



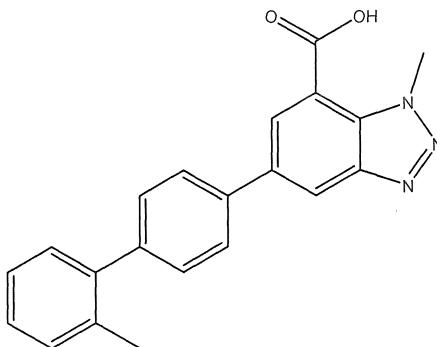
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0052937
(51)^{2020.01} C07D 249/18; A61K 31/4192; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-04459 (22) 20/12/2019
(86) PCT/US2019/067897 20/12/2019 (87) WO2020/132471 25/06/2020
(30) 62/784,083 21/12/2018 US; 62/791,571 11/01/2019 US; 62/882,712 05/08/2019 US
(45) 25/11/2025 452 (43) 25/11/2021 404A
(73) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France
(72) ALTAF, Syed (US); RAMAKRISHNAN, Abira (US); SIZEMORE, Jacob (US);
ZHANG, Shijie (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DẠNG TINH THỂ VÀ DẠNG MUỐI CỦA HỢP CHẤT HỮU CƠ VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2021-04459

(57) Sáng chế đề xuất các loại muối khác nhau, bao gồm muối tris(hydroxymetyl)aminometan và muối natri, cũng như các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất này được diện bằng công thức cấu trúc:



Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các muối này và các dạng tinh thể, các phương pháp để sản xuất chúng, và việc sử dụng chúng để điều trị các tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở các tình trạng bệnh mà sẽ có lợi do việc ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenaza (DHODH).

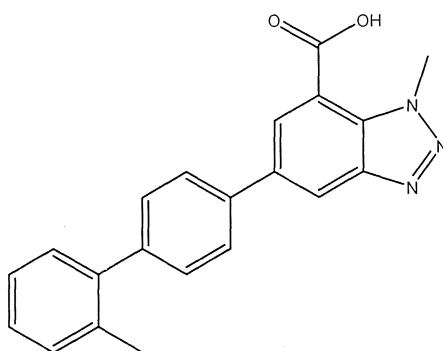
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể và dạng muối của hợp chất hữu cơ và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Enzym dihydroorotat dehydrogenaza (DHODH) là một enzym xúc tác cho một trong các công đoạn trong quá trình sinh tổng hợp pyrimidin nucleotit *de novo*. Nó chỉ xúc tác cho phản ứng oxi hóa/khử trong quá trình đó, là công đoạn chuyển hóa DHO (dihydroorotat) thành orotat với sự hỗ trợ của cùng nhân tố flavin và chất nhận electron. Các chất ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza đã được phát hiện là có các ứng dụng rộng rãi hơn làm tác nhân hóa trị liệu.

Axit 1-metyl-5-(2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-yl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-7-carboxylic, sau đây được gọi là “Hợp chất 1” (công thức cấu trúc được thể hiện dưới đây), đã được biệt hóa như là chất ức chế của DHODH. Ví dụ xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2014/128669 và patent Mỹ số 9,630,932, nội dung của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.



Hợp chất 1 đã được phát triển để điều trị các tình trạng bệnh và các rối loạn mà sẽ có lợi do việc ức chế DHODH, chẳng hạn nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư dạng rắn, ung thư máu, các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, các bệnh tự miễn, và các rối loạn viêm. Với lợi ích điều trị của nó và nhiều triển vọng trong việc điều trị nhiều loại bệnh khác nhau, cần phải phát triển các dạng thay thế của hợp chất 1 trong nỗ lực tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân lập,

sản xuất và phát triển chế phẩm cho các đường dùng khác nhau, cũng như để tăng cường tính ổn định lưu giữ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Như được mô tả chi tiết hơn trong đoạn dưới đây, bây giờ đã phát hiện ra rằng muối Tris của hợp chất 1 có các đặc tính tốt hơn so với các dạng muối của axit tự do và các muối khác của hợp chất này. Cũng đã phát hiện ra rằng muối Tris dạng C là tốt hơn so với các dạng muối Tris khác.

Trong quá trình nghiên cứu sàng lọc muối được mô tả ở trên, hơn 50 muối khác nhau của hợp chất 1 bao gồm 10 ion trái dấu và năm dung môi khác nhau đã được đánh giá. 12 dạng tinh thể khác nhau đã được xác định (xem Bảng 8). Trong số các dạng muối tinh thể này, dạng muối Tris được cho là vượt trội. Cụ thể là, muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C của hợp chất 1 là các dạng muối tinh thể dẫn đầu với các đỉnh XRPD nhọn (xem Ví dụ 3, Bảng 8 và FIG. 6). Độ kết tinh tốt của dược chất thường đem đến độ ổn định lý học và hóa học tốt hơn và đó là một đặc tính mong muốn của một thành phần dược hoạt tính (API). Ngoài ra, các dữ liệu phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) phản ánh sự giảm trọng lượng không đáng kể đối với muối Tris dạng A và muối Tris dạng C của hợp chất 1 (xem Bảng 9), do đó chỉ ra dung môi và dạng đa hình anhydrat còn lại rất ít, thường được ưu tiên so với các dạng đã được solvat hóa / đã được hydrat để phát triển dạng bào chế rắn dùng qua đường miệng. Dữ liệu đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C của hợp chất 1 (xem Bảng 9) còn chỉ ra một điểm thu nhiệt nóng chảy cao trước khi phân hủy, cho thấy khả năng thấp tạo ra sự thay đổi đa hình và khả năng xảy ra sự biến đổi pha thấp mà thường là không mong muốn xét theo khía cạnh về độ ổn định lý học của API.

So sánh muối Tris dạng A và muối Tris Dạng C của hợp chất 1, các nghiên cứu về độ ổn định nhiệt động học sử dụng thử nghiệm cạnh tranh huyền phù đặc đã chỉ ra rằng muối Tris Dạng C là ổn định hơn về mặt dược động học (xem Ví dụ 5). Hơn nữa, muối Tris Dạng C của hợp chất 1 cũng được phát hiện là ít hút ẩm hơn so với dạng đối chiếu muối Tris Dạng A của nó, làm cho nó dễ dàng phân hủy hơn trong các dung môi trong quá trình phát triển chế phẩm.

Việc so sánh các tính chất dược động học của axit tự do và muối Tris của hợp chất 1, dạng muối Tris này rõ ràng vượt trội về khả năng đạt được nồng độ tối đa cao

hơn (tức là, $C_{\max}$ cao hơn) trong khoảng thời gian ngắn hơn (tức là, $T_{\max}$ thấp hơn) (xem Ví dụ 8 và Bảng 13). Mặc dù các dạng ban đầu của axit tự do có độ kết tinh và độ tinh khiết thấp cho thấy sự tiếp xúc tương đương với muối Tris như được chỉ ra bằng các trị số AUC (xem Bảng 13 và FIG. 10A), các trị số AUC cao như vậy có thể không được tái tạo với dạng gần cuối cùng của axit tự do có độ kết tinh và độ tinh khiết cải thiện, và mặc dù giảm kích thước hạt (xem Bảng 13 và FIG. 10B).

Các dữ liệu PK cho thấy rằng muối Tris của hợp chất 1 cho thấy sự tiếp xúc tuyệt vời, cũng như sự hấp phụ nhanh hơn và mạnh hơn so với dạng axit tự do. Profin DSC tương đối trong với thu nhiệt nóng chảy mạnh đối với muối Tris Dạng C của hợp chất 1, được kết hợp với các đặc tính nhiệt động học tuyệt vời và tính hút ẩm thấp, là dấu hiệu về các đặc tính về trạng thái rắn đáng tin cậy của dạng muối cụ thể này xét về độ ổn định và tính phù hợp vật lý của việc phát triển dạng liều lượng rắn.

Sáng chế đề xuất muối tris(hydroxymetyl)aminometan, muối natri và các dạng tinh thể của hợp chất này trong bản mô tả này được gọi là Hợp chất 1.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa muối tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris), muối natri, và các muối được dụng khác của hợp chất 1 và các dạng tinh thể, các phương pháp để sản xuất chúng, và việc sử dụng chúng để điều trị các tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở các tình trạng bệnh mà sẽ có lợi do việc ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenaza (DHODH).

Sáng chế còn đề xuất chất phân tán dạng rắn chứa Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó, muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 và một hoặc nhiều polyme. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa các chất phân tán dạng rắn này, các phương pháp để sản xuất chúng và việc sử dụng chúng để điều trị các tình trạng bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở các tình trạng bệnh mà sẽ có lợi do việc ức chế DHODH.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 mô tả XRPD đối với các dạng A, B, C và D của hợp chất 1.

FIG. 2A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng A của hợp chất 1.

FIG. 2B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng A của hợp chất 1.

FIG. 2C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể

Dạng A của hợp chất 1.

FIG. 3A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng B của hợp chất 1.

FIG. 3B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng B của hợp chất 1.

FIG. 3C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể Dạng B của hợp chất 1.

FIG. 4A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng C của hợp chất 1.

FIG. 4B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng C của hợp chất 1.

FIG. 4C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể Dạng C của hợp chất 1.

FIG. 5A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng D của hợp chất 1.

FIG. 5B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng D của hợp chất 1.

FIG. 5C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể Dạng D của hợp chất 1.

FIG. 6 mô tả lớp phủ của mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với 3 dạng tinh thể của muối tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris) của hợp chất 1.

FIG. 7A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng A của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 7B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng A của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 7C mô tả biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) kết hợp và biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) đối với tinh thể Dạng A của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 7D mô tả mẫu ^1H NMR đối với tinh thể Dạng A của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 8A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng B của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 8B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng B của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 8C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể Dạng B của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 8D mô tả mẫu ^1H NMR đối với tinh thể Dạng B của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 9A mô tả kiểu XRPD đối với tinh thể Dạng C của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 9B là danh sách đỉnh XRPD đối với tinh thể Dạng C của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 9C mô tả biểu đồ nhiệt DSC kết hợp và biểu đồ nhiệt TGA đối với tinh thể Dạng C của muối Tris của hợp chất 1.

FIG. 10A mô tả cấu hình dược động học (PK) của các mẫu axit tự do của hợp chất 1 (Lô A và Lô B) và mẫu muối Tris của hợp chất 1 (Lô F).

FIG. 10B mô tả cấu hình dược động học (PK) của các mẫu axit tự do Hợp chất 1 (Lô C, Lô D, Lô E) và mẫu muối Tris của hợp chất 1 (Lô F).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Khi được sử dụng một mình, thuật ngữ “Dạng A”, “Dạng B”, “Dạng C”, và “Dạng D”, khi mô tả Hợp chất 1, lần lượt đề cập đến các tinh thể Dạng A, B, C và D của hợp chất 1. Ngoài ra, thuật ngữ “Dạng A”, “Dạng B”, và “Dạng C”, khi mô tả muối tris(hydroxymetyl)aminometan(Tris) của hợp chất 1, lần lượt đề cập đến các tinh thể Dạng A, B và C của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1. Thuật ngữ “Dạng A”, “tinh thể Dạng A”, đề cập đến tinh thể Dạng A của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1, được sử dụng thay đổi cho nhau. Tương tự, “Dạng B” và “tinh thể Dạng B”, và “Dạng C” và “tinh thể Dạng C”, lần lượt đề cập đến tinh thể Dạng B hoặc dạng C của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1, cũng như “Dạng D” và “tinh thể Dạng D” đề cập đến tinh thể Dạng D của hợp chất 1 được sử dụng thay đổi cho nhau.

Thuật ngữ “vô định hình” có nghĩa là chất rắn mà có mặt ở trạng thái hoặc dạng không phải dạng tinh thể. Các chất rắn dạng vô định hình là sự sắp xếp không có trật tự của các phân tử và do đó không có mạng tinh thể hoặc ô đơn vị có thể phân biệt được và do đó không thể có trật tự khoảng dài xác định được. Thứ tự trạng thái rắn của các

chất rắn có thể được xác định bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn bằng nhiễu xạ bột tia X (XRPD) hoặc nhiệt lượng quét vi sai (DSC). Các chất rắn dạng vô định hình cũng có thể được phân biệt với các chất rắn dạng tinh thể, chẳng hạn, bằng hiện tượng lưỡng chiết bằng cách sử dụng kính hiển vi ánh sáng phân cực.

Nhìn chung, Hợp chất 1 có thể chứa một hoặc nhiều tạp chất với (các) lượng bất kỳ. Theo một số phương án, thuật ngữ “tạp chất” đề cập đến tạp chất hóa học chẳng hạn như, các sản phẩm phụ của phản ứng. Trong đơn sáng chế này, thuật ngữ này cũng có thể đề cập đến là độ tinh khiết hóa học. Theo các phương án khác, thuật ngữ “tạp chất” đề cập đến các dạng trạng thái rắn khác của hợp chất 1 hoặc các muối của nó. Theo các phương án này, các dạng trạng thái rắn khác của hợp chất 1 hoặc các muối của nó có thể bao gồm dạng vô định hình hoặc các dạng tinh thể khác. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chủ yếu là dạng vô định hình” đề cập đến các dạng và các hợp phần của hợp chất 1 vô định hình 1 mà không có tạp chất và/hoặc không có các dạng tinh thể của hợp chất 1 (bao gồm các muối tinh thể của hợp chất 1) theo phần trăm khối lượng cụ thể. Phần trăm trọng lượng cụ thể là 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, hoặc phần trăm bất kỳ nằm trong khoảng từ 60% đến 100% không có tạp chất và/hoặc các dạng tinh thể của hợp chất 1. Theo một số phương án, chủ yếu là dạng vô định hình đề cập đến dạng tự do hoặc muối dạng của hợp chất 1 mà ít nhất có độ tinh khiết 90%. Theo các phương án khác, chủ yếu là dạng vô định hình đề cập đến dạng tự do hoặc dạng muối của hợp chất 1 mà có độ tinh khiết ít nhất bằng 80%. Theo các phương án khác, thuật ngữ chủ yếu là dạng vô định hình đề cập đến dạng tự do hoặc dạng muối mà ít nhất có độ tinh khiết là 70%. Theo các phương án khác, chủ yếu là dạng vô định hình đề cập đến hợp phần chứa Hợp chất 1 có ít hơn khoảng 30%, có ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, hoặc ít hơn khoảng 1% Hợp chất 1 dạng tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, “dạng tinh thể” đề cập đến dạng rắn của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 trong đó có tồn tại trật tự nguyên tử khoảng dài ở các vị trí của các nguyên tử. Bản chất dạng tinh thể của chất rắn có thể được xác nhận, ví dụ, bằng cách kiểm tra mẫu nhiễu xạ bột tia X. Nếu XRPD thể hiện các đỉnh cường độ rõ nét trong XRPD thì hợp chất này là ở dạng tinh thể. Dạng rắn của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 mà là “dạng tinh thể” là chất rắn mà hoàn toàn là dạng tinh thể hoặc

một phần là dạng tinh thể và bao gồm các chất rắn có ít nhất 80% là dạng tinh thể, 85% là dạng tinh thể, 90% là dạng tinh thể, 95% là dạng tinh thể, và 99% là dạng tinh thể, theo khối lượng. Trái với các chất rắn dạng vô định hình mà đã được xác định ở trên, các chất rắn dạng tinh thể được sắp xếp theo trật tự của các phân tử mà có mạng tinh thể hoặc ô đơn vị có thể phân biệt được, và do vậy có thể có trật tự khoảng dài có thể xác định được. Theo một số phương án, về cơ bản dạng tinh thể đề cập đến dạng rắn của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 mà có ít nhất 80% là dạng tinh thể. Theo các phương án khác, về cơ bản dạng tinh thể đề cập đến dạng rắn mà có ít nhất 90% là dạng tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, độ tinh khiết hóa học đề cập đến mức độ mà dạng được bộc lộ không có vật liệu có cấu trúc hóa học khác nhau. Độ tinh khiết hóa học của hợp chất này ở dạng tinh thể được mô tả có nghĩa là khối lượng của hợp chất này được chia cho tổng khối lượng của hợp chất này cộng với các nguyên liệu/tạp chất có cấu trúc hóa học khác nhau nhân với 100%, tức là phần trăm khối lượng. Theo một phương án, hợp chất ở dạng tinh thể được mô tả có độ tinh khiết hóa học ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 99% khối lượng.

Thuật ngữ “solvat” đề cập đến Hợp chất 1 dạng tinh thể hoặc muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1, lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của dung môi, hoặc hỗn hợp của các dung môi, được đưa vào cấu trúc tinh thể.

Thuật ngữ “hydrat” đề cập đến Hợp chất 1 dạng tinh thể hoặc muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 trong đó lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của nước được đưa vào cấu trúc tinh thể. Hydrat là solvat trong đó dung môi này được đưa vào cấu trúc tinh thể là nước. Thuật ngữ “khan” khi được dùng liên quan đến hợp chất có nghĩa là về cơ bản không có dung môi được đưa vào cấu trúc tinh thể, chẳng hạn, ít hơn 0,1% khối lượng như được xác định bằng phương pháp phân tích Karl Fisher. Hợp chất là khan trong bản mô tả này được gọi là “anhydrat”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đỉnh chính” dùng để chỉ ba đỉnh mạnh nhất của kiểu dữ liệu XRPD, hoặc đến các đỉnh có ít nhất là 50% trong số 100% cường độ tương đối của đỉnh mạnh nhất.

Dạng tinh thể đơn của hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 có nghĩa là axit 1-metyl-5-(2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-yl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-7-carboxylic hoặc

muối Tris 1-metyl-5-(2'-metyl-[1,1'-biphenyl]-yl)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-7-carboxylat có mặt dưới dạng đơn tinh thể hoặc đa tinh thể, trong đó mỗi tinh thể có dạng tinh thể giống nhau (tức là, dạng A, B, C hoặc D đối với axit tự do hoặc Dạng A, B, hoặc C đối với muối Tris). Khi dạng tinh thể được xác định là tỷ lệ phần trăm cụ thể của một dạng tinh thể đơn cụ thể của hợp chất này, phần còn lại được tạo thành từ dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể không phải một hoặc nhiều dạng cụ thể được mô tả. Theo một phương án, dạng tinh thể có ít nhất 60% là dạng tinh thể đơn, ít nhất là 70% là dạng tinh thể đơn, ít nhất 80% là dạng tinh thể đơn, ít nhất là 90% là dạng tinh thể đơn, ít nhất là 95% là dạng tinh thể đơn, hoặc ít nhất 99% là dạng tinh thể đơn theo khối lượng. Phần trăm khối lượng của dạng tinh thể cụ thể được xác định theo trọng lượng của dạng tinh thể cụ thể chia cho tổng khối lượng của tinh thể cụ thể, cộng với khối lượng của các dạng tinh thể khác có mặt cộng với khối lượng của dạng vô định hình có mặt nhân với 100%.

Các giá trị 2-theta của kiểu nhiễu xạ bột tia X đối với các dạng tinh thể được mô tả ở đây có thể thay đổi nhẹ từ dụng cụ này sang dụng cụ kia và còn phụ thuộc vào các biến thể trong chế phẩm mẫu và sự chênh lệch mẻ mẻ. Do đó, trừ khi có quy định khác, các kiểu XRPD và/hoặc các giá trị đỉnh 2-theta được nêu trong bản mô tả không được cấu trúc như là giá trị tuyệt đối và có thể thay đổi theo $\pm 0,2$ độ. Các giá trị 2-theta được đưa ra trong bản mô tả thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$.

Giá trị nhiệt độ, chẳng hạn, đối với các nhiệt độ đỉnh DSC và nhiệt độ bắt đầu DSC ở đây có thể thay đổi nhẹ từ dụng cụ này sang dụng cụ kia và còn phụ thuộc vào các biến đổi trong chế phẩm mẫu, tốc độ nhiệt độ tăng lên trong quá trình thử nghiệm, biến đổi theo từng mẻ của nguyên liệu, và các yếu tố môi trường khác. Do đó, trừ khi có quy định khác, giá trị nhiệt độ được nêu trong bản mô tả không được cấu trúc như là giá trị tuyệt đối và có thể thay đổi theo ± 5 độ.

“Về cơ bản giống kiểu XRPD” hoặc “kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản giống với” hình được xác định có nghĩa là cho mục đích so sánh, ít nhất là 90% đỉnh được thể hiện là có mặt. Cần được hiểu thêm nữa là cho mục đích so sánh cho phép một số thay đổi ở các vị trí đỉnh 2-theta từ những vị trí được hiển thị, như $\pm 0,2$ độ. Cần hiểu rằng khi cụm từ “được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$)” tiếp theo là danh mục các vị trí đỉnh 2-theta mà $\pm 0,2$ độ áp dụng cho từng và mọi vị trí đỉnh được liệt kê.

“Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” của dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc muối của hợp chất 1 (chẳng hạn, muối Tris không phải dạng tinh thể, hoặc dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể một phần hoặc muối Na của hợp chất 1), như được mô tả ở đây, với một lượng đủ để tạo ra lợi ích trị liệu trong việc điều trị tình trạng bệnh hoặc làm trì hoãn hoặc làm giảm thiểu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến tình trạng bệnh. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” và “lượng hữu hiệu” được sử dụng thay đổi cho nhau. Theo một khía cạnh, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có nghĩa là lượng tác nhân điều trị hoặc tác nhân hoạt tính, một mình hoặc kết hợp với các trị liệu khác, mà tạo ra tác dụng trị liệu trong việc điều trị tình trạng bệnh. Thuật ngữ “tác nhân trị liệu” và “tác nhân hoạt tính” được sử dụng thay đổi cho nhau. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” có thể bao gồm lượng làm cải thiện toàn bộ trị liệu, làm giảm hoặc tránh các triệu chứng, các dấu hiệu hoặc các nguyên nhân của tình trạng bệnh, và/hoặc làm tăng cường hiệu quả trị liệu của tác nhân trị liệu khác. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh là lượng đủ để tạo ra tác dụng trị liệu trong việc điều trị bệnh ung thư (bao gồm khối u rắn và ung thư máu như được mô tả thêm ở đây), các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh tự miễn, hoặc rối loạn viêm. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh là lượng đủ để tạo ra tác dụng trị liệu trong việc điều trị bệnh ung thư (bao gồm khối u rắn và ung thư máu như được mô tả thêm ở đây), các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh tự miễn, hoặc rối loạn viêm, trong đó tình trạng bệnh đáp ứng với sự ức chế của enzyme dihydroorotat dehydrogenaza (DHODH). Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh là lượng đủ để điều hòa mức DHODH sao cho nó làm cải thiện toàn bộ trị liệu, làm giảm hoặc tránh được các triệu chứng, các dấu hiệu hoặc các nguyên nhân của tình trạng bệnh, và/hoặc làm tăng cường hiệu quả trị liệu của tác nhân trị liệu khác. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất thông thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể của thể nhận (động vật có vú) trong một ngày và cụ thể thông thường là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể trong một ngày. Như vậy, lượng thực tế trong một ngày cho người lớn có cân nặng 70 kg thường nằm trong khoảng từ 70 đến 700 mg, trong đó lượng này có thể được sử dụng như một liều riêng trong một ngày

hoặc thông thường trong một loạt của phần liều lượng (như, ví dụ, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu) một ngày, sao cho tổng liều lượng hằng ngày là bằng nhau.

Thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ làm đảo ngược, làm thuyên giảm, làm giảm khả năng phát triển, hoặc ức chế sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, việc điều trị có thể được áp dụng sau khi phát triển một hoặc nhiều triệu chứng, tức là, điều trị chữa bệnh. Theo các phương án khác, việc điều trị có thể được áp dụng mà không có các triệu chứng. Ví dụ, việc điều trị có thể được áp dụng cho người nhạy cảm trước khi khởi phát các triệu chứng (*chẳng hạn*, xét về tiền sử các triệu chứng và/hoặc xét về các yếu tố di truyền hoặc các yếu tố nhạy cảm khác), có nghĩa là, điều trị phòng bệnh. Việc điều trị cũng có thể được tiếp tục sau khi các triệu chứng đã hết, ví dụ để làm giảm khả năng xảy ra hoặc làm chậm sự tái phát của chúng.

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” có thể được sử dụng lẫn nhau, và có nghĩa là động vật có vú cần điều trị, *chẳng hạn*, động vật nuôi trong nhà (*chẳng hạn*, chó, mèo và các động vật tương tự), các động vật trang trại (*chẳng hạn*, bò, lợn, ngựa, cừu, dê và các động vật tương tự) và các động vật trong phòng thí nghiệm (*chẳng hạn*, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang và các con vật tương tự). Thông thường là, đối tượng là người cần điều trị. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến đối tượng là người cần điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến đối tượng người cần điều trị bằng cách ức chế DHODH. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến người lớn trên 18 tuổi cần điều trị bệnh. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “đối tượng” đề cập đến thanh thiếu niên dưới 18 tuổi cần điều trị bệnh.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” đề cập đến chất mang không độc, chất phụ trợ, hoặc tá dược mà không có tác hại đến hoạt tính dược lý của hợp chất này mà nó được bào chế với tá dược này, và cũng là an toàn cho người sử dụng.

Thuật ngữ “tá dược được dụng” đề cập đến chất hoặc các chất mà hỗ trợ việc dùng tác nhân hoạt tính cho đối tượng, ví dụ, biến đổi độ ổn định của tác nhân hoạt tính hoặc biến đổi sự hấp thụ bởi đối tượng khi dùng. Tá dược được dụng thông thường không có tác dụng gây độc có hại đáng kể nào cho bệnh nhân.

Trong bản mô tả này, “muối được dụng” là muối được dụng của axit hữu cơ hoặc

vô cơ hoặc muối bazơ của hợp chất được mô tả ở đây. Các muối được dụng đại diện bao gồm, *chẳng hạn*, muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, muối amoni, muối tan trong nước hoặc không tan trong nước, như muối axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat), pantotenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, sulfosaliculat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và các muối valerat. Muối được dụng có thể có hơn một nguyên tử tích điện trong cấu trúc của nó. Trong trường hợp này, muối được dụng có thể có nhiều ion trái dấu. Như vậy, muối được dụng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử tích điện và/hoặc một hoặc nhiều ion trái dấu.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” và “khoảng” khi được sử dụng kết hợp với giá trị số hoặc khoảng các giá trị được sử dụng để biệt hóa một dạng tinh thể cụ thể, dạng vô định hình, hoặc hỗn hợp của nó của hợp chất có nghĩa là giá trị hoặc khoảng các giá trị có thể sai lệch đến mức độ dường như là hợp lý đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực khi mô tả dạng tinh thể cụ thể, dạng vô định hình, hoặc hỗn hợp của nó.

Như được sử dụng ở đây, “% khối lượng” được sử dụng có nghĩa là theo khối lượng bằng phần trăm của tổng khối lượng được sử dụng làm cơ sở để tính toán phần trăm khối lượng của từng thành phần. Ví dụ, đối với lượng lớn hợp phần, % khối lượng của từng thành phần có thể được tính toán theo tỷ lệ phần trăm của tổng khối lượng của tất cả các thành phần của hợp phần lớn. Một ví dụ khác, đối với dạng liều đơn dùng qua đường miệng, % khối lượng của từng thành phần có thể được tính toán theo tỷ lệ phần trăm của tổng khối lượng của tất cả các thành phần của dạng liều dùng qua đường miệng một lần. Ví dụ, khi dạng liều dùng qua đường miệng một lần là viên nang, thì tổng khối lượng có thể là tổng khối lượng của tất cả các thành phần của viên nang.

Thuật ngữ “tá dược trong hạt” đề cập đến các thành phần mà được đưa vào chế phẩm trước khi tạo hạt, tức là, các thành phần được đặt bên trong trong cấu trúc hạt.

