



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

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 

1-0023197

(51)⁷ **C07D 241/24, A61K 9/08, 9/19,
31/4965, A61P 31/12, 31/16**

(13) **B**

(21) 1-2013-01322

(22) 29.09.2011

(86) PCT/JP2011/072329 29.09.2011

(87) WO2012/043696A1 05.04.2012

(30) 2010-221620 30.09.2010 JP

(45) 25.02.2020 383

(43) 26.08.2013 305

(73) FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)

14-1, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031, Japan.

(72) TAKAKURA, Keiko (JP), NAKAMATSU, Namika (JP), TAKESHIMA, Sakiko (JP),
NAKASHIMA, Takayoshi (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) MUỐI MEGLUMIN CỦA 6-FLO-3-HYDROXY-2-PYRAZINCARBOXAMIT,
CHẾ PHẨM DÙNG ĐỂ TIÊM, CHẾ PHẨM ĐƯỢC LÀM ĐÔNG KHÔ CHỨA
MUỐI NÀY VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-
pyrazin carboxamit có độ tan tốt và hữu dụng để làm chế phẩm dùng để tiêm.
Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế chế phẩm được làm đông khô chứa
tinh thể muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazin carboxamit.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincarboxamit (sau đây, được gọi là "hợp chất A"), chế phẩm dùng để tiêm chứa muối này và quy trình bào chế chế phẩm chứa muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ngày nay, vi rút cúm H1N1 đã gây ra dịch bệnh trên toàn thế giới và sự xuất hiện dịch bệnh do vi rút độc hại hơn trong tương lai là một vấn đề đáng lo ngại.

Hiện nay, các chất điều trị bệnh cúm, ví dụ, Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Laninamivir và Amantadine được sử dụng. Tuy nhiên, các chất điều trị này có, ví dụ, các mặt hạn chế sau đây. Oseltamivir không thể dùng cho người bệnh gặp khó khăn trong việc dùng qua đường miệng. Sẽ khó dùng Zanamivir cho trẻ nhỏ và người già. Cần có thời gian dài để dùng Peramivir. Amantadine không có hiệu quả kháng vi rút cúm Typ B và vi rút xuất hiện tính kháng. Laninamivir là dược chất dễ xông, dược chất này không thích hợp cho người bệnh mắc chứng mất trí nhớ và bệnh nguy kịch, và khó dùng dược chất này cho trẻ nhỏ.

Thuốc điều trị bệnh cúm vượt trội hơn đã được kỳ vọng. Cụ thể là, kỳ vọng loại thuốc tiêm mà có thể được dùng cho người bệnh gặp khó khăn trong việc dùng qua đường miệng, trẻ nhỏ và người già.

Trong khi đó, nhiều báo cáo đã được công bố dựa trên các phương pháp cải thiện độ tan trong nước của các hợp chất chữa bệnh. Ví dụ như đã biết đến phương pháp cải thiện độ tan trong nước bằng cách làm thay đổi trạng thái của

hợp chất chữa bệnh không tan trong nước thành trạng thái vô định hình. Thông thường, trạng thái vô định của hợp chất có độ tan trong nước tốt hơn trạng thái tinh thể của nó (tài liệu sáng chế 1).

Hợp chất A hoặc muối của nó có hoạt tính kháng vi rút tốt hơn và hữu ích dùng làm chất điều trị bệnh nhiễm trùng vi rút (tài liệu sáng chế 2). Tuy nhiên, hợp chất A có độ tan thấp trong nước, và do đó việc tiêm hợp chất A hoặc muối của nó vẫn chưa được biết đến.

Các tác giả sáng chế đã điều chế dung dịch nước chứa muối natri của hợp chất A bằng cách sử dụng natri hydroxit thường được sử dụng làm bazơ, và sau đó tạo ra chế phẩm được làm đông khô theo phương pháp thông thường, để cải thiện độ tan trong nước của hợp chất A. Muối natri của hợp chất A thu được theo quy trình này là bột khô vô định hình, do đó kỳ vọng vào sự hòa tan của nó nhanh chóng trong nước. Tuy nhiên, trái với sự kỳ vọng này, chế phẩm được làm đông khô thu được là chất khô lạnh dạng bánh có độ tan kém, và cần thời gian dài để hòa tan. Để mô tả một cách cụ thể hơn, khi dung môi được bổ sung vào chế phẩm được làm đông khô, chất khô lạnh dạng bánh được chuyển thành khối chất có thể hòa tan kém mà cần thời gian dài để hòa tan. Chế phẩm được làm đông khô dạng vô định hình chứa muối natri của hợp chất A là chế phẩm cần thời gian dài để hòa tan và khó để sử dụng thuận tiện.

Trong khi đó, đối với phương pháp bào chế chế phẩm được làm đông khô, quy trình có bước nung được đề xuất ở đây đã được biết đến. Tuy nhiên, hiệu quả của bước nung đối với độ tan của chế phẩm được làm đông khô thay đổi phụ thuộc vào các chất. Do đó, các nghiên cứu đã được tiến hành theo phương pháp thử dần (tài liệu phi sáng chế 1).

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 3413406

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn Quốc tế số WO 00/10569

Tài liệu phi sáng chế 1: Development of medicinal drug, tập 11, trang 393, 2000

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng để tiêm chứa hợp chất A hoặc muối của nó với độ tan tốt.

Các tác giả sáng chế đã tiến thành các nghiên cứu sâu rộng theo quan điểm đạt được kỳ vọng trên đây. Kết quả là, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng:

- (1) muối meglumin của hợp chất A (sau đây, được gọi là “muối A”) cũng có thể có mặt ở trạng thái vô định hình hoặc kết tinh,
- (2) độ tan của muối A trong nước cao,
- (3) tốc độ hòa tan của muối A vô định hình trong nước, tốc độ hòa tan của tinh thể muối A trong nước, và tốc độ hòa tan của tinh thể muối A được nghiền trong nước cao một cách đáng kể, và
- (4) chế phẩm chứa muối A vô định hình, tinh thể muối A và/hoặc tinh thể muối A được nghiền có độ tan tốt hơn.

Tốt hơn nữa là, muối A vô định hình có thể được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch nước chứa muối A. Muối A vô định hình có độ tan cao hơn và tốc độ hòa tan trong nước cao hơn một cách đáng kể. Do đó, chế phẩm chứa muối A vô định hình là vượt trội về độ tan và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm.

Tinh thể muối A có thể được tạo ra bằng cách làm kết tủa tinh thể từ dung dịch chứa muối A. Tinh thể có độ tan cao hơn và tốc độ hòa tan trong nước cao hơn một cách đáng kể. Do đó, chế phẩm chứa tinh thể muối A có độ tan tốt hơn và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm.

