

(51)⁷ **A61K 47/48**, A61P 39/00, C07D 489/04 (13) **B**

(21) 1-2013-00842

(22) 29.09.2011

(86) PCT/SE2011/051161 29.09.2011

(87) WO2012/044243 05.04.2012

(30) 61/388,501 30.09.2010 US

(45) 25.11.2019 380

(43) 25.09.2013 306

(73) 1. ASTRAZENECA AB (SE)

SE-151 85 Sodertalje, Sweden

2. NEKTAR THERAPEUTICS (US)

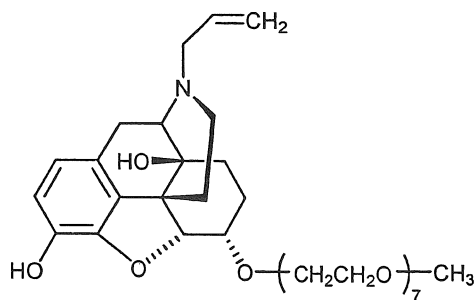
455 Mission Bay Boulevard South, San Francisco, California 94158, United States of America

(72) ASLUND, Bengt Leonard (SE), AURELL, Carl-Johan (SE), BOHLIN, Martin Hans (SE), SEBHATU, Tesfai (SE), YMEN, Bo Ingvar (SE), HEALY, Eric Thomas (US), JENSEN, David Richard (US), JONAITIS, David Thomas (US), PARENT, Stephan (US)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) MUỐI OXALAT DẠNG TINH THỂ CỦA THỂ TIẾP HỢP NALOXOL-POLYETYLEN GLYCOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối oxalat dạng tinh thể của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol có công thức dưới đây, phương pháp bào chế muối này và được phẩm chứa muối này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối oxalat và muối phosphat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, phương pháp bào chế muối này, và dược phẩm chứa muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phương pháp điều trị hiệu quả chứng đau thường phải sử dụng các thuốc giảm đau opioit. Tuy nhiên, ngoài tác dụng giảm đau mong muốn, một số tác dụng phụ không mong muốn nhất định, như rối loạn chức năng ruột, buồn nôn, chứng táo bón, và các tác dụng khác, có thể xuất hiện khi sử dụng thuốc giảm đau opioit này. Các tác dụng phụ này có thể là do các thụ thể opioit có mặt ở ngoài hệ thần kinh trung ương, chủ yếu là ở đường dạ dày ruột. Các nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy có thể sử dụng mPEG₇-O-naloxol, dạng tiếp hợp của chất đối kháng opioit naloxol và polyetylen glycol, để kháng lại các tác dụng phụ không mong muốn xuất hiện khi sử dụng thuốc giảm đau opioit. Khi sử dụng qua đường miệng cho đối tượng bị bệnh, phần lớn mPEG₇-O-naloxol không đi qua hàng rào máu não vào hệ thần kinh trung ương, và ít ảnh hưởng tới tác dụng giảm đau của opioit. *Xem, ví dụ* WO 2005/058367; WO 2008/057579; Webster *et al.*, “NKTR-118 Significantly Reverses Opioit-Induced Constipation,” Poster 39, 20th AAPM Annual Clinical Meeting (Phoenix, AZ), October 10, 2009.

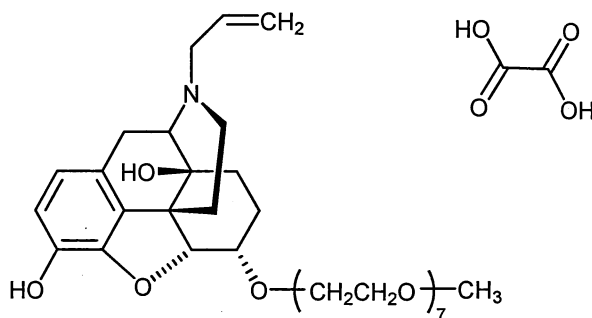
Để phát triển được chất dự tuyển như mPEG₇-O-naloxol thành dược phẩm được chấp thuận, thì vấn đề quan trọng là cần phải tìm hiểu xem được chất dự tuyển này có dạng đa hình hay không, cũng như độ ổn định tương đối và sự chuyển hóa qua lại giữa các dạng này ở các điều kiện có thể gặp trong quá trình sản xuất, vận chuyển, bảo quản và bào chế trước khi dùng ở quy mô lớn. Mong muốn rằng các dược chất này phải ở dạng rắn để thuận tiện cho việc bào chế dược phẩm. Cho đến nay vẫn chưa có dạng rắn của dược chất mPEG₇-O-naloxol, và hiện nay chúng mới chỉ được sản xuất và phân lập dưới dạng dầu ở dạng bazơ tự do. Cách thức chính xác để giải quyết vấn đề nêu trên này vẫn còn chưa rõ. Ví dụ, số lượng dược phẩm là các muối oxalat vẫn rất hạn chế. Dạng bazơ tự do của mPEG₇-O-naloxol không thể tạo thành pha tinh thể ngay cả khi nó được làm lạnh đến -60°C và thấy rằng nó tồn tại ở dạng thủy tinh với nhiệt độ chuyển tiếp xấp xỉ -45°C.

Hơn nữa, mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do của nó có thể bị thoái biến oxy hóa khi tiếp xúc với không khí. Cần phải quản lý dạng bazơ tự do này một cách cẩn thận, ví dụ bảo quản nó trong điều kiện khí trơ, để tránh xảy ra quá trình thoái biến này. Vì thế, mong muốn có được muối dạng rắn của mPEG₇-O-naloxol, tốt hơn nếu là dạng ổn định hơn khi tiếp xúc với không khí.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, muối này chứa các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol và axit oxalic. Các công thức của mPEG₇-O-naloxol và axit oxalic như sau:



Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế muối nêu trên bao gồm các bước: hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào etanol; bổ sung methyl t-butyl ete vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên; bổ sung axit oxalic trong methyl t-butyl ete vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc; và lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn.

Theo một số phương án, phương pháp bào chế muối nêu trên bao gồm các bước: hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào axetonitril; bổ sung nước vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên; bổ sung axit oxalic trong etyl axetat vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc; và lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn.

Theo một số phương án, muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol là muối dạng tinh thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối dạng rắn gần như tinh khiết, có độ tinh khiết ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 92%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 96%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, hoặc ít nhất khoảng 99%.

Theo một số phương án, muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol là muối phosphat.

Theo các phương án khác, muối mPEG₇-O-naloxol dạng rắn là muối oxalat. Ví dụ, theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối oxalat dạng rắn là muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể A, như được nêu trong bản mô tả này. Ví dụ khác, theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối oxalat dạng rắn là muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B, như được nêu trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác, muối oxalat của mPEG₇-O-naloxol ở dạng rắn được điều chế theo các phương pháp nêu trên.

Theo các phương án khác, muối dihydrophosphat của mPEG₇-O-naloxol ở dạng rắn được điều chế theo các phương pháp nêu trên.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B là dạng muối có pic nội nhiệt duy nhất trên đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 150°C. Pic nội nhiệt duy nhất này có thể nằm trong khoảng từ 91°C đến 94°C. Ví dụ, theo một số phương án, pic nội nhiệt này nằm ở khoảng 92°C, khoảng 92,5°C, hoặc khoảng 93°C.

Theo các phương án khác, muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể A có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.2.

Theo các phương án khác, muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.3.

Theo các phương án khác, muối mPEG₇-O-naloxol dihydrophosphat dạng rắn có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa muối mPEG₇-O-naloxol dạng rắn và tá dược được dụng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm ở dạng rắn được bào chế thành dạng thuốc sử dụng qua đường miệng cho đối tượng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của muối tinh thể mPEG₇-O-naloxol đihydrophosphat.

Fig.2 là đồ thị thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể A.

Fig.3 là đồ thị thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol, bao gồm, ví dụ các dạng muối phosphat và muối oxalat. Một số ít các muối oxalat là dược phẩm. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol. Dạng muối rắn bao gồm, ví dụ dạng tinh thể gần như tinh khiết. Sáng chế đề xuất phương pháp bào chế mPEG₇-O-naloxol có thể thích hợp với quy mô sản xuất muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể. Như được chứng minh trong Ví dụ dưới đây, như muối oxalat dạng rắn, muối mPEG₇-O-naloxol dạng rắn có thể ổn định và tạo ra rất ít hoặc không tạo ra sản phẩm thoái biến oxy hóa trong các điều kiện sản sinh ra sản phẩm thoái biến oxy hóa trong mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do. Quá trình điều chế muối tạo ra sản phẩm tinh khiết hơn, hầu như không chứa các hợp chất hóa học khác. Các nỗ lực kết tinh ban đầu không tạo ra sản phẩm tinh khiết và nhiều phương pháp đã được tiến hành trước khi thu được kết quả khả quan. Ngoài ra, các axit khác nhau được tạo ra trước khi tiến hành thành công với axit oxalic và axit phosphoric để tạo ra các muối tương ứng. Hơn nữa, cho rằng muối oxalat sẽ làm tăng khả năng sản xuất thành công. Sáng chế cũng đề xuất được phẩm bao gồm muối mPEG₇-O-naloxol dạng rắn.

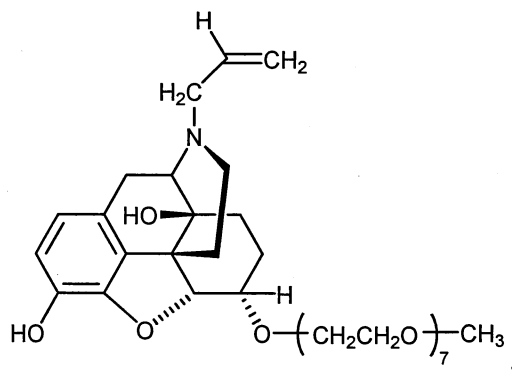
Thuật ngữ

Các chữ viết tắt sử dụng trong bản mô tả này bao gồm: DCM - diclometan; DMF - dimetylformamit; DSC (differential scanning calorimetry) - phân tích nhiệt quét vi sai ;

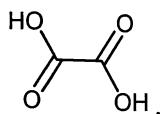
DVS (dynamic vapor sorption) - hấp thụ hơi động lực; EtOAc - ethyl axetat; IPA - 2-propanol; IPE - diisopropyl ete; MEK - metyl etyl keton; MeOH - metanol; MeTHF - 2-metyltetrahydrofuran; MIBK - metyl isobutyl keton; MTBE - metyl t-butyl ete; mPEG - polyetylen glycol được bắt giữ metyl; PEG - polyetylen glycol; PrCN, n-propyl xyanua; RH - độ ẩm tương đối; THF- tetrahydrofuran; và Phở nhiễu xạ bột tia X - phở nhiễu xạ bột tia X.

Để hiểu được dễ dàng bản chất của sáng chế nêu trong bản mô tả này, nhiều thuật ngữ đã được xác định dưới đây. Nói chung, các tên gọi sử dụng trong bản mô tả này và các phương pháp trong phòng thử nghiệm về lĩnh vực hoá hữu cơ, hóa dược, và dược học được nêu trong bản mô tả này là đã biết và thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nếu không được xác định theo cách khác, tất cả thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học thường sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa tương tự như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, thuộc bản chất của sáng chế này.

Thuật ngữ “mPEG₇-O-naloxol”, “α-6-mPEG₇-O-naloxol” và “α-6-CH₃-(OCH₂CH₂)₇-O-naloxol” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả để chỉ hợp chất có công thức:

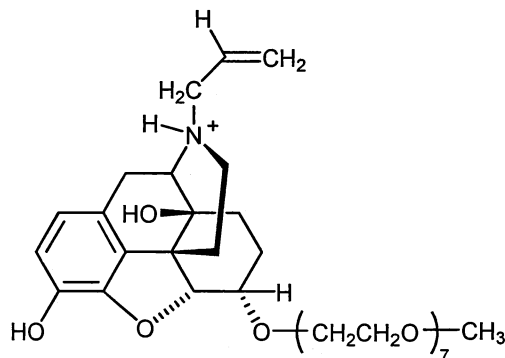


trừ khi có quy định khác, có nghĩa là ở dạng bazơ tự do của nó. Muối của mPEG₇-O-naloxol, là dạng ion của mPEG₇-O-naloxol tồn tại với ion đối của nó được tạo ra từ, trong trường hợp này, axit. Ion được tạo ra từ axit này dùng để chỉ theo cách khác là “ion đối axit” hoặc chỉ là “ion đối”. Ví dụ, khi ion đối axit là ion của axit oxalic, thì muối mPEG₇-O-naloxol là muối oxalat. Axit oxalic có công thức:

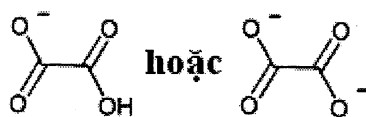


Ví dụ, khi ion đối axit là ion của axit phosphoric, thì muối mPEG₇-O-naloxol là muối phosphat. Có thể có ba loại muối phosphat: dihydrophosphat; hydrophosphat và phosphat. Do đó, một, hai hoặc ba nguyên tử hydro được loại bỏ.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, cho rằng các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol có thể bao gồm các gốc trong đó nitơ đóng vai trò là proton, có công thức:



Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, cho rằng các gốc ion của axit oxalic có thể bao gồm các gốc trong đó một hoặc nhiều hydro được loại bỏ, ví dụ:



Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” khi được sử dụng liên quan đến liều lượng, lượng, hoặc tỷ lệ phần trăm khối lượng của các thành phần trong chế phẩm hoặc dạng liều lượng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liều lượng, liều hoặc tỷ lệ phần trăm khối lượng được nhận biết bởi người có hiểu biết có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để thu được tác dụng dược lý đương lượng với tác dụng thu được từ liều lượng, liều, hoặc tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể. Đặc biệt, thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ liều lượng, liều, hoặc tỷ lệ phần trăm khối lượng trong khoảng 15%, trong khoảng 10%, trong khoảng 5%, trong khoảng 4%, trong khoảng 3%, trong khoảng 2%, trong khoảng 1%, hoặc trong khoảng 0,5% liều lượng, lượng, hoặc tỷ lệ phần trăm khối lượng cụ thể.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” khi được sử dụng liên quan đến trị số hoặc khoảng trị số để mô tả dạng rắn cụ thể, ví dụ nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ cụ thể, như, ví dụ mô tả quá trình nóng chảy, loại nước, khử hòa tan hoặc chuyển

hóa thủy tinh; thay đổi khối, như, ví dụ thay đổi khối như hàm số của nhiệt độ hoặc độ ẩm (DVS); hàm lượng dung môi hoặc nước, liên quan đến, ví dụ khối lượng hoặc tỷ lệ phần trăm; hoặc vị trí pic, như, ví dụ trong phân tích bởi, ví dụ phân tích nhiệt quét vi sai, phân tích nhiệt trọng lượng hoặc phổ nhiễu xạ bột tia X; được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trị số hoặc khoảng trị số có thể sai lệch so với khoảng thích hợp đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đồng thời vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Đặc biệt, thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ”, khi được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ trị số hoặc khoảng trị số có thể thay đổi 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% hoặc 0,1% trị số hoặc khoảng trị số được đề cập đồng thời vẫn mô tả dạng rắn cụ thể.

