



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

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



1-0038908

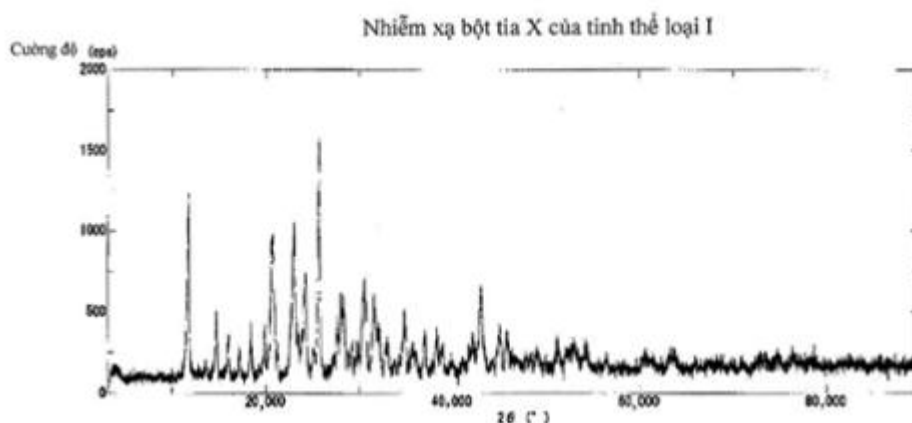
(51)⁷ C07D 277/62; A61K 31/428; A61P 19/06 (13) B

- (21) 1-2019-05565 (22) 27/04/2018
(86) PCT/JP2018/017128 27/04/2018 (87) WO 2018/199277 01/11/2018
(30) 2017-099334 28/04/2017 JP
(45) 26/02/2024 431 (43) 25/05/2020 386
(73) FUJI YAKUHIN CO., LTD. (JP)
4-383, Sakuragi-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama 3309508, Japan
(72) UDA, Junichiro (JP); KOBASHI, Seiichi (JP); HASEGAWA, Misa (JP).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) TINH THỂ CỦA 3-(3,5-DICLO-4-HYDROXYBENZOYL)-1,1-DIOXO-2,3-DIHYDRO-1,3-BENZOTHIAZOL

(57)

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa tinh thể loại I của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, tinh thể loại II của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, hydrat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, muối của nó, và chất mang dược dụng; và phương pháp sản xuất chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể và muối của 3-(3,5-diclo-4-hydroxy benzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, dạng tinh thể và muối này có tác dụng tăng axit uric-niệu đáng kể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dạng tinh thể và muối trong dược phẩm được biết là tác động đến, ví dụ, hoạt tính dược lý, độ hòa tan, độ sinh khả dụng, và độ ổn định tùy thuộc vào sự khác nhau về tính chất hóa lý của chúng. Do đó, khi dạng tinh thể và muối tồn tại dưới dạng hợp chất hữu ích dùng làm thuốc, thì điều mong muốn là chọn lọc được dạng tinh thể hoặc muối với tính sẵn có cao trong số các dạng tinh thể hoặc muối này để sản xuất thuốc.

Gần đây, đã phát hiện ra rằng 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có mức hợp chất không bị biến đổi trong nước tiểu cao hơn so với các chất tăng axit uric-niệu hiện có và có tác dụng tăng axit uric-niệu đáng kể (Tài liệu sáng chế 1).

Tuy nhiên, Tài liệu sáng chế 1 không mô tả dạng tinh thể và muối cụ thể của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, và tài liệu này cũng không mô tả các vấn đề gặp phải khi sản xuất hợp chất này trên quy mô công nghiệp và đưa ra đề xuất nào cho vấn đề này.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2011/040449

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề sáng chế cần giải quyết

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dạng tinh thể, hydrat, solvat hoặc

muối mới của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol hữu dụng làm thuốc, có tác dụng tăng axit uric-niêu tuyệt vời, và ngoài ra còn rất thuận tiện khi sản xuất trên quy mô công nghiệp.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Từ kết quả của việc nghiên cứu kỹ lưỡng để giải quyết vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dạng tinh thể của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, hợp chất này có tác dụng tăng axit uric-niêu đáng kể, và cũng có các tính chất vật lý tuyệt vời (đặc biệt là, độ chảy và khả năng gia công), nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất:

- (1) tinh thể loại I của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, có các đỉnh đặc trưng ít nhất khoảng 11,5, 14,6, 18,2, 24,0, và 25,5 độ trong góc nhiễu xạ (2θ) bởi nhiễu xạ bột tia X;
- (2) tinh thể loại I của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig. 1;
- (3) tinh thể loại I của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, đặc trưng bởi có đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 191°C trong phân tích DSC, tốt hơn là tinh thể loại I theo mục (1) hoặc (2) trên đây;
- (4) tinh thể loại II của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, có các đỉnh đặc trưng ít nhất khoảng 15,1, 18,1, 22,8, 23,7, và 24,0 độ trong góc nhiễu xạ (2θ) bởi nhiễu xạ bột tia X;
- (5) tinh thể loại II của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig. 2;
- (6) tinh thể loại II của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, đặc trưng bởi có đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 212°C trong phân tích DSC, tốt hơn là tinh thể loại II theo mục (4) hoặc (5) trên đây;
- (7) hydrat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-

1,3-benzothiazol, có các đỉnh đặc trưng ít nhất khoảng 9,5, 13,7, 22,8, 24,9, và 25,3 độ trong góc nhiễu xạ (2 θ) bởi nhiễu xạ bột tia X;

(8) hydrat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên Fig. 3;

(9) hydrat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, có các đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 105°C và 212°C trong phân tích DSC, tốt hơn là hydrat theo mục (7) hoặc (8) trên đây;

(10) muối natri của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol;

(11) dược phẩm chứa tinh thể, hydrat, hoặc muối natri theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) và chất mang dược dụng;

(12) phương pháp sản xuất tinh thể loại I theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) trên đây, phương pháp này thu được bằng cách bổ sung dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol trong dung môi nghèo trong điều kiện làm lạnh;

(13) phương pháp sản xuất tinh thể loại II theo mục bất kỳ trong số các mục từ (4) đến (6) trên đây, phương pháp này có thể thu được bằng cách kết tinh từ dung môi hữu cơ và làm khô; và

(14) phương pháp sản xuất hydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ (7) đến (9) trên đây, phương pháp này có thể thu được bằng cách hòa tan 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol trong nước hoặc hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ bởi bazơ yếu.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Dạng tinh thể, hydrat, solvat, và muối của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol theo sáng chế có tác dụng tăng axit uric-niệu tuyệt vời và do đó hữu ích làm thuốc.

