



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 207/16; C07K 5/00; C07K 1/02; (13) B
A61K 47/54



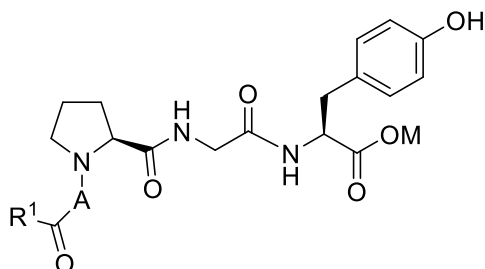
1-0043868

-
- (21) 1-2020-04990 (22) 27/02/2019
(86) PCT/KR2019/002397 27/02/2019 (87) WO2019/168357 06/09/2019
(30) 62/636,552 28/02/2018 US
(45) 25/03/2025 444 (43) 25/01/2021 394A
(73) BRIDGE BIOTHERAPEUTICS, INC. (KR)
Suite 303, 58, Pangyo-ro 255beon-gil, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do
13486, Republic of Korea
(72) KANG, Sang Uk (KR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

- (54) HỢP CHẤT TAN TRONG NƯỚC CỦA PEPTIT ĐƯỢC LIPIT HÓA VÀ ĐƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-04990

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất tan trong nước có công thức I, trong đó R¹, A, và M được xác định trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I.



Công thức I

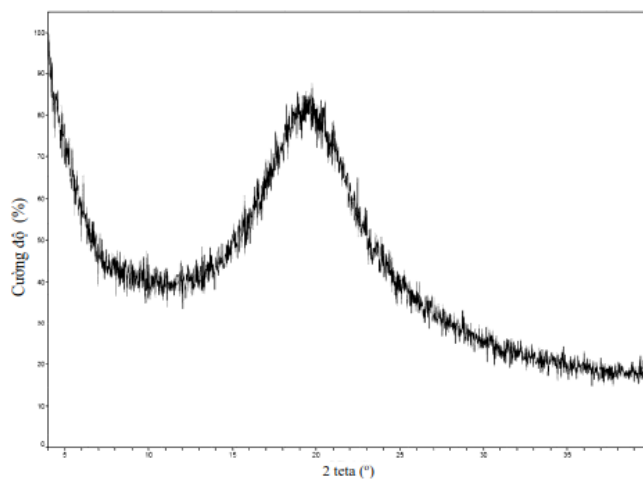


FIG.3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

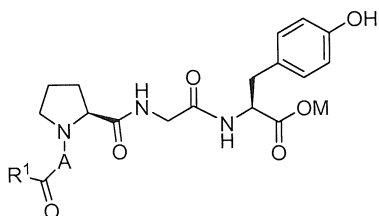
Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề cập đến muối được dụng tan trong nước của peptit được lipit hóa và chất giả peptit (peptido-mimetic) và phương pháp điều-chế muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh hoặc rối loạn khác nhau được điều tiết bởi sự tạo thành của phức chất truyền tín hiệu viêm gây ra do Pellino-1 như MyD88 và/hoặc RIP1. Như được thể hiện trong đơn Mỹ số 15/205,853, có số công bố là US2017/0008924, các peptit được lipit hóa và chất giả peptit nhất định như dẫn xuất pyrrolidin carboxamido cho thấy là hữu hiệu trong quá trình điều biến con đường sinh học gây ra do Pellino-1 và do đó là hữu hiệu trong việc điều trị các bệnh viêm và bệnh tự miễn khác nhau. Tuy nhiên, peptit được lipit hóa và chất giả peptit hầu hết không tan trong môi trường chứa nước và do đó thuộc dược chất lớp IV theo hệ thống phân loại sinh dược học (BCS IV). Khả năng hòa tan của ứng viên được chất trong nước được xem là quan trọng trong quá trình phát triển dược chất, nên cần điều chế peptit được lipit hóa và chất giả peptit có khả năng hòa tan trong nước được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất hợp chất tan trong nước có công thức I, ví dụ, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết,



Công thức I

trong đó M, A, R¹ được xác định trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I. Theo một số phương

án, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I và/hoặc được phẩm và phương pháp sử dụng chúng.

Các phương án nhất định đề cập đến hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết là muối natri hoặc muối kali hoặc muối lithi. Theo một số phương án, hợp chất về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng natri hoặc kali hoặc lithi nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% hàm lượng natri hoặc kali hoặc lithi theo lý thuyết tương ứng dựa trên công thức I. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết có độ tinh khiết theo khối lượng và/hoặc diện tích HPLC ít nhất là 90%. Theo một số phương án, hợp chất về cơ bản là tinh khiết là natri palmitoyl-L-prolyl-L-prolyl-glyxyl-L-tyrosinat về cơ bản là tinh khiết (hợp chất I-1). Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng natri theo khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 5%.

Các phương án nhất định đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (ví dụ, hợp chất về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có mặt với lượng cho hiệu quả điều trị, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, bệnh viêm đường ruột. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được bào chế để dùng qua đường miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Theo một số phương án, dược phẩm có thể là rắn hoặc lỏng. Theo một số phương án, dược phẩm có thể là viên nang hoặc viên nén. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, dược phẩm có thể được bao phim tan trong ruột.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất I-1, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, bệnh viêm đường ruột. Theo một số phương án, hợp chất I-1 trong dược phẩm ở dạng được chọn từ một hoặc nhiều dạng vô định hình, dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và dạng F. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-1 trong dược phẩm có thể ở dạng vô định hình.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể là ổn định khi bảo quản. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, trong đó khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C độ ẩm tương đối bằng 75% hoặc ở nhiệt độ 25°C độ ẩm tương

đổi bằng 60% trong 1 tháng hoặc lâu hơn (ví dụ, 1 tháng hoặc 6 tháng), thì được phẩm này về cơ bản là không chứa hợp chất I-1 ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, được phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình và về cơ bản là không chứa một hoặc nhiều trong số các dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và dạng F của hợp chất I-1.

Theo một số phương án, được phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị của bất kỳ một hoặc nhiều trong số các hợp chất từ I-2 đến I-10. Theo một số phương án, được phẩm chứa hợp chất I-2. Theo một số phương án, hợp chất I-2 ở dạng tinh thể A2. Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính của được phẩm về cơ bản chứa hợp chất I-1. Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính của được phẩm về cơ bản chứa hợp chất I-2. Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính của được phẩm về cơ bản chứa hợp chất I-3.

Được phẩm cũng có thể được đặc trưng bởi profin hòa tan *in vitro*, ví dụ, được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương án nhất định cũng mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc rối loạn khác nhau được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp này để điều trị bệnh viêm đường ruột ở đối tượng cần điều trị, như bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Behcet và/hoặc bệnh Crohn. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Lượng dùng và đường dùng thích hợp bao gồm một trong số lượng dùng và đường dùng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều tiết bởi sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm gây ra do Pellino-1 như MyD88 và/hoặc RIP1 ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là một hoặc nhiều trong số bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, bệnh nhiễm trùng, bệnh teo biểu mô sắc tố dạng bản đồ, bệnh thoái hóa điểm vàng ướt liên quan đến tuổi, bệnh thoái hóa điểm vàng khô liên quan đến tuổi, bệnh vông mạc do tiểu đường, bệnh phổi do lây nhiễm, bệnh viêm phổi

do vi khuẩn, bệnh viêm phổi do virus, bệnh u lympho tế bào B lớn khuếch tán, bệnh lây nhiễm do virus, bệnh tự miễn, bệnh béo phì, bệnh ung thư máu bao gồm bệnh u lympho và khối u trong các cơ quan bên trong. Lượng dùng và đường dùng thích hợp bao gồm một trong số lượng dùng và đường dùng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp này để điều trị bệnh rụng tóc ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Lượng dùng và đường dùng thích hợp bao gồm một trong số lượng dùng và đường dùng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp này để điều trị bệnh teo biểu mô sắc tố dạng bản đồ, bệnh thoái hóa điểm vàng ướt liên quan đến tuổi, bệnh thoái hóa điểm vàng khô liên quan đến tuổi, và/hoặc bệnh võng mạc do tiểu đường ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Lượng dùng và đường dùng thích hợp bao gồm một trong số lượng dùng và đường dùng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm MyD88, sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi Pellino-1, hoặc sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm Rip1; ức chế sự biểu hiện của ít nhất một protein được chọn từ nhóm bao gồm G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α và VCAM-1; và/hoặc ức chế hoạt tính của NF- κ B trong tế bào. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Lượng dùng và đường dùng thích hợp bao gồm một trong số lượng dùng và đường dùng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương án nhất định cũng đề cập đến dược phẩm chứa nước chứa hợp chất có công thức I (ví dụ, hợp chất I-1 hoặc I-2). Theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa hợp chất I-1 hoặc I-2. Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất I-1 hoặc I-2 ít nhất là 50 mg/mL của dược phẩm (ví dụ, ít nhất là 100 mg/mL, ít nhất là 200 mg/mL). Theo một số phương án, nồng độ của hợp chất I-1 hoặc I-2 nằm trong khoảng từ 0,1 mg/mL đến 50 mg/mL của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm có nồng độ thấp hơn có thể được điều chế bằng cách pha loãng dược phẩm có nồng độ cao hơn trong bản mô tả này. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa một hoặc nhiều trong số natri phosphat, natri clorua, polysorbat, sucroza, meglumin, Cremophor RH40, Tween 80, HP β CD và HPMC E3. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa meglumin và Cremophor RH40, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa meglumin và Cremophor RH40 nằm trong khoảng từ khoảng 1:5 đến khoảng 5:1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa meglumin, ví dụ, ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 5% (khối lượng trên thể tích). Theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa hợp chất I-1 ở nồng độ ít nhất là 200 mg/mL và meglumin ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 5% (khối lượng trên thể tích). Theo một số phương án, dược phẩm chứa nước chứa hợp chất I-1 (ví dụ, ở nồng độ ít nhất là 200 mg/mL) và meglumin (ví dụ, ở nồng độ khoảng 2% đến khoảng 5% (khối lượng trên thể tích)) là ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm này về cơ bản là không chứa chất kết tủa khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C trong 1 tuần hoặc 2 tuần. Dược phẩm chứa nước hoặc dược phẩm pha loãng từ dược phẩm chứa nước có thể chứa trong một dược phẩm và có thể được sử dụng cho phương pháp bất kỳ trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A là phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) làm ví dụ của hợp chất I-1-axit ở dạng 1. Fig.1B là biểu đồ thể hiện phân tích trọng lượng nhiệt (TGA) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) hợp chất I-1-axit ở dạng 1.

Fig.2 là phổ XRPD làm ví dụ của hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình.

Fig.3 là phổ XRPD làm ví dụ của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình.

Fig.4A là hai phổ XRPD làm ví dụ của dạng A của hợp chất I-1, một là của dạng rắn thu được từ quy mô nhỏ và một dạng rắn khác thu được từ quy mô lớn. Fig.4B là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng A của hợp chất I-1.

Fig.5 là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng B của hợp chất I-1.

Fig.6A là phổ XRPD làm ví dụ của dạng C của hợp chất I-1, chồng lên dạng A của hợp chất I-1. Fig.6B là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng C của hợp chất I-1.

Fig.7 là phổ XRPD làm ví dụ về dạng rắn được xác định trong kiểm tra khả năng hòa tan, dạng D của hợp chất I-1, chồng lên dạng A của hợp chất I-1. Fig.7 cũng thể hiện rằng, khi khô, dạng D được chuyển hóa thành dạng A.

Fig.8A là phổ XRPD làm ví dụ của dạng E của hợp chất I-1, chồng lên dạng A và C của hợp chất I-1. Fig.8B là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng E của hợp chất I-1.

Fig.9A là phổ XRPD làm ví dụ của dạng F của hợp chất I-1, chồng lên dạng A và E của hợp chất I-1. Fig.9B là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng F của hợp chất I-1.

Fig.10A là phổ XRPD làm ví dụ của dạng A2 của hợp chất I-2, đối với dạng rắn thu được từ quy mô nhỏ hoặc quy mô lớn. Fig.10B là biểu đồ thể hiện phân tích TGA và DSC dạng A2 của hợp chất I-2.

Fig.11 thể hiện phổ XRPD làm ví dụ của hợp chất I-2 ở dạng vô định hình được điều chế sau khi hòa tan và bay hơi bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ (ví dụ, THF) và phổ XRPD của hợp chất I-2 ở dạng vô định hình sau khi được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày và 12 ngày. Cho mục đích so sánh, Fig.11 cũng thể hiện phổ XRPD của dạng A2 (mẫu A) và B2 (mẫu B) của hợp chất I-2.

Fig.12 thể hiện nhiễu xạ tia X của bột từ viên nang chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Biểu đồ nhiễu xạ cho thấy rằng không có sự chuyển hóa tinh thể được quan sát sau 6 tháng khi viên nang được bảo quản ở điều kiện 25°C/60% RH hoặc 40°C/75% RH (độ ẩm tương đối).

Fig.13 thể hiện phổ XRPD của hợp chất I-1-muối canxi axit ở dạng vô định hình được điều chế bằng cách lấy hợp chất I-1-axit và $\text{Ca}(\text{OH})_2$ theo tỷ lệ mol 1:1 trong etanol hoặc IPA, khuấy dung dịch cho đến khi nó trở nên trong và sau đó làm bay hơi dung dịch ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng mong muốn hoặc bổ sung axetonitril làm chất chống dung môi vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng mong muốn.

Fig.14 thể hiện phổ XRPD của hợp chất I-1-muối magie axit được điều chế bằng cách lấy hợp chất I-1-axit và MgSO_4 theo tỷ lệ mol 1:1, hòa tan dung dịch pH = 12 và tạo huyền phù đặc trong 1-2 ngày để thu được sản phẩm mong muốn.

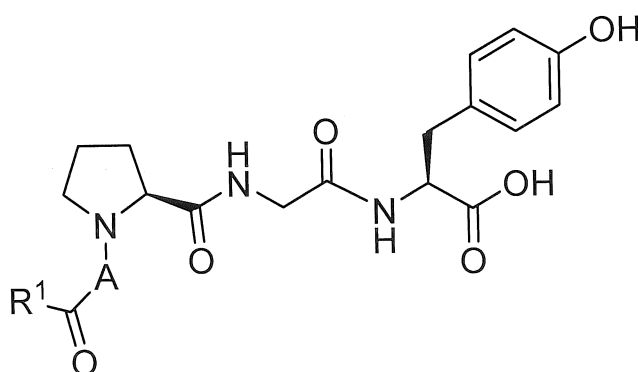
Fig.15 thể hiện phổ XRPD của hợp chất I-1-muối kẽm axit được điều chế bằng cách lấy hợp chất I-1-axit và ZnSO_4 theo tỷ lệ mol 1:1, hòa tan dung dịch pH = 12 và tạo huyền phù đặc trong 1-2 ngày để thu được sản phẩm mong muốn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề cập đến sự phát hiện muối tan trong nước của một số peptit được lipit hóa và chất giả peptit. Bằng cách chọn muối và chất phụ gia thích hợp, khả năng hòa tan trong nước của một số peptit được lipit hóa và chất giả peptit có thể được cải thiện mạnh mẽ, lên đến 50.000 lần hoặc hơn. Do đó, theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất muối của peptit được lipit hóa và chất giả peptit, có thể có khả năng hòa tan trong nước được cải thiện, cũng như phương pháp điều chế muối và phương pháp sử dụng muối này.

Muối

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối của hợp chất có công thức I-axit:

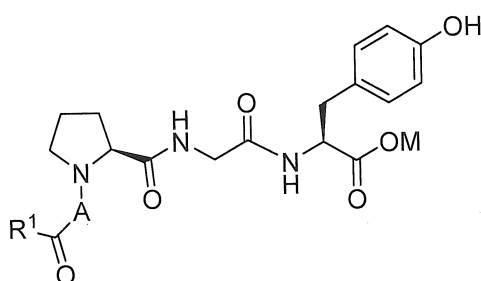


Công thức I-axit,

chất đồng phân quang hợp của nó, solvat hoặc hydrat của nó, hoặc tiền chất của nó, trong đó A và R¹ như được xác định trong bản mô tả này. Theo một số phương án, muối này là muối lithi (Li), natri (Na), kali (K), stronti (Sr), magie (Mg), canxi (Ca), kẽm (Zn), meglumin, arginin, hoặc lysin. Theo một số phương án, muối này là muối được phân lập về cơ bản là tinh khiết, ví dụ, có độ tinh khiết theo khối lượng ít nhất là 70% (ví dụ, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 97%). Theo một số phương án, muối này là muối được phân lập có độ tinh khiết theo khối lượng bằng khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 97%, khoảng 99% hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, muối có độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, được biểu diễn là lượng dư chất đồng phân đối ảnh hoặc ee (enantiomeric excess), lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% ee, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng khoảng 60% ee, khoảng 65% ee, khoảng 70% ee, khoảng 75% ee, khoảng 80% ee, khoảng 85% ee, khoảng 90% ee, khoảng 91% ee, khoảng 92% ee, khoảng 93% ee, khoảng 94% ee, khoảng 95% ee, khoảng 96% ee, khoảng 97% ee, khoảng 98% ee, khoảng 99% ee, khoảng 99,5% ee và lên đến 100% ee. Theo một số phương án, muối có độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, được biểu diễn là lượng dư chất đồng phân không đối quang hoặc de (diastereomeric excess), lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% de, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng khoảng 60% de, khoảng 65% de, khoảng 70% de, khoảng 75% de, khoảng 80% de, khoảng 85% de, khoảng 90% de, khoảng 91% de, khoảng 92% de, khoảng 93% de, khoảng 94% de, khoảng 95% de, khoảng 96% de, khoảng 97% de, khoảng 98% de, khoảng 99% de, khoảng 99,5% de và lên đến 100% de. Theo một số phương án, muối về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1% hoặc không thể phát hiện được) muối của chất đồng phân lập thể khác với chất đồng phân lập thể được thể hiện trong công thức I-axit. Như được sử dụng trong bản mô tả này, hợp chất hoặc muối về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này chỉ hợp chất hoặc muối có độ tinh khiết theo khối lượng ít nhất là 60% (ví dụ, ít nhất là 65%, ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95% hoặc ít nhất là 97%). Trừ khi rõ ràng theo ngữ cảnh, cho mục đích tính phần trăm khối lượng của hợp chất/muối trong hợp chất hoặc muối về cơ bản là tinh khiết, bất kỳ chất nào khác hợp chất hoặc muối, hoặc dạng solvat hoặc hydrat của chúng, đều được xem

là tạp chất, mà bao gồm ví dụ dung môi dư, hàm lượng ẩm, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, v.v. Để tránh nghi ngờ, dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này và một hoặc nhiều thành phần khác nên được hiểu là dược phẩm được thu trực tiếp hoặc không trực tiếp từ việc trộn hợp chất hoặc muối về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này với một hoặc nhiều thành phần khác, như nước, tá dược được dụng, v.v.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết,



Công thức I

trong đó

M là cation hóa trị một, như cation kiềm loại kiềm, ví dụ, Li, Na, hoặc K,

hoặc M là cation đa hóa trị, cân bằng với các đối ion thích hợp, như SrX, MgX, CaX hoặc ZnX, trong đó X là anion hóa trị một hoặc anion hóa trị một có công thức I-axit;

A là liên kết, hoặc

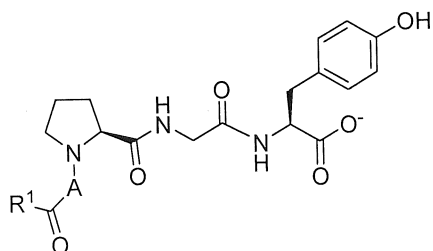
A là nhóm liên kết mono-peptit hoặc di-peptit, trong đó mono-peptit hoặc di-peptit này được cấu thành từ một hoặc hai đơn vị axit amin, mỗi axit amin độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alanin, (Ala, A), arginin (Arg, R), asparagin (Asn, N), axit aspartic (Asp, D), cystein (Cys, C), axit glutamic (Glu, E), glutamin (Gln, Q), glyxin (Gly, G), histidin (His, H), isoleuxin (Ile, I), leuxin (Leu, L), lysin (Lys, K), methionin (Met, M), phenylalanin (Phe, F), prolin (Pro, P), serin (Ser, S), threonin (Thr, T), tryptophan (Trp, W), tyrosin (Tyr, Y), và valin (Val, V), trong đó đầu tận cùng N và C của

monopectit hoặc dipectit được liên kết lần lượt với $R^1C(=O)$ và nguyên tử nitơ pyrrolidin nhờ liên kết amit; và

R^1 là C_{1-36} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{2-36} alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{2-36} alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Mạch alkyl, alkenyl hoặc alkynyl có thể tùy ý được thế. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng solvat hoặc hydrat. Ví dụ, theo một số phương án, hợp chất có công thức I tồn tại ở dạng solvat được dùng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I ở dạng hydrat. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I ở dạng khan.

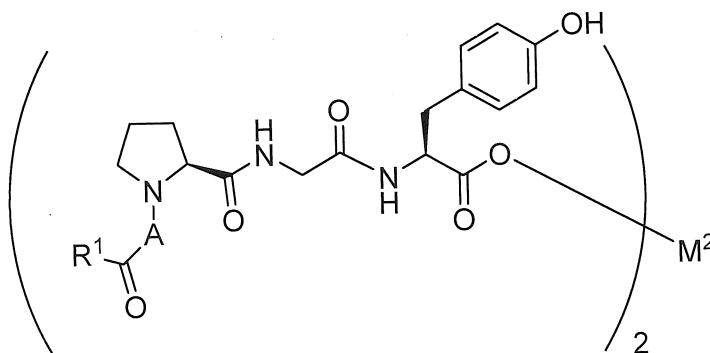
Theo một số phương án, M là cation hóa trị một. Theo một số phương án cụ thể, M là Na. Theo một số phương án cụ thể, M là K. Các cation hóa trị một khác cũng thích hợp, ví dụ, các cation gốc ion amoni hoặc cation được tạo ra từ amin hữu cơ, ví dụ, meglumin hoặc axit amin, như lysin.

Theo một số phương án, M cũng có thể là cation đa hóa trị, cân bằng với các đối ion thích hợp. Theo một số phương án, M là cation hóa trị hai cân bằng với một anion hóa trị một. Ví dụ, M có thể là SrX , MgX , CaX hoặc ZnX , trong đó X là anion hóa trị một, có thể là anion được dùng hóa trị một. Theo một số phương án, X là



, trong đó R^1 và A được xác định trong bản mô tả này.

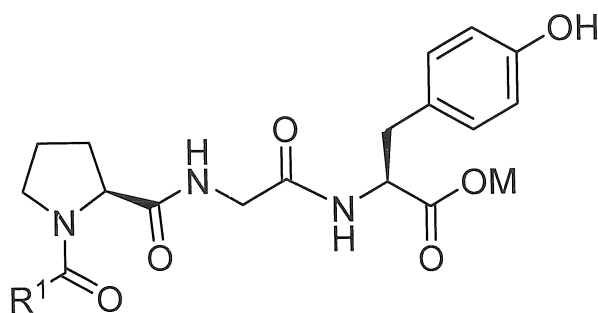
Theo một số phương án, X là hai carboxylat giống nhau được gắn với cation hóa trị hai trong công thức I. Ví dụ, theo một số phương án, muối có công thức I có công thức I-A:



(Công thức I-A)

trong đó M^2 là Sr, Mg, Ca, hoặc Zn, R^1 và A được xác định trong bản mô tả này.

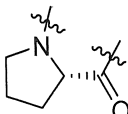
Theo một số phương án, A là liên kết và hợp chất được đặc trưng là có công thức I-B:

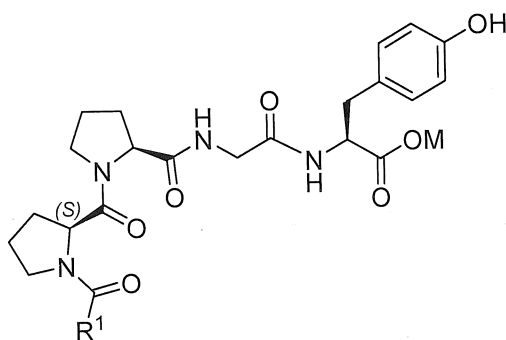


Công thức I-B

trong đó M và R^1 được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, A là mono-peptit (nghĩa là, axit amin duy nhất) hoặc nhóm liên kết di-peptit. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm liên kết mono-peptit cũng có thể được biểu diễn là nhóm liên kết axit amin. Ví dụ, theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết L-axit amin. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm liên kết mono-peptit hoặc di-peptit được liên kết với $R^1C(=O)$ và nguyên tử nitơ pyrrolidin có công thức I lần lượt nhờ đầu tận cùng N và C của mono-peptit hoặc di-peptit bằng liên kết amit. Ví dụ, theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết L-

prolin, , và hợp chất có công thức I có công thức I-C:



Công thức I-C

trong đó M và R¹ được xác định trong bản mô tả này. Theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết glyxin. Theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết L-phenylalanin. Theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết L-alanin. Theo một số phương án, A có thể là nhóm liên kết L-valin. Các nhóm thích hợp khác đối với A được mô tả trong bản mô tả này.

Các nhóm R¹ khác nhau là thích hợp. Theo một số phương án, R¹ là C₁₋₃₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, C₅, C₇, C₉, C₁₅, hoặc C₁₇ alkyl mạch thẳng. Theo một số phương án, R¹ là C₂₋₃₆ alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, chứa 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 liên kết đôi. Ví dụ, R¹ có thể là C₁₇ alkenyl mạch thẳng có 1 liên kết đôi. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trong bản mô tả này, alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl có thể không được thể. Tuy nhiên, theo một số phương án, alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl cũng có thể tùy ý được thể.

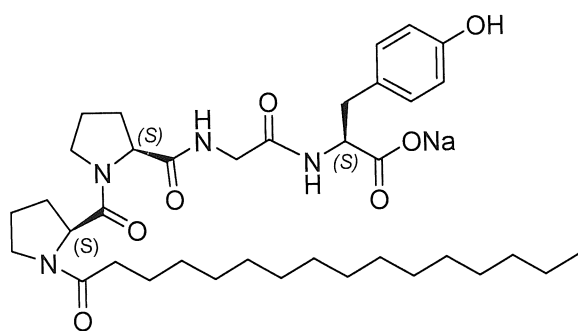
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C) được đặc trưng bởi độ tinh khiết theo khối lượng và/hoặc diện tích HPLC ít nhất là 70% (ví dụ, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95% hoặc ít nhất là 97%). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C) được đặc trưng bởi độ tinh khiết theo khối lượng và/hoặc bởi diện tích HPLC bằng khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 97%, khoảng 99%, hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C) có độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% ee, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng khoảng 60% ee, khoảng 65% ee, khoảng 70% ee, khoảng 75% ee, khoảng 80% ee, khoảng 85% ee, khoảng 90% ee, khoảng 91% ee, khoảng 92% ee, khoảng 93% ee, khoảng 94% ee, khoảng 95% ee, khoảng 96% ee, khoảng 97% ee, khoảng 98% ee, khoảng 99% ee, khoảng 99,5% ee và lên đến 100% ee. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C) có độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% de, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng khoảng 60% de, khoảng 65% de, khoảng 70% de, khoảng 75% de, 80% de, ví dụ, khoảng 85% de, khoảng 90% de, khoảng 91% de, khoảng 92% de, khoảng 93% de, khoảng 94% de, khoảng 95% de, khoảng 96% de, khoảng 97% de, khoảng

98% de, khoảng 99% de, khoảng 99,5% de và lên đến 100%. Theo một số phương án, muối về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, hoặc không thể phát hiện được) chất đồng phân lập thể khác với chất đồng phân lập thể được thể hiện trong công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C). Phương pháp xác định tạp chất chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang được biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, bằng HPLC.

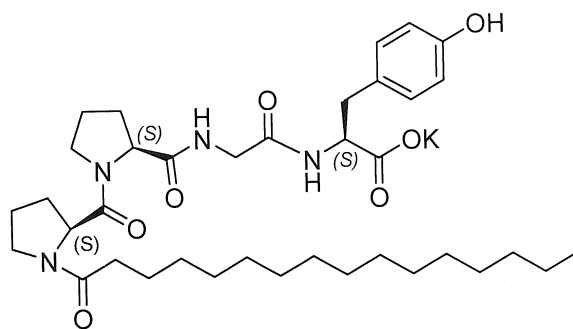
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C) được đặc trưng bởi hàm lượng M về cơ bản là tương tự với hàm lượng lý thuyết dựa trên công thức I. Ví dụ, theo một số phương án, trong đó M là Na hoặc K và hợp chất về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng natri hoặc kali nằm trong khoảng từ khoảng 60% đến khoảng 130% (ví dụ, khoảng 80% đến khoảng 125%) hàm lượng natri hoặc kali theo lý thuyết tương ứng dựa trên công thức I. Phương pháp xác định hàm lượng Na hoặc K đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, sử dụng sắc ký ion.

Hợp chất I-1

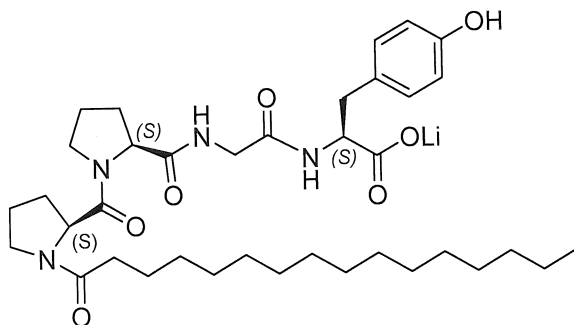
Các phương án nhất định của sáng chế đề cập đến các hợp chất cụ thể có công thức I, ví dụ, hợp chất từ I-1 đến I-10 được thể hiện dưới đây.



