



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0020269

(51)⁷ **A61K 31/52, 31/535**

(13) **B**

(21) 1-2014-00758

(22) 10.08.2012

(86) PCT/US2012/050453 10.08.2012

(87) WO2013/023184 14.02.2013

(30) 61/522,624 11.08.2011 US

(45) 25.01.2019 370

(43) 25.08.2014 317

(73) INTELLIKINE, LLC (US)

10931 North Torrey Pines Road, Suite 103 La Jolla, CA 92037, United States of America

(72) REN, Pingda (CN), MARTIN, Michael (US)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT Ở DẠNG ĐA HÌNHỨC CHẾ KINAZA, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng đa hình, hydrat, và solvat của hợp chất này mà điều biến hoạt tính kinaza, kể cả hoạt tính hướng đích rapamycin ở động vật có vú (mTOR). Hợp chất theo sáng chế, dược phẩm chứa hợp chất này hữu dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính kinaza, kể cả hoạt tính mTOR.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng đa hình, hydrat, và solvat của hợp chất này mà điều biến hoạt tính kinaza, kể cả hoạt tính mTOR. Hợp chất theo sáng chế, được phẩm chứa hợp chất này hữu dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính kinaza, kể cả hoạt tính mTOR.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các PI3K là họ gồm các lipid kinaza nội bào đặc biệt và được bảo tồn mà chúng phosphoryl hóa nhóm 3'-OH trên phosphatidylinositol hoặc phosphoinositit. Họ PI3K bao gồm 15 kinaza với tính đặc hiệu cơ chất, mẫu biểu hiện, và kiểu điều biến khác biệt. Các PI3K thuộc nhóm I (p110 α , p110 β , p110 δ , và p110 γ) thường được hoạt hóa bởi các tyrosin kinaza hoặc các thụ thể liên hợp protein G để tạo ra sản phẩm lipid được gọi là PIP₃, mà chiếm các chất tác động tiếp theo như các chất trong chu trình Akt/PDK1, mTOR, họ Tec kinaza, và họ Rho GTPaza. Các PI3-K thuộc nhóm II và nhóm III đóng vai trò then chốt trong quá trình vận chuyển nội bào thông qua quy trình tổng hợp PI(3)P và PI(3,4)P₂.

mTOR là serin-threonin kinaza liên quan đến các lipid kinaza thuộc họ PI3K. mTOR liên quan đến nhiều quá trình sinh học bao gồm quá trình sinh trưởng của tế bào, quá trình tăng sinh tế bào, quá trình di chuyển của tế bào và quá trình sống sót tế bào. Đã có thông báo về sự mất điều biến chu trình mTOR ở nhiều loại bệnh ung thư. mTOR là kinaza đa chức mà hợp nhất yếu tố sinh trưởng và tín hiệu dinh dưỡng để điều tiết quá trình dịch mã protein, quá trình hấp thu dinh dưỡng, quá trình tự thực dưỡng, và chức năng ty thể.

mTOR tồn tại ở hai dạng phức chất, mTORC1 và mTORC2. mTORC1 chứa tiểu đơn vị raptor (phần tử liên kết của đích của rapamycin, gián tiếp gây ra hoạt tính TOR) và mTORC2 chứa rictor (phần tử đồng hành mTOR không nhạy với rapamycin). Các phức này được điều tiết khác nhau, và có tính đặc hiệu cơ chất và tính nhạy với rapamycin khác nhau. Ví dụ, mTORC1 phosphoryl hóa S6 kinaza (S6K) và 4EBP1, thúc đẩy tăng quá trình dịch mã và quá trình sinh học tạo ra ribosom để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình sinh trưởng của tế bào và tiến triển của chu kỳ tế bào. S6K còn hoạt động trong chu trình phản hồi để làm yếu đi tác dụng hoạt hóa PI3K/Akt.

Nói chung, mTORC2 là không nhạy với rapamycin. Dù sao chăng nữa, mTORC2 điều biến sự phát tín hiệu của yếu tố sinh trưởng bằng cách phosphoryl hóa kiểu kỵ nước ở đầu tận cùng C của một số kinaza AGC như Akt. Trong nhiều phần của tế bào, mTORC2 là cần thiết để phosphoryl hóa vị trí S473 của Akt.

Trong suốt thập kỷ trước, mTOR đã thu hút được sự chú ý đáng kể do vai trò của nó trong việc kiểm soát mức độ sinh trưởng của tế bào và sự liên quan của nó trong các bệnh ở người. mTor liên quan đến nhiều loại rối loạn bệnh lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh tim mạch và các rối loạn thần kinh. Đã thấy rằng mTOR điều biến nhiều quá trình sinh học cơ bản bao gồm quá trình phiên mã, quá trình dịch mã, quá trình tự thực dưỡng, quá trình tổ chức actin và quá trình sinh học tạo ra ribosom bằng cách hợp nhất các tín hiệu nội bào và các tín hiệu ngoại bào, như các tín hiệu do các yếu tố sinh trưởng, các chất dinh dưỡng, các mức năng lượng và ứng suất tế bào gây ra.

Do vậy, các kinaza, cụ thể là các protein kinaza như mTor và Akt, cũng như các lipid kinaza như PI3K là đích cơ bản để phát triển thuốc. Trong khi các hợp chất có hoạt tính ức chế các đích này ban đầu thường được đánh giá về hoạt tính của chúng khi được hòa tan trong dung dịch, thì các đặc tính ở trạng thái rắn như hiện tượng đa hình cũng là quan trọng. Các dạng đa hình của dược chất như chất ức chế mTOR có thể có các tính chất hóa học và các tính chất lý học khác, bao gồm nhiệt độ nóng chảy, hoạt tính phản ứng hóa học, độ hòa tan biểu kiến, tốc độ hòa tan, các tính chất quang học và các tính chất cơ học, áp suất hơi, và tỷ trọng. Các tính chất này có thể ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng xử lý hoặc bào chế dược chất và sản phẩm thuốc. Hơn thế nữa, hiện tượng đa hình thường là yếu tố được xem xét đến khi cấp phép lưu hành về 'tính giống' của các sản phẩm thuốc của các hãng khác nhau. Ví dụ, hiện tượng đa hình đã được đánh giá ở các dược chất có giá trị nhiều triệu đô la và thậm chí nhiều tỷ đô la, như warfarin natri, famotidin, và ranitidin. Hiện tượng đa hình có thể tác động đến chất lượng, độ an toàn, và/hoặc tính hiệu nghiệm của sản phẩm thuốc, như chất ức chế kinaza.

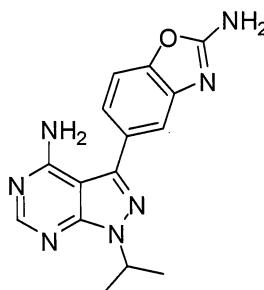
Do đó, vẫn có nhu cầu đối với các hợp chất ở dạng đa hình có tác dụng ức chế mTor và/hoặc Akt, cũng như các lipid kinaza như PI3K. Sáng chế đáp ứng được nhu cầu này và còn mang lại nhiều ưu điểm có liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đáp ứng được những nhu cầu nêu trên. Theo đó, sáng chế đề xuất các hợp chất hóa học ở dạng đa hình, các hợp chất này điều biến hoạt

tính kinaza bao gồm hoạt tính mTOR và được phẩm chứa hợp chất này, hữu dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh có liên quan đến hoạt tính kinaza, bao gồm hoạt tính mTOR.

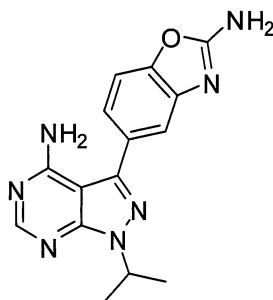
Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình C:



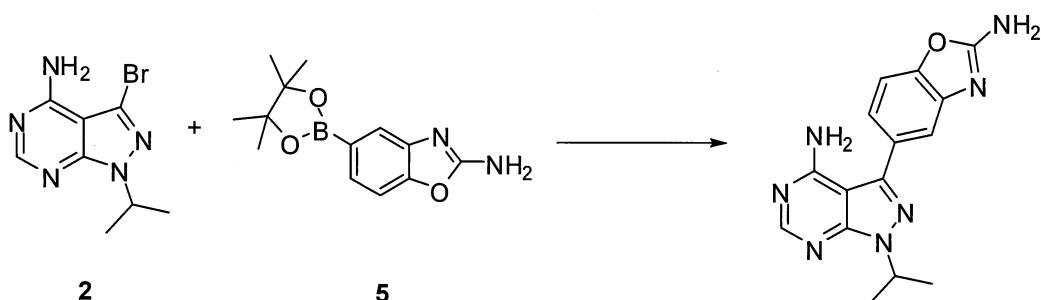
trong đó phương pháp này bao gồm các bước: (i) cho hợp phần bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức I ở dạng đa hình không phải dạng C tiếp xúc với các điều kiện không khan trong một thời gian đủ để chuyển hóa ít nhất khoảng 50% tổng lượng hợp chất có công thức I ở dạng đa hình không phải dạng C; và (ii) tách hợp chất ở dạng đa hình C thu được. Theo các phương án khác nhau, các điều kiện không khan bao gồm nước ở dạng được chọn từ nước ở hơi nước và nước ở dạng lỏng. Các điều kiện không khan có thể bao gồm hệ kết tinh nhị phân chứa dung môi không phải nước và nước ở dạng lỏng. Theo các phương án khác nhau, dung môi không nước là đioxan hoặc THF. Ví dụ, nước ở dạng lỏng có thể có mặt với lượng được chọn từ khoảng 1%, khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95, và 100% thể tích của hệ dung môi. Theo các phương án khác nhau, nước ở dạng lỏng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 50% thể tích của hệ dung môi này.

Các hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C có thể được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất ở dạng đa hình A, hợp chất ở dạng đa hình B, hợp chất ở dạng đa hình D, hợp chất ở dạng đa hình E, hợp chất ở dạng đa hình F, hợp chất ở dạng vô định hình, và hỗn hợp của chúng. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C có thể chứa ít nhất 50% trọng lượng hợp chất ở dạng đa hình A. Theo các phương án khác nhau, một hoặc nhiều chất không phải là hợp chất ở dạng đa hình C thu được từ hợp chất ở dạng đa hình C thô hoặc hợp chất ở dạng đa hình C tinh khiết.

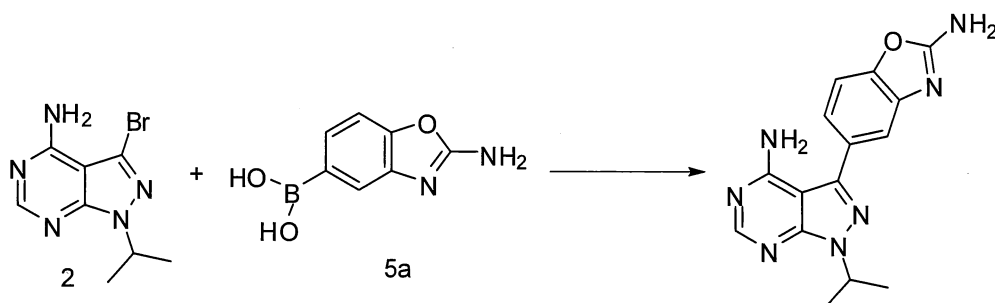
Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình C:



phương pháp này bao gồm các bước: (i) cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 5:

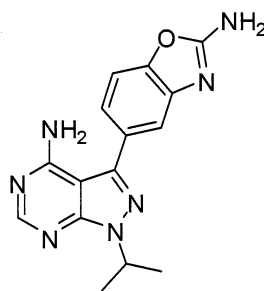


hoặc cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 5a:

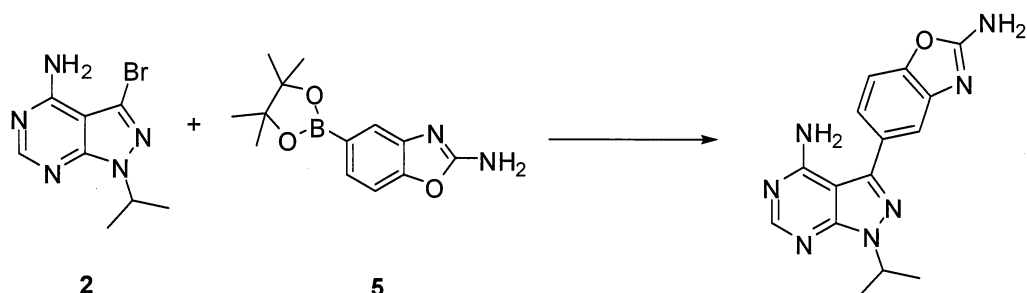


để tạo ra hợp chất có công thức I; và (ii) tách hợp chất có công thức I ở dạng đa hình C; trong đó ít nhất một trong số các bước (i) và (ii) diễn ra trong các điều kiện không khan. Ví dụ, các điều kiện không khan có thể bao gồm nước ở thể hơi và/hoặc nước ở thể lỏng. Hợp chất có công thức 5a có thể là muối, như muối clorua (của HCl), hoặc muối nội phân tử, hoặc dạng không là muối.

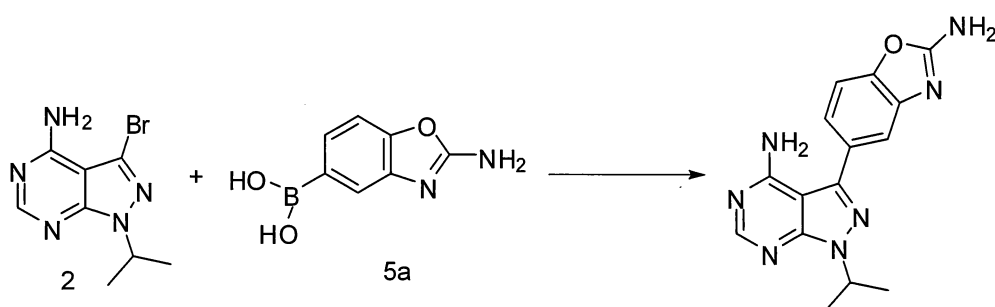
Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:



phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 5:

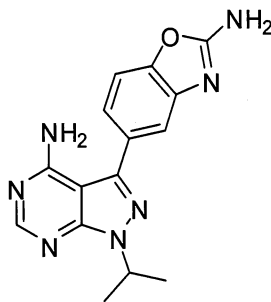


hoặc cho hợp chất có công thức 2 phản ứng hợp chất có công thức 5a:



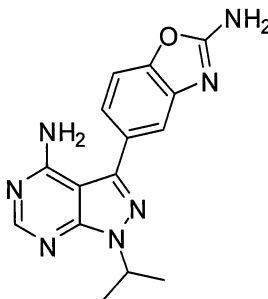
để tạo ra hợp chất có công thức I; và (ii) tách hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A. Hợp chất có công thức 5a có thể là muối, như muối clorua (của HCl), hoặc muối nội phân tử, hoặc dạng không là muối. Bước (ii) có thể bao gồm việc kết tinh lại hợp chất có công thức I ra khỏi hệ dung môi đơn lẻ, hoặc ra khỏi hệ đa dung môi. Theo các phương án khác nhau, phương pháp này bao gồm bước hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi hoặc các dung môi, loại bỏ chất rắn còn lại để tạo ra dung dịch lỏng, làm nguội tích cực dung dịch lỏng này với tốc độ để kết tinh hợp chất ở dạng đa hình A, và tách hợp chất ở dạng đa hình A ra khỏi dung dịch lỏng. Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức I được xử lý để loại bỏ paladi, ví dụ, bằng than hoạt tính trong metanol.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất muối được dụng của hợp chất có công thức I:



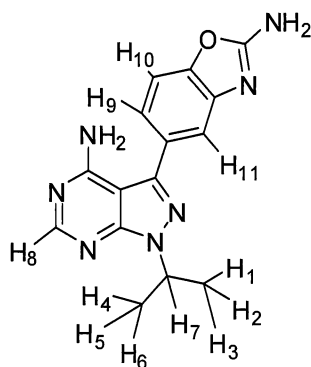
và/hoặc solvat của nó. Theo các phương án khác nhau, muối này (mono hoặc bis) được chọn từ axit L-tartric, axit p-toluensulfonic, axit D-glucaronic, axit etan-1,2-đisulfonic (EDSA), axit 2-naphtalensulfonic (NSA), axit clohydric (HCl) (mono và bis), axit bromohydric (HBr), axit xitric, axit naphtalen-1,5-đisulfonic (NDSA), axit DL-mandêlic, axit fumaric, axit sulfuric, axit maleic, axit metansulfonic (MSA), axit benzensulfonic (BSA), axit etansulfonic (ESA), axit L-malic, axit phosphoric, và axit aminoetansulfonic (taurin). Hợp chất này có thể là muối clorua (HCl) hoặc muối của bis-HCl.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I:

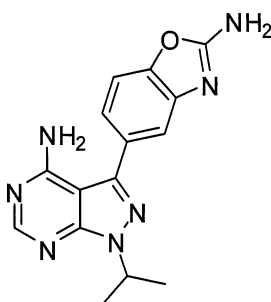


hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó được phẩm này chứa hỗn hợp bao gồm hợp chất ở dạng đa hình C và một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C. Ví dụ, được phẩm này có thể chứa hợp chất ở dạng đa hình C và hợp chất ở dạng đa hình A. Theo các phương án khác nhau, tỷ lệ giữa hợp chất ở dạng đa hình C với tổng lượng các hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C là lớn hơn khoảng 1:1, hoặc lớn hơn khoảng 9:1. Theo các phương án khác nhau, được phẩm này chứa ít nhất 98% trọng lượng hợp chất có công thức I.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức I được cải biến bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng các nguyên tử đơteri. Theo các phương án khác nhau, một hoặc nhiều nguyên tử hydro cần được thế được chọn từ các nguyên tử hydro đã được gắn vào nguyên tử cacbon, ví dụ, như được thể hiện bởi H1-H11 trong công thức sau:

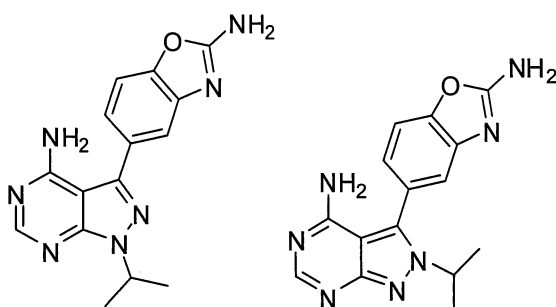


Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, và chất mang được dụng; trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức I ở dạng đa hình C. Dược phẩm này có thể còn chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I ở dạng đa hình không phải dạng C. Theo các phương án khác nhau, tỷ lệ giữa hợp chất ở dạng đa hình C với tổng lượng của các hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C là lớn hơn khoảng 1:1.

Các dược phẩm này có thể là dược phẩm dạng liều rắn. Theo các phương án khác nhau, dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I và III,



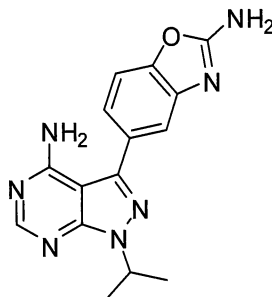
Công thức I

Công thức III

trong đó lượng hợp chất có công thức III là nhỏ hơn 50% trọng lượng, nhỏ hơn 40% trọng lượng, nhỏ hơn 30% trọng lượng, nhỏ hơn 20% trọng lượng, nhỏ hơn 10% trọng lượng, nhỏ hơn 5% trọng lượng, nhỏ hơn 4% trọng lượng, nhỏ hơn 3% trọng lượng, nhỏ hơn 2% trọng lượng, nhỏ hơn 1% trọng lượng, nhỏ hơn 0,1% trọng lượng, hoặc

nhỏ hơn 0,01% trọng lượng, tất cả các lượng là gần đúng, tính theo lượng hợp chất có công thức I.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, và chất mang được dụng; trong đó được phẩm này chứa solvat hoặc hydrat của hợp chất có công thức I. Dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I ở dạng đa hình đã được hydrat hóa hoặc solvat hóa. Theo các phương án khác nhau, hydrat là hydrat của hợp chất ở dạng đa hình A. Theo các phương án khác nhau, solvat là solvat của hợp chất ở dạng đa hình A. Theo các phương án khác nhau, solvat là dimetylaxetamit (DMA) solvat.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị rối loạn bệnh lý liên quan đến mTOR.

Mọi tài liệu công bố, patent, và đơn yêu cầu cấp patent nêu trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn ở mức độ như từng tài liệu công bố, patent, hoặc đơn yêu cầu cấp patent được nêu rõ và riêng biệt là được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các dấu hiệu mới của sáng chế được nêu dưới đây với mức độ chi tiết nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các dấu hiệu và các ưu điểm của sáng chế sẽ được hiểu rõ bằng cách dựa vào phần mô tả chi tiết các phương án minh họa dưới đây, trong đó áp dụng các nguyên lý của sáng chế, và các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Hình 1 là đồ thị thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD phân giải cao của hợp chất ở dạng đa hình A.

Hình 2 là đồ thị thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD của hợp chất ở dạng đa hình A trước và sau khi bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 1 tuần, 3 tuần, và 5 tuần.

Hình 3 là đồ thị thể hiện vết TGA của hợp chất ở dạng đa hình A.

Hình 4 là đồ thị thể hiện vết DSC của hợp chất ở dạng đa hình A.

Hình 5 là đồ thị thể hiện đồ thị động học GVS của hợp chất ở dạng đa hình A.

Hình 6 là đồ thị thể hiện giản đồ XRPD đối với hợp chất ở dạng đa hình B.

Hình 7 là đồ thị thể hiện vết DSC đối với hợp chất ở dạng đa hình B.

Hình 8 là đồ thị thể hiện giản đồ XRPD đối với hợp chất ở dạng đa hình C và hợp chất ở dạng đa hình D.

Hình 9 là đồ thị thể hiện vết TGA đối với hợp chất ở dạng đa hình C.

Hình 10 là đồ thị thể hiện vết DSC đối với hợp chất ở dạng đa hình C.

Hình 11 là đồ thị thể hiện vết DSC đối với hợp chất ở dạng đa hình D.

Hình 12 là đồ thị thể hiện giản đồ XRPD đối với hợp chất ở dạng đa hình A, hợp chất ở dạng đa hình B, hợp chất ở dạng đa hình C và hợp chất ở dạng đa hình E từ thử nghiệm theo quy mô tăng dần.

Hình 13 là đồ thị thể hiện vết TGA của hợp chất ở dạng đa hình E.

Hình 14 là đồ thị thể hiện vết GVS của hợp chất ở dạng đa hình C.

Hình 15 là đồ thị thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD của hydrat có công thức I.

Hình 16 là đồ thị thể hiện vết TGA và vết DSC của hydrat có công thức I.

Hình 17 là đồ thị thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD của dimethylaxetamit (DMA) solvat có công thức I.

Hình 18 là đồ thị thể hiện vết TGA và vết DSC của DMA solvat có công thức I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù các phương án được ưu tiên của sáng chế được thể hiện và bộc lộ trong bản mô tả này, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này rõ ràng rằng các phương án này chỉ được thể hiện để làm ví dụ minh họa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thực hiện nhiều biến đổi, thay đổi, và thay thế mà không nằm ngoài ý tưởng của sáng chế. Cần phải hiểu rằng các phương án lựa chọn khác nhau đối với các phương án của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được áp dụng để thực hiện sáng chế. Dự tính rằng các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo xác định phạm vi của sáng chế và các phương pháp và các cấu trúc nằm

trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ này và các phương án tương đương của chúng cũng sẽ được tính đến.

I. Định nghĩa

Trừ khi có quy định rõ theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Như được dùng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ, các quán từ ở dạng số ít "một", "cái" và "cái này" bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi có quy định rõ khác.

Các thuật ngữ "tác nhân" hoặc "hoạt chất sinh học" được dùng trong bản mô tả này để chỉ chất sinh học, dược chất, hoặc hợp chất hóa học hoặc gốc khác. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm phân tử đơn hoặc phức vô cơ hoặc hữu cơ, peptit, protein, oligonucleotit, kháng thể, dẫn xuất của kháng thể, đoạn kháng thể, chất dẫn xuất vitamin, hydrat cacbon, độc tố, hoặc tác nhân hóa trị liệu. Các hợp chất khác nhau có thể được tổng hợp, ví dụ, các phân tử nhỏ và các oligome (ví dụ, các oligopeptit và các oligonucleotit), và tổng hợp các hợp chất hữu cơ trên cơ sở các cấu trúc nhân khác nhau. Ngoài ra, các nguồn tự nhiên khác nhau có thể cung cấp các hợp chất để sàng lọc, như chiết xuất từ thực vật hoặc chiết xuất từ động vật, và các nhóm tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng nhận ra rằng không có giới hạn nào về cấu trúc của các tác nhân theo sáng chế.

Thuật ngữ "chất chủ vận" được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất có khả năng kích thích hoặc làm gia tăng chức năng sinh học của protein đích, cho dù bằng cách ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của protein đích. Do đó, thuật ngữ "chất chủ vận" được định nghĩa trong phạm vi vai trò sinh học của polypeptit đích. Trong khi các chất chủ vận được ưu tiên theo sáng chế tương tác một cách đặc hiệu với (ví dụ, liên kết với) đích, thì các hợp chất mà kích thích hoặc làm gia tăng hoạt tính sinh học của polypeptit đích bằng cách tương tác với các thành viên khác của chu trình tải nạp tín hiệu mà polypeptit đích của nó là thành viên được bao trùm một cách đặc biệt trong định nghĩa này.

Các thuật ngữ "chất đối kháng" và "chất ức chế" được dùng thay thế nhau, và chúng có nghĩa là hợp chất có khả năng ức chế chức năng sinh học của protein đích, dù bằng cách ức chế hoạt tính hoặc sự biểu hiện của protein đích. Do đó, các thuật ngữ "chất đối kháng" và "các chất ức chế" được định nghĩa trong phạm vi vai trò sinh học của protein đích. Trong khi các chất đối kháng được ưu tiên theo sáng chế tương tác

một cách đặc hiệu với (ví dụ, liên kết với) đích, các hợp chất mà ức chế hoạt tính sinh học của protein đích bằng cách tương tác với các thành viên khác của chu trình tải nạp tín hiệu mà protein đích là thành viên được bao trùm một cách cụ thể trong định nghĩa này. Hoạt tính sinh học ưu tiên bị ức chế bởi chất đối kháng liên quan đến sự phát triển, sinh trưởng, hoặc lan truyền của khối u, hoặc đáp ứng miễn dịch không mong muốn như được thể hiện ở bệnh tự miễn.

Các thuật ngữ "tác nhân trị bệnh ung thư", "tác nhân điều trị khối u" hoặc "tác nhân hóa trị liệu" được dùng để chỉ tác nhân bất kỳ mà có thể được dùng để điều trị khối u. Một nhóm tác nhân điều trị bệnh ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu. "Hóa trị liệu" có nghĩa là việc cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư dùng một hoặc nhiều thuốc hóa trị liệu và/hoặc các tác nhân khác theo các phương pháp khác nhau, bao gồm việc dùng qua đường tĩnh mạch, đường miệng, tiêm trong bắp, trong khoang màng bụng, trong bàng quang, dưới da, qua da, đặt trong má, hoặc khí dung hoặc ở dạng viên đặt trong hậu môn.

Thuật ngữ "tăng sinh tế bào" được dùng để chỉ hiện tượng theo đó số lượng tế bào thay đổi do hiện tượng phân chia. Thuật ngữ này còn bao hàm cả sự sinh trưởng của tế bào theo đó hình thái học của tế bào đã thay đổi (ví dụ, tăng về kích thước) phù hợp với tín hiệu tăng sinh.

Các thuật ngữ "dùng đồng thời", "dùng kết hợp với", và các thuật ngữ tương đương về ngữ pháp của chúng được dùng trong bản mô tả này bao hàm việc cho động vật dùng hai hoặc nhiều tác nhân sao cho cả hai tác nhân và/hoặc các chất chuyển hóa của chúng có mặt trong động vật tại cùng một thời điểm. Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng đồng thời trong các dược phẩm riêng rẽ, dùng tại các thời điểm khác nhau các dược phẩm riêng rẽ, hoặc dùng trong chế phẩm chứa cả hai tác nhân này.

Các thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế đủ để thực hiện tác dụng dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc điều trị bệnh, như được xác định dưới đây. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh có thể thay đổi tùy theo tác dụng dự định (*in vitro* hoặc *in vivo*), hoặc đối tượng và tình trạng bệnh lý được điều trị, ví dụ, trọng lượng và lứa tuổi của đối tượng, mức độ nặng của tình trạng bệnh lý, cách dùng thuốc và các yếu tố tương tự, mà có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ này còn được áp dụng cho liều mà gây ra đáp ứng cụ thể ở các tế bào đích, ví dụ, làm giảm mức bám dính tiểu cầu và/hoặc di trú tế bào. Liều đặc hiệu thay đổi tùy theo các hợp chất cụ thể được chọn, phác đồ liều dùng được áp

dụng, dù nó được dùng kết hợp với các hợp chất khác, định giờ dùng, mô sẽ được dùng, và hệ phân phối vật lý mang nó.

Các thuật ngữ "điều trị", "điều trị bệnh", "làm dịu" và "làm thuyên giảm" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này. Các thuật ngữ này được dùng để chỉ cách thức đạt được các kết quả có lợi hoặc các kết quả mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lợi ích điều trị bệnh và/hoặc lợi ích phòng bệnh. Thuật ngữ lợi ích điều trị bệnh có nghĩa là loại bỏ hoặc làm thuyên giảm rối loạn cơ bản đang được điều trị. Ngoài ra, tác dụng điều trị bệnh đạt được khi loại bỏ hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý liên quan đến rối loạn cơ bản sao cho quan sát được sự khá hơn ở bệnh nhân, cho dù bệnh nhân có thể vẫn phải chịu đựng rối loạn cơ bản này. Nhằm mục đích phòng bệnh, các dược phẩm này có thể được dùng cho bệnh nhân chịu nguy cơ phát triển bệnh cụ thể, hoặc cho bệnh nhân có thông báo một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý của bệnh này, mặc dù việc chẩn đoán bệnh này chưa được thực hiện.

Thuật ngữ "hiệu quả điều trị bệnh" được sử dụng trong bản mô tả này bao hàm tác dụng điều trị bệnh và/hoặc tác dụng phòng bệnh như nêu trên. Tác dụng phòng bệnh bao gồm việc trì hoãn hoặc loại bỏ biểu hiện bên ngoài của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, trì hoãn hoặc loại bỏ sự khởi phát của các triệu chứng bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, làm chậm, làm dừng, hoặc đảo ngược tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc kết hợp các tác dụng này theo cách bất kỳ.

Thuật ngữ "muối được dụng" được dùng để chỉ các muối thu được từ nhiều loại ion trái dấu vô cơ và hữu cơ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và các axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ đó thu được muối bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Các axit hữu cơ mà từ đó thu được muối bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, và các axit tương tự. Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra với các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ. Các bazơ vô cơ mà từ đó thu được muối bao gồm, ví dụ, natri, kali, lithi, amoni, tetraalkylamoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm, và các bazơ tương tự. Các bazơ hữu cơ mà từ đó thu được muối bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin có trong tự nhiên được thế, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion kiềm, và

các amin tương tự, đặc biệt là isopropylamin, trimetylamin, dietylamín, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin. Theo một số phương án, muối cộng bazơ được dùng được chọn từ amoni, kali, natri, canxi, và các muối magie. Các muối bis (tức là hai ion trái dấu), các muối tris, và các muối cao hơn được bao hàm trong nghĩa các muối được dùng.

Các thuật ngữ "chất mang được dùng" hoặc "tá được dùng" bao gồm dung môi bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, bao, diệt khuẩn và các tác nhân diệt nấm, tác nhân đẳng trương và tác nhân làm chậm quá trình hấp thu và các tác nhân tương tự. Việc sử dụng môi trường và tác nhân này cho các được chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chỉ trừ khi môi trường hoặc tác nhân thông thường bất kỳ không tương thích với hoạt chất, việc sử dụng nó trong các được phẩm để điều trị bệnh theo sáng chế được dự tính. Các hoạt chất bổ sung cũng có thể được đưa vào các được phẩm này.

Thuật ngữ "đối tượng" được dùng để chỉ động vật, như động vật có vú, ví dụ, người. Các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng trong các ứng dụng ở cả người và các ứng dụng trong thú y. Theo một số phương án, bệnh nhân là động vật có vú, và theo một số phương án, bệnh nhân là người.

Thuật ngữ "tiền được chất" được dùng để chỉ hợp chất mà có thể được chuyển hóa trong các điều kiện sinh lý hoặc theo cách dung môi phân thành hoạt chất sinh học được bộc lộ trong bản mô tả này. Do đó, thuật ngữ "tiền được chất" được dùng để chỉ tiền chất của hoạt chất sinh học mà là được dùng. Tiền được chất có thể không có hoạt tính khi được dùng cho đối tượng, nhưng được chuyển hóa *in vivo* thành hoạt chất, ví dụ, bằng cách thủy phân. Tiền được chất này thường mang lại các ưu điểm về độ hòa tan, tính tương thích với mô hoặc trì hoãn sự giải phóng trong cơ thể động vật có vú {ví dụ, xem tài liệu: Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Phần bàn luận về các tiền được chất được thể hiện trong: Higuchi, T., et al., "*Pro-drugs as Novel Delivery Systems*," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, và trong: *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, *American Pharmaceutical Association and Pergamon Press*, 1987, cả hai tài liệu này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ "tiền được chất" còn có nghĩa bao gồm chất mang liên kết cộng hóa trị bất kỳ, mà giải phóng hoạt chất *in vivo* khi tiền được chất này được cho đối tượng là động vật có vú dùng. Các tiền được chất của hoạt chất, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể được điều chế bằng cách cải biến các nhóm chức có mặt trong hoạt chất theo cách mà các cải biến này được

phân giải, theo cách xử lý thông thường hoặc *in vivo*, thành hoạt chất gốc. Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất, trong đó nhóm hydroxy, amino hoặc mercapto liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi tiền dược chất của hoạt chất được cho đối tượng là động vật có vú dùng, thì phân cắt để lần lượt tạo ra nhóm hydroxy tự do, nhóm amino tự do hoặc nhóm mercapto tự do. Các ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, format và benzoat các chất dẫn xuất của rượu hoặc các chất dẫn xuất axetamit, formamit và benzamit của nhóm chức amin trong hoạt chất và các chất tương tự.

Thuật ngữ "*in vivo*" được dùng để chỉ hiện tượng xảy ra trong cơ thể của đối tượng.

[0056] Thuật ngữ "*in vitro*" được dùng để chỉ hiện tượng xảy ra bên ngoài cơ thể của đối tượng. Ví dụ, thử nghiệm *in vitro* bao hàm thử nghiệm bất kỳ được thực hiện bên ngoài đối tượng được thử nghiệm. Các thử nghiệm *in vitro* bao gồm các thử nghiệm trên cơ sở tế bào, trong đó các tế bào sống hoặc các tế bào chết được sử dụng. Các thử nghiệm *in vitro* còn bao gồm thử nghiệm phi tế bào, trong đó tế bào nguyên vẹn không được sử dụng.

Thuật ngữ "tách" còn bao hàm cả tinh chế.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả này còn nhằm bao gồm các hợp chất chỉ khác ở sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử giàu về mặt chất đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc này trừ trường hợp thể nguyên tử hydro bằng đơteri hoặc triti, hoặc thể nguyên tử cacbon bằng nguyên tử cacbon giàu ^{13}C hoặc nguyên tử cacbon giàu ^{14}C nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể chứa các đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành các hợp chất này theo tỷ lệ không có trong tự nhiên. Ví dụ, các hợp chất này có thể được đánh dấu phóng xạ bằng các đồng vị phóng xạ, ví dụ, triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Tất cả các thay đổi về đồng vị đối với các hợp chất theo sáng chế, dù có tính phóng xạ hoặc không, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Khi các khoảng trị số được dùng trong bản mô tả này đối với các tính chất vật lý, như phân tử lượng, hoặc các tính chất hóa học, như các công thức hóa học, thì tất cả các tổ hợp và các tiểu tổ hợp của các khoảng trị số và các phương án cụ thể trong đó đều được bao hàm. Thuật ngữ "khoảng" khi đề cập đến số hoặc khoảng trị số có nghĩa là số đó hoặc khoảng trị số được gọi là gần đúng trong khoảng biến thiên thử nghiệm (hoặc trong khoảng sai số thử nghiệm về mặt thống kê), và do đó số đó hoặc khoảng

trị số có thể thay đổi, ví dụ, từ 1% đến 15% số hoặc khoảng trị số đã nêu. Thuật ngữ "chứa" (và các thuật ngữ có liên quan như "gồm" hoặc "chứa" hoặc "có" hoặc "bao gồm") bao gồm tất cả các phương án, ví dụ, phương án về chế phẩm, được phẩm, phương pháp, hoặc quy trình bất kỳ, hoặc phương án tương tự, mà "bao gồm" hoặc "chủ yếu bao gồm" các dấu hiệu đã được bộc lộ. Thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" loại trừ các thành phần không được nêu tên mà làm thay đổi cơ bản nguyên liệu hoặc được phẩm về các tỷ phần chính và/hoặc về các lượng vết.

Các thuật ngữ "dung môi", "dung môi hữu cơ", hoặc "dung môi trơ" đều có nghĩa là dung môi trơ trong các điều kiện của phản ứng được bộc lộ có liên quan bao gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran ("THF"), dimethylformamit ("DMF"), clorofom, metylen clorua (hoặc diclometan), dietyl ete, metanol, N-metylpyrrolidon ("NMP"), pyridin và các dung môi tương tự. Trừ khi có quy định cụ thể khác, các dung môi dùng trong các phản ứng được bộc lộ trong bản mô tả này là các dung môi hữu cơ trơ. Trừ khi có quy định cụ thể khác, đối với mỗi gam chất phản ứng có tính giới hạn, một cc (hoặc mL) dung môi là thể tích tương đương.

Thuật ngữ "solvat" được dùng để chỉ hợp chất (ví dụ, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó) trong sự liên quan về mặt vật lý với một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng.

