



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0037779

(51)⁸ C07D 401/12; A61P 29/00; A61P 43/00; (13) B
A61K 31/5377; A61P 37/08

(21) 1-2018-01589 (22) 16/09/2016
(86) PCT/JP2016/077547 16/09/2016 (87) WO 2017/047791 23/03/2017
(30) 2015-184022 17/09/2015 JP
(45) 25/12/2023 429 (43) 25/06/2018 363A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) AOKI, Shinichi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PIPERAZIN DẠNG TINH THỂ, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể có tính ổn định bảo quản và hút ẩm tốt, đặc biệt là, đồng thời bảo đảm có khả năng tái sản xuất. Sáng chế đề cập đến monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit dạng tinh thể. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất và phương pháp sản xuất hợp chất này.

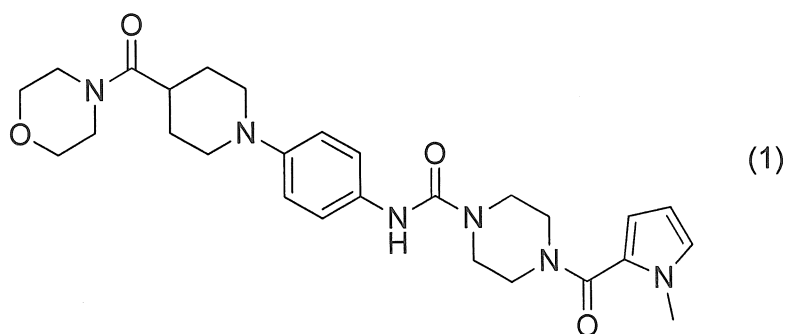
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất piperazin dạng tinh thể. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất piperazin dạng tinh thể mà có thể được tạo ra một cách ổn định dưới dạng tinh thể của thành phần có hoạt tính được đề sử dụng trong sản xuất thuốc, đồng thời bảo đảm có khả năng tái sản xuất, và có tính ổn định bảo quản lý tưởng; và sáng chế đề cập đến dược phẩm hữu dụng chứa hợp chất dạng tinh thể làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, khi hợp chất được sử dụng làm hoạt chất của dược phẩm, cần thu được một cách ổn định tinh thể đơn có chất lượng không thay đổi đồng thời bảo đảm có khả năng tái sản xuất. Ngoài ra, ưu tiên là tinh thể đơn thu được có độ ổn định lý tưởng.

Tài liệu sáng chế 1 mô tả, 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid làm hợp chất có tác dụng ức chế prostaglandin D synthaza (dưới đây cũng có thể được gọi là “hợp chất (1)”) có công thức (1) dưới đây.



Tài liệu sáng chế 1 mô tả là hợp chất (1) bộc lộ hiệu quả ức chế prostaglandin D synthaza tạo máu (hematopoietic prostaglandin D synthase (H-PGDS)) ở người. Hợp chất (1) hiện nay được phát triển trong lâm sàng.

Phương pháp sản xuất hợp chất (1) mô tả trong tài liệu sáng chế 1 bao gồm tinh sạch sản phẩm phản ứng thu được bằng cách sử dụng sắc ký cột

silicagel. Hợp chất thu được ở dạng chất sỏi bột (vô định hình).

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 2 mô tả ví dụ điều chế monohydrat của hợp chất (1).

Như được mô tả ở trên, các dạng tinh thể ưu tiên của hợp chất (1) làm tinh thể của thành phần có hoạt tính được để sử dụng trong sản xuất các dược phẩm hoàn toàn chưa được biết đến.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2010/104024

Tài liệu sáng chế 2: WO2014/046129

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất (1) dạng tinh thể có tác dụng ức chế prostaglandin D synthaza mà có tính ổn định bảo quản lý tưởng làm thành phần có hoạt tính được để sử dụng trong sản xuất các dược phẩm, và tốt hơn có thể thu được với khả năng tái sản xuất.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích trên, và đã thành công trong việc thu được tinh thể mới I bằng cách tiến hành tái kết tinh ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ thông thường được sử dụng cho sản phẩm thô của hợp chất (1), như là dung môi trên cơ sở rượu hoặc keton. Các tác giả cũng thành công trong việc thu được tinh thể mới II bằng cách tiến hành rửa huyền phù của hợp chất (1) ở nhiệt độ 100°C hoặc lớn hơn bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ thường được sử dụng. Cụ thể hơn, các tác giả nhận thấy các tinh thể mới I và II mới có khả năng hấp thụ và độ ổn định lý tưởng, và nhận thấy, cụ thể là, tinh thể I có tính ổn định bảo quản lý tưởng và có thể thu được đồng thời bảo đảm có khả năng tái sản xuất. Với phát hiện này, các tác giả đã hoàn thành được sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất các mục 1 đến 24 dưới đây.

1. Monohidrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit dạng tinh thể có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
2. Hợp chất theo mục 1, trong đó tinh thể này có ít nhất 5 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
3. Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.
4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó tinh thể này có đỉnh thu nhiệt ở $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.
5. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2 khi phân tích nhiệt quét vi sai.
6. Monohidrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit dạng tinh thể được sản xuất bởi phương pháp sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở este, dung môi trên cơ sở keton, dung môi trên cơ sở rượu, axetonitril, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.
7. Hợp chất theo mục 6, trong đó tinh thể này được sản xuất bởi phương pháp sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở rượu, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.
8. Hợp chất theo mục 6 hoặc 7, trong đó tinh thể được sản xuất bởi phương pháp sử dụng dung môi được chọn từ etanol, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.
9. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 8, trong đó tinh thể này được sản xuất bởi phương pháp sử dụng dung môi hỗn hợp chứa etanol và nước khi kết tinh.
10. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 9, trong đó tinh thể này có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$,

19,8°, 21,5°, 21,8°, 22,5°, 25,8°, và 27,5° trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

11. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 10, trong đó tinh thể này có ít nhất 5 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 12,8°, 15,0°, 17,2°, 19,8°, 21,5°, 21,8°, 22,5°, 25,8°, và 27,5° trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

12. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 11, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.

13. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 12, trong đó tinh thể này có đỉnh thu nhiệt ở $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.

14. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 6 đến 13, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14.

16. Phương pháp sản xuất monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid dạng tinh thể, trong đó phương pháp này sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở este, dung môi trên cơ sở keton, dung môi trên cơ sở rượu, axetonitril, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.

17. Phương pháp theo mục 16, trong đó phương pháp này sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở rượu, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.

18. Phương pháp theo mục 16 hoặc 17, trong đó phương pháp này sử dụng dung môi được chọn từ etanol, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.

19. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18, trong đó phương pháp này sử dụng dung môi hỗn hợp chứa etanol và nước khi kết tinh.

20. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 19, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 12,8°, 15,0°, 17,2°, 19,8°, 21,5°, 21,8°, 22,5°, 25,8°, và 27,5° trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

21. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 20, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể có ít nhất 5 đỉnh của góc

nhiều xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

22. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 21, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.

23. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 22, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể có đỉnh thu nhiệt ở $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.

24. Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 23, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2 khi phân tích nhiệt quét vi sai.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế làm cho có thể thu được hợp chất (1) dạng tinh thể mà có thể thu được với khả năng tái sản xuất và có tính ổn định bảo quản lý tưởng. Hợp chất (1) dạng tinh thể có thể được sử dụng làm thành phần có hoạt tính được để sử dụng trong sản xuất thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể I (trục đứng là cường độ (lần). Trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.2 cho thấy đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của tinh thể I. Trục ngang là nhiệt độ ($^\circ\text{C}$). Trục đứng là dòng nhiệt, thu nhiệt, đi xuống (mW). Đỉnh X = $169,89^\circ\text{C}$

Fig.3 cho thấy phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể I.

Fig.4 cho thấy vùng đầu tay của phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể I.

Fig.5 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể II (trục đứng là cường độ (lần). Trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.6 cho thấy đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của tinh thể II. Trục ngang là nhiệt độ ($^\circ\text{C}$). Trục đứng là dòng nhiệt, thu nhiệt, đi xuống (mW). Đỉnh X = $189,74^\circ\text{C}$

Fig.7 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X (trị số ban đầu) của tinh thể I trước khi thử nghiệm độ ổn định rắn (trong điều kiện phơi sáng) (trục đứng là cường độ (lần), và trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.8 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X (trị số sau khi chiếu xạ ở cường độ 3500000 lux/giờ) của tinh thể I sau khi thử nghiệm độ ổn định rắn (trong điều kiện phơi sáng) (trục đứng là cường độ (lần), và trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.9 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X (trị số ban đầu) của tinh thể II trước khi thử nghiệm độ ổn định rắn (trong điều kiện phơi sáng) (trục đứng là cường độ (lần), và trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.10 cho thấy phổ nhiễu xạ bột tia X (trị số sau khi chiếu xạ ở cường độ 3500000 lux/giờ) của tinh thể II sau khi thử nghiệm độ ổn định rắn (trong điều kiện phơi sáng) (trục đứng là cường độ (lần), và trục ngang là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig.11 cho thấy phép phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS) (thử nghiệm hấp phụ-giải hấp hơi ẩm) của tinh thể I.

Fig.12 cho thấy phép phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS) (thử nghiệm hấp phụ-giải hấp hơi ẩm) của tinh thể II.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được giải thích cụ thể dưới đây.

Sáng chế đề cập đến hợp chất (1) dạng tinh thể. Có hai loại tinh thể của hợp chất (1) theo sáng chế: tinh thể I và tinh thể II. Mặc dù cả hai loại đều có khả năng hấp thụ qua đường miệng lý tưởng, nhưng tinh thể I được ưu tiên hơn về khả năng tái sản xuất trong việc thu được các tinh thể, tính ổn định bảo quản, và đặc tính hút ẩm.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tinh thể” được hiểu theo nghĩa thông thường và chỉ chất rắn có sắp xếp nguyên tử trong không gian đúng quy tắc. Loại tinh thể như vậy có thể được xác nhận theo phổ nhiễu xạ tia X.

Trong mẫu nhiễu xạ bột tia X, góc nhiễu xạ và toàn bộ mẫu là quan trọng trong việc xác định tính đồng nhất của các tinh thể do bản chất của dữ liệu. Do

cường độ tương đối của mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau ở một mức độ nào đó tùy thuộc vào hướng lớn lên của tinh thể, kích thước các hạt, và điều kiện của phép đo, cường độ tương đối không được hiểu hoàn toàn.

