



(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)



1-0024194

(51)⁷ C07D 241/24; A61K 9/08; A61P 31/12; (13) B
A61P 31/16; A61K 31/4965; A61K 9/19

(21) 1-2013-01323

(22) 29/09/2011

(86) PCT/JP2011/072333 29/09/2011

(87) WO2012/043700A1 05/04/2012

(30) 2010-221682 30/09/2010 JP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/07/2013 304A

(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); UEHARA, Sayuri (JP).

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

(54) MUỐI NATRI CỦA 6-FLO-3-HYDROXY-2-PYRAZINCARBOXAMIT, CHẾ PHẨM CHỨA NÓ VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ CHẾ PHẨM KHÔ LẠNH

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa tinh thể muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazin carboxamit có độ tan vượt trội và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm chứa nó và quy trình bảo chế chế phẩm khô lạnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazin carboxamit (sau đây được gọi là "hợp chất A"), chế phẩm chứa nó và quy trình điều chế chế phẩm khô lạnh.

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 điều 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, ví dụ, có 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 tốt hơn được kỳ vọng. Cụ thể là kỳ vọng một 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 hòa tan được trong nước thành trạng thái vô định hình. Thông thường, trạng thái vô định hình 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 hòa 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 khô lạnh theo phương pháp thông thường, để cải thiện độ hòa 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 sự hòa tan nhanh của nó trong nước được kỳ vọng. Tuy nhiên, trái với sự kỳ vọng này, chế phẩm được làm khô lạnh thu được là chất khô lạnh dạng bánh có độ hòa 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 khô lạnh, 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 khô lạnh 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 khô lạnh, quy trình có bước nung được đề xuất ở đây đã được biết đến. Tuy nhiên, hiệu quả của bước nung đối với độ hòa tan của chế phẩm được làm khô lạnh thay đổi phụ thuộc vào các chất. Do đó, các nghiên cứu đã được tiến hành theo phương pháp thử và sai (tài liệu phi sáng chế 1).

Các tài liệu trích dẫn

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 3413406

Tài liệu sáng chế 2: WO 00/10569

Tài liệu phi sáng chế 1: Development of medicinal drug, Vol. 11, page 393, 2000.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Có nhu cầu phát triển chế phẩm dùng để tiêm chứa hợp chất A hoặc muối của nó với độ hòa tan vượt trội.

Cách thức giải quyết vấn đề

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

- (1) độ hòa tan của muối natri của hợp chất A (sau đây được gọi là "muối A") trong nước là cao,
- (2) tốc độ hòa tan của tinh thể muối A, và tốc độ hòa tan của tinh thể muối A được nghiền cao một cách đáng kể, và
- (3) chế phẩm chứa tinh thể muối A và/hoặc tinh thể muối A được nghiền có độ hòa tan tốt hơn.

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

Hơn nữa, tinh thể muối A được nghiền có độ hòa tan cao và tốc độ hòa tan trong nước cao một cách đáng kể. Do đó, chế phẩm chứa tinh thể muối A được nghiền có độ hòa 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 làm đầy và sự nhiễm bẩn các tạp chất nhỏ bên ngoài xảy ra một cách dễ dàng, khi được so sánh với phương pháp phân chia dung dịch thành các phần nhỏ. Đối với các lý do này, 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 chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm được làm khô lạnh 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 nồng độ, khoảng độ pH và khoảng (nhiệt độ kết tinh) trong bước tăng nhiệt độ sau khi làm lạnh sơ cấp trong khi làm khô lạnh dung dịch nước chứa muối A được cho vào 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 hòa tan cao trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể, mặc dù thậm chí nó không được nghiền. Do đó, chế phẩm chứa tinh thể vượt trội về độ hòa tan và hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm.

Đối với kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu được thực hiện lặp lại, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm được làm khô lạnh tốt hơn có thể được tạo ra bằng cách bổ sung các chất phụ trợ vào dung dịch 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, Vol. 48, page 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 tốc độ hòa tan cao hơn một cách đáng kể và tính ổn định cao hơn nhiều, được so với chế phẩm được làm khô lạnh vô định hình.

Chế phẩm chứa tinh thể muối A được làm khô lạnh tốt hơn có thể được tạo ra theo quy trình của sáng chế. Chế phẩm được làm khô lạnh 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 khô lạnh là chế phẩm tiêm thuận lợi hơn.

Cụ thể hơn nữa là, sáng chế đề cập đến:

1. Tinh thể muối A hoặc hydrat của nó. Tinh thể này của nó có độ hòa tan cao

trong nước và tốc độ hòa tan cao một cách đáng kể.

2. Chế phẩm dùng để tiêm chứa tinh thể muối A hoặc hydrat của nó. Chế phẩm dùng để tiêm có độ hòa tan tốt hơn.

3. Chế phẩm được làm khô lạnh chứa tinh thể muối A. Chế phẩm được làm khô lạnh này có độ hòa tan tốt hơn.

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

5. Quy trình theo điểm 4 trên đây, trong đó nhiệt độ đạt được của sản phẩm đông lạnh nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C trong bước gia tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh. Bằng cách đặt nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh sao cho nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C , chế phẩm chứa tinh thể muối A được làm khô lạnh tốt hơn có thể được tạo ra.

Hiệu quả của sáng chế

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

Hơn nữa, chế phẩm chứa tinh thể muối A theo sáng chế là hữu ích làm chế phẩm dùng để tiêm mà có độ hòa tan và tính ổn định tốt hơn.