Các thuật ngữ "dạng tinh thể", "dạng đa hình", và "dạng mới" có thể được sử dụng thay thế nhau trong bản mô tả này, và có nghĩa bao gồm tất cả các dạng tinh thể và các dạng vô định hình của hợp chất, bao gồm, ví dụ, các dạng đa hình, các chất giả đa hình, các solvat, các hydrat, các dạng đa hình chưa được solvat hóa (kể cả các anhyđrat), các dạng đa hình cấu hình riêng, và các dạng vô định hình, cũng như hỗn hợp của chúng, trừ khi tinh thể hoặc dạng vô định hình cụ thể được nhắc đến. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các dạng tinh thể và các dạng vô định hình của các hợp chất này bao gồm các dạng đa hình, các dạng giả đa hình, các solvat, các hydrat, các dạng đa hình chưa được solvat hóa (kể cả các anhyđrat), các dạng đa hình cấu hình riêng, và các dạng vô định hình của các hợp chất, cũng như hỗn hợp của chúng chẳng hạn.

Các dạng được dụng của các hợp chất được trích dẫn trong bản mô tả này bao gồm các muối được dụng, các chelat, các phức không cộng hóa trị, các tiền được chất, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế ở dạng muối được dụng. Do vậy, các thuật ngữ "thực thể hóa học" và "các thực thể hóa học" còn bao gồm các muối được dụng, các chelat, các phức không cộng hóa trị, các tiền được chất, và hỗn hợp.

Ngoài ra, nếu hợp chất theo sáng chế thu được ở dạng muối cộng axit, thì bazơ tự do có thể thu được bằng cách kiềm hóa dung dịch chứa muối của axit đó. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, thì muối cộng, đặc biệt là muối cộng được dụng, có thể được tạo ra bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch này bằng axit, theo các quy trình thông thường để điều chế các muối cộng axit từ các bazơ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải nhận ra các phương pháp tổng hợp khác nhau mà có thể được áp dụng để điều chế các muối cộng được dụng không độc.

II. Các hợp chất và các phương pháp điều chế

Nói chung, các thực thể hóa học được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp một cách thích hợp các phương pháp tổng hợp đã biết. Các kỹ thuật hữu dụng trong việc tổng hợp các thực thể hóa học này hẳn là rõ ràng và dễ tiếp cận đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, dựa vào bản mô tả này. Nhiều hợp chất ban đầu tùy ý được thể và các chất phản ứng khác có thể mua được trên thị trường, ví dụ, từ Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) hoặc có thể dễ dàng điều chế được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách áp dụng các phương pháp tổng hợp thông dụng.

Các hợp chất ở dạng đa hình điều chế được theo các phương pháp theo sáng chế có thể được xác định đặc tính theo phương pháp bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các hợp chất ở dạng đa hình điều chế được theo các phương pháp theo sáng chế có thể được xác định đặc tính theo phương pháp nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD), phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (differential scanning calorimetry - DSC), phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA), soi kính hiển vi kết hợp phân tích nhiệt, và phổ (ví dụ, Raman, cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (ssNMR), và phân tích hồng ngoại (IR)).

XRPD

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể được xác định đặc tính bởi các giản đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Mật độ tương đối của các pic XRPD có thể thay đổi, tùy theo kỹ thuật chuẩn bị mẫu, quy trình theo dõi mẫu và thiết bị cụ thể được sử dụng. Hơn thế nữa, thay đổi theo thiết bị và các yếu tố khác có thể tác động đến trị số 2θ . Do đó, các tên gán cho pic XRPD có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 0,2 độ.

DSC

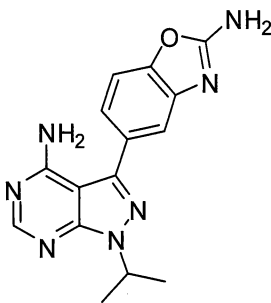
Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế cũng có thể được xác định theo vết quét đo nhiệt lượng vi phân (differential calorimeter scanning - DSC) đặc trưng của nó như được thể hiện trên các hình này. Đối với DSC, đã biết rằng các nhiệt độ quan sát được sẽ phụ thuộc vào tốc độ thay đổi nhiệt độ cũng như kỹ thuật chuẩn bị mẫu và thiết bị cụ thể được sử dụng. Do đó, các trị số được thông báo trong bản mô tả này liên quan đến biểu đồ nhiệt DSC có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 4°C.

TGA

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế còn có thể tạo ra tập tính nhiệt khác tập tính đó của chất vô định hình hoặc dạng đa hình khác. Tập tính nhiệt có thể đo được trong phòng thí nghiệm theo phương pháp phân tích nhiệt trọng (TGA) mà có thể được sử dụng để phân biệt một số dạng hợp chất ở dạng đa hình với các dạng khác. Theo một khía cạnh, hợp chất ở dạng đa hình có thể được xác định đặc tính theo phân tích nhiệt trọng.

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể được dùng để bào chế các dược phẩm và có thể thu được theo quy trình kết tinh để tạo ra dạng tinh thể và dạng bán tinh thể hoặc quy trình hóa rắn để thu được dạng vô định hình. Theo các phương án khác nhau, việc kết tinh được thực hiện bằng cách tạo ra hợp chất có công thức I trong hỗn hợp phản ứng và tách hợp chất ở dạng đa hình mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng này, hoặc bằng cách hòa tan hợp chất thô trong dung môi, tùy ý bằng nhiệt, tiếp theo kết tinh/hóa rắn sản phẩm bằng cách làm nguội (kể cả làm nguội tích cực) và/hoặc bằng cách bổ sung kháng dung môi vào trong một thời gian. Việc kết tinh hoặc hóa rắn có thể được tiếp nối bởi quá trình làm khô được thực hiện trong các điều kiện kiểm soát cho đến khi đạt được lượng nước mong muốn dưới dạng hợp chất ở dạng đa hình cuối cùng.

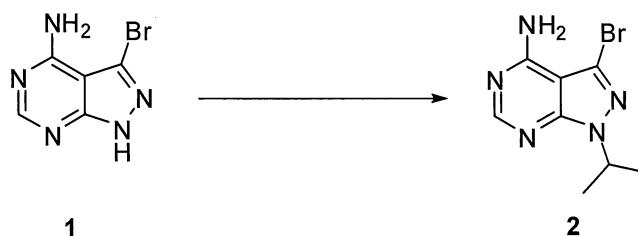
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế một hoặc nhiều hợp chất có công thức I ở dạng đa hình:



hoặc muối được dung và/hoặc solvat của nó. Các hợp chất ở dạng đa hình theo các phương pháp theo sáng chế có thể được chọn từ hợp chất ở dạng đa hình A, hợp chất ở dạng đa hình B, hợp chất ở dạng đa hình C, hợp chất ở dạng đa hình D, hợp chất ở dạng đa hình E, hợp chất ở vô định hình, và các hỗn hợp bao gồm nhiều hơn một dạng. Ngoài ra, các hợp chất ở dạng đa hình điều chế được theo sáng chế có thể bao gồm các solvat. Theo các phương án khác nhau, các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế được điều chế ở dạng bazơ tự do, muối đơn, hoặc muối đôi, như muối clorua (HCl) hoặc muối của bis-HCl của hợp chất có công thức I.

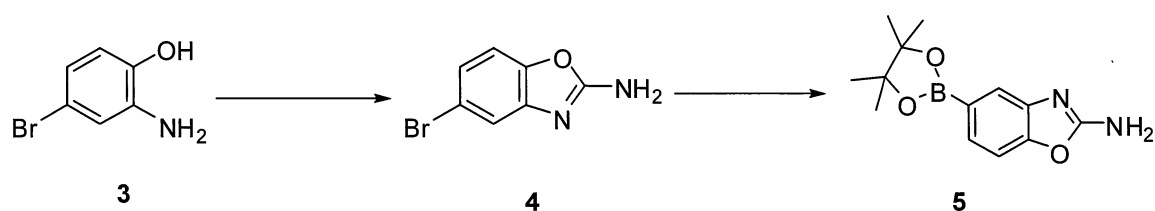
Theo các phương án khác nhau, các chất trung gian dùng cho quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I được điều chế theo các sơ đồ sau.

Sơ đồ 1



Việc chuyển hóa hợp chất có công thức 1 thành hợp chất có công thức 2 có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, hợp chất có công thức 1 được xử lý bằng dung dịch chứa iso-propyl bromua và kali cacbonat trong DMF khan ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 2

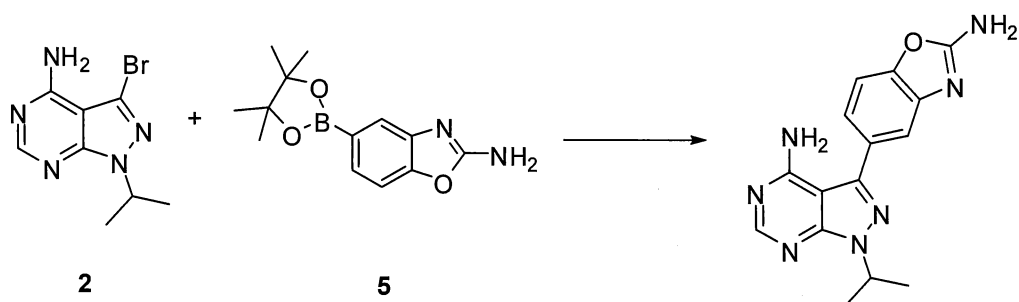


Việc chuyển hóa hợp chất có công thức 3 thành hợp chất có công thức 5 có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, hợp chất có công thức 3 được xử lý bằng dung dịch chứa bromo xyanua trong metanol để tạo ra hợp chất có công thức 4. Hợp chất có công thức 4 có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức 5 thông qua phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp với chất phản ứng chứa hai nguyên tử bo. Theo một phương án, hợp chất có công thức 4 được xử lý bằng dung dịch chứa bis(pinacolato)đi-bo, kali axetat, và PdCl₂(dppf) trong 1,4-dioxan ở 110°C để tạo ra

hợp chất có công thức 5. Theo một phương án, hợp chất có công thức 5 được xử lý tiếp bằng axit, ví dụ, dung dịch HCl 6N, ở nhiệt độ cao, như 80°C, để tạo ra hợp chất có công thức 5a, chất dẫn xuất của axit boronic.

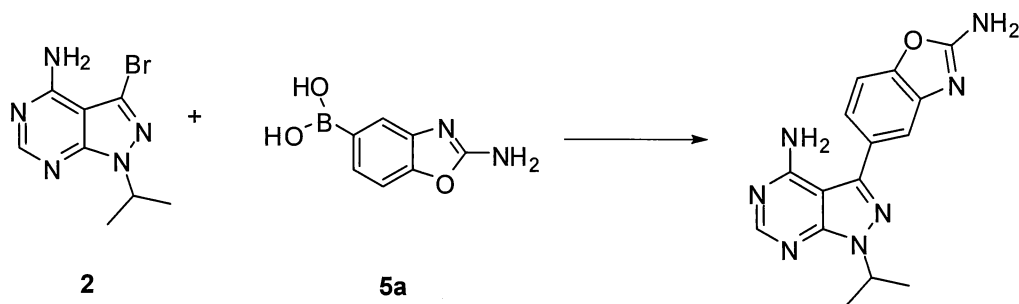
Theo một phương án, hợp chất có công thức I được tạo ra bằng cách liên hợp trực tiếp theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 3



Việc liên hợp hợp chất có công thức 2 với hợp chất có công thức 5 có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, các hợp chất có công thức 2 và các hợp chất có công thức 5 có thể được đun nóng trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan và nước với sự có mặt của $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ và natri cacbonat ở 110°C để tạo ra hợp chất có công thức I. Việc xử lý sản phẩm phản ứng có thể bao gồm việc xử lý bằng than hoạt tính trong MeOH, ví dụ, ở nhiệt độ hồi lưu, để loại bỏ paladi.

Theo cách khác, chất dẫn xuất của axit boronic có thể được sử dụng theo sơ đồ sau:



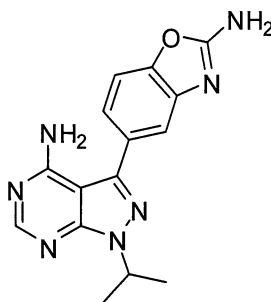
Việc liên hợp hợp chất có công thức 2 với hợp chất có công thức 5a có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng liên hợp chéo được xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức 5a có thể là muối, như muối clorua (của HCl), hoặc muối nội phân tử, hoặc dạng không là muối. Theo một phương án, các hợp chất có công thức 2 và các hợp chất có công thức 5a có

thể được đun nóng trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan và nước với sự có mặt của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ và natri cacbonat ở 110°C để tạo ra hợp chất có công thức I. Việc xử lý sản phẩm phản ứng có thể bao gồm việc xử lý bằng than hoạt tính trong MeOH, ví dụ, ở nhiệt độ hồi lưu, để loại bỏ paladi.

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế không bị hạn chế bởi các nguyên liệu ban đầu dùng để tạo ra hợp chất có công thức I.

Việc tách và tinh chế các thực thể hóa học và các chất trung gian được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện, nếu muốn, theo quy trình tách hoặc quy trình tinh chế thích hợp bất kỳ, ví dụ, lọc, chiết, kết tinh, cột sắc ký, sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký lớp dày, hoặc kết hợp các quy trình này. Các ví dụ minh họa cụ thể về các quy trình tách và phân lập thích hợp có thể được trích dẫn trong các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, các quy trình tách hoặc phân lập tương đương khác cũng có thể được áp dụng. Trước khi điều chế ở dạng thành phần được tính trong sản phẩm thuốc, hợp chất có công thức I có thể được tách ra với độ tinh khiết cao hơn 90%, độ tinh khiết cao hơn 91%, độ tinh khiết cao hơn 92%, độ tinh khiết cao hơn 93%, độ tinh khiết cao hơn 94%, độ tinh khiết cao hơn 95%, độ tinh khiết cao hơn 96%, độ tinh khiết cao hơn 97%, độ tinh khiết cao hơn 98%, độ tinh khiết cao hơn 99%, và độ tinh khiết đạt gần 100%.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I ở dạng đa hình:



hoặc muối được dùng và/hoặc solvat của chúng bằng cách tách hợp chất ở dạng đa hình mong muốn ở dạng rắn đầu tiên sau khi tổng hợp hợp chất có công thức I, hoặc theo cách khác, bằng cách tách hợp chất ở dạng đa hình mong muốn ở dạng chuyển tiếp từ dạng rắn trước của hợp chất có công thức I. Các dạng chuyển tiếp từ một dạng sang dạng khác đều nằm trong phạm vi của sáng chế vì chúng có thể là phương pháp điều chế thay thế để thu được dạng mong muốn cho quy trình bào chế dược phẩm.

Theo một phương án, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình A, và bước tách bao gồm việc kết tinh lại sản phẩm thô của phản ứng ra khỏi

hệ dung môi đơn lẻ. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình A, và bước tách bao gồm việc kết tinh lại sản phẩm thô ra khỏi hệ gồm hai dung môi, hệ gồm ba dung môi hoặc hệ gồm nhiều dung môi hơn nữa, được gọi chung là hệ đa dung môi. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình A, và bước tách bao gồm việc kết tinh ra khỏi hệ dung môi đơn hoặc hệ đa dung môi, trong đó bước kết tinh bao gồm việc làm nguội tích cực dung dịch chứa hợp chất có công thức I đã được hòa tan. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình A, và bước tách bao gồm việc kết tinh ra khỏi hệ dung môi đơn hoặc hệ đa dung môi, trong đó bước kết tinh bao gồm việc bổ sung kháng dung môi vào kèm theo hoặc không kèm theo bước làm nguội tích cực khiến hợp chất ở dạng đa hình A rắn tách ra khỏi dung dịch này.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình C, và bước tách bao gồm việc kết tinh sản phẩm thô của phản ứng ra khỏi hệ dung môi một dung môi. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình C, và bước tách bao gồm việc kết tinh lại sản phẩm thô ra khỏi hệ gồm hai dung môi, hệ gồm ba dung môi hoặc hệ gồm nhiều dung môi hơn nữa, trong đó hệ gồm hai dung môi, hệ gồm ba dung môi hoặc hệ gồm nhiều dung môi hơn nữa được gọi chung là hệ đa dung môi. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình C, và bước tách bao gồm việc kết tinh ra khỏi hệ dung môi đơn hoặc hệ đa dung môi, trong đó bước kết tinh bao gồm việc làm nguội tích cực dung dịch chứa hợp chất có công thức I đã được hòa tan. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình C, và bước tách bao gồm việc kết tinh ra khỏi hệ dung môi đơn hoặc hệ đa dung môi, trong đó bước kết tinh bao gồm việc bổ sung kháng dung môi vào kèm theo hoặc không kèm theo bước làm nguội tích cực khiến hợp chất ở dạng đa hình C rắn tách ra khỏi dung dịch. Theo các phương án khác nhau, các điều kiện của bước kết tinh là không khan. Nếu các điều kiện là không khan, thì nước có thể có mặt với vi lượng, hoặc với lượng nhỏ hơn 1% thể tích của dung môi. Theo các phương án khác nhau, nước có thể có mặt ở dạng đồng dung môi (hoặc kháng dung môi) với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 50%. Ví dụ, nước có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng 5%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, và khoảng 50% thể tích của dung môi. Theo các phương án khác nhau, nước có thể có mặt với lượng bằng hoặc nhiều hơn khoảng 50% thể tích của dung môi. Ví dụ, nước có thể có mặt với lượng

khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, và đến 100% thể tích của dung môi. Theo các phương án khác nhau, nước ở dạng lỏng có mặt trong hệ đa dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 50% thể tích của hệ dung môi. Theo các phương án khác nhau, nước có thể có mặt ở dạng hơi nước hoặc hơi ẩm của môi trường xung quanh.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình, trong đó phương pháp này bao gồm bước chuyển hóa hợp chất ở dạng đa hình đã được tách hoặc hỗn hợp gồm các hợp chất ở dạng đa hình thành hợp chất ở dạng đa hình mong muốn. Theo các phương án nhất định, các phương pháp bao gồm bước cho chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình tiếp xúc với các điều kiện đủ để chuyển hóa ít nhất khoảng 50% tổng lượng (các) hợp chất ở dạng đa hình ban đầu thành ít nhất khoảng 50% hợp chất ở dạng đa hình mong muốn, và tách hợp chất ở dạng đa hình mong muốn, nếu cần.

Theo các phương án khác nhau, dạng rắn ban đầu của hợp chất có công thức I chứa nhiều hơn khoảng 50% hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C, và hợp chất ở dạng đa hình mong muốn là hợp chất ở dạng đa hình C. Việc chuyển hóa để tạo ra hợp chất ở dạng đa hình C có thể được thực hiện trong các điều kiện với hệ đa dung môi trong một thời gian đủ để chuyển hóa ít nhất khoảng 50% tổng lượng hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C thành hợp chất ở dạng đa hình C của hợp chất có công thức I, kèm theo bước tách tùy ý hợp chất ở dạng đa hình C ra khỏi hợp chất ở dạng đa hình tùy ý không phải dạng C, nếu cần. Hệ đa dung môi này có thể bao gồm nước. Ví dụ, các điều kiện bao gồm việc sử dụng hệ đa dung môi có thể bao gồm việc hòa tan chế phẩm ban đầu trong hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ ở nhiệt độ cao hơn 25°C và sau đó làm nguội dung dịch thu được đến 20°C hoặc nhiệt độ nhỏ hơn.

Theo các phương án khác nhau, chế phẩm ban đầu chứa một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình A, hợp chất ở dạng đa hình B, hợp chất ở dạng đa hình D, hợp chất ở dạng đa hình E, hợp chất ở dạng vô định hình, và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án khác nhau, chế phẩm ban đầu chứa nhiều hơn 50% trọng lượng hợp chất ở dạng đa hình A.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hỗn hợp gồm nhiều hơn một hợp chất ở dạng đa hình của hợp chất có công thức I. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, được phẩm này có tỷ lệ giữa hợp chất ở dạng đa hình C với các hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C lớn hơn 1:1, hoặc lớn hơn 9:1, hoặc lớn

hơn 99:1. Theo các phương án khác nhau, chế phẩm này chứa cả hợp chất ở dạng đa hình C và hợp chất ở dạng đa hình A.

Dạng A

Hình 1 thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD có độ phân giải cao của hợp chất ở dạng đa hình A. Hình 3 thể hiện giản đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) đối với Dạng A. Hình 4 thể hiện giản đồ phân tích thu nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) đối với Dạng A. Hình 5 thể hiện đồ thị động học GVS đối với Dạng A.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình A có thể thu được từ việc xử lý trực tiếp bước tổng hợp tạo ra hợp chất có công thức I, và các chất không là hợp chất ở dạng đa hình A không thu được, hoặc chỉ thu được ở dạng thành phần phụ. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình A có thể thu được bằng cách kết tinh làm nguội nhanh và chậm ra khỏi các hệ dung môi một dung môi, gồm metanol và etyl axetat. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình A có thể thu được bằng cách kết tinh ra khỏi hệ dung môi hai thành phần gồm etyl axetat và metanol, cũng như làm nguội nhanh và chậm ra khỏi các hệ gồm hai dung môi với điclorometan hoặc hexan làm kháng dung môi. Hợp chất ở dạng đa hình A còn có thể thu được từ các huyền phù đặc trong metanol, etyl axetat, DMF, DMSO, N-metylpyrrolidon (NMP), axit axetic, rượu isopropylic, axetonitril, và đimetylaxetamid (DMA). Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình A thu được bằng cách tái tạo huyền phù đặc cho một hoặc nhiều dạng không phải là dạng đa hình A trong dung môi khan. Ví dụ, hợp chất ở dạng đa hình A thu được bằng cách tái tạo huyền phù đặc một hoặc nhiều dạng không phải là dạng đa hình A (như hợp chất ở dạng đa hình C) trong metanol, clorofom, điclorometan, rượu isopropylic, etanol, axetat, etanol/axetat, hoặc hỗn hợp của chúng.

Dạng C

Theo một phương án, hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế là hợp chất ở dạng đa hình C. Hình 12 thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD đối với hợp chất ở dạng đa hình C. Hình 9 thể hiện giản đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) đối với hợp chất ở dạng đa hình C. Hình 10 thể hiện giản đồ phân tích thu nhiệt DSC đối với hợp chất ở dạng đa hình C. Ký hiệu "exo" biểu thị sự tỏa nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất ở dạng đa hình C khác biệt ở chỗ vết DSC thể hiện một pic ở khoảng 100°C và một pic ở 275°C.

Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C có thể thu được trong hỗn hợp với các dạng không phải là dạng đa hình C. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C có thể có mặt ở dạng chế phẩm còn chứa một

hoặc nhiều dạng không phải là dạng đa hình C. Lượng hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C có thể thay đổi. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, tỷ lệ trọng lượng hợp chất ở dạng đa hình C với tổng lượng của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C là lớn hơn khoảng 7:1, lớn hơn khoảng 8:1, lớn hơn khoảng 9:1, lớn hơn khoảng 9,5:1, hoặc lớn hơn khoảng 99:1. Tương tự, khi được bào chế thành dược phẩm, thì dạng hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C có thể có mặt với lượng khác nhau. Theo các phương án khác nhau, tỷ lệ trọng lượng hợp chất ở dạng đa hình C với tổng lượng của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình không phải dạng C trong chế phẩm có thể là lớn hơn khoảng 7:1, lớn hơn khoảng 8:1, lớn hơn khoảng 9:1, lớn hơn khoảng 9,5:1, hoặc lớn hơn khoảng 99:1.

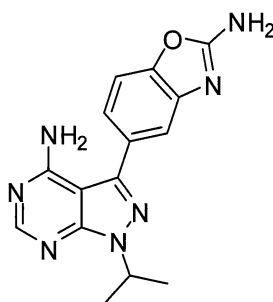
Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C có thể được tạo ra bằng cách đặt hợp chất ở dạng đa hình A trong nước hoặc hệ dung môi chứa nước. Sau khi tiếp xúc với nước hoặc hệ dung môi chứa nước, hỗn hợp này có thể tạo huyền phù đặc. Hỗn hợp gồm hợp chất ở dạng đa hình A và nước hoặc hệ dung môi chứa nước có thể được khuấy, tùy ý làm nóng, cho đến khi xảy ra chuyển hóa hợp chất ở dạng đa hình C với lượng mong muốn. Theo các phương án khác nhau, hệ dung môi là rượu không trộn với nước và nước. Theo các phương án khác nhau, hệ dung môi là dung môi không là rượu không trộn lẫn với nước và nước. Theo các phương án khác nhau, hệ dung môi là dung môi hữu cơ chung, gồm THF hoặc 1,4-dioxan và nước. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C được tạo ra bằng cách làm nguội nhanh hoặc chậm từ các hệ gồm hai dung môi, gồm tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan làm dung môi chính, và nước làm kháng dung môi.

Nếu ngoài nước còn có dung môi được sử dụng, thì tỷ lệ giữa dung môi và nước có thể thay đổi trong khoảng từ 100/1 đến 1/100. Ví dụ, tỷ lệ giữa dung môi và nước có thể được chọn từ khoảng 100/1, khoảng 90/1, khoảng 80/1, khoảng 70/1, khoảng 60/1, khoảng 50/1, khoảng 40/1, khoảng 30/1, khoảng 20/1, khoảng 10/1, khoảng 9/1, khoảng 8/1, khoảng 7/1, khoảng 6/1, khoảng 5/1, khoảng 4/1, khoảng 3/1, khoảng 2/1, khoảng 1,5/1, khoảng 1/1, khoảng 1/1,5, khoảng 1/2, khoảng 1/3, khoảng 1/4, khoảng 1/5, khoảng 1/6, khoảng 1/7, khoảng 1/8, khoảng 1/9, khoảng 1/10, khoảng 1/20, khoảng 1/30, khoảng 1/40, khoảng 1/50, khoảng 1/60, khoảng 1/70, khoảng 1/80, khoảng 1/90, và khoảng 1/100. Tổng lượng của dung môi hoặc hệ dung môi có thể được chọn từ khoảng 0,1 thể tích (ví dụ, lit/kg), khoảng 0,5 lần thể tích, khoảng 1 lần thể tích, khoảng 2 lần thể tích, khoảng 3 lần thể tích, 4 khoảng lần thể tích, khoảng 5 lần thể tích, khoảng 6 lần thể tích, khoảng 7 lần thể tích, khoảng 8 lần thể tích, khoảng 9 lần thể tích, khoảng 10 lần thể tích, khoảng 11 lần thể tích, khoảng

12 lần thể tích, khoảng 13 lần thể tích, khoảng 14 lần thể tích, khoảng 15 lần thể tích, khoảng 16 lần thể tích, khoảng 17 lần thể tích, khoảng 18 lần thể tích, khoảng 19 lần thể tích, khoảng 20 lần thể tích, khoảng 30 lần thể tích, khoảng 40 lần thể tích, khoảng 50 lần thể tích, hoặc nhiều. Theo các phương án khác nhau, hệ dung môi là THF/nước. Theo các phương án khác nhau, hệ dung môi là đioxan/nước.

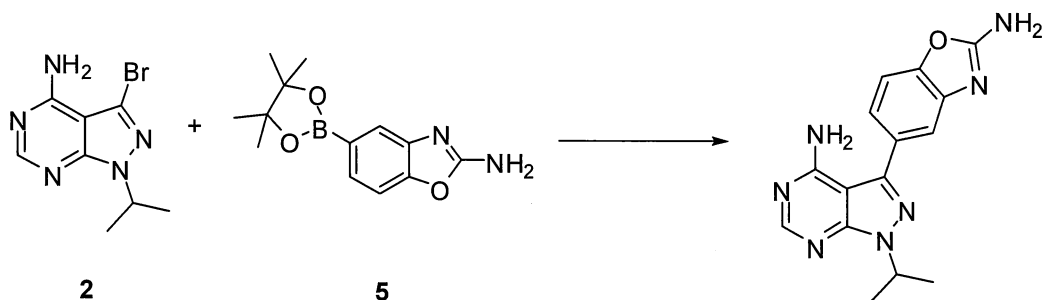
Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C thu được bằng cách kết tinh lại dạng không phải là dạng đa hình C, bao gồm việc hòa tan hoàn toàn dạng không phải là dạng đa hình C, tiếp theo lọc để loại bỏ các phần tử không hòa tan bất kỳ, và tiếp đến kết tinh để tạo ra hợp chất ở dạng đa hình C. Theo các phương án khác nhau, bước hòa tan hoàn toàn và bước lọc không được thực hiện, trong trường hợp đó huyền phù đặc được tạo ra mà được chuyển hóa để tạo ra chất C không kèm theo bước hòa tan hoàn toàn một hoặc nhiều dạng không phải là dạng đa hình C. Theo các phương án khác nhau, hợp chất ở dạng đa hình C là kênh hydrat.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất ở dạng đa hình A của hợp chất có công thức I:

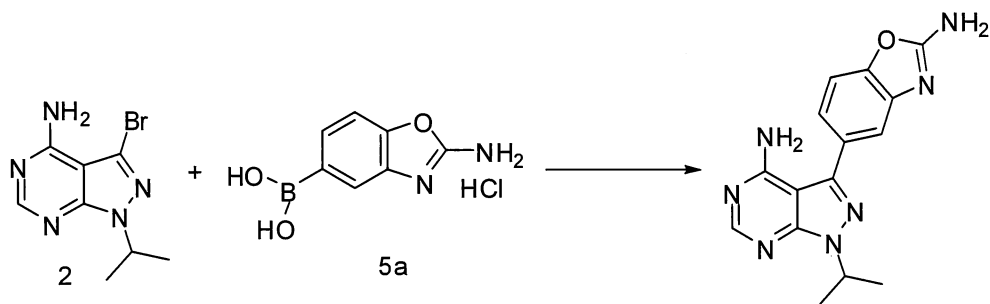


phương pháp này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 5:



hoặc cho hợp chất có công thức 2 phản ứng với hợp chất có công thức 5a:



để tạo ra hợp chất có công thức I; và (ii) tách hợp chất có công thức I dưới dạng hợp chất ở dạng đa hình A, trong đó bước tách này xảy ra trong các điều kiện để loại bỏ paladi. Ví dụ, paladi được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức I bằng than hoạt tính. Theo các phương án khác nhau, bước xử lý hợp chất có công thức I bao gồm metanol trong điều kiện hồi lưu. Sau khi xử lý để loại bỏ paladi, hợp chất ở dạng đa hình A đã được tách chứa lượng paladi được chọn từ nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,5% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,1% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,05% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,01% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,001% trọng lượng, và nhỏ hơn khoảng 0,0001% trọng lượng.

Các dạng muối

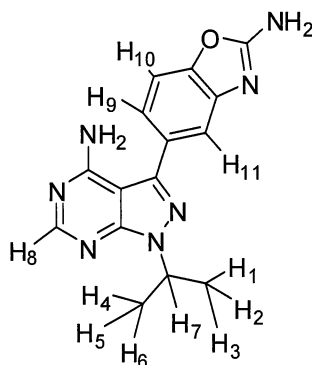
Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức I là muối được dụng. Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và các axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm axit clohydric, axit bromohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự chẳng hạn. Các axit hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit benzen sulfonic, axit salicylic, axit 1,2-etan disulfonic, và các axit tương tự chẳng hạn. Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra với các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ. Các bazơ vô cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm, và các bazơ tương tự, chẳng hạn. Các bazơ hữu cơ mà từ đó có thể thu được các muối bao gồm các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin đã được thế bao gồm các amin có trong tự nhiên đã được thế, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion kiềm, và bazơ tương tự, đặc biệt là isopropylamin, trimetylamin, dietylamín, trietylamin, tripropylamin, và etanolamin chẳng hạn. Theo một số phương án, muối cộng bazơ được dụng được chọn từ amoni, kali, natri, canxi, và các muối

magie. Các muối bis (tức là hai ion trái dấu) và các muối bậc cao hơn được bao hàm trong nghĩa các muối được dụng.

Theo các phương án khác nhau, các muối có công thức I có thể được tạo ra với axit sulfuric, axit p-toluensulfonic, axit D-glucaronic, axit etan-1,2-disulfonic (EDSA), axit 2-naphtalensulfonic (NSA), axit clohydric (HCl) (mono và bis), axit bromohydric (HBr), axit oxalic, axit naphtalen-1,5-disulfonic (NDSA), axit DL-mandelic, axit fumaric, axit sulfuric, axit maleic, axit metansulfonic (MSA), axit benzensulfonic (BSA), axit etansulfonic (ESA), axit L-malic, axit phosphoric, và axit aminoetansulfonic (taurin).

Các nguyên tử đơteri

Theo các phương án khác nhau, hợp chất có công thức I được cải biến bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng các nguyên tử đơteri. Theo các phương án khác nhau, một hoặc nhiều nguyên tử hydro cần được thay thế được chọn từ các nguyên tử hydro gắn vào nguyên tử cacbon, ví dụ, như được thể hiện bởi H1-H11 trong công thức sau:

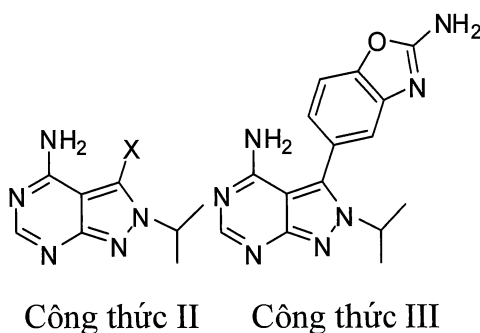


(Các) nguyên tử hydro cần được thế có thể được chọn từ một hoặc nhiều H1-H7 như được thể hiện trong công thức nêu trên. Số lượng nguyên tử đơteri để được kết hợp vào hợp chất có công thức I có thể nằm trong khoảng từ một nguyên tử đơteri đến số lượng mà thay thế tất cả các nguyên tử hydro bằng các nguyên tử đơteri. Ví dụ, theo các phương án khác nhau, một đến sáu nguyên tử hydro được gọi là H1-H6 trong công thức nêu trên được thay thế bằng một đến sáu nguyên tử đơteri theo cách kết hợp bất kỳ. Như vậy, hợp chất có công thức I có thể có hai nhóm CD₃, một nhóm CD₃ và một nhóm CHD₂, một nhóm CD₃ và một nhóm CH₂D, một nhóm CD₃ và một nhóm CH₃, hai nhóm CHD₂, một nhóm CHD₂ và một nhóm CH₂D, một nhóm CHD₂ và một nhóm CH₃, hai nhóm CH₂D, một nhóm CH₂D và một nhóm CH₃, và các nhóm tương tự.

Theo các phương án khác nhau, các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đoteri thể hiện tính ổn định về mặt trao đổi chất tốt hơn so với các hợp chất không được đánh dấu. Theo cách khác, các hợp chất được đánh dấu bằng đoteri có thể được dùng để phân tích hợp chất này, như trong NMR, hoặc trong phân tích quá trình trao đổi chất.

Công thức II và III

Theo các phương án khác nhau, các hợp chất có công thức II và các hợp chất có công thức III được tổng hợp:



trong đó X trong công thức II là halogen. Theo các phương án khác nhau, X được chọn từ iot và brom.

Theo các phương án khác nhau, quy trình tổng hợp hợp chất có công thức I còn tạo ra hợp chất có công thức II và/hoặc hợp chất có công thức III. Ví dụ, trong quy trình tổng hợp được bộc lộ trong bản mô tả này trên Sơ đồ 1 và Sơ đồ 3, các hợp chất có Công thức II và III có thể được tổng hợp. Theo các phương án khác nhau, các hợp chất có Công thức II hoặc III được loại ra hoặc được tách ra khỏi hợp chất có công thức I hoặc các tiền chất của nó. Ví dụ, trên Sơ đồ 1 nêu trên, nếu hợp chất có công thức 2 được kết hợp với hợp chất có công thức II, thì hợp chất có công thức 2 được tinh chế để làm giảm lượng hợp chất có công thức II xuống nhỏ hơn 50% trọng lượng, nhỏ hơn 40% trọng lượng, nhỏ hơn 30% trọng lượng, nhỏ hơn 20% trọng lượng, nhỏ hơn 10% trọng lượng, nhỏ hơn 5% trọng lượng, nhỏ hơn 4% trọng lượng, nhỏ hơn 3% trọng lượng, nhỏ hơn 2% trọng lượng, nhỏ hơn 1% trọng lượng, nhỏ hơn 0,1% trọng lượng, hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng, tất cả các lượng này là gần đúng. Liên quan đến hợp chất có công thức I, nếu hợp chất có công thức I được kết hợp với hợp chất có công thức III, thì hợp chất có công thức I được tinh chế để làm giảm lượng hợp chất có công thức III xuống nhỏ hơn 50% trọng lượng, nhỏ hơn 40% trọng lượng, nhỏ hơn 30% trọng lượng, nhỏ hơn 20% trọng lượng, nhỏ hơn 10% trọng lượng, nhỏ hơn 5% trọng lượng, nhỏ hơn 4% trọng lượng, nhỏ hơn 3% trọng lượng, nhỏ hơn 2% trọng

lượng, nhỏ hơn 1% trọng lượng, nhỏ hơn 0,1% trọng lượng, hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng, tất cả các lượng này là gần đúng.

III. Dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm các dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế.

Theo các phương án khác nhau, tỷ lệ giữa hợp chất ở dạng đa hình mong muốn như hợp chất ở dạng đa hình A hoặc hợp chất ở dạng đa hình C với tất cả các hợp chất ở dạng đa hình có thể là lớn hơn khoảng 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, hoặc nhiều hơn.

