

Số: 12957w/QĐ-SHTT

*Hà Nội, ngày 28 tháng 08 năm 2020*

**QUYẾT ĐỊNH**  
**Về việc cấp Bằng độc quyền sáng chế**  
**CỤC TRƯỞNG CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

Căn cứ Điều lệ Tổ chức và hoạt động của Cục Sở hữu trí tuệ ban hành theo Quyết định số 2525/QĐ-BKHCN ngày 04/9/2018 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Điều 118 của Luật Sở hữu trí tuệ và các điểm 18.2, 19 của Thông tư số 01/2007/TT-BKHCN ngày 14/02/2007 của Bộ Khoa học và Công nghệ hướng dẫn thi hành Nghị định số 103/2006/NĐ-CP ngày 22/9/2006 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật Sở hữu trí tuệ về sở hữu công nghiệp, được sửa đổi, bổ sung theo Thông tư số 13/2010/TT-BKHCN ngày 30/7/2010, Thông tư số 18/2011/TT-BKHCN ngày 22/7/2011, Thông tư số 05/2013/TT-BKHCN ngày 20/02/2013 và Thông tư số 16/2016/TT-BKHCN ngày 30/6/2016;

Căn cứ kết quả thẩm định đơn đăng ký sáng chế yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế:

Số đơn: 1-2011-02242

Ngày nộp đơn: 03/02/2010

Ngày ưu tiên: 03/02/2009

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký,

**QUYẾT ĐỊNH:**

**Điều 1.** Cấp Bằng độc quyền sáng chế số: 25718;

**Tên sáng chế:** HẠT TINH THỂ CHỨA HỢP CHẤT (R)-3-(4-(2-(2-METYL-TETRAZOL-5-YL)PYRIDIN-5-YL)-3-FLOPHENYL)-5-HYDROXYMETYL OXAZOLIDIN-2-ON DIHYDRO PHOSPHAT, DƯỢC PHẨM VÀ HỖN HỢP CHỨA HẠT TINH THỂ NÀY

**Chủ Bằng độc quyền:**

MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, 07065, United States of America.

**Tác giả:** PHILLIPSON, Douglas (US), REICHENBACHER, Katharina (DE), DUGUID, Robert, J. (US), WARE, Jacqueline, A. (US)

**Số điểm yêu cầu bảo hộ:** 45

**Số trang mô tả:** 77

**Điều 2.** Ghi nhận quyết định này vào Sổ đăng ký quốc gia về sáng chế và công bố trên Công báo sở hữu công nghiệp trong thời hạn 02 tháng kể từ ngày ký Quyết định này.

**Điều 3.** Chánh Văn phòng, Trưởng phòng Đăng ký, Giám đốc Trung tâm Thẩm định sau cấp văn bằng bảo hộ và Giám đốc Trung tâm Thông tin sở hữu công nghiệp chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

**Nơi nhận:**

- Như Điều 3,
- Lưu: VT, HT.

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Phan Ngân Sơn**

Số: 12957w/QĐ-SHTT

*Hà Nội, ngày 28 tháng 08 năm 2020*

**QUYẾT ĐỊNH**  
**Về việc cấp Bằng độc quyền sáng chế**  
**CỤC TRƯỞNG CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

Căn cứ Điều lệ Tổ chức và hoạt động của Cục Sở hữu trí tuệ ban hành theo Quyết định số 2525/QĐ-BKHCN ngày 04/9/2018 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Điều 118 của Luật Sở hữu trí tuệ và các điểm 18.2, 19 của Thông tư số 01/2007/TT-BKHCN ngày 14/02/2007 của Bộ Khoa học và Công nghệ hướng dẫn thi hành Nghị định số 103/2006/NĐ-CP ngày 22/9/2006 của Chính phủ quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật Sở hữu trí tuệ về sở hữu công nghiệp, được sửa đổi, bổ sung theo Thông tư số 13/2010/TT-BKHCN ngày 30/7/2010, Thông tư số 18/2011/TT-BKHCN ngày 22/7/2011, Thông tư số 05/2013/TT-BKHCN ngày 20/02/2013 và Thông tư số 16/2016/TT-BKHCN ngày 30/6/2016;

Căn cứ kết quả thẩm định đơn đăng ký sáng chế yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế:

Số đơn: 1-2011-02242

Ngày nộp đơn: 03/02/2010

Ngày ưu tiên: 03/02/2009

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký,

**QUYẾT ĐỊNH:**

**Điều 1. Cấp Bằng độc quyền sáng chế số: 25718;**

**Tên sáng chế:** HẠT TINH THỂ CHỨA HỢP CHẤT (R)-3-(4-(2-(2-METYL-TETRAZOL-5-YL)PYRIDIN-5-YL)-3-FLOPHENYL)-5-HYDROXYMETYL OXAZOLIDIN-2-ON DIHYDRO PHOSPHAT, DƯỢC PHẨM VÀ HỖN HỢP CHỨA HẠT TINH THỂ NÀY

**Chủ Bằng độc quyền:**

MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, 07065, United States of America.

**Tác giả:** PHILLIPSON, Douglas (US), REICHENBACHER, Katharina (DE), DUGUID, Robert, J. (US), WARE, Jacqueline, A. (US)

**Số điểm yêu cầu bảo hộ:** 45

**Số trang mô tả:** 77

**Điều 2.** Ghi nhận quyết định này vào Sổ đăng ký quốc gia về sáng chế và công bố trên Công báo sở hữu công nghiệp trong thời hạn 02 tháng kể từ ngày ký Quyết định này.

**Điều 3.** Chánh Văn phòng, Trưởng phòng Đăng ký, Giám đốc Trung tâm Thẩm định sau cấp văn bằng bảo hộ và Giám đốc Trung tâm Thông tin sở hữu công nghiệp chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

**Nơi nhận:**

- Như Điều 3,
- Lưu: VT, HT.

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Phan Ngân Sơn**



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025718

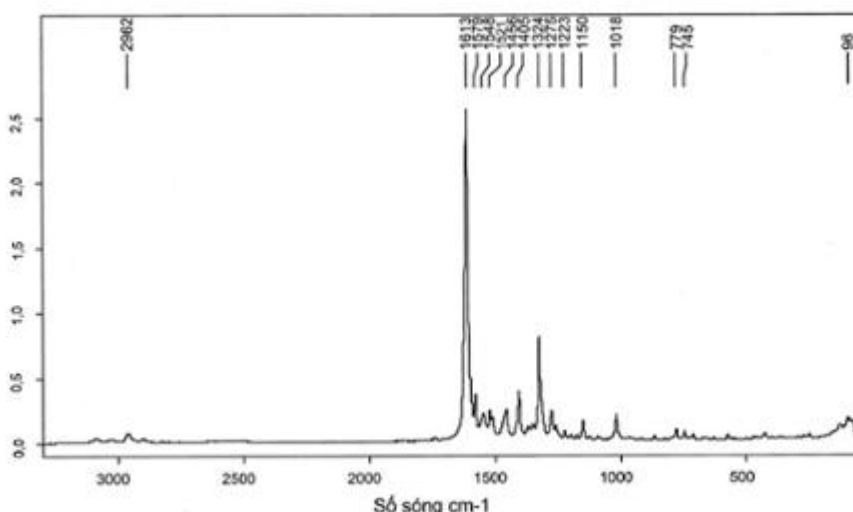
(51)<sup>7</sup> C07D 413/14; A61K 31/675; A61P  
31/04

(13) B

- (21) 1-2011-02242 (22) 03/02/2010  
(86) PCT/US2010/023122 03/02/2010 (87) WO/2010/091131 12/08/2010  
(30) 61/149,402 03/02/2009 US  
(45) 26/10/2020 391 (43) 27/08/2012 293A  
(73) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, 07065, United States of America.  
(72) PHILLIPSON, Douglas (US); REICHENBACHER, Katharina (DE); DUGUID,  
Robert, J. (US); WARE, Jacqueline, A. (US).  
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HẠT TINH THỂ CHỨA HỢP CHẤT (R)-3-(4-(2-(2-METYLTETRAZOL-5-YL)PYRIDIN-5-YL)-3-FLOPHENYL)-5-HYDROXYMETHYL OXAZOLIDIN-2-ON DIHYDRO PHOSPHAT, DƯỢC PHẨM VÀ HỖN HỢP CHỨA HẠT TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể, phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể này và dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể này hữu dụng làm chất kháng sinh. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng khuẩn chống lại các tác nhân gây bệnh ở người và động vật khác nhau, bao gồm vi khuẩn Gram dương như Staphylococi, Enterococci và Streptococi, vi sinh vật kỵ khí như Bacteroides và Clostridia, và vi sinh vật kháng axit như Mycobacterium tuberculosis và Mycobacterium avium.

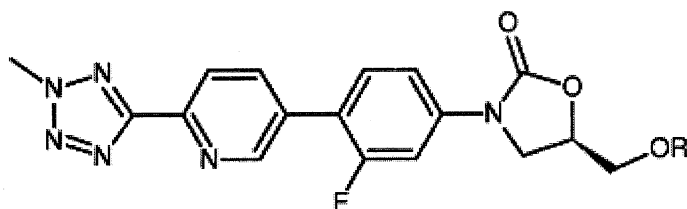


### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể, và phương pháp tạo ra và sử dụng dạng tinh thể này. Dạng tinh thể này có thể được sử dụng làm dược chất trong các chế phẩm có tác dụng cản trở sự sinh trưởng của vi khuẩn hoặc điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm khuẩn.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố bằng Mỹ số 20070155798 gần đây bộc lộ một loạt oxazolidinon kháng khuẩn tiềm năng bao gồm:



trong đó R = H, PO(OH)<sub>2</sub>, và PO(ONa)<sub>2</sub>.

Mặc dù đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế này bộc lộ phương pháp tạo ra các hợp chất như axit tự do (trong đó R = PO(OH)<sub>2</sub>) và muối dinatri (trong đó R = PO(ONa)<sub>2</sub>), nhưng không chỉ ra hợp chất bất kỳ được kết tinh hoặc được tinh chế ổn định. Ngoài ra, các quy trình này bao gồm bước sử dụng chất phản ứng có tính ăn mòn cao, như axit tricloaxetic, hoặc gây nổ, như etyl ete, và do đó không thích hợp để sử dụng thương mại. Như được thảo luận chi tiết hơn dưới đây, nỗ lực để kết tinh muối dinatri của các tác giả sáng chế tạo ra dạng muối tinh thể không bền, độ ẩm cao mà trở thành vô định hình khi làm khô.

Lĩnh vực kỹ thuật này có nhu cầu về dạng tinh thể không hút ẩm, bền của axit tự do (trong đó  $R = PO(OH)_2$ ) hoặc muối của chúng mà có thể được rót và cân một cách chính xác để sử dụng trong dược phẩm. Ngoài ra, có lợi nếu dạng tinh thể này không tạo ra lượng lớn chất đa hình, vì số lượng chất đa hình cản trở khả năng tái tạo ra chất đa hình giống hệt trong quá trình sản xuất. Việc tạo ra dạng tinh thể cụ thể có các tính chất này là quy trình theo kinh nghiệm, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này không thể dự đoán được giữa dạng axit tự do của dược chất hoặc một trong số các muối tương ứng, mà sẽ kết tinh, nếu có một chút nào đó, trong các điều kiện kết tinh. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này không thể dự đoán được dạng tinh thể có các tính chất có lợi về độ bền, khả năng rót, khả năng không hút ẩm và khả năng tái sản xuất.

Ngoài ra, các phương pháp tạo ra axit tự do cải tiến được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho Trius Therapeutics, Inc.. Xuất hiện khó khăn trong việc lọc nguyên liệu tinh thể và việc xử lý nguyên liệu tinh thể thành dạng liều lượng, như viên nén, do các dạng axit tự do tạo thành các hạt mịn làm chậm thời gian xử lý. Do đó, lĩnh vực này cũng cần dạng tinh thể của hợp chất và các phương pháp liên quan để khắc phục được các khó khăn trong việc xử lý này.

Ngoài ra, sẽ thuận lợi nếu có hợp chất tinh khiết thích hợp cho dược phẩm.

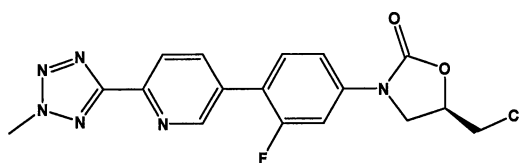
### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Ngạc nhiên là, (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể 1 ( $R = PO(OH)_2$ ), bền hơn và không hút ẩm so với các dạng muối được thử nghiệm. Ngoài ra, không giống như sự kết tinh thông thường, trong đó các điều kiện kết tinh, như các điều kiện dung môi và nhiệt độ, xác định dạng tinh thể cụ thể, thì tạo ra cùng một dạng tinh thể của 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) bằng cách sử dụng nhiều điều kiện dung môi và kết tinh. Do đó, dạng tinh thể này rất bền, được tạo ra bằng cách tái sản xuất, và lý tưởng để sản xuất thương mại bởi vì nó làm giảm cơ hội các chất đa hình khác tạo thành các tạp chất ô nhiễm

trong quá trình sản xuất. Tuy nhiên, trong tất cả các thử nghiệm sơ bộ, axit tự do được kết tinh thành các hạt mịn, gây khó khăn cho việc lọc và xử lý.

Để khắc phục khó khăn trong việc lọc và việc xử lý tinh thể (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat 1 ( $R = PO(OH)_2$ ), các quy trình được mô tả ở đây dẫn đến làm giảm đáng kể thời gian lọc, tránh dung môi độc hơn, và dễ dàng làm tăng đáng kể việc điều chế các dạng liều như viên nén. Đã phát hiện ra rằng việc thực hiện các quy trình khác nhau có thể điều chỉnh sự phân bố cỡ hạt của nguyên liệu thu được, có tác dụng tạo ra dạng tinh thể, và để sản xuất thương mại và sử dụng trong dược phẩm. Ngạc nhiên là, quy trình tăng cỡ hạt làm giảm lượng tạp chất dime, so với quy trình tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089. Do vậy, sáng chế còn đề xuất các phương pháp khác nhau để tạo ra và sử dụng dạng tinh thể.

Ngoài ra, bằng cách sử dụng phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh được mô tả trong bản mô tả này, axit tự do dạng tinh thể có độ tinh khiết ít nhất là 96% theo khối lượng có thể được tạo thành bao gồm hợp chất có công thức:

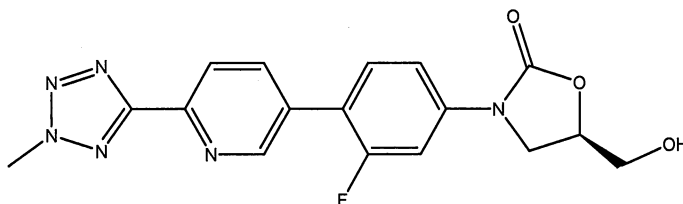


(dưới đây gọi là "tạp chất clo"), tức là (*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-(6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)oxazolidin-2-on với lượng nhỏ hơn 1%.

Tương tự, bằng cách sử dụng các phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và bằng cách sử dụng các phương pháp kết tinh được mô tả trong bản mô tả này, axit tự do dạng tinh thể có



độ tinh khiết ít nhất là 96% theo khối lượng có thể được tạo thành bao gồm hợp chất có công thức:



(dưới đây gọi là "TR-700"), tức là 5R)-3-{3-flo-4-[6-(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-5-hydroxymetyl-1,3-oxazolidin-2-on, với lượng nhỏ hơn 1%.

Axit tự do dạng tinh thể có thể có một hoặc nhiều thuộc tính được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể đã tinh chế, tức là axit tự do, có độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 96% khối lượng. Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể có đường kính trung bình khối bằng ít nhất khoảng 1,0  $\mu\text{m}$ .

Theo một số phương án, dược phẩm chứa axit tự do hoặc muối của chúng và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể, hoặc muối của nó được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Việc sử dụng này cũng có thể bao gồm bước điều trị bệnh nhiễm khuẩn sử dụng axit tự do, dược phẩm của chúng hoặc muối của chúng.

Theo một số khía cạnh, quy trình tạo ra axit tự do bao gồm bước làm khô (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat được kết tinh, hoặc dược phẩm chứa muối của chúng.

Các phương án này và các phương án khác được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 là phổ FT-Raman của tinh thể **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 2 là mẫu bột tia X của tinh thể **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 3 là biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 4 là phổ  $^1H$  NMR của **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 5 là biểu đồ TG-FTIR của tinh thể **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 6 là biểu đồ thể hiện hình thái hấp thụ hơi động lực (DVS) của tinh thể **1** ( $R = PO(OH)_2$ ).

Fig. 7 là sơ đồ quy trình sản xuất của **1** ( $R = PO(OH)_2$ ) (TR-701 FA) ở dạng liều lượng viên nén.

Fig. 8 là sơ đồ quy trình sản xuất của dung dịch hợp chất **1** ( $R = PO(OH)_2$ ) (TR-701 FA) để làm khô lạnh.

Fig. 9 là sơ đồ quy trình sản xuất của **1** ( $R = PO(OH)_2$ ) (TR-701 FA) để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ: lọc vô trùng, đổ đầy, và làm khô lạnh.

Fig. 10 là sự phân bố cỡ hạt đại diện của axit tự do dạng tinh thể mà không liên quan đến việc điều chỉnh sự phân bố cỡ hạt cũng được mô tả trong bản mô tả này.

Fig. 11 là sự phân bố cỡ hạt đại diện của axit tự do dạng tinh thể được tạo ra bằng cách sử dụng các quy trình phòng thí nghiệm để điều chỉnh cỡ hạt được mô tả trong bản mô tả này.

Fig. 12 là sự phân bố cỡ hạt đại diện của axit tự do dạng tinh thể được tạo ra bằng cách sử dụng quy trình sản xuất quy mô lớn để điều chỉnh cỡ hạt được mô tả trong bản mô tả này.

### Mô tả chi tiết sáng chế

(R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat 1 ( $R = PO(OH)_2$ ), mà đôi khi trong bản mô tả này gọi là “axit tự do” hoặc “TR-701 FA,” và một số muối của chúng được điều chế trong các điều kiện kết tinh khác nhau để xác định nguyên liệu nào tạo thành hợp chất tinh thể bền nhất và ít hút ẩm nhất. Quy trình theo kinh nghiệm tạo ra các dạng tinh thể của axit tự do và muối của chúng dẫn đến sự chọn lọc axit tự do dạng tinh thể mà, ngoài độ bền cao và không có khả năng hút ẩm, được tạo ra bằng cách tái sinh trong các điều kiện kết tinh khác nhau, mà sau đó được tinh chế và được làm khô.

Cụ thể là, hầu hết các muối mà được đánh giá là khó điều chế ở dạng tinh thể hoặc theo cách khác là không bền, như ở dạng được tinh chế hoặc được làm khô. Ví dụ, đối với muối mono-natri, không phát hiện thấy sự tạo thành hydrat bền. Ngoài ra, nguyên liệu có chứa trên 10% khối lượng nước và do đó nguyên liệu rất hút ẩm, và do đó không thích hợp cho ứng dụng mong muốn.

Hydrat tinh thể muối dinatri được tạo thành, nhưng không bền và có chứa 19,6% khối lượng nước. Tuy nhiên, muối dinatri tan rất tốt. Việc làm khô hydrat tạo ra các mẫu vô định hình. Hàm lượng nước của mẫu vô định hình bằng khoảng 6,2% khối lượng.

Nguyên liệu tinh thể rắn không được tách đối với di-kali.

Muối bán canxi được điều chế dưới dạng tinh thể, tuy nhiên, nó hút ẩm một cách không thích hợp.

Nguyên liệu tinh thể muối bán magie được tạo thành và dường như có chứa các hydrat khác nhau của muối, và do đó, sự có mặt của các chất đa hình khác nhau làm

cho nó ít được mong muốn để sử dụng trong công thức điều chế. Trong một thử nghiệm, muối magie có điểm nóng chảy bằng  $152,8^{\circ}\text{C}$ , trường hợp này chỉ ra rằng nguyên liệu này ít bền hơn so với axit tự do.

Axit tự do được tạo thành tinh thể, mà không hút ẩm khi lọc và làm khô, mà thể hiện độ tan trong nước bằng  $0,1\text{ mg/ml}$  (độ pH của dung dịch bão hòa =  $3,2$ ). Điểm nóng chảy của nguyên liệu tinh thể bằng xấp xỉ  $255\text{-}258^{\circ}\text{C}$ , và do đó rất bền ở nhiệt độ tương đối cao.

Nói chung, các điều kiện kết tinh thường có tính quyết định đối với việc tạo thành chất đa hình cụ thể; tuy nhiên, đáng ngạc nhiên là, cùng một chất đa hình axit tự do được tạo thành trong tất cả các điều kiện khác nhau trong đó axit tự do dạng tinh thể được tạo thành.

Theo một số phương án, nguyên liệu tinh thể là không hút ẩm, do đó nó không dễ dàng hấp thụ và giữ nước từ khí quyển. Theo một số phương án, nguyên liệu “không hút ẩm” có hàm lượng nước ít hơn khoảng  $5\%$ ,  $4\%$ ,  $3\%$ ,  $2\%$ ,  $1\%$ ,  $0,9\%$ ,  $0,8\%$ ,  $0,7\%$ ,  $0,6\%$ ,  $0,5\%$ ,  $0,4\%$ ,  $0,3\%$ ,  $0,2\%$ , hoặc  $0,1\%$  nước theo khối lượng.

Thuận lợi là, axit tự do có thể được sử dụng để tạo ra cả dạng bào chế rắn và dạng bào chế dùng trong tĩnh mạch (IV). Trong quá trình đánh giá, đã phát hiện ra rằng muối dinatri, mặc dù không thích hợp đối với các chế phẩm rắn như viên nén, tan rất tốt và do đó thích hợp cho dạng bào chế IV. Do vậy, theo phương án khác, bột để tiêm vô trùng đã làm khô lạnh được tạo ra bằng cách tạo thành muối dinatri *tại chỗ* bằng natri hydroxit và làm khô lạnh dung dịch thu được. Muối dinatri có độ tan tốt và do đó có lợi để khôi phục lại trong nước vô trùng để tạo ra dung dịch. Theo một số phương án, dung dịch thu được có thể được bổ sung vào túi tĩnh mạch. Túi này có thể chứa dung dịch đẳng trương như  $0,9\%$  natri clorua hoặc  $5\%$  dextroza.

Theo một số phương án, dung dịch muối, như muối dinatri hoặc mononatri, có thể được làm khô lạnh bằng cách làm đông băng dung dịch trong chất làm khô lạnh đến nhiệt độ khoảng  $-50^{\circ}\text{C}$  đến  $-30^{\circ}\text{C}$  ở tốc độ từ khoảng  $0,1$  độ/phút đến  $1$  độ/phút và

giữ nó trong thời gian khoảng 200-700 phút, tại thời điểm đó buồng ngăn trong chất làm khô lạnh được tháo ra đến xấp xỉ 200-250 millitorr và nhiệt độ được nâng lên đến khoảng  $-30^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $-10^{\circ}\text{C}$  với vận tốc từ khoảng 0,5 độ/phút đến khoảng 3 độ/phút. Sản phẩm được giữ ở nhiệt độ từ khoảng  $-30^{\circ}\text{C}$  đến khoảng  $-10^{\circ}\text{C}$  trong thời gian khoảng 1000-2500 phút và sau đó nhiệt độ được nâng lên đến khoảng  $21-35^{\circ}\text{C}$  ở vận tốc khoảng 0,1 độ/phút đến 1 độ/phút và được giữ trong thời gian 1000-2500 phút để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

Theo các phương án của một số phương pháp điều chế, axit tự do dạng tinh thể (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) có thể được điều chế bằng cách axit hóa dung dịch nước của muối tương ứng, như muối dinatri **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{ONa})_2$ ).

