



(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)



1-0037832

(51)⁷ C07D 403/14; A61K 31/404; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2019-01398

(22) 29/09/2017

(86) PCT/CN2017/104506 29/09/2017

(87) WO2018/059556 05/04/2018

(30) 201610866253.6 29/09/2016 CN

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/09/2019 378A

(73) EQUINOX SCIENCES, LLC. (US)

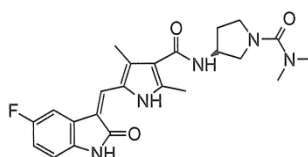
2711 Centerville Road, Suite400 Wilmington, Delaware 19808, United States of America

(72) LIANG, Congxin (CN); XIE, Lihua (CN).

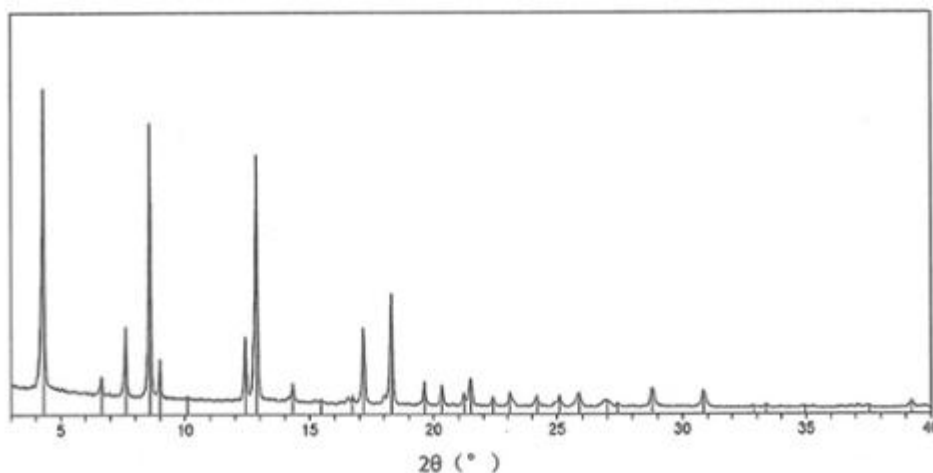
(74) Công ty TNHH ASL LAW (ASL LAW CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ KINAZA DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I dạng tinh thể và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất theo công thức I theo sáng chế như được thể hiện trong Công thức I, trong đó dạng tinh thể có thể là dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3, dạng tinh thể 5, dạng tinh thể 6 hoặc dạng tinh thể 7. Tất cả hợp chất có công thức I dạng tinh thể theo sáng chế có độ ổn định tinh thể tốt và ổn định hóa học và giảm độ tinh khiết của thành phần chính của chúng dưới 2%. Phương pháp điều chế theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra dạng tinh thể khác nhau của hợp chất theo công thức I với độ tinh khiết cao, và phù hợp cho sản xuất quy mô lớn.



Công thức I



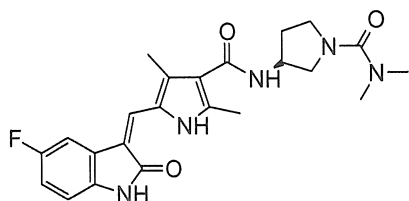
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này thuộc phạm vi lĩnh vực dạng dược phẩm tinh thể, đặc biệt là các hợp chất ức chế kinaza có dạng tinh thể, dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sunitinib là chất ức chế kinaza đa hình có tác dụng đáng kể đối với bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) và khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST). Tuy nhiên, việc áp dụng sunitinib còn nhiều hạn chế do tác dụng phụ của nó. Trong số đó, các tác dụng phổ biến và quan trọng nhất trong thực tế lâm sàng bao gồm việc giảm bạch cầu và độc tính gây mệt, điều này làm hạn chế đáng kể việc sử dụng sunitinib như một tác nhân đơn lẻ hoặc là kết hợp với các liệu pháp khác. Ví dụ, kết quả thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn I về thành phần của sunitinib và everolimus trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận di căn cho thấy, do việc dung nạp kém trong việc truyền hàng ngày, everolimus cần được truyền hàng tuần (Hội nghị chuyên đề về ung thư bộ phận sinh dục năm 2011, tóm tắt số 311). Hơn nữa, khi điều trị bằng sunitinib trong 4 tuần và 2 tuần nghỉ, sau đó là sử dụng everolimus trong 5 tuần và 1 tuần nghỉ được áp dụng, mặc dù việc dung nạp đã được cải thiện, hiệu quả chữa bệnh không thể đạt được mục tiêu mong muốn (Hội nghị chuyên đề về ung thư bộ phận sinh dục 2014, tóm tắt số 438).

Công bố đơn số WO2008033562A2 và Sáng chế Trung Quốc số CN101553482A cho thấy nhóm các dẫn xuất sunitinib thu được bằng cách thay thế chuỗi bên diethylaminoetin của sunitinib bằng chuỗi bên tuần hoàn, như 5-[5-floro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-(3Z)-ylidenemetyl]-2,4-dimetyl-1H-pyrrol-3-axit cacboxylic ((S)-1-dimetylcacbamoyl-pyrrolidin-3-yl)-amit như trong công thức I (trọng lượng phân tử là 439,48, công thức phân tử là $C_{23}H_{26}F_5O_3$) có thể làm giảm hoạt động ức chế của AMPK, do đó làm giảm tác dụng phụ của sunitinib, chẳng hạn như độc tính gây mệt.



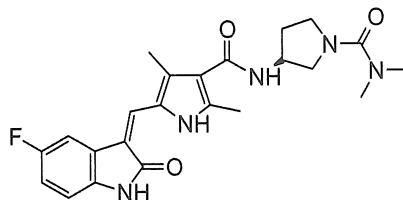
I

Trong hợp chất trên, chuỗi bên diethyl amino etyl cơ bản trong kết cấu sunitinib đã được thay thế bằng một nhóm trung tính dimetylcacbamoyl-pyrrolidin-3-yl. Chuỗi bên cơ bản giúp ích cho khả năng hòa tan của sunitinib, nhưng nó cũng dẫn đến sự

tích lũy dư thừa của thuốc trong các mô của con người, do đó làm tăng độc tính của nó. Mặc dù việc thay thế chuỗi cơ bản bên bằng nhóm trung tính có thể làm giảm sự tích tụ thuốc trong các mô để giảm độc tính của nó, nhưng nó sẽ làm giảm đáng kể khả năng hòa tan trong nước của thuốc, điều này đã trở thành một thách thức phải đối mặt trong việc phát triển thuốc. Hơn nữa, các phương pháp điều chế hiện tại vẫn không thể đáp ứng nhu cầu sản xuất quy mô lớn. Do đó, nhu cầu cấp thiết là phát triển các dạng hợp chất và các chế phẩm có độ hòa tan tốt, ổn định, sinh khả dụng hoặc chuyển hóa thuốc và các phương pháp điều chế phù hợp cho sản xuất quy mô lớn, để đạt được hiệu quả dược phẩm tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để cải thiện các vấn đề đã nêu trong tình trạng kỹ thuật, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất có công thức I:



I

trong đó, dạng tinh thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm các tinh thể dạng 1, tinh thể dạng 2, tinh thể dạng 3, tinh thể dạng 5, tinh thể dạng 6, tinh thể dạng 7 hoặc hỗn hợp của bất kỳ hai hay nhiều dạng trên;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3 \pm 0,2^\circ$, $8,6 \pm 0,2^\circ$ và $12,9 \pm 0,2^\circ$;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 2 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $8,8 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$ và $26,7 \pm 0,2^\circ$;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 3 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $7,8 \pm 0,2^\circ$;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 5 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $8,7 \pm 0,2^\circ$, $17,0 \pm 0,2^\circ$ và $17,4 \pm 0,2^\circ$;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 6 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $7,9 \pm 0,2^\circ$, $9,0 \pm 0,2^\circ$ và $17,7 \pm 0,2^\circ$;

mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 7 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $9,5 \pm 0,2^\circ$, $10,6 \pm 0,2^\circ$ và $16,0 \pm 0,2^\circ$;

trong đó các mẫu nhiễu xạ bột tia X đều được đo bằng phổ K α của Đồng đích.

Tốt hơn là, đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng

ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$ và $18,3\pm0,2^\circ$.

Tốt hơn là, mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$ và $18,3\pm0,2^\circ$.

Tốt hơn là, mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$ và $18,3\pm0,2^\circ$.

Tốt hơn nữa, mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$ và $18,3\pm0,2^\circ$.

Coi là ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ được chọn từ các góc sau: $4,3\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $16,7\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $21,2\pm0,2^\circ$, $21,5\pm0,2^\circ$, $22,4\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,2\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$, $25,9\pm0,2^\circ$, $27,0\pm0,2^\circ$, $27,4\pm0,2^\circ$, $28,8\pm0,2^\circ$, $30,8\pm0,2^\circ$, $33,4\pm0,2^\circ$, $39,2\pm0,2^\circ$.

Coi là ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ được chọn từ các góc sau: $4,3\pm0,2^\circ$, $6,7\pm0,2^\circ$, $7,6\pm0,2^\circ$, $8,6\pm0,2^\circ$, $9,0\pm0,2^\circ$, $10,1\pm0,2^\circ$, $12,4\pm0,2^\circ$, $12,9\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,5\pm0,2^\circ$, $16,7\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $18,3\pm0,2^\circ$, $19,6\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $21,2\pm0,2^\circ$, $21,5\pm0,2^\circ$, $22,4\pm0,2^\circ$, $23,1\pm0,2^\circ$, $24,2\pm0,2^\circ$, $25,1\pm0,2^\circ$, $25,9\pm0,2^\circ$, $27,0\pm0,2^\circ$, $27,4\pm0,2^\circ$, $28,8\pm0,2^\circ$, $30,8\pm0,2^\circ$, $32,9\pm0,2^\circ$, $33,4\pm0,2^\circ$, $35,0\pm0,2^\circ$, $37,5\pm0,2^\circ$, $39,2\pm0,2^\circ$.

Tốt hơn là, các dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X tinh thể dạng 1 được trình bày trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1

STT	2θ ($^\circ$)	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,3	20,4593	100
2	6,7	13,2673	5,9
3	7,6	11,5948	22,9
4	8,6	10,2964	91,2
5	9,0	9,8192	12,6
6	10,1	8,7556	0,8
7	12,4	7,1183	20,9
8	12,9	6,8769	81,7
9	14,3	6,179	6
10	15,5	5,7282	1,1
11	16,7	5,3001	1,7
12	17,2	5,162	25

13	18,3	4,8441	36,6
14	19,6	4,5211	7,7
15	20,3	4,362	6,7
16	21,2	4,1794	4,3
17	21,5	4,1296	9
18	22,4	3,9651	2,9
19	23,1	3,8462	4,6
20	24,2	3,6749	3,4
21	25,1	3,5448	3,7
22	25,9	3,4398	4,7
23	27,0	3,2994	2,3
24	27,4	3,2523	1,2
25	28,8	3,0992	6,4
26	30,8	2,8983	5,6
27	32,9	2,7229	0,6
28	33,4	2,6818	1,2
29	35,0	2,5643	0,6
30	37,5	2,3947	0,8
31	39,2	2,2949	2,6

Không giới hạn, ví dụ điển hình của tinh thể dạng 1 có mẫu nhiễu xạ bột tia X đáng kể như trong hình 1,

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của dạng tinh thể 1 được thể hiện trong hình 2, trong đó dạng tinh thể 1 là một tinh thể dạng que mảnh.

Độ hòa tan của tinh thể dạng 1 trong dung môi thường ở 25°C như sau: độ hòa tan trong metanol là 5~12,5mg/mL; độ hòa tan trong etanol là 1~2,5mg/mL; độ hòa tan trong nước là thấp hơn 1mg/mL; độ hòa tan trong axeton là 1~2,5mg/mL; độ hòa tan trong etyl axetat là thấp hơn 1mg/mL; độ hòa tan trong metyl tert-butyl là thấp hơn 1mg/mL; độ hòa tan trong tetrahydrofuran là 1~2,5mg/mL; độ hòa tan trong axetonitrin là thấp hơn 1mg/mL; độ hòa tan trong toluen là thấp hơn 1mg/mL; độ hòa tan trong n-Heptan là thấp hơn 1mg/mL.

Hơn nữa, tinh thể dạng 1 có mẫu phân tích nhiệt lượng (TGA) đáng kể như trong hình 3, trong đó, tinh thể dạng 1 giảm 2,6% trọng lượng trước 170°C, đó là chất khan với nhiệt độ phân hủy khoảng 320°C,

Hơn nữa, tinh thể dạng 1 có kiểu đo nhiệt lượng quét vi sai khác (DSC) về cơ bản như thể hiện trong hình 4, trong đó, tinh thể dạng 1 có đỉnh tỏa nhiệt ở 150~170°C, xác nhận là một đỉnh tỏa nhiệt của biến đổi tinh thể, tinh thể dạng 1 sẽ biến thành tinh thể dạng 3, và nhiệt độ nóng chảy của tinh thể dạng 1 là 260°C,

Hơn nữa, tinh thể dạng 1 có kiểu hấp thụ hơi động (DVS) đáng kể như thể hiện trong hình 5, trong đó, sự thay đổi trọng lượng của tinh thể dạng 1 trong phạm vi từ 0% RH đến 80% RH là khoảng 2,8%.

Tốt hơn là, mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 2 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$ và $26,7\pm 0,2^\circ$,

Tốt hơn nữa, mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 2 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $5,1\pm 0,2^\circ$, $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,6\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $18,8\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,2\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$ và $26,7\pm 0,2^\circ$,

Coi là ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 2 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ được chọn từ các đỉnh sau: $5,1\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $8,4\pm 0,2^\circ$, $8,8\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $11,6\pm 0,2^\circ$, $14,6\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,1\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $17,3\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $18,8\pm 0,2^\circ$, $19,0\pm 0,2^\circ$, $19,4\pm 0,2^\circ$, $19,9\pm 0,2^\circ$, $20,5\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $22,1\pm 0,2^\circ$, $23,2\pm 0,2^\circ$, $23,8\pm 0,2^\circ$, $24,7\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $26,7\pm 0,2^\circ$, $27,5\pm 0,2^\circ$, $28,7\pm 0,2^\circ$, $29,7\pm 0,2^\circ$, $30,3\pm 0,2^\circ$, $31,6\pm 0,2^\circ$, $32,5\pm 0,2^\circ$, $33,1\pm 0,2^\circ$, $36,8\pm 0,2^\circ$ và $38,9\pm 0,2^\circ$,

Tốt hơn là, dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 2 được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây:

Bảng 2

STT	$2\theta (^\circ)$	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	5,1	17,4405	17,6
2	7,8	11,2919	4,3
3	8,4	10,4787	7,7
4	8,8	10,0847	100
5	10,1	8,7346	67
6	11,6	7,6512	18,2
7	14,6	6,0471	12,1
8	15,2	5,8318	16,3
9	15,5	5,6971	8,5
10	16,1	5,5136	6,1
11	16,5	5,381	51,5
12	17,3	5,1331	11,9
13	17,7	5,017	59,6
14	18,8	4,7262	28,6
15	19,0	4,6559	7,2
16	19,4	4,561	2,9

17	19,9	4,4572	67,7
18	20,5	4,3371	34,3
19	21,7	4,0921	19,1
20	22,1	4,0156	4,4
21	23,2	3,8338	11,4
22	23,8	3,7355	90
23	24,7	3,602	4,8
24	25,9	3,4316	3,5
25	26,7	3,3329	71,2
26	27,5	3,2427	3
27	28,7	3,1113	6,4
28	29,7	3,003	2,6
29	30,3	2,9506	4,3
30	31,6	2,832	2,5
31	32,5	2,7538	3,8
32	33,1	2,7054	3,3
33	36,8	2,4426	2,9
34	38,9	2,3154	2,1

Không giới hạn, ví dụ điển hình của tinh thể dạng 2 có mẫu nhiễu xạ bột tia X đáng kể như được thể hiện trong hình 7.

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của tinh thể dạng 2 được thể hiện trong hình 8. Trong đó, tinh thể dạng 2 là tinh thể kim mịn.

Hơn nữa, tinh thể dạng 2 có mẫu phân tích bằng phương pháp đo nhiệt (TGA) đáng kể được thể hiện trong hình 9. Trong đó, tinh thể dạng 2 giảm khoảng 0,3% trọng lượng trước 200°C, là chất khan với nhiệt độ phân hủy khoảng 320°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 2 có đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đáng kể như trong hình 10, trong đó, nhiệt độ nóng chảy của dạng tinh thể khoảng 258°C,

Hơn nữa, tinh thể dạng 2 có kiểu hấp thu hơi động (DVS) đáng kể như trong hình 11, trong đó, sự thay đổi trọng lượng của tinh thể dạng 2 trong khoảng 0% RH đến 80% RH là khoảng 0,05%.

Tốt hơn là, tinh thể dạng 3 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,3\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, và $16,0\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Tốt hơn nữa, tinh thể dạng 3 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $3,9\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,3\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, và $27,2\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Coi là ví dụ, góc nhiễu xạ 2θ của tinh thể dạng 3 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X

được thể hiện trong Bảng 3.

Tốt hơn là, dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 3 được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây:

Bảng 3

STT	$2\theta (^{\circ})$	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	3,9	22,4054	14,8
2	7,8	11,2691	100
3	9,3	9,4587	8,5
4	10,5	8,4343	4,9
5	11,0	8,0222	0,5
6	11,7	7,5525	1
7	12,9	6,848	1,2
8	13,7	6,4673	5,2
9	16,0	5,5486	6,2
10	16,8	5,2658	1,6
11	17,7	5,0055	1,1
12	18,2	4,8634	6
13	19,3	4,5898	4,4
14	20,2	4,3831	2,8
15	20,8	4,2668	2,5
16	22,1	4,0183	1,4
17	22,9	3,8801	1,4
18	23,2	3,8238	1,5
19	23,9	3,7229	1,2
20	24,7	3,6034	0,6
21	25,3	3,517	0,6
22	26,3	3,3857	1,6
23	27,2	3,275	5,6
24	27,5	3,2382	3,7
25	28,7	3,1112	1,4
26	30,1	2,9664	0,6
27	31,3	2,8511	0,4
28	32,2	2,7745	0,4
29	32,6	2,7477	0,3
30	33,4	2,6816	0,4
31	33,9	2,6411	0,4

32	35,3	2,5402	1,9
33	38,6	2,3315	0,3
34	39,2	2,2959	0,3

Không giới hạn, ví dụ điển hình về tinh thể dạng 3 có đồ thị quang tuyến X đáng kể được thể hiện trong hình 12.

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của tinh thể dạng 3 được thể hiện trong hình 13. Trong đó, tinh thể dạng 3 có các hạt mịn với sự kết hợp tích tụ một phần.

Hơn nữa, tinh thể dạng 3 có mẫu phân tích nhiệt lượng (TGA) của tinh thể dạng 3 được thể hiện trong hình 14. Trong đó, tinh thể dạng 2 mất khoảng 0,2% trọng lượng trước 200°C, đó là chất khan với nhiệt độ nóng chảy khoảng 320°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 3 có kiểu đo nhiệt lượng quét vi sai khác (DSC) được thể hiện trong hình 15. Trong đó, nhiệt độ tan chảy của tinh thể dạng 3 là khoảng 261°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 3 có kiểu hấp thụ hơi động (DVS) được thể hiện trong hình 16. Trong đó, thay đổi khối lượng của tinh thể dạng 3 trong khoảng RH 60% đến RH 80% là khoảng 0,08%.

Tốt hơn là, tinh thể dạng 5 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là các góc $8,3\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $9,4\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$ và $18,1\pm 0,2^\circ$ ở trong đồ thị quang tuyến X.

Tốt hơn nữa, tinh thể dạng 5 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là các góc $4,1\pm 0,2^\circ$, $8,3\pm 0,2^\circ$, $8,7\pm 0,2^\circ$, $9,4\pm 0,2^\circ$, $10,5\pm 0,2^\circ$, $13,4\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$ và $18,1\pm 0,2^\circ$ ở trong đồ thị quang tuyến X.

Coi là ví dụ, góc nhiễu xạ 2θ của tinh thể dạng 5 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 4.

Tốt hơn là, dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 5 được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây:

Bảng 4

STT	2θ ($^\circ$)	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	3,3	26,5323	7
2	4,1	21,3225	12,9
3	8,3	10,6951	43,5
4	8,7	10,1334	100
5	9,4	9,4158	37,5
6	10,5	8,4483	10,6

7	13,4	6,6111	11,9
8	15,0	5,891	8
9	17,0	5,2106	69,9
10	17,4	5,0803	59,7
11	18,1	4,9074	46,9
12	19,9	4,4581	6,1
13	20,5	4,3203	8,1
14	21,0	4,2203	4,8
15	22,4	3,9719	9,4
16	23,8	3,7382	6,8
17	26,8	3,328	6,3
18	27,2	3,2755	4,4
19	33,0	2,7099	2,8

Không giới hạn, ví dụ điển hình về tinh thể dạng 5 có đồ thị quang tuyến X đáng kể được thể hiện trong hình 17.

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của tinh thể dạng 5 được thể hiện trong hình 18. Trong đó, tinh thể dạng 5 có các hạt mịn với sự kết hợp tích tụ một phần.

Hơn nữa, tinh thể dạng 5 có mẫu phân tích nhiệt lượng (TGA) của tinh thể dạng 5 được thể hiện trong hình 14. Trong đó, tinh thể dạng 5 mất khoảng 1,2% trọng lượng trước 200°C, đó là chất khan với nhiệt độ nóng chảy khoảng 319°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 5 có kiểu đo nhiệt lượng quét vi sai khác (DSC) được thể hiện trong Hình 20. Trong đó, nhiệt độ tan chảy của tinh thể dạng 5 là khoảng 258°C. Đỉnh hấp thụ trước 100°C được tạo ra do loại bỏ dung môi bề mặt.

Hơn nữa, tinh thể dạng 5 có kiểu hấp thụ hơi động (DVS) được thể hiện trong Hình 21. Trong đó, thay đổi khối lượng của tinh thể dạng 5 trong khoảng RH 0% đến RH 80% là khoảng 2,5%.

Tốt hơn là, tinh thể dạng 6 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $7,9\pm 0,2^\circ$, $9,1\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $16,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ và $18,0\pm 0,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Tốt hơn nữa, tinh thể dạng 6 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $3,9\pm 0,2^\circ$, $7,9\pm 0,2^\circ$, $9,1\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $13,2\pm 0,2^\circ$, $16,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ và $18,0\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Coi là ví dụ, góc nhiễu xạ 2θ của tinh thể dạng 6 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây.

Tốt hơn là, dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 6 được thể

hiện trong Bảng 5 dưới đây:

Bảng 5

STT	$2\theta (^{\circ})$	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	3,9	22,3988	22,1
2	7,9	11,2115	100
3	9,1	9,7966	29,5
4	9,6	9,1847	14,4
5	10,6	8,3524	9,9
6	11,8	7,4696	1,2
7	13,2	6,7002	10,5
8	14,8	5,996	3,4
9	16,4	5,4065	11
10	17,7	5,0118	24,5
11	18,0	4,9178	13,6
12	19,8	4,471	7,3
13	20,2	4,3924	2,1
14	21,6	4,1064	1,4
15	22,4	3,9617	3,6
16	23,8	3,7413	2,8
17	26,2	3,4036	1,7
18	26,8	3,3234	3,1
19	27,7	3,2135	2
20	30,8	2,8968	0,9
21	35,0	2,5611	1,3
22	35,9	2,499	1,2

Không giới hạn, ví dụ điển hình về tinh thể dạng 6 có đồ thị quang tuyến X đáng kể được thể hiện trong hình 22.

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của tinh thể dạng 6 được thể hiện trong hình 23. Trong đó, tinh thể dạng 6 có các hạt mịn với sự kết hợp tích tụ một phần.

Hơn nữa, tinh thể dạng 6 có mẫu phân tích nhiệt lượng (TGA) được thể hiện trong hình 24. Trong đó, tinh thể dạng 6 mất khoảng 0,7% trọng lượng trước 200°C, đó là chất khan với nhiệt độ nóng chảy khoảng 320°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 6 có kiểu đo nhiệt lượng quét vi sai khác (DSC) được thể hiện trong hình 25. Trong đó, nhiệt độ tan chảy của tinh thể dạng 3 là khoảng 259°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 6 có kiểu hấp thụ hơi động (DVS) được thể hiện trong hình 26. Trong đó, thay đổi khối lượng của tinh thể dạng 6 trong khoảng RH 0% đến RH 80% là khoảng 0,26%.

Tốt hơn là, tinh thể dạng 7 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $9,5\pm 0,2^\circ$, $10,6\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$ và $25,1\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Tốt hơn nữa, tinh thể dạng 7 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $3,9\pm 0,2^\circ$, $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,3\pm 0,2^\circ$, $13,7\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, và $27,2\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Tốt hơn nữa, tinh thể dạng 3 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,8\pm 0,2^\circ$, $9,5\pm 0,2^\circ$, $10,6\pm 0,2^\circ$, $13,8\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $18,2\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$, $27,8\pm 0,2^\circ$ và $28,9\pm 0,2^\circ$ ở trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Coi là ví dụ, góc nhiễu xạ 2θ của tinh thể dạng 7 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 6.

Tốt hơn là, dữ liệu của mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng 7 được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây:

Bảng 6

STT	2θ ($^\circ$)	Khoảng cách theo sắp xếp (Å)	Cường độ tương đối (%)
1	4,8	18,4678	14,8
2	7,8	11,2961	3,3
3	8,8	10,0852	1,1
4	9,5	9,2814	100
5	10,1	8,7146	3,4
6	10,6	8,3398	27,6
7	13,8	6,4097	20,1
8	14,3	6,1966	20,2
9	16,0	5,5346	41,5
10	17,5	5,0675	1,8
11	18,2	4,8803	19,4
12	18,6	4,7664	3,9
13	19,1	4,6483	1,5
14	19,9	4,4538	0,8
15	21,5	4,1297	3,2
16	21,8	4,0699	1,3
17	22,5	3,9449	0,6

18	23,0	3,857	1,6
19	23,9	3,72	1,8
20	24,5	3,635	2
21	25,1	3,5498	15,5
22	26,8	3,3233	1,1
23	27,1	3,2922	1,8
24	27,8	3,2017	7,3
25	28,9	3,0888	5,3
26	30,5	2,9293	1,1
27	31,2	2,8647	1,1
28	32,1	2,7893	1,2
29	32,4	2,7588	3,2
30	33,1	2,7007	1,5
31	33,6	2,6618	1,6
32	38,2	2,354	0,5
33	38,8	2,3164	0,7

Không giới hạn, ví dụ điển hình về tinh thể dạng 7 có đồ thị quang tuyến X đáng kể được thể hiện trong hình 27.

Hơn nữa, mẫu vi ánh sáng phân cực (PLM) của tinh thể dạng 7 được thể hiện trong hình 28. Trong đó, tinh thể dạng 7 có các hạt mịn với sự kết hợp tích tụ một phần.

Hơn nữa, tinh thể dạng 7 có mẫu phân tích nhiệt lượng (TGA) của tinh thể dạng 3 được thể hiện trong hình 29. Trong đó, tinh thể dạng 7 mất khoảng 0,5% trọng lượng trước 200°C, đó là chất khan với nhiệt độ nóng chảy khoảng 320°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 7 có kiểu đo nhiệt lượng quét vi sai khác (DSC) được thể hiện trong hình 30. Trong đó, nhiệt độ tan chảy của tinh thể dạng 3 là khoảng 259°C.

Hơn nữa, tinh thể dạng 7 có kiểu hấp thụ hơi động (DVS) được thể hiện trong hình 31. Trong đó, thay đổi khối lượng của tinh thể dạng 7 trong khoảng RH 0% đến RH 80% là khoảng 0,27%.

Theo sáng chế, tinh thể dạng 1, tinh thể dạng 2, tinh thể dạng 3, tinh thể dạng 5, tinh thể dạng 6 hoặc tinh thể dạng 7 có độ tinh khiết cao hơn 50%, ví dụ, 80% trở lên, 85% trở lên, 90% trở lên, 95% trở lên, chẳng hạn như 99% trở lên, 99,5% trở lên, hoặc 99,9% trở lên.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế các dạng tinh thể nói trên, bao gồm một hoặc nhiều phương pháp sau:

(1) phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với dung môi để thu được dung dịch trong suốt, sau đó dung môi được làm bay hơi để thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, hỗn hợp metanol và axeton hoặc dung dịch metanol ngâm nước;

phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với metanol để thu được dung dịch trong và dung môi được thêm vào dung dịch trong khi khuấy để kết tủa chất rắn để thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, etyl axetat, methyl tert-butyl ete hoặc axetonitril;

phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với metanol để thu được dung dịch trong suốt, và dung dịch trong suốt được thêm vào dung môi khi khuấy để kết tủa chất rắn để thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm gồm nước hoặc methyl tert-butyl ete;

phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với dung môi để thu được dung dịch trong suốt, làm nguội và kết tủa một tinh thể bằng cách khuấy; dung môi được chọn từ nhóm gồm metanol, dung dịch metanol ngâm nước, hỗn hợp metanol và etyl axetat, hỗn hợp metanol và methyl tert-butyl ete, hoặc hỗn hợp metanol và axetonitril,

Trong phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 1, nhiệt độ làm bay hơi dung môi tốt hơn là $10 \sim 40^{\circ}\text{C}$. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất có công thức I với dung môi tốt hơn là $10 \text{ mg}/(0,5 \text{ đến } 2,2 \text{ mL})$, chẳng hạn như $10 \text{ mg}/(0,5 \text{ đến } 2 \text{ mL})$, ví dụ, $5 \text{ mg}/1,0 \text{ mL}$, $10 \text{ mg}/0,6 \text{ mL}$, hoặc $10 \text{ mg}/1,2 \text{ mL}$. Khi dung môi là hỗn hợp của metanol và axeton, tỷ lệ thể tích của metanol so với axeton tốt hơn là $1:(1,5 \sim 2,5)$, ví dụ: $1:2$; khi dung môi là dung dịch metanol ngâm nước, tỷ lệ thể tích của metanol với nước tốt hơn là $6:(0,5 \sim 1,5)$, ví dụ, $6:1$.

Trong phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 1, việc trộn có thể được thực hiện trong điều kiện nung để tạo thuận lợi cho việc hòa tan hợp chất có công thức I. Nhiệt độ để trộn tốt hơn là $45 \sim 55^{\circ}\text{C}$, chẳng hạn như 50°C . Theo kiến thức phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này, để đảm bảo thu được dung dịch trong suốt, quá trình lọc nóng có thể được thực hiện sau khi hợp chất có công thức I được hòa tan đủ. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất có công thức I so với metanol tốt hơn là $20 \text{ mg}/(1,2 \text{ đến } 1,6 \text{ mL})$, chẳng hạn như $20 \text{ mg}/1,4 \text{ mL}$. Tỷ lệ khối lượng/thể tích của hợp chất có công thức I với dung môi tốt hơn là $20 \text{ mg}/(2 \text{ đến } 4 \text{ mL})$, chẳng hạn như $20 \text{ mg}/3 \text{ mL}$.

Trong phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 1, việc trộn có thể được thực hiện trong điều kiện nung để tạo điều kiện hòa tan hợp chất theo công thức I. Nhiệt độ để trộn tốt hơn là $45 \sim 55^{\circ}\text{C}$, chẳng hạn như 50°C . Theo kiến thức phổ biến trong lĩnh

vực này, để đảm bảo thu được dung dịch trong suốt, quá trình lọc nóng có thể được thực hiện sau khi hợp chất có công thức I được hòa tan đủ. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất I với metanol là tốt hơn là 20 mg/1,2 mL đến 20 mg/1,6 mL, chẳng hạn như 20 mg/1,4 mL. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất I với dung môi tốt hơn là 20 mg/(2,0 đến 15 mL), chẳng hạn như 20 mg/(2,5 đến 12,0 mL), chẳng hạn như 20 mg/3.0 mL, 20 mg/5,2 mL và 20 mg/11,2 mL,

Trong phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 1, việc trộn có thể được thực hiện trong điều kiện gia nhiệt để tạo thuận lợi cho việc hòa tan hợp chất theo công thức I, thường là bằng phương pháp đun nóng nước; nhiệt độ để trộn tốt nhất là 45 ~ 70°C, chẳng hạn như 50°C hoặc nhiệt độ hồi lưu. Theo nhiệt độ phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này, để đảm bảo thu được dung dịch trong suốt, có thể tiến hành lọc nóng sau khi hợp chất có công thức I được hòa tan đủ. Tốt hơn là, hợp chất có công thức I được trộn với dung môi và đun nóng để hồi lưu để thu được dung dịch trong suốt.

Tốt hơn là, phương pháp điều chế 4 bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với metanol, đun nóng để hồi lưu để thu được dung dịch trong suốt, làm lạnh, kết tinh dưới dạng khuấy, lọc, rửa và sấy khô;

Một cách tùy chọn, phương pháp điều chế 4 bao gồm thêm bước cô đặc. Ví dụ, phần dung môi có thể được loại bỏ bằng việc cô đặc sau khi thu được dung dịch trong suốt;

Tốt hơn là, việc cô đặc được thực hiện dưới áp suất được giảm, và mức độ chân không của điều kiện áp suất giảm có thể, ví dụ, từ 200Pa đến 1500 Pa, chẳng hạn như từ 500Pa đến 1000 Pa;

Nhiệt độ cô đặc có thể là 20 ~ 35°C;

Tốt hơn là, thời gian để hồi lưu là ít hơn 4 giờ, chẳng hạn như không quá 2 giờ;

Tốt hơn là, hàm lượng nước của metanol không quá 10%, chẳng hạn như không quá 6%, chẳng hạn như không quá 5%, tốt hơn là không quá 1%, chẳng hạn như metanol khan.

