



(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) 
1-0019997

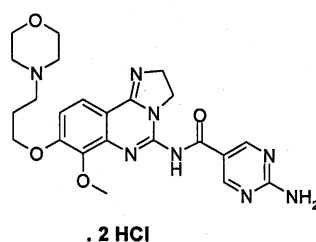
(51)⁷ **C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 35/00**

(13) **B**

-
- (21) 1-2013-03429 (22) 29.03.2012
(86) PCT/EP2012/055600 29.03.2012 (87) WO2012/136553 11.10.2012
(30) 11161111.7 05.04.2011 US
(45) 26.11.2018 368 (43) 25.02.2014 311
(73) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany
(72) PETERS, Jan, Georg (DE), MILITZER, Hans-Christian (DE), MULLER, Hartwig (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) **MUỐI CỦA HỢP CHẤT 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLIN ĐƯỢC THỂ, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến muối 2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua có công thức (II) sau:



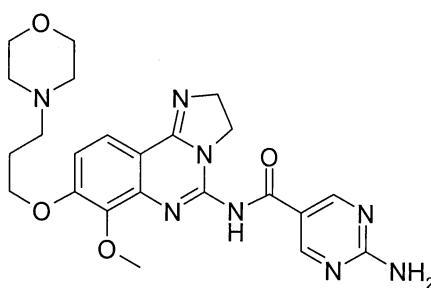
(II),

hoặc tautome, sovát hoặc hydrat của nó; và phương pháp điều chế muối này. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa muối dihydroclorua này, tổ hợp chứa muối dihydroclorua này và dược chất khác để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh lý, cụ thể là rối loạn tạo mạch và/hoặc tăng sinh quá mức, cụ thể hơn là để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, cụ thể hơn nữa là bệnh ung thư phổi; bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư ruột kết, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến:

- muối 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamid dihydroclorua có công thức (II):



. 2 HCl

(II),

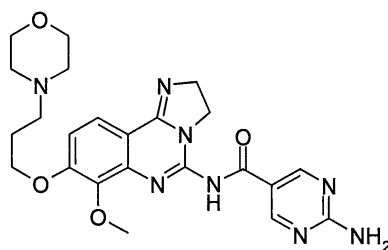
hoặc tautome, sovat hoặc hydrat của nó,

(dưới đây, được gọi là “muối theo sáng chế” hoặc “muối dihydroclorua”);

- phương pháp điều chế muối theo sáng chế;
- muối theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng bệnh;
- muối theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh;
- dược phẩm chứa muối theo sáng chế; và
- dược phẩm chứa muối theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức (I):



(I),

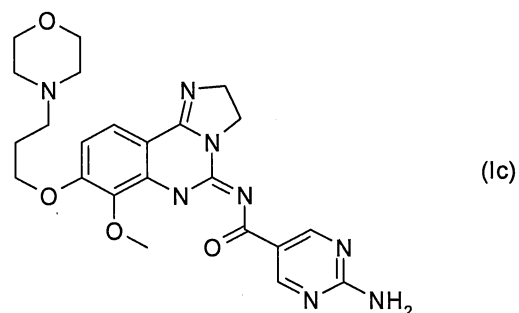
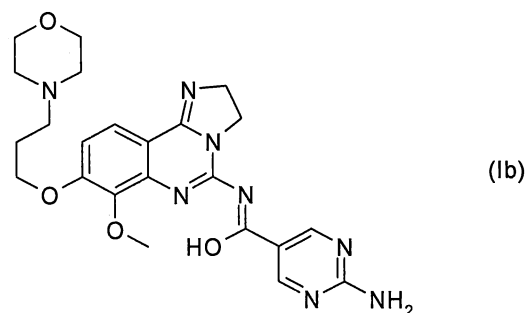
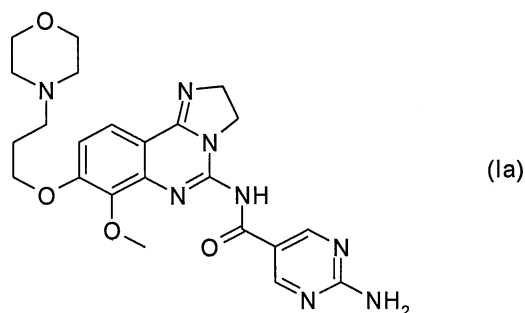
(sau đây được gọi là “hợp chất có công thức (I)” hoặc “bazơ tự do”), là hoạt chất điều trị bệnh ung thư độc quyền với cơ chế tác động mới, ức chế Nhóm I phosphatidylinositol-3-kinaza (PI3K). Nhóm kinaza này là đích thu hút do PI3K đóng vai trò trung tâm trong việc truyền tín hiệu tế bào từ các thụ thể bề mặt đối với sự sống sót và tăng sinh tế bào. Hợp chất có công thức (I) thể hiện phổ hoạt tính rộng đối với các khối u của nhiều loại mô, cả *in vitro* và *in vivo*.

Hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp theo các phương pháp được nêu trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2003/010377, được công bố số WO 04/029055 A1 ngày 08 tháng 4 năm 2004, trang 26 và các trang tiếp theo.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (I) được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/US2007/024985, được công bố số WO 2008/070150 A1 ngày 12 tháng 6 năm 2008, (nội dung của đơn sáng chế quốc tế này được trích dẫn trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo), như hợp chất của Ví dụ 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit. Hơn nữa, hợp chất có công thức (I), trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2008/070150, được mô tả ở trang 9 và các trang tiếp theo và có thể được tổng hợp theo các phương pháp được nêu trong đơn sáng chế quốc tế này ở trang 42 và các trang tiếp theo. Dữ liệu thử nghiệm sinh học đối với hợp chất có công thức (I) được nêu trong đơn sáng chế quốc tế này ở các trang từ 101 đến 107.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng tautome: tautome, đôi khi được gọi là tautome chuyển dịch proton, là hai hoặc nhiều hợp chất mà có liên quan bởi sự dịch chuyển của nguyên tử hydro được kèm theo bởi sự dịch chuyển của một hoặc nhiều liên kết đơn và một hoặc nhiều liên kết đôi liên kề.

Hợp chất có công thức (I), ví dụ, có thể tồn tại ở dạng tautome (Ia), dạng tautome (Ib) hoặc dạng tautome (Ic) hoặc có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp gồm dạng bất kỳ trong số các dạng này, như được mô tả dưới đây. Được dự định rằng tất cả các dạng tautome được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.



Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng solvat: solvat đối với mục đích của sáng chế là phức chất bao gồm dung môi và hợp chất có công thức (I) ở trạng thái rắn. Các solvat lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phức chất bao gồm hợp chất của sáng chế với ethanol hoặc metanol.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng hydrat: Hydrat là dạng đặc biệt của solvat, trong đó dung môi là nước.

Nói chung, đối với hợp chất có hoạt tính dược lý đã nêu, dạng dược dụng của hợp chất có hoạt tính dược lý này là mong muốn, từ quan điểm làm tăng hiệu quả dược lý của hợp chất có hoạt tính dược lý này, ví dụ, cải thiện các đặc tính vật lý, hóa học, như tính ổn định hóa học, tính ổn định vật lý, độ tan *in vivo*, cải thiện sự hấp thu của hợp chất có hoạt tính dược lý này *in vivo*, v.v.. Ngoài ra, lý tưởng nếu được chất này có dạng tinh thể ổn định mà có thể được tạo ra bằng phương pháp tin cậy. Các dạng vô định hình hoặc tinh thể có trật tự thấp (ví dụ, các dạng cấu trúc trung gian) là kém thu hút hơn do chúng có nguy cơ thay đổi dạng tồn tại về sau hoặc biến đổi các đặc tính vật lý.

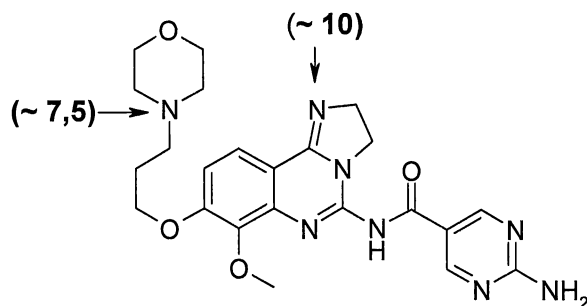
Tuy nhiên, hợp chất có công thức (I) (mà là bazơ tự do) chỉ có thể được điều chế ở dạng cấu trúc trung gian mà là ổn định ở dạng rắn, nhưng không ổn định ở 70°C trong dung dịch nước axit và có nguy cơ thay đổi dạng tồn tại như được nêu trên đây.

Sự tạo thành dạng muối tinh thể của bazơ tự do (I) có thể giải quyết vấn đề nêu trên đây khi các đặc tính của dạng này là có lợi so với các đặc tính của bazơ tự do (I). Trong nỗ lực điều chế các dạng muối tinh thể của (I), các tác giả sáng chế đã rút ra kinh nghiệm rằng việc điều chế các dạng muối tinh thể của (I) là không dễ dàng như việc điều chế có thể mong đợi đối với hợp chất mang tâm bazơ.

Hơn nữa, hợp chất có công thức (I) thể hiện độ tan rất thấp trong nước và trong hầu hết các dung môi hữu cơ. Với hai tâm rất bazơ (Bảng I, dưới đây), độ tan được cải thiện một cách mạnh mẽ trong môi trường axit. Do đó, việc tinh chế và xử lý cuối cùng của hợp chất có công thức (I) là một nhiệm vụ khó khăn.

Cấu trúc dưới đây thể hiện hợp chất có công thức (I), trong đó giá trị pKa được tính toán được đưa ra trong dấu ngoặc đơn.

Hợp chất có công thức (I)



Bảng I: Giá trị pKa của hợp chất có công thức (I):

<i>nhóm chức / giá trị pKa</i>	<i>thử nghiệm</i>	<i>tính được</i>
pKa (Imidazolinoamindin)	-	10,1
pKa (Morpholin)	-	từ 7,43 đến 7,5
pKa (Aminopyrimidin)	-	từ 1,99 đến 2,11

Cụ thể hơn là, đối với cấu trúc hóa học đơn nhất của hợp chất có công thức (I) trên đây, các đặc tính vật lý của hợp chất có công thức (I) không chỉ gây khó khăn cho quy trình hóa học, xử lý dược chất và sản xuất sản phẩm dược, mà còn gây khó khăn đáng kể khác đối với sự phát triển của phương pháp HPLC ổn định và đáng tin cậy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

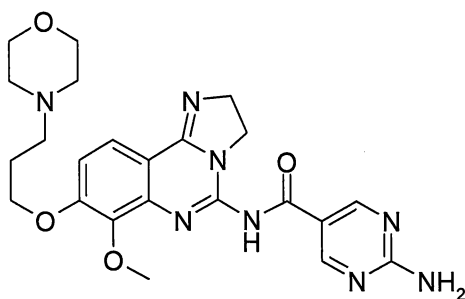
Mục đích của sáng chế nhằm tìm ra dạng dược dụng và dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) mà cho phép tinh chế nó một cách đáng tin cậy, ví dụ, bằng cách kết tinh, khi xem xét các vấn đề kỹ thuật đặc thù còn tồn tại và độ tan trong nước rất thấp, và phương pháp tinh chế này dễ xử lý (ví dụ, chất rắn chảy tự do).

Nhiều nỗ lực khác nhau đã được thực hiện để điều chế muối tinh thể của hợp chất có công thức (I). Việc điều chế các dạng muối tinh thể này đã cho thấy là khó khăn, nhìn chung không có giải pháp nào đạt được và trong vài trường hợp, sản phẩm dính giống gồm được tạo ra.

Ngạc nhiên là và điều này là cơ sở của sáng chế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng muối dihydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế (không có sự bộc lộ cụ thể nào mà đã được biết đến đối với kiến thức của tác giả sáng chế trong lĩnh vực này), có các đặc tính thuận lợi về mặt kỹ thuật, như xem trong phần thử nghiệm và phân kết luận của bản mô tả sáng chế này.

Do đó, sáng chế đề xuất:

- muối 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua có công thức (II):



. 2 HCl

(II),

hoặc tautome, sovat hoặc hydrat của nó,

(mà sau đây được gọi là “muối theo sáng chế” hoặc “muối dihydroclorua”);

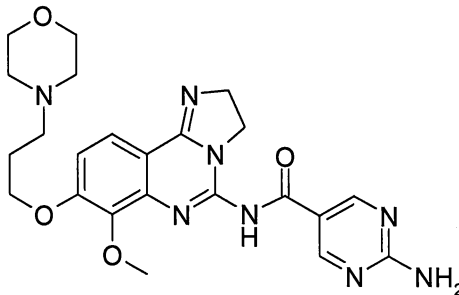
- phương pháp điều chế muối theo sáng chế;
- muối theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng bệnh;
- muối theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh, cụ thể là rối loạn tăng sinh tế bào quá mức và/hoặc sự tạo mạch, cụ thể hơn là để điều trị hoặc phòng bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư ruột kết, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú;
- dược phẩm chứa muối theo sáng chế; và

- dược phẩm chứa muối theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác.

Phương pháp điều chế muối theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế, phương pháp này bao gồm bước bổ sung axit clohydric vào hợp chất có công thức (I) hoặc ngược lại, bổ sung hợp chất có công thức (I) vào axit clohydric.

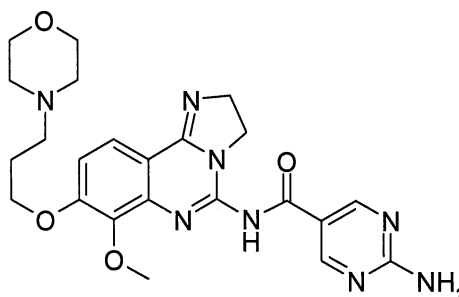
Theo phương án của sáng chế, phương pháp điều chế muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế bao gồm bước bổ sung axit clohydric vào hợp chất có công thức (I):



(I),

tốt hơn là, trong huyền phù,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua có công thức (II):



. 2 HCl

(II).

Theo phương án của sáng chế, phương pháp điều chế muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế bao gồm bước:

a) bổ sung axit clohydric, như dung dịch nước axit clohydric (32%) chẳng hạn, vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) trong môi trường, như nước chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ 20°C (+2°), cho đến khi đạt đến độ pH bằng từ 3 đến 4;

b) khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, trong khoảng thời gian, như trong nhiều hơn 10 phút chẳng hạn; và, tùy ý

c) lọc bỏ chất rắn thu được và rửa bánh lọc, như bằng nước chẳng hạn, sau đó điều chỉnh độ pH của phần dịch lọc đến độ pH bằng từ 1,8 đến 2,0 bằng cách sử dụng axit clohydric, như dung dịch nước axit clohydric (32%) chẳng hạn; và, tùy ý,

d) khuấy hỗn hợp trong khoảng thời gian, như 10 phút chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, bằng cách bổ sung etanol, tiếp theo khuấy tiếp trong khoảng thời gian, như trong 10 phút chẳng hạn; và, tùy ý,

e) bổ sung tinh thể dạng hạt, tùy ý tiếp theo là bổ sung etanol vào trong khoảng thời gian như trong 5 giờ chẳng hạn; và, tùy ý,

f) lọc bỏ dihydroclorua thu được có công thức (II), tùy ý rửa bằng hỗn hợp nước-etanol và tùy ý làm khô, như trong chân không chẳng hạn,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế.

Theo phương án của sáng chế, phương pháp điều chế muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế bao gồm các bước:

a) bổ sung axit clohydric vào hợp chất có công thức (I) trong axeton/nước hoặc etanol/nước chẳng hạn; và, sau đó, tùy ý,

b) gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như ở từ 40 đến 60°C chẳng hạn, như ở 50°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2 giờ chẳng hạn, như trong 0,5 giờ chẳng hạn; sau đó, tùy ý,

c) gia nhiệt tiếp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như ở từ 30 đến 40°C chẳng hạn, như ở 35°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian như nằm trong khoảng từ 1 đến 4 giờ chẳng hạn, kèm khuấy tùy ý huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như nằm trong khoảng từ 10 đến 45°C chẳng hạn, như ở 35°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian tốt hơn là nằm trong khoảng từ 12 đến 72 giờ chẳng hạn, như trong 72 giờ chẳng hạn, tùy ý tiếp theo là khuấy huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 0 đến 4 giờ, như 2 giờ chẳng hạn; và, tùy ý,

d) lọc, tùy ý rửa và làm khô,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế.