Muối bất kỳ của axit tự do **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) có thể được sử dụng để tái sinh axit tự do bằng cách axit hóa. Theo một số phương án, muối là muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Theo các phương án khác, muối là muối kim loại kiềm, như muối dinatri của **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ).

Đã phát hiện ra rằng việc lựa chọn axit là không quan trọng. Có thể sử dụng axit bất kỳ mà có tính axit đủ để proton hoá gấp đôi muối dinatri phosphat **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{ONa})_2$ ), hoặc muối khác, để tạo ra axit tự do **1** ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ). Theo một số phương án, axit là HCl, HBr, hoặc  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Sau khi hòa tan muối của (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)-pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxy-metyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat, và sau khi, axit hóa dung dịch muối để tạo ra tinh thể, tinh thể có thể được lọc ra khỏi dịch nổi trên bề mặt. Theo một số phương án, tinh thể ướt có thể được làm khô, ví dụ bằng cách sử dụng chân không hoặc làm khô lạnh tinh thể.

Theo một số phương án, tinh thể đề cập đến nguyên liệu tinh thể đồng đều của (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể, như tinh thể gần như tinh khiết.

Các thuật ngữ “xấp xỉ”, “khoảng” và “gần như” được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị lượng gần với lượng được nêu mà vẫn thực hiện chức năng mong muốn hoặc đạt được kết quả mong muốn. Ví dụ, các thuật ngữ “xấp xỉ”, “khoảng” và “gần như” có thể đề cập đến lượng ít hơn 10%, ít hơn 5%, ít hơn 1%, ít hơn 0,1%, và ít hơn 0,01% của lượng được nêu.

Ví dụ, trong lĩnh vực công nghiệp dược phẩm, tiêu chuẩn thực hiện để tạo ra nguyên liệu gần như tinh khiết khi bào chế dược phẩm. Do đó, theo một số phương án, “gần như tinh khiết” đề cập đến mức độ tinh khiết cần thiết để bào chế dược phẩm, mà có thể bao gồm, ví dụ, lượng nhỏ nguyên liệu vô định hình hoặc nguyên liệu khác, trong đó nguyên liệu này có thể vẫn đạt được đủ khả năng rớt, thiếu khả năng hút ẩm, và độ tinh khiết thích hợp để sử dụng trong dược phẩm. Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể mà gần như tinh khiết chứa ít nhất khoảng 96% axit tự do dạng tinh thể theo khối lượng, như ít nhất khoảng 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, hoặc 100% axit tự do dạng tinh thể theo khối lượng. Theo một số phương án, muối di- hoặc mono-natri trong dạng bào chế dược mô tả trong bản mô tả này có ít nhất khoảng 96%, 96,1%, 96,2%, 96,3%, 96,4%, 96,5%, 96,6%, 96,7%, 96,8%, 96,9%, 97%, 97,1%, 97,2%, 97,3%, 97,4%, 97,5%, 97,6%, 97,7%, 97,8%, 97,9%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, hoặc 100% tinh thể muối theo khối lượng. Trong khi bào chế dược phẩm, hữu dụng là tạo ra (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể rắn không dính mà có thể được rớt và được cân chính xác để sử dụng trong, ví dụ, viên nén và viên nang. Do đó, theo một số phương án, nguyên liệu tinh thể là ở dạng có thể rớt sao cho các hạt không dính chặt với nhau hoặc vào lọ chứa nó, sao cho nó có khả năng chảy đồng đều và ổn định ra khỏi lọ.

Quy trình điều chế axit tự do (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat **1** ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ ), và muối dinatri của nó **1** ( $R = \text{PO}(\text{ONa})_2$ ) được mô tả trong công bố bằng Mỹ số 2007/0155798 và đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, đơn đã được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn sáng chế này.

Theo các phương án của một số phương pháp điều chế, axit tự do dạng tinh thể (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat **1** ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) có thể được điều chế bằng cách axit hóa dung dịch nước của muối tương ứng, như muối dinatri **1** ( $R = \text{PO}(\text{ONa})_2$ ).

Muối bất kỳ của axit tự do **1** ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) có thể được sử dụng để tái sinh axit tự do bằng cách axit hóa. Theo một số phương án, muối là muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Theo các phương án khác, muối là muối kim loại kiềm, như muối dinatri của **1** ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ ).

Theo các phương án khác của một số phương pháp điều chế, bản thân axit tự do có thể được sử dụng để điều chế dạng tinh thể bằng cách hòa tan trong dung môi hòa tan, như dung môi phân cực aprotic lưỡng cực, ví dụ dimetyl sulfoxit (DMSO) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidon (NMP) sau đó thêm dung môi gây kết tinh như etanol, axeton, axetonitril khô, dioxan, heptan, rượu isopropylic, metanol, tetrahydrofuran, toluen, nước, diclometan, metyl isobutyl keton và etyl axetat. Theo một số phương án, dung môi gây phân hủy và kết tinh có thể là dung môi tinh khiết hoặc hỗn hợp các dung môi tinh khiết, và có thể ở dạng lỏng, hơi, hoặc lớp thứ hai. Theo một số phương án của hai trường hợp sau, dung môi gây kết tinh có thể được sử dụng theo phương pháp khuếch tán hơi của tinh thể đang lớn, hoặc phương pháp phân lớp dung môi, cả hai phương pháp này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo các phương án khác của một số phương pháp điều chế, axit tự do có thể được hòa tan trong ít nhất một dung môi phân cực aprotic lưỡng cực như DMSO hoặc NMP ở nhiệt độ cao, và axit tự do dạng tinh thể **1** ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) thu được bằng cách làm nguội dung dịch thu được, theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Dung môi có thể là tinh khiết, hoặc chính là hỗn hợp các dung môi tinh khiết.

Trong khi bào chế được phẩm, hữu dụng là tạo ra hợp chất tinh thể rắn mà có thể dễ dàng tạo thành dạng liều lượng, ví dụ, viên nén. Ngoài ra, nó có tác dụng rút thời gian cần thiết để tạo ra hợp chất. Để đáp ứng yêu cầu này, theo một số phương án, phương pháp tạo ra tinh thể 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) mà dẫn đến tăng cỡ hạt được bộc lộ là làm giảm đáng kể thời gian lọc do các hạt mịn mà làm chậm bước lọc. Theo phương án khác, tinh thể 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) có sự phân bố cỡ hạt cụ thể, ví dụ, thu được trực tiếp từ phương pháp không phụ thuộc vào việc sàng nguyên liệu chỉ để thu được sự phân bố cỡ hạt.

Nhằm đạt được mục đích này, trong một số phương án, cỡ hạt lớn thu được của tinh thể 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) có thể được tạo ra bằng quy trình kết tủa nhiệt độ cao. Ngoài ra, trong các phương án trong đó axit được sử dụng để tạo ra axit tự do từ muối, đã phát hiện ra rằng việc tăng tốc độ mà tại đó hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào axit ảnh hưởng đến cỡ hạt và làm cho hạt lớn hơn. Do vậy, trong một số phương án, hỗn hợp phản ứng có thể được cho tiếp xúc với dung dịch axit nhanh nhất có thể, sao cho có sự tiếp xúc gần như ngay lập tức với dung dịch axit. Trong phương pháp thông thường, hỗn hợp phản ứng được cho tiếp xúc với dung dịch axit chậm hơn, bởi vì dung dịch axit được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và do đó hỗn hợp phản ứng có thể không tiếp xúc với dung dịch axit cho đến sau khi bổ sung dung dịch axit, làm cho cỡ hạt nhỏ hơn nhiều. Đã phát hiện ra rằng bước đảo chiều, tức là, bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch axit, sẽ cho phép hỗn hợp phản ứng tiếp xúc hiệu quả ngay lập tức với axit trong quá trình đưa hỗn hợp phản ứng vào dung dịch axit, dẫn đến nguyên liệu có cỡ hạt lớn hơn. Do vậy, theo một số phương án, sự tiếp xúc ngay lập tức được tạo ra bằng cách bổ sung hỗn hợp phản ứng vào dung dịch axit. Hỗn hợp phản ứng có thể được bơm vào dung dịch axit theo thời gian, ví dụ, trong một vài giờ, như 1-4 giờ.

Theo một số phương án, dung dịch chứa etanol hoặc THF trong nước của TR-701FA có thể được điều chế bằng cách bổ sung dung dịch natri bicacbonat, ví dụ, dung



dịch 2-10% theo khối lượng, như dung dịch 5%. Theo một số phương án, dung dịch này có thể được bổ sung vào dung dịch axit trong nước và etanol hoặc THF để tạo ra axit tự do. Theo một số phương án, có thể sử dụng khoảng 0,5-10, khoảng 1,5-3,0, hoặc khoảng 2,2 đương lượng của HCl 1M. Ngoài ra, trong một số phương án, cũng có thể sử dụng khoảng 1-10 thể tích, khoảng 2-6 thể tích, hoặc khoảng 4 thể tích của etanol. THF cũng có thể được sử dụng. Theo một số phương án, dung dịch chứa axit clohydric và etanol có thể được duy trì ở khoảng 40-100°C, khoảng 60-70°C, hoặc khoảng từ 65 đến 70°C. Axit và rượu có thể được điều chỉnh. TR-701FA được kết tinh trong quá trình bổ sung này với lượng hạt mịn giảm trong sản phẩm so với phương pháp được bộc lộ trước đó.

Theo một số phương án, etanol hoặc THF ngăn axit tự do khỏi sự keo hóa trong quy trình.

Sự phân bố cỡ hạt thông thường được đo bằng cách sử dụng máy phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze, tức là máy Malvern Mastersizer. D10 ( $\mu\text{m}$ ) thể hiện đường kính dưới ngưỡng này chiếm 10% tổng thể tích hạt. D50 ( $\mu\text{m}$ ) thể hiện đường kính trung bình khối. D90 ( $\mu\text{m}$ ) thể hiện đường kính dưới ngưỡng này chiếm 90% tổng thể tích hạt.

Theo một số phương án, khi cỡ hạt không được kiểm soát, 10% tổng thể tích hạt có thể có đường kính nhỏ hơn khoảng 0,28  $\mu\text{m}$ , đường kính trung bình khối có thể là khoảng 0,79  $\mu\text{m}$ , và 90% tổng thể tích hạt có thể có đường kính nhỏ hơn khoảng 0,44  $\mu\text{m}$ . Bằng cách điều chỉnh (làm tăng) cỡ hạt sử dụng các phương pháp đã bộc lộ trong bản mô tả này, các hạt nhìn chung là lớn hơn đáng kể.

Theo một số phương án, khi cỡ hạt được kiểm soát bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này để làm tăng cỡ hạt, 10% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường bằng ít nhất khoảng 0,5  $\mu\text{m}$ , và/hoặc đường kính trung bình khối có thể là ít nhất khoảng 1,0  $\mu\text{m}$ , và/hoặc 90% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường bằng ít nhất khoảng 45  $\mu\text{m}$ . Theo một số phương án, khi cỡ hạt được điều chỉnh (để làm tăng cỡ hạt), 10%

tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường bằng khoảng 0,5-10  $\mu\text{m}$ , như khoảng 1-5  $\mu\text{m}$ . Ví dụ, khi cỡ hạt được điều chỉnh (để làm tăng cỡ hạt), 10% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường bằng khoảng 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, hoặc 10,0  $\mu\text{m}$ .

Theo một số phương án, khi cỡ hạt được điều chỉnh (để làm tăng cỡ hạt), đường kính trung bình khối có thể là lớn hơn khoảng 1,0  $\mu\text{m}$ , và có đường kính trung bình khối theo tiêu chuẩn thông thường bằng khoảng 1-44  $\mu\text{m}$ , khoảng 1-40  $\mu\text{m}$ , khoảng 10-35  $\mu\text{m}$ , khoảng 20-30  $\mu\text{m}$ , hoặc khoảng 25-29  $\mu\text{m}$ , như khoảng 27  $\mu\text{m}$ . Theo một số phương án, khi cỡ hạt được điều chỉnh để làm tăng cỡ hạt, đường kính trung bình khối theo tiêu chuẩn thông thường có thể là khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, hoặc 44  $\mu\text{m}$ . Ví dụ, đường kính trung bình khối theo tiêu chuẩn thông thường có thể là khoảng 25, 25,1, 25,2, 25,3, 25,4, 25,5, 25,6, 25,7, 25,8, 25,9, 26, 26,1, 26,2, 26,3, 26,4, 26,5, 26,6, 26,7, 26,8, 26,9, 27, 27,1, 27,2, 27,3, 27,4, 27,5, 27,6, 27,7, 27,8, 27,9, 28, 28,1, 28,2, 28,3, 28,4, 28,5, 28,6, 28,7, 28,8, 28,9, hoặc 29  $\mu\text{m}$ .

Theo một số phương án, khi cỡ hạt được điều chỉnh (để làm tăng cỡ hạt), 90% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường ít nhất bằng khoảng 45  $\mu\text{m}$  như khoảng 45-100, khoảng 45-80, khoảng 55-75, hoặc khoảng 64-68 như khoảng 66. Theo một số phương án, khi cỡ hạt được điều chỉnh, 90% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo tiêu chuẩn thông thường bằng khoảng 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, hoặc 100  $\mu\text{m}$ . Ví dụ, 90% tổng thể tích hạt có thể có đường kính theo

tiêu chuẩn thông thường bằng khoảng 64, 64,1, 64,2, 64,3, 64,4, 64,5, 64,6, 64,7, 64,8, 64,9, 65, 65,1, 65,2, 65,3, 65,4, 65,5, 65,6, 65,7, 65,8, 65,9, 66, 66,1, 66,2, 66,3, 66,4, 66,5, 66,6, 66,7, 66,8, 66,9, 67, 67,1, 67,2, 67,3, 67,4, 67,5, 67,6, 67,7, 67,8, 67,9, hoặc 68  $\mu\text{m}$ .

Axit tự do dạng tinh thể 1 ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ) có thể là khác biệt ở chỗ có FT-Raman ví dụ như được thể hiện trên Fig. 1, và nhiễu xạ bột tia X ví dụ như được thể hiện trên Fig. 2, có dữ liệu số tương ứng như được thể hiện lần lượt trong bảng 1 và bảng 2. Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 và Fig. 6 lần lượt thể hiện các ví dụ về biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phổ  $^1\text{H}$  NMR dung dịch, biểu đồ TG-FTIR, và hình thái hấp thụ hơi động lực (DVS) của tinh thể 1 ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ ).

Bảng 1: Dữ liệu quang phổ FT-Raman đối với axit tự do dạng tinh thể 1 ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ )

| Số sóng (cm-1) | Cường độ tuyệt đối |
|----------------|--------------------|
| 1612,9         | 2,57               |
| 1579,0         | 0,38               |
| 1521,3         | 0,25               |
| 1455,8         | 0,26               |
| 1404,9         | 0,39               |
| 1324,4         | 0,82               |
| 1274,7         | 0,24               |
| 1149,9         | 0,17               |
| 1018,3         | 0,22               |

Bảng 2: Dữ liệu nhiễu xạ mẫu bột tia X đối với axit tự do dạng tinh thể 1 ( $\text{R} = \text{PO}(\text{OH})_2$ )

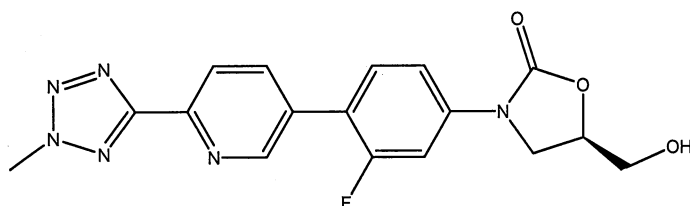
| Góc 2 Theta/ $^\circ$ | Cường độ / % |
|-----------------------|--------------|
| 10,6                  | 17           |
| 13,7                  | 6            |
| 13,9                  | 8            |

|      |     |
|------|-----|
| 14,7 | 38  |
| 15,2 | 28  |
| 15,4 | 28  |
| 15,7 | 16  |
| 16,6 | 65  |
| 17,1 | 10  |
| 19,2 | 19  |
| 20,3 | 100 |
| 21,4 | 25  |
| 22,4 | 23  |
| 23,2 | 8   |
| 23,6 | 7   |
| 24,7 | 29  |
| 25,3 | 14  |
| 25,9 | 8   |
| 26,8 | 82  |
| 28,2 | 44  |
| 28,4 | 24  |
| 29,0 | 8   |
| 30,3 | 8   |
| 30,8 | 11  |
| 31,0 | 13  |
| 31,9 | 8   |
| 33,5 | 17  |
| 34,7 | 7   |

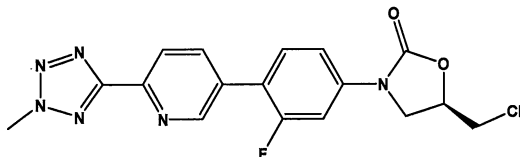
Theo một số phương án, các đỉnh phân biệt của axit tự do dạng tinh thể gồm các đỉnh sau: 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8°, và 28,2°.

Theo các phương án khác, các đỉnh phân biệt của axit tự do dạng tinh thể gồm các đỉnh sau: 10,6°, 13,9°, 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8°, và 28,2°.

Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể gồm các tạp chất có mặt với lượng nhỏ hơn 1% axit tự do dạng tinh thể tinh khiết. Các tạp chất này bao gồm:



tức là, 5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-5-hydroxymetyl-1,3-oxazolidin-2-on ("TR-700") và/hoặc



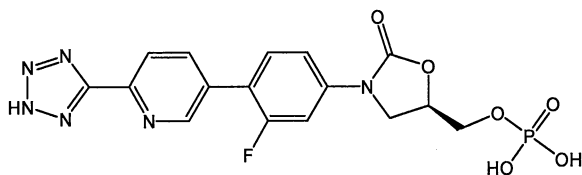
tức là, (R)-5-(clometyl)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)oxazolidin-2-on ("tạp chất clo").

Trong nguyên liệu được sản xuất thông thường có các tạp chất được xác định bằng cách sử dụng HPLC trong ví dụ 15, ít nhất 2% khối lượng tạp chất clo có mặt. Trong axit tự do dạng tinh thể tinh khiết được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và các phương pháp kết tinh bộc lộ trong bản mô tả này, tạp chất clo có mặt với lượng ít hơn khoảng 1% khối lượng, như ít hơn khoảng 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, hoặc 0,1% khối lượng của axit tự do dạng tinh thể. Theo một

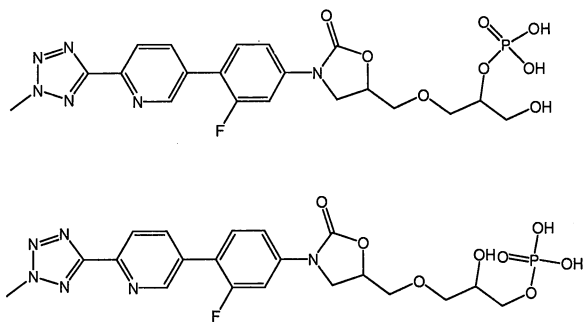
số phương án, tạp chất clo có thể được làm giảm xuống thấp hơn 0,1% khối lượng, như, ít hơn khoảng 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, hoặc 0,01% khối lượng axit tự do dạng tinh thể. Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể tinh khiết gần như không chứa tạp chất clo.

Trong nguyên liệu được sản xuất thông thường có các tạp chất được xác định bằng cách sử dụng HPLC trong ví dụ 15, ít nhất khoảng 1% khối lượng tạp chất TR-700 có mặt. Trong axit tự do dạng tinh thể tinh khiết được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và các phương pháp kết tinh bộc lộ trong bản mô tả này, tạp chất TR-700 có mặt với lượng ít hơn khoảng 1% khối lượng. Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể chứa ít hơn khoảng 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, hoặc 0,1% khối lượng tạp chất TR-700. Theo một số phương án, axit tự do dạng tinh thể gần như không chứa tạp chất TR-700.

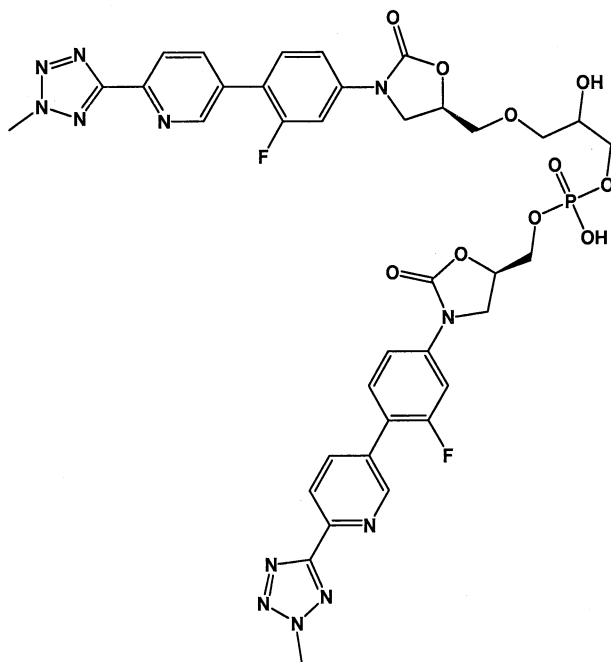
Ngoài ra, axit tự do dạng tinh thể tinh khiết được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và các phương pháp kết tinh bộc lộ trong bản mô tả này, cũng có thể được phân biệt với axit tự do dạng tinh thể được sản xuất thông thường nhờ sự có mặt của hợp chất sau đây. Ví dụ, các tạp chất sau đây không được tìm thấy ở mẫu axit tự do dạng tinh thể được sản xuất thông thường như được thể hiện trong ví dụ 15:



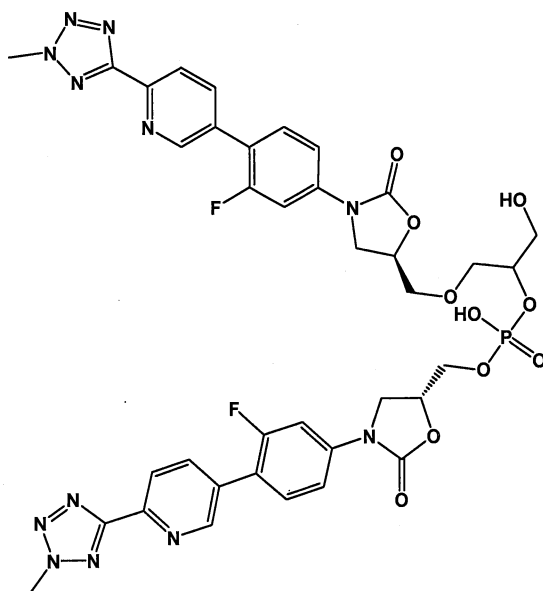
(dưới đây gọi là "des-methyl TR-701"), tức là dihydro ((5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-yl)methyl phosphat;



(dưới đây gọi là “tạp chất alkyl hóa-phosphoryl hoá quá mức”), tức là 51-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methoxy)-3-hydroxypropan-2-yl dihydro phosphat và, 3-((3-(3-fluoro-4-(6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methoxy)-2-hydroxypropyl dihydro phosphat;



(dưới đây gọi là “một trong số các di este OA-700 hỗn hợp”), tức là 3-[[[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methoxy}-2-hydroxypropyl [(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl hydro phosphat; và/hoặc



(dưới đây gọi là “dạng khác của di este OA-700 hỗn hợp”), tức là 2-{[(5R)-3-{3-flo-4-[6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-1-hydroxyetyl [(5R)-3-{3-flo-4-[6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl hydro phosphat.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ rằng các biến thể được thể đồng vị khác nhau (thông qua, ví dụ, việc thể đơteri cho hydro,  $^{13}\text{C}$  cho cacbon,  $^{15}\text{N}$  cho nitơ, hoặc  $^{32}\text{P}$  cho phospho) cũng có thể được tạo ra dễ dàng. Tất cả các biến thể này đều nằm trong phạm vi của bản mô tả này.