Nhiệt độ đích để làm mát có thể là từ 1°C đến 50°C, chẳng hạn như từ 4°C đến 50°C, chẳng hạn như từ 5°C đến 35°C hoặc từ 10°C đến 20°C.

Nhiệt độ khuấy để kết tinh có thể là 1°C đến 50°C, ví dụ, 4°C đến 50°C, chẳng hạn như 5°C đến 35°C hoặc 10°C đến 20°C.

Dung môi được sử dụng để rửa có thể được chọn từ nhóm bao gồm metanol, dung dịch metanol ngâm nước, hỗn hợp metanol và etyl axetat, hỗn hợp metanol và metyl tert-butyl ete hoặc hỗn hợp metanol và axetonitril, tốt hơn là metanol, có thể được sử dụng để điều chế các dung dịch trong suốt nêu trên.

Tỷ lệ khối lượng/thể tích của hợp chất có công thức I với dung môi tốt hơn là

20 mg/(0,5 đến 2,2 mL), ví dụ, 20mg/0,8 mL, 20mg/1,0 mL, 20mg/1,2 mL, 20mg/1,4mL, 20mg/1,8mL, 20 mg/2,2 mL. Khi dung môi là metanol, độ ẩm của nó tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 10%; khi dung môi là dung dịch metanol ngâm nước, tỷ lệ thể tích của metanol với nước tốt hơn là 7:(1,5 đến 2,5), chẳng hạn như 7:2; Khi dung môi là hỗn hợp của metanol và ethyl axetat, tỷ lệ thể tích của metanol với ethyl axetat tốt hơn là 1:(1,5 đến 2,5), chẳng hạn như 1:2; khi dung môi là hỗn hợp của metanol và methyl tert-butyl ete, tỷ lệ thể tích của metanol so với methyl tert-butyl ete tốt hơn là 4:(6 đến 8), chẳng hạn như 4:7; khi dung môi là hỗn hợp của metanol và axetonitril, tỷ lệ thể tích của metanol với axetonitril tốt hơn là 1:(0,5 đến 1,5), chẳng hạn như 1:1.

(2) Phương pháp điều chế dạng tinh thể 2, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với dung môi và khuấy trong 2 đến 6 ngày, và bùn tinh thể được tách ra bằng cách tách chất lỏng rắn sau đó sấy khô để thu được tinh thể; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, ethyl axetat, toluen, dung dịch axeton loãng, dung dịch axetonitril, hỗn hợp giữa dung dịch etanol với toluen hoặc dung dịch metanol ngâm nước.

Trong phương pháp điều chế dạng tinh thể 2, hợp chất có công thức I có thể là dạng tinh thể 1 và/hoặc dạng tinh thể 6. Nhiệt độ để khuấy tốt hơn là 4 đến 50°C. Theo kiến thức phổ biến trong lĩnh vực này, trong lúc khuấy, nhiệt độ hỗn hợp có thể được điều chỉnh. Ví dụ, hỗn hợp có thể được khuấy ở 50°C trong 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất có công thức I với dung môi tốt hơn là (12,5 đến 40,0 mg)/mL, ví dụ 10mg/0,5mL, 10mg/0,6mL, 10mg/0,8mL, hoặc 199mg/5mL. Khi dung môi là dung dịch axeton loãng, tỷ lệ thể tích của axeton với nước tốt hơn là 2:1; khi dung môi là dung dịch axetonitril, tỷ lệ thể tích của axetonitril với nước tốt hơn là 2:1 đến 5:1; khi dung môi là hỗn hợp của etanol và toluen, tỷ lệ thể tích của etanol với toluen tốt hơn là 1:1; Khi dung môi là dung dịch metanol ngâm nước, tỷ lệ thể tích của metanol với nước tốt hơn là 1:1. Các phương pháp và điều kiện thông thường trong kỹ thuật có thể được sử dụng trong tách chất lỏng rắn. Ví dụ, việc lọc hoặc lọc sau khi ly tâm có thể được sử dụng thông thường. Khi chỉ lọc được sử dụng để tách chất lỏng rắn, quá trình lọc thường là lọc hút, phương pháp và điều kiện thông thường trong kỹ thuật có thể được sử dụng trong quá trình sấy, sấy khô tốt hơn là sấy chân không, và tốt hơn là sấy chân không ở nhiệt độ phòng từ 10 đến 16 giờ,

(3) Phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với tetrahydrofuran để thu được dung dịch trong suốt và dung môi được làm bay hơi để thu được dạng tinh thể 3;

phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với etanol để thu được dung dịch trong suốt và dung môi

được làm bay hơi để thu được dạng tinh thể 3;

phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với dung dịch etanol để thu được dung dịch trong suốt và dung môi được làm bay hơi ở 60°C để thu được dạng tinh thể 3;

phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: hợp chất có công thức I được trộn với dung môi và khuấy, sau đó bùn tinh thể được tách ra bằng cách tách chất lỏng rắn sau đó sấy khô để thu được dạng tinh thể 3; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung dịch etanol, axeton hoặc dung dịch tetrahydrofuran loãng;

phương pháp điều chế 5 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: Hợp chất có công thức I được trộn với dung môi để thu được dung dịch trong suốt, làm nguội, kết tinh bằng cách khuấy để thu được dạng tinh thể 3; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp metanol và tetrahydrofuran;

phương pháp điều chế 6 của dạng tinh thể 3, bao gồm các bước sau: dạng tinh thể 1 được nung nóng đến 180°C ~ 190°C, làm nguội đến nhiệt độ phòng để thu được dạng tinh thể 3; hoặc, dạng tinh thể 7 được nung nóng đến 258°C và làm lạnh đến nhiệt độ phòng để thu được dạng tinh thể 3.

Theo phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 3, nhiệt độ để bay hơi dung môi tốt hơn là 10°C ~ 40°C, Tỷ lệ thể tích của hợp chất có công thức I với tetrahydrofuran tốt hơn là 1mg/(0,5~1,5mL), chẳng hạn như 1:1 mL.

Trong phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 3, tỷ lệ khối lượng/thể tích của hợp chất có công thức I với tetrahydrofuran tốt hơn là 5mg/(2~4mL), chẳng hạn như 5mg/3mL.

Trong phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 3, tỷ lệ khối lượng/thể tích của hợp chất có công thức I với tetrahydrofuran tốt hơn là 10mg/(1,0~1,4mL), chẳng hạn như 10mg/1,2mL. Trong dung dịch etanol ngâm nước, tỷ lệ thể tích của etanol với nước tốt hơn là 5:(0,5~1,5), chẳng hạn như 5:1.

Trong phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 3, dạng tinh thể của hợp chất có công thức I tốt hơn là dạng tinh thể 1. Nhiệt độ để khuấy tốt hơn là từ 4°C đến 30°C, và thời gian khuấy tốt hơn là từ 20 giờ đến 6 ngày. Tỷ lệ khối lượng/thể tích của hợp chất có công thức I với dung môi tốt hơn là 10 mg/(0,4 -0,8 mL), ví dụ, 10 mg/0,5 mL, 10 mg/0,8 mL, 200 mg/8 mL, 200 mg/10 mL hoặc 201 mg/15 mL. Khi dung môi là dung dịch tetrahydrofuran, tỷ lệ thể tích của tetrahydrofuran với nước tốt hơn là 1:0,5 -1,5, chẳng hạn như 1:1. Các phương pháp và điều kiện thông thường trong kỹ thuật có thể được sử dụng trong tách chất lỏng rắn, Ví dụ, việc lọc hoặc lọc sau khi ly tâm có thể được sử dụng thông thường. Khi chỉ sử dụng lọc để tách chất lỏng rắn, quá trình lọc thường là lọc hút. Các phương pháp và điều kiện thông thường trong lĩnh vực

này có thể được sử dụng trong quá trình sấy khô. Việc sấy khô này tốt hơn là sấy chân không, và tốt hơn là sấy chân không ở nhiệt độ phòng từ 10 giờ đến 16 giờ,

Theo phương án cụ thể của phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 3, 201,0 mg hợp chất có công thức I được trộn với 15 ml etanol để tạo thành huyền phù, và hỗn hợp này được khuấy ở 800 vòng/phút trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng bằng cách lọc hút bùn tinh thể để tách chất cặn, sau đó được sấy khô ở 60°C trong 1 giờ để thu được dạng tinh thể 3.

Trong phương pháp điều chế 5 của dạng tinh thể 3, việc trộn có thể được thực hiện trong điều kiện nung để tạo điều kiện hòa tan hợp chất theo công thức I, thường là bằng phương pháp đun nóng nước, nhiệt độ để trộn tốt hơn là 45°C ~ 55°C, chẳng hạn như 50°C. Theo kiến thức phổ biến trong lĩnh vực này, để đảm bảo thu được dung dịch trong suốt, quá trình lọc nóng có thể được thực hiện sau khi hợp chất có công thức I được hòa tan đủ. Nhiệt độ mục tiêu để làm mát tốt hơn là từ 4°C đến 20°C. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất có công thức I với axeton tốt hơn là 20 mg/(0,4 đến 5 mL). Khi dung môi là hỗn hợp của metanol và tetrahydrofuran, tỷ lệ thể tích của metanol để tetrahydrofuran tốt hơn là 1:(0,8 ~ 1,2), chẳng hạn như 1:1.

(4) Phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 5, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng axeton để thu được dung dịch trong, được làm mát, khuấy và kết tinh để thu được dạng tinh thể 5;

phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 5, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng dung môi và được khuấy, và huyền phù tinh thể được tách bằng cách tách chất lỏng-chất rắn sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể 5; hoặc, hợp chất theo công thức I được trộn cùng dung môi, được thêm vào hạt tinh thể của dạng tinh thể 5 và được khuấy, và huyền phù tinh thể được tách bằng cách tách chất lỏng-chất rắn sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể 5; dung môi là metyl tert-butyl ete hoặc axeton.

Trong phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 5, quá trình trộn có thể được thực hiện dưới điều kiện nung nóng để tạo điều kiện hòa tan hợp chất theo công thức I. Thông thường, phương pháp nung nóng bề nước có thể được áp dụng. Nhiệt độ khi trộn tốt hơn là 45°C ~ 55°C, ví dụ 50°C. Theo kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan, để đảm bảo thu được dung dịch trong, việc lọc nóng có thể được thực hiện sau khi hợp chất theo công thức I được hòa tan đủ. Nhiệt độ đích khi làm mát tốt hơn là từ 4°C đến 20°C. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I trên axeton tốt hơn là 20 mg/ từ 4mL đến 6 mL, ví dụ 20 mg/5 mL.

Trong phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 5, hợp chất có công thức I dạng tinh thể tốt hơn là dạng tinh thể 1. Hạt của dạng tinh thể 5 có thể được thêm tùy ý và có thể thu được bằng phương pháp bất kỳ trong các phương pháp điều chế dạng

tinhh thể 5. Tinh thể hạt của dạng tinh thể 5 tốt hơn là được thêm vào ở số lượng không lớn hơn 2% tổng khối lượng huyền phù tinh thể. Nhiệt độ khi khuấy tốt hơn là nhiệt độ phòng, và thời gian khuấy tốt hơn là từ 1 đến 6 ngày. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I trên dung môi tốt hơn là (18~22 mg)/mL, ví dụ (19,9~20 mg)/mL. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quá trình tách chất lỏng-chất rắn, và nói chung quá trình lọc hoặc quá trình lọc sau khi quay ly tâm có thể được sử dụng. Khi chỉ có quá trình lọc được sử dụng trong việc tách chất lỏng-chất rắn, quá trình lọc thông thường là quá trình lọc hút. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quy trình làm khô. Quá trình làm khô được đề cập tốt hơn là sấy khô chân không, và tốt hơn nữa là sấy khô chân không ở nhiệt độ phòng trong từ 10 đến 16 giờ.

(5) Phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 6, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng hỗn hợp toluen và metanol để thu được dung dịch trong, và dung môi được bay hơi ở nhiệt độ phòng để thu được dạng tinh thể 6;

phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 6, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng metanol để thu được dung dịch trong, và dung dịch trong và toluen được trộn lẫn trong khi khuấy để kết tủa chất rắn để thu được dạng tinh thể 6;

phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 6, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng toluen và khuấy trong 16 giờ hoặc nhiều hơn, và huyền phù tinh thể được làm khô để thu được dạng tinh thể 6; hoặc, sau khi hợp chất theo công thức I được trộn cùng toluen, hạt của dạng tinh thể 6 được thêm vào và được khuấy, và sau đó huyền phù tinh thể được làm khô để thu được dạng tinh thể 6.

Trong phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 6, tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I trên hỗn hợp toluen và metanol tốt hơn là 10 mg/(từ 0,3 đến 0,5 mL), ví dụ 10 mg/0,4 mL. Trong hỗn hợp toluen và metanol, tỷ lệ thể tích của toluen so với metanol tốt hơn là 1:(từ 0,7 đến 1,3), ví dụ 1:1. Theo kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan, quy trình trộn có thể được bổ sung hoạt động phân tán siêu âm để thu được dung dịch trong. Hơn nữa, sau khi phân tán siêu âm, quá trình lọc còn có thể được tiến hành thêm để đảm bảo thu được dung dịch trong.

Trong phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 6, quá trình trộn có thể được thực hiện dưới điều kiện nung nóng để tạo điều kiện hòa tan hợp chất theo công thức I, tốt hơn ở nhiệt độ 45°C ~55°C. Theo kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan, để đảm bảo thu được dung dịch trong, việc lọc nóng có thể được thực hiện sau khi hợp chất theo công thức I được hòa tan đủ. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I so với metanol tốt hơn là 20 mg/(từ 1,2mL đến 1,6 mL), ví dụ 20 mg/1,4 mL. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I so với toluen

tốt hơn là 20 mg/(từ 2,5mL đến 12,0 mL), ví dụ 20 mg/(từ 3,0mL đến 11,2 mL).

Trong phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 6, hợp chất có công thức I dạng tinh thể tốt hơn là dạng tinh thể 1. Hạt của dạng tinh thể 6 có thể được thêm tùy ý, và có thể thu được bằng một phương pháp bất kỳ trong các phương pháp điều chế dạng tinh thể 6. Tinh thể hạt của dạng tinh thể 6 tốt hơn là được thêm vào ở số lượng không lớn hơn 2% tổng khối lượng huyền phù tinh thể. Nhiệt độ khi khuấy tốt hơn là nhiệt độ phòng, và thời gian khi khuấy tốt hơn là từ 16 giờ đến 24 giờ. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I so với dung môi tốt hơn là 5mg/mL~15 mg/mL, ví dụ 10 mg/mL. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quy trình làm khô. Quá trình làm khô được đề cập tốt hơn là sấy khô chân không, và tốt hơn nữa là sấy khô chân không ở từ 50°C đến 60°C trong khoảng 1 giờ.

(6) Phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 7, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng ethyl axetat, khuấy trong khoảng 30 phút ở 45 đến 55°C, ví dụ 50°C; huyền phù tinh thể được làm khô sau khi tách chất lỏng-chất rắn để thu được dạng tinh thể 7;

phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 7, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn cùng hỗn hợp N, N-dimetylaxetamid và toluen, và được làm khô sau khi tách chất lỏng-chất rắn để thu được dạng tinh thể 7;

phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 7, bao gồm các bước sau: dạng tinh thể 1 và/hoặc dạng tinh thể 5 được trộn cùng nước và khuấy, và huyền phù tinh thể được tách bằng cách tách chất lỏng-chất rắn sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể 7.

Trong phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 7, hợp chất có công thức I dạng tinh thể tốt hơn là dạng tinh thể 1. Tỷ lệ khối lượng trên thể tích của hợp chất theo công thức I trên dung môi tốt hơn là (từ 18 đến 22 mg)/mL, ví dụ (từ 19,9 đến 20 mg)/mL. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quá trình tách chất lỏng-chất rắn, và thông thường quá trình lọc hoặc quá trình lọc sau khi quay ly tâm có thể được sử dụng. Khi chỉ quá trình lọc được sử dụng cho quá trình tách chất lỏng-chất rắn, quá trình lọc thông thường là quá trình lọc hút. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quy trình làm khô. Quá trình làm khô được đề cập tốt hơn là sấy khô chân không, và tốt hơn nữa là sấy khô chân không ở 60°C trong khoảng 1 giờ.

Trong phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 7, thời gian khi khuấy tốt hơn là khoảng 1 giờ. Trong hỗn hợp N,N-dimetylaxetamid và toluen, tỷ lệ thể tích của N,N-dimetylaxetamid so với toluen tốt hơn là 1:(từ 8 đến 10), ví dụ 1:9. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quá trình tách

chất lỏng-chất rắn, và thông thường quá trình lọc hoặc quá trình lọc sau khi quay ly tâm có thể được sử dụng. Khi chỉ quá trình lọc được sử dụng cho quá trình tách chất lỏng-chất rắn, quá trình lọc thông thường là quá trình lọc hút. Các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong quy trình làm khô.

Trong phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 7, nhiệt độ khi khuấy tốt hơn là nhiệt độ phòng, và thời gian khi khuấy tốt hơn là khoảng 24 giờ.

Trong sáng chế, quá trình làm bay hơi dung môi có thể được tiến hành dưới các điều kiện và phương pháp thông thường trong lĩnh vực, thường bằng cách bay hơi tự nhiên đến khi khô, thường trong bình mở.

Trừ khi được quy định khác, phương pháp điều chế của mỗi dạng trong các dạng tinh thể cũng có thể tùy chọn bao gồm bước làm khô dạng tinh thể thành phẩm. Quá trình làm khô bao gồm sấy khô không khí hoặc sấy khô chân không. Nhiệt độ sấy khô chân không khoảng 35°C hoặc lớn hơn, ví dụ khoảng 40°C hoặc lớn hơn, khoảng 45°C hoặc lớn hơn, hoặc khoảng 50°C hoặc lớn hơn, ví dụ khoảng từ 40 đến 60°C. Độ chân không của quá trình sấy khô chân không có thể, ví dụ, từ 200Pa đến 1500 Pa, ví dụ từ 500Pa đến 1000 Pa.

Theo phương pháp điều chế của mỗi dạng tinh thể theo sáng chế, hợp chất theo công thức I làm nguyên liệu thô có thể là sản phẩm tinh khiết hoặc sản phẩm thô được điều chế bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp theo sáng chế. Khi sản phẩm thô được chọn làm nguyên liệu thô, lượng than hoạt tính thích hợp có thể được thêm vào khi nguyên liệu thô được trộn cùng dung môi để cải thiện độ tinh khiết của sản phẩm.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm, bao gồm lượng hiệu quả dạng tinh thể của sáng chế hoặc dạng tinh thể được điều chế bằng phương pháp điều chế theo sáng chế để phòng chống và/hoặc điều trị, và ít nhất một tá dược được dụng.

Trong đó, dạng tinh thể có thể được chọn từ một hoặc nhiều nhóm chứa dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3, dạng tinh thể 5, dạng tinh thể 6, và dạng tinh thể 7.

Tá dược được dụng (ví dụ các chất mang, các tá dược, ...) có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất trao đổi ion, nhôm, nhôm stearat, lexithin, hệ cấp phối thuốc tự nhũ hóa (SEDDS) ví dụ D- α -tocopheryl polyetylen glycol 1000 suxinat, hoạt chất bề mặt có thể được sử dụng dưới dạng liều lượng dược phẩm ví dụ như Tween hoặc các khuôn cấp phối polyme tương tự khác, protein huyết thanh ví dụ anbumin huyết thanh người, chất đệm ví dụ phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp các glyxerit một phần của các axit béo bão hòa, nước, các muối hoặc các chất điện phân ví dụ protamin sulfat, dinatri

hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, keo silicon, magie trisilicat, polyvinylpyrrolidon, chất gốc xenluloza, polyetylen glycol, natri cacboxymetyl xenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, các polyetylen diol và lanolin. Các xyclodextrin, ví dụ α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất biến đổi hóa học của chúng ví dụ hydroxyalkyl xyclodextrin ví dụ 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, hoặc các dẫn tan khác của xyclodextrin, cũng có thể được sử dụng thuận lợi để tăng cường cấp phối các hợp chất theo công thức được mô tả trong sáng chế.

Hơn nữa, dược phẩm còn có thể bao gồm hoặc về căn bản không bao gồm các dạng khác của hợp chất theo công thức I, ví dụ các dạng không kết tinh và/hoặc tinh thể khác.

Theo phương án tốt hơn về dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ tổng số mol của dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3, dạng tinh thể 5, dạng tinh thể 6 và dạng tinh thể 7 so với tổng số mol của các dạng khác của hợp chất theo công thức I có thể lớn hơn 50:50, ví dụ, 60:40 hoặc lớn hơn, 70:30 hoặc lớn hơn, 80:20 hoặc lớn hơn, 90:10 hoặc lớn hơn, 95:5 hoặc lớn hơn, 99:1 hoặc lớn hơn, hoặc 100:0. Trong phương án ví dụ, trong dược phẩm theo sáng chế, tỷ lệ số mol của dạng tinh thể 1 so với tổng mol của dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3, dạng tinh thể 5, dạng tinh thể 6, dạng tinh thể 7 và các dạng khác của hợp chất theo công thức I có thể lớn hơn 50:50, ví dụ, 60:40 hoặc lớn hơn, 70:30 hoặc lớn hơn, 80:20 hoặc lớn hơn, 90:10 hoặc lớn hơn, 95:5 hoặc lớn hơn, 99:1 hoặc lớn hơn, hoặc 100:0. Ngoài ra, tỷ lệ số mol của dạng tinh thể 2 so với tổng số mol của dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 3, dạng tinh thể 5, dạng tinh thể 6, dạng tinh thể 7, và các dạng khác của hợp chất theo công thức I có thể lớn hơn 50:50, ví dụ, 80: 20 hoặc lớn hơn, 90:10 hoặc lớn hơn, 95:5 hoặc lớn hơn, 99:1 hoặc lớn hơn, hoặc 100:0.

Theo sáng chế, dược phẩm có thể ở trạng thái lỏng hoặc rắn, ví dụ các dạng liều uống rắn, gồm có viên nén, hạt nhỏ, bột, viên tròn, và viên nang; các dạng liều uống lỏng, gồm có thuốc nước, siro, huyền phù, chất phân tán và nhũ tương; các công thức tiêm bao gồm thuốc nước, chất phân tán, và công thức đông khô. Các công thức có thể thích hợp để giải phóng nhanh, giải phóng chậm hoặc giải phóng điều chỉnh thành phần hoạt chất. Nó có thể là công thức thông thường, phân tán, có thể nhai, tan trong miệng hoặc tan nhanh. Đường truyền thuốc bao gồm đường miệng, tiêm dưới da qua tiêm tĩnh mạch, tiêm vào mô, truyền thuốc áp da, truyền thuốc qua trực tràng, truyền thuốc qua mũi, và các đường truyền tương tự.

Ví dụ, dược phẩm là viên nang bao gồm lượng hiệu quả dạng tinh thể theo sáng chế để phòng chống và/hoặc điều trị, Pearlitol 200 SD, natri bicarbonat, natri lauryl sulfat, và natri croscarmellosa.

Ví dụ, dược phẩm là viên nén, và lõi của nó bao gồm lượng hiệu quả dạng tinh

thể theo sáng chế để phòng chống và/hoặc điều trị, mannitol, xenluloza vi kết tinh, bột natri bicacbonat, axit xitric khan, natri croscarmelloza, natri lauryl sulfat, crospovidon, silica hun khói, natri stearyl fumarat, và có thể tùy chọn có hoặc không có nước;

Tốt hơn là, một hoặc nhiều thành phần trong dược phẩm được nghiền và/hoặc rây.

Theo sáng chế, dược phẩm còn có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính để phòng chống hoặc điều trị được thêm vào các dạng khác nhau đã được mô tả đối với hợp chất theo công thức I. Khi thành phần theo sáng chế bao gồm thành phần hoạt tính này, các dạng khác nhau trên của các hợp chất theo công thức I và các thành phần hoạt tính bổ sung có thể được cung cấp theo mức liều lượng khoảng từ 1% đến 100%, tốt hơn nữa là khoảng từ 5% đến 95%, thông thường được truyền theo chế độ điều trị duy nhất. Thành phần hoạt tính bổ sung có thể được truyền như một phần của chế độ truyền thuốc đa liều tách biệt với các dạng khác nhau của các hợp chất theo công thức I theo sáng chế. Tùy chọn, thành phần hoạt tính bổ sung có thể là một phần của dạng liều lượng đơn được trộn cùng các dạng khác nhau đã được mô tả ở trên đối với hợp chất theo công thức I theo sáng chế trong thành phần đơn.

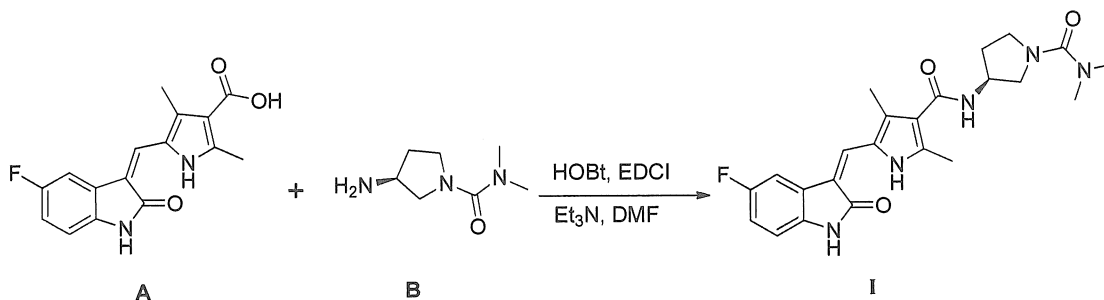
Các dược phẩm có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường được người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật biết đến. Ví dụ, một hoặc nhiều của các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được trộn cùng một hoặc nhiều tá dược được dụng và thành phần khác tùy chọn. Trong ví dụ, công thức rắn có thể được điều chế bằng quy trình ví dụ trộn trực tiếp, hóa hạt, và các quá trình tương tự.

Sáng chế cũng đề cập phương pháp điều chế (ví dụ, ức chế, kháng, gây đau) hoạt động kinaza, bao gồm tiếp xúc kinaza với dạng tinh thể hoặc dược phẩm được mô tả trong sáng chế này.

Tốt hơn là, bệnh hoặc tình trạng có thể là bất kỳ một trong các bệnh hoặc các tình trạng trung gian bởi kinaza (ví dụ một hoặc nhiều bệnh hoặc tình trạng được chọn từ VEGFR, PDGFR, Flt-3, KIT, RET hoặc CSF1R). Bệnh hoặc tình trạng có thể là ung thư, bao gồm, ví dụ, ung thư tế bào thận, u mô đệm đường tiêu hóa, rối loạn tăng sinh hoặc u.

Sáng chế cũng đề cập phương pháp để nâng cao hiệu quả của sunitinib hoặc dẫn xuất của chúng hoặc giảm các tác dụng phụ của chúng (ví dụ giảm bạch cầu trung tính và/hoặc độc tố gây mệt mỏi), bao gồm truyền lượng hiệu quả của dạng tinh thể hoặc dược phẩm theo sáng chế tới chủ thể thay cho sunitinib hoặc dẫn xuất của chúng.

Sáng chế cũng đề cập quy trình điều chế hợp chất theo công thức I, bao gồm phản ứng sau:



trong đó, HOBt đại diện cho hydroxybenzotriazol, EDCI đại diện cho 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) cacbodiimit, Et₃N đại diện cho trietylamin, và DMF đại diện cho N,N-dimetyl formamit.

Tỷ lệ mol của hợp chất A so với B có thể là 1:1~1:3, ví dụ, 1:1~1:1,5, ví dụ 1:1,2;

Tỷ lệ mol của hợp chất A so với trietylamin có thể là 1:1~1:10, ví dụ, 1:5;

Tỷ lệ mol của hợp chất A và EDCI có thể là 1:1~1:3, ví dụ, 1:1,2~1:1,8, ví dụ 1:1,5;

Tốt hơn là, phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ (ví dụ môi trường khí nito);

Tốt hơn là, nhiệt độ phản ứng có thể là 5°C ~45 °C, ví dụ 20°C ~30 °C;

Tốt hơn là, sau khi phản ứng hoàn thành, dung môi ete khác, ví dụ metyl tert-butyl ete, được thêm vào hỗn hợp phản ứng, khuấy, lọc, và bánh lọc được rửa với metyl tert-butyl ete;

Tốt hơn là, sản phẩm được rửa với metyl tert-butyl ete trộn cùng metanol hoặc dung dịch nước của chúng, ví dụ metanol khan, và làm nóng đến hồi lưu;

Thời gian hồi lưu tốt hơn là không lớn hơn 2 giờ, ví dụ từ 0,5 giờ đến 1 giờ;

Tốt hơn là, sau khi hồi lưu, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 10°C ~20°C, khuấy trong 1~3 giờ và lọc;

Tốt hơn là, bánh lọc được rửa cùng metanol, ví dụ metanol lạnh, và sấy khô để cho ra sản phẩm ban đầu của hợp chất theo công thức I. Quá trình làm khô bao gồm sấy khô không khí hoặc sấy khô chân không. Nhiệt độ sấy khô chân không có thể khoảng 35°C hoặc lớn hơn, ví dụ khoảng 40°C hoặc lớn hơn, khoảng 45°C hoặc lớn hơn, hoặc khoảng 50°C hoặc lớn hơn, ví dụ khoảng từ 40°C đến 60°C. Độ chân không của quá trình sấy khô chân không có thể ở, ví dụ, từ 200Pa đến 1500 Pa, ví dụ từ 500Pa đến 1000 Pa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1.

Hình 2 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 1.

Hình 3 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 1.

Hình 4 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 1.

Hình 5 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 1.

Hình 6 thể hiện quang phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất theo công thức I theo sáng chế. Ngoài ra, tất cả mẫu vật quang phổ $^1\text{H-NMR}$ của các dạng tinh thể 1, 2, 3, 5, 6 và 7 đều thích hợp với Hình 6.

Hình 7 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 2.

Hình 8 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 2.

Hình 9 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 2.

Hình 10 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 2.

Hình 11 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 2.

Hình 12 thể hiện Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 3.

Hình 13 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 3.

Hình 14 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 3.

Hình 15 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 3.

Hình 16 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 3.

Hình 17 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 5.

Hình 18 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 5.

Hình 19 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 5.

Hình 20 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 5.

Hình 21 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 5.

Hình 22 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 6.

Hình 23 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 6.

Hình 24 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 6.

Hình 25 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 6.

Hình 26 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 6.

Hình 27 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 7.

Hình 28 thể hiện ảnh kính hiển vi phân cực của dạng tinh thể 7.

Hình 29 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt của dạng tinh thể 7.

Hình 30 thể hiện đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể 7.

Hình 31 thể hiện đồ thị hấp phụ hơi động lực của dạng tinh thể 7.

Hình 32 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 1.

Hình 33 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 2.

Hình 34 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 3.

Hình 35 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 5.

Hình 36 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 6.

Hình 37 thể hiện đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của dạng tinh thể 7.

Hình 38 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 1.

Hình 39 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể DSC của dạng tinh thể 1.

Hình 40 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 2.

Hình 41 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể DSC của dạng tinh thể 2.

Hình 42 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 3.

Hình 43 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể DSC của dạng tinh thể 3.

Hình 44 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 5.

Hình 45 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể DSC của dạng tinh thể 5.

Hình 46 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 6.

Hình 47 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể DSC của dạng tinh thể 6.

Hình 48 thể hiện đồ thị độ bền tinh thể XRD của dạng tinh thể 7.

Hình 49 thể hiện quá trình biến đổi của dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3 và dạng tinh thể 7 thành dạng tinh thể 2 trong axeton, etyl axetat, metanol hoặc nước.

Hình 50 thể hiện quá trình biến đổi của dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3 và dạng tinh thể 7 thành dạng tinh thể 3 trong tetrahydrofuran (THF).

Hình 51 thể hiện đồ thị XRD so sánh với dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 2, trong đó đường quang phổ trên đại diện cho dạng tinh thể 1 và đường quang phổ dưới đại diện cho dạng tinh thể 2.

Hình 52 thể hiện mối quan hệ giữa diện tích đỉnh ở 2θ là $10,1^\circ$ và phần trăm khối lượng của dạng tinh thể 2 trong dạng tinh thể 1.

Hình 53 thể hiện đồ thị XRD so sánh dạng tinh thể 1 trước và sau khi nghiền, trong đó đường quang phổ trên là đồ thị XRD trước khi nghiền, và đường quang phổ dưới là đồ thị XRD sau khi nghiền.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải thích và định nghĩa các thuật ngữ

Thuật ngữ "chủ thể" đề cập đến động vật, ví dụ động vật có vú, bao gồm nhưng không giới hạn ở các loài linh trưởng ví dụ con người, bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, loài gặm nhấm, chuột, và các động vật tương tự. Trong phương án theo sáng chế, "chủ thể" đề cập đến con người.

Thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là, theo sáng chế, giá trị số được mô tả có thể chứa phạm vi $\pm 20\%$, ví dụ $\pm 10\%$, ví dụ $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$, hoặc $\pm 0,1\%$ giá trị số cụ thể, để thực hiện giải pháp kỹ thuật theo sáng chế.

