(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) **1-0021034**

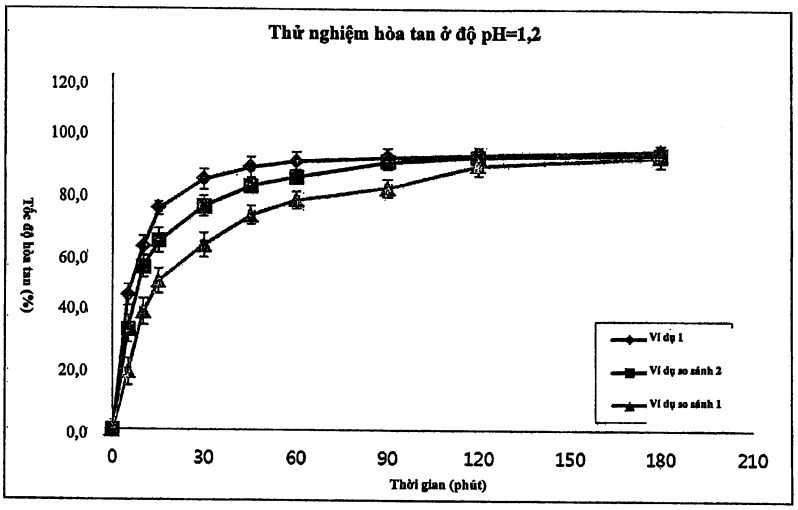
(51)[7] **A61K 31/34**, 31/255, 9/48, 47/38

(13) **B**

(21) 1-2016-02782
(22) 29.01.2015
(86) PCT/KR2015/001002 29.01.2015
(87) WO2015/115853 06.08.2015
(30) 10-2014-0011315 29.01.2014 KR
(45) 27.05.2019 374
(43) 25.11.2016 344
(73) CRYSTALGENOMICS, INC. (KR)
700, Daewangpangyo-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, Republic of Korea
(72) KIM, Byung-Ha (KR), AHN, Sik Il (KR), PARK, Jae-Yeon (KR), KIM, Tae Ryong (KR), CHO, Joong Myung (KR), RO, Seonggu (KR)
(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA 5-4-(AMINOSULFONYL)PHENYL-2,2-ĐIMETYL-4-(3-FLOPHENYL)-3(2H)-FURANON VÀ VIÊN NANG CHỨA DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức (1) được nêu trong phần mô tả hoặc muối dược dụng của nó, (ii) chất pha loãng dược dụng, và (iii) chất làm trơn dược dụng. Hợp chất có công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm. Dược phẩm theo sáng chế có ưu điểm là có độ ổn định tốt, tốc độ hòa tan cao, tính đồng đều về hàm lượng được cải thiện, và đặc tính dược độc học vượt trội. Nhờ các ưu điểm này nên dược phẩm theo sáng chế là hữu hiệu để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh đau.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon và viên nang chứa dược phẩm này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon hữu ích để dùng làm thuốc trị bệnh viêm phi steroit do độ ổn định tốt, tốc độ hòa tan cao, tính đồng đều về hàm lượng được cải thiện và đặc tính dược độc học vượt trội, và viên nang chứa dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng prostaglanđin đóng vai trò quan trọng trong quá trình gây bệnh viêm. Prostaglanđin được tạo ra từ axit arachiđonic bởi xyclooxygenaza (dưới đây được viết tắt là "COX"). Hoạt tính của COX được kìm hãm để ức chế quá trình tổng hợp prostaglanđin, đặc biệt là PGE2, PGG2 và PGH2, nhờ đó điều trị bệnh viêm.

Đã biết hai isoenzym COX là COX-1 và COX-2. COX-1 vốn được tìm thấy trong dải dạ dày-ruột non và thận và được coi là có khả năng duy trì chức năng cân bằng nội mô sinh lý, bao gồm tính toàn vẹn trong dạ dày-ruột và chức năng thận. Khả năng ức chế hoạt tính COX-1 có thể gây độc đe dọa tính mạng, như chứng loét và xuất huyết trong dải dạ dày-ruột non. Trái lại, COX-2 được tạo ra bởi các tác nhân kích thích gây ra bệnh viêm và đã biết là có liên quan tới quá trình phát triển bệnh viêm.

Các chất ức chế COX-2 được cho là có hoạt tính điều trị phổ rộng cũng như tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Ví dụ, đã biết rằng khả năng ức chế của COX-2 có tác dụng ngăn ngừa sự khởi phát ung thư, đặc biệt là ung thư trực tràng [J. Clin. Invest., 99, 2254 (1997)], có thể được sử dụng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh mạn tính, như bệnh Alzheimer [Neurology, 48, 626 (1997)], và cũng được biết là có tác dụng làm giảm lượng nhồi máu đi kèm với bệnh đột quỵ [J. Neuroscience, 17, 2746 (1997)].

Các thuốc trị bệnh viêm phi steroit thông thường (non-steroidal anti-inflammatory - NSAID), như indomethacin, naproxen, ketoprofen, ibuprofen,

piroxicam và diclofenac, có thể ức chế cả COX-1 lẫn COX-2, gây độc cho dải dạ dày-ruột non cùng với tác dụng chống viêm. Hơn thế nữa, các NSAID này có các độc tính nguy hiểm, như chứng xuất huyết và loét, do quá trình ức chế COX-1 gây ra, do đó hạn chế việc sử dụng lâm rây chúng. Do đó, các chất ức chế COX-2 chọn lọc là hữu ích để dùng làm các tác nhân trị liệu chống viêm và các bệnh kèm theo bệnh viêm mà không gây độc cho dải dạ dày-ruột non, là chỉ định phổ biến để dùng các NSAID thông thường trong thời gian dài.

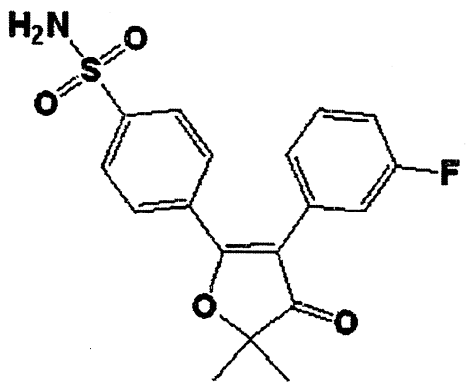
Gần đây, các dẫn xuất 4,5-điaryl-3(2H)-furanon được thông báo là các chất ức chế chọn lọc kháng COX-2 (Patent Hàn Quốc số 10-0495389). Nếu các dẫn xuất furanon này được sử dụng để bào chế dược phẩm, thì chúng cần có tốc độ hòa tan cao, khả năng chảy tốt, tính biến thiên về khối lượng tối ưu và tính đồng đều về hàm lượng được cải thiện. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dẫn xuất furanon cụ thể đáp ứng được các yêu cầu này. Dựa trên phát hiện này, các tác giả sáng chế đã bào chế thành công dược phẩm chứa dẫn xuất furanon và viên nang chứa dược phẩm này và cuối cùng đã tạo ra sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất furanon, có tốc độ hòa tan cao, khả năng chảy tốt, tính biến thiên về khối lượng tối ưu và tính đồng đều về hàm lượng được cải thiện.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm có dược tính chứa dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức 1:



(1)

hoặc muối dược dụng của nó có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm, (ii) chất pha loãng dược dụng, và (iii) chất làm trơn dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm có dược tính chứa dược phẩm này.

Dược phẩm này chứa 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon theo sáng chế có ưu điểm là độ ổn định tốt, tốc độ hòa tan cao, tính đồng đều về hàm lượng được cải thiện và đặc tính dược độc học vượt trội. Do các ưu điểm này, dược phẩm theo sáng chế là hữu hiệu để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh đau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả của phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) đối với dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1.

Fig.2 là đồ thị thể hiện kết quả của phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) đối với dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 2.

Fig.3 là đồ thị thể hiện kết quả của phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) đối với dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 3.

Fig.4a và 4b là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của các dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 và 2 với số vòng khác nhau là 50 vòng/phút (Fig. 4a) và 100 vòng/phút (Fig. 4b).

Fig.5 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của hỗn hợp gồm các dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 đến 7.

Fig.6a và 6b thể hiện các kết quả của việc phân tích nhiễu xạ tia X đối với các dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 (Fig. 6a) và 2 (Fig. 6b) sau khi bảo quản trong các điều kiện khác nhau.

Fig.7 là đồ thị thể hiện đặc tính dược động học của các dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 và 2 ở chuột.

Fig.8a và Fig.8b là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của các dạng kết tinh trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 và 2 với các dung dịch rửa giải khác nhau.

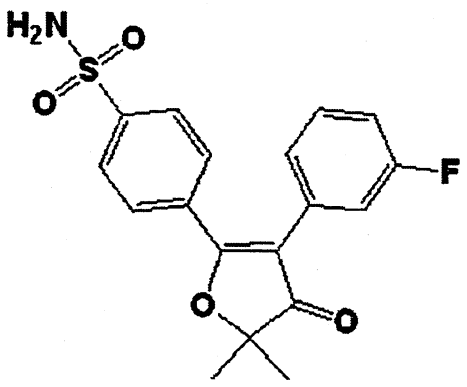
Fig.9a đến Fig.9c là sắc ký đồ của chế phẩm bao gồm dạng kết tinh trong Ví dụ 1, như được phân tích bằng HPLC sau khi bảo quản trong các điều kiện bắt buộc nhẹ; các pic được đánh dấu bằng ★ chỉ ra rằng các chất có liên quan đã được tạo ra trong các điều kiện bắt buộc nhẹ lớn hơn so với lượng chuẩn so sánh tương ứng đã được xác định bằng phương pháp thử nghiệm chất có liên quan.

Fig.10 là đồ thị thể hiện mức phân bố cỡ hạt của chế phẩm sản xuất được trong các Ví dụ từ 2 đến 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết dưới đây.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa (i) hợp chất có công thức 1:



(1)

hoặc muối dược dụng của nó có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm, (ii) chất pha loãng dược dụng, và (iii) chất làm trơn dược dụng.

Hợp chất có công thức 1 được sử dụng làm hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế. Hợp chất có công thức 1 là chất ức chế COX-2 chọn lọc có tên hóa học là "5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon". Đã biết rằng hợp chất có công thức 1 có thể làm giảm độc tính trong dải dạ dày-ruột non và hữu hiệu để trị bệnh viêm, bệnh liên quan đến viêm, bệnh đau, ung thư khối u rắn, bệnh liên quan đến sự tạo mạch, bệnh Alzheimer, cơn bệnh, chứng co giật, bệnh đột qụy, và bệnh động kinh khi dùng NSAID thông thường (xem Patent Hàn Quốc số 10-

0495389).

Hợp chất có công thức 1 được đặc trưng bởi có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm và, tuỳ ý 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) nằm trong khoảng từ 10 μm đến 100 μm. 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) tức là đường kính hạt trong đó khi thể tích của các hạt được tập hợp theo thứ tự bắt đầu từ phần có đường kính hạt nhỏ hơn, thì số lần cộng dồn của mức độ phân bố thể tích chiếm 50% tổng thể tích. 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) tức là đường kính hạt trong đó khi thể tích của các hạt được tập hợp theo thứ tự bắt đầu từ phần có đường kính hạt nhỏ hơn, thì số lần cộng dồn của mức độ phân bố thể tích chiếm 90% tổng thể tích. Hợp chất có công thức 1 được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Do sử dụng lượng nhỏ hơn, nên 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm, và, tuỳ ý 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) nằm trong khoảng từ 10 μm đến 100 μm, mức độ đồng đều về hàm lượng của hợp chất có công thức 1 được đảm bảo hơn khi tiến hành nghiền nhỏ bằng cách sử dụng chất pha loãng và còn cải tiến được về tốc độ hòa tan hợp chất có công thức 1 (các Fig. 8a và Fig.8b). Theo một số phương án, $d_{(0,5)}$ có thể nằm trong khoảng từ 3μm đến 8μm, theo các phương án khác là nằm trong khoảng từ 4μm đến 9μm, và theo các phương án bổ sung là nằm trong khoảng từ 4μm đến 8μm. Theo một số phương án, $d_{(0,9)}$ có thể nằm trong khoảng từ 10μm đến 80μm, theo các phương án khác là nằm trong khoảng từ 10μm đến 50μm, và theo các phương án bổ sung là nằm trong khoảng từ 10μm đến 20μm.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở dạng kết tinh A, dạng kết tinh G hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo các kết quả thử nghiệm được tiến hành bởi các tác giả sáng chế, dạng kết tinh A có các kết quả phân tích nhiễu xạ tia X thể hiện trong Bảng 1 và đường phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.1. Dạng kết tinh G có các kết quả phân tích nhiễu xạ tia X thể hiện trong Bảng 2 và đường phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) được thể hiện trên Fig.2.

