



(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)



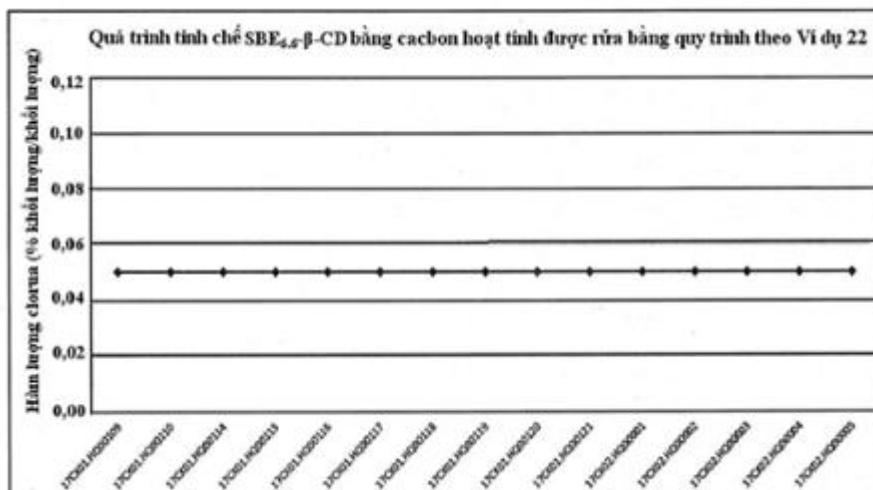
1-0026018

(51)⁷ C08B 37/16; A61K 47/40; C07H 15/04 (13) B

- (21) 1-2015-01723 (22) 21/10/2013
(86) PCT/US2013/065989 21/10/2013 (87) WO2014/066274 01/05/2014
(30) 61/716,819 22/10/2012 US; 61/871,234 28/08/2013 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 27/07/2015 328A
(73) CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
11119 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, United States of America
(72) ANTLE, Vincent, D. (US); LOPES, Álvaro (PT); MONTEIRO, Daniel (PT).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM XYCLODEXTRIN ALKYL HÓA, CHẾ PHẨM THU ĐƯỢC TỪ QUY TRÌNH NÀY, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ ĐƯỢC PHẨM VÀ ĐƯỢC PHẨM THU ĐƯỢC TỪ QUY TRÌNH NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa thu được từ quy trình này, quy trình điều chế được phẩm, và được phẩm thu được từ quy trình này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

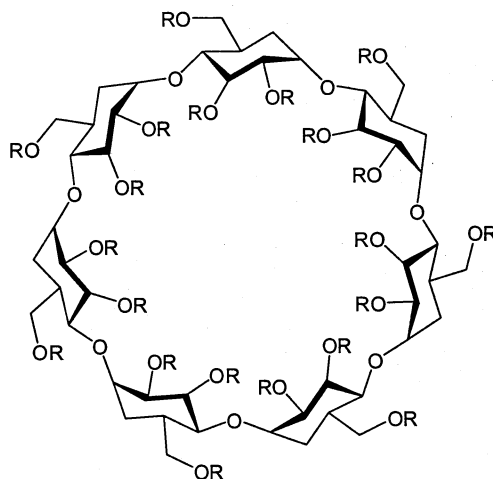
Sáng chế đề cập đến chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa hàm lượng clorua thấp, và quy trình điều chế chế phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dẫn xuất kỵ nước, dẫn xuất ưa nước, dẫn xuất dạng polyme hóa, dẫn xuất dạng ion hóa, dẫn xuất dạng không ion hóa của xyclodextrin và các dẫn xuất khác đã được phát triển và sử dụng trong nhiều ngành công nghiệp. Nhìn chung, dẫn xuất xyclodextrin được tạo ra bằng cách thay thế nhóm -OH ở vị trí số 2, 3 và/hoặc 6 trên vòng amyloza của xyclodextrin bằng các nhóm thế. Các nhóm thế này bao gồm nhóm chức trung tính, nhóm chức dạng anion và/hoặc nhóm chức dạng cation.

Đã biết các dẫn xuất xyclodextrin như xyclodextrin alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sulfoalkyl ete xyclodextrin, alkyl ete xyclodextrin (ví dụ metyl ete xyclodextrin, etyl ete xyclodextrin và propyl ete xyclodextrin), hydroxyalkyl xyclodextrin, thioalkyl ete xyclodextrin, carboxyl xyclodextrin (ví dụ succinyl- β -cyclodextrin, và các dẫn xuất tương tự), sulfat xyclodextrin, và các dẫn xuất tương tự. Cũng đã biết xyclodextrin alkyl hóa chứa nhiều loại nhóm chức, như sulfoalkyl ete-alkyl ete-xyclodextrin (ví dụ xem, WO2005/042584 và US 2009/0012042, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn). Đặc biệt, xyclodextrin alkyl hóa chứa nhóm 2-hydroxypropyl và/hoặc sulfoalkyl ete đã được sử dụng trong dược phẩm.

Dẫn xuất sulfobutyl ete β -cyclodextrin (SBE- β -CD) đã được CyDex Pharmaceuticals, Inc. cung cấp dưới nhãn hiệu CAPTISOL[®] và ADVASEP[®]. Nhóm thế sulfobutyl ete dạng anion có tác dụng làm tăng độ tan trong nước và độ an toàn của β -cyclodextrin ban đầu, là chất có thể tạo phức thuận nghịch với dược chất, nhờ đó làm tăng độ tan và độ ổn định của dược chất trong dung dịch nước. CAPTISOL[®] có công thức X:



(X)

trong đó, R là $(-H)_{21-n}$ hoặc $((-CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_n$, và n nằm trong khoảng từ 6 đến 7,1.

Dẫn xuất sulfoalkyl ete xyclodextrin (như CAPTISOL[®]) được điều chế bằng phương pháp từng mẻ như được mô tả trong Patent Mỹ số 5,134,127, 5,376,645 và 6,153,746, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Sulfoalkyl ete xyclodextrin và các dẫn xuất xyclodextrin khác cũng có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong: US 3,426,011, US 3,453,257, US 3,453,259, US 3,459,731, US 4,638,058, US 4,727,06, US 5,019,562, US 5,173,481, US 5,183,809, US 5,241,059, US 5,536,826, US 5,594,125, US 5,658,894, US 5,710,268, US 5,756,484, US 5,760,015, US 5,846,954, US 6,407,079, US 7,625,878, US 7,629,331, US 7,635,773, US2009/0012042, JP 05001102, và WO 1/40316, cũng như trong các tài liệu: Lammers *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 91:733 (1972); Staerke 23:167 (1971), Adam *et al.*, *J. Med. Chem.* 45:1806 (2002), Qu *et al.*, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* 43:213 (2002), Tarver *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 10:1819 (2002), Fromming *et al.*, *Xyclodextrin in Pharmacy* (Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, 1994), *Modified Xyclodextrin: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry* (C.J. Easton *et al.* eds., Imperial College Press, London, UK, 1999), *New Trends in Xyclodextrin and Derivatives* (Dominique Duchene ed., Editions de Santé, Paris, FR, 1991), *Comprehensive Supramolecular Chemistry 3* (Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Tạp chất có trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể làm giảm thời hạn sử dụng và hoạt lực của hoạt chất. Có thể loại bỏ tạp chất khỏi chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa bằng cách cho nó tiếp xúc với (ví dụ trộn với) cacbon hoạt tính. Đã biết các phương pháp xử lý dung dịch nước và hỗn dịch nước chứa xyclodextrin bằng cacbon hoạt tính. Ví dụ xem, Patent Mỹ số 4,738,923, 5,393,880, và 5,569,756. Tuy nhiên, vẫn cần có chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có độ tinh khiết cao hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một mục đích, sáng chế đề xuất quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, bao gồm các bước: (a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; (c) điều chế cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn bằng cách đưa cacbon hoạt tính vào bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm các bước bổ sung nước vào cacbon, ngâm cacbon này trong nước, và loại nước; và (d) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính thu được ở bước (c) để thu được chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, trong đó chế phẩm này có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ do sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa dược chất, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong công đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm bước ngâm cacbon trong nước trong ít nhất 20 phút. Theo một số phương án, bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm bước ngâm cacbon trong nước trong khoảng 30 phút.

Theo một số phương án, bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm bước bổ sung nước theo chiều đối lưu.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước lặp lại bước rửa cacbon thứ nhất ít nhất hai lần.

Theo một số phương án, sau bước rửa cacbon thứ nhất, quy trình này còn bao gồm bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu. Theo một số phương án, bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu trong ít nhất 1 giờ. Theo một số phương án, bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu trong khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước đo độ dẫn điện dư của nước sau bước rửa cacbon thứ hai và, khi độ dẫn điện dư của nước lớn hơn $10\mu\text{S}$, thì lặp lại ít nhất một trong số các bước rửa cacbon thứ nhất và bước rửa cacbon thứ hai cho đến khi độ dẫn điện dư của nước bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,5% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% khối lượng/khối lượng.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế ít nhất 9 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% khối lượng/khối lượng, bao gồm các bước: (a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; và (c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn để thu được chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, trong đó chế phẩm này có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ do sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa được chất, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại

khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, ít nhất 15 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế Theo một số phương án, ít nhất 20 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế Theo một số phương án, ít nhất 30 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế. Theo một số phương án, các lô này được điều chế trong 10 năm. Theo một số phương án, các lô này được điều chế trong 5 năm. Theo một số phương án, các lô này được điều chế trong 3 năm.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 125ppm.

Theo một số phương án, độ dẫn điện dư của cacbon hoạt tính không chứa phosphat bằng $9\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, độ dẫn điện dư của cacbon hoạt tính không chứa phosphat bằng $8\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,01% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,005% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,0001% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9. Theo một số phương án, chế phẩm này có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5. Theo một số phương án, chế phẩm này có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa sáng chế có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,2 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ đo được là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất.

Theo một số phương án, độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

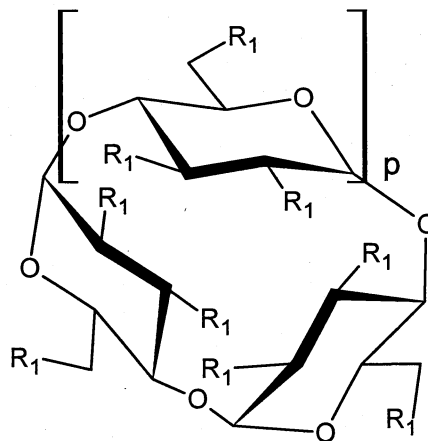
Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ đo được là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ đo được là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu.

Theo một số phương án, độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính không chứa phosphat được rửa bằng dung môi cho đến khi dung môi rửa giải đạt được độ dẫn điện dư mong muốn. Theo một số phương án, cacbon hoạt tính không chứa phosphat được rửa bằng nước cho đến khi nước rửa giải đạt được độ dẫn điện dư.

Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là sulfoalkyl ete xyclodextrin có công thức (II):



(II)

trong đó p bằng 4, 5, hoặc 6, và R₁ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T, trong đó T độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cation được dùng, với điều kiện ít nhất một R₁ là -OH và ít nhất một R₁ là O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T. Theo một số phương án, R₁ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₄ alkylen)-SO₃⁻-T, và -T là Na⁺ ở mỗi lần xuất hiện. Theo một số phương án, SAE-CD là sulfolbutyl ete xyclodextrin (SBE-CD).

Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là hydroxyalkyl ete xyclodextrin (HAE-CD). Theo một số phương án, HAE-CD là hydroxypropyl ete xyclodextrin (HPE-CD).

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế được kết hợp với hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế bằng quy trình nêu trên.

Các phương án, dấu hiệu và ưu điểm khác, cũng như chế phẩm, dược phẩm và các phương án khác nhau theo sáng chế, được mô tả chi tiết dưới đây cùng hình vẽ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình vẽ kèm theo, được kết hợp vào sáng chế và tạo ra một phần bản mô tả, minh họa một hoặc nhiều phương án theo sáng chế và cùng với phần mô tả chi tiết sáng chế giúp giải thích nguyên lý của sáng chế và cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để thực hiện và sử dụng sáng chế. Các hình vẽ kèm theo chỉ nhằm mục đích minh họa, chứ không giới hạn phạm vi theo sáng chế.

Fig.1 là đồ thị thể hiện độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm của dung dịch chứa chế phẩm SAE-CD sau khi xử lý một lần bằng cacbon hoạt tính, trong đó hàm lượng sulfoalkyl ete xyclodextrin nằm trong khoảng từ 1% đến 60% khối lượng.

Fig.2 là đồ thị thể hiện độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm của dung dịch chứa chế phẩm SAE-CD sau khi xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính, trong đó hàm lượng sulfoalkyl ete xyclodextrin nằm trong khoảng từ 1% đến 60% khối lượng.

Fig.3 là đồ thị thể hiện độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm của dung dịch $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD sau khi phân hủy do nhiệt và kiểm ở nhiệt độ 60°C trong 0, 24, 72, 96, và 168 giờ để kiểm chứng sự phân hủy của β -cyclodextrin và sự hình thành các tạp chất làm thoái hóa dược chất có khả năng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm và/hoặc tạp chất tạo màu có khả năng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm.

Fig.4 là đồ thị thể hiện độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm của dung dịch chứa SAE- β -CD sau khi tiếp xúc với nhiệt độ 70°C trong 48 giờ, sau đó xử lý bằng lượng cacbon hoạt tính khác nhau.

Fig.5 là đồ thị thể hiện sự ảnh hưởng của độ hấp thụ tử ngoại khả kiến ban đầu của dung dịch $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD đến độ ổn định của hoạt chất.

Fig.6 là đồ thị định lượng hàm lượng tạp chất tạo ra trong quy trình điều chế SBE_{6,6}- β -CD, trong đó tạp chất được đo bằng detector khí dung tích điện.

Fig.7 là đồ thị định lượng hàm lượng clorua tạo ra trong quy trình điều chế SBE_{6,6}- β -CD, trong đó clorua được đo bằng detector khí dung tích điện.

Fig.8 là đồ thị định lượng hàm lượng clorua tạo ra trong hai lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD trong bước siêu lọc, ở thời điểm kết thúc bước siêu lọc, 5, 10, và 20 phút sau khi bổ sung vào cột cacbon hoạt tính thứ nhất, và 5, 10, và 20 phút sau khi bổ sung vào cột cacbon hoạt tính thứ hai khi đo bằng detector khí dung tích điện.

Fig.9 là đồ thị định lượng hàm lượng clorua dư sau khi (a) ra khỏi cột cacbon hoạt tính thứ nhất (lượng nhỏ được đánh dấu) và sau khi (b) ra khỏi cột cacbon hoạt tính thứ hai (lượng lớn được đánh dấu) bằng phương pháp sắc ký ion so với độ dẫn điện dư (ZIC pHILIC % Cl- được đánh dấu) của chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD cuối cùng được đo bằng cột ZIC pHILIC sử dụng detector khí dung tích điện (Số lô 17CX01.HQ00056 - 17CX01.HQ00064).

Fig.10 là đồ thị định lượng hàm lượng natri clorua (khối lượng/khối lượng) của chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD sau khi xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính, trong đó cacbon hoạt tính được rửa đến độ dẫn điện không đổi (Số lô 17CX01.HQ00035 – 17CX01.HQ00079) bằng phương pháp sắc ký ion. Giới hạn phát hiện của phương pháp sắc ký ion bằng 0,05% khối lượng clorua.

Fig.11 là đồ thị định lượng hàm lượng natri clorua (khối lượng/khối lượng) của chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD sau khi xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính, trong đó cacbon hoạt tính được rửa bằng quy trình nêu trong Ví dụ 20 (Số lô 17CX01.HQ00080 – 17CX01.HQ00108) bằng phương pháp sắc ký ion. Giới hạn phát hiện của phương pháp sắc ký ion bằng 0,05% khối lượng clorua.

Fig.12 là đồ thị định lượng hàm lượng natri clorua (khối lượng/khối lượng) của chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD sau khi xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính, trong đó cacbon hoạt tính được rửa bằng quy trình nêu trong Ví dụ 22 (Số lô 17CX01.HQ00109 – 17CX02.HQ00005) bằng phương pháp sắc ký ion. Giới hạn phát hiện của phương pháp sắc ký ion bằng 0,05% khối lượng clorua.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bao gồm sự kết hợp của các khía cạnh và phương án khác nhau được mô tả trong sáng chế. Ngoài ra, khi dấu hiệu, cấu trúc, hoặc đặc tính cụ thể được mô tả kết hợp với phương án, được hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng xác định được dấu hiệu, cấu trúc, hoặc đặc tính như vậy kết hợp với phương án khác có hay không được mô tả một cách rõ ràng. Các khía cạnh này và các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng khi đối chiếu với phần mô tả chi tiết sáng chế, phần ví dụ thực hiện sáng chế, phần yêu cầu bảo hộ và hình vẽ kèm theo dưới đây.

Thuật ngữ “tỷ lệ phần trăm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ “% khối lượng” và/hoặc “hàm lượng khối lượng/khối lượng” khi có quy định khác.

Các thuật ngữ mô tả không gian (ví dụ “trên”, “dưới”, “hướng lên” “hướng xuống”, “đỉnh”, “đáy”, v.v) được dùng chỉ nhằm mục đích mô tả sáng chế và được hiểu là quy trình, thiết bị, chế phẩm và được phẩm của phương pháp bất kỳ theo sáng chế có thể được bố trí trong không gian theo hướng hoặc cách thức bất kỳ.

Xyclodextrin alkyl hóa

Thuật ngữ “chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm chứa xyclodextrin alkyl hóa có mức độ thể hoặc mức độ thể trung bình của phân tử thể xác định. Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được phân loại thành các loại xyclodextrin alkyl hóa khác nhau về mức độ thể riêng của phân tử thể đặc trưng đối với mỗi loại, trong đó phân tử thể xác định đối với mỗi loại là giống nhau. Thuật ngữ “chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm không có hoạt tính dược học (tức là chế phẩm không chứa dược chất). Ví dụ, chế phẩm xyclodextrin có thể chứa ít nhất 90% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin, ít nhất 95% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin, ít nhất 97% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin, ít nhất 99% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin, ít nhất 99,9% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin, hoặc ít nhất 99,99% (khối lượng/khối lượng) xyclodextrin.

Xyclodextrin alkyl hóa có thể là chất dễ tan trong nước, tức là xyclodextrin alkyl hóa có độ tan trong nước cao hơn xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất và có cấu trúc phân tử là α -cyclodextrin, β -cyclodextrin hoặc γ -cyclodextrin. Theo một số phương án,

dẫn xuất xyclodextrin được điều chế bằng quy trình theo sáng chế có độ tan trong nước bằng 100 mg/mL hoặc cao hơn, hoặc nhỏ hơn 100 mg/mL.

Xyclodextrin có thể được tạo dẫn xuất bằng phần tử thể trung tính, phần tử thể dạng anion hoặc phần tử thể dạng cation ở vị trí C₂, C₃, hoặc C₆ của các sacarit riêng lẻ tạo ra vòng xyclodextrin. Xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước thích hợp được mô tả trong sáng chế. Xyclodextrin alkyl hóa cũng có thể là chất không tan trong nước hoặc có độ tan trong nước nhỏ hơn xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất của nó.

Thuật ngữ “tiền chất thay thế” hoặc “chất alkyl hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất, thuốc thử, gốc thế, hoặc chất có khả năng phản ứng với nhóm -OH của xyclodextrin. Theo một số phương án, dẫn xuất xyclodextrin chứa phần tử thế như sulfoalkyl ete, ete, alkyl ete, alkenyl ete, hydroxyalkyl ete, hydroxyalkenyl ete, thioalkyl ete, aminoalkyl ete, mercapto, amino, alkylamino, carboxyl, este, nitro, halogen, aldehyt, 2,3-epoxypropyl, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất alkyl hóa là alkyl sulton (ví dụ 1,4-butan sulton, 1,5-pentan sulton, 1,3-propan sulton, và các sulton tương tự). Xyclodextrin alkyl hóa là xyclodextrin, trong đó một hoặc nhiều nhóm -OH được thế bằng nhóm -O-R, và R chứa gốc alkyl. Ví dụ, nhóm -O-R có thể là alkyl ete hoặc sulfoalkyl ete.

Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là ete alkyl xyclodextrin liên hợp được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Dẫn xuất ete CD liên hợp	Dẫn xuất ete CD liên hợp	Dẫn xuất ete CD liên hợp
Sulfobutyl-hydroxybutyl-CD (SBE-HBE-CD)	Sulfopropyl-hydroxybutyl-CD (SPE-HBE-CD)	Sulfoetyl-hydroxybutyl-CD (SEE-HBE-CD)
Sulfobutyl-hydroxypropyl-CD (SBE-HPE-CD)	Sulfopropyl-hydroxypropyl-CD (SPE-HPE-CD)	Sulfoetyl-hydroxypropyl-CD (SEE-HPE-CD)
Sulfobutyl-hydroxyetyl-CD (SBE-HEE-CD)	Sulfopropyl-hydroxyetyl-CD (SPE-HEE-CD)	Sulfoetyl-hydroxyetyl-CD (SEE-HEE-CD)
Sulfobutyl-hydroxybutenyl-CD (SBE-HBNE-CD)	Sulfopropyl-hydroxybutenyl-CD (SPE-HBNE-CD)	Sulfoetyl-hydroxybutenyl-CD (SEE-HBNE-CD)
Sulfobutyl-etyl (SBE-EE-CD)	Sulfopropyl-etyl (SPE-EE-CD)	Sulfoetyl-etyl (SEE-EE-CD)
Sulfobutyl-metyl (SBE-ME-CD)	Sulfopropyl-metyl (SPE-ME-CD)	Sulfoetyl-metyl (SEE-ME-CD)
Sulfobutyl-propyl (SBE-PE-CD)	Sulfopropyl-propyl (SPE-PE-CD)	Sulfoetyl-propyl (SEE-PE-CD)

Sulfobutyl-butyl (SBE-BE-CD)	Sulfopropyl-butyl (SPE-BE-CD)	Sulfoetyl-butyl (SEE-BE-CD)
Sulfobutyl-carboxymetyl-CD (SBE-CME-CD)	Sulfopropyl-carboxymetyl- CD (SPE-CME-CD)	Sulfoetyl-carboxymetyl-CD (SEE-CME-CD)
Sulfobutyl-carboxyetyl-CD (SBE-CEE-CD)	Sulfopropyl-carboxyetyl-CD (SPE-CEE-CD)	Sulfoetyl-carboxyetyl-CD (SEE-CEE-CD)
Sulfobutyl-axetat-CD (SBE-AA-CD)	Sulfopropyl-axetat-CD (SPE- AA-CD)	Sulfoetyl-axetat-CD (SEE-AA-CD)
Sulfobutyl-propionat-CD (SBE-PA-CD)	Sulfopropyl-propionat-CD (SPE-PA-CD)	Sulfoetyl-propionat-CD (SEE-PA-CD)
Sulfobutyl-butytrat-CD (SBE-BA-CD)	Sulfopropyl-butytrat-CD (SPE-BA-CD)	Sulfoetyl-butytrat-CD (SEE-BA-CD)
Sulfobutyl-metoxycarbonyl- CD (SBE-MC-CD)	Sulfopropyl-metoxycarbonyl- CD (SPE-MC-CD)	Sulfoetyl-metoxycarbonyl-CD (SEE-MC-CD)
Sulfobutyl-etoxycarbonyl-CD (SBE-EC-CD)	Sulfopropyl-etoxycarbonyl- CD (SPE-EC-CD)	Sulfoetyl-etoxycarbonyl-CD (SEE-EC-CD)
Sulfobutyl-propoxycarbonyl- CD (SBE-PC-CD)	Sulfopropyl- propoxycarbonyl-CD (SPE- PC-CD)	Sulfoetyl-propoxycarbonyl- CD (SEE-PC-CD)
Hydroxybutyl- hydroxybutenyl-CD (HBE- HBNE-CD)	Hydroxypropyl- hydroxybutenyl-CD (HPE- HBNE-CD)	Hydroxyetyl-hydroxybutenyl- CD (HEE-HBNE-CD)
Hydroxybutyl-etyl (HBE-EE-CD)	Hydroxypropyl-etyl (HPE-EE-CD)	Hydroxyetyl-etyl (HEE-EE-CD)
Hydroxybutyl-metyl (HBE-ME-CD)	Hydroxypropyl-metyl (HPE-ME-CD)	Hydroxyetyl-metyl (HEE-ME-CD)
Hydroxybutyl-propyl (HBE-PE-CD)	Hydroxypropyl-propyl (HPE-PE-CD)	Hydroxyetyl-propyl (HEE-PE-CD)
Hydroxybutyl-butyl (HBE-BE-CD)	Hydroxypropyl-butyl (HPE-BE-CD)	Hydroxyetyl-butyl (HEE-BE-CD)
Hydroxybutyl-carboxymetyl- CD (HBE-CME-CD)	Hydroxypropyl- carboxymetyl-CD (HPE-CME-CD)	Hydroxyetyl-carboxymetyl- CD (HEE-CME-CD)
Hydroxybutyl-carboxyetyl- CD (HBE-CEE-CD)	Hydroxypropyl-carboxyetyl- CD (HPE-CEE-CD)	Hydroxyetyl-carboxyetyl-CD (HEE-CEE-CD)
Hydroxybutyl-axetat-CD (HBE-AA-CD)	Hydroxypropyl-axetat-CD (HPE-AA-CD)	Hydroxyetyl-axetat-CD (HEE-AA-CD)
Hydroxybutyl-propionat-CD (HBE-PA-CD)	Hydroxypropyl-propionat-CD (HPE-PA-CD)	Hydroxyetyl-propionat-CD (HEE-PA-CD)
Hydroxybutyl-butytrat-CD (HBE-BA-CD)	Hydroxypropyl-butytrat-CD (HPE-BA-CD)	Hydroxyetyl-butytrat-CD (HEE-BA-CD)
Hydroxybutyl- metoxycarbonyl-CD (HBE-MC-CD)	Hydroxypropyl- metoxycarbonyl-CD (HPE-MC-CD)	Hydroxyetyl- metoxycarbonyl-CD (HEE-MC-CD)
Hydroxybutyl-etoxycarbonyl- CD (HBE-EC-CD)	Hydroxypropyl- etoxycarbonyl-CD (HPE-EC-CD)	Hydroxyetyl-etoxycarbonyl- CD (HEE-EC-CD)
Hydroxybutyl- propoxycarbonyl-CD (HBE- PC-CD)	Hydroxypropyl- propoxycarbonyl-CD (HPE-PC-CD)	Hydroxyetyl- propoxycarbonyl-CD (HEE-PC-CD)
Hydroxybutenyl-etyl (HBNE-EE-CD)	Hydroxypropenyl-etyl (HPNE-EE-CD)	Hydroxypentenyl-etyl (HPTNE-EE-CD)
Hydroxybutenyl-metyl (HBNE-ME-CD)	Hydroxypropenyl-metyl (HPNE-ME-CD)	Hydroxypentenyl-metyl (HPTNE-ME-CD)

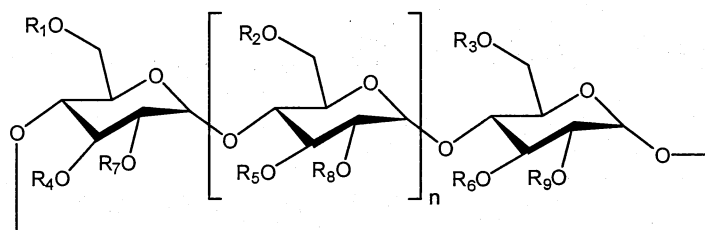
Hydroxybutenyl-propyl (HBNE-PE-CD)	Hydroxypropenyl-propyl (HPNE-PE-CD)	Hydroxypentenyl-propyl (HPTNE-PE-CD)
Hydroxybutenyl-butyl (HBNE-BE-CD)	Hydroxypropenyl-butyl (HPNE-BE-CD)	Hydroxypentenyl-butyl (HPTNE-BE-CD)
Hydroxybutenyl-carboxymetyl-CD (HBNE-CME-CD)	Hydroxypropenyl-carboxymetyl-CD (HPNE-CME-CD)	Hydroxypentenyl-carboxymetyl-CD (HPTNE-CME-CD)
Hydroxybutenyl-carboxyetyl-CD (HBNE-CEE-CD)-	Hydroxypropenyl-carboxyetyl-CD (HPNE-CEE-CD)	Hydroxypentenyl-carboxyetyl-CD (HPTNE-CEE-CD)
Hydroxybutenyl-axetat-CD (HBNE-AA-CD)	Hydroxypropenyl-axetat-CD (HPNE-AA-CD)	Hydroxypentenyl-axetat-CD (HPTNE-AA-CD)
Hydroxybutenyl-propionat-CD (HBNE-PA-CD)	Hydroxypropenyl-propionat-CD (HPNE-PA-CD)	Hydroxypentenyl-propionat-CD (HPTNE-PA-CD)
Hydroxybutenyl-butytrat-CD (HBNE-BA-CD)	Hydroxypropenyl-butytrat-CD (HPNE-BA-CD)	Hydroxypentenyl-butytrat-CD (HPTNE-BA-CD)
Hydroxybutenyl-metoxycarbonyl-CD (HBNE-MC-CD)	Hydroxypropenyl-metoxycarbonyl-CD (HPNE-MC-CD)	Hydroxypentenyl-metoxycarbonyl-CD (HPTNE-MC-CD)
Hydroxybutenyl-etoxycarbonyl-CD (HBNE-EC-CD)	Hydroxypropenyl-etoxycarbonyl-CD (HPNE-EC-CD)	Hydroxypentenyl-etoxycarbonyl-CD (HPTNE-EC-CD)
Hydroxybutenyl-propoxycarbonyl-CD (HBNE-PC-CD)	Hydroxypropenyl-propoxycarbonyl-CD (HPNE-PC-CD)	Hydroxypentenyl-propoxycarbonyl-CD (HPTNE-PC-CD)

Sau quá trình phản ứng, tinh chế, và/hoặc phân lập, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có thể chứa lượng nhỏ nguyên liệu xyclodextrin ban đầu, ví dụ xyclodextrin ban đầu chưa được tạo dẫn xuất (ví dụ 1% hoặc nhỏ hơn, 0,5% hoặc nhỏ hơn, 0,1% hoặc nhỏ hơn, 0,05% hoặc nhỏ hơn, 0,01% hoặc nhỏ hơn, 0,005% hoặc nhỏ hơn, 0,001% hoặc nhỏ hơn, 0,0005% hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,0001% khối lượng hoặc nhỏ hơn).

Xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có độ tinh khiết cao. Xem Patent Mỹ số 7,635,773. Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là chế phẩm SAE-CD có độ tinh khiết cao có hàm lượng tạp chất làm thoái hóa dược chất thấp hơn chế phẩm có bán trên thị trường CAPTISOL®. Tùy ý, chế phẩm theo sáng chế không chứa phosphat hoặc có hàm lượng phosphat nhỏ hơn chế phẩm CAPTISOL® có bán trên thị trường. Tùy ý, chế phẩm này cũng có hàm lượng tạp chất tạo màu thấp hơn chế phẩm CAPTISOL®. Chế phẩm SAE-CD theo sáng chế cũng có thể có hàm lượng 1,4-butan sulton và axit 4-hydroxy-butan-1-sulfonic thấp hơn chế phẩm CAPTISOL®.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có nhiều ưu điểm vượt trội so với chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có cùng cấu trúc khác. Thuật ngữ “có cùng cấu trúc” có nghĩa là phần tử thể của chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là giống như phần tử thể của xyclodextrin alkyl hóa khác được so sánh. Cụ thể, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có độ tinh khiết cao, hàm lượng chất gây sốt thấp, hàm lượng tạp chất làm thoái hóa được chất thấp, hàm lượng tạp chất tạo màu thấp, hàm lượng tiền chất thay thế chưa phản ứng thấp, và/hoặc hàm lượng nguyên liệu xyclodextrin ban đầu chưa phản ứng thấp cũng như hàm lượng clorua thấp.

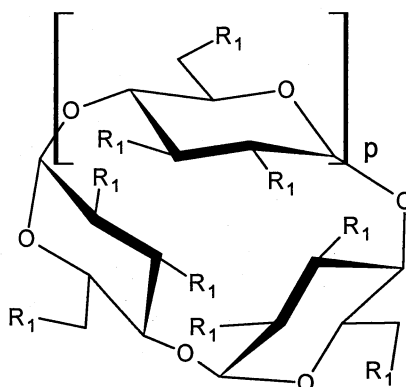
Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước có thể chứa hợp chất sulfoalkyl ete xyclodextrin (SAE-CD), hoặc hỗn hợp hợp chất có công thức I:



(I)

trong đó: n bằng 4, 5 hoặc 6; trong đó $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ và R_9 độc lập là $-H$, $C_1-C_8-(\text{alkylen})-SO_3-$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm C_1-C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế; trong đó ít nhất một trong số $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ và R_9 là $C_1-C_8-(\text{alkylen})-SO_3-$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo một số phương án, chế phẩm SAE-CD chứa xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước có công thức II:



(II)

trong đó: p bằng 4, 5 hoặc 6; R_1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -SAE-T; -SAE- là $-O-(C_2-C_6 \text{ alkylen})-SO_3^-$, trong đó ít nhất một SAE độc lập là $-O-(C_2-C_6 \text{ alkylen})-SO_3^-$, $-O-(CH_2)_gSO_3^-$, trong đó g nằm trong khoảng từ 2 đến 6, hoặc 2 đến 4, (ví dụ $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ hoặc $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$); và -T độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm cation được dụng, ví dụ bao gồm H^+ , kim loại kiềm (ví dụ Li^+ , Na^+ , K^+), kim loại kiềm thổ (ví dụ Ca^{+2} , Mg^{+2}), ion amoni và cation amin như cation của (C_1-C_6) -alkylamin, piperidin, pyrazin, (C_1-C_6) -alkanolamin, etylendiamin và (C_4-C_8) -xycloalkanolamin và các nhóm khác; với điều kiện ít nhất một R_1 là gốc hydroxyl và ít nhất một R_1 là -SAE-T.