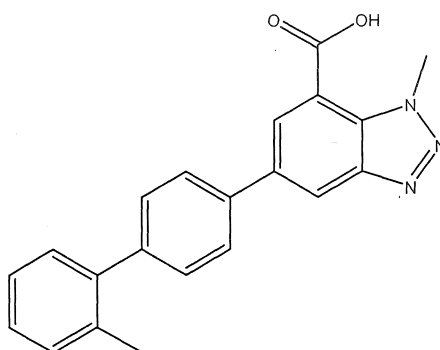
Thuật ngữ “các tá dược ngoài hạt” đề cập đến các thành phần mà được đưa vào sau khi tạo hạt, tức là, các thành phần được đặt bên ngoài với cấu trúc hạt.

Như được sử dụng ở đây, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có quy định trái ngược hẳn. Ví dụ, thuật ngữ “tá dược trong hạt” bao gồm một hoặc nhiều tá dược trong hạt.

Các hợp chất

Muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến muối tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris) của hợp chất được đại diện bằng công thức:



Theo phương án thứ hai, ít nhất là 80% khối lượng của muối Tris theo phương án thứ nhất là dạng tinh thể. Theo phương án khác, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95% hoặc ít nhất 99% khối lượng của muối Tris theo phương án thứ nhất là dạng tinh thể.

Theo phương án thứ ba, muối Tris theo phương án thứ hai ít nhất 60% là dạng tinh thể đơn, ít nhất 70% là dạng tinh thể đơn, ít nhất 80% là dạng tinh thể đơn, ít nhất 90% là dạng tinh thể đơn, ít nhất 95% là dạng tinh thể đơn, hoặc ít nhất 99% là dạng tinh thể đơn theo khối lượng.

Theo phương án thứ tư, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba có độ tinh khiết hóa học ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99% khối lượng.

Theo phương án thứ năm, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư là anhydrat.

Theo phương án thứ sáu, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm là tinh thể Dạng A được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $4,4^\circ$, $15,6^\circ$, và $18,9^\circ$.

Theo phương án thứ bảy, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm là tinh thể Dạng A được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $4,4^\circ$, $15,6^\circ$, và $18,9^\circ$.

Theo phương án thứ tám, tinh thể Dạng A theo phương án thứ sáu hoặc thứ bảy còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $11,5^\circ$, $16,4^\circ$, $19,6^\circ$ và $25,5^\circ$.

Theo phương án thứ chín, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ sáu, thứ bảy và thứ tám còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $8,7^\circ$, $15,2^\circ$, $18,6^\circ$, $21,4^\circ$ và $25,1^\circ$.

Theo phương án thứ mười, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ sáu, thứ bảy, thứ tám và thứ chín được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 7A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 7B.

Theo phương án thứ 11, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ sáu, thứ bảy, thứ tám và thứ chín được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $202,0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (xem FIG. 7C).

Theo phương án thứ 12, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ sáu, thứ bảy, thứ tám và thứ chín được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 2,8% cho đến nhiệt độ khoảng 150°C (xem FIG. 7C)

Theo phương án thứ 13, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm là tinh thể Dạng B được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $6,0^\circ$, $7,0^\circ$, và $7,2^\circ$. Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $6,0^\circ$, $7,0^\circ$, và $7,2^\circ$ theo một phương án đỉnh chính.

Theo phương án thứ 14, tinh thể Dạng B theo phương án thứ 13 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $9,3^\circ$ và $12,5^\circ$.

Theo phương án thứ 15, tinh thể Dạng B theo phương án thứ 13 hoặc 14 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $15,6^\circ$ và $19,0^\circ$.

Theo phương án thứ 16, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 13, 14 và 15 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 8A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 8B.

Theo phương án thứ 17, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 13, 14, 15 và 16 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt/tỏa nhiệt chồng lên nhau ở khoảng $129,9^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ và nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $205,8^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (xem FIG. 8C).

Theo phương án thứ 18, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 13, 14, 15, 16 và 17 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 10,8% cho đến nhiệt độ khoảng 190°C (xem FIG. 8C).

Theo phương án thứ 19, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm là tinh thể Dạng C được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $4,5^\circ$, $13,5^\circ$, và $18,0^\circ$.

Theo phương án thứ 20, muối Tris theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm là tinh thể Dạng C được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $4,5^\circ$, $13,5^\circ$, và $18,0^\circ$.

Theo phương án thứ 21, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 19 hoặc 20 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $14,3^\circ$, $18,3^\circ$, và $23,5^\circ$.

Theo phương án thứ 22, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 19, 20 và phương án thứ 21 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $16,3^\circ$, $19,0^\circ$, $21,2^\circ$, $21,4^\circ$, $22,5^\circ$, và $22,8^\circ$.

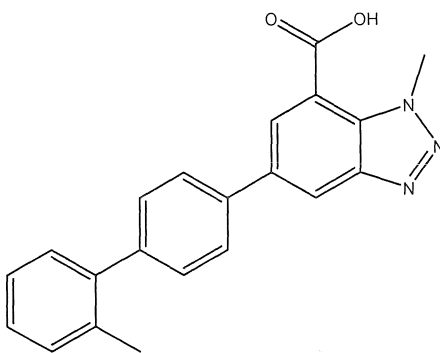
Theo phương án thứ 23, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 19, 20, 21 và 22 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 9A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 9B.

Theo phương án thứ 24, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương

án thứ 19, 20, 21, 22 và 23 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $196,9^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (xem FIG. 9C).

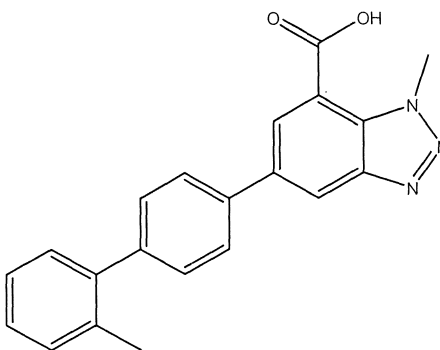
Theo phương án thứ 25, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 19, 20, 21, 22, 23 và 24 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 1,2% cho đến nhiệt độ khoảng 150°C (xem FIG. 9C).

Theo phương án thứ 26, sáng chế đề cập đến muối natri của hợp chất được đại diện bằng công thức:



Muối natri của hợp chất 1 tốt hơn là ở dạng rắn hoặc dạng tinh thể rắn.

Theo phương án thứ 27, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất được đại diện bằng công thức:



Theo phương án thứ 28, dạng tinh thể theo phương án thứ 27 là anhydrat.

Theo phương án thứ 29, dạng tinh thể theo phương án thứ 27 là solvat.

Theo phương án thứ 30, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là tinh thể Dạng A được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ $5,8^{\circ}$, $11,6^{\circ}$, và $12,8^{\circ}$.

Theo phương án thứ 31, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là dạng tinh thể

A được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $5,8^\circ$, $11,6^\circ$, và $12,8^\circ$.

Theo phương án thứ 32, tinh thể Dạng A theo phương án 30 hoặc 31 còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $8,1^\circ$ và $16,9^\circ$.

Theo phương án thứ 33, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 30, 31 và 32 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $11,4^\circ$, $18,4^\circ$, $21,9^\circ$, $24,6^\circ$, $24,9^\circ$ và $25,1^\circ$.

Theo phương án thứ 34, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 30, 31, 32 và 33 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 2A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 2B.

Theo phương án thứ 35, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 30, 31, 32, 33 và 34 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt kế đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh ở khoảng $212,1^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (tỏa nhiệt) và $328,9^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (thu nhiệt) (xem FIG. 2C).

Theo phương án thứ 36, tinh thể Dạng A theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 30, 31, 32, 33, 34 và 35 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 1,0% cho đến nhiệt độ khoảng 200°C (xem FIG. 2C).

Theo phương án thứ 37, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là tinh thể Dạng B được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $6,5^\circ$, $12,9^\circ$, và $25,1^\circ$.

Theo phương án thứ 38, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là tinh thể Dạng B được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $6,5^\circ$, $12,9^\circ$, và $25,1^\circ$.

Theo phương án thứ 39, tinh thể Dạng B theo phương án 37 hoặc 38 còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $13,1^\circ$ và $15,7^\circ$.

Theo phương án thứ 40, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 37, 38 và 39 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $8,5^\circ$, $11,1^\circ$, $11,4^\circ$, $17,3^\circ$, $20,5^\circ$, $21,9^\circ$ và $25,9^\circ$.

Theo phương án thứ 41, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương

án thứ 37, 38, 39 và 40 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 3A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 3B.

Theo phương án thứ 42, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án 37, 38, 39, 40 và 41 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt kế đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $325,6^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (xem FIG. 3C).

Theo phương án thứ 43, tinh thể Dạng B theo phương án bất kỳ trong các phương án 37, 38, 39, 40, 41 và 42 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 2,9% cho đến nhiệt độ khoảng 200°C (xem FIG. 3C).

Theo phương án thứ 44, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là tinh thể Dạng C được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ $5,7^{\circ}$, $11,4^{\circ}$, và $25,0^{\circ}$.

Theo phương án thứ 45, dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong các phương án 27, 28 và 29 là tinh thể Dạng C được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ $5,7^{\circ}$, $11,4^{\circ}$, và $25,0^{\circ}$.

Theo phương án thứ 46, tinh thể Dạng C theo phương án 44 hoặc 45 còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở góc $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ $3,2^{\circ}$, $17,4^{\circ}$ và $18,4^{\circ}$.

Theo phương án thứ 47, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án 44, 45 và 46 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^{\circ})$ được chọn từ $12,8^{\circ}$, $16,2^{\circ}$, $19,0^{\circ}$, $27,5^{\circ}$, và $31,7^{\circ}$.

Theo phương án thứ 48, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án 44, 45, 46 và 47 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 4A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 4B.

Theo phương án thứ 49, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án 44, 45, 46, 47 và 48 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt kế đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $326,1^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (xem FIG. 4C).

Theo phương án thứ 50, tinh thể Dạng C theo phương án bất kỳ trong các phương án 44, 45, 46, 47, 48 và 49 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 3,6% cho đến nhiệt độ khoảng 200°C (xem FIG. 4C).

Theo phương án 51, dạng tinh thể theo phương án 27 hoặc 28 là tinh thể Dạng D được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $5,9^\circ$, $11,9^\circ$, và $17,1^\circ$.

Theo phương án thứ 52, dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 27, 28 và 29 là tinh thể Dạng D được đặc trưng bằng các đỉnh nhiễu xạ bột tia X chính ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $5,9^\circ$, $11,9^\circ$, và $17,1^\circ$.

Theo phương án thứ 53, tinh thể Dạng D theo phương án 51 hoặc 52 còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ $11,2^\circ$ và $23,3^\circ$.

Theo phương án thứ 54, tinh thể Dạng D theo phương án bất kỳ trong các phương án 51, 52 và 53 còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ được chọn từ $12,7^\circ$, $13,4^\circ$, $18,8^\circ$, $19,7^\circ$, $20,8^\circ$, $22,0^\circ$, $22,5^\circ$, $22,7^\circ$ và $24,6^\circ$.

Theo phương án thứ 55, tinh thể Dạng D theo phương án bất kỳ trong các phương án 51, 52, 53 và 54 được đặc trưng bằng kiểu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản tương tự với FIG. 5A, và các đỉnh XRPD như được liệt kê trong FIG. 5B.

Theo phương án thứ 56, tinh thể Dạng D theo phương án bất kỳ trong các phương án 51, 52, 53, 54 và 55 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt kế đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm nhiệt độ đỉnh thu nhiệt ở khoảng $329,4^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (xem FIG. 5C).

Theo phương án thứ 57, tinh thể Dạng D theo phương án bất kỳ trong các phương án 51, 52, 53, 54, 55 và 56 được đặc trưng bằng biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm thất thoát khối lượng khoảng 1,0% cho đến nhiệt độ khoảng 200°C (xem FIG. 5C).

Theo phương án thứ 58, dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong các phương án thứ 27 đến 57 là dạng tinh thể đơn ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99% khối lượng.

Theo phương án thứ 59, dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong các phương án từ 27 đến 58 có độ tinh khiết hóa học ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 99% khối lượng.

Phương án khác của sáng chế là Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 ở dạng vô định hình.

Được phẩm và cách dùng

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa: i) muối Tris của hợp chất 1, chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris; hoặc ii) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iii) dạng vô định hình của hợp chất 1; hoặc iv) muối natri của hợp chất 1; hoặc v) muối được dụng của hợp chất 1, và chất mang được dụng. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa: i) muối Tris của hợp chất 1, chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris; hoặc ii) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iii) dạng vô định hình của hợp chất 1; hoặc iv) muối natri của hợp chất 1; hoặc v) muối được dụng của hợp chất 1, làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá được trong hạt. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa: i) muối Tris của hợp chất 1, chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris; hoặc ii) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iii) dạng vô định hình của hợp chất 1; hoặc iv) muối natri của hợp chất 1; hoặc v) muối được dụng của hợp chất 1, làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá được trong hạt và một hoặc nhiều tá được ngoài hạt. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa: i) muối Tris của hợp chất 1, chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris; hoặc ii) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iii) dạng vô định hình của hợp chất 1; hoặc iv) muối natri của hợp chất 1; hoặc v) muối được dụng của hợp chất 1, là một phần của chất phân tán dạng rắn. Theo một số phương án, các chế phẩm này bao gồm chất phân tán rắn dạng vô định hình. Theo các phương án khác, chế phẩm này bao gồm chất phân tán rắn hầu như là dạng vô định hình. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này bao gồm chất phân tán rắn một phần dạng tinh thể. Theo một phương án khác nữa, chế phẩm này bao gồm chất phân tán rắn hầu như là dạng tinh thể. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm, chứa: i) muối Tris của hợp chất 1, chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris; hoặc ii) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iii) dạng vô định hình của hợp chất 1; hoặc iv) muối natri của hợp chất 1 hoặc v) muối được dụng, là một phần của chất phân tán dạng rắn, và một hoặc nhiều chất mang được dụng. Dược phẩm thích hợp được mô tả trong patent Mỹ số 9,360,932 và dưới đây.

Các hợp phần được mô tả ở đây có thể là chế phẩm được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách xịt qua mũi, dùng khu trú, qua trực tràng, trong mũi, trong má, qua màng nhày, hoặc trong mắt. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được

sử dụng ở đây bao gồm tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm trong khớp, tiêm trong hoạt dịch, tiêm trong xương ức, trong vỏ, trong gan, trong thương tổn và trong sọ hoặc kỹ thuật truyền. Theo một khía cạnh, dược phẩm được đề xuất được dùng qua đường miệng ở dạng liều có thể chấp nhận được dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, nhũ tương và huyền phù chứa nước, chất phân tán và dung dịch.

Lượng dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình được đề xuất mà có thể được kết hợp với các nguyên liệu chất mang để tạo ra hợp phần ở dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được điều trị và đường dùng cụ thể. Ví dụ, liều cụ thể và chế độ điều trị cho đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm độ tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, kết hợp dược chất, đánh giá của bác sĩ điều trị, và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang được điều trị. Lượng dạng tinh thể được đề xuất trong hợp phần cũng sẽ phụ thuộc vào dạng cụ thể (chẳng hạn, dạng A, B, C, D của dạng tinh thể của hợp chất 1 hoặc Dạng A, B, C của dạng tinh thể của muối Tris của hợp chất 1) trong hợp phần. Theo một khía cạnh, chế phẩm được đề xuất có thể được tạo công thức sao cho liều tương đương của hợp chất 1 bằng khoảng 0,001 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng/ngày.

Theo một phương án, dược phẩm này chứa: i) Hợp chất 1 hoặc muối được dùng của nó; ii) chất pha loãng; iii) chất gây rã; và iv) chất bôi trơn. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm này chứa: i) Hợp chất 1 hoặc muối được dùng của nó; ii) chất pha loãng; iii) chất gây rã; iv) chất gắn kết; v) chất hoạt động bề mặt; vi) chất gây trượt; và vii) chất bôi trơn. Theo một phương án khác nữa, dược phẩm này chứa: i) Hợp chất 1 hoặc muối được dùng của nó; ii) chất pha loãng; iii) chất gây rã; iv) chất gắn kết; và v) chất bôi trơn. Trong các hợp phần này, Hợp chất 1 có thể được tạo ra dưới dạng, ví dụ: i) một trong các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc ii) dạng vô định hình của hợp chất 1 hoặc iii) dưới dạng hỗn hợp của nó. Theo các phương án khác của các hợp phần này, Hợp chất 1 có thể được tạo ra dưới dạng muối Tris của hợp chất 1 ví dụ: i) ở dạng vô định hình; hoặc ii) in một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris hoặc iii) dưới dạng hỗn hợp của nó. Theo một phương án khác nữa của dược phẩm này, Hợp chất 1 có thể được tạo ra dưới dạng không phải dạng muối hoặc dưới dạng muối Tris hoặc dưới dạng hỗn hợp của nó. Theo một khía cạnh, dược phẩm là ở dạng viên

nang. Theo một khía cạnh khác nữa, dược phẩm là ở dạng viên nén.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng A của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng B của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng C của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng D của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng A của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng B của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng C của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm Dạng D của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa muối Tris của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, tác nhân hoạt tính được sử dụng trong các chế phẩm viên nang là một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris của hợp chất 1. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng A làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng B làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng C làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa muối Tris

của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, tác nhân hoạt tính được sử dụng trong các chế phẩm viên nang là một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris của hợp chất 1. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng A làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng B làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm viên nang bao gồm muối Tris Dạng C làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa muối natri của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm viên nang chứa muối natri của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng A của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng B của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng C của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng D của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng A của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng B của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm Dạng C của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm

Dạng D của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa muối Tris của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, tác nhân hoạt tính được sử dụng trong các hợp phần dạng viên nén này là một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris của hợp chất 1. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng A làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng B làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng C làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa muối Tris của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, tác nhân hoạt tính được sử dụng trong các hợp phần dạng viên nén này là một trong các dạng tinh thể được mô tả của muối Tris của hợp chất 1. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng A làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng B làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo một phương án, chế phẩm dạng viên nén bao gồm muối Tris Dạng C làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa muối natri của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, và một hoặc nhiều tá dược trong hạt. Theo các phương án nhất định, dược phẩm là chế phẩm dạng viên nén chứa muối natri của hợp chất 1 làm tác nhân hoạt tính, một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 90% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm (chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 80% khối lượng; nằm trong khoảng từ 30% khối

lượng đến 70% khối lượng; nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 60% khối lượng; hoặc nằm trong khoảng từ 10% đến 20% khối lượng).

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối được dung của nó với lượng nằm trong khoảng từ 15% đến khoảng 65%; từ khoảng 45% đến khoảng 65%; hoặc từ khoảng 15% đến khoảng 17% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 với lượng khoảng 16%, khoảng 45%, khoảng 54%, hoặc khoảng 60% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 với lượng khoảng 45%, khoảng 46%, khoảng 47%, khoảng 48%, khoảng 49%, khoảng 50%, khoảng 51%, khoảng 52%, khoảng 53%, khoảng 54%, khoảng 55%, khoảng 56%, khoảng 57%, khoảng 58%, khoảng 59%, khoảng 60%, khoảng 61%, khoảng 62%, khoảng 63%, khoảng 64%, hoặc khoảng 65% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, muối Tris của hợp chất 1 là muối Tris Dạng C.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược trong hạt và một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt. Theo các phương án nhất định, tá dược trong hạt bao gồm chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất gây trượt, và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, tá dược trong hạt bao gồm chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, tá dược trong hạt bao gồm chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất gây trượt, và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, tá dược trong hạt bao gồm chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, tá dược trong hạt bao gồm chất pha loãng, chất gây rã, và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, các tá dược ngoài hạt bao gồm chất gây trượt và chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, các tá dược ngoài hạt bao gồm chất gây trượt. Theo các phương án nhất định, các tá dược ngoài hạt bao gồm chất bôi trơn. Theo các phương án nhất định, không sử dụng các tá dược ngoài hạt. Theo các phương án khác, không sử dụng các tá dược trong hạt hoặc ngoài hạt.

Tá dược trong hạt

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm một hoặc nhiều tá dược trong hạt được chọn từ chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất gây trượt, và chất bôi trơn.

Các chất pha loãng là các tá dược được sử dụng trong chế phẩm thuốc với lượng khác nhau để làm tăng khối lượng và hỗ trợ trong việc chảy, độ hòa tan, đồng nhất chất, bao nang, khả năng chịu nén, làm giảm độ dính, và đem lại độ ổn định. Cần hiểu rằng như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định trái ngược hẳn các thuật ngữ (các) chất pha loãng, (các) chất độn hoặc (các) tác nhân tạo khối được sử dụng thay đổi cho nhau. Các chất pha loãng minh họa bao gồm canxi cacbonat, natri cacbonat, canxi phosphat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, canxi hydro phosphat, natri phosphat, lactoza, sucroza, xenluloza, xenluloza vi tinh thể, cao lanh, mannitol, sorbitol, inositol, natri clorua, tinh bột, tinh bột được tiền gelatin hóa, bột ngô, tinh bột được tiền gelatin hóa một phần, bột đường, etyl xenluloza, isomalt, và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, các chất pha loãng là tinh bột, tinh bột được tiền gelatin hóa một phần, xenluloza vi tinh thể, và mannitol, và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, các chất pha loãng là dicanxi phosphat, tinh bột, lactoza, isomalt, và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, các chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể và mannitol và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể. Theo một số phương án, chất pha loãng là mannitol. Theo một số phương án, chất pha loãng là tinh bột. Theo một số phương án, chất pha loãng là tinh bột được tiền gelatin hóa một phần.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm (chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 75% khối lượng; nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 70% khối lượng; nằm trong khoảng từ 25% khối lượng đến 65% khối lượng; nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 60% khối lượng; nằm trong khoảng từ 35% khối lượng đến 55% khối lượng; nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 50% khối lượng). Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến khoảng 15%; khoảng 5% đến khoảng 45%; khoảng 25% đến khoảng 45%; hoặc từ khoảng 25% đến khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng khoảng 5%, khoảng 6%,

khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 78%, khoảng 79%, hoặc khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm, chẳng hạn như từ khoảng 5% đến khoảng 15%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, hoặc từ khoảng 20% đến khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 78%, khoảng 79%, hoặc khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa mannitol với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm, chẳng hạn như từ khoảng 5% đến khoảng 15%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, hoặc từ khoảng 20% đến khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa mannitol với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, hoặc khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 78%, khoảng 79%, hoặc khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột với lượng nằm trong

khoảng từ 5% đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm, chẳng hạn như từ khoảng 5% đến khoảng 15%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, hoặc từ khoảng 20% đến khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, hoặc khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 78%, khoảng 79%, hoặc khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột được tiền gelatin hóa một phần với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm, chẳng hạn như từ khoảng 5% đến khoảng 15%, từ khoảng 20% đến khoảng 40%, hoặc từ khoảng 20% đến khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột được tiền gelatin hóa một phần với lượng khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 11%, khoảng 12%, khoảng 13%, khoảng 14%, hoặc khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 21%, khoảng 22%, khoảng 23%, khoảng 24%, khoảng 25%, khoảng 27%, khoảng 28%, khoảng 30%, khoảng 31%, khoảng 32%, khoảng 33%, khoảng 34%, khoảng 35%, khoảng 37%, khoảng 40%, khoảng 41%, khoảng 42%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 78%, khoảng 79%, hoặc khoảng 80% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Các chất gây rã là tá dược được sử dụng để làm cải thiện sự phân rã của chế phẩm thuốc, cụ thể hơn, chúng là các tá dược được bổ sung để làm phân rã viên nang hoặc viên nén bằng cách hấp phụ dịch lỏng trong cơ thể sau khi dùng, làm trương nở, và nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc giải phóng thành phần hoạt tính. Theo các phương án nhất định, lượng chất gây rã trong viên nang và viên nén được đề xuất trong bản mô tả này được chọn sao cho tốc độ phân rã và /hoặc tốc độ hòa tan của viên nang hoặc viên nén nằm trong khoảng mong muốn. Theo các phương án nhất định, lượng chất gây rã trong viên nang hoặc viên nén bằng khoảng 10% khối lượng hoặc ít hơn tính theo tổng

khối lượng của viên nang hoặc viên nén.

Các chất gây rã minh họa bao gồm bột khoai tây, bột ngô, bột sắn dây, natri tinh bột glycolat, đất sét, axit alginic, gôm guar, cùi cam quýt, agar, bentonit, xenluloza, và sản phẩm gỗ, bột biển tự nhiên, nhựa trao đổi cation, canxi cacbonat, silic oxit, natri cacbonat, poly(vinyl-pyrolidon) (crospovidon) liên kết ngang, tinh bột natri carboxymetyl (natri tinh bột glycolat), carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang (croscarmenloza), metylxenluloza, tinh bột được tiền gelatin hóa (tinh bột 1500), tinh bột vi tinh thể, tinh bột không tan trong nước, canxi carboxymetyl xenluloza, magie nhôm silic oxit (Veegum), natri lauryl sulfat, các hợp chất amoni bậc bốn, và các hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất gây rã bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmenloza natri và các hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất gây rã là crospovidon. Theo một phương án, chất gây rã là natri tinh bột glycolat. Theo một phương án, chất gây rã là croscarmenloza natri.

Theo các phương án nhất định, lượng chất gây rã trong dược phẩm là nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 8%, chẳng hạn như từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, lượng chất gây rã có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, chất gây rã có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, chất gây rã có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, chất gây rã có mặt trong dược phẩm với lượng khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa crospovidon với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 8%, chẳng hạn như từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% hoặc khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa crospovidon với lượng khoảng 2% đến khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa crospovidon với lượng khoảng 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa crospovidon với lượng khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa crospovidon với lượng khoảng 5% khối lượng tính

theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri tinh bột glycolat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 8%, chẳng hạn như từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% hoặc khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa natri tinh bột glycolat với lượng khoảng 2% đến khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa natri tinh bột glycolat với lượng khoảng 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa natri tinh bột glycolat với lượng khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa natri tinh bột glycolat với lượng khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa croscarmenloza natri với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 8%, chẳng hạn như từ khoảng 0,5% đến khoảng 5% hoặc khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa croscarmenloza natri với lượng khoảng 2% đến khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa croscarmenloza natri với lượng khoảng 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa croscarmenloza natri với lượng khoảng 4% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa croscarmenloza natri với lượng khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Các chất gắn kết được phân loại là các tá dược mà mang lại sự gắn kết cần thiết cho khả năng sản xuất của các dạng liều rắn dùng qua đường miệng. Lượng chất gắn kết trong viên nén hoặc viên nang được đề xuất trong bản mô tả này thay đổi dựa vào, ví dụ, loại chất gắn kết (các tính chất như phân tử lượng, độ hòa tan, và độ nhớt), loại và lượng tá dược, loại và lượng composit, và dạng liều của nó, và chế phẩm (phương pháp tạo hạt và phương pháp tạo viên nén).

Các tác nhân gắn kết minh họa bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hypromenloza, hypromenloza axetat succinat, metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxyetyl metylxenluloza, tinh bột hydroxypropyl, povidon, bột ngô, bột khoai tây, bột gạo, và gelatin, và các hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm

hypromenloza, povidon, metyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat (PVPVA), hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMCAS), và các hỗn hợp của nó. Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm hypromenloza. Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm povidon (PVPK-30). Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm metyl xenluloza. Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza. Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat (PVPVA). Theo một phương án, chất gắn kết bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat (HPMCAS).