Các tác giả sáng chế thu được các dạng kết tinh từ B đến F bằng cách tái kết tinh dạng kết tinh A từ các dung môi thích hợp, như t-butyl metyl ete, rượu

isopropylic, rượu metylic, rượu etylic và axetonitril. Tuy nhiên, các dạng kết tinh B đến F có xu hướng trở lại dạng kết tinh A khi bảo quản ở 40°C và độ ẩm tương đối 75% trong 4 ngày. Trái lại, các dạng kết tinh A và G có độ ổn định cao. Đặc biệt là, nếu các hạt ở dạng kết tinh A có mặt với lượng lớn hơn, cụ thể, dạng kết tinh A có mặt với lượng là 50% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của các dạng kết tinh, thì thu được tốc độ hòa tan lớn hơn. Do đó, tốt hơn nếu hợp chất có công thức 1 bao gồm ít nhất 50% khối lượng của dạng kết tinh A, tính theo tổng khối lượng của hợp chất.

Trạng thái của các dạng kết tinh A và G được duy trì ổn định trong quá trình bảo quản lâu dài trong các điều kiện bảo quản gia tốc.

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, tốt hơn là 1% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở dạng muối dược dụng.

Ngoài hoạt chất, dược phẩm theo sáng chế bao gồm chất pha loãng dược dụng và chất làm trơn dược dụng.

Chất pha loãng có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 99% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Chất pha loãng có thể được đưa ra, ví dụ, xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa (ví dụ, xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50 hoặc 90), xenluloza dạng vi tinh thể, xenluloza, lactoza hoặc dạng kết hợp của nó (ví dụ, Cellactose® 80). Việc sử dụng xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa được ưu tiên.

Chất làm trơn có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% 5% khối lượng, tốt hơn là 1% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của dược phẩm. Chất làm trơn có thể được đưa ra, ví dụ, bột talc hoặc axit stearic. Việc sử dụng bột talc được ưu tiên.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia dược dụng thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, ngoài chất pha loãng và chất làm trơn.

Dược phẩm có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm,

bệnh liên quan đến viêm, bệnh đau, ung thư khối u rắn, bệnh liên quan đến sự tạo mạch, bệnh Alzheimer, cơn bệnh, chứng co giật, bệnh đột quỵ hoặc bệnh động kinh. Tốt hơn, nếu dược phẩm được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh viêm, bệnh liên quan đến viêm hoặc bệnh đau.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được xử lý thành các chế phẩm có dược tính khác nhau.

Chế phẩm có thể là ở dạng viên nén, bột, hạt, viên nang, huyền phù, thuốc phun xịt để ngửi, và dung dịch tiêm. Tốt hơn nếu, chế phẩm là viên nang, tốt hơn nữa là viên nang cứng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua các đường khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, qua đường miệng, trong tĩnh mạch, dưới da, và bằng cách dùng khu trú.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân với liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg thể trọng. Liều lượng hằng ngày này có thể thay đổi phụ thuộc vào hướng dẫn sử dụng, điều kiện hoặc tình trạng của bệnh nhân. Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng theo các liệu trình khác nhau, như một lần, hai lần, và ba lần một ngày, nhưng không chỉ giới hạn ở các liệu trình này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích một cách chi tiết hơn trong các ví dụ dưới đây, bao gồm các ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các Ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ điều chế 1:

Điều chế 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon và mô tả đặc điểm của dạng kết tinh của nó (dạng kết tinh A)

5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 của Patent Hàn Quốc số 10-0495389.

Đặc biệt, 4-bromo-2,2-đimetyl-5-4-(aminosulfonyl)phenyl-3(2H)-furanon

(170 mg) được hoà tan trong 30mL toluen và 10mL etanol. Dung dịch này được khuấy. Bổ sung từng giọt 25 mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), 10mL dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và 100 mg axit 3-flobenzenboronic vào dung dịch này. Sau khi khuấy ở 90°C trong 12 giờ, các dung môi được loại ra khỏi dung dịch phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn lắng được chiết bằng nước và điclometan. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn lắng được tinh chế bằng cột sắc ký (hexan/etyl axetat), thu được 120 mg 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon dưới dạng chất rắn.

(1) Phân tích nhiễu xạ tia X (XRD)

Sau khi hợp chất điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 được kết tinh bằng phương pháp kết tinh thông thường, dạng kết tinh của nó được đặc trưng bởi phân tích nhiễu xạ tia X (XRD). Phân tích XRD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế tia X phân giải cao Ultima III (Rigaku, Japan) cùng với việc phóng xạ Cu.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Dạng kết tinh của hợp chất điều chế được trong Ví dụ điều chế 1	
2θ	Cường độ (cps)
8,40	7125
13,26	10050
14,02	2612
17,70	12200
18,48	10388
19,14	7400
19,84	5150
20,54	11750
22,72	2788
23,56	3100
27,62	3088

(2) Phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 đã được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Phân tích DSC được thực hiện bằng cách sử dụng DSC 823e (Mettler Toledo, Switzerland). Khoảng 1-2,3 mg mẫu của dạng kết tinh được đặt trên đĩa nhôm và được làm nóng với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 220°C. Dữ liệu được phân tích bằng STARe v9.20 (Proteus®).

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig.1.

Dạng kết tinh của hợp chất điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 với các kết quả phân tích XRD và DSC được gọi là "dạng kết tinh A".

Ví dụ điều chế 2:

Điều chế 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon và mô tả đặc điểm của dạng kết tinh của nó (dạng kết tinh G)

Dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 1 được thay đổi bằng cách sử dụng thiết bị DSC (Q2000, TA Instruments, UK hoặc DSC 823e, Mettler Toledo, Switzerland). Đặc biệt, 5 mg mẫu của dạng kết tinh A được đặt trên đĩa nhôm và được đưua vào chu trình làm nóng-đẳng nhiệt-làm lạnh ở thiết bị TA để điều chế dạng kết tinh mới. Chu trình này bao gồm năm giai đoạn: làm nóng với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 180°C (giai đoạn 1); duy trì ở nhiệt độ 180°C trong 5 phút (giai đoạn 2); làm lạnh với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 180°C xuống 25°C (giai đoạn 3); duy trì ở nhiệt độ 25°C trong 1 phút (giai đoạn 4); và làm nóng với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 170°C (giai đoạn 5). Trong quá trình điều chế dạng kết tinh của hợp chất, quá trình sục rửa nitơ được duy trì ở 50mL/phút.

(1) Phân tích nhiễu xạ tia X (XRD)

Dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 2 được đặc trưng bởi phân tích nhiễu xạ tia X (XRD). Phân tích XRD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế tia X phân giải cao Ultima III (Rigaku, Japan) cùng với việc phóng xạ Cu.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Dạng kết tinh của hợp chất điều chế được trong Ví dụ điều chế 2	
2θ	Cường độ (cps)
11,10	3112
12,66	8762
16,92	7812
18,26	18038
19,48	8288
20,80	9775
22,46	4775
24,02	5350
25,42	17138
27,76	4700

(2) Phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 2 được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Phân tích DSC được thực hiện bằng cách sử dụng DSC 823e (Mettler Toledo, Switzerland). Khoảng 1-2,3 mg mẫu của dạng kết tinh được đặt trên đĩa nhôm và được làm nóng với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 220°C. Dữ liệu được phân tích bằng STARe v9.20 (Proteus®).

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig.2.

Các kết quả phân tích XRD và DSC xác nhận rằng dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 2 là khá khác biệt so với dạng kết tinh A của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 1. Dạng kết tinh của hợp chất được điều chế trong Ví dụ điều chế 2 với các kết quả phân tích XRD và DSC được gọi là "dạng kết tinh G".

Ví dụ điều chế 3:

Điều chế và mô tả đặc điểm của hỗn hợp gồm các dạng kết tinh (dạng kết tinh

A+dạng kết tinh G) của 5-{4-(aminosulfonyl)phenyl}-2,2-đimetyl-4-(3-flophenyl)-3(2H)-furanon

Các dạng kết tinh trong Ví dụ điều chế 1 và 2 được trộn theo tỷ lệ khối lượng 50:50 để điều chế hỗn hợp. Hỗn hợp này được mô tả đặc điểm để nghiên cứu xem đặc điểm của các dạng kết tinh có được duy trì hay không.

Hỗn hợp gồm các dạng kết tinh A và G được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Phân tích DSC được thực hiện bằng cách sử dụng DSC 200 F3 Maia® (NETZSCH). Khoảng 1-5 mg mẫu của hỗn hợp được đặt trên đĩa nhôm và được làm nóng với tốc độ 20°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 100°C và với tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 250°C. Dữ liệu được phân tích bằng STARe v9.20 (Proteus®).

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig.3.

Như được thể hiện trong Fig.3, đồ thị DSC của hỗn hợp gồm các dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 3 chứng tỏ các pic thu nhiệt tương ứng với các dạng kết tinh trong Ví dụ điều chế 1 và 2. Các kết quả này chỉ ra rằng các dạng kết tinh A và G vẫn giữ được các đặc điểm của chúng mặc dù chúng được trộn với nhau.

Ví dụ thử nghiệm 1:

Phân tích tốc độ hòa tan của các dạng kết tinh khác nhau

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan của các dạng kết tinh của hợp chất có công thức 1 được thử nghiệm. Đặc biệt, mỗi dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 và dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2 được nạp vào viên nang cứng và sau đó được rửa giải trong 900mL dung dịch có độ pH=1,2 với số vòng khác nhau là 50 và 100 vòng/phút và nhiệt độ 37±0,5°C trong 2 giờ. Các hạt đã được rửa giải được phân tích theo các điều kiện HPLC sau đây:

Điều kiện HPLC:

Cột: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5µm hoặc cột tương đương của nó

Bộ dò: Quang phổ kế hấp thụ UV (được đo ở 325 nm)

Thể tích tiêm: 100µl

Tốc độ chảy: 1,5mL/phút

Cột nhiệt độ: 30°C

Pha động: A - axetonitril, B - nước, A:B = 60:40, thể tích/thể tích%

Thời gian phân tích: 5 phút

Kết quả thử nghiệm thu được với số vòng là 50 vòng/phút và 100 vòng/phút được thể hiện lần lượt trên Fig.4a và Fig.4b.

Như có thể thấy từ Fig.4a và Fig.4b, dạng kết tinh A có tốc độ hòa tan lớn hơn so với dạng kết tinh G ở hai số vòng khác nhau. Các kết quả này chứng tỏ rằng dạng kết tinh của hợp chất có công thức 1 có tốc độ hòa tan khác nhau và tỷ lệ lớn của dạng kết tinh A có thể có lợi trong việc thu được tốc độ hòa tan mong muốn. Tốc độ hòa tan lớn hơn của chế phẩm chứa tỷ lệ lớn hơn của dạng kết tinh A được xác nhận trong các Ví dụ điều chế 4-7.

Ví dụ điều chế 4-7:

Sản xuất các hạt của hỗn hợp gồm các dạng kết tinh với các tỷ lệ khác nhau

Dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 và dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2 được trộn theo các tỷ lệ được thể hiện trong Bảng 3. Tốc độ hòa tan của hỗn hợp được nghiên cứu.

Bảng 3

	Ví dụ điều chế 4	Ví dụ điều chế 5	Ví dụ điều chế 6	Ví dụ điều chế 7
Dạng kết tinh A (% khối lượng)	30	50	70	90
Dạng kết tinh G (% khối lượng)	70	50	30	10
Tổng lượng (%)	100	100	100	100

Ví dụ thử nghiệm 2:

Phân tích tốc độ hòa tan của hỗn hợp các dạng kết tinh với các tỷ lệ khác nhau

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan của các hạt chứa hỗn hợp các dạng kết tinh A và G theo các tỷ lệ khác nhau được thử nghiệm. Đặc biệt, 2mg mỗi hỗn hợp được điều chế trong Ví dụ điều chế 4-7 được nạp vào viên nang cứng và sau đó được rửa giải trong 900mL dung dịch có độ pH=1,2 với số vòng 100 vòng/phút và nhiệt độ là 37±0,5°C trong 2 giờ. Các hạt đã được rửa giải được phân tích trong điều kiện HPLC tương tự như được mô tả trong các ví dụ thử nghiệm 1. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 5.

Như có thể thấy từ Fig.5, tốc độ hòa tan được tăng lên cùng với tỷ lệ tăng dần của dạng kết tinh A.