Hơn nữa, quy trình điều chế tinh thể muối A theo sáng chế là quy trình hữu ích để bào chế chế phẩm được làm khô lạnh chứa tinh thể muối A mà vượt trội về độ hòa tan và tính ổn định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối natri (Hydrat 1) của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincarboxamit;

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

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

Fig. 4 là mẫu phân tích nhiệt trọng lượng của tinh thể muối natri (Hydrat 1) của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit;

Fig. 5 là mẫu phân tích nhiệt trọng lượng của tinh thể muối natri (Hydrat 2) của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit (trọng lượng nước (1,5 đương lượng) là giảm);

Fig. 6 là mẫu phân tích nhiệt trọng lượng của tinh thể muối natri (Hydrat 2) của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit (trọng lượng nước (2 đương lượng) là giảm).

Mô tả chi tiết sáng chế

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

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

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

Quy trình 1: Tinh thể muối A hydrat 1

Tinh thể muối A hydrat 1 có thể được tạo ra bằng cách bổ sung hợp chất A và bazơ vào nước, gia nhiệt hỗn hợp để hòa tan, bổ sung 2-propanol và gom tinh thể được kết tủa bằng cách lọc.

Lượng nước nằm trong khoảng từ 1 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 10 lần (thể tích/trọng lượng) là lớn như lượng hợp chất A.

Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, natri cacbonat và natri hydro

cacbonat.

Lượng bazơ thỏa mãn 1,0 đương lượng hoặc lớn hơn, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng hợp chất A.

Nhiệt độ của phản ứng với bazơ 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 100 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 30 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 hydrat 1 và/hoặc tinh thể muối A hydrat 1 được nghiền thu được theo cách này.

Quy trình 2: Tinh thể muối A hydrat 2

Tinh thể muối A hydrat 2 có thể được tạo ra bằng cách bổ sung hợp chất A và bazơ vào nước, hòa tan hỗn hợp, làm lạnh dung dịch nước, và gom tinh thể kết tủa bằng cách lọc.

Lượng nước nằm trong khoảng từ 1 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 20 lần (thể tích/trọng lượng) lớn như lượng hợp chất A.

Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, natri cacbonat và natri hydro cacbonat.

Lượng bazơ nằm trong khoảng từ 0,8 đến 2 đương lượng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,1 tương đương lượng hợp chất A.

Nhiệt độ phản ứng với bazơ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 40°C.

Nhiệt độ làm lạnh khi kết tinh là nằm trong khoảng từ 0 đến 20°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C.

Chế phẩm dùng để tiêm có thể được tạo ra bằng cách làm đầy lọ nhỏ, v.v

với tinh thể muối A hydrat 2 và/hoặc tinh thể muối A hydrat 2 được nghiền thu được theo cách này.

Quy trình 3: Tinh thể muối A anhydrat

Tinh thể muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách giữ nguyên tinh thể muối A hydrat 2 ở nhiệt độ 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, thường 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 hydrat 2 trong khi gia nhiệt.

Nhiệt độ gia nhiệt là 30°C hoặc cao hơn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50°C đến 300°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C.

Chế phẩm dùng để tiêm có thể được tạo ra bằng cách làm đầy lọ nhỏ, 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 của muối A anhydrat có thể được tạo ra bằng cách nghiền tinh thể muối A hydrat 2 và sau đó làm khô theo cách tương tự như được nêu trên đây.

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

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

Sản phẩm được làm đông lạnh có thể thu được bằng cách làm đông lạnh dung dịch nước chứa Hợp chất A và bazơ.

Lượng nước là 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.

Các ví dụ về bazơ bao gồm natri hydroxit, natri cacbonat và natri hydro

cacbonat. Các bazơ này được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại bazơ.

Độ pH của dung dịch nước nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,5.

Nhiệt độ của bước làm đông lạnh sơ cấp là nhiệt độ sa lảng hoặc thấp hơn, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -60 đến -30°C .

Thời gian của bước làm đông lạnh sơ cấp là 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 được làm đông lạnh được gia tăng và sản phẩm được làm đông lạnh được duy trì trong thời gian được đặt trước (nung) để cho phép xảy ra sự kết tủa 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 giữ nguyên ở trạng thái đông lạnh, và có thể là trong bước nung; ở nhiệt độ tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20 đến -2°C , và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C .

Thời gian duy trì bước nung 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 trở lại.

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

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

Bước này có thể được thực hiện theo phương pháp làm khô lạnh 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 sản phẩm được duy trì ở điểm eutecti hoặc thấp hơn; tuy nhiên, vì nhiệt độ giảm do hơi ẩm thăng hoa từ sản phẩm đông lạnh, nhiệt độ đặt trước của thiết bị có thể là điểm eutecti hoặc cao hơn.

Nhiệt độ 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 đặt 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 bị giới hạn một cách đặc biệt; tuy nhiên, nằm trong khoảng từ 100Pa hoặc thấp hơn và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 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 hầu như là trở nên bằng với nhiệt độ đặt 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 được tăng cường để thúc đẩy loại bỏ nước. Mức giảm áp suất nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50Pa, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5Pa.

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

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối A được tạo ra nhờ quy trình này là giống như mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể muối A anhydrat được tạo ra trong quy trình 3. Tức là, chế phẩm khô lạnh chứa tinh thể muối A 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 được sử dụng.

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

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

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

Các điều kiện xác định nhiễu xạ bột tia X:

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

Điện áp được áp dụng: 40kV

Dòng điện cấp: 40mA

Trục quét: 2θ

Khoảng quét: $2\theta =$ từ 2 đến 40°

Các đỉnh đặc trưng của nhiễu 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 nhiễu xạ của X° được thể hiện bởi 2θ " đề cập đến "góc nhiễu xạ từ $((X - 0,2)$ đến $(X + 0,2))^\circ$ được thể hiện bởi 2θ ".