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa chất gắn kết với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hypromenloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hypromenloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hypromenloza với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa povidon với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa povidon với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa povidon với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%,

khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa methyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa methyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa methyl xenluloza với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hydroxypropyl xenluloza với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa polyvinylpyrrolidon/vinyl axetat (PVPVA) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa PVPVA với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa PVPVA với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat (HPMCAS) với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các

phương án nhất định, dược phẩm này chứa HPMCAS với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 5%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 2% đến khoảng 5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa HPMCAS với lượng khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, hoặc khoảng 10% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm chất gây trượt, là tá dược được sử dụng ở dạng liều rắn dùng qua đường miệng để làm tăng khả năng chảy của bột. Chất gây trượt minh họa bao gồm silic dioxit, silic dioxit dạng keo, tribazo canxi phosphat, magie stearat, magie trisilic oxit, bột xenluloza, bột talc, tinh bột, và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, chất gây trượt này là silic dioxit dạng keo, tinh bột, và bột talc. Theo một phương án, chất gây trượt này là silic dioxit dạng keo. Theo một phương án, chất gây trượt này là tinh bột. Theo một phương án, chất gây trượt này là bột talc.

Theo các phương án nhất định, chất gây trượt này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng chất gây trượt này là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%, hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, lượng chất gây trượt này là khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic dioxit dạng keo với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa silic dioxit dạng keo với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa tinh bột với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng

khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa bột talc trong tá dược trong hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm còn bao gồm chất làm trơn, là tá dược mà làm giảm ma sát giữa các hạt và độ dính/độ bám dính vào máy khoan và máy dập viên nén. Các chất bôi trơn làm ví dụ minh họa bao gồm magie stearat (loại rau), canxi stearat, kẽm stearat, sucroza stearat, axit stearic, silic oxit, bột talc, mạch nha, glyxeryl behenat, dầu thực vật được hydro hóa, polyetylen glycol, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, leuxin, magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat, natri stearyl fumarat, rượu polyvinyllic, magie lauryl sulfat, và các hỗn hợp của nó. Theo các phương án nhất định, chất bôi trơn là natri stearyl fumarat, magie stearat, bột talc, silic oxit, axit stearic, và glyxeryl behenat. Theo một phương án, chất bôi trơn là natri stearyl fumarat. Theo một phương án, chất bôi trơn là magie stearat. Theo một phương án, chất bôi trơn là bột talc. Theo một phương án, chất bôi trơn là silic oxit. Theo một phương án, chất bôi trơn là axit stearic. Theo một phương án, chất bôi trơn là glyxeryl behenat.

Theo các phương án nhất định, chất bôi trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng chất bôi trơn là nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 2% hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng chất bôi trơn là khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri stearyl fumarat với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri stearyl fumarat với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng

1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa magie stearat với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa magie stearat với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic oxit với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic oxit với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa axit stearic với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa axit stearic với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa glyxeryl behenat với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 3%; từ khoảng 0,5% đến khoảng 2%; hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa glyxeryl behenat với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Chất hoạt động bề mặt hoặc chất tạo ẩm là các tá dược làm tăng đặc tính tạo ẩm và giúp trong việc hòa tan tác nhân hoạt tính. Các chất hoạt động bề mặt và tác nhân tạo ẩm minh họa bao gồm natri lauryl sulfat (SLS), vitamin E hoặc dẫn xuất của nó (chẳng hạn, vitamin E TPGS), docusat natri, natri dodexyl sulfat, polysorbat (như Tween 20 và Tween 80), poloxame (như Poloxamer 335 và Poloxamer 407), glyxeryl monooleat, Span 65, Span 25, Capryol 90, copolyme pluronic (chẳng hạn, Pluronic F108, Pluronic P-123), và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này là natri lauryl sulfat, poloxame, copolyme pluronic, và polysorbat. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt này là natri lauryl sulfat. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt này là poloxame. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt này là copolyme pluronic. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt này là polysorbat.

Theo các phương án nhất định, chất hoạt động bề mặt này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, lượng chất hoạt động bề mặt này là nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,5% hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này có mặt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri lauryl sulfat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa natri lauryl sulfat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% hoặc khoảng 1% đến khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa natri lauryl sulfat với lượng khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa poloxame với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa poloxame với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% hoặc khoảng 1% đến khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa poloxame với lượng khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa copolyme pluronic với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa copolyme pluronic với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% hoặc khoảng 1% đến khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa copolyme pluronic với lượng khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa polysorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 3% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa polysorbat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% hoặc khoảng 1% đến khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa polysorbat với lượng khoảng 0,5%, khoảng 1%, khoảng 1,5%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

The dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược trong hạt dược dụng bổ sung không phải các tá dược nêu trên. Các ví dụ về các tá dược bổ sung này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất tăng cường độ hòa tan, chất làm ổn định, chất điều chỉnh độ pH, chất phủ, và chất màu.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất là ở dạng viên nén và có thể bao gồm tác nhân phủ, như, ví dụ rượu polyvinyllic.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất là ở dạng viên nén và có thể bao gồm chất màu, như, ví dụ titan dioxide.

Các tá dược ngoài hạt

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả bao gồm một hoặc nhiều tá dược ngoài hạt được chọn từ chất gây trượt và chất bôi trơn.

Theo các phương án nhất định, chất gây trượt được sử dụng trong các tá dược ngoài hạt là silic dioxide dạng keo, tinh bột, và bột talc. Theo một phương án, chất gây trượt này là silic dioxide dạng keo. Theo một phương án, chất gây trượt này là tinh bột. Theo một phương án, chất gây trượt này là bột talc.

Theo một số phương án, chất gây trượt này có mặt trong các tá dược ngoài hạt

với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng chất gây trượt trong các tá dược ngoài hạt là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%, hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, lượng chất gây trượt trong các tá dược ngoài hạt là khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, hoặc khoảng 1% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic dioxid dạng keo trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa silic dioxid dạng keo trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, hoặc khoảng 1% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa tinh bột trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa tinh bột trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, hoặc khoảng 1% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 2%; từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5%; hoặc từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,0% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo một phương án, dược phẩm này chứa bột talc trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, hoặc khoảng 1% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, tác nhân làm trơn được sử dụng trong các tá dược ngoài hạt là natri stearyl fumarat, magie stearat, bột talc, silic oxit, axit stearic, và glyxeryl behenat. Theo một phương án, chất bôi trơn là natri stearyl fumarat. Theo một phương án, chất bôi trơn là magie stearat. Theo một phương án, chất bôi trơn là bột talc. Theo một phương án, chất bôi trơn là silic oxit. Theo một phương án, chất bôi trơn là axit stearic. Theo một phương án, chất bôi trơn là glyxeryl behenat.

Theo các phương án nhất định, chất bôi trơn có mặt trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, lượng tác nhân làm trơn trong các tá dược ngoài hạt là khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri stearyl fumarat trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa natri stearyl fumarat trong tá dược trong hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, hoặc khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa magie stearat trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa magie stearat trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa bột talc trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic oxit trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa silic oxit trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa axit stearic trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo

tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa axit stearic trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa glyxeryl behenat trong các tá dược ngoài hạt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến khoảng 1,5% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa glyxeryl behenat trong các tá dược ngoài hạt với lượng khoảng 0,5%, khoảng 0,75%, khoảng 1%, khoảng 1,25%, khoảng 1,5%, khoảng 1,75%, hoặc khoảng 2% khối lượng tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể chứa các tá dược ngoài hạt khác nhau không phải các tá dược nêu trên, mà là dược dụng và được sử dụng làm tá dược. Các ví dụ về các tá dược khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất pha loãng, các chất gây rã, chất tạo màu, chất phủ, và chất tạo hương.

Dược phẩm

Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 hoặc muối dược dụng của nó được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 20% khối lượng của dược phẩm, (các) chất pha loãng được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 76,5% khối lượng đến 83% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 5% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng của dược phẩm, như vậy tổng cộng bằng 100% khối lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, muối dược dụng của hợp chất 1 là muối Tris.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 hoặc muối dược dụng của nó được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 48% khối lượng đến 60% khối lượng của dược phẩm, (các) chất pha loãng được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 37,5% khối lượng đến 44% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 6% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng của dược phẩm, như vậy tổng cộng bằng 100% khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, muối dược dụng của hợp chất 1 là muối Tris.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 36% khối lượng đến 54% khối lượng của dược phẩm, (các) chất pha loãng được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 40,5% khối lượng đến 45% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 8% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng của dược phẩm, như vậy tổng cộng bằng 100% khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, muối được dụng của hợp chất 1 là muối Tris.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 42% khối lượng đến 63% khối lượng của dược phẩm, (các) chất pha loãng được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 32,5% khối lượng đến 38% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 8% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 3% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng của dược phẩm, như vậy tổng cộng bằng 100% khối lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, muối được dụng của hợp chất 1 là muối Tris.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 47% khối lượng đến 70% khối lượng của dược phẩm, (các) chất pha loãng được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 26,5% khối lượng đến 32% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 9% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng

đến 3% khối lượng của dược phẩm, chất bôi trơn được tạo ra với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng của dược phẩm, như vậy tổng cộng bằng 100% khối lượng của chế phẩm. Theo một số phương án, muối được dụng của hợp chất 1 là muối Tris.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa một phần trong hạt và một phần ngoài hạt. Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm trong bản mô tả này bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó, chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất gây trượt, và chất bôi trơn. Theo một số phương án, phần ngoài hạt của dược phẩm bao gồm một lượng khác là chất gây trượt và chất bôi trơn.

Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm trong bản mô tả này bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó, chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, và chất bôi trơn. Theo một số phương án, phần ngoài hạt của dược phẩm trong bản mô tả này bao gồm một lượng nữa là chất bôi trơn.

Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm trong bản mô tả này bao gồm Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó, chất pha loãng, chất gây rã, và chất bôi trơn. Theo một số phương án, dược phẩm không có phần ngoài hạt.

Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm trong bản mô tả này bao gồm: Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 37% khối lượng đến 50% khối lượng của dược phẩm, chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 41% khối lượng đến 45% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 8% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm này chứa: Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 42% khối lượng đến 63% khối lượng của dược phẩm, chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 32% khối lượng đến 38% khối lượng của dược phẩm, chất

gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 8% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, phần trong hạt của dược phẩm này chứa: Hợp chất 1 hoặc muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 51% khối lượng đến 68% khối lượng của dược phẩm, chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 26% khối lượng đến 32% khối lượng của dược phẩm, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng của dược phẩm, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 9% khối lượng của dược phẩm, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng của dược phẩm, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng của dược phẩm.

Theo một số phương án, phần ngoài hạt của dược phẩm này chứa: một lượng nữa là chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1% khối lượng của dược phẩm, và một lượng nữa là chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm. Theo một số phương án, phần ngoài hạt của dược phẩm này chứa một lượng nữa là chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 1,5% khối lượng của dược phẩm

Chất phân tán dạng rắn

Dược phẩm chứa chất phân tán dạng rắn của hợp chất có tác dụng trị liệu trong hỗn hợp có thể tạo ra các tính chất hóa học và lý học cải thiện và có thể được bào chế bằng cách tạo thành dung dịch đồng nhất hoặc làm nóng chảy hợp chất có hoạt tính trị liệu và vật liệu nền sau đó bằng cách làm đặc hỗn hợp bằng cách làm lạnh, hoặc loại bỏ dung môi. Chất phân tán dạng rắn của các hợp chất có hoạt tính trị liệu này thường thể hiện làm tăng độ sinh khả dụng khi được dùng qua đường miệng so với dược phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất không được phân tán.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất phân tán" đề cập đến hệ phân tán trong

đó một chất (pha phân tán) được phân bố, ở các đơn vị rời rạc, thông qua chất thứ hai (pha liên tục hoặc chất dẫn thuốc). Nhìn chung, pha phân tán có thể là rắn, lỏng hoặc khí. Trong trường hợp của chất phân tán rắn, các pha phân tán hoặc pha liên tục cả hai đều là chất rắn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất phân tán rắn dạng vô định hình" nhìn chung cập đến chất phân tán rắn của hai hoặc nhiều thành phần, thường là hợp chất có hoạt tính trị liệu và polyme (hoặc các polyme), nhưng có thể chứa các thành phần khác như các chất hoạt động bề mặt hoặc các tá dược khác, trong đó hợp chất có hoạt tính trị liệu là trong pha vô định hình. Theo một số phương án, chất phân tán rắn dạng vô định hình bao gồm (các) polyme (và tùy ý là chất hoạt động bề mặt) tạo nên pha phân tán, và hợp chất có hoạt tính trị liệu tạo thành pha liên tục. Theo một số phương án, chất phân tán rắn dạng vô định hình bao gồm (các) polyme (và tùy ý là chất hoạt động bề mặt) tạo thành pha liên tục, và hợp chất có hoạt tính trị liệu tạo thành pha phân tán. Theo một số phương án, hợp chất có hoạt tính trị liệu chủ yếu là dạng vô định hình. Theo các phương án khác, hợp chất có hoạt tính trị liệu chủ yếu là dạng tinh thể.

Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1, và một hoặc nhiều polyme. Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1, một hoặc nhiều polyme, và một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1, và một polyme. Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1, một polyme, và chất hoạt động bề mặt. Theo các phương án nhất định, dạng tự do của hợp chất 1 được sử dụng trong chất phân tán rắn. Theo các phương án khác, muối được dụng của hợp chất 1 được sử dụng trong chất phân tán rắn. Theo các phương án nhất định, muối được dụng của hợp chất 1 được sử dụng trong chất phân tán rắn là muối Tris của hợp chất 1. Theo các phương án khác, muối được dụng của hợp chất 1 được sử dụng trong chất phân tán rắn là muối natri của hợp chất 1.

Theo một số phương án, polyme này được chọn từ hydroxypropyl methyl xenluloza (HPMC), hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat (HPMCAS),

hydroxypropyl metyl xenluloza phtalat (HPMCP), hydroxypropyl xenluloza (HPC), etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, và polyvinylpyrrolidon (PVP), và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, polyme này là polyme gốc xenluloza như HPMC, HPMCAS, HPC, và etylxenluloza. Theo các phương án khác, polyme này là HPMCAS.

Theo một số phương án, polyme này có mặt trong chất phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 90% khối lượng (chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 80% khối lượng; nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng; nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 60% khối lượng; hoặc nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 35% khối lượng). Theo một số phương án, polyme này (hoặc một hoặc nhiều polyme) có mặt trong chất phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 80% khối lượng, ví dụ từ khoảng 30% khối lượng đến 75% khối lượng, hoặc từ khoảng 40% khối lượng đến 65% khối lượng, hoặc từ khoảng 45% khối lượng đến 55% khối lượng, ví dụ, khoảng 46% khối lượng, khoảng 47% khối lượng, khoảng 48% khối lượng, khoảng 49% khối lượng, khoảng 50% khối lượng, khoảng 51% khối lượng, khoảng 52% khối lượng, khoảng 53% khối lượng, hoặc khoảng 54% khối lượng. Theo một số phương án, polyme này (hoặc một hoặc nhiều polyme) có mặt trong chất phân tán rắn với lượng khoảng 48% khối lượng, khoảng 48,5% khối lượng, khoảng 49% khối lượng, khoảng 49,5% khối lượng, khoảng 50% khối lượng, khoảng 50,5% khối lượng, khoảng 51% khối lượng, khoảng 51,5% khối lượng, khoảng 52% khối lượng, hoặc khoảng 52,5% khối lượng.

Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 có mặt trong chất phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng và 90% khối lượng (chẳng hạn, nằm trong khoảng từ 20% khối lượng đến 80% khối lượng; nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng; nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 60% khối lượng; hoặc nằm trong khoảng từ 15% khối lượng đến 35% khối lượng). Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 có mặt trong chất phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 80% khối lượng, ví dụ từ khoảng 30% khối lượng đến 75% khối lượng, hoặc từ khoảng 40% khối lượng đến 65% khối lượng, hoặc từ khoảng 45% khối lượng đến 55% khối lượng, ví dụ, khoảng 46% khối lượng, khoảng 47% khối lượng, khoảng 48% khối lượng, khoảng 49% khối lượng, khoảng 50% khối lượng,

khoảng 51% khối lượng, khoảng 52% khối lượng, khoảng 53% khối lượng, khoảng 54% khối lượng, hoặc khoảng 60% khối lượng. Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 có mặt trong chất phân tán rắn dạng vô định hình với lượng khoảng 48% khối lượng, khoảng 48,5% khối lượng, khoảng 49% khối lượng, khoảng 49,5% khối lượng, khoảng 50% khối lượng, khoảng 50,5% khối lượng, khoảng 51% khối lượng, khoảng 51,5% khối lượng, khoảng 52% khối lượng, hoặc khoảng 52,5% khối lượng.

Theo một số phương án, chất phân tán rắn còn bao gồm chất hoạt động bề mặt. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này được chọn từ natri lauryl sulfat (SLS), vitamin E hoặc dẫn xuất của nó (chẳng hạn, vitamin E TPGS), docusat natri, natri dodexyl sulfat, polysorbat (như Tween 20 và Tween 80), poloxame (như Poloxamer 335 và Poloxamer 407), glyxeryl monooleat, Span 65, Span 25, Capryol 90, copolyme pluronic (chẳng hạn, Pluronic F108, Pluronic P-123), và các hỗn hợp của nó. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này là SLS. Theo các phương án khác, chất hoạt động bề mặt này là vitamin E hoặc dẫn xuất của nó (chẳng hạn, vitamin E TPGS).

Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này có mặt trong chất phân tán rắn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 10% khối lượng, ví dụ từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2% khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng đến 3% khối lượng, từ khoảng 1% khối lượng đến 4% khối lượng, hoặc từ khoảng 1% khối lượng đến 5% khối lượng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này có mặt trong chất phân tán rắn với lượng khoảng 0,1% khối lượng, khoảng 0,2% khối lượng, khoảng 0,3% khối lượng, khoảng 0,4% khối lượng, khoảng 0,5% khối lượng, khoảng 0,6% khối lượng, khoảng 0,7% khối lượng, khoảng 0,8% khối lượng, khoảng 0,9% khối lượng, hoặc khoảng 1% khối lượng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt này có mặt trong chất phân tán rắn với lượng khoảng 0,5% khối lượng, khoảng 1% khối lượng, khoảng 1,5% khối lượng, khoảng 2% khối lượng, khoảng 2,5% khối lượng, khoảng 3% khối lượng, khoảng 3,5% khối lượng, khoảng 4% khối lượng, khoảng 4,5% khối lượng, hoặc khoảng 5% khối lượng.

Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 và HPMCAS. Theo một số phương án, chất phân tán rắn chủ yếu bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri

của hợp chất 1 và HPMCAS. Theo một số phương án, chất phân tán rắn bao gồm Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 và HPMCAS. Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 và HPMCAS có mặt với tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 3:1 đến khoảng 1:3, hoặc nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 1:2, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến khoảng 1:1,5. Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 và HPMCAS có mặt với tỷ lệ khối lượng khoảng 1:1.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chất phân tán rắn của hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc sấy phun hỗn hợp chứa Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1, polyme, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp.

Theo một số phương án, dung môi này là dung môi bay hơi (chẳng hạn, metylen clorua, axeton, metanol, etanol, clorofom, tetrahydrofuran (THF), hoặc hỗn hợp của nó). Theo một số phương án, dung môi này axeton.

Theo một số phương án, Hợp chất 1, hoặc muối được dụng của hợp chất 1, hoặc muối Tris của hợp chất 1, hoặc muối natri của hợp chất 1 có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu trong quy trình sấy phun để điều chế chất phân tán rắn. Theo một số phương án, một trong các dạng tinh thể được mô tả ở đây có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu trong quy trình sấy phụ.

Việc sấy phun liên quan đến phun dung dịch lỏng chứa, chẳng hạn, chất rắn và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, và loại bỏ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi. Quá trình nguyên tử hoá có thể được thực hiện, ví dụ, thông qua vòi phun hai chất lỏng hoặc vòi áp lực hoặc vòi điện âm hoặc trên đĩa quay. Loại bỏ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi có thể cần bước làm khô sau đó, như sấy khay, sấy khô tầng chất lỏng (chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C), sấy khô chân không, sấy khô vi sóng, sấy khô trống quay hoặc sấy chân không lưỡng tính (chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 200°C). Các kỹ thuật và các phương

pháp để sấy phun có thể được tìm thấy trong tài liệu: Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); và Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

Chế phẩm dạng viên nang làm ví dụ

Các chế phẩm để dùng qua đường miệng cũng có thể có mặt dưới dạng viên nang gelatin cứng hoặc viên nang hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC) trong đó thành phần hoạt tính được trộn với chất pha loãng rắn trơ, chẳng hạn như, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh và các hỗn hợp của nó, hoặc viên nang gelatin mềm, trong đó thành phần hoạt tính được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nang được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm khoảng 10% khối lượng đến 20% khối lượng của muối Tris của hợp chất 1 tính theo tổng khối lượng của viên nang và tá dược chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 76,5% khối lượng đến 83% khối lượng viên nang, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 5% khối lượng viên nang, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng viên nang, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nang. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nang được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 48% khối lượng đến 60% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nang, và các tá dược chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 37,5% khối lượng đến 44% khối lượng viên nang, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 6% khối lượng viên nang, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng viên nang. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nang được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 37% khối lượng đến 50% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nang; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 41% khối lượng đến 45% khối lượng,

chất gây rã với lượng nằm trong khoảng 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng 2% khối lượng đến 8% khối lượng chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3% khối lượng, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng ; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nang. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nang được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 lượng nằm trong khoảng từ 42% khối lượng đến 63% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nang; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng lượng nằm trong khoảng từ 32% khối lượng đến 38% khối lượng, chất gây rã lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 8% khối lượng, chất hoạt động bề mặt lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 2% khối lượng, chất gây trượt lượng nằm trong khoảng từ 0% khối lượng đến 3,0% khối lượng, chất bôi trơn lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nang. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nang được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 lượng nằm trong khoảng từ khoảng 51% khối lượng đến 68% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nang; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 26% khối lượng đến 32% khối lượng, chất gây rã lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% khối lượng đến 9% khối lượng, chất hoạt động bề mặt lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2% khối lượng, chất gây trượt lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 3,0% khối lượng, chất bôi trơn lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng ; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt lượng nằm trong khoảng

từ khoảng 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nang. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Chế phẩm dạng viên nén làm ví dụ

Đối với các hợp phần viên nén, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó trong hỗn hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng được sử dụng để bào chế viên nén có thể được sử dụng. Các ví dụ về các tá dược này bao gồm mà không giới hạn các chất pha loãng, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, natri phosphat; các tác nhân tạo hạt và làm phân rã, ví dụ, bột ngô, hoặc axit alginic; các tác nhân gắn kết, ví dụ tinh bột, gelatin hoặc acacia, và các chất bôi trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén này có thể không được bao hoặc chúng có thể được bao bằng các kỹ thuật bao đã biết để làm chậm sự phân rã và hấp phụ trong đường dạ dày ruột non và do đó tạo ra tác dụng trị liệu kéo dài trong khoảng thời gian mong muốn. Ví dụ, nguyên liệu trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng.

Theo các phương án nhất định, viên nén là viên nén được bao. Theo các phương án nhất định, lớp bao là lớp bao màng. Theo các phương án nhất định, chất bao là Opadry II. Theo các phương án nhất định, chất bao bao gồm rượu polyvinyllic.

Phương pháp thông thường bất kỳ để thu được viên nén có thể được sử dụng, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong dược điển như dược điển Mỹ (U.S. Pharmacopeia), và dược điển châu Âu (European Pharmacopoeia), có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nén được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 20% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nén và các tá dược chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 76,5% khối lượng đến 83% khối lượng viên nén, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 5% khối lượng viên nén, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng viên nén, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nén. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nén được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 48% khối

lượng đến 60% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nén, và các tá dược chứa chất pha loãng (hoặc một hoặc nhiều chất pha loãng) với lượng nằm trong khoảng từ 37,5% khối lượng đến 44% khối lượng viên nén, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 6% khối lượng viên nén, và chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng viên nén. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nén được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 37% khối lượng đến 50% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nén; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 41% khối lượng đến 45% khối lượng, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 8% khối lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 3% khối lượng, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nén. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nén được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 42% khối lượng đến 63% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nén; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 32% khối lượng đến 38% khối lượng, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 8% khối lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2% khối lượng, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 3,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ đến khoảng 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng,

tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nén. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Theo một số phương án, chế phẩm viên nén được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 51% khối lượng đến 68% khối lượng tính theo tổng khối lượng của viên nén; tá dược trong hạt chứa (các) chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 26% khối lượng đến 32% khối lượng, chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 2% khối lượng đến 4% khối lượng, chất gắn kết với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% khối lượng đến 9% khối lượng, chất hoạt động bề mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2% khối lượng, chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 3,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 3,0% khối lượng; và các tá dược ngoài hạt chứa chất gây trượt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0% khối lượng đến 2,0% khối lượng, chất bôi trơn với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% khối lượng đến 2,0% khối lượng, tất cả tính theo tổng khối lượng của viên nén. Theo một phương án, muối Tris bao gồm muối Tris Dạng C.

Các chế phẩm khác

Đối với huyền phù chứa nước, hợp chất của sáng chế được trộn với các tá dược thích hợp để duy trì huyền phù ổn định. Các ví dụ về các tá dược này bao gồm nhưng không giới hạn ở, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia.

Huyền phù dùng qua đường miệng cũng có thể chứa chất làm phân tán hoặc chất tạo ẩm, như phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của alkylene oxit với axit béo, ví dụ polyoxyetylen stearat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo chuỗi dài, ví dụ, heptadecaetylenoxyetanol, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Huyền phù chứa nước có thể còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều

chất tạo hương, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Huyền phù dạng dầu có thể được phối trộn bằng cách tạo huyền phù hợp chất của sáng chế trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu ô liu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Huyền phù dạng dầu có thể chứa chất làm đặc, ví dụ sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetylic.

Chất tạo ngọt như các chất được nêu ở trên, và chất tạo hương có thể được bổ sung để tạo ra các chế phẩm để uống ngon miệng. Các hợp phần này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Bột và hạt phân tán thích hợp để điều chế huyền phù chứa nước bằng cách bổ sung nước có thể được tạo chế phẩm bằng cách tạo ra hợp chất của sáng chế trong hỗn hợp với chất phân tán hoặc chất tạo ẩm, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Chất làm phân tán hoặc chất tạo ẩm thích hợp và các chất tạo huyền phù được minh họa bằng phương pháp đã được mô tả ở trên. Các tá được bổ sung, ví dụ chất tạo ngọt, chất tạo hương và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm của sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ dầu ô liu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng và các hỗn hợp của nó. Các chất tạo nhũ tương thích hợp có thể là gồm có trong tự nhiên, ví dụ gồm acaxia hoặc gồm tragacanth, phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ đậu tương, lexitin, và este hoặc este một phần thu được từ axit béo và hexitol, anhydrit, ví dụ sorbitan monoleat, và các sản phẩm ngưng tụ bão hòa của este một phần đã nêu với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monoleat. Nhũ tương có thể còn chứa chất tạo ngọt và chất tạo hương.

Si-rô và cồn ngọt có thể được phối trộn với chất tạo ngọt, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các chế phẩm này có thể còn chứa thuốc giảm đau, chất bảo quản, và chất tạo hương và chất tạo màu. Dược phẩm có thể ở dạng thuốc tiêm vô trùng, huyền phù chứa nước hoặc huyền phù dạng dầu. Huyền phù này có thể được phối trộn theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bằng cách sử dụng một trong nhiều chất làm phân tán hoặc chất tạo ẩm thích hợp và các chất huyền phù mà đã được đề cập ở trên. Thuốc tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hoá, ví dụ dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và các dung môi chấp

nhận được mà có thể được sử dụng là mannitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng thông thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, bất kỳ loại dầu nhẹ không bay hơi nào đều có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể dùng trong việc điều chế thuốc tiêm.

Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó cũng có thể được dùng ở dạng thuốc đạn để dùng thuốc trong trực tràng. Các hợp phần này có thể được điều chế bằng cách trộn thuốc với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở dạng rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu này là bơ cacao, sáp ong, và polyetylen glycol.

Các hợp phần để dùng ngoài đường tiêu hóa được dùng trong môi trường vô trùng. Tùy thuộc vào chất dẫn thuốc được sử dụng và nồng độ của thuốc trong chế phẩm, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc có thể là dạng huyền phù hoặc dung dịch chứa thuốc hòa tan. Các chất phụ trợ như thuốc gây tê cục bộ, chất bảo quản và chất đệm cũng có thể được bổ sung vào các hợp phần dùng ngoài đường tiêu hóa.

Phương án khác của sáng chế là chế phẩm lỏng chứa muối natri của hợp chất 1 mà thích hợp để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Thông thường là, chế phẩm dạng lỏng là nước. Để dùng đường uống, một số chất tạo ngọt và / hoặc chất tạo hương và / hoặc chất tạo màu có thể được bổ sung.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược thuốc để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào bệnh nhân được điều trị và đường dùng cụ thể. Theo các phương án nhất định, dược phẩm này chứa hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 10 mg đến khoảng 1500 mg (dựa vào trọng lượng của dạng tự do của hợp chất 1, ngoài khối lượng của chất confome bất kỳ, confome của muối, nước hydrat hóa, dung môi solvat hóa và dạng tương tự). Theo một số phương án, dược phẩm này chứa Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 90 mg đến khoảng 240 mg; nằm trong khoảng từ 100 mg đến khoảng 240 mg; nằm trong khoảng từ 10 mg đến khoảng 500 mg; hoặc nằm trong khoảng từ 10 mg đến khoảng 1000 mg. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó với lượng khoảng 10 mg, khoảng 25 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 110 mg, khoảng 120 mg,

khoảng 125 mg, khoảng 130 mg, khoảng 140 mg, khoảng 150 mg, khoảng 160 mg, khoảng 170 mg, khoảng 175 mg, khoảng 180 mg, khoảng 190 mg, khoảng 200 mg, khoảng 210 mg, khoảng 220 mg, khoảng 225 mg, khoảng 230 mg, khoảng 240 mg, khoảng 250 mg, khoảng 260 mg, khoảng 270 mg, khoảng 275 mg, khoảng 280 mg, khoảng 290 mg, hoặc khoảng 300 mg. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, khoảng 500 mg, khoảng 550 mg, khoảng 600 mg, khoảng 650 mg, khoảng 700 mg, khoảng 750 mg, khoảng 800 mg, khoảng 850 mg, khoảng 900 mg, khoảng 950 mg, khoảng 1000 mg, khoảng 1050 mg, khoảng 1100 mg, khoảng 1150 mg, khoảng 1200 mg, khoảng 1250 mg, khoảng 1300 mg, khoảng 1350 mg, khoảng 1400 mg, hoặc khoảng 1450 mg, hoặc khoảng 1500 mg. Theo các phương án nhất định, dược phẩm ở dạng liều lượng có thể chấp nhận được qua đường uống, chẳng hạn như viên nang, và bao gồm muối Tris của hợp chất 1 với lượng khoảng 50 mg, khoảng 75 mg, khoảng 90 mg, khoảng 100 mg, khoảng 110 mg, khoảng 120 mg, khoảng 125 mg, khoảng 130 mg, khoảng 140 mg, khoảng 150 mg, khoảng 160 mg, khoảng 170 mg, khoảng 175 mg, khoảng 180 mg, khoảng 190 mg, khoảng 200 mg, khoảng 210 mg, khoảng 220 mg, khoảng 225 mg, khoảng 230 mg, khoảng 240 mg, khoảng 250 mg, khoảng 260 mg, khoảng 270 mg, khoảng 275 mg, khoảng 280 mg, khoảng 290 mg, hoặc khoảng 300 mg.

Phương pháp điều trị, sử dụng để bào chế thuốc, các muối hoặc các dạng tinh thể để sử dụng trong điều trị bệnh

Theo một khía cạnh, dạng tinh thể và dạng vô định hình được mô tả ở đây và dược phẩm chứa nó là các chất ức chế của DHODH (nhưng không bị giới hạn ở các dạng này), và thường hữu ích để điều trị tình trạng bệnh cơ bản của DHODH. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1 được mô tả trong đoạn dưới đây bao gồm dạng bất kỳ của muối Tris theo các phương án từ thứ nhất đến thứ 25 được mô tả ở trên. Dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong đoạn dưới đây bao gồm dạng bất kỳ của dạng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ phương án thứ 27 đến phương án thứ 59 được mô tả ở trên.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc dược phẩm chứa nó. Theo một khía cạnh khác nữa,

sáng chế đề cập đến việc sử dụng muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, bệnh ung thư bao gồm khối u rắn. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ ung thư phổi, ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, u hắc sắc tố, u nguyên bào thần kinh đệm, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư tuyến tụy, ung thư xương, ung thư đầu và cổ, ung thư da, ung thư nội mạc tử cung ác tính da hoặc nội nhĩ, ung thư biểu mô tử cung, caxinom âm đạo, caxinom âm hộ, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacom mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, khối u rắn ở trẻ vị thành niên, ung thư thận hoặc niệu quản, ung thư biểu mô của bề thận, khối u của hệ thần kinh trung ương (CNS), hình thành mạch khối u, khối u trực cột sống, u thần kinh đệm cuống não, u tuyến tuyến yên, sacom Kaposi, ung thư dạng biểu bì, ung thư tế bào vảy, ung thư do môi trường gây ra, và ung thư đột biến PTEN. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ ung thư đường mật hoặc ung thư quanh bóng Vater, ung thư phổi tế bào không nhỏ, caxinom phế quản phế nang, ung thư gan, ung thư buồng trứng, và ung thư đường tiêu hóa trên. Theo một phương án khác nữa, bệnh ung thư là ung thư máu. Theo một phương án, ung thư máu được chọn từ u tủy, u lympho, và bệnh bạch cầu. Theo một phương án, ung thư máu được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính, đa u tủy, bệnh bạch cầu tăng sản tế bào B, bệnh bạch cầu tăng lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tăng lympho bào mạn tính, bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho có nang, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào lớn tuyến giáp không biệt hóa, u lympho tế bào vỏ não, ung thư hạch bạch huyết lympho bào của bàng quang, u lympho CNS sơ cấp, và u lympho tế bào T; Theo một phương án, ung thư máu được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính kháng hóa trị liệu, bệnh bạch cầu tủy cấp tính kháng cytarabin, bệnh bạch cầu đơn bào cấp tính, bệnh bạch cầu tăng lympho cấp tính, u lympho tế bào B, u lympho tế bào hỗn hợp lan tỏa, hội chứng rối loạn sinh tủy, rối loạn sinh tủy/tân sinh tăng sinh tủy, u lympho tràn dịch sơ cấp, chứng tăng hồng-bạch cầu, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính, bệnh bạch cầu đơn bào mạn tính, u lympho tế bào B lớn lan tỏa hai yếu tố, và u lympho bào tế bào B

lớn lan tỏa ba yếu tố. Theo một phương án, ung thư máu được chọn từ u lympho nguyên bào miễn dịch mạch máu, u lympho Burkitt, u lympho giống Burkitt, u lympho tế bào NK nguyên bào, u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho MALT, u lympho tế bào B lớn trung thất, u lympho tế bào B vùng rìa ở hạch, u lympho dòng lympho bào nhỏ, u lympho tuyến giáp, u lympho có nang, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, giảm lượng tiểu cầu vô căn, bệnh xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, và bệnh tăng hồng cầu vô căn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, trong đó bệnh ung thư đáp ứng với sự ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1 (hoặc một trong các dạng tinh thể được mô tả của nó), muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư đáp ứng với sự ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư đáp ứng với sự ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza. Theo một phương án, bệnh ung thư có thể được chọn từ danh mục các bệnh ung thư được mô tả ở trên.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh tự miễn, hoặc rối loạn viêm ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1 (hoặc một trong các dạng tinh thể được mô tả của nó), muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh tự miễn, hoặc rối loạn viêm. Theo một khía cạnh

khác nữa, sáng chế đề cập đến muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1, muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ các bệnh qua trung gian virus, bệnh thải bỏ mảnh ghép, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh tự miễn, hoặc rối loạn viêm.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế sự phát triển và/hoặc di căn của các tế bào khối u ở đối tượng trong đó các tế bào khối u đáp ứng với sự ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza, bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1 (hoặc một trong các dạng tinh thể được mô tả của nó), muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế enzym dihydroorotat dehydrogenaza ở đối tượng trong đó các tế bào khối u đáp ứng với sự ức chế của enzym dihydroorotat dehydrogenaza, phương pháp này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu của muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất 1 (hoặc một trong các dạng tinh thể được mô tả của nó), muối natri của hợp chất 1, dạng tinh thể của hợp chất 1, hoặc được phẩm chứa nó.

Phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị đối tượng mắc bệnh ung thư bằng Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó. Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó tốt hơn là được tạo ra dưới dạng i) muối Tris (chẳng hạn, ở dạng vô định hình hoặc ở một trong các dạng tinh thể được mô tả); ii) muối natri của hợp chất 1; iii) các dạng tinh thể được mô tả của hợp chất 1; hoặc iv) dạng vô định hình của hợp chất 1. Bệnh ung thư đang được điều trị là bệnh ung thư máu được chọn từ u tủy, u lympho, bệnh bạch cầu, như bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh tăng sinh tủy mạn tính, bệnh gamma thể đơn dòng không chắc chắn, hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh thoái hóa tinh bột, và rối loạn sinh tủy/tân sinh tăng sinh tủy; bệnh tủy xương đang được điều trị được chọn từ đa u tủy, bệnh thoái hóa tinh bột, u tương bào, bệnh gamma thể đơn dòng không xác định, bệnh u tủy không triệu chứng, bệnh u tủy có triệu chứng và bệnh Kahler; u lympho đang được điều trị được chọn từ u lympho tế bào lớn tuyến giáp không biệt hóa, u lympho Burkitt, u lympho giống Burkitt, u lympho tế bào T ở da, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, u lympho MALT, u lympho tế bào vỏ não, u lympho tế bào B lớn trung thất, u lympho tế bào B vùng rìa ở hạch, u lympho dòng lympho bào nhỏ, u lympho tuyến giáp, và bệnh

tăng globulin đại phân tử Waldenstrom; bệnh tăng sinh tủy mạn tính đang được điều trị được chọn từ bệnh tăng tiểu cầu thứ phát chính, bệnh xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, và bệnh đa hồng cầu; và bệnh bạch cầu đang được điều trị được chọn từ bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính, và bệnh bạch cầu nguyên bào mạn tính.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó là muối tris(hydroxymetyl)aminometan (Tris) của hợp chất 1 như được mô tả ở đây (bao gồm tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này), muối natri của hợp chất 1 như được mô tả ở đây, hoặc axit tự do Hợp chất 1 (bao gồm tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này), trong đó một trong các chế độ định liều được mô tả trong đoạn dưới đây được thực hiện. Theo một phương án, đối tượng được điều trị bằng cách sử dụng một lượng hữu hiệu của muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 cho đối tượng. Theo một phương án cụ thể, muối Tris tinh thể Dạng là dạng muối Tris tinh thể Dạng C như được mô tả ở đây. Theo một phương án khác nữa, đối tượng được điều trị bằng cách sử dụng một lượng hữu hiệu của dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 cho đối tượng.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) một lần một tuần trong một hoặc nhiều chu trình 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của

hợp chất 1) mỗi tuần trong khoảng thời gian 2 đến 5 ngày, với 1 chu trình trị liệu xác định 4 tuần điều trị liên tục.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong khoảng thời gian 2 đến 4 ngày liên tục, tiếp theo là nghỉ 3 đến 5 ngày mỗi tuần, trong một hoặc nhiều chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong 2 ngày liên tục sau đó mỗi tuần nghỉ 5 ngày, trong một hoặc nhiều chu trình 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong 3 ngày liên tục sau đó cứ mỗi tuần nghỉ 4 ngày, trong một hoặc nhiều chu trình 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối

Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong 4 ngày liên tục sau đó cứ mỗi tuần nghỉ 3 ngày, trong một hoặc nhiều chu trình 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong khoảng thời gian 2 đến 4 ngày liên tục, tiếp theo là nghỉ 3 đến 5 ngày mỗi tuần, trong một hoặc nhiều chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục được tăng lên ít nhất là 1 trong các tuần của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần. Theo một phương án khác nữa, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) trong khoảng thời gian 2 đến 4 ngày liên tục tiếp theo là nghỉ 3 đến 5 ngày mỗi tuần, trong một hoặc nhiều chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục giảm trong ít nhất một trong các tuần của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 2 ngày liên tục sau đó nghỉ 5 ngày trong tuần thứ nhất của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục được tăng lên ít nhất là 1 trong các tuần của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần. Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả

dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 2 ngày liên tục sau đó nghỉ 5 ngày trong tuần thứ nhất của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục giảm xuống ít nhất là một trong các tuần có chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 3 ngày liên tục sau đó là 4 ngày nghỉ trong tuần đầu tiên của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục tăng lên trong ít nhất là một trong các tuần của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần. Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 3 ngày liên tục sau đó là 4 ngày nghỉ trong tuần đầu tiên của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục giảm xuống ít nhất là một trong các tuần có chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 4 ngày liên tục sau đó là nghỉ 3 ngày trong tuần đầu của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục được tăng lên ít nhất là 1 trong các tuần của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần. Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả

dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng cho đối tượng trong 4 ngày liên tục sau đó là nghỉ 3 ngày trong tuần đầu của chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần, trong đó số ngày điều trị liên tục giảm xuống ít nhất là một trong các tuần có chu kỳ 28 ngày hoặc 4 tuần.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) qua đường miệng. Theo một phương án, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng làm viên nang uống. Theo một phương án khác nữa, lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) được sử dụng làm viên nén uống.

Theo một phương án, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối được dụng của nó (*ví dụ muối* Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) một lần một ngày (QD). Theo một phương án khác nữa, chế độ định liều cho phương pháp điều trị bệnh ung thư được mô tả trong đoạn ở trên bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất 1 (bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc các dạng tinh thể của axit tự do Hợp chất 1 được mô tả ở đây) hoặc muối

được dụng của nó (ví dụ muối Tris của hợp chất 1, bao gồm dạng vô định hình và tất cả dạng tinh thể một phần hoặc dạng muối Tris dạng tinh thể của hợp chất 1 được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối natri của hợp chất 1) hai lần một ngày (BID).

Theo một phương án, bệnh ung thư được điều trị trong phương pháp được mô tả trong hai khổ ở trên được chọn từ danh sách các khối u rắn và ung thư máu được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh u lympho không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin. Theo một phương án cụ thể, đối tượng được điều trị thuộc về đối tượng u lympho không Hodgkin hoặc các bệnh nhân u lympho Hodgkin, nơi mà u lympho không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin đã tiến triển mặc dù đã được điều trị trước đó, và không có sẵn liệu pháp điều trị tiêu chuẩn có hiệu quả khác nữa (chữa bệnh hoặc kéo dài tuổi thọ). Nói cách khác, đối tượng đã được điều trị thuộc về đối tượng kháng hoặc chịu được u lympho không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin. Theo một phương án, liệu pháp trị liệu tiêu chuẩn là hóa trị liệu liều cao và cấy ghép tế bào gốc tự thân (HD-ASCT). Theo một phương án, u lympho không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin ở đối tượng đã tái phát sau khi điều trị liều cao và cấy ghép tế bào gốc tự thân HD-ASCT. Nói cách khác, đối tượng đã được điều trị thuộc về đối tượng u lympho không Hodgkin hoặc u lympho Hodgkin tái phát (*chẳng hạn*, HD-ASCT-tái phát). Theo một phương án khác nữa, đối tượng này không đủ điều kiện để điều trị liều cao và cấy ghép tế bào gốc tự thân HD-ASCT. Theo một phương án khác nữa, đối tượng này đã từ chối HD-ASCT.

Theo một phương án, u lympho theo sáng chế là:

- a) khối u tế bào B trưởng thành
- b) khối u tế bào T và tế bào NK trưởng thành
- c) u lympho Hodgkin
- d) rối loạn tăng sinh hệ bạch huyết liên quan đến suy giảm miễn dịch

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ dưới đây mà không dự định làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được mô tả trong các Ví dụ dưới đây, dạng tinh thể và dạng vô định hình được điều chế theo quy trình chung dưới đây.

Ví dụ 1 – Các chữ viết tắt, các dung dịch, các dụng cụ và quy trình tổng hợp của hợp chất 1

Các chữ viết tắt thông thường được sử dụng dưới đây.

Bảng 1. Các chữ viết tắt

Dung môi	
Tên hợp chất	Chữ viết tắt
Rượu isopropylic	IPA
Axetonitril	ACN
Diclometan	DCM
Dimetyl Sulfoxit	DMSO
Etanol	EtOH
Etyl Axetat	EtOAc
Isopropyl Axetat	IPAc
Metanol	MeOH
Metyl Isobutyl Keton	MIBK
Metyl <i>tert</i> -Butyl Ete	MTBE
2-Metyltetrahydrofuran	2-MeTHF
N-Metyl pyrrolidon	NMP
N,N-Dimetylformamit	DMF
<i>tert</i> -Butyl Metyl Ete	MtBE
Tetrahydrofuran	THF

Triclometan

CHCl₃

Axit Trifloaxetic

TFA

Đơn vị	
Tên hợp chất	Chữ viết tắt
Độ C	C
Độ	°
Đương lượng	eq.
Gam	g
Giờ	giờ
Kelvin	K
Lít	L
Miligam	mg
Millilit	mL
Phút	min
Giây	sec
thể tích	thể tích
Watt	W
trọng lượng	wt.

*Dung dịch**FaSSGF/SGF (Dịch lỏng dạ dày được kích thích ở trạng thái nhịn ăn)*

Cân 100 mg natri clorua cho vào bình thể tích 50mL. Thêm thể tích thích hợp nước tinh khiết và nghiền bằng sóng âm cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan hoàn toàn. Thêm đủ nước tinh khiết gần với thể tích đích và điều chỉnh độ pH = 1,6. Cân 3 mg bột FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF cho vào bình thể tích và nghiền bằng sóng âm cho đến khi bột hòa tan hoàn toàn. Pha loãng đến thể tích mong muốn bằng nước tinh khiết và trộn kỹ.

FaSSIF (Dịch lỏng ruột non được kích thích ở trạng thái nhịn ăn)

Cân 0,170 g monobazơ natri phosphat, 0,021 g natri hydroxit và 0,31 g natri clorua cho vào bình thể tích 50mL. Thêm thể tích thích hợp nước tinh khiết và nghiền bằng sóng âm cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan hoàn toàn. Thêm đủ nước tinh khiết gần với thể tích đích và điều chỉnh độ pH = 6,5. Cân 110 mg bột FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF cho vào bình thể tích và nghiền bằng sóng âm cho đến khi bột hòa tan hoàn toàn. Pha loãng đến thể tích mong muốn bằng nước tinh khiết và trộn kỹ.

FeSSIF (Dịch lỏng ruột non được kích thích ở trạng thái cho ăn)

Cân 0,41 mL axit axetic băng, 0,202 g natri hydroxit và 0,594 g natri clorua cho vào bình thể tích 50mL. Thêm thể tích thích hợp nước tinh khiết và nghiền bằng sóng âm cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan hoàn toàn. Thêm đủ nước tinh khiết gần với thể tích đích và điều chỉnh độ pH = 5,0. Cân 560 mg bột FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF cho vào bình thể tích và nghiền bằng sóng âm cho đến khi bột hòa tan hoàn toàn. Pha loãng đến thể tích mong muốn bằng nước tinh khiết và trộn kỹ.

XRPD

Số liệu XRPD được thu gom bằng cách sử dụng nhiễu xạ bột tia X PANalytical X'Pert³. Mẫu được trải vào giữa của giá đỡ Si không nền. Các thông số XRPD được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2. Các thông số đối với XRPD

Các thông số	Kiểu phản xạ	Kiểu phản xạ
Mô hình	X' Pert3	X' Pert3
Bước sóng tia X	Cu, λ_{α} ,	Cu, λ_{α} ,

	$K\alpha 1$ (Å): 1,540598, $K\alpha 2$ (Å): 1,544426 Tỷ lệ cường độ $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0,50	$K\alpha 1$ (Å): 1,540598, $K\alpha 2$ (Å): 1,544426 Tỷ lệ cường độ $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0,50
Cài đặt ống tia X	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
Khe phân kỳ	$1/8^\circ$	$1/8^\circ$
Kiểu quét	Liên tục	Liên tục
Phạm vi quét ($^\circ 2\theta$)	3° - 40°	3° - 40°
Thời gian bước quét (giây)	45,390	46,665
Cỡ bước ($^\circ 2\theta$)	0,0263	0,0263
Thời gian thử nghiệm (giây)	~5 phút	~5 phút

TGA và DSC

Các dữ liệu TGA được thu gom bằng cách sử dụng TA Q500/Q5000 TGA từ các dụng cụ TA và tiến hành DSC bằng cách sử dụng TA Q200/Q2000 DSC từ các dụng cụ TA. Các thông số chi tiết được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3. Các thông số đối với TGA và DSC

Các thông số	TGA	DSC
Phương pháp	độc	độc
Chảo mẫu	Nhôm, hở	Nhôm, gấp nếp
Nhiệt độ	RT - nhiệt độ mong muốn	25°C - nhiệt độ mong muốn
Tốc độ gia nhiệt	10°C/phút	10°C/phút
Sục khí	N ₂	N ₂

DVS

DVS được đo thông qua SMS (hệ thống đo bề mặt) DVS Intrinsic. Độ ẩm tương đối ở 25°C đã được hiệu chỉnh dựa vào điểm tan chảy của LiCl, Mg(NO₃)₂ và KCl. Các thông số đối với thử nghiệm DVS được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4. Các thông số đối với DVS

Các thông số	DVS
Nhiệt độ	25°C
Cỡ mẫu	10 ~ 20 mg
Khí và tốc độ chảy	N ₂ , 200 mL/phút
dm/dt	0,002%/phút
Thời gian ổn định phút. dm/dt	10 phút
Thời gian cân bằng tối đa	180 phút
Khoảng RH	0%RH đến 95%RH
Cỡ bước RH	10%RH từ 0%RH đến 90%RH 5%RH từ 90%RH đến 95%RH

HPLC

Agilent 1260 HPLC với bộ phát hiện DAD đã được sử dụng và các điều kiện sắc ký chi tiết để phân tích độ hòa tan được liệt kê trong Bảng 5.

Bảng 5. Các điều kiện sắc ký để phân tích độ hòa tan

Loại phân tích	Độ hòa tan	
HPLC	Agilent 1260 với bộ phát hiện DAD	
Cột	Kinetex 5 μm EVO C18, 150×4,6 mm, 5 μm	
Pha động	A: 0,05% H_3PO_4 trong H_2O	
	B: 0,05% H_3PO_4 trong ACN	
Bảng gradien	Thời gian (phút)	%B
	0,0	50
	1,0	50
	10,0	80
	12,0	80
	12,1	50
	16,0	50
Thời gian chạy	16,0 phút	
Thời gian tải	0,0 phút	
Tốc độ chảy	1,0 mL/phút	
Thể tích bơm	5 μL	
Bước sóng phát hiện	UV ở 254 nm	
Cột nhiệt độ	40°C	
Nhiệt độ mẫu	37°C	
Chất pha loãng	ACN: H_2O (thể tích/thể tích, 1:1)	

Dung dịch ^1H NMR

Dung dịch ^1H NMR được thu thập trên máy đo quang phổ Bruker 400M NMR bằng cách sử dụng DMSO- d_6 .

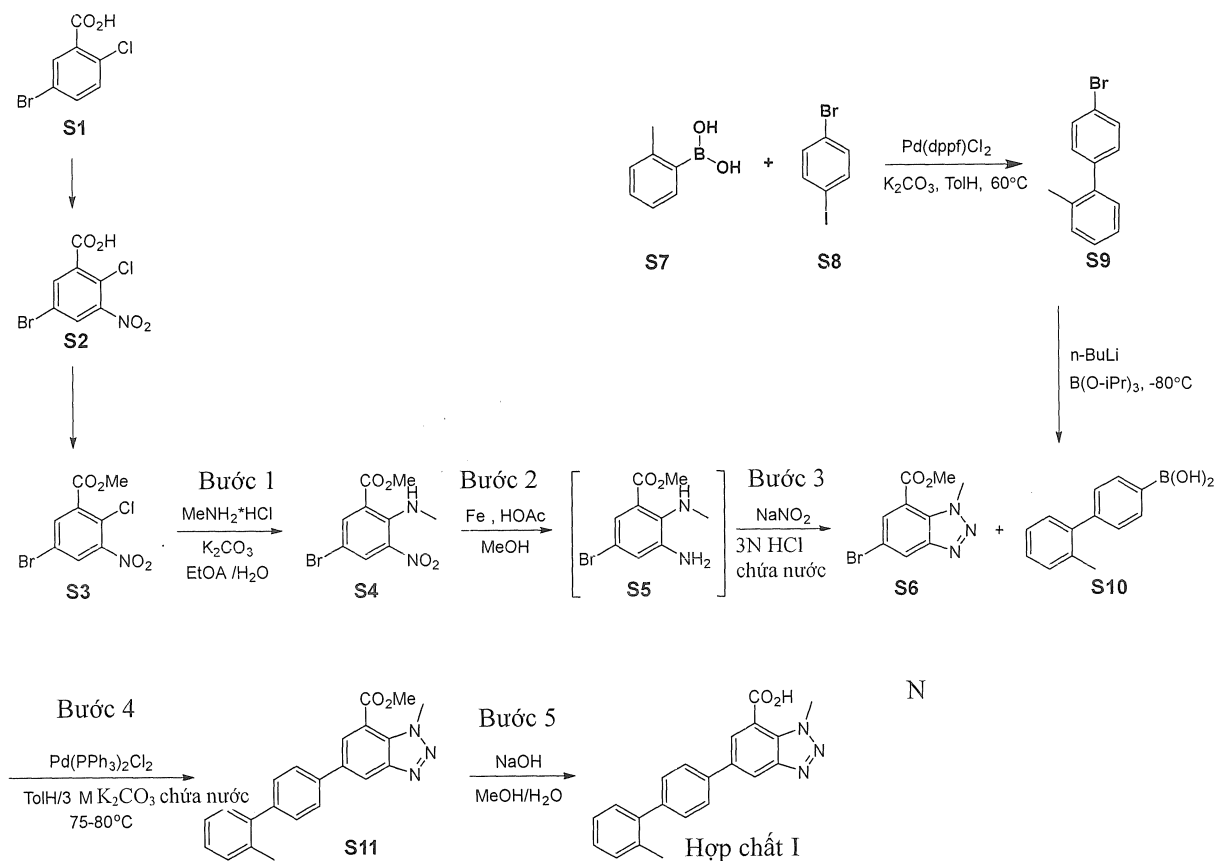
Tổng hợp hợp chất 1

Tổng hợp hợp chất không phải tinh thể 1, tức là, axit tự do không phải dạng tinh thể đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế sáng chế số WO 2014/128669 và patent Mỹ số 9,630,932.

