



(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)



1-0028046

(51)<sup>7</sup> C07D 473/04; A61K 31/522; A61P 3/10 (13) B

(21) 1-2008-02918

(22) 30/04/2007

(86) PCT/EP2007/054201 30/04/2007

(87) WO2007/128721 15/11/2007

(30) 06009202.0 04/05/2006 EP

(45) 25/04/2021 397

(43) 27/07/2009 256A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

(72) SIEGER, Peter (DE); KEMMER, Dirk (DE); KOHLBAUER, Peter (DE); NICOLA, Thomas (DE); RENZ, Martin (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) THUỐC CHỨA HỢP CHẤT 1-[(4-METYL-QUINAZOLIN-2-YL)-METYL]-3-METYL-7-(2-BUTYN-1-YL)-8-(3-(R)-AMINO-PIPERIDIN-1-YL)-XANTHIN Ở DẠNG ĐA HÌNH A HOẶC DẠNG ĐA HÌNH B KHAN VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ THUỐC NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở các dạng biến thể tinh thể đa hình, phương pháp điều chế chúng và phương pháp bào chế thuốc sử dụng chúng. Cụ thể, sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A hoặc dạng đa hình B khan, và phương pháp bào chế thuốc bằng cách kết hợp hợp chất ở dạng đa hình A khan hoặc dạng đa hình B khan.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế mô tả chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (DPP-IV) ở các dạng biến thể tinh thể đa hình, phương pháp điều chế chúng và việc sử dụng chúng để bào chế thuốc. Cụ thể, sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A hoặc dạng đa hình B khan, phương pháp điều chế hợp chất này ở dạng đa hình B khan và phương pháp bào chế thuốc bằng cách kết hợp hợp chất ở dạng đa hình A khan.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Enzym DPP-IV (dipeptidyl peptidaza IV) còn được gọi là CD26, là một serin proteaza có tác dụng thúc đẩy sự phân cắt dipeptit trong protein chứa nhóm prolin hoặc alanin ở đầu tận cùng N. Bằng cách đó, chất ức chế DPP-IV ảnh hưởng tới mức peptit có hoạt tính sinh học trong huyết tương kể cả peptit GLP-1. Các hợp chất thuộc loại này là hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính DPP-IV gia tăng hoặc bệnh mà có thể được phòng ngừa hoặc làm thuyên giảm bằng cách làm giảm hoạt tính DPP-IV, cụ thể là bệnh đái tháo đường typ I hoặc typ II, tiền đái tháo đường hoặc tình trạng dung nạp glucoza suy giảm.

Công bố đơn quốc tế số WO 2004/018468 mô tả chất ức chế DPP-IV với các đặc tính dược lý có giá trị. Một ví dụ về các chất ức chế được mô tả trong đó là 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin.

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

Mục đích của sáng chế là khắc phục các thiếu sót của giải pháp kỹ thuật đã biết và đáp ứng nhu cầu trong lĩnh vực này.

Trong lĩnh vực của sáng chế, đã phát hiện ra rằng 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin có thể tồn tại

ở các dạng biến thể tinh thể đa hình khác nhau và rằng hợp chất được điều chế theo tài liệu WO 2004/018468 có mặt ở nhiệt độ môi trường dưới dạng hỗn hợp của hai chất đa hình đối ảnh. Nhiệt độ mà tại đó hai chất đa hình chuyển hóa lẫn nhau là  $25\pm 15^{\circ}\text{C}$  (xem Fig. 1 và Fig. 2).

Sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất 1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A khan, trong đó thuốc này chứa 0,1% đến 0,5%, hoặc 0,5% đến 1,5%, hoặc 1% đến 3% hợp chất ở dạng đa hình A khan cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ, trong đó hợp chất ở dạng đa hình A khan được đặc trưng ở chỗ nó nóng chảy ở  $206\pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Sáng chế đề cập cũng đến thuốc chứa hợp chất 1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình B khan, trong đó thuốc này chứa 0,1% đến 0,5%, hoặc 0,5% đến 1,5%, hoặc 1% đến 3% hợp chất ở dạng đa hình B khan cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ, trong đó hợp chất ở dạng đa hình B khan được đặc trưng ở chỗ ở nhiệt độ  $10-40^{\circ}\text{C}$  nó chuyển đổi thuận nghịch thành hợp chất ở dạng đa hình A.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất 1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình B khan, trong đó hợp chất ở dạng đa hình B được điều chế bằng cách:

(a) hoà tan hợp chất 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và hồi lưu và tùy ý lọc hỗn hợp này,

(b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng để kết tinh ở nhiệt độ dưới  $10^{\circ}\text{C}$ ,

(c) pha loãng bằng dung môi như ete tert.-butylmethyl,

(d) lọc hút hỗn hợp dung môi và

(e) làm khô hợp chất ở dạng đa hình ở nhiệt độ dưới  $10^{\circ}\text{C}$  trong chân không;

hoặc bằng cách làm mát hợp chất ở dạng đa hình A hoặc hỗn hợp các hợp chất ở dạng đa hình A và B đến nhiệt độ  $<10^{\circ}\text{C}$ .

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế thuốc, bao gồm bước kết hợp hợp chất ở dạng đa hình A khan, trong đó hợp chất ở dạng đa hình A khan được điều chế bằng cách:

(a) hồi lưu hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và tùy ý lọc hỗn hợp này,

(b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng đến khi bắt đầu kết tinh,

(c) pha loãng bằng dung môi,

(d) lọc hút hỗn hợp dung môi và

(e) làm khô hợp chất ở dạng đa hình A ở 45°C trong chân không;

hoặc bằng cách đun nóng hợp chất ở dạng đa hình B hoặc hỗn hợp các hợp chất ở dạng đa hình A và B đến nhiệt độ >40°C

và một hoặc nhiều chất mang trợ.

Một số khía cạnh hoặc phương án khác của sáng chế được đưa ra trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 thể hiện biểu đồ phân tích nhiệt của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A/B khan.

Fig. 2 thể hiện giản đồ DSC chu kỳ của giai đoạn chuyển pha đối ảnh.

Fig. 3 thể hiện giản đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A khan.

Fig. 4 thể hiện giản đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình B khan.

Fig. 5 thể hiện giản đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình C.