Trong sáng chế, thuật ngữ "dạng tinh thể" không chỉ được hiểu là "loại tinh thể" hoặc "cấu trúc tinh thể"; trong giải pháp kỹ thuật, "dạng tinh thể" có thể còn được hiểu là "chất có cấu trúc tinh thể cụ thể" hoặc "tinh thể có loại tinh thể cụ thể".

Trong sáng chế, "dạng tinh thể" được xác nhận bằng biểu thị đặc tính mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong sáng chế này. Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rằng lỗi thí nghiệm trong sáng chế này dựa trên các điều kiện của dụng cụ, quy trình điều chế mẫu vật, và độ tinh khiết của mẫu vật. Đặc biệt, người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật dễ biết rằng các mẫu nhiễu xạ bột tia X thông thường thay đổi theo các điều kiện khác nhau của dụng cụ. Ngoài ra, lỗi thí nghiệm của góc đỉnh thông thường ở mức 5% hoặc thấp hơn, theo đó lỗi của các góc này cũng nên được đưa vào tính toán và thông thường lỗi $\pm 0,2^\circ$ được chấp nhận. Ngoài ra, do các yếu tố thí nghiệm ví dụ chiều cao mẫu vật, giá trị bù tổng thể của góc đỉnh có thể được sử dụng, nên giá trị bù nhất định thông thường có thể được chấp nhận. Do đó, người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng bất kỳ dạng tinh thể có các tính năng giống hoặc tương tự với các đỉnh đặc trưng trong đồ thị theo sáng chế đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "khan" có nghĩa là sản phẩm chứa không nhiều hơn 3,0%, ví dụ không nhiều hơn 1,5%, ví dụ không nhiều hơn 1% khối lượng của nước qua phân tích nhiệt lượng (TGA).

Trong sáng chế, "nhiệt độ phòng" là nhiệt độ phòng theo nghĩa thông thường trong lĩnh vực, và thông thường từ 10°C đến 30°C .

Trong sáng chế, "huyền phù tinh thể" có nghĩa là "dung dịch siêu bão hòa chứa hợp chất theo công thức I" (có nghĩa là, dung dịch chứa chất rắn không hòa tan).

"Dược dụng" có nghĩa là thuốc có mặt ở dạng hoặc lượng không ảnh hưởng xấu đến chủ thể được truyền thuốc.

Trong sáng chế, trừ khi được quy định khác, các chỉ số và các chỉ số phương pháp phát hiện của mỗi dụng cụ phát hiện theo như dưới đây:

(1) Nhiễu xạ kế quang tuyến X (XRD) & nhiễu xạ kế XRD, Bruker D8 Advance trạng thái nóng; thông số kỹ thuật: bức xạ $K\alpha$ (40 Kv, 40 mA) có bước sóng đích sắc đồng là 1,54 Å, góc kế θ -2 θ , máy đơn sắc Mo, máy dò Lynxeye; nguyên liệu tiêu chuẩn: Al_2O_3 ; phần mềm dò sóng: Diffrac Plus XRD Commander; phần mềm phân tích: MDI Jade 6;

Các chỉ số phương pháp: góc dò, 3-40° 2 θ /3-30° 2 θ (XRD trạng thái nóng); độ dài bước, 0,02° 2 θ ; vận tốc, 0,15 s·bước⁻¹; khối lượng mẫu vật để được phát hiện >2 mg.

(2) Máy Quét nhiệt Vi sai (DSC), TA Instruments Q200 DSC; phần mềm kiểm soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung nhôm; lượng mẫu vật để được phát hiện: 0,5mg đến 5 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 40 mL/phút; phương pháp phát hiện: nhiệt độ được tăng ở tốc độ 10 °C/phút, và sau đó được tăng đến 300°C sau khi cân bằng ở 20°C.

(3) Máy phân tích Nhiệt (TGA), TA Instruments Q500 TGA; phần mềm kiểm soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung bạch kim; lượng mẫu vật để được phát hiện: 1mg đến 10 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 40 mL/phút; phương pháp phát hiện: độ phân giải cao 3 (độ nhạy Hi-Res 3.0), nhiệt độ được tăng ở tốc độ 10 °C/phút cho đến 350 °C;

(4) Hấp phụ Nước Động lực (DVS), TA Instruments Q5000 TGA; phần mềm kiểm soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung bạch kim; lượng mẫu vật để được phát hiện: 1mg đến 10 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 10 mL/phút; phương pháp phát hiện: cân bằng ở 25°C, độ ẩm: 0%, xử lý đẳng nhiệt: 90 phút, biến đổi khối lượng để được phát hiện: từ 0% RH đến 80% RH;

Tiêu chuẩn: không hút ẩm: không lớn hơn 0,2%; ít hút ẩm: lớn hơn 0,2%, nhưng không lớn hơn 2,0%; dễ hút ẩm: cao hơn 2%, nhưng không cao hơn 15%; cực kỳ dễ hút ẩm: cao hơn 15%.

(5) Kính Hiển Vi Ánh Sáng Phân Cực Trạng Thái Nóng (PLM), XP-500E; Shanghai Changfang Optical Instrument Co., Ltd.

(6) Xác định độ hòa tan: phương pháp kiểm tra trực quan, bao gồm quy trình cụ thể sau: lượng đã biết mẫu vật được cân ở 25°C, được thêm dần dần vào cùng dung môi, khuấy hoặc bổ sung cùng siêu âm tới khi mẫu vật được hòa tan đến trong suốt; lượng dung môi tiêu thụ được ghi lại. Nếu mẫu vật vẫn chưa hòa tan ở nồng độ cụ thể, độ tan của nó được thể hiện là "< nồng độ cụ thể";

Tiêu chuẩn: cực kỳ dễ tan: lớn hơn 1 g/mL; dễ tan: lớn hơn 100 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 1 g/mL; tan: lớn hơn 33,3 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 100 mg/mL; ít tan hơn: lớn hơn 10 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 33,3 mg/mL; ít tan:

lớn hơn 1 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg/mL; cực kỳ ít tan: lớn hơn 0,1 mg/mL, nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 1 mg/mL; thực tế không tan hoặc không tan: nhỏ hơn 0,1 mg/mL.

Theo kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật, điều kiện ưu tiên trên có thể tùy chọn kết hợp để thu được các phương án tốt hơn khác theo sáng chế.

Tất cả các thuốc thử và các nguyên liệu thô được sử dụng trong sáng chế đều có sẵn trên thị trường.

Các dạng tinh thể theo sáng chế có tính ổn định tốt và ổn định hóa học. Mức giảm độ tinh khiết của thành phần chính trong điều kiện thí nghiệm ổn định nhỏ hơn 2%. Ngoài ra, các dạng tinh thể theo sáng chế đã cải thiện đặc tính dược, đặc tính dược động học, tích lũy mô và tính ổn định (ví dụ như độ ổn định xay), do đó có triển vọng tốt để ứng dụng được phẩm. Đáng ngạc nhiên là các tác giả sáng chế cũng đã nhận thấy rằng dạng tinh thể 2 có tính ổn định tốt và hút ẩm. Hơn nữa, ngoài tính ổn định tuyệt vời và độ hút ẩm được cải thiện của nó, dạng tinh thể 1 có thể còn đạt được hiệu suất tổng thể tốt trong các khía cạnh khác, do đó có các đặc tính hình thành thuốc tuyệt vời. Bên cạnh đó, dạng tinh thể 1 và dạng 2 có độ hòa tan cao nhất trong metanol. Ngoài ra, phương pháp điều chế các dạng tinh thể được mô tả trong sáng chế, ví dụ phương pháp thu được dạng tinh thể 1 từ metanol, có thể sản xuất các hợp chất có công thức I dạng tinh thể ở năng suất tốt và độ tinh khiết cao. Hơn nữa, các phương pháp điều chế theo sáng chế thích hợp cho sản xuất quy mô lớn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được thể hiện thêm bằng các ví dụ sau, nhưng không nên hiểu rằng sáng chế chỉ giới hạn trong phạm vi các ví dụ. Trong các phương pháp thí nghiệm của các ví dụ sau, trong đó điều kiện cụ thể không được mô tả cụ thể, chúng có thể được chọn từ các điều kiện và phương pháp thông thường, hoặc những điều kiện nêu trong các chỉ dẫn có sẵn trong thương mại.

Trừ khi được quy định khác, thông tin và các chỉ số của các dụng cụ phát hiện và các phương pháp được sử dụng trong các ví dụ sau và các ví dụ hiệu quả như sau:

(1) Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRD) & XRD trạng thái nóng, nhiễu xạ Bruker D8 Advance; các thông số kỹ thuật: bức xạ K α (40 Kv, 40 mA) có bước sóng đích sắc đồng là 1,54 Å, góc kế θ -2 θ , máy đơn sắc Mo, máy dò Lynxeye; nguyên liệu tiêu chuẩn: Al₂O₃; phần mềm dò sóng: Diffrac Plus XRD Commander; phần mềm phân tích: MDI Jade 6;

Các chỉ số phương pháp: góc dò, 3-40° 2 θ /3-30° 2 θ (XRD trạng thái nóng); độ dài bước, 0,02° 2 θ ; vận tốc, 0,15 s/bước; khối lượng mẫu vật để được phát hiện >2 mg.

(2) Máy Quét Nhiệt Vi Sai (DSC), TA Instruments Q200 DSC; phần mềm kiểm

soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung nhôm; lượng mẫu vật để được phát hiện: 0,5mg đến 5 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 40 mL/phút; phương pháp phát hiện: nhiệt độ được tăng ở tốc độ 10 °C/phút, và sau đó được tăng đến 300 °C sau khi cân bằng ở 20 °C.

(3) Máy Phân Tích Nhiệt (TGA), TA Instruments Q500 TGA; phần mềm kiểm soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung bạch kim; lượng mẫu vật để được phát hiện: 1mg đến 10 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 40 mL/phút; phương pháp phát hiện: độ phân giải cao 3.0 (độ nhạy Hi-Res 3.0), nhiệt độ được tăng ở tốc độ 10 °C/phút đến 350 °C;

(4) Hấp Phụ Nước Động Lực (DVS), TA Instruments Q5000 TGA; phần mềm kiểm soát: Thermal Advantage; phần mềm phân tích: Universal Analysis; đĩa đựng mẫu vật: chén nung bạch kim; lượng mẫu vật để được phát hiện: 1mg đến 10 mg; khí bảo vệ: nitơ; tốc độ dòng khí: 10 mL/phút; phương pháp phát hiện: cân bằng ở 25°C, độ ẩm: 0%, xử lý đẳng nhiệt: 90 phút, biến đổi khối lượng để được phát hiện: từ 0% RH đến 80% RH;

Tiêu chuẩn: không hút ẩm: không lớn hơn 0,2%; ít hút ẩm: lớn hơn 0,2%, nhưng không lớn hơn 2,0%; dễ hút ẩm: cao hơn 2%, nhưng không cao hơn 15%; cực kỳ hút ẩm: cao hơn 15%.

(5) Kính Hiển Vi Ánh Sáng Phân Cực Trạng Thái Nóng (PLM), XP-500E; Shanghai Changfang Optical Instrument Co., Ltd.

(6) Xác định độ hòa tan: phương pháp kiểm tra trực quan, bao gồm quy trình cụ thể sau: lượng đã biết mẫu vật được cân ở 25°C, được thêm dần dần vào cùng dung môi, khuấy hoặc bổ sung cùng siêu âm tới khi mẫu vật được hòa tan đến trong suốt; lượng dung môi tiêu thụ được ghi lại. Nếu mẫu vật vẫn chưa hòa tan ở nồng độ cụ thể, độ tan của nó được thể hiện là "< nồng độ cụ thể";

Tiêu chuẩn: cực kỳ dễ hòa tan: lớn hơn 1 g/mL; dễ hòa tan: lớn hơn 100 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 1 g/mL; hòa tan: lớn hơn 33,3 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 100 mg/mL; ít tan hơn: lớn hơn 10 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 33,3 mg/mL; ít tan: lớn hơn 1 mg/mL nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg/mL; cực kỳ ít tan: lớn hơn 0,1 mg/mL, nhưng nhỏ hơn hoặc bằng 1 mg/mL; thực tế không tan hoặc không tan: nhỏ hơn 0,1 mg/mL.

(7) Thiết Bị Từ Tính Hạt Nhân (NMR), Bruker Ascend 500; loại dò: quang phổ proton từ tính hạt nhân; kích thích tần số mức độ cao nhất, độ rộng phổ: 30 ppm xung đơn, quét kích thích góc 30° trong 16 lần, dò trực giao kỹ thuật số, kiểm soát nhiệt độ: 298K.

(8) Sắc Ký Lỏng Hiệu Năng Cao (HPLC), Ultimate 3000; mục đích thử nghiệm: kiểm tra độ hòa tan (phương pháp khu vực), các chất liên quan (phương pháp

bình thường hóa khu vực).

Các chỉ số phương pháp như sau:

Cột sắc ký: Shimadzu shim-pack VP-ODS (150L*4,6), Waters symmetry C18 (3,9*150 mm 5 μ m); cột nhiệt độ: 25°C; tốc độ dòng: 1,0 mL/phút; bước sóng phát hiện: 214 nm; thể tích tiêm: 10 μ L; thời gian chạy: 20 phút; Dung môi mẫu: ACN; nồng độ tiêm: 0,2 mg/mL;

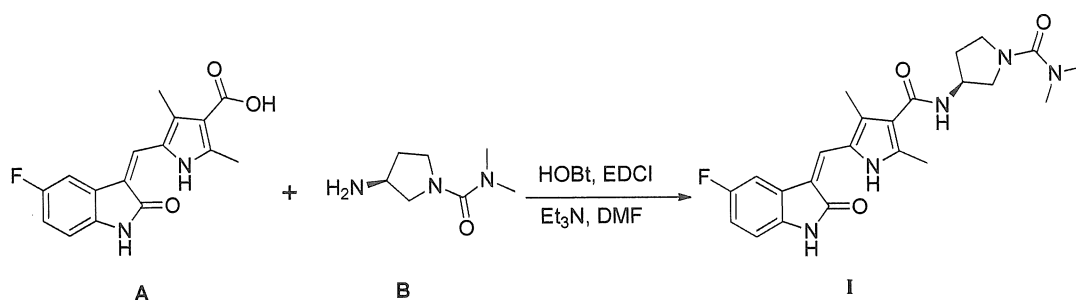
Pha động: Pha động A, H₂O:CAN:H₃PO₄=90:10:0,1, Pha động B: H₂O:CAN:H₃PO₄=10:90:0,1; độ chênh lệch rửa giải được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây:

Bảng 7

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)
0	90	10
10	0	100
15	0	100
15,1	90	10
20	Dừng	

Trong các ví dụ sau, "bay hơi dung môi" đề cập đến việc bay hơi tự nhiên dung môi đến khi khô trong bình mở; "nhiệt độ phòng" có nghĩa là nhiệt độ từ 10°C đến 30°C (từ 30 đến 70% RH); "huyền phù tinh thể" đề cập đến dung dịch bão hòa của hợp chất theo công thức I được mô tả trong sáng chế này; "qua đêm" đề cập đến thời gian kéo dài qua buổi tối, thông thường từ 10 đến 16 giờ.

Trong các bảng ví dụ sau, "NA" có nghĩa là "không áp dụng" hoặc "không được sử dụng."



Hợp chất A (13,00 kg, 1 eq.) Đã được thêm vào DMF (97,8 kg) trong lò phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 20°C-30°C. Sau đó, triethylamin ("TEA", 21,88 kg, 5 eq.), Hydroxybenzotriazol ("HOBt", 8,78 kg, 1,5 eq.), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (12,4 1,5 eq.) Và Hợp chất B (10,1 kg, 1,2 eq.) đã được thêm vào lò phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 20°C đến 30°C. Hỗn hợp được khuấy trong 22 giờ trong môi trường khí nitơ ở 20°C đến 30 °C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được chuyển sang bình chứa sạch và cân (163,8 kg).

Khoảng 1/4 hỗn hợp phản ứng (40,90 kg) đã được thêm vào lò phản ứng và sau đó methyl tert-butyl ete ("MTBE", 62,8 kg) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở 10°C đến 20 °C. Huyền phù thu được được khuấy ở 10°C đến 20 °C trong 2 giờ và được lọc. Dung dịch phản ứng 3/4 còn lại được xử lý tương tự. Bánh lọc được kết hợp và rửa bằng MTBE (46,2 kg).

Phần chất rắn kết hợp (20,0 kg) đã được thêm vào metanol khan (74,2 kg) và hỗn hợp thu được được đun nóng để hồi lưu trong 45 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 10°C đến 20 °C trong vòng 1 đến 2 giờ, và sau đó khuấy liên tục ở 10°C đến 20 °C trong 1,5 giờ. Việc ngưng kết quả đã được lọc. Các vật liệu được rửa bằng MTBE khác cũng được xử lý tương tự. Bánh lọc được kết hợp và rửa bằng metanol lạnh (44,2 kg). Sản phẩm thô ướt được sấy khô dưới áp suất giảm (500Pa đến 1000 Pa) ở 50 °C trong 13 giờ, và sau đó sấy khô ở 76 °C trong 23 giờ để thu được khoảng 12 kg sản phẩm ban đầu của hợp chất I.

Ví dụ 1

Phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 1 của hợp chất theo công thức I:

5 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi, hoặc 10 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi 1 và dung môi 2 để thu được dung dịch trong suốt, được làm bay hơi tự nhiên đến khô ở nhiệt độ tương ứng để thu được dạng tinh thể 1. Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

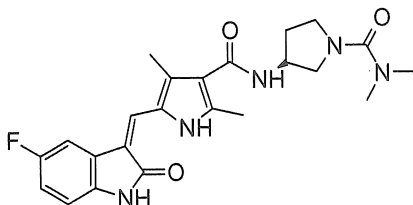
Bảng 8

Nhiệt độ	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
Nhiệt độ phòng	Metanol	Không sử dụng	1,0	dạng tinh thể 1
40°C	Metanol	Không sử dụng	1,0	dạng tinh thể 1
Nhiệt độ phòng	Metanol	Axeton	0,2/0,4	dạng tinh thể 1
40°C	Metanol	Nước	1,2/0,2	dạng tinh thể 1

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 1 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 được thể hiện trong hình 1 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 1 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 1 được thể hiện trong hình 2, cho thấy dạng tinh thể 1 là tinh thể giống hình que thanh mảnh. Dạng tinh thể 1 có mẫu phân tích nhiệt lượng như trong hình 3, cho thấy dạng tinh thể 1 có trọng lượng giảm 2,6% trước 170°C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy khoảng 320°C; dạng

tinh thể 1 có mẫu đo nhiệt lượng quét vi sai thể hiện trong hình 4, cho thấy một đỉnh tỏa nhiệt ở 150 đến 170°C, được XRD xác nhận là đỉnh tỏa nhiệt của sự biến đổi tinh thể. Dạng tinh thể 1 được chuyển thành dạng tinh thể 3 và điểm nóng chảy của dạng tinh thể 1 là 260°C. Dạng tinh thể 1 có dạng hấp phụ độ ẩm động như trong hình 5 cho thấy sự thay đổi trọng lượng 2,8% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất theo công thức I và dạng tinh thể 1 được thể hiện trong hình 6, chỉ ra rằng cấu trúc hóa học được thể hiện trong công thức I:



công thức I

Kết quả kiểm tra độ hòa tan cho thấy độ hòa tan của dạng tinh thể 1 trong các dung môi thông thường ở 25°C như sau: độ hòa tan trong metanol là 5 đến 12,5 mg/mL; độ hòa tan trong etanol là 1 đến 2,5 mg/mL; độ hòa tan trong nước là <1 mg/mL; độ hòa tan trong axeton là 1 đến 2,5 mg/mL; độ hòa tan trong etyl axetat là <1 mg/mL; độ hòa tan trong methyl tert-butyl ete là <1 mg/mL; độ hòa tan trong tetrahydrofuran là 1 đến 2,5 mg/mL; độ hòa tan trong axetonitril là <1 mg/mL; độ hòa tan trong toluen là <1 mg/mL; độ hòa tan trong n-heptan là <1 mg/mL.

Ví dụ 2

Phương pháp điều chế 2 và phương pháp điều chế 3 dạng tinh thể 1 của hợp chất theo công thức I:

20mg hợp chất theo công thức I được trộn với 1,4mL metanol, đun nóng đến 50°C để hòa tan, sau đó lọc nóng để thu được dung dịch trong suốt. Hoạt động thêm dung môi 2 vào dung dịch hòa tan khi khuấy được ghi nhận là bổ sung tích cực (tương ứng với phương pháp điều chế 2) và hoạt động thêm dung dịch trong vào dung môi 2 khi khuấy được ghi lại dưới dạng bổ sung ngược (tương ứng với phương pháp điều chế 3). Tiếp tục khuấy khi chất rắn được kết tủa cho đến khi chất rắn được kết tủa hoàn toàn để thu được dạng tinh thể 1. Các thông số điều chế cụ thể được trình bày trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

Phương pháp bổ sung	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
bổ sung tích	metanol	axeton	1,4/3,0	dạng tinh thể 1

cực				
bổ sung tích cực	metanol	etyl axetat	1,4/3,0	dạng tinh thể 1
bổ sung tích cực	metanol	metyl tert-butyl ete	1,4/3,0	dạng tinh thể 1
bổ sung tích cực	metanol	Axetonitril	1,4/3,0	dạng tinh thể 1
bổ sung ngược	metanol	Nước	1,4/5,2	dạng tinh thể 1
bổ sung ngược	metanol	metyl tert-butyl ete	1,4/11,2	dạng tinh thể 1

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 1 bằng cách đo và kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 1.

Ví dụ 3

Phương pháp điều chế 4 dạng tinh thể 1 của hợp chất theo công thức I:

20 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng trong bể nước ở nhiệt độ 50°C, sau đó được lọc trong khi nóng để thu được dung dịch trong suốt, được làm lạnh tự nhiên đến 4°C, khuấy và kết tinh để kết tủa chất rắn sản phẩm, để thu được dạng tinh thể 1. Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

Nhiệt độ kết tinh	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
4°C	Metanol	Không sử dụng	1,4	dạng tinh thể 1
4°C	Metanol	Nước	1,4/0,4	dạng tinh thể 1
4°C	Metanol	etyl axetat	0,4/0,8	dạng tinh thể 1
4°C	Metanol	metyl tert-butyl ete	0,8/1,4	dạng tinh thể 1
4°C	Metanol	Axetonitril	0,4/0,4	dạng tinh thể 1

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 1 bằng cách đo và kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 1.

Ví dụ 4

Phương pháp điều chế 4 dạng tinh thể 1 của hợp chất theo công thức I:

Sản phẩm ban đầu của hợp chất theo công thức I (2,0 kg), metanol khan (72,0 kg) và than hoạt tính (0,20 kg) đã được thêm vào lò phản ứng và đun nóng để hồi lưu

trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và dịch lọc được đun nóng để hồi lưu trong 40 phút. Dung dịch thu được được lọc nóng vào lò phản ứng và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm (500Pa đến 1000 Pa) trong khoảng 4 giờ để loại bỏ khoảng 85 L metanol. Huyền phù thu được được làm lạnh đến 10°C-20°C, khuấy ở 10°C đến 20°C trong khoảng 45 phút và sau đó được lọc. Sau khi bánh lọc được rửa bằng metanol, độ tinh khiết là 99,9% được đo bởi HPLC. Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm (500Pa đến 1000 Pa) ở 40°C~60°C. Sản phẩm thu được được đo dưới dạng tinh thể 1 bởi XRD, với hiệu suất trên 80%.

Ví dụ 5

Phương pháp điều chế dạng tinh thể 2 của hợp chất theo công thức I như sau, trong đó hợp chất có công thức I dạng tinh thể được sử dụng dưới đây là dạng tinh thể 1.

Việc điều chế mẫu số 1 đến 9: 10 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 5 đến 6 ngày. Hỗn hợp bùn tinh thể được ly tâm và chất rắn được sấy khô để lấy mẫu.

Việc điều chế mẫu số 10: 199 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở 50 °C trong 2 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Sau khi bùn tinh thể được lọc, chất rắn được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm để lấy mẫu.

Việc điều chế mẫu số 11: 200 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở 4 °C trong 5 ngày. Bùn tinh thể được lọc và chất rắn được sấy khô ở nhiệt độ phòng trong chân không qua đêm để lấy mẫu.

Việc điều chế mẫu số 12: 200 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Bùn tinh thể được lọc và chất rắn được sấy khô ở nhiệt độ phòng trong chân không qua đêm để lấy mẫu.

Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong bảng 11 dưới đây.

Bảng 11

STT	Nhiệt độ	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
1	Nhiệt độ phòng	Nước	Không sử dụng	0,5	dạng tinh thể 2
2	50°C	ethyl axetat	Không sử dụng	0,5	dạng tinh thể 2
3	50°C	Toluen	Không sử dụng	0,5	dạng tinh thể 2
4	Nhiệt độ	Nước	Axeton	0,2/0,4	dạng tinh thể 2

	phòng				
5	Nhiệt độ phòng	Nước	Axetonitril	0,1/0,5	dạng tinh thể 2
6	50°C	Etanol	Toluen	0,4/0,4	dạng tinh thể 2
7	50°C	Nước	Axetonitril	0,2/0,4	dạng tinh thể 2
8	4°C	Nước	Metanol	0,4/0,4	dạng tinh thể 2
9	-	etyl axetat	Không sử dụng	5	dạng tinh thể 2
10	4°C	Nước	metanol	8/8	dạng tinh thể 2
11	Nhiệt độ phòng	Nước	Axetonitril	2/10	dạng tinh thể 2

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 2 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 2 được thể hiện trong hình 7 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 2 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 2 được thể hiện trong hình 8, cho thấy dạng tinh thể 2 là tinh thể kim mịn. Dạng tinh thể 2 có mẫu phân tích nhiệt lượng như trong hình 9, cho thấy dạng tinh thể 1 có trọng lượng giảm 0,3% trước 200 °C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy 320 °C. Hơn nữa, dạng tinh thể 2 có mẫu đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đáng kể như trong hình 10, cho thấy một điểm nóng chảy của dạng tinh thể 2 là 258 °C. Dạng tinh thể 2 có dạng hấp phụ độ ẩm động như trong hình 11, cho thấy sự thay đổi trọng lượng 0,05% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của dạng tinh thể 2 phù hợp với hình 6.

Ví dụ 6

Phương pháp điều chế 1, 2 và 3 dạng tinh thể 3 của hợp chất theo công thức I:

5 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi, hoặc 10 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi 1 và dung môi 2 để thu được dung dịch trong suốt, được làm bay hơi tự nhiên đến khô ở nhiệt độ tương ứng, vì vậy như để thu được dạng tinh thể 3. Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong Bảng 12 dưới đây.

Bảng 12

Phương pháp điều chế	Nhiệt độ	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
phương pháp điều chế 2	Nhiệt độ phòng	Etanol	Không sử dụng	3,0	Dạng tinh thể 3
phương pháp điều chế 1	Nhiệt độ phòng	tetrahydrofuran	Không sử dụng	5,0	Dạng tinh thể 3
phương pháp điều chế 1	40°C	tetrahydrofuran	Không sử dụng	5,0	Dạng tinh thể 3

phương pháp điều chế 3	60°C	Etanol	Nước	1,0/0,2	Dạng tinh thể 3
------------------------	------	--------	------	---------	-----------------

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp chuẩn bị ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 3 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 3 được thể hiện trong hình 12 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 3 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 3 được thể hiện trong hình 13, cho thấy dạng tinh thể 3 là các tinh thể mịn. Dạng tinh thể 3 có mẫu phân tích nhiệt lượng như trong hình 14, cho thấy dạng tinh thể 3 có trọng lượng giảm 0,2% trước 200 °C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy 320 °C. Hơn nữa, dạng tinh thể 3 có mẫu đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đáng kể như trong hình 15, cho thấy điểm nóng chảy của dạng tinh thể 3 là 261 °C. Dạng tinh thể 3 có mô hình hấp phụ độ ẩm động như trong hình 16, cho thấy sự thay đổi trọng lượng 0,08% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH. Phổ ¹H-NMR của dạng tinh thể 3 phù hợp với hình 6.

Ví dụ 7

Phương pháp điều chế 4 dạng tinh thể 3 của hợp chất theo công thức I như sau, trong đó hợp chất có công thức I dạng tinh thể sử dụng dưới đây là dạng tinh thể 1.

Việc điều chế các mẫu số 1 đến 3 mẫu: 10 mg của hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 5 đến 6 ngày. Hỗn hợp huyền phù được ly tâm và chất rắn được sấy khô để lấy mẫu.

Việc điều chế mẫu số 4 đến 6 mẫu: 200 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 5 ngày. Huyền phù được lọc và chất rắn được sấy khô ở nhiệt độ phòng trong chân không qua đêm để lấy mẫu.

Việc điều chế mẫu số 7: 201,0 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng để thu được huyền phù, được khuấy ở 800 vòng/phút trong 20 giờ ở nhiệt độ tương ứng. Huyền phù được lọc và chất rắn được tách ra và sấy khô ở 60°C trong 1 giờ để lấy mẫu.

Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13

STT	Nhiệt độ	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
1	Nhiệt độ phòng	etanol	Không sử dụng	0,5	Dạng tinh thể 3
2	4°C	axeton	Không sử dụng	0,5	Dạng tinh thể 3

3	Nhiệt độ phòng	Nước	Tetrahydrofuran	0,4/0,4	Dạng tinh thể 3
4	Nhiệt độ phòng	etanol	Không sử dụng	8	Dạng tinh thể 3
5	4°C	axeton	Không sử dụng	8	Dạng tinh thể 3
6	Nhiệt độ phòng	Nước	Tetrahydrofuran	5/5	Dạng tinh thể 3
7	Nhiệt độ phòng	etanol	Không sử dụng	15	Dạng tinh thể 3

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 3 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 4.

Ví dụ 8

Phương pháp điều chế 5 cho dạng tinh thể 3 của hợp chất theo công thức I:

20 mg hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi tương ứng và hòa tan trong bể nước ở nhiệt độ 50 °C, sau đó được lọc nóng để thu được dung dịch trong suốt, được làm lạnh tự nhiên đến 4 °C, khuấy và kết tinh để kết tủa chất rắn. Các thông số điều chế cụ thể được thể hiện trong Bảng 14 dưới đây.

Bảng 14

Nhiệt độ kết tinh	Dung môi 1	Dung môi 2	Dung môi 1/Dung môi 2 (mL)	Phân tích kết quả
4°C	Tetrahydrofuran	Không sử dụng	5	Dạng tinh thể 3
4°C	Metanol	tetrahydrofuran	0,2/0,2	Dạng tinh thể 3

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 3 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 4.

Ví dụ 9

Phương pháp điều chế 6 cho dạng tinh thể 3 của hợp chất theo công thức I:

Dạng tinh thể 1 được nung nóng đến 180 °C và làm lạnh đến nhiệt độ phòng để thu được dạng tinh thể 3.

Sản phẩm thu được bằng phương pháp điều chế ở trên được đo là dạng tinh thể 3 bằng cách đo và kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 4.

Ví dụ 10

Phương pháp điều chế 1 cho dạng tinh thể 5 của hợp chất theo công thức I:

20mg hợp chất theo công thức I được hòa tan với 5mL axeton trong bể nước ở nhiệt độ 50 °C, sau đó được lọc nóng để thu được dung dịch trong suốt, được làm lạnh tự nhiên đến 4 °C, khuấy và kết tinh để kết tủa chất rắn. Hỗn hợp được ly tâm và sấy khô ở nhiệt độ phòng trong chân không để thu được dạng tinh thể 5.

Sản phẩm thu được bằng phương pháp điều chế ở trên được tìm thấy là dạng tinh thể 5 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 5 được thể hiện trong hình 17 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 4 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 5 được thể hiện trong hình 18, cho thấy dạng tinh thể 5 là các tinh thể mịn. Dạng tinh thể 5 có mẫu phân tích bằng phương pháp đo nhiệt độ như trong hình 19, cho thấy dạng tinh thể 5 có trọng lượng giảm 1,2% trước 200 °C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy là 319 °C; dạng tinh thể 5 có đồ thị đo nhiệt lượng quét vi sai như trong hình 20, cho thấy điểm nóng chảy của dạng tinh thể 5 là 258 °C, và đỉnh cực nhiệt rộng trước 100 °C là do loại bỏ dung môi bề mặt. Hơn nữa, dạng tinh thể 5 có đồ thị hấp phụ hơi động lực như trong hình 21, cho thấy sự thay đổi trọng lượng 2,5% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH. Phổ ¹H-NMR của dạng tinh thể 5 phù hợp với hình 6.

Ví dụ 11

Phương pháp điều chế 2 dạng tinh thể 5 của hợp chất theo công thức I như sau. trong đó hợp chất có công thức I dạng tinh thể sử dụng dưới đây là dạng tinh thể 1.

Điều chế mẫu số 1: 199 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 10 ml methyl t-butyl ete để thu được huyền phù, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày và bùn tinh thể được lọc và chất rắn được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm để lấy mẫu.

Điều chế mẫu số 2: 600 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 30 ml methyl t-butyl ete, thêm hạt của dạng tinh thể 5 của 2% khối lượng tinh thể và khuấy ở nhiệt độ phòng 1 ngày, và bùn tinh thể đã được lọc. Chất rắn được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm để lấy mẫu.

Điều chế mẫu số 3: Mẫu được điều chế theo cách tương tự như phương pháp điều chế của mẫu số 1, chỉ ngoại trừ axeton được sử dụng thay cho methyl tert-butyl ete.

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 5 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 9.

