



(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)



1-0036408

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/519; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2018-02246

(22) 26/10/2016

(86) PCT/HU2016/050050 26/10/2016

(87) WO/2017/072543 04/05/2017

(30) P1500506 28/10/2015 HU

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/07/2018 364A

(73) Egis Gyógyszergyár Zrt. (HU)

H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

(72) Lukács, Gyula (HU); Márványos, Ede László (HU); Berecz, Gábor (HU); Héder, János Levente (HU); MILEN, Mátyás (HU); PEREGI, Balázs (HU); Gudor, Róbert (HU); VOLK, Balázs (HU); Tóthné Lauritz, Mária (HU).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

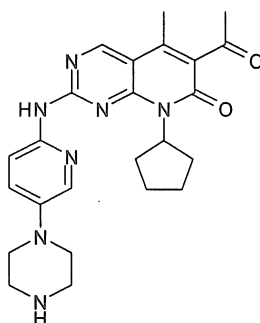
(54) MUỐI PALBOCICLIB, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối palbociclib, dạng hydrat và solvat của chúng, chẳng hạn như muối palbociclib hydro bromua (1:1), muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat, muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E, muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat, muối palbociclib camsylat (1:1), muối palbociclib napsylat (1:1), muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat, muối palbociclib tosylat (1:1), muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat, muối palbociclib maleat (1:1) dạng I, muối palbociclib maleat (1:1) dạng II và muối palbociclib oxalat (1:1). Ngoài ra sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các loại muối palbociclib trên và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng muối mới khác nhau của palbociclib, dạng khan, dạng hydrat và solvat của chúng, phương pháp điều chế và dược phẩm chứa chúng, cũng như việc sử dụng các dạng trên trong y học.

Công thức cấu tạo của 6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(1-piperazinyl)-2-pyridinyl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-on, danh pháp quốc tế: palbociclib (1) [CAS: 571190-30-2] là như sau:



(1)

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng palbociclib phong bế có chọn lọc hai enzym tế bào trong quá trình kiểm soát chu trình tế bào có vai trò trong quá trình sinh trưởng và tăng sinh của tế bào ung thư, kinaza phụ thuộc cyclin typ 4 và 6 (CDK4 và CDK6).

Palbociclib đưa ra cơ hội trị liệu tích cực cho những bệnh nhân ung thư vú trong giai đoạn tiên triển. Liệu pháp palbociclib được hỗ trợ bằng letrozol cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sót và bệnh không diễn tiến ở bệnh nhân ung thư vú ER⁺/HER⁻ được đánh giá là thích hợp với quá trình điều trị so với liệu pháp chỉ dùng letrozol.

Công bố đơn quốc tế số WO 2003/062236 đề cập đến palbociclib có công thức (1) và muối axit clohydric của nó. Hệ số tỷ lệ lượng của muối axit clohydric (ví dụ 36) được đề cập trong đơn sáng chế này là: palbociclib · 2,4H₂O · 1,85HCl.

Công bố đơn quốc tế số WO 2005/005426 khẳng định rằng cần thiết phải điều chế muối do dạng bazơ của nó có độ tan kém (9µg/ml). Công bố đơn này đề cập đến palbociclib isethionat dạng A, isethionat dạng B và isethionat dạng D. Công bố đơn này

còn đề cập đến palbociclib mono-mesylat dạng A, dạng B, dạng C và dạng D, muối mono-hydroclorua, di-hydroclorua và tosylat của chúng. Trên cơ sở công bố đơn nêu trên, muối palbociclib di-HCl thể hiện độ tan trong nước thích hợp, nhưng nó cũng có thể hấp thu một lượng nước lớn ($>2\text{m/m}\%$) ngay cả khi ở độ ẩm tương đối thấp (10% RH), do đó không thích hợp cho mục đích phát triển dược phẩm. Hơn nữa, trên cơ sở các điều đã công bố, muối palbociclib mono-HCl cũng không thích hợp cho việc phát triển thuốc, vì ở độ ẩm tương đối trên 80% nó có khả năng hấp thụ hơn 2% nước, ngoài ra còn có các vấn đề trong quá trình điều chế quy mô lớn.

Công bố đơn quốc tế số WO 2014/128588 mô tả tinh thể bazơ palbociclib dạng A và dạng B. Công bố đơn này đề cập đến dạng A được điều chế vì có tính chất hoá lý tốt hơn, cỡ hạt của dạng này đặc trưng với các thông số D_{10} : 5-10 μm , D_{50} : 10-45 μm , D_{90} : 30-125 μm so với bazơ được điều chế trong bằng sáng chế này.

WO2016/066420 A1 bộc lộ các dạng tinh thể của muối mono-HCl của palbociclib cũng như phương pháp điều chế các dạng tinh thể này.

EP 3 231 805 A1 bộc lộ dạng tinh thể của muối maleat của palbociclib.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Có thể điều chế một cách có hiệu quả các hoạt chất tinh khiết và đồng đều về mặt hình thái là một nhu cầu luôn tồn tại trong ngành công nghiệp dược phẩm. Đây là điều kiện cơ bản để có thể đáp ứng yêu cầu về quá trình bào chế dược phẩm, đảm bảo chất lượng và yêu cầu của cơ quan đăng ký dược phẩm. Một điều đã được biết rõ rằng đối với các loại muối khác nhau và các dạng đa hình, sự khác biệt xảy ra ở các tính chất quan trọng như độ tan, độ ổn định hoá học, độ ổn định hình thái, tốc độ tan, sinh khả dụng, khả năng lọc, khả năng khô, và khả năng tạo viên nén. Hơn nữa, từ khía cạnh tiết kiệm chi phí điều chế, điều tối quan trọng là phải tạo ra được sản phẩm bằng phương pháp có thể áp dụng trên quy mô công nghiệp, dễ tái sử dụng và tạo ra muối không nhiễm tạp chất, đồng đều về mặt hình thái.

Trong môi trường nước, bazơ palbociclib có độ tan thấp, điều này hạn chế độ sinh khả dụng của nó. Độ tan thấp cũng làm hạn chế phương pháp sử dụng hợp chất và việc bào chế chúng ở dạng thuốc rắn.

Do đó, cần phải điều chế các loại muối mới của bazơ palbociclib có công thức (1) có các tính chất ưu việt hơn so với bazơ và muối đã điều chế được hiện nay. Do đó, mục

đích của sáng chế là điều chế các loại muối palbociclib mới có độ tinh khiết cao, đồng đều về mặt hình thái, có độ tan và các tính chất hoá lý của các loại muối này thường ưu việt hơn so với độ tan và các tính chất hoá lý của các loại bazơ và muối đã biết, các loại muối mới theo sáng chế có độ ổn định hoá học ít nhất là tốt như bazơ palbociclib hoặc các loại muối đã biết, và hơn nữa, có thể được điều chế ổn định và thực hiện được trên quy mô công nghiệp.

Mục đích nêu trên đạt được bằng phương pháp điều chế các loại muối và dạng đa hình mới của palbociclib theo sáng chế, cụ thể hơn là phương pháp điều chế muối palbociclib được tạo thành với axit 4-toluensulfonic.

Ý tưởng tạo ra cơ sở cho sáng chế là việc điều chế muối palbociclib mới có độ tan trong môi trường nước tốt hơn so với bazơ palbociclib, và có độ ổn định và tính chất hoá lý ưu việt hơn so với muối palbociclib và bazơ palbociclib đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đáng ngạc nhiên là muối palbociclib mới theo sáng chế có độ tan tốt hơn ở một số điều kiện nhất định so với độ tan của bazơ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả về thử nghiệm độ tan được trình bày sau phần trình bày về số liệu hình thái học.

Trong số các loại muối palbociclib theo sáng chế, dạng muối palbociclib tosylat được chứng minh là đặc biệt ưu việt, ngoài ra, nó còn có độ ổn định tốt hơn so với dạng palbociclib tham chiếu, nghĩa là ít tạp chất tạo thành hơn trong quá trình bảo quản, chẳng hạn, và, hơn nữa, nó có độ tan tốt hơn đáng kể trong môi trường axit nhẹ ($\text{pH}=4,5$). Ngoài ra, dạng muối này có độ hút ẩm thấp đáng ngạc nhiên.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.2: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C .

Fig.3: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.4: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C .

Fig.5: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.6: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.7: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.8: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C

Fig.9: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib camsylat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.10: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib camsylat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.11: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.12: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.13: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.14: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.15: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib tosylat (1:1).

Fig.16: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib tosylat (1:1) ở 25°C.

Fig.17: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.18: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.19: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (1:1) dạng I (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.20: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (1:1) dạng I (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.21: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (1:1) dạng II (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.22: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (1:1) dạng II (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Fig.23: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib oxalat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế).

Fig.24: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib oxalat (1:1) (không nằm trong phạm vi của sáng chế) ở 25°C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến muối bình thường và muối axit của palbociclib, cũng như dạng hydrat và solvat của chúng. Cụ thể, sáng chế đề cập đến muối palbociclib tosylat (1:1).

Điều kiện đo cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) của muối theo sáng chế được đo sử dụng các thiết bị sau:

- VARIAN INOVA 500 (500 MHz)
- BRUKER AVANCE III 400 (400 MHz)

Các phép đo cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) của muối mới trong tất cả các trường hợp được thực hiện trong pha dung dịch, dimethyl sulfoxit được đơ-tê-ri hóa (DMSO- d_6) được sử dụng làm dung môi.

Phân tích hấp thụ hơi động học (DVS)

Thiết bị:	Máy phân tích hấp thụ hơi động học SMS DVS Advantage DVSA1-STD
Khí quyển:	Nitơ
Tổng tốc độ khí:	200ml/phút
Dung môi:	Nước
Nhiệt độ:	25°C
Điều chỉnh:	Vòng mở

		Cỡ bước:	5% RH
Phân đoạn:	DMDT	Tiêu chuẩn độ ổn định:	0,002%/phút
		Cửa sổ:	5 phút

Thời gian độ ổn định tối thiểu: 30 phút

Thời gian phân đoạn tối đa: 360 phút

Tần suất sao lưu dữ liệu: 1 phút

	Khoảng 1:	% RH thực tế $\rightarrow$ 95% RH
Khoảng đo:	Khoảng 2:	95% RH $\rightarrow$ 0% RH
	Khoảng 3:	0% RH $\rightarrow$ % RH thực tế

Điều kiện đo nhiễu xạ bột tia X:

Đối với tất cả các hợp chất theo sáng chế, số liệu nhiễu xạ bột tia X được ghi cho muối theo sáng chế ở dạng bột, thu nhận được ở các điều kiện sau:

Thiết bị: Thiết bị đo phổ nhiễu xạ bột tia X PANalytical
Empyrean

Kiểu đo: Chiều xuyên

Ống tia X

Loại: Ống phân giải cao Empyrean Long Fine Focus

Cực âm: Cu

Bước sóng: $K\alpha$ (1,541874 Å)

Hội tụ: Hội tụ thẳng

Quang học phía nguồn chiếu xạ

Khe phân kỳ: Khe cố định $1/2^\circ$

Gương: Gương hội tụ e-lip

Khe Soller: 0,04 rad

Khe giảm tán xạ: Khe cố định $1/2^\circ$

Quang học phía bộ phát hiện

Khe ức chế tán xạ: Khe có thể lập trình, theo chế độ cố định: $1/2^\circ$

Khe Soller: 0,04 rad

Giai đoạn mẫu

Kiểu: Giai đoạn xoay mẫu truyền qua – phản xạ

Tốc độ quay mẫu: 1 vòng/phút

Dao cắt mẫu: sử dụng bộ cản bức xạ truyền qua

Bộ phát hiện

Loại:	Bộ phát hiện diện tích 1X1 PIXcel 3D
Chế độ phát hiện:	Chế độ của bộ phát hiện là quét đường thẳng (1D)
Độ dài hoạt động:	3,3473°
Chuẩn bị mẫu:	Mẫu chưa nghiền bột được đặt giữa các tấm Mylar

Cài đặt thông số đo

Nhiệt độ:	Nhiệt độ phòng
Điện thế tăng tốc:	45kV
Dòng đốt nóng anốt:	40mA
Quét:	quét vuông góc (θ/θ) liên tục
Khoảng đo:	2,0000 – 34,9964° 2 θ
Bước đo:	0,0131° 2 θ
Thời gian cho mỗi bước đo:	109,650
Số chu trình đo:	1 giây
Thời gian đo:	~20 phút

Được mô tả ở đây là dạng tinh thể của muối palbociclib hydro bromua (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 7,46; 9,52; 11,39; 19,09; 21,82. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 7,46; 9,52; 11,39; 14,71; 16,41; 19,09; 20,67; 21,82; 23,44; 25,02. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 4,89; 7,46; 8,28; 9,52; 9,79; 11,39; 13,20; 14,71; 16,41; 16,85; 17,49; 18,04; 19,09; 20,29; 20,67; 21,82; 22,26; 22,86; 23,15; 23,44; 23,73; 24,36; 24,62; 25,02; 25,39; 25,73; 26,55; 26,86; 28,83; 29,69; 30,31; 30,58; 31,22; 32,25; 32,65; 33,19; 33,68; 34,34. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.1, và cường độ tín hiệu là 1% hoặc cao hơn được nêu tóm tắt trong bảng 1 sau đây.

Bảng 1

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:1)
(cường độ tương đối $\geq 1\%$)

Đỉnh	2 θ (°)	d (Å)	Cường độ tương đối
------	----------------	-------	--------------------

			(%)
1	4,89	18,04	1
2	7,46	11,85	8
3	8,28	10,68	2
4	9,52	9,28	12
5	9,79	9,03	2
6	11,39	7,76	30
7	13,20	6,70	3
8	14,71	6,02	16
9	16,41	5,40	25
10	16,85	5,26	5
11	17,49	5,07	4
12	18,04	4,91	10
13	19,09	4,65	58
14	20,29	4,37	3
15	20,67	4,29	19
16	21,82	4,07	100
17	22,26	3,99	9
18	22,86	3,89	2
19	23,15	3,84	10
20	23,44	3,79	18
21	23,73	3,75	1
22	24,36	3,65	4
23	24,62	3,61	7
24	25,02	3,56	19
25	25,39	3,50	9
26	25,73	3,46	4
27	26,55	3,36	20
28	26,86	3,32	9
29	28,83	3,09	6

30	29,69	3,01	1
31	30,31	2,95	5
32	30,58	2,92	12
33	31,22	2,86	5
34	32,25	2,77	5
35	32,65	2,74	6
36	33,19	2,70	2
37	33,68	2,66	3
38	34,34	2,61	6

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.2. Rõ ràng là hợp chất này không có độ hút ẩm đáng kể.