Theo phương án của sáng chế, phương pháp điều chế muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế là như sau:

axit clohydric là dung dịch nước axit clohydric đậm đặc (1,33g, HCl 36%) và được bổ sung vào hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp axeton/nước (50mL, tỷ lệ thể tích 8:2), tiếp theo là gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng thời gian 0,5 giờ, sau đó, tiếp theo là gia nhiệt tiếp, ở nhiệt độ 35°C, trong khoảng thời gian 72 giờ, sau đó, khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian 2 giờ, tiếp theo là lọc, rửa bằng hỗn hợp axeton/nước và làm khô trong lò chân không (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ), do đó tạo ra muối dihydroclorua có công thức (II) theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm và tổ hợp chứa muối như được đề cập trên đây, cùng với được chất kết hợp khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ IR của dihydroclorua có công thức (II);

Fig. 2 thể hiện phổ Raman của dihydroclorua có công thức (II);

Fig. 3 thể hiện phổ UV/VIS của dihydroclorua có công thức (II);

Fig. 4 thể hiện phổ ^1H -NMR của dihydroclorua có công thức (II);

Fig. 5 thể hiện phổ ^{13}C -NMR của dihydroclorua có công thức (II);

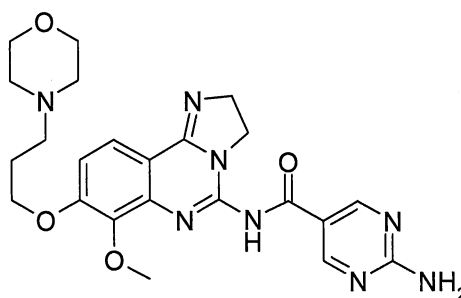
Fig. 6 thể hiện phổ ^{13}C -NMR của dihydroclorua có công thức (II); và

Fig. 7 thể hiện phổ khối của dihydroclorua có công thức (II).

Mô tả chi tiết sáng chế**Phản thực nghiệm**

Các thuật ngữ và các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong phần mô tả:

“Hợp chất có công thức (I)” hoặc “bazơ tự do” có nghĩa là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit có công thức (I):

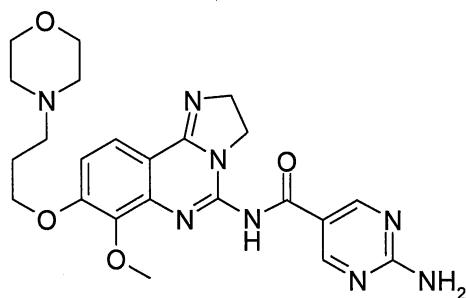


(I),

mà là hợp chất của Ví dụ 13 của công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2008/070150 A1 như được kể đến trên đây.

“DS” có nghĩa là “dược chất”, nghĩa là “hợp chất có công thức (I)” hoặc “bazo tự do”

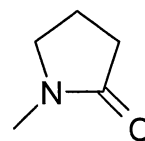
“Muối dihydroclorua có công thức (II)” hoặc “muối có công thức (II)” có nghĩa là 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]-quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua, mà là muối dihydroclorua có công thức (II):



. 2 HCl

(II) ;

“NMP” có nghĩa là N-metylpyrrolidinon (dung môi):



“XRPD” có nghĩa là “nhiều xạ bột tia X”: thiết bị được sử dụng để đo được đề cập như sau:

Hệ thống nhiễu xạ bột STOE:

Nhiều xạ kế: Truyền

Máy đơn sắc: Nguyên tố germani uốn cong (111)

Máy phát điện: 45kV, 35mA

Chiều dài bước sóng: 1,540598 Cu

Máy dò: PSD Tuyến tính

Chế độ quét: Truyền / Chuyển dịch PSD / Omega cố định

Kiểu quét: 2Theta:Omega

Các điều kiện trong phòng: 25°C, từ 40 đến 60%rF

“IC” có nghĩa là “Sắc ký ion”:

Thiết bị: Sắc ký ion của Merck với hệ khử nhiễu

Dò: Bộ phát hiện dẫn nhiệt, Fa. Metrohm

“TGA” có nghĩa là “Phân tích nhiệt trọng”:

Thiết bị: Máy phân tích nhiệt trọng TGA7 hoặc TGA 850e

Nhà sản xuất: Perkin Elmer hoặc Mettler-Toledo

Tốc độ gia nhiệt: 10 K/phút hoặc 5 K/phút

Khí đẩy (Spülgas): nitơ, từ 20 đến 30ml/phút

Chén nung (Tiegel): chén nung platin mở (offener Platin-Tiegel)

Chuẩn bị mẫu: không

“DSC” có nghĩa là “Đo nhiệt lượng quét vi sai”:

Thiết bị: Dụng cụ đo nhiệt lượng quét vi sai DSC 7 hoặc Pyris-1 hoặc DSC 821e

Nhà sản xuất: Perkin-Elmer hoặc Mettler-Toledo

Tốc độ gia nhiệt: 2 và 20 K/phút hoặc 5 K/phút

Khí đẩy (Spülgas): nitơ

Chén nung (Tiegel): Chén nung bằng nhôm không kín khí

Chuẩn bị mẫu: không

“DVS” có nghĩa là “Sự hấp thụ bề mặt hơi nước động lực”:

Thiết bị: Máy phân tích hấp thụ hơi nước động lực IGA Sorp của công ty Hiden Analytical.

Nhiệt độ vận hành là 25°C.

Chuẩn bị mẫu: không.

“Pred.” hoặc “predom.” có nghĩa là “phần lớn”.

CD toàn diện: đánh giá (đối tượng) đối với khả năng phát triển hóa học toàn diện.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1: Muối dihydroclorua có công thức (II)**

Thêm dung dịch nước axit clohydric đậm đặc (1,33g, HCl 36%) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức I (3g) trong hỗn hợp axeton/nước (50mL, tỷ lệ thể tích 8:2), không có thay đổi có thể quan sát được. Khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tách nguyên liệu dạng rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp axeton/ nước (tỷ lệ thể tích 8:2) và làm khô trong lò chân không (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được nguyên liệu mong muốn (3,2g, hiệu suất 93%). Lưu ý: các chất dạng rắn có các đặc trưng lọc có thể tác động.

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	72,8% trọng lượng, khoảng 97,8% % diện tích, tổng các tạp chất khoảng 2,2%	Chất lượng được cải thiện đáng kể đối với Mẫu A
IC, chất tạo muối % trọng lượng	10,3% trọng lượng	khoảng 1:2 muối
TGA	13,8% đến 70°C	
DSC	các đỉnh rộng (60°, 120°C)	
XRPD	tinh thể	khác nhau có thể do kết hợp với dung môi
Dùng kính hiển vi	Vi tinh thể, kết tụ	

Các kết quả XRPD thích hợp với các chất rắn được tạo thành là tinh thể.

Các kết quả IC thích hợp với sự tạo thành dihydroclorua.

Các kết quả TGA thích hợp với các chất rắn chứa dung môi và/hoặc nước từ 13 đến 14%.

HPLC phân tích DS% trọng lượng thích hợp với các chất rắn dihydroclorua chứa dung môi và/hoặc nước từ 13 đến 14%. Sự tích hợp diện tích HPLC thể hiện tạp chất 2,2%.

Tính ổn định như chất rắn:

Dihydroclorua có công thức (II) (100mg từ Ví dụ 4) được lưu trữ ở 90°C trong 1 tuần, sau đó được phân tích bằng HPLC.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	khoảng 65,6% trọng lượng	
HPLC, DS% diện tích	khoảng 98,2%; tổng tạp chất khoảng 1,8%	Ổn định

Độ tan trong nước:

Khuấy dihydroclorua có công thức (II) (500mg từ Ví dụ 4) ở 25°C trong 20 giờ trong nước (5mL). Lọc huyền phù thu được qua thiết bị lọc màng, đo độ pH của dung dịch thu được và xác định độ tan bằng HPLC. Phân tích nguyên liệu rắn được giữ lại trên thiết bị lọc bằng XRPD và TGA.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
Độ tan	> 8,8mg/100ml	
Độ pH	khoảng 2,4	Dung dịch bão hòa trong nước
XRPD (chất rắn còn lại)	tinh thể	Hầu như giống nhau; mở rộng không đáng kể của mạng lưới tinh thể (?)
TGA (chất rắn còn lại)	13,9% đến 200°C; 2,4% lớn hơn 200°C	

Dữ liệu độ tan bổ sung:

Dihydroclorua có công thức (II) được khuấy trong 20mL dung môi khác nhau trong 20 giờ ở 25°C. Trong tất cả các dung môi có nước, khoảng 2g dihydroclorua có công thức (II) được hòa tan hoàn toàn.

Dung môi	Độ tan
Axeton	0,3mg/100ml không hòa tan trên thực tế
Axetonitril	1,1mg/100ml không hòa tan trên thực tế
Etanol	24,8mg/100ml hòa tan rất ít
PEG400	301mg/100ml hòa tan ít
0,1M HCl	$\geq 8800\text{mg}/100\text{ml}$ hòa tan
Chất đệm độ pH = 4,5	$\geq 8900\text{mg}/100\text{ml}$ hòa tan
Chất đệm độ pH = 7,0	$\geq 8700\text{mg}/100\text{ml}$ hòa tan
Nước	$\geq 9400\text{mg}/100\text{ml}$ hòa tan

Độ tan trong dung dịch:

Tính ổn định thủy phân

Các dung dịch trong nước khác nhau (0,05% bazơ tự do có công thức (I); sau khi bổ sung 2-Propanol 50%, [dung dịch chất đệm được lọc bằng thiết bị lọc màng 0,5 μm]) được lưu trữ ở 25°C và 70°C trong 24 giờ và một tuần.

Điều kiện	Vẻ bề ngoài	Các tạp chất hữu cơ, tổng tất cả [% diện tích]	Các tạp chất hữu cơ, đơn lẻ [% diện tích]
Nước:			
Ban đầu	dung dịch có màu nhạt	2,79	0,25
24 giờ, 25°C	dung dịch có màu nhạt	3,43	0,23
24 giờ, 70°C	dung dịch có màu nhạt	58,00	25,89
1 tuần, 25°C	dung dịch có màu nhạt	5,33	0,54
1 tuần, 70°C	dung dịch có màu nhạt	98,59	45,44
Chất đệm độ pH = 7:			

Ban đầu	dung dịch mờ được tạo màu nhạt	3,15	0,23
24 giờ, 25°C	dung dịch mờ được tạo màu nhạt	3,22	0,20
24 giờ, 70°C	dung dịch có màu nhạt	56,06	23,25
1 tuần, 25°C	dung dịch mờ được tạo màu nhạt	4,85	0,82
1 tuần, 70°C	dung dịch có màu nhạt	97,65	39,01
0,1M HCl:			
Ban đầu	dung dịch có màu nhạt	5,87	1,13
24 giờ, 25°C	dung dịch có màu nhạt	8,75	1,90
24 giờ, 70°C	dung dịch có màu nhạt	92,49	22,82
1 tuần, 25°C	dung dịch có màu nhạt	24,27	7,15
1 tuần, 70°C	dung dịch có màu nhạt	100,00	25,48
0,1 M NaOH:			
Ban đầu	dung dịch có màu nhạt	30,72	6,51
24 giờ, 25°C	dung dịch có màu nhạt	45,40	10,02
24 giờ, 70°C	dung dịch có màu nhạt	99,88	23,94
1 tuần, 25°C	dung dịch có màu nhạt	86,64	22,03
1 tuần, 70°C	dung dịch có màu nhạt	99,90	32,63

Phổ IR và Raman

Thiết bị và các điều kiện đo

FT-IR / FT-Raman-Spectrometer	Bruker IFS 66v / Bruker RFS 100
Độ phân giải quang phổ	2 cm ⁻¹ / 2 cm ⁻¹
Số ảnh giao thoa	32 / 64
Phạm vi số sóng	từ 4000 đến 500 cm ⁻¹ / từ 3500 đến 100 cm ⁻¹
	1
Công suất laze	- / 350mW
Chuẩn bị mẫu	hạt KBr / dạng rắn trong ống thử nghiệm

Gán các dải đặc trưng

Bảng: Gán các giao động hoạt tính đặc trưng với quang phổ với ν $\equiv$ dao động kéo giãn; δ $\equiv$ dao động uốn; o.o.p. $\equiv$ ngoài mặt phẳng;

Cấu trúc được gán	Vị trí dải IR [cm^{-1}]	Vị trí dải Raman [cm^{-1}]
ν N-H	3336	-
ν =C-H	3176	3090
ν C-H	2942	từ 2990 đến 2963
ν NH ⁺	từ 2687 đến 2474	-
ν Amit I	1669	1664
ν C=C, ν C=N, δ N-H, Amit II	từ 1618 đến 1477	từ 1619 đến 1476
ν C-O	1285	1291
δ =C-H o.o.p.	812	-

ν $\equiv$ dao động kéo giãn; δ $\equiv$ dao động uốn; o.o.p. $\equiv$ ngoài mặt phẳng

Phổ IR được nêu trong Fig.1.

Phổ Raman được nêu trong Fig.2.

Phổ UV/VIS

Thiết bị và các điều kiện đo

Phổ kế UV/VIS	Varian Cary 4
Cuvet	Thạch anh (Quartz), 1 cm
Phạm vi số sóng	từ 200 đến 800nm
Dung dịch mẫu	4,67mg / 500mL nước
Dải	309nm

Phổ UV/VIS được nêu trong Fig.3.

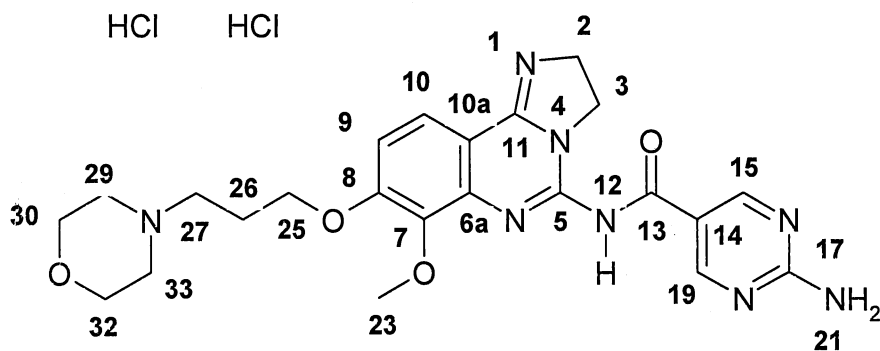
Phổ NMR

Phổ ^1H -NMR

Thiết bị và thông số thử nghiệm:

Phổ kế NMR	Bruker, mẫu Avance
Tần số hoạt động	500,13MHz
Dung môi	Dimetylsulfoxit (DMSO- d_6)
Chất tham chiếu nội	Tetrametylsilan (TMS)
Nồng độ	3,08mg/mL dung dịch
Đường kính của ống chứa mẫu	5mm
Nhiệt độ	khoảng 25°C
Kỹ thuật	Phương pháp biến đổi Fourier
Độ rộng quang phổ	20,65ppm
Độ phân giải số	0,079 Hz/Pt
Chiều dài xung	4,5 μ giây, 30° Góc flip xung
Thời gian đạt được	6,34 giây
Thời gian giãn	0,5 giây
Số phân rã cảm biến tự do	32

Công thức cấu trúc để gán các tín hiệu NMR



Độ chuyển dịch hóa học, độ bội tín hiệu, số nhân tương đối:

Nguyên tử H (a)	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)	Độ bội và hằng số liên kết (b)	Số nhân H/phân tử
H-26	2,32	M	2
H-29; H-33	3,11; 3,48	M; M	2; 2
H-30; H-32	3,83; 3,98	M; M	2; 2
H-27	3,29	M	2
-OCH ₃	4,00	S	3
H-25	4,37	T	2
H-2; H-3	4,47; 4,19	T; T	2; 2
H-9	7,39	D	1
NH ₂	7,54	S	2
H-10	8,21	D	1
H-16; H-20	8,97	S	1; 1
HCl	11,1; 12,6	bS; bS	1; 1
H-12	13,4	bS	1

a) Việc đánh số đề cập đến công thức cấu trúc để gán các tín hiệu NMR.

b) S = vạch đơn bS = vạch đơn rộng D = vạch đôi

T = vạch ba M = vạch bội

Phổ ¹H-NMR của dihydroclorua có công thức (II) được nêu trong Fig.4.

