng cách cung cấp nhiệt và/hoặc chân không vào dung dịch. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, diclometan, DMF, 1,4-dioxan, metanol, 2-metoxyetanol, MIBK, axeton, 1-butanol, MTBE, DMSO, etanol, etyl axetat, isobutyl axetat, isopropyl axetat, 1-propanol, IPA, MEK, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II có thể được tạo ra bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai. Trong trường hợp này, nhiệt độ thứ hai được cài đặt thấp hơn nhiệt độ thứ nhất. Theo một

phương án, dung môi là axetonitril, DMF, 1,4-dioxan, metanol, etanol, 2-metoxyetanol, 1-butanol, 1-propanol, IPA, MIBK, MEK, THF, axeton, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, nước, 1-propanol và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác nữa, dung môi là axetonitril, nước và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là 1-propanol, nước và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, dung môi là 1-propanol.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng I được tạo thành bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai. Trong trường hợp này, nhiệt độ thứ hai được cài đặt thấp hơn nhiệt độ thứ nhất. Theo một phương án, dung môi là axetonitril/nước (1% thể tích), axetonitril/nước (2% thể tích), axetonitril/nước (3% thể tích). Theo một phương án, dung môi là axetonitril/nước (3% thể tích).

Theo phương án khác nữa, các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II được tạo thành bằng cách thêm chất kháng dung môi vào dung dịch ở nhiệt độ thứ hai.

Các chất kháng dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydrocacbon, bao gồm ete dầu mỏ, pentan, (các) hexan, heptan, octan, isooctan, xyclopentan, xyclohexan, metylxyclohexan, benzen, toluen, xylen, tetralin, và cumen; hydrocacbon được clo hóa, bao gồm diclometan (DCM), 1,2-dicloetan, 1,1-dicloeten, 1,2-dicloeten, cloroform, tricloetan, tricloeten, cacbon tetraclorea, clobenzen, và triflometylbenzen; rượu, bao gồm metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metyl-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxyetanol, 2-etoxyetanol, và etylenglycol; ete, bao gồm dietyl ete, diisopropyl ete, metyl t-butyl ete (MTBE), diphenyl ete, 1,2-dimetoxyetan, bi(2-metoxyletyl)ete, 1,1-dimetoxymetan, 2,2-dimetoxypentan, và anisol; keton, bao gồm axeton, butanon, metyl etyl keton (MEK), metyl isopropyl keton, metyl butyl keton, và metyl isobutyl keton (MIBK); este, bao gồm metyl axetat, etyl format, etyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, và butyl axetat; carbonat, bao gồm etylen carbonat và propylen carbonat; amit, bao gồm formamit, N,N-dimetylformamit (DMF), và N,N-

dimethylacetamid; nitril, bao gồm axetonitril (ACN); sulfoxit, như dimetyl sulfoxit (DMSO); sulfon, như sulfolan; các hợp chất nitro, như nitrometan và nitrobenzen; dị vòng, như N-metyl pyrrolidon, 2-metyl tetrahydrofuran, tetrahydrofuran (THF), dioxan, và pyridin; axit carboxylic, như axit axetic, axit tricloaxetic, và axit trifloaxetic; phosphoramit, như hexametylphosphoramit; cacbon sulfua; nước; và các hỗn hợp của chúng.

Khi hai dung môi được sử dụng làm cặp dung môi/chất kháng dung môi, hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II có độ tan trong dung môi cao hơn trong chất kháng dung môi. Tùy ý, dung môi và chất kháng dung môi trong cặp dung môi/chất kháng dung môi có thể trộn lẫn ít nhất một phần. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, metanol, etanol, 1-propanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất kháng dung môi là (các) hexan, heptan, dietyl ete, etyl axetat, THF, isopropanol, và các hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác nữa, các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II được tạo thành bằng cách thêm dung dịch vào chất kháng dung môi ở nhiệt độ thứ hai. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, metanol, etanol, 1-propanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng; và chất kháng dung môi là hexan, heptan, dietyl ete, etyl axetat, THF, isopropanol, và các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, quy trình điều chế các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II bao gồm các bước (a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II bằng cách đặt huyền phù đặc vào nhiệt độ thứ hai. Huyền phù đặc có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I và/hoặc công thức II), hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình này có thể còn bao gồm bước tạo mầm và/hoặc bước tách, như được mô tả ở đây.

Nhiệt độ thứ nhất và thứ hai và dung môi là như được xác định ở đây. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, metanol, etanol, 1-propanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa, quy trình điều chế các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II bao gồm các bước (a) điều chế dung dịch của các hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; (b) tạo huyền phù đặc bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai; và (c) tạo ra các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II bằng cách cho huyền phù đặc tiếp xúc với một hoặc nhiều chu kỳ gia nhiệt và làm nguội. Quy trình này có thể còn bao gồm bước tạo mầm và/hoặc bước tách, như được mô tả ở đây.

Nhiệt độ thứ nhất và thứ hai và dung môi là như được xác định ở đây. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, metanol, etanol, 1-propanol, 1,4-dioxan, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là nước. Chu kỳ gia nhiệt và làm nguội có thể được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ khoảng -50 đến khoảng 120°C, khoảng -50 đến khoảng 100°C, khoảng -20 đến khoảng 80°C, khoảng 0 đến khoảng 80°C, khoảng 10 đến khoảng 80°C, khoảng 20 đến khoảng 80°C, khoảng 20 đến khoảng 60°C, hoặc about 20 đến khoảng 50°C.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng II có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức I ở dạng II bao gồm các bước (a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể II ở nhiệt độ thứ hai. Để thúc đẩy sự hình thành các hạt ở dạng II, quy trình này cũng có thể bao gồm bước tạo mầm bằng cách tạo mầm dung dịch với hợp chất tinh thể ở dạng II, trước hoặc trong bước (b). Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Dung dịch có thể được điều chế từ dạng bất kỳ của hợp chất có công thức I, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hạt ở dạng II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là nước.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng III có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo phương án khác nữa, quy trình điều chế hợp chất có công thức I dạng tinh thể III bao gồm các bước (a) điều chế dung dịch của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; (b) tạo huyền phù đặc bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai; và (c) tạo ra hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể III bằng cách cho huyền phù đặc tiếp xúc với một hoặc nhiều chu kỳ gia nhiệt và làm nguội. Quy trình này có thể còn bao gồm bước tạo mầm và/hoặc bước tách, như được mô tả ở đây.

Nhiệt độ thứ nhất và thứ hai và dung môi là như được xác định ở đây. Theo một phương án, dung môi là axetonitril, metanol, etanol, 1-propanol, 1,4-dioxan, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là 1,4-dioxan/nước. Theo một phương án, dung môi là nước. Chu kỳ gia nhiệt và làm nguội có thể được

thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ khoảng -50 đến khoảng 120°C, khoảng -50 đến khoảng 100°C, khoảng -20 đến khoảng 80°C, khoảng 0 đến khoảng 80°C, khoảng 10 đến khoảng 80°C, khoảng 20 đến khoảng 80°C, khoảng 20 đến khoảng 60°C, hoặc khoảng 20 đến khoảng 50°C.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng IV có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể IV bao gồm các bước (a) điều chế dung dịch của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra hợp chất tinh thể ở nhiệt độ thứ hai. Để thúc đẩy sự hình thành chất tinh thể có công thức I, quy trình này cũng có thể bao gồm bước tạo mầm bằng cách tạo mầm dung dịch với tinh thể ở dạng IV, trước hoặc trong bước (b). Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Dung dịch có thể được điều chế từ muối có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I và/hoặc công thức II), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của muối có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của muối có công thức I và/hoặc công thức II có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hợp chất ở dạng I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Nhiệt độ thứ nhất có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến khoảng điểm sôi của dung môi, ví dụ, từ khoảng 20 đến khoảng 200°C, từ khoảng 20 đến

khoảng 150°C, hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100°C. Nhiệt độ thứ hai có thể nằm trong khoảng từ -100 đến 100°C, từ khoảng -50 đến khoảng 50°C, từ khoảng -10 đến khoảng 30°C, 20 đến khoảng 200°C, từ khoảng 20 đến khoảng 150°C, hoặc từ khoảng 20 đến khoảng 100°C. Nhiệt độ thứ nhất có thể cao hơn hoặc thấp hơn, hoặc bằng nhiệt độ thứ hai. Để tối đa hiệu suất và hiệu quả của quy trình, nhiệt độ thứ hai thường được cài đặt thấp hơn nhiệt độ thứ nhất.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng IV được tạo thành bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai. Trong trường hợp này, nhiệt độ thứ hai được cài đặt thấp hơn nhiệt độ thứ nhất. Theo một phương án, dung môi là axetonitril/nước. Theo một phương án, dung môi là axetonitril/nước (4% thể tích). Theo một phương án, dung môi là axetonitril/nước (10% thể tích).

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng V có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức I ở dạng V bao gồm các bước (a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể V ở nhiệt độ thứ nhất. Để thúc đẩy sự hình thành các hạt ở dạng V, quy trình này cũng có thể bao gồm bước tạo mầm bằng cách tạo mầm dung dịch với hợp chất tinh thể ở dạng V, trước hoặc trong bước (b). Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Huyền phù đặc có thể được điều chế từ dạng bất kỳ của hợp chất có công thức I, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ

nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hạt ở dạng V trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, dung môi là axetontril, nước, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là nước.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I ở dạng VI có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức I ở dạng VI bao gồm các bước (a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể VI ở nhiệt độ thứ nhất. Để thúc đẩy sự hình thành các hạt ở dạng VI, quy trình này cũng có thể bao gồm bước tạo mầm bằng cách tạo mầm dung dịch với hợp chất tinh thể ở dạng VI, trước hoặc trong bước (b). Quy trình này có thể còn bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Huyền phù đặc có thể được điều chế từ hợp chất có công thức I ở dạng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI có công thức I), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hạt ở dạng VI trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án,

dung môi là axetonitril, nước, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là nước.

Các hợp chất vô định hình có công thức I và/hoặc công thức II có thể được điều chế từ dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm nguội, làm lạnh, làm bay hơi dung môi, hoặc bổ sung chất kháng dung môi.

Theo một phương án, quy trình điều chế các hợp chất vô định hình có công thức I và/hoặc công thức II bao gồm các bước (a) điều chế dung dịch của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; (b) làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai; và (c) tạo ra các hợp chất vô định hình ở nhiệt độ thứ hai. Quy trình này cũng có thể bao gồm bước tách như được mô tả ở đây.

Dung dịch có thể được điều chế từ hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI), hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch của bước (a) có thể được điều chế ở dạng dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa ở nhiệt độ thứ nhất. Dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa có thể được điều chế bằng cách hòa tan lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II trong dung môi ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ thứ nhất, sao cho, khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ thứ nhất, thu được dung dịch bão hòa hoặc gần bão hòa. Lượng vừa đủ của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II có thể được đánh giá dựa vào độ tan của các hợp chất vô định hình trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất, mà có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo phương án khác, các hợp chất vô định hình có thể được tạo ra bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai. Theo một phương án, dung môi là rượu, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là rượu tert-butylic, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa, các hợp chất vô định hình được tạo thành bằng cách thêm dung dịch vào chất kháng dung môi ở nhiệt độ thứ hai. Chất kháng dung môi là như được xác định ở đây.

Theo phương án khác nữa, quy trình điều chế các hợp chất vô định hình của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II bao gồm các bước (a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và (b) tạo ra các hạt vô định hình nhờ sự chuyển pha ở nhiệt độ thứ hai. Huyền phù đặc có thể được điều chế từ dạng bất kỳ của hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu, chất bán rắn, chất rắn (như dạng vô định hình, hoặc dạng I, II, III, IV, V, hoặc VI), hoặc hỗn hợp của chúng. Nhiệt độ thứ nhất và thứ hai và dung môi là như được xác định ở đây.

Các phương pháp khác cũng có thể được áp dụng để điều chế hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II ở dạng vô định hình, hoặc hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể I, II, III, IV, V, hoặc VI và/hoặc hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể I, hoặc II, bao gồm sấy phun, sấy trong thùng quay, làm khô lạnh, và kết tinh nóng chảy.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbensensulfonat) (công thức I) ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể I, II, III, IV, V, hoặc VI, hoặc hydrat hoặc solvat khả dụng của chúng, ở dạng thành phần hoạt dược, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể I, hoặc II, hoặc hydrat hoặc solvat khả dụng của chúng, ở dạng thành phần hoạt dược, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng.

Việc lựa chọn tá dược, trong phạm vi rộng, phụ thuộc vào các yếu tố, như cách dùng cụ thể, tác dụng của tá dược đến độ tan và độ ổn định của thành phần hoạt tính, và bản chất của dạng liều.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được đề xuất ở dạng liều đơn vị hoặc dạng đa liều. Dạng liều đơn vị, khi được sử dụng ở đây, là nói đến các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp để dùng cho người và động vật và đóng gói riêng rẽ như đã biết trong lĩnh vực này. Mỗi liều đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính xác định trước đủ để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với chất mang dược hoặc tá dược cần thiết. Ví dụ về dạng liều đơn vị bao gồm ống thuốc tiêm, ống tiêm, và viên nang và viên nén được đóng gói riêng rẽ. Dạng liều đơn vị có thể được dùng một phần hoặc nhiều liều. Dạng đa liều là nhiều dạng liều đơn vị giống nhau được đóng gói trong một đồ chứa được dùng ở dạng liều đơn vị riêng biệt. Ví dụ về các dạng đa liều bao gồm lọ, chai chứa viên nén hoặc viên nang, hoặc chai tính theo panh (pints: đơn vị đo lường của Anh = 0,568 lít); hoặc galông (gallons: đơn vị đo lường của Anh = 4,546 lít).

Các hạt của các hợp chất có công thức I và/hoặc công thức II nêu ở đây có thể được dùng riêng, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác nêu ở đây, một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác. Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở nhiều dạng liều khác nhau để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, và dùng tại chỗ. Dược phẩm cũng có thể được bào chế ở dạng liều giải phóng biến đổi, bao gồm các dạng liều giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng lâu dài, giải phóng duy trì, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng gia tăng và giải phóng nhanh, giải phóng tại đích, giải phóng theo chương trình, và dạng liều giữ trong dạ dày. Các dạng này có thể được điều chế theo phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (xem tài liệu, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng một lần, hoặc nhiều lần ở các khoảng thời gian. Dược hiệu là dạng liều rõ ràng và khoảng thời gian điều trị có thể thay đổi theo độ tuổi, trọng lượng, và tình trạng của bệnh nhân cần được điều trị, và có thể được xác định theo kinh nghiệm bằng cách sử dụng các phương pháp thử nghiệm đã biết hoặc bằng phép ngoại suy từ dữ liệu thử nghiệm hoặc chẩn đoán *in vivo* hoặc *in vitro*. Còn dược hiệu là, đối với cá thể cụ thể, phác đồ điều trị liều cụ cần được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và đánh giá chuyên môn của người quản lý hoặc người giám sát việc dùng dược phẩm.

Dùng qua đường miệng

Dược phẩm nêu ở đây có thể ở dạng liều rắn, bán rắn, hoặc lỏng để dùng qua đường miệng. Khi được sử dụng ở đây, dùng qua đường miệng còn bao gồm dùng trong má, lưỡi và dưới lưỡi. Các dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nén, viên nang, viên tròn, viên ngậm dẹt, viên thuốc hình thoi, viên ngậm, viên nhện, viên thuốc nhỏ, kẹo cao su được tẩm thuốc, hạt, bột khối lượng lớn, bột sủi hoặc không sủi hoặc hạt, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, dung dịch, viên nhện, viên con nhộng, cồn ngọt, và sirô. Ngoài (các) thành phần hoạt tính này, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất gắn kết, chất độn, chất pha loãng, chất gây rã, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất gây trượt, chất tạo màu, chất ức chế chuyển màu nhuộm, chất tạo ngọt, và chất tạo hương.

Chất gắn kết hoặc chất tạo hạt truyền khả năng dính kết sang viên nén để đảm bảo viên nén giữ nguyên sau khi ép. Chất gắn kết hoặc chất tạo hạt thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tinh bột, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ (ví dụ, STARCH 1500); gelatin; đường, như sucroza, glucoza, dextroza, molaza, và lactoza; gôm tự nhiên và tổng hợp, như nhựa cây keo, axit alginic, alginat, chiết xuất của rêu Irish, gôm Panwar, gôm ghatti, chất nhầy vỏ hạt mã đề (isabgol), carboxymethylxenluloza, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon (PVP), Veegum, arabogalactan cây thông, tragacan bột, và gôm guar; xenluloza, như etyl

xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetyl xenluloza, metyl xenluloza, hydroxyetylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC); xenluloza vi tinh thể, như AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); và các hỗn hợp của chúng. Chất độn thích độn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bột tan, canxi carbonat, xenluloza vi tinh thể, xenluloza bột, dextrat, cao lanh, manitol, axit silixic, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ, và các hỗn hợp của chúng. Chất gắn kết hoặc chất độn có thể có mặt ở lượng từ khoảng 50 đến khoảng 99% trọng lượng trong dược phẩm nêu ở đây.

Chất pha loãng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dicanxi phosphat, canxi sulfat, lactoza, sorbitol, sucroza, inositol, xenluloza, cao lanh, manitol, natri clorua, tinh bột khô, và đường bột. Một số chất pha loãng nhất định, như manitol, lactoza, sorbitol, sucroza, và inositol, khi có mặt ở lượng vừa đủ, có thể truyền các đặc điểm sang một số viên nén đã ép mà cho phép phân rã trong miệng bằng cách nhai. Các viên nén ép này có thể được sử dụng như viên nén nhai được.

Chất gây rã thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thạch aga; bentonit; xenluloza, như metylxenluloza và carboxymetylxenluloza; các sản phẩm gỗ; bột biến tự nhiên; nhựa trao đổi cation; axit alginic; gôm, như gôm guar và Vee gum HV; cùi quả họ cam quýt; xenluloza liên kết ngang, như croscarmelloza; polyme liên kết ngang, như crospovidon; tinh bột liên kết ngang; canxi carbonat; xenluloza vi tinh thể, như natri tinh bột glycolat; polacrilin kali; tinh bột, như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột bột sắn, và tinh bột đã hồ hóa sơ bộ; đất sét; align; và các hỗn hợp của chúng. Lượng chất gây rã trong dược phẩm nêu ở đây thay đổi theo loại công thức bào chế, và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng thấy được. Dược phẩm nêu ở đây có thể chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 5% trọng lượng chất gây rã.

Chất làm trơn thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi stearat; magie stearat; dầu khoáng; dầu khoáng nhẹ; glycerin; sorbitol; manitol; glycol, như glyxerol

behenat và polyetylen glycol (PEG); axit stearic; natri lauryl sulfat; bột tan; dầu thực vật được hydro hóa, bao gồm dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây hương dương, dầu vùng, dầu ôliu, dầu ngô, và dầu đậu tương; kẽm stearat; etyl oleat; etyl laureat; thạch aga; tinh bột; lycopodium; silic oxit hoặc silica gel, như AEROSIL ® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) và CAB-O-SIL ® (Cabot Co. of Boston, MA); và các hỗn hợp của chúng. Dược phẩm nêu ở đây có thể chứa khoảng 0,1 đến khoảng 5% trọng lượng chất làm trơn.

Chất gây trượt thích hợp bao gồm silic dioxit keo, CAB-O-SIL ® (Cabot Co. of Boston, MA), và bột tan không chứa amiăng. Chất tạo màu bao gồm chất bất kỳ trong số chất nhuộm FD&C tan trong nước đã được phê duyệt, được chứng nhận, và chất nhuộm FD&C không tan trong nước tạo hỗn dịch trên alumin hydrat, và hồ chất màu và các hỗn hợp của chúng. Hồ chất màu là sự kết hợp bằng cách hấp phụ chất nhuộm tan trong nước vào oxit chứa nước của kim loại nặng, tạo ra dạng không tan của chất nhuộm. Chất tạo hương bao gồm các hương vị tự nhiên chiết xuất từ thực vật, như trái cây, và hỗn hợp pha trộn tổng hợp các hợp chất mà tạo ra cảm giác dễ chịu, như vị bạc hà và metyl salixylat. Chất tạo ngọt bao gồm sucroza, lactoza, manitol, sirô, glyxerin, và chất làm ngọt nhân tạo, như sacarin và aspartam. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm gelatin, nhựa cây keo, tragacan, bentonit, và chất có hoạt tính bề mặt, như polyoxyetylen sorbitan monooleat (TWEEN® 20), polyoxyetylen sorbitan monooleat 80 (TWEEN® 80), và trietanolamin oleat. Các chất tạo hỗn dịch và phân tán bao gồm natri carboxymetylxenluloza, pectin, tragacan, Veegum, nhựa cây keo, natri carbometylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon. Chất bảo quản bao gồm glyxerin, metyl và propylparaben, axit benzoic, natri benzoat và rượu. Chất thấm ướt bao gồm propylen glycol monostearat, sorbitan monooleat, dietylen glycol monolaurat, và polyoxyetylen lauryl ete. Các dung môi bao gồm glyxerin, sorbitol, rượu etylic, và sirô. Ví dụ về chất lỏng không chứa nước dùng trong nhũ tương bao gồm dầu khoáng và dầu hạt bông. Các axit hữu cơ bao gồm axit xitric và axit tartaric. Các nguồn cacbon dioxit bao gồm natri bicarbonat và natri carbonat.

Được hiểu là nhiều chất mang và tá dược có thể đáp ứng nhiều chức năng, ngay cả trong cùng dạng bào chế. Dược phẩm nêu ở đây có thể được tạo ra ở dạng viên nén ép, viên nén nghiền thành bột, viên thuốc hình thoi nhai được, viên nén tan nhanh, nhiều viên nén ép, hoặc viên nén bao tan trong ruột, viên nén phủ đường, hoặc viên nén bao màng. Viên nén bao tan trong ruột là viên nén ép được phủ chất để cản hoạt tính của axit dạ dày nhưng hòa tan hoặc gây rã trong ruột, do đó bảo vệ các thành phần hoạt tính khỏi môi trường axit của dạ dày. Chất bao ruột bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit béo, chất béo, phenylsalixylat, sáp, chất senlac, chất senlac amoniac, và xenluloza axetat phtalat. Viên nén bao đường là viên nén ép được bao quanh một lớp đường, mà có thể là có lợi khi phủ ngoài vị hoặc mùi khó chịu và bảo vệ viên nén khỏi oxy hóa. Viên nén bao màng là viên nén ép được phủ lớp mỏng hoặc màng chất tan trong nước. Chất bao màng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxyetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol 4000, và xenluloza axetat phtalat. Chất bao màng có các đặc điểm chung giống như chất bao đường. Nhiều viên nén ép là viên nén ép được tạo thành bằng nhiều hơn một chu kỳ ép, bao gồm viên nén theo lớp, và viên nén phủ ép hoặc phủ khô.

Các dạng liều viên nén có thể được điều chế từ thành phần hoạt tính ở dạng bột, tinh thể, hoặc hạt, riêng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược mô tả ở đây, bao gồm chất gắn kết, chất gây rã, polyme giải phóng có kiểm soát, chất làm trơn, chất pha loãng, và/hoặc thuốc nhuộm màu. Chất tạo vị và chất tạo ngọt đặc biệt hữu dụng ở dạng viên nén và viên thuốc hình thoi nhai được.