Được mô tả ở đây là dạng tinh thể của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat, đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 3,16; 6,31; 9,22; 9,48; 27,30. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 3,16; 6,31; 9,22; 9,48; 15,85; 19,18; 21,61; 22,44; 26,39; 27,30. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 3,16; 6,31; 8,08; 9,22; 9,48; 12,63; 12,88; 13,62; 14,00; 15,85; 16,17; 19,18; 19,64; 19,96; 20,24; 20,93; 21,61; 22,44; 23,22; 23,76; 24,12; 24,90; 25,13; 25,39; 25,93; 26,39; 26,93; 27,30; 28,23; 28,47; 29,66; 30,46; 31,44; 31,98; 32,21; 32,74; 33,56. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.3, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 4% được nêu tóm tắt trong bảng 2 sau đây:

Bảng 2

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat
(cường độ tương đối $\geq 4\%$)

Đỉnh	2θ ($^\circ$)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	3,16	27,95	100
2	6,31	13,99	35

3	8,08	10,93	5
4	9,22	9,58	78
5	9,48	9,32	20
6	12,63	7,00	9
7	12,88	6,87	6
8	13,62	6,50	11
9	14,00	6,32	11
10	15,85	5,59	22
11	16,17	5,48	13
12	19,18	4,62	29
13	19,64	4,52	18
14	19,96	4,44	23
15	20,24	4,38	28
16	20,93	4,24	10
17	21,61	4,11	38
18	22,44	3,96	61
19	23,22	3,83	30
20	23,76	3,74	12
21	24,12	3,69	19
22	24,90	3,57	13
23	25,13	3,54	33
24	25,39	3,50	39
25	25,93	3,43	11
26	26,39	3,37	54
27	26,93	3,31	7
28	27,30	3,26	72
29	28,23	3,16	16
30	28,47	3,13	13
31	29,66	3,01	7
32	30,46	2,93	10

33	31,44	2,84	5
34	31,98	2,80	8
35	32,21	2,78	6
36	32,74	2,73	10
37	33,56	2,67	18

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.4. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib hydroclorua (1:1) tinh thể dạng E, đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,94; 9,88; 11,47; 19,01; 22,16. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,94; 9,47; 9,88; 11,47; 14,83; 16,31; 17,19; 19,01; 20,88; 22,16. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,94; 7,41; 8,31; 9,47; 9,88; 11,47; 13,19; 14,83; 15,65; 16,31; 17,19; 17,54; 18,26; 19,01; 19,23; 19,84; 20,18; 20,88; 22,16; 23,13; 23,58; 24,38; 24,81; 25,52; 25,87; 26,79; 27,32; 28,57; 29,07; 29,57; 30,08; 30,58; 30,97; 31,57; 32,18; 32,93; 33,75. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.5, và cường độ tín hiệu 1% hoặc cao hơn được nêu tóm tắt trong bảng 3 sau đây:

Bảng 3

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E
(cường độ tương đối $\geq 1\%$)

Đỉnh	$2\theta (^\circ)$	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,94	17,89	10
2	7,41	11,92	4
3	8,31	10,64	3
4	9,47	9,33	7
5	9,88	8,95	14
6	11,47	7,71	24
7	13,19	6,71	5

8	14,83	5,97	14
9	15,65	5,66	1
10	16,31	5,43	13
11	17,19	5,15	13
12	17,54	5,05	2
13	18,26	4,85	3
14	19,01	4,66	36
15	19,23	4,61	9
16	19,84	4,47	3
17	20,18	4,40	1
18	20,88	4,25	18
19	22,16	4,01	100
20	23,13	3,84	5
21	23,58	3,77	8
22	24,38	3,65	4
23	24,81	3,59	3
24	25,52	3,49	11
25	25,87	3,44	12
26	26,79	3,33	13
27	27,32	3,26	7
28	28,57	3,12	3
29	29,07	3,07	1
30	29,57	3,02	1
31	30,08	2,97	1
32	30,58	2,92	1
33	30,97	2,88	8
34	31,57	2,83	1
35	32,18	2,78	2
36	32,93	2,72	1
37	33,75	2,65	2

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.6. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat dạng tinh thể, đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 11,09. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 9,84; 11,09; 11,24; 14,57; 20,61; 24,28. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 3,29; 4,85; 6,56; 9,69; 9,84; 11,09; 11,24; 12,17; 12,42; 13,05; 14,41; 14,57; 15,45; 17,07; 17,48; 18,22; 18,41; 18,62; 18,91; 19,30; 19,89; 20,20; 20,61; 21,22; 22,10; 22,31; 22,69; 22,86; 23,80; 24,28; 24,49; 25,05; 26,69; 27,61; 29,36. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.7, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 2% được nêu tóm tắt trong bảng 4 sau đây:

Bảng 4

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat
(cường độ tương đối > 2%)

Đỉnh	$2\theta (^\circ)$	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	3,29	26,87	62
2	4,85	18,21	100
3	6,56	13,46	43
4	9,69	9,12	29
5	9,84	8,98	27
6	11,09	7,97	30
7	11,24	7,87	8
8	12,17	7,27	3
9	12,42	7,12	6
10	13,05	6,78	4
11	14,41	6,14	3
12	14,57	6,08	7

13	15,45	5,73	4
14	17,07	5,19	5
15	17,48	5,07	4
16	18,22	4,86	5
17	18,41	4,81	3
18	18,62	4,76	5
19	18,91	4,69	5
20	19,30	4,60	3
21	19,89	4,46	9
22	20,20	4,39	10
23	20,61	4,31	11
24	21,22	4,18	3
25	22,10	4,02	7
26	22,31	3,98	4
27	22,69	3,92	7
28	22,86	3,89	3
29	23,80	3,74	3
30	24,28	3,66	22
31	24,49	3,63	6
32	25,05	3,55	6
33	26,69	3,34	6
34	27,61	3,23	3
35	29,36	3,04	4

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.8. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib camsylat (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 5,19; 8,42; 10,40; 12,58; 14,54. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 4,95; 5,19; 8,42; 10,40; 12,58; 14,54; 16,45; 18,54; 18,73; 23,56. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh

thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,95; 5,19; 8,42; 10,40; 11,06; 11,29; 12,58; 12,92; 13,39; 14,16; 14,54; 15,52; 16,45; 16,89; 17,74; 18,54; 18,73; 19,29; 19,84; 20,53; 20,87; 21,35; 21,90; 22,33; 22,92; 23,56; 25,69; 29,20. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.9, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 4% được nêu tóm tắt trong bảng 5 sau đây:

Bảng 5

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib camsylat (1:1)
(cường độ tương đối > 4%)

Đỉnh	2θ ($^\circ$)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,95	17,86	26
2	5,19	17,00	100
3	8,42	10,50	44
4	10,40	8,50	22
5	11,06	7,99	6
6	11,29	7,83	7
7	12,58	7,03	76
8	12,92	6,85	15
9	13,39	6,61	7
10	14,16	6,25	5
11	14,54	6,09	55
12	15,52	5,71	13
13	16,45	5,38	32
14	16,89	5,25	16
15	17,74	4,99	23
16	18,54	4,78	38
17	18,73	4,73	32
18	19,29	4,60	6
19	19,84	4,47	10
20	20,53	4,32	29
21	20,87	4,25	20

22	21,35	4,16	15
23	21,90	4,05	7
24	22,33	3,98	23
25	22,92	3,88	13
26	23,56	3,77	52
27	25,69	3,46	35
28	29,20	3,06	6

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib camsylat (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.10. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib napsylat (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,41; 8,37; 12,90; 15,65; 25,45. Sáng chế đề cập đến hợp chất có đỉnh nhiễu xạ bột tia X như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,41; 8,37; 11,76; 12,90; 15,65; 16,52; 16,90; 21,05; 24,79; 25,45. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 4,41; 7,17; 8,37; 8,83; 10,04; 11,76; 12,90; 13,25; 15,65; 16,16; 16,52; 16,90; 17,38; 17,72; 17,82; 18,29; 19,13; 19,52; 20,15; 20,51; 21,05; 21,63; 22,39; 23,00; 23,80; 24,79; 25,45; 28,54; 29,28; 30,70; 32,12. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.11, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 1% được nêu tóm tắt trong bảng 6 sau đây:

Bảng 6

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:1)
(cường độ tương đối > 1%)

Đỉnh	$2\theta (^\circ)$	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,41	20,00	100
2	7,17	12,31	7
3	8,37	10,56	11
4	8,83	10,01	5
5	10,04	8,81	6

6	11,76	7,52	10
7	12,90	6,86	59
8	13,25	6,68	4
9	15,65	5,66	55
10	16,16	5,48	15
11	16,52	5,36	26
12	16,90	5,24	22
13	17,38	5,10	8
14	17,72	5,00	16
15	17,82	4,97	13
16	18,29	4,85	6
17	19,13	4,64	10
18	19,52	4,54	7
19	20,15	4,40	16
20	20,51	4,33	11
21	21,05	4,22	57
22	21,63	4,11	14
23	22,39	3,97	2
24	23,00	3,86	25
25	23,80	3,74	7
26	24,79	3,59	35
27	25,45	3,50	63
28	28,54	3,13	6
29	29,28	3,05	2
30	30,70	2,91	12
31	32,12	2,78	2

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.12. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat, đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,66; 9,37; 11,25; 17,11; 24,46. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,66; 8,06; 9,37; 11,25; 12,10; 12,70; 16,14; 17,11; 19,20; 24,46. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,66; 8,06; 9,37; 9,56; 11,25; 12,10; 12,25; 12,70; 13,16; 13,52; 14,54; 14,77; 16,14; 16,68; 17,11; 17,38; 17,67; 17,91; 18,19; 18,33; 19,20; 19,62; 19,87; 20,03; 20,56; 20,87; 21,40; 21,92; 22,55; 23,04; 24,46; 25,13; 25,71; 26,56; 27,25; 28,13; 28,48; 28,96; 33,20. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.13, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 4% được nêu tóm tắt trong bảng 7 sau đây:

Bảng 7

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat
(cường độ tương đối > 4%)

Đỉnh	2θ ($^\circ$)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,66	18,93	100
2	8,06	10,96	9
3	9,37	9,43	24
4	9,56	9,25	11
5	11,25	7,86	45
6	12,10	7,31	32
7	12,25	7,22	9
8	12,70	6,97	29
9	13,16	6,72	5
10	13,52	6,54	16
11	14,54	6,09	22
12	14,77	5,99	14
13	16,14	5,49	39
14	16,68	5,31	17
15	17,11	5,18	64

16	17,38	5,10	11
17	17,67	5,02	9
18	17,91	4,95	8
19	18,19	4,87	15
20	18,33	4,84	20
21	19,20	4,62	57
22	19,62	4,52	19
23	19,87	4,47	15
24	20,03	4,43	29
25	20,56	4,32	9
26	20,87	4,25	20
27	21,40	4,15	15
28	21,92	4,05	16
29	22,55	3,94	27
30	23,04	3,86	37
31	24,46	3,64	87
32	25,13	3,54	5
33	25,71	3,46	51
34	26,56	3,35	9
35	27,25	3,27	38
36	28,13	3,17	5
37	28,48	3,13	11
38	28,96	3,08	9
39	29,66	3,01	7
40	33,20	2,70	9

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.14. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối của palbociclib với axit 4-toluensulfonic (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2 θ ($\pm 0,2^\circ$ 2 θ): 5,18; 10,25; 13,45; 16,08;

21,56. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 5,18; 9,49; 10,25; 10,76; 13,45; 16,08; 17,97; 19,39; 21,56; 22,33. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 5,18; 8,40; 9,49; 10,25; 10,76; 12,48; 12,80; 13,45; 13,92; 14,37; 14,56; 16,08; 16,86; 17,27; 17,97; 18,39; 19,07; 19,39; 20,59; 21,25; 21,56; 22,03; 22,33; 23,21; 23,57; 24,37; 24,99; 25,55; 25,82; 26,72; 27,10; 28,05; 28,99; 29,35; 29,78; 30,21; 30,71; 31,26; 33,43. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.15, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 1% được nêu tóm tắt trong bảng 8 sau đây:

Bảng 8

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối của palbociclib với axit 4-toluensulfonic (1:1)
(cường độ tương đối > 1%)

Đỉnh	2θ ($^\circ$)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	5,18	17,06	10
2	8,40	10,52	2
3	9,49	9,31	36
4	10,25	8,62	55
5	10,76	8,22	25
6	12,48	7,09	9
7	12,80	6,91	17
8	13,45	6,58	23
9	13,92	6,36	14
10	14,37	6,16	14
11	14,56	6,08	4
12	16,08	5,51	65
13	16,86	5,25	10
14	17,27	5,13	11
15	17,97	4,93	42
16	18,39	4,82	4
17	19,07	4,65	25

18	19,39	4,57	30
19	20,59	4,31	22
20	21,25	4,18	18
21	21,56	4,12	100
22	22,03	4,03	29
23	22,33	3,98	57
24	23,21	3,83	19
25	23,57	3,77	9
26	24,37	3,65	31
27	24,99	3,56	6
28	25,55	3,48	16
29	25,82	3,45	31
30	26,72	3,33	11
31	27,10	3,29	3
32	28,05	3,18	9
33	28,99	3,08	7
34	29,35	3,04	13
35	29,78	3,00	5
36	30,21	2,96	3
37	30,71	2,91	3
38	31,26	2,86	11
39	31,53	2,84	5
40	33,43	2,68	6

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối của palbociclib với axit 4-toluensulfonic (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.16. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat, đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,16; 6,72; 8,33; 18,16; 24,40. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,16; 6,72; 8,33; 8,98; 11,47; 13,17; 15,78; 18,16; 21,81; 24,40. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,16;

5,34; 6,72; 7,91; 8,33; 8,98; 9,87; 10,71; 10,91; 11,47; 11,70; 12,14; 12,51; 13,17; 13,46; 14,10; 15,78; 16,40; 16,82; 17,31; 17,63; 18,16; 18,89; 19,25; 19,69; 20,11; 20,38; 20,69; 21,05; 21,81; 22,47; 22,92; 23,88; 24,40; 25,53; 26,50; 26,79; 27,17; 27,55. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.17, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 2% được nêu tóm tắt trong bảng 9 sau đây:

Bảng 9

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat
(cường độ tương đối >2%)

Đỉnh	2 θ (°)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,16	21,21	52
2	5,34	16,53	8
3	6,72	13,15	59
4	7,91	11,17	9
5	8,33	10,61	31
6	8,98	9,84	46
7	9,87	8,96	3
8	10,71	8,26	19
9	10,91	8,10	19
10	11,47	7,71	25
11	11,70	7,56	12
12	12,14	7,29	5
13	12,51	7,07	13
14	13,17	6,72	27
15	13,46	6,57	10
16	14,10	6,28	9
17	15,78	5,61	31
18	16,40	5,40	12
19	16,82	5,27	15
20	17,31	5,12	24
21	17,63	5,03	12

22	18,16	4,88	100
23	18,89	4,69	14
24	19,25	4,61	13
25	19,69	4,50	8
26	20,11	4,41	14
27	20,38	4,35	26
28	20,69	4,29	31
29	21,05	4,22	18
30	21,81	4,07	41
31	22,47	3,95	5
32	22,92	3,88	12
33	23,88	3,72	19
34	24,40	3,65	93
35	25,53	3,49	28
36	26,50	3,36	8
37	26,79	3,33	6
38	27,17	3,28	3
39	27,55	3,23	16

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.18. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib maleat (Dạng I) (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,12; 8,00; 9,81; 10,10; 19,70. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,12; 8,00; 9,81; 10,10; 16,02; 17,46; 19,70; 21,56; 22,48; 23,63. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,12; 7,71; 8,00; 8,25; 9,81; 10,10; 10,72; 12,41; 12,76; 13,14; 15,61; 16,02; 16,26; 16,51; 17,18; 17,46; 19,70; 21,56; 22,07; 22,48; 23,63; 24,59; 25,76; 27,61; 28,71; 29,30; 29,79. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.19, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 3% được nêu tóm tắt trong bảng 10 sau đây:

Bảng 10

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (dạng I) (1:1)
(cường độ tương đối >3%)

Đỉnh	2 θ (°)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,12	21,45	57
2	7,71	11,45	10
3	8,00	11,04	17
4	8,25	10,71	9
5	9,81	9,01	33
6	10,10	8,75	33
7	10,72	8,24	10
8	12,41	7,13	10
9	12,76	6,93	7
10	13,14	6,73	11
11	15,61	5,67	17
12	16,02	5,53	30
13	16,26	5,45	13
14	16,51	5,36	12
15	17,18	5,16	21
16	17,46	5,07	29
17	19,70	4,50	100
18	21,56	4,12	32
19	22,07	4,02	20
20	22,48	3,95	66
21	23,63	3,76	44
22	24,59	3,62	8
23	25,76	3,46	22
24	27,61	3,23	5
25	28,71	3,11	6
26	29,30	3,05	4

27	29,79	3,00	6
----	-------	------	---

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (dạng I) (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.20. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib maleat (dạng II) (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,63; 7,00; 9,49; 11,27; 20,42. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,63; 7,00; 9,49; 11,27; 14,71; 16,55; 17,60; 20,42; 21,10; 22,46. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,63; 7,00; 8,28; 8,82; 9,49; 10,68; 11,27; 14,03; 14,71; 15,01; 16,15; 16,55; 16,93; 17,60; 18,03; 18,83; 19,34; 20,42; 21,10; 21,46; 22,46; 22,92; 23,27; 23,95; 24,23; 24,88; 25,79; 26,23; 26,47; 26,69; 27,07; 27,64; 28,26; 28,69; 29,67; 30,50; 31,08; 32,88; 34,74. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.21, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 1% được nêu tóm tắt trong bảng 11:

Bảng 11

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (dạng II) (1:1)
(cường độ tương đối >1%)

Đỉnh	$2\theta (^\circ)$	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	5,63	15,69	11
2	7,00	12,62	16
3	8,28	10,68	6
4	8,82	10,02	5
5	9,49	9,31	40
6	10,68	8,28	3
7	11,27	7,85	40
8	14,03	6,31	4
9	14,71	6,02	19
10	15,01	5,90	2
11	16,15	5,48	9
12	16,55	5,35	19

