



(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)



1-0034620

(51)⁷ C07D 209/54; A61P 3/10; A61P 31/04; (13) B
A61P 35/00; A61K 31/65; A61P 31/00

(21) 1-2018-05811

(22) 22/06/2017

(86) PCT/CN2017/089470 22/06/2017

(87) WO2017/219994 28/12/2017

(30) 201610457261.5 22/06/2016 CN

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/04/2019 373A

(73) KBP BIOSCIENCES CO., LTD. (CN)

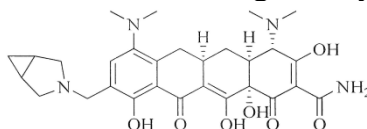
401, Building 2, Jinan Pharm Valley, North Section of Gangxing Three Road, High-Tech Development Zone, Jinan, Shandong 250101, P.R. China

(72) HUANG, Zhenhua (SG); HONG, Mei (CN); JIANG, Chen (CN).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT TETRAXYCLIN ĐƯỢC THỂ 9-AMINOMETYL Ở DẠNG TINH THỂ, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế thuộc lĩnh vực công nghệ dược phẩm, và đề cập đến hợp chất tetracyclin được thể 9-aminometyl ở dạng tinh thể, phương pháp sản xuất chúng và dược phẩm chứa chúng. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể có công thức (1), quy trình sản xuất hợp chất dạng tinh thể có công thức (1). Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh gây ra bởi vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin.



Công thức (1)

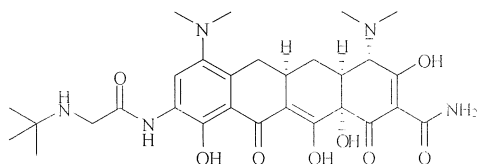
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tetracyclin được thế 9-aminometyl ở dạng tinh thể, phương pháp sản xuất chúng và dược phẩm chứa chúng. Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế được sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh gây ra bởi vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

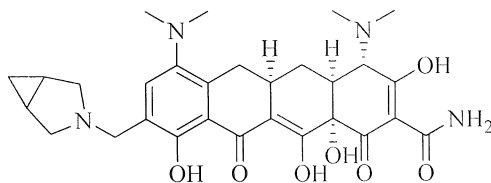
Kháng sinh tetracyclin là loại kháng sinh phổ rộng dùng để uống, được sinh ra bởi quá trình lên men xạ khuẩn Actinomycetes-Streptomyces. Chúng có tác dụng dược lý tốt chống lại rickettsia, nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm, tác nhân gây bệnh u hạt lympho sinh dục, tác nhân gây bệnh viêm kết mạc thể vùi, và tác nhân gây bệnh virus vệt.

Đầu những năm 1990, một nhóm thuốc tetracyclin (được đặt tên là glyxyclin) đã được phát triển, và đại diện tiêu biểu của nó là tigexyclin (GAR-936), có phổ kháng khuẩn rộng. Tigexyclin không chỉ có hoạt tính kháng khuẩn giống như tetracyclin trước đó, mà còn có hoạt tính kháng khuẩn đối với các tác nhân gây bệnh đã kháng với tetracyclin do cơ chế đẩy và cơ chế bảo vệ ribosom. Cho đến nay, không có thuốc tigexyclin dạng uống có thể có sẵn trên thị trường.



Tigexyclin

Ngoài ra, sáng chế WO2013013505 A1 đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) sau đây:



Công thức (1)

Tên hóa học của nó là (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylmethyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit. Hợp chất này có phổ kháng khuẩn rộng và hoạt tính kháng khuẩn cao.

Sáng chế WO2013013505 A1 cũng đề xuất quy trình sản xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1). Quy trình nói trên có thể tạo ra dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (Fig.13), nhưng không thể tạo ra dạng tinh thể bất kỳ của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong quá trình nghiên cứu và phát triển hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1), kết quả cho thấy rằng hợp chất được biểu thị bởi công thức (1) có xu hướng tạo thành solvat không ổn định, dẫn đến độ tinh khiết, hàm lượng và độ ổn định không đạt yêu cầu. Để thu được dạng tinh thể có độ tinh khiết cao, hàm lượng cao và độ ổn định tốt, các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu sâu về các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1), và kết quả là đã tìm ra các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1).

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1).

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất hợp chất dạng tinh thể được dụng được biểu diễn bởi công thức (1).

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) và phương pháp chuyển đổi dạng tinh thể bất kỳ thành dạng tinh thể khác.

Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) được sử dụng trong dược phẩm để phòng và/hoặc điều trị bệnh gây ra bởi vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin, trong đó, bệnh gây ra bởi vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin như nhiễm trùng, ung thư, tiểu đường và các bệnh khác đã được phát hiện ra rằng có thể điều trị và/hoặc có thể phòng được bằng các hợp chất tetracyclin khác.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện nghiên cứu sâu về các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) và phát hiện ra:

(1) Dạng vô định hình

Quy trình sản xuất như được mô tả trong sáng chế WO2013013505 A1 tạo ra dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1), có phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) như được minh họa trên Fig.13.

Dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có hàm lượng thấp hơn và không dễ để tinh chế. Trong quy trình như được mô tả trong ví dụ 1, quá trình tinh chế sơ cấp bằng sắc ký cột sản phẩm thô đạt được hàm lượng 84,8%, quá trình tinh chế thứ cấp đạt được hàm lượng 87,7% và hàm lượng sau nhiều lần tinh chế vẫn không thể đáp ứng yêu cầu sản xuất dược phẩm.

Kết quả nghiên cứu cũng khẳng định rằng dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có độ ổn định kém, như được trình bày trên bảng 1, hàm lượng sau 14 ngày ở nhiệt độ cao 60°C giảm 6,6%, hàm lượng sau 14 ngày ở điều kiện độ ẩm cao 40°C/75±5% giảm 7,5% và hàm lượng sau 14 ngày trong điều kiện chiếu sáng 4500±500lx giảm 12,1%. Bản thân dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có hàm lượng thấp hơn trong quá trình sản xuất và có độ ổn định kém ở điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và được chiếu sáng. Do đó, dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) không phù hợp để sản xuất dược phẩm.

Tóm lại, dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) không thể đáp ứng yêu cầu sản xuất dược phẩm, và yêu cầu đặt ra là cần phải ra dạng tinh thể được dụng có độ tinh khiết, hàm lượng và độ ổn định tốt hơn.

(2) Dạng tinh thể

Các tác giả sáng chế đã tiếp tục nghiên cứu về các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1), và đã phát hiện ra các dạng tinh thể I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1). Cần phải chỉ ra cụ thể rằng, tám dạng tinh thể khác nhau này không thể dự đoán được theo công thức hóa học của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1), và cấu trúc hoặc tính chất của dạng tinh thể bất kỳ trong số này cũng không thể được dự đoán.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) có các đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể III: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể IV: $6,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể V: $9,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VI: $7,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VIII: $4,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) có các đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể III: $9,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể IV: $6,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể V: $9,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VI: $7,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VIII: $4,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) có các đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể III: $9,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể IV: $6,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể V: $7,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VI: $7,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $29,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $25,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VIII: $4,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $9,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $19,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $22,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Trong số các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1),

Dạng tinh thể I có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $180-220^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai (DSC);

Dạng tinh thể II có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $195-215^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

Dạng tinh thể III có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $150-190^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

Dạng tinh thể VII có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $165-205^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1), được đặc trưng tương ứng với:

Dạng tinh thể I có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.1;

Dạng tinh thể II có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.3;

Dạng tinh thể III có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.5;

Dạng tinh thể IV có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.7;

Dạng tinh thể V có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.8;

Dạng tinh thể VI có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.9;

Dạng tinh thể VII có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.10;

Dạng tinh thể VIII có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.12.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể I của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào axetonitril (ACN) khan để rửa bùn hoặc trong tetrahydrofuran (THF) để khuấy, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp và dạng tinh thể I thu được thông qua quá trình lọc.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp gồm rượu thấp phân tử hoặc ethyl axetat hoặc axetat hoặc metanol và nước (1:1-9:1, v/v) để rửa bùn, hoặc hòa tan trong tetrahydrofuran trong môi trường isopropanol hoặc n-heptan, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp, và dạng tinh thể II thu được thông qua quá trình lọc.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể III của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 1:1-4:1 để rửa bùn ở 0-70°C, và dạng tinh thể III thu được thông qua quá trình lọc, dưới dạng axetonitril solvat.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 9:1 để rửa bùn ở 70-90°C để tạo ra dạng tinh thể IV.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể V của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp tetrahydrofuran và isopropyl axetat để bay hơi chậm; hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được hòa tan trong tetrahydrofuran, sau đó isopropyl axetat được bổ sung

nhỏ giọt, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp, và dạng tinh thể V thu được thông qua quá trình lọc, dưới dạng isopropyl axetat solvat.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể VI của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch cloroform để bay hơi chậm; hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được hòa tan trong cloroform, được đưa vào môi trường isopropanol hoặc n-heptan và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp; hoặc hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được hòa tan trong cloroform, dưới tác dụng của polyvinyl axetat, polyphelynen sulfua, 1,3-dimethylimidazolin mesylat hoặc 1,3-dimethylimidazolin peclorat, cloroform được bay hơi, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp để tạo thành dạng tinh thể VI dưới dạng cloroform solvat.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 1:1-9:1 (v/v) để rửa bùn, được lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII. Ngoài ra, dạng tinh thể III của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII.

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể VIII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1): hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào isopropyl axetat để rửa bùn, và được lọc để tạo ra dạng tinh thể VIII dưới dạng isopropyl axetat solvat.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy rằng, các dạng tinh thể III, V, VI và VIII trên đây là các solvat và bao gồm các dung môi hữu cơ không được dụng tương ứng, axetonitril (dung môi lớp 2, giới hạn nồng độ: 410 ppm), cloroform (dung môi lớp 2, giới hạn nồng độ: 60 ppm) và isopropyl axetat (dung môi lớp 3, lượng dung môi còn lại không quá 0,5%). Bằng cách đo, các dạng tinh thể III, V, VI và VIII có nồng độ dung môi còn lại vượt quá giới hạn được dụng và không phù hợp với yêu cầu của dược phẩm.