Các tinh thể theo sáng chế cực kỳ dễ xử lý khi sản xuất trên quy mô công nghiệp và có các tính chất vật lý cùng với độ thuận tiện tuyệt vời (ví dụ, độ chảy và khả năng gia công tuyệt vời), và cụ thể, tinh thể loại II cũng có tính ưu năng khi sản xuất trên quy mô công nghiệp và do đó hữu dụng làm nguyên liệu thô dùng cho dược phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là nhiễu xạ bột tia X của tinh thể loại I.

Fig. 2 là nhiễu xạ bột tia X của tinh thể loại II.

Fig. 3 là nhiễu xạ bột tia X của hydrat.

Fig. 4 là phân tích nhiệt (DSC) của tinh thể loại I.

Fig. 5 là phân tích nhiệt (DSC) của tinh thể loại II.

Fig. 6 là phân tích nhiệt (DSC) của hydrat.

Fig. 7 là phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể loại I.

Fig. 8 là phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể loại II.

Fig. 9 là phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của hydrat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương pháp sản xuất dạng tinh thể của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol theo sáng chế bây giờ sẽ được mô tả.

Tinh thể loại I có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch đã được hòa tan 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol trong dung môi nghèo trong điều kiện làm lạnh. Đối với dung môi hòa tan, tetrahydrofuran được ưu tiên. Ví dụ về dung môi nghèo bao gồm 2-propanol, etanol, và n-hexan, và 2-propanol được ưu tiên. Tốt hơn là, sử dụng các tinh thể mầm tại thời điểm kết tinh.

Tinh thể loại II có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh từ dung môi hữu cơ. Phương pháp làm lạnh sau khi hòa tan bằng cách gia nhiệt có thể được sử

dụng, hoặc dung môi nghèo cũng có thể được sử dụng với dung môi hòa tan. Để làm dung môi kết tinh, ví dụ, dung môi hòa tan như etyl axetat hoặc dung môi hỗn hợp etyl axetat/2-propanol, dimetylsulfoxit và heptan, hoặc dung môi hỗn hợp của dung môi hòa tan và dung môi nghèo có thể được sử dụng.

Hydrat có thể được sản xuất, ví dụ, như sau: hợp chất nêu trên được hòa tan trong nước hoặc hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ bởi bazơ yếu như natri cacbonat và sau đó được trung hòa bằng cách sử dụng axit như axit clohydric, và các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và sau đó được làm khô ở nhiệt độ thích hợp, tốt hơn là khoảng 50°C.

Muối có thể thu được, ví dụ, như sau: natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat hoặc muối tương tự được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất nêu trên và nước hoặc nước/dung môi hữu cơ, và dung môi hữu cơ được bổ sung vào đó tại thời điểm thích hợp, và dung dịch thu được được khuấy trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá đến 60°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C, và các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô ở nhiệt độ khoảng 50°C trong chân không. Ví dụ về muối như vậy bao gồm muối natri, muối kali, và muối canxi.

Solvat có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hợp chất nêu trên trong dung môi phân cực, sau đó là kết tinh hoặc kết hợp với dung môi nghèo. Ví dụ, hợp chất nêu trên được hòa tan trong tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, dimetoxietan, 1,4-dioxan, axeton, 2-butanon hoặc các dung môi tương tự, và dung môi nghèo như n-hexan, xyclohexan, cumen, paraxylen, metylxyclohexan, 2,2,4-trimetylpentan, toluen, n-pentan, 2-propanol, n-heptan, axetonitril hoặc các dung môi tương tự được bổ sung vào đó để tiến hành kết tinh. Solvat có thể được sản xuất bằng cách làm khô các tinh thể thu được ở nhiệt độ thích hợp, tốt hơn là khoảng 50°C. Ví dụ cụ thể hơn về solvat bao gồm 1,2-dimetoxietan solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh

đặc trưng khoảng 5,86, 11,98, 20,7, 24,1, và 25,5 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ); 1,4-dioxan solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh đặc trưng khoảng 8,14, 12,78, 22,54, 24,22, và 25,02 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ) và có các đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 153°C, 186°C, và 212°C trong phân tích DSC; axetonitril solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh đặc trưng khoảng 7,86, 12,62, 22,54, 24,3, và 32,82 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ); axeton/isopropyl ete solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh đặc trưng khoảng 7,06, 12,22, 21,66, 23,5, và 24,5 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ) và có các đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 88°C và 212°C trong phân tích DSC; metyltetrahydrofuran solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh đặc trưng khoảng 9,54, 16,74, 21,02, 22,94, và 26,38 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ) và có các đỉnh hấp thụ nhiệt khoảng 97,6°C và 212°C trong phân tích DSC; và 2-butanon/isopropanol solvat của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol có các đỉnh đặc trưng khoảng 7,86, 12,62, 22,54, 24,3, và 32,82 trong nhiễu xạ bột tia X (2θ).

Phổ nhiễu xạ bột tia X được sử dụng trong sáng chế biểu thị phổ được xác định bằng cách sử dụng MiniFlex (Rigaku Corporation) trong các điều kiện sau:

Nguồn tia X: Cu,

Máy đo góc: kiểu thẳng đứng,

Khe phân kỳ: biến đổi,

Khe tán xạ: 4,2 deg,

Khe nhận: 0,3 mm,

Kiểu quét: liên tục,

Tốc độ quét: 2°/phút,

Độ rộng lấy mẫu: 0,01°,

Trục quét: $\theta/2\theta$, và

Khoảng quét: 3 đến 90° .

Đỉnh hấp thụ nhiệt trong DSC biểu thị đỉnh hấp thụ nhiệt được xác định bằng cách sử dụng DSC220U (Seiko Instruments Inc.) trong các điều kiện sau:

Tốc độ tăng nhiệt độ: $10^\circ\text{C}/\text{phút}$,

Môi trường khí: nitơ, và

Khoảng nhiệt độ xác định: 30 đến 400°C .