Các dược phẩm theo sáng chế thường được bào chế để tạo ra lượng hữu hiệu điều trị bệnh của hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế làm hoạt chất, hoặc muối được dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng. Nếu muốn, các dược phẩm chứa muối được dụng và/hoặc phức phối trí của chúng, và một hoặc nhiều tá dược được dụng, các chất mang, kể cả các chất pha loãng rắn tro và các chất độn, các chất pha loãng, kể cả dung dịch nước vô trùng và các dung môi hữu cơ khác nhau, các chất tăng cường thẩm, các chất hòa tan và các tá dược.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác, mà thường được dùng ở dạng dược phẩm. Nếu muốn, các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế và (các) tác nhân khác có thể được trộn thành chế phẩm hoặc cả hai thành phần này có thể được bào chế thành các chế phẩm riêng để kết hợp sử dụng chúng một cách riêng rẽ hoặc tại cùng một thời điểm.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình trong các dược phẩm theo sáng chế là nhỏ hơn 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, hoặc 0,0001% trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế là lớn hơn 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%,

11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, hoặc 0,0001% trọng lượng, trọng lượng/thể tích, hoặc thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001% đến 50%, khoảng từ 0,001% đến 40%, khoảng từ 0,01% đến 30%, khoảng từ 0,02% đến 29%, khoảng từ 0,03% đến 28%, khoảng từ 0,04% đến 27%, khoảng từ 0,05% đến 26%, khoảng từ 0,06% đến 25%, khoảng từ 0,07% đến 24%, khoảng từ 0,08% đến 23%, khoảng từ 0,09% đến 22%, khoảng từ 0,1% đến 21%, khoảng từ 0,2% đến 20%, khoảng từ 0,3% đến 19%, khoảng từ 0,4% đến 18%, khoảng từ 0,5% đến 17%, khoảng từ 0,6% đến 16%, khoảng từ 0,7% đến 15%, khoảng từ 0,8% đến 14%, khoảng từ 0,9% đến 12%, khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Theo một số phương án, nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001% đến 10%, khoảng từ 0,01% đến 5%, khoảng từ 0,02% đến 4,5%, khoảng từ 0,03% đến 4%, khoảng từ 0,04% đến 3,5%, khoảng từ 0,05% đến 3%, khoảng từ 0,06% đến 2,5%, khoảng từ 0,07% đến 2%, khoảng từ 0,08% đến 1,5%, khoảng từ 0,09% đến 1%, khoảng 0,1% đến 0,9% trọng lượng, trọng lượng/thể tích hoặc thể tích.

Theo một số phương án, lượng của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế bằng hoặc nhỏ hơn 10g, 9,5g, 9,0g, 8,5g, 8,0g, 7,5g, 7,0g, 6,5g, 6,0g, 5,5g, 5,0g, 4,5g, 4,0g, 3,5g, 3,0g, 2,5g, 2,0g, 1,5g, 1,0g, 0,95g, 0,9g, 0,85g, 0,8g, 0,75g, 0,7g, 0,65g, 0,6g, 0,55g, 0,5g, 0,45g, 0,4g, 0,35g, 0,3g, 0,25g, 0,2g, 0,15g, 0,1g, 0,09g, 0,08g, 0,07g, 0,06g, 0,05g, 0,04g, 0,03g, 0,02g, 0,01g, 0,009g, 0,008g, 0,007g, 0,006g, 0,005g, 0,004g, 0,003g, 0,002g, 0,001g, 0,0009g, 0,0008g, 0,0007g, 0,0006g, 0,0005g, 0,0004g, 0,0003g, 0,0002g, hoặc 0,0001g.

Theo một số phương án, lượng một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế là lớn hơn 0,0001g, 0,0002g, 0,0003g, 0,0004g, 0,0005g, 0,0006g, 0,0007g, 0,0008g, 0,0009g, 0,001g, 0,0015g, 0,002g, 0,0025g, 0,003g, 0,0035g, 0,004g, 0,0045g, 0,005g, 0,0055g, 0,006g, 0,0065g, 0,007g, 0,0075g, 0,008g, 0,0085g, 0,009g,

0,0095g, 0,01g, 0,015g, 0,02g, 0,025g, 0,03g, 0,035g, 0,04g, 0,045g, 0,05g, 0,055g, 0,06g, 0,065g, 0,07g, 0,075g, 0,08g, 0,085g, 0,09g, 0,095g, 0,1g, 0,15g, 0,2g, 0,25g, 0,3g, 0,35g, 0,4g, 0,45g, 0,5g, 0,55g, 0,6g, 0,65g, 0,7g, 0,75g, 0,8g, 0,85g, 0,9g, 0,95g, 1g, 1,5g, 2g, 2,5, 3g, 3,5, 4g, 4,5g, 5g, 5,5g, 6g, 6,5g, 7g, 7,5g, 8g, 8,5g, 9g, 9,5g, hoặc 10g.

Theo một số phương án, lượng một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,0001g đến 10g, 0,0005g đến 9g, 0,001g đến 8g, 0,005g đến 7g, 0,01g đến 6g, 0,05g đến 5g, 0,1g đến 4g, 0,5g đến 4g, hoặc 1g đến 3 g.

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có hiệu quả trong khoảng liều lượng rộng. Ví dụ, để điều trị bệnh ở người lớn, liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 1000mg, từ 0,5mg đến 100mg, từ 1mg đến 50mg, và từ 5mg đến 40mg là các liều lượng làm ví dụ mà có thể được sử dụng. Liều lượng làm ví dụ nằm trong khoảng từ 10mg đến 30mg mỗi ngày hoặc mỗi tuần. Liều lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào đường dùng, dạng chế phẩm chứa hợp chất ở dạng đa hình được dùng, đối tượng cần được điều trị, thể trọng của đối tượng cần được điều trị, và sự ưu tiên và kinh nghiệm của bác sỹ điều trị.

Theo các phương án khác nhau, các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I còn chứa lượng hợp chất có công thức III. Ví dụ, chế phẩm chứa hợp chất có công thức I có thể chứa lượng phát hiện được của hợp chất có công thức III. Theo các phương án khác nhau, lượng hợp chất có công thức III là nhỏ hơn 50% trọng lượng, nhỏ hơn 40% trọng lượng, nhỏ hơn 30% trọng lượng, nhỏ hơn 20% trọng lượng, nhỏ hơn 10% trọng lượng, nhỏ hơn 5% trọng lượng, nhỏ hơn 4% trọng lượng, nhỏ hơn 3% trọng lượng, nhỏ hơn 2% trọng lượng, nhỏ hơn 1% trọng lượng, nhỏ hơn 0,1% trọng lượng, hoặc nhỏ hơn 0,01% trọng lượng, tất cả các lượng đều là gần đúng, tính theo lượng của hợp chất có công thức I.

Các dược phẩm minh họa không giới hạn phạm vi của sáng chế và các phương pháp để bào chế chúng được mô tả dưới đây.

Các dược phẩm dùng qua đường miệng: Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế, và tá dược thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng chứa: (i) lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế; tùy ý (ii) lượng hữu hiệu của tác nhân thứ hai; và (iii) một hoặc nhiều tá dược thích hợp để dùng qua đường

miệng. Theo một vài phương án, dược phẩm này còn chứa: (iv) lượng hữu hiệu của tác nhân thứ ba.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể là dược phẩm lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng. Các dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày ở dạng các liều riêng rẽ, như viên nang, viên con nhộng, hoặc viên nén, hoặc chất lỏng hoặc sol khí để xịt, mỗi dạng chứa lượng định trước của hoạt chất ở dạng bột hoặc hạt, dung dịch, hoặc huyền phù trong chất lỏng là nước hoặc chất lỏng không là nước, nhũ tương dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Dạng liều này có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong các phương pháp bào chế dược phẩm, nhưng tất cả các phương pháp này đều bao gồm bước cho hoạt chất tiếp xúc với chất mang, mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần cần thiết. Nói chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn đều và kỹ hoạt chất với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, định hình sản phẩm thành dạng trình bày mong muốn. Ví dụ, viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đúc, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Các viên nén có thể được bào chế bằng cách nén trong máy thích hợp hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý đã được trộn với tá dược như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, và/hoặc chất hoạt động bề mặt hoặc tác nhân phân tán. Các viên nén đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc trong máy thích hợp hỗn hợp gồm hợp chất đã được nghiền thành bột được làm ẩm với chất pha loãng lỏng trợ.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khan và dược phẩm dạng liều chứa hoạt chất, vì nước có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự thoái biến của một số hợp chất. Ví dụ, trong lĩnh vực dược, nước có thể được bổ sung vào (ví dụ, với lượng 5%) như một cách để mô phỏng quá trình bảo quản trong thời gian dài để xác định các tính chất như thời hạn sử dụng hoặc tính ổn định của chế phẩm sau một khoảng thời gian. Dược phẩm khan và dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc các thành phần có hàm lượng ẩm thấp và trong các điều kiện có ít hơi ẩm hoặc các điều kiện có độ ẩm thấp. Dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế chứa lactoza có thể được làm khan nếu dự tính được việc sẽ chủ yếu tiếp xúc với hơi ẩm và/hoặc độ ẩm trong quá trình bào chế, đóng gói, và/hoặc bảo quản. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho giữ được tính khan của nó. Do đó, các dược phẩm khan có thể được đóng gói bằng cách sử dụng các vật liệu đã biết để ngăn ngừa tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được đưa vào các kit bào chế thích hợp. Các ví dụ về việc bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, lá kim loại, nhựa hoặc vật liệu tương tự, bọc kín khí, vật chứa liều lượng đơn vị, gói vỉ thuốc, và bao gói dải.

Hoạt chất có thể được kết hợp trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được dụng theo các kỹ thuật bào chế dược phẩm thông thường. Chất mang có thể có nhiều loại tùy theo dạng chế phẩm cần cho mục đích dùng. Trong quy trình bào chế dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường dược phẩm bất kỳ trong số các môi trường dược phẩm thông thường có thể được dùng làm chất mang, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, các tác nhân tạo vị, chất bảo quản, các tác nhân tạo màu, và môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng (như huyền phù, dung dịch, và cồn ngọt) hoặc sol khí; hoặc các chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, các chất pha loãng, các tác nhân nghiền, các chất làm trơn, các chất kết dính, và các chất gây rã có thể được dùng trong trường hợp của chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, theo một số phương án không dùng đến lactoza. Ví dụ, các chất mang thích hợp bao gồm bột, viên nang, và viên nén, với chế phẩm rắn dùng qua đường miệng. Nếu muốn, các viên nén có thể được bao theo các kỹ thuật chuẩn trong nước hoặc không là nước.

Các chất kết dính thích hợp để dùng trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, hoặc tinh bột khác, gelatin, gôm tự nhiên và gôm tổng hợp như acaxia, natri alginat, axit alginic, các alginat khác, tragacan dạng bột, gôm guar, xenluloza và các chất dẫn xuất của chúng (ví dụ, etyl xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetyl xenluloza), polyvinyl pyrrolidon, methyl xenluloza, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, và hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ thích hợp về các chất độn để dùng trong dược phẩm và dược phẩm dạng liều đã được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, talc, canxi cacbonat (ví dụ, hạt hoặc bột), xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, dextrat, cao lanh, manitol, axit silixic, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, và hỗn hợp của chúng.

Các chất gây rã có thể được dùng trong các dược phẩm theo sáng chế để tạo ra các viên nén mà phân rã khi tiếp xúc với môi trường nước. Lượng quá nhiều chất gây rã có thể tạo ra các viên nén mà có thể phân rã trong lọ. Lượng quá ít có thể là không đủ để xảy ra quá trình phân rã và do đó có thể làm thay đổi tốc độ và mức độ giải phóng (các) hoạt chất ra khỏi dược phẩm dạng liều. Do đó, lượng vừa đủ chất gây rã

mà không là quá ít hay quá nhiều để làm thay đổi theo cách bất lợi đến mức độ giải phóng (các) hoạt chất có thể được dùng để tạo ra các dược phẩm dạng liều chứa các hợp chất ở dạng đa hình đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Lượng chất gây rã được dùng có thể thay đổi theo loại chế phẩm và cách dùng, và có thể là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15 phần trăm trọng lượng chất gây rã, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phần trăm trọng lượng chất gây rã, có thể được dùng trong dược phẩm. Các chất gây rã mà có thể được dùng để tạo ra dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aga-aga, axit alginic, canxi cacbonat, xenluloza vi tinh thể, croscarmelloza natri, crospovidon, polacrilin kali, natri tinh bột glycolat, khoai tây hoặc tinh bột sắn, tinh bột khác, tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ, tinh bột khác, đất sét, các algin khác, các xenluloza khác, gồm hoặc hỗn hợp của chúng.

Các chất làm trơn mà có thể được dùng để bào chế dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glyxerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, các glycol khác, axit stearic, natri lauryl sulfat, talc, dầu thực vật đã được hydro hóa (ví dụ, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu hướng dương, dầu vừng, dầu ô liu, dầu ngô, và dầu đậu tương), kẽm stearat, etyl oleat, etyلاureat, aga, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất làm trơn bổ sung bao gồm, ví dụ, silic đioxit mờ dạng gel, sol khí đông tụ của silic đioxit tổng hợp, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất làm trơn có thể tùy ý được bổ sung vào, với lượng nhỏ hơn khoảng 1 phần trăm trọng lượng dược phẩm.

Trong một số trường hợp, các phần tử dạng keo bao gồm ít nhất một tác nhân cation và ít nhất một chất hoạt động bề mặt không ion như poloxame, tyloxapol, polysorbat, chất dẫn xuất của polyoxyetylen thầu dầu dầu, sorbitan este, hoặc polyoxyl stearat. Trong một số trường hợp, tác nhân cation là alkylamin, alkyl amin bậc ba, hợp chất amoni bậc bốn, lipit cation, rượu amino, muối diguanidin, hợp chất cation hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp tác nhân cation là muối diguanidin như clohexidin, polyaminopropyl diguanidin, phenformin, alkylđiguanidin, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, hợp chất amoni bậc bốn là benzalkoni halogenua, lauralkoni halogenua, xetrimet, hexadexyltrimetylamoni halogenua, tetradexyltrimetylamoni halogenua, đodexyltrimetylamoni halogenua, xetrimoni halogenua, benzethoni halogenua, behenalkoni halogenua, xetalkoni halogenua, xetetylđimoni halogenua, xetylpyridini halogenua, benzododexini halogenua, cloralyl metenamin halogenua, myristylalkoni halogenua, stearalkoni halogenua hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất này. Trong một số trường hợp, tác

nhân cation là benzalkoni clorua, lauralkoni clorua, benzododekini bromua, benzetheni clorua, hexadexyltrimetylmoni bromua, tetradexyltrimetylmoni bromua, dodecyltrimetylmoni bromua hoặc hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất này. Trong một số trường hợp, pha dầu là dầu khoáng và dầu khoáng nhẹ, triglycerit mạch trung bình (medium chain triglyceride - MCT), dầu dừa; dầu đã được hydro hóa chứa dầu hạt bông đã được hydro hóa, dầu cọ đã được hydro hóa, dầu thầu dầu đã được hydro hóa hoặc dầu đậu tương đã được hydro hóa; các chất dẫn xuất của polyoxyetylen dầu thầu dầu đã được hydro hóa chứa polyoxy-40 dầu thầu dầu đã được hydro hóa, polyoxy-60 dầu thầu dầu đã được hydro hóa hoặc polyoxy-100 dầu thầu dầu đã được hydro hóa.

Nếu muốn dùng qua đường miệng huyền phù nước và/hoặc cồn ngọt, thì hoạt chất trong đó có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc các chất tạo vị khác nhau, các chất tạo màu hoặc chất màu và, nếu muốn, các tác nhân nhũ hóa và/hoặc các tác nhân tạo huyền phù, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glycerin và hỗn hợp khác nhau của chúng.

Các viên nén có thể không được bao hoặc được bao theo các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thu trong đại dạ dày-ruột non và bằng cách đó có tác dụng duy trì trong thời gian dài. Ví dụ, chất giải phóng chậm được chất như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Các chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được bào chế ở dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Chất hoạt động bề mặt mà có thể được dùng để tạo ra dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất hoạt động bề mặt ưa nước, các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo, và hỗn hợp của chúng. Tức là hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt ưa nước có thể được sử dụng, hỗn hợp gồm các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo có thể được sử dụng, hoặc hỗn hợp gồm ít nhất một chất hoạt động bề mặt ưa nước và ít nhất một chất hoạt động bề mặt ưa chất béo có thể được sử dụng.

Nói chung, chất hoạt động bề mặt ưa nước thích hợp có thể có trị số HLB ít nhất bằng 10, trong khi các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo thích hợp thường có thể có trị số HLB bằng hoặc nhỏ hơn 10. Thông số tổng quát được dùng để xác định đặc điểm của mức ưa nước tương đối và mức kỵ nước tương đối của các hợp chất ưa chất

béo không ion là sự cân bằng ưa nước-ưa chất béo (trị số "HLB"). Các chất hoạt động bề mặt có trị số HLB nhỏ hơn thì ưa chất béo hơn hoặc kỵ nước hơn, và có độ hòa tan tốt hơn trong dầu, trong khi các chất hoạt động bề mặt có trị số HLB lớn hơn thì ưa nước hơn, và có độ hòa tan cao hơn trong dung dịch nước. Các chất hoạt động bề mặt ưa nước thường được coi là các hợp chất có trị số HLB lớn hơn khoảng 10, cũng như các hợp chất anion, các hợp chất cation, hoặc các hợp chất ion lưỡng tính mà thang HLB thường không áp dụng được đối với chúng. Tương tự, các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo (tức là kỵ nước) là các hợp chất có trị số HLB bằng hoặc nhỏ hơn khoảng 10. Tuy nhiên, trị số HLB của chất hoạt động bề mặt chỉ là chỉ số thông thường dùng để cho phép bào chế các nhũ tương loại công nghiệp, dược phẩm và mỹ phẩm.

Các chất hoạt động bề mặt ưa nước có thể là ion hoặc không ion. Các chất hoạt động bề mặt ion thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối alkylamoni; các muối của axit fusidic; các chất dẫn xuất axit béo của axit amin, các oligopeptit, và các polypeptit; các chất dẫn xuất glyxerit của axit amin, các oligopeptit, và các polypeptit; các lexitin và các lexitin đã được hydro hóa; các lysolexitin và các lysolexitin đã được hydro hóa; các phospholipit và các chất dẫn xuất của chúng; các lysophospholipit và các chất dẫn xuất của chúng; các muối của este của axit béo carnitin; các muối của alkylsulfat; muối của axit béo; natri đocusat; axylactylat; este của axit tartric đã được axetyl hóa một lần và hai lần của monoglyxerit và điglyxerit; monoglyxerit và điglyxerit đã được succinyl hóa; este của axit xitric của monoglyxerit và điglyxerit; và hỗn hợp của chúng.

Trong nhóm nêu trên, các chất hoạt động bề mặt ion bao gồm, ví dụ: lexitin, lysolexitin, các phospholipit, lysophospholipit và các chất dẫn xuất của chúng; các muối của este của axit béo carnitin; các muối của alkylsulfat; các muối của axit béo; natri đocusat; các axylactylat; các este của axit tartric đã được axetyl hóa một lần và hai lần của monoglyxerit và điglyxerit; monoglyxerit và điglyxerit đã được succinyl hóa; các este của axit xitric của monoglyxerit và điglyxerit; và hỗn hợp của chúng.

Các chất hoạt động bề mặt ion có thể là dạng đã được ion hóa của lexitin, lysolexitin, phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylglyxerol, axit phosphatidic, phosphatidylserin, lysophosphatidylcholin, lysophosphatidyletanolamin, lysophosphatidylglyxerol, axit lysophosphatidic, lysophosphatidylserin, PEG-phosphatidyletanolamin, PVP-phosphatidyletanolamin, các este lactic của các axit béo, stearyl-2-lactylat, stearyl lactylat, các monoglyxerit đã được succinyl hóa, este của axit tartric đã được axetyl hóa một lần/hai lần của mono/điglyxerit, este của axit

xitric của mono/diglyxerit, cholylsarcosin, caproat, caprylat, caprat, laurat, myristat, palmitat, oleat, ricinoleat, linoleat, linolenat, stearat, lauryl sulfat, teraxexyl sulfat, đocusat, lauroyl carnitin, palmitoyl carnitin, myristoyl carnitin, và các muối và hỗn hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt ưa nước không ion có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkylglucosit; alkylmaltosit; alkylthioglucozit; lauryl macrogolglyxerit; polyoxyalkylen alkyl ete như polyetylen glycol alkyl ete; polyoxyalkylen alkylphenol như polyetylen glycol alkyl phenol; polyoxyalkylen alkyl phenol este của axit béo như các monoeste của các axit béo và polyetylen glycol và các dieste của các axit béo và polyetylen glycol; các este của polyetylen glycol glyxerol và axit béo; các este của polyglyxerol và axit béo; các este của polyoxyalkylen sorbitan và axit béo như các este của polyetylen glycol sorbitan và axit béo; các sản phẩm chuyển este hóa ưa nước của polyol và ít nhất một thành viên của nhóm bao gồm các glyxerit, dầu thực vật, dầu thực vật đã được hydro hóa, các axit béo, và các sterol; các polyoxyetylen sterol, các chất dẫn xuất, và các chất tương tự của chúng; các vitamin đã được polyoxyetyl hóa và các chất dẫn xuất của chúng; các copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen; và hỗn hợp của chúng; este của polyetylen glycol sorbitan và axit béo và các sản phẩm chuyển este hóa ưa nước của polyol với ít nhất một thành viên của nhóm bao gồm triglyxerit, dầu thực vật, và dầu thực vật đã được hydro hóa. Polyol có thể là glyxerol, etylen glycol, polyetylen glycol, sorbitol, propylen glycol, pentaerytritol, hoặc sacarit.

Các chất hoạt động bề mặt không ion ưa nước khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PEG-10 laurat, PEG-12 laurat, PEG-20 laurat, PEG-32 laurat, PEG-32 đilaurat, PEG-12 oleat, PEG-15 oleat, PEG-20 oleat, PEG-20 dioleat, PEG-32 oleat, PEG-200 oleat, PEG-400 oleat, PEG-15 stearat, PEG-32 distearat, PEG-40 stearat, PEG-100 stearat, PEG-20 đilaurat, PEG-25 glyxeryl trioleat, PEG-32 dioleat, PEG-20 glyxeryl laurat, PEG-30 glyxeryl laurat, PEG-20 glyxeryl stearat, PEG-20 glyxeryl oleat, PEG-30 glyxeryl oleat, PEG-30 glyxeryl laurat, PEG-40 glyxeryl laurat, PEG-40 dầu hạt cò, PEG-50 dầu thầu dầu đã được hydro hóa, PEG-40 dầu thầu dầu, PEG-35 dầu thầu dầu, PEG-60 dầu thầu dầu, PEG-40 dầu thầu dầu đã được hydro hóa, PEG-60 dầu thầu dầu đã được hydro hóa, PEG-60 dầu ngô, PEG-6 caprat/caprylat glyxerit, PEG-8 caprat/caprylat glyxerit, polyglyxeryl-10 laurat, PEG-30 cholesterol, PEG-25 phyto sterol, PEG-30 sterol đậu tương, PEG-20 trioleat, PEG-40 sorbitan oleat, PEG-80 sorbitan laurat, polysorbate 20, polysorbate 80, POE-9 lauryl ete, POE-23 lauryl ete, POE-10 oleyl ete, POE-20 oleyl ete, POE-20 stearyl ete, tocopheryl PEG-100 succinat, PEG-24 cholesterol, polyglyxeryl-10oleat, Tween 40, Tween 60, sucroza

monostearat, sucroza monolaurat, sucroza monopalmitat, các PEG 10 đến 100 nonyl phenol, các PEG 15 đến 100 octyl phenol, và các poloxame.

Ví dụ, các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo thích hợp bao gồm: rượu béo; este của glyxerol và axit béo; các este của axit béo và glyxerol đã được axetyl hóa; các este của các axit béo và rượu bậc thấp; các este của propylen glycol và axit béo; các este của sorbitan và axit béo; các este của polyetylen glycol sorbitan và axit béo; các sterol và các chất dẫn xuất của sterol; các chất dẫn xuất của sterol và sterol đã được polyoxyetyl hóa; các polyetylen glycol alkyl ete; các đường este; các đường ete; các chất dẫn xuất axit lactic của monoglyxerit và diglyxerit; các sản phẩm chuyển este hóa kỵ nước của polyol với ít nhất một thành viên của nhóm bao gồm glyxerit, dầu thực vật, dầu thực vật đã được hydro hóa, các axit béo và sterol; các vitamin/các chất dẫn xuất của vitamin hòa tan trong dầu; và hỗn hợp của chúng. Trong nhóm này, các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo được ưu tiên bao gồm este của glyxerol và axit béo, este của propylen glycol và axit béo, và hỗn hợp của chúng, hoặc là các sản phẩm chuyển este hóa kỵ nước của polyol với ít nhất một thành viên của nhóm bao gồm dầu thực vật, dầu thực vật đã được hydro hóa, và triglyxerit.

Theo một phương án, dược phẩm này có thể chứa chất hòa tan để đảm bảo hợp chất theo sáng chế tan và/hoặc hòa tan tốt và để giảm đến mức tối thiểu mức độ kết tủa của hợp chất theo sáng chế. Điều này có thể là đặc biệt quan trọng đối với các dược phẩm không dùng qua đường miệng, ví dụ, các dược phẩm để tiêm. Chất hòa tan còn có thể được bổ sung vào để tăng độ hòa tan của thuốc ưa nước và/hoặc các thành phần khác, như các chất hoạt động bề mặt, hoặc để duy trì dược phẩm này ở dạng dung dịch hoặc thể phân tán ổn định hoặc đồng nhất.

Các ví dụ thích hợp về các chất hòa tan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: rượu và polyol, như etanol, rượu isopropylic, butanol, rượu benzylic, etylen glycol, propylen glycol, các butandiol và các chất đồng phân của chúng, glyxerol, pentaerytritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetyl isosorbit, polyetylen glycol, polypropylen glycol, rượu polyvinyl, hydroxypropyl metylxenluloza và các chất dẫn xuất xenluloza khác, các xyclodextrin và các chất dẫn xuất xyclodextrin; các este của các polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình nằm trong khoảng từ 200 đến 6000, như rượu tetrahydrofurfurylic PEG ete (glycofurol) hoặc metoxy PEG; amit và các hợp chất khác chứa nitơ như 2-pyrrolidon, 2-piperidon, ϵ -caprolactam, N-alkylpyrrolidon, N-hydroxyalkylpyrrolidon, N-alkylpiperidon, N-alkylcaprolactam, dimetylaxetamid và polyvinylpyrrolidon; các este như etyl propionat, tributyl xitrat,

axetyl trietylxitrat, axetyl tributyl xitrat, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, etyl butyrat, triaxetin, propylen glycol monoaxetat, propylen glycol điaxetat, ϵ -caprolacton và các chất đồng phân của chúng, δ -valerolacton và các chất đồng phân của chúng, β -butyrolacton và các chất đồng phân của chúng; và các chất hòa tan khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như đimetyl axetamit, đimetyl isosorbit, các N-metyl pyrrolidon, monoctanoin, dietylen glycol monoetyl ete, và nước. Theo các phương án khác nhau, chất hòa tan là các monoeste và dieste của polyglycol và axit 12-hydroxystearic và khoảng 30% polyetylen glycol tự do (có mặt ở dạng Solutol HS 15) được sử dụng làm chất hòa tan.

Các hỗn hợp gồm các chất hòa tan cũng có thể được sử dụng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triaxetin, trietylxitrat, etyl oleat, etyl caprylat, đimetylaxetamit, N-metylpyrrolidon, N-hydroxyetylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl metylxenluloza, hydroxypropyl xyclodextrin, etanol, polyetylen glycol 200 đến 100, glycofurol, transcitol, propylen glycol, và đimetyl isosorbit. Các chất hòa tan được đặc biệt ưu tiên bao gồm sorbitol, glyxerol, triaxetin, rượu etylic, PEG-400, glycofurol và propylen glycol.

Lượng chất hòa tan mà có thể được đưa vào không bị giới hạn một cách cụ thể. Lượng chất hòa tan nhất định có thể bị giới hạn ở lượng chấp nhận được về mặt sinh học, mà có thể dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong một số trường hợp, có thể là có lợi khi đưa lượng chất hòa tan nhiều hơn lượng chấp nhận được về mặt sinh học, ví dụ, để tối đa hóa nồng độ của dược chất, còn lượng dư chất hòa tan được loại ra trước khi cung cấp dược phẩm này cho đối tượng bằng cách áp dụng các kỹ thuật thông thường, như chưng cất hoặc làm bay hơi. Do đó, chất hòa tan, nếu có, có thể có mặt theo tỷ lệ trọng lượng bằng 10%, 25%, 50%, 100%, hoặc đến 200% trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của hỗn hợp gồm dược chất và các tá dược khác. Nếu muốn, lượng rất nhỏ của chất hòa tan còn có thể được sử dụng, như 5%, 2%, 1% hoặc thậm chí nhỏ hơn. Thông thường, chất hòa tan có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 100%, thông thường hơn nằm trong khoảng từ 5% đến 25% trọng lượng.

Dược phẩm này còn có thể chứa một hoặc nhiều chất phụ gia và các tá dược được dụng. Các chất phụ gia và các tá dược này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất chống dính, các chất chống tạo bọt, các chất đệm, các polyme, các chất chống oxy hóa, các chất bảo quản, các chất chelat hóa, các chất điều chỉnh độ nhớt, các tác nhân điều chỉnh trương lực, các chất tạo vị, các chất tạo màu, các chất tạo mùi, các

chất cản sáng, các tác nhân tạo huyền phù, các chất kết dính, các chất độn, các chất làm mềm, các chất làm trơn, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài ra, axit hoặc bazơ có thể được đưa vào dược phẩm này để tạo điều kiện thuận lợi cho việc xử lý, để làm gia tăng tính ổn định, hoặc vì các lý do khác. Các ví dụ về các bazơ được dụng bao gồm các axit amin, các este của axit amin, amoni hydroxit, kali hydroxit, natri hydroxit, natri hydro cacbonat, nhôm hydroxit, canxi cacbonat, magie hydroxit, magie nhôm silicat, nhôm silicat tổng hợp, hydrocalxit, magie nhôm hydroxit, diisopropyletylamin, etanolamin, etylendiamin, trietanamin, trietylamin, triisopropanolamin, trimetylamin, tris(hydroxymetyl)aminometan (TRIS) và các bazơ tương tự. Các bazơ mà là các muối của axit được dụng, như axit axetic, axit acrylic, axit adipic, axit alginic, axit alkansulfonic, axit amin, axit ascorbic, axit benzoic, axit boric, axit butyric, axit cacbonic, axit citric, các axit béo, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit hydroquinosulfonic, axit isoascorbic, axit lactic, axit maleic, axit oxalic, axit para-bromophenylsulfonic, axit propionic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit stearic, axit succinic, axit tannic, axit tartaric, axit thioglycolic, axit toluensulfonic, axit uric, và các muối tương tự, cũng là thích hợp. Các muối của các đa axit, như natri phosphat, dinatri hydrophosphat, và natri dihydrophosphat cũng có thể được sử dụng. Nếu bazơ là muối, thì cation có thể cation thuận tiện và được dụng bất kỳ, như amoni, các kim loại kiềm, các kim loại kiềm thổ, và các bazơ tương tự. Ví dụ có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri, kali, lithi, magie, canxi và amoni.

Các axit thích hợp là các axit được dụng hữu cơ hoặc vô cơ. Các ví dụ về các axit vô cơ thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit iohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit boric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Các ví dụ về các axit hữu cơ thích hợp bao gồm axit axetic, axit acrylic, axit adipic, axit alginic, các axit alkansulfonic, axit amin, axit ascorbic, axit benzoic, axit boric, axit butyric, axit cacbonic, axit citric, các axit béo, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit hydroquinosulfonic, axit isoascorbic, axit lactic, axit maleic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit para-bromophenylsulfonic, axit propionic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit stearic, axit succinic, axit tannic, axit tartaric, axit thioglycolic, axit toluensulfonic, axit uric và các axit tương tự.

Các dược phẩm để tiêm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để tiêm chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược thích hợp để tiêm. Các thành phần và các lượng tác nhân trong các dược phẩm này là như dược bộc lộ trong bản mô tả này.

Các dạng mà trong đó các dược phẩm mới theo sáng chế có thể được đưa vào để dùng bằng cách tiêm bao gồm các huyền phù trong nước hoặc trong dầu, hoặc các nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như các cồn ngọt, manitol, đextroza, hoặc dung dịch nước vô trùng, và các chất dẫn được dụng tương tự.

Dung dịch nước trong nước muối cũng được sử dụng một cách thuận tiện để tiêm. Etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol lỏng, và các chất tương tự (và hỗn hợp thích hợp của chúng), các chất dẫn xuất xyclodextrin, và dầu thực vật cũng có thể được sử dụng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp bao, như lexitin, để duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp của thể phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt. Hoạt động của vi sinh vật có thể được ngăn ngừa bằng các tác nhân diệt khuẩn và các tác nhân diệt nấm khác nhau, ví dụ, các paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và các chất tương tự.

Dung dịch vô trùng để tiêm truyền được bào chế bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế với lượng cần thiết trong dung môi thích hợp cùng với các thành phần khác nhau khác như nêu trên, nếu cần, tiếp theo được lọc tiệt trùng. Nói chung, các thể phân tán được bào chế bằng cách đưa các hoạt chất khác nhau đã được tiệt trùng vào chất dẫn vô trùng mà chứa môi trường phân tán cơ bản và các thành phần cần thiết khác trong số các thành phần nêu trên. Trong trường hợp bột vô trùng để bào chế dung dịch vô trùng để tiêm truyền, một số phương pháp bào chế mong muốn nhất định là kỹ thuật sấy trong chân không và kỹ thuật sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hoạt chất ở dạng bột cộng với thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch của chúng đã được lọc vô trùng trước.

Các dược phẩm để phân phối khu trú (ví dụ, qua da). Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để phân phối qua da chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá dược thích hợp để phân phối qua da.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các chế phẩm ở dạng rắn, dạng bán rắn, hoặc dạng lỏng thích hợp để dùng tại chỗ hoặc dùng khu trú, như gel, thạch hòa tan trong nước, kem bôi, nước xúc, huyền phù, bột, bột, huyền phù đặc, dầu bôi, dung dịch, dầu, bột nhão, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, nhũ tương, dung dịch nước muối, dung dịch trên cơ sở dimethylsulfoxit (DMSO). Nói chung, các chất mang có tỷ trọng cao hơn có khả năng tạo ra vùng tiếp xúc kéo dài với các hoạt chất. Trái lại, chế phẩm dạng dung dịch có thể tạo ra sự tiếp xúc trực tiếp hơn của hoạt chất với vùng được chọn.

Các dược phẩm còn có thể chứa các chất mang hoặc các tá dược rắn hoặc pha gel thích hợp, mà là các hợp chất mà cho phép thấm nhiều hơn, hoặc hỗ trợ quá trình phân phối, các phân tử dược chất qua hàng rào thấm là lớp sừng của da. Có nhiều trong số các phân tử làm tăng độ thấm đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này về chế phẩm khu trú. Các ví dụ về các chất mang và các tá dược này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất tạo ẩm (ví dụ, ure), các glycol (ví dụ, propylen glycol), rượu (ví dụ, etanol), các axit béo (ví dụ, axit oleic), các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, isopropyl myristat và natri lauryl sulfat), các pyrolidon, glyxerol monolaurat, các sulfoxit, các terpen (ví dụ, tinh dầu bạc hà), các amin, các amit, các alkan, các alkanol, nước, canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau, tinh bột, các chất dẫn xuất xenluloza, gelatin, và các polyme như các polyetylen glycol.

Chế phẩm làm ví dụ khác để dùng trong các phương pháp theo sáng chế sử dụng các dụng cụ phân phối qua da ("các cao dán"). Các cao dán này có thể được dùng để truyền liên tục và không liên tục hợp chất theo sáng chế với lượng được kiểm soát, có hoặc không có tác nhân khác. Việc tạo ra và việc sử dụng cao dán để phân phối dược chất là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem tài liệu: các patent Mỹ số 5,023,252, 4,992,445 và 5,001,139. Các cao dán này có thể được thiết kế để phân phối dược chất theo cách liên tục, theo nhịp hoặc theo nhu cầu.

Các dược phẩm để xông hít. Các dược phẩm để xông hít hoặc để xịt bao gồm dung dịch và huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược dược dụng thích hợp như nêu trên. Tốt hơn, nếu các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc qua đường nội hấp. Tốt hơn, nếu các dược phẩm trong các dung môi dược dụng có thể được tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch được tạo khí dung có thể được xông trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn vào giá mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng, tốt hơn là qua đường miệng hoặc qua đường mũi, từ các thiết bị mà phân phối dược phẩm theo cách thích hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm để điều trị các rối loạn bệnh lý ở mắt. Dược phẩm này được bào chế để dùng cho mắt và chứa lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế và tá dược thích hợp để dùng cho mắt. Các dược phẩm theo sáng chế là thích hợp để dùng cho mắt có thể được bào chế ở dạng liều riêng rẽ, như thuốc nhỏ giọt hoặc thuốc xịt, mỗi loại chứa lượng

định trước của hoạt chất trong dung dịch, hoặc huyền phù trong chất lỏng là nước hoặc chất lỏng không là nước, nhũ tương dầu trong nước, hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Thuốc nhỏ mắt có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoạt chất trong dung dịch nước vô trùng như nước muối sinh lý, dung dịch đệm, v.v., hoặc bằng cách kết hợp các dược phẩm dạng bột để được hòa tan trước khi sử dụng. Các chất dẫn khác có thể được chọn, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch muối cân bằng, dung dịch nước muối, các polyete hòa tan trong nước như polyethylene glycol, polyvinyl, như rượu polyvinyllic và povidon, các chất dẫn xuất của xenluloza như metylxenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza, các chất dẫn xuất dầu mỡ như dầu khoáng và vazolin trắng, mỡ động vật như mỡ lông cừu, các polyme của axit acrylic như gel carboxypolymetylen, mỡ thực vật như dầu lạc và các polysacarit như các đextran, và các glycosaminoglycan như natri hyaluronat. Nếu muốn, các chất phụ gia thường được dùng trong thuốc nhỏ mắt có thể được bổ sung vào. Các chất phụ gia này bao gồm các tác nhân đẳng trương (ví dụ, natri clorua, v.v.), tác nhân đệm (ví dụ, axit boric, natri monohydrophosphat, natri dihydrophosphat, v.v.), chất bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, clobutanol, v.v.), các chất làm đặc (ví dụ, sacarit như lactoza, manitol, maltoza, v.v.; ví dụ, axit hyaluronic hoặc muối của nó như natri hyaluronat, kali hyaluronat, v.v.; ví dụ, mucopolysacarit như chondroitin sulfat, v.v.; ví dụ, natri polyacrylat, polyme carboxyvinyl, polyacrylat liên kết ngang, rượu polyvinyllic, polyvinyl pyrrolidon, metyl xenluloza, hydroxy propyl metylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza, hydroxy propyl xenluloza hoặc các tác nhân khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết).