Ví dụ 12

Phương pháp điều chế 1 dạng tinh thể 6 của hợp chất theo công thức I:

10 mg hợp chất theo công thức I và 0,4 mL được trộn với hỗn hợp toluen và metanol (tỷ lệ thể tích của toluen so với metanol là 1:1), được hòa tan để hòa tan và được lọc để thu được dung dịch trong suốt, được bay hơi tự nhiên độ khô ở nhiệt độ phòng để thu được tinh thể.

Sản phẩm thu được bằng phương pháp điều chế ở trên được tìm thấy là dạng tinh thể 6 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 6 được thể hiện trong hình 22 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 5 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 6 được thể hiện trong hình 23, cho thấy dạng tinh thể 6 là các tinh thể mịn và được kết tụ một phần. Dạng tinh thể 6 có mẫu phân tích nhiệt lượng như trong hình 24, cho thấy dạng tinh thể 6 có trọng lượng giảm 0,7% trước 200 °C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy 320 °C; dạng tinh thể 6 có đồ thị phép đo nhiệt lượng quét vi sai như trong hình 25, cho thấy điểm nóng chảy của dạng tinh thể 6 là 259 °C. Hơn nữa, dạng tinh thể 6 có đồ thị hấp phụ hơi động lực như trong hình 26, cho thấy sự thay đổi trọng lượng 0,26% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của dạng tinh thể 6 phù hợp với hình 6.

Ví dụ 13

Phương pháp điều chế 2 dạng tinh thể 6 của hợp chất theo công thức I:

Điều chế mẫu số 1: 20 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 1,4 ml metanol, đun nóng đến 50 °C để hòa tan, sau đó được lọc nóng để thu được dung dịch trong suốt và thêm 3 mL toluen vào dung dịch dưới khuấy. Khi chất rắn được kết tủa, tiếp tục khuấy cho đến khi chất rắn được kết tủa hoàn toàn để thu được dạng tinh thể 6.

Điều chế mẫu số 2: 20 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 1,4 ml metanol, đun nóng đến 50 °C để hòa tan, sau đó được lọc nóng để thu được dung dịch trong suốt và dung dịch trong suốt được thêm vào 11,2 ml của toluen dưới khuấy. Khi chất rắn được kết tủa, tiếp tục khuấy cho đến khi chất rắn hoàn toàn kết tủa.

Sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 6 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, $^1\text{H-NMR}$ và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 12.

Ví dụ 14

Phương pháp điều chế 3 dạng tinh thể 6 của hợp chất theo công thức I, trong đó hợp chất có công thức I dạng tinh thể sử dụng trong đó là dạng tinh thể 1.

Điều chế mẫu số 1: 200 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 20 mL toluen, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16-22 giờ, và sau đó bùn tinh thể được sấy khô trong chân không ở 60 °C trong 1 giờ để lấy mẫu.

Điều chế mẫu số 2: 600 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 60 mL

toluen, thêm hạt của dạng tinh thể 6 của 2% khối lượng bùn tinh thể, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày, và sau đó bùn tinh thể được sấy khô trong chân không ở 50 °C trong 1 giờ để lấy mẫu.

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 6 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 11.

Hơn nữa, trong quá trình điều chế mẫu số 1, mẫu được lấy sau khi hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ đã được tìm thấy có chứa sản phẩm kết tụ sau khi lọc hút. Ngoài ra, sản phẩm ẩm được tìm thấy bao gồm dạng tinh thể 1 bằng cách đo.

Ví dụ 15

Phương pháp điều chế 1 dạng tinh thể 7 của hợp chất theo công thức I:

Điều chế mẫu số 1: 199 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 10 mL etyl axetat và khuấy ở 50 °C trong 30 phút. Sau khi lọc, bánh lọc được sấy khô trong chân không ở 60 °C trong 1 giờ để lấy mẫu.

Điều chế mẫu số 2: 600 mg hợp chất theo công thức I được trộn với 30 mL etyl axetat và khuấy ở 50 °C trong 30 phút. Sau khi lọc, bánh lọc được sấy khô trong chân không ở 60 °C trong 1 giờ.

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 7 bằng cách đo. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 7 được thể hiện trong hình 27 và dữ liệu chi tiết của mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 7 ở trên. Các vi ảnh sáng phân cực của dạng tinh thể 7 được thể hiện trong hình 28, cho thấy dạng tinh thể 7 là các tinh thể mịn và được kết tụ một phần. Dạng tinh thể 7 có mẫu phân tích bằng phương pháp đo nhiệt độ như trong hình 29, cho thấy dạng tinh thể 6 có trọng lượng giảm 0,5% trước 200 °C, đây là chất khan có nhiệt độ phân hủy 320 °C; dạng tinh thể 7 có sơ đồ đo nhiệt lượng quét vi sai như trong hình 30, cho thấy điểm nóng chảy của dạng tinh thể 7 là 259 °C và dạng tinh thể 7 có sơ đồ hấp phụ độ ẩm động như trong hình 31, cho thấy sự thay đổi trọng lượng 0,27% trong khoảng từ 0% RH đến 80% RH. Phổ H-NMR của dạng tinh thể 7 phù hợp với phổ của hình 6.

Ví dụ 16

Phương pháp điều chế 2 dạng tinh thể 7 của hợp chất theo công thức I (trong đó hợp chất có công thức I dạng tinh thể sử dụng dưới đây là dạng tinh thể 1):

Hợp chất theo công thức I được trộn với hỗn hợp N, N-dimetylaxetamid và toluen (tỷ lệ thể tích của N, N-dimetylaxetamid so với toluen là 1: 9), và sau khi khuấy, bùn tinh thể được lọc và sấy khô để thu được dạng tinh thể 7.

Các sản phẩm thu được bằng các phương pháp điều chế ở trên đều được tìm thấy ở dạng tinh thể 7 bằng cách đo, trong đó kết quả đo XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, $^1\text{H-NMR}$ và độ hòa tan giống như trong Ví dụ 14.

Hiệu quả Ví dụ 1

Các đường cong hấp phụ đẳng nhiệt của các mẫu của dạng tinh thể 1, 2, 3, 5, 6 và 7 đã được thể hiện trong hình 32 đến hình 37.

Hiệu quả Ví dụ 2

Sự ổn định của các dạng tinh thể 1, 2, 3, 5, 6 và 7 đã được nghiên cứu.

Điều kiện thí nghiệm: các mẫu được niêm phong và đặt ở 80 °C trong 24 giờ, sau đó đặt vào đĩa mở ở 25 °C/60% RH (độ ẩm tương đối) và 40 °C/75% RH trong 7 ngày.

Phương pháp đo: HPLC (chỉ dành cho các mẫu ban đầu và mẫu được đặt ở 80 °C trong 24 giờ), XRD, DSC.

Kết quả nghiên cứu:

1) Các thử nghiệm XRD và DSC cho thấy các dạng tinh thể và điểm nóng chảy của các dạng tinh thể 1, 2, 3, 5, 6 và 7 không thay đổi và tương đối ổn định. Các kết quả thử nghiệm cụ thể được hiển thị trong hình 38 đến hình 48 và phổ DSC của dạng tinh thể 7 để cho thấy độ ổn định tinh thể của chúng được thể hiện trong hình 30;

2) Phân tích HPLC cho thấy so với các mẫu ban đầu, mặc dù độ tinh khiết của thành phần chính được tìm thấy ở tất cả các dạng tinh thể ở 80 °C trong 24 giờ, nhưng chúng đều được giữ thấp hơn 2%, như có thể thấy dữ liệu cụ thể được hiển thị trong Bảng 15. Lưu ý: tạp chất có thời gian lưu là 4,73 phút là dạng chuyển hóa của hợp chất, trong đó nội dung có liên quan đến mức độ bảo vệ khỏi ánh sáng trong khi đo.

Bảng 15

Mẫu	HPLC	
	Độ tinh khiết%	Tạp chất đơn tối đa% (thời gian lưu, phút)
Dạng tinh thể 1 (0 ngày)	99,67	0,22 (4,73)
Dạng tinh thể 2 (0 ngày)	97,76	2,15 (4,73)
Dạng tinh thể 5 (0 ngày)	99,86	0,05 (8,82)
Dạng tinh thể 6 (0 ngày)	99,09	0,80 (4,73)
Dạng tinh thể 7 (0 ngày)	99,28	0,58 (4,73)
Dạng tinh thể 3 (0 ngày)	99,14	0,76 (4,73)
Dạng tinh thể 1 (80°C/24 giờ)	98,87	1,03 (4,73)
Dạng tinh thể 2 (80°C/24 giờ)	98,95	0,96 (4,73)

Dạng tinh thể 5 (80°C/24 giờ)	98,80	1,10 (4,73)
Dạng tinh thể 6 (80°C/24 giờ)	99,12	0,78 (4,73)
Dạng tinh thể 7 (80°C/24 giờ)	98,70	1,19 (4,73)
Dạng tinh thể 3 (80°C/24 giờ)	98,32	1,58 (4,73)

Ngoài ra, sự ổn định lâu dài của dạng tinh thể 1 trong 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng và 48 tháng ở 25°C/60% RH cũng được nghiên cứu. Kết quả cho thấy các dạng tinh thể không thay đổi đáng kể.

Hiệu quả ví dụ 3: thí nghiệm ổn định nhiệt động

Dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3 và dạng tinh thể 7 của hợp chất theo công thức I được trộn với axeton, etyl axetat, metanol, nước và tetrahydrofuran, sau đó giữ ở 60°C trong một ngày để điều tra độ ổn định nhiệt động của từng dạng tinh thể. Chất rắn không hòa tan được thu hồi bằng cách lọc và phân tích bằng XRD. Điều kiện phân tích: Shimadzu XRD-6000, nguồn CuK (1.54056) 40 kV, 30 mA; góc đo: 5 đến 50 °, tốc độ: 5 °/phút.

Kết quả cho thấy dạng tinh thể 1, dạng tinh thể 2, dạng tinh thể 3 và dạng tinh thể 7 có thể được chuyển đổi thành dạng tinh thể 2 trong khi được xử lý bằng axeton, etyl axetat, metanol hoặc nước. Tuy nhiên, theo định có góc 2 θ là 13 ° trong hình 49, người ta thấy rằng việc chuyển đổi sang dạng tinh thể 2 không hoàn toàn đạt được khi sử dụng metanol hình 50 cho thấy dạng tinh thể 3 có thể được cung cấp bằng THF.

Hiệu quả ví dụ 4: tính ổn định của dạng tinh thể 1 trong metanol

Độ ổn định của dạng tinh thể 1 trong dung dịch metanol ngâm nước ở nhiệt độ khác nhau và trong thời gian khác nhau như sau. Kết quả cho thấy nhiệt độ và độ ẩm cao có thể đẩy nhanh quá trình chuyển đổi dạng tinh thể 1 sang dạng tinh thể 2.

Bảng 16

Thí nghiệm	Số lô	Điều kiện				Đo XRPD			
		Dạng 1 (g)	metanol	Độ ẩm (KF)	Nhiệt độ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	21 giờ
1	0556-023-A	5,0	50 mL	0,1%	Hồi lưu	dạng 1	dạng 1	dạng 2	dạng 2
2	0556-023-B	5,0	50 mL	5,2%	Hồi lưu	dạng 1	dạng 1 + dạng 2	dạng 2	dạng 2
3	0556-023-C	5,0	50 mL	10%	Hồi lưu	dạng 1	dạng 2	dạng 2	dạng 2
4	0556-	2,0	50 mL	0,1%	20-	dạng 1	dạng 1	dạng 1	dạng 1

Thí nghiệm	Số lô	Điều kiện				Đo XRPD			
		Dạng 1 (g)	metanol	Độ ẩm (KF)	Nhiệt độ	2 giờ	4 giờ	8 giờ	21 giờ
	023-D				30°C				
5	0556-023-E	2,0	50 mL	5,2%	20-30°C	dạng 1	dạng 1	dạng 1	dạng 1
6	0556-023-F	2,0	50 mL	10%	20-30°C	dạng 1	dạng 1	dạng 1	dạng 1

Hiệu quả ví dụ 5: đo định lượng dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1

Hàm lượng của dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1 của hợp chất theo công thức I được phân tích bằng mẫu XRD thu được từ Shimadzu XRD-6000, nguồn CuK (1,54056, 40 kV, 30 mA). Góc đo: 9,6 đến 10,4 ° 2 θ ; kích thước bước: 0,02 2 θ ; thời gian đếm: 10 giây.

Các mẫu XRD của dạng tinh thể 1 và dạng tinh thể 2 được so sánh trong hình. 51, trong đó đỉnh của dạng tinh thể 1 ở 2 θ 10,1 ° là rất yếu, trong khi dạng tinh thể 2 có cực đại đặc trưng mạnh. Do đó, diện tích của đỉnh có thể được sử dụng để xác định hàm lượng dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1. Dạng tinh thể 1 và 2 được đưa qua màn hình 100 lưới để đảm bảo các mẫu có kích thước hạt tương tự nhau. Các mẫu được điều chế bằng cách trộn một lượng thích hợp (phần trăm trọng lượng) của các dạng tinh thể 1 và 2 như trong Bảng 17. Việc đo được thực hiện song song ba lần và trung bình được lấy là cường độ cực đại ở 2 θ 10,1 °.

Bảng 17: Diện tích đỉnh của các mẫu có hàm lượng khác nhau (phần trăm khối lượng) của dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1 ở 2 θ 10,1 °

Dạng tinh thể 2%	0,96%	2,01%	3,89%	5,10%	10,41%	15,55%
Diện tích	3528	6648	16148	18025	35106	57326
	3454	6517	15875	18135	35510	56696
	3263	6794	16145	18333	35587	57621
Diện tích trung bình	3415	6653	16056	18164,3	35401	57214,3
Độ lệch chuẩn tương đối (%)	3,27	1,7	0,8	0,7	0,6	0,67

Như thể hiện trong hình 52, diện tích cực đại ở 2 θ 10,1° là tuyến tính với tỷ lệ phần trăm khối lượng của dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1, cho biết khi hàm lượng của dạng tinh thể 2 ở dạng tinh thể 1 là từ 0,96% đến 15,55%, nội dung có thể được xác định chính xác bằng phương pháp này.

Các mẫu chứa 4,75 % trọng lượng và 6,36 % trọng lượng dạng tinh thể 2 đã được chuẩn bị riêng biệt và diện tích pic ở 2 θ 10,1° được xác định. Ngoài ra, diện tích

cực đại được tính bằng mối quan hệ tuyến tính thể hiện trong hình 52. Như được hiển thị bên dưới, độ lệch giá trị được tính toán nằm trong 10% giá trị đo được.

Bảng 18

Dạng tinh thể 2 %	4,75%	6,36%
Đo lường	15976	21546
	15520	21238
	15707	22177
Diện tích trung bình	15734,3	21653,7
Độ lệch chuẩn tương đối (%)	1,19	1,8
Giá trị tính toán	17156	22961
Giá trị tính toán/giá trị đo%	109,0	106,0

Ví dụ hiệu ứng 6 : xác định độ hòa tan

Phương pháp xác định độ hòa tan như sau: lượng mẫu thích hợp đã được thêm vào nước để tạo thành chất huyền phù, khuấy ở 25°C trong bể dung dịch nước và dung dịch được lấy sau 0,5 giờ và 4 giờ tương ứng để xác định nồng độ HPLC.

Xác định HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng dạng tinh thể 1 làm tiêu chuẩn, với nồng độ 204,2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ và hàm lượng của nó được đặt là 100% và việc xác định được thực hiện 7 lần. Diện tích cực đại trung bình là 159,691 mAU*phút (thời gian lưu giữ là 7,4 phút).

Phân tích kết quả: Kết quả xác định độ hòa tan của các dạng tinh thể được thể hiện trong Bảng 19 dưới đây. Kết quả thể hiện độ hòa tan của dạng tinh thể 1 cao hơn nhiều so với dạng tinh thể 2 ổn định nhất.

Bảng 19

dạng tinh thể	0,5 giờ		4 giờ	
	diện tích cực đại mAU*phút	nồng độ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	diện tích cực đại mAU*phút	nồng độ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
dạng tinh thể 1	0,829	1,12	0,984	1,32
dạng tinh thể 2	0,143	0,19	0,191	0,26
dạng tinh thể 5	1,232	1,66	0,313	0,42
dạng tinh thể 6	0,217	0,29	0,275	0,37
dạng tinh thể 7	0,389	0,52	0,450	0,61
dạng tinh thể 3	0,432	0,58	0,574	0,77

Ví dụ hiệu ứng 7: thí nghiệm kết tinh độ ẩm của dạng tinh thể 1

Khoảng 10 mg dạng tinh thể 1 đã được lấy và đặt trong môi trường tương ứng, và chất rắn được xác định bởi XRD tại các thời điểm khác nhau. Kết quả mô tả đặc

điểm thể hiện chỉ có dạng tinh thể 1 đã biết được phát hiện trong thí nghiệm này. Các chi tiết và kết quả thí nghiệm cụ thể được trình bày trong Bảng 20 dưới đây, thể hiện dạng tinh thể 1 ổn định trong các điều kiện này.

Bảng 20

Độ ẩm nhiệt độ tương đối	Kết quả phân tích		
	1 ngày	5 ngày	10 ngày
Nhiệt độ phòng-58%RH	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1
Nhiệt độ phòng-75%RH	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1
Nhiệt độ phòng-97%RH	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1	dạng tinh thể 1

Ví dụ hiệu ứng 8: tính chất dược lý của các dạng tinh thể 1 và 2

Độ ẩm, tốc độ hòa tan và sự phân tán của các dạng tinh thể 1 và 2 được xác định bằng các phương pháp được mô tả ở trên. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 21, chỉ ra rằng độ hòa tan, sự phân tán và độ ẩm (tổng tính chất dược phẩm) của dạng tinh thể 1 cao hơn dạng tinh thể 2. Hơn nữa, dạng tinh thể 1 và 2 có độ hòa tan cao nhất trong metanol.

Bảng 21

Thông số		Dạng tinh thể 2	Dạng tinh thể 1
Hấp thụ độ ẩm (%)	RH 50%	0,064	2,015
	RH 80%	0,112	2,578
Độ hòa tan (µg/ml)	dung dịch nước có độ pH từ 1,0 đến 7,5	0,0048-0,04	0,12-0,53
	axetonitril	270	680
	metanol	3500	8170
	etanol	1940	2460
	PEG 400	2670	3660
	glyxerol	120	570
	1% natri lauryl sulfat	580	3480
	2% natri lauryl sulfat	950	3790
	1% Tween 80	20	60
Tốc độ hòa tan nội bộ mg/ (phút•cm ²)		0,0062	0,022
Độ hòa tan của dịch vị dạ dày nhân tạo (4 giờ)		2,25	10,15
Độ hòa tan của dịch vị dạ dày nhân tạo (4 giờ)		0,00	0,43

Ví dụ hiệu ứng 9: thí nghiệm được động học

Mười hai con chuột Sprague Dawley có trọng lượng 230 đến 250g được chia

ngẫu nhiên thành 2 nhóm, trong đó mỗi nhóm gồm 3 con đực và 3 con cái. Các dạng tinh thể 1 và 2 được điều chế riêng biệt dưới dạng chất huyền phù trong 0,5% cacboxymetylxenluloza (CMC). Những con chuột được nhịn ăn trong 12 giờ với nước và sau đó dùng đường uống với liều 10 mg/kg. Các mẫu máu (0,2 đến 0,3 ml) trước và sau 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720, 1440 phút của đường uống được thu thập trong các ống chống đông máu heparin, sau đó được ly tâm để lấy huyết thanh. Huyết thanh được lưu trữ ở -20°C , sau đó là phân tích sử dụng API 4000 MS kết hợp với đơn vị HPLC. Các thông số dược động học C_{max} và AUC được tính toán theo nồng độ trong huyết thanh xác định và được tóm tắt trong Bảng 22. Kết quả cho thấy dạng tinh thể 1 có C_{max} cao hơn khoảng 4 lần so với dạng tinh thể 2 và phơi nhiễm (AUC) khoảng 3 lần so với dạng tinh thể 2.

Bảng 22

	con cái 1	con cái 2	con cái 3	con đực 1	con đực 2	con đực 3	giá trị trung bình
dạng tinh thể 1							
C_{max} (ng/ml)	593,9	2649,0	2033,3	716,6	1071,3	977,7	1340,3
AUC(0-t) (ng·hr/ml)	3536,6	28571,4	16634,2	3180,0	6766,0	4241,5	10488,3
dạng tinh thể 2							
C_{max} (ng/ml)	317,0	451,4	614,6	204,4	114,7	180,4	313,8
AUC(0-t) (ng·hr/ml)	4344,4	3899,2	7850,6	1557,1	925,0	1349,3	3320,9

Ví dụ hiệu ứng 10: thí nghiệm tích lũy mô của dạng tinh thể

Các tế bào ung thư đại tràng H-29 ở người được cấy vào nách của chuột trụi lông BALB/cA. Bảy ngày sau khi cấy tế bào H-29, 8 con chuột cái được truyền với dạng tinh thể 1 (hai lần một ngày) ở mức 40 mg/kg hoặc sunitinib ở mức 40 mg/kg (mỗi ngày một lần). Việc truyền thuốc liên tục trong 21 ngày. Các mẫu huyết thanh, mô và khối u đã được thu thập để phân tích 4 giờ sau khi dùng thuốc vào sáng ngày 22. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 23. Dữ liệu thể hiện sự tích lũy mô của dạng tinh thể 1 trong tất cả các mô được thí nghiệm thấp hơn đáng kể so với sunitinib, trong khi hàm lượng của dạng tinh thể 1 trong huyết thanh tương đương với sunitinib.

Bảng 23

Mẫu	Huyết thanh	Sung	Gan	Thận	Tim	Phổi	Cơ	Não
dạng tinh	191,6	153,4	1.715,3	418,3	124,8	144,9	77,6	9,3

thể 1								
Sunitinib	261,3	27.137,2	14.816,6	14.852,0	3.881,2	15.713,5	1.483,2	333,9

Ví dụ hiệu ứng 11: thí nghiệm ổn định nghiền của dạng tinh thể 1

Dạng tinh thể 1 đã được nghiền và sàng. Các mẫu sàng 200 đến 300 lưới tiêu chuẩn Hoa Kỳ đã được thu thập và phân tích XRD. Điều kiện phân tích: Shimadzu XRD-6000, nguồn CuK (1,54056 Å) 40 kV, 30 mA; phát hiện góc: 5 đến 50°, tốc độ: 5°/phút.

Hình 53 thể hiện mẫu XRD về cơ bản không thay đổi trước và sau khi nghiền, cho thấy dạng tinh thể 1 vẫn ổn định trong quá trình nghiền.

Ví dụ hiệu ứng 12: điều chế viên nang

1) Cân, nghiền và sàng

Khoảng 1/4 thể tích dạng tinh thể 1 đã được thêm vào vữa. Dạng tinh thể 1 được nghiền bằng máy nghiền để giảm kích thước hạt và sàng qua 250µm (# 60) vào khay thu sàng. Dạng tinh thể 1 được nghiền và sàng được chuyển vào bình chứa. Các bước trên được lặp lại cho đến khi tất cả các dạng tinh thể 1 được nghiền và sàng. Tổng lượng dạng tinh thể 1 có thể được sử dụng để điều chế viên nang đã được tính toán.

Pearlitol 200 SD được sàng qua sàng 500 µm (# 35) và được thu vào bình chứa thích hợp.

2) Trộn

830,3 ± 0,1 g Pearlitol đã sàng trong Bình chứa #1, 1417,5 ± 0,1 g bột natri bicarbonat, 405,0 ± 0,1 g natri lauryl sulfat và 405,0 ± 0,1 g natri croscarmelloza được chuyển vào vật chứa pha chế chứa dạng tinh thể 1 (162,0 ± 0,1 g). Bình chứa dạng tinh thể 1 được nghiền và sàng đã được làm sạch khô ba lần bởi Pearlitol đã sàng (830,3 ± 0,1 g) trong bình chứa #2, và sản phẩm được làm sạch khô được chuyển đến bình chứa pha chế của dạng tinh thể 1. Sau đó, Pearlitol đã sàng còn lại được chuyển vào bình chứa dạng tinh thể 1.

3) Trộn

Máy trộn lắc Turbula Loại T10B và bình chứa điều chế dạng tinh thể 1 được lắp đặt theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau khi trộn trong Máy trộn lắc Turbula Loại T10B trong 10 phút, việc điều chế dạng tinh thể 1 được sàng bằng sàng 500 mm và các vật liệu sàng được trộn trong 2 phút. Ba mẫu (900 đến 2000 mg mỗi mẫu) được lấy từ đỉnh, giữa và đáy của hộp điều chế dạng tinh thể 1 để thực hiện phép thử tính đồng nhất nội dung trong quá trình điều chế.

4) Làm đầy viên nang

Trọng lượng trung bình của Viên nang Coni-Snap màu cam Thụy Điển số 0 đã được xác định. Giới hạn trọng lượng của viên nang được chấp nhận đã được tính toán. Hai chất làm đầy viên nang Profill đã được điều chế để làm đầy. Lượng điều chế cần thiết cho 100 viên mỗi tấm là 51,0 g (vượt 2% mỗi tấm). Việc điều chế cần thiết cho mỗi khay rót ($51,0 \pm 0,1$ g) đã được cân và đổ đầy vào viên nang. Profill được khai thác để làm đầy tất cả các chế phẩm vào viên nang hoàn toàn và đồng đều, sau đó điều chỉnh để niêm phong viên nang. Các nắp viên nang được đặt trở lại trên thân viên nang chứa đầy các chế phẩm và ép để đảm bảo đóng. Bước này có thể được lặp lại, nếu cần thiết, để đảm bảo rằng tất cả các nắp viên nang được đặt trên thân viên nang. Các viên nang đã được kiểm tra bằng mắt và tất cả các viên nang có sai sót về vật lý (tức là, nắp viên nang đã bị vỡ) đã được gỡ bỏ. Việc kiểm tra trọng lượng đã được thực hiện trên mỗi viên nang. Các bước trên được lặp lại cho đến khi tất cả các chế phẩm có sẵn được làm đầy vào viên nang. Tất cả các viên nang chấp nhận được phủ bụi.

Ví dụ hiệu ứng 13: điều chế viên nén

1) Công thức được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 24

Thành phần	Viên nén cường độ 100 mg (kg/đợt)	Viên nén cường độ 50 mg (kg/đợt)
Đợt (số lượng viên nén)	65.000 viên	40.000 viên
Dạng tinh thể 1	6,57541	2,02321
Mannitol, USP	13,0000	9,0112
Xenluloza vi kết tinh	13,0000	9,0112
Bột natri bicacbonat, USP	11,7000	7,2000
Axit xitric khan, BP, Ph Eur, USP	4,4590	2,7440
Croscarmelloza Natri, NF	4,7450	2,9200
Natri lauryl sulfat, NF	3,2500	2,0000
Crospovidon, USP	2,8600	1,7600
Silica được hun khói	1,8525	1,1400
Natri stearyl fumarat, NF	0,3088	0,1900
Nước tinh khiết 2	QS (đủ)	QS
Tổng lượng (lỗi)	61,7507	37,9996
Opadry II Orange	1,8525	1,1400
Tổng lượng (viên được phủ)	63,6032	39,1396
1 Hàm lượng đơn vị của dạng tinh thể hoạt tính (API) dạng tinh thể 1 đã được điều chỉnh cho các tạp chất và độ ẩm.		

Thành phần	Viên nén cường độ 100 mg (kg/đợt)	Viên nén cường độ 50 mg (kg/đợt)
2 Đã loại bỏ trong quá trình xử lý		

Quy trình sản xuất viên nén như sau:

1) Nghiền/sàng API

Dạng tinh thể 1 được nghiền và sàng hai lần bằng sàng Comil được trang bị màn lưới 459 μm .

2) Nghiền/sàng tá dược

Tất cả tá dược được trộn trong máy xay sinh tố loại V trong 5 phút, được sàng qua màn lưới Comil và loại bỏ kết tủa một lần qua màn lưới 1 mm.

3) Trộn

Vật liệu nghiền và sàng được chuyển sang máy xay loại V và được trộn trong điều kiện khô trong 45 phút.

4) Tạo viên nén

Sản phẩm cuối cùng được trộn vào lõi hình bầu dục (100 mg) hoặc tròn (50 mg) trên máy ép viên quay tốc độ cao. Trọng lượng, độ dày và độ cứng của viên nén trong quá trình được phát hiện, tiếp theo là phát hiện bụi, đánh bóng và phát hiện kim loại.

5) Bao phủ

Lõi được phủ lớp màng trong máy quay đĩa và sấy khô. Viên nén không đủ tiêu chuẩn đã được tách ra và loại bỏ. Các viên nén đáp ứng các yêu cầu đã được kiểm tra trực quan về các khiếm khuyết và có thể được kiểm tra chất lượng.

Các mảnh rời được đặt trong bình chứa lót bằng túi polyetylen kép và chất hút ẩm và được lưu trữ cho đến quá trình đóng gói.

6) Đóng gói cuối cùng

Các viên thuốc được đóng gói trong chai polyetylen mật độ cao (HDPE) được niêm phong bằng nắp polypropylen tự cảm.

Sản phẩm được bảo quản ở nhiệt độ phòng được kiểm soát cho đến quá trình ghi nhãn.

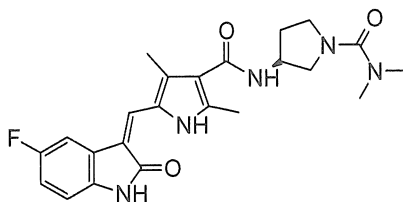
7) Các sản phẩm đã được dán nhãn trong trung tâm ghi nhãn và hậu cần.

Các phương án mẫu theo sáng chế đã được mô tả ở trên. Tuy nhiên, giải pháp kỹ thuật theo sáng chế không giới hạn ở đây. Những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá cao mọi sửa đổi, thay thế tương đương, cải tiến..., nằm trong tinh

thân và phạm vi của sáng chế, đều được dự định đưa vào phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I dạng tinh thể 1:



Công thức I

trong đó,

mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$ và $12,9\pm 0,2^\circ$, các mẫu nhiễu xạ bột tia X đều được đo bằng phổ K α của Cu đích.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$ và $18,3\pm 0,2^\circ$.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$ và $18,3\pm 0,2^\circ$.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$ và $18,3\pm 0,2^\circ$.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là $4,3\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$ và $18,3\pm 0,2^\circ$.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ được chọn từ các nhóm sau: $4,3\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,7\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $22,4\pm 0,2^\circ$, $23,1\pm 0,2^\circ$, $24,2\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $27,0\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$, $28,8\pm 0,2^\circ$, $30,8\pm 0,2^\circ$, $33,4\pm 0,2^\circ$ và $39,2\pm 0,2^\circ$.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể 1 có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ được chọn từ các nhóm sau: $4,3\pm 0,2^\circ$, $6,7\pm 0,2^\circ$, $7,6\pm 0,2^\circ$, $8,6\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $10,1\pm 0,2^\circ$, $12,4\pm 0,2^\circ$, $12,9\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $15,5\pm 0,2^\circ$, $16,7\pm 0,2^\circ$, $17,2\pm 0,2^\circ$, $18,3\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $21,2\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $22,4\pm 0,2^\circ$, $23,1\pm 0,2^\circ$, $24,2\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$, $25,9\pm 0,2^\circ$, $27,0\pm 0,2^\circ$, $27,4\pm 0,2^\circ$, $28,8\pm 0,2^\circ$, $30,8\pm 0,2^\circ$, $32,9\pm 0,2^\circ$, $33,4\pm 0,2^\circ$, $35,0\pm 0,2^\circ$, $37,5\pm 0,2^\circ$ và $39,2\pm 0,2^\circ$.