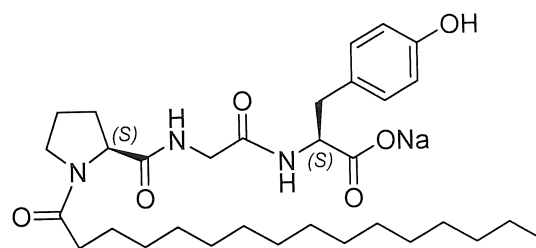
Hợp chất I-1



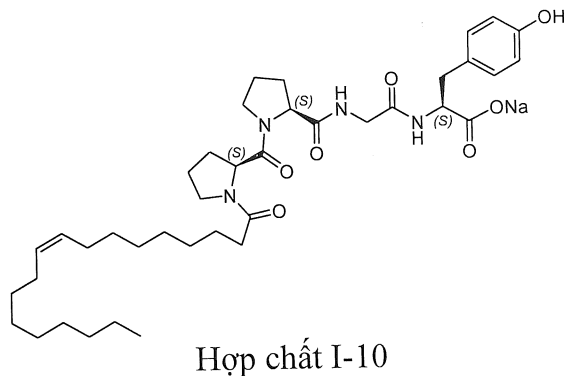
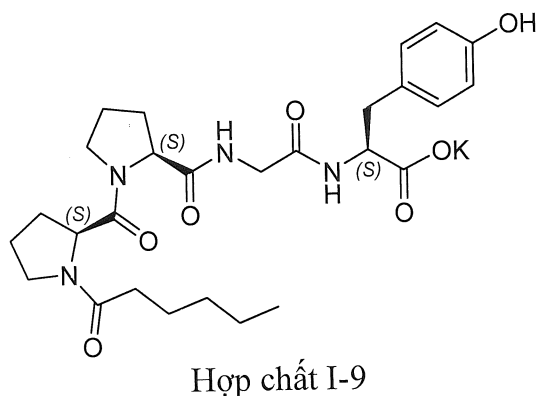
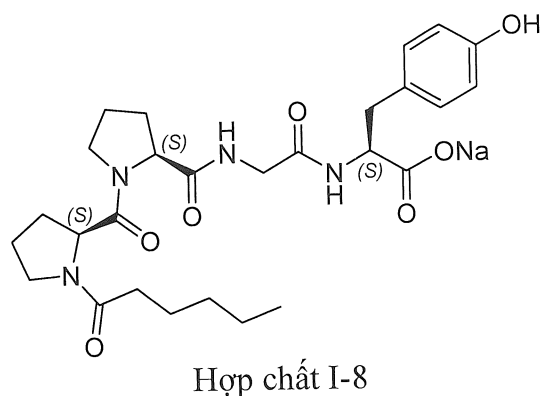
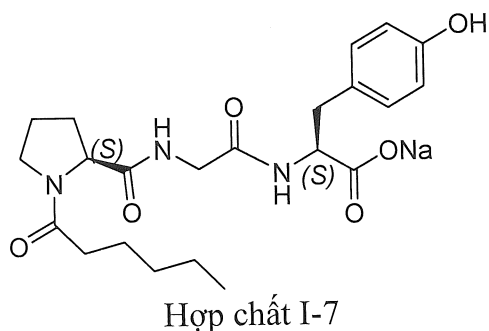
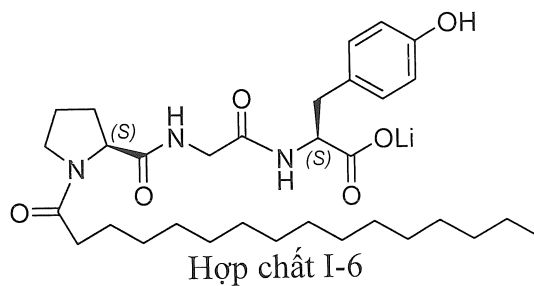
Hợp chất I-2



Hợp chất I-3



Hợp chất I-4



14

khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98%, khoảng 99%, khoảng 99,5% và lên đến 100%. Độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang của hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết cũng thường cao, ví dụ, có lượng dư chất đồng phân không đối quang (de) lớn hơn hoặc bằng khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98%, khoảng 99%, khoảng 99,5% và lên đến 100%. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trong bản mô tả này, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, hoặc không thể phát hiện được) chất đồng phân lập thể khác với chất đồng phân lập thể được thể hiện dưới dạng hợp chất I-1. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trong bản mô tả này, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết cũng có thể là đặc trưng khi có độ tinh khiết theo khối lượng ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%), độ tinh khiết theo diện tích HPLC ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%) hoặc cả hai.

Hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết có thể được điều chế từ hợp chất I-1-axit về cơ bản là tinh khiết. Hợp chất I-1-axit có thể được điều chế ở độ tinh khiết cao theo quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này. Thông thường, hợp chất I-1-axit được điều chế theo quy trình trong bản mô tả này có tổng số tạp chất nhỏ hơn 30% (ví dụ, nhỏ hơn 20%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,5%, nhỏ hơn 0,2%) được đo bằng HPLC. Theo một số phương án, hợp chất I-1-axit không chứa một tạp chất duy nhất với lượng lớn hơn 5% (ví dụ, không lớn hơn 4%, không lớn hơn 1%, không lớn hơn 0,5%, không lớn hơn 0,05%) được đo bằng HPLC. Như được thể hiện trong phần ví dụ, hợp chất I-1-axit cũng có thể được điều chế ở dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể, ví dụ, dạng 1. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ dạng 1 của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình, dạng 1 của hợp chất I-1-axit hoặc hỗn hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng 1 chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1-axit có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.1A hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.1A. Theo một số phương án, dạng 1 có thể còn được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.1B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.1B, hoặc hỗn hợp của chúng. Các đỉnh chính của phổ XRPD như được sử

dụng trong bản mô tả này chỉ các đỉnh có góc nhiễu xạ nằm trong khoảng từ 4 đến 40 độ (2 theta) và mật độ tương đối lớn hơn hoặc bằng 10%. Theo một số phương án, các đỉnh chính của phổ XRPD có thể chỉ các đỉnh có mật độ tương đối lớn hơn hoặc bằng 20%, lớn hơn hoặc bằng 30%, lớn hơn hoặc bằng 40%, lớn hơn hoặc bằng 50%, lớn hơn hoặc bằng 60%, lớn hơn hoặc bằng 70%, lớn hơn hoặc bằng 80% hoặc lớn hơn hoặc bằng 90%.

Hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này thông thường có hàm lượng natri gần với hàm lượng natri lý thuyết được tính dựa trên công thức của hợp chất I-1. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết được đặc trưng bởi tỷ lệ mol giữa natri và phần carboxylat của hợp chất I-1 bằng khoảng 1:1. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng natri nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% hàm lượng natri lý thuyết. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng natri theo khối lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 5%.

Hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này có thể không chứa hoặc về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, và/hoặc có thể không chứa hoặc về cơ bản là không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 5% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1% hoặc nhỏ hơn 0,05%). Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết là không chứa hợp chất I-1-axit, khác với lượng mà có thể tồn tại nhờ trạng thái cân bằng. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết không có lượng có thể phát hiện được của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 20% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 10%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1% hoặc nhỏ hơn 0,05%). Theo một số phương án, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết bao gồm lượng không thể phát hiện được của muối khác của hợp chất I-1-axit.

Hợp chất I-1 có thể tồn tại ở các trạng thái rắn khác nhau, là hữu ích trong chế phẩm và/hoặc quy trình sản xuất. Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất các trạng thái rắn khác nhau của hợp chất I-1. Theo một số phương án, hợp chất I-1 ở dạng

vô định hình được tạo ra. Theo một số phương án, được phẩm (ví dụ, được phẩm) chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được tạo ra. Theo một số phương án, được phẩm về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 10%, hoặc không thể phát hiện được bằng XRPD) dạng tinh thể của hợp chất I-1. Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có thể hút ẩm. Tuy nhiên, như được nêu chi tiết trong phần ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có thể là ổn định khi bảo quản, ví dụ, ở nhiệt độ 25°C/60%RH hoặc 40°C/75%RH trong 2 tuần hoặc lâu hơn (ví dụ, 2 tuần, 1 tháng, 6 tháng hoặc lâu hơn). Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-1 có thể là hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có thể được đặc trưng bởi phổ XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.3.

Hợp chất I-1 cũng có thể tồn tại ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, dạng tinh thể này là dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E, hoặc dạng F của hợp chất I-1. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng A chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.4A, hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.4A. Theo một số phương án, dạng A có thể còn được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.4B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.4B, hoặc kết hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng B chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.5, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.5, hoặc kết hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng C chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.6A, hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.6A. Theo một số phương án, dạng C có thể còn được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.6B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.6B, hoặc kết hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng D chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.7, hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.7 được đánh dấu là dạng D. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng E chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.8A (được đánh dấu là mẫu E), hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.8A (được đánh dấu là mẫu E). Theo một số phương án, dạng E có thể còn được

đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.8B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.8B, hoặc kết hợp của chúng. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng F chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-1 có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.9A (mẫu F), hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.9A (mẫu F). Theo một số phương án, dạng F có thể còn được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.9B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.9B, hoặc kết hợp của chúng.

Dược phẩm trong bản mô tả này có thể chứa một hoặc nhiều trong số các dạng khác nhau của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa dạng vô định hình, dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E, hoặc dạng F của hợp chất I-1, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm (ví dụ, dược phẩm) có thể chứa chỉ một hoặc hai dạng được chọn từ dạng vô định hình, dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và dạng F của hợp chất I-1, và về cơ bản là không chứa (ví dụ, không thể phát hiện được bằng XRPD) các dạng còn lại của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm (ví dụ, dược phẩm) có thể chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình và về cơ bản cũng không chứa (ví dụ, không thể phát hiện được bằng XRPD) dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E, hoặc dạng F của hợp chất I-1 hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dược phẩm về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit. Tuy nhiên, theo một số phương án, dược phẩm cũng có thể chứa hợp chất I-1-axit, ví dụ, dạng vô định hình hoặc dạng 1 của hợp chất I-1-axit. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết có thể ở dạng vô định hình, dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E, dạng F hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất I-1 có thể cũng được bao gồm trong dung dịch chứa nước. Như được thể hiện trong phần ví dụ, hợp chất I-1-axit axit tự do có khả năng hòa tan trong nước nhỏ hơn 2 $\mu\text{g/ml}$. Bằng cách chuyển hóa axit thành muối natri, khả năng hòa tan trong nước được tăng cường. Do đó, một trong số các ưu điểm của việc sử dụng muối natri như được mô tả trong bản mô tả này là dung dịch có nồng độ thành phần có hoạt tính cao (ví dụ, hợp chất I-1) có thể được điều chế. Các dung dịch có nồng độ cao này có thể được sử dụng như vậy hoặc có thể được pha loãng

thêm. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có thể được đặc trưng bởi nồng độ cao của hợp chất I-1, ví dụ, ít nhất là 50 mg/ml (ví dụ, ít nhất là 100 mg/ml, ít nhất là 150 mg/ml, ít nhất là 200 mg/ml). Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ bằng khoảng 50 mg/ml, khoảng 100 mg/ml, khoảng 150 mg/ml, khoảng 200 mg/ml, khoảng 250 mg/ml, khoảng 270 mg/ml hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước cũng có thể có nồng độ nhỏ hơn 50 mg/ml, ví dụ, khoảng 0,1 mg/ml, khoảng 1 mg/ml, khoảng 10 mg/ml, khoảng 20 mg/ml, khoảng 30 mg/ml, khoảng 40 mg/ml, khoảng 50 mg/ml hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ nhỏ hơn 50 mg/ml có thể được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch chứa nước có nồng độ cao hơn 50 mg/ml. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ nhỏ hơn 50 mg/ml cũng có thể được điều chế bằng cách hòa tan dạng rắn của hợp chất I-1, ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, trong môi trường chứa nước. Như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi rõ ràng theo ngữ cảnh, nồng độ của hợp chất I-1 được biểu diễn là miligam hợp chất I-1 trên mililit môi trường (ví dụ, nước cho dung dịch chứa nước).

Các phương án nhất định của sáng chế cũng đề xuất dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 có một hoặc nhiều chất làm ổn định. Như được nêu chi tiết trong phần ví dụ, hợp chất I-1 có khả năng hòa tan động lực cao trong nước. Tuy nhiên, ở nồng độ cao, chất kết tủa bắt đầu tạo thành khi bảo quản. Phát hiện ra rằng việc bổ sung các thành phần nhất định có thể làm ổn định dung dịch chứa nước có nồng độ hợp chất I-1 cao. Ví dụ, theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 bao gồm một hoặc nhiều trong số natri phosphat, natri clorua, polysorbat, sucroza, meglumin, Cremophor RH40, Tween 80, HP β CD và HPMC E3. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 bao gồm meglumin và Cremophor RH40. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa meglumin và Cremophor RH40 nằm trong khoảng từ khoảng 1:5 đến khoảng 5:1.

Meglumin ở các nồng độ khác nhau có thể làm ổn định dung dịch chứa nước của hợp chất I-1, ví dụ, có nồng độ cao của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 bao gồm meglumin ở nồng độ (khối lượng trên thể tích) nằm trong khoảng từ khoảng 2% đến khoảng 5% (ví dụ, khoảng 2%, khoảng 3%,

khoảng 4%, khoảng 5%, hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này). Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 cũng có thể chứa meglumin ở nồng độ (khối lượng trên thể tích) dưới 2%. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 cũng có thể chứa meglumin ở nồng độ (khối lượng trên thể tích) cao hơn 5%, như 10%. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án này, dung dịch chứa nước có thể có nồng độ của hợp chất I-1 ít nhất là 50 mg/ml (ví dụ, ít nhất là 100 mg/ml, ít nhất là 150 mg/ml, ít nhất là 200 mg/ml). Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ của hợp chất I-1 bằng khoảng 50 mg/ml, khoảng 100 mg/ml, khoảng 150 mg/ml, khoảng 200 mg/ml, khoảng 250 mg/ml, khoảng 270 mg/ml, hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này.

Phát hiện ra rằng meglumin ở nồng độ lớn hơn hoặc bằng khoảng 3% là hiệu quả trong việc làm ổn định dung dịch chứa nước có nồng độ cao của hợp chất I-1. Do đó, theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất dung dịch chứa nước chứa hợp chất I-1 ở nồng độ ít nhất là 200 mg/ml, và meglumin ở nồng độ (khối lượng trên thể tích) lớn hơn hoặc bằng khoảng 3%. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước được đặc trưng khi về cơ bản là không chứa chất kết tủa khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C, ví dụ, trong 1 tuần hoặc 2 tuần.

Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ thấp hơn của hợp chất I-1 được mong đợi. Như được thảo luận ở trên, dung dịch chứa nước này có thể được điều chế dễ dàng bằng cách pha loãng bất kỳ một trong số dung dịch chứa nước có nồng độ cao của hợp chất I-1 (ví dụ, có nồng độ bằng 200 mg/ml) hoặc có thể được điều chế bằng cách hòa tan trực tiếp hợp chất I-1 (ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình và/hoặc ở dạng rắn bất kỳ khác), có hoặc không có chất làm ổn định (ví dụ, meglumin) trong nước.

Hợp chất I-2

Theo một số phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất I-2. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết có độ tinh khiết theo khối lượng và/hoặc theo HPLC ít nhất là 70% (ví dụ, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95% hoặc ít nhất là 97%). Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết có độ tinh khiết theo khối lượng và/hoặc theo HPLC bằng khoảng

70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 97%, khoảng 99% hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh của hợp chất I-2 lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% ee, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng khoảng 60% ee, khoảng 65% ee, khoảng 70% ee, khoảng 75% ee, khoảng 80% ee, khoảng 85% ee, khoảng 90% ee, khoảng 91% ee, khoảng 92% ee, khoảng 93% ee, khoảng 94% ee, khoảng 95% ee, khoảng 96% ee, khoảng 97% ee, khoảng 98% ee, khoảng 99% ee, khoảng 99,5% ee và lên đến 100% ee. Độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang của hợp chất I-2 lớn hơn hoặc bằng khoảng 50% de, ví dụ, khoảng 60% de, khoảng 65% de, khoảng 70% de, khoảng 75% de, khoảng 80% de, khoảng 85% de, khoảng 90% de, khoảng 91% de, khoảng 92% de, khoảng 93% de, khoảng 94% de, khoảng 95% de, khoảng 96% de, khoảng 97% de, khoảng 98% de, khoảng 99% de, khoảng 99,5% de hoặc lớn hơn và lên đến 100% de. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trong bản mô tả này, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 2%, nhỏ hơn 1%, hoặc không thể phát hiện được) chất đồng phân lập thể khác với chất đồng phân lập thể được thể hiện dưới dạng hợp chất I-2. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án trong bản mô tả này, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết cũng có thể được đặc trưng bởi có độ tinh khiết theo khối lượng ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%), độ tinh khiết theo diện tích HPLC ít nhất là 90% (ví dụ, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%) hoặc cả hai.

Hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết cũng có thể được điều chế từ hợp chất I-1-axit về cơ bản là tinh khiết, tương tự với hợp chất được mô tả để điều chế hợp chất I-1. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ dạng 1 của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình, dạng 1 của hợp chất I-1-axit hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này thông thường có hàm lượng kali gần với hàm lượng kali lý thuyết được tính dựa trên công thức của hợp chất I-2. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết được đặc trưng bởi tỷ lệ mol giữa kali và phần carboxylat của hợp chất I-2 bằng khoảng 1:1. Theo một số

phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng kali nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% của hàm lượng kali lý thuyết.

Hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này cũng có thể là không chứa hoặc về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, và/hoặc có thể không chứa hoặc về cơ bản là không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 20% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 13%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1% hoặc nhỏ hơn 0,05%). Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết là không chứa hợp chất I-1-axit, khác với lượng mà có thể tồn tại nhờ trạng thái cân bằng. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết không có lượng có thể phát hiện được của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 20% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 13%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1% hoặc nhỏ hơn 0,05%). Theo một số phương án, hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết bao gồm lượng không thể phát hiện được của muối khác của hợp chất I-1-axit.

Hợp chất I-2 có thể tồn tại ở các trạng thái rắn khác nhau bao gồm dạng vô định hình, là hữu ích trong chế phẩm và/hoặc quy trình sản xuất. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng A2 của hợp chất I-2. Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất được phẩm (ví dụ, được phẩm) chứa dạng A2 của hợp chất I-2. Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng A2 chỉ dạng tinh thể của hợp chất I-2, có thể được đặc trưng bởi mẫu XRPD về cơ bản là tương tự như Fig.10A, hoặc phổ XRPD có đỉnh chính trên Fig.10A. Theo một số phương án, dạng A2 có thể còn được đặc trưng bởi profin DSC về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.10B, profin TGA về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.10B, hoặc kết hợp của chúng. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-2 trong hợp chất I-2 về cơ bản là tinh khiết có thể ở dạng A2 và/hoặc dạng vô định hình.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất dung dịch chứa nước chứa hợp chất I-2. Khả năng hòa tan trong nước của muối kali hợp chất I-2 cũng được tăng cường so với axit tự do tương ứng. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước được đặc trưng bởi nồng độ cao của hợp chất I-2, ví dụ, ít nhất là 50 mg/ml (ví dụ, ít nhất là

100 mg/ml, ít nhất là 150 mg/ml, ít nhất là 200 mg/ml). Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ của hợp chất I-2 bằng khoảng 50 mg/ml, khoảng 100 mg/ml, khoảng 150 mg/ml, khoảng 200 mg/ml, khoảng 250 mg/ml, khoảng 270 mg/ml hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước cũng có thể có nồng độ của hợp chất I-2 nhỏ hơn 50 mg/ml, ví dụ, khoảng 0,1 mg/ml, khoảng 1 mg/ml, khoảng 10 mg/ml, khoảng 20 mg/ml, khoảng 30 mg/ml, khoảng 40 mg/ml, khoảng 50 mg/ml hoặc khoảng bất kỳ giữa các giá trị cụ thể này. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ nhỏ hơn 50 mg/ml được điều chế từ sự pha loãng dung dịch chứa nước có nồng độ cao hơn 50 mg/ml. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước có nồng độ nhỏ hơn 50 mg/ml cũng có thể được điều chế bằng hòa tan dạng rắn của hợp chất I-2, ví dụ, dạng A2, trong môi trường chứa nước. Như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi rõ ràng theo ngữ cảnh, nồng độ của hợp chất I-2 được biểu diễn là miligam hợp chất I-2 trên mililit môi trường (ví dụ, nước cho dung dịch chứa nước).

Dung dịch chứa nước của hợp chất I-2 cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất làm ổn định. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-2 bao gồm một hoặc nhiều trong số natri phosphat, natri clorua, polysorbat, sucroza, meglumin, Cremophor RH40, Tween 80, HP β CD và HPMC E3. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước của hợp chất I-2 bao gồm meglumin và Cremophor RH40. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng giữa meglumin và Cremophor RH40 nằm trong khoảng từ khoảng 1:5 đến khoảng 5:1.

Một số phương án cũng đề xuất hợp chất I-3, có thể về cơ bản là tinh khiết. Hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết cũng có thể được điều chế từ hợp chất I-1-axit về cơ bản là tinh khiết, tương tự với hợp chất được mô tả để điều chế hợp chất I-1. Theo một số phương án, hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ dạng 1 của hợp chất I-1-axit. Theo một số phương án, hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết được điều chế từ hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình, dạng 1 của hợp chất I-1-axit hoặc hỗn hợp của chúng.

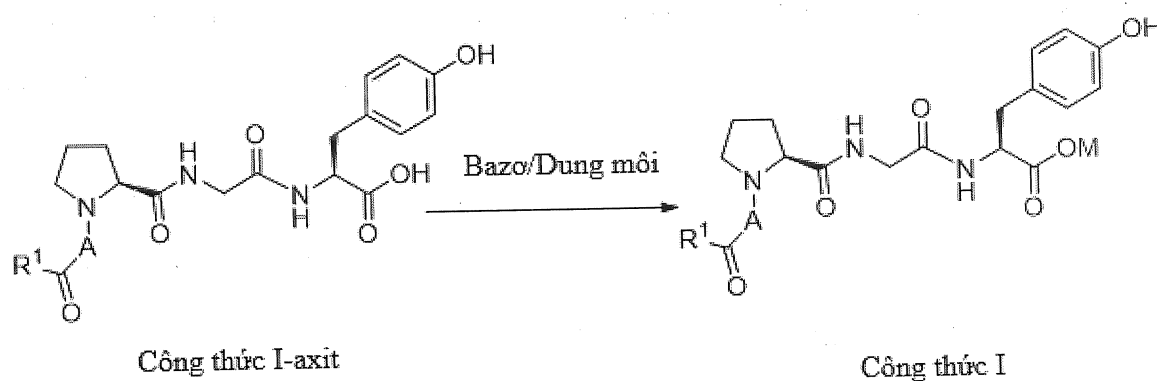
Hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết trong bản mô tả này thông thường có hàm lượng lithi gần với hàm lượng lithi theo lý thuyết được tính dựa trên công thức của hợp

chất I-3. Theo một số phương án, hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết được đặc trưng bởi tỷ lệ mol giữa lithi và phần carboxylat của hợp chất I-3 bằng khoảng 1:1. Theo một số phương án, hợp chất I-3 về cơ bản là tinh khiết có hàm lượng lithi nằm trong khoảng từ khoảng 80% đến khoảng 125% hàm lượng lithi theo lý thuyết.

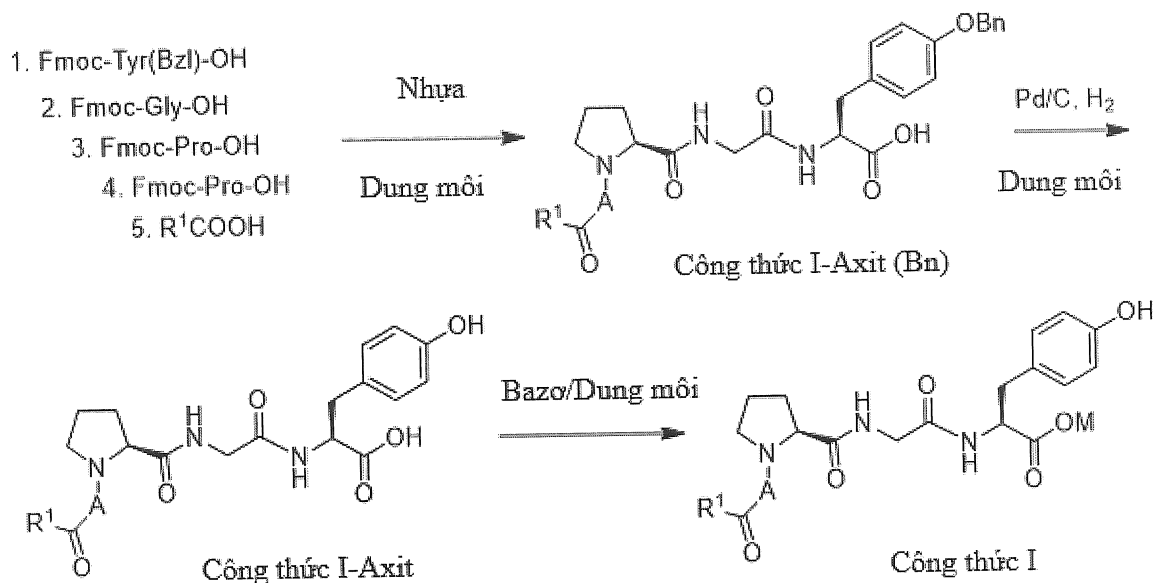
Phương pháp điều chế muối

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức 1. Theo một số phương án, phương pháp này có thể bao gồm, như được minh họa bởi sơ đồ 1 hoặc sơ đồ 2 dưới đây: cho hợp chất có công thức I-axit phản ứng với bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức I, trong đó R^1 , A và M được xác định trong bản mô tả này.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 2



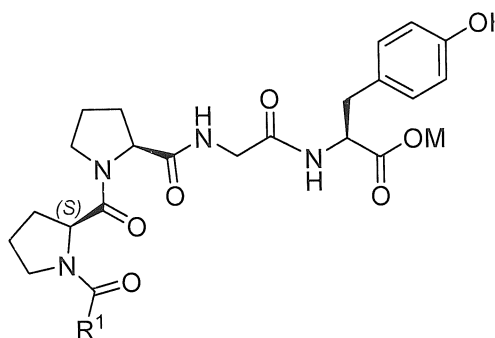
Dựa vào muối cần điều chế, các bazơ khác nhau có thể được sử dụng. Ví dụ, ví dụ hữu ích không giới hạn về bazơ vô cơ bao gồm lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, v.v.

Các dung môi khác nhau là thích hợp để thay đổi. Ví dụ hữu ích không giới hạn về dung môi bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran (THF), dioxan, etyl ete và 1,2-dimetoxyetan), rượu (ví dụ, metanol, etanol, propanol và butanol), dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), diclometan (DCM), dicloetan, nước, axeton. Dung môi có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp.

Ví dụ không giới hạn về phương pháp sản xuất tổng hợp muối từ peptit được lipid hóa và chất giả peptit tương ứng như dưới đây. (a) Trộn hợp chất I-axit và một hoặc nhiều đương lượng được chuẩn hóa (ví dụ, lên đến 10 đương lượng) của bazơ (ví dụ NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, v.v.) trong dung môi như nước, etanol, rượu isopropyl ("IPA"), etyl axetat ("EtOAc") hoặc dung môi khác; khuấy hỗn hợp cho đến khi nó trở thành dung dịch; và sau đó loại bỏ dung môi ở nhiệt độ phòng để thu được muối mong muốn. (b) Muối thu được từ (a) có thể được tinh chế thêm nhờ tái kết tinh. Theo một ví dụ, muối có thể được hòa tan thêm trong nước hoặc dung môi khác, và được tái kết tinh ở nhiệt độ thấp để tạo ra muối được tinh chế. Theo cách khác, phản ứng tái kết tinh cũng có thể được thực hiện nhờ làm bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng hoặc để yên ở nhiệt độ phòng trong vài ngày. (c) Muối tinh thể thu được có thể được chuyển hóa thành dạng vô định hình bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ. Ví dụ sản xuất không giới hạn cũng được thể hiện trong phần ví dụ.

Theo một số phương án, muối mong muốn cũng có thể được điều chế nhờ phản ứng trao đổi muối. Theo một số phương án, muối mong muốn cũng có thể được điều chế trực tiếp nhờ sự thủy phân của dạng este của hợp chất I-1-axit (ví dụ hợp chất C trong sơ đồ 3) mà không phân lập hợp chất I-1-axit. Phương pháp chung để thực hiện sự trao đổi muối đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

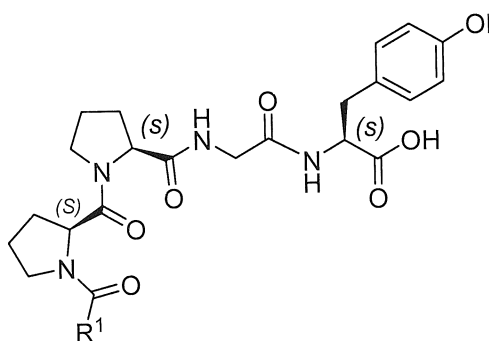
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I-C,



Công thức I-C

bao gồm các bước

(a) tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất I-C-axit trong nước;



Hợp chất I-C-axit

(b) bổ sung M_2CO_3 , $MHCO_3$ hoặc MOH vào hỗn hợp ở bước (a);

(c) gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở bước (b);

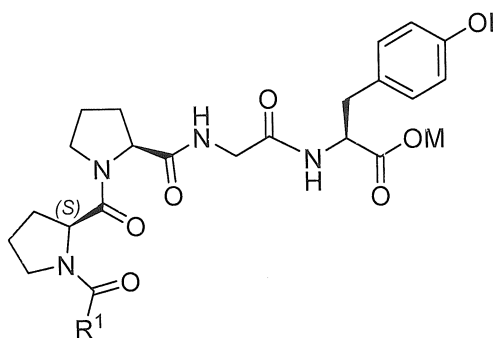
(d) làm lạnh hỗn hợp ở bước (c); và

(e) lọc hỗn hợp ở bước (d),

trong đó M là Li, Na, hoặc K; và

R^1 là C_{1-36} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{2-36} alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{2-36} alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án cụ thể, M là Na.