Phổ hấp thụ hồng ngoại được sử dụng trong sáng chế biểu thị phổ được xác định bằng cách sử dụng Spectrum One (PerkinElmer Japan Co., Ltd.) trong các điều kiện sau:

Phương pháp xác định: Phương pháp viên nén KBr, và

Khoảng xác định: 4000 đến 400 cm^{-1} .

Khi tinh thể loại I, tinh thể loại II, hydrat, solvat, và muối của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol được phân tích bằng cách sử dụng các thiết bị nêu trên, chất với dữ liệu và mẫu phổ tương tự với dữ liệu và mẫu phổ của mỗi dạng tinh thể của sáng chế được bao gồm trong dạng tinh thể này. Ngoài ra, trường hợp trong đó dạng tinh thể khác được bao gồm với lượng không phát hiện được bởi phương pháp xác định thông thường cũng được bao gồm trong dạng tinh thể của sáng chế.

Dữ liệu về tính chất vật lý của, ví dụ, phổ nhiễu xạ bột tia X và phân tích DSC có thể thay đổi ở mức độ không đáng kể tùy thuộc vào chiều hướng phát triển tinh thể, đường kính hạt, v.v., và điều kiện xác định. Dạng tinh thể theo sáng chế phải được định rõ bởi dữ liệu về tính chất vật lý được mô tả trong bản mô tả; tuy nhiên, như được mô tả trên đây, dữ liệu này không nên được lấy một cách nghiêm ngặt, và sự thay đổi nhỏ trong mỗi dữ liệu về tính chất vật lý phải được bao gồm trong phạm vi của sáng chế dưới dạng giới hạn chấp nhận được.

"Khoảng" được mô tả trong dữ liệu về tính chất vật lý của, ví dụ, phổ nhiễu xạ

bột tia X và phân tích DSC trong các điểm yêu cầu bảo hộ và bản mô tả theo sáng chế nghĩa là khoảng sai số chấp nhận được khi xác định dữ liệu, và các khoảng sai số là cộng hoặc trừ 0,2 trong mỗi đỉnh trong nhiễu xạ bột tia X (2θ) và cộng hoặc trừ 2°C trong mỗi đỉnh trong phân tích DSC. Trường hợp trong đó dữ liệu được làm phù hợp trong khoảng sai số cũng được bao gồm trong sáng chế.

Thuốc bao gồm dạng tinh thể hoặc muối mới của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol dưới dạng thành phần hoạt tính có thể được sử dụng trực tiếp, hoặc có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm sử dụng một, hai, hoặc nhiều chất phụ gia chế phẩm. Dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng liều lượng bất kỳ và có thể được áp dụng dưới dạng viên nén, viên tròn, viên nang, bột, hạt mịn, hạt, dung dịch, huyền phù, xirô, dung dịch tiêm, chế phẩm dùng bên ngoài, thuốc đạn, và các dạng tương tự.

Khi dạng tinh thể hoặc muối mới của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol được sử dụng dưới dạng chế phẩm thuốc được mô tả trên đây, loại chất phụ gia chế phẩm không bị giới hạn một cách cụ thể, và bazơ, tá dược, chất làm trơn, chất phủ, chất phủ đường, chất làm ẩm, chất kết dính, chất gây rã, dung môi, chất hòa tan, chất làm hòa tan, chất trợ hòa tan, chất tạo huyền phù, chất phân tán, chất nhũ hóa, chất hoạt động bề mặt, chất ưu trương, chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, chất làm êm dịu, chất bảo quản, chất có tác dụng bảo quản, chất làm ổn định, chất chống oxy hóa, chất màu, chất làm ngọt, và các chất tương tự có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp thích hợp. Cụ thể, ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm các chất phụ gia được mô tả trong tài liệu Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2007.

Dạng tinh thể mới của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol theo sáng chế có mức hợp chất không bị biến đổi trong nước tiểu cao và có tác dụng tăng axit uric-niệu đáng kể, và do đó các hợp chất thuốc hoặc muối dược dụng của nó, hoặc hydrat hoặc solvat của các hợp chất thuốc, là hữu dụng làm

thuốc để ức chế sự tái hấp thụ axit uric và thúc đẩy sự tiết axit uric, là hữu dụng làm thuốc để làm giảm lượng axit uric và/hoặc mức axit uric trong máu và mô, là hữu dụng làm thuốc được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến axit uric trong máu và/hoặc mô, là hữu dụng làm thuốc được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị chứng tăng axit uric-huyết, và là hữu dụng làm thuốc được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến chứng tăng axit uric-huyết và/hoặc bệnh đi kèm với chứng tăng axit uric-huyết.

Liều lượng và tần suất sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất này có thể được chọn một cách thích hợp tùy thuộc vào, ví dụ, triệu chứng, độ tuổi, giới tính, dạng liều lượng, và các loại thuốc đi kèm, và có thể được sử dụng một lần hoặc vài lần một ngày với lượng nằm trong khoảng thông thường từ 0,1 đến 1000 mg/ngày/người, tốt hơn là từ 1 đến 500 mg/ngày/người. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế không chỉ có thể được sử dụng một mình, mà còn có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác có cùng tác dụng và/hoặc thuốc khác có tác dụng khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bây giờ sáng chế sẽ được mô tả chi tiết bằng các ví dụ. Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ sau đây.

Nghĩa của các chữ viết tắt trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế là như sau:

¹H-NMR: phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton, DMSO-d⁶: dimethylsulfoxit được đơteri hóa, Hz: Hertz, J: hằng số liên hợp, dd: vạch đôi kép, d: vạch đôi, s: vạch đơn, brs: vạch đơn rộng, M: nồng độ mol, và N: tiêu chuẩn. Cần phải lưu ý rằng NMR biểu thị 270 MHz phổ cộng hưởng từ hạt nhân, và TMS (tetrametylsilan) được sử dụng làm vật liệu nội chuẩn.