Các dược phẩm khác. Các dược phẩm còn có thể được bào chế từ các dược phẩm theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dùng thích hợp để dùng dưới lưỡi, đặt trong má, qua đường trực tràng, trong xương, trong mắt, trong mũi, ngoài màng cứng, hoặc trong cột sống. Việc bào chế các dược phẩm này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem tài liệu: ví dụ, xem tài liệu: Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The

Pharmaceutical Press, London, 1999); tất cả các tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Việc dùng các hợp chất ở dạng đa hình hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ cho phép phân phối các hợp chất ở dạng đa hình vào vị trí hoạt động. Các phương pháp này bao gồm phương pháp dùng qua đường miệng, trong tá tràng, ngoài đường tiêu hóa tiêu (bao gồm phương pháp dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm bắp, trong mạch, trong khoang màng bụng hoặc truyền), khu trú (ví dụ, bôi lên da), dùng qua đường trực tràng, thông qua cách phân phối cục bộ bằng ống thông hoặc stent hoặc thông qua khí dung. Các hợp chất ở dạng đa hình cũng có thể được dùng qua mô mỡ hoặc nội tủy mạc.

Lượng hợp chất này được dùng sẽ phụ thuộc vào động vật có vú được điều trị, mức độ nghiêm trọng của rối loạn bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý, tần suất dùng, sự bố trí của hợp chất này và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tuy nhiên, liều lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 100mg cho mỗi kg thể trọng hằng ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1mg đến 35mg/kg/ngày, dưới dạng một liều duy nhất hoặc các liều được chia nhỏ. Đối với người có thể trọng 70kg, liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,05g đến 7g/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05g đến 2,5g/ngày. Trong một số trường hợp, liều lượng nhỏ hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là thích hợp hơn, trong khi trong các trường hợp khác các liều cao hơn nữa có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ bất kỳ, ví dụ, bằng cách chia liều cao đó thành vài liều nhỏ để dùng trong cả ngày.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng dưới dạng một liều duy nhất. Nói chung, cách dùng đó được thực hiện bằng cách tiêm, ví dụ, tiêm tĩnh mạch, để đưa tác nhân vào nhanh. Tuy nhiên, các đường dùng khác có thể được áp dụng, nếu thích hợp. Một liều duy nhất hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để điều trị tình trạng cấp tính.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được dùng dưới dạng nhiều liều. Việc phân liều có thể là một lần, hai lần, ba lần, bốn lần, năm lần, sáu lần, hoặc nhiều hơn sáu lần mỗi ngày. Việc phân liều có thể là khoảng mỗi tháng một lần, hai tuần một lần, mỗi tuần một lần, hoặc hai ngày một lần. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế và tác nhân khác được dùng cùng với nhau khoảng một lần một ngày đến 6 lần một ngày. Theo phương án khác việc dùng hợp chất theo sáng chế và tác nhân tiếp tục trong thời gian ngắn hơn khoảng 7 ngày. Theo phương án khác, việc dùng tiếp tục trong thời gian dài hơn khoảng 6, 10, 14, 28 ngày, hai tháng, sáu tháng,

hoặc một năm. Trong một số trường hợp, việc dùng liều liên tục được thực hiện và được duy trì chừng nào còn cần. Theo các phương án khác nhau, việc dùng được thực hiện mỗi tuần một lần.

Việc dùng các tác nhân theo sáng chế có thể tiếp tục chừng nào còn cần. Theo một số phương án, tác nhân theo sáng chế được dùng trong thời gian dài hơn 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, hoặc 28 ngày. Theo một số phương án, tác nhân theo sáng chế được dùng trong thời gian ngắn hơn 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 ngày. Theo một số phương án, tác nhân theo sáng chế được dùng lặp đi lặp lại theo kinh nghiệm, ví dụ, dùng để điều trị các tác dụng mạn tính.

Lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng một hoặc nhiều liều theo cách dùng bất kỳ trong số các cách dùng đã được chấp nhận đối với các tác nhân có công dụng tương tự, bao gồm dùng qua đường trực tràng, đặt trong má, dùng trong mũi và dùng qua da, bằng cách tiêm trong động mạch, qua đường tĩnh mạch, trong khoang màng bụng, ngoài đường tiêu hóa, tiêm trong bắp, dưới da, qua đường miệng, qua đường khu trú, hoặc dưới dạng thuốc xông.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể được phân phối qua dụng cụ đã được tẩm hoặc dụng cụ đã được bao như stent, ví dụ, hoặc ống bằng polyme cài vào động mạch. Phương pháp dùng này có thể, ví dụ, hỗ trợ việc phòng bệnh hoặc làm thuyên giảm chứng tái phát hẹp theo các quy trình như tạo hình mạch bằng bóng. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể làm chậm hoặc ức chế sự di trú và tăng sinh của các tế bào cơ trơn trong thành động mạch mà góp phần vào chứng tái phát hẹp. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng, ví dụ, bằng cách phân phối cục bộ từ thanh giằng của ống sten, từ sten ghép, từ các phần ghép, hoặc từ lớp phủ hoặc lớp bao của stent. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được trộn với nền. Nền này có thể là nền polyme, và có thể được dùng để liên kết hợp chất này với stent. Các chất nền polyme thích hợp đối với mục đích sử dụng này, bao gồm, ví dụ, các polyeste hoặc các copolyeste trên cơ sở lacton như polylactit, polycaprolactonglycolit, các polyorthoeste, các polyanhydrit, các axit polyamin, các polysacarit, các polyphosphazen, các copolyme poly(ete-este) (ví dụ, PEO-PLLA); polydimethylsiloxan, poly(etylen-vinylaxetat), các polyme hoặc các copolyme trên cơ sở acrylat (ví dụ, polyhydroxyetyl metylmetacrylat, polyvinyl pyrrolidinon), các polyme đã được flo hóa như polytetrafloetylen và các este xenluloza. Các chất nền thích hợp có thể là không phân hủy hoặc có thể phân hủy theo thời gian, giải phóng hợp chất hoặc các hợp chất. Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể được phủ lên trên

bề mặt của stent bằng các phương pháp khác nhau như phủ nhúng/quay, phun phủ, phủ nhúng, và/hoặc bao phết. Các hợp chất ở dạng đa hình có thể được dùng trong dung môi và dung môi có thể được để bay hơi, do đó tạo ra lớp hợp chất trên stent. Theo cách khác, hợp chất này có thể được đặt trong thân stent hoặc phần ghép, ví dụ, trong các vi rãnh hoặc các vi lỗ. Khi được cấy dưới da, hợp chất này khuếch tán ra khỏi phần thân của stent để tiếp xúc với thành mạch. Các stent có thể được chuẩn bị bằng cách nhúng stent đã được sản xuất có các vi lỗ hoặc các vi rãnh này vào dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong dung môi thích hợp, tiếp theo làm bay hơi dung môi. Lượng dư được chất trên bề mặt của stent có thể được loại bỏ bằng cách rửa nhanh bằng dung môi bổ sung. Theo các phương án khác nữa, các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể liên kết cộng hóa trị với stent hoặc phần ghép. Nhóm liên kết cộng hóa trị có thể được sử dụng mà phân rã *in vivo*, dẫn đến việc giải phóng hợp chất theo sáng chế. Liên kết sinh học không ổn định bất kỳ có thể được sử dụng đối với mục đích này, như liên kết este, liên kết amit hoặc liên kết anhydrit. Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế còn có thể được dùng trong mạch từ bóng được dùng trong khi tạo hình mạch. Việc dùng ngoài mạch các hợp chất ở dạng đa hình thông qua màng ngoài tim hoặc thông qua việc sử dụng ngoài mạch các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể được thực hiện để làm giảm chứng tái phát hẹp.

Nhiều loại dụng cụ stent mà có thể được sử dụng như đã được bộc lộ, ví dụ, trong các tài liệu tham khảo sau, tất cả được đưa vào đây bằng cách viện dẫn: patent Mỹ số 5451233; patent Mỹ số 5040548; patent Mỹ số 5061273; patent Mỹ số 5496346; patent Mỹ số 5292331; patent Mỹ số 5674278; patent Mỹ số 3657744; patent Mỹ số 4739762; patent Mỹ số 5195984; patent Mỹ số 5292331; patent Mỹ số 5674278; patent Mỹ số 5879382; patent Mỹ số 6344053.

Các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng được phẩm dạng liều. Trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng do sự thay đổi về dược động học của hợp chất ở các cá thể khác nhau, việc cá biệt hóa phác đồ liều dùng là cần thiết đối với mục đích điều trị bệnh tối ưu. Việc phân liều hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách thử nghiệm thông thường dựa vào bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất kit. Các kit này bao gồm hợp chất hoặc các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong bao gói thích hợp, và văn bản mà có thể bao gồm hướng dẫn sử dụng, bản luận về các nghiên cứu lâm sàng, liệt kê các tác dụng phụ, và các phản tương tự. Các kit này còn có thể bao gồm thông tin, như các tài liệu khoa học được trích dẫn, các tài liệu cài vào bao gói,

các kết quả thử nghiệm lâm sàng, và/hoặc tóm tắt của chúng và các thông tin tương tự, mà chỉ rõ hoặc xác nhận các hoạt tính và/hoặc các ưu điểm của dược phẩm này, và/hoặc mô tả cách phân liều, cách dùng, các tác dụng phụ, các tương tác của dược chất, hoặc thông tin khác hữu dụng cho dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Các thông tin này có thể dựa vào kết quả của các nghiên cứu khác nhau, ví dụ, các nghiên cứu bằng cách sử dụng các động vật thử nghiệm kể cả các mẫu *in vivo* và các nghiên cứu trên cơ sở thử nghiệm lâm sàng ở người. Kit còn có thể chứa tác nhân khác. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế và tác nhân được tạo ra dưới dạng các dược phẩm riêng rẽ trong vật chứa riêng rẽ trong kit. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế và tác nhân được cung cấp dưới dạng dược phẩm duy nhất trong vật chứa trong kit đó. Việc bao gói thích hợp và các vật bổ sung để dùng (ví dụ, cốc đo đối với các chế phẩm lỏng, lá kim loại để bọc để giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc với không khí, và các chất tương tự) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được đưa vào kit. Các kit được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được cung cấp, lưu hành trên thị trường và/hoặc quảng cáo bởi các bên cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế, kể cả các thầy thuốc, y tá, dược sỹ, các nhân viên bào chế, và các thành phần tương tự. Theo một số phương án, kit cũng có thể được bán một cách trực tiếp cho người tiêu dùng.

Các hợp chất ở dạng đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân đã được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc các tác nhân thích hợp khác, tùy theo tình trạng bệnh lý được điều trị. Do vậy, theo một số phương án, các hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế sẽ được dùng cùng với các tác nhân khác như nêu trên. Nếu được sử dụng kết hợp để điều trị bệnh, các hợp chất ở dạng đa hình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng với tác nhân thứ hai theo cách dùng đồng thời hoặc riêng rẽ. Cách dùng kết hợp có thể bao gồm việc dùng đồng thời hai tác nhân trong cùng một dược phẩm dạng liều, dùng đồng thời trong các dược phẩm dạng liều khác nhau, và dùng riêng rẽ. Tức là, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được bào chế cùng với nhau trong cùng một dược phẩm dạng liều và được dùng đồng thời. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được dùng đồng thời, trong đó cả hai tác nhân có mặt trong các dược phẩm riêng rẽ. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngay tiếp sau và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên, hoặc ngược lại. Theo quy trình dùng riêng rẽ, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được dùng cách nhau vài phút, hoặc cách nhau vài giờ, hoặc cách nhau vài ngày.

IV. Phương pháp điều trị bệnh

Bản mô tả bộc lộ các phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế để điều trị các tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh liên quan đến lỗi chức năng của mTOR hoặc một hoặc nhiều loại PI3 kinaza.

Các phương pháp điều trị bệnh được mô tả trong bản mô tả bao gồm việc cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn do viêm, kể cả các bệnh tự miễn ở động vật có vú. Phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Các ví dụ về các bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm não tủy cấp rải rác (ADEM), bệnh Addison, hội chứng kháng thể kháng phospholipit (APS), bệnh thiếu máu ngưng triển, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh tạng phủ, bệnh Crohn, bệnh đái tháo đường (typ 1), hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre (GBS), bệnh Hashimoto, bệnh luput ban đỏ, bệnh xơ cứng rải rác, chứng nhược cơ nặng, hội chứng lác rung giật mắt (opsoclonus myoclonus syndrome - OMS), bệnh viêm dây thần kinh thị giác, bệnh viêm tuyến giáp Ord, bệnh có mụn nước trên da, bệnh viêm đa khớp, bệnh xơ mật nguyên phát, bệnh vẩy nến, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương (còn được gọi là "bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ"), bệnh thiếu máu tan huyết nóng tự miễn, bệnh u hạt Wegener, chứng rụng lông tóc toàn thân, bệnh Chagas, hội chứng mệt kinh niên, bệnh di truyền ở hệ thần kinh tự quản, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh viêm thần kinh cơ, bệnh sacoit, bệnh cứng bì, bệnh viêm ruột kết gây loét, bệnh bạch biến, và chứng đau âm hộ. Các rối loạn bệnh lý khác bao gồm rối loạn bệnh lý tiêu xương và chứng huyết khối.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm hoặc các bệnh tự miễn bao gồm việc cho đối tượng (ví dụ, động vật có vú) dùng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, với lượng hữu hiệu điều trị bệnh, mà ức chế một cách chọn lọc mTOR so với tất cả các loại khác kinaza. Việc ức chế chọn lọc này có thể là có lợi để điều trị bệnh bất kỳ trong số các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý nêu trong bản mô tả này. Ví dụ, việc ức chế chọn lọc có thể ức chế các đáp ứng viêm liên quan đến các bệnh viêm, các bệnh tự miễn, hoặc các bệnh liên quan đến đáp ứng miễn dịch không mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hen, bệnh khí thũng, dị ứng, chứng viêm da, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh luput ban đỏ, hoặc bệnh trong

đó bộ phận cây ghép chống vật chủ. Việc ức chế chọn lọc mTOR còn có thể làm giảm mức độ viêm hoặc đáp ứng miễn dịch không mong muốn mà không đồng thời làm giảm khả năng để làm giảm nhiễm khuẩn, nhiễm virus, và/hoặc nhiễm nấm. Việc ức chế chọn lọc cả mTOR C1/C2 có thể là có lợi để ức chế đáp ứng viêm ở đối tượng đến đến mức độ cao hơn mức độ có thể đạt được bởi các chất ức chế mà chỉ ức chế một cách chọn lọc riêng mTOR C1 hoặc riêng mTOR C2. Theo một khía cạnh, một hoặc nhiều phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm giảm mức độ tạo ra kháng nguyên kháng thể cụ thể *in vivo* khoảng 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 7,5 lần, 10 lần, 25 lần, 50 lần, 100 lần, 250 lần, 500 lần, 750 lần, hoặc khoảng 1000 lần hoặc nhiều. Theo khía cạnh khác, một hoặc nhiều phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm giảm mức độ tạo kháng nguyên IgG3 và/hoặc IgGM cụ thể *in vivo* khoảng 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 7,5 lần, 10 lần, 25 lần, 50 lần, 100 lần, 250 lần, 500 lần, 750 lần, hoặc khoảng 1000 lần hoặc nhiều hơn.

Theo một khía cạnh, một trong số các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm thuyên giảm các triệu chứng kèm theo bệnh viêm đa khớp dạng thấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giảm sưng khớp, giảm nồng độ kháng collagen trong huyết thanh, và/hoặc giảm bệnh lý khớp như bệnh tiêu xương, hồng sụn, màng máu, và/hoặc viêm. Theo khía cạnh khác, các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm thuyên giảm bệnh viêm cổ chân ít nhất khoảng 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, hoặc khoảng từ 75% đến 90%. Theo khía cạnh khác, các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm thuyên giảm bệnh viêm cổ chân ít nhất khoảng 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, hoặc khoảng từ 75% đến 90% hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm giảm nồng độ kháng collagen typ II trong huyết thanh ít nhất khoảng 10%, 12%, 15%, 20%, 24%, 25%, 30%, 35%, 50%, 60%, 75%, 80%, 86%, 87%, hoặc khoảng 90% hoặc nhiều hơn. Theo khía cạnh khác, các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm giảm mức độ mô bệnh học cổ chân khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn. Theo phương án khác, các phương pháp theo sáng chế là hữu hiệu trong việc làm giảm mức độ mô bệnh học đầu gối khoảng 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% hoặc nhiều hơn.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm để điều trị các bệnh hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ảnh hưởng đến các thùy phổi, khoang màng phổi, ống cuống phổi, khí quản, đường hô hấp trên, hoặc các dây thần kinh và cơ để thở. Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị bệnh tắc

nghe phổi. Bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD) là một thuật ngữ rộng bao trùm nhóm gồm các bệnh đường hô hấp mà được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn hoặc hạn chế dòng khí. Các tình trạng bệnh lý bao gồm trong thuật ngữ rộng này là: bệnh viêm mạn tính phế quản, bệnh khí thũng, và bệnh giãn phế quản.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh hen. Ngoài ra, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị tình trạng nhiễm độc huyết do nội độc tố xuất hiện trong máu và hiện tượng nhiễm trùng. Theo một phương án, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp (RA). Theo phương án khác nữa, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh viêm da tiếp xúc hoặc bệnh viêm da cơ địa. Bệnh viêm da do tiếp xúc bao gồm bệnh viêm da kích ứng, bệnh viêm da do tính độc hại của ánh sáng, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da dị ứng ánh sáng, bệnh mề đay do tiếp xúc, bệnh viêm da loại tiếp xúc toàn thân và các bệnh tương tự. Bệnh viêm da kích ứng có thể xuất hiện nếu quá nhiều chất được sử dụng trên da đối với da nhạy với chất nhất định. Bệnh viêm da cơ địa, đôi khi được gọi là bệnh eczema, là một loại bệnh viêm da, bệnh viêm da cơ địa.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn bệnh lý siêu tăng sinh ở động vật có vú mà phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Theo một số phương án, phương pháp này liên quan đến việc điều trị bệnh ung thư như bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính, các loại bệnh ung thư ở tuyến ức, não, phổi, tế bào biểu mô có vảy, da, mắt, u nguyên bào võng mạc, u hắc tố trong mắt, khoang miệng và miệng-hầu, bàng quang, dạ dày, bụng, tụy, bàng quang, vú, cổ tử cung, đầu, cổ, thận, quả thận, gan, buồng trứng, tuyến tiền liệt, trực tràng, thực quản, tinh hoàn, phụ khoa, tuyến giáp, hệ thần kinh trung ương (CNS), hệ thần kinh ngoại biên (PNS), bệnh ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ, u bạch huyết và sacôm Kaposi) hoặc bệnh ung thư do virus gây ra. Theo một số phương án, các phương pháp này liên quan đến việc điều trị rối loạn bệnh lý siêu tăng sinh không có bản chất ung thư như tăng sản lành tính ở da (ví dụ, bệnh vảy nến), chứng tái phát hẹp, hoặc tuyến tiền liệt (ví dụ, chứng phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH)).

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự tạo mạch hoặc sự hình thành mạch ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất,

solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của nó, với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Theo một số phương án, phương pháp này nhằm điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm sự tạo mạch ở khối u, bệnh viêm mạn tính như bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh viêm ruột, các bệnh ở da như bệnh vẩy nến, bệnh eczema, và bệnh cứng bì, bệnh đái tháo đường, bệnh vồng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, bệnh vồng mạc do sinh non, bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt do lão hóa, u mạch, u thần kinh đệm, u hắc tố, sacôm Kaposi và bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết và bệnh ung thư dạng biểu bì.

Các bệnh nhân mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của các hợp chất này, theo các phương pháp theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các bệnh nhân mà đã được chẩn đoán mắc bệnh vẩy nến; chứng tái phát hẹp; chứng xơ vữa động mạch; BPH; bệnh ung thư vú như bệnh ung thư biểu mô ống trong mô ống ở tuyến vú, bệnh ung thư biểu mô thể tủy, bệnh ung thư biểu mô keo, bệnh ung thư biểu mô thể ống, và bệnh viêm ung thư vú; bệnh ung thư buồng trứng, bao gồm các loại u biểu mô buồng trứng như bệnh ung thư tuyến ở buồng trứng và bệnh ung thư tuyến mà đã di trú từ buồng trứng vào khoang bụng; bệnh ung thư dạ con; bệnh ung thư cổ tử cung như bệnh ung thư tuyến ở biểu mô cổ tử cung bao gồm bệnh ung thư tế bào biểu mô có vảy và bệnh ung thư tuyến; bệnh ung thư tuyến tiền liệt, như bệnh ung thư tuyến tiền liệt được chọn từ các bệnh sau: bệnh ung thư tuyến hoặc bệnh ung thư tuyến mà đã di trú đến xương; bệnh ung thư tụy như bệnh ung thư dạng biểu mô ở mô ống của tuyến tụy và bệnh ung thư tuyến ở ống của tuyến tụy; bệnh ung thư bàng quang như bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bàng quang, bệnh ung thư biểu mô của đường tiết niệu (bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp), các loại u ở các tế bào tiết niệu mà nằm dưới bàng quang, bệnh ung thư biểu mô của tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư tuyến, và bệnh ung thư tế bào nhỏ; bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào lông tóc, chứng loạn sản tủy, các rối loạn tăng sinh tủy, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu mãn dòng tủy (CML), u tế bào bón, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), đa u tủy (MM), và hội chứng loạn sản tủy (MDS); bệnh ung thư xương; bệnh ung thư phổi như bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), mà được chia thành bệnh ung thư biểu mô của tế bào biểu mô có vảy, bệnh ung thư tuyến, và bệnh ung thư biểu mô không biệt hóa tế bào lớn, và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ; bệnh ung thư da như bệnh ung thư tế bào

đáy, u hắc tố, bệnh ung thư tế bào biểu mô có vảy và chứng dày sừng quang hóa, mà là tình trạng bệnh lý ở da đôi khi phát triển thành bệnh ung thư biểu mô của tế bào biểu mô có vảy; u nguyên bào vồng mạc ở mắt; u hắc tố ở da hoặc u hắc tố ở trong mắt (ở mắt); bệnh ung thư gan nguyên phát (bệnh ung thư bắt đầu ở gan); bệnh ung thư thận; bệnh ung thư tuyến giáp như thể nhú, có nang, thể tủy và tự ghép; u bạch huyết liên quan đến AIDS như u bạch huyết tế bào B lớn khuếch tán, u bạch huyết tăng sinh miễn dịch tế bào B và u bạch huyết tế bào nhỏ không phân giải; sacôm Kaposi; các bệnh ung thư do virus gây ra bao gồm virus gây bệnh viêm gan B (HBV), virus gây bệnh viêm gan C (HCV), và bệnh ung thư biểu mô tế bào gan; virus-typ 1 dinh dưỡng bạch huyết ở người (HTLV-1) và bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn; và virus gây bệnh u nhú ở người (HPV) và bệnh ung thư cổ tử cung; các bệnh ung thư ở hệ thần kinh trung ương (CNS) như u não nguyên phát, mà bao gồm các u thần kinh đệm (u tế bào hình sao, u tế bào hình sao tự ghép, hoặc u nguyên bào đệm đa hình), u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào màng não thất, u màng não, u bạch huyết, u bao sợi thần kinh, và u nguyên bào tủy; các bệnh ung thư ở hệ thần kinh ngoại biên (PNS) như u thần kinh thính giác và u vỏ thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST) bao gồm u xơ thần kinh và u bao sợi thần kinh, u xơ nang ác tính, u mô bào sợi ác tính, u màng não ác tính, u trung biểu mô ác tính, và u Müllerian hỗn hợp ác tính; bệnh ung thư khoang miệng và miệng-hầu như bệnh ung thư hầu dưới, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư mũi hầu, và bệnh ung thư miệng-hầu; bệnh ung thư dạ dày như u bạch huyết, các khối u mô đỡ dạ dày, và u thần kinh-nội tiết; bệnh ung thư tinh hoàn như các u nguyên bào (GCT), mà bao gồm u ở tinh hoàn và u không ở tinh hoàn, và các khối u ở mô đỡ tuyến sinh dục, mà bao gồm các u ở tế bào Leydig và u ở tế bào Sertoli; bệnh ung thư tuyến ức như u ở tuyến ức, bệnh ung thư biểu mô tuyến ức, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin dạng ung thư hoặc u thần kinh-nội tiết; bệnh ung thư trực tràng; và bệnh ung thư ruột.

Các bệnh nhân mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của các hợp chất này, theo các phương pháp theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các bệnh nhân mà đã được chẩn đoán là mắc các tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u thần kinh thính giác, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư hậu môn, sacôm mạch (ví dụ, sacôm mạch lympho, sacôm biểu mô mạch lympho, sacôm u mạch), bệnh tăng globulin miễn dịch trong huyết thanh đơn dòng lạnh tính, bệnh ung thư mật (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô đường mật), bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú (ví dụ, bệnh ung thư tuyến vú, bệnh ung thư biểu mô nhú ở vú, bệnh

ung thư tuyến vú, bệnh ung thư biểu mô thể tủy ở vú), bệnh ung thư não (ví dụ, u màng não; u thần kinh đệm, ví dụ, u tế bào hình sao, u tế bào thần kinh đệm ít gai; u nguyên bào tủy), bệnh ung thư phế quản, bệnh ung thư cổ tử cung (ví dụ, bệnh ung thư tuyến cổ tử cung), bệnh ung thư biểu mô nhau thai, u sụn, u sọ hầu, bệnh ung thư kết tràng (ví dụ, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tuyến trực tràng), carcinom biểu mô, u tế bào màng não thất, sacôm nội mô (ví dụ, sacôm Kaposi, nhiều sacôm xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát), bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư thực quản (ví dụ, bệnh ung thư tuyến ở thực quản, bệnh ung thư tuyến Barrett), sacôm Ewing, chứng tăng bạch cầu ưa eosin di truyền, bệnh ung thư dạ dày (ví dụ, bệnh ung thư tuyến dạ dày), u mô đỡ dạ dày-ruột (GIST), bệnh ung thư đầu và cổ (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy ở đầu và cổ, bệnh ung thư miệng (ví dụ, bệnh ung thư tế bào biểu mô có vảy ở miệng (OSCC)), bệnh chuỗi nặng (ví dụ, bệnh chuỗi alpha, bệnh chuỗi gama, bệnh chuỗi mu), u mạch máu não, các khối u nguyên bào xơ cơ viêm, chứng thoái hóa dạng tinh bột ở tế bào miễn dịch, bệnh ung thư thận (ví dụ, u nguyên bào thận còn được gọi là u Wilms, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận), bệnh ung thư gan (ví dụ, bệnh ung thư tế bào gan (HCC), bệnh ung thư gan ác tính), bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư tuyến ở phổi), bệnh bạch cầu (ví dụ, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính (ALL), mà bao gồm ALL dòng B và ALL dòng T, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho (PLL), bệnh bạch cầu tế bào lông tóc (HLL) và chứng đại globulin huyết thanh Waldenstrom (WM); u bạch huyết tế bào T ngoại biên (PTCL), bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn (ATL), u bạch huyết tế bào T ở da (CTCL), bệnh bạch cầu tế bào lympho có hạch lớn (LGF), bệnh Hodgkin và bệnh Reed-Sternberg; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL)), u bạch huyết (ví dụ, u bạch huyết Hodgkin (HL), u bạch huyết không Hodgkin (NHL), u bạch huyết nang, u bạch huyết tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL), u bạch huyết lớp bao (MCL)), sacôm cơ trơn (LMS), u tế bào bón (ví dụ, u tế bào bón toàn thân), đa u tủy (MM), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u trung biểu mô, rối loạn tăng sinh tủy (MPD) (ví dụ, chứng tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu cơ bản (essential thrombocytosis - ET), chứng dị sản mô tủy không rõ nguyên nhân (AMM) còn được gọi là chứng xơ hóa tủy xương (MF), chứng xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu trung tính mạn tính (CNL), hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin (HES)), u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh (ví dụ,

bệnh u xơ thần kinh (NF) typ 1 hoặc typ 2, u bao sợi thần kinh), bệnh ung thư thần kinh nội tiết (ví dụ, u dạ dày-ruột-tụy thần kinh-nội tiết (GEP-NET), u thần kinh-nội tiết), sacôm xương, bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, bệnh ung thư đường mật dạng biểu mô tuyến, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng bào thai, bệnh ung thư tuyến buồng trứng), bệnh Paget ở âm hộ, bệnh Paget ở dương vật, bệnh ung thư tuyến nhú, bệnh ung thư tụy (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tụy, khối u nhầy nhú trong tuyến ống (IPMN)), u tuyến tủy, u thần kinh ngoại bì gốc (PNT), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt), sacôm cơ vân, u nguyên bào vồng mạc, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư da (ví dụ, bệnh ung thư tế bào biểu mô có vảy (SCC), u sừng gai (KA), u hắc tố, bệnh ung thư tế bào đáy (BCC)), bệnh ung thư ruột non (ví dụ, bệnh ung thư ruột thừa), sacôm mô mềm (ví dụ, u mô bào sợi ác tính (MFH), sacôm mỡ, u vỏ thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST), bệnh ung thư sụn ác tính, sacôm sợi, sacôm niêm), bệnh ung thư biểu mô tuyến bã nhờn, bệnh ung thư biểu mô tuyến mồ hôi, u màng hoạt dịch, bệnh ung thư tinh hoàn (ví dụ, u tinh hoàn, bệnh ung thư tinh hoàn biểu mô bào thai), bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô nhú ở tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC), bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy), và chúng đại globulin huyết thanh Waldenstrom.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, este, tiền được chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng, với lượng hữu hiệu điều trị bệnh.

Ngoài, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh trứng cá.

Ngoài, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị chứng xơ cứng động mạch, bao gồm chứng xơ vữa động mạch. Chứng xơ cứng động mạch là thuật ngữ chung mô tả động mạch vừa hoặc lớn bất kỳ cứng dần lại. Bệnh xơ vữa động mạch là sự cứng dần lại của động mạch, đặc biệt là do mảng vữa động mạch.

Các hợp chất khác nữa theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận. Bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận là bệnh thận tự miễn nguyên phát hoặc thứ phát đặc trưng bởi hiện tượng viêm ở các tiểu cầu thận. Nó có thể không có triệu chứng bệnh, hoặc đồng thời với chứng huyết niệu và/hoặc protein niệu. Có nhiều loại đã được nhận biết, chia thành bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận cấp tính, cận cấp tính hoặc mạn tính. Nguyên nhân là lây nhiễm (vi khuẩn, virus hoặc tác nhân ký sinh gây bệnh), tự miễn hoặc gần khối u.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh viêm túi thành mạch, bệnh luput, bệnh viêm não tủy cấp rải rác (ADEM), bệnh Addison, hội chứng kháng thể kháng phospholipit (APS), bệnh thiếu máu ngừng triển, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh tạng phủ, bệnh Crohn, bệnh đái tháo đường (typ 1), hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre (GBS), bệnh Hashimoto, bệnh viêm ruột, bệnh luput ban đỏ, chứng nhược cơ nặng, hội chứng lác rung giật mắt (OMS), bệnh viêm dây thần kinh thị giác, bệnh viêm tuyến giáp Ord, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm vồng mạc bồ đào, bệnh pemphigut, bệnh viêm đa khớp, bệnh xơ mật nguyên phát, hội chứng Reiter, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan huyết nóng tự miễn, bệnh u hạt Wegener, chứng rụng lông tóc toàn thân, bệnh Chagas, hội chứng mệt kinh niên, bệnh di truyền ở hệ thần kinh tự quản, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm tuyến mô hôi mưng mủ, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh viêm thần kinh cơ, bệnh saccoit, bệnh cứng bì, bệnh viêm ruột kết gây loét, bệnh bạch biến, chứng đau âm hộ, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm động mạch, bệnh viêm khớp, bệnh viêm mí mắt, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm cổ tử cung, bệnh viêm ống dẫn mật, bệnh viêm túi mật, bệnh viêm màng đệm - màng ối, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm bàng quang, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm da-cơ, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm màng trong dạ con, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non kết, bệnh viêm mòm cầu lồi xương cánh tay và các mô xung quanh, bệnh viêm mào tinh hoàn, bệnh viêm mạc, chứng viêm mô xơ, bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm dạ dày ruột, bệnh viêm quanh răng, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mô hôi, bệnh viêm ruột hồi, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm thanh quản, bệnh viêm vú, bệnh viêm màng não, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm mô cơ, bệnh viêm thận, bệnh viêm rốn, bệnh viêm buồng trứng, bệnh viêm tinh hoàn, bệnh viêm xương, bệnh viêm tai, bệnh viêm tụy, bệnh viêm tuyến mang tai, bệnh viêm màng ngoài tim, bệnh viêm màng bụng, viêm họng, màng phổi, bệnh viêm tĩnh mạch, bệnh viêm phổi, bệnh viêm ruột thẳng, chứng viêm tiền liệt tuyến, chứng viêm bể thận, bệnh viêm mũi, bệnh viêm vòi trứng, bệnh viêm xoang, bệnh viêm miệng, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm gân, bệnh viêm amidan, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm âm đạo, bệnh viêm mạch, hoặc bệnh viêm âm hộ.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh viêm mũi tái diễn dị ứng, bệnh viêm màng treo ruột, bệnh viêm màng bụng, bệnh viêm da đầu chi, bệnh viêm da mạch máu, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da do tiếp xúc, bệnh eczema, ban đỏ đa dạng, hội chứng Intertrigo, Stevens Johnson, bệnh hoại tử thượng bì

nhiễm độc, dị ứng da, phản ứng/quá mẫn dị ứng nghiêm trọng, bệnh u hạt dị ứng, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm dị ứng màng kết, bệnh viêm màng mạch võng mạc, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm giác mạc-kết mạc lây nhiễm, bệnh viêm giác mạc-kết mạc, bệnh đau mắt ở trẻ sơ sinh, bệnh mắt hột, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm mắt, bệnh viêm mi mắt-kết mạc, bệnh viêm vú, bệnh viêm quanh răng, bệnh viêm quanh thân răng, bệnh viêm họng, bệnh viêm mũi, bệnh viêm tuyến nước bọt, bệnh viêm hệ cơ xương, bệnh Stills khởi phát ở người lớn, bệnh Behcets, bệnh viêm túi thành mạch, bệnh vôi hóa sụn khớp, bệnh viêm ngón, hội chứng Felty, bệnh gut, bệnh viêm khớp lây nhiễm, bệnh Lyme, bệnh viêm xương khớp mãn tính, bệnh viêm quanh khớp, hội chứng Reiter, bệnh nhiễm virus Ross River, hội chứng suy hô hấp cấp tính, bệnh viêm phế quản cấp tính, bệnh viêm xoang cấp tính, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, bệnh hen dai dẳng khó chữa, bệnh viêm họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm mũi, bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa, bệnh viêm xoang, cơn hen, bệnh viêm khí phế quản, bệnh viêm mũi, bệnh viêm thanh mạc, bệnh viêm màng não, bệnh viêm tủy-thị thần kinh, bệnh nhiễm virus gây bệnh viêm tủy xám, hội chứng Alport, bệnh viêm quy đầu, bệnh viêm mào tinh hoàn, bệnh viêm mào tinh hoàn và tinh hoàn, chứng xơ hóa cầu thận ổ-cục bộ, bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh thận IgA (Bệnh Berger), bệnh viêm tinh hoàn, bệnh viêm mô cận tử cung, bệnh viêm xương chậu, bệnh viêm tiền liệt tuyến, bệnh viêm bể thận, bệnh viêm bàng quang bể thận, bệnh viêm bể thận, bệnh u hạt Wegener, chứng tăng axit uric-huyết, bệnh viêm động mạch chủ, bệnh viêm động mạch, bệnh viêm màng ngoài tim nhũ trấp, hội chứng Dressier, bệnh viêm nội mạc động mạch, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm động mạch thái dương ngoài sọ, bệnh viêm động mạch liên quan đến HIV, bệnh viêm động mạch thái dương trong sọ, bệnh Kawasaki, bệnh viêm mạch bạch huyết tĩnh mạch, bệnh Mondor, bệnh viêm quanh động mạch, hoặc bệnh viêm màng ngoài tim.

