



(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)



1-0042572

A61K 31/4439; A61K 47/18; A61P 1/04; (13) B
(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 9/19; A61K 47/02;
A61K 47/26

(21) 1-2021-00334

(22) 24/10/2018

(86) PCT/CN2018/111611 24/10/2018

(87) WO2019/242181 26/12/2019

(30) 201810652046.X 22/06/2018 CN

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/08/2021 401

(73) LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD (CN)

Livzon Pharmaceutical Group Co., LTD No. 38, Chuangye North Road, Jin Wan District, Zhuhai city, Guangdong 519090 China

(72) Wang, Tao (SG); HOU, Xuemei (CN); CHENG, Caihua (CN); LU, Wenqi (CN); KONG, Xiangsheng (CN); ZHANG, Xiangna (CN); TU, Zengqing (CN); ZHANG, Yurong (CN); WU, Xiaohong (CN); LI, Zing (CN); CHEN, Hongdan (CN); CHEN, Jialu (CN).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Gia Việt (GIAVIET CO., LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA ILAPRAZOL, BỘT ĐỀ TIÊM VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ BỘT TIÊM

(21) 1-2021-00334

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa Ilaprazol hoặc muối của nó, và phương pháp điều chế dược phẩm này. Dược phẩm này chứa hoặc gồm Ilaprazol hoặc muối của nó, và dẫn xuất Ilaprazol, trong đó lượng dẫn xuất ilaprazol trong dược phẩm này không quá 1,3% khối lượng (ít hơn hoặc bằng 1,3% khối lượng). Dược phẩm này có thể được sử dụng để điều trị chảy máu do loét tiêu hóa và loét do stress và ngăn ngừa xuất huyết đường dạ dày ruột phía trên bị gây ra bởi một số bệnh nặng.

Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế thuộc lĩnh vực y học, cụ thể sáng chế đề cập đến được phẩm chứa ilaprazole hoặc muối của nó và phương pháp điều chế được phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tên hóa học của ilaprazol natri là muối natri 5-(1-hydro-pyrrol-1-yl)-2-[[[(4-metoxi-3-metyl)-2-pyridyl]-metyl]-sulfinyl-1-hydro-benzimidazol ilaprazol. Ilaprazol là thể hệ chất ức chế bơm proton (PPI) mới nhất được Tập đoàn Livzon phát triển và đưa ra thị trường. Chất này được sử dụng rộng rãi trong các bệnh của hệ tiêu hóa liên quan đến nhiều axit khác nhau, như loét tá tràng, loét dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản và các chứng bệnh tương tự. So với các chất PPI khác, ilaprazol có ưu điểm là có hoạt tính kháng axit dạ dày mạnh nhất, không có khác biệt trong điều trị trên nhiều bệnh nhân, và khả năng kiểm soát nồng độ axit ban đêm tốt hơn, v.v.. và chất này được trông chờ là sản phẩm hạt nhân trên thị trường PPI.

Các công bố patent Trung quốc CN1184970C và CN1225240C lần lượt đề cập viên nén ilaprazoleoral và chế phẩm ilaprazole ở dạng tiểu phân. Tuy nhiên, việc dùng qua đường miệng những viên nén có vỏ bọc tan trong ruột và các tiểu phân có vỏ tan trong ruột chỉ phù hợp để điều trị chứng loét tiêu hóa vì tác dụng gây loét lành tính với dạ dày và niêm mạc tá tràng của axit dạ dày và pepsin.

Cả CN102038648B và CN105769778A đề cập bột natri ilaprazol để tiêm và phương pháp điều chế bột này. Bột natri ilaprazol để tiêm này được dùng cho những bệnh nhân nặng vốn không thể uống thuốc, ví dụ các bệnh nhân bị chảy máu do loét dạ dày tá tràng, chảy máu do thương tổn niêm mạc dạ dày cấp xuất hiện khi bị loét phản ứng, thương tổn niêm mạc dạ dày cấp như đa chấn thương và các phản ứng stress nghiêm trọng khác, cũng như được dùng để phòng ngừa một số bệnh nặng (như xuất huyết não, chấn thương nghiêm trọng, v.v..) và chảy máu đường ruột dạ dày phía trên do phẫu thuật dạ dày và tổn thương tương tự. Các hợp phần ilaprazol còn được đề cập trong tài liệu CN 105769777 A, CZ 2009 417 A3 và WO95/23140

A1.

Tuy nhiên, hiện không có nghiên cứu nào về việc kiểm soát hữu hiệu hơn chứng xuất huyết do thương tổn niêm mạc dạ dày cấp như đa chấn thương và các phản ứng stress nghiêm trọng khác, và không có nghiên cứu chế phẩm bột ilaprazol để tiêm có chất lượng tin cậy hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế này là đề xuất được phẩm chứa ilaprazol và muối của nó với ít tác dụng phụ và tính chất ổn định đáp ứng các tiêu chuẩn lâm sàng, và phương pháp điều chế được phẩm này.

Mục đích nêu trên được thực hiện bằng giải pháp kỹ thuật dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm theo điểm 1 Yêu cầu bảo hộ.

Tốt hơn, lượng dẫn xuất ilaprazol trong được phẩm này là không quá 1,2% khối lượng, tốt hơn nữa nếu không quá 1,1% khối lượng, tốt hơn nữa khi không quá 1,0% khối lượng, tốt hơn nữa khi không quá 0,9% khối lượng, tốt nhất là không quá 0,8% khối lượng, và ví dụ, lượng dẫn xuất ilaprazol trong được phẩm này là không quá 0,7% khối lượng, không quá 0,6% khối lượng, không quá 0,5% khối lượng.