Dược phẩm nêu ở đây có thể tạo ra ở dạng viên nang mềm hoặc cứng, mà có thể được làm từ gelatin, metylxenluloza, tinh bột, hoặc canxi alginat. Viên nang gelatin cứng, còn được biết đến là viên nang điền đầy khô (dry-filled capsule: DFC), bao gồm hai phần, phần này đi qua phần kia, do đó bao hoàn toàn thành phần hoạt tính. Viên nang mềm đàn hồi (soft elastic capsule: SEC) có vỏ mềm, hình cầu, như vỏ gelatin, mà được làm mềm bằng cách thêm glyxerin, sorbitol, hoặc polyol tương tự. Vỏ gelatin mềm có thể chứa chất bảo quản để ngăn sự phát triển của vi sinh vật. Các chất bảo quản thích hợp là các chất được mô tả ở đây, bao gồm metyl- và propyl-

paraben, và axit sorbic. Các dạng liều lỏng, bán rắn, và rắn nêu ở đây có thể được bao nang trong viên nang. Các dạng liều lỏng và bán rắn thích hợp bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong propylen carbonat, dầu thực vật, hoặc triglyxerit. Viên nang chứa dung dịch này có thể được bào chế như được mô tả trong các Patent Mỹ số 4,328,245; 4,409,239; và 4,410,545. Viên nang cũng có thể được phủ bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết để biến đổi hoặc duy trì độ tan của thành phần hoạt tính.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được tạo ra ở dạng liều lỏng và bán rắn, bao gồm nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, cồn ngọt, và sirô. Nhũ tương là hệ hai pha, trong đó chất lỏng này được phân tán ở dạng giọt hình cầu nhỏ đi qua chất lỏng kia, mà có thể là dầu trong nước hoặc nước trong dầu. Nhũ tương có thể bao gồm chất lỏng hoặc dung môi không chứa nước được dụng, chất nhũ hóa, và chất bảo quản. Hỗn dịch có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch được dụng và chất bảo quản. Dung dịch rượu chứa nước có thể bao gồm axetal được dụng, như di(alkyl thấp hơn) axetal của alkyl aldehyt thấp (thuật ngữ "thấp" nghĩa là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon), ví dụ, axetaldehyt dietyl axetal; và dung môi lẫn nước có một hoặc nhiều nhóm hydroxyl, như propylen glycol và etanol. Cồn ngọt là dung dịch rượu hydro trong, và ngọt. Sirô là dung dịch nước chứa đường được cô đặc, ví dụ, sucroza, và cũng có thể chứa chất bảo quản. Đối với dạng liều lỏng, ví dụ, dung dịch trong polyetylen glycol có thể được pha loãng với lượng chất mang lỏng được dụng vừa đủ, ví dụ, nước, được xác định đối với cách dùng thích hợp.

Các dạng liều lỏng và bán rắn hữu dụng khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng chứa (các) thành phần hoạt tính nêu ở đây, và polyalkylen glycol hoặc mono-glycol được dialkyl hóa, bao gồm, 1,2-dimetoxymetan, diglyme, triglyme, tetraglyme, polyetylen glycol-350-dimetyl ete, polyetylen glycol-550-dimetyl ete, polyetylen glycol-750-dimetyl ete, trong đó 350, 550, và 750 là nói đến phân tử lượng trung bình xấp xỉ của polyetylen glycol. Các dạng bào chế này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất chống oxy hóa, như hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), propyl galat, vitamin E, hydroquinon,

hydroxycumarin, etanolamin, lexithin, cephalin, axit ascorbic, axit malic, sorbitol, axit phosphoric, bisulfit, natri metabisulfit, axit thiodipropionic và các este của nó, và dithiocarbamat.

Dược phẩm nêu ở đây để dùng qua đường miệng cũng có thể được tạo ra ở dạng liposom, mixen, vi cầu, hoặc hệ nano. Dạng liều mixen có thể được điều chế như mô tả trong Patent Mỹ số 6,350,458.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được tạo ra ở dạng hạt và bột, không sủi hoặc sủi, được hoàn nguyên thành dạng liều lỏng. Chất mang và tá dược được dùng sử dụng trong hạt hoặc bột không sủi có thể bao gồm chất pha loãng, chất tạo ngọt, và chất thấm ướt. Chất mang và tá dược được dùng sử dụng trong hạt hoặc bột sủi có thể bao gồm các axit hữu cơ và nguồn cacbon dioxit.

Chất tạo màu và chất tạo hương có thể được sử dụng ở tất cả các dạng liều nêu trên. Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở dạng liều giải phóng ngay hoặc giải phóng biến đổi, bao gồm các dạng giải phóng chậm, giải phóng duy trì, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng tại đích, và giải phóng theo chương trình.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế đồng thời với các thành phần hoạt tính khác mà không làm suy yếu tác dụng điều trị mong muốn, hoặc với các chất bổ sung tác dụng mong muốn, như kháng axit, chất ức chế bơm proton, và chất đối kháng thụ thể H_2 .

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, truyền, hoặc cấy ghép, để dùng cục bộ hoặc dùng toàn thân. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa, khi được sử dụng ở đây, bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ, trong bao hoạt dịch, và dưới da.

Dùng ngoài đường tiêu hóa

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở dạng liều bất kỳ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, mixen, liposom, vi cầu, hệ nano, và các dạng rắn thích hợp cho dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng trước khi tiêm. Các dạng liều này có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật dược (xem tài liệu Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*).

Dược phẩm nhằm mục đích dùng ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm một hoặc nhiều chất mang và tá dược dược dụng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẫn thuốc chứa nước, chất dẫn thuốc lẫn nước, chất dẫn thuốc không chứa nước, chất kháng khuẩn hoặc chất bảo quản chống lại sự phát triển của vi sinh vật, chất ổn định, chất tăng cường độ tan, chất đẳng trương, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất gây mê cục bộ, chất tạo hỗn dịch và phân tán, chất thẩm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất tạo phức, chất tạo chelat hoặc cation hóa, chất bảo quản ở nhiệt độ thấp (cryoprotectant), chất bảo quản trong quá trình làm khô lạnh (lyoprotectant), chất làm đặc, chất điều chỉnh độ pH, và khí trơ.

Chất dẫn thuốc chứa nước thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, nước muối, nước muối sinh lý hoặc nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline - PBS), tiêm natri clorua, tiêm Ringers, tiêm dextroza đẳng trương, tiêm nước vô trùng, tiêm dextroza và Ringers lactat. Chất dẫn thuốc không chứa nước bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu không bay hơi có nguồn gốc thực vật, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu ôliu, dầu lạc, dầu bạc hà, dầu hoa rum, dầu vùng, dầu đậu tương, dầu thực vật được hydro hóa, dầu đậu tương được hydro hóa, và triglycerit mạch trung bình của dầu dừa, và dầu hạt cọ. Chất dẫn thuốc lẫn nước bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etanol, 1,3-butandiol, polyetylen glycol lỏng (ví dụ, polyetylen glycol 300 và polyetylen glycol 400), propylen glycol, glyxerin, N-metyl-2-pyrrolidon, dimetylxetamit, và dimetylsulfoxit.

Chất kháng khuẩn hoặc chất bảo quản thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenol, cresol, thủy ngân, rượu benzylic, clobutanol, metyl và propyl

phydroxybenzat, thimerosal, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, metyl- và propyl-paraben, và axit sorbic. Chất đẳng trương thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri clorua, glyxerin, và dextroza. Chất đệm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphat và xitrat. Chất chống oxy hóa thích hợp là các chất như được mô tả ở đây, bao gồm bisulfit và natri metabisulfit. Chất gây mê cục bộ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, procain hydroclorua. Chất tạo hỗn dịch và phân tán thích hợp là các chất như được mô tả ở đây, bao gồm natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon. Chất nhũ hóa thích hợp bao gồm các chất được mô tả ở đây, bao gồm polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen sorbitan monooleat 80, và trietanolamin oleat. Chất tạo chelat hoặc cằng hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở EDTA. Chất điều chỉnh độ pH thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydroxit, axit clohydric, axit xitric, và axit lactic. Chất tạo phức thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclodextrin, bao gồm alpha-yclodextrin, beta-yclodextrin, hydroxypropyl-beta-yclodextrin, sulfobutylete-beta-yclodextrin, và sulfobutylete 7-beta-yclodextrin (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế để dùng liều đơn hoặc đa liều. Dạng bào chế liều đơn được đóng gói trong ống thuốc tiêm, lọ, hoặc ống tiêm. Dạng bào chế đa liều dùng ngoài đường tiêu hóa phải chứa chất kháng vi khuẩn ở nồng độ kìm hãm vi khuẩn hoặc kháng nấm. Tất cả các dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa đã biết và dùng trong lĩnh vực này phải là vô trùng.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất ở dạng dung dịch vô trùng sẵn sàng để dùng. Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất ở dạng sản phẩm khô tan được vô trùng, bao gồm bột được làm khô lạnh và viên nén dưới da, được hoàn nguyên với chất dẫn thuốc trước khi sử dụng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất ở dạng hỗn dịch vô trùng sẵn sàng để dùng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất ở dạng sản phẩm khô không tan vô trùng được hoàn nguyên với chất dẫn thuốc trước khi sử dụng. Vẫn theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất ở dạng nhũ tương vô trùng sẵn sàng để dùng.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở dạng liều giải phóng ngay hoặc giải phóng biến đổi, bao gồm dạng giải phóng chậm, giải phóng duy trì, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng tại đích và giải phóng theo chương trình.

Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng hỗn dịch, rắn, bán rắn, hoặc lỏng lưu biến, để dùng ở dạng giải phóng chậm (depot) được cấy. Theo một phương án, dược phẩm nêu ở đây được phân tán trong lớp nền trơ rắn, được bao quanh bởi màng polyme bên ngoài mà không tan trong dịch cơ thể nhưng cho phép thành phần hoạt tính khuếch tán trong dược phẩm.

Các lớp nền trơ thích hợp bao gồm polymethylmetacrylat, polybutylmetacrylat, polyvinylclorua hóa dẻo hoặc không hóa dẻo, ni lông hóa dẻo, polyetyleneterephtalat hóa dẻo, cao su tự nhiên, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polyetylen, copolyme của etylen-vinylaxetat, cao su silicon, polydimetylsiloxan, silicon carbonat copolyme, polyme ưa nước, như hydrogel của este của axit acrylic và metacrylic, collagen, rượu polyvinyllic liên kết ngang, và polyvinyl axetat liên kết ngang được thủy phân một phần.

Màng polyme bên ngoài thích hợp bao gồm polyetylen, polypropylen, copolyme của etylen/propylen, copolyme của etylen/etyl acrylat, copolyme của etylen/vinylaxetat, cao su silicon, polydimetyl siloxan, cao su neopren, polyetylen được clo hóa, polyvinylclorua, vinylclorua copolyme với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, ionome polyetylen terephtalat, cao su butyl cao su epiclohydrin, copolyme của etylen/rượu vinylic, terpolyme của etylen/vinyl axetat/rượu vinylic, và copolyme của etylen/vinyloxyetanol.

Dùng tại chỗ

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng tại chỗ cho da, khoang trên cơ thể, hoặc niêm mạc. Dùng tại chỗ, khi được sử dụng ở đây, bao gồm dùng (trong) da,

màng kết, trong giác mạc, trong mắt, mắt, tai, áp da, mũi, âm đạo, niệu đạo, hô hấp, và trực tràng.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở dạng liều bất kỳ thích hợp để dùng tại chỗ có tác dụng cục bộ hoặc toàn thân, bao gồm nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, kem, gel, hydrogel, thuốc mỡ, bột bụi, băng gạc, cồn ngọt, thuốc bôi ngoài da, hỗn dịch, cồn thuốc, cao dán, bột, màng, sol khí, thụt rửa, xịt, thuốc đạn, băng, miếng dán trên da. Dạng bào chế dùng tại chỗ của dược phẩm nêu ở đây cũng có thể bao gồm liposom, mixen, vi cầu, hệ nano, và các hỗn hợp của chúng.

Chất mang và tá dược được dùng thích hợp để sử dụng trong dạng bào chế dùng tại chỗ nêu ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẫn thuốc chứa nước, chất dẫn thuốc lẫn nước, chất dẫn thuốc không chứa nước, chất kháng khuẩn hoặc chất bảo quản chống lại sự phát triển của vi sinh vật, chất ổn định, chất tăng cường độ tan, chất đẳng trương, chất đệm, chất chống oxy hóa, chất gây mê cục bộ, chất tạo hỗn dịch và phân tán, chất thấm ướt và nhũ hóa, chất tạo phức, chất tạo chelat hoặc cang hóa, chất tăng cường thẩm thấu, chất bảo quản ở nhiệt độ thấp, chất bảo quản trong quá trình làm khô lạnh, chất làm đặc, và khí trơ.

Dược phẩm cũng có thể được dùng tại chỗ bằng cách điện di, điện chuyển ion, hiện tượng quang chuyển, dùng sóng siêu âm dẫn thuốc qua da (sonophoresis) và tiêm bằng kim cực nhỏ hoặc tiêm không dùng kim, như POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), và BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Dược phẩm nêu ở đây có thể được tạo ra ở dạng thuốc mỡ, kem, và gel. Chất dẫn thuốc trong thuốc mỡ thích hợp bao gồm chất có dầu hoặc gốc hydrocacbon, bao gồm như mỡ lợn, mỡ lợn benzoinat, dầu ôliu, dầu hạt bông, và các dầu khác, mỡ dầu mỡ trắng; các gốc nhũ hóa hoặc hấp thụ, như mỡ dầu mỡ ưa nước, hydroxystearin sulfat, và mỡ cừu khan; các gốc loại nước, như thuốc mỡ ưa nước; các gốc thuốc mỡ tan trong nước, bao gồm polyetylen glycol có phân tử lượng thay đổi; các gốc nhũ tương, nhũ tương nước trong dầu (W/O) hoặc nhũ tương dầu trong nước (O/W), bao gồm rượu xetylic, glyxeryl monostearat, mỡ cừu, và axit stearic (xem tài liệu

Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*). Các chất dẫn thuốc này là thuốc làm mềm nhưng thông thường cần bổ sung chất chống oxy hóa và chất bảo quản.

Gốc kem thích hợp có thể là dầu trong nước hoặc nước trong dầu. Chất dẫn thuốc trong kem có thể rửa được bằng nước, và bao gồm pha dầu, chất nhũ hóa, và pha nước. Pha dầu còn được gọi là pha "nội", mà nói chung nó bao gồm mỡ dầu mỏ và rượu béo như rượu xetylic hoặc stearylic. Pha nước thường, mặc dù không cần thiết, có thể tích lớn hơn pha dầu, và thường chứa chất giữ ẩm. Chất nhũ hóa trong dạng bào chế kem có thể là chất hoạt động bề mặt không ion, anion, cation, hoặc lưỡng tính.

Gel là hệ kiểu hỗn dịch, bán rắn. Gel một pha chứa các đại phân tử hữu cơ được phân bố gần như đồng đều trong suốt chất mang lỏng. Chất tạo gel thích hợp bao gồm các polyme của axit acrylic liên kết ngang, như carbomer, carboxypolyalkylen, Carbopol®; polyme ưa nước, như polyetylen oxit, copolyme của polyoxyetylen-polyoxypropylen, và rượu polyvinyl; các polyme xenluloza, như hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, và metylxenluloza; gôm, như tragacan và gôm xanthan; natri alginat; và gelatin. Để điều chế gel đồng đều, có thể thêm các chất phân tán như rượu hoặc glyxerin, hoặc chất tạo gel có thể được phân tán bằng cách nghiền nhỏ, trộn cơ học, và/hoặc khuấy.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng ở trực tràng, niệu đạo, âm đạo, hoặc quanh âm đạo ở dạng thuốc đạn, thuốc đặt phụ khoa, ống nông, thuốc đắp (poulice) hoặc thuốc đắp (cataplasm), cao dán, bột, băng gạc, kem, thuốc dạng cao, thuốc tránh thai, thuốc mỡ, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, nút thấm, gel, bột, xit, hoặc thụt. Các dạng này có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các quy trình thông thường như đã mô tả trong tài liệu Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*.

Thuốc đạn dùng cho trực tràng, niệu đạo, và âm đạo là dạng rắn để đưa vào các lỗ trên cơ thể, là thể rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng tan chảy hoặc mềm ở nhiệt độ cơ thể để giải phóng (các) thành phần hoạt tính vào trong các lỗ của cơ thể. Chất

mang được dụng dùng trong thuốc đạn đặt trực tràng và âm đạo bao gồm chất dẫn thuốc, như chất làm cứng, mà tạo ra điểm nóng chảy ở gần nhiệt độ cơ thể, khi bào chế với được phẩm nêu ở đây; và chất chống oxy hóa như được mô tả ở đây, bao gồm bisulfit và natri metabisulfit. Các chất dẫn thuốc thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bơ cacao (dầu cây cacao theobroma), glyxerin-gelatin, carbowax (polyoxyetylen glycol), spermaceti, parafin, sáp trắng và vàng, và hỗn hợp thích hợp gồm mono-, di- và triglyxerit của axit béo, hydrogel, như rượu polyvinyllic, hydroxyetyl metacrylat, axit polyacrylic; gelatin glyxerin hóa. Hỗn hợp các chất dẫn thuốc khác nhau có thể được sử dụng. Thuốc đạn dùng cho trực tràng và âm đạo có thể được điều chế bằng phương pháp ép hoặc đúc. Trọng lượng thông thường của thuốc đạn dùng cho trực tràng và âm đạo là khoảng 2 đến 3 g.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng cho mắt ở dạng dung dịch, hỗn dịch, thuốc mỡ, nhũ tương, dung dịch tạo gel, bột cho dung dịch, gel, lỏng vào mắt, và cấy ghép.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách hít vào đường hô hấp. Dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng sol khí hoặc dung dịch để phân phối bằng cách sử dụng đồ chứa nén áp suất, bơm, xịt, máy phun, như máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mịn, hoặc máy xông khí dung, riêng hoặc kết hợp với chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Dược phẩm cũng có thể được đề xuất ở dạng bột khô để bơm, riêng hoặc kết hợp với chất mang trợ như lactoza hoặc phospholipit; và nhỏ mũi. Để sử dụng trong mũi, bột này có thể bao gồm chất kết dính sinh học, bao gồm chitosan hoặc xyclodextrin.

Dung dịch hoặc hỗn dịch để sử dụng trong đồ chứa nén áp suất, bơm, xịt, máy phun, hoặc máy xông khí dung có thể được bào chế để chứa etanol, etanol nước, hoặc chất thay thế thích hợp để phân tán, hòa tan, hoặc giải phóng kéo dài thành phần hoạt tính nêu ở đây, chất đẩy làm dung môi; và/hoặc chất hoạt động bề mặt, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Dược phẩm nêu ở đây có thể được micron hóa đến kích thước thích hợp để phân phối bằng cách hít, như 50 micromet hoặc nhỏ hơn, hoặc 10 micromet hoặc nhỏ hơn. Các hạt có kích thước này có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tán nhỏ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, như nghiền phun dạng xoắn ốc, nghiền phun tầng sôi, xử lý chất lưu siêu tới hạn để tạo ra các hạt nano, đồng hóa cao áp, hoặc sấy phun.

Viên nang, thuốc vủ và hộp để sử dụng trong máy xông hoặc máy thổi có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột chứa dược phẩm nêu ở đây; gốc bột thích hợp, như lactoza hoặc tinh bột; và bộ biến đổi chất lượng, như *l*-leuxin, manitol, hoặc magie stearat. Lactoza có thể là khan hoặc ở dạng monohydrat. Các tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza, và trehaloza. Dược phẩm nêu ở đây để dùng hít/trong mũi có thể còn bao gồm mùi thích hợp, như menthol (tinh dầu bạc hà) và levomenthol, hoặc chất tạo ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri.

Dược phẩm nêu ở đây để dùng tại chỗ có thể được bào chế để giải phóng ngay hoặc giải phóng biến đổi, bao gồm giải phóng chậm, giải phóng duy trì, giải phóng theo nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng tại đích, và giải phóng theo chương trình.

Giải phóng biến đổi

Dược phẩm nêu ở đây có thể được bào chế ở dạng liều giải phóng biến đổi. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "giải phóng biến đổi" là nói đến dạng liều trong đó tốc độ hoặc thứ tự giải phóng (các) thành phần hoạt tính khác với tốc độ hoặc thứ tự của dạng liều giải phóng ngay khi dùng theo cùng cách dùng. Các dạng liều giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, giải phóng kéo dài, giải phóng lâu dài, giải phóng duy trì, giải phóng theo xung hoặc nhịp, giải phóng có kiểm soát, giải phóng gia tăng và giải phóng nhanh, giải phóng tại đích, giải phóng theo chương trình, và dạng liều giữ trong dạ dày. Dược phẩm ở dạng liều giải phóng biến đổi có thể được điều chế bằng cách sử dụng các thiết bị và phương pháp giải phóng biến đổi khác nhau đã biết

đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thiết bị giải phóng lớp nền có kiểm soát, thiết bị giải phóng thẩm thấu có kiểm soát, thiết bị giải phóng nhiều hạt có kiểm soát, nhựa trao đổi ion, bao tan trong ruột, bao nhiều lớp, vi cầu, liposom, và sự kết hợp của chúng. Tốc độ giải phóng của (các) thành phần hoạt tính cũng có thể được biến đổi bằng cách thay đổi kích thước hạt và dạng đa hình của (các) thành phần hoạt tính.

Ví dụ về giải phóng biến đổi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các ví dụ được mô tả trong các Patent Mỹ số: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; và 6,699,500.

Thiết bị giải phóng lớp nền có kiểm soát

Dược phẩm nêu ở đây ở dạng liều giải phóng biến đổi có thể được sản xuất sử dụng thiết bị giải phóng lớp nền có kiểm soát đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (xem tài liệu, Takada et al. trong "*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

Theo một phương án, dược phẩm nêu ở đây ở dạng liều giải phóng biến đổi được bào chế sử dụng dụng cụ nền ăn mòn, là các polyme trương nước, ăn mòn do nước, hoặc hòa tan trong nước, bao gồm polyme tổng hợp, và polyme có trong tự nhiên và dẫn xuất, như polysacarit và protein.

Các chất hữu dụng để tạo lớp nền ăn mòn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chitin, chitosan, dextran, và pullulan; gồm thạch aga, gồm arabic, gồm karaya, gồm đậu châu châu, gồm tragacan, carrageenan, gồm ghatti, gồm guar, gồm xanthan, và scleroglucan; tinh bột, như dextrin và maltodextrin; keo ưa nước, như pectin; phosphatit, như lexitin; alginat; propylen glycol alginat; gelatin; collagen; và xenluloza, như etyl xenluloza (EC), metyletyl xenluloza (MEC), carboxymetyl

xenluloza (CMC), CMEC, hydroxyetyl xenluloza (HEC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xenluloza axetat (CA), xenluloza propionat (CP), xenluloza butyrat (CB), xenluloza axetat butyrat (CAB), CAP, CAT, hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), HPMCP, HPMCAS, hydroxypropyl metyl xenluloza axetat trimellitrat (HPMCAT), và etylhydroxy etylxenluloza (EHEC); polyvinyl pyrrolidon; rượu polyvinyl; polyvinyl axetat; este của axit béo glyxerol; polyacrylamit; axit polyacrylic; copolyme của axit ethacrylic hoặc axit metacrylic (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poly(2-hydroxyetyl-metacrylat); polylactit; copolyme của axit L-glutamic và etyl-L-glutamat; copolyme của axit lactic axit glycolic thoái biến; axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric; và các dẫn xuất khác của axit acrylic, như homopolyme và copolyme của butylmetacrylat, metylmetacrylat, etylmetacrylat, etylacrylat, (2-dimetylaminoetyl)metacrylat, và (trimetylaminioetyl)metacrylat clorua.

Theo phương án khác, dược phẩm được bào chế bằng dụng cụ nền không ăn mòn. (Các) thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc phân tán trong lớp nền trợ và chủ yếu được giải phóng bằng cách lan tỏa trong lớp nền trợ khi dùng. Các vật liệu thích hợp để sử dụng làm dụng cụ nền không mòn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất dẻo không tan, như polyetylen, polypropylen, polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, polymetylmetacrylat, polybutylmetacrylat, polyetylen được clo hóa, polyvinylclorua, copolyme của metyl acrylat-metyl metacrylat, copolyme của etylen-vinylaxetat, copolyme của etylen/propylen, copolyme của etylen/etyl acrylat, vinylclorua copolyme với vinyl axetat, vinyliden clorua, etylen và propylen, ionome polyetylen terephthalat, cao su butyl cao su epiclohydrin, copolyme của etylen/rượu vinylic, terpolyme của etylen/vinyl axetat/rượu vinylic, và copolyme của etylen/vinyloxyetanol, polyvinyl clorua, ni lông hóa dẻo, polyetylenterephthalat hóa dẻo, cao su tự nhiên, cao su silicon, polydimetylsiloxan, silicon carbonat copolyme, và; polyme ưa nước, như etyl xenluloza, xenluloza axetat, crospovidon, và polyvinyl axetat được thủy phân một phần liên kết ngang; và các hợp chất béo, như sáp camauba, sáp vi tinh thể, và triglyxerit.

Trong hệ giải phóng lớp nền có kiểm soát, động học giải phóng mong muốn có thể được kiểm soát, ví dụ, nhờ loại polyme sử dụng, độ nhớt polyme, kích thước hạt của polyme và/hoặc (các) thành phần hoạt tính, tỷ lệ của (các) thành phần hoạt tính so với polyme, và các tá dược khác trong chế phẩm.

