



(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)



1-0035831

(51)⁷ C07D 311/58; A61P 1/02; A61P 1/04; (13) B
A61P 1/18; A61P 11/02; A61P 3/04;
A61P 7/10; A61P 9/10; A61K 31/353;
A61P 11/00

(21) 1-2019-06692 (22) 30/05/2018
(86) PCT/JP2018/020634 30/05/2018 (87) WO2018/221543 06/12/2018
(30) 62/512,775 31/05/2017 US; 2017-108017 31/05/2017 JP
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/03/2020 384ASC
(73) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
7, Yotsuya 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8515, Japan
(72) SATOH Tsutomu (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TINH THỂ CỦA (E)-2-(7-TRIFLOMETYL-CHROMAN-4-YLIDEN)-N-((7R)-7-HYDROXY-5,6,7,8-TETRAHYDRONAPHTALEN-1-YL)AXETAMIT DẠNG I, DƯỢC PHẨM CHỨA TINH THỂ NÀY, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT TINH THỂ DẠNG I NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM CHỨA TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I có hoạt tính đối kháng TRPV1, thuốc và dược phẩm chứa tinh thể này, phương pháp sản xuất tinh thể này và phương pháp sản xuất dược phẩm chứa tinh thể này. Sáng chế đề cập đến tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I có ít nhất một tính chất được chọn từ nhóm bao gồm độ ổn định cất giữ, độ bền quang và độ ổn định nhiệt động, mà tốt hơn có thể thu được với khả năng tái sản xuất, hiệu suất và độ tinh khiết cao, và là hữu ích làm tinh thể của thành phần có dược tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể (tinh thể dạng I, tinh thể dạng II và tinh thể dạng III) của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (dưới đây đôi khi gọi là Hợp chất (1)), là một trong số các dẫn xuất heteroxycliden axetamit mà có tính đối kháng Vanilloid 1 tiềm năng của thụ thể tạm thời (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) (dưới đây được gọi là "TRPV1") mỹ mãn và là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho chứng đau và các tình trạng tương tự, phương pháp sản xuất tinh thể này, và dược phẩm chứa tinh thể này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm chứa các tinh thể này. Và các tinh thể này là hữu ích trong việc sản xuất dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong các nghiên cứu liên quan đến cơ chế sinh đau, thụ thể (TRPV1) đối với capsaixin, là thành phần tạo vị cay chủ yếu của quả ớt đỏ cay, được tạo dòng vào năm 1997 (Tài liệu phi sáng chế 1). TRPV1, là thụ thể nhận diện capsaixin, được biểu hiện rộng rãi trong các noron cảm giác ban đầu liên quan tới sự nhạy với chứng đau, cũng

như trong các sợi cảm giác hướng tâm bao gồm các đầu sợi thần kinh C, và nhiều thành viên của họ TRP được tạo dòng sau đó.

Các thành viên của họ TRP là tương tự về mặt cấu trúc, có 6 miền xuyên màng, và các đầu tận cùng N và đầu tận cùng C nằm trong tế bào. TRPV1 cho phép các cation như ion canxi và ion natri chảy vào trong tế bào khi được kích thích bởi capsaixin hoặc bởi axit (độ pH = 6,0 hoặc nhỏ hơn), nhiệt (43°C hoặc lớn hơn) hoặc áp suất thẩm thấu cao. Do đó, liên quan tới các vị trí biểu hiện của thụ thể TRPV1 và tác động của capsaixin, giả sử sự đóng góp đáng kể của thụ thể TRPV1 đối với sự kích thích thần kinh. Hơn nữa, sự đóng góp của TRPV1 trong cơ thể sống còn được làm sáng tỏ trong nhiều báo cáo hiện có, và cụ thể là sự liên quan của TRPV1 trong chứng đau được đề xuất bởi thực tế rằng chứng nhạy cảm với nhiệt do chứng đau thần kinh không xuất hiện ở chuột nhắt trong đó TRPV1 bị khuyết (chuột bất hoạt TRPV1), thực tế là chứng phù bị kìm hãm bởi mô hình bệnh viêm đau gây ra bởi chất bổ trợ hoàn toàn Freund (CFA - Complete Freund's Adjuvant) (Tài liệu phi sáng chế 2), và thực tế rằng tác động khử nhạy cảm của chất chủ vận TRPV1 được báo cáo trước đó tạo ra tác dụng giảm đau ở mô hình chứng đau do bệnh thần kinh và mô hình chứng đau do viêm (Tài liệu phi sáng chế 3).

Được gọi là thụ thể capsaixin, TRPV1 là đích đã biết của các phương pháp điều trị chứng đau, nhất là đau cấp tính, đau kinh niên, đau do bệnh thần kinh và đau nội tạng. TRPV1 được kích thích cụ thể bằng các vanilloid như capsaixin và bởi nhiệt, các proton và áp suất thẩm thấu cao, và đóng vai trò trung tâm trong việc tạo ra chứng đau. Nó cũng quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý học và sinh lý bệnh khác, và là đích của nhiều nghiên cứu tìm kiếm các phương pháp điều trị để điều trị các bệnh hoặc

các rối loạn như bệnh đau nửa đầu, trầm cảm, bệnh thoái hóa thần kinh, các rối loạn nhận thức, lo âu, bệnh động kinh, chứng ho, tiêu chảy, bệnh ngứa, bệnh đau mắt, chứng viêm, rối loạn hệ tim mạch, các rối loạn ăn uống, sự phụ thuộc vào thuốc, sự lạm dụng thuốc và chứng tiểu không tự chủ được và các tình trạng tương tự chẳng hạn.

Theo Ví dụ 71 của WO 2007/010383 (tài liệu sáng chế 1), hợp chất (1) có tính đối kháng TRPV1 mỹ mãn thu được dưới dạng chất rắn.

Tài liệu kỹ thuật đã biết

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2007/010383

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: Nature, (389), pp. 816-824, 1997

Tài liệu phi sáng chế 2: Szabo A, Helyes Z, Sandor K, Bitte A, Pinter E, Nemeth J, Banvolgyi A, Bolcskei K, Elekes K, Szolcsanyi J: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (314), pp. 111-119, 2005

Tài liệu phi sáng chế 3: Rashid MH, Inoue M, Kondo S, Kawashima T, Bakoshi S, Ueda H: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (304), pp. 940-948, 2003

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết

Mục đích theo sáng chế là đề xuất hợp chất (1) có tính đối kháng TRPV1 mỹ mãn và tính hữu dụng như tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa chống lại chứng đau

và tình trạng tương tự, tinh thể có độ tinh khiết cao thích hợp làm dược chất và có ít nhất một tính chất được chọn từ nhóm bao gồm độ ổn định cất giữ, độ bền quang và độ ổn định nhiệt động, và có độ bền quang mỹ mãn cụ thể. Mục đích khác là đề xuất phương pháp sản xuất tinh thể này có thể được đưa ra trong công nghiệp bằng các phương pháp dễ dàng có khả năng tái sản xuất và hiệu suất cao. Mục đích khác nữa là đề xuất dược phẩm có độ ổn định mỹ mãn và các tính chất tương tự.

Đặc biệt hơn, ví dụ có độ ổn định nhiệt động có nghĩa là việc chuyển đa hình tinh thể trong phương pháp sản xuất dược phẩm được ngăn chặn từ trước, và chất lượng của dược chất và sản phẩm dược được duy trì. Ví dụ có độ ổn định cất giữ có nghĩa là do tinh thể ổn định về mặt hóa học và ổn định về mặt vật lý và không hút ẩm, nên chất lượng của nó như dược chất được duy trì trong tiêu chuẩn trong khoảng thời gian dài, và nó có thể được xử lý một cách dễ dàng thành sản phẩm dược và được sử dụng trong các chế phẩm dược. Hơn nữa, ví dụ có độ bền quang có nghĩa là khi tinh thể làm thành phần có dược tính được cho tiếp xúc với sự chiếu ánh sáng thì nó không bị phân hủy bởi ánh sáng, hoạt tính sinh học của dược chất không bị giảm xuống, và do đó độ sinh khả dụng của nó không bị ảnh hưởng, các đặc tính bào chế của sản phẩm dược có thể duy trì ổn định, và sản phẩm có thể được cất giữ tiềm năng trong khoảng thời gian dài.

Đối với tinh thể của các hợp chất dược sử dụng trong dược phẩm, đôi khi có thể gặp khó khăn để thu được dạng tinh thể tương tự ngay cả khi sử dụng các phương pháp tương tự mà đã thu được dạng đó từ trước đó nhờ tính đa dạng của các điều kiện kết tinh. Do đó, vẫn có nhu cầu đối với phương pháp sản xuất tinh thể có khả năng áp dụng công nghiệp nhờ đó nguồn cấp tinh thể ổn định có thể thu được một cách hiệu

quả và tái sản xuất và bằng các phương pháp đơn giản.

Bằng cách cung cấp tinh thể của hợp chất (1) như mà đã mô tả nêu trên, hơn nữa, cũng có thể cung cấp được phẩm có độ ổn định cao.

"Dạng đa hình" có nghĩa là có hai hoặc nhiều dạng tinh thể (các cấu trúc tinh thể) của một chất. Các dạng tinh thể khác nhau của chất cụ thể còn được gọi là "các đa hình". Nói chung, "các dạng đa hình" là sự khác nhau về cách bố trí nguyên tử trong các mạng lưới tinh thể của các dạng đa hình khác nhau có liên quan tới các thay đổi trong cấu hình không gian, hoặc có tác động của các tương tác nội phân tử hoặc giữa các phân tử (đặc biệt là liên kết hydro). Mặt khác, dạng bên ngoài tổng thể của một chất được gọi là "dạng" của nó, và là hình dạng bên ngoài của tinh thể và bề mặt của nó không kể đến cấu trúc bên trong của nó. Tinh thể có thể có các hình thái khác nhau phụ thuộc vào các điều kiện khác nhau (như tốc độ phát triển, phương pháp khuấy (tốc độ khuấy, nhiệt độ), sự có mặt của các tạp chất và điều kiện tương tự).

Do "dạng đa hình" khác nhau của một chất có thể có năng lượng mạng lưới tinh thể khác nhau, nên các dạng đa hình ở trạng thái rắn cũng có các đặc tính vật lý khác nhau (như hình dạng, tỷ trọng, điểm nóng chảy, màu, độ ổn định, độ hòa tan, tốc độ hòa tan và đặc tính tương tự). Các đặc tính vật lý này có thể ảnh hưởng tới độ ổn định, độ hòa tan và độ sinh khả dụng (hiệu quả hấp thu trong cơ thể, tác động của thuốc, v.v..) của dạng đa hình cụ thể khi nó được sử dụng trong thuốc hoặc dược phẩm hoặc tương tự, cũng như tuổi thọ cất giữ, các đặc tính chế phẩm và các đặc tính xử lý của sản phẩm dược. Vì tốc độ hấp thu cơ thể có thể khác nhau phụ thuộc vào dạng đa hình, nên hoạt tính sinh học có thể thu được mạnh hoặc yếu hơn so với hoạt tính thu được ban đầu.

Đối với các dạng đa hình của tinh thể của các sản phẩm được, sự tồn tại của nhiều dạng đa hình có nghĩa là việc chuyển dạng đa hình có thể xảy ra trong quá trình sản xuất hoặc cất giữ. Hơn nữa, nếu một dạng đa hình ổn định nhiệt động hơn so với các dạng khác thì nó có thể là thích hợp hơn so với các dạng đa hình khác trong quá trình điều chế, và do đó độ ổn định nhiệt động cần được kiểm tra.

Cách thức giải quyết vấn đề

Kết quả của việc nghiên cứu nghiêm túc nhằm mục đích giải quyết các vấn đề này là các tác giả sáng chế đã thành công trong việc kết tinh hợp chất (1), và đã phát hiện ra sự tồn tại của ba dạng tinh thể (ba dạng tinh thể này được mô tả trong này Phần mô tả chi tiết sáng chế được gọi là tinh thể dạng I, tinh thể dạng II và tinh thể dạng III, và tinh thể dạng I cũng có thể được gọi là Dạng I, tinh thể dạng II cũng có thể được gọi là Dạng II và tinh thể dạng III cũng có thể được gọi là Dạng III).

Cũng đã phát hiện ra rằng trong số ba dạng tinh thể của hợp chất (1), tinh thể dạng I có thể đáp ứng được để làm thành phần có được tính vì nó ổn định nhiệt động, ngoài ra còn ổn định trong độ các thử nghiệm ổn định khác nhau (thử nghiệm cất giữ trong thời gian dài, thử nghiệm gia tốc, thử nghiệm độ bền quang), và có độ ổn định mỹ mãn trong thử nghiệm độ bền quang cụ thể. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện này.

Tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế là hợp chất có tính đối kháng TRPV1, và có hiệu quả cải tiến đối với các bệnh có liên quan tới TRPV1 (như chứng đau chẳng hạn) bằng cách đối kháng TRPV1.

Dược phẩm chứa hoạt chất là tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế có triển vọng làm tác nhân phòng ngừa và/hoặc trị liệu dùng cho các bệnh có liên quan tới TRPV1.