Hơn nữa, tinh thể muối A được nghiền có độ tan cao và tốc độ hòa tan trong nước cao hơn một cách đáng kể. Do đó, chế phẩm chứa tinh thể muối A được nghiền có độ tan tốt hơn và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm.

Phương pháp nhồi bột đã được biết là kỹ thuật làm đầy lọ nhỏ, v.v. với bột. Tuy nhiên, trong phương pháp nhồi bột, sẽ khó kiểm soát một cách chính xác hàm lượng chất nhồi và sự nhiễm bẩn các tạp chất nhỏ bên ngoài xảy ra một cách dễ dàng, khi được so sánh với phương pháp mà phân chia dung dịch thành các phần nhỏ. Đối với các lý do này, đối với quy trình bào chế chế phẩm dùng để tiêm dạng rắn, quy trình làm khô lạnh là quy trình đáng tin cậy nhất.

Như kết quả của các nghiên cứu sâu rộng, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối A có tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể có thể được tạo ra trong thời gian kết tinh ngắn bằng cách kiểm soát khoảng nhiệt độ (nhiệt độ kết tinh) trong bước tăng nhiệt độ sau khi làm lạnh sơ cấp trong khi làm khô lạnh. Cụ thể hơn nữa là, tinh thể muối A có thể được tạo ra nhờ bước tăng nhiệt độ sau khi làm lạnh sơ cấp của làm khô lạnh. Tinh thể thu được có độ tan cao trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể, thậm chí mặc dù nó không được nghiền. Do đó, chế phẩm chứa tinh thể vượt trội về độ tan và hữu ích làm chế phẩm để tiêm.

Dựa vào các nghiên cứu sâu rộng được thực hiện lặp lại, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm được làm đông khô tốt hơn có thể được tạo ra bằng cách bổ sung các chất phụ trợ vào dung dịch trong nước chứa muối A được cho vào làm khô lạnh. Theo cách này, sáng chế đã được hoàn thành.

Trong khi đó, đã biết được rằng trạng thái tinh thể thay đổi thành trạng thái vô định hình khi nước được loại khỏi tinh thể hydrat (Yu L., *Advanced Drug Delivery Reviews*, tập 48, trang 29, 2001).

Tuy nhiên, tinh thể muối A theo sáng chế không thay đổi thành trạng thái vô định hình thậm chí nếu sự khử nước được áp dụng trong khi làm khô lạnh.

Ngoài ra, chế phẩm chứa muối A được làm khô lạnh theo sáng chế có độ tan tốt hơn và tính ổn định cao hơn nhiều, được so với chế phẩm được làm đông khô vô định hình chứa muối natri của hợp chất A.

Chế phẩm chứa tinh thể muối A được làm khô lạnh tốt hơn có thể được tạo ra theo quy trình theo sáng chế. Chế phẩm được làm đông khô có thể được duy trì một cách dễ dàng trong các điều kiện vô trùng và từ đó các chất bên ngoài không hòa tan có thể được loại bỏ một cách dễ dàng. Do đó, chế phẩm được làm đông khô là chế phẩm tiềm thuận lợi hơn.

Tốt hơn nữa là, sáng chế đề cập đến:

1. Muối A hoặc hydrat của nó. Muối A hoặc hydrat của nó có độ tan cao trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể.
2. Tinh thể muối A hoặc hydrat của nó. Tinh thể này có độ tan cao trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể.
3. Muối A vô định hình. Muối A vô định hình có độ tan cao trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể.
4. Chế phẩm dùng để tiêm chứa muối A hoặc hydrat của nó. Chế phẩm dùng để tiêm có độ tan tốt hơn.
5. Chế phẩm dùng để tiêm chứa tinh thể muối A hoặc hydrat của nó. Chế phẩm dùng để tiêm có độ tan tốt hơn.
6. Chế phẩm dùng để tiêm chứa muối A vô định hình hoặc hydrat của nó. Chế phẩm dùng để tiêm có độ tan tốt hơn.
7. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 4 hoặc 5 trên đây, còn chứa axit amin và sacarit, hoặc axit amin hoặc rượu đường. Chế phẩm dùng để tiêm có độ tan tốt hơn.
8. Chế phẩm được làm đông khô chứa muối A. Chế phẩm được làm đông khô có

độ tan tốt hơn.

9. Chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối A. Chế phẩm được làm đông khô có độ tan tốt hơn.

10. Chế phẩm được làm đông khô chứa muối A vô định hình. Chế phẩm được làm đông khô có độ tan tốt hơn.

11. Chế phẩm được làm đông khô theo điểm 8 hoặc 9 trên đây, còn chứa axit amin và sacarit, hoặc axit amin và rượu đường. Chế phẩm được làm đông khô có độ tan tốt hơn.

12. Quy trình bào chế chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối A, bao gồm các bước sau đây: (1) làm lạnh dung dịch trong nước chứa hợp chất A và meglumin để tạo ra sản phẩm đông lạnh; (2) tăng nhiệt độ sản phẩm đông lạnh; (3) làm lạnh tiếp sản phẩm đông lạnh; và (4) tiến hành làm khô lạnh. Quy trình có thể tạo ra chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối A, mà có tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể, trong thời gian kết tinh ngắn.

13. Quy trình theo điểm 12 trên đây, trong đó nhiệt độ đạt được của sản phẩm đông lạnh nằm trong khoảng từ -20 đến -5°C trong bước tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh. Bằng cách đặt nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh sao cho nằm trong khoảng từ -20 đến -5°C , chế phẩm được làm đông khô tốt hơn chứa tinh thể muối A có thể được tạo ra.

Hiệu quả của sáng chế

Muối A theo sáng chế có độ tan tốt hơn trong nước và hữu ích làm dược chất của chế phẩm dùng để tiêm.

Hơn nữa, chế phẩm chứa muối A theo sáng chế là hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm mà vượt trội về độ tan và tính ổn định và thậm chí thỏa mãn về bề ngoài.

Hơn nữa, quy trình điều chế muối A theo sáng chế là hữu ích làm quy trình bào chế chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối A mà vượt trội về độ tan và tính ổn định và thậm chí thỏa mãn về bề ngoài.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối meglumin (monohydrat) 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit;

Fig.2 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối meglumin 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit vô định hình; và

Fig.3 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối meglumin 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit vô định hình.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Hợp chất A có thể được tạo ra bằng phương pháp được mô tả, ví dụ, trong tài liệu sáng chế 2. Hợp chất A có chất hỗ biến: 6-flo-3-oxo-3,4-dihydro-2-pyrazincaboxamit. Chất hỗ biến này được bao gồm trong sáng chế.