Muối ilaprazole này là natri ilaprazol.

Dẫn xuất ilaprazol này là có gốc ilaprazol sulfon, ilaprazol thioete, ilaprazol carboxyl ylide, ilaprazol hydroxyl ylide và ilaprazol mercaptimetyl ylide.

Tổng lượng ilaprazol ylide trong được phẩm này là không quá 0,9% khối lượng, tốt hơn là không quá 0,8% khối lượng, tốt hơn là không quá 0,7% khối lượng, tốt hơn nữa là không quá 0,6% khối lượng, tốt nhất là không quá 0,5% khối lượng, như không quá 0,4% khối lượng, không quá 0,3% khối lượng.

Dẫn xuất ilaprazol này là ilaprazol sulfon, ilaprazol thioeter, ilaprazol carboxyl ylide, ilaprazol hydroxyl ylide và ilaprazol mercaptometyl ylide. Lượng ilaprazol carboxyl ylide trong được phẩm này không quá 0,3% khối lượng.

Tỷ số khối lượng của ilaprazole sulfon với ilaprazol thioeter là 1:0,5-2, tốt hơn là 1:0,5-1 hoặc 1:1-2, tốt hơn nữa là 1:1.

Theo điểm 1 Yêu cầu bảo hộ, được phẩm này chứa các phần sau tính theo khối lượng các

chất:

Natri ilaprazol	98,7-99,5 phần;
ilaprazol sulfon	0,1-0,2 phần;
ilaprazol thioete	0,1-0,2 phần;
ilaprazol carboxyl ylide	0,1-0,3 phần;
ilaprazol hydroxyl ylide	0,1-0,3 phần;
ilaprazol mercaptometyl ylide	0,1-0,3 phần.

Theo phương án ưu tiên hơn nữa, dược phẩm này chứa các phần sau theo khối lượng:

Natri ilaprazol	98,7 phần;
ilaprazol sulfon	0,2 phần;
ilaprazol thioeter	0,2 phần;
ilaprazol carboxyl ylide	0,3 phần;
ilaprazol hydroxyl ylide	0,3 phần;
ilaprazol mercaptometyl ylide	0,3 phần.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất bột để tiêm có chứa dược phẩm như đã đề cập ở trên và chất mang dược dụng.

Tốt hơn chất mang dược dụng này là mannitol và EDTA-2Na.

Tốt hơn khi tỷ số khối lượng giữa mannitol và EDTA-2Na là 10-50 : 1, tốt hơn là 30:1.

Tốt hơn khi tỷ số khối lượng giữa ilaprazol hoặc muối của nó và dẫn xuất ilaprazol (tức là dược phẩm như đã đề cập ở trên) trên toàn phần, mannitol, và EDTA-2Na trong bột để tiêm này là 1:3-5: 0,1-0,3, tốt hơn là 1:3:0,1.

Tốt hơn khi pH của bột để tiêm này là trong khoảng từ 10,5 đến 11,5, tốt hơn là 11.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế bột để tiêm như đã đề cập ở trên, phương pháp này có các bước sau:

- (1) cân dược phẩm của sáng chế và chất mang dược dụng theo lượng đã chỉ định;
- (2) hòa tan chất mang dược dụng trong nước dùng để tiêm, và điều chỉnh pH dung dịch nhận được nằm trong khoảng 10,5-11,5, tốt hơn là 10,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L , sau đó thêm lượng đã định của dược phẩm theo sáng chế vào dung dịch này, và sau khi ilaprazol hoặc muối của nó và dẫn xuất ilaprazol hòa tan hoàn toàn, điều chỉnh pH của dung

dịch nhận được này đến trong khoảng từ 10,5 đến 11,5, tốt hơn là điều chỉnh pH đến 11 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, và cuối cùng thêm nước dùng để tiêm có nhiệt độ 4°C vào dung dịch này để đạt tới khối lượng 15000 mg;

(3) vô trùng dung dịch nhận được ở bước (2) bằng cách lọc hai lần qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,2µm và sấy khô dịch lọc thu được ở nhiệt độ thấp để nhận được bột sấy khô ở nhiệt độ thấp dùng cho tiêm, bột này được giữ kín bằng nút bịt kín bơm chân không, lấy ra khỏi bơm chân không và cho vào lọ chứa đầy kín bằng nắp nhôm.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm theo sáng chế để sử dụng trong điều trị các bệnh tiêu hóa, có bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm nêu trên, trong đó tốt hơn khi bệnh tiêu hóa này được chọn từ nhóm gồm loét tá tràng, loét dạ dày và trào ngược dạ dày thực quản.

Tên hóa học và tiến trình điều chế dẫn xuất ilaprazol của sáng chế là như sau:

ilaprazole thioether: 2-[[[(4-methoxy-3-methyl)-2-pyridyl]-methylthio]-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzimidazole

Tiến trình điều chế:

Hòa tan 10,0g (46,4mmol) 5-(1H-pyrrol-1-yl)-2-mercaptobenzimidazol và 3,71g (92,8mmol) NaOH trong 100mL metanol, và đun nóng đến 50°C để hòa tan, nhờ đó thu được dung dịch phản ứng. Hòa tan 9,65g (46,4mmol) 4-metoxi-2-clorometyl-3-metylpyridin hydroclorua trong 100mL metanol, và sau đó cho vào dung dịch phản ứng nêu trên. Sau khi hồi lưu trong 1,5 giờ, lượng lớn chất rắn màu vàng đã kết tủa, và theo dõi phản ứng bằng TLC cho đến khi hoàn thành phản ứng. Thêm 200mL nước vào dung dịch phản ứng này, và khuấy hỗn hợp thu được này trong 30 phút, lọc hút, và phần bánh lọc được rửa bằng nước và sấy khô. Thu được