Để đánh giá thêm tính ổn định của dạng vô định hình phù hợp với hàm lượng dược dụng, cần phải tạo ra dạng vô định hình có hàm lượng cao. Theo sáng chế, dạng vô định hình có hàm lượng dược dụng cao (hàm lượng 97,1%) được tạo ra từ hợp chất dạng tinh thể được biểu thị bởi công thức (1) có hàm lượng cao làm nguyên liệu ban đầu, và kết quả

cho thấy rằng hàm lượng của dạng vô định hình bị giảm trong quá trình chuyển đổi (như được trình bày trong Ví dụ 1).

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy rằng không phải tất cả dạng tinh thể I, II, III, IV, V, VI, VII và VIII của hợp chất được biểu thị bởi công thức (1) đều có độ ổn định tốt hơn dạng vô định hình. Cụ thể là, trong quá trình khảo sát tính ổn định của dạng tinh thể III, hàm lượng hợp chất giảm khoảng 10% sau khi được đặt trong điều kiện độ ẩm cao $40^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%$ trong 14 ngày. Có thể thấy rằng trong điều kiện độ ẩm cao, dạng tinh thể III có độ ổn định kém hơn dạng vô định hình. Ngoài ra, trong quá trình khảo sát tính ổn định của tinh thể IV, hàm lượng giảm 23,1% sau khi được đặt trong điều kiện chiếu sáng $4500\pm 500\text{Lx}$ trong 15 ngày, và ngoài ra, hàm lượng giảm gần 10% sau khi được đặt ở nhiệt độ cao 60°C trong 15 ngày. Các kết quả kiểm tra trên cho thấy dạng tinh thể IV có độ ổn định kém hơn dạng vô định hình trong điều kiện chiếu sáng hoặc điều kiện nhiệt độ cao.

Do đó, không phải tất cả các dạng tinh thể I, II, III, IV, V, VI, VII và VIII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) đều có thể đáp ứng được các yêu cầu về dược phẩm.

(3) Các dạng tinh thể được dụng

Dựa trên nghiên cứu trên, sáng chế đề xuất dạng tinh thể ổn định I, dạng tinh thể ổn định II và dạng tinh thể ổn định VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1).

Giải pháp kỹ thuật ưu tiên của sáng chế như sau:

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamid, có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bởi 2θ độ, khi đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $10,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $10,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $9,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $9,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

Dạng tinh thể I: $9,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể II: $9,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $27,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

Dạng tinh thể VII: $11,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $25,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Trong số các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1),

Dạng tinh thể I có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $180-220^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

Dạng tinh thể II có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $195-215^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

Dạng tinh thể VII có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $165-205^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai.

Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1), được đặc trưng tương ứng với,

Dạng tinh thể I có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.1;

Dạng tinh thể II có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.3;

Dạng tinh thể VII có đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.10.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, dược phẩm theo sáng chế chứa dạng vô định hình hoặc tinh thể của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) và các chất mang dược dụng, trong đó các dạng tinh thể bao gồm dạng tinh thể I, II, VII hoặc tổ hợp của chúng.

Trong dược phẩm của sáng chế, dạng tinh thể nói trên có mặt ở dạng nguyên chất. Bao gồm nhưng không loại trừ, hàm lượng của tinh thể dạng I, II, VII hoặc tổ hợp của chúng không dưới 94,5% hoặc 95% hoặc 96% hoặc 98% hoặc 99%, cụ thể là, hàm lượng tạp chất ít hơn khoảng 5,5%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 2% hoặc ít hơn khoảng 1%. Các tạp chất bao gồm, nhưng không giới hạn, các sản phẩm phân hủy, các sản phẩm oxy hóa, đồng phân lập thể, dung môi và/hoặc các tạp chất không mong muốn khác.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dược dụng của hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng dược dụng, có thể là dạng liều dược dụng bất kỳ. Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dược dụng có thể được bào chế từ hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) và một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Chế phẩm dược nói trên dùng để chỉ chế phẩm thông thường trong sử dụng lâm sàng, và có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc tiêm cho bệnh nhân cần điều trị. Để sử dụng qua đường uống, chế phẩm có thể được sản xuất thành các dạng rắn thông thường như viên nén, viên nang, thuốc viên, dạng hạt nhỏ, v.v.... cũng như các chế phẩm dạng lỏng để sử dụng qua đường miệng, như dung dịch uống, hỗn dịch uống, xi-rô, v.v... Để sử dụng qua đường tiêm, chế phẩm có thể được sản xuất thành dạng tiêm, bao gồm dung dịch tiêm, bột vô trùng để tiêm, dung dịch đậm đặc để tiêm và huyền dịch để tiêm. Để sử dụng qua đường trực tràng, chế phẩm có thể được sản xuất thành thuốc đạn và dạng tương tự. Để sử dụng qua đường hô hấp, chế phẩm có thể được sản

xuất thành dạng hít hoặc sol khí và dạng tương tự. Đối với thuốc bôi tại chỗ hoặc tiêm qua da, chế phẩm có thể được chế thành thuốc mỡ, bột nhão, kem, kem dưỡng, gel, bột, dung dịch hoặc miếng dán thấm qua da và các dạng tương tự. Các chế phẩm có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường, bao gồm bước bổ sung các chất mang được dụng như tá dược, chất kết dính, chất giữ ẩm, chất làm phân rã, chất làm đặc và các loại tương tự khác. Các dạng tinh thể nói trên bao gồm dạng tinh thể I, II, VII hoặc sự kết hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) trong sản xuất dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng bệnh do vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin, trong đó ví dụ về bệnh do “vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin” như nhiễm trùng, ung thư, tiểu đường và các bệnh khác đã được phát hiện rằng có thể điều trị và/hoặc có thể phòng ngừa được bằng các hợp chất tetracyclin khác, trong đó các dạng tinh thể bao gồm dạng tinh thể I, II, VII hoặc tổ hợp của chúng.

Hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng các bệnh mẫn cảm với thuốc tetracyclin bao gồm nhiễm trùng (cụ thể như nhiễm rickettsia, bệnh u hạt lympho sinh dục, viêm kết mạc thể vùi, virus vẹt và các bệnh nhiễm trùng hợp chất tetracyclin khác), ung thư, tiểu đường và bệnh bất kỳ khác đã được phát hiện rằng có thể điều trị và/hoặc có thể phòng ngừa được bằng các hợp chất tetracyclin. Các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) của sáng chế có phổ kháng khuẩn rộng và hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với cả vi khuẩn Gram dương và âm, bao gồm cả vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí, và hơn nữa có được động học tốt.

So với kỹ thuật mới nhất hiện nay, hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1) của sáng chế có các ưu điểm sau:

(1) dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng có độ ổn định tốt, trong đó dạng tinh thể I và II có độ ổn định tốt hơn dạng tinh thể VII, và dạng tinh thể I có độ ổn định nhiệt tốt hơn dạng tinh thể II;

(2) dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng có lượng dung môi dư thấp hơn, do đó độc tính thấp và ít tác dụng phụ;

(3) dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng có tính chất hóa lý tốt, chất lượng ổn định, hàm lượng và độ tinh khiết cao, và kích thước hạt ổn định, do đó dễ dàng được sản xuất lớn ở quy mô công nghiệp.

Dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng được đặc trưng bởi các tính chất vật lý, cụ thể như độ ổn định, độ hòa tan, độ hút ẩm và tỷ lệ hòa tan, thích hợp cho dạng liều điều trị và lâm sàng; và cũng được đặc trưng bởi các tính chất vật lý, cụ thể như, hình thái tinh thể, độ nén, kích thước hạt và độ cứng, phù hợp để sản xuất các dạng bào chế rắn. Các đặc tính trên có thể được xác định bằng các công nghệ đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật như nhiễu xạ tia X, kính hiển vi, quang phổ hồng ngoại, phân tích nhiệt và phân tích độ hút ẩm.

Dạng đa hình của hợp chất ảnh hưởng đến độ hòa tan, tốc độ hòa tan, tính tương thích sinh học, tính ổn định hóa học và vật lý, tính dễ chảy, độ bền và độ nén của hợp chất cũng như độ an toàn và hiệu quả của các sản phẩm thuốc dựa trên hợp chất (tham khảo Knapman, Modern Drug Discovery, 2000, 3 (2): 53). Do đó, điều quan trọng là sản xuất và bán thuốc nguyên chất ở dạng đa hình ổn định nhất về mặt nhiệt động học và cơ bản không có các dạng đa hình khác.

Dạng tinh thể của một hợp chất có tính chất vật lý và hóa học tối ưu sẽ thúc đẩy sự phát triển của hợp chất hoạt tính dưới dạng dược phẩm. Các tính chất vật lý và hóa học hữu ích nhất bao gồm: điều chế dễ dàng và có thể tái sản xuất, kết tinh, không hút ẩm, hòa tan trong nước, ổn định với ánh sáng nhìn thấy và tia cực tím, tốc độ phân hủy thấp trong điều kiện ổn định tăng tốc về nhiệt độ và độ ẩm, tốc độ đồng phân hóa thấp giữa các dạng đồng phân, và an toàn khi sử dụng lâu dài cho con người. Do đó, cần phải chỉ ra những ưu điểm của các dạng tinh thể trong các ví dụ.

Dạng I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) theo sáng chế hoặc tổ hợp của chúng có tính ổn định trong bảo quản, hình dạng tinh thể phù hợp (hình thái tinh thể), độ nén, độ chảy, không dính, mật độ, độ ổn định kích thước hạt, tính chất hòa tan và các đặc tính tương tự có lợi cho việc sản xuất, pha chế, sử dụng dưới dạng chế phẩm và tính tương thích sinh học của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1).

Các dạng tinh thể I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII và dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được mô tả trong sáng chế có thể được chuyển đổi lẫn nhau ở điều kiện nhất định, và sáng chế cũng đề xuất mối liên hệ chuyển đổi giữa dạng tinh thể I, dạng tinh thể II, dạng tinh thể III, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, dạng tinh thể VI, dạng tinh thể VII, dạng tinh thể VIII và dạng vô định hình.