Ví dụ thử nghiệm 3:

Phân tích độ ổn định của các dạng kết tinh

Các dạng kết tinh của hợp chất có công thức 1 được đánh giá về độ ổn định khi bảo quản. Dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 và dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2 được nạp vào viên nang cứng khác nhau và bảo quản trong các điều kiện khắt khe về độ ẩm (25°C/độ ẩm tương đối 97%) và điều kiện bảo quản gia tốc (40°C /độ ẩm tương đối 75%) trong 7 ngày. Phân tích nhiễu xạ tia X được thực hiện theo phương pháp tương tự như được mô tả trong Ví dụ điều chế 1 và 2.

Các kết quả phân tích được thể hiện trên các Fig. 6a và 6b.

Như có thể thấy từ các Fig. 6a và 6b, trạng thái của các dạng kết tinh A và G của hợp chất có công thức 1 được duy trì ở trạng thái ổn định trong các điều kiện khắt khe về độ ẩm và điều kiện bảo quản gia tốc.

Ví dụ thử nghiệm 4:

Phân tích đặc tính dược động học của các dạng kết tinh

Đặc tính dược động học của các dạng kết tinh khác nhau của hợp chất có công thức 1 được phân tích in vivo. Khoảng 5 mg mỗi dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 và dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2 được tạo huyền phù trong 10mL 0,5% dung dịch metylxenluloza để tạo ra chế phẩm để dùng qua đường miệng. chuột đực SD 6 tuần tuổi (Orient Bio. Inc., Korea) được chia thành hai nhóm. Khoảng 3mL (10mL/Kg) chế phẩm dùng qua đường miệng được dùng một lần qua đường miệng

cho mỗi con vật và mẫu máu được lấy ra từ các con vật ở các khoảng thời gian định trước 0,167, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, và 24,0 giờ. Các mẫu máu được sử dụng để phân tích các thông số dược động học của dạng kết tinh.

Các thông số dược động học của dạng kết tinh được phân tích bằng cách sử dụng Waters Quattro premier XE 2795 Alliance HT (Waters) theo các điều kiện sau đây: tốc độ chảy = 0,25mL/phút, nhiệt độ cột = 40°C, thể tích tiêm = 7 µL, và pha động = A: 1mM amoni axetat & axit axetic 0,1% (35%), B: ACN (65%). Đường tuyến tính được thiết lập với 8 nồng độ chuẩn khác nhau.

Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất trong Ví dụ điều chế 1 và chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất trong Ví dụ điều chế 2 được dùng cho các con vật khác nhau. Nồng độ máu của các hợp chất được thể hiện bằng đồ thị trên Fig.7. C_{max} (ng/mL), T_{max} (giờ), và AUC (giờ*ng/mL) được tính toán từ đồ thị và được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Thông số	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (giờ)	AUC (giờ*ng/mL)
Ví dụ điều chế 1	750,582	0,5	2317,926
Ví dụ điều chế 2	513,614	1,0	2416,835

Như được thể hiện trong Fig.7, dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 có tốc độ hòa tan in vivo cao hơn so với dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2. Như có thể thấy từ các kết quả trong bảng 4, dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 có trị số C_{max} và T_{max} cao hơn so với dạng kết tinh G trong Ví dụ điều chế 2, chứng tỏ rằng hiệu quả của dạng kết tinh A trong Ví dụ điều chế 1 là tốt hơn.

Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 và 2:

Điều chế dạng kết tinh với các cỡ hạt khác nhau

Để so sánh đặc điểm của hợp chất có công thức 1 dùng làm thuốc phụ thuộc vào cỡ hạt của nó, dạng kết tinh được xử lý thành các đường kính hạt khác nhau theo các phương pháp sau đây.

Ví dụ đối chứng 1:

Dạng kết tinh điều chế được trong Ví dụ điều chế 1 được gọi là "Ví dụ đối chứng 1".

Ví dụ đối chứng 2:

Dạng kết tinh trong Ví dụ đối chứng 1 được nghiền thành bột một lần bằng cách sử dụng máy nghiền (Jet mill, JE POWDER) theo các điều kiện sau đây: máy cấp nạp vít = 7 vòng/phút, máy khuấy = 7 vòng/phút, áp suất bơm = 5,0 kg/cm^2, và áp suất dòng = 3,5 kg/cm^2. Dạng kết tinh đã được nghiền thành bột được gọi là "Ví dụ đối chứng 2".

Ví dụ 1:

Dạng kết tinh trong Ví dụ đối chứng 1 một lần nữa được nghiền thành bột bằng cách sử dụng máy nghiền (Jet mill, JE POWDER) theo các điều kiện sau đây: máy cấp nạp vít = 7 vòng/phút, máy khuấy = 7 vòng/phút, áp suất bơm = 5,0 kg/cm^2, và áp suất dòng = 3,5 kg/cm^2. Dạng kết tinh mịn được gọi là "Ví dụ 1".

Ví dụ thử nghiệm 5:

Phân tích các cỡ hạt và xác định tốc độ hòa tan của dạng kết tinh với các cỡ hạt khác nhau

5-1. Phân tích cỡ hạt

Các cỡ hạt của dạng kết tinh trong Ví dụ so sánh 1 và 2 và Ví dụ 1 được phân tích bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt dựa trên việc nhiễu xạ laze (Mastersizer 2000®, Malvern). Sau khi mỗi mẫu được đưa vào môđun khô (Scirocco 2000®, Malvern) ở áp suất 2 bar, 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) và 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) được xác định. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

	Cỡ hạt (μm)		
	$d_{(0,1)}$	$d_{(0,5)}$	$d_{(0,9)}$
Ví dụ đối chứng 1	40,55	136,49	527,04
Ví dụ đối chứng 2	5,15	32,17	83,54
Ví dụ 1	1,75	5,98	15,23

Như có thể thấy từ các kết quả trong bảng 5, các hạt trong Ví dụ đối chứng 1 có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) là 136,49μm và 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) là 527,04μm, các hạt trong Ví dụ đối chứng 2 có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) là 32,17μm và 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) là 83,54μm, và các hạt trong Ví dụ 1 có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) là 5,98μm và 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) là 15,23μm. Từ các kết quả này, có thể khẳng định rằng các dạng kết tinh trong Ví dụ so sánh 1 và 2 và Ví dụ 1 có mức phân bố cỡ hạt khác nhau.

5-2. Phân tích tốc độ hòa tan của dạng kết tinh với các cỡ hạt khác nhau

Trong ví dụ này, tốc độ hòa tan của dạng kết tinh với các cỡ hạt khác nhau được thử nghiệm. Các hạt trong Ví dụ so sánh 1 và 2 và Ví dụ 1 được nạp vào viên nang cứng khác nhau (2 mg/viên nang) và sau đó được rửa giải trong 900mL dung dịch có độ pH=1,2 và 900mL dung dịch có độ pH=6,8 với số vòng 100 vòng/phút và nhiệt độ 37±0,5°C trong 3 giờ. Các hạt đã được rửa giải được phân tích trong điều kiện HPLC tương tự như được mô tả trong Các ví dụ thử nghiệm 1.

Các kết quả được thể hiện trên Fig.8a và Fig.8b.

Như có thể thấy từ Fig.8a và Fig.8b, các hạt trong Ví dụ 1 có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) là 3-9 μm và 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) là 10-50 μm có tốc độ hòa tan lớn hơn so với các hạt trong Ví dụ so sánh 1 và 2 trong 50% thể tích hạt có đường kính và 90% thể tích hạt có đường kính nằm ngoài khoảng mức phân bố cỡ hạt của các hạt trong Ví dụ 1. Các kết quả này chứng tỏ rằng tốc độ hòa tan lớn hơn có thể đạt được khi 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) và 90% thể tích hạt có

đường kính ($d_{(0,5)}$) của dạng kết tinh A của hợp chất có công thức 1 được điều chỉnh lần lượt đến khoảng 3-9 μm và 10-50 μm.

Ví dụ thử nghiệm 6:

Phân tích độ ổn định của dạng kết tinh của hợp chất có công thức 1

6-1. Độ ổn định về nhiệt độ

Dạng kết tinh A trong Ví dụ 1 được nạp vào viên nang cứng (2 mg/viên nang), được đóng gói bằng PTP, và bảo quản trong 72 giờ trong điều kiện khắt khe về nhiệt độ được thể hiện trong Bảng 7. Trong quá trình bảo quản, cảm quan của dạng kết tinh A, thời gian lưu của pic chính, lượng (%) của các chất có liên quan, và hàm lượng hợp chất được quan sát. Thời gian lưu của pic chính, lượng của các chất có liên quan, và hàm lượng hợp chất được phân tích bằng HPLC theo các điều kiện sau đây. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

Điều kiện HPLC để phân tích các chất có liên quan:

Cột: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5 m hoặc cột tương đương của nó

Bộ dò: Quang phổ kế hấp thụ UV (được đo at 241 nm)

Thể tích tiêm: 20 μl

Tốc độ chảy: 1,0mL/phút

Nhiệt độ cột: 30°C

Pha động: A - axetonitril, B – 0,1% thể tích/thể tích axit trifloaxetic (TFA) trong nước.

Thời gian (phút)	Tốc độ chảy (mL/phút)	A (%)	B (%)
0,00	1,0	38	62
30,00	1,0	38	62
35,00	1,0	90	10
45,00	1,0	90	10
45,01	1,0	38	62
50,00	1,0	38	62

Điều kiện HPLC để phân tích hàm lượng hợp chất:

Cột: Hypurity C18, 250 X 4,6 mm, 5 m hoặc cột tương đương của nó

Bộ dò: Quang phổ kế hấp thụ UV (được đo ở 325 nm)

Thể tích tiêm: 20µl

Tốc độ chảy: 1,5mL/phút

Nhiệt độ cột: 30°C

Pha động: A - axetonitril, B - nước, A:B = 60:40, % thể tích/thể tích

Thời gian phân tích: 5 phút

Chất pha loãng: nước:axetonitril = 50:50, % thể tích/thể tích

Bảng 6

Nguyên liệu đóng gói		PTP			
Điều kiện thử nghiệm về độ ổn định (điều kiện khắt khe về nhiệt độ)		60±2°C độ ẩm tương đối 60±5% 24 giờ	80±2°C độ ẩm tương đối 60±5% 24 giờ	90±2°C độ ẩm tương đối 60±5% 24 giờ	90±2°C độ ẩm tương đối 60±5% 72 giờ
Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	Kết quả			
Cảm quan	viên nang cứng màu trắng chứa bột màu trắng-vàng nhạt và được đánh dấu bằng màu xanh lá cây CG649 ở phía trên	Không thay đổi	Không thay đổi	Không thay đổi	Không thay đổi
Xác nhận thời gian lưu pic	Thời gian lưu (RT) của pic chính (HPLC)	RT tương tự	RT tương tự	RT tương tự	RT tương tự
Lượng của các chất có liên quan	Mỗi loại < 0,3%, Tổng cộng < 1,0%	0,0%, 0,0%	0,0%, 0,0%	0,0%, 0,0%	0,1%, 0,1%
Hàm lượng	95-105%	103,0%	101,5%	101,8%	101,1%

Như có thể thấy từ các kết quả trong bảng 6, cảm quan của dạng kết tinh A được giữ nguyên không thay đổi, và mức giảm về hàm lượng của dạng kết tinh A là không đáng kể và mức tăng về lượng của các chất có liên quan quan sát được trong điều kiện khắt khe về nhiệt độ là không đáng kể. Các kết quả này chứng tỏ rằng dạng kết tinh A có độ ổn định tốt trong các điều kiện nhiệt độ.

6-2. Độ ổn định về độ ẩm

Dạng kết tinh A trong Ví dụ 1 được đánh giá về độ ổn định về độ ẩm theo cùng cách trong các ví dụ thử nghiệm <6-1>. Dạng kết tinh A được nạp vào viên nang

cứng (2 mg/viên nang) và được bảo quản trong các điều kiện khắt khe về độ ẩm được thể hiện trong Bảng 7. Sau đó, cảm quan của dạng kết tinh A, thời gian lưu của pic chính, lượng (%) của các chất có liên quan, và hàm lượng hợp chất được phân tích. Kết quả được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

Nguyên liệu đóng gói		PTP		
Điều kiện thử nghiệm về độ ổn định (điều kiện khắt khe về độ ẩm)		25±2°C độ ẩm tương đối 90±5% 1 tuần	25±2°C độ ẩm tương đối 90±5% 2 tuần	25±2°C độ ẩm tương đối 90±5% 4 tuần
Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	Kết quả		
Cảm quan	Viên nang cứng màu trắng chứa bột màu trắng-vàng nhạt và được đánh dấu bằng màu xanh lá cây CG649 ở phía trên	Không thay đổi	Không thay đổi	Không thay đổi
Xác nhận thời gian lưu pic	Thời gian lưu (RT) của pic chính (HPLC)	RT tương tự	RT tương tự	RT tương tự
Lượng của các chất có liên quan	Mỗi loại < 0,3%, Tổng cộng < 1,0%	0,1%, 0,1%	0,1%, 0,1%	0,1%, 0,1%
Hàm lượng	95-105%	103,1%	103,1%	101,2%

Như có thể thấy từ các kết quả trong bảng 7, cảm quan của dạng kết tinh **A** được giữ nguyên không thay đổi, và mức giảm về hàm lượng của dạng kết tinh A là không đáng kể và mức tăng về lượng của các chất có liên quan quan sát được là không đáng kể trong các điều kiện khắt khe về độ ẩm. Các kết quả này chứng tỏ rằng dạng kết tinh A có độ ổn định tốt trong các điều kiện về độ ẩm.