Fig. 6 thể hiện biểu đồ phân tích nhiệt của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình C.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Dạng tinh khiết ở nhiệt độ cao (hợp chất ở dạng đa hình A) có thể thu được bằng cách gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ trên 40°C, nóng chảy ở nhiệt độ 206±3°C. Trên giản đồ bột tia X (xem Fig. 3), dạng này thể hiện các phản xạ đặc trưng ở các giá trị d sau đây: 11,59Å, 7,60Å, 7,15Å, 3,86Å, 3,54Å và 3,47Å (cũng xem Bảng 1 và Bảng 2).

Hợp chất ở dạng đa hình A khan có thể được điều chế bằng cách:

- (a) hồi lưu 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và tùy ý lọc hỗn hợp,
- (b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng cho tới khi sự kết tinh bắt đầu,
- (c) pha loãng bằng dung môi như ete tert-butylmetyl,
- (d) lọc hút hỗn hợp dung môi, và
- (e) làm khô hợp chất ở dạng đa hình A ở nhiệt độ 45°C trong chân không.

Dạng ở nhiệt độ thấp (hợp chất ở dạng đa hình B) thu được bằng cách làm mát đến nhiệt độ dưới 10°C. Trên giản đồ bột tia X (xem Fig. 4), dạng này thể hiện các phản xạ đặc trưng ở các giá trị d sau đây: 11,25Å, 9,32Å, 7,46Å, 6,98Å và 3,77Å (cũng xem Bảng 3 và Bảng 4).

Hợp chất ở dạng đa hình B khan có thể được điều chế bằng cách:

- (a) hòa tan 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và hồi lưu và tùy ý lọc hỗn hợp,
- (b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng để kết tinh tới nhiệt độ dưới 10°C,
- (c) pha loãng bằng dung môi như ete tert-butylmetyl,
- (d) lọc hút hỗn hợp dung môi, và
- (e) làm khô chất đa hình ở nhiệt độ dưới 10°C trong chân không.

Hợp chất ở dạng đa hình khác (hợp chất ở dạng đa hình C) thể hiện các phản xạ đặc trưng trên giản đồ bột tia X (xem Fig. 5) ở các giá trị  $d$  sau đây: 12,90Å, 11,10Å, 6,44Å, 3,93Å và 3,74Å (cũng xem Bảng 5).

Hợp chất ở dạng đa hình C thu được khi:

- (a) 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin được hòa tan trong metanol và hồi lưu và tùy ý lọc với sự có mặt của than hoạt tính,
- (b) dung dịch trong metanol được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C,
- (c) dung môi như ete tert-butylmetyl hoặc ete diisopropyl được thêm vào,
- (d) đầu tiên, toàn bộ huyền phù thu được được làm mát từ từ xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C và sau đó tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C,
- (e) tinh thể tạo ra được lọc hút và rửa lần nữa bằng ete tert-butylmetyl hoặc ete diisopropyl, và
- (f) tinh thể thu được theo cách như vậy được làm khô ở nhiệt độ 70°C trong máy sấy chân không.

Hợp chất ở dạng đa hình khác (hợp chất ở dạng đa hình D) nóng chảy ở nhiệt độ  $150\pm 3^\circ\text{C}$ . Chất đa hình này được tạo thành khi hợp chất ở dạng đa hình C được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 100°C hoặc được làm khô ở nhiệt độ này.

Cuối cùng là hợp chất ở dạng đa hình E nóng chảy ở nhiệt độ  $175\pm 3^\circ$ . Hợp chất ở dạng đa hình E được tạo thành khi hợp chất ở dạng đa hình D được làm nóng chảy. Khi gia nhiệt tiếp, hợp chất ở dạng đa hình E kết tinh ra khỏi phần nóng chảy.

Các chất đa hình thu được theo cách như vậy có thể được sử dụng theo cùng một cách dưới dạng hỗn hợp của hai hợp chất ở dạng đa hình A và B được mô tả trong tài liệu WO 2004/018468 để bào chế được phẩm thích hợp để điều trị bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ I và typ II, tiền đái tháo đường hoặc tình trạng dung nạp glucoza suy giảm, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh béo phì hoặc bệnh loãng xương do canxitonin gây ra, cũng như để điều trị bệnh nhân đã được dị ghép. Ngoài một hoặc nhiều chất mang trợ, các thuốc này chứa một hoặc nhiều chất đa hình trong

số các hợp chất ở dạng đa hình A, B hoặc C với lượng ít nhất nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5%, tốt hơn là ít nhất nằm trong khoảng từ 0,5% đến 1,5% và đặc biệt tốt hơn nếu ít nhất nằm trong khoảng từ 1% đến 3%.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dự định để minh họa sáng chế một cách chi tiết hơn.

#### Ví dụ 1

Kết tinh hợp chất ở dạng đa hình A

1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)-methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin thô được hồi lưu 5 lần bằng etanol tuyệt đối và dung dịch nóng được lọc hoàn toàn qua than hoạt tính. Sau khi dịch lọc được làm nguội đến 20°C và sự kết tinh bắt đầu, dung dịch được pha loãng đến thể tích gấp đôi bằng ete tert-butylmethyl. Sau đó, huyền phù được làm lạnh đến 2°C, khuấy trong 2 giờ, lọc hút và làm khô trong máy sấy chân không ở 45°C.

Hợp chất ở dạng đa hình A nóng chảy ở nhiệt độ 206±3°C. Trên giản đồ DSC, một tín hiệu thu nhiệt nhẹ khác có thể được nhận ra ở khoảng 25°C. Đó là sự chuyển pha rắn-rắn thuận nghịch hoàn toàn giữa hai biến thể tinh thể đối hình A và B. Dạng A là biến thể ổn định nhiệt động học ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển pha này, trong khi đó dạng B là biến thể ổn định nhiệt động học ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ chuyển pha này.