16,1g

2-[[[(4-metoxi-3-metyl)-2-pyridyl]-methylthio]-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzimidazol, và chất rắn nhận được này được tinh chế với điclorometane/etyl axetat để thu được 13,2g chất rắn màu trắng nhạt, với hiệu suất 81,2%.

ilaprazol sulfon: 5-(1H-pyrrol-1-yl)-2-[[[(4-metoxi-3-metyl)-2-pyridyl]-metyl]-sulfonyl-1H-benzimidazol

Tiến trình điều chế:

ilaprazol carboxyl ylide:
1-[5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]-4-methoxy-3methylpyridin-2-carboxylic
axit-1-ylide

Điều chế mẫu phân hủy: Cho 5g ilaprazol vào 200ml dung dịch phân hủy [0,02mol/L kali dihydro phosphat-metanol (55:45), với pH được điều chỉnh lên 10,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1mol/L], và khuấy để hòa tan trong điều kiện đun nóng ở 50-60°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20h có bảo ôn nhiệt, và lấy dung môi ra bằng cách chưng cất trong áp suất giảm ở 30-50°C để nhận được chất dạng nhớt, chất này được sấy khô trong chân không thu được mẫu phân hủy đích.

ilaprazol hydroxyl ylide: 1-[5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]-4-hydroxy-2,3-dimethylpyridin-1-ylide

Điều chế mẫu phân hủy: Cho 5g ilaprazol vào 200ml dung dịch phân hủy [0,02mol/L kali dihydro phosphat-metanol (55:45), với pH được điều chỉnh đến 10,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1mol/L], và khuấy để hòa tan trong điều kiện đun nóng ở 50-60°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20h có bảo ôn nhiệt, và lấy dung môi ra bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm ở 30-50°C để thu được chất dạng nhót, chất này được sấy khô trong

chân không để thu được mẫu phân hủy đích.

Tinh chế và Tách: hòa tan mẫu đích này trong DMSO, và kiểm soát nồng độ của nó ở khoảng 100mg/ml. Thu gom thành phần đích bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao bán điều chế, với một lần tiêm là 0,3ml và ammonium bicarbonate/methanol (20:60) 5 mM làm pha động. Lấy dung môi ra khỏi thành phần đã gom bằng cách cho bay hơi kiểu quay và phần còn lại được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được 25mg chất rắn đích này.

ilaprazol mercaptometyl ylides: 1-[5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]-2-mercaptometyl-4-methoxy-3-methylpyridin-1-ylide

Tiến trình điều chế:

Điều chế mẫu phân hủy: Cho 5g ilaprazol vào 200ml dung dịch phân hủy [0,02mol/L kali dihydro phosphat-metanol (55:45), với pH được điều chỉnh đến 10,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1mol/L], và khuấy để hòa tan trong điều kiện đun nóng ở 50-60°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20h có bảo ôn nhiệt, và lấy dung môi ra bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm ở 30-50°C để thu được chất dạng nhớt, chất này được sấy khô trong chân không để thu được mẫu phân hủy đích.

Tinh chế và Tách: : hòa tan mẫu đích này trong DMSO, và nồng độ của mẫu được kiểm soát khoảng 100mg/ml. Thu gom thành phần đích bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao bán điều chế, với một lần tiêm là 0,3ml và ammonium bicarbonate/methanol (20:60) 5 mM làm pha động. Lấy dung môi ra khỏi thành phần đã gom bằng cách cho bay hơi kiểu quay và phần còn lại được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được 75mg chất rắn đích này.

Đime ilaprazol disulfua: 2-(2-((((1-(5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzene[d]imidazol-2-yl)-4-methoxy-3-methylpyridin-1-ylide-2-yl)-methyl)-dithio)-methyl)-4-methoxy-3-methylpyridin-1-ylide)-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole

Tiến trình điều chế:

Điều chế mẫu phân hủy: Cho 5g ilaprazol vào 200ml dung dịch phân hủy [0,02mol/L kali dihydro phosphat-metanol (55:45), với pH được điều chỉnh đến 10,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1mol/L], và khuấy để hòa tan trong điều kiện đun nóng ở 50-60°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20h có bảo ôn nhiệt, và lấy dung môi ra bằng cách chưng cất trong

điều kiện áp suất giảm ở 30-50°C để thu được chất dạng nhớt, chất này được sấy khô trong chân không để thu được mẫu phân hủy đích.

Tinh chế và Tách: hòa tan mẫu đích này trong DMSO, và kiểm soát nồng độ của nó ở khoảng 100mg/ml. Thu gom thành phần đích bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao bán điều chế, với một lần tiêm là 0,3ml và ammonium bicarbonate/methanol (20:60) 5 mM làm pha động. Lấy dung môi ra khỏi thành phần đã gom bằng cách cho bay hơi kiểu quay và phần còn lại được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được 25mg chất rắn đích này.