Muối A theo sáng chế và chế phẩm dùng để tiêm chứa muối A có thể được tạo ra, ví dụ, theo các quy trình sau đây.

Quy trình 1: Tinh thể muối A monohydrat

Tinh thể muối A monohydrat có thể được tạo ra bằng cách bổ sung hợp chất A và meglumin vào nước, gia nhiệt hỗn hợp để hòa tan, bổ sung 2-propanol vào và gom tinh thể kết tủa bằng cách lọc.

Lượng nước nằm trong khoảng từ 1 đến 10 lần (thể tích/trọng lượng) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 4 lần (thể tích/trọng lượng) lớn như lượng hợp chất A.

Lượng meglumin tốt hơn là 1,0 lần (mol) hoặc nhiều hơn và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 lần (mol) lớn như lượng hợp chất A.

Nhiệt độ của phản ứng với meglumin nằm trong khoảng từ 30 đến 100°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C.

Lượng 2-propanol nằm trong khoảng từ 5 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 15 lần (thể tích/trọng lượng) lớn như lượng hợp chất A.

Chế phẩm dùng để tiêm có thể được tạo ra bằng cách làm đầy lọ nhỏ, v.v. với tinh thể muối A monohydrat và/hoặc tinh thể muối A monohydrat được nghiền thu được theo cách này.

Quy trình 2: Tinh thể muối A anhydrat

Tinh thể muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách giữ nguyên tinh thể muối A monohydrat trong khoảng từ -20 đến 60°C dưới áp suất giảm.

Thời gian giữ nguyên nằm trong khoảng từ 0,5 đến 120 giờ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 72 giờ.

Mức giảm áp suất là không bị giới hạn một cách đặc biệt; tuy nhiên, tốt hơn là 100Pa hoặc thấp hơn và tốt hơn là 50Pa hoặc thấp hơn.

Theo cách khác, tinh thể muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách giữ nguyên tinh thể muối A monohydrat trong khi gia nhiệt.

Nhiệt độ gia nhiệt tốt hơn là 30°C hoặc cao hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50°C đến 110°C và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50°C đến 90°C.

Chế phẩm dùng để tiêm có thể được tạo ra bằng cách làm đầy lọ đựng thuốc tiêm, v.v. với tinh thể muối A anhydrat và/hoặc tinh thể muối A anhydrat được nghiền thu được theo cách này.

Theo cách khác, chế phẩm dùng để tiêm chứa muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách nghiền tinh thể muối A monohydrat và sau đó làm khô theo cách tương tự như được nêu trên đây.

Quy trình 3: Muối A vô định hình (làm khô lạnh)

Muối A vô định hình có thể được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch trong nước chứa hợp chất A và meglumin.

Lượng nước nằm trong khoảng từ 10 đến 100 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng) lớn như lượng hợp chất A.

Meglumin được bổ sung vào sao cho độ pH của dung dịch trong nước nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10 và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0.

Làm khô lạnh có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách làm đông lạnh dung dịch trong nước chứa hợp chất A và meglumin ở -40°C hoặc thấp hơn và duy trì nhiệt độ sản phẩm thu được ở nhiệt độ tới hạn hoặc thấp hơn.

Quy trình 4: Tinh thể muối A (làm khô lạnh)

(1) Bước thứ nhất (Bước làm đông lạnh sơ cấp)

Dung dịch trong nước chứa hợp chất A và meglumin có thể được làm đông lạnh để thu được sản phẩm đông lạnh vô định hình.

Lượng nước nằm trong khoảng từ 10 đến 100 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng) lớn như lượng hợp chất A.

Meglumin được bổ sung vào sao cho độ pH của dung dịch trong nước trở nên nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10 và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,0 đến 9,0.

Nhiệt độ của bước làm lạnh sơ cấp tốt hơn là là nhiệt độ tối ưu hoặc thấp. Trong trường hợp theo sáng chế, tốt hơn là nhiệt độ nằm trong khoảng từ -60 đến -40°C.

Thời gian của bước làm đông lạnh sơ cấp nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 5 giờ.

(2) Bước thứ hai (Bước nung)

Nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh vô định hình gia tăng và sản phẩm đông lạnh được duy trì trong thời gian định trước (nung) để cho kết tinh xảy ra để thu được sản phẩm đông lạnh kết tinh.

Nhiệt độ, mà ở đó sự tan của sản phẩm đông lạnh không xảy ra và sự kết tinh xảy ra đến mức mà sản phẩm đông lạnh duy trì trạng thái đông lạnh, có thể tốt hơn là trong bước nung; tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20 đến -2°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -20 đến -5°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C.

Thời gian để duy trì bước nung là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 48 giờ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

(3) Bước thứ ba (Bước làm đông lạnh thứ cấp)

Tiếp theo, sản phẩm đông lạnh kết tinh được làm lạnh lại lần nữa.

Nhiệt độ của bước làm đông lạnh thứ cấp tốt hơn là nằm trong khoảng từ -60 đến -30°C.

Thời gian trong bước làm đông lạnh thứ cấp nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 5 giờ.

(4) Bước thứ tư (Bước làm khô lạnh)

Tiếp theo, việc xử lý giảm áp suất có thể được thực hiện để tạo ra chế

phẩm được làm đông khô.

Bước này có thể được thực hiện theo phương pháp làm đông khô thường được sử dụng, ví dụ, trong hai bước, nghĩa là, bước làm khô sơ cấp và bước làm khô thứ cấp.

Bước làm khô sơ cấp được thực hiện dưới áp suất giảm trong khi nhiệt độ của sản phẩm được duy trì ở điểm eutecti hoặc thấp hơn; tuy nhiên, do nhiệt độ giảm do hơi ẩm thăng hoa từ sản phẩm đông lạnh, nhiệt độ định trước của thiết bị có thể là điểm eutecti hoặc cao hơn.

Nhiệt độ sản phẩm của sản phẩm đông lạnh nằm trong khoảng từ -40 đến -3°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -30 đến -5°C .

Nhiệt độ định trước của thiết bị nằm trong khoảng từ -20 đến 60°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10 đến 50°C .

Mức giảm áp suất trong bước làm khô sơ cấp là không được giới hạn một cách đặc biệt; tuy nhiên, tốt hơn là 100Pa hoặc thấp hơn và tốt hơn là 50Pa hoặc thấp hơn.

