



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0045147

(51)⁷ C07D 403/12; A61P 25/00; A61P 35/00; (13) B
A61K 31/497; A61P 31/00

(21) 1-2017-00878

(22) 14/08/2015

(86) PCT/US2015/045395 14/08/2015

(87) WO 2016/025904 18/02/2016

(30) 62/038,069 15/08/2014 US

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/05/2017 350A

(71) KARYOPHARM THERAPEUTICS INC. (US)

85 Wells Ave., 2nd Floor, Newton, MA 02459, United States of America

(72) AUSTAD, Brian Clinton (US); ROE, David, G. (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT SELINEXOR DẠNG TINH THỂ, CHẾ PHẨM CHỨA HẠT CỦA
DẠNG TINH THỂ CỦA SELINEXOR, DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM NÀY
VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ DẠNG TINH THỂ NÀY

(21) 1-2017-00878

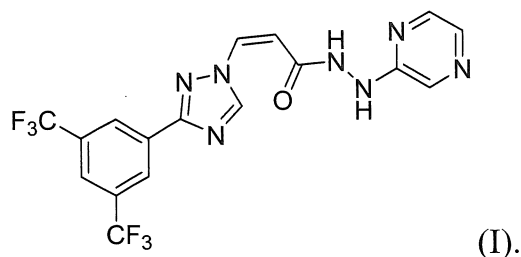
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo I ở dạng tinh thể, và chế phẩm chứa hợp chất có công thức cấu tạo I ở dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất có công thức cấu tạo I ở dạng tinh thể và chế phẩm chứa hợp chất có công thức cấu tạo I ở dạng tinh thể được đề xuất trong bản mô tả này, cụ thể là, Dạng tinh thể A đơn lẻ, có thể được kết hợp vào dược phẩm, mà có thể được dùng để điều trị các rối loạn khác nhau có liên quan đến hoạt tính CRM1, bao gồm ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để điều chế hợp chất có công thức cấu tạo I và dạng tinh thể đơn lẻ của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất selinexor dạng tinh thể, chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể của selinexor, dược phẩm chứa chế phẩm này và phương pháp điều chế dạng tinh thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố quốc tế số WO 2013/019548 mô tả hàng loạt hợp chất được chỉ ra là có hoạt tính ức chế chống lại bảo dưỡng vùng nhiễm sắc thể 1 (CRM1, còn được gọi là exportin 1 hoặc XPO1) và hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1, chẳng hạn như ung thư. (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N'-(pyrazin-2-yl)acryloylhydrazide (còn được gọi là selinexor) là một trong số các hợp chất được bộc lộ trong Công bố quốc tế số WO 2013/019548. Selinexor có cấu trúc hóa học được thể hiện trong Công thức cấu tạo I:

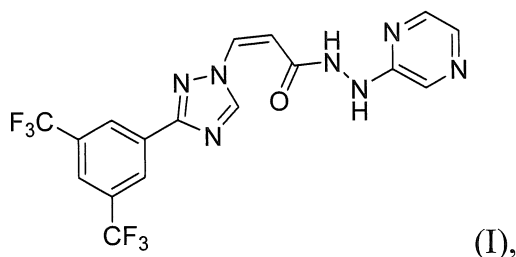


Dạng rắn của hợp chất có thể là quan trọng trong việc tạo chế phẩm của dược phẩm. Ví dụ, dạng tinh thể và dạng vô định hình của hợp chất có thể có tính chất vật lý khác nhau (ví dụ, độ ổn định, tốc độ phân ly, tỷ trọng, v.v.) liên quan đến khả năng phù hợp của chúng để dùng trong dược phẩm. Sự khác biệt ở tính chất vật lý cũng có thể ảnh hưởng tới độ hữu dụng của dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình, ví dụ, làm hợp chất trung gian trong phương pháp tổng hợp một dạng thích hợp để dùng trong dược phẩm.

Cần có selinexor dạng tinh thể ổn định về mặt nhiệt động học và thích hợp để dùng trong dược phẩm (ví dụ, hòa tan dễ dàng, thể hiện tính chất chảy tốt, có sự phân bố cỡ hạt mong muốn và độ ổn định hóa học tốt). Cần có thêm selinexor dạng tinh thể có tính chất vật lý mà có thể sản xuất được selinexor để dùng trong dược phẩm với hiệu suất cao và độ tinh sạch cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất selinexor dạng tinh thể, và chế phẩm chứa selinexor dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này. Selinexor có cấu trúc hóa học được thể hiện trong Công thức cấu tạo I:



và cũng được đề cập đến trong bản mô tả này là **KG8**.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một phương án, dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Theo phương án này, Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Dạng tinh thể A đơn lẻ là dạng ổn định nhất về mặt nhiệt động học trong số các dạng được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng D. Theo phương án này, Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$. Dạng D đặc biệt có lợi khi dùng làm hợp chất trung gian trong điều chế Dạng A bởi vì nó tạo ra khả năng độ tinh khiết đối với hiệu suất và độ tinh sạch cao của Selinexor.

Theo phương án khác nữa, dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng B. Theo phương án này, Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$.

Theo phương án khác, dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng C. Theo phương án này, Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$.

Phương án khác là chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Theo một số phương án, hạt của chế phẩm có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 100 micromet hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, hạt của chế phẩm có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 70 micromet hoặc nhỏ hơn.

Phương án khác là dược phẩm có chứa chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I và chất mang dược dụng. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Theo một số phương án, hạt của dược phẩm này có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 100 micromet hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, hạt của dược phẩm này có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 70 micromet hoặc nhỏ hơn.

Dược phẩm này có thể được dùng trong phương pháp điều trị rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1 (ví dụ, ung thư) hoặc để thúc đẩy sự làm lành vết thương ở đối tượng cần chúng. Phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm.

Một phương án là phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước tạo huyền phù Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ này, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão; gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch; làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A. Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ

9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° và 18,8°. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 3,7°, 11,2°, 12,1° và 18,6°.

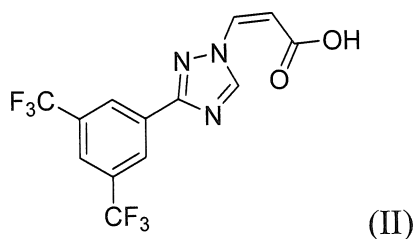
Phương án khác là phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 4,4°, 19,9°, 21,3° và 22,0°. Phương pháp này bao gồm bước tạo huyền phù Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ này, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão; gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch; bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A. Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° và 21,9°. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 9,4°, 11,1°, 16,5°, 18,3° và 18,8°. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 3,7°, 11,2°, 12,1° và 18,6°.

Phương án khác là phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 4,4°, 19,9°, 21,3° và 22,0°. Phương pháp này bao gồm bước gia nhiệt Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm trưởng thành Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A.

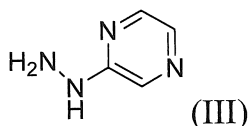
Phương án khác nữa là phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng D. Dạng tinh thể D

đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi có chứa axetonitril; gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I; và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D.

Theo phương án khác, phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ; xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I; và phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này.

Phương án khác là phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II và hợp chất có công thức cấu tạo III để tạo thành hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C và được xử lý bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I. Phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp phản ứng và hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi có chứa axetonitril. Để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, gây ra sự tạo thành

hạt rắn của dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D. Trong một số trường hợp, ngoài hạt rắn của dạng tinh thể D, hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được phân lập. Dạng tinh thể D đơn lẻ hoặc trong một số trường hợp Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được gia nhiệt và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc Dạng tinh thể D đơn lẻ hoặc trong một số trường hợp Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được hoàn thiện trong dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc Dạng tinh thể D đơn lẻ hoặc trong một số trường hợp Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được làm khô, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Hạt rắn của dạng tinh thể A được phân lập. Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$.

Phương án khác đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II và hợp chất có công thức cấu tạo III để tạo thành hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C và được xử lý bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I. Hợp chất có công thức cấu tạo I được phân lập từ hỗn hợp này và được hòa tan trong hệ dung môi có chứa axetonitril. Để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D. Trong một số trường hợp, ngoài hạt rắn của dạng tinh thể D, hạt

rắn của dạng tinh thể B hoặc C có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được phân lập. Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I, được tạo huyền phù trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão và bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch. Để nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch và bổ sung nước, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I. Phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A. Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $21,9^{\circ}$. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $18,8^{\circ}$. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ và $18,6^{\circ}$. Theo phương án thay thế cho các phương án nêu trên, bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch và sau đó tiến hành làm nguội.

Dạng tinh thể D đơn lẻ được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế, theo phương pháp bộc lộ ở trong bản mô tả này, với hiệu suất và độ tinh sạch cao. Độ tinh sạch khác thường của dạng tinh thể D đơn lẻ có thể được chuyển thành Dạng tinh thể A đơn lẻ có độ tinh khiết cao để sử dụng làm dược phẩm, trong khi hiệu suất cao của dạng tinh thể D đơn lẻ có thể được chuyển thành phương pháp tạo ra Dạng tinh thể A đơn lẻ mà có thể sửa đổi được để sử dụng trên quy mô sản xuất (ví dụ, đạt được hiệu suất và độ tinh sạch cao). Bằng cách sử dụng các quy trình để chuyển hóa Dạng tinh thể D đơn lẻ (hoặc Dạng B hoặc C) thành Dạng tinh thể A đơn lẻ được mô tả trong bản mô tả này, Dạng tinh thể A đơn lẻ có thể được phân lập dưới dạng chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ có sự phân bố cỡ hạt sẵn sàng để tạo chế phẩm dưới dạng dược phẩm (ví dụ, sinh khả dụng qua đường miệng mặc dù không dễ hòa tan và/hoặc thể hiện tính chất chảy tốt). Ngoài ra, trong số bốn dạng được mô tả trong bản mô tả này, Dạng A là dạng ổn định nhất về mặt nhiệt động học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Bản chất kỹ thuật của sáng chế sẽ rõ ràng hơn nhờ phần mô tả các phương án ví dụ của sáng chế sau đây.

Hình 1A là mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction - XRPD) của Công thức cấu tạo I – Dạng A, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Hình 1B là biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) và biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) của Công thức cấu tạo I – Dạng A, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Hình 2A là mẫu XRPD của solvat của axetonitril có Công thức cấu tạo I – Dạng D, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 2B là biểu đồ nhiệt DSC và biểu đồ nhiệt TGA có Công thức cấu tạo I – Dạng D, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 3A là mẫu XRPD có Công thức cấu tạo I – Dạng B, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 3B là biểu đồ nhiệt DSC có Công thức cấu tạo I – Dạng B, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 4A là mẫu XRPD có Công thức cấu tạo I – Dạng C, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 4B là biểu đồ nhiệt DSC có Công thức cấu tạo I – Dạng C, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 7.

Hình 5A và Hình 5B thể hiện sự phân bố cỡ hạt cụ thể của hạt Selinexor từ Lô số 1305365, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Hình 5C và Hình 5D thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số 1341-AK-109-2, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 2.

Hình 5E và Hình 5F thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số PC-14-005, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 3.

Hình 5G và Hình 5H thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số 1339-BS-142-1, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 5.

Hình 5I và Hình 5J thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số 1339-BS-142-2, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 5.

Hình 5K và Hình 5L thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số PC-14-008, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 5.

Hình 5M và Hình 5N thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số PC-14-009, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4.

Hình 5O và Hình 5P thể hiện sự phân bố cỡ hạt của hạt Selinexor từ Lô số 1405463, được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6.

Hình 5Q là đồ thị và thể hiện độ phủ của các phân bố cỡ hạt được minh họa trên các đồ thị trên các Hình 5A-5P.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây là phần mô tả chi tiết các phương án ví dụ theo sáng chế.

Selinexor dạng tinh thể

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức cấu tạo I dạng tinh thể, trong đó Dạng tinh thể A, Dạng tinh thể B, Dạng tinh thể C và Dạng tinh thể D được chỉ định.

"Kết tinh," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chất rắn đồng nhất được tạo thành bằng mẫu ba chiều, lặp lại của các nguyên tử, ion hoặc phân tử (*ví dụ*, phân tử khan hoặc muối của chúng, solvat của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng) có khoảng cách cố định giữa các phần cấu tạo. Ô đơn vị là đơn vị lặp lại đơn giản nhất trong mẫu này.

Dạng tinh thể được đề xuất trong bản mô tả này có thể là dạng tinh thể đơn lẻ hoặc có thể có chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng tinh thể khác nhau. Ví dụ, theo một số phương án, Dạng tinh thể A, B, C và D của hợp chất có công thức cấu tạo I được đề xuất dưới dạng dạng tinh thể đơn lẻ (*tức là*, Dạng tinh thể A đơn lẻ, Dạng tinh thể B đơn lẻ, Dạng tinh thể C đơn lẻ, Dạng tinh thể D đơn lẻ). Theo cách khác, dạng tinh thể có thể chứa hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I (*ví dụ*, hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng tinh thể A, B, C và D, cụ thể là, hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C và D).

"Dạng tinh thể đơn lẻ," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tinh thể đơn lẻ của chất rắn kết tinh hoặc một số tinh thể của chất rắn kết tinh trong đó mỗi tinh thể trong số các tinh thể này có cùng dạng tinh thể.

Dạng tinh thể (*ví dụ*, dạng tinh thể đơn lẻ) được đề xuất trong bản mô tả này có thể được xác định trên cơ sở các đỉnh đặc trưng trong phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD). XRPD là kỹ thuật khoa học đo tia X, neutron hoặc electron được tán sắc bởi bột hoặc nguyên liệu vi kết tinh dưới dạng hàm của góc tán sắc. XRPD có thể được dùng để xác định và xác định đặc điểm chất rắn kết tinh, vì mẫu nhiễu xạ được tạo ra bởi chất rắn cụ thể thường phân biệt với chất rắn đó và có thể được dùng làm "dấu vân tay" để xác định chất rắn đó. Ví dụ, mẫu hoặc biểu đồ nhiễu xạ XRPD (*ví dụ*, mẫu hoặc

biểu đồ nhiễu xạ được tạo ra bởi mẫu, chẳng hạn như mẫu chưa biết) mà về cơ bản là theo mẫu hoặc biểu đồ nhiễu xạ XRPD tham khảo có thể được dùng để xác định độ giống nhau giữa nguyên liệu mẫu và nguyên liệu tham khảo. Cả vị trí và độ lớn tương đối của các đỉnh trong biểu đồ nhiễu xạ XRPD chỉ ra pha và độ lớn cụ thể của nguyên liệu.

Các Hình 1A, 2A, 3A và 4A thể hiện mẫu XRPD của các dạng tinh thể đơn lẻ khác nhau được mô tả trong bản mô tả này. Mẫu XRPD mà "về cơ bản tương ứng" với một hoặc nhiều hình vẽ trong bản mô tả này thể hiện mẫu XRPD hoặc biểu đồ nhiễu xạ là mẫu XRPD mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật coi như là thể hiện cùng một dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I như mẫu của hợp chất có công thức cấu tạo I mà tạo ra mẫu XRPD của một hoặc nhiều hình vẽ được đề xuất trong bản mô tả này. Do đó, mẫu XRPD mà về cơ bản là tương ứng có thể giống với mẫu của một trong số các hình vẽ hoặc, có khả năng hơn là, có thể khác một chút với một hoặc nhiều hình vẽ. Mẫu XRPD mà khác một chút với một hoặc nhiều hình vẽ có thể không cần phải thể hiện mỗi dòng của mẫu nhiễu xạ được thể hiện trong bản mô tả này và/hoặc có thể thể hiện sự thay đổi nhẹ ở bề ngoài hoặc độ lớn của các đường hoặc sự dịch chuyển vị trí của các đường. Các khác biệt này thường bắt nguồn từ sự khác nhau về điều kiện khi thu thập dữ liệu hoặc sự khác nhau về độ tinh sạch của mẫu được dùng để thu được dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có khả năng xác định liệu mẫu của kết tinh hợp chất có thuộc cùng một dạng hay thuộc dạng khác với dạng được bộc lộ trong bản mô tả này bằng cách so sánh mẫu XRPD của mẫu và mẫu XRPD tương ứng được bộc lộ trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng góc 2θ bất kỳ được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ các góc 2θ được chỉ ra trên các Hình vẽ hoặc các Ví dụ, có nghĩa là giá trị được chỉ ra $\pm 0,2^\circ$. Ví dụ, khi phương án được mô tả hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra 2θ bằng $4,4^\circ$, cần hiểu rằng nó là $4,4^\circ \pm 0,2^\circ$, tức là, góc 2θ nằm trong khoảng từ $4,2^\circ$ đến $4,6^\circ$.

Các dạng tinh thể (ví dụ, các dạng tinh thể đơn lẻ) được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được xác định trên cơ sở phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và/hoặc phân tích nhiệt trọng (TGA). DSC là kỹ thuật phân tích nhiệt trong đó sự khác biệt về lượng nhiệt cần để làm tăng nhiệt độ của mẫu được đo dưới dạng hàm của nhiệt độ. DSC có thể được dùng để phát hiện sự biến đổi vật lý, chẳng hạn như sự chuyển pha,

của mẫu. Ví dụ, DSC có thể được dùng để phát hiện (các) nhiệt độ tại đó mẫu trải qua sự kết tinh, sự nóng chảy hoặc sự chuyển pha thủy tinh.

TGA là phương pháp phân tích nhiệt trọng lượng trong đó sự thay đổi về tính chất vật lý và hóa học của nguyên liệu được đo dưới dạng hàm của nhiệt độ tăng (với tốc độ gia nhiệt không đổi) hoặc dưới dạng hàm của thời gian (với nhiệt độ không đổi và/hoặc sự giảm khối lượng không đổi). TGA có thể cung cấp thông tin về hiện tượng vật lý, chẳng hạn như sự chuyển pha bậc hai, hoặc về hiện tượng hóa học, chẳng hạn như sự khử solvat hóa và/hoặc sự phân ly.

Các Hình 1B, 2B, 3B và 4B thể hiện các biểu đồ nhiệt DSC của các dạng tinh thể đơn lẻ khác nhau được mô tả trong bản mô tả này. Các Hình 1B và 2B thể hiện các biểu đồ nhiệt TGA của các dạng tinh thể đơn lẻ khác nhau được mô tả trong bản mô tả này. Biểu đồ nhiệt DSC hoặc TGA mà "về cơ bản tương ứng" với một hoặc nhiều hình vẽ trong bản mô tả này thể hiện biểu đồ nhiệt DSC hoặc TGA là biểu đồ nhiệt DSC hoặc TGA mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật coi như là thể hiện cùng một dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I như mẫu của hợp chất có công thức cấu tạo I mà tạo ra biểu đồ nhiệt DSC hoặc TGA của một hoặc nhiều hình vẽ được đề xuất trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng nhiệt độ bất kỳ có liên quan đến DSC hoặc TGA được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ nhiệt độ DSC hoặc TGA trên hình vẽ hoặc trong Ví dụ minh họa, có nghĩa là giá trị được chỉ ra $\pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc nhỏ hơn. Ví dụ, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra đỉnh thu nhiệt ở khoảng 179°C , cần hiểu rằng nó có nghĩa là $179^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc nhỏ hơn, mà là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 174°C đến 184°C . Theo phương án được ưu tiên, nhiệt độ DSC hoặc TGA là giá trị được chỉ ra $\pm 3^{\circ}\text{C}$, theo phương án được ưu tiên hơn, $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng A ổn định nhất về mặt nhiệt động học trong số bốn dạng được mô tả trong bản mô tả này. Dạng tinh thể A đơn lẻ có thể đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ và $22,0^{\circ}$. Theo phương án cụ thể, Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ và $22,0^{\circ}$, cụ thể hơn, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $21,3^{\circ}$, $22,0^{\circ}$, $23,5^{\circ}$ và $25,0^{\circ}$, cụ thể hơn nữa, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $4,4^{\circ}$, $13,1^{\circ}$,

15,8°, 18,2°, 19,9°, 20,3°, 21,3°, 22,0°, 23,5°, 23,7°, 25,0°, 27,0°, 28,3° và 28,5°. Theo một số phương án, Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 1A.

Dạng tinh thể A đơn lẻ có thể còn đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có chứa đỉnh thu nhiệt ở khoảng 179°C. Theo một số phương án, Dạng tinh thể A đơn lẻ còn đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC và/hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được minh họa trên Hình 1B.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng D. Dạng tinh thể D đơn lẻ có thể đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ được chọn từ 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° và 21,9°. Theo phương án cụ thể, Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ bằng 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° và 21,9°, cụ thể hơn, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ bằng 3,7°, 7,3°, 9,7°, 10,9°, 18,3°, 19,2° và 21,9°, cụ thể hơn nữa, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2 θ bằng 3,7°, 7,3°, 9,7°, 10,9°, 11,1°, 18,3°, 19,2°, 19,5°, 20,6° và 21,9°. Theo một số phương án, Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 2A.

Dạng tinh thể D đơn lẻ có thể còn đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC và/hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được minh họa trên Hình 2B. Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra nhiều sự kiện nóng chảy và tái kết tinh chỉ ra sự chuyển đổi qua lại của các dạng.

Theo một số phương án, Dạng tinh thể D đơn lẻ ở dạng solvat, ví dụ, solvat của axetonitril. Theo một số phương án, solvat (ví dụ, solvat của axetonitril) chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5 đương lượng mol của chất tan (ví dụ, axetonitril) per đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I, cụ thể hơn, một đương lượng mol của chất tan cho mỗi đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I.

"Solvat," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ hợp chất hóa học được tạo thành bằng sự tương tác của chất tan (ví dụ, hợp chất có công thức cấu tạo I) và một hoặc nhiều dung môi (ví dụ, axetonitril, nước). Do đó, "solvat" bao gồm solvat chứa dạng đơn lẻ của phân tử dung môi và solvat chứa nhiều hơn một dạng phân tử dung môi (solvat hỗn hợp). Thông thường, một hoặc nhiều dung môi trong solvat được mô tả trong bản mô tả này là dung môi hữu cơ hoặc dạng kết hợp của các dung môi hữu

cơ, mặc dù nước cũng có thể tạo thành solvat, gọi là hydrat. Solvat ví dụ bao gồm solvat của axetonitril.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng B. Dạng tinh thể B đơn lẻ có thể đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$. Theo phương án cụ thể, Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$, cụ thể hơn, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$, $18,8^\circ$, $20,2^\circ$ và $20,8^\circ$, cụ thể hơn nữa, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $8,1^\circ$, $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $13,8^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$, $18,8^\circ$, $20,2^\circ$ và $20,8^\circ$. Theo một số phương án, Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 3A.

Dạng tinh thể B đơn lẻ có thể còn đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC và/hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được minh họa trên Hình 3B. Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra nhiều sự kiện nóng chảy và tái kết tinh chỉ ra sự chuyển đổi qua lại của các dạng.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng C. Dạng tinh thể C đơn lẻ có thể đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$. Theo phương án cụ thể, Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$, cụ thể hơn, bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $17,7^\circ$, $12,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,7^\circ$, $21,2^\circ$ và $22,2^\circ$. Theo một số phương án, Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 4A.

Dạng tinh thể D đơn lẻ có thể còn đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC và/hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được minh họa trên Hình 4B. Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra nhiều sự kiện nóng chảy và tái kết tinh chỉ ra sự chuyển đổi qua lại của các dạng.

Chế phẩm

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hạt (ví dụ, hạt rắn) của dạng tinh thể đơn lẻ (ví dụ, Dạng A, B, C hoặc D) của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó các đặc điểm và các đặc điểm thay thế của dạng tinh thể đơn lẻ này trong chế phẩm, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với các phương án từ thứ nhất đến thứ tư.

Phương án thứ năm là chế phẩm chứa hạt (ví dụ, hạt rắn) của dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A. Dạng tinh thể A đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Theo một số phương án, hạt của chế phẩm có sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, sự phân bố cỡ hạt đơn thức) đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 100 micromet hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, hạt của chế phẩm có sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, sự phân bố cỡ hạt đơn thức) đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 70 micromet hoặc nhỏ hơn.

"Sự phân bố cỡ hạt," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ danh sách các giá trị hoặc hàm toán học mà xác định lượng tương đối, thường là theo khối lượng hoặc thể tích, của hạt có mặt trong mẫu theo kích thước. Sự phân bố cỡ hạt có thể đặc trưng bởi một hoặc nhiều giá trị, chẳng hạn như $d(0,9)$, $d(0,5)$ hoặc $d(0,1)$ hoặc tỷ lệ của giá trị bất kỳ trong số chúng, hoặc bởi hình dạng của hàm toán học, khi dựng đồ thị. Các hình dạng ví dụ của đồ thị phân bố cỡ hạt bao gồm đơn thức, nhị thức, chuẩn tắc và Gaussian.

" $d(0,9)$," như được sử dụng trong bản mô tả này, mô tả giá trị của cỡ hạt tại đó 90% tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định. $d(0,9)$ được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này với d_{90} , d_{90} và D_{90} . Cần hiểu rằng giá trị $d(0,9)$ bất kỳ được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ giá trị $d(0,9)$ trên Hình vẽ hoặc Ví dụ minh họa, có nghĩa là giá trị được chỉ ra $\pm 15\%$ hoặc nhỏ hơn của giá trị được chỉ ra này. Theo phương án được ưu tiên, $d(0,9)$ là giá trị được chỉ ra $\pm 10\%$. Ví dụ, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra $d(0,9)$ bằng khoảng 70 micromet, cần hiểu rằng nó có nghĩa là $70 \text{ micromet} \pm 7 \text{ micromet}$, tức là từ 63 micromet đến 77 micromet. Theo phương án được ưu tiên, $d(0,9)$ là giá trị được chỉ ra $\pm 7,5\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 6,5\%$. Tương tự, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra $d(0,9)$ bằng khoảng 100 micromet, điều này cần được hiểu là ví dụ giá trị được chỉ ra là $\pm 10\%$, có nghĩa là $100 \text{ micromet} \pm 10 \text{ micromet}$, tức là từ 90 micromet đến 110 micromet.

" $d(0,5)$," như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ giá trị của cỡ hạt tại đó 50% tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định. $d(0,5)$ thường là trung vị của sự phân bố cỡ hạt. $d(0,5)$ được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này với d_{50} , d_{50} và D_{50} . Cần hiểu rằng giá trị $d(0,5)$ bất kỳ được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ giá trị $d(0,5)$ trên Hình vẽ hoặc Ví dụ minh họa, có nghĩa là giá trị

được chỉ ra $\pm 10\%$ hoặc nhỏ hơn của giá trị được chỉ ra này. Ví dụ, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra $d(0,5)$ bằng khoảng 25 micromet, cần hiểu rằng nó có nghĩa là 25 micromet $\pm 2,5$ micromet, tức là từ 22,5 micromet đến 27,5 micromet. Theo phương án được ưu tiên, $d(0,5)$ là giá trị được chỉ ra $\pm 5\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 2,5\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 1,5\%$.

" $d(0,1)$," như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ giá trị của cỡ hạt tại đó 10% tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định. $d(0,1)$ được dùng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này với d_{10} , d_{10} và D_{10} . Cần hiểu rằng giá trị $d(0,1)$ bất kỳ được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ giá trị $d(0,1)$ trên Hình vẽ hoặc Ví dụ minh họa, có nghĩa là giá trị được chỉ ra $\pm 30\%$ hoặc nhỏ hơn của giá trị được chỉ ra này. Ví dụ, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra $d(0,1)$ bằng khoảng 10 micromet, cần hiểu rằng nó có nghĩa là 10 micromet $\pm 3,0$ micromet, tức là từ 7 micromet đến 13 micromet. Theo phương án được ưu tiên, $d(0,1)$ là giá trị được chỉ ra $\pm 15\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 5\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 3\%$.

Cần hiểu rằng tỷ lệ bất kỳ của $d(0,9):d(0,1)$ hoặc $d(0,9):d(0,5)$ được chỉ ra trong bản mô tả này, ngoại trừ các tỷ lệ $d(0,9):d(0,1)$ hoặc $d(0,9):d(0,5)$ trên Hình vẽ hoặc Ví dụ minh họa, có nghĩa là giá trị được chỉ ra $\pm 15\%$ hoặc nhỏ hơn của giá trị được chỉ ra này. Ví dụ, khi phương án hoặc yêu cầu bảo hộ chỉ ra tỷ lệ của $d(0,9):d(0,1)$ bằng khoảng 10, cần hiểu rằng nó có nghĩa là $10 \pm 1,5$, tức là từ 8,5 đến 11,5. Theo phương án được ưu tiên, tỷ lệ $d(0,9):d(0,1)$ hoặc $d(0,9):d(0,5)$ là giá trị được chỉ ra $\pm 10\%$, tốt hơn nữa là, $\pm 5\%$.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 100 micromet, cụ thể là, $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 25 micromet đến 100 micromet, cụ thể hơn là, $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 60 micromet đến 100 micromet.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 70 micromet, cụ thể là, $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 25 micromet đến 70 micromet, cụ thể hơn là, $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 60 micromet đến 70 micromet.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,5)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 35 micromet, cụ thể là, $d(0,5)$ nằm trong khoảng từ 15 micromet đến 30 micromet, cụ thể hơn là, $d(0,5)$ nằm

trong khoảng từ 25 đến 30 micromet. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$ như được mô tả trong phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất của chúng.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,1)$ bằng 5 micromet hoặc lớn hơn, cụ thể hơn là, 10 micromet hoặc lớn hơn. Ví dụ, theo một số khía cạnh, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,1)$ nằm trong khoảng từ 5 micromet đến 15 micromet, cụ thể hơn là, từ 10 micromet đến 15 micromet. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$ và $d(0,5)$ như được mô tả trong phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của chúng.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,1)$ bằng 10 hoặc nhỏ hơn, cụ thể hơn là, bằng 7,5 hoặc nhỏ hơn, cụ thể hơn là, bằng 6 hoặc nhỏ hơn. Ví dụ, theo một số khía cạnh, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,1)$ nằm trong khoảng từ 2 đến 10, cụ thể hơn là, nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5 hoặc, cụ thể hơn là, nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$ như được mô tả trong phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba của chúng.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,5)$ bằng 4,5 hoặc nhỏ hơn, cụ thể hơn là, bằng 3 hoặc nhỏ hơn. Ví dụ, theo một số khía cạnh, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,5)$ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 4,5 hoặc, cụ thể hơn là, nằm trong khoảng từ 2 đến 3. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, như được mô tả trong phương án thứ năm, hoặc khía cạnh thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư của chúng.

Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ năm, hạt có sự phân bố cỡ hạt đơn thức, ví dụ, sự phân bố cỡ hạt chuẩn tắc. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, như được mô tả trong phương án thứ năm, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ năm của chúng.

"Đơn thức," được dùng trong bản mô tả này liên quan đến sự phân bố cỡ hạt, dùng để chỉ sự phân bố cỡ hạt mà, khi dựng đồ thị, chứa điểm cực đại cục bộ đơn lẻ. Sự phân bố cỡ hạt đơn thức ví dụ có thể được tìm thấy trên Hình 5K.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sự phân bố cỡ hạt chuẩn tắc" dùng để chỉ sự phân bố cỡ hạt mà tuân theo hàm số thể hiện sự phân bố của cỡ hạt trong mẫu

dưới dạng đồ thị hình chuồng đối xứng hoặc về cơ bản đối xứng. Ít nhất là Hình 5K minh họa sự phân bố cỡ hạt chuẩn tắc.

Các đặc điểm khác của dạng tinh thể A đơn lẻ trong chế phẩm theo phương án thứ năm, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với phương án thứ nhất.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm có chứa dạng tinh thể đơn lẻ (ví dụ, Dạng A, B, C hoặc D) hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể đơn lẻ (ví dụ, Dạng A, B, C hoặc D) của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế của dạng tinh thể đơn lẻ này, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với các phương án từ thứ nhất đến thứ tư.

Phương án thứ sáu là dược phẩm có chứa chế phẩm (ví dụ, chế phẩm theo phương án thứ năm, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng) có chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I và chất mang dược dụng. Các đặc điểm và các đặc điểm khác của dạng tinh thể A đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với phương án thứ nhất. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, cũng như là các đặc điểm của sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, đơn thức, chuẩn tắc) của hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ, như được mô tả trong phương án thứ năm, theo khía cạnh bất kỳ của chúng.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" có nghĩa là dung môi, chất phân tán, tá dược, chất phụ trợ không độc hoặc nguyên liệu khác mà được trộn với thành phần hoạt tính để cho phép tạo thành dược phẩm, tức là, dạng liều lượng có khả năng dùng được cho đối tượng. "Chất mang dược dụng" không được làm hỏng hoạt tính của hợp chất mà được tạo chế phẩm từ nó. Các chất mang dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Chất mang dược dụng, chất phụ trợ hoặc tá dược lỏng mà có thể được dùng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, alumin, nhôm stearat, lecithin, protein huyết thanh, chẳng hạn như albumin huyết thanh người, chất đệm chẳng hạn như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit từng phần của axit béo thực vật no, nước, muối hoặc chất điện phân, chẳng hạn như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silica keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, chất gốc xenluloza, polyetylen

glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bằng cách phun xông, dùng tại chỗ, dùng qua trực tràng, dùng qua mũi, dùng qua má, dùng qua âm đạo hoặc thông qua vật chứa được cấy ghép. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm có thể dùng được trong tĩnh mạch và/hoặc trong màng bụng.

Thuật ngữ "ngoài ruột" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mắt, trong thủy tinh thể, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong gan, trong màng bụng trong thương tổn và trong sọ. Tốt hơn là, dược phẩm được dùng theo đường miệng, dưới da, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch. Các dạng tiêm được vô trùng của dược phẩm theo sáng chế có thể là nhũ tương trong nước hoặc trong dầu. Các huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật được biết trong lĩnh vực này nhờ sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và các chất tạo huyền phù. Các dạng bào chế vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi tiêm được không độc, ví dụ dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Một số chất dẫn thuốc hoặc dung môi được chấp nhận mà có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu vô trùng, được cố định thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo đường miệng ở dạng liều lượng chấp nhận để dùng theo đường miệng bất kỳ được bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương trong nước hoặc dung dịch. Trong trường hợp viên nén để sử dụng qua đường miệng, các chất mang được sử dụng phổ biến bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được thêm vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu các huyền phù trong nước cần được sử dụng qua đường miệng, thành phần hoạt tính được kết hợp với các chất tạo nhũ tương và huyền phù. Nếu muốn, các chất làm ngọt, tạo hương vị hoặc tạo màu nhất định cũng có thể được thêm vào. Theo một số phương án, dạng bào chế dùng qua miệng đề xuất được bào chế để giải phóng ngay hoặc giải phóng duy trì/chậm. Theo một số phương án, dược phẩm là thích

hợp để dùng trong má hoặc dưới lưỡi, bao gồm viên nén, viên ngậm và kẹo ngậm. Hợp chất được đề xuất cũng có thể ở dạng được tạo vi nang.

Chất mang được dụng thích hợp cụ thể để dùng trong chế phẩm dùng qua đường miệng chẳng hạn như viên nén hoặc viên nang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza vi tinh thể (Avicel PH101), croscarmelloza natri (Ac-Di-Sol), bột kollidon 30 (polyvinylpyrrolidon, povidon), silic đioxit keo M5-P, magie stearat, xenluloza vi tinh thể (Avicel PH102), natri lauryl sulfat (Kolliphor SLS Fine) và silic đioxit keo M5-P. Mỗi chất mang liệt kê ở trên có thể được dùng trong chế phẩm dùng qua đường miệng một mình hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ.

Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn được dùng tại chỗ, đặc biệt là khi đích điều trị bao gồm các khu vực hoặc các cơ quan dễ tiếp cận bằng cách dùng tại chỗ, bao gồm các bệnh của mắt, da, hoặc đường tiêu hóa phía dưới. Các dạng bào chế dùng tại chỗ thích hợp là được điều chế sẵn cho mỗi khu vực hoặc cơ quan.

Việc dùng tại chỗ cho ruột dưới có thể được thực hiện ở dạng bào chế thuốc đặt trực tràng (xem ở trên) hoặc ở dạng bào chế dạng thụt thích hợp. Miếng dán, thuốc mỡ, kem, bột và gel dùng tại chỗ qua da cũng có thể được sử dụng. Các chất mang cụ thể để dùng trong các chế phẩm tại chỗ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-hydroxypropyl beta-xycloclodextrin (HPBCD), metylxenluloza, natri benzoat, nước và glyxerin.

Để dùng cho mắt, dược phẩm được đề xuất có thể được tạo chế phẩm dưới dạng nhũ tương được micron hóa hoặc trong thuốc mỡ chẳng hạn như mỡ khoáng.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng bằng sol khí hoặc xông qua mũi.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế được tạo chế phẩm để dùng trong màng bụng.