Theo các khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm hồng tràng, bệnh viêm màng treo ruột, bệnh viêm niêm mạc, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm gan không do virus, bệnh viêm tụy tự miễn, bệnh viêm quanh gan, bệnh viêm màng bụng, bệnh viêm nang cùng của ruột hồi, bệnh viêm ruột thẳng, bệnh viêm đại tràng giả mạc, bệnh viêm đại tràng, bệnh viêm màng bụng vôi tử cung, bệnh viêm kết tràng sigma, bệnh viêm gan nhiễm mỡ, bệnh viêm ruột kết gây loét, Hội chứng Churg Strauss, bệnh viêm loét trực tràng, hội chứng rối loạn tiêu hóa, bệnh viêm dạ dày-ruột, bệnh viêm ruột non kết cấp tính, bệnh viêm hậu môn, chứng hoại tử Balser, bệnh viêm túi mật, bệnh viêm ruột kết, bệnh Crohns, bệnh viêm túi thừa, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm ruột non kết, bệnh

viêm ruột non-gan, bệnh viêm thực quản ưa eosin, bệnh viêm thực quản, bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm ruột non xuất huyết, bệnh viêm gan, bệnh nhiễm virus gây bệnh viêm gan, bệnh viêm gan đường mật, bệnh viêm dạ dày-phì đại, bệnh viêm ruột hồi, bệnh viêm manh tràng-hồi tràng, bệnh sarcoid, bệnh viêm ruột, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi vị thành niên, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp, bệnh vẩy nến, bệnh luput (da/toàn thân/bệnh viêm thận), AIDS, chứng không có gamma globulin huyết, bệnh phức hợp liên quan đến AIDS, bệnh Brutons, hội chứng Chediak Higashi, chứng suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến, hội chứng DiGeorge, rối loạn gamma globulin huyết, chứng thiếu hụt globulin miễn dịch, hội chứng Job, hội chứng Nezelof, rối loạn diệt khuẩn của thực bào, hội chứng Wiskott Aldrich, chứng không có lách, chứng phù voi, chứng tăng hoạt lách, bệnh Kawasaki, bệnh hạch bạch huyết, chứng phù bạch huyết, u nang bạch huyết, hội chứng Nonne Milroy Meige, bệnh lá lách, chứng phì đại lách, u tuyến ức, bệnh tuyến ức, bệnh viêm quanh mạch, bệnh viêm tĩnh mạch, bệnh viêm màng phổi-màng tim ngoài, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh viêm mạch, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh viêm mạch tạo huyết khối, bệnh viêm mạch gây huyết khối tắc nghẽn, bệnh viêm màng trong tim huyết khối, bệnh viêm tĩnh mạch huyết khối, hoặc COPD.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh tim mạch ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, este, tiền được chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của nó, với lượng hữu hiệu điều trị bệnh. Các ví dụ về các tình trạng bệnh lý tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp, chứng tắc mạch và bệnh tắc động mạch cảnh.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp làm gián đoạn chức năng của bạch cầu hoặc làm gián đoạn chức năng của tế bào hủy xương. Phương pháp này bao gồm bước cho bạch cầu hoặc tế bào hủy xương tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng làm gián đoạn chức năng.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ở mắt bằng cách dùng một hoặc nhiều hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế cho mắt của đối tượng.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp dùng các hợp chất theo sáng chế ở dạng thuốc nhỏ mắt, tiêm nội nhãn, tiêm vào trong buồng dịch kính, qua đường khu trú, hoặc thông qua việc sử dụng dụng cụ rửa giải thuốc, viên vi nang, cấy dưới da, hoặc thiết bị vi lỏng. Trong một số trường hợp, các hợp chất theo sáng chế được dùng cùng

với chất mang hoặc tá dược mà làm tăng độ thấm trong mắt của hợp chất này như dầu và nhũ tương nước với các phần tử dạng keo có nhân dầu bao quanh bởi màng xen giữa hai bề mặt.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của kinaza bằng cách cho kinaza tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để điều biến hoạt tính của kinaza. Sự điều biến có thể là ức chế hoặc hoạt hóa hoạt tính của kinaza. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza bằng cách cho kinaza tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza trong dung dịch bằng cách cho dung dịch này tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza trong dung dịch đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza trong tế bào bằng cách cho tế bào đó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza trong tế bào đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza trong mô bằng cách cho mô đó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza trong mô đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza trong cơ thể động vật bằng cách cho động vật đó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza ở động vật đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza ở động vật bằng cách cho động vật đó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza ở động vật đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza trong động vật có vú bằng cách cho động vật có vú đó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza ở động vật có vú đó. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của kinaza ở người bằng cách cho người tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng đủ để ức chế hoạt tính của kinaza ở người đó. Theo một số phương án, mức % hoạt tính của kinaza sau khi cho tiếp xúc kinaza với hợp chất theo sáng chế là nhỏ hơn 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 90, 95, hoặc 99% hoạt tính của kinaza không có sự tiếp xúc đó.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế ức chế một cách chọn lọc cả hai hoạt tính của mTor với trị số IC_{50} khoảng 100nM, 50nM, 10nM, 5nM, 100pM, 10pM hoặc thậm chí 1pM, hoặc nhỏ hơn như xác định được theo thử nghiệm kinaza *in vitro*.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất hoặc hợp chất ở dạng đa hình theo sáng chế ức chế quá trình phosphoryl hóa của Akt (S473) và Akt (T308) một cách hữu hiệu hơn so với rapamycin khi được thử nghiệm ở nồng độ phân tử gam tương đương theo thử nghiệm kinaza *in vitro*.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất ở dạng đa hình hoặc hợp chất theo sáng chế cạnh tranh với ATP để liên kết với vị trí liên kết ATP trên mTorC1 và/hoặc mTorC2.

V. Điều trị kết hợp

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp điều trị kết hợp, trong đó tác nhân đã biết là điều biến các chu trình khác, hoặc thành phần khác của cùng chu trình đó, hoặc thậm chí các nhóm enzym đích gốc đầu được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dùng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng. Theo một khía cạnh, cách điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc kết hợp hợp chất theo sáng chế với các tác nhân hóa trị liệu, các kháng thể dùng để điều trị bệnh, và việc điều trị bệnh bằng cách sử dụng phóng xạ, để tạo ra hiệu quả điều trị bệnh mang tính hiệp đồng hoặc bổ sung.

Theo một khía cạnh, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể có tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng bổ sung nếu được dùng kết hợp với các tác nhân ức chế sự sản sinh hoặc hoạt tính của IgE. Cách kết hợp này có thể làm giảm tác dụng không mong muốn của IgE ở nồng độ cao liên quan đến việc sử dụng một hoặc nhiều chất ức chế, nếu tác dụng đó xảy ra. Điều này có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh tự miễn và các rối loạn do bệnh viêm (AIID) như bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, việc dùng các chất ức chế theo sáng chế kết hợp với các chất ức chế PI3K α , PI3K δ , hoặc PI3K δ/γ cũng có thể có tác dụng hiệp đồng nhờ ức chế chu trình PI3K ở mức độ cao hơn.

Các tác nhân ức chế sự sản sinh IgE là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều TEI-9874, axit 2-(4-(6-cyclohexyloxy-2-naphtyloxy)phenylaxetamit)benzoic, rapamycin, các chất tương tự rapamycin (tức là rapalog), các chất ức chế TORC1, chất ức chế TORC2, và hợp chất bất kỳ khác mà ức chế mTORC1 và mTORC2. Các tác nhân ức chế hoạt tính của IgE bao gồm, ví dụ, các kháng thể kháng IgE, ví dụ, Omalizumab và TNX-901.

Để điều trị các bệnh tự miễn, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc thường được kê đơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex®, và Rebif®. Để điều trị các

bệnh đường hô hấp, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với các thuốc thường được kê đơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Xolair®, Advair®, Singulair®, và Spiriva®.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế hoặc được dùng cùng với các tác nhân khác có tác dụng làm thuyên giảm các triệu chứng của các tình trạng bệnh lý viêm như bệnh viêm não tủy cấp, bệnh hen, và các bệnh khác được bộc lộ trong bản mô tả này. Các tác nhân này bao gồm các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), ví dụ, axit axetylsalixylic; ibuprofen; naproxen; indomethaxin; nabumeton; tolmetin; v.v.. Các corticosteroid được dùng để làm thuyên giảm bệnh viêm và ngăn chặn hoạt tính của hệ miễn dịch. Thuốc thường được kê đơn nhất thuộc loại này là Prednisone. Cloquine (Aralen) hoặc hydroxycloquin (Plaquenil) cũng có thể là rất hữu dụng ở một vài cá thể mắc bệnh luput. Các dược chất này thường hay được kê đơn nhất đối với các triệu chứng bệnh lý ở da và khớp của bệnh luput. Azathioprin (Imuran) và xyclophosphamit (Cytosan) phòng ngừa bệnh viêm và có xu hướng kìm hãm hệ miễn dịch. Các tác nhân khác, ví dụ metotrexat và xyclosporin được dùng để kiểm soát các triệu chứng của bệnh luput. Các chất chống đông được dùng để ngăn ngừa sự đông máu nhanh. Chúng nằm trong khoảng aspirin ở liều rất thấp mà nó ngăn ngừa sự dính tiểu cầu, đến heparin/coumadin. Các hợp chất khác được dùng để điều trị bệnh luput bao gồm belimumab (Benlysta®).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất dược phẩm để ức chế sự sinh trưởng bất thường của tế bào ở động vật có vú, dược phẩm này chứa lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng, kết hợp với lượng tác nhân trị bệnh ung thư (ví dụ, tác nhân sinh hóa trị liệu). Hiện đã biết nhiều tác nhân hóa trị liệu trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp khác để điều trị bệnh ung thư cũng có thể được áp dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phẫu thuật và điều trị ngoại khoa, và điều trị bằng phóng xạ.

Theo một số phương án, tác nhân hóa trị liệu được chọn từ nhóm bao gồm các chất ức chế gián phân, các tác nhân alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, thuốc kháng sinh dùng xen kẽ, các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế chu kỳ tế bào, các enzym, các chất ức chế topoisomeraza, các tác nhân cải biến đáp ứng sinh học, các kháng hormon, các chất ức chế sự tạo mạch, và các kháng androgen. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế là các tác nhân hóa trị liệu, các tác nhân gây độc tế

bào, và các phân tử nhỏ không phải peptit như Gleevec (Imatinib Mesylat), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamid), Iressa (gefitinib), và Adriamycin cũng như vật chủ của các tác nhân hóa trị liệu. Các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về các tác nhân hóa trị liệu bao gồm các tác nhân alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamid (CYTOXANTM); alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và các metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenlithiophosphoramit và trimetylolomelamin; nitơ mù tạt như clorambuxil, chlornaphazin, cholophosphamid, estramustin, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin, trofosfamid, uraxil mù tạt; các nitrosure như carmustin, clozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; thuốc kháng sinh như các aclaxinomysin, actinomysin, authramysin, azaserin, các bleomysin, cactinomysin, calicheamixin, carabycin, carminomysin, carzinophilin, CasodexTM, các chromomysin, đactinomysin, daunorubixin, đetorubixin, 6-điazo-5-oxo-L-norleuxin, đoxorubixin, epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomysin, mitomysin, axit mycophenolic, nogalamycin, các olivomysin, peplomysin, potfiromysin, puromysin, quelamysin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tubexidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; chất chống chuyển hóa như metotrexat và 5-flouraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptapurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như anxitabin, azaxitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, đideoxyuridin, đoxirluridin, enoxitabin, rloxuridin, các androgen như calusteron, đromostanolon propionat, epitioctanol, mepitioctan, testolacton; các chất kháng thượng thận như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamid glycosit; axit aminolevulinic; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziqun; elfomithin; elliptinium axetat; etoglucid; gallium nitrat; hydroxyurê; lentinan; lonidamin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSK.RTM.; razoxan; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziqun; 2,2',2"-triclotrietylamin; uretan; vindesin; đacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamid; thiotepa; các taxan, ví dụ, paclitaxel (TAXOLTM, do Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J. cung cấp) và doxetaxel (TAXOTERETM, do Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France cung cấp); axit retinoic; esperamixin;

capexitabin; và các muối được dùng, các axit hoặc các chất dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất nêu trên. Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế để làm các chất điều hòa tế bào hóa trị liệu thích hợp là các tác nhân kháng hormon mà hoạt động để điều tiết hoặc ức chế hoạt động của hormon trên các loại u như các kháng estrogen bao gồm, ví dụ, tamoxifen (NolvadexTM), raloxifen, aromataza ức chế các 4(5)-imidazol, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY 117018, onapriston, và toremifen (Fareston); và các kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; clorambuxil; gemxitabin; 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; platin các chất tương tự như cisplatin và carboplatin; vinblastin; platin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitomycin C; mitoxantron; vincristin; vinorelbin; navelbin; novantron; teniposit; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronat; camptothecin-11 (CPT-11); topoisomerase chất ức chế RFS 2000; diflometylornithin (DMFO). Nếu muốn, các hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các dược phẩm điều trị bệnh ung thư thường được kê đơn như Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, và Velcade®.

Các tác nhân hóa trị liệu khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen, raloxifen, và megestrol), các chất chủ vận LHRH (ví dụ, goserelin và leuprolit), các chất kháng androgen (ví dụ, flutamit và bicalutamit), các liệu pháp điều trị quang động (ví dụ, vertoporphin (BPD-MA), phthaloxyanin, chất bắt ánh sáng Pc4, và demetoxi-hypocrellin A (2BA-2-DMHA)), nitơ mù tạt (ví dụ, cyclophosphamid, ifosfamit, trofosfamit, clorambuxil, estramustin, và melphalan), nitrosoure (ví dụ, carmustin (BCNU) và lomustin (CCNU)), alkylsulphonat (ví dụ, busulfan và treosulfan), triazen (ví dụ, đacarbazin, temozolomit), các hợp chất chứa platin (ví dụ, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), vinca alkaloid (ví dụ, vincristin, vinblastin, vindesin, và vinorelbin), các taxoit (ví dụ, paclitaxel hoặc chất tương đương paclitaxel như paclitaxel liên kết phần tử albumin cỡ nano (Abraxane), paclitaxel liên kết axit docosahexaenoic (DHA-paclitaxel, Taxoprexin), paclitaxel liên kết polyglutamat (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX), tiền dược chất được hoạt hóa bằng khối u (TAP) ANG1005 (Angiopep-2 liên kết với ba phân tử paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel liên kết với peptit EC-1 nhận dạng erbB2), và glucoza-tiếp hợp với paclitaxel, ví dụ, 2'-paclitaxel methyl 2-glucopyranosyl succinat; docetaxel, taxol), epipodophyllin (ví dụ, etoposit, etoposit phosphat, teniposit, topotecan, 9-aminocamptothecin, camptothecin, irinotecan, crisnatol, mitomycin C), các chất kháng chuyển hóa, các chất ức chế DHFR (ví dụ, metotrexat, diclometotrexat, trimetrexat, edatrexat), các chất ức chế IMP dehydrogenaza (ví dụ,

axit mycophenolic, tiazofurin, ribavirin, và EICAR), các chất ức chế ribonucleotid reductaza (ví dụ, hydroxyure và deferoxamin), các chất tương tự uraxil (ví dụ, 5-floraxil (5-FU), rloxuridin, doxirluridin, ratitrexed, tegafur-uraxil, capexitabin), xytosin các chất tương tự (ví dụ, xytarabin (ara C), xytosin arabinosit, và fludarabin), các chất tương tự purin (ví dụ, mercaptopurin và Thioguanin), các chất tương tự Vitamin D3 (ví dụ, EB 1089, CB 1093, và KH 1060), các chất ức chế isoprenyl hóa (ví dụ, lovastatin), các độc tố thần kinh kiểu dopamin (ví dụ, ion 1-metyl-4-phenylpyridini), các chất ức chế chu kỳ tế bào (ví dụ, staurosporin), actinomycin (ví dụ, actinomycin D, dactinomycin), bleomycin (ví dụ, bleomycin A2, bleomycin B2, peplomycin), anthracyclin (ví dụ, daunorubicin, doxorubicin, doxorubicin của liposom được gắn gốc glycol bằng cách hóa học, idarubicin, epirubicin, pirarubicin, zorubicin, mitoxantron), các chất ức chế MDR (ví dụ, verapamil), các chất ức chế Ca^{2+} ATPaza (ví dụ, thapsigargin), imatinib, thalidomit, lenalidomit, tyrosin chất ức chế các kinaza (ví dụ, axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTINTM, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, dovitinib lactat (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, và/hoặc XL228), các chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib (Velcade)), các chất ức chế mTOR (ví dụ, rapamycin, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (do Ariad cung cấp), AZD8055 (do AstraZeneca cung cấp), BEZ235 (do Novartis cung cấp), BGT226 (do Novartis cung cấp), XL765 (do Sanofi Aventis cung cấp), PF-4691502 (do Pfizer cung cấp), GDC0980 (do Genetech cung cấp), SF1126 (do Semafoe cung cấp) và OSI-027 (do OSI cung cấp)), oblimersen, gemxitabin, carminomycin, leucovorin, pemetrexed, xyclophosphamid, đacarbazin,

procarbizin, prednisolon, dexamethason, campathecin, plicamycin, asparaginaza, aminopterin, methopterin, porfiromyxin, melphalan, leurosidin, leurosin, clorambuxil, trabectedin, procarbazin, discodermolit, carminomycin, aminopterin, và hexametyl melamin.

Các tác nhân trị liệu sinh học làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, interferon, xytokin (ví dụ, yếu tố hoại tử u, interferon α , interferon γ), vaccin, các yếu tố sinh trưởng sinh huyết, phương pháp điều trị bằng huyết thanh đơn dòng, các chất kích thích miễn dịch và/hoặc các tác nhân điều biến miễn dịch (ví dụ, IL-1, 2, 4, 6, hoặc 12), các yếu tố sinh trưởng tế bào miễn dịch (ví dụ, GM-CSF) và các kháng thể (ví dụ, Herceptin (trastuzumab), T-DM1, AVASTIN (bevacizumab), ERBITUX (cetuximab), Vectibix (panitumumab), Rituxan (rituximab), Bexxar (tositumomab)).

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp sử dụng các hợp chất hoặc được phẩm kết hợp với việc điều trị phóng xạ để ức chế sự sinh trưởng bất thường của tế bào hoặc điều trị rối loạn bệnh lý siêu tăng sinh ở động vật có vú. Các kỹ thuật để áp dụng liệu pháp điều trị phóng xạ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các kỹ thuật này có thể được áp dụng trong liệu pháp điều trị kết hợp được bộc lộ trong bản mô tả này. Việc dùng hợp chất theo sáng chế trong liệu pháp điều trị kết hợp này có thể được xác định theo cách như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Liệu pháp điều trị phóng xạ có thể được áp dụng thông qua một trong số vài phương pháp, hoặc các phương pháp kết hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc điều trị bằng tia bên ngoài, điều trị bức xạ bên trong, bức xạ dưới da, phẫu thuật phóng xạ cứng, điều trị phóng xạ toàn thân, liệu pháp điều trị bằng tia X và liệu pháp tia phóng xạ để gần khe kẽ lâu dài hoặc tạm thời. Thuật ngữ "liệu pháp tia phóng xạ để gần" được dùng trong bản mô tả này để chỉ cách điều trị phóng xạ phân phối bởi chất liệu có hoạt tính phóng xạ bị giới hạn về không gian được đưa vào cơ thể ngay ở hoặc gần khối u hoặc vị trí bệnh mô tăng sinh khác. Thuật ngữ này không nhằm bị giới hạn ở sự tiếp xúc với các đồng vị phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, và các đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn phóng xạ thích hợp để dùng làm tác nhân điều hòa tế bào theo sáng chế bao gồm cả dạng rắn và dạng lỏng. Theo ví dụ không nhằm mục đích làm giới hạn phạm vi của sáng chế, nguồn phóng xạ có thể là đồng vị phóng xạ, như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 ở dạng nguồn rắn, I-125 ở dạng nguồn rắn, hoặc các đồng vị khác phóng xạ mà phát ra photon, các hạt beta, bức xạ gama, hoặc các tia khác có tác dụng điều trị bệnh. Chất liệu có hoạt tính phóng xạ cũng có thể là lỏng từ dung dịch bất kỳ chứa (các) đồng vị

phóng xạ, ví dụ, dung dịch chứa I-125 hoặc I-131, hoặc dịch lỏng có hoạt tính phóng xạ có thể được tạo ra bằng cách sử dụng huyền phù đặc của dịch lỏng thích hợp chứa các phần tử nhỏ của các đồng vị phóng xạ rắn, như Au-198, Y-90. Hơn thế nữa, (các) đồng vị phóng xạ có thể được đưa vào gel hoặc vi cầu có hoạt tính phóng xạ.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, các hợp chất theo sáng chế có thể khiến các tế bào bất thường trở nên nhạy hơn với việc điều trị bệnh bằng phóng xạ nhằm mục đích diệt và/hoặc ức chế sự phát triển của các tế bào này. Do đó, sáng chế còn mô tả phương pháp làm cho các tế bào bất thường ở động vật có vú nhạy hơn với việc điều trị bệnh bằng phóng xạ mà cách điều trị này bao gồm bước cho động vật có vú dùng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng với lượng hữu hiệu trong việc làm cho các tế bào bất thường nhạy với việc điều trị bệnh bằng phóng xạ. Lượng hợp chất, muối, hoặc solvat dùng trong phương pháp này có thể được xác định theo cách để xác định lượng hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các tác nhân chống tạo mạch, các chất ức chế tải nạp tín hiệu, và các tác nhân chống tăng sinh.

Các tác nhân chống tạo mạch, như các chất ức chế MMP-2 (proteinaza nền-kim loại 2), các chất ức chế MMP-9 (proteinaza nền-kim loại 9), và các chất ức chế COX-11 (xyclooxygenaza 11), có thể được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm theo sáng chế. Các ví dụ về các chất ức chế COX-II hữu dụng bao gồm CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, và rofecoxib. Các ví dụ về các chất ức chế proteinaza kim loại các chất ức chế nền hữu dụng được bộc lộ trong WO 96/33172 (công bố ngày 24 tháng 10 năm 1996), WO 96/27583 (công bố ngày 7 tháng 3 năm 1996), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 97304971.1 (nộp ngày 8 tháng 7 năm 1997), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 99308617.2 (nộp ngày 29 tháng 10 năm 1999), WO 98/07697 (công bố ngày 26 tháng 2 năm 1998), WO 98/03516 (công bố ngày 29 tháng 1 năm 1998), WO 98/34918 (công bố ngày 13 tháng 8 năm 1998), WO 98/34915 (công bố ngày 13 tháng 8 năm 1998), WO 98/33768 (công bố ngày 6 tháng 8 năm 1998), WO 98/30566 (công bố ngày 16 tháng 7 năm 1998), công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 606,046 (công bố ngày 13 tháng 7 năm 1994), công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 931,788 (công bố ngày 28 tháng 7 năm 1999), WO 90/05719 (công bố ngày 31 tháng 5 năm 1990), WO 99/52910 (công bố ngày 21 tháng 10 năm 1999), WO 99/52889 (công bố ngày 21 tháng 10 năm, 1999), WO 99/29667

(công bố ngày 17 tháng 6 năm 1999), đơn quốc tế PCT số PCT/IB98/01113 (nộp ngày 21 tháng 7 năm 1998), đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 99302232.1 (nộp ngày 25 tháng 3 năm 1999), đơn yêu cầu cấp patent Anh số 9912961.1 (nộp ngày 3 tháng 6 năm 1999), đơn tạm thời yêu cầu cấp patent Mỹ số 60/148,464 (nộp ngày 12 tháng 8 năm 1999), patent Mỹ số 5,863,949 (cấp ngày 26 tháng 1 năm 1999), Patent Mỹ số 5,861,510 (cấp ngày 19 tháng 1 năm 1999), và công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 780,386 (công bố ngày 25 tháng 6 năm 1997), tất cả các tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn. Các chất ức chế MMP-2 và MMP-9 được ưu tiên là các chất có hoạt tính thấp hoặc không có hoạt tính ức chế MMP-1. Được ưu tiên hơn nữa là các chất ức chế một cách chọn lọc MMP-2 và/hoặc AMP-9 so với các proteinaza kim loại nền khác (tức là MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP- 7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, và MMP-13). Một số ví dụ cụ thể về các chất ức chế MMP hữu dụng theo sáng chế là AG-3340, RO 32-3555, và RS 13-0830.

Bản mô tả cũng mô tả phương pháp và dược phẩm để điều trị bệnh tim mạch ở động vật có vú, trong đó dược phẩm này chứa lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, solvat, hydrat hoặc chất dẫn xuất của chúng, hoặc chất dẫn xuất đã được đánh dấu bằng đồng vị của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh dùng để điều trị các bệnh tim mạch.

Các ví dụ về việc sử dụng trong các ứng dụng đối với bệnh tim mạch là các tác nhân điều trị bệnh huyết khối, ví dụ, prostacyclin và salicylat, các tác nhân làm tan huyết khối, ví dụ, streptokinaza, urokinaza, chất hoạt hóa plasminogen mô (TPA) và phức hoạt hóa plasminogen-streptokinaza đã được anisoyl hóa (APSAC), các tác nhân kháng tiểu cầu, ví dụ, axetyl-axit salicylic (ASA) và clopidogrel, các tác nhân làm giãn mạch, ví dụ, nitrat, các thuốc chẹn kênh canxi, các tác nhân chống tăng sinh, ví dụ, colchicin và các tác nhân alkyl hóa, các tác nhân xen vào, các yếu tố điều biến sinh trưởng như interleukin, yếu tố sinh trưởng biến nạp-beta và các tác nhân cùng loại yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, các kháng thể đơn dòng hướng đến các yếu tố sinh trưởng, tác nhân chống viêm, cả loại steroid và loại không phải steroid, và các tác nhân khác mà có thể điều biến trương lực mạch, chức năng, chứng xơ cứng động mạch, và đáp ứng lành bệnh đối với tổn thương ở mạch hoặc cơ quan sau khi can thiệp. Thuốc kháng sinh cũng có thể được đưa vào hoặc bao chứa hợp chất theo sáng chế. Hơn thế nữa, bao có thể được sử dụng để thực hiện việc phân phối thuốc đến đích trong thành mạch. Bằng cách đưa hoạt chất vào polyme dễ trương nở, hoạt chất sẽ được giải phóng khi polyme trương nở.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế hoặc được dùng cùng với hàng rào mô lỏng hoặc rắn, còn được gọi là các chất làm trơn. Các ví dụ về hàng rào mô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polysacarit, các polyglycan, màng sepra, gian bào và axit hyaluronic.

Các thuốc mà có thể được dùng cùng với các hợp chất theo sáng chế này bao gồm các dược chất thích hợp bất kỳ được phân phối một cách hữu ích bằng cách xông, ví dụ, các thuốc giảm đau, như codein, dihydromorphin, ergotamin, fentanyl hoặc morphin; các thuốc chữa viêm họng, ví dụ, diltiazem; các chất chống dị ứng, ví dụ, cromoglycat, ketotifen hoặc nedocromil; thuốc chống nhiễm trùng, ví dụ, xephalosporin, penixilin, streptomycin, sulphonamid, tetracyclin hoặc pentamidin; chất kháng histamin, ví dụ, methapyrilen; các thuốc kháng viêm, ví dụ, beclomethason, flunisolit, budesonit, tipredan, triamxinolon axetonit hoặc fluticason; các thuốc trị bệnh ho, ví dụ, noscapin; các thuốc làm giãn phế quản, ví dụ, ephedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, phenylephrin, phenylpropanolamin, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalin, isoetharin, tulobuterol, orciprenalin hoặc (-)-4-ammo-3,5-điclo- α -[[[6-[2-(2-pyridinyl)etoxy]hexyl]-amino]metyl]benzenmetanol; thuốc lợi tiểu, ví dụ, amilorit; các thuốc chống tiết axetylcholin, ví dụ, ipratropium, atropin hoặc oxitropi; các hormon, ví dụ, cortison, hydrocortison hoặc prednisolon; xanthin, ví dụ, aminophyllin, cholin theophyllinat, lysin theophyllinat hoặc theophyllin; và protein và peptit để điều trị bệnh, ví dụ, insulin hoặc glucagon. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ rằng, nếu thích hợp, thì các thuốc có thể được sử dụng dưới dạng muối (ví dụ, như muối của kim loại kiềm hoặc amin hoặc dưới dạng muối cộng axit) hoặc dưới dạng este (ví dụ, este alkyl thấp) hoặc dưới dạng solvat (ví dụ, các hydrat) để tối ưu hóa hoạt tính và/hoặc tính ổn định của thuốc.

Các tác nhân điều trị bệnh minh họa khác hữu dụng để điều trị kết hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân nêu trên, các chất dùng trong điều trị bằng phóng xạ, các chất kháng hormon, các hormon và các yếu tố giải phóng chúng, các thuốc dùng cho tuyến giáp và các thuốc kháng tuyến giáp, estrogen và progestin, androgen, hormon kích thích thượng thận; steroid thượng thận và các chất tương tự tổng hợp của chúng; các chất ức chế của quá trình tổng hợp và hoạt động của các hormon thượng thận, insulin, các tác nhân giảm glucoza huyết dùng qua đường miệng, và dược học về nội tiết ở tụy, các tác nhân ảnh hưởng đến sự vôi hóa và sự tạo mới xương: canxi, phosphat, hormon tuyến cận giáp, vitamin D, calxitonin, các vitamin như các vitamin hòa tan trong nước, phức vitamin B, axit ascorbic, các vitamin hòa tan

trong chất béo, các vitamin A, K, và E, các yếu tố sinh trưởng, các xytokin, các chất hóa ứng động, các chất chủ vận và các chất đối kháng thụ thể muscarin các chất chủ vận và các chất đối kháng thụ thể muscarin; các tác nhân kháng cholinesteraza; các tác nhân hoạt động ở khớp cơ thần kinh và/hoặc hạch tự trị; catecholamin, các thuốc kích thích thần kinh giao cảm, và các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin; và 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) các chất chủ vận và các chất đối kháng thụ thể.

Các tác nhân điều trị bệnh còn có thể bao gồm các tác nhân dùng cho chứng đau và bệnh viêm như histamin và các chất kháng histamin, bradykinin và các chất kháng bradykinin, 5-hydroxytryptamin (serotonin), các chất lipid mà được tạo ra bằng cách sinh chuyển hóa các sản phẩm của quy trình thủy phân chọn lọc phospholipit của màng, eicosanoit, prostaglandin, thromboxan, leukotrien, aspirin, tác nhân chống viêm phi steroid, tác nhân giảm đau-hạ sốt, tác nhân ức chế quy trình tổng hợp prostaglandin và thromboxan, chất ức chế chọn lọc đối với cyclooxygenaza cảm ứng, chất ức chế chọn lọc đối với cyclooxygenaza-2 cảm ứng, autacoit, hormon kích tố cận bào, somatostatin, gastrin, xytokin tạo ra các tương tác liên quan đến các đáp ứng miễn dịch thể dịch và đáp ứng miễn dịch tế bào, các nội tiết tố thu được từ lipid, các eicosanoit, các chất chủ vận tiết adrenalin β , ipratropi, các glucocorticoid, các methylxanthin, các chất phong bế kênh natri, các chất chủ vận thụ thể gây nghiện, các chất chẹn kênh canxi, các chất làm ổn định màng và các chất ức chế leukotrien.

Các tác nhân bổ sung để điều trị bệnh được dự tính theo sáng chế bao gồm thuốc lợi tiểu, tác nhân làm co mạch, các tác nhân ảnh hưởng đến việc giữ nước ở thận, rennin, angiotensin, các tác nhân hữu ích để điều trị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, các tác nhân chống tăng huyết áp, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, β -các chất đối kháng thụ thể gây tiết adrenalin, các tác nhân để điều trị tăng cholesterol trong máu, và các tác nhân để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu.

Các dược chất để điều trị bệnh khác được dự tính bao gồm các dược phẩm dùng để kiểm soát độ axit của dạ dày, các tác nhân để điều trị bệnh loét ở cơ quan tiêu hóa, các tác nhân để điều trị bệnh trào ngược dạ dày-ruột, các tác nhân tăng cường nhu động dạ dày, các chất chống nôn, các tác nhân dùng trong hội chứng rối loạn tiêu hóa, các tác nhân dùng cho bệnh tiêu chảy, các tác nhân dùng cho tình trạng táo bón, các tác nhân dùng cho bệnh viêm ruột, các tác nhân dùng cho bệnh ở mắt, các tác nhân dùng cho bệnh ở tủy. Các tác nhân điều trị bệnh dùng để điều trị nhiễm động vật đơn bào, các thuốc dùng để điều trị bệnh sốt rét, Amebiasis, Giardiasis, Trichomoniasis,

Trypanosomiasis, và/hoặc Leishmaniasis, và/hoặc các thuốc dùng trong phương pháp hóa trị bệnh giun sán. Các dược chất để điều trị bệnh khác bao gồm các tác nhân diệt khuẩn, các sulfonamid, trimethoprim-sulfamethoxazol quinolon, và tác nhân chống nhiễm đường tiết niệu, penixilin, xephalosporin, và tác nhân khác, kháng sinh beta-lactam, tác nhân chứa aminoglycosit, chất ức chế quy trình tổng hợp protein, các dược phẩm dùng trong phương pháp hóa trị bệnh lao, bệnh do phức mycobacterium avium, và bệnh phong, tác nhân diệt nấm, tác nhân kháng virus bao gồm tác nhân không phải là retrovirus và tác nhân kháng retrovirus.

Các ví dụ về các kháng thể điều trị bệnh mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kháng thể kháng thụ thể tyrosin kinaza (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), kháng thể kháng thụ thể CD20 (rituximab, tositumomab), và các kháng thể khác như alemtuzumab, bevacizumab, và gemtuzumab.

Hơn nữa, các tác nhân điều trị bệnh dùng để điều biến miễn dịch, như chất điều biến miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, chất sinh dung nạp, và chất kích thích miễn dịch được dự định theo các phương pháp nêu trong bản mô tả này. Ngoài ra, các tác nhân điều trị bệnh tác động đến máu và các cơ quan tạo máu, các tác nhân sinh huyết, các yếu tố sinh trưởng, các chất khoáng, và các vitamin, chất chống đông, chất làm tan huyết khối, và các thuốc kháng tiểu cầu.

Các tác nhân điều trị bệnh khác nữa mà có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được tìm thấy trong tài liệu: Goodman and Oilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, hiệu chỉnh bởi Hardman, Limbird và Oilman, hoặc *Physician's Desk Reference*, cả hai tài liệu này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

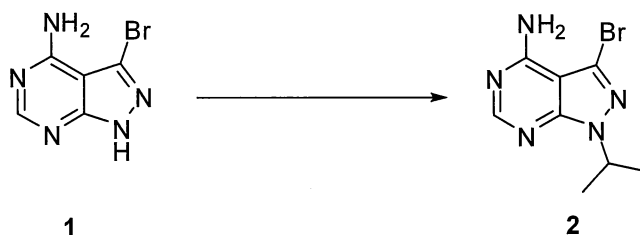
Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân đã được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc các tác nhân thích hợp khác, tùy theo tình trạng bệnh lý được điều trị. Do vậy, theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế sẽ được dùng đồng thời với các tác nhân khác như nêu trên. Nếu được dùng theo cách kết hợp để điều trị bệnh, thì các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với tác nhân thứ hai theo cách đồng thời hoặc riêng rẽ. Cách dùng kết hợp này có thể bao gồm việc dùng đồng thời hai tác nhân trong cùng một dược phẩm dạng liều, dùng đồng thời trong các dược phẩm dạng liều khác nhau, và dùng riêng rẽ. Tức là, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được bào chế cùng với nhau trong cùng dược phẩm dạng liều và được dùng đồng thời. Theo cách khác, hợp

chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được dùng đồng thời, trong đó cả hai tác nhân có mặt trong các dược phẩm riêng rẽ. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ngay tiếp sau và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên, hoặc ngược lại. Theo quy trình dùng riêng rẽ, hợp chất theo sáng chế và tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân nêu trên có thể được dùng cách nhau vài phút, hoặc cách nhau vài giờ, hoặc cách nhau vài ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và các dược phẩm nêu dưới đây minh họa rõ hơn và minh họa bằng ví dụ về các hợp chất theo sáng chế và các phương pháp điều chế các hợp chất này. Cần phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn theo cách bất kỳ trong phạm vi của các ví dụ và các dược phẩm này. Trong các ví dụ nêu dưới đây, các phân tử có một tâm không đối xứng, trừ khi có quy định rõ khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp triệt quang. Các phân tử có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, trừ khi có quy định rõ khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp triệt quang bao gồm các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân đối ảnh đơn/chất đồng phân không đối quang có thể thu được theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

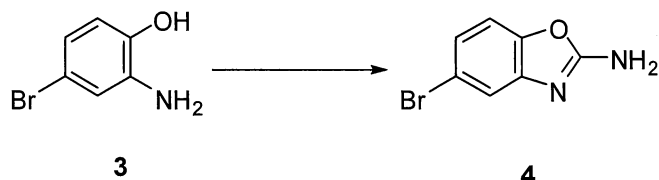
Ví dụ 1



3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin có công thức (1) (21,4g, 0,1mol) và kali cacbonat (27,64g, 0,2mol, 2 đương lượng) được tạo huyền phù trong DMF khan (110ml) và khuấy ở 60°C trong thời gian 0,5 giờ. Isopropyl bromua (9,9ml, 0,105mol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 2,5 giờ nữa và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được rửa bằng lượng nhỏ isopropyl axetat và dịch lọc được cô trong chân không. Cặn được phân bố giữa nước và isopropyl axetat (100ml/400ml). Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (100ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), làm khan bằng MgSO_4 , lọc và rửa bằng isopropyl axetat (50ml x 3). Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (23,4g, hiệu suất 91,4%) ở dạng rắn màu vàng. Sản phẩm thu được được tạo huyền phù trong metanol (25ml) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng metanol (4ml), và làm khô trong chân

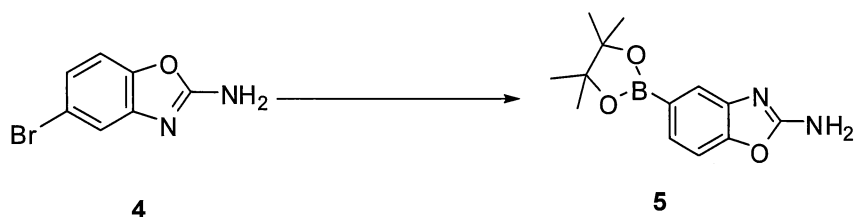
không để tạo ra sản phẩm mong muốn có công thức 2 (18,8g, hiệu suất 73,4%) ở dạng rắn màu vàng. ^1H MR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (s, 1H, pyrimidin), 5,00 (m, 1H, iPr), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, iPr); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 157,3, 156,4, 152,9, 116,6, 99,4, 48,7, 21,6.

Ví dụ 2



Brom xyanua rắn (40,3g, 0,38mol, 1,2 đương lượng) được bổ sung một cách cẩn thận thành nhiều phần vào dung dịch được khuấy chứa 2-amino-4-bromphenol có công thức (3) (59,6g, 0,317mol) trong metanol (600ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 35°C trong thời gian 6 giờ. (Lưu ý: brom xyanua rất độc, nên chất phản ứng và phản ứng cần phải được thực hiện một cách cẩn thận trong buồng có chụp khói). Hỗn hợp phản ứng được ngừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và độ pH được điều chỉnh đến trị số nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Sau đó, hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ metanol. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (600ml), rửa bằng nước (100ml x 2) và nước muối (100ml), làm khan bằng MgSO_4 và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn có công thức 4 (65,2g, hiệu suất 96,5%) ở dạng rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,62 (s, 2H), 7,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 163,7, 147,1, 145,7, 122,2, 117,7, 115,4, 110,0.