Dược phẩm nêu ở đây ở dạng liều giải phóng biến đổi có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm ép trực tiếp, tạo hạt khô hoặc ướt sau đó ép, tạo hạt nóng chảy sau đó ép.

Thiết bị giải phóng thẩm thấu có kiểm soát

Dược phẩm nêu ở đây ở dạng liều giải phóng biến đổi có thể được sản xuất sử dụng thiết bị giải phóng thẩm thấu có kiểm soát, bao gồm hệ một ngăn, hệ hai ngăn, công nghệ màng không đối xứng (asymmetric membrane technology - AMT), và hệ thống lõi ép đùn (extruding core system - ECS). Nói chung, các thiết bị này có ít nhất hai thành phần: (a) lõi chứa (các) thành phần hoạt tính; và (b) màng bán thấm có ít nhất một cửa phân phối, mà bao lấy lõi. Màng bán thấm kiểm soát dòng nước từ môi trường nước sử dụng vào lõi để tạo ra sự giải phóng thuốc bằng cách ép đùn qua (các) cửa phân phối.

Ngoài (các) thành phần hoạt tính, lõi của thiết bị thẩm thấu tùy ý bao gồm chất thẩm thấu, tạo ra lực để chuyển nước từ môi trường sử dụng vào lõi thiết bị. Một loại chất thẩm thấu là polyme ưa nước trương nước, mà còn được gọi là "polyme thẩm thấu" và "hydrogel", bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyme vinyl và acrylic ưa nước, polysacarit như canxi alginat, polyetylen oxit (PEO), polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol (PPG), poly(2-hydroxyetyl metacrylat), axit poly(acrylic), axit poly(metacrylic), polyvinylpyrrolidon (PVP), PVP liên kết ngang, rượu polyvinyllic (PVA), copolyme của PVA/PVP, copolyme của PVA/PVP với các monome kỵ nước như metyl metacrylat và vinyl axetat, các polyuretan ưa nước chứa các khối PEO lớn, natri croscarmelloza, carrageenan, hydroxyetyl xenluloza (HEC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), carboxymetyl xenluloza

(CMC) và carboxyetyl, xenluloza (CEC), natri alginat, polycarbophil, gelatin, gồm xanthan, và natri tinh bột glycolat.

Một loại chất thẩm thấu khác là chất tạo men, có khả năng hút nước làm ảnh hưởng đến gradien áp suất thẩm thấu đi qua thanh chắn của lớp phủ xung quanh. Các chất tạo men thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối vô cơ, như magie sulfat, magie clorua, canxi clorua, natri clorua, lithi clorua, kali sulfat, kali phosphat, natri carbonat, natri sulfit, lithi sulfat, kali clorua, và natri sulfat; đường, như dextroza, fructoza, glucoza, inositol, lactoza, maltoza, manitol, raffinosa, sorbitol, sucroza, trehaloza, và xylitol; axit hữu cơ, như axit ascorbic, axit benzoic, axit fumaric, axit xitric, axit maleic, axit sebacic, axit sorbic, axit adipic, axit edetic, axit glutamic, axit p-toluensulfonic, axit succinic, và axit tartaric; ure; và các hỗn hợp của chúng.

Các chất thẩm thấu có tốc độ hòa tan khác nhau có thể được dùng để chi phối xem (các) thành phần hoạt tính ban đầu được phân phối từ dạng liều nhanh như thế nào. Ví dụ, đường vô định hình, như Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) có thể được sử dụng để tạo ra sự phân phối nhanh hơn trong hai giờ đầu tiên để nhanh chóng tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, và dần dần và liên tục giải phóng lượng còn lại để duy trì mức độ tác dụng điều trị hoặc phòng tránh mong muốn trong khoảng thời gian kéo dài. Trong trường hợp này, (các) thành phần hoạt tính được giải phóng ở tốc độ thay thế lượng thành phần hoạt tính đã chuyển hóa và đã tiết ra.

Lõi cũng có thể bao gồm nhiều tá dược hoặc chất mang khác như được mô tả ở đây để tăng cường chất lượng của dạng liều hoặc để thúc đẩy độ ổn định hoặc xử lý.

Các chất hữu dụng để tạo ra màng bán thấm bao gồm nhiều loại acrylic, vinyl, ete, polyamit, polyeste, và dẫn xuất xenluloza khác nhau mà có thể thấm nước và không tan trong nước ở độ pH sinh lý thích hợp, hoặc để làm cho không tan trong nước bằng sự thay đổi hóa học, như liên kết ngang. Ví dụ về các polyme thích hợp hữu dụng để tạo ra lớp phủ, bao gồm xenluloza axetat (CA) được hóa dẻo, không được hóa dẻo, và được gia cường, xenluloza diaxetat, xenluloza triaxetat, CA propionat, xenluloza nitrat, xenluloza axetat butyrat (CAB), CA etyl carbamat, CAP,

CA metyl carbamat, CA succinat, xenluloza axetat trimellitat (CAT), CA dimetylaminoaxetat, CAetyl carbonat, CA cloaxetat, CA etyl oxalat, CA metyl sulfonat, CA butyl sulfonat, CA p-toluen sulfonat, thạch aga axetat, amyloza triaxetat, beta glucan axetat, beta glucan triaxetat, axetaldehyt dimetyl axetat, triaxetat của gồm đầu châu châu, etylen-vinylaxetat được hydroxyl hóa, EC, PEG, PPG, PEG/PPG copolyme, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, axit poly(acrylic) và este và axit poly(metacrylic) và este và copolyme của chúng, tinh bột, dextran, dextrin, chitosan, collagen, gelatin, polyalken, polyete, polysulfon, polyetesulfon, polystyren, polyvinyl halogenua, polyvinyl este và ete, sáp tự nhiên, và sáp tổng hợp.

Màng bán thấm cũng có thể là màng có lỗ rỗng li ti kỵ nước, trong đó các lỗ rỗng gần như được lấp đầy khí và không bị ướt do môi trường nước nhưng có thể thấm nước, như được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,798,119. Màng kỵ nước nhưng thấm nước này thường bao gồm các polyme kỵ nước như polyalken, polyetylen, polypropylen, polytetrafloetylen, dẫn xuất của axit polyacrylic, polyete, polysulfon, polyetesulfon, polystyren, polyvinyl halogenua, polyvinyliden florua, polyvinyl este và ete, sáp tự nhiên, và sáp tổng hợp.

(Các) cửa phân phối trên màng bán thấm có thể được tạo ra sau khi phủ bằng cách khoan cơ học hoặc khoan laze. (Các) cửa phân phối cũng có thể được tạo ra tại chỗ bằng cách ăn mòn nút chặn được làm từ vật liệu tan trong nước hoặc bằng cách làm rách phần mỏng hơn của màng nhờ các răng khía trong lõi. Ngoài ra, các cửa phân phối có thể được tạo ra trong quá trình phủ, như trong trường hợp phủ màng không đối xứng của loại đã được bộc lộ trong các Patent Mỹ số 5,612,059 và 5,698,220.

Tổng lượng (các) thành phần hoạt tính đã giải phóng và tốc độ giải phóng về cơ bản có thể được điều chỉnh nhờ độ dày và độ rỗng của màng bán thấm, thành phần lõi, và số lượng, kích thước, và vị trí các cửa phân phối.

Dược phẩm ở dạng liều thẩm thấu giải phóng có kiểm soát có thể còn bao gồm các tá dược bổ sung thông thường như được mô tả ở đây để thúc đẩy chất lượng hoặc việc xử lý dạng bào chế.

Dạng liều thẩm thấu giải phóng có kiểm soát có thể được điều chế theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này (xem tài liệu Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*; Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma *et al.*, *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

Theo một số phương án, dược phẩm nêu ở đây được bào chế ở dạng liều giải phóng có kiểm soát AMT, bao gồm màng thẩm thấu không đối xứng mà bao phủ lõi chứa (các) thành phần hoạt tính và các tá dược được dụng khác. Xem Patent Mỹ số 5,612,059 và WO 2002/17918. Các dạng liều giải phóng có kiểm soát AMT có thể được điều chế theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm ép trực tiếp, tạo hạt khô, tạo hạt ướt, và phương pháp phủ nhúng.

Theo phương án nhất định, dược phẩm nêu ở đây được bào chế ở dạng liều giải phóng có kiểm soát ESC, bao gồm màng thẩm thấu mà bao phủ lõi chứa (các) thành phần hoạt tính, hydroxyletyl xenluloza, và các tá dược được dụng khác.

Thiết bị giải phóng nhiều hạt có kiểm soát

Dược phẩm nêu ở đây ở dạng liều giải phóng biến đổi có thể được sản xuất thiết bị giải phóng nhiều hạt có kiểm soát, bao gồm nhiều hạt, hạt nhỏ, hoặc viên thuốc nhỏ, có đường kính nằm trong khoảng từ khoảng 10 μm đến khoảng 3 mm, khoảng 50 μm đến khoảng 2,5 mm, hoặc từ khoảng 100 μm đến 1 mm. Dạng nhiều hạt này có thể được tạo ra bằng các quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm tạo hạt ướt và khô, ép đùn/tạo hạt tròn, đầm lăn, tan chảy-kết đông, và bằng các lõi phủ phun. Xem tài liệu, ví dụ, *Multiparticulate*

Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; và *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Các tá dược khác như được mô tả ở đây có thể được trộn với dược phẩm để hỗ trợ xử lý và tạo thành dạng nhiều hạt. Bản thân các hạt thu được có thể cấu thành thiết bị nhiều hạt và có thể được phủ bằng các chất tạo màng khác nhau, như polyme tan trong ruột, polyme trương nước, và tan trong nước. Dạng nhiều hạt này có thể còn được xử lý ở dạng viên nang hoặc viên nén.

Phân phối tại đích

Dược phẩm nêu ở đây cũng có thể được bào chế để tạo đích với mô cụ thể, thụ thể, hoặc vùng khác của cơ thể đối tượng cần điều trị, bao gồm hệ phân phối liposom, hệ phân phối hồng cầu kín, và hệ phân phối gốc kháng thể. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Patent Mỹ số 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; và 5,709,874.

Phương pháp sử dụng

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng kết hợp với sự ức chế chất đồng phân vận chuyển monoamin túi 2 ở người (VMAT2), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể I, II, III, IV, V, hoặc VI; hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn tăng động, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) ở dạng vô định hình, hoặc

dạng tinh thể I, II, III, IV, V, hoặc VI; hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng kết hợp với sự ức chế chất đồng phân vận chuyển monoamin túi 2 ở người (VMAT2), bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể I, hoặc II; hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn tăng động, bao gồm cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị của (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II) ở dạng vô định hình, hoặc dạng tinh thể I, hoặc II; hoặc biến thể đồng vị của chúng; hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, các tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn tăng động như bệnh Huntington, rối loạn vận động muộn, hội chứng Tourette, rối loạn trương lực, chứng múa vung nửa người, chứng múa giật, chứng múa giật do tuổi già, hoặc tật máy giật. Theo một số phương án, các tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở rối loạn vận động muộn ở đối tượng mắc bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc hoặc rối loạn khí sắc. Theo một phương án, các tình trạng bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không giới hạn ở các bệnh hoặc rối loạn thần kinh như rối loạn lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính, chứng lo âu, rối loạn tăng động giảm chú ý, chứng mất trí, trầm cảm, chứng mất ngủ, chứng rối loạn tâm thần, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, lạm dụng thuốc, rối loạn vận động do levodopa của bệnh Parkinson, rối loạn vận động, hoặc rối loạn thách thức chống đối.

Rối loạn vận động bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mất điều hòa, thoái hóa hạch nền-vỏ não, rối loạn vận động (bộc phát), rối loạn trương lực (tổng thể, phân đoạn, tập trung) bao gồm chứng co thắt mi, vẹo cổ do co thắt (rối loạn trương lực cổ), rối loạn trương lực tay của người viết (rối loạn trương lực chân tay), rối loạn trương lực thanh quản (chứng khó phát âm do co thắt), và rối loạn trương lực cơ miệng-hàm dưới, run vô căn, liệt hai chi dưới co cứng di truyền, bệnh Huntington, bệnh teo đa hệ thống (hội chứng Shy Drager), giật rung cơ, bệnh Parkinson, liệt trên nhân tiền triền, hội chứng chân không yên, hội chứng Rett, co cứng do đột quỵ, liệt não, đa xơ cứng, tổn thương tủy sống hoặc não, chứng múa giật Sydenham, rối loạn vận động muộn/rối loạn trương lực, tật máy giật, hội chứng Tourette, và bệnh Wilson.

Tùy thuộc vào bệnh được điều trị và tình trạng bệnh của đối tượng, các chế phẩm nêu ở đây có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tiêm hoặc truyền trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, ICV, tiêm hoặc truyền trong bể lớn, tiêm dưới da, hoặc cấy dưới da), xông, qua mũi, âm đạo, trực tràng, dưới lưỡi, hoặc tại chỗ (ví dụ, áp da hoặc cục bộ) và có thể được bào chế, riêng hoặc cùng nhau, ở dạng vị liệu đơn thích hợp với các chất mang được dụng, tá dược và chất dẫn thuốc được dụng thích hợp với mỗi cách dùng. Sáng chế còn mô tả việc dùng các hạt nêu ở đây trong được phẩm giải phóng chậm, trong đó thành phần hoạt tính được giải phóng trong khoảng thời gian định trước.

Trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn tăng động hoặc các tình trạng bệnh, rối loạn hoặc bệnh khác kết hợp với sự ức chế VMAT2, mức liều thích hợp thường là khoảng 0,001 đến 100 mg mỗi kg thể trọng của bệnh nhân mỗi ngày (mg/kg mỗi ngày), khoảng 0,01 đến khoảng 80 mg/kg mỗi ngày, khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày, khoảng 0,5 đến khoảng 25 mg/kg mỗi ngày, hoặc khoảng 1 đến khoảng 20 mg/kg mỗi ngày, mà có thể được dùng ở liều đơn hoặc đa liều. Trong khoảng này, liều có thể là 0,005 đến 0,05, 0,05 đến 0,5, hoặc 0,5 đến 5,0, 1 đến 15, 1 đến 20, hoặc 1 đến 50 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,001 đến 100 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án, mức liều là khoảng 0,01 đến khoảng 40 mg/kg mỗi ngày.

Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,1 đến khoảng 80 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,1 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,1 đến khoảng 40 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,5 đến khoảng 80 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,5 đến khoảng 40 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 0,5 đến khoảng 25 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 1 đến khoảng 80 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 1 đến khoảng 40 mg/kg mỗi ngày. Theo một số phương án nhất định, mức liều là khoảng 1 đến khoảng 25 mg/kg mỗi ngày.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa 1,0 đến 1000 mg thành phần hoạt tính, đặc biệt là khoảng 1, khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20, khoảng 25, khoảng 30, khoảng 40, khoảng 45, khoảng 50, khoảng 75, khoảng 80, khoảng 100, khoảng 150, khoảng 200, khoảng 250, khoảng 300, khoảng 400, khoảng 500, khoảng 600, khoảng 750, khoảng 800, khoảng 900, đến khoảng 1000 mg thành phần hoạt tính để điều chỉnh triệu chứng của liều đối với bệnh nhân được điều trị. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa khoảng 100 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa khoảng 80 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa khoảng 40 mg thành phần hoạt tính. Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén chứa khoảng 25 mg thành phần hoạt tính. Dược phẩm có thể được dùng theo phác đồ điều trị từ 1 đến 4 lần mỗi ngày, bao gồm một, hai, ba lần, và bốn lần mỗi ngày.

Tuy nhiên, được hiểu là mức liều cụ thể và tần suất dùng liều cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hóa và thời gian tác động của hợp chất, độ tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn, cách dùng và thời gian dùng, tốc

độ bài tiết, phối hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và liệu pháp chủ thể đang dùng.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều biến hoạt tính VMAT2, bao gồm cho chất vận chuyển tiếp xúc với các hợp chất ở một hoặc nhiều dạng rắn như nêu ở đây. Theo một phương án, chất vận chuyển được biểu hiện bởi tế bào.

Các hợp chất được đề xuất ở đây cũng có thể được kết hợp hoặc sử dụng kết hợp với các chất khác hữu dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh mà các hợp chất được đề xuất ở đây là hữu dụng đối với chúng, bao gồm bệnh Huntington, rối loạn vận động muộn, hội chứng Tourette hoặc tật máy giật đã nêu trên. Theo một phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây cũng có thể được kết hợp hoặc sử dụng kết hợp với các chất khác hữu dụng trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh kết hợp với bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, bệnh lưỡng cực, rối loạn trầm cảm chính và các tình trạng bệnh khác thường được điều trị bằng thuốc chống loạn thần kinh.

Các chất, hoặc thuốc khác này, có thể được dùng, theo đường dùng và ở lượng thường được sử dụng, đồng thời hoặc lần lượt với các hợp chất được đề xuất ở đây. Khi các hạt nêu ở đây được sử dụng cùng với một hoặc nhiều thuốc khác, ngoài các hợp chất được đề xuất ở đây, dược phẩm chứa các thuốc khác này có thể được sử dụng, nhưng không cần thiết. Do đó, dược phẩm nêu ở đây bao gồm các dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính hoặc chất điều trị khác, ngoài các hợp chất được đề xuất ở đây.

Tỷ lệ trọng lượng của các hợp chất được đề xuất ở đây với thành phần hoạt tính thứ hai có thể thay đổi, và sẽ phụ thuộc vào liều hiệu quả của mỗi thành phần. Nói chung, liều hiệu quả của mỗi thành phần sẽ được sử dụng. Do đó, ví dụ, khi các hợp chất được đề xuất ở đây được sử dụng kết hợp với thuốc thứ hai, hoặc dược phẩm chứa thuốc khác, thì tỷ lệ trọng lượng của các hạt với thuốc thứ hai có thể nằm trong khoảng từ 1000:1 đến 1: 1000, hoặc từ khoảng 200:1 đến khoảng 1:200. Nói chung,

sự kết hợp các hạt nêu ở đây và các thành phần hoạt tính khác cũng nằm trong khoảng nêu trên, nhưng trong mỗi trường hợp, lượng hiệu quả của mỗi thành phần hoạt tính nên được sử dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất tinh thể có công thức I và/hoặc công thức II trong các ví dụ sau được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffractometry - XRPD), nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), sự hấp thụ hơi trọng lượng (GVS), ảnh chụp kính hiển vi điện tử quét (SEM), và sắc ký ion (IC).

Các mẫu nhiễu xạ bột tia X được thu gom trên nhiễu xạ kế Bruker AXS C2 GADDS sử dụng bức xạ Cu K α (40 kV, 40 mA), máy đo góc θ - 2 θ , và sự phân kỳ của V4 và nhận được các rãnh, máy đơn sắc Ge và máy phát hiện Lynxeye. Các mẫu được chạy ở nhiệt độ trong phòng ở dạng các mẫu xét nghiệm trên đĩa phẳng sử dụng nguyên liệu bột. Mẫu được gói nhẹ trong túi được cắt thành phiến silic nhẵn, không nền (510). Mẫu được quay trong mặt phẳng của nó trong khi phân tích. Dữ liệu thu được từ 2 đến 42 độ hai-theta ở 0,05 độ hai-theta mỗi bước và 0,5 giây mỗi bước.

Nhiệt lượng quét vi sai được thực hiện sử dụng Mettler DSC 823E được trang bị bộ lấy mẫu tự động 34 vị trí. Thông thường, 0,5-3 mg mỗi mẫu, trong khay nhôm có khoan lỗ, được gia nhiệt ở 10°C/phút từ 25°C đến 250°C. Duy trì sục nitơ ở 50 ml/phút cho mẫu.

Phép phân tích nhiệt trọng được thực hiện trên máy Mettler TGA/SDTA 851e được trang bị bộ lấy mẫu tự động 34 vị trí. Dụng cụ được hiệu chỉnh nhiệt độ sử dụng indi đã kiểm nghiệm. Thông thường, 5-30 mg mỗi mẫu được nạp lên nồi nung nhôm đã cân trước và được gia nhiệt ở 10°C/phút từ nhiệt độ môi trường đến 350°C. Duy trì sục nitơ ở 50 ml/phút cho mẫu.

Thu được biểu đồ đẳng nhiệt hấp thụ trọng lượng bằng cách sử dụng máy phân tích hấp thụ độ ẩm Hiden IGASorp, điều chỉnh bằng phần mềm CFRSorp. Nhiệt độ mẫu được duy trì ở 25°C bằng bể nước tái tuần hoàn Huber. Độ ẩm được điều chỉnh

bằng cách trộn dòng nitơ khô và ẩm, với tổng lưu lượng là 250 ml/phút. Độ ẩm tương đối (RH) được đo bằng dụng cụ dò Vaisala RH hiệu chỉnh (khoảng động lực nằm trong khoảng 0 – 95%RH), đặt gần mẫu. Sự thay đổi trọng lượng, (giảm khối lượng) của mẫu ở dạng hàm số của %RH được giám sát liên tục bằng cân vi lượng (độ chính xác $\pm 0,001$ mg). Thông thường, đặt 10 – 20 mg mẫu vào rổ được làm bằng thép không gỉ có mắt lưới đã xác định trọng lượng bì ở nhiệt độ trong phòng. Mẫu được nạp và không nạp ở 40%RH và 25°C (điều kiện trong phòng thông thường). Biểu đồ đẳng nhiệt chuẩn được thực hiện ở 25°C ở khoảng 10%RH trong khoảng 0 – 90% RH.

Ảnh chụp kính hiển vi điện tử quét (SEM) được tạo ra bằng cách phủ lớp vàng mỏng (phủ tạo âm thanh lớp bột) lên nguyên liệu mong muốn và kiểm tra bằng cách sử dụng kính hiển vi điện tử quét FEI-Philips XL30. Điện áp tăng của điện tử sử dụng cho phương pháp phân tích này là 2,0 KV. Tất cả hình ảnh được chụp bằng thiết bị máy ảnh CCD được điều chỉnh bằng máy tính.

Sắc ký ion (IC) được thực hiện trên phần mềm Metrohm 861 Advanced Compact IC sing IC Net v2.3. Chuẩn bị mẫu đã cân chính xác làm dung dịch gốc (stock solution) trong dung dịch hòa tan thích hợp và pha loãng thích hợp trước khi thử nghiệm. Định lượng bằng cách so sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ ion đã biết đang được phân tích.

Hàm lượng nước của mỗi mẫu được thực hiện bằng cách chuẩn độ Karl Fisher đo trên điện lượng kế Mettler Toledo DL39 sử dụng chất phản ứng Hydranal Coulomat AG và sục khí agon. Đưa các mẫu rắn đã cân vào bình trên khay bạch kim TGA mà được nối với đầu bịt phía dưới để tránh nước tràn vào. Xấp xỉ 10 mg mẫu được sử dụng mỗi lần chuẩn độ và tiến hành xác định hai lần.

Độ tan nhiệt động trong nước được xác định bằng cách tạo hỗn dịch hợp chất trong nước vừa đủ để tạo ra nồng độ cuối cùng tối đa là ≥ 10 mg/ml dạng hợp chất không chứa gốc. Hỗn dịch được làm cân bằng ở 25°C trong 24 giờ, sau đó đo độ pH. Sau đó, lọc hỗn dịch qua bộ lọc sợi thủy tinh C. Sau đó, phần lọc được pha loãng theo

hệ số thích hợp, ví dụ, 101. Tiến hành định lượng bằng HPLC đối với dung dịch chuẩn ở xấp xỉ 0,25 mg/ml trong DMSO. Các thể tích khác nhau của dung dịch mẫu chuẩn, pha loãng và không pha loãng được bơm vào. Độ tan được tính bằng cách sử dụng diện tích đỉnh được xác định bằng tích phân của đỉnh phát hiện ở cùng thời gian lưu như đỉnh chính trong khi bơm chuẩn.

Ví dụ 1

Xác định độ tan của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat)

Các nghiên cứu độ tan của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat) (công thức I) trong các dung môi được liệt kê trong Bảng 1 được thực hiện từ dạng I, ở nhiệt độ 5°C và 10°C cao hơn nhiệt độ hồi lưu của mỗi dung môi. Hợp chất ở dạng I được tạo huyền phù đặc trong ít nhất 2 giờ trước khi lọc. Độ tan được tính bằng phép phân tích trọng lực sau khi làm bay hơi dịch cái thu được.