Hiệu quả của sáng chế

Tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế là hợp chất có hoạt tính đối kháng TRPV1, có độc tính thấp, và là hữu ích làm sản phẩm dược.

Tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế tốt hơn là tinh thể có độ ổn định nhiệt động, từ đó việc chuyển đa hình tinh thể trong phương pháp sản xuất dược phẩm có thể được ngăn chặn từ trước, và chất lượng của thành phần có dược tính và sản phẩm dược có thể được duy trì.

Hơn nữa, có độ ổn định cất giữ có nghĩa tốt hơn là tinh thể có độ ổn định về mặt hóa học và vật lý và không hút ẩm, sao cho chất lượng của nó khi dược chất có thể được duy trì trong mức tiêu chuẩn trong khoảng thời gian dài, và nó có thể được bào chế một cách dễ dàng thành sản phẩm dược và được sử dụng trong chế phẩm dược.

Hơn nữa, có độ bền quang vượt trội có nghĩa tốt hơn là do không có sự phân hủy bởi ánh sáng hoặc sự đồng phân hóa cấu trúc hợp chất và không có sự giảm sút về hoạt tính sinh học, nên độ sinh khả dụng của hợp chất không bị ảnh hưởng, chế phẩm các đặc tính của sản phẩm dược có thể duy trì được độ ổn định, và khả năng cất giữ trong thời gian dài cũng có thể đạt được.

Phương pháp sản xuất tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế tốt hơn là phương pháp đơn giản và có khả năng áp dụng công nghiệp nhờ đó có thể thu được tinh thể dạng I có độ tinh khiết cao với hiệu suất và khả năng tái sản xuất cao.

Vì tinh thể dạng I của hợp chất (1) theo sáng chế có ít nhất một tính chất mỹ mãn được chọn từ nhóm bao gồm độ ổn định cất giữ, độ bền quang và độ ổn định nhiệt động, nên nó có thể tạo ra được phẩm có độ ổn định mỹ mãn và tính chất tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất (1) của Ví dụ 1.

FIG. 2 là hình ảnh từ kính hiển vi của tinh thể dạng I của hợp chất (1) của Ví dụ 1.

FIG. 3 thể hiện phổ dữ liệu FT-IR đối với tinh thể dạng I của hợp chất (1) của Ví dụ 1.

FIG. 4 thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt DSC đối với tinh thể dạng I của hợp chất (1) của Ví dụ 1.

FIG. 5 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng II của hợp chất (1) của Ví dụ 3.

FIG. 6 là hình ảnh từ kính hiển vi của tinh thể dạng II của hợp chất (1) của Ví dụ 3.

FIG. 7 thể hiện phổ dữ liệu FT-IR đối với tinh thể dạng II của hợp chất (1) của Ví dụ 3.

FIG. 8 thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt DSC đối với tinh thể dạng II của hợp chất (1) của Ví dụ 3.

FIG. 9 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng III của hợp chất (1) của Ví dụ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (Hợp chất (1)), và đề cập đến phương pháp sản xuất tinh thể và dược phẩm chứa tinh thể này. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất dược phẩm chứa tinh thể này. Và tinh thể

này là hữu ích trong sản xuất dược phẩm.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp sản xuất tinh thể dạng II và tinh thể dạng III của hợp chất (1).

Sáng chế bao gồm các phương án [1] đến [31] sau.

Trong phần mô tả này, tinh thể bất kỳ trong số các tinh thể được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án [1] đến [14] cũng có thể được gọi là tinh thể "(E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo sáng chế", "tinh thể của hợp chất (1)" hoặc "tinh thể theo sáng chế".

Tinh thể bất kỳ trong số các tinh thể được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án [1] đến [6] cũng có thể được gọi là "tinh thể dạng I theo sáng chế".

Tinh thể bất kỳ trong số các tinh thể được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án [7] đến [11] cũng có thể được gọi là "tinh thể dạng II theo sáng chế".

Tinh thể bất kỳ trong số các tinh thể được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án [12] đến [14] cũng có thể được gọi là "tinh thể dạng III theo sáng chế".

[1] Phương án thứ nhất theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, có các đỉnh đặc trưng ít nhất ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 7,9, khoảng 10,3, khoảng 15,8, khoảng 16,4, khoảng 17,2, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 21,6, khoảng 23,9, khoảng 25,0 và khoảng 26,7($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X.

[1-1] Phương án 1-1 theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-

yl)axetamit, có các đặc tính các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 7,9, khoảng 8,9, khoảng 10,3, khoảng 12,0, khoảng 15,8, khoảng 16,4, khoảng 17,2, khoảng 17,6, khoảng 18,3, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 20,8, khoảng 21,6, khoảng 23,9, khoảng 24,6, khoảng 25,0, khoảng 26,3, khoảng 26,7, khoảng 27,7, khoảng 28,6, khoảng 29,5, khoảng 31,4, khoảng 32,4, khoảng 33,2, khoảng 33,8 và khoảng 34,8 ($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X.

[2] Phương án thứ hai theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên FIG. 1.

[3] Phương án thứ ba theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, có các góc nhiễu xạ (2θ) và mật độ tương đối (%) được thể hiện trong các bảng 2 hoặc 3 trong nhiễu xạ bột tia X.

[4] Phương án thứ tư theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, và tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án [từ 1 đến 3] nêu trên, được đặc trưng bởi có điểm nóng chảy được ngoại suy thiết lập ở nhiệt độ 232 $^{\circ}$ C trong phép đo nhiệt lượng quét phân biệt (phép đo DSC).

[5] Phương án thứ năm theo sáng chế là tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, và tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [4] nêu trên, được đặc trưng bởi biểu đồ phổ FT-IR được thể hiện trên FIG. 3 và/hoặc các giá trị dữ liệu (cm^{-1}) đã nêu trong bảng 4.

[6] Phương án thứ sáu theo sáng chế là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [5] nêu trên, có hình thái tinh thể dạng hình kim.

[7] Phương án thứ bảy theo sáng chế là tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, có các đỉnh đặc trưng ít nhất ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 10,5, khoảng 12,2, khoảng 12,7, khoảng 16,1, khoảng 17,1, khoảng 18,4, khoảng 19,1, khoảng 20,6, khoảng 22,4 và khoảng 23,8 ($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X.

[8] Phương án thứ tám theo sáng chế là tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên FIG. 5.

[9] Phương án thứ chín theo sáng chế là tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, có các góc nhiễu xạ (2θ) và mật độ tương đối (%) được thể hiện trong bảng 5 trong nhiễu xạ bột tia X.

[10] Phương án thứ mười theo sáng chế là tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, và tốt hơn là tinh thể dạng II theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [7] đến [9] nêu trên, được đặc trưng bởi biểu đồ phổ FT-IR được thể hiện trên FIG. 7 và/hoặc các giá trị dữ liệu (cm^{-1}) đã nêu trong bảng 6.

[11] Phương án mười một theo sáng chế là tinh thể dạng II phương án bất kỳ trong số các phương án từ [7] đến [10] nêu trên, có hình thái tinh thể dạng cột.

[12] Phương án mười hai theo sáng chế là tinh thể dạng III của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-

yl)axetamit, có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 6,9, khoảng 13,0, khoảng 16,6, khoảng 17,6, khoảng 19,9, khoảng 20,6, khoảng 21,3, khoảng 22,2, khoảng 24,0, khoảng 27,2 và khoảng 27,8 ($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X.

[13] Phương án mười ba theo sáng chế là tinh thể dạng III của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên FIG. 9.

[14] Phương án mười bốn theo sáng chế là tinh thể dạng III của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, có các góc nhiễu xạ (2θ) và mật độ tương đối (%) được thể hiện trong bảng 7 trong nhiễu xạ bột tia X.

[15] Phương án mười lăm theo sáng chế là phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên, là phương pháp sản xuất tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên, bao gồm bước hòa tan (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit trong điều kiện gia nhiệt bằng dung môi được chọn từ các dung môi rượu, và dung môi đã trộn của các dung môi rượu và axeton, bổ sung nước trong điều kiện gia nhiệt và khuấy, và sau đó làm mát dung dịch được trộn chứa nước bằng cách khuấy đến nhiệt độ trong phòng để thu được tinh thể.

[15-1] Dung môi theo phương án [15] nêu trên tốt hơn là dung môi được trộn gồm dung môi rượu và axeton.

[15-2] Dung môi rượu theo phương án [15] hoặc [15-1] nêu trên tốt hơn là metanol, etanol hoặc 2-propanol, hoặc tốt hơn nữa là metanol hoặc etanol, hoặc vẫn tốt hơn nữa là etanol.

[15-3] Tỷ lệ trộn của dung môi được trộn gồm dung môi rượu và axeton trong phương pháp sản xuất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [15] đến [15-2] nêu trên được chọn một cách thích hợp nằm trong khoảng từ 1:9 đến 9:1 (thể tích/thể tích, v/v). Đặc biệt hơn, tỷ lệ này có thể là etanol:axeton = 1:1 đến 3:7 hoặc tỷ lệ tương tự. Tỷ lệ của lượng của nước được sử dụng cùng với dung môi được trộn này là dung môi được trộn:nước = 3:1 đến 2:1. Phần dung môi được trộn cũng có thể được trộn với nước và được sử dụng. Ví dụ, giả sử tỷ lệ của dung môi được trộn:nước = 20:10, thì hợp chất có thể được hòa tan trong điều kiện gia nhiệt với 15 phần dung môi được trộn, và 5 phần dung môi được trộn có thể được trộn sau đó và được sử dụng một cách thích hợp với 10 phần nước. Lượng dung môi được trộn mà được sử dụng là khoảng 10 mL trên 1 g (dưới dạng các chất rắn) của hợp chất cần được hòa tan.

[15-4] Nước trong phương pháp sản xuất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [15] đến [15-3] nêu trên tốt hơn là được bổ sung từ từ chứ không phải là cùng một lúc. Tốc độ nhỏ giọt không bị giới hạn cụ thể.

[15-5] Thời gian làm mát đến nhiệt độ trong phòng theo phương án [15] nêu trên là không bị giới hạn cụ thể với điều kiện cần đủ thời gian để đưa nhiệt độ của dung môi đến nhiệt độ trong phòng.

[16] Phương án mười sáu theo sáng chế là phương pháp sản xuất tinh thể dạng II theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [7] đến [11] nêu trên, là phương pháp sản xuất tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-

((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [7] đến [11] nêu trên, bao gồm bước hòa tan (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit ở nhiệt độ trong phòng bằng dung môi được chọn từ các dung môi este, các dung môi rượu và dung môi đã trộn của các dung môi este và các dung môi rượu, và sau đó cô trong điều kiện áp suất thấp để thu được tinh thể.

[17] Phương án mười bảy theo sáng chế là phương pháp sản xuất tinh thể dạng III theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [12] đến [14] nêu trên, là phương pháp sản xuất tinh thể dạng III của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo phương án bất kỳ trong số các phương án [12] đến [14] nêu trên, bao gồm bước hòa tan (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi phân cực và sau đó bổ sung dung môi được trộn gồm nước và dung môi phân cực dưới khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hoặc bước hòa tan trong điều kiện gia nhiệt trong isopropanol, và sau đó lấy hỗn hợp ra để làm mát.

[18] Phương án mười tám theo sáng chế là dược phẩm chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[18-1] Tinh thể theo phương án [18] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[19] Phương án mười chín theo sáng chế là thuốc để điều trị ít nhất một tình trạng bệnh trong y khoa được chọn từ nhóm bao gồm chứng đau cấp tính; chứng đau kinh niên; chứng đau do bệnh thần kinh; chứng đau dây thần kinh sau ecpet;

chứng đau dây thần kinh sinh ba; chứng đau thắt lưng; chứng đau sau khi tổn thương dây cột sống; đau chân; chứng hỏa thống; chứng đau dây thần kinh do đái tháo đường; chứng đau được gây ra bằng cách phù, bông, bong gân, gãy xương, và tình trạng tương tự; đau sau khi tiến hành phẫu thuật; viêm quanh khớp vai cánh tay; viêm xương khớp; bệnh khớp; đau do viêm đa khớp dạng thấp; chứng đau do viêm; đau do ung thư; chứng đau nửa đầu; chứng đau đầu; chứng đau răng; chứng đau dây thần kinh; đau cơ; chứng tăng cảm giác đau; đau gây ra do chứng đau thắt ngực, kinh nguyệt, và tình trạng tương tự; bệnh thần kinh; tổn thương thần kinh; thoái hóa thần kinh; bệnh phổi tắc nghẽn kinh niên (COPD); bệnh hen; chứng nhạy cảm đường không khí; thở khò khè; chứng ho; viêm mũi; chứng viêm niêm mạc như mắt; bệnh viêm da thần kinh; đau do bệnh viêm da như bệnh vẩy nến và eczema; phù; các bệnh dị ứng; loét dạ dày ruột kết; viêm loét ruột kết mạn; hội chứng kích thích ruột kết; bệnh Crohn; tiểu không tự chủ được; són tiểu không tự chủ được; chứng bàng quang tăng hoạt; viêm bàng quang; viêm thận; viêm tụy; viêm màng bồ đào; bệnh nội tạng; bệnh thiếu máu cục bộ; chứng ngập máu; rối loạn trương lực; bệnh béo phì; nhiễm khuẩn huyết; và bệnh ngứa, là được phẩm chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất với lượng hiệu quả để điều trị các bệnh này.