8. Phương pháp điều chế dạng tinh thể 1 theo điểm bất kỳ từ 1 đến 7, bao gồm một hoặc nhiều trong các phương pháp sau:

phương pháp điều chế 1 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi để thu được dung dịch trong suốt, và sau đó dung môi được bay hơi để thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, hỗn hợp metanol và axeton hoặc dung dịch metanol chứa nước;

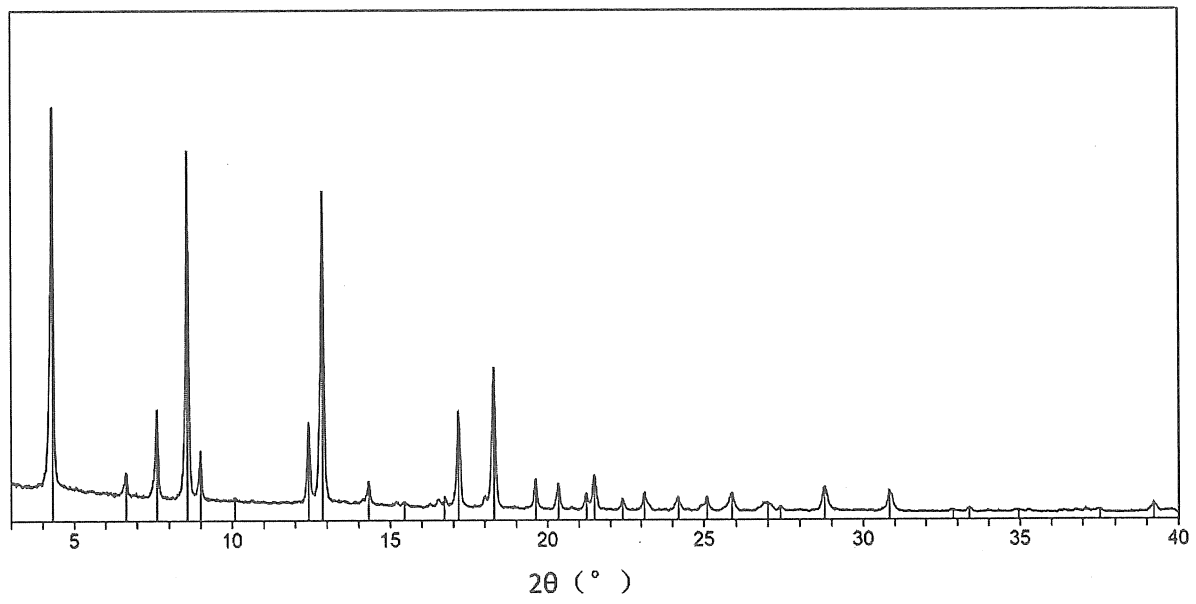
phương pháp điều chế 2 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn với metanol để thu được dung dịch trong suốt, và dung môi được thêm vào này dung dịch trong suốt trong điều kiện khuấy để kết tủa chất rắn thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axeton, etyl axetat, metyl tert-butyl ete hoặc axetonitril;

phương pháp điều chế 3 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn với metanol để thu được dung dịch trong suốt, và bổ sung dung môi vào dung dịch trong suốt này trong điều kiện khuấy để kết tủa chất rắn thu được dạng tinh thể 1; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước hoặc metyl tert-butyl ete;

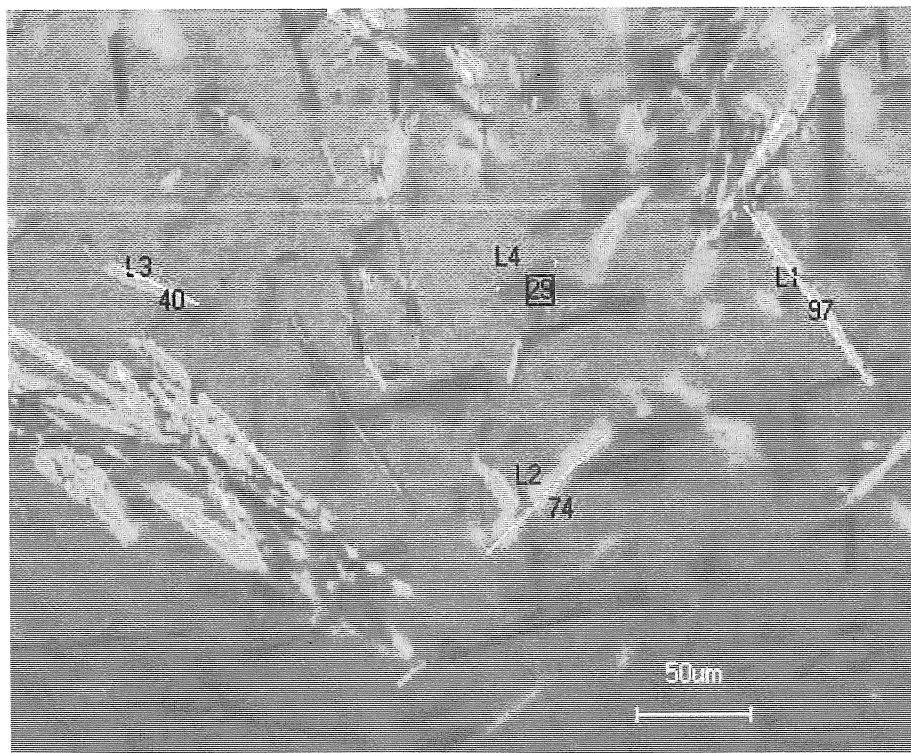
phương pháp điều chế 4 của dạng tinh thể 1, bao gồm các bước sau: hợp chất theo công thức I được trộn với dung môi để thu được dung dịch trong suốt, được làm mát, và kết tủa tinh thể bằng cách khuấy; dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, dung dịch metanol chứa nước, hỗn hợp metanol và etyl axetat, hỗn hợp metanol và metyl tert-butyl ete, hoặc hỗn hợp metanol và axetonitril.

9. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh của dạng tinh thể theo điểm bất kỳ từ 1 đến 7, và ít nhất một tá dược được dùng.

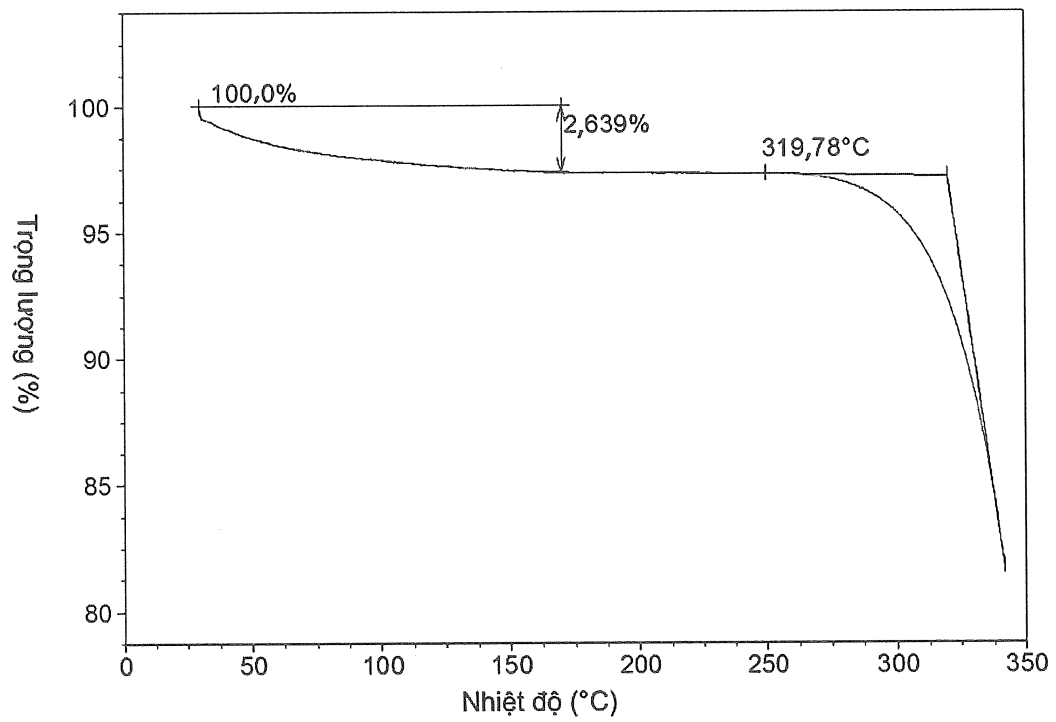
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó một hoặc nhiều thành phần của dược phẩm được nghiền và/hoặc sàng.