Dạng vô định hình được rửa bùn trong axetonitril khan hoặc tái kết tinh trong tetrahydrofuran để tạo ra dạng tinh thể I;

Dạng vô định hình được rửa bùn trong metanol để tạo ra dạng tinh thể II;

Dạng vô định hình được rửa bùn trong dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 1:1-4:1 ở 0-70°C để tạo ra dạng tinh thể III;

Dạng vô định hình được rửa bùn trong dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 9:1 ở 70-90°C để tạo ra dạng tinh thể IV;

Dạng vô định hình được rửa bùn trong isopropyl axetat để tạo ra dạng tinh thể VIII;

Dạng tinh thể II được rửa bùn trong axetonitril khan để tạo ra dạng tinh thể I;

Dạng tinh thể III được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII;

Dạng tinh thể VII được tái kết tinh lại trong metanol để tạo ra dạng tinh thể II;

Các dạng tinh thể V, VI và VIII được sấy khô để tạo ra dạng vô định hình.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể I của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.2 minh họa đường cong DSC của dạng tinh thể I của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.3 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.4 minh họa đường cong DSC của dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.5 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể III của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.6 minh họa đường cong DSC của dạng tinh thể III của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.7 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.8 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể V của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.9 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể VI của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.10 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.11 minh họa đường cong DSC của dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.12 minh họa phổ XRPD của dạng tinh thể VIII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.13 minh họa phổ XRPD của dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1);

Fig.14 minh họa mối quan hệ chuyển đổi giữa dạng tinh thể I, dạng tinh thể II, dạng tinh thể III, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, dạng tinh thể VI, dạng tinh thể VII, dạng tinh thể VIII và dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1), trong đó:

1. Rửa bùn trong metanol hoặc rửa bùn trong dung dịch hỗn hợp metanol và nước (1:1-9:1, v/v);
2. Rửa bùn trong axetonitril hoặc tetrahydrofuran;
3. Rửa bùn trong dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 1:1-4:1;
4. Rửa bùn trong dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 9:1;
5. Rửa bùn trong isopropyl axetat;
6. Kết tinh nhờ quá trình bay hơi chậm của dung dịch cloroform hoặc dưới tác dụng xúc tiến của polyvinyl axetat, polyphelynen sulfua, 1,3-dimethylimidazolin mesylat hoặc 1,3-dimethylimidazolin peclorat trong dung dịch cloroform,
7. Làm bay hơi chậm của dung dịch hỗn hợp tetrahydrofuran và isopropyl axetat (1:1, v/v); và
8. Sấy khô bằng nhiệt.

Rửa bùn theo sáng chế có nghĩa là rửa một lượng lớn chất rắn với một lượng nhỏ dung môi trong điều kiện khuấy.

Rượu thấp phân tử theo sáng chế có nghĩa là rượu chứa 1-6 nguyên tử carbon, bao gồm metanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, iso-butanol, n-butanol, pentanol, hexanol và loại tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các phương án thực hiện sau đây dưới dạng các ví dụ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các

ví dụ sau đây, và tất cả các giải pháp kỹ thuật được thực hiện dựa trên các nội dung trên của sáng chế đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: sản xuất dạng vô định hình của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-cacboxamit

Theo quy trình sản xuất được mô tả trong đơn sáng chế WO2016023505A1, 8g (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-cacboxamit được tổng hợp. Hàm lượng của sản phẩm thô là 84,8%.

8g sản phẩm thô được hòa tan trong 1,5 lít nước. Axit trifloaxetic (TFA) đã được thêm vào để điều chỉnh pH đến 2-4. Sau khi hòa tan, nước amoniac được thêm vào để điều chỉnh pH đến 6,5-7,5. Sau khi nạp mẫu, quá trình phân tách được thực hiện với hệ (1% TFA/nước)/axetonitril (6%). Phân đoạn chứa sản phẩm đã được thu thập. Pha nước được điều chỉnh bằng dung dịch natri hydroxit đến pH 7,5-8,5. Pha nước được giữ ở nhiệt độ 25-30°C, và được chiết xuất bằng diclometan trong ba lần. Các pha diclometan được kết hợp. Pha diclometan kết hợp được cô đặc và được bổ sung nhỏ giọt vào n-heptan. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C, được khuấy trong 10-30 phút và được lọc bằng cách hút để tạo ra 3,17g hợp chất (có hàm lượng 87,7% và độ tinh khiết 96,2%).

Công thức phân tử: C₂₉H₃₆N₄O₇

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,48(s,1H), 4,54(brs,2H), 4,22(s,1H), 3,65(brs,4H), 3,46(m,1H), 3,35(s,6H), 3,25(m,1H), 3,10(s,3H), 3,05(s,1H), 3,00(s,3H), 2,60(m,1H), 2,37(m,1H), 1,87-1,97(m,2H), 1,68(m, 1H), 1,07(m, 1H), 0,78(m,1H).

Để tạo ra dạng vô định hình của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-cacboxamit có hàm lượng cao, các quy trình sau đã được thử:

Dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 95,6%) được hòa tan trong một lượng diclometan thích hợp, và được bổ sung nhỏ giọt vào hệ n-heptan ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được lọc bằng lực hút. Chất rắn thu được được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 93,3%).

Dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 97,0%) được hòa tan trong một lượng diclometan thích hợp, và được bổ sung nhỏ giọt vào hệ n-heptan ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được lọc bằng lực hút. Chất rắn thu được được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 93,9%).

Dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 98,4%) được hòa tan trong một lượng diclometan thích hợp và được bổ sung nhỏ giọt vào hệ n-heptan ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được lọc bằng lực hút. Chất rắn thu được được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) (có hàm lượng 97,1%).

Chất rắn được đặc trưng với XPRD là một dạng vô định hình, như được minh họa trên Fig.13.

Ví dụ 2: Sản xuất dạng tinh thể I của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit

0,5g dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 (có hàm lượng 87,7% và độ tinh khiết 96,2%) được cho vào 5 ml axetonitril hoặc 2 ml THF. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 55°C và khuấy trong 0,5 giờ, rồi được lọc. Chất rắn thu được được đưa vào lò sấy chân không và được sấy khô trong chân không ở 50°C trong 12 giờ để tạo ra dạng tinh thể I có hàm lượng 97,0% và độ tinh khiết 98,2%.

Dạng tinh thể I có phổ nhiễu xạ bột tia như được minh họa trên Fig.1, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2 θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
9,025765	9,79798	38,74
10,586120	8,35704	100,00
13,306510	6,65401	43,61
14,277980	6,20339	31,16
15,716330	5,63875	55,34
15,935210	5,56179	53,43
17,646390	5,02613	19,96
18,039520	4,91747	31,42
19,985140	4,44292	30,34
21,261890	4,17892	28,80
22,452190	3,96000	28,54
23,618520	3,76702	35,07
23,966900	3,71305	58,77
24,727390	3,60055	24,17
26,599820	3,35120	4,21
27,485250	3,24522	6,23
28,370430	3,14595	4,91
31,601690	2,83126	2,64
32,827100	2,72832	6,25
35,731580	2,51293	8,09
36,550010	2,45852	4,56
39,294720	2,29288	6,57

Dạng tinh thể I của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có đường cong DSC như được minh họa trên Fig.2.

Ví dụ 3: Sản xuất dạng tinh thể II của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmethyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamid

Phương pháp 1: 1,0 g dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 (có hàm lượng 87,7% và độ tinh khiết 96,2%) được hòa tan trong 10 ml metanol. Hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 1-2 giờ rồi được lọc. Chất rắn thu được được đưa vào lò sấy chân không và được sấy khô trong chân không ở 50°C trong 12 giờ để tạo ra dạng tinh thể II có hàm lượng 94,5% và độ tinh khiết 96,4%.

Phương pháp 2: 1,0 g dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 (có hàm lượng 87,7% và độ tinh khiết 96,2%), sau vài lần tinh chế, được hòa tan trong 10 ml metanol. Hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 1-2 giờ rồi được lọc. Chất rắn thu được được đưa vào lò sấy chân không và được sấy khô trong chân không ở 50°C trong 12 giờ để tạo ra dạng tinh thể II có hàm lượng 98,4%.

Phương pháp 3: 15 mg hợp chất thu được được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào lọ 3 ml. Lọ được đặt trong bình thủy tinh 20 ml. Bình thủy tinh chứa 4 ml metanol. Sau khi được đặt ở nhiệt độ phòng trong 10 ngày, chất rắn là dạng tinh thể II.

Phương pháp 4: 15 mg hợp chất thu được được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào lọ 3 ml và được hòa tan trong 0,6 ml THF. Lọ được đặt trong bình thủy tinh 20 ml. Bình thủy tinh chứa 4ml n-heptan. Sau khi được đặt ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp được lọc để tạo ra dạng tinh thể II.

Dạng tinh thể II có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.3, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
9,260124	9,55053	32,36
10,219830	8,65573	100,00
13,957680	6,34502	30,22

15,906220	5,57186	67,00
17,867450	4,96444	33,45
20,822590	4,26608	21,68
23,047770	3,85900	22,73
24,083840	3,69528	40,93
24,817680	3,58766	14,67
27,666960	3,22432	4,69
34,791430	2,57865	4,46
36,987580	2,43043	2,36

Ví dụ 4: Sản xuất dạng tinh thể III của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit (dưới dạng axetonitril solvat)

Phương pháp 1: 500 mg dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 (có hàm lượng 87,7% và độ tinh khiết 96,2%) được cho vào dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước (1:1). Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 2 giờ và được lọc để tạo ra dạng tinh thể III có hàm lượng 90,1% và độ tinh khiết 97,7%. Dữ liệu để khảo sát độ ổn định đã được đề cập như trên.

Phương pháp 2: 16,1 mg dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 (có hàm lượng 97,1%) được cho vào dung dịch hỗn hợp 0,15 ml axetonitril và 0,15 ml nước. Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 2 giờ và được lọc để tạo ra dạng tinh thể III.