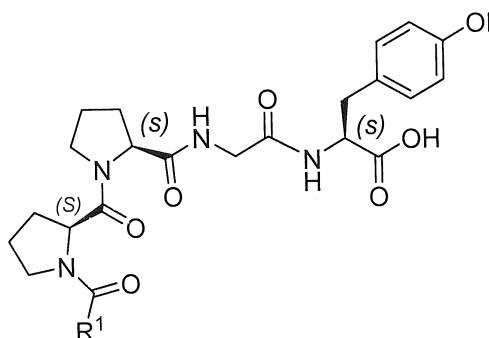
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I-C,



Công thức I-C

bao gồm các bước

(a) tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất I-C-axit trong dung môi hữu cơ proton có hoặc không có nước;



Hợp chất I-C-axit

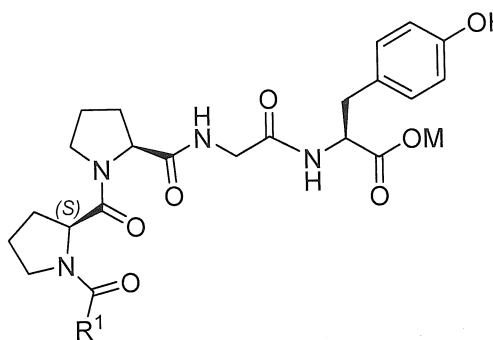
- (b) bổ sung M_2CO_3 , $MHCO_3$ hoặc MOH vào hỗn hợp ở bước (a);
- (c) khuấy hỗn hợp ở bước (b);
- (d) loại bỏ dung môi khỏi hỗn hợp ở bước (c) dưới áp suất giảm; và
- (e) loại bỏ nước ra khỏi hỗn hợp ở bước (d) bằng cách làm đông khô,

trong đó M là Li, Na, hoặc K; và

R^1 là C_{1-36} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{2-36} alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{2-36} alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án cụ thể, M là Na.

Phương pháp điều chế dạng vô định hình của hợp chất

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng vô định hình của hợp chất có công thức I-C,



Công thức I-C

bao gồm các bước

- (a) tạo ra dạng tinh thể có công thức I-C trong dung môi hữu cơ;
- (b) gia nhiệt và khuấy hỗn hợp ở bước (a); và
- (c) loại bỏ dung môi hữu cơ ra khỏi hỗn hợp ở bước (b) để tạo ra hợp chất có dạng vô định hình có công thức I-C,

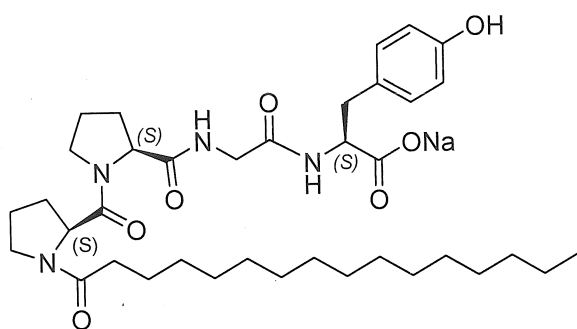
trong đó M là Li, Na, hoặc K; và

R^1 là C_{1-36} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, C_{2-36} alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc C_{2-36} alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án cụ thể, M là Na.

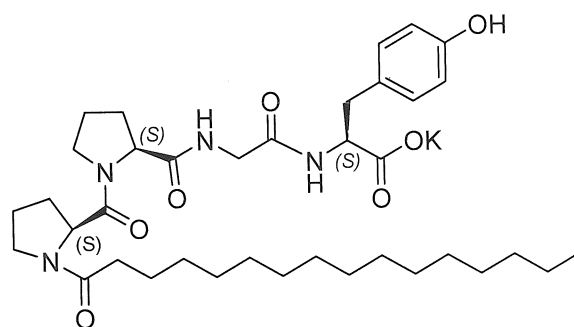
Dược phẩm chứa muối

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I (ví dụ, hợp chất có công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất từ I-1 đến I-10). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I là hợp chất về cơ bản là tinh khiết như được mô tả trong bản mô tả này.

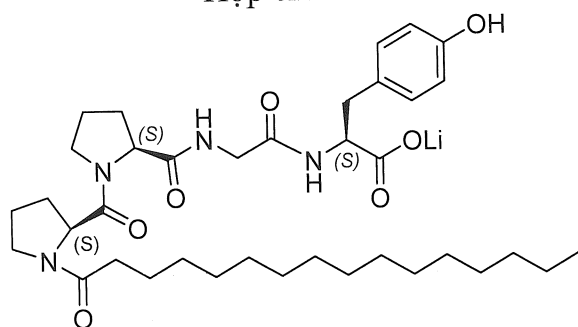
Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1, I-2, I-3, I-4, I-5 và/hoặc I-6,



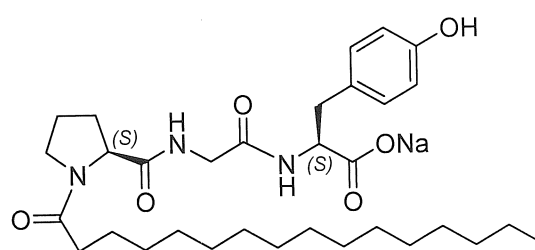
Hợp chất I-1



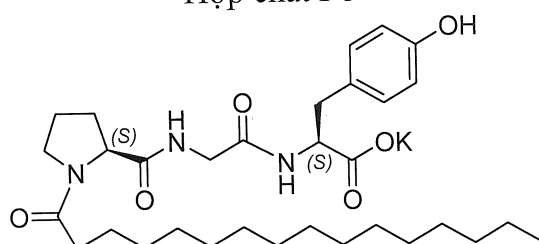
Hợp chất I-2



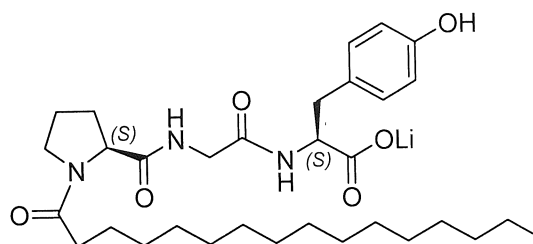
Hợp chất I-3



Hợp chất I-4



Hợp chất I-5



Hợp chất I-6

Theo một số phương án cụ thể, dược phẩm chứa hợp chất I-1. Theo một số phương án, hợp chất I-1 có thể là hợp chất I-1 về cơ bản là tinh khiết như được mô tả trong bản mô tả này.

Thông thường, hợp chất có công thức I có thể được bao gồm trong dược phẩm ở lượng cho hiệu quả điều trị. Theo một số phương án, dược phẩm này có thể chứa hợp chất có công thức I với lượng hiệu quả để điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều tiết bởi sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm gây ra do Pellino-1 như MyD88 và/hoặc RIP1, ví dụ, bệnh hoặc rối loạn có thể là một hoặc nhiều trong số bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, bệnh nhiễm trùng, bệnh teo biểu mô sắc tố dạng bản đồ, bệnh thoái hóa điểm vàng ướt liên quan đến tuổi, bệnh thoái hóa điểm vàng khô liên quan đến tuổi, bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh phổi do lây nhiễm, bệnh viêm phổi do vi khuẩn, bệnh viêm phổi do virus, bệnh u lympho tế bào B khuếch tán, bệnh lây nhiễm do virus, bệnh tự miễn, bệnh béo phì, bệnh ung thư máu bao gồm bệnh u

lympho và khối u trong các cơ quan bên trong. Theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa hợp chất có công thức I với lượng hiệu quả để điều trị bệnh viêm đường ruột (ví dụ, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Behcet, và/hoặc bệnh Crohn). Theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa hợp chất có công thức I với lượng hiệu quả để điều trị bệnh rụng tóc. Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính trong dược phẩm về cơ bản bao gồm hợp chất có công thức I. Theo một số phương án, dược phẩm cũng có thể chứa một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính bổ sung, ví dụ, với lượng hiệu quả để điều trị một hoặc nhiều trong số các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này.

Dược phẩm có thể được bào chế cho các đường dùng khác nhau, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở việc dùng qua đường miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được bào chế để dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được bào chế để tiêm, như tiêm trong tĩnh mạch hoặc trong thủy tinh thể.

Dược phẩm có thể tồn tại ở các dạng khác nhau. Theo một số phương án, dược phẩm có thể là rắn hoặc lỏng. Theo một số phương án, dược phẩm có thể là dung dịch, huyền phù, bán lỏng, bán rắn, gel, nhũ tương, thuốc mỡ, viên nang, viên nén hoặc kem. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng viên nang hoặc viên nén. Theo một số phương án, dược phẩm có thể ở dạng dung dịch, như dung dịch dùng qua đường miệng hoặc dung dịch tiêm. Phương pháp chung để điều chế chế phẩm như viên nang, viên nén và dung dịch đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể phù hợp cho dược phẩm trong bản mô tả này. Phần ví dụ cũng mô tả việc điều chế dược phẩm làm ví dụ theo sáng chế.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng, có thể được chọn dựa trên đường dùng của nó. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, hai hoặc nhiều, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc nhiều hơn) tá dược hoặc chất mang dược dụng được chọn từ chất chống oxy hóa, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất điều chỉnh độ pH và/hoặc đệm, chất điều chỉnh tính tương, chất làm đặc, chất tạo huyền phù, chất gắn kết, chất làm tăng độ nhớt và chất tương tự. Theo một số phương án,

được phẩm có thể bao gồm chất xử lý, chất cải biến phân phối dược chất và/hoặc chất tăng cường, như, canxi phosphat, magie stearat, talc, monosacarit, disacarit, tinh bột, gelatin, xenluloza, metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, dextroza, hydroxypropyl-beta-xyclodextrin (HP β CD), polyvinylpyrrolidinon, sáp có độ nóng chảy thấp, nhựa trao đổi ion và tương tự và hỗn hợp bất kỳ của chúng. Lượng thích hợp bất kỳ của tá dược và chất mang này có thể được sử dụng. Theo một số phương án, tá dược và chất mang được sử dụng với lượng bằng hoặc nhỏ hơn giới hạn trên của tá dược hoặc chất mang tương ứng mà Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ, hoặc các cơ quan có thẩm quyền tương ứng khác, được xác định là an toàn cho người sử dụng. Ví dụ thích hợp về tá dược và chất mang được dụng được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ thích hợp khác có thể được tìm thấy trong tài liệu “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., New Jersey (1991), và “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, tái bản lần thứ 20 (2003) và tái bản lần thứ 21 (2005), nội dung của các tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Dạng liều chứa hợp chất I-1

Các phương án nhất định của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất I-1 và tùy ý là tá dược hoặc chất mang được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 có thể được bào chế để dùng qua đường miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng bào chế dùng qua đường miệng, như viên nang, viên nén hoặc dung dịch chứa nước.

Hợp chất I-1 trong dược phẩm có thể ở các trạng thái rắn khác nhau. Ví dụ, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hợp chất I-1 có thể ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, dược phẩm cũng có thể chứa một hoặc nhiều trong số các dạng tinh thể của hợp chất I-1. Ví dụ, theo một số phương án, dược phẩm có thể chứa dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và/hoặc dạng F của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa dạng A của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa dạng C của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa dạng E của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược

phẩm có thể chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình và một hoặc nhiều trong số dạng tinh thể dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và/hoặc dạng F của hợp chất I-1.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình là ổn định khi bảo quản. Ví dụ, theo một số phương án, khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C ở độ ẩm tương đối bằng 75% hoặc ở nhiệt độ 25°C ở độ ẩm tương đối bằng 60% trong 1 tháng hoặc lâu hơn (ví dụ, 1 tháng, 6 tháng, hoặc lâu hơn), dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 10%, hoặc không thể phát hiện được bằng XRPD) hợp chất I-1 ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C ở độ ẩm tương đối bằng 75% trong 1 tháng hoặc lâu hơn (ví dụ, 1 tháng, 6 tháng, hoặc lâu hơn), dược phẩm có thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.12 ở thời điểm tương ứng.

Do đó, theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có thể về cơ bản là không chứa (ví dụ, nhỏ hơn 10%, hoặc không thể phát hiện được bằng XRPD) dạng tinh thể của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa dạng A của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa dạng C của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa dạng D của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa dạng E của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa dạng F của hợp chất I-1. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình về cơ bản là không chứa một hoặc nhiều trong số dạng A, dạng B, dạng C, dạng D, dạng E và dạng F của hợp chất I-1.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 được bào chế ở dạng liều rắn. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, dược phẩm có thể được bao phim tan trong ruột. Theo một số phương án, dạng liều rắn là dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, dạng liều rắn là viên nang hoặc viên nén. Theo một số phương án, viên nang hoặc viên nén được bao phim tan trong ruột.

Lớp bao phim tan trong ruột khác nhau là thích hợp. Sử dụng viên nang và viên nén là một ví dụ, theo một số phương án, viên nang hoặc viên nén có thể chứa các hạt được bao phim tan trong ruột chứa hợp chất I-1. Cần lưu ý rằng các hạt được bao phim tan trong ruột chính chúng cũng là dấu hiệu của sáng chế. Theo một số phương án, bề mặt ngoài của viên nang hoặc viên nén có thể được bao phim tan trong ruột. Như vậy, các hạt của hợp chất I-1 không cần được bao phim tan trong ruột một cách riêng rẽ. Tuy nhiên, theo một số phương án, viên nang hoặc viên nén có thể chứa các hạt được bao phim tan trong ruột chứa hợp chất I-1 có bề mặt ngoài bao phim tan trong ruột. Phương pháp chung để bao phim tan trong ruột đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể phù hợp làm dạng liều rắn trong bản mô tả này. Nguyên liệu thích hợp để bao phim tan trong ruột cũng được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, theo một số phương án, lớp bao phim tan trong ruột chứa một hoặc nhiều copolyme của axit metacrylic-methylmetacrylat. Theo một số phương án, lớp bao phim tan trong ruột chứa một hoặc nhiều copolyme trong số các copolyme của axit metacrylic-methylmetacrylat (tỷ lệ 1:1 hoặc 1:2), có bán trên thị trường dưới tên thương mại lần lượt là Eudragit® L 100 hoặc Eudragit® S 100.

Dược phẩm chứa hợp chất I-1 (ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình) cũng có thể được đặc trưng bởi profin hòa tan *in vitro*. Như được thảo luận trong bản mô tả này, hợp chất I-1 bất ngờ cho thấy có khả năng hòa tan động lực cao. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, khả năng hòa tan động lực cao này cũng truyền profin hòa tan *in vitro* của dạng liều nhất định, hữu ích trong các ứng dụng khác nhau, ví dụ, trong phương pháp điều trị như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, profin hòa tan *in vitro* bao gồm một hoặc nhiều trong số dưới đây: (1) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong 500 ml 0,1 N HCl ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, về cơ bản không chứa hợp chất I-1 hoặc dạng axit tự do được giải phóng từ dược phẩm trong khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ (ví dụ, ở khoảng 2 giờ) trong kiểm tra; và (2) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong môi trường xấp xỉ 1000 ml ở độ pH 7,4 ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, lớn hơn hoặc bằng khoảng 20% (ví dụ, khoảng 20-65%, khoảng 40-65%) hợp chất I-1 được giải phóng từ

được phẩm trong khoảng 1 giờ trong kiểm tra, khoảng 65-100% (ví dụ, khoảng 80-100%) hợp chất I-1 được giải phóng từ được phẩm trong khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ trong kiểm tra. Theo một số phương án, profin hòa tan *in vitro* bao gồm một hoặc nhiều trong số dưới đây: (1) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong 500 ml 0,1 N HCl ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, về cơ bản không chứa hợp chất I-1 hoặc dạng axit tự do được giải phóng từ được phẩm trong khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ (ví dụ, ở khoảng 2 giờ) trong kiểm tra; và (2) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong môi trường xấp xỉ 1000 ml ở độ pH 7,4 ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, ít nhất là 80% (ví dụ, về cơ bản là tất cả) hợp chất I-1 được giải phóng từ được phẩm trong thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ trong kiểm tra. Theo một số phương án, profin hòa tan *in vitro* bao gồm một hoặc nhiều trong số dưới đây: (1) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong 500 ml 0,1 N HCl ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, về cơ bản không chứa hợp chất I-1 hoặc dạng axit tự do được giải phóng từ được phẩm trong khoảng thời gian từ khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ (ví dụ, ở khoảng 2 giờ) trong kiểm tra; và (2) khi được phẩm thực hiện kiểm tra sự hòa tan *in vitro* bao gồm phương pháp hòa tan USP ở 100 vòng/phút trong môi trường xấp xỉ 1000 ml ở độ pH 7,4 ở nhiệt độ 37°C sử dụng cánh khuấy loại II, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng từ được phẩm trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ khoảng 1 giờ đến khoảng 4 giờ trong kiểm tra.

Theo một số phương án, kiểm tra sự hòa tan *in vitro* về cơ bản là theo quy trình nghiên cứu sự hòa tan A dưới đây.

Quy trình nghiên cứu sự hòa tan A:

- 1) thiết lập bể hòa tan.
- 2) đảm bảo nhiệt độ ở nhiệt độ $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- 3) đặt khoảng chênh lệch một đơn vị cho mỗi bình để có đủ độ chính xác trong thời gian lấy mẫu.

4) khoảng 1 phút trước mỗi mốc thời gian lấy mẫu, lọc bằng cách hút ít nhất 2 ml môi trường và loại bỏ, mẫu được đưa lại bình. Thay thế thiết bị lọc sau mỗi thời điểm lấy mẫu.

5) tại mỗi thời điểm lấy mẫu được liệt kê trong bản mô tả, lấy 1 ml và chuyển vào lọ nhỏ. Lượng hợp chất I-1 được giải phóng có thể được đo bằng HPLC.

6) hệ thống hòa tan như dưới đây.

Môi trường:	500 ml HCl 0,1N cho giai đoạn axit	
	Tại thời điểm 2 giờ bổ sung 250 ml dung dịch đệm gốc, điều chỉnh đến độ pH 6,0 bằng 5N HCl	
	Sau 1 giờ ở pH 6,0, bổ sung 250 ml dung dịch đệm gốc, điều chỉnh đến độ pH 7,4 bằng 5N HCl	
Nhiệt độ bể:	37,0 ± 0,5°C	
Thiết bị:	II (cánh khuấy)	
Tốc độ:	100 vòng/phút	
Thời điểm lấy mẫu:	Thời gian	Môi trường
	2 giờ	Giai đoạn axit
	2,5 giờ (0,5 giờ trong đệm 1)	Giai đoạn đệm 1
	3 giờ (1 giờ trong đệm 1)	
	3,5 giờ (0,5 giờ trong đệm 2)	Giai đoạn đệm 2
4 giờ (1 giờ trong đệm 2)		
Thể tích lấy mẫu:	1 ml	
Thiết bị lọc:	0,45 μm GHP (thay đổi thiết bị lọc sau mỗi thời điểm)	

Theo một số phương án, hợp chất I-1 cũng có thể được chứa trong dược phẩm chứa dung dịch chứa nước. Dung dịch chứa nước của hợp chất I-1 thích hợp cho dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, dung dịch chứa nước có thể chứa hợp chất I-1 ở nồng độ ít nhất là 200 mg/ml. Theo một số phương án, dung dịch chứa nước pha loãng của hợp chất I-1 ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/ml đến khoảng 200 mg/ml cũng có thể được sử dụng cho dược phẩm.

Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính trong dược phẩm có thể về cơ bản chứa hợp chất I-1. Ví dụ, dược phẩm trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất I-1 cùng với dạng axit tự do của nó là thành phần hoạt tính duy nhất. Mặc dù hợp chất I-1 là muối natri, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng dạng axit tự do nhất định có thể có mặt trong dược phẩm, ví dụ, ở trạng thái cân bằng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-1 cùng với dạng axit tự do của nó là

thành phần hoạt tính duy nhất. Thông thường, dược phẩm về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 5% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,05%, hoặc không thể phát hiện được). Theo một số phương án, dược phẩm về cơ bản là cũng không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 5% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,05%, hoặc không thể phát hiện được). Tuy nhiên, theo một số phương án, dược phẩm trong bản mô tả này cũng có thể bao gồm các thành phần hoạt tính khác, ví dụ, các hợp chất khác được mô tả trong bản mô tả này hoặc các thành phần hoạt tính khác hữu ích để điều trị các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, như bệnh viêm đường ruột.

Dược phẩm trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất I-1 với lượng khác nhau, ví dụ, với lượng hiệu quả để điều trị các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, như bệnh viêm đường ruột. Lượng thích hợp khác được mô tả trong bản mô tả này.

Dạng liều chứa các hợp chất khác

Các hợp chất khác được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều trong số hợp chất I-2 đến I-10, có thể được bào chế tương tự các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này cho hợp chất I-1. Ví dụ, hợp chất này có thể cũng được bào chế ở dạng liều rắn (ví dụ, viên nén hoặc viên nang bao phim tan trong ruột), hoặc ở dạng dung dịch (ví dụ, dung dịch chứa nước).

Ví dụ, hợp chất I-2 có thể được chứa trong dược phẩm bất kỳ mà hợp chất I-1 được chỉ ra là thích hợp. Như được thảo luận trong bản mô tả này, hợp chất I-2 bất ngờ cho thấy có khả năng hòa tan động lực cao tương tự. Theo một số phương án, hợp chất I-2 có thể thay thế hợp chất I-1 làm thành phần có hoạt tính trong dược phẩm bất kỳ mà hợp chất I-1 được chỉ ra là thích hợp (ví dụ, chế phẩm rắn hoặc dung dịch bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, dạng A2 của hợp chất I-2 được chứa trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp chất I-2 ở dạng vô định hình được chứa trong dược phẩm. Theo một số phương án, hợp chất I-2 trong dược phẩm ở dạng A2 và về cơ bản là không chứa các dạng ở trạng thái rắn khác.

Theo một số phương án, thành phần có hoạt tính trong dược phẩm có thể về cơ bản chứa hợp chất I-2. Ví dụ, dược phẩm trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất I-2 cùng với dạng axit tự do của nó là thành phần hoạt tính duy nhất. Mặc dù hợp chất I-2 là muối kali, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng dạng axit tự do nhất định có thể có mặt trong dược phẩm, ví dụ, ở trạng thái cân bằng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất I-2 cùng với dạng axit tự do của nó là thành phần hoạt tính duy nhất. Thông thường, dược phẩm về cơ bản là không chứa hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 5% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,05%, hoặc không thể phát hiện được). Theo một số phương án, dược phẩm về cơ bản cũng không chứa muối khác của hợp chất I-1-axit, ví dụ, với lượng nhỏ hơn 5% khối lượng (ví dụ, nhỏ hơn 3%, nhỏ hơn 1%, nhỏ hơn 0,2%, nhỏ hơn 0,1%, nhỏ hơn 0,05%, hoặc không thể phát hiện được). Tuy nhiên, theo một số phương án, dược phẩm trong bản mô tả này cũng có thể bao gồm các thành phần hoạt tính khác, ví dụ, các hợp chất khác được mô tả trong bản mô tả này hoặc các thành phần hoạt tính khác hữu ích để điều trị các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, như bệnh viêm đường ruột.

Dược phẩm trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất I-2 với lượng khác nhau, ví dụ, với lượng hiệu quả để điều trị các bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, như bệnh viêm đường ruột. Lượng thích hợp khác được mô tả trong bản mô tả này.

Dạng bào chế cụ thể nhất định

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất dạng bào chế cụ thể nhất định.

Theo một số phương án, dạng bào chế chứa hợp chất có công thức I trong viên nang bao phim tan trong ruột. Ví dụ điển hình về dạng bào chế này được thể hiện dưới đây:

Dạng bào chế 1: API trong viên nang được bao (ví dụ, viên nang HPMC)

Thành phần	% khối lượng
Thành phần hoạt tính: ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình	70 ~ 100 (ví dụ, 99%)
Chất làm trơn: ví dụ, magie stearat	0 ~ 30 (ví dụ, 1%)
Lớp phủ viên nang HPMC	

Lớp bao phim tan trong ruột: ví dụ, Eudragit L/S100/ Trietyl xitrat/Talc/etanol

Theo một số phương án, dạng bào chế chứa các hạt được bao phim tan trong ruột chứa hợp chất có công thức I, sau đó có thể được bọc tùy ý trong viên nang được bao hoặc không được bao. Ví dụ điển hình về dạng bào chế này được thể hiện dưới đây:

Dạng bào chế 2: API được phủ trong viên nang (ví dụ, viên nang HPMC)

Thành phần	% khối lượng điển hình	% khối lượng được ưu tiên
Thành phần hoạt tính: ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình	50 ~ 90	60 ~ 80 (ví dụ, 60%)
Lớp bao phim tan trong ruột: ví dụ, Eudragit L/S100/ Trietyl xitrat / Talc	10 ~ 50	20 ~ 40 (ví dụ, 40)
Chất làm trơn: ví dụ, magie stearat	0 ~ 10	0-1 (ví dụ, 0)
Khác	0 ~ 10	0-4 (ví dụ, 0)

Theo một số phương án, dạng bào chế chứa các hạt được tạo hạt chứa hợp chất có công thức I, sau đó có thể được bọc tùy ý trong viên nang được bao hoặc không được bao. Ví dụ điển hình về dạng bào chế này được thể hiện dưới đây:

Dạng bào chế 3: Các hạt được tạo hạt trong viên nang (ví dụ, viên nang HPMC)

Sự tạo hạt (ví dụ, tầng sôi)	
Thành phần	% khối lượng
Pha trong	
Thành phần hoạt tính: ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình	50 ~ 90 (ví dụ, 75)
Lớp bao phim tan trong ruột: ví dụ, Eudragit S 100	10 ~ 30 (ví dụ, 20)
Chất làm ổn định: ví dụ, HPMC (Pharmacoat 606)	0 ~ 10 (ví dụ, 4)
Chất lỏng tạo hạt: Etanol hoặc rượu khác	
Pha ngoài	
Chất làm trơn: ví dụ, magie stearat	1 ~ 10 (ví dụ, 1)

Theo một số phương án, dạng bào chế chứa hợp chất có công thức I trong viên nén, như viên nén nén trực tiếp, sau đó có thể được bao phim tan trong ruột tùy ý. Ví dụ điển hình về dạng bào chế này được thể hiện dưới đây:

Dạng bào chế 4: Viên nén bao phim tan trong ruột (ví dụ, nén trực tiếp/lớp phủ khô tan trong ruột)

Thành phần	% khối lượng
------------	--------------

Thành phần hoạt tính: ví dụ, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình	20 ~ 60 (ví dụ, 40)
Lớp bao phim tan trong ruột: ví dụ, Eudragit S 100	10 ~ 40 (ví dụ, 20)
Chất hỗ trợ nén và/hoặc chất phân hủy: ví dụ xenluloza vi tinh thể, như xenluloza vi tinh thể được silic hóa	20 ~ 49 (ví dụ, 39)
Chất làm trơn: ví dụ, magie stearat	1 ~ 10 (ví dụ, 1)

Phương pháp điều trị

Hợp chất có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này là hữu ích để điều trị các bệnh hoặc rối loạn khác nhau được thảo luận trong bản mô tả này. Như được trình bày trước đó trong đơn Mỹ số 15/205,853, có số công bố là US2017/0008924, axit, công thức I-axit tương ứng cho thấy là hiệu quả trong việc ức chế sự biểu hiện và hoạt tính của xytokin viêm (ví dụ, IL-6) và chemokin và có thể duy trì ở nồng độ đủ cao trong mô/tế bào đích trong khi ít tiếp xúc với máu. Hơn nữa, hợp chất này thể hiện là làm gián đoạn sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm như gen đáp ứng sơ cấp sự biệt hóa tủy 88 (MyD88) và/hoặc protein tương tác thụ thể 1 (RIP1) mà hoạt động trong hướng xuôi của con đường tín hiệu liên quan đến thụ thể giống toll 2/4 và IL-1 β và có thể ức chế hoạt động của NF- κ B bằng cách làm ổn định I κ B. Axit tương ứng được chứng minh là hiệu quả trong việc điều trị bệnh viêm đường ruột; ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm MyD88, ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi Pellino-1, ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm Rip1; ức chế sự biểu hiện của ít nhất một protein được chọn từ nhóm bao gồm G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α , và VCAM-1, và/hoặc hoạt tính ức chế của NF- κ B. Ngoài ra, nồng độ hữu hiệu của hợp chất axit được thể hiện là có thể được giữ lại trong mô đích (ví dụ, mô ruột non, mô ruột già, mô ruột thừa) trong thời gian đủ. Trong các ví dụ khác nhau, đơn Mỹ số 15/205,853 cũng cho thấy hợp chất I-1-axit là hiệu quả trong việc điều trị các bệnh khác nhau như bệnh viêm đường ruột, bệnh xơ cứng rải rác và nhiễm khuẩn huyết. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ mong đợi rằng muối của hợp chất I-1-axit, như hợp chất I-1, có hiệu quả tương tự. Theo một ví dụ, dạng bào chế chứa hợp chất I-1, khi được kiểm tra trong mô hình động vật viêm loét gây ra do DSS tương tự với dạng bào chế được mô tả trong

don Mỹ số 15/205,853, được phát hiện là hiệu quả với sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về điểm viêm loét tổng cộng.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được điều tiết bởi sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm gây ra do Pellino-1 như MyD88 và/hoặc RIP1 ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết, hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, như được phẩm bao phim tan trong ruột chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng qua miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng với lượng đủ để (1) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm MyD88; (2) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi Pellino-1; (3) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm Rip1; (4) ức chế sự biểu hiện của ít nhất là một protein được chọn từ nhóm bao gồm G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α , và VCAM-1; và/hoặc (5) ức chế hoạt tính của NF- κ B ở đối tượng. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn là một hoặc nhiều trong số các bệnh xơ cứng rải rác, bệnh vẩy nến, bệnh nhiễm trùng, bệnh teo biểu mô sắc tố dạng bản đồ, bệnh thoái hóa điểm vàng ướt liên quan đến tuổi, bệnh thoái hóa điểm vàng khô liên quan đến tuổi, bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh phổi do lây nhiễm, bệnh viêm phổi do vi khuẩn, bệnh viêm phổi do virus, bệnh u lympho tế bào B khuếch tán, bệnh lây nhiễm do virus, bệnh tự miễn, bệnh béo phì, bệnh ung thư máu bao gồm bệnh u lympho, và khối u trong các cơ quan bên trong.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh viêm đường ruột ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ có công

thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết, hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, như được phẩm bao phim tan trong ruột chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng qua đường miệng hoặc đường trực tràng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng với lượng đủ để (1) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm MyD88; (2) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi Pellino-1; (3) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm Rip1; (4) ức chế sự biểu hiện của ít nhất một protein được chọn từ nhóm bao gồm G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α , và VCAM-1; và/hoặc (5) ức chế hoạt tính của NF- κ B ở đối tượng. Theo một số phương án, bệnh viêm đường ruột là bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Behcet và/hoặc bệnh Crohn.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh teo biểu mô sắc tố dạng bản đồ, bệnh thoái hóa điểm vàng ướt liên quan đến tuổi, bệnh thoái hóa điểm vàng khô liên quan đến tuổi, và/hoặc bệnh vồng mạc do tiểu đường ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết, hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng qua miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng với lượng đủ để (1) ức chế sự biểu hiện, trong tế bào biểu mô sắc tố vồng mạc, ít nhất một protein được chọn từ nhóm bao gồm Nox-4, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Ang2,

EPO và EPOR; (2) làm tăng sự biểu hiện, trong tế bào biểu mô sắc tố võng mạc, của Ang 1, Tie2 hoặc cả hai.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh rụng tóc ở đối tượng cần điều trị. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I về cơ bản là tinh khiết, hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng qua miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua da. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng cho đối tượng với lượng đủ để ức chế sự biểu hiện của IL-6 trong da đầu và nang lông.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để ức chế sự phân hủy của I κ B trong con đường truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi MyD88 (phức chất myddosom) và/hoặc RIP 1, nhờ đó ngăn chặn NF- κ B khỏi bị chuyển vào nhân của tế bào, dẫn đến sự ức chế sự biểu hiện của xytokin và chemokin (ví dụ, G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α , và VCAM-1) và ngăn chặn phản ứng viêm nếu không có thể gây ra bởi sự biểu hiện của chúng. Do đó, theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất phương pháp (1) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm MyD88; (2) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm được điều tiết bởi Pellino-1; (3) ức chế sự tạo thành phức chất truyền tín hiệu viêm Rip1; (4) ức chế sự biểu hiện của ít nhất một protein được chọn từ nhóm bao gồm G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3 α , IL12p40/70, MIG, TNF- α , và VCAM-1; và/hoặc (5) hoạt tính ức chế của NF- κ B trong tế bào. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ có công thức I (ví dụ, công thức I-B hoặc I-C, hoặc bất kỳ một trong số hợp chất I-1 đến I-10) được mô tả trong bản mô tả này, như hợp chất có công thức I về

cơ bản là tinh khiết, hoặc được phẩm bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, như được phẩm bao phim tan trong ruột chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình.

Hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng là sự can thiệp duy nhất đối với các phương pháp trong bản mô tả này. Tuy nhiên, theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với một liệu pháp hoặc thuốc khác cho phương pháp tương ứng. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một dược chất khác, hoặc đồng thời, lần lượt hoặc nếu không thì là cùng được sử dụng.

Định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác đi, các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu theo nghĩa chung bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về. Các tài liệu tham khảo dưới đây cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực định nghĩa chung về nhiều thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế này: The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et. al. (eds.), Springer Verlag (1991); và Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ sau đây có nghĩa như được mô tả cho chúng dưới đây, trừ khi có quy định khác.

Trừ khi được nêu cụ thể hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hoặc” được hiểu là bao gồm. Trừ khi được nêu cụ thể hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “một” được hiểu là số ít hoặc số nhiều. Ví dụ, “hợp chất” bao gồm hỗn hợp của các hợp chất này; “chất mang” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất mang.

Trừ khi được nêu cụ thể hoặc rõ ràng theo ngữ cảnh, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” được hiểu là nằm trong khoảng giới hạn bình thường trong lĩnh vực, ví dụ trong 2 độ lệch chuẩn của giá trị trung bình. Theo một phương án, “khoảng” có thể được hiểu là trong 20% giá trị được nêu. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “khoảng” giá trị cụ thể cũng bao gồm giá trị cụ thể này, ví

dụ, khoảng 10% bao gồm 10%. Trừ khi rõ ràng từ ngữ cảnh, tất cả các trị số được cung cấp trong bản mô tả này được bỏ nghĩa bởi thuật ngữ khoảng.

Thuật ngữ “chất hoạt động”, “dược chất” và “chất được” được sử dụng thay đổi cho nhau trong bản mô tả này để chỉ nguyên liệu hóa học hoặc hợp chất mà khi được dùng cho đối tượng bằng cách bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, người hoặc động vật) cảm ứng tác dụng được mong muốn (ví dụ, như giảm viêm).

“Chất phụ gia” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ thành phần bổ sung bất kỳ mà có thể được bổ sung vào dược phẩm và công thức được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, chất phụ gia có thể bao gồm tá dược (ví dụ, một hoặc nhiều tá dược), chất chống oxy hóa (ví dụ, một hoặc nhiều chất chống oxy hóa), chất làm ổn định (ví dụ, một hoặc nhiều chất làm ổn định), chất bảo quản (ví dụ, một hoặc nhiều chất bảo quản), chất điều chỉnh độ pH và/hoặc đệm (ví dụ, một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ pH và/hoặc đệm), chất điều chỉnh tính trương (ví dụ, một hoặc nhiều chất điều chỉnh tính trương), chất làm đặc (ví dụ, một hoặc nhiều chất làm đặc), chất tạo huyền phù (ví dụ, một hoặc nhiều chất tạo huyền phù), chất gắn kết (ví dụ, một hoặc nhiều chất gắn kết), chất làm tăng độ nhớt (ví dụ, một hoặc nhiều chất làm tăng độ nhớt) và các chất tương tự, với điều kiện là các thành phần bổ sung này là được dùng đối với các tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị. Chất phụ gia cũng có thể bao gồm chất xử lý và chất cải biến phân phối dược chất và chất tăng cường, như, ví dụ, canxi phosphat, magie stearat, talc, monosacarit, disacarit, tinh bột, gelatin, xenluloza, metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, dextroza, hydroxypropyl-beta-xyclodextrin, polyvinylpyrrolidinon, sáp có độ nóng chảy thấp, nhựa trao đổi ion và chất tương tự, cũng như sự kết hợp của hai hoặc nhiều chất trong số chúng. Tá dược được dùng thích hợp khác được mô tả trong tài liệu “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Pub. Co., New Jersey (1991), và “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, tái bản lần thứ 20 (2003) và tái bản lần thứ 21 (2005), được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Chất phụ gia được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng với lượng thích hợp bất kỳ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “dùng” hoặc “việc dùng” không bị giới hạn ở đường dùng cụ thể bất kỳ. Ví dụ, “dùng” có thể bao gồm việc dùng qua đường miệng, dùng dưới dạng thuốc đạn, dùng tại chỗ, trong tĩnh mạch,

ngoài đường tiêu hóa, trong màng bụng, trong cơ, trong thương tổn, nội tạng, trong mũi, thủy tinh thể hoặc dưới da, hoặc cấy thiết bị giải phóng chậm, ví dụ, bơm thẩm thấu mini cho đối tượng. Theo một số phương án, việc dùng bao gồm sự phân phối ngoài đường tiêu hóa và qua niêm mạc, ví dụ, miệng, mũi, phổi, trực tràng, trong miệng, âm đạo, mắt, tại chỗ hoặc qua da.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “chất chống oxy hóa” bao gồm chất nhân tạo hoặc tự nhiên mà có thể ngăn ngừa hoặc trì hoãn một số loại phá hủy tế bào và/hoặc oxy hóa. Chất chống oxy hóa được phát hiện trong nhiều thực phẩm, bao gồm hoa quả và rau. Chúng cũng có sẵn dưới dạng thực phẩm chức năng. Chất chống oxy hóa làm ví dụ có thể bao gồm: beta-caroten, lutein, lycopene, selen, Vitamin A, Vitamin C và Vitamin E. Các chất chống oxy hóa khác đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật cũng có thể được sử dụng. Chất chống oxy hóa được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng với lượng thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ “chất cùng dùng” nghĩa là hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng ở cùng thời điểm, ngay trước, hoặc ngay sau khi dùng liệu pháp bổ sung hoặc hoạt chất hoặc chất phụ gia được mô tả trong bản mô tả này. Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng một mình hoặc được dùng đồng thời cho bệnh nhân. Cùng dùng nghĩa là bao gồm việc dùng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất riêng lẻ hoặc kết hợp (nhiều hơn một hợp chất hoặc chất). Dạng điều chế cũng có thể được kết hợp, khi muốn, với các chất có hoạt tính khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc dùng đồng thời” bao gồm việc dùng việc chồng chéo thời gian ít nhất một phần. Ví dụ, khi hai chất (ví dụ, chất hoặc lớp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có hoạt tính sinh học) được dùng đồng thời, việc dùng chúng xảy ra trong thời gian mong muốn nhất định. Việc dùng các chất có thể bắt đầu và kết thúc trong cùng ngày. Việc dùng một chất cũng có thể trước khi dùng chất thứ hai theo (các) ngày miễn là cả hai chất được dùng trong cùng một ngày ít nhất một lần. Tương tự, việc dùng một chất cũng có thể kéo dài quá việc dùng chất thứ hai miễn là cả hai chất được dùng trong cùng một ngày ít nhất một lần. Chất có hoạt tính sinh học/chất không cần phải được dùng vào cùng một thời điểm mỗi ngày để thuộc trường hợp dùng đồng thời.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng cho hiệu quả điều trị” là lượng đủ để ảnh hưởng đến hiệu quả sinh học mong muốn, như các kết quả có lợi, bao gồm các kết quả lâm sàng. Như vậy, “lượng hữu hiệu” tùy thuộc vào hoàn cảnh mà lượng này được áp dụng. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi theo các yếu tố đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, như tình trạng bệnh, độ tuổi, giới tính và cân nặng của đối tượng cần điều trị. Các liều được chia có thể được dùng hàng ngày hoặc liều này có thể được giảm theo tỷ lệ như được chỉ ra bởi các ngoại lệ của trường hợp điều trị. Ngoài ra, được phẩm/dạng bào chế của sáng chế có thể được dùng thường xuyên khi cần thiết để đạt được lượng điều trị.

Thuật ngữ “gel” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nguyên liệu không phải là chất lỏng dễ chảy và không phải là chất rắn. Gel có thể được tạo ra từ nguyên liệu có trong tự nhiên hoặc nguyên liệu tổng hợp. Gel có thể không được sắp xếp theo thứ tự đến hơi được sắp xếp theo thứ tự thể hiện đặc tính lưỡng chiết, tinh thể lỏng. Gel có thể được dùng tại chỗ.

Thuật ngữ “bệnh viêm đường ruột” như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa y tế thông thường của nó, và chỉ nhóm tình trạng viêm của ruột và/hoặc ruột non. Bệnh viêm đường ruột làm ví dụ có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Johne, hội chứng Behçet, bệnh viêm kết tràng collagen, bệnh viêm kết tràng đa dạng, bệnh viêm kết tràng không xác định, bệnh viêm kết tràng do lây nhiễm, bệnh viêm kết tràng do thiếu máu, bệnh viêm kết tràng lympho bào, và bệnh hoặc rối loạn có liên quan gần với đường dạ dày ruột.

Thuật ngữ “ức chế” hoặc “ngăn chặn” như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ khả năng của hợp chất hoặc được phẩm để làm giảm, làm chậm, làm dừng hoặc ngăn ngừa hoạt động của quá trình sinh học cụ thể. Ví dụ, ức chế hoạt động của quá trình sinh học có thể có nghĩa là làm giảm hoạt động đến ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 25%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 40%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80% hoặc ít nhất là khoảng 100%.

“Thạch” theo sáng chế là lớp gel, là hệ thống bán rắn mà chứa huyền phù được tạo ra từ các hạt vô cơ nhỏ hoặc các phân tử hữu cơ lớn xen vào bởi chất lỏng, trong đó nền kết cấu có cấu trúc chứa phần lớn chất lỏng, thường là nước.

“Chất lỏng” trong ngữ cảnh của dạng liều như được sử dụng ở đây chỉ dạng liều bao gồm chế phẩm ở trạng thái lỏng của nó. Theo một phương án, “chất lỏng” có thể rót được; và có thể chảy và lấp đầy vật chứa nó ở nhiệt độ phòng. Chất lỏng thể hiện trạng thái chảy Newton hoặc giả dẻo. Theo các phương án, “bán lỏng” như được sử dụng trong bản mô tả này có thể có tính chất của cả chất lỏng và một dạng bào chế khác (nghĩa là, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, kem, gel, thạch và dạng tương tự).

“Gen đáp ứng sơ cấp sự biệt hóa tủy 88” hoặc “MYD88” là protein ở người, được mã hóa bởi gen MYD88. MyD88 có vai trò trung tâm trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thu được. Protein này có chức năng là chất truyền tín hiệu thiết yếu trong con đường truyền tín hiệu interleukin-1 và thụ thể giống toll. Các con đường này điều chỉnh sự hoạt hóa của nhiều gen tiền viêm. Protein mã hóa chứa miền chết đầu tận cùng N và miền thụ thể Toll-interleukin1 đầu tận cùng C.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “thuốc mỡ” chỉ dạng bào chế lỏng rất nhớt hoặc bán lỏng mà có thể được sử dụng để điều trị triệu chứng bệnh, hội chứng, hoặc tình trạng bệnh (nghĩa là, bệnh viêm đường ruột).

Trong bản mô tả này, “chất mang được dụng” bao gồm bất kỳ hoặc tất cả các dung môi, môi trường phân tán, lớp phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thụ, và dạng tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Loại chất mang có thể được chọn dựa trên đường dùng được dự định. Ví dụ, chất mang được dụng bao gồm thể phân tán hoặc dung dịch dạng nước vô trùng và bột vô trùng để tạo ngay ra thể phân tán hoặc dung dịch dùng tại chỗ vô trùng. Việc sử dụng các môi trường và chất này cho chất có hoạt tính được đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Việc sử dụng môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ, ví dụ, trong được phẩm cho mắt, được bao gồm, trừ khi môi trường hoặc chất này không tương thích với hợp chất, được phẩm hoặc dạng bào chế được mô tả trong bản mô tả này.

“Chất mang được” hoặc “chất mang” như được sử dụng ở đây bao gồm chất mang, tá dược, hoặc chất ổn định được dụng mà không độc với tế bào hoặc động vật có vú được tiếp xúc với chúng ở liều và nồng độ sử dụng. Theo một số phương án, chất mang tương thích về mặt sinh lý là dung dịch nước được đệm pH. Ví dụ về các chất mang tương thích về mặt sinh lý bao gồm các đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic; polypeptit khối lượng

phân tử thấp (nhỏ hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin; monosacarit, disacarit, và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, manosa, hoặc dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; các rượu đường như manitol hoặc sorbitol; các đối ion tạo muối như natri; và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion hóa như TweenTM, polyetylen glycol (PEG) và PluronicTM. Theo một số phương án, thành phần “dược dụng” (hoặc thành phần hoạt tính hoặc tá dược hoặc chất mang) nghĩa là thành phần được phê chuẩn hoặc có thể được phê chuẩn bởi cơ quan quản lý của Liên bang hoặc chính phủ tiểu bang ở Hoa Kỳ hoặc cơ quan tương ứng ở một quốc gia không thuộc Hoa Kỳ, hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ hoặc các dược điển được công nhận chung khác, để sử dụng trên động vật và cụ thể hơn là ở người.

Thuật ngữ, “chất pH” hoặc “chất đệm” như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ hợp chất hoặc đệm hữu ích làm chất điều chỉnh độ pH. Các chất này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đệm glyxerol, đệm xitrat, đệm borat, đệm axetat, đệm gluconat, đệm phosphat, hoặc đệm axit xitric-phosphat cũng có thể được bao gồm. Chất pH hoặc chất đệm có thể được sử dụng với lượng thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ, “chất bảo quản” như được mô tả trong bản mô tả này chỉ chất hoặc hóa chất mà ngăn ngừa sự thay đổi hóa chất không mong muốn của hợp chất hoặc dược phẩm hoặc công thức được mô tả trong bản mô tả này. Chất bảo quản thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, benzalkoni clorua, thimerosal, clobutanol, metyl paraben, propyl paraben, rượu phenyletyl, axit edetat dinatri sorbic, Onamer M Polyquat, xetyl bromua, xetyl pyridin clorua, benzyl bromua, EDTA, phenyl thủy ngân nitrat, phenyl thủy ngân axetat, thimerosal, merthiolate, axetat và phenyl thủy ngân borat, polymyxin B sulphat, metyl và propyl paraben, amoni clorua bậc bốn, natri benzoat, natri propionat và natri perborat, và các chất khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất bảo quản có thể được sử dụng với lượng thích hợp bất kỳ.

Các khoảng được nêu trong bản mô tả này được hiểu là viết tắt cho tất cả các giá trị trong khoảng này. Ví dụ, khoảng từ 1 đến 50 được hiểu là bao gồm số bất kỳ, kết hợp các số, hoặc khoảng phụ từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, hoặc 50 cũng như tất cả giá trị ở giữa các số nguyên nêu trên như, ví dụ, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 và 1,9. Liên quan đến khoảng phụ, “các khoảng phụ lồng nhau” mà kéo dài từ một trong hai điểm cuối của khoảng này được bao gồm cụ thể. Ví dụ, khoảng phụ lồng nhau của khoảng làm ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 50 có thể bao gồm từ 1 đến 10, 1 đến 20, 1 đến 30 và 1 đến 40 theo một hướng, hoặc 50 đến 40, 50 đến 30, 50 đến 20 và 50 đến 10 theo hướng còn lại.

Các khoảng có thể được biểu diễn trong bản mô tả này là từ “khoảng” một giá trị cụ thể, và/hoặc đến “khoảng” một giá trị cụ thể khác. Khi khoảng này được biểu diễn, một khía cạnh khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc đến giá trị cụ thể còn lại. Tương tự, khi các giá trị được biểu diễn là xấp xỉ, bằng cách sử dụng tiền tố “khoảng”, được hiểu là giá trị cụ thể tạo ra một khía cạnh khác. Cần hiểu rằng điểm cuối của mỗi khoảng có ý nghĩa cả trong mối quan hệ với điểm cuối còn lại và độc lập với điểm cuối còn lại. Cũng hiểu rằng có một số giá trị được bộc lộ trong bản mô tả này, và mỗi giá trị trong bản mô tả này được bộc lộ là “khoảng” giá trị cụ thể ngoài chính giá trị này. Cũng hiểu rằng trong suốt đơn này, số liệu được cung cấp ở một số định dạng khác nhau và số liệu này thể hiện điểm cuối và điểm bắt đầu và khoảng kết hợp bất kỳ của các điểm số liệu. Ví dụ, nếu điểm số liệu cụ thể “10” và điểm số liệu cụ thể “15” được bộc lộ, cần hiểu rằng lớn hơn, lớn hơn hoặc bằng, nhỏ hơn, nhỏ hơn hoặc bằng, và bằng 10 và 15 được xem là được bộc lộ cũng như khoảng giữa 10 và 15. Cũng được hiểu rằng mỗi đơn vị giữa hai đơn vị cụ thể cũng được bộc lộ. Ví dụ, nếu 10 và 15 được bộc lộ, sau đó 11, 12, 13 và 14 cũng được bộc lộ.

“Protein tương tác thụ thể” hoặc “RIP1” như được sử dụng trong bản mô tả này mô tả protein kinaza là chất điều hòa quan trọng của sự sống hoặc sự chết tế bào. RIP1 và RIP2 cũng tạo ra miền đầu tận cùng C thuộc siêu họ miền gây chết, cho phép lắp vào phức chất protein lớn khởi đầu các con đường truyền tín hiệu khác nhau.

“Gel bán rắn” theo sáng chế là bán rắn. Độ nhớt biểu kiến của dạng bào chế bán rắn có thể tăng cùng với nồng độ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “việc dùng liên tục” bao gồm việc dùng hai chất (ví dụ, hợp chất hoặc được phẩm được mô tả trong bản mô tả này) xảy ra

riêng rẽ trong cùng một ngày hoặc không xảy ra trong cùng một ngày (ví dụ, xảy ra vào các ngày liên tiếp).

“Dung dịch” theo sáng chế có thể là dạng liều lỏng đồng nhất, trong mà chứa một hoặc nhiều chất hóa học được hòa tan trong dung môi hoặc hỗn hợp của dung môi được trộn lẫn với nhau. Theo một phương án, dung dịch là dạng điều chế lỏng mà chứa một hoặc nhiều chất hóa học được hòa tan trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của các dung môi được trộn lẫn với nhau. Bởi vì phân tử của dược chất trong dung dịch được phân tán đồng đều, nên việc sử dụng dung dịch ở dạng liều thường tạo ra sự đảm bảo dạng liều đồng nhất để dùng và độ chính xác tốt của lượng liều khi dung dịch được pha loãng nếu không thì được trộn.

Thuật ngữ “dung môi” như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể chứa nước hoặc không chứa nước. Dung môi chứa nước có thể chỉ chứa nước, hoặc có thể chứa nước cùng với một hoặc nhiều dung môi có thể trộn, và có thể chứa chất tan được hòa tan như đường, đệm, muối hoặc tá dược khác. Theo một số phương án, dung môi không chứa nước có thể bao gồm rượu hữu cơ mạch ngắn, như, metanol, etanol, propanol, keton mạch ngắn, như axeton, và rượu đa chức, như glyxerol. Dung môi có thể có mặt với lượng thích hợp bất kỳ.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” có nghĩa là người hoặc động vật, như động vật có vú. “Đối tượng” có thể bao gồm động vật bất kỳ, bao gồm ngựa, chó, mèo, lợn, dê, thỏ, chuột đồng, khí, chuột lang, chuột cống, chuột nhắt, thằn lằn, rắn, cừu, gia súc, cá và chim. Đối tượng người có thể được gọi là bệnh nhân.

“Huyền phù” như được sử dụng trong bản mô tả này là dạng liều lỏng mà chứa các hạt rắn được phân tán trong chất dẫn thuốc lỏng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hội chứng” chỉ nhóm triệu chứng liên tục xảy ra cùng nhau hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi bộ các triệu chứng có liên quan. Hội chứng (ví dụ, hội chứng viêm ruột) có thể là một bộ các dấu hiệu và triệu chứng y tế có tương quan với nhau và thường tương quan với một bệnh cụ thể. Mặc khác bệnh có thể là tình trạng sức khỏe mà có lý do được xác định rõ ràng đằng sau nó. Hội chứng (theo nghĩa Hy Lạp là ‘đi cùng nhau’) tuy nhiên, có thể tạo ra

một số triệu chứng mà không có nguyên nhân có thể xác định được. Chúng có thể được gọi ý là khả năng bệnh tiềm ẩn hoặc thậm chí thay đổi sự phát triển bệnh.

Thuật ngữ “điều trị”, “đang điều trị” hoặc “sự điều trị” và các thuật ngữ tương đương về mặt ngữ pháp khác như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm làm giảm, làm dịu, cải thiện, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh (ví dụ, bệnh viêm đường ruột) hoặc triệu chứng, ngăn ngừa các triệu chứng khác, cải thiện hoặc ngăn ngừa nguyên nhân chuyển hóa tiềm ẩn của triệu chứng, ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ, ngăn ngừa sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm tình trạng bệnh gây ra bởi bệnh hoặc tình trạng bệnh, hoặc dừng triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh, và dự định là bao gồm cả phòng ngừa. Các thuật ngữ này còn bao gồm việc đạt được lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích phòng ngừa. Lợi ích điều trị nghĩa là tiêu diệt hoặc cải thiện rối loạn tiềm ẩn cần điều trị. Ngoài ra, lợi ích điều trị đạt được bằng cách tiêu diệt hoặc cải thiện một hoặc nhiều trong số triệu chứng sinh lý liên quan đến rối loạn tiềm ẩn sao cho quan sát thấy sự cải thiện ở bệnh nhân, tuy nhiên bệnh nhân có thể vẫn bị đau do các rối loạn tiềm ẩn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “độ nhớt” chỉ lực chống chảy của chất lỏng. Chất nhớt bao gồm, ví dụ, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxy propyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxy propyl xenluloza, chất khác đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây chỉ để minh họa mục đích và không nên được hiểu theo cách bất kỳ là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. Phương pháp chung

Nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng nhất định có sẵn từ các nguồn thương mại và có thể được sử dụng là, ví dụ, Cremophor RH 40, Tween 80, meglumin có sẵn từ Sigma (Headquarter, Milwaukee).

Các nguyên liệu ban đầu, hợp chất trung gian và hợp chất khác nhau theo các phương án trong bản mô tả này có thể được phân lập và tinh chế mà thích hợp sử dụng

các kỹ thuật thông thường như kết tủa, lọc, kết tinh, bay hơi, chưng cất, và sắc ký. Việc xác định đặc điểm của các hợp chất này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường như bằng cách phân tích điểm nóng chảy, phổ khối, cộng hưởng từ hạt nhân và phân tích hiển vi khác nhau.

Phân tích tia X các dạng rắn khác nhau trong bản mô tả này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ bột tia X từ Bruker, D8 advance. Phương pháp làm ví dụ được thể hiện dưới đây: Ống: Cu: K-Alpha ($\lambda=1,54179\text{\AA}$); bộ tạo: điện áp: 40 kV; dòng điện: 40 mA; phạm vi quét: 4 đến 40 độ; tốc độ quay mẫu: 15 vòng/phút; tốc độ quét: 10 độ/phút. Các kết quả được báo cáo trong $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) có thể được chạy bằng cách sử dụng mô hình TA Instruments' Q2000. Trong các phương pháp làm ví dụ, mẫu được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 300°C ở nhiệt độ 10°C/phút.

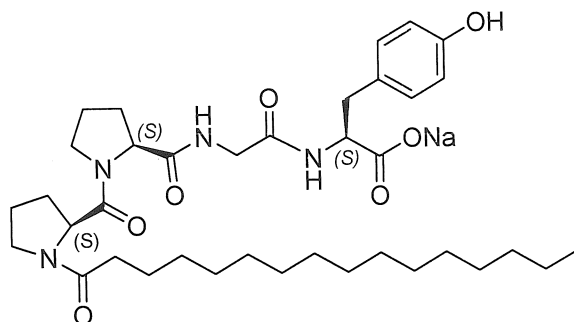
Phân tích trọng lượng nhiệt (TGA) có thể được chạy bằng cách sử dụng mô hình TA Instruments' Q5000IR. Trong các phương pháp làm ví dụ, mẫu được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 300°C ở 10°C/phút.

Phân tích HPLC có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Agilent với Agilent's Zorbax SB-C8 (250*4,6mm, 5 μ m). Pha động làm ví dụ bao gồm axetonitril (0,2% TFA) và nước (0,2% TFA) có gradient theo bảng dưới đây và tốc độ dòng bằng khoảng 1 mL/phút:

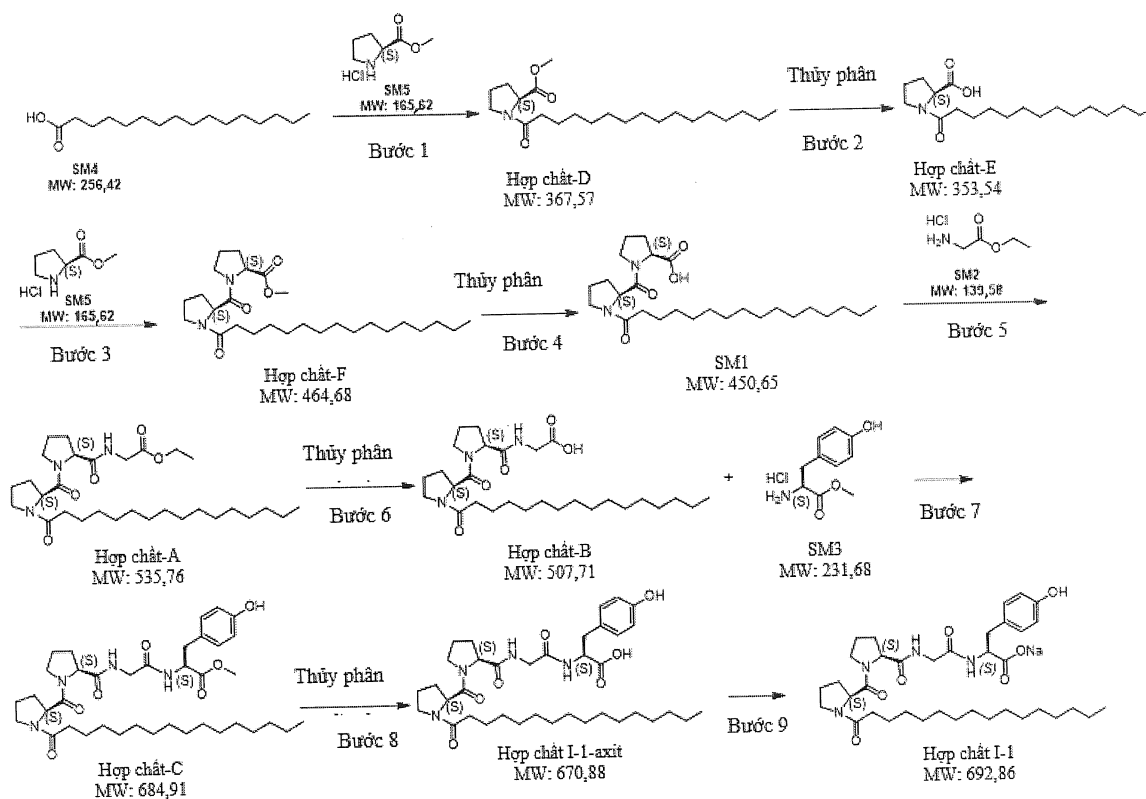
Thời điểm (phút)	A: 0,2% TFA trong nước (theo thể tích)	B: 0,2% TFA trong ACN (theo thể tích)
0,00	90	10
5,00	30	70
20,00	5	95
20,10	90	10
25	90	10

Các bước sóng khác nhau có thể được sử dụng để phát hiện, ví dụ, ở 220 nm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chỉnh phương pháp HPLC khi thích hợp.