Ví dụ 1 (Phương pháp sản xuất tinh thể loại I): tetrahydrofuran (40 mL) được bổ sung vào 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (10,0 g), mà được hòa tan bằng cách gia nhiệt, sau đó là làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể mầm (10 mg) được bổ sung vào 2-propanol (200 mL), và

hỗn hợp thu được được làm lạnh xuống -25°C và được khuấy, và dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol trong tetrahydrofuran được bổ sung từng giọt vào đó trong 15 phút. Các tinh thể kết tủa ở nhiệt độ 0°C được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 2-propanol (20 mL), và sau đó được làm khô qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong chân không để thu được tinh thể loại I.

$^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 5,36 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,3$ Hz), 7,75 (2H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 8,4, 7,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,05 (1H, brs).

Ví dụ 2 (Phương pháp sản xuất tinh thể loại II): ethyl axetat (45 mL) và 2-propanol (285 mL) được bổ sung vào 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (15,0 g), mà được hòa tan bằng cách gia nhiệt, sau đó là làm nguội xuống nhiệt độ bên trong khoảng 25°C . Các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 2-propanol (20 mL), và sau đó được làm khô qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong chân không để thu được tinh thể loại II.

$^1\text{H-NMR}$ (δ (DMSO- d_6): 5,35 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz), 7,74 (2H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 8,6, 7,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 11,05 (1H, brs).

Ví dụ 3 (hydrat): 11 mL dung dịch nước natri cacbonat nồng độ 10% được bổ sung vào huyền phù của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (2,50 g) trong etanol (5 mL)/nước (25 mL) để hòa tan các tinh thể. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ khoảng 15°C , pH 2 thu được bằng axit clohydric 1 M. Các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô qua đêm ở nhiệt độ 50°C trong chân không để thu được hydrat.

Ví dụ 4 (1,2-dimetoxyetan solvat): n-pentan (0,4 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (41,2 mg) trong 1,2-dimetoxyetan (0,4 mL), và các tinh thể đã kết tủa được thu gom

bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được 1,2-dimetoxyetan solvat.

Ví dụ 5 (1,4-dioxan solvat): xyclohexan (0,6 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (40,5 mg) trong 1,4-dioxan (0,6 mL), và các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được 1,4-dioxan solvat.

Ví dụ 6 (axetonitril solvat): 2,2,4-trimetylpentan (3,2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (40,7 mg) trong axetonitril (0,8 mL), và dung dịch thu được được làm lạnh xuống nhiệt độ 5°C. Các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được axetonitril solvat.

Ví dụ 7 Chất lỏng hỗn hợp (axeton/isopropyl ete solvat): axeton/isopropyl ete (50 : 50 theo thể tích) (0,35 mL) được bổ sung vào 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (40,0 mg), mà được hòa tan bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong một giờ, và dung dịch thu được cho đi qua thiết bị lọc. Dung môi của phần dịch lọc được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm, và tiến hành làm khô trong chân không để thu được axeton/isopropyl ete solvat.

Ví dụ 8 (metyltetrahydrofuran solvat): dietyl ete (0,5 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (39,3 mg) trong metyltetrahydrofuran (0,5 mL), và các tinh thể đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được metyltetrahydrofuran solvat.

Ví dụ 9 (2-butanon solvat): 2-propanol (1,6 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (41,2 mg) trong 2-butanon (0,4 mL), và dung dịch thu được được để yên ở nhiệt độ 5°C trong 48 giờ và sau đó được cô trong chân không để thu được 2-butanon solvat.

Ví dụ 10 (muối natri): 8 mL natri cacbonat nồng độ 10% trong điều kiện được làm lạnh bằng nước đá được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-diclo-4-hydroxy

benzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol (2,0 g) trong chất lỏng hỗn hợp etanol (10 mL)-nước (10 mL). Sau khi bổ sung 10 mL etanol, khuấy được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Các tinh thể đã được tạo huyền phù được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng etanol, và sau đó được làm khô ở 50°C qua đêm trong chân không để thu được muối natri. Điểm nóng chảy >300°C.

Ví dụ thử nghiệm 1 (độ chảy và độ chảy tràn): độ nén được tính toán bằng cách xác định mật độ khối và mật độ riêng hạt của các tinh thể trong Ví dụ 1 và 2, và hơn nữa, mật độ khối động lực, góc nghỉ, góc dao trộn, độ đồng đều, độ kết dính, góc đổ, góc chênh lệch, và độ phân tán của chúng được phát hiện thấy, và độ chảy và độ chảy tràn được đánh giá bằng cách sử dụng bảng chỉ số Carr. (Bảng 1).

Bảng 1

Đánh giá độ chảy và độ chảy tràn

Mục	Ví dụ 1 (sau khi tán thành bột)	Ví dụ 2 (sau khi tán thành bột)
Chỉ số độ chảy	36	42
Chỉ số độ chảy tràn	43	49,5

Ví dụ 2 (tinh thể loại II) là có hiệu quả để cải thiện khả năng gia công công nghiệp và hiệu suất vì độ chảy tuyệt vời và có lợi vì chất lượng của thành phẩm đồng đều hơn. Từ điều này, khi tinh thể của Ví dụ 2 (tinh thể loại II) trước khi tán thành bột cũng được xác nhận, các kết quả có lợi được xác nhận bằng chỉ số độ chảy bằng 65 và chỉ số độ chảy tràn bằng 57,5. Ngoài ra, trong Ví dụ 2 (tinh thể loại II), sự kết dính ít hơn với máy nghiền khi tán thành bột tinh thể chỉ ra tính chất tĩnh điện thấp hơn, và khả năng gia công tuyệt vời. Do đó, tính ưu năng khi sản xuất trên quy mô công nghiệp là cao với các đặc tính khác nhau, và tinh thể của Ví dụ 2 hữu dụng làm nguyên liệu thô dùng cho dược phẩm.

Ví dụ thử nghiệm 2 (Tính chất hấp thụ tại thời điểm dùng qua đường miệng

cho chuột cống)

Chất thử nghiệm đã được tạo huyền phù trong dung dịch chứa metylxenluloza nồng độ 0,5% được dùng qua đường miệng cho chuột cống CD (SD) đực (CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., 7 tuần tuổi khi được sử dụng) với liều bằng 30 và 300 mg/kg, và sau đó, máu được thu gom sau 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, và 24 giờ. Mức hợp chất không bị biến đổi trong huyết tương được xác định bằng HPLC (Bảng 2, Bảng 3), và các thông số dược động học được tính toán và sự hấp thụ được đánh giá (Bảng 4).

