



(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)



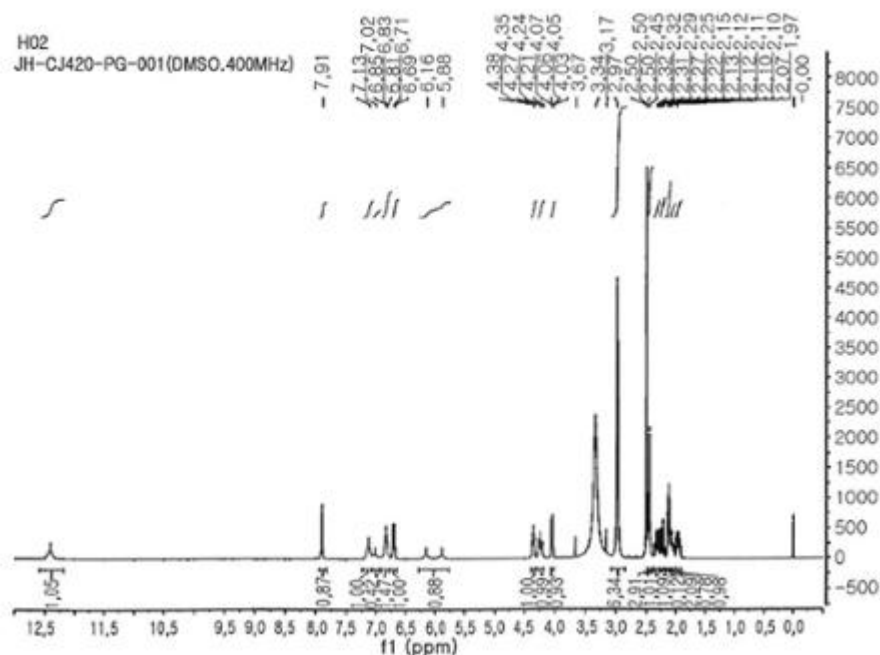
1-0034078

(51)⁷ C07D 235/06; A61K 31/4184; A61K 9/14; C07D 405/12; A61K 9/20; A61K 31/352; A61K 9/16 (13) B

- (21) 1-2019-01826 (22) 20/09/2017
(86) PCT/KR2017/010332 20/09/2017 (87) WO2018/056697 29/03/2018
(30) 10-2016-0120996 21/09/2016 KR
(45) 25/11/2022 416 (43) 26/08/2019 377A
(73) HK INNO.N CORPORATION (KR)
6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Republic of Korea
(72) KIM, Eun Sun (KR); LEE, Min Kyoung (KR); LEE, Sung Ah (KR); CHOI, Kwang Do (KR); KIM, Jae Sun (KR); YOO, Hyung Chul (KR).
(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) MUỐI PIDOLAT VÀ MALAT CỦA DẪN XUẤT BENZIMIDAZOL, DƯỢC PHẨM VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối pidolat và muối malat của hợp chất có công thức 1 với độ ổn định pha lỏng rất tốt, ổn định pha rắn, hòa tan trong nước, ổn định kết tủa và hút ẩm cùng nhau như một hợp chất để phòng và điều trị bệnh gián tiếp bởi một hoạt tính ức chế bơm axit, cũng như dược phẩm và phương pháp điều chế các muối này.



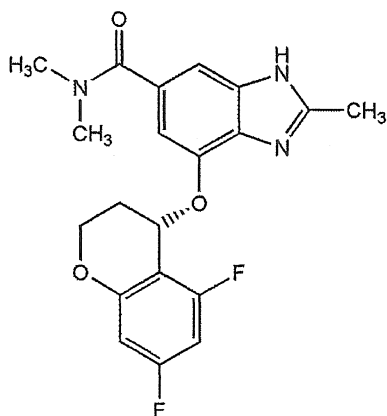
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối cộng axit của dẫn xuất benzimidazol, cụ thể là muối pidolat và muối malat của dẫn xuất benzimidazol với độ ổn định và độ hòa tan rất tốt, được phẩm cũng như phương pháp để điều chế các muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 4-[[((4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamit [(S)-4-((5,7-diflocroman-4-yl)oxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamit] có công thức 1 dưới đây là thành phần hoạt tính dược lý có trọng lượng phân tử 387,39:

Công thức 1



Hợp chất này là thành phần dược phẩm để phòng và điều trị các bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit, bao gồm nhưng không giới hạn ở các bệnh về đường tiêu hóa, ví dụ, bệnh dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (gastroesophageal reflux disease: GERD), loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do dùng thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID), viêm dạ dày, nhiễm trùng vi khuẩn *Helicobacter pylori* (HP), hội chứng khó tiêu và khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison (ZE), bệnh trào ngược không kèm tổn thương (Nonerosive Reflux Disease: NERD), đau nội tạng, chứng ợ nóng, buồn nôn, viêm thực quản, chứng khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường thở và hen suyễn.

Công bố đơn quốc tế số WO2007072146 đề cập đến các dẫn xuất benzimidazol được thay thế bằng croman, hoạt động như chất ức chế bơm axit (chất ức chế $H^+ K^+$

ATPase). Ngoài ra, công bố đơn quốc tế số WO2016117814 đề cập đến dạng tinh thể mới của hợp chất có công thức 1 nêu trên và phương pháp điều chế chúng. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến tinh thể mang gốc tự do của hợp chất có công thức 1 nêu trên, điều này tạo thuận lợi cho việc điều chế công thức vì ổn định trong điều kiện lưu trữ lâu dài, không có sự chuyển đổi tinh thể quan sát được do sự thay đổi theo thời gian, có khả năng quang hóa rất tốt, và có độ hút ẩm thấp và cảm ứng tĩnh điện thấp.

Hợp chất nêu trên có giới hạn trong việc lựa chọn muối vì hợp chất này có độ hòa tan trong nước rất thấp (0,02 mg/ml, độ pH 6,8), có độ hòa tan tăng (0,7 mg/ml, độ pH 3,0) trong điều kiện môi trường axit, nhưng không có ảnh hưởng lớn, và có sản phẩm thoái biến tăng lên trong điều kiện môi trường axit, do đó hợp chất không có độ ổn định tốt. Ngoài ra, trong trường hợp sử dụng chất hòa tan, như chất hoạt động bề mặt để nâng cao khả năng hòa tan, đòi hỏi quá nhiều tá dược, do đó gây khó khăn khi sử dụng.

Trong khi đó, các muối cộng axit tinh thể hoặc mang gốc tự do không thể đảm bảo khả năng hòa tan trong nước đáng kể về mặt công thức. Cụ thể là, khi xem xét bào chế công thức tiêm, ngoài tốc độ hòa tan, cần phải đảm bảo sự ổn định kết tủa sao cho sự kết tủa của chúng có thể xảy ra trong độ pH huyết tương. Do đó, điều quan trọng là phải đảm bảo đủ cả độ hòa tan động học và nhiệt động. Tuy nhiên, muối cộng axit vô định hình rất khó bảo đảm cả độ hòa tan và độ ổn định do đặc tính của hợp chất, đồng thời có độ hòa tan nhiệt động thấp và thoái biến trong điều kiện môi trường axit.

Trong lĩnh vực dược phẩm, dạng tinh thể đa hình rất quan trọng vì dạng tinh thể đa hình có thể tồn tại ở nhiều dạng khác nhau tùy theo thuốc và dạng tinh thể đa hình cụ thể có thể có ảnh hưởng đến việc dễ dàng điều chế thành phần dược phẩm, độ hòa tan, độ ổn định khi bảo quản, dễ dàng điều chế sản phẩm thuốc thành phẩm, và hoạt tính dược phẩm trên cơ thể sống (*in vivo*). Tiêu chí để lựa chọn dạng tinh thể tối ưu dựa trên các đặc tính hóa lý quan trọng nhất cần có của thuốc, và việc lựa chọn dạng tinh thể được tối ưu hóa có thể khác nhau tùy thuộc vào các mục đích, ví dụ, để chọn dạng tinh thể có sự ổn định nhất về mặt nhiệt động, để chọn dạng tinh thể có sự tối ưu hóa dược lý cho thành phần dược phẩm và sản phẩm thuốc thành phẩm, để cải thiện độ hòa tan và tốc độ hòa tan của thuốc, hoặc để mang lại sự thay đổi về đặc tính dược động học.

Trong khi đó, đối với thành phần dược phẩm vô định hình, diện tích bề mặt của hạt được tăng lên, do đó độ hòa tan động học tăng dần, nhưng vẫn còn một hạn chế trong

việc cải thiện độ hòa tan nhiệt động trong điều kiện pH *in vivo*. Hơn nữa, thành phần được phẩm vô định hình không có năng lượng mạng tinh thể do quá trình kết tinh, không có điểm nóng chảy rõ ràng và có độ ổn định thấp đáng kể so với dạng tinh thể của hợp chất cùng loại. Trong khi đó, khi được phẩm bào chế công thức tiêm, thành phần được phẩm vô định hình thường được sử dụng như chất rắn có khả năng được điều chế thành vật liệu đông khô. Tuy nhiên, trong trường hợp này, thành phần được phẩm vô định hình phải đảm bảo sự ổn định trong quá trình điều chế, cũng như cả độ hòa tan và độ ổn định.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã nỗ lực phát triển muối cộng axit có thể được sử dụng làm được phẩm để điều chế thuốc tiêm có sự ổn định rất tốt về mặt nhiệt động lực học, trong khi hợp chất có công thức 1 nêu trên có khả năng hòa tan và kết tủa nước rất tốt. Kết quả là, có thể xác định rằng muối pidolat và muối malat của hợp chất có công thức 1 có độ ổn định và độ hòa tan rất tốt, nhờ đó hoàn thiện sáng chế.

Tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế

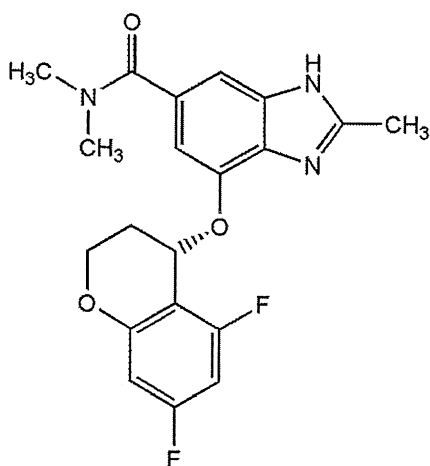
Công bố đơn quốc tế số WO2007072146

Công bố đơn quốc tế số WO2016117814

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất muối pidolat hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1 sau đây cũng như phương pháp điều chế các muối này.

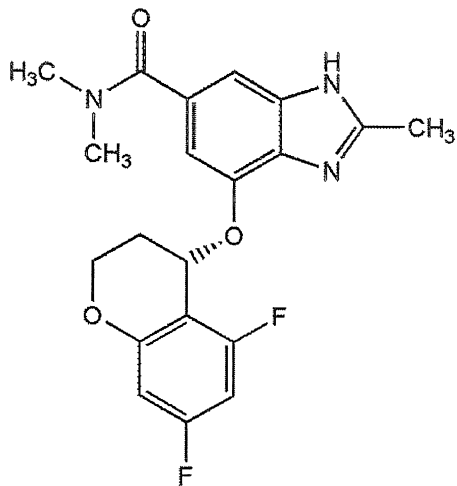
Công thức 1



Theo một khía cạnh của sáng chế để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất

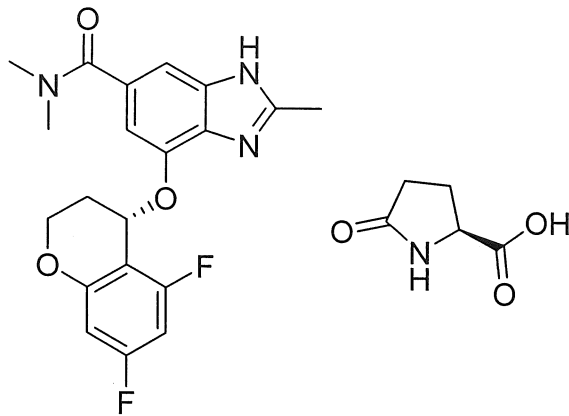
muối pidolat hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1 dưới đây.

Công thức 1

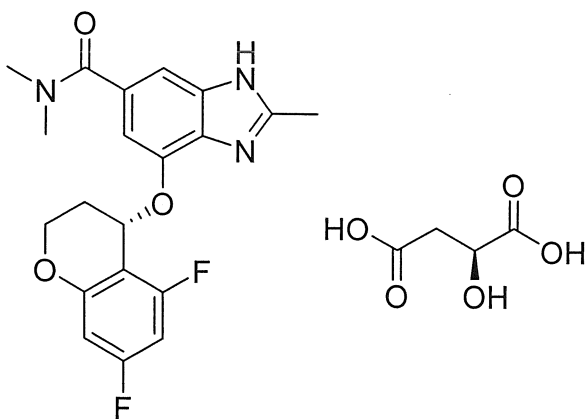


Cụ thể là, muối pidolat của hợp chất có công thức 1 có thể là muối pidolat có công thức 2 dưới đây, và muối malat của hợp chất có công thức 1 có thể là muối malat có công thức 3 dưới đây.

Công thức 2



Công thức 3



Hiệu quả đạt được của sáng chế

Muối cộng axit vô định hình của hợp chất có công thức 1 được đề xuất theo sáng chế có thể dễ dàng sử dụng làm thành phần dược phẩm để điều chế thuốc uống và thuốc tiêm vì có đặc tính hóa lý, tính ổn định và độ hòa tan rất tốt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các kết quả phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (Proton Nuclear Magnetic Resonance: ^1H -NMR) của muối pidolat của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.2 thể hiện các kết quả ^1H -NMR của muối malat của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.3 thể hiện các kết quả nhiễu xạ bột tia X (Powder X-ray diffraction: PXRD) của muối pidolat của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.4 thể hiện các kết quả PXRD của muối malat của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.5 thể hiện các kết quả PXRD của muối axit fumaric của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.6 thể hiện các kết quả PXRD của muối axit oxalic của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.7 thể hiện các kết quả PXRD của muối axit xitric của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.8 thể hiện các kết quả PXRD của muối axit tartaric của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế;

Fig.9 thể hiện các kết quả phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry: DSC) của hợp chất tinh thể mang gốc tự do có công thức 1;

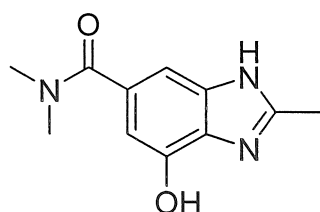
Fig.10 thể hiện các kết quả DSC của muối pidolat của hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế; và

Fig.11 thể hiện các kết quả DSC của muối malat của một hợp chất vô định hình có công thức 1 được điều chế theo phương án của sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

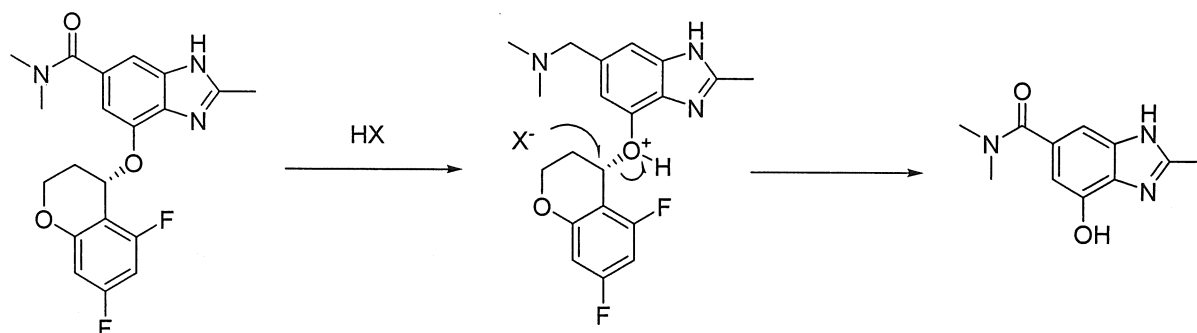
Theo sáng chế, hợp chất có công thức 1 có thể là chất mới để phòng và điều trị chảy máu liên quan đến các bệnh về đường tiêu hóa theo cơ chế dược lý của chất ức chế axit xung đột kali (potassium competitive acid blocker: P-CAB). Hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan chỉ 0,02 mg/ml trong dung dịch đệm có độ pH 6,8, do đó có độ hòa tan trong nước rất thấp trong điều kiện pH *in vivo*. Ngoài ra, sản phẩm thoái biến có công thức 4 dưới đây tăng liên tục tỷ lệ thuận với thời gian tiếp xúc trong môi trường axit có độ hòa tan tăng.

Công thức 4



Cụ thể là, sản phẩm thoái biến có công thức 4 được tạo ra do liên kết ete bị đứt trong điều kiện môi trường axit theo cơ chế của công thức 5 sau đây và sản phẩm thoái biến có xu hướng tăng tỷ lệ thuận khi giảm độ pH hoặc khi kéo dài thời gian phơi sáng ở độ pH thấp.

Công thức 5



Độ hòa tan trong nước của hợp chất có công thức 1 chỉ là 0,7 mg/ml trong điều kiện dung dịch đệm có độ pH 3, do đó cần có độ pH thấp hơn nhiều để tăng độ hòa tan. Tuy nhiên, trong trường hợp này, khó duy trì sự ổn định. Ngoài ra, ngay cả khi độ hòa tan được cải thiện ở độ pH thấp, thì sự kết tủa không được xảy ra trong điều kiện pH *in vivo*, do đó tính chất vật lý của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế phải thỏa mãn bốn điều kiện sau:

- 1) tốt nhất là đảm bảo độ hòa tan từ 50 mg/ml trở lên, khi xem xét liều lượng và thể tích;
- 2) không có sản phẩm thoái biến kết tủa ngay cả sau khi ít nhất 10 mg/ml được hòa tan trong dung dịch đệm có độ pH 6,8;
- 3) đảm bảo sự ổn định đủ để được sử dụng như thành phần dược phẩm; và
- 4) duy trì dạng vô định hình trong quá trình lưu trữ và không bị biến đổi thành tinh thể do sự thay đổi theo thời gian.

Các tác giả sáng chế dự định điều chế đồng tinh thể giữa hợp chất có công thức 1 và axit amin hòa tan trong nước để đáp ứng bốn điều kiện nêu trên. Về vấn đề này, patent châu Âu số EP2493457 đã bộc lộ hợp chất rắn được hòa tan nhanh theo cách axit amin được liên kết với thuốc như tác nhân hình thành chất nền. Do đó, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế không được kết tủa trong điều kiện pH *in vivo* đồng thời được rửa giải nhanh. Tuy nhiên, để mang lại sự rửa giải nhanh bằng cách hạ thấp độ pH như muối cộng axit, mức độ ion hóa bị giảm trong môi trường pH *in vivo* gần với trung tính có thể có khả năng tạo kết tủa rắn. Do đó, các tác giả sáng chế đã cố gắng điều chế đồng tinh thể bằng môi trường liên kết liên phân tử cũng như liên kết hydro giữa axit amin hòa tan trong nước và hợp chất có công thức 1 để ít bị ảnh hưởng bởi độ pH.

Bảng 1 dưới đây cho thấy các axit amin được sử dụng làm chất tạo đồng tinh thể theo sáng chế cũng như hợp chất có khả năng tạo thành đồng tinh thể, và trọng lượng tương đương của chất tạo đồng tinh thể được đặt ở tỷ lệ phân tử 1:1 so với hợp chất có công thức 1.