6-3. Độ ổn định với ánh sáng

Dạng kết tinh A trong Ví dụ 1 được đánh giá về độ ổn định với ánh sáng theo cách tương tự như trong các ví dụ thử nghiệm <6-1>. Dạng kết tinh A được nạp vào viên nang cứng (2 mg/viên nang) và được bảo quản trong các điều kiện ánh sáng bắt buộc được thể hiện trong Bảng 8. Sau đó, cảm quan của dạng kết tinh A, thời gian lưu của pic chính, lượng (%) của các chất có liên quan, và hàm lượng hợp chất được phân tích. Kết quả được thể hiện trong Bảng 8 và các Fig.9a đến Fig.9c.

Bảng 8

Nguyên liệu đóng gói		PTP		
Điều kiện thử nghiệm về độ ổn định (điều kiện ánh sáng bắt buộc)		Ánh sáng* 1 tuần	Ánh sáng* 2 tuần	Ánh sáng* 4 tuần
Mục thử nghiệm	Tiêu chuẩn	Kết quả		
Cảm quan	viên nang cứng màu trắng chứa bột màu trắng-vàng nhạt và được đánh dấu bằng màu xanh lá cây CG649 ở phía trên	Không thay đổi	Không thay đổi	Không thay đổi
Xác nhận thời gian lưu pic	Thời gian lưu (RT) của pic chính (HPLC)	RT tương tự	RT tương tự	RT tương tự
Lượng của các chất có liên quan	Mỗi loại < 0,3%, Tổng cộng < 1,0%	1,7%, 3,0%	2,1%, 3,7%	2,3%, 4,1%
Hàm lượng	95-105%	103,4%	103,1%	99,1%

* thể hiện thời gian khi được chiếu sáng bằng đèn huỳnh quang ánh sáng trắng và đèn huỳnh quang UV lên tới độ rọi toàn phần là $1,2\times10^6$ lux•giờ, 200 W•giờ/m^2

Như có thể thấy từ Bảng 8 và các Fig.9a đến Fig.9c, dạng kết tinh A tạo ra các chất có liên quan vượt quá tiêu chuẩn trong 7 ngày trong các điều kiện bảo quản ánh sáng bắt buộc. Các kết quả này dẫn đến kết luận rằng các nguyên liệu thô cần được được bảo quản và chế phẩm cần được được bảo quản và được sản xuất trong bóng tối hoặc trong môi trường được bảo vệ khỏi sự tiếp xúc với ánh sáng mạnh. Các điều kiện

chắn sáng cần có trong các quy trình trên thực tế.

Ví dụ 2-11:

Sản xuất viên nang chứa dạng kết tinh A

Để tìm ra chất phụ gia dược dụng tối ưu thích hợp đối với dạng kết tinh A, các chất pha loãng và chất làm trơn được thể hiện trong Bảng 9 và Bảng 10 được sử dụng để tạo ra chế phẩm dạng nang.

Chỉ số Carr của mỗi viên nang được xác định bằng phương pháp Carr bằng cách sử dụng máy thử tỷ trọng phân nhánh (Erweka, SVM 101) và góc nghỉ của mỗi viên nang được xác định bằng phương pháp phễu cố định như phương pháp nhỏ giọt.

Bảng 9

		Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ 6
Hoạt chất	Dạng kết tinh A của hợp chất có công thức 1	1	1	1	1	1
Chất pha loãng	Xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50 (Prosolv SMCC 50)	98	-	-	-	-
	Xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 90 (Prosolv SMCC 90)	-	98	-	-	-
	Xenluloza dạng vi tinh thể (MCC)	-	-	98	-	-
	Lactoza (Flow lac 100)	-	-	-	98	-
	Xellactoza 80	-	-	-	-	98
Chất làm trơn	Bột talc	1	1	1	1	1
	Axit stearic	-	-	-	-	-
Tổng cộng		100	100	100	100	100
Chỉ số Carr		29,8	22,1	33,3	14,6	24,2
Góc nghỉ		34,6	30,2	40,3	31,5	33,3

Bảng 10

		Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ 9	Ví dụ 10	Ví dụ 11
Hoạt chất	Dạng kết tinh A của hợp chất có công thức 1	1	1	1	1	1
Chất pha loãng	Xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50 (Prosolv SMCC 50)	98	-	-	-	-
	Xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 90 (Prosolv SMCC 90)	-	98	-	-	-
	Xenluloza dạng vi tinh thể (MCC)	-	-	98	-	-
	Lactoza (Flow lac 100)	-	-	-	98	-
	Xenlactoza 80	-	-	-	-	98
Chất làm trơn	Bột talc	-	-	-	-	-
	Axit stearic	1	1	1	1	1
Tổng cộng		100	100	100	100	100
Chỉ số Carr		29,9	21,9	32,8	14,6	24,1
Góc nghỉ		34,5	32,3	37,2	31,5	33,6

Như có thể thấy được từ các kết quả nếu trong các bảng 9 và 10, viên nang chứa xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50, xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 90, xenluloza dạng vi tinh thể, lactoza hoặc Xenlactoza 80 là chất pha loãng và bột talc hoặc axit stearic là chất làm trơn (Ví dụ 2 và 11) có các góc nghỉ nằm trong khoảng từ 30 đến 40° và chỉ số Carr nằm trong khoảng từ 21% đến 30%. Trong các khoảng này, khả năng chảy tốt của bột được đảm bảo, do đó là thích hợp để nạp vào viên nang. Tuy nhiên, viên nang trong Ví dụ 7 đến 11 sử dụng axit stearic làm chất làm trơn có hàm lượng nước tương đối cao mặc dù có các điều kiện thử nghiệm tương tự như trong Ví dụ 2-6. Do đó, có thể kết luận rằng viên nang trong Ví dụ 7 đến 11 là khó tạo ra trong môi trường có độ ẩm lớn hoặc mùa có độ ẩm lớn, và do đó, việc sử dụng bột talc làm chất làm trơn có thể được ưu tiên hơn.

Ví dụ thử nghiệm 7:

Xác định mức phân bố cỡ hạt

Mức phân bố cỡ hạt của chế phẩm đã được tạo ra trong Ví dụ 2-6 được xác định bằng cách sử dụng rây tiêu chuẩn cỡ 40, 60, 70, 80, 120, 140, 200 và 270 theo phương pháp phân loại rây (phương pháp II) được mô tả trong phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn về cỡ hạt của Dược điển Hàn Quốc. Các kết quả được thể hiện trên Fig.10.

Như được thể hiện trên Fig.10, mức phân bố cỡ hạt thay đổi chủ yếu phụ thuộc vào loại chất pha loãng và chất làm trơn đã được dùng.

Đặc biệt là, chế phẩm trong Ví dụ 2 đã được tạo ra bằng cách sử dụng xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50 dùng làm chất pha loãng có mức phân bố cỡ hạt đồng đều nằm trong khoảng đường kính hạt nhỏ hơn 125 μm, chứng tỏ rằng mức đồng đều phối trộn cao. Xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa 50 có thể là thích hợp hơn để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế nhờ tính chảy cao, tác dụng làm trơn được cải thiện, và dễ phối trộn hơn so với các chất pha loãng khác.

Ví dụ thử nghiệm 8:

Phân tích tính đồng đều của chế phẩm

Viên nang đã được tạo ra trong Ví dụ 2-6 được thử nghiệm về tính đồng đều theo phương pháp thử nghiệm về tính đồng đều hàm lượng được mô tả trong phương pháp thử nghiệm tiêu chuẩn về tính đồng đều của chế phẩm nêu trong Dược điển Hàn Quốc. Sáu mẫu được lấy ra từ mỗi chế phẩm dạng nang. Hàm lượng của thành phần chính trong các mẫu này được đo để xác định hàm lượng trung bình, độ lệch chuẩn, và trị số định mức (assessed value - AV). Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 11.

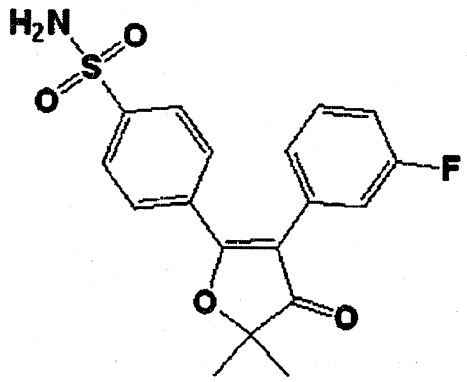
Bảng 11

	Hàm lượng trung bình (%)	Độ lệch chuẩn	Trị số định mức (AV)
Ví dụ 2	99,2	1,2	2,8
Ví dụ 3	92,9	4,9	9,2
Ví dụ 4	99,1	2,2	5,3
Ví dụ 5	90,9	5,2	12,1
Ví dụ 6	101,1	2,0	4,7

Như có thể thấy được từ các kết quả nêu trong bảng 11, đã nhận thấy rằng chế phẩm có tính đồng đều tốt. Đặc biệt là, chế phẩm trong Ví dụ 2 có trị số định mức (AV) nhỏ nhất, chứng tỏ rằng nó có tính đồng đều cao nhất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chống viêm chứa (i) hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng của nó có 50% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,5)}$) nằm trong khoảng từ 3μm đến 9μm được xác định bằng nhiễu xạ laze, (ii) chất pha loãng dược dụng, và (iii) chất làm trơn dược dụng,

trong đó, hợp chất có công thức 1 tồn tại ở dạng kết tinh A có các kết quả phân tích nhiễu xạ tia X bằng chiếu xạ Cu được thể hiện trong Bảng 1 và profin phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thu được bằng cách đun nóng ở tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 220°C, profin DSC này có đỉnh nằm trong khoảng từ 175,62°C đến 178,35°C:

Bảng 1

2θ	Cường độ (cps)
8,40	7125
13,26	10050
14,02	2612
17,70	12200
18,48	10388
19,14	7400
19,84	5150
20,54	11750
22,72	2788
23,56	3100

27,62	3088

hoặc

trong đó hợp chất có công thức 1 tồn tại ở dạng kết tinh G có các kết quả phân tích nhiễu xạ tia X bằng chiếu xạ Cu được thể hiện trong Bảng 2 và profin phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thu được bằng cách đun nóng ở tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 220°C, profin DSC này có đỉnh nằm trong khoảng từ 181,06°C đến 186,16°C:

Bảng 2

2θ	Cường độ (cps)
11,10	3112
12,66	8762
16,92	7812
18,26	18038
19,48	8288
20,80	9775
22,46	4775
24,02	5350
25,42	17138
27,76	4700

hoặc,

trong đó hợp chất có công thức 1 tồn tại ở dạng hỗn hợp của dạng kết tinh A và dạng kết tinh G.

2. Dược phẩm chống viêm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức 1 có 90% thể tích hạt có đường kính ($d_{(0,9)}$) nằm trong khoảng từ 10μm đến 100μm được xác định bằng nhiễu xạ laze.

3. Dược phẩm chống viêm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức 1 chứa

ít nhất 50% khối lượng là dạng kết tinh A.

4. Dược phẩm chống viêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất pha loãng được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza dạng vi tinh thể được silic hóa, xenluloza dạng vi tinh thể, xenluloza, lactoza và hỗn hợp của chúng.

5. Dược phẩm chống viêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất làm trơn là bột talc hoặc axit stearic.

6. Dược phẩm chống viêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức 1 với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20% khối lượng, chất pha loãng với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 99% khối lượng và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 5% khối lượng.

7. Dược phẩm chống viêm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dược phẩm này chứa 1% khối lượng hợp chất có công thức 1, 98% khối lượng chất pha loãng và 1% khối lượng chất làm trơn.