Các trị số thu được từ các mẫu khác nhau có thể có sai số ở một mức độ nào đó tùy thuộc vào hướng lớn lên của tinh thể, kích thước các hạt, điều kiện của phép đo, và tương tự. Do đó, trong bản mô tả này, các trị số của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) trong mẫu nhiễu xạ bột tia X có thể có sai số phép đo trong phạm vi khoảng $\pm 0,2^\circ$.

Hợp chất (1) dạng tinh thể theo sáng chế có thể được sản xuất nhờ kết tinh trạng thái vô định hình của hợp chất (1), hoặc kết tinh hoặc tái kết tinh sản phẩm phản ứng thu được sau khi tổng hợp hợp chất (1).

Các ví dụ về hợp chất (1) được sử dụng đối với phương pháp kết tinh theo sáng chế bao gồm hợp chất được sản xuất bằng phương pháp mô tả trong tài liệu sáng chế 1. Có thể tiến hành kết tinh bằng cách sử dụng chất lỏng chứa hợp chất (1) mà thu được từ bước tổng hợp hợp chất (1) hoặc các tinh thể (các tinh thể thô) lấy ra tạm thời từ chất lỏng; tuy nhiên, để cải thiện hơn nữa độ tinh sạch của các tinh thể, tốt hơn tiến hành kết tinh bằng cách sử dụng các tinh thể lấy ra tạm thời từ chất lỏng. Các tinh thể cần loại bỏ tạm thời có thể là tinh thể I hoặc tinh thể II.

Các ví dụ về các dung môi được sử dụng để kết tinh tinh thể I của monohydrat của hợp chất (1) bao gồm, etyl axetat, n-propyl axetat, butyl axetat, hoặc như dung môi trên cơ sở este; axeton, metyl etyl keton, metyl isopropyl keton hoặc như dung môi trên cơ sở keton; metanol, etanol, hoặc như dung môi trên cơ sở rượu; axetonitril; và tương tự dưới dạng dung môi riêng biệt. Đối với các dung môi hỗn hợp, các dung môi hỗn hợp chứa dung môi bất kỳ trong các dung môi trên và nước có thể được sử dụng. Dung môi tốt hơn nữa là dung môi trên cơ sở rượu, nước, và dung môi hỗn hợp của chúng, còn tốt hơn nữa là etanol, nước, và dung môi hỗn hợp của chúng, và đặc biệt tốt hơn nữa là dung môi hỗn hợp chứa etanol và nước. Lượng dung môi (thể tích/trọng lượng) tốt hơn không nhỏ hơn 5 lần và không lớn hơn 30 lần lượng hợp chất (1), tốt hơn nữa không nhỏ hơn 5 lần và không lớn hơn 20 lần lượng hợp chất (1), còn tốt

hơn nữa không nhỏ hơn 7 lần và không lớn hơn 15 lần lượng hợp chất (1). Nhiệt độ hòa tan và nhiệt độ kết tinh tốt hơn nữa không nhỏ hơn nhiệt độ trong phòng và không lớn hơn 100°C.

Ngoài ra, sáng chế có thể được biểu thị theo cách khác dưới dạng tinh thể I được sản xuất bởi phương pháp khác biệt ở chỗ sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở este, dung môi trên cơ sở keton, dung môi trên cơ sở rượu, axetonitril, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh. Hơn nữa, sáng chế cũng có thể được biểu thị dưới dạng phương pháp sản xuất tinh thể I sử dụng dung môi được chọn từ dung môi trên cơ sở este, dung môi trên cơ sở keton, dung môi trên cơ sở rượu, axetonitril, nước, và các dung môi hỗn hợp của chúng khi kết tinh.

Để tăng tốc kết tinh tinh thể I của monohydrat của hợp chất (1), lượng thích hợp tinh thể I của monohydrat của hợp chất (1) hoặc tinh thể hỗn hợp chứa tinh thể I có thể được bổ sung dưới dạng tinh thể mầm. Lượng tinh thể mầm được bổ sung tốt hơn là 0,01 đến 5% (trọng lượng/thể tích), và tốt hơn nữa là 0,03 đến 1% (trọng lượng/thể tích) tính theo lượng dung môi. Tinh thể chứa tinh thể I ở đây có nghĩa là tinh thể chứa tinh thể I theo lượng 25% hoặc lớn hơn. Ngoài ra, có thể tiến hành kết tinh trong điều kiện khuấy để rút ngắn thời gian kết tinh và kiểm soát đường kính hạt.

Các tinh thể kết tủa có thể được tách và được tinh sạch từ dung dịch trong đó các tinh thể này được hòa tan, dung dịch hỗn hợp, hoặc tương tự, bằng các phương pháp tách và tinh sạch đã biết, như là lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, hoặc làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Các ví dụ về các dung môi hữu cơ được sử dụng để rửa bao gồm dung môi trên cơ sở rượu, dung môi trên cơ sở keton, và axetonitril.

Tinh thể I thu được hoặc bằng cách kết tinh hợp chất (1) bằng cách sử dụng chỉ một dung môi như là dung môi trên cơ sở rượu, dung môi trên cơ sở keton, hoặc tương tự, hoặc kết tinh bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp chứa dung môi trên và nước. Tinh thể II có thể thu được bằng cách rửa huyền phù sử dụng chỉ một dung môi như dung môi trên cơ sở toluen/xylen hoặc dung môi trên cơ sở este có điểm sôi cao; tinh thể I có thể thu được với khả năng tái sản

xuất cao hơn đáng kể so với tinh thể II.

Tinh thể I theo sáng chế thu được theo cách đó có phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1, và có cấu trúc tinh thể. Góc nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$) của tinh thể I ít nhất là hai, tốt hơn ít nhất là năm, được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$. Tinh thể I còn tốt hơn nếu có phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1. Tinh thể I là hydrat của hợp chất (I). Theo sáng chế, phổ nhiễu xạ bột tia X có thể đo được theo các điều kiện thử nghiệm thể hiện ở các ví dụ của sáng chế.

Ngoài ra, thuật ngữ “gần” được sử dụng đối với nhiệt độ đỉnh của đỉnh thu nhiệt trong đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC) có nghĩa là thực chất là cùng nhiệt độ, và tốt hơn có nghĩa là nhiệt độ trong phạm vi $\pm 5^\circ\text{C}$. Thuật ngữ này còn tốt hơn có nghĩa là nhiệt độ trong phạm vi $\pm 2^\circ\text{C}$. Theo sáng chế, đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) có thể đo được theo các điều kiện thử nghiệm trong các ví dụ trong sáng chế.

Ngoài ra, Fig.2 cho thấy đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của tinh thể I. Tinh thể I có đỉnh thu nhiệt gần $170 \pm 5^\circ\text{C}$ trong đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), và tốt hơn có đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2.

Tinh thể I thu được theo cách đó có , ít nhất là hai đỉnh được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X là góc nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$), và còn có đỉnh thu nhiệt gần $170 \pm 5^\circ\text{C}$ trong đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Tốt hơn nữa, tinh thể I có ít nhất là năm đỉnh được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X là góc nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$), và còn có đỉnh thu nhiệt gần $170 \pm 5^\circ\text{C}$ trong đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Tinh thể I còn tốt hơn có phổ, như là phổ thể hiện ở Fig.1, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, và còn có đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), như là đường cong phân tích nhiệt quét vi sai thể hiện ở Fig.2.

Tinh thể I thu được theo cách đo có 1645 cm^{-1} , 1237 cm^{-1} , 1021 cm^{-1} , 935 cm^{-1} , và 742 cm^{-1} trong phổ IR là dải hấp thụ đặc trưng, làm dải hấp phụ đặc

trung, và tốt hơn có phổ IR thể hiện ở Fig.3, và còn có vùng dấu tay có phổ IR thể hiện ở Fig.4.

Ngoài ra, trong tinh thể I thu được theo cách đó, độ tinh sạch hóa học của hợp chất (1) là 90% hoặc lớn hơn, mà có thể đo được bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography-HPLC). Trong tinh thể I thu được theo cách đó, độ tinh sạch hóa học của hợp chất (1) tốt hơn là 95% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa 99% hoặc lớn hơn.

Tinh thể I của hợp chất (1) có thể là tinh thể bất kỳ miễn là nó chứa tinh thể I. Tinh thể I có thể là tinh thể đơn của tinh thể I hoặc hỗn hợp đa hình chứa các tinh thể khác. Tinh thể I tốt hơn chứa tinh thể I theo lượng 90% trọng lượng hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa 95% hoặc lớn hơn.

Tinh thể II có phổ nhiễu xạ bột tia X, như là phổ thể hiện ở Fig.5. Tinh thể II có hai hoặc nhiều hơn, tốt hơn bốn hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa sáu hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa chín hoặc nhiều hơn, còn tốt hơn nữa mười đỉnh, được chọn từ $5,1^\circ$, $10,2^\circ$, $15,3^\circ$, $15,6^\circ$, $18,0^\circ$, $19,0^\circ$, $19,3^\circ$, $20,4^\circ$, $23,8^\circ$, và $24,7^\circ$ là góc nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$). Tinh thể II không phải là hydrat của hợp chất (I).

Ngoài ra, Fig.6 cho thấy đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của tinh thể II. Fig.6 bộc lộ là tinh thể II có đỉnh thu nhiệt gần $190^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Ngoài ra, đối với cả hai tinh thể I và tinh thể II, độ tinh sạch hóa học không giảm ngay cả sau khi bảo quản lâu dài trong điều kiện phơi sáng. Phép phân tích tinh thể bột tia X bộc lộ là, mặc dù dạng tinh thể của tinh thể II đã thay đổi sau khi bảo quản, nhưng dạng tinh thể của tinh thể I không thay đổi, qua đó cho thấy tính ổn định bảo quản cao của nó. Điều này cho thấy là tinh thể I có tính ổn định bảo quản đặc biệt cao.

Ngoài ra, tinh thể I ít bị ảnh hưởng của độ ẩm so với tinh thể II, và nhờ đó không có hạn chế đáng kể về điều kiện bảo quản; tuy nhiên, tinh thể II dễ bị ảnh hưởng của độ ẩm hơn và hút ẩm, và bằng cách đó làm thay đổi trọng lượng của nó. Do ảnh hưởng của sự hút ẩm, nên việc duy trì chất lượng của tinh thể II được quan tâm.