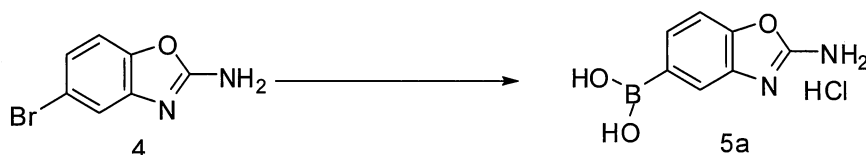
Ví dụ 3



5-bromobenzo[d]oxazol-2-amin có công thức (4) (15,0g, 70,4mmol) và bis(pinacolato)đibo (21,5g, 84,5mmol, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-đioxan (150ml). $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5,17g, 6,3mmol, 0,09 đương lượng) và kali axetat (20,71g, 211mmol, 3 đương lượng) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được loại khí và được nạp lại argon ba lần và sau đó được hồi lưu ở 110°C trong thời gian 2 giờ và khuấy. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (30ml x 2). Dịch lọc được trộn với silicagel (50g) và sau đó

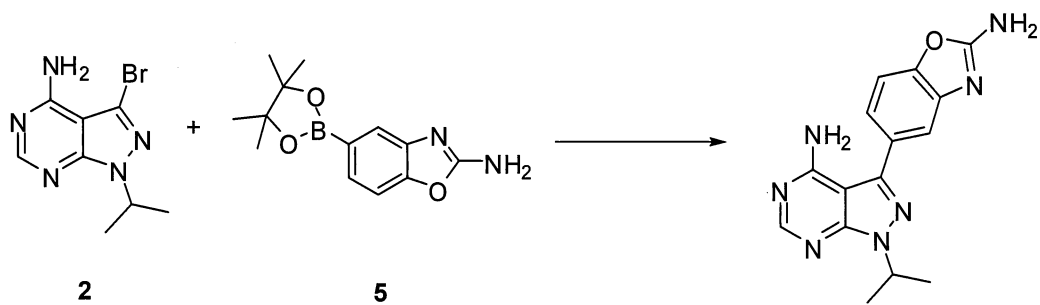
được cô trong chân không. Cặn được nạp vào nút silicagel (60g), rửa giải bằng etyl axetat/heptan (theo tỷ lệ 1:1, 1000ml). Dịch lọc được cô trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong heptan (50ml) và hồi lưu trong thời gian 30 phút và khuấy. Huyền phù này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng lượng nhỏ heptan để tạo ra sản phẩm mong muốn có công thức 5 (15,66g, hiệu suất 85,3%) ở dạng rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 1,30 (s, 12H).

Ví dụ 3a



Hợp chất có công thức 4 (6,9kg) được nạp vào bình phản ứng thủy tinh loại dung tích 100 lit ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bổ sung 9,9kg bis(pinacolato)điô và 69,0kg 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển argon, sau đó 2,4kg 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopaladi(II) (phức với điclometan 1:1) và 9,5kg kali axetat được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được tăng nhiệt độ trong thời gian 3,5 giờ đến 100°C trong khí quyển argon cho đến khi kiểm tra bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao trong quá trình phản ứng cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 25°C, nó được nạp vào nút 20,6kg silicagel và lọc. Bánh lọc được rửa bằng 230,0kg etyl axetat. Các dịch lọc kết hợp này được chưng cất trong chân không đến khoảng 15 lit. Hỗn hợp gồm 38,8kg dung dịch axit clohydric đậm đặc và 32,5kg nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm tăng nhiệt độ trong thời gian 2,5 giờ đến 80°C cho đến khi kiểm tra bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao trong quá trình phản ứng cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến 20°C và lọc. Sản phẩm rắn có công thức 5a được rửa bằng hỗn hợp gồm 3,9kg dung dịch axit clohydric đậm đặc và 36,0kg nước, tiếp theo bằng 44,2kg etyl axetat và sau đó được sấy khô ở 50°C trong thời gian 90 giờ trong chân không với một chút nitơ.

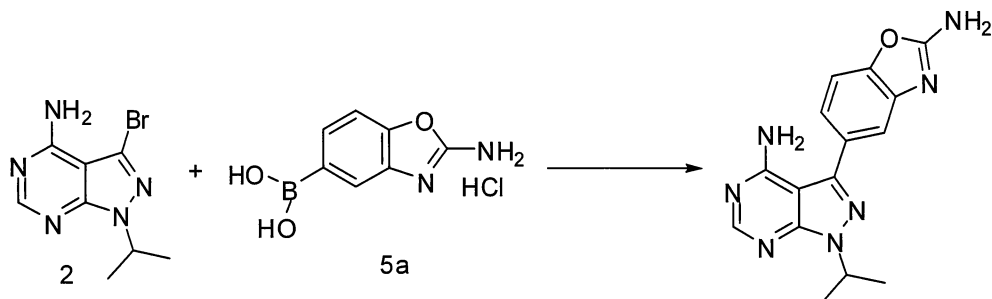
Ví dụ 4: Tổng hợp 5-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (Công thức I)



3-bromo-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin có công thức (2) (20g, 78,1mmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzo [d]oxazol-2-amin có công thức (5) (26,4g, 102mmol, 1,3 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp gồm 1,4-đioxan và nước (300ml/100ml). Pd(PPh₃)₄ (7,21g, 6,25mmol, 0,08 đương lượng) và natri cacbonat (41,4g, 391mmol, 5 đương lượng) lần lượt được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được loại khí và được nạp lại argon ba lần và sau đó được hồi lưu ở 110°C trong thời gian 3 giờ và khuấy. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (50ml x 2). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không. Cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp gồm nước và etyl axetat (500ml/100ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (50ml) và etyl axetat (100ml). Sản phẩm thô thu được bằng cách đó được tạo huyền phù trong etyl axetat (100ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (50ml), và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô có công thức I (20g, hiệu suất 83%). Sản phẩm thu được trên (20g) được hòa tan trong metanol hồi lưu (1600ml), và than hoạt tính (6g, 30% trọng lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 30 phút, và sau đó hỗn hợp nóng này được lọc qua phễu Buchner. Bánh lọc được rửa bằng metanol nóng (100ml x 3). Các dịch lọc kết hợp này được cô. Chất rắn được tạo huyền phù đặc trong etyl axetat (300ml), và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat (50ml x 2), và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn có công thức I dưới dạng hợp chất ở dạng đa hình A (16,27g, hiệu suất 67,3%), nhiệt độ nóng chảy: 273,67°C (nhiệt độ bắt đầu); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (s, 1H, pyrimidin), 7,56 (s, 2H, oxazol-2-amin), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H, Ph), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H, Ph), 7,27 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H, Ph), 5,08 (m, 1H, iPr) và 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 6H, iPr); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 163,4, 158,1, 155,4, 153,2, 148,3, 144,4, 143,7, 128,8, 120,5, 115,0, 108,8, 97,5, 48,0 và 21,8; phân tích (% theo tính

toán, % theo thử nghiệm đối với $C_{15}H_{15}N_7O$): C (58,24, 58,04), H (4,87, 4,83), N (31,70, 31,49); độ tinh khiết cao hơn 99% theo phân tích LC-MS.

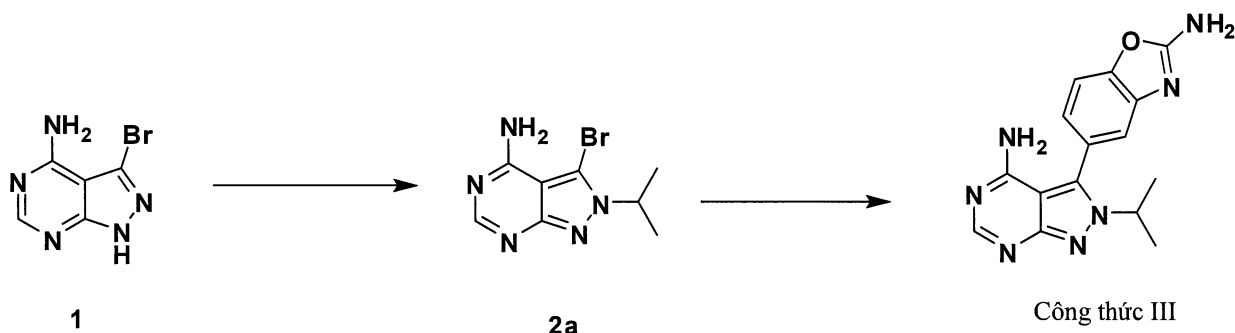
Ví dụ 4a: Tổng hợp 5-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-benzo[d]oxazol-2-amin (Công thức I)



Hợp chất có công thức 2 (2,7kg) và hợp chất có công thức 5a (2,8kg) được nạp vào bình phản ứng thủy tinh loại dung tích 100 lit ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển nitơ và sau đó 43,4kg 1,4-dioxan và 14,0kg nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển argon, tiếp theo bổ sung 1,0kg tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 5,7kg natri cacbonat vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu (88°C) trong thời gian 7,5 giờ trong khí quyển argon cho đến khi phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trong quá trình phản ứng cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chưng cất trong chân không đến khoảng 10l. 60,0kg nước và 11,0kg etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 22°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc ướt được chuyển sang bình phản ứng thủy tinh loại dung tích 100 lit, đã được trộn với 60,0kg nước và 11,0kg etyl axetat, và khuấy ở 22°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc ướt được rửa bằng 8,0kg nước và 8,5kg etyl axetat. Sau khi rửa, bánh lọc ướt được chuyển sang bình phản ứng thủy tinh loại dung tích 100 lit, đã được trộn với 12,6kg etyl axetat và khuấy ở 22°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được lọc lại và rửa bằng 5,7kg etyl axetat. Sau khi làm khô sản phẩm thô ở 54°C trong chân không với một chút nitơ, nó (2,36kg) được nạp vào bình cất GLCS loại 200 gal (757,0dm³). Bình cất này được sục nitơ và 200,0kg metanol được bổ sung vào. Hỗn hợp này được tăng nhiệt độ đến 60°C. Huyền phù chứa 1,0kg than hoạt tính trong 14,5kg metanol được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được làm tăng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ ở 60°C. Hỗn hợp nóng này được lọc qua bộ lọc Nutsche thủy tinh đã được làm nóng sơ bộ (60°C). Bánh lọc được rửa bằng 70,0kg metanol nóng. Các dịch lọc kết hợp này được chưng cất trong chân không đến khoảng 10l. 28,4kg etyl axetat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong thời gian 30 phút và

lọc. Bánh lọc ướt được rửa bằng 12,7kg etyl axetat. Sản phẩm mong muốn có công thức I được làm khô ở 50°C trong chân không với một chút nito cho đến khi mức hao hụt khi làm khô là không lớn hơn 1,0%.

Ví dụ 5



3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (công thức 1) (21,4g, 0,1mol) và kali cacbonat (27,64g, 0,2mol, 2 đương lượng) được tạo huyền phù trong DMF khan (210ml) và khuấy ở 80°C trong thời gian 0,5 giờ. iso-propyl bromua (9,9ml, 0,105mol, 1,05 đương lượng) được bổ sung ở cùng nhiệt độ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong thời gian 2,5 giờ nữa và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel (MeOH/DCM theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:80 đến 1:10) để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-bromo-2-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin (công thức 2a) (800mg, 3,1%) ở dạng rắn.

3-bromo-2-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin có công thức **2a** (500mg, 1,95mmol, 1,0 đương lượng), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (1g, 3,9mmol, 2,0 đương lượng), Pd(OAc)₂ (131mg, 0,59mmol, 0,3 đương lượng), PPh₃ (308mg, 1,17mmol, 0,6 đương lượng) và Na₂CO₃ (1,03g, 9,75mmol, 5,0 đương lượng) được hòa tan trong DMF/EtOH/H₂O (30ml/10ml/10ml). Hỗn hợp thu được loại khí và được nạp lại argon ba lần, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 90°C trong khí quyển argon trong thời gian 1,5 giờ. Phản ứng đã hoàn thành theo phân tích TLC. Hỗn hợp này được cô trong chân không và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel (MeOH/DCM theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:100 đến 1:10) để tạo ra sản phẩm mong muốn 5-(4-amino-2-isopropyl-2H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)benzo[d]oxazol-2-amin (Công thức III) (300mg, 52%) ở dạng rắn.

Ví dụ 6

Các mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hợp chất ở dạng đa hình A được gom trên thiết bị nhiễu xạ Siemens D5000 bằng cách sử dụng phóng xạ Cu K α (40kV,

40mA), máy đo góc θ - θ , độ lệch V20 và các khe nhận, máy đơn sắc graphite thứ hai và bộ đếm nhấp nháy. Dụng cụ này được kiểm tra bằng cách sử dụng chuẩn Corundum đã được xác nhận (NIST 1976). Phần mềm dùng để gom dữ liệu là Diffraction Plus XRD Commander v2.3.1 và dữ liệu được phân tích và được trình bày bằng cách sử dụng Diffraction Plus EVA v 11.0.0.2 hoặc v 13.0.0.2.

Mẫu được chuẩn bị ở dạng mẫu tấm phẳng bằng cách sử dụng bột ở dạng nhận được. Khoảng 35mg mẫu được bao nhẹ nhàng vào khoang cắt vào băng niêm phong silic nền không (510) đã được đánh bóng. Mẫu này được quay trong mặt phẳng của nó trong quá trình phân tích. Chi tiết về dữ liệu gom được là như sau:

- Khoảng góc: từ 2 đến 42, 2θ
- Cỡ bước: 0,05, 2θ
- Thời gian gom: 4 giây.bước⁻¹

Các giản đồ XRPD của các dạng khác được gom trên thiết bị nhiễu xạ Bruker AXS C2 GADDS bằng cách sử dụng Cu K α phóng xạ (40kV, 40mA), giai đoạn XYZ tự động, kính hiển vi ảnh laze để định vị mẫu tự động và thiết bị đo diện tích 2 chiều HiStar. Quang học tia X bao gồm gương đa lớp Göbel đơn được liên hợp với ống chuẩn trực lỗ ngắm 0,3mm.

Độ lệch chùm tia, tức là kích thước hữu hiệu của chùm tia X trên mẫu, là khoảng 4mm. Kiểu hình quét liên tục θ - θ được dùng với mẫu - khoảng cách đo 20cm tạo ra khoảng 2θ hữu hiệu nằm trong khoảng từ 3,2° đến 29,7°. Mẫu thường thường được hướng về chùm tia X trong thời gian 120 giây. Phần mềm dùng để gom dữ liệu là GADDS cho WNT 4.1.16 và dữ liệu được phân tích và thể hiện bằng cách sử dụng Diffraction Plus EVA v 9.0.0.2 hoặc v 13.0.0.2.

Các mẫu được chuẩn bị ở dạng các mẫu tấm phẳng bằng cách sử dụng bột như khi nhận được mà không nghiền. 1mg đến 2mg mẫu được ép nhẹ lên băng niêm phong silic để thu được bề mặt phẳng.

Ví dụ 7: Nghiên cứu trên hợp chất ở dạng đa hình A

Nhiều xạ bột tia X

Nhiều xạ đồ XRPD có độ phân giải cao của hợp chất ở dạng đa hình A được thể hiện trên Hình 1.

Thử nghiệm về tính ổn định ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%

Mẫu J00439 được bảo quản ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Phân tích lại theo phương pháp XRPD sau 7 ngày, sau đó sau 21 ngày và sau 35 ngày thấy rằng nó vẫn là mẫu A (HÌNH 2). Do đó, chất dạng rắn này (mà sẽ được gọi là hợp chất ở dạng A) là ổn định đối với các điều kiện thử nghiệm về tính ổn định gia tăng. Lưu ý rằng một số biến đổi về cường độ pic XRPD được quan sát thấy sau một khoảng thời gian.

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (Differential Scanning Calorimetry - DSC) và phân tích trọng lượng nhiệt (Thermo-Gravimetric Analysis - TGA)

Vết của hợp chất ở dạng đa hình A theo TGA (Hình 3) chỉ thể hiện mức hao hụt trọng lượng nhỏ giữa nhiệt độ 25°C và 250°C. Mức giảm trọng lượng 9,7% giữa nhiệt độ 250°C và 350°C có vẻ là do một vài thoái biến. Vết của hợp chất ở dạng đa hình A theo phân tích DSC (Hình 4) thể hiện đường thu nhiệt nóng chảy dốc đứng và bắt đầu từ 274°C.

Hấp thụ hơi phân tích trọng lượng (Gravimetric Vapour Sorption - GVS)

Dữ liệu từ thử nghiệm GVS đối với hợp chất ở dạng đa hình A thể hiện mức thay đổi trọng lượng rất nhỏ trong toàn bộ thử nghiệm (0,1%). Không thấy có hiện tượng trễ. Chất này không hút ẩm. Đồ thị động học (Hình 5) thể hiện sự cân bằng nhanh ở mỗi độ ẩm tương đối (RH). Chất liệu thu hồi được sau thử nghiệm GVS được phân tích lại theo phương pháp XRPD và vẫn là mẫu A. Do đó, dạng này là ổn định đối với các điều kiện GVS.

Xác định lượng nước theo Karl Fischer

Lượng nước của J00439 là 2,4% theo chuẩn độ Karl Fischer.

Ví dụ 8: Sàng lọc hợp chất ở dạng đa hình

Các thử nghiệm được thực hiện để sàng lọc các hợp chất ở dạng đa hình khác nhau. Các kết quả được tổng kết trong các bảng từ 1 đến 3. Đặc biệt, trong Bảng 1, dung dịch chứa hợp chất ở dạng đa hình A được xử lý bằng kháng dung môi. Trong Bảng 2, dung dịch chứa hợp chất ở dạng đa hình A trong các loại dung môi đơn được làm lạnh đến nhiệt độ là 5°C ở 0,5°C/phút. Trong Bảng 3, dung dịch chứa hợp chất ở dạng đa hình A trong nhiều loại hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C với tốc độ 0,5°C/phút. Các chất rắn thu được được phân tích tiếp theo phương pháp nhiễu xạ bột bằng tia X (X-Ray Powder Diffraction - XRPD) nêu trong Ví dụ 6. Tất cả các thử nghiệm trong Bảng 2 và 3 được thực hiện trên quy mô 20mg.

Bảng 1. Sàng lọc hợp chất ở dạng đa hình bằng kháng dung môi

Mục số	Hợp chất ở dạng A (mg)	Dung môi	Thể tích (thể tích)	Kết quả	Nhận xét	XRPD của chất rắn được lọc ra
1	12,19	DMSO	17	Hòa tan hoàn toàn, được làm nóng bằng súng sấy để hòa tan các hạt có thể có	Được rót vào 1ml H ₂ O. Kết tủa ngay lập tức	Tinh thể không hoàn toàn, mẫu A
2	12,70	DMSO	17	Hòa tan hoàn toàn, được làm nóng bằng súng sấy để hòa tan các hạt có thể có	Được bổ sung nhanh – 500µl meOH. Dung dịch trở nên đục, sau đó lại trở nên trong. Sự kết tinh xảy ra sau một lúc.	tinh thể, mẫu A
3	10,31	DMF	28	Được hòa tan, lọc để loại bỏ các hạt nhỏ có thể có	Bị hao hụt mất khi lọc	không áp dụng
4	11,28	NMP	40	Được hòa tan, lọc để loại bỏ các hạt nhỏ có thể có	Lượng lớn H ₂ O được bổ sung vào, ban đầu ổn định ở dạng dung dịch trong, sau đó chất rắn bắt đầu kết tinh	tinh thể, mẫu A
5	10,52	DMA	44	Được hòa tan, lọc để loại bỏ các hạt nhỏ có thể có	Lượng lớn H ₂ O được bổ sung vào, ban đầu ổn định ở dạng dung dịch trong, sau đó chất rắn bắt đầu kết tinh	tinh thể, mẫu A
6	11,21	Đioxan	>150	Không hòa tan hoàn toàn, được lọc	Lượng lớn H ₂ O được bổ sung vào, nhưng ổn định ở dạng dung dịch trong	Các tinh thể lớn, được giữ cho SCXRD
7	11,95	DMF	28	Được hòa tan, lọc để loại bỏ các hạt nhỏ có thể có	Lượng lớn H ₂ O được bổ sung vào, ban đầu ổn định ở dạng dung dịch trong, sau đó chất rắn bắt đầu kết tinh	tinh thể không hoàn toàn, mẫu A

Bảng 2. Sàng lọc hợp chất ở dạng đa hình với các dung môi đơn

Mục số	Dung môi	Thể tích (thể tích)	Nhiệt độ (°C)	Các quan sát khi nóng	Mẫu XPRD của chất rắn đã được lọc nóng	Mẫu XPRD của chất rắn sau khi làm nguội dung dịch
8	DMSO	5	120	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		tinh thể A không hoàn toàn
9	DMF	5	120	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		A + B + X?
10	DMA	5	120	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		B
11	NMP	5	120	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		vẫn là dung dịch trong suốt (vàng)
12	MIBK	50	100	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	quá ít chất rắn để phân tích
13	Toluen	50	100	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	vẫn là dung dịch trong suốt
14	Nước	50	95	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	
15	axit axetic	10	95	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		vẫn là dung dịch trong
16	đioxan	40	95	hòa tan hoàn toàn, nguội đi		A
17	IPA	50	75	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	A
18	EtOH	50	75	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	A
19	MeCN	50	75	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	tinh thể A không hoàn toàn
20	Me-THF	50	75	huyền phù, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	quá ít chất rắn để phân tích
21	THF	50	65	huyền phù mịn, lọc nóng, sau đó chất lỏng nguội đi	A	A

Bảng 3. Sàng lọc hợp chất ở dạng đa hình bằng hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ

Mục số	Dung môi	Thể tích (thể tích)	Thể tích nước (thể tích)	Nước % thể tích	Nhiệt độ (°C)	Các quan sát khi nóng, sau khi bổ sung H ₂ O vào	Quan sát sau khi làm nguội	Mẫu XPRD của chất rắn
22	DMSO	5	5	50	95	kết tủa ngay lập tức	huyền phù đặc	Hầu như vô định hình, lượng vết của A
23	DMSO	15	10	40	95	kết tủa	huyền phù	A
24	DMF	15	5	25	95	trong suốt, ổn định	huyền phù đặc	A
25	DMF	15	10	40	95	trong suốt, sau đó bắt đầu kết tủa	huyền phù mịn + chất rắn bám vào đáy	A
26	DMA	15	5	25	95	trong suốt, ổn định	trong suốt - bổ sung 20 thể tích H ₂ O nữa vào để tạo ra huyền phù	A
27	DMA	15	10	40	95	trong suốt, ổn định	trong suốt - bổ sung 20 thể tích H ₂ O nữa vào dẫn đến kết tủa chất rắn dính	A
28	NMP	5	5	50	95	trong suốt, sau đó bắt đầu kết tủa chất kết tủa	huyền phù đặc	A
29	NMP	5	10	66,7	95	trong suốt, sau đó bắt đầu kết tủa	huyền phù	A
30	axit axetic	5	10	66,7	95	trong suốt, sau đó bắt đầu kết tủa	lượng nhỏ chất rắn bám vào thành - bổ sung 20 thể tích H ₂ O nữa ⇒ tạo ra thêm chất rắn	D (+ một chút A?)
31	axit axetic	5	20	80	95	trong suốt, sau đó bắt đầu kết tủa	dung dịch + chất rắn bám vào thành và đáy bình	A

32	đioxan	50	10	16,7	95	trong suốt ổn định	trong suốt - bổ sung 20 thể tích H ₂ O nữa để tạo ra huyền phù	C
33	đioxan	50	20	28,6	95	trong suốt ổn định	trong suốt - bổ sung 20 thể tích H ₂ O nữa để tạo ra huyền phù	C
34	IPA	25	10	28,6	75	huyền phù trước khi bổ sung H ₂ O vào, hòa tan khi bổ sung vào	huyền phù	A
35	EtOH	25	10	28,6	75	huyền phù trước khi bổ sung H ₂ O vào, hầu như hòa tan khi bổ sung vào	huyền phù	A
36	MeCN	25	10	28,6	75	huyền phù (trước khi bổ sung H ₂ O vào)	huyền phù	A
37	THF	25	10	28,6	65	huyền phù mịn (trước và sau khi bổ sung H ₂ O vào)	huyền phù	C

Ví dụ 9: Các thử nghiệm trên quy mô lớn về sàng lọc và xác định tính chất của chất đa hình

Các thử nghiệm tạo ra chất rắn với các giản đồ XRPD khác nhau được lặp lại trên quy mô nằm trong khoảng từ 80mg đến 100mg. Chi tiết được thể hiện trong Bảng 4. Tất cả chất rắn được lọc, làm khô trong không khí trong thời gian vài phút trên bộ lọc, và sau đó được sấy khô trong thời gian 1 giờ trong lò chân không (25°C) trước khi phân tích. Mục số 38 là lần lặp lại thử nghiệm trên quy mô nhỏ trong Bảng 2 (mục số 9), mà tạo ra hỗn hợp mẫu biểu kiến. Nhưng trên quy mô lớn này, việc làm nguội dung dịch DMF tạo ra hợp chất ở dạng đa hình E mới. Ngoài ra, mục số 40, trong hỗn hợp AcOH/nước, mà mong đợi tạo ra hợp chất ở dạng đa hình D, thì lần này lại tạo ra hợp

chất ở dạng đa hình A của nguyên liệu ban đầu. Các thử nghiệm tạo ra hợp chất ở dạng đa hình B và hợp chất ở dạng đa hình C mong muốn.

Bảng 4. Các thử nghiệm quy mô lớn

Mục số	Mẫu XRPD mong muốn	khối SM J00439 (mg)	Dung môi	Thể tích (thể tích)	Thể tích nước (thể tích)	Các điều kiện	Quan sát khi làm nguội	Mẫu XRPD của chất rắn
38	A+B +X?	80,8	DMF	5		Hòa tan ở nhiệt độ 120°C, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C với tốc độ 0,5°C/phút	huyền phù	E
39	B	79,9	DMA	4		Hòa tan ở nhiệt độ 120°C, sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 5°C với tốc độ 0,5°C/phút	huyền phù	B
40	D	105	AcOH	5	30	Hòa tan ở nhiệt độ 95°C, được bổ sung H ₂ O, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ 20°C với tốc độ 0,5°C/phút	huyền phù	A
41	C	94	Đioxan	50	40	Hòa tan ở nhiệt độ 95°C, được bổ sung H ₂ O, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ 20°C với tốc độ 0,5°C/phút	trong suốt - được bổ sung 10 thể tích H ₂ O vào $\Rightarrow$ kết tủa	C
42	C	93	THF	25	10	Hòa tan ở nhiệt độ 65°C, được bổ sung H ₂ O, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ 20°C với vận tốc 0,5°C/phút	huyền phù	C

Ngoài phân tích XRPD, các chất rắn thu được được thực hiện các phân tích tiếp theo. Kết quả được tổng kết trong Bảng 5.

Bảng 5: Tóm tắt việc xác định tính chất của các chất rắn ở quy mô lớn

Mục số	Dung môi kết tinh	Mẫu XRPD	Hao hụt trọng lượng TGA (trừ hao hụt trọng lượng do phân hủy sau 250°C)	DSC (T bắt đầu, diện tích)	¹ H-NMR	Lượng KF nước
38	DMF	E	Hao hụt đột ngột 28,1% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 85°C	3 đường thu nhiệt ở nhiệt độ thấp: một chút ở 49°C, 2J/g; 61°C, 67J/g, 76°C, 110J/g, sau đó nóng chảy đột ngột: 271°C, 118J/g	1,5 đương lượng mol DMF	16,0%
39	DMA	B	Hao hụt 1,0% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 90°C, 19,4% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90°C đến 120°C	3 đường thu nhiệt ở nhiệt độ thấp: 73°C 12J/g; 85°C, 16J/g, 118°C, 136J/g, sau đó nóng chảy đột ngột: 272°C, 115J/g	1,4 đương lượng mol DMA	7,9%
40	AcOH / H ₂ O	A	Hao hụt 0,4% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 170°C	đường thu nhiệt dốc 271°C, 146J/g	0,056 đương lượng mol AcOH còn lại	Không thực hiện
41	Đioxan / H ₂ O	C	Hao hụt 16,3% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C	91°C, 197J/g, có gờ khi bắt đầu, sau đó nóng chảy đột ngột: 273°C, 142J/g	0,48 đương lượng mol đioxan	12,8%
42	THF / H ₂ O	C	Hao hụt 14,5% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C	86°C, 198J/g, có gờ khi bắt đầu, sau đó nóng chảy đột ngột: 273°C, 146J/g	0,43 đương lượng mol THF	12,1%

Phân tích nhiệt

Hợp chất ở dạng đa hình E rắn (mục số 38, Bảng 5) có thay đổi đột ngột xung quanh 60°C theo TGA (Hình 13), hao hụt 28% trọng lượng.

Quan sát thấy nhiều đường thu nhiệt ở nhiệt độ thấp ở DSC, tiếp theo là sự nóng chảy đột ngột đặc trưng cho hợp chất ở dạng đa hình A ở 271°C.

Tập tính nhiệt tương tự được quan sát thấy đối với cả hai mẫu của hợp chất ở dạng đa hình C rắn, với bước TGA khoảng 80°C và đường thu nhiệt theo DSC ở nhiệt độ thấp (Hình 9).

Hợp chất ở dạng đa hình B rắn (mục số 39, Bảng 5) còn thể hiện bước trên đường cong TGA, mặc dù điều này được tạo nên bởi hai bước liên tiếp quanh 70°C và 100°C. Vết DSC bao gồm sự nối tiếp phức đường thu nhiệt ở nhiệt độ thấp. Có thể là một phần của các hao hụt ở nhiệt độ thấp này tương ứng với dung môi còn sót lại không liên kết. Các bước nhọn theo TGA là đặc trưng cho sự hòa tan của dung môi liên kết, và DSC cho thấy rằng việc khử solvat tạo ra hợp chất ở dạng đa hình A.

¹H NMR

Như được thể hiện trong Bảng 11, ¹H NMR biểu thị sự có mặt của dung môi trong các chất rắn của các hợp chất ở dạng đa hình B, hợp chất ở dạng đa hình C, và hợp chất ở dạng đa hình E. Có thể nhận thấy rằng lượng đioxan hoặc THF thấy trong hợp chất ở dạng đa hình C rắn là rất tương tự với lượng quan sát được ở các thử nghiệm quy mô nhỏ. Hợp chất ở dạng đa hình E rắn chứa 1,5 đương lượng mol DMF, mà tương ứng với khoảng 25,5% trọng lượng. Mức này là nhỏ hơn một chút so với bước TGA 28%, một chút nước cũng có thể được tính vào hao hụt này. Hợp chất ở dạng đa hình B rắn chứa 1,4 đương lượng mol DMA (28,3% trọng lượng). Một chút DMA là dung môi còn sót lại không liên kết.

Chuẩn độ nước Karl Fischer

Lượng nước của các chất rắn theo chuẩn độ Karl Fischer được thể hiện trong Bảng 5. Tất cả các chất rắn đều chứa lượng nước đáng kể và do đó có thể là các hydrat. Cụ thể, hợp chất ở dạng đa hình C rắn (mục số 41 và 42, Bảng 5), có lượng nước tương tự, mà tương ứng với khoảng 2,5 đương lượng mol (12,5% trọng lượng).

Sấy khô các chất rắn

Tùng mẫu chất rắn được làm khô trong lò chân không ở 40°C qua đêm, sau đó các mẫu này được phân tích lại theo phương pháp XRPD và các kết quả ¹H NMR được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây.

Hợp chất ở dạng đa hình E đã được khử solvat thành hợp chất ở dạng đa hình A khi sấy, trong khi hợp chất ở dạng đa hình B dường như chỉ được khử solvat không hoàn toàn, làm mất khoảng 0,4 mol đương lượng DMA và là giản đồ XRPD mới (hợp chất ở dạng đa hình F). Cả hai chất rắn ở dạng C (mục số 41 và 42, Bảng 6) là ổn định khi sấy và không hao hụt chút dung môi nào. Điều này là thật sự nổi bật trong trường hợp của THF sôi tương đối thấp, và hướng đến dung môi hữu cơ liên kết trong cấu trúc này.

Bảng 6. Sấy khô các chất rắn ở dạng E, dạng B, và dạng C ở 40°C và phân tích lại

Mẫu số trước khi sấy	mẫu XRPD mẫu trước khi sấy	Dung môi theo ^1H NMR trước khi sấy	Mẫu số sau khi sấy	Mẫu XRPD sau khi sấy	Dung môi theo ^1H NMR sau khi sấy
38	E	1,5 đương lượng mol DMF	42	A	0,08 đương lượng mol DMF
39	B	1,4 đương lượng mol DMA	43	F	0,94 đương lượng mol DMA
40	C	0,48 đương lượng mol đioxan	44	C	0,48 đương lượng mol đioxan
41	C	0,43 đương lượng mol THF	45	C	0,42 đương lượng mol THF

Phân tích GVS

Hợp chất ở dạng đa hình E hao hụt 28% trọng lượng trong chu kỳ hút ẩm đầu tiên (độ ẩm tương đối (RH) nằm trong khoảng từ 40% đến 90%), sau đó không hao hụt hoặc tăng tiếp trọng lượng bất kỳ trong quá trình giải hấp và các chu kỳ thấm hút thứ hai. Phân tích chất rắn sau GVS theo phương pháp XRPD cho thấy rằng nó chuyển thành hợp chất ở dạng đa hình A. Điều này là phù hợp với việc khử solvat hợp chất ở dạng đa hình E thành hợp chất ở dạng đa hình A trong thử nghiệm GVS.

Tương tự, hợp chất ở dạng đa hình B được khử solvat thành hợp chất ở dạng đa hình A, hao hụt tổng cộng 28% trọng lượng ở các bước khác nhau trong chu kỳ hấp đầu tiên.

Hợp chất ở dạng đa hình C có đặc tính khác theo GVS. Nó không khử solvat và vẫn là hợp chất ở dạng đa hình C ở XRPD sau-GVS. Mẫu này không hút ẩm, và chỉ tăng 0,16% trọng lượng trong chu kỳ hấp đầu tiên. Nó không khử hydrat/khử solvat khi giải hấp (hao hụt 0,38% ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 90% đến 0%). Không quan sát thấy hiện tượng trễ, và đồ thị động học thể hiện sự cân bằng nhanh ở mỗi độ ẩm tương đối (RH).

Thử nghiệm về tính ổn định

Các mẫu theo các mục số 38, 39, 41, và 42 được bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Phân tích lại theo phương pháp XRPD sau 7 ngày cho thấy rằng hợp chất ở

dạng đa hình E và hợp chất ở dạng đa hình B đã chuyển thành hợp chất ở dạng đa hình A, trong khi cả hai hợp chất ở dạng đa hình C rắn vẫn là hợp chất ở dạng C.

Một trong số các chất rắn dạng C (mục số 45, Bảng 6) cũng được phân tích lại theo phương pháp ^1H NMR để kiểm tra lượng dung môi (THF) còn sót lại sau khi bảo quản ở độ ẩm cao. 0,37mol đương lượng THF được đo theo tích phân, mà tương ứng với lượng giảm nhỏ về nồng độ của dung môi. Một lần nữa, điều đó lại ám chỉ rằng THF liên kết tương đối chặt vào cấu trúc này, vì độ ẩm cao thường giúp loại bỏ dung môi (như quan sát được đối với các solvat của hợp chất ở dạng E và hợp chất ở dạng B).

Tóm lại, các solvat khác nhau có công thức I được xác định. Hợp chất ở dạng đa hình B và hợp chất ở dạng E lần lượt là các solvat DMF và DMA. Chúng có thể là hydrat / solvate hỗn hợp (chứa cả nước và dung môi hữu cơ), vì chúng chứa lượng lớn nước theo Karl Fischer (nhưng chỉ riêng lượng nước không thể giải thích được về bước thấy trên đường cong TGA). Cả hợp chất ở dạng B và hợp chất ở dạng E đều dễ dàng được khử solvat thành chất A trong GVS và các điều kiện thử nghiệm về tính ổn định (40°C /độ ẩm tương đối 75%). Hợp chất ở dạng đa hình E cũng được chuyển thành hợp chất ở dạng đa hình A khi sấy khô, trong khi hợp chất ở dạng B dường như được khử solvat không hoàn toàn thành hợp chất ở dạng F mới.

Hợp chất ở dạng đa hình C là ổn định đối với quy trình sấy và các điều kiện có độ ẩm cao (cả trong điều kiện GVS và điều kiện thử nghiệm về tính ổn định). Dường như đều là hydrat với khoảng 2,5 đương lượng mol nước. Dường như nó còn chứa 0,4 đến 0,5 đương lượng mol THF hoặc đioxan. Do đó, nó có thể là hydrat/solvat hỗn hợp. Cũng có thể rằng hợp chất ở dạng đa hình C thật ra là trihydrat với một phần mạng tinh thể chiếm bởi dung môi hữu cơ.

Ví dụ 10: Các nghiên cứu sàng lọc muối

Các muối của hợp chất ở dạng đa hình A được tạo ra với axit p-toluensulfonic, axit etan-1,2-disulfonic (EDSA), axit clohydric (HCl) (mono và bis), axit sulfuric, axit maleic, axit metansulfonic (MSA), axit benzensulfonic (BSA), axit etansulfonic (ESA), axit phosphoric, axit isethionic, và axit oxalic. Các muối khác nhau được thử nghiệm trong các dung môi khác nhau để xác định các tinh thể rắn, như được thể hiện trong Bảng 7. Quan sát thấy rằng hợp chất ở dạng đa hình A tạo ra tinh thể muối đơn với axit clohydric và axit phosphoric và bán tinh thể đến tinh thể muối kép với axit sulfuric, axit clohydric, axit etan-1,2-disulfuric, axit p-toluen sulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, và axit maleic.