Đime ilaprazol trisulfua: 2-(2-(((1-(5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzene[d]imidazol-2-yl)-4-methoxy-3-methylpyridin-1-ylidene-2-yl)-methyl)-trithio)-methyl)-4-methoxy-3-methylpyridin-1-ylidene)-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole

Tiến trình điều chế:

Điều chế mẫu phân hủy: : Cho 5g ilaprazol vào 200ml dung dịch phân hủy [0,02mol/L kali dihydro phosphat-metanol (55:45), với pH được điều chỉnh đến 10,0 bằng dung dịch natri hydroxit 1mol/L], và khuấy để hòa tan trong điều kiện đun nóng ở 50-60°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20h có bảo ôn nhiệt, và lấy dung môi ra bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm ở 30-50°C để thu được chất dạng nhớt, chất này được sấy khô trong chân không để thu được mẫu phân hủy đích.

Tinh chế và Tách: hòa tan mẫu đích này trong DMSO, và kiểm soát nồng độ của nó ở khoảng 100mg/ml. Thu gom thành phần đích bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao bán điều chế, với một lần tiêm là 0,3ml và ammonium bicarbonate/methanol (20:60) 5 mM làm pha động. Lấy dung môi ra khỏi thành phần đã gom bằng cách cho bay hơi kiểu quay và phần còn lại được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được 25mg chất rắn đích này.

Dược phẩm bột ilaprazol để tiêm của sáng chế có chất lượng ổn định hơn, có thể kiểm soát các triệu chứng xuất huyết niêm mạc dạ dày hữu hiệu hơn, và có ý nghĩa ứng dụng lâm sàng nhiều hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn dưới đây bằng các ví dụ thực hiện. Cần hiểu rằng những

Ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế này.

Các phương pháp thí nghiệm không có điều kiện cụ thể nào trong các Ví dụ dưới đây thường được thực hiện theo thông lệ hoặc theo các điều kiện khuyến cáo của nhà sản xuất. Trừ khi có quy định khác, mọi thuật ngữ khoa học chuyên ngành đã sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa giống như các chuyên gia trong lĩnh vực này được biết.

Ngoài ra, phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với nội dung đề cập ở đây đều có thể được sử dụng cho phương pháp của sáng chế. Phương án ưu tiên của phương pháp và vật liệu được đề cập ở đây chỉ nhằm mục đích minh họa.

Nguồn vật liệu:

natri ilaprazol: Livzon (Group) Pharmaceutical Factory

ilaprazol sulfon: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

ilaprazol thioeter: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

ilaprazol carboxyl ylides: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

ilaprazol hydroxyl ylides: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

ilaprazol mercaptomethyl ylides: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

đime ilaprazol disulfua: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

đime ilaprazol trisulfua: điều chế theo tiến trình đề cập trong bản mô tả này

Độ tinh khiết của các chất nêu trên là 99,9%.

Ví dụ 1: Điều chế bột natri ilaprazol để tiêm

(1) cân hóa chất theo lượng đã chỉ định: natri ilaprazol 98,7mg, ilaprazol sulfon 0,2mg, ilaprazol thioete 0,2mg, ilaprazol carboxyl ylides 0,3mg, ilaprazole hydroxyl ylides 0,3mg, ilaprazol mercaptomethyl ylides 0.3 mg, mannitol 300mg, EDTA-2Na 10mg;

(2) hòa tan mannitol và đinatri edetat trong nước dùng để tiêm, và pH của dung dịch nhận được này được điều chỉnh đến 10,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L; natri ilaprazol (độ tinh khiết: 99,9%), ilaprazol sulfon, ilaprazol thioeter, ilaprazol carboxyl ylides, ilaprazol hydroxyl ylides, và ilaprazol mercaptomethyl ylides đã cân trong bước (1) được cho vào dung dịch này, và sau khi các chất này đã hòa tan hoàn toàn độ pH của dung dịch nhận được này

được điều chỉnh đến 11 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, và cuối cùng cho nước dùng để tiêm có nhiệt độ 4°C vào dung dịch này đến khi đạt khối lượng 15000mg;

(3) dung dịch thu được ở bước (2) được làm vô trùng bằng cách lọc hai lần qua màng lọc có kích thước lỗ 0,2µm và dịch lọc thu được được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được bột sấy khô ở nhiệt độ thấp dùng để tiêm, bột này được giữ kín trong bơm chân không bằng nút bịt, sau đó được lấy ra cho vào lọ chứa đầy kín bằng nắp nhôm.

Ví dụ 2-8

Các chế phẩm của Ví dụ 2-8 được thể hiện trong Bảng 1, và phương pháp điều chế là như của Ví dụ 1.

Bảng 1: Chế phẩm của Ví dụ 1-8. Các Ví dụ 1-4 là theo sáng chế và các ví dụ 5-8 là không theo sáng chế

Thành phần (mg)	natri ilaprazol	ilaprazol sulfon	ilaprazol thioethe	ilaprazol carboxyl ylide	ilaprazol hydroxyl ylide	ilaprazol mercaptomethyl ylide	Mannitol	EDTA-2Na
Ví dụ 1	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	300	10
Ví dụ 2	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	500	10
Ví dụ 3	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	300	30
Ví dụ 4	98,7	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	500	30
Ví dụ 5	98,7	0,2	0,1	0,4	0,3	0,3	300	10
Ví dụ 6	98,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	300	10
Ví dụ 7	98,7	0,2	0,1	0,3	0,4	0,3	300	10
Ví dụ 8	98,7	0,2	0,1	0,3	0,3	0,4	300	10

Ví dụ 9

1. Kiểm nghiệm độ trong

Lấy 30mg bột natri ilaprazol để tiêm đã điều chế trong Ví dụ 1 và bột natri ilaprazol để tiêm đã điều chế trong các nhóm A, B, và C dưới đây, thêm nước dùng để tiêm vào cho đến khi đạt được khối lượng 1g để có được các dung dịch. Để các dung dịch này ở 4°C, 16°C, 25°C,

40°C, trong các lọ chứa tương ứng để mở. Quan sát sự thay đổi màu sắc và độ trong của những dung dịch này. Nhóm đối chứng để phát hiện, 30mg mannitol và 1mg of EDTA-2Na được cho hòa tan trong lượng thích hợp nước để tiêm, thêm tiếp nước để tiêm vào cho đến khi đạt đến khối lượng 1g, và đem kiểm nghiệm đồng thời. Kết quả thể hiện trong Bảng 2.