Thuật ngữ “vô định hình” hoặc “dạng vô định hình” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất, hợp phần, hoặc sản phẩm cụ thể về cơ bản không phải là dạng tinh thể như được xác định, ví dụ bằng phổ nhiễu xạ bột tia X hoặc trong đó chất, hợp phần, hoặc sản phẩm này không có tính lưỡng chiết hoặc dạng lập phương khi quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học phân cực. Theo một số phương án, mẫu bao gồm dạng vô định hình của chất có thể hầu như không chứa dạng vô định hình và/hoặc dạng tinh thể khác.

Thuật ngữ “dạng tinh thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tinh thể rắn của hợp chất hoá học, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đơn tinh thể hoặc đa tinh thể, và/hoặc dạng đa hình, solvat, hydrat, clathrat, đồng tinh thể, muối của hợp chất này, dạng solvat của các muối, dạng hydrat của các muối. Dạng tinh thể của chất có thể thu được bằng nhiều phương pháp, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp kết tinh nóng chảy, làm lạnh nóng chảy, kết tinh dung môi, kết tinh trong không gian hữu hạn như, ví dụ trong các giếng cỡ nano hoặc ống mao dẫn, kết tinh trên bề mặt hoặc mẫu như, ví dụ trên polyme, kết tinh với sự có mặt của chất phụ gia, như, ví dụ đối phân tử đồng tinh thể, khử hòa tan, loại nước, làm bay hơi nhanh, làm nguội nhanh, làm nguội chậm, khuếch tán hơi, thăng hoa, phản ứng kết tinh, bổ sung kháng dung môi, nghiền và nghiền giọt dung môi.

Các kỹ thuật để mô tả đặc điểm của các dạng tinh thể và dạng vô định hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp phân tích nhiệt trọng lượng, phân tích nhiệt quét vi sai, phổ nhiễu xạ bột tia X, phổ tia X của tinh thể đơn, quang phổ rung, ví

dự phổ hồng ngoại và quang phổ Raman, phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, kính hiển vi quang học, kính hiển vi quang học ở giai đoạn nhiệt, kính hiển vi điện tử quét, phân tích tinh thể điện tử và phân tích định lượng, phân tích kích cỡ hạt, phân tích diện tích bề mặt, nghiên cứu khả năng hoà tan và nghiên cứu khả năng phân hủy.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hydrat” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất hoặc muối của nó, còn bao gồm lượng tỷ lệ hoặc lượng không tỷ lệ của nước được gắn kết bởi lực nội phân tử không cộng hóa trị. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “solvat” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dạng solvat được tạo ra từ quá trình liên kết một hoặc nhiều phân tử dung môi với hợp chất đã nêu trong bản mô tả này. Thuật ngữ “solvat” bao gồm cả dạng hydrat (ví dụ, monohydrat, dihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và các dạng tương tự).

Thuật ngữ “tá dược được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ vật liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng được dụng, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc vật liệu tạo nang. Theo một phương án, mỗi hợp phần là “được dụng” được hiểu là tương hợp với các thành phần khác của dược phẩm, và thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô hoặc cơ quan của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức, kích ứng, đáp ứng dị ứng, sinh miễn dịch, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Xem, ví dụ *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Thuật ngữ “đa hình” hoặc “dạng đa hình” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một trong số hai hoặc nhiều tinh thể chứa cũng một phân tử, phân tử hoặc ion. Các dạng đa hình khác nhau có thể có các tính chất vật lý khác nhau như, ví dụ nhiệt độ nóng chảy, nhiệt dung hợp, khả năng hòa tan, tốc độ phân hủy, và/hoặc phổ rung động do sự sắp xếp hoặc cấu dạng của các phân tử hoặc ion trong mạng lưới tinh thể. Sự khác nhau về các tính chất vật lý được thể hiện bởi dạng đa hình có thể ảnh hưởng tới các thông số dược học, như độ ổn định trong bảo quản, hệ số nén, tỷ trọng (là thông số quan trọng trong quá

trình sản xuất chế phẩm và sản phẩm), và tốc độ phân hủy (yếu tố quan trọng về sinh khả dụng). Sự khác nhau về độ ổn định có thể do hóa tính (ví dụ, quá trình oxy hóa phân biệt, sao cho dạng liều làm đổi màu nhanh hơn khi được cấu thành từ một dạng đa hình so với khi được cấu thành từ dạng đa hình khác), thay đổi cơ học (ví dụ, viên nén vỡ vụn trong quá trình bảo quản do dạng đa hình về mặt động học có xu hướng chuyển thành dạng đa hình nhiệt động ổn định hơn), hoặc do cả hai lí do trên (ví dụ, viên nén có một dạng đa hình thường dễ bị vỡ vụn ở độ ẩm cao). Do sự khác nhau về khả năng hoà tan/phân hủy, trong trường hợp đặc biệt, một số quá trình chuyển dạng đa hình có thể làm mất hoạt tính hoặc, trong trường hợp đặc biệt khác, sẽ gây ra độc tính. Ngoài ra, các tính chất vật lý của dạng tinh thể có thể quan trọng trong quá trình xử lý; ví dụ, một dạng đa hình có thể tạo ra các dạng solvat hoặc có thể gây khó lọc và rửa sạch hoàn toàn các tạp chất (ví dụ, hình dạng và phân bố kích cỡ hạt có thể khác nhau giữa các dạng đa hình).

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “mức độ tinh khiết đồng phân lập thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm chứa một chất đồng phân lập thể của hợp chất và hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất α -6-mPEG₇-O-naloxol đồng phân lập thể tinh khiết hoặc muối của nó hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác bao gồm, ví dụ α -6-mPEG₇-O-naloxol hoặc muối của nó. Theo một số phương án, hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc muối của nó bao gồm lượng lớn hơn khoảng 80% khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 20% khối lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, lớn hơn khoảng 90% khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 10% khối lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, lớn hơn khoảng 95% khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 5% khối lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, lớn hơn khoảng 97% khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 3% khối lượng của các chất đồng phân lập thể khác hoặc lớn hơn khoảng 99% khối lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 1% khối lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Theo một số phương án, thuật ngữ mPEG₇-O-naloxol “tinh khiết đồng phân lập thể” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất gồm xấp xỉ 100% khối lượng α -6-mPEG₇-O-naloxol. Các tỷ lệ

phần trăm nêu trên được tính trên tổng lượng của các chất đồng phân lập thể gộp lại của hợp chất.

Trong bản mô tả này, dạng tinh thể hoặc vô định hình là “tinh khiết” tức là hầu như không chứa các dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình khác, chứa nhỏ hơn khoảng 15% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác, nhỏ hơn khoảng 10% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác, nhỏ hơn khoảng 5% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác, nhỏ hơn khoảng 3% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác, nhỏ hơn khoảng 1% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,5% khối lượng của một hoặc nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình khác. Thuật ngữ “muối mPEG₇-O-naloxol gần như tinh khiết” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ có thể không chứa các tạp chất các tạp chất hữu cơ, ví dụ các tiền chất chưa phản ứng và các sản phẩm phụ hoặc sản phẩm thoái biến oxy hóa có thể có mặt trong quá trình điều chế mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do, hoặc được tạo ra trong quá trình bảo quản mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do. Các tạp chất các tạp chất hữu cơ có thể bao gồm, ví dụ α -6-naloxol, naloxol được tiếp hợp với 4, 5, 6 hoặc 8 cấu trúc siêu phân tử polyetylen glycol (tức là. etylen oxit monome), và v.v.. Sản phẩm thoái biến oxy hóa của mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do có thể là glyxidaldehyt. Theo một số phương án, “gần như tinh khiết” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhỏ hơn 100ppm, nhỏ hơn 50ppm, nhỏ hơn 25ppm, 5ppm, nhỏ hơn khoảng 2ppm hoặc nhỏ hơn khoảng 1ppm glyxidaldehyt. Như vậy, theo một số phương án, muối mPEG₇-O-naloxol “gần như tinh khiết” có thể bao gồm lượng nhỏ hơn khoảng 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25%, hoặc 0,1% khối lượng của một hoặc nhiều các dạng tinh thể và dạng vô định hình khác của hợp chất và/hoặc các hợp chất hóa học khác. Theo một số phương án, dạng rắn gần như tinh khiết hầu như không chứa một hoặc nhiều các dạng tinh thể, dạng vô định hình cụ thể khác, và/hoặc các hợp chất hóa học khác.

Thuật ngữ “đối tượng”, “đối tượng bị bệnh” và “cá thể” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả để chỉ cơ thể sống mắc bệnh hoặc có thể bị mắc các tình trạng bệnh có thể được phòng ngừa hoặc điều trị bằng cách dùng chất đối kháng opioit có tác dụng ngoại vi, và kể cả người và động vật. Các tình trạng bệnh này có thể bao gồm, ví dụ tác

dụng gây ra bởi opioit, ví dụ rối loạn chức năng ruột, buồn nôn, chứng ngứa, hoặc chứng táo bón.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mPEG₇-O-naloxol, có nghĩa là bao gồm việc thuyên giảm hoặc loại trừ một hoặc nhiều tác dụng do opioit gây ra, ví dụ rối loạn chức năng ruột, buồn nôn, chứng ngứa, hoặc chứng táo bón, ở đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau opioit, trong đó đối tượng này đã có kinh nghiệm dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau opioit, hoặc tiếp tục dùng theo kinh nghiệm, chứng mất cảm giác đau do opioit gây ra.

Thuật ngữ “phòng ngừa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mPEG₇-O-naloxol, có nghĩa là bao gồm việc làm giảm các hiện tượng có thể xảy ra, hoặc làm giảm mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều tác dụng do opioit gây ra, ví dụ rối loạn chức năng ruột, buồn nôn, chứng ngứa, hoặc chứng táo bón, ở đối tượng dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau opioit, trong đó đối tượng này đã có kinh nghiệm dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau, hoặc tiếp tục dùng theo kinh nghiệm, chứng mất cảm giác đau do opioit gây ra.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng muối mPEG₇-O-naloxol, khi dùng cho đối tượng, là đủ để có tác dụng phòng ngừa, hoặc làm thuyên giảm mức độ nặng của một hoặc nhiều tác dụng do opioit gây ra, ví dụ rối loạn chức năng ruột, buồn nôn, chứng ngứa, hoặc chứng táo bón, ở đối tượng khi được dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau opioit, trong đó cá thể đã có kinh nghiệm dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau, hoặc tiếp tục dùng theo kinh nghiệm, chứng mất cảm giác đau do opioit gây ra.

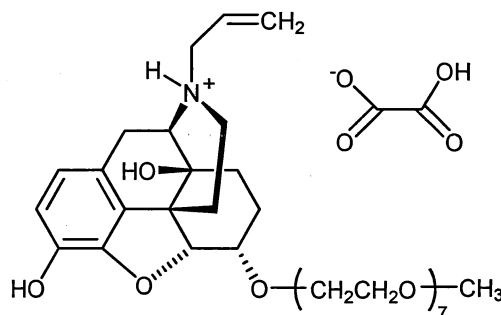
Trong bản mô tả này, cần phải hiểu rằng khi đề cập đến tác dụng giảm đau trung ương có nghĩa là tác dụng giảm đau trung ương xảy ra ở đối tượng được điều trị bằng opioit (tức là đối tượng bị chứng mất cảm giác đau do opioit khi dùng một hoặc nhiều thuốc giảm đau opioit). Để có tác dụng giảm đau trung ương, đối tượng thường được dùng chất chủ vận opioit. Chất chủ vận opioit có thể được dùng cho đối tượng bằng đường đưa thuốc thích hợp bất kỳ, bao gồm, ví dụ đường tiêm (ví dụ, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm dưới da, tiêm màng bụng (IP), tiêm bắp hoặc tiêm dưới da), đường miệng, khoang miệng, mũi, qua niêm mạc, khu trú, chế phẩm dùng cho mắt, hoặc chế phẩm xông hít. Chất chủ vận opioit có thể được tự dùng bởi đối tượng cũng như bởi

người khác. Lượng hữu hiệu (bao gồm số lần dùng) của chất chủ vận opioit thường phụ thuộc vào lịch trình dùng thường kèm theo loại thuốc opioit cụ thể và có sẵn, ví dụ trong *Drug Facts and Comparisons 2010* (Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons^d, St. Louis, MO, USA).