8. Viên nang chứa dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7.

Fig.1

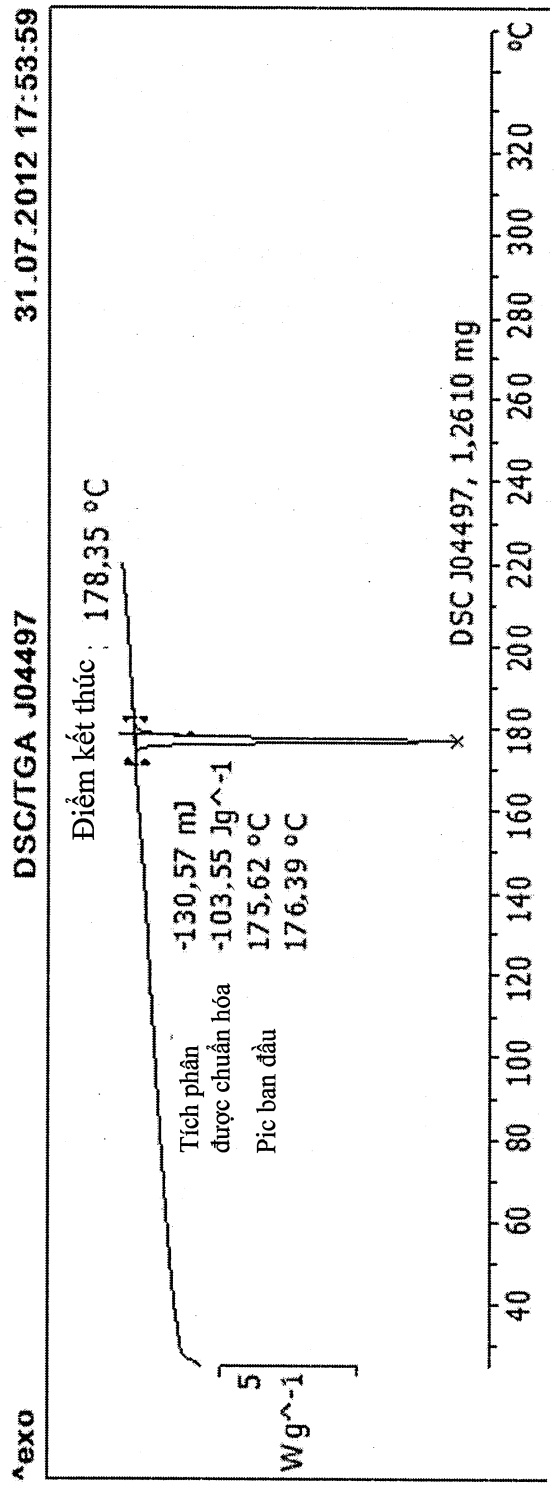

DSC/TGA J04497
31.07.2012 17:53:59
^exo
Điểm kết thúc : 178,35 °C
Tích phân -130,57 mJ
được chuẩn hóa -103,55 Jg^-1
Pic ban đầu 175,62 °C
176,39 °C
DSC J04497, 1,2610 mg
5
Wg^-1
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 °C

Fig.2

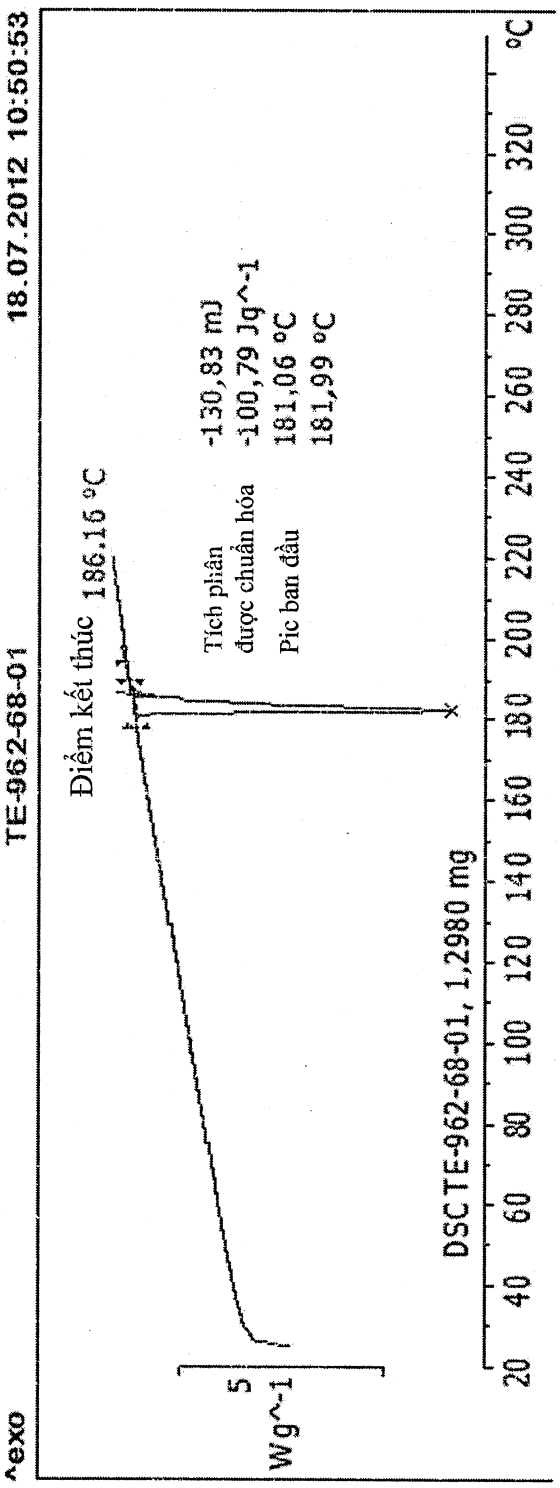

^exo
TE-962-68-01
18.07.2012 10:50:53
Điểm kết thúc 186,16 °C
Tích phân -130,83 mJ
được chuẩn hóa -100,79 Jg^-1
Pic ban đầu 181,06 °C
181,99 °C
5
W g^-1
DSC TE-962-68-01, 1,2980 mg
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 °C

Fig.3

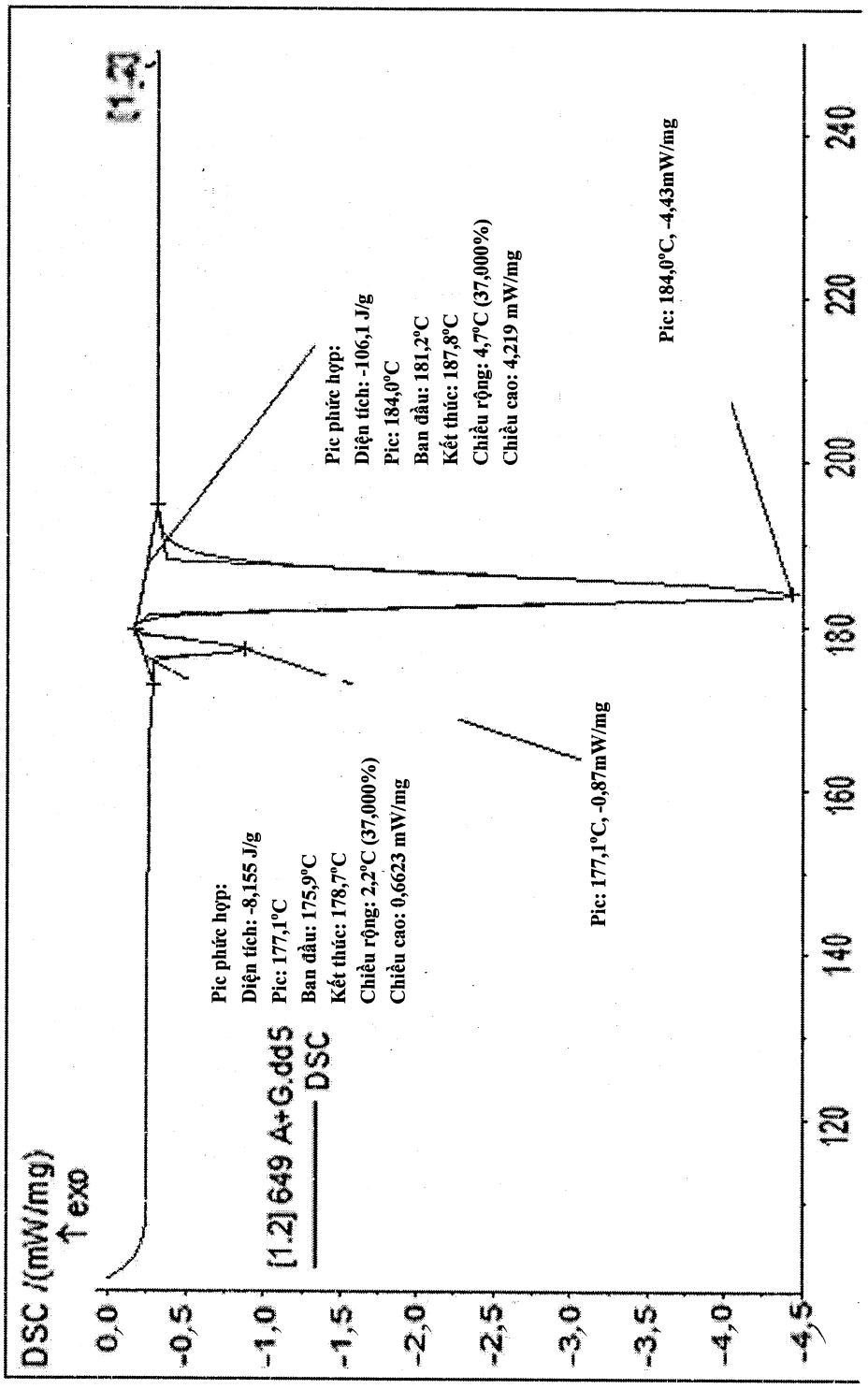

DSC /(mW/mg)
↑ exo
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,5
-3,0
-3,5
-4,0
-4,5
120
140
160
180
200
220
240
Nhiệt độ/°C
[1.2] 649 A+G.dd5
DSC
Pic phức hợp:
Diện tích: -8,155 J/g
Pic: 177,1°C
Ban đầu: 175,9°C
Kết thúc: 178,7°C
Chiều rộng: 2,2°C (37,000%)
Chiều cao: 0,6623 mW/mg
Pic phức hợp:
Diện tích: -106,1 J/g
Pic: 184,0°C
Ban đầu: 181,2°C
Kết thúc: 187,8°C
Chiều rộng: 4,7°C (37,000%)
Chiều cao: 4,219 mW/mg
Pic: 177,1°C, -0,87mW/mg
Pic: 184,0°C, -4,43mW/mg

Fig.4a

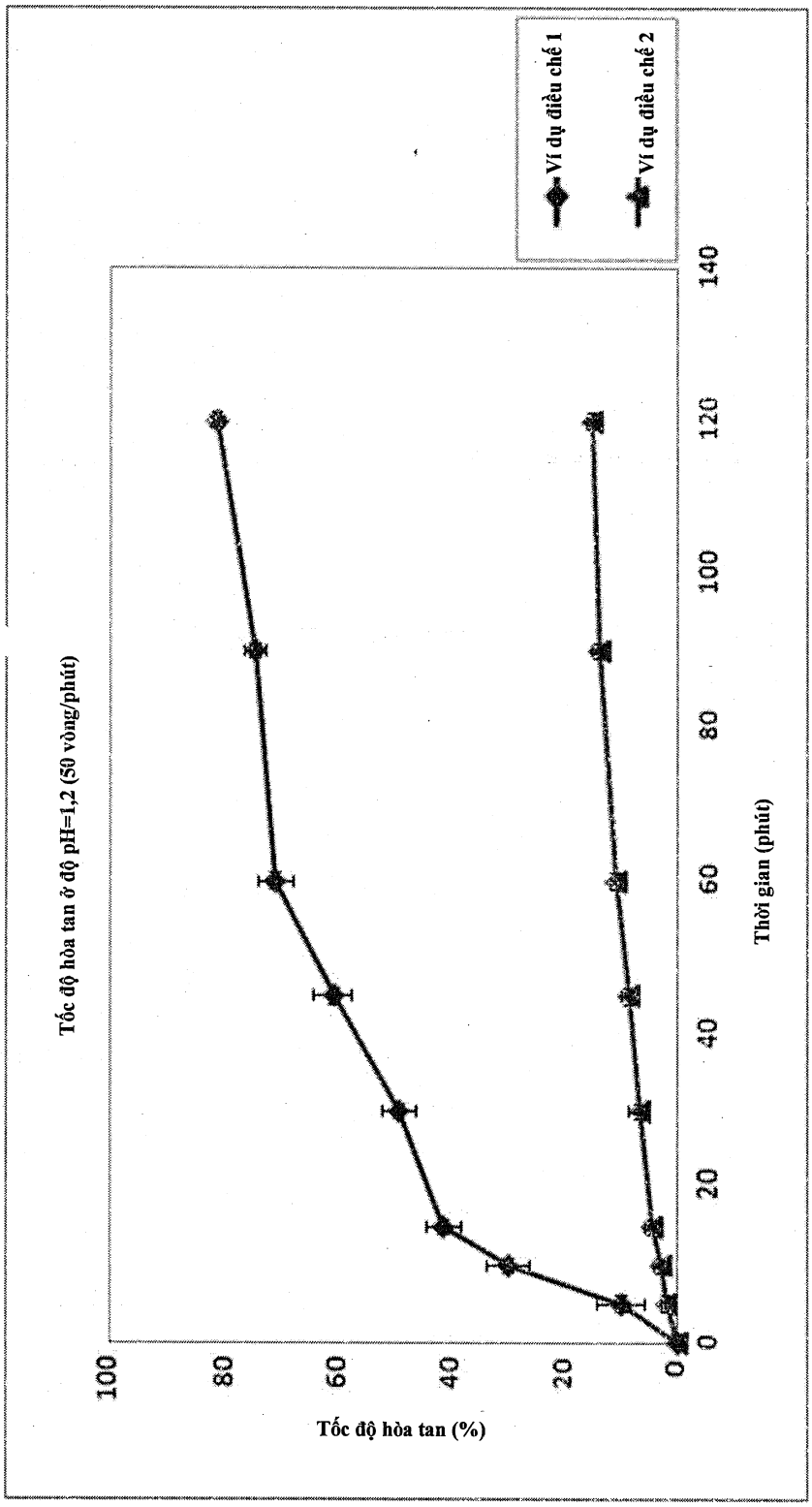

Ví dụ điều chế 1
Ví dụ điều chế 2
Tốc độ hòa tan ở độ pH=1,2 (50 vòng/phút)
Tốc độ hòa tan (%)
Thời gian (phút)
0
20
40
60
80
100
120
140