Hợp phần ilaprazol Nhóm A: bột natri ilaprazol để tiêm (viết tắt là A) được thu nhận theo phuwowbng pháp điều chế đã đề cập trong Ví dụ 2 của tài liệu CN102038648A;

Hợp phần ilaprazol của Nhóm B: bột natri ilaprazol để tiêm (viết tắt là B) được thu nhận theo phương pháp điều chế đề cập ở Ví dụ 1 của tài liệu CN105769778A;

Hợp phần ilaprazole Nhóm C: bột natri ilaprazol để tiêm (viết tắt là C) được thu nhận theo phương pháp điều chế của Ví dụ 2 trong tài liệu CN105055342A.

Bảng 2

NHóm	4°C	16°C	25°C	40°C
Nhóm đối chứng	Có độ đục thấp hơn dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ
Ví dụ 1	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 14 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 20 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 12 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 18 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 11 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 17 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 6 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 11 giờ
A	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 3,5 giờ, và tương đương độ đục	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 4 giờ, và tương đương độ đục của	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 4 giờ, và tương đương độ đục	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 1 giờ, và tương đương độ đục

	của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 5 giờ	dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 7 giờ	của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 6 giờ	của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 3 giờ
B	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 5,5 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 8 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 8 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 12 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 8 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 10 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 3 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 6 giờ
C	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 3 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 7 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 2 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 4 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 1,5 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 3 giờ	Có độ đục tương đương dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 0,5 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 2 giờ

Từ các kết quả nêu trên, có thể thấy bột đề tiêm điều chế theo Ví dụ có độ trong tốt hơn ở điều kiện 4°C, 16°C, 25°C và 40°C so với các bột đề tiêm của Nhóm A, B và C.

2. Kiểm nghiệm tính ổn định

Bột đề tiêm đã điều chế theo các Ví dụ 1-8 được để ở 60°C và độ ẩm tương đối 95% trong 30 ngày, và lấy mẫu. Kết quả kiểm nghiệm cụ thể được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Điều kiện	Hàm lượng Natri ilaprazol (%)	Giảm hàm lượng natri ilaprazol so với ngày 0 (%)	
	Ngày 0	10 ngày sau	30 ngày sau
Ví dụ 1	98,7	0,28	0,63
Ví dụ e 2	98,7	0,37	0,79
Ví dụ 3	98,7	0,35	0,81
Ví dụ 4	98,7	0,39	0,78
Ví dụ 5	98,7	1,35	1,93
Ví dụ 6	98,4	0,53	0,98
Ví dụ 7	98,7	0,47	0,91
Ví dụ 8	98,7	0,45	0,92

Như đã thấy ở Bảng trên, hàm lượng natri ilaprazol trong các bột để tiêm đã điều chế trong các Ví dụ 1-4 và 6-8 giảm với tốc độ thấp hơn trong điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm cao, nghĩa là nhiệt độ 60°C và độ ẩm tương đối 95%. Hàm lượng natri ilaprazol trong bột đã điều chế theo Ví dụ 1 giảm chậm nhất, có tác dụng tốt nhất. Hàm lượng natri ilaprazol trong bột điều chế theo Ví dụ 5 giảm nhanh nhất.

3. Kiểm nghiệm dược động học

(1) Mô hình thử nghiệm:

Chọn chuột bị xuất huyết do loét dạ dày cấp (để mô phỏng tác dụng cầm máu của dược phẩm natri ilaprazol tiêm trong điều kiện xuất huyết do loét dạ dày trực tiếp).

(2) Chọn liều lượng:

Được biết từ kiến thức thông thường về tác dụng hữu hiệu lâm sàng của natri ilaprazol tiêm và dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng cho thấy, liều natri ilaprazol tiêm có tác dụng hữu hiệu cho chuột thử nghiệm bị gây loét dạ dày ở phòng thí nghiệm phải nằm trong khoảng 1-10mg/kg.

(3) Liều sử dụng:

Khoảng liều lượng sử dụng là 0,5-10mg/kg (0,5, 1, 2, 5, 10mg/kg) trong nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, và nhóm đối chứng được tiêm tĩnh mạch chất dẫn thuốc với liều 1ml/kg.

(4) Thiết lập mô hình thử nghiệm chuột bị xuất huyết do loét dạ dày cấp

Các con chuột SD nặng 180-250g được phân chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm, mỗi nhóm 5 con. Sau khi gây mê qua màng bụng bằng pentobarbital natri 25g/L (1ml/kg), đặt cố định chúng lên các đĩa, và tiêm thuốc được kiểm nghiệm hoặc chất dẫn thuốc qua tĩnh mạch đùi.

Tại một thời điểm sau khi dùng (giá trị tham chiếu là 30 phút, đã điều chỉnh theo các thí nghiệm sơ bộ), rạch bụng chuột theo đường cắt chính giữa, sau đó phanh dạ dày, lấy đồng thời một mẫu niêm mạc dạ dày và mẫu hang dạ dày bằng kẹp sinh thiết loại nhỏ để tạo thương tổn xuất huyết cấp, nhờ đó tạo mô hình thử nghiệm xuất huyết do loét. Thời gian xuất huyết niêm mạc dạ dày (GMBT) của mỗi con chuột được ghi lại, và tính độ lệch tiêu chuẩn, trung bình và các giá trị thống kê trong thử nghiệm.