13	16,93	5,23	6
14	17,60	5,03	31
15	18,03	4,92	10
16	18,83	4,71	9
17	19,34	4,59	18
18	20,42	4,35	100
19	21,10	4,21	21
20	21,46	4,14	6
21	22,46	3,95	32
22	22,92	3,88	9
23	23,27	3,82	4
24	23,95	3,71	4
25	24,23	3,67	14
26	24,88	3,58	9
27	25,79	3,45	4
28	26,23	3,39	5
29	26,47	3,36	10
30	26,69	3,34	6
31	27,07	3,29	3
32	27,64	3,23	4
33	28,26	3,16	3
34	28,69	3,11	4
35	29,67	3,01	4
36	30,50	2,93	2
37	31,08	2,88	3
38	32,88	2,72	5
39	33,43	2,68	5
40	34,74	2,58	5

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (dạng II) (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.22. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Được mô tả ở đây là muối palbociclib oxalat (1:1), đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 7,88; 11,75; 13,53; 16,59; 22,00. Cụ thể hơn, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 7,88; 8,79; 11,75; 13,53; 16,59; 17,48; 18,91; 20,34; 21,41; 22,00. Cụ thể hơn nữa là, dạng tinh thể này có thể đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ bột tia X sau đây: 2θ ($\pm 0,2^\circ$ 2θ): 4,49; 7,88; 8,79; 9,00; 11,75; 13,53; 15,30; 15,78; 15,94; 16,59; 17,04; 17,48; 18,27; 18,91; 19,43; 20,34; 20,85; 21,04; 21,41; 22,00; 22,83; 23,81; 24,09; 24,84; 25,48; 26,32; 27,02; 27,46; 27,76; 28,17; 29,33; 29,97; 30,64; 31,13; 31,91; 32,36; 32,64; 33,21; 34,22. Đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của dạng tinh thể này được thể hiện trên Fig.23, và các cường độ tín hiệu lớn hơn 1% được nêu tóm tắt trong bảng 12 sau đây:

Bảng 12

Số liệu nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib oxalat (1:1)
(cường độ tương đối >1%)

Đỉnh	2θ ($^\circ$)	d (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,49	19,65	3
2	7,88	11,22	16
3	8,79	10,05	16
4	9,00	9,82	2
5	11,75	7,52	46
6	13,53	6,54	14
7	15,30	5,79	3
8	15,78	5,61	8
9	15,94	5,56	7
10	16,59	5,34	50
11	17,04	5,20	4
12	17,48	5,07	29
13	18,27	4,85	16

14	18,91	4,69	49
15	19,43	4,57	27
16	20,34	4,36	42
17	20,85	4,26	9
18	21,04	4,22	21
19	21,41	4,15	80
20	22,00	4,04	100
21	22,83	3,89	39
22	23,81	3,73	10
23	24,09	3,69	7
24	24,84	3,58	9
25	25,48	3,49	12
26	26,32	3,38	5
27	27,02	3,30	25
28	27,46	3,25	9
29	27,76	3,21	5
30	28,17	3,17	7
31	29,33	3,04	7
32	29,97	2,98	3
33	30,64	2,92	3
34	31,13	2,87	4
35	31,91	2,80	4
36	32,36	2,76	5
37	32,64	2,74	9
38	33,21	2,70	8
39	34,22	2,62	10

Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib oxalat (1:1) được mô tả ở đây được đo ở 25°C được thể hiện trên Fig.24. Rõ ràng là hợp chất này có độ hút ẩm không đáng kể.

Một đối tượng khác của sáng chế là phương pháp điều chế muối palbociclib, khác biệt ở chỗ, dạng tinh thể, dạng khan, dạng hydrat hoặc solvat của palbociclib có công

thức (1) được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ mong muốn trong dung môi thích hợp, sau đó muối tạo thành sẽ được phân tách.

Mặt khác, muối và các dạng đa hình của muối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách hoà tan bazơ tự do palbociclib (1) trong dung môi hữu cơ và cho dung dịch này phản ứng với axit mong muốn ở nhiệt độ thích hợp, muối tạo ra ở dạng tinh thể được phân tách và rửa bằng dung môi hữu cơ nếu cần, sau đó làm khô ở nhiệt độ thích hợp.

Muối và dạng đa hình của muối theo sáng chế có thể cũng được điều chế bằng cách cho muối thích hợp của palbociclib phản ứng với bazơ ở điều kiện thích hợp, muối tạo ra ở dạng tinh thể được phân tách và rửa bằng dung môi hữu cơ nếu cần, sau đó làm khô ở nhiệt độ thích hợp.

Muối và dạng đa hình của muối theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng cách làm khô muối thích hợp của palbociclib ở điều kiện thích hợp, trong quá trình này việc biến đổi hình thái pha rắn sẽ diễn ra trong sản phẩm và nhờ đó thu hợp chất có cấu trúc tinh thể khác với hợp chất ban đầu.

Một mặt, dạng hydrat của muối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách làm khô muối thích hợp của palbociclib sau đó để ngoài không khí, và do đó làm cho sản phẩm có thể hấp thụ nước từ môi trường cho đến khi đạt được hệ số tỷ lệ mong muốn.

Mặt khác, dạng hydrat của muối theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng cách thực hiện quá trình tạo muối trong hỗn hợp dung môi có thể trộn lẫn với nước và nước, và dạng hydrat của muối tinh thể được phân tách.

Mọi quy trình bất kỳ trong ngành công nghiệp dược phẩm đều có thể được sử dụng để phân tách muối để phân tách pha rắn và pha lỏng, chẳng hạn, hợp chất có thể được lọc dưới các điều kiện môi trường, sử dụng phương pháp lọc chân không, hoặc lọc dưới áp suất, hoặc thậm chí là ly tâm.

Axit vô cơ hoặc hữu cơ có thể được sử dụng để tạo muối theo sáng chế là axit 4-toluensulfonic.

Phản ứng tạo muối có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ, như rượu béo có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trong ete mạch thẳng hoặc vòng có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, trong este có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, trong keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở, và trong dung môi lưỡng cực không có khả năng cho proton, ngoài hỗn hợp

của các loại dung môi nêu trên, cũng như hỗn hợp của các dung môi chứa nước được liệt kê ở trên.

Dung môi lưỡng cực không có khả năng cho proton, keton mạch hở, rượu, este hoặc ete có từ 1-4 nguyên tử cacbon cũng có thể được sử dụng làm dung môi hữu cơ để thực hiện phản ứng, đặc biệt là các dung môi bao gồm tetrahydrofuran, diethyl ete, ethyl axetat, axetonitril, axeton, rượu metylic, rượu etylic, 2-propanol, methyl ethyl keton hoặc hỗn hợp của các loại dung môi nêu trên, cũng như hỗn hợp của các dung môi chứa nước được liệt kê ở trên.

Hợp chất có công thức (1) có nhiều hơn một tâm bazơ, do đó muối palbociclib theo sáng chế có thể được tạo ra với các dạng hệ số tỷ lệ khác nhau. Muối đơn nghĩa là tỷ lệ hợp chất (1) và thành phần axit là 1:1; muối đôi nghĩa là tỷ lệ của hợp chất có công thức (1) và thành phần axit là 1:2.

Lượng axit sử dụng để tạo muối được tính theo lượng palbociclib (1) tốt hơn là từ 0,3 đến 3,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 2,5 đương lượng mol.

Quy trình được ưu tiên là quy trình trong đó sử dụng dung dịch axit hữu cơ, và phản ứng tạo muối được thực hiện ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc tại điểm sôi của dung môi.

Một quy trình được đặc biệt ưu tiên là quy trình trong đó dung dịch hoặc huyền phù của của palbociclib (1) trong rượu và 0,3 đến 3,0 đương lượng mol dung dịch axit được cho phản ứng với nhau ở nhiệt độ gần với điểm sôi của dung môi. Sản phẩm thu được từ hỗn hợp phản ứng tốt hơn là thu được bằng cách lọc.

Một quy trình được ưu tiên là quy trình trong đó axit được sử dụng ở trạng thái tinh thể, rắn và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi hoặc ở điểm sôi của dung môi.

Một quy trình được đặc biệt ưu tiên là quy trình trong đó dung dịch hoặc huyền phù của của palbociclib (1) trong rượu và 0,3 đến 3,0 đương lượng mol axit hữu cơ rắn được cho phản ứng với nhau ở nhiệt độ gần với điểm sôi của dung môi. Sản phẩm thu được từ hỗn hợp phản ứng tốt hơn là thu được bằng cách lọc.

Một mặt, muối mới của palbociclib (1) theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán bazơ palbociclib (1) trong dung môi thích hợp, tốt hơn là rượu mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là trong metanol, etanol hoặc 2-propanol, sau đó 0,3 đến 3,0 mol, tốt hơn là 0,5 đến 2,5 mol axit

được thêm vào ở dạng nguyên chất hoặc dung dịch ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Nếu muối kết tủa ở nhiệt độ trong khi thêm vào hoặc khi được làm nguội, thì sau thời gian kết tinh cần thiết, sản phẩm sẽ được lọc, rửa và làm khô. Nếu muối không kết tủa, quá trình kết tinh sẽ được khởi động bằng mầm tinh thể, sau đó tinh thể kết tinh sẽ được lọc. Ngoài ra, quy trình này có thể bao gồm bước làm bay hơi dung môi trong chân không, và hợp chất tạo thành được kết tinh bằng cách bổ sung dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, và cuối cùng tinh thể được lọc, rửa và làm khô.

Mặt khác, muối palbociclib (1) mới theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán bazơ palbociclib (1) trong dung môi thích hợp, tốt hơn là rượu mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở, hoặc hydrocacbon được halogen hóa, tốt hơn nữa là metanol, etanol, 2-propanol, axeton hoặc diclometan, tùy ý ở dạng hỗn hợp với nước, sau đó 0,3 đến 3,0 mol, tốt hơn là 0,5 đến 2,5 mol axit ở dạng nguyên chất hoặc dung dịch được thêm vào ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Sau thời gian kết tinh cần thiết, sản phẩm được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib hydro bromua (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, dung dịch HBr trong nước được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, dung dịch HBr trong nước được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, dung dịch axit clohydric 1M được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở

80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 93 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib sulfat (2:1) dihydrat như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi lưỡng cực không có khả năng cho proton, tốt nhất là axetonitril, dung dịch H₂SO₄ được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib camsylat (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở, tốt nhất là axeton, axit *1S*-(+)-camphor-10-sulfonic được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 56°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib napsylat (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở, tốt nhất là axeton, axit naphtalen-2-sulfonic monohydrat được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 56°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong hỗn hợp keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở và hydrocacbon được halogen hóa, tốt nhất là axeton và diclometan, axit naphtalen-2-sulfonic monohydrat được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 40°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib tosylat (1:1) có thể tốt hơn là bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong keton đối xứng hoặc bất đối mạch hở, tốt nhất là axeton, axit 4-toluensulfonic monohydrat được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 56°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết

tủa được lọc, rửa và làm khô. Hợp chất thu được theo cách này được trộn trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng trong hỗn hợp dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, và nước, sau đó Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là metanol, axit xitric monohydrat được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 65°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib maleat (dạng I) (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi lưỡng cực không có khả năng cho proton, tốt nhất là axetonitril, axit maleic được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được trộn tiếp, tốt hơn là trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib maleat (dạng II) (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, axit maleic được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Quy trình điều chế muối palbociclib oxalat (1:1) như được mô tả ở đây có thể bao gồm bazơ tự do palbociclib (1) được khuấy trong dung môi rượu mạch thẳng, tốt nhất là etanol, axit oxalic được thêm vào hỗn hợp ở nhiệt độ từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn là từ nhiệt độ phòng đến 80°C, tốt nhất là ở 80°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm, tốt hơn là trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa và làm khô.

Thử nghiệm tác động ổn nhiệt và ổn định cường bức đã cung cấp mô hình tăng tốc quá trình phân rã diễn ra trong dược phẩm trong quá trình bảo quản. Kết quả của các thử nghiệm này dự đoán rằng muối palbociclib (1) theo sáng chế sẽ ổn định hơn trong dược phẩm ở điều kiện ổn định cường bức so với muối đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Đặc tính ưu việt này của muối palbociclib theo sáng chế là rất quan trọng trong bào chế

được phẩm, quá trình bảo quản và giảm thiểu tác động gây tổn thương của dược phẩm lên cơ thể người.

Độ ổn định của muối palbociclib mới tạo thành một đối tượng của sáng chế được đánh giá một cách chi tiết. Đối chứng sử dụng là bazơ palbociclib dạng A cũng được thấy trong dược phẩm gốc Ibrance® và muối isethionat salt dạng B được sử dụng trong một thời gian dài trong quá trình bào chế dược phẩm cho người.

Đáng ngạc nhiên là muối palbociclib theo sáng chế có độ ổn định tương đương hoặc tốt hơn trong quá trình bảo quản 3 tuần được thực hiện ở các điều kiện khác nhau so với bazơ palbociclib và muối isethionat. Có thể thấy trong số các loại muối mới được các tác giả sáng chế tạo ra, muối palbociclib với axit 4-toluensulfonic (1:1) có độ ổn định rất tốt.

Kết quả được nêu trong các bảng 13 đến 16. Trên bảng thể hiện lượng phần trăm tạp chất và sự thay đổi của chúng. Như số liệu đã đo thể hiện, trên cơ sở gia tăng lượng tạp chất cả muối tosylat và muối hydroclorua dạng E ổn định hơn so với bazơ dạng A được đo ở các điều kiện khác nhau. Điểm ưu việt của muối theo sáng chế so với bazơ là ở chỗ trong khi trong bazơ lượng “các tạp chất không biết khác” gia tăng đáng kể ngay sau 3 tuần bảo quản, thì lượng “các tạp chất không biết khác” này trong muối hydroclorua và tosylat vẫn không đổi. Vì giới hạn tạp chất không biết theo hướng dẫn của ngành công nghiệp dược phẩm rất nghiêm ngặt <0,10% nên trong một số trường hợp sau vài năm bảo quản, mức tăng lượng tạp chất là vấn đề nghiêm trọng đối với bazơ dạng A.

Bảng 13. Số liệu thử nghiệm về độ ổn định của bazơ palbociclib dạng A đối chứng

		<i>Mẫu ban đầu</i>	<i>3 tuần</i>		
<i>Tên tạp chất</i>	<i>RT (phút)</i>		<i>25°C 90% RH</i>	<i>40°C 70% RH</i>	<i>70°C</i>
Tạp chất đã biết 1	1,85	-	0,03%	-	0,03%
Tạp chất đã biết 2	1,97	0,04%	0,04%	0,05%	0,05%
Tạp chất không biết	1,70	0,04%	0,04%	0,05%	0,04%
Tạp chất không biết	2,56	0,05%	0,07%	0,04%	0,06%
Tạp chất không biết	3,04	-	0,05%	0,04%	0,05%
Tổng số tạp chất		0,09%	0,16%	0,13%	0,15%

không biết					
Tạp chất tổng số		0,13%	0,23%	0,17%	0,23%
Hàm lượng nước [m/m%]		0,23%	0,42%	0,41%	0,39%

Bảng 14. Số liệu thử nghiệm về độ ổn định của palbociclib isethionat dạng B đối chứng

		Mẫu ban đầu	3 tuần		
<i>Tên tạp chất</i>	<i>RT (phút)</i>		<i>25°C 90% RH</i>	<i>40°C 70% RH</i>	<i>70°C</i>
Tạp chất đã biết 1	1,85	-	-	-	-
Tạp chất đã biết 2	1,97	0,09%	0,09%	0,10%	0,09%
Tạp chất không biết	1,70	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Tạp chất không biết	2,56	0,14%	0,16%	0,14%	0,16%
Tạp chất không biết	1,36	0,03%	-	-	-
Tổng số tạp chất không biết		0,20%	0,19%	0,17%	0,19%
Tạp chất tổng số		0,29%	0,28%	0,27%	0,28%
Hàm lượng nước [m/m%]		0,36%	0,97%	0,76%	0,83%

Bảng 15. Số liệu thử nghiệm về độ ổn định của muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E theo sáng chế

		Mẫu ban đầu	3 tuần		
<i>Tên tạp chất</i>	<i>RT (phút)</i>		<i>25°C 90% RH</i>	<i>40°C 70% RH</i>	<i>70°C</i>
Tạp chất đã biết 1	1,85	-	-	-	-
Tạp chất đã biết 2	1,97	0,05%	0,06%	0,06%	0,06%
Tạp chất không biết	1,70	0,05%	0,06%	0,06%	0,06%
Tạp chất không biết	2,56	0,10%	0,10%	0,07%	0,11%
Tổng số tạp chất không biết		0,15%	0,16%	0,13%	0,17%

Tạp chất tổng số	0,20%	0,22%	0,19%	0,23%
Hàm lượng nước [m/m%]	0,21%	0,45%	0,41%	0,42%

Bảng 16. Số liệu thử nghiệm về độ ổn định của muối palbociclib tosylat (1:1) theo sáng chế

		Mẫu ban đầu	3 tuần		
Tên tạp chất	RT (phút)		25°C 90% RH	40°C 70% RH	70°C
Tạp chất đã biết 1	1,85	-	-	-	-
Tạp chất đã biết 2	1,97	-	-	-	-
Tạp chất không biết	1,70	0,04%	0,04%	0,05%	0,05%
Tạp chất không biết	2,56	0,04%	0,05%	0,04%	0,05%
Tổng số tạp chất không biết		0,08%	0,09%	0,09%	0,10%
Tạp chất tổng số		0,08%	0,09%	0,09%	0,10%
Hàm lượng nước [m/m%]		0,34%	0,51%	0,49%	0,49%

Điều kiện đo (phương pháp, dung môi, v.v.) là tương tự như trong thử nghiệm về độ tinh khiết, xem ở đây

Trong bảng 13 đến 16, có thể thấy rằng muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E và tosylat (1:1) có độ hấp thu nước ít hơn đáng kể ở các điều kiện khác nhau so với muối isethionat. Muối tosylat (1:1) có thể được sử dụng để bào chế được phẩm từ cả quan điểm về độ ổn định hoá học và mức độ hút ẩm.