Theo các phương án khác nhau, axit tự do dạng tinh thể tinh khiết bậc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng riêng, kết hợp với hợp chất khác bậc lộ trong bản mô tả này, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất khác trong trị liệu như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, chất mang bổ sung, chất pha loãng, tá dược, chất làm trơn, chất huyền phù, chất tạo màng, và các chất trợ bao, hoặc dạng kết hợp của chúng; và chế phẩm bậc lộ trong bản mô tả này. Chất mang hoặc chất pha loãng bổ sung có thể chấp nhận được để sử dụng trong trị liệu là đã biết trong lĩnh



vực dược, và được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Chất bảo quản, chất ổn định, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, hương liệu, và chất tương tự có thể được đưa vào dược phẩm. Ví dụ, natri benzoat, axit ascorbic và este của axit p-hydroxybenzoic có thể được bổ sung làm chất bảo quản. Ngoài ra, chất chống oxy hóa và chất tạo huyền phù có thể được sử dụng. Theo các phương án khác nhau, các rượu, este, rượu béo được sulfat hóa, và dạng tương tự có thể được sử dụng làm chất hoạt động bề mặt; sucroza, glucoza, lactoza, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, xenluloza được kết tinh, manitol, silicat khan nhẹ, magie aluminat, magie metasilicat aluminat, nhôm silicat tổng hợp, canxi cacbonat, natri axit cacbonat, canxi hydro phosphat, canxi carboxymetyl xenluloza, và dạng tương tự có thể được sử dụng làm tá dược; magie stearat, bột đá talc, dầu đông cứng và dạng tương tự có thể được sử dụng làm chất làm trơn; dầu dừa, dầu ôliu, dầu vừng, dầu lạc, đậu tương có thể được sử dụng làm chất huyền phù hoặc chất bôi trơn; xenluloza axetat phtalat là dẫn xuất của cacbonhydrat như xenluloza hoặc đường, hoặc metylaxetat-metacrylat copolyme là dẫn xuất của polyvinyl có thể được sử dụng làm chất huyền phù; và chất hoá dẻo như este phtalat và dạng tương tự có thể được sử dụng làm chất huyền phù.

Thuật ngữ “dược phẩm” đề cập đến hỗn hợp của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này với các thành phần hóa học khác, như chất pha loãng hoặc chất mang bổ sung. Dược phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất cho cơ thể. Nhiều kỹ thuật dùng dược phẩm đã có trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dùng qua đường miệng, tiêm, sol khí, ngoài đường tiêu hóa, và tại chỗ. Dược phẩm cũng có thể thu được bằng cách cho axit tự do phản ứng với cơ các bazơ vô cơ hoặc hữu như natri hydroxit hoặc magie hydroxit. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các muối dược dụng của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ như được tạo thành *tại chỗ* trong quá trình sản xuất dạng bào chế tĩnh mạch). Theo một số phương án, natri hydroxit được sử dụng để điều chế bột dược làm khô lạnh, dạng bào chế này bao gồm muối của axit tự do, mà được sản xuất *tại chỗ*.

Thuật ngữ “chất mang” đề cập đến hợp chất hóa học mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc kết hợp hợp chất vào các tế bào hoặc mô.

Thuật ngữ “chất pha loãng” đề cập đến hợp chất hóa học được pha loãng trong nước mà sẽ hòa tan chế phẩm mong muốn cũng như làm ổn định dạng có hoạt tính sinh học của hợp chất. Các muối được hòa tan trong dung dịch đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực này. Dung dịch đệm thường được sử dụng là nước muối đệm phosphat bởi vì nó bắt trước các điều kiện muối của máu người. Vì các muối đệm có thể điều chỉnh độ pH của dung dịch ở các nồng độ thấp, nên chất pha loãng đệm hiếm khi làm thay đổi hoạt tính sinh học của hợp chất. Trong bản mô tả này, “tá dược” đề cập đến chất trợ được bổ sung vào chế phẩm để tạo ra, mà không giới hạn ở, khối lớn, độ đặc, độ ổn định, khả năng liên kết, khả năng bôi trơn, khả năng gây rã, v.v., cho chế phẩm. “Chất pha loãng” là một loại tá dược.

Thuật ngữ “có thể chấp nhận được về mặt sinh lý” đề cập đến chất mang hoặc chất pha loãng mà không phá hủy hoạt tính sinh học và các tính chất của hợp chất.

Dược chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng cho bệnh nhân, hoặc dùng trong dược phẩm trong đó chúng được trộn với các hoạt chất khác, như trong liệu pháp kết hợp, hoặc (các) chất mang hoặc tá dược thích hợp. Kỹ thuật bào chế và sử dụng hợp chất có thể được tìm thấy ở tài liệu “Remington’s Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990.

Các đường dùng thích hợp có thể, ví dụ, bao gồm dùng qua đường miệng, trực tràng, qua niêm mạc, tại chỗ, hoặc trong ruột; phân phối ngoài đường tiêu hóa, bao gồm tiêm trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, trong tủy sống, cũng như là tiêm trong não tủy, trực tiếp trong tâm thất, trong màng bụng (IP), qua mũi, hoặc trong mắt. Hợp chất cũng có thể được dùng ở dạng liều giải phóng kéo dài hoặc được kiểm soát, bao gồm thuốc tiêm tác dụng chậm, bơm thẩm lọc, viên tròn, miếng dán da (bao gồm điện chuyển), và dạng tương tự, để sử dụng kéo dài và/hoặc được định thời gian, được tạo xung ở tốc độ định trước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo cách đã biết, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền mịn, nhũ hoá, bao nang, bẫy hoạt chất hoặc tạo viên nén thông thường.

Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường bất kỳ bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý gồm các tá dược và chất bổ trợ tạo thuận lợi cho việc xử lý hoạt chất thành chế phẩm mà có thể được sử dụng trong dược phẩm. Dạng bào chế phù hợp là tùy thuộc vào đường dùng thuốc được chọn. Kỹ thuật, chất pha loãng, chất mang, và tá dược đã biết bất kỳ có thể được sử dụng khi thích hợp và như được hiểu trong lĩnh vực này; ví dụ, trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, nêu trên.

Chất tiêm có thể được điều chế ở dạng thông thường, là dung dịch lỏng hoặc huyền phù, dạng rắn thích hợp cho dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng trước khi tiêm, hoặc là nhũ tương. Các tá dược thích hợp là, ví dụ, nước, nước muối, dextroza, manitol, lactoza, lexitin, albumin, natri glutamat, xystein hydroclorua, và chất tương tự. Ngoài ra, nếu muốn, dược phẩm tiêm được có thể chứa lượng nhỏ các chất bổ trợ không độc, như chất làm ẩm, chất đệm pH, và chất tương tự. Chất đệm thích hợp về mặt sinh lý bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc chất đệm nước muối sinh lý. Nếu muốn, chế phẩm tăng cường mức độ hấp thu có thể được sử dụng.

Để sử dụng qua niêm mạc, các chất thấm thích hợp để thấm qua hàng rào có thể được sử dụng trong dạng bào chế.

Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm liều cao hoặc truyền liên tục, bao gồm dung dịch nước của hoạt chất ở dạng tan trong nước. Ngoài ra, thể huyền phù của hoạt chất có thể được điều chế dưới dạng thể huyền phù tiêm có dầu thích hợp. Thể huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy ý, huyền phù còn có thể chứa chất ổn định thích hợp hoặc chất làm tăng độ tan của hợp chất để cho phép điều chế dung dịch có độ đậm đặc cao. Chế phẩm để tiêm có thể có mặt ở dạng

liều đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong vật chứa đa liều, với chất bảo quản bổ sung. Chế phẩm có thể có các dạng như thể huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa chất bào chế phẩm như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể ở dạng bột để kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước không chứa chất gây sốt vô trùng, trước khi sử dụng.

Để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể được bào chế dễ dàng bằng cách kết hợp các chế phẩm mong muốn với chất mang được dụng đã biết trong lĩnh vực này. Các chất mang này, mà có thể được sử dụng cùng với chất mang polyme cation, làm cho chế phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng viên nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, gel, sirô, bùn nhão, thể huyền phù và dạng tương tự, để bệnh nhân cần điều trị uống qua đường miệng. Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp hoạt chất với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp hạt, sau khi bổ sung chất hỗ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bao đường. Các tá dược thích hợp là, cụ thể là, chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gồm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP), ví dụ Povidon. Nếu muốn, chất gây rã có thể được bổ sung, như polyvinylpyrrolidon liên kết ngang (ví dụ Crospovidon), aga, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng như natri alginat. Lõi viên bao đường được đề xuất với chất bao thích hợp. Nhằm đạt được mục đích này, dung dịch đường cô đặc có thể được sử dụng, có thể tùy ý chứa gồm arabic, bột đá talc, polyvinyl pyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch phủ, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Thuốc nhuộm hoặc chất tạo màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc chất bao viên bao đường để đồng nhất hoặc để xác định đặc điểm các dạng kết hợp khác nhau của liều lượng hoạt chất. Nhằm đạt được mục đích này, dung dịch đường được cô có thể được sử dụng, mà có thể tùy ý có chứa gồm arabic, bột đá talc, polyvinyl pyrrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol,

và/hoặc titan dioxit, dung dịch phủ, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi. Thuốc nhuộm hoặc chất tạo màu có thể được bổ sung vào chất bao viên nén hoặc viên bao đường để đồng nhất hoặc để xác định đặc điểm các dạng kết hợp khác nhau của liều hoạt chất.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang cứng (push-fit capsule) được làm bằng gelatin, cũng như viên nang mềm, kín được làm bằng gelatin và chất hoá dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang cứng có thể có chứa hoạt chất kết hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất bôi trơn như bột đá talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất ổn định. Trong viên nang mềm, hoạt chất có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong các chất lỏng thích hợp, như các dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất ổn định có thể được bổ sung. Tất cả các dạng bào chế để dùng qua đường miệng cần ở dạng liều thích hợp cho đường dùng này.

Để sử dụng qua má, chế phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường.

Để dùng bằng cách hít, chế phẩm có thể được phân phối một cách thuận lợi ở dạng thể hiện xịt sol khí từ bao gói nén hoặc máy khí dung, bằng cách sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí nén, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách bố trí van để phân phối lượng đo được. Viên nang và vỏ chứa của, ví dụ, gelatin để sử dụng trong máy xông hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và bột bazơ thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Cũng bộc lộ trong bản mô tả này là các dược phẩm khác nhau đã biết trong lĩnh vực dược cho các cách dùng bao gồm phân phối trong mắt, qua mũi, và trong tai. Các chất thấm thích hợp cho các cách dùng này thường đã biết trong lĩnh vực này. Các dạng bào chế dược phẩm thích hợp này là thông thường nhất và tốt hơn là được bào chế vô trùng, đẳng trương và được đệm để ổn định và tiện lợi. Dược phẩm để phân phối qua mũi cũng có thể bao gồm thuốc nhỏ và thuốc xịt thường được điều chế để mô

phòng theo nhiều khía cạnh sự tiết ở mũi để đảm bảo duy trì của hoạt động mao bình thường. Như được bộc lộ trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các dạng bào chế thích hợp là thông thường nhất và tốt hơn là dạng bào chế đẳng trương, được đệm nhẹ để duy trì độ pH từ 5,5 đến 6,5, và thông thường nhất và tốt hơn là bao gồm chất bảo quản kháng khuẩn và chất ổn định thuốc thích hợp. Dạng bào chế được phẩm để phân phối trong tai bao gồm thể huyền phù và thuốc mỡ để sử dụng tại chỗ trong tai. Dung môi thông thường cho dạng bào chế dùng cho tai này bao gồm glyxerin và nước.

Chế phẩm cũng có thể được bào chế trong chế phẩm trực tràng như các thuốc đạn hoặc dung dịch thụt rửa, ví dụ, chứa bazơ đạn thông thường như bơ cacao hoặc glyxerit khác.

Ngoài các dạng bào chế được mô tả trên đây, chế phẩm cũng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm tác dụng chậm. Dạng bào chế hoạt động kéo dài này có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do vậy, ví dụ, hợp chất có thể được bào chế bằng nguyên liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ, dưới dạng nhũ tương trong dầu có thể chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan, ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Đối với hợp chất kỵ nước, chất mang được thích hợp có thể là hệ đồng dung môi gồm rượu benzylic, chất hoạt động bề mặt không phân cực, polyme hữu cơ có thể trộn lẫn với nước, và pha nước. Hệ đồng dung môi thông thường được sử dụng là hệ đồng dung môi VPD, là dung dịch chứa 3% khối lượng/thể tích rượu benzylic, 8% khối lượng/thể tích chất hoạt động bề mặt không phân cực Polysorbat 80™, và 65% khối lượng/thể tích polyetylen glycol 300, được điều chế theo thể tích trong etanol nguyên chất. Đương nhiên, tỷ lệ của hệ đồng dung môi có thể thay đổi đáng kể mà không phá huỷ tính chất tan và độc tính của hệ. Hơn nữa, tính đồng nhất của các thành phần đồng dung môi có thể thay đổi: ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không phân cực độc tính thấp khác có thể được sử dụng thay cho POLYSORBAT 80™; kích thước đoạn

polyetylen glycol có thể thay đổi; các polyme tương thích sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ, polyvinyl pyrrolidon; và đường hoặc polysacarit khác có thể thay thế cho dextroza.

Hợp chất trị liệu như được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Việc điều trị nhiễm khuẩn cũng có thể bao gồm bước sử dụng phòng ngừa hợp chất trị liệu để ngăn ngừa nhiễm khuẩn hoặc sự lan rộng của nhiễm khuẩn ở đối tượng có nguy cơ nhiễm khuẩn, như đối tượng tiếp nhận hoặc sắp trải qua phẫu thuật, đối tượng tổn thương miễn dịch, hoặc nói cách khác là đối tượng có nguy cơ nhiễm khuẩn nếu không dùng hợp chất để điều trị. Các hợp chất này thể hiện hoạt tính ức chế chống lại phổ rộng của vi khuẩn, chống lại *Staphylococcus aureus* kháng methixilin (MRSA) và Enterococci kháng vancomyxin (VRE) và có hoạt tính kháng sinh tương đối tốt ở nồng độ tương đối thấp của chúng hoặc in vivo. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể sử dụng hoạt tính kháng khuẩn tiềm năng chống lại các tác nhân gây bệnh ở người và động vật khác nhau, bao gồm vi khuẩn Gram dương như Staphylococci, Enterococci và Streptococci, vi sinh vật kỵ khí như Bacteroides và Clostridia, và vi sinh vật kháng axit như *Mycobacterium tuberculosis* và *Mycobacterium avium*. Theo một phương án, chứng nhiễm khuẩn mà có thể được điều trị hoặc được cải thiện là MRSA.

Chế phẩm hoặc dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng cho đối tượng theo cách thích hợp bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về các phương pháp dùng bao gồm, trong số các phương pháp khác, (a) dùng qua đường miệng, mà cách dùng bao gồm dùng ở dạng viên nang, viên nén, hạt, xit, sirô, hoặc các dạng khác; (b) dùng không qua đường miệng như trực tràng, âm đạo, trong niệu đạo, trong mắt, qua mũi, hoặc trong tai, cách dùng này bao gồm dùng ở dạng huyền phù trong nước, chế phẩm dầu hoặc dạng tương tự hoặc ở dạng nhỏ giọt, xit, viên đạn, sáp, thuốc mỡ hoặc dạng tương tự; (c) dùng qua đường tiêm, dưới da, trong màng bụng (IP), trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, trong ổ mắt, trong nang, trong cột sống, trong xương ức, hoặc dạng tương tự, bao gồm phân phối bơm tiêm; cũng như (d) dùng tại chỗ; như được cho

là thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để đưa hoạt chất tiếp xúc với mô sống.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng bao gồm dược phẩm trong đó hoạt chất được chứa ở lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự định của nó. Lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này cần phải là liều phụ thuộc vào đường dùng thuốc, loại động vật, bao gồm người, cần điều trị, và tính chất vật lý của động vật cụ thể được xem xét. Liều có thể được biến đổi để đạt được tác dụng mong muốn, nhưng phụ thuộc vào các yếu tố như cân nặng, chế độ ăn uống, thuốc sử dụng đồng thời và các yếu tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực y học nhận ra. Cụ thể hơn, lượng hữu hiệu để trị liệu nghĩa là lượng hợp chất hữu hiệu để ngăn ngừa, làm thuyên giảm hoặc làm cải thiện triệu chứng của bệnh hoặc kéo dài sự sống của đối tượng được điều trị. Việc xác định lượng hữu hiệu để trị liệu nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, đặc biệt là nhờ sự bộc lộ chi tiết nêu trong bản mô tả này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ rằng, liều hữu dụng *in vivo* được dùng và cách dùng cụ thể sẽ thay đổi tùy thuộc vào độ tuổi, cân nặng và loài động vật có vú được điều trị, hợp chất cụ thể được sử dụng, và việc sử dụng cụ thể mà các hợp chất này được sử dụng. Việc xác định mức liều hữu hiệu, là mức liều cần để đạt được kết quả mong muốn, có thể được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các phương pháp dược lý thông thường. Thông thường, ứng dụng lâm sàng của sản phẩm ở người được bắt đầu ở mức liều thấp, với mức liều được tăng lên cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Theo cách khác, các nghiên cứu *in vitro* chấp nhận được có thể được sử dụng để thiết lập liều hữu dụng và đường dùng của dược phẩm được nhận biết bằng các phương pháp hiện có bằng cách sử dụng các phương pháp dược lý được thiết lập.

Trong nghiên cứu động vật không phải người, việc sử dụng của sản phẩm tiềm năng được bắt đầu ở mức liều cao hơn, với liều được giảm xuống cho đến khi không còn đạt được tác dụng mong muốn, tác dụng phụ bất lợi biến mất. Liều này có thể nằm



trong giới hạn rộng, tùy thuộc vào tác dụng mong muốn và chỉ định điều trị. Thông thường, liều có thể là khoảng 10 microgram/kg đến khoảng 100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là khoảng 100 microgram/kg đến khoảng 10 mg/kg thể trọng. Theo cách khác, liều có thể được dựa trên và được tính toán dựa trên diện tích bề mặt của bệnh nhân, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Công thức bào chế chính xác, đường dùng và liều lượng của dược phẩm theo sáng chế có thể được chọn bởi thầy thuốc cụ thể xét theo tình trạng của bệnh nhân. (Ví dụ xem tài liệu Fingl et al. 1975, trong “The Pharmaceutical Basis of Therapeutics”, tham khảo cụ thể ở Ch. 1, p. 1). Thông thường, khoảng liều của dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể từ khoảng 0,5 mg/kg đến khoảng 1000 mg/kg thể trọng bệnh nhân. Liều có thể là liều đơn hoặc một dãy hai hoặc nhiều liều được cấp trong khoảng một hoặc nhiều ngày, khi bệnh nhân cần. Trong trường hợp nếu liều hợp chất dùng cho người được thiết lập đối với ít nhất một số điều kiện, thì sáng chế sẽ sử dụng cùng liều lượng, hoặc liều lượng khoảng từ 0,1% đến khoảng 500%, tốt hơn nữa nếu là từ khoảng 25% đến khoảng 250% của liều dùng cho người được thiết lập. Khi không có liều dùng cho người được thiết lập, như trường hợp dược phẩm được phát hiện mới, liều dùng cho người thích hợp có thể được suy ra từ các giá trị ED<sub>50</sub> hoặc ID<sub>50</sub>, hoặc các giá trị thích hợp khác bắt nguồn từ các nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, như được định lượng bởi các nghiên cứu độc tính và nghiên cứu hiệu quả ở động vật.

Cần lưu ý rằng bác sĩ điều trị sẽ biết làm thế nào và khi nào để kết thúc, làm gián đoạn, hoặc điều chỉnh việc dùng do độc tính hoặc loạn chức năng cơ quan. Ngược lại, bác sĩ điều trị cũng sẽ biết điều chỉnh việc điều trị đến mức cao hơn nếu đáp ứng lâm sàng không thỏa đáng (ngăn ngừa độc tính). Mức độ liều dùng trong việc quản lý rối loạn quan tâm thay đổi theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được điều trị và đường dùng thuốc. Mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh có thể, ví dụ, được đánh giá, một phần, bằng phương pháp đánh giá triệu chứng tiêu chuẩn. Ngoài ra, liều lượng và có thể là tần suất liều lượng cũng sẽ thay đổi theo độ tuổi, thể trọng, và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể. Chương trình so sánh với phương pháp thảo luận trên đây có thể được sử dụng trong y học thú y.

Mặc dù liều lượng chính xác được xác định trên cơ sở thuốc-so với-thuốc, nhưng trong hầu hết các trường hợp, một số điều khái quát liên quan đến liều lượng có thể được tạo ra. Chế độ liều hàng ngày cho người trưởng thành có thể là, ví dụ, liều dùng qua đường miệng chứa khoảng 0,1 mg đến 2000 mg mỗi hoạt chất, tốt hơn là từ khoảng 1 mg đến khoảng 500 mg, ví dụ từ 5 mg đến 200 mg. Theo các phương án khác, liều dùng qua đường tĩnh mạch, dưới da, hoặc trong cơ chứa khoảng 0,01 mg đến khoảng 100 mg mỗi hoạt chất, tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 60 mg, ví dụ từ khoảng 1 đến khoảng 40 mg được sử dụng. Trong trường hợp sử dụng muối được dùng, liều lượng có thể được tính toán như bazơ tự do. Theo một số phương án, chế phẩm được dùng 1 đến 4 lần một ngày. Theo cách khác, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch liên tục, tốt hơn là ở liều lên đến khoảng 1000 mg mỗi hoạt chất mỗi ngày. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng, trong các trường hợp nhất định có thể cần sử dụng hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này với lượng vượt quá, hoặc thậm chí vượt xa, khoảng liều được ưu tiên nêu trên để điều trị hiệu quả và tích cực bệnh xâm nhập hoặc chứng nhiễm khuẩn cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong thời gian trị liệu liên tục, ví dụ trong một tuần hoặc lâu hơn, hoặc hàng tháng hoặc hàng năm.