Do lượng hơi ẩm thăng hoa giảm, tốc độ giảm nhiệt độ trở nên chậm hơn. Kết quả là, nhiệt độ sản phẩm tăng và trở nên hầu như bằng với nhiệt độ định trước. Thông thường, ở thời điểm này, bước làm khô sơ cấp được xác định đã hoàn thành.

Tiếp theo, bước làm khô thứ cấp được thực hiện.

Bước làm khô thứ cấp được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng hoặc cao hơn và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 60°C .

Trong bước làm khô thứ cấp, mức giảm áp suất tốt hơn là tăng để thúc đẩy sự loại bỏ nước nhanh hơn. Mức giảm áp suất nằm trong khoảng từ $0,5$ đến 10Pa và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5Pa .

Bước làm khô thứ cấp tốt hơn là có thể được thực hiện cho đến điểm mà ở đó nhiệt độ sản phẩm trở nên hầu như bằng với nhiệt định trước và nhiệt độ sản phẩm hầu như không thay đổi.

Mẫu nhiều xạ bột tia X của tinh thể muối A được tạo ra nhờ quy trình này là giống như mẫu nhiều xạ bột tia X của tinh thể muối A anhydrat được tạo ra trong quy trình 2. Cụ thể hơn nữa là, chế phẩm khô lạnh chứa tinh thể muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình này.

Trong quy trình bào chế chế phẩm khô lạnh theo sáng chế, việc xử lý tiết trùng hoặc tương tự có thể được thực hiện theo quy trình thường dùng.

Trong quy trình theo sáng chế, do không sử dụng dung môi hữu cơ, chế phẩm khô lạnh không có dung môi dư.

Chế phẩm khô lạnh theo sáng chế không có hại cho cơ thể con người.

Trừ phi có quy định khác, các điều kiện xác định nhiều xạ bột tia X là như sau.

Các điều kiện xác định nhiều xạ bột tia X:

Tia X được sử dụng: $\text{CuK}\alpha$

Điện áp được áp dụng: 40kV

Dòng điện cung cấp: 40mA

Trục phân hình: 2θ

Khoảng phân hình: $2\theta =$ từ 2 đến 40°

Các đỉnh đặc trưng của nhiều xạ bột tia X đôi khi thay đổi phụ thuộc vào các điều kiện xác định. Thông thường, 2θ có sai số $\pm 0,2^\circ$. Do đó, "góc nhiều xạ của X° được thể hiện bởi 2θ " đề cập đến "góc nhiều xạ từ $((X - 0,2)$ đến $(X + 0,2))^\circ$ được thể hiện bởi 2θ ".

Muối A theo sáng chế bao gồm tinh thể monohydrat, tinh thể anhydrat và anhydrat vô định hình. Hơn nữa, hình dạng khác nhau của tinh thể được bao gồm trong tinh thể này.

Các chất phụ trợ có thể được bổ sung vào chế phẩm khô lạnh chứa muối A theo sáng chế để cải thiện độ tan và/hoặc vẻ bề ngoài.

Khoảng nhiệt độ của bước nung có thể được mở rộng bằng cách bổ sung các chất phụ trợ.

Các ví dụ về các chất phụ trợ bao gồm axit amin, sacarit, rượu đường, muối, ure, etyl ure, creatinin, amit của axit nicotinic và trometamol. Các chất này có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại. Các ví dụ về các chất phụ trợ được ưu tiên bao gồm axit amin, sacarit, rượu đường, muối, ure, creatinin, amit của axit nicotinic và trometamol.

Các ví dụ về axit amin bao gồm glyxin, L-alanin, L-phenylalanin, L-leuxin, L-isoleuxin, taurin, DL-methionin, L-threonin, L-glutamin, natri L-glutamat, axetyltryptophan và L-histidin. Tốt hơn nữa là, Glyxin, L-alanin, taurin và L-histidin và glyxin và L-alanin được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về sacarit bao gồm trehaloza, maltoza, glucoza, lactoza, đường trắng được tinh chế, fructoza, dextran và xyclodextrin. Trehaloza, maltoza, glucoza, lactoza và đường trắng được tinh chế là được ưu tiên hơn và trehaloza và đường trắng là được ưu tiên hơn nữa.

Các ví dụ về rượu đường bao gồm D-sorbitol, xylitol, inositol và D-manitol.

Các ví dụ về muối bao gồm natri axetat, natri lactat, natri L-tartrat, natri xitrat, natri salixylat, natri benzoat và natri caprylat. Natri axetat, natri lactat và natri benzoat được ưu tiên hơn.

Hơn nữa, sử dụng kết hợp axit amin và sacarit hoặc axit amin và rượu

đường được ưu tiên và sử dụng kết hợp axit amin và sacarit được ưu tiên hơn nữa.

Các ví dụ được ưu tiên của axit amin bao gồm glyxin và L-alanin.

Các ví dụ được ưu tiên của sacarit bao gồm trehaloza và đường trắng được tinh chế.

Các ví dụ được ưu tiên của rượu đường bao gồm D-sorbitol, xylitol và D-manitol.

Hơn nữa, nếu cần, các chất phụ trợ thông thường, như chất điều chỉnh osmo, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất hòa tan, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm dịu, và/hoặc chất bảo quản, có thể được thêm vào chế phẩm theo sáng chế.

Ví dụ về chất điều chỉnh osmo bao gồm natri clorua, glyxerin và propylen glycol.

Các ví dụ về chất điều chỉnh độ pH và/hoặc chất đệm bao gồm các axit như axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit axetic, axit lactic, axit maleic, axit xitric, axit tartaric, axit ascorbic và axit benzoic; các muối như natri bicarbonat, natri carbonat, natri dihydrophosphat, kali dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, dikali hydrophosphat, trinatri phosphat, dinatri xitrat và natri sulfit; và các bazơ như natri hydroxit, trometamol, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, L-acginin và L-lysin.

Các ví dụ về chất làm hòa tan bao gồm Macrogol và lecithin đậu nành được tinh chế.

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri hydro sulfit, natri pyrosulfit, kali pyrosulfit, natri pirophotphat, natri thiosulfat, natri metasulfobenzoat, natri formaldehyt sulfoxylat, etylen diamin, edetat natri, axit thioglycolic, natri gluconat, kali L-glutamat, L-lysin-L-glutamat, natri chondroitin sulfat, albumin,

axit L-aspartic, L-xystein và dibutylhydroxytoluen.

Các ví dụ về chất có hoạt tính bề mặt bao gồm, este của axit béo sorbitan, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và polysorbat.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm lidocain, procain, meprylcain và rượu benzil.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm cresol, phenol, methyl paraoxybenzoat, etyl paraoxybenzoat, benzalkoni clorua và benzethoni clorua.