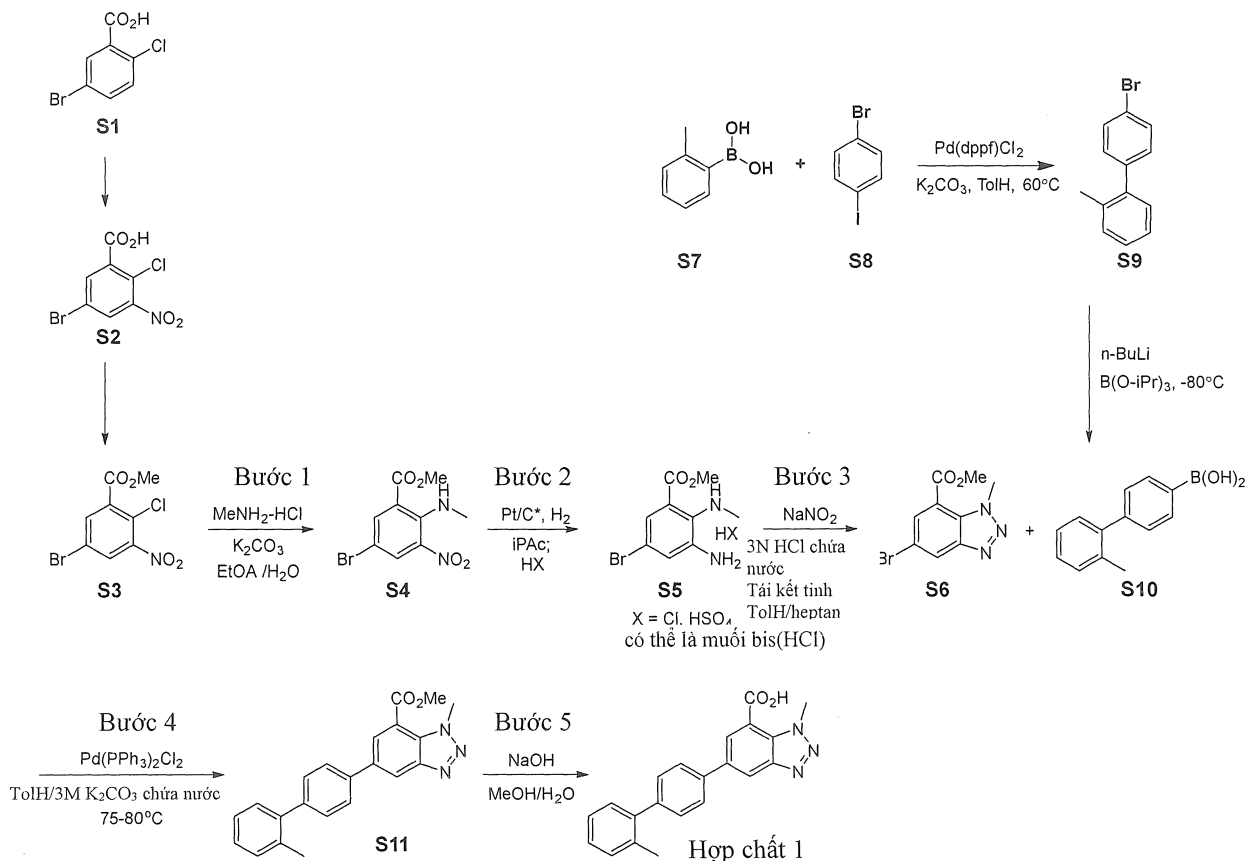
Các phương pháp khác để tổng hợp hợp chất không phải dạng tinh thể 1 được mô

tả trong các sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 1



Sơ đồ 2



Hợp chất thơm được thế ở vị trí tetra **S3** đã được tổng hợp theo quy trình trước đây bắt đầu bằng **S1**. Xem công bố đơn quốc tế sáng chế số WO2012/142513 và Chi-Linh et al., J. Agricultural & Food Chem. 2016, 64(18) 3533, thông tin bổ sung, trang S7. **S3** đã được amin hóa bằng cách thế chất thơm ái nhân của nhóm clorua bằng metylamin có mặt của bazơ chứa nước và etyl axetat để tạo ra **S4**. Chức nitro trong **S4** được khử hoặc bằng sắt có mặt của axit (như axit axetic), bằng platin trên cacbon (có hoặc không có vanadi) hoặc bằng paladi trên cacbon. Trong một số trường hợp, bằng cách sử dụng paladi trên cacbon gây ra sự khử brom. Diamin trung gian (**S5**) có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo như được sử dụng trong Sơ đồ 1 hoặc được phân lập dưới dạng muối (HCl hoặc H₂SO₄) như được sử dụng trong Sơ đồ 2. **S5**, hoặc dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối, được chuyển hóa thành bromo-triazol **S6** bằng phản ứng với natri nitrit dung dịch trong hydro clorua chứa nước.

Tương tự như vậy, axit 2-metylboronic (**S7**) được kết hợp với 4-iodo-bromobenzen (**S8**) trong điều kiện kết hợp Suzuki để tạo ra biphenyl **S9**. Bromua trong **S9** được thay thế bằng chức axit boronic bằng trao đổi lithi-halogen ở nhiệt độ thấp và phản ứng với tri-isopropylborat (**S10**).

Dung dịch bromo triazol (S6) và axit boronic (S10) trong toluen được kết hợp trong các điều kiện xúc tác Pd có mặt của kali cacbonat chứa nước (kết hợp Suzuki) để tạo ra S11. Metyl este trong S11 được thủy phân với natri hydroxit chứa nước trong metanol thành axit carboxylic để tạo ra axit tự do của hợp chất 1.

Ví dụ 2 – Chất phân tán rắn dạng vô định hình của hợp chất 1

Hợp chất 1 và Hypromenloza Axetat Succinat-MG (Hypromenllose Acetate Succinate, loại MG, Shin-Etsu Chemical Co.) (HPMCAS) (50%/50%, khối lượng) được cân lên và được hòa tan trong metanol và được sấy phun trên Büchi B-290 để tạo ra Hợp chất vô định hình 1 và chất phân tán rắn hypromenloza axetat succinat (HPMCAS). Các thông số quy trình sấy phun bao gồm nitơ dưới dạng khí khô, nhiệt độ đường vào nằm trong khoảng từ 80°C đến 95°C, nhiệt độ đường ra nằm trong khoảng từ 37°C đến 45°C, nồng độ dung dịch phun là khoảng 15% khối lượng. Chất phân tán rắn dạng vô định hình còn được làm khô trong lò chân không trong khoảng thời gian từ 12 đến 18 giờ ở 40°C và sau đó được sàng lọc. Chất phân tán rắn dạng vô định hình có thể được đóng gói trong túi polyetylen kép bằng dây buộc nylon xoắn và được đặt trong bình chứa polyetylen (HDPE) mật độ cao chứa chất hút ẩm và được bảo quản ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 8°C cho đến bước xử lý tiếp theo.

Ví dụ 3 – Dạng đa hình và sàng lọc muối của hợp chất 1

Sàng lọc dạng đa hình

Tổng cộng 74 thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình được thực hiện bằng các phương pháp kết tinh dung dịch và phương pháp chuyển tiếp chất rắn, như được liệt kê trong Bảng 6. Các chất rắn được phân lập được biệt hóa bằng cách sử dụng XRPD, TGA và DSC (xem Bảng 7) và các kết quả so sánh mẫu trong FIG. 2 cho thấy rằng thu được bốn dạng tinh thể khác nhau.

Bảng 6. Tóm tắt các thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình của axit tự do Hợp chất 1

Phương pháp	Lượng thử nghiệm	Dạng chất rắn đã được xác định
Bổ sung kháng dung môi	10	Axit tự do Dạng C

Bay hơi chậm	3	Axit tự do Dạng C
Làm mát chậm	5	Axit tự do Dạng C
Huyền phù đặc ở RT	20	Axit tự do Dạng A/B/C/D
Huyền phù đặc ở 50°C	10	Axit tự do Dạng B/C/D
Khuếch tán hơi rắn	10	Axit tự do Dạng A/C
Khuếch tán hơi lỏng	7	Axit tự do Dạng A/C
Kết tinh do polyme gây ra	6	Axit tự do Dạng C
Nghiền thủ công	3	Axit tự do Dạng A
Tổng cộng	74	Axit tự do Dạng A/B/C/D

Bảng 7. Tóm tắt đặc tính ở trạng thái rắn của axit tự do Dạng A/B/C/D

Dạng tinh thể	Thất thoát khối lượng tính theo TGA (% khối lượng)	Trường hợp nhiệt trong DSC (nhiệt độ bắt đầu, °C)	Dạng xác định
Dạng tự do Loại A	1,0	212,1**, 326,8	Dạng khan
Dạng tự do Loại B	2,9	321,9	Dạng khan
Dạng tự do Loại C	3,6*	322,5	Dạng khan
Dạng tự do Loại D	1,0	286,7, 327,4	Dạng khan

*: Bằng cách xử lý gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C đối với dạng tự do Loại C, không quan sát thấy sự thay đổi dạng rắn cùng với sự thất thoát khối lượng giảm là 2,3%. **: Đỉnh tỏa nhiệt, nhiệt độ đỉnh.

Đặc tính của các dạng tinh thể đã được xác định của axit tự do Hợp chất 1

Mẫu đại diện của mỗi dạng đã được xác định (Dạng A/B/C/D) được đặc trưng bằng cách sử dụng TGA và DSC. Đồng thời tiến hành các thử nghiệm gia nhiệt để nghiên cứu mối quan hệ giữa các dạng khác nhau.

Axit tự do Dạng A

Kiểu XRPD của axit tự do Dạng A được thể hiện trong FIG. 2A, với danh mục của các đỉnh được thể hiện trong FIG. 2B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 3C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 1,0% đến 200°C và tỏa nhiệt yếu ở 212,1°C (nhiệt độ đỉnh) trước khi thu nhiệt đỉnh ở 326,8°C (nhiệt độ bắt đầu). Xử lý gia nhiệt cho thấy không có sự thay đổi dạng đối với axit tự do Dạng A sau khi gia nhiệt đến 150°C và sau đó làm nguội xuống điều kiện môi trường. Dạng A được chuyển hóa thành Dạng B sau khi gia nhiệt đến 220°C. Dựa vào sự thất thoát khối lượng TGA thấp và các kết quả thử nghiệm gia nhiệt, dạng tự do Loại A đã được mặc định là dạng khan.

Axit tự do Dạng B

Axit tự do Dạng B có thể thu được bằng thử nghiệm gia nhiệt và huyền phù đặc ở RT/50°C. Axit tự do Dạng B thu được bằng cách gia nhiệt axit tự do Dạng A nguyên liệu ban đầu đến 220°C và sau đó làm nguội xuống điều kiện môi trường, và kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 3A, với danh mục đỉnh được thể hiện trong FIG. 3B và đường cong TGA/DSC trong FIG. 3C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 2,9% đến 200°C và thu nhiệt đỉnh duy nhất ở 321,9°C (nhiệt độ bắt đầu). Việc kết hợp phương pháp được điều chế (chuyển đổi từ axit tự do khan Dạng A) và đường cong TGA/DSC rõ ràng, axit tự do Dạng B được xác nhận là dạng khan hút ẩm.

Axit tự do Dạng C

Axit tự do Dạng C có thể thu được bằng cách bổ sung kháng dung môi, bốc hơi, làm mát chậm và huyền phù đặc v.v.. Thu được axit tự do Dạng C bằng cách tạo huyền phù đặc nguyên liệu ban đầu Hợp chất 1 trong 1,4-dioxan ở RT trong ~2 ngày, và kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 4A, và danh mục đỉnh tương ứng được đưa ra trong FIG. 4B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 4C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 3,6% đến 200°C và thu nhiệt đỉnh duy nhất ở 322,5°C (nhiệt độ bắt đầu). Xử lý gia nhiệt không thể hiện sự thay đổi dạng đối với axit tự do Dạng C sau khi gia nhiệt đến 150°C, và nó được chuyển hóa thành Dạng B sau khi gia nhiệt đến 300°C. Đặc tính TGA còn được thực hiện thêm đối với axit tự do đã được gia nhiệt Dạng C và quan sát thấy giảm sự thất thoát khối lượng TGA (từ 3,6% đến 2,3% đến 200°C). Dựa vào TGA/DSC và các kết quả thử nghiệm gia nhiệt, axit tự do Dạng C được xác nhận là dạng khan hút ẩm.

Axit tự do Dạng D

Axit tự do Dạng D có thể thu được bằng cách tạo huyền phù trong đa hệ dung môi. Axit tự do Dạng D thu được bằng cách tạo huyền phù nguyên liệu ban đầu Hợp chất 1 trong EtOAc ở RT trong ~7 ngày, và kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 5A, với danh sách đỉnh tương ứng được thể hiện trong FIG. 5B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 5C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 1,0% đến 200°C và thu nhiệt yếu ở 286,7°C (nhiệt độ bắt đầu) trước khi thu nhiệt mạnh ở 327,4°C (nhiệt độ bắt đầu). Việc xử lý gia nhiệt thể hiện axit tự do Dạng D được chuyển hóa thành Dạng B sau khi gia nhiệt đến 305°C. Dựa vào sự thất thoát khối lượng TGA thấp và các kết quả thử nghiệm gia nhiệt, axit tự do Dạng D đã được mặc định là dạng khan.

Nghiên cứu độ ổn định nhiệt động học

Để nghiên cứu và so sánh độ ổn định nhiệt động học trong số bốn dạng tinh thể đã được xác định của hợp chất 1 (axit tự do Dạng A/B/C/D), tiến hành hai giai đoạn thử nghiệm cạnh tranh huyền phù đặc, trong đó giai đoạn đầu tiên là nghiên cứu hệ dung môi khan và giai đoạn thứ hai là hệ dung môi có các hoạt tính nước khác nhau (a_w).

Trong giai đoạn thứ nhất, ~2 mg của mỗi dạng chất rắn (axit tự do Dạng A/B/C/D) đầu tiên được trộn vật lý, sau đó bổ sung 0,5 mL dung môi để tạo huyền phù. Ở các điều kiện tạo huyền phù khác nhau, một lượng nhỏ chất rắn được phân lập sau ~7 ngày đối với thử nghiệm XRPD. Bằng cách đặc trưng hóa XRPD, axit tự do Dạng A/B/C được chuyển hóa thành Dạng D sau khi huyền phù đặc ở RT, 50°C và 70°C, chỉ ra rằng Dạng D thích hợp hơn so với Dạng A/B/C ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ RT đến 70°C theo nhiệt động lực học.

Để khám phá thêm bất kỳ ảnh hưởng nào của lượng nước đối với mối quan hệ chuyển hóa, áp dụng sáu điều kiện với các hoạt tính nước và các nhiệt độ khác nhau. Khoảng 2 mg của mỗi dạng chất rắn (axit tự do Dạng A/B/C/D) được trộn lẫn và được tạo huyền phù trong 1,0 mL hệ dung môi tương ứng. Sau khi tạo huyền phù trong ~1 tháng, các chất rắn được phân lập đối với thử nghiệm XRPD. Bằng cách đặc trưng hóa XRPD, axit tự do Dạng A/B/C được chuyển hóa thành Dạng D sau huyền phù đặc ở RT, 50°C và 70°C, điều này cho thấy rằng Dạng D thích hợp hơn so với Dạng A/B/C trong hỗn hợp dung môi với các hoạt tính nước khác nhau (a_w : 0~1).

Sàng lọc muối

Kết tinh phản ứng qua trung gian dung môi được áp dụng cho sàng lọc muối. Tiến hành tổng cộng 55 thử nghiệm sàng lọc muối, bao gồm 10 ion trái dấu và năm dung môi khác nhau, cũng như 5 thử nghiệm mẫu trống. Các quy trình thử nghiệm cụ thể được mô tả dưới đây:

Cân ~15 mg dạng tự do Loại A và đương lượng mol của ion trái dấu cho vào lọ nhỏ HPLC;

Thêm 0,5~1,0 mL dung môi tương ứng để tạo huyền phù hoặc dung dịch;

Khuấy hỗn hợp từ tính (~1000 vòng/phút) ở RT (25±3°C) trong ~2 ngày;

Phân lập chất rắn còn lại bằng cách ly tâm (10000 vòng/phút, 2 phút);

Biệt hóa các chất rắn bằng XRPD sau khi làm khô ở 50°C trong ~2 giờ.

Như được tóm tắt trong Bảng 8, 12 loại muối tiềm năng đã được xác định, bao gồm năm loại muối Na (Loại A~E), ba loại muối Ca (Loại A~C), một loại muối Mg (Loại A), hai loại muối Tris (Dạng A và B) và một loại muối betain (Loại A) (được đánh dấu bằng chữ in đậm trong Bảng 8). Đặc điểm ở trạng thái rắn của loại muối đã được xác định được mô tả trong Bảng 9.

Bảng 8. Tóm tắt các kết quả sàng lọc muối đối với Hợp chất 1

Số	Ion trái dấu	A EtOH	B axeton	C THF	D 1,4-dioxan	E ACN/nước (9/1, thể tích/thể tích)
	NaOH	Muối Na Loại B* (Trong)	Muối Na Loại C* (Trong)	Muối Na Loại D* (Trong)	dạng tự do Loại A+D* (Trong)	Muối Na Loại E* (Trong)
	Ca(OH) ₂	Muối Ca Loại A	Muối Ca Loại A	Muối Ca Loại A	Muối Ca Loại B	Muối Ca Loại C
	Mg(OH) ₂	dạng tự do Loại C +Mg(OH) ₂	dạng tự do Loại C +Mg(OH) ₂	Muối Mg Loại A	Muối Mg Loại B +Mg(OH) ₂	Muối Mg Loại A
	NH ₄ OH	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại B	dạng tự do Loại C*	dạng tự do Loại B	axit tự do Dạng B
	tris	muối Tris Dạng B	muối Tris Dạng A	muối Tris Dạng A	muối Tris Dạng A	axit tự do Dạng C
	arginin	vô định hình*	kết tinh yếu (vô định hình)	vô định hình*	kết tinh yếu (vô định hình)	vô định hình*
	lysin	dạng tự do Loại A	dạng tự do Loại A	dạng tự do Loại C	dạng tự do Loại A	axit tự do Dạng C
	cholin	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại C	dạng tự do Loại C	dạng tự do Loại C	axit tự do Dạng B
	betain	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại B+C	muối betain Loại A	muối betain Loại A	axit tự do Dạng B

0	meglumin	vô định hình*	dạng tự do Loại C	vô định hình*	dạng tự do Loại C	vô định hình*
1	mẫu trắng	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại B+C	dạng tự do Loại C	axit tự do Dạng B+C

*: Dung dịch trong thu được sau huyền phù đặc ở RT hoặc 5°C, tiếp theo chuyển sang trạng thái bay hơi ở RT để phân lập chất rắn bất kỳ.

Bảng 9. Tóm tắt đặc tính của loại muối tiềm năng khác nhau

Loại muối	Thất thoát khối lượng tính theo TGA (% khối lượng)	Trường hợp nhiệt trong DSC (nhiệt độ đỉnh, °C)
Muối Na Loại A**	10,2%, đến 150°C	113,9
Muối Na Loại B	10,3%, đến 150°C	84,6, 110,8, 143,5
Muối Na Loại C	N/A	N/A
Muối Na Loại D	N/A	N/A
Muối Na Loại E	22,1%, đến 200°C	113,7
Muối Ca Loại A	10,2, đến 200°C	94,5, 153,8, 199,4, 231,5
Muối Ca Loại B	N/A	N/A
Muối Ca Loại C	N/A	N/A

Loại muối	Thất thoát khối lượng tính theo TGA (% khối lượng)	Trường hợp nhiệt trong DSC (nhiệt độ đỉnh, °C)
Muối Mg Loại A	8,7, đến 200°C	120,8, 214,0
Muối Tris Dạng A ¹	1,0, đến 150°C	196,3*
Muối Tris Dạng A ²	2,8, đến 150°C	202,0 (xem FIG. 7C)
Muối Tris Dạng B	10,8, đến 190°C	129,9, 205,8 (xem FIG. 8C)
Muối Tris Dạng C	1,2, đến 150°C	196,9 (xem FIG. 9C)
Muối betain Loại A	9,1, đến 100°C	124,2

¹ muối Tris Dạng A này được điều chế theo mẻ ~15 mg trong quá trình sàng lọc muối sử dụng quy trình được mô tả ở trên. ²Muối Tris Dạng A này được điều chế lại theo mẻ ~200,7 mg.

*: Nhiệt độ bắt đầu. **: Muối Na Loại A thu được bằng cách chuyển đổi do độ ẩm gây ra đối với Muối Na vô định hình. N/A: Vì quan sát thấy kết tinh yếu đối với các chất rắn được phân lập, nên không tiến hành biệt hóa nữa.

Ví dụ 4 – Sàng lọc dạng đa hình và biệt hóa của muối Tris Dạng A, muối Tris Dạng B và muối Tris Dạng C của hợp chất 1

Sàng lọc dạng đa hình

Thực hiện tổng cộng 107 thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình bằng cách sử dụng 11 phương pháp kết tinh dung dịch và chuyển đổi chất rắn và sử dụng dạng muối Tris của hợp chất 1 và dạng axit tự do của hợp chất 1, như được liệt kê trong Bảng 10. Thực hiện tổng cộng 105 thử nghiệm phân lập các chất rắn đối với đặc tính XRPD. Không thu được dạng mới đối với axit tự do ngoài axit tự do tinh thể Dạng A/B/C/D đã được xác định trong Ví dụ 3. tinh thể Dạng mới Dạng C thu được đối với muối Tris, ngoài dạng muối Tris tinh thể Dạng A/B đã được xác định trong Ví dụ 3. Các chất rắn được phân lập được biệt hóa bằng cách sử dụng XRPD, TGA và DSC (xem Bảng 9) và các kết quả

so sánh mẫu trong FIG. 6 cho thấy thu được ba dạng tinh thể khác nhau.

Bảng 10. Tóm tắt các thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình của axit tự do Hợp chất 1 và muối Tris của hợp chất 1

Phương pháp	Nguyên liệu ban đầu	Số thử nghiệm	Dạng rắn thu được
Bổ sung kháng dung môi	Muối Tris	18	Muối Tris Dạng A /C; Muối Tris Dạng A +C; Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng C/D; Axit tự do Dạng C
Bổ sung kháng dung môi ngược	Muối Tris	10	Muối Tris Dạng C; Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng C; Axit tự do Dạng C
Khuếch tán hơi rắn	Muối Tris	9	Muối Tris Dạng C
Khuếch tán hơi lỏng	Muối Tris	12	Muối Tris Dạng B/C; Muối Tris Dạng A +C; Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng C; Axit tự do Dạng B+C;
Bay hơi chậm	Muối Tris	8	Muối Tris Dạng A /B/C Axit tự do Dạng B/C

Làm mát chậm	Muối Tris	8	Muối Tris Dạng A Muối Tris Dạng A /C+ Axit tự do Dạng C; Muối Tris Dạng A +C+ Axit tự do Dạng C Axit tự do Dạng C
Huyền phù đặc ở RT (25±3°C)	Muối Tris	20	Muối Tris Dạng C; Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng B/D;
Huyền phù đặc ở 50°C	Muối Tris	12	Muối Tris Dạng C; Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng B/D;
Polyme tạo kết tinh	Muối Tris	4	Muối Tris Dạng A; Muối Tris Dạng B+C; Dạng tự do Dạng C; Dạng tự do Dạng B+C
Kết tinh phản ứng	Axit tự do; Muối Tris	4	Muối Tris Dạng C; Muối Tris Dạng C + axit tự do Dạng D
Nhiệt dung môi	Axit tự do; Muối Tris	2	Muối Tris Dạng C Muối Tris Dạng C+ Axit tự do Dạng B/D
Tổng cộng	/	107	Muối Tris Dạng A /B/C

			Axit tự do Dạng B/C/D
--	--	--	-----------------------

Đặc tính của các dạng tinh thể đã được xác định của muối Tris Hợp chất 1

Mẫu đại diện của mỗi dạng đã được xác định (Dạng A/B/C) được đặc trưng bằng cách sử dụng XRPD, TGA và DSC. Đồng thời tiến hành các thử nghiệm gia nhiệt để nghiên cứu mối quan hệ giữa các dạng khác nhau.

Muối Tris Dạng A

Muối Tris Dạng A thu được bằng cách tạo huyền phù axit tự do Dạng A với Tris trong axeton ở RT trong ~2 ngày. Kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 7A, với danh sách đỉnh tương ứng được thể hiện trong FIG. 7B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 7C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 2,8% đến 150°C và thu nhiệt đỉnh ở 198,6°C (nhiệt độ bắt đầu). Dựa vào các kết quả ¹H NMR trong FIG. 7D, hệ số tỷ lệ của muối Tris Dạng A được xác định bằng 1,0 : 1,1 (Axit tự do/Tris).

Muối Tris Dạng B

Muối Tris Dạng B thu được bằng cách tạo huyền phù axit tự do Dạng A với Tris trong EtOH ở RT trong ~2 ngày. Kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 8A, với danh sách đỉnh tương ứng được thể hiện trong FIG. 8B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 8C thể hiện sự thất thoát khối lượng hai bước bằng 10,8% đến 190°C và thu nhiệt/tỏa nhiệt chông lần ở 125,3°C (nhiệt độ bắt đầu) trước khi thu nhiệt mạnh ở 201,4°C (nhiệt độ bắt đầu). Muối Tris Dạng B được chuyển hóa thành muối Tris Dạng A sau khi gia nhiệt đến 150°C sau đó làm lạnh xuống xuống nhiệt độ môi trường. Dựa vào các kết quả ¹H NMR trong FIG. 8D, hệ số tỷ lệ của muối Tris Loại B được xác định bằng 1,0 : 1,0 (axit tự do/Tris).

Muối Tris Dạng C

Muối Tris Dạng C thu được bằng cách tạo huyền phù dạng axit tự do của hợp chất 1 với Tris trong DMSO ở RT trong ~2 ngày. Huyền phù đặc tạo ra được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 30 phút, sau đó phản ứng trở thành dung dịch trong. Dung dịch phản ứng sau đó được để nguội xuống RT, và không tạo thành chất rắn ở RT. 320 mL EtOH sau đó được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy trong

30 phút ở RT. Bước này được lặp lại. Sau khi bổ sung EtOH lần thứ hai và khuấy, các chất rắn được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng chứa các chất rắn được tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2 × 320 mL EtOH và được làm khô trong chân không ở 50°C để thu được chất rắn màu trắng. Tiếp theo, bổ sung 150 mL EtOH vào chất rắn màu trắng và huyền phù đặc được khuấy cơ học ở 65°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội xuống RT trong khoảng 1 giờ và được khuấy ở RT trong 3 giờ, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2 × 32 mL EtOH và được làm khô trong chân không ở 50°C trong 20 giờ để thu được 29,8 g bột màu trắng nhạt hoặc màu trắng. Tiếp theo, bổ sung 150 mL EtOH vào chất rắn màu trắng và huyền phù đặc được khuấy cơ học ở 65°C trong 4 giờ. Để làm bước tinh chế tiếp theo và bước tinh chế cuối cùng, bột màu trắng nhạt/màu trắng thu được được tái hòa tan trong DMSO (45 mL) ở 100°C trong hơn 15 phút. Dung dịch này sau đó được để nguội xuống 45°C, sau đó EtOH (500 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng bắt đầu trở nên vẩn đục sau khi bổ sung 150 mL EtOH. Huyền phù đặc tạo ra được khuấy trong 20 giờ ở 25~30°C, sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2 × 100 mL EtOH. Muối Tris tạo ra được nghiền mịn trong 5 giờ ở 70°C trong 20 thể tích EtOH, sau đó được để nguội xuống 25-30°C trong hơn 2 giờ và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Quá trình này được lặp lại 3 lần trước khi thu được 28 g muối Tris Dạng C dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Kiểu XRPD của muối Tris Dạng C được thể hiện trong FIG. 9A, với danh sách đỉnh tương ứng được thể hiện trong FIG. 9B. Đường cong TGA/DSC trong FIG. 9C thể hiện sự thất thoát khối lượng là 1,2% đến 150°C và thu nhiệt đỉnh ở 193,1°C (nhiệt độ bắt đầu) với đỉnh ở 196,9°C. Hệ số tỷ lượng được xác nhận bằng 1,00 : 1,02 (axit tự do/Tris) bằng ¹H NMR (các số liệu không được thể hiện).