Lượng và khoảng cách liều có thể được điều chỉnh riêng biệt để tạo ra hàm lượng gốc hoạt tính trong huyết tương đủ để duy trì tác dụng điều biến, hoặc nồng độ hữu hiệu tối thiểu (MEC). MEC sẽ thay đổi đối với mỗi hợp chất nhưng có thể được ước tính từ dữ liệu in vitro. Liều lượng cần thiết để đạt được MEC phụ thuộc vào tính chất riêng biệt và đường dùng thuốc. Tuy nhiên, thử nghiệm HPLC hoặc thử nghiệm sinh học có thể được sử dụng để xác định các nồng độ trong huyết tương.

Khoảng cách liều cũng có thể được xác định bằng cách sử dụng giá trị MEC. Chế phẩm cần được dùng bằng cách sử dụng chế độ mà duy trì hàm lượng trong huyết tương ở cao hơn giá trị MEC trong 10-90% thời gian, tốt hơn là từ 30 đến 90% và tốt nhất là từ 50 đến 90%.

Trong trường hợp sử dụng cục bộ hoặc mức độ hấp thụ chọn lọc, nồng độ cục bộ hữu hiệu của thuốc có thể không liên quan tới nồng độ trong huyết tương.

Lượng chế phẩm được dùng có thể phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, cân nặng của đối tượng, mức độ nghiêm trọng của chứng nhiễm khuẩn, cách dùng và đánh giá của bác sĩ kê đơn.

Chế phẩm bột lợ trong bản mô tả này có thể được đánh giá về hiệu quả và độc tính bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Ví dụ, độc tính của hợp chất có thể được thiết lập bằng cách xác định độc tính *in vitro* đối với dòng tế bào, như dòng tế bào của động vật có vú, và tốt hơn là dòng tế bào của người. Kết quả của các nghiên cứu này thường dự đoán độc tính ở động vật, như động vật có vú, hoặc cụ thể hơn là người. Theo cách khác, độc tính của hợp chất cụ thể ở mẫu động vật, như chuột nhắt, chuột cống, thỏ, hoặc khỉ, có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Hiệu quả của hợp chất cụ thể có thể được thiết lập bằng cách sử dụng một số phương pháp được công nhận, như phương pháp *in vitro*, mẫu động vật, hoặc thử nghiệm lâm sàng ở người. Mẫu *in vitro* được công nhận có ở gần như mọi nhóm tình trạng bệnh. Tương tự, mẫu động vật chấp nhận được có thể được sử dụng để thiết lập hiệu quả của các hóa chất để điều trị các tình trạng bệnh này. Khi chọn mẫu để xác định hiệu quả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể được định hướng bởi tình trạng kỹ thuật để lựa chọn mẫu, liều lượng, và đường dùng thuốc, và chế độ thích hợp. Tất nhiên, thử nghiệm lâm sàng ở người cũng có thể được sử dụng để xác định hiệu quả của hợp chất ở người.

Nếu muốn, các chế phẩm có thể, có mặt trong gói hoặc dụng cụ phân phối mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hoạt chất. Gói có thể, ví dụ, gồm kim loại hoặc lá chất dẻo, như gói dạng vôi. Gói hoặc dụng cụ phân phối có thể đi kèm với hướng dẫn sử dụng thuốc. Gói hoặc dụng cụ phân phối cũng có thể kèm theo lưu ý có liên quan đến vật chứa ở dạng được quy định bởi cơ quan nhà nước điều chỉnh về việc sản xuất, sử dụng, hoặc bán được phẩm, mà lưu ý này thể hiện sự chấp thuận của cơ quan nhà nước về dạng thuốc để dùng cho người hoặc thú y. Lưu ý này, ví dụ, có

thể là nhãn được phê chuẩn bởi U.S. Food and Drug Administration đối với việc kê đơn thuốc, hoặc tờ in rời về sản phẩm được phê chuẩn. Chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được bào chế trong chất mang được tương thích cũng có thể được điều chế, được đặt trong vật chứa thích hợp, và được dán nhãn để điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

#### 1. Dụng cụ

Thực hiện soi kính hiển vi Raman trên hệ Renishaw 1000, với năng lượng kích thích laze diốt ổn định 385 nm và vật mang được làm nguội Peltier được tăng cường NIR được nối với thiết bị camera làm bộ dò. Tiến hành đo mục tiêu 50x hoặc khoảng cách vật-vật kính dài 20x trong khoảng tần số 2000-100  $\text{cm}^{-1}$ .

Thu được phổ FT-Raman trên quang phổ kế Bruker RFS100 với năng lượng kích thích Nd:YAG 1064 nm, năng lượng laze 100 mW, và bộ dò Ge. Sáu mươi tư tia quét được ghi lại trong khoảng 25-3500  $\text{cm}^{-1}$ , ở độ phân giải 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Bruker D8; Bragg-Brentano, hình học phản xạ; bức xạ đồng K(alpha), 40 kV/40 mA; đường phân kỳ thay đổi; bộ dò LynxEye với cửa sổ 3°; kích thước bước, 0,02-°2; thời gian bước, 37 giây. Quay các mẫu (0,5 vòng/giây) trong quá trình đo.

Chuẩn bị mẫu: nói chung mẫu được chuẩn bị mà không có bất kỳ sự xử lý đặc biệt nào ngoài việc tác dụng áp suất nhẹ để có được bề mặt phẳng. Các loại dụng cụ giữ mẫu tinh thể đơn silicon: a) dụng cụ giữ tiêu chuẩn để sàng lọc chất đa hình, độ sâu 0,1 mm, yêu cầu mẫu nhỏ hơn 20 mg; b) độ sâu 0,5 mm, đường kính khoảng 12 mm, khoảng 40 mg được yêu cầu; c) độ sâu 1,0 mm, đường kính khoảng 12 mm, khoảng 80 mg yêu cầu. Các mẫu thông thường được đo để hở. Lá Kapton hoặc nắp “vòm” PMMA luôn được chỉ định trên đồ thị nhiễu xạ với sự nhận biết mẫu.

#### 2. Chế phẩm của axit tự do dạng tinh thể 1 ( $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ )

##### Ví dụ 1

Điều chế dung dịch 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) trong  $H_2O$  và bổ sung  $HCl$  1M để tạo ra huyền phù mịn, mà, sau khi bổ sung tetrahydrofuran (THF), được khuấy và được lọc. Tinh thể rắn thu được 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) được làm khô trong chân không, và, như được thể hiện trên FT-Raman (FTR) (Fig. 1), nhiễu xạ bột tia X (XRPD, Malvern Mastersizer) (Fig. 2), quang phổ hồng ngoại biến đổi phân tích nhiệt lượng-Fourier (TG-FTIR), và phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC). Phép đo DSC thể hiện điểm nóng chảy ở  $256,9^\circ C$  tiếp đó là sự phân hủy của mẫu (Fig. 3).

#### Ví dụ 2

Bổ sung từ từ  $HCl$  (6mL; 1M) vào 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) (2 g) được hòa tan trong 10mL  $H_2O$  để tạo ra huyền phù mịn chứa chất rắn màu vàng nhạt. Sau khi bổ sung tiếp 5mL  $H_2O$  và 20mL THF, lọc huyền phù và được làm khô trong chân không.

#### Ví dụ 3

Bổ sung từ từ  $HCl$  (8mL; 1M) vào 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) (2 g) mà được hòa tan trong 10mL  $H_2O$  để tạo ra huyền phù mịn chứa chất rắn màu vàng nhạt, bổ sung tiếp 25mL  $H_2O$ . Lọc chất rắn, rửa bằng 10mL  $HCl$  0,1M và 100mL nước và làm khô trong chân không.

#### Ví dụ 4

Bổ sung 15mL  $HCl$  (1M) và 30mL THF vào 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) (5 g) được hòa tan trong 30mL nước để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt, khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và lọc. Tạo huyền phù chất rắn thu được trong 150mL nước và khuấy trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó bổ sung 50mL THF và khuấy huyền phù trong thời gian 18 giờ. Lọc huyền phù và rửa chất rắn bằng 10mL  $HCl$  (0,1M) và 100mL nước và làm khô trong chân không (15 giờ).

#### Ví dụ 5

Bổ sung từ từ  $HCl$  (6mL; 1M) vào 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) (2 g) được hòa tan trong 15mL nước để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Sau khi bổ sung 20mL THF và 60mL

nước, khuấy huyền phù trong thời gian 18 giờ, lọc, và khuấy chất rắn lại trong 6mL HCl (1M) trong thời gian 15 phút. Sau đó, lọc huyền phù và làm khô chất rắn trong chân không.

#### Ví dụ 6

Bổ sung HCl (9mL; 1M) vào 1 ( $R = PO(ONa)_2$ ) (3 g) được hòa tan trong 35mL nước để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Sau khi bổ sung 20mL THF, khuấy huyền phù trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc. Rửa chất rắn thu được bằng 20mL HCl (0,1 M) và nước và được làm khô trong chân không.

#### Ví dụ 7

Bổ sung dihydro phosphat rắn vào thể tích DMSO hoặc N-metylpyrrolidinon ở nhiệt độ khoảng 50°C cho đến khi không hòa tan thêm muối nữa. Sau đó, gia nhiệt dung dịch chứa muối được tạo huyền phù cho đến khi chất rắn còn lại hòa tan, và dung dịch được lọc khi nóng và được yên cho nguội, khi nó lắng tinh thể của dihydro phosphat.

#### Ví dụ 8

Dung dịch dihydro phosphat được điều chế trong DMSO hoặc N-metylpyrrolidinon và được lọc. Bổ sung etanol vào dung dịch đã lọc kèm khuấy cho đến khi dung dịch trở nên đục. Sau đó ngừng khuấy, và đặt lớp etanol một cách cẩn thận lên trên dung dịch đục, mà được để yên, khi nó lắng tinh thể của dihydro phosphat.

#### Ví dụ 9

Dung dịch dihydro phosphat được điều chế trong DMSO hoặc N-metylpyrrolidinon và được lọc. Sau đó, cho dung dịch đã lọc tiếp xúc với hơi etanol, ví dụ bằng cách đặt vật chứa dung dịch mở và vật chứa etanol mở cùng trong bình kín sao cho hai vật chứa có chung khoảng không gian phía trên bên trong bình. Khi đứng, vật chứa chứa dung dịch lắng tinh thể của dihydro phosphat.

## Ví dụ 10

Điều chế dung dịch muối của dihydro phosphat, như mono- hoặc dinatri phosphat. Dung dịch này có thể được điều chế bằng các phương pháp như đơn giản là hòa tan mẫu dinatri phosphat rắn trong nước, hoặc bằng cách bổ sung dihydro phosphat vào dung dịch bazơ trong nước đủ mạnh để gần như loại proton của dihydro phosphat. Việc nhận biết bazơ thích hợp là vấn đề thông thường đối với nhà hóa học thực hành. Thông thường, dung dịch muối của dihydro phosphat thu được sau đó được lọc, và bổ sung axit vào phần lọc để cung cấp proton cho muối và gây kết tinh dihydro phosphat. Trong ví dụ thông thường, dihydro phosphat được bổ sung vào dung dịch trong nước chứa NaOH hoặc  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  để tạo ra dung dịch dinatri phosphat, mà sau khi lọc được bổ sung HCl trong nước hoặc thể khí để tái tạo ra dihydro phosphat, mà lắng dưới dạng tinh thể.

Nhằm thực hiện mục đích được, có lợi nếu sử dụng axit và bazơ có thể được dùng trong quy trình này, như các chất được biên soạn trong tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, eds.) International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002 and L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, trong "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499 thảo luận chi tiết về các muối này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ rằng, các yếu tố của các phương pháp trên đây có thể được kết hợp. Ví dụ, dung dịch dihydro phosphat trong DMSO hoặc N-metylpyrrolidinon có thể được điều chế ở một nhiệt độ, dung môi thứ hai như etanol được bổ sung, và dung dịch thu được được để nguội. Tương tự, hỗn hợp các dung môi có thể được sử dụng thay cho dung môi tinh khiết, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kết tinh hợp chất. Hơn nữa, các dung môi khác và hỗn hợp của chúng cũng có thể được sử dụng.

Phân tích nguyên tố đối với  $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$  (được đo/được tính toán) C 43,9 (44,8); H 3,6 (3,7); N 18,1 (18,4); O 21,2 (22,1); F 4,2 (4,2); P 6,7 (6,8).

#### Ví dụ 11

Đo cỡ hạt bằng cách sử dụng Malvern Mastersizer. Tuân theo các chỉ dẫn lấy mẫu mà thống nhất với chỉ dẫn của nhà sản xuất thiết bị. Mẫu được chuẩn bị bằng cách tạo huyền phù trong 1-2ml nước đã khử ion và tạo âm trong thời gian 3 phút.

Sự phân bố cỡ hạt lấy làm ví dụ của nguyên liệu tinh thể như được mô tả trong các ví dụ từ 1 đến 10 trên đây được trình bày trên Fig. 10 và trong Bảng 3 dưới đây:

Bảng 3: Sự phân bố cỡ hạt thông thường (quy trình không điều chỉnh)

| Lô 02090054 | D10 (um) | D50 (um) | D90 (um) |
|-------------|----------|----------|----------|
| Trung bình  | 0,28     | 0,79     | 44       |

#### Ví dụ 12: Thử nghiệm điều chỉnh cỡ hạt

Thiết bị phản ứng loại 22-L được nạp HCl 1M (1,95 L, 2,2 đương lượng) và etanol (1,6 L, 4 thể tích), và dung dịch được gia nhiệt đến 70°C. Thiết bị phản ứng loại 12-L riêng lẻ lắp với thiết bị sục khí để quan sát sự thoát khí được nạp TR-701FA [0,4 kg, AMRI lô # DUG-AH-166(2)], nước (2,8 L, 7 thể tích), và etanol (0,4 L, 1 thể tích). Bùn nhão được khuấy ở nhiệt độ môi trường và 5% khối lượng  $NaHCO_3$  trong nước được bổ sung qua bơm nhu động trong thời gian 30 phút. Không quan sát thấy sự tạo bọt, tuy nhiên sự thoát khí mạnh mẽ quan sát được qua thiết bị sục khí. Khi hoàn thành việc bổ sung, dung dịch màu vàng trong có độ pH = 6,6. Dung dịch TR-701 trong nước được bổ sung qua bơm nhu động vào dung dịch etanol/HCl trong thời gian 90 phút. Khi hoàn thành việc bổ sung, độ pH của hỗn hợp phản ứng là 1,9 và hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C. Mẫu bùn nhão được rút ra để phân tích bằng kính hiển vi quang học. Bùn nhão được lọc qua vải lọc polypropylen và thiết bị phản ứng và bánh lọc được rửa bằng nước (5 thể tích) và axeton (5 thể tích). Tổng thời gian lọc bao gồm bước rửa là 12 phút. Chất rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao ở



nhệt độ 50°C thu được 391,7 g TR-701FA được tái kết tủa (98% hiệu suất). Phân tích bằng  $^1\text{H}$  NMR thống nhất với cấu trúc được chỉ định. Phân tích HPLC (Phương pháp A): 98,8% (AUC)  $t_R = 5,2$  phút. Hàm lượng của etanol dư bằng phân tích  $^1\text{H}$  NMR là 0,03%, hàm lượng nước là 0,15% bằng phép chuẩn độ Karl Fischer, và hàm lượng natri là 5 phần triệu (ppm).

Cỡ hạt được đo bằng cách sử dụng kính hiển vi tán xạ laser Malvern Mastersizer. Tuân theo các chỉ dẫn lấy mẫu mà thống nhất với chỉ dẫn của nhà sản xuất thiết bị. Mẫu được điều chế bằng cách tạo huyền phù trong 1-2ml nước đã khử ion và tạo âm trong thời gian 3 phút. Dữ liệu nhiễu xạ laser được nêu trên Fig. 11 và trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

| Lô JAS-I-45 | D10 (um) | D50 (um) | D90 (um) |
|-------------|----------|----------|----------|
| Trung bình  | 0,45     | 14,13    | 38,42    |

Trong thử nghiệm khác, sự phân bố cỡ hạt thông thường sử dụng phương pháp điều chỉnh, như được nêu trong ví dụ này, được nêu trên Fig. 12 và trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5: Sự phân bố cỡ hạt thông thường (sử dụng quy trình điều chỉnh cỡ hạt)

| Lô 0209118     | D10 (μm) | D50 (μm) | D90 (μm) |
|----------------|----------|----------|----------|
| Trung bình     | 3,3      | 27       | 66       |
| Khoảng sử dụng | 1-5      | 1-40     | 45-80    |

Dạng bào chế giải phóng tức thì và dạng bào chế dùng tĩnh mạch được mô tả trong các ví dụ 13-14 dưới đây được tạo ra bằng cách sử dụng axit tự do dạng tinh thể trong đó cỡ hạt được điều chỉnh.

Ví dụ 13: Chế phẩm giải phóng tức thì

Dạng bào chế định tính và định lượng của viên nén (*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat 1 (*R*

= PO(OH)<sub>2</sub>) giải phóng tức thì (“Viên nén Torezolid Phosphat”), 200 mg, được thể hiện trong bảng 6. Tất cả các thành phần được sử dụng trong quá trình sản xuất được liệt kê với tiêu chuẩn chất lượng, chức năng, và phần trăm theo khối lượng của mỗi thành phần cụ thể. Danh mục này bao gồm tất cả các nguyên liệu được sử dụng trong quá trình sản xuất sản phẩm thuốc bất kể là chúng có mặt trong sản phẩm cuối cùng hay không.

Bảng 6: Chế phẩm viên nén Torezolid Phosphat, 200 mg

| Thành phần                                             | Tiêu chuẩn chất lượng | Chức năng                | Viên nén 200 mg        |                           |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                        |                       |                          | Khối lượng (mg/đơn vị) | % (khối lượng/khối lượng) |
| Torezolid Phosphat <sup>1</sup>                        | Nội bộ                | Hoạt chất                | 200                    | 50,0                      |
| Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH-101)                  | NF                    | Chất pha loãng           | 78,0                   | 19,5                      |
| Manitol <sup>2</sup> (Mannogen® EZ Spray được làm khô) | NF                    | Chất pha loãng           | 78,0                   | 19,5                      |
| Povidon (Plasdone K-29/32)                             | NF                    | Chất kết dính            | 16,0                   | 4,0                       |
| Crospovidon (Kollidon® CL)                             | NF.                   | Chất gây rã              | 24,0                   | 6,0                       |
| Nước tinh khiết <sup>2</sup>                           | USP                   | Môi trường tạo hạt       | --                     | --                        |
| Magie Stearat (HyQual®) nguồn gốc thực vật             | NF                    | Chất bôi trơn            | 4,0                    | 1,0                       |
| <b>Tổng khối lượng viên nén lõi<sup>1</sup></b>        |                       |                          | <b>400,0</b>           | <b>100,0</b>              |
| Màu vàng Opadry II                                     |                       | Lớp phủ màng có màu      | 14,0                   | 3,4                       |
| Nước tinh khiết <sup>3</sup>                           | USP                   | Môi trường chất bao màng | --                     | --                        |
| <b>Tổng khối lượng</b>                                 |                       |                          | <b>414,0</b>           | <b>103,4</b>              |

Các chữ viết tắt: NF = Công thức quốc gia (National Formulary); USP = Dược điển Hoa Kỳ (United States Pharmacopeia)

<sup>1</sup> Lượng thực tế của torezolid phosphat được điều chỉnh dựa trên hiệu lực của lô chất thuốc được sử dụng.

<sup>2</sup> Lượng thực tế của manitol được điều chỉnh dựa trên lượng chất thuốc được sử dụng.

<sup>3</sup> Được loại bỏ trong quá trình xử lý.

#### Ví dụ 14: Bột và dạng bào chế để tiêm

(*R*)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat 1 ( $R = PO(OH)_2$ ) (“Torezolid Phosphat để tiêm” hoặc “TR-701 FA để tiêm”), 200 mg/lọ nhỏ, được điều chế ở dạng bào chế là bột vô trùng được làm khô lạnh để tiêm. TR-701 FA để tiêm được bào chế tại chỗ dưới dạng muối dinatri bằng cách sử dụng natri hydroxit để lấy lợi thế độ tan trong nước cao của nó ( $> 130 \text{ mg/mL}$ ).

TR-701 FA để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ, được hoàn nguyên với 4ml nước vô trùng để tiêm (WFI), USP để tạo ra 50 mg/mL dung dịch. Thể tích liều lâm sàng thích hợp được rút ra từ lọ nhỏ và được bổ sung vào tĩnh mạch (IV) túi non-di(2-ethylhexyl)phtalat (DEHP) chứa 0,9% dung dịch tiêm natri clorua, USP (nước muối) hoặc 5% dung dịch tiêm dextroza, USP (dextroza). Dung dịch IV thu được được truyền bằng cách sử dụng dung dịch non-DEHP được sắp đặt với thiết bị lọc nội dòng 0,22  $\mu\text{m}$ .

Chế phẩm đơn vị chứa dung dịch hợp chất TR-701 FA để làm khô lạnh được thể hiện trong bảng 7 và chế phẩm đơn vị chứa TR-701 FA để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 7: Chế phẩm đơn vị chứa dung dịch hợp chất TR-701 FA để làm khô lạnh

| Thành phần           | Chức năng                                | Lượng lý thuyết                             |
|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| TR-701 FA            | Chất thuốc                               | 100 mg/mL                                   |
| Manitol, bột, USP    | Chất độn                                 | 50 mg/mL                                    |
| Natri hydroxit, USP  | Tạo thành muối tại chỗ, điều chỉnh độ pH | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Axit clohydric, NF   | Điều chỉnh độ pH                         | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Nước để tiêm, USP/EP | Sản xuất dung môi                        | Bổ sung cho đủ 1,0mL                        |

Bảng 8: Chế phẩm đơn vị chứa TR-701 FA để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ

| Thành phần                        | Chức năng                                | Lý thuyết Quantity                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| TR-701 FA                         | Chất thuốc                               | 210 mg <sup>a</sup>                         |
| Manitol, bột, USP                 | Chất độn                                 | 105 mg                                      |
| Natri hydroxit, USP               | Tạo thành muối tại chỗ, điều chỉnh độ pH | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Axit clohydric, NF                | Điều chỉnh độ pH                         | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Nước để tiêm, USP/EP <sup>b</sup> | Sản xuất dung môi                        | Bổ sung cho đủ 2,1mL                        |

<sup>a</sup> Thể tích tương đương với 210 mg TR-701 FA được đổ vào mỗi lọ nhỏ sao cho hoàn nguyên lọ nhỏ với 4,0ml nước để tiêm (thể tích cuối cùng 4,2mL thu được do sự thay thế thể tích của chất rắn được hòa tan) tạo ra 50 mg/mL dung dịch TR-701 FA mà sẽ cho phép rút hàm lượng đánh dấu.

<sup>b</sup> Nước để tiêm về cơ bản được loại bỏ trong quá trình làm khô lạnh.

Công thức mẻ sản xuất thông thường đối với TR-701 FA để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9: Công thức mở thông thường đối với TR-701 FA để tiêm, 200 mg/lọ nhỏ

| Nguyên liệu          | Lượng lý thuyết                             |
|----------------------|---------------------------------------------|
| TR-701 FA            | 400 g <sup>a</sup>                          |
| Manitol, bột, USP    | 200 g                                       |
| Natri hydroxit, NF   | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Axit clohydric, NF   | Bổ sung cho đủ để điều chỉnh độ pH đến 7,75 |
| Nước để tiêm, USP/EP | Bổ sung cho đủ 4276 g                       |
| Tổng                 | 4000mL<br>(~1900 lọ nhỏ)                    |

<sup>a</sup> Lượng thực tế của chất thuốc TR-701 FA cần được cân được điều chỉnh dựa trên hiệu lực.