Dạng tinh thể III có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.5 và đường cong DSC như được minh họa trên Fig.6, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
8,687313	10,17893	27,52

9,534775	9,27603	57,43
10,907640	8,11142	39,04
11,659660	7,58989	100,00
12,693860	6,97375	48,44
13,549430	6,53526	43,82
14,368000	6,16473	17,17
15,326080	5,78144	21,57
16,603930	5,33926	64,78
18,088170	4,90436	18,77
19,776820	4,48924	44,02
20,496670	4,33318	76,31
22,142080	4,01475	53,89
23,105800	3,84944	27,66
23,494860	3 78657	41,85
23,965170	3,71331	21,43
24,828240	3,58615	5,35
25,543780	3,48730	27,49
26,341220	3,38351	24,53
27,295890	3,26730	51,68
27,651590	3,22607	47,77
30,106550	2,96837	11,96
32,005070	2,79649	17,76
33,610130	2,66653	8,05
35,313900	2,54169	18,90
36,611660	2,45452	14,25

37,342910	2,40812	15,87
-----------	---------	-------

Ví dụ 5: Sản xuất dạng tinh thể IV của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamid

15 mg dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được cho vào dung dịch hỗn hợp gồm 0,9 ml axetonitril và 0,1 ml nước. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ và được lọc để tạo ra dạng tinh thể IV. Dạng tinh thể IV không ổn định, dẫn đến độ lặp lại kém.

Dạng tinh thể IV có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.7, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
6,822	12,94699	100,0
7,168	12,32169	6,5
9,013	9,80423	8,3
9,995	8,84303	31,0
11,112	7,95586	39,2
11,779	7,50736	16,7
12,338	7,16824	9,3
13,037	6,78547	5,3
13,887	6,37191	16,8
14,859	5,95719	13,8
15,143	5,84613	7,1
15,535	5,69940	14,6
16,580	5,34236	7,8
17,601	5,03492	3,9

18,177	4,87656	12,4
18,867	4,69985	7,8
19,100	4,64303	6,7
19,843	4,47079	13,6
20,082	4,41808	20,8
20,453	4,33877	18,9
20,862	4,25457	4,9
21,472	4,13512	25,6
22,332	3,97776	7,1
22,592	3,93260	9,6
22,887	3,88253	8,9
23,369	3,80350	7,3
23,770	3,74034	8,1
24,069	3,69447	7,8
24,488	3,63213	7,0
25,576	3,48007	4,4
26,576	3,35140	7,0
27,561	3,23374	5,7
28,205	3,16138	4,6
28,526	3,12656	5,2
29,936	2,98239	7,5
30,269	2,95039	5,8
30,752	2,90511	4,9
31,668	2,82316	4,5
32,258	2,77281	4,7

32,645	2,74087	4,2
33,946	2,63876	4,7
35,371	2,53563	4,4
38,014	2,36515	4,7
39,120	2,30080	4,3
40,111	2,24622	4,6
43,500	2,07876	4,9
44,106	2,05161	4,1

Ví dụ 6: Sản xuất dạng tinh thể V của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmethyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetrasen-2-carboxamit (dưới dạng isopropyl axetat solvat)

Phương pháp 1: 14,8 mg của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được hòa tan trong 0,7 ml THF và 0,7 ml isopropyl axetat. Dung môi được làm bay hơi từ từ ở 5°C hoặc ở nhiệt độ phòng, và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp được lọc để tạo ra dạng tinh thể V.

Phương pháp 2: 15 mg hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được hòa tan trong 1,0 ml THF. Sau đó, 4 ml isopropyl axetat được bổ sung nhỏ giọt và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp được lọc để tạo ra dạng tinh thể.

Dạng tinh thể V có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.8, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
4,727485	18,69238	4,86
7,095715	12,45813	16,14
9,727849	9,09236	100,00
11,846180	7,47080	17,17

16,491390	5,37545	14,44
17,883960	4,95989	56,77
19,183180	4,62681	53,32
22,061500	4,02924	39,42
23,092320	3,85166	15,52
23,754860	3,74571	45,79
24,895740	3,57658	11,30
37,480630	2,39958	4,29

Ví dụ 7: Sản xuất dạng tinh thể VI của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmethyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetrasen-2-carboxamit (dưới dạng cloroform solvat)

Phương pháp 1: 15 mg hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được hòa tan trong 0,5ml cloroform. Dung môi được làm bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp để tạo ra dạng tinh thể VI.

Phương pháp 2: 16,1 mg hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được cho vào lọ 3 ml và được hòa tan trong 0,8 ml cloroform. Lọ được đặt trong bình thủy tinh 20ml, và bình thủy tinh chứa 4ml isopropanol hoặc n-heptan. Hỗn hợp được đặt ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp để tạo ra dạng tinh thể VI.

Phương pháp 3: 15 mg dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ được cho vào lọ 3 ml, và lọ được đặt trong bình thủy tinh 20 ml. Bình thủy tinh chứa 4 ml cloroform. Hỗn hợp được đặt ở nhiệt độ phòng trong 10 ngày và chất rắn thu được là dạng tinh thể VI.

Phương pháp 4: 15 mg hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào lọ 3 ml. 0,5 ml cloroform đã được thêm vào cho đến khi hòa tan. Sau đó, 2,98 mg polyphelynen sulfua được bổ sung. Dung môi được làm bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp để tạo ra dạng tinh thể VI.

Phương pháp 5: 15 mg hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được cho vào lọ 3 ml. 0,5ml cloroform đã được thêm vào cho đến khi hòa tan. Sau đó, 3 mg 1,3-dimethylimidazolin mesylat đã được bổ sung. Dung môi được làm bay hơi từ từ ở nhiệt độ phòng và chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp để tạo ra dạng tinh thể VI.

Dạng tinh thể VI có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.9, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2 θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
7,692313	11,49320	58,12
15,457590	5,73255	100,00
15,909050	5,57087	43,32
17,196630	5,15655	34,40
17,976590	4,93454	29,91
19,542360	4,54257	56,79
20,646680	4,30203	32,34
21,224630	4,18618	40,47
21,974070	4,04507	28,99
29,474920	3,03053	13,31

Ví dụ 8: Sản xuất dạng tinh thể VII của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit

Phương pháp 1: 16,1 mg dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được cho vào dung dịch hỗn hợp 0,15 ml axetonitril và 0,15 ml nước. Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 2 giờ, được lọc và được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII.

Phương pháp 2: 15 mg dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong các ví dụ được cho vào dung dịch hỗn hợp gồm 0,8 ml axetonitril

và 0,2 ml nước (ACN/H₂O, v/v, 4:1) . Hỗn hợp được để phản ứng ở nhiệt độ phòng, được lọc, được sấy khô trong chân không ở 50°C trong 2 giờ để tạo ra chất rắn dưới dạng tinh thể VII.

Phương pháp 3: dạng tinh thể III của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong các ví dụ được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII.

Dạng tinh thể VII có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.10, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2 θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
11,008970	8,03698	20,09
11,728880	7,54525	62,33
13,794880	6,41953	30,30
14,308280	6,19032	30,51
15,145890	5,84981	69,50
15,873440	5,58329	47,53
17,911120	4,95243	100,00
20,133590	4,41049	32,48
21,828890	4,07164	34,86
24,512310	3,63165	12,97
25,622960	3,47670	14,08
26,747930	3,33298	13,74
37,385250	2,40549	4,92

Ví dụ 9: Sản xuất dạng tinh thể VIII của (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit (dưới dạng isopropyl axetat solvat)

15 mg dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất trong ví dụ 1 được cho vào 1 ml isopropyl axetat. Hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 2 giờ, được lọc để tạo ra chất rắn dưới dạng tinh thể VIII.

Dạng tinh thể VIII có phổ XRPD như được minh họa trên Fig.12, trong đó các tham số chính như sau:

Góc 2 θ (°)	Giá trị d (Å)	Nồng độ (%)
4,819580	18,33540	11,85
9,734293	9,08635	100,00
14,642940	6,04959	2,19
19,602850	4,52869	6,36
21,998290	4,04067	0,70
24,522330	3,63019	0,51

Sau đây, các tác dụng hữu ích của hợp chất theo sáng chế sẽ được thảo luận thêm thông qua các xét nghiệm độ ổn định của dạng vô định hình và dạng tinh thể. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng rằng hợp chất của sáng chế không bị giới hạn bởi các tác dụng hữu ích sau đây.

Xét nghiệm 1: Độ ổn định của dạng vô định hình và hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế

Mẫu thử: dạng vô định hình, dạng tinh thể I, dạng tinh thể II và dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất theo các ví dụ;

Điều kiện thử nghiệm để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng:

Thử nghiệm ở nhiệt độ cao: dạng vô định hình, dạng tinh thể I, dạng tinh thể II và dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và được giữ ở 60±5°C trong 14 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 7 và ngày 14. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Thử nghiệm ở độ ẩm cao: dạng vô định hình, dạng tinh thể I, dạng tinh thể II và dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và giữ ở $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, RH $75\pm 5\%$, $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, RH $75\pm 5\%$ trong 14 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 7 và ngày 14. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và được so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Thử nghiệm ở điều kiện chiếu sáng: dạng vô định hình, dạng tinh thể I, dạng tinh thể II và dạng tinh thể VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và giữ ở độ chiếu sáng 4500 ± 500 Lx trong hộp chiếu sáng trong 14 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 7 và ngày 14. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và được so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Hàm lượng: được đo bằng cách sử dụng phương pháp tiêu chuẩn bên ngoài theo Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong Dược điển Trung Quốc, Phụ lục V D, Ấn bản 2010.

Độ tinh khiết: được đo bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn hóa diện tích theo Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong Dược điển Trung Quốc, Phụ lục V D, Ấn bản 2010.