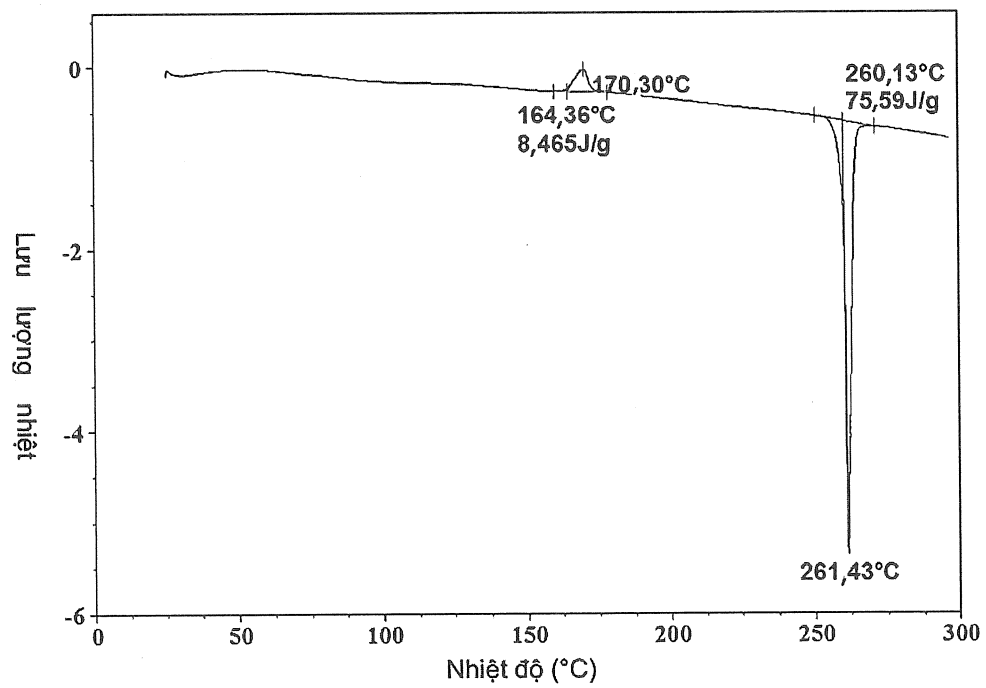
HÌNH 1



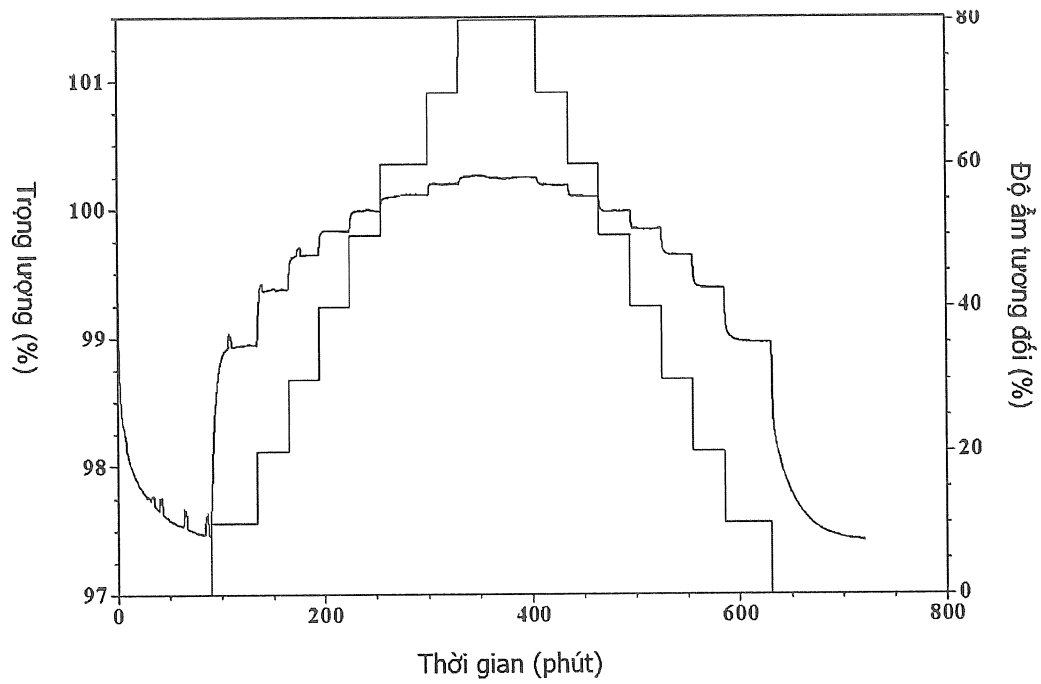
HÌNH 2



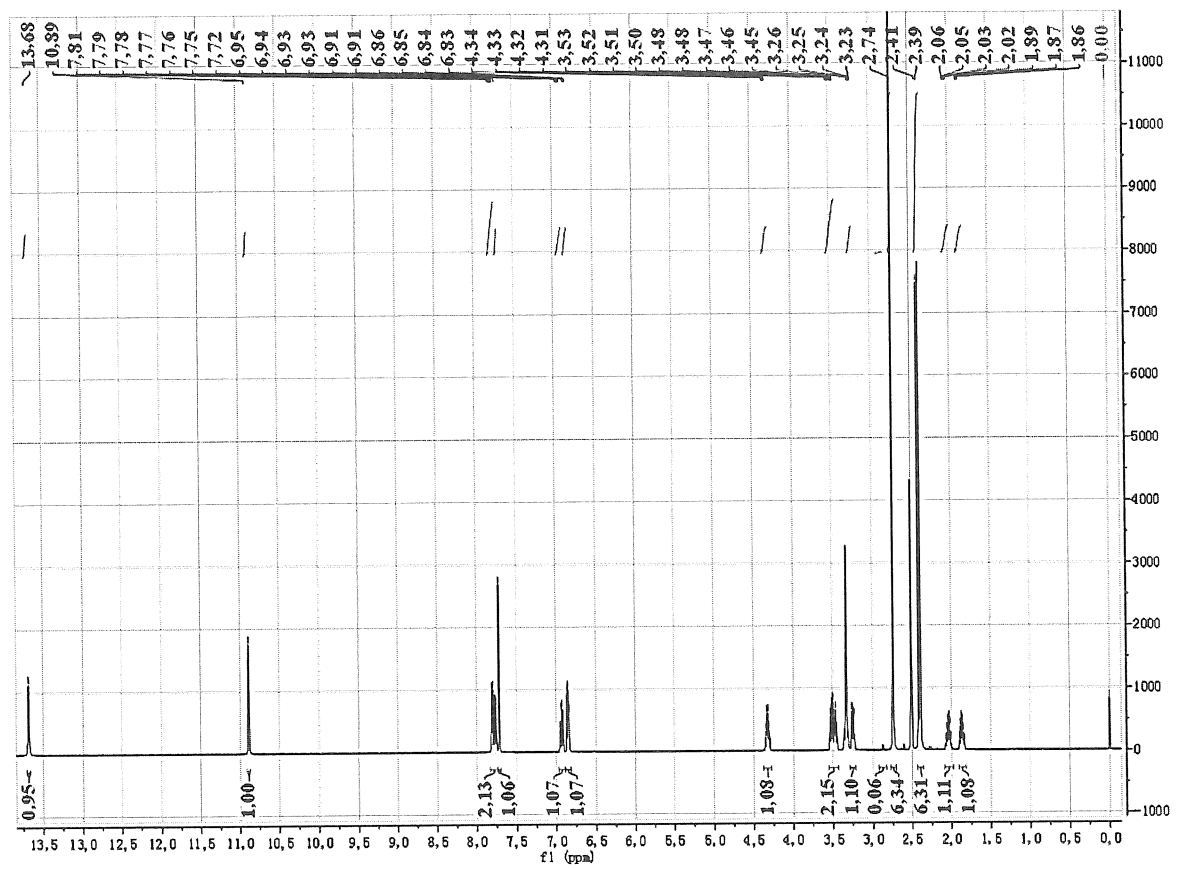
HÌNH 3



HÌNH 4

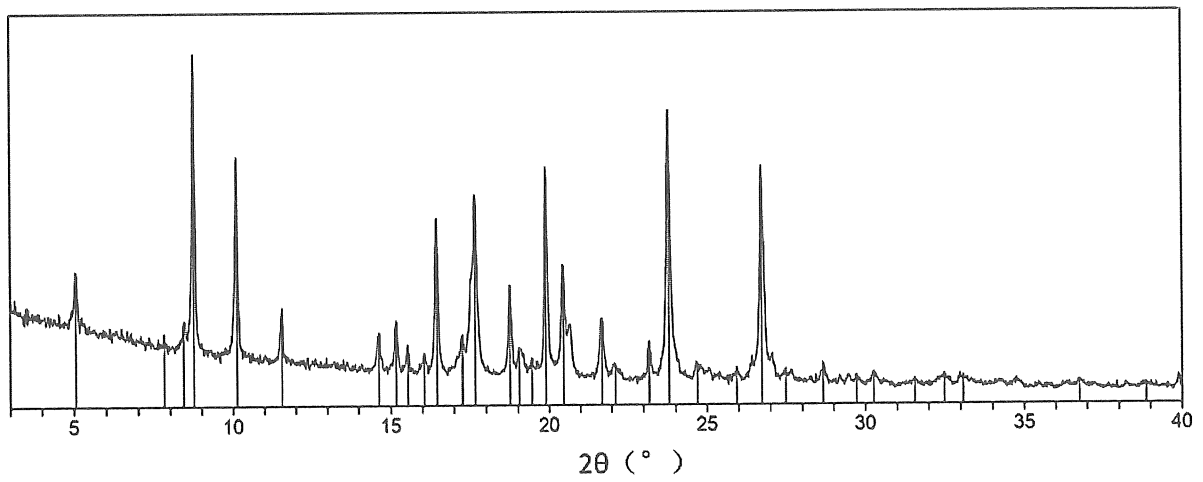


HÌNH 5

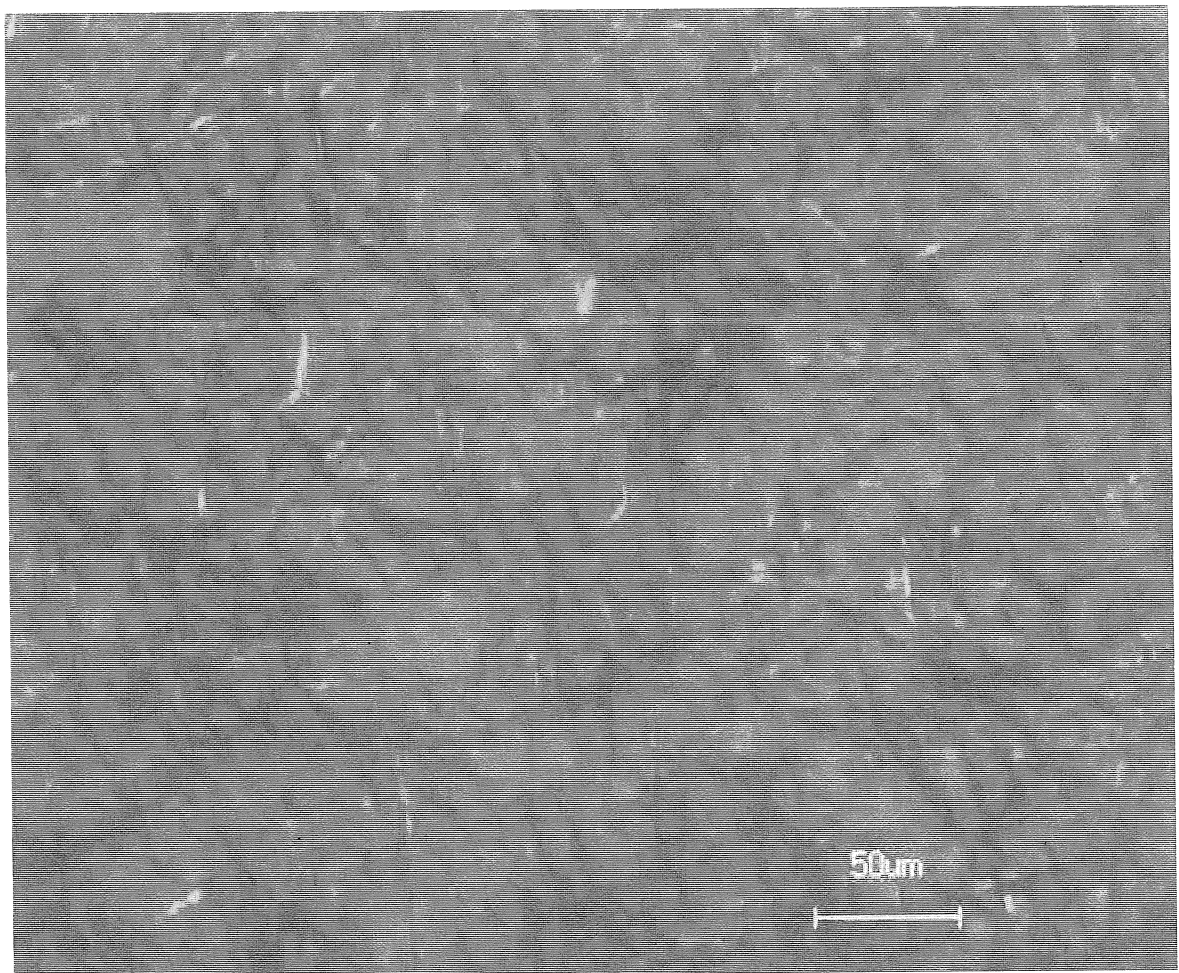


HÌNH 6

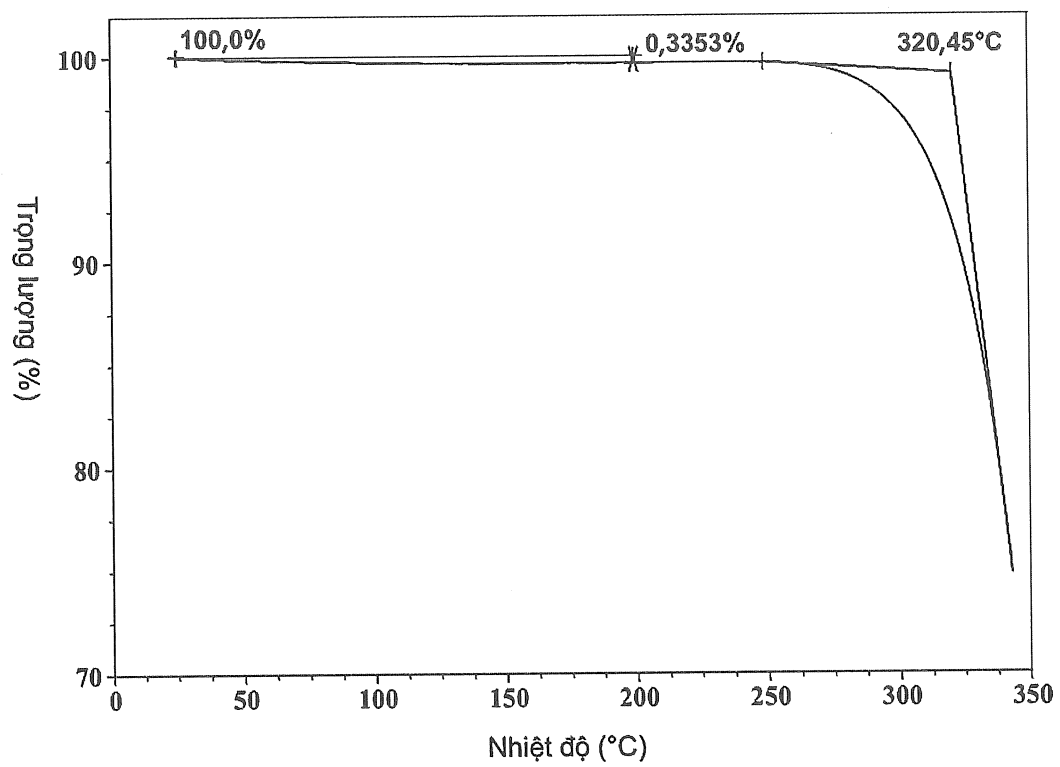
37832



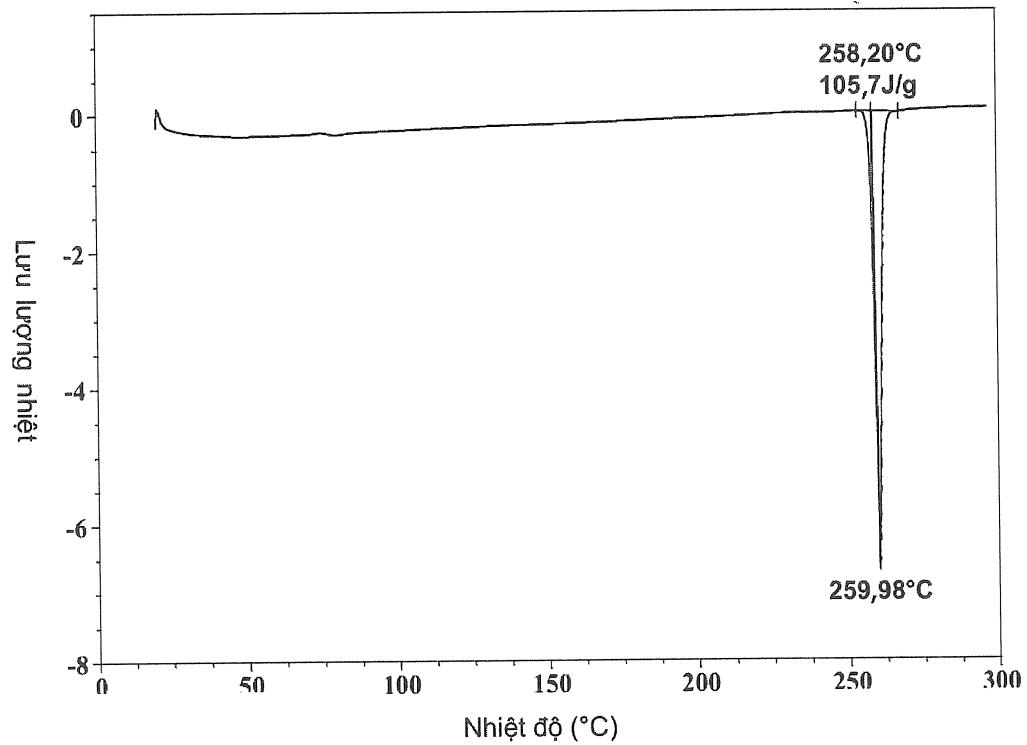
HÌNH 7



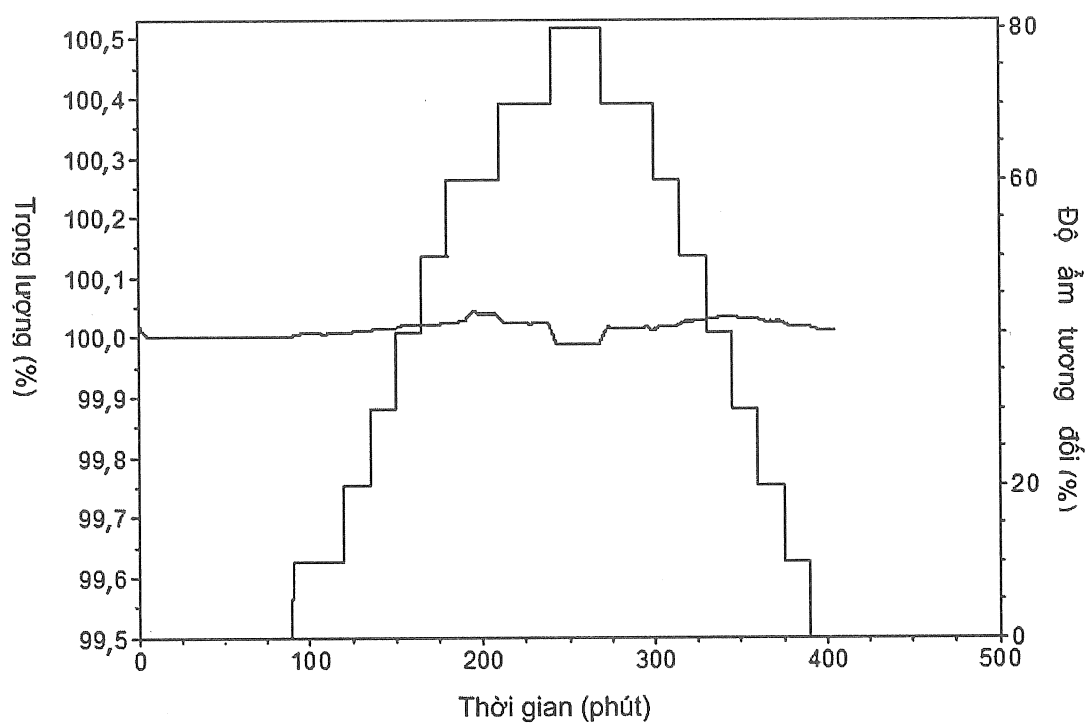
HÌNH 8



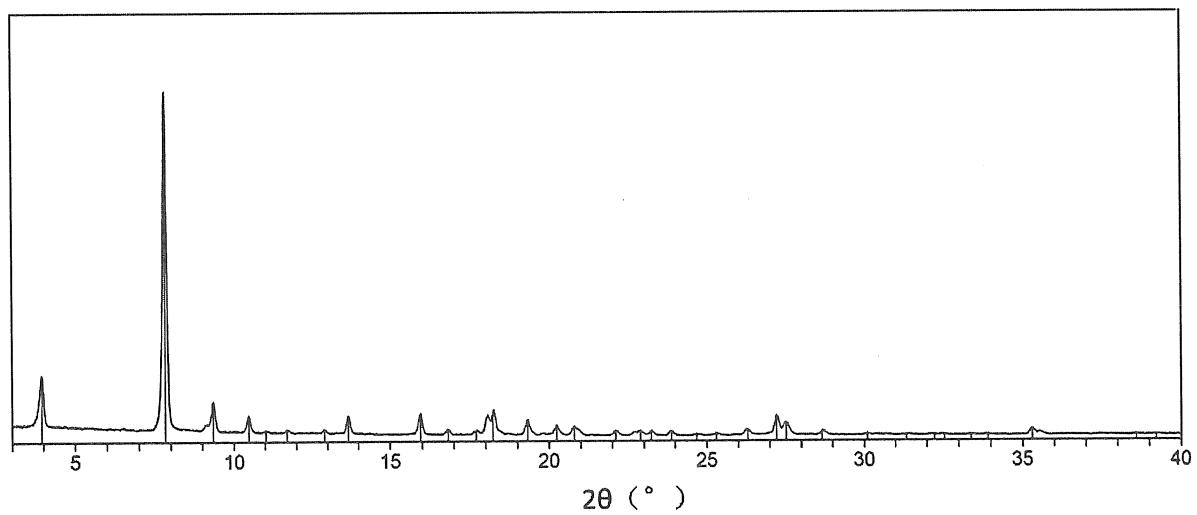
HÌNH 9



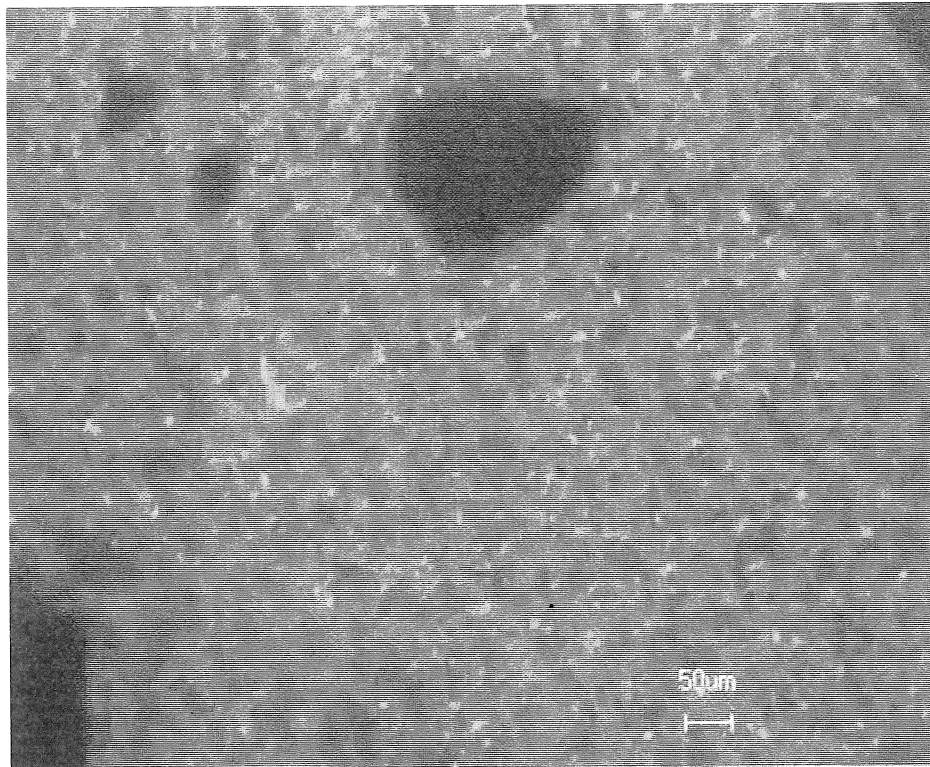
HÌNH 10



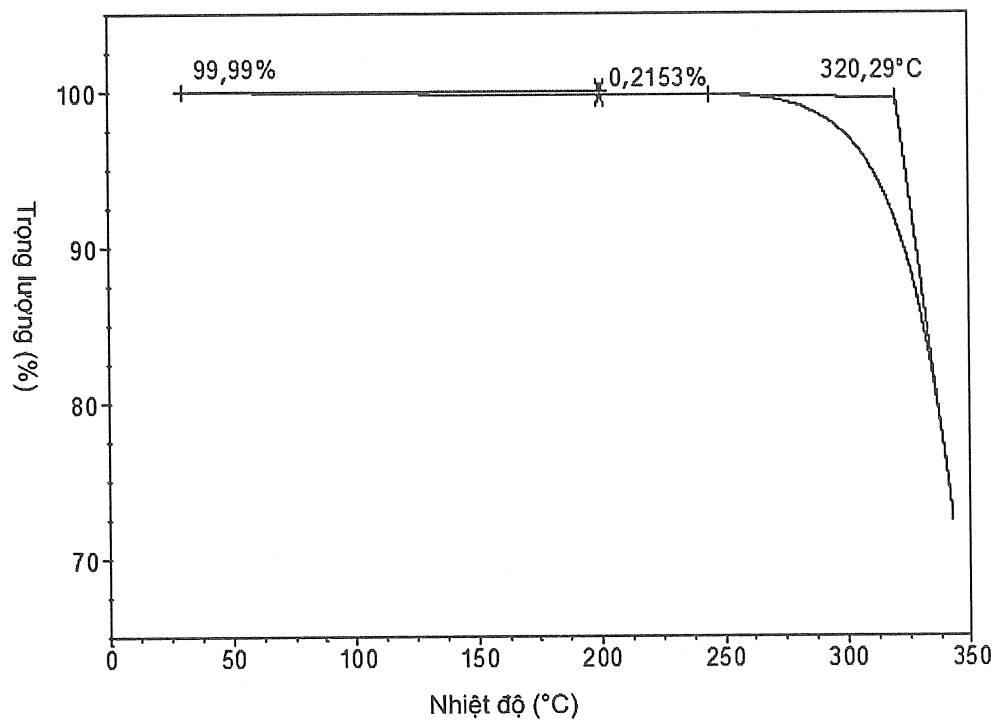
HÌNH 11



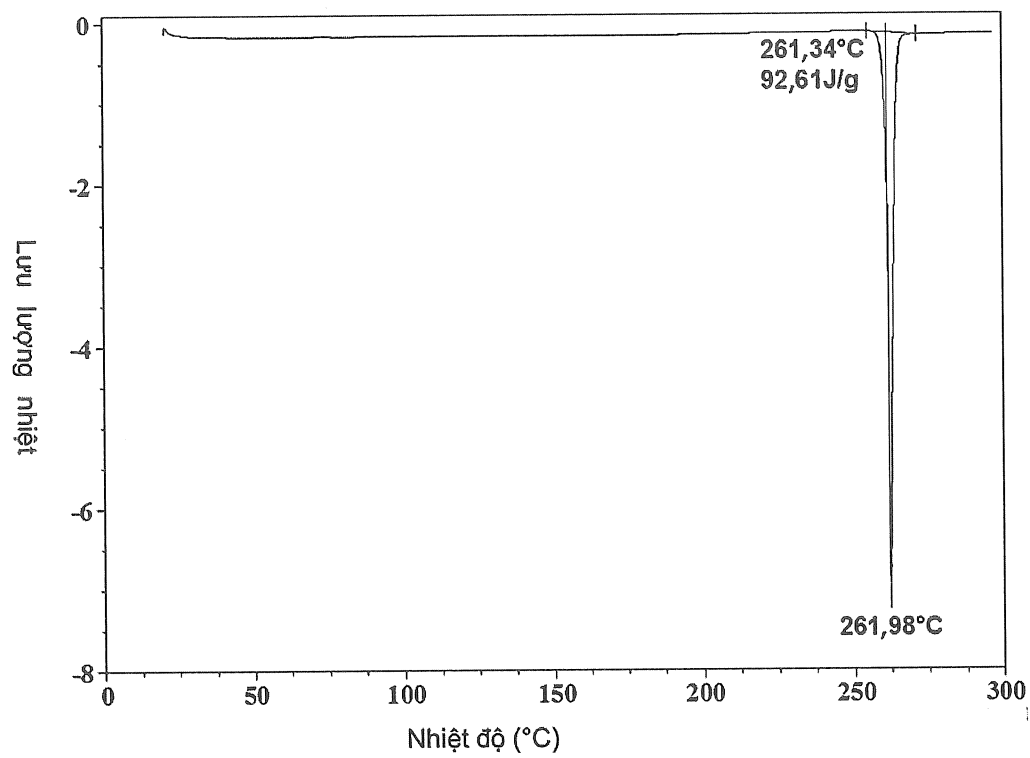
HÌNH 12



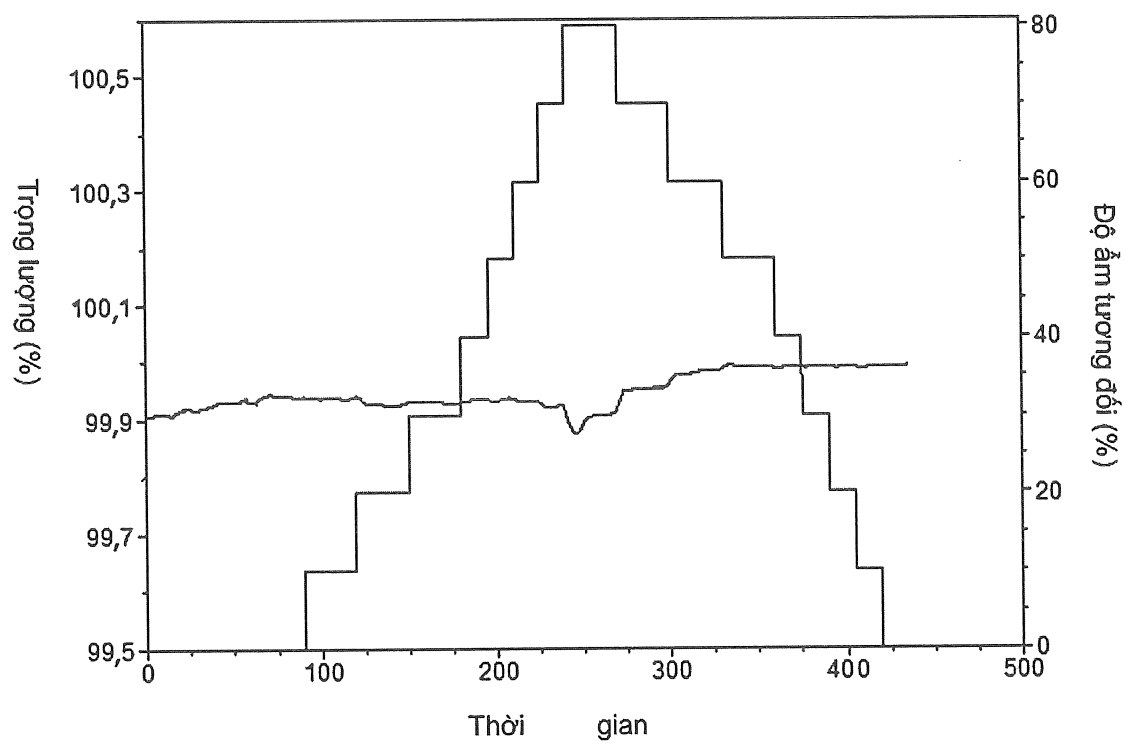
HÌNH 13



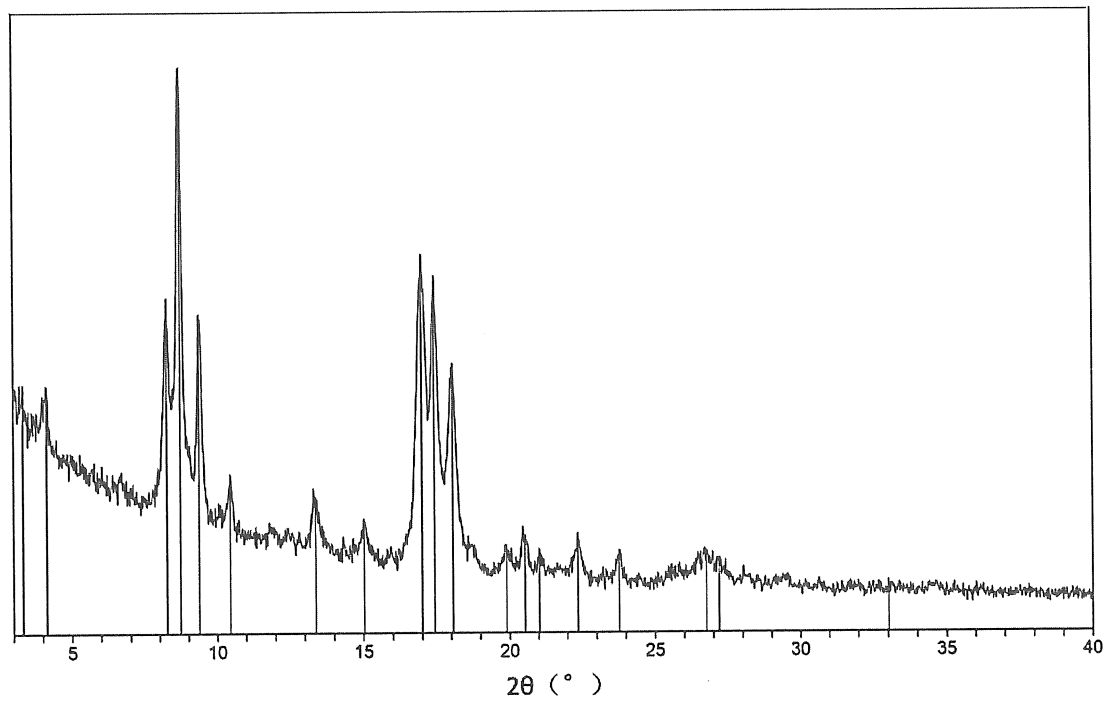
HÌNH 14



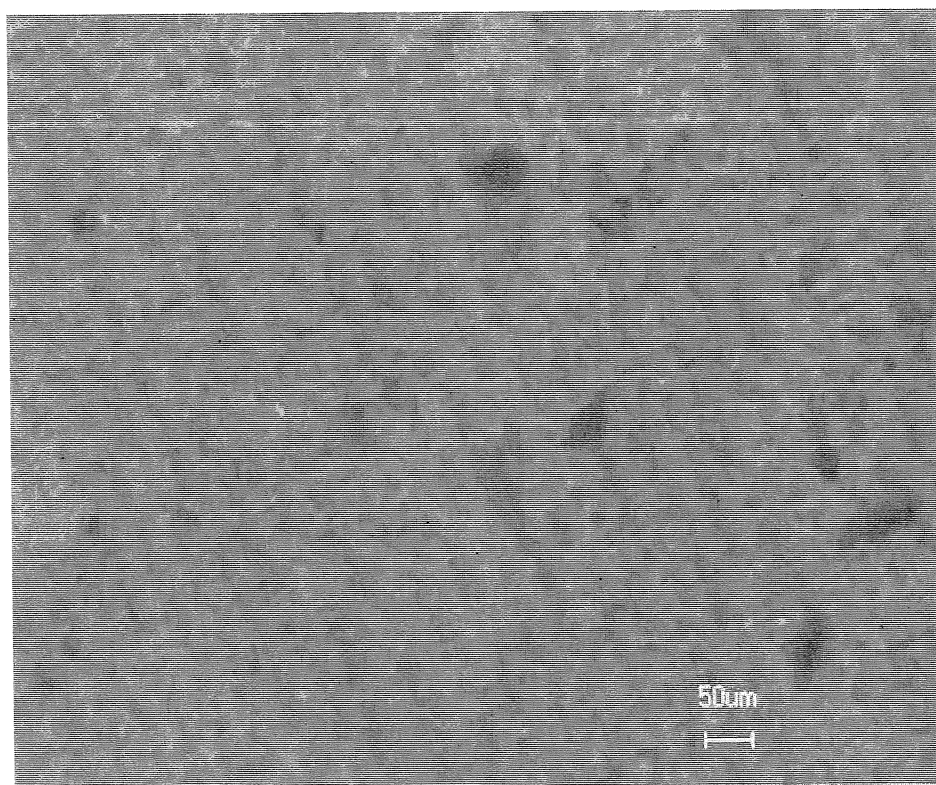
HÌNH 15



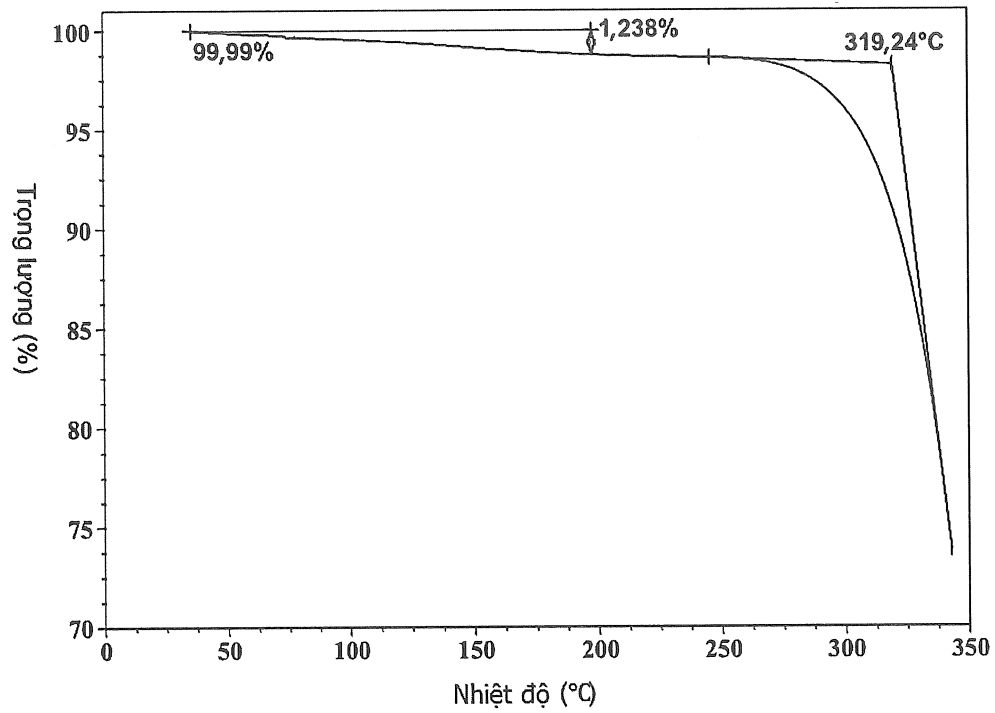
HÌNH 16



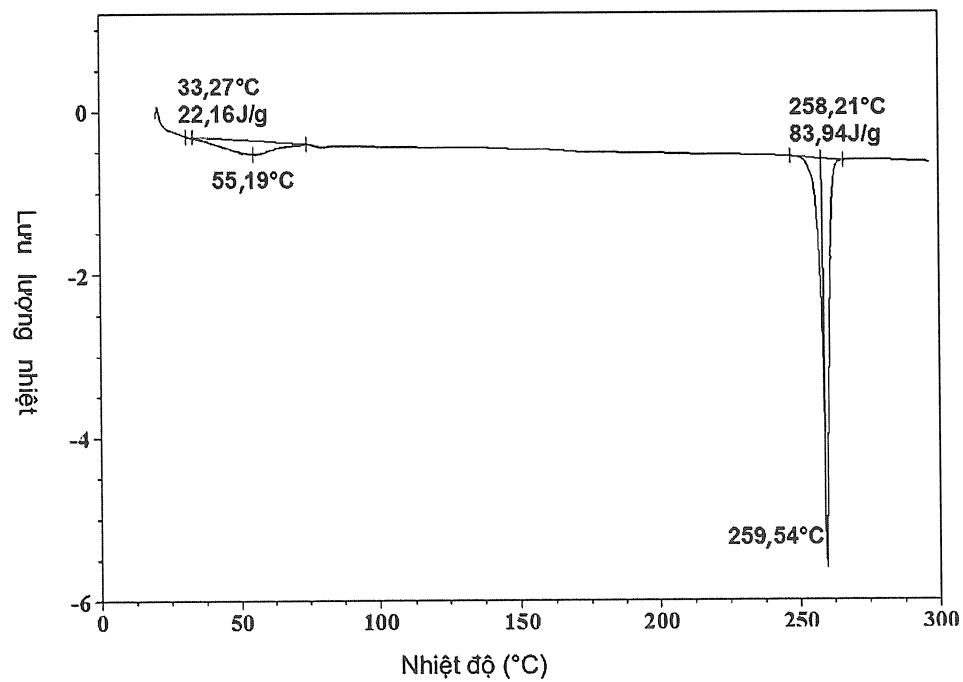
HÌNH 17