Ngoài ra, các ví dụ về các dung môi có thể sử dụng khi kết tinh tinh thể II bao gồm butyl axetat và như dung môi trên cơ sở este, metyl isopropyl keton và như dung môi trên cơ sở keton, toluen, xylen, và như các hydrocacbon thơm; các dung môi này có thể được sử dụng dưới dạng dung môi riêng biệt hoặc dung môi hỗn hợp. Nhiệt độ kết tinh của tinh thể II tốt hơn không nhỏ hơn 100°C và không lớn hơn điểm sôi của dung môi.

Như có thể thấy rõ ràng ở trên, cả hai tinh thể I và tinh thể II có khả năng hấp thụ qua đường miệng cao và tính ổn định bảo quản lâu dài, và do đó hữu dụng làm nguyên liệu thô của dược phẩm dùng qua đường miệng. Cụ thể, tinh thể I ưu việt về tính ổn định bảo quản lâu dài và đặc tính hút ẩm, cũng như khả năng tái sản xuất trong việc thu được các tinh thể.

Tinh thể I hoặc tinh thể II của sáng chế có thể được xử lý, sau khi được nghiền hoặc không được nghiền, thành các dạng dược phẩm khác nhau, chẳng hạn viên nén, viên nang, hạt, hạt mịn, thuốc bột, sirô khô và như các chế phẩm dùng qua đường miệng, viên đạn, thuốc để xông hít, thuốc nhỏ mũi, thuốc mỡ, miếng dán, sol khí và như chế phẩm dùng ngoài, và chế phẩm để tiêm; trong số đó, các chế phẩm dùng qua đường miệng là được ưu tiên. Các dược phẩm này có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất mang dược dụng bởi phương pháp điều chế thông thường đã biết đối với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm rắn dùng qua đường miệng có thể được điều chế như dưới đây. Tá dược, tùy ý cùng với chất kết dính, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất màu, chất giấu vị hoặc chất tạo hương, v.v., được bổ sung vào hoạt chất để sản xuất viên nén, viên nén được bao, hạt, thuốc bột, sirô khô, viên nang, hoặc tương tự, bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng được sản xuất như dưới đây. Chất giấu vị, chất đệm, chất làm ổn định, chất tạo hương, v.v. được bổ sung vào hoạt chất để sản xuất thuốc dạng lỏng dùng trong, sirô, hoặc tương tự bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Chế phẩm để tiêm được điều chế như dưới đây. Chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm ổn định, chất tạo đẳng trương, chất gây mê tại chỗ, v.v. được bổ sung vào hoạt chất để sản xuất chế phẩm tiêm dưới da, tiêm trong cơ, hoặc tiêm tĩnh mạch bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Viên đạn được

điều chế như dưới đây. Tá dược, và, nếu cần, chất hoạt động bề mặt v.v. được bổ sung vào hoạt chất để sản xuất viên đạn đặt bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Thuốc mỡ được điều chế như dưới đây. Để tạo ra thuốc nhão, kem bôi, hoặc gel, bazơ thông thường, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất bảo quản, và tương tự, được bổ sung khi cần, và được trộn và được pha chế thành thuốc bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Các ví dụ về bazơ bao gồm vazolin trắng, parafin, glyxerin, các dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon và bentonit. Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, và propyl parahydroxybenzoat. Miếng dán có thể được tạo ra bằng cách phủ nền thông thường bằng thuốc mỡ nói trên, kem, gel, thuốc nhão, hoặc tương tự bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Các ví dụ thích hợp về nền bao gồm vải dệt hoặc không dệt làm từ bông, sợi cơ bản, và sợi hóa học; và màng và tấm bột của polyvinyl clorua mềm, polyetylen, polyuretan, và tương tự.

Các dược phẩm này hữu dụng đối với các bệnh dị ứng, các bệnh viêm, bệnh thoái hóa cơ, và tương tự (tài liệu sáng chế 1).

Lượng tinh thể I hoặc II kết hợp trong dược phẩm có thể khác nhau tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân sử dụng dược phẩm này, dạng liều của chúng, và tương tự. Tuy nhiên, nói chung, nếu là dược phẩm dùng qua đường miệng, lượng tinh thể I hoặc II là khoảng 0,05 đến 1000 mg trên mỗi dạng liều đơn vị; nếu là dược phẩm để tiêm, lượng tinh thể I hoặc II là khoảng 0,01 đến 500 mg trên mỗi dạng liều đơn vị; và nếu là viên đạn đặt hoặc chế phẩm dùng ngoài, lượng tinh thể I hoặc II là khoảng 1 đến 1000 mg trên mỗi dạng liều đơn vị. Ngoài ra, Liều dùng hàng ngày của tinh thể I hoặc II trong dược phẩm phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân, đường dùng, tuổi của bệnh nhân, và tương tự, và không thể được tổng quát hóa. Liều dùng hàng ngày được xác định theo đơn thuốc của bác sĩ, và thông thường khoảng 0,05 đến 5000 mg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được giải thích cụ thể hơn bằng các ví dụ; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ dưới đây qua các ví dụ; tuy nhiên, được hiểu là có thể có các thay đổi và các cải biến

khác nhau bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, những thay đổi và cải biến như vậy được bao gồm trong sáng chế miễn là không chệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Các chất phản ứng khác nhau được sử dụng trong các ví dụ thu được từ các nhà cung cấp thương mại, trừ khi có quy định cụ thể khác. Phổ NMR thu được bằng cách sử dụng AVANCEIII (400 MHz; Bruker BioSpin). Tiến hành đo bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm mẫu đối chứng nội khi tetrametylsilan có trong dung môi đơteri hóa. Trong các trường hợp khác, dung môi NMR được sử dụng làm mẫu đối chứng nội. Tất cả các trị số δ được biểu thị dưới dạng ppm.

Mỗi ký hiệu là như dưới đây.

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: bộ đôi vạch đôi

dt: bộ đôi vạch ba

td: bộ ba vạch đôi

tt: ba vạch ba

ddd: bộ đôi hai vạch đôi

ddt: bộ đôi hai vạch ba

dtd: bộ đôi ba vạch đôi

tdd: bộ ba hai vạch đôi

m: nhiều vạch

br: độ rộng

brs: vạch đơn rộng

Đo nhiễu xạ bột tia X

Nhiễu xạ bột tia X được tiến hành bằng cách nghiền nhẹ nhàng lượng thích hợp chất thử nghiệm nếu cần bằng cách sử dụng cối mã não, và đo chất thử nghiệm theo các điều kiện thử nghiệm dưới đây.

Thiết bị: PANalytical X'Pert PRO

Đích: Cu

Dòng điện trong ống tia X: 30 mA

Điện áp trong ống tia X: 40 kV

Phạm vi quét: $2\theta = 5,0$ đến $40,0^\circ$

Bước: $2\theta = 0,0170$

Thời gian trung bình/bước: 10,984 giây

rãnh trệch thay đổi: độ dài bức xạ = 15 mm

Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị.

Các trị số thu được từ các phổ khác nhau có thể khác nhau ở một mức độ nào đó tùy thuộc vào hướng lớn lên của tinh thể, kích thước các hạt, điều kiện của phép đo, và tương tự. Do đó, các trị số không được giải thích một cách hoàn toàn.

Phép đo phân tích nhiệt (phép đo phân tích nhiệt quét vi sai (DSC))

Phép đo DSC được tiến hành theo các điều kiện thử nghiệm dưới đây.

Thiết bị: DSC8000, PerkinElmer Co., Ltd.

Mẫu: khoảng 1,5 mg

Vật chứa mẫu: vật chứa bằng nhôm

Tốc độ tăng nhiệt độ: tăng đến 250°C ở tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{phút}$

Khí khí quyển: nitơ

Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị.

Phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS)

Phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS) được tiến hành trong các điều kiện dưới đây.

Thiết bị: VTI SGA-100, TA Instruments

Mẫu: khoảng 10 mg

Nhiệt độ đo: 25°C

Các bước RH: 5-95-1% RH bởi 5% RH

Phân tích nguyên tố

Phân tích nguyên tố được tiến hành trong các điều kiện dưới đây.

Thiết bị: Thermo Electron Flash EA 1112 series

Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR)

Tiến hành đo phổ hấp thụ hồng ngoại theo các điều kiện dưới đây.

Thiết bị: IR Prestige-21, SHIMADZU

Phương pháp đo: phương pháp KBr

Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị.

Ví dụ 1

Tổng hợp monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carboxylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid (tinh thể I)

Etanol (2680 g) và nước (2100 g) được bổ sung vào sản phẩm thô (425 g) của hợp chất (1) được tổng hợp bằng phương pháp đã biết mô tả trong tài liệu sáng chế 1, và hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ trong là 70°C hoặc lớn hơn để hòa tan. Sau đó, tiến hành làm nguội kết tinh và khuấy trong điều kiện làm nguội bằng nước đá, và sau đó các tinh thể thu được được thu gom bằng cách lọc được làm khô bằng cách đun nóng trong điều kiện áp suất giảm, bằng cách đó thu được tinh thể I của hợp chất (1) dưới dạng bột màu trắng.

Khối lượng của tinh thể thu được: 342 g, Năng suất: 80,5%.

Như được thể hiện ở phổ nhiễu xạ bột tia X trong Fig.1, 2 θ của các đỉnh chính là 12,8°, 15,0°, 17,2°, 19,8°, 21,5°, 21,8°, 22,5°, 25,8°, và 27,5°. Ngoài ra, như được thể hiện ở đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) trong Fig.2, đỉnh thu nhiệt là 169,9°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ ppm 1,72-2,12 (4H, m), 2,47-2,78 (3H, m), 3,43-3,90

(18H, m), 3,80 (3H, s), 6,07-6,16 (1H, m), 6,33-6,39 (1H, m), 6,44 (1H, brs), 6,69-6,78 (1H, m), 6,86-7,02 (2H, m), 7,19-7,31 (2H, m)

Ngoài ra, phân tích nguyên tố cho kết quả như dưới đây và xác nhận monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit.

Trị số tính toán: C₂₇H₃₈N₆O₅: C, 61,58; H, 7,27; N, 15,96, trị số đo thực tế: C, 61,57; H, 7,30; N, 15,86.