Bảng 1: Kết quả khảo sát các thử nghiệm yếu tố ảnh hưởng đối với dạng vô định hình và hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1)

Điều kiện thử nghiệm	Ngày thử nghiệm	Dạng vô định hình		Dạng tinh thể I		Dạng tinh thể II		Dạng tinh thể VII	
		Độ tinh khiết (%)	Hàm lượng (%)	Độ tinh khiết (%)	Hàm lượng (%)	Độ tinh khiết (%)	Hàm lượng (%)	Độ tinh khiết (%)	Hàm lượng (%)
/	Ngày 0	98,0	97,1	98,2	97,0	96,4	94,5	97,4	95,8
Nhiệt độ cao 60°C	Ngày 7	95,8	94,5	97,9	97,7	96,1	95,8	96,8	95,2
	Ngày 14	94,3	90,5	97,7	97,3	96,0	96,0	96,2	93,6
$25^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$	Ngày 7	97,1	98,7	98,1	97,2	96,3	95,9	97,1	96,1
	Ngày 14	96,7	93,3	98,1	98,2	96,2	96,1	97,2	95,8
$40^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$	Ngày 7	94,9	94,7	98,0	97,4	96,2	96,5	96,4	94,6
	Ngày 14	92,9	89,6	97,8	97,5	96,1	96,1	95,7	94,5
Chiếu sáng $4500\pm 500\text{l x}$	Ngày 14	92,9	85,0	98,1	97,8	96,2	96,1	96,6	95,7

Kết quả khảo sát cho thấy rằng hàm lượng và độ tinh khiết của dạng vô định hình của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) thay đổi rất nhiều ở điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng, cho thấy dạng vô định hình của hợp chất được biểu thị bởi công thức (1) không ổn định. Tuy nhiên, hàm lượng và độ tinh khiết của các dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) thay đổi rất ít ở điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng, cho thấy các dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất đại diện bởi công thức (1) có độ ổn định tương đối cao, phù hợp cho sản xuất, lưu trữ và vận chuyển thuốc và thuận lợi cho việc đảm bảo tính hợp lệ và an toàn trong sử dụng thuốc.

Xét nghiệm 2: Độ ổn định của dạng tinh thể II và dạng tinh thể IV của hợp chất theo sáng chế

Mẫu thử: dạng tinh thể II và dạng tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được sản xuất theo các ví dụ;

Điều kiện thử nghiệm để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng:

Thử nghiệm ở nhiệt độ cao: dạng tinh thể II và dạng tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và được giữ ở $60 \pm 5^\circ\text{C}$ trong 15 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 5 và ngày 15. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và được so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Thử nghiệm ở độ ẩm cao: dạng tinh thể II và tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và được giữ ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $92,5 \pm 5\%$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $75 \pm 5\%$, $40 \pm 2^\circ\text{C}$, RH $75 \pm 5\%$ trong 15 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 5 và ngày 15. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và được so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Thử nghiệm trong điều kiện chiếu sáng: dạng tinh thể II và tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đặt trên mặt kính đồng hồ khô và sạch, và được giữ ở độ rọi 4500 ± 500 Lx trong hộp chiếu sáng trong 15 ngày. Các mẫu được lấy tương ứng vào ngày 5 và ngày 15. Hàm lượng và độ tinh khiết của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) được đo và được so sánh với các mẫu được lấy vào ngày 0.

Hàm lượng: được đo bằng cách sử dụng phương pháp tiêu chuẩn bên ngoài theo Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong Dược điển Trung Quốc, Phụ lục V D, Ấn bản 2010.

Độ tinh khiết: được đo bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn hóa diện tích theo Sắc ký lỏng hiệu năng cao trong Dược điển Trung Quốc, Phụ lục V D, Ấn bản 2010.

Kết quả thử nghiệm được trình bày trên Bảng 2.

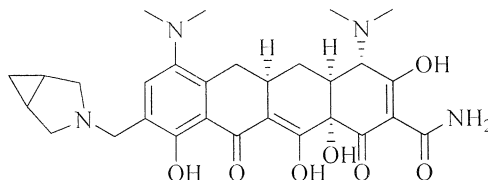
Bảng 2: Kết quả khảo sát các thử nghiệm yếu tố ảnh hưởng đối với các hợp chất dạng tinh thể được biểu diễn bởi công thức (1)

Điều kiện thử nghiệm	Ngày	Dạng tinh thể II	Dạng tinh thể IV
		Hàm lượng %	Hàm lượng %
/	0	98,4	97,0
60°C	15	97,0	88,6
4500±500 Lx	15	97,8	74,6
25°C/ RH 75±5%	15	98,3	93,1
25°C/ RH 92,5±5%	15	96,7	90,3
40°C/ RH 75±5%	15	98,0	74,6

Kết quả khảo sát cho thấy rõ rằng hàm lượng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) thay đổi rất nhiều, khi dạng tinh thể IV của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) ở trong điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng, trong khi hàm lượng hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) thay đổi rất ít, khi dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) ở điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng, kết quả khẳng định rằng dạng tinh thể II của hợp chất được biểu diễn bởi công thức (1) có độ ổn định cao hơn dạng tinh thể IV, và nó phù hợp cho sản xuất, lưu trữ và vận chuyển thuốc và thuận lợi cho việc đảm bảo tính hợp lệ và an toàn trong sử dụng thuốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất dạng tinh thể có công thức (1), (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamit,



công thức (1)

được đặc trưng bởi, có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bởi 2θ độ, khi đo bằng bức xạ Cu-K α :

dạng tinh thể I: $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể II: $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

2. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, được đặc trưng bởi, có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-K α :

dạng tinh thể I: $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể II: $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

3. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, được đặc trưng bởi, có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bằng 2θ độ, khi được đo bằng bức xạ Cu-Ka:

dạng tinh thể I: $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể II: $9,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $27,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể VII: $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

4. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm bất kỳ 1-3, được đặc trưng bởi,

dạng tinh thể I có đồ thị nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được minh họa trên Fig.1;

dạng tinh thể II có đồ thị nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được minh họa trên Fig.3;

dạng tinh thể VII có đồ thị nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được minh họa trên Fig.10.

5. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm bất kỳ 1-4, được đặc trưng bởi,

dạng tinh thể I có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $180-220^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

dạng tinh thể II có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $195-215^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai;

dạng tinh thể VII có đỉnh thu nhiệt trong khoảng $165-205^{\circ}\text{C}$ trong đường cong nhiệt lượng quét vi sai.

6. Quy trình sản xuất hợp chất dạng tinh thể I, II, và VII có công thức (1) theo điểm bất kỳ 1-5, được đặc trưng bởi,

hợp chất có công thức (1) được cho vào axetonitril khan để rửa bùn hoặc tetrahydrofuran để khuấy, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp, và dạng tinh thể I thu được qua quá trình lọc;

hợp chất có công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp gồm rượu thấp phân tử hoặc etyl axetat hoặc axetat hoặc metanol và nước với tỷ lệ 1:1-9:1 (v/v) để rửa bùn, hoặc hòa tan trong tetrahydrofuran trong môi trường isopropanol hoặc n-heptan, chất rắn được tách ra khỏi hỗn hợp, và dạng tinh thể II thu được thông qua quá trình lọc;

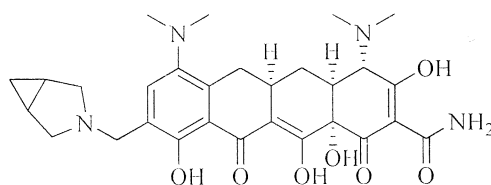
hợp chất có công thức (1) được cho vào dung dịch hỗn hợp axetonitril và nước theo tỷ lệ 1:1-9:1 (v/v) để rửa bùn, được lọc, và được sấy khô trong chân không để tạo ra dạng tinh thể VII.

7. Dược phẩm, được đặc trưng bởi, dược phẩm bao gồm dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất có công thức (1) hoặc tổ hợp chúng, và chất mang dược dụng.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dạng tinh thể có hàm lượng không dưới 94,5%.

9. Dược phẩm bao gồm dạng tinh thể I, II, VII của hợp chất có công thức (1) hoặc tổ hợp của chúng theo điểm bất kỳ 1-8, và một hay nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng dược dụng, ở dạng liệu dược dụng bất kỳ.

10. Hợp chất dạng tinh thể có công thức (1) (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylmetyl)-4,7-bis(dimethylamino)-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetraxen-2-carboxamid,



công thức (1)

được đặc trưng bởi, có đồ thị nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng sau được biểu thị bởi 2θ độ, khi đo bằng bức xạ Cu-Kα:

dạng tinh thể I: $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể II: $10,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

dạng tinh thể VII: $11,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$

được dùng trong điều trị và/hoặc phòng bệnh do vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin, trong đó bệnh do vi khuẩn mẫn cảm với tetracyclin và/hoặc vi khuẩn kháng tetracyclin được chọn từ nhóm bao gồm bệnh nhiễm trùng, ung thư, tiểu đường và các bệnh khác đã được phát hiện rằng có thể điều trị và/hoặc có thể phòng ngừa được bằng các hợp chất tetracyclin khác.