Khi ít nhất một R_1 trên phân tử dẫn xuất xyclodextrin là -SAE-T, thì mức độ thế của gốc -SAE-T ít nhất bằng 1. Khi gốc -SAE- là gốc sulfoalkyl-(axit alkylsulfonic)-ete được hiểu rằng gốc -SAE- là gốc -SAE- chứa cation (-T), trừ khi có quy định khác. Theo đó, thuật ngữ “SAE” và “-SAE-T” có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Do SAE-CD là xyclodextrin dạng đa anion, nên có thể được điều chế ở các dạng muối khác nhau. Các ion đối thích hợp bao gồm nguyên tử hoặc phân tử cation hữu cơ và nguyên tử hoặc phân tử cation vô cơ. SAE-CD có thể chứa một loại ion đối duy nhất hoặc hỗn hợp chứa các ion đối khác nhau. Đặc tính của SAE-CD có thể được cải biến bằng cách biến đổi cường độ của ion đối có mặt. Ví dụ, dạng muối thứ nhất của chế phẩm SAE-CD có thể có đặc tính thẩm thấu mạnh hơn hoặc năng lực khử hoạt tính của nước cao hơn dạng muối thứ hai khác của cùng chế phẩm SAE-CD.

Theo một số phương án, sulfoalkyl ete xyclodextrin được tạo phức với một hoặc nhiều cation được dụng được chọn từ, ví dụ H^+ , kim loại kiềm (ví dụ Li^+ , Na^+ , K^+), kim loại kiềm thổ (ví dụ Ca^{+2} , Mg^{+2}), ion amoni và cation amin như cation của (C_1-C_6) -alkylamin, piperidin, pyrazin, (C_1-C_6) -alkanolamin, etylendiamin và (C_4-C_8) -xycloalkanolamin, và amin tương tự, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ khác về dẫn xuất sulfoalkyl ete (SAE)-CD bao gồm:

Bảng 2

Bảng 2

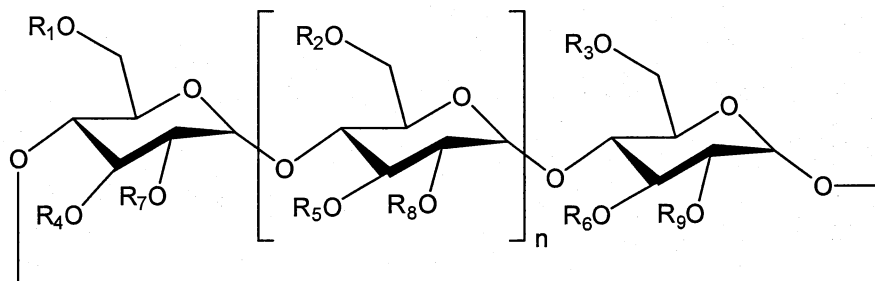
SAE_x-α-CD	SAE_x-β-CD	SAE_x-γ-CD
(Sulfoetyl ete) _x - α -CD	(Sulfoetyl ete) _x - β -CD	(Sulfoetyl ete) _x - γ -CD
(Sulfopropyl ete) _x - α -CD	(Sulfopropyl ete) _x - β -CD	(Sulfopropyl ete) _x - γ -CD
(Sulfobutyl ete) _x - α -CD	(Sulfobutyl ete) _x - β -CD	(Sulfobutyl ete) _x - γ -CD
(Sulfopentyl ete) _x - α -CD	(Sulfopentyl ete) _x - β -CD	(Sulfopentyl ete) _x - γ -CD
(Sulfohexyl ete) _x - α -CD	(Sulfohexyl ete) _x - β -CD	(Sulfohexyl ete) _x - γ -CD

trong đó x là mức độ thể trung bình. Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa được tạo thành ở dạng muối.

Các phương án khác nhau của sulfoalkyl ete xyclodextrin bao gồm eicosa-O-(metyl)-6G-O-(4-sulfobutyl)- β -cyclodextrin, heptakis-O-(sulfometyl)-tetradecakis-O-(3-sulfopropyl)- β -cyclodextrin, heptakis-O-[(1,1-đimetyletyl)dimetylsilyl]-tetradecakis-O-(3-sulfopropyl)- β -cyclodextrin, heptakis-O-(sulfometyl)-tetradecakis-O-(3-sulfopropyl)- β -cyclodextrin, và heptakis-O-[(1,1-đimetyletyl)dimetylsilyl]-tetradecakis-O-(sulfometyl)- β -cyclodextrin. Các xyclodextrin alkyl hóa đã biết khác chứa gốc sulfoalkyl bao gồm dẫn xuất sulfoalkylthio và sulfoalkylthioalkyl ete như octakis-(S-sulfopropyl)-octathio- γ -cyclodextrin, octakis-O-[3-[(2-sulfoetyl)thio]propyl]- β -cyclodextrin, và octakis-S-(2-sulfoetyl)-octathio- γ -cyclodextrin.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là chế phẩm sulfoalkyl ete- β -cyclodextrin có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9, nằm trong khoảng từ 4 đến 8, nằm trong khoảng từ 4 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 4 đến 7, nằm trong khoảng từ 4 đến 6,5, nằm trong khoảng từ 4,5 đến 8, nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7, nằm trong khoảng từ 5 đến 8, nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 5 đến 7, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 8, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 6,5, nằm trong khoảng từ 6 đến 8, nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 6 đến 7,1, nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,1, nằm trong khoảng từ 6,2 đến 6,9, hoặc bằng 6,5 đối với mỗi xyclodextrin alkyl hóa, và các phần tử thể còn lại là -H.

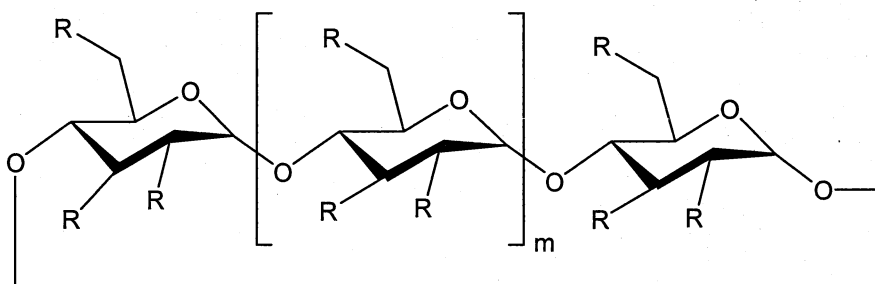
Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế là hợp chất có công thức III:



(III)

trong đó: n bằng 4, 5 hoặc 6, và $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ và R_9 độc lập được chọn từ: $-H$, C_1-C_8 -(alkylen)- SO_3 - mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và nhóm C_1-C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế.

Chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước theo sáng chế có thể chứa hợp chất alkyl ete cyclodextrin compound, hoặc hỗn hợp hợp chất có công thức IV:



(IV)

trong đó: m bằng 4, 5 hoặc 6; R độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm $-OH$ và AE; và AE là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$; với điều kiện ít nhất một R là $-OH$; và ít nhất một AE có mặt.

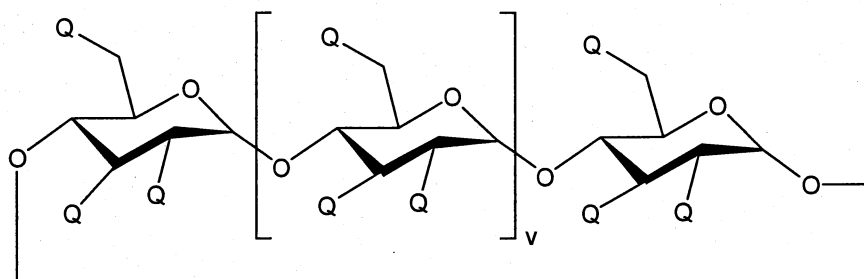
Ví dụ khác về dẫn xuất AE-CD bao gồm:

Bảng 3

(Alkylete) $_{\gamma}$ - α -CD	(Alkylete) $_{\gamma}$ - β -CD	(Alkylete) $_{\gamma}$ - γ -CD
ME $_{\gamma}$ - α -CD	ME $_{\gamma}$ - β -CD	ME $_{\gamma}$ - γ -CD
EE $_{\gamma}$ - α -CD	EE $_{\gamma}$ - β -CD	EE $_{\gamma}$ - γ -CD
PE $_{\gamma}$ - α -CD	PE $_{\gamma}$ - β -CD	PE $_{\gamma}$ - γ -CD
BE $_{\gamma}$ - α -CD	BE $_{\gamma}$ - β -CD	BE $_{\gamma}$ - γ -CD
PtE $_{\gamma}$ - α -CD	PtE $_{\gamma}$ - β -CD	PtE $_{\gamma}$ - γ -CD
HE $_{\gamma}$ - α -CD	HE $_{\gamma}$ - β -CD	HE $_{\gamma}$ - γ -CD

trong đó ME là methyl ete, EE là etyl ete, PE là propyl ete, BE là butyl ete, PtE là pentyl etyl, HE là hexyl ete, và γ là mức độ thế trung bình.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước theo sáng chế có thể chứa hợp chất HAE-yclodextrin, hoặc hỗn hợp hợp chất có công thức V:



(V)

trong đó: v bằng 4, 5 hoặc 6; Q độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm -OH, và -HAE; và HAE là $\text{HO}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{-O-}$, với điều kiện ít nhất một gốc -HAE có mặt.

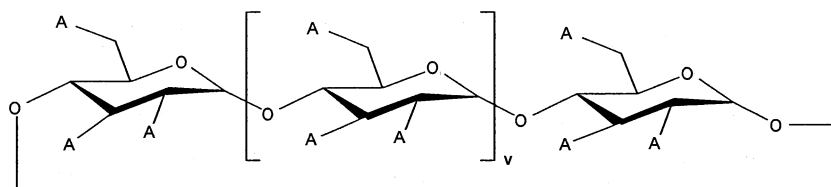
Ví dụ khác về dẫn xuất hydroxyalkyl ete (HAE)-CD bao gồm:

Bảng 4

$(\text{HAE})_z\text{-}\alpha\text{-CD}$	$(\text{HAE})_z\text{-}\beta\text{-CD}$	$(\text{HAE})_z\text{-}\gamma\text{-CD}$
HMEz- $\alpha\text{-CD}$	HMEz- $\beta\text{-CD}$	HMEz- $\gamma\text{-CD}$
HEEz- $\alpha\text{-CD}$	HEEz- $\beta\text{-CD}$	HEEz- $\gamma\text{-CD}$
HPEz- $\alpha\text{-CD}$	HPEz- $\beta\text{-CD}$	HPEz- $\gamma\text{-CD}$
HBEz- $\alpha\text{-CD}$	HBEz- $\beta\text{-CD}$	HBEz- $\gamma\text{-CD}$
HPtEz- $\alpha\text{-CD}$	HPtEz- $\beta\text{-CD}$	HPtEz- $\gamma\text{-CD}$
HHEz- $\alpha\text{-CD}$	HHEz- $\beta\text{-CD}$	HHEz- $\gamma\text{-CD}$

trong đó HME là hydroxymetyl ete, HEE là hydroxyetyl ete, HPE là hydroxypropyl ete, HBE là hydroxybutyl ete, HPtE là hydroxypentyl ete, HHE là hydroxyhexyl ete, và z là mức độ thế trung bình.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước theo sáng chế có thể chứa hợp chất SAE-AE-CD, hoặc hỗn hợp hợp chất, có công thức VI:



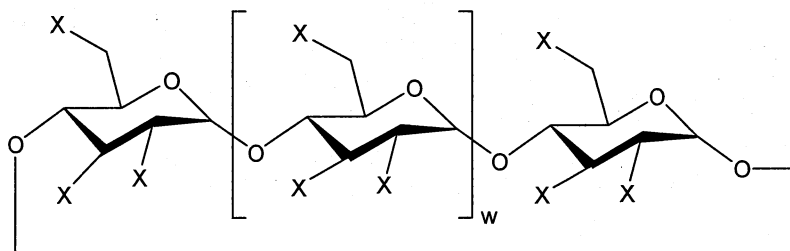
(VI)

trong đó: v bằng 4, 5 hoặc 6; A độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm -OH, -SAET và -AE; x là mức độ thế trung bình của gốc SAET và nằm trong khoảng từ 1 đến $3v + 5$; y là mức độ thế trung bình của gốc AE và nằm trong khoảng từ 1

đến $3v + 5$; -SAE là $-O-(C_2-C_6 \text{ alkylen})-SO_3^-$; T độc lập ở mỗi lần xuất hiện là cation; và AE là $-O(C_1-C_3 \text{ alkyl})$; với điều kiện ít nhất một gốc -SAET và ít nhất một gốc -AE có mặt; và tổng của x, y và tổng số nhóm -OH ở xyclodextrin alkyl hóa bằng $3v + 6$.

Các dẫn xuất cụ thể theo sáng chế bao gồm các dẫn xuất, trong đó: 1) gốc alkylen của nhóm SAE có số nguyên tử cacbon bằng số nguyên tử cacbon của gốc alkyl của nhóm AE; 2) gốc alkylen của nhóm SAE có số nguyên tử cacbon khác với số lượng cacbon của gốc alkyl của nhóm AE; 3) gốc alkyl và gốc alkylen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh; 4) gốc alkyl và gốc alkylen độc lập được chọn từ nhóm bao gồm gốc no hoặc không no; 5) mức độ thế trung bình của nhóm SAE lớn hơn hoặc gần bằng mức độ thế trung bình của nhóm AE; hoặc 6) mức độ thế trung bình của nhóm SAE nhỏ hơn mức độ thế trung bình của nhóm AE.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước có thể chứa hợp chất SAE-HAE-CD, hoặc hỗn hợp hợp chất, có công thức VII:



(VII)

trong đó: v bằng 4, 5 hoặc 6; X độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm -OH, SAET và HAE; x là mức độ thế trung bình của gốc SAET và nằm trong khoảng từ 1 đến $3w + 5$; y là mức độ thế trung bình của gốc HAE và nằm trong khoảng từ 1 đến $3w + 5$; -SAE là $-O-(C_2-C_6 \text{ alkylen})-SO_3^-$; T độc lập ở mỗi lần xuất hiện là cation; và gốc HAE là $HO-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O-$; với điều kiện ít nhất một gốc -SAET và ít nhất một gốc -HAE có mặt; và tổng của x, y và tổng số nhóm -OH ở xyclodextrin alkyl hóa bằng $3w+6$.

Ví dụ về xyclodextrin alkyl hóa có thể bao gồm SAE-CD, HAE-CD, SAE-HAE-CD, HANE-CD, HAE-AE-CD, HAE-SAE-CD, AE-CD, SAE-AE-CD, xyclodextrin trung tính, xyclodextrin dạng anion, xyclodextrin dạng cation, halogen xyclodextrin,

amino xyclodextrin, nitril xyclodextrin, aldehyt xyclodextrin, carboxyl xyclodextrin, sulfat xyclodextrin, sulfonat xyclodextrin, mercapto xyclodextrin, alkylamino xyclodextrin, hoặc succinyl xyclodextrin.

Ở chế phẩm cụ thể, các phân tử thể của xyclodextrin alkyl hóa có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ, gốc SAE hoặc gốc HAE có thể chứa nhóm alkylen (alkyl) giống hoặc khác nhau ở mỗi lần xuất hiện trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa. Theo các phương án này, nhóm alkylen ở gốc SAE hoặc gốc HAE có thể là etyl, propyl, butyl, pentyl hoặc hexyl ở mỗi lần xuất hiện trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa.

Xyclodextrin alkyl hóa có thể có mức độ thế khác nhau tạo ra bởi các nhóm chức, số nguyên tử cacbon ở các nhóm chức, trọng lượng phân tử của chúng, số lượng đơn vị glucopyranoza chứa trong gốc xyclodextrin được sử dụng để tạo ra dẫn xuất xyclodextrin và/hoặc cấu trúc thế của chúng. Ngoài ra, mặc dù không chính xác, nhưng quá trình tạo dẫn xuất của xyclodextrin bằng các nhóm chức được kiểm soát. Do đó, mức độ thế thực tế là số lượng nhóm chức trung bình tính trên một xyclodextrin (ví dụ, SBE₇-β-CD có trung bình 7 nhóm thế tính trên một xyclodextrin). Do đó, nó có mức độ thế trung bình (Average Degree of Substitution-ADS) bằng 7. Ngoài ra, độ chọn lọc vùng thế của các nhóm hydroxyl ở xyclodextrin thay đổi so với mức độ thế của các nhóm hydroxyl đặc hiệu ở vòng hexoza. Do đó, các nhóm hydroxyl khác nhau có thể được thế trong quá trình điều chế dẫn xuất xyclodextrin, và dẫn xuất xyclodextrin cụ thể sẽ có đặc tính nổi trội, mặc dù cấu trúc thế có thể không khác biệt hoặc riêng biệt. Như nêu trên, trọng lượng phân tử của chế phẩm xyclodextrin cụ thể có thể thay đổi theo từng lô sản xuất.

Trong đơn phân tử xyclodextrin ban đầu, có $3v + 6$ gốc hydroxy dùng để tạo dẫn xuất. Trong đó $v = 4$ (α-yclodextrin), y là mức độ thế của gốc này có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 18. Trong đó $v = 5$ (β-yclodextrin), “ y ” mức độ thế của gốc này có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 21. Trong đó $v = 6$ (γ-yclodextrin), y là mức độ thế của gốc này có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 24. Nhìn chung, y cũng nằm trong khoảng từ 1 đến $3v + g$, trong đó g nằm trong khoảng từ 0 đến 5. Theo một số phương án, y nằm trong khoảng từ 1 đến $2v + g$, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến $1v + g$.

Mức độ thế của gốc cụ thể (ví dụ SAE, HAE hoặc AE) được tính là số lượng gốc thế SAE (HAE hoặc AE) được gắn vào phân tử xyclodextrin riêng biệt, nói cách khác,

mức độ thể được tính là số mol của gốc thể tính trên một mol xyclodextrin. Do đó, mỗi gốc thể có mức độ thể khác nhau đối với từng loại xyclodextrin alkyl hóa. Mức độ thể trung bình của một gốc thể được tính là tổng số gốc thể có mặt tính trên một phân tử xyclodextrin để phân bố xyclodextrin alkyl hóa vào trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế. Do đó, SAE₄-CD có mức độ thể trung bình bằng 4 tính trên một phân tử CD.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: 1) nhiều hơn một nửa số gốc hydroxyl của xyclodextrin alkyl hóa được tạo dẫn xuất; 2) một nửa hoặc ít hơn một nửa số gốc hydroxyl của xyclodextrin alkyl hóa được tạo dẫn xuất; 3) các phân tử thể của xyclodextrin alkyl hóa là giống nhau ở mỗi lần xuất hiện; 4) các phân tử thể của xyclodextrin alkyl hóa bao gồm ít nhất hai phân tử thể khác nhau; hoặc 5) các phân tử thể của xyclodextrin alkyl hóa bao gồm một hoặc nhiều phân tử thể được chọn từ nhóm bao gồm alkyl không được thể, alkyl được thể, halogenua (halo), haloalkyl, amin (amino), aminoalkyl, aldehyt, carbonylalkyl, nitril, xyanoalkyl, sulfoalkyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, thioalkyl, alkylen không được thể, alkylen được thể, aryl, arylalkyl, heteroaryl, và heteroarylalkyl.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể chứa nhiều loại xyclodextrin alkyl hóa riêng biệt có mức độ thể khác nhau, sao cho mức độ thể trung bình được tính từ mức độ thể riêng của các loại này như nêu trên. Cụ thể hơn, chế phẩm SAE-CD có thể chứa nhiều loại SAE-CD mỗi loại có mức độ thể của gốc SAE khác biệt. Do đó, mức độ thể trung bình của SAE của chế phẩm SAE-CD là trị số mức độ thể riêng trung bình của tất cả các phân tử riêng biệt trong chế phẩm. Ví dụ, chế phẩm SAE_{5,2}-CD chứa nhiều phân tử SAE_x-CD, trong đó x (mức độ thể của nhóm SAE) có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 11 đối với từng phân tử xyclodextrin; tuy nhiên đối với chế phẩm chứa nhiều phân tử SAE-yclodextrin này thì trị số x trung bình bằng 5,2 (mức độ thể trung bình của nhóm SAE).

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể có mức độ thể trung bình từ cao đến thấp. Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa cũng có thể có “mức độ thể mở rộng” rộng hoặc hẹp – là số lượng các loại có mức độ thể riêng có trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa. Ví dụ, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa một loại xyclodextrin alkyl hóa duy nhất có mức độ thể riêng đặc hiệu duy nhất là chế phẩm có mức độ thể mở rộng bằng một, và mức độ

thể riêng của cyclodextrin alkyl hóa bằng với mức độ thể trung bình của chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa chứa nó. Ví dụ điện di đồ của cyclodextrin alkyl hóa có mức độ thể mở rộng bằng một sẽ chỉ có một loại cyclodextrin alkyl hóa với mức độ thể duy nhất. Chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa có mức độ thể mở rộng bằng hai chứa hai loại cyclodextrin alkyl hóa riêng biệt có mức độ thể riêng khác nhau, và điện di đồ của nó sẽ thể hiện hai loại cyclodextrin alkyl hóa khác nhau có mức độ thể khác nhau. Tương tự, mức độ thể mở rộng của chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa có mức độ thể mở rộng bằng ba chứa ba loại cyclodextrin alkyl hóa riêng biệt có mức độ thể riêng khác nhau. Mức độ thể mở rộng của chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa thường nằm trong khoảng từ 5 đến 15, hoặc 7 đến 12, hoặc 8 đến 11.

Cyclodextrin ban đầu chứa nhóm hydroxyl bậc 2 ở các vị trí C_2 và C_3 và nhóm hydroxyl bậc 1 ở vị trí C_6 của các gốc glucopyranoza tạo ra cyclodextrin. Mỗi gốc hydroxyl này được tạo dẫn xuất bằng tiền chất thay thế. Phụ thuộc vào phương pháp tổng hợp được sử dụng, các gốc thể có thể được phân bố ngẫu nhiên hoặc có trật tự ở các vị trí hydroxyl có sẵn. Độ chọn lọc vùng tạo dẫn xuất bởi gốc thể cũng có thể được thay đổi khi cần. Độ chọn lọc vùng tạo dẫn xuất của mỗi chế phẩm được chọn độc lập. Ví dụ, phần lớn các gốc thể có mặt có thể nằm ở nhóm hydroxyl bậc 1 hoặc ở một hoặc cả hai nhóm hydroxyl bậc 2 của cyclodextrin ban đầu. Theo một số phương án, mức độ phân bố các gốc thể vào nhóm hydroxyl bậc 1 là $C_3 > C_2 > C_6$, và theo các phương án khác mức độ phân bố các gốc thể vào nhóm hydroxyl bậc 1 là $C_2 > C_3 > C_6$. Theo một số phương án, cyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có phần lớn các gốc thể nằm ở vị trí C_6 , phần lớn các gốc thể nằm ở vị trí C_2 và/hoặc C_3 . Theo phương án khác, cyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có các gốc thể được phân bố có trật tự chủ yếu ở các vị trí C_2 , C_3 , và C_6 .

Chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa chứa nhiều loại cyclodextrin alkyl hóa riêng biệt, mỗi loại có mức độ thể riêng biệt khác nhau (IDS). Hàm lượng của mỗi loại cyclodextrin trong chế phẩm cụ thể có thể được định lượng bằng phương pháp điện di mao quản. Phương pháp phân tích (ví dụ, phương pháp điện di mao quản đối với cyclodextrin alkyl hóa tích điện) có độ nhạy đủ để phân biệt được giữa chế phẩm chỉ chứa 5% một cyclodextrin alkyl hóa và chế phẩm chứa 95% một cyclodextrin alkyl hóa khác từ chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa ban đầu.

Các biến đổi về sự phân bố của từng loại xyclodextrin alkyl hóa nêu trên có thể làm biến đổi hằng số cân bằng tạo phức $K_{1:1}$, do đó sẽ ảnh hưởng đến tỉ lệ mol cân có giữa dẫn xuất xyclodextrin và hoạt chất. Hằng số cân bằng cũng biến đổi theo nhiệt độ và cần có lượng dư về tỷ lệ mol này sao cho hoạt chất vẫn được hòa tan trong quá trình biến thiên nhiệt độ mà có thể xuất hiện trong quá trình sản xuất, bảo quản, vận chuyển, và sử dụng. Hằng số cân bằng có thể cũng thay đổi theo pH và cần có lượng dư về tỷ lệ mol này sao cho hoạt chất vẫn được hòa tan trong quá trình biến thiên độ pH mà có thể xuất hiện trong quá trình sản xuất, bảo quản, vận chuyển, và sử dụng. Hằng số cân bằng cũng có thể thay đổi do sự có mặt của các tá dược khác (ví dụ chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxy hóa). Theo đó, tỷ lệ mol giữa dẫn xuất xyclodextrin và hoạt chất có thể thay đổi theo các tỷ lệ được đề cập trong sáng chế để bù vào các biến thiên nêu trên.

Xyclodextrin alkyl hóa được điều chế bằng quy trình theo sáng chế có thể được sử dụng trong chế phẩm, dược phẩm, phương pháp và hệ thống như được mô tả trong Patent Mỹ số 5,134,127, 5,376,645, 5,914,122, 5,874,418, 6,046,177, 6,133,248, 6,153,746, 6,407,079, 6,869,939, 7,034,013, 7,625,878, 7,629,331, và 7,635,773; Đơn công bố Patent Mỹ số 2005/0164986, 2005/0186267, 2005/0250738, 2006/0258537, 2007/0020196, 2007/0020298, 2007/0020299, 2007/0175472, 2007/0202054, 2008/0194519, 2009/0011037, 2009/0012042, 2009/0123540; Đơn Patent Mỹ số 12/404,174, 12/407,734, 61/050,918, 61/177,718, và 61/182,560; và PCT/US06/62346, PCT/US07/71758, PCT/US07/71748, PCT/US07/72387, PCT/US07/72442, PCT/US07/78465, PCT/US08/61697, PCT/US08/61698, PCT/US08/70969, và PCT/US08/82730, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Xyclodextrin alkyl hóa điều chế được theo sáng chế cũng có thể được sử dụng thay thế cho xyclodextrin alkyl hóa có cùng nhóm chức đã biết khác.

Theo một số phương án, xyclodextrin alkyl hóa có độ tan trong nước cao hơn xyclodextrin tương ứng mà chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế được điều chế từ đó. Theo một số phương án, xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, ví dụ α -cyclodextrin, β -cyclodextrin hoặc γ -cyclodextrin, do WACKER BIOCHEM CORP. (Adrian, MI) và các công ty khác cung cấp. Xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất có độ tan trong nước thấp hơn chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa

theo sáng chế. Ví dụ, α -CD, β -CD, γ -CD chưa được tạo dẫn xuất có độ tan bão hòa trong nước lần lượt bằng 145g/L, 18,5g/L, và 232g/L.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa dễ tan trong nước tùy ý được xử lý để loại bỏ phần lớn xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất (ví dụ >50%), hoặc các tạp chất khác.

Thuật ngữ “alkylen” và “alkyl” (ví dụ ở nhóm $-O-(C_2-C_6\text{-alkylen})SO_3^-$ hoặc alkylamin cation) được dùng trong bản mô tả lần lượt để chỉ nhóm alkylen hóa trị hai và nhóm alkyl hóa trị một mạch thẳng, mạch vòng, mạch nhánh, no và không no (tức là chứa một hoặc nhiều liên kết đôi). Ví dụ, gốc SAE hoặc gốc HAE có thể chứa nhóm alkylen (alkyl) giống hoặc khác nhau mỗi lần xuất hiện trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa. Theo các phương án này, nhóm alkylen ở gốc SAE hoặc gốc HAE có thể là etyl, propyl, butyl, pentyl hoặc hexyl ở mỗi lần xuất hiện trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa.

Thuật ngữ “alkanol” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả hai thành phần alkyl mạch thẳng, mạch vòng, mạch nhánh, no và không no của các nhóm alkanol, trong đó nhóm hydroxyl có thể nằm ở vị trí bất kỳ trên gốc alkyl. Thuật ngữ “xycloalkanol” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ rượu mạch vòng được thế hoặc không được thế (ví dụ bằng metyl hoặc etyl).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm alkyl ete xyclodextrin (AE-CD), có mức độ thế trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9, chứa nhỏ hơn 500ppm phosphat, và nhỏ hơn 0,5% (khối lượng/khối lượng) clorua, trong đó chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 1 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất. Theo một số phương án, chế phẩm alkyl ete xyclodextrin này không phải là chế phẩm sulfobutyl ete xyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm alkyl ete xyclodextrin này không phải là sulfobutyl ete β -cyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng

độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất. Theo một số phương án, chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ của chế phẩm AE-CD này được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm alkyl ete xyclodextrin (AE-CD), có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9, chứa nhỏ hơn 500ppm phosphat, và nhỏ hơn 0,5% (khối lượng/khối lượng) clorua, trong đó chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu. Theo một số phương án, chế phẩm alkyl ete xyclodextrin này không phải là chế phẩm sulfobutyl ete xyclodextrin. Theo một số phương án, alkyl ete xyclodextrin này không phải là sulfobutyl ete β -cyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu. Theo một số phương án, chế phẩm AE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm AE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ của

chế phẩm AE-CD này được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

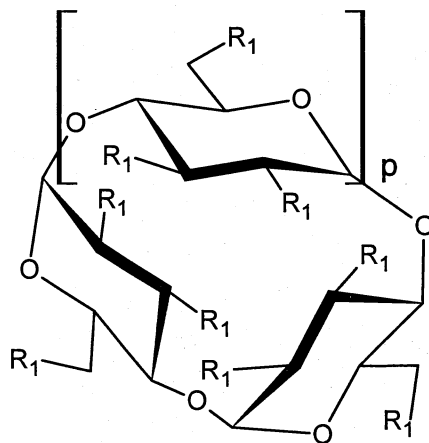
Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm AE-CD này nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5. Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm AE-CD này nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5. Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm AE-CD này nằm trong khoảng từ 6,2 đến 6,9.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chế phẩm AE-CD này và hoạt chất.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin (SAE-CD), có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9, chứa nhỏ hơn 500ppm phosphat, và nhỏ hơn 0,5% (khối lượng/khối lượng) clorua, trong đó chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa được chất. Theo một số phương án, chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này không phải là chế phẩm sulfobutyl ete xyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này không phải là sulfobutyl ete β -cyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa được chất. Theo một số phương án, chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa được chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ của chế phẩm

SAE-CD được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (II):



(II)

trong đó p bằng 4, 5, hoặc 6, và R₁ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T, trong đó T độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cation được dùng, với điều kiện ít nhất một R₁ là -OH và ít nhất một R₁ là O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T. Theo một số phương án, R₁ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₄ alkylen)-SO₃⁻-T, và -T là Na⁺ ở mỗi lần xuất hiện.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin (SAE-CD) có mức độ thể trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 9, chứa nhỏ hơn 500ppm phosphat, và nhỏ hơn 0,5% (khối lượng/khối lượng) clorua, trong đó chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ bằng 1 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 1 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu. Theo một số phương án, chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này không phải là chế phẩm sulfobutyl ete xyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này không phải là sulfobutyl ete β-

xyclodextrin. Theo một số phương án, chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu. Theo một số phương án, chế phẩm SAE-CD này có độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu. Theo một số phương án, độ hấp thụ của chế phẩm SAE-CD được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm SAE-CD với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm SAE-CD này nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5. Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm SAE-CD này nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5. Theo một số phương án, mức độ thể trung bình của chế phẩm SAE-CD này nằm trong khoảng từ 6,2 đến 6,9.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa chế phẩm SAE-CD này và hoạt chất.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định hoạt chất, bao gồm bước điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm, và hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,5%, trong đó chế phẩm này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm; và kết hợp chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa này với hoạt chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa được chất.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định hoạt chất, bao gồm bước điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm, hàm

lượng clorua nhỏ hơn 0,5%, trong đó chế phẩm này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm; và kết hợp chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với hoạt chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, bao gồm các bước: (a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa với sự có mặt của chất kiềm hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; (c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn để thu được chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa.