[19-1] Tinh thể theo phương án [19] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6].

Trừ khi có quy định cụ thể, "điều trị" như trong "điều trị bệnh" trong phần mô tả này có nghĩa là nhằm phục hồi hoặc để làm thuyên giảm hoặc kìm hãm "bệnh" hoặc một hoặc nhiều "bệnh".

Phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân, "ngăn ngừa" trong phần mô tả này có nghĩa là ngăn ngừa sự xuất hiện của "bệnh" hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của các triệu chứng bất kỳ có liên quan đến bệnh". Nó không chỉ bao hàm việc ngăn ngừa "bệnh", mà còn làm giảm sự nghiêm trọng của "bệnh" trước khi nó xảy ra hoặc làm giảm sự nghiêm trọng của các triệu chứng bất kỳ của nó.

[20] Phương án hai mươi theo sáng chế là được phẩm để điều trị ít nhất một bệnh theo phương án mười chín theo sáng chế, chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất với lượng hiệu quả để đối kháng TRPV1.

[20-1] Tinh thể theo phương án [20] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[21] Phương án hai mươi một theo sáng chế là tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho ít nhất một tình trạng được chọn từ các tình trạng được mô tả theo phương án mười chín theo sáng chế, chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[21-1] Phương án [21] nêu trên tốt hơn là tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho tình trạng đau, chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[21-2] Tinh thể theo các phương án [21] và [21-1] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[22] Phương án hai mươi hai theo sáng chế là tác nhân trị liệu dùng cho ít nhất một bệnh được chọn từ bệnh được mô tả theo phương án mười chín theo sáng

chế, chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án [1] đến [14] làm hoạt chất.

[22-1] Phương án [22] nêu trên tốt hơn là tác nhân trị liệu dùng cho tình trạng đau, chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[22-2] Tinh thể theo các phương án [22] và [22-1] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án [1] đến [6] nêu trên.

[23] Phương án hai mươi ba theo sáng chế là tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho bệnh có liên quan tới TRPV1, được đặc trưng bằng cách chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[23-1] Tinh thể theo phương án [23] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[24] Phương án hai mươi tư theo sáng chế là tác nhân trị liệu dùng cho bệnh có liên quan tới TRPV1, được đặc trưng bằng cách chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[24-1] Tinh thể theo phương án [24] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[25] Phương án hai mươi năm theo sáng chế là chất đối kháng TRPV1 mà là được phẩm chứa tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên làm hoạt chất.

[25-1] Tinh thể theo phương án [25] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[26] Phương án hai mươi sáu theo sáng chế là tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên là hữu ích làm được phẩm.

[26-1] Tinh thể theo phương án [26] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[27] Phương án hai mươi bảy theo sáng chế là tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên là hữu ích trong sản xuất được phẩm.

[27-1] Tinh thể theo phương án [27] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[28] Phương án hai mươi tám theo sáng chế là tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên là hữu ích làm chất đối kháng TRPV1.

[28-1] Tinh thể theo phương án [28] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[29] Phương án hai mươi chín theo sáng chế là tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên là hữu ích trong sản xuất chất đối kháng TRPV1.

[29-1] Tinh thể theo phương án [29] nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[30] Bản mô tả mô tả phương pháp để điều trị ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm gồm các bệnh được mô tả theo phương án mười chín theo sáng chế, bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu điều trị tình trạng bệnh dùng tinh thể theo phương án

bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên với lượng hiệu quả để điều trị bệnh.

[30-1] Tinh thể nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

[31] Bản mô tả mô tả phương pháp điều trị ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm gồm các bệnh được mô tả theo phương án mười chín theo sáng chế, bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu điều trị tình trạng bệnh dùng tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] nêu trên với lượng hiệu quả để đối kháng TRPV1.

[31-1] Tinh thể nêu trên tốt hơn là tinh thể dạng I theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [6] nêu trên.

Hoạt tính đối kháng TRPV1 của tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp được chọn thích hợp, như hoạt tính đối kháng của Ví dụ thử nghiệm được lý 1 dưới đây) (hoạt tính đối kháng TRPV1 có nguồn gốc từ người).

Tinh thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ [1] đến [14] theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPV1 mỹ mãn trong Ví dụ thử nghiệm được lý 1 (hoạt tính đối kháng TRPV1 của người).

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây.

Toàn bộ các dạng tinh thể của các tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit trong sáng chế không phải dạng hydrat, hoặc nói cách khác là các anhydrit.

Toàn bộ các dạng tinh thể của tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo sáng chế cũng có thể được đôtêri.

Trong phần mô tả này, các phương pháp phân tích tinh thể bằng cách nhiễu xạ tia X thường được sử dụng để phân tích tinh thể thu được. Các phương pháp cơ học hoặc các phương pháp quang học (như các phương pháp phổ FT-Raman hoặc phổ NMR rắn) hoặc phương pháp tương tự cũng có thể được sử dụng để xác định các hướng tinh thể. Phân tích nhiệt của các tinh thể (phép đo nhiệt lượng quét phân biệt (DSC)), phân tích phổ hấp phụ hồng ngoại (IR) (phương pháp KBr, phương pháp dung môi) và phương pháp tương tự cũng có thể được thực hiện bằng các phương pháp thông thường.

Theo bản chất của chúng, các đỉnh quang phổ thu được bằng các phương pháp phân tích này chắc chắn chứa các sai số đo nhất định. Các giá trị đỉnh quang phổ nằm trong khoảng sai số cũng bao gồm trong tinh thể theo sáng chế.

Liên quan đến các góc nhiễu xạ (2θ) của nhiễu xạ bột tia X chẳng hạn, các mẫu khác nhau của dạng tinh thể cụ thể sẽ cùng có các đỉnh chính tương tự ở các góc nhiễu xạ tương tự (2θ), nhưng sự khác nhau về đỉnh bậc hai có thể xuất hiện trong mẫu nhiễu xạ bột tia X. Điều này có nghĩa là các sai số bằng " $\pm 0,2$ " hoặc " $\pm 0,1$ " trong các góc nhiễu xạ (2θ) có thể được phép trong nhiễu xạ bột tia X. Nói chung, các góc nhiễu xạ trong nhiễu xạ bột tia X (2θ) có khả năng sai số trong khoảng $\pm 0,2^\circ$. Do đó, trừ khi có quy định cụ thể, "góc nhiễu xạ (2θ) là (khoảng) X° " trong sáng chế biểu thị góc nhiễu xạ (2θ) từ $((X - 0,2) \text{ đến } (X + 0,2))^\circ$. Tinh thể không chỉ phù hợp một cách chính

xác với góc nhiễu xạ trong nhiễu xạ bột tia X, mà tinh thể còn phù hợp với góc nhiễu xạ nằm trong khoảng sai số $\pm 0,2^\circ$ được bao gồm trong sáng chế.

"Đỉnh đặc trưng" ở góc nhiễu xạ (2θ) trong nhiễu xạ bột tia X trong phần mô tả này có nghĩa là đỉnh hấp thụ tối đa ở góc nhiễu xạ (2θ) với trị số được liệt kê trong các bảng 2, 3, 5 hoặc 7. Mật độ tương đối (%) ở góc nhiễu xạ cụ thể (2θ) trong nhiễu xạ bột tia X có thể khác nhau phụ thuộc vào các điều kiện đo do mật độ của các tia X ở mỗi đỉnh có thể thay đổi hoặc có thể không xuất hiện toàn bộ trong một số trường hợp phụ thuộc vào kích thước và phương của các tinh thể.

Các sai số bằng " $\pm 0,2$ " hoặc " $\pm 0,1$ " có thể cho phép liên quan đến sự hấp thụ hồng ngoại (cm^{-1}) trong phổ FT-IR, và các sai số bằng " ± 1 " có thể cho phép trong nhiệt độ đo DSC ($^\circ\text{C}$).

Tinh thể dạng I theo sáng chế được đặc trưng bởi có điểm nóng chảy được ngoại suy bắt đầu ở nhiệt độ 232°C trong phép đo nhiệt lượng quét phân biệt (phép đo DSC) trong điều kiện tốc độ tăng nhiệt độ là $10^\circ\text{C}/\text{phút}$.

Tinh thể dạng II theo sáng chế khác biệt ở chỗ một số hấp thụ nhiệt có thể được xác nhận gần 170°C đến 200°C trong phép đo DSC, sự thay đổi trong tinh thể tạo ra được xác nhận dưới kính hiển vi, sự chuyển tiếp thành tinh thể dạng I quan sát được, và điểm nóng chảy được ngoại suy bắt đầu nhiệt độ gần điểm nóng chảy của loại I.

Tinh thể dạng III theo sáng chế khác biệt ở chỗ sự chuyển tiếp thành tinh thể dạng I quan sát được gần 170°C trong quá trình tăng nhiệt độ trong nhiễu xạ bột tia X trong điều kiện thay đổi nhiệt độ.

Tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit theo sáng chế có thể được tạo ra do sự chuyển tiếp trong tinh thể (ví dụ, tinh thể dạng II và/hoặc tinh thể dạng III) của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, bao gồm nhiều hình thái tinh thể. Ví dụ, sự chuyển tiếp từ tinh thể dạng II hoặc tinh thể dạng III thành tinh thể dạng I có thể được gây ra bằng cách gia nhiệt tinh thể ở nhiệt độ ít nhất là 170°C.

Trong phần mô tả này, sự chuyển tiếp tinh thể là hiện tượng từ đó cấu trúc tinh thể thay đổi khi nhiệt hoặc áp suất được áp dụng.

Ví dụ về "các phương pháp chuyển tiếp tinh thể" bao gồm các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, như ví dụ các phương pháp kết tinh từ dung dịch (như các phương pháp cô, các phương pháp làm mát chậm, các phương pháp phản ứng (phương pháp khuếch tán, phương pháp điện phân), phương pháp phát triển thủy nhiệt và các phương pháp dùng tác nhân dung hợp), các phương pháp kết tinh từ hơi (như các phương pháp khí hóa (phương pháp ống kín, phương pháp khí hơi nước), các phương pháp phản ứng pha khí và các phương pháp vận chuyển hóa học), các phương pháp kết tinh từ quá trình nóng chảy (như các phương pháp kết đông thông thường (phương pháp kéo lên, phương pháp theo gradient nhiệt độ, phương pháp Bridgman), các phương pháp nóng chảy vùng (phương pháp làm đều vùng, phương pháp vùng di động) và đặc biệt là các phương pháp phát triển (phương pháp VLS, epitaxy pha lỏng)), các phương pháp thoát hơi (các phương pháp hòa tan tinh thể trong dung môi, lọc và làm bay hơi dung môi trong điều kiện khí quyển), các phương pháp huyền phù (các phương pháp bổ sung tinh thể vào dung môi sao cho lượng dư của chất rắn còn lại

để tạo ra dịch huyền phù, và khuấy ở nhiệt độ khí quyển hoặc trong điều kiện gia nhiệt và được làm lạnh đến thu gom chất rắn bằng cách lọc), và làm khô trong chân không, tán nhỏ, nghiền thành bột, điều áp và các phương pháp tương tự.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên), dung môi rượu trong dung môi được sử dụng để thu được tinh thể dạng I tốt hơn là metanol, etanol hoặc 2-propanol, hoặc tốt hơn nữa là metanol hoặc etanol, hoặc vẫn tốt hơn nữa là etanol.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên), dung môi được trộn gồm dung môi rượu và axeton được ưu tiên làm dung môi được sử dụng để thu được tinh thể dạng I. Các ví dụ bao gồm các dung môi rượu như metanol hoặc etanol, và dung môi đã trộn của các dung môi rượu với axeton. Dung môi được trộn gồm etanol và axeton được ưu tiên từ khía cạnh độ hòa tan và hiệu suất.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên), tỷ lệ trộn của dung môi được trộn gồm dung môi rượu và axeton có thể được chọn một cách thích hợp nằm trong khoảng từ 1:9 đến 9:1 (thể tích/thể tích, v/v). Đặc biệt hơn, tỷ lệ etanol:axeton có thể là 1:1, 3:7 hoặc tỷ lệ tương tự. Đối với tỷ lệ của lượng nước được sử dụng với dung môi được trộn này, tỷ lệ dung môi được trộn:nước nằm trong khoảng từ 3:1 đến 2:1. Phần dung môi được trộn cũng có thể được sử dụng trong hỗn hợp với nước. Ví dụ, nếu tỷ lệ của dung môi được trộn:nước là 20:10, thì hợp chất có thể được hòa tan trong điều kiện gia nhiệt với 15 phần dung môi được trộn, và 5 phần dung môi được trộn có thể được trộn sau đó và được sử dụng một cách

thích hợp với 10 phần nước. Lượng dung môi được trộn mà được sử dụng là khoảng 10 mL trên 1 g (dưới dạng các chất rắn) của hợp chất cần được hòa tan.

Nước trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên) tốt hơn là được bổ sung từ từ chứ không phải là cùng một lúc. Tốc độ nhỏ giọt là không bị giới hạn cụ thể.