Hàm lượng hợp chất có công thức cấu tạo I (ví dụ, Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I) trong dược phẩm theo sáng chế cần phải hữu hiệu để ức chế ở mức đo được CRM1, ở mẫu sinh học hoặc ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế được tạo chế phẩm để dùng cho đối tượng cần được phẩm này. Thuật ngữ "đối tượng," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là động vật. Theo một số phương án, động vật là động vật có vú. Theo các phương án nhất định, đối tượng thuộc thú y (tức là, động vật có vú không phải là người, chẳng hạn như

chó, mèo, ngựa, lợn hoặc động vật gặm nhấm, chẳng hạn như chuột hoặc chuột cống). Theo một số phương án, đối tượng là chó. Theo các phương án khác, đối tượng là người (ví dụ, bệnh nhân).

Hàm lượng hợp chất có công thức cấu tạo I (ví dụ, Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I) mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang được dùng để tạo ra dược phẩm ở dạng liều lượng đơn lẻ sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và/hoặc phương thức sử dụng cụ thể. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất cần được tạo chế phẩm sao cho liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể/ngày của hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được dùng cho bệnh nhân tiếp nhận dược phẩm này. Theo một phương án khác, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 100 mg/kg khối lượng cơ thể, hoặc nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg/liều lượng, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của dược chất cụ thể. Phổ biến là, dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng từ 1 đến khoảng 6 lần một ngày.

Cũng cần hiểu rằng liều lượng và chế độ điều trị cụ thể đối với đối tượng cụ thể bất kỳ (ví dụ, bệnh nhân) sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, và sự đánh giá của bác sĩ điều trị và độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể được điều trị.

Dựa trên sự cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng, liều lượng duy trì của dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng, nếu cần. Do đó, liều dùng và tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm, dưới dạng hàm của các triệu chứng, đến mức mà ở đó tình trạng bệnh lý được cải thiện này được giữ nguyên khi các triệu chứng đã được làm giảm bớt đến mức mong muốn. Tuy nhiên, đối tượng có thể cần điều trị gián đoạn trên cơ sở thời gian dài khi có sự tái phát bất kỳ của triệu chứng bệnh.

Phương pháp điều trị và việc sử dụng dược phẩm

Dược phẩm và hợp chất được mô tả trong bản mô tả này thường hữu dụng để ức chế CRM1 và, do đó, hữu dụng để điều trị một hoặc nhiều rối loạn có liên quan đến hoạt tính của CRM1. Do đó, phần mô tả bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng, dược phẩm của chúng hoặc dạng kết hợp

của chúng cũng có thể được dùng cho tế bào trong môi trường nuôi cấy, ví dụ, *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ, *in vivo*, để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán nhiều rối loạn khác nhau, bao gồm các rối loạn được mô tả dưới đây.

Hoạt tính của hợp chất Công thức cấu tạo I, hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng, được phẩm của chúng, hoặc dạng kết hợp của chúng để làm chất ức chế của CRM1 có thể được thử nghiệm *in vitro*, *in vivo* hoặc ở dòng tế bào. Điều kiện chi tiết để thử nghiệm hợp chất có công thức cấu tạo I làm chất ức chế của CRM1 được nêu trong Công bố quốc tế số WO 2013/019548.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" có nghĩa là làm nhẹ bớt triệu chứng, làm triệt tiêu căn nguyên của triệu chứng, trên cơ sở tạm thời hoặc lâu dài, hoặc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện của triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chỉ định.

Thuật ngữ rối loạn hoặc tình trạng bệnh "qua trung gian CRM1" hoặc "rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là bệnh bất kỳ hoặc tình trạng bệnh có hại khác trong đó đã biết là có vai trò của CRM1. Do đó, phần mô tả bộc lộ việc điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của một hoặc nhiều bệnh trong đó CRM1 được biết là đóng vai trò quan trọng. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị bệnh có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của các protein p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, FOXO, COX-2, hoặc HDAC (histon deacetylaza) ở đối tượng bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của được phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ rối loạn tăng sinh (ví dụ, ung thư), rối loạn viêm, rối loạn tự miễn, sự nhiễm virus, rối loạn mất hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần chúng hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế. Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của bệnh ung thư. Các ví dụ cụ thể về các rối loạn nêu trên được nêu chi tiết dưới đây.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" có nghĩa là lượng của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng (thông thường, trong được phẩm được mô tả trong bản mô tả này) mà hữu hiệu trong việc điều trị hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh. Trong trường hợp thúc đẩy sự làm lành vết thương, lượng hữu hiệu để điều trị là lượng của

hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng (thông thường, trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này) mà thúc đẩy sự làm lành vết thương.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "thúc đẩy sự làm lành vết thương" nghĩa là điều trị cho đối tượng có vết thương và đạt được sự làm lành, một phần hoặc toàn bộ, vết thương. Việc thúc đẩy sự làm lành vết thương có thể có nghĩa là, ví dụ, một hoặc nhiều việc sau: thúc đẩy sự đóng kín biểu mô; thúc đẩy sự di chuyển của trung bì; thúc đẩy sự đóng kín bì ở biểu bì; làm giảm biến chứng làm lành vết thương, ví dụ, sự tăng sản của biểu bì và sự kết dính; làm giảm sự nứt vết thương; và thúc đẩy sự hình thành sẹo phù hợp.

Ung thư có thể điều trị được bằng dược phẩm hoặc hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh máu ác tính (bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy bao gồm đa u tủy xương, hội chứng loạn sản tủy và tăng sinh tủy xương) và khối u rắn (ung thư biểu mô chẳng hạn như tuyến tiền liệt, vú, phổi, ruột kết, tuyến tụy, thận, buồng trứng cũng như là mô mềm và sarcôm xương, và khối u mô đệm). Bệnh ung thư vú (BC) có thể bao gồm bệnh ung thư vú dạng cơ sở (BLBC), bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) và bệnh ung thư vú thuộc cả BLBC và TNBC. Ngoài ra, bệnh ung thư vú có thể bao gồm ung thư biểu mô ống dẫn hoặc tiểu thùy sữa xâm lấn hoặc không xâm lấn, u ống tuyến, thể tủy, tuyến nhầy, thể nhú, dạng rây của vú, bệnh ung thư vú ở nam giới, bệnh ung thư vú tái phát hoặc di căn, khối u dạng lá của vú và bệnh Paget núm vú.

Các rối loạn viêm có thể điều trị được bằng dược phẩm hoặc hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đa xơ cứng, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh thoái hóa khớp, luput hệ thống, xơ cứng toàn thân, hội chứng viêm mạch (mạch nhỏ, trung bình và lớn), chứng vữa xơ động mạch, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, viêm ruột kết niêm dịch, viêm loét đại tràng, viêm dạ dày, nhiễm trùng huyết, bệnh vẩy nến và các rối loạn viêm ngoài da khác (chẳng hạn như eczema, viêm da lạc chỗ, viêm da tiếp xúc, chứng mày đay, bệnh cứng bì, và bệnh da với các thành phần viêm cấp tính, bệnh pemphigut, bệnh dạng pemphigut, viêm da dị ứng), và hội chứng mày đay.

Bệnh virus có thể điều trị được bằng dược phẩm hoặc hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm họng sốt cấp tính, sốt viêm họng kết mạc, viêm giác kết mạc bộc phát, viêm dạ dày ruột trẻ em, sự nhiễm Cocksackie, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u lympho Burkitt, viêm gan cấp tính, viêm gan mạn tính,

xơ gan, carcinom tế bào gan, nhiễm HSV-1 nguyên phát (ví dụ, viêm lợi và miệng ở trẻ em, viêm amidan và viêm họng ở người lớn, viêm giác kết mạc), nhiễm HSV-1 tiềm tàng (ví dụ, bệnh rộp môi và bệnh herpes môi), nhiễm HSV-2 nguyên phát, nhiễm HSV-2 tiềm tàng, viêm màng não vô trùng, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, bệnh hạt vùi cự bào, sarcôm Kaposi, bệnh Castleman đa tâm, u lympho tràn dịch nguyên phát, AIDS, cúm, hội chứng Reye, bệnh sởi, viêm não tủy sau nhiễm khuẩn, bệnh quai bị, tổn thương biểu mô tăng sản (ví dụ, mụn cơm bình thường, lòng bàn tay, bàn chân và vùng hậu môn sinh dục nữ, u nhú thanh quản, mụn cóc loạn sản biểu bì), ung thư biểu mô cổ, ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu thanh quản, viêm phổi, viêm tiểu phế quản, cảm lạnh thông thường, bệnh bại liệt, bệnh dại, hội chứng giống cúm, viêm tiểu phế quản nghiêm trọng cùng với viêm phổi, bệnh sởi Đức, bệnh rubella bẩm sinh, bệnh thủy đậu, và zona thần kinh. Bệnh virut có thể điều trị bởi các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm bệnh nhiễm virut mạn tính, bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Các rối loạn nhãn khoa ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh phù thủyng điểm vàng (bệnh phù thủyng điểm vàng đái tháo đường và không đái tháo đường), bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác loại ướt và loại khô, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng đĩa do tuổi tác, bệnh phù thủyng điểm vàng trong mắt, chứng phù mi mắt, chứng phù võng mạc, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh màng mạch võng mạc, bệnh điểm vàng tạo mạch mới, bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh viêm màng mạch nhỏ mắt, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm mạch võng mạc, viêm nội nhãn, viêm toàn nhãn, bệnh mắt di căn, viêm hắc mạc, bệnh viêm biểu mô sắc tố võng mạc, viêm kết mạc, viêm thể mi, viêm màng cứng mắt, viêm thượng cùng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh thị giác sau cầu mắt, viêm loét giác mạc, bệnh sưng mí mắt, bệnh bong võng mạc rỉ dịch, bệnh loét giác mạc, bệnh loét kết mạc, viêm loét giác mạc hình đồng xu mạn tính, bệnh mắt liên quan đến sự giảm oxi huyết hoặc thiếu máu não cục bộ, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, bệnh lý mạch máu dạng polyp ở hắc mạc, tăng sinh u mạch võng mạc, bệnh tắc động mạch võng mạc, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh Coat, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, bệnh vô mạch (Bệnh Takayasu), bệnh Eales, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh võng mạc bạch cầu, hội chứng tăng độ nhớt máu, bệnh macroglobulin huyết, bệnh võng mạc liên quan đến interferon, bệnh võng mạc do tăng huyết áp, bệnh võng mạc do phóng xạ, suy giảm tế bào mầm biểu mô màng sừng hoặc bệnh đục thủy tinh thể.

Bệnh thoái hóa thần kinh có thể điều trị được bằng dược phẩm hoặc hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, và bệnh Huntington, và xơ cứng teo cơ một bên (bệnh ALS/Lou Gehrig).

Dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để điều trị các rối loạn của phát triển mô bất thường và chứng xơ hóa bao gồm bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa gan, viêm cuộn tiểu cầu thận, rối loạn thận đa u nang (PKD) và các rối loạn thận khác.

Dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự hấp thụ thức ăn chẳng hạn như chứng béo phì và chứng ăn nhiều.

Theo phương án khác, dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng và các rối loạn hô hấp, bao gồm bệnh hen, bệnh viêm phế quản, chứng xơ hóa phổi, viêm mũi dị ứng, ngộ độc oxy, khí thũng phổi, bệnh viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) bất kỳ.

Theo một số phương án, rối loạn hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính CRM1 là bệnh thiếu máu beta-thalassemia, bệnh loạn dưỡng cơ, chứng viêm khớp, ví dụ, thoái hóa khớp và viêm đa khớp dạng thấp, viêm cứng khớp đốt sống, chấn thương sọ não, tổn thương tủy sống, nhiễm trùng huyết, bệnh thấp khớp, chứng vữa xơ động mạch ung thư, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh tiểu đường typ 2, bệnh thận do nhiễm leptospirosis, bệnh glôcôm, bệnh vông mạc, bệnh lão hóa, bệnh đau đầu, chứng đau, hội chứng đau cục bộ phức hợp, phì đại tim, chứng hao mòn cơ, rối loạn dị hóa, chứng béo phì, thai phát triển hạn chế, chứng tăng cholesterol máu, bệnh tim, suy tim mạn tính, chứng thiếu máu cục bộ/tái tưới máu, đột quy, phình mạch não, chứng đau thắt ngực, bệnh phổi, xơ nang, tổn thương phổi do axit, tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng Sjogren, bệnh màng trong, bệnh thận, bệnh cầu thận, bệnh gan do rượu, bệnh gút, lạc nội mạc tử cung màng bụng, bệnh vẩy da, viêm xoang mũi, u trung biểu mô, loạn sản ngoại bì làm giảm tiết mô hôi-ID, bệnh behcet, bệnh nhiễm sắc tố da, bệnh lao, bệnh hen, bệnh Crohn, viêm ruột kết, dị ứng mắt, bệnh viêm ruột thừa, bệnh paget, viêm tụy, viêm quanh răng, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm ruột, bệnh viêm phổi, bệnh do silic oxit gây ra, bệnh ngưng thở khi

ngủ, AIDS, HIV-1, bệnh tự miễn, hội chứng kháng phospholipit, bệnh luput, viêm thận luput, sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, hội chứng sốt định kỳ di truyền, bệnh căng thẳng xã hội, bệnh lý thần kinh, bệnh lý đa dây thần kinh thoái hóa dạng tinh bột có tính chất gia đình, bệnh lý viêm thần kinh, bệnh parkinson, đa xơ cứng, bệnh alzheimer, xơ cứng teo cơ một bên, bệnh huntington, bệnh đục thủy tinh thể, hoặc bệnh điếc.

Theo các phương án khác, rối loạn hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính CRM1 là tổn thương đầu, viêm màng mạch nhỏ, chứng đau do viêm, bệnh hen do chất gây dị ứng gây ra, bệnh hen không do chất gây dị ứng gây ra, viêm cầu thận, viêm loét đại tràng, viêm ruột hoại tử, chứng tăng gamma globulin huyết D với sốt hồi quy (HIDS), hội chứng định kỳ có liên quan đến thụ thể TNF (TRAPS), hội chứng định kỳ có liên quan đến cryopyrin, hội chứng Muckle-Wells (chứng thoái hóa tinh bột gây điếc mày đay), chứng mày đay do lạnh có tính chất gia đình, bệnh viêm đa hệ thống khởi phát từ sơ sinh (NOMID), sốt định kỳ, viêm loét miệng, viêm họng và viêm hạch (hội chứng PFAPA), hội chứng Blau, chứng viêm khớp vô trùng sinh mủ, viêm da mủ hoại thư, mụn trứng cá (PAPA), thiếu hụt chất chủ vận thụ thể interleukin-1 (DIRA), xuất huyết dưới màng nhện, bệnh thận đa nang, cấy ghép, cấy ghép cơ quan, cấy ghép mô, hội chứng loạn sản tủy, viêm do chất kích thích, viêm do chất kích thích thực vật, viêm do cây sơn độc/ dầu urushiol, viêm do chất kích thích hóa học, viêm do ngòi ong, viêm do côn trùng cắn, cháy nắng, bỏng, viêm da, chứng nhiễm độc huyết, tổn thương phổi, hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính, viêm gan do rượu, hoặc tổn thương thận do nhiễm ký sinh trùng.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để sản xuất thuốc để điều trị rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này để dùng trong việc điều trị rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1. Ví dụ cụ thể về các rối loạn có liên quan đến hoạt tính CRM1 được nêu chi tiết trong bản mô tả này.

Theo các khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này để sản xuất thuốc để điều trị bệnh có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của các protein p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, FOXO, COX-2 hoặc HDAC ở đối tượng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này trong việc sản xuất thuốc

để điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh ung thư và/hoặc các rối loạn khối u, sự hình thành mắccác rối loạn và/hoặc bệnh viêm, rối loạn tự miễn, các rối loạn và/hoặc bệnh viêm, biểu sinh, các rối loạn và/hoặc bệnh hormon, bệnh virus, các rối loạn và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, vết thương, và các rối loạn thị giác.

Phần mô tả còn bộc lộ phương pháp ức chế CRM1 trong mẫu sinh học bao gồm bước cho mẫu sinh học tiếp xúc với, hoặc dùng cho bệnh nhân, được phẩm theo sáng chế.

Rối loạn khối u

Dược phẩm hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị rối loạn khối u. "Rối loạn khối u" là bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi các tế bào có khả năng sinh trưởng và tăng sinh tự phát, ví dụ, tình trạng hoặc trạng thái bất thường đặc trưng bởi sự sinh trưởng tăng sinh của tế bào. Rối loạn khối u ví dụ bao gồm: ung thư biểu mô, sacôm, các rối loạn di căn, ví dụ, các khối u sinh ra từ nguồn gốc là tuyến tiền liệt, não, xương, ruột kết, phổi, vú, buồng trứng, và gan, rối loạn khối u tạo máu, ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho, u tủy xương và các rối loạn tế bào plasma ác tính khác, và các khối u di căn. Các bệnh ung thư thường gặp bao gồm: ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư phổi, ung thư gan, và ung thư tuyến tụy. Phép điều trị bằng hợp chất này có thể là ở lượng có hiệu quả để làm thuyên giảm ít nhất một triệu chứng của rối loạn khối u, ví dụ, giảm sự tăng sinh, giảm khối lượng khối u, v.v..

Các phương pháp được bộc lộ là hữu dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, bao gồm ví dụ, các khối u rắn, các khối u mô mềm, và các dạng di căn của chúng, cũng như ở các hội chứng bệnh ung thư gia đình như hội chứng Li Fraumeni, hội chứng ung thư vú-buồng trứng gia đình (các đột biến BRCA1 hoặc BRAC2), và các hội chứng khác. Các phương pháp được bộc lộ cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư không phải thể rắn. Các khối u rắn ví dụ bao gồm các bệnh ác tính (ví dụ, sacôm, ung thư biểu mô tuyến, và ung thư tế bào biểu mô) ở các hệ cơ quan khác nhau, như các bệnh về phổi, vú, bạch huyết, dạ dày ruột (ví dụ, ruột kết), và các đường niệu dục (ví dụ, các khối u thận, bàng quang, hoặc tinh hoàn), họng, tuyến tiền liệt, và buồng trứng. Bệnh ung thư biểu mô tuyến ví dụ bao gồm ung thư kết tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư gan, ung thư biểu mô tế bào không nhỏ của phổi, và ung thư ruột non.

Các bệnh ung thư ví dụ mô tả bởi Viện nghiên cứu ung thư quốc gia bao gồm: Bệnh bạch cầu Nguyên bào lympho Cấp tính, ở Người lớn; Bệnh bạch cầu Nguyên bào lympho Cấp tính, ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu Dạng tủy Cấp tính, ở Người lớn; Ung thư biểu mô Vỡ thượng thận; Ung thư biểu mô Vỡ thượng thận, ở Trẻ em; U lympho Liên quan đến AIDS; Ung thư ác tính Liên quan đến AIDS; Ung thư Hậu môn; U bào hình sao, ở Tiểu não Trẻ em; U bào hình sao, ở Não Trẻ em; Ung thư Ống Mật, Ngoài gan; Ung thư Bàng quang; Ung thư Bàng quang, ở Trẻ em; Ung thư Xương, Sacôm xương/U mô bào Sợi Ác tính; U thần kinh đệm Thân Não, ở Trẻ em; Khối u Não, ở Người lớn; Khối u Não, U thần kinh đệm Thân Não, ở Trẻ em; Khối u Não, U bào hình sao Tiểu não, ở Trẻ em; Khối u Não, U bào hình sao Não/U thần kinh đệm Ác tính, ở Trẻ em; Khối u Não, U màng não thất, ở Trẻ em; Khối u Não, U nguyên bào tủy, ở Trẻ em; Khối u Não, U Ngoại bì thần kinh Nguyên thủy Bướu máu trên lều, ở Trẻ em; Khối u Não, U thần kinh đệm Vùng dưới đồi và Đường dẫn truyền Thị giác, ở Trẻ em; Khối u Não, ở Trẻ em (Khác); Ung thư Vú; Ung thư Vú và Mang thai; Ung thư Vú, ở Trẻ em; Ung thư Vú, ở Nam giới; U tuyến Phế quản/Carcinoid, ở Trẻ em; U Carcinoid, ở Trẻ em; U Carcinoid, Dạ dày-ruột; Ung thư biểu mô, Vỡ thượng thận; Ung thư biểu mô, Tế bào Đảo tụy; Ung thư biểu mô Không rõ Nguồn gốc; U lympho Hệ Thần kinh Trung ương, Nguyên phát; U bào hình sao Tiểu não, ở Trẻ em; U bào hình sao Não/U thần kinh đệm Ác tính, ở Trẻ em; Ung thư Cổ; Ung thư ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu Tế bào Lympho Mạn tính; Bệnh bạch cầu Mạn tính do Tủy xương tạo ra; Rối loạn Tăng sinh tủy xương Mạn tính; sarcôm Tế bào Trong của Bao Gân; Ung thư Ruột kết; Ung thư Kết trực tràng, ở Trẻ em; U lympho Tế bào T Da; Ung thư Niêm mạc tử cung; U màng não thất, ở Trẻ em; Ung thư Biểu mô, Buồng trứng; Ung thư Thực quản; Ung thư Thực quản, ở Trẻ em; Khối u Họ Ewing; U Tế bào Mầm Ngoài sọ, ở Trẻ em; U Tế bào Mầm Ngoài Tuyến sinh dục; Ung thư Ống Mật Ngoài gan; Ung thư Mắt, U Melanin Trong mắt; Ung thư Mắt, U nguyên bào võng mạc; Ung thư Túi mật; Ung thư Dạ dày; Ung thư Dạ dày, ở Trẻ em; U Carcinoid Dạ dày-ruột; U Tế bào Mầm, Ngoài sọ, ở Trẻ em; U Tế bào Mầm, Ngoài tuyến sinh dục; U Tế bào Mầm, Buồng trứng; U Nguyên bào nuôi do Thai nghén; U thần kinh đệm, Thân Não ở Trẻ em; U thần kinh đệm, Đường dẫn truyền Thị giác và Vùng dưới đồi ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu Tế bào Lông; Ung thư Đầu và Cổ; Ung thư Tế bào Gan (Gan), ở Người lớn (Nguyên phát); Ung thư Tế bào Gan (Gan), ở Trẻ em (Nguyên phát); U lympho Hodgkin, ở Người lớn; U lympho Hodgkin, ở Trẻ em; U

lympho Hodgkin Trong quá trình Mang thai; Ung thư Hạ hầu; U thần kinh đệm Vùng dưới đồi và Đường dẫn truyền Thị giác, ở Trẻ em; U Melanin Trong mắt; Ung thư biểu mô Tế bào Đảo tụy (Tuyến tụy Nội tiết); sarcôm Kaposi; Ung thư Thận; Ung thư Thanh quản; Ung thư Thanh quản, ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu, Nguyên bào lympho Cấp tính, ở Người lớn; Bệnh bạch cầu, Nguyên bào lympho Cấp tính, ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu, Dạng tủy Cấp tính, ở Người lớn; Bệnh bạch cầu, Dạng tủy Cấp tính, ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu, Tế bào lympho Mãn tính; Bệnh bạch cầu, ở Tủy Xương Mãn tính; Bệnh bạch cầu, Tế bào Lông; Ung thư Môi và Khoang Miệng; Ung thư Gan, ở Người lớn (Nguyên phát); Ung thư Gan, ở Trẻ em (Nguyên phát); Ung thư Phổi, Tế bào Không Nhỏ; Ung thư Phổi, Small Cell; Bệnh bạch cầu Nguyên bào lympho, Cấp tính ở Người lớn; Bệnh bạch cầu Nguyên bào lympho, Cấp tính ở Trẻ em; Bệnh bạch cầu Tế bào lympho, Mãn tính; U lympho, Liên quan đến AIDS; U lympho, Hệ Thần kinh Trung ương (Nguyên phát); U lympho, Tế bào T Da; U lympho, Hodgkin, ở Người lớn; U lympho, Hodgkin, ở Trẻ em; U lympho, Hodgkin Trong quá trình Mang thai; U lympho, Không Hodgkin, ở Người lớn; U lympho, Không Hodgkin, ở Trẻ em; U lympho, Không Hodgkin Trong quá trình Mang thai; U lympho, Nguyên phát Hệ Thần kinh Trung ương; Macroglobulin huyết, Waldenstrom; Ung thư Vú ở Nam giới; U trung biểu mô Ác tính, ở Người lớn; U trung biểu mô Ác tính, ở Trẻ em; U tuyến ức Ác tính; U nguyên bào tủy, ở Trẻ em; U Melanin; U Melanin, Trong mắt; Ung thư biểu mô Tế bào Merkel; U trung biểu mô, Ác tính; Ung thư Cổ Tế bào vảy Di căn chưa rõ nguyên nhân; Hội chứng Đa U Tuyến Nội tiết, ở Trẻ em; Đa u tủy xương/Khối u Tương Bào; U sùi Dạng nấm; Hội chứng Loạn sản tủy; Bệnh bạch cầu Tủy xương, Mãn tính; Bệnh bạch cầu Dạng tủy, Cấp tính ở Trẻ em; U Melanin, Phức tạo; Rối loạn Tăng sinh tủy xương, Mãn tính; Ung thư Khoang Mũi và Xoang Cánh Mũi ; Ung thư Mũi hầu; Ung thư Mũi hầu, ở Trẻ em; U nguyên bào thần kinh; U lympho Không Hodgkin, ở Người lớn; U lympho Không Hodgkin, ở Trẻ em; U lympho Không Hodgkin Trong quá trình Mang thai; Ung thư Phổi Tế bào Không Nhỏ; Ung thư Miệng, ở Trẻ em; Ung thư Khoang Miệng và Môi; Ung thư Miệng Hầu; Sacôm xương/U mô bào Sợi Ác tính của Xương; Ung thư Buồng trứng, ở Trẻ em; Ung thư Biểu mô Buồng trứng; U Tế bào Mầm Buồng trứng; Khối u có Khả năng Ác tính Thấp ở Buồng trứng; Ung thư Tuyến tụy; Ung thư Tuyến tụy, ở Trẻ em; Ung thư Tuyến tụy, Tế bào Đảo tụy; Ung thư Xoang Cánh Mũi và Khoang Mũi; Ung thư Tuyến cận giáp; Ung thư Dương vật; U tế bào ưa crom; U Ngoại bì thần

kinh Nguyên thủy Tuyến tủy và Bướu máu trên lều, ở Trẻ em; U Tuyến yên; Khối u Tương Bào/Đa u Tủy xương; U nguyên bào Màng phổi; Ung thư Mang thai và Vú; U lympho Mang thai và Hodgkin; U lympho Mang thai và Không Hodgkin; U lympho Hệ Thần kinh Trung ương Nguyên phát; Ung thư Gan Nguyên phát, ở Người lớn; Ung thư Gan Nguyên phát, ở Trẻ em; Ung thư Tuyến tiền liệt; Ung thư Trực tràng; Ung thư Tế bào thận (Thận); Ung thư Tế bào thận, ở Trẻ em; Ung thư Tế bào Chuyển tiếp, Pelvis và Ureter ở Thận; U nguyên bào võng mạc; sarcôm cơ vân, ở Trẻ em; Ung thư Tuyến Nước bọt; Ung thư Tuyến Nước bọt, ở Trẻ em; sarcôm, Khối u Họ Ewing; sarcôm, Kaposi; sarcôm (Sacôm xương)/U mô bào Sợi Ác tính của Xương; sarcôm, sarcôm cơ vân, ở Trẻ em; sarcôm, Mô Mềm, ở Người lớn; sarcôm, Mô Mềm, ở Trẻ em; Hội chứng Sezary; Ung thư Da; Ung thư Da, ở Trẻ em; Ung thư Da (U Melanin); Ung thư Da biểu mô, Tế bào Merkel; Ung thư Phổi Tế bào Nhỏ; Ung thư Ruột Non; sarcôm Mô mềm, ở Người lớn; sarcôm Mô mềm, ở Trẻ em; Ung thư Cổ Tế bào vảy chưa rõ nguyên nhân, Di căn; Ung thư Dạ dày; Ung thư Dạ dày, ở Trẻ em; U Ngoại bì thần kinh Nguyên thủy Bướu máu trên lều, ở Trẻ em; U lympho Tế bào T, ở Da; Ung thư Tinh hoàn; U tuyến ức, ở Trẻ em; U tuyến ức, Ác tính; Ung thư Tuyến giáp; Ung thư Tuyến giáp, ở Trẻ em; Ung thư Tế bào Chuyển tiếp Pelvis và Ureter của thận; U Lá nuôi phôi, Thai nghén; Ung thư chưa rõ vị trí, ở Trẻ em; Ung thư hiếm gặp ở Trẻ em; Ureter và Pelvis ở thận, Ung thư Tế bào Chuyển tiếp; Ung thư Niệu đạo; sarcôm Tử cung; Ung thư Âm đạo; U thần kinh đệm Vùng dưới đồi và Đường dẫn truyền thị giác, ở Trẻ em; Ung thư Âm hộ; Macroglobulin huyết Waldenstrom; và U Wilms.

Các bệnh ung thư ví dụ khác bao gồm u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) và u lympho tế bào vỏ não (MCL). Các bệnh ung thư ví dụ khác nữa bao gồm bệnh ung thư nội cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào B, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào T, u lympho tế bào B hoặc T, ung thư dưỡng bào, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, u lympho có nang và hội chứng Richter.

Các sarcôm ví dụ bao gồm sarcôm xơ, sarcôm phần mềm túi phổi (ASPS), sarcôm mỡ, sarcôm cơ trơn, sarcôm sụn, sarcôm hoạt dịch, u nguyên sống, sarcôm tế bào hình thoi, u mô bào, sarcôm cơ vân, sarcôm Ewing, sarcôm ngoại bì thần kinh, bướu diệp thể/sarcôm mô tạo xương và sacôm xương nguyên bào sụn.

Các u di căn của các bệnh ung thư nêu trên cũng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng các phương pháp được mô tả ở đây.

Liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng (*ví dụ*, trong được phẩm được mô tả trong bản mô tả này) được dùng cùng với chất trị liệu hoặc việc điều trị "thứ hai" bổ sung. Việc lựa chọn chất trị liệu thứ hai có thể được chọn từ các chất bất kỳ mà thường được dùng ở liệu pháp đơn để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chỉ định. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được dùng cùng với" và các thuật ngữ liên quan chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt các chất trị liệu theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được dùng với chất trị liệu khác một cách đồng thời hoặc tuần tự trong các dạng liều lượng đơn vị riêng lẻ hoặc cùng trong một dạng liều đơn vị đơn lẻ. Theo đó, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị đơn lẻ có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I (*ví dụ*, dạng tinh thể hoặc dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I), chất trị liệu bổ sung, và chất mang được dụng.

Theo một phương án theo sáng chế, khi chất trị liệu thứ hai được dùng cho đối tượng, lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức cấu tạo I nhỏ hơn lượng hữu hiệu của nó khi không dùng chất trị liệu thứ hai. Theo phương án khác, lượng hữu hiệu của chất trị liệu thứ hai nhỏ hơn lượng hữu hiệu của nó khi không dùng hợp chất có công thức cấu tạo I. Theo cách này, các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến liều cao của một trong các chất này có thể được hạn chế đến mức thấp nhất. Các lợi ích tiềm ẩn khác (bao gồm, không chỉ giới hạn ở, cải thiện chế độ dùng liều và/hoặc giảm chi phí thuốc) sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chất bổ sung có thể được dùng riêng rẽ, dưới dạng một phần của chế độ đa liều, từ hợp chất có công thức cấu tạo I. Theo cách khác, các chất này có thể là một phần của dạng liều lượng đơn lẻ, được trộn cùng với hợp chất có công thức cấu tạo I trong được phẩm đơn lẻ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng (*ví dụ*, trong được phẩm được mô tả trong bản mô tả này) có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với hợp chất hữu dụng khác để điều trị hoặc ngăn ngừa viêm. Các chất kháng viêm ví dụ bao gồm, ví dụ, steroid (*ví dụ*, Cortisol, cortison, fludrocortison, prednison, 6[alpha]-methylprednison, triamxinolon, betametason hoặc

dexametason), thuốc kháng viêm không phải steroid (NSAIDS (ví dụ, aspirin, acetaminophen, tolmetin, ibuprofen, axit mefenamic, piroxicam, nabumeton, rofecoxib, celecoxib, etodolac hoặc nimesulit). Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh còn lại là kháng sinh (ví dụ, vancomycin, penicillin, amoxicillin, ampicillin, xefotaxim, ceftriaxone, cefixim, rifampin, metronidazole, doxycyclin hoặc streptomycin). Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh còn lại là chất ức chế PDE4 (ví dụ, roflumilast hoặc rolipram). Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh còn lại là chất kháng histamin (ví dụ, cyclizine, hydroxyzine, promethazine hoặc diphenhydramine). Theo một phương án khác, chất điều trị bệnh còn lại là chất chống sốt rét (ví dụ, artemisinin, artemether, artesunate, cloquin phosphate, mefloquine hydrochloride, doxycyclin hyclate, proguanil hydrochloride, atovaquone hoặc halofantrine). Theo một phương án, hợp chất còn lại là drotrecogin alpha. Theo phương án cụ thể, hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng (ví dụ, trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này) được dùng kết hợp với dexamethasone.

Các ví dụ khác về các chất kháng viêm bao gồm, ví dụ, aceclofenac, acetaminophen, axit e-acetamidocaproic, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilid, axit acetylsalicylic, S-adenosylmethionine, aceclofenac, alclometasone, alfentanil, algestone, allylproline, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, nhôm bis(acetylsalicylate), amxinonit, amfenac, aminoclofenoxazin, axit 3-amino-4-hydroxybutyric, 2-amino-4-pyridine, aminopropyl, aminopyrine, amixetrine, amoni salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guaxil, anileridine, antipyrine, antrafenine, apazone, beclometasone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamin, benzylmorphine, bermoprofen, betametason, betametason-17-valerate, bezitramide, [alpha]-bisabolol, bromfenac, p-bromoacetanilid, axit 5-acetat bromosalicylic, bromosaligenin, buxetine, axit bucloxic, bucolon, budesonide, bufexamac, bumadizone, buprenorphine, butaxetine, butibufen, butorphanol, carbamazepine, carbiphen, caipirofen, carsalam, clobutanol, cloprednisone, clotenoxazin, choline salicylate, xinchophen, xinmetaxin, xiramađol, clidanac, clobetasol, clocortolon, clometaxin, clonitazene, clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codeine, codeine methyl bromua, codeine phosphate, codeine sulfate, cortisone, cortivazol, cropropamit, crotetamit, xyclazoxin, deflazacort, dehydrotestosterone, desomorphine, desonide, desoximetason, dexametason, dexametason-21-isonicotinate, dexoxadrol, dextromoramide, dextropropoxyphen, deoxycorticosterone, dezoxin, diampromit,

diamorphon, diclofenac, difenamizol, difenpiramit, diflorason, diflucortolon, diflunisal, difluprednat, dihydrocodein, dihydrocodeinon enol axetat, dihydromorphin, nhôm dihydroxy axetylsalixylat, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten, dioxaphetyl butyrat, dipipanon, diproxetyl, dipyron, ditazol, droxicam, emorfazon, axit enfenamic, enoxolon, epirizol, eptazoxin, etersalat, etenzamit, etoheptazin, etoxazen, etylmethylthiambuten, etylmorphin, etodolac, etofenamat, etonitazen, eugenol, felbinac, fenbufen, axit fenclozic, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazon, floctafenin, fluazacort, flucloronit, axit flufenamic, flumetason, flunisolit, flunixin, flunoxaprofen, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, fluoxinolon axetonit, fluocortin butyl, fluocoitolon, floeson, flometolon, fluperolon, flupirtin, flupredniden, fluprednisolon, fluproquazon, flurandrenolit, flurbiprofen, fluticason, formocortal, fosfosal, axit gentisic, glafenin, glucametaxin, glycol salixylat, guaiazulen, halxinonit, halobetasol, halometason, haloprednol, heroin, hydrocodon, hydro cortamat, hydrocortison, hydrocortison axetat, hydrocortison succinat, hydrocortison hemisuccinat, hydrocortison 21-lysinat, hydrocortison xypionat, hydromorphon, hydroxypethidin, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazol salixylat, indometaxin, indoprofen, isofezolac, isoflupredon, isoflupredon axetat, isoladol, isometadon, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidon, ketoprofen, ketorolac, p- lactophenetit, lefetamin, levalorphan, levorphanol, levophenaxyl-morphan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysin axetylsalixylat, mazipredon, axit meclofenamic, medryson, axit mefenamic, meloxicam, meperidin, meprednison, meptazinol, mesalamin, metazoxin, metađon, metotrimeprazin, metylprednisolon, metylprednisolon axetat, metylprednisolon natri succinat, metylprednisolon suleptnat, axit metiazinic, metofolin, metopon, mofebutazon, mofezolac, mometason, morazon, morphin, morphin hydroclorua, morphin sulfat, morpholin salixylat, myrophin, nabumeton, nalbuphin, nalorphin, 1-naphtyl salixylat, naproxen, narxein, nefopam, nicomorphin, nifenazon, axit niflumic, nimesulit, 5'-nitro-2'-propoxyaxetanilit, norlevorphanol, normetadon, normorphin, norpipanon, olsalazin, thuốc phiện, oxaxeprol, oxametaxin, oxaprozin, oxycodon, oxymorphon, oxyphenbutazon, papaveretum, parametason, paranylin, parsalmit, pentazoxin, perisoxal, phenaxetin, phenadoxon, phenazoxin, phenazopyridin hydroclorua, phenocol, phenoperidin, phenopyrazon, phenomorphan, phenyl axetylsalixylat, phenylbutazon, phenyl salixylat, phenyramidol, piketoprofen,

piminodin, pipebuzon, piperylon, pirazolac, piritramit, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, prednicarbat, prednisolon, prednison, prednival, prednyliden, proglumetaxin, proheptazin, promedol, propaxetamol, properidin, propiram, propoxyphen, propyphenazon, proquazon, axit protizinic, proxazol, ramifenazon, remifentanil, rimazoli metilsulfat, salaxetamit, salixin, salixilamit, axit salixilamit o-axetic, axit salixylic, salixilaxit sulfuric, salsalat, salverin, simetrit, sufentanil, sulfasalazin, sulindac, superoxit đismutaza, suprofen, suxibuzon, talniflumat, tenidap, tenoxicam, terofenamat, tetrandrin, thiazolinobutazon, axit tiaprofenic, tiaramit, tilidin, tinoridin, tixocortol, axit tolfenamic, tolmetin, tramadol, triamxinolon, triamxinolon axetonit, tropesin, viminol, xenbuxin, ximoprofen, zaltoprofen và zomepirac.