Phổ ¹³C-NMR

Thiết bị và tham số thử nghiệm

Phổ kế NMR	Bruker, mẫu Avance
Tần số hoạt động	125,76 MHz
Dung môi	Dimetylsulfoxit-d ₆ (DMSO)
Chất tham chiếu nội	Tetrametylsilan (TMS)
Nồng độ	37,2mg/mL dung dịch
Đường kính ống mẫu	5mm
Nhiệt độ	khoảng 27°C
Kỹ thuật	Phương pháp biến đổi Fourier
Chiều rộng quang phổ	240,95 ppm
Phân giải số	0,4624 Hz/Pt
Chiều dài xung	11,0μ giây, góc flip xung 90°
Thời gian đạt được	1,08 giây
Thời gian giãn	4 giây
Số phân rã cảm biến tự do	256

Độ chuyển dịch hóa học, độ bội tín hiệu, số nhân tương đối:

Nguyên tử C (a)	Độ chuyển dịch hóa học δ (ppm)	Độ bội và hằng số liên kết (b)	Số nhân C/phân tử
C-26	22,73	T	1
C-2; C-3	44,96; 45,65	T; T	1; 1
C-29; C-33	50,84	T	1; 1
C-27	53,01	T	1
OCH ₃	61,24	Q	1
C-30; C-32	63,03	T	1; 1
C-25	66,81	T	1
C-10a	100,79	S	1
C-9	112,17	D	1
C-15	118,16	S	1

C-10	123,86	D	1
C-6a	132,43	S	1
C-7	133,95	S	1
C-5	148,58	S	1
C-11	156,29	S	1
C-8	156,89	S	1
C-16; C-20	160,20	D	1; 1
C-18	164,61	S	1
C=O	175,65	S	1

a) Việc đánh số đề cập đến công thức cấu trúc để gán tín hiệu NMR.

b) S = vạch đơn (C) D = vạch đôi (CH) T = vạch ba (CH₂) Q = vạch bốn (CH₃)

Phổ ¹³C-NMR của dihydroclorua có công thức (II) được nêu trong các Fig.5 và 6.

Phổ khối

Các tham số thiết bị

Phổ khối

Waters ZQ

Chế độ ion hóa

ESI (phun điện tử-ion hóa)

Dung môi

CH₃CN/H₂O

Giải thích quang phổ

<u>Giá trị khối (<i>m/z</i>)</u>	<u>Cường độ tương đối (%)</u>	<u>Sự tạo thành ion</u>
481,2	46	(M + H) ⁺
354,1	5	(C ₁₆ H ₁₆ N ₇ O ₃) ⁺
261,7	26	(M + 2H + CH ₃ CN) ⁺²
241,2	100	(M + 2H) ⁺²

Phổ khối của dihydroclorua có công thức (II) được nêu trong Fig.7. Đề cập đến quang phổ đối với cường độ đỉnh tương đối.

Phân tích nguyên tố

Phân tích nguyên tố được thực hiện bởi Bayer Industry Services, Leverkusen, Germany.

Kết quả

Nguyên tố	Đo [%]	Tính toán [%]	Tính toán bao gồm 70% nước [%]	Mức chênh lệch
C	47,5	49,9	46,4	1,1
H	5,7	5,5	5,9	0,2
N	19,1	20,3	18,8	0,3
O	18,1	11,6	17,0	1,1
Cl	11,9	12,8	11,9	0,0
Tổng	102,3	100,1	100,0	-

Phân tích nguyên tố thích hợp với muối dihydroclorua có công thức II với 7% nước.

Ví dụ 2: Phương pháp khác để điều chế muối dihydroclorua có công thức (II)

Thêm 183g dung dịch nước axit clohydric (32%) vào huyền phù chứa 366g hợp chất có công thức (I) trong 1015g nước trong khi duy trì ở nhiệt độ ở 20°C (+/-2°) cho đến khi đạt đến độ pH bằng từ 3 đến 4. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 10 phút. Lọc và rửa bánh lọc bằng 82g nước bổ sung. Điều chỉnh phần dịch lọc đến pH bằng từ 1,8 đến 2,0 bằng cách sử dụng dung dịch nước axit clohydric (32%). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, thêm 146g etanol (100%) và khuấy trong 10 phút nữa. Thêm 1g tinh thể dạng hạt vào, tiếp theo 1592g etanol trong 5 giờ. Loại bỏ chất thu được bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp nước-etanol và làm khô trong chân không để thu được 410g (97%) dihydroclorua có công thức (II) có độ tinh khiết >99% theo HPLC.

Ví dụ so sánh 1: Monohydroclorua của hợp chất có công thức (I)

Thêm dung dịch axit clohydric đậm đặc (89 μ L, 1,07mmol, 1,0 đương lượng, HCl 36%) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (0,5g, 1,04mmol) trong hỗn hợp axeton/nước (9mL, tỷ lệ thể tích 8:2). Quan sát sự thay đổi có thể nhìn thấy trong hỗn hợp, nhưng không thu được dung dịch hoàn toàn. Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày, sau đó nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ chất rắn được tạo huyền phù còn lại bằng cách lọc, rửa bằng axeton/nước, (tỷ lệ thể tích 8:2) và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được sản phẩm mong muốn (0,5g).

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS % trọng lượng	khoảng 85,8% trọng lượng, khoảng 98,4% % diện tích, tổng các tạp chất khoảng 1,6%	Chất lượng được cải thiện đáng kể đối với Mê A
IC, % trọng lượng chất tạo muối	6,0% trọng lượng	khoảng 1:1 muối
TGA	6,3% đến 200°C	
DSC	đỉnh rộng ở 75°C	
XRPD	Chủ yếu là vô định hình	
Soi kính hiển vi	n. t.	

Các kết quả cho thấy rằng monohydroclorua tinh thể không được tạo thành. Mặc dù tạp chất của bazơ được cải thiện bằng thử nghiệm, không có nghiên cứu nào khác được thực hiện, do nguyên liệu chủ yếu là vô định hình.

Ví dụ so sánh 2: Muối bis (hydro sulfat) của hợp chất có công thức (I)

Thêm dung dịch axit sulfuric đậm đặc (213mg, H₂SO₄ 96%, 2 đương lượng) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (0,5g, 0,103mmol) trong hỗn hợp axeton/nước (9mL, 9:1 thể tích). Quan sát sự thay đổi có thể nhìn thấy trong hỗn hợp, nhưng không thu được dung dịch hoàn toàn. Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Tách chất rắn được tạo huyền phù còn lại bằng cách lọc, rửa (axeton/nước, 9:1 thể tích) và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được khoảng 30mg sản phẩm mong muốn.

Ví dụ so sánh 3: Muối axit xitric của hợp chất có công thức (I)

Thêm axit xitric (2,4g, 10,2mmol, 1,6 đương lượng) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (3,0g, 6,24mmol) trong hỗn hợp etanol / nước (50mL, 1:2 thể tích). Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy đến 35°C, thêm 25ml nước và 100ml etanol vào và tiếp tục khuấy ở 35°C trong 2 giờ. Làm mát dung dịch hoàn toàn thu được đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 3 ngày. Tách chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng 10ml etanol và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 24 giờ) để thu được sản phẩm mong muốn (3,8g, hiệu suất 90%). Lưu ý: việc lọc nguyên liệu này là rất chậm.

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	64,1% trọng lượng, 98,1 % diện tích, tổng các tạp chất 1,9%	
IC, chất tạo muối % trọng lượng	30,2% trọng lượng	> 1:1 muối
TGA	3,8% % trọng lượng cho đến 50°C; 29,4% ở từ 130 đến 200°C	
DSC	Các đỉnh rộng	nấu chảy kèm phân hủy
XRPD	Tinh thể	lượng đáng kể của bazơ tự do có thể phát hiện
Soi kính hiển vi	Vi tinh thể; kết tụ	

Tất cả các kết quả cho thấy rằng muối có thực không được tạo ra mà là hỗn hợp gồm muối của axit xitric, bazơ tự do và/hoặc axit xitric.

Độ ổn định ở dạng rắn:

Muối của axit xitric của hợp chất có công thức (I) (100mg từ Ví dụ so sánh 3) được lưu trữ ở 90°C trong 1 tuần.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	62,7% trọng lượng	
HPLC, DS% diện tích	96,3%	Không ổn định không đáng kể; Tổng các tạp chất cao hơn không đáng kể (3,7% so với 1,9%)

Độ tan trong nước:

Muối của axit xitric của hợp chất có công thức (I) (500mg từ Ví dụ so sánh 3) được khuấy ở 25°C trong 20 giờ trong nước (5mL). Lọc huyền phù thu được qua thiết bị lọc màng, đo độ pH của dung dịch và xác định độ tan bằng HPLC. Nguyên liệu dạng rắn trên thiết bị lọc được phân tích bằng XRPD và TGA.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
độ tan	khoảng 8,5mg/100ml	
độ pH	3,9	Dung dịch bão hòa trong nước
XRPD (chất rắn còn lại)	Các tín hiệu rộng	Thay đổi đáng kể; ít tinh thể
TGA (chất rắn còn lại)	4,4% ở từ 30° đến 120°C; 27% ở từ 120° đến 250°C	

Ví dụ so sánh 4: Muối của axit succinic của hợp chất có công thức (I)

Thêm axit succinic (1,48g, 12,5mmol, 2 đương lượng) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (3,0g, 6,24mmol) trong hỗn hợp axeton/nước (50mL, tỷ lệ thể tích 8:2) để tạo ra huyền phù có màu trắng. Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Vẻ bề ngoài của hỗn hợp không thay đổi đáng kể trong thời gian này. Loại bỏ chất rắn

thu được bằng cách lọc, rửa bằng một vài ml hỗn hợp axeton/ nước (tỷ lệ thể tích 8:2) và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được sản phẩm mong muốn (3,4 g, 91%).

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	75,6% trọng lượng, khoảng 97,6% % diện tích, tổng các tạp chất khoảng 2,4%	
IC, chất tạo muối % trọng lượng	15,1% trọng lượng	< 1:1 muối
TGA	3,2% đến 50°C; 17,6% ở từ 140 đến 220°C	Tương tự với bazơ tự do
DSC	Đỉnh rộng	Tương tự với bazơ tự do
XRPD	Chủ yếu là tinh thể	Lượng đáng kể của bazơ tự do có thể phát hiện
Soi kính hiển vi	Kết tụ	

Các đặc trưng nêu trên gợi ý rằng muối đồng nhất theo đúng tỷ lệ mà là hỗn hợp gồm succinat và bazơ tự do.

Tính ổn định như chất rắn:

Muối với axit succinic của hợp chất có công thức (I) (100mg từ Ví dụ so sánh 4) được lưu trữ ở 90°C trong 1 tuần.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	48,4% trọng lượng	Chất rắn có màu nâu nhạt sau 1 tuần 90°C
HPLC, % diện tích DS	khoảng 97,6% (tổng các tạp chất khoảng 2,4%)	Không ổn định

Độ tan trong nước:

Khuấy muối với axit succinic của hợp chất có công thức (I) (500mg từ Ví dụ so sánh 4) trong nước (5mL) ở 25°C trong 20 giờ. Lọc huyền phù thu được qua thiết bị lọc màng, đo độ pH của dung dịch và xác định độ tan bằng HPLC. Phân tích nguyên liệu rắn được giữ lại trên thiết bị lọc bằng XRPD và TGA.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
độ tan	khoảng 5,5 mg/100ml	
độ pH	4,7	Dung dịch bão hòa trong nước
XRPD (chất rắn còn lại)	Tinh thể riêng phần	Thay đổi đáng kể; vô định hình một phần; bazơ tự do có thể phát hiện
TGA (chất rắn còn lại)	5,5% ở từ 30° đến 120°C; 15% ở từ 120° đến 240°C	

Ví dụ so sánh 5: Muối với axit maleic của hợp chất có công thức (I)

Thêm axit maleic (1,45g, 12,5 mmol, 2,0 đương lượng) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (3,0g, 6,24mmol) trong hỗn hợp axeton/nước (50mL, tỷ lệ thể tích 8:2) để tạo ra dung dịch hầu như hoàn toàn mà trở thành huyền phù sau 5

phút. Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày, tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tách chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp axeton/nước (tỷ lệ thể tích 8:2) và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được sản phẩm mong muốn (4,0g, 90%). Lưu ý: việc lọc nguyên liệu này tiến triển tốt.

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	62,7% trọng lượng, khoảng 95,2% % diện tích, tổng các tạp chất khoảng 4,8%	
IC, chất tạo muối % trọng lượng	30,7% trọng lượng	khoảng 1:2 muối
TGA	5,8% cho đến 50°C; 3,7% ở từ 80 đến 150°C; 20,7% ở từ 160 đến 210°C	
DSC	các đỉnh rộng	
XRPD	tinh thể	các khác nhau prob. do sự tích hợp dung môi; không có bazơ tự do có thể phát hiện
Soi kính hiển vi	tinh thể	

Kết quả cho biết rằng dimaleat tinh thể được tạo thành. Độ tinh khiết của bazơ không được cải thiện do sự tạo thành muối trong trường hợp này.

Tính ổn định như chất rắn:

Muối với axit maleic của hợp chất có công thức (I) (100mg từ Ví dụ so sánh 5) được lưu trữ ở 90°C trong 1 tuần.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	59,4% trọng lượng	
HPLC, DS % diện tích	khoảng 96,9% (tổng các tạp chất khoảng 3,1%)	Ổn định

Độ tan trong nước:

Khuấy muối với axit maleic của hợp chất có công thức (I) (500mg từ Ví dụ so sánh 5) trong nước (5mL) ở 25°C trong 20 giờ. Lọc huyền phù thu được qua thiết bị lọc màng, đo độ pH của dung dịch và xác định độ tan bằng HPLC. Phân tích nguyên liệu rắn được giữ lại trên thiết bị lọc bằng XRPD và TGA.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
độ tan	> 8,1 mg/100ml	
độ pH	3,1	Dung dịch bão hòa trong nước
XRPD (chất rắn còn lại)	tinh thể	Hầu như giống nhau; mở rộng không đáng kể ở mạng lưới tinh thể (?)
TGA (chất rắn còn lại)	8% ở từ 30° đến 90°C; 2,5% ở từ 100° đến 150°C; 14% lớn hơn 150°C	

Ví dụ so sánh 6: Muối với axit metansulphonic của hợp chất có công thức (I)

Thêm axit metansulphonic (1,2g, 12,5mmol, 2 đương lượng) vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) (3,0g, 6,24mmol) trong hỗn hợp axeton/nước (50mL, 9:1 thể tích) để tạo ra nguyên liệu dính. Gia nhiệt hỗn hợp kèm khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ, tiếp theo 35°C trong 3 ngày. Về bên ngoài của hỗn hợp không thay đổi đáng kể trong thời gian này. Thêm axeton bổ sung (50mL) vào hỗn hợp và tiếp tục khuấy ở

nhệt độ trong phòng trong 5 ngày nữa, thu được huyền phù có thể lọc cùng với nguyên liệu dính. Loại bỏ huyền phù bằng cách lọc, rửa bằng axeton và làm khô (40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ) để thu được sản phẩm mong muốn (3,5g, 83,3%).

Mô tả đặc điểm:

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	62,9% trọng lượng, khoảng 96,1% % diện tích, tổng các tạp chất khoảng 3,9%	
IC, chất tạo muối % trọng lượng	26,4 % trọng lượng	khoảng 1:2 muối
TGA	6,3% ở từ 30 đến 100°C; 22% ở 220°C (phân hủy)	
DSC	Các đỉnh rộng	
XRPD	Chủ yếu là tinh thể	Vô định hình một phần
Soi kính hiển vi	Vi tinh thể, kết tụ	

Tất cả kết quả cho thấy rằng muối dimesylat tinh thể có thể được tạo thành. Hiển nhiên là, các điều kiện kết tinh tùy ý không được phát hiện và/hoặc dimesylat là rất dễ bị ảnh hưởng bởi các điều kiện tạo thành của nó do nguyên liệu là vô định hình một phần. Dạng đa hình được tạo ra cho đến nay dường như có thể hấp thụ dung môi/nước.