Bảng 7: Tóm tắt các kết quả của thử nghiệm sàng lọc muối

Axit	Sàng lọc muối kép ở quy mô nhỏ ra khỏi THF	Điều chế muối kép ở quy mô lớn tách khỏi THF	Điều chế muối kép từ DMSO	Sàng lọc đơn	Tính ổn định ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%
HCl	tinh thể không hoàn toàn	2,1 đương lượng mol clorua theo phân tích IC, phức nhiệt, độ kết tinh không cao lắm	Cùng lượng muối kép	Muối clorua đơn (IC: 0,92 mol đương lượng), DSC đẹp, nóng chảy ở 237°C	Muối kép thay đổi mẫu tiến triển, chuyển thành muối chỉ có một proton, muối đơn: ổn định trong 7 ngày
H ₂ SO ₄	Tinh thể	2,0 đương lượng mol sulfat theo IC, 2 đường thu nhiệt trong DSC, và hao hụt nhiều trong TGA (có thể phân hủy một phần muối này ở 180°C)	Không kết tủa	Vô định hình	Muối kép: Phức DSC sau 10 ngày ở 40°C/độ ẩm tương đối 75%; Muối đơn: kết tinh (hỗn hợp gồm các mẫu PD, phức DSC)
Axit 1,2-etan disulfonic	Quả bóng gồm mà kết tinh		0,98 đương lượng mol etan disulfonat NMR, 2 đường thu nhiệt DSC	Kết tủa không đáng kể	Ổn định trong 7 ngày
Axit p-toluen sulfonic	Tinh thể			Không kết tủa	Thay đổi mẫu sau 3 ngày, nhưng vẫn là muối kép, dạng nóng chảy cao hơn
Axit metan sulfonic	tinh thể không hoàn toàn	2,0 đương lượng mol mesylat theo NMR, kết tinh tốt, nóng chảy ở 245°C		thu được muối bis-mesylat tinh thể	Chảy rữa

Axit etan sulfonic	tinh thể không hoàn toàn	2,0 đương lượng etan sulfonat theo NMR, kết tinh tốt, nóng chảy ở 181°C		Không kết tủa	Chảy rữa
Axit benzen sulfonic	Dung dịch vẩn đục		Không kết tủa		
Axit oxalic	Tinh thể nhưng nghi có sự phân hủy theo NMR				
Axit iethionic	Trong suốt và chảy dầu ra một chút		Không kết tủa		
Axit maleic	Tinh thể	1,9 đương lượng mol maleat theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR), kết tinh tốt, ở 193°C: nóng chảy hoặc hao hụt 1 đương lượng maleat ?		Tinh thể muối kép maleat thu được	Ổn định trong thời gian 7 ngày
Axit phosphoric	Tinh thể	Muối mono-phosphat (1,0 đương lượng mol theo IC), kết tinh tốt, nóng chảy đột ngột ở 225°C		Cùng một muối mono-phosphat thu được	Ổn định trong thời gian 7 ngày

Ví dụ 11: Sàng lọc solvat bổ sung

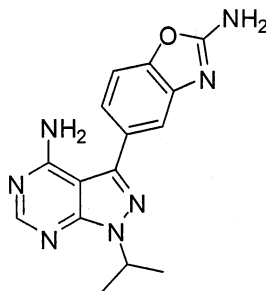
Khoảng 20mg hợp chất có công thức I (ở dạng A) được cân vào lọ nhỏ, và 150 microlit hệ dung môi được bổ sung vào. Các lọ nhỏ này được khuấy ở 50°C, 5°C, hoặc quay vòng thay đổi nhiệt độ giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C trong 4 đến 5 ngày. Các chất rắn được tách bằng cách lọc và được xác định đặc tính theo XRPD và phân tích nhiệt. Từ axeton/5% nước ở 5°C, hydrat được tách (xem Hình 15 và Hình 16). Chất dạng hydrat được chuyển hóa thành hợp chất ở dạng A sau khi sấy trong chân không, phân tích GVS, bảo quản trong 8 ngày ở 40°C/độ ẩm tương đối 75% hoặc 25°C/độ ẩm tương đối 97%, hoặc làm nóng đến 100°C. Từ dimetylxetamit (DMA) quay vòng giữa nhiệt độ trong phòng và 50°C trong 5 ngày, thì solvat được tách (xem Hình 17 và Hình 18). DMA solvat được chuyển hóa thành hợp chất ở dạng đa hình A

sau 8 ngày bảo quản ở 40°C/độ ẩm tương đối 75% hoặc 25°C/độ ẩm tương đối 97%, hoặc làm nóng đến 100°C. Việc đưa vào 10% hoặc nhiều nước kèm DMA ngăn ngừa sự hình thành DMA solvat.

Mặc dù các phương án được ưu tiên theo sáng chế đã được thể hiện và bộc lộ trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải nhận thấy rằng các phương án này chỉ được nêu làm ví dụ. Nhiều cải biến, biến đổi, và thay thế là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Cần phải hiểu rằng các phương án lựa chọn khác nhau cho các phương án của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong việc thực hiện sáng chế. Dự tính rằng các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây xác định phạm vi của sáng chế và các phương pháp và các cấu trúc nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ này và các phương án tương đương của chúng đã được bao hàm toàn bộ trong bản mô tả này.

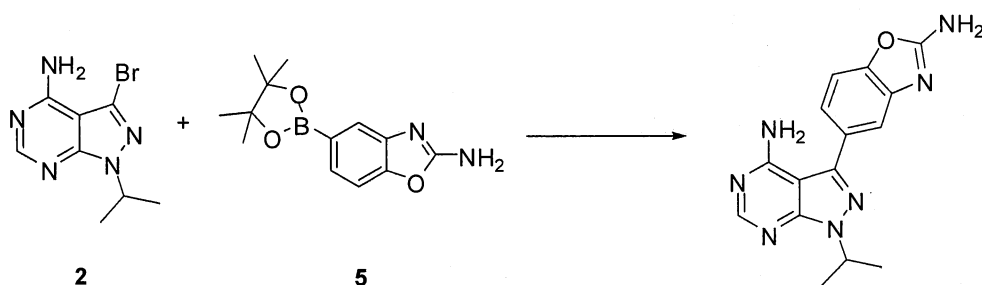
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:

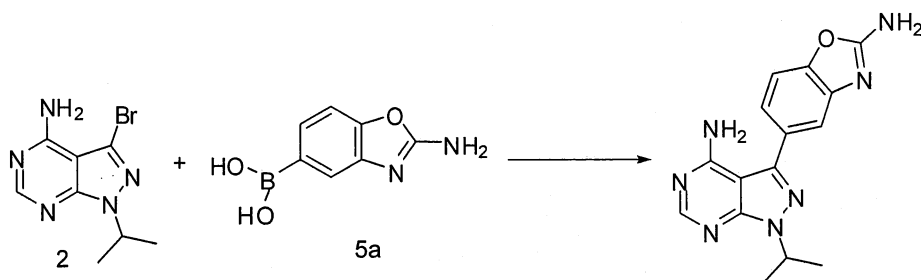


phương pháp này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5:



hoặc cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5a:



để tạo ra hợp chất có công thức I; và

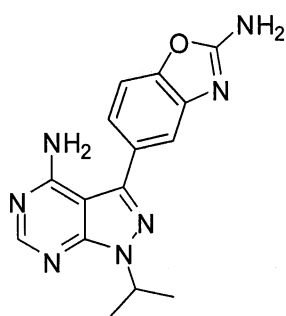
(ii) tách hợp chất có công thức I này ở dạng đa hình A;

trong đó bước (ii) bao gồm kết tinh lại hợp chất có công thức I từ hệ một dung môi hoặc từ hệ nhiều dung môi.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước (ii) bao gồm kết tinh lại hợp chất có công thức I từ hệ một dung môi.

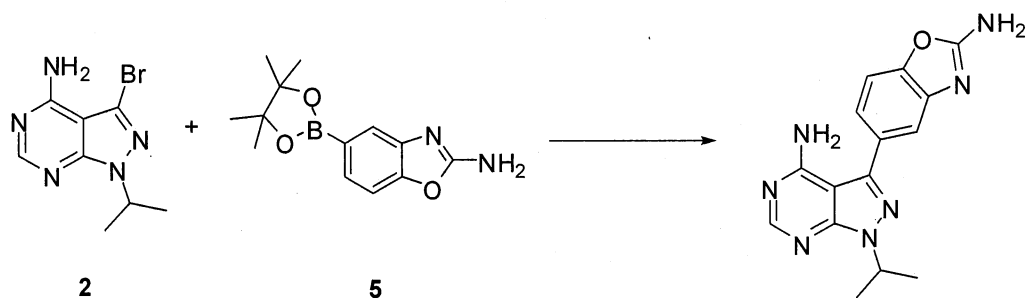
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước (ii) bao gồm kết tinh lại hợp chất có công thức I từ hệ nhiều dung môi không chứa dioxan hoặc THF.

4. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:

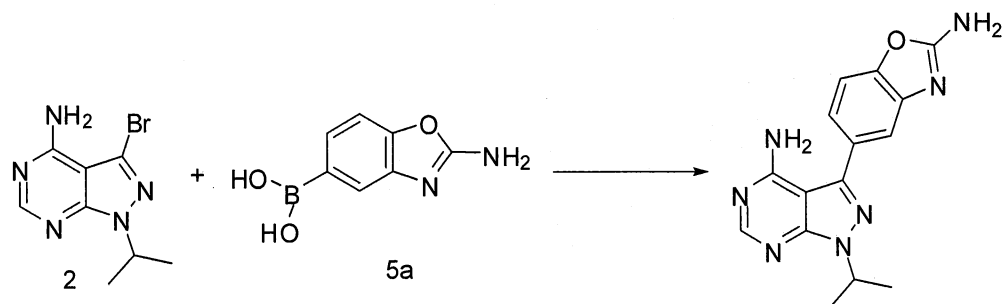


phương pháp này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5:



hoặc cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5a:

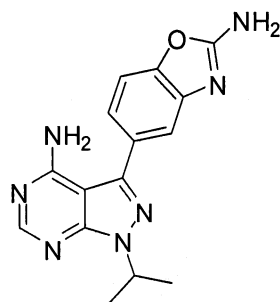


để tạo ra hợp chất có công thức I; và

(ii) tách hợp chất có công thức I này ở dạng đa hình A;

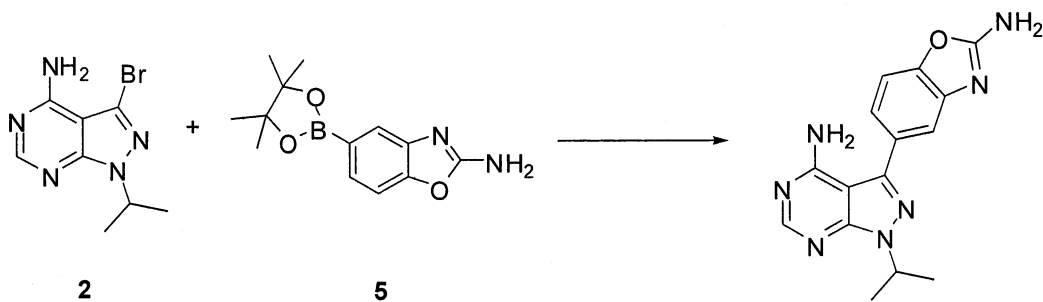
trong đó bước (ii) bao gồm hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi hoặc các dung môi, loại bỏ phần chất rắn còn lại để thu được dung dịch lỏng, làm mát tích cực dung dịch lỏng này ở tốc độ để thực hiện việc kết tinh lại dạng A, và tách dạng A này ra khỏi dung dịch lỏng.

5. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:

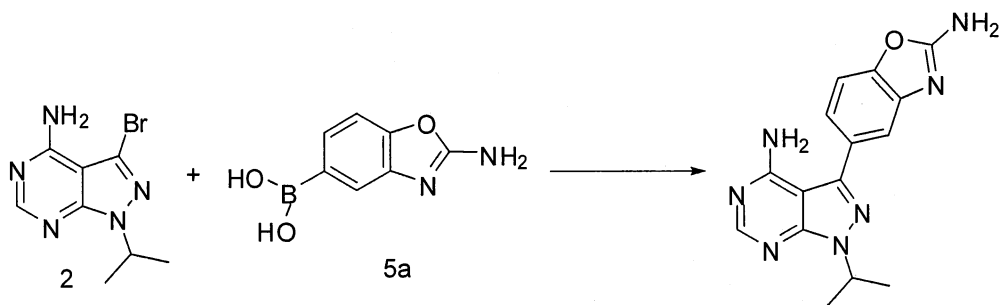


phương pháp này bao gồm các bước:

(i) cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5:



hoặc cho hợp chất 2 phản ứng với hợp chất 5a:



để tạo ra hợp chất có công thức I; và

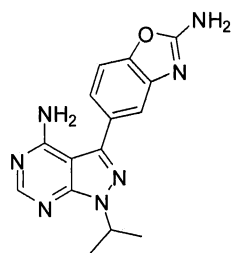
(ii) tách hợp chất có công thức I này ở dạng đa hình A, trong đó bước tách này được thực hiện trong các điều kiện để loại bỏ paladi.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bước (ii) bao gồm xử lý hợp chất có công thức I bằng than hoạt tính.

7. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bước (ii) bao gồm xử lý hợp chất có công thức I bằng metanol trong điều kiện hồi lưu.

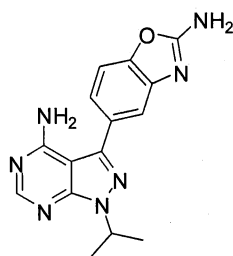
8. Phương pháp theo điểm 5, trong đó dạng đa hình A được tách ra chứa lượng paladi được chọn từ nhỏ hơn khoảng 1% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,5% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,1% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,05% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,01% trọng lượng, nhỏ hơn khoảng 0,001% trọng lượng, và nhỏ hơn khoảng 0,0001% trọng lượng.

9. Hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:

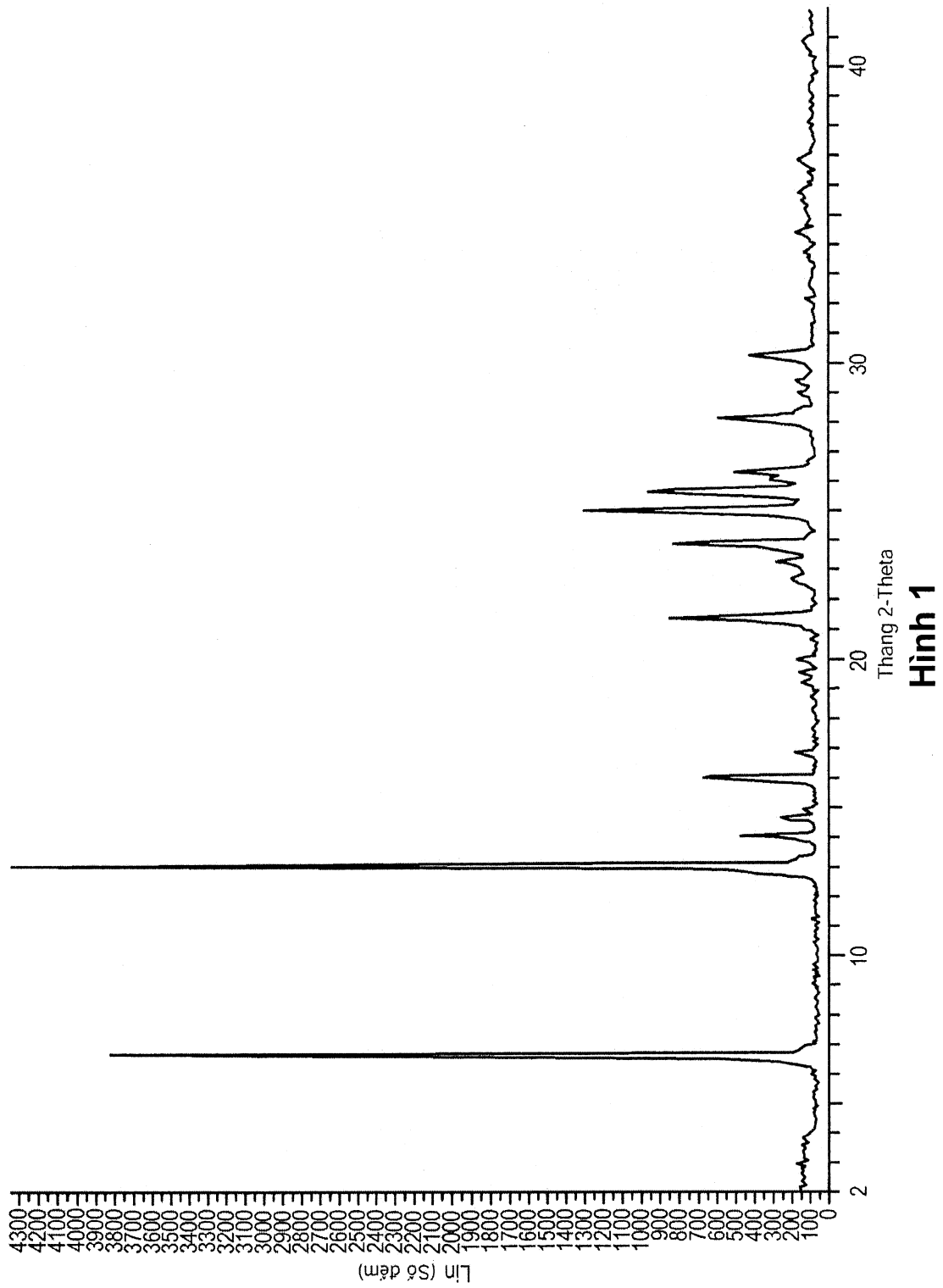


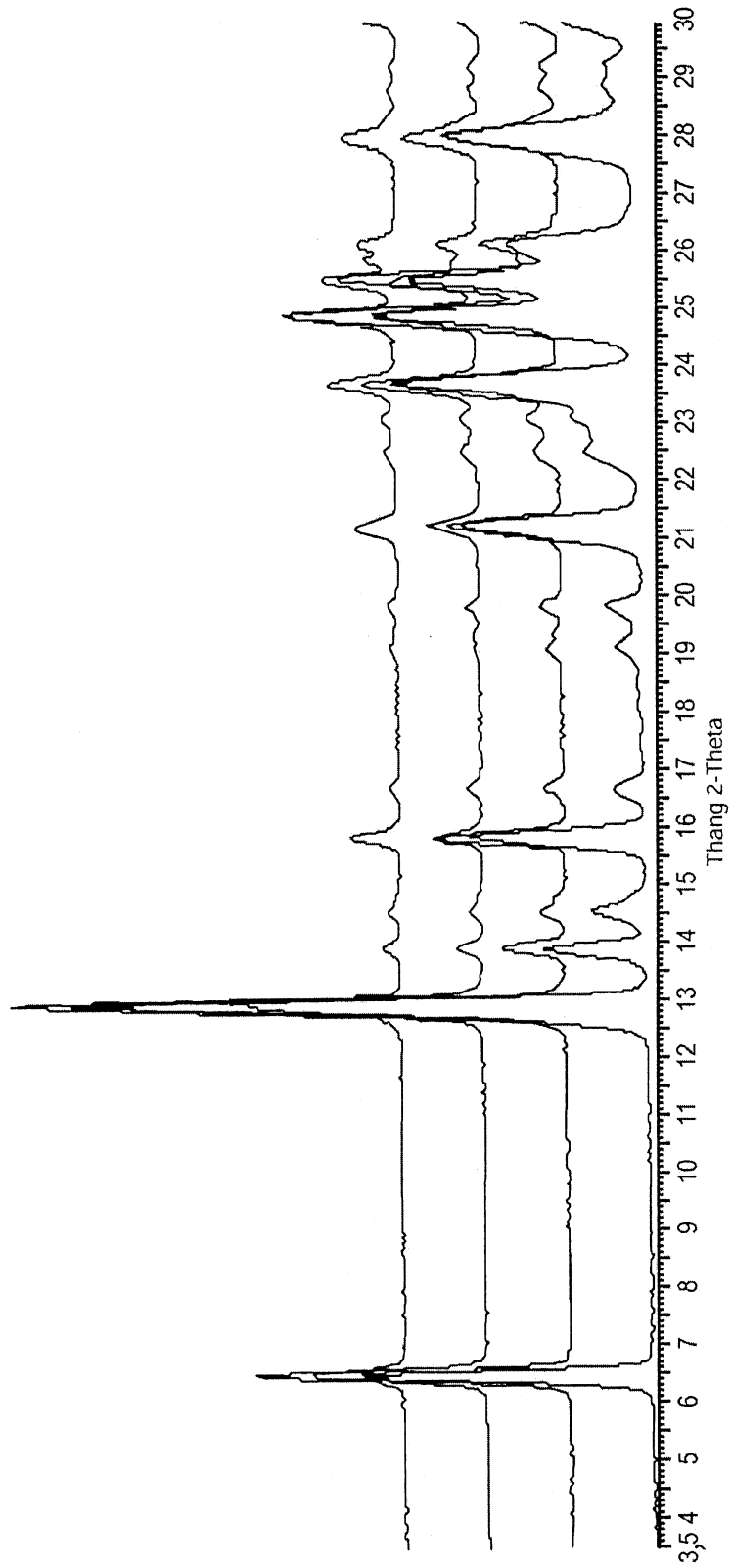
trong đó dạng A đặc trưng bởi các đỉnh mẫu nhiễu xạ XRPD chính như được thể hiện trong Hình 1.

10. Dược phẩm chứa chủ yếu là hợp chất có công thức I ở dạng đa hình A:

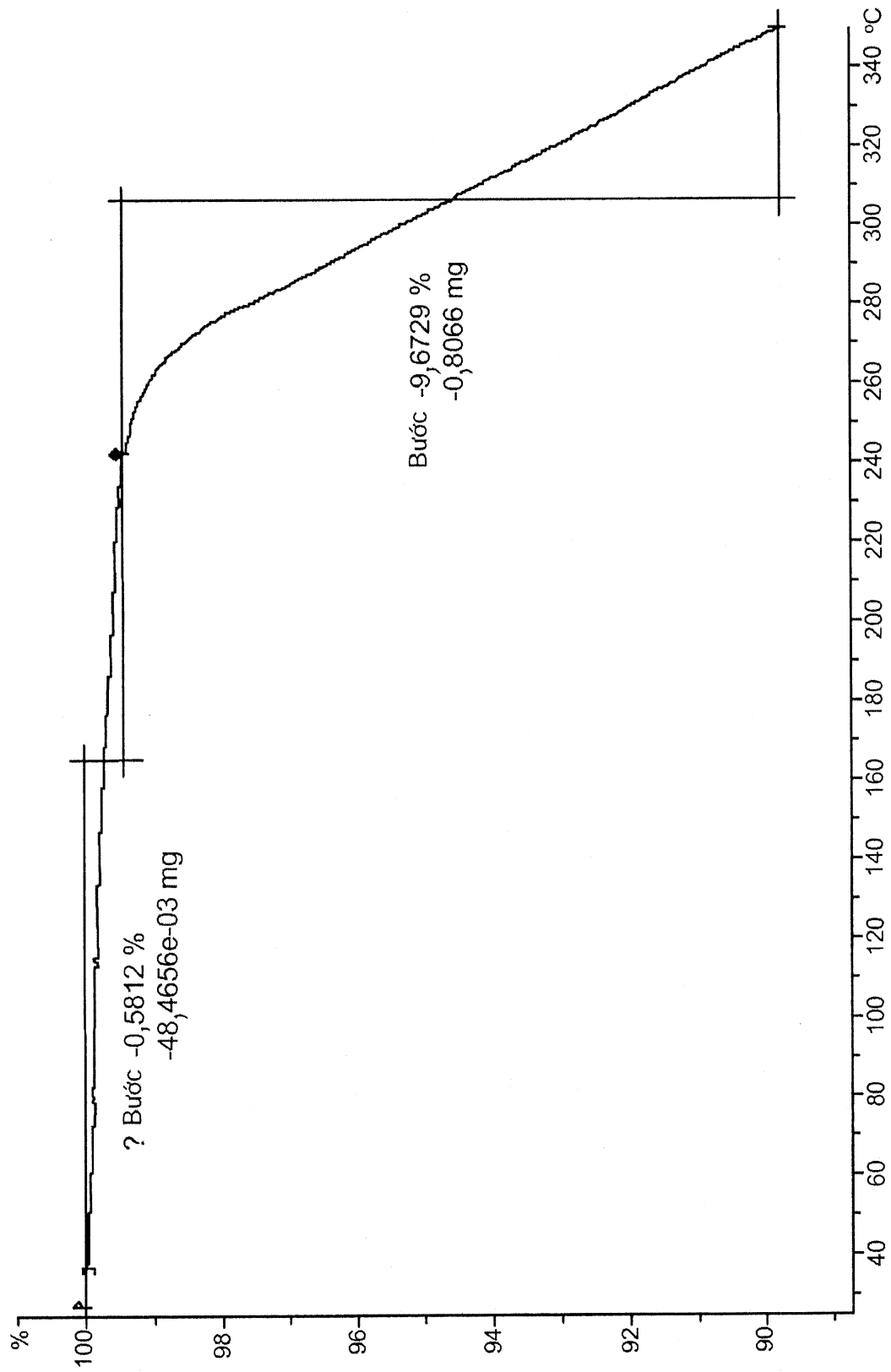


và chất mang dược dụng.