Thuật ngữ “chất chủ vận opioit” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ alkaloit tự nhiên hoặc tổng hợp bất kỳ hoặc cấu trúc dẫn xuất của thuốc phiện hoạt hóa một hoặc nhiều loại thụ thể opioit. Theo một số phương án, chất chủ vận opioit cũng là “thuốc giảm đau opioit”, trong bản mô tả này, có nghĩa là chất chủ vận opioit, khi dùng cho đối tượng, sẽ làm mất cảm giác đau ở một số mức độ hoặc giảm nhẹ chứng đau, tuy nhiên ở đối tượng, tác dụng này kết thúc trong thời gian ngắn hoặc dài. Chất chủ vận opioit có thể là alkaloit tự nhiên như penantren (ví dụ, morphin), hoặc benzylisoquinolin (ví dụ, papaverin), dẫn xuất bán tổng hợp (ví dụ, hydromorphon), hoặc loại bất kỳ trong số các dẫn xuất tổng hợp khác nhau (ví dụ, phenylpiperidin, benzmorphin, priopionanilit, và morphinan). Các chất chủ vận opioit minh họa bao gồm alfentanil, bremazocin, buprenorphin, butorphanol, codein, xyclazocin, dezocin, diaxetylmorphin (tức là heroin), dihydrocodein, fentanyl, hydrocodon, hydromorphon, levorphanol, meperidin (petidin), methadon, morphin, nalbuphin, noscapin, oxycodone, oxymorphon, papaverin, pentazoxin, petidin, phenazoxin, propiram, propoxyphen, sufentanil, tebain và tramadol. Tốt hơn nếu chất chủ vận opioit được chọn từ nhóm gồm morphin, codein, oxycodone, hydrocodon, dihydrocodein, propoxyphen, fentanyl, và tramadol.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol. Theo một số phương án, muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol là dạng tinh thể. Theo một số phương án, dạng muối rắn là muối mPEG₇-O-naloxol phosphat. Theo các phương án khác, dạng muối rắn là muối mPEG₇-O-naloxol oxalat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, trong đó muối này chứa các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol và axit oxalic, có công thức:



Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất muối mPEG₇-O-naloxol oxalat. Theo một số phương án, muối mPEG₇-O-naloxol oxalat là ở dạng rắn, có thể, ví dụ ở dạng vô định hình, dạng đơn tinh thể, dạng đa tinh thể, hoặc dạng vô định hình và kết tinh kết hợp. Tốt hơn nếu muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể rắn.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng từ axit đến bazơ với tỷ lệ 1:1.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm các bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào dung môi thứ nhất bao gồm etanol và metyl t-butyl ete (MTBE), bổ sung axit oxalic trong metyl t-butyl ete vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan, tùy ý cấy mầm tinh thể cho hỗn hợp, để tạo ra hỗn dịch đặc, và lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn. Thông thường, chất rắn thu được được rửa và làm khô, có thể được tiến hành theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết bởi các người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào dung môi bao gồm bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do trong 1-5 lần thể tích etanol, tốt hơn là 2 lần thể tích etanol, và bổ sung 5-15 lần thể tích MTBE, tốt hơn là 8 lần thể tích MTBE, vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan trong dung dịch etanol.

Theo một số phương án, axit oxalic, được hòa tan trong 5-15 lần thể tích MTBE, tốt hơn là 10 lần thể tích, được bổ sung vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc. Theo một số phương án, axit oxalic được bổ sung trong thời gian ít nhất 5 giờ. Theo một số phương án, axit oxalic được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C hoặc, theo một số phương án, ở nhiệt độ bằng khoảng 20°C.

Theo một số phương án, các phương pháp bao gồm các bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào dung môi thứ nhất bao gồm axetonitril và nước, bổ sung axit oxalic trong etyl axetat vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan, tùy ý cấy mầm tinh thể vào hỗn hợp, để tạo ra hỗn dịch đặc, và lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn. Thông thường, chất rắn thu được được rửa và được làm khô, có thể được tiến hành theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết bởi các người có hiểu biết trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào dung môi bao gồm bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do trong 1-5 lần thể tích axetonitril, tốt hơn là 2 lần thể tích axetonitril và bổ sung 0,5-8,0 đương lượng nước, tốt hơn là 3 đương lượng nước, vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan trong dung dịch.

Theo một số phương án, bước hòa tan mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do vào 2 lần thể tích axetonitril và bổ sung 3 đương lượng nước vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên; và bổ sung axit oxalic trong etyl axetat vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc; và lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn.

Theo một số phương án, axit oxalic, đã được hòa tan vào 5-15 lần thể tích etyl axetat, tốt hơn là 11 lần thể tích, được bổ sung vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc. Theo một số phương án, axit oxalic được bổ sung trong thời gian ít nhất 5 giờ. Theo một số phương án, axit oxalic được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C hoặc, theo một số phương án, ở nhiệt độ bằng khoảng 20°C.

Theo một số phương án, hỗn dịch đặc được tạo ra bằng cách cấy mầm tinh thể. Theo các phương án khác, hỗn dịch đặc được tạo ra bằng cách không cần cấy mầm tinh thể.

Theo một số phương án, hỗn dịch đặc được tạo ra bằng cách cấy mầm tinh thể. Theo các phương án khác, hỗn dịch đặc được tạo ra bằng cách không cần cấy mầm tinh thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối mPEG₇-O-naloxol là muối phosphat. Theo một số phương án, muối mPEG₇-O-naloxol phosphat ở dạng tinh thể có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol phosphat có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các trị số d (Å) bằng 21,0 (s); 12,1 (s); 7,9 (s); 6,5 (s); 5,3 (s); 4,83 (s); 4,24 (s); 3,81 (s); và 3,75 (s).

Theo một số phương án, phổ nhiễu xạ bột tia X của muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol phosphat có pic ở các trị số d (Å) bằng 21,0 (s); 12,1 (s); 10,5 (m); 8,2 (m); 7,9 (s); 7,6 (m); 6,5 (s); 6,1 (m); 5,9 (m); 5,3 (s); 5,2 (m); 5,0 (m); 4,83 (s); 4,54 (w); 4,24 (s); 3,81 (s); 3,75 (s); 3,35 (m); và 3,12 (m). Theo các phương án khác, phổ nhiễu xạ bột tia X của muối mPEG₇-O-naloxol phosphat ở các trị số d (Å) bằng 21,0 (s); 12,1 (s); 10,5 (m); 9,8 (w); 8,2 (m); 7,9 (s); 7,6 (m); 6,5 (s); 6,1 (m); 5,9 (m); 5,3 (s); 5,2 (m); 5,0 (m); 4,83 (s); 4,54 (w); 4,24 (s); 4,09 (w); 4,02 (w); 3,98 (w); 3,81 (s); 3,75 (s); 3,64 (w); 3,58 (w); 3,53 (w); 3,35 (m); và 3,12 (m).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol phosphat có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các góc 2θ (độ) bằng 4,20 (s); 7,29 (s); 8,42 (m); 10,83 (m); 11,13 (s); 11,63 (m); 13,71 (s); 14,58 (m); 14,96 (m); 16,59 (s); 17,18 (m); 17,62 (m); 18,37 (s); 23,38 (s); 23,75 (s); 26,64 (m); và 28,61 (m). Theo một số phương án, phổ nhiễu xạ bột tia X của muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol phosphat có pic ở các góc 2θ (độ) bằng 4,20 (s); 7,29 (s); 8,42 (m); 9,03 (w); 10,83 (m); 11,13 (s); 11,63 (m); 13,71 (s); 14,58 (m); 14,96 (m); 16,59 (s); 17,18 (m); 17,62 (m); 18,37 (s); 19,55 (w); 20,94 (s); 21,73 (w); 22,14 (w); 22,34 (w); 23,38 (s); 23,75 (s); 24,47 (w); 24,87 (w); 25,20 (w); 26,64 (m); và 28,61 (m).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế muối phosphat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, trong đó muối này bao gồm các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol và axit phosphoric, có công thức:

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol được đề xuất (ví dụ, muối phosphat hoặc muối oxalat) ở dạng hydrat. Theo các phương án khác, muối

dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol ở dạng không solvat hóa (ví dụ, không hydrat hoá). Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol là ở dạng solvat hoặc hydrat.

Theo một số phương án, muối tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol (ví dụ, mPEG₇-O-naloxol) oxalat được điều chế theo các phương pháp được nêu trong bản mô tả này được đề xuất.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối dạng rắn của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol, kể cả dạng muối phosphat hoặc muối oxalat của nó, có thể được điều chế bằng cách kỹ thuật khác so với các kỹ thuật sáng chế đề xuất, như các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật làm lạnh nóng chảy, làm lạnh nóng chảy nhanh, sấy ở nhiệt độ thấp, phun khô, làm khô bằng cách quay, làm khô lạnh, ngừng làm nguội khi nóng chảy, bay hơi nhanh dung môi, bay hơi dung môi chậm, kết tinh dung môi, tái kết tinh hỗn dịch đặc, kết tinh nóng chảy, khử hòa tan, thăng hoa, tái kết tinh trong không gian hữu hạn (ví dụ, ở các giếng cỡ nano hoặc ống mao dẫn), tái kết tinh trên bề mặt hoặc mẫu (ví dụ, trên polyme), tái kết tinh với sự có mặt của chất phụ gia (ví dụ, đối phân tử đồng tinh thể), loại nước, làm nguội nhanh, làm nguội chậm, khuếch tán hơi, nghiền, nghiền tinh thể, nghiền giọt dung môi, kết tủa bằng sóng cực ngắn, kết tủa bằng cách siêu âm, kết tủa bằng tia laser, kết tinh phản ứng, bổ sung kháng dung môi và kết tủa từ dịch lỏng siêu đến hạn.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối mPEG₇-O-naloxol dạng rắn (ví dụ, muối phosphat hoặc muối oxalat), muối ở dạng tinh thể tinh khiết. Ví dụ, trong các phương án phụ khác nhau, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol có thể có độ tinh khiết ít nhất khoảng 84%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, ít nhất khoảng 98%, ít nhất khoảng 99%, ít nhất khoảng 99,2%, ít nhất khoảng 99,5%, ít nhất khoảng 99,6%, ít nhất khoảng 99,7% hoặc ít nhất khoảng 99,8% khối lượng của dạng đơn tinh thể, phần còn lại trong số tổng khối lượng có thể ở dạng tinh thể hoặc vô định hình khác và/hoặc các hợp chất khác (như, ví dụ sản phẩm thoái biến oxy hóa).

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol hầu như không chứa glyxidaldehyt. Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol

chứa glyxidaldehyt với lượng nhỏ hơn khoảng 100ppm, nhỏ hơn khoảng 50ppm, nhỏ hơn khoảng 25ppm, nhỏ hơn khoảng 5ppm, nhỏ hơn khoảng 2ppm hoặc nhỏ hơn khoảng 1ppm, ví dụ khi muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol được bảo quản ở 40°C trong 4 tuần. Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol hầu như không chứa glyxidaldehyt ổn định. “Ổn định” trong bản mô tả này có nghĩa là muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol bao gồm glyxidaldehyt với lượng nhỏ hơn khoảng 100ppm, nhỏ hơn khoảng 50ppm, nhỏ hơn khoảng 25ppm, nhỏ hơn khoảng 5ppm, nhỏ hơn khoảng 2ppm, nhỏ hơn khoảng 1ppm, hoặc hầu như không chứa glyxidaldehyt khi muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol được bảo quản ở 40°C trong 4 tuần hoặc lâu hơn.

Theo một số phương án, muối mPEG₇-O-naloxol oxalat theo sáng chế ở dạng tinh thể A. Muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể A có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.2.

Theo một số phương án, muối mPEG₇-O-naloxol oxalat theo sáng chế ở dạng tinh thể B. Muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.3.

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các trị số d (Å) bằng 13,2 (s); 6,6 (s); và 4,39 (s).

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các trị số d (Å) bằng 13,2 (s); 7,9 (m); 7,0 (m); 6,6 (s); 6,0 (m); 5,7 (m); 5,2 (m); 5,1 (m); 4,44 (m); 4,39 (s); 3,95 (m); 3,88 (m); 3,63 (m); và 3,43 (m). Theo các phương án khác, phổ nhiễu xạ bột tia X của muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat có pic ở các trị số d (Å) bằng 13,2 (s); 12,0 (w); 9,7 (w); 9,4 (w); 8,3 (w); 8,2 (w); 7,9 (m); 7,4 (w); 7,0 (m); 6,6 (s); 6,0 (m); 5,7 (m); 5,6 (w); 5,4 (w); 5,2 (m); 5,1 (m); 4,91 (w); 4,86 (w); 4,78 (w); 4,71 (w); 4,48 (w); 4,44 (m); 4,39 (s); 4,17 (w); 4,09 (w); 3,95 (m); 3,91 (w); 3,88 (m); 3,69 (w); 3,63 (m); 3,43 (m); 3,29 (w); 3,14 (w); và 3,01 (w).