Tính ổn định như chất rắn:

Muối của axit metansulphonic của hợp chất có công thức (I) (100mg từ Ví dụ so sánh 6) được lưu trữ ở 90°C trong 1 tuần.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
HPLC, DS% trọng lượng	59,5 % trọng lượng	
HPLC, % diện tích DS	khoảng 96,7% (tổng các tạp chất khoảng 3,3%)	Ổn định

Độ tan trong nước:

Khuấy muối với axit metansulphonic của hợp chất có công thức (I) (500mg từ Ví dụ so sánh 6) ở 25°C trong 20 giờ trong nước (5mL). Hòa tan hầu như hoàn toàn mẫu. Lọc hỗn hợp thu được qua thiết bị lọc màng, đo độ pH của dung dịch và xác định độ tan bằng HPLC. Tuy nhiên, không đủ nguyên liệu dạng rắn để cho phép phân tích tiếp sau khi lọc.

Phương pháp phân tích	Kết quả	Bình luận
độ tan	> 8,3mg/100ml	
độ pH	khoảng 2,3	Dung dịch bão hòa trong nước
XRPD (chất rắn còn lại)	n. t.	
TGA (chất rắn còn lại)	n. t.	

Kết luận

Theo quan điểm hóa lý, muối dihydroclorua có công thức (II) (Ví dụ 4) của sáng chế tạo ra các kết quả kỹ thuật đáng ngạc nhiên như thấy được trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và Ví dụ so sánh, trên đây, như được tổng kết trong Bảng 5, dưới đây:

Bảng 5

Đặc tính	Axit xitric (Ví dụ so sánh 3)	Axit succinic (Ví dụ so sánh 4)	Axit maleic (Ví dụ so sánh 5)	Axit me- sulfonic (Ví dụ so sánh 6)	Axit clohydric (Ví dụ 1)	Hợp chất có công thức (I) (bazơ tự do)	Tiêu chuẩn
hóa học lượng pháp	khoảng 1 : 1	khoảng 1 : 1	khoảng 1 : 2	khoảng 1 : 2	1 : 2		dựa trên HPLC/IC
quy trình hóa học	O	—	O	—	O	—	hiệu suất, xử lý cuối cùng
độ tinh khiết	+	+	O	O	+	O	HPLC% diện tích
tính ổn định của muối	O	—	+	n.d.	++	n.a.	sự phân tán với/trong nước
tinh thể	O	—	+	O	++	O	XRPD
hydrat					khoảng 4 H ₂ O		1 tuần ở độ ẩm tương đối 95%; độ tan trong nước
độ tan trong nước	khoảng 8,5	khoảng 5,5	> 8,1	> 8,3	> 8,8	—	16 giờ ở 25°C (mg/100ml)
dung dịch ổn định nhiệt	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	O	24 giờ ở 70°C; 1 tuần ở 25°C
chất rắn ổn định nhiệt	+	— —	+	+	+	++	1 tuần ở 90°C
CD toàn diện	O	— —	O	— —	+	O	

— — rất không thuận lợi

— không thuận lợi

O : bình thường

+ : thuận lợi

++ : rất thuận lợi

n.a.: không thể áp dụng

n.f.: không tìm thấy

n.d.: không được xác định; không có dung dịch trong suốt sau khi lọc, có thể là do sự tạo thành mixen.

Thứ nhất, như đã thấy từ Ví dụ so sánh 1, ngạc nhiên là, kết quả cho thấy rằng monohydroclorua tinh thể của hợp chất có công thức (I) không được tạo thành: chủ yếu là ở dạng vô định hình. Trái lại, như đã thấy từ Ví dụ 1, muối dihydroclorua có công thức (II) có thể tạo thành ở dạng tinh thể, muối dihydroclorua này ổn định. Muối dihydroclorua tinh thể là ổn định đối với việc tái chuyển đổi thành bazơ tự do trong nước.

Hơn nữa, muối dihydroclorua của sáng chế có tính ổn định tốt hơn trong nước so với các muối khác được kể đến. Điều này có nghĩa rằng muối không trở lại thành bazơ tự do trong nước trong các điều kiện được thử nghiệm, nghĩa là sự kết tủa của bazơ tự do không xảy ra.

Độ kết tinh của muối dihydroclorua theo sáng chế là tốt hơn so với muối monohydroclorua (mà được phát hiện chủ yếu ở dạng vô định hình trong XRPD).

Thứ hai, như đã thấy từ Ví dụ so sánh 5, (bảng mô tả đặc trưng), dựa trên kết quả XRPD, các đánh giá là có sự khác nhau ở muối maleat của hợp chất có công thức (I) của Ví dụ so sánh 5: như được kể đến, sự khác nhau này có thể là do sự tích hợp dung môi. Hơn nữa, có thể nhìn thấy được từ Ví dụ so sánh 5 rằng độ tinh khiết của bazơ không được cải thiện do sự tạo thành muối maleat. Trái lại, như đã thấy trong Ví dụ 1 (muối dihydroclorua của sáng chế), có thể nhìn thấy được rằng độ tinh khiết của bazơ tự do được cải thiện do sự tạo thành muối dihydroclorua.

Hơn nữa, chất lượng của dược chất được cải thiện khi tạo thành muối dihydroclorua.

Hơn nữa, đặc tính thuận lợi khác về mặt kỹ thuật của muối dihydroclorua (II) của sáng chế là dạng muối tinh thể lý tưởng sẽ hỗ trợ hơn nữa giúp cải thiện quy trình tinh chế và xử lý cuối cùng: có thể ổn định như chất rắn hoặc trong dung dịch và nằm

trong chiến lược lương y (ví dụ, muối theo sáng chế hòa tan một cách nhanh chóng hơn so với hợp chất có công thức (I) (bazơ tự do), mà có thuận lợi kỹ thuật rõ ràng.

Do đó, tổng thể như đã thấy từ Bảng 5, trên đây, ngay nhiên là dihydroclorua có sự thuận lợi về độ tinh khiết, tính ổn định muối, tinh thể và độ tan trong nước.

Hơn nữa, rất quan trọng là, như đã thấy trong các thử nghiệm sinh hóa PI3K α và PI3K β : bazơ tự do và muối dihydroclorua thể hiện các hoạt tính tương tự trong các thử nghiệm sinh hóa PI3K α và PI3K β . Hiệu lực tốt hơn không đáng kể với dạng muối dihydroclorua có thể là do độ tan được cải thiện. Rõ ràng là, điều này là rất thuận lợi.

Dược phẩm chứa muối theo sáng chế

Như được đề cập trên đây, muối theo sáng chế có thể ở dạng dược phẩm mà sử dụng ngay được dùng cùng một lúc, đồng thời, riêng rẽ hoặc theo trình tự. Các thành phần có thể được dùng một cách độc lập với nhau qua đường miệng, trong tĩnh mạch, cục bộ, dùng khu trú, trong bụng hoặc qua đường mũi.

Dược phẩm này có thể được dùng để đạt được tác dụng dược lý mong muốn bằng cách dùng cho người bệnh cần điều trị này. Người bệnh, đối với mục đích của sáng chế, là động vật có vú bao gồm con người, cần điều trị đối với tình trạng bệnh hoặc bệnh cụ thể. Do đó, sáng chế bao gồm muối theo sáng chế mà ở dạng dược phẩm mà bao gồm chất mang dược dụng và lượng hữu hiệu dược phẩm của muối này. Tốt hơn là, chất mang dược dụng là chất mang mà tương đối không độc và không có hại cho người bệnh ở các nồng độ thích hợp với hoạt tính hữu hiệu của hoạt chất sao cho các tác dụng phụ bất kỳ có thể gán cho chất mang không làm mất các tác dụng có lợi của thành phần và/hoặc dược phẩm. Tốt hơn là, lượng hữu hiệu dược phẩm của kết hợp mà lượng đó tạo ra kết quả hoặc tạo ra tác động đối với tình trạng bệnh cụ thể được điều trị. Các muối theo sáng chế có thể được dùng với chất mang dược dụng đã biết đến trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các dạng đơn vị liều thông thường hữu hiệu bất kỳ, bao gồm dược phẩm giải phóng tức thì, chậm hoặc theo thời gian, dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, cục bộ, qua đường mũi, qua đường mắt, qua đường thị giác, qua trực tràng, qua âm đạo và qua các đường dùng tương tự.

Để dùng qua đường miệng, muối có thể được bào chế thành dược phẩm dạng rắn hoặc dạng lỏng như viên nang, viên nhộng, viên nén, viên ngậm dẹp, viên hình thoi, nẫu chảy, bột, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương và có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để bào chế dược phẩm. Các dạng liều đơn vị dạng rắn có thể là viên nang và có thể là loại gelatin vỏ cứng hoặc mềm thông thường chứa, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn và chất làm đầy trợ như lactoza, sucroza, canxi phosphat và tinh bột ngô.

Theo phương án khác, muối theo sáng chế có thể được tạo viên nén với các gốc của viên nén thông thường như lactoza, sucroza và tinh bột ngô kết hợp với các chất gắn kết như cây keo, tinh bột ngô hoặc gelatin, chất gây phân rã nhằm mục đích trợ giúp cho việc phá vỡ và hoàn tan viên nén sau khi dùng như tinh bột khoai tây, axit alginic, tinh bột ngô và gôm guar, gôm tragacan, cây keo, chất bôi trơn nhằm mục đích cải thiện dòng chảy của hạt viên nén và cải thiện sự dính của nguyên liệu viên nén vào bề mặt của khuôn và máy dập viên nén, ví dụ, bột talc, axit stearic hoặc magie, canxi hoặc kẽm stearat, thuốc nhuộm, chất tạo màu và chất tạo hương như dầu bạc hà, dầu cây lộc đề hoặc hương anh đào, nhằm mục đích làm tăng cường chất lượng thẩm mỹ của viên nén và làm cho chúng có thể chấp nhận nhiều hơn đối với người bệnh. Các tá dược thích hợp để sử dụng trong dạng liều dạng lỏng dùng qua đường miệng bao gồm dicanxi phosphat và chất pha loãng như nước và rượu, ví dụ, etanol, rượu benzylic và rượu polyetylen, có hoặc không có sự bổ sung chất hoạt động bề mặt được dùng, chất tạo huyền phù hoặc chất nhũ hóa. Các nguyên liệu khác nhau khác có thể có mặt như chất bao ngoài hoặc theo cách khác làm thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều. Ví dụ, viên nén, viên nhộng hoặc viên nang có thể được bao ngoài bằng sen-lắc, đường hoặc cả hai.

Chế phẩm dạng bột và hạt có thể phân tán được là thích hợp để bào chế huyền phù trong nước. Chúng tạo ra hoạt chất trong hỗn hợp với chất gây phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất gây phân tán hoặc chất làm ướt và chất tạo huyền phù được minh họa bằng, ví dụ, bởi các ví dụ được đề cập trên đây. Các tá dược bổ sung, ví dụ các chất tạo ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo màu được mô tả trên đây, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật như parafin dạng lỏng hoặc hỗn hợp của các dầu thực vật. Các chất nhũ hóa thích hợp có thể là (1) gồm có trong tự nhiên như gồm keo và gồm tragacan, (2) phosphatit có trong tự nhiên như đậu nành và lexitin, (3) các este hoặc este riêng phần thu được từ các axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ, sorbitan monooleat, (4) các sản phẩm ngưng tụ của các este riêng phần với etylen oxit, ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các nhũ tương cũng có thể chứa chất tạo ngọt và chất tạo hương vị.

Huyền phù trong dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù hoạt chất trong dầu thực vật như, ví dụ dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa hoặc dầu khoáng như parafin dạng lỏng. Huyền phù có dầu có thể chứa chất làm đặc như, ví dụ, sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetylic. Huyền phù này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ, etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat; một hoặc nhiều chất tạo màu; một hoặc nhiều chất tạo hương vị; và một hoặc nhiều chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin.

Xi-rô và cồn ngọt có thể được bào chế với chất tạo ngọt như, ví dụ, glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các dược phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu tính viêm và chất bảo quản, như metyl và propyl paraben như chất tạo hương vị và chất tạo màu.

Muối theo sáng chế cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, tức là, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mắt, trong hoạt dịch, trong cơ hoặc trong màng bụng, như liều có thể tiêm chứa hợp chất tốt hơn là trong chất pha loãng sinh lý dụng với chất mang dược phẩm mà có thể là chất lỏng vô trùng hoặc hỗn hợp gồm chất lỏng như nước, nước muối, dextroza trong nước hoặc dung dịch đường có liên quan, rượu như etanol, isopropanol hoặc rượu hexadexyl, glycol như propylen glycol hoặc polyetylen glycol, glyxerol ketal như 2,2-dimetyl-1,1-dioxolan-4-metanol, các ete như poly(etylen glycol) 400, dầu, axit béo, este của axit béo hoặc glyxerit của axit béo hoặc glyxerit của axit béo được axetyl hóa, có hoặc không có sự bổ sung chất hoạt động bề mặt được dụng như xà phòng hoặc chất tẩy rửa, chất tạo huyền phù như

pectin, carbome, metyxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza hoặc carboxymetyl-xenluloza hoặc chất hỗ trợ được khác.

Minh họa về các dầu mà có thể được sử dụng trong dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa của sáng chế là các dầu có nguồn gốc từ dầu mỏ, động vật, thực vật hoặc tổng hợp, ví dụ dầu lạc, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu ôliu, mỡ và dầu khoáng. Các axit béo thích hợp bao gồm axit oleic, axit stearic, axit isostearic và axit myristic. Các este của axit béo thích hợp là, ví dụ, etyl oleat và isopropyl myristat. Các xà phòng thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm của axit béo, amoni và trietanolamin và các chất tẩy rửa thích hợp bao gồm chất tẩy rửa cation, ví dụ dimetyl dialkyl amoni halogenua, alkyl pyridin halogenua và alkylamin axetat; các chất tẩy rửa anion, ví dụ, alkyl, aryl và olefin sulfonat, alkyl, olefin, ete và monoglyxerit sulfat và các sulfosuccinat; các chất tẩy rửa không ion, ví dụ, amin oxit béo, các alkanolamit của axit béo và poly(oxyetylen-oxypropylen) hoặc etylen oxit hoặc copolyme propylen oxit; và các chất tẩy rửa lưỡng tính, ví dụ, alkyl-beta-aminopropionat và muối 2-alkylimidazolin amoni bậc bốn, cũng như các hỗn hợp.

Thông thường, dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa theo sáng chế sẽ chứa khoảng từ 0,5% đến 25% trọng lượng hoạt chất trong dung dịch. Tốt hơn là, các chất bảo quản và các chất đệm cũng có thể được sử dụng. Để làm giảm thiểu hoặc loại bỏ sự kích thích ở vị trí tiêm, các dược phẩm này có thể chứa chất hoạt động bề mặt không ion có sự cân bằng ưa nước-ưa lipid (HLB) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 12 đến 17. Tốt hơn là, lượng chất hoạt động bề mặt trong dược phẩm nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng. Chất hoạt động bề mặt có thể là thành phần đơn lẻ có HLB trên đây hoặc có thể là hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần có HLB mong muốn.

Minh họa về các chất hoạt động bề mặt trong dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là nhóm este của axit béo polyetylen sorbitan, ví dụ, sorbitan monooleat và sản phẩm cộng có trọng lượng phân tử cao của etylen oxit với gốc kỵ nước, được tạo thành bởi sự ngưng tụ của propylen oxit với propylen glycol.

Dược phẩm có thể ở dạng huyền phù trong nước vô trùng có thể tiêm. Huyền phù này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng chất gây phân tán hoặc chất làm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp như, ví dụ, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm keo; các chất gây phân tán hoặc chất làm ướt mà có thể là phosphatit xuất hiện tự nhiên như lexithin, sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo, ví dụ, polyoxyetylen stearat, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ, heptadeca-etyleneoxyxetanol, sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este riêng phần thu được từ axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat hoặc sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este riêng phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat.

Dược phẩm vô trùng có thể tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng có thể tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc tổ dùng ngoài đường tiêu hóa. Các chất pha loãng và dung môi mà có thể được dùng là, ví dụ nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương và dung dịch glucoza đẳng trương. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Đối với mục đích này, dầu cố định thơm ngọt bất kỳ có thể được dùng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong dược phẩm có thể tiêm.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng viên thuốc đạn để dùng dược chất qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn dược chất với tá dược không kích thích thích hợp mà là dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng là dạng lỏng ở nhiệt độ của trực tràng và do đó sẽ nấu chảy trong trực tràng để giải phóng dược chất. Các vật liệu này là, ví dụ, bơ cacao và polyetylen glycol.