Trong Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế, liều hoạt chất được xác định thích hợp theo liều lượng, tuổi và giới tính người bệnh, tình trạng bệnh và các tình trạng khác; tuy nhiên, thường là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg/người trưởng thành/ngày có thể được dùng.

Trong Chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế, hàm lượng hợp chất A nằm trong khoảng từ 10 đến 6000mg và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 2000mg.

Trong chế phẩm dùng để tiêm theo sáng chế, hàm lượng chất phụ trợ có thể được bổ sung vào để cải thiện độ tan và/hoặc vẻ bề ngoài là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 115% (trọng lượng) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 65% (trọng lượng) so với hàm lượng hợp chất A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả theo các ví dụ và ví dụ thử nghiệm; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn đến các ví dụ này.

DMSO-d₆ đề cập đến dimetylsulfoxit nặng.

Hàm lượng nước được xác định theo phương pháp Karl Fischer.

Ví dụ 1

Gia nhiệt huyền phù chứa hợp chất A (10,0g) và meglumin (15,0g) trong nước (30mL) đến 50°C để hòa tan. Sau đó, thêm nhỏ giọt 2-propanol (120mL) vào ở 40°C, làm lạnh hỗn hợp này đến 5°C và khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Gôm chất rắn bằng cách lọc để thu được tinh thể muối A monohydrat màu vàng nhạt (21,3g).

Hàm lượng nước: 5,2%

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,43 (1H, brs), 7,93 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,27 (1H, brs), 3,90-3,80 (1H, m), 3,70-3,55 (2H, m), 3,55-3,35 (3H, m), 3,05-2,85 (2H, m), 2,54 (3H, s)

Kết quả nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối A monohydrat được thể hiện trong Fig.1 và Bảng 1.

Bảng 1

2θ	d	Cường độ tương đối
10,8	8,20	15
12,4	7,13	35
16,2	5,46	15
16,5	5,38	49
18,7	4,75	100
18,9	4,69	75
19,5	4,56	30
20,7	4,29	24
21,7	4,10	27
22,0	4,03	16
23,2	3,83	18
23,6	3,76	67

Ví dụ 2

Nghiền tinh thể thu được trong ví dụ 1 và chuyển qua sàng số 60 (250μm)

để thu được bột còn lại trên sàng số 282 (53 μ m). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với bột (1,41g) để thu được chế phẩm dùng để tiêm chứa tinh thể monohydrat.

Ví dụ 3-1

Tinh thể (1,35g) thu được trong ví dụ 1 được giữ nguyên ở 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) trong 64 giờ để thu được tinh thể anhydrat.

Hàm lượng nước: 0,07%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được, các đỉnh được quan sát ở 2θ (°): 11,3, 13,0, 17,0, 19,7, 20,5, 22,0, 24,2, 26,4, 28,1.

Ví dụ 3-2

Tinh thể (86mg) thu được trong ví dụ 1 được giữ nguyên ở nhiệt độ từ 80 đến 90°C trong 5 phút và sau đó ở 90°C trong 180 phút để thu được tinh thể anhydrat.

Kết quả của nhiễu xạ bột tia X của tinh thể anhydrat được thể hiện trong Fig.3 và Bảng 2.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X trùng với mẫu nhiễu xạ của ví dụ 3-1.

Các điều kiện xác định nhiễu xạ bột tia X:

Tia X được sử dụng: CuK α 1, CuK α 2, CuK β

Điện áp được áp dụng: 45 kV

Dòng điện cấp: 40 mA

Trục phân hình: 2θ

Góc phân hình: 2θ = từ 2 đến 40°

Nhiệt độ xác định: 90°C

Bảng 2

2θ	Cường độ tương đối
10,2	12
11,3	19
13,0	64
15,9	14
17,0	44
18,7	27
19,7	100
20,5	37
22,0	30
24,2	53
26,4	42
28,1	40

Ví dụ 4

Chế phẩm dùng để tiêm thu được trong ví dụ 2 được cho giữ nguyên ở 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) trong 60 giờ để thu được chế phẩm dùng để tiêm chứa tinh thể anhydrat.

Hàm lượng nước: 0,17%

Ví dụ 5

Thêm meglumin (55,9g) vào huyền phù chứa hợp chất A (45,1g) trong dung dịch tiêm (500mL) và khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm nước để tiêm vào dung dịch để thu được tổng thể tích 600mL, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22μm để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,6). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa sản phẩm vô định hình.

Hàm lượng nước: 0,17%

Kết quả nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô được thể

hiện trong Fig.2.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -20°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 64 giờ.
3. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -10°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 7 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 0°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này với nhiệt độ này trong 11 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 10 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 17 giờ.

Ví dụ 6

Thêm meglumin (90,7g) vào huyền phù chứa hợp chất A (72,0g) trong nước để tiêm (1000mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 1200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0.01%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -5°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 25 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C hoặc thấp hơn và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 3 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 60 giờ.

Ví dụ 7

Thêm meglumin (166g) vào huyền phù chứa hợp chất A (132g) trong nước để tiêm (1900mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 2200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng $0,22\mu\text{m}$ để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,01%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -10°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 24 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C hoặc thấp hơn và

duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 2 giờ.

4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ gần 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 48 giờ.

Ví dụ 8

Thêm meglumin (166g) vào huyền phù chứa hợp chất A (132g) trong nước để tiêm (1800mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 2200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng $0,22\mu\text{m}$ để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,00%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ gần -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ gần -15°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 24 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ gần -55°C hoặc thấp hơn và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 2 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ gần 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 46 giờ.

Ví dụ 9

Thêm meglumin (68,0g) vào huyền phù chứa hợp chất A (54,0g) trong

nước để tiêm (750mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 900mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể

Hàm lượng nước: 0,02%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -30°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 14 giờ.
3. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -25°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 25 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -20°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 25 giờ.
5. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C hoặc thấp hơn và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 2 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 50 giờ.