(5) Nhóm kiểm nghiệm:

Mỗi thử nghiệm đều có nhóm đối chứng, nhóm Ví dụ 1, nhóm A, nhóm B, và nhóm C, và phương pháp điều chế thuốc đã sử dụng ở nhóm A, nhóm B, và nhóm C là giống như phương pháp trong kiểm nghiệm độ trong. Kết quả kiểm nghiệm được ghi trong Bảng 4.

Bảng 4

Nhóm/GMBT (giây)	Liều (mg/kg)				
	0,5	1	2	5	10
V í dụ 1	73,0±3,0	68,0±2,0	62,0±3,0	58,0±2,0	53,0±2,0
A	94,0±2,0	88,0±2,0	82,0±2,0	74,0±2,0	72,0±2,0
B	105,0±2,0	98,0±2,0	86,0±2,0	80,0±2,0	78,0±2,0
C	96,0±2,0	89,0±3,0	82,0±3,0	75,0±2,0	72,0±3,0
Nhóm đối chứng	158±2,0				

Kết quả ở Bảng trên cho thấy, bột tiêm điều chế theo Ví dụ 1 có thể chấm dứt xuất huyết do loét dạ dày cấp hữu hiệu hơn, có tác dụng tốt hơn.

Ví dụ 10: Điều chế bột natri ilaprazol để tiêm

(1) Cân hóa chất theo lượng đã chỉ định: natri ilaprazol (độ tinh khiết: 99,9%) 98,7mg, ilaprazol sulfon 0,2mg, ilaprazol thioeter 0,2mg, ilaprazol carboxyl ylides 0,3mg, ilaprazol hydroxyl ylides 0,3mg, ilaprazole mercaptomethyl ylides 0,3mg, đime ilaprazol disulfua 0,2mg, đime ilaprazol trisulfua 0,2mg, mannitol 300mg, EDTA-2Na 10mg.

(2) hòa tan mannitol và đinatri edetat trong nước dùng cho tiêm, và pH của dung dịch nhận được này được điều chỉnh đến 10,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L; natri ilaprazol (độ tinh khiết: 99,9%), ilaprazol sulfon, ilaprazol thioeter, ilaprazol carboxyl ylides, ilaprazol hydroxyl ylides, ilaprazol mercaptomethyl ylides, đime ilaprazol disulfua, và đime ilaprazol trisulfua đã cân ở bước (1) được cho vào dung dịch này, và sau khi các chất này đã hòa tan hết thì pH của dung dịch nhận được này được điều chỉnh đến 11 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, và cuối cùng nước để tiêm có nhiệt độ 4°C được thêm vào dung dịch cho đến khi đạt 15000mg;

(3) làm vô trùng dung dịch nhận được ở bước (2) bằng cách lọc hai lần qua màng lọc có kích thước lỗ 0,2µm và dịch lọc thu được được sấy khô ở nhiệt độ thấp thu được bột tiêm đã sấy nhiệt độ thấp, bột này sau đó được giữ kín trong bơm chân không nhờ nút bịt, lấy ra khỏi bơm chân không cho vào lọ chứa đầy kín bằng nắp nhôm.

Ví dụ 11-19: Điều chế bột natri ilaprazol để tiêm, không theo sáng chế

Chế phẩm của Ví dụ 11-19 ở Bảng 5, và phương pháp điều chế là giống như đã đề cập ở Ví dụ 10.

Bảng 5: Chế phẩm của Ví dụ 10-19

Thành phần (mg)	Natri ilaprazol	Ilaprazol sulfon	Ilaprazol thioeter	Ilaprazol carboxyl ylides	Ilaprazol hydroxyl ylides	Ilaprazol mercaptomethyl ylides	Đime Ilaprazol disulfua	Đime Ilaprazol trisulfua	Mannitol	EDTA -2Na
Ví dụ 10	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	300	10
Ví dụ 11	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	500	10
Ví dụ 12	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	300	30
Ví dụ 13	98,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	500	30
Ví dụ 14	98,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	300	10

Ví dụ 15	98,0	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2	0,1	300	10
Ví dụ 16	98,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,1	0,1	300	10
Ví dụ 17	98,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,35	0,1	0,05	300	10
Ví dụ 18	98,3	0,2	0,2	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	300	10
Ví dụ 19	98,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	300	10

Ví dụ 20

1. Kiểm nghiệm độ trong

Lấy 30mg bột natri ilaprazol tiêm đã điều chế trong Ví dụ 10 và các bột natri ilaprazol tiêm đã điều chế trong các nhóm A, B, và C dưới đây, thêm nước tiêm vào đó cho đến khi đạt đến 1g để nhận được các dung dịch. Đặt các dung dịch này ở 4°C, 16°C, 25°C, 40°C, lần lượt trong các lọ chứa để mở. Quan sát thay đổi màu sắc và độ trong của dung dịch. Nhóm đối chứng dùng 30mg mannitol và 1mg EDTA-2Na để hòa tan trong lượng nước tiêm phù hợp, sau đó thêm tiếp nước tiêm vào để đạt đến 1g, và kiểm nghiệm đồng thời với các lọ trên. Kết quả trong Bảng 6.