Thời gian làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên) là không bị giới hạn cụ thể với điều kiện nó đủ thời gian để đưa nhiệt độ của dung môi đến nhiệt độ trong phòng.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng I theo sáng chế (phương án [15] nêu trên), các điều kiện bao gồm dung môi hoặc dung môi được trộn được sử dụng để thu được tinh thể dạng I, tỷ lệ trộn của nước bằng dung môi hoặc dung môi được trộn, lượng dung môi được trộn được sử dụng, việc nhỏ giọt nước và thời gian làm mát đến nhiệt độ trong phòng có thể được kết hợp và thiết lập một cách thích hợp.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng II theo sáng chế (phương án [16] nêu trên), dung môi được sử dụng để thu được tinh thể dạng II có thể là dung môi este, dung môi rượu hoặc dung môi được trộn gồm dung môi este và dung môi rượu.

Đối với dung môi trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng II theo sáng chế (phương án [16] nêu trên), etyl axetat được ưu tiên như dung môi este, metanol được ưu tiên như dung môi rượu, và dung môi được trộn gồm etyl axetat và metanol được đặc biệt ưu tiên.

Khi sử dụng dung môi được trộn gồm etyl axetat và metanol trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng II theo sáng chế (phương án [16] nêu trên), ví dụ chất rắn được tạo huyền phù trước tiên trong dung môi được trộn với tỷ lệ 9:1 (thể tích/thể tích,

v/v) của etyl axetat:metanol ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó metanol được bổ sung cho đến khi chất rắn hòa tan. Tỷ lệ trộn etyl axetat:metanol cuối cùng là etyl axetat:metanol = 3:1 đến 4:1, hoặc tốt hơn là 3,6:1. Lượng dung môi được trộn gồm etyl axetat và metanol được sử dụng nằm trong khoảng từ 40 đến 50 mL trên 1 g lượng chất rắn của hợp chất cần được hòa tan.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng II theo sáng chế (phương án [16] nêu trên), các điều kiện bao gồm dung môi hoặc dung môi được trộn được sử dụng để thu được tinh thể dạng II, tỷ lệ trộn của dung môi được trộn và lượng dung môi được trộn được sử dụng có thể được kết hợp và thiết lập một cách thích hợp.

Dung môi phân cực trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng III theo sáng chế (phương án [17] nêu trên) tốt hơn là dimetylsulfoxit. Tỷ lệ của dung môi phân cực và dung môi được trộn gồm dung môi phân cực và nước tốt hơn là 1:2. Dung môi được trộn gồm dung môi phân cực và nước tốt hơn là dung môi được trộn của dimetylsulfoxit và nước, và tỷ lệ trộn (thể tích/thể tích, v/v) của dimetylsulfoxit và nước tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2, hoặc tốt hơn nữa là 1:2. Lượng bổ sung của dimetylsulfoxit và nước tốt hơn là gấp từ 1 đến 2 lần, hoặc tốt hơn nữa là gấp 1,5 lần thể tích của dimetylsulfoxit được sử dụng để hòa tan chất rắn. Lượng ban đầu của dimetylsulfoxit được sử dụng để hòa tan chất rắn là khoảng 10 mL trên 1 g lượng chất rắn của hợp chất cần được hòa tan.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể dạng III theo sáng chế (phương án [17] nêu trên), các điều kiện bao gồm dung môi phân cực, tỷ lệ trộn của dung môi phân cực và nước, lượng bổ sung của dung môi phân cực và nước và lượng ban đầu lượng của

dimethylsulfoxit được sử dụng để hòa tan chất rắn khi thu được tinh thể dạng III có thể được kết hợp và thiết lập một cách thích hợp.

Trong phương pháp sản xuất tinh thể theo sáng chế, quá trình kết tinh được tiến hành ở nhiệt độ khoảng -30°C đến 80°C , và trong trường hợp tinh thể dạng I tốt hơn là được tiến hành sau khi nhiệt độ được nâng lên từ nhiệt độ trong phòng (1°C đến 30°C) đến 60°C đến 70°C và hợp chất cần được kết tinh được hòa tan ở nhiệt độ ở mà tại đó hợp chất được hòa tan hoàn toàn, trong khi đó trong trường hợp tinh thể dạng II và dạng III tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng (1°C đến 30°C).

Theo sáng chế, tinh thể dạng I thu được ở dạng tinh thể hình kim như được thể hiện trên FIG. 2 bằng cách kết tinh trong các điều kiện cụ thể.

Theo sáng chế, tinh thể dạng II thu được là tinh thể dạng cột như đó được thể hiện trên FIG. 6 bằng cách kết tinh trong các điều kiện cụ thể.

Tuy nhiên, cần hiểu rằng các hình thái này có thể tạo ra các dạng quen tinh thể khác trong các điều kiện nhất định, và các dạng quen tinh thể này cũng được bao gồm trong phạm vi theo sáng chế.

Trừ khi có quy định cụ thể, trong phần mô tả này "dạng hình kim" có nghĩa là dạng lăng trụ hình kim, và hình dạng này còn được gọi là "dạng sợi hình kim".

Trừ khi có quy định cụ thể, trong phần mô tả này "dạng cột" có nghĩa là tinh thể phát triển song song theo một phương và giả sử là có hình dạng cột lăng trụ dài, mỏng.

Độ tinh khiết hóa học của tinh thể dạng I, tinh thể dạng II và tinh thể dạng III theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 95% đến 100%, hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 97% đến 100%, hoặc vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 99%

đến 100%.

Theo sáng chế, tinh thể dạng I cụ thể là hữu ích làm sản phẩm dược do nó thu được kết quả tốt trong ít nhất một loại thử nghiệm được chọn từ nhóm bao gồm thử nghiệm cất giữ trong thời gian dài, thử nghiệm gia tốc và thử nghiệm độ ổn định và độ bền quang khác, và tốt hơn là không gặp các vấn đề về tính hút ẩm.

Theo sáng chế, tinh thể dạng I cụ thể là tinh thể hữu ích do nó có độ ổn định nhiệt động mỹ mãn và do đó dễ dàng xử lý, và do việc chuyển đa hình tinh thể trong quá trình sản xuất dược phẩm có thể được ngăn chặn từ trước, sao cho chất lượng của thành phần có dược tính và sản phẩm dược có thể được duy trì, và dược phẩm rắn (chế phẩm dược) có thể được sản xuất có khả năng tái sản xuất cao.

Theo sáng chế, tinh thể dạng I cụ thể có độ ổn định hóa học và vật lý cực kỳ cao, và có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đau có hoạt tính đối kháng TRPV1.

Trong phần mô tả này, "đau" là dấu hiệu của nhiều tổn thương bên ngoài và tình trạng bệnh. Khi có tổn thương thực sự đối với mô cơ thể do tổn thương bệnh hoặc bên ngoài, thì các đặc tính của quá trình hoạt hóa thụ thể nhận cảm đau (nociceptor) sẽ thay đổi, và dẫn tới chứng nhạy cảm ở vị trí bị phá hủy và ở mô khỏe mạnh lân cận. Ví dụ cụ thể về chứng đau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau do viêm xương khớp, chứng đau do bệnh khớp, chứng đau do bệnh thần kinh, chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau lưng dưới, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau trong quá trình phẫu thuật, đau do ung thư, đau do hoá liệu pháp, nhức đầu (bao gồm bệnh nhức đầu từng cơn, bệnh nhức đầu căng cơ và bệnh đau nửa đầu), chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau do zona Ecpet, chứng đau dây thần kinh sau ecpet, hội chứng ống cổ

tay, chứng đau do viêm, đau từ viêm đa khớp dạng thấp, đau từ viêm ruột kết hoặc viêm bàng quang kẽ, đau nội tạng, đau do sỏi thận, đau do sỏi mật, viêm họng, bệnh đau cơ, đau kinh niên hội chứng, hội chứng đau đầu não, đau do đột quỵ, đau chi ma, cháy nắng, bệnh rã thần kinh, hội chứng đau cục bộ phức tạp, bệnh thần kinh cảm giác do HIV, hội chứng đau do rối loạn hệ thần kinh trung ương, chứng đau xơ cứng rải rác, chứng đau do Parkinson, đau do tổn thương dây cột sống, đau do kinh nguyệt, đau răng, đau do di căn xương, đau do bệnh lạc màng trong tử cung, đau do xơ tử cung, đau cảm thụ, tăng cảm đau và đau do viêm khớp thái dương hàm và các chứng đau tương tự.

[Phương pháp sản xuất (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (Hợp chất (1))]

Hợp chất (1) có thể được sản xuất bằng cách phân giải quang học hợp chất (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)axetamit (Hợp chất A) rắn màu xám thu được trong Ví dụ 70 của WO 2007/010383 theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ 71 và 72 của WO 2007/010383. Quá trình phân giải quang học này có thể được thực hiện một cách thích hợp bằng các phương pháp thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng sắc ký điều chế quang học chẳng hạn, và các điều kiện của quá trình phân giải quang học cũng có thể được thiết lập một cách thích hợp.

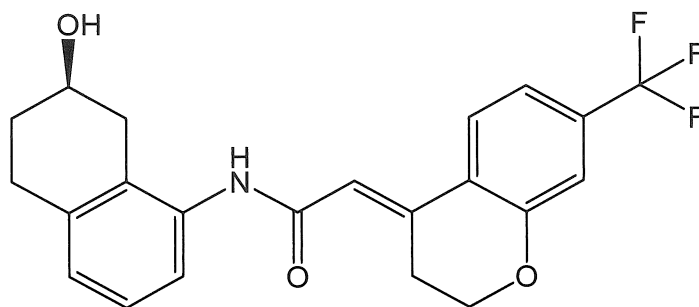
Đặc biệt hơn, các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của hợp chất đề mục có thể thu được ở dạng phân đoạn thứ nhất (69 mg, chất rắn màu trắng, 99,9% ee, thời gian lưu 9,9 phút: Hợp chất A-1) và phân đoạn thứ hai (71 mg, chất rắn màu trắng, 99,3% ee, thời gian lưu 17,3 phút: Hợp chất A-2) bằng cách đưa Hợp chất A (160 mg)

vào quá trình phân giải quang học bằng cách sử dụng sắc ký điều chế (cột: Daicel Chemical Industries, Ltd. Chiralpak AD-H, dung môi: EtOH:Et₂NH = 100:0,1).

Phân đoạn thứ nhất được tách bằng cột phân giải quang học (Hợp chất A-1) là (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (Hợp chất (1)), trong khi phân đoạn thứ hai (Hợp chất A-2) là (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7S)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit.

Công thức cấu trúc đối với Hợp chất (1) được thể hiện dưới đây).

[CÔNG THỨC HÓA HỌC 1]



Hợp chất (1)

[Thuốc kết hợp được sử dụng với tinh thể hoặc được phẩm theo sáng chế]

Tinh thể hoặc được phẩm chứa nó theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với các thuốc hoặc thuốc chữa bệnh khác bằng các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm. Ví dụ về các thuốc bao này gồm các thuốc giảm đau như các chất chủ vận opioit, ví dụ morphin; gabapentin, pregabalin, và duloxetine, và thuốc chống trầm cảm như amitriptyline; thuốc chống động kinh như carbamazepin và phenytoin; thuốc chống loạn nhịp tim như mexiletin và các thuốc tương tự mà đôi khi được dùng cho chứng đau do bệnh thần kinh và được kê đơn; và

các NSAID như diclofenac, indomethacin, ibuprofen và naproxen, và các thuốc chống viêm bao gồm các chất ức chế COX-2 như Celebrex. Các ví dụ được ưu tiên là morphin, gabapentin hoặc pregabalin, diclofenac và Celebrex.

Tinh thể hoặc dạng phẩm của nó theo sáng chế có thể được sử dụng không chỉ kết hợp với thuốc khác, mà còn trong điều trị kết hợp với các phương pháp điều trị khác. Các ví dụ cụ thể bao gồm acupuncture, trị liệu bằng laser, trị liệu phong bế thần kinh và tương tự.

Đối với các bệnh hoặc các tình trạng bệnh khác với chứng đau mà có liên quan tới TRPV1, tinh thể theo sáng chế hoặc dạng phẩm của nó có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác được sử dụng trong lĩnh vực tương ứng. Ví dụ, nó có thể được kết hợp với các NSAID, DMARD, các kháng thể TNF- α , thụ thể TNF- α hòa tan, steroid, chất ức chế miễn dịch thường được sử dụng và thuốc tương tự để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp kinh niên. Nó cũng có thể được kết hợp với các chất chủ vận thụ thể β -2, steroid và thuốc điều trị thường được sử dụng khác để điều trị COPD và tình trạng dị ứng. Nó cũng có thể được kết hợp với các thuốc kháng cholin để điều trị chứng bàng quang tăng hoạt và tiểu không tự chủ được.

Bằng cách sử dụng tinh thể với thuốc hiện có để điều trị các bệnh nêu trên, có thể làm giảm lượng dùng của thuốc hiện có và làm thuyên giảm các tác dụng phụ của thuốc hiện có. Tất nhiên, các phương pháp kết hợp bằng cách sử dụng các thuốc này không chỉ giới hạn ở các bệnh được liệt kê nêu trên, và các thuốc kết hợp không chỉ giới hạn ở các hợp chất được liệt kê nêu trên.