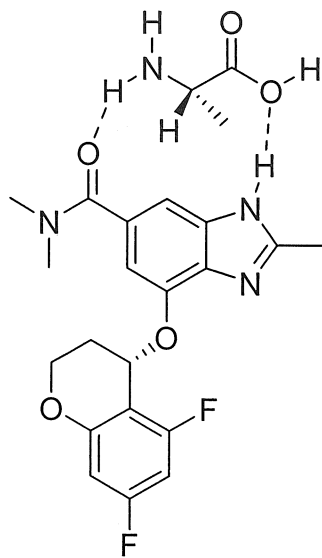
Bảng 1

Số TT	Các chất tạo đồng tinh thể gồm các axit amin và các chất tương tự
1	L-Lysin
2	L-Xystein
3	L-Valin
4	L-Phenylalanin
5	Creatin
6	L-Alanin
7	L-Arginin
8	Vanilin

9	Glyxin
10	L-Hydroxyprolin
11	L-isoleuxin
12	L-leuxin

Bảng 2 dưới đây cho thấy độ kết tinh và độ hòa tan trong nước ở nhiệt độ phòng khi tạo thành đồng tinh thể theo tỷ lệ phân tử 1:1 giữa chất tạo đồng tinh thể trên bảng 1 và hợp chất có công thức 1. Cụ thể là, các chất tạo đồng tinh thể từ 1 đến 6 trong bảng 1 tạo thành tinh thể, và các chất tạo đồng tinh thể từ 7 đến 12 thể hiện các đặc tính vô định hình, trong đó các kết quả này được xác định thông qua phép đo mẫu nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction: PXRD). Trong khi đó, ví dụ về tinh thể, đồng tinh thể giữa hợp chất có công thức 1 và L-Alanin có thể thể hiện các đặc tính tinh thể nhờ môi trường liên kết hydro như trong công thức 6 sau đây.

Công thức 6



Bảng 2

Số thứ tự	Chất tạo đồng tinh thể	Kết tinh	Độ hòa tan trong nước (mg/ml)
1	L-Lysin	Kết tinh	8
2	L-Xystein	Kết tinh	1
3	L-Valin	Kết tinh	3
4	L-Phenylalanin	Kết tinh	0,5
5	Creatin	Kết tinh	1
6	L-Alanin	Kết tinh	4
7	L-Arginin	Vô định hình	11
8	Vanilin	Vô định hình	9

9	Glyxin	Vô định hình	5
10	L-Hydroxyprolin	Vô định hình	10
11	L-isoleuxin	Vô định hình	13
12	L-leuxin	Vô định hình	12

Dựa vào các kết quả trong bảng 2, xác định rằng hợp chất có công thức 1 của sáng chế không được cải thiện đáng kể khả năng hòa tan trong nước khi phản ứng liên kết với chất tạo đồng tinh thể bao gồm nhóm các hợp chất chứa axit amin hòa tan trong nước và chất cho và chất nhận liên kết hydro. Tuy nhiên, có thể thấy rằng chất rắn vô định hình có mức độ cải thiện độ hòa tan tương đối cao hơn so với chất rắn kết tinh, do đó sáng chế đã hoàn thành dựa trên các kết quả nêu trên.

Theo sáng chế, các muối thỏa mãn tất cả các điều kiện nêu trên là muối pidolat của hợp chất có công thức 1 và muối malat của hợp chất có công thức 1.

Cụ thể là, muối pidolat có công thức 2 là muối của hợp chất có công thức 1 và axit pyroglutamic, và axit pyroglutamic có thể được sử dụng để có hiệu quả tương tự như pyroglutamat, axit pidolic hoặc pidolat. Cụ thể là, axit pyroglutamic có thể là axit L-pyroglutamic.

Ngoài ra, muối malat có công thức 3 là muối của hợp chất có công thức 1 và axit malic, và axit malic có thể được sử dụng để có hiệu quả tương tự như malat. Cụ thể là, axit malic có thể là axit L-malic.

Muối pidolat của hợp chất có công thức 1 hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1 tốt nhất là có thể ở dạng vô định hình hoặc kết tinh một phần, và tốt nhất là, dạng kết tinh một phần có ít nhất 95% trọng lượng muối là dạng vô định hình.

Trong một phương án ví dụ của sáng chế, kết quả so sánh độ hòa tan của 12 loại muối cộng axit vô định hình của hợp chất có công thức 1, các muối fumaric, oxalic, xitric, L-pyroglutamic, L-malic và L-tartric cho thấy độ hòa tan rất tốt hơn so với các muối khác (như thể hiện trong Bảng 4). Trong số sáu muối nêu trên, rõ ràng là các muối axit L-pyroglutamic và L-malic cho thấy độ ổn định pha lỏng và ổn định pha rắn rất tốt so với các muối còn lại (tham chiếu trong các Bảng 5 và 6) và duy trì dung dịch đồng nhất trong điều kiện môi trường có độ pH 6,8 *in vivo* (như thể hiện trong Bảng 7), vì vậy có thể thấy rằng muối pidolat của hợp chất có công thức 1 và muối malat của hợp chất có công thức 1 là thành phần được phẩm để điều chế được tối ưu hóa cho hợp chất có

công thức 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để phòng hoặc điều trị các bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit bao gồm muối pidolat hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1.

Muối pidolat của hợp chất có công thức 1 và muối malat của hợp chất có công thức 1 đã mô tả ở trên.

Các bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit có thể là một trong các bệnh ở nhóm bao gồm bệnh dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), viêm dạ dày, nhiễm trùng *Helicobacter pylori* (HP), chứng khó tiêu và chứng khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison (ZE), bệnh trào ngược không kèm tổn thương (NERD), đau nội tạng, chứng ợ nóng, buồn nôn, viêm thực quản, chứng khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường thở và hen suyễn.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có công thức được lựa chọn từ nhóm bao gồm bột, hạt, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, xi-rô, aerosol, thuốc mỡ, kem, thuốc đạn và thuốc tiêm, nhưng sáng chế không giới hạn ở các dạng công thức này. Cụ thể là, dược phẩm có thể là công thức tiêm do đặc tính của muối pidolat có công thức 2 hoặc muối malat có công thức 3 của hợp chất có công thức 1 có trong dược phẩm của sáng chế, trong đó muối pidolat hoặc muối malat cho thấy sự ổn định rất tốt trong môi trường pH *in vivo*.

Lượng thành phần hoạt tính có trong chế phẩm của sáng chế thay đổi theo tình trạng của bệnh nhân sử dụng thuốc, mức độ điều trị mong muốn, v.v.. Tốt hơn là, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất có công thức 1 như thành phần hoạt tính trong hợp chất có công thức 2 hoặc hợp chất có công thức 3 ở nồng độ từ 1 đến 100 mg/ml, tốt nhất là từ 1 đến 50 mg/ml. Nếu thành phần hoạt tính được chứa ở nồng độ thấp hơn 1 mg/ml, liều lượng tiêm lớn có thể được sử dụng để đạt được hiệu quả điều trị thích hợp, do đó gây khó khăn cho việc sử dụng thuốc với vùng nhiễm bệnh của bệnh nhân. Mặt khác, nếu thành phần hoạt tính được chứa ở nồng độ cao hơn 100 mg/ml, có thể khó đáp ứng chế phẩm hòa tan ngay cả chất ổn định, trong khi đó tạp chất có thể xuất hiện hoặc kết tủa có thể được tạo ra khi pha loãng hoặc hòa tan.

Khi điều chế chế phẩm tiêm theo sáng chế, nước pha tiêm có thể được sử dụng để

điều chế chế phẩm. Theo sáng chế, dung dịch tiêm chứa muối được dụng của hợp chất có công thức 1 có thể được chọn từ nhóm tác nhân đẳng trương, dung dịch đệm, tác nhân thẩm thấu, v.v., thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng, nhưng sáng chế không giới hạn ở các chất này.

Ở khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để điều chế muối pidolat hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1, trong đó phương pháp này bao gồm:

- a) hòa tan hợp chất có công thức 1 và axit pyroglutamic hoặc axit malic dưới dạng muối cộng axit trong dung môi hữu cơ;
- b) cô đặc dung dịch được điều chế ở bước a) dưới điều kiện giảm áp để kết tủa chất rắn và sau đó thêm đồng dung môi vào đó để khuấy dung dịch thu được; và
- c) lọc và làm khô chất rắn kết tủa.

Cụ thể hơn là, phương pháp điều chế theo sáng chế bao gồm: bước a) hòa tan hợp chất có công thức 1 trong dung môi hữu cơ và hòa tan muối cộng axit trong đó. Tại thời điểm này, axit được sử dụng ở trên là axit pyroglutamic hoặc axit malic. Nếu các axit khác được sử dụng để điều chế và hòa tan muối cộng axit, thì muối đã điều chế của hợp chất có công thức 1 không có sự cải thiện độ hòa tan, độ ổn định pha lỏng hoặc pha rắn thấp, và có thể gây ra vấn đề, ví dụ, tạo ra sản phẩm thoái hóa hoặc tạp chất, chất rắn kết tủa.

Cụ thể, axit pyroglutamic có thể là axit L-pyroglutamic và axit malic có thể là axit L-malic.

Dung môi hữu cơ có thể là metanol, nhưng không giới hạn ở đó, trong đó dung môi hữu cơ có thể được thêm từ 5 đến 20 lần (thể tích/trọng lượng), tốt hơn là 10 lần (thể tích/trọng lượng) so với hợp chất có công thức 1. Nếu lượng bổ sung của dung môi hữu cơ ít hơn 5 lần hoặc nhiều hơn 20 lần hợp chất có công thức 1, lượng pidolat hoặc malat có trong muối đã điều chế có thể không phù hợp để thể hiện độ hòa tan và ổn định tốt.

Cụ thể hơn là, phương pháp điều chế theo sáng chế bao gồm: cô đặc dung dịch được chuẩn bị ở bước a) dưới điều kiện giảm áp để kết tủa chất rắn và sau đó thêm đồng dung môi vào đó để khuấy dung dịch thu được.