Bảng 2

Sự thay đổi mức hợp chất không bị biến đổi trong huyết tương tại thời điểm dùng một lần qua đường miệng cho chuột cống

Liều (mg/kg)	Ví dụ	Mức hợp chất không bị biến đổi trong huyết tương ($\mu\text{g/mL}$)			
		0,25 giờ	0,5 giờ	1 giờ	2 giờ
30	1	$38,18 \pm 23,24$	$58,51 \pm 30,81$	$49,75 \pm 22,71$	$32,99 \pm 10,97$
	2	$12,45 \pm 3,94$	$27,41 \pm 4,71$	$37,38 \pm 2,85$	$38,54 \pm 0,91$
300	1	$174,78 \pm 19,03$	$275,88 \pm 42,51$	$275,53 \pm 30,24$	$298,88 \pm 35,19$
	2	$39,18 \pm 4,61$	$79,93 \pm 13,24$	$139,63 \pm 20,33$	$263,60 \pm 42,18$

Mức giới hạn định lượng: $0,2 \mu\text{g/mL}$, Giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($n = 4$)

Bảng 3

Sự thay đổi mức hợp chất không bị biến đổi trong huyết tương tại thời điểm dùng một lần qua đường miệng cho chuột cống

Liều (mg/kg)	Ví dụ	Mức hợp chất không bị biến đổi trong huyết tương ($\mu\text{g/mL}$)		
		4 giờ	8 giờ	24 giờ
30	1	26,58 \pm 12,97	20,45 \pm 5,53	1,16 \pm 0,45
	2	23,23 \pm 3,08	19,23 \pm 2,51	1,35 \pm 0,73
300	1	285,55 \pm 26,38	267,85 \pm 25,73	73,31 \pm 27,54
	2	314,28 \pm 11,17	266,73 \pm 38,38	47,24 \pm 19,93

Mức giới hạn định lượng: 0,2 $\mu\text{g/mL}$, Giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (n = 4)

Bảng 4

Các thông số dược động học của hợp chất không bị biến đổi tại thời điểm dùng một lần qua đường miệng cho chuột cống

Liều (mg/kg)	Ví dụ	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (giờ)	$AUC_{0-24 \text{ giờ}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{giờ/mL}$)
30	1	59,24 \pm 29,54	0,63 \pm 0,25	411,74 \pm 123,35
	2	39,03 \pm 0,43	1,50 \pm 0,58	371,97 \pm 34,08
300	1	307,28 \pm 26,20	4,00 \pm 2,83	4923,74 \pm 547,44
	2	315,53 \pm 11,44	3,50 \pm 1,00	4527,88 \pm 269,07

Giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (n = 4)

Ví dụ về sản xuất chế phẩm: tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn và các chất tương tự được bổ sung vào hợp chất được mô tả trong các Ví dụ, và bột được tạo ra bằng cách tạo hạt ướt và viên nén thu được bằng cách ép viên.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Dạng tinh thể, hydrat, solvat, và muối của 3-(3,5-diclo-4-hydroxy benzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol theo sáng chế hữu dụng làm dược

phẩm vì tác dụng tăng axit uric-niệu tuyệt vời.

Các tinh thể theo sáng chế cực kỳ dễ xử lý khi sản xuất trên quy mô công nghiệp và có các tính chất vật lý với độ thuận tiện tuyệt vời (ví dụ, độ chảy và khả năng gia công tuyệt vời), và cụ thể, tinh thể loại II cũng có tính ưu năng khi sản xuất trên quy mô công nghiệp và do đó hữu dụng làm nguyên liệu thô dùng cho dược phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể loại II của 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol, có các đỉnh đặc trưng ít nhất ở 15,1, 18,1, 22,8, 23,7, và 24,0 độ trong góc nhiễu xạ (2θ) bởi nhiễu xạ bột tia X cộng hoặc trừ 0,2 trong mỗi đỉnh trong phân tích nhiễu xạ bột tia X (2θ).
2. Tinh thể loại II theo điểm 1, đặc trưng bởi có đỉnh hấp thụ nhiệt ở nhiệt độ 212°C trong phân tích DSC cộng hoặc trừ 2°C trong đỉnh hấp thụ nhiệt trong phân tích DSC.
3. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm 1 hoặc 2 và chất mang dược dụng.
4. Phương pháp sản xuất tinh thể loại II theo điểm 1 hoặc 2, phương pháp này có thể thu được 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol từ dung môi hữu cơ bằng cách kết tinh.
5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó phương pháp sản xuất tinh thể loại II bao gồm bước hòa tan 3-(3,5-diclo-4-hydroxybenzoyl)-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol bằng cách gia nhiệt.
6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, khác biệt ở chỗ dung môi hữu cơ để kết tinh là dung môi hòa tan được chọn từ etyl axetat, dimetylsulfoxit, tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, dimetoxietan, 1,4-dioxan, axeton, và 2-butanon, hoặc dung môi hỗn hợp của dung môi hòa tan nêu trên và dung môi nghèo, trong đó dung môi nghèo này được chọn từ 2-propanol, etanol, n-hexan, heptan, xyclohexan, cumen, paraxylen, metylxyclohexan, 2,2,4-trimetylpentan, toluen, n-pentan, và axetonitril.