Theo một phương án, hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được dùng với chất ức chế COX-2 chọn lọc để điều trị hoặc ngăn ngừa viêm. Các chất ức chế COX-2 chọn lọc ví dụ bao gồm, ví dụ, đeracoxib, parecoxib, xelecoxib, valđecoxib, rofecoxib, etoricoxib, và lumiracoxib.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức cấu tạo I được dùng kết hợp với anthracyclin hoặc chất ức chế Topo II. Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu tạo I được dùng kết hợp với Doxorubixin (Dox). Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức cấu tạo I được dùng kết hợp với bortezomib (và rộng hơn là bao gồm carfilzomib).

Liệu pháp ung thư kết hợp

Theo một số phương án, hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dạng tinh thể (đơn lẻ) của chúng, (ví dụ, trong dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này) được dùng cùng với việc điều trị ung thư bổ sung. Các điều trị bệnh ung thư bổ sung ví dụ bao gồm, ví dụ: hóa trị, các liệu pháp hướng đích như liệu pháp kháng thể, chất ức chế kinaza, liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp hormon, liệu pháp di truyền, chất ức chế proteosom, và liệu pháp chống tạo mạch. Ví dụ về mỗi điều trị này được đưa ra dưới đây. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kết hợp," "được kết hợp," và các thuật ngữ liên quan chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt các chất trị liệu theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được dùng với chất trị liệu khác một cách đồng thời hoặc tuần tự trong các dạng liều lượng đơn vị riêng lẻ hoặc cùng trong một dạng liều đơn vị đơn lẻ. Theo đó, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị đơn lẻ có chứa

hợp chất có công thức cấu tạo I (ví dụ, dạng tinh thể hoặc dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I), chất trị liệu bổ sung, và chất mang được dùng.

Hàm lượng của cả hợp chất có công thức cấu tạo I và chất trị liệu bổ sung (trong các dược phẩm mà có chứa chất trị liệu bổ sung như mô tả ở trên) mà có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều lượng đơn lẻ sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và phương thức sử dụng cụ thể. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế cần được tạo chế phẩm sao cho liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể/ngày của hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được dùng.

Hóa trị

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này được đồng sử dụng với hóa trị. Hóa trị là phép điều trị bệnh ung thư bằng thuốc mà có thể phá hủy các tế bào ung thư. "Hóa trị" thường chỉ các thuốc gây độc tế bào mà tác động nhanh chóng đến các tế bào đang phân chia chung chung, trái ngược với liệu pháp hướng đích. Các thuốc hóa trị cản trở sự phân chia tế bào theo các cách khác nhau, ví dụ, cản trở sự sao chép của ADN hoặc sự tách ra của các nhiễm sắc thể mới tạo. Hầu hết các dạng hóa trị hướng đích đến tất cả các tế bào phân chia nhanh và không đặc hiệu đối với tế bào ung thư, mặc dù mức độ đặc hiệu nào đó có thể đến từ sự bất lực của nhiều tế bào ung thư trong việc sửa chữa hư hỏng ADN, trong khi các tế bào bình thường thường có thể.

Ví dụ về các chất hóa trị liệu sử dụng trong liệu pháp ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, axit folic, purin, và các dẫn xuất của pyrimidin) và các chất alkyl hóa (ví dụ, nitơ mù tạc, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazin, triazen, aziridin, chất độc thoi vô sắc, các chất gây độc tế bào, chất ức chế topoisomeraza và các chất khác). Các chất ví dụ bao gồm Aclarubixin, Actinomycin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, Axit aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelit, Arsen trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, Bendamustin, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capecitabin, Carboplatin, Carboquon, Carfilzomib, Carmofur, Carmustin, Celecoxib, Cetuximab, Chlorambucil, Clomethin, CHOEP-21, CHOP, Xisplatin, Cladribin, Clofarabin, Crisantaspaza, Xyclophosphamid, Xytarabin hoặc ara-C, Đacarbazin, Đactinomycin, DA EPOCH, Đaratumumab, Đaunorubixin, Đexitabin, Đemecolxin, Dexamethason, Doxetaxel, Doxorubixin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrexin, Enoxitabin, Epirubixin, Eribulin, Estramustin, Etoglucid, Etoposid, FLAG (Flu + Cyt), Floxuridin, Fludarabin, Flouraxin (5FU),

FOLFOX, Fotemustin, Gemxitabin, gemxitabin-oxaliplatin (GemOx), mô cấy Gliadel, Hydroxycarbamid, Hydroxyure, Ibrutinib, Idarubixin, Ifosfamid, Irinotecan, Irofulven, Ixabepilon, Ixazomib, Larotaxel, Lenalidomit, Leucovorin, Liposomal Doxorubixin, Liposomal daunorubixin, Lonidamin, Lomustin, Lucanthone, Mannosulfan, Masoprocol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantron, Nab-paclitaxel, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omacetaxin, Ortaxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargaza, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubixin, Pixantron, PLD (Doxorubixin liposom được peg hóa), Plicamycin, Pomalidomit, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazine, Raltitrexed, Ranimustin, R-CHOP, r-dhaox, r-dhap, Rituximab, Romidepsin, Rubitecan, Sapaxitabin, Semustine, Sitimagen xeradenovec, Sorafenib, Strataplatin, Streptozocin, Talaporfin, Tegafur-uracil, Temoporfin, Temozolomid, Teniposid, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustin, Valrubicin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubicin, và các chất kìm hãm tế bào hoặc gây độc tế bào khác được mô tả trong bản mô tả này.

Vì một số dược chất làm việc tốt hơn khi kết hợp so với riêng rẽ, hai hoặc nhiều dược chất thường được dùng ở cùng thời điểm. Thường là, hai hoặc nhiều chất hóa trị liệu được sử dụng làm liệu pháp hóa trị kết hợp. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu (bao gồm hóa trị kết hợp) có thể được dùng kết hợp với dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Liệu pháp hướng đích

Liệu pháp hướng đích chỉ việc sử dụng các chất đặc hiệu cho các protein mất điều hòa của các tế bào ung thư. Dược chất của liệu pháp hướng đích phân tử nhỏ thường là các chất ức chế các vùng enzym trên các protein đột biến, biểu hiện quá mức hoặc nếu không thì quan trọng trong tế bào ung thư. Ví dụ điển hình là chất ức chế tyrosin kinaza chẳng hạn như Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và cũng như là chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin chẳng hạn như Alvociclib và Seliciclib. Liệu pháp kháng thể đơn dòng vô tính là một chiến lược khác trong đó chất trị liệu là kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với protein trên bề mặt các tế bào

ung thư. Ví dụ bao gồm kháng thể kháng HER2/neu trastuzumab (Herceptin®) thường được dùng trong ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường được dùng trong nhiều loại tế bào B ác tính. Các kháng thể ví dụ khác bao gồm Xetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Protein dung hợp ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương án, liệu pháp hướng đích có thể được dùng kết hợp với được phẩm được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, Gleevec (Vignari and Wang 2001).

Liệu pháp hướng đích cũng có thể bao gồm các peptit nhỏ làm "thiết bị điều khiển" mà có thể liên kết với thụ thể bề mặt tế bào hoặc tác động đến nền ngoại bào xung quanh khối u. Các nuclit phóng xạ mà gắn vào các peptit này (ví dụ, các RGD) cuối cùng sẽ tiêu diệt tế bào ung thư nếu nuclit phân rã trong vùng lân cận của tế bào này. Ví dụ về liệu pháp như vậy bao gồm BEXXAR®.

Sự tạo mạch

Được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến sự hình thành mạch. Các bệnh liên quan đến sự tạo mạch bao gồm bệnh ung thư, bệnh tim mạch và thoái hóa điểm vàng.

Sự tạo mạch là quá trình sinh lý bao gồm sự sinh trưởng của các mạch máu mới từ các mạch máu đã có trước. Sự tạo mạch là quá trình bình thường và sống còn trong quá trình sinh trưởng và phát triển, cũng như trong làm lành vết thương và trong mô hạt. Tuy nhiên, nó cũng là bước cơ bản trong quá trình chuyển biến các khối u từ trạng thái không hoạt động thành khối u ác tính. Sự hình thành mạch có thể là đích để tấn công bệnh đặc trưng bởi sự phân bố mạch kém hoặc hệ mạch bất thường.

Việc dùng các hợp chất đặc hiệu mà có thể ức chế hoặc gây ra sự tạo các mạch máu mới trong cơ thể có thể giúp chống lại các bệnh như vậy. Sự có mặt của các mạch máu ở nơi không nên có có thể ảnh hưởng đến các đặc tính cơ học của mô, làm tăng khả năng hư hỏng. Sự vắng mặt của các mạch máu ở các mô phục hồi hoặc nếu không thì có hoạt tính chuyển hóa có thể ức chế sự phục hồi hoặc các chức năng thiết yếu khác. Một vài bệnh, như tổn thương do thiếu máu cục bộ mạn tính, là kết quả của sự hư hỏng hoặc sự hình thành mạch máu không đủ và có thể được điều trị bằng sự mở rộng cục bộ các mạch máu, nhờ đó mang dinh dưỡng mới đến vị trí này, tạo điều kiện cho sự phục hồi. Các bệnh khác, như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, có thể được điều

trị bằng cách mở rộng cục bộ các mạch máu, can thiệp vào các quá trình sinh lý bình thường.

Yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular endothelial growth factor - VEGF) đã được chứng minh là yếu tố quan trọng góp phần vào sự tạo mạch, làm tăng số lượng của các mao mạch trong mạng sẵn có. Sự điều hòa tăng VEGF là thành phần quan trọng của đáp ứng sinh lý với bài tập và vai trò của nó trong sự tạo mạch được cho là phép điều trị khả thi ở các tổn thương mạch. Các nghiên cứu *in vitro* chứng minh một cách rõ ràng rằng VEGF là chất kích thích tiềm năng đối với sự tạo mạch vì, với sự có mặt của yếu tố tăng trưởng này, các tế bào nội mô được cấy trải sẽ tăng sinh và di cư, cuối cùng tạo ra các cấu trúc ống giống các mao mạch.

Các khối u gây ra sự sinh trưởng mạch máu (sự tạo mạch) bằng các tiết ra các yếu tố tăng trưởng khác nhau (ví dụ, VEGF). Các yếu tố tăng trưởng như bFGF và VEGF có thể gây ra sự phát triển mao mạch thành khối u, mà một nhà nghiên cứu nghi ngờ là nguồn cung cấp dinh dưỡng cần thiết, cho phép mở rộng khối u.

Sự tạo mạch tượng trưng cho đích điều trị tuyệt vời để điều trị bệnh tim mạch. Nó là quá trình sinh lý tiềm năng mà làm cơ sở cho cách tự nhiên trong đó cơ thể của chúng ta đáp ứng với sự giảm nguồn cung máu đến các cơ quan sống còn, cụ thể là việc tạo ra các mạch máu phụ mới để khắc phục chấn thương thiếu máu.

Sự biểu hiện quá mức của VEGF làm tăng tính thấm ở các mạch máu ngoài việc kích thích sự tạo mạch. Ở bệnh thoái hóa điểm vàng dạng ướt, VEGF gây ra sự tăng sinh của các mao mạch vào võng mạc. Vì sự tăng sự tạo mạch còn gây ra chứng phù, máu và các dịch võng mạc khác rò rỉ vào võng mạc, gây mất thị lực.

Liệu pháp chống tạo mạch có thể bao gồm chất ức chế kinaza hướng đích yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF) như sunitinib, sorafenib, hoặc các kháng thể đơn dòng hoặc thụ thể "bẫy" VEGF hoặc thụ thể VEGF bao gồm bevacizumab hoặc VEGF-Trap, hoặc thalidomit hoặc chất tương tự của nó (lenalidomit, pomalidomit), hoặc các chất hướng đích các đích tạo mạch mới không phải VEGF như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), angiopoietin, hoặc angiostatin hoặc endostatin.

Di truyền ngoài ADN

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến biểu sinh. Di truyền ngoài ADN là nghiên cứu về các thay đổi di truyền ở kiểu hình hoặc sự biểu hiện gen gây ra bởi các cơ chế

khác ngoài các thay đổi về trình tự ADN cơ sở. Một ví dụ về các thay đổi di truyền ngoài ADN trong sinh học của sinh vật nhân chuẩn là quá trình biệt hóa tế bào. Trong quá trình tạo hình thái, các tế bào mầm trở thành các dòng tế bào khác nhau của phôi mà sau đó trở thành các tế bào biệt hóa hoàn toàn. Nói cách khác, các thay đổi ở tế bào trứng được thụ tinh đơn thành nhiều loại tế bào bao gồm tế bào thần kinh, tế bào cơ, biểu mô, các mạch máu v.v. khi nó tiếp tục phân chia. Nó làm được như vậy bằng cách hoạt hóa một số gen trong khi ức chế các gen khác.

Các thay đổi di truyền ngoài ADN được bảo tồn khi các tế bào phân chia. Hầu hết các thay đổi di truyền ngoài ADN chỉ xuất hiện trong vòng đời của một sinh vật, nhưng, nếu đột biến ở ADN đã được tạo ra trong tế bào tinh dịch hoặc trứng mà sẽ thụ tinh, thì một số thay đổi di truyền ngoài ADN là không được di truyền từ đời này sang đời sau. Các quá trình di truyền ngoài ADN cụ thể bao gồm cận đột biến, đánh dấu sách, tạo dấu ấn di truyền, làm câm gen, bất hoạt nhiễm sắc thể X, ảnh hưởng vị trí, tái lập trình, chuyển vật truyền, các ảnh hưởng của thai nghén, sự tiến triển của quá trình sinh ung thư, nhiều ảnh hưởng của các chất gây quái thai, điều hòa cải biến histon và dị nhiễm sắc, và các giới hạn kỹ thuật ảnh hưởng đến sinh bệnh học và dòng hóa.

Các bệnh ví dụ có liên quan đến biểu sinh bao gồm Hội chứng ATR, Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, Hội chứng ICF, Hội chứng Angelman, Hội chứng Prader-Wills, BWS, Hội chứng Rett, bệnh thiếu máu huyết tán α , bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, Hội chứng Rubinstein-Taybi và Hội chứng Coffin-Lowry.

Bệnh đầu tiên ở người có liên quan đến biểu sinh là bệnh ung thư. Các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng mô bệnh từ bệnh nhân mắc bệnh ung thư kết trực tràng có sự methyl hóa ADN ít hơn so với mô bình thường từ cùng bệnh nhân đó. Do các gen đã methyl hóa thường bị ngừng hoạt động, sự mất methyl hóa ADN có thể gây ra sự hoạt hóa gen cao bất thường bằng cách làm thay đổi sự sắp xếp của chất nhiễm sắc. Mặt khác, sự methyl hóa quá nhiều có thể mở ra sự hoạt động của gen ức chế khối u bảo vệ.

Sự methyl hóa ADN xảy ra ở các vị trí CpG, và phần lớn các xytosin CpG được methyl hóa ở động vật có vú. Tuy nhiên, có sự kéo căng của ADN ở gần vùng khởi động mà có nồng độ cao hơn của các vị trí CpG (được gọi là các đảo CpG) mà tự do methyl hóa ở các tế bào bình thường. Các đảo CpG này trở nên bị methyl hóa quá mức ở các tế bào ung thư, bằng cách đó làm cho các gen mà đáng lẽ không được câm trở nên bị ngừng hoạt động. Sự bất thường này là sự thay đổi biểu sinh có tính phân biệt diễn ra ở

khối u và xảy ra sớm trong sự phát triển của bệnh ung thư. Sự methyl hóa tăng của các đảo CpG có thể tạo ra các khối u bằng cách khóa các gen ức chế khối u. Trên thực tế, các kiểu thay đổi này có thể phổ biến hơn là đột biến trình tự ADN ở bệnh ung thư ở người.

Ngoài ra, mặc dù sự thay đổi biểu sinh không làm thay đổi trình tự của ADN, chúng có thể gây ra đột biến. Khoảng một nửa số gen mà gây ra các dạng có tính chất gia đình hoặc di truyền của bệnh ung thư bị ngừng hoạt động bởi sự methyl hóa. Hầu hết các gen này thường ức chế sự tạo thành khối u và giúp sửa chữa ADN, bao gồm O6-methylguanin-ADN methyltransferaza (*MGMT*), chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin *MLH1 2B (CDKN2B)*, và *RASSF1A*. Ví dụ, sự methyl hóa tăng của vùng khởi động của *MGMT* làm tăng số lượng đột biến G-thành-A.

Sự methyl hóa tăng cũng có thể dẫn đến sự không ổn định của các vi vệ tinh, mà là các trình tự lặp lại của ADN. Các vi vệ tinh phổ biến ở các cá thể bình thường, và chúng thường chứa các đoạn lặp của dinucleotit CA. Sự methyl hóa quá nhiều của vùng khởi động của gen sửa chữa ADN *MLH1* có thể làm cho vi vệ tinh không ổn định và kéo dài hoặc rút ngắn nó. Sự không ổn định của vi vệ tinh có liên quan đến nhiều bệnh ung thư, bao gồm ung thư kết trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, và ung thư dạ dày.

Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy là sự bất lực tâm thần di truyền thường gặp nhất, cụ thể là ở nam giới. Cả hai giới đều có thể bị tác động bởi tình trạng bệnh này, nhưng vì nam giới chỉ có một nhiễm sắc thể X, một nhiễm sắc thể X dễ gãy sẽ ảnh hưởng đến họ nghiêm trọng hơn. Quả thực, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy diễn ra ở xấp xỉ 1 trong 4.000 đàn ông và 1 trong 8.000 phụ nữ. Những người mắc hội chứng này có sự bất lực trí tuệ nghiêm trọng, phát triển xương chậm, và hành vi "dạng tự kỷ".

Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy có tên như vậy từ cách mà một phần của nhiễm sắc thể X mà chứa sự bất thường gen nhìn dưới kính hiển vi; nó thường có vẻ như thể nó bị treo lên bởi sợi chỉ và dễ dàng bị vỡ. Hội chứng này gây ra bởi sự bất thường ở gen *FMRI* (chậm tâm thần nhiễm sắc thể X dễ gãy 1). Những người không mắc hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy có từ 6 đến 50 đoạn lặp của trinucleotit CGG ở gen *FMRI* của họ. Tuy nhiên, những cá thể có trên 200 đoạn lặp có đột biến nhiều, và họ thường thể hiện triệu chứng của hội chứng này. Quá nhiều CGGs làm cho đảo CpG ở vùng khởi động của gen *FMRI* trở nên bị methyl hóa; bình thường thì chúng không bị

như vậy. Sự methyl hóa này làm gen ngừng hoạt động, gen *FMR1* ngừng sản xuất protein quan trọng gọi là protein chậm tâm thần nhiễm sắc thể X dễ gãy. Sự mất protein đặc biệt này gây ra hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy. Mặc dù tập trung nhiều vào đột biến mở rộng CGG như là nguyên nhân của nhiễm sắc thể X dễ gãy, sự thay đổi biểu sinh có liên quan đến sự methyl hóa *FMR1* là thủ phạm thực sự của hội chứng này.

Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy không chỉ là rối loạn có liên quan đến sự chậm tâm thần mà còn bao gồm sự thay đổi biểu sinh. Các tình trạng bệnh lý như vậy khác bao gồm hội chứng Rubenstein-Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X, và Retts.

Các liệu pháp biểu sinh bao gồm chất ức chế của enzym kiểm soát sự biến đổi biểu sinh, cụ thể là ADN methyltransferaza và histon deacetylaza, mà thể hiện hiệu quả kháng xu hướng tạo u hứa hẹn đối với một số dạng ác tính, cũng như là oligonucleotit đối nghĩa và siARN.

Liệu pháp miễn dịch

Theo một số phương án, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng với liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh ung thư chỉ tập hợp các chiến lược điều trị bệnh đa dạng được thiết kế để làm cho hệ miễn dịch của chính người bệnh chống lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo đáp ứng miễn dịch chống lại các khối u bao gồm liệu pháp miễn dịch BCG trong bàng quang đối với bệnh ung thư bề mặt bàng quang, vacxin Provenge ung thư tuyến tiền liệt, và việc sử dụng interferon và các xytokin khác để gây ra đáp ứng miễn dịch ở người bệnh bị ung thư biểu mô tế bào thận và u sắc tố.

Việc cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị ghép có thể được xem là một dạng của liệu pháp miễn dịch, do tế bào miễn dịch của người cho thường tấn công khối u theo hiệu ứng thể ghép với khối u. Theo một số phương án, (các) chất trị liệu miễn dịch có thể được dùng kết hợp với được phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Liệu pháp hormon

Theo một số phương án, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng với liệu pháp hormon. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc ức chế các hormon nhất định. Các ví dụ phổ biến về các khối u nhạy với hormon bao gồm một số loại ung thư vú và tuyến tiền liệt, cũng như một số loại bệnh bạch cầu mà đáp ứng với một số retinoit/axit retinoic nhất định. Việc loại bỏ

hoặc ức chế estrogen hoặc testosterone thường là phép điều trị bổ sung quan trọng. Ở các bệnh ung thư nhất định, việc dùng chất chủ vận hormon, như các progestogen có thể có lợi ích điều trị. Theo một số phương án, chất trị liệu hormon có thể được dùng kết hợp với dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Các chất của liệu pháp hormon bao gồm việc dùng chất chủ vận hormon hoặc chất đối kháng hormon và bao gồm retinoit/axit retinoic, các hợp chất mà ức chế estrogen hoặc testosterone, cũng như việc sử dụng các progestogen.

Viêm và bệnh tự miễn

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến viêm, cụ thể là ở người và động vật có vú khác. Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng trước khi khởi phát, khi khởi phát, hoặc sau khi bắt đầu bị viêm. Khi được dùng để phòng ngừa, dược phẩm tốt hơn là được cung cấp trước khi có đáp ứng hoặc triệu chứng viêm bất kỳ. Việc dùng dược phẩm có thể ngăn ngừa hoặc làm yếu đáp ứng hoặc triệu chứng viêm. Các tình trạng viêm ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp thể huyết thanh âm tính khác, đau đa cơ do thấp khớp, các tình trạng viêm mạch khác nhau (ví dụ, viêm khớp tế bào khổng lồ, ANCA+ viêm mạch), bệnh viêm khớp dạng gut, bệnh bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp thiếu niên, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm xương khớp, loãng xương, đái tháo đường (ví dụ, đái tháo đường mellitus phụ thuộc insulin hoặc đái tháo đường khởi phát ở thiếu niên), đau bụng hành kinh, bệnh xơ hóa nang, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, viêm kết tràng niêm dịch, viêm loét đại tràng, viêm dạ dày, viêm thực quản, bệnh viêm tụy, viêm phúc mạc, bệnh Alzheimer, sốt, viêm cột sống dính khớp, viêm dạ dày, viêm kết mạc, viêm tụy (cấp hoặc mạn tính), hội chứng tổn thương đa cơ quan (ví dụ, thứ phát sau nhiễm trùng huyết hoặc chấn thương tâm lý), nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch, đột quỵ, tổn thương tái tưới máu (ví dụ, do thiết bị thay thế tim phổi nhân tạo hoặc lọc thận), bệnh viêm cầu thận cấp, tổn thương do nhiệt (tức là, bỏng nắng), bệnh viêm ruột hoại tử, hội chứng liên quan đến truyền bạch cầu hạt, và/hoặc hội chứng Sjogren. Các tình trạng viêm da ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh tổ đỉa, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh mề đay, bệnh xơ cứng bì, bệnh vảy nến, và bệnh da với các thành phần viêm cấp tính.

Theo phương án khác, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa dị ứng và tình trạng bệnh hô hấp, bao gồm bệnh hen, bệnh viêm phế quản, chứng xơ hóa phổi, viêm mũi dị ứng, ngộ độc oxy, khí thũng phổi, bệnh viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) bất kỳ. Các hợp chất có thể được sử dụng để điều trị sự nhiễm bệnh viêm gan mạn tính, bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Ngoài ra, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị bệnh tự miễn và/hoặc viêm có liên quan đến bệnh tự miễn, chẳng hạn như bệnh tự miễn mô-cơ quan (ví dụ, hội chứng Raynaud), bệnh cứng bì, chứng nhược cơ răng, sự thải bỏ mảnh ghép, sốc nội độc tố, nhiễm trùng huyết, bệnh vẩy nến, eczema, viêm da, đa xơ cứng, viêm tuyến giáp tự miễn, viêm màng mạch nhỏ, luput ban đỏ hệ thống, bệnh Addison, bệnh đa tuyến tự miễn (còn được gọi là hội chứng đa tuyến tự miễn), và bệnh Grave.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị đa xơ cứng.

Nhiễm virus

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến sự nhiễm virus, cụ thể là ở người và động vật có vú khác. Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng trước khi khởi phát, khi khởi phát, hoặc sau khi bắt đầu nhiễm virus. Khi được dùng để phòng ngừa, dược phẩm tốt hơn là được cung cấp trước khi có sự nhiễm virus hoặc có triệu chứng bất kỳ của chúng.

Các bệnh virus ví dụ bao gồm bệnh viêm họng sốt cấp tính, sốt viêm họng hạch, bệnh viêm kết giác mạc thành dịch, bệnh viêm dạ dày ruột ở trẻ nhỏ, bệnh nhiễm Cocksackie, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u lympho Burkitt, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh xơ gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh nhiễm HSV-1 sơ cấp (ví dụ, bệnh nước miệng ở trẻ con, viêm amidan và viêm họng ở người lớn, bệnh viêm kết giác mạc), bệnh nhiễm HSV-1 âm ỉ (ví dụ, bệnh rộp môi và bệnh lở miệng), bệnh nhiễm HSV-2 sơ cấp, bệnh nhiễm HSV-2 âm ỉ, bệnh viêm màng não vô khuẩn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, Bệnh thể vùi tế bào khổng lồ, sacôm Kaposi, bệnh Castleman đa tâm, u lympho lan tỏa sơ cấp, AIDS, bệnh cúm, hội chứng Reye, bệnh sởi, bệnh viêm não sau nhiễm trùng, Bệnh quai bị, tổn thương

biểu mô tăng sản (*ví dụ*, mụn cóc thông thường, hạt com phẳng, mụn cóc ở chân và bệnh sùi mào gà hậu môn, bệnh u nhú thanh quản, loạn sản thượng bì dạng hạt com), ung thư biểu mô cổ, ung thư biểu mô tế bào có vảy, bệnh bạch hầu thanh quản, bệnh viêm phổi, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh cảm thường, Bệnh bại liệt, Bệnh dại, hội chứng giống bệnh cúm, bệnh viêm tiểu phế quản nghiêm trọng với bệnh viêm phổi, Bệnh sởi Đức, bệnh rubella bẩm sinh, Bệnh thủy đậu, và bệnh zona thần kinh.

Các chủng virus cúm A ví dụ bao gồm H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh cúm B.

Các nguồn gây bệnh virus ví dụ bao gồm adenovirus, Coxsackievirus, virus Dengue, virus viêm não, virus Epstein-Barr, virus viêm gan A, virus viêm gan B, virus viêm gan C, virus gây bệnh herpes typ 1, virus gây bệnh herpes typ 2, virus cự bào, virus herpes ở người typ 8, virus suy giảm miễn dịch ở người, virus cúm, virus sởi, virus quai bị, virus u nhú ở người, virus paracúm, virus bại liệt, virus bệnh dại, virus hợp bào hô hấp, virus rubella, virus bệnh thủy đậu, virus West Nile, Dungee, và virus bệnh sốt vàng. Các nguồn gây bệnh virus có thể còn bao gồm virus mà gây ra bệnh nhiễm virus kháng thuốc.

Các thuốc chống virus là nhóm thuốc sử dụng đặc hiệu để điều trị nhiễm virus. Hoạt động kháng thuốc thường rơi vào một trong ba cơ chế sau: can thiệp vào khả năng thâm nhập qua tế bào đích của virus (*ví dụ*, amantadin, rimantadin và pleconaril), ức chế sự tổng hợp virus (*ví dụ*, các chất tương tự nucleosit, *ví dụ*, acyclovir và zidovudin (AZT), và ức chế sự giải phóng virus (*ví dụ*, zanamivir và oseltamivir).

Bệnh nhãn khoa

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn nhãn khoa. Các rối loạn nhãn khoa ví dụ bao gồm bệnh phù thũng điểm vàng (bệnh phù thũng điểm vàng đái tháo đường và không đái tháo đường), thoái hóa điểm vàng do tuổi già dạng ướt và khô, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng đĩa do tuổi tác, bệnh phù thũng điểm vàng trong mắt, chứng phù mi mắt, chứng phù võng mạc, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh màng mạch võng mạc, bệnh điểm vàng tạo mạch mới, bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh viêm màng mạch nhỏ mắt, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm mạch võng mạc, viêm nội nhãn, viêm toàn nhãn, bệnh mắt di căn, viêm hắc mạc, viêm biểu mô sắc tố võng mạc, viêm kết mạc, viêm thể mi, viêm màng cứng

mắt, viêm thượng cùng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh thị giác sau cầu mắt, viêm loét giác mạc, bệnh sung mí mắt, bệnh bong võng mạc rỉ dịch, bệnh loét giác mạc, bệnh loét kết mạc, viêm loét giác mạc hình đồng xu mạn tính, bệnh mắt liên quan đến sự giảm oxi huyết hoặc thiếu máu não cục bộ, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, bệnh lý mạch máu dạng polyp ở hắc mạc, tăng sinh u mạch võng mạc, bệnh tắc động mạch võng mạc, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh Coat, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, bệnh vô mạch (Bệnh Takayasu), bệnh Eales, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh võng mạc bạch cầu, hội chứng tăng độ nhớt máu, bệnh macroglobulin huyết, bệnh võng mạc liên quan đến interferon, bệnh võng mạc do tăng huyết áp, bệnh võng mạc do phóng xạ, suy giảm tế bào mầm biểu mô màng sàng và bệnh đục thủy tinh thể.

Các rối loạn khác có thể điều trị được bằng cách sử dụng được phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tăng sinh dịch kính-võng mạc và bong võng mạc mạn tính.

Bệnh viêm mắt cũng có thể điều trị được bằng cách sử dụng được phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh thoái hóa thần kinh

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh thoái hóa thần kinh. Sự thoái hóa thần kinh là thuật ngữ bao quát đối với sự mất cấu trúc hoặc chức năng tiến triển của tế bào thần kinh, bao gồm sự chết tế bào thần kinh. Nhiều bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Parkinson, Alzheimer, và Huntington cho thấy là kết quả của các quá trình thoái hóa thần kinh. Khi nghiên cứu tiến triển, nhiều sự tương tự xuất hiện mà liên hệ các bệnh này với nhau ở mức độ dưới tế bào. Việc phát hiện ra các sự tương tự này tạo ra hi vọng về các tiến bộ điều trị mà có thể làm thuyên giảm nhiều bệnh đồng thời. Có nhiều sự song song giữa các rối loạn thoái hóa thần kinh khác nhau bao gồm sự lắp ráp protein bất thường cũng như sự chết tế bào được cảm ứng.

Bệnh Alzheimer được đặc trưng bởi sự mất tế bào thần kinh và synap ở vỏ não và các vùng dưới vỏ não nhất định. Sự mất này dẫn đến sự teo toàn bộ các vùng bị ảnh hưởng, bao gồm sự suy thoái ở thùy thái dương và thùy đỉnh, và các phần của vỏ trước và hồi đai.

Bệnh Huntington gây ra sự mất tế bào hình sao và tế bào thần kinh có gai trung bình. Các vùng của não bị ảnh hưởng theo cấu trúc của chúng và các loại tế bào thần kinh mà chúng chứa, làm giảm về kích thước khi chúng mất tích lũy tế bào. Các vùng bị ảnh hưởng là chủ yếu ở thể vân, mà còn ở vỏ não trước và thái dương. Nhân dưới đồi của thể vân gửi các tín hiệu kiểm soát đến thể tròn nhạt, mà bắt đầu và điều chỉnh vận động. Các tín hiệu yếu hơn từ nhân dưới đồi do đó gây ra sự bắt đầu và điều chỉnh sự di chuyển giảm, dẫn đến sự di chuyển đặc trưng của rối loạn này. Các phép điều trị ví dụ đối với bệnh Huntington bao gồm tetrabenazin, thuốc an thần, benzodiazepin, amantadin, remaxemit, axit valproic, các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), mirtazapin và chất chống loạn thần.

Cơ chế mà qua đó các tế bào não ở bệnh Parkinson bị mất có thể bao gồm sự tích tụ bất thường của protein alpha-synuclein gắn với ubiquitin ở các tế bào bị tổn thương. Tổ hợp alpha-synuclein-ubiquitin không thể được hướng đến proteasom. Sự tích tụ protein này tạo ra các thể vùi protein trong bào tương gọi là các thể Lewy. Nghiên cứu sau cùng về sinh bệnh của bệnh đã được cho thấy là sự chết tế bào thần kinh tạo dopamin bởi alpha-synuclein là thiếu sót ở bộ máy vận chuyển protein giữa hai hạt cơ quan tế bào quan trọng — mạng lưới nội chất (ER) và bộ máy Golgi. Các protein nhất định giống Rab1 có thể đảo ngược khiếm khuyết gây ra bởi alpha-synuclein này ở các mô hình động vật. Các liệu pháp điều trị bệnh Parkinson bao gồm các chất chủ vận levodopa, dopamin như bao gồm bromocriptine, pergolit, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergoline, apomorphin và lisurit, các chất ức chế dopa decarboxylat, các chất ức chế MAO-B như selegilen và rasagilen, chất chống tiết cholin và amantadin.

Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (bệnh ALS/Lou Gehrig) là bệnh trong đó tế bào thần kinh vận động được hướng đích chọn lọc đối với sự suy thoái. Các liệu pháp ALS ví dụ bao gồm riluzol, baclofen, diazepam, trihexyphenidyl và amitriptylin.

Các phép điều trị thoái hóa thần kinh ví dụ khác bao gồm oligonucleotit đối nghĩa và tế bào gốc.

Làm lành vết thương

Các vết thương là loại tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi các tổn thương tế bào hoặc mô. Làm lành vết thương là quá trình động học mà tối ưu là dẫn đến việc khôi phục sự nguyên vẹn và chức năng của mô. Quá trình làm lành vết thương gồm có ba pha chồng lấp. Pha thứ nhất là pha viêm, mà được đặc trưng bởi sự cân bằng nội môi,

sự kết tụ và giải hạt tiểu cầu. Các tiểu cầu dưới dạng đáp ứng đầu tiên, giải phóng nhiều yếu tố tăng trưởng để huy động các tế bào miễn dịch, các tế bào biểu mô, và các tế bào nội mô. Pha viêm thường là diễn ra trong ngày 0-5. Giai đoạn làm lành vết thương thứ hai là pha tăng sinh trong quá trình đó các đại thực bào và bạch cầu hạt lan tỏa khắp vết thương. Các nguyên bào sợi thâm nhập bắt đầu tạo ra collagen. Đặc tính quan trọng của pha này là quá trình tái tạo da, sự tạo mạch, sự tạo mô hạt và sản xuất collagen. Pha tăng sinh thường là diễn ra trong ngày 3-14. Pha thứ ba là pha phục hồi trong đó diễn ra sự tạo khung. Các nguyên bào sợi, các tế bào biểu mô, và các tế bào nội mô tiếp tục tạo ra collagen và collagenaza cũng như các metaloproteaza khung (MMP) để phục hồi. Sự liên kết ngang collagen diễn ra và vết thương trải qua quá trình co. Pha phục hồi thường xảy ra từ ngày 7 đến một năm.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để thúc đẩy sự làm lành vết thương (ví dụ, thúc đẩy hoặc đẩy nhanh quá trình khép kín vết thương và/hoặc sự làm lành vết thương, làm giảm nhẹ sự xơ hóa sẹo của mô của vết thương và/hoặc xung quanh vết thương, ức chế sự chết tế bào theo chương trình của tế bào xung quanh hoặc ở gần vết thương). Do đó, phần mô tả còn bộc lộ phương pháp để thúc đẩy sự làm lành vết thương ở đối tượng, bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp này không cần đạt được việc làm lành hoặc đóng miệng vết thương hoàn toàn; phương pháp này chỉ cần thúc đẩy mức độ đóng miệng vết thương nào đó là đủ. Về mặt này, phương pháp này có thể được dùng riêng rẽ hoặc dưới dạng bổ trợ với các phương pháp khác để làm lành mô bị thương.