Ví dụ 2

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), dạng I

537 mg (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl este của axit (*S*)-2-amino-3-methyl-butyríc không chứa bazơ được cân trong lọ thủy tinh và hòa tan trong 5 mL MIBK. Sau đó, 2,56 mL (2,0 đương lượng) dung dịch 1M chứa axit p-toluensulfonic trong etanol được thêm vào, tạo ra dung dịch trong. Dung dịch này được tạo mầm bằng khoảng 2 mg muối bistosylat tách từ tấm chắn, gây ra kết tinh ngay lập tức. Thể rắn thu được được ủ trong 16 giờ, quay vòng giữa nhiệt độ môi trường và 50°C ở khoảng thời gian 4 giờ.

Sau thời gian này, chất rắn được tách bằng cách lọc và làm khô trong chân không trong 3 giờ, tạo ra 675 mg (69%) chất rắn trắng mịn.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng I được minh họa trên Fig. 1. Hợp chất ở dạng I có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 6,3, 17,9, và 19,7°, đặt ra giả thuyết hợp chất là tinh thể. Như được thể hiện trên Fig. 4, các hạt có dạng không thay đổi và hình tấm.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất ở dạng I được minh họa trên Fig. 2. Hợp chất ở dạng I thể hiện giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 240°C với nhiệt độ đỉnh là 243°C.

Biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng của hợp chất ở dạng I được thể hiện trên Fig. 2. Hợp chất ở dạng I là rất bền và thể hiện sự hao hụt trọng lượng ít hơn khoảng 0,4% khi gia nhiệt từ nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 140°C.

Đồ thị hệ thống hấp thụ hơi trọng lượng của hợp chất ở dạng I được thể hiện trên Fig. 3. Hợp chất ở dạng I thể hiện sự tăng khối lượng ít hơn khoảng 1% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 95%.

Ví dụ 3

Nghiên cứu tái kết tinh của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat), dạng I

Thêm 24 ml axetonitril/3% nước (thể tích/thể tích) vào 24,10 g hợp chất ở dạng I. Thể vẫn được gia nhiệt đến 76°C, quan sát thấy dung dịch trong sau khi làm nguội ở 0,2°C/phút xuống 5°C mà không tạo mầm. Chất rắn được lọc và làm khô trong lò chân không trong 2,5 ngày ở 50°C để tạo ra 72% hợp chất ở dạng I có XRPD đặc trưng trên Fig. 1.

Trong thử nghiệm khác, thêm 8 ml 1-propanol (5,3 thể tích) vào 1,50 g hợp chất ở dạng I. Hỗn dịch được gia nhiệt ở 88°C, quan sát thấy dung dịch trong sau khi

làm nguội ở 0,5°C/phút xuống 5°C mà không tạo mầm. Chất rắn được lọc và làm khô trong lò chân không trong 2,5 ngày ở nhiệt độ 50°C để tạo ra 88% hợp chất ở dạng I có XRPD đặc trưng trên Fig. 1.

Nói chung, hợp chất ở dạng I có thể được tái kết tinh thành công sử dụng 10 thể tích axetonitril/3% nước (thể tích/thể tích) hoặc 1-propanol. Lượng nước là tối hạn khi sử dụng axetonitril: cần 3% nước để tạo ra độ tan tốt của nguyên liệu, nhưng 4% nước có thể tạo thành dạng IV.

Ví dụ 4

Độ tan của (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), dạng I, trong dung dịch nước và trong dung môi hữu cơ

Cân 100 mg (S)-(2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11b-hexahydro-1H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), ở dạng I trong lọ thủy tinh, và thêm 1 ml môi trường nước thích hợp. Lắc lọ. Sau 1 giờ, mẫu (~0,5 ml) được loại bỏ bằng ống tiêm, và lọc qua bộ lọc ống tiêm (0,2 micromet) vào lọ thứ hai. Sau đó, 200 µl mỗi dung dịch được chuyển vào lọ HPLC và tạo thành 1 ml bằng cách thêm 800 µl chất pha loãng. Các mẫu này được phân tích trực tiếp bằng HPLC, và phản ứng nằm ngoài khoảng tuyến tính. Do đó, thực hiện pha loãng lần hai, lấy 0,1 ml mỗi mẫu và tạo ra 2 ml với chất pha loãng. Các mẫu được phân tích lại bằng HPLC. Sau đó, sau khi lắc thể rắn trong tổng 18 giờ, mẫu thứ hai được tạo ra như trên. Sau đó, tất cả các mẫu được pha loãng và được phân tích bằng HPLC, như nêu trên. Chú ý nhiệt độ (22°C), và không quan sát thấy sự keo hóa.

Hợp chất ở dạng I thể hiện độ tan khá đồng đều và khá cao trong khoảng pH thử nghiệm (1,2—6,8). Độ tan cao hơn không đáng kể ở độ pH 1,2 và độ pH 6,8.

Quy trình nêu trên được lặp lại nhưng sử dụng 8 dung môi hữu cơ khác nhau thay cho môi trường nước (chỉ phân tích sau 18 giờ). Các dung môi sử dụng là

axetonitril, dietyl ete, etanol, etyl axetat, isopropanol, metanol, heptan và THF. Tất cả các dung môi tạo ra thể rắn ở 100 mg/ml, trừ metanol hòa tan ở 100 mg trong 0,3 ml. Do đó, thêm dư 70 mg hợp chất ở dạng I vào lọ metanol tạo ra thể rắn. Các thử nghiệm này được lấy mẫu một lần sau 18 giờ tạo huyền phù đặc. Các kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Ví dụ 5

Xác định kích thước hạt của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat), dạng I

Kích thước hạt trung bình và sự phân bố kích thước hạt của các hạt ở dạng I được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích Malvern Mastersizer MicroPlus (Malvern Instruments, UK) sử dụng isooctan làm chất phân tán trong thử nghiệm này. Thiết bị được để ấm trong khoảng 1 giờ và thêm xấp xỉ 100 ml chất phân tán vào bộ phận phân tán mẫu. Đầu tiên, nền được đo bằng cách sử dụng chất phân tán. Mẫu mới được điều chế bằng cách thêm ~ 100 mg dạng I vào 2 ml chất phân tán và mẫu này được tạo sóng âm trong ~5 phút. Mẫu được thêm từng giọt vào bộ phận phân tán mẫu trong khi khuấy chất phân tán cho đến khi đạt đến giá trị làm mờ thích hợp (nghĩa là, 16 – 25%) và có thể đo được sự phân bố kích thước hạt. Thực hiện tối thiểu ba phép đo đối với mỗi mẫu.

Kết quả phân bố kích thước hạt (particle size distribution - PSD) đối với (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat di(4-metylbenzensulfonat), dạng I, có thể được tìm thấy trong Bảng 4. Các giá trị này được chọn lọc từ các phép đo lặp lại.

Ví dụ 6

Nghiên cứu độ ổn định của (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), dạng I

Hai lô (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), ở dạng I, được đặt ổn định trong 60 tháng trong điều kiện bảo quản lâu dài và trung bình và trong 6 tháng trong điều kiện bảo quản nhanh. Điều kiện bảo quản bao gồm điều kiện bảo quản lâu dài $25 \pm 2^\circ\text{C} / 60 \pm 5\% \text{ RH}$, điều kiện bảo quản trung bình $30 \pm 2^\circ\text{C} / 65 \pm 5\% \text{ RH}$, và điều kiện bảo quản nhanh $40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ RH}$. Kết quả về độ ổn định được báo cáo trong Bảng 5.

Dữ liệu độ ổn định cho đến 3 tháng được trình bày trong Bảng 5 cho hai lô của dạng I. Các kết quả của nghiên cứu độ ổn định nhanh và lâu dài đối với các lô này cho thấy độ ổn định hóa học và vật lý của dạng I khi bảo quản cho đến 3 tháng ở điều kiện bảo quản lâu dài $25^\circ\text{C} / 60\% \text{ RH}$ và 3 tháng ở điều kiện bảo quản nhanh $40^\circ\text{C} / 75\% \text{ RH}$.

Bảng 1. Độ tan của hợp chất có công thức I, ở dạng I, ở nhiệt độ 5°C và 10°C thấp hơn nhiệt độ hồi lưu đối với mỗi dung môi.

Dung môi	Điểm sôi	Độ tan ở nhiệt độ cao (mg/ml)	Độ tan ở nhiệt độ 5°C (mg/ml)
Etyl axetat	77	2	1
Isopropyl axetat	89	4	4
IPA	89	22	5
THF	66	6	4

MIBK	117	5	6
MEK	80	4	3
Axeton	56	Không thể lọc được	5
Axetonitril	81	48	17
MeOH	65	>250	>250
EtOH	78	212	24
1-propanol	98	160	8

Bảng 2. Độ tan trong nước của dạng I.

Độ pH trong nước	Độ tan (mg/ml)	
	1 giờ	18 giờ
1,2	31,61	33,17
3	28,45	27,97
4	28,06	27,75
5	18,58	27,87
6,8	33,98	35,35

Bảng 3. Độ tan của dạng I trong dung môi hữu cơ.

Dung môi	Độ tan (mg/ml) – 18 giờ
Nước	28,2
Metanol	480,8
Etanol	35,5
Isopropanol	1,15

Etyl axetat	0,04
Axetonitril	1,36
THF	0,05
Dietyl ete	0,01
Heptan	0,003

Bảng 4. Sự phân bố kích thước hạt của dạng I.

Dạng	Xử lý	Thông số kích thước hạt (micromet)				
		D10	D20	D50	D80	D90
Dạng I	Tạo hỗn dịch trong iso-octan và tạo sóng âm 5 phút	10,29	17,84	34,72	56,22	69,39

Bảng 5. Dữ liệu độ ổn định cho ba lô của dạng I.

Lô	Điều kiện bảo quản	Dữ liệu độ ổn định có thể sử dụng
1	25°C/60% RH	3 tháng
	40°C/75% RH	3 tháng
2	25°C/60% RH	3 tháng
	40°C/75% RH	3 tháng
3	25°C/60% RH	24 tháng
	40°C/75% RH	6 tháng

Bảng 6. Nghiên cứu tái kết tinh của dạng I.

Tái kết tinh	XRPD	NMR	HPLC tinh khiết	Hiệu suất
—	Tinh thể-Dạng I	Không còn dung môi dư -2,0 đương lượng axit	100%	—
Axetonitril/3% nước	Tinh thể-Dạng I	Không còn dung môi dư -2,0 đương lượng axit	100%	72%
1-propanol	Tinh thể-Dạng I	Không còn dung môi dư -1,9 đương lượng axit	97,4%	88%

Ví dụ 7

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat), dạng II

186 mg (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) vô định hình (công thức I) được tạo huyền phù đặc trong 3 thể tích nước qua đêm (chu kỳ 4 giờ nóng/lạnh giữa RT và 50°C). Thu được nguyên liệu tinh thể màu trắng và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C trong 4 giờ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng II được minh họa trên Fig. 5. Dạng II có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 5,7, 15,3, và 22,5°, đặt ra giả thuyết hợp chất ở dạng tinh thể (dạng II) là khác với dạng I.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai của dạng II được minh họa trên Fig. 6. Dạng II thể hiện giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 143°C với nhiệt độ đỉnh là 155°C.

Ví dụ 8

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat), dạng III

Hoàn thiện 100 mg (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) vô định hình (công thức I) theo tỷ lệ 1,4-dioxan/nước 95:5 trong 72 giờ, chu kỳ giữa nhiệt độ môi trường và 50°C mỗi 4 giờ tạo ra chất rắn. Chất rắn được tách bằng cách lọc và làm khô trong chân không trong 3 giờ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng III được minh họa trên Fig. 8. Dạng III có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 6,3, 18,3, 18,9, 19,8, và 20,4°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng III) khác với hợp chất ở dạng I, hoặc II.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai của dạng III được minh họa trên Fig. 9. Dạng III thể hiện giai đoạn thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 93°C, khoảng 158°C, và khoảng 230°C.

Ví dụ 9

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat), dạng IV

Hòa tan (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) (500 mg) trong 1,0 ml axetonitril/ 10% nước ở 71°C. Sau đó, dung dịch trong được làm lạnh ở 10°C/giờ xuống 5°C. Chất rắn được lọc và làm khô ở nhiệt độ 30°C trong chân không trong 1,5 giờ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng IV được minh họa trên Fig. 10. Dạng IV có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9, và 20,2°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng IV) khác với hợp chất ở dạng I, II, hoặc III.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai của dạng IV được minh họa trên Fig. 11. Dạng IV thể hiện giai đoạn thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 128°C, khoảng 159°C, và khoảng 237°C.

Ví dụ 10

Điều chế (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat), dạng V

1,41 g (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) vô định hình (công thức I) được tạo huyền phù đặc trong 5ml nước trong 4 giờ. Lọc tinh thể trắng và làm khô. Dịch cái được giữ lại. Tinh thể kim kết tủa từ dịch cái sau 48 giờ. Các hạt được làm khô trong lò chân không ở RT trong 2 giờ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng V được minh họa trên Fig. 13. Dạng V có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1, và 23,7°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng V) khác với hợp chất ở dạng I, II, III, hoặc IV.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai ở dạng V được minh họa trên Fig. 14. Dạng V thể hiện giai đoạn thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 113°C, và khoảng 181°C.

Ví dụ 11

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat), dạng VI

1,41 g (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzenesulfonat) vô định hình (công thức I) được tạo huyền phù đặc trong 5 ml nước trong 4 giờ. Lọc tinh thể trắng và làm khô trong lò chân không ở 40°C qua đêm.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng VI được minh họa trên Fig. 16. Dạng VI có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 6,8, 8,0, 16,3, và 17,5°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng VI) khác với hợp chất ở dạng I, II, III, IV, hoặc V.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất ở dạng VI được minh họa trên Fig. 17. Hợp chất ở dạng VI thể hiện giai đoạn thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 175°C, và khoảng 238°C.

Ví dụ 12

Cân bằng pha giữa dạng I, II, và IV của hợp chất có công thức I

Dạng I (80 mg), dạng II (50 mg) và dạng IV (20 mg) được trộn với nhau. Sau đó, khoảng 10 mg hỗn hợp được tạo huyền phù đặc trong 200 μ l dung môi bão hòa trước ở nhiệt độ mong muốn trong 13 ngày. Sau đó, chất rắn được lọc nhanh và phân tích bằng XRPD.

Dạng IV được phát hiện thấy là sản phẩm nhiệt động học ở 5°C trong hỗn hợp axetonitril/nước >2%. Ở 25°C, chỉ quan sát thấy dạng I. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 7.

Ví dụ 13

Cân bằng pha giữa dạng I và IV của hợp chất có công thức I

Thử vắn của dạng I và IV từ các nghiên cứu cân bằng được thực hiện ở 25°C. Dạng IV không chuyển hóa sau khi khuấy qua đêm. Sau đó, các mẫu được gia nhiệt đến 30°C trong 2 ngày, sau đó chuyển hóa hoàn toàn thành dạng I. Các kết quả được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 6. Nghiên cứu cân bằng giữa dạng I, II, và IV.

Dung môi	5°C	25°C	50°C
Axetonitril	Dạng I	Dạng I	Dạng I
Axetonitril/2% nước	Dạng I-Tinh thể kém	Dạng I	Dạng I
Axetonitril/5% nước	Dạng IV	Dạng I	Dạng I
Axetonitril/10% nước	Dạng IV	Dạng I	Dạng I

Bảng 7. Nghiên cứu cân bằng giữa dạng I và IV của hợp chất có công thức I.

Quan sát sau khi gia nhiệt ở 30°C (qua đêm)	Kết quả XRPD	Quan sát sau khi gia nhiệt ở 30°C (2 ngày)	Kết quả XRPD
Kết tủa trắng	Dạng IV+ vết của dạng I	Kết tủa trắng	Dạng I
Kết tủa trắng	Dạng IV	Kết tủa trắng	Dạng I
Kết tủa trắng	Dạng IV	Kết tủa trắng	Dạng I
Kết tủa trắng	Dạng IV	Kết tủa trắng	Dạng I
Kết tủa trắng	Dạng IV	Kết tủa trắng	Dạng I

Bảng 8. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng I.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
5,4	5
6,3	100
8,5	3
9,8	3
10,8	3
11,4	3
11,5	4
12,6	4
12,8	5
13,8	5
15,6	12
16,2	4
16,6	12
16,9	5
17,1	7
17,9	13
18,4	10
19,7	46
20,0	11
20,6	6
20,9	5
22,1	6
22,7	13
23,1	9
24,4	7
24,6	8
25,3	7
25,7	4
26,3	4

30,4	4
35,4	4

Bảng 9. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng II.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
5,7	100
7,1	5
7,6	5
10,2	4
10,4	4
11,5	6
14,2	12
15,3	26
15,9	12
16,5	4
16,9	6
17,5	5
17,9	5
18,6	10
19,9	4
20,3	6
20,5	8
20,8	8
21,7	4
22,5	15
22,8	6
23,1	6
23,5	5
24,6	4

27,0	6
27,6	6
28,6	5
28,9	6
30,2	4
40,3	4

Bảng 10. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng III.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
6,3	100
7,1	4
11,7	4
12,2	8
13,2	5
14,1	8
14,3	11
14,8	4
15,3	14
15,6	3
16,3	9
16,6	5
16,9	9
17,4	9
18,3	29
18,9	21
19,8	35
20,4	25
21,2	10

21,3	9
22,3	4
22,8	7
23,5	6
24,1	13
24,3	7
24,5	5
24,8	5
29,7	6
29,9	7

Bảng 11. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng IV.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
3,7	4
5,0	4
6,2	100
9,0	9
9,9	3
10,4	10
10,7	3
11,1	7
11,5	3
12,5	6
12,7	5
14,6	6
16,0	8
16,9	9
17,3	9

17,9	10
18,5	5
18,8	8
19,2	11
19,9	10
20,2	19
21,0	9
21,6	7
22,6	6
24,8	4
25,7	6
27,2	7

Bảng 12. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng V.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
5,4	24
6,7	100
7,9	70
8,3	5
10,7	24
12,8	18
13,1	17
13,5	15
14,1	6
14,3	5
14,7	4
15,4	4
15,8	29

16,0	26
17,1	30
17,8	5
18,4	16
19,4	11
19,9	11
20,2	13
20,4	10
20,6	11
20,9	11
21,5	27
21,8	9
22,7	9
23,7	31
24,0	13
24,2	14
24,5	5
24,8	7
25,1	7
25,8	6
26,3	6
26,5	7
26,9	5
27,5	11
28,3	8
29,5	8
29,8	13
30,7	5
31,6	7
33,0	5
37,1	6

39,6	9
41,2	5

Bảng 13. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức I ở dạng VI.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
5,4	29
6,8	100
8,0	48
8,4	4
11,1	6
11,6	5
13,6	8
14,2	6
16,3	15
16,8	6
17,5	20
17,8	12
18,7	14
19,0	8
19,4	5
19,7	10
20,1	8
20,9	12
21,3	12
21,5	12
22,1	13
22,5	11
23,5	6
24,2	7

25,4	6
27,1	6
27,4	6

Ví dụ 14

Điều chế (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II), dạng I

Thêm dung dịch nước NaOH 0,5M (150 mL) vào thỏi vắn chứa muối (2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ol (32,3g, 58,54 mmol) trong diclometan (300 mL). Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước (50 mL) và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄. Lớp hữu cơ được lọc và thêm DMAP (1,79 g, 0,25 đương lượng, 14,63 mmol) và Boc-L-Val-OH (15,26 g, 1,2 đương lượng, 70,25 mmol) vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống -10°C, thêm EDC (16,83 g, 1,5 đương lượng, 87,81 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ. Thêm 0,2 đương lượng Boc-L-Val-OH (2,54 g) và 0,25 đương lượng EDC (2,8 g) vào hỗn hợp. Sau 1,5 giờ khuấy, thêm nước (50 mL), lớp hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5% (2 x 100 mL). Rửa dịch chiết hữu cơ gom được bằng nước (100 mL) và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄. Lớp hữu cơ được lọc và làm khô.

Phần thô được đưa vào diclometan và làm lạnh đến 5°C. Thêm dung dịch HCl 4M trong dioxan (64,37 mL, 4,4 đương lượng, 257,50 mmol) vào hỗn hợp. Thêm 20 mL dung dịch HCl 4M trong dioxan. Sau 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 10°C và thêm dung dịch nước NaHCO₃ 8% (700 mL). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (100 mL). Dịch chiết hữu cơ gom được được rửa bằng nước và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra phần còn lại. Thêm axetonitril vào phần còn lại và hỗn hợp thu được được xử lý bằng 2,1 đương lượng HCl 3,5N trong dung dịch IPA ở 5°C. Hỗn hợp phản ứng được làm

ấm đến nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C và tạo mầm bằng 165 mg (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua. Sau khi khuấy 30 phút ở 50°C, thêm nhiều EtOAc vào hỗn hợp và hồi lưu hỗn hợp trong 1 giờ. Loại bỏ gia nhiệt và để hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc để tạo ra 15,4 g (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng I được minh họa trên Fig. 20. Hợp chất ở dạng I có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 7,2, 9,2, và 18,0°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng I). Phép phân tích nhiệt thể hiện độ tăng khối lượng khoảng 14% khi độ ẩm tương đối tăng từ khoảng 0% đến khoảng 90%. Bảo quản ở cả 25°C/92% RH và 40°C/75% RH trong bảy ngày tạo ra sự thay đổi dạng. Đánh giá độ tan trong nước là > 90 mg/mL dạng tự do tương đương ở độ pH 4,1.

Ví dụ 15

Điều chế (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II), dạng II

Hợp chất ở dạng II được điều chế bằng cách trải rộng 200 mg (S)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-metylbutanoat dihydroclorua (công thức II), ở dạng I, thành lớp mỏng trên đĩa ăn và cho mẫu tiếp xúc với môi trường ở 25°C/75% RH trong 72 giờ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng II được minh họa trên Fig. 24. Dạng II có các đỉnh nhiễu xạ XRP đặc trưng biểu hiện ở hai-theta ở xấp xỉ 4,8, 13,3, và 24,9°, đặt ra giả thuyết hợp chất là ở dạng tinh thể (dạng II) khác với hợp chất ở

dạng I. Phép phân tích nhiệt thể hiện 10,4% khối lượng hao hụt, trong khi phép phân tích Karl Fisher tạo ra hàm lượng nước là 13,9% khối lượng. Đánh giá độ tan trong nước là > 67 mg/mL dạng tự do tương đương ở độ pH 4,1.

Nghiên cứu VT-XRPD thể hiện không có sự chuyển hoá thành hợp chất ở dạng I khi gia nhiệt; chất trở thành vô định hình ở nhiệt độ trên khoảng 160°C mà sau đó không kết tinh khi làm nguội. Phép phân tích GVS thể hiện chất này mất khoảng 12% khối lượng khi RH thấp đến 0%. Không rõ liệu sự thay đổi dạng có kèm theo mất nước không, vì nước dễ dàng được hấp thụ trở lại khi mẫu trở về RH môi trường.

Bảng 14. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức II ở dạng I.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
6,9	22
7,2	100
7,2	100
8,2	13
9,2	37
10,7	13
12,7	14
14,0	8
15,1	11
16,4	7
17,4	10
18,0	34
18,4	13
20,0	12
20,8	24
22,5	18
23,3	10
23,7	8

24,0	13
24,2	7
25,3	7
25,7	8
25,9	19
27,7	6
29,0	7
29,6	8
30,3	7
31,0	8
33,2	8
36,6	9

Bảng 15. Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức II ở dạng II.

Góc 2-Theta °	% cường độ %
4,3	52
4,8	100
7,2	18
7,6	20
8,4	44
8,7	45
9,5	36
10,6	20
10,9	24
11,5	19
12,4	15
12,8	16
13,3	69

14,1	53
14,6	40
15,3	21
16,3	13
16,6	18
17,1	18
18,4	47
19,0	13
20,0	22
20,3	16
21,1	29
21,3	21
22,1	16
23,7	15
24,5	16
24,9	72
25,3	39
25,7	26
26,1	24
26,5	36
26,7	39
27,2	18
27,5	17
27,9	17
28,1	16
28,4	17
28,8	20
29,2	18
30,5	18

Ví dụ 16

Điều chế (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) và (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) vô định hình

Khoảng 15 mg mỗi (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) và (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) được đưa vào 2 mL *t*BuOH:nước tỷ lệ 2:1. Dung dịch trong thu được được kết đông nhanh trong bể đá khô/axeton và làm đông khô thành chất rắn màu trắng mịn. Phép phân tích XRPD thể hiện nguyên liệu được làm khô lạnh là vô định hình trong mỗi trường hợp, và ¹H NMR xác nhận là các ion trái dấu tương ứng vẫn có mặt.