Thuật ngữ “mẻ” hoặc “lô” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình sản xuất hoặc xử lý tách rời từ khi bắt đầu đến khi kết thúc quá trình này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, bao gồm các bước: (a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; (c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn để thu được lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa; và (d) lặp lại các bước từ (a) đến (c) để thu được một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa khác.

Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là ít nhất 4 lô, ít nhất 5 lô, ít nhất 6 lô, ít nhất 7 lô, ít nhất 8 lô, ít nhất 9 lô, ít nhất 10 lô, ít nhất 11 lô, ít nhất 12 lô, ít nhất 13 lô, ít nhất 14 lô, ít nhất 15 lô, ít nhất 16 lô, ít nhất 17 lô, ít nhất 18 lô, ít nhất 19 lô, ít nhất 20 lô, ít nhất 30 lô, ít nhất 40 lô, ít nhất 50 lô, ít nhất 60 lô, ít nhất 70 lô, ít nhất 80 lô, ít nhất 90 lô, hoặc ít nhất 100 lô. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là ít nhất 3 lô. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là từ 4 đến 100 lô, 10 đến 100 lô, 20 đến 100 lô, 30 đến 100 lô, 40 đến 100 lô, 50 đến 100 lô, 10 đến 20 lô, 10 đến 30 lô, 10 đến 40 lô, hoặc 10 đến 50 lô. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là từ 3 đến 100 lô.

Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế trong 6 tháng, trong 1 năm, trong 2 năm, trong 3 năm, trong 4 năm, trong 5 năm, trong 6 năm, trong 7 năm, trong 8 năm, trong 9 năm, trong 10 năm, trong 15 năm, hoặc trong 20 năm.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được sản xuất dưới dạng lô rời ít nhất bằng 10kg, lô rời ít nhất bằng 50kg, lô rời ít nhất bằng 100kg, lô rời ít nhất bằng 200kg, lô rời ít nhất bằng 300kg, lô rời ít nhất bằng 400kg, lô rời ít nhất bằng 500kg, lô rời ít nhất bằng 600kg, lô rời ít nhất bằng 700kg, lô rời ít nhất bằng 800kg, lô rời ít nhất bằng 900kg, lô rời ít nhất bằng 1000kg, lô rời ít nhất bằng 1500kg, hoặc lô rời ít nhất bằng 2000kg.

Theo một số phương án, 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 90% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 98% lô chế

phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 90% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 98% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 90% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), hoặc 98% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa hoặc cao hơn, có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, các lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế luân phiên.

Theo một số phương án, các lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế liên tiếp. Ví dụ, theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là ít nhất 4 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 5 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 6 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 7 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 8 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 9 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 10 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 11 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 12 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 13 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 14 lô liên tiếp theo hàng, ít

nhất 15 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 16 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 17 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 18 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 19 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 20 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 30 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 40 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 50 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 60 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 70 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 80 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 90 lô liên tiếp theo hàng, ít nhất 100 lô liên tiếp theo hàng. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là ít nhất 3 lô liên tiếp theo hàng. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là từ 4 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 10 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 20 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 30 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 40 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 50 đến 100 lô liên tiếp theo hàng, 10 đến 20 lô liên tiếp theo hàng, 10 đến 30 lô liên tiếp theo hàng, 10 đến 40 lô liên tiếp theo hàng, hoặc 10 đến 50 lô liên tiếp theo hàng. Theo một số phương án, nhiều hơn một lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa là từ 3 đến 100 lô liên tiếp theo hàng.

Theo một số phương án, nhiều hơn một lô liên tiếp theo hàng của chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế trong 6 tháng, trong 1 năm, trong 2 năm, trong 3 năm, trong 4 năm, trong 5 năm, trong 6 năm, trong 7 năm, trong 8 năm, trong 9 năm, trong 10 năm, trong 15 năm, hoặc trong 20 năm.

Theo một số phương án, 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 90% hoặc cao hơn của lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 98% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% (khối lượng/khối lượng), 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có

hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 90% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 98% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,08% (khối lượng/khối lượng), 50% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 65% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 75% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 80% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 85% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 90% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), 95% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng), hoặc 98% lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa liên tiếp hoặc cao hơn có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (khối lượng/khối lượng).

Quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa. Nhìn chung, nguyên liệu xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất ban đầu trong môi trường nước trung tính đến kiềm được tiếp xúc với tiền chất thay thế. Tiền chất thay thế có thể được bổ sung từ từ hoặc một lần, và tùy ý tiền chất thay thế có thể được bổ sung trước, trong, hoặc sau khi cho nguyên liệu xyclodextrin ban đầu tiếp xúc với môi trường kiềm nước. Chất kiềm hoặc chất đệm hỗ trợ có thể được bổ sung khi cần để duy trì độ pH trong khoảng mong muốn. Phản ứng tạo dẫn xuất có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ cao. Khi quá trình tạo dẫn xuất được thực hiện đến mức độ

mong muốn, phản ứng tùy ý được dừng bằng axit. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được xử lý (ví dụ kết tủa bằng dung môi, lọc, ly tâm, bay hơi, cô, sấy khô, sắc khí, thẩm thấu, và/hoặc siêu lọc) để loại bỏ các chất không mong muốn và tạo ra chế phẩm mong muốn. Sau quá trình xử lý cuối cùng, chế phẩm theo sáng chế có thể ở dạng rắn, lỏng, bán rắn, gel, xirô, bột nhão, bột, hạt kết tụ, cốm, hạt, nguyên liệu được ép, chất rắn hoàn nguyên, hỗn dịch, dạng thủy tinh, khối tinh thể, khối vô định hình, hạt kết tủa, dạng chuỗi hạt, nhũ tương, hoặc khối ẩm.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa, tùy ý có mức độ thể định trước, bao gồm các bước: kết hợp nguyên liệu cyclodextrin chưa được thể ban đầu với chất alkyl hóa ở lượng đủ để tác động đến mức độ thể định trước, với sự có mặt của hydroxit kim loại kiềm; alkyl hóa cyclodextrin ở độ pH nằm trong khoảng từ đến 11 cho đến khi lượng cyclodextrin chưa phản ứng còn dư nhỏ hơn 0,5% khối lượng, hoặc nhỏ hơn 0,1%; bổ sung thêm hydroxit ở lượng đủ để đạt được mức độ thể mong muốn và kết thúc phản ứng alkyl hóa; và bổ sung thêm hydroxit để phân hủy chất alkyl hóa còn dư bất kỳ.

Quá trình bổ sung thêm hydroxit có thể được thực hiện bằng lượng hydroxit vừa đủ, và trong các điều kiện (tức là lượng hydroxit được bổ sung thêm, nhiệt độ, thời gian thủy phân chất alkyl hóa) sao cho hàm lượng chất alkyl hóa còn dư trong dung dịch nước chứa sản phẩm thô nhỏ hơn 20ppm hoặc nhỏ hơn 2ppm.

Hỗn hợp phản ứng hoặc dung dịch nước trung gian có thể còn chứa chất alkyl hóa chưa phản ứng. Chất alkyl hóa có thể được phân hủy *in situ* bằng cách bổ sung thêm chất kiềm hóa hoặc bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa chất này. Lượng chất alkyl hóa còn dư cần được phân hủy khi có chất alkyl hóa không mong muốn trong hỗn hợp phản ứng sau khi trộn. Chất alkyl hóa có thể được phân hủy *in situ* bằng cách bổ sung thêm chất kiềm hóa hoặc bằng cách gia nhiệt dung dịch chứa chất này.

Quá trình phân hủy chất alkyl hóa có thể được thực hiện bằng cách cho hỗn hợp phản ứng tiếp xúc với nhiệt độ cao ít nhất bằng 60°C, ít nhất 65°C, hoặc nằm trong khoảng từ 60°C đến 85°C, nằm trong khoảng từ 60°C đến 80°C, hoặc nằm trong khoảng từ 60°C đến 95°C trong ít nhất 6 giờ, ít nhất 8 giờ, từ 8 giờ đến 12 giờ, từ 6 giờ đến 72

giờ, hoặc từ 48 giờ đến 72 giờ, để giảm lượng hoặc loại bỏ chất alkyl hóa trong dung dịch nước.

Sau khi phản ứng theo sáng chế đã được thực hiện, môi trường phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa có thể được trung hòa đến độ pH = 7 để dừng phản ứng. Sau đó, dung dịch này có thể được pha loãng bằng nước để giảm độ nhớt, đặc biệt khi cần tinh chế tiếp. Các quá trình tinh chế tiếp có thể được sử dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọc tuần hoàn có pha loãng bằng bộ siêu lọc để loại bỏ sản phẩm phụ của phản ứng như muối (ví dụ NaCl khi natri hydroxit được sử dụng làm chất kiềm hóa) và các sản phẩm phụ có trọng lượng phân tử thấp. Chế phẩm theo sáng chế có thể tiếp tục được cô bằng siêu lọc. Sau đó, dung dịch chế phẩm có thể được xử lý với cacbon hoạt tính để tăng độ trong, loại lớp cặn sinh học, và loại bỏ đáng kể một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất. Chế phẩm có thể được phân lập bằng kỹ thuật sấy thích hợp như sấy đông khô, sấy phun, hoặc sấy chân không.

Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách hòa tan nguyên liệu α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, hoặc γ -cyclodextrin ban đầu trong dung dịch nước kiềm, thường là hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit, hoặc kali hydroxit. Chất kiềm hóa có mặt ở lượng xúc tác (tức là tỷ lệ mol nhỏ hơn 1:1 so với xyclodextrin), để đạt được mức độ thể mong muốn hoặc mức độ thể định trước. Tức là, chất kiềm hóa có mặt ở lượng nhỏ hơn một đương lượng mol đối với mỗi hydroxyl cần được tạo dẫn xuất trong phân tử xyclodextrin. Do độ tan trong dung dịch nước của xyclodextrin tăng khi nhiệt độ tăng, nên nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng chứa chất kiềm hóa và xyclodextrin cần được tăng đến 50°C để đảm bảo hòa tan hoàn toàn. Toàn bộ quá trình alkyl hóa cần được khuấy trộn.

Sau quá trình hòa tan kết thúc, chất alkyl hóa được bổ sung để bắt đầu phản ứng alkyl hóa. Tổng lượng chất alkyl hóa được bổ sung vào phản ứng thường sẽ lớn hơn lượng vừa đủ phản ứng so với lượng xyclodextrin, do một số chất alkyl hóa bị thủy phân và/hoặc phân giải/phân hủy trong quá trình phản ứng khiến cho lượng chất alkyl hóa không đủ để thực hiện phản ứng alkyl hóa. Lượng chất alkyl hóa chính xác với mức độ thể mong muốn có thể được xác định bằng thử nghiệm. Toàn bộ lượng chất alkyl hóa cần để hoàn thành phản ứng có thể được bổ sung trước khi bắt đầu phản ứng. Do hệ phản ứng chứa nước, nên phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C

đến 100°C. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn 100°C, để không cần sử dụng thiết bị áp lực chuyên dụng. Nhìn chung, nhiệt độ thích hợp là nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C.

Giai đoạn đầu của phản ứng (sau đây được gọi là giai đoạn kiểm soát độ pH) cần được thực hiện cẩn thận để kiểm soát và duy trì độ pH ít nhất ở pH kiềm, hoặc ở độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 11. Quá trình kiểm soát độ pH có thể được thực hiện hiệu quả bằng máy đo độ pH chuẩn. Quá trình điều chỉnh độ pH có thể được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroxit, ví dụ dung dịch nước hydroxit 10-15%. Trong giai đoạn kiểm soát độ pH ban đầu, xyclodextrin chưa phản ứng được phản ứng đến mức độ nhỏ hơn 0,5% khối lượng, hoặc nhỏ hơn 0,1% khối lượng xyclodextrin chưa phản ứng còn dư trong dung dịch. Do đó, gần như toàn bộ lượng nguyên liệu xyclodextrin ban đầu được thể một phần nhưng đến mức độ thể nhỏ hơn mức độ thể định trước. Xyclodextrin còn dư có thể được kiểm soát trong giai đoạn ban đầu này, ví dụ bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) như được mô tả dưới đây, cho đến khi đạt được lượng nguyên liệu xyclodextrin ban đầu còn dư nhỏ hơn 0,5%, hoặc nhỏ hơn 0,1%. Độ pH có thể được duy trì và/hoặc tăng bằng cách bổ sung liên tục hoặc từ từ lượng nhỏ hydroxit đặc vào môi trường phản ứng. Quá trình bổ sung từ từ lượng nhỏ hydroxit đặc vào môi trường phản ứng đặc biệt thích hợp.

Khi phản ứng alkyl hóa đã được chuẩn hóa hoặc tối ưu sao cho lượng cụ thể của các chất phản ứng có thể được kết hợp trong phản ứng để tạo ra mức độ thể mong muốn và lượng xyclodextrin còn dư thấp, thì không giống như giai đoạn kiểm soát độ pH ban đầu, phản ứng này có thể được kiểm soát một cách đơn giản ở giai đoạn cuối để đảm bảo thu được lượng nguyên liệu xyclodextrin ban đầu (chưa phản ứng) còn dư thấp. Mối tương quan giữa lượng butan sulton được nạp vào thiết bị phản ứng và mức độ thể trung bình của chế phẩm SAE-CD thu được được thể hiện trong Bảng sau.

Lượng butan sulton được nạp vào (đương lượng mol/mol xyclodextrin)	Mức độ thể trung bình của chế phẩm SAE-CD thu được
2	2
3	3
4	4
5	5
6	5 đến 5,5

7	5,5 đến 6,5
8	6,5 đến 7
9	7-8
12	8-9

Lưu ý rằng độ pH ban đầu của môi trường phản ứng có thể cao hơn 11, ví dụ sau khi kết hợp nguyên liệu cyclodextrin ban đầu và chất kiềm hóa, nhưng trước khi bổ sung chất alkyl hóa. Tuy nhiên, sau khi chất alkyl hóa đã được bổ sung vào và phản ứng bắt đầu diễn ra, thì độ pH giảm nhanh, khi đó cần bổ sung bazơ để duy trì độ pH kiềm nằm trong khoảng từ 8 đến 11.

Khi hàm lượng cyclodextrin chưa phản ứng còn dư đã đạt đến hàm lượng mong muốn, ví dụ nhỏ hơn 0,5% khối lượng, trong quá trình kiểm soát độ pH, độ pH có thể tăng cao hơn 11, ví dụ cao hơn 12, bằng cách bổ sung thêm chất kiềm hóa vào để kết thúc phản ứng. Độ pH có thể ít nhất bằng 12 sao cho phản ứng diễn ra ở tốc độ thích hợp, nhưng không quá cao để tốc độ thủy phân chất alkyl hóa chưa phản ứng cao hơn tốc độ phản ứng của nó với cyclodextrin. Trong giai đoạn cuối phản ứng, phân tử cyclodextrin được tiếp tục thế cho đến khi đạt được mức độ thế định trước. Thông thường, tổng lượng hydroxit được bổ sung vào phản ứng theo thứ tự gồm lượng vừa đủ phản ứng cần thiết cộng với lượng dư 10-20% mol so với lượng chất alkyl hóa được sử dụng. Việc bổ sung hydroxit với lượng dư cao hơn 10-20% cũng được ưu tiên. Như lưu ý nêu trên, thời điểm kết thúc phản ứng, có thể được phát hiện bằng HPLC. Nhiệt độ thích hợp nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C. Hệ thống HPLC thường sử dụng cột phân tích trao đổi ion được trang bị detector xung điện (PAD). Quá trình rửa giải có thể được thực hiện bằng phương pháp gradien nồng độ bằng hệ hai dung môi, ví dụ dung môi A là dung dịch nước natri hydroxit 25mM, và dung môi B là natri nitrat 1M trong natri hydroxit 250mM.

Khi phản ứng alkyl hóa kết thúc và cyclodextrin còn dư ít, thì hydroxit có thể được bổ sung thêm để phá hủy và/hoặc phân hủy chất alkyl hóa còn dư bất kỳ. Hydroxit thường được bổ sung thêm ở lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 mol đương lượng so với cyclodextrin, và môi trường phản ứng được tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C, thường trong 6 giờ đến 72 giờ.

Sau khi chất alkyl hóa còn dư phân hủy, sản phẩm thô thu được có thể được xử lý thêm để tạo ra chế phẩm cuối cùng được pha loãng, lọc để làm giảm hoặc loại bỏ các

thành phần có trọng lượng phân tử thấp như muối, cô, xử lý bằng cacbon hoạt tính, và làm khô.

Độ pH ban đầu được kiểm soát để đảm bảo nằm trong khoảng từ 8 đến 11 khi phản ứng tạo dẫn xuất alkyl diễn ra. Ở giai đoạn ban đầu này, việc bổ sung hydroxit để tăng tốc độ phản ứng alkyl hóa có thể được thực hiện theo từng giai đoạn hoặc từng bước. Quá trình kiểm soát độ pH của phản ứng đảm bảo rằng phản ứng có thể được kiểm soát sao cho toàn bộ dung dịch gốc chứa nguyên liệu xyclodextrin ban đầu được phản ứng ở mức độ vừa phải, tức là ở tốc độ trung bình ít nhất một gốc thế alkyl trên một phân tử xyclodextrin. Do đó, toàn bộ chất phản ứng xyclodextrin được tiêu thụ khi bắt đầu quy trình, sao cho hàm lượng xyclodextrin dư (chưa phản ứng) trong chế phẩm thô thấp, so với chế phẩm thô được điều chế bằng quy trình được thực hiện bằng cách kết hợp toàn bộ lượng phản ứng vừa đủ hoặc lượng dư chất kiềm hóa với xyclodextrin và chất alkyl hóa và không kiểm soát phản ứng. Sau khi toàn bộ nguyên liệu xyclodextrin ban đầu đã được phản ứng một phần, hydroxit còn dư có thể được bổ sung trực tiếp vào phản ứng để kết thúc quá trình thế alkyl đến mức độ mong muốn định trước. Sau khi lượng xyclodextrin ban đầu đã được tiêu thụ trong giai đoạn kiểm soát độ pH ban đầu, thì tỷ lệ bổ sung hydroxit không còn quan trọng. Do đó, hydroxit có thể được bổ sung liên tục hoặc bán liên tục (ví dụ dưới dạng dung dịch). Ngoài ra, độ pH của môi trường phản ứng cần được duy trì cao hơn 12 để thu được tốc độ phản ứng mong muốn.

Khử và loại bỏ tạp chất trong chế phẩm xyclodextrin

Quá trình kiểm soát độ pH ban đầu được thực hiện để loại bỏ một số sản phẩm phụ ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Ví dụ, axit được tạo ra từ quá trình alkyl hóa và độ pH của hỗn hợp phản ứng có xu hướng giảm (tức là trở lên axit hơn) khi phản ứng diễn ra. Mặt khác, phản ứng được duy trì trong điều kiện kiềm do khi môi trường phản ứng có tính axit, thì phản ứng sẽ diễn ra tương đối chậm hoặc dừng hẳn. Theo đó, độ pH của môi trường phản ứng cần được duy trì ít nhất bằng 8 bằng cách bổ sung dung dịch nước hydroxit khi cần. Mặt khác, khi độ pH được duy trì cao hơn độ pH nhất định, ví dụ độ pH cao hơn 12, thì phản ứng có thể tạo ra lượng sản phẩm phụ cao như 4-hydroxyalkylsulfonat và bis-sulfoalkyl ete, do đó tiêu thụ nguyên liệu alkyl hóa ban đầu. Bằng cách kiểm soát và duy trì độ pH của dung dịch phản ứng nằm trong khoảng từ 8 đến 12, hoặc 8 đến 11, thì phản

ứng tạo ra lượng sản phẩm phụ tương đối thấp, và thu được hỗn hợp phản ứng tương đối trong suốt chứa lượng sản phẩm phụ tương đối thấp.

Thuật ngữ “lượng phản ứng vừa đủ của chất phản ứng và các chất tương tự” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng chất phản ứng cần có để tạo dẫn xuất hoàn toàn xyclodextrin quan tâm đến mức độ thể mong muốn. Thuật ngữ “hydroxit kim loại kiềm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ LiOH, NaOH, KOH, và các chất tương tự. Khi cần điều chế chế phẩm sử dụng theo đường tiêm, thì NaOH có thể được sử dụng.

Mức độ thể có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng lượng chất alkyl hóa cao hơn hoặc thấp hơn tương ứng, phụ thuộc vào việc cần có mức độ thể cao hơn hoặc thấp hơn hay không. Nhìn chung, mức độ thể có thể đạt được nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5, nằm trong khoảng từ 5,5 đến 7,5, hoặc nằm trong khoảng từ 6 đến 7,1.

Chế phẩm thô được điều chế bằng quy trình theo sáng chế, tức là chế phẩm thu được sau khi phân hủy chất alkyl hóa còn dư, chứa lượng xyclodextrin còn dư thấp hơn chế phẩm được điều chế bằng quy trình, trong đó chất kiềm hóa được bổ sung một lần duy nhất, là dấu hiệu khác của sáng chế. Chế phẩm thô được điều chế bằng quy trình theo sáng chế thường chứa nhỏ hơn 0,5% khối lượng xyclodextrin còn dư, hoặc nhỏ hơn 0,1%. Như được mô tả dưới đây, tốt hơn nếu chế phẩm thô cũng chứa lượng chất alkyl hóa còn dư rất thấp.

Thông thường, dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin thô thu được sau khi phân hủy chất alkyl hóa còn dư được tinh chế bằng phương pháp siêu lọc, trong đó chế phẩm thô này được cho tiếp xúc với màng bán thấm mà cho tạp chất có trọng lượng phân tử thấp đi qua. Trọng lượng phân tử của tạp chất đi qua màng lọc này phụ thuộc vào trọng lượng phân tử giới hạn của nó. Theo sáng chế, màng lọc có trọng lượng phân tử giới hạn bằng 1.000 Daltons (Da) thường được sử dụng. Quá trình lọc tuần hoàn có pha loãng và/hoặc siêu lọc có thể được thực hiện bằng màng lọc có trọng lượng phân tử giới hạn nằm trong khoảng từ 500 Da đến 2.000 Da, nằm trong khoảng từ 500 Da đến 1.500 Da, nằm trong khoảng từ 750 Da đến 1.250 Da, hoặc 900 Da đến 1.100 Da, hoặc khoảng 1.000 Da. Sau đó, chế phẩm mong muốn không qua màng lọc được tiếp tục xử lý bằng cacbon hoạt tính để loại bỏ tối đa các tạp chất làm thoái hóa dược chất. Tốt hơn nếu dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin thô (tức là dung dịch thu được sau khi phân hủy

chất alkyl hóa còn dư nhưng trước khi tinh chế) chứa nhỏ hơn 2ppm chất alkyl hóa còn dư tính theo khối lượng của dung dịch, nhỏ hơn 1ppm, hoặc nhỏ hơn 250 ppb. Dung dịch thô có thể cũng không chứa chất alkyl hóa còn dư.

Chế phẩm cuối cùng có thể được phân lập bằng cách lọc để loại bỏ cacbon hoạt tính, sau đó làm bay hơi nước (ví dụ bằng cách chưng cất, sấy phun, đông khô, và các phương pháp tương tự). Chế phẩm cuối cùng theo sáng chế chứa lượng chất alkyl hóa còn dư rất thấp, ví dụ nhỏ hơn 2ppm (tức là chứa nhỏ hơn 10% khối lượng nước) tính theo trọng lượng của chế phẩm khan cuối cùng, nhỏ hơn 1ppm, nhỏ hơn 250 ppb, hoặc hầu như không chứa chất alkyl hóa còn dư. Chế phẩm cuối cùng chứa nhỏ hơn 250ppb chất alkyl hóa là dấu hiệu bổ sung của sáng chế. Chất alkyl hóa được khử sau khi kết thúc phản ứng alkyl hóa đến mức độ thể mong muốn bằng cách thủy phân với dung dịch kiềm như được mô tả nêu trên, tức là bằng cách bổ sung lượng dư dung dịch hydroxit và trong các điều kiện đủ để giảm lượng chất alkyl hóa chưa phản ứng trong chế phẩm khan đến nhỏ hơn 2ppm, nhỏ hơn 1ppm, hoặc nhỏ hơn 250 ppb.

Cacbon hoạt tính thích hợp để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế có thể không chứa phosphat, và có thể ở dạng bột, dạng hạt, hỗn dịch hoặc hỗn dịch đặc. Nhìn chung, cacbon hoạt tính không chứa phosphat là cacbon không được hoạt hóa bằng hoặc được cho tiếp xúc với axit phosphoric.

Nguồn nguyên liệu thô để điều chế cacbon hoạt tính có thể là nguyên liệu chứa cacbon như vỏ hạt, than bùn, gỗ, xơ dừa, than non, than đá, và nhựa dầu mỏ. Các nguyên liệu thô này có thể được hoạt hóa bằng phương pháp vật lý hoặc hóa học.

Nguyên liệu thô này có thể được hoạt hóa vật lý bằng khí trong quá trình cốc hóa, hoạt hóa/oxy hóa. Trong quá trình cốc hóa, nguyên liệu thô này được nhiệt phân ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 600°C đến 900°C trong điều kiện không có oxy (ví dụ, trong khí trơ argon hoặc nitơ). Trong quá trình hoạt hóa/oxy hóa, nguyên liệu thô này được tiếp xúc với khí oxy hóa (ví dụ, carbon đioxit, oxy, hoặc hơi nước) ở nhiệt độ cao hơn 250°C (ví dụ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 600°C đến 1.200°C).

Quá trình hoạt hóa bằng phương pháp hóa học được thực hiện trước khi cốc hóa trong đó nguyên liệu thô này được ngâm với hóa chất. Theo một số phương án, hóa chất

này là axit, bazơ mạnh, hoặc muối. Theo một số phương án, hóa chất hoạt hóa là axit phosphoric, kali hydroxit, natri hydroxit, canxi clorua, hoặc kẽm clorua. Theo một số phương án, sau khi hoạt hóa bằng phương pháp hóa học, nguyên liệu thô này được cốc hóa ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ được sử dụng với nguyên liệu thô chưa được hoạt hóa bằng phương pháp hóa học. Theo một số phương án, sau khi hoạt hóa bằng phương pháp hóa học, nguyên liệu thô này được cốc hóa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 450°C đến 900°C.

Cacbon hoạt tính được bán nhiều trên thị trường. Ví dụ, Norit-Americas cung cấp cho thị trường trên 150 loại cacbon hoạt tính khác nhau dưới dạng các nhãn hiệu như DARCO®, HYDRODARCO®, NORIT®, HYDRODARCO®, PETRODARCO®, và SORBONORIT®. Các cacbon hoạt tính có kích cỡ hạt, phương pháp sử dụng, phương pháp hoạt hóa, và độ hữu ích khác nhau. Ví dụ, một số cacbon hoạt tính được tối ưu để khử màu và/hoặc mùi. Các cacbon hoạt tính khác được tối ưu để loại bỏ protein, khoáng chất, và/hoặc gốc axit amin, hoặc để làm trong dung dịch.

Cacbon hoạt tính thích hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: hạt cacbon DARCO® 4x12, 12x20, hoặc 20x40 được điều chế từ than non, hoạt hóa bằng hơi nước (Norit Americas, Inc., Amersfoort, NE); bột cacbon DARCO® S 51 HF được điều chế từ than non, hoạt hóa bằng hơi nước; và bột hoặc hạt cacbon SHIRASAGI® DC32 được điều chế từ gỗ, kẽm clorua hoạt tính (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP).

Carbon được hoạt hóa bằng axit phosphoric, như đã được sử dụng trong lĩnh vực này để tinh chế alkyl ete cyclodextrin, thường không thích hợp để sử dụng trong sáng chế, và bao gồm: DARCO® KB-G, DARCO® KB-B và DARCO® KB-WJ, cũng như NORIT® CASP và NORIT® CN1.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa, bao gồm các bước: (a) trộn cyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa cyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa cyclodextrin alkyl

hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; và (c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính không chứa phosphat để thu được chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, trong đó cacbon hoạt tính không chứa phosphat chưa được hoạt hóa bằng kẽm clorua hoặc hơi nước.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, bao gồm các bước: (a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa xyclodextrin alkyl hóa, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất; (b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa được chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; và (c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính có độ dẫn điện dư bằng 10 μ S hoặc nhỏ hơn để thu được chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, trong đó cacbon hoạt tính không chứa phosphat chưa được hoạt hóa bằng kẽm clorua hoặc hơi nước.

Theo một số phương án, hàm lượng phosphat trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa nhỏ hơn 200ppm, nhỏ hơn 150ppm, nhỏ hơn 125ppm, nhỏ hơn 100ppm, nhỏ hơn 95ppm, nhỏ hơn 90ppm, nhỏ hơn 85ppm, nhỏ hơn 80ppm, nhỏ hơn 75ppm, nhỏ hơn 70ppm, nhỏ hơn 65ppm, nhỏ hơn 60ppm, nhỏ hơn 55ppm, nhỏ hơn 50ppm, nhỏ hơn 45ppm, nhỏ hơn 40ppm, nhỏ hơn 35ppm, nhỏ hơn 30ppm, nhỏ hơn 25ppm, nhỏ hơn 20ppm, nhỏ hơn 15ppm, nhỏ hơn 10ppm, hoặc nhỏ hơn 5ppm. Theo một số phương án, hàm lượng phosphat trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa nằm trong khoảng từ 200ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 150ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 125ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 100ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 75ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 50ppm đến 5ppm, nằm trong khoảng từ 150ppm đến 10ppm, nằm trong khoảng từ 125ppm đến 10ppm, nằm trong khoảng từ 100ppm đến 10ppm, hoặc nằm trong khoảng từ 75ppm đến 10ppm.

Tỷ lệ nạp của cacbon hoạt tính phụ thuộc vào lượng hoặc hàm lượng của xyclodextrin alkyl hóa, tạp chất tạo màu, và tạp chất làm thoái hóa được chất trong dung dịch cũng như đặc tính vật lý của than hoạt tính được sử dụng. Nhìn chung, tỷ lệ khối lượng giữa xyclodextrin và than hoạt tính nằm trong khoảng từ 5:1 đến 10:1, nằm trong khoảng từ 6:1 đến 9:1, nằm trong khoảng từ 7:1 đến 9:1, nằm trong khoảng từ 8:1 đến 9:1, nằm trong khoảng từ 8,3:1 đến 8,5:1, nằm trong khoảng từ 8,4:1 đến 8,5:1, hoặc bằng 8,44:1 đối với mỗi quá trình xử lý.

Thuật ngữ “chu trình xử lý” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình cho lượng chế phẩm xyclodextrin định trước tiếp xúc với lượng cacbon hoạt tính định trước. Chu trình xử lý có thể được thực hiện một lần hoặc nhiều lần lặp lại.

Các quy trình được thể hiện trong các ví dụ của sáng chế được sử dụng để đánh giá và so sánh hiệu quả loại bỏ một hoặc nhiều thành phần gây phân hủy được chất và một hoặc nhiều thành phần tạo màu có trong hỗn hợp phản ứng hoặc dung dịch chứa SAE-CD của các loại cacbon hoạt tính có mức độ tinh khiết, lô, nguồn khác nhau. Nhìn chung, hỗn hợp phản ứng hoặc dung dịch được xử lý cacbon hoạt tính và khuấy trong 120 phút. Khi cacbon hoạt tính được sử dụng ở dạng lỏng, hạt hoặc bột, nó có thể được loại bỏ bằng cách lọc dung dịch chứa cacbon qua màng lọc để thu được dung dịch trong suốt.

Màng lọc có thể bao gồm nylon, TEFLON®, PVDF hoặc nguyên liệu tương thích khác. Khi cần, kích cỡ lỗ màng lọc có thể thay đổi theo kích cỡ hạt hoặc trọng lượng phân tử của loại chất cần phân tách ra khỏi dung dịch chứa SAE-CD.

Quy trình thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách và/hoặc tinh chế hỗn hợp nước phản ứng theo sáng chế được mô tả chi tiết trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước và lọc tuần hoàn có pha loãng đồng thời lượng sản phẩm không qua màng lọc được duy trì gần như không đổi. Quá trình lọc tuần hoàn có pha loãng có thể được thực hiện bằng màng lọc có trọng lượng phân tử cao hơn 1.000 Da sao cho một hoặc nhiều thành phần không mong muốn đi qua màng lọc nhưng phần lớn alkyl ete có trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa vẫn nằm trong sản phẩm không qua màng lọc thay vì hòa tan vào dịch lọc. Sau đó, quá trình siêu lọc được thực hiện để cô đặc sản phẩm không qua màng lọc. Màng lọc có trọng lượng phân tử giới hạn

bằng khoảng 1.000 Da cũng có thể được sử dụng để siêu lọc. Sau đó, sản phẩm không qua màng lọc chứa xyclodextrin alkyl hóa có thể được xử lý bằng cacbon hoạt tính.