Quy trình sản xuất được tóm tắt dưới đây và sơ đồ quy trình để điều chế dung dịch hợp chất và để lọc vô trùng, đổ đầy, và làm khô lạnh được thể hiện trên các hình vẽ Fig. 8 và Fig. 9.

#### Dung dịch hợp chất

Dung dịch hợp chất được điều chế theo trình tự dưới đây:

Bổ sung xấp xỉ 50% tổng lượng nước để tiêm vào bình chứa hợp chất trừ bì.

Bổ sung TR-701 FA và trung hòa từ từ bằng dung dịch natri hydroxit trong khi trộn.

Bổ sung và hòa tan manitol kèm trộn.

Đo độ pH của dung dịch thu được. Nếu dung dịch nằm ngoài khoảng đích của độ pH từ 7,70 đến 7,80, thì điều chỉnh độ pH bằng cách sử dụng natri hydroxit 1N hoặc axit clohydric 1N.

Bổ sung nước để tiêm đến thể tích cuối cùng và trộn.

#### Lọc vô trùng/đổ đầy/làm khô lạnh

Lọc dung dịch khối lớn qua 2 bộ lọc được thử nghiệm về độ đồng nhất 0,22  $\mu\text{m}$  theo dãy và thu lấy dung dịch trong bình tiếp nhận vô trùng.

Bổ sung đầy khối lượng dung dịch đích vào lọ nhỏ 20mL trong các điều kiện vô trùng.

Gài một phần nút chặn làm khô lạnh vào lọ nhỏ.

Làm khô lạnh lọ nhỏ theo chu kỳ thích hợp.

Khi kết thúc chu kỳ làm khô lạnh, lấp đầy buồng ngăn bằng nitơ và các lọ nhỏ có nút chặn trong chân không một phần.

Bịt kín lọ nhỏ bằng mũ lật.

#### Ví dụ 15

Mẫu axit tự do dạng tinh thể mà được tạo ra theo phương pháp tạo ra axit tự do được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế nộp tại Mỹ số 12/577,089, mà được chuyển nhượng cho cùng bên nhận chuyển nhượng như trong đơn này, và bằng cách sử dụng các phương pháp kết tinh được mô tả trong bản mô tả này, được kết tinh theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng HPLC và bao gồm các hàm lượng tạp chất khác nhau như được mô tả trong bảng 10 dưới đây:

Bảng 10

|                                   |                |     |      |          |
|-----------------------------------|----------------|-----|------|----------|
| Các tạp chất cụ thể được xác định | HPLC (TM.1911) | NMT | 0,5% | Rx600013 |
|                                   |                | NMT | 0,5% | Rx600024 |
|                                   |                | NMT | 0,5% | Rx600014 |
|                                   |                | NMT | 0,2% | Rx600023 |
|                                   |                | NMT | 0,5% | Rx600025 |
|                                   |                | NMT | 0,5% | Rx600020 |
|                                   |                | NMT | 2,0% | Rx600001 |
|                                   |                | NMT | 1,5% | Rx600022 |

Ngoài ra, mẫu axit tự do dạng tinh thể gần như tinh khiết của được tạo ra theo các quy trình không được bộc lộ trong công bố bằng Mỹ số 20070155798 và được kết tinh theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này (dưới đây gọi là "nguyên liệu của chúng tôi"), được so sánh với mẫu của nguyên liệu được sản xuất bởi hãng Dong-A Pharm. Co. (dưới đây gọi là "nguyên liệu Dong-A"), mà được cung cấp cho Trius Therapeutics Inc. trong khoảng năm 2007. Mức độ hiệu nghiệm của nguyên liệu Dong-A bằng xấp xỉ 84% theo khối lượng của mẫu so với mẫu tham khảo gần như tinh khiết; tuy nhiên, độ tinh khiết của axit tự do dạng tinh thể bằng 94,1% theo khối lượng của nguyên liệu được xác định bằng HPLC như được chỉ ra dưới đây. Do đó, xấp xỉ 10% tạp chất trong nguyên liệu Dong-A không được xác định bởi HPLC. So sánh profin độ tinh khiết được nêu trong bảng 11 dưới đây:

Bảng 11

| Tên tạp chất | RRT       | Phần trăm diện tích |               | ID                        |
|--------------|-----------|---------------------|---------------|---------------------------|
|              |           | Dong A              | Của chúng tôi |                           |
| 600011       | 0,54      | 0,12                | ND            | DA-1dime diphos<br>Des-Me |
| 600013**     | 0,56      | ND                  | 0,08          |                           |
| UNK          | 0,65      | 0,07                | ND            |                           |
| UNK          | 0,77      | 0,34                | ND            |                           |
| UNK          | 0,86-0,88 | 0,07                | 0,03          |                           |
| 600024       | 0,91      | 0,22                | 0,12          | Pyrophosphat              |
| UNK          | 0,94      | 0,07                | ND            |                           |
| UNK          | 0,95      | 0,05                | ND            |                           |
| 600012       | 1         | 94,1                | 97,1          | API                       |
| 600023       | 1,08      | 0,14                | ND            | N-1 Phosphoryl hoá        |
| UNK          | 1,1       | 0,06                | ND            |                           |
| UNK          | 1,14      | 0,05                | ND            |                           |
| 600025**     | 1,15      | ND                  | 0,27          | Cặp alkyl hóa quá mức     |
| UNK          | 1,2       | 0,07                | ND            |                           |
| UNK          | 1,21      | 0,05                | ND            |                           |
| UNK          | 1,31      | 0,05                | ND            |                           |

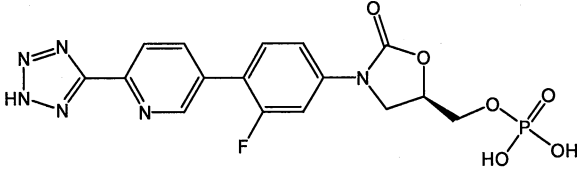
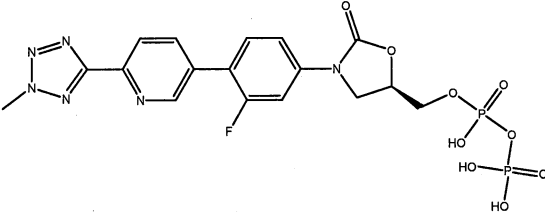
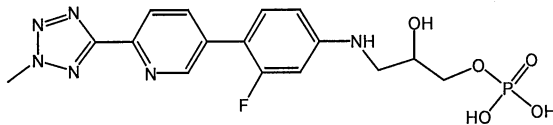
|          |            |       |      |                          |
|----------|------------|-------|------|--------------------------|
| UNK      | 1,39       | 0,26  | 0,04 |                          |
| UNK      | 1,47       | 0,35  | ND   |                          |
| 600020   | 1,5-1,51   | 0,2   | 0,08 | Dime                     |
| UNK      | 1,56       | ~0,05 | ND   |                          |
| 600001*  | 1,67-1,688 | 1,12  | 0,63 | TR-700                   |
| 600022   | 1,72-1,73  | 0,28  | 1,2  | Bis                      |
| 600042** | 1,79       | ND    | 0,12 | Di este được trộn OA-700 |
| 600043** | 1,8        | ND    | 0,15 | Di este được trộn OA-700 |
| 600026*  | 2,27-2,28  | 2,17  | 0,06 | Clo                      |
| UNK      | 2,34       | 0,05  | ND   |                          |
| UNK      | 2,4        | 0,06  | ND   |                          |

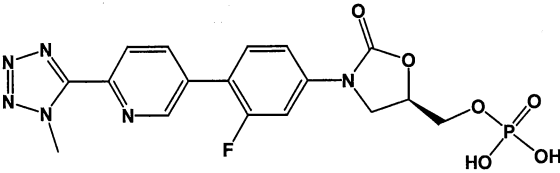
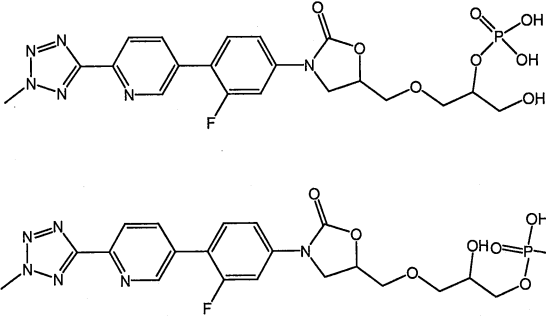
\* Lượng nguyên liệu của chúng tôi << Dong A

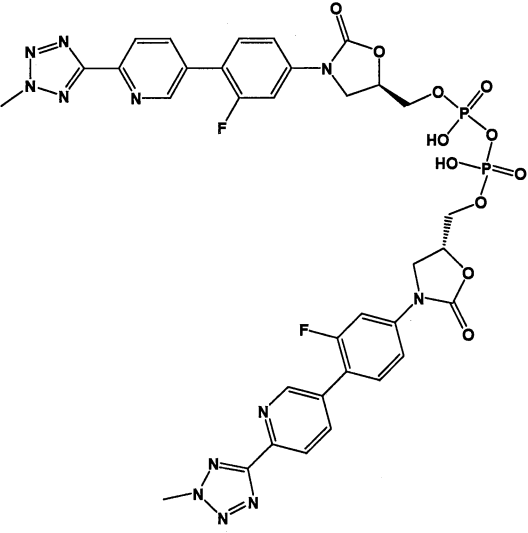
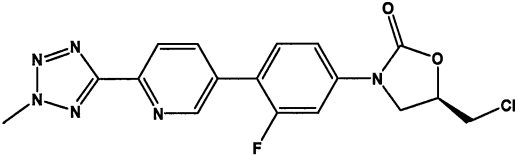
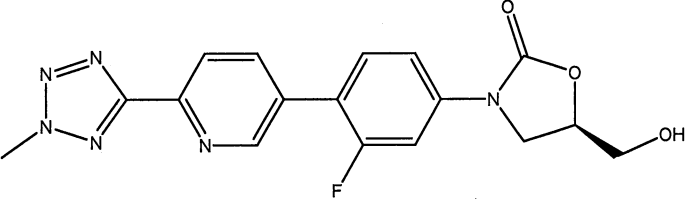
\*\* Lượng tạp chất có mặt trong nguyên liệu của chúng tôi mà không có trong nguyên liệu Dong A

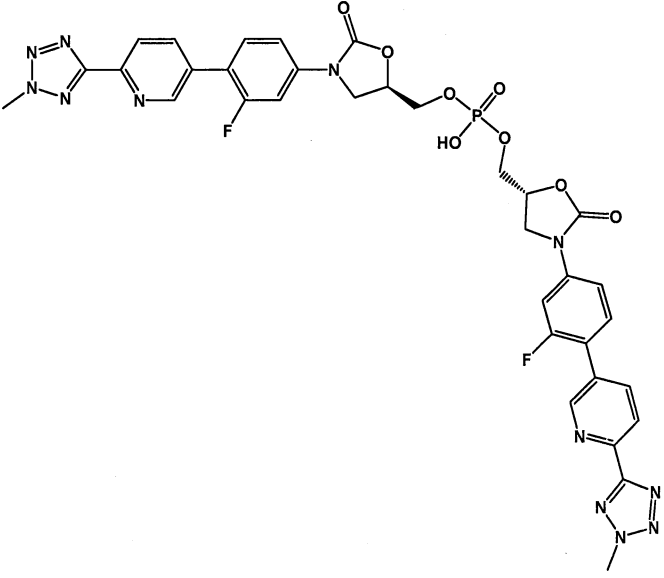
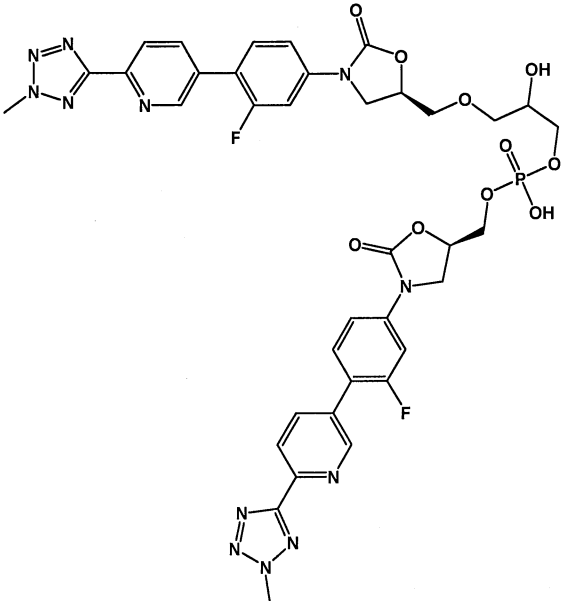


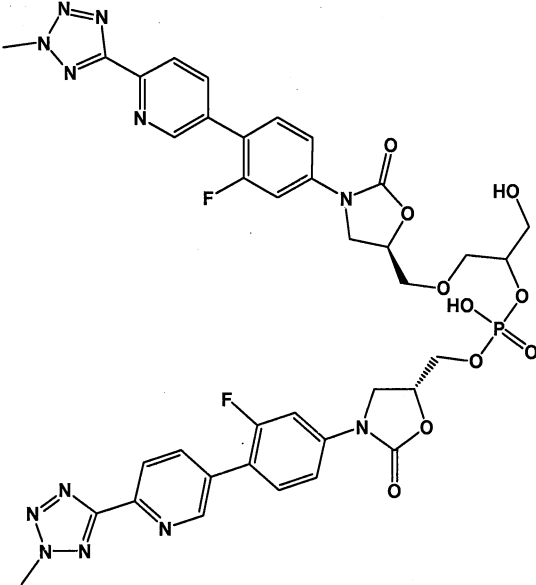
## Các tạp chất hữu cơ trong chất thuốc TR-701 FA

| 'Tên' tạp chất                        | Cấu trúc và tên hóa học                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rx600013</b><br>'Des-metyl TR-701' |  <p>dihydro ((5<i>R</i>)-3-{3-fluoro-4-[6-(2<i>H</i>-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-yl)methyl phosphat</p>                |
| <b>Rx600024</b><br>'Pyrophosphat'     |  <p>trihydro ((5<i>R</i>)-3-{3-fluoro-4-[6-(1-methyl-1<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-yl)methyl pyrophosphat</p> |
| <b>Rx600014</b><br>'Vòng mở'          |  <p>dihydro 3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)-3-pyridinyl]anilin}-2-hydroxypropyl phosphat</p>                                |

| 'Tên' tạp chất                                                   | Cấu trúc và tên hóa học                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rx600023</b><br>'chất đồng phân Me-'                          |  <p>             dihydro ((5<i>R</i>)-3-{3-flu-4-[6-(1-metyl-1<i>H</i>-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolan-5-yl)metyl phosphat           </p>                                                                                                                                                                                     |
| <b>Rx600025</b><br>'tạp chất alkyl hóa - phosphoryl hoá quá mức' |  <p>             (R)-1-((3-(3-flu-4-(6-(2-metyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methoxy)-3-hydroxypropan-2-yl dihydro phosphat;           </p> <p>             (R)-3-((3-(3-flu-4-(6-(2-metyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methoxy)-2-hydroxypropyl dihydro phosphate           </p> |

| 'Tên' tạp chất                     | Cấu trúc và tên hóa học                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rx600020</b><br>'tạp chất dime' |  <p>             dihydro bis-O-O'-[(5R)-3-{3-flo-4-[6-(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl pyrophosphat           </p> |
| <b>Rx600026</b><br>"Clo"           |  <p>             (R)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-(6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)oxazolidin-2-on           </p>                                           |
| <b>Rx600001</b><br><b>TR-700</b>   |  <p>             5R)-3-{3-flo-4-[6-(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-5-hydroxymetyl-1,3-oxazolidin-2-on           </p>                          |

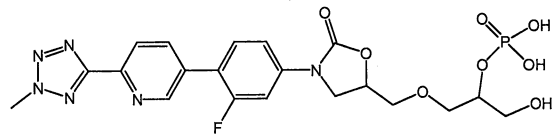
| 'Tên' tập chất                    | Cấu trúc và tên hóa học                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rx600022</b><br>'Bis phosphat' |  <p>hydro bis-O-O'-[(5R)-3-{3-flu-4-[6-(2-metyl-2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl phosphat</p>                                                                                                         |
| <b>Rx600042</b>                   |  <p>3-[(5R)-3-{3-flu-4-[6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-2-hydroxypropyl [(5R)-3-{3-flu-4-[6-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl hydro phosphat</p> |

| 'Tên' tạp chất | Cấu trúc và tên hóa học                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rx600043       |  <p data-bbox="486 952 1212 1153">2-{[(5<i>R</i>)-3-{3-flu-4-[6-(2-metyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methoxy}-1-hydroxyetyl [(5<i>R</i>)-3-{3-flu-4-[6-(2-metyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl hydro phosphat</p> |

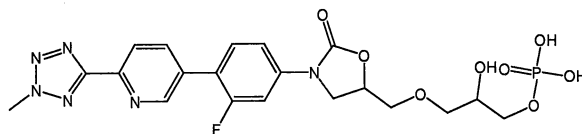
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hạt tinh thể chứa ít nhất khoảng 96% khối lượng hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydrophosphat; được đặc trưng bởi dữ liệu nhiễu xạ mẫu bột tia X bao gồm các đỉnh ở: 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8°, và 28,2°,

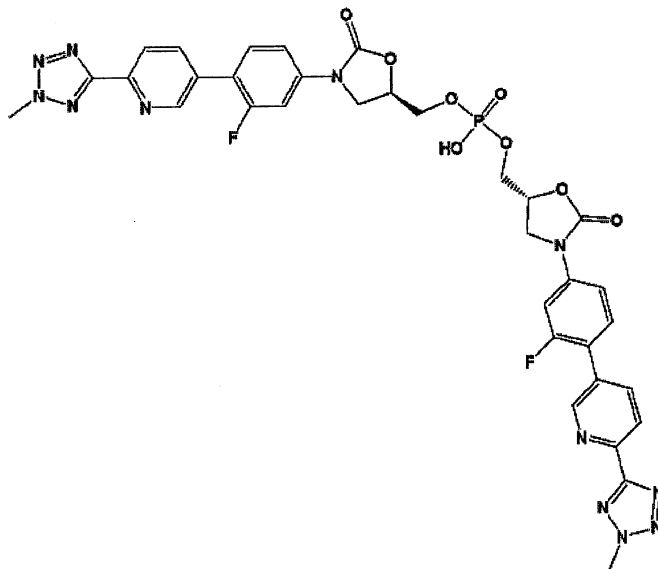
trong đó phần còn lại của hạt tinh thể này chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



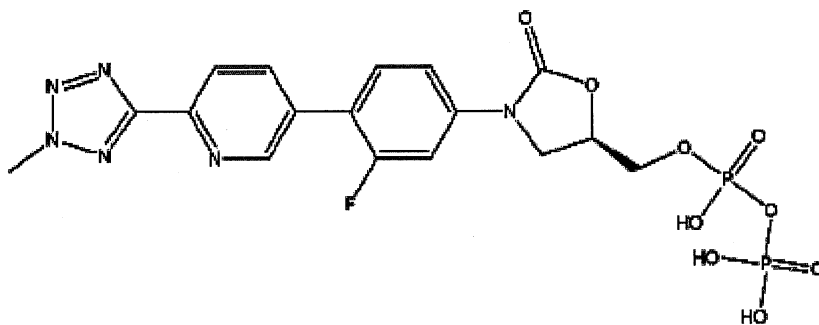
và



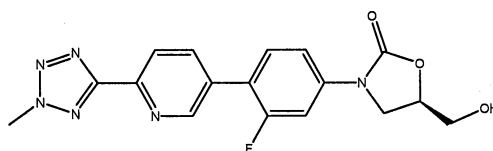
2. Hạt tinh thể theo điểm 1, trong đó phần còn lại của hạt tinh thể này còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



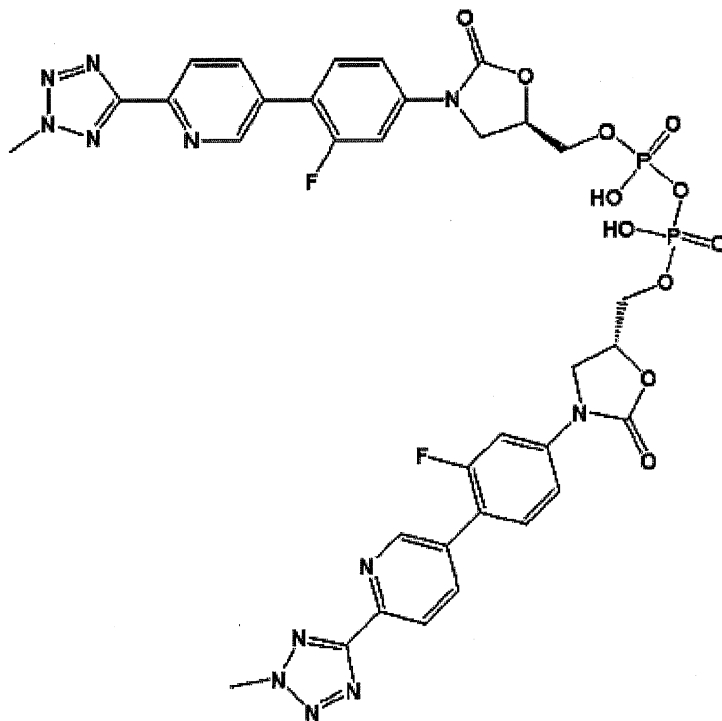
và



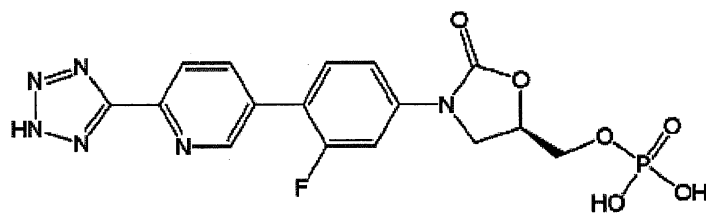
3. Hạt tinh thể theo điểm 2, trong đó phần còn lại của hạt tinh thể này còn chứa hợp chất:



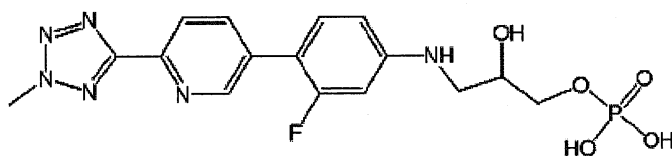
4. Hạt tinh thể theo điểm 3, trong đó phần còn lại của hạt tinh thể này còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



và



5. Hạt tinh thể theo điểm 4, trong đó phần còn lại của hạt tinh thể này còn chứa hợp chất:



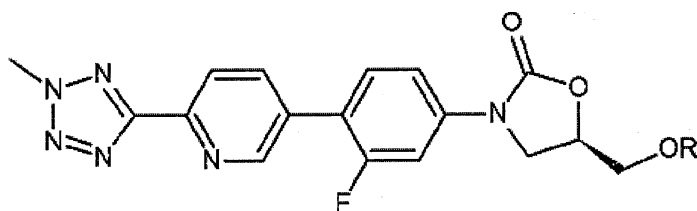
6. Hạt tinh thể theo điểm 1, trong đó đường kính trung bình khối bằng ít nhất khoảng 1,0  $\mu\text{m}$ .