Fig. 2 thể hiện giản đồ DSC chu kỳ, trong đó nhiệt độ chuyển pha nằm trong khoảng từ -40°C đến 120°C và ngược lại được chạy tổng cộng 3 chu kỳ. Trong lúc gia nhiệt, sự chuyển pha được quan sát thấy dưới dạng tín hiệu thu nhiệt và tương ứng, trong lúc làm nguội, nó được quan sát thấy dưới dạng tín hiệu tỏa nhiệt. Trong chu kỳ gia nhiệt đầu tiên, sự chuyển pha cũng được quan sát thấy dưới dạng tín hiệu thu nhiệt kép hoặc dưới dạng tín hiệu rất rộng, trong lúc đó trong tất cả các chu kỳ khác, tín hiệu xuất hiện dưới dạng tín hiệu thu nhiệt hoặc tỏa nhiệt rất mạnh, phụ thuộc vào việc gia nhiệt hay làm nguội xảy ra.

Bảng 1: Tia X được đánh dấu phản xạ tới  $30^\circ 2\theta$  với cường độ (chuẩn hóa) đối với hợp chất ở dạng đa hình A khan

| $2\theta$<br>[°] | Cường độ<br>$I/I_0$ [%] | $d_{hkl}$<br>[Å] | Đánh dấu |   |   | $d_{exp-calc}$<br>[Å] |
|------------------|-------------------------|------------------|----------|---|---|-----------------------|
|                  |                         |                  | h        | k | l |                       |
| 5,56             | 1                       | 15,89            | 1        | 0 | 0 | -0,008                |
| 7,18             | 32                      | 12,31            | 0        | 1 | 1 | 0,005                 |
| 7,62             | 100                     | 11,59            | 1        | 1 | 0 | 0,007                 |
| 8,49             | 20                      | 10,41            | -1       | 1 | 1 | 0,002                 |
| 9,91             | 24                      | 8,92             | 0        | 0 | 2 | 0,003                 |
| 10,41            | 18                      | 8,49             | 0        | 2 | 0 | 0,024                 |
| 11,18            | 24                      | 7,91             | 2        | 0 | 0 | 0,038                 |
| 11,63            | 41                      | 7,60             | -1       | 1 | 2 | 0,003                 |
| 12,37            | 59                      | 7,15             | -1       | 2 | 1 | -0,003                |
| 13,19            | 6                       | 6,71             | 1        | 2 | 1 | -0,014                |
| 13,45            | 3                       | 6,58             | -2       | 0 | 2 | 0,007                 |
| 14,05            | 6                       | 6,30             | 2        | 1 | 1 | 0,011                 |
| 14,38            | 6                       | 6,16             | 0        | 2 | 2 | 0,003                 |
| 14,71            | 10                      | 6,02             | -1       | 2 | 2 | -0,008                |
| 15,26            | 13                      | 5,80             | 2        | 2 | 0 | 0,001                 |
| 15,76            | 10                      | 5,62             | -1       | 1 | 3 | 0,008                 |
| 16,09            | 1                       | 5,51             | 1        | 2 | 2 | -0,010                |
| 16,32            | 1                       | 5,43             | 2        | 0 | 2 | 0,035                 |
| 16,69            | 4                       | 5,31             | 2        | 2 | 1 | -0,007                |
| 17,03            | 3                       | 5,20             | -1       | 3 | 1 | 0,026                 |
| 17,63            | 6                       | 5,03             | 1        | 3 | 1 | 0,006                 |
| 18,17            | 5                       | 4,88             | -1       | 2 | 3 | -0,004                |
| 18,78            | 7                       | 4,72             | -1       | 3 | 2 | -0,014                |
| 19,30            | 1                       | 4,60             | -2       | 3 | 1 | -0,019                |
| 19,61            | 2                       | 4,52             | -3       | 2 | 1 | 0,036                 |
| 19,86            | 20                      | 4,47             | -2       | 2 | 3 | 0,040                 |
| 20,29            | 10                      | 4,37             | 2        | 0 | 3 | 0,019                 |
| 20,57            | 4                       | 4,31             | 0        | 1 | 4 | 0,006                 |
| 21,12            | 1                       | 4,20             | 3        | 0 | 2 | 0,048                 |

|       |    |      |    |   |   |        |
|-------|----|------|----|---|---|--------|
| 21,57 | 12 | 4,12 | -2 | 1 | 4 | 0,028  |
| 22,46 | 10 | 3,96 | 1  | 4 | 1 | 0,035  |
| 23,03 | 35 | 3,86 | 4  | 1 | 0 | 0,022  |
| 23,39 | 21 | 3,80 | -1 | 4 | 2 | 0,019  |
| 24,08 | 2  | 3,69 | -3 | 1 | 4 | -0,006 |
| 24,51 | 1  | 3,63 | -4 | 0 | 3 | 0,036  |
| 24,91 | 10 | 3,57 | -2 | 4 | 2 | 0,003  |
| 25,14 | 39 | 3,54 | 3  | 1 | 3 | 0,043  |
| 25,69 | 36 | 3,47 | -3 | 3 | 3 | 0,041  |
| 26,68 | 3  | 3,34 | 0  | 5 | 1 | 0,035  |
| 26,90 | 2  | 3,31 | 3  | 4 | 0 | 0,027  |
| 27,10 | 2  | 3,29 | 0  | 2 | 5 | 0,030  |
| 27,42 | 3  | 3,25 | 4  | 3 | 0 | 0,006  |
| 28,19 | 2  | 3,16 | -1 | 5 | 2 | -0,035 |
| 28,54 | 2  | 3,12 | 3  | 0 | 4 | 0,047  |
| 28,94 | 11 | 3,08 | 0  | 4 | 4 | -0,036 |
| 29,18 | 5  | 3,06 | -4 | 3 | 3 | 0,017  |
| 29,50 | 4  | 3,03 | -1 | 0 | 6 | 0,041  |
| 30,18 | 7  | 2,96 | -1 | 5 | 3 | -0,042 |

Bảng 2: Ô mạng của dạng A khan

| Tính đối xứng:   | đơn tà                 |
|------------------|------------------------|
| Nhóm không gian  | P                      |
| a:               | 16,16(2)Å              |
| b:               | 17,02(1)Å              |
| c:               | 18,18(2)Å              |
| $\beta$ :        | 100,95(6) $^{\circ}$   |
| Thể tích ô mạng: | 4907(11)Å <sup>3</sup> |

Ví dụ 2: Kết tinh hợp chất ở dạng đa hình B

Hợp chất ở dạng đa hình B thu được bằng cách làm lạnh dạng A được tạo ra trong Ví dụ 1 đến nhiệt độ dưới 10°C.