Tinh thể muối A theo sáng chế bao gồm tinh thể Hydrat 1, tinh thể Hydrat 2, và tinh thể anhydrat. Hơn nữa, các 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 hòa tan.

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, polyete, sacarit, rượu đường, muối, ure, etyl ure, creatinin, amit của axit nicotinic, trometamol, lecithin đậu nành được tinh chế, albumin trứng, albumin huyết thanh bò và polysorbat. Các chất này có thể được sử dụng riêng hoặc trong hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại.

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

Các ví dụ về polyete bao gồm polyetylen glycol 300, polyetylen glycol 400, polyetylen glycol 600 và polyetylen glycol 4000. Polyetylen glycol 400 là được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về sacarit bao gồm trehaloza, maltoza, glucoza, lactoza, đường trắng được tinh chế, fructoza, dextran 40 và xyclodextrin. Dextran 40 là được ưu tiên hơn.

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.

Các ví dụ về polysorbat bao gồm polysorbat 20 và polysorbat 80. Polysorbat 80 là được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về các chất phụ trợ được ưu tiên bao gồm axit amin, polyete, sacarit, ure và polysorbat.

Hơn nữa, ở bước thứ nhất của quy trình 4, độ hòa tan của chế phẩm khô lạnh có thể được cải thiện bằng cách kiểm soát độ pH của dung dịch nước chứa

Hợp chất A và bazơ.

Độ pH của dung dịch nước chứa hợp chất A và bazơ là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 10, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,5, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,5.

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

Các 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 tatric, axit ascorbic và axit benzoic; các muối như natri bicacbonat, natri cacbonat, natri dihydrophosphat, kali dihydrophosphat, dinatri hydrophosphat, dikali hydrophosphat, trinatri phosphat, dinatri xitrat, natri deoxycholat, và natri sulfit; và các bazơ như natri hydroxit, trometamol, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, L-arginin, và L-lysin.

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

Các ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri hydro sulfit, natri pyrosulfit, kali pyrosulfit, natri pyrophosphat, 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

benzylic.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm cresol, phenol, methyl paraoxybenzoat, ethyl 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 hòa tan là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100% (trọng lượng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 50% (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, cần phải hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

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

Ví dụ 1

Gia nhiệt huyền phù chứa hợp chất A (5,0g) và natri hydro cacbonat (2,8g) trong nước (35mL) và 2-propanol (35mL) đến 76°C để hòa tan. Sau đó, thêm nhỏ giọt 2-propanol (70mL) vào ở 40°C, làm lạnh hỗn hợp đến 5°C và khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Gom chất rắn bằng cách lọc để thu được tinh thể màu vàng của muối A hydrat 1 (5,3g).

Hàm lượng nước: 5,5%

Hòa tan tinh thể thu được (100,5mg) vào nước cất (120mL), và sau đó tiến thành chuẩn độ phân kế bằng cách sử dụng axit clohydric 0,1mol/L. Kết quả là,

thu được tinh thể muối mononatri.

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

Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng của tinh thể được thể hiện trong Fig. 4. Trọng lượng nước (0,5 đương lượng) giảm từ 136 đến 201°C.

Bảng 1

2 θ	d	Cường độ tương đối
9,4	9,45	66
13,6	6,51	97
14,2	6,23	49
14,7	6,03	78
17,8	4,98	38
18,8	4,71	36
23,4	3,79	46
28,0	3,19	49
28,6	3,12	100
33,0	2,71	51
34,3	2,61	53

Ví dụ 2

Nghiền tinh thể thu được trong Ví dụ 1 để thu được bột. Làm đầy mỗi lọ nhỏ với bột (718mg) để thu được chế phẩm dùng để tiêm.

Ví dụ 3

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (51,4g) trong nước để tiêm, và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích là 600mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị màng lọc 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,5). Làm lạnh chế phẩm dạng lỏng đến 0°C và giữ nguyên ở nhiệt độ này trong bốn ngày. Gom chất rắn bằng cách lọc để thu được tinh thể màu vàng của muối A hydrat 2.

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

Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng của tinh thể được thể hiện trong Fig. 5 và Fig. 6.

Phân tích nhiệt trọng lượng được thực hiện ở tốc độ tăng nhiệt độ là 5°C/phút.

Trọng lượng nước (1,5 đương lượng) giảm ở nhiệt độ từ 70 đến 84°C (Fig. 5). Trọng lượng nước (2,0 đương lượng) giảm ở nhiệt độ từ 30 đến 97°C, (Fig. 6).

Đối với kết quả phân tích tia X của tinh thể đơn, muối A hydrat 2 được phát hiện là dihydrat.

Bảng 2

2 θ	d	Cường độ tương đối
10,0	8,85	100
20,1	4,42	19
29,2	3,06	16
30,3	2,95	34
31,1	2,87	14
36,2	2,48	16

Ví dụ 4

Nghiền tinh thể thu được trong Ví dụ 3 để thu được bột. Làm đầy mỗi lọ nhỏ với bột (787mg) để thu được chế phẩm dùng để tiêm.

Ví dụ 5

Tinh thể (400mg) thu được trong Ví dụ 3 được cho phép để giữ nguyên ở 40°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) trong 64 giờ để thu được tinh thể anhydrat.

Hàm lượng nước: 0,18%

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

Bảng 3

2θ	d	Cường độ tương đối
13,7	6,48	72
15,6	5,69	27
27,5	3,24	100
29,6	3,01	15
31,6	2,83	14
35,2	2,55	13

Ví dụ 6

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (30,0g) trong nước để tiêm và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 400mL. 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 này (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín gió để thu được chế phẩm khô lạnh chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,31%

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh là giống với mẫu nhiễu xạ của ví dụ 5.