Ngoài ra, Fig.3 cho thấy phổ hấp thụ hồng ngoại, và Fig.4 cho thấy vùng đầu tay của chúng. Dải hấp thụ đặc trưng được phát hiện ra là ở 1645 cm⁻¹, 1237 cm⁻¹, 1021 cm⁻¹, 935 cm⁻¹, và 742 cm⁻¹.

Ví dụ 2

Tổng hợp tinh thể II của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit

Butyl axetat (100 ml) được bổ sung vào tinh thể I của hợp chất (1) (10,0 g). Sau đó, hỗn hợp được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong bốn giờ bằng cách sử dụng bể dầu đặt ở 135°C, và sau đó để nguội. Dung dịch được lọc và các tinh thể thu được được làm khô bằng cách đun nóng trong điều kiện áp suất giảm, bằng cách đó thu được tinh thể II của hợp chất (1) dưới dạng bột màu trắng.

Khối lượng của tinh thể thu được: 8,97g, Năng suất: 89,7%.

Như được thể hiện ở phổ nhiễu xạ bột tia X trong Fig.5, 2θ của các đỉnh chính là 5,1°, 10,2°, 15,3°, 15,6°, 18,0°, 19,0°, 19,3°, 20,4°, 23,8°, và 24,7°. Ngoài ra, như được thể hiện ở đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) trong Fig.6, đỉnh thu nhiệt là 189,7°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ ppm 1,72-2,12 4H, m), 2,47-2,78 (3H, m), 3,43-3,90 (18H, m), 3,80 (3H, s), 6,07-6,16 (1H, m), 6,33-6,39 (1H, m), 6,44 (1H, brs), 6,69-6,78 (1H, m), 6,86-7,02 (2H, m), 7,19-7,31 (2H, m)

Ngoài ra, phân tích nguyên tố cho kết quả như dưới đây và xác nhận 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit.

Trị số tính toán: $C_{27}H_{36}N_6O_4$: C, 63,76; H, 7,13; N, 16,52.

Trị số đo thực tế: C, 63,69; H, 7,18; N, 16,42.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm độ ổn định rắn (40°C , trong điều kiện che sáng)

Sử dụng tinh thể I thu được ở các ví dụ này, độ ổn định rắn sau khi bảo quản ở 40°C trong điều kiện che sáng được đo.

Điều kiện bảo quản: tinh thể I được bảo quản ở 40°C sau khi được đặt vào chai che sáng được đậy bằng nắp.

Thời điểm đo: sau 1 tháng, sau 3 tháng, sau 6 tháng

Lượng chất tương tự trong dung dịch mẫu được đo bằng phép phân tích HPLC. Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị (thiết bị: 2130-2450, HITACHI).

Cột: Mightysil RP-18 GP 150-4,6 ($5\ \mu\text{m}$)

Phát hiện UV: 220 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ chảy qua cột: 1,0 ml/phút

Pha động: A: axetonitril, B: 10 mM đệm phosphat

Gradient: Bảng 1

Bảng 1

Thời gian (phút)	A	B
0	20%	80%
2	20%	80%
20	70%	30%
27	70%	30%
28	20%	80%
35	20%	80%

Bảng 2 cho thấy các kết quả đo độ tinh sạch hóa học. Độ tinh sạch hóa học của tinh thể I không thay đổi sau khi bảo quản ở 40°C trong điều kiện che sáng.

Bảng 2

	Độ tinh sạch hóa học (%)
Trị số ban đầu	99,8
Sau 1 tháng	99,8
Sau 3 tháng	99,6
Sau 6 tháng	99,9

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm độ ổn định rắn (trong điều kiện phơi sáng)

Sử dụng các tinh thể I và II thu được ở phần ví dụ thực hiện sáng chế, độ ổn định rắn sau khi bảo quản trong điều kiện phơi sáng được đo.

Điều kiện bảo quản: tinh thể I được bảo quản ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện phơi sáng sau khi được đặt vào đĩa thủy tinh trong suốt được đậy bằng nắp.

Thời điểm đo: sau khi chiếu xạ ở cường độ 3500000 lux ▪ giờ (chiếu xạ ở cường độ 2000 lux × 1750 giờ)

Vật chứa để bảo quản: đĩa thủy tinh trong suốt

Nhiều xạ bột tia X khi thử nghiệm tính ổn định bảo quản được đo sau khi lượng thích hợp chất thử nghiệm được nghiền nhẹ nhàng nếu cần bằng cách sử dụng cối mã não trong các điều kiện thử nghiệm dưới đây.

Thiết bị: MiniFlex II, Rigaku Corporation

Đích: Cu

Công suất ra tia X: 15 mA, 30 kV

Phạm vi quét: 3,0 đến 40,0°

Kích cỡ bước: 0,010°

Tốc độ quét: 2,00°C/phút.

Khe trệch: 1,25°

khe phân tán: mở

khe nhận: mở

Việc vận hành thiết bị, bao gồm xử lý dữ liệu, được tiến hành theo phương pháp và quy trình cụ thể đối với mỗi thiết bị.

Các trị số thu được từ các phổ khác nhau có thể khác nhau ở một mức độ nào đó tùy thuộc vào hướng lớn lên của tinh thể, kích thước các hạt, điều kiện của phép đo, và tương tự. Do đó, các trị số không được giải thích một cách hoàn toàn.

Các kết quả của phép phân tích tinh thể bột tia X của các tinh thể I và II phát hiện ra là dạng tinh thể của tinh thể I không thay đổi (các Fig.7 và 8), ngược lại dạng tinh thể của tinh thể II thay đổi (các Fig.9 và 10). Do đó phát hiện ra là tinh thể I có tính ổn định bảo quản lý tưởng.

Ví dụ thử nghiệm 3

Phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS)

Đặc tính hút ẩm của các tinh thể I và II thu được ở các ví dụ này được xác nhận bằng cách phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS).

Số liệu về hấp phụ và giải hấp được thu gom ở khoảng cách độ ẩm tương đối 5% RH trong phạm vi độ ẩm tương đối (RH) là 5% đến 95%. Trước khi đo, các mẫu được đun nóng trong điều kiện làm sạch bằng nitơ đến 25°C ở 1°C/phút, sau đó làm khô lên tới 6 giờ cho đến khi trọng lượng thay đổi trong 5 phút trở nên nhỏ hơn 0,0100%. Tiến hành đo ở trạng thái cân bằng lên tới 2 giờ cho đến khi trọng lượng thay đổi trong 5 phút trở nên nhỏ hơn 0,0100%.

Các Fig.11 và 12 cho thấy các kết quả của phân tích hệ hấp thụ hơi động (DVS) đối với các tinh thể I và II.

Không có sự thay đổi về trọng lượng do thay đổi độ ẩm ở tinh thể I; ngược lại, thay đổi lớn về trọng lượng do thay đổi về độ ẩm quan sát được ở tinh thể II. Ngoài ra, đối với cả hai các tinh thể I và II, các kết quả phép phân tích tinh thể bột tia X không thay đổi trước khi và sau khi hấp phụ và giải hấp hơi ẩm.

Do đó phát hiện ra rằng tinh thể I ít bị ảnh hưởng của độ ẩm, so với tinh thể II.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit dạng tinh thể có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trong đó độ tinh sạch hóa học của hợp chất (1) trong tinh thể là 99% hoặc lớn hơn, đo được bằng HPLC.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó tinh thể này có ít nhất 5 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó tinh thể này có đỉnh thu nhiệt ở $170^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2 khi phân tích nhiệt quét vi sai.
6. Monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamit dạng tinh thể được sản xuất bởi phương pháp sử dụng dung môi hỗn hợp của etanol và nước khi kết tinh, trong đó tinh thể có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, và độ tinh sạch hóa học của hợp chất (1) trong tinh thể là 99% hoặc lớn hơn, đo được bằng HPLC.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó tinh thể này có ít nhất 5 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $17,2^\circ$, $19,8^\circ$, $21,5^\circ$, $21,8^\circ$, $22,5^\circ$, $25,8^\circ$, và $27,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc 7, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 6 đến 8, trong đó tinh thể này có

đỉnh thu nhiệt ở $170^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 6 đến 9, trong đó tinh thể này khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 10.

12. Phương pháp sản xuất monohydrat của 4-((1-methylpyrrol-2-yl)-carbonyl)-N-(4-(4-morpholin-1-yl-carbonylpiperidin-1-yl)-phenyl)-1-piperazincarboxamid dạng tinh thể, trong đó phương pháp này sử dụng dung môi hỗn hợp của etanol và nước khi kết tinh, trong đó tinh thể có ít nhất 2 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^{\circ}$) được chọn từ $12,8^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $19,8^{\circ}$, $21,5^{\circ}$, $21,8^{\circ}$, $22,5^{\circ}$, $25,8^{\circ}$, và $27,5^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, và độ tinh sạch hóa học của hợp chất (1) trong tinh thể là 99% hoặc lớn hơn, đo được bằng HPLC.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể có ít nhất 5 đỉnh của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^{\circ}$) được chọn từ $12,8^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $19,8^{\circ}$, $21,5^{\circ}$, $21,8^{\circ}$, $22,5^{\circ}$, $25,8^{\circ}$, và $27,5^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

14. Phương pháp theo điểm 12 hoặc 13, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể khác biệt ở chỗ phổ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ở Fig.1.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 12 đến 14, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể có đỉnh thu nhiệt ở $170^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ khi phân tích nhiệt quét vi sai.

16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 12 đến 15, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tinh thể khác biệt ở chỗ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) thể hiện ở Fig.2 khi phân tích nhiệt quét vi sai.