Bảng 3: Phản xạ tia X được đánh dấu tới  $30^\circ 2\Theta$  với cường độ (chuẩn hóa) đối với hợp chất ở dạng đa hình B khan

| $2\Theta$<br>[°] | Cường độ<br>$I/I_0$ [%] | $d_{hkl}$<br>[Å] | Đánh dấu |   |   | $d_{exp-calc}$<br>[Å] |
|------------------|-------------------------|------------------|----------|---|---|-----------------------|
|                  |                         |                  | h        | k | l |                       |
| 5,82             | 3                       | 15,17            | 1        | 0 | 0 | -0,007                |
| 7,04             | 33                      | 12,55            | 0        | 1 | 1 | 0,001                 |
| 7,82             | 100                     | 11,3             | 1        | 1 | 0 | -0,004                |
| 8,84             | 11                      | 10               | -1       | 1 | 1 | 0,001                 |
| 9,44             | 40                      | 9,36             | 1        | 1 | 1 | 0,011                 |
| 10,62            | 14                      | 8,32             | -1       | 0 | 2 | 0,013                 |
| 10,79            | 24                      | 8,19             | 0        | 1 | 2 | -0,005                |
| 11,82            | 39                      | 7,48             | -1       | 1 | 2 | -0,003                |
| 12,64            | 53                      | 7                | -1       | 2 | 1 | -0,009                |
| 13,07            | 11                      | 6,77             | 1        | 2 | 1 | -0,006                |
| 13,24            | 6                       | 6,68             | -2       | 1 | 1 | 0,004                 |
| 14,04            | 16                      | 6,3              | 2        | 1 | 1 | 0,003                 |
| 15,23            | 17                      | 5,81             | -2       | 1 | 2 | 0,003                 |
| 15,70            | 22                      | 5,64             | 2        | 2 | 0 | 0,016                 |
| 16,38            | 2                       | 5,41             | 0        | 3 | 1 | -0,010                |
| 16,73            | 6                       | 5,3              | 2        | 2 | 1 | 0,008                 |
| 17,67            | 8                       | 5,02             | 0        | 2 | 3 | 0,014                 |
| 18,16            | 3                       | 4,88             | -1       | 2 | 3 | 0,005                 |
| 18,33            | 9                       | 4,84             | 3        | 1 | 0 | 0,016                 |
| 18,48            | 10                      | 4,8              | -3       | 1 | 1 | -0,003                |
| 18,97            | 15                      | 4,68             | 0        | 0 | 4 | -0,001                |
| 19,56            | 6                       | 4,54             | 1        | 3 | 2 | 0,013                 |
| 20,00            | 17                      | 4,44             | 2        | 1 | 3 | 0,000                 |
| 20,42            | 9                       | 4,35             | 1        | 0 | 4 | 0,009                 |
| 20,76            | 4                       | 4,27             | 3        | 0 | 2 | -0,014                |
| 20,97            | 4                       | 4,23             | 0        | 4 | 0 | 0,010                 |
| 21,07            | 5                       | 4,21             | 1        | 1 | 4 | -0,009                |
| 21,22            | 12                      | 4,18             | 0        | 3 | 3 | 0,001                 |
| 21,40            | 7                       | 4,15             | 3        | 2 | 1 | 0,004                 |

|       |    |      |    |   |   |        |
|-------|----|------|----|---|---|--------|
| 21,66 | 4  | 4,1  | -1 | 3 | 3 | 0,018  |
| 21,98 | 7  | 4,04 | 2  | 2 | 3 | -0,003 |
| 22,16 | 10 | 4,01 | -3 | 1 | 3 | 0,008  |
| 22,97 | 3  | 3,87 | 1  | 2 | 4 | -0,006 |
| 23,58 | 43 | 3,77 | -2 | 3 | 3 | -0,003 |
| 23,78 | 15 | 3,74 | -2 | 2 | 4 | -0,004 |
| 24,05 | 6  | 3,7  | 4  | 1 | 0 | -0,002 |
| 24,29 | 8  | 3,66 | -2 | 4 | 1 | -0,008 |
| 24,46 | 5  | 3,64 | 3  | 3 | 1 | 0,018  |
| 24,71 | 7  | 3,6  | 0  | 3 | 4 | 0,001  |
| 24,96 | 23 | 3,56 | 2  | 3 | 3 | -0,001 |
| 25,45 | 12 | 3,5  | -2 | 4 | 2 | -0,010 |
| 25,75 | 35 | 3,46 | 4  | 2 | 0 | 0,011  |
| 25,99 | 4  | 3,43 | 3  | 2 | 3 | 0,014  |
| 26,15 | 6  | 3,41 | 3  | 3 | 2 | 0,010  |
| 26,57 | 12 | 3,35 | -2 | 3 | 4 | -0,001 |
| 26,82 | 4  | 3,32 | -3 | 2 | 4 | 0,011  |
| 27,20 | 6  | 3,28 | 1  | 2 | 5 | -0,010 |
| 27,43 | 4  | 3,25 | -2 | 4 | 3 | -0,003 |
| 27,60 | 3  | 3,23 | -2 | 2 | 5 | -0,005 |
| 28,19 | 4  | 3,16 | 3  | 4 | 1 | 0,010  |
| 28,40 | 15 | 3,14 | 0  | 4 | 4 | -0,013 |
| 28,64 | 12 | 3,11 | 0  | 0 | 6 | 0,016  |
| 29,18 | 6  | 3,06 | -4 | 3 | 2 | 0,004  |
| 29,42 | 2  | 3,03 | 1  | 4 | 4 | 0,002  |
| 29,99 | 10 | 2,98 | 0  | 5 | 3 | -0,008 |
| 30,77 | 3  | 2,9  | -4 | 3 | 3 | 0,018  |

Bảng 4: Ô mạng của dạng B khan

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| Tính đối xứng:  | đơn tà                   |
| Nhóm không gian | P2 <sub>1</sub> /c (#14) |
| a:              | 15,23(1)Å                |
| b:              | 16,94(1)Å                |

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| c:               | 18,79(1)Å             |
| $\beta$ :        | 95,6(2) $^\circ$      |
| Thể tích ô mạng: | 4823(3)Å <sup>3</sup> |