Fig.4b

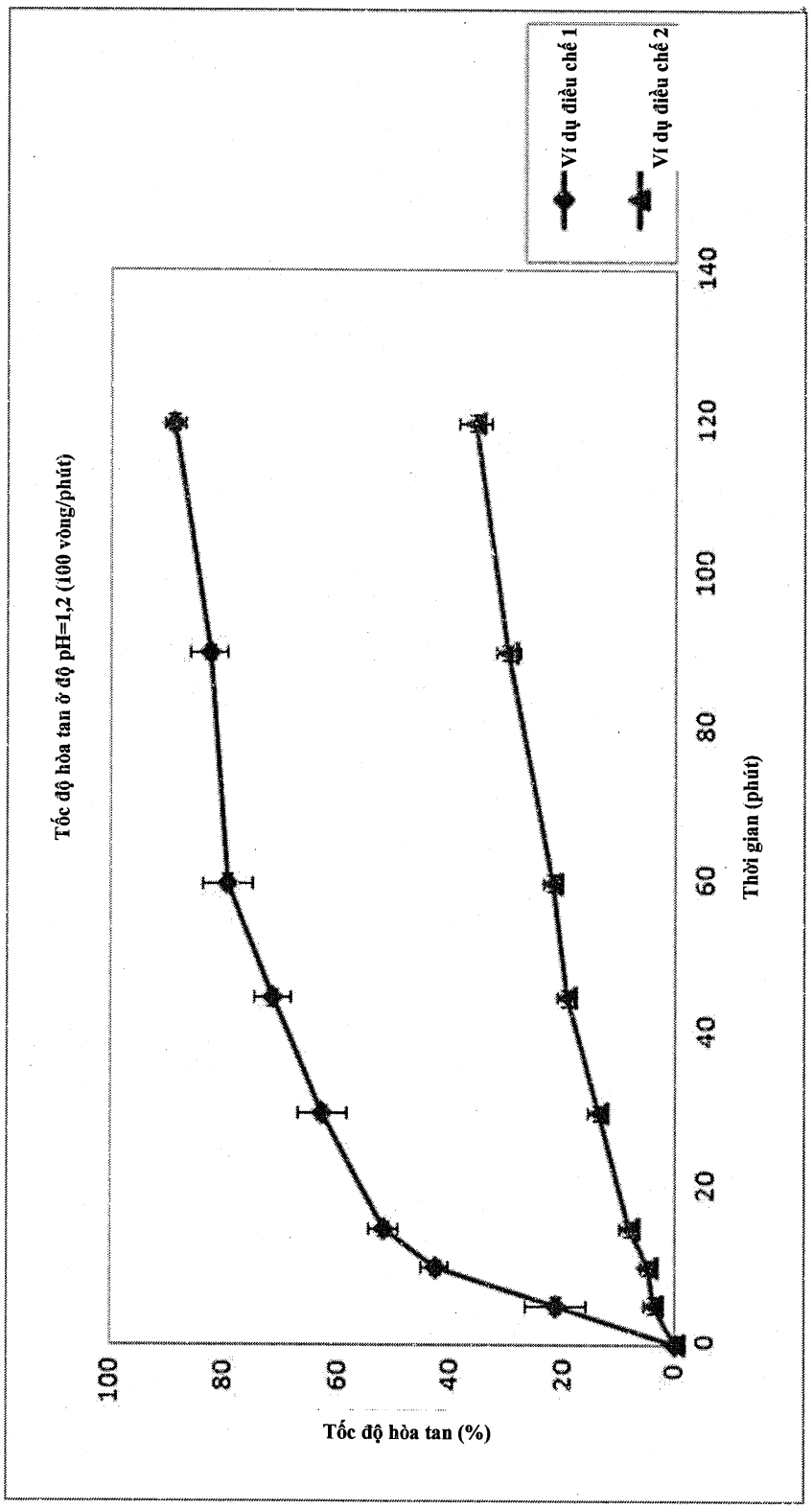

Ví dụ điều chế 1
Ví dụ điều chế 2
Tốc độ hòa tan ở độ pH=1,2 (100 vòng/phút)
Tốc độ hòa tan (%)
Thời gian (phút)
0
20
40
60
80
100
120
140

Fig.5

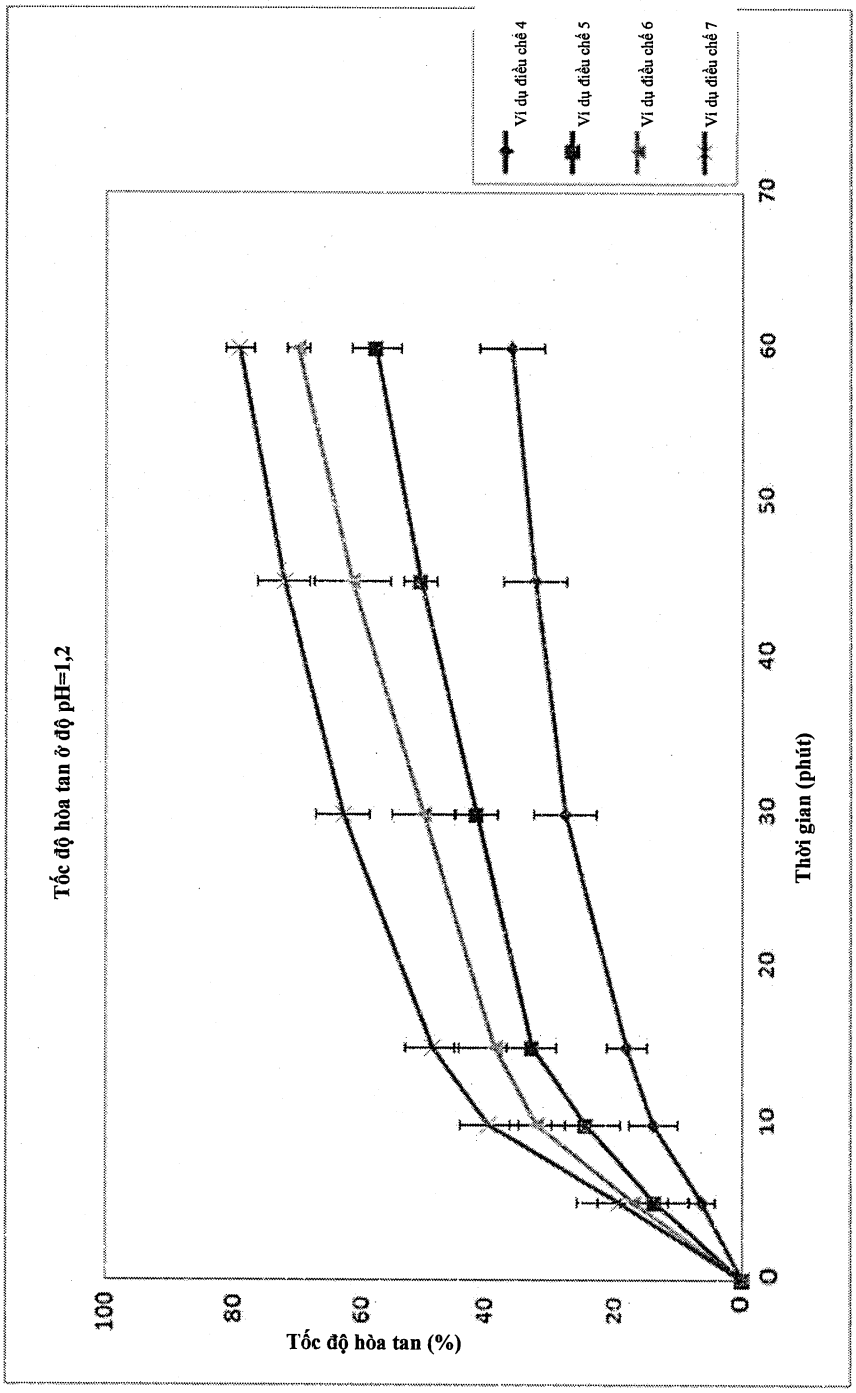

Tốc độ hòa tan ở độ pH=1,2
Tốc độ hòa tan (%)
Thời gian (phút)
Ví dụ điều chế 4
Ví dụ điều chế 5
Ví dụ điều chế 6
Ví dụ điều chế 7
0
20
40
60
80
100
0
10
20
30
40
50
60
70

Fig.6a

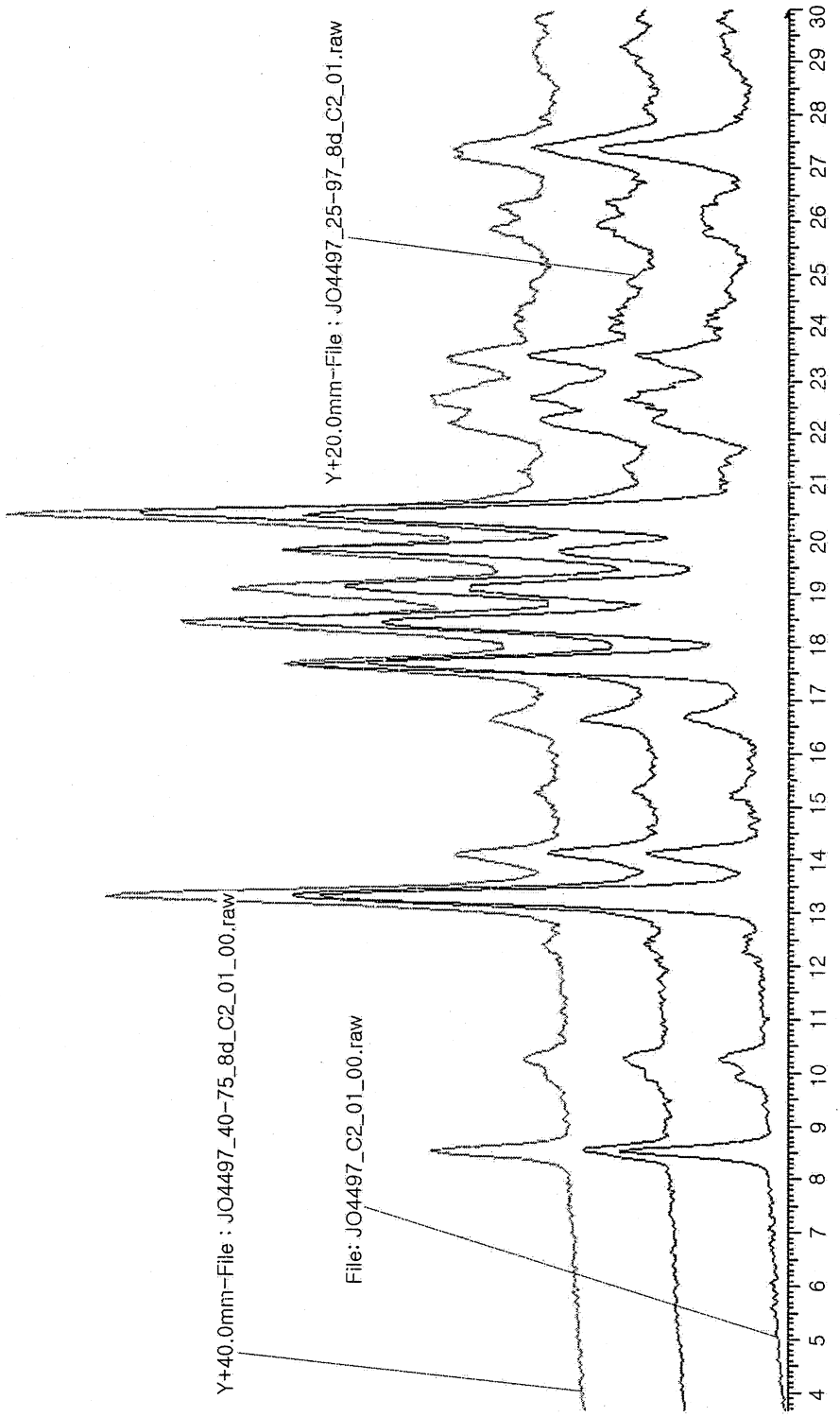

Y+20.0mm-File : JO4497_25-97_8d_C2_01.raw
Y+40.0mm-File : JO4497_40-75_8d_C2_01_00.raw
File: JO4497_C2_01_00.raw
Tỷ lệ 2-teta
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Fig.6b