Dược phẩm khác được dùng trong các phương pháp của sáng chế sử dụng thiết bị phân phối qua da ("miếng đắp"). Các miếng đắp dùng qua da này có thể được sử dụng để tạo ra sự truyền liên tục hoặc gián đoạn các hợp chất của sáng chế với lượng có kiểm soát. Cấu trúc và việc sử dụng miếng đắp qua da để phân phối các dược chất là đã được biết đến trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,023,252, cấp ngày

11 tháng 6 năm 1991, nội dung của patent này được đưa ra trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo). Các miếng đắp này có thể được tạo cấu trúc để phân phối liên tục, mạch đập hoặc theo yêu cầu các dược chất.

Dược phẩm giải phóng có kiểm soát để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm liposom, vi hình cầu polyme và dược phẩm dạng gel polyme và các dược phẩm đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Có thể mong muốn hoặc cần thiết phải đưa dược phẩm vào người bệnh qua thiết bị phân phối cơ học. Cấu trúc và việc sử dụng các thiết bị phân phối cơ học để phân phối dược chất là đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật trực tiếp, ví dụ, để dùng dược chất trực tiếp vào não thường bao gồm đặt ống thông phân phối dược chất vào hệ hệ não thất của người bệnh để bắt cầu máu não. Một hệ phân phối có thể cấy dưới da này, được sử dụng để chuyển các chất vào các vùng tổ chức cụ thể của cơ thể, được mô tả trong patent Mỹ số 5,011,472, cấp ngày 30 tháng 4 năm 1991.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các thành phần pha trộn được dùng thông thường khác, thường được gọi là chất mang hoặc chất pha loãng, nếu cần hoặc nếu muốn. Các quy trình thông thường để bào chế dược phẩm ở các dạng liều thích hợp có thể được sử dụng. Các thành phần này và các quy trình bao gồm các quy trình được mô tả trong các ấn phẩm tham chiếu sau đây, nội dung của mỗi ấn phẩm này được đưa ra trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo: Powell, M.F. *et al*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; và Nema, S. *et al*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171. Thông thường, các thành phần dùng trong dược phẩm mà có thể được sử dụng nếu cần để bào chế dược phẩm dùng cho đường dùng được dự định của nó bao gồm:

các chất axit hóa (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit axetic, axit xitric, axit fumaric, axit clohydric, axit nitric);

các chất kiềm hóa (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dung dịch amoniac, amoni carbonat, dietanolamin, monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri carbonat, natri hydroxit, trietanolamin, trolamin);

các chất hấp phụ (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xenluloza dạng bột và than hoạt tính);

các chất đẩy sol khí (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở cacbon dioxit, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ và CClF_3);

các chất thay thế không khí (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nitơ và agon);

các chất bảo quản chống nấm (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit benzoic, butylparaben, etylparaben, metylparaben, propylparaben, natri benzoat);

các chất bảo quản chống vi sinh vật (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở benzalkoni clorua, benzethoni clorua, rượu benzylic, xetylpýridini clorua, clobutanol, phenol, rượu phenyletylic, phenyl thủy ngân nitrat và thimerosal);

các chất chống oxy hóa (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit ascorbic, ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, axit hypophospho, monothioglyxerol, propyl galat, natri ascorbat, natri bisulfit, natri formaldehyt sulfoxylat, natri metabisulfit);

các chất liên kết (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các polyme khối, cao su tự nhiên và tổng hợp, polyacrylat, polyuretan, silicon, polysiloxan và copolyme styren-butadien);

các chất tạo đệm (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở kali metaphosphat, dikali phosphat, natri axetat, natri xitrat khan và natri xitrat dihydrat);

các chất mang (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xi-rô keo, xi-rô thơm, cốm ngọt thơm, xi-rô đỏ anh đào, xi-rô cacao, xi-rô cam, xi-rô, dầu ngô, dầu khoáng, dầu lạc, dầu vừng, natri clorua kìm hãm vi khuẩn dùng để tiêm và nước kìm hãm vi khuẩn dùng để tiêm);

các chất tạo chelat (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở edetat dinatri và axit edetic);

các chất tạo màu (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở FD&C Red số 3, FD&C Red số 20, FD&C màu vàng số 6, FD&C màu xanh số 2, D&C màu xanh lá cây số 5, D&C màu cam số 5, D&C Red số 8, màu nâu nhạt và màu đỏ sắt III oxit);

các chất làm trong (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bentonit);

các chất nhũ hóa (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở keo, xetomacrogol, rượu xetylic, glyxeryl monostearat, lexithin, sorbitan monooleat, polyoxyetylen 50 monostearat);

các chất bao nang (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở gelatin và xenluloza axetat phtalat);

các chất tạo hương vị (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dầu cây hổi, dầu cây quế, cacao, tinh dầu bạc hà, dầu cam, dầu bạc hà và vanilin);

các chất làm ẩm (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glyxerol, propylen glycol và sorbitol);

các chất làm mịn (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dầu khoáng và glyxerin);

các dầu (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dầu lạc, dầu khoáng, dầu ôliu, dầu lạc, dầu vừng và dầu thực vật);

các gốc mỡ (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở mỡ lông cừu, thuốc mỡ ưa nước, thuốc mỡ polyetylen glycol, mỡ, mỡ ưa nước, mỡ màu trắng, mỡ màu vàng và mỡ nước hoa hồng);

các chất tăng cường thẩm thấu (phân phối qua da) (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rượu monohydroxy hoặc polyhydroxy, các rượu có hóa trị một hoặc nhiều hóa trị, rượu béo bão hòa hoặc không bão hòa, este béo bão hòa hoặc

không bão hòa, axit dicarboxylic bão hòa hoặc không bão hòa, các dầu thiết yếu, các dẫn xuất phosphatidyl, xephalin, terpen, amit, ete, keton và ure);

các chất dẻo hóa (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở diethyl phtalat và glyxerol);

các dung môi (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, glyxerol, isopropanol, dầu khoáng, axit oleic, dầu lạc, nước tinh khiết, nước dùng để tiêm, nước vô trùng dùng để tiêm và nước vô trùng dùng để rửa);

các chất tạo hồ cứng (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở rượu xetylic, sáp xetyl este, sáp vi tinh thể, parafin, rượu stearyllic, sáp màu trắng và sáp màu vàng);

các chất nền dùng cho thuốc đạn (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bơ cacao và polyetylen glycol (các hỗn hợp));

các chất hoạt động bề mặt (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở benzalkoni clorua, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbate 80, natri lauryl sulfat và sorbitan mono-palmitat);

chất tạo huyền phù (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở thạch, bentonit, carbome, carboxymetylxenluloza natri, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, cao lanh, metylxenluloza, tragacan và veegum);

các chất tạo ngọt (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở aspartam, dextroza, glyxerol, manitol, propylen glycol, sacarin natri, sorbitol và sucroza);

các chất chống dính viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở magie stearat và bột talc);

các chất gắn kết viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở keo, axit alginic, carboxymetylxenluloza natri, đường có thể nén, etylxenluloza, gelatin, glucoza dạng lỏng, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon không liên kết ngang và tinh bột được gelatin hóa trước);

các chất làm loãng viên nén và viên nang (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxi phosphat hai bazo, cao lanh, lactoza, manitol, xenluloza dạng vi tinh thể, xenluloza dạng bột, canxi carbonat được kết tủa, natri carbonat, natri phosphat, sorbitol và tinh bột);

các chất bao ngoài viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở glucoza dạng lỏng, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat và sen-lắc);

các tá dược nén trực tiếp viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxit phosphat hai bazo);

các chất gây phân rã viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit alginic, carboxymetylxenluloza canxi, xenluloza dạng vi tinh thể, kali polacrilin, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, natri alginat, natri tinh bột glycolat và tinh bột);

các chất làm trượt viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở silic dioxit dạng keo, tinh bột ngô và bột talc);

các chất bôi trơn viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở canxi stearat, magie stearat, dầu khoáng, axit stearic và kẽm stearat);

các chất tạo nở viên nén/viên nang (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở titan dioxit);

các chất làm bóng viên nén (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở sáp cây cọ sáp và sáp màu trắng);

các chất làm đặc (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở sáp ong, rượu xetyl và parafin);

các chất đẳng trương (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở dextroza và natri clorua);

các chất làm tăng cường độ nhót (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở axit alginic, bentonit, carbome, carboxymethylxenluloza natri, metylxenluloza, polyvinyl pyrolidon, natri alginat và tragacan); và

các chất làm ướt (các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở heptadecetylen oxyxetanol, lexithin, sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitol monooleat và polyoxyetylen stearat).

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được minh họa như sau:

Dung dịch vô trùng dùng trong tĩnh mạch: 5mg/mL dung dịch chứa hợp chất mong muốn theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng nước vô trùng, có thể tiệt trùng và độ pH được điều chỉnh, nếu cần. Pha loãng dung dịch để dùng đến từ 1 đến 2mg/mL bằng dextroza 5% vô trùng và được dùng như truyền trong tĩnh mạch trong khoảng 60 phút.

Bột được làm khô lạnh để dùng trong tĩnh mạch: Dược phẩm vô trùng có thể được bào chế với (i) từ 100 đến 1000mg hợp chất mong muốn của sáng chế như bột được làm khô lạnh, (ii) từ 32 đến 327mg/mL natri xitrat và (iii) từ 300 đến 3000mg Dextran 40. Dược phẩm này hoàn nguyên với nước muối vô trùng, có thể tiệt trùng hoặc dextroza 5% đến nồng độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20mg/mL, mà được pha loãng tiếp bằng nước muối hoặc dextroza 5% đến từ 0,2 đến 0,4mg/mL và được dùng liều cao trong tĩnh mạch hoặc bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong từ 15 đến 60 phút.

Huyền phù dùng trong cơ: Dung dịch hoặc huyền phù sau đây có thể được bào chế, để tiêm trong cơ:

50mg/mL hợp chất mong muốn, không hòa tan trong nước của sáng chế

5mg/mL natri carboxymethylxenluloza

4mg/mL TWEEN 80

9mg/mL natri clorua

9mg/mL rượu benzylic

Nang vỏ cứng: Số lượng lớn nang đơn vị được tạo ra bằng cách làm đầy các nang gelatin cứng hai phần tiêu chuẩn, mỗi phần với 100mg hoạt chất dạng bột, 150mg lactoza, 50mg xenluloza và 6mg magie stearat.

Nang gelatin mềm: Hỗn hợp gồm hoạt chất trong dầu có thể tiêu hóa như dầu đậu nành, dầu hạt bông hoặc dầu ôliu được tạo ra và được tiêm bằng các phương tiện bơm dịch chuyển tích cực vào gelatin nấu chảy để tạo ra nang gelatin mềm chứa 100mg hoạt chất. Rửa và làm khô các nang. Hoạt chất có thể được hòa tan trong hỗn hợp gồm polyetylen glycol, glyxerin và sorbitol để tạo ra hỗn hợp thuốc trộn lẫn được với nước.

Viên nén: Số lượng lớn viên nén được tạo ra bằng các quy trình thông thường sao cho đơn vị liều là 100mg hoạt chất, 0,2mg silic dioxit dạng keo, 5mg magie stearat, 275mg xenluloza dạng vi tinh thể, 11mg tinh bột và 98,8mg lactoza. Các chất phủ ngoài chứa nước và không chứa nước thích hợp có thể được áp dụng để làm tăng vị ngon, cải thiện tính thanh lịch và ổn định hoặc làm chậm sự hấp thụ.

Viên nén/Viên nang giải phóng tức thì: Có các dạng liều dùng qua đường miệng ở dạng rắn được bào chế bằng các quy trình thông thường và mới. Các đơn vị này được dùng qua đường miệng mà không cần nước để gây vỡ tức thì và phân phối thuốc. Hoạt chất được trộn trong chất lỏng chứa thành phần như đường, gelatin, pectin và chất tạo ngọt. Các chất lỏng này được hóa rắn thành các viên nén hoặc viên ngậm dạng rắn bằng cách làm khô lạnh và các kỹ thuật chiết trạng thái rắn. Các dược chất có thể được nén với đường và polyme đàn hồi nhớt và đàn hồi nhiệt hoặc các thành phần sủi bọt để tạo ra các chất nền xốp nhằm mục đích giải phóng tức thì, mà không cần nước.

Phương pháp điều trị bệnh ung thư

Trong bản mô tả sáng chế này, thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm, nhưng không giới hạn đến, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư não, bệnh ung thư các cơ quan có khả năng sinh sản, bệnh ung thư đường tiêu hóa, bệnh ung thư đường niệu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp và các di căn xa của chúng. Các rối loạn này cũng bao gồm bệnh đa u tủy, bệnh ung thư hạch bạch huyết, xacôm và bệnh bạch cầu.

Các ví dụ về bệnh ung thư vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô ống dẫn xâm lấn, ung thư biểu mô thùy con xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn tại chỗ và ung thư biểu mô thùy con tại chỗ.

Các ví dụ về bệnh ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ, cũng như ung thư biểu mô phế quản và u nguyên bào phổi.

Cá ví dụ về bệnh ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u thần kinh đệm cuống não và dưới đồi, u bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u ngoại bì thần kinh và khối u tuyến tủy.

Các khối u của các cơ quan sinh sản của giống đực bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư tuyến tiền liệt và tinh hoàn. Các khối u của các cơ quan sinh sản của giống cái bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư màng trong dạ con, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như xacôm tử cung.

Các khối u thuộc đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hậu môn, kết tràng, trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tuyến tụy, trực tràng, ruột non và các bệnh ung thư tuyến nước bọt.

Các khối u của đường tiết niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và các bệnh ung thư thận hình nhú.

Các bệnh ung thư mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở khối u ác tính trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Các ví dụ về bệnh ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô tế bào gan (ung thư biểu mô tế bào gan có hoặc không có biến thể bursar sợi phân tầng), ung thư đường mật (ung thư biểu mô ống mật trong gan) và ung thư đường mật tế bào gan hỗn hợp.

Các bệnh ung thư da bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư biểu mô tế bào hình vảy, xacôm Kaposi, khối u ác tính, bệnh ung thư da tế bào Merkel và bệnh ung thư da không ác tính.

Các bệnh ung thư đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, bệnh ung thư miệng hầu, bệnh ung thư miệng và khoang miệng và tế bào hình vảy.

Bệnh ung thư hạch bạch huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh ung thư hạch bạch huyết liên quan đến bệnh AIDS, bệnh ung thư hạch bạch huyết không Hodgkin, ung thư hạch bạch huyết tế bào T thuộc da, ung thư hạch bạch huyết Burkitt, bệnh Hodgkin và ung thư hạch bạch huyết thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các xacôm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xacôm mô mềm, xacôm xương, u mô bào xơ ác tính, bệnh bạch cầu tế bào xacôm và bệnh ung thư mô liên kết.

Các bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính và bệnh bạch cầu tế bào có tóc.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp để sử dụng muối theo sáng chế, để điều trị bệnh ung thư, như được mô tả dưới đây, cụ thể là NSCLC ở động vật có vú, CRC, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú. Muối theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế, phong bế, khử, làm giảm, v.v sự tăng sinh tế bào và/hoặc sự phân chia tế bào và/hoặc gây ra sự gây chết tế bào theo chương trình, trong điều trị hoặc phòng bệnh ung thư, cụ thể là NSCLC, CRC, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú. Phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú cần điều trị này, bao gồm cả con người, dùng lượng của kết hợp của sáng chế hoặc muối được dùng, chất đồng phân, chất đa hình, chất trao đổi, hydrat, solvat hoặc este của nó; v.v mà hữu hiệu để điều trị hoặc phòng bệnh ung thư, cụ thể là NSCLC, CRC, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú.

Thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” như được nêu trong bản mô tả sáng chế này thường được sử dụng để, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chống lại, làm nhẹ, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng bệnh, v.v, của bệnh hoặc rối loạn, như bệnh ung thư biểu mô.