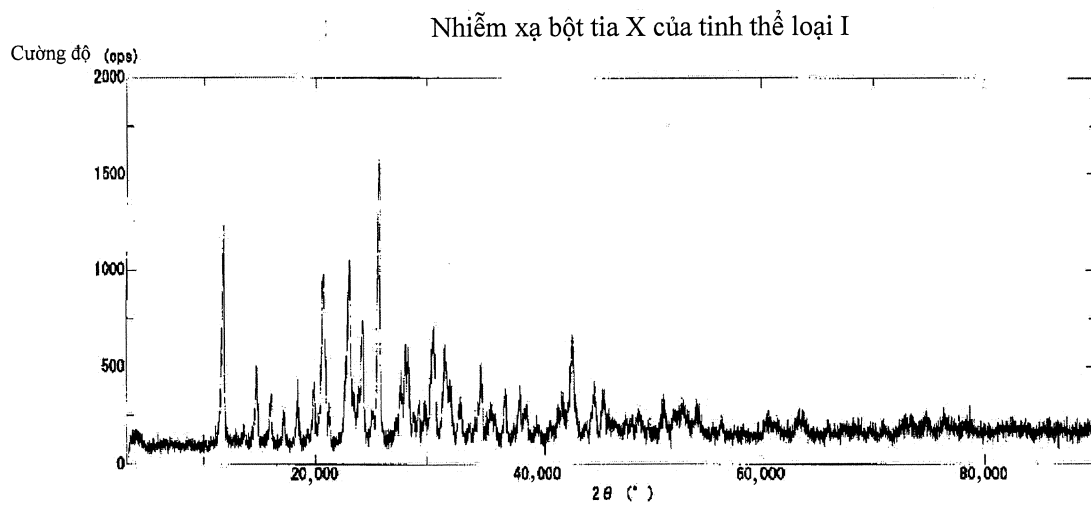


Fig.1

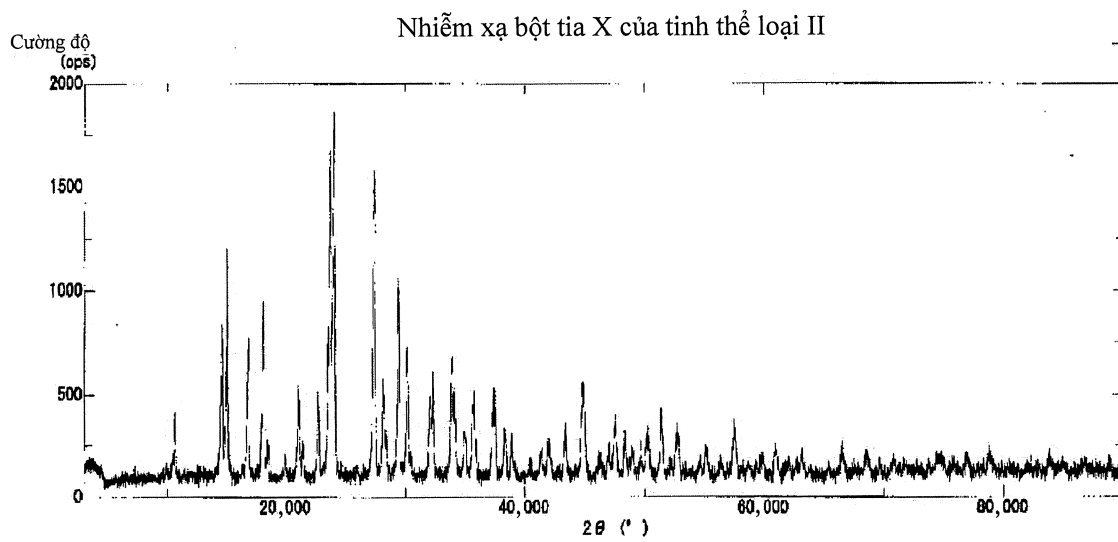


Fig.2

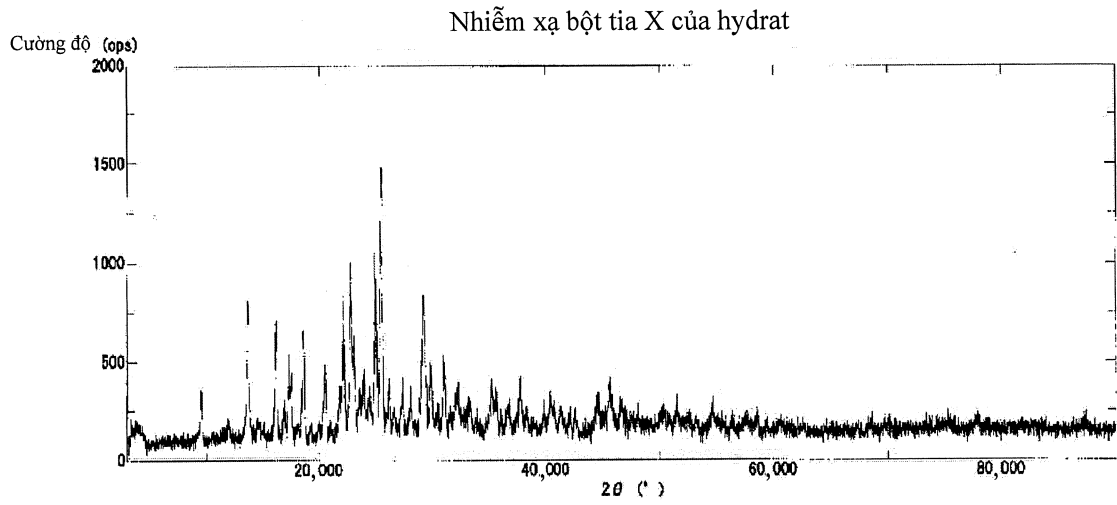


Fig.3

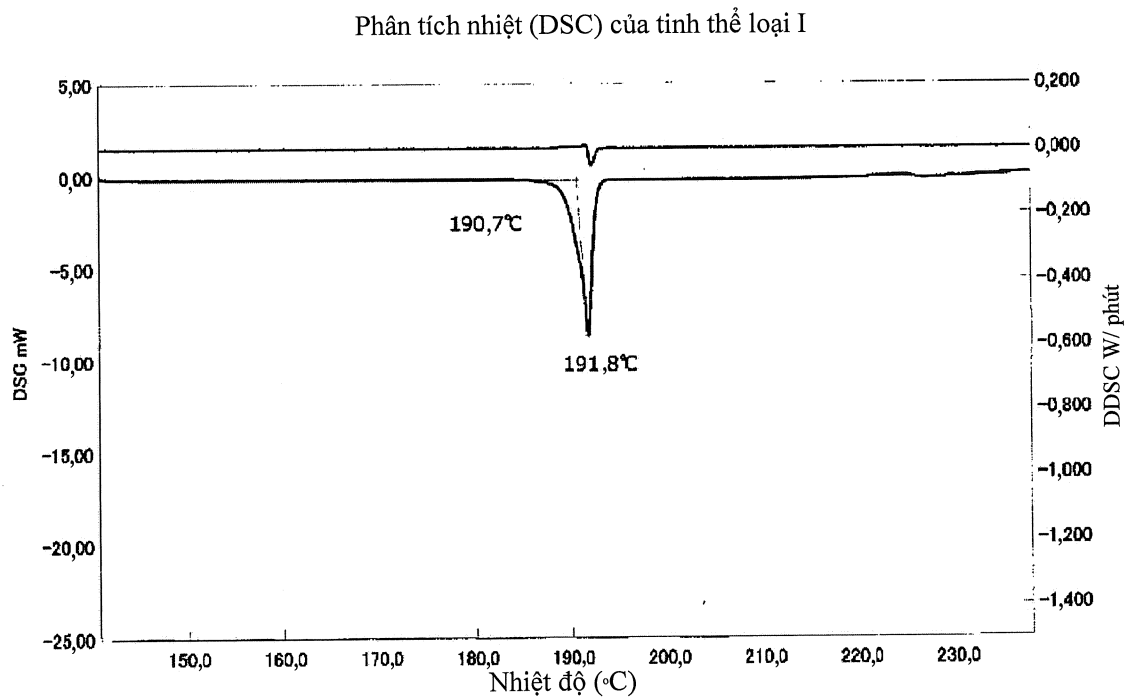


Fig.4

Phân tích nhiệt (DSC) của tinh thể loại II