Các quy trình bổ sung mà có thể được sử dụng để thu được muối Tris Dạng C được mô tả dưới đây. Bốn gam của dạng axit tự do của hợp chất 1 được tạo huyền phù đặc với 1,5 g Tris trong 10 mL DMSO ở RT. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống khoảng 30°C và bổ sung 20 mL EtOH. 10 mg muối Tris Dạng A được nạp vào và được khuấy trong 5 phút để tạo thành dung dịch vẩn đục. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ và được pha loãng bằng 60 mL EtOH để tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 28-32°C qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng 2 × 20 mL EtOH và được làm khô để tạo ra muối Tris Dạng C dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Dạng axit tự do của hợp chất 1 và 1,05 đương lượng Tris được trộn trong 2,5 thể tích DMSO trong bình. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến $\sim 100^{\circ}\text{C}$ và khuấy trong 0,5 đến 1 giờ để tạo thành dung dịch trong. Dung dịch này được để nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C và được pha loãng từ từ bằng thể tích EtOH nữa (có thể nằm trong khoảng từ 5-15 thể tích). Các hạt của muối Tris Dạng C được bổ sung, tiếp theo là nạp từ từ một lượng khác của EtOH (có thể nằm trong khoảng từ 5-15 thể tích) trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng thời gian từ 16 đến 24 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C và được làm nguội xuống ở nhiệt độ nằm trong khoảng 20 - 30°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng EtOH, và được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 12 giờ trong chân không để tạo ra muối Tris Dạng C dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 5 – Nghiên cứu độ ổn định nhiệt động học so sánh muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C

Mối liên quan độ ổn định nhiệt động học giữa muối Tris Dạng A và C được nghiên cứu thông qua các thử nghiệm cạnh tranh huyền phù đặc trong 2 hệ dung môi liên quan đến quy trình này, DMSO/EtOH (1:8, thể tích/thể tích) và EtOH ở 4 điều kiện nhiệt độ (5°C /RT/ 50°C / 75°C). Tiến hành hai giai đoạn thử nghiệm cạnh tranh huyền phù đặc, trong đó giai đoạn thứ nhất bao gồm nhiệt độ làm điều kiện biến đổi và giai đoạn thứ hai sử dụng chất thử mới mở để giảm thiểu tác dụng của hơi ẩm đã được hấp phụ. Các quy trình thử nghiệm thông thường được mô tả dưới đây.

Khoảng 5-10 mg dạng muối Tris dạng tinh thể Dạng C đầu tiên được hòa tan trong $\sim 1,0$ mL dung môi tương ứng để tạo thành dung dịch gần như bão hòa trong điều kiện nhiệt độ tương ứng (phương pháp tương đương: khuấy từ tính, ~ 1000 vòng/phút, ~ 2 giờ). Sau đó, ~ 15 mg của mỗi dạng (muối Tris dạng tinh thể Dạng A và C) được trộn vật lý, tiếp theo bổ sung dung dịch gần như bão hòa để tạo thành huyền phù. Sau đó huyền phù này được khuấy (~ 1000 vòng/phút) ở nhiệt độ tương ứng trong 7 ngày (1 lượng chất rắn được tạo mẫu ở thời điểm 2 ngày trong thử nghiệm giai đoạn thứ hai). Các chất rắn thu được được phân lập bằng cách ly tâm (10000 vòng/phút, 2 phút) và được thử nghiệm bằng XRPD để xác nhận hình dạng.

Muối Tris Dạng A cho thấy được chuyển hóa thành muối Tris Dạng C, chỉ ra rằng muối Tris Dạng C theo nhiệt động lực học ổn định hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 50°C.

Ví dụ 6 – Nghiên cứu độ hòa tan động học so sánh axit tự do Dạng D, muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C

Độ hòa tan động học của muối Tris Dạng A và axit tự do Dạng D được đo trong ba môi trường liên quan đến sinh học (SGF, FaSSIF và FeSSIF) ở 37°C. Chi tiết, ~30 mg chất rắn được tạo huyền phù trong 4,0 mL của mỗi môi trường ban đầu và được cân bằng thông qua lắc (500 vòng/phút) ở 37°C. Khoảng 0,8 mL huyền phù được chiết ở mỗi thời điểm là 15/30/60/120 phút và 24 giờ. Dịch nổi và chất kết tủa được tách ra bằng cách ly tâm (10000 vòng/phút, ~3 phút) tiếp theo là cô (HPLC) và đo độ pH đối với dịch nổi và các dạng chất rắn tương ứng được biệt hóa bằng XRPD.

Như các dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 11 thể hiện, độ hòa tan của axit tự do Dạng D được đo bằng 3~8 µg/mL trong FaSSIF và FeSSIF, và < 1 µg/mL trong SGF. So sánh với axit tự do Dạng D, quan sát thấy độ hòa tan tăng lên đối với muối Tris Dạng A trong tất cả môi trường SGF/FaSSIF/FeSSIF trong quá trình cân bằng (> 100 µg/mL ở thời điểm 24 giờ). Trong khi đó, sự thay đổi độ pH được quan sát thấy ở ba môi trường, cụ thể là trong SGF (pH: 1,8) đã thay đổi thành 7,4 (ở 24 giờ) việc thay đổi này có thể làm tăng độ hòa tan vì dạng tự do này thể hiện tính axit trong pha nước.

Bảng 11. Tóm tắt dữ liệu độ hòa tan động học của axit tự do Dạng D và muối Tris Dạng A trong SGF/FaSSIF/FeSSIF

Môi trường	Chất rắn (Mẫu ID)	Độ hòa tan ($\mu\text{g/mL}$)					pH					
		15 phút	30 phút	60 phút	120 phút	24 giờ	mẫu trống	15 phút	30 phút	60 phút	120 phút	24 giờ
SGF	Axit tự do Dạng D	0,13	0,11	0,14	0,13	0,18	1,8	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2
	Muối Tris Dạng A	60	94	100	N/A	110	1,8	6,6	7,2	7,3	7,4	7,4
FaSSiF	Axit tự do Dạng D	3,8	4,3	4,8	5,0	4,8	6,5	6,4	6,5	6,5	6,5	6,4
	Muối Tris Dạng A	490	260	200	170	130	6,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
FeSSiF	Axit tự do Dạng D	5,6	7,3	5,9	7,7	6,4	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	Muối Tris Dạng A	160	200 _[v1]	290	81	120	5,0	5,4	5,5	5,5	5,5	5,5

Do độ ổn định nhiệt động học của muối Tris Dạng C, nên cần tiến hành đánh giá thêm, bao gồm độ hòa tan động học trong ba môi trường có liên quan đến sinh học (FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF) và H₂O ở 37°C. Độ hòa tan của muối Tris Dạng C cũng được tìm thấy là cao hơn đáng kể so với độ hòa tan của dạng axit tự do và so sánh với muối Tris dạng A trong môi trường ruột non được kích thích phản ứng cả điều kiện đói và no (FaSSIF và FeSSIF), với sự giảm dần giá trị nồng độ API được phát hiện trong FaSSIF/FeSSIF/H₂O (FaSSIF: từ 0,39 mg/mL đến 0,17 mg/mL; FeSSIF: từ 0,33 mg/mL đến 0,04 mg/mL; H₂O: từ 0,81 mg/mL đến 0,40 mg/mL).

Bảng 12. Tóm tắt dữ liệu độ hòa tan động học của muối Tris Dạng C trong
SGF/FaSSIF/FeSSIF

Môi trường	Độ hòa tan (µg/mL)**					pH				
	15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	24 giờ	15 phút	30 phút	1 giờ	2 giờ	24 giờ
FaSSGF	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	3,0	3,1	4,0	4,1	3,1
FaSSIF	390	320	250	220	170	7,7	7,8	7,8	7,8	7,9
FeSSIF	330*	270*	50	40	40	5,5*	5,6*	5,6	5,6	5,6
H ₂ O	810	820	720	750	400	8,9	9,0	9,0	9,0	9,2

*: Kết tủa xảy ra trong quá trình thử nghiệm HPLC/pH (các mẫu để thử nghiệm HPLC được pha loãng đến trong).

Ví dụ 7 – Nghiên cứu tính hút ẩm so sánh axit tự do Dạng D, muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C

Để đánh giá tính hút ẩm của axit tự do Dạng D, muối Tris Dạng A và muối Tris Dạng C của hợp chất 1, dữ liệu hấp thụ hơi động (DVS) của mỗi mẫu được thu gom ở nhiệt độ 25°C. ~5% khối lượng hơi ẩm hấp thụ được quan sát đối với cả hai dạng tự do muối Tris Loại D và Dạng A khi độ ẩm thay đổi từ 0%RH đến 80%RH ở 25°C. Muối

Tris Dạng C ít hút ẩm hơn, trong đó chỉ ~0,04% khối lượng hơi ẩm hấp phụ được quan sát thấy ở cùng khoảng độ ẩm. Dạng chất rắn còn lại dưới dạng muối Tris Dạng C sau thử nghiệm DVS, như được xác nhận bằng XRPD (các số liệu không được thể hiện).

Ví dụ 8 – Nghiên cứu dược động học so sánh axit tự do và muối Tris

Mục đích của các nghiên cứu dược động học (PK) là để xác định dược động học của các dạng khác nhau của hợp chất 1 ở các con chuột Sprague Dawley nguyên vẹn sau khi dùng qua đường miệng (PO). Tóm lại, nhiều lô axit tự do của hợp chất 1 từ các mẻ sản xuất khác nhau (độ kết tinh không được kiểm tra) và có sự phân bố cỡ hạt khác nhau và muối Tris của hợp chất 1 (độ kết tinh không được kiểm tra) được phối trộn với 0,5% (khối lượng/thể tích) methylxenuloza và 0,2% (thể tích/thể tích) Tween 80 trong nước ở nồng độ bằng 100 mg/mL. Cho các con chuột ăn và uống thoải mái và Hợp chất 1 hoặc muối Tris Dạng C của hợp chất được định lượng qua đường miệng ở 100 mg/kg (100 mL/kg). Khoảng 110 μ L của máu toàn phần được thu gom thông qua việc định liều lấy máu ở tĩnh mạch đuôi và ở 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau định liều vào các ống chứa chất chống đông tụ K₂EDTA, đã xử lý để thu được huyết tương, và được bảo quản ở nhiệt độ khoảng -70°C cho đến khi phân tích. Nồng độ của thành phần thuốc hoạt tính trong các mẫu huyết tương đã được định lượng sử dụng sắc ký lỏng chưa qua thẩm định bằng phương pháp sắc ký lỏng phổ khối (LC-MS/MS). Phân tích dược động học của nồng độ huyết tương riêng được tiến hành bằng cách sử dụng WinNonlin® (Version 6.4; Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA). Các thông số dược động học đã được ước tính sử dụng các phương pháp mô hình ngoài mạch không phân chia. Vùng dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) được tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính. Để tính các thông số PK, nồng độ của AG-636 mà là nồng độ dưới giới hạn định lượng (BLQ) trong giai đoạn cuối bị loại trừ. Các nồng độ mà <80% của LLOQ được ký hiệu là BLQ.

Các kết quả từ các thử nghiệm PK sử dụng các con chuột đực SD được tóm tắt trong Bảng 13 dưới đây, và profin PK cho cả muối Tris và bazơ tự do của hợp chất 1 được thể hiện trong các hình vẽ từ Fig.10A-Fig.10B. Trong số các dạng axit tự do được đánh giá, Lô A và Lô B đạt được một số mức phơi nhiễm cao nhất, như có thể được quan sát thấy ở FIG. 10A. Tuy nhiên, Lô A và Lô B là các mẻ trước của axit tự do của hợp chất 1 mà chỉ là dạng tinh thể một phần và được đặc trưng bởi sự có mặt của một lượng lớn các dung môi hữu cơ còn lại và do đó, không phù hợp để sử dụng để phát triển

chế phẩm. Ngoài ra, Lô A và Lô B được tạo ra bằng các quy trình không được coi là thích hợp cho việc tổng hợp quy mô lớn.

Do vậy, để xác định dạng cuối cùng mà sẽ tạo ra sự tiếp xúc tương tự như các Lô A và B, dạng tự do mới của hợp chất 1 có độ kết tinh tốt hơn và mức độ chấp nhận được của dung môi còn lại đã được tổng hợp bằng quy trình cải tiến. Dạng tự do mới của hợp chất 1 cũng đã được tổng hợp có sự phân bố cỡ hạt khác nhau giống như Lô C, Lô D và Lô E, như được tóm tắt trong Bảng 13, để đánh giá tác dụng của việc giảm cỡ hạt khi tiếp xúc với dạng tự do trong các nghiên cứu PK. Đáng tiếc là, không có lô nào trong số các Lô C, Lô D và Lô E thể hiện sự tiếp xúc tương đương đã được quan sát trước đây, mặc dù đã tăng độ kết tinh và độ tinh khiết (xem FIG. 10B).

Tóm lại và đề cập đến Bảng 13, T_{max} và C_{max} của muối Tris của hợp chất 1, lần lượt chỉ ra thời gian mà tại diễn ra nồng độ API tối đa và chính nồng độ API tối đa, là tốt hơn nhiều so với các thông số tương ứng được quan sát thấy ở axit tự do. Cụ thể là, sự hấp thụ nhanh hơn của nồng độ API tối đa cao hơn có thể được quan sát thấy đối với muối Tris so với tất cả các mẻ của axit tự do, như được chỉ ra với giá trị thấp của T_{max} và giá trị cao hơn của C_{max} . Đáng kể là, thậm chí khi so sánh muối Tris với mẻ axit tự do tốt nhất của Lô B, T_{max} thấp hơn ~2 lần và C_{max} cao hơn ~1,5 lần. Dựa vào dữ liệu PK *in vivo*, mong muốn rằng độ hòa tan *in vitro* và / hoặc tốc độ hòa tan của muối Tris sẽ cao hơn đáng kể.

Bảng 13. Các thông số PK của axit tự do và muối Tris của hợp chất 1

Các thông số PK		T_{max}	C_{max}	AUC _{0 đến 24} giờ	AUC _{0 đến ∞}
Đơn vị		giờ	ng/mL	giờ*ng/mL	giờ*ng/mL
Lô A (axit tự do, Mẻ 1)	Trung bình	1,00	17900	62100	62300
	SD	0,00	1610	8940	9030
	CV(%)	0,00	8,96	14,4	14,5

Lô B (axit tự do, Mẻ 2)	Trung bình	0,25	29400	63000	63500
	SD	0,00	5370	559	871
	CV(%)	0,00	18,3	0,89	1,37
Lô C (axit tự do, Mẻ 3, PSD: $D_{90} \leq 332,4$ μm)	Trung bình	2,17	2720	12300	12300
	SD	1,76	542	3930	3930
	CV(%)	81,0	19,9	32,1	32,0
Lô D (axit tự do, Mẻ 4, PSD: $D_{90} \leq 50,9$ μm)	Trung bình	3,00	1950	12100	12300
	SD	1,73	195	2410	2350
	CV(%)	57,7	10,0	20,0	19,1
Lô E (axit tự do, Mẻ 5, PSD: $D_{90} \leq 135,3$ μm)	Trung bình	2,00	1110	3740	3810
	SD	0,00	363	691	698
	CV(%)	0,00	32,8	18,5	18,4
Lô F (Muối Tris)	Trung bình	0,14	39100	63300	64100
	SD	0,10	5440	1460	1130
	CV(%)	69,5	13,9	2,31	1,76

Ví dụ 9 – Các chế phẩm viên nang

Viên nang liều lượng 10mg (tương đương với dạng tự do) có thể được điều chế

như được mô tả trong Bảng A sử dụng quy trình tạo hạt khô và quy trình bao nang trực tiếp.

Bảng A: Hợp phần chế phẩm theo mẻ

	Hợp phần theo trọng lượng (% khối lượng)	
Thành phần	Viên nang A	Viên nang B
Muối Tris của hợp chất 1	15,9%	15,9%
Chất pha loãng	78,1%	79,6%
Chất gây rã	5%	3%
Chất bôi trơn	1%	1,5%
Tổng cộng (%)	100%	100%

Viên nang có nồng độ 50, 100, và 125 mg (tương đương với dạng tự do) có thể được điều chế như được mô tả trong Bảng B sử dụng quy trình tạo hạt khô và quy trình bao nang trực tiếp.

Bảng B: Hợp phần chế phẩm theo mẻ

	Hợp phần theo trọng lượng (% khối lượng)	
Thành phần	Viên nang C	Viên nang D
Muối Tris của hợp chất 1	54%	54%
Chất pha loãng	40%	41,5%
Chất gây rã	5%	3%
Chất bôi trơn	1%	1,5%
Tổng cộng (%)	100%	100%

Viên nang có nồng độ 100 và 125 mg (tương đương với dạng tự do) có thể được điều chế như được mô tả trong Bảng C và Bảng D bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt khô và quy trình bao nang trực tiếp được mô tả dưới đây.

Bảng C: Hợp phần chế phẩm theo mẻ

		Hợp phần chế phẩm theo mẻ (% khối lượng)			
Thành phần		Viên nang E	Viên nang F	Viên nang G	Viên nang H
Trong hạt	Muối Tris của hợp chất 1	45%	54%	54%	54%
	Chất pha loãng	32%	34%	23,5%	28%
	Chất pha loãng	11%	N/A	10%	9%
	Chất gây rã	3%	3%	3%	3%
	Chất gắn kết	5%	5%	8%	2%
	Chất hoạt động bề mặt	1%	1%	0%	1%
	Chất gây trượt	0,75%	0,75%	0%	0,75%
	Chất bôi trơn	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%
Ngoài hạt	Chất gây trượt	0,75%	0,75%	0%	0,75%
	Chất bôi trơn	0,75%	0,75%	0,75%	0,75%
Tổng cộng		100%	100%	100%	100%

Bảng D: Hợp phần chế phẩm theo mẻ

	Thành phần có trọng lượng (% khối lượng)
--	--

Thành phần		Viên nang I	Viên nang J	Viên nang K	Viên nang L	Viên nang M	Viên nang N
Trong hạt	Muối Tris của hợp chất 1	60%	60%	60%	60%	60%	60%
	Chất pha loãng	28%	27,5%	22%	21,6%	23%	22,6%
	Chất pha loãng	N/A	N/A	5,5%	5,4%	8%	7,9%
	Chất gây rã	3%	3%	3%	3%	3%	3%
	Chất gắn kết	5%	5%	8%	8%	2%	2%
	Chất hoạt động bề mặt	1%	1%	0%	0%	1%	1%
	Chất gây trượt	0,75%	0,75%	0%	0%	0,75%	0,75%
	Chất bôi trơn	0,75%	1,5%	0,75%	1,5%	0,75%	1,5%
Ngoài hạt	Chất gây trượt	0,75%	0,75%	0%	0%	0,75%	0,75%
	Chất bôi trơn	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%	0,75%	0,5%
Tổng cộng		100%	100%	100%	100%	100%	100%

Muối Tris của hợp chất 1 và các tá dược được liệt kê trong các Bảng C và D được cân lên và được sàng để trộn. Muối Tris của hợp chất 1 và các thành phần trong hạt ((các) chất pha loãng, chất gây rã, chất gắn kết, chất hoạt động bề mặt, chất gây trượt, và chất bôi trơn) được trộn trong máy trộn thích hợp. Hỗn hợp trong hạt được nén bằng

con lăn (viên nang E, F, H, I, J, M, và N) và nguyên liệu được nén có kích cỡ để tạo ra các hạt. Đối với viên nang K và L, hỗn hợp trong hạt đã được tạo hạt và hỗn hợp đã được tạo hạt được tạo ra có kích cỡ.

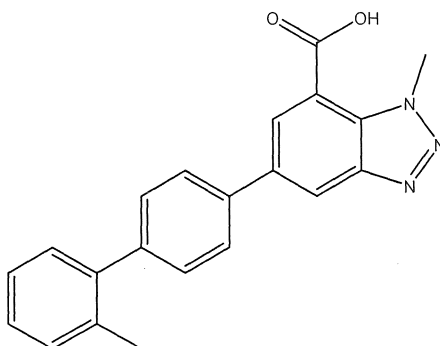
Các thành phần ngoài hạt (chất gây trượt và chất bôi trơn) được cân lên và được sàng để trộn. Các thành phần ngoài hạt và các hạt đã nghiền đã được sàng và sau đó được cho vào máy trộn thích hợp và được trộn.

Các nguyên liệu đã được trộn sau đó được bao nang thành viên nang Cỡ 1 bằng cách nhồi bằng tay viên nang. Viên nang này được bảo quản ở các điều kiện môi trường (15-25°C).

Trong số các phương án đã được mô tả, phạm vi của các phương án này được xác định bằng các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, và không phải bằng các phương án cụ thể mà đã được minh họa bằng các ví dụ thực hiện. Nội dung của tất cả các tài liệu viện dẫn (bao gồm các tài liệu tham khảo, các bằng độc quyền sáng chế đã được cấp, các đơn sáng chế đã công bố, và các đơn sáng chế đang xử lý) được đưa ra trong toàn bộ đơn này được đưa vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này thuộc hiểu biết của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan của hợp chất được đại diện bằng Hợp chất có công thức 1:



2. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 1, trong đó muối này là anhydrat.
3. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối này là dạng tinh thể A được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $4,4^\circ$, $15,6^\circ$, và $18,9^\circ$.
4. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể A còn được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $11,5^\circ$, $16,4^\circ$, $19,6^\circ$ và $25,5^\circ$.
5. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 3 hoặc 4, trong đó dạng tinh thể A còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ $8,7^\circ$, $15,2^\circ$, $18,6^\circ$, $21,4^\circ$ và $25,1^\circ$.
6. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dạng tinh thể B được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $6,0^\circ$, $7,0^\circ$, và $7,2^\circ$.
7. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 6, trong đó dạng tinh thể B còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ góc $9,3^\circ$ và $12,5^\circ$.
8. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 6 hoặc 7, trong đó dạng tinh thể B còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ $15,6^\circ$ và $19,0^\circ$.

9. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 1 hoặc 5, trong đó dạng tinh thể là dạng tinh thể C được đặc trưng bằng đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) $4,5^\circ$, $13,5^\circ$, và $18,0^\circ$.
10. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 9, trong đó dạng tinh thể C còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ $14,3^\circ$, $18,3^\circ$, và $23,5^\circ$.
11. Muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm 9 hoặc 10, trong đó dạng tinh thể C còn được đặc trưng bằng ít nhất là một đỉnh nhiễu xạ bột tia X ở các góc 2θ ($\pm 0,2^\circ$) được chọn từ $16,3^\circ$, $19,0^\circ$, $21,2^\circ$, $22,5^\circ$, và $22,8^\circ$.
12. Dược phẩm chứa muối tris(hydroxymetyl)aminometan theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và một hoặc nhiều tá dược được dùng.

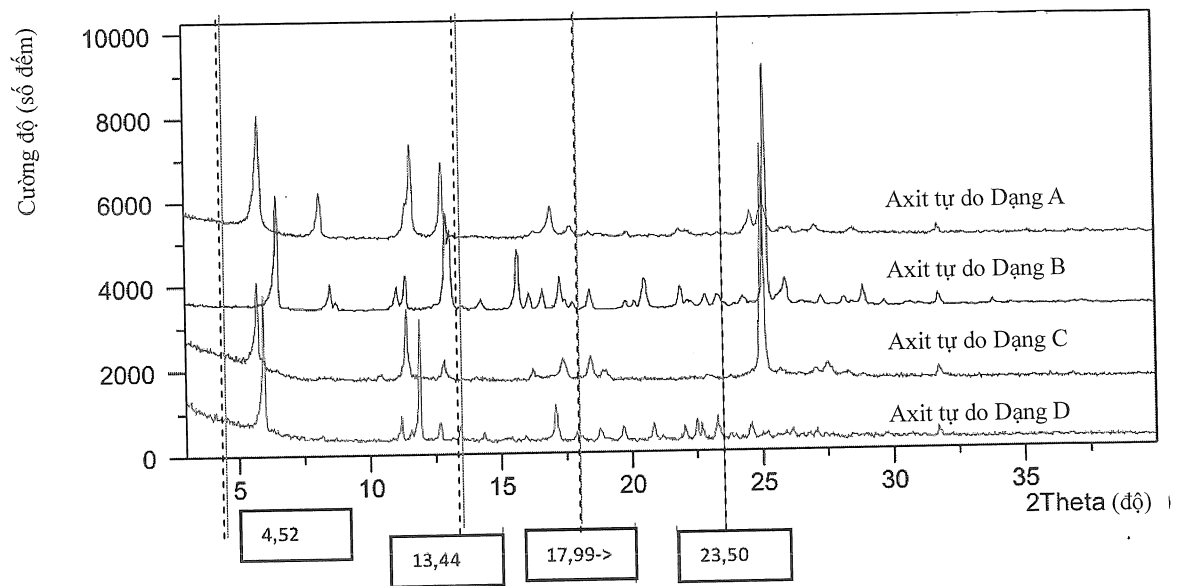


FIG. 1

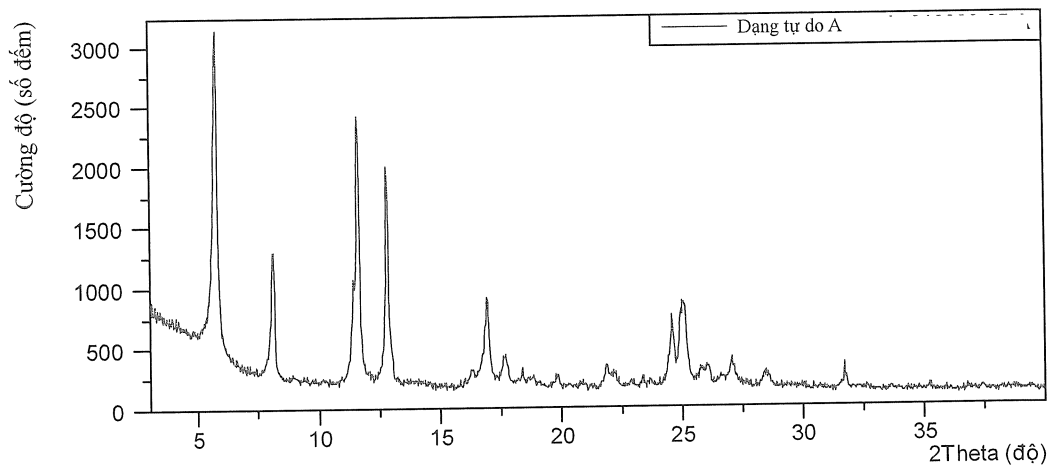


FIG. 2A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
5,82	2657,38	100,00	21,87	173,92	6,54
8,15	1044,09	39,29	23,36	72,07	2,71
11,41	776,92	29,24	24,60	552,58	20,79
11,63	2098,91	78,98	24,94	591,59	22,26
12,82	1727,30	65,00	25,14	606,90	22,84
16,28	128,22	4,82	26,06	184,80	6,95
16,95	713,22	26,84	27,03	244,08	9,18
17,65	244,24	9,19	28,48	113,53	4,27
18,40	148,38	5,58	31,72	211,47	7,96
19,89	101,14	3,81			