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị vết thương trong pha viêm (hoặc sớm), trong pha làm lành vết thương tăng sinh (hoặc giữa), và/hoặc trong pha làm lành vết thương tổ chức lại (hoặc muộn).

Theo một số phương án, đối tượng có nhu cầu làm lành vết thương là người hoặc động vật, ví dụ, chó, mèo, ngựa, lợn hoặc động vật gặm nhấm như chuột.

Theo một số phương án, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này hữu dụng để làm lành vết thương được dùng dùng tại chỗ, ví dụ, gần vị trí vết thương, hoặc toàn thân.

Cụ thể hơn là, lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng (tùy ý kết hợp với chất khác) cho vị trí vết thương bằng

cách phủ vết thương hoặc quần băng, nguyên liệu đắp, khâu, v.v., mà được phủ hoặc được xử lý bằng hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Như vậy, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo chế phẩm để dùng tại chỗ để điều trị vết thương về mặt. Các chế phẩm tại chỗ bao gồm chế phẩm để chuyển qua miệng (má) và cho da sao cho lớp da (*tức là*, lớp biểu bì, trung bì, và/hoặc hạ bì) được tiếp xúc với được phẩm được mô tả trong bản mô tả này. Hệ phân phối khu trú có thể được sử dụng để dùng dạng bào chế dùng tại chỗ của các hợp chất này và chế phẩm được mô tả ở đây.

Theo cách khác, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng ở hoặc ở gần vị trí vết thương bằng cách, ví dụ, tiêm dung dịch, tiêm chế phẩm giải phóng kéo dài, hoặc đưa mảnh ghép có thể thoái hóa sinh học có chứa hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị vết thương cấp tính hoặc vết thương mạn tính. Vết thương mạn tính là khi quá trình bù đắp bình thường bị gián đoạn. Vết thương mạn tính có thể phát triển từ các tổn thương cấp tính là kết quả của sự nhiễm trùng dai dẳng không được nhận biết hoặc phép điều trị sơ cấp không đủ. Trong hầu hết các trường hợp tuy nhiên, các thương tổn mạn tính là giai đoạn cuối của sự vỡ mô tiến triển do bệnh về tĩnh mạch, động mạch, hoặc chuyển hóa mạch, vết loét do tì đè, tổn hại do phóng xạ, hoặc các khối u.

Ở các vết thương mạn tính, việc làm lành không xảy ra do các lý do khác nhau, bao gồm sự lưu thông không phù hợp ở các vết loét do tiểu đường, chết hoại đáng kể, như ở bỏng và nhiễm trùng. Ở các vết thương mạn tính này, khả năng tồn tại hoặc pha phục hồi thường là bước giới hạn tốc độ. Các tế bào không còn sống được và, do đó, pha phục hồi ban đầu được kéo dài bởi môi trường nền vết thương không tốt.

Các vết thương mạn tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các vết thương sau: tổn thương da mạn tính do chứng thiếu máu cục bộ; loét do xơ cứng bì; loét động mạch; loét chân do tiểu đường; loét do tì đè; loét tĩnh mạch; vết thương ở chi dưới không lành; loét do các tình trạng viêm; và/hoặc vết thương có từ lâu. Các ví dụ khác về các vết thương mạn tính bao gồm loét mạn tính, vết thương do tiểu đường, vết thương do bệnh thần kinh tiểu đường, suy tĩnh mạch, và suy động mạch, và vết thương do tì đè và bỏng lạnh và bỏng nóng. Các ví dụ khác nữa về các vết thương mạn tính bao gồm loét

mạn tính, vết thương do tiểu đường, vết thương do bệnh thần kinh tiểu đường, suy tĩnh mạch, suy động mạch, và vết thương do tì đè.

Các vết thương cấp tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vết thương phẫu thuật sau phẫu thuật, vết rách, trĩ và chỗ nứt.

Theo phương án cụ thể, được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để làm lành vết thương do tiểu đường hoặc đẩy nhanh sự làm lành của vết loét chân và cẳng chân thứ phát đối với bệnh tiểu đường hoặc chứng thiếu máu cục bộ ở đối tượng.

Theo một phương án, vết thương là vết thương ở bề mặt. Theo một phương án khác, vết thương là vết thương phẫu thuật (ví dụ, vết thương phẫu thuật bụng hoặc dạ dày ruột). Theo phương án khác, vết thương là vết bỏng. Theo một phương án khác nữa, vết thương là do tiếp xúc với phóng xạ.

Được phẩm được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để làm lành vết thương do tiểu đường, làm lành vết thương dạ dày-ruột, hoặc làm lành sự bám dính do, ví dụ, phẫu thuật.

Được phẩm được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để làm lành vết thương mà là thứ phát đối với bệnh khác. Ví dụ, ở bệnh viêm da, như bệnh vẩy nến và bệnh viêm da, có nhiều tình huống tổn thương da mà xuất phát từ bệnh này, và gây ra bởi sự nứt sâu da, hoặc xước da. Được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để làm lành vết thương mà là thứ phát đối với các bệnh, ví dụ, bệnh viêm da, chẳng hạn như bệnh vẩy nến và chứng viêm da.

Theo phương án khác, vết thương là vết thương bên trong. Theo khía cạnh cụ thể, vết thương bên trong là vết thương mạn tính. Theo một khía cạnh cụ thể khác, vết thương là vết thương ở mạch. Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, vết thương bên trong là vết loét. Ví dụ về vết thương bên trong bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường rò và vết thương bên trong có liên quan đến phẫu thuật thẩm mỹ, dấu hiệu bên trong, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, đường khâu phẫu thuật bên trong và sự cố định xương. Các ví dụ khác về các vết thương bên trong bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vết rò và vết thương bên trong liên quan đến phẫu thuật thẩm mỹ, các dấu hiệu bên trong, vết khâu phẫu thuật bên trong và cố định xương.

Ví dụ về vết thương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trầy da, gãy xương, vết thương thối khí (tức là, chứng tràn khí ngực hở), vết bỏng, vết đung giập, vết thương

do súng bắn, vết rách, vết thương hở, vết thương xuyên, vết thương thủng, vết chọc, vết chỉ xuyên, vết đâm, vết phẫu thuật, vết thương dưới da, thương tổn do tiểu đường, hoặc vết thương tiếp xúc. Ví dụ khác về vết thương mà có thể được điều trị bởi dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm tình trạng bệnh hoặc vết thương cấp tính, chẳng hạn như bỏng nhiệt, bỏng hóa chất, bỏng phóng xạ, bỏng do bộc lộ quá mức với bức xạ cực tím (ví dụ, cháy nắng); tổn hại đối với mô cơ thể, chẳng hạn như đáy chậu do lao động và sinh con; thương tật kéo dài trong quá trình điều trị, chẳng hạn như rách âm hộ; thương tật cho chấn thương bao gồm cắt, rách, lột da; thương tật kéo dài từ tai nạn; thương tật hậu phẫu, cũng như là tình trạng bệnh mãn tính, chẳng hạn như loét diêm tủy, loét do nằm liệt giường, tình trạng bệnh liên quan đến bệnh tiểu đường và tuần hoàn kém, và tất cả các loại mụn trứng cá. Ngoài ra, vết thương có thể bao gồm bệnh viêm da, như chốc lở, hăm da, viêm nang lông và bệnh tổ đỉa, vết thương sau khi phẫu thuật nha; bệnh nha chu; vết thương sau chấn thương; và vết thương do khối u. Các ví dụ khác nữa về các vết thương bao gồm vết cắn của động vật, bệnh về động mạch, vết cắn và đốt của côn trùng, nhiễm trùng xương, ghép da/cơ bị tổn thương, hoại thư, xé hoặc rách da, lão hóa da, vết rách phẫu thuật, bao gồm vết thương phẫu thuật chậm hoặc không lành, xuất huyết não, phình động mạch chủ, nhược bì, và nhiễm trùng sau phẫu thuật.

Theo các phương án ưu tiên, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương do bỏng, vết thương rách, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, bỏng nhiệt, bỏng do hóa chất, bỏng do phóng xạ, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém. Theo các phương án ưu tiên hơn, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương rách, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng hoặc vết thương liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém.

Theo một số phương án, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương bỏng không phải do phóng xạ, vết thương rách, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, bỏng nhiệt, bỏng do hóa chất, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém. Theo một số phương án, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương rách, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, loét

do tì đề, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém.

Bản mô tả này cũng bộc lộ phương pháp và dược phẩm để làm giảm sự tạo thành sẹo trong quá trình làm lành vết thương ở đối tượng. Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng trực tiếp cho vết thương hoặc cho tế bào ở gần vết thương ở lượng hữu hiệu để làm giảm sự tạo thành sẹo ở và/hoặc xung quanh vết thương. Do đó, theo một số phương án, phương pháp làm giảm sự tạo thành sẹo trong quá trình làm lành vết thương ở đối tượng được đề xuất, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Vết thương có thể bao gồm tổn thương bất kỳ đến phần bất kỳ của cơ thể đối tượng. Các phương pháp được bộc lộ để cải thiện, làm giảm hoặc giảm bớt sự tạo sẹo ở đối tượng mà có tổn thương do bỏng. Các phương pháp được bộc lộ để điều trị, làm giảm sự xuất hiện của, hoặc làm giảm khả năng phát triển các vết sẹo phì đại ở đối tượng có vết thương hoặc tổn thương cấp hoặc mạn tính.

Các rối loạn khác

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được dùng để điều trị các rối loạn của sự phát triển mô bất thường và chứng xơ hóa bao gồm bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa gan, viêm cuộn tiểu cầu thận, và các rối loạn thận khác.

Liệu pháp xạ trị kết hợp

Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này hữu dụng để làm chất gây cảm thụ bức xạ. Do đó, dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với liệu pháp xạ trị. Liệu pháp xạ trị là việc sử dụng trong y tế của phóng xạ có năng lượng cao (ví dụ, tia X, tia gamma, hạt tích điện) để làm co nhỏ khối u và giết chết tế bào ác tính, và thường được dùng dưới dạng một phần của việc điều trị ung thư. Liệu pháp xạ trị tiêu diệt các tế bào ác tính bằng cách phá hủy ADN của chúng.

Liệu pháp xạ trị có thể được phân phối cho người bệnh theo một vài cách. Ví dụ, phóng xạ có thể được phân phối từ nguồn bên ngoài, như máy bên ngoài cơ thể người bệnh, như xạ trị bằng chùm tia bức xạ bên ngoài. Liệu pháp xạ trị chùm bức xạ bên ngoài để điều trị ung thư sử dụng nguồn phóng xạ ở bên ngoài cho bệnh nhân, thường là đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^{60}Co , ^{137}Cs , hoặc nguồn tia X năng lượng cao, chẳng hạn như máy gia tốc tuyến tính. Nguồn bên ngoài này tạo ra chùm bức xạ chuẩn trực

hướng vào người bệnh đến vị trí khối u. Liệu pháp xạ trị nguồn bên ngoài tránh được một số vấn đề của liệu pháp xạ trị nguồn bên trong, nhưng nó chiếu xạ theo cách không mong muốn và không cần thiết vào lượng đáng kể mô không phải khối u hoặc khỏe mạnh trên đường đi của chùm bức xạ cùng với mô khối u.

Tác dụng ngược chiếu xạ mô khỏe mạnh này có thể được làm giảm, trong khi duy trì liều phóng xạ chỉ định ở mô khối u, bằng cách chiếu chùm bức xạ bên ngoài vào người bệnh ở một loạt các góc "cần cầu" với chùm tia hội tụ vào vị trí khối u. Các đơn vị thể tích mô khỏe mạnh cụ thể, cùng với đường đi của chùm bức xạ, thay đổi, làm giảm liều tổng đối với mỗi đơn vị mô khỏe mạnh trong suốt toàn bộ phép điều trị.

Việc chiếu xạ mô khỏe mạnh cũng có thể được làm giảm bằng cách chuẩn trực chặt chẽ chùm bức xạ đến toàn bộ mặt cắt ngang của khối u vuông góc với trục của chùm bức xạ. Nhiều hệ thống có sẵn để tạo ra sự chuẩn trực chu vi như vậy, một số trong đó sử dụng nhiều màn trập trượt mà, mỗi cái, có thể tạo ra mặt nạ chắn phóng xạ có chu vi tùy ý.

Để sử dụng chùm bức xạ bên ngoài, lượng phóng xạ có thể là các phần ít nhất khoảng 1 Gray (Gy) ít nhất một lần cách ngày đối với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể, phóng xạ được dùng trong các phần ít nhất khoảng 2 Gray (Gy) ít nhất một lần mỗi ngày so với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể khác, phóng xạ được dùng trong các phần ít nhất khoảng 2 Gray (Gy) ít nhất một lần mỗi ngày so với thể tích điều trị trong năm ngày liên tục mỗi tuần. Theo một phương án cụ thể khác, phóng xạ được dùng trong các phần 10 Gy cách ngày, ba lần mỗi tuần so với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể khác, tổng cộng ít nhất khoảng 20 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất khoảng 30 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất khoảng 40 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu.

Phổ biến là, người bệnh nhận liệu pháp chùm bức xạ bên ngoài bốn hoặc năm lần một tuần. Toàn bộ liệu trình điều trị thường kéo dài từ một đến bảy tuần tùy thuộc vào loại bệnh ung thư và đích điều trị. Ví dụ, người bệnh có thể nhận liều 2 Gy/ngày trong suốt 30 ngày.

Liệu pháp xạ trị bên trong là liệu pháp xạ trị khu trú, nghĩa là nguồn phóng xạ được đặt ở vị trí khối u hoặc vùng bị ảnh hưởng. Liệu pháp xạ trị bên trong có thể được phân phối bằng cách đặt nguồn phóng xạ bên trong hoặc cạnh khu vực cần điều trị. Liệu

pháp xạ trị bên trong còn được gọi là liệu pháp xạ trị gần. Liệu pháp xạ trị gần bao gồm điều trị trong khoang và điều trị trong kẽ. Theo điều trị trong khoang, vật chứa nguồn phóng xạ được đặt ở hoặc gần khối u. Các nguồn này được đặt vào các khoang của cơ thể. Theo phép điều trị trong kẽ, chỉ có các nguồn phóng xạ được đặt vào khối u. Các nguồn phóng xạ này có thể ở trong người bệnh lâu dài. Phổ biến là, các nguồn phóng xạ có thể được lấy ra khỏi người bệnh sau vài ngày. Các nguồn phóng xạ là ở trong vật chứa.

Có nhiều phương pháp để sử dụng chất được phóng xạ. Ví dụ, chất được phóng xạ có thể được dùng bằng cách phân phối hướng đích hoặc bằng cách phân phối toàn thân các thể liên hợp phóng xạ hướng đích, như kháng thể đánh dấu phóng xạ, peptit đánh dấu phóng xạ và hệ phân phối liposom. Theo một phương án cụ thể về phân phối hướng đích, chất được tính được đánh dấu phóng xạ có thể là kháng thể được đánh dấu phóng xạ. Xem tài liệu, ví dụ, Ballangrud A. M., *et al. Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014 và Goldenber, D.M. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713, nội dung của chúng được đưa vào đây để tham khảo.

Theo một phương án cụ thể khác về việc phân phối hướng đích, chất được phóng xạ có thể được dùng dưới dạng các hệ phân phối liposom, như liposom đơn lớp nhỏ, liposom đơn lớp lớn và liposom đa lớp. Các liposom có thể được tạo ra từ các loại phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Xem tài liệu, ví dụ, Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. *J Nucl Med* 2001; 42:499-504, nội dung của chúng được đưa vào đây để tham khảo.

Theo một phương án cụ thể nữa về phân phối hướng đích, chất được tính được đánh dấu phóng xạ có thể là peptit đánh dấu phóng xạ. Xem tài liệu, ví dụ, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. *Appl Radiat Isot* 2002 Nov;57(5):749-63, nội dung của chúng được đưa vào đây để tham khảo.

Ngoài việc phân phối hướng đích, liệu pháp xạ trị gần có thể được dùng để phân phối chất được phóng xạ cho vị trí đích. Liệu pháp xạ trị gần là kỹ thuật mà đặt nguồn phóng xạ càng gần càng tốt với vị trí khối u. Thường là nguồn này được đưa thẳng vào khối u. Các nguồn phóng xạ có thể dưới dạng dây, hạt hoặc thanh. Thông thường, xesi, iridi hoặc iot được sử dụng.

Liệu pháp xạ trị toàn thân là một loại liệu pháp xạ trị khác và bao gồm việc sử dụng các chất phóng xạ trong máu. Liệu pháp xạ trị toàn thân là dạng liệu pháp hướng đích. Theo liệu pháp xạ trị toàn thân, người bệnh thường uống hoặc nhận liều tiêm chất phóng xạ, như iot phóng xạ hoặc chất phóng xạ gắn với kháng thể đơn dòng.

"Chất được phóng xạ," như được định nghĩa ở đây, chỉ chất được mà chứa ít nhất một đồng vị phóng xạ phát xạ. Các chất được phóng xạ được sử dụng phổ biến trong y học hạt nhân để chẩn đoán và/hoặc điều trị các bệnh khác nhau. Chất được được đánh dấu phóng xạ, ví dụ, kháng thể đánh dấu phóng xạ, chứa đồng vị phóng xạ (RI) mà đóng vai trò làm nguồn phóng xạ. Như được dự tính ở đây, thuật ngữ "đồng vị phóng xạ" bao gồm bao gồm các đồng vị phóng xạ kim loại và phi kim loại. Đồng vị phóng xạ được chọn dựa trên ứng dụng y học của chất được tính được đánh dấu phóng xạ. Nếu đồng vị phóng xạ là đồng vị phóng xạ kim loại, chất tạo chelat thường là được dùng để gắn đồng vị phóng xạ kim loại với phần còn lại của phân tử. Nếu đồng vị phóng xạ là đồng vị phóng xạ phi kim loại, đồng vị phóng xạ phi kim loại thường được liên kết trực tiếp hoặc qua một liên kết với phần còn lại của phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đồng vị phóng xạ kim loại" là đồng vị phóng xạ kim loại thích hợp bất kỳ hữu dụng trong quy trình điều trị hoặc chẩn đoán *in vivo* hoặc *in vitro*. Các đồng vị phóng xạ kim loại thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Actini-225, Antimon-124, Antimon-125, Asen-74, Bari-103, Bari-140, Beryli-7, Bitmut-206, Bitmut-207, Bitmut212, Bitmut213, Catmi-109, Catmi-115m, Canxi-45, Xeri-139, Xeri-141, Xeri-144, Xesi-137, Crom-51, Coban-55, Coban-56, Coban-57, Coban-58, Coban-60, Coban-64, Đồng-60, Đồng-62, Đồng-64, Đồng-67, Ebiri-169, Europi-152, Gali-64, Gali-67, Gali-68, Gadoli-153, Gadoli-157 Vàng-195, Vàng-199, Hafini-175, Hafini-175-181, Honmi-166, Indi-110, Indi-111, Iridi-192, Sắt 55, Sắt-59, Krypton-85, Chì-203, Chì-210, Luteti-177, Mangan-54, Thủy ngân-197, Thủy ngân-203, Molipden-99, Neodim-147, Neptuni-237, Niken-63, Niobi-95, Osmi-185+191, Paladi-103, Paladi-109, Platin-195m, Prazeodim-143, Prometi-147, Prometi-149, Proactini-233, Radi-226, Reni-186, Reni-188, Rubidi-86, Ruteni-97, Ruteni-103, Ruteni-105, Ruteni-106, Samari-153, Scandi-44, Scandi-46, Scandi-47, Seleni-75, Bạc-110m, Bạc-111, Natri-22, Stronti-85, Stronti-89, Stronti-90, Sulfur-35, Tantal-182, Tecneti-99m, Telur-125, Telur-132, Tali-204, Thori-228, Thori-232, Tali-170, Thiếc-

113, Thiếc-114, Thiếc-117m, Titan-44, Tungsten-185, Vanadi-48, Vanadi-49, Ytebi-169, Ytri-86, Ytri-88, Ytri-90, Ytri-91, Kẽm-65, Ziriconi-89, và Ziriconi-95.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đồng vị phóng xạ phi kim loại" là đồng vị phóng xạ phi kim loại thích hợp bất kỳ (đồng vị phóng xạ phi kim loại) hữu dụng trong quy trình điều trị hoặc chẩn đoán *in vivo* hoặc *in vitro*. Các đồng vị phóng xạ phi kim loại thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Iot-131, Iot-125, Iot-123, Photpho-32, Astatin-211, Flo-18, Cacbon-11, Oxy-15, Brom-76, và Nitơ-13.

Việc xác định chất đồng phân thích hợp nhất cho liệu pháp xạ trị đòi hỏi cân nhắc nhiều yếu tố khác nhau. Các yếu tố này bao gồm sự hấp thụ và giữ ở khối u, độ thanh lọc của máu, tốc độ phân bố phóng xạ, thời gian bán thải và hoạt tính đặc hiệu của đồng vị phóng xạ, và tính khả thi của việc sản xuất trên quy mô lớn đồng vị phóng xạ theo kiểu kinh tế. Điểm mấu chốt đối với thuốc có phóng xạ để điều trị bệnh là phải phân phối lượng cần thiết của liều phóng xạ đến các tế bào khối u và đạt được hiệu quả gây độc tế bào hoặc diệt tế bào ung thư trong khi không gây các tác dụng phụ không thể kiểm soát.

Ưu tiên là thời gian bán thải của tự nhiên của đồng vị phóng xạ điều trị bệnh là tương tự với thời gian bán thải sinh học của thuốc có phóng xạ ở vị trí khối u. Ví dụ, nếu thời gian bán thải của đồng vị phóng xạ quá ngắn, nhiều sự phân rã sẽ xuất hiện trước khi thuốc có phóng xạ này đạt tỉ lệ đích/nền tối đa. Mặt khác, thời gian bán thải quá dài có thể gây ra việc nhận phóng xạ không cần thiết cho mô bình thường. Lý tưởng là, đồng vị phóng xạ nên có thời gian bán thải đủ dài để đạt được tốc độ nhận phóng xạ nhỏ nhất và để chiếu xạ tất cả các tế bào trong suốt các giai đoạn nhạy với phóng xạ nhất của chu kỳ tế bào. Ngoài ra, thời gian bán thải của đồng vị phóng xạ phải dài đủ để cho phép thời gian sản xuất, chào bán và vận chuyển thích hợp.

Các cân nhắc thực tế khác trong việc lựa chọn đồng vị phóng xạ cho ứng dụng cụ thể ở liệu pháp điều trị khối u là tính khả dụng và chất lượng. Độ tinh khiết phải đủ và có thể sản xuất được, vì chỉ cần lượng vết tạp chất có thể ảnh hưởng đến việc đánh dấu phóng xạ và độ tinh khiết hóa học phóng xạ của thuốc có phóng xạ này.

Các vị trí thụ thể đích ở các khối u thường là giới hạn về số lượng. Như vậy, ưu tiên là đồng vị phóng xạ có hoạt tính đặc hiệu cao. Hoạt tính đặc hiệu phụ thuộc chủ yếu vào phương pháp sản xuất. Các tạp chất kim loại vết phải được hạn chế ở mức thấp nhất do chúng thường cạnh tranh với đồng vị phóng xạ về chất tạo chelat và phức kim

loại của chúng cạnh tranh về thụ thể gắn kết với chất chelat hóa được đánh dấu phóng xạ.

Loại phóng xạ mà thích hợp để sử dụng ở các phương pháp theo sáng chế có thể thay đổi. Ví dụ, phóng xạ về bản chất có thể có tính điện từ hoặc dạng hạt. Phóng xạ điện từ hữu dụng trong việc thực hành sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tia X và tia gamma. Phóng xạ dạng hạt hữu dụng trong thực tiễn theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chùm electron (hạt beta), các chùm proton, các chùm neutron, các hạt alpha, và các hạt meson pi âm. Phóng xạ có thể được phân phối nhờ sử dụng thiết bị và phương pháp điều trị phóng xạ thông thường, và bằng các phương pháp xạ trị trong phẫu thuật và xạ phẫu. Thảo luận khác liên quan đến các phép điều trị phóng xạ thích hợp để sử dụng trong thực tiễn theo sáng chế có thể được tìm thấy trong suốt tài liệu Steven A. Leibel et al., *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (publ. W. B. Saunders Company), và cụ thể là ở các Chương 13 và 14. Phóng xạ cũng có thể được phân phối bằng các phương pháp khác như phân phối hướng đích, ví dụ bằng các “hạt” phóng xạ hoặc bằng cách phân phối toàn thân các thể liên hợp phóng xạ hướng đích. J. Padawer *et al.*, *Combined Treatment with Radioestradiol lucanthone in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanthone in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). Các phương pháp phân phối phóng xạ khác có thể được sử dụng trong thực tiễn theo sáng chế.

Để trị liệu khối u, cả hai vật phát xạ hạt α và β đều được nghiên cứu. Các hạt alpha là các chất gây độc tế bào đặc biệt tốt vì chúng làm tiêu tán lượng lớn năng lượng trong khoảng đường kính của một hoặc hai tế bào. Vật phát xạ hạt β có khoảng giới hạn xuyên tương đối dài (2-12 mm trong mô) tùy thuộc vào mức năng lượng. Khoảng xuyên thấu dài là đặc biệt quan trọng đối với các khối u rắn mà có sự biểu hiện dòng máu và/hoặc thụ thể không đồng nhất. Vật phát xạ hạt β tạo ra sự phân bố liều lượng đồng nhất hơn ngay cả khi chúng được phân bố không đồng nhất bên trong mô đích.

Theo phương án cụ thể, lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này được dùng kết hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của liệu pháp xạ trị để điều trị ung thư (ví dụ, ung thư phổi, chẳng hạn như ung thư phổi tế bào không nhỏ). Lượng phóng xạ cần thiết có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên các liều đã biết cho loại bệnh ung thư cụ thể. Xem tài liệu, ví dụ, *Cancer Medicine* 5th ed., Edited by R.C. Bast et al., July 2000, BC Decker.

Các phương pháp tổng hợp

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp để điều chế dạng tinh thể (ví dụ, dạng tinh thể đơn lẻ, chẳng hạn như Dạng tinh thể A đơn lẻ và Dạng tinh thể D đơn lẻ) của Selinexor.

Phương án thứ bảy đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước:

tạo huyền phù Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão, trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$, Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$ và Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$;

gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A,

bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ và các Dạng tinh thể B, C và D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên lần lượt đối với phương án thứ nhất và phương án thứ hai. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, cũng như là các đặc điểm của sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, đơn thức, chuẩn tắc) của hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ, như được mô tả trong phương án thứ năm, theo khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, hạt rắn của dạng tinh thể A có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 70 micromet hoặc nhỏ hơn.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, hạt rắn của dạng tinh thể A có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 100 micromet hoặc nhỏ hơn.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, được tạo huyền phù trong hỗn hợp của isopropanol và nước trong bước (a).

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, tỷ lệ của isopropanol với nước theo thể tích trong hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 4, ví dụ, khoảng 1.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được tạo huyền phù trong lượng của isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 10 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, ví dụ, từ khoảng 6 đến khoảng 7 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50°C. Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 70°C hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 50°C. Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 65°C đến khoảng 70°C.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, bột nhão thứ hai hoặc dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 55°C. Ví dụ, bột nhão thứ hai hoặc dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 5°C, từ khoảng 15°C đến khoảng 20°C hoặc từ khoảng 45°C đến khoảng 50°C.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 phần theo khối lượng đến khoảng 15 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất

có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I. Ví dụ, bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 7 phần theo khối lượng đến khoảng 10 phần theo khối lượng hoặc bằng khoảng 10 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Việc phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A thường được thực hiện bằng cách lọc và, tùy ý, súc rửa chất rắn đã được lọc bằng dung môi (ví dụ, dung môi đã làm lạnh), mặc dù các phương thức phân lập hạt rắn khác đã được biết đến trong lĩnh vực. Các phương thức phân lập hạt rắn khác của dạng tinh thể A bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chưng cất dịch lỏng có mặt trong bột nhão thứ hai hoặc dung dịch ra khỏi hạt rắn hoặc theo cách khác làm khô hạt rắn của dạng tinh thể A, ví dụ, bằng cách gia nhiệt bột nhão thứ hai hoặc dung dịch, bằng cách đưa bột nhão thứ hai hoặc dung dịch vào áp suất giảm (ví dụ, trong chân không) hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Phương án thứ tám đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$; Phương pháp này bao gồm các bước:

tạo huyền phù Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão, trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$, Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$ và Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$;

gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A,

bằng cách đổ bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ và các Dạng tinh thể B, C và D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên lần lượt đối với phương án thứ nhất và phương án thứ hai. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, cũng như là các đặc điểm của sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, đơn thức, chuẩn tắc) của hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ, như được mô tả trong phương án thứ năm, theo khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, hạt rắn của dạng tinh thể A có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 70 micromet hoặc nhỏ hơn. Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, hạt rắn của dạng tinh thể A có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng 100 micromet hoặc nhỏ hơn.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ này của hợp chất có công thức cấu tạo I, được tạo huyền phù trong hỗn hợp của isopropanol và nước trong bước (a).

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, tỷ lệ của isopropanol với nước theo thể tích trong hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 4, ví dụ, khoảng 1.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được tạo huyền phù trong lượng của isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 10 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, ví dụ, từ khoảng 6 đến khoảng 7 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50°C . Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 70°C hoặc nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 50°C . Theo một số

khía cạnh của phương án thứ bảy, bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 65°C đến khoảng 70°C .

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, bột nhão thứ hai hoặc dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 55°C . Ví dụ, bột nhão thứ hai hoặc dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 5°C , từ khoảng 15°C đến khoảng 20°C hoặc từ khoảng 45°C đến khoảng 50°C .

Theo một số khía cạnh của phương án thứ tám, bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 phần theo khối lượng đến khoảng 15 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I. Ví dụ, bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 7 phần theo khối lượng đến khoảng 10 phần theo khối lượng hoặc bằng khoảng 10 phần theo khối lượng so với Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Việc phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A thường được thực hiện bằng cách lọc và, tùy ý, súc rửa chất rắn đã được lọc bằng dung môi (*ví dụ*, dung môi đã làm lạnh), mặc dù các phương thức phân lập hạt rắn khác đã được biết đến trong lĩnh vực. Các phương thức phân lập hạt rắn khác của dạng tinh thể A bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chưng cất dịch lỏng có mặt trong bột nhão thứ hai hoặc dung dịch ra khỏi hạt rắn hoặc theo cách khác làm khô hạt rắn của dạng tinh thể A, ví dụ, bằng cách gia nhiệt bột nhão thứ hai hoặc dung dịch, bằng cách đưa bột nhão thứ hai hoặc dung dịch vào áp suất giảm (*ví dụ*, trong chân không) hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Phương án thứ chín đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ và $22,0^{\circ}$. Phương pháp này bao gồm bước: gia nhiệt Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm trưởng thành Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có

công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A, bằng cách đó điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ, B, C và D, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên lần lượt đối với phương án thứ nhất, phương án thứ hai, phương án thứ ba và phương án thứ tư. Các giá trị và các giá trị thay thế đối với $d(0,9)$, $d(0,5)$ và $d(0,1)$, và tỷ lệ của chúng, cũng như là các đặc điểm của sự phân bố cỡ hạt (ví dụ, đơn thức, chuẩn tắc) của hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ, như được mô tả trong phương án thứ năm, theo khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ chín, phương pháp này bao gồm các bước:

gia nhiệt hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

làm trưởng thành hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

làm khô hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số khía cạnh của khía cạnh này, hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể được chọn từ Dạng A, Dạng B, Dạng C hoặc Dạng D, cụ thể hơn là, hai hoặc nhiều dạng tinh thể được chọn từ Dạng B, Dạng C hoặc Dạng D. Theo một số khía cạnh của khía cạnh này, một trong số hai hoặc nhiều dạng tinh thể là Dạng B, Dạng C hoặc Dạng D. Theo một số khía cạnh của khía cạnh này, hỗn hợp không chứa Dạng A.

Theo các khía cạnh khác của phương án thứ chín, phương pháp này bao gồm các bước:

gia nhiệt Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm trưởng thành Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo một số khía cạnh của khía cạnh này, dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng B. Theo các khía cạnh khác của khía cạnh này, dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng C. Theo các khía cạnh khác nữa của khía cạnh này, dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng D.

"Gây ra sự tạo thành," được dùng trong bản mô tả này, bao gồm điều kiện bất kỳ mà làm cho hợp chất có công thức cấu tạo I kết tinh dưới dạng dạng tinh thể được chỉ ra, ví dụ, Dạng tinh thể A hoặc Dạng tinh thể D. Gây ra sự tạo thành bao gồm việc chỉ cho phép hạt rắn của dạng tinh thể được chỉ ra kết tủa từ dung dịch hoặc bột nhão, ví dụ, mà không thực sự thực hiện bước bất kỳ nào. Gây ra sự tạo thành cũng bao gồm việc làm trưởng thành (ví dụ, làm lão hóa, cùng với hoặc không cùng với việc làm nguội, và/hoặc tuần hoàn) dung dịch có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi thích hợp và/hoặc để cho dung dịch có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi thích hợp bay hơi từ từ, cùng với hoặc không cùng với việc làm nguội. Gây ra sự tạo thành cũng bao gồm việc làm nguội hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dung dịch bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo I. Phương pháp khác để gây ra sự tạo thành của chất rắn kết tinh đã được biết đến trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, cấy mầm, và/hoặc bằng cách sử dụng kháng dung môi và sự khuếch tán hơi. Theo phương án được ưu tiên, việc gây ra sự tạo thành bao gồm việc làm nguội hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc dung dịch hoặc bột nhão bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi thích hợp.

"Hệ dung môi," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ dung môi đơn lẻ hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều (thường là hai) dung môi khác nhau. Dung môi ví dụ cho hệ dung môi bao gồm nước và dung môi hữu cơ chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, *s*-butanol, *m*-butanol, *i*-butanol, xyclopentylmetylete, xyclopentyletylete, heptan, 1,4-diôxan, 1,2-đimetoxyetan, 1,2-đicloetan, toluen, cumen, diisopropyl ete, anisol, diclometan, tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, *tert*-butanol, 2-propanol, etanol, etyl axetat, isopropyl axetat, nitrometan, axetonitril,

dimethylsulfoxit, *tert*-butylmetyl ete (TBME), metylisobutylketon (MIBK), propyl axetat, butyl axetat, dimetoxietan, isooctan và propionitril.

Hệ dung môi được ưu tiên để gây ra sự tạo thành Dạng tinh thể A bao gồm propionitril, isopropanol, n-propanol, hỗn hợp của isopropanol và nước và hỗn hợp của 2-metyltetrahydrofuran và isooctan, heptan, toluen hoặc axetonitril (có chứa ít hơn hoặc bằng khoảng 20% axetonitril theo thể tích). Hệ dung môi được đặc biệt ưu tiên để gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A là hỗn hợp của isopropanol và nước (ví dụ, có chứa từ khoảng 20% đến khoảng 50% isopropanol theo thể tích). Hệ dung môi để gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A ở nhiệt độ dưới 50°C không cần phải là nitrometan, axetonitril, hoặc hỗn hợp của axetonitril và dung môi thứ hai có chứa lớn hơn khoảng 20% axetonitril theo thể tích.

Thông thường, khi Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được gia nhiệt, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I được gia nhiệt trong hệ dung môi, ví dụ, hỗn hợp trong nước của isopropanol và nước. Tuy nhiên, Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I cũng có thể được gia nhiệt nguyên chất (không có mặt dung môi). Hệ dung môi được ưu tiên để gia nhiệt Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I là hỗn hợp của isopropanol trong nước (ví dụ, hỗn hợp có chứa từ khoảng 20% đến khoảng 50% isopropanol theo thể tích).

"Việc làm trưởng thành," như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm cả việc làm lão hóa Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi (cùng với hoặc không cùng với sự bay hơi từ từ), ví dụ, trong điều kiện về cơ bản không đổi (ví dụ, nhiệt độ và áp suất môi trường) trong khoảng thời gian (ví dụ, nhỏ hơn 30 phút, nhỏ hơn 1 giờ, ít nhất là 30 phút, ít nhất là 1 giờ, ít nhất là 4 giờ, ít nhất là 12 giờ, ít nhất là 1 ngày, ít nhất là 7 ngày), và làm tuần hoàn Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi, ví dụ,

giữa hai hoặc nhiều nhiệt độ trong khoảng thời gian (ví dụ, giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C mỗi bốn giờ).