7. Dược phẩm chứa hạt tinh thể theo điểm 1 và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng.

8. Hỗn hợp phản ứng chứa hạt tinh thể theo điểm 1 và bazơ.

9. Hỗn hợp phản ứng theo điểm 8, trong đó bazơ là natri hydroxit.

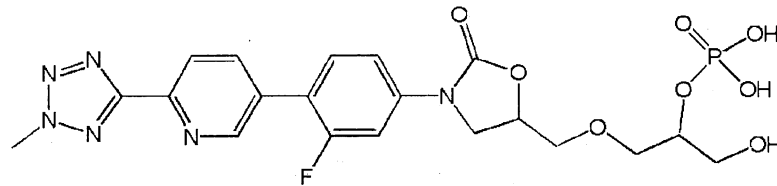
10. Dược phẩm chứa sản phẩm được làm khô lạnh của hỗn hợp phản ứng theo điểm 8, trong đó dược phẩm này bao gồm:



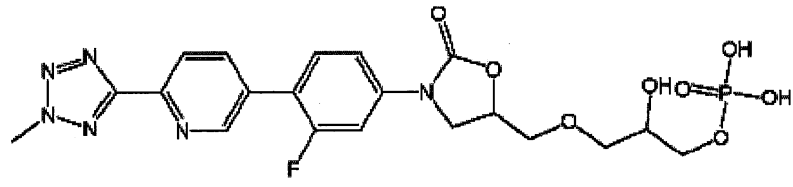
trong đó  $R = \text{PO}(\text{ONa})_2$ ;

ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



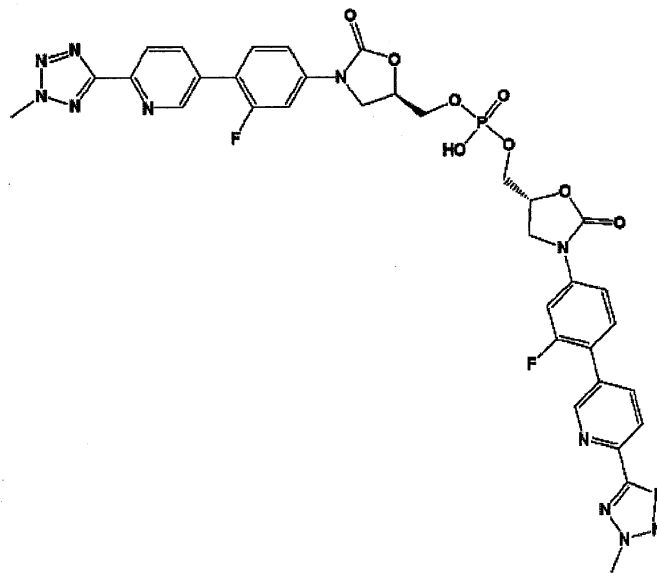


và

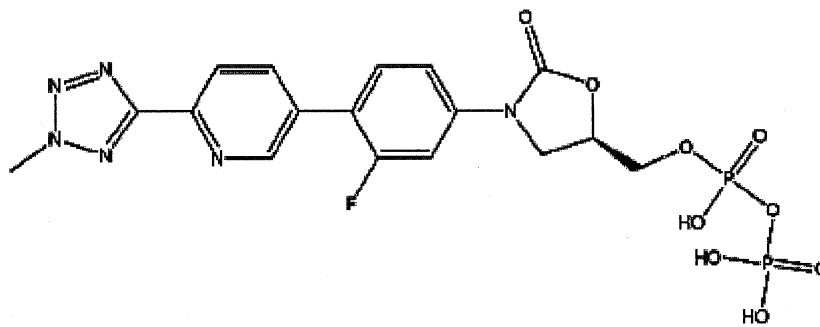


và ít nhất một chất mang, tá dược, hoặc chất pha loãng được dụng.

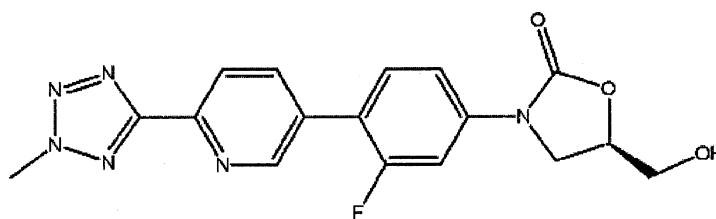
11. Được phẩm theo điểm 10, trong đó được phẩm này còn bao gồm ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



và

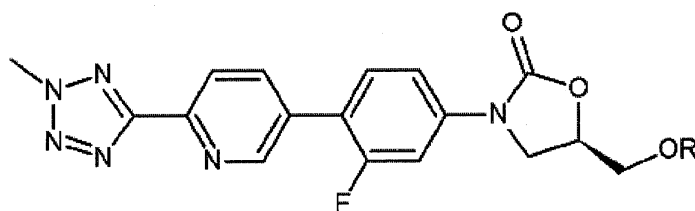


12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này còn bao gồm hợp chất:



13. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này ở dạng liều dùng qua đường miệng.

14. Bột khô lạnh để tiêm được sản xuất bằng quy trình bao gồm bước trộn hợp chất có công thức:



trong đó  $R = \text{PO}(\text{OH})_2$ , với dung dịch natri hydroxit để tạo thành muối dinatri của hợp chất này và sau đó làm khô lạnh dung dịch thu được.

15. Dược phẩm chứa hạt tinh thể theo điểm 1 được sản xuất bằng quy trình bao gồm bước cho muối của (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat tiếp xúc với dung dịch axit.

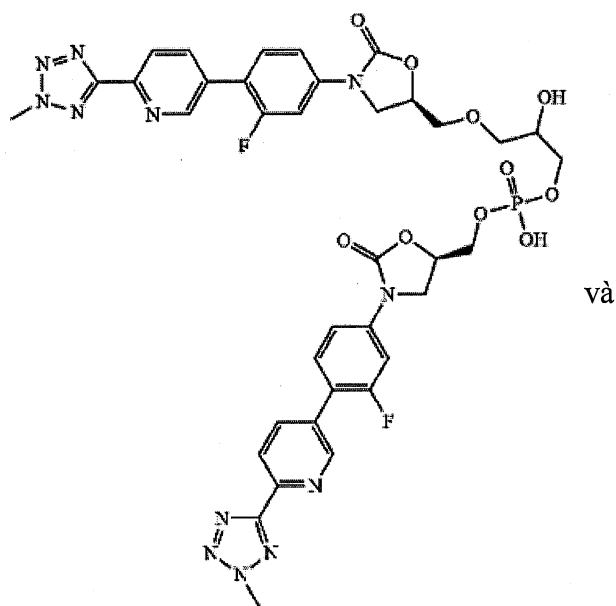
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dung dịch axit bao gồm (a) HCl và etanol, hoặc (b) HCl và tetrahydrofuran.

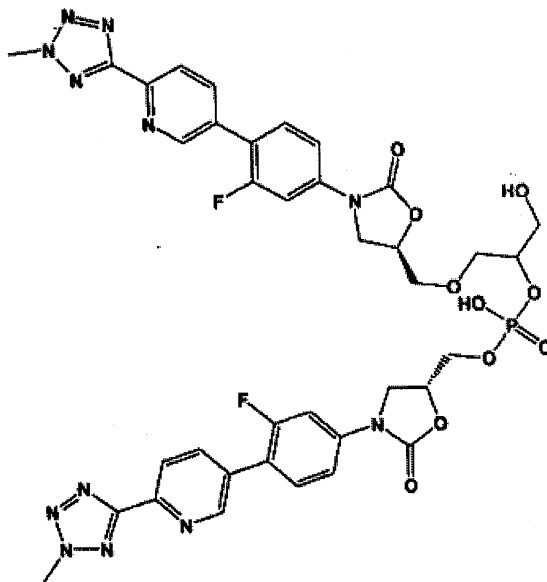
17. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó quy trình sản xuất hạt tinh thể có trong dược phẩm còn bao gồm bước lọc hạt tinh thể ra khỏi dịch nổi.

18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó quy trình sản xuất hạt tinh thể có trong dược phẩm còn bao gồm bước làm khô hạt tinh thể.

19. Hạt tinh thể chứa ít nhất khoảng 96% khối lượng hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-methyl-tetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydrophosphat,

trong đó phần còn lại của hạt tinh thể chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



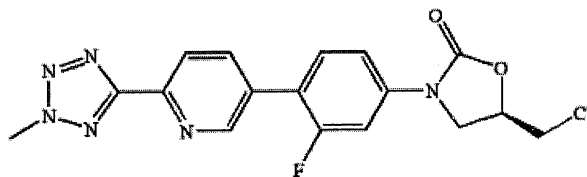


trong đó đường kính trung bình khối của hạt tinh thể bằng ít nhất là khoảng 1,0  $\mu\text{m}$ ; 90% tổng thể tích hạt của các hạt có đường kính trung bình bằng ít nhất là khoảng 45  $\mu\text{m}$ ; và/hoặc 10% tổng thể tích hạt của các hạt có đường kính trung bình bằng ít nhất là khoảng 0,5  $\mu\text{m}$ ; và

trong đó hạt tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh sau: 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8°, và 28,2°.

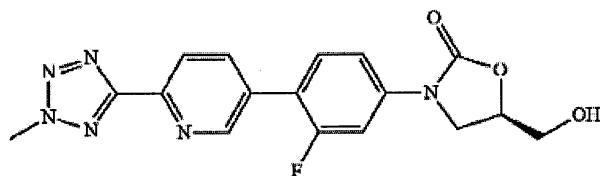
20. Hạt tinh thể theo điểm 6, trong đó 90% tổng thể tích hạt của các hạt có đường kính trung bình bằng ít nhất là khoảng 45  $\mu\text{m}$ ; và/hoặc 10% tổng thể tích hạt của các hạt có đường kính trung bình bằng ít nhất là khoảng 0,5  $\mu\text{m}$ .

21. Hạt tinh thể theo điểm 19 hoặc điểm 20 còn bao gồm ít hơn 1% khối lượng của (R)-5-(clometyl)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)oxazolidin-2-on có công thức sau:



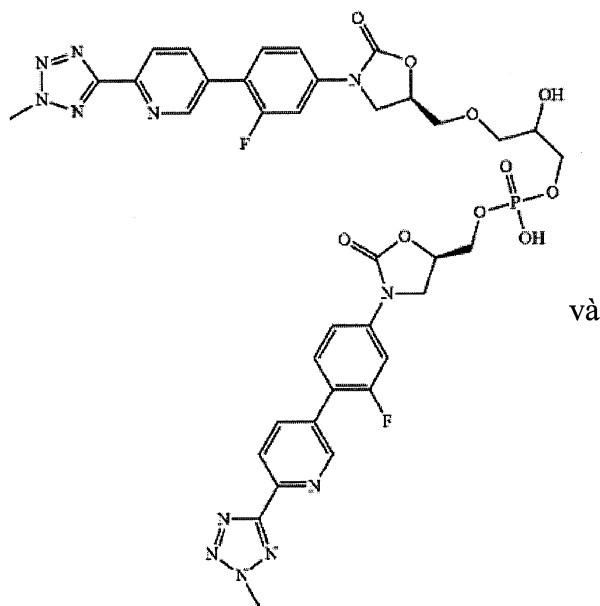
22. Hạt tinh thể theo điểm 21 chứa ít nhất khoảng 97% khối lượng hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat.

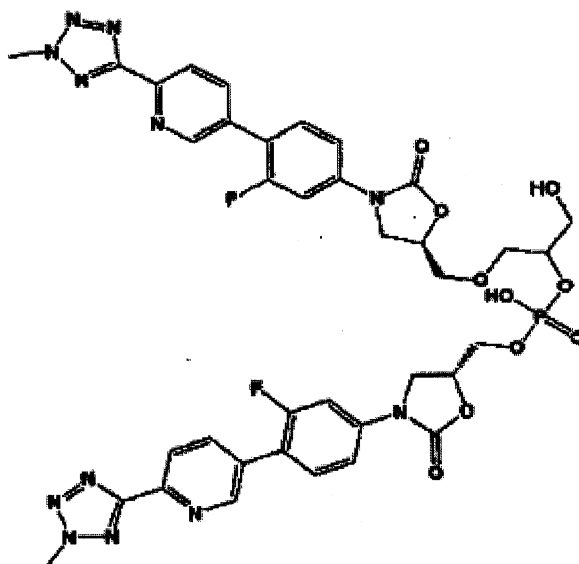
23. Hạt tinh thể theo điểm 19 hoặc điểm 20 còn bao gồm ít hơn 1% khối lượng của hợp chất có công thức sau:



24. Hạt tinh thể theo điểm 23 chứa ít nhất khoảng 97% khối lượng hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat.

25. Hạt tinh thể chứa ít nhất khoảng 96% khối lượng hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat; và ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó hạt tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh sau: 14,7°, 15,2°, 16,6°, 20,3°, 26,8°, và 28,2°.

26. Hạt tinh thể theo điểm 19 hoặc điểm 20, được đặc trưng bởi mẫu DSC có các đỉnh endo-endo ở nhiệt độ khoảng 255-258°C.

27. Dược phẩm chứa hạt tinh thể theo điểm 19 hoặc điểm 20 và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng;

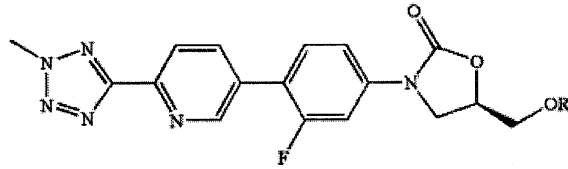
trong đó hạt tinh thể là hạt tinh thể trong dược phẩm.

28. Dược phẩm theo điểm 27, trong đó chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm manitol, polyvinylpyrrolidon, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, và magie stearat.

29. Hỗn hợp phản ứng chứa hạt tinh thể theo điểm 1 hoặc điểm 25 và bazơ.

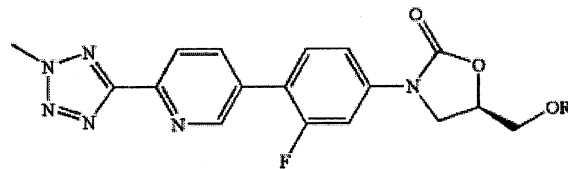
30. Hỗn hợp phản ứng theo điểm 29, trong đó bazơ là natri hydroxit.

31. Dược phẩm chứa sản phẩm được làm khô lạnh của hỗn hợp phản ứng theo điểm 29, bao gồm:



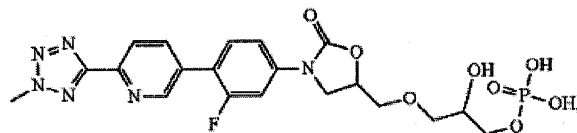
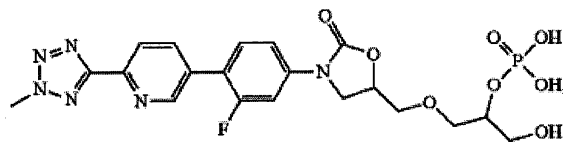
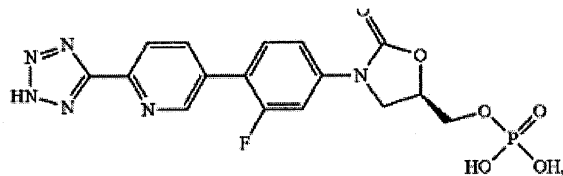
trong đó  $R=PO(ONa)_2$ .

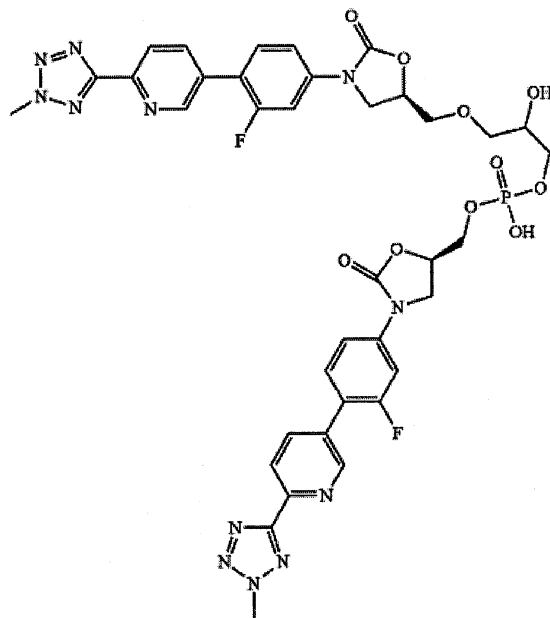
32. Dược phẩm bao gồm hỗn hợp chứa ít nhất khoảng 96% khối lượng của hợp chất có công thức sau:



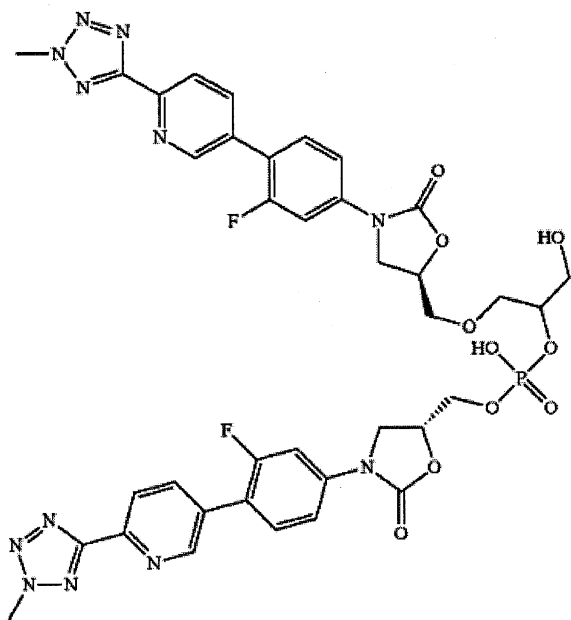
trong đó  $R=PO(ONa)_2$

trong đó phần còn lại của hỗn hợp chứa ít nhất một muối của hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:





và

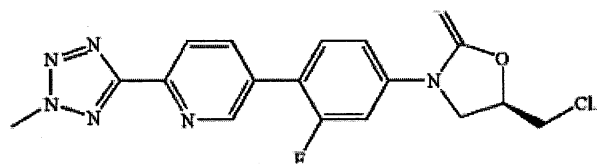


và

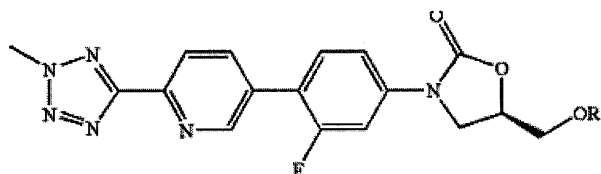
ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng.

33. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó hỗn hợp này còn chứa ít hơn 1% khối lượng của



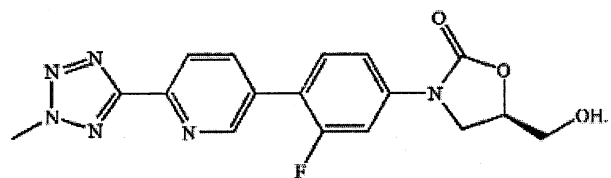


34. Dược phẩm theo điểm 33, trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất khoảng 97% khối lượng của:

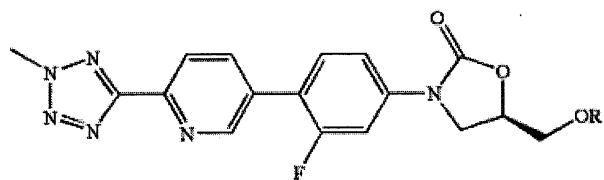


trong đó  $R=PO(ONa)_2$ .

35. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó hỗn hợp này còn chứa ít hơn 1% khối lượng của



36. Dược phẩm theo điểm 35, trong đó hỗn hợp này chứa ít nhất khoảng 97% khối lượng của:



trong đó  $R=PO(ONa)_2$ .

37. Quy trình tạo hạt tinh thể theo điểm 1 hoặc điểm 25, quy trình này bao gồm bước làm khô hạt tinh thể.

38. Quy trình theo điểm 37 còn bao gồm bước lọc hạt tinh thể ra khỏi dịch nổi trước bước làm khô.

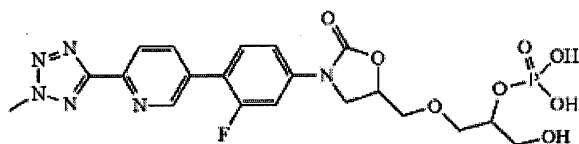
39. Quy trình theo điểm 38 còn bao gồm bước cho muối của (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)-pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể tiếp xúc ngay với dung dịch axit để tạo thành (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat dạng tinh thể trước bước lọc.

40. Quy trình theo điểm 39, trong đó dung dịch axit bao gồm HCl và etanol, hoặc HCl và THF.

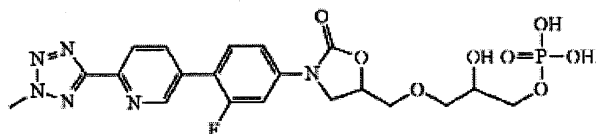
41. Quy trình tạo hạt tinh thể theo điểm 19 hoặc điểm 20, quy trình này bao gồm bước làm khô hạt tinh thể.

42. Dược phẩm chứa hạt tinh thể theo điểm 1 hoặc điểm 25 và ít nhất một chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược dụng; trong đó hạt tinh thể là hạt tinh thể trong dược phẩm.