Liều và cách dùng

Dựa trên các kỹ thuật phòng thí nghiệm tiêu chuẩn đã được biết đến để đánh giá các hợp chất hữu ích để điều trị hoặc phòng bệnh ung thư, cụ thể là NSCLC, CRC, khối u ác tính, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh ung thư vú, bằng các thử nghiệm gây độc tiêu chuẩn và bằng các thử nghiệm dược lý tiêu chuẩn để xác định việc điều trị tình trạng bệnh được xác định trên đây ở động vật có vú và bằng cách so sánh các kết quả này với các kết quả của các thuốc đã được biết đến mà được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này, liều hữu hiệu của muối theo sáng chế có thể dễ dàng được xác định đối với điều trị theo chỉ định. Lượng hoạt chất được sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh có thể thay đổi rộng rãi theo nhiều sự suy xét, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kết hợp và đơn vị liều cụ thể được dùng, phương thức dùng, thời gian dùng, tuổi và giới tính của người bệnh được điều trị và bản chất và phạm vi của tình trạng bệnh được điều trị.

Thông thường, tổng lượng của hoạt chất được dùng sẽ nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng/ngày và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng/ngày. Các chế độ liều hữu ích về mặt lâm sàng sẽ thay đổi nằm trong khoảng từ một đến ba lần dùng liều một ngày đến dùng liều một lần hàng bốn tuần. Ngoài ra, "các ngày nghỉ dược chất", trong đó người bệnh không được dùng liều dược chất trong khoảng thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng tổng thể giữa tác dụng dược lý và tính dung nạp. Liều đơn vị có thể chứa khoảng từ 0,5mg đến 1,500mg hoạt chất và có thể được dùng một hoặc nhiều lần/ngày hoặc ít hơn một lần một ngày. Tốt hơn là, liều hàng ngày trung bình để dùng bằng cách tiêm, bao gồm tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da và ngoài đường tiêu hóa và sử dụng các kỹ thuật truyền sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn là, chế độ liều qua trực tràng hàng ngày trung bình sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn là, chế độ liều trung bình hàng

ngày qua âm đạo sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Tốt hơn là, chế độ liều trung bình hàng ngày dùng cục bộ sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200mg được dùng trong khoảng từ một lần đến bốn lần hàng ngày. Tốt hơn là, nồng độ dùng qua da là nồng độ cần để duy trì liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Tốt hơn là, chế độ liều trung bình hàng ngày bằng cách xông sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Chế độ liều khởi đầu cụ thể hoặc liên tục đối với mỗi người bệnh sẽ thay đổi theo bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh như được xác định bởi thầy thuốc chẩn đoán, hoạt tính của kết hợp cụ thể được dùng, độ tuổi và tình trạng bệnh chung của người bệnh, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết dược chất, muối của dược chất và tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều của kết hợp của sáng chế hoặc muối được dụng hoặc este hoặc dược phẩm chứa chúng có thể được xác định bởi chuyên gia trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các thử nghiệm điều trị thông thường.

Các liệu pháp điều trị bằng cách sử dụng muối theo sáng chế: một hoặc nhiều dược chất khác.

Muối theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, trong đó kết hợp thu được của muối theo sáng chế và dược chất khác không gây ra các tác dụng ngược không thể chấp nhận. Chẳng hạn, muối theo sáng chế có thể được kết hợp với thành phần C, nghĩa là một hoặc nhiều dược chất khác, như các chất chống tạo mạch, chất chống tăng sinh tế bào quá mức, chất chống viêm, chất giảm đau, chất điều chỉnh miễn dịch, chất lợi tiểu, chất chống loạn nhịp tim, chất chống dư cholesterol huyết, chất chống rối loạn lipid huyết, chất chống đái tháo đường hoặc chất chống virus đã được biết đến và các chất tương tự, cũng như với hỗn hợp và muối của chúng.

Thành phần C, có thể là một hoặc nhiều dược chất như aldesleukin, axit alendronic, alfaferon, alitretinoin, allopurinol, aloprim, aloxi, altretamin, aminoglutethimit, amifostin, amrubixin, amsacrin, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabin, asen trioxit, aromasin, 5-azacytidin, azathioprin, BCG hoặc tice BCG,

bestatin, betametason axetat, betametason natri phosphat, bexaroten, bleomycin sulfat, broxuridin, bortezomib, busulfan, canxitonin, campath, capexitabin, carboplatin, casodex, xefeson, celmoleukin, cerubidin, chlorambuxil, cisplatin, cladribin, cladribin, axit clodronic, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, DaunoXome, decadron, decadron phosphat, delestrogen, denileukin diftitox, depo-medrol, deslorelin, dexometason, dexrazoxan, diethylstilbestrol, diflucan, doxetaxel, doxifluridin, doxorubicin, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellenc, emend, epirubicin, epoetin alfa, epogen, eptaplatin, ergamisol, estrace, estradiol, estramustin phosphat natri, etinyl estradiol, etyol, axit etidronic, etopophos, etoposit, fadrozol, farston, filgrastim, finasterit, fligrastim, floxuridin, fluconazol, fludarabin, 5-fluorouracil monophosphat, 5-fluorouracil (5-FU), fluoxymesteron, flutamin, formestan, fosteabin, fotemustin, fulvestrant, gammagard, gemcitabin, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelin, granisetron HCl, histrelin, hycamtin, hydrocorton, erythrohydroxynonyladenine, hydroxyurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, interferon alpha, interferon-alpha 2, interferon alpha-2A, interferon alpha-2B, interferon alpha-n1, interferon alpha-n3, interferon beta, interferon gamma-1a, interleukin-2, intron A, iressa, irinotecan, kytril, lentinan sulphat, letrozol, leucovorin, leuprolin, leuprolin axetat, lenalidomide, levamisole, muối canxi của axit levofolinic, levotiroxin, levosin, lomustin, lonidamin, marinol, mechlorethamine, mecobalamin, medroxyprogesterone axetat, megestrol axetat, melphalan, menest, 6-mercaptopurine, Mesna, metotrexat, metvix, miltefosin, minocycline, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, Modrenal, Myocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogen, nilutamin, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotide, ondansetron HCl, orapred, oxaliplatin, paclitaxel (khi tự bản thân thành phần B không phải là paclitaxel), pediapred, pegaspargase, Pegasys, pentostatin, picibanil, pilocarpine HCl, pirarubicin, plicamycin, porfimer natri, prednimustine, prednisolone, prednison, premarin, procarbazine, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, rhenium-186 etidronat, rituximab, roferon-A, romurtin, salagen, sandostatin, sargramostim, semustine, sizofiran, sobuzoxan, solu-medrol, axit sparfosic, liệu pháp điều trị tế bào gốc, streptozoxin, strontium-89 chloride, synthroid, tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tastolactone, taxotere, texeleukin, temozolomide, teniposide, testosterone propionate, testred, thioguanine, thiotepa, thyrotropin, axit tiludronic, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trexall,

trimetylmelamin, trimetrexat, triptorelin axetat, triptorelin pamoat, UFT, uridin, valrubixin, vesnarinon, vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin, virulizin, zinecard, zinostatin stimalam, zofran, ABI-007, acolbifen, actimmun, affinitak, aminopterin, arzoxifen, asoprisnil, atamestan, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastin, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, cyproteron axetat, dexitabin, DN-101, doxorubixin-MTC, dSLIM, dutasterit, edotecarin, eflornithin, exatecan, fenretinit, histamin dihydroclorua, cây dưới da histrelin hydrogel, holmium-166 DOTMP, axit ibandronic, interferon gama, intron-PEG, ixabepilon, hemoxyanin lỗ khóa hình sao, L-651582, lanreotit, lasofoxifen, libra, lonafarnib, miproxifen, minodronat, MS-209, liposomal MTP-PE, MX-6, nafarelin, nemorubixin, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, paclitaxel polyglutamat, pamidronat dinatri, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifen, ranpirnaza, axit 13-cis-retinoic, satraplatin, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexin, thalidomit, thymosin alpha 1, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, TLK-286, toremifen, TransMID-107R, valspodar, vapreotit, vatalanib, verteporfin, vinflunin, Z-100, axit zoledronic hoặc các muối của nó.

Theo phương án của sáng chế, thành phần C có thể là một hoặc nhiều thành phần sau đây: 131I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, asen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustin, bevaxizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolinat, capecitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, cetuximab, chlorambuxil, chlormadinon, chlormethin, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspaza, xyclophosphamit, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, decitabin, degarelix, denileukin difitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clorua, docetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubixin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposit, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouraxil, flutamit, formestan, fotemustin, fulvestrant, gali

nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamit, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lenalidomit, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, Metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamid, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, liệu pháp điều trị gen p53, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomyxin, perfosfamid, picibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfime natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinagolit, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glyxididazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeraxil + oteraxil, temoporfirin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrofosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi hình cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

Theo cách khác, thành phần C này có thể là một hoặc nhiều chất khác dùng trong dược phẩm được chọn từ gemxitabin, paclitaxel (khi tự bản thân thành phần B không phải là paclitaxel), cisplatin, carboplatin, natri butyrat, 5-FU, doxorubicin, tamoxifen, etoposit, trastumazab, gefitinib, intron A, rapamycin, 17-AAG, U0126, insulin, dẫn xuất insulin, phối tử PPAR, dược chất sulfonylure, chất ức chế α -

glucosidaza, biguanit, chất ức chế PTP-1B, chất ức chế DPP-IV, chất ức chế 11-beta-HSD, GLP-1, dẫn xuất GLP-1, GIP, dẫn xuất GIP, PACAP, dẫn xuất PACAP, secretin hoặc dẫn xuất secretin.

Theo cách khác, thành phần C có thể là một hoặc nhiều chất khác dùng trong dược phẩm được chọn từ: taxan, như Docetaxel, Paclitaxel hoặc Taxol; epothilon, như Ixabepilon, Patupilon hoặc Sagopilon; Mitoxantron; Prednisolon; Dexamethason; Estramustin; Vinblastin; Vincristin; Doxorubixin; Adriamycin; Idarubixin; Daunorubixin; Bleomycin; Etoposít; Xyclophosphamit; Ifosfamid; Procarbazin; Melphalan; 5-Flouraxil; Capecitabin; Fludarabin; Xytarabin; Ara-C; 2-Clo-2'-deoxyadenosin; Thioguanin; kháng androgen, như Flutamit, Cyproteron axetat hoặc Bicalutamit; Bortezomib; dẫn xuất platin, như Cisplatin hoặc Carboplatin; Chlorambuxil; Methotrexat; và Rituximab.

Các chất chống tăng sinh tế bào quá mức tùy ý mà có thể được bổ sung làm thành phần C để kết hợp của muối theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất được liệt kê trên các chế độ được chất hóa học trị liệu bệnh ung thư trong ấn phẩm: 11th Edition of the Merck Index, (1996), nội dung của ấn phẩm này được đưa ra trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo, như asparaginaza, bleomycin, carboplatin, carmustin, chlorambuxil, cisplatin, colaspaza, xyclophosphamit, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin (adriamycin), epirubixin, etoposít, 5-floraxil, hexametylmelamin, hydroxyurea, ifosfamid, irinotecan, leucovorin, lomustin, mechlorethamin, 6-mercaptopurin, mesna, metotrexat, mitomycin C, mitoxantron, prednisolon, prednison, procarbazin, raloxifen, streptozoxin, tamoxifen, thioguanin, topotecan, vinblastin, vincristin và vindesin.

Các chất chống tăng sinh tế bào quá mức khác thích hợp để sử dụng làm thành phần C kết hợp với muối theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất đã được biết đến được sử dụng trong điều trị các bệnh khối u trong ấn phẩm: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), nội dung của ấn phẩm này được đưa ra trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo, như aminogluthimit, L-asparaginaza, azathioprin, 5-azaxytidin cladribin, busulfan,

diethylstilbestrol, 2',2'-diflodeoxytydin, doxetaxel, erythrohydroxynonyl adenin, etinyl estradiol, 5-flodeoxyuridin, 5-flodeoxyuridin monophosphat, fludarabin phosphat, floxymesteron, flutamit, hydroxyprogesteron caproat, idarubixin, interferon, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, melphalan, mitotan, paclitaxel (khi tự bản thân thành phần B không phải là paclitaxel), pentostatin, N-phosphonoaxetyl-L-aspartat (PALA), plicamycin, semustin, teniposit, testosterone propionat, thiotepa, trimetylmelamin, uridin và vinorelbin.

Các chất chống tăng sinh tế bào quá mức khác thích hợp để sử dụng như thành phần C kết hợp với muối theo sáng chế bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các chất chống bệnh ung thư khác như epothilon và dẫn xuất của nó, irinotecan, raloxifen và topotecan.

Thông thường, việc sử dụng các chất gây độc tế bào và/hoặc kìm hãm tế bào như thành phần C kết hợp với muối theo sáng chế sẽ có tác dụng:

(1) thu được hiệu quả tốt hơn trong việc làm giảm sự phát triển của khối u hoặc thậm chí loại bỏ khối u như được so sánh với việc dùng riêng rẽ hoạt chất,

(2) tạo ra việc dùng lượng ít hơn của chất hóa học trị liệu được dùng,

(3) tạo ra liệu pháp điều trị hóa trị liệu mà được dung nạp tốt ở người bệnh với các biến chứng dược lý có hại ít hơn so với được quan sát với các hóa học trị liệu dùng chất đơn lẻ và một số liệu pháp điều trị kết hợp khác,

(4) tạo ra sự điều trị phổ rộng hơn đối với nhiều loại bệnh ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là con người,

(5) tạo ra tốc độ đáp ứng cao hơn trong số những người bệnh được điều trị,

(6) tạo ra thời gian sống sót lâu hơn trong số những người bệnh được điều trị so với các điều trị hóa học trị liệu tiêu chuẩn,

(7) tạo ra thời gian tiến triển khối u lâu hơn, và/hoặc

(8) thu được hiệu quả và các kết quả về độ dung nạp ít nhất là tốt như hiệu quả và độ dung nạp của các chất được sử dụng riêng rẽ, so với các trường hợp đã được biết đến, ở đó các muối của chất điều trị bệnh ung thư khác tạo ra các tác dụng đối kháng.

Phân sinh học

Thử nghiệm lipid kinaza phóng xạ PI3K α và PI3K α

Thử nghiệm sinh hóa p110 α là thử nghiệm phóng xạ đo sự kết hợp của ^{33}P vào cơ chất p110 α , phosphatidylinositol (PI). Thử nghiệm này là thử nghiệm biến đổi của thử nghiệm được phát triển ở RCK (Fuchikami *et al.*, 2002). p110 α được cắt cụt đầu cuối N được tạo His-tag ($\Delta\text{N } 1-108$) và p110 α ($\Delta\text{N } 1-108$) protein được cắt cụt tương tự thiếu miền gắn kết p85 được biểu hiện ở tế bào Sf9 và được tinh chế đến độ tinh khiết >50%. Để tạo ra các đường cong IC₅₀, phản ứng được thực hiện trong đĩa 384 giếng bằng cách sử dụng đĩa MaxiSorp trong các điều kiện sau đây. Phủ các đĩa bằng 2 μg /giếng theo tỷ lệ mol 1:1 của phosphatidylinositol (PI: Avanti #840042C) và phosphatidylserin (PS: Avanti #840032C) được pha loãng trong cloroform. Cho phép dung môi hữu cơ bay hơi bằng cách lưu trữ các đĩa trong máy hút khí qua đêm. Sau đó, bọc kín các đĩa bằng thiết bị bọc kín đĩa mylar và được lưu trữ đến một tháng ở 4°C cho đến khi cần dùng. Bổ sung 7,5ng p110 α protein được tinh chế được cắt cụt vào mỗi giếng, chứa 9 μL chất đệm phản ứng (50mM MOPSO độ pH=7,0, 100mM NaCl, 4mM MgCl₂, 0,1% (trọng lượng/thể tích) BSA) ngoại trừ đối với các giếng đối chứng âm tính mà chỉ nhận chất đệm phản ứng. Một microlit mỗi hợp chất thử nghiệm trong DMSO được chuyển từ các dung dịch gốc để tạo ra đáp ứng liều tám điểm (0,0, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 và 10 μM nồng độ hợp chất BAY cuối cùng). Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μL dung dịch 40 μM ATP chứa 20 $\mu\text{Ci/ml}$ [γ - ^{33}P]-ATP và được cho phép xảy ra trong hai giờ ở nhiệt độ trong phòng kèm trộn nhẹ. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 5 μL 25mM dung dịch gốc EDTA. Rửa các đĩa bằng thiết bị rửa đĩa 384 giếng trong chất đệm mà không cần chất tẩy rửa và bổ sung 25 μL dung dịch hỗn hợp nhấp nháy UltimaGold vào mỗi giếng. Hoạt tính phóng xạ được kết hợp vào chất nền PI được làm cố định bằng Thiết bị đếm nhấp

nháy chất lỏng BetaPlate. Sự ức chế được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau đây:

$$\% \text{ Ức chế} = 1 - (T_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}}) / (P_{\text{cpm}} - B_{\text{cpm}}) \times 100.$$

T_{cpm} = ^{33}P -cpm với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm

B_{cpm} = ^{33}P -cpm trong đối chứng cơ bản (không có enzym)

P_{cpm} = ^{33}P -cpm trong đối chứng enzym p110 (không có chất ức chế)

Các giá trị IC_{50} đối với bazơ tự do và muối dihydroclorua trong các thử nghiệm sinh hóa p110 α và p110 β được tổng kết trong Bảng A. Hai hợp chất thể hiện các hoạt tính tương tự trong cả hai thử nghiệm sinh hóa PI3K α và PI3K β . Hiệu lực tốt hơn không đáng kể với dạng muối dihydroclorua có thể là do độ tan được cải thiện.