Ví dụ 17

Dãy hoàn thiện gồm (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) và (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) vô định hình

Cân khoảng 50 mg (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat di(4-methylbenzensulfonat) (công thức I) và (*S*)-(2*R*,3*R*,11*bR*)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-2,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl 2-amino-3-methylbutanoat dihydroclorua (công thức II) vô định hình vào mỗi trong số 48 lọ. Thêm đủ lượng dung môi được chỉ định vào để tạo thành huyền phù đặc để biến đổi và ủ các lọ trong

72 giờ, chu kỳ giữa nhiệt độ môi trường và 50°C cứ mỗi 4 giờ. Chất rắn bất kỳ có mặt ở thời điểm này được tách bằng cách lọc và phân tích bằng XRPD. Các thử nghiệm không có chất rắn được mở nắp và tạo nhân; không có thử nghiệm nào trong số đó có tinh thể bất kỳ, tất cả đều tạo gồm đỉnh. Kết quả được thể hiện trong Bảng 16.

Bảng 16. Dãy hoàn thiện các muối vô định hình có công thức I và công thức II.

Chi tiết	Bis-Tosylat			Bis-Hydroclorua		
Dung môi	Thể tích (μL)	Chất rắn được lọc sau khi	XPRD	Thể tích (μL)	Chất rắn được lọc sau khi	XPRD
Heptan	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	vô định hình
Dioxan	250	hoàn thiện	Hỗn hợp có thể có	500	hoàn thiện	Dạng I
Toluen	500	hoàn thiện	Mẫu mới (2)	500	hoàn thiện	một phần tinh thể dạng II
Cumen	500	hoàn thiện	Mẫu mới (2)	500	hoàn thiện	một phần tinh thể dạng II
TBME	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	vô định hình
Tetralin	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định
DIPE	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	vô định hình
Anisol	250	hoàn thiện	Mẫu mới (2)	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định

Isobutyl axetat	250	hoàn thiện	Mẫu mới (2)	500	hoàn thiện	vô định hình
Etyl axetat	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	Dạng I
Isopropyl axetat	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	vô định hình
Metyl axetat	500	hoàn thiện	Hỗn hợp có thể có	500	hoàn thiện	Dạng I
IPA	250	hoàn thiện	Dạng I	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định
Etyl format	250	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	mẫu mới (3)
THF	250	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	Dạng I
DCE	250	hoàn thiện	Tinh thể kém	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định
MIBK	500	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	vô định hình
MEK	250	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	Dạng I
Axeton	250	hoàn thiện	Dạng I	500	hoàn thiện	Dạng I
Metanol	250	gôm sau khi bay hơi	không xác định	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định
Etanol	250	gôm sau khi bay hơi	không xác định	500	gôm sau khi bay hơi	không xác định

Axetonitril	250	hoàn thiện	Dạng I	500	gôm sau khí bay hơi	không xác định
Nitrometan	250	hoàn thiện	Dạng I	500	gôm sau khí bay hơi	không xác định
Nước	250	hoàn thiện	Mẫu mới (2)	500	gôm sau khí bay hơi	không xác định

Ví dụ 18

Tẩm chần ion trái dấu của (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metylbutyric

Cân khoảng 50 mg (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metylbutyric không chứa bazơ vào mỗi trong số 54 lọ HPLC, sau đó thêm 500 µL dung môi thích hợp vào mỗi lọ và lắc lọ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tạo ra dung dịch trong ở tất cả các lọ. Sau đó, 2,0 đương lượng của axit thích hợp được thêm vào mỗi thử nghiệm. Sau đó, các lọ được đặt trong máy ủ trong 16 giờ, chu kỳ giữa nhiệt độ môi trường và 50°C cứ mỗi 4 giờ. Chất rắn nhìn thấy bất kỳ được lọc và được phân tích bằng XRPD. Các lọ bất kỳ chứa gôm được ủ trong 60 giờ nữa, sau thời gian này, chất rắn bất kỳ được tách bằng cách lọc và được đặc trưng bởi XRPD.

Ví dụ 19

Tấm chắn ion trái dấu qua trung gian kháng dung môi của (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metyl-butyríc

Cân khoảng 50 mg (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimetoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-metyl-butyríc không chứa bazơ vào mỗi trong số 27 ống phản ứng. Thêm 500 μ L axetonitril vào 18 ống phản ứng, thêm 500 μ L axetonitril/nước theo tỷ lệ 99:1 vào chín ống khác. Sau đó, thêm 2,1 đương lượng axit thích hợp vào, ở dạng cô đặc nhất có thể có. Thêm đủ etyl axetat vào mỗi ống để tạo vẩn và gia nhiệt các ống đến 50°C trong 1 giờ trước khi làm nguội đến RT, kèm khuấy liên tục. Lọc các chất rắn bất kỳ và phân tích bằng XRPD. Ngoài việc tái điều chế các dạng muối tinh thể của axit tosic và axit oxalic được tách trong Ví dụ 18, các muối hydrobromua và metansulfonat tinh thể mới được nhận dạng, cũng như muối benzensulfonat có mẫu nhiễu xạ khác so với mẫu đã quan sát thấy trước đó. Phép phân tích DSC của dạng besylat mới này thể hiện giai đoạn thu nhiệt sớm sau đó tái kết tinh rõ ràng và sau đó làm nóng chảy. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 17.

Bảng 17. Kết quả thu được từ tấm chắn ion trái dấu qua trung gian kháng dung môi.

Chi tiết thử nghiệm		MeCN (không thêm nước) - A		MeCN (thêm 1% nước) - A	
Axit	Thêm vào ở dạng	Quan sát	XRPD	Quan sát	XRPD
Axit bromhydric	48% dung dịch nước	dầu (xtal để yên)	tinh thể	dầu	
Axit clohydric	Dung dịch dioxin 4M	chất rắn mịn	hóa lỏng	dầu	
Axit sulphuric	97,50%	dầu		dầu	

Axit 1,2- etandisulphonic	chất rắn	gôm		dầu	
Axit p-toluen sulphonic	chất rắn (monohydrat)	chất rắn mịn	tinh thể	chất rắn mịn	tinh thể
Axit metan sulphonic	chất rắn	dầu (xtal để yên)	tinh thể	chất rắn mịn	tinh thể
Axit benzen sulphonic	chất rắn	chất rắn mịn	tinh thể	chất rắn mịn	tinh thể
Axit oxalic	chất rắn	chất rắn mịn	tinh thể một phần	chất rắn mịn	tinh thể một phần
Axit maleic	chất rắn	dầu		dầu	
Axit phosphoric	85% dung dịch nước	chất rắn mịn	hóa lỏng	thử nghiệm không được thực hiện	
Axit L-tartaric	chất rắn	gôm		thử nghiệm không được thực hiện	
Axit fumaric	chất rắn	gel không thể lọc được		thử nghiệm không được thực hiện	
Axit xitric	chất rắn	chất rắn mịn	hóa lỏng	thử nghiệm không được thực hiện	
Axit L-malic	chất rắn	Gôm		thử nghiệm không được thực hiện	
Axit hippuric	chất rắn	chất rắn mịn	axit dầu vào	thử nghiệm không được thực hiện	
Axit D-gluconic	45% trọng lượng trong nước	dầu		thử nghiệm không được thực hiện	
Axit L-lactic	chất rắn	dầu		thử nghiệm không được thực hiện	
Axit succinic	chất rắn	dầu		thử nghiệm không được thực hiện	

Ví dụ 20

Đánh giá tính đa hình của các muối thu được từ tấm chắn ion trái dấu qua trung gian kháng dung môi của (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-yl este của axit (S)-2-amino-3-methylbutyric

Tạo thể rắn khoảng 10 mg dạng muối thích hợp trong 100 μ L dung môi được chỉ định. Sau đó, thể rắn được ủ trong 72 giờ, chu kỳ giữa nhiệt độ môi trường và 50°C cứ mỗi 4 giờ. Sau khi làm nguội đến RT, lọc chất rắn bất kỳ và phân tích bằng XRPD. Các kết quả được thể hiện trên bảng 18.

Bảng 18. Kết quả đánh giá tính đa hình.

Chi tiết	A - Tosylat	B - Oxalat	C - Mesylat	D - Besylat	E - Hydrobromua
Dung môi	Mẫu	Mẫu	Mẫu	Mẫu	Mẫu
MeOH	không xác định	không xác định	không xác định	không xác định	không xác định
MeCN	mẫu mới có thể có (1)	Vô định hình	mẫu mới có thể có (1)	vô định hình quy mô lớn	dạng một
IPA	dạng một	dạng một	dạng một	mẫu mới có thể có (1)	dạng một
MEK	mẫu mới có thể có (2)	mẫu mới có thể có (1)	dạng một	mẫu mới có thể có (2)	mẫu mới có thể có (1)
MIBK	dạng một	mẫu mới có thể có (2)	dạng một	dạng một	mẫu mới (2)
DCM	dạng một	mẫu mới có thể có (3)	dạng một	dạng một	mẫu mới (2)

THF	dạng một	vô định hình quy mô lớn	dạng một	mẫu mới có thể có (1)	dạng một
IPAc	dạng một	dạng một	dạng một	dạng một	dạng một
DIPE	dạng một	dạng một	dạng một	dạng một	dạng một
TBME	dạng một	dạng một	vô định hình quy mô lớn	dạng một	dạng một

Khi các mẫu nhiễu xạ có các đỉnh đặc biệt được lưu ý đối với tất cả các muối (được đánh dấu là các mẫu mới có thể có trong bảng nêu trên), thì cuối cùng dạng mới được nhận dạng chắc chắn đối với muối hydrobromua, tách từ MIBK và DCM. Trong các trường hợp khác, nguyên liệu phần lớn là cùng dạng đưa vào thử nghiệm, có mặt một số đỉnh bổ sung.

Bảng 19. Tóm lược các muối tạo thành.

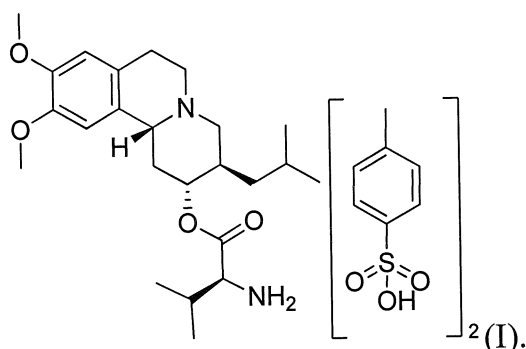
Tổng hợp chi tiết			Đặc trưng			Độ ổn định trong nước		Độ ổn định đối với độ ẩm		
Dạng muối	Hiệu suất	Độ tinh khiết	Eq Ion trái dấu	XRPD	Nhiệt độ nóng chảy ban đầu (°C)	mg/ mL dạng tự do	pH	40°C/75 % RH	25°C/92% RH	Hấp thu GVS
tosylat	69%	99,1%	2,1 bằng NMR	tinh thể	239	15,00	5,24	không thay đổi	không thay đổi	1,0%
oxalat	74%	98,2%	2,1 bằng IC	tinh thể	200	> 50	2,43	không thay đổi	không thay đổi	0,8%
mesylat	85%	98,4%	2,1 bằng NMR	tinh thể	177	> 70	3,97	không thay đổi	hóa lỏng	3,4%
besylat	86%	99,1%	2,0 bằng NMR	tinh thể	239	25,1	4,74	không thay đổi	không thay đổi	3,7%
hydrobromua	61%	98,7%	2,0 bằng IC	tinh thể	158, 248	85,3	3,38	thay đổi dạng	thay đổi dạng	> 3,9%
hydroclorua	không xác định	99,0%	2,1 bằng IC	tinh thể	244	> 90	4,09	thay đổi dạng	thay đổi dạng	15,2% (thay đổi dạng)

Tất cả các muối tạo ra thể hiện ở lượng tỷ lượng kép và độ tinh khiết so với nguyên liệu đầu vào.

Các ví dụ nêu trên được trình bày để người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này dựa vào việc bộc lộ và mô tả hoàn chỉnh cách để tạo ra và sử dụng các phương án, và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các cải biến của các phương pháp thực hiện sáng chế đã mô tả ở trên là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này, các cải biến này nằm trong phạm vi yêu cầu bảo hộ kèm theo đây. Tất cả các tài liệu công bố, bằng sáng chế, và đơn sáng chế trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp ở đây để tham khảo như thể mỗi tài liệu công bố, bằng sáng chế, hoặc đơn sáng chế được chỉ ra cụ thể và riêng rẽ được kết hợp ở đây để tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể:



2. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 6,3, 17,9, và 19,7 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 240°C và nhiệt độ đỉnh là 243°C.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng nhỏ hơn 0,4% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, mà ổn định khi tiếp xúc với nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60% trong 3 tháng.

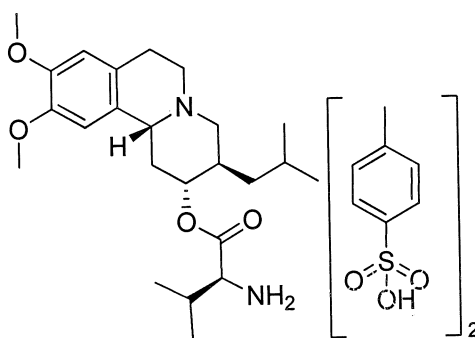
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, thể hiện khối lượng tăng 1% khi độ ẩm tương đối tăng từ 0% đến 95%.

7. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 5,7, 15,3, và 22,5 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 7, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 143°C và nhiệt độ đỉnh là 155°C; và giai đoạn thu nhiệt khác với nhiệt độ ban đầu là 232°C và nhiệt độ đỉnh là 235°C.

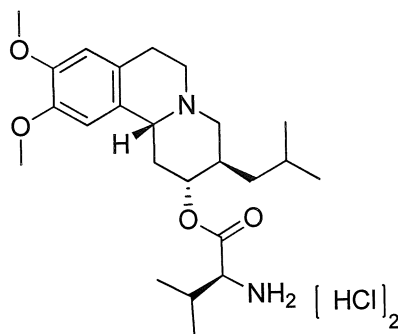
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 7 và 8, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng là 2,2% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7-9, thể hiện khối lượng tăng 0,5% khi độ ẩm tương đối tăng từ 0% đến 95%.
11. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 và 20,4 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 11, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm các giai đoạn thu nhiệt với các nhiệt độ 93°C, 158°C, và 230°C.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 11 và 12, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm hai mức hao hụt khối lượng là 2,7% và 8,86% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
14. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 và 20,2 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
15. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 14, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm các giai đoạn thu nhiệt với các nhiệt độ 128°C, 159°C, và 237°C.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 14 và 15, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng là 3,3% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 14-16, thể hiện khối lượng tăng 3,4% khi độ ẩm tương đối tăng từ 0% đến 95%.
18. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1, và 23,7 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 18, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm các giai đoạn thu nhiệt với các nhiệt độ 113°C và 181°C.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 18 và 19, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng là 4,1% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 18-20, thể hiện khối lượng tăng 1% khi độ ẩm tương đối tăng từ 0% đến 95%.
22. Hợp chất theo điểm 1, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 6,8, 8,0, 16,3, và 17,5 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
23. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 22, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm các giai đoạn thu nhiệt với các nhiệt độ 175°C và 238°C.
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 22 và 23, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng là 1% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 22-24, thể hiện khối lượng tăng 0,5% khi độ ẩm tương đối tăng từ 40% đến 80%.
26. Hợp chất có công thức I ở dạng vô định hình:



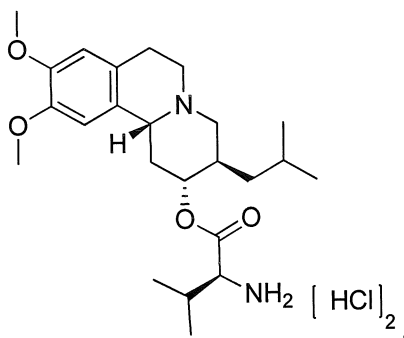
(I).

27. Hợp chất có công thức II ở dạng tinh thể:



(II).

28. Hợp chất theo điểm 27, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 7,2, 9,2 và 18,0 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
29. Hợp chất theo điểm 27 hoặc 28, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 240°C và nhiệt độ đỉnh là 250°C.
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 29, thể hiện khối lượng tăng 14% khi độ ẩm tương đối tăng từ 0% đến 90%.
31. Hợp chất theo điểm 27, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 4,8, 13,3, và 24,9 độ hai-theta $\pm 0,2$ theta.
32. Hợp chất theo điểm 27 hoặc 31, có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm giai đoạn thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là 80°C và nhiệt độ đỉnh là 106°C.
33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 27, 31 và 32, có đồ thị phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm mức hao hụt khối lượng là 10% khi gia nhiệt từ nhiệt độ 25°C đến 140°C.
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 27 và 31-33, thể hiện khối lượng giảm 12% khi độ ẩm tương đối giảm từ 75% đến 0%.
35. Hợp chất có công thức II ở dạng vô định hình:



(II)

36. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-25 và 27-34 hoặc hợp chất ở dạng vô định hình theo điểm 26 hoặc 35, và chất mang được dùng.

37. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc hợp chất ở dạng vô định hình theo điểm 26, bao gồm các bước:

(a) điều chế huyền phù đặc của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất; và

(b) tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể hoặc ở dạng vô định hình bằng cách làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ thứ hai.

38. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc hợp chất ở dạng vô định hình theo điểm 26, quy trình này bao gồm các bước:

(a) điều chế dung dịch của hợp chất có công thức I trong dung môi ở nhiệt độ thứ nhất;

(b) tạo huyền phù đặc bằng cách làm nguội dung dịch đến nhiệt độ thứ hai; và

(c) tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể hoặc ở dạng vô định hình bằng cách xử lý huyền phù đặc bằng một hoặc nhiều chu kỳ gia nhiệt và làm nguội.

39. Quy trình theo điểm 38, trong đó chu kỳ gia nhiệt và làm nguội được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50 đến 120°C.
40. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 37 đến 39, trong đó nhiệt độ thứ nhất nằm trong khoảng từ 20 đến 200°C.
41. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 37 đến 40, trong đó nhiệt độ thứ hai nằm trong khoảng từ -100 đến 100°C.
42. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 37 đến 41, trong đó quy trình này còn bao gồm bước tách hợp chất ở dạng tinh thể hoặc hợp chất ở dạng vô định hình.
43. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 37 đến 42, trong đó dung môi được chọn từ: hydrocacbon, hydrocacbon được clo hóa, rượu, ete, keton, este, cacbonat, amit, nitril, hợp chất nitro, dị vòng, nước, và hỗn hợp của chúng.
44. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 37 đến 43, trong đó dung môi được chọn từ: axetonitril, 1,2-dicloetan, DMF, 1,4-dioxan, metanol, 2-metoxyetanol, MIBK, toluen, heptan, cumen, axeton, 1-butanol, MTBE, etanol, etyl axetat, etyl format, isobutyl axetat, isopropyl axetat, metyl axetat, nitrometan, 1-propanol, IPA, MEK, THF, nước, và hỗn hợp của chúng.