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các lọ nhỏ ở nhiệt độ ngăn đến -60°C để làm đông lạnh chế phẩm.
2. Nhiệt độ của các lọ nhỏ được gia tăng đến nhiệt độ ngăn -5°C và duy trì các lọ nhỏ này ở nhiệt độ này trong 24 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C hoặc thấp hơn và duy trì các lọ nhỏ này 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 30 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì các lọ nhỏ ở áp

suất và nhiệt độ này trong 2 giờ.

6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 12 giờ.

Ví dụ 7

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (30,0g) trong nước để tiêm (180mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 400mL. 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 (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,12%

Mẫu nhiều xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh là giống với mẫu nhiều xạ của ví dụ

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các 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 này 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 này 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 48 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 2 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì các lọ nhỏ này

ở áp suất và nhiệt độ này trong 20 giờ.

Ví dụ 8

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (30,0g) trong nước để tiêm và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 400mL và thu được dung dịch (độ pH = 8,5). Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng. 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 dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,37%

Mẫu nhiều xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh là giống với mẫu nhiều xạ của ví dụ

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các 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 -15°C và duy trì các lọ nhỏ này 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 này 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 24 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 2 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 12 giờ.

Ví dụ 9

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). 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 dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,08%

Mẫu nhiều xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh là giống với mẫu nhiều xạ của ví dụ

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các 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 này ở nhiệt độ này trong 24 giờ.
3. Làm lạnh nhiệt độ của các lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn -55°C và duy trì các lọ nhỏ này ở nhiệt độ này trong 2 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 70 giờ.

Ví dụ 10

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (46,2g) trong nước để tiêm (1000mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1848mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 8,3). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế

phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,16%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 11

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (440mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Thêm nước để tiêm (1376mL) vào dung dịch này (688mL). Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,17%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 12

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (24,0g) trong nước để tiêm (140mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 6,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 960mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 6,5). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,20%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 13

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) và L-leuxin (2,00g) trong nước để tiêm (380mL), và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này 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 = 8,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,27%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 14

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) và L-leuxin (2,00g) trong nước để tiêm (380mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này 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 = 7,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,27%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 15

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) và L-leuxin (2,00g) trong nước để tiêm (380mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này 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 = 7,4). Làm đầy mỗi lọ nhỏ

với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,10%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 16

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) và L-leuxin (2,00g) trong nước để tiêm (380mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này 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 = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,06%

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh, quan sát được các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong Ví dụ 5.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 17

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Thêm taurin (2,00g) vào dung dịch này (160mL) và hoàn tan. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). 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 dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,22%

Trong mẫu nhiều xạ bột tia X của chế phẩm khô lạnh, quan sát được các đỉnh tương tự như các đỉnh của tinh thể muối A anhydrat được quan sát trong Ví dụ 5.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 18

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL) và thêm L-histidin (0,10g) vào để thu được dung dịch. Làm khô lạnh các lọ nhỏ và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các 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 này 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 này 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 85 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 2 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 20 giờ.

Ví dụ 19

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0 g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL) và thêm L-phenylalanin (0,10g) vào để thu được dung dịch. Làm khô lạnh các lọ nhỏ và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 20

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (8mL) và thêm L-glutamin (0,30g) vào để thu được dung dịch. Làm khô lạnh các lọ nhỏ và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 21

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (16,2g) trong nước để tiêm và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 216mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng

lỏng. Thêm L-leuxin (0,50g) vào dung dịch này (40mL) để thu được dung dịch (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 22

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (24,0g) và thêm L-leuxin (0,80g) trong nước để tiêm (780mL) vào và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 960mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,10%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 23

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (24,0g) trong nước để tiêm (780mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 960mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Thêm L-alanin (0,30g) vào dung dịch (72mL) để thu được dung dịch. Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 24

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (67,5) trong nước để tiêm (400mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 900mL. Thêm nước để tiêm (1600mL) vào dung dịch (800mL) và lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng. Thêm L-isoleuxin (0,20g) vào dung dịch (240mL) để thu được dung dịch (độ pH = 6,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 25

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (67,5g) trong nước để tiêm (400mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 900mL. Thêm nước để tiêm (1600mL) vào dung dịch chứa (800mL) để thu được chế phẩm dạng lỏng. Thêm L-isoleuxin (2,50g) vào dung dịch (600mL) 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 = 6,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,12%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 26

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (67,5g) trong nước để tiêm (400mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng

thể tích 900mL. Thêm nước để tiêm (1600mL) vào dung dịch (800mL). Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng. Thêm L-valin (0,41g) vào chế phẩm dạng lỏng (96mL) và thu được dung dịch (độ pH = 6,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 27

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (24,0g) trong nước để tiêm (780mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 960mL. Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Thêm DL-methionin (0,30g) vào chế phẩm dạng lỏng (72mL) và thu được dung dịch. Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 28

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (30,0g) và ure (5,00g) trong nước để tiêm (150mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 400mL. 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 (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,89%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 7.

Ví dụ 29

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (440mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Thêm nước để tiêm (1376mL) vào dung dịch (688mL). Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 7,0). Thêm polysorbat 80 (35,0mg) vào chế phẩm dạng lỏng (106mL) và thu được dung dịch. Làm đầy mỗi lọ nhỏ với dung dịch (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 30

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (25,0g) trong nước để tiêm (800mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 1000mL. Thêm polyetylen glycol 400 (2,60g) vào dung dịch (600mL) 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 = 7,0). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (24mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Hàm lượng nước: 0,02%

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 31

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (75,0g) trong nước để tiêm (420mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng

thể tích 1000mL. Thêm nước để tiêm (726mL) vào dung dịch (264mL). Sau đó, lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc màng 0,22- μ m để thu được chế phẩm dạng lỏng (độ pH = 6,9). Làm đầy mỗi lọ nhỏ với chế phẩm dạng lỏng (30mL) và thêm dextran 40 (0,30g) vào để thu được dung dịch. Làm khô lạnh các lọ nhỏ và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm dạng lỏng chứa tinh thể.