Đồng dung môi có thể là dung môi hỗn hợp của axeton và etyl axetat, nhưng không

giới hạn ở các dung môi này, trong đó đồng dung môi có thể được bổ sung từ 1 đến 10 lần (thể tích/trọng lượng), tốt nhất là gấp 5 lần (thể tích/trọng lượng) so với hợp chất có công thức 1. Nếu lượng bổ sung của dung môi hữu cơ ít hơn 1 lần hoặc nhiều hơn 10 lần hợp chất có công thức 1, lượng pidolat hoặc malat có trong muối được điều chế có thể không phù hợp thể hiện độ hòa tan rất và ổn định tốt.

Tỷ lệ đồng dung môi giữa axeton và etyl axetat có thể là axeton:etyl axetat = 1:4 (v/v) nhưng sáng chế không giới hạn ở tỷ lệ này.

Cụ thể hơn là, phương pháp điều chế theo sáng chế bao gồm: lọc và làm khô chất rắn đã kết tủa ở bước b).

Việc lọc có thể là lọc giảm áp, nhưng sáng chế không giới hạn ở cách lọc này.

Việc sấy khô có thể được thực hiện bằng phương pháp sấy thông thường, ví dụ ướp lạnh và sấy khô, sấy cô quay chân không, sấy phun sương, sấy chân không hoặc sấy tầng sôi, cụ thể là sấy chân không.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, cấu trúc và hiệu quả của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa trên các ví dụ minh họa dưới đây, nhưng sáng chế không giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế muối pidolat của hợp chất có công thức 1

100 g hợp chất tinh thể có công thức 1 và 34,98 g axit L-pyroglutamic (1,05 eq.) được hòa tan hoàn toàn trong 1.000 ml metanol ở 25°C, và sau đó dung dịch thu được được cô đặc ở 50°C trong khi được khuấy dưới điều kiện giảm áp cho đến khi chất rắn được kết tủa. Đồng dung môi của axeton và etyl axetat được bổ sung để cô đặc ở 25°C theo tỷ lệ axeton:etyl axetat = 1:4 (500 ml), và dung dịch thu được được khuấy trộn trong 30 phút. Chất rắn được lọc ra dưới điều kiện giảm áp, rửa bằng 100 ml etyl axetat và sấy chân không ở 40°C trong 16 giờ, sao cho muối pidolat của hợp chất vô định hình có công thức 1 thu được 113,8 g (hiệu suất 85,4%) ở dạng bột trắng (như thể hiện trên Fig.1).

Ví dụ 2: Điều chế muối malat của hợp chất có công thức 1

100 g hợp chất tinh thể có công thức 1 và 36,33 g axit L-malic (1,05 eq.) được hòa tan hoàn toàn trong 1.000 ml metanol ở 25°C, và sau đó dung dịch thu được được cô

đặc ở 50°C trong khi được khuấy dưới điều kiện giảm áp cho đến khi chất rắn được kết tủa. Đồng dung môi của axeton và etyl axetat được bổ sung để cô đặc ở 25°C theo tỷ lệ axeton:etyl axetat = 1:4 (500 ml), và dung dịch thu được được khuấy trộn trong 30 phút. Chất rắn được lọc ra dưới điều kiện giảm áp, rửa bằng 100 ml etyl axetat và sấy chân không ở 40°C trong 16 giờ, sao cho muối malat của hợp chất vô định hình có công thức 1 thu được 120,4 g (hiệu suất 89,4%) ở dạng bột trắng (như thể hiện trên Fig.2).

Ví dụ so sánh 1: Điều chế hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình mang gốc tự do

100 g hợp chất có công thức 1 được hòa tan hoàn toàn trong 1.000 ml metanol ở 25°C, và sau đó dung dịch thu được được cô đặc ở 50°C trong khi được khuấy dưới điều kiện giảm áp cho đến khi chất rắn được kết tủa. Đồng dung môi của axeton và etyl axetat được bổ sung để cô đặc ở 25°C theo tỷ lệ axeton:etyl axetat = 1:4 (500 ml), và dung dịch thu được được khuấy trộn trong 30 phút. Chất rắn được lọc ra dưới điều kiện giảm áp, rửa bằng 100 ml etyl axetat và sấy chân không ở 40°C trong 16 giờ, sao cho hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình mang gốc tự do thu được 94,7 g (hiệu suất 94,7%) ở dạng bột trắng.

Ví dụ thực nghiệm 1: Thử nghiệm so sánh về độ hòa tan

Các muối cộng axit vô định hình đã được điều chế sau khi bổ sung axit được chọn từ 12 axit như trong bảng 3 sao cho anion không thể hoạt động như anion âm (ái nhân) khi hợp chất được proton hóa/axit hóa bằng các muối cộng axit, trong khi tăng cường khả năng hòa tan của hợp chất có công thức 1.

Bảng 3

Số thứ tự	Các loại axit để điều chế muối cộng axit
1	axit suxinic
2	axit fumaric
3	axit oxalic
4	axit xitric
5	axit L-pyrogutamic
6	axit 1,5-naphtalen đisulfonic
7	axit p-toluensulfonic
8	axit benzen sulfonic

9	axit L-malic
10	axit Nicotinic
11	axit 2,5-dihydroxybenzoic
12	axit L-tartric

Cụ thể, trong trường hợp 11 axit nêu trên không bao gồm axit 1,5-naphtalen disulfonic, muối cộng axit được điều chế theo cách sao cho trọng lượng tương đương của chúng ở tỷ lệ mol 1:1 giữa mỗi axit và hợp chất có công thức 1. Trong trường hợp axit disulfonic 1,5-naphtalen, muối hemi được điều chế theo cách sao cho trọng lượng tương đương của chúng ở tỷ lệ mol 0,5:1 giữa axit này và hợp chất có công thức 1. Phương pháp điều chế nêu trên tương tự như trong ví dụ 1 và 2.

Bảng 4 dưới đây cho thấy độ hòa tan trong nước của 12 muối cộng axit vô định hình ở nhiệt độ phòng. Mỗi độ hòa tan trong nước được đo bằng phương pháp quá bão hòa. Độ hòa tan của từng muối cộng axit được đo bằng độ hòa tan của chính muối đó mà không được chuyển đổi dựa trên gốc tự do của hợp chất có công thức 1, trong đó kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 4. Ngoài ra, độ hòa tan của của hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình mang gốc tự do trong ví dụ so sánh 1 được đo và được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Số thứ tự	Các loại axit được sử dụng để điều chế muối cộng axit của hợp chất có công thức 1	Độ hòa tan trong nước (mg/ml)
1	axit suxinic	15
2	axit fumaric	52
3	axit oxalic	> 100
4	axit xitric	55
5	axit L-pyroglutamic	> 100
6	axit 1,5-naphtalendisulfonic	25
7	axit p-toluensulfonic	27
8	axit benzen sulfonic	22
9	axit L-malic	> 100
10	axit nicotinic	5

11	axit 2,5-dihydroxybenzoic	20
12	axit L-tartric	58
13	hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình mang gốc tự do	3

Như được thể hiện trong bảng 4, có thể thấy rằng trong số 12 muối cộng axit, sáu loại muối cho thấy độ hòa tan trong nước là 50 mg/ml trở lên. Cụ thể là, các muối cộng axit fumaric, oxalic, xitric, L-pyroglutamic, L-malic và L-tartric thể hiện tác dụng cải thiện khả năng hòa tan. Cụ thể là, các muối cộng axit oxalic, L-pyroglutamic và L-malic thể hiện khả năng hòa tan rất tốt từ 100 mg/ml trở lên.

Dựa trên các kết quả bên trên, có thể thấy rằng muối cộng axit vô định hình của hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan tăng đáng kể so với gốc tự do vô định hình, đặc biệt là hiệu quả trong việc cải thiện độ hòa tan là khác nhau tùy thuộc vào loại muối.

Ví dụ thực nghiệm 2: Phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD)

Phân tích PXRD được thực hiện để phân tích sự thay đổi tinh thể của hợp chất có công thức 1 có trong muối của hợp chất có công thức 1.

Cụ thể, sáu loại muối cộng axit vô định hình (L-pyroglutamic, fumaric, oxalic, xitric, L-malic và L-tartric axit) của hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan trong nước từ 50 mg/ml trở lên, như được xác định trong ví dụ thực nghiệm 1 bên trên, lần lượt được đưa vào từng túi PE (Polyetylen) và sau đó các túi kết quả được lưu trữ trong buồng ổn định với điều kiện 40°C và 75% độ ẩm tương đối (Relative humidity: RH) trong một tháng. Sau đó, bức xạ Cu-K α được sử dụng trên máy đo nhiễu xạ bột tia X (D8 Advance) để thực hiện phân tích PXRD của các muối. Máy đo nhiễu xạ được trang bị có nguồn điện áp và dòng được thiết lập ở 45 kV và 40 mA. Các khe phân kỳ và tán xạ được đặt ở 1° và khe nhận được đặt ở 0,2 mm. Quét liên tục góc θ -2 θ với tốc độ quét 3°/phút (khoảng 0,4 giây/0,02°) được sử dụng dải đo góc 2 θ từ 5 đến 35°.

Kết quả kiểm tra PXRD trong một tháng sau đó được lưu trữ, có thể thấy rằng tất cả các loại muối được duy trì ở dạng vô định hình, do đó không có sự chuyển đổi tinh thể nào quan sát được (như thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.3 đến Fig.8).