Một hoặc nhiều thành phần không mong muốn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tạp chất có trọng lượng phân tử thấp (tức là tạp chất có trọng lượng phân tử bằng khoảng 500 Da hoặc nhỏ hơn), ion tan trong nước và/hoặc ion không tan trong nước (tức là muối), chất alkyl hóa đã thủy phân, 5-(hydroxymetyl)-2-furaldehyt, nguyên liệu xyclodextrin ban đầu chưa phản ứng, loại xyclodextrin đã phân hủy (ví dụ loại đã phân hủy và/hoặc loại đã được mở vòng được tạo ra từ xyclodextrin chưa phản ứng, xyclodextrin đã phản ứng một phần, và/hoặc SAE-CD), chất alkyl hóa chưa phản ứng (ví dụ 1,4-butan sulton), và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế hầu như không chứa một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất. Sự có mặt của một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất có thể được xác định bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến. Thuật ngữ “tạp chất làm thoái hóa dược chất” hoặc “tạp chất làm thoái hóa dược chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất, gốc, và nhóm tương tự, phân hủy một số hoạt chất trong dung dịch nước. Được hiểu rằng tạp chất làm thoái hóa dược chất có thể không gây phân hủy toàn bộ các dược chất mà chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể kết hợp với, phụ thuộc vào cấu trúc hóa học của dược chất và quá trình phân hủy của nó. Theo một số phương án, tạp chất làm thoái hóa dược chất có độ hấp thụ nằm trong vùng tử ngoại khả kiến, ví dụ, độ hấp thụ cực đại ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm.

Sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa dược chất trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến theo đơn vị độ hấp thụ (Absorbance Unit - A.U.). Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,9 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,9 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,7 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,6 đơn vị hấp thụ, 0,5 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,4 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,3 đơn vị hấp thụ, nhỏ hơn 0,2 đơn vị hấp thụ, hoặc nhỏ hơn 0,1 đơn vị hấp thụ.

Độ hấp thụ của dung dịch tỷ lệ thuận với hàm lượng theo công thức:

$$A = \epsilon lc$$

trong đó

A = độ hấp thụ

ϵ = hệ số tắt

l = chiều dài quang trình

c = hàm lượng mol.

Sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa dược chất trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245 đến 270nm sử dụng cồng đo có chiều dài quang trình bằng 1 cm. Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, 0,9 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở

[illegible]

bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, 0,4 hoặc nhỏ hơn A.U. ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL, 0,3 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, 0,3 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, 0,3 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, 0,3 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL, 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, hoặc 0,2 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL.

Sự có mặt của tạp chất tạo màu trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm sử dụng cồng đo có chiều dài quang trình bằng 1 cm. Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 200mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 400mg/mL, nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL.

[illegible]

[illegible]

khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 500mg/mL.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể, chất, nhóm hoặc gốc gây phân hủy được chất có thể bao gồm một hoặc nhiều loại có trọng lượng phân tử thấp (ví dụ loại có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 1.000 Da), nhưng không chỉ giới hạn ở loại được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ và/hoặc sản phẩm phân hủy trong hỗn hợp phản ứng. Ví dụ về tạp chất làm thoái hóa được chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc glycosidic, xyclodextrin đã được mở vòng, đường khử, sản phẩm phân hủy glucoza (ví dụ 3,4-diđeoxyglucoson-3-en, chất phân hủy chứa gốc carbonyl như 2-furalđehyt, 5-hydroxymetyl-2-furalđehyt và tương tự), và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa nhỏ hơn 1% khối lượng, nhỏ hơn 0,5% khối lượng, nhỏ hơn 0,2% khối lượng, nhỏ hơn 0,1% khối lượng, nhỏ hơn 0,08% khối lượng, hoặc nhỏ hơn 0,05% khối lượng muối kim loại kiềm halogenua.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa nhỏ hơn 1% khối lượng, nhỏ hơn 0,5% khối lượng, nhỏ hơn 0,25% khối lượng, nhỏ hơn 0,1% khối lượng, nhỏ hơn 0,08% khối lượng, hoặc nhỏ hơn 0,05% khối lượng chất alkyl hóa đã được thủy phân.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa nhỏ hơn 500ppm, nhỏ hơn 100ppm, nhỏ hơn 50ppm, nhỏ hơn 20ppm, nhỏ hơn 10ppm, nhỏ hơn 5ppm, nhỏ hơn 2ppm, nhỏ hơn 1ppm, nhỏ hơn 500 ppb, hoặc nhỏ hơn 250 ppb chất alkyl hóa.

Theo một số phương án, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa nhỏ hơn 0,5% khối lượng, nhỏ hơn 0,2% khối lượng, nhỏ hơn 0,1% khối lượng, hoặc nhỏ hơn 0,08% khối lượng xyclodextrin chưa được tạo dẫn xuất.

Thuật ngữ “được tạo phức” có nghĩa là “phần tạo phức mất lưới hoặc phức dung hợp với”, tức là “được chất được tạo phức” là phần tạo phức mất lưới hoặc phức dung hợp với xyclodextrin alkyl hóa. Thuật ngữ “phần chủ yếu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ 50% khối lượng hoặc cao hơn hoặc 50% mol hoặc cao hơn. Do đó, được phẩm theo sáng chế có thể chứa hoạt chất với lượng lớn hơn khoảng 50% khối lượng được tạo

phức với xyclodextrin alkyl hóa. Tỷ lệ phần trăm tạo phức thực tế của hoạt chất sẽ thay đổi theo hằng số cân bằng tạo phức đặc trưng cho quá trình tạo phức của xyclodextrin cụ thể với hoạt chất cụ thể. Sáng chế cũng bao gồm phương án trong đó hoạt chất không được tạo phức với xyclodextrin hoặc chỉ phần nhỏ hoạt chất được tạo phức với xyclodextrin alkyl hóa. Lưu ý rằng xyclodextrin alkyl hóa có thể tạo ra một hoặc nhiều liên kết ion với hợp chất tích điện dương. Liên kết ion này có thể xảy ra bất kể hợp chất tích điện dương có tạo phức dung hợp với xyclodextrin hay không.

Như được thể hiện trên Fig.6, sau khi siêu lọc sản phẩm thô SBE-CD, tạp chất như β -cyclodextrin và axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic (4-HBSA) có mặt. Sau khi xử lý bằng cột cacbon hoạt tính thứ hai, lượng tạp chất β -cyclodextrin và axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic đã giảm. Tuy nhiên, sau khi xử lý bằng cột cacbon hoạt tính, lượng clorua có trong chế phẩm cao.

Trong quá trình tinh chế bằng cacbon hoạt tính, mặc dù tạp chất làm thoái hóa được chất đã giảm, nhưng lượng clorua có trong chế phẩm xyclodextrin cao. Lượng clorua cao trong chế phẩm xyclodextrin có thể phản ứng với hoạt chất và gây phân hủy hoạt chất. Do đó, cần giảm hàm lượng clorua trong chế phẩm xyclodextrin, đặc biệt khi hoạt chất nhạy với clorua.

Hoạt chất nhạy với clorua có thể được xác định bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Như được thể hiện trên Fig.7, sau khi siêu lọc, hàm lượng clorua còn dư đã giảm đến gần bằng 0. Sau khi tiếp tục tinh chế bằng hai cột cacbon hoạt tính, clorua đã được bổ sung trở lại dung dịch SBE-CD.

Trong quá trình tinh chế cacbon hoạt tính, nước được cho chảy qua cột cacbon hoạt tính cho đến khi độ dẫn điện không đổi trước khi bổ sung dung dịch SBE-CD. Lượng nước sử dụng và độ dẫn điện thu được của các cột cacbon hoạt tính được thể hiện trong Bảng sau. Như được thể hiện trong Bảng sau, thậm chí ở các lô sử dụng 70.000L nước để rửa cacbon hoạt tính trước khi bổ sung SBE-CD dung dịch, thì vẫn có tạp chất clorua trong dung dịch SBE-CD cuối cùng.

Lô số	Nước (L)	Cột 1 Độ dẫn điện (μ S)	Cột 2 Độ dẫn điện (μ S)
17CX01F.HQ00075	35.000	17,97	17,7
Được loại bỏ	70.000	16,01	17,84
17CX01F.HQ00076	36.800	18,5	36,3
17CX01F.HQ00077	5.420	52,0	34,7
17CX01F.HQ00067	7.850	12,74	12,43
17CX01F.HQ00068	7.256	9,72	9,3
17CX01F.HQ00069	12.131	8,86	5,58
17CX01F.HQ00070	4.670	6,44	8,05
17CX01F.HQ00071	6.442	6,4	6,37
17CX01F.HQ00072	7.500	10,98	4,74
17CX01F.HQ00073	7.800	13,03	12,45
17CX01F.HQ00074	2.000	4,57	8,35
17CX01F.HQ00078	20.630	9,68	13,14

Kết quả thử nghiệm chuyên sâu hơn về quá trình xử lý trước và trong khi tuần hoàn với cacbon hoạt tính cho thấy clorua được tạo ra nhiều nhất trong vài phút đầu tiên tuần hoàn dung dịch SBE-CD qua cột cacbon hoạt tính. Như được thể hiện trên Fig.8, hàm lượng tạp chất clorua đối với hai mẻ SBE-CD bằng không sau khi siêu lọc và tăng đáng kể sau khi xử lý bằng cacbon hoạt tính trong 5 phút đầu tiên, và giảm sau 10 phút và 20 phút.

Như được thể hiện trên Fig.9, có mối tương quan trực tiếp giữa hàm lượng clorua được chuyển vào dung dịch SBE-CD và độ dẫn điện ở thời điểm kết thúc quá trình rửa bằng nước. Trên Fig.9, độ dẫn điện ở cột cacbon hoạt tính thứ nhất và cột cacbon hoạt tính thứ hai được đo. Độ dẫn điện tỷ lệ thuận với hàm lượng clorua còn dư trong chế phẩm rắn SBE-CD cuối cùng như được đo bằng phương pháp ZIC PHILIC. Do đó, độ dẫn điện đo được ở thời điểm kết thúc quy trình rửa tỷ lệ thuận với hàm lượng clorua còn dư trong chế phẩm SBE-CD cuối cùng.

Hàm lượng clorua trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể được xác định bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, hàm lượng clorua được đo bằng detector sol khí tích điện (Charged Aerosol Detection - CAD).

Theo một số phương án, hàm lượng clorua tính theo tỷ lệ khối lượng/khối lượng trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa bằng 1% hoặc nhỏ hơn, 0,9% hoặc nhỏ hơn, 0,8% hoặc nhỏ hơn, 0,7% hoặc nhỏ hơn, 0,6% hoặc nhỏ hơn, 0,5% hoặc nhỏ hơn, 0,4% hoặc nhỏ hơn, 0,3% hoặc nhỏ hơn, 0,2% hoặc nhỏ hơn, 0,1% hoặc nhỏ hơn, 0,09% hoặc nhỏ

hơn, 0,08% hoặc nhỏ hơn, 0,07% hoặc nhỏ hơn, 0,06% hoặc nhỏ hơn, 0,05% hoặc nhỏ hơn, 0,04% hoặc nhỏ hơn, 0,03% hoặc nhỏ hơn, 0,02% hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,01% hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, hàm lượng clorua trong chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa nằm trong khoảng từ 1% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,9% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,8% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,7% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,6% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,5% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,4% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,3% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,09% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,08% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,07% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,06% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,01%, nằm trong khoảng từ 0,04% đến 0,01%, hoặc nằm trong khoảng từ 0,03% đến 0,01%.

Thuật ngữ “độ dẫn điện” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khả năng dẫn điện ở giữa hai điện cực của dung dịch nước ở nhiệt độ cụ thể. Dòng điện được tạo ra do quá trình vận chuyển ion trong dung dịch. Do đó, lượng ion có trong dung dịch nước càng cao, thì độ dẫn điện của dung dịch này càng lớn. Theo một số phương án, độ dẫn điện có thể được đo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 4°C đến 37°C. Theo một số phương án, độ dẫn điện có thể được đo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C. Theo một số phương án, độ dẫn điện có thể được đo ở nhiệt độ 25°C.

Độ dẫn điện được đo theo đơn vị microSiemen/centimete ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

Độ dẫn điện của dịch nước rửa cacbon hoạt tính có thể được xác định bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, độ dẫn điện được đo bằng máy đo độ dẫn điện. Theo một số phương án, độ dẫn điện được đo bằng phương pháp sắc ký ion.

Theo một số phương án, độ dẫn điện của dịch nước rửa cacbon hoạt tính không chứa phosphat được đo trước khi bổ sung dung dịch xyclodextrin alkyl hóa trung gian. Theo một số phương án, độ dẫn điện của dịch nước rửa cacbon hoạt tính trước khi bổ sung dung dịch xyclodextrin alkyl hóa trung gian nhỏ hơn 35 μS , nhỏ hơn 34 μS , nhỏ hơn 33 μS , nhỏ hơn 32 μS , nhỏ hơn 31 μS , nhỏ hơn 30 μS , nhỏ hơn 29 μS , nhỏ hơn 28 μS , nhỏ hơn 27 μS , nhỏ hơn 26 μS , nhỏ hơn 25 μS , nhỏ hơn 24 μS , nhỏ hơn 23 μS , nhỏ hơn 22 μS , nhỏ hơn 21 μS , nhỏ hơn 20 μS , nhỏ hơn 19 μS , nhỏ hơn 18 μS , nhỏ hơn 17 μS , nhỏ hơn

16 μ S, nhỏ hơn 15 μ S, nhỏ hơn 14 μ S, nhỏ hơn 13 μ S, nhỏ hơn 12 μ S, nhỏ hơn 11 μ S, nhỏ hơn 10 μ S, nhỏ hơn 9 μ S, nhỏ hơn 8 μ S, nhỏ hơn 7 μ S, nhỏ hơn 6 μ S, nhỏ hơn 5 μ S, nhỏ hơn 4 μ S, nhỏ hơn 3 μ S, nhỏ hơn 2 μ S, hoặc nhỏ hơn 1 μ S. Theo một số phương án, độ dẫn điện của dịch nước rửa cacbon hoạt tính trước khi bổ sung dung dịch xyclodextrin alkyl hóa trung gian nằm trong khoảng từ 10 μ S đến 15 μ S, nằm trong khoảng từ 5 μ S đến 15 μ S, nằm trong khoảng từ 5 μ S đến 10 μ S, nằm trong khoảng từ 4 μ S đến 10 μ S, nằm trong khoảng từ 3 μ S đến 10 μ S, hoặc nằm trong khoảng từ 4 μ S đến 8 μ S.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15 lần trước khi bổ sung dung dịch xyclodextrin alkyl hóa trung gian. Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa 1 hoặc nhiều lần, 2 hoặc nhiều lần, 3 hoặc nhiều lần, 4 hoặc nhiều lần, 5 hoặc nhiều lần, 6 hoặc nhiều lần, 7 hoặc nhiều lần, 8 hoặc nhiều lần, 9 hoặc nhiều lần, 10 hoặc nhiều lần trước khi bổ sung dung dịch xyclodextrin alkyl hóa trung gian.

Ngay cả khi cột cacbon hoạt tính được rửa bằng nước thì cũng có thể không đủ thấm ướt cacbon hoạt tính. Trong quá trình rửa không thể kiểm soát được dòng chảy qua cột cacbon. Được tin rằng bằng cách rửa cacbon kỹ hơn trước khi tuần hoàn dung dịch xyclodextrin alkyl hóa sẽ giảm hoặc loại bỏ hoàn toàn clorua còn dư ra khỏi chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được bổ sung vào hệ thống bình chuyên dụng được trang bị hệ thống khuấy trộn và sàng lọc. Cacbon hoạt tính được nạp sau khi rửa nhiều lần bằng nước ở tốc độ khuấy xác định trong khoảng thời gian xác định. Sau khi rửa bằng nước, lớp nước được loại bỏ ra khỏi bình chuyên dụng và quá trình rửa thêm bằng nước được thực hiện. Sau khi rửa thêm bằng nước, độ dẫn điện của cacbon hoạt tính được xác định và khi độ dẫn điện nhỏ hơn độ dẫn điện định trước, cacbon được tạo hỗn dịch trong nước và bơm vào cột cacbon. Sau đó, cacbon hoạt tính được sử dụng để tinh chế dung dịch xyclodextrin alkyl hóa. Độ dẫn xác định trước có thể, ví dụ, nhỏ hơn 35 μ S, nhỏ hơn 34 μ S, nhỏ hơn 33 μ S, nhỏ hơn 32 μ S, nhỏ hơn 31 μ S, nhỏ hơn 30 μ S, nhỏ hơn 29 μ S, nhỏ hơn 28 μ S, nhỏ hơn 27 μ S, nhỏ hơn 26 μ S, nhỏ hơn 25 μ S, nhỏ hơn 24 μ S, nhỏ hơn 23 μ S, nhỏ hơn 22 μ S, nhỏ hơn 21 μ S, nhỏ hơn 20 μ S, nhỏ hơn 19 μ S, nhỏ hơn 18 μ S, nhỏ hơn 17 μ S, nhỏ hơn 16 μ S, nhỏ hơn 15 μ S, nhỏ hơn 14 μ S, nhỏ hơn 13 μ S, nhỏ hơn

12 μ S, nhỏ hơn 11 μ S, nhỏ hơn 10 μ S, nhỏ hơn 9 μ S, nhỏ hơn 8 μ S, nhỏ hơn 7 μ S, nhỏ hơn 6 μ S, nhỏ hơn 5 μ S, nhỏ hơn 4 μ S, nhỏ hơn 3 μ S, nhỏ hơn 2 μ S, hoặc nhỏ hơn 1 μ S.

Tốc độ khuấy có thể được tính theo đơn vị vòng/phút. Theo một số phương án, tốc độ khuấy có thể nằm trong khoảng từ 5 vòng/phút đến 300 vòng/phút. Ví dụ, tốc độ khuấy có thể bằng 5 vòng/phút, 10 vòng/phút, 20 vòng/phút, 30 vòng/phút, 40 vòng/phút, 50 vòng/phút, 60 vòng/phút, 70 vòng/phút, 80 vòng/phút, 90 vòng/phút, hoặc 100 vòng/phút. Thời gian khuấy có thể nằm trong khoảng từ 1 phút đến 5 ngày. Thời gian khuấy có thể bằng 5 phút, 10 phút, 20 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 3 ngày, hoặc 4 ngày. Theo một số phương án, thời gian khuấy nằm trong khoảng từ 5 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 5 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ.

Theo một số phương án, hệ thống bình được duy trì ở nhiệt độ phòng (25°C) trong quá trình rửa bằng nước. Theo một số phương án, hệ thống bình có thể được gia nhiệt trong quá trình rửa bằng nước. Theo một số phương án, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ 30°C đến 100°C. Ví dụ, nhiệt độ làm nguội có thể bằng 30°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, hoặc 100°C. Thời gian gia nhiệt có thể nằm trong khoảng 1 phút đến 5 ngày. Thời gian gia nhiệt có thể nằm trong khoảng từ 5 phút đến 4 ngày, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 60 phút, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 50 phút, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 40 phút, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 60 phút, nằm trong khoảng từ 2 giờ đến 24 giờ, nằm trong khoảng từ 3 giờ đến 12 giờ, nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 10 giờ, nằm trong khoảng từ 5 giờ đến 9 giờ, nằm trong khoảng từ 6 giờ đến 8 giờ, nằm trong khoảng từ 2 ngày đến 4 ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 3 ngày đến 4 ngày. Theo một số phương án, thời gian gia nhiệt nằm trong khoảng từ 5 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 giờ, nằm trong

khoảng từ 5 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 5 phút đến 5 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 10 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 3 giờ, nằm trong khoảng từ 20 phút đến 4 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ, nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ, hoặc nằm trong khoảng từ 30 phút đến 4 giờ.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa trong cột cacbon cho đến khi đạt được độ dẫn điện định trước. Sau đó, cacbon hoạt tính được sử dụng để tinh chế dung dịch xyclodextrin alkyl hóa.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa đến độ dẫn điện không đổi, sau đó bổ sung lượng đã biết của dung dịch xyclodextrin alkyl hóa qua cacbon hoạt tính mà được loại bỏ trước khi bổ sung thêm dung dịch xyclodextrin alkyl hóa.

Theo một số phương án, thuật ngữ “độ dẫn điện không đổi” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ độ dẫn điện của nước sau khi tiếp xúc cacbon hoạt tính ở hai thời điểm khác nhau và gần bằng nhau. Do đó, cacbon hoạt tính có thể được rửa đến “độ dẫn điện không đổi” khi độ dẫn điện của nước sau khi tiếp xúc cacbon hoạt tính không thay đổi nhiều hơn một khoảng tỷ lệ phần trăm trong một khoảng thời gian. Khoảng tỷ lệ phần trăm này có thể nằm trong khoảng từ 1% đến 25%, ví dụ 10% và khoảng thời gian này có thể nằm trong khoảng từ 10 phút đến 2 giờ, ví dụ 1 giờ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng khoảng tỷ lệ phần trăm và khoảng thời gian này có thể được thay đổi thích hợp từ các trị số nêu trên. Theo các phương án khác, thuật ngữ “độ dẫn điện không đổi” có nghĩa là độ dẫn điện của nước trước khi tiếp xúc cacbon hoạt tính và gần bằng độ dẫn điện của nước sau khi tiếp xúc cacbon hoạt tính.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa lần thứ nhất bao gồm bước bổ sung nước, ngâm cacbon hoạt tính trong nước, và xả nước. Nước có thể được nạp theo chiều đồng lưu, ví dụ theo chiều từ đỉnh xuống đáy, hoặc theo chiều đối lưu, ví dụ theo chiều từ đáy lên đỉnh. Theo một phương án, cacbon hoạt tính được ngâm trong một khoảng thời gian trước khi xả nước. Ví dụ, cacbon hoạt tính có thể được ngâm trong ít nhất 10 phút, 20 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút, 70 phút, 80 phút, 90 phút, 100

phút, 110 phút, 120 phút, 150 phút, 180 phút, 210 phút, 240 phút, 270 phút, 300 phút, 330 phút, 360 phút, 390 phút, 420 phút, 450 phút, 480 phút, hoặc lâu hơn. Theo một phương án, cacbon hoạt tính được ngâm trong khoảng 30 phút. Bước rửa cacbon thứ nhất có thể được lặp lại nhiều lần. Ví dụ, bước rửa cacbon thứ nhất có thể được lặp lại 1, 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều lần. Theo một phương án, bước rửa cacbon thứ nhất được lặp lại 3 đến 4 lần.

Theo một số phương án, cacbon hoạt tính được rửa lần thứ hai sau khi kết thúc bước rửa cacbon thứ nhất. Bước rửa cacbon thứ hai có thể bao gồm bước cho nước chảy qua cacbon hoạt tính. Theo một số phương án, nước được chảy qua cacbon hoạt tính theo cùng chiều với nước được nạp trong bước rửa cacbon thứ nhất. Theo các phương án khác, nước được chảy qua cacbon hoạt tính theo chiều khác với chiều nước được nạp trong bước rửa cacbon thứ nhất. Ví dụ, nước có thể được nạp theo chiều đối lưu trong bước rửa cacbon thứ nhất và nước có thể được chảy qua cacbon hoạt tính theo chiều dòng lưu trong bước rửa cacbon thứ hai. Nước có thể được cho chảy qua cacbon hoạt tính trong một khoảng thời gian. Ví dụ, nước có thể được chảy qua cacbon hoạt tính trong ít nhất 10 phút, 20 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút, 70 phút, 80 phút, 90 phút, 100 phút, 110 phút, 120 phút, 150 phút, 180 phút, 210 phút, 240 phút, 270 phút, 300 phút, 330 phút, 360 phút, 390 phút, 420 phút, 450 phút, 480 phút, hoặc lâu hơn. Ví dụ, nước có thể được cho chảy qua cacbon hoạt tính trong khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ, khoảng 4 giờ, hoặc khoảng 5 giờ. Nước có thể được chảy qua cacbon hoạt tính ở tốc độ dòng bằng ít nhất 50L/giờ, 100L/giờ, 150L/giờ, 200L/giờ, 250L/giờ, 300L/giờ, 350L/giờ, 400L/giờ, 450L/giờ, 500L/giờ, hoặc cao hơn. Ví dụ, nước có thể được cho chảy qua cacbon hoạt tính ở tốc độ dòng bằng khoảng 100L/giờ, khoảng 200L/giờ, khoảng 300L/giờ, khoảng 400L/giờ, khoảng 500L/giờ, khoảng 600L/giờ, khoảng 700L/giờ, khoảng 800L/giờ, khoảng 900L/giờ, hoặc khoảng 1.000L/giờ. Bước rửa cacbon thứ hai có thể được lặp lại nhiều lần. Ví dụ, bước rửa cacbon thứ hai có thể được lặp lại 1, 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều lần. Theo một phương án, bước rửa cacbon thứ hai được lặp lại 3 đến 4 lần.

Theo một số phương án, độ dẫn điện dư của nước được đo sau bước rửa cacbon thứ hai. Theo một phương án, khi độ dẫn điện dư nhỏ hơn hoặc bằng độ dẫn điện mong muốn, quá trình rửa cacbon được xem là kết thúc, nhưng khi độ dẫn điện dư lớn hơn độ dẫn điện mong muốn, ít nhất một trong hai bước rửa cacbon thứ nhất và bước rửa cacbon

thứ hai được lặp lại một hoặc nhiều lần. Độ dẫn điện dự mong muốn có thể bằng $10\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn, $9\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn, $8\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn, $7\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn, $6\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn, hoặc $5\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn.

Hiệu suất cuối cùng của xyclodextrin alkyl hóa (ở dạng phân lập và/hoặc dạng tinh khiết hoặc dạng trung gian) thu được ở thời điểm kết thúc quy trình sẽ thay đổi. Hiệu suất cuối cùng của xyclodextrin alkyl hóa tính theo nguyên liệu xyclodextrin ban đầu có thể nằm trong khoảng từ 10% đến 95%, nằm trong khoảng từ 15% đến 90%, nằm trong khoảng từ 20% đến 85%, nằm trong khoảng từ 30% đến 85%, nằm trong khoảng từ 35% đến 85%, nằm trong khoảng từ 40% đến 85%, nằm trong khoảng từ 45% đến 80%, nằm trong khoảng từ 50% đến 80%, nằm trong khoảng từ 55% đến 80%, nằm trong khoảng từ 60% đến 80%, nằm trong khoảng từ 50% đến 90%, nằm trong khoảng từ 55% đến 90%, nằm trong khoảng từ 60% đến 90%, nằm trong khoảng từ 70% đến 90%, nằm trong khoảng từ 80% đến 90%, nằm trong khoảng từ 60% đến 98%, nằm trong khoảng từ 70% đến 98%, nằm trong khoảng từ 80% đến 98%, hoặc nằm trong khoảng từ 90% đến 98%. Theo một số phương án, hiệu suất cuối cùng của xyclodextrin alkyl hóa tính theo nguyên liệu xyclodextrin ban đầu bằng 80% hoặc cao hơn, 85% hoặc cao hơn, 90% hoặc cao hơn, hoặc 95% hoặc cao hơn.

Sử dụng chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có thể được sử dụng để hòa tan và/hoặc làm ổn định nhiều nguyên liệu khác nhau và để bào chế được phẩm cụ thể. Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có thể làm tăng độ hòa tan và/hoặc độ ổn định hóa học, độ ổn định với nhiệt, độ ổn định thủy phân và/hoặc độ ổn định với ánh sáng của các thành phần khác trong dược phẩm. Ví dụ, chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có thể được sử dụng để làm ổn định hoạt chất trong môi trường nước. Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa cũng có thể được sử dụng để tăng độ tan của hoạt chất trong môi trường nước.

Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất. Một hoặc nhiều hoạt chất chứa trong chế phẩm theo sáng chế có độ tan trong nước, độ sinh khả dụng và độ ưa nước rất khác nhau. Hoạt chất thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm hoạt chất không tan trong nước, hoạt chất tan kém trong nước, hoạt chất hơi tan trong nước, hoạt chất tan vừa phải trong nước, hoạt chất dễ tan trong nước, hoạt chất

rất dễ tan trong nước, hoạt chất kỵ nước, và/hoặc hoạt chất điều trị ưa nước. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng một hoặc nhiều hoạt chất có trong dược phẩm theo sáng chế độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ hoạt chất đã biết bất kỳ và được mô tả trong sáng chế. Không cần một hoặc nhiều hoạt chất tạo thành phức hợp với xyclodextrin alkyl hóa, hoặc tạo thành liên kết ion với xyclodextrin alkyl hóa.

Dược phẩm chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều hoạt chất có thể được điều chế bằng cách kết hợp xyclodextrin alkyl hóa được điều chế bằng phương pháp bất kỳ theo sáng chế với một hoặc nhiều hoạt chất. Theo một số phương án, bước kết hợp bao gồm bước hòa tan xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều hoạt chất trong cùng dung môi. Theo một số phương án, dung môi là nước. Theo một số phương án, bước kết hợp cũng bao gồm bước sấy khô dung dịch chứa xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều hoạt chất. Dung dịch này có thể được sấy khô bằng phương pháp thích hợp bất kỳ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở sấy đông khô (đông khô), sấy phun, và sấy phun tầng sôi. Theo các phương án khác, công đoạn kết hợp bao gồm trộn khô xyclodextrin alkyl hóa với một hoặc nhiều hoạt chất.

Hoạt chất thường bao gồm dược chất hoặc hoạt chất có hoạt tính sinh lý tạo ra tác dụng tại chỗ hoặc tác dụng toàn thân trên người và động vật. Hoạt chất cũng bao gồm chất diệt dịch hại, chất diệt cỏ, chất diệt côn trùng, chất chống oxy hóa, chất kích thích sinh trưởng thực vật, chất khử trùng, chất xúc tác, thuốc thử, thực phẩm, chất dinh dưỡng, hoạt chất dùng làm mỹ phẩm, vitamin, chất ức chế sinh sản, chất kích thích sinh sản, vi sinh vật, chất thơm, chất làm ngọt, chất làm sạch, dược chất, và các hoạt chất khác đề dùng trong lĩnh vực dược phẩm, thú y, làm vườn, hộ gia đình, thực phẩm, ẩm thực, nông nghiệp, mỹ phẩm, công nghiệp, công nghệ làm sạch, bánh kẹo và sản xuất chất thơm. Hoạt chất có thể ở dạng trung tính, dạng ion, muối, bazơ, axit, dạng tự nhiên, dạng tổng hợp, dạng chất đồng phân không đối quang, dạng đồng phân, dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hỗn hợp racemic, hydrat, chelat, dẫn xuất, chất tương tự, hoặc dạng thông thường khác của nó.

Ví dụ về hoạt chất có hoạt tính dược học bao gồm chế phẩm dinh dưỡng và chất dinh dưỡng, chất điều trị bệnh về máu, chất điều trị bệnh nội tiết và chất điều trị rối loạn chuyển hóa, chất điều trị bệnh tim mạch, chất điều trị bệnh ở thận và đường tiết niệu, chất

điều trị bệnh ở đường hô hấp, chất điều trị bệnh ở hệ thần kinh trung ương, chất điều trị bệnh ở đường tiêu hóa, chất kháng nấm, chất chống nhiễm trùng, hoạt chất sinh học và chất kháng miễn dịch, chất điều trị bệnh về da, chất điều trị bệnh về mắt, chất chống ung thư, và chất dùng trong chuẩn đoán bệnh. Ví dụ về chế phẩm dinh dưỡng và chất dinh dưỡng bao gồm chất khoáng, nguyên tố vi lượng, axit amin, chất giảm mỡ máu, enzym và chất chelat hóa. Ví dụ về chất điều trị bệnh về máu bao gồm chất tạo máu, chất kháng tiểu cầu, chất chống đông, coumarin và dẫn xuất indandion, chất gây đông máu, chất làm tan huyết khối, chất kháng bệnh hồng cầu liềm, chất lưu biến huyết học, chất chống xuất huyết, chất cầm máu, chất kích thích tạo huyết tương và hemin. Ví dụ về chất điều trị bệnh nội tiết và chất điều trị rối loạn chuyển hóa bao gồm hormon sinh dục, chất điều trị bệnh ở tử cung, bisphosphonat, chất chống đái tháo đường, chất tăng glucoza, corticosteroid, steroid vỏ thượng thận, hormon tuyến cận giáp, chất điều trị bệnh tuyến giáp, hormon tăng trưởng, hormon thụ sau tuyến yên, octreotide axetat, imiglucerna, calcitonin-salmon, natri phenylbutyrat, betain khan, cysteamine bitartrat, natri benzoat và natri phenylaxetat, bromocriptin mesylat, cabergolin, chất điều trị bệnh gút, và chất giải độc. Chất chống nấm thích hợp để sử dụng với chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, ketoconazol, oxiconazol, sertaconazol, tetraconazol, fluconazol, itraconazol and miconazol. Chất chống loạn thần thích hợp để sử dụng với chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clozapin, prochlorperazin, haloperidol, thioridazin, thiothixen, risperidon, trifluoperazin hydroclorua, chlorpromazin, aripiprazol, loxapin, loxitane, olanzapin, quetiapin fumarat, risperidon và ziprasidon.