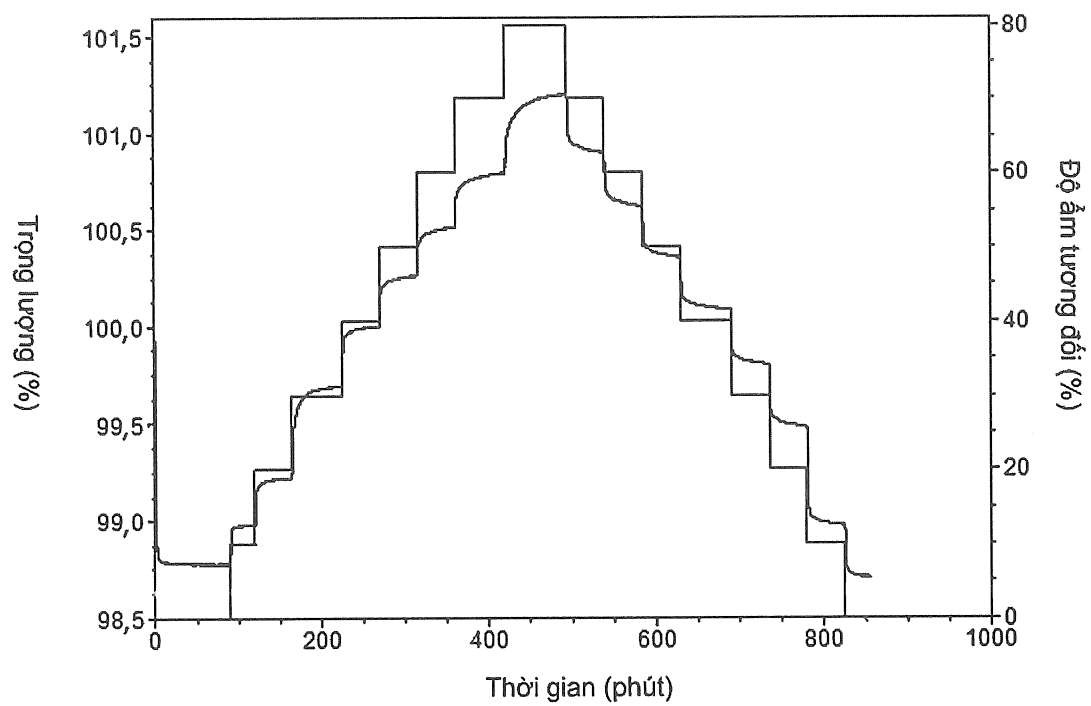
HÌNH 18



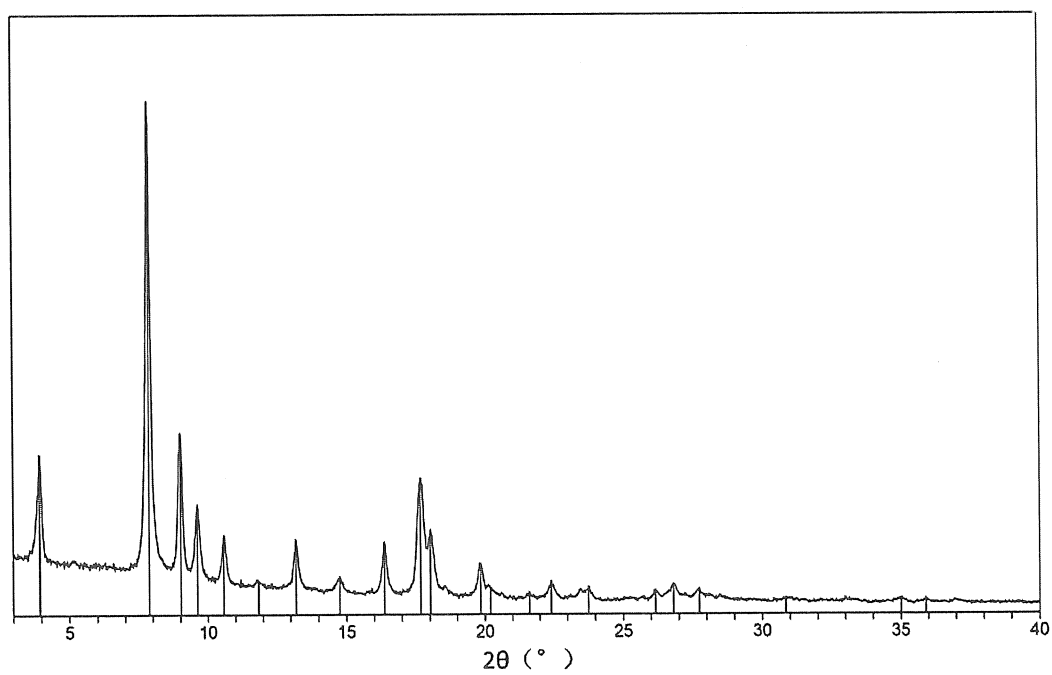
HÌNH 19



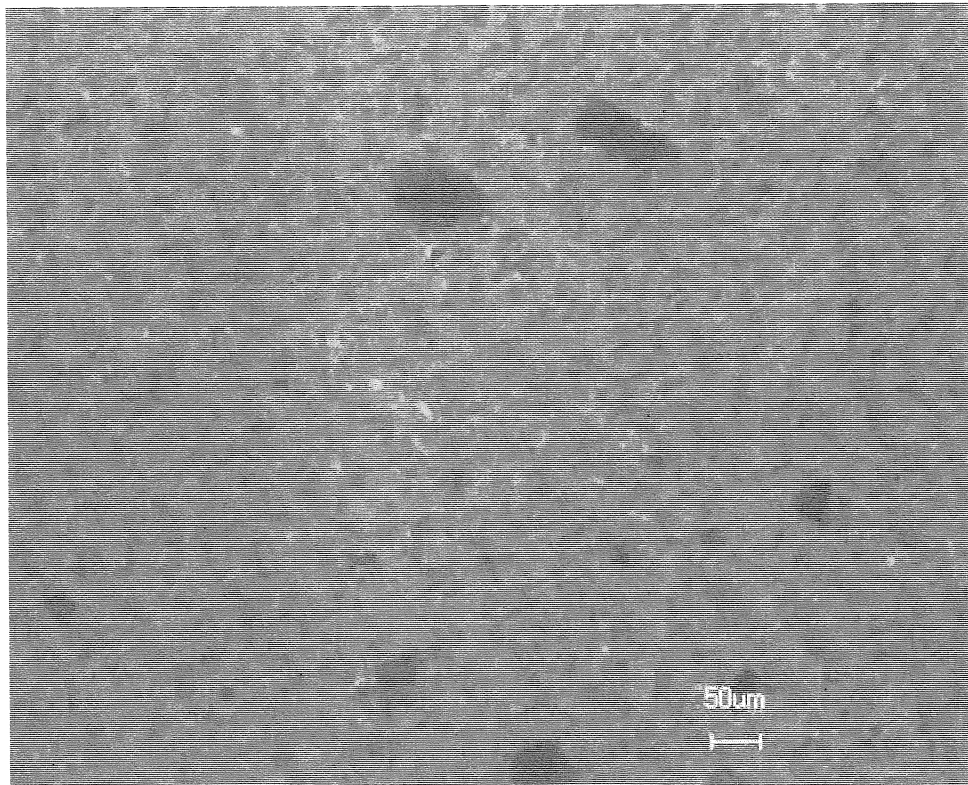
HÌNH 20



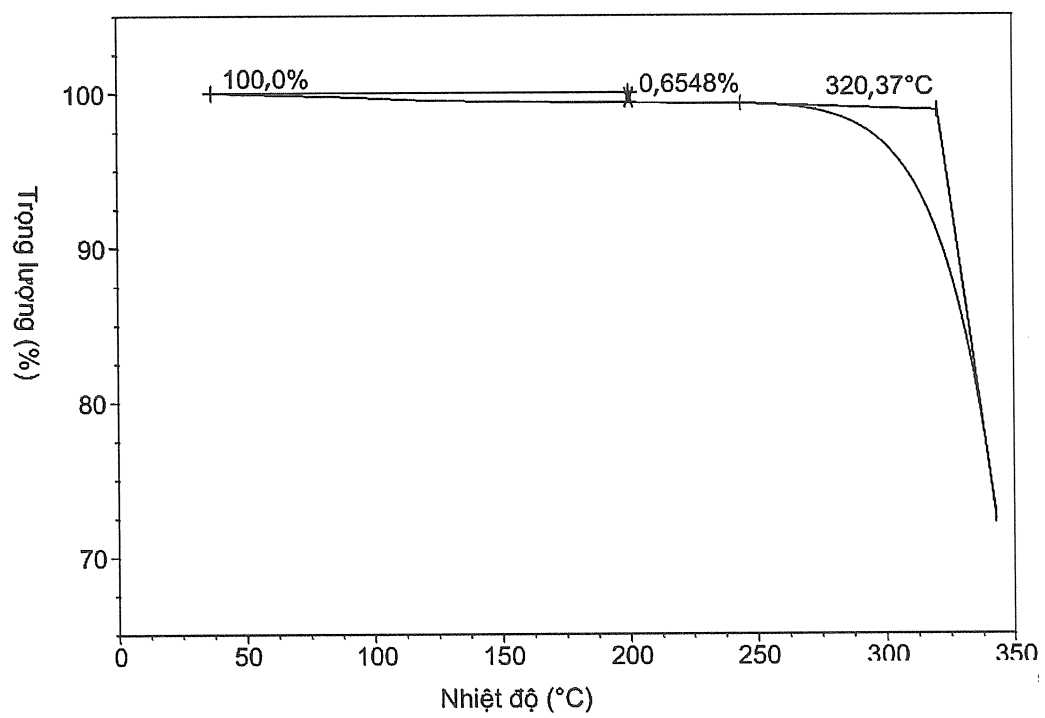
HÌNH 21



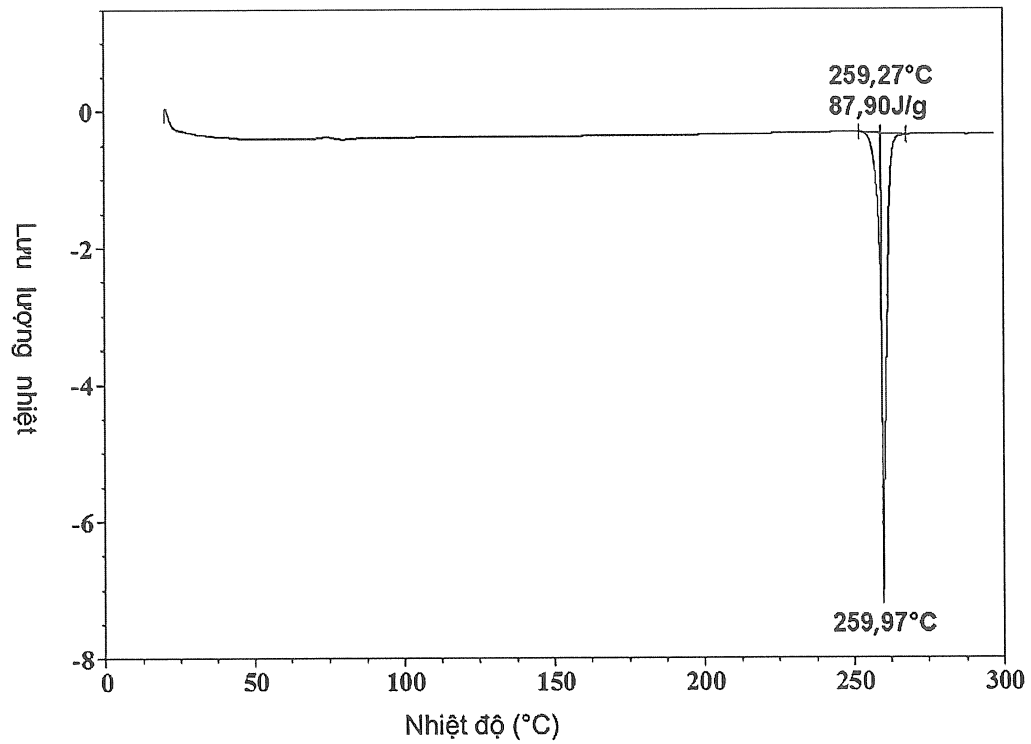
HÌNH 22



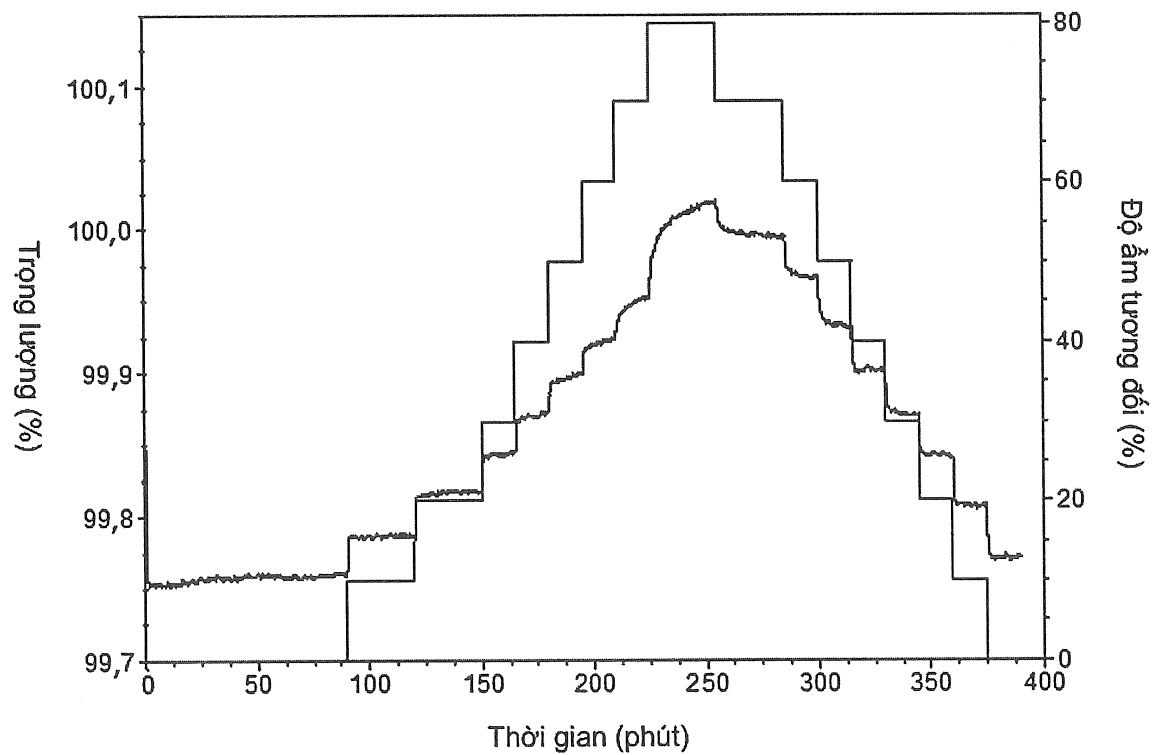
HÌNH 23



HÌNH 24

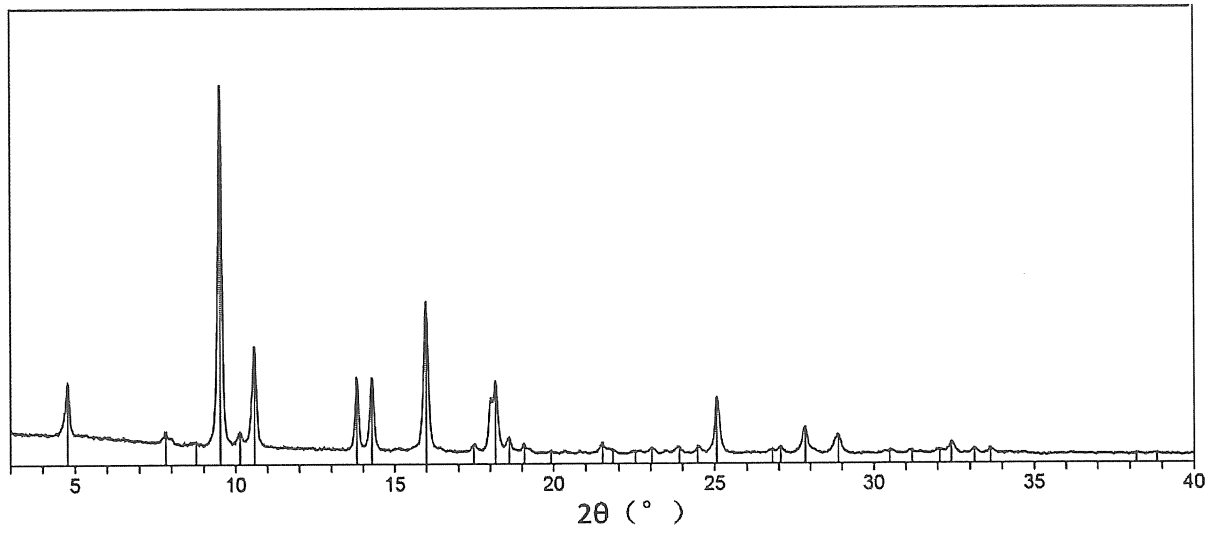


HÌNH 25

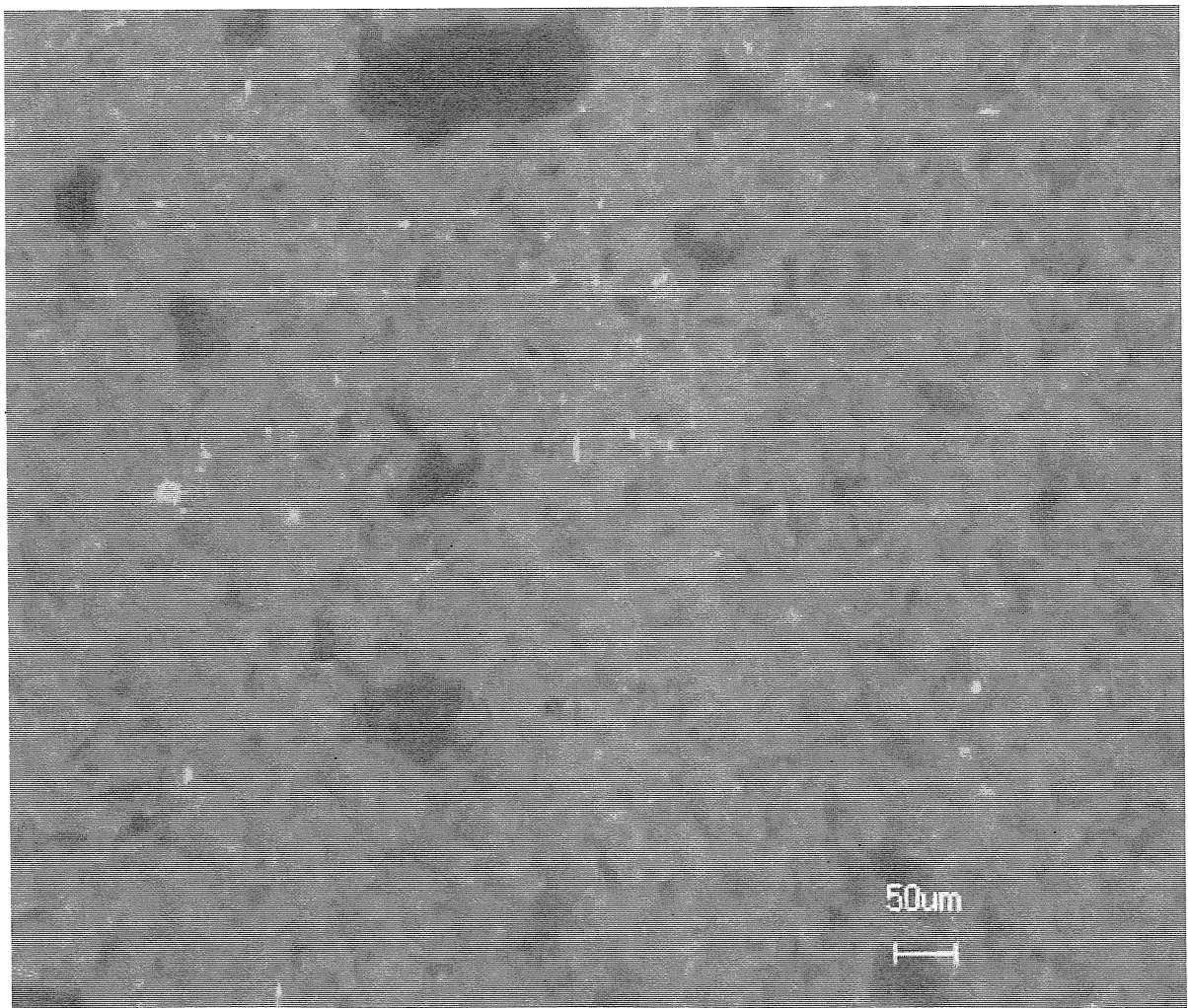


HÌNH 26

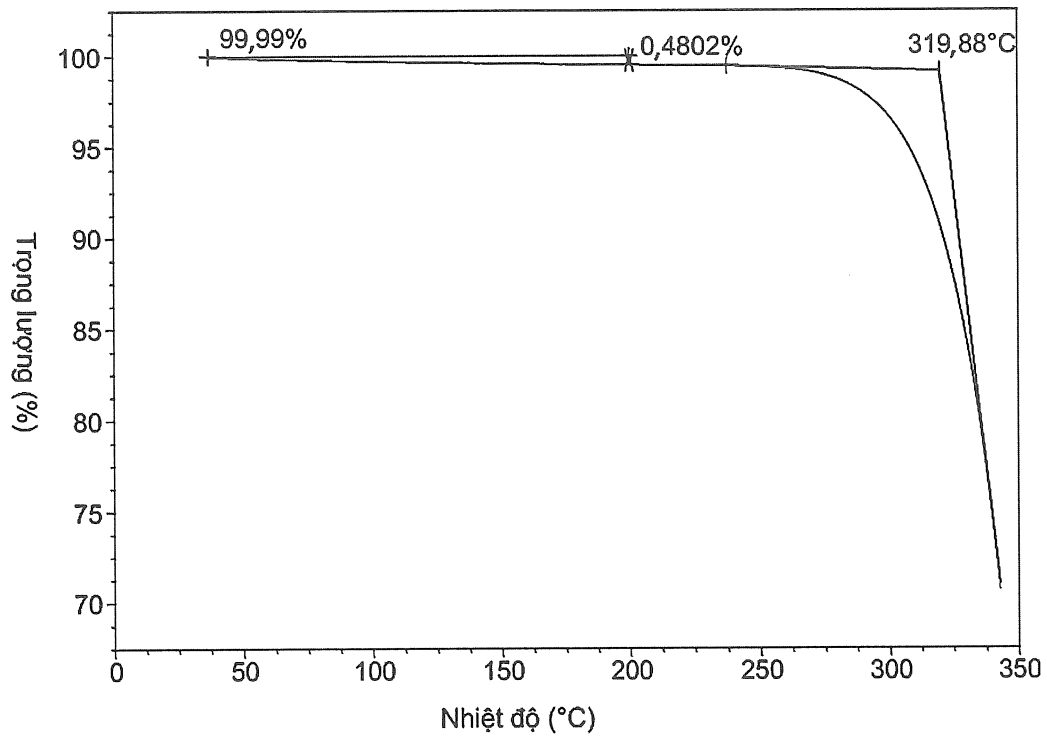
37832



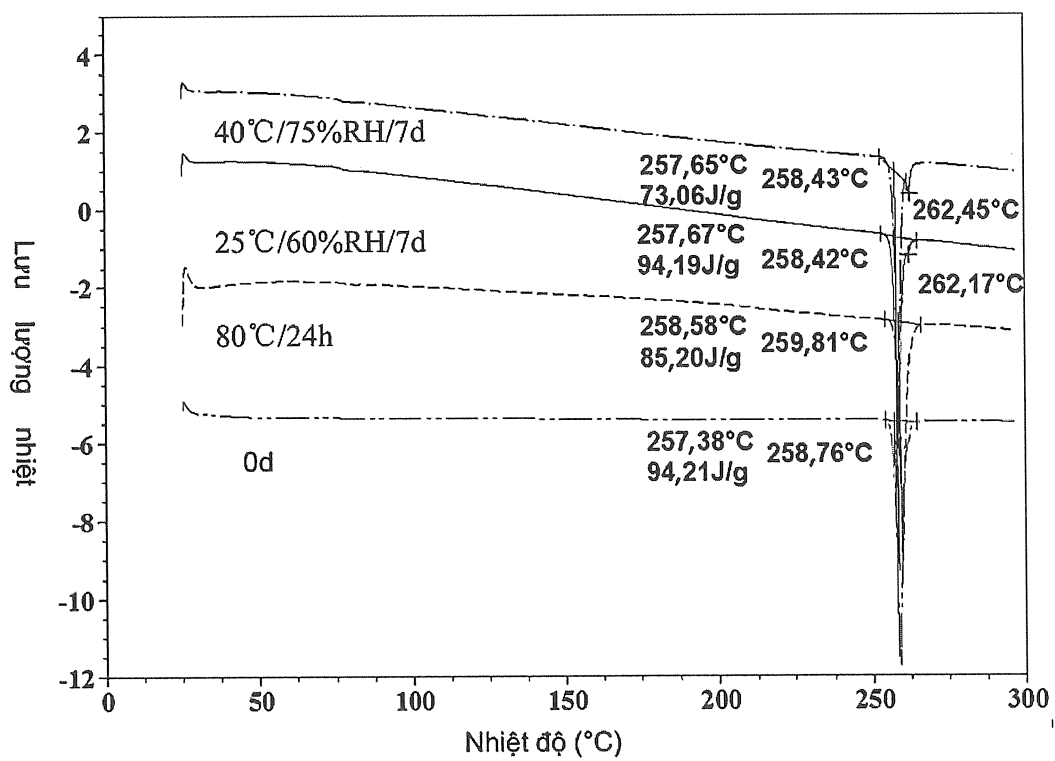
HÌNH 27



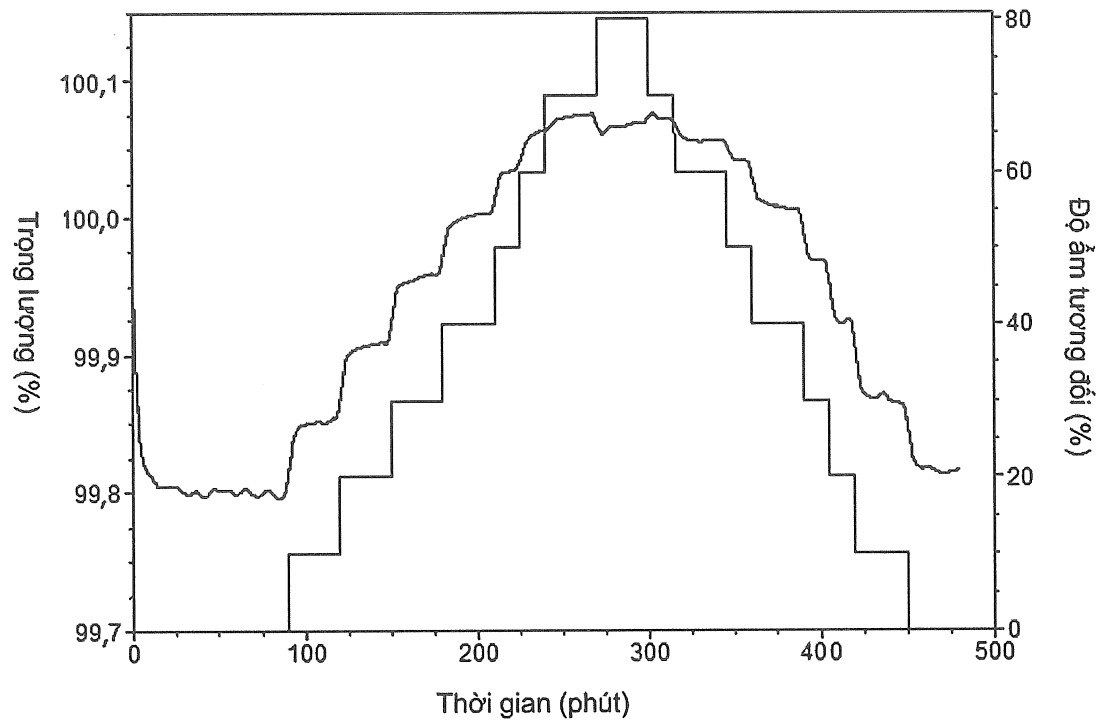
HÌNH 28



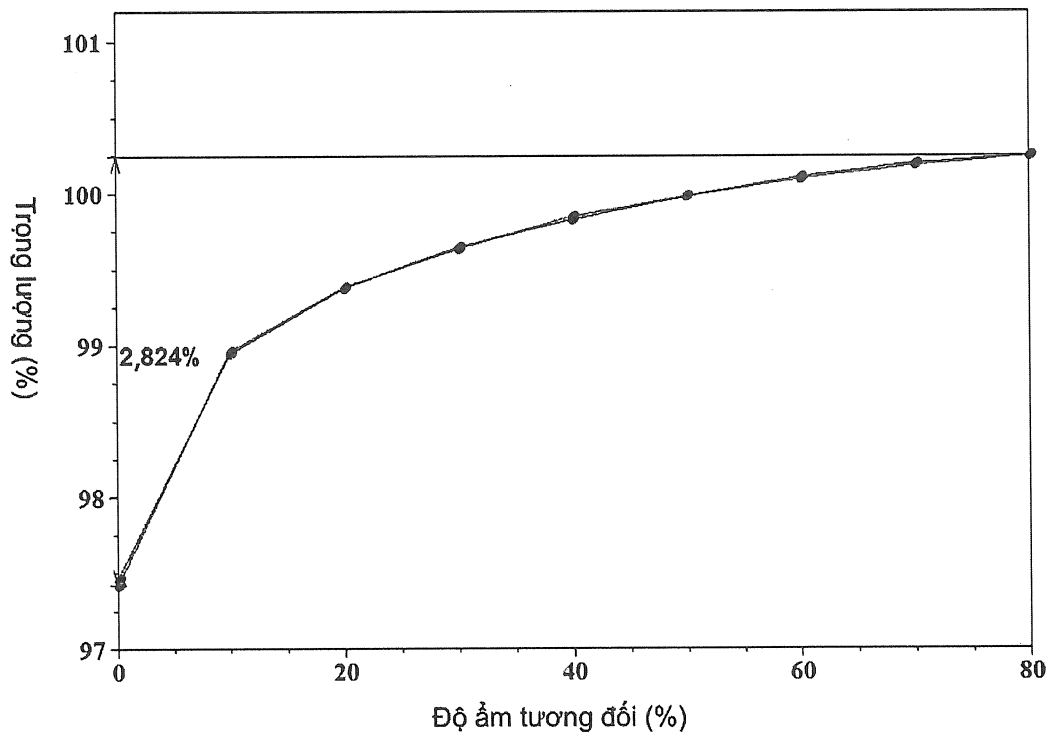
HÌNH 29



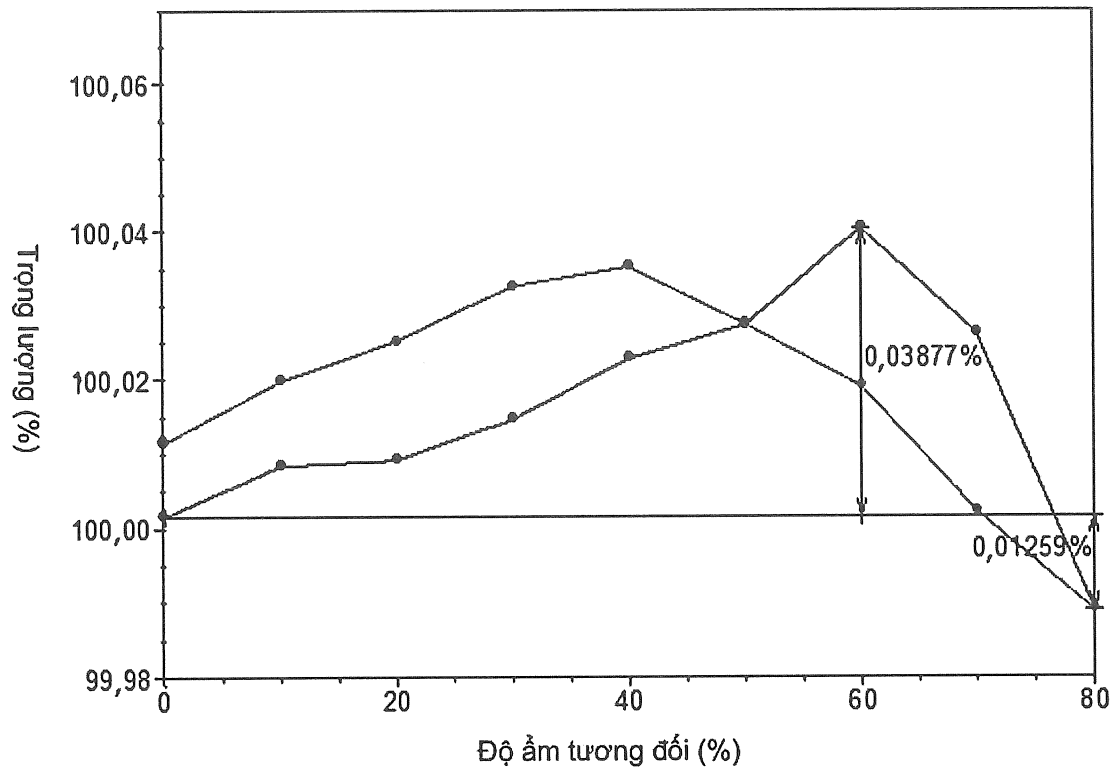
HÌNH 30



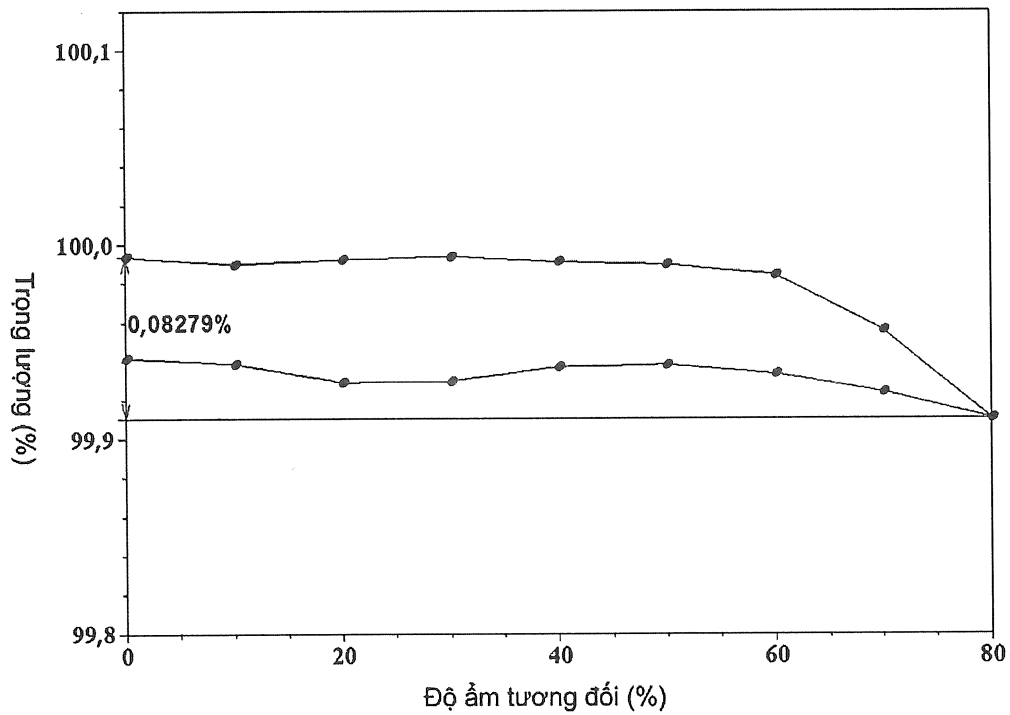
HÌNH 31



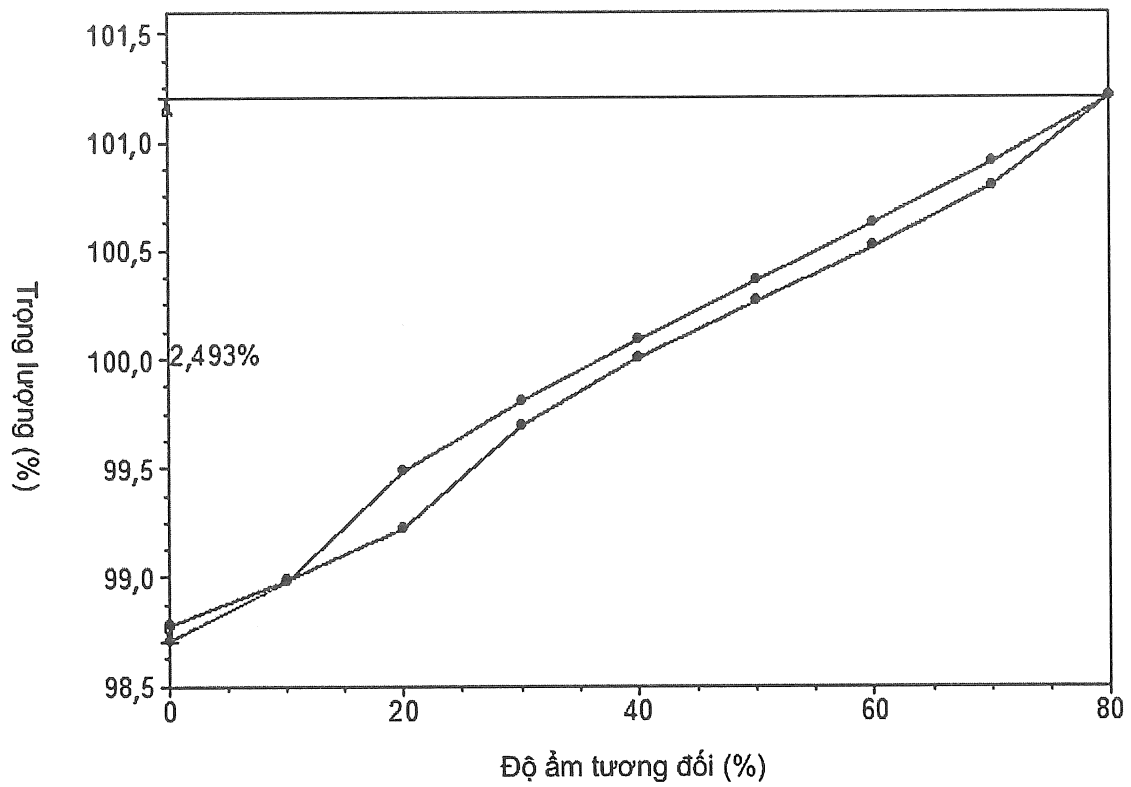
HÌNH 32



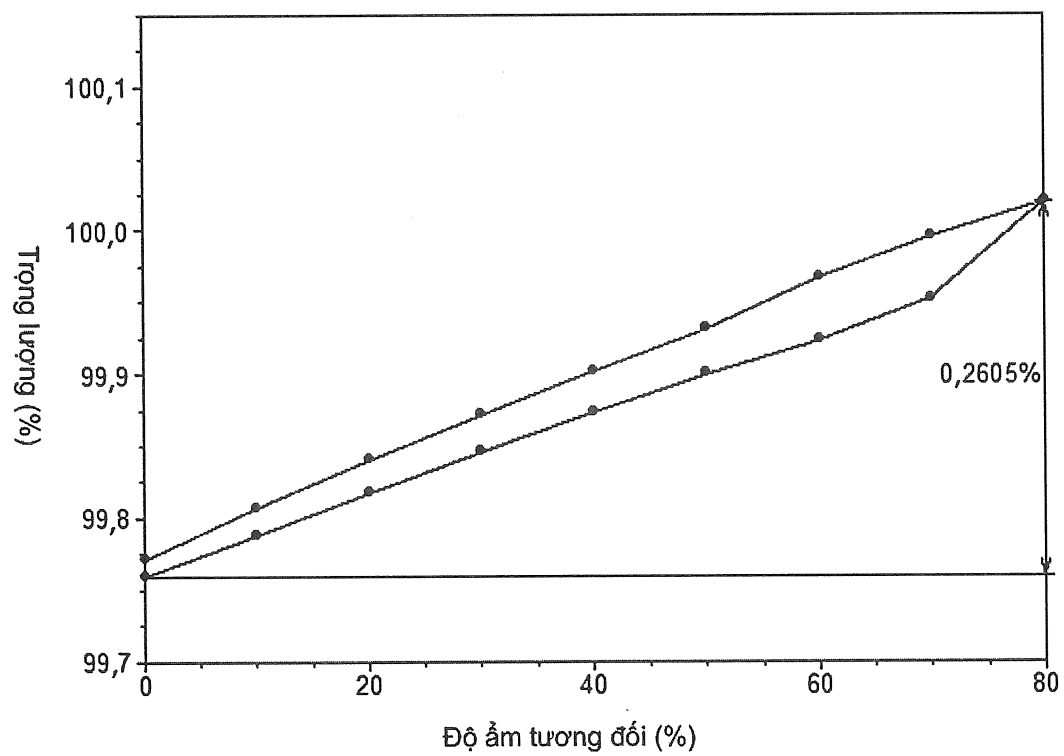
HÌNH 33



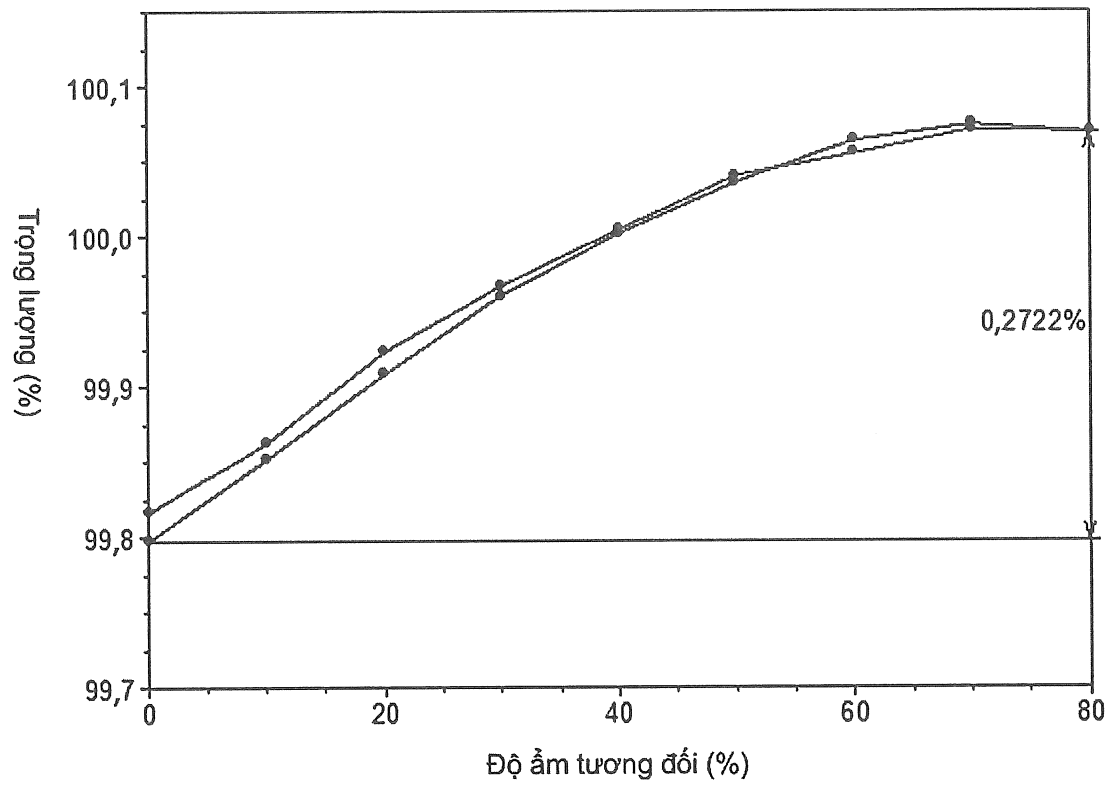