Tuy nhiên, chế phẩm dùng đường uống đòi hỏi hoạt chất phải có sinh khả dụng và độ sinh khả dụng không nên thay đổi nhiều. Đối với dược phẩm dùng đường uống, độ sinh khả dụng này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, như độ tan và độ ổn định của dược chất cũng như quá trình hấp thu của chúng trong hệ tiêu hóa.

Độ tan của bazơ palbociclib trong nước phụ thuộc chủ yếu vào độ pH của môi trường nước. Độ pH bình thường của dạ dày dao động từ 1,2 đến 1,8 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition (2000, editor: A.R. Gennaro); chapter 32; C.J. Perigard: *Clinical Analysis*]. Bệnh nhân bị ung thư cũng sử dụng các loại thuốc khác

để giảm tác dụng phụ và các biến chứng khác, và do đó họ cũng có thể sử dụng các thuốc kháng axit hoặc chất ức chế bơm proton, là những tác nhân làm tăng độ pH của dạ dày.

Đó là lý do tại sao thử nghiệm về độ tan được thực hiện tại 3 giá trị độ pH khác nhau (pH=1, pH=4,5 và pH=6,8).

Muối palbociclib và dạng đa hình của muối theo sáng chế là thích hợp cho quá trình bào chế dược phẩm mà làm giảm sự thay đổi của độ sinh khả dụng của bazơ palbociclib (1), do đó trái ngược với bazơ palbociclib đang được sử dụng trong dược phẩm Ibrance[®], muối palbociclib mới có thể tạo ra sinh khả dụng tốt hơn.

Xác định độ tan của muối palbociclib, thực hiện phép đo độ tan

Chuẩn bị dung dịch mẫu để đo độ tan:

Cân phân tích chính xác 500mg dạng muối cho vào bình Erlenmeyer 20,0ml. 10ml môi trường được thêm vào, sau đó dung dịch được lắc trong 6 giờ với tốc độ 100 vòng/phút ở 37°C. Sau khi lắc, dung dịch được để ổn định trong 18 giờ ở 37°C. Dung dịch đã ổn định được lọc qua màng lọc 0,45µm. 1ml dung dịch lọc được pha loãng với môi trường thành 100,0ml.

Kết quả đo độ tan:

	<i>Đối chứng 1: Bazơ palbociclib dạng A</i>	<i>Đối chứng 2: Palbociclib isethionat (1:1) dạng B</i>	<i>Palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E</i>	<i>Palbociclib tosylat (1:1)</i>
	<i>Độ tan (mg/ml)</i>			
HCl 0,1 M	50,7	99,5	32,1	20,0
Đệm phosphate độ pH=4,5	kết tủa	kết tủa	2,1	0,2
Đệm phosphate độ pH=6,8	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03

Từ kết quả trong bảng tóm tắt ở trên, có thể thấy rằng ở độ pH=1, độ tan của muối mới theo sáng chế, nghĩa là palbociclib tosylat (1:1) có độ tan tương đương với bazơ đối chứng palbociclib dạng A, trong khi ở độ pH 4,5, độ tan của muối theo sáng chế tốt hơn đáng kể.

Xác định độ tinh khiết muối palbociclib

Phương pháp đo UHPLC được sử dụng để đánh giá độ tinh khiết độ tinh khiết của muối palbociclib theo sáng chế. Thiết bị Waters Acquity UPLC với cột Acquity BEH C18. 1,7 μ m, 2,1×50mm được sử dụng. Số liệu về độ tinh khiết sau đây thu được trong quá trình đo:

	<i>Đối chứng 1: Bazơ palbociclib dạng A</i>	<i>Đối chứng 2: Palbociclib isethionat (1:1) dạng B</i>	<i>Palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E</i>	<i>Palbociclib tosylat (1:1)</i>
<i>Tạp chất RT (phút)</i>	<i>Tạp chất được phát hiện (%)</i>			
1,37	-	0,03%	-	-
1,85	-	-	-	-
1,97	0,05%	0,09%	0,05%	-
1,70	0,05%	0,03%	0,05%	0,04%
2,56	0,03%	0,14%	0,10%	0,04%
<i>Tổng số</i>	<i>0,13%</i>	<i>0,29%</i>	<i>0,20%</i>	<i>0,08%</i>

Từ số liệu về độ tinh khiết, có thể thấy rằng muối palbociclib tosylat mới theo sáng chế có thể được điều chế với độ tinh khiết lớn hơn so với độ tinh khiết của bazơ palbociclib và muối isethionat được sử dụng làm đối chứng.

Một đối tượng của sáng chế cũng là dược phẩm chứa lượng cho hiệu quả điều trị của muối palbociclib theo sáng chế bất kỳ và, tùy ý, một hoặc nhiều tá dược được sử dụng trong quá trình bào chế dược phẩm. Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến phương pháp bào chế dược phẩm, khác biệt ở chỗ, muối palbociclib theo sáng chế được trộn lẫn với một lượng thích hợp chất mang dược dụng và, tùy ý, các tá dược dược dụng khác, và biến chúng trở thành chế phẩm y lý.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng qua đường uống. Dạng bào chế được sử dụng qua đường uống bao gồm viên nén, viên nang, viên bao đường, dung dịch, rượu thuốc, hỗn dịch và nhũ tương.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất mang dược dụng và/hoặc tá dược. Chất mang bao gồm, chẳng hạn, magie cacbonat, magie stearat, talc, đường, lactoza,

pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacanth, metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, sáp có điểm nóng chảy thấp, PEG, bơ cacao, v.v.. Đối với viên nang, thông thường vật liệu của viên nang đóng vai trò là chất mang và nếu như vậy thì không cần chất mang riêng biệt nữa. Các dạng bào chế dùng qua đường miệng bao gồm túi thuốc và viên ngậm. Viên nén, bột, viên nang, viên tròn, túi thuốc và viên ngậm là những dạng bào chế dạng rắn đặc biệt thích hợp.

Viên nén có thể được sản xuất bằng cách trộn lẫn hoạt chất với vật liệu mang có đặc tính thích hợp theo tỷ lệ thích hợp, và nén thành viên nén có hình dáng và kích thước mong muốn từ hỗn hợp này.

Dược phẩm dạng bột được sản xuất bằng cách trộn hoạt chất được nghiền thành bột mịn với chất mang được nghiền thành bột mịn. Chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương, từ đó hoạt chất có thể được giải phóng chậm. Dung dịch propylen glycol trong nước có thể được ưu tiên. Chế phẩm lỏng để dùng qua đường uống có thể được bào chế ở dạng dung dịch polyetylen glycol chứa nước.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng đơn vị liều. Đơn vị liều chứa một lượng hoạt chất mong muốn. Đơn vị liều có thể được phân phối ở dạng được đóng gói, chứa các lượng dược phẩm riêng biệt (chẳng hạn, viên nén, viên nang, bột được đóng gói trong lọ hoặc ống tiêm). Đơn vị liều chỉ viên nang, viên nén, túi thuốc, viên ngậm cũng như bao gói chứa một số lượng đủ liều đơn vị.

Đối tượng của sáng chế còn là phương pháp bào chế dược phẩm nêu trên, trong đó muối palbociclib hoặc hỗn hợp các loại muối được trộn với chất pha loãng và/hoặc tá dược được dùng thích hợp, và hỗn hợp được bào chế thành chế phẩm y lý.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế sử dụng các phương pháp bào chế thông thường. Nếu cần, dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa thêm các hoạt chất khác cùng với các hợp chất hoặc hỗn hợp các hợp chất theo sáng chế.

Đối tượng của sáng chế còn là việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất.

Đối tượng của sáng chế còn là việc sử dụng một loại muối palbociclib bất kỳ theo sáng chế để bào chế dược phẩm điều trị ung thư.

Đối tượng của sáng chế còn là việc sử dụng một loại muối palbociclib bất kỳ theo sáng chế để bào chế dược phẩm điều trị ung thư. Bệnh ung thư bao gồm: ung thư vú giai đoạn tiến triển, ung thư vú thể ER⁺/HER⁻.

Ưu điểm của sáng chế là ở chỗ hợp chất theo sáng chế là hợp chất dạng tinh thể được ưu tiên, có hình thái đồng đều nhau. Do đó, các hợp chất này có đặc tính ưu việt về độ tan, độ sinh khả dụng, độ ổn định hoá học, mức độ hút ẩm và khả năng xử lý (lọc, sấy, tạo viên nén, v.v.).

Hoạt chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp có thể lặp lại, mà dễ dàng thực hiện được trên quy mô công nghiệp.

Chi tiết về dung dịch theo sáng chế sẽ được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế sau đây mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib hydro bromua (1:1)

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib và 20ml etanol được cho vào máy khuấy cường độ cao. Trong khi đun sôi, 257,6ml (2,23mmol) dung dịch HBr 47% trong nước được thêm vào từng giọt. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh, sau đó được sấy trong máy sấy chân không (40°C, 13mbar, 18 giờ).

Hiệu suất: 1,038g (88,1%)

Mp.: không có giá trị đặc trưng, quá trình phân rã do nhiệt diễn ra ở trên 300°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{24}H_{30}BrN_7O_2$ (528,46):

Tính toán C: 54,55 %	H: 5,72 %	N: 18,55 %	Br: 15,12 %
----------------------	-----------	------------	-------------

Đo được C: 54,46 %	H: 5,80 %	N: 18,05 %	Br: 14,77 %
--------------------	-----------	------------	-------------

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,26 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,81 (b, 2H), 8,12 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,44 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,62, 160,90, 158,61, 158,40, 154,94, 145,44, 142,47, 142,21, 135,99, 129,63, 126,05, 115,23, 106,97, 53,12, 45,83, 42,81, 31,49, 27,75, 25,32, 13,84.

Ví dụ 2 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat

0,5g (1,12mmol) bazơ palbociclib và 10ml etanol được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 258,8ml (2,24mmol) dung dịch HBr 47% trong nước được thêm vào từng giọt. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, trộn trong vòng 18 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh, sau đó được sấy trong máy sấy chân không (40°C, 12mbar, 19 giờ).

Hiệu suất: 0,624g (86,3%)

Mp.: 263–265°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{24}H_{35}Br_2N_7O_4$ (645,40):

Tính toán C: 44,67 %	H: 5,47 %	N: 15,19 %	Br: 24,76 %
----------------------	-----------	------------	-------------

Đo được C: 44,67 %	H: 5,56 %	N: 14,91 %	Br: 24,26 %
--------------------	-----------	------------	-------------

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,34 (b, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,91 (b, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,77 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 5,87 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,38, 160,69, 157,34, 157,12, 155,21, 143,28, 142,32, 141,71, 131,99, 131,27, 127,68, 116,73, 108,76, 53,31, 45,27, 42,57, 31,46, 27,88, 25,49, 14,01.

Ví dụ 3 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E

1,5g (3,35mmol) bazơ palbociclib và 30ml etanol được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong khi đun sôi, 3,18ml (3,18mmol) dung dịch axit clohydric 1M được thêm vào từng giọt. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, trộn trong vòng 93 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh và sau đó là MTBE, sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 0,62g (90,8%)

Mp.: 288–290°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{24}H_{30}ClN_7O_2$ (484,00):

Tính toán C: 59,56 %	H: 6,25 %	N: 20,26 %	Cl: 7,32 %
----------------------	-----------	------------	------------

Đo được C: 59,40 %	H: 6,26 %	N: 20,00 %	Cl: 7,30 %
--------------------	-----------	------------	------------

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,21 (bs, 1H), 9,27 (b, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=2,9$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,52, 160,87, 158,62, 158,37, 154,90, 145,45, 142,48, 142,16, 136,28, 129,53, 125,73, 115,11, 106,86, 53,11, 45,76, 42,61, 31,42, 27,70, 25,25, 13,76.

Ví dụ 4 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib hydroclorua (1:1) dạng E

1,0g palbociclib hydroclorua (1:2) salt (1,92mmol) được điều chế sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, 20ml etanol và 268 μl triethylamin (1,92mmol) được cho vào máy khuấy cường độ cao. Hỗn dịch được khuấy trong 2 giờ ở 60°C. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh, sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 0,79g (85,1%)

Mp.: 288–290°C

Ví dụ 5 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib sulfat ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) dihydrat

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib và 20ml axetonitril được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong khi làm lạnh bằng nước đá 59,7ml (1,12mmol) dung dịch H_2SO_4 được chuẩn bị với 5ml axetonitril được thêm vào từng giọt. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ axetonitril lạnh và sau đó được sấy trong máy sấy chân không (50°C, 15mbar, 17 giờ).

Hiệu suất: 1,061g (89,3%)

Mp.: không có giá trị đặc trưng, quá trình phân rã do nhiệt diễn ra ở trên 240°C

Phân tích theo công thức hóa học $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{N}_{14}\text{O}_{10}\text{S}$ (1065,24):

Tính toán C: 54,12 %	H: 6,43 %	N: 18,41 %	S: 3,01 %
----------------------	-----------	------------	-----------

Đo được C: 54,66 %	H: 6,44 %	N: 18,43 %	S: 3,17 %
--------------------	-----------	------------	-----------

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,015 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,59, 160,92, 158,71, 158,40, 155,03, 143,24, 142,21, 139,83, 136,00, 129,49, 125,35, 115,30, 106,84, 53,11, 47,47, 44,02, 31,46, 27,72, 25,26, 13,78.

Ví dụ 6 (Ví dụ tham chiếu)

Quá trình điều chế palbociclib camsylat salt (1:1)

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib và 20ml axeton được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 558,2mg (2,23mmol) axit 1*S*-(+)-camphor-10-sulfonic được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 24 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ axeton lạnh và sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 1,38g (91,0%)

Mp.: không có giá trị đặc trưng, quá trình phân rã do nhiệt diễn ra ở trên 290°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{34}H_{45}N_7O_{11}S$ (679,84):

Tính toán C: 60,07 %	H: 6,67 %	N: 14,42 %	S: 4,72 %
----------------------	-----------	------------	-----------

Đo được C: 59,66 %	H: 6,66 %	N: 14,35 %	S: 4,76 %
--------------------	-----------	------------	-----------

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,21 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (b, 2H), 8,12 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=2,9$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,88 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (d, $J=14,7$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 0,74 (s, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 216,51, 202,60, 160,90, 158,67, 158,43, 154,92, 145,50, 142,52, 142,21, 136,33, 129,55, 125,76, 115,17, 106,88, 58,41, 53,11, 47,23, 46,89, 45,92, 42,91, 42,43, 42,31, 31,47, 27,73, 26,57, 25,29, 24,32, 20,30, 19,73, 13,80.

Ví dụ 7 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib napsylat (1:1)

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib và 25ml axeton được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 505,44mg (2,23mmol) axit naphtalen-2-sulfonic monohydrat được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ axeton lạnh và sau đó được sấy trong máy sấy chân không (55°C, 6mbar, 18 giờ).