Khi tinh thể theo sáng chế được sử dụng cùng với thuốc kết hợp, thì chúng có thể là các chế phẩm riêng rẽ hoặc hỗn hợp. Trong trường hợp của các chế phẩm riêng rẽ, chúng có thể được dùng đồng thời, hoặc được dùng với thời gian so le nhau.

Dược phẩm chứa tinh thể theo sáng chế

Dược phẩm chứa tinh thể theo sáng chế chứa tinh thể của (E)-2-(7-triflometylchroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit, kết hợp với chất phụ gia được dùng.

Đặc biệt hơn, các tá dược (như lactoza, sucroza, manitol, tinh thể xenluloza, axit silixic, tinh bột ngô và tinh bột khoai tây), chất kết dính (như xenluloza (hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC)), tinh thể xenluloza, đường (lactoza, manitol, sucroza, sorbitol, erythritol, xylitol), tinh bột (tinh bột ngô, tinh bột khoai tây), tinh bột được gelatin hóa sẵn, dextrin, polyvinylpyrrolidon (PVP), macrogol, và rượu polyvinyllic (PVA)), chất làm trơn (như magie stearat, canxi stearat, bột talc và carboxymetyl xenluloza), các chất làm phân rã (như tinh bột (tinh bột ngô, tinh bột khoai tây), tinh bột natri carboxymetyl, carmeloza, carmeloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon), các chất phủ (như xenluloza (hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), aminoalkyl metacrylat copolyme E và copolyme metacrylic LD), các chất dẻo hóa (như triethyl xitrat và macrogol), các chất che giấu (như titan oxit), chất tạo màu, chất tạo hương, các chất bảo quản (như benzalkoni clorua và este của axit paraoxybenzoic), các chất đẳng trương (như glyxerin, natri clorua, canxi clorua, manitol và glucoza), các chất điều chỉnh độ pH (như natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, axit clohydric, axit sulfuric, và các chất đệm như chất đệm phosphat), các chất ổn định (như đường, rượu

đường và gôm xanthan), các chất phân tán, các chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, butylhydroxyanisol (BHA), propyl galat và d1- α -tocopherol), các chất đệm, các chất bảo quản (như paraben, benzyl rượu và benzalkoni clorua), các chất thơm (như vanilin, 1-mentol và tinh dầu hoa hồng), các chất hòa tan (như dầu thầu dầu được hóa cứng bởi polyoxyetylen, polysorbat 80, polyetylen glycol, phospholipit cholesterol và triethanolamin), chất thúc đẩy hấp thu (như natri glycolat, natri edetat, natri caprat, các axylcarnitin và limonen), các chất tạo gel, các chất huyền phù hoặc chất nhũ hóa, và các loại thường được sử dụng của chất phụ gia thích hợp và các dung môi có thể được kết hợp một cách thích hợp với tinh thể theo sáng chế để tạo ra các dạng liều lượng khác nhau.

Ví dụ về các dạng liều khác nhau bao gồm viên nén, viên nang, hạt, bột nhão và hạt, viên tròn, dạng khí dung, dạng xông hít, thuốc mỡ, cao dán, thuốc đạn, dạng tiêm, thuốc viên, các chất lỏng, đồ uống có rượu, dịch huyền phù, các phân chiết, cồn ngọt và các dạng tương tự. Đường dùng cho bệnh nhân có thể bằng đường miệng, dưới da, trong cơ, qua mũi, qua da, tĩnh mạch, trong động mạch, quanh thần kinh, trên màng cứng, trong vỏ, trong tâm thất não, trong trực tràng hoặc ngửi hoặc đường dùng tương tự.

Liều của tinh thể theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,005 mg đến 3,0 g/người lớn/ngày, hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến 2,5 g, hoặc vẫn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 1,5 g, và có thể được tăng lên hoặc giảm xuống một cách thích hợp theo các triệu chứng và đường dùng.

Toàn bộ liều có thể được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa với một hoặc hai đến sáu lần dùng, hoặc có thể được dùng một cách liên tục bằng cách truyền tĩnh mạch nhỏ giọt hoặc đường dùng tương tự.

Ví dụ thử nghiệm dược lý

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây bằng cách sử dụng các ví dụ thử nghiệm, nhưng sáng chế không bị hạn chế bởi các ví dụ này.

Ví dụ thử nghiệm dược lý 1 dưới đây đưa ra phương pháp thử nghiệm hiệu lực của tinh thể theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm dược lý 1: Xác định dòng Ca gây ra bởi Capsaixin ở dòng tế bào CHO biến nạp bởi TRPV1 người

(1) Thiết lập dòng tế bào CHO biến nạp bởi TRPV1 người

cADN của thụ thể vanilloid 1 người (hTRPV1) được tách dòng não người. CADN của hTRPV1 đã được tách dòng được cài xen vào trong vector pCAGGS, mà sau đó được đưa bằng kỹ thuật di truyền vào dòng tế bào CHO-K1 để biến nạp các tế bào. Các dòng thu được bằng cách giới hạn độ pha loãng được kích thích bằng capsaixin, và các dòng có đáp ứng lớn được chọn trên cơ sở nồng độ Ca tăng lên. Các dòng được chọn sau đó được sử dụng dùng cho thử nghiệm dưới đây.

(2) Xác định dòng Ca bằng cách sử dụng FDSS-6000

Các thể bào CHO được biến nạp bởi TRPV1 người được nuôi cấy ở mật độ 40.000 tế bào/lỗ trên tấm gồm 96 lỗ (thành màu đen, đáy trong suốt/được sản xuất bởi Greiner Bio-One International GmbH). Các tế bào này được nuôi cấy qua đêm trong các điều kiện 37°C, 5% CO₂, sau đó dung dịch mang của kit thử nghiệm FLIPR Canxi 3 (được sản xuất bởi Molecular Devices, LLC.) với 2,5 mmol/L probenecid đã được

bổ sung vào đó được bổ sung vào mỗi lỗ với cùng một lượng làm môi trường, và các tế bào này được nuôi cấy ở 37°C trong 60 phút. Các thay đổi về nồng độ Ca nội bào được xác định trong 3 phút sau khi kích thích capsaixin (1 nmol/L đến 1 μ mol/L) với FDSS-6000 (λ_{ex} : 480 nm, λ_{em} : 540 nm, Hamamatsu Photonics K.K.). Các giá trị số nguyên của nồng độ Ca nội bào tương ứng làm tăng tốc độ trong nhóm môi trường và nhóm được điều trị bằng tinh thể theo sáng chế được tính toán, và đường cong phản ứng nồng độ capsaixin được tạo ra. Nồng độ (giá trị A2) của tinh thể theo sáng chế mà gây ra bởi đường cong phản ứng nồng độ capsaixin trong nhóm môi trường điều trị để chuyển sang phía bên phải hai lần được tính toán, và tác dụng ức chế của hợp chất thử nghiệm được xác nhận trên cơ sở này giá trị này.

Hoạt tính đối kháng TRPV1 của hợp chất thử nghiệm (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit đã được thể hiện trong bảng 1 về mặt giá trị A2.

Bảng 1

Hợp chất thử nghiệm	Giá trị A2
(E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit	A

(Giá trị A2: nhỏ hơn 100 nmol/L)

Các kết quả này chỉ ra rằng tinh thể theo sáng chế có hoạt tính đối kháng TRPV1 mỹ mãn.

Do đó, đối với chất đối kháng TRPV1 mỹ mãn, mong muốn rằng tinh thể theo sáng chế sẽ được sử dụng làm tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho

ít nhất một tình trạng bệnh trong y khoa được chọn từ nhóm bao gồm chứng đau cấp tính; chứng đau kinh niên; chứng đau do bệnh thần kinh; chứng đau dây thần kinh sau ecpet; chứng đau dây thần kinh sinh ba; chứng đau thắt lưng; đau sau khi tổn thương dây cột sống; đau chân; chứng hỏa thống; chứng đau dây thần kinh do đái tháo đường; đau gây ra do phù, bong, bong gân, gãy xương, và các tình trạng tương tự; đau sau khi tiến hành phẫu thuật; viêm quanh khớp vai cánh tay; viêm xương khớp; bệnh khớp; đau do viêm đa khớp dạng thấp; chứng đau do viêm; đau do ung thư; chứng đau nửa đầu; chứng đau đầu; chứng đau răng; chứng đau dây thần kinh; đau cơ; chứng tăng cảm giác đau; đau gây ra do chứng đau thắt ngực, kinh nguyệt, và các tình trạng tương tự; bệnh thần kinh; tổn thương thần kinh; sự thoái hóa thần kinh; bệnh phổi tắc nghẽn kinh niên (COPD); bệnh hen; chứng nhạy cảm đường không khí; thở khô khè; chứng ho; viêm mũi; chứng viêm niêm mạc như mắt; thần kinh bệnh viêm da; đau do bệnh viêm da như bệnh vẩy nến và eczema; phù; các bệnh dị ứng; chứng loét dạ dày ruột kết; bệnh viêm loét ruột kết mạn; hội chứng kích thích ruột kết; bệnh Crohn; tiểu không tự chủ được; són tiểu không tự chủ được; chứng bàng quang tăng hoạt; viêm bàng quang; viêm thận; viêm tụy; viêm màng bồ đào; bệnh nội tạng; bệnh thiếu máu cục bộ; chứng ngập máu; rối loạn trương lực; bệnh béo phì; nhiễm khuẩn huyết; và bệnh ngứa.

Tài liệu và các công bố được trích dẫn trong phần mô tả này được kết hợp toàn bộ vào phần mô tả này bằng cách viện dẫn không kể đến các mục đích của chúng. Bản mô tả này cũng bao hàm phần bộc lộ của các điểm yêu cầu bảo hộ, bản mô tả và các hình vẽ của mỗi đơn trong số Đơn Yêu Cầu Cấp Patent Nhật bản SAI. 2017-108017

(nộp vào ngày 31 tháng 5 năm 2017, Nhật Bản) và Đơn tạm thời Mỹ số SAI. 62 / 512.775 (nộp vào ngày 31 tháng 5 năm 2017, Mỹ) hưởng quyền ưu tiên của đơn này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế được giải thích một cách chi tiết hơn dưới đây dựa trên các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, nhưng các ví dụ này được tiến hành mà không làm hạn chế phạm vi của sáng chế, và có thể được thay đổi mà không đi trệch phạm vi của sáng chế.

"Nhiệt độ trong phòng" trong các ví dụ có nghĩa là nhiệt độ thường nằm trong khoảng từ 1°C đến 30°C (như được chỉ rõ bởi Dược điển Nhật bản).

Các dung môi thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế để kết tinh trong các ví dụ.

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng D8 Discover với GADDS CS (Bruker Corporation) bằng phương pháp Bragg-Brentano (nguồn tia X: 40 kV, 40 mA, Bước sóng: 1,5418 Å (CuK alpha), Chiều dài máy ảnh: 250 mm, nhiệt độ: nhiệt độ trong phòng, Vị trí Phi: 0 độ, thời gian tiếp xúc: 2 phút, Theta 1: 7 độ, Theta 2: 7 độ).

Phép đo nhiệt lượng quét phân biệt (DSC đã được thực hiện bằng cách sử dụng máy quét nhiệt lượng phân biệt DSC6220 (Seiko Instrument Inc.) nằm trong khoảng từ 50°C đến 300°C với đoạn dốc tốc độ của 10°C/phút. Việc xác định FT-IR được thực hiện bằng cách sử dụng FT-720 (Horiba, Ltd.) bằng phương pháp KBr. Các hình ảnh của kính hiển vi được xác định bằng MTFP82HT (Mettler-Toledo International Inc.).

Việc xác định độ tinh khiết hóa học được thực hiện bằng cách sử dụng cột Develosil ODS-HG-5 (kích thước $4,6 \times 150$ mm). Pha động là axetonitril:nước = 1:1.

(Ví dụ tham chiếu) Tổng hợp (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit

(E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-(7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit (Hợp chất A) của Ví dụ 70 của WO 2007/010383 được phân giải quang học bằng cách sắc ký điều chế (cột: Daicel Chemical Industries, Ltd. Chiralpak AD-H, 10 cm ID $\times$ 25 cm, dung môi metanol:axetonitril 9:1, tốc độ chảy 189 mL/phút, nhiệt độ cột 40°C, nồng độ mẫu 7 g/L (EtOH)) để thu được Hợp chất (1).

(Ví dụ 1) Tinh Thể Dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit

Hợp chất (1) (165,2 g) được hòa tan trong điều kiện gia nhiệt ở 60°C đến 70°C trong axeton/etanol (99,5%) (1/1, 1,6 L). Nước (600 mL) được bổ sung trong điều kiện khuấy, và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khuấy. Các tinh thể kết tủa được lọc ra, và được rửa liên tiếp bằng etanol/nước (1/1) và nước. Các tinh thể thu được được làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được tinh thể màu trắng (146,7 g) là Tinh thể dạng I.