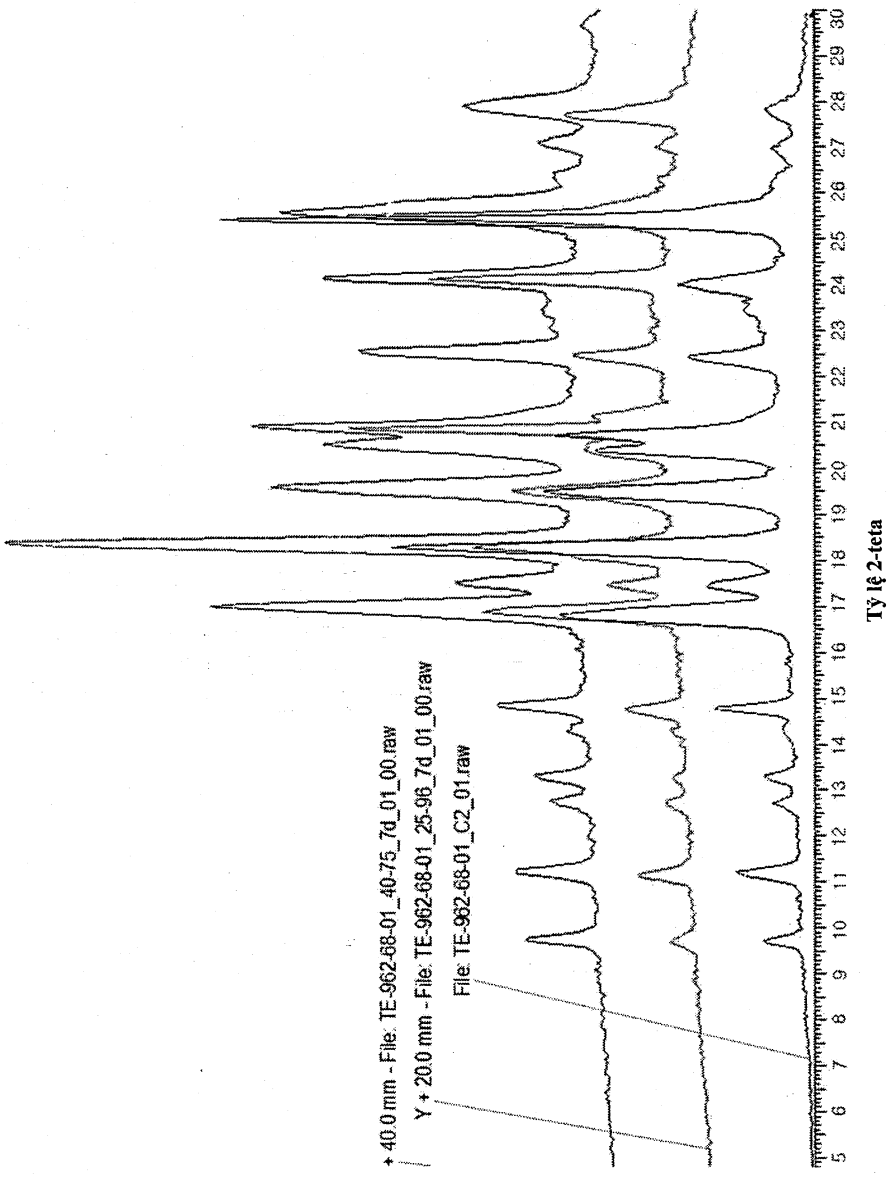

+ 40.0 mm - File: TE-962-68-01_40-75_7d_01_00.raw
Y + 20.0 mm - File: TE-962-68-01_25-96_7d_01_00.raw
File: TE-962-68-01_C2_01.raw
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
Tỷ lệ 2-teta

Fig.7

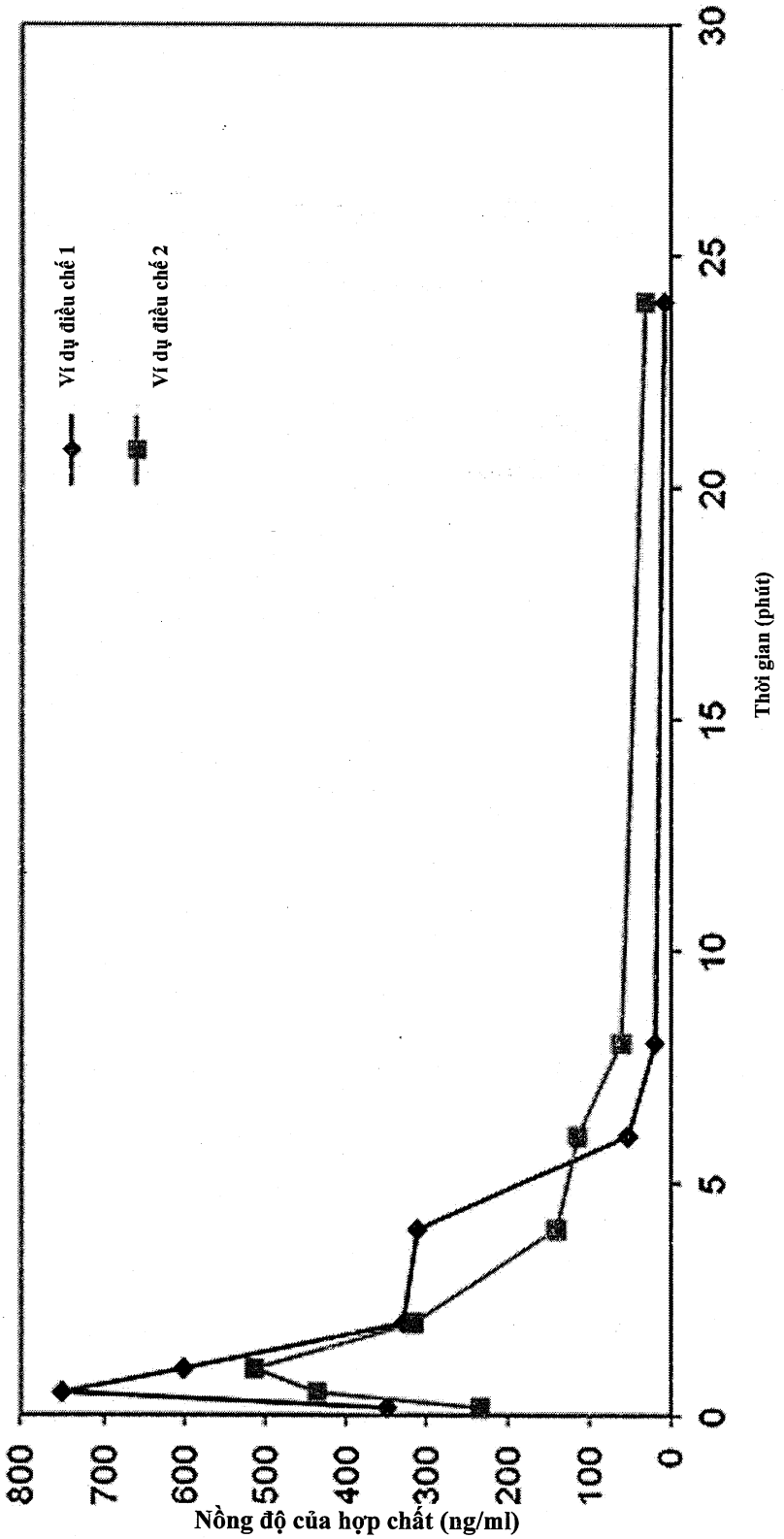

Ví dụ điều chế 1
Ví dụ điều chế 2
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
30
Nồng độ của hợp chất (ng/ml)
Thời gian (phút)

Fig.8a

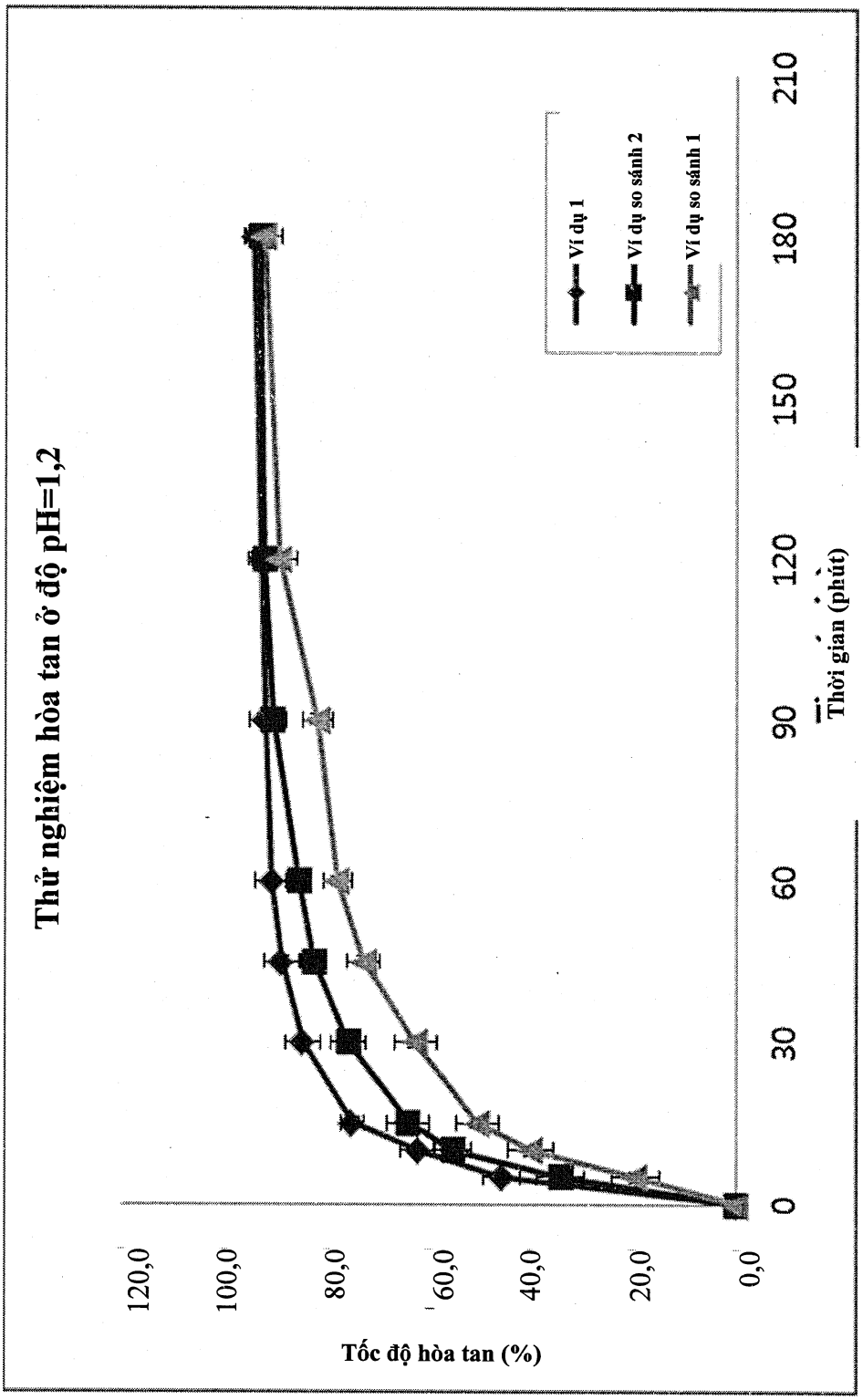

Thử nghiệm hòa tan ở độ pH=1,2
Ví dụ 1
Ví dụ so sánh 2
Ví dụ so sánh 1
Thời gian (phút)
Tốc độ hòa tan (%)
0
30
60
90
120
150
180
210
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0