Số lượng

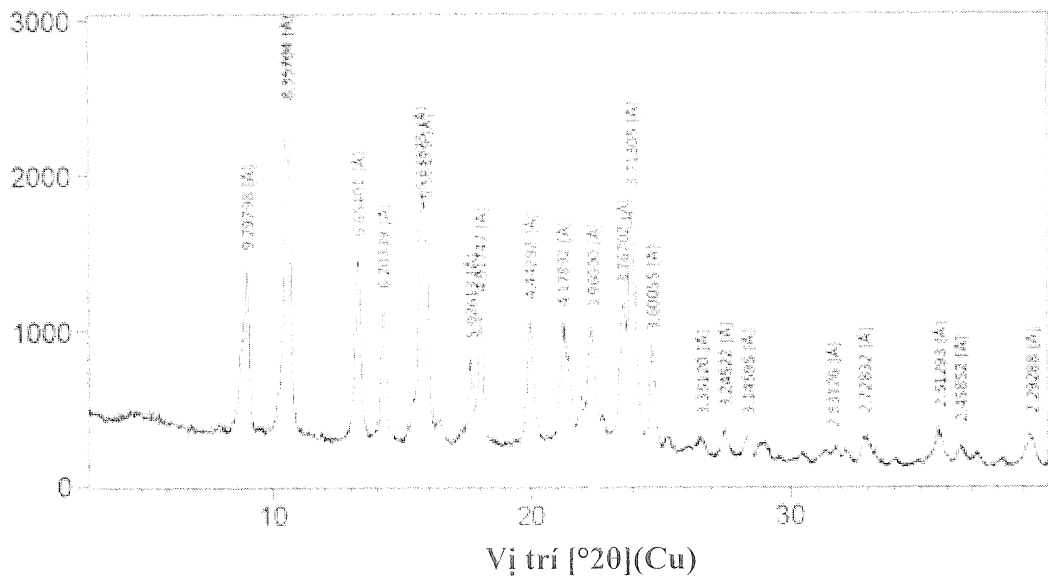


Fig.1

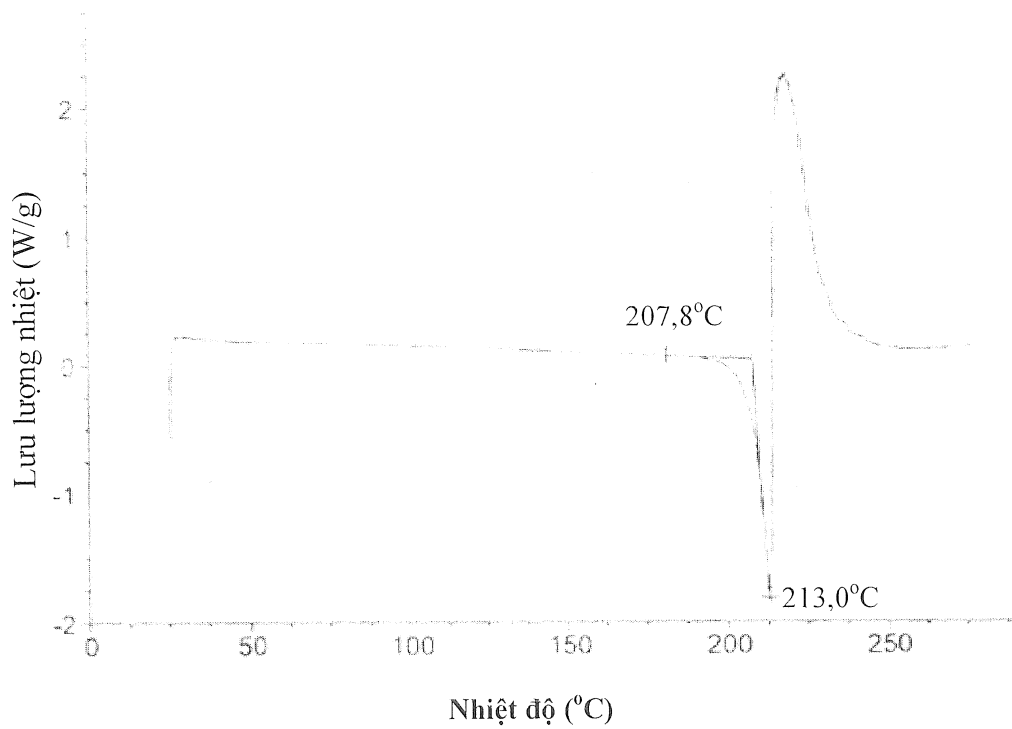


Fig.2

Số lượng

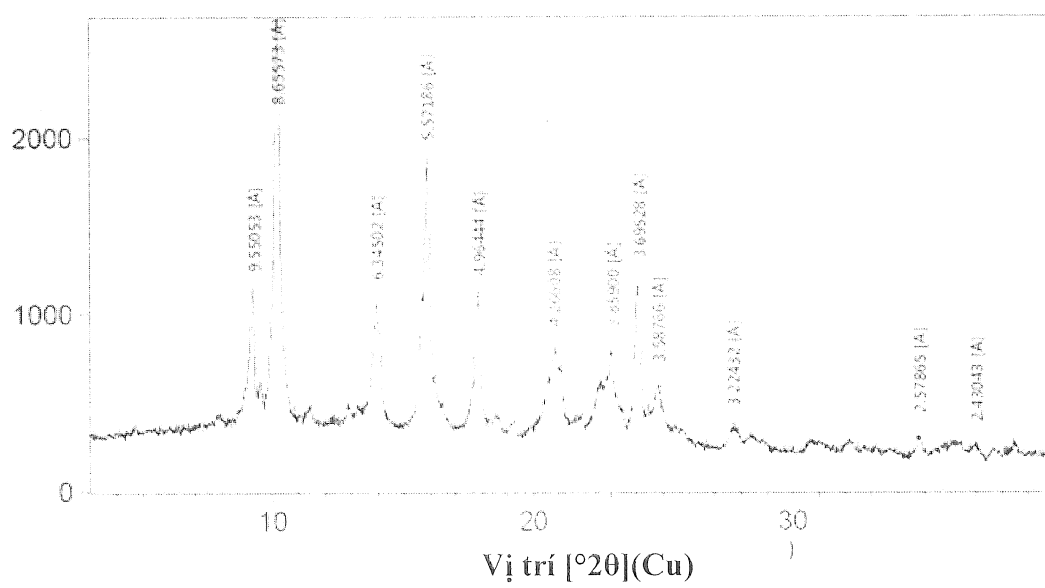


Fig.3

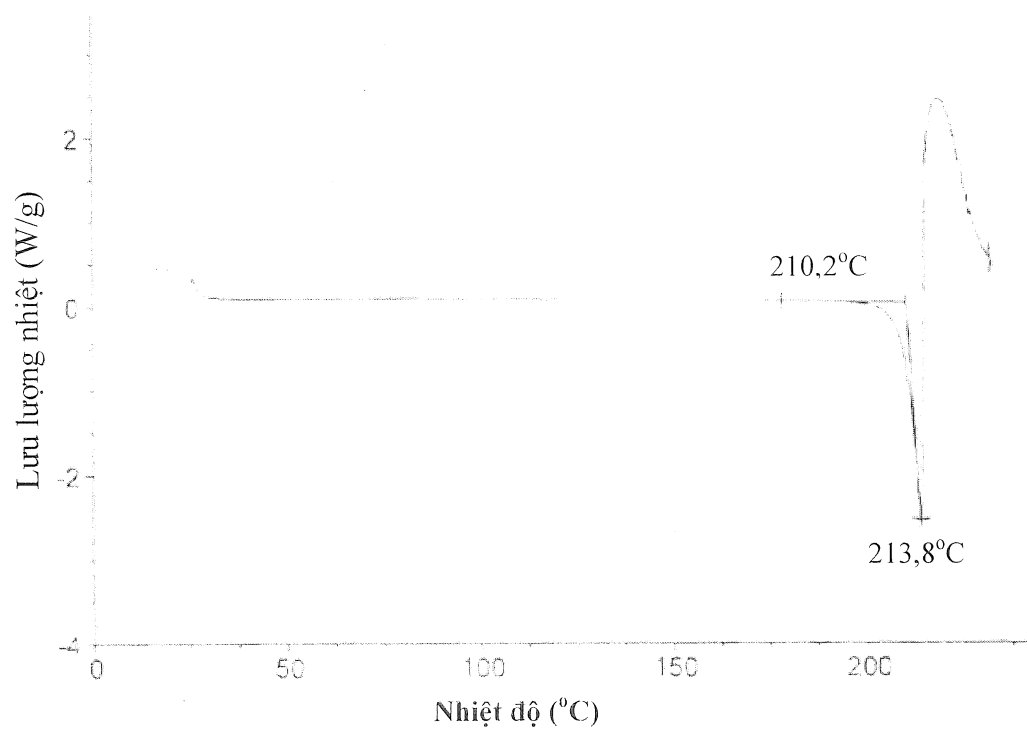


Fig.4

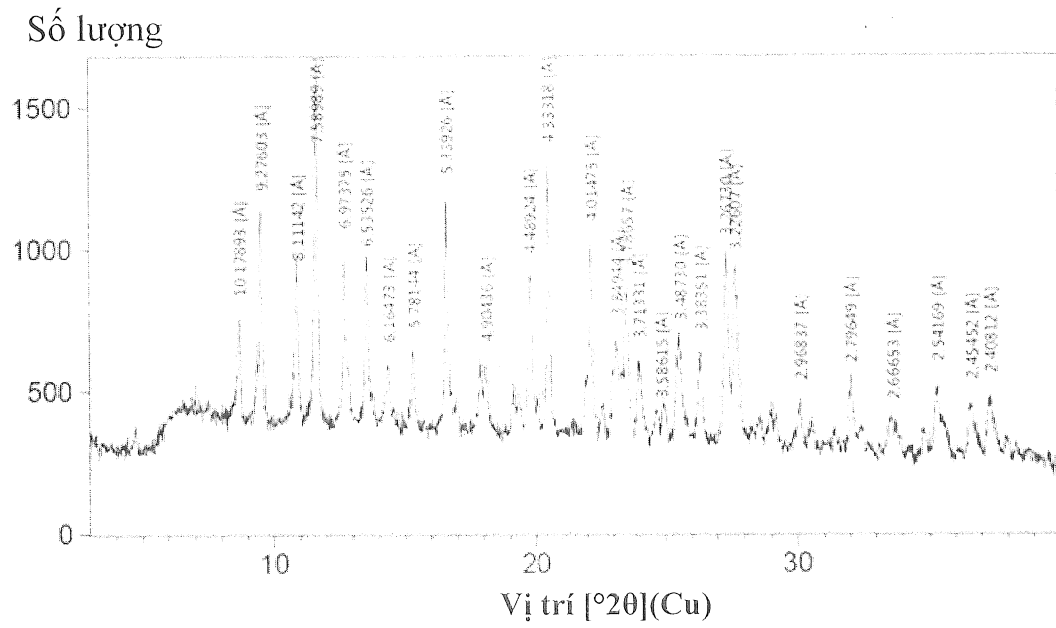