Phương pháp làm khô lạnh: tương tự như trong Ví dụ 9.

Ví dụ so sánh 1

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (13,8g) trong nước để tiêm (50mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này 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 khô lạnh chứa sản phẩm vô định hình.

Hàm lượng nước: 2,2%

Phương pháp làm khô lạnh:

1. Làm lạnh các 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 các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 37 giờ.
3. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 0°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 9 giờ.
4. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 10°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 4 giờ.
5. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 20°C và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 4 giờ.
6. Gia tăng nhiệt độ của lọ nhỏ đến nhiệt độ ngăn 40°C và duy trì các lọ nhỏ này

ở áp suất và nhiệt độ này trong 15 giờ.

Ví dụ so sánh 2

Thêm dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào huyền phù chứa hợp chất A (12,0g) trong nước để tiêm (70mL) và khuấy hỗn hợp này để hòa tan hợp chất A. Sau đó, thêm tiếp dung dịch nước natri hydroxit 1mol/L vào để điều chỉnh độ pH đến 8,5. Thêm nước để tiêm vào dung dịch này để thu được tổng thể tích 160mL. 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 (8mL), làm khô lạnh và sau đó đậy kín không khí để thu được chế phẩm khô lạnh chứa sản phẩm vô định hình.

Phương pháp làm khô lạnh

1. Làm lạnh các 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 50°C trong chân không (50Pa hoặc thấp hơn) và duy trì các lọ nhỏ này ở áp suất và nhiệt độ này trong 39 giờ.

Ví dụ thử nghiệm 1: Độ hòa tan

Thêm nước để tiêm (10mL) vào mỗi lọ nhỏ thu được trong các Ví dụ và Ví dụ so sánh và lắc các lọ nhỏ này bằng tay. Do đó, thời gian hòa tan của chất rắn này được xác định. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Ví dụ số	Thời gian hòa tan (giây)
2	15
4	20
7	25
9	22
10	26
11	14
12	13
13	19
14	13
15	7
16	6
17	18
18	17
19	15
20	9
21	13
22	16
23	16
24	15
25	9
26	9
27	11
28	10
29	14
30	6
31	13
Ví dụ so sánh 1	60
Ví dụ so sánh 2	65

Thời gian hòa tan của sản phẩm vô định hình (Ví dụ so sánh 1) là 60 giây.
 Thời gian hòa tan của sản phẩm vô định hình (Ví dụ so sánh 2) là 65 giây.

Mặt khác, thời gian hòa tan của hydrat 1 được nghiền (Ví dụ 2) và hydrat 2 được nghiền (Ví dụ 4) là 15 giây và 20 giây, tương ứng. Các tinh thể được nghiền có độ hòa tan tốt hơn so với sản phẩm vô định hình.

Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 7) được tạo ra nhờ làm khô lạnh bao gồm bước nung là 25 giây. Chế phẩm được tạo ra bởi quy trình này có độ hòa tan tốt hơn so với sản phẩm vô định hình thậm chí mặc dù nó không được nghiền.

Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 9) được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch được điều chỉnh đến độ pH = 7,0 theo cách tương tự như trong Ví dụ 7 là 22 giây. Chế phẩm trong Ví dụ 9 có độ hòa tan tốt hơn nhiều so với chế phẩm trong Ví dụ 7.

Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 10) được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch (24mL) được điều chỉnh đến độ pH = 8,5 theo quy trình của Ví dụ 7 là 26 giây. Mặt khác, thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 11) được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch (24mL) được điều chỉnh đến độ pH = 7,0 là 14 giây. Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 12) được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch (24mL) được điều chỉnh đến độ pH = 6,5 là 13 giây. Thời gian hòa tan được rút ngắn nhờ giảm giá trị độ pH.

Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 13) chứa L-leuxin làm chất phụ trợ và được tạo ra bằng cách làm khô lạnh dung dịch (24mL) được điều chỉnh đến độ pH = 8,5 là 19 giây. Thời gian hòa tan của chế phẩm (Ví dụ 13) là ngắn hơn thời gian của chế phẩm (Ví dụ 10) không chứa L-leuxin.

Hơn nữa, thời gian hòa tan của các chế phẩm (các Ví dụ từ 14 đến 16) được tạo ra bằng cách làm giảm giá trị độ pH là từ 6 đến 13 giây. Thời gian hòa tan được rút ngắn nhờ giảm giá trị độ pH.

Thời gian hòa tan của chế phẩm chứa axit amin làm chất phụ trợ (các Ví dụ từ 17 đến 27), chế phẩm chứa ure làm chất phụ trợ (Ví dụ 28), chế phẩm chứa polysorbat 80 làm chất phụ trợ (Ví dụ 29), chế phẩm chứa polyetylen glycol 400 làm chất phụ trợ (Ví dụ 30), và chế phẩm chứa dextran 40 làm chất phụ trợ (Ví dụ 31) tất cả nằm trong khoảng 20 giây và các chế phẩm này có độ hòa tan tốt hơn nhiều so với sản phẩm vô định hình.