Hệ dung môi được ưu tiên để làm trưởng thành Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I bao gồm etyl axetat, hỗn hợp của isopropanol và nước (ví dụ, hỗn hợp có chứa từ khoảng 20% đến khoảng 50% isopropanol theo thể tích) và hỗn hợp của etanol và nước.

"Nhiệt độ trong phòng" và "nhiệt độ môi trường," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 16°C đến khoảng 25°C.

"Điều kiện môi trường," như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ điều kiện nhiệt độ trong phòng và áp suất khí quyển.

Việc làm khô Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách chưng cất dịch lỏng bất kỳ có mặt ra khỏi (các) dạng tinh thể rắn, bằng cách bốc lộ (các) dạng tinh thể rắn với điều kiện môi trường hoặc cho dòng khí, chẳng hạn như khí nitơ, đi qua (các) dạng tinh thể rắn (và bằng cách đó gây ra sự bay hơi hoặc sự khử solvat hóa của dịch lỏng bất kỳ hoặc giữ lại chất dễ bay hơi, chẳng hạn như axetonitril), bằng cách cho (các) dạng tinh thể rắn vào áp suất giảm (ví dụ, *trong chân không*) hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Dạng tinh thể D đơn lẻ, cụ thể là, có thể được chuyển hóa thành Dạng tinh thể A đơn lẻ bằng cách làm khô trong điều kiện trong đó axetonitril có thể khử solvat từ Dạng tinh thể D đơn lẻ, ví dụ, bằng cách cho Dạng tinh thể D đơn lẻ vào áp suất giảm (ví dụ, *trong chân không*) hoặc bằng cách bốc lộ Dạng tinh thể D đơn lẻ với điều kiện môi trường hoặc cho dòng khí đi qua Dạng tinh thể D đơn lẻ.

Cần hiểu rằng, thông thường, trong thực hành, các bước để điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này đòi hỏi sự kết hợp của việc gia nhiệt, làm trưởng thành và/hoặc làm khô. Ví dụ, khi hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I được làm lão hóa, ví dụ, ở nhiệt độ 50°C trong thời gian từ 72 giờ lên đến 1 tuần, phương pháp điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ bao gồm bước gia nhiệt và làm trưởng thành. Khi Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I được đặt *trong chân không* ở nhiệt độ 35°C, phương pháp điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ bao gồm bước làm khô và gia nhiệt.

Việc phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A có thể được thực hiện bằng cách lọc và, tùy ý, súc rửa chất rắn đã được lọc bằng dung môi (*ví dụ*, dung môi đã làm lạnh), mặc dù các phương thức phân lập hạt rắn khác đã được biết đến trong lĩnh vực. Các phương thức phân lập hạt rắn khác của dạng tinh thể A bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chưng cất dịch lỏng bất kỳ có mặt ra khỏi hạt rắn hoặc theo cách khác làm khô hạt rắn của dạng tinh thể A, *ví dụ*, bằng cách gia nhiệt bột nhão hoặc dung dịch chứa hạt (để gây ra sự bay hơi của dịch lỏng hoặc chất dễ bay hơi bất kỳ), bằng cách cho bột nhão hoặc dung dịch vào áp suất giảm (*ví dụ*, *trong chân không*), bằng cách cho dòng khí (*ví dụ*, nitơ) đi qua mẫu, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Phương án thứ mười đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng D và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước:

hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể B, C hoặc D có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó điều chế Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với phương án thứ hai.

Hệ dung môi được ưu tiên cho phương pháp được đề xuất bởi phương án thứ mười bao gồm axetonitril và hỗn hợp của axetonitril và dung môi thứ hai được chọn từ nước, 2-metyltetrahydrofuran, etyl axetat hoặc dạng kết hợp của chúng, chứa lớn hơn 20% theo thể tích axetonitril, chẳng hạn như lớn hơn hoặc bằng khoảng 40% axetonitril hoặc lớn hơn hoặc bằng khoảng 95% axetonitril.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười, việc gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D bao gồm việc làm nguội dung dịch của hợp chất có công thức cấu

tạo I trong hệ dung môi. Hệ dung môi được ưu tiên để gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D bao gồm axetonitril và hỗn hợp của axetonitril và dung môi thứ hai được chọn từ nước, 2-metyltetrahydrofuran, etyl axetat hoặc dạng kết hợp của chúng, chứa lớn hơn 20% theo thể tích axetonitril, chẳng hạn như ít nhất là hoặc bằng khoảng 40% axetonitril hoặc ít nhất là hoặc bằng khoảng 95% axetonitril.

Việc phân lập hạt rắn của dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, tốt hơn là đạt được bằng cách lọc và, tùy ý, súc rửa chất rắn đã được lọc bằng dung môi (*ví dụ*, dung môi đã làm lạnh). Ví dụ, Dạng tinh thể D đơn lẻ có thể được phân lập bằng cách lọc và súc rửa chất rắn đã được lọc bằng axetonitril, ví dụ, axetonitril lạnh.

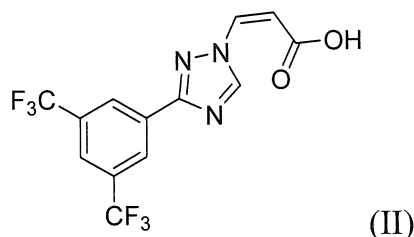
Các phương thức phân lập hạt rắn khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chưng cất dịch lỏng bất kỳ có mặt ra khỏi hạt rắn hoặc theo cách khác làm khô hạt rắn, ví dụ, bằng cách gia nhiệt bột nhão hoặc dung dịch chứa hạt (để gây ra sự bay hơi của dịch lỏng bất kỳ hoặc chất dễ bay hơi), bằng cách cho bột nhão hoặc dung dịch vào áp suất giảm (*ví dụ*, trong chân không), bằng cách cho dòng khí (*ví dụ*, nitơ) đi qua dạng tinh thể, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Tuy nhiên, như được mô tả trong Ví dụ minh họa, Dạng tinh thể D có thể khử solvat trong nhiều điều kiện khác nhau. Do đó, việc gia nhiệt kéo dài hoặc đưa vào áp suất giảm trong khoảng thời gian kéo dài có thể làm cho Dạng tinh thể D chuyển hóa thành dạng tinh thể B, C và/hoặc A hoặc hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể xác định được làm thế nào để phân lập Dạng tinh thể D mà không phải thực hiện thí nghiệm bằng cách sử dụng hướng dẫn được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười, Dạng tinh thể D đơn lẻ ở dạng solvat, ví dụ, solvat của axetonitril. Cụ thể hơn, solvat (*ví dụ*, solvat của axetonitril) chứa từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,5 đương lượng mol của chất tan (*ví dụ*, axetonitril) cho mỗi đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I, cụ thể hơn nữa, một đương lượng mol của chất tan cho mỗi đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I.

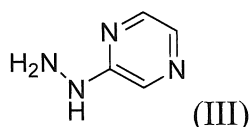
Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười, hệ dung môi chứa lớn hơn 20% theo thể tích axetonitril, ví dụ, ít nhất là hoặc bằng khoảng 40% theo thể tích axetonitril, hoặc ít nhất là hoặc bằng khoảng 95% theo thể tích axetonitril.

Phương án thứ mười một đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu tạo I. Phương pháp này bao gồm các bước:

kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này.

"Trialkylamin," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là N(R)_3 , trong đó mỗi R độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl. Các triethylamin ví dụ bao gồm triethylamin và diisopropyletylamin. Trialkylamin được ưu tiên là diisopropyletylamin.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười một, phương pháp này bao gồm bước làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -50°C đến khoảng -15°C , cụ thể hơn, từ khoảng -25°C đến khoảng -20°C .

Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười một, việc phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này bao gồm việc bổ sung dung dịch làm ngừng trong nước vào hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I và thực hiện bước chiết phụ của hỗn hợp phản ứng đã được làm ngừng thu được. Ví dụ, dung dịch làm ngừng trong nước của nước hoặc chất đệm trung tính (ví dụ, độ pH = 7), chẳng hạn như chất đệm phosphat, tốt hơn là nước, có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và bước chiết phụ của hỗn hợp phản ứng đã được làm ngừng thu được được thực hiện.

Phương pháp thực hiện bước chiết phụ nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, bước chiết phụ của hỗn hợp phản ứng có

chứa hợp chất có công thức cấu tạo I có thể bao gồm việc tách các lớp nước và hữu cơ thu được từ việc bổ sung dung dịch làm ngừng trong nước vào hỗn hợp phản ứng và, tùy ý, rửa lớp hữu cơ, ví dụ, bằng dung dịch nước muối loãng (xấp xỉ 6% khối lượng/khối lượng natri clorua) và bằng nước. Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười một có chứa bước chiết phụ, bước chiết phụ bao gồm việc rửa hỗn hợp phản ứng đã được làm dừng bằng dung dịch trong nước của natri clorua.

Việc phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp phản ứng có thể theo cách khác hoặc còn bao gồm kỹ thuật và phương pháp bất kỳ để phân lập Dạng tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I được mô tả ở trên đối với phương án thứ bảy, phương án thứ tám, phương án thứ chín và phương án thứ mười.

Cần hiểu rằng, mặc dù được mô tả độc lập với nhau, các phương pháp được mô tả trong các phương án mười và mười một có thể được thực hiện theo thứ tự (*tức là*, mười một sau đó là mười) để điều chế Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I. Cũng cần hiểu rằng, mặc dù được mô tả độc lập với nhau, các phương pháp được mô tả trong các phương án bảy hoặc chín, mười và mười một có thể được thực hiện theo thứ tự (*tức là*, mười một, sau đó là mười, sau đó là bảy hoặc chín) để điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

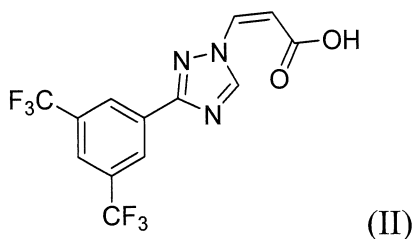
Do đó, theo một số khía cạnh của phương án thứ mười, bao gồm phương án thứ mười và khía cạnh bất kỳ của chúng được mô tả ở trên, phương pháp này còn bao gồm bước kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II và hợp chất có công thức cấu tạo III để tạo thành hỗn hợp phản ứng; làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ; xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I; và phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này. Điều kiện thay thế cho các bước khác, bao gồm các chi tiết khác liên quan đến trialkylamin, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng và sự phân lập của hợp chất có công thức cấu tạo I, có thể được tìm thấy ở phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo một số khía cạnh của phương án thứ bảy, phương án thứ tám và phương án thứ chín, bao gồm phương án thứ bảy, phương án thứ tám, phương án thứ chín và khía cạnh bất kỳ của chúng, phương pháp này còn bao gồm bước kết hợp trialkylamin, 2-

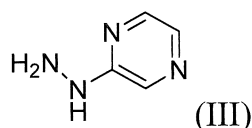
metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II và hợp chất có công thức cấu tạo III để tạo thành hỗn hợp phản ứng; làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ; xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I; phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp phản ứng; hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi có chứa axetonitril; và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I. Điều kiện thay thế cho các bước khác, bao gồm các chi tiết khác liên quan đến trialkylamin, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng, sự phân lập của hợp chất có công thức cấu tạo I, hệ dung môi và gây ra sự tạo thành và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D, có thể được tìm thấy ở phương án thứ mười và phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng. Các đặc điểm và các đặc điểm khác đối với Dạng tinh thể D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với phương án thứ hai.

Phương án thứ mười hai đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^{\circ}$, $19,9^{\circ}$, $21,3^{\circ}$ và $22,0^{\circ}$. Phương pháp này bao gồm các bước:

kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này;

hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$. Dạng tinh thể B đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$;

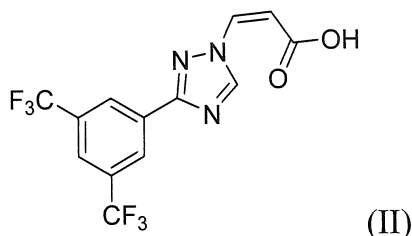
gia nhiệt Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm trưởng thành Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô Dạng tinh thể D đơn lẻ hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và

phân lập hạt của dạng tinh thể A,

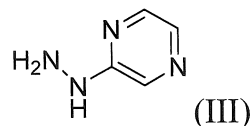
bằng cách đó điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các điều kiện và các điều kiện thay thế đối với các bước có thể được tìm thấy ở phương án thứ chín, phương án thứ mười và phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ và Dạng tinh thể B đơn lẻ, C và D, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với các phương án khác.

Phương án thứ mười ba đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$. Phương pháp này bao gồm bước:

kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

trao đổi dung môi của hỗn hợp phản ứng có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I cho hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$;

gia nhiệt Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm

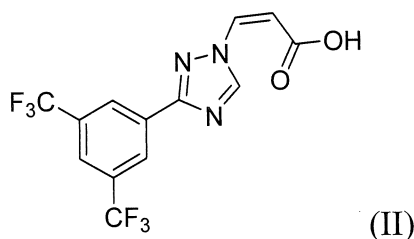
trở thành Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô Dạng tinh thể D đơn lẻ hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều single của dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và phân lập hạt của dạng tinh thể A,

bằng cách đó điều chế Dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các điều kiện và các điều kiện thay thế đối với các bước có thể được tìm thấy ở phương án thứ chín, phương án thứ mười và phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng. các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ và các Dạng tinh thể B, C và D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên đối với các phương án khác.

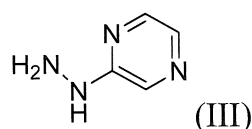
Sự trao đổi tạo hình chung cốt lõi phương pháp trao đổi dung môi thích hợp đối với các phương án bất kỳ có bước trao đổi dung môi.

Phương án thứ mười bốn đề xuất phương pháp bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó dạng tinh thể đơn lẻ này là Dạng A và đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$; và hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nhỏ hơn khoảng 70 micromet. Theo một số khía cạnh của phương án thứ mười bốn, hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nhỏ hơn khoảng 100 micromet.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước: kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này;

hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $21,9^{\circ}$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $18,8^{\circ}$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ và $18,6^{\circ}$;

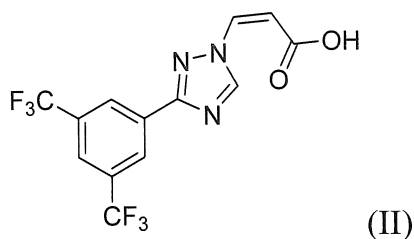
(g) tạo huyền phù Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão; (h) gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

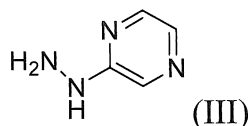
phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A, bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước:

kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

trao đổi dung môi của hỗn hợp phản ứng có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I cho hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $21,9^{\circ}$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $18,8^{\circ}$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ và $18,6^{\circ}$;

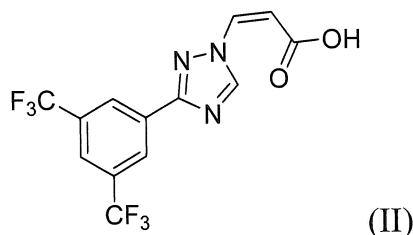
tạo huyền phù Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều Dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão;

gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

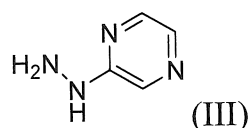
làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A, bằng cách đó bảo chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm các bước:
kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này;

hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $21,9^{\circ}$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^{\circ}$, $11,1^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ và $18,8^{\circ}$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^{\circ}$, $11,2^{\circ}$, $12,1^{\circ}$ và $18,6^{\circ}$;

tạo huyền phù Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão;

gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

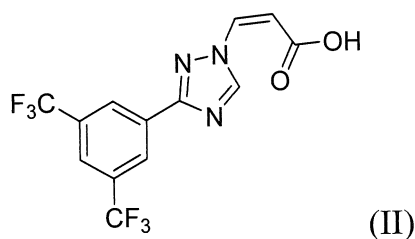
bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A,

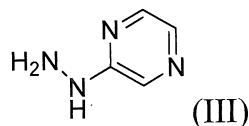
bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I. Các điều kiện và các điều kiện thay thế đối với các bước có thể được tìm thấy trong phương án thứ bảy, phương án thứ tám, phương án thứ mười và phương án thứ mười một, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng. Các đặc điểm và các đặc điểm thay thế đối với Dạng tinh thể A đơn lẻ và Dạng tinh thể D đơn lẻ, bao gồm các đặc điểm XRPD, DSC và/hoặc TGA khác, như được mô tả ở trên lần lượt đối với phương án thứ nhất và phương án thứ hai.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước:

kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C;

xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

trao đổi dung môi của hỗn hợp phản ứng có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I cho hệ dung môi có chứa axetonitril;

gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được Dạng tinh thể D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I, hoặc hạt rắn của dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ có Công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I trong đó Dạng tinh thể D đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$, Dạng B đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $9,4^\circ$, $11,1^\circ$, $16,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $18,8^\circ$. Dạng tinh thể C đơn lẻ đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $11,2^\circ$, $12,1^\circ$ và $18,6^\circ$;

tạo huyền phù Dạng tinh thể D đơn lẻ, hoặc Dạng tinh thể B hoặc C đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I hoặc hỗn hợp có chứa hai hoặc nhiều dạng tinh thể B, C hoặc D của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão;

gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

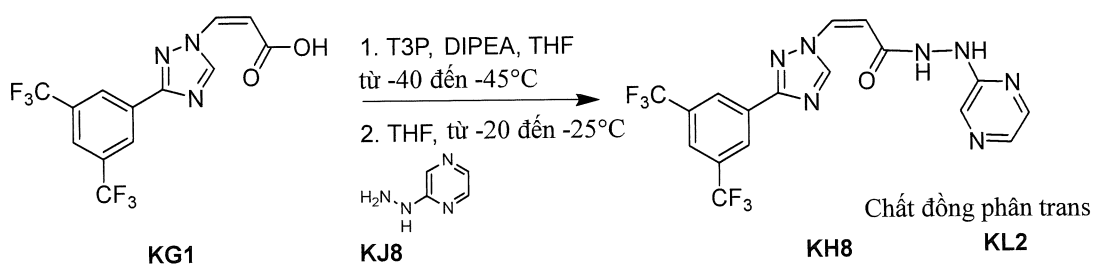
phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A,

bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng tinh thể A đơn lẻ của hợp chất có công thức cấu tạo I.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Điều chế Selinexor Lô số 1305365 (Dạng A).

Selinexor đối với Lô số 1305365 được tạo ra theo sơ đồ phản ứng sau đây:



Dung dịch của propan axit phosphonic anhydrit (T3P®, 50% trong etyl axetat, 35 Kg) trong THF (24,6 Kg) được làm lạnh xuống nhiệt độ khoảng -40°C. Bổ sung vào dung dịch này dung dịch của KG1 (13,8 Kg) và diisopropyletylamin (12,4 Kg) trong tetrahydrofuran (THF, 24,6 Kg). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng -40°C trong thời gian xấp xỉ 2,5 giờ.

Trong bình riêng rẽ, trộn KJ8 (4,80 Kg) với THF (122,7 Kg), và hỗn hợp thu được nguội xuống nhiệt độ khoảng -20°C. Sau đó bổ sung dung dịch este đã hoạt hóa lạnh vào hỗn hợp KJ8 có khuấy, và duy trì phản ứng ở nhiệt độ khoảng -20°C. Làm ấm hỗn hợp lên nhiệt độ khoảng 5°C, bổ sung nước (138,1 Kg) và điều chỉnh nhiệt độ lên khoảng 20°C. sau khi khuấy trộn trong thời gian khoảng một giờ, để pha phía dưới tách ra khỏi hỗn hợp này và loại bỏ. Pha loãng lớp phía trên bằng etyl axetat (EtOAc). Sau đó rửa pha hữu cơ ba lần bằng dung dịch kali phosphat dibazơ (~150 Kg), sau đó bằng nước (138,6 Kg).

Cô dung dịch hữu cơ thu được dưới áp suất giảm về 95 l, bổ sung EtOAc (186,6 Kg) và lặp lại việc chưng cất đến thể tích bằng 90 l. Bổ sung EtOAc bổ sung (186,8 Kg) và lặp lại việc chưng cất lần thứ ba đến thể tích bằng 90 l. Lọc mẻ này để làm trong, chưng cất tiếp đến 70 l, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 75°C, và làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Lọc bột nhão thu được và rửa bánh lọc bằng hỗn hợp của EtOAc (6,3 Kg) và toluen (17,9 Kg) trước khi làm khô trong lò chân không để tạo ra selinexor được chỉ định Lô số 1305365 (Dạng A).

Ví dụ 2. Điều chế Selinexor Lô số 1341-AK-109-2 (Dạng A).

Solvat của axetonitril của Selinexor được điều chế theo Ví dụ 6.

Tạo huyền phù solvat của axetonitril của Selinexor (2,7 g) trong hỗn hợp của isopropanol (IPA, 8 ml) và nước (8 ml), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ từ 65 đến 70°C để hòa tan. Để dung dịch nguội xuống 45°C, và bổ sung nước (28 ml) trong thời gian 15 phút, duy trì nhiệt độ giữa 40 và 45°C. Để bột nhão này nguội xuống nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong thời gian một giờ, sau đó làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C và giữ ở nhiệt độ đó trong thời gian 30 phút trước khi lọc. Rửa bánh lọc bằng 20% thể tích/thể tích IPA trong nước và làm khô sản phẩm dưới điều kiện hút qua đêm, sau đó là trong chân không (40°C).

Ví dụ 3. Điều chế SelinexorSelinexorSelinexor Lô số PC-14-005 (Dạng A).

Solvat của axetonitril của Selinexor (Dạng D) được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6.

Tạo huyền phù solvat của axetonitril của Selinexor (1,07 Kg) trong hỗn hợp của IPA (2,52 Kg) và nước (3,2 Kg) và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ từ 70 đến 75°C để hòa tan. Sau đó điều chỉnh nhiệt độ về từ 40 đến 45°C và giữ ở nhiệt độ đó trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước (10,7 Kg) trong khi duy trì nhiệt độ từ 40 đến 45°C, sau đó để mẻ này nguội xuống nhiệt độ từ 20 đến 25°C và khuấy trộn ở nhiệt độ đó trong thời gian 4 giờ trước khi làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Sau khi khuấy trộn một giờ nữa, lọc bột nhão này và rửa bánh lọc bằng hỗn hợp lạnh của IPA (0,84 Kg) và nước (4,28 Kg) trước khi làm khô.

Ví dụ 4. Điều chế SelinexorSelinexorSelinexor Lô số PC-14-009 (Dạng A).

Solvat của axetonitril của Selinexor (Dạng D) được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6.

Tạo huyền phù solvat của axetonitril của Selinexor (1,5 Kg) trong IPA (3,6 Kg) và nước (4,5 Kg) và làm ấm lên nhiệt độ từ 37 đến 42°C có khuấy trộn nhẹ. Khuấy trộn nhũ tương ở nhiệt độ đó trong thời gian 4 giờ, và sau đó để nguội xuống nhiệt độ từ 15 đến 20°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước (15,1 Kg), duy trì nhiệt độ, sau đó tiếp tục khuấy trộn trong thời gian 1 giờ và lọc mẻ này. Rửa bánh lọc bằng hỗn hợp của IPA (1,2 Kg) và nước (6 Kg), sau đó để khô dưới dòng nitơ.

Ví dụ 5. Điều chế Selinexor các Lô số 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2 và PC-14-008 (Dạng A)

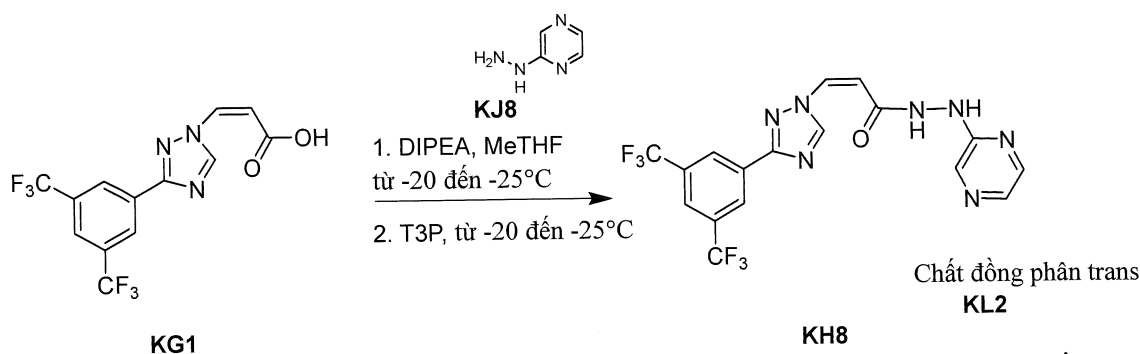
Nạp chất phản ứng, dưới khí nitơ, với **KG1** (1 Kg, 1,0 Đương lượng), **KJ8** (0,439 Kg, 1,4 Đương lượng) và MeTHF (7 l, 7 phần đối với **KG1**). Bổ sung diisopropyletylamin (0,902 Kg, 2,45 Đương lượng đối với **KG1**) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ từ -20°C đến -25°C có súc rửa bằng MeTHF. Sau đó nạp 50% T3P® trong etyl axetat (2,174 Kg, 1,2 Đương lượng đối với **KG1**) vào hỗn hợp phản ứng, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -25°C có súc rửa bằng MeTHF. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, khuấy nhanh hỗn hợp phản ứng và sau đó làm ấm lên nhiệt độ từ 20°C đến 25°C. Khi hoàn thành, rửa hỗn hợp phản ứng trước tiên là bằng nước (5 l, 5 phần đối với **KG1**) và sau đó bằng nước muối loãng (5 l, 5 phần đối với **KG1**). Cô lớp hữu cơ bằng cách chưng cất trong chân không đến thể tích bằng 5 l (5 phần đối với **KG1**), pha loãng bằng axetonitril (15 l, 15 phần đối với **KG1**) ở nhiệt độ xấp xỉ 40°C

và cô lại (5 l, 5 phần đối với **KG1**). Sau khi trao đổi dung môi với axetonitril, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ xấp xỉ 60°C để thu được dung dịch trong. Sau đó để hỗn hợp phản ứng nguội từ từ xuống nhiệt độ 0-5°C, giữ một thời gian ngắn và lọc. Rửa bánh lọc bằng axetonitril lạnh (2 l, 5 phần đối với **KG1**) và sau đó để bánh lọc khô dưới dòng khí nitơ để tạo ra solvat của axetonitril của Selinexor (Dạng D) dưới dạng chất rắn hơi có màu trắng nhờ.

Tạo huyền phù Dạng D của Selinexor (0,9 Kg) trong IPA (2,1 Kg, 2,7 l, 3 phần đối với Dạng D) và nước (2,7 Kg, 2,7 l, 3 phần đối với Dạng D) và làm ấm lên nhiệt độ xấp xỉ 40°C. Khuấy trộn nhũ tương thu được trong thời gian khoảng 4 giờ, selinexor, được làm nguội xuống nhiệt độ xấp xỉ 20°C, và pha loãng bằng nước bổ sung (9 Kg, 10 phần đối với Dạng D). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 4-6 giờ nữa, sau đó lọc, và rửa bánh bằng hỗn hợp của 20% IPA và nước (4,5 l, 5 phần đối với Dạng D). Sau đó để bánh lọc khô trong chân không để tạo ra selinexor được chỉ định Lô số PC-14-008 dưới dạng bột kết tinh màu trắng với độ tinh sạch UPLC >99,5% a/a (a/a=diện tích/diện tích của tất cả các đỉnh; UPLC-HPLC hiệu năng cao).

Ví dụ 6. Điều chế Selinexor Lô số 1405463 (Dạng A).

Selinexor Lô số 1405463 được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây:



Nạp chất phản ứng với KG1 (15,8 Kg), KJ8 (6,9 Kg) và MeTHF (90 Kg). Bổ sung diisopropyletylamin (14,2 Kg) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian xấp xỉ 35 phút ở nhiệt độ khoảng -20°C. Sau khi bổ sung diisopropyletylamin, bổ sung T3P® (dung dịch 50% trong EtAOc, 34,4 Kg) duy trì nhiệt độ ở -20°C. Khuấy hỗn hợp để hoàn thành phản ứng trước tiên là ở nhiệt độ -20°C, sau đó là ở nhiệt độ môi trường. Khi hoàn thành phản ứng, bổ sung nước (79 Kg) trong thời gian khoảng 1 giờ. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp của nước (55 Kg) và nước muối (18 Kg), lọc hỗn hợp, và thay thế methyl-THF/etyl axetat trong hỗn hợp bằng axetonitril (thể

tích bằng xấp xỉ 220 l) bằng cách chưng cất. Làm ẩm hỗn hợp để hòa tan chất rắn, sau đó làm lạnh từ từ xuống nhiệt độ từ 0 đến 5°C trước khi lọc. Rửa bánh lọc bằng axetonitril để tạo ra solvat của axetonitril của SelinexorSelinexorSelinexor (Dạng D).

Làm khô solvat của axetonitril của SelinexorSelinexorSelinexor, sau đó trộn với isopropanol (23 Kg) và nước (55 Kg). Làm ẩm bột nhão này đến nhiệt độ khoảng 38°C và giữ ở nhiệt độ đó trong thời gian xấp xỉ 4 giờ trước khi để nguội xuống nhiệt độ từ 15 đến 20°C. Bổ sung nước (182 Kg). Sau khi khuấy 5 giờ nữa, lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng hỗn hợp của isopropanol (14 Kg) và nước (73 Kg), trước khi làm khô trong chân không (45°C). Đóng gói sản phẩm khô để tạo ra selinexorSelinexorSelinexor Lô số 1405463 (Dạng A).

Ví dụ 7. Nghiên cứu hiện tượng đa hình của Selinexor.

Đánh giá hiện tượng đa hình toàn diện của Selinexor được thực hiện trong các dung môi, các hỗn hợp dung môi khác nhau và trong một số điều kiện thí nghiệm dựa trên khả năng hòa tan của Selinexor. Ba chất đa hình khan của SelinexorSelinexorSelinexor được quan sát bằng khảo sát XRPD, được chỉ định Dạng A, Dạng B và Dạng C. Dạng A là dạng có độ kết tinh cao, khả năng nóng chảy cao, có điểm nóng chảy là 177°C, và được quan sát thấy là ổn định theo quan điểm hóa lý tính khi bọc lọ trong thời gian 4 tuần ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối (RH) 97% và ở nhiệt độ 40°C/RH 75%. Dạng solvat hóa của Selinexor cũng được quan sát trong axetonitril, được chỉ định là Dạng D. Thí nghiệm bột nhão cạnh tranh xác nhận Dạng A là dạng khan ổn định trong điều kiện được khảo sát, ngoại trừ trong axetonitril, trong đó quan sát thấy sự tạo thành solvat. Cũng đã phát hiện thêm rằng trong axetonitril, ở nhiệt độ dưới 50°C, chỉ quan sát thấy Dạng D, ở nhiệt độ 50°C quan sát thấy cả Dạng A và Dạng D, và ở nhiệt độ 55°C, quan sát thấy Dạng A.

Chi tiết về phương pháp luận và thiết bị chung

Nhiều xạ Bột Tia X (XRPD)

Bruker AXS C2 GADDS: Các mẫu XRPD được thu thập trên nhiều xạ kế Bruker AXS C2 GADDS bằng cách sử dụng phóng xạ Cu K α (40 kV, 40 mA), ba bàn soi XYZ tự động, kính hiển vi video laze để định vị mẫu tự động và bộ phát hiện diện tích 2 chiều HiStar. Mất tia X gồm có gương nhiều lớp Göbel đơn lẻ nối với ống chuẩn trực lỗ nhỏ 0,3 mm. Kiểm tra hiệu suất hàng tuần được tiến hành bằng cách sử dụng NIST 1976 Corundum tiêu chuẩn đã được chứng nhận (đĩa phẳng).

Sự phân kỳ chùm tia, *tức là*, kích thước hữu hiệu của chùm tia X lên mẫu, là xấp xỉ 4 mm. Phương thức quét liên tục θ - θ được sử dụng với khoảng cách bộ phát hiện mẫu bằng 20 cm mà mang lại khoảng 2θ hữu hiệu là $3,2^\circ$ – $29,7^\circ$. Thông thường, mẫu được bọc lợp với chùm tia X trong thời gian 120 giây. Phần mềm được dùng để thu thập dữ liệu là GADDS đối với XP/2000 4.1.43 và dữ liệu được phân tích và có cách sử dụng *Diffraction Plus* EVA v13.0.0.2 hoặc v15.0.0.0.

Điều kiện môi trường. Mẫu chạy trong điều kiện môi trường được điều chế dưới dạng các mẫu vật đĩa phẳng bằng cách sử dụng bột như khi nhận được mà không cần nghiền. Xấp xỉ 1–2 mg của mẫu được ép nhẹ lên lam kính để thu được bề mặt phẳng. Điều kiện không phải là điều kiện môi trường. Mẫu chạy dưới điều kiện không phải là điều kiện môi trường được đặt trên lát mỏng silic với thành phần dẫn nhiệt. Sau đó gia nhiệt mẫu đến nhiệt độ thích hợp và bắt đầu thu thập dữ liệu.

Bruker AXS D8 Advance. Các mẫu XRPD được thu thập trên nhiễu xạ kế Bruker D8 bằng cách sử dụng phóng xạ Cu K α (40 kV, 40 mA), máy đo góc θ - 2θ , và sự phân kỳ V4 và khe tiếp nhận, máy đơn sắc Ge và bộ phát hiện Lynxeye. Thiết bị này được kiểm tra công suất bằng cách sử dụng huân Corundum đã được chứng nhận (NIST 1976). Phần mềm được dùng để thu thập dữ liệu là *Diffraction Plus* XRD Commander v2.6.1 và dữ liệu được phân tích và có cách sử dụng *Diffraction Plus* EVA v13.0.0.2 hoặc v15.0.0.0.

Mẫu được chạy trong điều kiện môi trường dưới dạng các mẫu vật đĩa phẳng bằng cách sử dụng bột như khi nhận được. Mẫu được xếp nhẹ nhàng vào khoang được cắt vào lát mỏng silic nền zero (510) đã được đánh bóng. Quay mẫu trong mặt phẳng của chính nó trong quá trình phân tích. Chi tiết về việc thu thập dữ liệu là:

Giới hạn góc: 2θ từ 2 đến 42°

Kích thước bước: 2θ 0,05 $^\circ$

Thời gian thu thập: 0,5 giây/bước.

Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Mettler DSC 823e. Dữ liệu DSC được thu thập trên Mettler DSC 823E được lắp với bộ lấy mẫu tự động 34 vị trí. Thiết bị này được hiệu chuẩn về năng lượng và nhiệt độ bằng cách sử dụng indi đã được chứng nhận. Thông thường, 0,5–3 mg của mỗi mẫu, trong chảo nhôm có lỗ nhỏ, được gia nhiệt ở tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ từ 25°C lên 300°C . Duy

trì việc sục nitơ ở tốc độ 50 ml/phút qua mẫu. Phần mềm điều khiển thiết bị và phân tích dữ liệu là STARe v9.20.

Phân tích nhiệt trọng (TGA)

Mettler TGA/SDTA 851e. Dữ liệu TGA được thu thập trên Mettler TGA/SDTA 851e được lắp với bộ lấy mẫu tự động 34 vị trí. Thiết bị này được hiệu chuẩn nhiệt độ bằng cách sử dụng indi đã được chứng nhận. 5-30 mg của mỗi mẫu được tải lên trên nồi nhôm đã được cân từ trước và được gia nhiệt ở tốc độ 10°C/phút từ nhiệt độ môi trường lên 350°C. Duy trì việc sục nitơ ở tốc độ 50 ml/phút qua mẫu. Phần mềm điều khiển thiết bị và phân tích dữ liệu là STARe v9.20.

Xác định Độ tinh sạch Hóa học bằng Sắc ký Lỏng Hiệu năng Cao (HPLC)

Phân tích độ tinh sạch được thực hiện trên hệ thống Agilent HP1100 được lắp với bộ phát hiện mảng diot bằng cách sử dụng phần mềm ChemStation vB.02.01-SR1 (hoặc SR2) như sau:

Điều chế mẫu	~0,4 mg/ml trong ACN/MeOH 1:1
Cột	Zorbax SB-Phenyl, 4,6 mm X 150 mm, 5 µm
Nhiệt độ cột (°C)	40
Phun (µl)	10
Phát hiện: Chiều dài bước sóng, Dải thông (nm)	245 nm
Tốc độ dòng (ml/phút)	1,0
Pha A	20 mM Amoni axetat trong nước (không chỉ ra độ pH)
Pha B	ACN 70%, MeOH 30% (thể tích/thể tích)

Đánh giá độ hòa tan

Đánh giá hiện tượng đa hình của SelinexorSelinexorSelinexor bao gồm đánh giá độ hòa tan, được thực hiện trên Dạng A. Khoảng 20 mg của SelinexorSelinexorSelinexor được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 được cân vào các lọ và đánh giá độ hòa tan bằng mắt ở nhiệt độ 50°C trong ba mươi dung môi và hỗn hợp dung môi. Sau khi bổ sung mỗi dung môi, giữ mẫu trong điều kiện có khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 50°C trước mỗi lần đánh giá; sau đó

để mẫu left nguội xuống nhiệt độ trong phòng (RT) trước khi tiến hành đánh giá thứ hai ở RT. Mẫu/điều kiện mà được hòa tan hoàn toàn được chỉ định là hòa tan, mẫu mà thể hiện dấu hiệu của sự hòa tan một phần (chất rắn mỏng, ít đáng kể) được chỉ định là hòa tan một phần (PS) và điều kiện không có dấu hiệu nhìn thấy được bằng mắt của độ hòa tan được chỉ định là không tan. Ba đánh giá độ hòa tan khác được thực hiện trong các hỗn hợp IPA:nước, MeCN:nước và MTBE:heptan. Lưu ý: độ hòa tan được đánh giá trong 5 và 100 thể tích đối với các dung môi khác nhau được sử dụng. 1 thể tích (theo μl) bằng với mg mẫu được dùng trong đánh giá (ví dụ, đối với 20 mg mẫu, 1 thể tích bằng 20 μl).