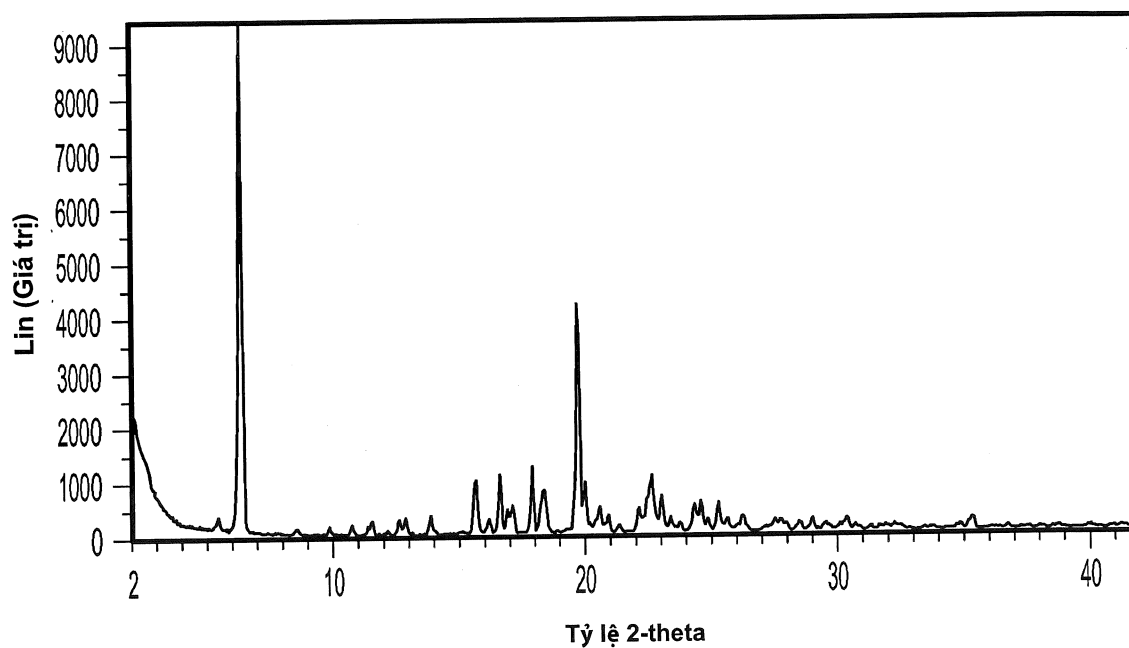


FIG. 1

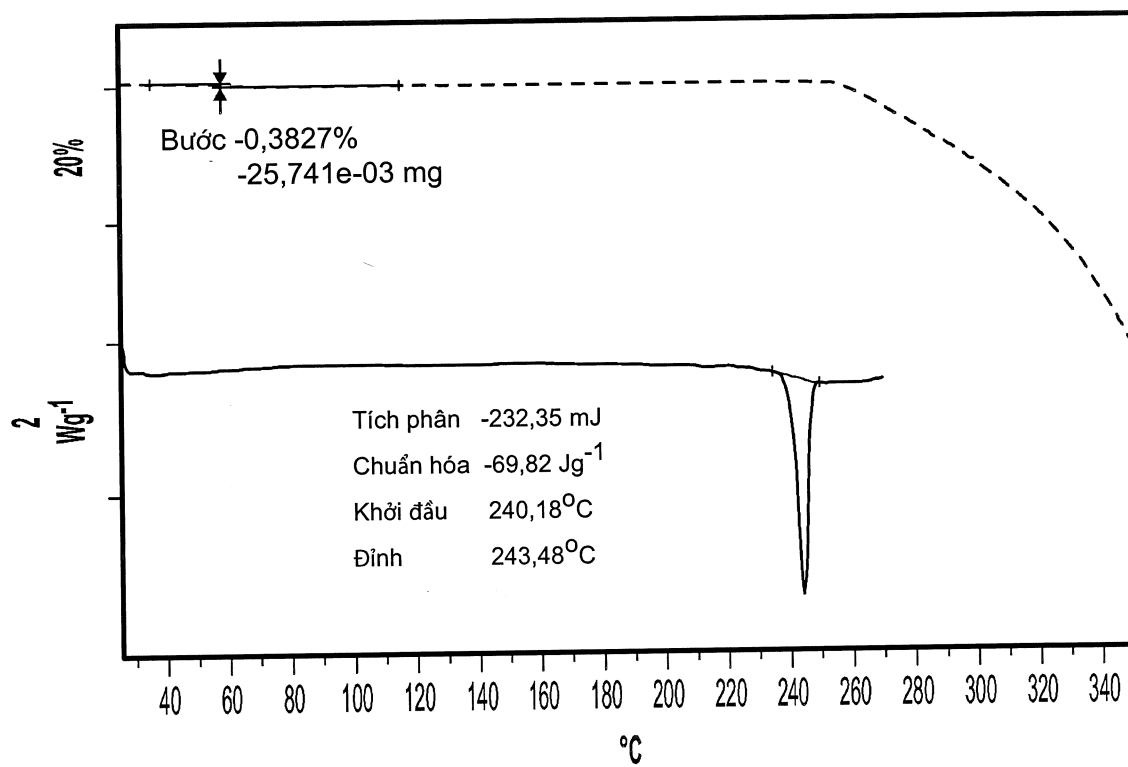


FIG. 2

Đồ thị đường đẳng nhiệt DVS

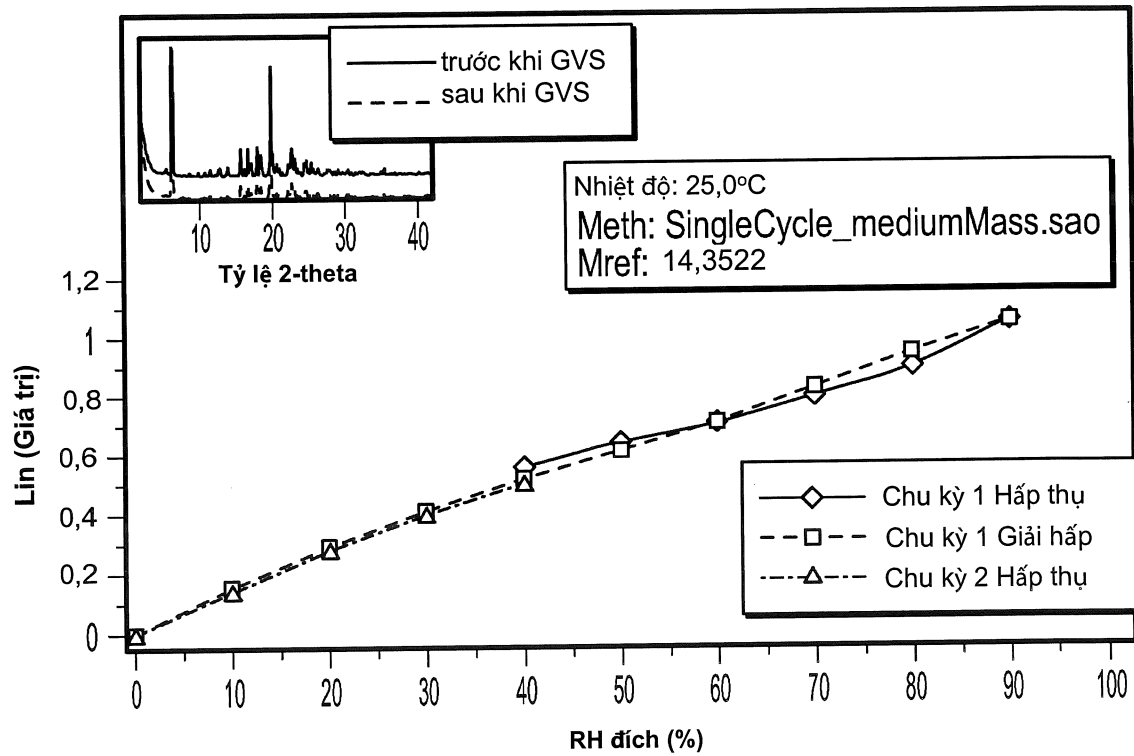


FIG. 3

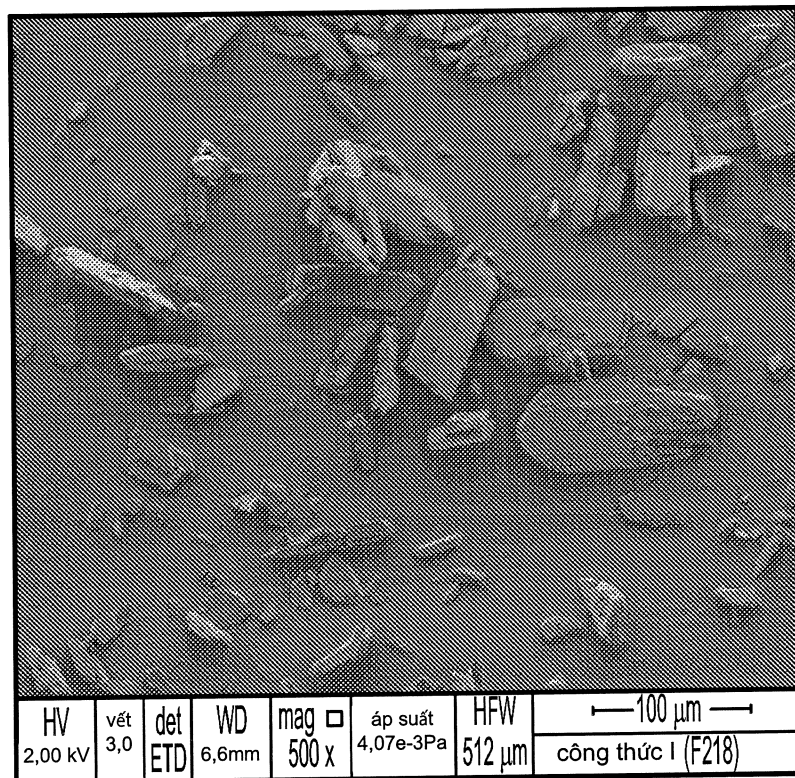


FIG. 4A

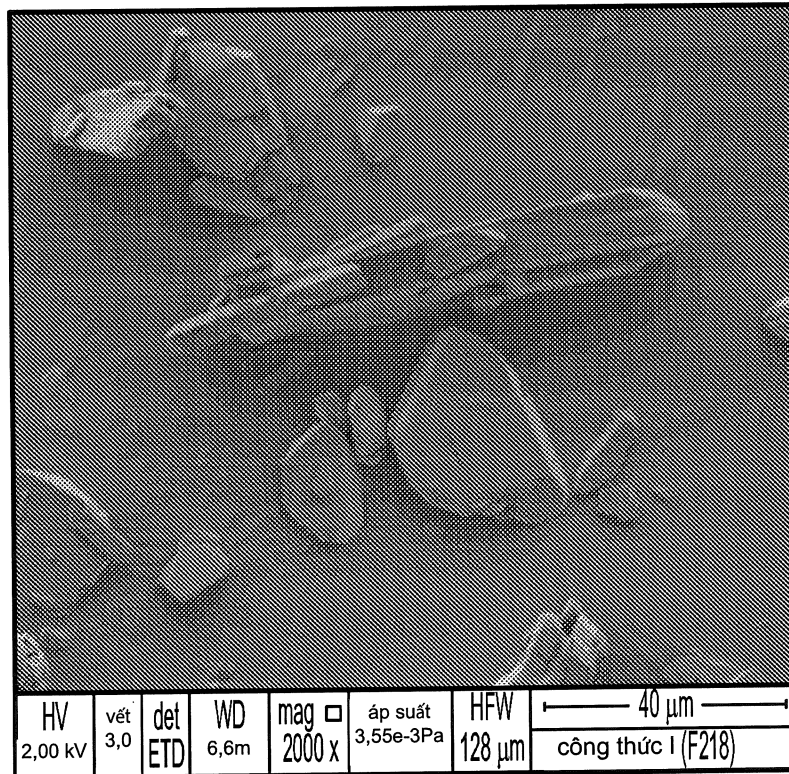


FIG. 4B

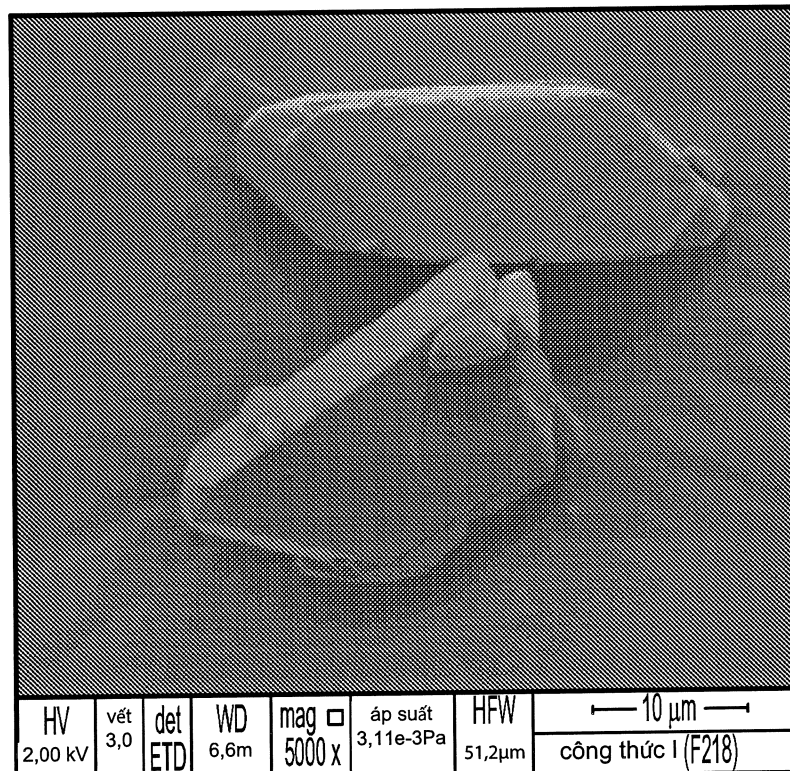
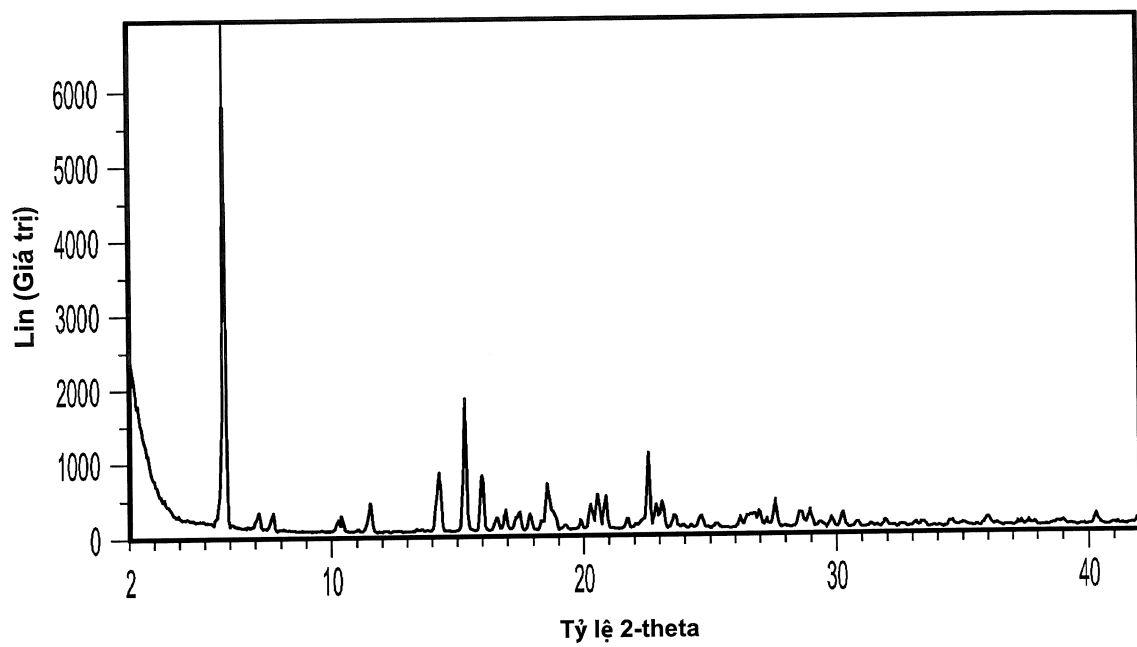


FIG. 4C

**FIG. 5**

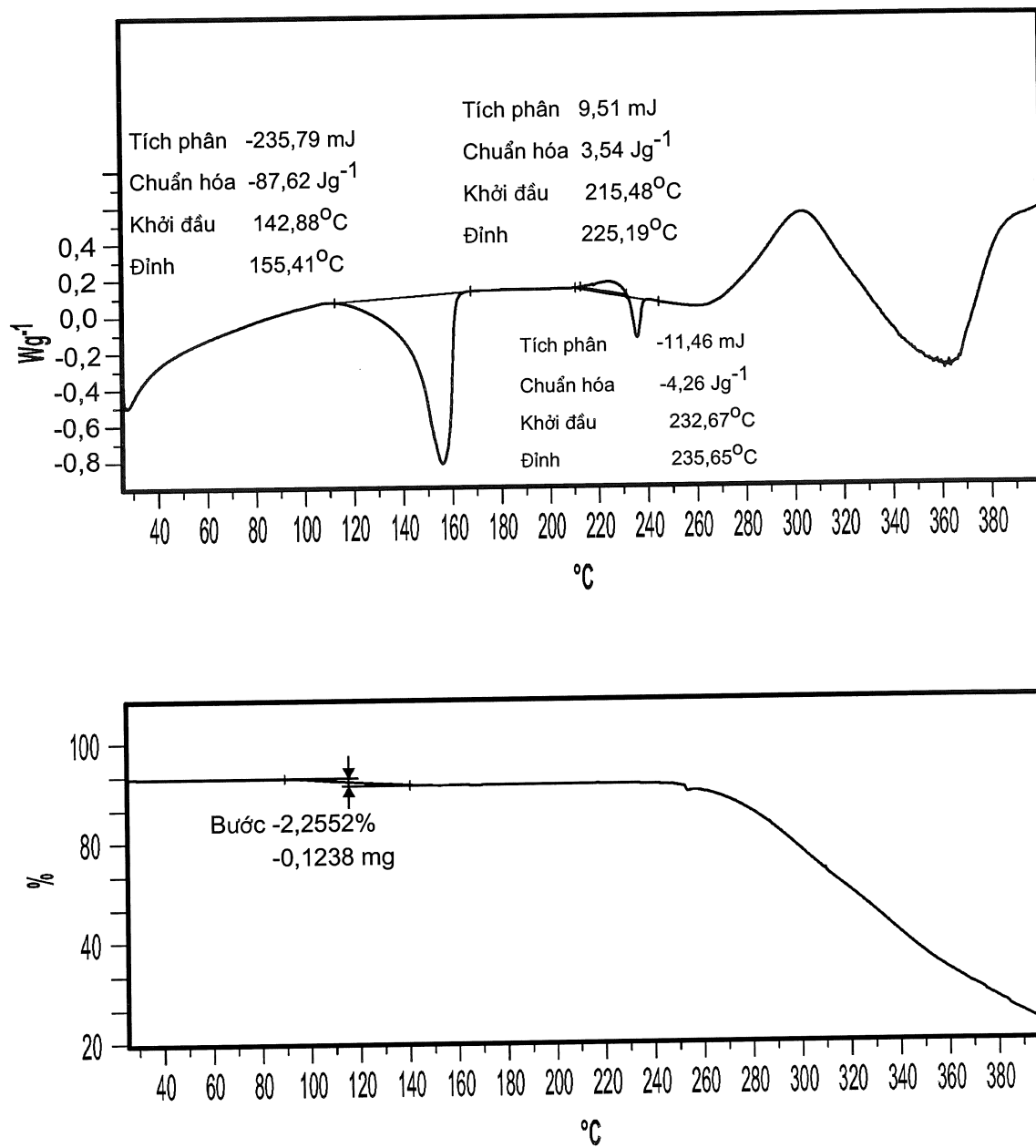
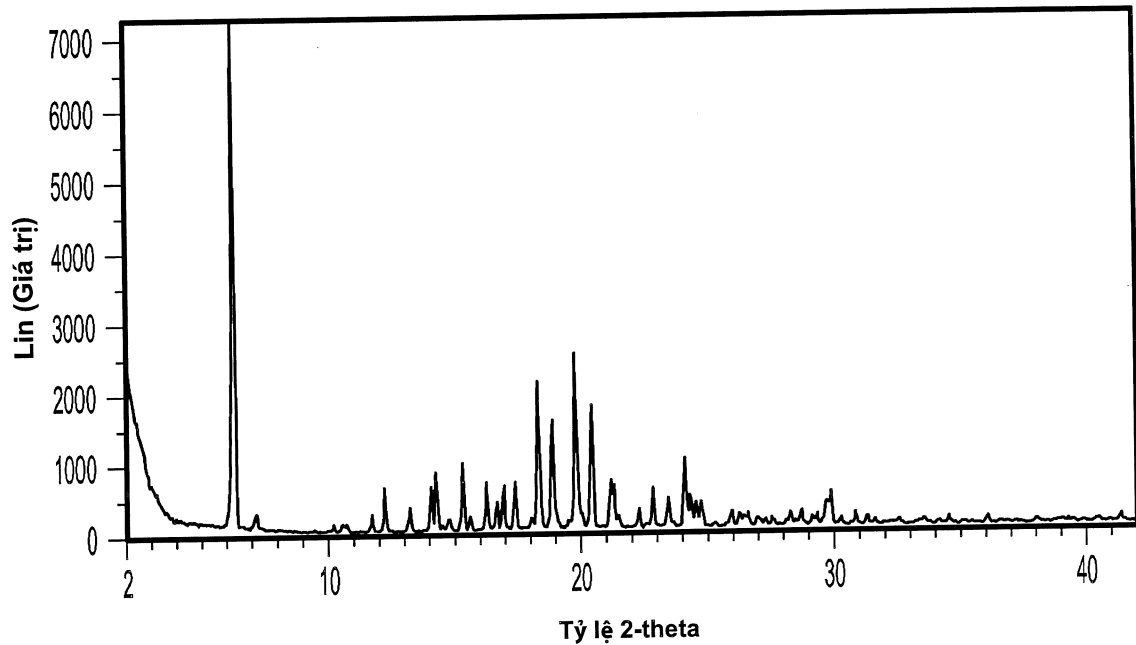
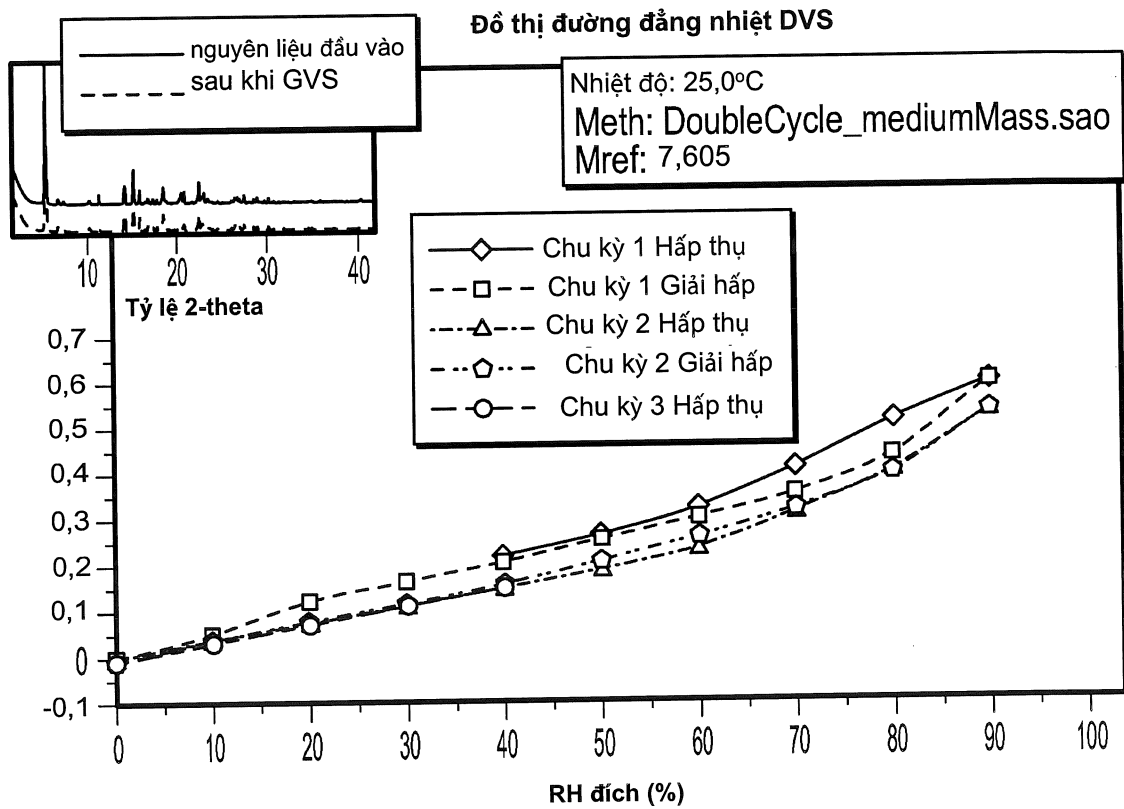