Ví dụ 10

Thêm meglumin (91,9g) vào huyền phù chứa hợp chất A (73,2g) trong nước để tiêm (1000mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 1220mL. Thêm glyxin

(2,00g) vào dung dịch này (200mL) và hòa tan, sau đó lọc qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 11

Thêm meglumin (91,9g) vào huyền phù chứa hợp chất A (73,2g) trong nước để tiêm (1000mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 1220mL. Thêm L-alanin (2,00g) vào dung dịch (200mL) và hòa tan. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 12

Thêm L-histidin (0,35g) vào chế phẩm dạng lỏng (35mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy

mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 13

Thêm meglumin (85,8g) vào huyền phù chứa hợp chất A (69,0g) trong nước để tiêm (760mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 920mL. Thêm taurin (1,20g) vào dung dịch (240mL) và hòa tan. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,6). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 14

Thêm trehaloza (1,00g) vào chế phẩm dạng lỏng (100mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10 mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,05%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Ví dụ 15

Thêm trehaloza (3,20g) vào chế phẩm dạng lỏng (160mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 16

Thêm D-maltoza monohydrat (1,65g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,1). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 17

Thêm meglumin (91,9g) vào huyền phù chứa hợp chất A (73,2g) trong nước để tiêm (1000mL) và khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 1220mL. Thêm glucoza (2,00g) vào dung dịch (200mL) và hòa tan. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 18

Thêm lactoza (1,65g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để

thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 19

Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,1, 10mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7, và thêm đường trắng được tinh chế (0,30g) (được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) vào và hòa tan. Sau khi làm khô lạnh, đậy kín không khí các lọ nhỏ để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 20

Thêm D-sorbitol (1,60g) vào chế phẩm dạng lỏng (160mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 21

Thêm xylitol (0,35g) vào chế phẩm dạng lỏng (35mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 22

Thêm meglumin (85,8g) vào huyền phù chứa hợp chất A (69,0g) trong nước để tiêm (760mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để

tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 920mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,6). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL) và thêm inositol (0,10g) vào và hòa tan. Sau khi làm khô lạnh, đậy kín không khí các lọ nhỏ để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 23

Thêm D-manitol (1,60g) vào chế phẩm dạng lỏng (160mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,1). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 24

Thêm natri axetat trihydrat (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,1). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 25

Thêm natri lactat (50% dung dịch, 1,11g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,1). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 26

Thêm natri benzoat (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,1). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 27

Thêm creatinin (0,35g) vào chế phẩm dạng lỏng (35mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 28

Thêm meglumin (85,8g) vào huyền phù chứa hợp chất A (69,0g) trong nước để tiêm (760mL) khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 920mL. Thêm ure (1,50g) vào dung dịch (240mL) và hòa tan, sau đó lọc qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,7). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 29

Thêm meglumin (18,6g) và amit của axit nicotinic (1,25g) vào huyền phù

chứa hợp chất A (15,0g) trong nước để tiêm (160mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -10°C và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 24 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C hoặc thấp hơn và duy trì các lọ nhỏ ở nhiệt độ này trong 2 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 10°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 30 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 2 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 10 giờ.

Ví dụ 30

Thêm trometamol (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 31

Thêm glyxin (2,10g) và trehaloza (2,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (210mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 32

Thêm L-alanin (2,10g) và trehaloza (2,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (210mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Hàm lượng nước: 0,05%

Trong mẫu nhiều xạ bột tia X của chế phẩm được làm đông khô, quan sát thấy các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong ví dụ 3.

Ví dụ 33

Làm đầy các lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,1, 10mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và glyxin (0,10g) và thêm đường trắng được tinh chế (0,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) vào và hòa tan. Sau khi làm khô lạnh, đậy kín không khí các lọ nhỏ để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 34

Làm đầy các lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,1, 10mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và L-alanin (0,10g) và thêm đường trắng được tinh chế (0,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) vào và hòa tan. Sau khi làm khô lạnh, đậy kín không khí các lọ nhỏ để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 35

Thêm glyxin (0,90g) và D-sorbitol (0,90g) vào chế phẩm dạng lỏng (90mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 36

Thêm L-alanin (2,10g) và D-sorbitol (2,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (210mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 37

Thêm glyxin (0,90g) và xylitol (0,90g) vào chế phẩm dạng lỏng (90mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH

= 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 38

Thêm L-alanin (0,90g) và xylitol (0,90g) vào chế phẩm dạng lỏng (90mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 39

Thêm glyxin (0,90g) và D-manitol (0,90g) vào chế phẩm dạng lỏng (90mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 40

Thêm L-alanin (2,10g) và D-manitol (2,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (210mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 41

Thêm meglumin (14,9g) vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) trong

nước để tiêm (180mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 42

Thêm meglumin (15,7g) vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) trong nước để tiêm (170mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 200mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22 μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,5). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 43

Bào chế được thực hiện theo cách tương tự như trong ví dụ 41 để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,6). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,01%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 44

Bào chế được thực hiện theo cách tương tự như trong ví dụ 42 để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,5). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,00%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 45

Thêm trehaloza (1,10g) và glyxin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,7). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,12%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 46

Thêm trehaloza (1,10g) và glyxin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 47

Thêm D-manitol (0,28g) và glyxin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau

đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,07%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 48

Thêm D-manitol (1,10g) và glyxin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 49

Thêm đường trắng được tinh chế (1,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và glyxin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,7). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,14%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 50

Thêm đường trắng được tinh chế (1,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và glyxin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 51

Thêm trehaloza (0,55g) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 41 và thu được dung dịch (độ pH = 7,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 52

Thêm trehaloza (0,28g) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 53

Thêm trehaloza (0,55g) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 54

Thêm trehaloza (1,10g) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 55

Thêm trehaloza (0,55g) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 42 và thu được dung dịch (độ pH = 8,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 56

Thêm trehaloza (0,28g) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 8,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 57

Thêm trehaloza (0,55g) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 41 và thu được dung dịch (độ pH = 7,5). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,01%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 58

Thêm trehaloza (0,55g) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 42 và thu được dung dịch (độ pH = 8,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 59

Thêm trehaloza (1,10g) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 60

Thêm D-sorbitol (0,28g) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 61

Thêm D-sorbitol (0,28g) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 62

Thêm D-manitol (1,10g) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,07%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 63

Thêm D-manitol (1,10g) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau

đó đầy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,04%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 64

Thêm đường trắng được tinh chế (0,28g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đầy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 65

Thêm đường trắng được tinh chế (0,55g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và L-alanin (0,55g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đầy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 66

Thêm đường trắng được tinh chế (1,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đầy kín

không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,03%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ 67

Thêm đường trắng được tinh chế (0,28g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và L-alanin (0,28g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 68

Thêm đường trắng được tinh chế (1,10g, được sản xuất bởi Ensuiiko Sugar Refining Co., Ltd.) và L-alanin (1,10g) vào chế phẩm dạng lỏng (55mL) được tạo ra theo cách tương tự như trong ví dụ 7 và thu được dung dịch (độ pH = 7,8). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (10mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 7.

Ví dụ 69

Thêm meglumin (46,2g) vào huyền phù chứa hợp chất A (36,0g) trong nước để tiêm (400mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Thêm nước để tiêm vào dung dịch thu được để thu được tổng thể tích 480mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH =

8,6). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm đông khô: tương tự như trong ví dụ 6.