Hợp phần Ilaprazol Nhóm A: bột natri ilaprazol tiêm (viết tắt là A) được thu nhận theo phương pháp điều chế đề cập trong Ví dụ 2 của tài liệu CN102038648A;

Hợp phần Ilaprazol Nhóm B: bột natri ilaprazol tiêm (viết tắt là B) được thu nhận theo phương pháp điều chế đề cập trong Ví dụ 1 của tài liệu CN105769778A;

Hợp phần Ilaprazol Nhóm C: bột natri ilaprazol tiêm (viết tắt là C) được thu nhận theo phương pháp điều chế đề cập trong Ví dụ 1 của tài liệu CN105055342A.

Bảng 6

Nhóm	4°C	16°C	25°C	40°C
NHóm đối chứng	Có độ đục thấp hơn độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ	Có độ đục thấp hơn độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 1 ở 24 giờ
Ví dụ 10	Có độ đục tương đương độ đục của	Có độ đục tương đương độ đục của	Có độ đục tương đương độ đục của	Có độ đục tương đương độ đục của

16 / 23

	độ đục No. 1 ở 3 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 7 giờ	độ đục No. 1 ở 2 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 4 giờ	độ đục No. 1 ở 1,5 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 3 giờ	chuẩn độ đục No. 1 ở 0,5 giờ, và tương đương độ đục của dung dịch tiêu chuẩn độ đục No. 2 sau 2 giờ
--	---	---	---	---

Kết quả trên cho thấy bột tiêm điều chế trong Ví dụ 10 có độ trong tốt hơn ở 4°C, 16°C, 25°C và 40°C so với các bột tiêm đã điều chế của Nhóm A, B và C.

2. Kiểm nghiệm tính ổn định

Bột tiêm đã điều chế trong các Ví dụ 10-19 được để ở 60°C và độ ẩm tương đối 95% trong 30 ngày, và lấy mẫu. Kết quả kiểm nghiệm cụ thể trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

Điều kiện	Hàm lượng Natri ilaprazol (%)	Giảm hàm lượng natri ilaprazol so với ngày 0 (%)	
	Ngày 0	Ngày 10	Ngày 30
Ví dụ 10	98,3	0,29	0,59
Ví dụ 11	98,3	0,39	0,73
Ví dụ 12	98,3	0,41	0,79
Ví dụ 13	98,3	0,38	0,75
Ví dụ 14	98,3	1,13	1,71
Ví dụ 15	98,0	0,81	1,03
Ví dụ 16	98,3	0,69	0,98
Ví dụ 17	98,3	0,73	0,97
Ví dụ 18	98,3	1,21	1,95
Ví dụ 19	98,2	0,61	0,93

Kết quả ở Bảng trên cho thấy hàm lượng natri ilaprazol trong bột tiêm đã điều chế ở Ví dụ 10-13, 15-17 và 19 giảm chậm hơn trong điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm cao, tức là 60°C và độ ẩm tương đối 95%. Hàm lượng natri ilaprazol trong bột tiêm đã điều chế ở Ví dụ 10 giảm

chậm nhất, có tác dụng tốt nhất. Hàm lượng natri ilaprazol trong bột tiêm đã điều chế ở Ví dụ 14 và 18 giảm nhanh nhất.

3. Kiểm nghiệm dược động học

(1) Mô hình kiểm nghiệm:

Chọn chuột bị xuất huyết do loét dạ dày cấp (để mô phỏng tác dụng cầm máu của hợp phần natri ilaprazol tiêm trong điều kiện xuất huyết do loét dạ dày trực tiếp).

(2) Chọn liều lượng:

Được biết từ kiến thức thông thường về tác dụng hữu hiệu lâm sàng của natri ilaprazol tiêm và dữ liệu nghiên cứu phi lâm sàng cho thấy, liều natri ilaprazol tiêm có tác dụng hữu hiệu cho chuột thử nghiệm bị gây loét dạ dày ở phòng thí nghiệm phải nằm trong khoảng 1-10mg/kg.

(3) Liều sử dụng:

Khoảng liều lượng sử dụng là 0,5-10mg/kg (0,5, 1, 2, 5, 10mg/kg) trong nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, và nhóm đối chứng được tiêm tĩnh mạch chất dẫn thuốc với liều 1ml/kg.

(4) Thiết lập mô hình thử nghiệm chuột bị xuất huyết do loét dạ dày cấp

Các con chuột SD nặng 180-250g được phân chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm, mỗi nhóm 5 con. Sau khi gây mê qua màng bụng bằng pentobarbital natri 25g/L (1ml/kg), đặt cố định chúng lên các đĩa, và tiêm thuốc được kiểm nghiệm hoặc chất dẫn thuốc qua tĩnh mạch đùi.

Tại một thời điểm sau khi dùng (giá trị tham chiếu là 30 phút, đã điều chỉnh theo các thí nghiệm sơ bộ), rạch bụng chuột theo đường cắt chính giữa, sau đó phanh dạ dày, lấy đồng thời một mẫu niêm mạc dạ dày và mẫu hang dạ dày bằng kẹp sinh thiết loại nhỏ để tạo thương tổn xuất huyết cấp, nhờ đó tạo mô hình thử nghiệm xuất huyết do loét. Thời gian xuất huyết niêm mạc dạ dày (GMBT) của mỗi con chuột được ghi lại, và tính độ lệch tiêu chuẩn, trung bình và các giá trị thống kê trong thử nghiệm.