Hiệu suất: 1,32g (90,3%)

Mp.: không có giá trị đặc trưng, quá trình phân rã do nhiệt diễn ra ở trên 280°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{34}H_{37}N_7O_5S$ (655,77):

Tính toán C: 62,27 %	H: 5,69 %	N: 14,95 %	S: 4,89 %
----------------------	-----------	------------	-----------

Đo được C: 61,83 %	H: 5,67 %	N: 14,90 %	S: 4,85 %
--------------------	-----------	------------	-----------

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 10,17 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,62 (b, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,85 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=8,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=2,8$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,50, 160,86, 158,62, 158,34, 154,90, 154,86, 145,83, 145,47, 142,42, 142,14, 132,84, 132,29, 129,57, 128,56, 127,56, 127,38, 126,50, 126,38, 125,85, 124,14, 115,18, 106,90, 53,10, 45,86, 42,85, 31,42, 27,69, 25,24, 13,76.

Ví dụ 8 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat

500mg (1,12mmol) bazơ palbociclib, 20ml diclometan và 5ml axeton được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 505,44mg (2,23mmol) axit naphtalen-2-sulfonic monohydrat được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ MTBE lạnh và sau đó được sấy trong máy sấy chân không (50°C, 7mbar, 18 giờ).

Hiệu suất: 0,849g (87,7 %)

Mp.: 211–214°C

Phân tích theo công thức hóa học $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2$ (898,05):

Tính toán C: 58,85 %	H: 5,28 %	N: 10,92 %	S: 7,14%
----------------------	-----------	------------	----------

Đo được C: 58,88 %	H: 5,39 %	N: 10,84 %	S: 7,12%
--------------------	-----------	------------	----------

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,57 (b, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (b, 2H), 8,17 (bs, 2H), 8,12 (dd, $J_1=2,6$ Hz, $J_2=9,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,86 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=8,5$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 5,86 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,32, 160,60, 156,92, 156,63, 155,20, 145,42, 142,74, 142,17, 141,53, 132,93, 132,28, 131,66, 128,62, 127,63, 127,60, 126,71, 126,54, 124,30, 124,03, 116,98, 109,14, 53,33, 45,13, 42,61, 31,44, 27,92, 25,56, 13,96.

Ví dụ 9

Quy trình điều chế muối palbociclib tosylat (1:1)

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib, 20ml axeton và 4ml nước được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 424,2mg (2,23mmol) axit 4-toluensulfonic monohydrat được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ hỗn hợp axeton-nước lạnh và sau đó được làm khô trong không khí.

Hợp chất thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hỗn hợp của 20ml etanol và 0,2ml nước, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ axeton lạnh và làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 0,85g (62,9%)

Mp.: không có giá trị đặc trưng, quá trình phân rã do nhiệt diễn ra ở trên 250°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{31}H_{39}N_7O_5S$ (621,76):

Tính toán C: 59,89 %	H: 6,32 %	N: 15,77 %	S: 5,16 %
Đo được C: 59,69 %	H: 6,08 %	N: 15,46 %	S: 5,69 %

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,26 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (b, 2H), 8,12 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J_1=2,9$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 7,48 (~d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,12 (~d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): 202,62, 160,390, 158,62, 158,40, 154,94, 145,86, 145,45, 142,47, 142,21, 137,82, 135,98, 129,64, 128,25, 126,06, 125,67, 115,26, 106,98, 53,11, 45,87, 42,87, 31,49, 27,75, 25,32, 20,96, 13,84.

Ví dụ 10 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat

1,0g (2,23mmol) bazơ palbociclib, 20ml metanol và 0,1ml nước được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 468,6mg (2,23mmol) axit xitric monohydrat được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ metanol lạnh và MTBE và sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 1,20g (83,9%)

Mp.: 192–196°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{30}H_{37}N_7O_9$ (639,67):

Tính toán C: 56,33 %	H: 5,83 %	N: 15,33 %
----------------------	-----------	------------

Đo được C: 56,12 % H: 6,13 % N: 15,97 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,18 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,10 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J_1=3,0$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,55 (d, $J=15,5$ Hz, 2H), 2,48 (d), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 202,53, 177,25, 171,39, 160,89, 158,67, 158,37, 154,90, 145,24, 142,86, 142,18, 136,14, 129,50, 125,52, 115,21, 106,84, 71,24, 53,10, 46,72, 44,62, 43,43, 31,44, 27,70, 25,24, 13,75.

Ví dụ 11 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib maleat (dạng I) (1:1)

500mg (1,12mmol) bazơ palbociclib và 10ml axetonitril được chuẩn bị sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 130mg (2,23mmol) axit maleic được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 48 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ axetonitril lạnh và sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 0,585g (92,7%)

Mp.: 198–200°C

Phân tích theo công thức hóa học $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_6$ (563,61):

Tính toán C: 59,67 % H: 5,90 % N: 17,40 %

Đo được C: 59,20 % H: 5,87 % N: 17,17 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 10,15 (b, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=3,0$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 202,52, 167,31, 160,88, 158,64, 158,37, 154,90, 145,52, 142,44, 142,16, 136,33, 136,13, 129,54, 125,75, 115,15, 106,88, 53,11, 45,90, 42,85, 31,43, 27,70, 25,24, 13,77.

Ví dụ 12 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib maleat (dạng II) (1:1)

1000mg (2,23mmol) bazơ palbociclib và 20ml ethanol được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 260mg (2,23mmol) axit maleic được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 24 giờ, sau

đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh và sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 1,135g (90,3%)

Mp.: 219–221°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{28}H_{33}N_7O_6$ (563,61):

Tính toán C: 59,67 % H: 5,90 % N: 17,40 %

Đo được C: 59,69 % H: 5,96 % N: 17,16 %

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 10,15 (b, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=3,0$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 202,52, 167,31, 160,88, 158,64, 158,37, 154,90, 145,52, 142,44, 142,16, 136,33, 136,13, 129,54, 125,75, 115,15, 106,88, 53,11, 45,90, 42,85, 31,43, 27,70, 25,24, 13,77.

Ví dụ 13 (Ví dụ tham chiếu)

Quy trình điều chế muối palbociclib oxalat (1:1)

1,5g (3,35mmol) bazơ palbociclib và 30ml etanol được cho vào máy khuấy cường độ cao, sau đó trong quá trình làm nóng ở hồi lưu, 0,302g (3,35mmol) axit oxalic được thêm vào. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 24 giờ, sau đó sản phẩm kết tinh được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ etanol lạnh, và MTBE và sau đó được làm khô trong không khí.

Hiệu suất: 1,03g (57,2%)

Mp.: 245–247°C

Phân tích theo công thức hóa học $C_{28}H_{33}N_7O_6$ (563,61):

Tính toán C: 58,09 % H: 5,81 % N: 18,24 %

Đo được C: 57,96 % H: 5,79 % N: 17,87%

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,20 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J_1=3,0$ Hz, $J_2=9,1$ Hz, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 202,63, 163,29, 160,91, 158,68, 158,45, 154,93, 145,51, 142,53, 142,23, 136,34, 129,56, 125,77, 115,18, 106,89, 53,11, 45,92, 42,74, 31,49, 27,74, 25,31, 13,82.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối ở dạng tinh thể của palbociclib với axit 4-toluensulfonic.
2. Muối ở dạng tinh thể của palbociclib với axit 4-toluensulfonic theo điểm 1, trong đó muối này ở dạng muối của palbociclib với axit 4-toluensulfonic theo tỷ lệ 1: 1 và các đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng của nó là như sau: $2\theta (\pm 0,2^\circ 2\theta)$: 5,18; 10,25; 13,45; 16,08; 21,56.
3. Phương pháp điều chế muối palbociclib theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, bazơ palbociclib được cho phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ trong dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp chứa dung môi hữu cơ và nước, sau đó phân tách muối palbociclib tạo thành, trong đó axit vô cơ hoặc hữu cơ là axit 4-toluensulfonic.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó muối palbociclib tạo thành được làm khô.
5. Phương pháp theo điểm 4, khác biệt ở chỗ, lượng axit từ 0,3 đến 3,0 đương lượng mol được sử dụng, tốt hơn là lượng axit này từ 0,5 đến 2,5 đương lượng mol.
6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, khác biệt ở chỗ, rượu béo chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, keton bất đối xứng hoặc đối xứng mạch hở, ete mạch thẳng hoặc vòng chứa từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, este chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc dung môi lưỡng cực không có khả năng cho proton hoặc hydrocacbon được halogen hóa hoặc hỗn hợp của các loại trên được sử dụng làm dung môi hữu cơ hoặc các hỗn hợp và các hỗn hợp pha trộn của các loại dung môi này được tạo thành với nước được sử dụng để thực hiện phản ứng.
7. Phương pháp theo điểm 6, khác biệt ở chỗ, axetonitril, metanol, etanol, diclometan, axeton hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc các hỗn hợp và các hỗn hợp pha trộn của các dung môi này được tạo thành với nước được sử dụng làm dung môi.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 7, khác biệt ở chỗ, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi, tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến 80°C.

9. Dược phẩm chứa muối palbociclib theo điểm 1 hoặc 2 và một hoặc nhiều tá dược được sử dụng trong bào chế dược phẩm.

Fig.1. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:1)

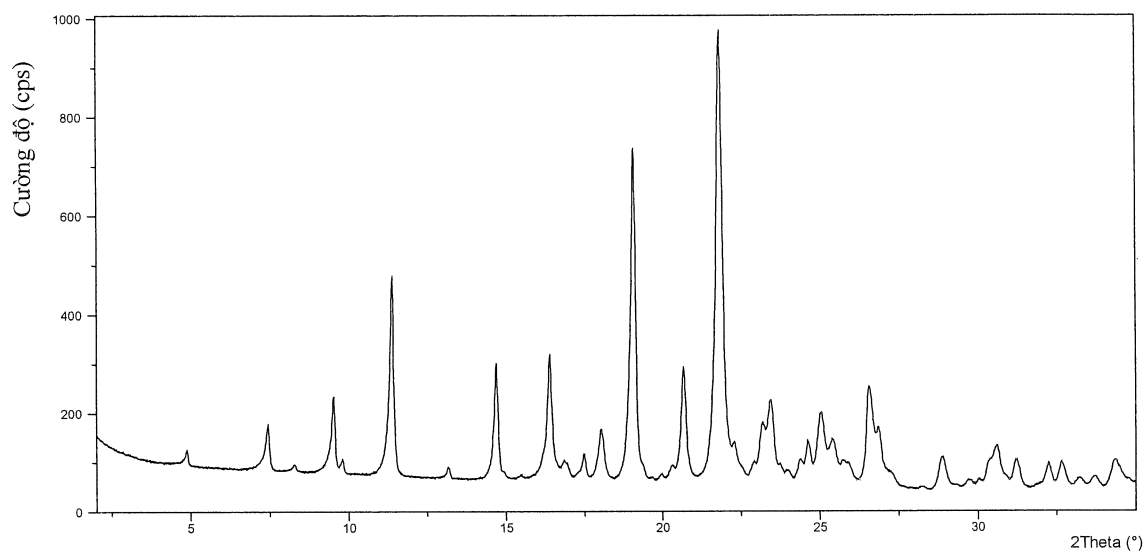


Fig. 2. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:1) ở 25°C

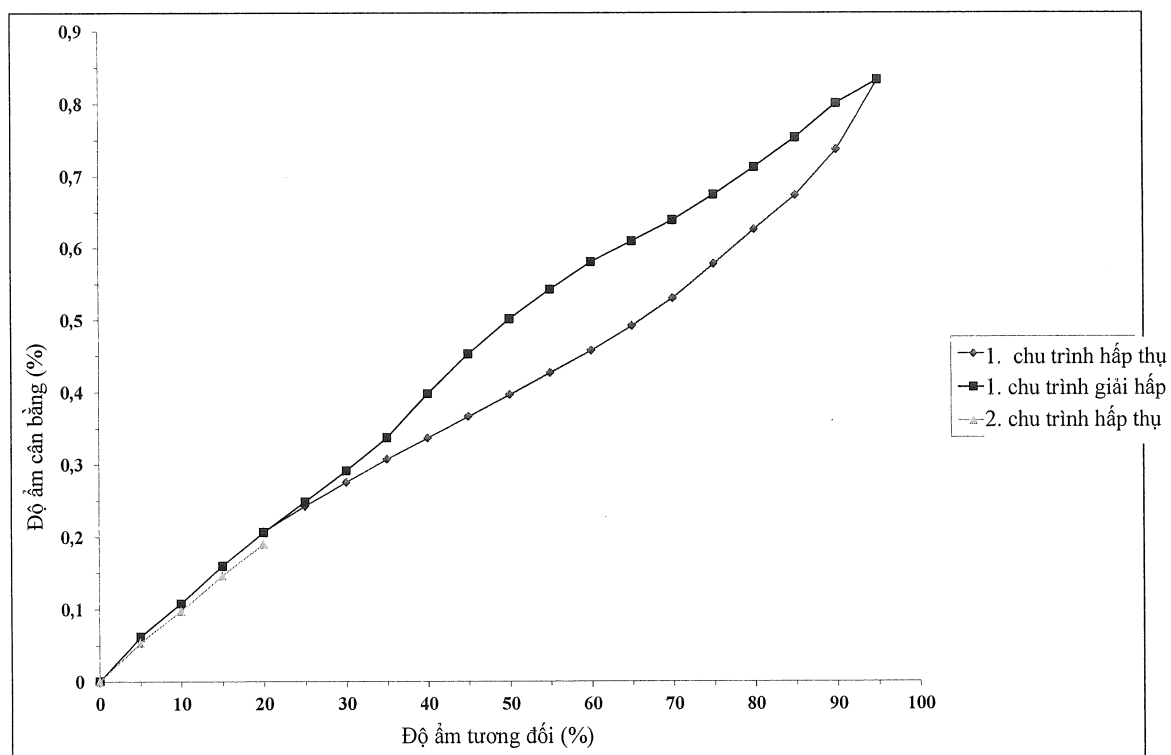


Fig. 3. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat

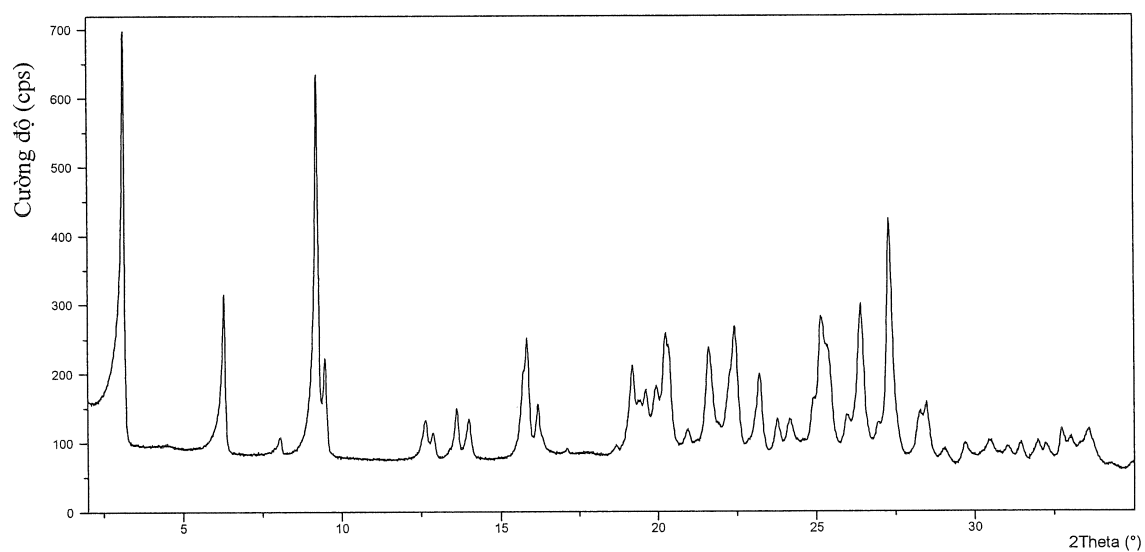


Fig. 4. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro bromua (1:2) dihydrat ở 25°C