HÌNH 34



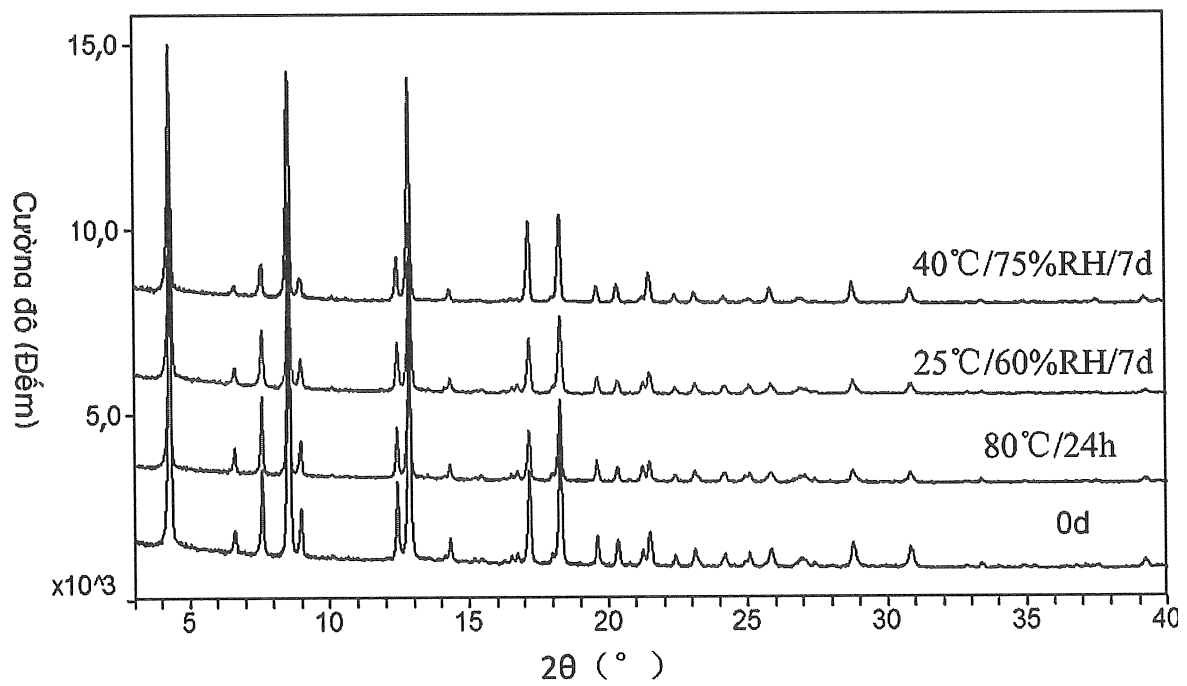
HÌNH 35



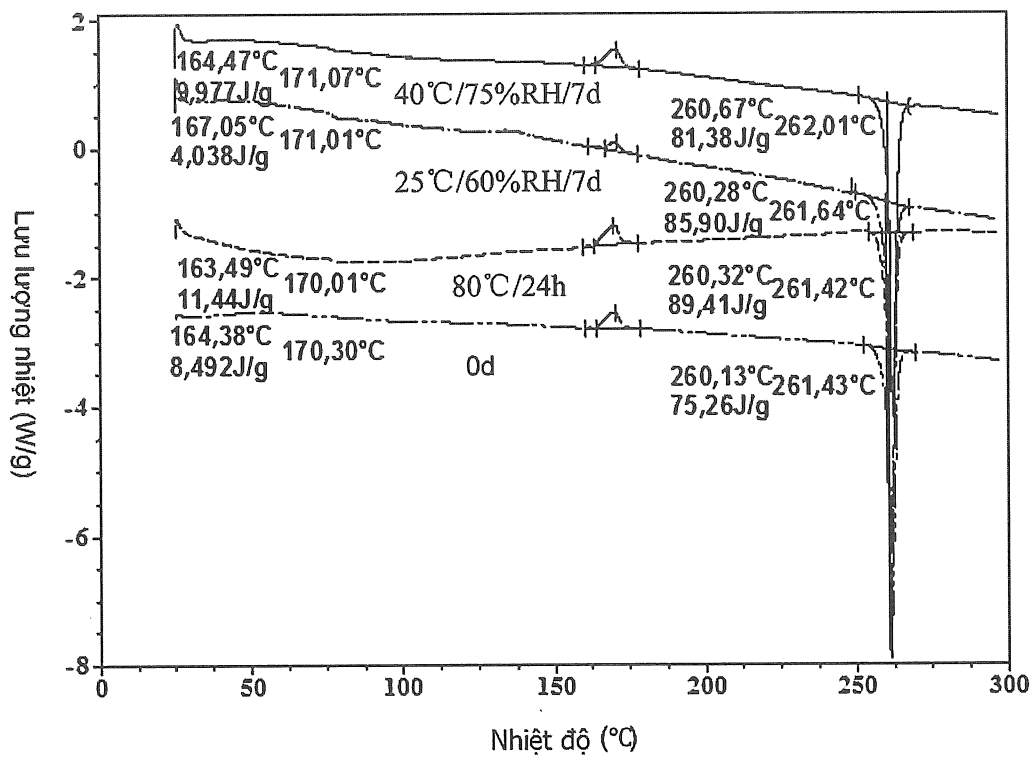
HÌNH 36



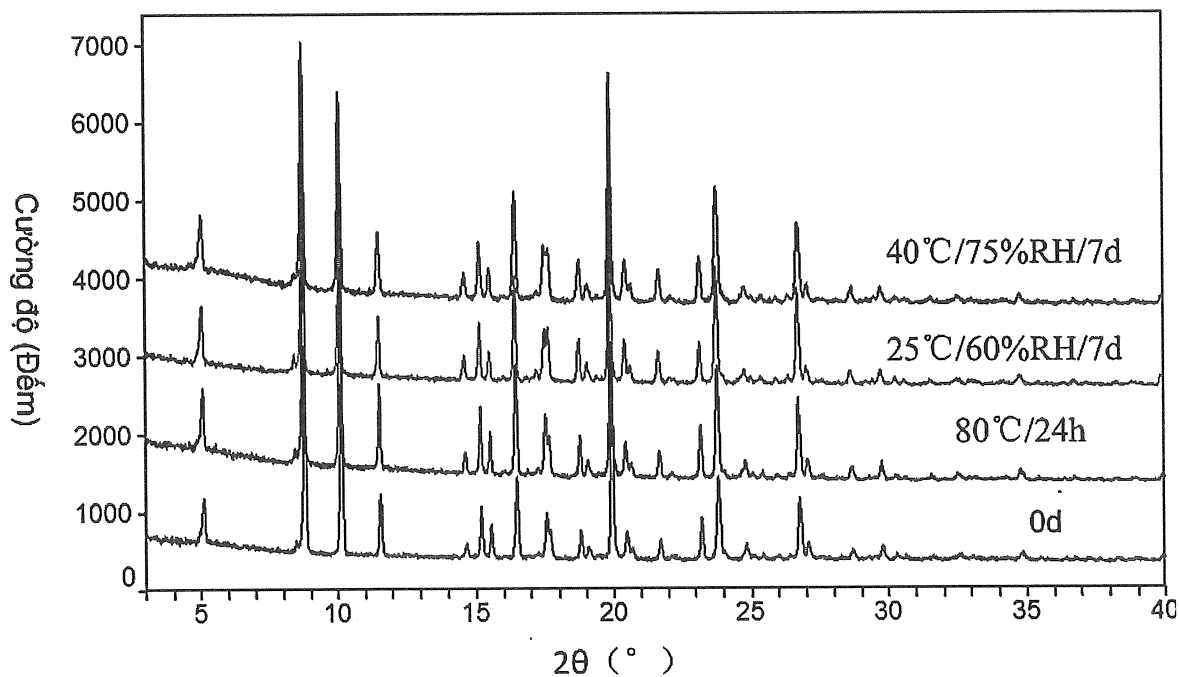
HÌNH 37



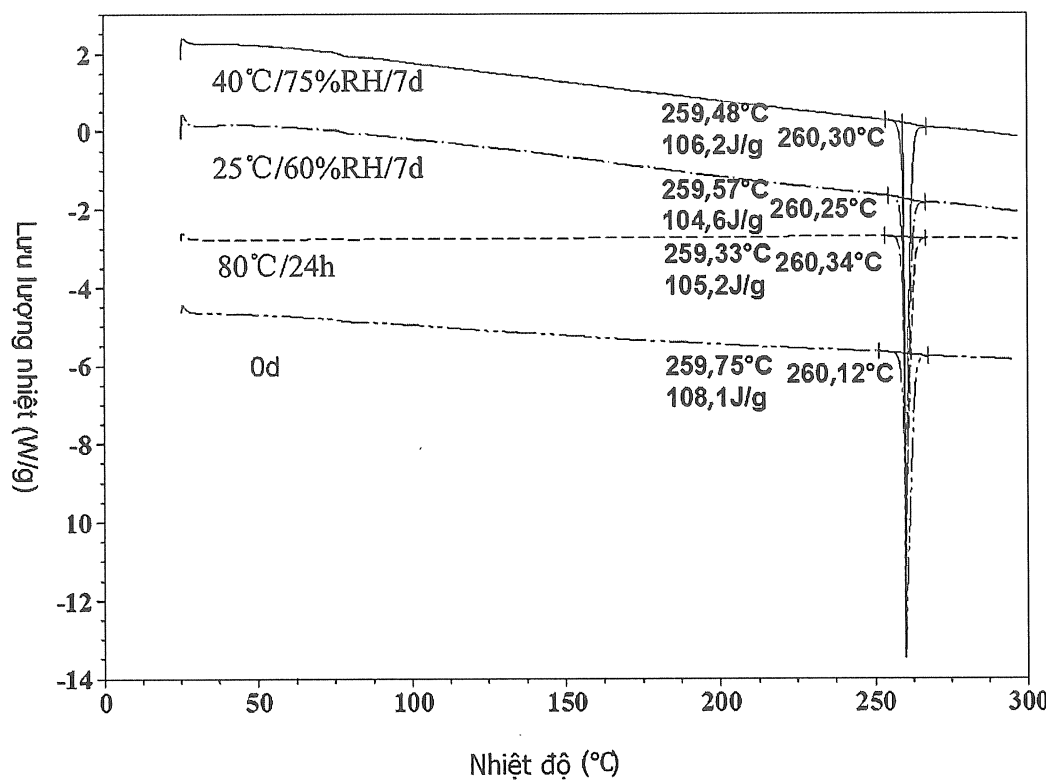
HÌNH 38



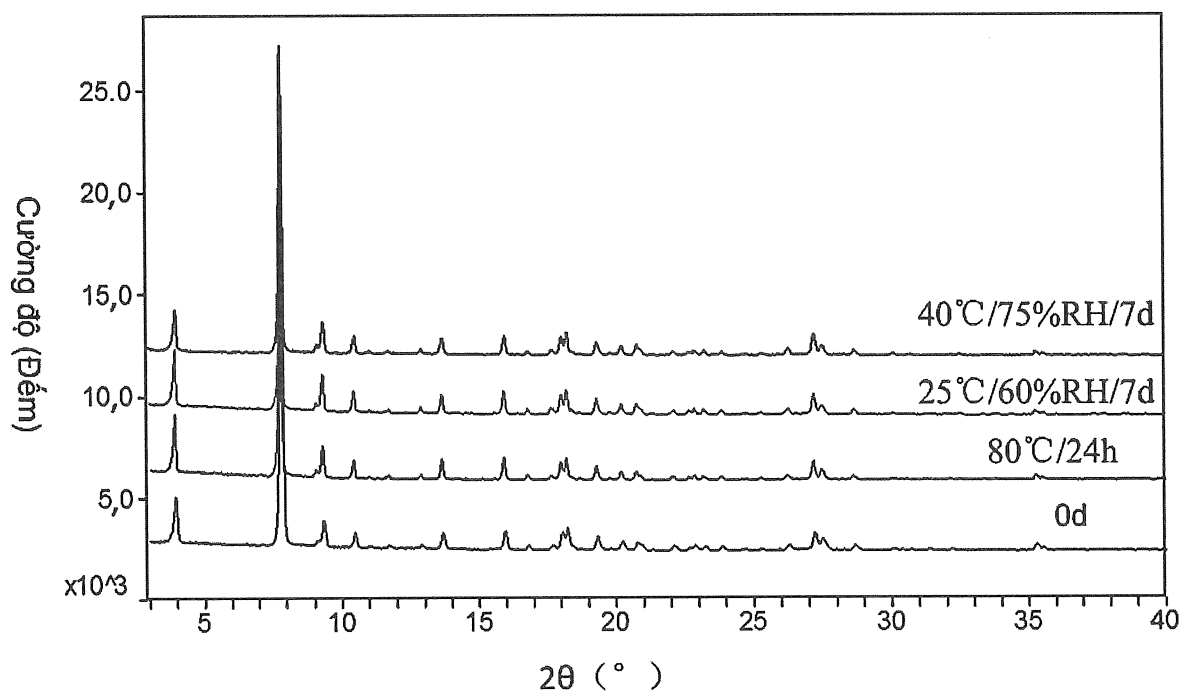
HÌNH 39



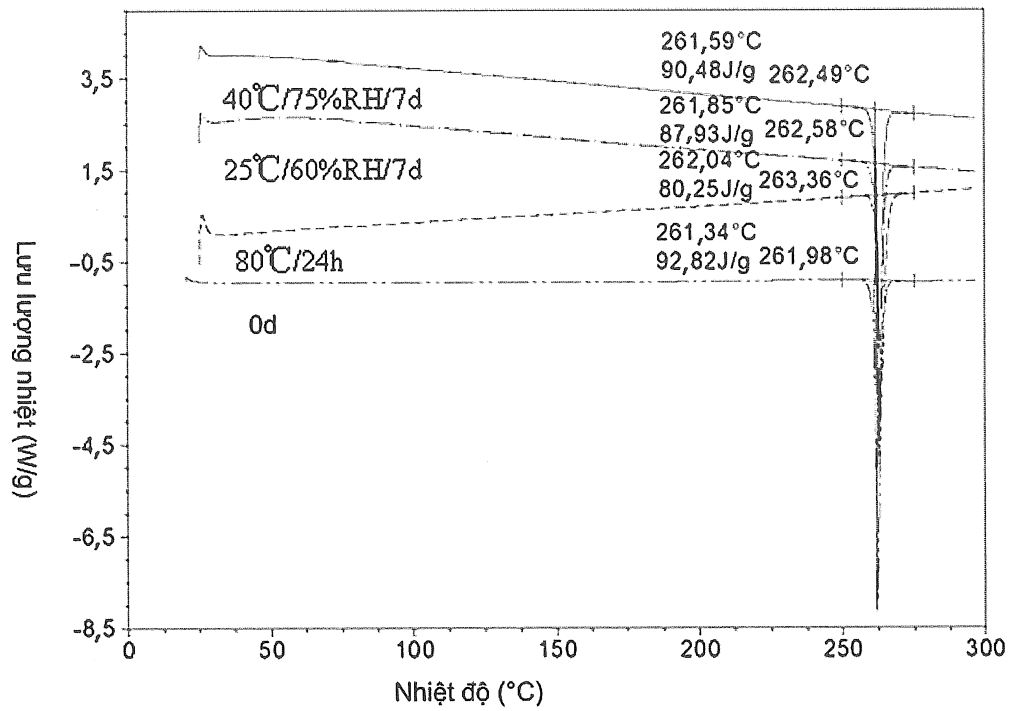
HÌNH 40



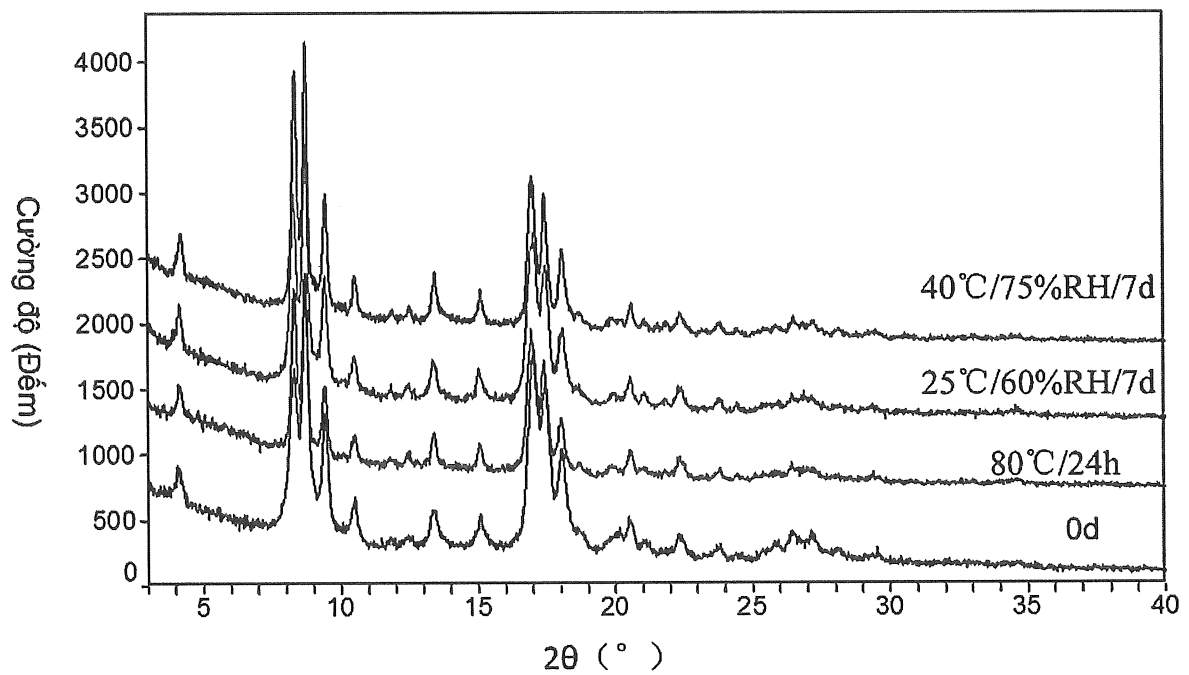
HÌNH 41



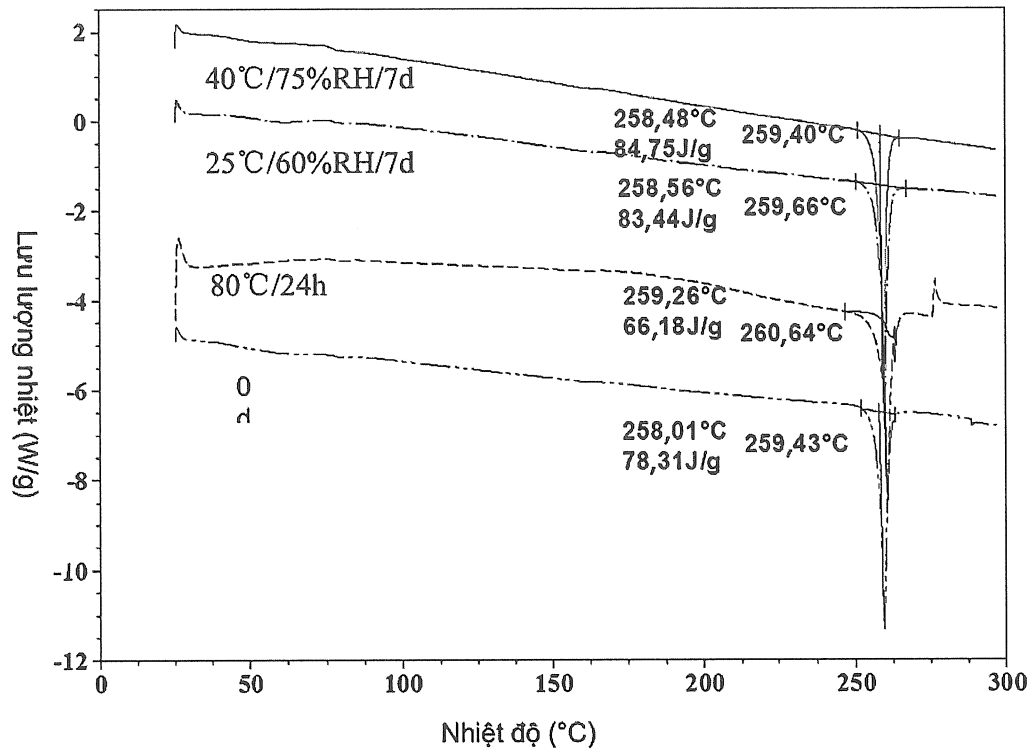
HÌNH 42



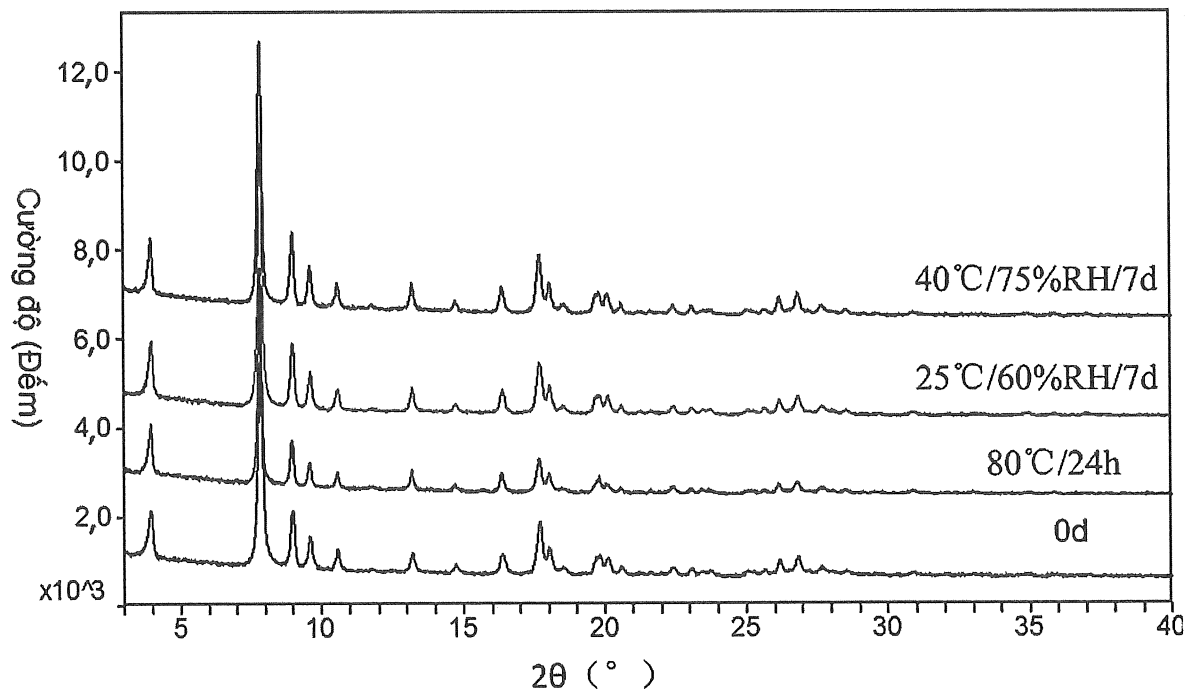
HÌNH 43



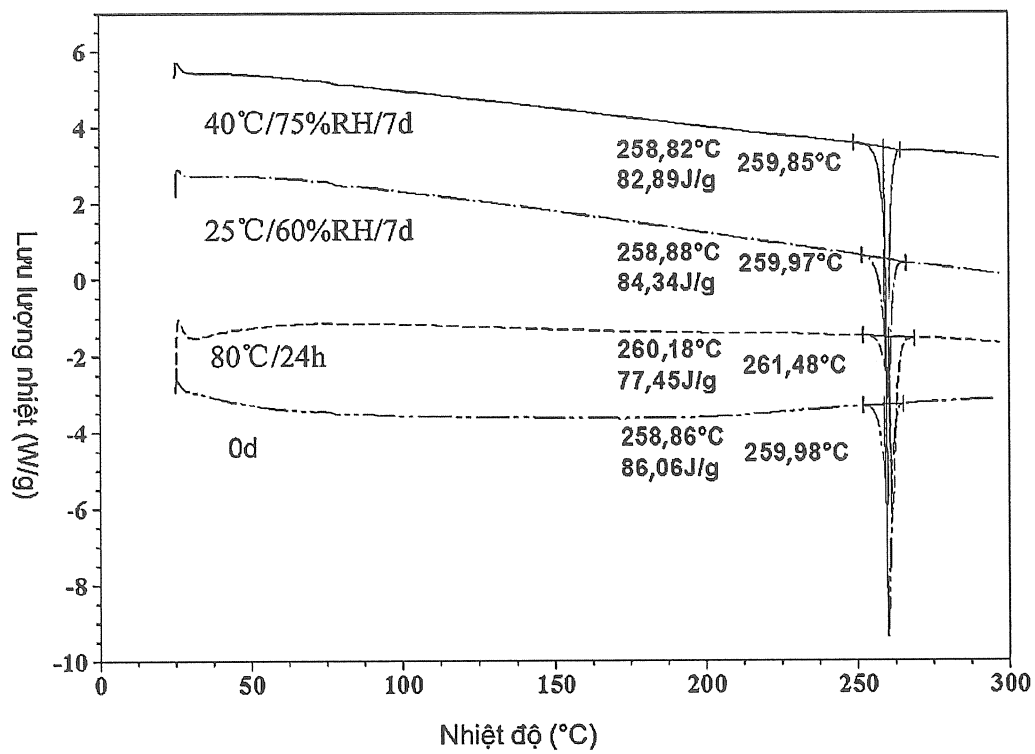
HÌNH 44



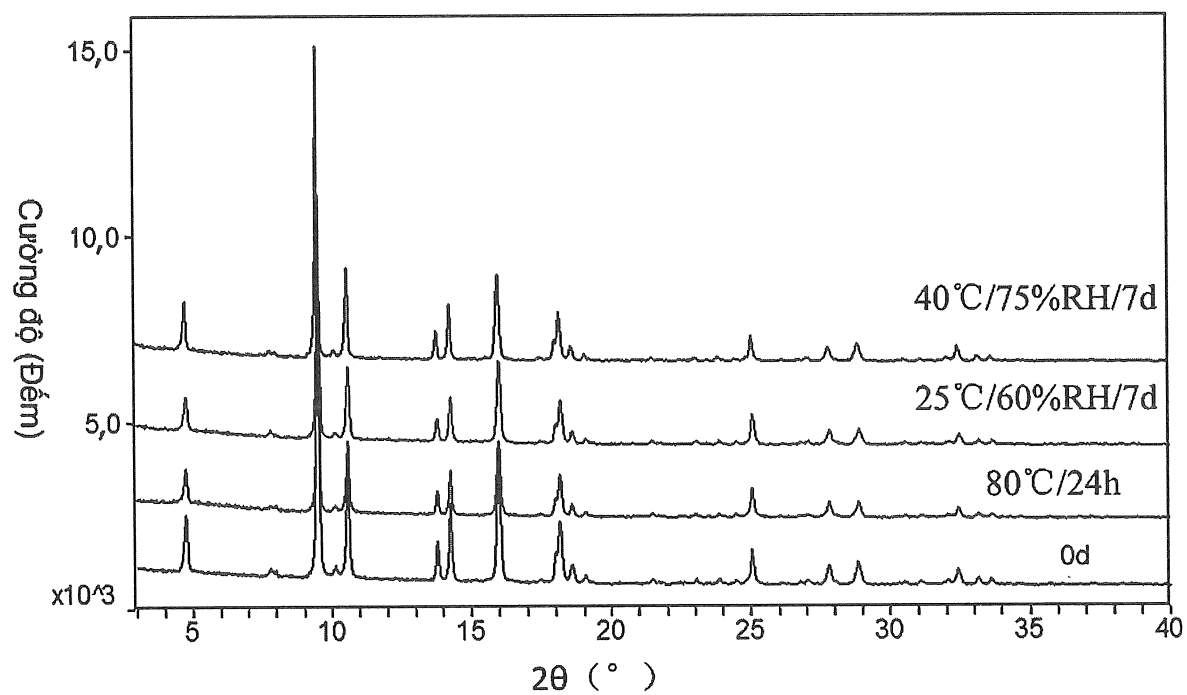
HÌNH 45



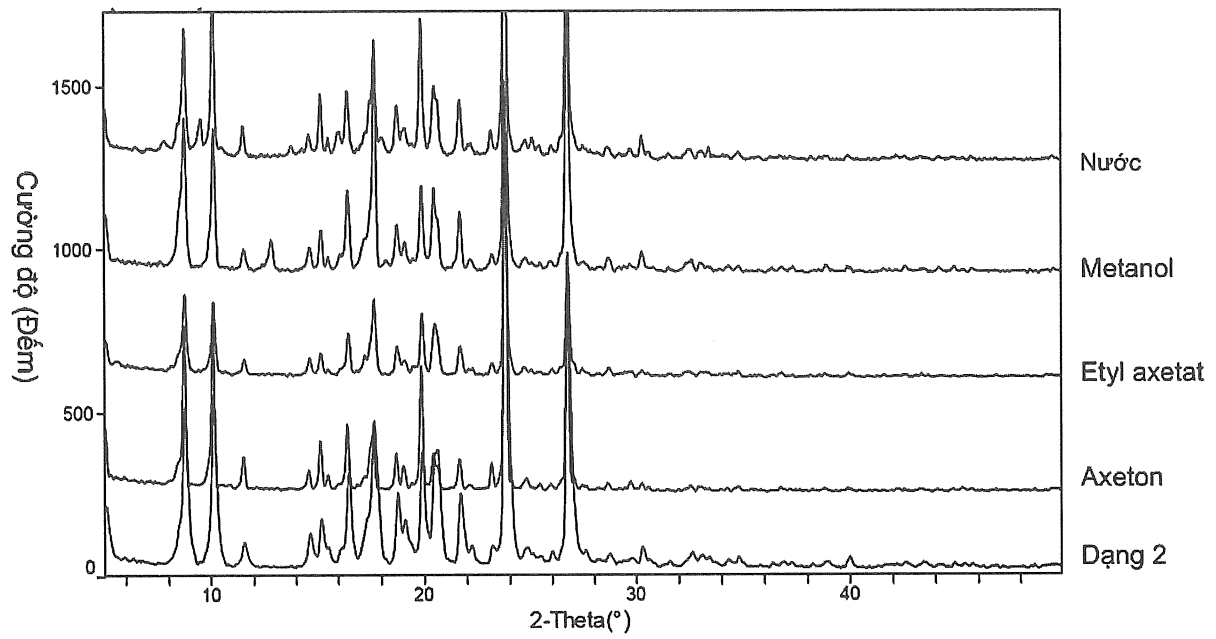
HÌNH 46



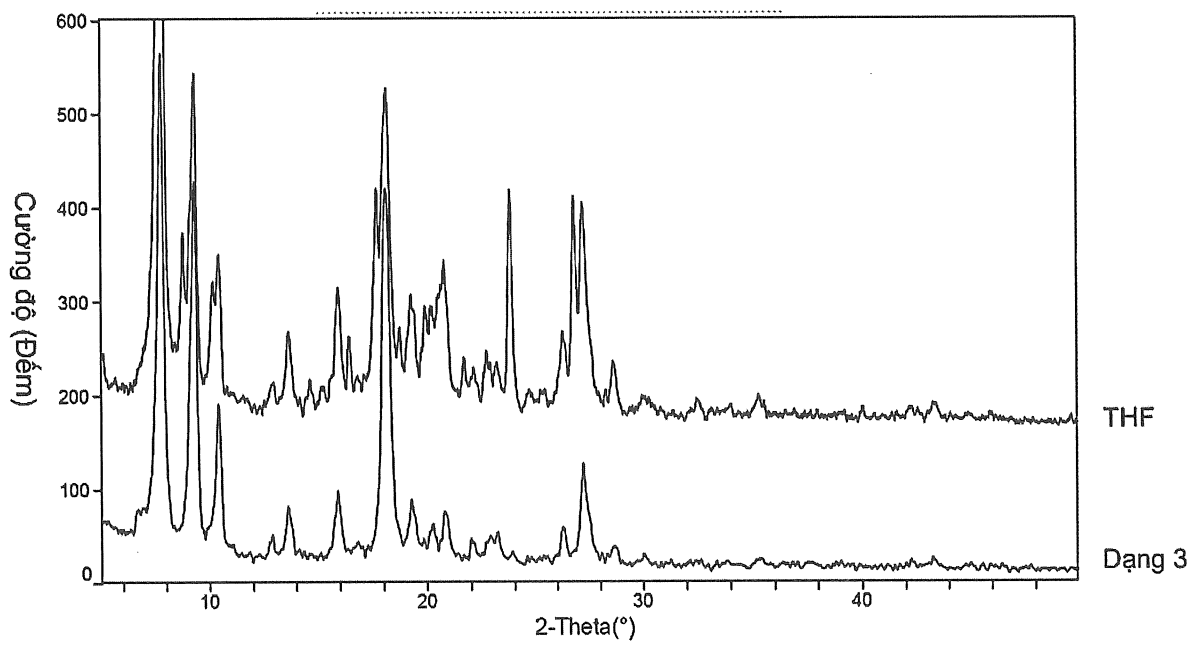
HÌNH 47



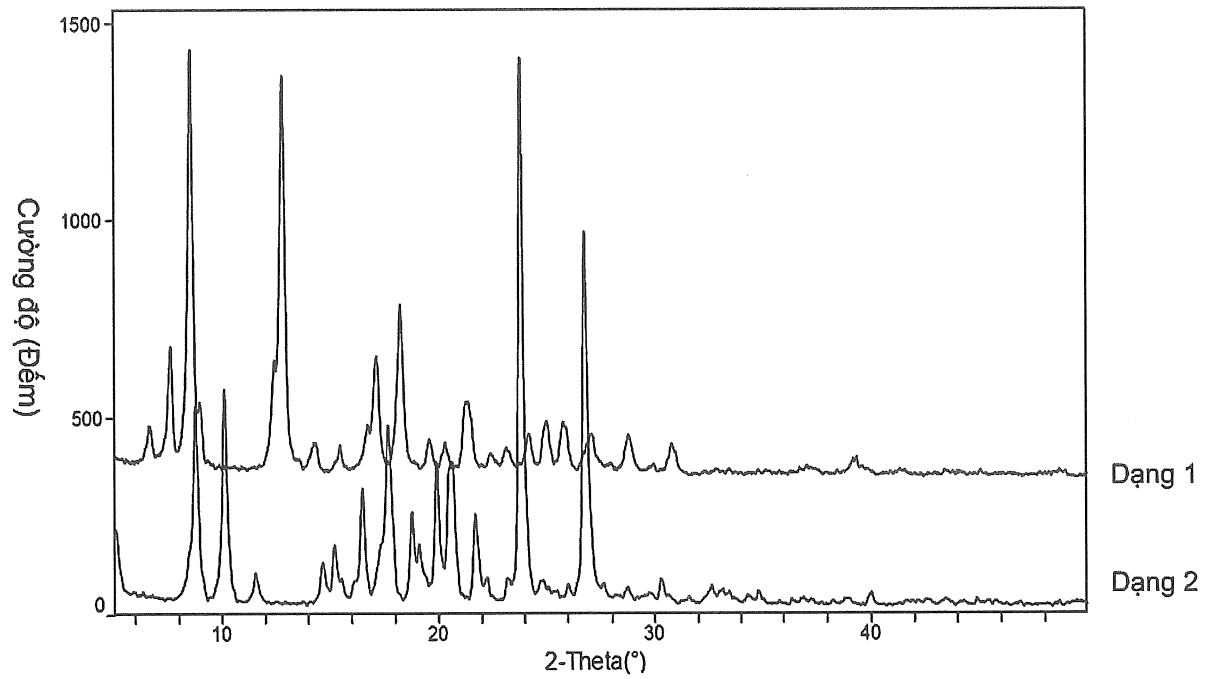
HÌNH 48



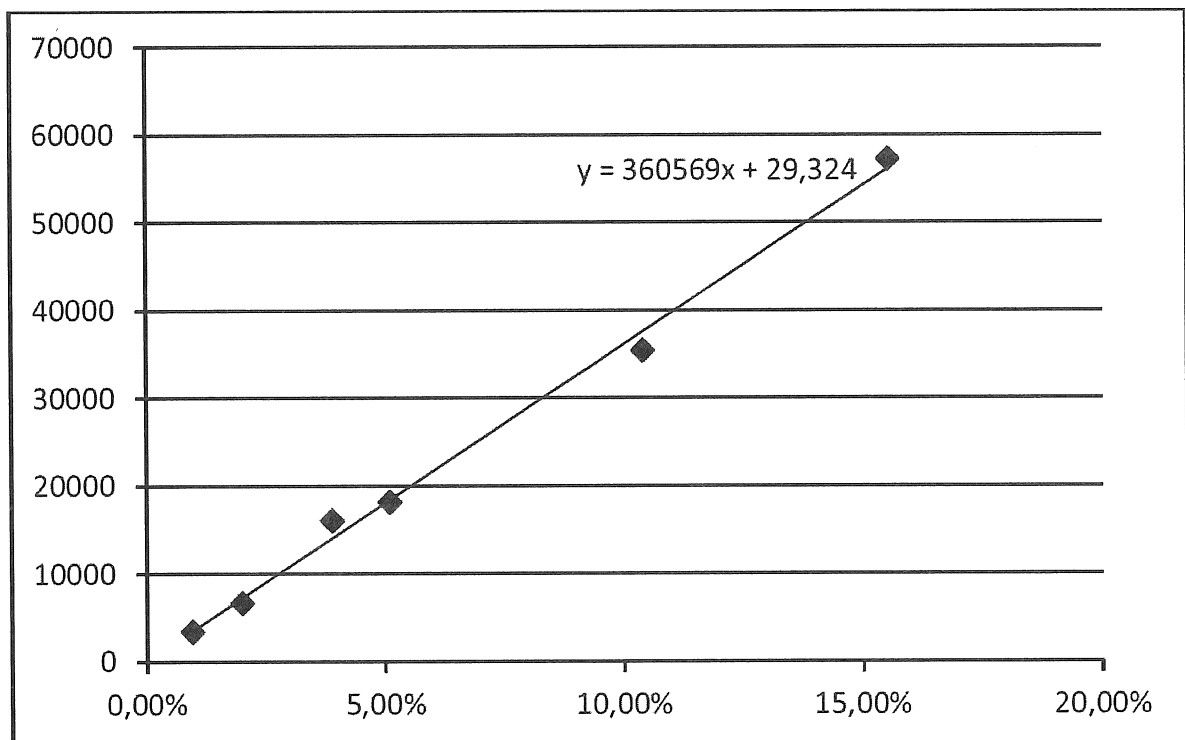
HÌNH 49



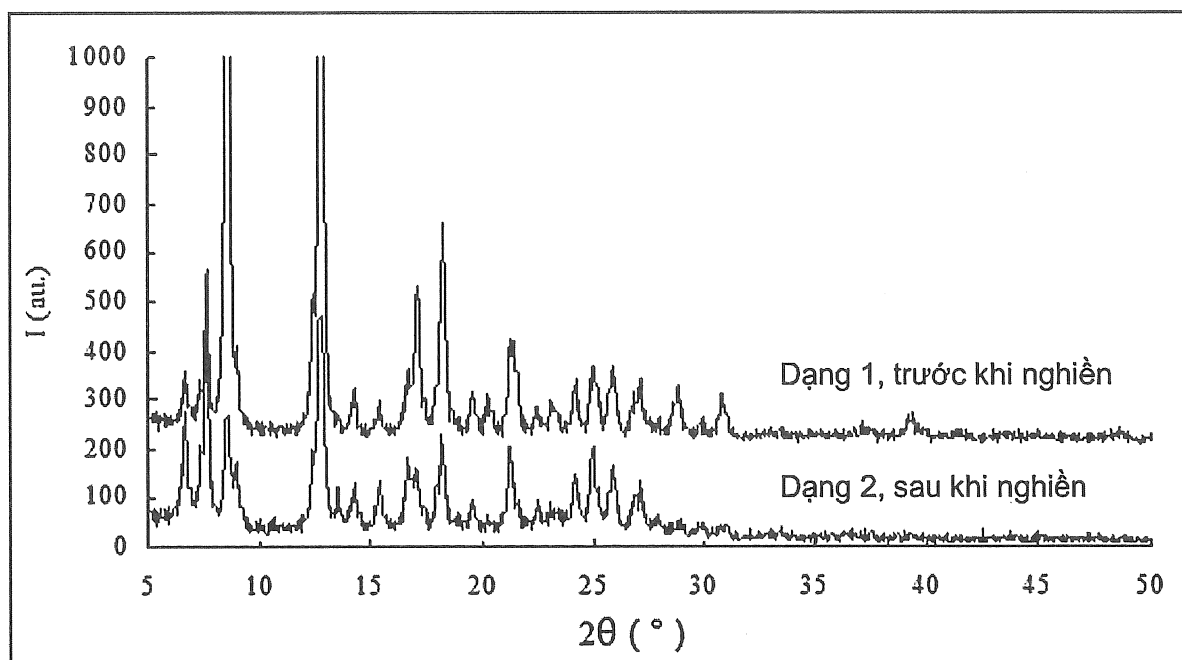
HÌNH 50



HÌNH 51



HÌNH 52



HÌNH 53