Bảng A. Hoạt tính của bazơ tự do và muối dihydroclorua trong các thử nghiệm PI3K α và PI3K β

Hợp chất	PI3K α IC_{50} (M)	PI3K β IC_{50} (M)
Bazơ tự do	4,96E-10	3,72E-09
Muối dihydroclorua	1,23E-10	1,00E-09

Thử nghiệm tăng sinh tế bào

Sự tăng sinh tế bào được xác định bằng cách sử dụng kit tế bào phát huỳnh quang Cell Titer-Glo của Promega (Cat. #G7573) sau 72 giờ tiếp xúc với dược chất. Tóm lại, tế bào được cho vào đĩa ở từ 500 đến 1000 tế bào/giếng của các đĩa 384 giếng trong 25 μL môi trường sinh trưởng. Đối với mỗi dòng tế bào được thử nghiệm, tế bào được đặt vào các đĩa riêng rẽ để xác định huỳnh quang ở các thời điểm $t = 0$ giờ và $t = 72$ giờ. Sau khi ủ qua đêm ở 37°C, các giá trị huỳnh quang đối với các mẫu $t = 0$ được xác định bằng cách bổ sung 25 μL dung dịch Cell Titer-Glo/giếng, chuyển các đĩa vào thiết bị lắc theo quỹ đạo trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó đọc các đĩa trên thiết bị đếm Wallac Victor2 1420 Multilabel HTS bằng cách sử dụng cửa sổ đọc huỳnh quang (sự phát hiện ánh sáng tối đa được đo ở 428nm). Các đĩa liều

trong các thời điểm $t = 72$ giờ được xử lý bằng các hợp chất được pha loãng vào môi trường phát triển trong thể tích cuối cùng $30\mu\text{L}$. Sau đó, ủ tế bào trong 72 giờ ở 37°C . Các giá trị huỳnh quang đối với các mẫu $t = 72$ được xác định bằng cách bổ sung $30\mu\text{L}$ dung dịch Promega CellTiter-Glo vào, đặt tế bào lên thiết bị lắc trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó đọc huỳnh quang bằng cách sử dụng thiết bị đọc huỳnh quang Victor. Để xử lý dữ liệu, các giá trị $t = 0$ được trừ đi khỏi các giá trị được xác định trong các thời điểm $t = 72$ giờ, đối với cả hai mẫu được xử lý và không được xử lý. Sự khác nhau theo phần trăm trong huỳnh quang ở được chất được xử lý và đối chứng được sử dụng để xác định phần trăm ức chế sự phát triển.

Trong nhóm gồm 16 dòng tế bào khối u bao gồm 6 chỉ định bệnh ung thư, bazơ tự do và muối dihydroclorua thể hiện các hoạt tính chống tăng sinh tế bào hiệu nghiệm và sự khác nhau trong các giá trị IC_{50} là nhỏ hơn gấp 3 lần trong tất cả dòng tế bào khối u được thử nghiệm. Rõ ràng là, các dữ liệu này cho thấy rằng muối dihydroclorua vẫn giữ được hoạt tính kháng khối u của bazơ tự do.

Bảng B. Hoạt tính chống tăng sinh tế bào của bazơ tự do và dihydroclorua trong các thử nghiệm tăng sinh tế bào dòng tế bào khối u

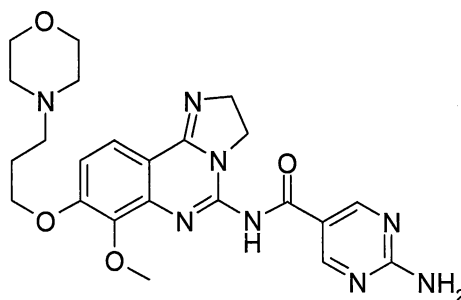
Dòng tế bào	Mô	Bazơ tự do IC_{50} (nM)	¹ Muối dihydroclorua IC_{50} (nM)	Tỷ lệ IC_{50}
KPL4	Vú	3	3	1,0
BT474		5	10	0,5
T47D		6	2	2,8
BT20		6	2	3,1
MCF7		27	9	3,0
MDA-MB-468		760	256	3,0
SK-Br-3		2	1	1,5
LNCaP	Tuyến tiền liệt	69	67	1,0
PC3		100	90	1,1
Colo205	Ruột kết	48	110	0,4
HT29		27	10	2,7
HCT116		56	72	0,8
A549	Phổi	37	44	0,8
H460		46	67	0,7
U87MG	Não	85	85	1,0
786O	Thận	116	247	0,5

Tài liệu tham khảo:

Fuchikami K, Togame H, Sagara A, Satoh T, Gantner F, Bacon KB, Reinemer P. J Biomol Screen. 7(5):441-50 (2002). A versatile high-throughput screen for inhibitors of lipid kinase activity: development of an immobilized phospholipid plate assay for phosphoinositide 3-kinase gamma.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối 2-amino-N-[7-metoxy-8-(3-morpholin-4-ylpropoxy)-2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-yl]pyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua có công thức (II):



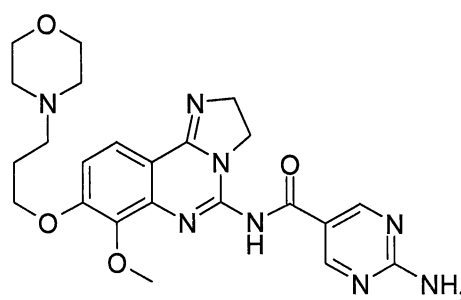
. 2 HCl

(II),

hoặc solvat, hydrat hoặc tautome của nó.

2. Muối dihydroclorua có công thức (II) theo điểm 1, trong đó muối này ở dạng tinh thể.

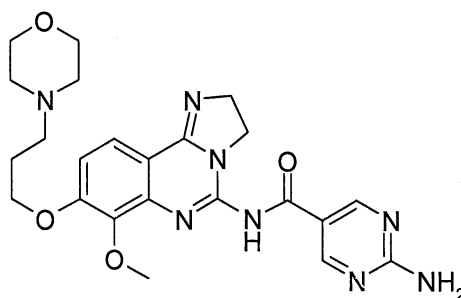
3. Phương pháp điều chế muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phương pháp này bao gồm bước: bổ sung axit clohydric vào hợp chất có công thức (I):



(I),

tốt hơn là, trong huyền phù,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua có công thức (II):



. 2 HCl

(II).

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) bổ sung axit clohydric, như dung dịch nước axit clohydric (32%) chẳng hạn, vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (I) trong môi trường, như nước chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ 20°C (+2°), cho đến khi đạt đến độ pH bằng từ 3 đến 4;

b) khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, trong khoảng thời gian, như trong nhiều hơn 10 phút chẳng hạn; và, tùy ý

c) lọc chất rắn thu được và rửa bánh lọc, như bằng nước chẳng hạn, sau đó điều chỉnh độ pH của phần dịch lọc đến độ pH bằng từ 1,8 đến 2,0 bằng cách sử dụng axit clohydric, như dung dịch nước axit clohydric (32%) chẳng hạn; và, tùy ý,

d) khuấy hỗn hợp trong khoảng thời gian, như 10 phút chẳng hạn, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, bổ sung etanol, tiếp theo khuấy tiếp trong khoảng thời gian, như trong 10 phút chẳng hạn; và, tùy ý,

e) bổ sung tinh thể dạng hạt, tùy ý sau đó bổ sung etanol trong khoảng thời gian như trong 5 giờ chẳng hạn; và, tùy ý,

f) lọc bỏ dihydroclorua thu được có công thức (II), tùy ý rửa bằng hỗn hợp nước-etanol và tùy ý làm khô, như trong chân không chẳng hạn,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2.

5. Phương pháp theo điểm 3, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) bổ sung axit clohydric vào hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp axeton/nước hoặc etanol/nước chẳng hạn; và, sau đó, tùy ý,

b) gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như ở từ 40 đến 60°C chẳng hạn, như ở 50°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2 giờ chẳng hạn, như trong 0,5 giờ chẳng hạn; sau đó, tùy ý,

c) gia nhiệt tiếp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như ở từ 30 đến 40°C chẳng hạn, như ở 35°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian như từ 1 đến 4 giờ chẳng hạn, kèm khuấy tùy ý huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm sôi đến điểm đông đặc của hỗn hợp, như từ 10 đến 45°C chẳng hạn, như ở 35°C chẳng hạn, trong khoảng thời gian tốt hơn là nằm trong khoảng từ 12 đến 72 giờ chẳng hạn, như trong 72 giờ chẳng hạn, tùy ý tiếp theo là khuấy huyền phù ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ điểm đông đặc của hỗn hợp đến điểm sôi của hỗn hợp, như ở nhiệt độ trong phòng chẳng hạn, trong khoảng thời gian từ 0 đến 4 giờ, như 2 giờ chẳng hạn; và, tùy ý,

d) lọc, tùy ý rửa và làm khô,

do đó, tạo ra muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2.

6. Phương pháp theo điểm 3 hoặc 5, trong đó axit clohydric là dung dịch nước axit clohydric đậm đặc (HCl 36%) và được bổ sung vào hợp chất có công thức (I) trong hỗn hợp axeton/nước (tỷ lệ thể tích 8:2), tiếp theo là gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C, trong khoảng thời gian 0,5 giờ, sau đó, tiếp theo là gia nhiệt tiếp, ở nhiệt độ 35°C, trong khoảng thời gian 72 giờ, sau đó, khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian 2 giờ, tiếp theo là lọc, rửa bằng hỗn hợp axeton/nước và làm khô trong lò chân không (ví dụ, 40°C, 100 mbar (10000 Pa), 16 giờ), nhờ đó tạo ra muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2.

7. Dược phẩm chứa muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2.

8. Dược phẩm chứa muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2 và dược chất khác; trong đó dược chất khác này được chọn từ 131I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, asen trioxit, asparaginaza, azacitidin, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolilat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, xelecoxib, xelmoleukin, xetuximab, chlorambuxil, chlormadinon, chlormetin, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspaza, xyclophosphamit, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clorua, docetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubixin, epitioctanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposid, everolimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flutaxil, flutamin, formestan, fotemustin, fulvestrant, gali nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamid, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilone, lanreotit, lapatinib, lenalidomid, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitioctan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, Metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamin, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, liệu pháp điều trị gen p53, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomycin, perfosfamid, picibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglucam, polyestradiol phosphat, polysaccharit-K, porfimer natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazine, quinagolit, raloxifen, raltitrexed,

ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleuxel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glyximidazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeraxil + oteraxil, temoporfin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrofosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi hình cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

9. Tổ hợp chứa muối dihydroclorua theo điểm 1 hoặc 2 và một hoặc nhiều dược chất khác, trong đó dược chất khác này được chọn từ 131I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubixin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamin, aminoglutethimit, amrubixin, amsacrin, anastrozol, arglabin, asen trioxit, asparaginaza, azacitidin, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bicalutamit, bisantren, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, canxi folinat, canxi levofolinat, capexitabin, carboplatin, carmofur, carmustin, catumaxomab, xelecoxib, xelmoleukin, xetuximab, chlorambuxil, chlormadinon, chlormetin, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, crisantaspaza, xyclophosphamid, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubixin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium clcrua, docetaxel, doxifluridin, doxorubixin, doxorubixin + estron, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, eltrombopag, endostatin, enocitabin, epirubixin, epitioctanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposid, everclimus, exemestan, fadrozol, filgrastim, fludarabin, flouxil, flutamid, formestan, fotemustin, fulvestrant, gali nitrat, ganirelix, gefitinib, gemxitabin, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamin dihydroclorua, histrelin, hydroxycarbamid, hạt I-125, axit ibandronic, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, ipilimumab, irinotecan, ixabepilon, lanreotit, lapatinib, lenalidomit, lenograstim, lentinan, letrozol,

leuprorelin, levamisol, lisurit, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, Metyl aminolevulinat, metyltestosteron, mifamurtit, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, nedaplatin, nelarabin, nilotinib, nilutamit, nimotuzumab, nimustin, nitracrin, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatin, liệu pháp điều trị gen p53, paclitaxel, palifermin, hạt paladi-103, axit pamidronic, panitumumab, pazopanib, pegaspargaza, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazoxin, pentostatin, peplomyxin, perfosfamid, picibanil, pirarubixin, plerixafor, plicamycin, poliglucam, polyestradiol phosphat, polysacarit-K, porfimer natri, pralatrexat, prednimustin, procarbazin, quinagolit, raloxifen, raltitrexed, ranimustin, razoxan, regorafenib, axit risedronic, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleuxel-T, sizofiran, sobuzoxan, natri glyximidazol, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, talaporfin, tamibaroten, tamoxifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeraxil + oteraxil, temoporfin, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosteron, tetrafosmin, thalidomit, thiotepa, thymalfasin, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostan, triptorelin, trofosfamid, tryptophan, ubenimex, valrubixin, vandetanib, vapreotit, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vorinostat, vorozol, vi hình cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubixin.