(5) Nhóm kiểm nghiệm:

Mỗi thử nghiệm đều có nhóm đối chứng, nhóm Ví dụ 10, nhóm A, nhóm B, và nhóm C, và phương pháp điều chế thuốc đã sử dụng ở nhóm A, nhóm B, và nhóm C là giống như phương pháp trong kiểm nghiệm độ trong. Kết quả kiểm nghiệm được ghi trong Bảng 8.

Bảng 8

Nhóm/GMBT (giây)	Liều (mg/kg)				
	0,5	1	2	5	10
Ví dụ 10	71,0±3,0	66,0±2,0	60,0±3,0	56,0±2,0	52,0±2,0
A	94,0±2,0	88,0±2,0	82,0±2,0	74,0±2,0	72,0±2,0
B	105,0±2,0	98,0±2,0	86,0±2,0	80,0±2,0	78,0±2,0
C	96,0±2,0	89,0±3,0	82,0±3,0	75,0±2,0	72,0±3,0
Nhóm đối chứng	158±2,0				

Kết quả ở trên cho thấy hợp phần điều chế trong Ví dụ 10 có thể làm ngừng chảy máu hữu hiệu hơn khi bị xuất huyết do loét dạ dày cấp ở chuột, có tác dụng tốt hơn.

Cần hiểu rằng sáng chế này không bị giới hạn bởi các phương pháp cụ thể, các quy trình thí nghiệm cụ thể, hay các hóa chất thử nghiệm vì chúng có thể thay đổi. Bản mô tả và các ví dụ đề cập ở đây để mô tả các phương án cụ thể và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế vốn được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dược phẩm, chứa các chất sau tính theo phần khối lượng:

natri ilaprazol	98,7-99,5 phần;
Ilaprazol sulfon	0,1-0,2 phần;
Ilaprazol thioether	0,1-0,2 phần;
Ilaprazol carboxyl ylides	0,1-0,3 phần;
Ilaprazol hydroxyl ylides	0,1-0,3 phần;
Ilaprazol mercaptomethyl ylides	0,1-0,3 phần;

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa các chất sau theo phần khối lượng:

natri ilaprazol	98,7 phần;
Ilaprazol sulfon	0,2 phần;
Ilaprazol thioether	0,2 phần;
Ilaprazol carboxyl ylides	0,3 phần;
Ilaprazol hydroxyl ylides	0,3 phần;
Ilaprazol mercaptomethyl ylides	0,3 phần.

3. Bột để tiêm, chứa dược phẩm theo điểm 1 hoặc 2 và chất mang dược dụng.

4. Bột để tiêm theo điểm 3, trong đó chất mang dược dụng này là mannitol và EDTA-2Na, tỷ lệ khối lượng giữa mannitol và EDTA-2Na là nằm trong khoảng 10-50:1.

5. Bột để tiêm theo điểm 4, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa mannitol và EDTA-2Na là 30:1.

6. Bột để tiêm theo điểm 4 hoặc 5, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa khối lượng của natri ilaprazol, ilaprazol sulfon, ilaprazol thioete, ilaprazol carboxyl ylides, ilaprazol hydroxyl ylides và ilaprazol mercaptomethyl ylides tính tổng thể, manitol, và EDTA-2Na trong bột này

là trong khoảng 1:3-5:0,1-0,3.

7. Bột để tiêm theo điểm 6, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa khối lượng của natri ilaprazol, ilaprazol sulfon, ilaprazol thioete, ilaprazol carboxyl ylide, ilaprazol hydroxyl ylide và ilaprazol mercaptometyl ylide, tính tổng thể, manitol, và EDTA-2Na trong bột này là 1:3:0,1.

8. Bột để tiêm theo điểm 3, trong đó pH của bột này là trong khoảng từ 10,5 đến 11,5.

9. Bột để tiêm theo điểm 8, trong đó pH của bột này là 11.

10. Phương pháp điều chế bột tiêm của điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 9, có các bước sau:

(1) cân được phẩm của điểm 1 hoặc 2, và chất mang được dụng theo lượng đã chỉ định;

(2) hòa tan chất mang được dụng trong nước tiêm, và điều chỉnh pH của dung dịch nhận được này đến khoảng từ 10,5 đến 11,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, sau đó thêm lượng đã định của dược phẩm của điểm 1 hoặc 2 vào dung dịch này, và sau khi dược phẩm của điểm 1 hoặc 2 này đã hòa tan hoàn toàn thì điều chỉnh pH của dung dịch nhận được này đến trong khoảng từ 10,5 đến 11,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, và cuối cùng thêm nước tiêm có nhiệt độ 4°C vào dung dịch này cho đến khi đạt khối lượng 15000mg;

(3) vô trùng dung dịch nhận được ở bước (2) bằng cách lọc hai lần qua màng lọc có kích thước lỗ 0,2 μ m và dịch lọc thu được được sấy khô ở nhiệt độ thấp để thu được bột tiêm sấy khô ở nhiệt độ thấp, bột này sau đó được giữ kín trong bom chân không bằng nút bịt, lấy ra khỏi bom này và cho vào lọ chứa đầy kín bằng nắp nhôm.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó ở bước (2), hòa tan chất mang được dụng trong nước để tiêm, và điều chỉnh pH của dung dịch nhận được này đến 10,5 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L, sau đó thêm lượng đã định của dược phẩm của điểm 1 hoặc 2 vào dung dịch này, và sau khi dược phẩm của điểm 1 hoặc 2 này đã hòa tan hoàn toàn thì điều chỉnh pH của dung dịch nhận được này đến 11 bằng dung dịch natri hydroxit 2mol/L,

và cuối cùng thêm nước tiêm có nhiệt độ 4°C vào dung dịch này cho đến khi đạt khối lượng 15000mg.