Ví dụ so sánh 1

Thêm 1mol/L dung dịch nước natri hydroxit huyền phù chứa hợp chất A (13,8g) trong nước để tiêm (50mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp 1mol/L dung dịch nước natri hydroxit để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch để thu được tổng thể tích 161mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (7mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa sản phẩm vô định hình.

Hàm lượng nước: 2,2%

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -10°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 37 giờ.
3. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 0°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 9 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 10°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 4 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 4 giờ.

6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ gần 40°C và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 15 giờ.

Ví dụ so sánh 2

Thêm 1mol/L dung dịch nước natri hydroxit vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) trong nước để tiêm (70mL), khuấy hỗn hợp để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp 1mol/L dung dịch nước natri hydroxit vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch để thu được tổng thể tích 160mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μm để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,5). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm được làm đông khô chứa sản phẩm vô định hình.

Phương pháp làm đông khô

1. Làm lạnh lọ nhỏ ở nhiệt độ gần -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ gần 50°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì lọ nhỏ ở áp suất này và nhiệt độ này trong 39 giờ.

Ví dụ thử nghiệm 1: Độ tan

Thêm nước để tiêm (10mL) vào mỗi lọ nhỏ thu được trong các ví dụ so sánh và ví dụ và lắc lọ nhỏ bằng tay. Do đó, thời gian hòa tan của chất rắn được xác định. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	Thời gian hòa tan (giây)	Ví dụ số	Thời gian hòa tan (giây)
2	5	38	5
5	5	39	8
6	18	40	8
7	28	41	19
8	25	42	10
9	18	43	31
10	9	44	17

11	10	45	9
12	18	46	5
13	17	47	5
14	14	48	13
15	9	49	9
16	13	50	5
17	17	51	5
18	16	52	7
19	16	53	5
20	8	54	5
21	18	55	5
22	14	56	9
23	21	57	5
24	9	58	5
25	12	59	7
26	11	60	5
27	20	61	5
28	12	62	5
29	18	63	9
30	8	64	5
31	4	65	5
32	4	66	5
33	5	67	6
34	7	68	8
35	4	69	7
36	3	Ví dụ so sánh 1	60
37	5	Ví dụ so sánh 2	65

Thời gian hòa tan của muối natri vô định hình (ví dụ so sánh 1) là 60 giây.
 Thời gian hòa tan của muối natri vô định hình (ví dụ so sánh 2) là 65 giây.

Thời gian hòa tan của tinh thể muối meglumin monohydrat được nghiền (ví dụ 2) là 5 giây. Tinh thể muối meglumin được nghiền có độ tan tốt hơn so với muối natri vô định hình.

Thời gian hòa tan của muối meglumin vô định hình (ví dụ 5) là 5 giây.
 Muối meglumin vô định hình có độ tan tốt hơn so với muối natri vô định hình.

Thời gian hòa tan của các chế phẩm (các ví dụ từ 6 đến 9, từ 41 đến 44) được tạo ra bằng cách làm khô lạnh bao gồm bước nung là nằm trong khoảng từ

10 đến 31 giây. Chế phẩm được tạo ra bằng quy trình này có độ tan tốt hơn so với muối natri vô định hình mặc dù thậm chí nó không được nghiền.

Thời gian hòa tan của các chế phẩm (các ví dụ từ 10 đến 13) chứa các axit amin làm chất phụ trợ; các chế phẩm (các ví dụ từ 14 đến 19) chứa các sacarit làm chất phụ trợ; các chế phẩm (các ví dụ từ 20 đến 23) chứa rượu đường làm chất phụ trợ; các chế phẩm (các ví dụ từ 24 đến 26) chứa muối làm chất phụ trợ; chế phẩm (ví dụ 27) chứa creatinin làm chất phụ trợ, chế phẩm (ví dụ 28) chứa ure làm chất phụ trợ; chế phẩm (ví dụ 29) chứa amit của axit nicotinic làm chất phụ trợ; và chế phẩm (ví dụ 30) chứa trometamol làm chất phụ trợ chứng tỏ rằng các chế phẩm này có độ tan tốt hơn nhiều so với muối natri vô định hình.

Hơn nữa, thời gian hòa tan của các chế phẩm (các ví dụ từ 31 đến 34, 45, 46, từ 49 đến 59, từ 64 đến 68) chứa axit amin và sacarit, và các chế phẩm (các ví dụ từ 35 đến 40, 47, từ 60 đến 63) chứa axit amin và rượu đường nằm trong khoảng 10 giây và do đó có độ tan tốt hơn rất nhiều.

Ví dụ thử nghiệm 2: Vẻ bề ngoài

Vẻ bề ngoài được quan sát. Kết quả là, các chế phẩm được làm đông khô của các ví dụ 7 và 8 được nhìn thấy đồng nhất mà không cần chất phủ nóng chảy. Hơn nữa, các chế phẩm của các ví dụ 12, 15, 27, từ 31 đến 33, 36, 38, 51, 55 và 59 là các bánh đồng nhất mà không cần chất phủ nóng chảy. Bề mặt của các chế phẩm là nhẵn và vẻ bề ngoài đồng nhất hơn. Các chế phẩm khô lạnh có vẻ bề ngoài được ưu tiên hơn thu được bằng cách trộn chất phụ trợ.

Ví dụ thử nghiệm 3: Tính ổn định (1)

Chế phẩm được làm đông khô của các ví dụ 7, 8, 10, 11, 13, 15, 20, 23, 31, 32, 36 và 40 được giữ nguyên ở 40°C trong 6 tháng và sau đó kiểm tra vẻ bề ngoài và tỷ lệ còn lại của hợp chất A. Kết quả là, không quan sát thấy vẻ bề ngoài thay đổi và giảm hàm lượng hợp chất A.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tính ổn định (2)