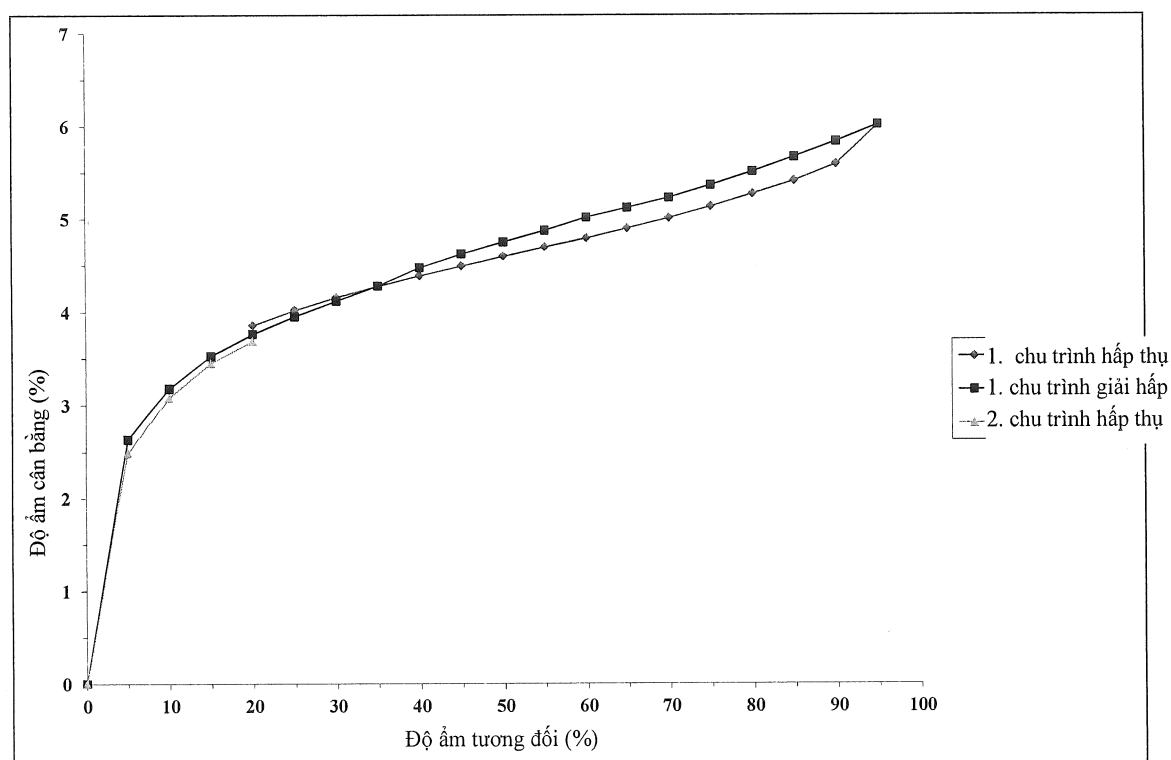


Fig. 5. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib hydro clorua (1:1)

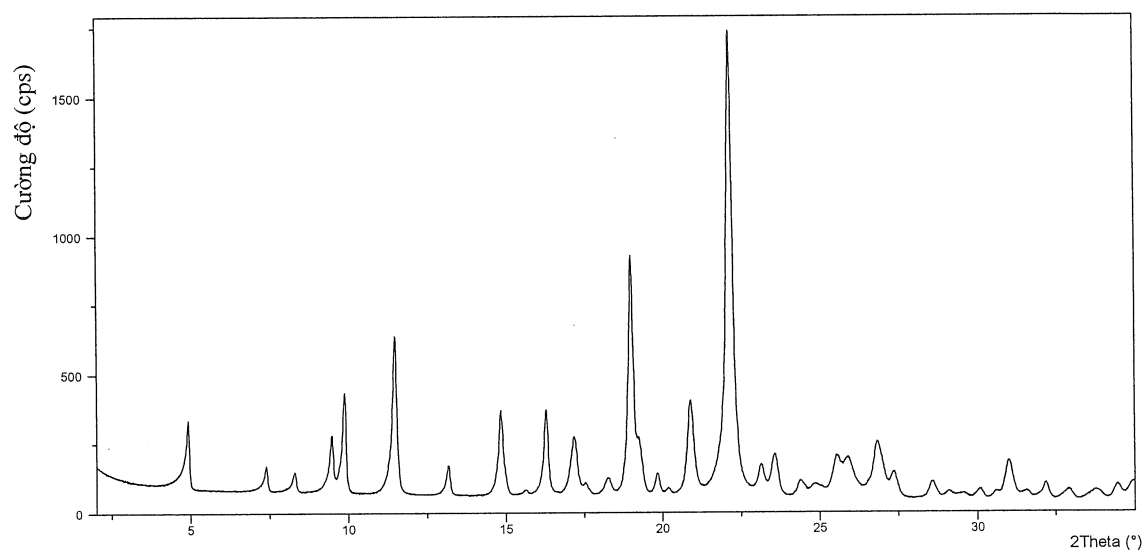


Fig. 6: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib hydro clorua (1:1) dạng E ở 25°C

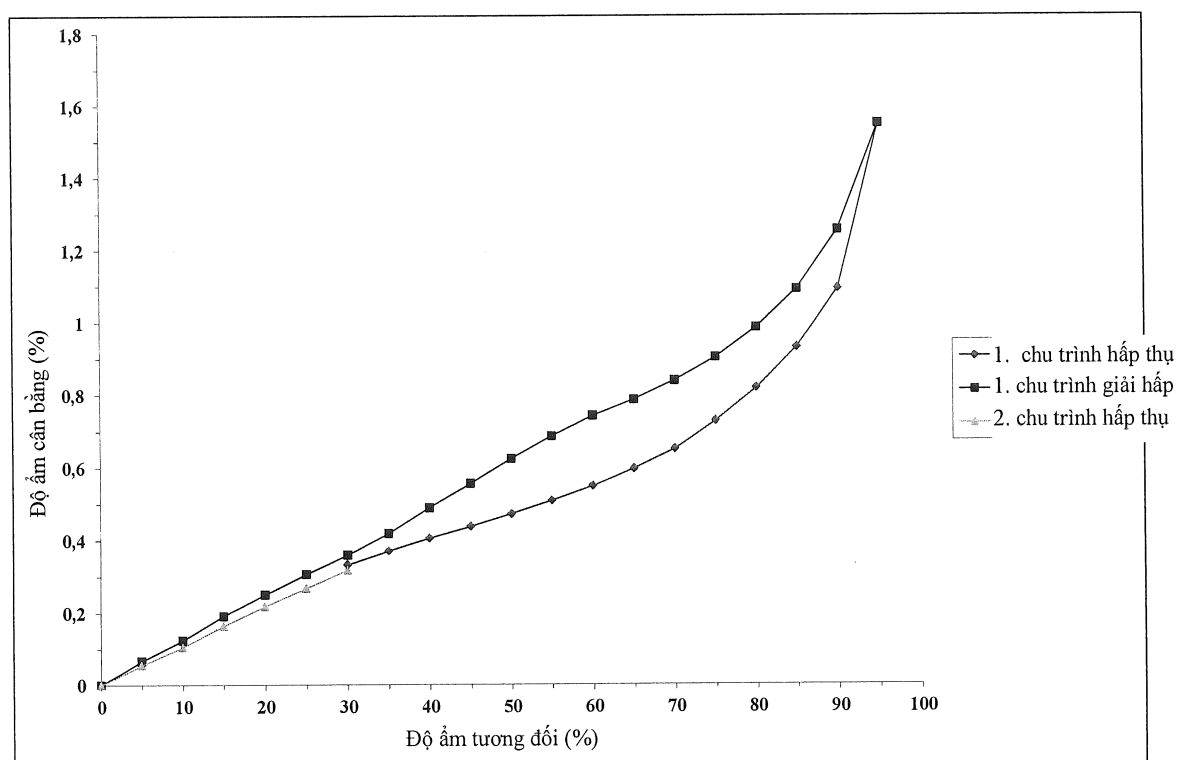


Fig. 7: Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib sulphat (2:1)

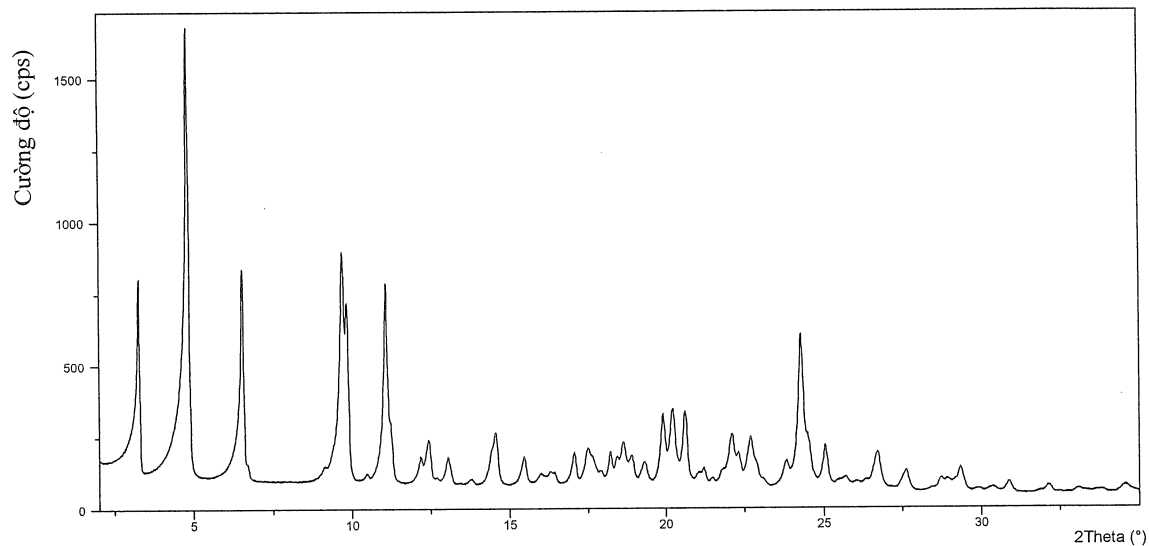


Fig. 8: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib sulphat (2:1) dihydrat ở 25°C

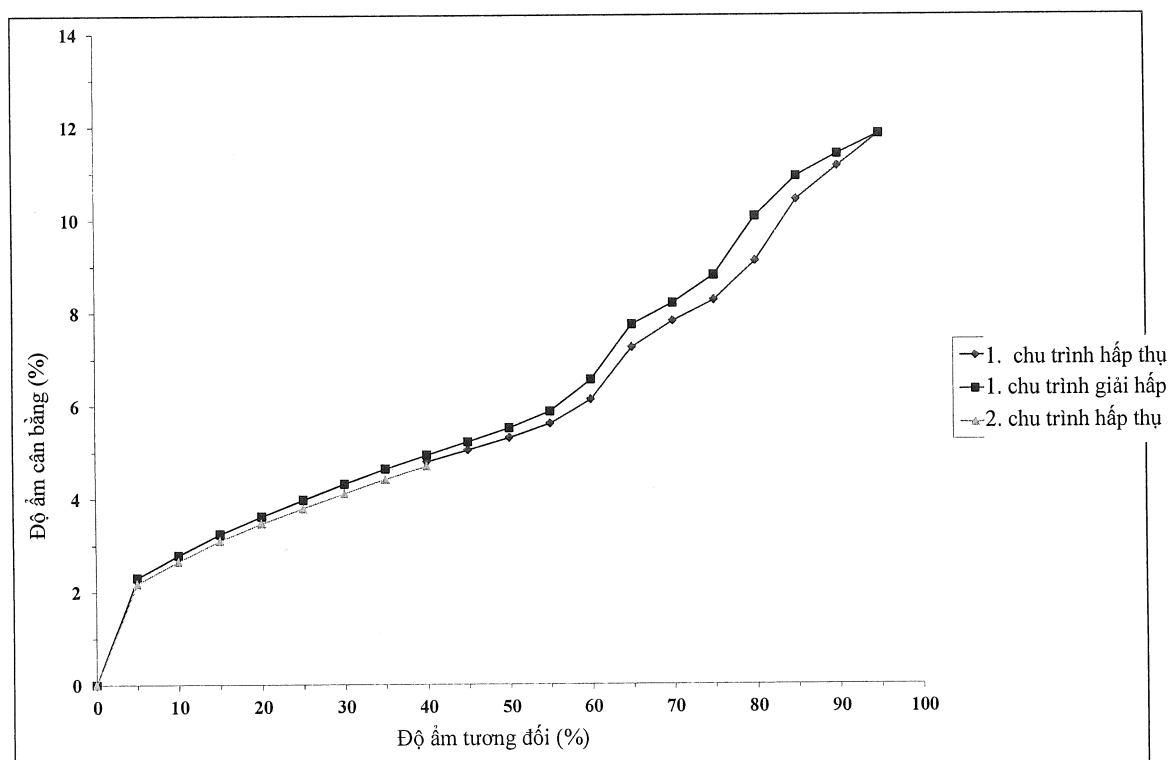


Fig. 9. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib camsylat (1:1)

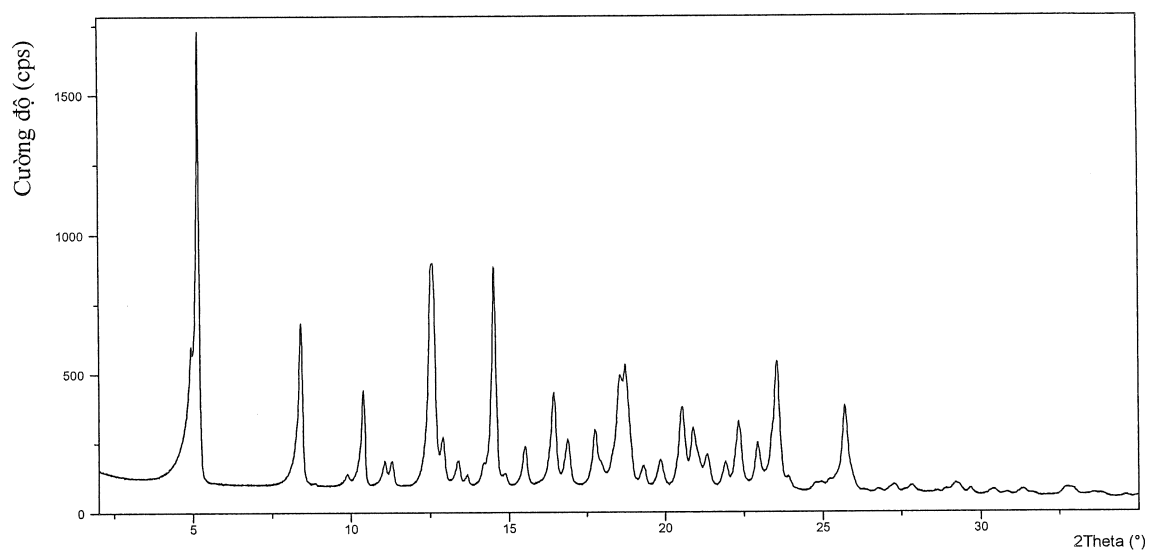


Fig.10. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib camsylat (1:1) ở 25°C

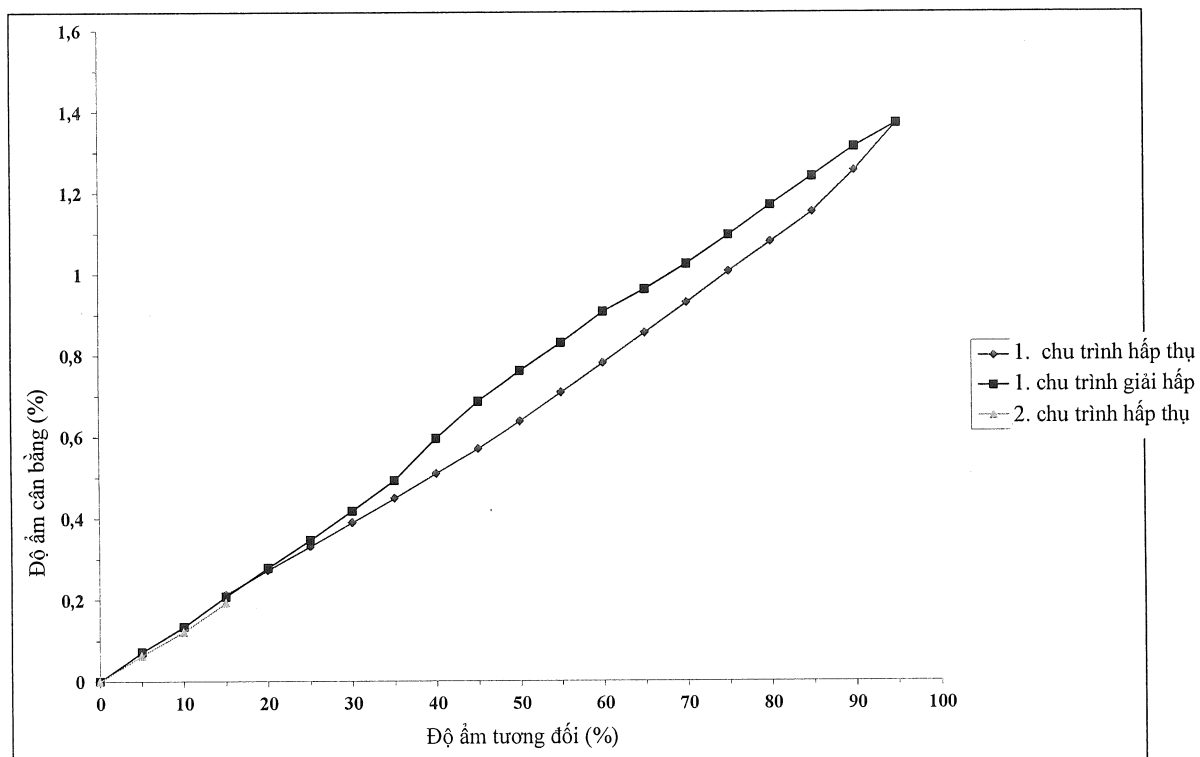


Fig.11. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:1)