Selinexor hòa tan trong khoảng 60% số hệ dung môi được khảo sát. selinexor không hòa tan trong heptan, 1,2-đicloetan, toluen, cumen, diisopropylete, nước và isooctan. selinexor cũng hòa tan trong hỗn hợp IPA:nước có đến 60% nước và trong hỗn hợp axetonitril:nước có đến 40% nước trong hỗn hợp. Selinexor không được phát hiện thấy là hòa tan trong 100 thể tích của hỗn hợp MTBE:heptan bất kỳ được khảo sát. Nghiên cứu dạng đa hình

Các mẫu được tạo ra trong quá trình đánh giá độ hòa tan được xử lý như sau:

Dung dịch trong thu được được đặt cho nguội ở nhiệt độ 5°C và thậm chí là ở nhiệt độ -20°C trong thời gian ít nhất là 12 giờ (bước -20°C được đưa vào hay không tùy thuộc vào kết quả ở 5°C và bản chất của dung môi). Mẫu đã được phát hiện là dung dịch trong ở nhiệt độ -20°C được để cho bay hơi từ từ ở RT bằng cách sử dụng (các) kim tiêm cỡ 25-gauge trong vách ngăn của lọ.

Nhũ tương rắn đã được quan sát trong 100 thể tích của hệ dung môi tương ứng khi kết thúc đánh giá độ hòa tan được để trong thời gian 8 ngày để tuần hoàn cho trưởng thành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ RT đến 50°C (tuần hoàn 4 giờ ở RT; 4 giờ ở nhiệt độ 50°C). Sau khi trưởng thành, thu lấy chất rắn và để dịch nổi bề mặt bay hơi từ từ.

Toàn bộ chất rắn thu được bởi các quy trình này được phân tích bằng XRPD.

Hầu hết chất rắn thu lại từ mẫu đã xử lý được phát hiện thấy là phù hợp với Dạng A (76% các kết quả thành công). Biểu đồ nhiễu xạ tia X của dạng A được minh họa trên Hình 1A. Các đỉnh XRPD điển hình đối với Dạng A được minh họa trên Hình 1A là như sau:

2-Theta °	Cường độ %	2-Theta °	Cường độ %	2-Theta °	Cường độ %
4,4	50,9	19,9	100,0	25,3	10,0
12,4	19,9	20,3	47,0	25,6	13,6
13,1	23,3	21,3	85,6	27,0	21,4
14,5	8,7	22,0	58,1	27,3	11,5
14,7	13,1	23,1	16,2	28,3	28,6
15,8	23,6	23,5	43,1	28,5	31,3
16,9	8,0	23,7	37,5	31,4	19,1
17,5	7,9	23,9	13,6	34,8	11,3
18,2	22,2	25,0	44,8	37,2	13,6

Dạng khan bắt đầu (Dạng A) được phát hiện là ổn định trong hầu hết các điều kiện được khảo sát và không có dạng khan nào khác được quan sát thấy là tạo thành trong điều kiện thí nghiệm dựa trên dung môi. Bằng TGA, 0,4% khối lượng/khối lượng của sự giảm khối lượng được quan sát thấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160°C đến 200°C. Phân tích DSC thể hiện sự thu nhiệt ở nhiệt độ 177°C do sự nóng chảy của mẫu (sự nóng chảy cũng được quan sát thấy bằng VT-XRPD). Các biểu đồ nhiệt DSC và TGA của dạng A được minh họa trên Hình 1B.

Trong MeCN, quan sát thấy Dạng A biến đổi thành dạng solvat hóa, được chỉ định là Dạng D (MeCN solvat). Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng D được minh họa trên Hình 2A. Các đỉnh XRPD điển hình đối với Dạng D được minh họa trên Hình 2A là như sau:

2-Theta °	Cường độ %	2-Theta °	Cường độ %	2-Theta °	Cường độ %
3,7	51,7	20,4	6,0	29,3	3,7
7,3	85,9	20,6	21,2	29,5	3,4
9,7	40,8	21,9	100,0	30,1	3,8
10,9	32,5	22,3	9,8	31,9	7,1
11,1	24,6	22,5	9,7	32,5	3,1
13,1	8,8	23,9	5,3	33,1	3,1
18,3	38,0	24,4	7,4	33,7	4,4
19,2	35,5	26,8	6,8	38,1	3,0
19,5	23,7	28,9	8,4	41,3	4,1

Dạng D cũng được quan sát thấy trong hỗn hợp axetonitril-nước của MeCN lớn hơn 20% thể tích/thể tích trong nước. Trong MeCN 20% thể tích/thể tích trong nước, chất rắn được thu hồi phù hợp với Dạng A bằng XRPD. Các kết quả này được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1.

Dung môi	Độ hòa tan	Thí nghiệm	Kết quả	XRPD
Axetonitril	Được hòa tan trong 70v	Để ở nhiệt độ -20°C	Chất rắn được thu hồi	Dạng D
90% MeCN:10% nước	Được hòa tan trong 30v	Để ở nhiệt độ 5°C	Chất rắn được thu hồi	Dạng D
80% MeCN:20% nước	Được hòa tan trong 30v	Để ở nhiệt độ 5°C	Chất rắn được thu hồi	Dạng D
60% MeCN:40% nước	Được hòa tan trong 50v	Để ở nhiệt độ 5°C	Chất rắn được thu hồi	Dạng D
40% MeCN: 60% nước	Không được hòa tan trong 100v	Để cho bay hơi từ từ	Chất rắn được thu hồi	Dạng D
20% MeCN:80% nước	Không được hòa tan trong 100v	Trưởng thành 25°C-50°C	Chất rắn được thu hồi	Dạng A

TGA và DSC được thực hiện trên mẫu của dạng D. Bằng TGA, sự giảm khối lượng bằng 1,86% khối lượng/khối lượng được quan sát thấy do sự mất axetonitril. Tuy nhiên, sự giảm khối lượng bằng TGA bị ảnh hưởng bởi việc xác định thời điểm điều chế của mẫu sau khi thu hồi nguyên liệu. Bằng DSC, sự thu nhiệt/tỏa nhiệt được quan sát thấy ở nhiệt độ xung quanh 152°C sau đó là sự thu nhiệt ở nhiệt độ 177°C. Động thái DSC tương tự như quan sát thấy đối với Dạng C (xem dưới đây).

Mẫu Selinexor được phân lập từ MeCN được phân tích bằng DSC và TGA ngay sau khi thu hồi từ dung môi. Sự mất dung môi bằng 6,5% khối lượng/khối lượng được quan sát thấy bằng TGA. DSC thể hiện sự thu nhiệt ở nhiệt độ xung quanh 77°C do sự mất dung môi sau đó là sự thu nhiệt/tỏa nhiệt của dạng C và sự nóng chảy của dạng A ở nhiệt độ xung quanh 178°C. Các biểu đồ nhiệt DSC và TGA của dạng D được minh họa trên Hình 2B. Như đề cập đến ở trên, sự mất dung môi được quan sát thấy bằng TGA có thể thay đổi tùy thuộc vào thời gian mẫu của dạng D được bộc lộ với điều kiện môi trường trong quá trình điều chế mẫu. Sự mất dung môi bằng 6,5% tương ứng với 0,75 mol dung môi cho mỗi mol hợp chất. Mặc dù không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, Dạng D có thể là mono-solvat mà có thể bị khử solvat bằng cách làm khô và do đó nhạy cảm với điều kiện phân lập, như được chứng minh bởi kết quả TGA.

Dạng D được phân tích bằng VT-XRPD. Dạng D được quan sát thấy là biến đổi thành Dạng C sau 80°C và Dạng C được quan sát thấy là biến đổi thành Dạng A. Khi gia nhiệt, sau khi giải phóng dung môi, Dạng solvat D biến đổi thành Dạng C; sự thu nhiệt/tỏa nhiệt được quan sát thấy bằng DSC ở nhiệt độ xung quanh 152°C là do Dạng C. Ngoài ra, Dạng D được làm khô trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 80°C và áp suất 3 mbar. Mẫu được thu hồi được phát hiện là phù hợp với Dạng C. Bằng phân tích HPLC và ¹H-NMR, mẫu được thu hồi (Dạng C) được phát hiện là tinh khiết 99,6%, như đo bằng diện tích dưới đường cong (AUC), và cấu trúc hợp chất được xác nhận. Không quan sát thấy MeCN dư sau khi gia nhiệt và làm khô mẫu.

Các thí nghiệm làm khô và nhiệt (bao gồm phân tích VT-XRPD) được phát hiện là để biến đổi Dạng D thành các Dạng khan B và C. Sự chuyển tiếp nhiệt của dạng B thành Dạng C và sự chuyển tiếp nhiệt của dạng C thành Dạng A được quan sát bằng DSC. Dạng D cũng được quan sát thấy là biến đổi thành Dạng A khi gia nhiệt và khi trưởng thành của dạng D trong hỗn hợp MeCN 20% thể tích/thể tích (thể tích/thể tích) trong nước. Tuy nhiên, hỗn hợp của axetonitril:nước với axetonitril trên 20% thể tích/thể tích đã thể hiện sự biến đổi của hợp chất khan thành solvat của axetonitril (Dạng D).

Dạng B được phân tích bằng DSC, TGA, XRPD và XRPD nhiệt độ thay đổi (VT-XPRD). Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X đối với Dạng B được minh họa trên Hình 3A. Các đỉnh XRPD điển hình đối với Dạng B được minh họa trên Hình 3A là như sau:

2-Theta °	Cường độ %
8,1	26,1
9,4	100,0
11,1	60,7
13,8	23,3
16,5	50,2
18,3	51,9
18,8	59,8
20,2	47,3
20,8	45,3

Các biểu đồ nhiệt DSC và TGA được minh họa trên Hình 3B. Sự đa hình này thể hiện sự nóng chảy thu nhiệt ở nhiệt độ xung quanh 91°C ngay sau đó là sự tỏa nhiệt tái kết tinh. Sự thu nhiệt/tỏa nhiệt thứ hai được quan sát thấy ở nhiệt độ xung quanh 155°C sau đó là sự thu nhiệt ở nhiệt độ 179°C. Bằng phân tích VT-XRPD, có thể giải thích được các sự kiện được quan sát thấy bằng DSC: sự thu nhiệt/tỏa nhiệt đầu tiên ở nhiệt độ 91°C là sự nóng chảy của dạng B sau đó là sự tái kết tinh về hướng Dạng C; sự nóng chảy sau ở nhiệt độ xung quanh 155°C và tái kết tinh về hướng Dạng A, mà nóng chảy ở nhiệt độ 179°C. Bằng TGA, không quan sát thấy sự giảm khối lượng liên quan.

Dạng C được phân tích bằng DSC, TGA và XRPD. Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X đối với Dạng C được minh họa trên Hình 4A. Các đỉnh XRPD điển hình đối với Dạng C được minh họa trên Hình 4A là như sau:

2-Theta °	Cường độ %	2-Theta °	Cường độ %
3,7	100,0	17,7	13,3
10,5	9,0	18,6	32,0
11,2	15,4	19,7	15,4
12,1	15,0	21,2	14,2
14,9	7,4	22,2	15,2
16,4	8,6		

Các biểu đồ nhiệt DSC và TGA được minh họa trên Hình 4B. Bằng DSC, sự thu nhiệt/tỏa nhiệt được quan sát thấy ở nhiệt độ xung quanh 155°C, sau đó là sự thu nhiệt

ở nhiệt độ xung quanh 179°C. Không có phân tích VT-XRPD nào được thực hiện đối với dạng này nhưng, như với mỗi thí nghiệm VT-XRPD Dạng B, sự thu nhiệt/tỏa nhiệt là do sự nóng chảy/sự tái kết tinh của dạng C về hướng Dạng A; sự thu nhiệt thứ hai ở nhiệt độ 179°C là sự nóng chảy của dạng A. Không quan sát thấy sự giảm khối lượng đáng kể bằng phân tích TGA đối với Dạng C.

Thí nghiệm bột nhào cạnh tranh

Trong thí nghiệm bột nhào cạnh tranh, hỗn hợp xấp xỉ 1:1 của dạng A và Dạng C được điều chế. Sau đó khuấy hỗn hợp này với mầm của dạng B (khoảng 5% theo khối lượng của hỗn hợp của dạng A và Dạng C). Hệ được tạo ra được cho trưởng thành ở nhiệt độ 5°C, 25°C và 50°C trong điều kiện có khuấy trong axetonitril, etyl axetat, 30% IPA:70% nước và 30% etanol:70% nước. Hệ này được phân tích bằng XRPD ở hai thời điểm khác nhau: 72 giờ và 1 tuần.

Hỗn hợp đã trưởng thành trong etyl axetat, IPA:nước và etanol:nước được phát hiện là phù hợp với Dạng A bằng XRPD. Dạng D được quan sát thấy bằng sự trưởng thành trong axetonitril. Thí nghiệm này xác nhận Dạng A là dạng ổn định, so với Dạng B và Dạng C, trong điều kiện được khảo sát. Sự có mặt của axetonitril dẫn đến sự tạo thành solvat ở tất cả các nhiệt độ được khảo sát.

Ví dụ 8. Phương pháp cỡ hạt và phân tích mẫu.

Phương pháp cỡ hạt để phân tích mẫu của Selinexor được phát triển, và một số lượng mẫu của Selinexor được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp đã được phát triển này.

Chi tiết về phương pháp luận và thiết bị chung

Soi dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực

Việc soi dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực được thực hiện bằng cách sử dụng kính hiển vi Leica DM LP được lắp với máy ảnh màu Spot Insight. ánh sáng phân cực chéo được dùng với bộ phận bù độ bậc nhất. Các vật kính khác nhau được dùng để quan sát mẫu. Thu được ảnh ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng phần mềm Spot Advanced (v.4.5.9). Bổ sung thanh micromet vào ảnh để giúp ước lượng cỡ hạt.

Phân tích cỡ hạt

Thu được dữ liệu cỡ hạt bằng cách sử dụng Malvern Instruments MS2000 được lắp với đơn vị tán xạ Hydro2000μP. Thu thập dữ liệu và phân tích bằng cách sử dụng

phần mềm Mastersizer 2000 v 5.60, bằng cách sử dụng phép đo dựa trên thể tích. Các hạt kính có thể vẽ được NIST được dùng làm chuẩn tham chiếu.

Soi dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực

Ảnh chụp hiển vi của Selinexor Lô số 1305365 (được mô tả trong Ví dụ 1) tán xạ trong dầu khoáng được thu thập để xác định hình thái của mẫu để xác định liệu mẫu có kết tụ không và có tăng kích thước ước lượng ban đầu của hạt hay không. Dựa trên cả hai quan sát trong quá trình phân tích và trên ảnh thu được, mẫu bao gồm chủ yếu là các lá và các hạt hình kim dài 10-100 μm , một số nhỏ hơn, các hạt có hình dạng bất thường và một số khối kết tụ dài 200-300 μm mà phân tán dễ dàng trong dầu khoáng. Quan sát sau đối với mẫu được tạo huyền phù trong các chất phân tán khác nhau thể hiện khối kết tụ lớn hơn, nhưng chúng cũng phân tán dễ dàng. Bảng 2 tóm tắt các kết quả quan sát này.

Bảng 2. Soi dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực đối với Selinexor Lô số 1305365.

Môi trường huyền phù	Quan sát
Dầu khoáng	Các lá và các hạt hình kim 10-100 μm , một số nhỏ hơn, các hạt có hình dạng bất thường và một số khối kết tụ 200-300 μm .
Lexithin 0,1% (khối lượng/thể tích) trong Isopar G	Các lá và các hạt hình kim 10-100 μm , một số nhỏ hơn, các hạt có hình dạng bất thường và một số khối kết tụ rất lớn.
Span 85 0,3% (khối lượng/thể tích) trong heptan	Các lá và các hạt hình kim 10-100 μm , một số nhỏ hơn, các hạt có hình dạng bất thường và một số khối kết tụ lớn hơn.
Tween 20 0,1% (khối lượng/thể tích) trong nước	Các lá và các hạt hình kim 10-100 μm , một số nhỏ hơn, các hạt có hình dạng bất thường và một số khối kết tụ lớn hơn.

Các quan sát được ghi lại trong quá trình dùng kính hiển vi và dựa trên các ảnh chụp hiển vi thu được.

Phương pháp cỡ hạt và phân tích mẫu

Chi tiết về điều kiện phương pháp được dùng để phân tích cỡ hạt được liệt kê dưới đây:

Chỉ số khúc xạ mẫu: 1,596

Độ hấp thụ mẫu: 0,001

Chất phân tán: Lexithin 0,1% (khối lượng/thể tích) trong Isopar G

Chỉ số khúc xạ chất phân tán: 1,42

Tốc độ bơm: 2100 vòng/phút

Thời gian tái tuần hoàn: 2 phút

Thời gian đo mẫu: 30 giây

Thời gian đo cơ sở: 30 giây

Mô hình: mục đích chung

Độ nhạy: bình thường

Hình dạng hạt: bất thường.

Độ lệch chuẩn tương đối đối với d10, d50 và d90 bằng cách sử dụng các điều kiện phương pháp này lần lượt là 2,35%, 1,28% và 6,17%. Tất cả các độ lệch đều nằm gọn trong khuyến nghị USP $\leq 30\%$, $\leq 10\%$, $\leq 15\%$ lần lượt đối với d10, d50 và d90.

Một phép đo cỡ hạt của mỗi lô Selinexor được mô tả trong các Ví dụ 1-6 được thu thập bằng cách sử dụng điều kiện phương pháp cỡ hạt được mô tả ở trên. Bảng 4 trình bày thông tin mẫu và dữ liệu phân tích cỡ hạt đối với lô được chỉ ra của Selinexor trong điều kiện phân tích phương pháp cỡ hạt được mô tả ở trên. Các Hình 5A-5P là các đồ thị phân bố cỡ hạt và thể hiện sự phân bố cỡ hạt của mẫu tương ứng với lô được chỉ ra của Selinexor trong điều kiện phân tích phương pháp cỡ hạt được mô tả ở trên.

Bảng 4. Thông tin mẫu và phân tích cỡ hạt của Selinexor bằng cách sử dụng điều kiện phương pháp sửa đổi.

Lô số	d10 (μm) ^a	d50 (μm) ^b	d90 (μm) ^c	D[4,3] Trung bình có trọng lượng theo thể tích	Hình vẽ tương ứng số
1305365	4,905	14,268	75,098	34,740	Hình 5A & Hình 5B
1341-AK- 109-2	2,815	10,423	89,782	32,779	Hình 5C & Hình 5D
PC-14-005	6,363	18,345	86,906	36,720	Hình 5E & Hình 5F
1339-BS- 142-1	4,978	11,969	28,331	16,614	Hình 5G & Hình 5H
1339-BS- 142-2	6,088	14,468	33,936	20,889	Hình 5I & Hình 5J
PC-14-008	7,658	18,290	42,616	22,451	Hình 5K & Hình 5L
PC-14-009	9,665	24,406	68,445	32,557	Hình 5M & Hình 5N
1405463	12,062	27,653	64,876	33,740	Hình 5O & Hình 5P

^a 10% của tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định.

^b 50% của tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định.

^c 90% của tổng thể tích của các hạt bao gồm các hạt không lớn hơn kích thước chỉ định.

Các phân bố cỡ hạt đối với các phép đo thu được từ các mẫu tương ứng với các lô của Selinexor được mô tả trong các Ví dụ 1-5 cũng được vẽ chồng lên trên đồ thị. Hình 5I là đồ thị thu được từ việc vẽ chồng các phân bố cỡ hạt thu được từ các mẫu tương ứng với các lô của Selinexor được mô tả trong các Ví dụ 1-5, và cho thấy rằng sự phân bố đối với bốn lô (các Lô số 1339-BS-142-1, 1339-BS-142-2, PC-14-008 và PC-14-009) có nhiều đặc điểm đơn thức hơn lô (Lô số 1341-AK-109-2) mà là nhị thức một cách rõ ràng. Sự phân bố đối với Lô số PC-14-005, giống như mẫu được dùng để phát triển phương pháp (Lô số 1305365), thể hiện kiểu sơ cấp xấp xỉ 12-15 μm , kiểu thứ cấp gồm có vai ở phía kiểu sơ cấp tương ứng với hạt xấp xỉ 80-90 μm và kiểu thứ ba nhỏ xấp xỉ 400 μm .

Ví dụ 9. Quy trình điều chế SelinexorSelinexorSelinexor.

Quy trình mới để điều chế hợp chất có Công thức I được phát triển. Quy trình mới này sử dụng bước nối qua trung gian T3P® của **KG1** với hydrazinyl pyrazin (**KJ8**) để điều chế selinexor chẳng hạn như được mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/019548, nhưng kết hợp các thay đổi vào thiết kế phản ứng. Cụ thể là, quy trình được mô tả trong bản mô tả này trong đó este của T3P® hoạt tính không ổn định được tạo ra *in situ* có thể dẫn đến một hoặc nhiều ưu điểm sau đây so với quy trình điều chế hợp chất có Công thức I được mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/019548:

Sự giảm isome hóa của liên kết đôi trong KH8;

Sự giảm sản lượng của sản phẩm phụ chẳng hạn như 3-(3,5-Bis-triflometyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (KF9);

Sự tăng độ tinh sạch; và

Sự tăng năng suất.

Quy trình được mô tả trong bản mô tả này đã được bổ sung vào quy trình nhiều kilogam, xem ví dụ quy trình quy mô 1 Kg (xem Ví dụ 5), tạo ra sản phẩm cuối cùng mong muốn ở hiệu suất tổng cộng là khoảng 80%. Chi tiết về quy trình được cải thiện để điều chế selinexor được mô tả trong các Ví dụ 5 và 6.

Sự phát triển hóa học

Một loạt thí nghiệm hướng đến việc ạo ra este được hoạt hóa tạm thời được thực hiện. Các thí nghiệm này được tổng hợp trong Bảng 5. Ban đầu, kiểu bổ sung của nguyên liệu thô vào T3P® được duy trì, nhưng sau đó thứ tự bổ sung của nguyên liệu thô được đảo ngược khi quan sát thấy động học của phản ứng của **KJ8** với T3P® bị làm lu mờ bởi tốc độ tạo thành (và có lẽ là làm dừng) của este của T3P® của **KG1**. Ngoài sự cải thiện ở các đặc điểm của sản phẩm của việc nối giữa **KG1** và **KJ8** được thảo luận ở trên, việc bổ sung T3P® vào hỗn hợp của **KG1**, **KJ8** và DIPEA tạo ra dòng chất phản ứng được đơn giản hóa nhiều và cần phải xử lý rất cẩn thận este đã được hoạt hóa T3P® của **KG1** ngay khi được tạo thành. Việc bổ sung T3P® cuối cùng cũng cho phép kiểm soát tốt hơn rất nhiều về tốc độ bổ sung, tránh được việc phải chuyển este đã hoạt hóa càng nhanh càng tốt (nhiệm vụ khó hơn rất nhiều và có khả năng gây nguy hiểm ở quy mô lớn hơn). Sự giảm số lượng dung dịch cần được điều chế và được chuyển cũng cho phép chúng ta giảm dung lượng của quy trình.

Bảng 5.

Dung môi	Nhiệt độ °C	Đương lượng T3P	Đương lượng KG1	Đương lượng KJ8	Loại /Đương lượng Bazơ	Loại/Đương lượng Bazơ #2	Thứ tự bổ sung	Thời gian IPC	Chuyển đổi (%KH8/ (%KG1+	Tỷ lệ Cis:Trans	KF9 (wrt KH8)
MeTHF /EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,45	Không áp dụng	KG1/DIPEA/ MeTHF lạnh -40°C Nạp T3P Bổ sung vào KJ8 (-40°C)	-40°C 1 giờ RT O/N	95,4% 97,4%	98,4 % 98,4 %	5,3 % 5,4 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,45	Không áp dụng	T3P/MeTHF lạnh -40°C KG1/KJ8/DIP EA	-40°C 1 giờ RT O/N	84,8% 93,8%	>99% >99%	2,7 % 2,7 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 1,0	DIPEA 1,45	T3P/MeTHF lạnh -40°C KG1/KJ8/DIP EA (1) DIPEA (1,45)	-40°C 1 giờ -40°C 3 giờ RT WE	81,2% 81,4%	>99% >99%	2,95 % 3,0 %
MeTHF /EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 1,0	DIPEA 1,45	T3P/MeTHF Lạnh -40°C Nạp DIPEA (1,4) KG1/KJ8/DIP EA (1)	-40°C 1 giờ -40 3 giờ	77,7% 90,3%	98,9 % 99,2 %	4,0 % 3,6 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 1,0	DIPEA 1,45	T3P/KJ8 lạnh -40°C DIPEA (1,45) KG1/DIPEA (1)	-40°C 30 phút RT 1 giờ	45,0% 63,5%	>99% >99%	4,1 % 3,65 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,45	Không áp dụng	T3P/KJ8 Lạnh -40°C DIPEA Nạp KG1/MeTHF	-40°C 30 phút RT 1 giờ	13,4% 28,1%	>99% 98,5 %	12,0 %

Dung môi	Nhiệt độ °C	Đương lượng T3P	Đương lượng KG1	Đương lượng KJ8	Loại /Đương lượng Bazo	Loại/Đương lượng Bazo #2	Thứ tự bổ sung	Thời gian IPC	Chuyển đổi (%KH8/ (%KG1+	Tỷ lệ Cis:Trans	KF9 (wrt KH8)
MeTHF /EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,0	Không áp dụng	Nạp T3P/KJ8 Lạnh -40°C Nạp KG1/DIPEA	-40°C 30 phút RT 1 giờ	69,1% 70,9%	>99% >99%	2,8 % 2,7 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,25	DIPE A 2,45	Không áp dụng	T3P/MeTHF Lạnh -40°C KG1/KJ8/DIP EA (1)	-40°C 90 phút RT 1 giờ	88,3% 96,4%	>99% >99%	2,34 % 2,25 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,45	Không áp dụng	KG1/MeTHF/ DIPEA Lạnh -40°C T3P KJ8/MeTHF	-40°C 30 phút RT 30 phút	97,2% 98,5%	99% 98,6 %	3,8 % 4,3 %
MeTHF /EtOAc	từ -40 đến - 45	1,4	1,00	1,1	DIPE A 2,45	Không áp dụng	KG1/KJ8/Me THF DIPEA Lạnh -40°C T3P	-40°C 90 phút RT 1 giờ	97,1% 98,0%	98,9 % 98,7 %	2,1 % 2,1 %

Lưu ý: **KF9** = 3-(3,5-Bis-triflometyl-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol. Cột được gắn nhãn Nhiệt độ°C thể hiện giới hạn điều kiện chấp nhận được, trong khi nhiệt độ được liệt kê ở cột Thứ tự bổ sung thể hiện nhiệt độ thực sự.

Khảo sát nhiệt độ phản ứng được tổng kết trong Bảng 6. Đặc biệt lưu ý là việc quan sát thấy rằng hóa học mới không cần phải sử dụng bình đông lạnh, vì phản ứng có thể được chạy ở nhiệt độ -20°C hoặc thậm chí là -10°C chỉ với sự tăng nhẹ của hàm lượng **KF9** được tạo ra. Theo một số phương án, hóa học lượng pháp dựa trên 1,00 đương lượng KG1 là 1,05 đương lượng KJ8 và 1,6 đương lượng T3P. Cần hiểu rằng đương lượng của KJ8, T3P hoặc cả hai có thể thay đổi $\pm 5\%$ mà không ảnh hưởng đến độ tinh sạch và hiệu suất. Theo một số phương án, phản ứng được chạy ở nhiệt độ -20°C. Theo một số phương án, phản ứng được chạy ở nhiệt độ -40°C.

Bảng 6.

Dung môi	Nhiệt độ	Đương lượng T3P	Đương lượng KG1	Đương lượng KJ8	Loại /Đương lượng Bazơ	Thứ tự bổ sung	Thời gian IPC	Chuyển đổi (%KH8/ (%KG1+ KH8))*100	Tỷ lệ Cis: Trans	KF9 (wrt KH8)
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến -45	1,4	1,00 Mới	1,1	2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Lạnh -40°C; T3P	-40°C 90 phút RT 2,5 giờ	97,2% 98,2%	>99,9 % >99,9 %	0,48 % 0,71 %
MeTHF / EtOAc	từ -20 đến -25	1,4	1,00 Mới	1,1	2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Lạnh -20°C; T3P	-20°C 40 phút RT 1 giờ	96,6% 97,6%	>99,9 % >99,9 %	0,91 % 0,96 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến -45	1,6	1,00 Mới	1,1	DIPE A 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Lạnh -40°C; T3P	-40°C 5 phút RT 1 giờ	91,9% 99,0%	>99,9 % >99,9 %	0,70 % 0,90 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến -45	1,4	1,00 Mới	1,4	DIPE A 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Lạnh -40°C; T3P	-40°C 10 phút RT 1 giờ	98,2% 99,4%	>99,9 % >99,9 %	0,77 % 0,86 %
MeTHF / EtOAc	từ -40 đến -45	1,4	1,00 Mới	1,4	DIPE A 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Lạnh -40°C; T3P	-40°C 10 phút RT 1 giờ	98,5% 99%	>99,9 %	0,90 %
MeTHF /EtOAc	từ -10 đến -15	1,4	1,00 Mới	1,4	DIPE A 2,45	KG1/KJ8/MeTHF DIPEA Cool -10°C;T3P	-10°C 10 phút RT 1 giờ	100% 100%	>99,9 % >99,9 %	1,30 %

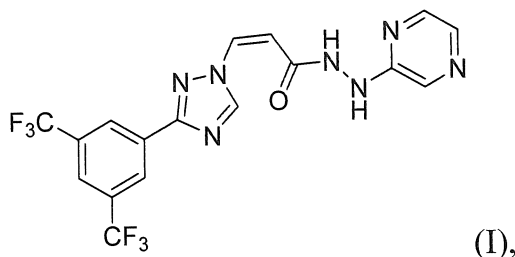
Lưu ý: Cột được gắn nhãn Nhiệt độ °C thể hiện giới hạn điều kiện chấp nhận được, trong khi nhiệt độ được liệt kê ở cột Thứ tự bổ sung thể hiện nhiệt độ thực sự.

Các giải pháp của tất cả các bằng sáng chế, đơn công bố và các tài liệu viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Mặc dù sáng chế được thể hiện và mô tả cụ thể với sự viện dẫn đến các phương án ví dụ của nó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và chi tiết có thể được thực hiện ở đó mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được bao hàm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

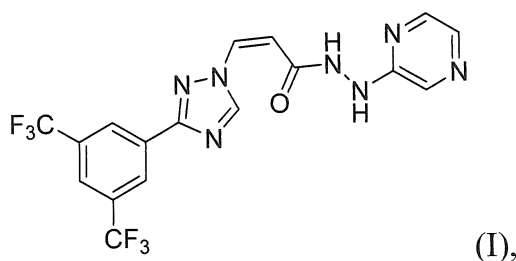
1. Chế phẩm chứa hạt của dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$; và hạt có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng hoặc nhỏ hơn 100 micromet.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng hoặc nhỏ hơn 70 micromet.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$.
4. Chế phẩm theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$ và $25,0^\circ$.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $13,1^\circ$, $15,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $27,0^\circ$, $28,3^\circ$ và $28,5^\circ$.
6. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 1A.
7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dạng tinh thể còn được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt lượng quét vi sai có chứa đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ 179°C .
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 100 micromet.
9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,9)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 70 micromet.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,5)$ nằm trong khoảng từ 10 micromet đến 35 micromet.

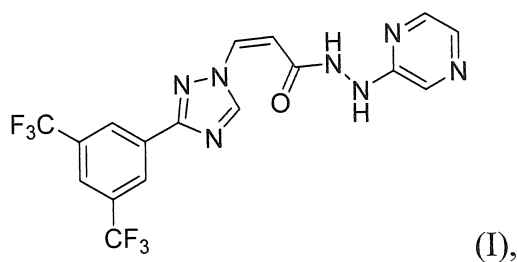
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi $d(0,1)$ nằm trong khoảng từ 5 micromet đến 15 micromet.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,1)$ nằm trong khoảng từ 2 đến 10.
13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hạt có sự phân bố cỡ hạt được đặc trưng bởi tỷ lệ $d(0,9):d(0,5)$ nằm trong khoảng từ 1,5 đến 4,5.
14. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 và chất mang dược dụng.
15. Dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



trong đó dạng đơn tinh thể là solvat của axetonitril của dạng tinh thể D và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$.

16. Dạng đơn tinh thể theo điểm 15, đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$.
17. Dạng đơn tinh thể theo điểm 16, đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$ và $21,9^\circ$.
18. Dạng đơn tinh thể theo điểm 17, đặc trưng bởi đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ bằng $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $11,1^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$ và $21,9^\circ$.
19. Dạng đơn tinh thể theo điểm 15, đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 2A.
20. Dạng đơn tinh thể theo điểm 15, trong đó solvat chứa từ 0,5 đến 1,5 đương lượng mol của chất tan cho mỗi đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I.
21. Dạng đơn tinh thể theo điểm 20, trong đó solvat chứa khoảng một đương lượng mol của chất tan cho mỗi đương lượng mol của hợp chất có công thức cấu tạo I.

22. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:

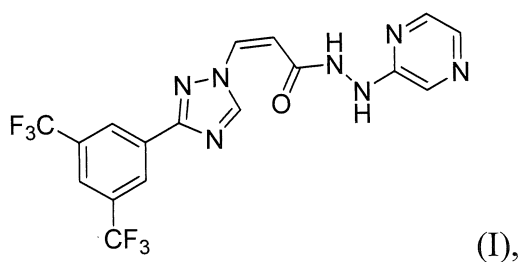


trong đó dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$,

phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) tạo huyền phù dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão, trong đó dạng đơn tinh thể D được đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$;
- (b) gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;
- (c) làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và
- (d) phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A,
bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng đơn tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I.

23. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



trong đó dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$,

phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) tạo huyền phù dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão, trong đó dạng

đơn tinh thể D đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$;

(b) gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;

(c) bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và

(d) phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A, bằng cách đó bào chế chế phẩm chứa hạt của dạng đơn tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I.

24. Phương pháp theo điểm 22 hoặc 23, trong đó hạt rắn có sự phân bố cỡ hạt đơn thức được đặc trưng bởi $d(0,9)$ bằng hoặc nhỏ hơn 100 micromet.

25. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 24, trong đó tỷ lệ của isopropanol với nước theo thể tích trong hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 4.

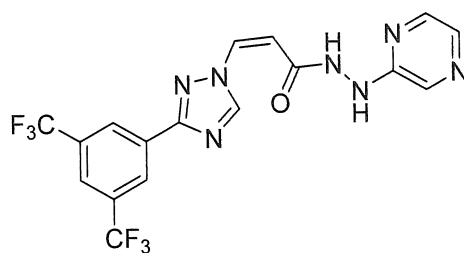
26. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 25, trong đó dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I được tạo huyền phù trong lượng isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 10 phần theo khối lượng so với dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I.

27. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 26, trong đó bột nhão này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 35°C đến khoảng 70°C .

28. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 27, trong đó bột nhão thứ hai hoặc dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 55°C .

29. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 22 đến 28, trong đó nước được bổ sung vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 phần theo khối lượng đến khoảng 15 phần theo khối lượng so với dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I.

30. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



(I),

trong đó dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$,

phương pháp này bao gồm các bước:

gia nhiệt dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

làm trưởng thành dạng đơn tinh thể D hoặc hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

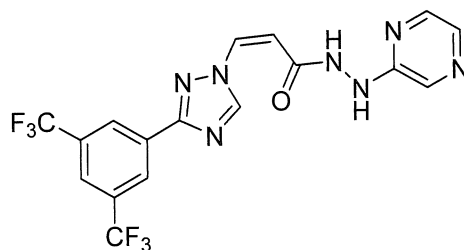
làm khô dạng kết tinh D của hợp chất có công thức cấu tạo I, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc

dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và

phân lập các hạt rắn chứa dạng kết tinh A,

nhờ đó tạo ra dạng đơn tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I.

31. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



(I),

trong đó dạng đơn tinh thể là solvat của axetonitril của dạng D và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$,

phương pháp này bao gồm các bước:

hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi chứa nhiều hơn 20% theo thể tích axetonitril;

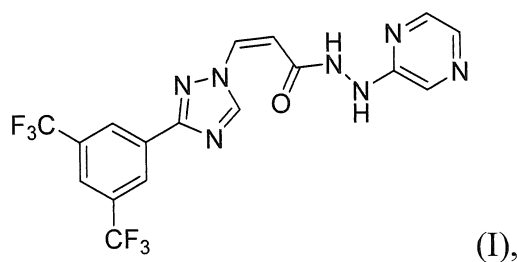
gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó nhiệt độ của hệ dung môi nhỏ hơn 50° ; và

phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D,

nhờ đó điều chế solvat của axetonitril của dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I.

32. Phương pháp theo điểm 31, trong đó bước gây ra sự tạo thành hạt rắn của solvat của axetonitril của dạng tinh thể D bao gồm bước làm nguội dung dịch được tạo thành bằng cách hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I trong hệ dung môi chứa axetonitril.

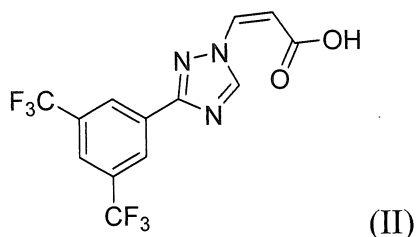
33. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



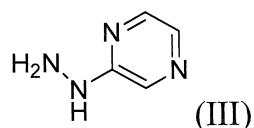
trong đó dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$,

phương pháp này bao gồm các bước:

(a) kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:



để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

(b) làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -80°C đến 0°C ;

(c) xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;

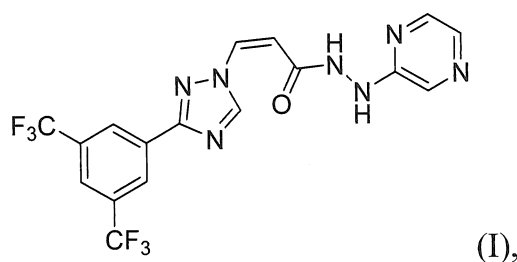
(d) phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này;

(e) hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi chứa axetonitril;

- (f) gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D để thu được dạng đơn tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I, trong đó dạng đơn tinh thể D được đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$;
- (g) gia nhiệt dạng đơn tinh thể D và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm trưởng thành dạng đơn tinh thể D trong hệ dung môi và gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc làm khô dạng đơn tinh thể D bằng cách đổ tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A; hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng; và
- (h) phân lập hạt của dạng tinh thể A,
- bằng cách đó điều chế dạng đơn tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo

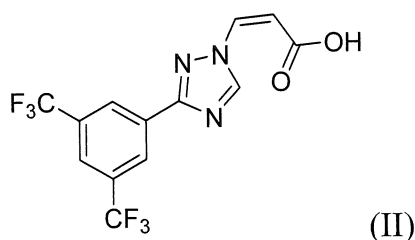
I.

34. Phương pháp điều chế dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:

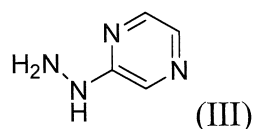


trong đó dạng đơn tinh thể là dạng tinh thể A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$,
phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) kết hợp trialkylamin, 2-metyltetrahydrofuran, hợp chất có công thức cấu tạo II:



và hợp chất có công thức cấu tạo III:

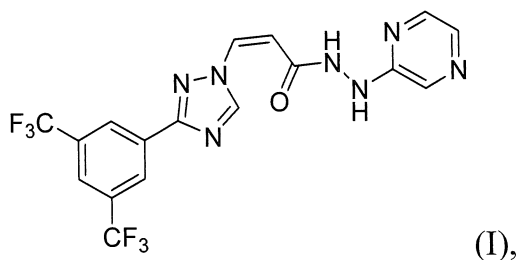


để tạo thành hỗn hợp phản ứng;

- (b) làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -80°C đến khoảng 0°C ;

- (c) xử lý hỗn hợp phản ứng bằng propylphosphonic anhydrit để tạo ra hỗn hợp có chứa hợp chất có công thức cấu tạo I;
- (d) phân lập hợp chất có công thức cấu tạo I từ hỗn hợp này;
- (e) hòa tan hợp chất có công thức cấu tạo I đã được phân lập trong hệ dung môi chứa axetonitril;
- (f) gây ra sự tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức cấu tạo I và phân lập hạt rắn của dạng tinh thể D, trong đó dạng đơn tinh thể D được đặc trưng bởi ít nhất là ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ và $21,9^\circ$;
- (g) tạo huyền phù dạng đơn tinh thể D trong isopropanol hoặc hỗn hợp của isopropanol và nước để tạo thành bột nhão;
- (h) gia nhiệt bột nhão này đến nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 70°C để tạo thành bột nhão thứ hai hoặc dung dịch;
- (i) làm nguội bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này và bổ sung nước vào bột nhão thứ hai hoặc dung dịch này, bằng cách đó tạo thành hạt rắn của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I; và
- (j) phân lập hạt rắn của dạng tinh thể A, nhờ đó tạo ra dạng đơn tinh thể A của hợp chất có công thức cấu tạo I.

35. Chế phẩm chứa hạt của dạng đơn tinh thể của hợp chất có công thức cấu tạo I:



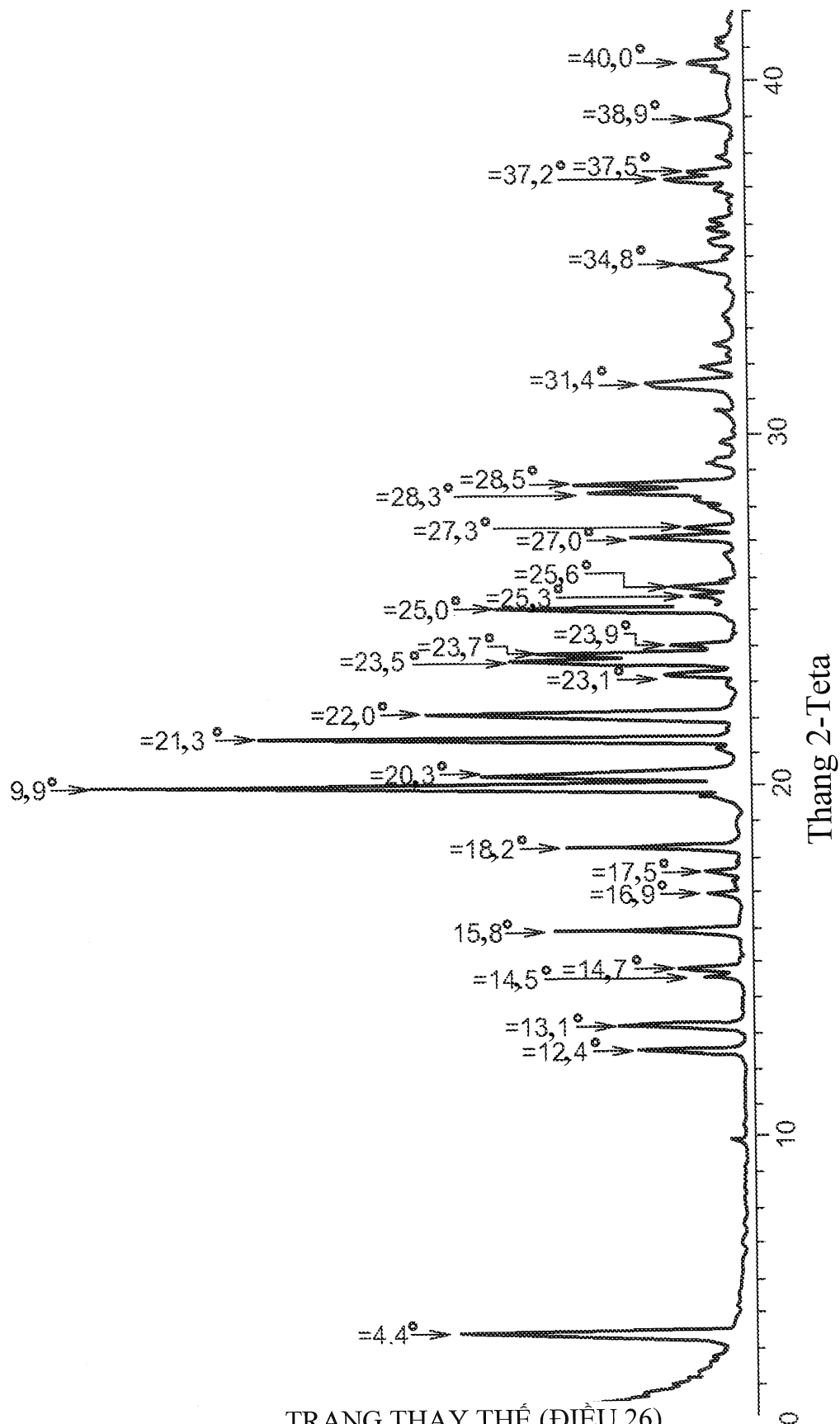
trong đó dạng đơn tinh thể là dạng A và được đặc trưng bởi ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ được chọn từ $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$.

36. Chế phẩm theo điểm 35, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ và $22,0^\circ$.

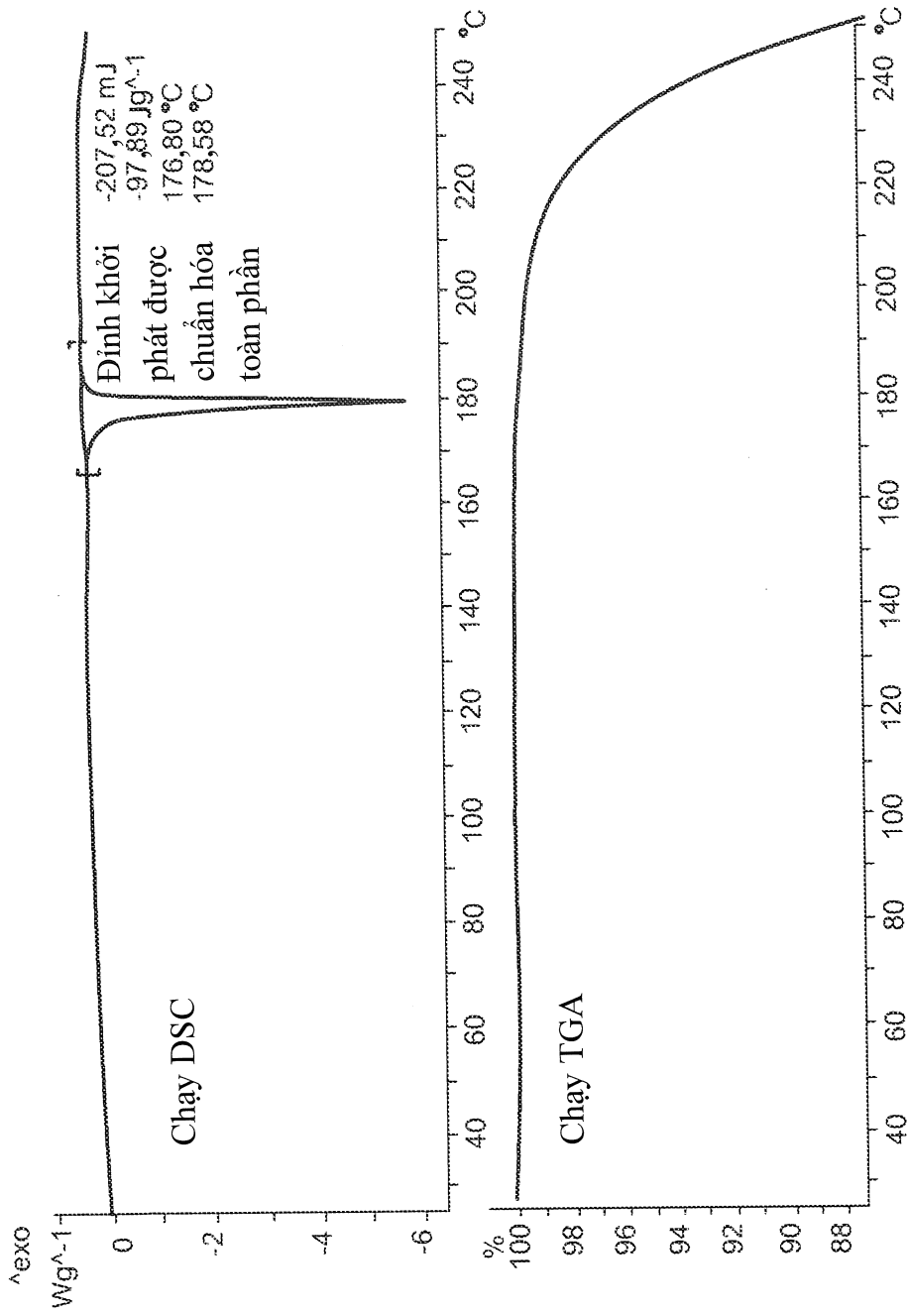
37. Chế phẩm theo điểm 36, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$ và $25,0^\circ$.

38. Chế phẩm theo điểm 37, trong đó dạng tinh thể này được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X với các góc 2θ ở $4,4^\circ$, $13,1^\circ$, $15,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $27,0^\circ$, $28,3^\circ$ và $28,5^\circ$.
39. Chế phẩm theo điểm 35, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được minh họa trên Hình 1A.
40. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 39, trong đó dạng tinh thể còn được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt lượng quét vi sai có chứa đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ 179°C .
41. Dược phẩm chứa chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 35 đến 40 và chất mang dược dụng.

1/25

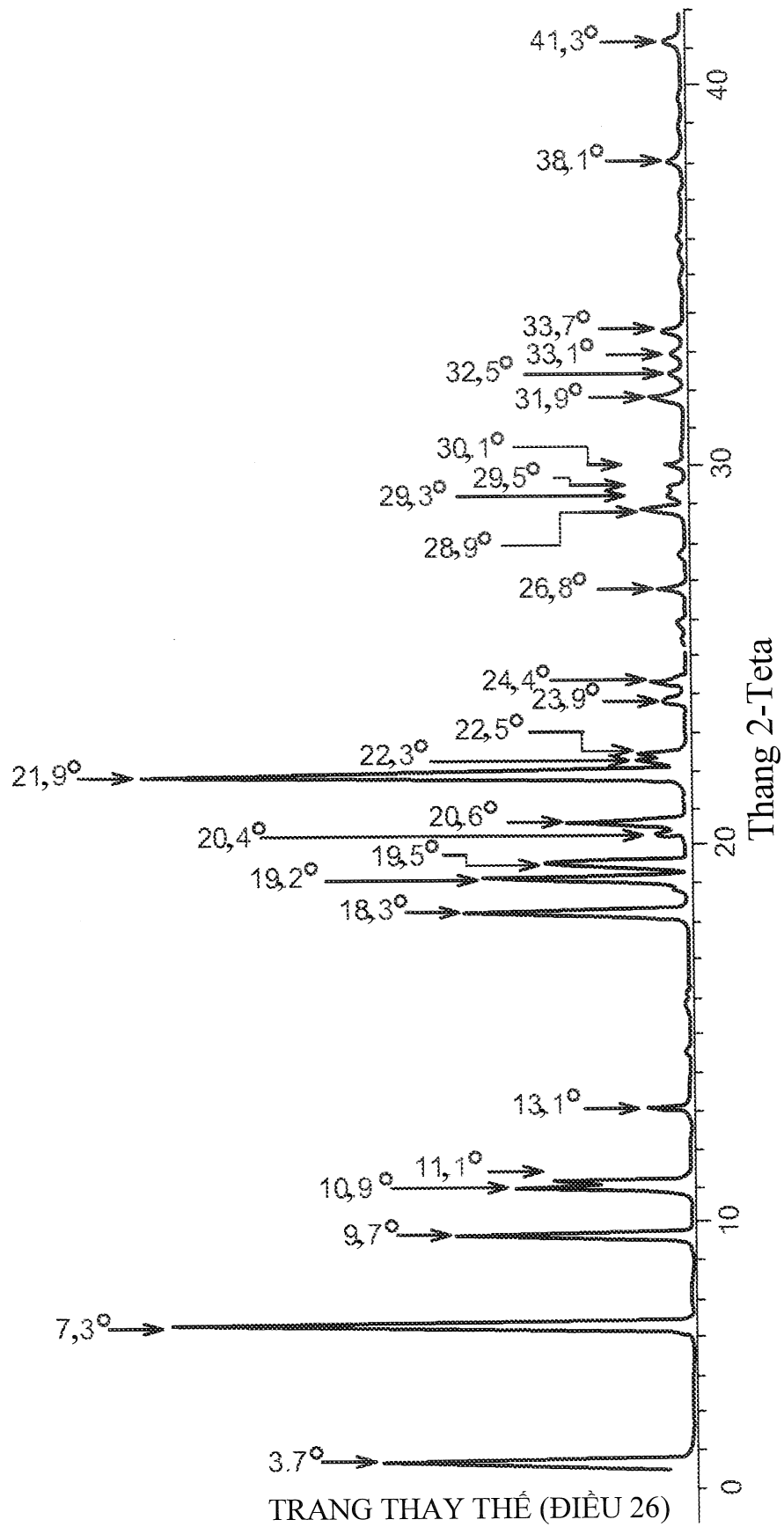
**HÌNH 1A**

2/25

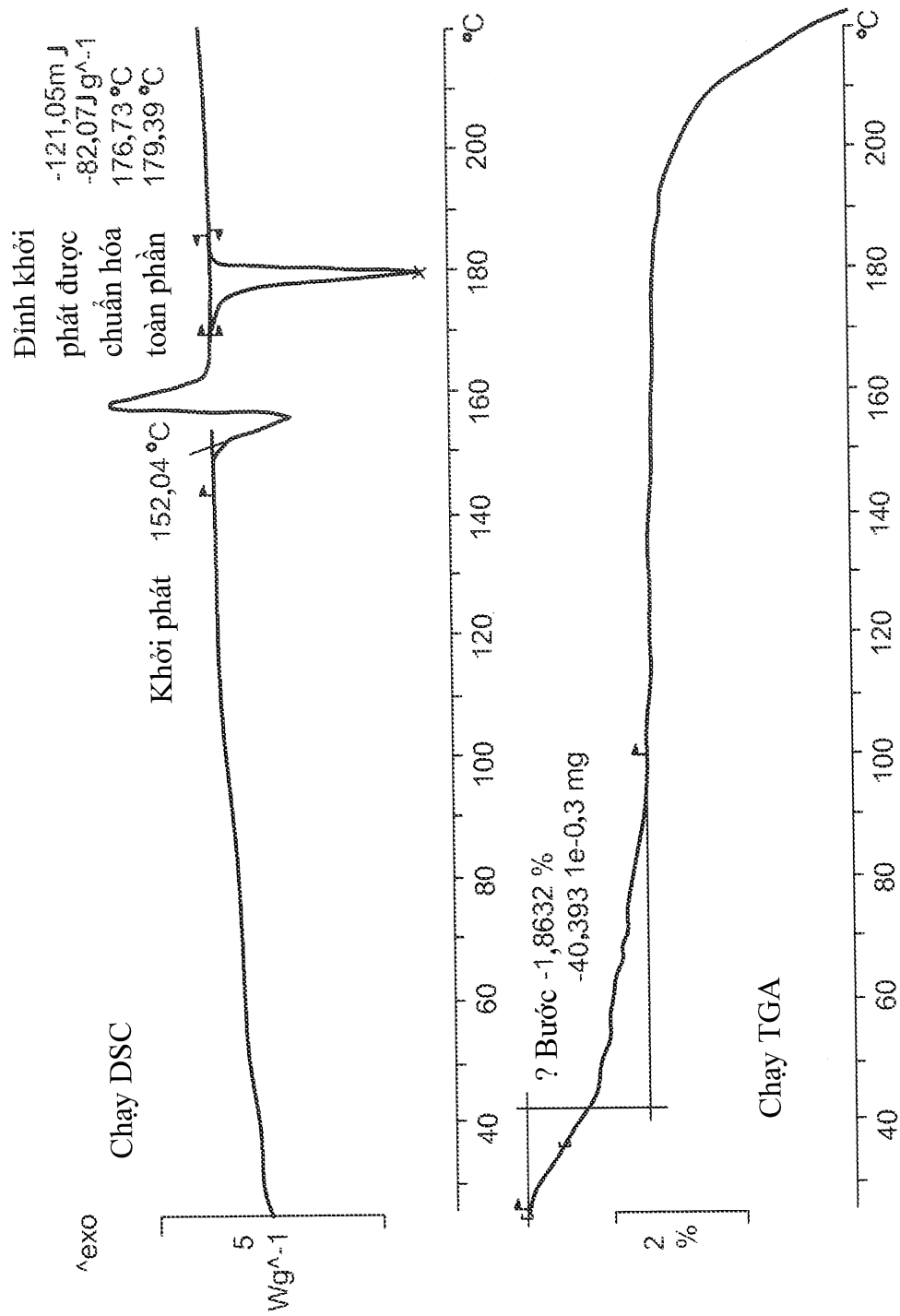


HÌNH 1B

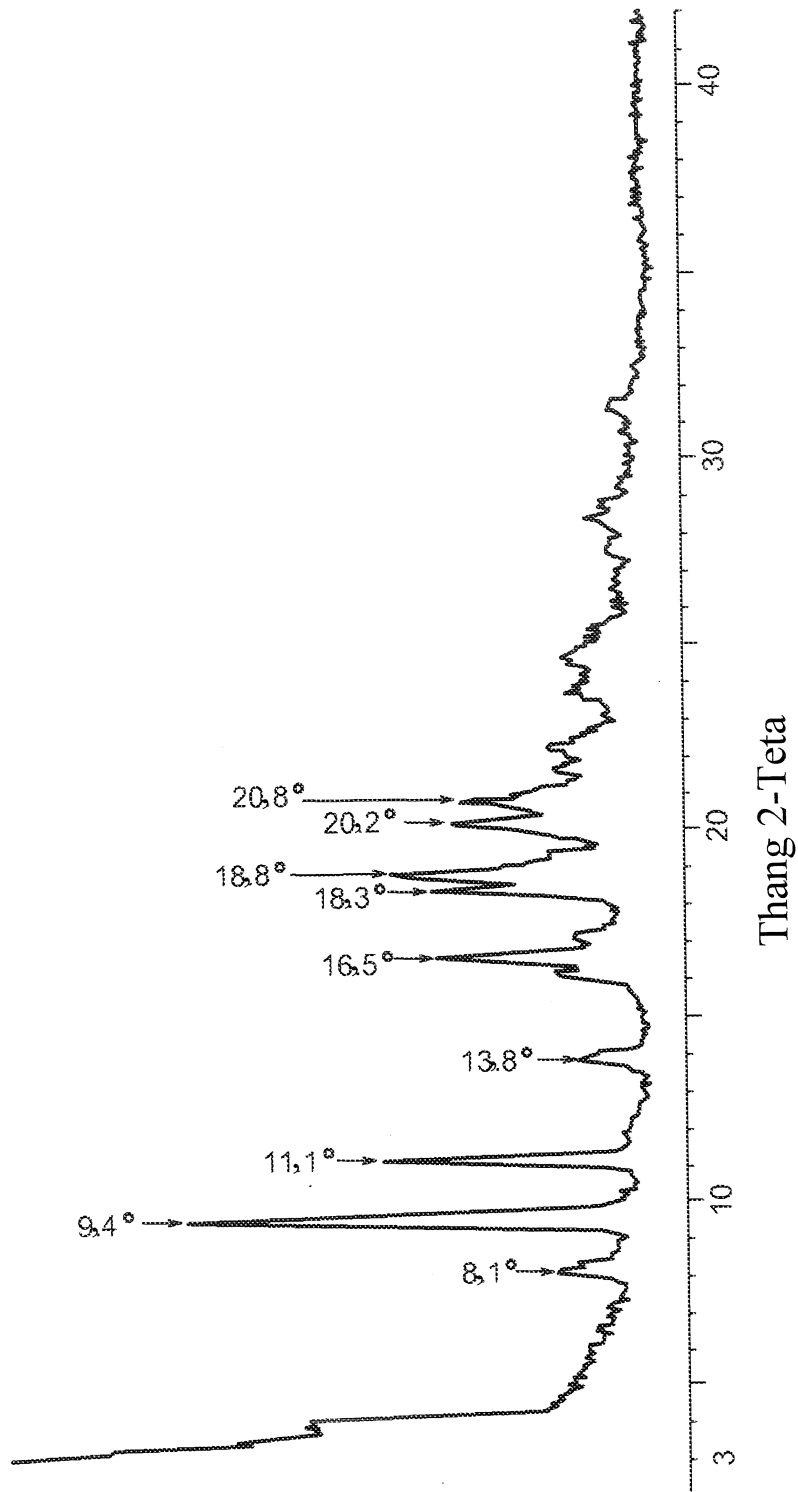
3/25

**HÌNH 2A**

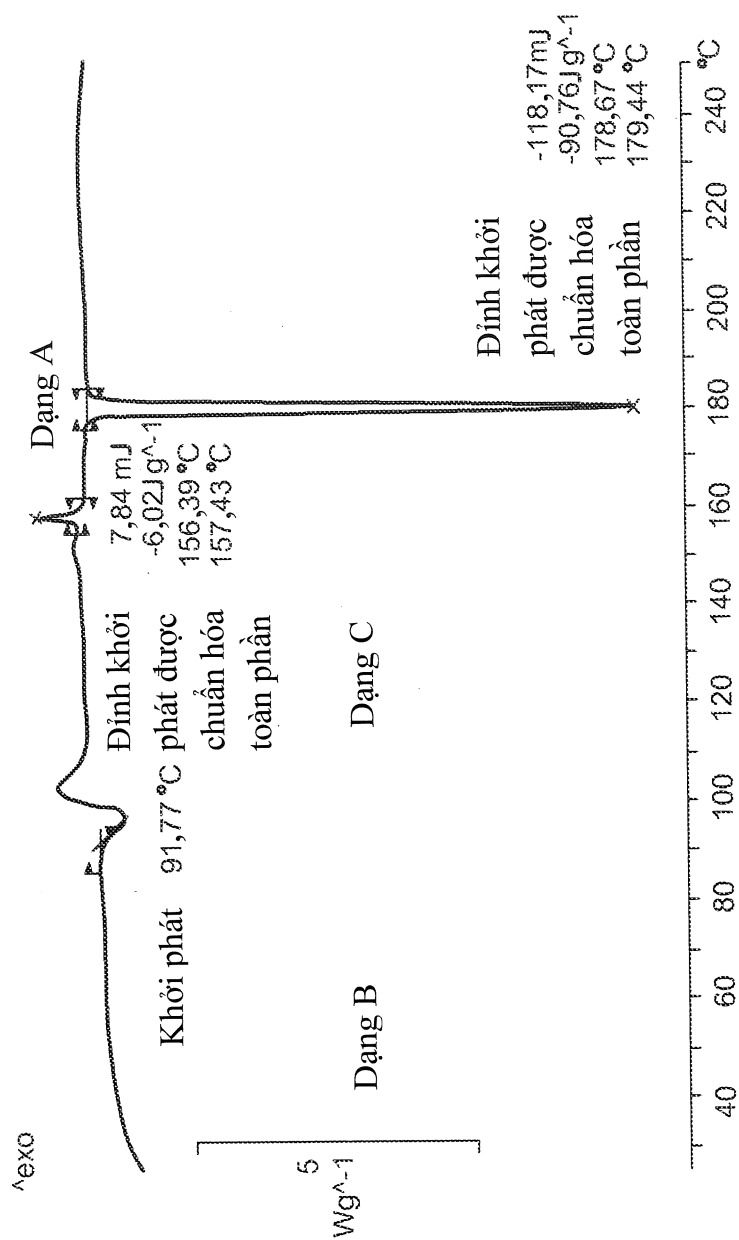
4/25

**HÌNH 2B**

5/25

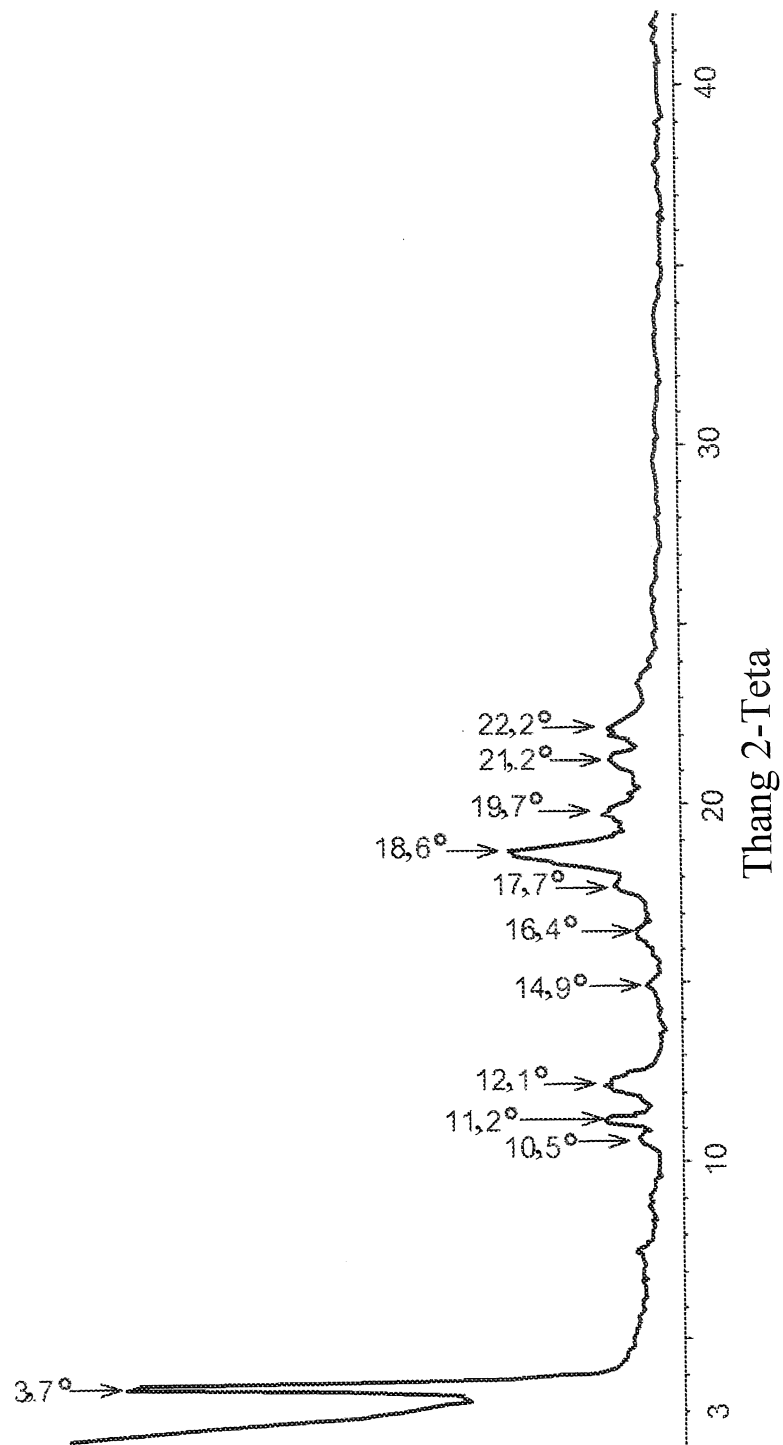
**HÌNH 3A**

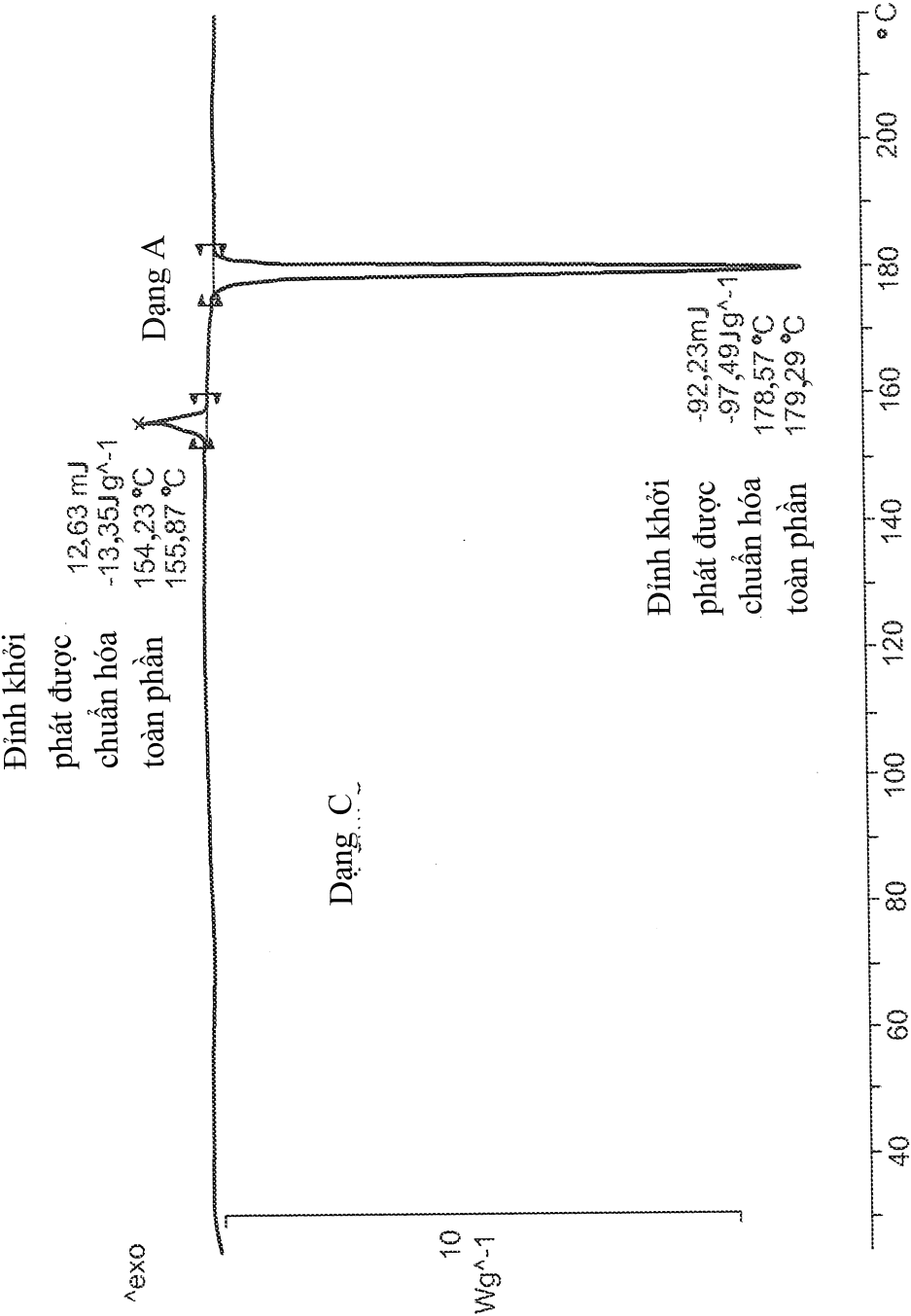
6/25



HÌNH 3B

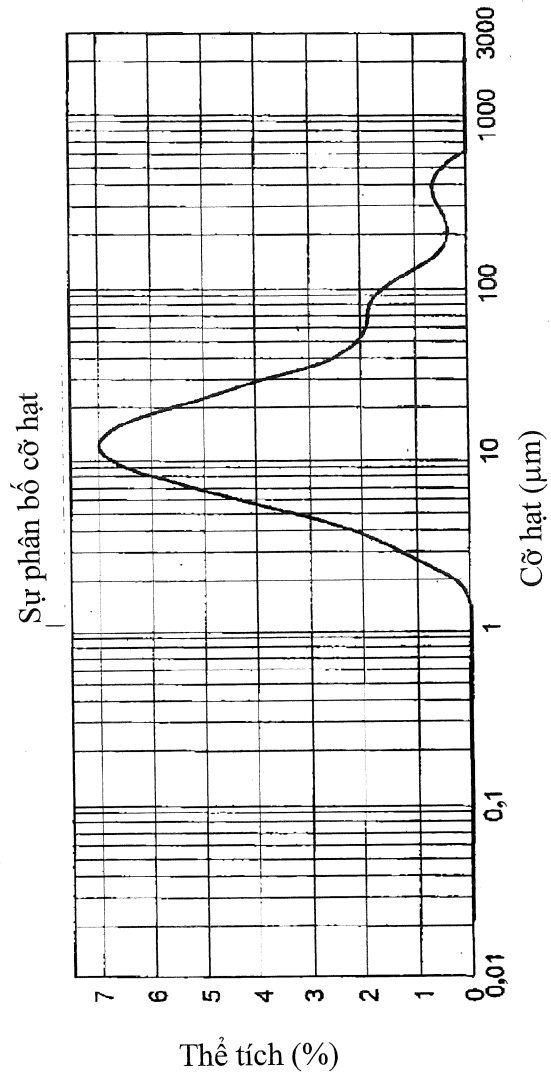
7/25

**HÌNH 4A**



HÌNH 4B

9/25



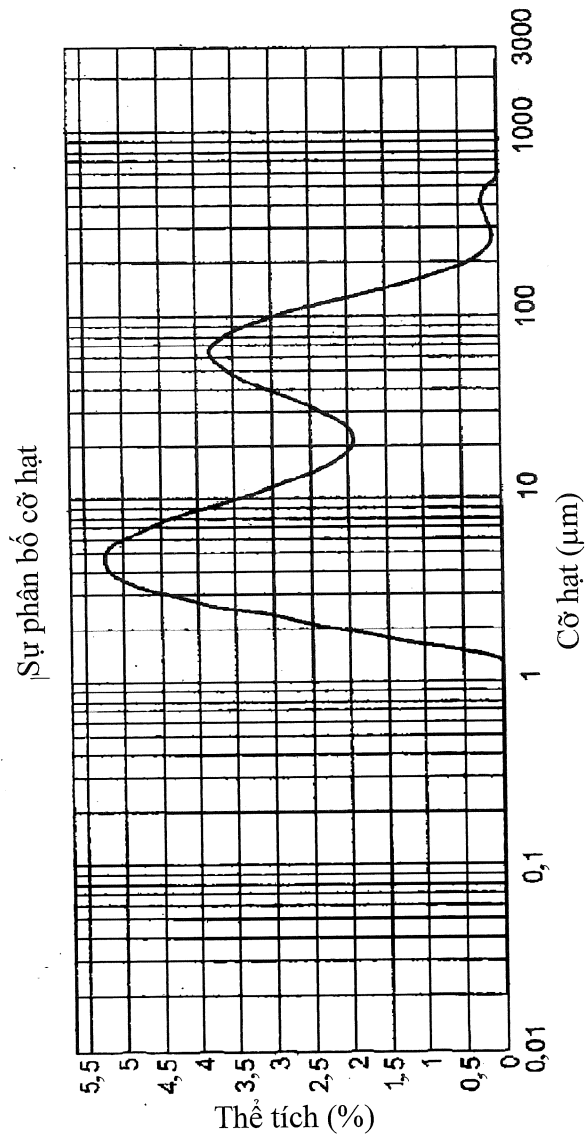
HÌNH 5A

10/25

Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00	0,105	0,00	1,096	0,00	11,482	40,21	120,226	94,74	1258,925	100,00
0,011	0,00	0,120	0,00	1,259	0,00	13,183	46,45	138,038	95,61	1445,440	100,00
0,013	0,00	0,138	0,00	1,445	0,00	15,136	52,61	158,489	96,21	1659,587	100,00
0,015	0,00	0,158	0,00	1,660	0,02	17,378	58,48	181,970	96,60	1905,461	100,00
0,017	0,00	0,182	0,00	1,905	0,20	19,953	63,89	208,930	96,90	2187,762	100,00
0,020	0,00	0,209	0,00	2,188	0,60	22,909	68,72	239,883	97,21	2511,886	100,00
0,023	0,00	0,240	0,00	2,512	1,25	26,303	72,88	275,423	97,58	2884,032	100,00
0,026	0,00	0,275	0,00	2,884	2,21	30,200	76,39	316,228	98,04	3311,311	100,00
0,030	0,00	0,316	0,00	3,311	3,54	34,674	79,30	363,078	98,57	3801,984	100,00
0,035	0,00	0,363	0,00	3,802	5,31	39,811	81,72	416,869	99,12	4365,158	100,00
0,040	0,00	0,417	0,00	4,365	7,61	45,709	83,78	478,630	99,59	5011,872	100,00
0,046	0,00	0,479	0,00	5,012	10,49	52,481	85,62	549,541	99,92	5754,399	100,00
0,052	0,00	0,550	0,00	5,754	14,00	60,256	87,35	630,957	100,00	6606,934	100,00
0,060	0,00	0,631	0,00	6,607	18,15	69,183	89,02	724,436	100,00	7585,776	100,00
0,069	0,00	0,724	0,00	7,586	22,94	79,433	90,66	831,764	100,00	8709,636	100,00
0,079	0,00	0,832	0,00	8,710	28,29	91,201	92,21	954,993	100,00	10000,000	100,00
0,091	0,00	0,955	0,00	10,000	34,10	104,713	93,60	1096,478	100,00		