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các góc 2θ (°) bằng 6,72 (s); 11,24 (m); 12,65

(m); 13,44 (s); 14,72 (m); 15,61 (m); 17,01 (m); 17,34 (m); 19,98 (m); 20,21 (s); 22,50 (m); 22,93 (m); 24,53 (m); và 25,99 (m). Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các góc 2θ (°) bằng 6,72 (s); 7,35 (w); 9,13 (w); 9,37 (w); 10,72 (w); 10,82 (w); 11,24 (m); 12,02 (w); 12,65 (m); 13,44 (s); 14,72 (m); 15,61 (m); 15,95 (w); 16,53 (w); 17,01 (m); 17,22 (w); 17,34 (m); 18,06 (w); 18,25 (w); 18,56 (w); 18,86 (w); 19,81 (w); 19,98 (m); 20,21 (s); 21,33 (w); 21,75 (w); 22,50 (m); 22,72 (w); 22,93 (m); 24,14 (w); 24,53 (m); 25,99 (m); 27,07 (w); 28,40 (w); và 29,64 (w).

Theo một số phương án, muối dạng tinh thể của mPEG₇-O-naloxol oxalat được đề xuất có pic nội nhiệt duy nhất trên đường quét nhiệt lượng phân biệt nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 150°C, trong đó pic nội nhiệt duy nhất này có cực đại nằm trong khoảng từ 84°C đến 96°C. Theo một số phương án, pic nội nhiệt có nhiệt độ nằm trong khoảng từ 89°C đến 95°C, nằm trong khoảng từ 92°C đến 93°C hoặc bằng khoảng 89°C, khoảng 90°C, khoảng 91°C, khoảng 92°C, khoảng 92,5°C, hoặc bằng khoảng 93°C, và ΔH của nó nằm trong khoảng từ 84J/g đến 97J/g, hoặc bằng khoảng 96,1J/g.

Nhận thấy rằng trong các dạng rắn của chúng, các muối mPEG₇-O-naloxol được đề xuất (ví dụ, muối oxalat) có thể có các đặc tính mong muốn về chế phẩm, quy trình xử lý và/hoặc bảo quản dược phẩm hoặc sản phẩm thuốc. Như vậy, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm muối mPEG₇-O-naloxol. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm muối mPEG₇-O-naloxol và tá dược và/hoặc chất mang dược dụng. Việc lựa chọn tá dược ở phạm vi rộng, tùy thuộc vào các yếu tố, như đường dùng cụ thể, mức độ ảnh hưởng của tá dược tới khả năng hoà tan và độ ổn định của hoạt chất, và bản chất của dạng liều lượng.

Ví dụ về các dạng rắn bao gồm hạt, viên tròn, hạt nhỏ, bột, có thể được dùng “ở dạng chính nó” hoặc được bào chế thành một hoặc nhiều chế phẩm dùng cho đối tượng bị bệnh: viên nén; viên nang; viên hình ovan; viên đạn; và viên thuốc hình thoi. Tốt hơn nếu chế phẩm này ở dạng liều đơn vị để thu được liều đơn vị thích hợp để dùng đơn lẻ liều lượng của mPEG₇-O-naloxol ở dạng liều đơn vị. Dược phẩm và dạng liều thích hợp có thể được bào chế bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường đã biết bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực dược phẩm và được mô tả trong bài viết và tài liệu thích hợp, ví

dự *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005).

Dạng tinh thể Bào chế theo đường miệng được ưu tiên và bao gồm, ví dụ viên nén và viên nang.

Viên nén có thể được sản xuất bằng cách sử dụng các quy trình bào chế và thiết bị viên nén tiêu chuẩn. Tốt hơn nếu các kỹ thuật bào chế viên nén bao gồm bước nén trực tiếp và tạo hạt. Ngoài muối mPEG7-O-naloxol, viên nén thường chứa chất mang được dụng, không có hoạt tính như chất kết dính, chất bôi trơn, chất làm phân rã, chất độn, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất tạo màu, và các chất tương tự. Chất kết dính được sử dụng để tạo ra tính dính kết cho viên nén, và do đó cần đảm bảo rằng viên nén vẫn giữ được hình dạng nguyên vẹn. Các chất kết dính thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột (bao gồm tinh bột ngô và tinh bột tiền gelatin), gelatin, đường (bao gồm sucroza, glucoza, dextroza và lactoza), polyetylen glycol, sáp ong, và gôm tự nhiên và tổng hợp, ví dụ acacia natri alginat, polyvinylpyrrolidon, xenluloza polyme (bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metyl xenluloza, vi tinh thể xenluloza, etyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, và các polyme tương tự), và Veegum. Các chất bôi trơn được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc bào chế viên nén, thúc đẩy sự chảy của bột và ngăn ngừa hiện tượng giữ lại hạt (tức là đứt vỡ hạt) khi áp suất giảm. Các chất bôi trơn thích hợp là magie stearat, canxi stearat, và axit stearic. Các chất làm phân rã được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân rã viên nén, và thường là tinh bột, đất sét, xenluloza, algin, gôm, hoặc polyme liên kết ngang. Các chất độn bao gồm, ví dụ các chất như silic đioxit, titan đioxit, alumin, bột talc, kaolanh, xenluloza được nghiền thành bột, và xenluloza vi tinh thể, cũng như các chất hòa tan như manitol, urê, sucroza, lactoza, dextroza, natri clorua, và sorbitol. Các chất ổn định, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, được sử dụng để ức chế hoặc làm chậm các phản ứng phân hủy thuốc bao gồm, ví dụ các phản ứng oxy hóa.

Trong một số trường hợp, viên nén có thể dưới dạng viên nén đồng nhất. Trong viên nén đồng nhất, chế phẩm được sử dụng trong quá trình bào chế viên nén hầu như là hỗn hợp đồng nhất chứa một hoặc nhiều hoạt chất và một hoặc nhiều tá dược được dụng (ví dụ, chất pha loãng). Sau đó, chế phẩm thường sử dụng để bào chế viên nén bằng cách

sử dụng quy trình tạo viên nén thích hợp để thu được viên nén hầu như đồng nhất trong toàn bộ viên nén.

Trong các trường hợp khác, viên nén cũng có thể được bào chế ở dạng viên nén nhiều lớp (một, hai, ba hoặc nhiều lớp). Phương pháp bào chế viên nén nhiều lớp có thể bao gồm bước kết hợp hai chế phẩm khác nhau (ví dụ, một chế phẩm chứa chất chủ vận opioit và chế phẩm khác chứa muối mPEG₇-O-naloxol) và nén hai lớp này cùng với nhau để tạo viên nén. Viên nén nhiều lớp gồm ba hoặc nhiều lớp cũng có thể có mặt và được bào chế, ví dụ theo cách tương tự bằng cách kết hợp ba hoặc nhiều chế phẩm riêng biệt và tiếp đó là nén.

Viên nang cũng là dạng tinh thể Bào chế theo đường miệng thích hợp, trong trường hợp muối mPEG₇-O-naloxol có thể được tạo nang ở dạng tinh thể Bán rắn hoặc rắn (bao gồm các tiểu phân như hạt, hạt nhỏ, bột hoặc viên tròn). Viên nang thích hợp có thể là viên nang cứng hoặc mềm, và thường được bào chế bằng gelatin, tinh bột, hoặc xenluloza, tốt hơn là viên nang gelatin. Viên nang cứng 2 mảnh tốt hơn nếu được gắn kín, như bằng các dải gelatin hoặc các chất tương tự. Xem, ví dụ *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*, mô tả các vật liệu và phương pháp để bào chế chế tạo được phẩm được tạo nang.

Ví dụ về các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tá dược được chọn từ nhóm gồm hydrat cacbon, muối vô cơ, chất diệt khuẩn, chất chống oxy hoá, chất hoạt động bề mặt, chất đệm, axit, bazơ, và dạng kết hợp của chúng.

Chất chống oxy hoá cũng có thể có mặt trong chế phẩm. Các chất chống oxy hoá được sử dụng để phòng ngừa sự oxy hoá, nhờ đó phòng ngừa sự phá hủy dạng tiếp hợp hoặc các hợp phần khác của chế phẩm. Các chất chống oxy hoá thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm, ví dụ ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa, hydroxytoluen được butyl hóa, axit hypophosphoric, monothioglycerol, propyl galat, natri bisulfit, natri dạng aldehyd sulfoxylat, natri metabisulfit, và dạng kết hợp của chúng.

Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt dưới dạng tá dược, ví dụ về chất hoạt động bề mặt bao gồm: polysorbat, như TWEEN 20 và TWEEN 80, và PLURONICS như F68 và F88 (cả hai loại này đều có sẵn do BASF, Mount Olive, New Jersey cung cấp); các este sorbitan; lipid, như phospholipid như lexitin và phosphatidylcholin khác,

phosphatidyletanolamin (mặc dù tốt hơn nếu nó không ở dạng liposom), axit béo và este béo; xteroit, như cholesterol; và chất chelat hóa, như EDTA, kẽm và các cation thích hợp khác.

Ngoài muối mPEG₇-O-naloxol muối, dược phẩm có thể bao gồm chất chủ vận opioit. Lượng hoạt chất (tức là chất chủ vận opioit và muối mPEG₇-O-naloxol) trongin the chế phẩm thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố, nhưng sẽ là lượng hữu hiệu tối ưu của từng hoạt chất khi chế phẩm được bảo quản ở dạng liều đơn vị. Lượng hữu hiệu đối với mỗi hoạt chất có thể được xác định bằng thực nghiệm bằng cách dùng nhắc lại lượng hoạt chất tăng dần để xác định lượng tạo ra điểm cuối mong muốn trên lâm sàng.

Theo các phương án khác, dạng liều đơn vị bao gồm cả muối mPEG₇-O-naloxol lẫn chất chủ vận opioit, trong đó muối mPEG₇-O-naloxol có mặt với lượng sao cho không có khả năng ức chế đáng kể tác dụng giảm đau trung ương của hợp chất opioit này khi dùng chế phẩm cho đối tượng.

Lượng của tá dược riêng rẽ bất kỳ trong chế phẩm thay đổi tùy thuộc vào hoạt tính của tá dược và nhu cầu dùng chế phẩm cụ thể. Thông thường, lượng tối ưu của tá dược riêng rẽ bất kỳ được xác định bằng cách thử nghiệm thông thường, tức là bằng cách bào chế chế phẩm chứa các lượng tá dược khác nhau (từ thấp đến cao), thử nghiệm độ ổn định và các thông số khác, sau đó xác định khoảng tại đó thu được các tối ưu tính năng mà không gây ra các tác dụng phụ đáng kể. Ví dụ về các tá dược được mô tả, ví dụ trong *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition (Rowe *et al.*, editors; American Pharmaceutical Association Publications, Washington D.C., 2005).

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp dùng chế phẩm cho đối tượng bị bệnh mắc tình trạng bệnh có đáp ứng với việc điều trị bằng chất chủ vận opioit. Tốt hơn nếu phương pháp này bao gồm bước dùng dạng liều đơn vị như được nêu trong bản mô tả này. Phương pháp dùng có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh bất kỳ có thể chữa trị hoặc phòng ngừa bằng cách dùng chất chủ vận opioit (ví dụ, chứng đau ở mức độ từ nhẹ đến nặng). Người có hiểu biết có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá được chất chủ vận opioit có thể có tác dụng điều trị hiệu quả. Liều thực tế cần dùng thay đổi phụ thuộc vào tuổi tác, trọng lượng, và thể trạng chung của đối tượng cũng như mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, quyết định của

người có hiểu biết chăm sóc sức khỏe, và hoạt chất cần dùng. Lượng hữu hiệu là đã biết bởi các người có hiểu biết trong lĩnh vực và/hoặc được mô tả trong bài viết và tài liệu viện dẫn thích hợp. Nói chung, lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 100mg, tốt hơn nếu liều lượng này nằm trong khoảng từ 0,01 mg/ngày đến 75 mg/ngày, và tốt hơn nữa nếu liều lượng này nằm trong khoảng từ 0,10 mg/ngày đến 50 mg/ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Cần hiểu rằng trong khi sáng chế được mô tả kết hợp với các phương án cụ thể được ưu tiên của chúng, thì phần mô tả nêu trên cũng như thử nghiệm dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Phương pháp và quy trình

Các chất phản ứng và dung môi sử dụng dưới đây có thể thu được từ các nguồn thương mại như Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Các dung dịch axit oxalic được điều chế từ axit oxalic dihydrat. Các phân tích hóa học và sinh hóa thông thường được tiến hành bằng cách các phương pháp tiêu chuẩn dưới đây đã biết bởi các người có hiểu biết trong lĩnh vực. Ví dụ, một số phân tích nhất định được tiến hành như được mô tả trong các đoạn dưới đây.

Phổ nhiễu xạ bột tia X

Trong thử nghiệm vi đĩa được mô tả dưới đây, các phổ nhiễu xạ bột tia X được phân tích bằng nhiễu xạ kế BRUKER D-8 DISCOVER với hệ thống phát hiện nhiễu xạ tổng thể của Bruker (BRUKER'S GENERAL AREA DIFFRACTION DETECTION SYSTEM) (GADDS, v. 4,1,20). Chùm tia tới của bức xạ CuK được tạo ra bằng cách sử dụng ống gồm 5 tụ (40 kV, 40 mA), gương Goebel và ống chuẩn trực có lỗ pin kép 0,5mm. Các phổ nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng máy phát hiện vùng HISTAR được đặt cách mẫu 15cm và được xử lý bằng cách sử dụng GADDS. Cường độ trong hình ảnh GADDS của phổ nhiễu xạ được hợp nhất bằng cách sử dụng cỡ bước bằng $0,04^\circ 2\theta$. Trước khi phân tích, tiêu chuẩn silic được phân tích để kiểm tra các vị trí pic Si 111.