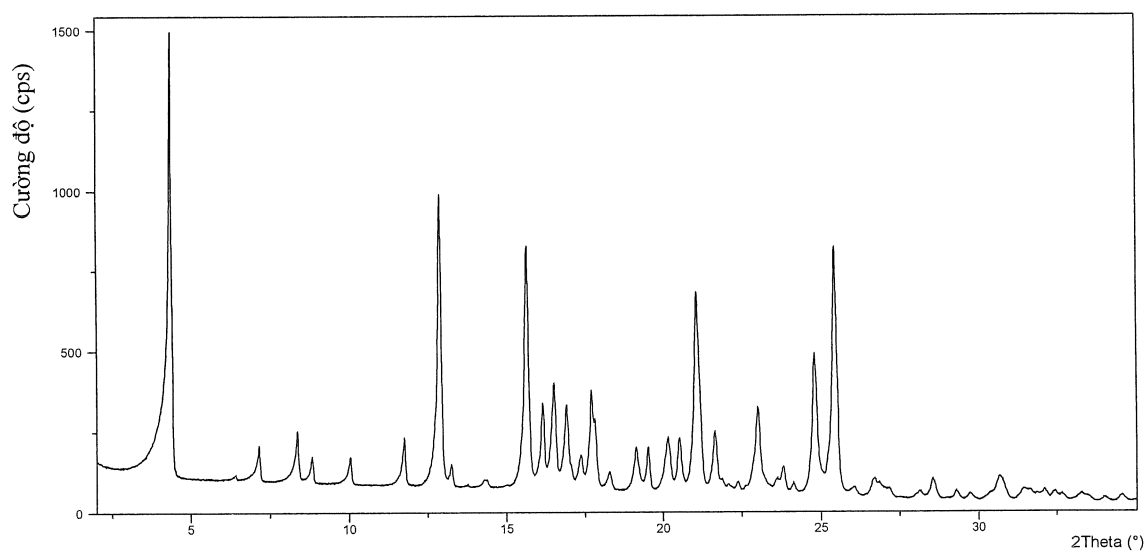


Fig.12: Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:1) ở 25°C

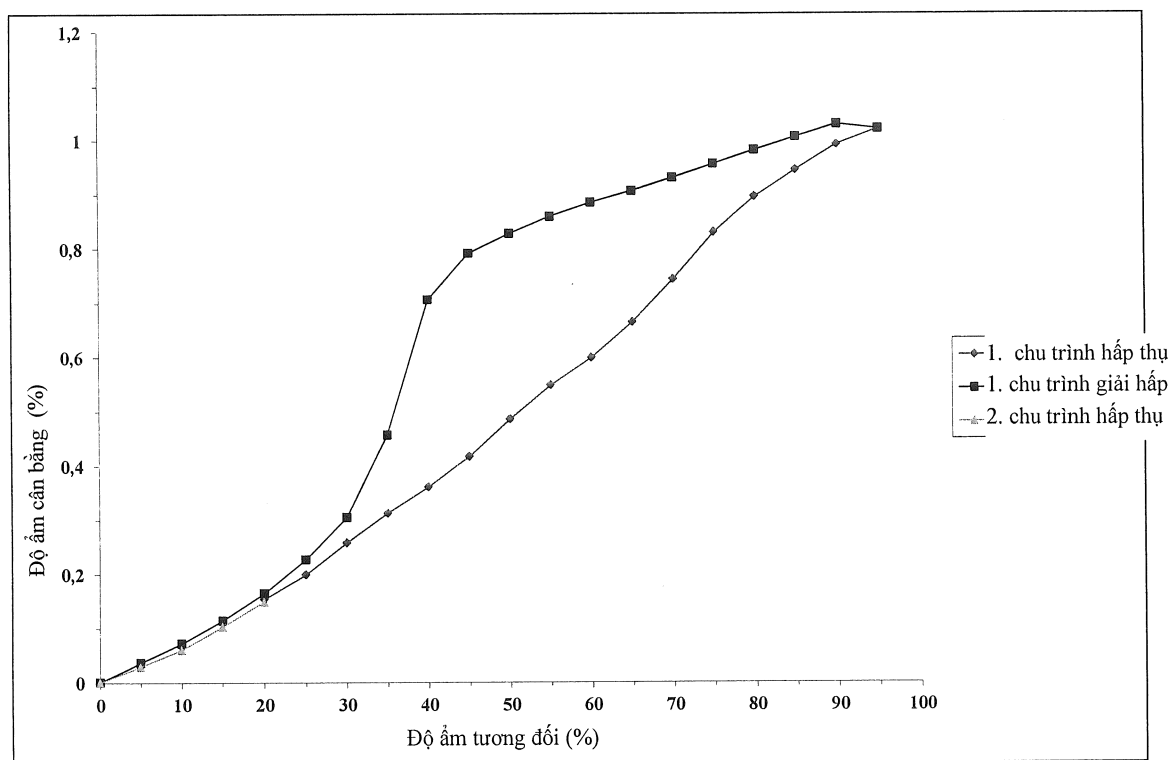


Fig.13. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat

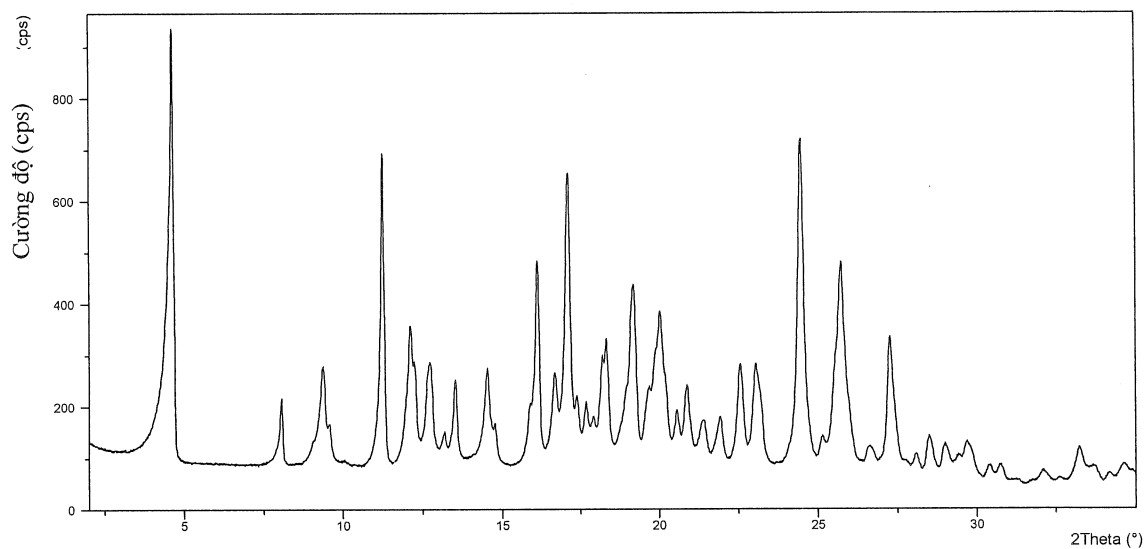


Fig.14. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib napsylat (1:2) dihydrat ở 25°C

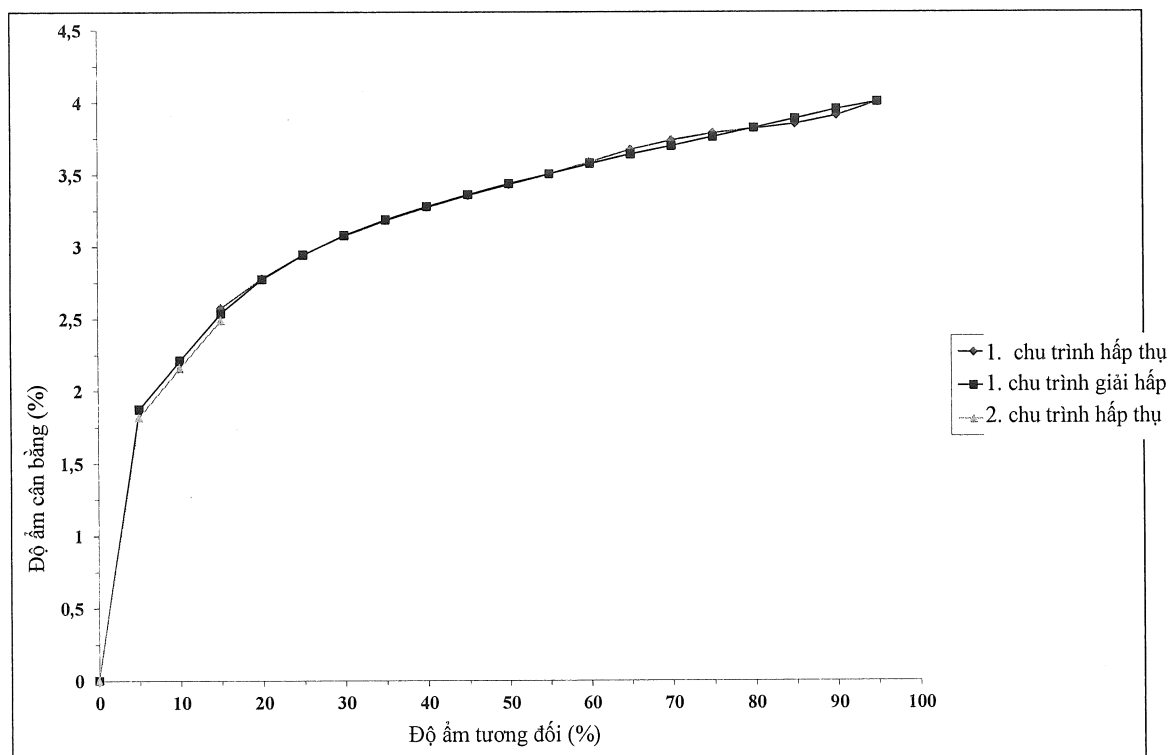


Fig.15. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib tosylat (1:1)

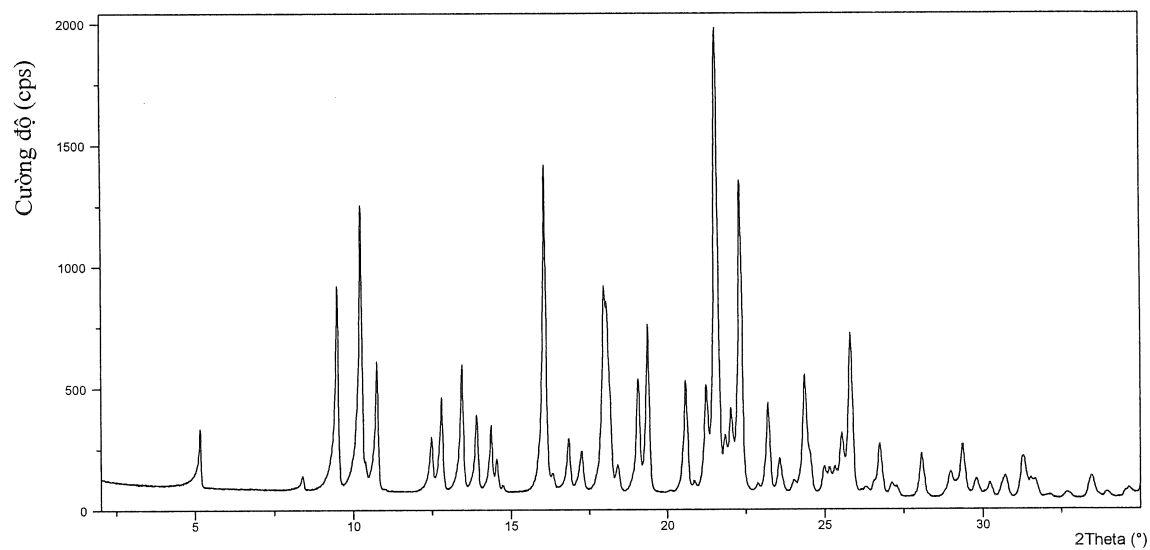


Fig.16. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib tosylat (1:1) ở 25°C

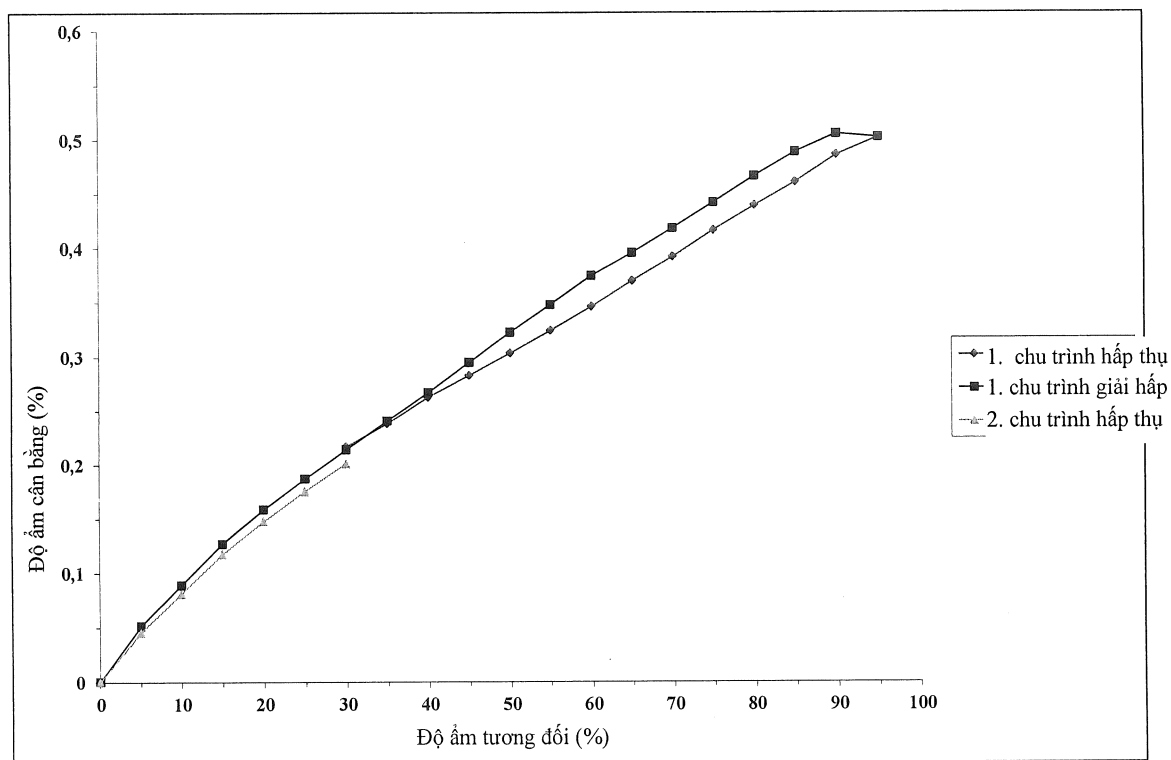


Fig.17. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat

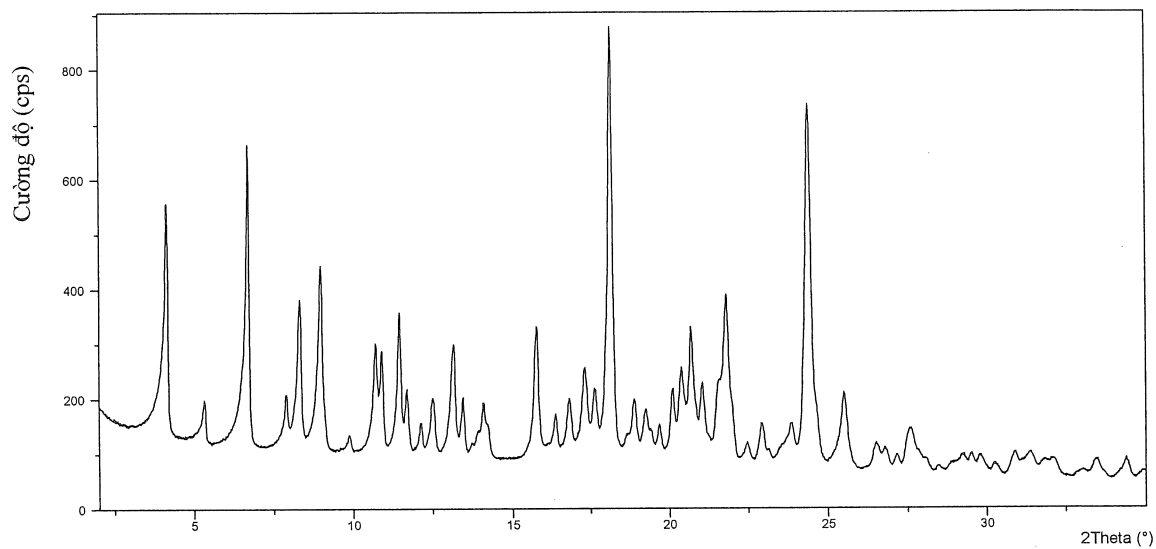


Fig.18. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib xitrat (1:1) monohydrat ở 25°C