HÌNH 5B

11/25

**HÌNH 5C**

12/25

Cỡ (um)	Thế tích%
1258,925	100,00
1445,440	100,00
1659,587	100,00
1905,461	100,00
2187,762	100,00
2511,886	100,00
2884,032	100,00
3311,311	100,00
3801,984	100,00
4365,158	100,00
5011,872	100,00
5754,399	100,00
6606,934	100,00
7585,776	100,00
8709,636	100,00
10000,000	100,00

Cỡ (um)	Thế tích%
120,226	95,30
138,038	97,00
158,489	98,17
181,970	98,88
208,930	99,25
239,883	99,41
275,423	99,47
316,228	99,52
363,078	99,62
416,869	99,77
478,630	99,94
549,541	100,00
630,957	100,00
724,436	100,00
831,764	100,00
954,993	100,00
1096,478	100,00

Cỡ (um)	Thế tích%
11,482	52,03
13,183	54,59
15,136	56,81
17,378	58,77
19,953	60,57
22,909	62,32
26,303	64,13
30,200	66,13
34,674	68,38
39,811	70,95
45,709	73,84
52,481	77,02
60,256	80,40
69,183	83,85
79,433	87,22
91,201	90,34
104,713	93,07

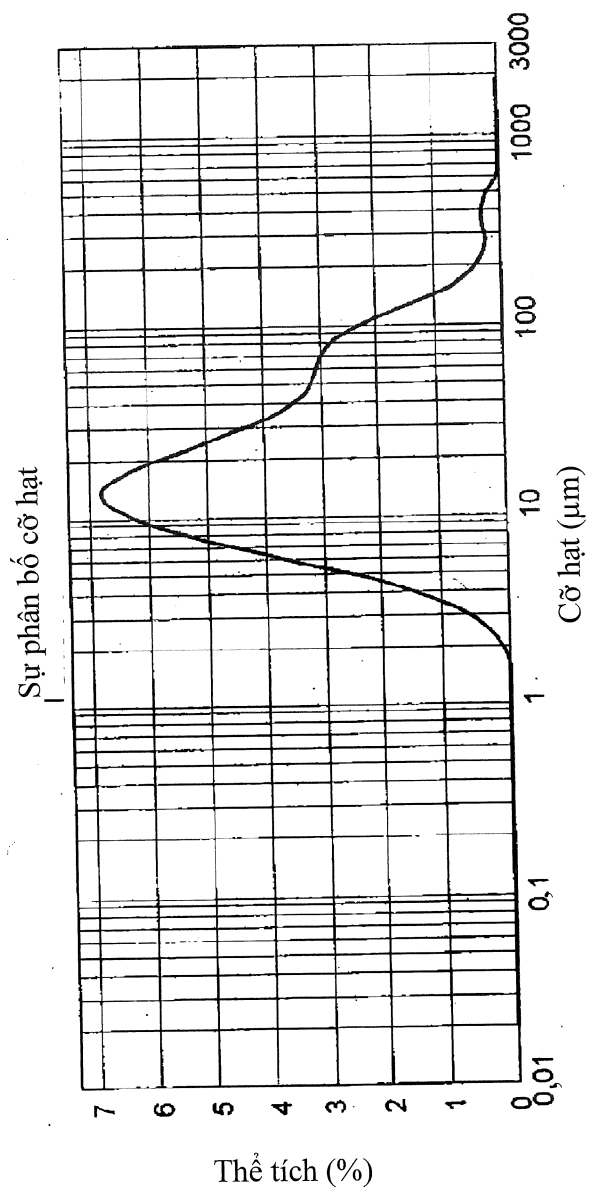
Cỡ (um)	Thế tích%
1,096	0,00
1,259	0,00
1,445	0,05
1,660	0,81
1,905	2,19
2,188	4,30
2,512	7,15
2,884	10,66
3,311	14,70
3,802	19,12
4,365	23,78
5,012	29,52
5,754	33,20
6,607	37,69
7,586	41,88
8,710	45,68
10,000	49,07

Cỡ (um)	Thế tích%
0,105	0,00
0,120	0,00
0,138	0,00
0,158	0,00
0,182	0,00
0,209	0,00
0,240	0,00
0,275	0,00
0,316	0,00
0,363	0,00
0,417	0,00
0,479	0,00
0,550	0,00
0,631	0,00
0,734	0,00
0,832	0,00
0,955	0,00

Cỡ (um)	Thế tích%
0,010	0,00
0,011	0,00
0,013	0,00
0,015	0,00
0,017	0,00
0,020	0,00
0,023	0,00
0,026	0,00
0,030	0,00
0,035	0,00
0,040	0,00
0,046	0,00
0,052	0,00
0,060	0,00
0,069	0,00
0,079	0,00
0,091	0,00

HÌNH 5D

13/25

**HÌNH 5E**

14/25

Cỡ (µm)	Thế tích%
1258,925	100,00
1445,440	100,00
1659,587	100,00
1905,461	100,00
2187,762	100,00
2511,886	100,00
2884,032	100,00
3311,311	100,00
3801,884	100,00
4365,158	100,00
5011,872	100,00
5754,399	100,00
6606,934	100,00
7585,776	100,00
8709,636	100,00
10000,000	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
120,226	94,91
138,038	96,34
158,489	97,35
181,970	98,01
208,930	98,43
239,883	98,70
275,423	98,91
316,228	99,13
363,078	99,36
416,869	99,59
478,630	99,81
549,541	99,95
630,957	100,00
724,436	100,00
831,764	100,00
954,993	100,00
1096,478	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
11,482	30,01
13,183	35,90
15,136	41,89
17,378	47,76
19,953	53,35
22,909	58,52
26,303	63,18
30,200	67,32
34,674	70,99
39,811	74,29
45,709	77,33
52,481	80,21
60,256	83,00
69,183	85,72
79,433	88,36
91,201	90,84
104,713	93,05

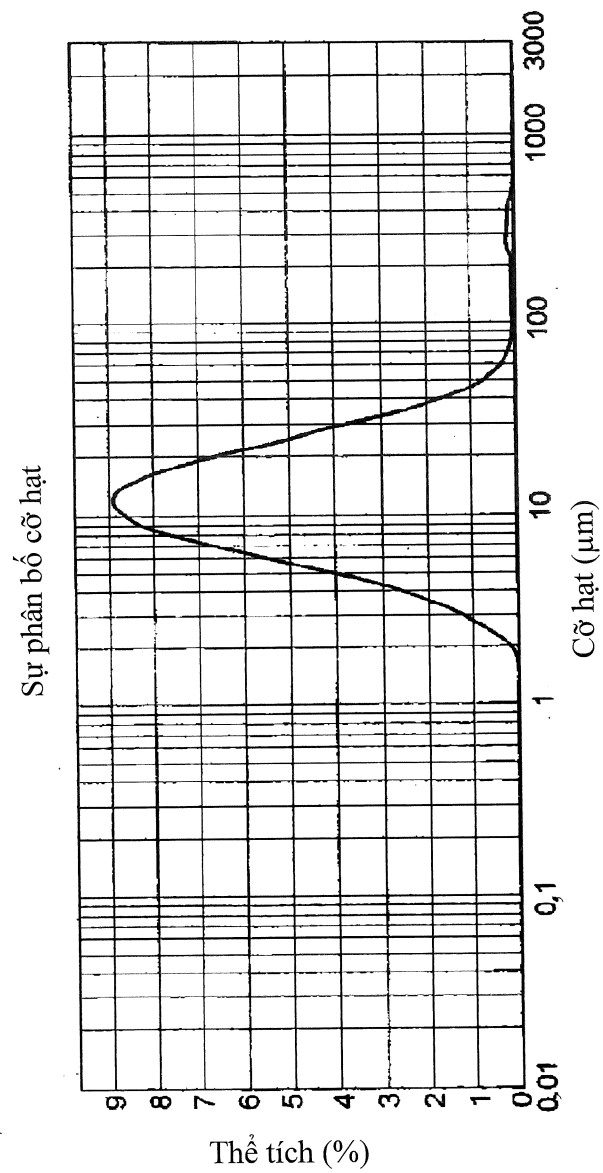
Cỡ (µm)	Thế tích%
1,096	0,00
1,259	0,00
1,445	0,00
1,660	0,00
1,905	0,00
2,188	0,08
2,512	0,26
2,884	0,61
3,311	1,18
3,802	2,09
4,365	3,43
5,012	5,30
5,754	7,78
6,607	10,93
7,586	14,77
8,710	19,30
10,000	24,42

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,105	0,00
0,120	0,00
0,138	0,00
0,158	0,00
0,182	0,00
0,209	0,00
0,240	0,00
0,275	0,00
0,316	0,00
0,363	0,00
0,417	0,00
0,479	0,00
0,550	0,00
0,631	0,00
0,734	0,00
0,832	0,00
0,955	0,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00
0,011	0,00
0,013	0,00
0,015	0,00
0,017	0,00
0,020	0,00
0,023	0,00
0,026	0,00
0,030	0,00
0,035	0,00
0,040	0,00
0,046	0,00
0,052	0,00
0,060	0,00
0,069	0,00
0,079	0,00
0,091	0,00

HÌNH 5F

15/25

**HÌNH 5G**

16/25

Cỡ (µm)	Thế tích%
1258,925	100,00
1445,440	100,00
1659,587	100,00
1905,461	100,00
2187,762	100,00
2511,886	100,00
2884,032	100,00
3311,311	100,00
3801,984	100,00
4365,158	100,00
5011,872	100,00
5754,399	100,00
6606,934	100,00
7585,776	100,00
8709,636	100,00
10000,000	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
120,226	99,24
138,038	99,29
158,489	99,35
181,970	99,42
208,930	99,49
239,883	99,57
275,423	99,66
316,228	99,75
363,078	99,84
416,869	99,92
478,630	99,99
549,541	100,00
630,957	100,00
724,436	100,00
831,764	100,00
954,993	100,00
1096,478	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
11,482	47,59
13,183	55,60
15,136	63,44
17,378	70,81
19,953	77,45
22,909	83,17
26,303	87,89
30,200	91,59
34,674	94,34
39,811	96,26
45,709	97,53
52,481	98,31
60,256	98,75
69,183	98,98
79,433	99,09
91,201	99,15
104,713	99,20

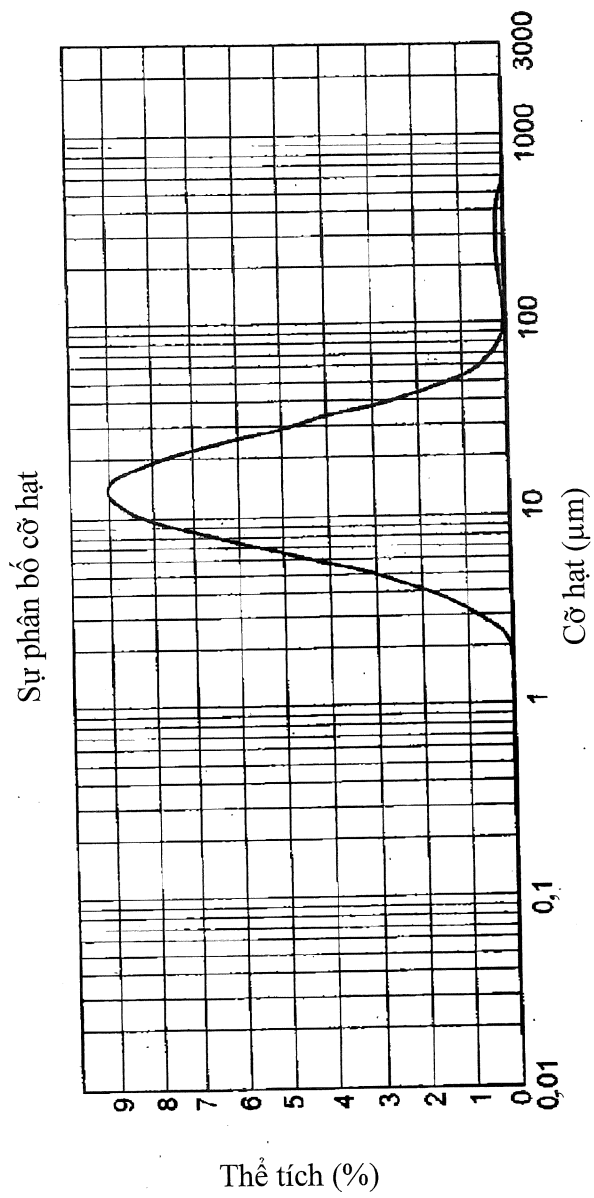
Cỡ (µm)	Thế tích%
1,096	0,00
1,259	0,00
1,445	0,00
1,660	0,00
1,905	0,00
2,188	0,19
2,512	0,62
2,884	1,39
3,311	2,61
3,802	4,41
4,365	6,90
5,012	10,18
5,754	14,34
6,607	19,43
7,586	25,42
8,710	32,23
10,000	39,70

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,105	0,00
0,120	0,00
0,138	0,00
0,158	0,00
0,182	0,00
0,209	0,00
0,240	0,00
0,275	0,00
0,316	0,00
0,363	0,00
0,417	0,00
0,479	0,00
0,550	0,00
0,631	0,00
0,734	0,00
0,832	0,00
0,955	0,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00
0,011	0,00
0,013	0,00
0,015	0,00
0,017	0,00
0,020	0,00
0,023	0,00
0,026	0,00
0,030	0,00
0,035	0,00
0,040	0,00
0,046	0,00
0,052	0,00
0,060	0,00
0,069	0,00
0,079	0,00
0,091	0,00

HÌNH 5H

17/25

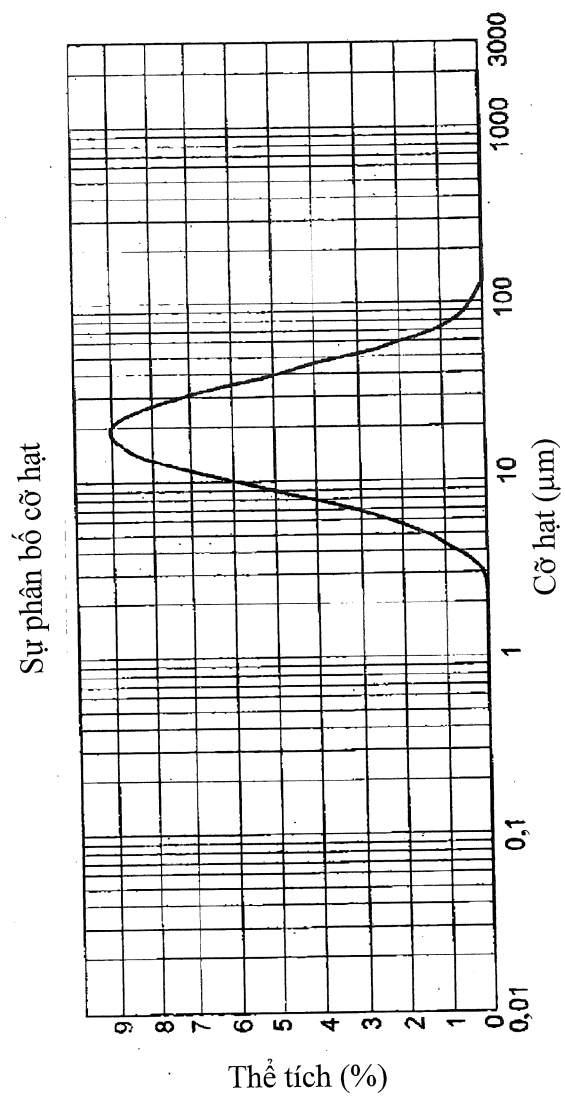
**HÌNH 51**

18/25

Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00	0,105	0,00	1,096	0,00	11,482	36,57	1258,925	100,00	1445,440	100,00
0,011	0,00	0,120	0,00	1,259	0,00	13,183	44,50	138,038	98,69	1659,587	100,00
0,013	0,00	0,138	0,00	1,445	0,00	15,136	52,68	158,489	98,79	1905,461	100,00
0,015	0,00	0,158	0,00	1,660	0,00	17,378	60,79	181,970	98,92	2187,762	100,00
0,017	0,00	0,182	0,00	1,905	0,00	19,953	68,49	208,930	99,06	2511,886	100,00
0,020	0,00	0,209	0,00	2,188	0,08	22,909	75,48	239,883	99,23	2884,032	100,00
0,023	0,00	0,240	0,00	2,512	0,28	26,303	81,56	275,423	99,40	3311,311	100,00
0,026	0,00	0,275	0,00	2,884	0,66	30,200	86,59	316,228	99,56	3801,984	100,00
0,030	0,00	0,316	0,00	3,311	1,28	34,674	90,56	363,078	99,72	4365,158	100,00
0,035	0,00	0,363	0,00	3,802	2,26	39,811	93,49	416,869	99,87	5011,872	100,00
0,040	0,00	0,417	0,00	4,365	3,72	45,709	95,55	478,630	99,97	5754,399	100,00
0,046	0,00	0,479	0,00	5,012	5,79	52,481	96,89	549,541	100,00	6606,934	100,00
0,052	0,00	0,550	0,00	5,754	8,60	60,256	97,71	630,957	100,00	7585,776	100,00
0,060	0,00	0,631	0,00	6,607	12,30	69,183	98,15	724,436	100,00	8709,636	100,00
0,069	0,00	0,724	0,00	7,586	16,96	79,433	98,38	831,764	100,00	10000,000	100,00
0,079	0,00	0,832	0,00	8,710	22,62	91,201	98,49	954,993	100,00		
0,091	0,00	0,955	0,00	10,000	29,20	104,713	98,55	1096,478	100,00		

HÌNH 5J

19/25

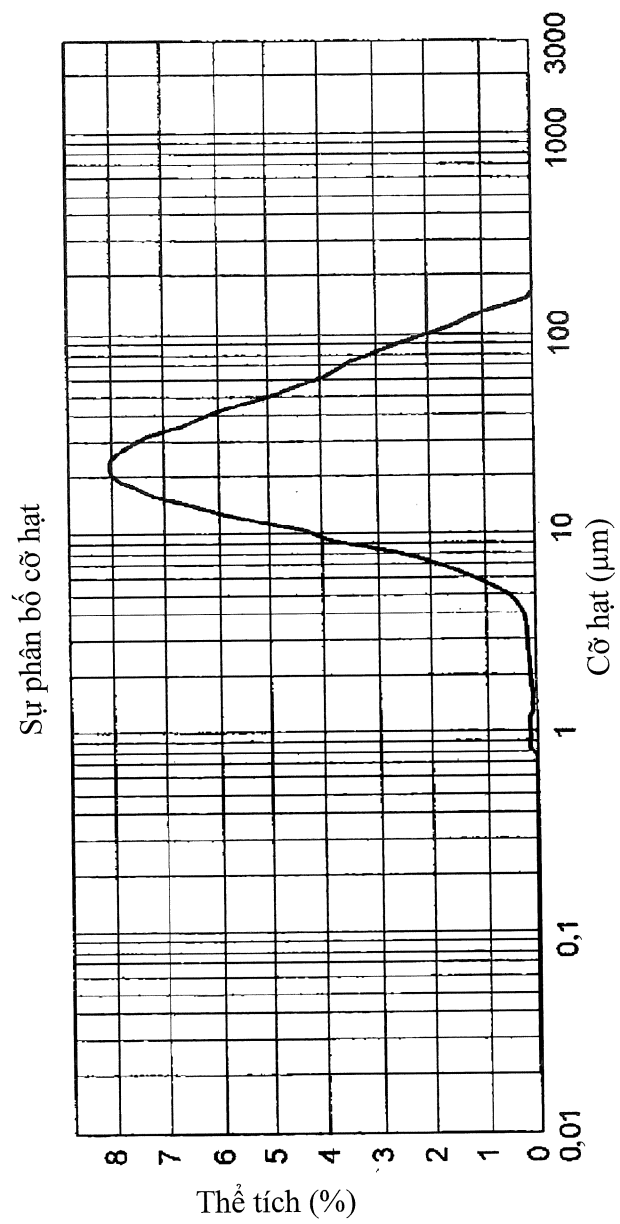
**HÌNH 5K**

20/25

Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%	Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00	0,105	0,00	1,096	0,00	11,482	24,70	120,226	99,96	1258,925	100,00
0,011	0,00	0,120	0,00	1,259	0,00	13,183	31,53	138,038	100,00	1445,440	100,00
0,013	0,00	0,138	0,00	1,445	0,00	15,136	39,04	158,489	100,00	1659,587	100,00
0,015	0,00	0,158	0,00	1,660	0,00	17,378	47,00	181,970	100,00	1905,461	100,00
0,017	0,00	0,182	0,00	1,905	0,00	19,953	55,10	208,930	100,00	2187,762	100,00
0,020	0,00	0,209	0,00	2,188	0,10	22,909	63,03	239,883	100,00	2511,886	100,00
0,023	0,00	0,240	0,00	2,512	0,24	26,303	70,49	275,423	100,00	2884,032	100,00
0,026	0,00	0,275	0,00	2,884	0,44	30,200	77,24	316,228	100,00	3311,311	100,00
0,030	0,00	0,316	0,00	3,311	0,72	34,674	83,10	363,078	100,00	3801,984	100,00
0,035	0,00	0,363	0,00	3,802	1,15	39,811	87,97	416,869	100,00	4365,158	100,00
0,040	0,00	0,417	0,00	4,365	1,82	45,709	91,84	478,630	100,00	5011,872	100,00
0,046	0,00	0,479	0,00	5,012	2,87	52,481	94,76	549,541	100,00	5754,399	100,00
0,052	0,00	0,550	0,00	5,754	4,43	60,256	96,85	630,957	100,00	6606,934	100,00
0,060	0,00	0,631	0,00	6,607	6,68	69,183	98,24	724,436	100,00	7585,776	100,00
0,069	0,00	0,724	0,00	7,586	9,75	79,433	99,11	831,764	100,00	8709,636	100,00
0,079	0,00	0,832	0,00	8,710	13,76	91,201	99,60	954,993	100,00	10000,000	100,00
0,091	0,00	0,955	0,00	10,000	18,74	104,713	99,85	1096,478	100,00		

HÌNH 5L

21/25

**HÌNH 5M**

22/25

Cỡ (µm)	Thế tích%
1258,925	100,00
1445,440	100,00
1659,587	100,00
1905,461	100,00
2187,762	100,00
2511,886	100,00
2884,032	100,00
3311,311	100,00
3801,984	100,00
4365,158	100,00
5011,872	100,00
5754,399	100,00
6606,934	100,00
7585,776	100,00
8709,636	100,00
10000,000	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
120,226	98,97
138,038	99,78
158,489	100,00
181,970	100,00
208,930	100,00
239,883	100,00
275,423	100,00
316,228	100,00
363,078	100,00
416,869	100,00
478,630	100,00
549,541	100,00
630,957	100,00
724,436	100,00
831,764	100,00
954,993	100,00
1096,478	100,00

Cỡ (µm)	Thế tích%
11,482	15,00
13,183	20,02
15,136	25,89
17,378	32,45
19,953	39,47
22,909	46,69
26,303	53,86
30,200	60,73
34,674	67,12
39,811	72,93
45,709	78,12
52,481	82,72
60,256	86,75
69,183	90,25
79,433	93,25
91,201	95,71
104,713	97,63

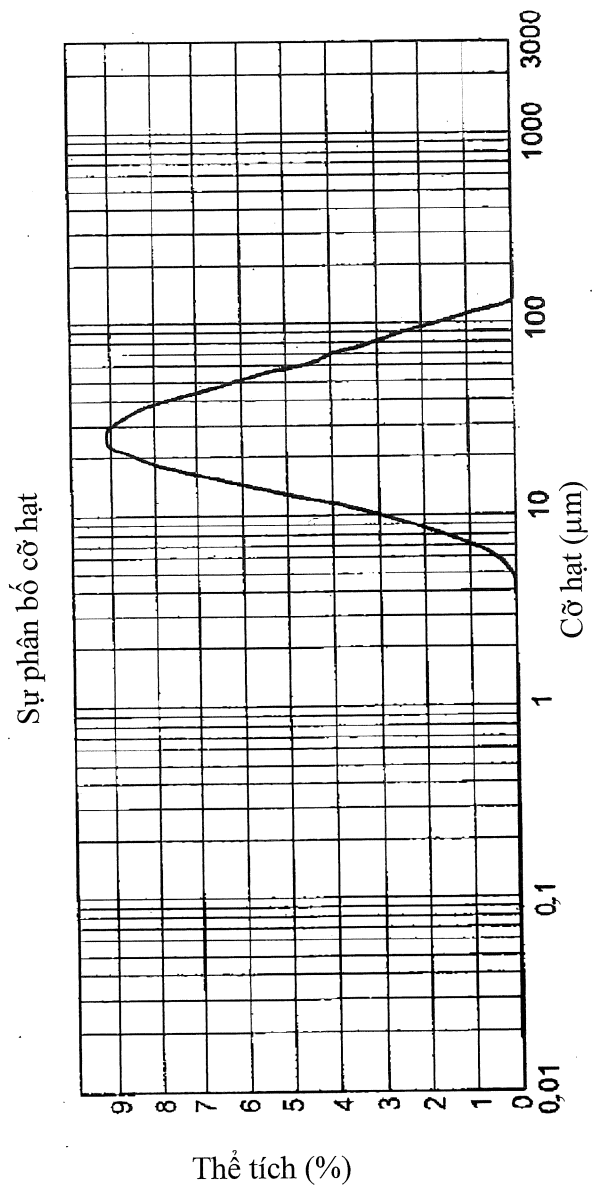
Cỡ (µm)	Thế tích%
1,096	0,23
1,259	0,31
1,445	0,38
1,660	0,45
1,905	0,53
2,188	0,65
2,512	0,78
2,884	0,91
3,311	1,04
3,802	1,19
4,365	1,42
5,012	1,82
5,754	2,50
6,607	3,60
7,586	5,27
8,710	7,66
10,000	10,87

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,105	0,00
0,120	0,00
0,138	0,00
0,158	0,00
0,182	0,00
0,209	0,00
0,240	0,00
0,275	0,00
0,316	0,00
0,363	0,00
0,417	0,00
0,479	0,00
0,550	0,00
0,631	0,00
0,724	0,00
0,832	0,04
0,955	0,13

Cỡ (µm)	Thế tích%
0,010	0,00
0,011	0,00
0,013	0,00
0,015	0,00
0,017	0,00
0,020	0,00
0,023	0,00
0,026	0,00
0,030	0,00
0,035	0,00
0,040	0,00
0,046	0,00
0,052	0,00
0,060	0,00
0,069	0,00
0,079	0,00
0,091	0,00

HÌNH 5N

23/25

**HÌNH 50**

24/25

Cỡ (um)	Thế tích%
1258,925	100,00
1445,440	100,00
1659,587	100,00
1905,461	100,00
2187,762	100,00
2511,886	100,00
2884,032	100,00
3311,311	100,00
3801,984	100,00
4365,158	100,00
5011,872	100,00
5754,399	100,00
6606,934	100,00
7585,776	100,00
8709,636	100,00
10000,000	100,00

Cỡ (um)	Thế tích%
120,226	99,87
138,038	100,00
158,489	100,00
181,970	100,00
208,930	100,00
239,883	100,00
275,423	100,00
316,228	100,00
363,078	100,00
416,869	100,00
478,630	100,00
549,541	100,00
630,957	100,00
724,436	100,00
831,764	100,00
954,993	100,00
1096,478	100,00

Cỡ (um)	Thế tích%
11,482	8,62
13,183	12,81
15,136	18,06
17,378	24,28
19,953	31,35
22,909	39,04
26,303	47,07
30,200	55,13
34,674	62,95
39,811	70,26
45,709	76,90
52,481	82,73
60,256	87,70
69,183	91,79
79,433	95,02
91,201	97,43
104,713	99,06

Cỡ (um)	Thế tích%
1,096	0,00
1,259	0,00
1,445	0,00
1,660	0,00
1,905	0,00
2,188	0,00
2,512	0,00
2,884	0,00
3,311	0,00
3,802	0,00
4,365	0,00
5,012	0,06
5,754	0,26
6,607	0,76
7,586	1,67
8,710	3,17
10,000	5,44

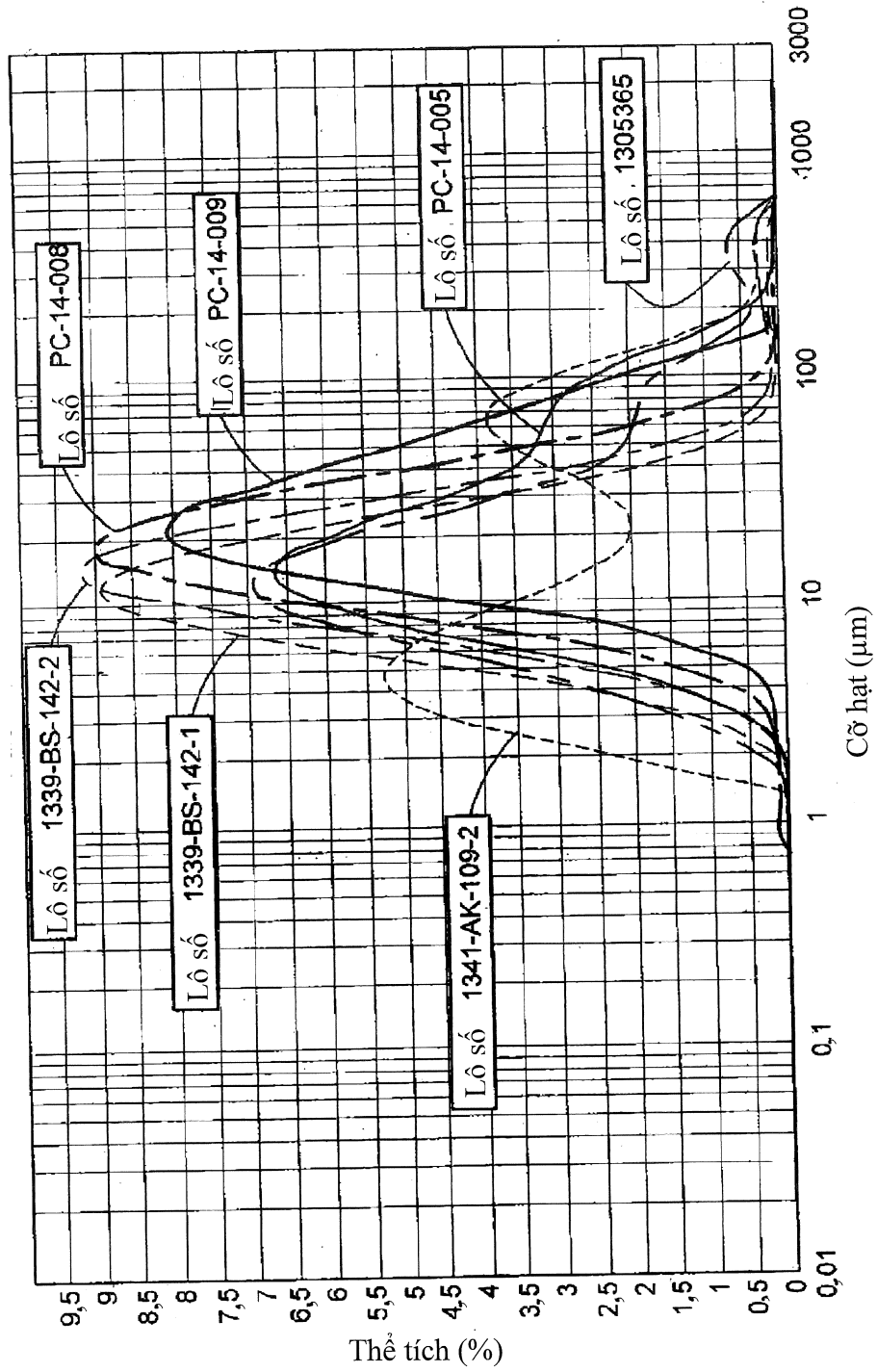
Cỡ (um)	Thế tích%
0,105	0,00
0,120	0,00
0,138	0,00
0,158	0,00
0,182	0,00
0,209	0,00
0,240	0,00
0,275	0,00
0,316	0,00
0,363	0,00
0,417	0,00
0,479	0,00
0,550	0,00
0,631	0,00
0,724	0,00
0,832	0,00
0,955	0,00

Cỡ (um)	Thế tích%
0,010	0,00
0,011	0,00
0,013	0,00
0,015	0,00
0,017	0,00
0,020	0,00
0,023	0,00
0,026	0,00
0,030	0,00
0,035	0,00
0,040	0,00
0,046	0,00
0,052	0,00
0,060	0,00
0,069	0,00
0,079	0,00
0,091	0,00

HÌNH 5P

25/25

Sự phân bố cỡ hạt

**HÌNH 5Q**