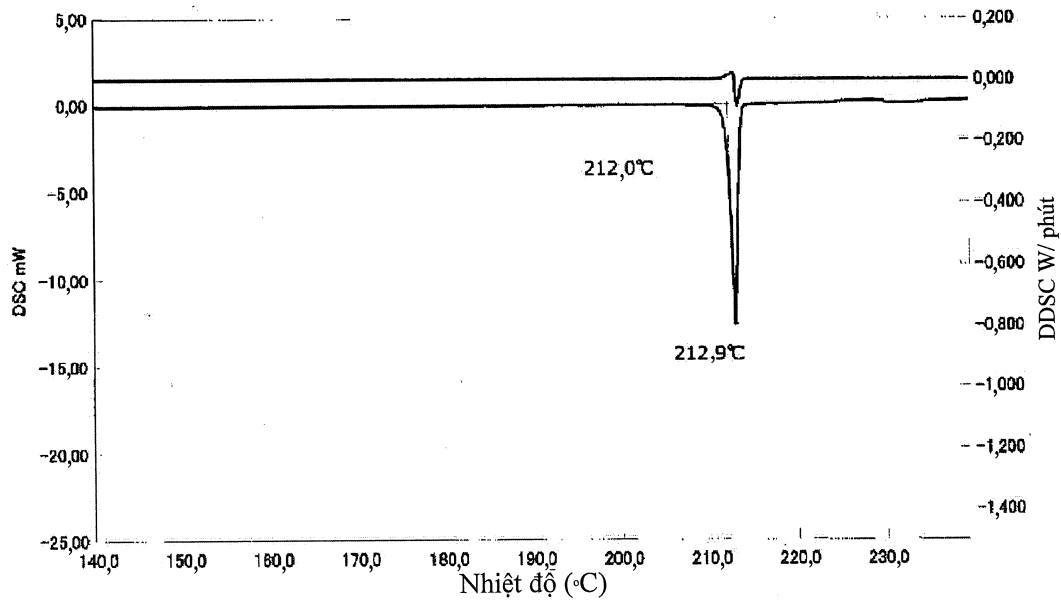


Fig.5

Phân tích nhiệt (DSC) của hydrat

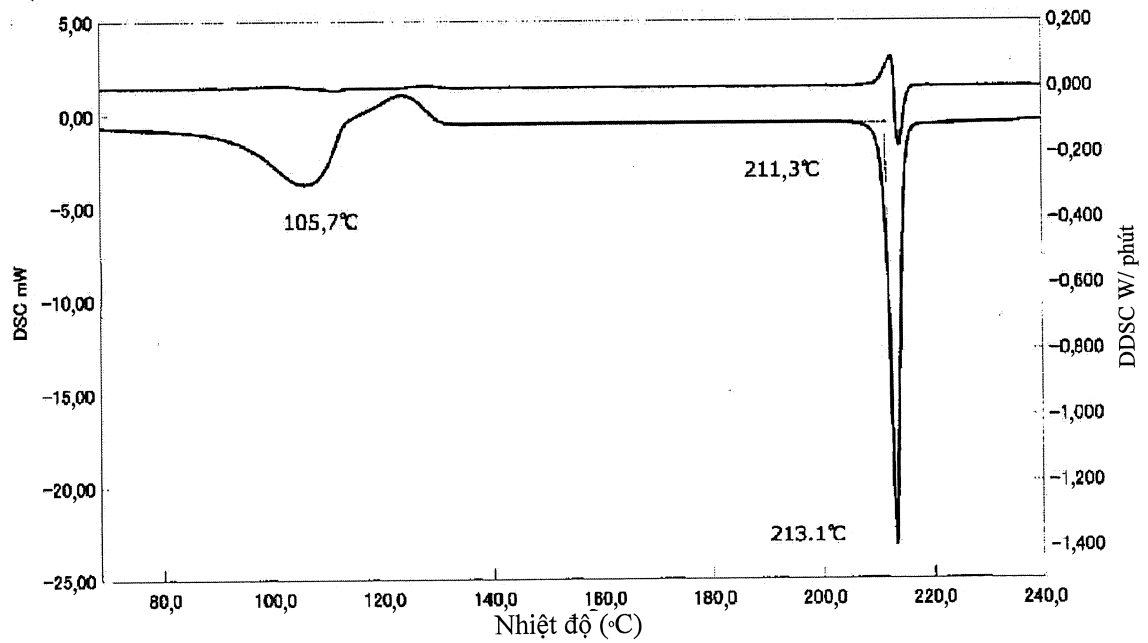


Fig.6

Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể loại I

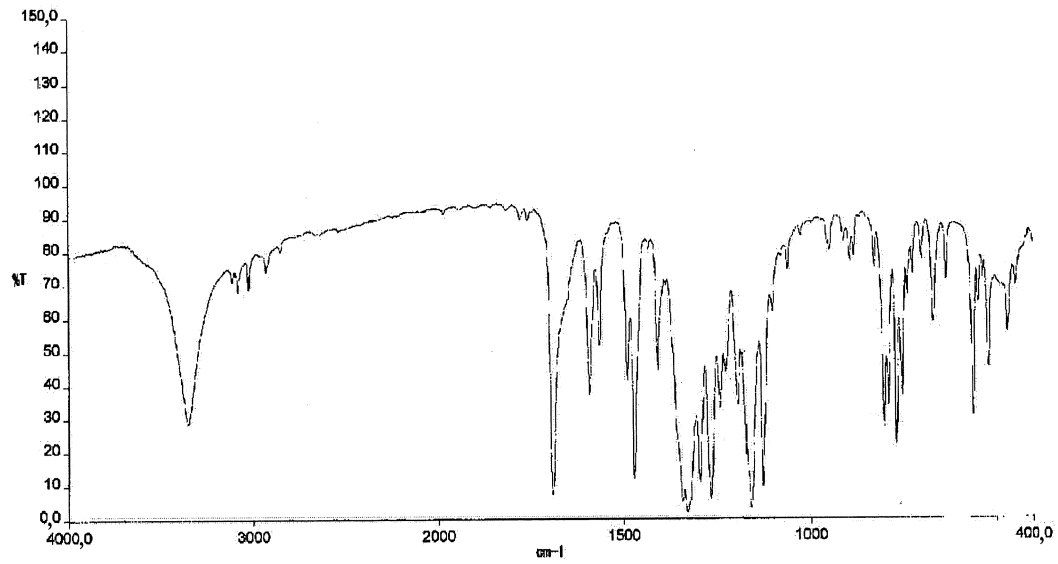