Ví dụ 3: Kết tinh hợp chất ở dạng đa hình C

1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin thô (26kg) được hồi lưu cùng với 157 lít metanol, kết hợp với 1,3kg than hoạt tính và sau 30 phút khuấy trộn, hỗn hợp được lọc và rửa bằng 26 lít metanol. 122 lít metanol được chưng cất ra khỏi dịch lọc, sau đó phần còn lại được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 55°C. 52 lít ete tert-butylmetyl được thêm vào phần còn lại trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 60 phút nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 55°C. Sự kết tinh xảy ra trong thời gian này. 78 lít ete tert-butylmetyl nữa được thêm vào huyền phù trong 30 phút và sau đó hỗn hợp được khuấy lần nữa trong 60 phút nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 55°C. Hỗn hợp này được pha loãng tới gấp 4 lần thể tích. Huyền phù được làm nguội từ từ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C, và được khuấy trộn qua đêm ở nhiệt độ này. Sau khi huyền phù được làm lạnh tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, tinh thể được lọc hút, rửa bằng 2 ml ete tert-butylmetyl và làm khô ở 70°C trong máy sấy chân không.

Bảng 5: Phản xạ tia X tới 30° 2 $\Theta$  với cường độ (chuẩn hóa) đối với hợp chất ở dạng đa hình C khan

| 2 $\Theta$<br>[ $^\circ$ ] | $d_{hkl}$<br>[Å] | Cường<br>độ<br>$I/I_0$<br>[%] |
|----------------------------|------------------|-------------------------------|
| 3,38                       | 26,16            | 4                             |
| 6,85                       | 12,90            | 100                           |
| 7,18                       | 12,31            | 11                            |
| 7,52                       | 11,74            | 14                            |
| 7,96                       | 11,10            | 36                            |
| 9,80                       | 9,02             | 3                             |
| 11,11                      | 7,96             | 2                             |

| 2 $\Theta$<br>[ $^\circ$ ] | $d_{hkl}$<br>[Å] | Cường<br>độ<br>$I/I_0$ [%] |
|----------------------------|------------------|----------------------------|
| 14,38                      | 6,16             | 17                         |
| 14,74                      | 6,01             | 11                         |
| 14,95                      | 5,92             | 10                         |
| 15,63                      | 5,66             | 6                          |
| 16,28                      | 5,44             | 5                          |
| 17,81                      | 4,98             | 10                         |
| 18,33                      | 4,83             | 6                          |

| 2 $\Theta$<br>[ $^\circ$ ] | $d_{hkl}$<br>[Å] | Cường<br>độ<br>$I/I_0$ [%] |
|----------------------------|------------------|----------------------------|
| 21,96                      | 4,05             | 4                          |
| 22,59                      | 3,93             | 26                         |
| 23,76                      | 3,74             | 29                         |
| 24,68                      | 3,60             | 6                          |
| 25,01                      | 3,56             | 7                          |
| 25,57                      | 3,48             | 4                          |
| 25,96                      | 3,43             | 4                          |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 11,58 | 7,64 | 3  |
| 12,30 | 7,19 | 5  |
| 13,30 | 6,65 | 16 |
| 13,75 | 6,44 | 26 |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 18,75 | 4,73 | 15 |
| 20,51 | 4,33 | 8  |
| 20,77 | 4,27 | 8  |
| 21,47 | 4,14 | 3  |

|       |      |    |
|-------|------|----|
| 26,93 | 3,31 | 18 |
| 27,22 | 3,27 | 13 |
| 27,92 | 3,19 | 10 |

#### Ví dụ 4: Kết tinh hợp chất ở dạng đa hình D

Hợp chất ở dạng đa hình D thu được khi hợp chất ở dạng đa hình C được tạo ra từ Ví dụ 3 được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 100°C hoặc được làm khô ở nhiệt độ này.

#### Ví dụ 5: Kết tinh hợp chất ở dạng đa hình E

Hợp chất ở dạng đa hình E khan thu được nếu hợp chất ở dạng đa hình D được làm nóng chảy. Khi tiếp tục gia nhiệt, hợp chất ở dạng đa hình E kết tinh ra khỏi khối nóng chảy.

Trên giản đồ DSC của dạng C, có thể thu được toàn bộ khoảng tín hiệu. Tín hiệu mạnh nhất là điểm nóng chảy của dạng A khan ở nhiệt độ khoảng 206°C mà được tạo ra trong thử nghiệm DSC. Trước điểm nóng chảy, có thể thu được một số tín hiệu thu nhiệt và tỏa nhiệt. Do đó, ví dụ, tín hiệu thu nhiệt rất rộng và yếu có thể được quan sát thấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 100°C, liên quan tới sự hao hụt khối lượng chủ yếu trong phép phân tích nhiệt trọng (TR: thermogravimetry). Thử nghiệm phối hợp TG/IR cho biết thông tin rằng chỉ có nước thoát ra khỏi mẫu trong khoảng nhiệt độ này.

Giản đồ bột tia X thu được khi giữ mẫu ở nhiệt độ 100°C thể hiện các phản xạ tia X khác nhau từ chất ban đầu, gợi ý rằng dạng C là pha hydrat với hệ số tỷ lệ lượng đầu đó trong vùng bán hydrat và monohydrat. Mẫu được kiểm soát nhiệt độ là biến thể D khan khác, chỉ ổn định trong các điều kiện khan. Dạng D nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 150°C. Biến thể tinh thể khan E khác kết tinh từ khối nóng chảy và khi được gia nhiệt thì tiếp tục nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 175°C. Cuối cùng, dạng A kết tinh từ khối nóng chảy của dạng E. Dạng E cũng là biến thể tinh thể giả ổn định xảy ra chỉ ở nhiệt độ cao.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