FIG.1

Phổ IR của dihydroclorua có công thức (II)

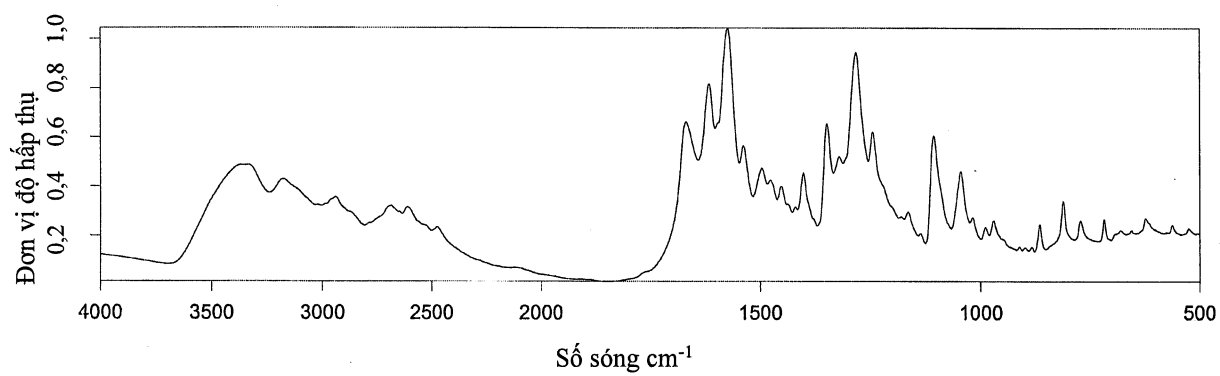


FIG.2

Phổ Raman của dihydroclorua có công thức (II)

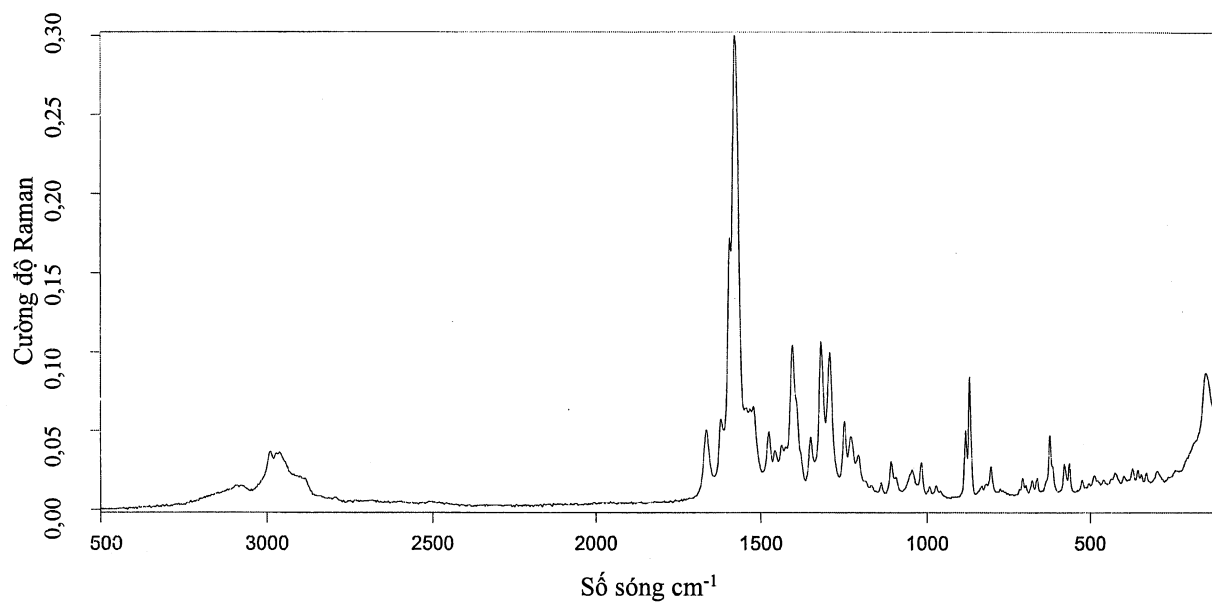


FIG.3

Phổ UV/VIS của dihydroclorua có công thức (II)

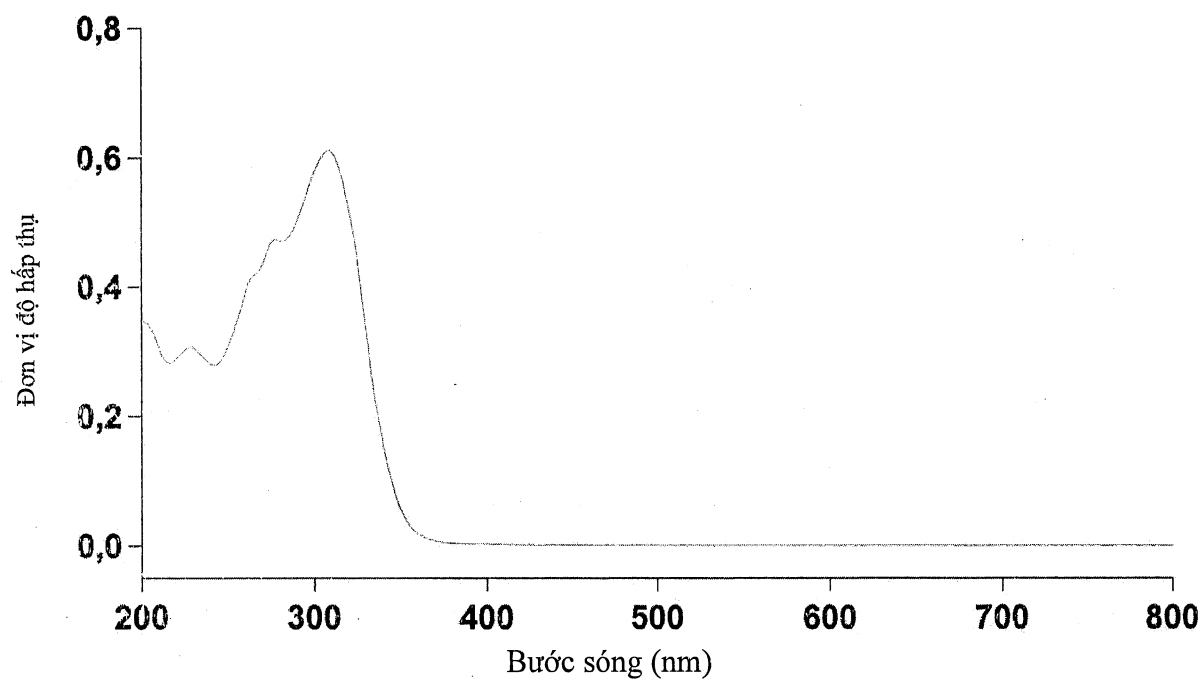


FIG.4

Phổ ^1H -NMR của dihydroclorua có công thức (II)

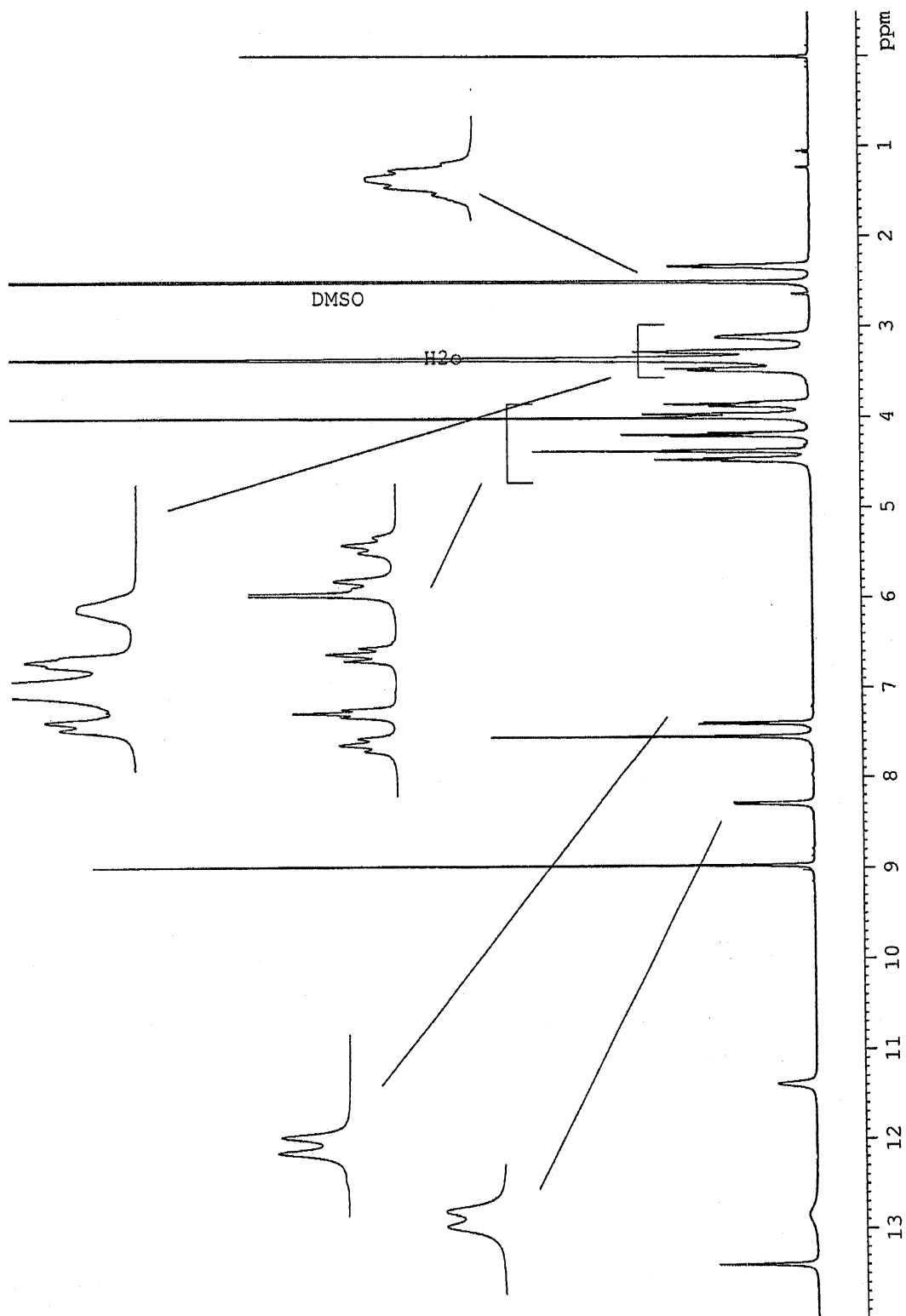


FIG.5

Phổ ^{13}C -NMR của dihydroclorua có công thức (II)

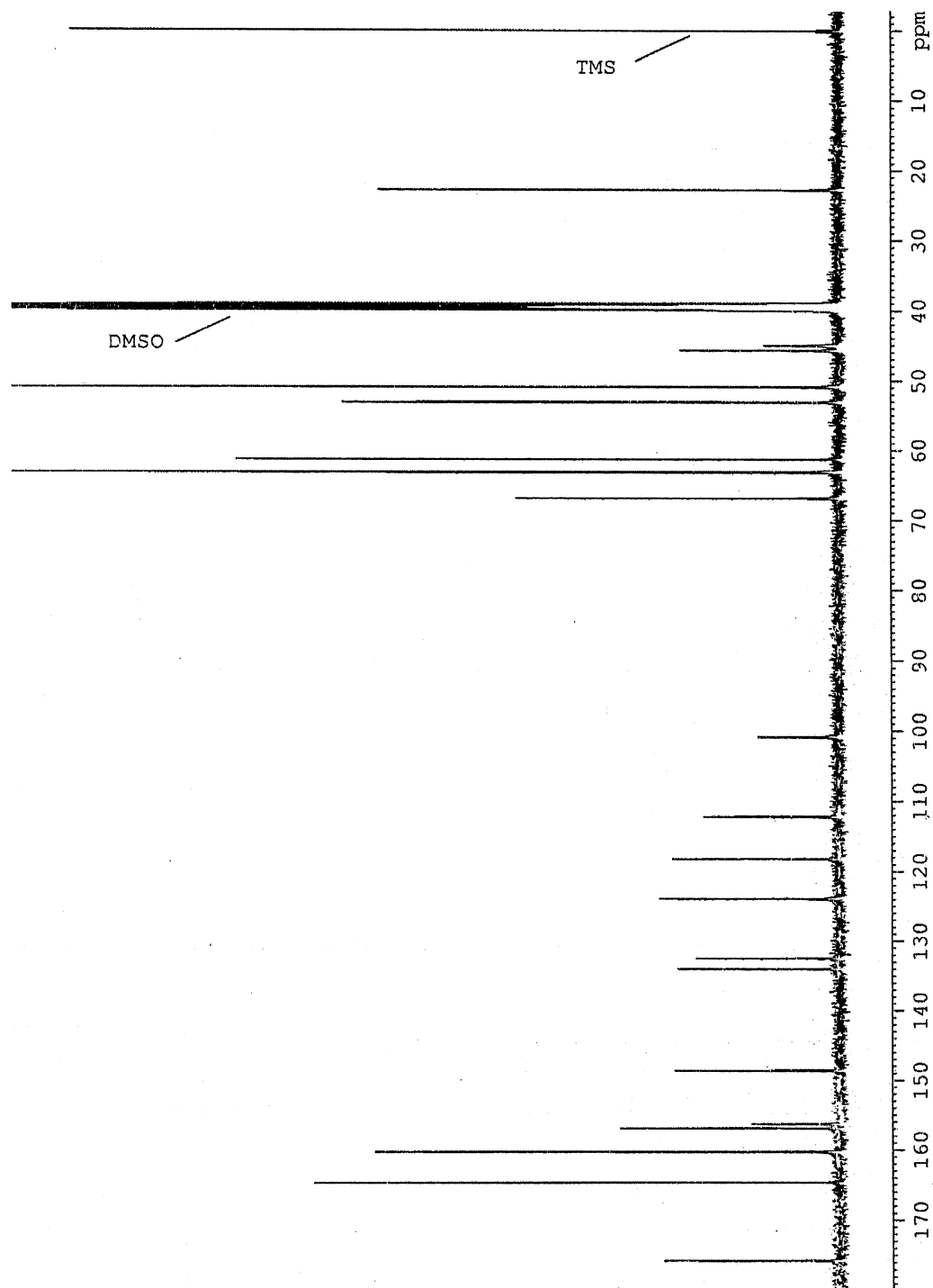


FIG.6

Phổ ^{13}C -NMR của dihydroclorua có công thức (II)

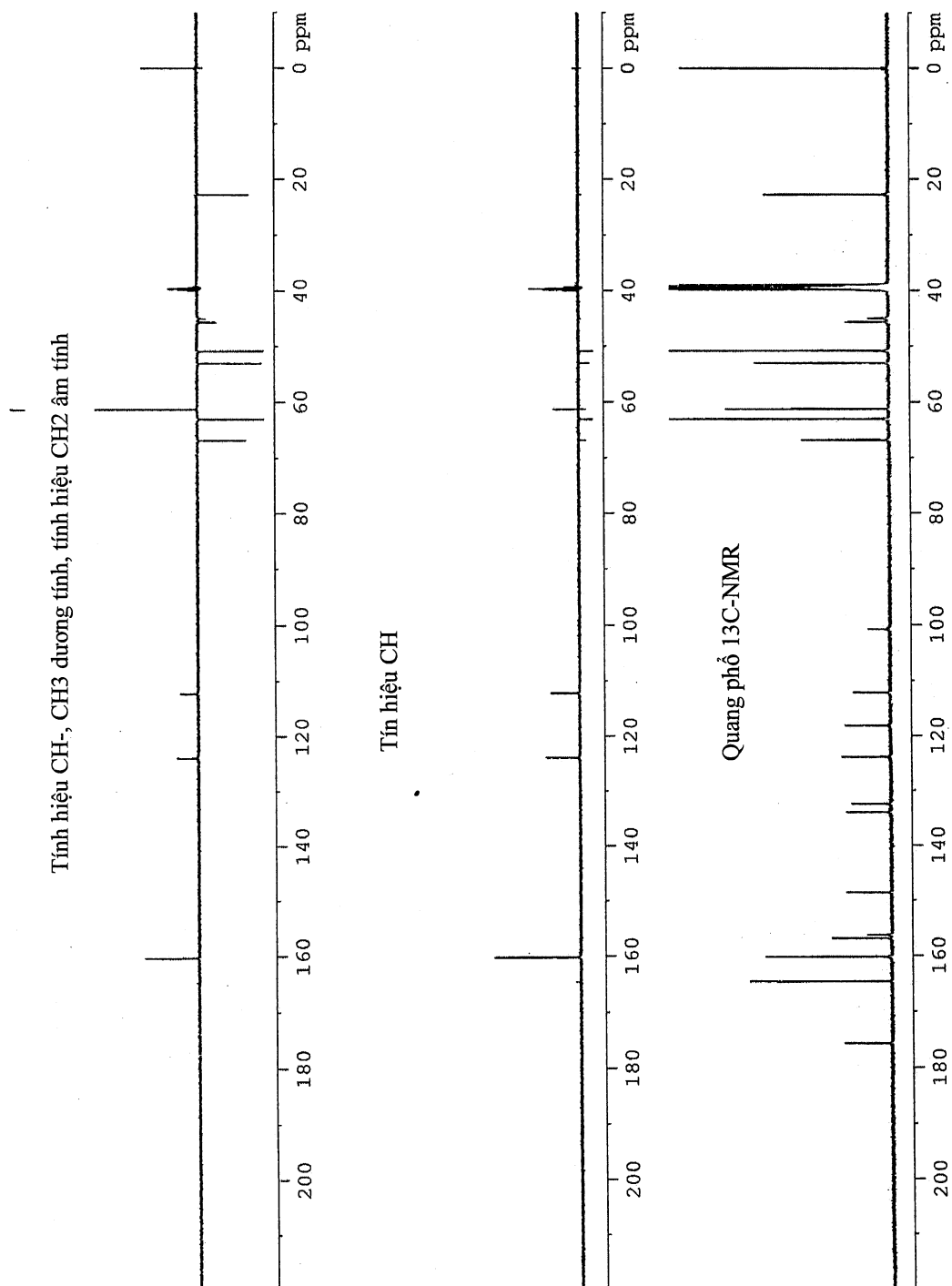


FIG.7

Phổ khối của dihydroclorua có công thức (II)