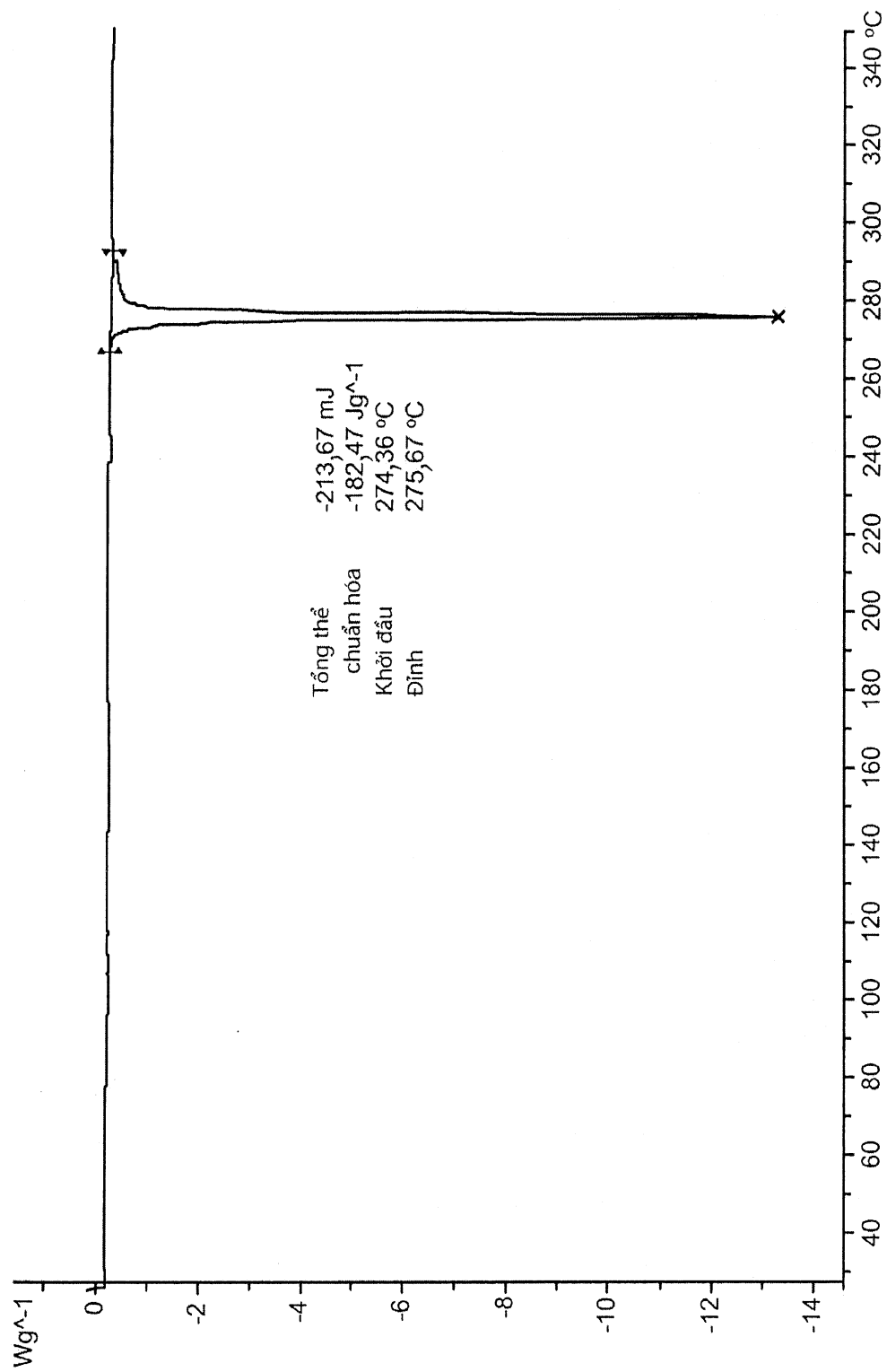


**Hình 2**

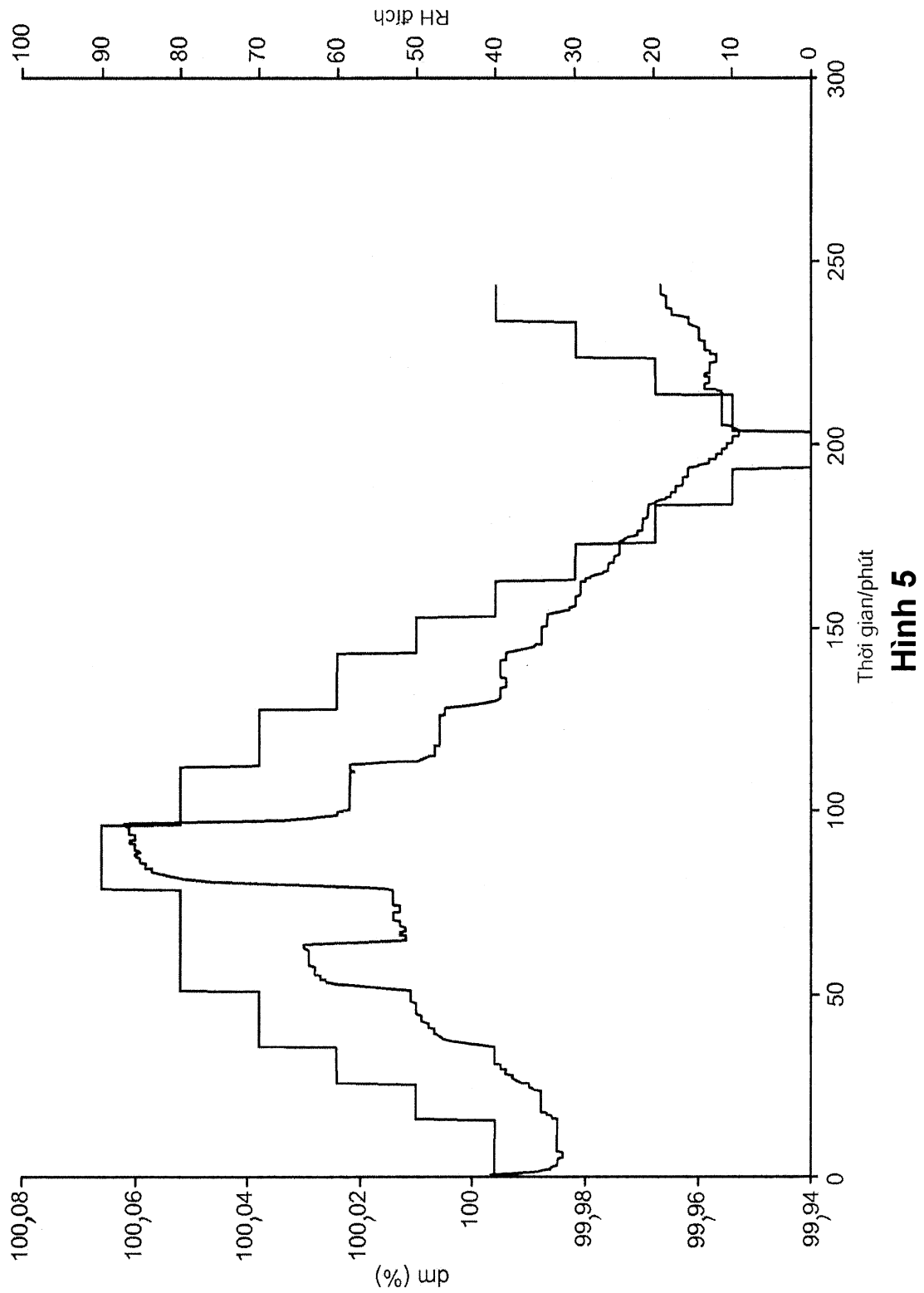
3 / 18

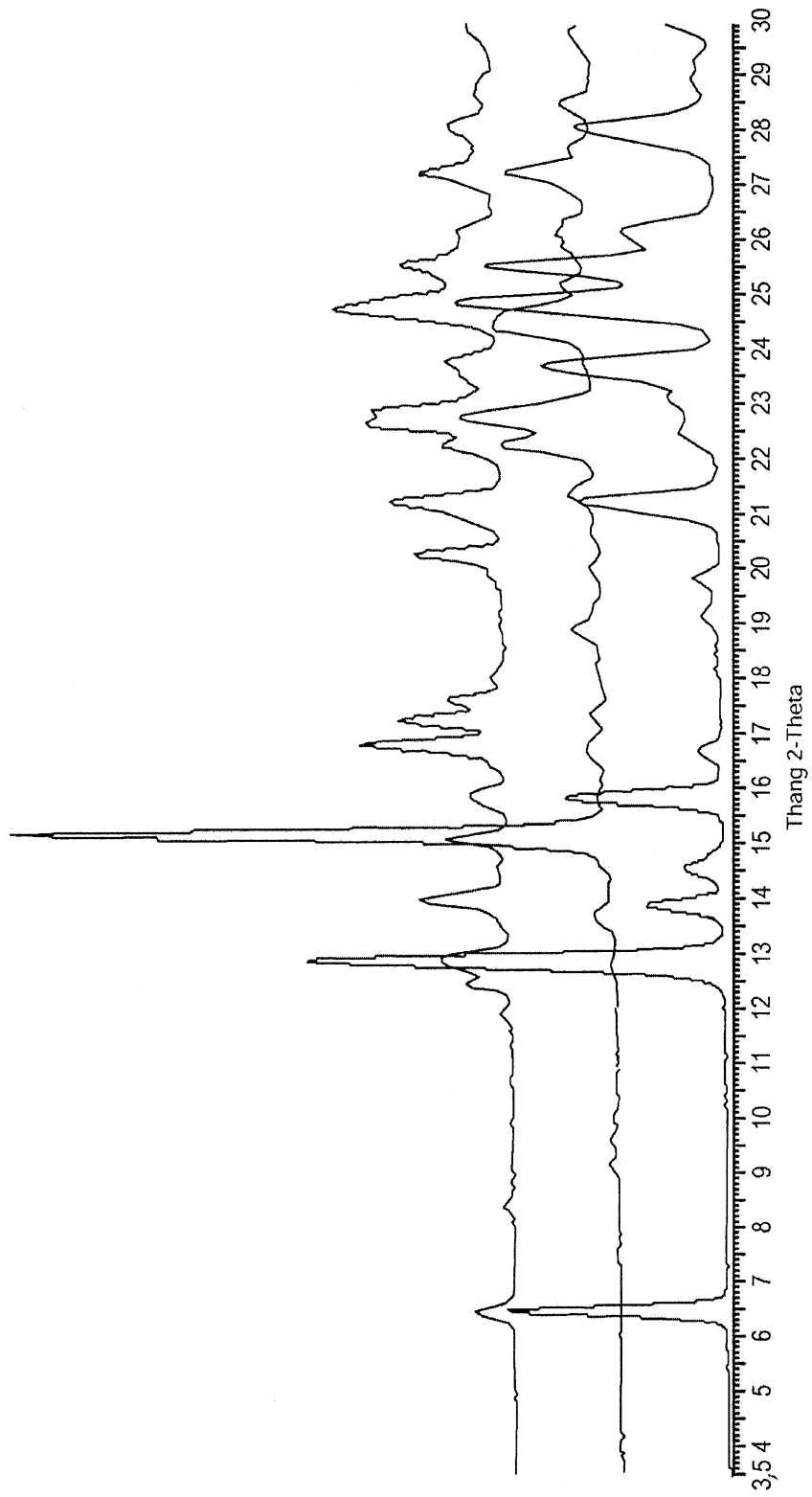


Hình 3

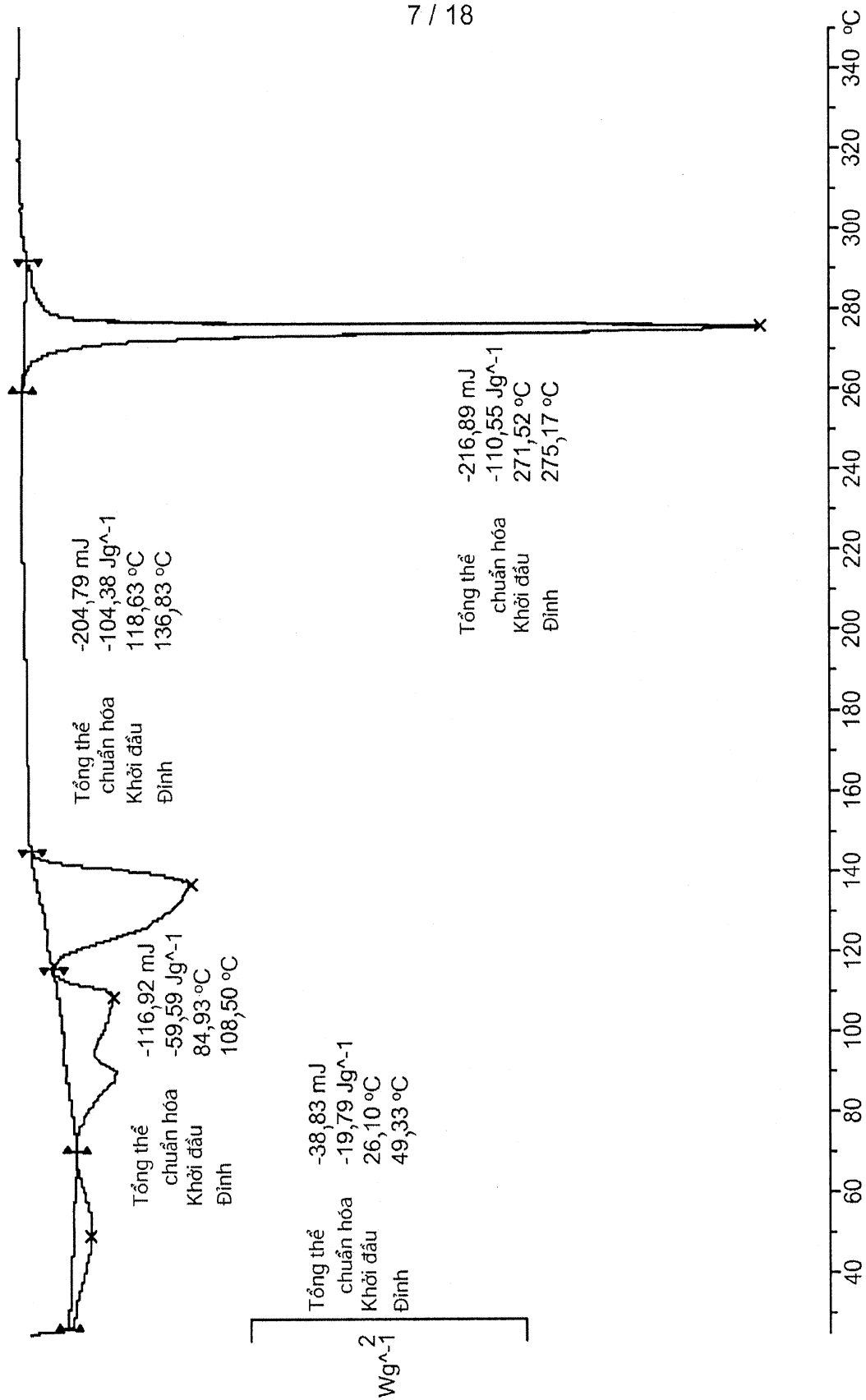


Hình 4

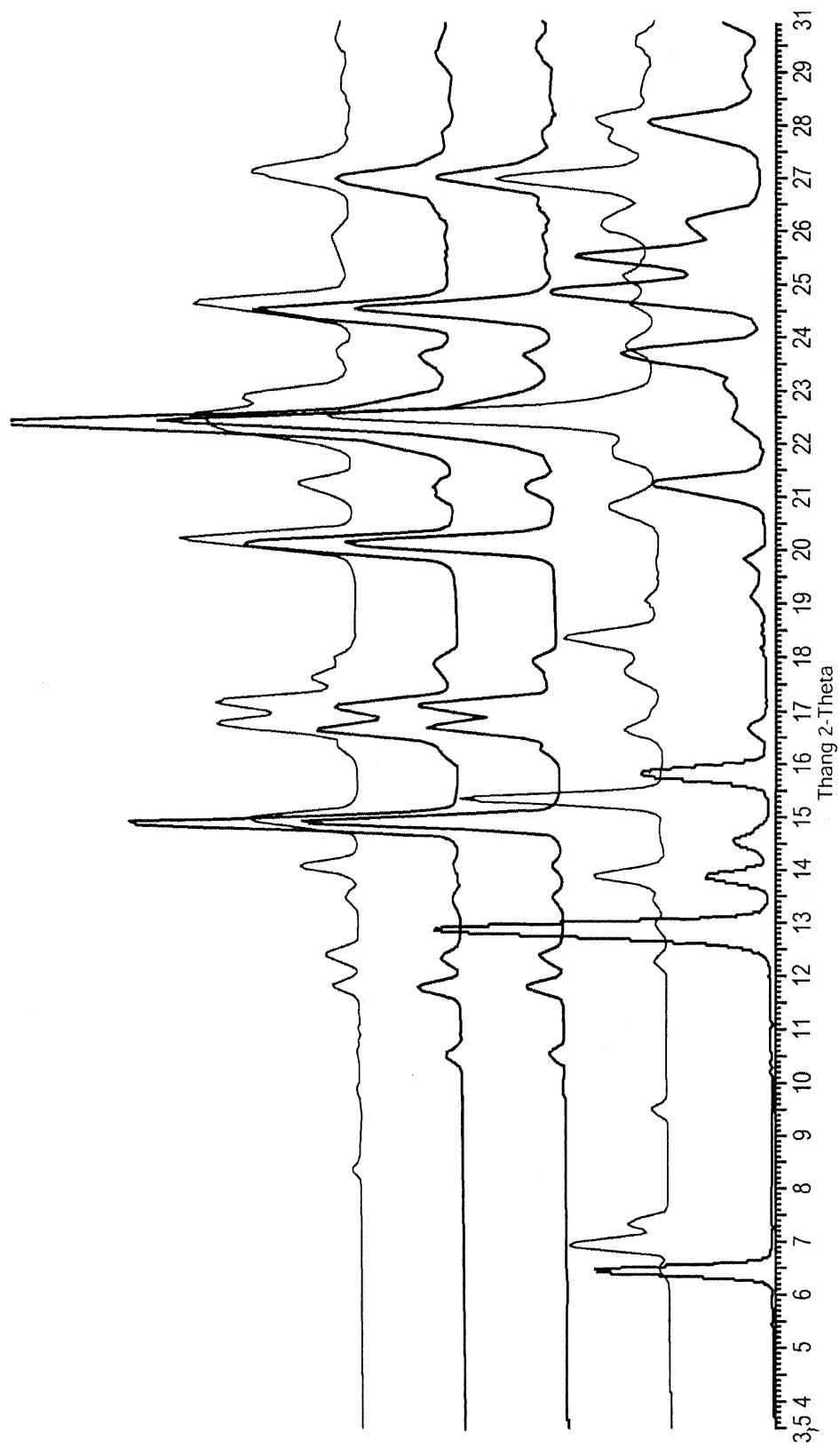


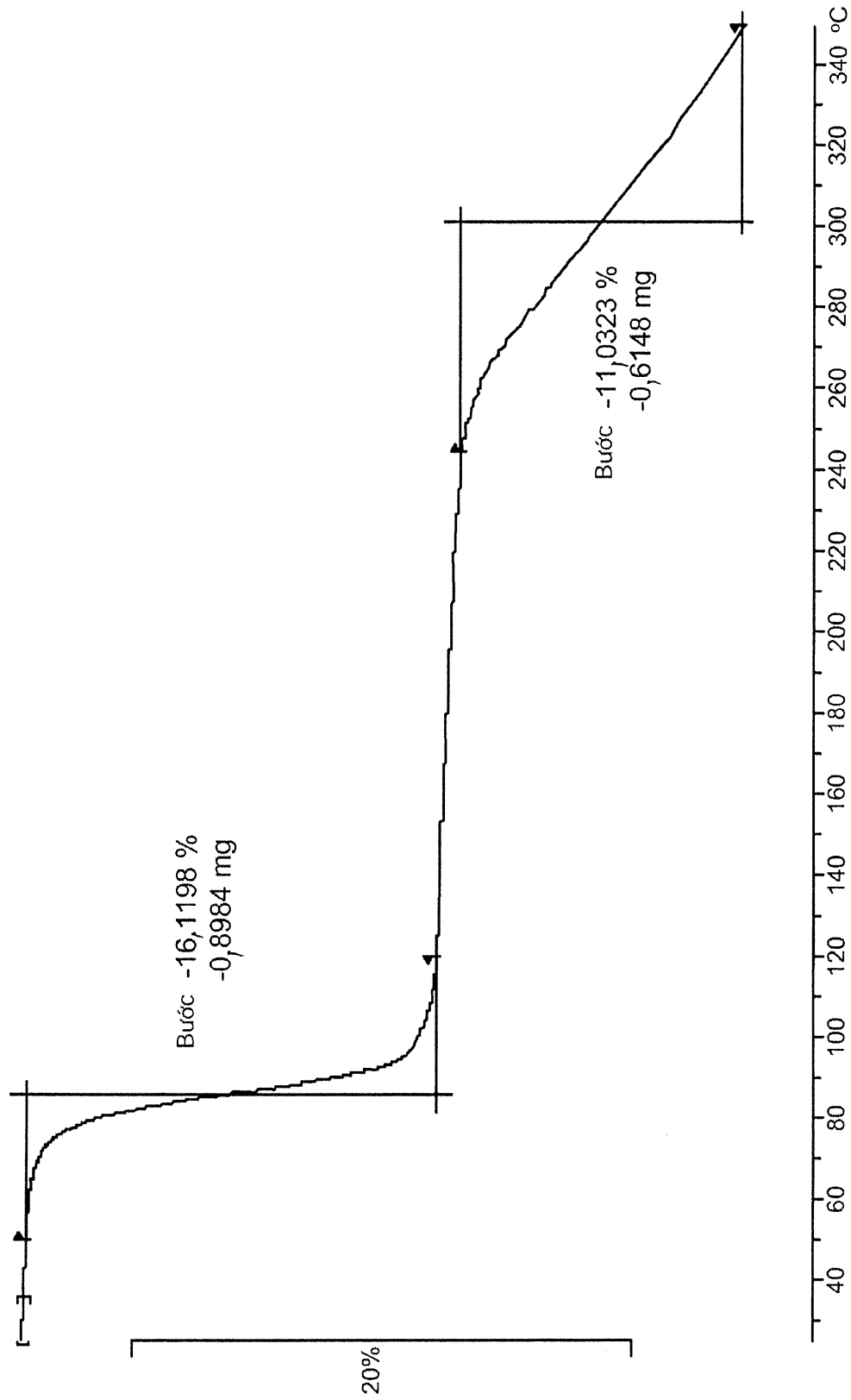
**Hình 6**

7 / 18



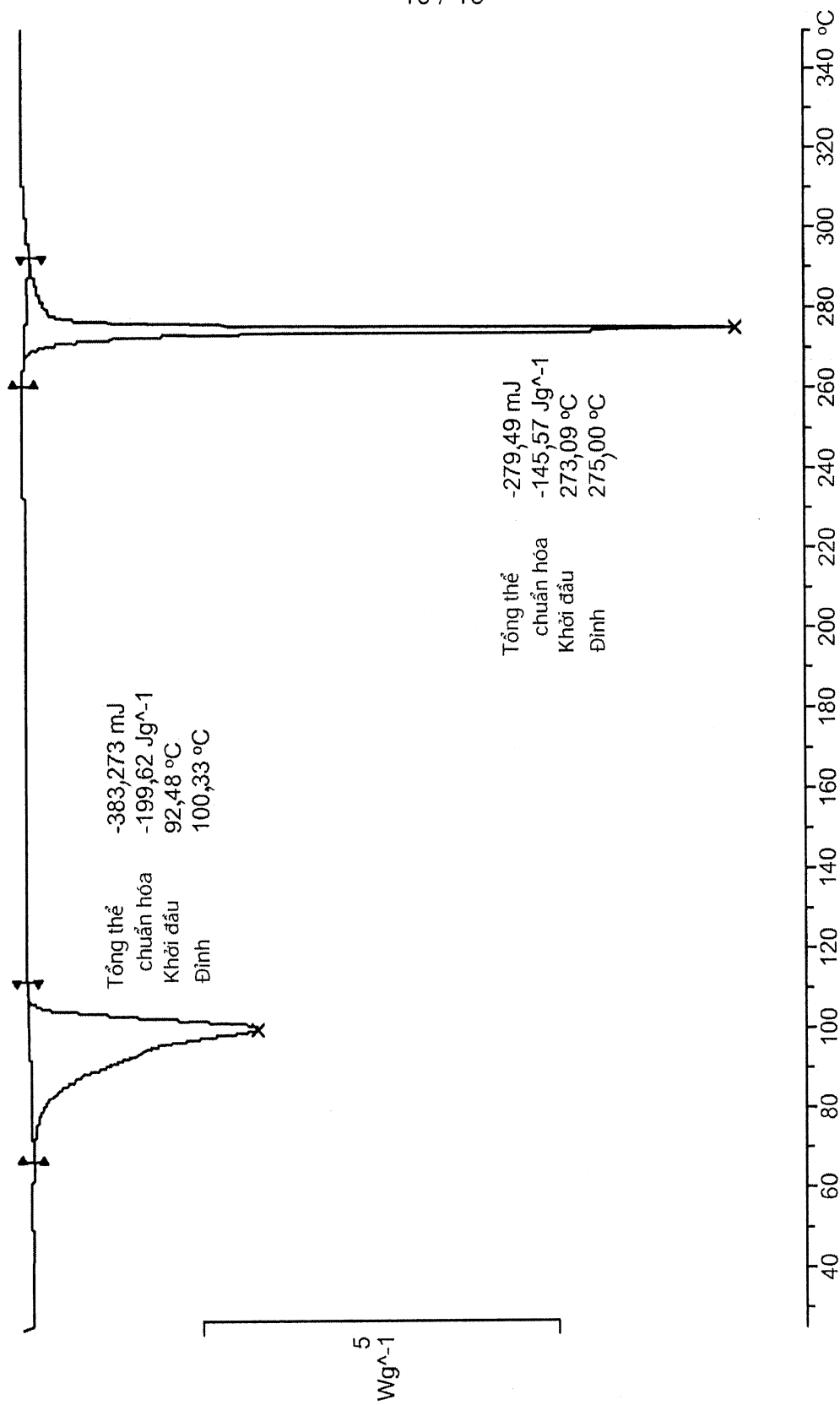
Hình 7

**Hình 8**

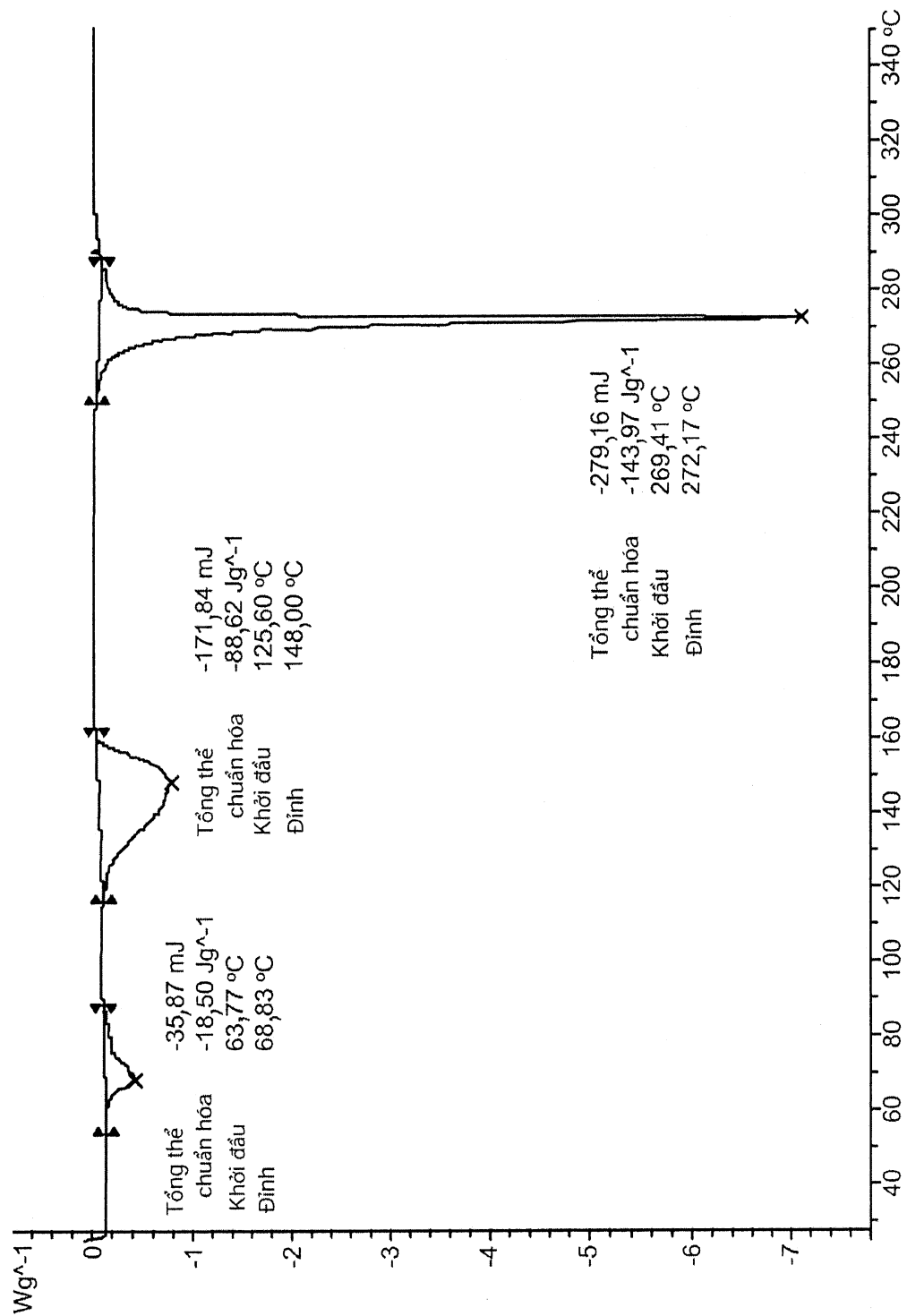


Hình 9

10 / 18

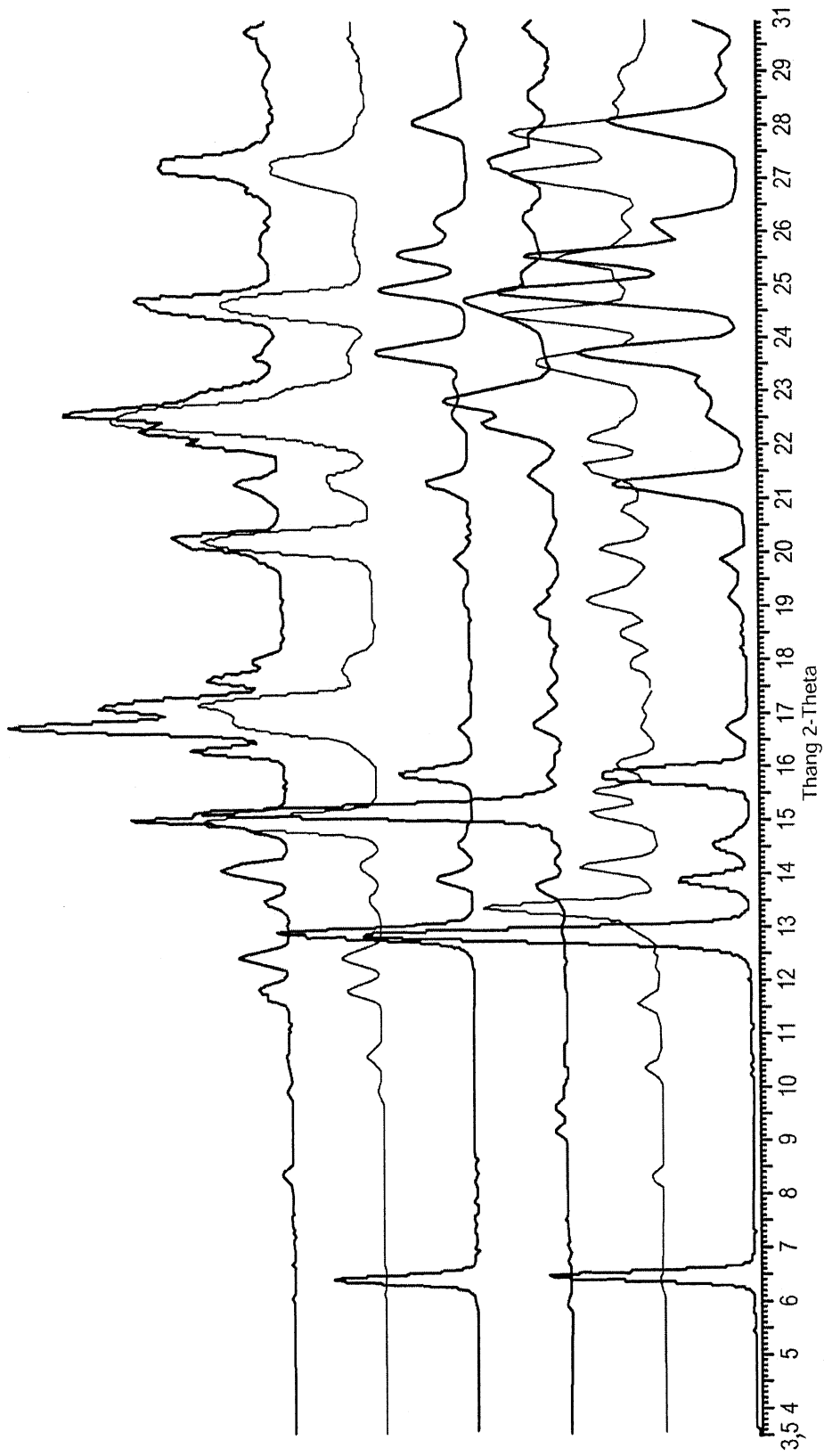


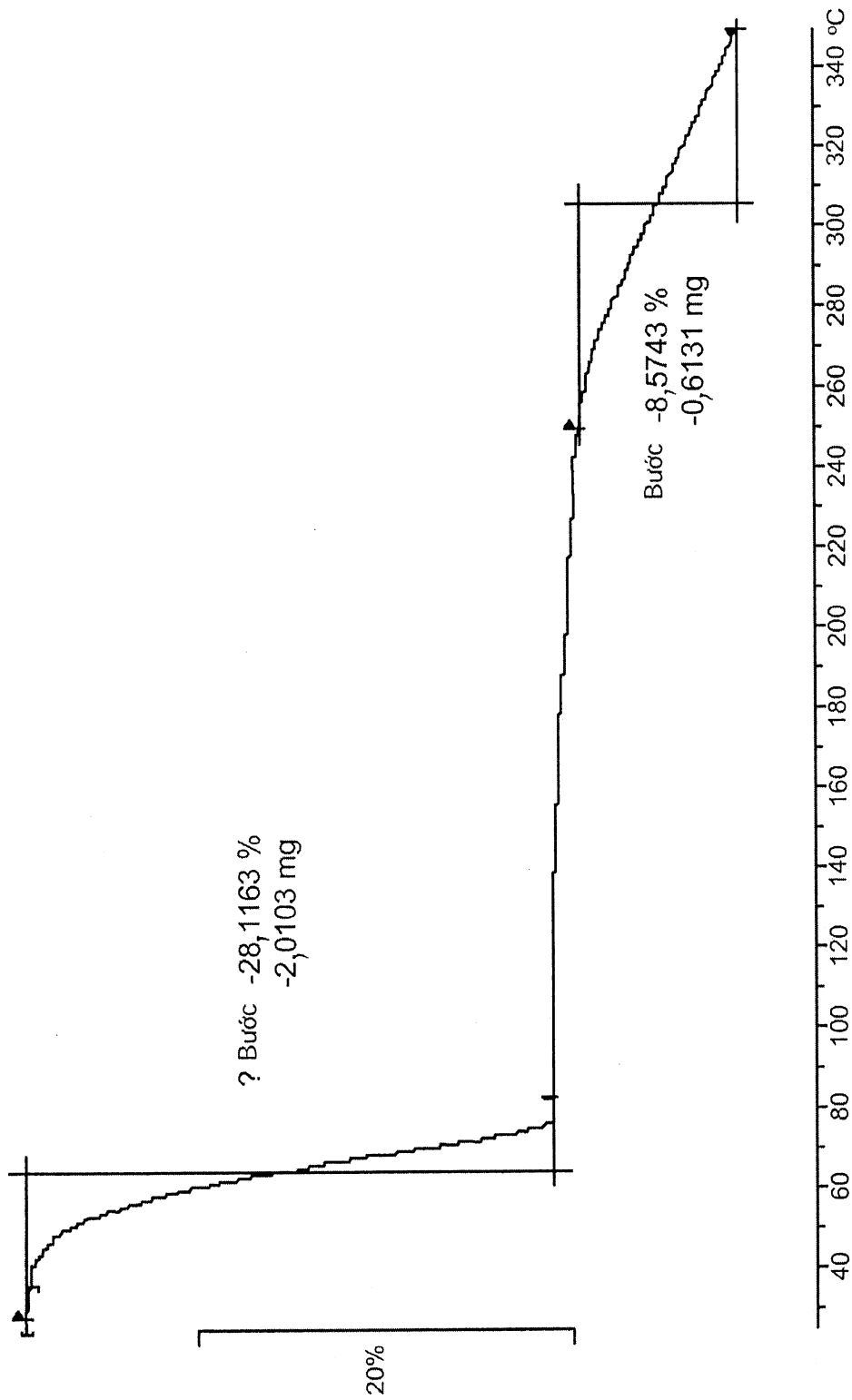
Hình 10



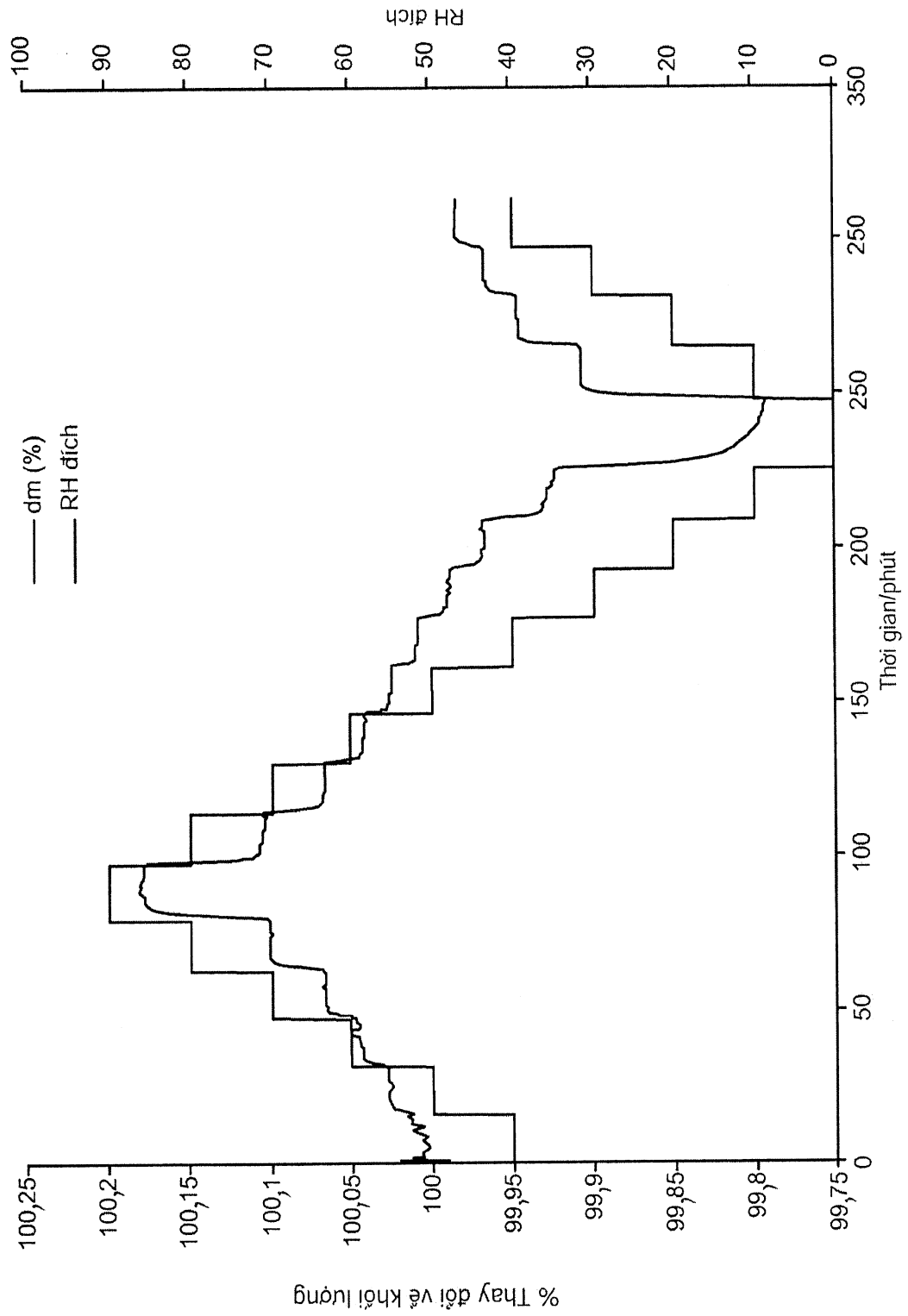
Hình 11

12 / 18

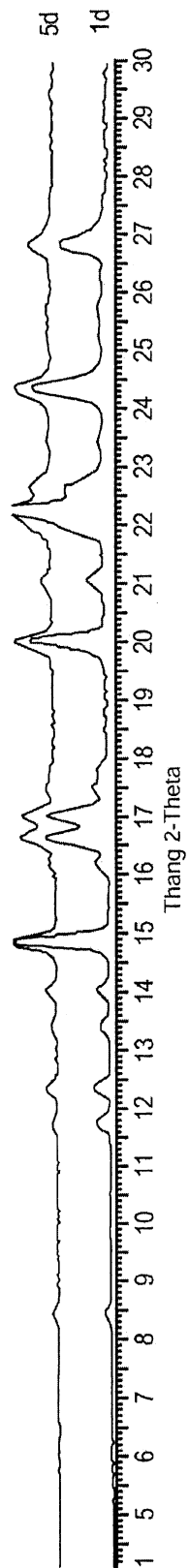
**Hình 12**

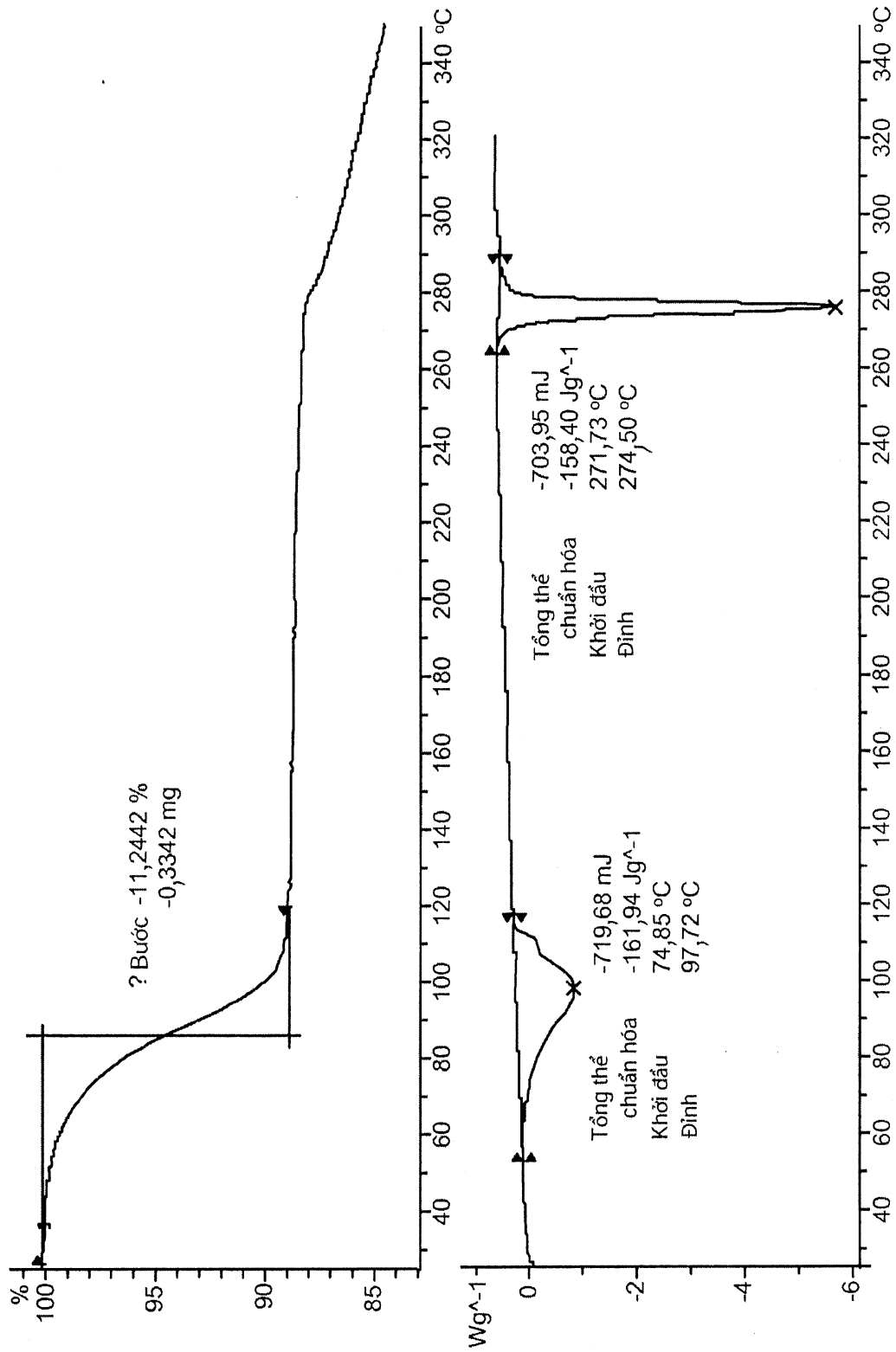


Hình 13

**Hình 14**

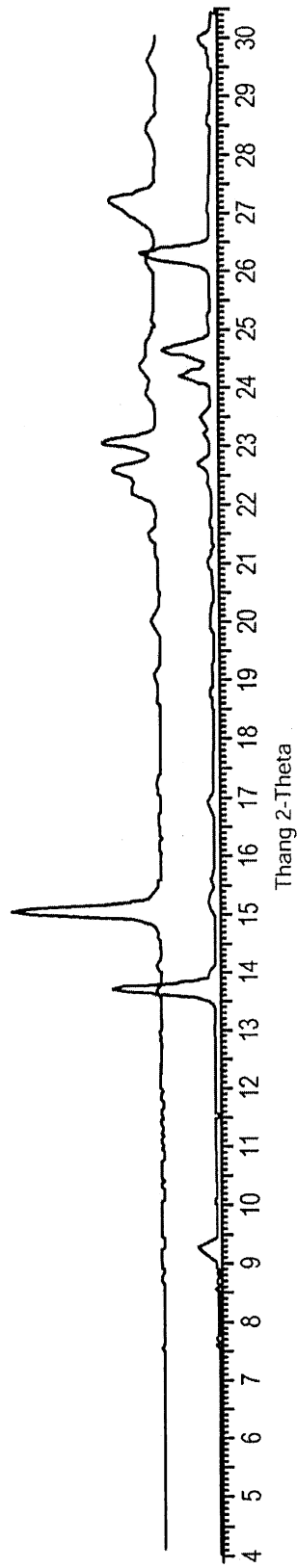
15 / 18

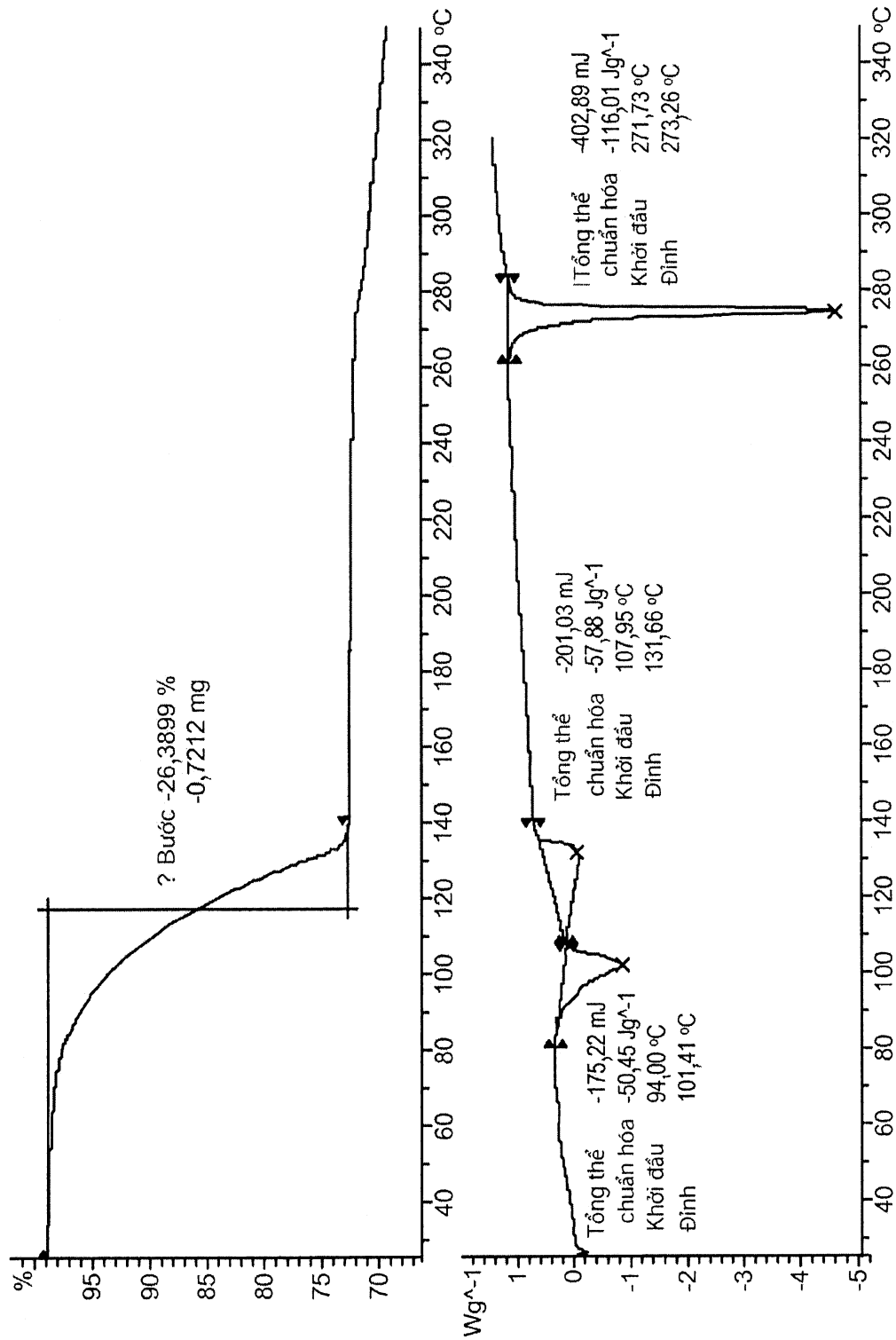
**Hình 15**



Hình 16

17 / 18

**Hình 17**



Hình 18