Chế phẩm được làm đông khô của ví dụ 69 và ví dụ so sánh 1 được chiếu bức xạ ($1.200.000 \text{ lx} \cdot \text{giờ}$) bởi đèn D65 (FLR20S-D-EDL-D65/M) và sau đó quan sát về bề ngoài của chúng. Kết quả là, không quan sát thấy sự thay đổi về bề ngoài trong chế phẩm của ví dụ 69; trong khi đó chế phẩm của ví dụ so sánh 1 quay trở lại thành màu vàng cam.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm chứa muối meglumin 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazincarboxamid theo sáng chế có độ tan tốt hơn và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó.
2. Muối meglumin hoặc hydrat của nó theo điểm 1, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó ở dạng tinh thể.
3. Muối meglumin hoặc hydrat của nó theo điểm 1, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit ở dạng vô định hình.
4. Chế phẩm dùng để tiêm chứa muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó.
5. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 4, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó ở dạng tinh thể.
6. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 4, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó là sản phẩm vô định hình.
7. Chế phẩm dùng để tiêm theo điểm 4 hoặc 5, trong đó chế phẩm này còn chứa axit amin và sacarit, hoặc axit amin và rượu đường.
8. Chế phẩm được làm đông khô chứa muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit.
9. Chế phẩm được làm đông khô theo điểm 8, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit ở dạng tinh thể.
10. Chế phẩm được làm đông khô theo điểm 8, trong đó muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit là sản phẩm vô định hình.
11. Chế phẩm được làm đông khô theo điểm 8 hoặc 9, trong đó chế phẩm này còn chứa axit amin và sacarit, hoặc axit amin và rượu đường.
12. Quy trình bào chế chế phẩm được làm đông khô chứa tinh thể muối

meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit, bao gồm các bước:

- (1) làm lạnh dung dịch nước chứa 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit và meglumin để tạo ra sản phẩm đông lạnh vô định hình của muối meglumin của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit;
- (2) gia tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh vô định hình để tạo ra sản phẩm đông lạnh kết tinh;
- (3) làm lạnh sản phẩm đông lạnh kết tinh lần nữa; và
- (4) tiến hành làm khô lạnh.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh vô định hình tăng lên đến khoảng từ -20 đến -5°C trong bước tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh vô định hình.

FIG. 1

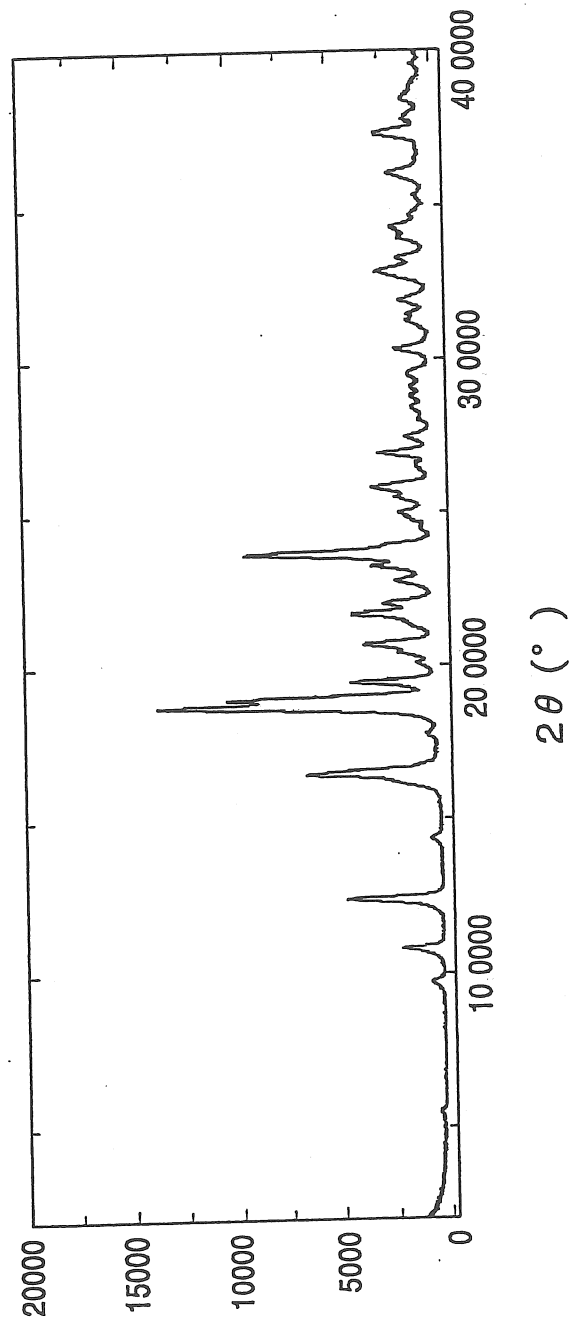


FIG. 2

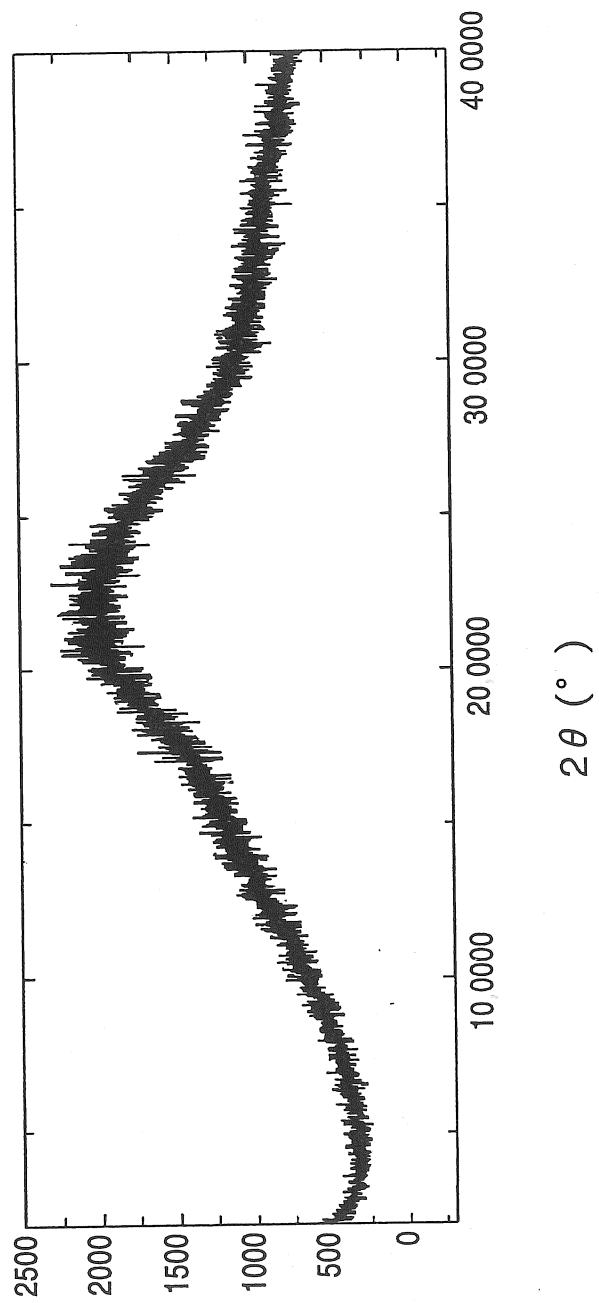


FIG. 3