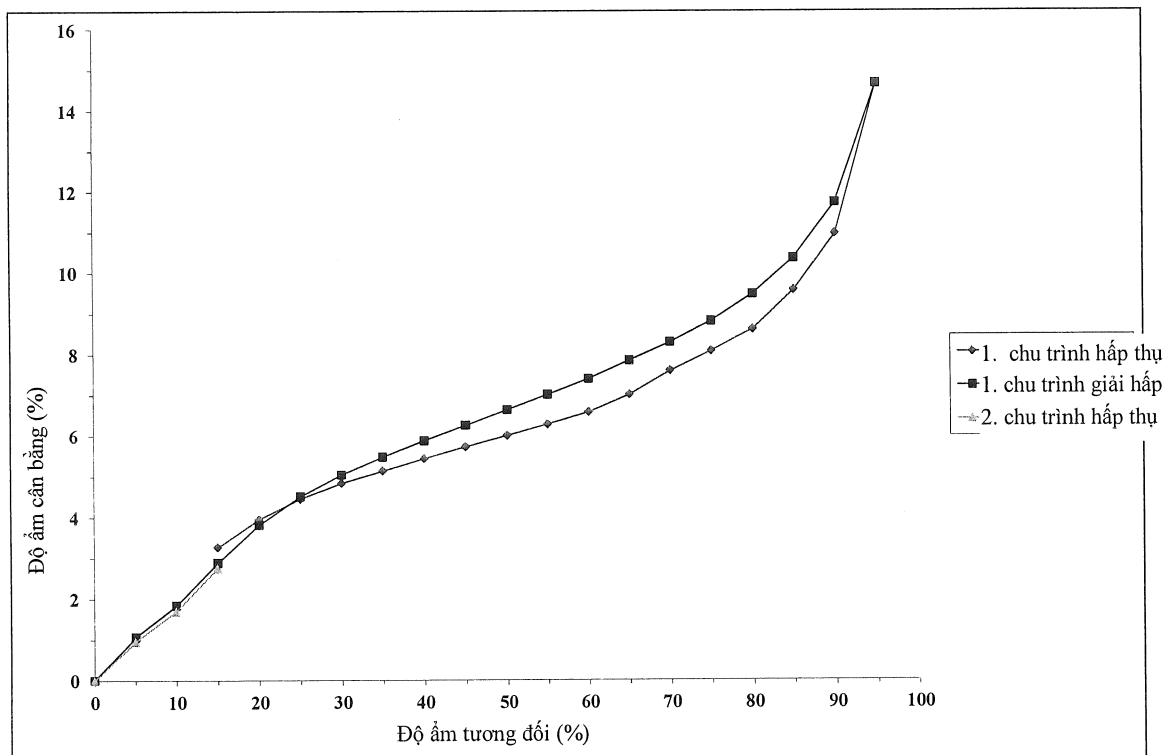


Fig.19. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (1:1) dạng I

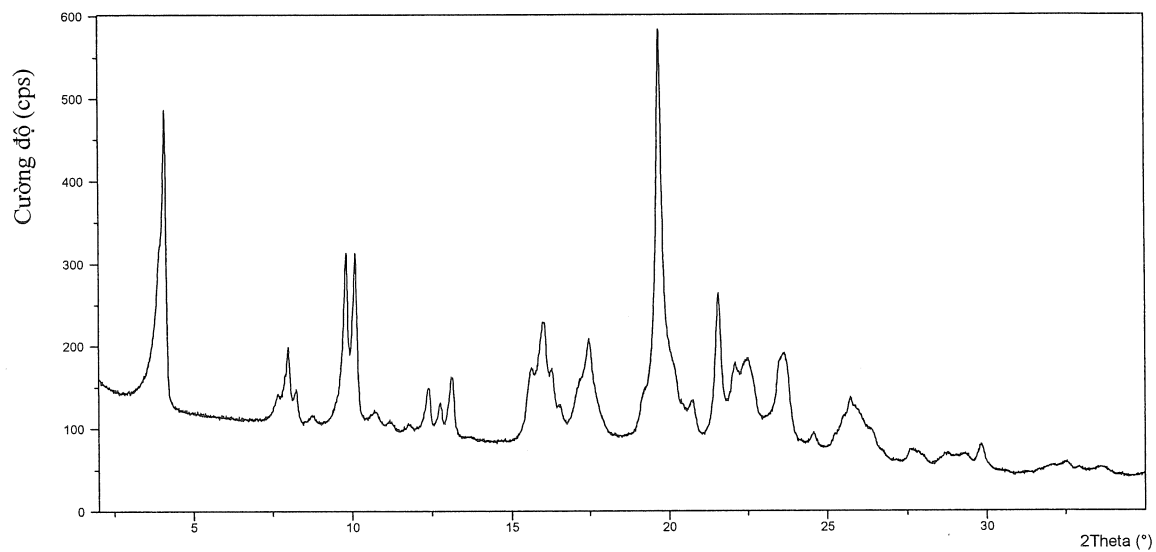


Fig. 20. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (1:1) dạng I ở 25°C

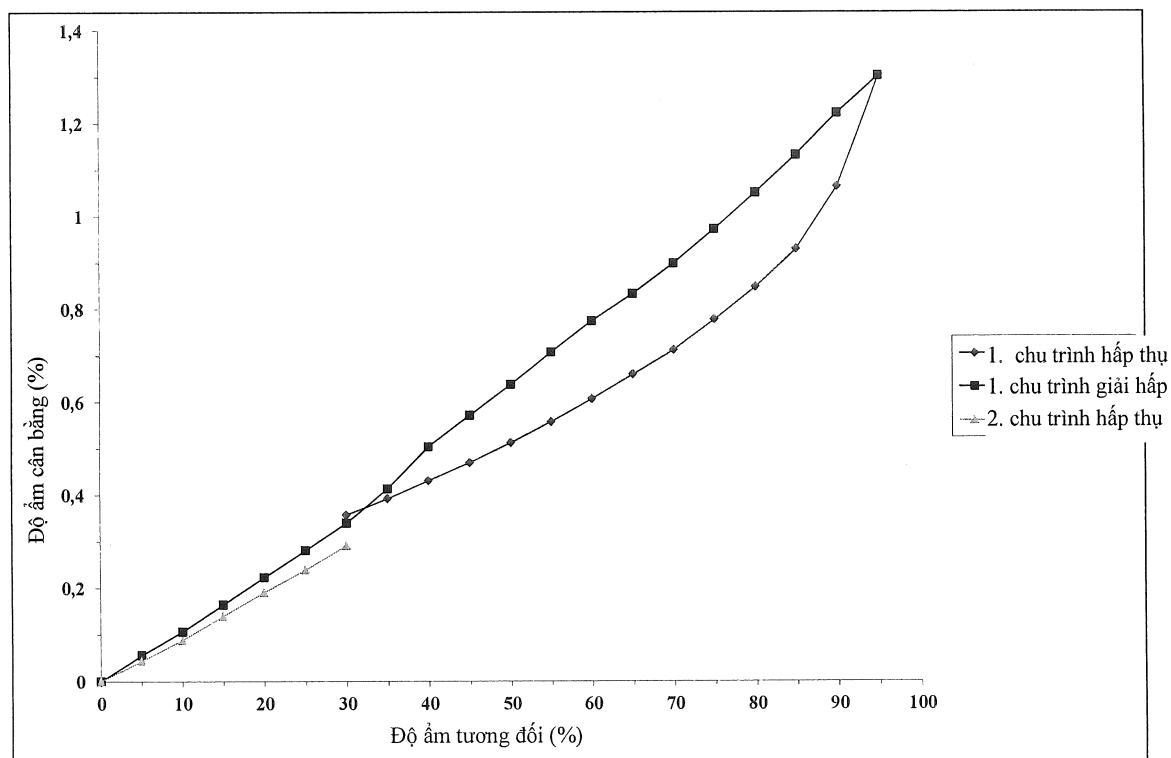


Fig. 21. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib maleat (1:1) dạng II

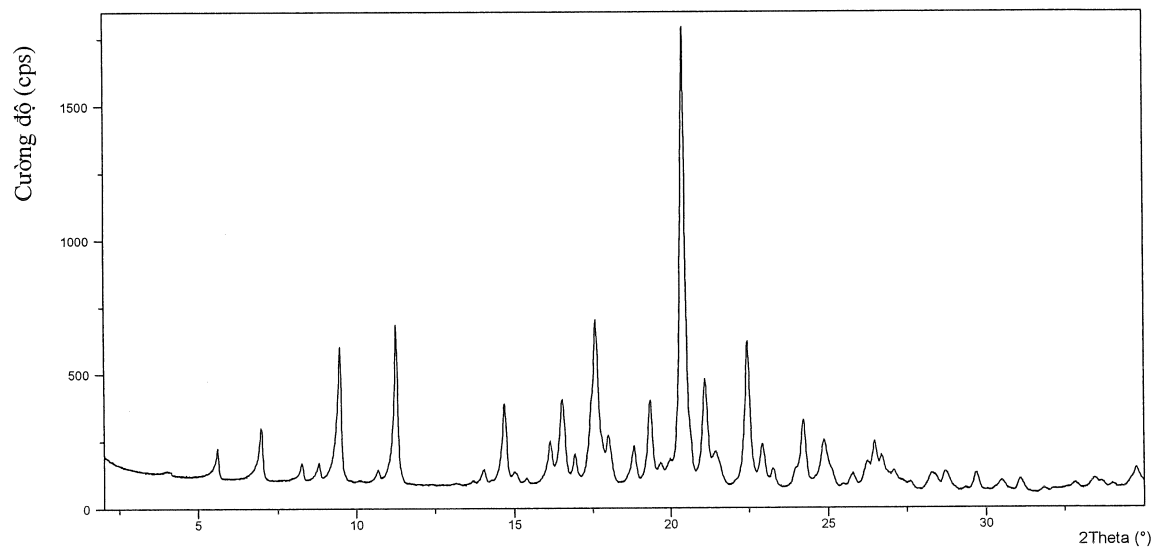


Fig. 22. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib maleat (1:1) dạng II ở 25°C

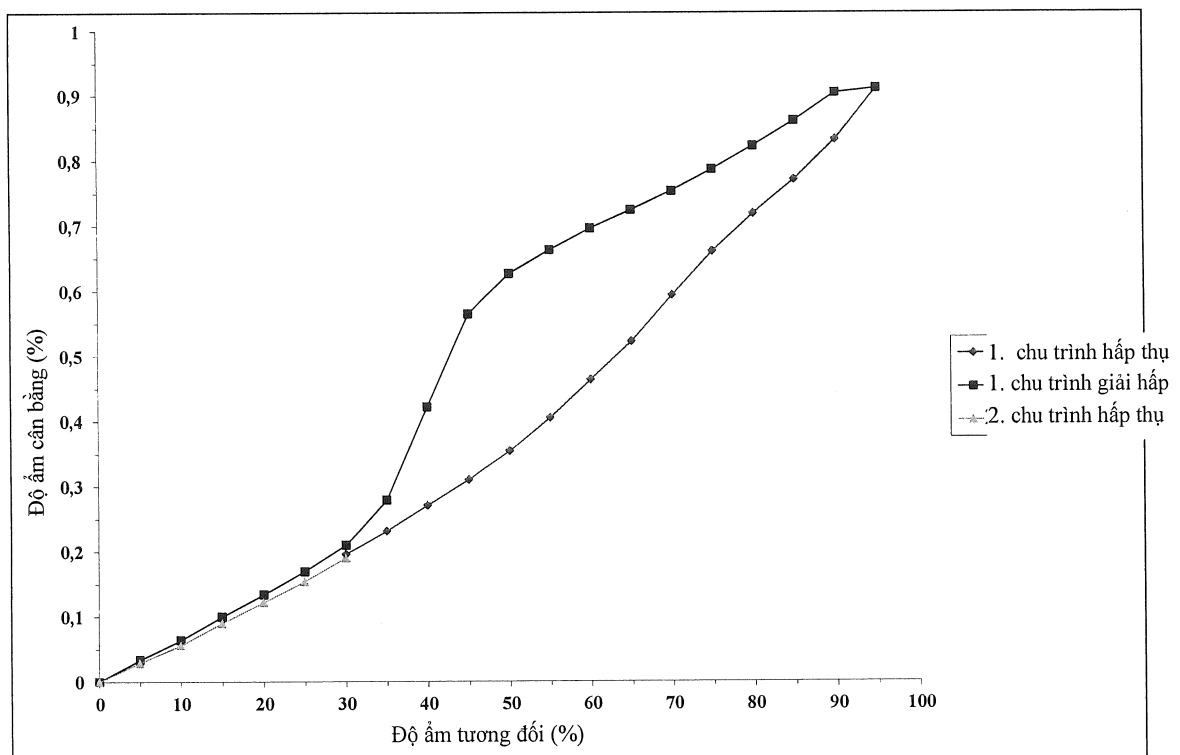


Fig. 23. Phổ nhiễu xạ bột tia X của muối palbociclib oxalat (1:1)

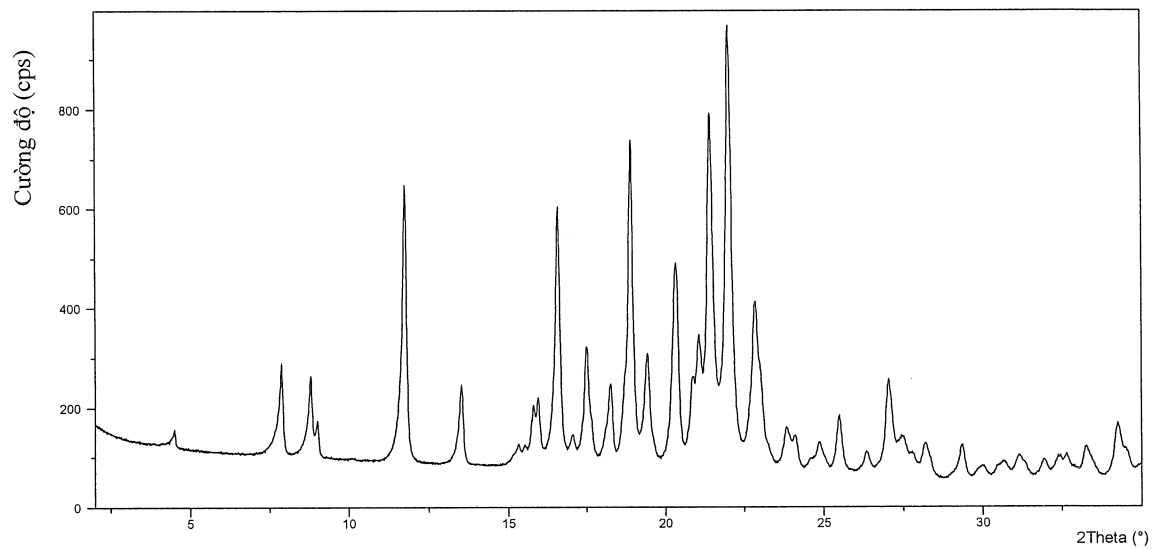


Fig. 24. Đường đẳng nhiệt hấp thụ nước của muối palbociclib oxalat (1:1) ở 25°C