FIG. 6



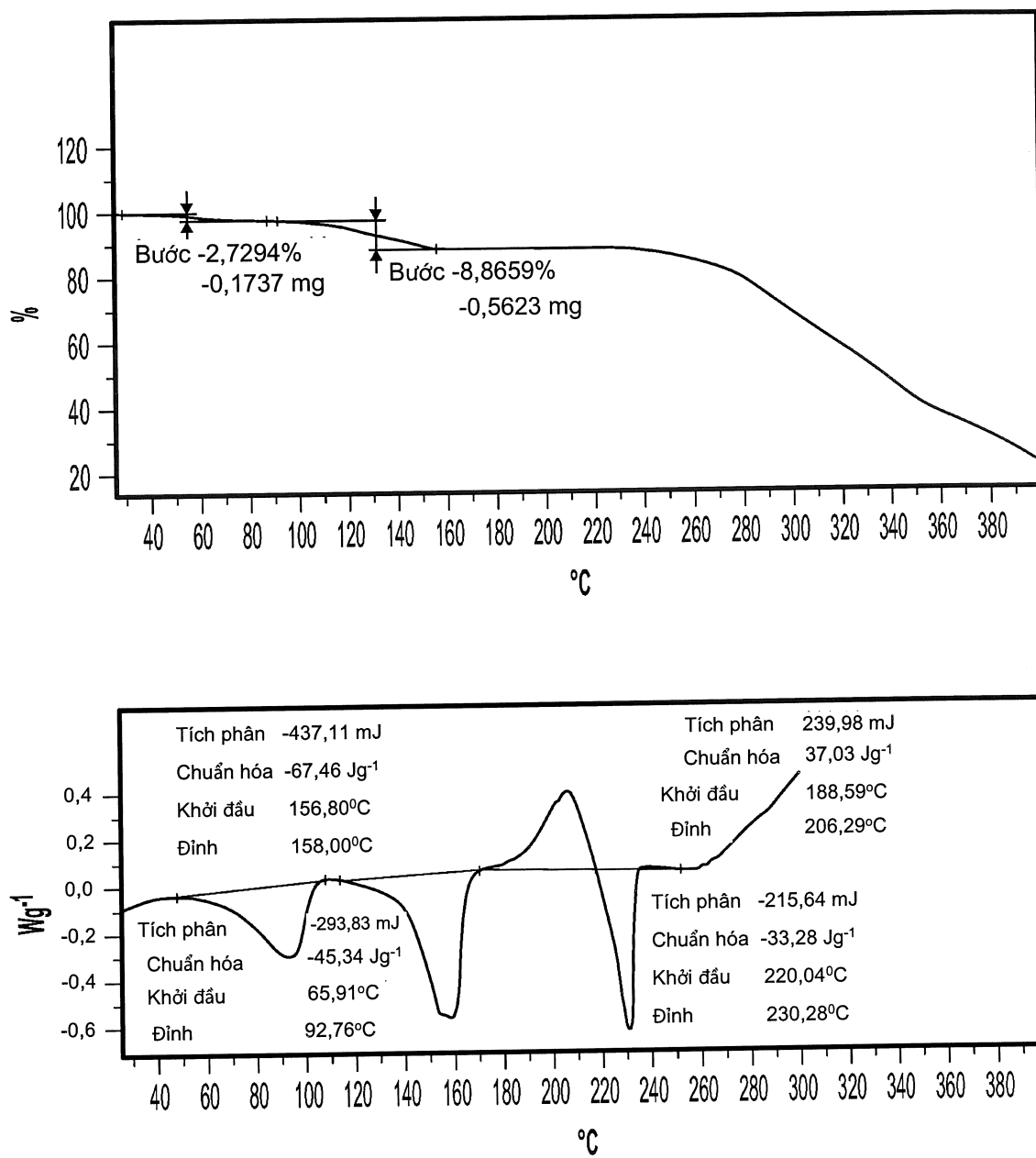


FIG. 9

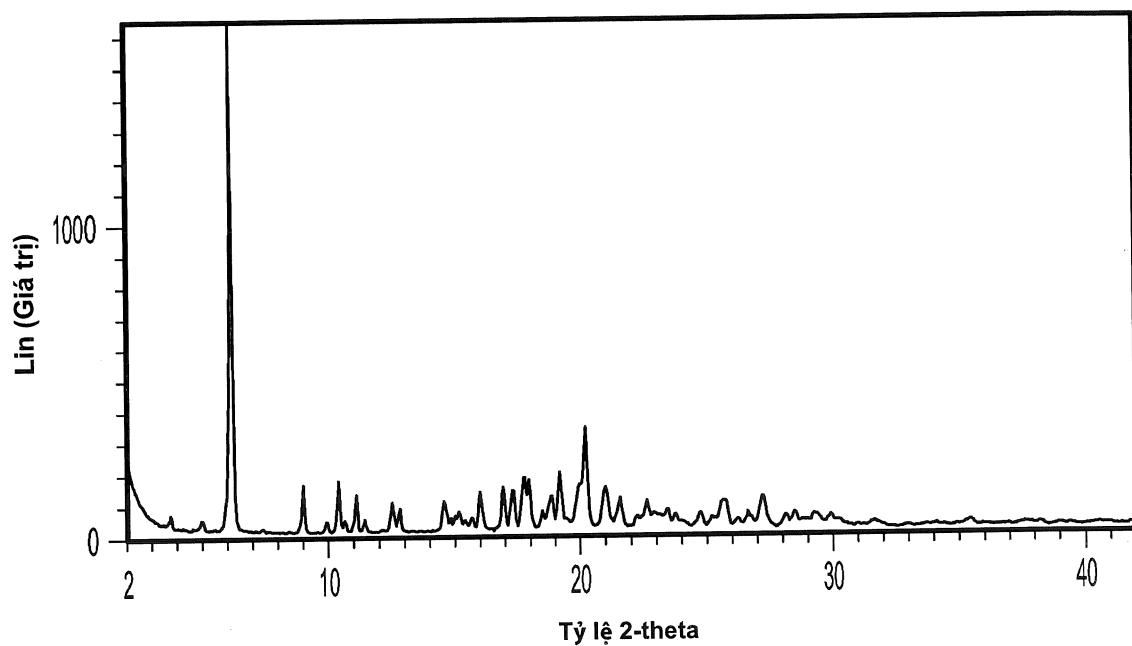


FIG. 10

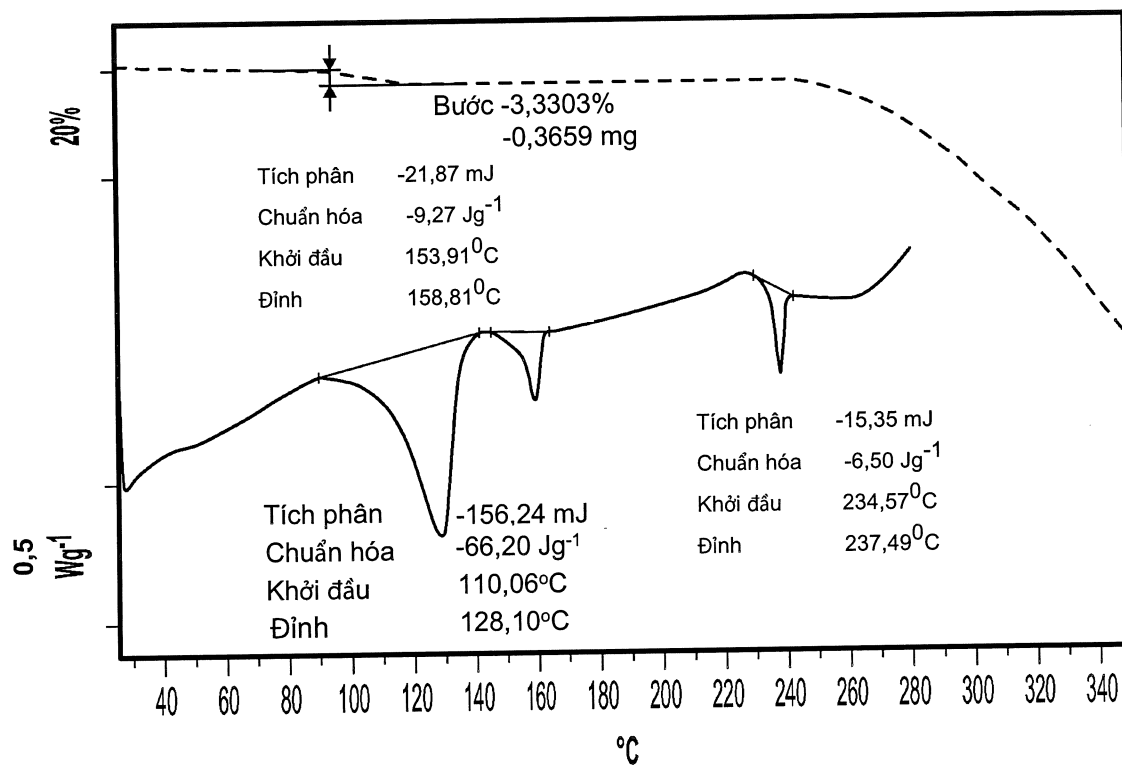


FIG. 11

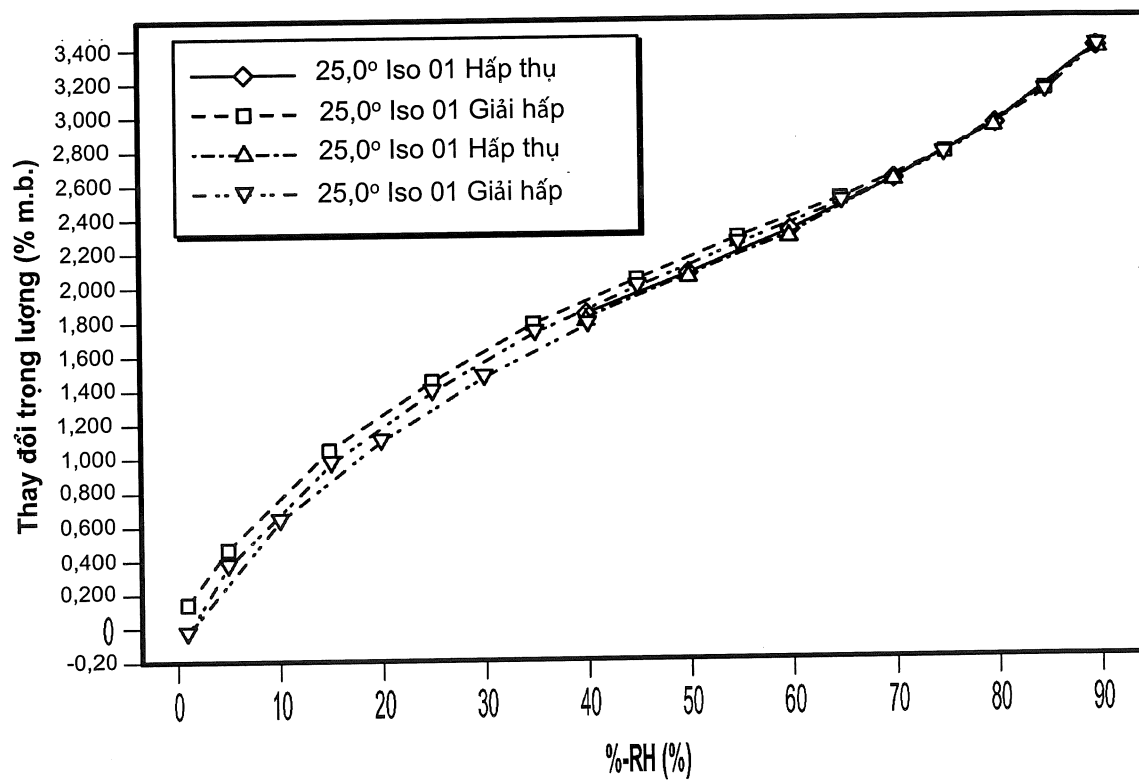


FIG. 12

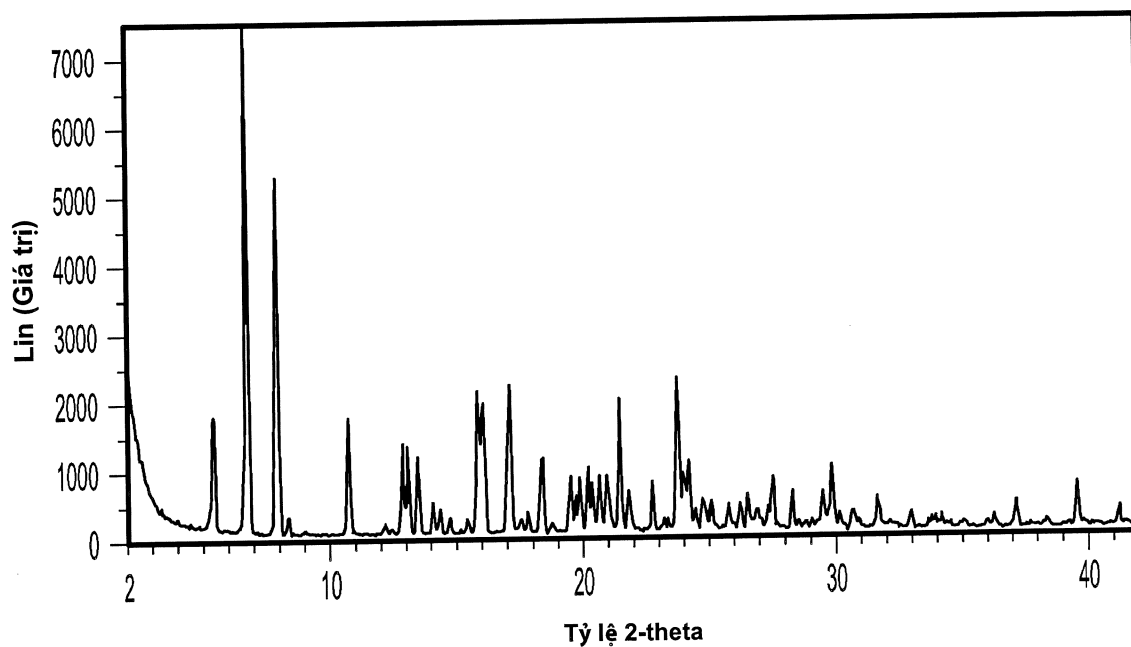


FIG. 13

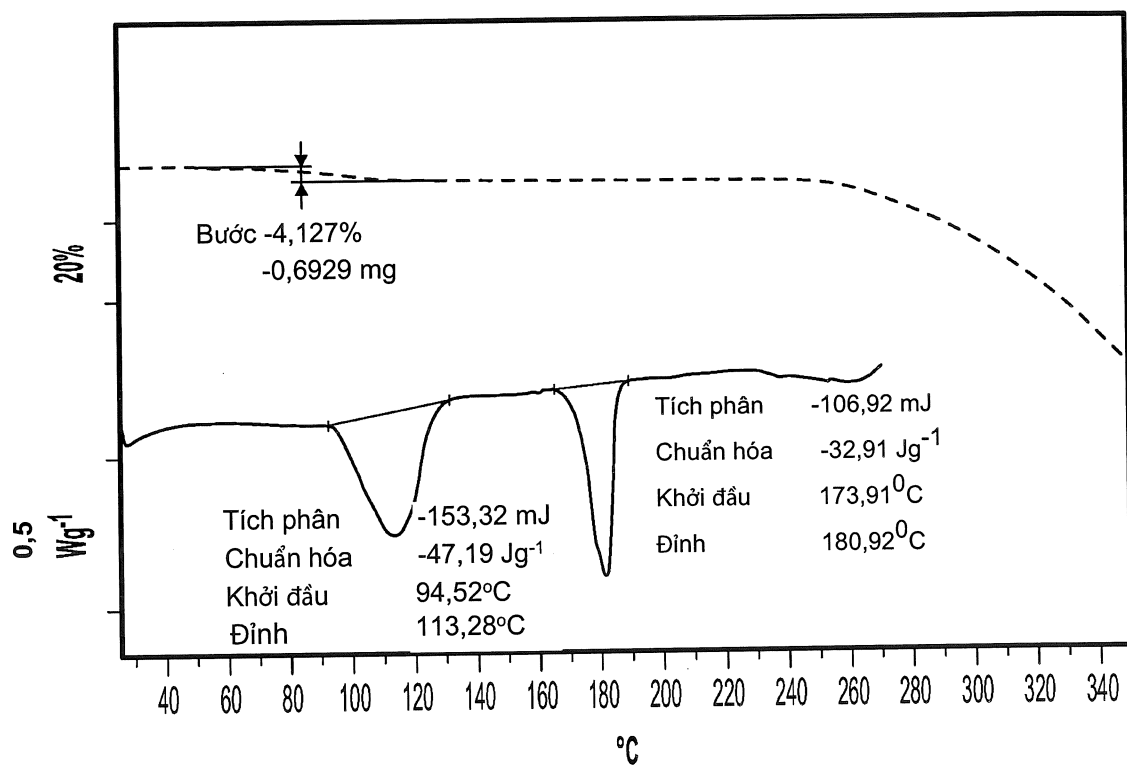


FIG. 14

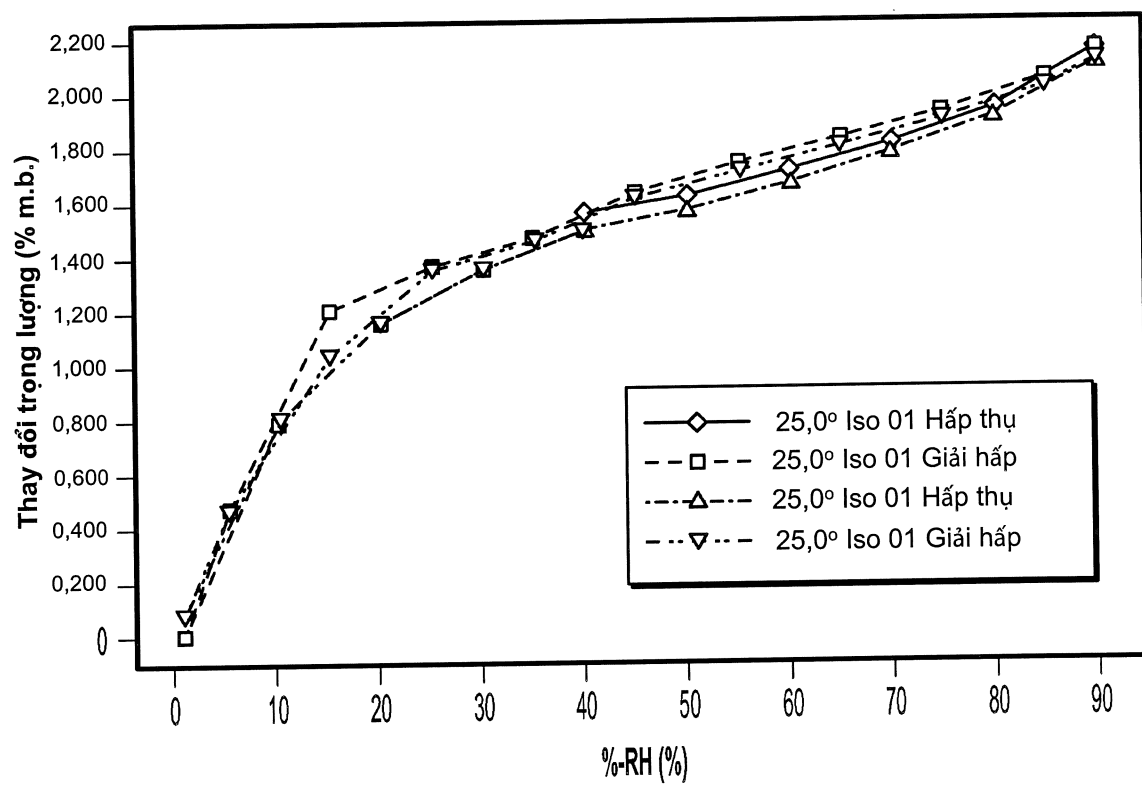


FIG. 15

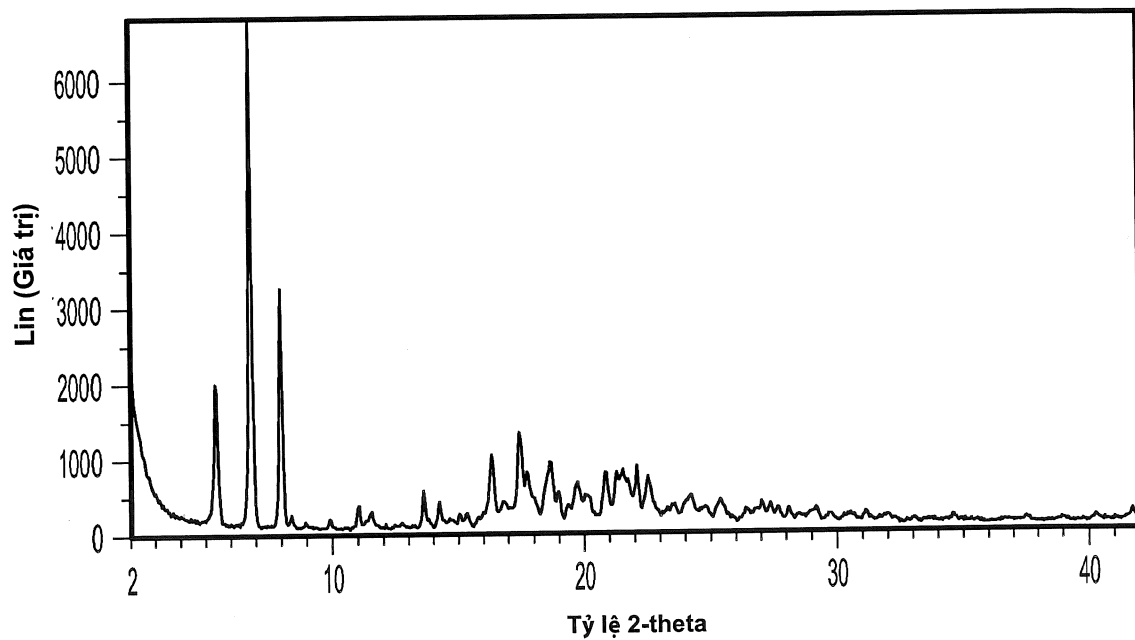


FIG. 16

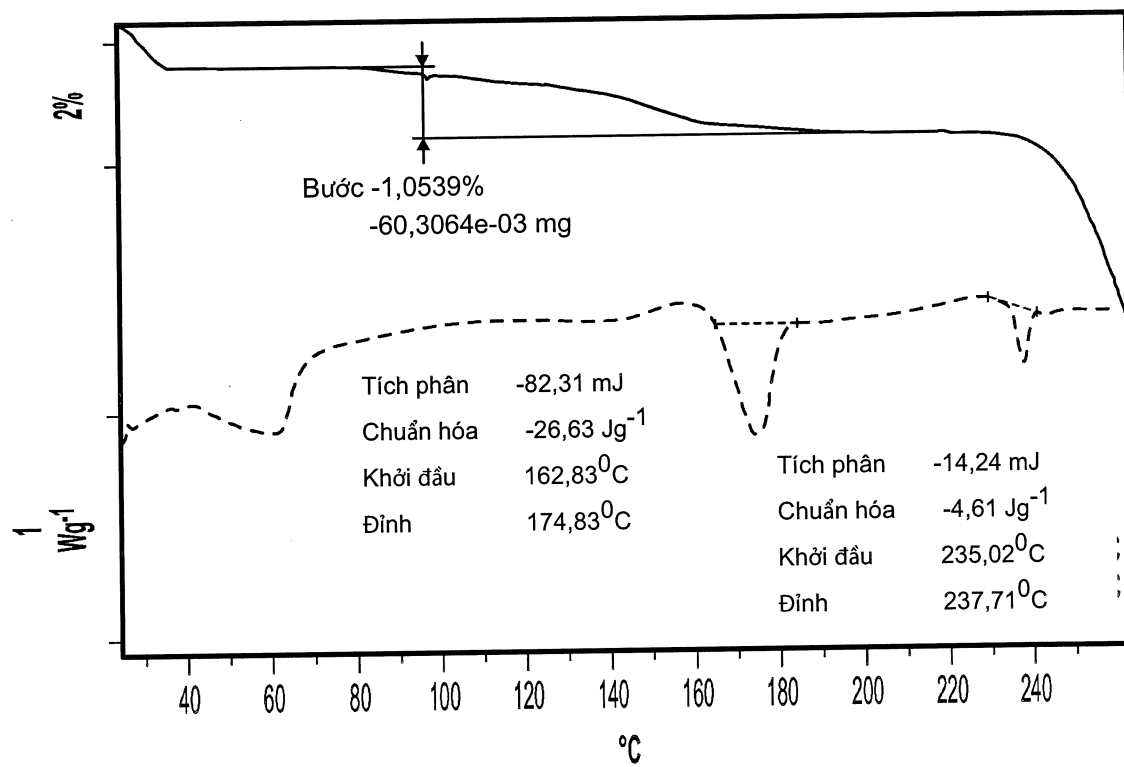


FIG. 17