Trong các trường hợp khác, phổ nhiễu xạ bột tia X được phân tích trên nhiễu xạ kế INEL SRG-3000, có lắp bộ dò nhạy vị trí được làm cong với khoảng 2θ bằng 120° . Dữ

liệu thời gian thực thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK } \alpha$ ở góc dung giải $0,03^\circ 2\theta$. Điện thế ống và cường độ dòng điện được thiết lập ở 40 kV và 30 mA, tương ứng. Tiến hành hiệu chuẩn dụng cụ hằng ngày bằng cách sử dụng tiêu chuẩn viên dẫn silic.

Trong các trường hợp khác nữa, các mẫu Phổ nhiễu xạ bột tia X được thu gom trên hệ thống PANALYTICAL X'PERT PRO MPD THETA-THETA (PANalytical B.V., Almelo, Netherlands) bằng cách sử dụng bức xạ $\text{Cu K}\alpha$ 5 tụ dài, bước sóng tia X 1,5418 Å, ở 45 kV và 40 mA. Dải phân kỳ được lập chương trình và dải kháng tán xạ được lập chương trình tạo ra chiều dài chiếu sáng 10mm được sử dụng. Các dải Soller bức xạ 0,02 được sử dụng trên đường đi của chùm tia tới và tia nhiễu xạ. Mặt nạ cố định 20 mm được sử dụng trên đường đi của chùm tia tới và thiết bị lọc niken được đặt phía trước bộ dò PIXCEL bằng cách sử dụng 255 kênh hoạt tính. Các mẫu mỏng phẳng được tạo ra trên các đĩa nền phẳng 0 làm bằng silic bằng cách sử dụng bộ phận dàn. Các đĩa được đưa lên phần giữ mẫu và được quay theo vị trí nằm ngang trong quá trình đo. Các phổ nhiễu xạ thu được nằm trong khoảng từ $2^\circ 2\theta$ đến $50^\circ 2\theta$ trong mô hình quét liên tục. Tổng thời gian quét nằm trong khoảng góc từ 2 đến $50^\circ 2\theta$ xấp xỉ 26 phút. Sau lần quét được thu gom và lần quét gộp lại được tính toán bằng cách bổ sung các lần quét riêng rẽ.

Phân tích nhiệt quét vi sai

Phân tích nhiệt quét vi sai được tiến hành trên thiết bị phân tích nhiệt quét vi sai TA INSTRUMENTS Q1000. Thiết bị này được định cỡ bằng cách sử dụng indi làm chất chuẩn. Mẫu được đặt vào khay nhôm tiêu chuẩn DSC có nắp không khóa, và khối lượng được ghi lại. Ô mẫu được giữ cân bằng ở 25°C và gia nhiệt qua bộ lọc nitơ với tốc độ 10°C/phút .

TGA. Phân tích nhiệt trọng lượng được thực hiện trên máy phân tích nhiệt trọng lượng TA INSTRUMENTS 2950. Các tiêu chuẩn hiệu chuẩn là niken và ALUMEL. Mỗi mẫu được đặt vào khay nhôm và được đưa vào lò. Các mẫu được bắt đầu ở 25°C và gia nhiệt dưới dòng nitơ với tốc độ gia nhiệt 10°C/phút .

Ví dụ 1

Thử nghiệm ở quy mô nhỏ

Các kết quả thử nghiệm ở quy mô nhỏ dưới đây minh họa các khó khăn gặp phải trong khi điều chế mPEG₇-O-naloxol ở dạng rắn. Trong thử nghiệm ở quy mô nhỏ được giải thích dưới đây, hỗn hợp chứa mPEG₇-O-naloxol và dung môi được điều chế và được đánh giá về việc tạo ra dạng rắn trong các điều kiện khác nhau. Các ion tiềm năng của nhiều axit được thử nghiệm để đánh giá xem chúng có thể tạo ra muối dạng rắn với mPEG₇-O-naloxol hay không. Tiến hành thử nghiệm 400 lần kết hợp axit/dung môi khác nhau trong thử nghiệm ở quy mô nhỏ. Bảng 1 thể hiện các ion axit được thử nghiệm trong thử nghiệm ở quy mô nhỏ. Trong bảng 1, các ion axit được chỉ định bằng chỉ số ở trên cũng được thử nghiệm trong các thử nghiệm về muối ở quy mô lớn hơn. Như được giải thích trong ví dụ 2 dưới đây, khi mở rộng quy mô từ thử nghiệm ở quy mô nhỏ tới thử nghiệm ở quy mô lớn hơn, chỉ có thể phân lập các dạng rắn của các muối phosphat và oxalat.

Bảng 1: Các axit sử dụng trong thử nghiệm về muối ở quy mô nhỏ

Axetic	Gentisic	Malonic ¹	Pamoic ¹
Adipic ¹	Glutaric	Metansulfonic ¹	Phosphoric ¹
Benzensulfonic	Glycolic	1,5-Naphtalendisulfonic	Pyroglutamic
Benzoic	Hexanoic	2-Naphtalensulfonic	Succinic
Camphoric	Hippuric	1-Hydroxy-2-Napthoic	Stearic
Xitric	Hydrobromic	3-Hydroxy-2-Napthoic	Sulfuric
decanoic ¹	Hydrochloric	Nicotinic	D-Tartric ¹
Etansulfonic ¹	α -Ketoglutaric	Octanoic	L-Tartric
1,2-Etandisulfonic	Maleic ¹	Orotic	Toluensulfonic ¹
Formic	D-Malic	Oxalic ¹	Trifloaxetic
Fumaric ¹	L-Malic ¹	Palmic	
¹ Cũng được thử nghiệm ở các thử nghiệm về muối ở quy mô lớn hơn.			

Thử nghiệm bằng tay số 1

Bằng cách sử dụng kỹ thuật MICROSCREEN™ (SSCI, phân đoạn Aptuit, West Lafayette, IN, USA), các hỗn hợp được điều chế bằng cách bổ sung axit ion vào lượng nhỏ mPEG₇-O-naloxol trong một trong số năm dung môi (axeton, DCM, EtOAc, MeOH hoặc THF) vào các giếng vi đĩa. Hỗn hợp này chứa mPEG₇-O-naloxol: axit với tỷ lệ mol 1:1. Mười ba ion axit được đánh giá trong ít nhất một dung môi (ví dụ, axit pyroglutamic được thử nghiệm trong MeOH; axit benzoic được thử nghiệm trong từng dung môi trong số 5 dung môi), trong đó hầu hết các ion được thử nghiệm trong ít nhất ba dung môi khác

nhau. Dung dịch trong suốt được quan sát trong mỗi giếng sau khi bổ sung ion, từ đó chứng tỏ rằng không tạo ra chất rắn kết tủa trung gian. Một trong hai giếng chứa cùng hỗn hợp dung môi/ion được cho bay hơi nhanh và giếng khác cho bay hơi chậm. Trong mỗi giếng, sau khi bay hơi, chỉ quan sát thấy dầu. Các bộ ion axit khác nhau được thử nghiệm trong thử nghiệm bằng tay số 2, được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm bằng tay số 2

Bộ gồm 13 ion axit được đánh giá theo phương pháp bằng tay trên vi đĩa bằng cách sử dụng kỹ thuật SSCI's MICROSCREEN™ trong đó các giếng chứa mPEG₇-O-naloxol trong một trong số các dung môi sau đây: axeton, EtOAc, MeOH, THF và diethyl ete. Một số giếng nhất định của vi đĩa chứa mPEG₇-O-naloxol và dung môi không có axit ion được bổ sung bất kỳ. Trong các giếng được bổ sung axit, mỗi axit được thử nghiệm kết hợp với axeton, MeOH và THF. Một số axit cũng được bổ sung vào các giếng chứa EtOAc hoặc ete. Ngoại trừ một giếng, dung dịch trong suốt được quan sát trong các giếng này. Việc ngoại trừ này là hỗn hợp đục sinh ra khi axit maleic được bổ sung vào giếng chứa ete và mPEG₇-O-naloxol. Tuy nhiên, sau khi các thành phần trong các giếng được bay hơi, chỉ quan sát thấy các dầu. Sau đó, dung môi được bổ sung vào mỗi giếng và hỗn hợp được siêu âm. Hỗn hợp được siêu âm trong hai giây đột ngột và cho nghỉ trong 50 giây. Thu được tổng cộng 20 chu kỳ siêu âm 20. Quá trình siêu âm không làm tạo ra chất rắn. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong các điều kiện bay hơi nhanh, và cũng như vậy, chỉ quan sát được các dầu. Tiếp theo, các thành phần của vi đĩa được để ở 45°C, trong chân không, trong khoảng 20 giờ. Dầu được quan sát trong mỗi giếng, tuy nhiên, khoảng 70 trong số 95 giếng quan sát thấy có các hạt nhỏ treo lơ lửng trong dầu. Toàn bộ đĩa được phân tích bằng phổ nhiễu xạ bột tia X. Không quan sát thấy sự phản xạ của tinh thể.

Thử nghiệm tự động hóa

mPEG₇-O-naloxol được hòa tan trong metanol để tạo ra dung dịch 0,1M. Các axit đã chọn được hoà tan trong metanol để tạo ra dung dịch 0,1M. Bằng cách sử dụng 4 vi đĩa 96 giếng được tạo ra trên cơ sở tự động hóa (Symyx Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA), lượng mPEG₇-O-naloxol cụ thể và tỷ lượng của axit ion được phân bố vào khoảng 70 giếng trong mỗi của các vi đĩa đã đậy kín. Bộ tương tự gồm 34 axit được bổ sung vào các giếng lên từng vi đĩa trong số 4 vi đĩa. Sau đó, metanol được loại bỏ khỏi

các vi đĩa bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi ly tâm chân không ở nhiệt độ phòng trong khoảng 30 phút. Các vi đĩa được thử nghiệm dưới kính hiển vi quang học với sự có mặt của chất rắn. Sau đó, các dung môi hoặc hỗn hợp dung môi đã chọn được tự phân tán vào các giếng thích hợp của các vi đĩa.

Trên các vi đĩa 1-3, mỗi axit được thử nghiệm bằng cách kết hợp với ít nhất một dung môi, hầu hết với 3 hoặc 4 dung môi được chọn từ THF, 2-propanol, 1,4-dioxan, propionitril, etanol, 1-butanol và metanol. Các vi đĩa 1-3 được đậy kín và gia nhiệt trong lò ở 40°C trong khoảng 30 phút. Sau đó, các vi đĩa được khuấy ở các điều kiện trong phòng trên máy lắc theo quỹ đạo trong khoảng 1 giờ. Các thành phần trong vi đĩa 1 được cho bay hơi nhanh bằng cách đặt vi đĩa trên đầu cột khói, và dung môi được làm bay hơi ở các điều kiện trong phòng. Các thành phần trong vi đĩa 2 được cho bay hơi chậm bằng cách đưa tấm lá nhôm gắn chặt bám dính (một giếng dính ghim/giếng) đến phần đỉnh của vi đĩa, đặt vi đĩa này trên đầu cột khói, và cho phép dung môi bay hơi ở các điều kiện trong phòng. Các thành phần trong vi đĩa 3 được siêu âm, sau đó dung môi được làm bay hơi trong các điều kiện bay hơi chậm như được giải thích đối với vi đĩa 2.

Trên vi đĩa 4, các axit được thử nghiệm kết hợp với 30% dung môi là isopropyl ete trong một giếng và, ở giếng khác là axetonitril. Các thành phần trong vi đĩa 4 được siêu âm sau đó cho bay hơi chậm, như đã nêu trên.

Các giếng của các vi đĩa 1-4 được thử nghiệm dưới kính hiển vi quang học về sự có mặt của chất rắn. Nhận thấy rằng phần lớn các giếng trên các vi đĩa 1-4 không chứa dạng muối rắn dự tuyển nhìn thấy được bất kỳ. Cũng tiến hành quan sát đối với các giếng chứa mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do và dung môi mà axit ion không được bổ sung. Tuy nhiên, trong số ít các giếng trong đó axit phosphoric, oxalic hoặc pamoic được bổ sung, nhận thấy rằng có xuất hiện chất rắn.

Thử nghiệm với 1-propanol, etyl axetat hoặc THF/nước (9:1)

Trong lọ nhỏ, dầu chứa mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do (100mg) được hòa tan vào 1ml 1-propanol, etyl axetat hoặc THF/nước (9:1). Các ion trái dấu được bổ sung vào các lọ nhỏ này, được khuấy bằng que khuấy từ ở nhiệt độ phòng trong ít nhất một tuần. Các lọ nhỏ này được quan sát liên tục theo thời gian và nếu kết tủa xuất hiện thì lọ nhỏ được đem thử nghiệm và được phân tích bởi Phổ nhiễu xạ bột tia X. Các thử nghiệm

hỗn dịch đặc được tiến hành theo 3 dãy như mô tả trong các bảng 2-4. Trong các bảng này, “không quan sát thấy phản ứng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bất kỳ nguyên liệu trong số nguyên liệu ban đầu không hòa tan, chất vô định hình hoặc dung dịch trong suốt; “dung dịch trong suốt” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ không quan sát thấy chất rắn và “gel (vô định hình)” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khi chất rắn được quan sát trong hỗn dịch đặc, thì các chất rắn ở dạng vô định hình như được xác định bởi Phổ nhiễu xạ bột tia X.