Ví dụ 2A. Điều chế hợp chất I-1



Hợp chất I-1 được tổng hợp theo sơ đồ 3 dưới đây:



(Sơ đồ 3)

Hợp chất I-1-axit được điều chế bắt đầu từ SM4 và SM5 theo quy trình được mô tả trong đơn Mỹ số 15/205,853, được công bố là US2017/0008924, nội dung của tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Tái kết tinh hợp chất trung gian

Nhiều hợp chất trung gian mà dẫn đến hợp chất I-1-axit trong sơ đồ 3 được tinh chế bằng phương pháp tái kết tinh. Cụ thể là, hợp chất E được tái kết tinh trong hỗn hợp etyl axetat (EtOAc) và n-heptan. Sau khi thủy phân hợp chất D bằng NaOH, việc bổ sung axit được thực hiện. EtOAc sau đó được sử dụng để chiết hợp chất E axit. Sau

đó, dung dịch EtOAc được rửa bằng nước và sau đó là nước muối để tạo ra sản phẩm thô trong dung dịch EtOAc. n-heptan sau đó được bổ sung vào dung dịch sản phẩm thô, lượng dung môi được điều chỉnh sao cho tỷ lệ của EtOAc/n-heptan nằm trong khoảng từ khoảng 1:4 đến 1:2 và nồng độ của hợp chất E bằng khoảng 1 g hợp chất E/4-6 ml dung môi. Hỗn hợp EtOAc/heptan sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 65-75°C trong khoảng 0,5-2 giờ trước khi nó được làm nguội đến khoảng 20-25°C. Chất rắn tạo thành được thu và được làm khô để thu hợp chất E tinh thể, có độ tinh khiết bằng 97,8% theo diện tích HPLC.

Hợp chất B cũng được tái kết tinh bằng cách sử dụng EtOAc và n-heptan. Ở đây, sản phẩm thô trong dung dịch EtOAc (khoảng 1 g hợp chất B/4-6 ml dung dịch) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50-55°C trong khoảng 0,5-2 giờ. n-heptan sau đó được bổ sung vào dung dịch EtOAc ở nhiệt độ khoảng 50-55°C. Tỷ lệ cuối cùng giữa EtOAc và n-heptan được điều chỉnh nằm trong khoảng từ khoảng 1:4 đến 1:2. Hỗn hợp EtOAc/heptan sau đó được duy trì ở nhiệt độ 50-55°C trong khoảng 0,5-1 giờ, trước khi nó được làm nguội xuống đến khoảng 15-20°C. Chất rắn tạo thành được thu và được làm khô để thu hợp chất B tinh thể, có độ tinh khiết bằng 97,7% theo diện tích HPLC.

Phương pháp tái kết tinh và dạng đa hình của hợp chất I-1-axit

Hợp chất I-1-axit cũng được tái kết tinh. Sau khi thủy phân hợp chất C bằng NaOH, việc bổ sung axit được thực hiện. Hợp chất I-1-axit thô được thu ở dạng rắn, được rửa bằng nước, axeton và metyl tert-Butyl ete (MTBE) và được làm khô. Hợp chất I-1-axit được làm khô sau đó được tái kết tinh trong axit axetic (khoảng 1 g hợp chất I-1-axit trong khoảng 6-10 mL axit axetic) bằng cách gia nhiệt hỗn hợp đến 55-65°C và duy trì ở nhiệt độ này trong khoảng 30-40 phút. Sau khi hỗn hợp được làm nguội đến khoảng 15-25°C, tinh thể tạo thành được lọc, được rửa bằng MTBE, và được làm khô để tạo ra hợp chất I-1-axit, có độ tinh khiết bằng 97,8% theo diện tích HPLC.

Nghiên cứu sàng lọc đa hình đối với hợp chất I-1-axit cũng được thực hiện, xác định dạng 1. Phân tích XRPD dạng 1 được thể hiện trên Fig.1A. Fig.1B thể hiện phân tích TGA và DSC của hợp chất I-1-axit ở dạng 1. Như được thể hiện trên Fig.1B, có hai đỉnh thu nhiệt khởi đầu ở nhiệt độ 145,4°C và 172,2°C. Khoảng 0,25% khối lượng

bị hao hụt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 25°C đến 120°C và khoảng 0,42% khối lượng bị hao hụt nằm trong khoảng từ khoảng 120°C đến 150°C. Dạng 1 được phát hiện là không hút ẩm (0,09% khối lượng tăng từ 0-80 %RH) bởi hệ thống hấp thụ hơi ẩm (DVS). Sau khi kiểm tra DVS, mẫu XRPD không thay đổi.

Hợp chất I-1-axit cũng có thể được điều chế ở dạng vô định hình. Cụ thể là, khoảng 2 g hợp chất I-1-axit được hòa tan bằng 160 mL THF: H₂O = 1:1 ở nhiệt độ 40°C, và được lọc qua 0,45 µm thiết bị lọc bơm tiêm nylon vào bình sạch. Sau đó dịch nổi được làm đông khô để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được thể hiện là ở dạng vô định hình bằng phân tích XRPD (Fig.2).

Hợp chất I-1-axit ở dạng vô định hình có thể dễ dàng chuyển đổi thành dạng tinh thể 1. Ví dụ, khi khoảng 20 mg dạng vô định hình của hợp chất I-1-axit được tạo huyền phù trong metanol hoặc etanol và tiếp tục lắc ở nhiệt độ 40°C trong 3 ngày, chất rắn thu được (sau khi lọc và làm khô) có mẫu XRPD theo dạng 1.

Điều chế hợp chất I-1

Hợp chất I-1-axit được chuyển hóa thành hợp chất I-1 nhờ xử lý bằng natri bazơ như Na₂CO₃, NaHCO₃ hoặc NaOH. Cụ thể là, hợp chất I-1-axit (250 g, 1 eq.) và nước (200 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn. NaHCO₃ (94 g, 3 eq.) trong nước sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 45 - 50°C, và sau đó được khuấy trong vài giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0 - 5°C, thì chất rắn thu được được lọc. Chất rắn này sau đó được nghiền với axeton. Sau khi lọc hỗn hợp và làm khô, hợp chất I-1 muối mono-natri tinh thể được thu, có thể được tinh chế thêm nhờ tái kết tinh sử dụng nước hoặc dung môi hữu cơ.

Hợp chất I-1 và nước trong bình được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C, cho đến khi nó được hòa tan. Dung dịch này sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0 - 5°C, được khuấy trong nhiều giờ. Sau khi lọc hỗn hợp và làm khô, hợp chất I-1 muối mono-natri tinh thể được tinh chế thêm được thu, có thể được xử lý thêm thành dạng vô định hình bằng cách xử lý bằng dung môi hữu cơ.

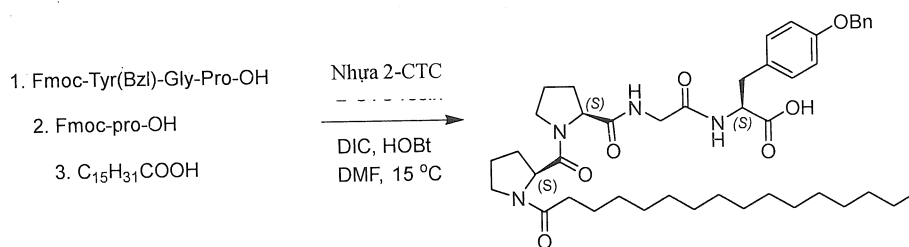
Cụ thể là, hợp chất I-1 (230,00g) được hòa tan trong THF (1L). Hỗn hợp sau đó được cô ở nhiệt độ 40 - 50°C dưới áp suất giảm; quy trình này được lặp lại 3 lần. Quy trình này sau đó được lặp lại bằng cách sử dụng MTBE (1L) thay vì THF trong 3 lần.

Sau đó, chất rắn thu được được làm khô ở nhiệt độ 40 - 50°C trong 2 giờ dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất I-1 ở dạng vô định hình (203,00g).

Ví dụ 2B. Điều chế hợp chất I-1 bằng phương pháp khác

Theo cách khác, hợp chất I-1 có thể được điều chế nhờ kết hợp phương pháp tổng hợp peptit pha chất rắn và phương pháp tổng hợp pha dung dịch.

Bước 1. Điều chế hợp chất I-1-axit (Bn)



1. Fmoc-Tyr(Bzl)-Gly-Pro-OH (5 mmol) trên nhựa, Fmoc-Pro-OH (2,53 g, 7,50 mmol) và HOBt (1,35 g, 10,0 mmol) được bổ sung vào bình phản ứng pha rắn 100 mL. Bổ sung DMF (50 mL) và DIC (1,26 g, 10,0 mmol) vào hỗn hợp. Việc thổi N₂ được duy trì 2 giờ ở nhiệt độ 15°C và dung môi được bơm ra. Nhựa được rửa bằng DMF (20 mL ×5).

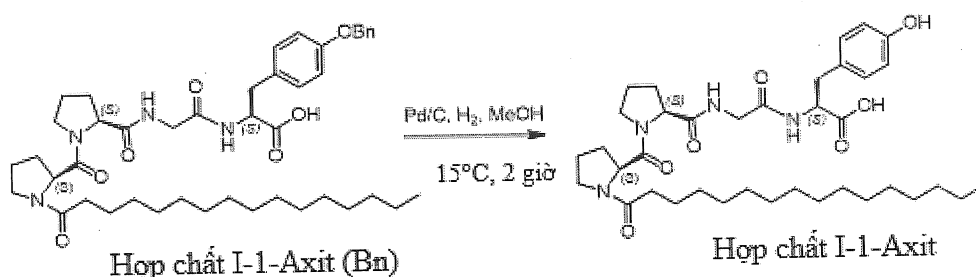
2. 20% piperidin trong DMF (25 mL, theo thể tích) được bổ sung vào bình phản ứng. Việc thổi N₂ tiếp tục trong 30 phút và dung môi được loại bỏ. Nhựa được rửa bằng DMF (50 mL ×5).

3. Axit palmitic (1,92 g, 7,49 mmol) và HOBt (1,35 g, 9,99 mmol) được bổ sung vào bình phản ứng. Bổ sung DMF (50 mL) và DIC (1,26 g, 9,99 mmol) vào hỗn hợp. Việc thổi N₂ được duy trì trong 2 giờ. Dung môi được bơm ra và nhựa được rửa bằng DMF (50 mL ×3), EtOH (25 mL ×2).

4. Một mẻ khác được chuẩn bị theo cùng cách bằng cách sử dụng cùng lượng nguyên liệu ban đầu và chất phản ứng. Hai mẻ được kết hợp và nhựa được chuyển vào bình 100 mL và 20% CF₃COOH trong DCM (50 mL, theo thể tích) được bổ sung vào bình. Sau khi lọc trong 30 phút, hỗn hợp được lọc. Quy trình này được lặp lại một lần nữa và nhựa được rửa bằng DCM (20 mL ×2). Dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (5,50 g). Phần sản phẩm thô (5,00 g) được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Phần còn lại của sản phẩm thô (500 mg) được tinh chế bằng

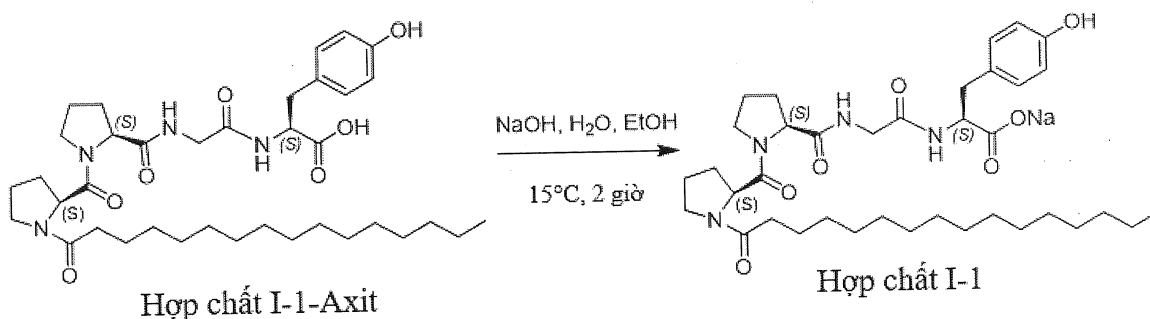
HPLC điều chế (0,1% TFA là chất phụ gia) để tạo ra hợp chất I-1-axit (Bn) (40 mg) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,40 (24H, m), 1,52-1,66 (2H, m), 1,78-2,44 (10H, m), 2,89-3,21 (2H, m), 3,40-4,07 (6H, m), 4,32-4,71 (3H, m), 5,06 (2H, s), 6,94-6,98 (2H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 7,27-7,49 (5H, m), 7,99-8,11 (1H, m). LC-MS được tính 760,5, phát hiện 761,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2. Điều chế hợp chất I-1-axit.



Bổ sung Pd/C (250 mg, 10% khối lượng, 10% mol) dưới N_2 vào dung dịch của hợp chất I-1-axit (Bn) (2,50 g, 3,29 mmol) trong MeOH (20 mL). Huyền phù được sục bằng H_2 nhiều lần và được khuấy với H_2 (15psi) ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất I-1-axit (400 mg) là chất rắn màu đỏ nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,40 (24H, m), 1,51-1,69 (2H, m), 1,79-2,47 (10H, m), 2,82-3,51 (2H, m), 3,38-4,11 (6H, m), 4,33-4,73 (3H, m), 6,63-6,76 (2H, m), 6,98-7,10 (2H, m), 7,83-8,16 (1H, m), 8,30-8,72 (1H, m).

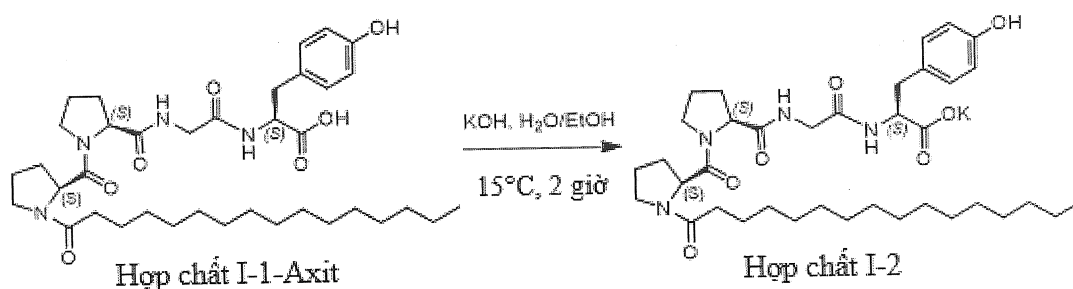
Bước 3. Điều chế hợp chất I-1



Bổ sung NaOH (0,1 M trong nước, 1,49 mL) vào dung dịch của hợp chất I-1-axit (100 mg, 0,149 mmol) trong EtOH (1 mL) và H_2O (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ. EtOH được loại bỏ dưới áp suất giảm. Nước còn lại được loại bỏ bằng cách làm đông khô để tạo ra hợp chất I-1 (60 mg) là chất rắn màu trắng.

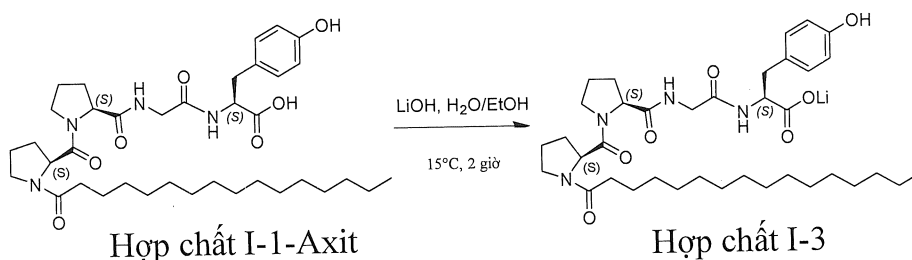
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,85 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,13-1,30 (24H, m), 1,34-1,52 (2H, m), 1,58-2,31 (10H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 3,43-3,54 (3H, m), 3,55-3,77 (3H, m, chồng lên tín hiệu nước), 3,87-4,75 (3H, m), 6,54-6,58 (2H, m), 6,86-6,93 (2H, m), 7,33-7,58 (1H, m), 8,06-8,24 (1H, m), 9,21 (1H, brs). LC-MS; được tính 692,4, phát hiện 671,4 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do)

Ví dụ 2C. Điều chế hợp chất I-2



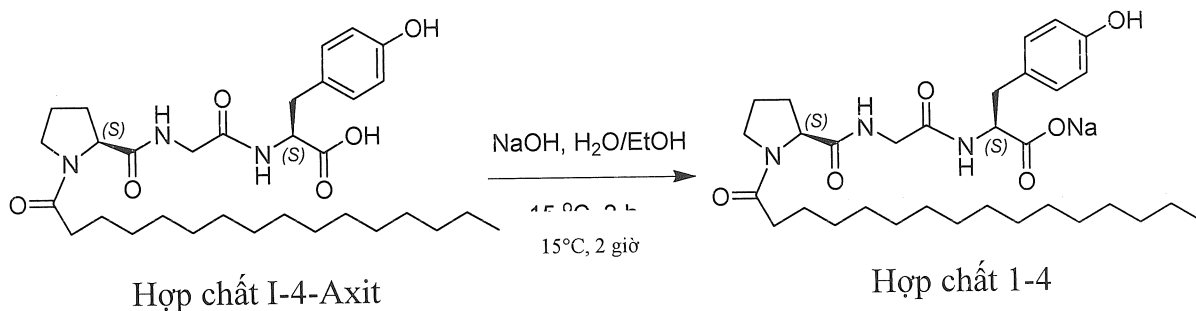
Hợp chất I-2 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,86 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,13-1,54 (26H, m), 1,58-2,31 (10H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,21-3,62 (6H, m), 3,80-4,75 (3H, m), 6,53-6,59 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,26-7,47 (1H, m), 8,05-8,25 (1H, m), 9,36 (1H, brs). LC-MS; được tính 708,4, phát hiện 671,4 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2D. Điều chế hợp chất I-3



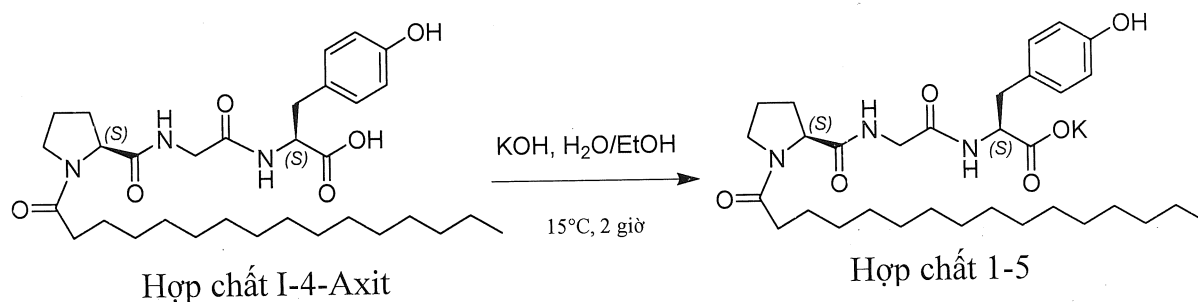
Hợp chất I-3 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,86 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,09-1,51 (26H, m), 1,58-2,31 (10H, m), 2,70-3,04 (2H, m), 3,19-3,58 (6H, m), 3,87-4,75 (3H, m), 6,55-6,60 (2H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,29-7,58 (1H, m), 7,90-8,25 (1H, m), 9,26 (1H, brs). LC-MS; được tính 676,4, phát hiện 671,4 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2E. Điều chế hợp chất I-4



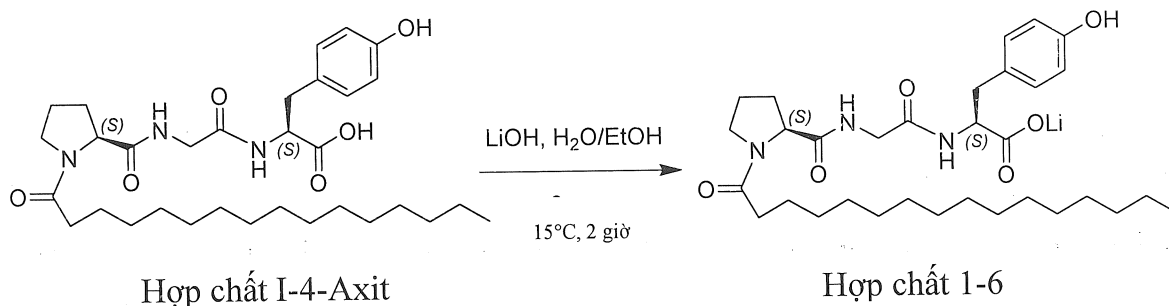
Hợp chất I-4 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,79-0,90 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,15-1,33 (24H, m), 1,36-1,53 (2H, m), 1,74-2,05 (4H, m), 2,08-3,30 (2H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,41-3,71 (4H, m, chồng lên tín hiệu nước), 3,84-3,95 (1H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 6,50-6,67 (2H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 7,22-7,37 (1H, m), 8,13-8,38 (1H, m), 9,00-9,20 (1H, brs). LC-MS được tính 579,4, phát hiện 574,3 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2F. Điều chế hợp chất I-5



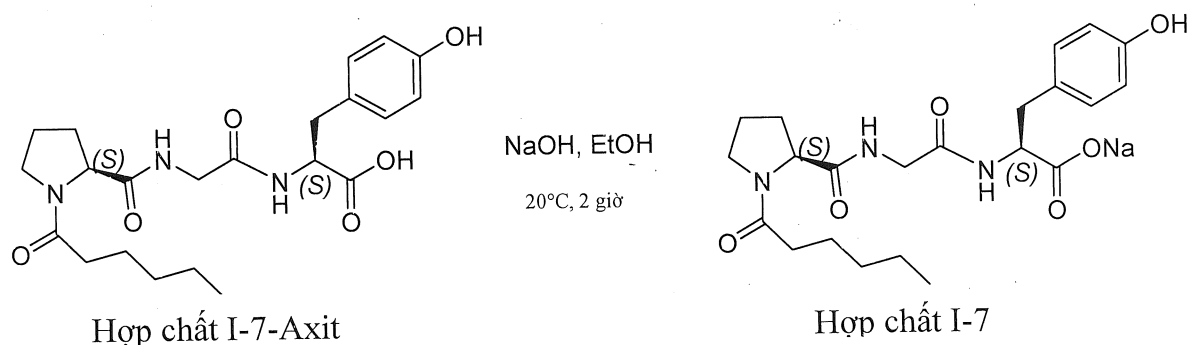
Hợp chất I-5 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,79-0,90 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,15-1,33 (24H, m), 1,36-1,53 (2H, m), 1,74-2,05 (4H, m), 2,08-3,30 (2H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,41-3,71 (4H, m), 3,84-3,95 (1H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 6,50-6,67 (2H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 7,22-7,37 (1H, m), 8,13-8,38 (1H, m), 9,00-9,20 (1H, brs). LC-MS; được tính 579,4, phát hiện 574,3 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2G. Điều chế hợp chất I-6



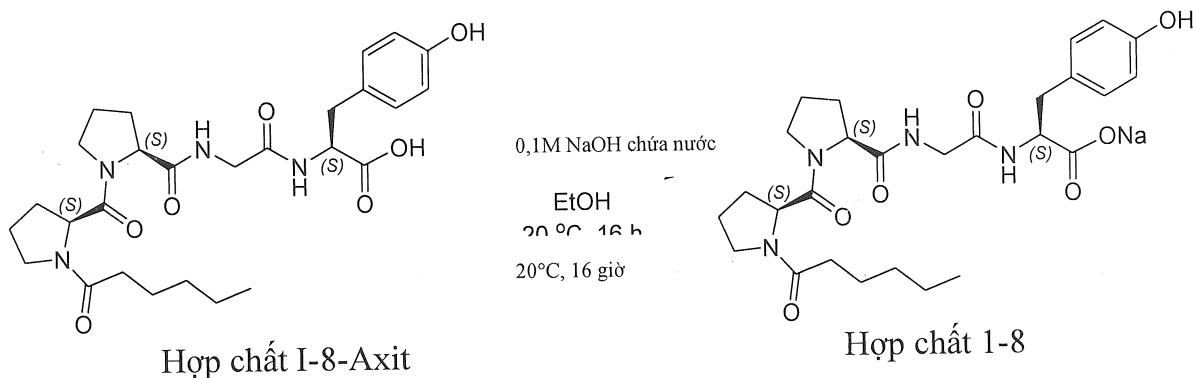
Hợp chất I-6 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,79-0,90 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,15-1,33 (24H, m), 1,36-1,53 (2H, m), 1,74-2,05 (4H, m), 2,08-3,30 (2H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,41-3,71 (4H, m, chồng lên tín hiệu nước), 3,84-3,95 (1H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 6,50-6,67 (2H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 7,22-7,37 (1H, m), 8,13-8,38 (1H, m), 9,00-9,20 (1H, brs). LC-MS được tính 579,4, phát hiện: 574,3 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2H. Điều chế hợp chất I-7



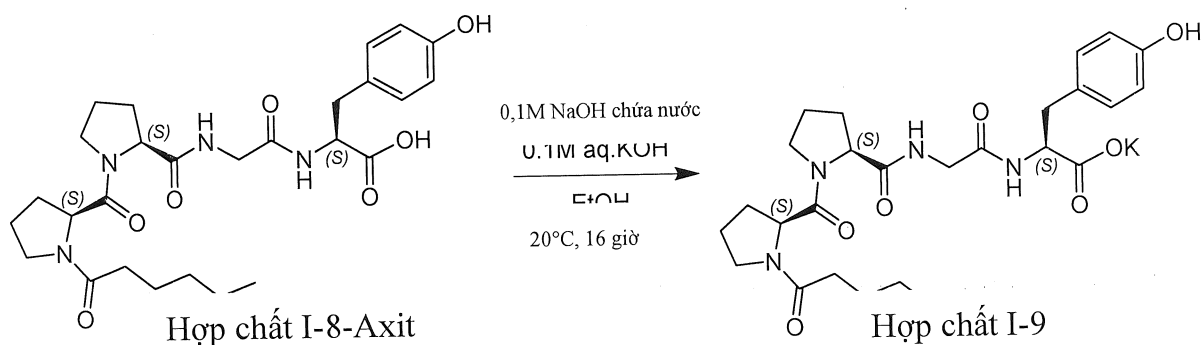
Hợp chất I-7 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,80-0,98 (3H, m), 1,22-1,38 (4H, m), 1,46-1,54 (2H, m), 1,67-1,86 (1H, m), 1,92-2,30 (5H, m), 2,77-2,82 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,35-3,67 (4H, m), 3,85-3,94 (1H, m), 4,23-4,39 (1H, m), 6,41-6,49 (2H, m), 6,79-6,88 (2H, m), 6,93-7,23 (1H, brs), 8,18-8,45 (1H, m). LC-MS được tính 455,2, phát hiện 434,2 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2I. Điều chế hợp chất I-8



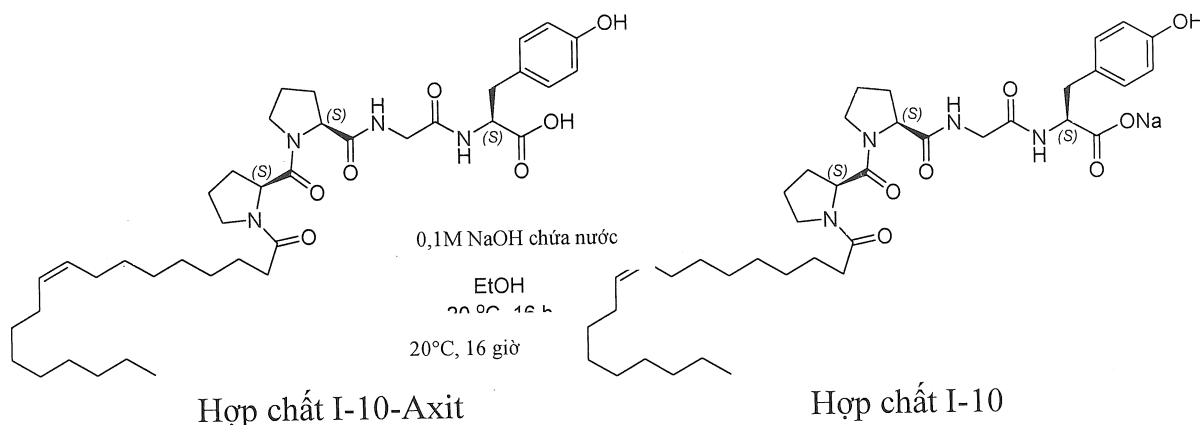
Hợp chất I-8 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,84-0,86 (3H, m), 1,21-1,26 (4H, m), 1,43-1,47 (2H, m), 1,68-2,23 (10H, m), 2,74-2,94 (2H, m), 3,45-3,63 (6H, m), 4,01-4,70 (3H, m), 6,54-6,58 (2H, m), 6,86-6,91 (2H, m), 7,49 (1H, brs), 8,14 (1H, brs), 9,19 (1H, brs). LC-MS được tính 530,2, phát hiện: 531,2 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2J. Điều chế hợp chất I-9



Hợp chất I-9 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,81-0,86 (3H, m), 1,21-1,25 (4H, m), 1,43-1,48 (2H, m), 1,84-2,23 (10H, m), 2,75-2,93 (2H, m), 3,43-3,68 (6H, m), 4,02-4,70 (3H, m), 6,54-6,58 (2H, m), 6,87-6,92 (2H, m), 7,57 (1H, brs), 8,14 (1H, brs), 9,14 (1H, brs). LC-MS được tính 530,2, phát hiện: 531,3 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 2K. Điều chế hợp chất I-10



Hợp chất I-10 được tổng hợp bằng quy trình gần như là tương tự dưới đây được sử dụng cho hợp chất I-1 được thể hiện trong ví dụ 2B. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,85 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,24-1,28 (20H, m), 1,42-1,46 (2H, m), 1,83-2,22 (12H, m), 2,78-2,92 (4H, m), 3,45-3,83 (7H, m), 4,27-4,67 (2H, m), 5,30-5,33 (2H, m), 6,52-6,54 (2H, m), 6,85-6,87 (2H, m), 7,29 (1H, brs), 8,09 (1H, brs), 9,05 (1H, brs). LC-MS được tính 696,4, phát hiện 697,4 ($[\text{MH}]^+$ của axit tự do).