FIG. 1 thể hiện các kết quả đo thu được từ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I, các đỉnh của Tinh thể dạng I được chỉ ra trong bảng 2, và các đỉnh đặc trưng được chỉ ra trong bảng 3. FIG. 2 thể hiện hình ảnh từ kính hiển vi của tinh thể dạng I. Dữ liệu phổ FT-IR dùng cho tinh thể dạng I được chỉ ra trên FIG. 3 và Bảng 4. FIG. 4 thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt DSC đối với tinh thể dạng I. Trong dữ liệu phân tích nhiệt

DSC, không thấy xuất hiện đỉnh thu nhiệt/tỏa nhiệt phụ thuộc vào nhiệt độ rõ ràng giữa nhiệt độ trong phòng và điểm nóng chảy.

Bảng 2: Dữ liệu phân tích bột tia X đối với tinh thể dạng I

2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)
7,9	9,9	19,5	34,8	27,7	19,6
8,9	11,9	19,9	23,7	28,6	14,8
10,3	11,7	20,8	26,4	29,5	10,6
12,0	8,8	21,6	65,9	31,4	11,4
15,8	83,6	23,9	100	32,4	18,0
16,4	31,4	24,6	19,3	33,2	10,7
17,2	22,7	25,0	27,9	33,8	9,1
17,6	11,3	26,3	16,7	34,8	9,6
18,3	19,5	26,7	20,7	--	--

Bảng 3: Dữ liệu phân tích bột tia X đối với tinh thể dạng I (dữ liệu đặc trưng)

2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)
7,9	9,9	17,2	22,7	23,9	100
10,3	11,7	19,5	34,8	25,0	27,9
15,8	83,6	19,9	23,7	26,7	20,7

16,4	31,4	21,6	65,9	--	--
------	------	------	------	----	----

Bảng 4: Dữ liệu phổ FT-IR đối với tinh thể dạng I

Tinh Thể Dạng I			
Số sóng (cm ⁻¹)	Hệ số truyền (%)	Số sóng (cm ⁻¹)	Hệ số truyền (%)
3284	22,3	1140	7,3
1639	11,0	1120	3,7
1614	8,7	1080	13,6
1525	9,6	1049	12,5
1435	6,4	891	35,3
1336	2,1	825	33,3

(Ví dụ 2)

Hợp chất (1) (200 mg) được hòa tan trong điều kiện gia nhiệt ở 60°C trong axeton/etanol (99,5%) (7/3, 15 mL), và nước (14 mL) được bổ sung trong điều kiện gia nhiệt trong 20 phút. Hợp chất này sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa được lọc ra, và được rửa liên tiếp bằng etanol/nước (1/1) và nước. Các tinh thể thu được được làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được tinh thể màu trắng (188 mg) là tinh thể dạng I.

Khi các tinh thể được xác định bằng nhiễu xạ bột tia X, thì các đỉnh đặc trưng của tinh thể dạng I như được thể hiện trong bảng 3 được quan sát.

(Ví dụ 3) Tinh thể dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit

Hợp chất (1) (40,0 g) được hòa tan trong ethyl axetat/metanol (1440 mL/400 mL), và được cô trong điều kiện áp suất thấp. Ethyl axetat được bổ sung, và dung dịch huyền phù được lọc và sau đó được làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được tinh thể màu trắng (33,6 g) là tinh thể dạng II.

Các kết quả xác định nhiễu xạ bột tia X đối với tinh thể dạng II được chỉ ra trên FIG. 5, và các đỉnh đặc trưng của tinh thể dạng II trong bảng 5. FIG. 6 thể hiện hình ảnh từ kính hiển vi của tinh thể. Dữ liệu phổ FT-IR đối với tinh thể được chỉ ra trên FIG. 7 và Bảng 6. Dữ liệu phân tích nhiệt DSC đối với tinh thể được chỉ ra trên FIG. 8.

Trong phân tích nhiệt DSC, một vài hấp thụ nhiệt được xác nhận gần 170 đến 200°C, và sự thay đổi trong dạng tinh thể được xác nhận dưới kính hiển vi.

Bảng 5: Dữ liệu phân tích bột tia X đối với tinh thể dạng II

2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2 θ (°)	Mật độ tương đối (%)
10,5	9,7	17,1	19,3	22,4	100
12,2	23,7	18,4	17,8	23,8	40,1
12,7	16,0	19,1	11,7	--	--
16,1	15,0	20,6	13,9	--	--

Bảng 6: Dữ liệu phổ FT-IR đối với tinh thể dạng II

Tinh thể dạng II			
Số sóng	Hệ số truyền (%)	Số sóng	Hệ số truyền (%)

(cm ⁻¹)		(cm ⁻¹)	
3350	43,9	1142	30,0
1651	30,5	1124	23,1
1618	39,6	1078	33,5
1529	43,0	1047	38,0
1435	24,8	883	57,1
1336	15,2	814	55,9

(Ví dụ 4) Tinh thể dạng III của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit

Hợp chất (1) (1,5 g) được hòa tan trong dimetylsulfoxit (15 mL). Dimetylsulfoxit/nước (1/2, 22,5 mL) được bổ sung trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba lần bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Các tinh thể tạo ra được lọc ra, và các tinh thể thu được được rửa bằng etanol/nước (1/4, 3 mL, 2 lần), nước (3 mL, 2 lần) và etanol (3 mL). Các tinh thể được làm khô trong điều kiện áp suất thấp trong 2 giờ ở 40°C để thu được tinh thể màu trắng (1,41 g) là tinh thể dạng III.

Các kết quả đo nhiễu xạ bột đối với tinh thể dạng III được chỉ ra trên FIG. 9. Các đỉnh đặc trưng của tinh thể dạng III được chỉ ra trong bảng 7.

Bảng 7: Dữ liệu phân tích bột tia X đối với tinh thể dạng III

2θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2θ (°)	Mật độ tương đối (%)	2θ (°)	Mật độ tương đối (%)

6,9	18,1	19,9	19,9	24,0	63,9
13,0	34,1	20,6	42,1	27,2	27,2
16,6	21,7	21,3	16,9	27,8	26,4
17,6	41,4	22,2	100	--	--

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm huyền phù dung môi của hỗn hợp dạng tinh thể

Các dạng tinh thể tương ứng (tinh thể dạng I, tinh thể dạng II) của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit thu được bằng cách kết tinh được trộn với lượng bằng nhau để điều chế hỗn hợp dạng tinh thể, và hỗn hợp dạng tinh thể này được trộn với các dung môi khác nhau (axetonitril, etanol hoặc 2-propanol), và được tạo huyền phù (được tạo thành huyền phù đặc) và được khuấy trong 5 ngày ở 25°C. Các tinh thể được lọc ra, và đã xác nhận được từ mẫu nhiễu xạ bột tia X rằng toàn bộ các tinh thể này là tinh thể dạng I.

Các kết quả này đã chỉ ra rõ ràng rằng tinh thể dạng I theo sáng chế là ổn định nhiệt động trong dịch huyền phù trong các điều kiện 25°C. Do đó, bằng cách sử dụng tinh thể dạng I theo sáng chế trong sản phẩm được, có thể ngăn ngừa được quá trình chuyển tinh thể trước thời hạn trong quá trình sản xuất, và duy trì chất lượng của dược chất và sản phẩm được.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm độ ổn định cất giữ

Tinh thể dạng I và dạng II của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit thu được bằng cách kết tinh (khoảng 30 mg) được đặt trong các chai thủy tinh, và được cất giữ trong các điều

kiện khác nhau. Sau khi kết thúc giai đoạn cất giữ, các mẫu được lấy ra, độ tinh khiết hóa học của chúng được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và các dạng tinh thể được xác nhận bằng phân tích bột tia X. Các kết quả được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 8: Độ ổn định của bột

Tinh thể	Điều kiện cất giữ	Độ tinh khiết hóa học (%)	Dạng tinh thể
Tinh thể dạng I	Trước khi thử nghiệm	>99,9	Dạng I
	25°C/60% RH, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	40°C/75% RH, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	60°C, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
Tinh thể dạng II	Trước khi thử nghiệm	>99,9	Dạng II
	25°C/60% RH, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng II
	40°C/75% RH, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng II
	60°C, 1 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng II

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm độ ổn định cất giữ trong thời gian dài

Tinh thể dạng I của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamid thu được bằng cách kết tinh (400 mg) được đặt trong túi LDPE kép (tỷ trọng polyetylen(E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-

yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit thấp), được đặt trong trống lọc, và được cất giữ trong các điều kiện được mô tả trong bảng 9. Sau khi kết thúc giai đoạn cất giữ, các mẫu được lấy ra, độ tinh khiết hóa học của chúng được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, và các dạng tinh thể được xác nhận bằng phân tích bột tia X. Các kết quả được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9: Độ ổn định của bột

Tinh thể	Điều kiện cất giữ	Độ tinh khiết hóa học (%)	Dạng tinh thể
	Trước khi thử nghiệm	>99,9	Dạng I
Tinh thể dạng I	25°C/60% RH, 3 tháng, được bịt kín	>99,9	--
	25°C/60% RH, 6 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	25°C/60% RH, 13 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	25°C/60% RH, 24 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	25°C/60% RH, 36 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I
	25°C/60% RH, 48 tháng, được bịt kín	>99,9	Dạng I

Các kết quả của (Ví dụ thử nghiệm 2) và (Ví dụ thử nghiệm 3) chỉ ra rằng tinh thể dạng I theo sáng chế là ổn định về mặt hóa học và về mặt vật lý suốt khoảng thời gian thử nghiệm. Hơn nữa, không quan sát thấy sự hấp thu hơi ẩm của tinh thể dạng I trong khoảng thời gian này.

Do đó, chất lượng của dược chất được duy trì trong tiêu chuẩn trong một khoảng thời gian dài, và suốt khoảng thời gian này nó có thể được thao tác một cách dễ dàng trong sản phẩm dược và được sử dụng như chế phẩm dược.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm độ bền quang

Tinh thể dạng I và tinh thể dạng II (mỗi loại khoảng 2 g) trong số (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit thu được bằng cách kết tinh được đặt trong vật đựng có dạng đĩa bằng thủy tinh, và cho thử nghiệm độ bền quang kiểm tra theo ICH Q1B (Hướng dẫn để thử nghiệm độ bền quang của thuốc mới và dạng bào chế mới) (các mẫu của thử nghiệm độ bền quang được cất giữ dưới ánh sáng đèn phát ra và ánh sáng UV-A nhìn thấy được riêng rẽ, và thời gian tiếp xúc được thiết lập tới 1,2 triệu giờ luxơ và 200 wat giờ/m² hoặc lớn hơn ở 25°C; thử nghiệm trong 10 ngày được thể hiện như IICH). Sau khi hoàn thành thử nghiệm, mỗi mẫu được loại bỏ, độ tinh khiết hóa học của nó) được xác định bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao, và tinh thể tạo ra được xác nhận bằng phân tích bột tia X. Các kết quả được chỉ ra trong bảng 10.

Bảng 10: Độ bền quang

Tinh thể	Các điều kiện thử nghiệm	Độ tinh khiết hóa học (%)	Dạng tinh thể
Tinh thể dạng I	Trước khi thử	>99,9	Tinh thể dạng I

	nghiệm		
	1ICH	>99,9	Tinh thể dạng I
Tinh thể dạng II	Trước khi thử nghiệm	>99,9	Tinh thể dạng II
	1ICH	98,2	Tinh thể dạng II

Các kết quả này chỉ ra một cách rõ ràng rằng tinh thể dạng II theo sáng chế không ổn định về mặt ánh sáng, trong khi tinh thể dạng I có độ ổn định hóa học và vật lý cực kỳ cao. Do đó, tinh thể dạng I được xử lý dễ dàng làm thành phần có dược tính trong quá trình sản xuất dược phẩm, và là thích hợp đối với các thành phần dược phẩm và chế phẩm dược. Hơn nữa, vì nó không bị phân hủy bởi ánh sáng hoặc tạo đồng phân cấu trúc của hợp chất hoặc không bị giảm về hoạt tính sinh học, độ sinh khả dụng của nó không bị ảnh hưởng, các đặc tính bào chế của nó để làm sản phẩm dược duy trì ổn định, và nó có thể được cất giữ trong khoảng thời gian dài.

Hợp chất (1) theo sáng chế có cấu trúc chroman-4-yliden, và quan tâm tới việc cấu trúc này có thể chuyển tiếp thành cấu trúc 2H-chromen trong điều kiện tiếp xúc với ánh sáng. Sự giảm hoạt tính sinh học cũng được quan tâm trong các trường hợp này.

Các ví dụ bào chế

Ví dụ về dược phẩm theo sáng chế được đưa ra dưới đây.

Ví dụ bào chế 1: Viên nén

Tinh thể dạng I của Ví dụ 1	100 g
Lactosa	137 g

Tinh thể xenluloza	30 g
Hydroxypropyl xenluloza	15 g
Tinh bột natri carboxymetyl	15 g
Magie stearat	3 g

Các thành phần nêu trên được cân và được trộn một cách đồng đều. Hỗn hợp thu được được nén để bào chế viên nén có khối lượng là 150 mg.

Ví dụ bào chế 2: Viên nang

Tinh thể dạng I của Ví dụ 1	50 g
Lactosa	435 g
Magie stearat	15 g

Các thành phần nêu trên được cân và sau đó được trộn đồng nhất. Sau đó, 300 mg hỗn hợp thu được được nạp vào viên nang cứng thích hợp bằng thiết bị bao nang, từ đó bào chế được viên nang.