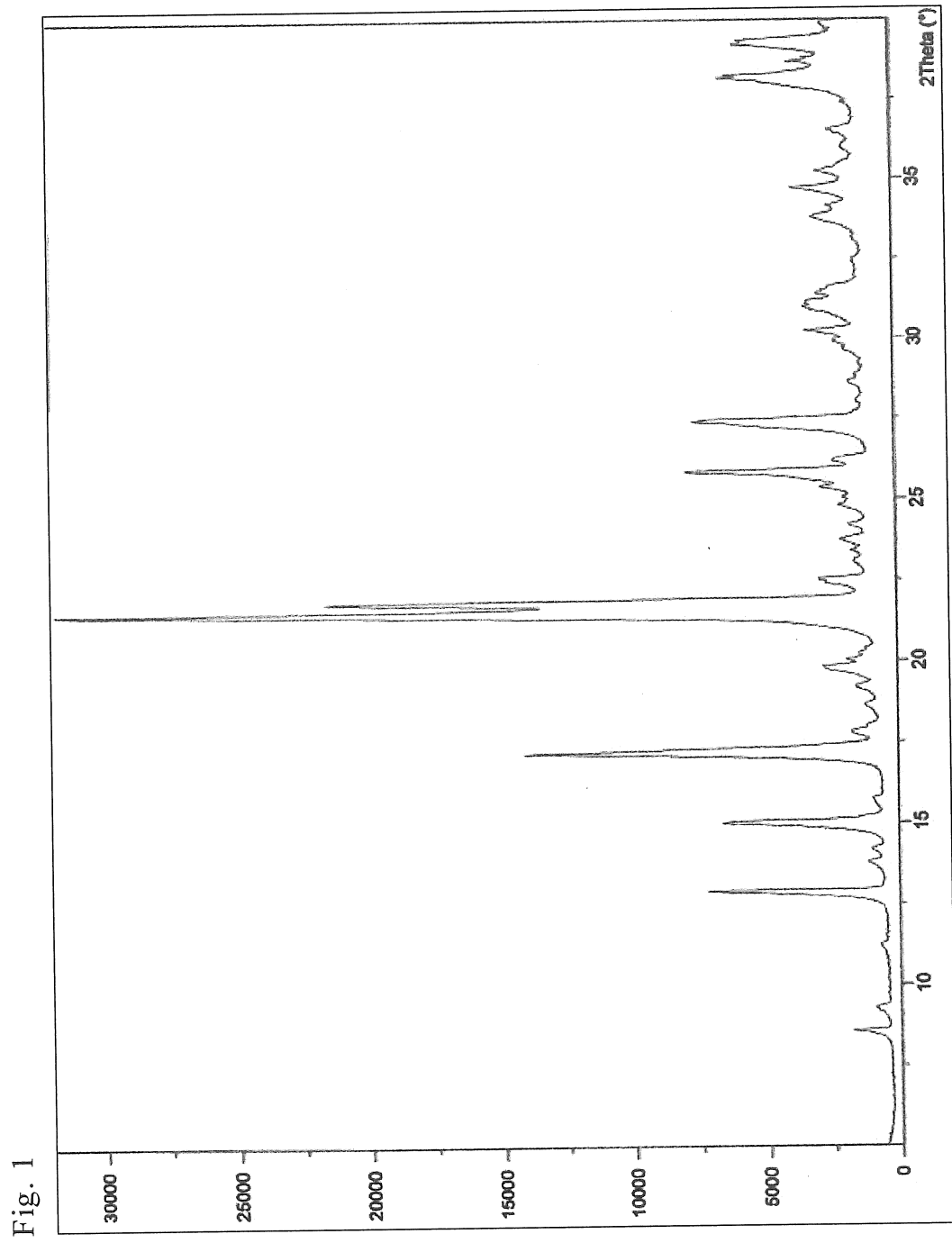


Fig. 2

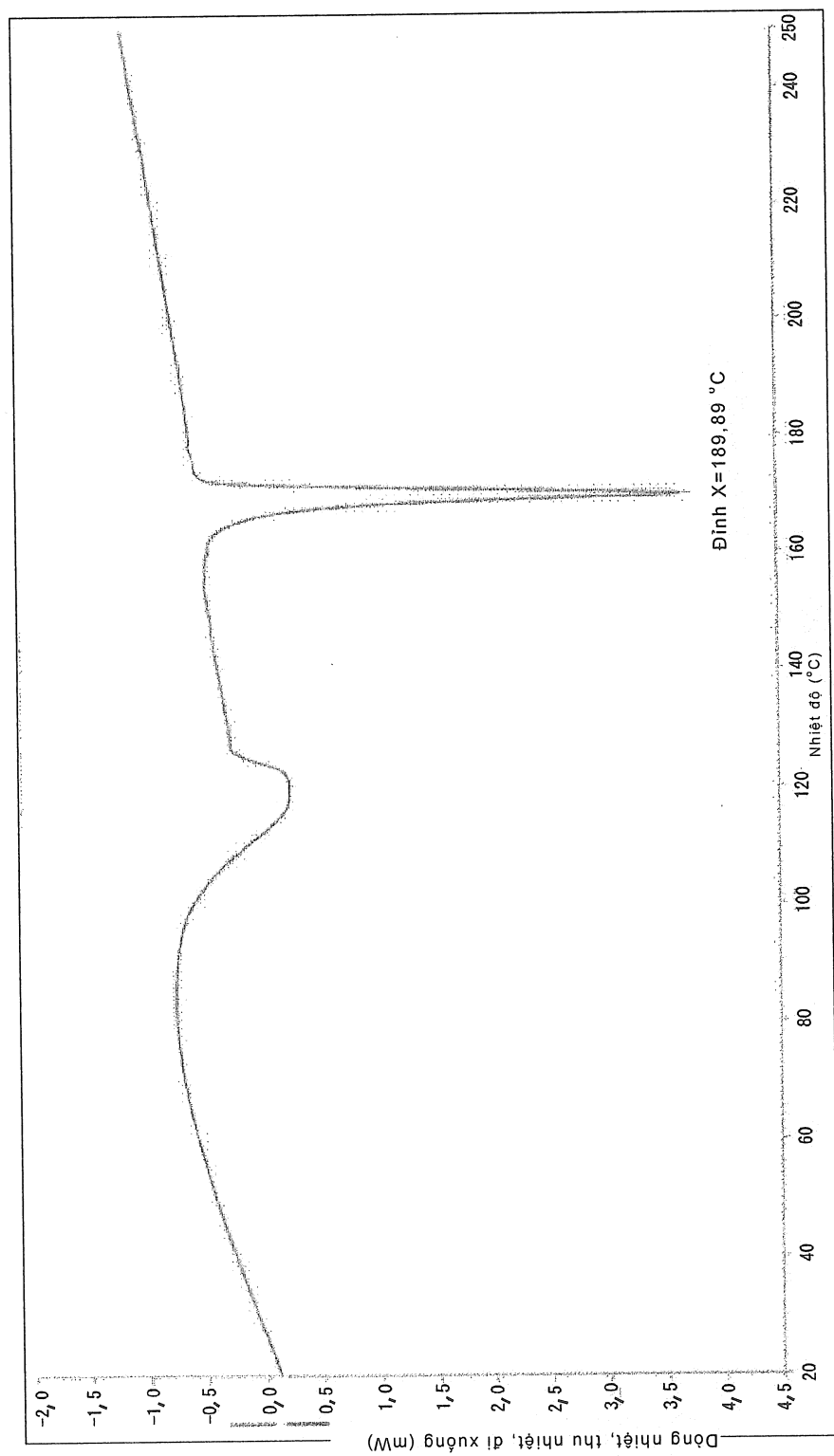
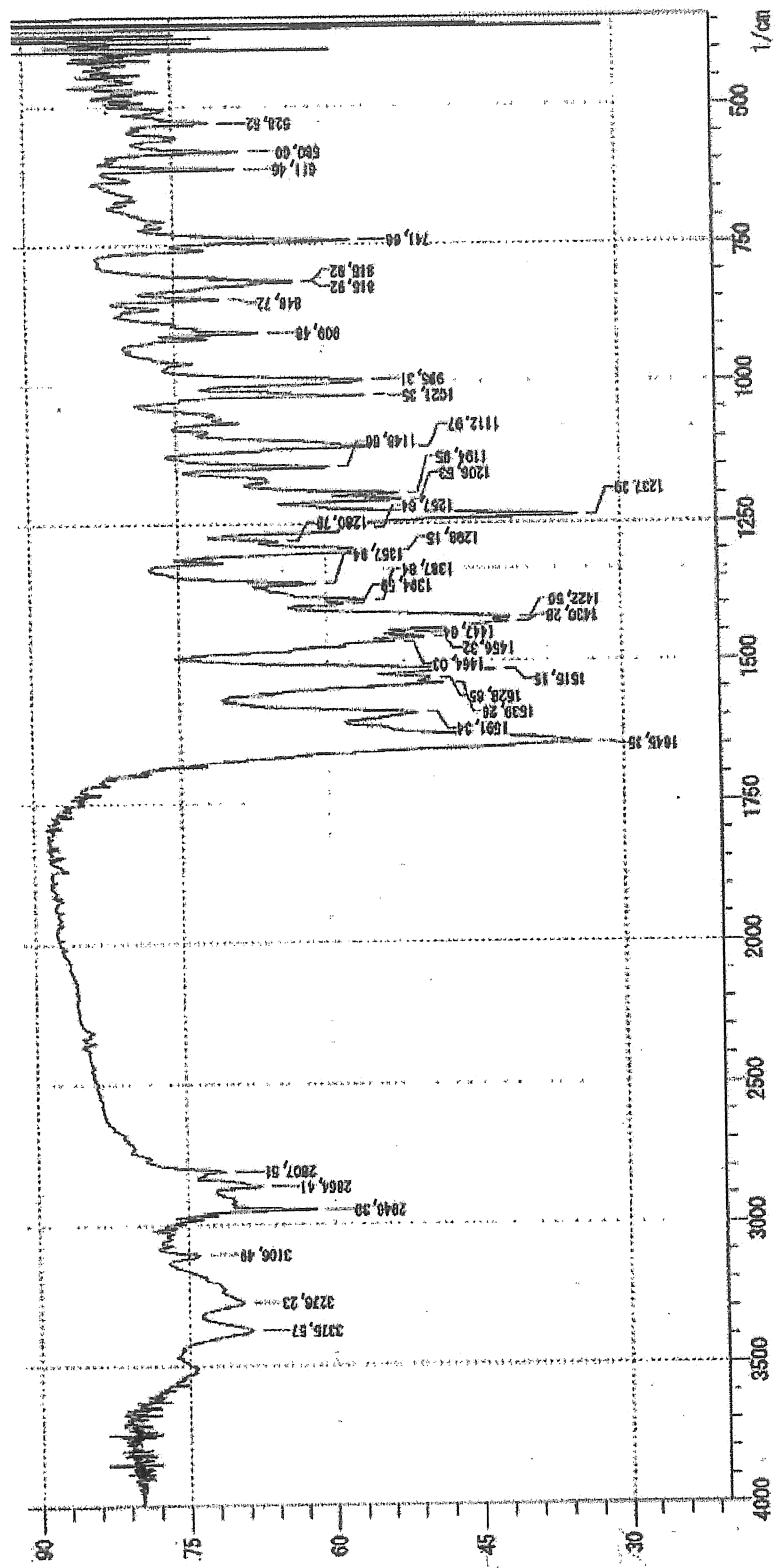