Ví dụ 3. Nghiên cứu sàng lọc đa hình đối với hợp chất I-1

Như chi tiết dưới đây, dạng vô định hình và sáu dạng đa hình tinh thể, dạng A-F, được xác định trong nghiên cứu này.

Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình

Khoảng 5 g hợp chất I-1-axit được hòa tan hoàn toàn với 170 mL MeOH ở nhiệt độ 40°C trong 250 mL bình thủy tinh, và sau đó dung dịch NaOH thích hợp, được hòa tan trước trong MeOH, được bổ sung vào dung dịch axit tự do theo tỷ lệ mol 1:1. Hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng. Khi hỗn hợp này trở thành dung dịch trong sau khi khuấy qua đêm, dung dịch này được làm khô bằng cách làm bay hơi quay để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ để tạo ra hợp chất I-1 ở dạng vô định hình. Phân tích XRPD xác nhận rằng chất rắn này ở dạng vô định hình, xem Fig.3.

Dạng A của hợp chất I-1

Dạng A có thể thu được nhờ các phương pháp khác nhau. Theo một ví dụ, khoảng 1 g hợp chất I-1 được hòa tan trong 10 mL nước: axeton (1:6, theo thể tích) ở nhiệt độ 60°C . Dung dịch trong sau đó được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 5°C trong 1 giờ để tạo ra chất kết tủa. Năm mililit axeton sau đó được bổ sung vào và được

khuấy ở nhiệt độ 500 vòng/phút trong 4 ngày ở nhiệt độ phòng. Chất rắn kết tủa sau đó được thu và được làm khô qua đêm ở nhiệt độ 30°C trong lò chân không và được phân tích. Fig.4A thể hiện phân tích XRPD của dạng A. Nghiên cứu nhiệt sử dụng TGA-MS và DSC (Fig.4B) chỉ ra rằng dạng A có khoảng thu nhiệt nhỏ từ đầu do nước bị hao hụt được hấp phụ và sau đó thu nhiệt lớn hơn ở nhiệt độ 107°C do khoảng 3,1% nước kết hợp bị hao hụt. Điều này cũng được hỗ trợ bởi thí nghiệm gia nhiệt, trong đó phát hiện ra rằng dạng A có thể được khử hydro và được chuyển hóa thành dạng vô định hình sau khi gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C. Các kết quả này gợi ý rằng dạng A là dạng hydrat.

Dạng B của hợp chất I-1

Dạng B cũng có thể được thu bằng các phương pháp khác nhau. Theo một ví dụ, hợp chất I-1 được hòa tan trong IPA-axeton (1:2) ở nhiệt độ 40°C và dung dịch tạo thành sau đó được lọc qua 0,45 μm thiết bị lọc bơm tiêm nylon vào bình sạch. Dung môi sau đó được làm bay hơi trong chup khối qua đêm tạo ra chất kết tủa. Chất rắn kết tủa sau đó được thu và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 30°C qua đêm và được phân tích. Dạng B thể hiện lưỡng chiết một phần dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM), chỉ ra rằng nó là hỗn hợp dạng vô định hình và dạng tinh thể. Như được thể hiện trên Fig.5, phân tích TGA và DSC cho thấy rằng có hai khối lượng bị hao hụt khoảng 0,87% do dung môi hoặc nước dư và khoảng 1,1% tương ứng với đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ 110°C.

Dạng C của hợp chất I-1

Dạng C được thu từ việc gia nhiệt dạng A đến nhiệt độ 70°C. Fig.6A thể hiện phân tích XRD của dạng C. Dạng C thể hiện hình dạng lưỡng chiết và không đều có một số kết tụ dưới PLM. Nghiên cứu nhiệt (Fig.6B) sử dụng DSC và TGA chỉ ra rằng nó có sự thu nhiệt duy nhất ở nhiệt độ 101°C do 2,9% nước bị mất. Bên cạnh đó, dạng C có thể được chuyển hóa thành dạng A sau khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C trong nhiều ngày, chỉ ra rằng nó có thể là dạng chưa ổn định.

Dạng D của hợp chất I-1

Dạng D lần đầu tiên được quan sát trong nghiên cứu khả năng hòa tan theo độ pH của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình trong đệm USP cơ bản, tuy nhiên, nó dễ dàng

được chuyển hóa thành dạng A sau khi làm khô trong chân không ở nhiệt độ 25°C qua đêm. Fig.7 thể hiện phân tích XRPD so sánh dạng A và dạng D. Fig.7 cũng thể hiện rằng khi khô, dạng D được chuyển hóa ngược lại thành dạng A.

Dạng E của hợp chất I-1

Dạng E được thu từ dạng A hoặc dạng vô định hình được bảo quản ở nhiệt độ 60°C và 40°C/75%RH trong 2 tuần. Có số liệu tương tự đối với số liệu DSC/TGA (Fig.8B) với dạng A và dạng C, nhưng có mẫu XRPD khác nhau (xem Fig.8A).

Dạng F của hợp chất I-1

Dạng F được thu từ nghiên cứu cạnh tranh của dạng A và E khi hoạt tính của nước bằng 0,3 ở nhiệt độ 40°C. Khoảng 10 mg dạng A và 10 mg dạng E mỗi dạng được cân vào dung dịch bão hòa của axetonitril/nước (98:2) có hoạt tính của nước bằng 0,3. Huyền phù sau đó được tạo huyền phù đặc trong 2 ngày hoặc 6 ngày ở nhiệt độ 40°C. Chất rắn thu được được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 30°C qua đêm và sau đó kiểm tra bằng XRPD (Fig.9A). Nghiên cứu nhiệt (Fig.9B) sử dụng TGA và DSC chỉ ra rằng nó có khoảng thu nhiệt lớn hơn từ đầu với khoảng 5,6% khối lượng bị hao hụt và sau đó thu nhiệt nhỏ ở nhiệt độ 110°C.

Độ ổn định của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình

Độ ổn định của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình cũng được thực hiện theo hướng dẫn ICH. Hợp chất I-1 được phát hiện là ổn định ở 25±2°C/60±5%RH và 40±2°C/75±5%RH trong 6 tháng hoặc lâu hơn.

Dựa trên phân tích XRPD, không có sự biến đổi dạng đối với hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được quan sát ở tất cả các điều kiện kiểm tra ngoại trừ việc nó có thể được chuyển thành dạng A ở điều kiện độ ẩm cao trong 1 tuần. Điều này thể hiện rằng hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có thể là ổn định khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C/75%RH có sự bảo vệ khỏi hơi ẩm tốt, ở nhiệt độ 60°C và nhiệt độ xung quanh, mà không thay đổi dạng đa hình.

Ví dụ 4. Độ hòa tan của hợp chất I-1-axit

Ví dụ này thể hiện kiểm tra độ hòa tan gần đúng của hợp chất I-1-axit được thực hiện trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ phòng thí nghiệm xung quanh.

Kiểm tra độ hòa tan được thực hiện bằng cách pha loãng bằng tay kết hợp với quan sát bằng mắt. Như được thể hiện dưới đây, hợp chất I-1-axit có độ hòa tan kém (< 1 mg/mL) trong hầu hết dung môi hữu cơ và nước (bảng 1).

Bảng 1. Kết quả độ hòa tan gần đúng ở nhiệt độ phòng

Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)	Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)
Metanol	1 - 5	Heptan	< 1
Etanol	< 1	Xyclohexan	< 1
Rượu isopropyl	< 1	1,4-dioxan	< 1
1-butanol	< 1	DMSO	10 - 25
Axetonitril	< 1	DMF	1 - 5
Axeton	< 1	N-metyl pyrrolidon	1 - 5
Metyl etyl keton	< 1	Nước	< 1
Metyl isobutyl keton	< 1	MeOH-H ₂ O (1:1)	< 1
Etyl axetat	< 1	MeOH-H ₂ O (3:1)	< 1
Isopropyl axetat	< 1	EtOH-H ₂ O (1:1)	< 1
Metyl t-butyl ete	< 1	EtOH-H ₂ O (3:1)	< 1
Tetrahydrofuran	< 1	ACN-H ₂ O (1:1)	< 1
2-metyl tetrahydrofuran	< 1	Axeton-H ₂ O (1:2)	< 1
Toluen	< 1	THF-H ₂ O (1:1)	1 - 5

Nghiên cứu khác chỉ ra rằng độ hòa tan trong nước của hợp chất I-1-axit nhỏ hơn 2 µg/mL.

Ví dụ 5. Nghiên cứu độ hòa tan đối với hợp chất I-1

Trong ví dụ này, kiểm tra độ hòa tan gần đúng của hợp chất I-1 (vô định hình) được thực hiện trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ phòng thí nghiệm xung quanh. Độ hòa tan cũng được kiểm tra bằng cách pha loãng bằng tay kết hợp với quan sát bằng mắt. Cụ thể là, lượng đã biết của hợp chất I-1 được cân và được bổ sung vào lọ nhỏ. Lượng dung môi đã biết được bổ sung từ từ vào lọ nhỏ cùng với khuấy ổn định. Việc bổ sung dung môi được giữ ở tốc độ rất chậm để giảm thiểu bất kỳ dung môi dư nào vượt quá lượng cần để hòa tan hoàn toàn chất rắn. Để kiểm tra chéo độ hòa tan, lượng nhỏ hợp chất I-1 được bổ sung vào lọ nhỏ để xác định rằng dung dịch trở nên đục. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. Độ hòa tan của hợp chất I-1 (vô định hình)

Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)	Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)
Metanol	> 100	Heptan	< 1
Etanol	50 - 100	Xyclohexan	< 1
Rượu isopropyl	50 - 100	1,4-dioxan	33,3 - 50
1-butanol	50 - 100	DMSO	50 - 100
Axetonitril	< 1	DMF	20 - 33,3
Axeton	< 1	N-metyl pyrrolidon	50 - 100
Metyl etyl keton	3,3 - 5,0	Nước	> 100
Metyl isobutyl keton	1,2 - 1,4	Metanol : H ₂ O (1:1)	> 100
Etyl axetat	< 1	Metanol : H ₂ O (3:1)	> 100
Isopropyl axetat	< 1	Etanol : H ₂ O (1:1)	50 - 100
Metyl t-butyl ete	< 1	Etanol : H ₂ O (3:1)	50 - 100
Tetrahydrofuran	> 100	Axetonitril : H ₂ O (1:1)	50 - 100
2-metyl tetrahydrofuran	> 100	Axeton : H ₂ O (1:2)	50 - 100
Toluen	50 - 100	Tetrahydrofuran : H ₂ O (1:1)	50 - 100

So sánh độ hòa tan của dạng vô định hình, dạng A và E của hợp chất I-1

Độ hòa tan của dạng vô định hình, dạng A hoặc E của hợp chất I-1 trong nước được nghiên cứu thêm. Cụ thể là, khoảng 250 mg hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, dạng A và E mỗi dạng được tạo huyền phù trong lọ nhỏ 2 mL HPLC với 0,9 mL nước. Mỗi huyền phù sau đó được lắc ở nhiệt độ 25°C với tốc độ 1000 vòng/phút. Huyền phù được phân tích trong 1 giờ và 24 giờ. Cụ thể là, ở thời điểm 1 giờ hoặc 24 giờ, huyền phù đặc được ly tâm và được phân tích bằng HPLC. Giá trị pH của phân lỏng ngưng cái được đo, và phần dư được xác định đặc điểm bởi XRPD.

Nghiên cứu này cho thấy rằng dạng vô định hình có thể đạt đến độ hòa tan (>200 mg/mL) cao hơn dạng A và E (khoảng 180 mg/mL) trong nước trong 1 giờ ở nhiệt độ 25°C, mặc dù độ hòa tan của dạng vô định hình giảm xuống sau đó đến khoảng 180 mg/mL ở khoảng 24 giờ. Xem bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Kết quả về độ hòa tan của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, dạng A và

E

Hợp chất I-1	Thời điểm (giờ)	Độ hòa tan ở nhiệt độ 25°C (mg/mL)	Độ pH cuối cùng	Mẫu XRPD (Khối lượng)
Dạng vô định hình	1	239,1	9,05	D

	24	180,1	9,03	Hầu hết là D
Dạng A	1	184,5	8,91	A+D
	24	208,6	8,70	-
Dạng E	1	171,3	9,08	A+D
	24	199,4	8,70	-

Kết quả ở trên cho thấy rằng độ hòa tan động lực của hợp chất I-1 (muối natri) có thể bất ngờ rất cao (khoảng 200 mg/mL) ở nhiệt độ 25°C. Nghiên cứu khác chỉ ra rằng muối kali, hợp chất I-2, có độ hòa tan tương tự độ hòa tan của muối natri, khoảng 166 - 200 mg/mL độ hòa tan động lực ở nhiệt độ 25°C.

Ví dụ 6. Tăng cường độ hòa tan của hợp chất I-1

Hợp chất I-1 có thể được bào chế với tá dược được dụng. Trong ví dụ này, độ hòa tan trong nước của hợp chất I-1 trong sự có mặt của các tá dược khác nhau được nghiên cứu.

Cụ thể là, khoảng 50 mg hợp chất I-1 được cân vào lọ nhỏ HPLC 1,5 mL, và 0,2 mL môi trường khác nhau sau đó được bổ sung vào mỗi lọ nhỏ. Hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ 25°C ở tốc độ 700 vòng/phút. Sau 24 giờ lắc, huyền phù đặc được ly tâm hai lần và được phân tích. Dịch nổi được phân tích bằng HPLC. Kết quả độ hòa tan được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Độ hòa tan của hợp chất I-1 trong nước với tá dược

Các tá dược	Hàm lượng trong nước (% khối lượng/thể tích)	Độ hòa tan (mg/mL)
Meglumín	1 %	190
	2 %	> 250*
	5 %	> 250*
	10 %	> 270
Cremophor RH 40	1%	231
	10%	209
TWEEN 80	1%	215
	10%	198
HP β CD	5%	< 250*
HPMC E3	5%	< 250*
Meglumín : Cremophor RH 40 (1:1, theo khối lượng)	10%	> 250*

* Số liệu này dựa trên độ hòa tan gần đúng bằng cách quan sát bằng mắt, không bằng cách phân tích HPLC.

Độ ổn định của hợp chất I-1 trong dung dịch meglumin

Meglumin hứa hẹn làm tăng cường độ hòa tan của hợp chất I-1, độ ổn định vật lý của hợp chất I-1 trong dung dịch meglumin được kiểm tra. Nghiên cứu này cho thấy (bảng 5) dạng bào chế hợp chất I-1 ở nồng độ 200 mg/mL trong nước bằng 3%, 4%, hoặc 5% meglumin, hoặc lớn hơn, chứng minh độ ổn định vật lý tốt khi được bảo quản ở nhiệt độ 25°C, thậm chí sau khi bảo quản trong 13 ngày. Kết quả này chỉ ra rằng việc bổ sung 3% meglumin sẽ hữu ích để bào chế dung dịch, đặc biệt khi nồng độ của hợp chất I-1 cao. Ngược lại, dạng bào chế chứa nước có nồng độ của hợp chất I-1 bằng 200 mg/mL, mà không chứa meglumin, bắt đầu tạo ra kết tủa sau khi bảo quản 1 ngày ở nhiệt độ 25°C. Độ ổn định của dung dịch của hợp chất I-1 được phát hiện là nhạy với nhiệt độ. Khi bảo quản ở nhiệt độ 5°C, dung dịch của hợp chất I-1 không ổn định về mặt vật lý thậm chí ở 5 mg/mL dạng bào chế dung dịch có nồng độ meglumin khác nhau (2-5%).

Bảng 5. Độ ổn định của dung dịch có nồng độ meglumin khác nhau (khối lượng trên thể tích) ở nhiệt độ 25°C

Hợp chất	Chất dẫn thuốc	Nồng độ, mg/mL	Về bề ngoài
Hợp chất I-1	Nước	Khoảng 200	Kết tủa sau 1 ngày
	Meglumin, 2%	200	Kết tủa sau 2 ngày
	Meglumin, 2%	250	Kết tủa sau 1 ngày
	Meglumin, 3%	200	Không kết tủa cho đến khi 3 tuần
	Meglumin, 4%	200	Không kết tủa cho đến khi 3 tuần
	Meglumin, 5%	200	Không kết tủa cho đến khi 3 tuần
	Meglumin, 5%	250	Kết tủa sau 5 ngày
	Meglumin, 5%	300	Kết tủa sau 3 ngày

CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N1CCCN1C(=O)[C@H](N)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)[O-][K+]

69

Nghiên cứu khác cũng thể hiện rằng dạng A2 có độ ổn định tinh thể tốt và là ổn định khi được bảo quản ở ba điều kiện khác nhau (25°C/92,5%RH, 40°C/75%RH, 60°C), thậm chí trong 25 ngày.

Dạng B2 của hợp chất I-2 có thể được điều chế như dưới đây. Khoảng 300 mg hợp chất I-2 được hòa tan bằng 3 mL axeton: nước (1:1) ở nhiệt độ 50°C trong lọ thủy tinh nhỏ 8 mL. Và dung dịch được lọc vào lọ nhỏ sạch, sau đó được làm bay hơi trong chụp khối để làm kết tủa chất rắn. XRPD chỉ ra dạng tinh thể khác với dạng A2. Dạng B2 là dạng chưa ổn định và là dạng tinh thể kém.

Nghiên cứu độ hòa tan của hợp chất I-2

Độ hòa tan của hợp chất I-2 (vô định hình) ở nhiệt độ phòng được kiểm tra bằng cách sử dụng phương pháp tương tự phương pháp được mô tả trong ví dụ 4 và 5. Kết quả kiểm tra độ hòa tan được mô tả trong bảng 6.

Bảng 6. Độ hòa tan của hợp chất I-2 (vô định hình) ở nhiệt độ phòng

Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)	Dung môi	Độ hòa tan (mg/mL)
Metanol	> 100	Heptan	< 1
Etanol	50 - 100	Xyclohexan	< 1
Rượu isopropyl	1 - 5	1,4-dioxan	< 1
1-butanol	1 - 5	DMSO	50 - 100
Axetonitril	< 1	DMF	50 - 100
Axeton	< 1	N-metyl pyrrolidon	50 - 100
Metyl etyl keton	< 1	Nước	> 100
Metyl isobutyl keton	< 1	Metanol : H ₂ O (95:5)	> 100
etyl axetat	< 1	Metanol : H ₂ O (90:10)	> 100
Isopropyl axetat	< 1	Etanol : H ₂ O (95:5)	25 - 50
Metyl t-butyl ete	< 1	Etanol : H ₂ O (90:10)	25 - 50
Tetrahydrofuran	< 1	Axetonitril : H ₂ O (95:5)	< 1
2-metyl tetrahydrofuran	< 1	Axeton : H ₂ O (97:3)	< 1
Toluen	< 1	Tetrahydrofuran:H ₂ O (95:5)	50 - 100

Ví dụ 8. Nghiên cứu chọn lọc muối của hợp chất I-1-axit

Trong nghiên cứu đối với muối hoặc đồng tinh thể có độ hòa tan khác thường trong nước, việc sàng lọc muối được thực hiện trong etanol, IPA, 90% IPA, axetonitril, tetrahydrofuran (THF) và dung dịch có độ pH 12 (được điều chế bằng cách sử dụng

NaOH). Các kỹ thuật chung như bay hơi và huyền phù đặc được sử dụng cho quá trình sàng lọc và các chất phản ứng không giới hạn đối với đồng tinh thể/muối bao gồm axit axetic, axit 4-aminosalixylic, amoni clorua, axit benzensulfonic, cafein, canxi clorua, canxi hydroxit, axit 1R-(-)-10-camphorsulfonic, axit 1S-(+)-10-camphorsulfonic, axit xitric, đồng sulfat, axit 1,2-etan disulfonic, axit etansulfonic, axit clohydric, axit 4-hydroxybenzoic, axit 1-hydroxy-2-naphthoic, magie sulfat, axit metansulfonic, axit 1,5-naphtalen disulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, nicotinamit, natri hydroxit, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, lithi hydroxit, lithi cacbonat, lithi hydro cacbonat, axit phosphoric, axit p-toluenesulfonic, bạc nitrat, natri sulfat, sucroza, axit sulphuric, axit trifluoroaxetic, kẽm oxit, kẽm sulfat, axit adipic, axit aspartic, axit fumaric, axit galic, axit gluconic, axit glutamic, glyxin, axit glycolic, axit lactic, leuxin, axit maleic, axit malic, axit malonic, axit mandelic, axit mucic, axit oxalic, axit pivalic, axit salixylic, axit suxinic, axit tarttric, kali sulfat, meglumin, arginin, lysin, kali hydroxit, kali cacbonat, kali hydro cacbonat. Một số ví dụ được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7. Ví dụ điều chế các dạng muối khác nhau của hợp chất I-1-axit

Số	Chất phản ứng	Phương pháp kết tinh	Phương pháp điều chế
1	NaOH	Kết tinh chống dung môi	Sản phẩm tinh thể thu được bằng cách bổ sung etyl axetat vào dung dịch của hợp chất I-1-axit và NaOH (1:1) trong 90% dung dịch IPA và để yên ở nhiệt độ phòng trong vài ngày.
2	Ca(OH) ₂	Bay hơi hoặc kết tinh chất chống dung môi	(a) Lấy hợp chất I-1-axit và Ca(OH) ₂ theo tỷ lệ mol 1:1 trong etanol hoặc IPA, khuấy dung dịch cho đến khi nó trở nên trong và sau đó làm bay hơi dung dịch ở nhiệt độ phòng để thu được dạng mong muốn. (b) Lấy hợp chất I-1-axit và Ca(OH) ₂ theo tỷ lệ mol 1:1 trong etanol hoặc IPA, khuấy dung dịch cho đến khi nó trở nên trong và sau đó bổ sung axetonitril làm chất chống dung môi vào dung dịch ở nhiệt độ phòng để thu được dạng mong muốn.

3	Na_2SO_4	Phương pháp bay hơi	25 mg hợp chất I-1-axit được hòa tan bằng Na_2SO_4 theo tỷ lệ mol 1:1 trong 5 mL dung dịch có độ pH 12 để tạo ra dung dịch trong. Dung dịch trong được làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng để thu được sản phẩm mong muốn
4	CaCl_2	Huyền phù đặc	(a) 100 mg hợp chất I-1-axit được bổ sung vào 10mL dung dịch có độ pH 12 với CaCl_2 ở tỷ lệ mol 1:1. Dung dịch được khuấy 1 - 2 ngày để thu được sản phẩm mong muốn. (b) để thu được dạng khan, tinh thể tạo thành được gia nhiệt trên đĩa nóng ở nhiệt độ 70°C trong 10 - 15 phút.
5	MgSO_4	Huyền phù đặc	(a) 100 mg hợp chất I-1-axit được bổ sung vào 10 mL dung dịch có độ pH 12 với MgSO_4 ở tỷ lệ mol 1:1. Dung dịch được khuấy 1 - 2 ngày để thu được sản phẩm mong muốn. (b) Để thu được dạng khan, tinh thể tạo thành được gia nhiệt trên đĩa nóng ở nhiệt độ 70°C trong 10-15 phút.
6	ZnSO_4	Huyền phù đặc	(a) 100 mg hợp chất I-1-axit được bổ sung vào 10mL dung dịch có độ pH 12 với ZnSO_4 ở tỷ lệ mol 1:1. Dung dịch được khuấy trong 1-2 ngày để thu được sản phẩm mong muốn. (b) Để thu được dạng khan, tinh thể tạo thành được gia nhiệt trên đĩa nóng ở nhiệt độ 70°C trong 10-15 phút.
7	ZnO	Huyền phù đặc	Lấy hợp chất I-1-axit và ZnO theo tỷ lệ mol 1:1 và huyền phù đặc trong dung dịch có độ pH 12 (được điều chế bằng cách sử dụng NaOH) trong 4 ngày để thu được sản phẩm mong muốn.
8	Glyxin	Bay hơi	25 mg hợp chất I-1-axit được hòa tan bằng glyxin ở tỷ lệ mol 1:1 trong 5 mL dung dịch có độ pH 12 để tạo ra dung dịch trong. Dung dịch trong này được làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng để thu được sản phẩm mong muốn.

Dạng bào chế ví dụ 1. Dạng bào chế A, hợp chất I-1 trong viên nang bao phim tan trong ruột

Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được sử dụng cho các dạng bào chế khác nhau trong ví dụ này.

Ở dạng bào chế A, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được trộn với magie stearat ở tỷ lệ khối lượng bằng khoảng 99:1 (hợp chất I-1 trên magie stearat). Hỗn hợp sau đó được bọc trong viên nang HPMC bao phim tan trong ruột. Lớp bao phim tan trong ruột chứa hỗn hợp của Eudragit L/S100, trietyl xitrat, talc và etanol.

Dạng bào chế viên nang bao phim tan trong ruột được kiểm tra độ ổn định và độ hòa tan. Phát hiện ra rằng sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH, thì dạng bào chế thể hiện không có sự giảm lượng hợp chất I-1, không tăng lượng hợp chất I-1 liên quan đến tạp chất, và không thay đổi hợp chất I-1 ở dạng vô định hình thành dạng tinh thể (xem Fig.12), mặc dù hàm lượng nước của dạng bào chế tăng nhẹ. Do đó, dạng bào chế này có thể là ổn định khi bảo quản.

Kiểm tra sự hòa tan *in vitro* được thực hiện đối với dạng bào chế A theo quy trình nghiên cứu sự hòa tan A. Kết quả cho thấy rằng sau 2 giờ trong 0,1 N dung dịch HCl, tất cả viên nang nguyên vẹn. Và sau khi đặt viên nang vào trong môi trường hòa tan có độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng đệm Na_3PO_4 , tất cả viên nang kiểm tra, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 2 giờ, và đối với một số viên nang, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 1 giờ. Thu được kết quả về cơ bản là tương tự khi dạng bào chế A được kiểm tra quanh thời điểm nó được điều chế và sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH. Do đó, dạng bào chế A có thể làm chậm sự giải phóng của hợp chất I-1 cho đến khi nó đạt đến môi trường không có tính axit, mà sau đó có thể giải phóng nhanh về cơ bản là tất cả hợp chất I-1. Đặc tính này sẽ là có lợi để điều trị bệnh như bệnh viêm đường ruột được mô tả trong bản mô tả này, tại đó phân phối thành phần hoạt tính như hợp chất I-1 đến đường dạ dày ruột hoặc ruột thấp hơn được mong muốn.

Dạng bào chế ví dụ 2. Dạng bào chế B, API được phủ trong viên nang

Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được sử dụng cho các dạng bào chế khác nhau trong ví dụ này.

Ở dạng bào chế B, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được bao phim tan trong ruột bằng lớp bao phim tan trong ruột mà chứa hỗn hợp của Eudragit L/S100, triethyl xitrat, talc và etanol. Tỷ lệ khối lượng giữa hợp chất I-1 và lớp bao phim tan trong ruột bằng khoảng 60:40. Hợp chất I-1 bao phim tan trong ruột sau đó được bọc trong viên nang HPMC.

Dạng bào chế viên nang này cũng được kiểm tra độ ổn định và độ hòa tan. Phát hiện ra rằng sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH, thì dạng bào chế này thể hiện không có sự giảm lượng hợp chất I-1, không tăng lượng hợp chất I-1

liên quan đến tạp chất, và không thay đổi hợp chất I-1 ở dạng vô định hình thành dạng tinh thể, mặc dù hàm lượng nước của dạng bào chế tăng nhẹ. Do đó, dạng bào chế B cũng được bảo quản ổn định.

Kiểm tra sự hòa tan *in vitro* được thực hiện đối với dạng bào chế A theo quy trình nghiên cứu sự hòa tan A. Kết quả cho thấy rằng sau 2 giờ trong 0,1 N dung dịch HCl, tất cả viên nang bị phân hủy một phần hoặc bị phồng lên. Và sau khi đặt các viên nang vào trong môi trường hòa tan có độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng đệm Na_3PO_4 , tất cả viên nang kiểm tra, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 2 giờ, và đối với một số viên nang, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 1 giờ. Thu được kết quả về cơ bản là tương tự khi dạng bào chế B được kiểm tra quanh thời điểm nó được điều chế và sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH. Do đó, dạng bào chế B cũng có thể làm chậm sự giải phóng của hợp chất I-1 cho đến khi nó đạt đến môi trường không có tính axit, mà sau đó có thể giải phóng nhanh về cơ bản là tất cả hợp chất I-1. Do đó, dạng bào chế B cũng có thể đặc biệt phù hợp để điều trị bệnh như bệnh viêm đường ruột được mô tả trong bản mô tả này, tại đó phân phối thành phần hoạt tính như hợp chất I-1 đến đường dạ dày ruột hoặc ruột thấp hơn được mong muốn.

Dạng bào chế ví dụ 3. Dạng bào chế C, API được tạo hạt trong viên nang

Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được sử dụng cho các dạng bào chế khác nhau trong ví dụ này.