Bảng 2: Các kết quả thu được nhờ sử dụng axit:bazơ với tỷ lệ 1:1

Axit	1-Propanol	Etyl Axetat	THF/Nước (9:1)
Axit L-tartric	Không quan sát thấy phản ứng	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt
Axit D-tartric	Gel (vô định hình)	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt
Axit fumaric	Không quan sát thấy phản ứng	Ion trái dầu	Dung dịch trong suốt
Axit maleic	Không quan sát thấy phản ứng	Gel (vô định hình)	Dung dịch trong suốt
Axit succinic	Không quan sát thấy phản ứng	Ion trái dầu	Dung dịch trong suốt
Axit DL-malic	Không quan sát thấy phản ứng	Ion trái dầu	Dung dịch trong suốt
Axit orotic	Ion trái dầu	Ion trái dầu	Dung dịch trong suốt
Axit pamoic	Không quan sát thấy phản ứng	Chất dính	Dung dịch trong suốt
Axit malonic	Không quan sát thấy phản ứng	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt
Axit L-malic	Không quan sát thấy phản ứng	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt
Axit D-malic	Không quan sát thấy phản ứng	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt
Axit adipic	Không quan sát thấy phản ứng	Chất dính	Dung dịch trong suốt
Axit xitric	Không quan sát thấy phản ứng	Không quan sát thấy phản ứng	Dung dịch trong suốt

Ion trái dầu - Dạng chất rắn chính là ion trái dầu.

Bảng 3: Các kết quả thu được nhờ sử dụng axit:bazơ với tỷ lệ 2:1

Axit	Etyl Axetat
Axit L-tartric	Chất dính
Axit D-tartric	Chất dính
Axit fumaric	Chất dính
Axit maleic	Dung dịch trong suốt + các hạt riêng rẽ
Axit DL-malic	Chất kết tủa
Axit orotic	Chất dính

Axit pamoic	Ion trái dầu
Axit malonic	Dung dịch trong suốt
Axit D-malic	Chất dính
Axit adipic	Chất kết tủa
Axit xitric	Chất dính

Bảng 4

Axit	Axit:Bazơ	Etyl Axetat
Axit phosphoric	1:1	Gel (vô định hình)
Axit phosphoric	2:1	Gel (vô định hình) (muối tỷ lệ 1:1)
Axit lưu huỳnhic	1:1	Chất dính
Axit lưu huỳnhic	2:1	Chất dính
Axetic axit	1:1	Dung dịch trong suốt
Axit formic (>90 %)	1:1	Dung dịch trong suốt
Axit methansulfonic	1:1	Dung dịch trong suốt
Axit benzensulfonic	1:1	Dung dịch trong suốt + các hạt riêng rẽ
Nước axit bromhydric (48 %)	1:1	Chất kết tủa vô định hình
Nước axit clohydric	1:1	Dung dịch trong suốt
Axit 1,2-etandisulfonic	1:1	Gel vô định hình (ít nhớt hơn phosphat)
Axit 1,2-etandisulfonic	2:1	Gel vô định hình (ít nhớt hơn phosphat)
Axit stearic	1:1	Ion trái dầu

Như được thể hiện trong các bảng 2-4, trong hầu hết các lọ nhỏ thì chính axit tự kết tinh hoặc không xảy ra hiện tượng kết tinh. Trong một số lọ nhỏ, gel được tạo thành. Hai trong số các trường hợp này, với axit D-tartric và axit 1,2-etandisulfonic, tinh thể có thể được tạo thành dựa trên việc quan sát bằng kính hiển vi nhưng nó sẽ thành chất lỏng khi được phân lập từ các thử nghiệm có quy mô lớn hơn.

Sau một tuần, các lọ nhỏ không kết tủa kết tủa sẽ được cho bay hơi chậm. Không quan sát thấy pha tinh thể, khác so với khi quan sát với axit phosphoric.

Thử nghiệm với mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do

mPEG₇-O-naloxol được hòa tan vào từng dung môi, etyl axetat, 1-propanol và THF/nước (9:1) với các nồng độ 100mg/ml và 500mg/ml. Không quan sát thấy hiện tượng kết tinh trong 3 tuần ở 20°C. Sau đó, các mẫu được xử lý bằng cách siêu âm, làm bay hơi, bổ sung kháng dung môi và cho vào tủ lạnh, nhưng không thu được kết quả. Bazơ tự do cũng được thử nghiệm trong heptan, toluen và hexan bằng cách cho bay hơi các dung môi, không quan sát thấy hiện tượng kết tinh.

Các kết quả thử nghiệm ở quy mô nhỏ chỉ ra rằng hầu như phần lớn các dạng kết hợp các dung môi khác nhau, các ion axit tiềm năng và các điều kiện được thử nghiệm không tạo ra dạng rắn của mPEG₇-O-naloxol. Một số ít các axit, ít nhất trong một số cách

kết hợp nhất định, cho rằng dạng muối rắn có thể hình thành. Các axit này được thử nghiệm ở thử nghiệm ở quy mô lớn hơn để đánh giá khả năng tạo dạng rắn của muối mPEG₇-O-naloxol.

Ví dụ 2

Thử nghiệm ở quy mô lớn hơn

Một số các axit, bao gồm các axit adipic, decanoic, fumaric, maleic, malonic, metansulfonic, oxalic, pamoic, phosphoric và toluensulfoic, được chọn để thử nghiệm ở quy mô lớn hơn để sản xuất các muối mPEG₇-O-naloxol với lượng mỗi loại khoảng 30mg. Các dung môi được sử dụng trong các thử nghiệm này bao gồm THF, n-hexan, xyclohexan, EtOAc, etc, DCM, IPE, axetonitril, MeOH, PrCN, butanol, axeton, và hỗn hợp của chúng. Trong hầu hết các trường hợp, hỗn hợp chứa mPEG₇-O-naloxol và axit trong dung môi thu được dung dịch trong suốt. Ngoại trừ, ví dụ trong đó hỗn hợp bao gồm axit L-malic hoặc axit malonic và EtOAc, axit toluen-sulfonic và hexan, và oxalic trong một số dung môi. Hỗn hợp được cho vào các điều kiện khác nhau để hỗ trợ cho việc tạo ra kết tủa, như được mô tả ngắn gọn trong các đoạn dưới đây.

Làm lạnh nhanh - Các dung dịch bão hoà được lọc qua màng lọc nilong 0,25m vào lọ nhỏ. Sau đó, các lọ này được để ở nhiệt độ môi trường hoặc đặt trong tủ lạnh.

Làm bay hơi nhanh - Các dung dịch được siêu âm giữa các phần để giúp cho quá trình phân hủy. Ngay khi hỗn hợp bị phân hủy, như được phân tích đánh giá bằng mắt, dung dịch được lọc qua màng lọc nilon 0,25m. Dung dịch đã lọc được làm bay hơi ở nhiệt độ môi trường trong các lọ nhỏ không đậy nắp.

Làm lạnh chậm - Các dung dịch bão hoà được lọc qua màng lọc nilon 0,25m vào lọ nhỏ. Trong các lọ nhỏ này, không thấy có chất rắn, hoặc nếu lượng chất rắn quá ít để phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X, lọ nhỏ được đặt trong tủ lạnh. Sau khi làm lạnh, không quan sát thấy chất rắn trong các lọ nhỏ này, lọ nhỏ được đặt vào tủ lạnh. Chất rắn bất kỳ được tạo thành trong quá trình được phân lập bằng cách lọc và làm khô trước khi phân tích.

Mặc dù các kết quả thử nghiệm ở quy mô nhỏ cho rằng các axit maleic, pamoic, D-tartric và 1,2-etandisulfonic có thể tạo ra dạng muối rắn, ở thử nghiệm ở quy mô lớn

hơn chỉ có dầu được tạo ra với các ion axit tiềm năng này, hoặc, khi chất kết tủa bất kỳ xuất hiện, thì kết tủa được hòa tan hoặc nóng chảy khi phân lập. Không thể xác định phổ nhiễu xạ bột tia X hoặc khẳng định sự tạo thành muối đối với các ion axit tiềm năng này.

Các kết quả thử nghiệm ở quy mô lớn hơn đối với các ion axit tiềm năng được thử nghiệm, nhận thấy rằng chỉ có các phosphoric và oxalic mới tạo ra dạng rắn có thể được mô tả. Trực tiếp xác định quy trình điều chế minh họa dạng muối phosphat và oxalat rắn, như được nêu dưới đây, cùng với đặc điểm của từng dạng rắn được tạo ra.

Ví dụ 3

Điều chế và đặc điểm của các dạng rắn mPEG₇-O-naloxol

Các ví dụ dưới đây minh họa quy trình điều chế minh họa và đặc điểm của các dạng muối phosphat và muối oxalat của mPEG₇-O-naloxol.

Ví dụ 3.1

Muối mPEG₇-O-naloxol phosphat dạng rắn

Dạng muối mPEG₇-O-naloxol phosphat rắn đơn lẻ thu được bằng cách sử dụng các phương pháp dưới đây.

Phương pháp toluen/heptan

Muối được tạo thành trong hỗn hợp chứa toluen và heptan bằng cách bổ sung 85% khối lượng (nước) axit phosphoric với lượng tương đương với lượng bazơ tự do ở khoảng 20°C. Trong phương pháp này, các tinh thể là nhỏ và thời gian lọc dài. Quá trình bổ sung dung môi và chế phẩm chứa toluen/heptan làm khó đạt tới trạng thái cân bằng. Trong một số thử nghiệm, dầu được tạo thành.

Phương pháp etanol/MTBE

Trong nhiều quy trình điều chế riêng rẽ, mPEG₇-O-naloxol được hòa tan vào etanol và MTBE sau đó axit phosphoric được hòa tan trong MTBE được bổ sung vào dung dịch này. Các dung dịch được làm bay hơi, trong một số quy trình điều chế, tạo ra một số tinh thể muối phosphat. Trong các điều chế khác, dầu được tạo thành, có thể là do bổ sung dung dịch axit phosphoric vào quá nhanh. Sử dụng tinh thể từ các quy trình này làm các mầm tinh thể, các bước dưới đây được tiến hành để điều chế muối dạng tinh thể

của mPEG₇-O-naloxol phosphat: (1) bazơ tự do (1 gam) được hòa tan vào 2 lần thể tích etanol (2 ml) ở 20°C; (2) 8 lần thể tích MTBE (8 ml) được bổ sung vào dung dịch; (3) dung dịch axit phosphoric được điều chế bằng cách hoà tan 1,01 đương lượng axit phosphoric (99 % trọng lượng) vào 10 lần thể tích MTBE (10 ml); (4) 3% dung dịch axit phosphoric (0,3 lần thể tích) được bổ sung vào dung dịch bazơ tự do trong 10 phút ở 20°C; (5) các mầm tinh thể (1% khối lượng) được bổ sung và dung dịch này được để yên trong ít nhất 30 phút; (6) dung dịch axit còn lại được bổ sung trong 5 giờ; (7) dung dịch này được làm nguội đến 10°C trong 2 giờ, và được giữ ở nhiệt độ này trong ít nhất 12 giờ; (8) sau đó lọc hỗn dịch đặc; (9) chất rắn được rửa bằng MTBE, 10 lần thể tích và được làm khô trong chân không ở 20°C. Hiệu suất bằng khoảng 90%. Phương pháp này có quy mô lên tới 10L bằng cách sử dụng khoảng 400g mPEG₇-O-naloxol, thu được hiệu suất 94%.

Đặc điểm của trạng thái rắn của mPEG₇-O-naloxol phosphat

Muối này có tỷ lệ 1:1 và chỉ quan sát thấy một tinh thể biến đổi. Khả năng kết tinh của muối này là tốt như được thể hiện bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (Fig.1). Dữ liệu phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối mPEG₇-O-naloxol phosphat

Góc 2θ, °	Trị số d, Å	Cường độ tương đối, %	
4,20	21,0	40	s
7,29	12,1	25	s
8,42	10,5	10	m
9,03	9,8	5	w
10,83	8,2	15	m
11,13	7,9	40	s
11,63	7,6	25	m
13,71	6,5	65	s
14,58	6,1	45	m
14,96	5,9	30	m
16,59	5,3	100	s
17,18	5,2	30	m
17,62	5,0	35	m
18,37	4,83	70	s
19,55	4,54	30	w
20,94	4,24	75	s
21,73	4,09	35	w
22,14	4,02	35	w
22,34	3,98	35	w

23,38	3,81	70	s
23,75	3,75	60	s
24,47	3,64	30	w
24,87	3,58	30	w
25,20	3,53	25	w
26,64	3,35	45	m
28,61	3,12	45	m

Như được xác định bởi DSC, điểm bắt đầu nóng chảy của muối mPEG₇-O-naloxol phosphat bằng 107,3°C và nhiệt dung hợp bằng 33,3 J/g, mặc dù pic rộng. Đường cong đẳng nhiệt từ DVS thể hiện sự hấp thụ ẩm liên tục (hàm số mũ) từ khi bắt đầu. Đường cong khử hấp thụ nằm sát với đường cong hấp thụ (không có hiện tượng trễ). Quét bằng kính hiển vi điện tử nhận thấy rằng chất rắn bao gồm tập hợp hình kim nhỏ.