Ví dụ thử nghiệm 2: Tính ổn định (1)

Các chế phẩm của các Ví dụ 1, 7, 9, 10, 11, 12, 25, 28 và 29 được để giữ nguyên ở nhiệt độ 60°C trong 1 tháng và sau đó quan sát về bề ngoài của chúng. Kết quả là, không quan sát thấy sự thay đổi về bề ngoài.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tính ổn định (2)

Các chế phẩm của các Ví dụ 1, 10, 15, 16, 22 và Ví dụ so sánh 1 được chiếu bức xạ ($1.200.000 \text{ lx} \cdot \text{giờ}$) bằng đèn D65 (FLR20S-D-EDL-D65/M) và sau đó quan sát vẻ bề ngoài của chúng. Kết quả là, không quan sát thấy sự thay đổi vẻ bề ngoài ở các chế phẩm của các Ví dụ 1, 10, 15, 16 và 22; trong khi đó chế phẩm của Ví dụ so sánh 1 trở lại thành màu vàng cam.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Chế phẩm chứa nhiều tinh thể muối natri của 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazincarboxamid theo sáng chế có độ hòa tan vượt trội và hữu ích làm chế phẩm tiêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó ở dạng tinh thể.
2. Chế phẩm tiêm chứa muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit hoặc hydrat của nó ở dạng tinh thể.
3. Chế phẩm khô lạnh chứa muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit ở dạng tinh thể.
4. Quy trình bào chế chế phẩm khô lạnh chứa muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit ở dạng tinh thể, bao gồm các bước:
 - (1) làm lạnh dung dịch nước chứa muối natri của 6-flo-3-hydroxy-2-pyrazincaboxamit để tạo ra sản phẩm đông lạnh;
 - (2) tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh;
 - (3) làm lạnh sản phẩm đông lạnh lại lần nữa; và
 - (4) tiến hành làm khô lạnh.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó nhiệt độ đạt được của sản phẩm đông lạnh nằm trong khoảng từ -15 đến -5°C trong bước gia tăng nhiệt độ của sản phẩm đông lạnh.