Ở dạng bào chế C, hợp chất I-1 ở dạng vô định hình đầu tiên được trộn với Eudragit S 100 (copolymer của axit metacrylic), và Pharmacoat Hypromellose 606 (HPMC). Hỗn hợp này sau đó được thực hiện quá trình tạo hạt tầng sôi có vòi phun ở trên sử dụng etanol làm chất lỏng tạo hạt. Theo một ví dụ, thông số tạo hạt tầng sôi được thiết đặt như sau: nhiệt độ không khí đầu vào bằng $60-72^\circ\text{C}$; nhiệt độ đầu ra bằng khoảng $38-42^\circ\text{C}$; nhiệt độ sản phẩm bằng khoảng $38-42^\circ\text{C}$; điểm sương bằng khoảng $10-20^\circ\text{C}$; thể tích không khí bằng khoảng $50-150\text{ m}^3/\text{giờ}$; áp suất phun bằng 1,8-2,2 bar; và túi lọc lắc khoảng 10 giây lắc/60 giây không lắc, chế độ GPCG. Sau khi tất cả etanol được phun, thể tích không khí được giảm đến $50\text{ m}^3/\text{giờ}$ và sự tạo hạt ướt được làm khô để nhiệt độ sản phẩm bằng khoảng $38-42^\circ\text{C}$. Theo một ví dụ, các hạt khô được sàng lọc bằng cách sử dụng Quadro Comil Model 197 Unit, được trang bị cánh

khuấy tròn, màn hình 1016 micromet tròn có lưới, khoảng cách $0,05 \text{ in} + 0,1 \text{ in}$, tổng số $0,15 \text{ in}$, tốc độ 450 vòng/phút. Sau đó, các hạt được trộn với magie stearat và theo một số ví dụ, cũng được sàng lọc bằng tay bằng sàng 600 micron, và sau đó được bọc trong viên nang HPMC. Phần trăm khối lượng (ngoại trừ viên nang HPMC) như dưới đây: Hợp chất 1, khoảng 75%; Eudragit S 100, khoảng 20%; Pharmacoat Hypromellose 606 (khoảng 4%); và magie stearat (khoảng 1%).

Dạng bào chế viên nang này cũng được kiểm tra độ ổn định và độ hòa tan. Phát hiện ra rằng sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 6 tháng ở 75% RH, thì dạng bào chế này là ổn định khi bảo quản, không có sự giảm lượng hợp chất I-1, không tăng lượng hợp chất I-1 liên quan đến tạp chất, và không thay đổi hợp chất I-1 ở dạng vô định hình thành dạng tinh thể, mặc dù hàm lượng nước của dạng bào chế tăng nhẹ.

Kiểm tra sự hòa tan *in vitro* được thực hiện đối với dạng bào chế C theo quy trình nghiên cứu sự hòa tan A. Kết quả cho thấy rằng sau 2 giờ trong 0,1 N dung dịch HCl, tất cả viên nang được kiểm tra, ngoại trừ một viên nang, phân hủy một phần. Và sau khi đặt viên nang vào trong môi trường hòa tan có độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng đệm Na_3PO_4 , tất cả viên nang kiểm tra, về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 1 giờ. Thu được kết quả về cơ bản là tương tự khi dạng bào chế C được kiểm tra quanh thời điểm nó được điều chế và sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH. Do đó, dạng bào chế C cũng có thể làm chậm sự giải phóng của hợp chất I-1 cho đến khi nó đạt đến môi trường không có tính axit, mà sau đó có thể giải phóng nhanh về cơ bản là tất cả hợp chất I-1. Do đó, dạng bào chế C cũng có thể đặc biệt phù hợp để điều trị bệnh như bệnh viêm đường ruột được mô tả trong bản mô tả này, tại đó phân phối thành phần hoạt tính như hợp chất I-1 đến đường dạ dày ruột hoặc ruột thấp hơn được mong muốn.

Dạng bào chế ví dụ 4. Dạng bào chế D, viên nén nén trực tiếp có lớp bao phim tan trong ruột

Hợp chất I-1 ở dạng vô định hình được sử dụng cho các dạng bào chế khác nhau trong ví dụ này.

Ở dạng bào chế D, viên nén nén trực tiếp có lớp bao phim tan trong ruột được điều chế bằng cách sử dụng hỗn hợp của hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, Eudragit S

100 (copolyme của axit metacrylic-metylmecacrylat 1:2), xenluloza vi tinh thể được silic hóa và magie stearat. Phần trăm khối lượng của viên nén như sau: Hợp chất 1, khoảng 40%; Eudragit S 100, khoảng 20%; xenluloza vi tinh thể được silic hóa, khoảng 39%; và magie stearat, khoảng 1%.

Dạng bào chế viên nén cũng được kiểm tra độ ổn định và độ hòa tan. Phát hiện ra rằng sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH, thì dạng bào chế này là ổn định, không có sự giảm lượng hợp chất I-1, không tăng lượng hợp chất I-1 liên quan đến tạp chất, và không thay đổi hợp chất I-1 ở dạng vô định hình thành dạng tinh thể, mặc dù hàm lượng nước của dạng bào chế tăng nhẹ.

Tương tự, kiểm tra sự hòa tan *in vitro* được thực hiện đối với dạng bào chế D theo quy trình nghiên cứu sự hòa tan A. Kết quả cho thấy rằng sau 2 giờ trong 0,1 N dung dịch HCl, tất cả viên nang bị phân hủy một phần. Và sau khi đặt viên nén trong môi trường hòa tan có độ pH được điều chỉnh đến 7,4 bằng đệm Na_3PO_4 , khoảng 40-65% của hợp chất I-1 được giải phóng trong 1 giờ; khoảng 80-100% của hợp chất I-1 được giải phóng trong 2 giờ, và về cơ bản là tất cả hợp chất I-1 được giải phóng trong 4 giờ. Thu được kết quả về cơ bản là tương tự khi dạng bào chế D được kiểm tra quanh thời điểm nó được điều chế và sau khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng ở 75% RH. Do đó, dạng bào chế D chia sẻ các đặc tính giải phóng chậm tương tự dạng bào chế có công thức A-C. Do đó, dạng bào chế D cũng là phù hợp để điều trị bệnh như bệnh viêm đường ruột được mô tả trong bản mô tả này, trong đó phân phối thành phần hoạt tính như hợp chất I-1 đến đường dạ dày ruột hoặc ruột thấp hơn được mong muốn.

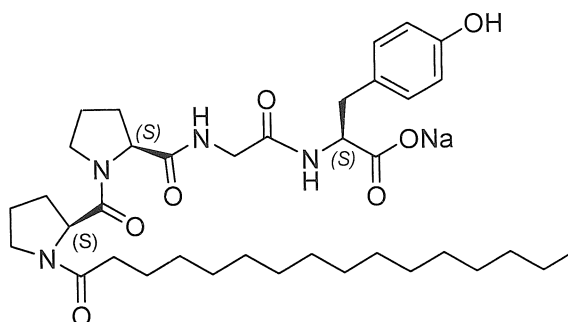
Được đánh giá rằng phần mô tả chi tiết sáng chế, và không phải là phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và tóm tắt được dự định là cần được sử dụng để làm rõ yêu cầu bảo hộ. Phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và tóm tắt có thể nêu ra một hoặc nhiều nhưng không phải tất cả các phương án làm ví dụ theo sáng chế như được bao hàm bởi (các) tác giả sáng chế, và do đó, không được dự định làm giới hạn sáng chế và yêu cầu bảo hộ đi kèm theo cách bất kỳ.

Sáng chế được mô tả ở trên cùng với sự hỗ trợ của các cụm xây dựng chức năng minh họa việc thực hiện các chức năng và mối quan hệ cụ thể của chúng. Ranh giới của các cụm xây dựng chức năng này đã được xác định một cách tùy ý trong bản mô tả

này để thuận tiện cho việc mô tả. Các ranh giới khác có thể được xác định miễn là các chức năng và mối quan hệ cụ thể của chúng được thực hiện một cách thích hợp.

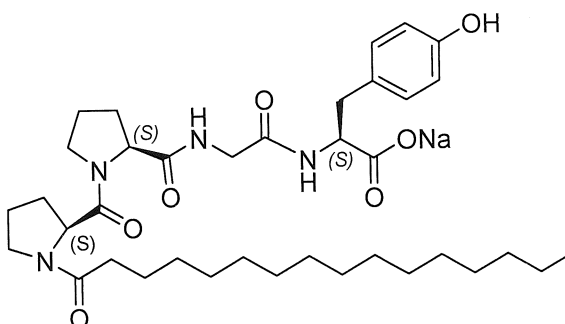
Phần mô tả nêu trên của các phương án cụ thể cũng chỉ ra đầy đủ bản chất chung của sáng chế mà bằng cách sử dụng hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể dễ dàng cải biến và/hoặc làm phù hợp cho các ứng dụng khác nhau của các phương án cụ thể này, mà không phải thử nghiệm quá nhiều, không xa rời khái niệm chung về sáng chế. Do đó, sự phù hợp và cải biến được dự định nằm trong nghĩa và phạm vi tương đương của phương án được bộc lộ, dựa trên chỉ dẫn và hướng dẫn có trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng cụm từ hoặc thuật ngữ trong bản mô tả này dùng cho mục đích mô tả và không giới hạn, sao cho thuật ngữ hoặc cụm từ trong bản mô tả sáng chế được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xét cân nhắc về chỉ dẫn và hướng dẫn.

1. Hợp chất là hợp chất I-1 ở dạng vô định hình, dạng A hoặc dạng E:



Hợp chất I-1.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất I-1 ở dạng vô định hình.
3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất I-1 ở dạng vô định hình có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.3.
4. Dược phẩm chứa hợp chất I-1 ở dạng vô định hình,

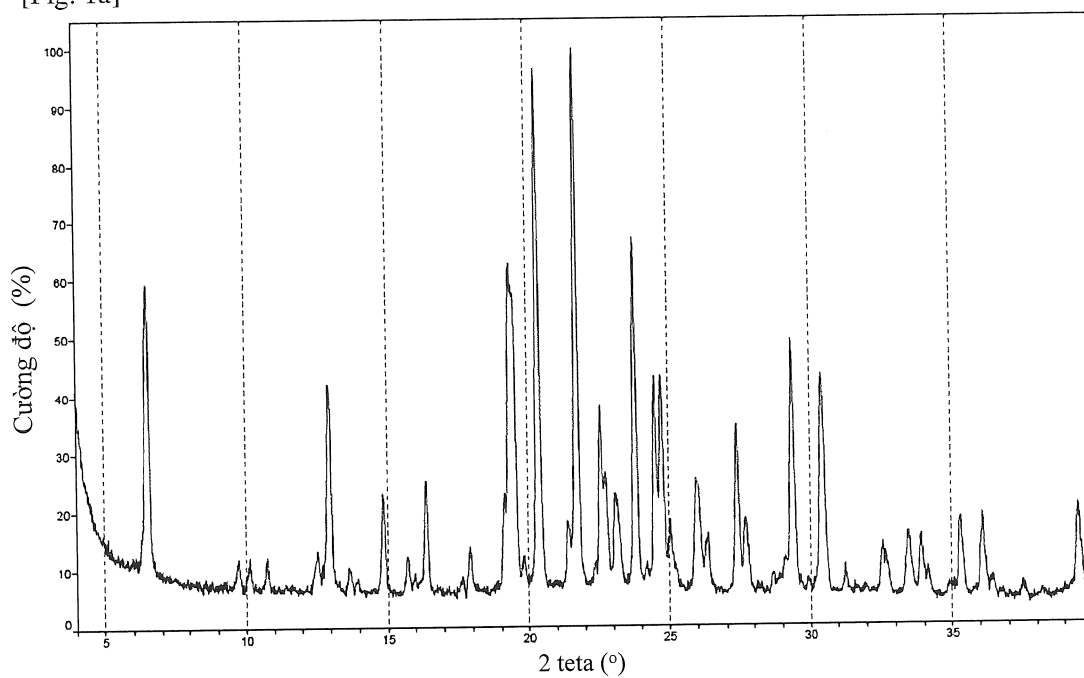


Hợp chất I-1

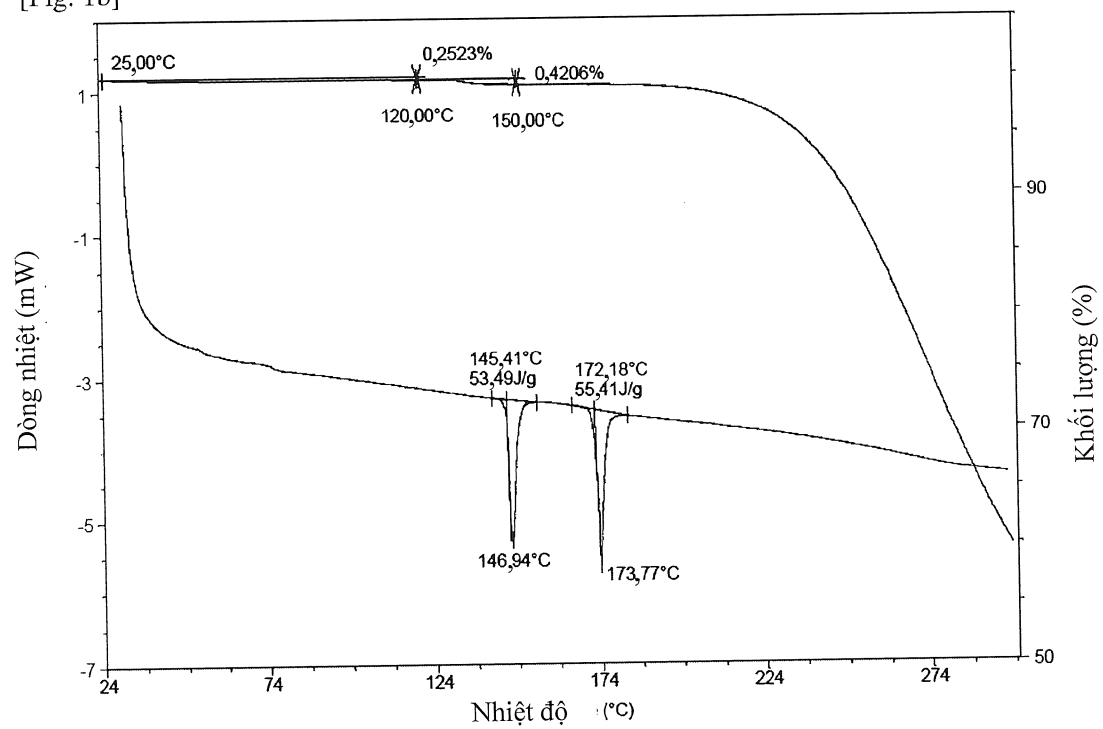
trong đó khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C ở độ ẩm tương đối bằng 75% hoặc ở nhiệt độ 25°C ở độ ẩm tương đối bằng 60% trong 6 tháng, được phẩm này về cơ bản là không chứa hợp chất I-1 ở dạng tinh thể.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó khi bảo quản ở nhiệt độ 40°C ở độ ẩm tương đối bằng 75% trong 6 tháng, dược phẩm này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản là tương tự như được thể hiện trên Fig.12, ở thời điểm tương ứng.

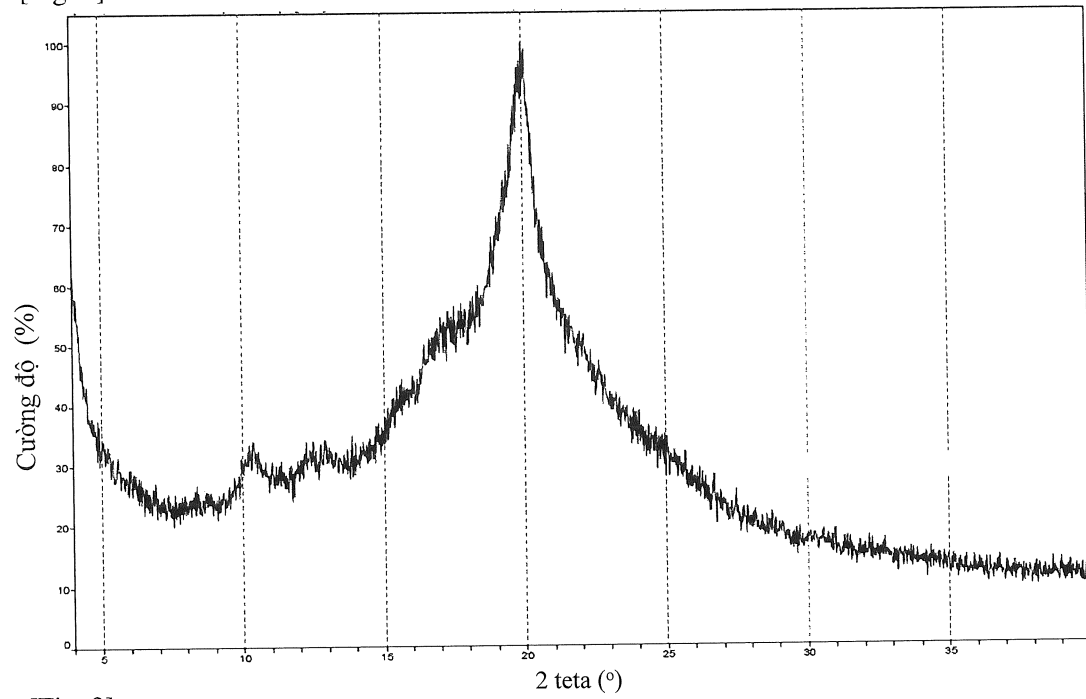
[Fig. 1a]



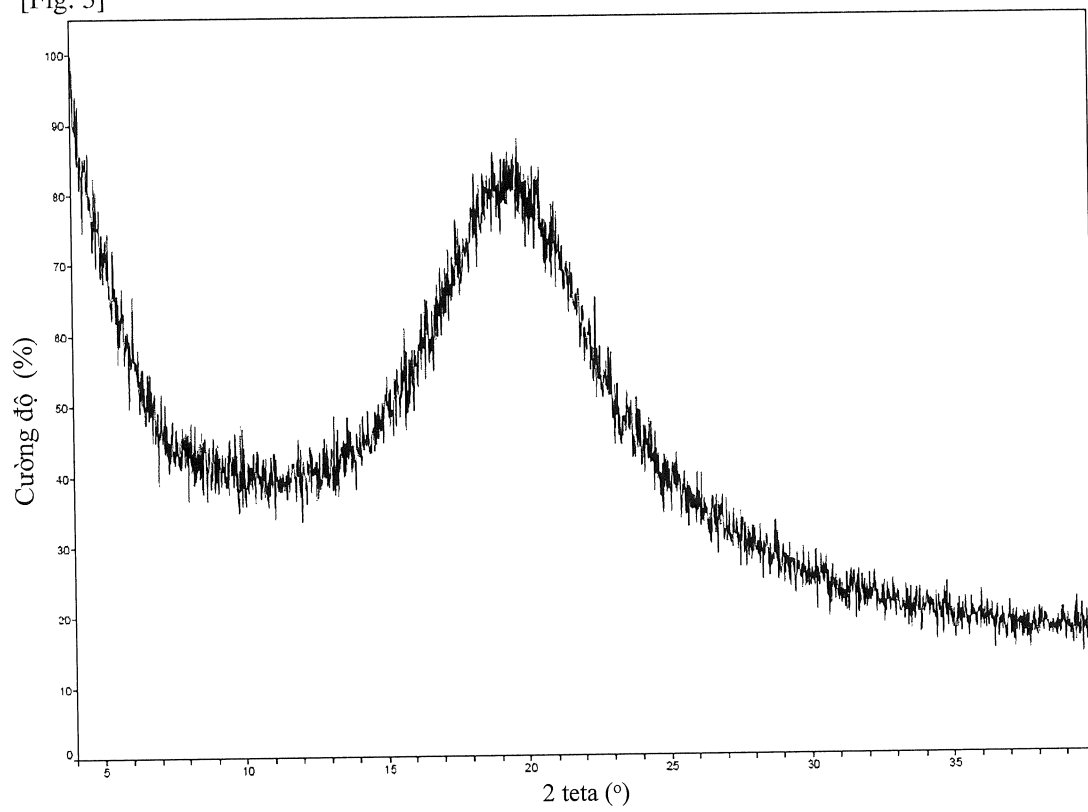
[Fig. 1b]



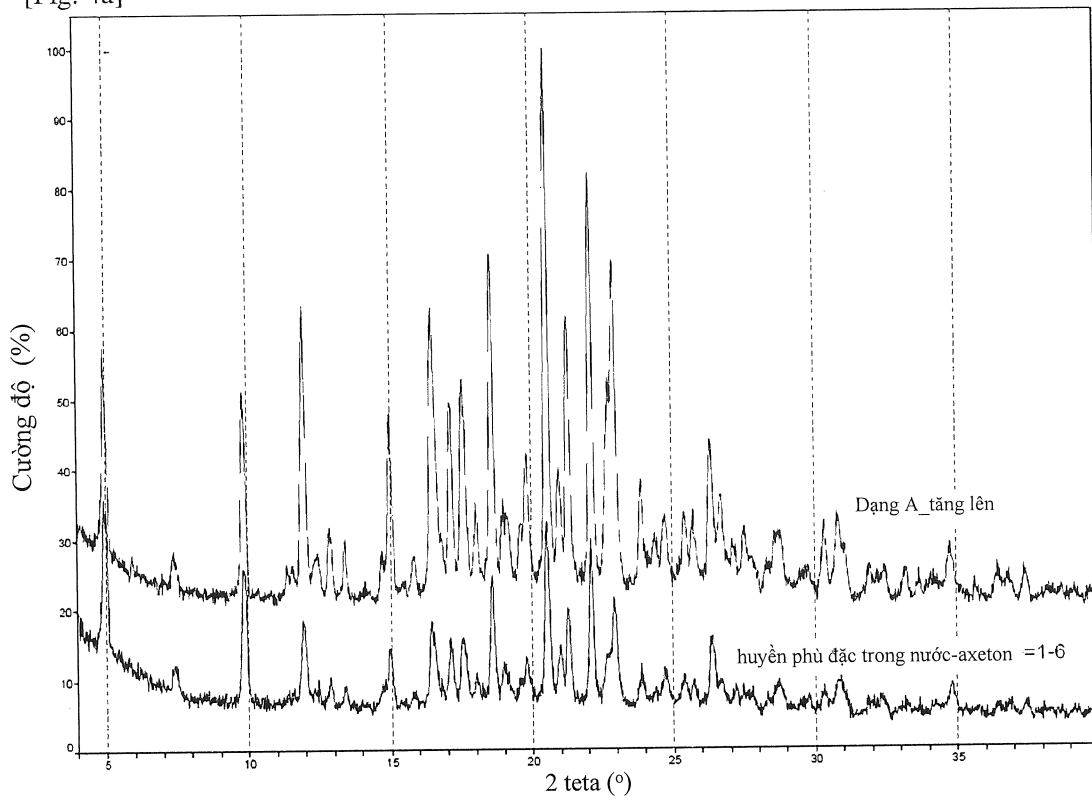
[Fig. 2]



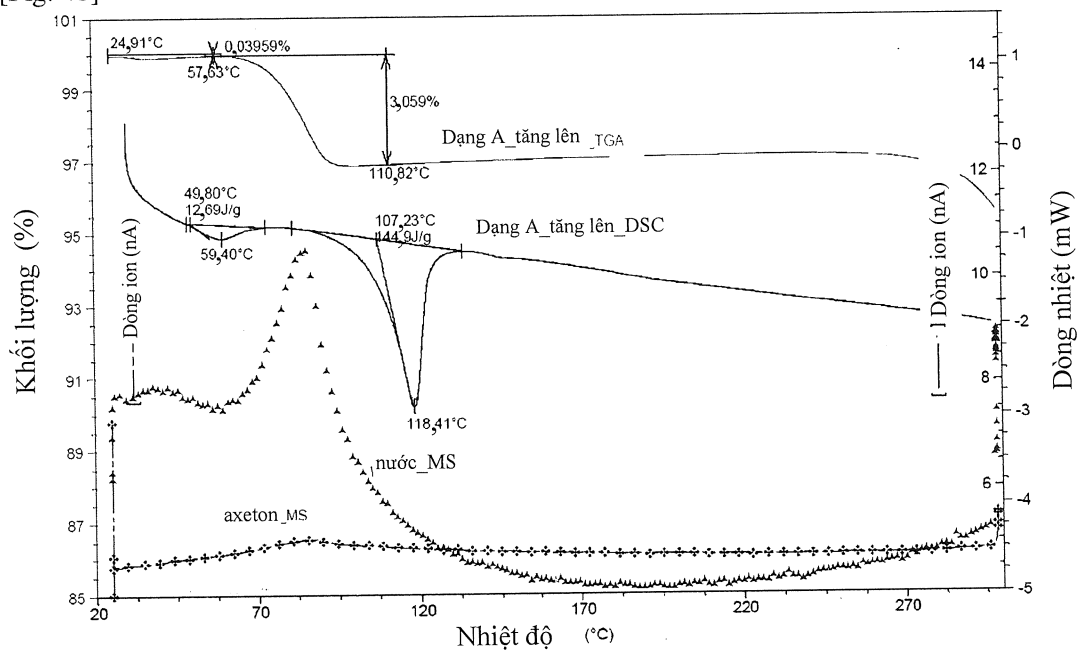
[Fig. 3]



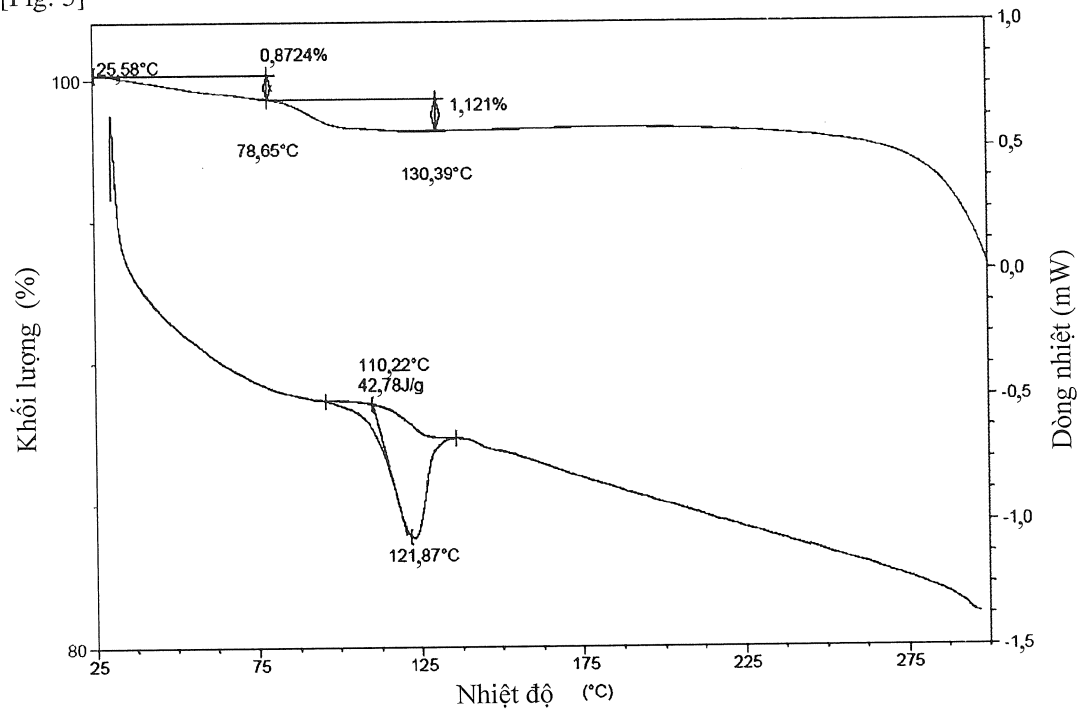
[Fig. 4a]



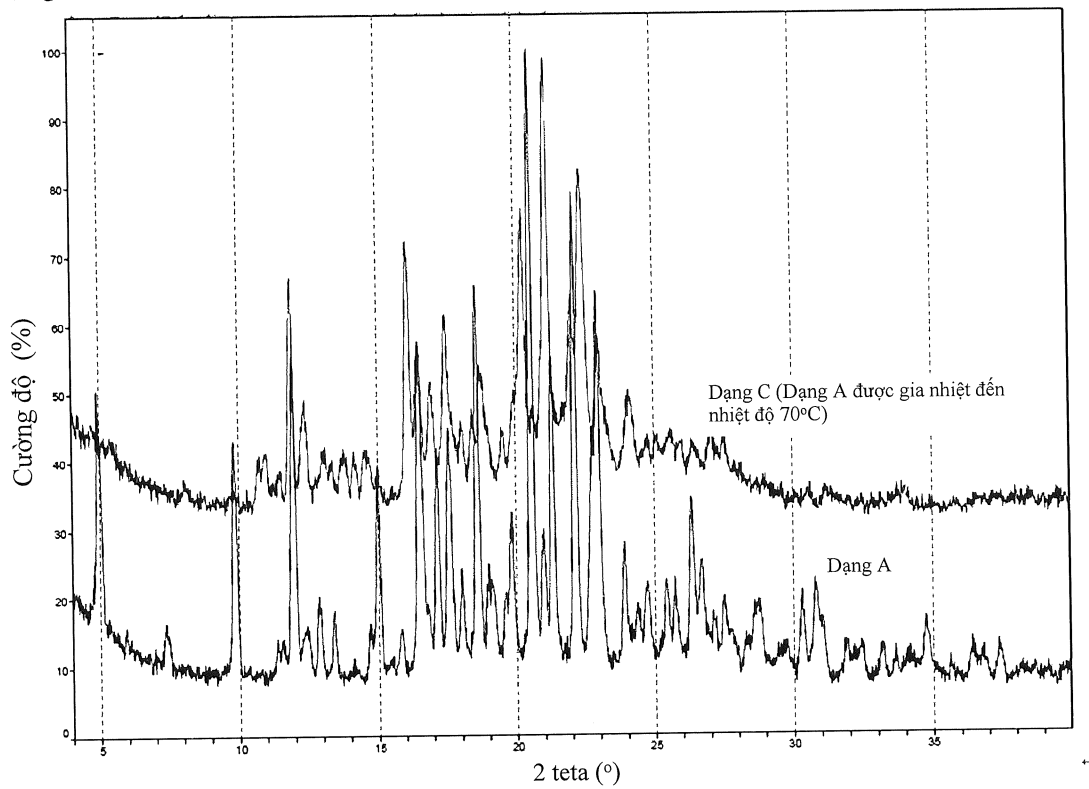
[Fig. 4b]