Khi được phân tích bởi NMR, quan sát thấy rằng sự luân phiên hóa học với phổ ¹H-NMR của dung dịch tương đồng với sự tạo thành muối. Proton NMR với chất chuẩn nội (natri format) cho thấy rằng muối phosphat là muối mono-phosphat (1:1) không được solvat hóa. Tóm tắt về việc chuyển NMR đối với muối mPEG₇-O-naloxol phosphat như sau.

¹H NMR, ppm (bội số, số lượng H, hằng số ngẫu hợp bằng Hz nếu có thể): 1,34 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,73 (dd, 1H, 4, 14), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,48 (dt, 1H, 5, 14), 2,89 (dt, 1H, 4, 13), 3,08 (dd, 1H, 7, 20), 3,22 (dd, 1H, 5, 13), 3,35 (s, 3H), 3,38 (d, 1H, 20), 3,50-3,90 (m, 31 H), 4,01 (m, 1H), 4,91 (d, 1H, 5), 5,60 (d, 1H, 10), 5,61 (d, 1H, 17), 5,87 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, 8), 6,82 (d, 1H, 8).

¹³C NMR, ppm: 20,1, 23,0, 27,2, 29,1, 45,3, 45,8, 55,7, 58,0, 62,4, 69,1, 69,4, 69,51-69,54 (đa tín hiệu), 69,6, 69,8, 70,5, 70,9, 74,1, 87,2, 118,3, 119,6, 122,3, 125,8, 126,2, 129,2, 137,7, 145,3.

Ví dụ 3.2

Muối mPEG₇-O-naloxol oxalat dạng rắn

Các ví dụ dưới đây mô tả quy trình điều chế và đặc điểm của trạng thái rắn của dạng muối mPEG₇-O-naloxol oxalat.

Dạng tinh thể A

Trong các thử nghiệm ở quy mô lớn hơn, được tóm tắt trong ví dụ 2 nêu trên, lưu ý rằng việc kết hợp axit oxalic và EtOAc tạo ra chất rắn màu trắng hút ẩm sẽ tan ra trong

quá trình lọc. Chất rắn được phân lập thành công khi được lọc dưới nitơ khô và được đặc trưng bởi Phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.2. Dạng này được gọi là muối mPEG₇-O-naloxol oxalat rắn “dạng tinh thể A.”

Dạng tinh thể B

Trong các thử nghiệm ở quy mô lớn hơn, như được tóm tắt trong ví dụ 2 nêu trên, lưu ý rằng việc kết hợp axit oxalic với IPE hoặc với MTBE sẽ thu được chất rắn màu trắng. Các quan sát này tiếp tục được tiến hành khi mở rộng quy mô từ lượng 30mg đã dùng trước đó (xem ví dụ 2 nêu trên) tới lượng được nêu trong bảng 6. Phân tích phổ nhiễu xạ bột tia X và các phân tích khác, như được thảo luận dưới đây, đã khẳng định rằng dạng rắn của mPEG₇-O-naloxol được cấu thành từ việc kết hợp như được thể hiện trong bảng 6 là ở dạng, được gọi là “dạng tinh thể B”, khác so với dạng tinh thể A được tạo ra bằng cách kết hợp axit oxalic với EtOAc.

Bảng 6: Muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat ở trạng thái rắn

Dung môi	Quy mô thích hợp	Mô tả	Phổ nhiễu xạ bột tia X
IPE	150mg	Chất rắn màu trắng	Dạng tinh thể B
	1,5g (hiệu suất 92%)	Chất rắn màu trắng	Dạng tinh thể B
MTBE	2,2g (hiệu suất 84%)	Chất rắn màu trắng	Dạng tinh thể B

Bằng cách sử dụng lượng nhỏ muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat từ quy trình điều chế như được tóm tắt trong bảng 6 để cấy mầm tinh thể, dạng tinh thể B được điều chế theo các bước sau đây: (1) hòa tan dạng bazơ tự do (1g) vào 2 lần thể tích etanol (2ml) ở 20°C; (2) bổ sung 8 lần thể tích MTBE (8ml) vào dung dịch này; (3) hòa tan 1,01 đương lượng axit oxalic (98%) trong 10 lần thể tích MTBE (10ml); (4) bổ sung 10% dung dịch axit oxalic vào dung dịch bazơ tự do trong 5-10 phút ở 20°C (1,0 lần thể tích); (5) Bổ sung các mầm tinh thể, 1% khối lượng và đợi trong ít nhất 30 phút; (5) bắt đầu bổ sung dung dịch axit còn lại trong 2 giờ; (6) sau khi lão hóa tiếp trong ít nhất 2 giờ, tiến hành lọc hỗn dịch đặc; (7) rửa bằng MTBE, 10 lần thể tích; và (8) làm khô trong chân không và ở 20°C. Bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với quy mô lớn hơn, dạng tinh thể B được tạo ra với hiệu suất 93%, tạo ra khoảng 400g muối oxalat.

Trong ví dụ khác, dạng tinh thể B được điều chế theo các bước sau đây: (1) hòa tan dạng bazơ tự do (400g) vào 2 lần thể tích axetonitril (800ml) và 3,0 đương lượng (32,3ml) nước ở 20°C; (2) hòa tan 1,01 đương lượng (55,46g) axit oxalic (98%) vào 11 lần thể tích etyl axetat (4400 ml); (3) bổ sung dung dịch axit oxalic 60% vào dung dịch bazơ tự do trong khoảng 30 phút ở 20°C; (4) Bổ sung các mầm tinh thể, 1% khối lượng và đợi trong ít nhất 30 phút; (5) Bắt đầu bổ sung dung dịch axit còn lại trong 2 giờ ở 20°C; (6) Làm lạnh đến 10°C trong 1 giờ; (7) sau khi lão hóa thêm trong ít nhất 1 giờ tiến hành lọc hỗn dịch đặc; (8) rửa bằng hỗn hợp chứa axetonitril (1 lần thể tích, 400ml) và etyl axetat (5,5 lần thể tích, 2200ml) ở 10°C; (9) rửa bằng 2,5 lần thể tích etyl axetat (1000ml) ở 20°C; (10) làm khô trong chân không và 40°C.

Khả năng kết tinh của muối đạt kết quả tốt như được chứng minh bởi Phổ nhiễu xạ bột tia X (Fig.3). Dữ liệu phổ nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể B được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat

Góc 2θ (độ)	Trị số d, Å	Cường độ tương đối, %	
6,72	13,2	100	s
7,35	12,0	5	w
9,13	9,7	<5	w
9,37	9,4	<5	w
10,72	8,3	<5	w
10,82	8,2	<5	w
11,24	7,9	10	m
12,02	7,4	5	w
12,65	7,0	5	m
13,44	6,6	40	s
14,72	6,0	10	m
15,61	5,7	15	m
15,95	5,6	10	w
16,53	5,4	5	w
17,01	5,2	15	m
17,22	5,1	10	w
17,34	5,1	20	m
18,06	4,91	5	w
18,25	4,86	5	w
18,56	4,78	5	w
18,86	4,71	5	w
19,81	4,48	10	w
19,98	4,44	25	m
20,21	4,39	100	s
21,33	4,17	10	w

21,75	4,09	10	w
22,50	3,95	35	m
22,72	3,91	10	w
22,93	3,88	40	m
24,14	3,69	5	w
24,53	3,63	50	m
25,99	3,43	30	m
27,07	3,29	5	w
28,40	3,14	15	w
29,64	3,01	5	w

Phân tích tiếp dạng tinh thể B bằng DSC cho thấy rằng pic nội nhiệt thể hiện sắc nét ở 92,5°C (ΔH bằng 96,1J/g), được khẳng định như có xảy ra hiện tượng nóng chảy bởi kính hiển vi giai đoạn nhiệt.

Độ hút ẩm bởi DVS cho thấy khả năng hút ẩm không đáng kể nhỏ hơn độ ẩm tương đối (RH) 70%. RH trên 70% là độ hút ẩm làm tan chảy. Từ đó, xảy ra hiện tượng trễ trong quá trình khử hấp thu.

Phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự giảm khối lượng không đáng kể (~0,3%) lên tới 90°C. Việc quan sát quá trình quét bằng kính hiển vi điện tử cho thấy rằng chất đã phân lập được cấu thành từ các tập hợp tinh nhỏ mỏng trên các đĩa.

Khi phân tích bởi NMR, quan sát thấy rằng sự luân phiên hóa học trong phổ ^1H -NMR của dung dịch là tương đồng với sự tạo thành muối. Proton NMR với chất chuẩn nội (natri format) chứng tỏ rằng dạng tinh thể B là muối mono-oxalat (1:1) không solvat hóa. Tóm tắt về sự chuyển NMR của muối mPEG₇-O-naloxol oxalat như sau.

^1H NMR, ppm (bội số, nhiều H, hằng số ngẫu hợp Hz nếu có thể): 1,35 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,74 (dd, 1H, 4, 14), 1,77-1,85 (m, 1H), 2,49 (dt, 1H, 5, 14), 2,90 (dt, 1H, 4, 13), 3,09 (dd, 1H, 7, 20), 3,23 (dd, 1H, 5, 13), 3,36 (s, 3H), 3,39 (d, 1H, 20), 3,51-3,90 (m, 31 H), 4,01 (m, 1H), 4,92 (d, 1H, 5), 5,60 (d, 1H, 10), 5,61 (d, 1H, 17), 5,88 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, 8), 6,83 (d, 1H, 8).

^{13}C NMR, ppm: 20,0, 23,0, 27,2, 29,1, 45,3, 45,8, 55,7, 58,0, 62,4, 69,1, 69,4, 69,5-69,5 (đa tín hiệu), 69,6, 69,8, 70,5, 70,9, 74,1, 87,2, 118,3, 119,6, 122,3, 125,8, 126,2, 129,2, 137,7, 145,3, 165,8.

Ví dụ 4

Nghiên cứu độ ổn định trên muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat

Độ ổn định của muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat trong các điều kiện bảo quản khác nhau được đánh giá bằng cách bảo quản các mẫu riêng rẽ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 70 °C, với độ ẩm tương đối (“RH”) thay đổi, trong 2 hoặc 4 tuần, nhờ sử dụng các chai không đầy kín, không bổ sung chất chống oxy hóa. Sau khi bảo quản, các mẫu này được kiểm tra bằng mắt, tình trạng rắn của nó được phân tích bằng phổ nhiễu xạ bột tia X, sau đó được phân tích bằng phương pháp sắc ký khí/khối phổ (mẫu khởi đầu) hoặc phương pháp sắc ký lỏng/khối phổ (tất cả các mẫu khác) đối với các tạp chất bao gồm glyxidaldehyt, như được tóm tắt trong bảng 8. Trong bảng 8, các nồng độ của glyxidaldehyt, sản phẩm thoái biến oxy hóa của mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do, được tính toán bằng phần triệu (ppm).

Bảng 8: Độ ổn định của muối dạng tinh thể B của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol oxalat khi so sánh với mPEG₇-O-naloxol ở dạng bazơ tự do

Điều kiện, thời gian	Hình thái	Các tạp chất hữu cơ (% diện tích)	Phổ nhiễu xạ bột tia X	Glyxidaldehyt (ppm)
Muối oxalat				
Muối, 0 tuần	Bột màu trắng	1,74	Dạng tinh thể B	<0,2
25°C, độ ẩm tương đối 60%, 2 tuần	Bột màu trắng	1,63	Dạng tinh thể B	< 5
25°C, độ ẩm tương đối 60%, 4 tuần	Bột màu trắng	1,62	Dạng tinh thể B	< 5
40°C, độ ẩm tương đối 75%, 2 tuần	Chất lỏng màu vàng nhạt	1,60	(chất lỏng)	< 5
40°C, độ ẩm tương đối 75%, 4 tuần	Chất lỏng màu vàng nhạt	1,67	(chất lỏng)	< 5
5°C, 4 tuần	Bột màu trắng	1,63	Dạng tinh thể B	< 5
40°C, 2 tuần	Bột màu trắng	1,57	Dạng tinh thể B	< 5
40°C, 4 tuần	Bột màu trắng	1,67	Dạng	< 5

Điều kiện, thời gian	Hình thái	Các tạp chất hữu cơ (% diện tích)	Phổ nhiều xạ bột tia X	Glyxidaldehyt (ppm)
			tinh thể B	
70°C, 2 tuần	Bột màu vàng nhạt	1,64	Dạng tinh thể B	< 5
70°C, 4 tuần	Bột màu vàng nhạt	1,95	Dạng tinh thể B	< 5
Dạng bazơ tự do				
Dạng bazơ tự do, 0 tuần	Chất lỏng màu từ vàng đến nâu	2,4	(dầu)	1,6
40 °C, 4 tuần	Chất lỏng màu vàng sẫm	3,74	(dầu)	440

Các kết quả trong bảng 8 chứng tỏ rằng ở độ ẩm tương đối cao (độ ẩm tương đối 75%), muối hóa lỏng, thích hợp với phân tích DVS có dạng tinh thể B (xem phần phụ lục 6,3,2 nêu trên), có thể do khả năng hút ẩm. Không quan sát thấy các tạp chất liên quan trong muối tăng lên. Nếu không có bazơ tự do trong đó nồng độ glyxidaldehyt được tăng lên từ 1,6ppm đến 440ppm khi được bảo quản ở 40°C, thì nồng độ glyxidaldehyt sẽ nhỏ hơn 5ppm trong tất cả các mẫu muối. Không quan sát thấy có sự thay đổi về trạng thái rắn theo thời gian đối với mẫu bất kỳ trong số các mẫu bột.