Ví dụ thực nghiệm 3: Thử nghiệm so sánh về độ ổn định pha lỏng

Sáu loại muối cộng axit vô định hình (các muối cộng axit L-pyroglutamic, fumaric,

oxalic, xitric, L-malic và L-tartric) của hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan trong nước từ 50 mg/ml trở lên, như đã xác định trong ví dụ thực nghiệm 1, lần lượt được hòa tan trong nước tinh khiết được pha chế ở nồng độ 20 mg/ml, và sau đó dung dịch thu được được khuấy ở 40°C, sao cho dung dịch được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography: HPLC) ở giai đoạn ban đầu và trong ngày đầu tiên. Theo đó, lượng sinh ra của các sản phẩm thoái biến (hợp chất có công thức 4) đã được chuyển đổi thành tỷ lệ phần trăm (%) so với diện tích dưới đường cong (area under the curve: AUC) của hợp chất có công thức 1 ở trạng thái pha loãng không có tính đa hình, các kết quả được thể hiện trong bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

muối cộng axit	Nồng độ (%) của sản phẩm thoái biến (hợp chất theo công thức 4)	
	Ban đầu	Sau 1 ngày (24 giờ)
axit fumaric	-	0,20
axit oxalic	0,10	0,57
axit xitric	-	0,27
axit L-pyroglutamic	0,02	0,05
axit L-malic	0,03	0,07
axit L-tartric	0,06	0,21

Kết quả là, có thể xác định rằng các muối axit L-pyroglutamic và L-malic của hợp chất có công thức 1 có độ ổn định pha lỏng ít nhất gấp ba lần so với các muối khác và sản phẩm thoái biến có công thức 4 được tạo ra nhiều nhất trong muối axit oxalic của hợp chất có công thức 1. Do đó, theo hướng dẫn của hội nghị quốc tế về hài hòa hóa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho con người (International Conference on Harmonization: ICH) về các thành phần hoạt tính dược lý (active pharmaceutical ingredient: API) của công thức tiêm, trong đó các sản phẩm thoái biến phải được kiểm soát ở mức 0,1% hoặc ít hơn, do đó có thể xác định rằng chỉ có các muối L-pyroglutamic và L-malic là các muối cộng axit ổn định và có thể sử dụng cho dược phẩm.

Trong khi đó, về tính chất vật lý, có thể thấy rằng các muối axit xitric và fumaric

tạo thành gel dính mà không duy trì trạng thái pha lỏng đồng nhất, trong khi bốn loại muối còn lại duy trì trạng thái pha lỏng đồng nhất.

Ví dụ thực nghiệm 4: Thử nghiệm so sánh về độ ổn định pha rắn

Sáu loại muối cộng axit vô định hình (các muối axit L-pyroglutamic, fumaric, oxalic, xitric, L-malic và L-tartric) của hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan trong nước từ 50 mg/ml trở lên, như được xác định trong thí nghiệm 1 nêu trên, lần lượt được đưa vào từng túi PE và sau đó các túi kết quả được lưu trữ trong buồng ổn định ở điều kiện nhiệt độ 40°C và độ ẩm 75% RH trong một tháng. Sau đó, lượng nước tạo ra được kiểm tra thông qua phân tích Karl Fischer, kiểm tra tạp chất bằng phân tích HPLC và sản phẩm thoái biến (hợp chất có công thức 4) được đo theo các điều kiện giống với ví dụ thực nghiệm 3, và được chuyển đổi thành tỷ lệ phần trăm, các kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

muối cộng axit	Độ ẩm (%)		Nồng độ của sản phẩm thoái biến (%)		Tổng lượng các tạp chất (%)	
	Ban đầu	Sau 1 tháng	Ban đầu	Sau 1 tháng	Ban đầu	Sau 1 tháng
axit fumaric	0,1	0,3	0,09	0,12	0,14	0,43
axit oxalic	0,4	0,4	0,11	0,19	0,16	0,30
axit xitric	0,2	0,2	0,09	0,17	0,12	0,27
axit L-pyroglutamic	0,1	0,1	0,02	0,02	0,07	0,07
axit L-malic	0,1	0,1	0,04	0,04	0,06	0,06
axit L-tartric	0,6	0,7	0,10	0,18	0,15	0,25

Kết quả là, tương tự như kết quả của sự ổn định pha lỏng, độ ổn định gia tốc pha rắn là rất tốt nhất trong các muối axit L-pyroglutamic và L-malic của hợp chất có công thức 1, và tổng lượng tạp chất có nhiều nhất trong muối axit fumaric. Do đó, theo quan điểm của ICH về các thành phần hoạt tính dược lý (API) của công thức tiêm, trong đó tạp chất phải được kiểm soát ở mức 0,1% hoặc ít hơn, có thể xác định rằng chỉ các muối cộng axit L-pyroglutamic và L-malic là muối cộng axit ổn định và có thể sử dụng cho dược phẩm.

Trong khi đó, về tính chất vật lý, độ hút ẩm không được quan sát thấy trong tất cả các loại muối và có thể xác định bằng mắt thường rằng loại bột trắng được duy trì trong đó.

Ví dụ thực nghiệm 5: Thử nghiệm so sánh về độ ổn định kết tủa.

Sáu loại muối cộng axit vô định hình (các muối axit L-pyroglutamic, fumaric, oxalic, xitric, L-malic và L-tartric) của hợp chất có công thức 1 có độ hòa tan trong nước từ 50 mg/ml trở lên, như được xác định trong ví dụ thực nghiệm 1, được hòa tan hoàn toàn trong dung dịch đệm có độ pH 6,8 ở nồng độ tương ứng 10 mg/ml và được lưu giữ ở 37°C trong 24 giờ. Sau đó, các trạng thái của các dung dịch này đã được quan sát, các kết quả của chúng được thể hiện trong bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

Các muối cộng axit	Kết tủa rắn hoặc không
axit fumaric	Đã kết tủa
axit oxalic	Đã kết tủa
axit xitric	Đã kết tủa
axit L-pyroglutamic	Dung dịch đồng nhất được duy trì
axit L-malic	Dung dịch đồng nhất được duy trì
axit L-tartric	Dung dịch đồng nhất được duy trì

Kết quả là, có thể xác định rằng chất rắn được kết tủa trong các muối axit fumaric, oxalic và xitric, trong khi dung dịch đồng nhất được duy trì trong các muối axit L-pyroglutamic, L-malic và L-tartric. Theo đó, có thể xác định rằng các muối axit L-pyroglutamic, L-malic và L-tartric có độ ổn định kết tủa rất tốt.

Ví dụ thực nghiệm 6: Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Thiết bị quét DSC Q20 của Công ty TA được sử dụng để thực hiện phép đo DSC trong lò đốt ở tốc độ quét 10°C/phút trong khoảng từ 20 đến 300°C dưới điều kiện tinh sạch nitơ. Cụ thể, phép đo DSC được thực hiện trên hợp chất tinh thể có công thức 1, là chất phản ứng của các ví dụ 1 và 2, cũng như các sản phẩm muối pidolat và muối malat vô định hình.

Kết quả là, có thể xác định rằng các muối cộng axit vô định hình (muối pidolat và

muối malat) được tổng hợp từ gốc tự do của hợp chất tinh thể có công thức 1 (như thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.9 đến Fig.11).

Theo các kết quả nêu trên, có thể xác định rằng muối pidolat có công thức 2 của hợp chất có công thức 1 cũng như muối malat có công thức 3 của hợp chất có công thức 1 là các thành phần được phẩm để điều chế công thức tiêm, được tối ưu hóa cho dẫn xuất của benzimidazol có công thức 1.

Mặc dù các phần cụ thể của sáng chế đã được mô tả chi tiết ở trên, nhưng rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật rằng phần mô tả chi tiết này chỉ là phương án ví dụ mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

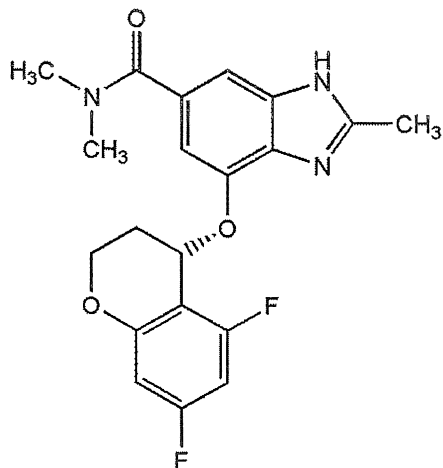
Theo đó, phạm vi của sáng chế sẽ được xác định dựa trên các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các mô tả chi tiết về các nội dung có thể dễ dàng được hiểu và suy ra bởi người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật đã được lược bỏ trong phần mô tả. Ngoài các ví dụ được mô tả chi tiết trong phần mô tả chi tiết, có thể sửa đổi theo nhiều cách khác nhau có thể được thực hiện mà không tách rời khỏi nguyên lý kỹ thuật hoặc các đặc điểm cơ bản của sáng chế. Do đó, sáng chế bao gồm các sửa đổi và các cải biến tương đương này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