Fig. 3



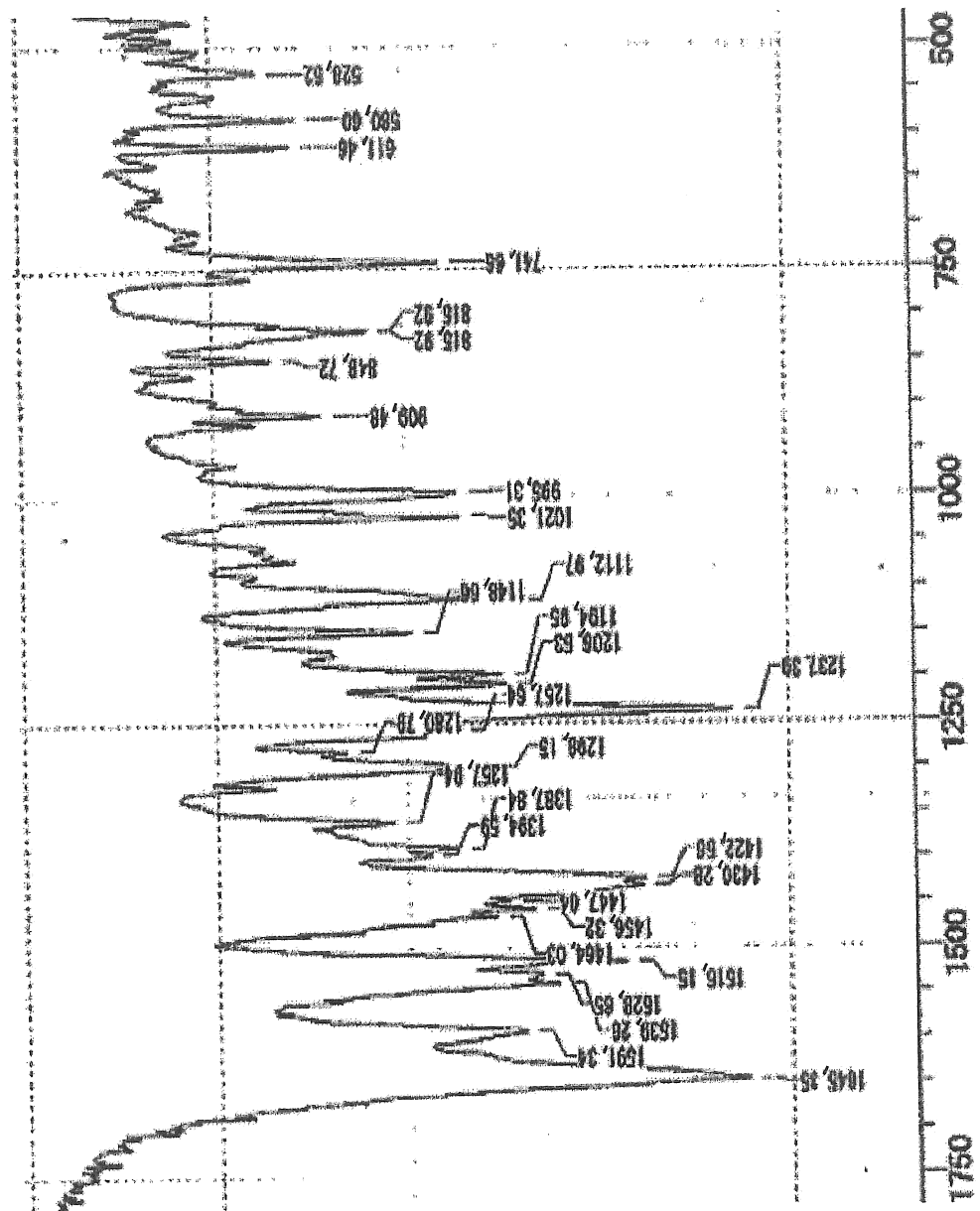


Fig. 4

Fig. 5

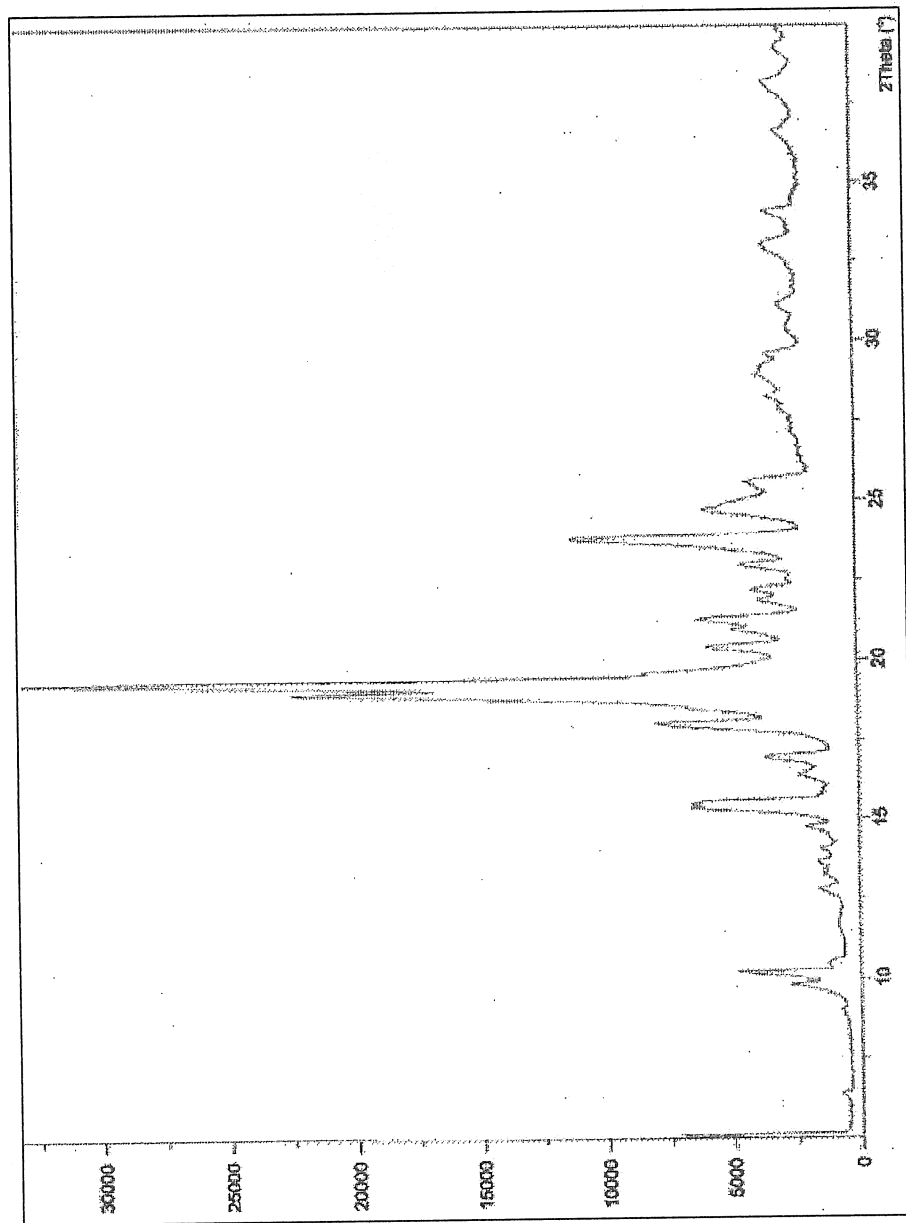


Fig. 6

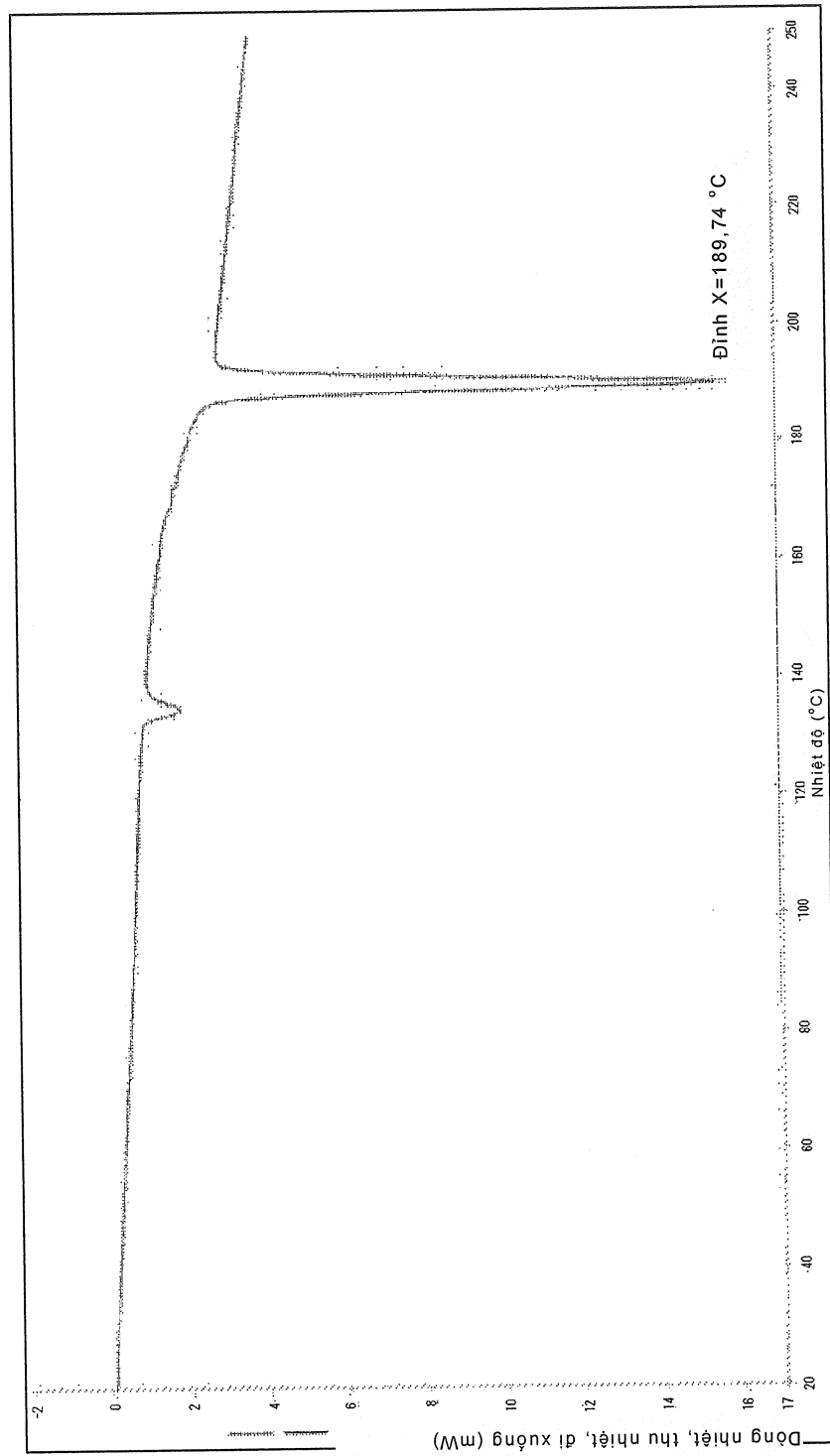