Ví dụ bào chế 3: Viên nang

Tinh thể dạng I của Ví dụ 1	100 g
Lactosa	63 g
Tinh bột ngô	25 g
Hydroxypropyl xenluloza	10 g
Bột talc	2 g

Các thành phần nêu trên được cân. Tinh thể dạng I của Ví dụ 1, lactosa, và tinh bột ngô sau đó được trộn đồng nhất, và dung dịch nước gồm hydroxypropyl xenluloza được bổ sung vào hỗn hợp này. Hạt được tạo ra bằng phương pháp tạo hạt

ẩm. Bột talc sau đó được trộn đồng nhất với các hạt. Sau đó, 200 mg hỗn hợp thu được được nạp vào viên nang cứng thích hợp, từ đó bào chế được viên nang.

Ví dụ bào chế 4: Bột

Tinh thể dạng I của Ví dụ 1	200 g
Lactosa	790 g
Magie stearat	10 g

Các thành phần nêu trên được cân và sau đó được trộn đồng nhất. Do đó, 20% thuốc bột được bào chế.

KHẢ NĂNG ÁP DỤNG CÔNG NGHIỆP

Do có tính đối kháng TRPV1 mỹ mãn, nên tinh thể theo sáng chế có thể là tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu mà là hữu ích về mặt lâm sàng dùng cho các bệnh như chứng đau.

Hơn nữa, tinh thể theo sáng chế là mỹ mãn về ít nhất một dấu hiệu được chọn từ nhóm bao gồm độ ổn định cất giữ, độ bền quang và độ ổn định nhiệt động, tốt hơn nếu có thể thu được với khả năng tái sản xuất, hiệu suất và độ tinh khiết cao trong công nghiệp, và là hữu ích làm tinh thể của thành phần có dược tính. Hơn nữa, tốt hơn nếu phương pháp sản xuất tinh thể theo sáng chế có thể tạo ra tinh thể này một cách dễ dàng, với hiệu suất, khả năng tái sản xuất tốt và áp dụng được công nghiệp, và cũng hữu ích để thu được nguồn cấp ổn định để sản xuất dược phẩm. Hơn nữa, tinh thể của hợp chất (1) như đã mô tả nêu trên là hữu ích do nó có độ ổn định dược phẩm mỹ mãn.

Một số phương án cụ thể theo sáng chế được giải thích chi tiết nêu trên, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tiến hành các cải biến

và các thay đổi khác nhau tới mức sao cho các cải biến và thay đổi này không đi trệch quá nhiều khỏi các nội dung và các lợi ích của sáng chế. Do đó, tất cả các cải biến và các thay đổi này được bao gồm trong ý tưởng và phạm vi của sáng chế như được thể hiện trong phần yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I có các đỉnh đặc trưng ở ít nhất ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 7,9, khoảng 10,3, khoảng 15,8, khoảng 16,4, khoảng 17,2, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 21,6, khoảng 23,9, khoảng 25,0 và khoảng 26,7($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X (Cu-Ka).
2. Tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là khoảng 7,9, khoảng 8,9, khoảng 10,3, khoảng 12,0, khoảng 15,8, khoảng 16,4, khoảng 17,2, khoảng 17,6, khoảng 18,3, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 20,8, khoảng 21,6, khoảng 23,9, khoảng 24,6, khoảng 25,0, khoảng 26,3, khoảng 26,7, khoảng 27,7, khoảng 28,6, khoảng 29,5, khoảng 31,4, khoảng 32,4, khoảng 33,2, khoảng 33,8 và khoảng 34,8 ($^{\circ}$) trong nhiễu xạ bột tia X (Cu-Ka).
3. Tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên FIG. 1.
4. Tinh thể dạng I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, có điểm nóng chảy được ngoại suy bắt đầu ở nhiệt độ 232 $^{\circ}$ C trong phép đo nhiệt lượng quét phân biệt (phép đo DSC).
5. Tinh thể dạng I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, có hình thái tinh thể dạng hình kim.

6. Phương pháp sản xuất tinh thể của (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit dạng I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3:

phương pháp này bao gồm các bước hòa tan (E)-2-(7-triflometyl-chroman-4-yliden)-N-((7R)-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)axetamit trong điều kiện gia nhiệt bằng dung môi được chọn từ các dung môi rượu, và dung môi đã trộn gồm các dung môi rượu và axeton, bổ sung nước trong điều kiện gia nhiệt và khuấy, và sau đó làm mát dung dịch đã trộn chứa nước bằng cách khuấy đến nhiệt độ trong phòng để thu được các tinh thể.

7. Dược phẩm chứa hoạt chất là tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

8. Dược phẩm theo điểm 7, là chất đối kháng TRPV1.

9. Dược phẩm theo điểm 7, là tác nhân phòng ngừa và/hoặc tác nhân trị liệu dùng cho chứng đau.

10. Phương pháp sản xuất dược phẩm bao gồm việc kết hợp tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 với các chất phụ gia dược dụng.