FIG. 2B

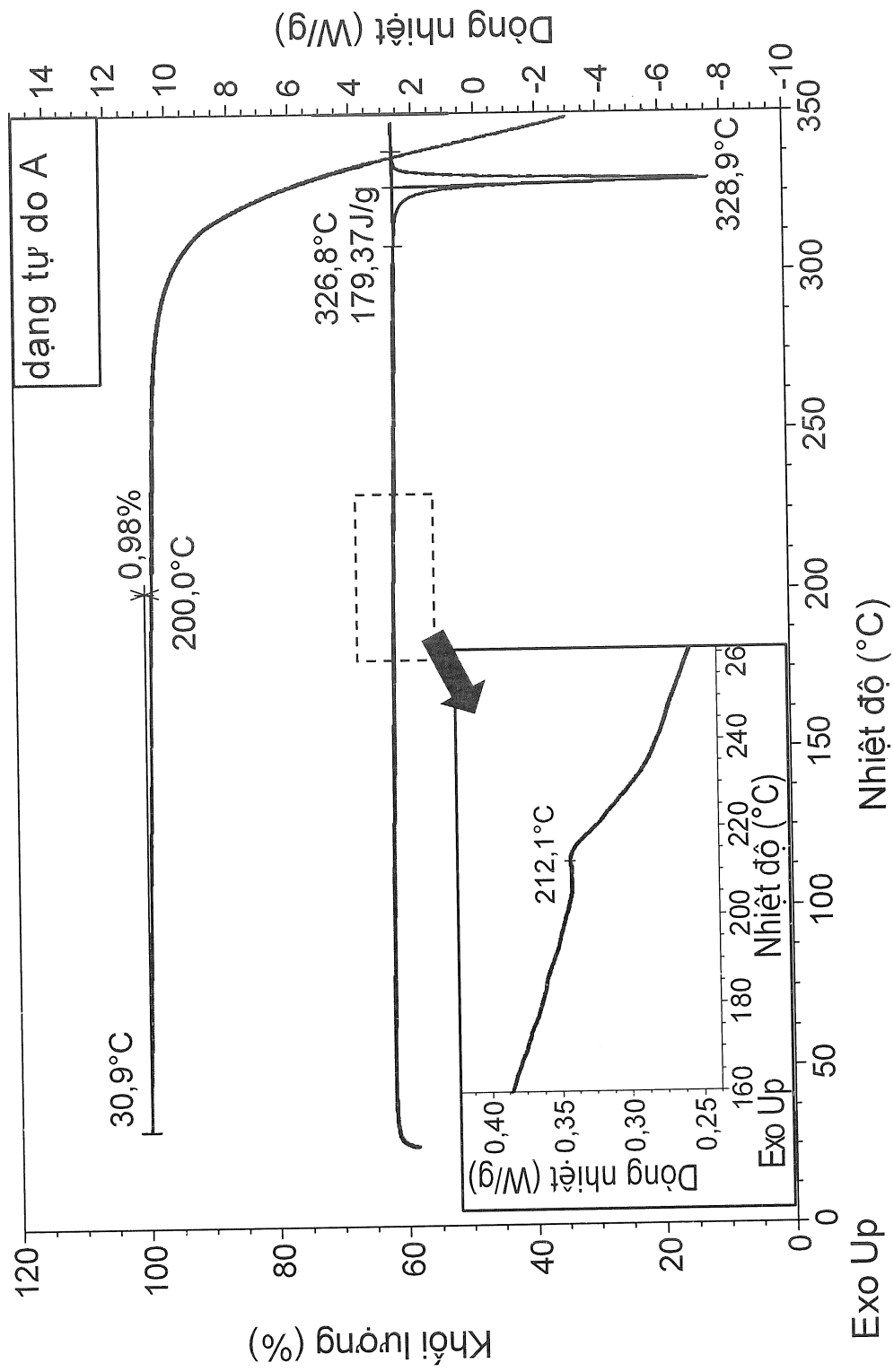


FIG. 2C

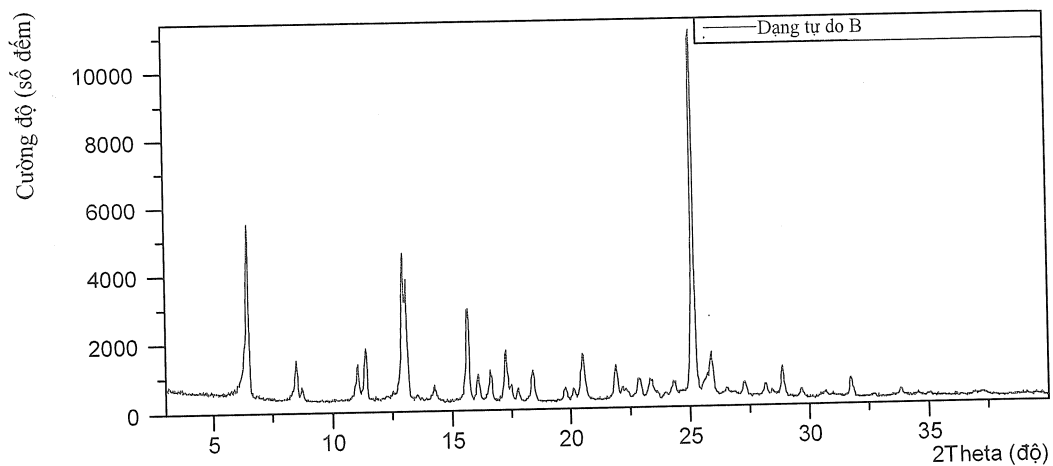


FIG. 3A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
6,49	4807,99	44,80	20,53	1306,06	12,17
8,51	1101,05	10,26	21,90	992,13	9,24
8,75	312,04	2,91	22,24	299,38	2,79
11,05	1029,62	9,59	22,88	589,68	5,49
11,40	1499,14	13,97	23,29	582,34	5,43
12,95	4275,39	39,83	24,31	496,63	4,63
13,11	3279,16	30,55	25,14	10732,88	100,00
13,55	186,33	1,74	25,90	1292,12	12,04
14,25	418,65	3,90	26,52	283,17	2,64
15,67	2641,11	24,61	27,26	470,11	4,38
16,09	746,95	6,96	28,14	407,36	3,80
16,61	797,39	7,43	28,85	884,16	8,24
17,26	1395,08	13,00	29,65	245,80	2,29
17,76	348,27	3,24	30,67	159,23	1,48
18,40	866,81	8,08	31,73	560,22	5,22
19,78	376,21	3,51	33,82	197,83	1,84
20,13	340,17	3,17	37,27	107,31	1,00

FIG. 3B

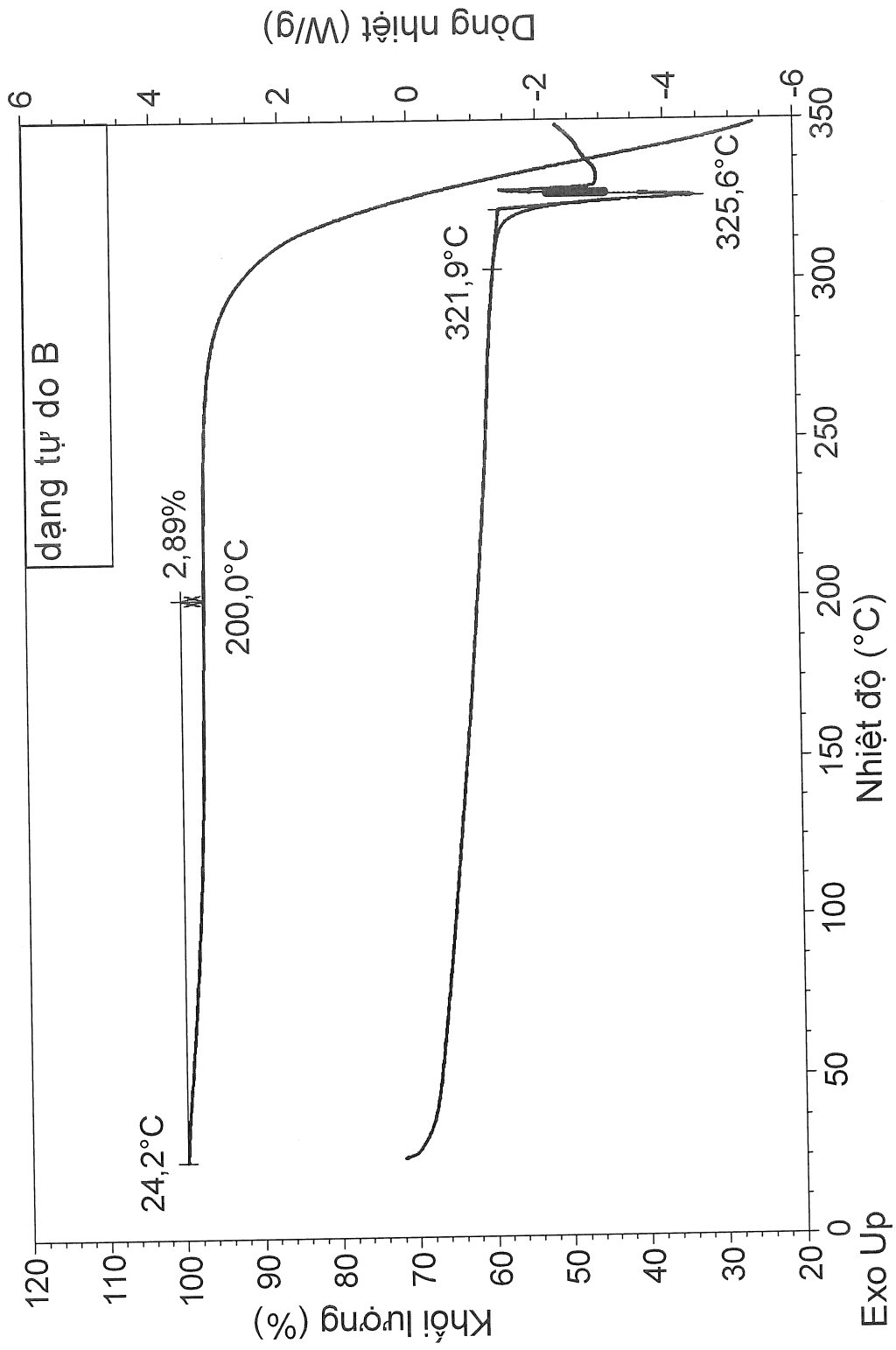


FIG. 3C

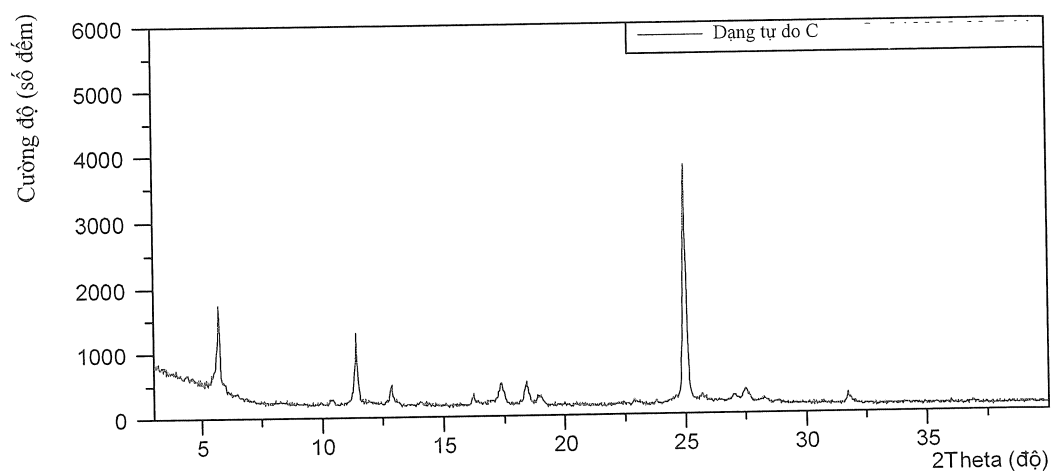


FIG. 4A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
3,24	512,84	14,34	18,42	358,14	10,02
5,71	1479,25	41,38	18,96	138,85	3,88
10,40	69,12	1,93	23,01	49,75	1,39
11,41	1073,57	30,03	25,00	3575,12	100,00
12,84	291,72	8,16	27,04	140,08	3,92
16,22	182,57	5,11	27,51	225,28	6,30
17,37	343,09	9,60	31,72	180,45	5,05

FIG. 4B

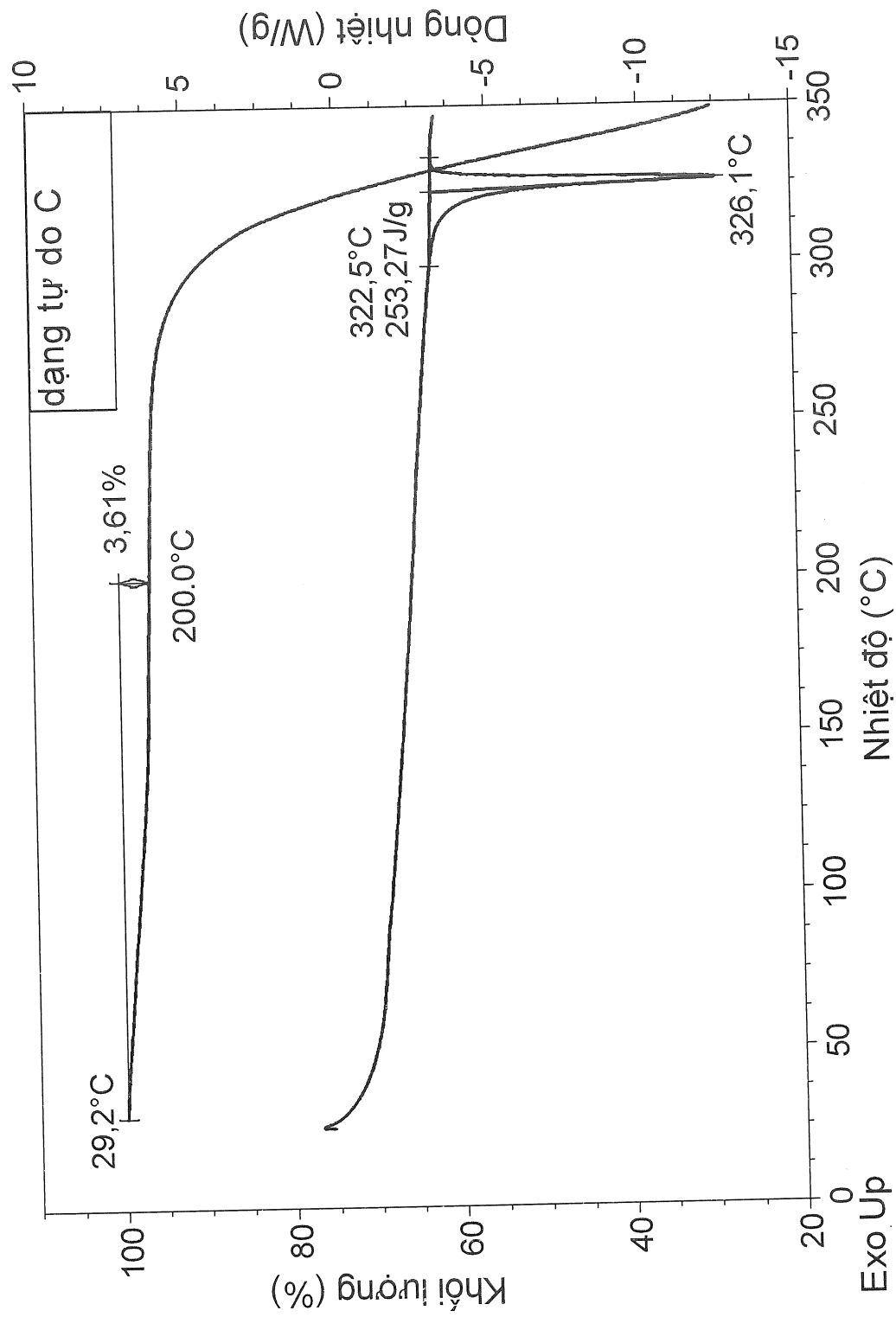


FIG. 4C

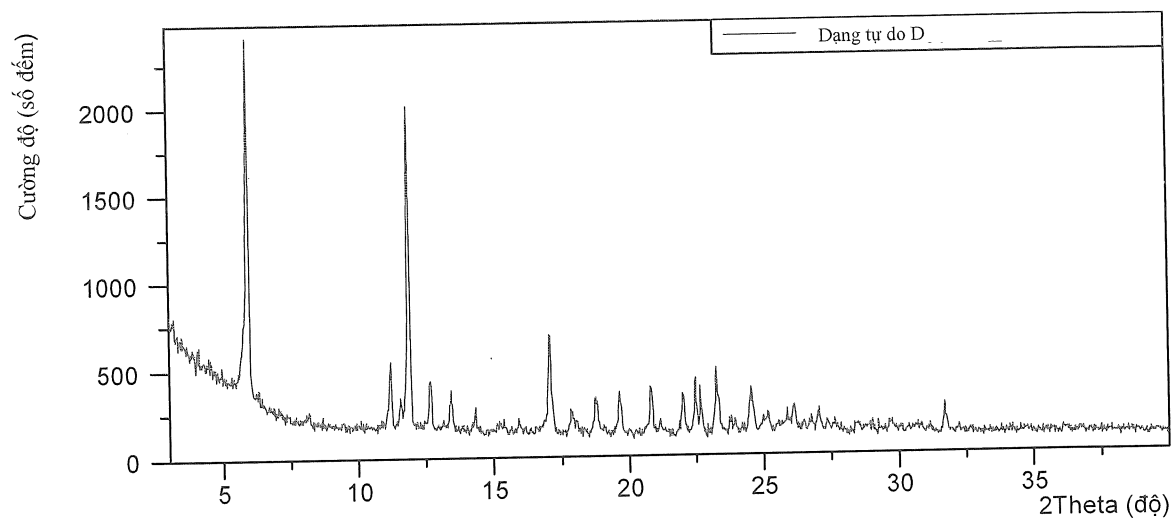


FIG. 5A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
5,94	1975,92	100,00	20,84	256,77	12,99
11,19	367,74	18,61	22,04	207,97	10,53
11,91	1732,79	87,70	22,50	289,63	14,66
12,68	269,42	13,64	22,70	208,76	10,57
13,44	219,79	11,12	23,28	335,86	17,00
14,33	120,63	6,10	24,56	220,11	11,14
15,25	38,87	1,97	25,16	92,77	4,70
17,07	548,61	27,76	26,11	137,27	6,95
17,88	117,30	5,94	27,04	78,96	4,00
18,77	198,29	10,04	31,70	163,25	8,26
19,66	224,20	11,35			

FIG. 5B

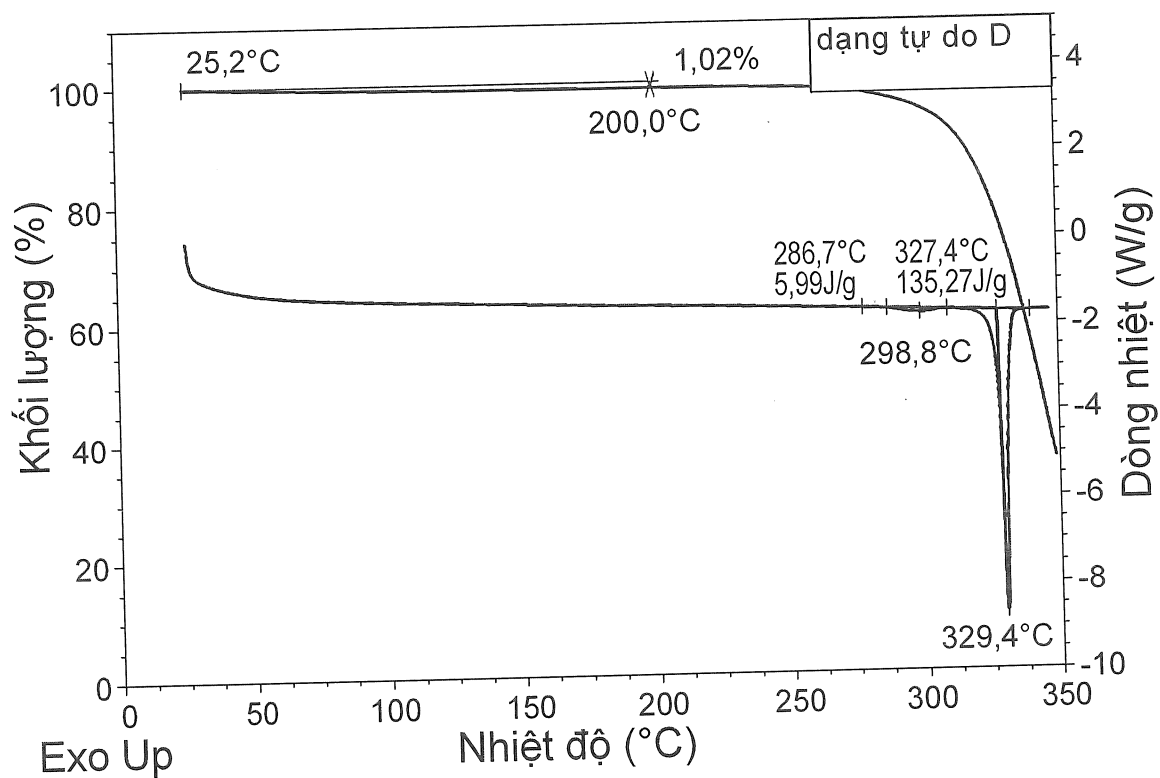


FIG. 5C

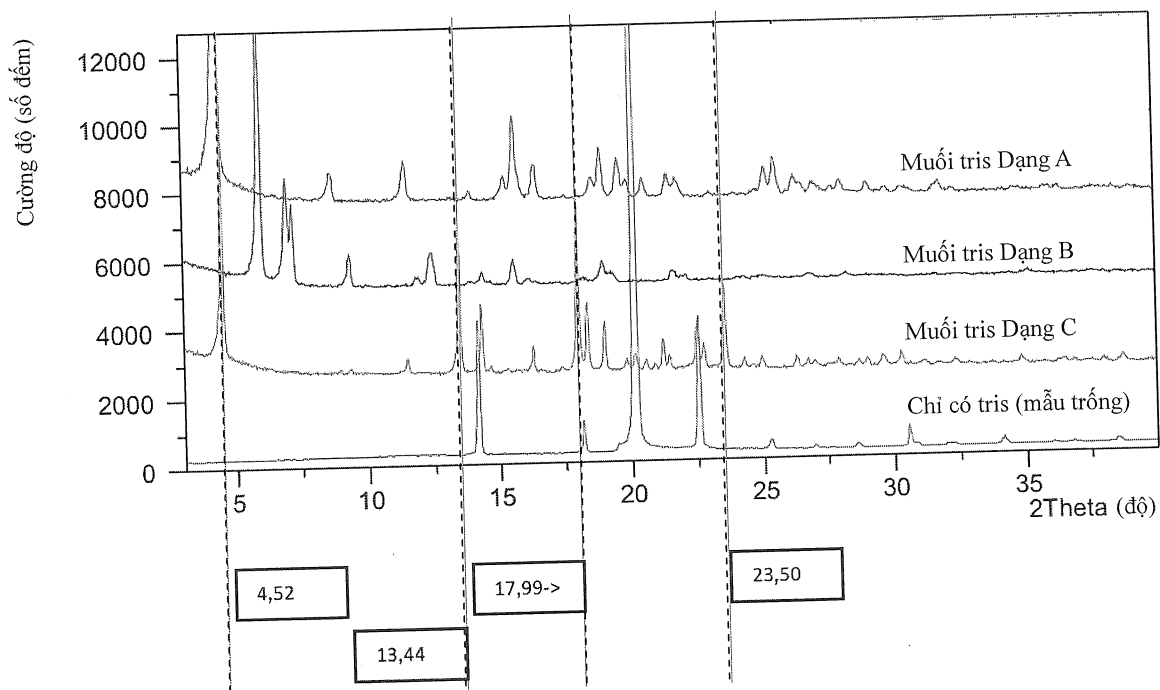


FIG. 6

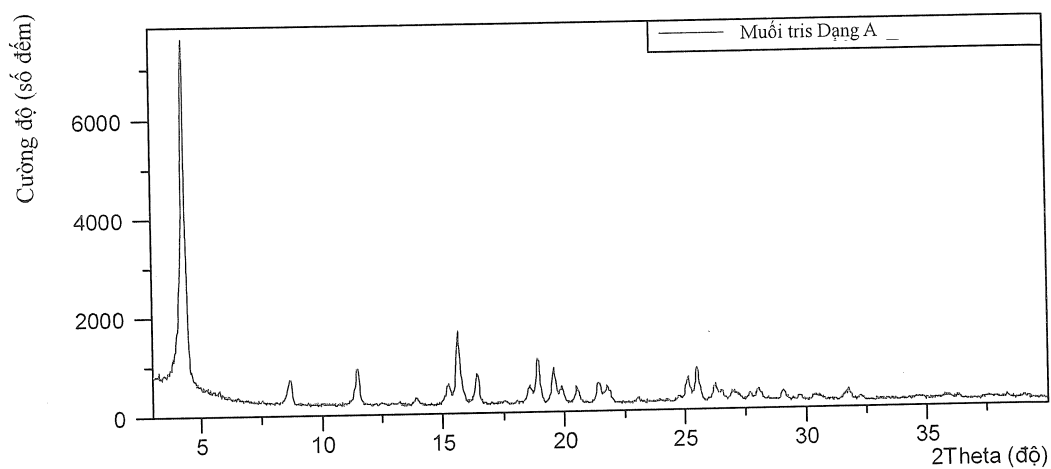


FIG. 7A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
4,37	6718,72	100,00	25,51	684,19	10,18
8,68	483,82	7,20	26,24	303,01	4,51
11,48	712,75	10,61	27,00	203,44	3,03
13,93	131,56	1,96	27,69	141,84	2,11
15,23	385,00	5,73	28,04	244,92	3,65
15,63	1432,41	21,32	29,02	193,37	2,88
16,43	604,65	9,00	29,75	95,65	1,42
18,56	344,76	5,13	30,34	104,19	1,55
18,92	899,58	13,39	31,77	222,09	3,31
19,57	699,01	10,40	32,28	62,67	0,93
19,93	301,57	4,49	34,70	51,07	0,76
20,52	322,32	4,80	35,83	73,11	1,09
21,43	399,96	5,95	36,32	74,54	1,11
21,82	274,14	4,08	37,72	46,52	0,69
23,05	77,93	1,16	39,07	54,85	0,82
25,14	496,48	7,39			