Ví dụ về chất điều trị bệnh tim mạch bao gồm chất cải thiện tâm trạng thần kinh, chất chống loạn nhịp, chất phong bế kênh canxi, chất giãn mạch, chất ức chế thần kinh giao cảm/chất đối kháng thần kinh giao cảm, chất đối kháng hệ renin angiotensin, các chất điều trị tăng huyết áp phối hợp, chất điều trị u tế bào ưa crôm, chất điều trị tăng huyết áp khẩn cấp, chất chống tăng lipid máu, các chất chống tăng lipid máu phối hợp, chất co mạch dùng để điều trị sốc, chất keo giúp đào thải kali, edetat dinatri, dung dịch làm ngừng tim, chất điều trị bệnh cơn ông động mạch, và chất điều trị bệnh xơ cứng. Ví dụ về chất điều trị bệnh ở thận và đường tiết niệu bao gồm chất điều trị viêm bàng quang kẽ, xeluloza natri phosphat, chất chống liệt dương, axit axetohydroxamic (aha), chất

kích thích sinh dục, chất đào thải cystin, chất kiềm hòa nước tiểu, chất axit hóa nước tiểu, chất kháng cholin, chất tăng sản sinh cholin ở hệ tiết niệu, chất kết dính phosphat polyme, chất điều trị bệnh phụ khoa, và chất lợi tiểu. Ví dụ về chất điều trị bệnh ở đường hô hấp bao gồm chất giãn phế quản, chất đối kháng thụ thể của leukotrien, chất ức chế sản sinh leukotrien, thuốc xông hít điều trị bệnh về hô hấp, chất thông mũi, enzym điều trị bệnh về hô hấp, chất hoạt động bề mặt dùng điều trị các bệnh về phổi, chất kháng histamin, chất chống ho không gây ngủ, và chất long đàm. Ví dụ về chất điều trị bệnh ở hệ thần kinh trung ương bao gồm chất kích thích hệ thần kinh trung ương, chất giảm đau chủ vận gây nghiện, chất giảm đau đối kháng-chủ vận gây nghiện, chất giảm đau thần kinh trung ương, acetaminophen, salixylat, chất giảm đau không gây nghiện, chất chống viêm không steroid, chất điều trị đau nửa đầu, chất chống nôn/chống chóng mặt, chất chống lo âu, chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, chất ức chế cholinesterase, chất an thần không phải barbiturat and hypnotics, chất hỗ trợ giấc ngủ không cần kê đơn, chất an thần và chất gây ngủ barbiturat, chất gây mê, chất gây tê tại chỗ dùng theo đường tiêm, chất chống co giật, chất giãn cơ, chất chống parkinson, adenosin phosphat, cholinergic muscle stimulants, disulfuram, chất cai thuốc lá, riluzol, dẫn xuất axit hyaluronic, và độc tố của *Clostridium botulinum*. Ví dụ về chất điều trị bệnh ở đường tiêu hóa bao gồm chất tiêu diệt H pylori, chất đối kháng histamin H₂, chất ức chế bơm proton, sucralfat, prostaglandin, chất kháng axit, chất kháng cholin/chất chống co thắt đường tiêu hóa, mesalamin, olsalazin natri, balsalazid dinatri, sulfasalazin, celecoxib, infliximab, tegaserod maleat, chất nhuận tràng, chất chống tiêu chảy, chất chống đầy hơi, chất ức chế lipaza, chất kích thích đường tiêu hóa, enzym tiêu hóa, chất axit hóa dạ dày, chất kích thích bài tiết axit mật, chất làm tan sỏi mật, chất điều trị bệnh về miệng và họng, chất khử mùi toàn thân, và chất điều trị bệnh về hậu môn trực tràng. Ví dụ về chất chống nhiễm trùng bao gồm penicillin, cephalosporin và kháng sinh nhóm cephalosporin, carbapenem, monobactam, chloramphenicol, quinolon, fluoroquinolon, tetracyclin, macrolid, spectinomycin, streptogramin, vancomycin, oxalodion, lincosamit, aminoglycosit dùng đường uống và đường tiêm, colistimethat natri, polymyxin b sulfat, bacitracin, metronidazol, sulfonamit, nitrofurantoin, methenamin, chất đối kháng folat, chất chống nấm, chất điều trị sốt rét, chất chống lao, chất trị amip, chất chống virus, chất kháng retrovirus, chất điều trị nhiễm trùng tuyến tiền liệt, chất chống ký sinh trùng, chất trừ giun sán, và chất chống nhiễm trùng cdc. Ví dụ về hoạt chất sinh học và chất kháng miễn dịch bao

gồm globulin miễn dịch, kháng thể đơn dòng, antivenins, chất kích thích miễn dịch, chất điều trị dị ứng, chất miễn dịch, và chất chống thấp khớp. Ví dụ về chất điều trị bệnh về da bao gồm chất kháng histamin dùng tại chỗ, chất chống nhiễm trùng dùng tại chỗ, chất chống viêm, chất điều trị vảy nến, chất chống tiết bã nhờn, cồn thuốc kim sa, chất làm se da, chất làm sạch, capsaicin, chất phá hủy, chất làm khô, chế phẩm enzym, chất điều hòa miễn dịch dùng tại chỗ, chất bong sừng, phức hợp tái tạo gan, chất gây tê tại chỗ, minoxidil, eflornithin hydroclorua, chất dùng trong liệu pháp quang hóa, chất màu, chất chiết từ cây sơn độc dùng tại chỗ, chất đối kháng pyrimidin dùng tại chỗ, pyrithion kẽm, retinoit, retinoid, chất trị ghẻ/chất trị chấy rận, chất làm lành vết thương, chất làm mềm da, chất bảo vệ da, chất chống nắng, thuốc mỡ và kem nền dưỡng da, thuốc bôi và thuốc xoa bóp, chất làm mờ sẹo và thuốc rắc, và dung dịch rửa sinh lý. Ví dụ về chất điều trị bệnh về mắt bao gồm chất điều trị bệnh tăng nhãn áp, chất làm ổn định tế bào mast, chất diệt khuẩn ở mắt, chất dùng để điều trị các bệnh về mắt bằng ánh sáng, chất bôi trơn mắt, nước mắt nhân tạo, chất điều trị tăng áp lực thẩm thấu ở mắt, và các sản phẩm kính áp tròng. Ví dụ về chất chống ung thư bao gồm chất alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, chất chống giãn phân, epipodophyllotoxin, kháng sinh, hormon, enzym, chất phóng xạ dùng trong y học, phức hợp platin, anthracendion, dẫn xuất urea, dẫn xuất metylhydrazin, dẫn xuất imidazotetrazin, chất bảo vệ cyto, chất ức chế ADN topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, retinoit, retinoid, kháng thể đơn dòng, chất ức chế protein-tyrosin kinaza, porfimer natri, mitotan (o, p'-ddd), và arsen trioxit. Ví dụ về chất dùng trong chuẩn đoán bao gồm chất hỗ trợ chuẩn đoán *in vivo*, hoạt chất sinh học hỗ trợ chuẩn đoán *in vivo*, và chất ngăn ngừa phóng xạ.

Ví dụ về hoạt chất cũng bao gồm hợp chất nhạy với clorua. Ví dụ về hoạt chất nhạy với clorua bao gồm chất ức chế proteaza như bortezomib, disulfiram, epigallocatechin-3-gallat, salinosporamit A, và carfilzomib.

Các hoạt chất nêu trên chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án theo sáng chế. chứ không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế. Các hoạt chất khác cũng có thể được sử dụng với chế phẩm theo sáng chế.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để phân phối hai hoặc nhiều hoạt chất khác nhau. Các sản phẩm kết hợp cụ thể chứa các hoạt chất có thể được sử dụng

trong chế phẩm theo sáng chế. Một số sản phẩm kết hợp chứa các hoạt chất bao gồm: 1) dược chất thứ nhất từ nhóm có tác dụng điều trị thứ nhất và dược chất thứ hai khác từ cùng nhóm có tác dụng điều trị; 2) dược chất thứ nhất từ nhóm có tác dụng điều trị thứ nhất và dược chất thứ hai khác từ nhóm có tác dụng điều trị khác; 3) dược chất thứ nhất có loại hoạt tính sinh học thứ nhất và dược chất thứ hai khác có cùng loại hoạt tính sinh học; và 4) dược chất thứ nhất có loại hoạt tính sinh học thứ nhất và dược chất thứ hai khác có loại hoạt tính sinh học thứ hai. Ví dụ về sản phẩm kết hợp chứa các hoạt chất được mô tả trong sáng chế.

Hoạt chất chứa trong dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng muối dược dụng của nó. Thuật ngữ “muối dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hoạt chất được cho phản ứng với axit và/hoặc bazơ khi cần để tạo ra cặp liên kết ion. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất được tạo ra, ví dụ từ axit hữu cơ hoặc axit vô cơ không độc. Muối không độc thích hợp bao gồm muối được điều chế từ axit vô cơ như hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfonic, sulfamic, phosphoric, nitric và các muối khác đã biết trong lĩnh vực này. Muối được điều chế từ axit hữu cơ như axit amin, axetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, metansulfonic, etan disulfonic, oxalic, isethionic, và các axit khác đã biết trong lĩnh vực này. Muối dược dụng thích hợp để sử dụng với sáng chế có thể được điều chế từ hoạt chất chứa nhóm axit hoặc nhóm bazơ bằng phương pháp thông thường. Muối cộng hợp thích hợp được mô tả trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences* (17th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1985), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định hoạt chất, bao gồm bước điều chế chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm, hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,5%, trong đó chế phẩm này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm; và kết hợp chế

phẩm cyclodextrin alkyl hóa với hoạt chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp làm ổn định hoạt chất, bao gồm bước điều chế chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm, hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,5%, trong đó chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa với nồng độ bằng 300mg/mL trong công đo có chiều dài quang trình bằng 1cm; và kết hợp chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa với hoạt chất. Theo một số phương án, độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu.

Phương pháp làm ổn định hoạt chất theo sáng chế có thể được thực hiện, trong đó được phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất và chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa và nhỏ hơn 500ppm phosphat được bào chế ở dạng dung dịch khan, dung dịch ướt, chế phẩm xông hít, chế phẩm tiêm, dung dịch rắn, hỗn hợp rắn, dạng cốm, gel, và dạng dược phẩm khác đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, phương pháp làm ổn định hoạt chất theo sáng chế tạo ra hàm lượng tạp chất làm thoái hóa dược chất hoặc tạp chất tạo màu bằng 2% hoặc nhỏ hơn, 1,5% hoặc nhỏ hơn, 1% hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,5% hoặc nhỏ hơn, sau khi được phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất; chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa và nhỏ hơn 500ppm phosphat được duy trì ở nhiệt độ 80°C trong 120 phút.

Theo một số phương án, phương pháp làm ổn định hoạt chất theo sáng chế tạo ra hàm lượng clorua bằng 2% hoặc nhỏ hơn, 1,9% hoặc nhỏ hơn, 1,8% hoặc nhỏ hơn, 1,7% hoặc nhỏ hơn, 1,6% hoặc nhỏ hơn, 1,5% hoặc nhỏ hơn, 1,4% hoặc nhỏ hơn, 1,3% hoặc nhỏ hơn, 1,2% hoặc nhỏ hơn, 1,1% hoặc nhỏ hơn, 1% hoặc nhỏ hơn, 0,9% hoặc nhỏ hơn, 0,8% hoặc nhỏ hơn, 0,7% hoặc nhỏ hơn, 0,6% hoặc nhỏ hơn, 0,5% hoặc nhỏ hơn, 0,4% hoặc nhỏ hơn, 0,3% hoặc nhỏ hơn, 0,2% hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,1% hoặc nhỏ hơn, sau khi được phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất; chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa và nhỏ hơn 500ppm phosphat được duy trì ở nhiệt độ 80°C trong 120 phút.

Tương tự, theo một số phương án, phương pháp làm ổn định hoạt chất theo sáng chế tạo ra hàm lượng hoạt chất bằng 98% hoặc cao hơn, 98,5% hoặc cao hơn, 99% hoặc cao hơn, hoặc 99,5% hoặc cao hơn, sau khi được phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất; chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa và nhỏ hơn 500ppm phosphat được duy trì ở nhiệt độ 80°C trong 120 phút.

Theo một số phương án, phương pháp làm ổn định hoạt chất theo sáng chế tạo ra chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 400ppm, nhỏ hơn 300ppm, nhỏ hơn 200ppm, nhỏ hơn 125ppm, nhỏ hơn 100ppm, nhỏ hơn 75ppm, hoặc nhỏ hơn 50ppm.

Theo một số phương án, phương pháp làm ổn định hoạt chất tạo ra chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa có độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa 300mg chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa này trong 1mL dung dịch trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm. Theo một số phương án, độ hấp thụ bằng 0,5 đơn vị hấp thụ hoặc nhỏ hơn là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa được chất.

Nhìn chung, xyclodextrin alkyl hóa có mặt ở lượng đủ để làm ổn định hoạt chất. Lượng đủ để làm ổn định hoạt chất có thể là tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 0,1:1 đến 10:1, nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 10:1, nằm trong khoảng từ 0,8:1 đến 10:1, hoặc nằm trong khoảng từ 1:1 đến 5:1 (cyclodextrin alkyl hóa:hoạt chất).

Xyclodextrin trong chế phẩm kết hợp không cần gắn kết với chất khác, như hoạt chất, có trong chế phẩm chứa nó. Tuy nhiên, khi xyclodextrin gắn kết với chất khác, liên kết như vậy có thể được tạo ra bởi quá trình tạo phức dung hợp, quá trình tạo cặp ion, liên kết hydrogen, và/hoặc tương tác Van der Waals.

Dẫn xuất xyclodextrin dạng anion có thể tạo phức hoặc liên kết với chất có thể ion hóa bằng axit. Thuật ngữ “chất có thể ion hóa bằng axit” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất bất kỳ bị ion hóa với sự có mặt của axit. Chất có thể ion hóa bằng axit chứa ít nhất một nhóm chức có thể ion hóa bằng axit mà bị ion hóa khi tiếp xúc với axit hoặc khi ở trong môi trường axit. Ví dụ về nhóm chức có thể ion hóa bằng axit bao gồm

amin bậc một, amin bậc hai, amin bậc ba, amin bậc bốn, amin thơm, amin không được thế, thiol bậc một, thiol bậc hai, sulfonium, hydroxyl, enol và các nhóm chức khác đã biết trong lĩnh vực này.

Mức độ liên kết ion không cộng hóa trị của chất có thể ion hóa bằng axit so với mức độ tạo phức dung hợp có thể được xác định bằng phương pháp phổ như ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, hoặc phương pháp phổ ánh sáng phân cực vòng, và bằng cách phân tích dữ liệu độ hòa tan pha đối với chất có thể ion hóa bằng axit và dẫn xuất xyclodextrin dạng anion. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể sử dụng các phương pháp thông thường này để ước lượng mỗi loại liên kết xuất hiện trong dung dịch để xác định liệu liên kết giữa các hợp chất xảy ra chủ yếu là do liên kết ion không đồng hóa trị hay liên kết tạo phức. Ở các điều kiện, trong đó liên kết ion không đồng hóa trị chiếm ưu thế hơn liên kết tạo phức dung hợp, mức độ tạo phức dung hợp được đo bằng phương pháp NMR hoặc phương pháp phổ ánh sáng phân cực vòng sẽ giảm mặc dù dữ liệu độ hòa tan pha thể hiện mức độ gắn kết đáng kể giữa các hợp chất trong các điều kiện này; hơn nữa độ hòa tan của chất có thể ion hóa bằng axit như được xác định từ dữ liệu độ hòa tan pha, sẽ cao hơn mong đợi trong các điều kiện này.

Thuật ngữ “liên kết ion không đồng hóa trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết được tạo ra giữa hợp chất anion và hợp chất cation. Liên kết là liên kết không cộng hóa trị sao cho hai hợp chất liên kết với nhau tạo thành muối hoặc cặp ion. Dẫn xuất xyclodextrin dạng anion tạo ra hợp chất anion của cặp ion và chất có thể ion hóa bằng axit tạo ra hợp chất cation của cặp ion. Do dẫn xuất xyclodextrin dạng anion có nhiều hóa trị, xyclodextrin alkyl hóa có thể tạo ra cặp ion với một hoặc nhiều chất có thể ion hóa bằng axit hoặc chất cation.

Dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế có thể được biến đổi thành dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên. Dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên theo sáng chế chứa hoạt chất, dẫn xuất xyclodextrin và tùy ý ít nhất một tá dược được dụng khác. Dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên có thể được hoàn nguyên bằng dung dịch nước để tạo ra dược phẩm dạng lỏng được bảo quản. Dược phẩm có thể chứa hỗn hợp (không có phức dung hợp) của dẫn xuất xyclodextrin dạng dẫn và hoạt chất dạng rắn và tùy ý ít nhất một tá dược rắn được dụng, sao cho phần chủ yếu hoạt chất không được tạo phức với dẫn xuất

xyclodextrin trước khi hoàn nguyên. Theo cách khác, dược phẩm có thể chứa hỗn hợp rắn của dẫn xuất xyclodextrin và hoạt chất, trong đó phần chủ yếu của hoạt chất được tạo phức với dẫn xuất xyclodextrin trước khi hoàn nguyên. Dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên cũng có thể chứa dẫn xuất xyclodextrin và hoạt chất trong đó gần như toàn bộ hoặc ít nhất phần chủ yếu hoạt chất được tạo phức với dẫn xuất xyclodextrin.

Dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên có thể được bào chế bằng quy trình bất kỳ. Trước tiên, dược phẩm lỏng theo sáng chế được bào chế, sau đó dược phẩm dạng rắn được bào chế bằng cách đông khô (sấy đông khô), sấy phun, sấy phun đông khô, kết tủa đối dung môi, sấy phun vô trùng, các quy trình khác sử dụng chất lỏng siêu tới hạn hoặc gần siêu tới hạn, hoặc các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này để điều chế dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên.

Chất dẫn thuốc dạng lỏng chứa trong chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất mang dạng lỏng chứa nước (ví dụ nước), cồn nước, dung môi hữu cơ chứa nước, chất mang dạng lỏng không chứa nước, và tổ hợp của chúng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng như chất bảo quản, chất chống tạo bọt, chất chống oxi hóa, chất đệm, chất axit hóa, chất kiềm hóa, tá dược độn, chất màu, chất tăng cường tạo phức, chất bảo quản lạnh đông, chất điện giải, glucoza, tác nhân nhũ hóa, dầu, chất hóa dẻo, chất làm tăng độ tan, chất ổn định, chất cải biến độ đẳng trương, chất thơm, chất làm ngọt, chất hấp thụ, chất chống dính, tá dược dính, tá dược pha loãng, tá dược dập thẳng, tá dược rã, tá dược gây trượt, tá dược trơn, chất làm mờ, chất mài mòn, chất tạo phức, chất tạo hương, các tá dược khác đã biết trong lĩnh vực này để dùng trong dược phẩm, tổ hợp của chúng.

Thuật ngữ “chất hấp thụ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất có khả năng giữ các phân tử khác trên bề mặt của nó theo cơ chế vật lý hoặc hóa học. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột than hoạt tính và than hoạt tính và các chất hấp thụ khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất kiềm hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để tạo ra môi trường kiềm để làm ổn định chế phẩm. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch amoniac, amoni carbonat, dietanolamin,

monoetanolamin, kali hydroxit, natri borat, natri carbonat, natri bicarbonat, natri hydroxit, trietanolamin, dietanolamin, amin bazơ hữu cơ, axit amin kiềm, trolamin và các chất kiềm hóa khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất axit hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để tạo ra môi trường axit để làm ổn định chế phẩm. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit amin có tính axit, axit xitric, axit fumaric và axit α -hydroxy khác, axit hydrocloric, axit ascorbic, axit phosphoric, axit sulfuric, axit tartaric và axit nitric và các chất axit hóa khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất chống dính” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất ngăn ngừa các thành phần của dạng thuốc rắn bám dính vào chày cối trong quá trình dập viên. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, talc, canxi stearat, glyxeryl behenat, polyetylen glycol, dầu thực vật được hydro hóa, dầu khoáng, axit stearic và các chất chống dính khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá dược dính” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất được sử dụng để kết dính các hạt bột trong dạng thuốc rắn. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acacia, axit alginic, carboxymetylxenluloza natri, poly(vinylpyrrolidon), đường có thể dập viên, etylxenluloza, gelatin, glucoza lỏng, metylxenluloza, povidon and tinh bột đã hồ hóa sơ bộ và các tá dược dính khác đã biết trong lĩnh vực này.

Khi cần, tá dược dính cũng có thể được chứa trong dạng bào chế. Ví dụ về tá dược dính bao gồm acacia, tragacanth, gelatin, tinh bột, dẫn xuất xenluloza như metyl xenluloza và natri carboxymetylxenluloza, axit alginic và muối của nó, polyetylen glycol, gôm guar, polysacarit, bentonit, đường, đường đảo, poloxame (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), collagen, albumin, gelatin, xenluloza trong dung môi không chứa nước, tổ hợp của chúng và các tá dược dính khác đã biết trong lĩnh vực này. Tá dược dính khác bao gồm, ví dụ, polypropylen glycol, polyoxyetylen-polypropylen copolyme, polyetylen este, polyetylen sorbitan este, polyetylen oxit, tổ hợp của chúng và các tá dược dính khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất bảo quản” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng ít nhất để giảm tốc độ tăng tạp chất sinh học, nhưng duy trì lượng tạp chất sinh học

hoặc giảm tạp chất sinh học sau khi lây nhiễm. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, axit benzoic, rượu benzylic, xetylpyridinium clorua, chlorobutanol, phenol, rượu phenyletylic, phenylmercuric nitrat, phenylmercuric axetat, thimerosal, metacresol, myristylgama picolinium clorua, kali benzoat, kali sorbat, natri benzoat, natri propionat, axit asorbic, thymol, và metyl paraben, etyl paraben, propyl paraben hoặc butyl paraben và các chất bảo quản khác đã biết trong lĩnh vực này. Được hiểu rằng một số chất bảo quản có thể tương tác với xyclodextrin alkyl hóa do đó làm giảm hiệu quả bảo quản. Tuy nhiên, bằng cách chọn lựa chất bảo quản và hàm lượng chất bảo quản thì có thể bào chế được dược phẩm chứa xyclodextrin alkyl hóa được bảo quản rất hữu hiệu.

Thuật ngữ “tá dược pha loãng” hoặc “tá dược độn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất trợ được sử dụng làm tá dược độn để tạo ra tỷ trọng khối, đặc tính chảy mong muốn, và các đặc tính dập viên trong bào chế dạng thuốc lỏng hoặc dạng thuốc rắn. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất dẫn thuốc dạng lỏng (ví dụ nước, rượu, dung môi, và chất lỏng tương tự), đibazơ canxi phosphat, cao lanh, lactoza, đextroza, magie carbonat, sucroza, manitol, xenluloza vi tinh thể, bột xenluloza, canxi carbonat kết tủa, sorbitol, và tinh bột và các tá dược pha loãng khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá dược dập thẳng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng trong dạng thuốc rắn được dập viên. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đibazơ canxi phosphat, và các tá dược dập thẳng khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất chống oxi hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất ức chế sự oxy hóa, do đó được sử dụng để ngăn ngừa sự phân hủy của chế phẩm bởi phản ứng oxy hóa. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axeton, kali metabisulfit, kali sulfit, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, axit xitric, butyl hydroxyanisol, butyl hydroxytoluen, axit hypophosphoric, monothioglycerol, propyl gallat, natri ascorbat, natri xitrat, natri sulfua, natri sulfit, natri bisulfit, natri formaldehyt sulfoxylat, axit thioglycolic, EDTA, pentetat, và natri metabisulfit và các chất chống oxi hóa khác chất chống oxi hóa đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất đệm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để ngăn ngừa sự biến đổi độ pH khi pha loãng hoặc bổ sung axit hoặc kiềm. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, natri axetat, axit adipic, axit benzoic, natri benzoat, axit boric, natri borat, axit citric, glyxin, axit maleic, monobazơ natri phosphat, đibazơ natri phosphat, axit 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinetsulfonic, axit lactic, axit tartaric, kali metaphosphat, kali phosphat, monobazơ natri axetat, natri bicarbonat, tris, natri tartrat và natri xitrat khan và natri xitrat dihydrat và các chất đệm khác đã biết trong lĩnh vực này.

Chất tăng cường tạo phức có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Khi chất tăng cường tạo phức có mặt, tỷ lệ của cyclodextrin/hoạt chất có thể được thay đổi. Chất tăng cường tạo phức là hợp chất, hoặc hợp chất tăng cường quá trình tạo phức của hoạt chất với cyclodextrin. Chất tăng cường tạo phức thích hợp bao gồm một hoặc nhiều polyme trơ dễ tan trong nước, axit hydroxy, và các hợp chất hữu cơ khác thường được sử dụng trong dược phẩm được bảo quản để tăng cường quá trình tạo phức của hoạt chất cụ thể với cyclodextrin.

Polyme ưa nước có thể được sử dụng làm chất tăng cường tạo phức, tăng độ tan và/hoặc khử hoạt tính của nước để cải thiện hiệu quả của dược phẩm chứa chất bảo quản dạng cyclodextrin. Loftsson đã bộ lộ một số polyme thích hợp để sử dụng kết hợp với cyclodextrin (chưa tạo dẫn xuất hoặc đã tạo dẫn xuất) để cải thiện hiệu quả và/hoặc đặc tính của cyclodextrin. Polyme thích hợp được mô tả trong *Pharmazie* 56:746 (2001); *Int. J. Pharm.* 212:29 (2001); Cyclodextrin: From Basic Research to Market, 10th Int'l Cyclodextrin Symposium, Ann Arbor, MI, US, May 21-24, p. 10-15 (2000); WO 99/42111; *Pharmazie* 53:733 (1998); *Pharm. Technol. Eur.* 9:26 (1997); *J. Pharm. Sci.* 85:1017 (1996); Đơn Patent Châu Âu số 0 579 435; Proc. of the 9th Int'l Symposium on Cyclodextrin, Santiago de Comostela, ES, May 31-June 3, 1998, pp. 261-264 (1999); *S.T.P. Pharma Sciences* 9:237 (1999); *Amer. Chem. Soc. Symposium Series* 737 (Polysaccharit Applications):24-45 (1999); *Pharma. Res.* 15:1696 (1998); *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24:365 (1998); *Int. J. Pharm.* 163:115 (1998); Book of Abstracts, 216th Amer. Chem. Soc. Nat'l Meeting, Boston, Aug. 23-27 CELL-016 (1998); *J. Controlled Release* 44:95 (1997); *Pharm. Res.* (1997) 14(11), S203; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37:1199 (1996); Proc. of the 23rd Int'l Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

453-454 (1996); *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22:401 (1996); Proc. of the 8th Int'l Symposium on Cyclodextrin, Budapest, HU, Mar. 31-Apr. 2, 1996, pp. 373-376 (1996); *Pharma. Sci.* 2:277 (1996); *Eur. J. Pharm. Sci.* 4S:S144 (1996); 3rd Eur. Congress of Pharma. Sci. Edinburgh, Scotland, UK September 15-17, 1996; *Pharmazie* 51:39 (1996); *Eur. J. Pharm. Sci.* 4S:S143 (1996); Patent Mỹ số 5,472,954 và 5,324,718; *Int. J. Pharm.* 126:73 (1995); Abstracts of Papers of the Amer. Chem. Soc. 209:33-CELL (1995); *Eur. J. Pharm. Sci.* 2:297 (1994); *Pharm. Res.* 11:S225 (1994); *Int. J. Pharm.* 104:181 (1994); và *Int. J. Pharm.* 110:169 (1994), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Các polyme thích hợp khác là các tá dược đã biết được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm và được mô tả trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., pp. 291-294, A.R. Gennaro (editor), Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); A. Martin *et al.*, *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences*, 3d ed., pp. 592-638 (Lea & Febinger, Philadelphia, PA (1983); A.T. Florence *et al.*, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 2d ed., pp. 281-334, MacMillan Press, London, UK (1988), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn. Các polyme thích hợp khác bao gồm polyme tự nhiên dễ tan trong nước, polyme bán tổng hợp dễ tan trong nước (như dẫn xuất dễ tan trong nước của xenluloza) và polyme tổng hợp dễ tan trong nước. Polyme tự nhiên bao gồm polysacarit như inulin, pectin, dẫn xuất algin (ví dụ natri alginat) và agar, và polypeptit như casein và gelatin. Các polyme bán tổng hợp bao gồm dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, este liên hợp của chúng như hydroxypropylmetylxenluloza và các este liên hợp khác như hydroxyetyl-etylxenluloza và hydroxypropyletylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phthalat và carboxymetylxenluloza và muối của nó, đặc biệt là natri carboxymetylxenluloza. Các polyme tổng hợp bao gồm dẫn xuất polyoxyetylen (polyetylen glycol) và dẫn xuất polyvinyl (rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon và polystyren sulfonat) và các copolym của axit acrylic (ví dụ carbome). Các polyme tổng hợp, bán tổng hợp và tự nhiên khác không được đề cập trong bản mô tả nhưng đáp ứng tiêu chuẩn về độ hòa tan trong nước, được dụng và không có hoạt tính dược học cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “chất thơm” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất tương đối dễ bay hơi hoặc hỗn hợp các chất có khả năng tạo ra hương thơm, mùi thơm hoặc vị thơm. Ví dụ

về chất thơm bao gồm các chất thơm được chứng nhận an toàn bởi Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration).

Thuật ngữ “tá được gây trượt” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất được sử dụng trong dạng thuốc rắn để cải thiện độ trơn chảy của khối chất rắn. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silic đioxit dạng keo, tinh bột ngô, talc, canxi silicat, magie silicat, silicon dạng keo, tribazơ canxi phosphat, silicon hydrogel và các tá được gây trượt khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá được trơn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất được sử dụng trong dạng thuốc rắn để làm giảm ma sát trong quá trình dập viên. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol, talc, dầu khoáng, axit stearic, và kẽm stearat và các tá được trơn khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất làm mờ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để tạo ra màng phủ mờ. Chất làm mờ có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp với chất màu. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, titan đioxit, talc và các chất làm mờ khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất mài mòn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để tạo ra trạng thái hấp dẫn cho dạng thuốc rắn. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sáp cọ, sáp trắng và các chất mài mòn khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá được rã” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng trong dạng thuốc rắn để tăng cường quá trình phân rã khối rắn thành các hạt nhỏ hơn mà được phân tán hoặc hòa tan nhanh hơn. Ví dụ về tá được rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, tinh bột đã hồ hóa sơ bộ và tinh bột biến tính của nó, chất làm ngọt, đất sét, bentonit, xenluloza vi tinh thể (ví dụ AVICEL[®]), carboxymetylxenluloza canxi, croscarmelloza natri, axit alginic, natri alginat, xenluloza polacrilin kali (ví dụ AMBERLITE[®]), alginat, natri tinh bột glycolat, gôm, agar, guar, gôm carop, karaya, pectin, tragacanth, crospovidon và các tá được rã khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất ổn định” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để làm ổn định được chất chống lại các quá trình vật lý, hóa học hoặc sinh hóa mà làm giảm hoạt tính điều trị của dược chất này. Chất ổn định thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, albumin, axit sialic, creatinin, glyxin và các axit amin khác, niacinamid, natri axetyltryptophonat, kẽm oxit, sucroza, glucoza, lactoza, sorbitol, mannitol, glyxerol, polyetylen glycol, natri caprylat và natri saccharin và các chất ổn định khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất cải biến độ đẳng trương” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất hoặc hợp chất được sử dụng để điều chỉnh độ đẳng trương của dược phẩm dạng lỏng. Chất cải biến độ đẳng trương thích hợp bao gồm glycerin, lactoza, mannitol, đextroza, natri clorua, natri sulfat, sorbitol, trehaloza và các chất cải biến độ đẳng trương khác đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, độ đẳng trương của dược phẩm dạng lỏng gần bằng độ đẳng trương của máu và huyết tương.

Thuật ngữ “chất chống tạo bọt” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất hoặc hợp chất để ngăn ngừa hoặc giảm lượng bọt tạo ra trên bề mặt của dược phẩm dạng lỏng. Chất chống tạo bọt thích hợp bao gồm dimethicon, simethicon, octoxynol và các chất chống tạo bọt khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “tá dược độn” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để tăng tỷ trọng khối cho chế phẩm rắn và/hoặc kiểm soát đặc tính của chế phẩm trong đông khô. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đextran, trehaloza, sucroza, polyvinylpyrrolidon, lactoza, inositol, sorbitol, dimetylsulfoxit, glycerol, albumin, canxi lactobionat và các tá dược độn khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất bảo quản lạnh đông” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được sử dụng để bảo vệ dược chất không bị phân hủy vật lý hoặc hóa học trong quá trình đông khô. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetyl sulfoxit, glycerol, trehalose, propylen glycol, polyetylen glycol, và các chất bảo quản lạnh đông khác đã biết trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất nhũ hóa” hoặc “tác nhân nhũ hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất được bổ sung vào một hoặc nhiều thành phần pha của nhũ tương để làm

ổn định các tiểu phân pha nội nằm trong pha ngoại. Các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lecithin, polyoxyletylen-polyoxypropylen ete, polyoxyletylen-sorbitan monolaurat, polysorbat, sorbitan este, rượu stearyllic, tyloxapol, tragacanth, gồm xanthan, acacia, agar, axit alginic, natri alginat, bentonit, carbome, natri carboxymetyl xenluloza, cholesteol, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, octoxynol, rượu oleylic, rượu polyvinyllic, povidon, propylen glycol monostearat, natri lauryl sulfat, và các chất nhũ hóa khác đã biết trong lĩnh vực này.