Ví dụ 5

Dược phẩm theo sáng chế

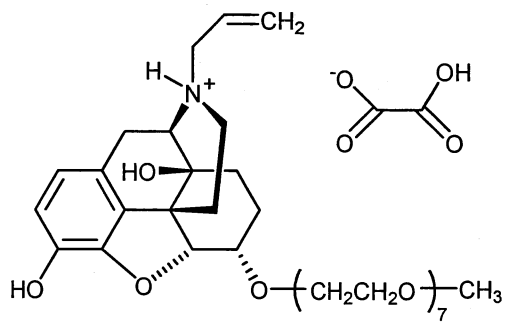
Dược phẩm theo sáng chế chứa muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể rắn B để sử dụng qua đường miệng được bào chế như sau.

Ví dụ về viên nang để sử dụng qua đường miệng

Các thành phần bao gồm 30mg muối mPEG₇-O-naloxol oxalat ở dạng tinh thể B, 50mg lactoza, 50mg tinh bột, 2mg bột talc và 10mg magie stearat, với chất lượng phù hợp, được trộn, và nạp vào vỏ nang gelatin theo quy trình bào chế viên nang thông thường đã biết trong lĩnh vực này. Mong muốn rằng các cải biến và biến đổi về đối tượng nêu trong các ví dụ minh họa nêu trên được thực hiện bởi các người có hiểu biết trong lĩnh vực. Chỉ có các hạn chế nêu trong phần yêu cầu bảo hộ cần được đưa vào bản mô tả của sáng chế. Tất cả các tài liệu công bố bao gồm tài liệu chuyên ngành, patent, đơn sáng chế và đơn sáng chế đã công bố được trích dẫn được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối oxalat dạng tinh thể của thể tiếp hợp mPEG₇-O-naloxol.
2. Phương pháp bào chế muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, trong đó muối này chứa các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol và axit oxalic có công thức:



phương pháp này bao gồm các bước:

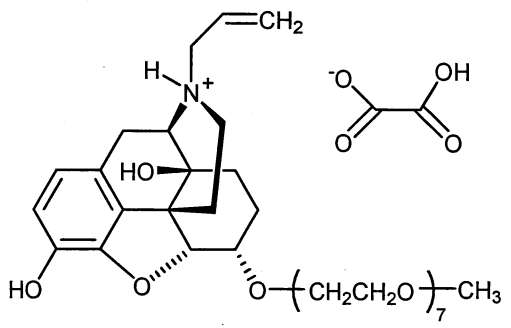
hòa tan mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do vào 2 lần thể tích axetonitril;

bổ sung 3 đương lượng nước vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên;

bổ sung axit oxalic trong etyl axetat vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc; và

lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn.

3. Phương pháp bào chế muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, trong đó muối này chứa các gốc ion của mPEG₇-O-naloxol và axit oxalic có công thức:



phương pháp này bao gồm các bước:

hòa tan mPEG₇-O-naloxol dạng bazơ tự do vào 2 lần thể tích etanol;

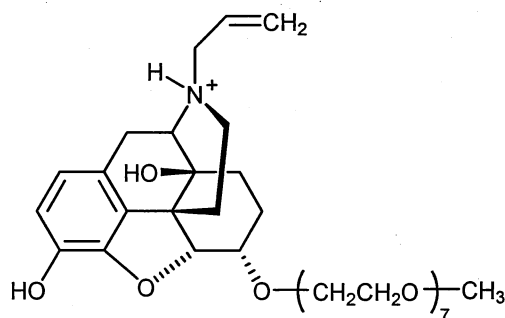
bổ sung 8 lần thể tích methyl t-butyl ete vào dung dịch chứa mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên;

bổ sung axit oxalic trong methyl t-butyl ete vào mPEG₇-O-naloxol hòa tan nêu trên trong thời gian ít nhất 2 giờ để thu được hỗn dịch đặc; và

lọc hỗn dịch đặc này để thu được muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol ở dạng rắn.

4. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, được điều chế theo phương pháp theo điểm 2.

5. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol, trong đó thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol có công thức:



6. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 5, trong đó muối này ở dạng tinh thể tinh khiết.

7. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 5, trong đó muối này ở dạng tinh thể A có phổ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig.2.

8. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 6, trong đó muối này ở dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các trị số d (Å) bằng 13,2; 7,9; 7,0; 6,6; 6,0; 5,7; 5,2; 5,1; 4,44; 4,39; 3,95; 3,88; 3,63; và 3,43.

9. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 8, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các trị số d (Å) bằng 13,2; 12,0; 9,7; 9,4; 8,3; 8,2; 7,9; 7,4; 7,0; 6,6; 6,0; 5,7; 5,6; 5,4; 5,2; 5,1; 4,91; 4,86; 4,78; 4,71; 4,48; 4,44; 4,39; 4,17; 4,09; 3,95; 3,91; 3,88; 3,69; 3,63; 3,43; 3,29; 3,14; và 3,01.

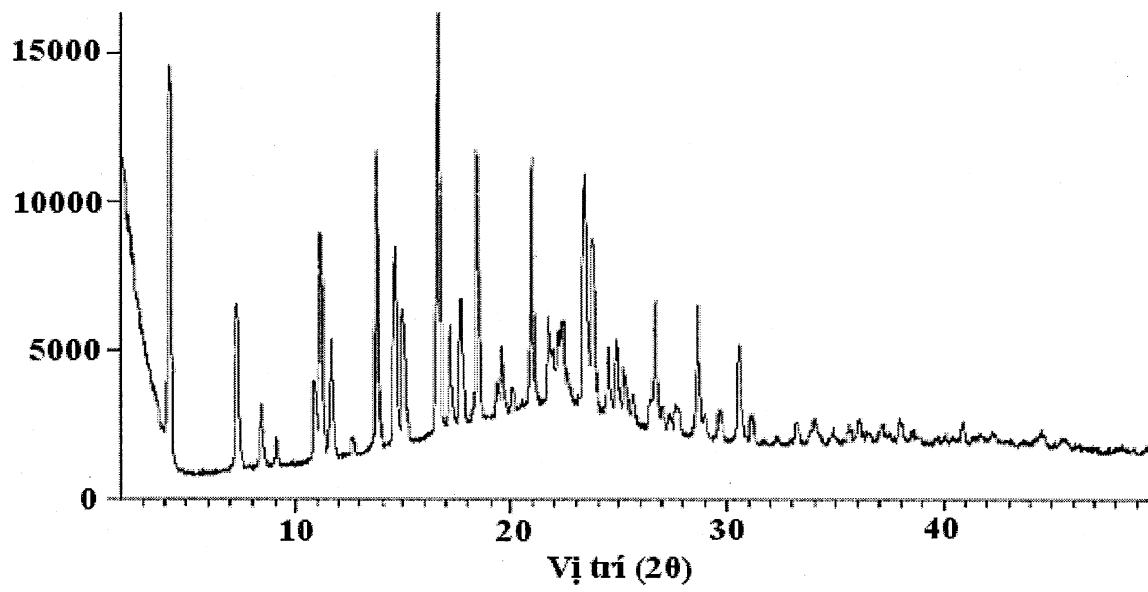
10. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 6, trong đó muối này ở dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X có pic ở các góc 2θ (độ) bằng: 6,72;

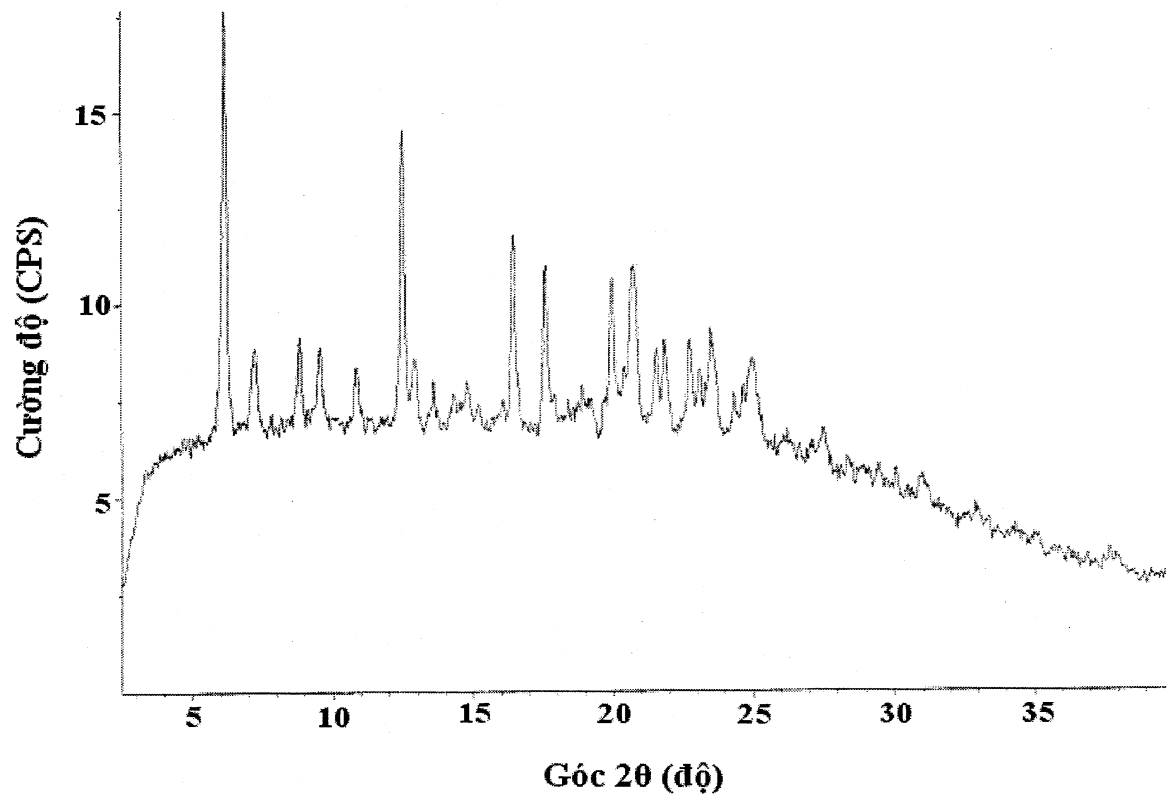
11,24; 12,65; 13,44; 14,72; 15,61; 17,01; 17,34; 19,98; 20,21; 22,50; 22,93; 24,53; và 25,99.

11. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 6, trong đó muối này có độ tinh khiết ít nhất khoảng 90%.

12. Muối oxalat của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 6, trong đó muối này có pic nội nhiệt duy nhất trên đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 150°C, trong đó pic nội nhiệt duy nhất này có cực đại nằm trong khoảng từ 91°C đến 94°C.

13. Dược phẩm chứa muối oxalat dạng tinh thể của thể tiếp hợp naloxol-polyetylen glycol theo điểm 6 và tá dược được dụng.

**Fig.1**

**Fig.2**

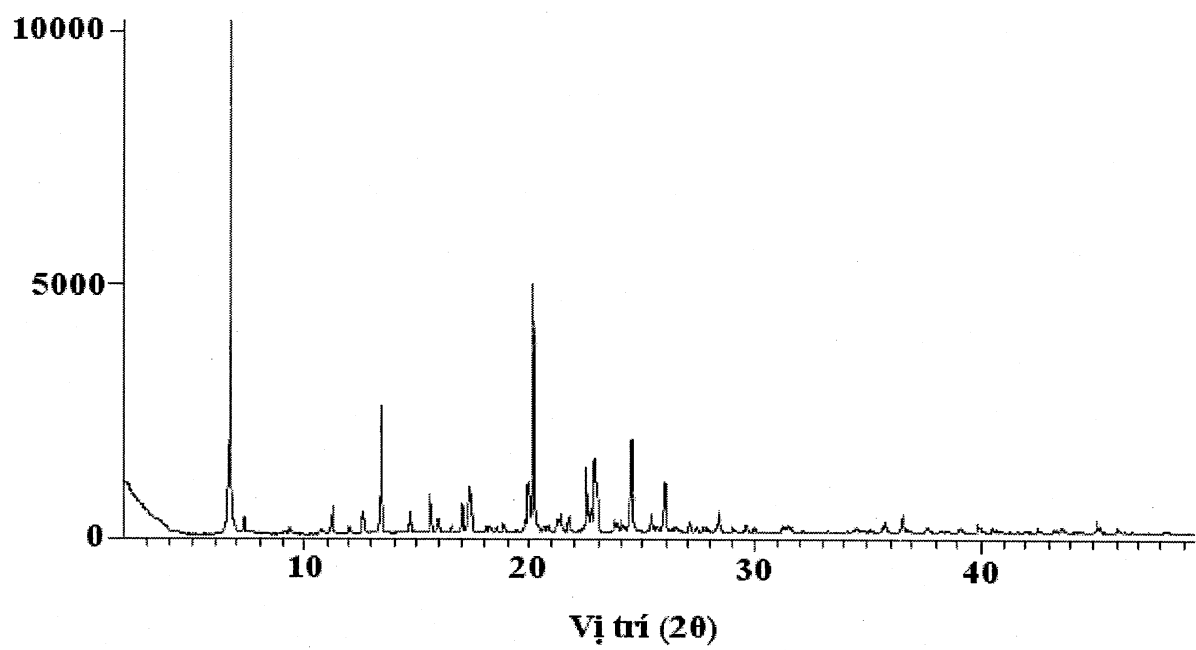


Fig.3