Fig.7

Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của tinh thể loại II

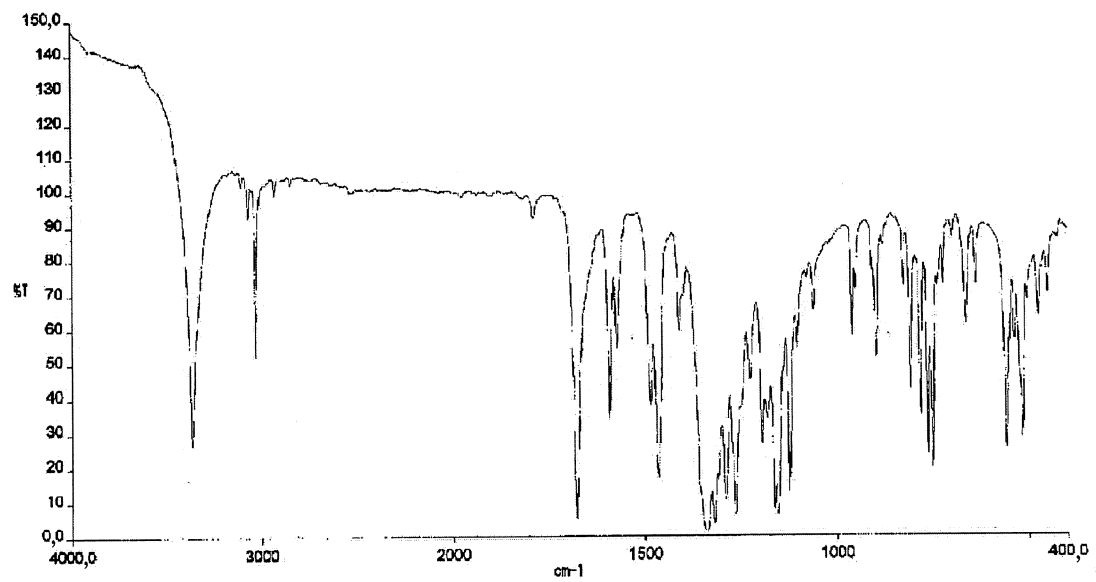


Fig.8

Phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của hydrat

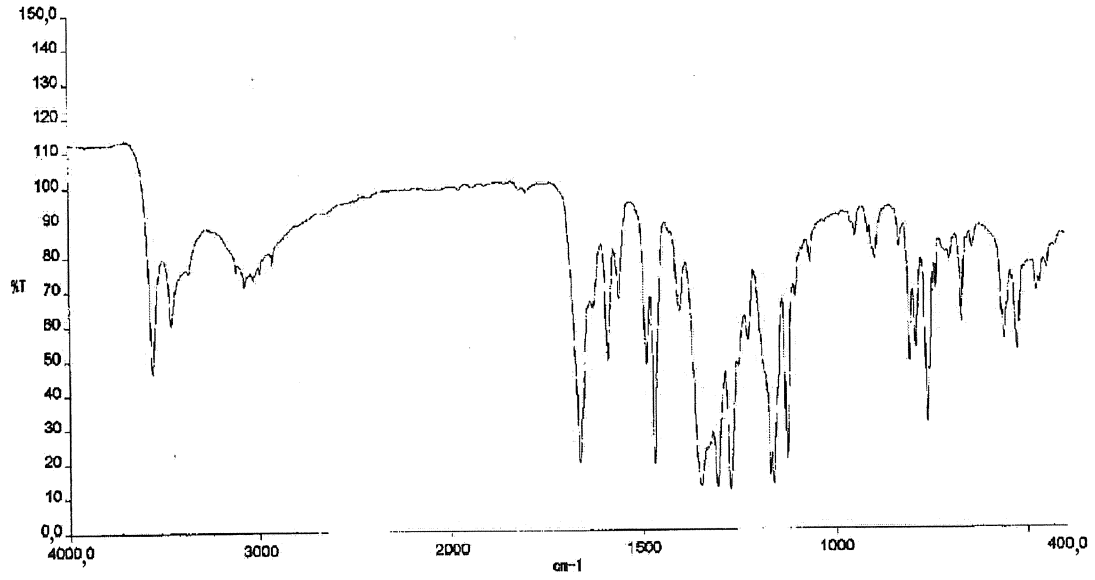


Fig.9