- Thuốc chứa hợp chất 1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A khan, trong đó thuốc này chứa 0,1% đến 0,5%, hoặc 0,5% đến 1,5%, hoặc 1% đến 3% hợp chất ở dạng đa hình A khan cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ, trong đó hợp chất ở dạng đa hình A khan được đặc trưng ở chỗ nó nóng chảy ở  $206\pm 3^{\circ}\text{C}$ .
- Thuốc theo điểm 1, trong đó hợp chất ở dạng đa hình A được đặc trưng ở chỗ trong giản đồ nhiễu xạ bột tia X nó có các phản xạ đặc trưng ở các giá trị d như sau: 11,59 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å và 3,47 Å, ngoài các phản xạ khác.
- Thuốc chứa hợp chất 1-[(4-methylquinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình B khan, trong đó thuốc này chứa 0,1% đến 0,5%, hoặc 0,5% đến 1,5%, hoặc 1% đến 3% hợp chất ở dạng đa hình B khan cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ, trong đó hợp chất ở dạng đa hình B khan được đặc trưng ở chỗ ở nhiệt độ 10 đến  $40^{\circ}\text{C}$  nó chuyển đổi thuận nghịch thành hợp chất ở dạng đa hình A theo điểm 1.
- Thuốc theo điểm 3, trong đó hợp chất ở dạng đa hình B được đặc trưng ở chỗ trong giản đồ nhiễu xạ bột tia X nó có các phản xạ đặc trưng ở các giá trị d như sau: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å và 3,77 Å, ngoài các phản xạ khác.
- Thuốc theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất ở dạng đa hình A đặc trưng bởi các ô mạng của nó:

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Tính đối xứng:   | đơn tà                 |
| nhóm không gian: | P                      |
| a:               | 16,16(2) Å             |
| b:               | 17,02(1) Å             |
| c:               | 18,18(2) Å             |
| $\beta$ :        | $100,95(6)^{\circ}$    |
| thể tích ô mạng: | $4907(11) \text{ Å}^3$ |

6. Thuốc theo điểm 3 hoặc 4, trong đó hợp chất ở dạng đa hình B đặc trưng bởi ô mạng của nó:

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Tính đối xứng:   | đơn tà                   |
| nhóm không gian: | P2 <sub>1</sub> /c (#14) |
| a:               | 15,23(1) Å               |
| b:               | 16,94(1) Å               |
| c:               | 18,79(1) Å               |
| $\beta$ :        | 95,6(2) °                |
| thể tích ô mạng: | 4823(3) Å <sup>3</sup>   |

7. Thuốc theo điểm 1, 2 hoặc 5, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng đa hình A chủ yếu như được thể hiện trong Fig. 3.

8. Thuốc theo điểm 3, 4 hoặc 6, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng đa hình B chủ yếu như được thể hiện trong Fig. 4.

9. Thuốc theo điểm 1, 2, 5 hoặc 7, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng đa hình A hầu như không chứa các phản xạ đặc trưng của hợp chất ở dạng đa hình B theo điểm 4.

10. Thuốc theo điểm 3, 4, 6 hoặc 8, trong đó giản đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất ở dạng đa hình B hầu như không chứa các phản xạ đặc trưng của hợp chất ở dạng đa hình A theo điểm 2.

11. Thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó thuốc này chứa 0,1% đến 0,5% hợp chất ở dạng đa hình A hoặc B cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ.

12. Thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó thuốc này chứa 0,5% đến 1,5% hợp chất ở dạng đa hình A hoặc B cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ.

13. Thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó thuốc này chứa 1% đến 3% hợp chất ở dạng đa hình A hoặc B cùng với một hoặc nhiều chất mang trợ.

14. Phương pháp bào chế thuốc theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ hợp chất ở dạng đa hình A hoặc B như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên được kết hợp với một hoặc nhiều chất mang trợ.

15. Phương pháp bào chế thuốc theo điểm 3, 4, 6, 8, 10, 11, 12 hoặc 13 bao gồm bước kết hợp hợp chất ở dạng đa hình B khan,

trong đó hợp chất ở dạng đa hình B được điều chế bằng cách:

(a) hoà tan hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và hồi lưu và tùy ý lọc hỗn hợp này,

(b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng để kết tinh ở nhiệt độ dưới 10°C,

(c) pha loãng bằng dung môi như tert -butylmetylete,

(d) lọc hút hỗn hợp dung môi và

(e) làm khô hợp chất ở dạng đa hình ở nhiệt độ dưới 10°C trong chân không;

hoặc bằng cách làm mát hợp chất ở dạng đa hình A theo điểm 1 hoặc 2 hoặc hỗn hợp các hợp chất ở dạng đa hình A và B đến nhiệt độ <10°C,

và một hoặc nhiều chất mang trợ.

16. Phương pháp bào chế thuốc theo điểm 1, 2, 5, 7, 9, 11, 12 hoặc 13 bao gồm bước kết hợp hợp chất ở dạng đa hình A khan,

trong đó hợp chất ở dạng đa hình A khan được điều chế bằng cách:

(a) hồi lưu hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin trong etanol tuyệt đối và tùy ý lọc hỗn hợp này,

(b) làm mát dung dịch nóng hoặc dịch lọc nóng đến khi bắt đầu kết tinh,

(c) pha loãng bằng dung môi,

(d) lọc hút hỗn hợp dung môi và

(e) làm khô hợp chất ở dạng đa hình A ở 45°C trong chân không;

hoặc bằng cách đun nóng hợp chất ở dạng đa hình B theo điểm 3 hoặc 4 hoặc hỗn hợp các hợp chất ở dạng đa hình A và B đến nhiệt độ >40°C,

và một hoặc nhiều chất mang trợ.

Fig. 1: Biểu đồ phân tích nhiệt của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A/B khan