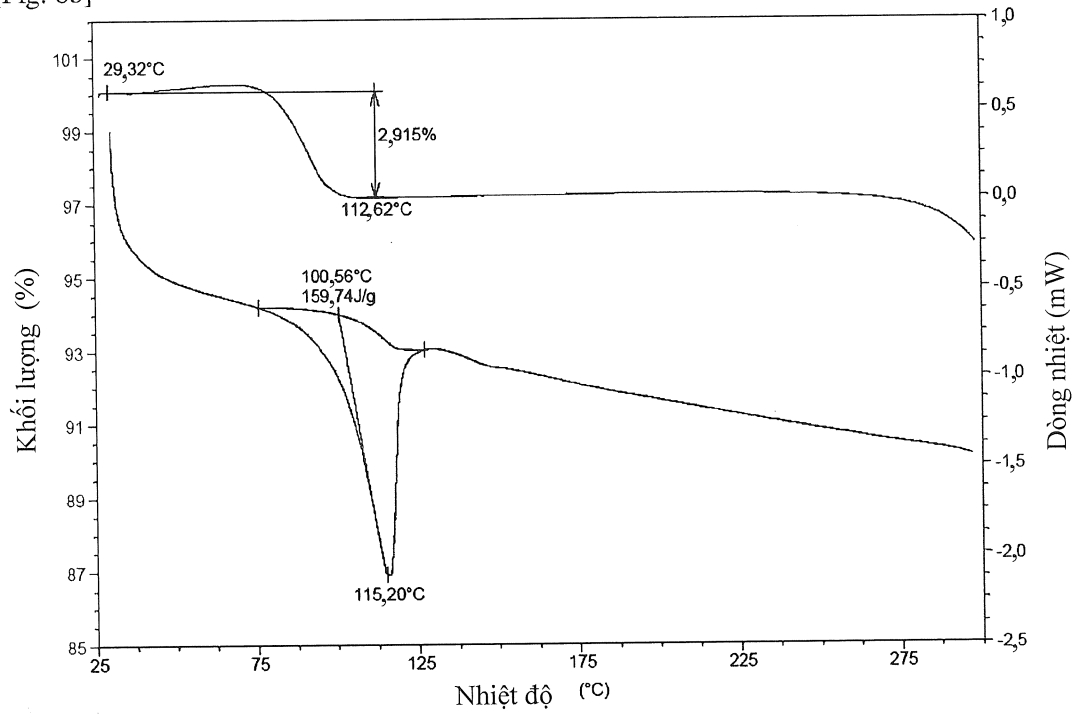
[Fig. 5]



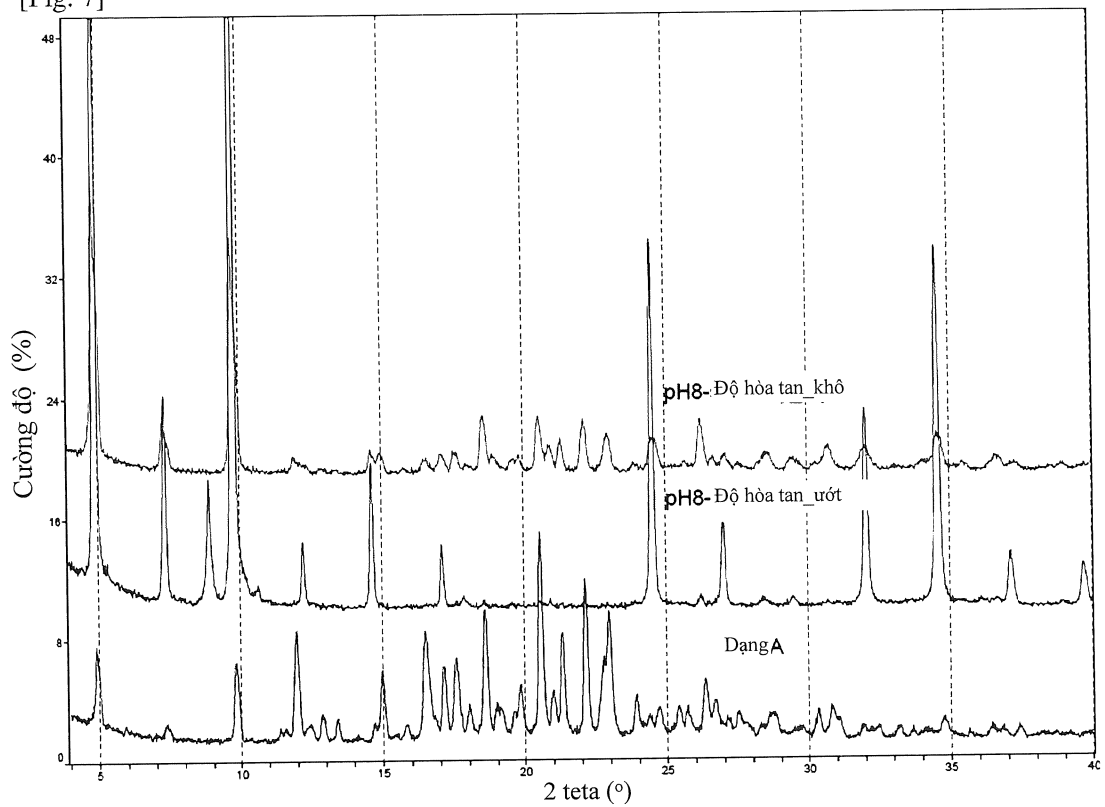
[Fig. 6a]



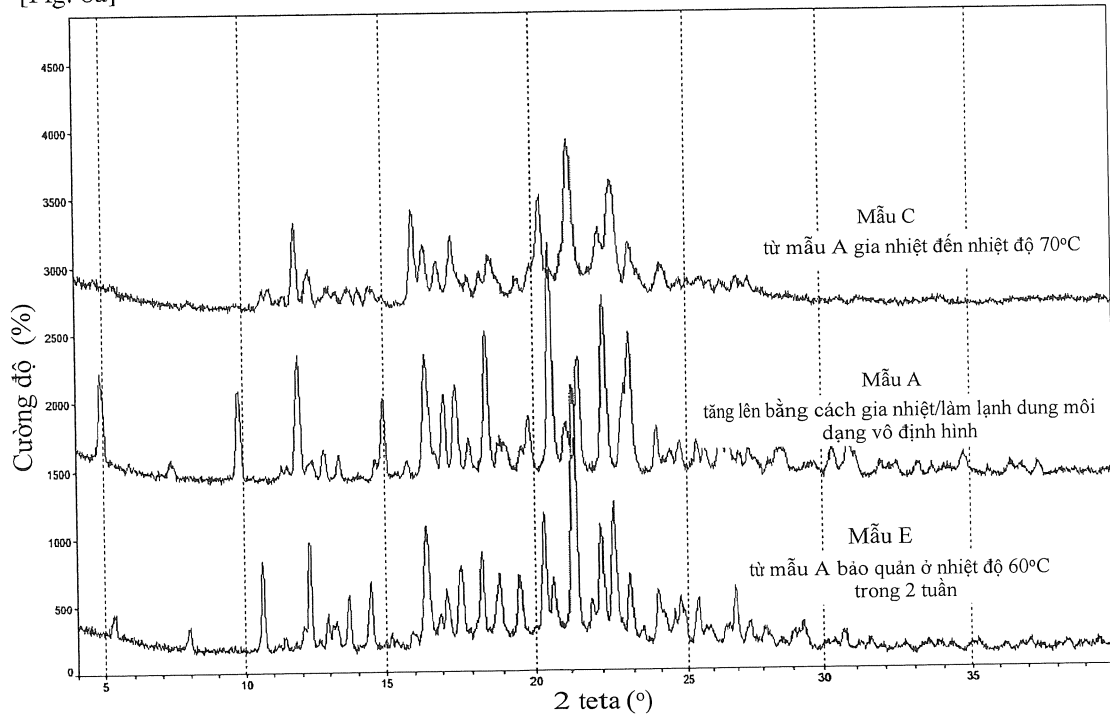
[Fig. 6b]



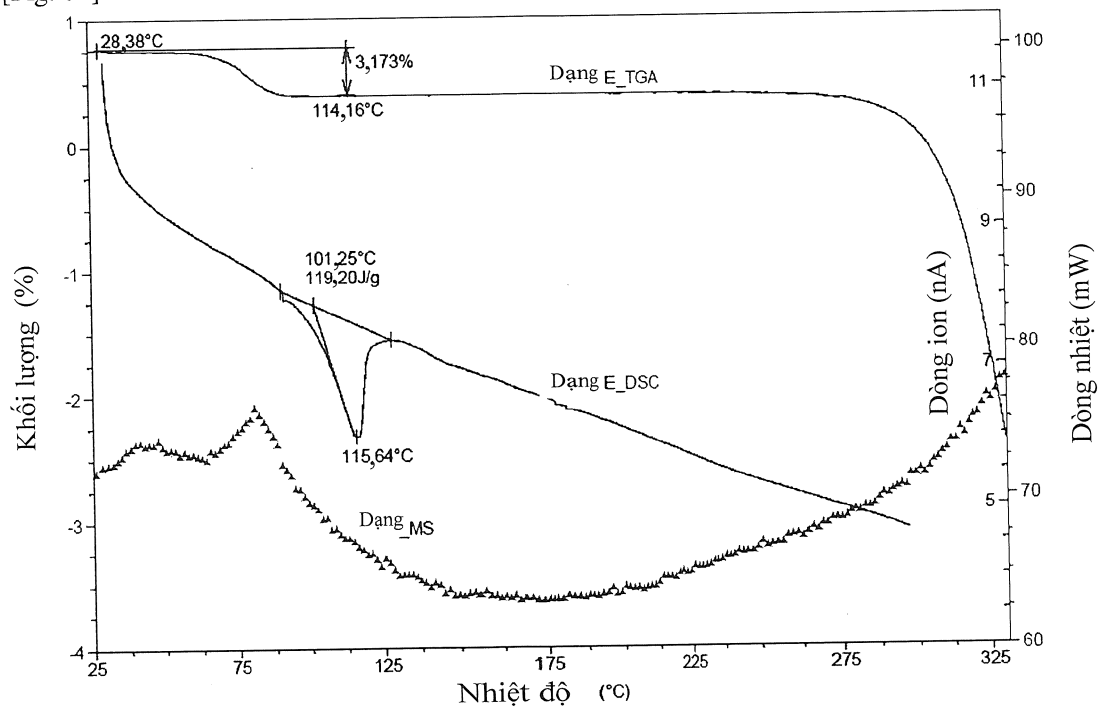
[Fig. 7]



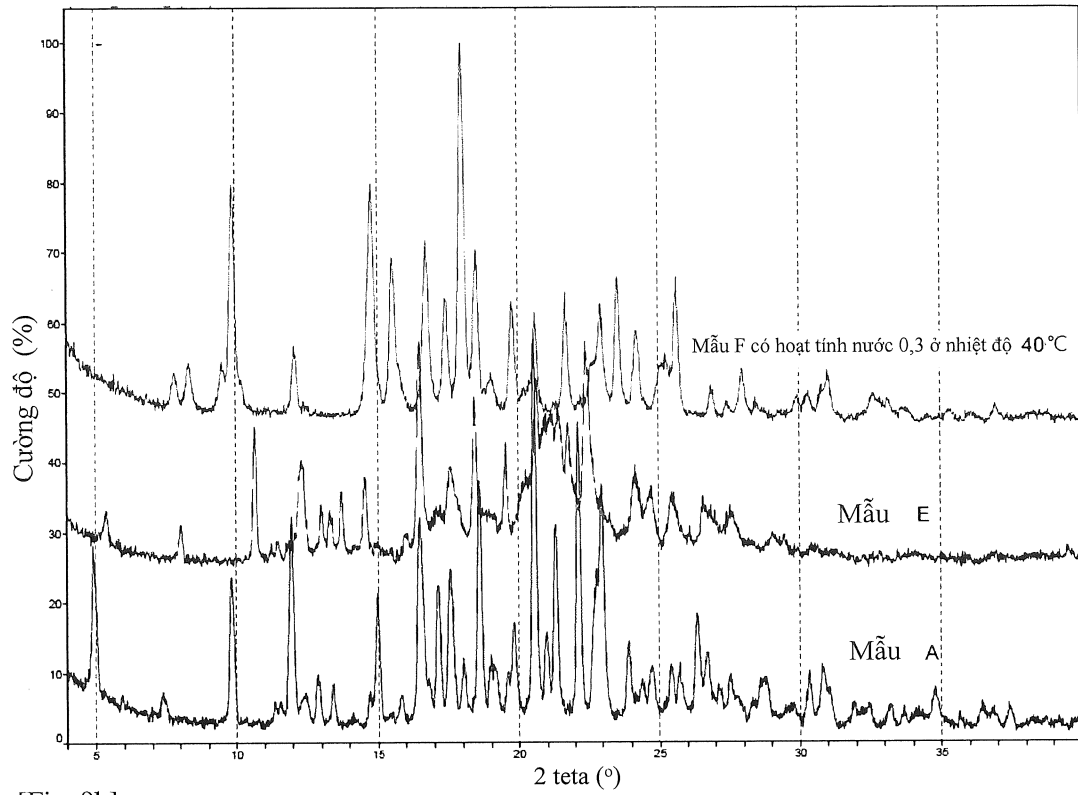
[Fig. 8a]



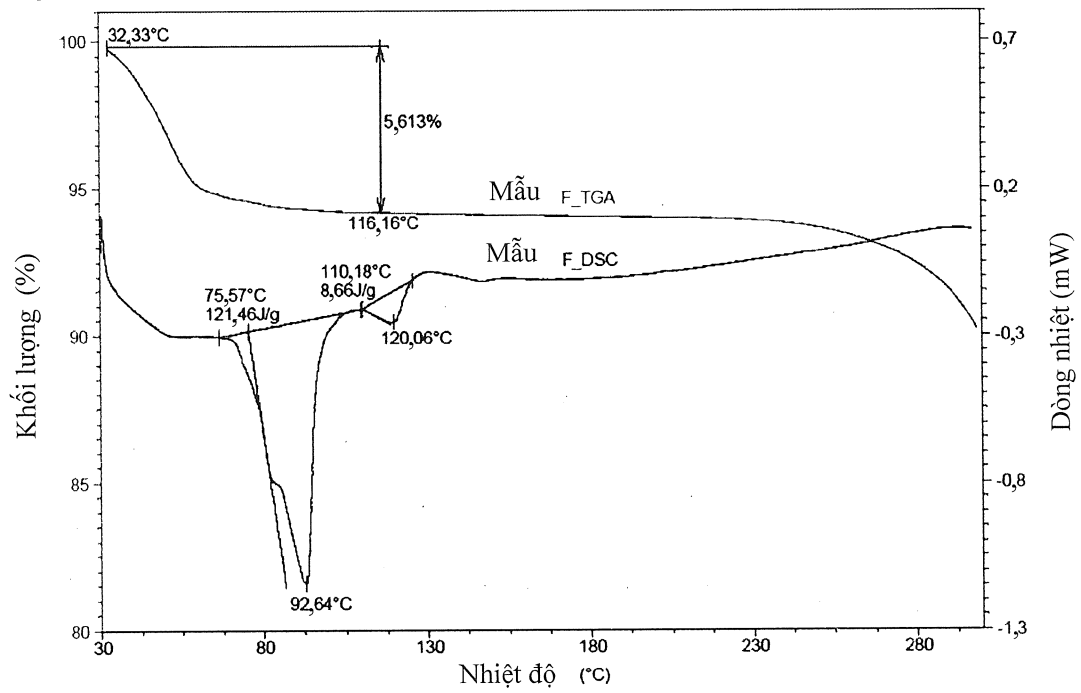
[Fig. 8b]



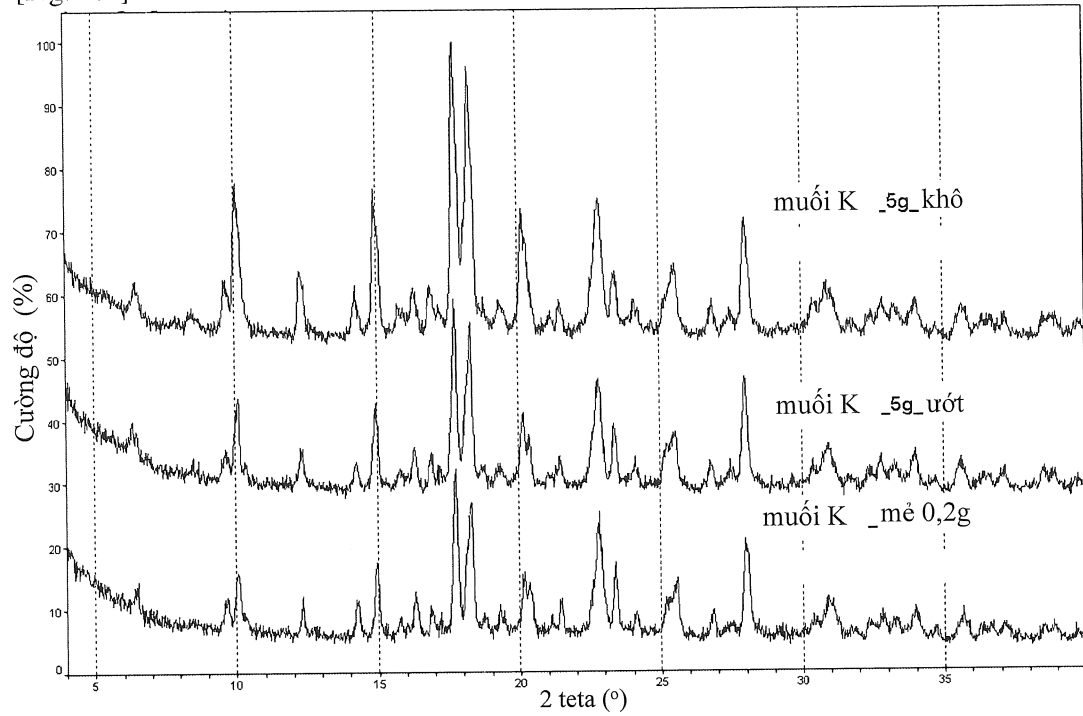
[Fig. 9a]



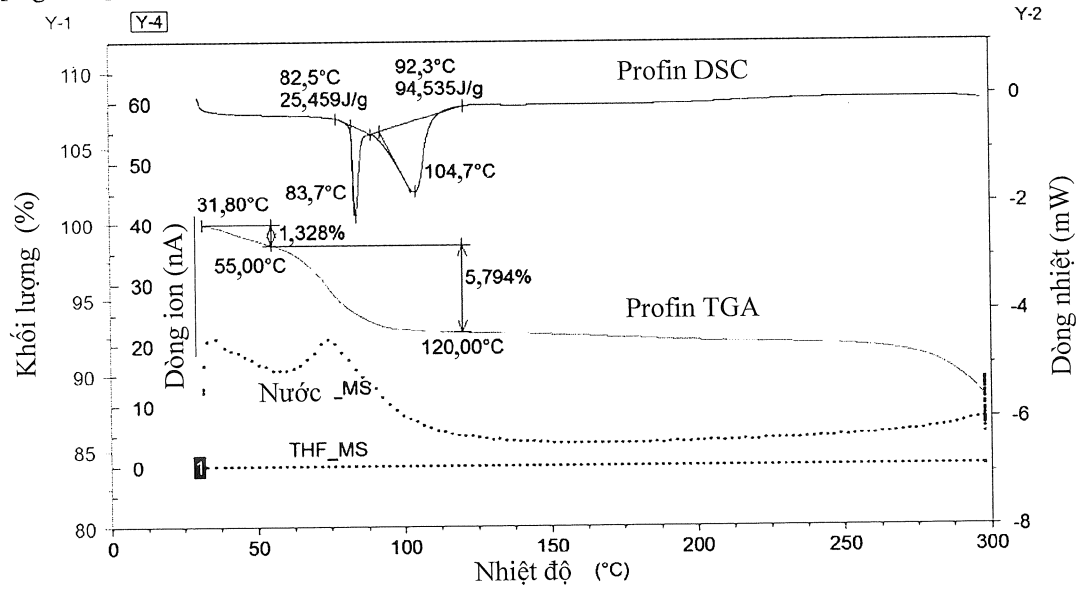
[Fig. 9b]



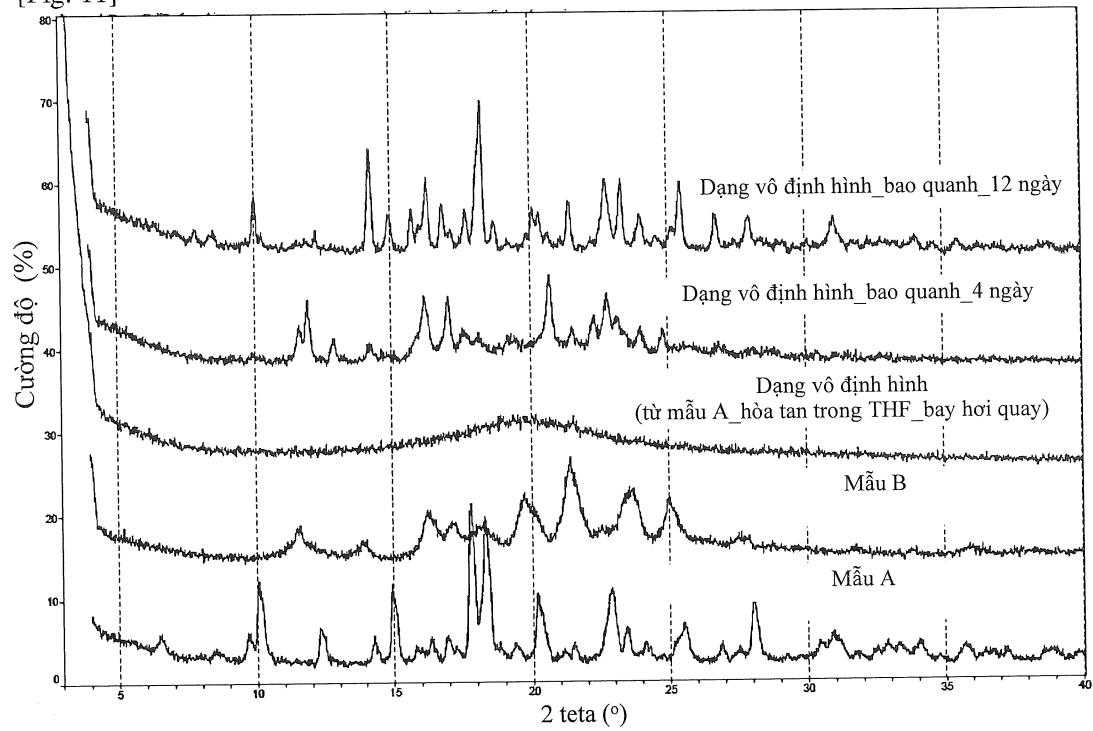
[Fig. 10a]



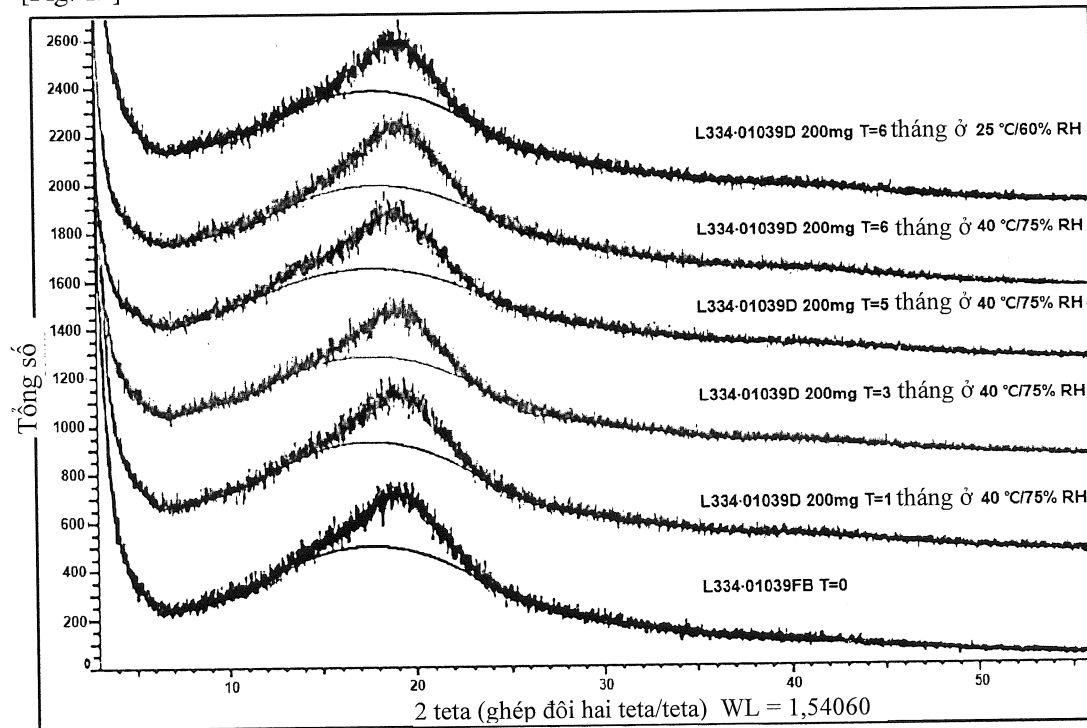
[Fig. 10b]



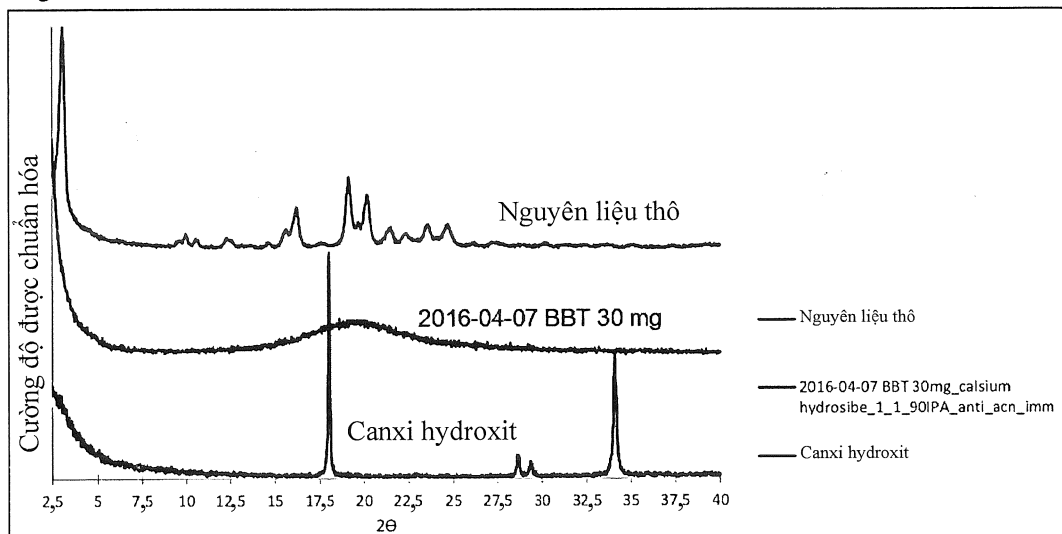
[Fig. 11]



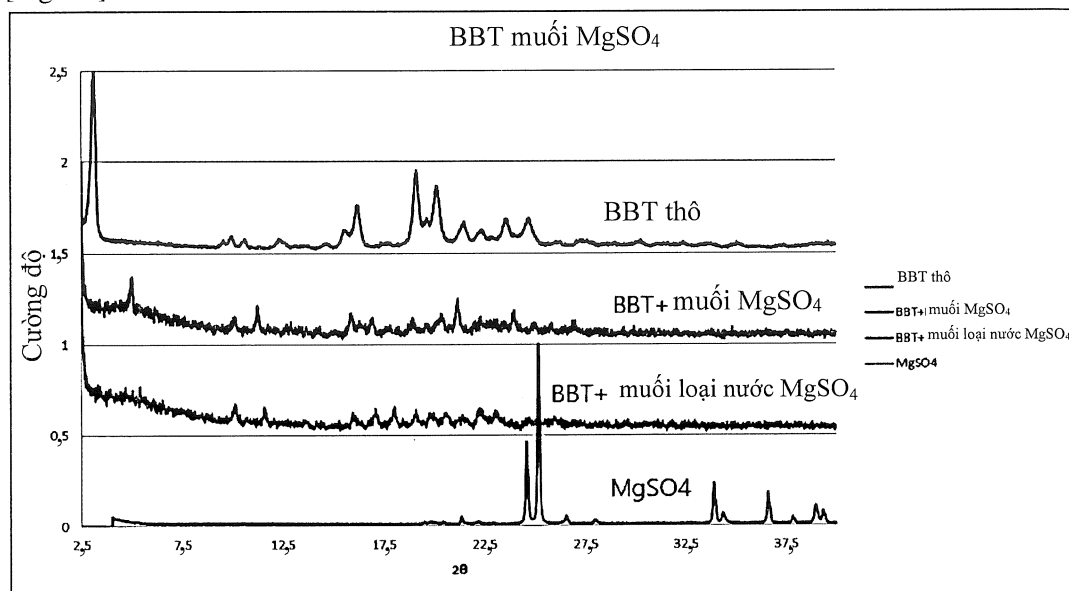
[Fig. 12]



[Fig. 13]



[Fig. 14]



[Fig. 15]