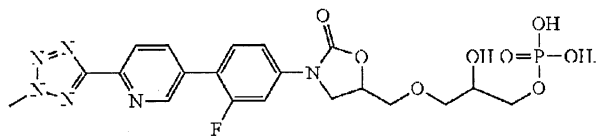
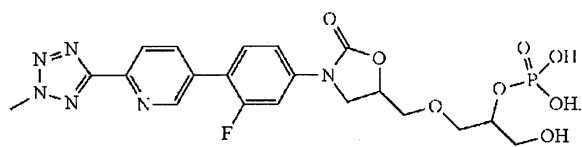
43. Dược phẩm chứa hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat và hợp chất:



44. Dược phẩm chứa hợp chất (R)-3-(4-(2-(2-metyltetrazol-5-yl)pyridin-5-yl)-3-flophenyl)-5-hydroxymetyl oxazolidin-2-on dihydro phosphat và hợp chất:



45. Hợp chất:



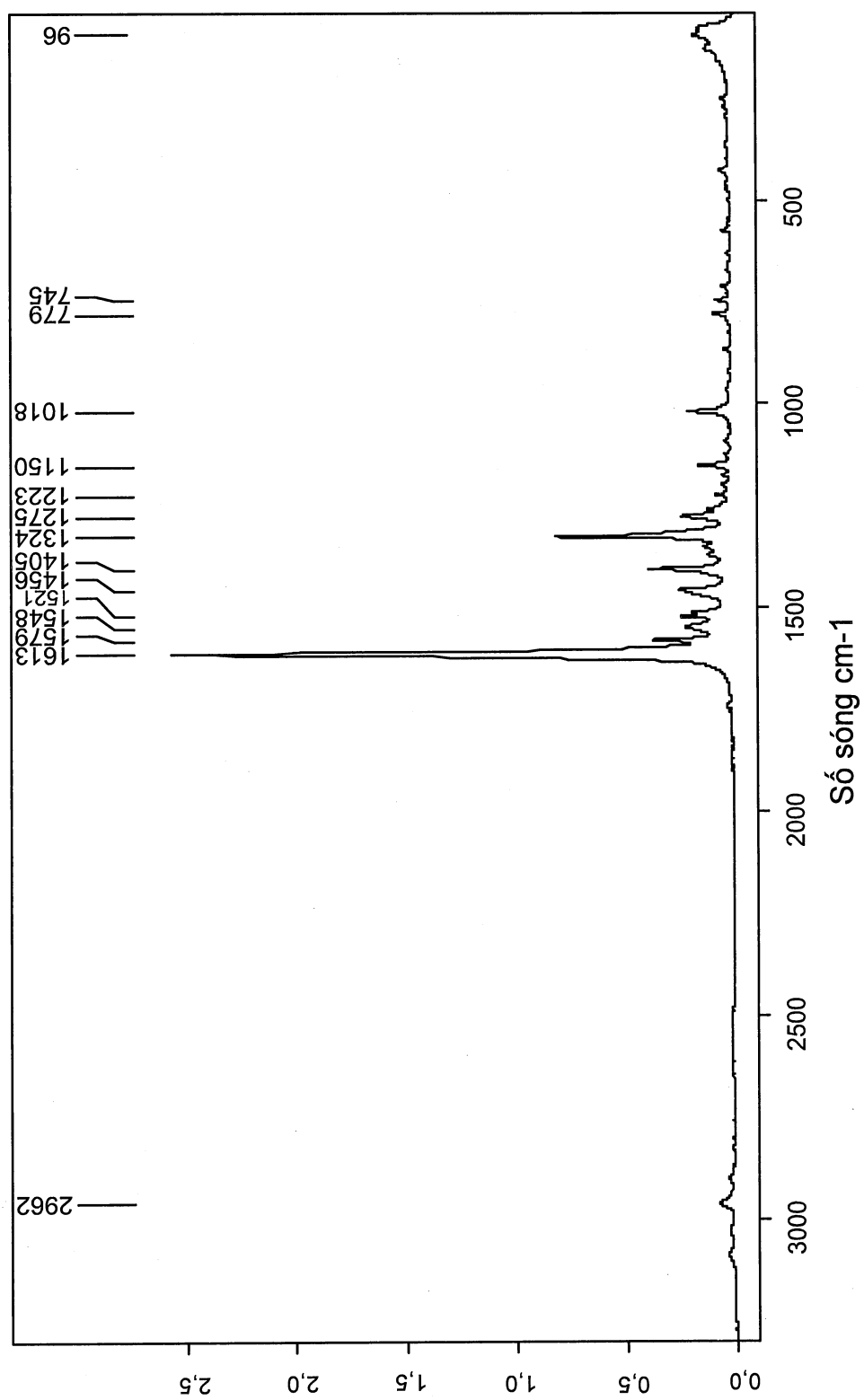


FIG. 1

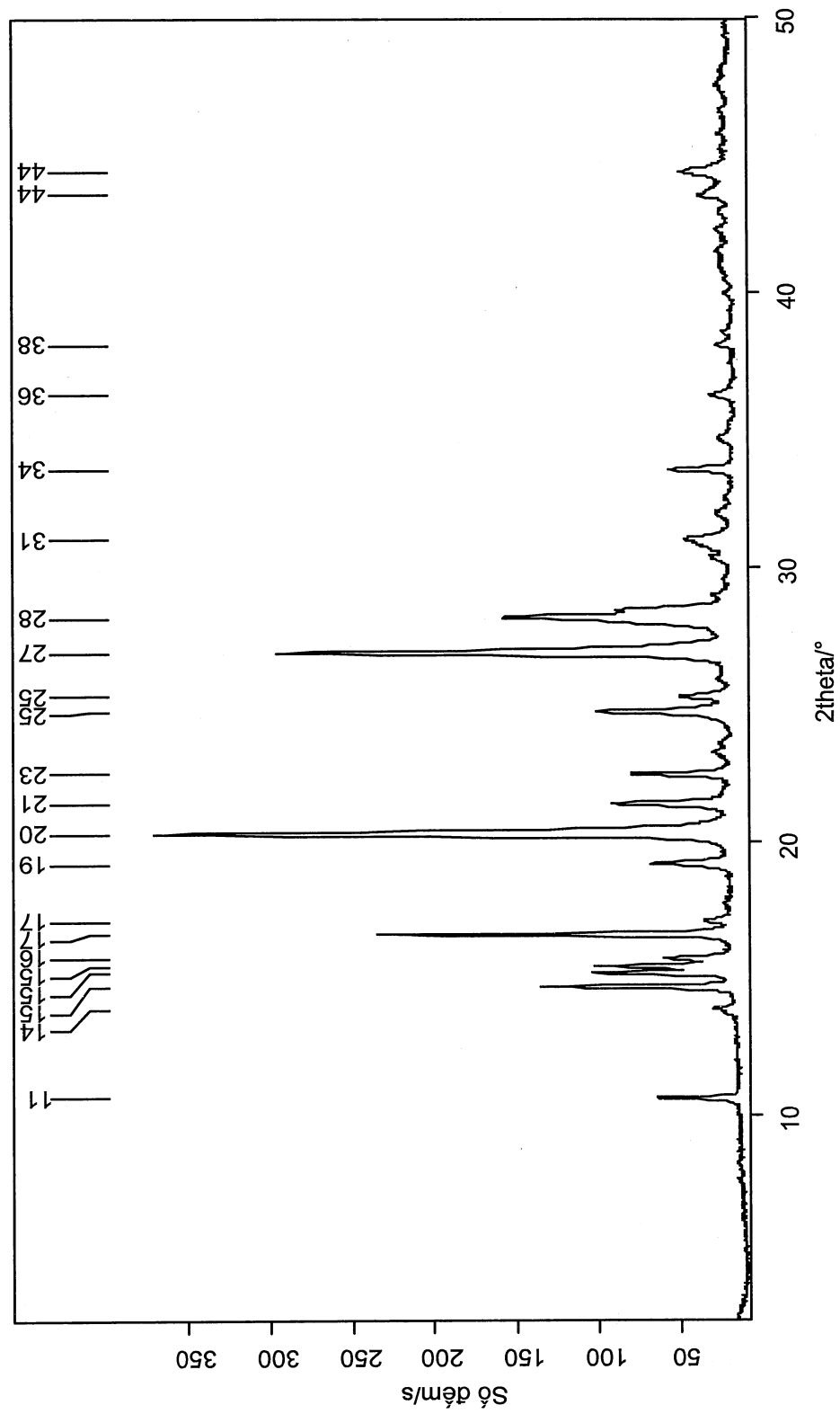


FIG. 2

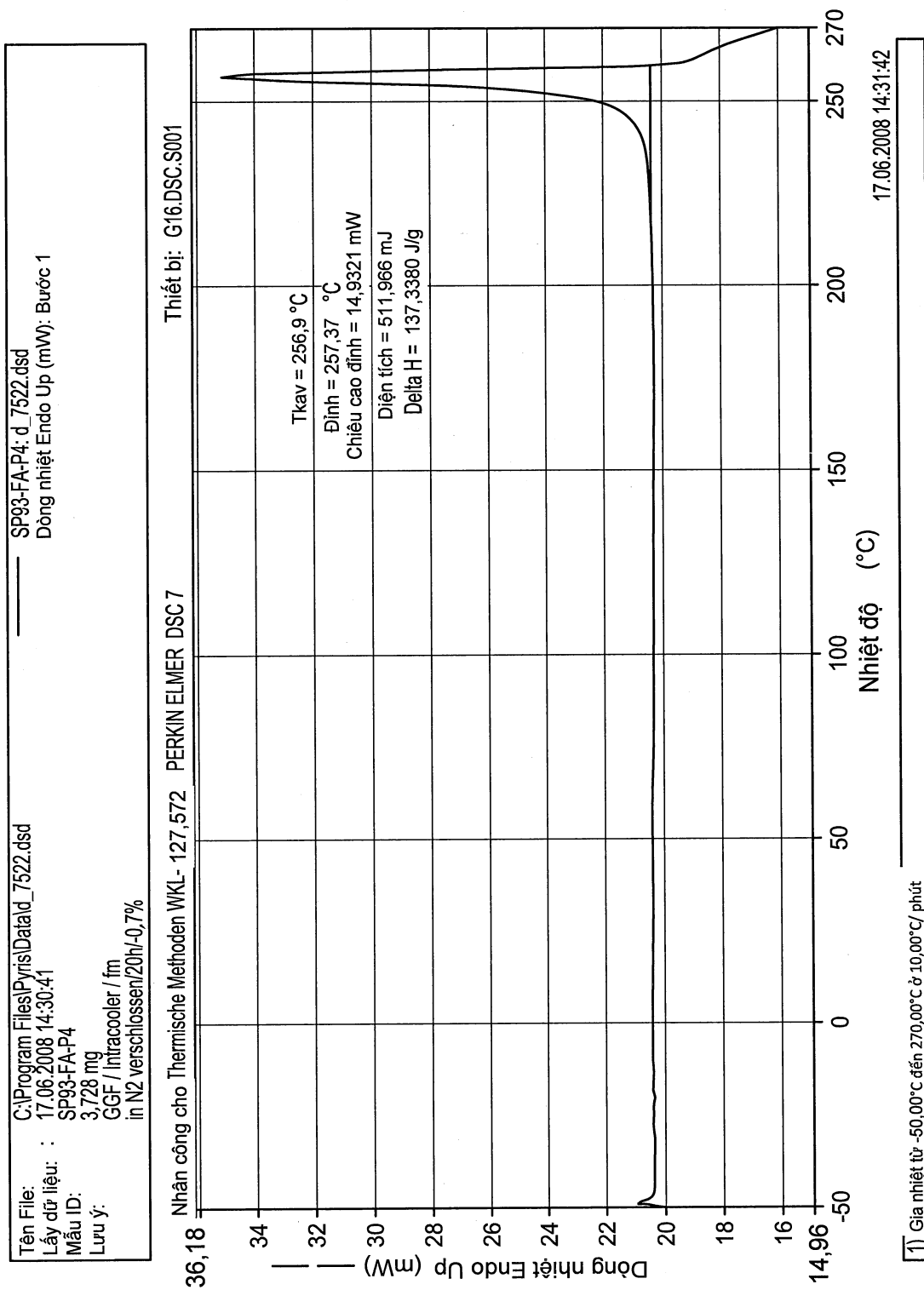
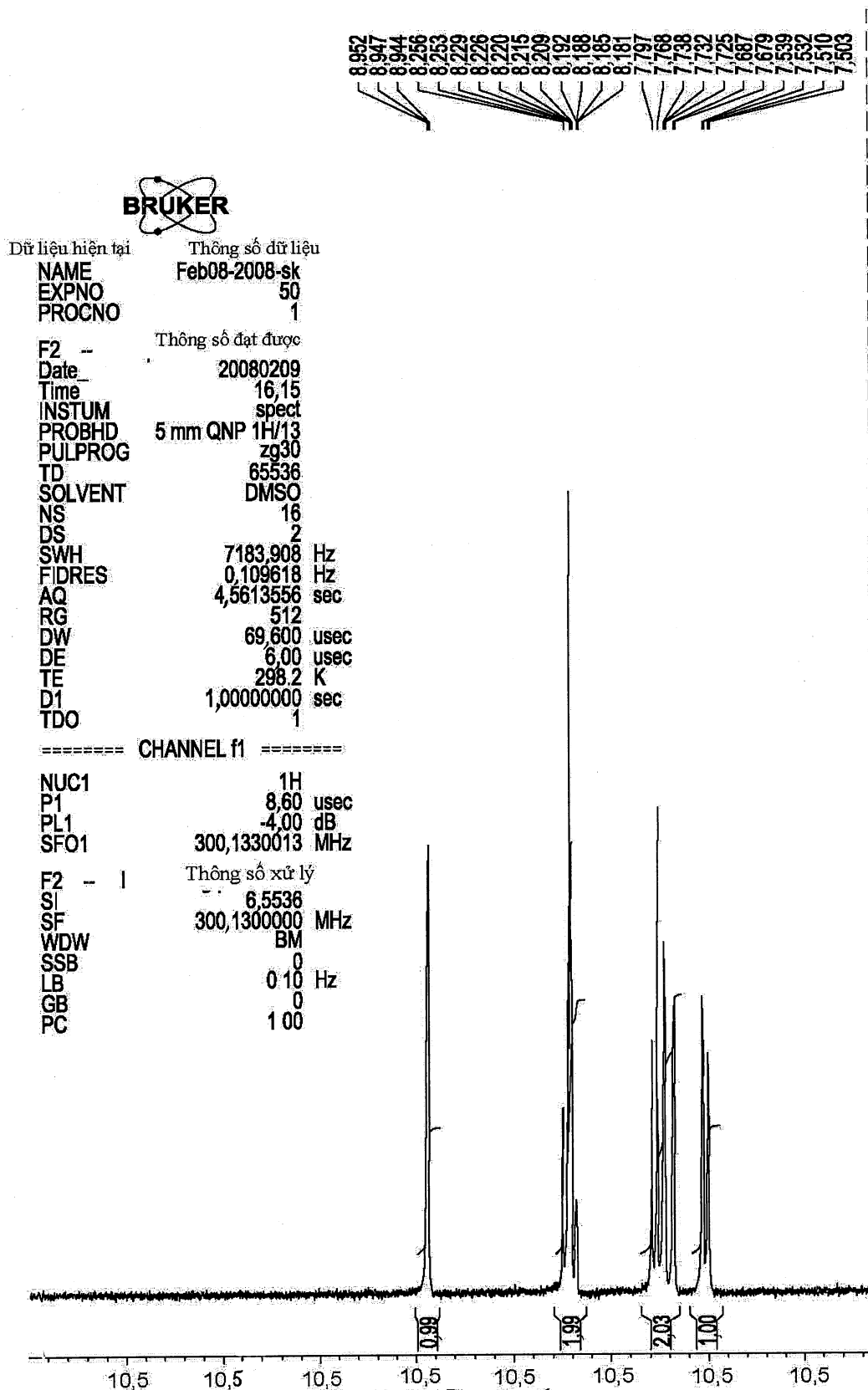
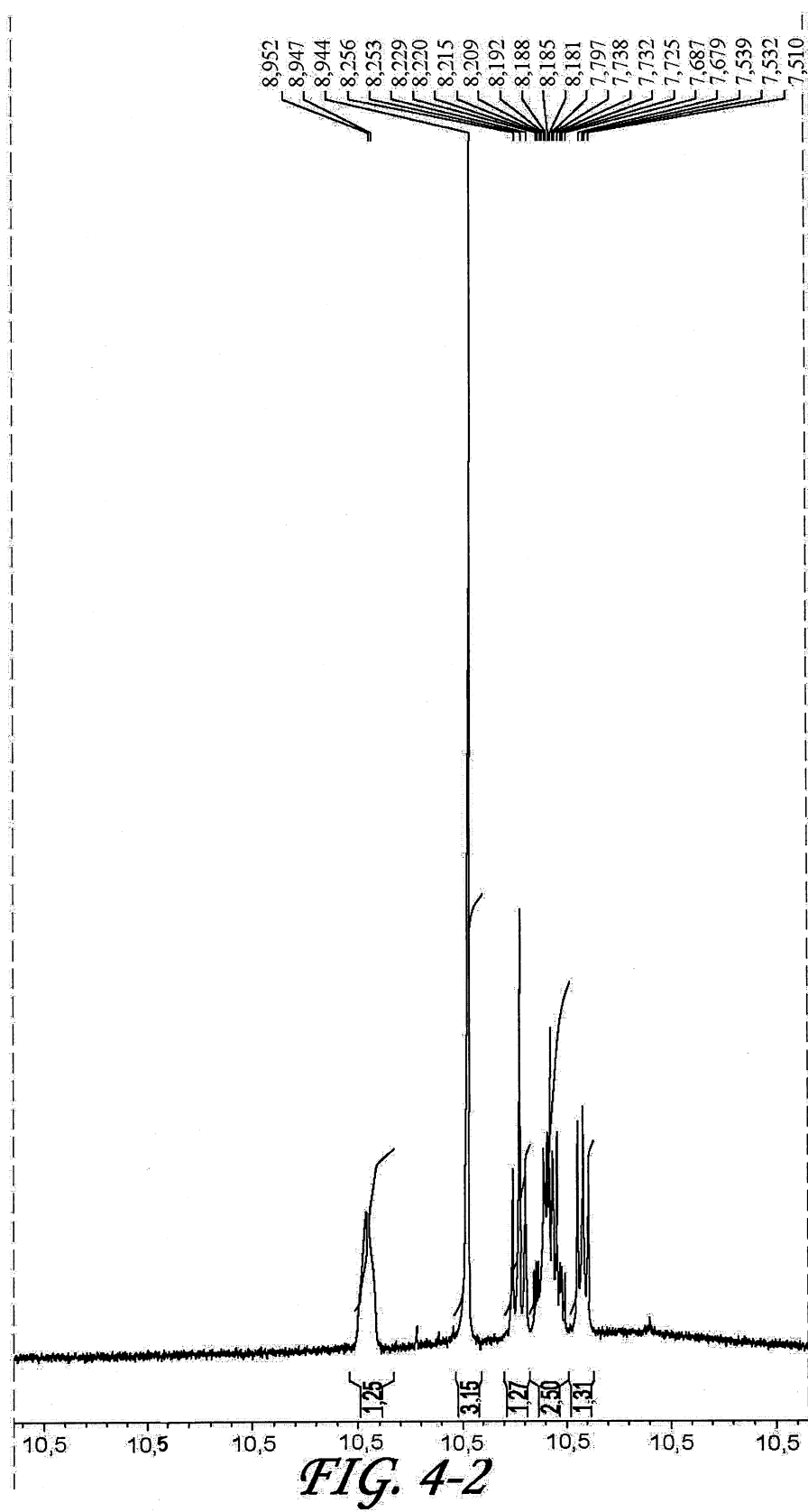
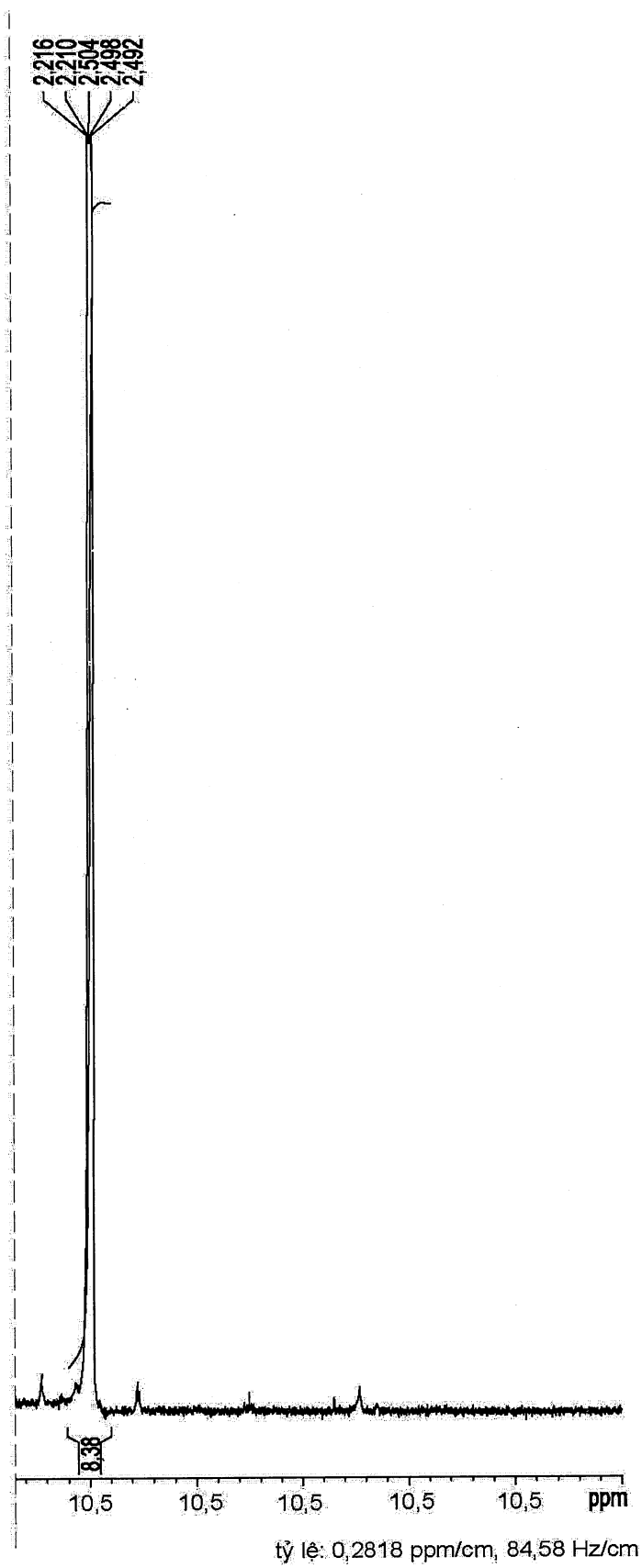