Fig. 7

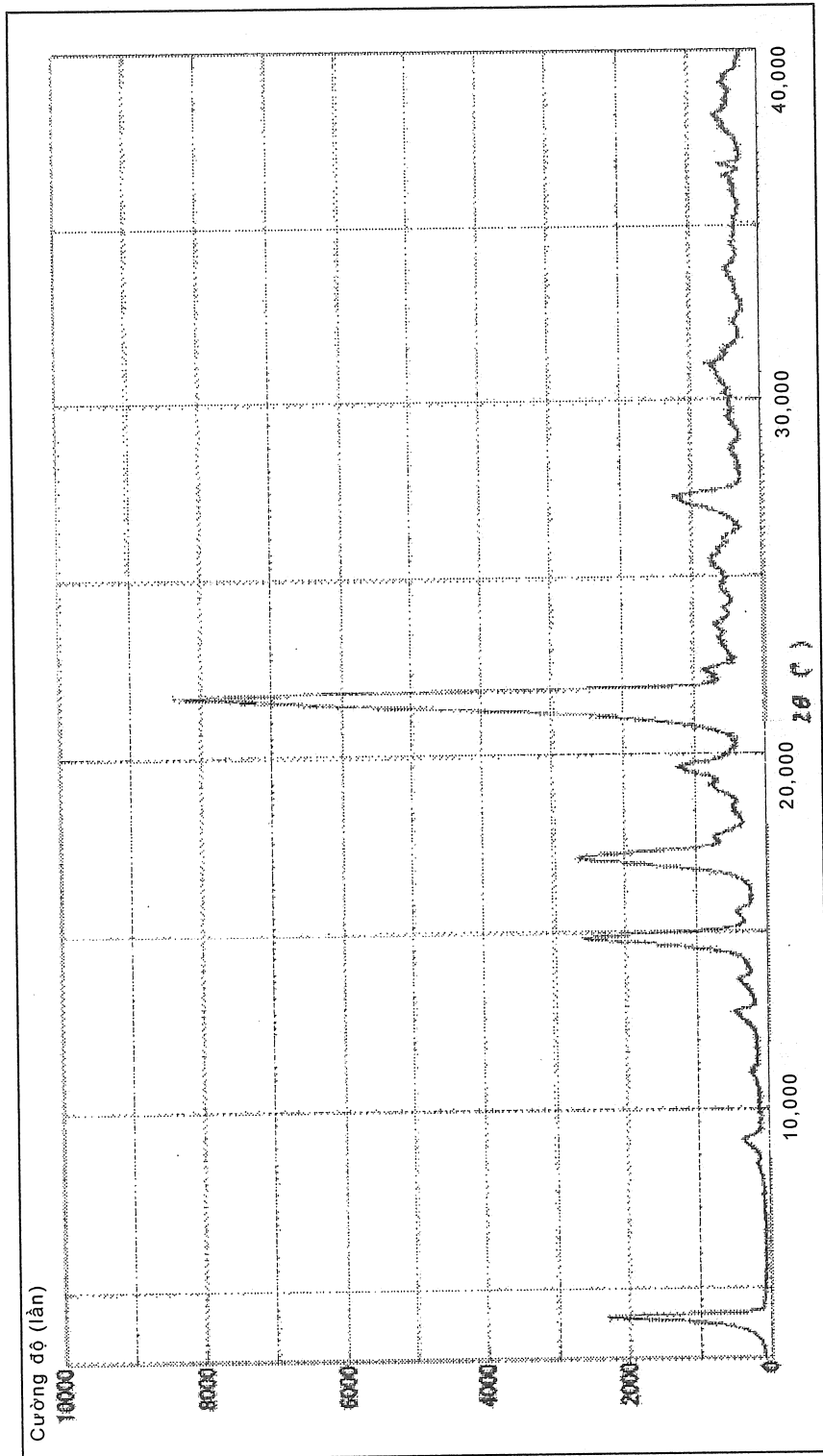


Fig. 8

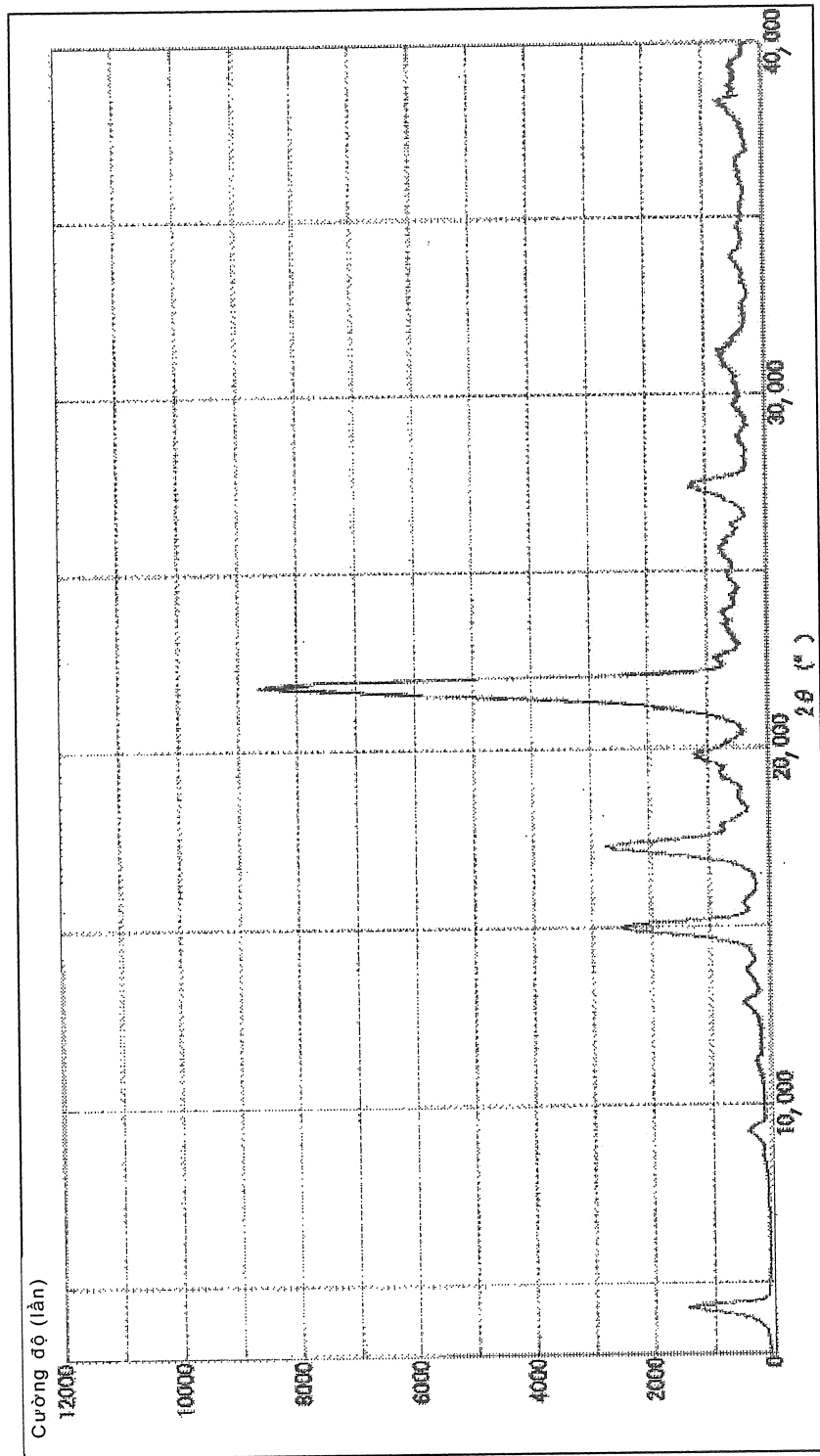


Fig. 9