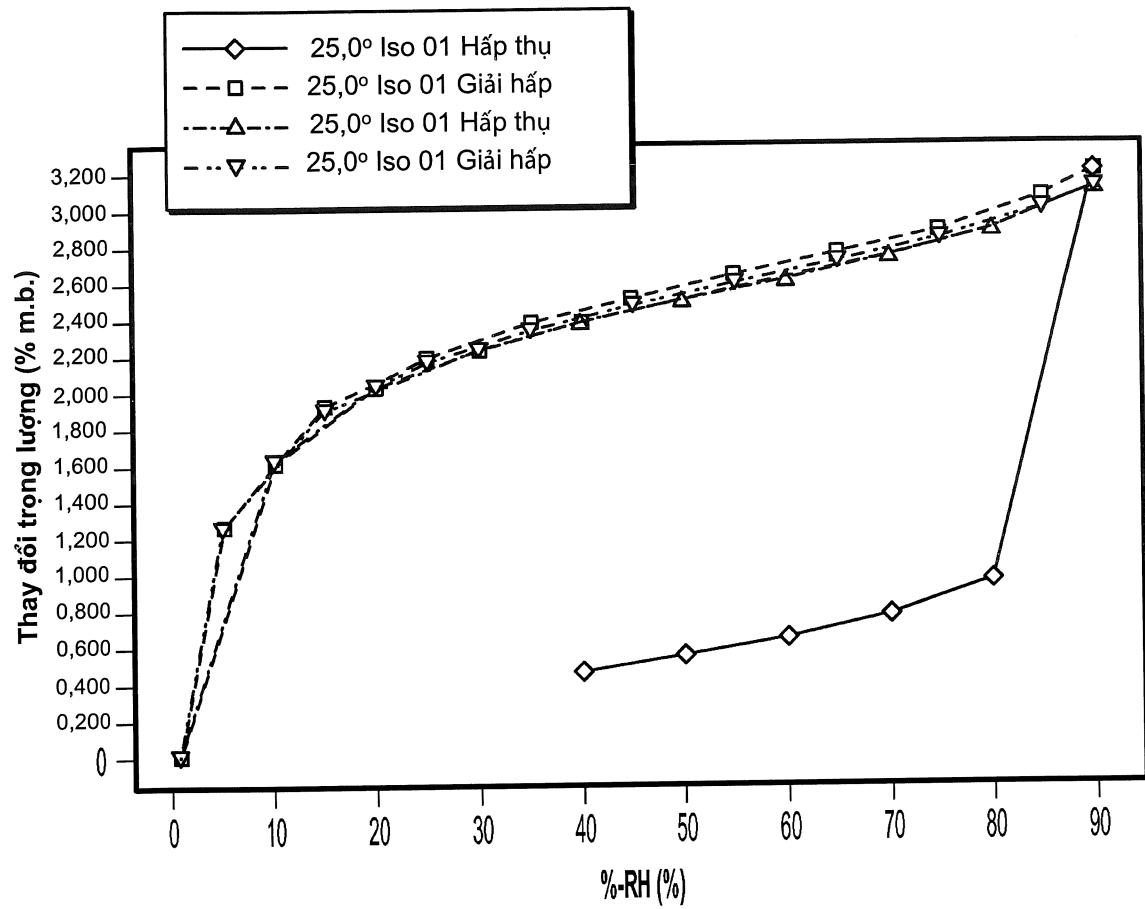
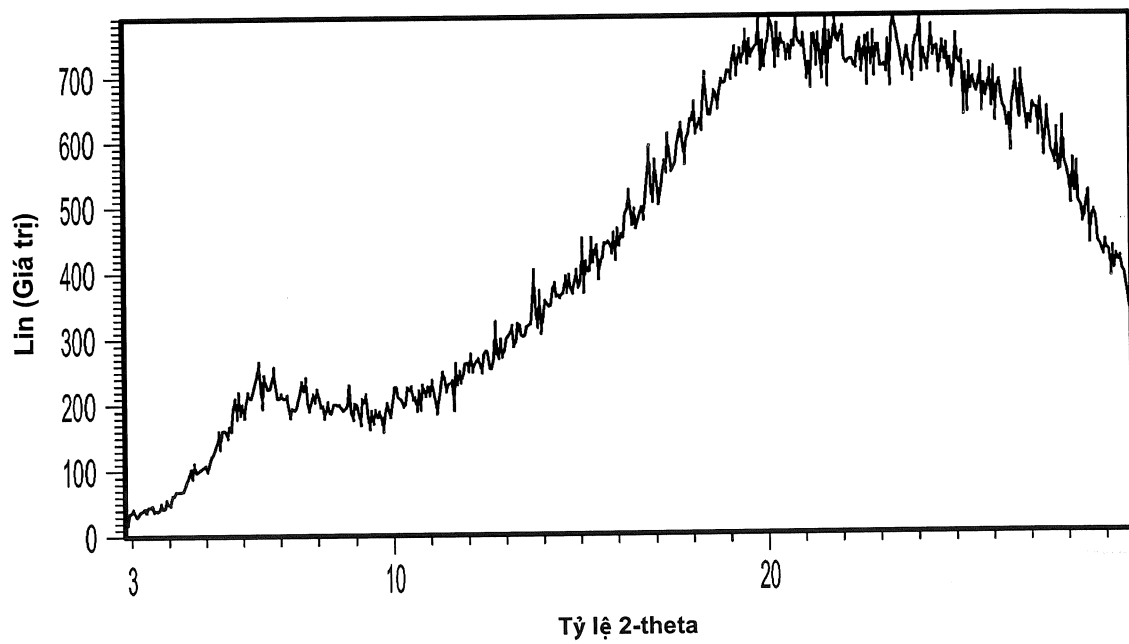
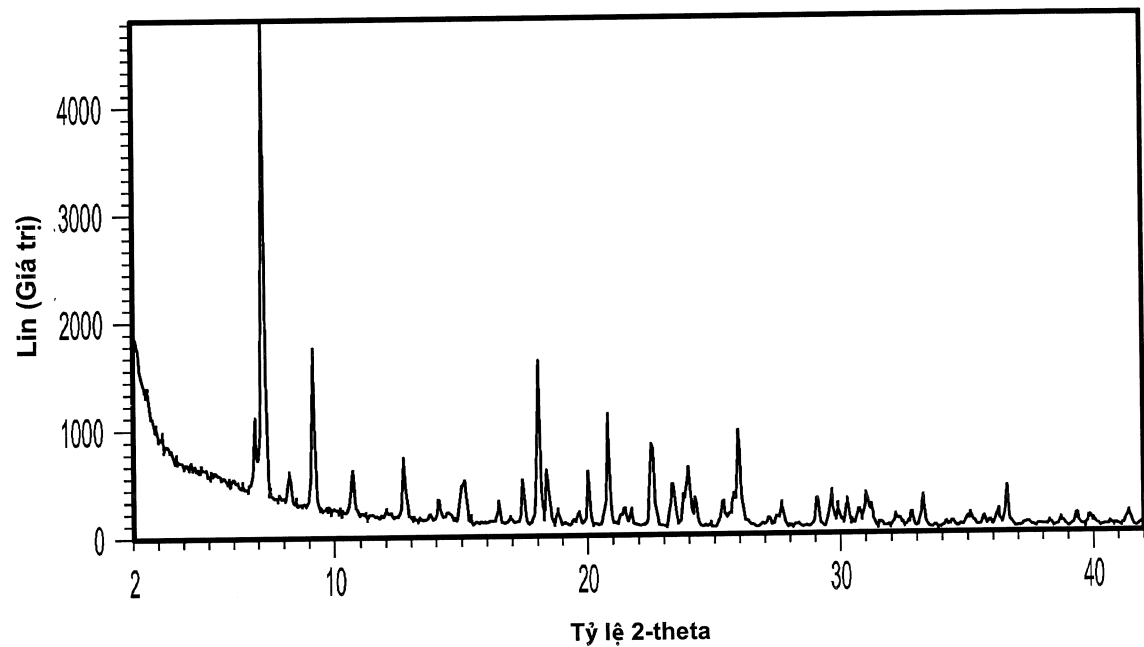


FIG. 18

**FIG. 19****FIG. 20**

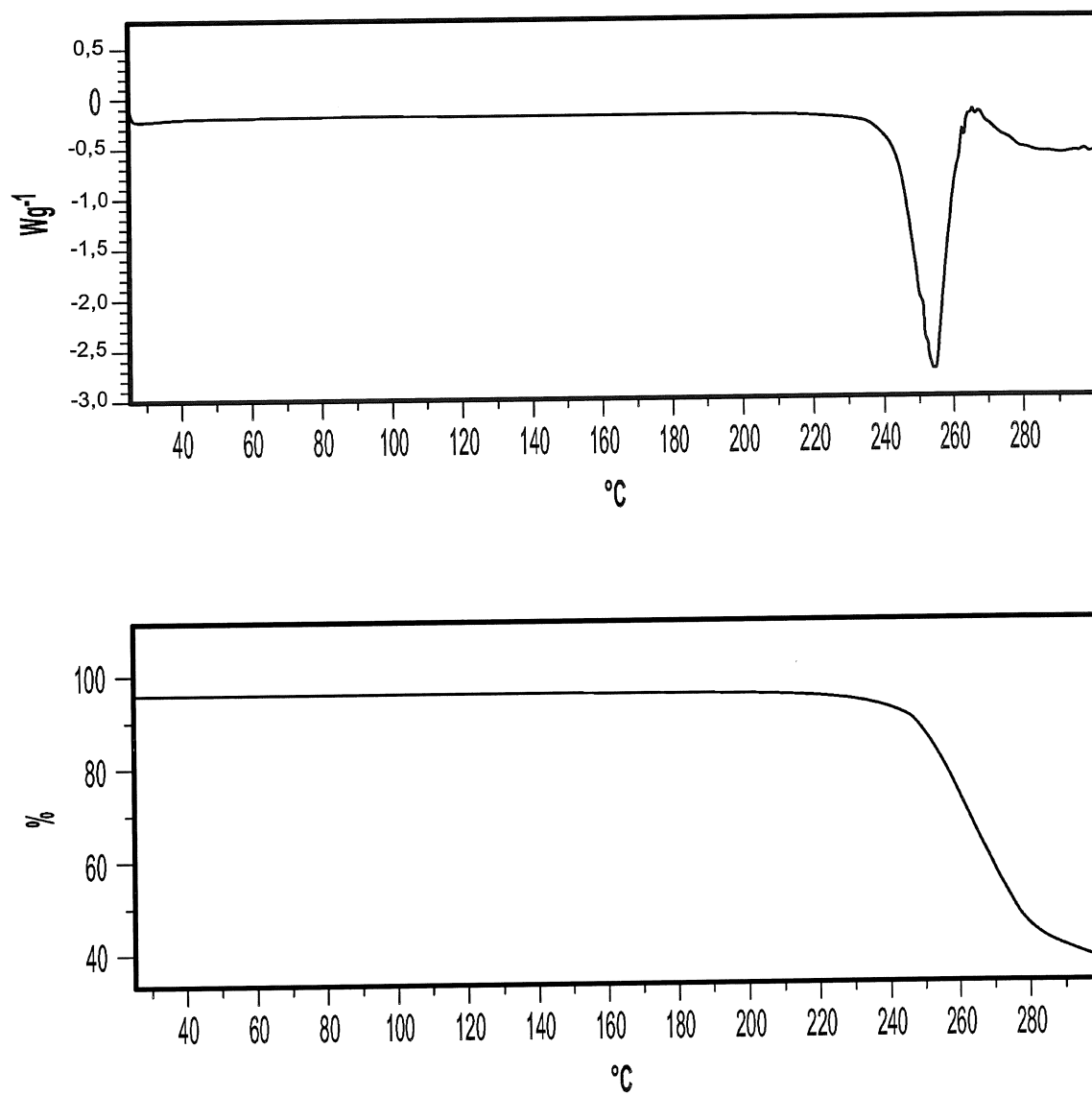
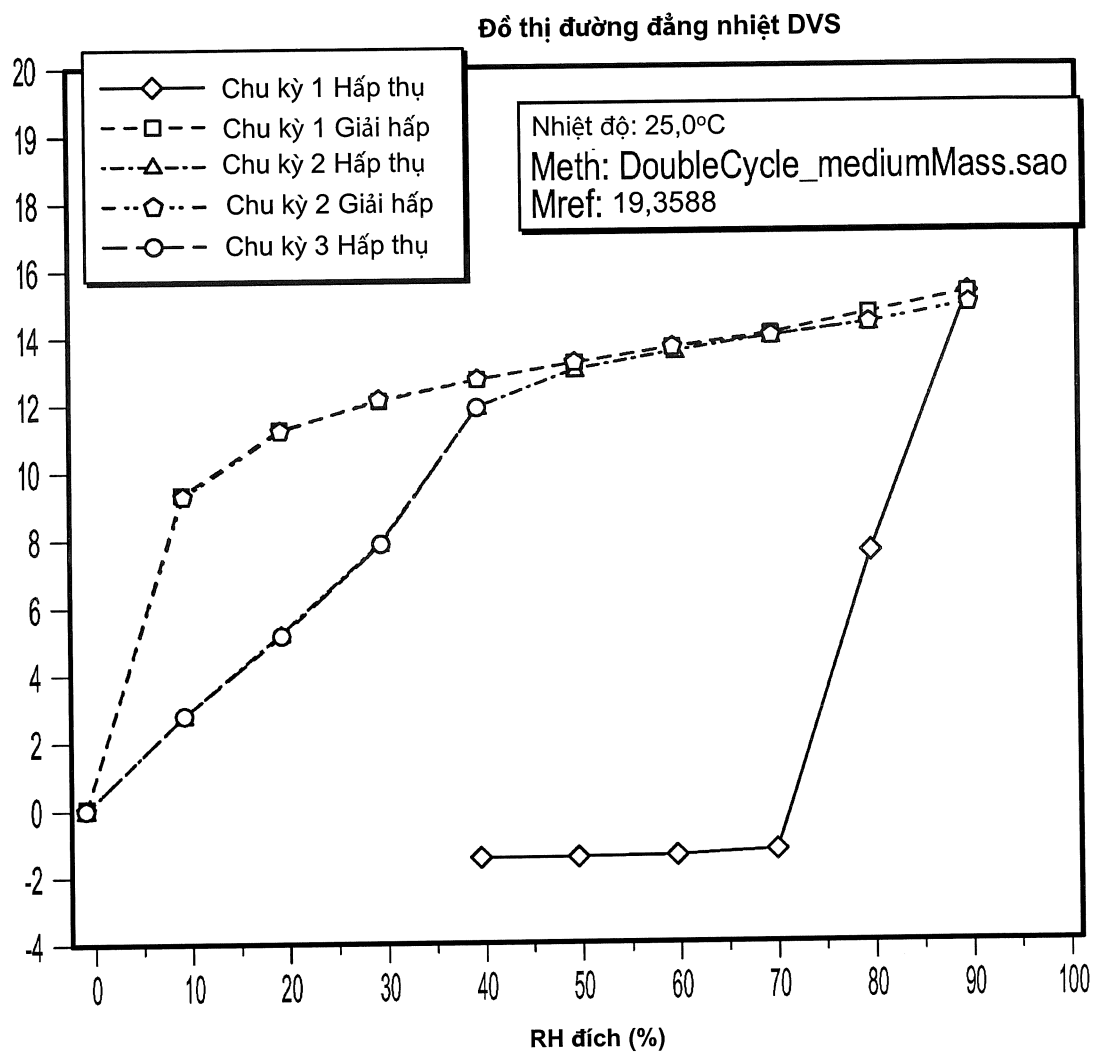
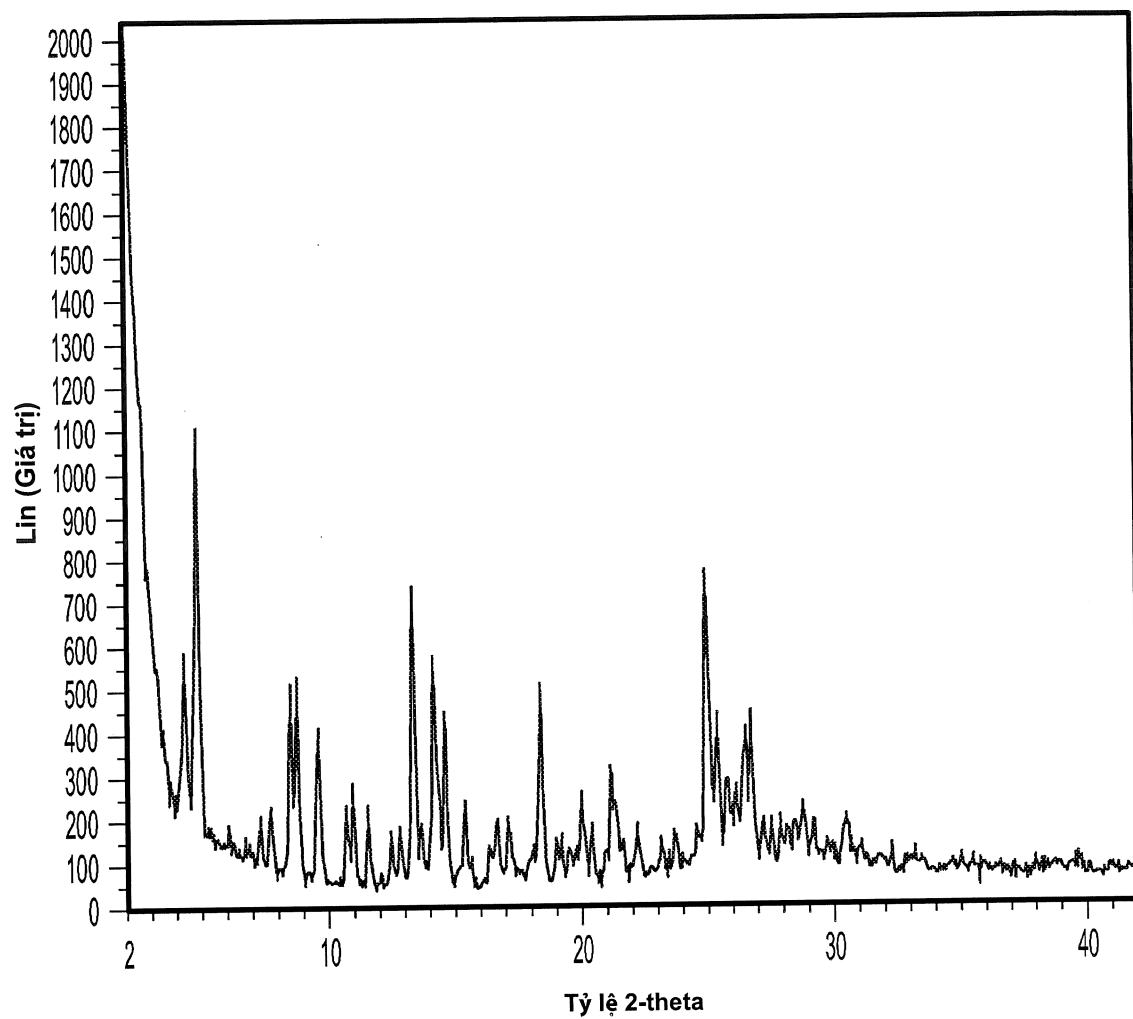


FIG. 21

**FIG. 22**

**FIG. 23**

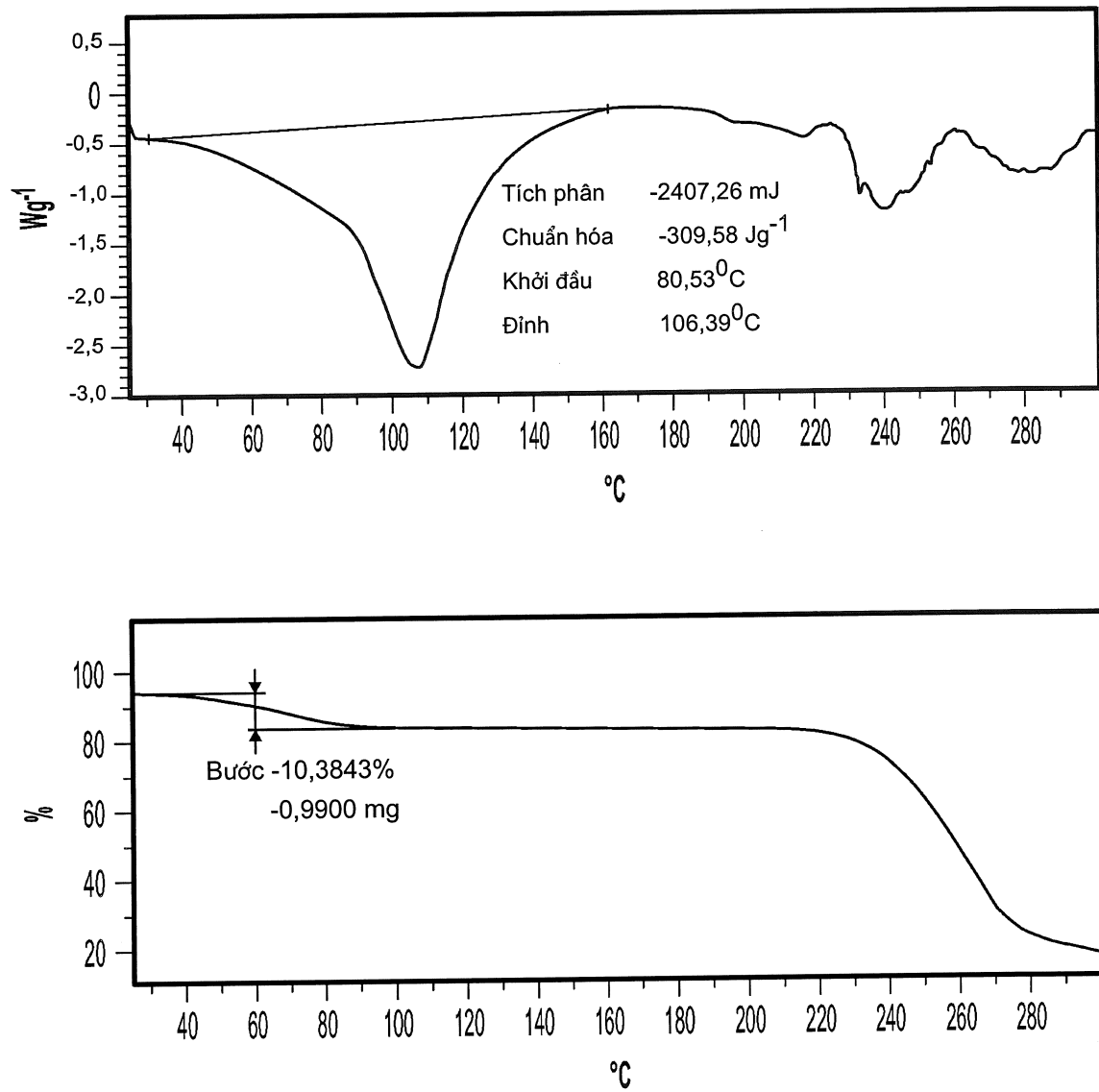


FIG. 24

Đồ thị đường đẳng nhiệt DVS

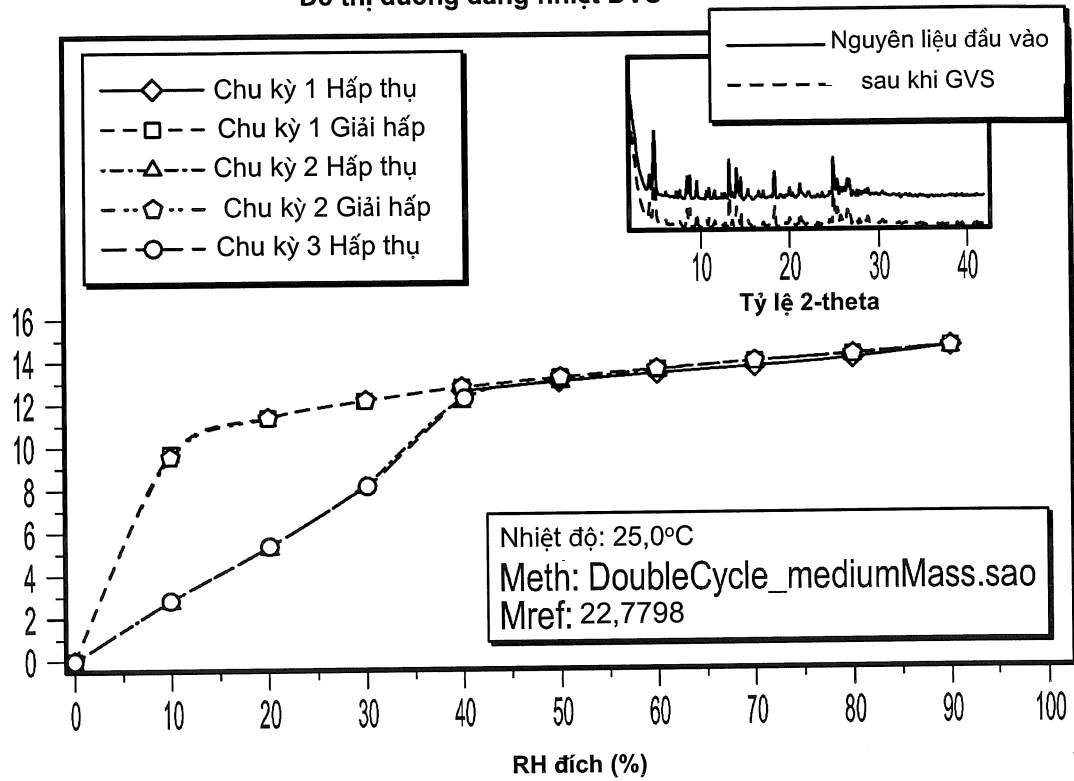


FIG. 25

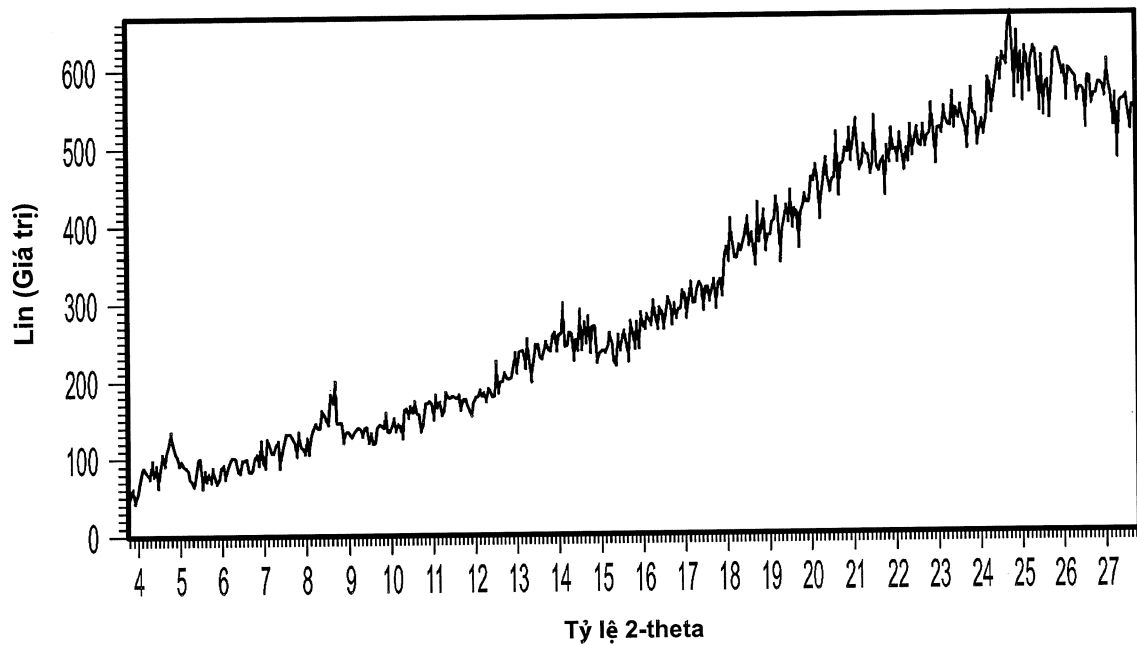


FIG. 26