FIG. 3







*FIG. 4**FIG. 4-1**FIG. 4-2**FIG. 4-3**FIG. 4-3*

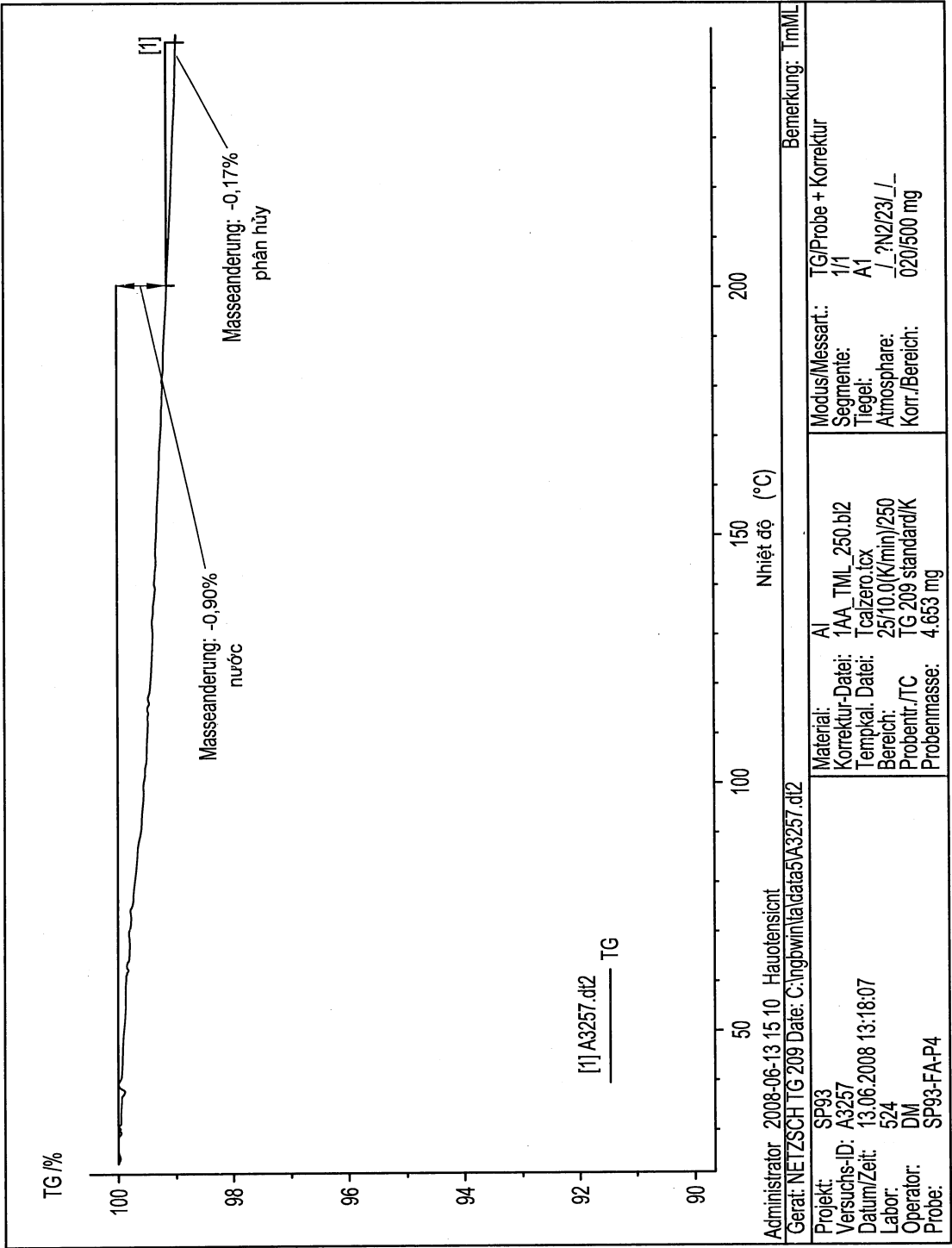


FIG. 5

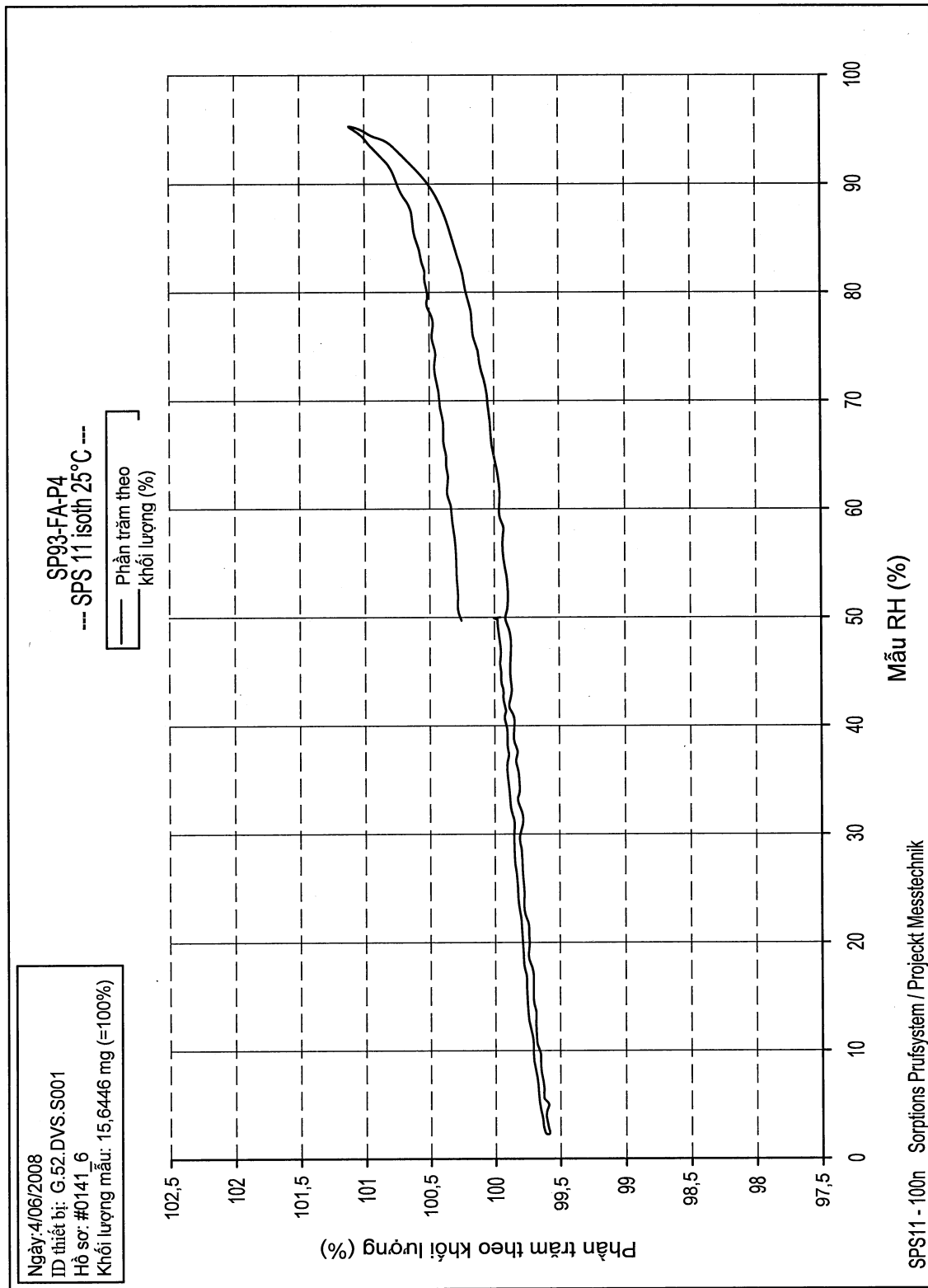
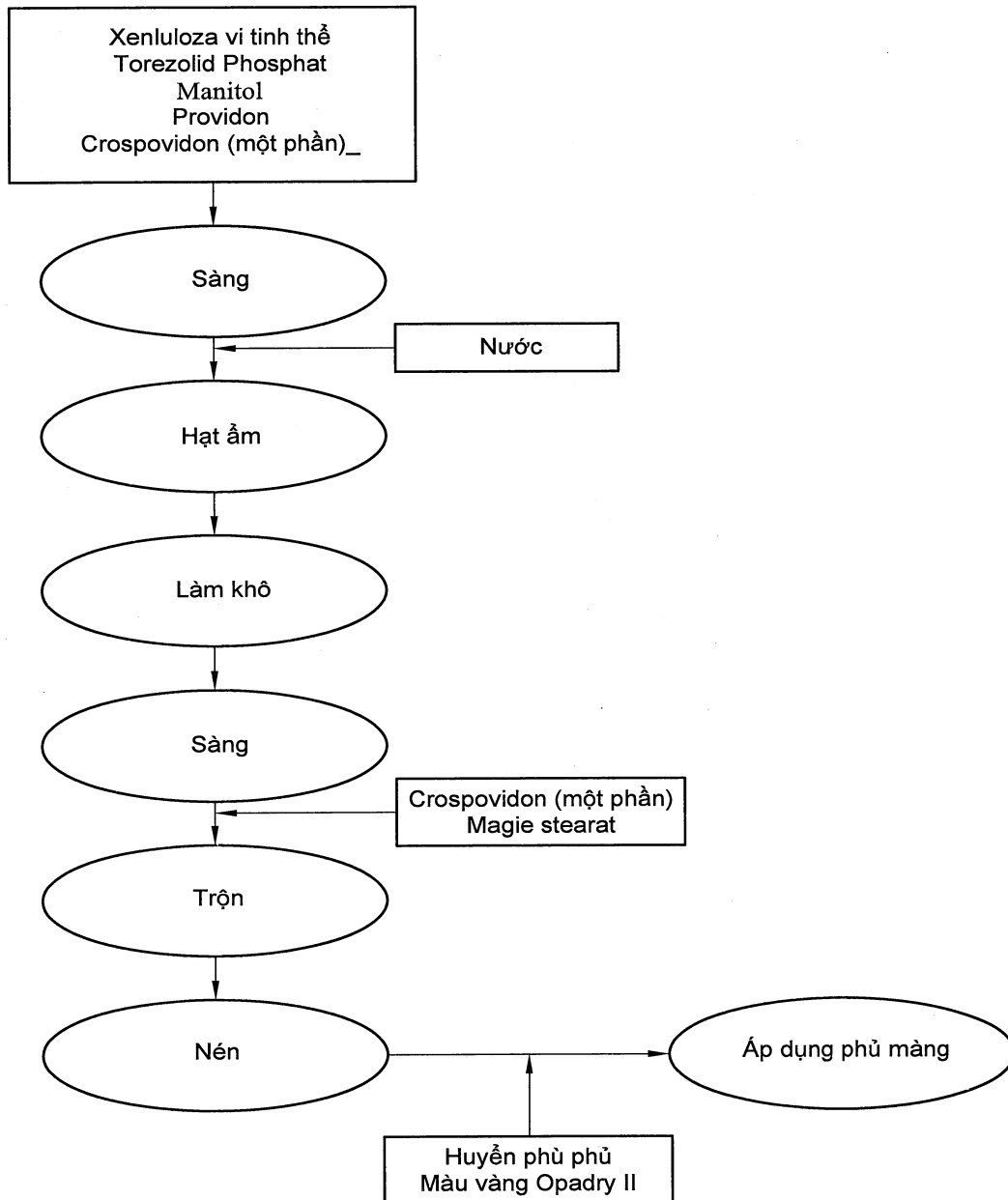


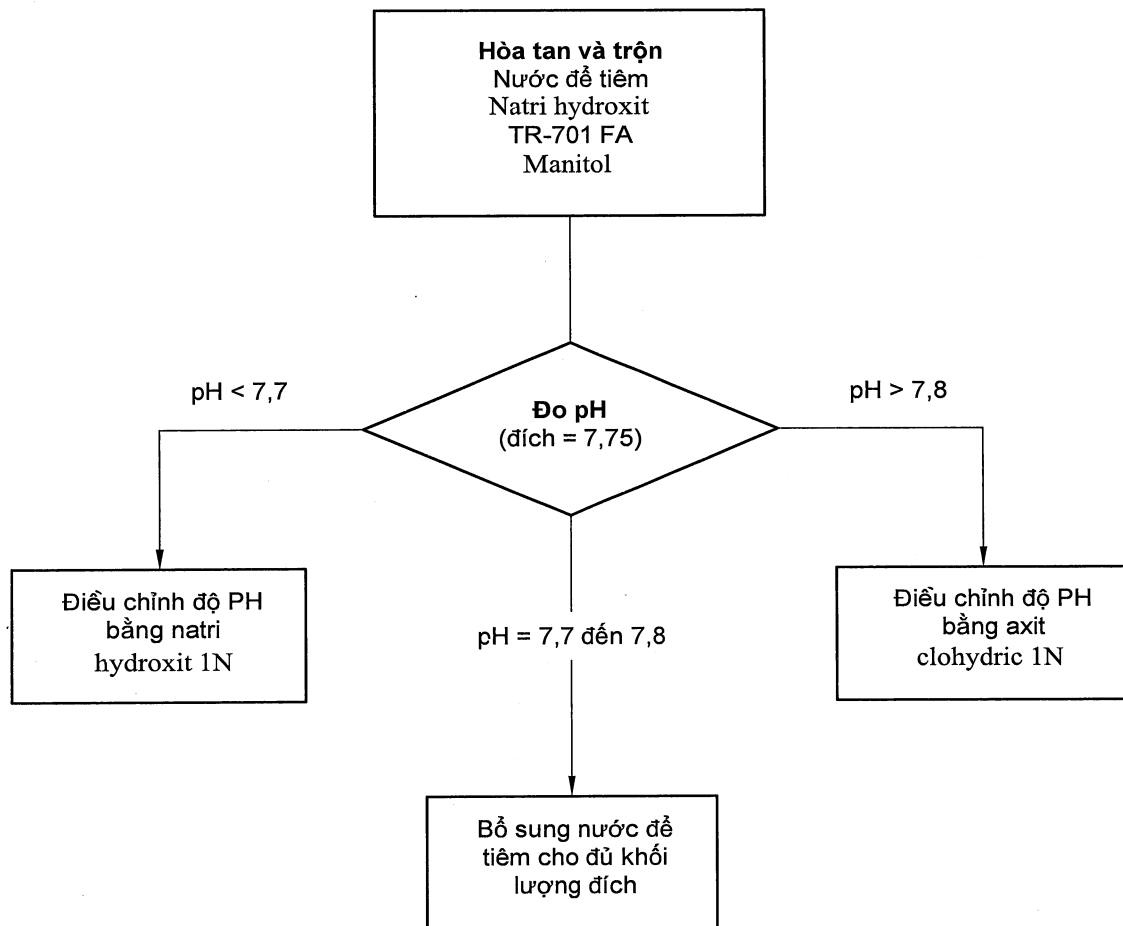
FIG. 6

**Viên nén Torezolid Phosphat, 200mg, Sơ đồ quy trình sản xuất**



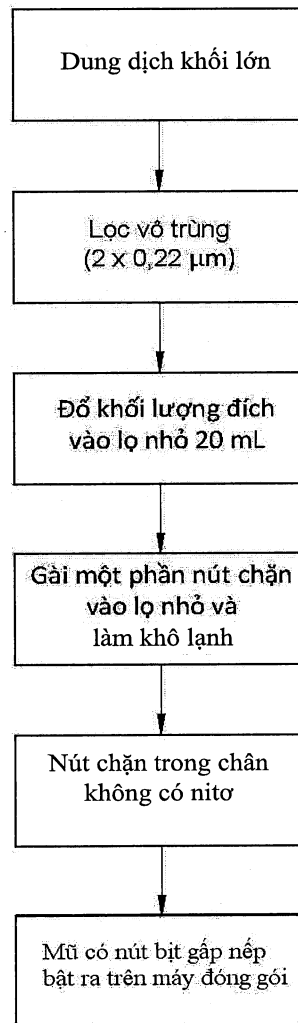
*FIG. 7*

**SƠ ĐỒ QUY TRÌNH SẢN XUẤT ĐỐI VỚI DUNG DỊCH  
HỢP CHẤT TR-701 FA ĐỂ LÀM KHÔ LẠNH**

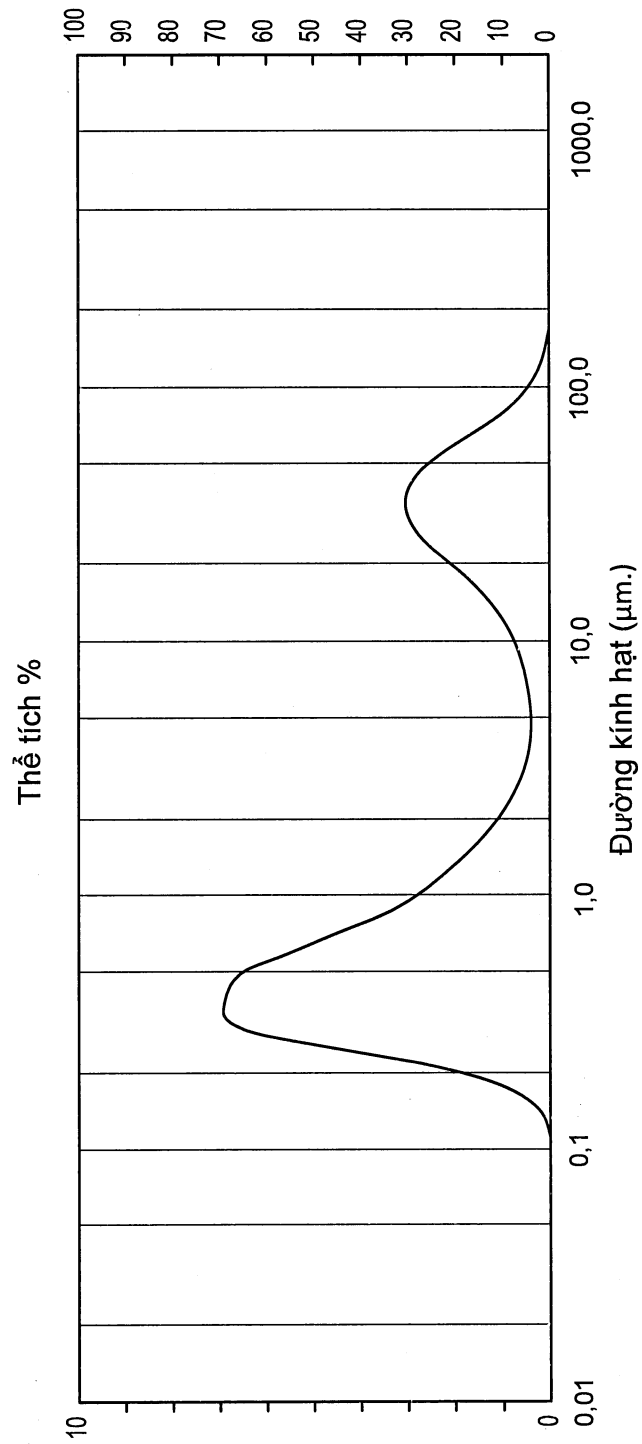


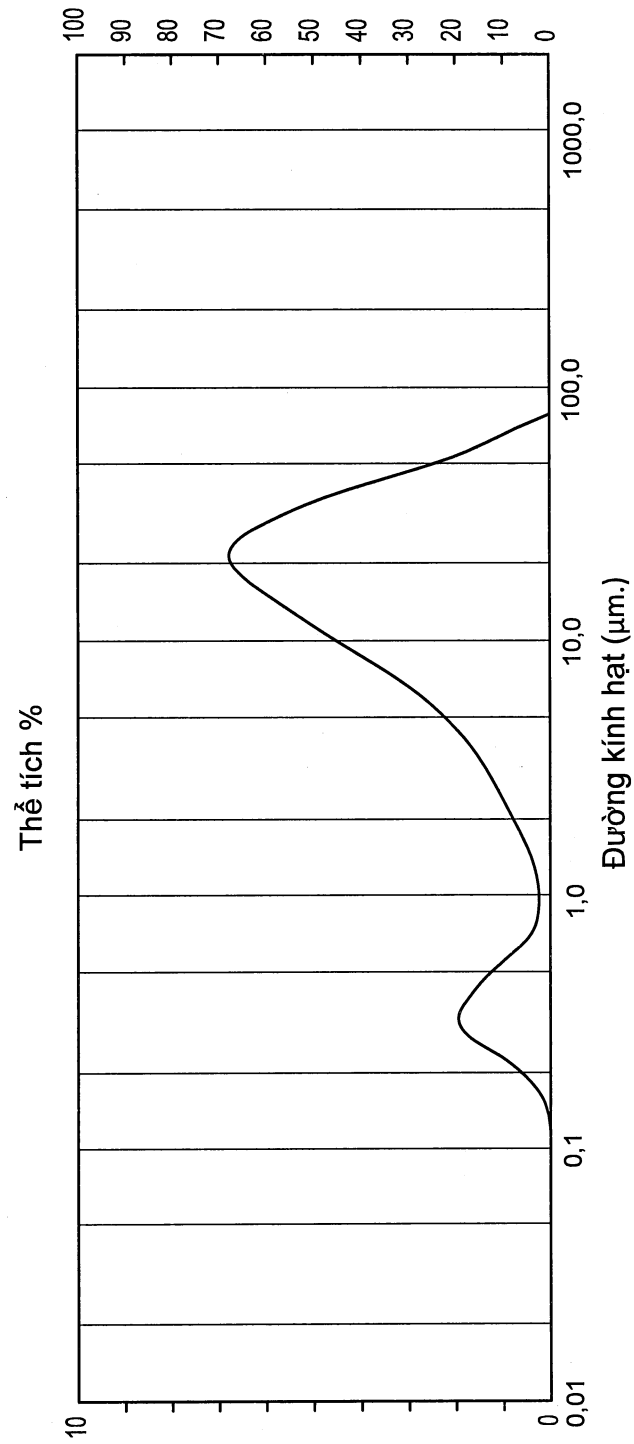
*FIG. 8*

**SƠ ĐỒ QUY TRÌNH SẢN XUẤT ĐỐI VỚI TR-701 ĐỂ TIÊM  
200 MG/LỌ NHỎ: LỌC VỎ TRÙNG, ĐỔ, VÀ LÀM KHÔ LẠNH**

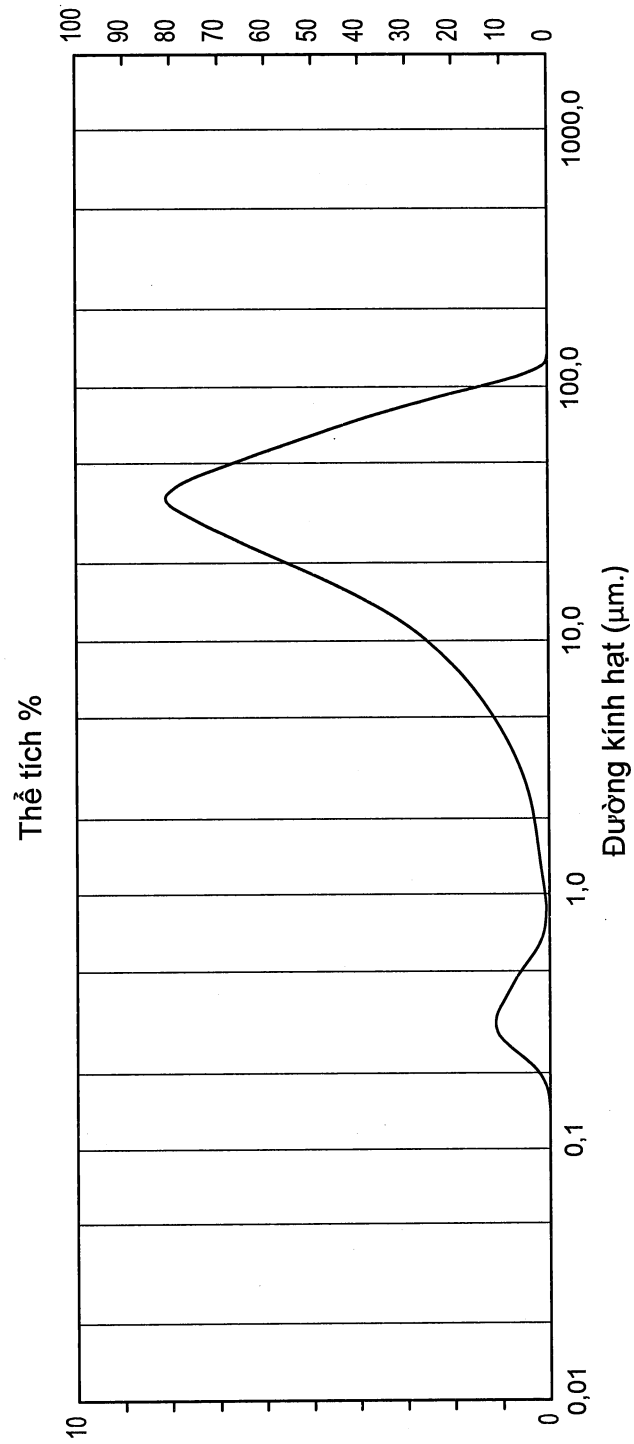


**FIG. 9**

*FIG. 10*

*FIG. 11*



*FIG. 12*