Fig.5

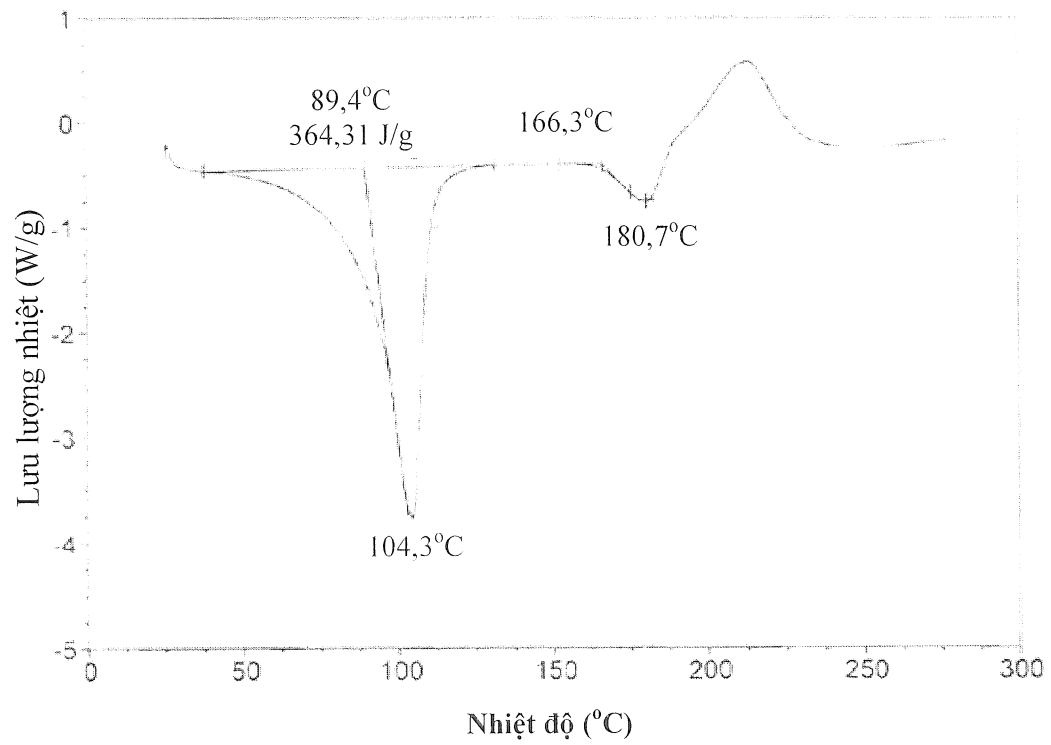


Fig.6

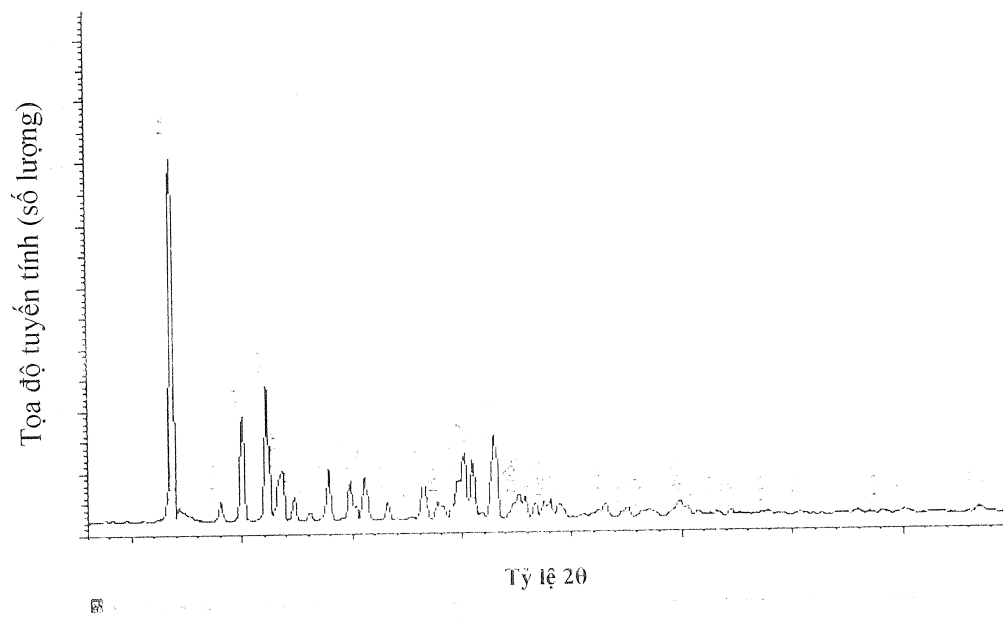


Fig.7

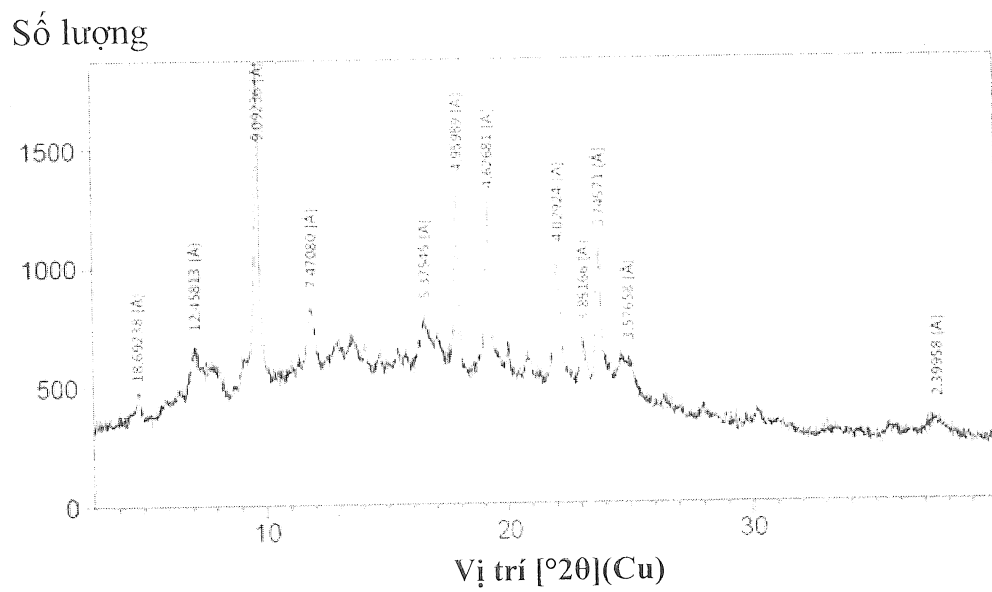


Fig.8

Số lượng

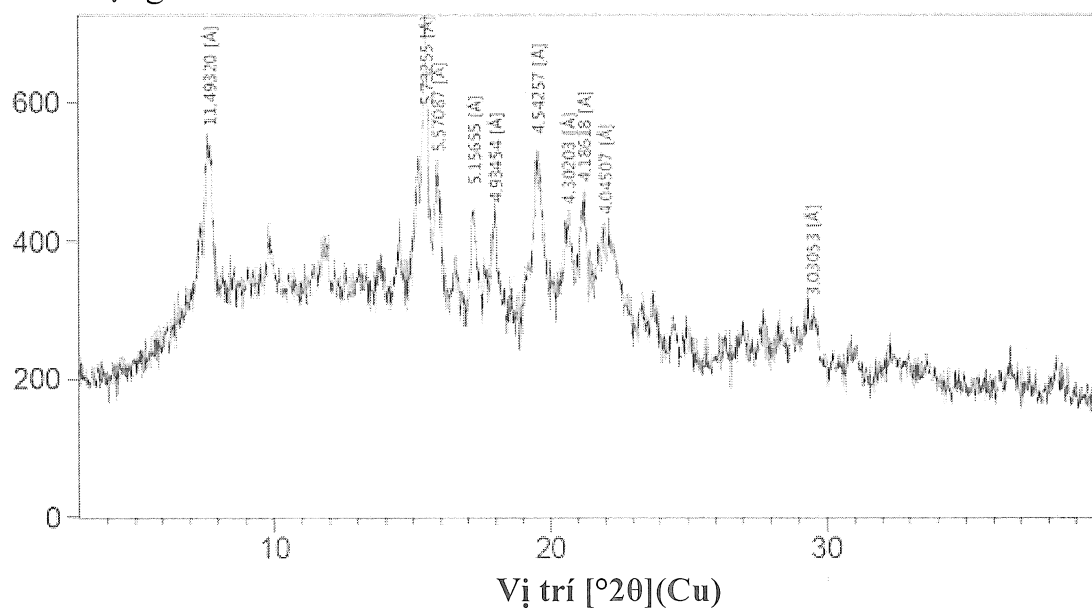


Fig.9

Số lượng