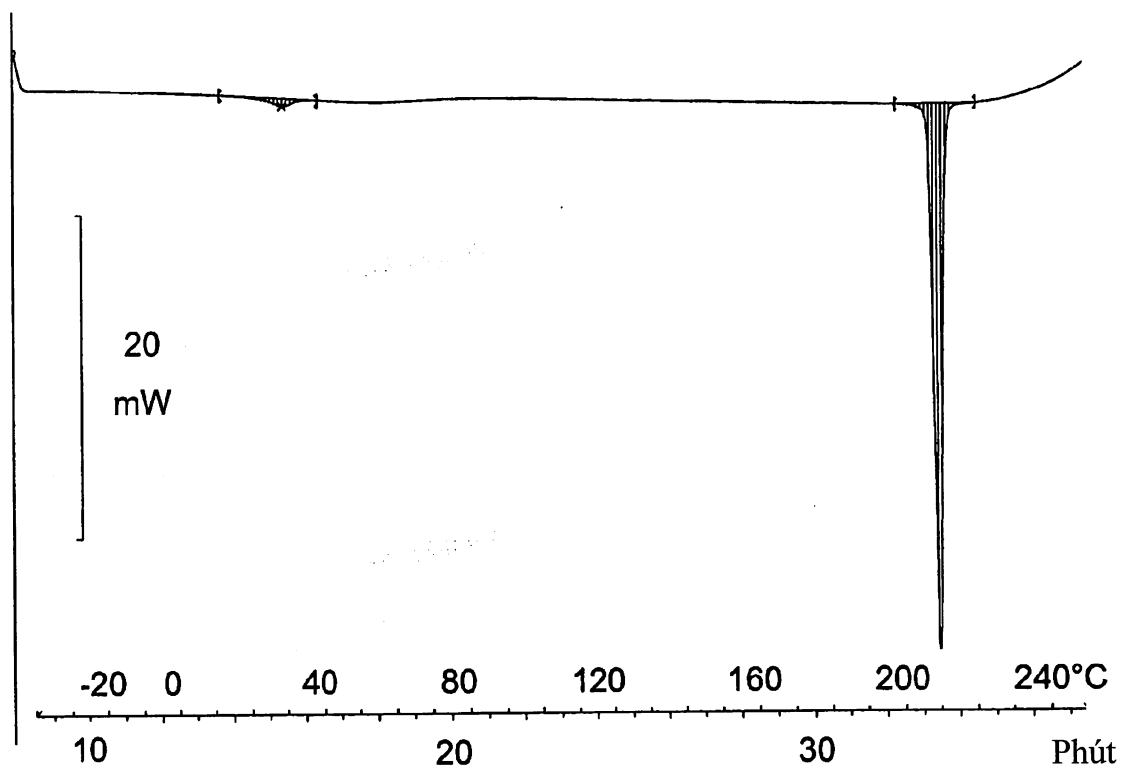


Fig. 2: Giảm đồ DSC chu kỳ của giai đoạn chuyển pha đối hình

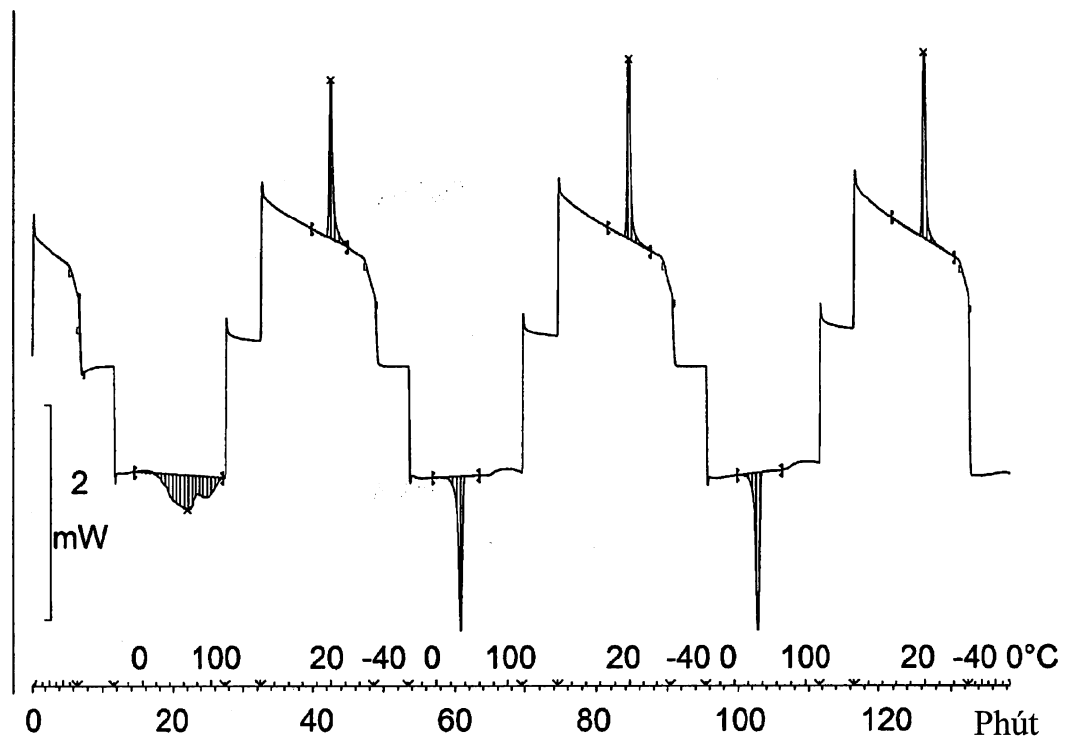


Fig. 3: Giảm đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình A khan

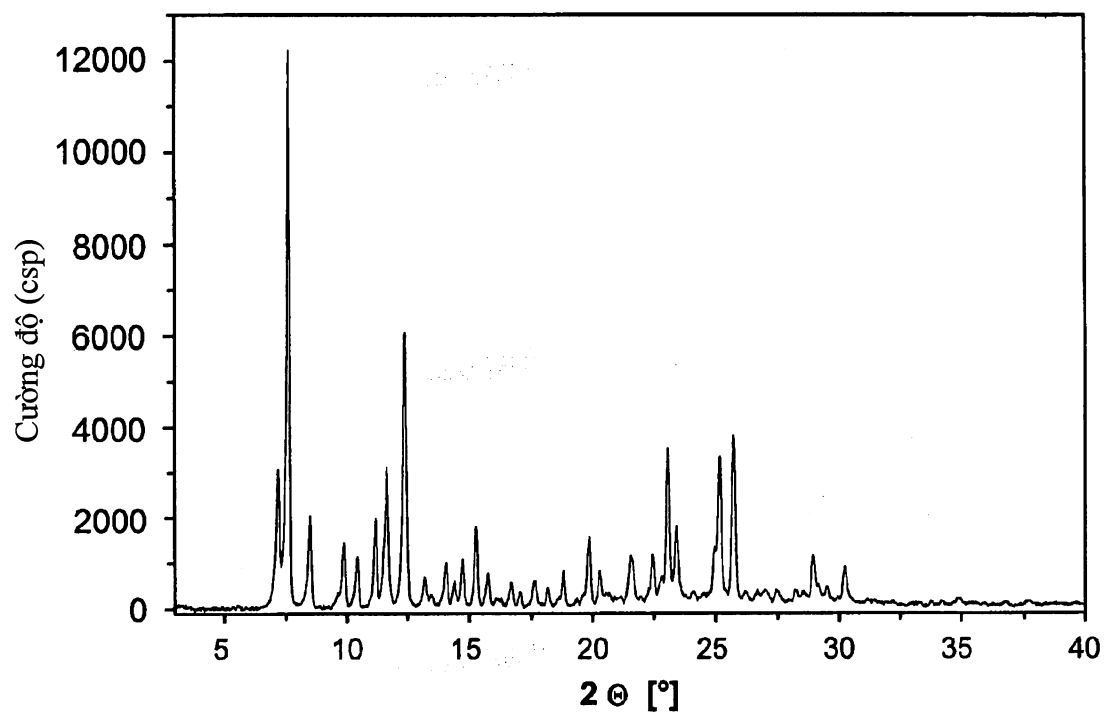


Fig. 4: Giảm đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình B khan