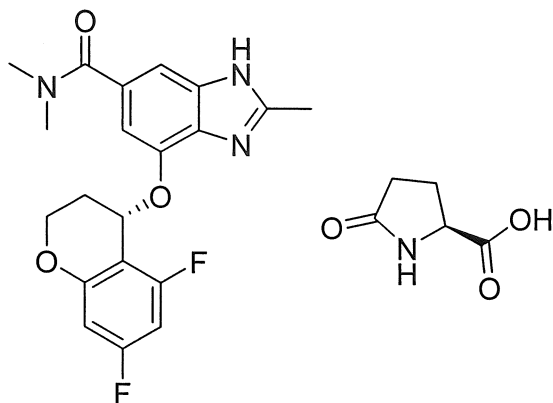
1. Muối pidolat hoặc muối malat của hợp chất có công thức 1:

công thức 1



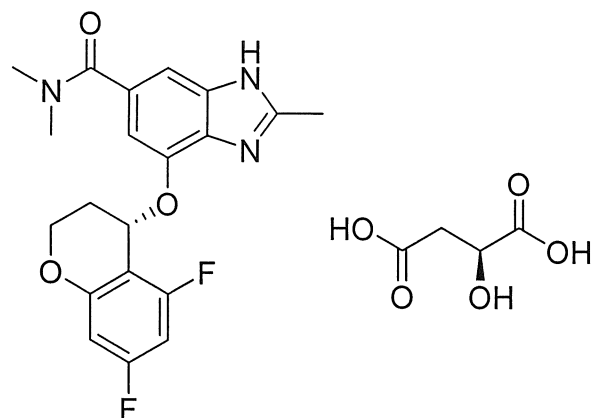
2. Muối theo điểm 1, trong đó muối pidolat là muối có công thức 2:

công thức 2



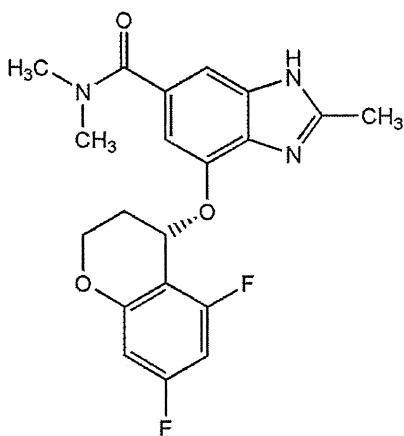
3. Muối theo điểm 1, trong đó muối malat là muối có công thức 3:

công thức 3



4. Muối theo điểm 1, trong đó muối là vô định hình.
5. Muối theo điểm 1, trong đó muối là kết tinh một phần.
6. Dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit, trong đó dược phẩm bao gồm muối theo điểm bất kỳ từ 1 đến 5, và các bệnh gián tiếp bởi hoạt tính ức chế bơm axit bao gồm các bệnh dạ dày, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID), viêm dạ dày, nhiễm trùng vi khuẩn *Helicobacter pylori*, chứng khó tiêu và khó tiêu chức năng, hội chứng Zollinger-Ellison, bệnh trào ngược không kèm tổn thương (NERD), đau nội tạng, chứng ợ nóng, buồn nôn, viêm thực quản, chứng khó nuốt, chảy nước miếng, tổn thương đường thở và hen suyễn.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dạng dược phẩm được chọn từ nhóm bao gồm bột, hạt, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, xi-rô, thuốc mỡ, kem, thuốc đạn và thuốc tiêm.
8. Phương pháp điều chế muối theo điểm 1 bao gồm:
 - a) hòa tan hợp chất có công thức 1 và axit pyroglutamic hoặc axit malic trong dung môi hữu cơ;
 - b) cô đặc dung dịch được chuẩn bị ở bước a) dưới điều kiện giảm áp để kết tủa chất rắn và sau đó thêm đồng dung môi vào đó để khuấy dung dịch thu được; và
 - c) lọc và làm khô chất rắn kết tủa:

công thức 1



9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó dung môi hữu cơ của bước a) là metanol và được bổ sung gấp 10 lần (thể tích/trọng lượng) so với hợp chất có công thức 1.

10. Phương pháp theo điểm 8, trong đó đồng dung môi của bước b) có thể là dung dịch hỗn hợp của axeton và etyl axetat và được thêm gấp 5 lần (thể tích/trọng lượng) so với hợp chất có công thức 1.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó tỷ lệ đồng dung môi là axeton:etyl axetat = 1:4 (v/v).

¹H NMR spectrum (DMSO-d₆)

Chemical Shift (ppm)	Integration
11.5	1.05
7.9	0.87
7.0 - 7.5	1.00, 1.47, 1.00
6.5 - 6.8	0.88
3.4	6.34
2.3	1.01