Chất làm tăng độ tan có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Chất làm tăng độ tan là hợp chất, hoặc hợp chất tăng cường độ tan của hoạt chất trong dược phẩm dạng lỏng. Khi chất làm tăng độ tan có mặt, tỷ lệ của xyclodextrin/hoạt chất có thể được thay đổi. Chất làm tăng độ tan thích hợp bao gồm một hoặc nhiều dung môi hữu cơ, chất làm sạch, chất tẩy rửa, chất hoạt động bề mặt và các hợp chất hữu cơ khác thường được sử dụng trong dược phẩm dùng quá đường tiêm để cải thiện độ tan của hoạt chất cụ thể.

Dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm, ví dụ, etanol, glycerin, polyetylen glycol, propylen glycol, poloxome, và các dung môi hữu cơ đã biết trong lĩnh vực này.

Dược phẩm chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế có thể chứa dầu (ví dụ dầu không bay hơi, dầu lạc, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu oliu, và dầu tương tự), axit béo (ví dụ axit oleic, axit stearic, axit isostearic, và axit béo tương tự), este của axit béo (ví dụ etyl oleat, isopropyl myristat, và este tương tự), glyxerit axit béo, axetyl glyxerit axit béo, và tổ hợp của chúng. Dược phẩm chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế cũng có thể chứa rượu (ví dụ etanol, *iso*-propanol, hexadecyl rượu, glycerol, propylen glycol, và rượu tương tự), glyxerol ketal (ví dụ 2,2-đimetyl-1,3-dioxolan-4-metanol, và glyxerol tương tự), ete (ví dụ poly(etylen glycol) 450, và tương tự), hydrocarbon dầu hỏa (ví dụ dầu khoáng, mỡ khoáng, và dầu tương tự), nước, chất hoạt động bề mặt, chất gây thẩm ổn định, tác nhân nhũ hóa, và tổ hợp của chúng.

Được hiểu rằng hợp chất được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm thường có nhiều công dụng hoặc chức năng. Do đó, khi hợp chất được bộc lộ trong sáng chế chỉ được đề cập bởi một hoặc nhiều hơn một thuật ngữ, thì công dụng hoặc chức năng của nó được hiểu là không chỉ giới hạn ở công dụng hoặc chức năng đã được bộc lộ.

Dược phẩm chứa chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa theo sáng chế cũng có thể chứa muối sinh học, natri clorua, kali clorua, và các chất điện giải khác

Do một số hoạt chất bị phân hủy bởi quá trình oxy hóa, nên dược phẩm dạng lỏng theo sáng chế có thể hầu như không chứa oxy. Ví dụ, khoảng bên trên của đồ chứa chứa dược phẩm dạng lỏng có thể không chứa oxy, hầu như không chứa oxy, hoặc được loại oxy bằng cách sục khoảng bên trên này bằng khí trơ (ví dụ nitơ, argon, carbon đioxit, và khí tương tự), hoặc bằng cách sục khí trơ vào dược phẩm dạng lỏng. Trong quá trình bảo quản kéo dài, dược phẩm dạng lỏng chứa hoạt chất dễ phân hủy bởi quá trình oxy hóa có thể được bảo quản trong môi trường không chứa oxy hoặc được loại oxy. Việc loại bỏ oxy khỏi chế phẩm sẽ tăng cường bảo quản chế phẩm chống lại vi sinh vật hiếu khí; trong khi đó việc bổ sung oxy vào chế phẩm sẽ tăng cường bảo quản chống lại vi sinh vật kỵ khí.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất, hoạt chất, chế phẩm và/hoặc dược phẩm mà thích hợp để sử dụng lên mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc các phản ứng bất lợi hoặc biến chứng khác với tỷ lệ lợi ích điều trị/nguy cơ gây bệnh thích hợp.

Thuật ngữ “đối tượng bị bệnh” hoặc “đối tượng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ động vật máu nóng như động vật có vú, ví dụ, mèo, chó, chuột, chuột lang, ngựa, bò, cừu, động vật không phải người, và người.

Chế phẩm theo sáng chế sẽ chứa hoạt chất ở lượng hữu hiệu. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hoặc hàm lượng hoạt chất đủ để tạo ra tác dụng mong muốn, hoặc nói cách khác, lượng hữu hiệu là lượng đủ để tạo ra tác dụng sinh học thích hợp khi sử dụng cho đối tượng.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa trong dược phẩm hoặc dạng thuốc như dược phẩm rắn có thể hoàn nguyên, viên nén, viên nang, viên tròn, viên ngậm, miếng dán, hệ thẩm thấu, thuốc dính, thuốc đạn, thuốc cấy, thuốc gôm, chế phẩm sủi bọt, dung dịch tiêm, dung dịch nhỏ mắt hoặc dung dịch nhỏ mũi, thuốc bột hoặc dung dịch xông hít.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dạng lỏng chứa một hoặc nhiều hoạt chất và chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa, trong đó chế phẩm xyclodextrin

alkyl hóa này chứa cyclodextrin alkyl hóa và nhỏ hơn 500ppm phosphat. Phương pháp thứ nhất bao gồm: tạo ra dung dịch nước thứ nhất chứa chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa; tạo ra dung dịch thứ hai hoặc hỗn dịch chứa một hoặc nhiều hoạt chất; và trộn dung dịch thứ nhất và dung dịch thứ hai để tạo ra dược phẩm dạng lỏng. Phương pháp thứ hai bao gồm bước bổ sung một hoặc nhiều hoạt chất trực tiếp vào dung dịch thứ nhất mà không cần tạo ra dung dịch thứ hai. Phương pháp thứ ba bao gồm bước bổ sung chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa trực tiếp vào dung dịch/hỗn dịch chứa một hoặc nhiều hoạt chất. Phương pháp thứ tư bao gồm bước bổ sung dung dịch chứa một hoặc nhiều hoạt chất vào bột hoặc hạt kết tủa chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa. Phương pháp thứ năm bao gồm bước bổ sung một hoặc nhiều hoạt chất trực tiếp vào bột hoặc hạt kết tủa chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa, và bổ sung hỗn hợp thu được vào dung dịch thứ hai. Phương pháp thứ sáu bao gồm bước bào chế dược phẩm dạng lỏng theo phương pháp bất kỳ nêu trên, sau đó bào chế dưới dạng rắn bằng phương pháp đông khô, sấy phun, sấy phun vô trùng, sấy phun đông khô, kết tủa đối dung môi, quy trình sử dụng chất lỏng siêu tới hạn hoặc gần siêu tới hạn, hoặc phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này để bào chế bột có thể hoàn nguyên.

Các phương án cụ thể của phương pháp bào chế dược phẩm dạng lỏng bao gồm: 1) phương pháp này còn bao gồm bước lọc vô trùng dược phẩm bằng màng lọc có kích cỡ lỗ bằng 0,1 μ m hoặc cao hơn; 2) dược phẩm dạng lỏng được vô trùng bằng chiếu xạ hoặc hấp khử trùng; 3) phương pháp này còn bao gồm bước phân lập chất rắn ra khỏi dung dịch; 4) dung dịch này được sục với khí nitơ hoặc khí argon hoặc khí trơ được dụng khác sao cho phần lớn oxy hòa tan trong, và/hoặc trên bề mặt tiếp xúc với dung dịch này được loại bỏ.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên, chứa một hoặc nhiều hoạt chất, chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa và tùy ý ít nhất một tá dược được dụng khác. Khi dược phẩm này được hoàn nguyên bằng dung dịch nước để tạo ra dược phẩm dạng lỏng đã được bảo quản, nó có thể được sử dụng theo đường tiêm, tiêm truyền, tại chỗ, theo đường xông hít hoặc theo đường miệng cho đối tượng.

Một số phương án của dược phẩm dạng rắn có thể hoàn nguyên bao gồm: 1) dược phẩm chứa hỗn hợp chế phẩm cyclodextrin alkyl hóa và chất rắn chứa một hoặc nhiều

hoạt chất và tùy ý ít nhất một tá dược rắn được dùng, sao cho phần chủ yếu hoạt chất không được tạo phức với xyclodextrin alkyl hóa trước khi hoàn nguyên; và/hoặc 2) được phẩm chứa hỗn hợp rắn của chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa và một hoặc nhiều hoạt chất, trong đó phần chủ yếu của một hoặc nhiều hoạt chất được tạo phức với xyclodextrin alkyl hóa trước khi hoàn nguyên.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong dạng bào chế dược phẩm, dược phẩm hoặc các sản phẩm kết hợp khác. Các chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa này cũng hữu ích để dùng làm thuốc thử phân tích, chất bổ trợ và/hoặc chất phụ gia thực phẩm và mỹ phẩm, và chất làm sạch môi trường, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dựa trên phần mô tả nêu trên và phần ví dụ dưới đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện được sáng chế mà không cần thực hiện thử nghiệm không thích hợp. Được hiểu rằng phần mô tả nêu trên và các ví dụ dưới đây mô tả chi tiết một số quy trình điều chế hợp chất, chế phẩm, và dược phẩm theo sáng chế. Toàn bộ các tài liệu được viện dẫn trong các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa. Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa một số phương án của sáng chế.

Ví dụ 1

Đo độ hòa tan của hoạt chất

Tác dụng làm tăng độ tan dược chất của các chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin khác nhau được đánh giá như sau. Dung dịch gốc chứa 0,04M mỗi xyclodextrin được chọn được điều chế với nước tinh khiết. Độ trong của dung dịch được đánh giá bằng mắt thường hoặc thiết bị đo độ trong. Dung dịch được xem là trong suốt ít nhất khi quan sát bằng mắt thường dung dịch này phải trong. Mỗi dược chất, được đo hai lần, được kết hợp với 2mL hoặc 4mL dung dịch nước SAE-CD.

Dược chất được cân với lượng vượt quá độ tan dự tính của nó, và nạp vào bình có nắp xoáy TEFLON®. Hoạt chất có mặt ở lượng ít nhất bằng 3mg/mL. Sau đó, mỗi bình được nạp với lượng thích hợp của dung dịch xyclodextrin (2mL hoặc 4mL). Các bình

này được lắc xoáy và siêu âm để tăng cường sự thấm của các chất rắn với chất lỏng. Sau đó, các bình này được đặt vào máy lắc hoặc máy trộn kiểu trục lăn để làm cân bằng. Các được kiểm tra bằng mắt thường để đảm bảo rằng các chất rắn được thấm ướt và tiếp xúc hoàn toàn với chất lỏng. Sau đó, dung dịch trong các bình này được lấy mẫu để đo hàm lượng của độ được chất có trong dung dịch. Các mẫu được đo sau 24 giờ.

Quá trình lấy mẫu từ các bình này để đo độ hòa tan của hoạt chất được thực hiện bằng cách gạn 1mL dung dịch ra khỏi bình, sau đó ly tâm tùy ý. Sau đó, phần dịch nổi đã được gạn ra được lọc bằng màng lọc kích cỡ 0,22 μ m, và pha loãng bằng pha động đến nồng độ thích hợp nằm trong đường chuẩn. Sau đó, các mẫu được phân tích bằng HPLC để đo hàm lượng của được chất hòa tan.

Ví dụ 2

Đo hàm lượng ẩm

Quy trình sau được sử dụng để đo hàm lượng ẩm của chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa. Quá trình đo độ ẩm được thực hiện hai lần mỗi 250mg mỗi bằng điện lượng kế Brinkman Karl-Fischer (Brinkman Instruments Co., IL). Lượng đã biết của xyclodextrin dạng rắn được bổ sung vào điện lượng kế Karl-Fischer và tổng lượng nước trong mẫu được đo. Sau đó, tổng lượng nước có trong mẫu được chuyển đổi thành tỷ lệ phần trăm của chất rắn để thu được hàm lượng ẩm có trong mẫu.

Ví dụ 3

Phân tích điện di mao quản

Quy trình sau được sử dụng để phân tích chế phẩm SAE-CD bằng phương pháp điện di mao quản. Hệ thống điện di mao quản Beckman P/ACE 2210 được trang bị detector hấp thụ UV (Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA) được sử dụng để phân tích các dung dịch chứa dẫn xuất SBE- β -CD và dẫn xuất SBE- γ -CD. Quá trình phân tách được thực hiện ở nhiệt độ 25°C bằng cột mao quản silica nong chảy (có đường kính trong bằng 50 μ m tổng chiều dài bằng 57cm, và chiều dài có tác dụng phân tách bằng 50cm) với dung dịch đệm chạy mẫu được điều chỉnh độ pH chứa 30mM axit benzoic và 100mM TRIS (*tris*-hydroxymethyl-aminometanol).

Cột mao quản này được rửa lần lượt bằng: nước, NaOH 0,01N, và dung dịch đệm chạy mẫu, trước mỗi lần tiêm mẫu. Detector được cài đặt ở bước sóng 214nm. Hiệu điện thế bằng 30 kV. Các mẫu được tiêm vào cột mao quản trong 20 giây ở áp suất bằng 0,5 psi.

Ví dụ 4

Chế phẩm dẫn xuất α -CD có cấu trúc đơn phân tử có thể được điều chế theo Ví dụ 5 hoặc phương pháp bất kỳ được viện dẫn trong sáng chế, chỉ khác là α -CD được sử dụng thay cho β -CD hoặc γ -CD. Ví dụ, SBE- α -CD được điều chế bằng quy trình sau, trong đó α -xyclohextrin trong môi trường nước kiềm được tạo dẫn xuất với tiền chất SBE để tạo ra SBE- α -CD. α -CD được hòa tan trong dung dịch nước NaOH, gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C, và khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Khi quá trình hòa tan kết thúc, hỗn hợp phản ứng được nâng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 75°C. Sau đó, 1,4-butansulton được bổ sung vào trong ít nhất 30 phút. Độ pH được kiểm soát trong 4 giờ đầu và phản ứng được tiếp tục ở nhiệt độ 70°C trong ít nhất 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và pha loãng với nước (khoảng một phần ba tổng thể tích phản ứng). Dung dịch này được xử lý tiếp với carbon (0,07g carbon/g xyclohextrin), trung hòa bằng HCl đến độ pH 6-6,5 và lọc qua màng lọc có kích cỡ 0,45 μ m. Dung dịch này được tinh chế bằng phương pháp siêu lọc bằng màng MWCO 650. Thời điểm kết thúc quá trình siêu lọc được xác định bằng phương pháp điện di mao quản trong đó dịch lọc không chứa hoặc hầu như không chứa axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic và/hoặc đinatri *bis*(4-sulfobutyl)ete, và bằng phương pháp thẩm thấu, trong đó dịch thẩm thấu không chứa ion. Dung dịch này được lọc qua màng lọc có kích cỡ 0,22 μ m và trung hòa (pH 6-6,5). Dung dịch thu được được cô để thu được dung dịch 50% bằng phương pháp cất quay ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C trong điều kiện áp suất chân không nhỏ hơn 30mmHg. Dung dịch này được sấy đông khô để thu được SBE- α -CD dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5

Tổng hợp chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD

Chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD được tổng hợp theo quy trình sau, trong đó β -xyclohextrin trong môi trường nước kiềm được tạo dẫn xuất với tiền chất SBE để tạo ra SBE_{6,6}- β -CD.

Dung dịch nước natri hydroxit 12,5% khối lượng/khối lượng được điều chế bằng cách bổ sung 61,8kg natri hydroxit vào 433kg nước. Các thành phần trong bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C trước khi bổ sung 270kg β -CD trong 30 đến 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 95°C trước khi bổ sung 259kg 1,4-butan sulton trong 30 đến 60 phút. Trong 6 giờ tiếp theo, độ pH của dung dịch này được duy trì cao hơn 9 bằng dung dịch nước natri hydroxit. Sau khi phản ứng dung dịch chứa 20% natri hydroxit (13,5kg) bổ sung được nạp vào phản ứng. Hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C cho đến khi lượng dư của 1,4-butan sulton đủ thấp. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 30°C và dung dịch phản ứng được điều chỉnh đến pH 6,5-7,5 bằng dung dịch nước axit hydrochloric. Quy trình này thu được 350 đến 450kg SAE-CD.

Ví dụ 6

Lọc tuần hoàn có pha loãng và siêu lọc chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD

Chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD ở Ví dụ 5 được tinh chế bằng quy trình sau. Dung dịch phản ứng được pha loãng với 800kg nước. Dung dịch này được chuyển bình và pha loãng tiếp bằng 500kg nước. Quá trình pha loãng được thực hiện trên hệ thống siêu lọc tự động Millipore Helicon với màng xenluloza tái chế xoắn ốc 1000 MWCO có diện tích ít nhất bằng 69,68m² (750 ft²) và duy trì thể tích dung dịch không đổi ($\pm 1\%$) cho đến khi mẫu hồi lưu có hàm lượng natri clorua bằng 25ppm hoặc nhỏ hơn. Dung dịch này được cô bằng phương pháp siêu lọc cho đến khi đạt được thể tích dung dịch mong muốn.

Ví dụ 7

Xử lý chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD theo sáng chế bằng cacbon hoạt tính

Sau khi kết thúc quá trình lọc tuần hoàn pha loãng và siêu lọc ở Ví dụ 6, chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD được tinh chế bằng cacbon hoạt tính theo quy trình sau. Cột tinh chế thứ nhất được nạp với 32kg hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 (khoảng 11-12% khối lượng. (11,8-12% khối lượng) lượng ban đầu của β -xyclođextrin) và rửa kỹ bằng nước cho đến khi dịch rửa có độ dẫn điện không đổi. Tỷ lệ khối lượng giữa chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD và cacbon hoạt tính nằm trong khoảng từ 8,4:1 đến 8,5:1 (khoảng 8,44:1). Khi đã

rửa xong, dung dịch phản ứng được cho chảy (hồi lưu) qua cột carbon này trong ít nhất 2 giờ để kết thúc chu trình xử lý thứ nhất.

Cột tinh chế thứ hai được nạp với 32 kg hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 (khoảng 11-12% khối lượng lượng ban đầu của β -xyclođextrin) và rửa kỹ bằng nước cho đến khi dịch rửa có độ dẫn điện không đổi. Khi đã rửa xong, dung dịch phản ứng được cho chảy qua cột cacbon này trong ít nhất 2 giờ để kết thúc chu trình xử lý thứ hai.

Ví dụ 8

Cô và phân lập chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD

Dung dịch $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD đã xử lý bằng cacbon hoạt tính điều chế được ở Ví dụ 7 được cô và phân lập bằng quy trình sau: dung dịch $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD được lọc qua màng lọc có kích cỡ 0,65 μm và 0,22 μm , sau đó cô ở điều kiện áp suất giảm nằm trong khoảng từ -0,6 bar đến -0,7 bar ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 72°C, kết hợp khuấy ở tốc độ nằm trong khoảng từ 70 vòng/phút đến 100 vòng/phút, cho đến khi thu được dung dịch có hàm lượng $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD bằng 50% khối lượng/khối lượng. Dung dịch đã cô được làm nguội đến nhiệt độ nhỏ hơn 60°C, sau đó lọc qua màng lọc có kích cỡ 0,65 μm và 0,22 μm . Sau đó, dịch lọc này được sấy phun bằng hệ thống sấy phun tầng sôi ở nhiệt độ đầu vào bằng 170°C, áp suất ban đầu bằng 20 bar, và các buồng 1-3 lần lượt được cài đặt ở nhiệt độ bằng 125°C, 105°C, và 100°C.

Ví dụ 9

Xác định cấu trúc thể của xyclođextrin bằng phương pháp ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY-NMR và HMQC trên thiết bị Bruker AVANCE® 400 hoặc Bruker AVANCE® 500 trong dung dịch D_2O

Cấu trúc thể của xyclođextrin được xác định bằng phương pháp nêu trong Ví dụ 6 của WO 2005/042584, được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Ví dụ 10

Quy trình so sánh để xử lý chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}$ - β -CD bằng cacbon

Chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ được tinh chế bằng cacbon hoạt tính theo quy trình sau: cột được nạp với 32kg hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 (khoảng 11-12% khối lượng (11,8-12% khối lượng) lượng ban đầu của $\beta\text{-cyclodextrin}$ ở Ví dụ 5) và rửa kỹ bằng nước cho đến khi dịch rửa có độ dẫn điện không đổi. Khi đã rửa xong, dung dịch phản ứng được cho chảy qua cột cacbon này trong ít nhất 2 giờ.

Ví dụ 11

Quy trình phân tích tạp chất trong chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ I

Các mẫu $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ được xử lý một hoặc hai lần bằng cacbon hoạt tính lần lượt theo Ví dụ 10 và 7, được cô và phân lập bằng quy trình mô tả ở Ví dụ 8, sau đó phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến. Quá trình phân tích được thực hiện bằng cách hòa tan lượng thích hợp chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ trong nước (ví dụ 0,1g đến 6g chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$, được hiệu chỉnh hàm lượng nước, hòa tan trong 10mL nước) để tạo ra dung dịch chứa từ 1% đến 60% khối lượng/khối lượng dẫn xuất cyclodextrin.

Các dung dịch cyclodextrin đã xử lý bằng cacbon hoạt tính được phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến Perkin Elmer Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm. Các mẫu được hiệu chuẩn bằng nước trước khi phân tích. Phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến của các dung dịch chứa $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ ở hàm lượng khác nhau sau khi xử lý một và hai lần bằng cacbon hoạt tính lần lượt được thể hiện trên Fig.1 và Fig.2, mà tạo ra đồ thị định lượng các lô chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ sau khi xử lý một và hai lần bằng cacbon hoạt tính được phân tích bằng phương pháp đo quang. Dữ liệu phân tích trên Fig.1 cho thấy dung dịch $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ chỉ được xử lý một lần bằng cacbon hoạt tính chứa nhiều tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại khả kiến. Dữ liệu phân tích trên Fig.2 cho thấy quá trình xử lý cacbon thứ hai làm giảm hàm lượng tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại khả kiến ít nhất 5 lần hoặc cao hơn.

Ví dụ 12

Quy trình phân tích tạp chất trong chế phẩm $\text{SBE}_{6,6}\text{-}\beta\text{-CD}$ II

Mẫu SBE_{6,6}- β -CD được phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến theo quy trình sau: dung dịch chứa SBE_{6,6}- β -CD với hàm lượng bằng 50% khối lượng/khối lượng được điều chế bằng cách hòa tan 54,1g SBE_{6,6}- β -CD, được hiệu chỉnh hàm lượng nước, trong 100mL dung dịch kiềm nước chứa 12,5g natri hydroxit. Dung dịch ban đầu được phân tích trên máy quang phổ tử ngoại khả kiến PERKIN ELMER Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm. Mẫu được hiệu chỉnh bằng nước trước khi phân tích. Dung dịch này được đặt vào lò ở nhiệt độ 60°C trong thời gian lên đến 168 giờ. Các mẫu dung dịch được phân tích ở 24 giờ, 72 giờ, 96 giờ, và 168 giờ.

Fig.3 thể hiện phổ hấp thụ của các chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD sau khi tiếp xúc với nhiệt và kiềm. Dữ liệu phân tích trên Fig.3 cho thấy trong 24 giờ, độ hấp thụ mạnh ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm được tạo ra, và độ hấp thụ này tăng theo thời gian tiếp xúc với nhiệt và kiềm. Sau 168 giờ (7 ngày), độ hấp thụ cực đại ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm đã tăng đến trị số bằng với độ hấp thụ cực đại ở khoảng 230nm. Cũng lưu ý rằng độ hấp thụ ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm cũng tăng theo thời gian tiếp xúc. Dữ liệu cho thấy tạp chất làm thoái hóa được chất có khả năng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm, cũng như hàm lượng tạp chất tạo màu có khả năng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm, tăng theo thời gian tiếp xúc với nhiệt và/hoặc kiềm.

Ví dụ 13

Đo hàm lượng tạp chất tạo màu

Các dược phẩm chứa chế phẩm SBE_{6,6}-CD đã được xử lý một hoặc hai lần bằng cacbon hoạt tính (lần lượt theo Ví dụ.10 và 7) với chất diệt nấm triazol (posaconazol, do Schering-Plough cung cấp dưới dạng hỗn dịch uống, NOXAFIL[®]) được bào chế. Quy trình bào chế dược phẩm được thể hiện dưới đây.

Các mẫu dung dịch nước chứa chất diệt nấm triazol (5mg/mL) và chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD (100mM, pH = 3) được điều chế bằng cách sử dụng các lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD số 17CX01.HQ00044, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00035,

17CX01.HQ00033, và 17CX01.HQ00029. Toàn bộ các mẫu dung dịch được lọc qua màng lọc PVDF có kích cỡ 0,22 μ m, và nạp vào các lọ. Độ hấp thụ tử ngoại khả kiến của phần dung dịch ban đầu được đo bằng công đo Hunter 1cm trên máy quang phổ tử ngoại khả kiến PERKIN ELMER Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm, và phân tích trên máy đo màu Hunter Labs ULTRASCAN® bằng phần mềm Hunter Labs universal, phiên bản 4.10. Các mẫu được hiệu chuẩn bằng nước trước khi đo. Sau đó, phần mẫu còn lại được đặt vào lò ở nhiệt độ 60°C trong 7 ngày, sau đó sự thay đổi màu của dung dịch được phân tích lại bằng cùng quy trình. Dữ liệu phân tích được thể hiện trong các bảng sau.

Dung dịch SBE_{6,6}- β -CD ban đầu: phân tích quang phổ tử ngoại khả kiến

Dung dịch chứa 30% SBE _{6,6} - β -CD' Lô số	Điều kiện xử lý bằng cacbon hoạt tính	Phân tích UV (Độ hấp thụ cực đại @ $\lambda = 245-270\text{nm}$)
17CX01.HQ00044	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,05
17CX01.HQ00037	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,11
17CX01.HQ00035	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,16
17CX01.HQ00033	1 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,25
17CX01.HQ00029	1 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,32

Phân tích hàm lượng tạp chất tạo màu trong dung dịch chứa SBE_{6,6}- β -CD

SBE _{6,6} - β -CD (100mM)	Điều kiện xử lý bằng cacbon hoạt tính	t = 0 (DE)	t = 7 ngày @ 60°C (DE)
17CX01.HQ00044	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,08	0,01
17CX01.HQ00037	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,12	0,15
17CX01.HQ00035	2 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,09	0,18
17CX01.HQ00033	1 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,2	0,41
17CX01.HQ00029	1 lần xử lý bằng hạt cacbon hoạt tính (SHIRASAGI® DC32)	0,12	0,38

L = độ sáng; 100 đối với màu trắng hoàn toàn và 0 đối với màu đen;

a = đo độ đỏ khi dương tính, độ xám khi bằng 0, và độ xanh lá cây khi âm tính;

b = đo độ vàng khi dương tính, độ xám khi bằng 0, và độ xanh dương khi âm tính;

DE = Phương sai tổng số $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ tính từ độ lệch chuẩn.

Phân tích hàm lượng tạp chất tạo màu trong dung dịch chứa chất diệt nấm triazol và $SBE_{6,6}$ - β -CD.

Chế phẩm	Phân tích tử ngoại khả kiến (DE)	
	$t = 0$ (DE)	$t = 7$ ngày @ 60°C (DE)
17CX01.HQ00044	0,46	4,37
17CX01.HQ00037	0,2	3,76
17CX01.HQ00035	0,24	4,43
17CX01.HQ00033	0,45	5
17CX01.HQ00029	0,36	6,26

L = độ sáng; 100 đối với màu trắng hoàn toàn và 0 đối với màu đen;

a = đo độ đỏ khi dương tính, độ xám khi bằng 0, và độ xanh lá cây khi âm tính;

b = đo độ vàng khi dương tính, độ xám khi bằng 0, và độ xanh dương khi âm tính;

DE = Phương sai tổng số $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ tính từ độ lệch chuẩn.

Kết quả phân tích UV cho thấy tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại khả kiến có trong chế phẩm $SBE_{6,6}$ - β -CD ban đầu đã giảm nhiều khi chế phẩm xyclodextrin được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính. Kết quả phân tích bằng máy đo màu Hunter của chế phẩm $SBE_{6,6}$ - β -CD cho thấy các lô chế phẩm $SBE_{6,6}$ - β -CD được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính có trị số DE nhỏ hơn. Do chế phẩm $SBE_{6,6}$ - β -CD được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính có hàm lượng tạp chất thấp, nên chế phẩm này có hàm lượng tạp chất tạo màu thấp.

Ví dụ 14

Ảnh hưởng của nhiệt độ đến chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD trước khi xử lý bằng cacbon hoạt tính

Ảnh hưởng của nhiệt độ đến chế phẩm xyclodextrin theo sáng chế được nghiên cứu như sau. Chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD được điều chế theo Ví dụ 5 được hòa tan trong dung dịch nước và phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến. Cụ thể, dung dịch chứa β -cyclodextrin với hàm lượng bằng 30% khối lượng/khối lượng được điều chế bằng cách hòa tan 70g SBE_{6,6}- β -CD Lô số 17CX01.HQ00044 (được hiệu chỉnh hàm lượng nước) trong 230mL nước. Dung dịch ban đầu được phân tích trên máy quang phổ tử ngoại khả kiến PERKIN ELMER Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm. Mẫu được hiệu chỉnh bằng nước trước khi phân tích. Dung dịch này được gia nhiệt kết hợp khuấy đến 70°C trong 48 giờ. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và chia vào các lọ. Bổ sung hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 đã rửa sơ bộ vào mỗi dung dịch đã chia. Các dung dịch SBE_{6,6}- β -CD được khuấy trong 3 giờ, sau đó cacbon hoạt tính được lọc bằng màng lọc PVDF có kích cỡ 0,22 μ m. Các dung dịch này được phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến PERKIN ELMER Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm. Các mẫu được hiệu chuẩn bằng nước trước khi phân tích.

Dữ liệu phân tích trên Fig.4 thể hiện độ hấp thụ của dung dịch này trước khi xử lý nhiệt (+ + + +), ngay sau 48 giờ xử lý nhiệt (■ ■ ■ ■), và sau khi tiếp xúc với cacbon hoạt tính ở tỷ lệ nạp bằng 0,24% khối lượng/khối lượng (.....), 10% khối lượng/khối lượng (————), 25% khối lượng/khối lượng (◆ ◆ ◆ ◆), và 50% khối lượng/khối lượng (□ □ □ □), (theo hàm lượng của SBE_{6,6}- β -CD). Dữ liệu cho thấy sau khi cho dung dịch SBE_{6,6}- β -CD tiếp xúc với nhiệt trong 48 giờ đã làm tăng đáng kể (khoảng 95%) độ hấp thụ cực đại ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm. Tuy nhiên, quá trình xử lý bằng cacbon hoạt tính đã làm giảm độ hấp thụ ở khoảng bước sóng này. Do đó, hàm lượng tạp chất làm thoái hóa dược chất có khả năng hấp thụ ánh sáng ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm tăng khi gia nhiệt, nhưng có thể được loại bỏ khi xử lý bằng cacbon hoạt tính.

Ví dụ 15

Độ ổn định của dược phẩm chứa SBE_{6,6}- β -CD và hoạt chất

Độ ổn định của dược phẩm chứa các lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD khác nhau được xử lý một hoặc hai lần bằng cacbon hoạt tính và hoạt chất chống loạn thần aripiprazol được đánh giá bằng phương pháp quang phổ tử ngoại khả kiến và HPLC. Quy trình được sử dụng để đánh giá độ ổn định của dược phẩm chứa SBE_{6,6}- β -CD và hoạt chất được thể hiện dưới đây.

Các dung dịch nước chứa hoạt chất aripiprazol ở hàm lượng bằng 7,5mg/mL và SBE_{6,6}- β -CD ở hàm lượng bằng 150mg/mL. Axit tartaric được bổ sung vào nước cho đến khi hòa tan, sau đó SBE_{6,6}- β -CD được bổ sung vào dung dịch axit tartaric. Sau đó, hoạt chất aripiprazol được bổ sung vào các dung dịch này, và hòa tan thêm trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy khoảng 1 giờ, gia nhiệt, sau đó lọc qua màng lọc vô trùng. Quy trình này được thực hiện bằng cách sử dụng các lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD sau, một số lô được xử lý một lần bằng cacbon hoạt tính và các lô còn lại được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính (SBE_{6,6}- β -CD Lô số 17CX01.HQ00021, 17CX01.HQ00025, 17CX01.HQ00029, 17CX01.HQ00035, 17CX01.HQ00036, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00038, 17CX01.HQ00039, 17CX01.HQ00040, 17CX01.HQ00041, 17CX01.HQ00042, 17CX01.HQ00043, và 17CX01.HQ00044). Các mẫu dung dịch được đặt vào buồng ổn định ở nhiệt độ 50°C trong thời gian lên đến 9 tuần. Các mẫu được lấy ra ở tuần thứ 4 và đặt trở lại ở tuần thứ 9, và phân tích HPLC được thực hiện để đánh giá mức độ phân hủy hoạt chất aripiprazol.