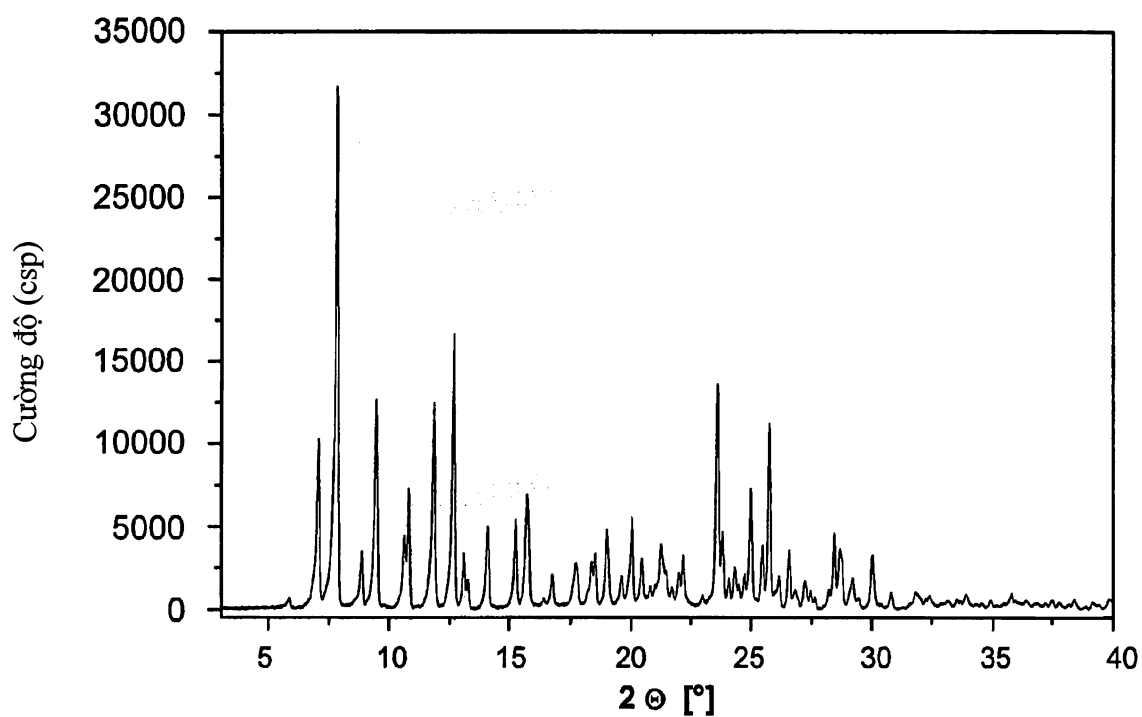


Fig. 5: Giảm đồ bột tia X của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình C

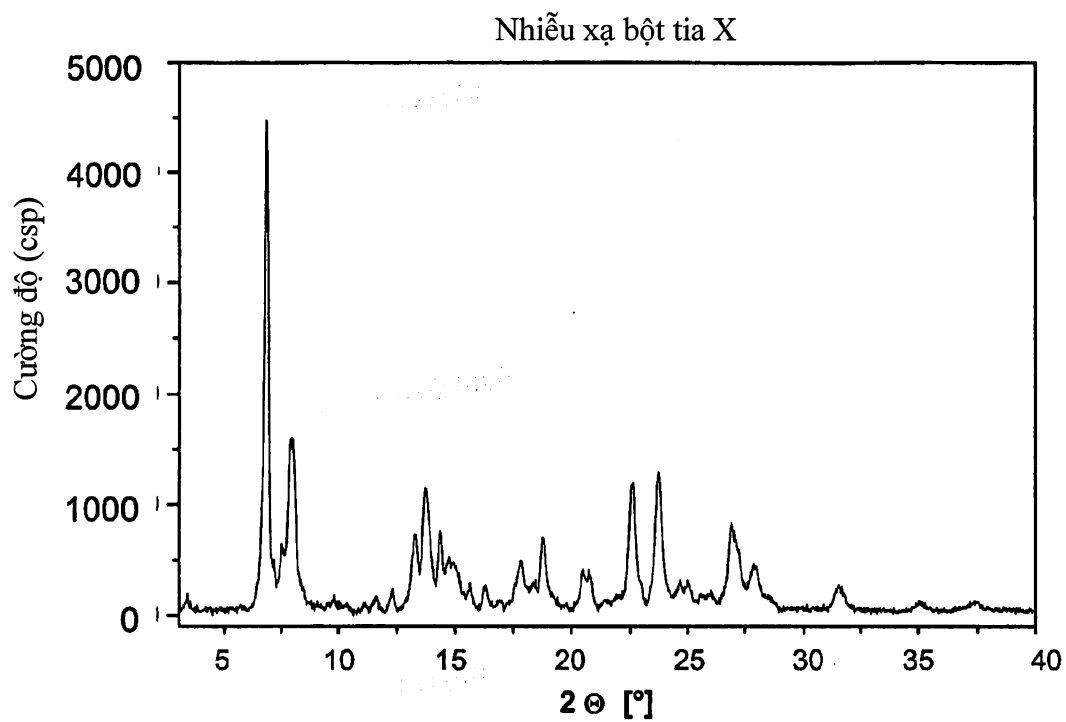


Fig. 6: Biểu đồ phân tích nhiệt của hợp chất 1-[(4-metyl-quinazolin-2-yl)-metyl]-3-metyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthin ở dạng đa hình C