FIG.1

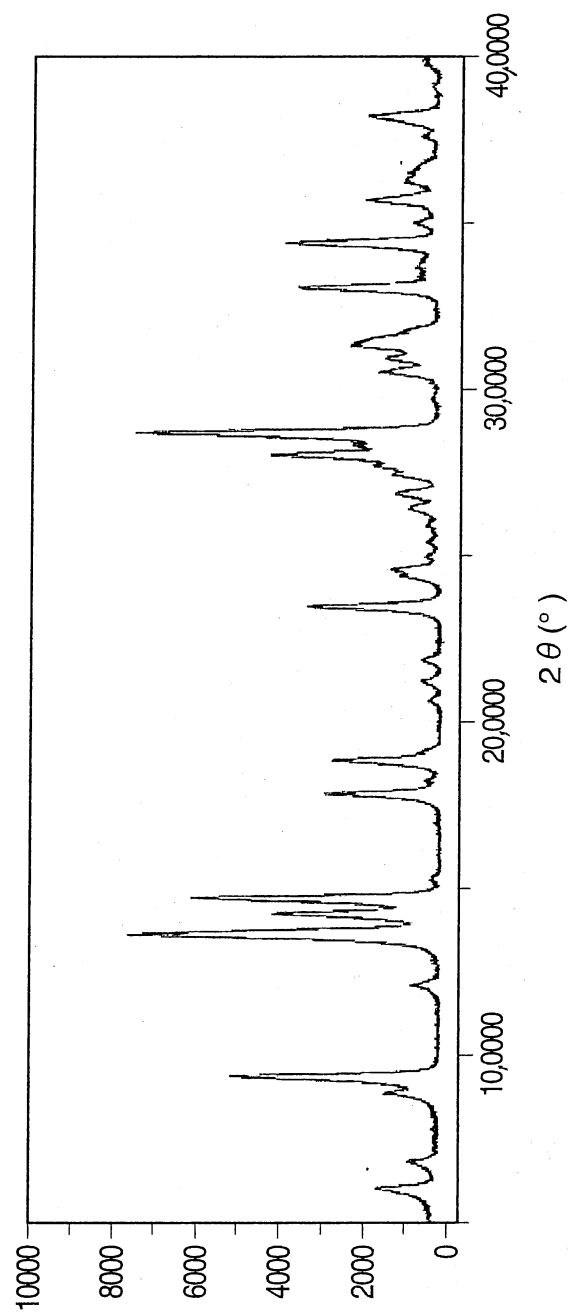


FIG.2

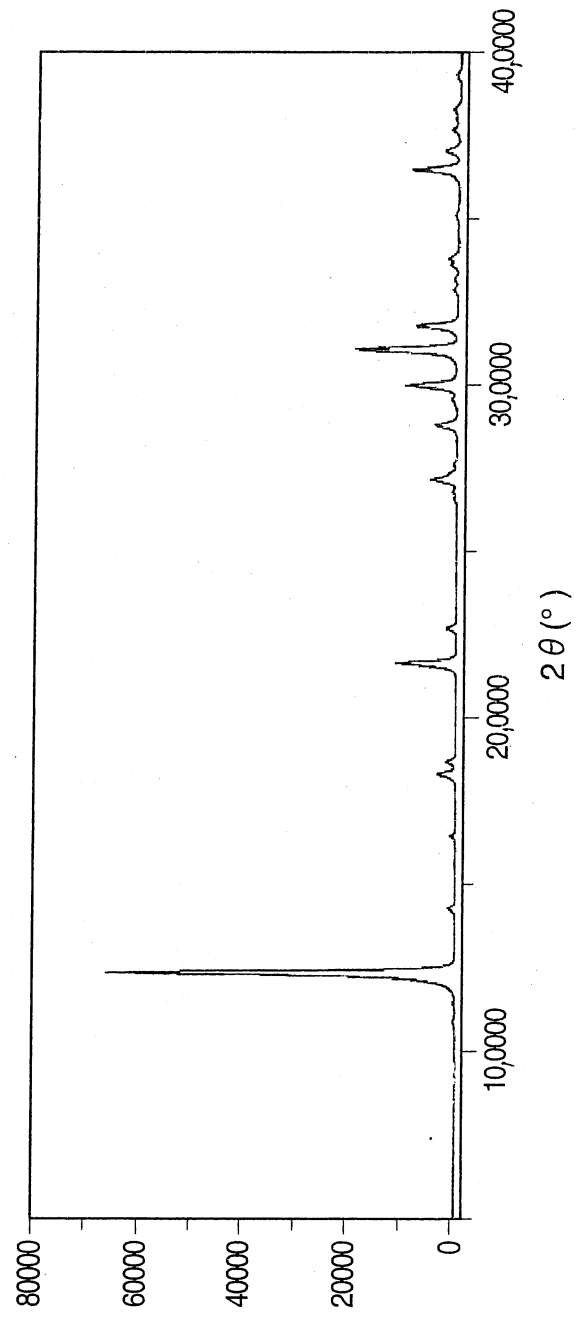


FIG.3

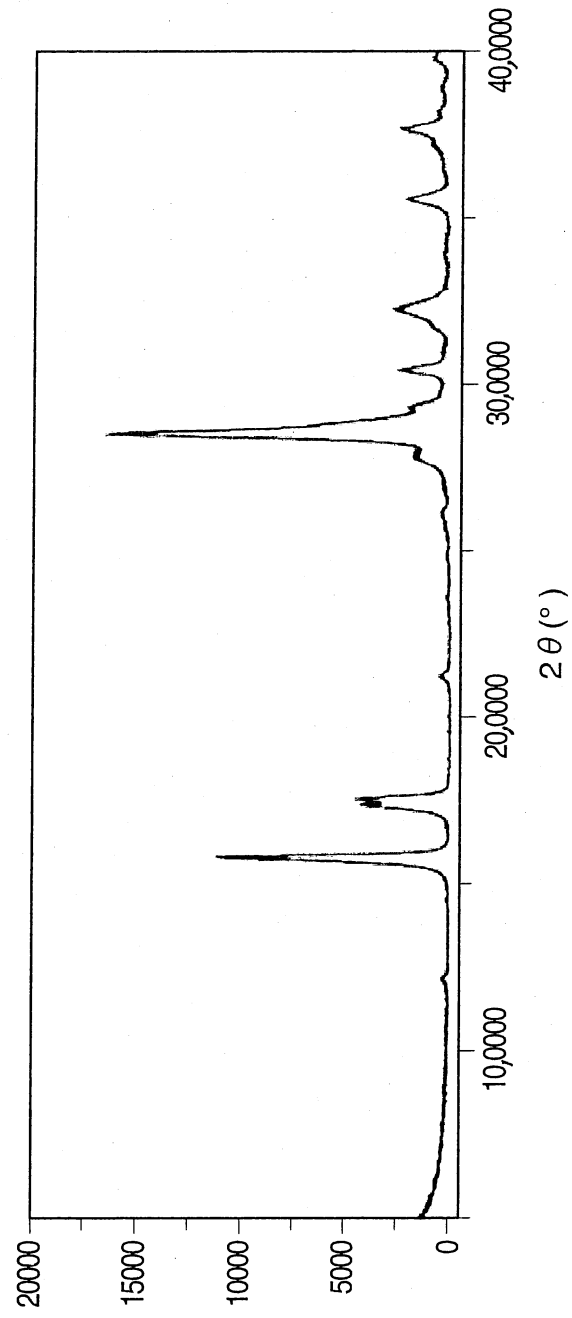