Các mẫu dung dịch nước được phân tích bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến bằng quy trình sau. Dung dịch β -cyclodextrin 30% khối lượng/khối lượng được điều chế bằng cách hòa tan các lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD nêu trên (được hiệu chỉnh hàm lượng nước) trong nước. Dung dịch này được phân tích trong ống đo 1cm bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến PERKIN ELMER Lambda 35, ở bước sóng nằm trong khoảng từ 190nm đến 400nm ở tốc độ bằng 240nm/phút và chiều rộng khe bằng 1,0nm. Các mẫu được hiệu chuẩn bằng nước trước khi phân tích. Dữ liệu nghiên cứu được thể hiện trong các bảng sau.

Phân tích hàm lượng SBE_{6,6}- β -CD trong các dược phẩm tương ứng.

Dung dịch chứa 30% SBE _{6,6} - β -CD, Lô số	Điều kiện xử lý bằng cacbon hoạt tính	Phân tích SAE-CD (Độ hấp thụ cực đại @ $\lambda = 245-270\text{nm}$)
17CX01.HQ00021	1	0,21
17CX01.HQ00025	1	0,44
17CX01.HQ00029	1	0,21
17CX01.HQ00035	2	0,16
17CX01.HQ00036	2	0,14
17CX01.HQ00037	2	0,15
17CX01.HQ00038	2	0,1
17CX01.HQ00039	2	0,09
17CX01.HQ00040	2	0,09
17CX01.HQ00041	2	0,08
17CX01.HQ00042	2	0,07
17CX01.HQ00043	2	0,1
17CX01.HQ00044	2	0,05

Phân tích hàm lượng tạp chất trong dược phẩm chứa SAE-CD và hoạt chất aripiprazol

SBE _{6,6} - β -CD (150 mg/mL) và hoạt chất aripiprazol (7,5 mg/mL)	Định lượng hoạt chất aripiprazol				
	t = 0	t = 4 tuần @ 50°C	Định lượng Δ (t=0 $\rightarrow$ t=4 tuần)	t = 9 tuần @ 50°C	Định lượng Δ (t=0 $\rightarrow$ t=9 tuần)
17CX01.HQ00021	0,05	0,90	0,85	1,24	1,19
17CX01.HQ00025	0,00	1,08	1,08	1,42	1,42
17CX01.HQ00029	0,23	1,04	0,81	1,52	1,29
17CX01.HQ00035	0,08	0,63	0,55	0,96	0,88
17CX01.HQ00036	0,08	0,58	0,50	0,87	0,79
17CX01.HQ00037	0,08	0,65	0,57	0,85	0,77
17CX01.HQ00038	0,07	0,52	0,45	0,78	0,71
17CX01.HQ00039	0,07	0,55	0,48	0,86	0,79
17CX01.HQ00040	0,00	0,21	0,21	0,53	0,53
17CX01.HQ00041	0,00	0,27	0,27	0,51	0,51
17CX01.HQ00042	0,00	0,34	0,34	0,64	0,64
17CX01.HQ00043	0,07	0,61	0,54	1,00	0,93
17CX01.HQ00044	0,00	0,13	0,13	0,35	0,35

Dữ liệu cho thấy hoạt chất aripiprazol bị phân hủy nhiều khi được bào chế với lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD được xử lý một lần bằng cacbon hoạt tính. Dược phẩm chứa hoạt chất aripiprazol và chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD Lô số 17CX01.HQ00025 có hàm lượng tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại cao nhất (Độ hấp thụ cực đại = 0,44 đơn vị hấp thụ) và hoạt chất aripiprazol bị phân hủy tổng cộng 1,42% sau 9 tuần. Lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính có hàm lượng tạp chất có khả

năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại và mức độ phân hủy hoạt chất aripiprazol thấp nhất. Mức độ phân hủy hoạt chất aripiprazol khi bảo quản trong 9 tuần ở nhiệt độ 50°C tỷ lệ thuận với hàm lượng tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại có trong chế phẩm. Ví dụ, được phẩm chứa hoạt chất aripiprazol và chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD Lô số 17CX01.HQ00044 (mà chứa tạp chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại có độ hấp thụ cực đại = 0,05 A.U.) chỉ bị phân hủy tổng cộng 0,35% sau 9 tuần ở nhiệt độ 50°C.

Fig.5 là đồ thị thể hiện mối tương quan giữa độ hấp thụ ban đầu của các lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm, và mức độ phân hủy hoạt chất aripiprazol được đo ở 4 tuần và 9 tuần. Dữ liệu phân tích trên Fig.5 cho thấy ở cả 4 tuần (— Δ —) và 9 tuần (— $\blacksquare$ —), mức độ phân hủy hoạt chất aripiprazol tăng theo hàm lượng của các tạp chất làm thoái hóa được chất có khả năng hấp thụ ánh sáng tử ngoại có trong chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD.

Ví dụ 16

Đo hàm lượng tạp chất bằng cách xử lý

Các mẫu SBE_{6,6}- β -CD sau khi thực hiện phản ứng (Ví dụ 5), sau khi siêu lọc (Ví dụ 6), sau khi xử lý lần thứ hai bằng cacbon hoạt tính (Ví dụ 7), sau khi cô (Ví dụ 8), và dưới dạng sản phẩm cuối cùng được phân tách, xác định, và định lượng bằng thiết bị HPLC Shimadzu Prominence 20A và cột ZIC® PHILIC (150x4,6 mm, 5 μ m, 200 Å, PEEK Merck SeQuant™ SN 1479) sử dụng detector sol khí tích điện Corona (ESA Bioscience). Phương pháp pha động gradien nồng độ được thực hiện bằng dung dịch chứa 100mM amoni format (pH được điều chỉnh đến 4,6), metanol, 2-propanol, và axetonitril 15/5/20/65 (A) và dung dịch chứa 30 mM amoni format (pH được điều chỉnh đến 4,6), metanol, 2-propanol, và axetonitril 65/5/20/10 (B). Dung dịch mẫu chứa CAPTISOL® được điều chế ở hàm lượng bằng khoảng 40 mg/mL trong hỗn hợp axetonitril/nước dùng cho hệ thống HPLC và phân tích so với dung dịch chuẩn chứa axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic, đinatri *bis* (4-sulfobutyl) ete, clorua, natri, phosphat, silicon đioxit, và β -xyclođextrin ở hàm lượng đã biết trong hỗn hợp axetonitril/nước ở giới hạn tiêu chuẩn tạp chất. Các nghiên cứu thẩm định cho thấy phương pháp này là đặc hiệu, tuyến tính đối với khoảng tạp chất tiêu chuẩn, chính xác, và ổn định. Gradien nồng độ được sử dụng được thể hiện trong bảng sau.

Thời gian (phút)	% B
0	20
15	35
28	90
32	90
36	15
38	20
45	20

Như được thể hiện trên Fig.6, sau khi siêu lọc chế phẩm thô SBE_{6,6}- β -CD, tạp chất như β -cyclodextrin và axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic (4-HBSA) có mặt. Sau khi xử lý lần thứ hai bằng cacbon hoạt tính, lượng tạp chất β -cyclodextrin và axit 4-hydroxybutan-1-sulfonic đã giảm. Tuy nhiên, như được thể hiện trên Fig.6, hàm lượng clorua có trong chế phẩm cao sau khi xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính.

Ví dụ 17

Định lượng hàm lượng clorua

Các mẫu SBE_{6,6}- β -CD sau khi thực hiện phản ứng (Ví dụ 5), sau khi siêu lọc (Ví dụ 6), sau khi xử lý lần thứ hai bằng cacbon hoạt tính (Ví dụ 7), sau khi cô (Ví dụ 8), và dưới dạng sản phẩm cuối cùng được phân tích bằng detector sol khí tích điện Corona (ESA Bioscience) để định lượng hàm lượng clorua.

Như được thể hiện trên Fig.7, sau khi siêu lọc, hàm lượng clorua còn dư đã giảm đến gần bằng 0. Sau khi tiếp tục tinh chế bằng hai cột cacbon hoạt tính, clorua đã được bổ sung trở lại vào dung dịch SBE_{6,6}- β -CD.

Ví dụ 18

Định lượng hàm lượng clorua

Các mẫu SBE_{6,6}- β -CD sau khi thực hiện phản ứng (Ví dụ 5), sau khi siêu lọc (Ví dụ 6), 5, 10, và 20 phút sau khi bổ sung vào cột cacbon hoạt tính thứ nhất, và 5, 10, và 20 phút sau khi bổ sung vào cột cacbon hoạt tính thứ hai được phân tích bằng detector sol khí tích điện Corona (ESA Bioscience) để định lượng hàm lượng clorua.

Như được thể hiện trên Fig.8, hàm lượng tạp chất clorua của hai lô chế phẩm SBE_{6,6}- β -CD gần bằng 0 sau khi siêu lọc và tăng đáng kể sau khi xử lý bằng cacbon hoạt tính trong 5 phút đầu tiên, và giảm sau 10 và 20 phút.

Ví dụ 19

Quy trình tinh chế cacbon hoạt tính bằng hệ thống bình chuyên dụng

Cacbon hoạt tính có thể được bổ sung vào hệ thống bình chuyên dụng được trang bị hệ thống khuấy trộn và sàng lọc. Cacbon hoạt tính có thể được nạp sau khi rửa nhiều lần bằng nước ở tốc độ khuấy xác định trong khoảng thời gian xác định. Sau khi rửa bằng nước, lớp nước có thể được loại bỏ khỏi bình chuyên dụng và rửa thêm bằng nước. Sau khi rửa thêm bằng nước, độ dẫn điện của nước rửa giải có thể được đo bằng phương pháp sắc ký ion (cột nhồi 4,0 x 250 mm USP L50 hoặc tương tự với pha động là dung dịch natri bicarbonat 4mM trong hỗn hợp metanol/nước (1:9), tốc độ dòng bằng 1mL/phút, thể tích mẫu bằng 20 μ L, và thời gian chạy mẫu bằng 10 phút) và khi độ dẫn điện nhỏ hơn độ dẫn điện định trước, thì cacbon được hỗn dịch hóa trong nước và bơm vào hộp chứa cacbon. Sau đó, cacbon hoạt tính được sử dụng để tinh chế dung dịch xyclodextrin alkyl hóa.

Ví dụ 20

Quy trình tinh chế SBE_{6,6}- β -CD bằng cacbon hoạt tính có độ dẫn điện định trước

Cột được nạp với 32 kg (khoảng 11-12% khối lượng (11,8-12% khối lượng) của lượng ban đầu của β -cyclodextrin) hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 và rửa kỹ bằng nước cho đến khi mẫu rửa có độ dẫn điện nhỏ hơn nhỏ hơn 10 μ S như được thể hiện trong Bảng sau. Độ dẫn điện được đo bằng phương pháp sắc ký ion (cột nhồi 4,0 x 250 mm USP L50 hoặc tương tự với pha động là dung dịch natri bicarbonat 4mM trong hỗn hợp metanol/nước (1:9), tốc độ dòng bằng 1mL/phút, thể tích mẫu bằng 20 μ L, và thời gian chạy mẫu bằng 10 phút, 25°C).

Tỷ lệ giữa SBE_{6,6}- β -CD và cacbon hoạt tính nằm trong khoảng từ 8,4:1 đến 8,5:1 (khoảng 8,44:1). Khi đã được rửa, dung dịch phản ứng được cho chảy (hồi lưu) qua carbon trong ít nhất 2 giờ để kết thúc chu trình xử lý thứ nhất.

Cột thứ hai được nạp với 32 kg (khoảng 11-12% khối lượng lượng ban đầu của β -cyclodextrin) hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 và rửa kỹ bằng nước cho đến khi mẫu rửa có độ dẫn điện nhỏ hơn nhỏ hơn 10 μ S (được đo bằng phương pháp sắc ký

ion (cột nhồi 4,0 x 250 mm USP L50 hoặc tương tự với pha động là dung dịch natri bicarbonat 4mM trong hỗn hợp metanol/nước (1:9), tốc độ dòng bằng 1mL/phút, thể tích mẫu bằng 20 μ L, và thời gian chạy mẫu bằng 10 phút, 25°C)) như được thể hiện trong Bảng sau. Khi đã được rửa, dung dịch phản ứng được cho chảy qua cacbon trong ít nhất 2 giờ để kết thúc chu trình xử lý thứ hai.

Sau quá trình xử lý thứ hai, SBE_{6,6}- β -CD được phân tích bằng detector sol khí tích điện Corona (ESA Bioscience) để định lượng hàm lượng clorua.

Như được thể hiện trong Bảng, toàn bộ các mẫu có hàm lượng clorua bằng 0,07% hoặc nhỏ hơn với 6 trong số 9 mẫu có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% (giới hạn phát hiện của phương pháp sắc ký ion). Các kết quả này cao hơn đáng kể các kết quả đo được bằng phương pháp đã biết được thể hiện trong Fig.10 chỉ có tỷ lệ thành công 65% (44 trong số 68 mẫu) có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,10%. Các kết quả này cũng cao hơn đáng kể các kết quả đo được bằng phương pháp đã biết đối với các mẫu đã được xử lý hai lần bằng cacbon hoạt tính như được thể hiện trong Fig.10 chỉ có tỷ lệ thành công 48% (20 trong số 42 mẫu) có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1%.

SBE _{6,6} - β -CD (Lô số)	Hàm lượng clorua (khối lượng/khối lượng)	Cột 1 độ dẫn điện (μ s)	Cột 2 độ dẫn điện (μ s)	Độ dẫn điện trung bình (μ s)
17CX01.HQ00080	0,07	10,00	10,00	10,00
17CX01.HQ00081	0,06	9,90	6,10	8,00
17CX01.HQ00082	<0,05	6,92	8,87	7,90
17CX01.HQ00083	<0,05	8,91	8,16	8,54
17CX01.HQ00084	<0,05	9,35	8,68	9,02
17CX01.HQ00085	<0,05	8,53	8,95	8,74
17CX01.HQ00086	<0,05	6,92	8,10	7,51
17CX01.HQ00087	<0,05	8,32	8,46	8,39
17CX01.HQ00088	0,07	10,00	10,00	10,00

Ví dụ 21

Quy trình tinh chế cacbon hoạt tính đến độ dẫn điện không đổi

Cột được nạp với 32 kg (khoảng 11-12% khối lượng (11,8-12% khối lượng) lượng ban đầu của xyclodextrin alkyl hóa) hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 và rửa kỹ bằng nước cho đến khi dịch rửa có độ dẫn điện không đổi. Sau khi rửa bằng nước, phần dung dịch xyclodextrin alkyl hóa có thể được bổ sung vào hộp và chảy qua cacbon trong khoảng thời gian xác định trước khi xả. Ngoài ra, dung dịch xyclodextrin alkyl hóa

có thể được bổ sung vào hộp và chảy qua carbon trong ít nhất 2 giờ để kết thúc quá trình xử lý thứ nhất.

Cột thứ hai được nạp với 32 kg (khoảng 11-12% khối lượng (11,8-12% khối lượng) lượng ban đầu của xyclodextrin alkyl hóa) hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 và rửa kỹ bằng nước cho đến khi dịch rửa có độ dẫn điện không đổi. Sau khi rửa bằng nước, phần dung dịch xyclodextrin alkyl hóa có thể được bổ sung vào hộp và chảy qua carbon trong khoảng thời gian xác định trước khi xả. Ngoài ra, dung dịch xyclodextrin alkyl hóa có thể được bổ sung vào hộp và chảy qua carbon trong ít nhất 2 giờ để kết thúc quá trình xử lý thứ nhất.

Ví dụ 22

Quy trình tinh chế cacbon hoạt tính bằng cách rửa và ngâm nước

Cột thứ nhất và cột thứ hai được nạp với *kg (khoảng *% khối lượng (*% khối lượng) lượng ban đầu của xyclodextrin alkyl hóa) hạt cacbon hoạt tính SHIRASAGI® DC32 được nạp với nước tinh khiết theo chiều đối lưu (từ đáy lên đỉnh) và để thẳng đứng. Sau 30 phút, nước được xả ra khỏi các cột. Cột thứ nhất và cột thứ hai được nạp hai lần với nước tinh khiết theo chiều đối lưu (từ đáy lên đỉnh) và để thẳng đứng. Sau 30 phút, nước được xả ra khỏi các cột. Cột thứ nhất và cột thứ hai được nạp ba lần với nước tinh khiết theo chiều đối lưu (từ đáy lên đỉnh) và để thẳng đứng. Sau 30 phút, nước được xả ra khỏi các cột.

Tiếp theo, cột thứ nhất và cột thứ hai được nạp với nước tinh khiết theo chiều đối lưu và thẳng đứng. Sau 4 giờ, nước tinh khiết được nạp qua các cột theo chiều đối lưu với tốc độ dòng bằng khoảng 100L/giờ ở cột thứ nhất và khoảng 300L/giờ ở cột thứ hai trong 3 giờ.

Tiếp theo, nước tinh khiết được nạp vào theo chiều đối lưu qua cột thứ nhất và cột thứ hai. Sau khi khoảng 1.000L nước tinh khiết, độ dẫn điện của nước được đo. Khi độ dẫn điện đo được nhỏ hơn 10 μ S/cm, quá trình rửa được xem là kết thúc.

Khi độ dẫn điện đo được lớn hơn 10 μ S/cm, quá trình rửa bổ sung được thực hiện. Trước tiên, nước được xả ra khỏi cột thứ nhất và cột thứ hai. Tiếp theo, cột thứ nhất và

cột thứ hai được nạp với nước tinh khiết theo chiều đối lưu và thẳng đứng. Sau 2 giờ, nước tinh khiết được nạp qua các cột theo chiều đối lưu với tốc độ dòng bằng khoảng 100L/giờ ở cột thứ nhất và khoảng 300L/giờ ở cột thứ hai trong 2 giờ. Sau đó, nước tinh khiết được nạp vào theo chiều đối lưu qua cột thứ nhất và cột thứ hai. Sau khi bổ sung khoảng 1.000L nước tinh khiết, độ dẫn điện của nước được đo. Khi độ dẫn điện đo được nhỏ hơn 10 μ S/cm, quá trình rửa được xem là kết thúc. Khi độ dẫn điện đo được lớn hơn 10 μ S/cm, các bước nêu trên được lặp lại cho đến khi độ dẫn điện đo được nhỏ hơn 10 μ S/cm.

Các ví dụ nêu trên minh họa các phương án có thể theo sáng chế. Mặc dù, các phương án khác nhau theo sáng chế đã được mô tả nêu trên, nhưng được hiểu rằng các phương án này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các phương án thay đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án nêu trên, nhưng cần được xác định chỉ phù hợp với yêu cầu bảo hộ và các phần tương đương. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng phần mô tả chi tiết sáng chế, và không phải phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và phần tóm tắt, được sử dụng để minh họa phần yêu cầu bảo hộ. Phần bản chất kỹ thuật của sáng chế và phần tóm tắt có thể thể hiện một hoặc nhiều, nhưng không phải toàn bộ các phương án theo sáng chế như dự tính của các tác giả sáng chế, do đó không giới hạn sáng chế và bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Toàn bộ các khía cạnh, phương án và dấu hiệu khác nhau theo sáng chế có thể được kết hợp theo cách thức biến đổi bất kỳ. Toàn bộ các tài liệu được viện dẫn trong sáng chế, bao gồm các bài báo hoặc bản tóm tắt, các đơn Patent đã công bố, đơn Patent Mỹ hoặc đơn Patent nước ngoài, Patent đã được cấp hoặc Patent nước ngoài, và các tài liệu bất kỳ khác, và được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn, bao gồm toàn bộ dữ liệu, bảng số liệu, hình vẽ và nội dung mô tả trong các tài liệu viện dẫn này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin, bao gồm các bước:

(a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất;

(b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch được tinh chế một phần chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách;

(c) điều chế cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}/\text{cm}$ hoặc nhỏ hơn bằng cách đưa cacbon hoạt tính vào bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm các bước bổ sung nước vào cacbon, ngâm cacbon này trong nước trong ít nhất 20 phút, và loại nước; và

(d) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}/\text{cm}$ hoặc nhỏ hơn thu được ở bước (c) và tạo ra sulfoalkyl ete xyclodextrin, trong đó bước xử lý này là đủ để tạo ra chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ do sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa dược chất, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm bước ngâm cacbon trong nước trong khoảng 30 phút.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước rửa cacbon thứ nhất bao gồm bước bổ sung nước theo chiều đối lưu.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước lặp lại bước rửa cacbon thứ nhất ít nhất hai lần.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó quy trình này còn bao gồm bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu, được thực hiện sau bước rửa cacbon thứ nhất.
6. Quy trình theo điểm 5, trong đó bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu trong ít nhất 1 giờ.
7. Quy trình theo điểm 5, trong đó bước rửa cacbon thứ hai bao gồm bước bổ sung nước vào cacbon thu được ở bước rửa cacbon thứ nhất theo chiều đồng lưu trong khoảng 3 giờ.
8. Quy trình theo điểm 5, trong đó quy trình này còn bao gồm bước đo độ dẫn điện dư của nước sau bước rửa cacbon thứ hai và, khi độ dẫn điện dư của nước lớn hơn $10\mu\text{S}/\text{cm}$, thì lặp lại ít nhất một trong số các bước rửa cacbon thứ nhất và bước rửa cacbon thứ hai cho đến khi độ dẫn điện dư của nước bằng $10\mu\text{S}/\text{cm}$ hoặc nhỏ hơn.
9. Quy trình theo điểm 5, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,5% khối lượng/khối lượng.
10. Quy trình theo điểm 5, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,1% khối lượng/khối lượng.
11. Quy trình theo điểm 5, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% khối lượng/khối lượng.
12. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 500ppm.
13. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 125ppm.
14. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 200ppm.

15. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng phosphat nhỏ hơn 150ppm.
- ✓ 16. Quy trình theo điểm 1, trong đó độ dẫn điện dư bằng $9\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn.
17. Quy trình theo điểm 1, trong đó độ dẫn điện dư bằng $8\mu\text{S}$ hoặc nhỏ hơn.
- ✓ 18. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,01% khối lượng/khối lượng.
- ✓ 19. Quy trình theo điểm 16, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,005% khối lượng/khối lượng.
20. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,0001% khối lượng/khối lượng.
21. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có mức độ thể nằm trong khoảng từ 2 đến 9.
22. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có mức độ thể nằm trong khoảng từ 4,5 đến 7,5.
23. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có mức độ thể nằm trong khoảng từ 6 đến 7,5.
24. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,2 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 300mg/mL trong cồng đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.
25. Quy trình theo điểm 24, trong đó độ hấp thụ đo được là độ hấp thụ của tạp chất làm thoái hóa dược chất.
26. Quy trình theo điểm 24, trong đó độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa

chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

27. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có độ hấp thụ nhỏ hơn 1 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

28. Quy trình theo điểm 1, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

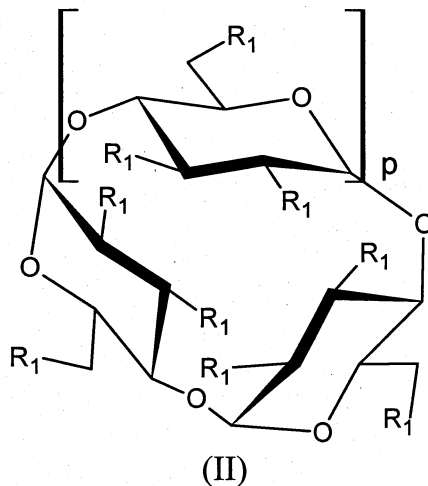
29. Quy trình theo điểm 27, trong đó độ hấp thụ đo được là độ hấp thụ của tạp chất tạo màu.

30. Quy trình theo điểm 27, trong đó độ hấp thụ được đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 320nm đến 350nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 500mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

31. Quy trình theo điểm 21, trong đó cacbon hoạt tính không chứa phosphat được rửa bằng dung môi cho đến khi dung môi rửa giải đạt được độ dẫn điện dự định trước.

32. Quy trình theo điểm 1, trong đó cacbon hoạt tính không chứa phosphat được rửa bằng nước cho đến khi nước rửa giải đạt được độ dẫn điện dự định trước.

33. Quy trình theo điểm 1, trong đó sulfoalkyl ete xyclodextrin là sulfoalkyl ete xyclodextrin có công thức (II):



trong đó: p bằng 4, 5, hoặc 6, và R_1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T, trong đó T độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cation được dùng, với điều kiện ít nhất một R_1 là -OH và ít nhất một R_1 là O-(C₂-C₆ alkylen)-SO₃⁻-T.

34. Quy trình theo điểm 33, trong đó R_1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ -OH hoặc -O-(C₄ alkylen)-SO₃⁻-T, và -T là Na⁺ ở mỗi lần xuất hiện.

35. Quy trình theo điểm 33, trong đó sulfoalkyl ete xyclodextrin là sulfobutyl ete xyclodextrin.

36. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết hợp chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin với một hoặc nhiều tá dược.

37. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết hợp chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin với hoạt chất.

38. Quy trình điều chế ít nhất 8 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin và có hàm lượng clorua nhỏ hơn 0,05% khối lượng/khối lượng, trong đó quy trình điều chế mỗi lô bao gồm các bước:

(a) trộn xyclodextrin với chất alkyl hóa để thu được hỗn hợp phản ứng chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin, một hoặc nhiều thành phần không mong muốn, và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất;

(b) thực hiện một hoặc nhiều bước phân tách để loại bỏ một hoặc nhiều thành phần không mong muốn ra khỏi hỗn hợp phản ứng thu được ở bước (a) để thu được dung dịch

được tinh chế một phần chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin và một hoặc nhiều tạp chất làm thoái hóa dược chất, trong đó một hoặc nhiều bước phân tách này bao gồm siêu lọc, lọc tuần hoàn có pha loãng, ly tâm, chiết xuất, kết tủa bằng dung môi, hoặc thẩm tách; và

(c) xử lý dung dịch được tinh chế một phần thu được ở bước (b) bằng cacbon hoạt tính không chứa phosphat có độ dẫn điện dư bằng $10\mu\text{S}/\text{cm}$ hoặc nhỏ hơn và tạo ra sulfoalkyl ete xyclodextrin, trong đó chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này có độ hấp thụ nhỏ hơn 0,5 đơn vị hấp thụ do sự có mặt của tạp chất làm thoái hóa dược chất, khi đo bằng máy quang phổ tử ngoại khả kiến ở bước sóng nằm trong khoảng từ 245nm đến 270nm trên dung dịch nước chứa chế phẩm sulfoalkyl ete xyclodextrin này với nồng độ bằng 300mg/mL trong ống đo có chiều dài quang trình bằng 1cm.

39. Quy trình theo điểm 38, trong đó ít nhất 15 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế

40. Quy trình theo điểm 37, trong đó ít nhất 20 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế

41. Quy trình theo điểm 38, trong đó ít nhất 30 lô chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa được điều chế

42. Quy trình theo điểm 38, trong đó các lô này được điều chế trong 10 năm.

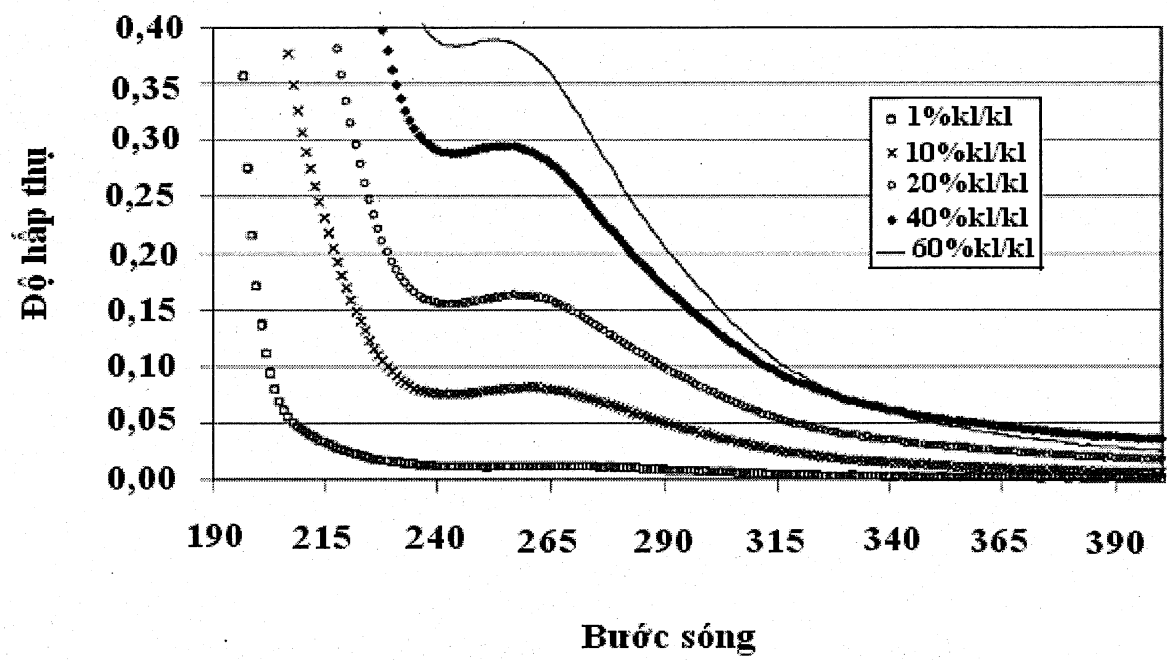
43. Quy trình theo điểm 38, trong đó các lô này được điều chế trong 5 năm.

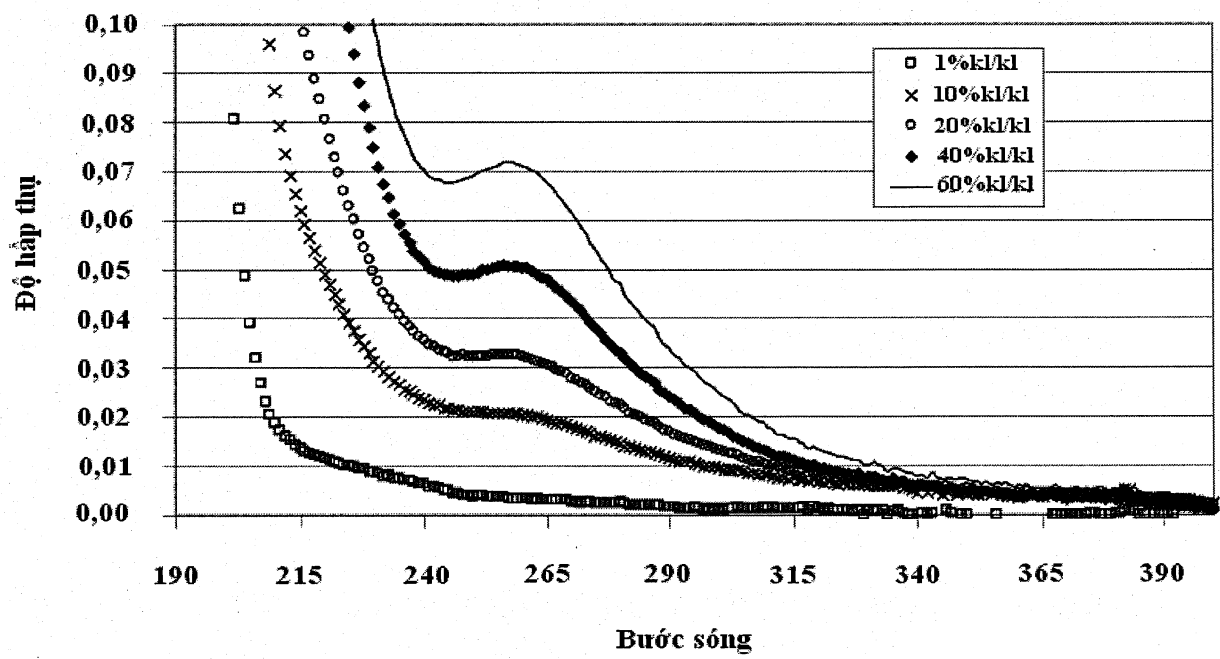
44. Quy trình theo điểm 38, trong đó các lô này được điều chế trong 3 năm.