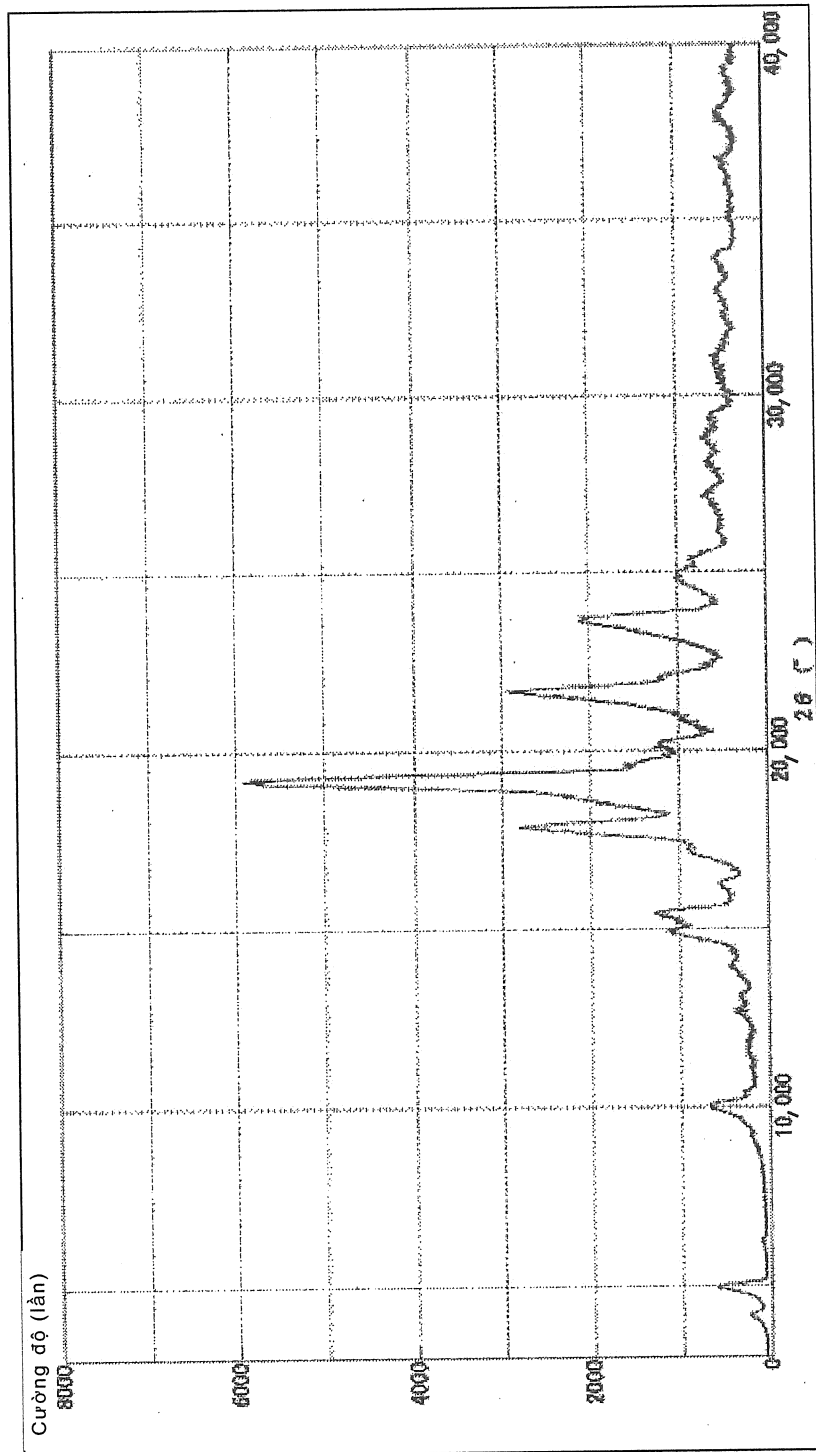


Fig. 10

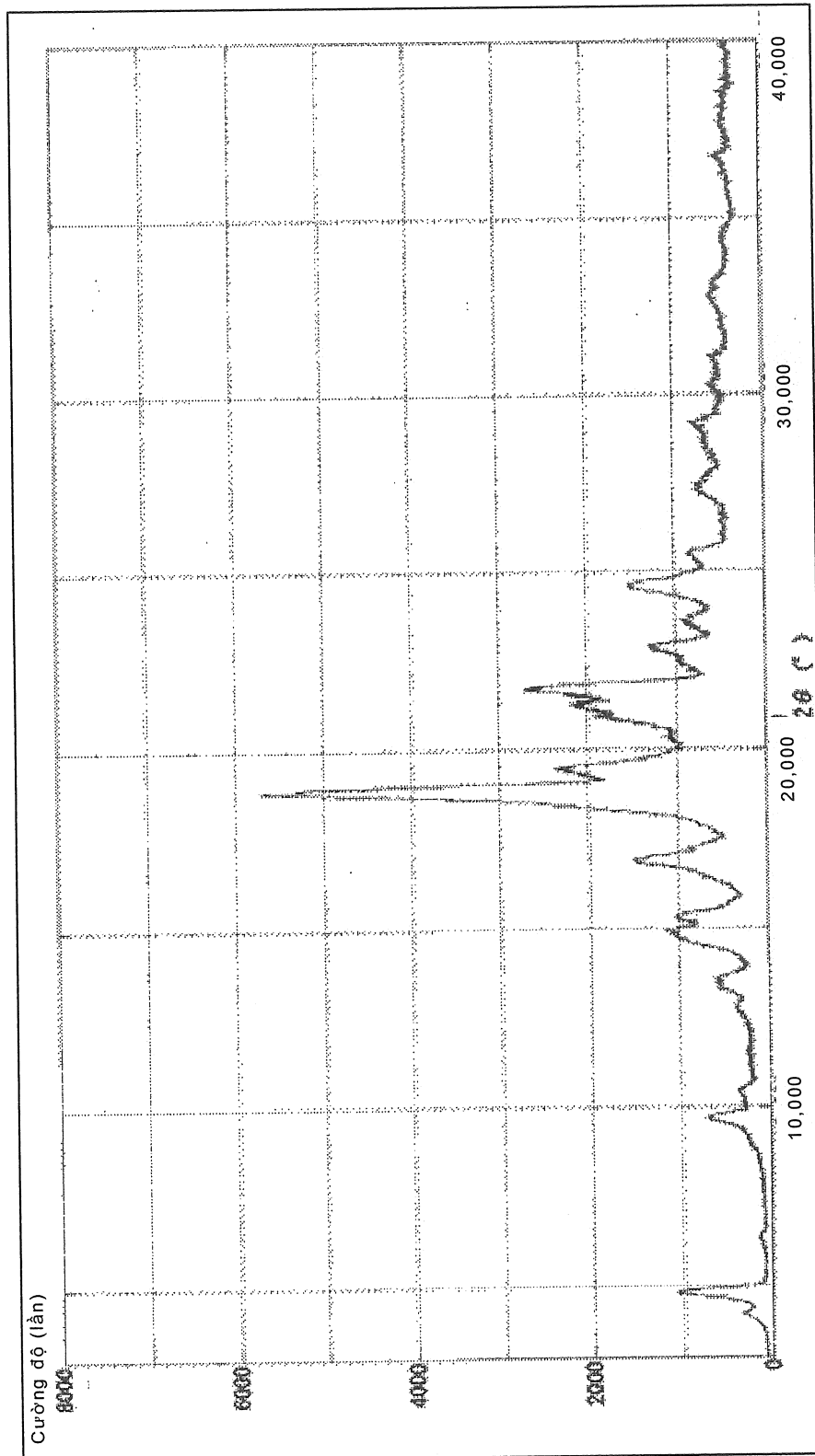


Fig. 11

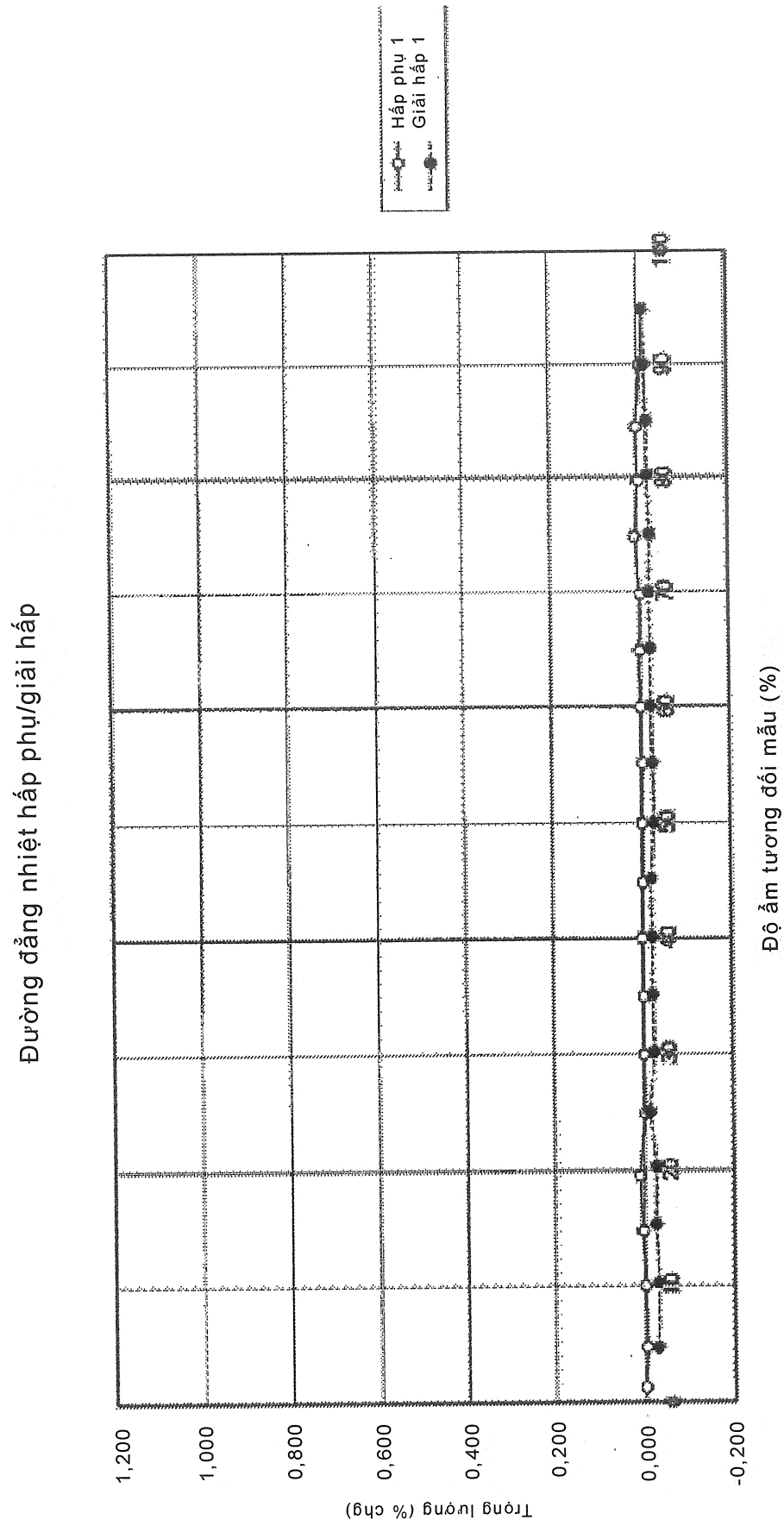


Fig. 12