FIG. 7B

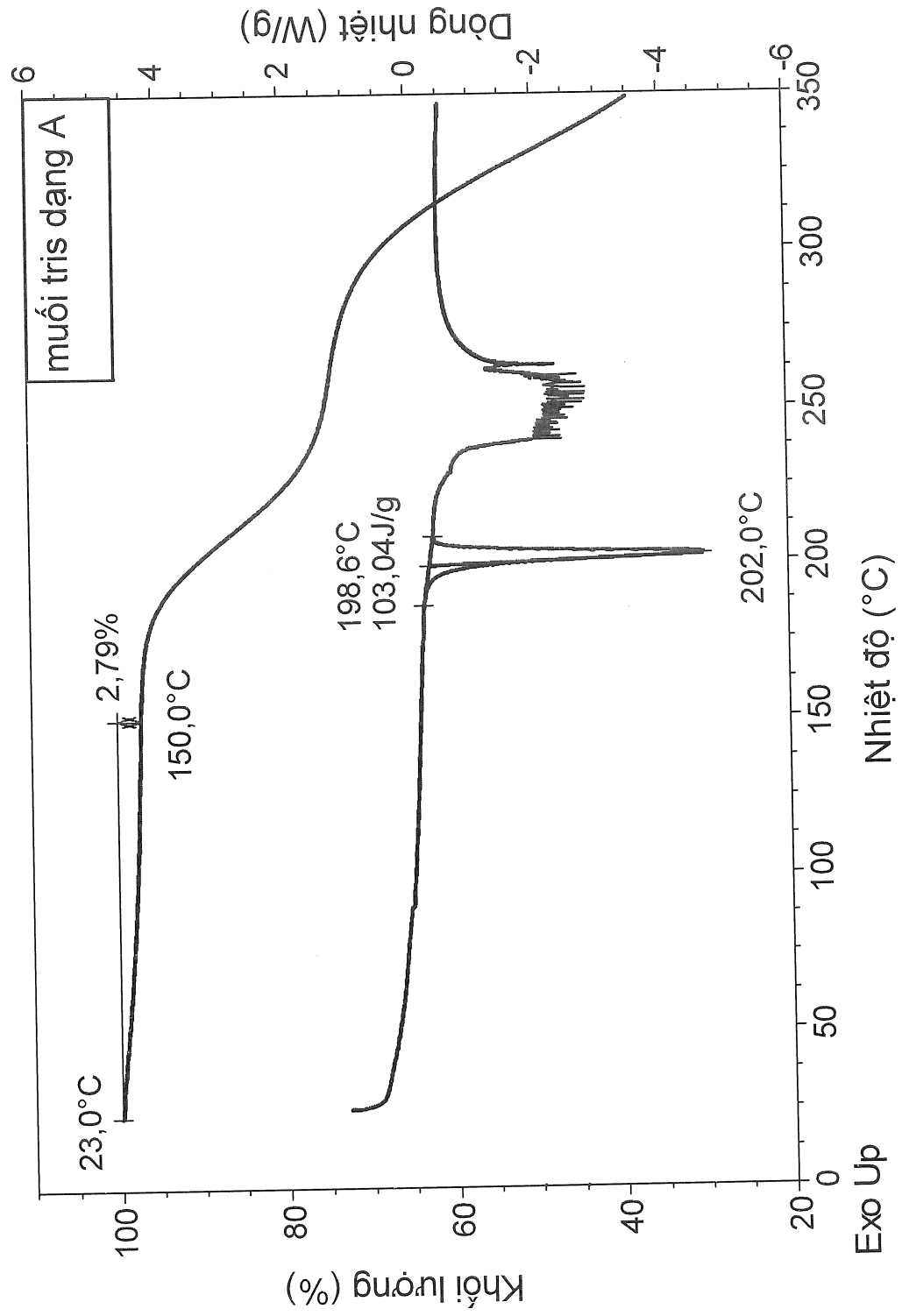


FIG. 7C

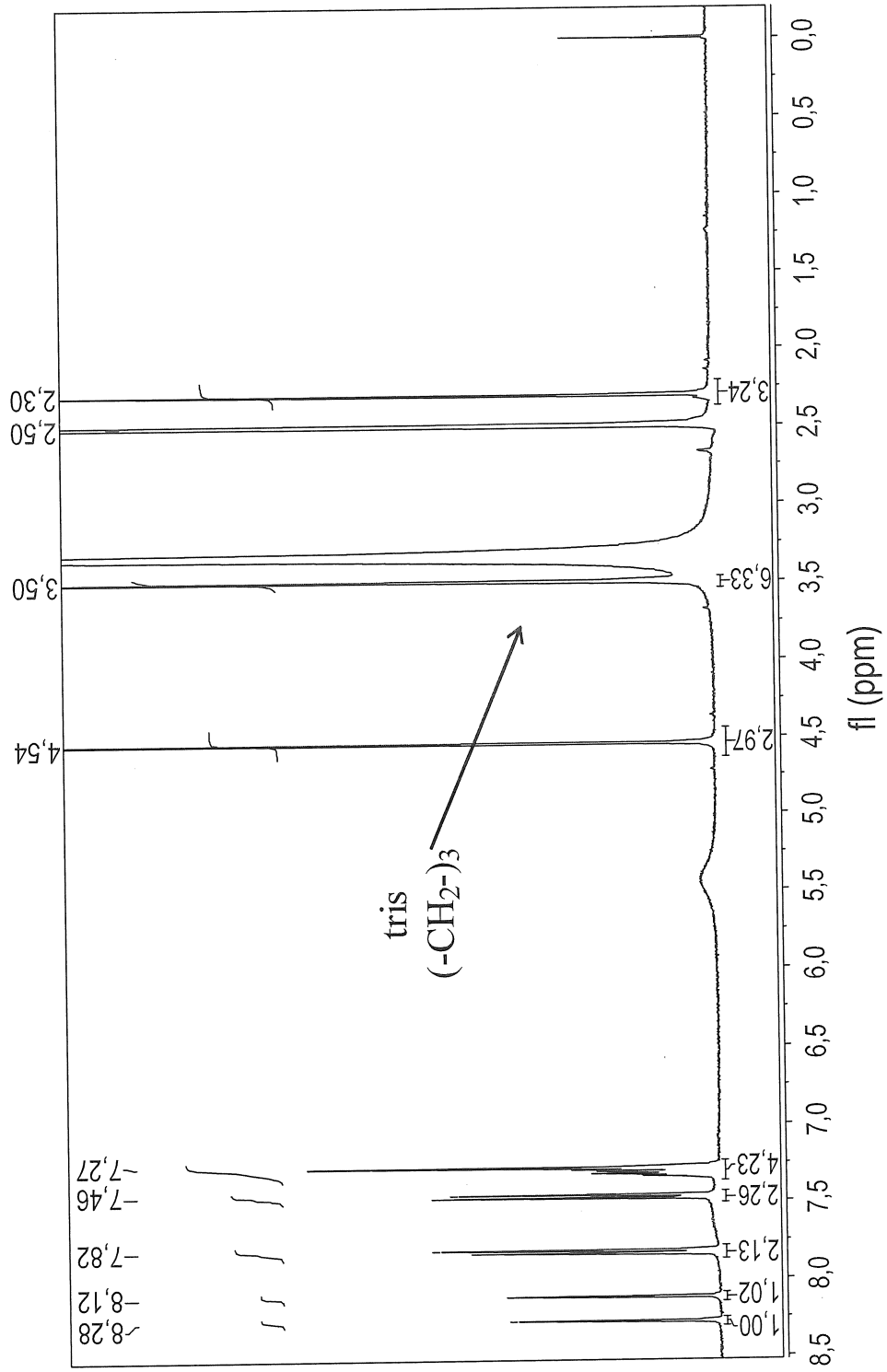


FIG. 7D

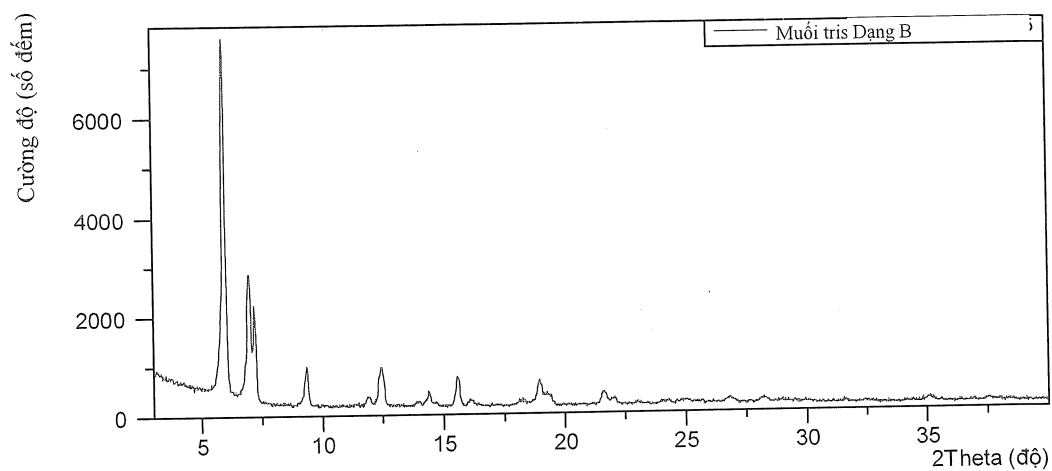


FIG. 8A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
5,97	7062,21	100,00	19,00	432,70	6,13
6,96	2499,84	35,40	19,35	198,30	2,81
7,20	1833,25	25,96	21,58	242,92	3,44
9,35	722,81	10,23	22,05	115,64	1,64
11,85	178,54	2,53	24,17	40,83	0,58
12,47	755,45	10,70	24,97	63,39	0,90
13,92	81,38	1,15	26,77	88,72	1,26
14,37	282,65	4,00	28,22	80,22	1,14
15,59	541,74	7,67	35,14	82,49	1,17
16,11	106,45	1,51	37,65	33,30	0,47
18,26	92,12	1,30			

FIG. 8B

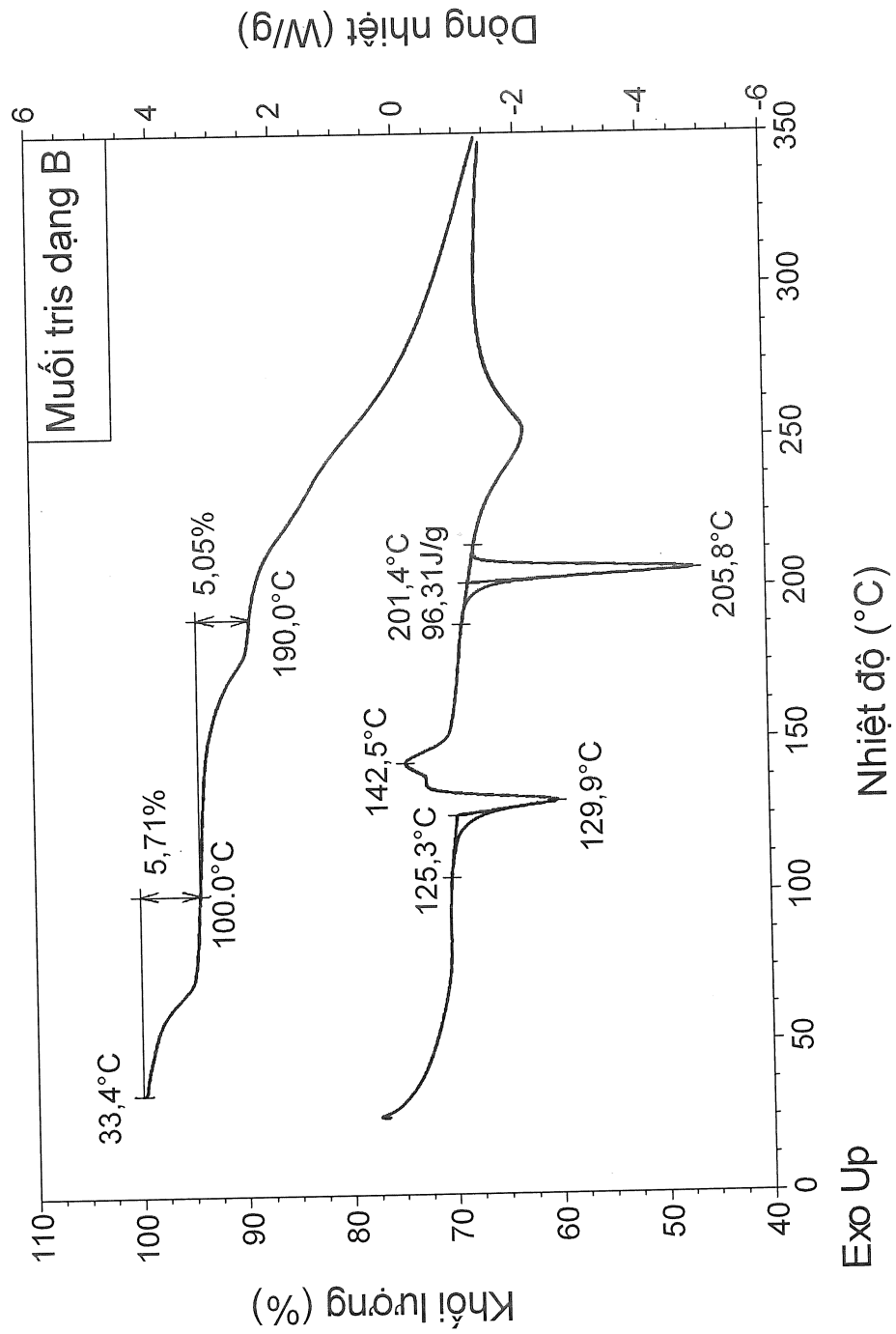


FIG. 8C

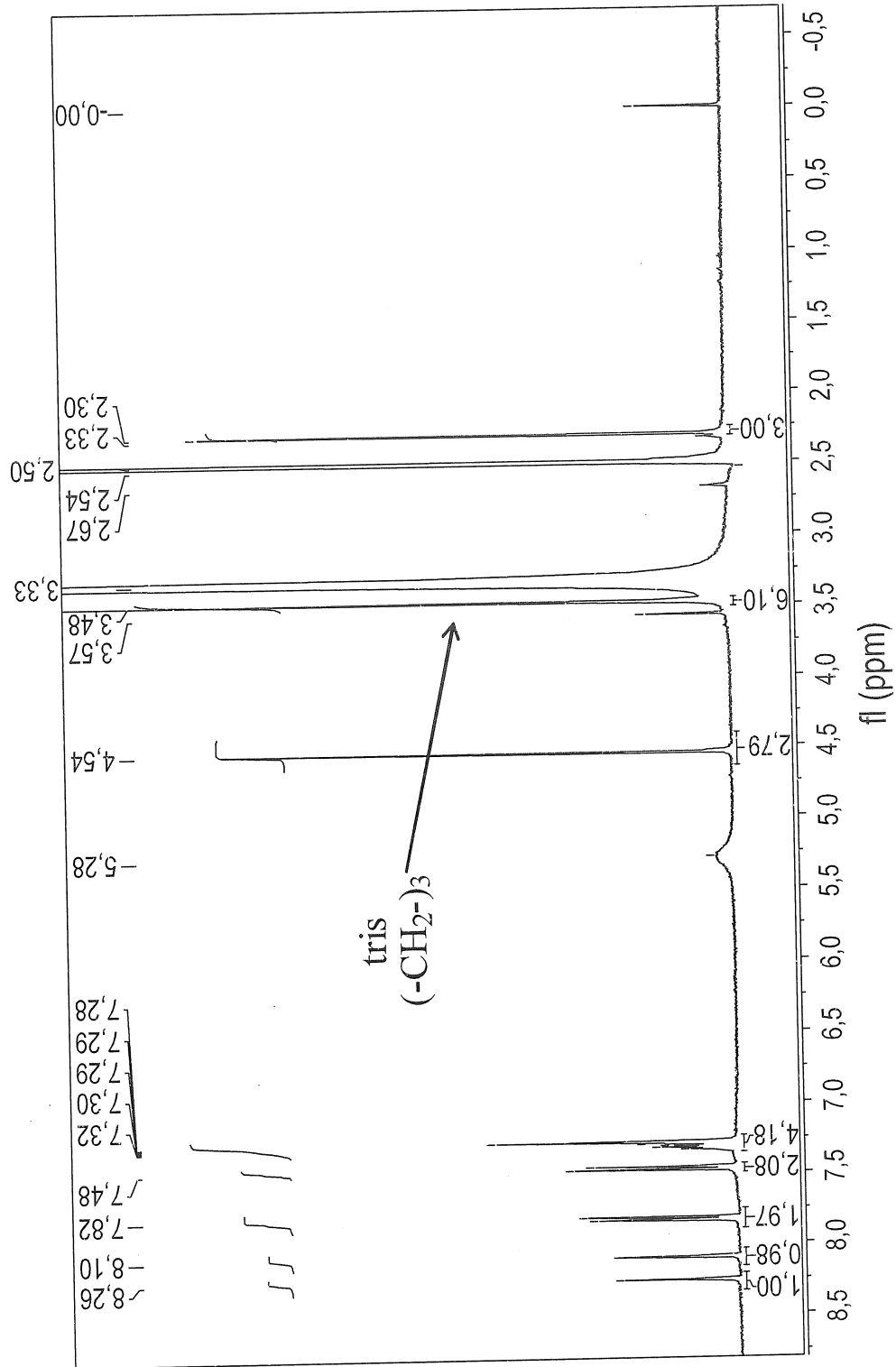


FIG. 8D

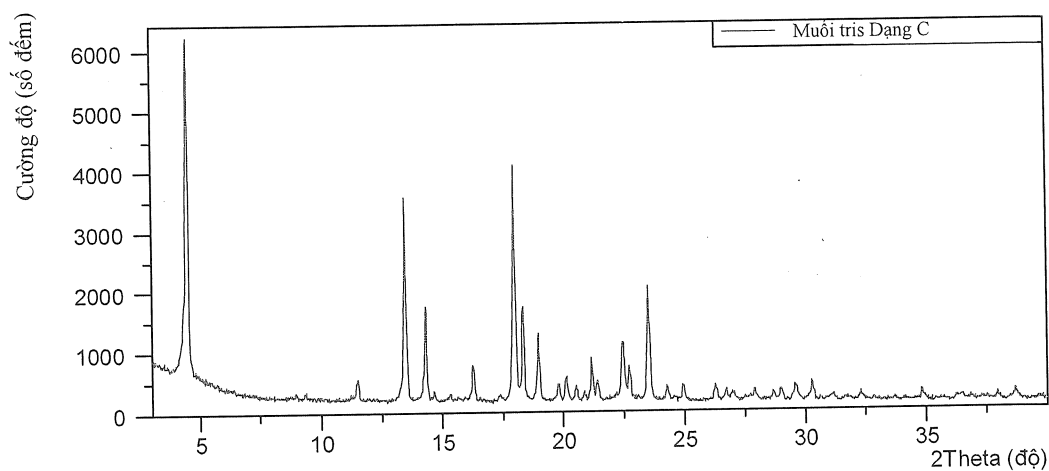


FIG. 9A

Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]	Vị trí [°2Th.]	Độ cao [cts]	Cường độ tương đối [%]
4,49	5484,92	100,00	22,48	951,86	17,35
11,49	318,78	5,81	22,75	507,64	9,26
13,47	3370,90	61,46	23,54	1828,56	33,34
14,32	1486,43	27,10	24,29	237,84	4,34
14,66	139,45	2,54	24,95	247,86	4,52
15,30	77,84	1,42	26,30	234,29	4,27
16,28	570,81	10,41	26,72	182,93	3,34
17,39	76,40	1,39	27,90	181,69	3,31
18,00	3835,74	69,93	28,68	151,53	2,76
18,34	1523,83	27,78	29,01	185,49	3,38
19,00	1092,44	19,92	29,60	229,64	4,19
19,82	250,53	4,57	30,27	306,05	5,58
20,15	381,35	6,95	31,16	86,36	1,57
20,56	223,06	4,07	32,30	127,32	2,32
20,92	139,32	2,54	34,82	155,42	2,83
21,21	669,67	12,21	38,00	62,71	1,14
21,43	324,23	5,91	38,72	148,96	2,72

FIG. 9B

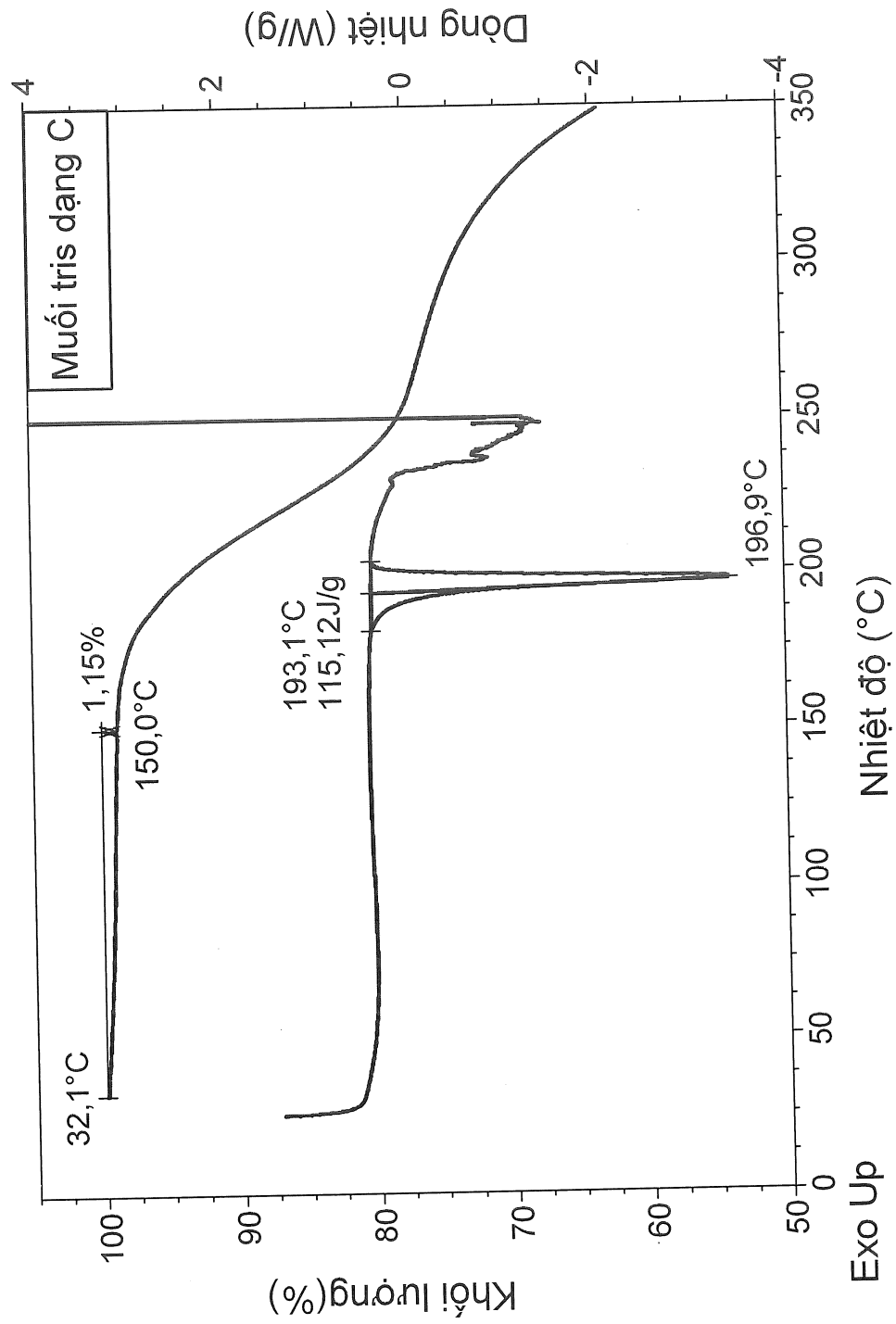


FIG. 9C

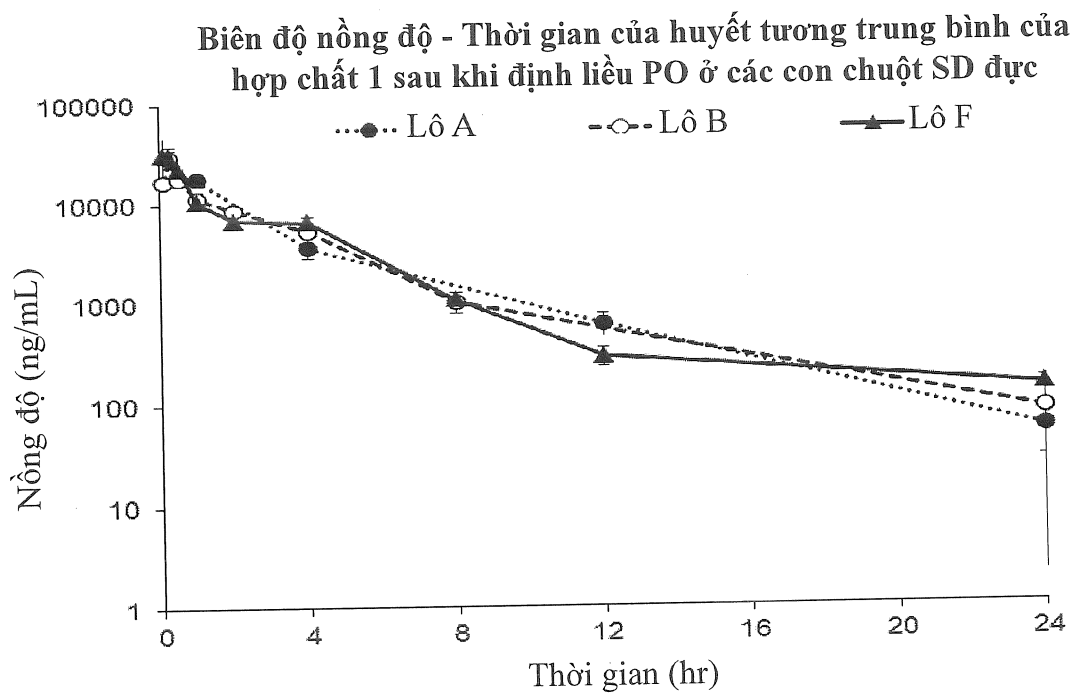


FIG. 10A

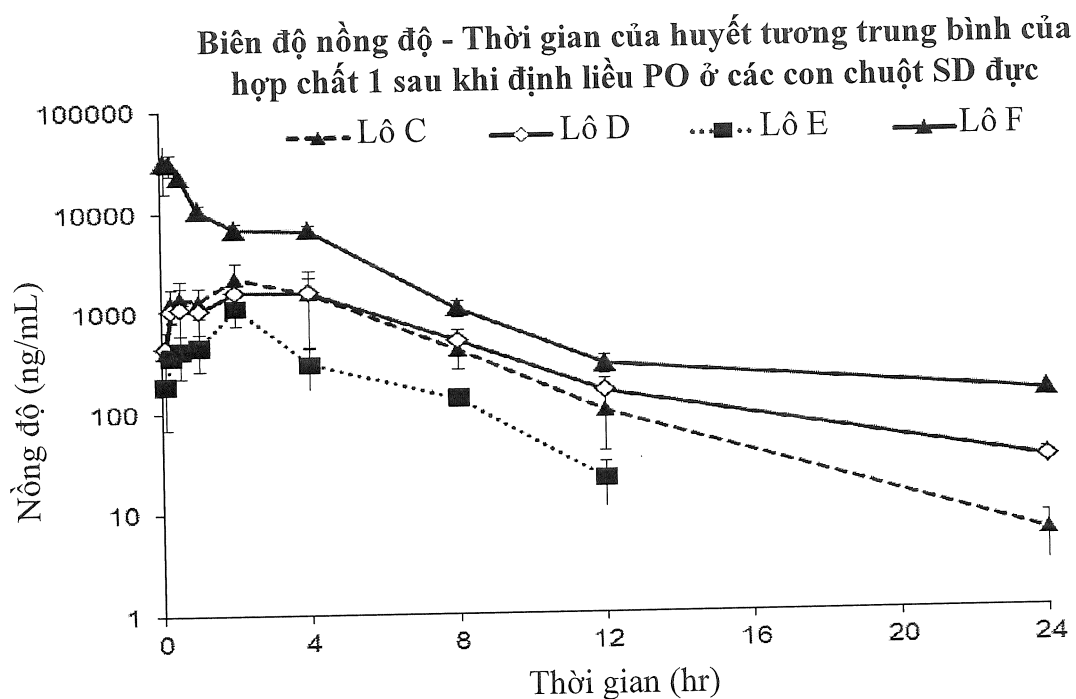


FIG. 10B