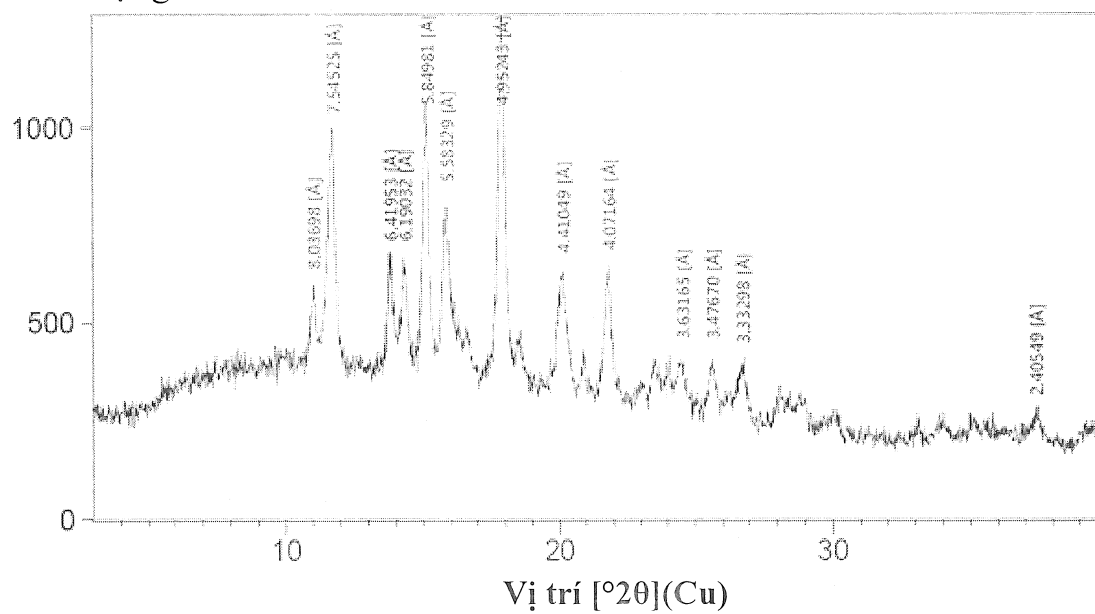


Fig.10

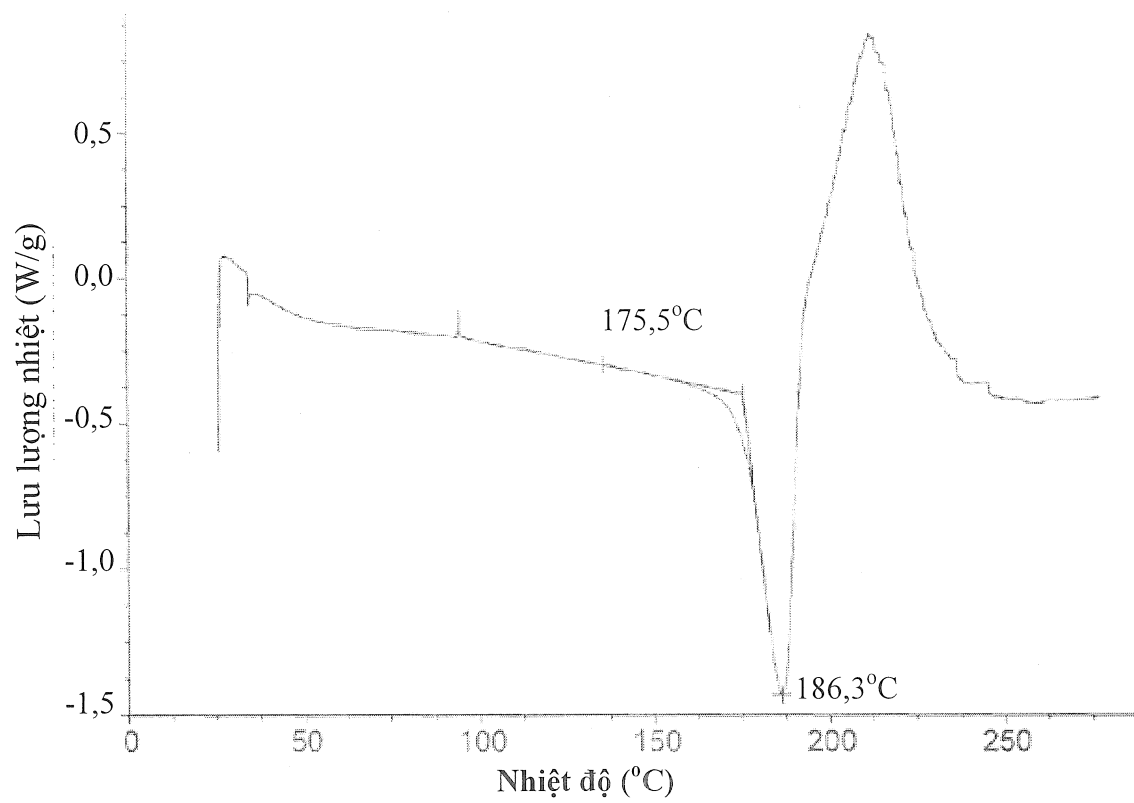


Fig.11

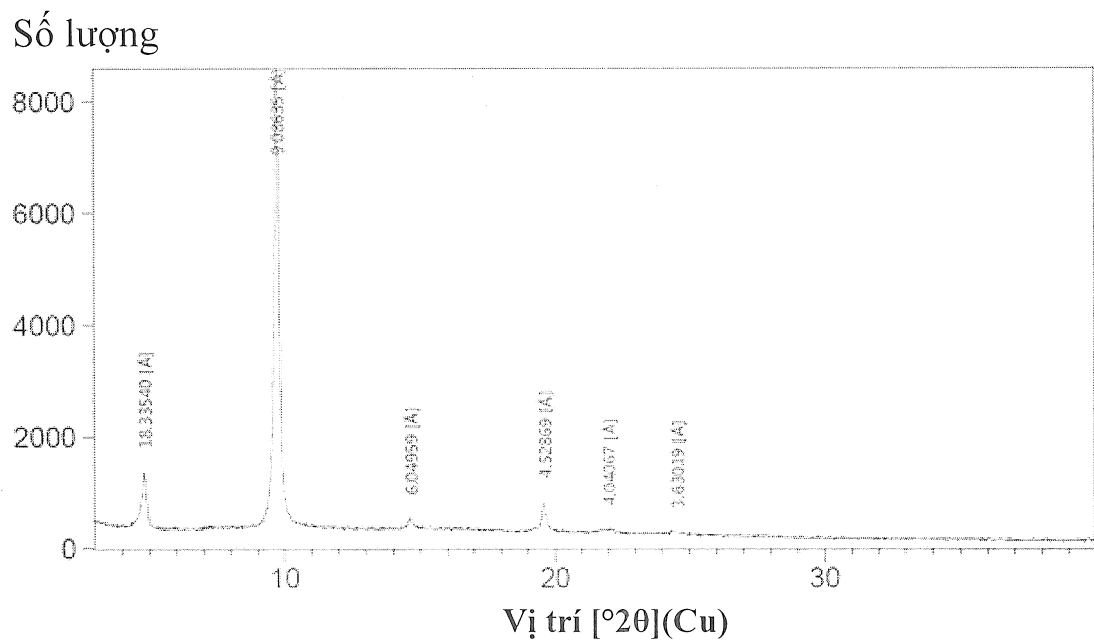


Fig.12

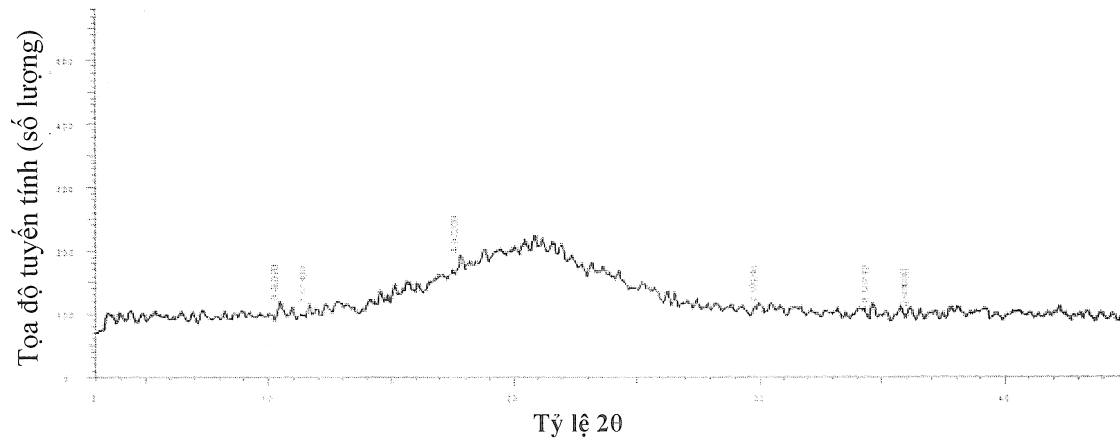


Fig.13

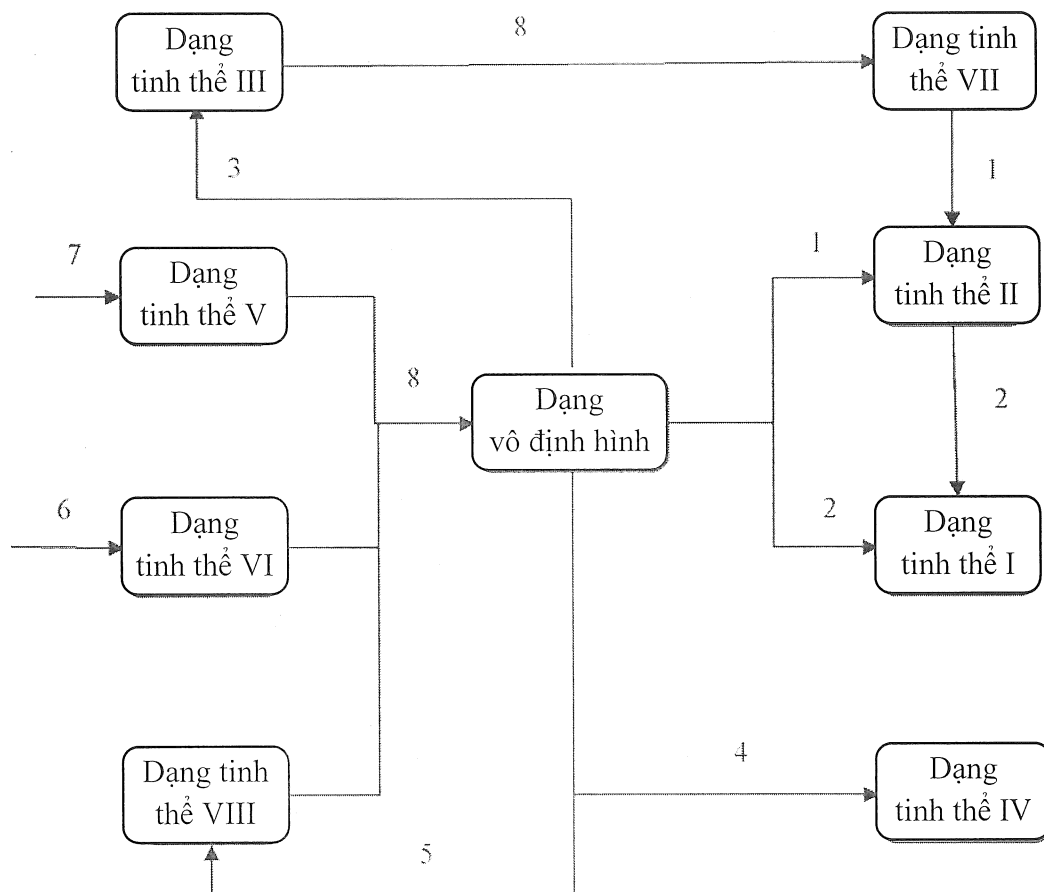


Fig.14