FIG. 1

MẪU NHIỀU XẠ BỐT TIA X CỦA TINH THỂ DẠNG I

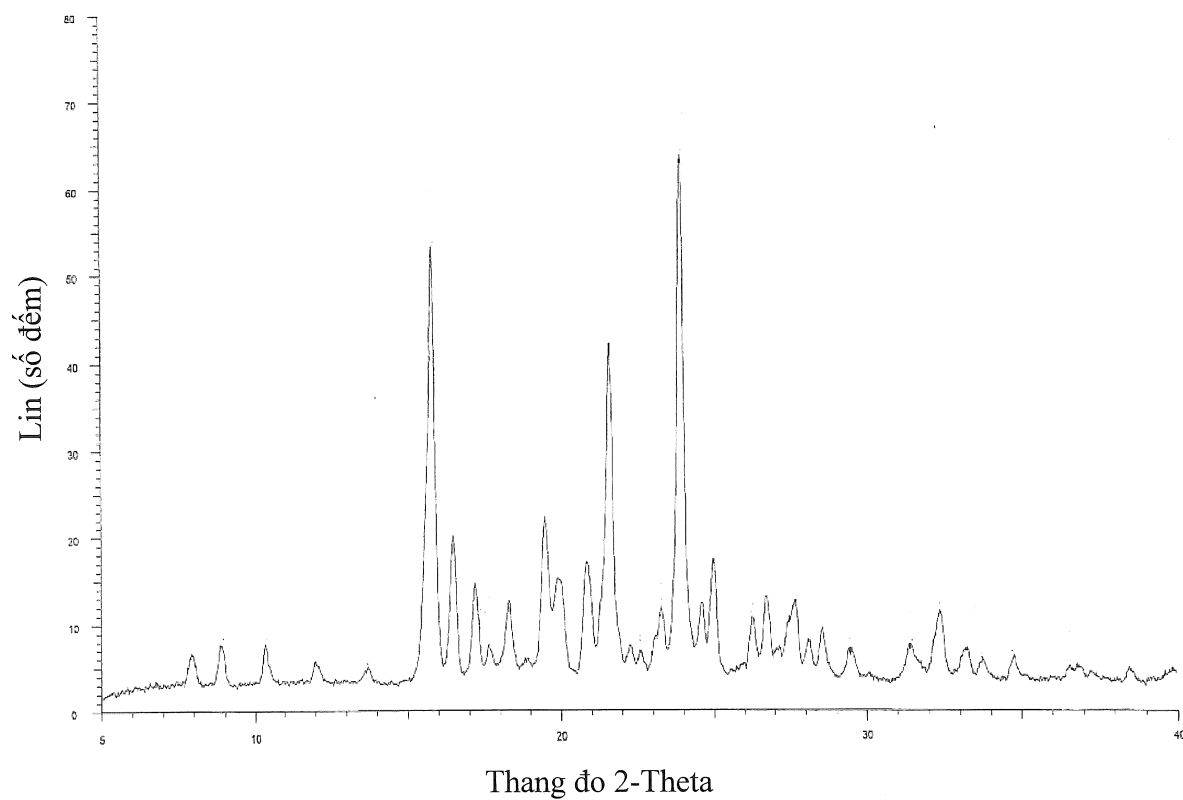


FIG. 2

HÌNH ẢNH TỪ KÍNH HIỂN VI CỦA TINH THỂ DẠNG I

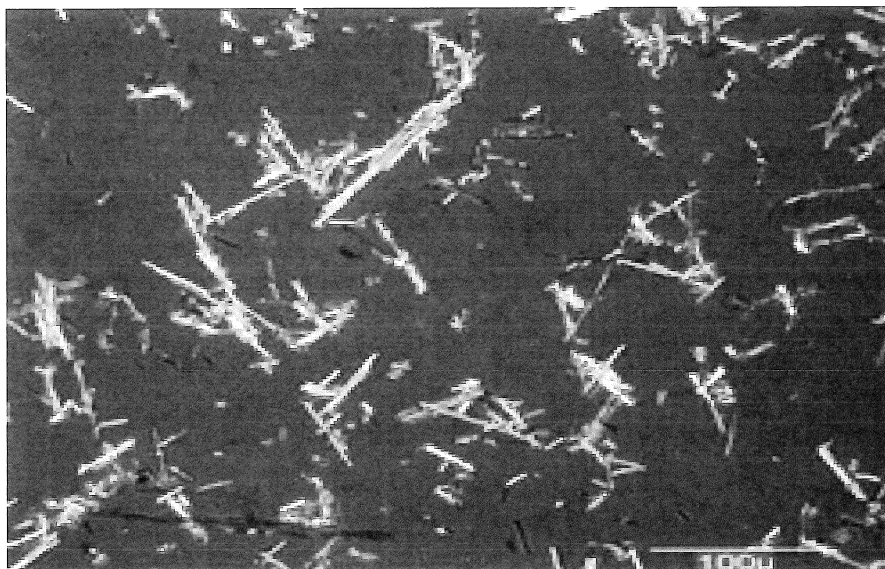


FIG. 3.
DỮ LIỆU PHỔ FT-IR CỦA TINH THỂ DẠNG I

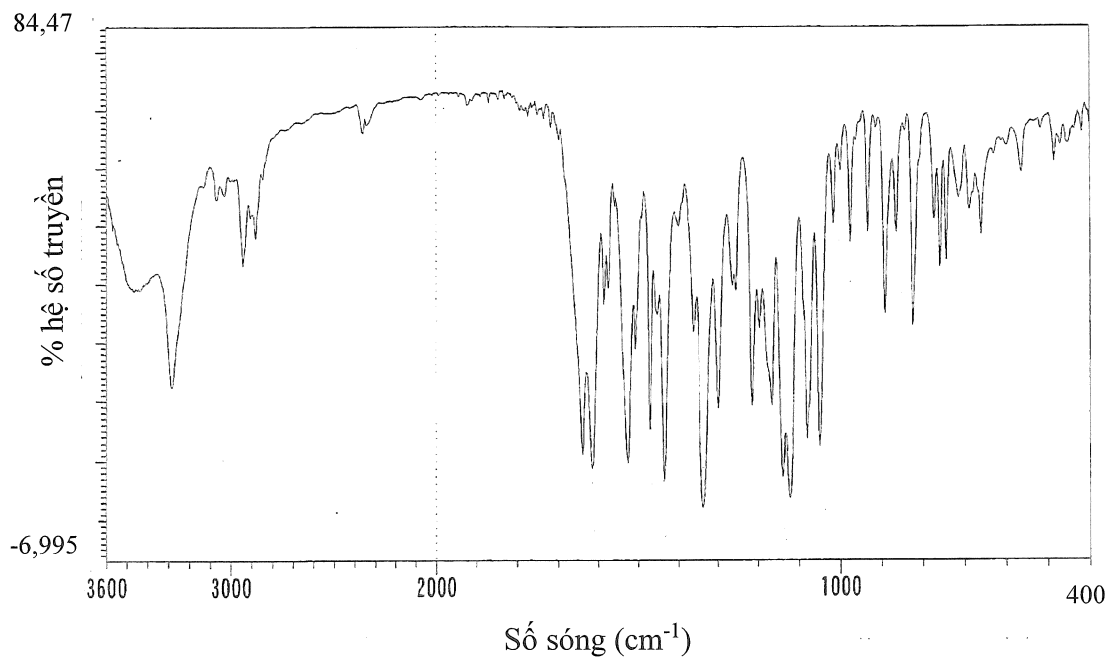


FIG. 4

DỮ LIỆU PHÂN TÍCH NHIỆT DSC CỦA TINH THỂ DẠNG I

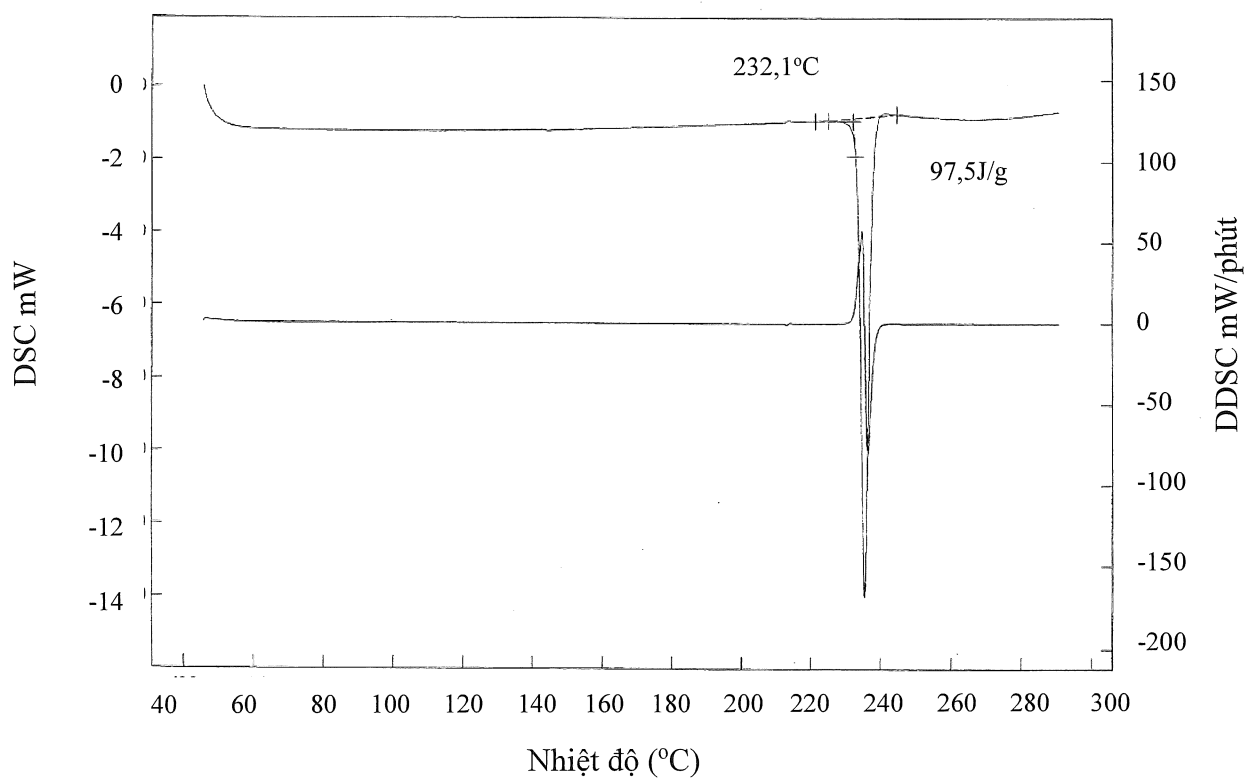


FIG. 5

MẪU NHIỀU XẠ BỘT TIA X CỦA TINH THỂ DẠNG II

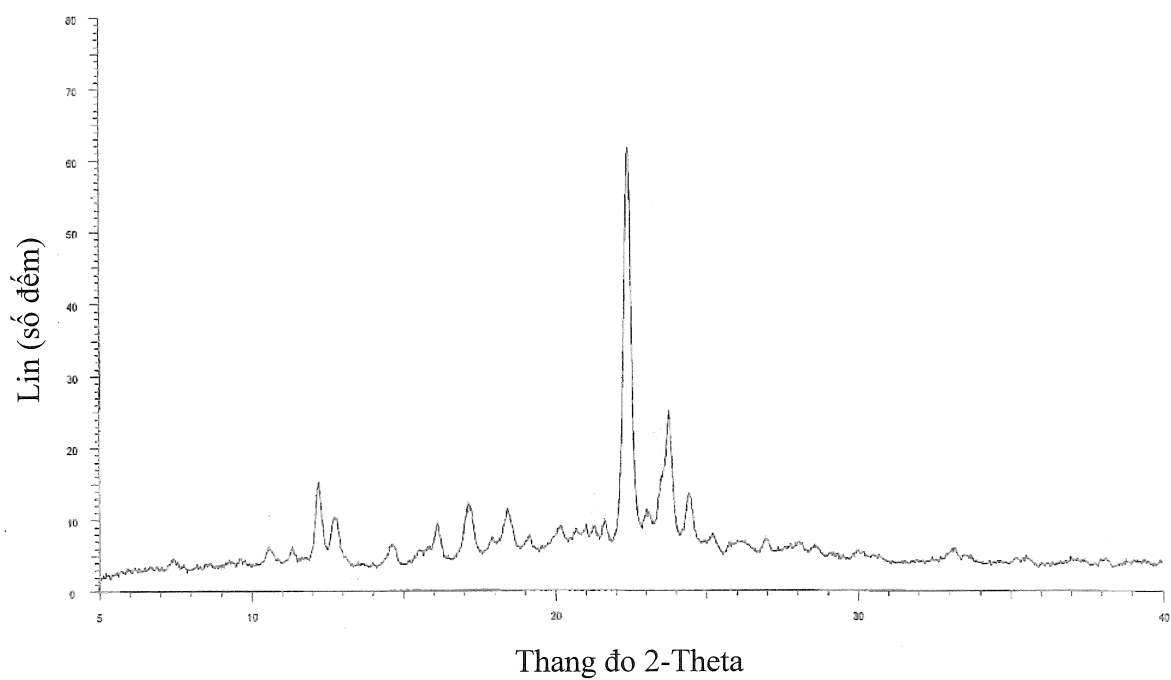


FIG. 6

HÌNH ẢNH TỪ KÍNH HIỂN VI CỦA TINH THỂ DẠNG II

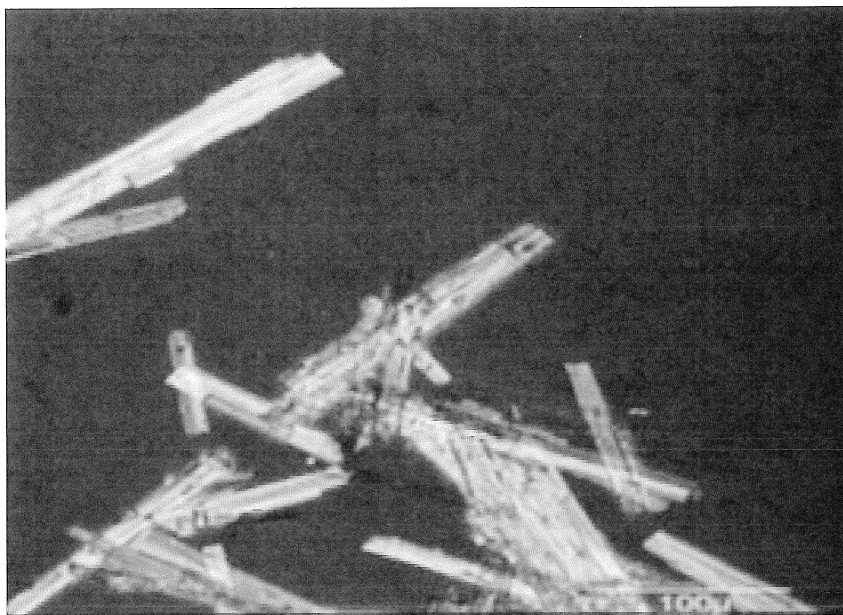


FIG. 7

DỮ LIỆU PHỔ FT-IR CỦA TINH THỂ DẠNG II

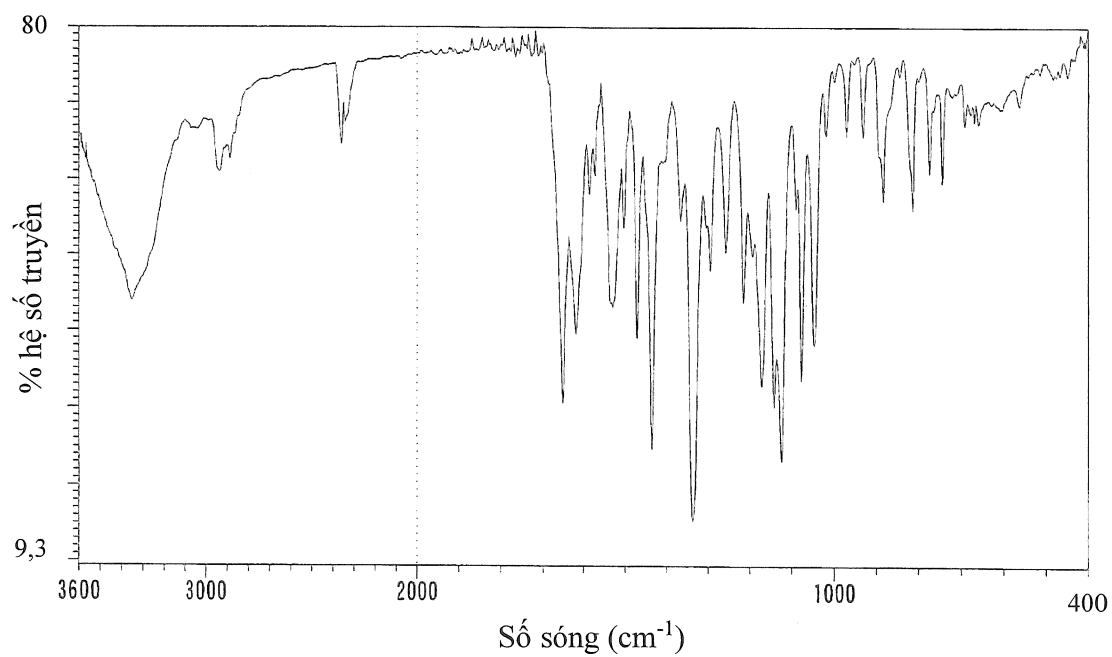


FIG. 8.

DỮ LIỆU PHÂN TÍCH NHIỆT DSC CỦA TINH THỂ DẠNG II

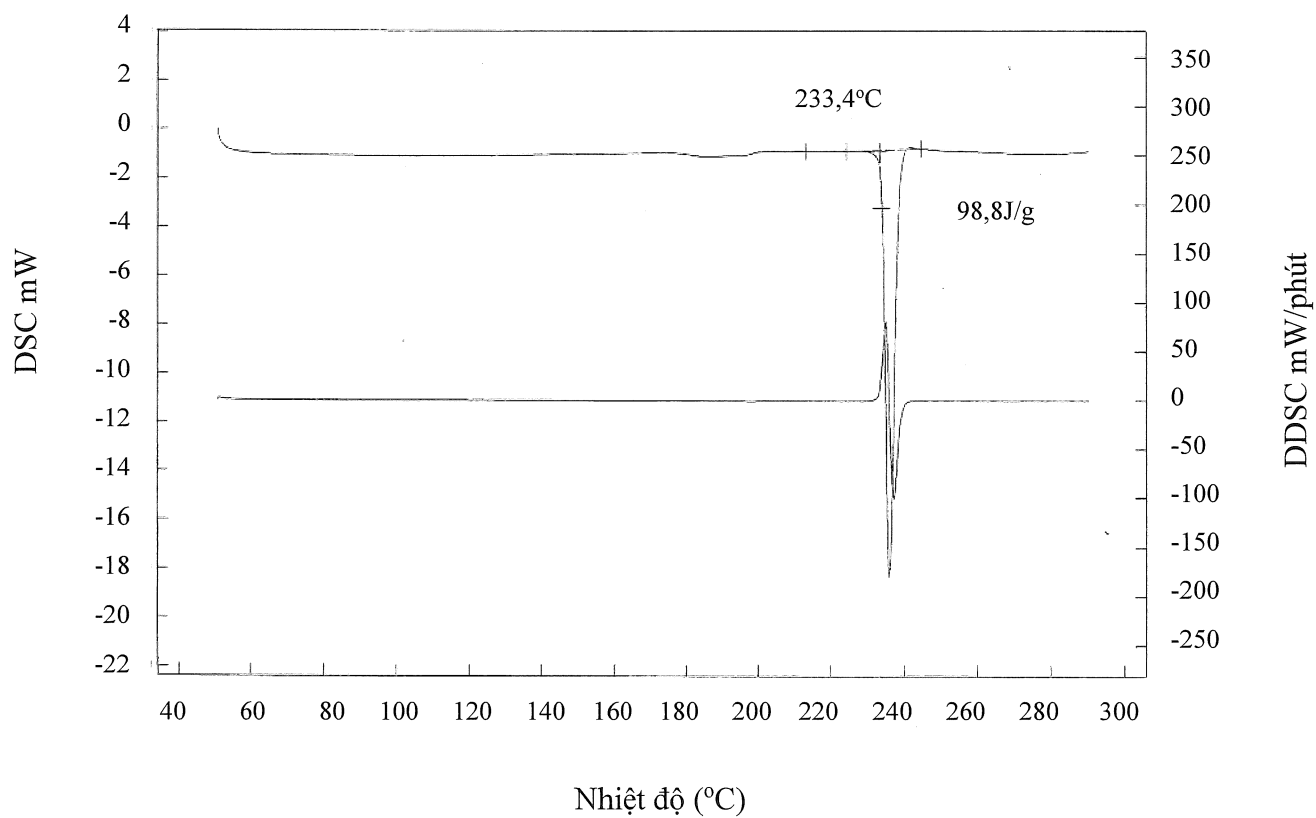


FIG. 9

MẪU NHIỀU XẠ BỘT TIA X CỦA TINH THỂ DẠNG III