FIG.4

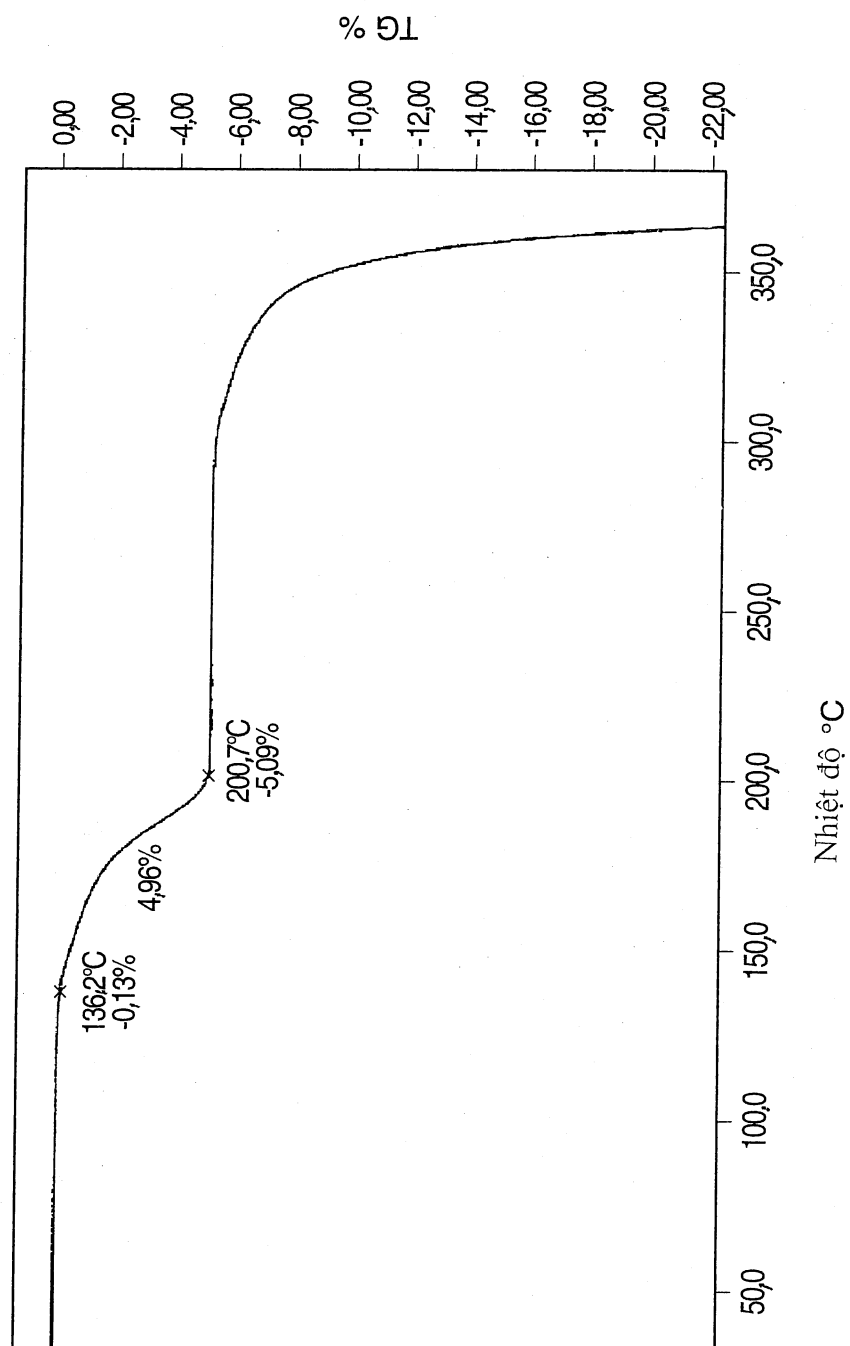


FIG.5

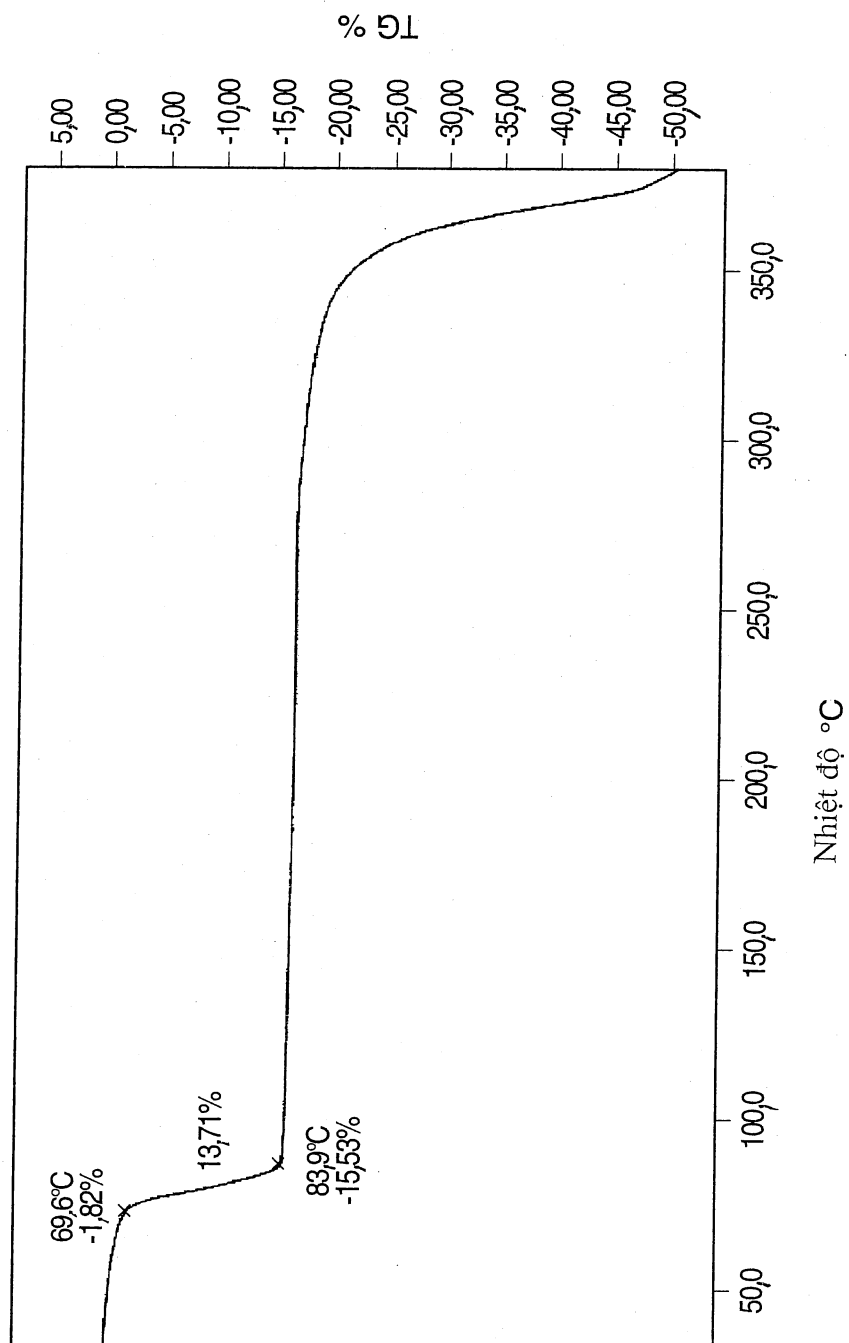


FIG.6