Fig.8b

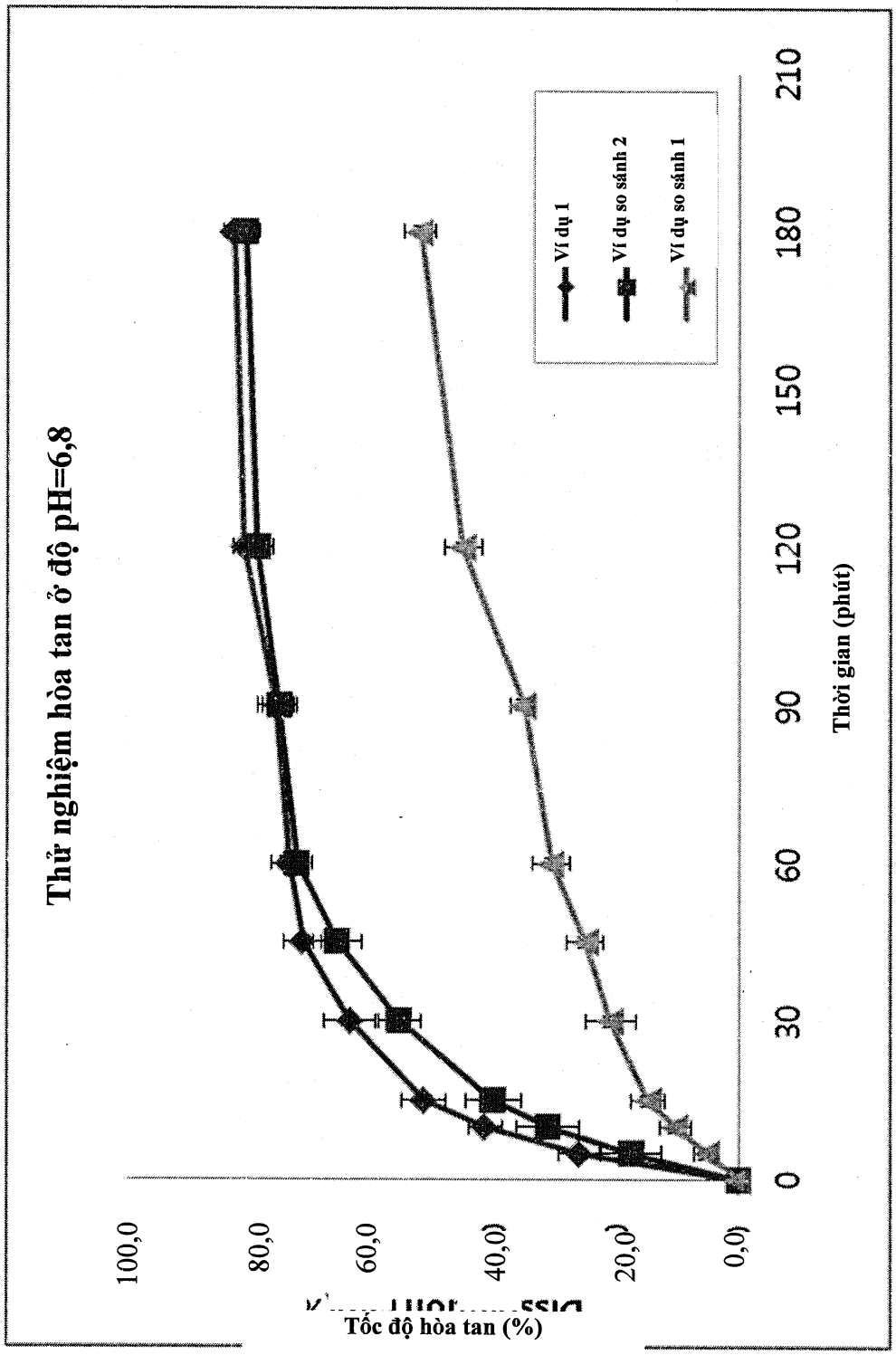

Thử nghiệm hòa tan ở độ pH=6,8
Ví dụ 1
Ví dụ so sánh 2
Ví dụ so sánh 1
Thời gian (phút)
Tốc độ hòa tan (%)
0
30
60
90
120
150
180
210
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0

Fig.9a

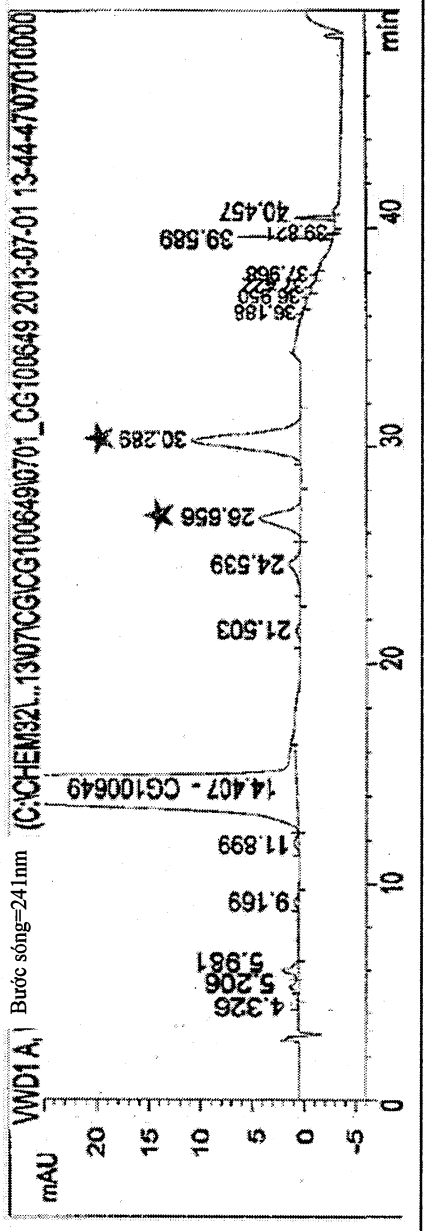
Điều kiện	Sắc ký đồ
Điều kiện bắt buộc ở mức cao trong 1 tuần	

Fig.9b

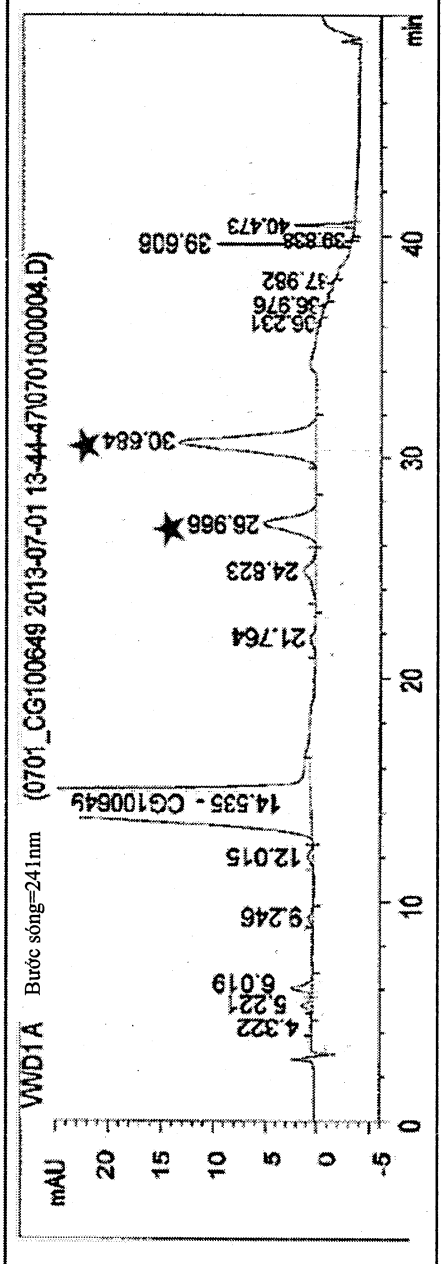
Điều kiện	Sắc ký đồ
Điều kiện bắt buộc ở mức cao trong 2 tuần	

Fig.9c

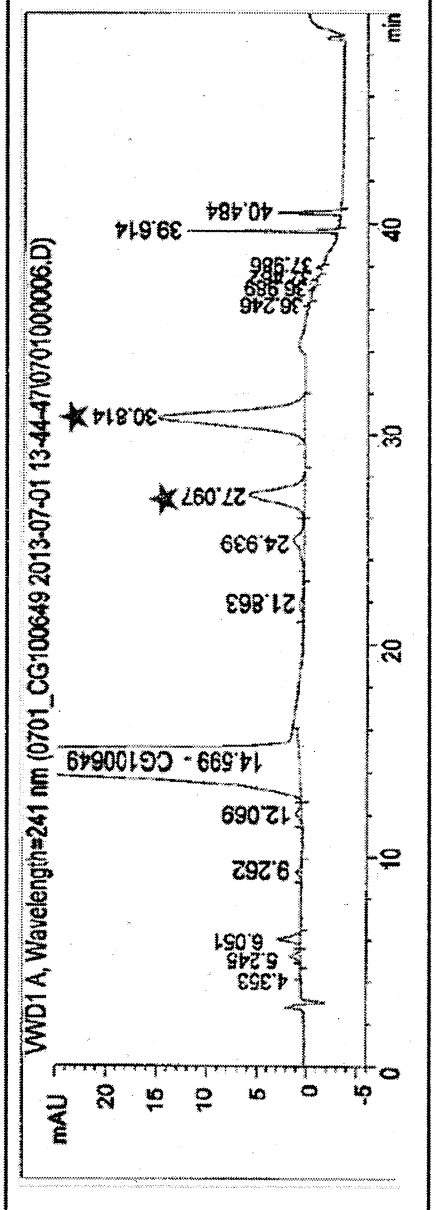
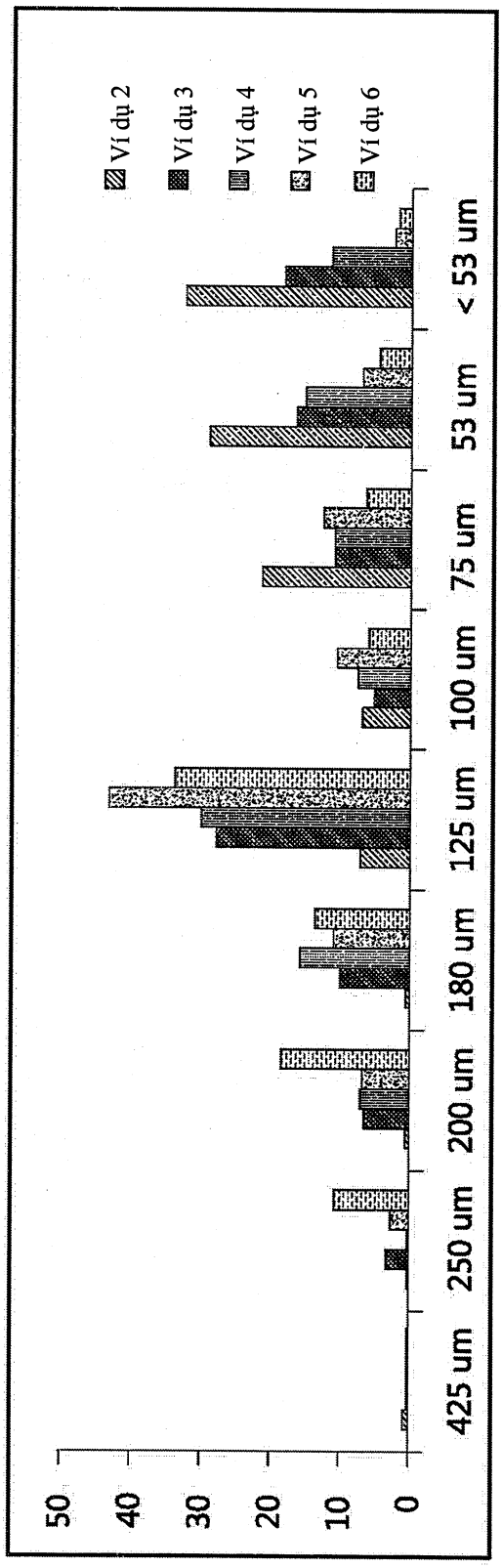
Điều kiện	Sắc ký đồ
Điều kiện bắt buộc ở mức cao trong 4 tuần	

Fig.10


Ví dụ 2
Ví dụ 3
Ví dụ 4
Ví dụ 5
Ví dụ 6
425 um
250 um
200 um
180 um
125 um
100 um
75 um
53 um
< 53 um
50
40
30
20
10
0