Fig.2

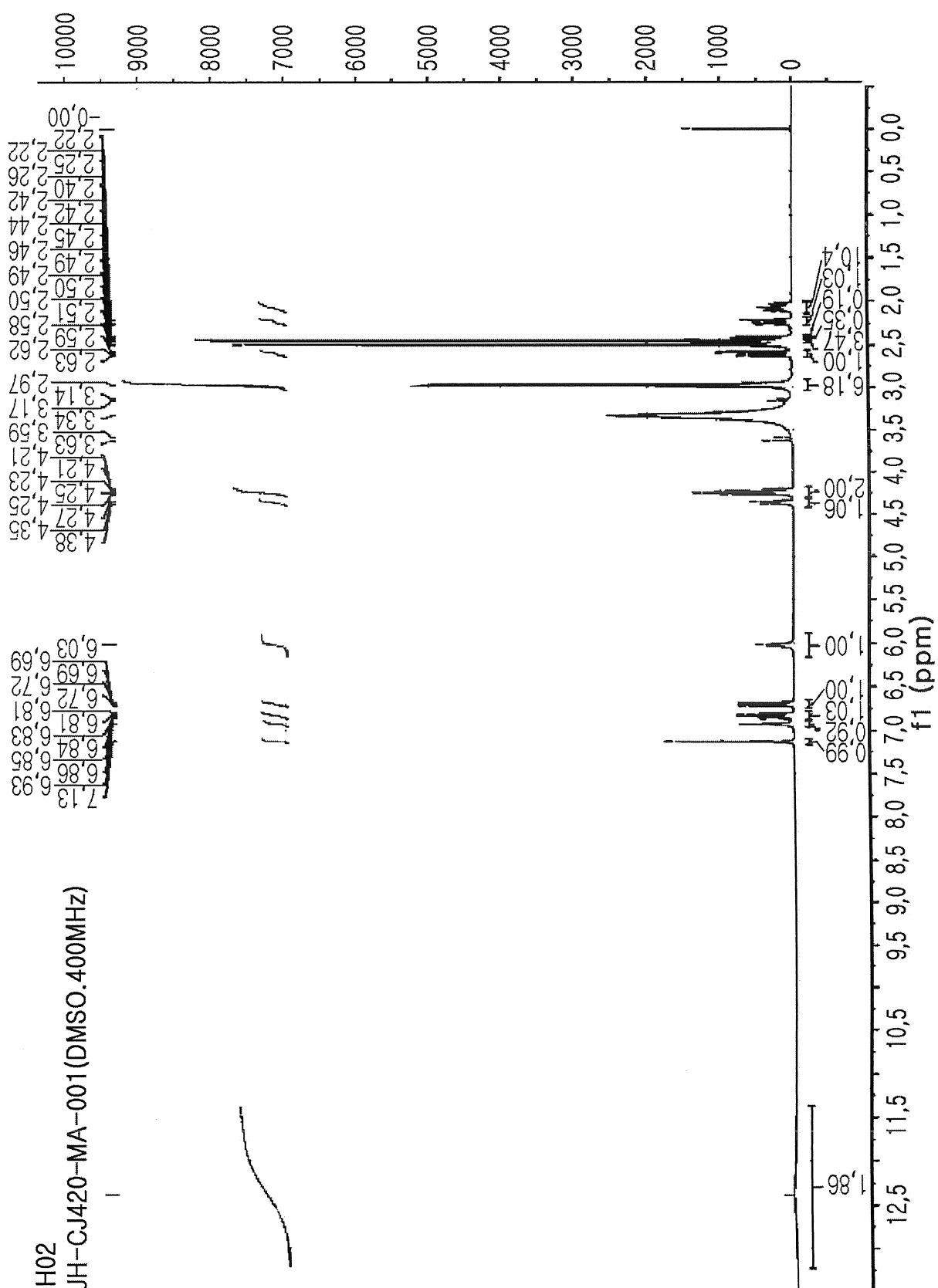


Fig.3

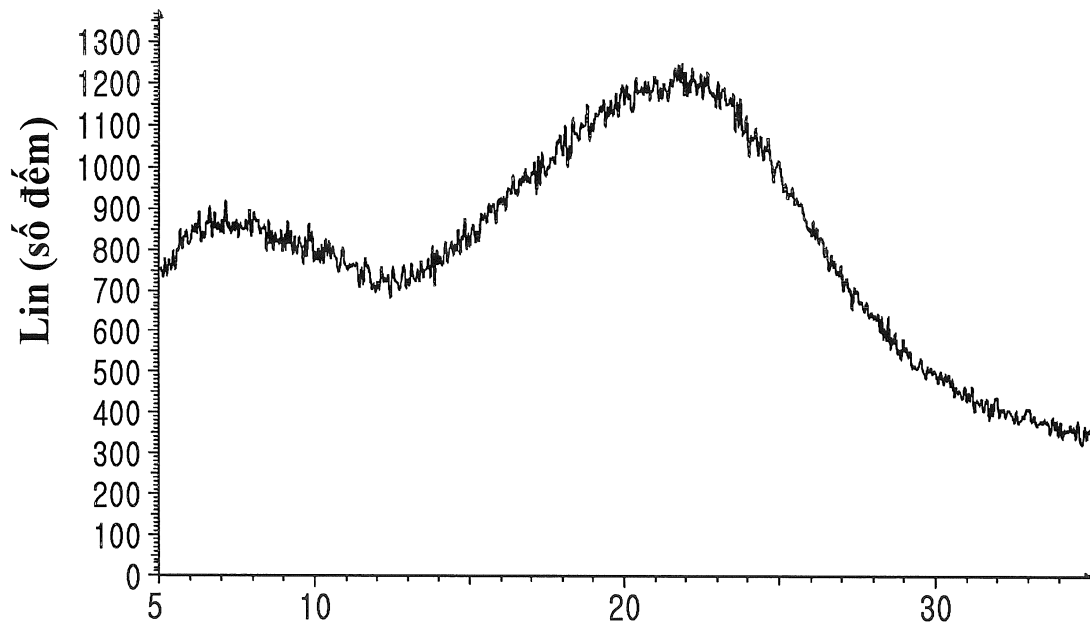


Fig.4

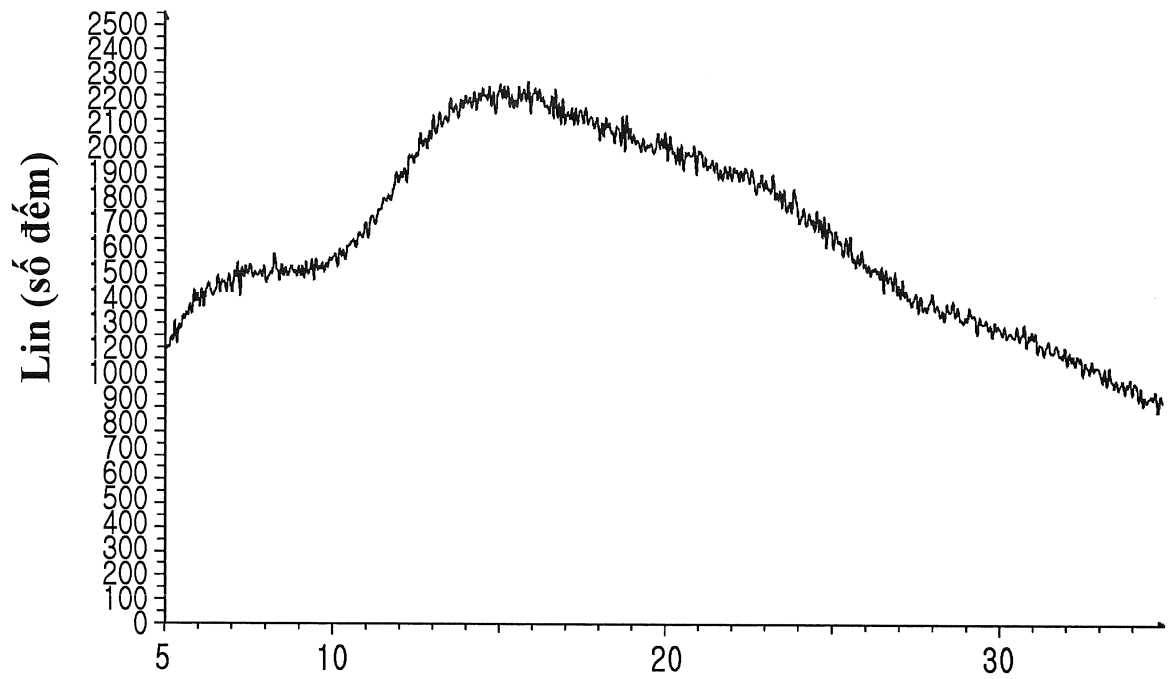


Fig.5

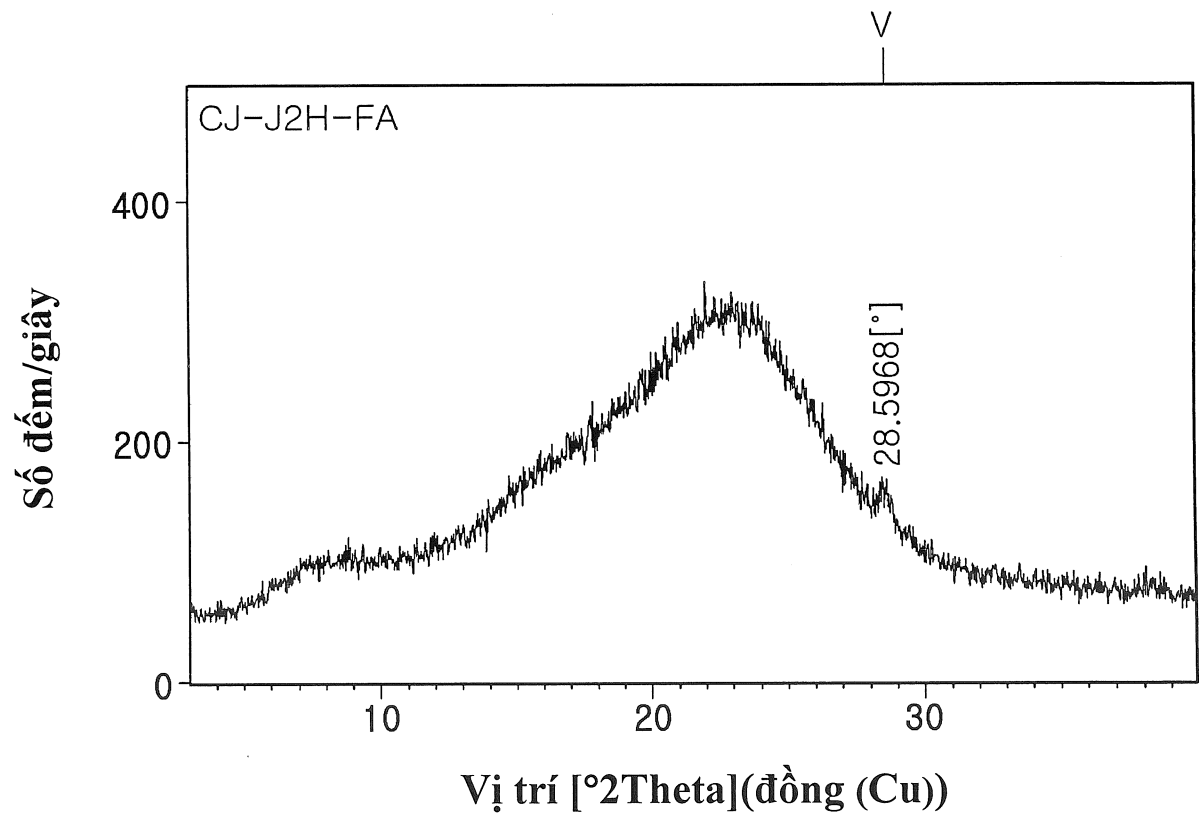


Fig.6

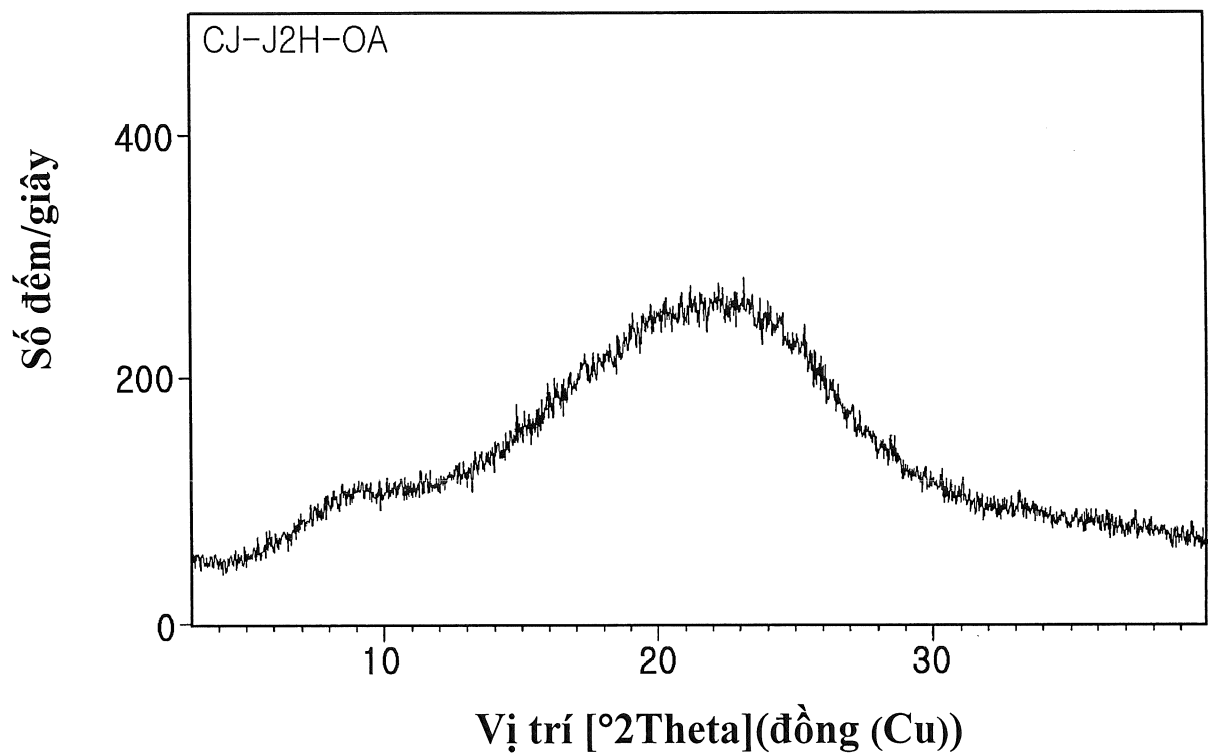