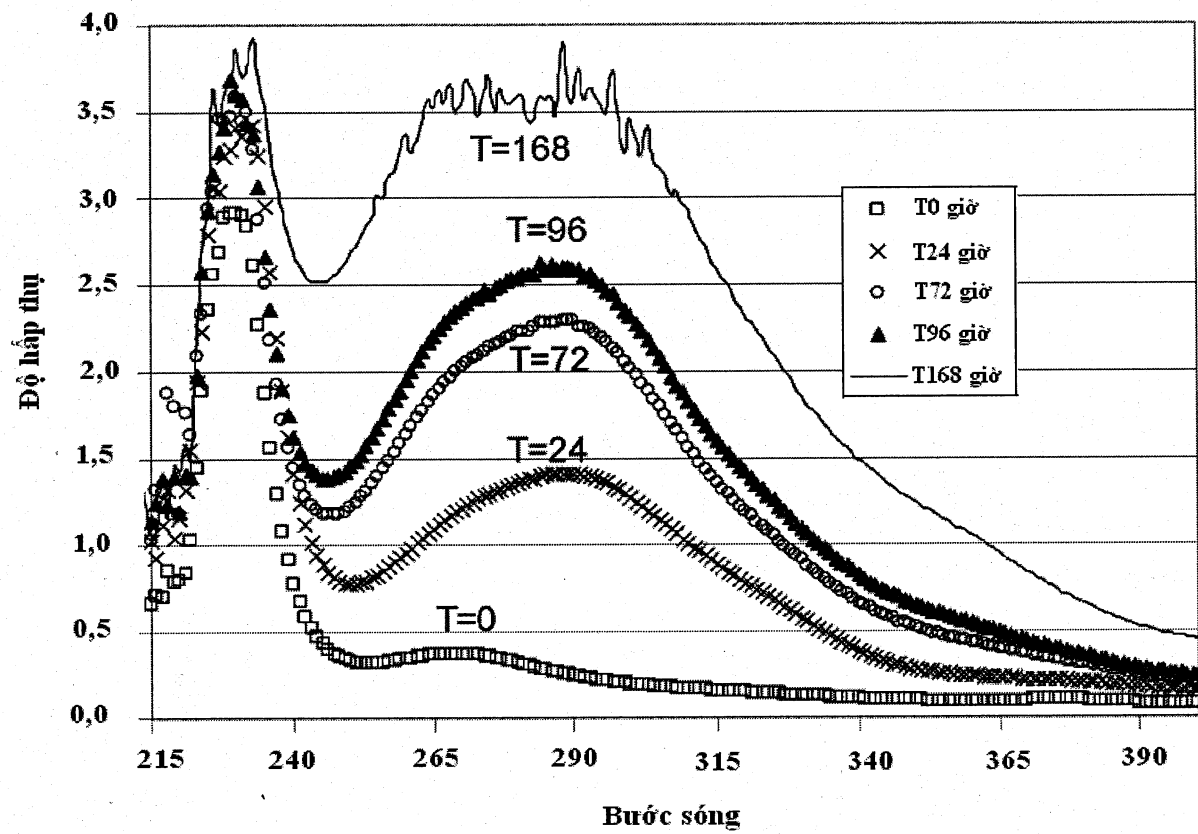
45. Chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin được điều chế bằng quy trình theo điểm 1.

46. Quy trình điều chế dược phẩm bao gồm các bước: điều chế chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin bằng quy trình theo điểm 1 hoặc 38; và kết hợp chế phẩm xyclodextrin alkyl hóa chứa sulfoalkyl ete xyclodextrin này với carfilzomib.

47. Dược phẩm được điều chế bằng quy trình theo điểm 46.

**Fig.1**

**Fig.2**

**Fig.3**

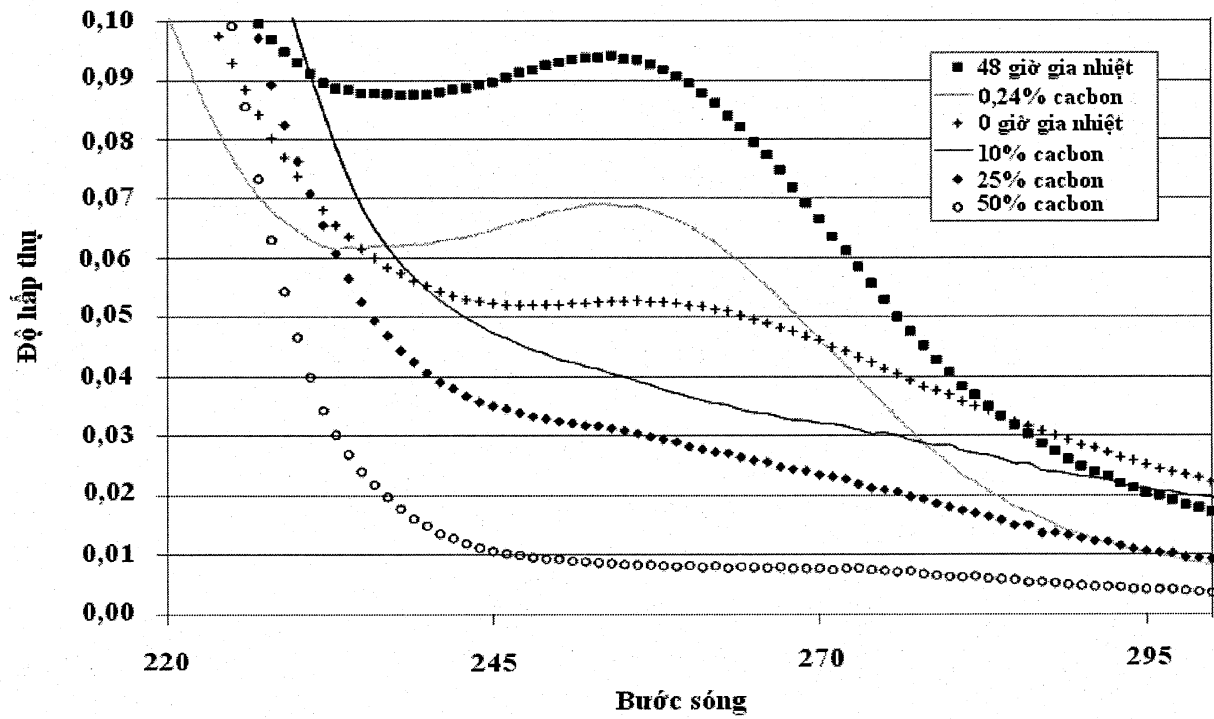
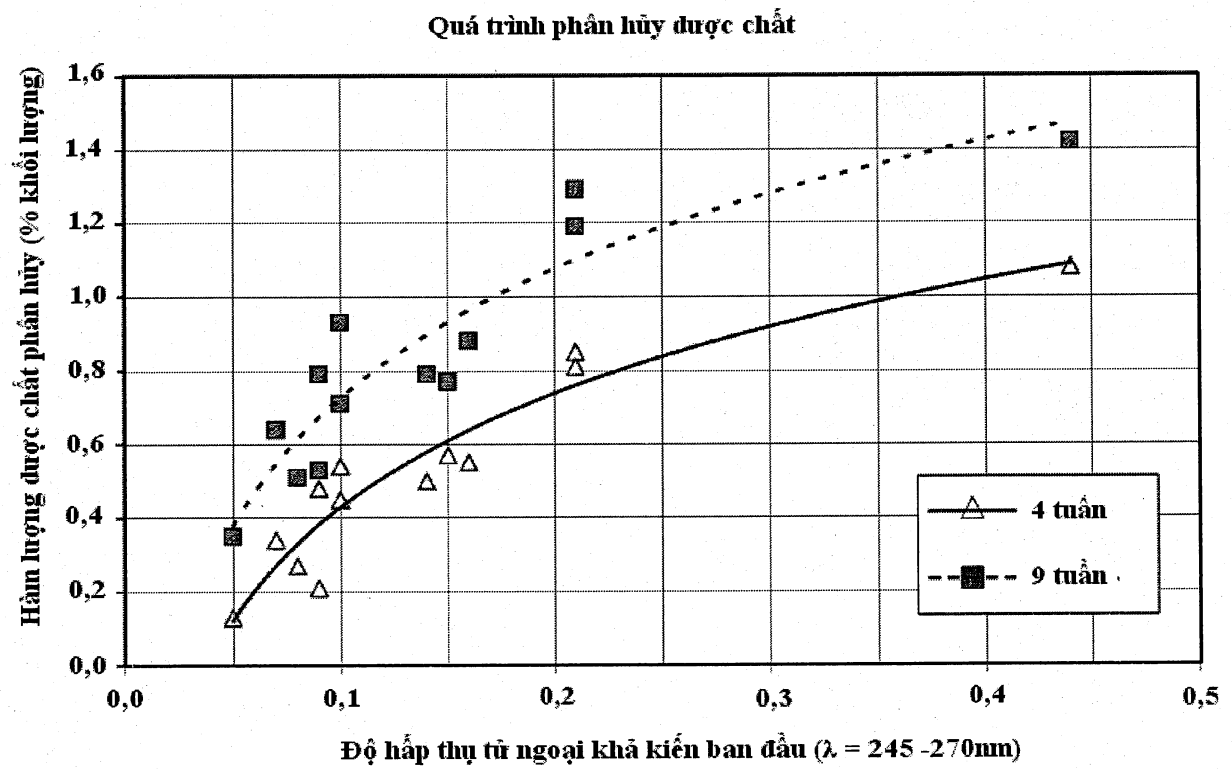


Fig.4

**Fig.5**

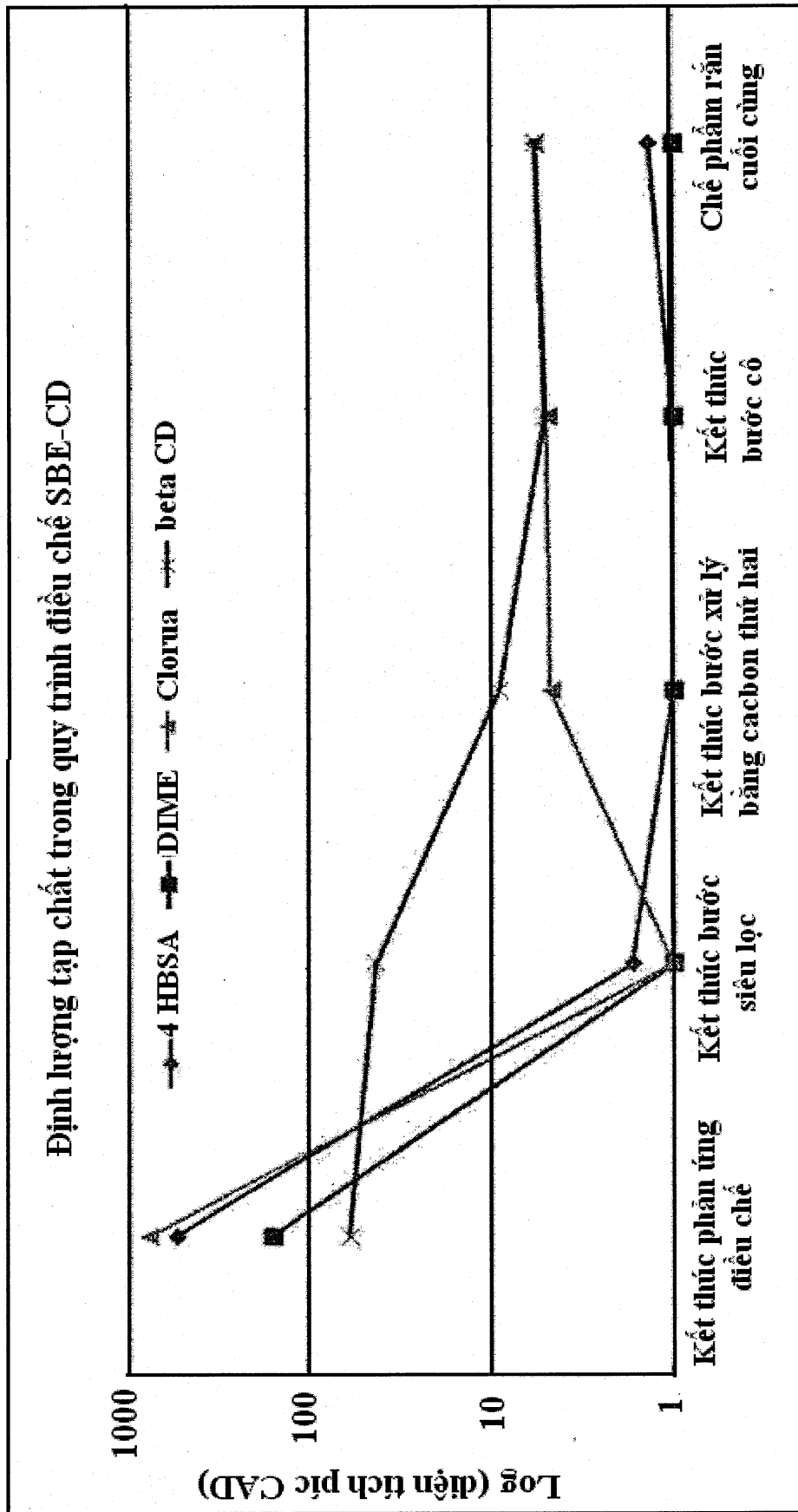
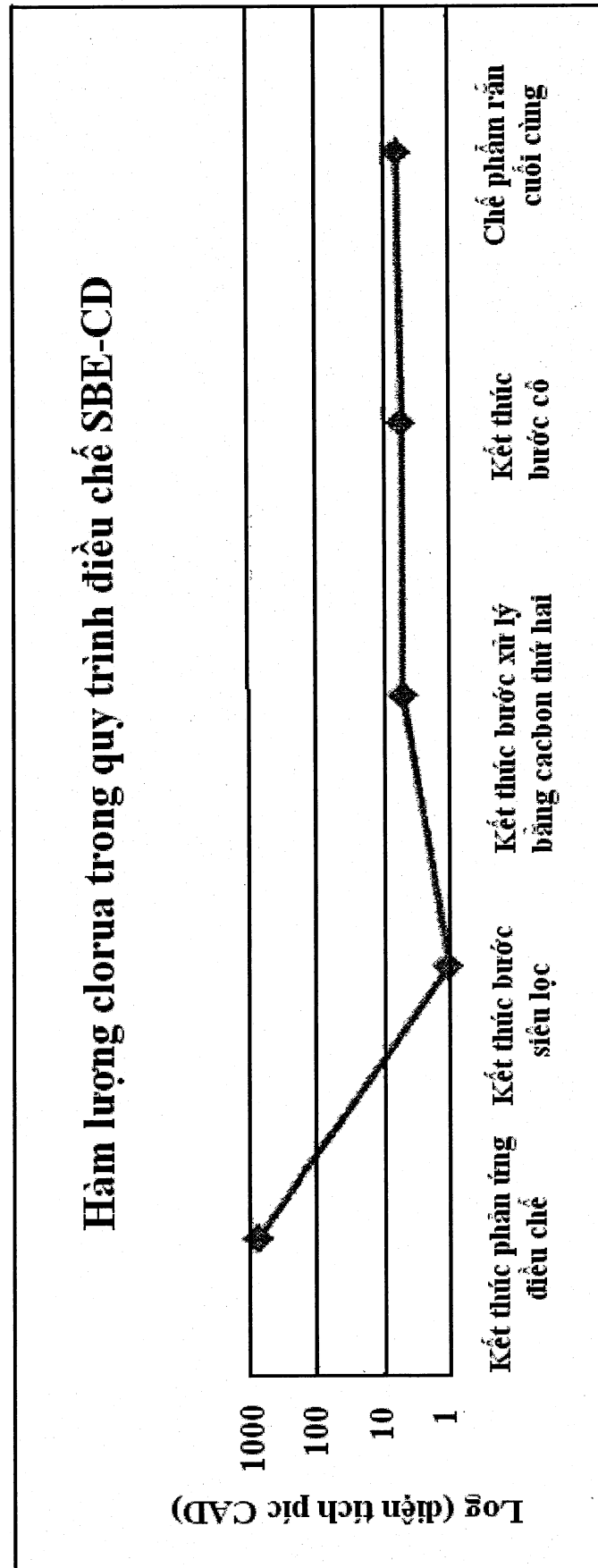


Fig.6

**Fig.7**

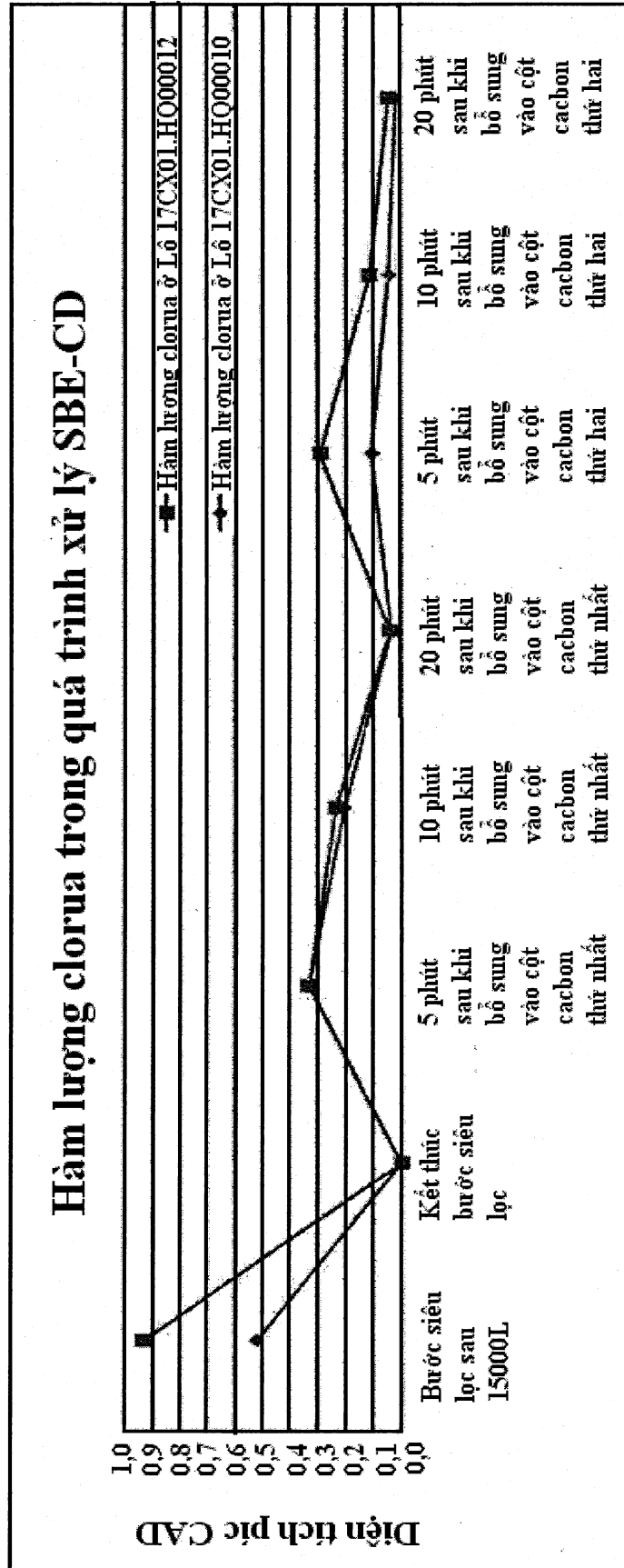


Fig.8

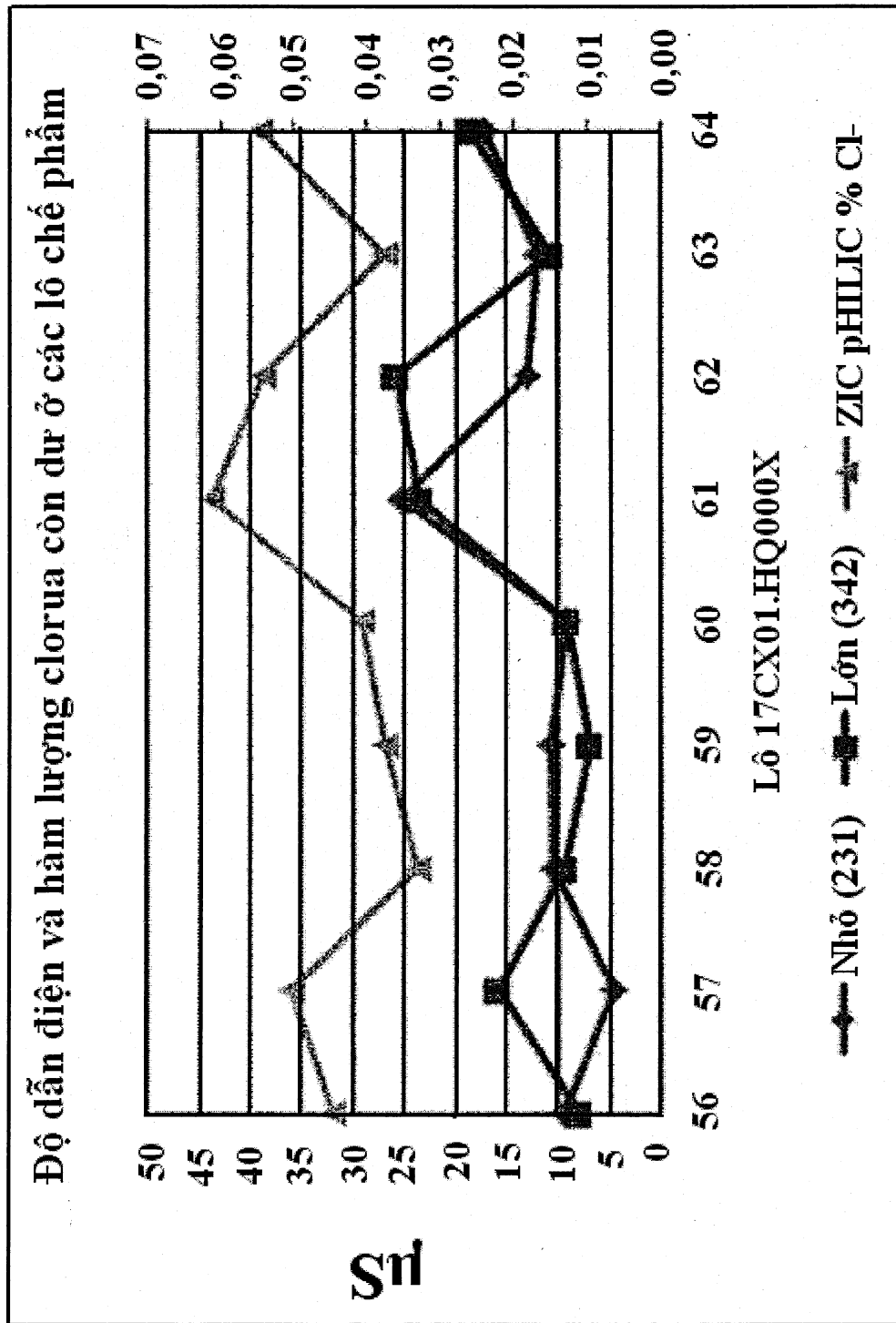


Fig.9

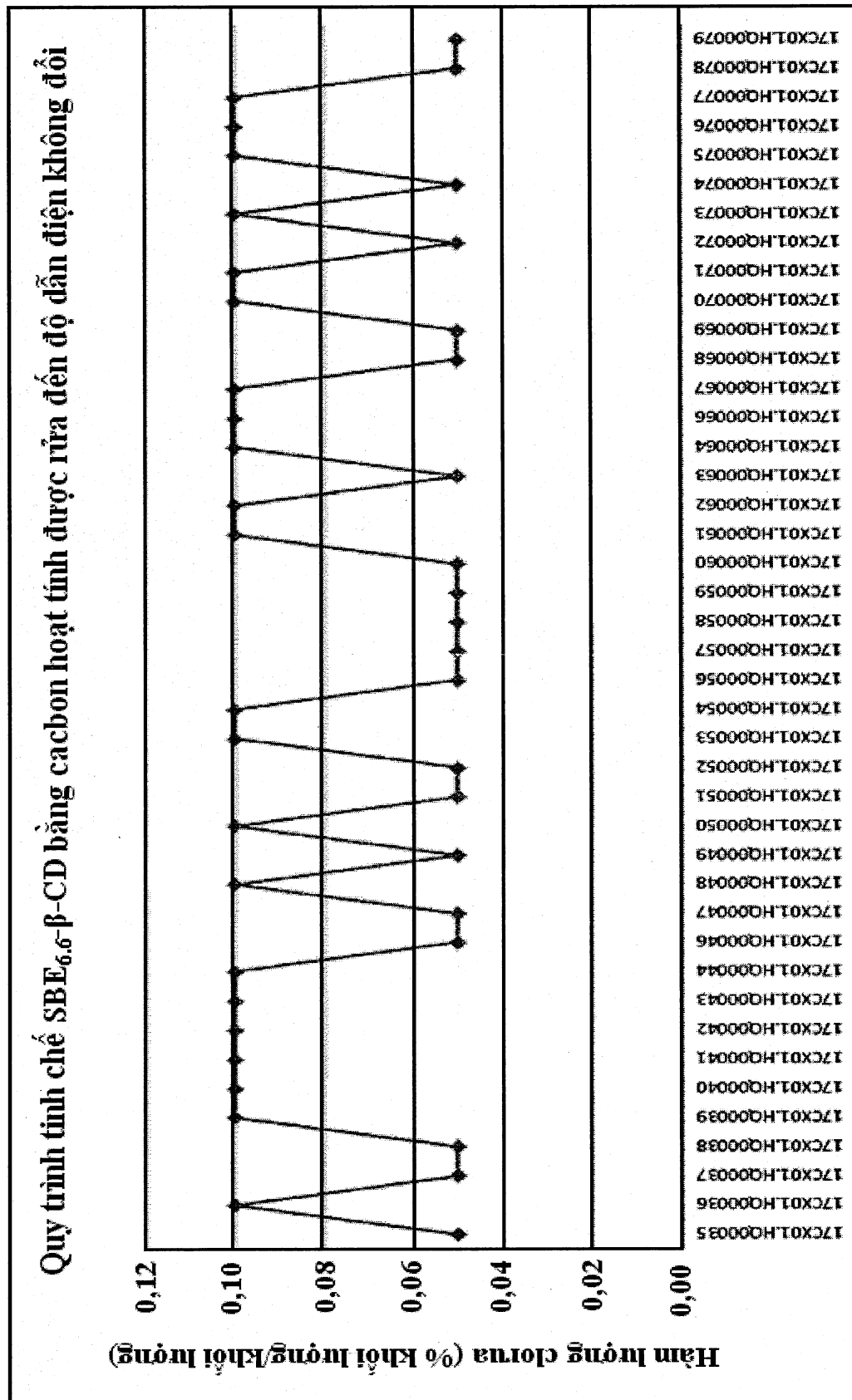


Fig.10

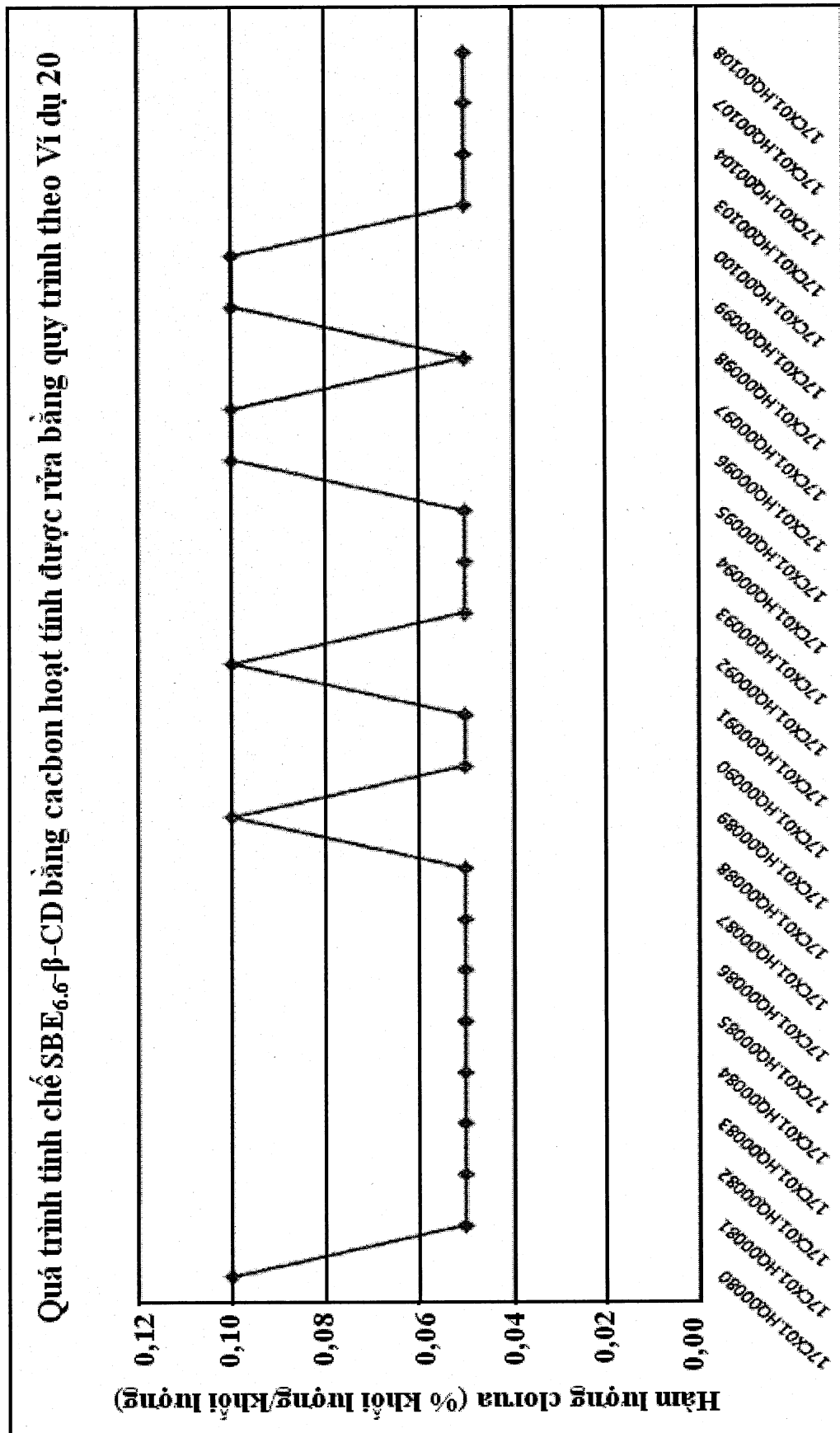


Fig.11

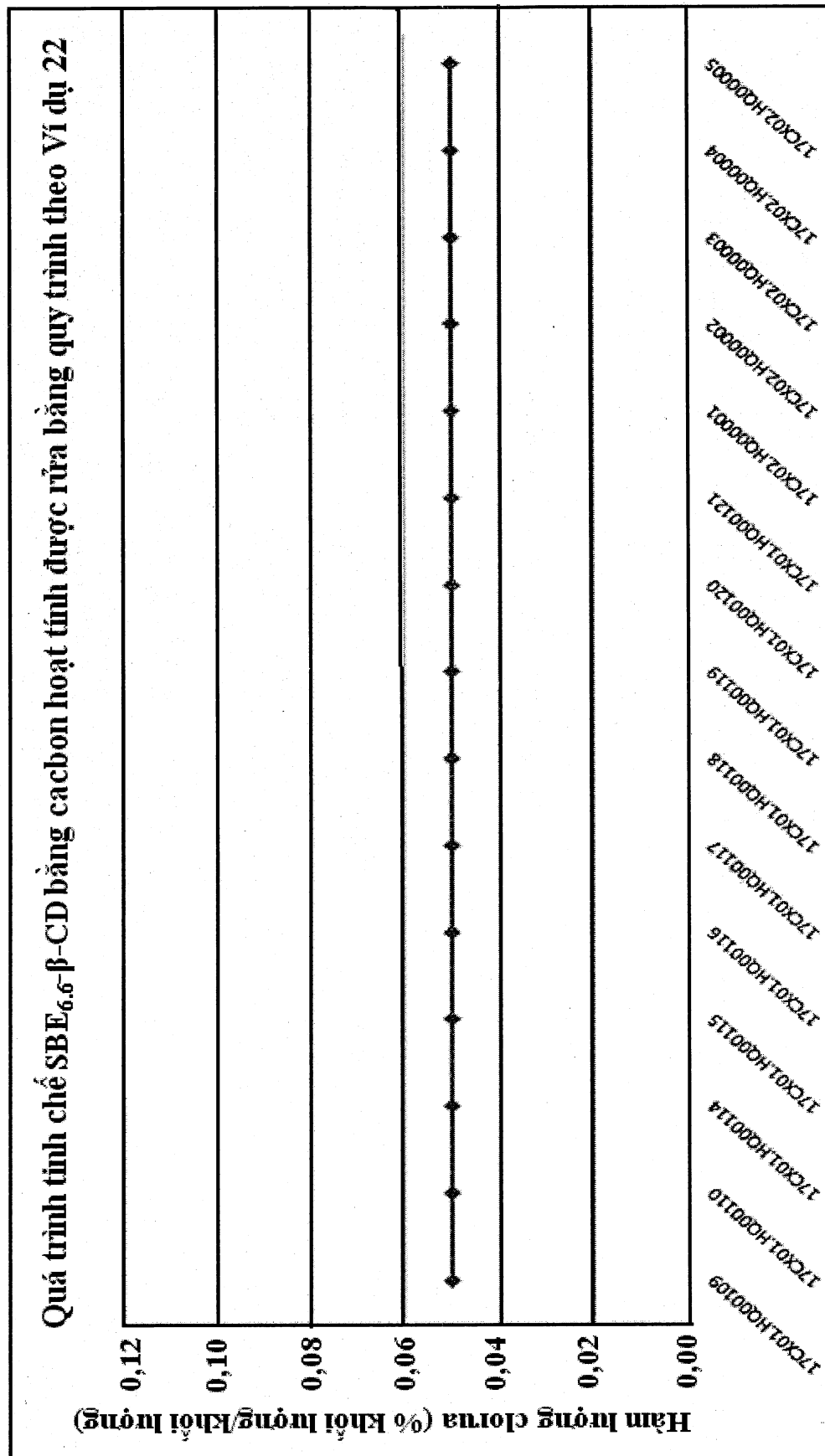


Fig.12