Fig.7

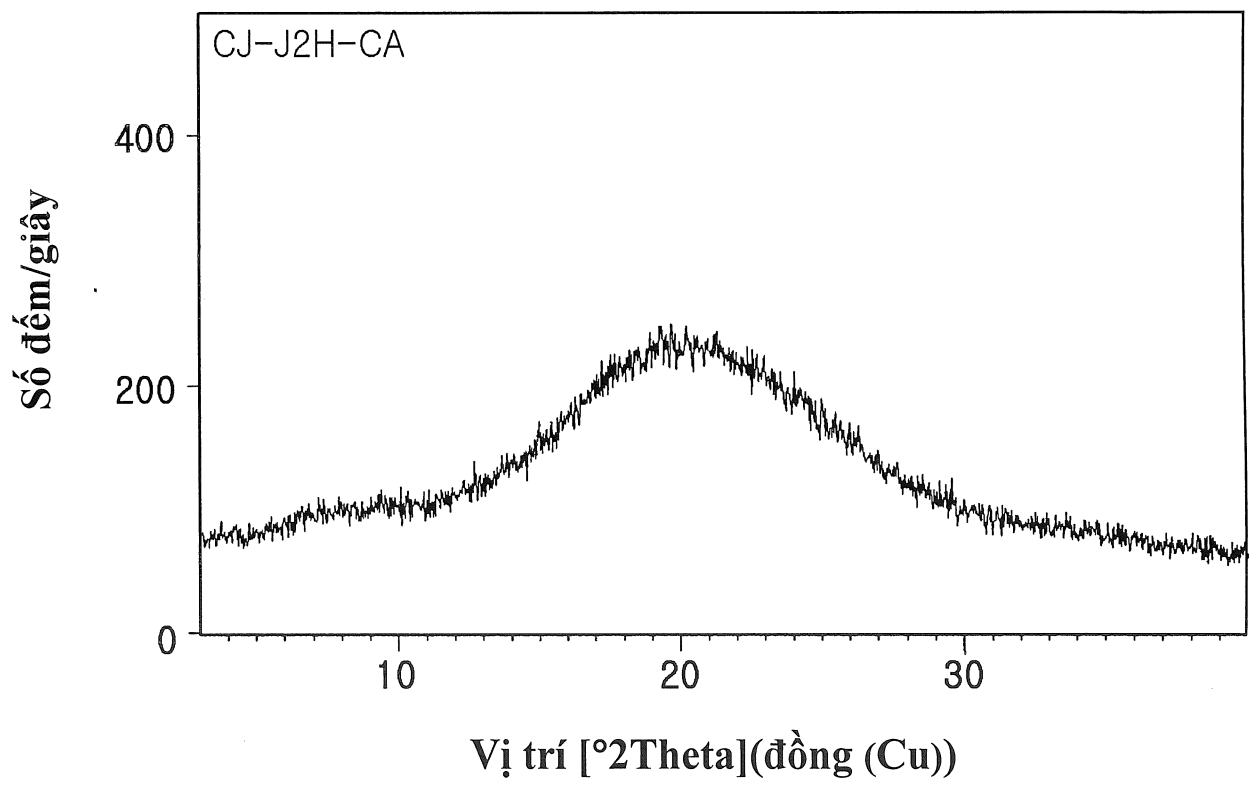


Fig.8

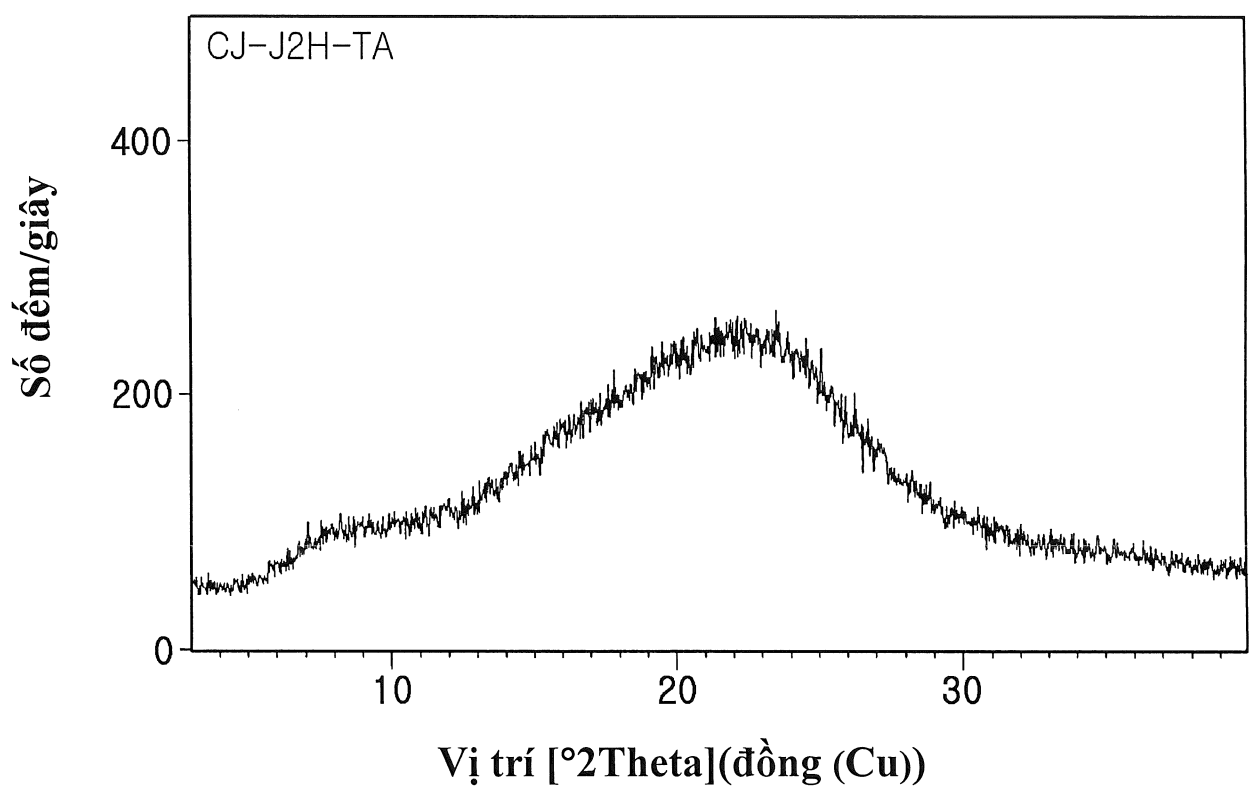


Fig.9

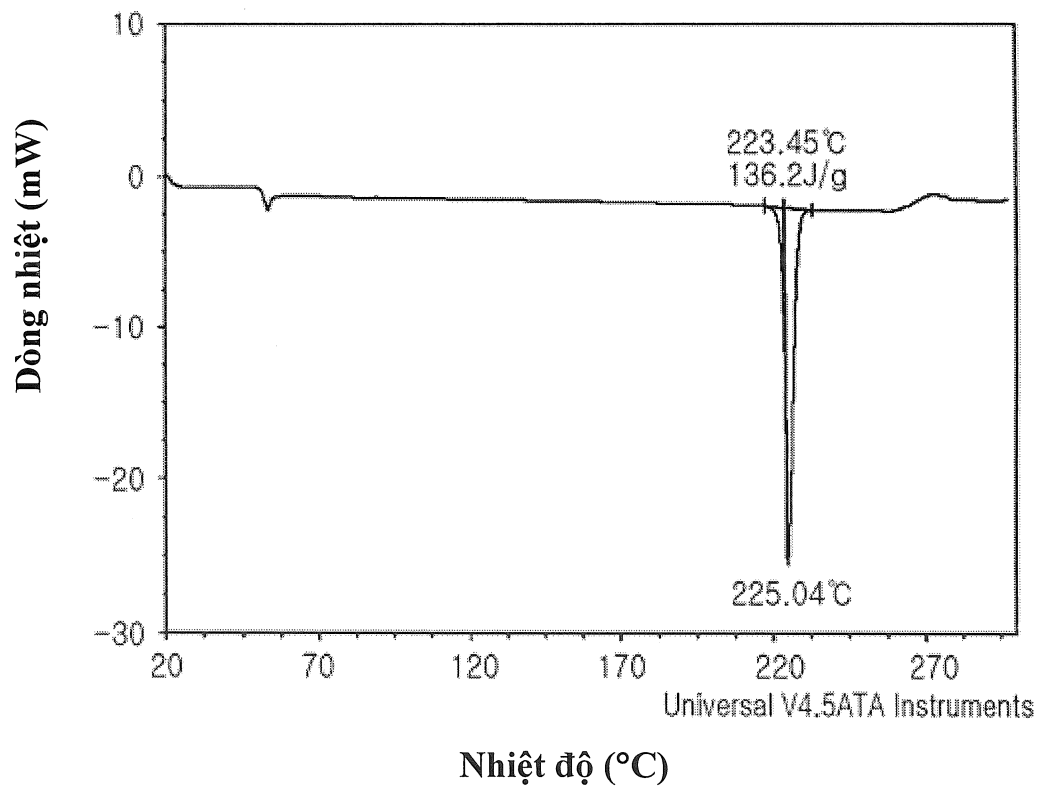


Fig.10

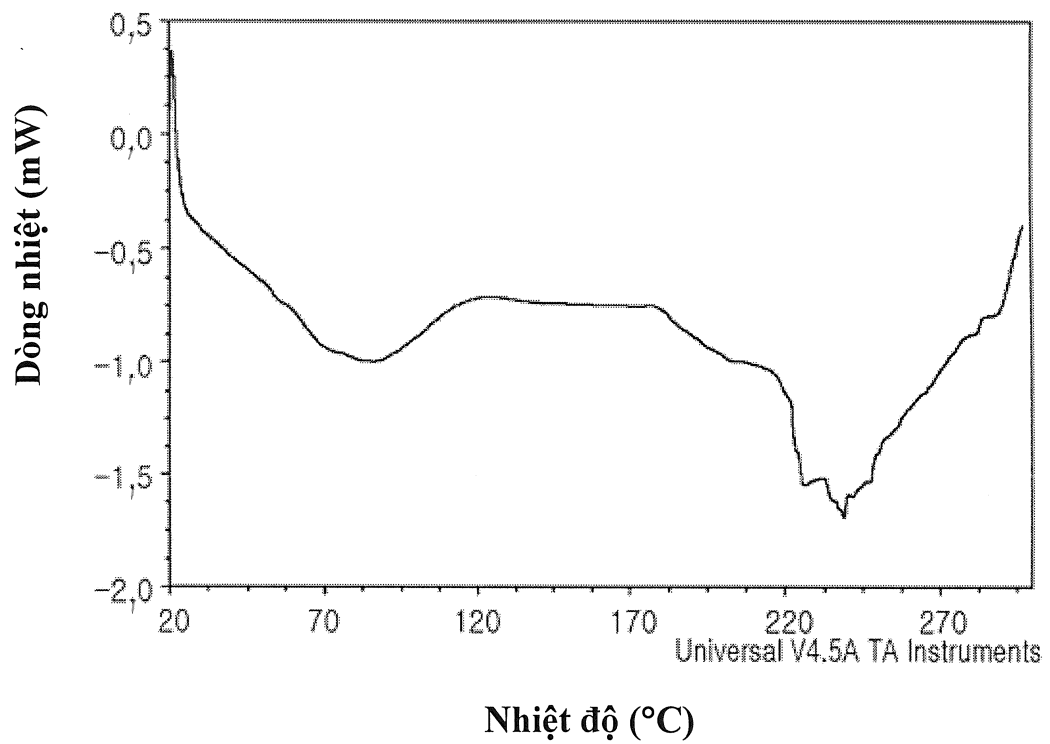


Fig.11

