



- (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
(51)^{2020.01} C07D 207/12; A61P 43/00; A61K 31/4015; A61P 17/00 (13) B



1-0045048

-
- (21) 1-2021-08139 (22) 22/05/2020
(86) PCT/JP2020/020210 22/05/2020 (87) WO2020/235665 26/11/2020
(30) 62/851,880 23/05/2019 US
(45) 25/04/2025 445 (43) 25/02/2022 407A
(71) 1. KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (JP)
28-8, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 1138650, Japan
2. BRICKELL BIOTECH, INC. (US)
5777 Central Avenue, Suite 102, Boulder, Colorado, 80301, United States of America
(72) MARUBAYASHI Kazuyoshi (JP); WATANABE Masahito (JP); BRINKMAN Herbert R. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA SOFPIRONIUM BROMUA

(21) 1-2021-08139

(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể mà là đồng tinh thể chứa chất đồng phân không đối quang 1'R và chất đồng phân không đối quang 1'S của sofipironium bromua với tỷ lệ 1:3 (dạng CO), hỗn hợp tinh thể (ví dụ, dạng B) chứa dạng CO và dạng tinh thể của chất đồng phân không đối quang 1'R (dạng MN), và phương pháp điều chế sofipironium bromua, thích hợp để sản xuất hỗn hợp tinh thể. Dạng CO và dạng tinh thể của sofipironium bromua chứa dạng CO (ví dụ, dạng B) có độ ổn định vượt trội mà không có tính chất hút ẩm, và theo đó chúng có thể được sử dụng ưu tiên làm nguyên liệu thô trong thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và chế phẩm chống tiết cholin chứa dạng tinh thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

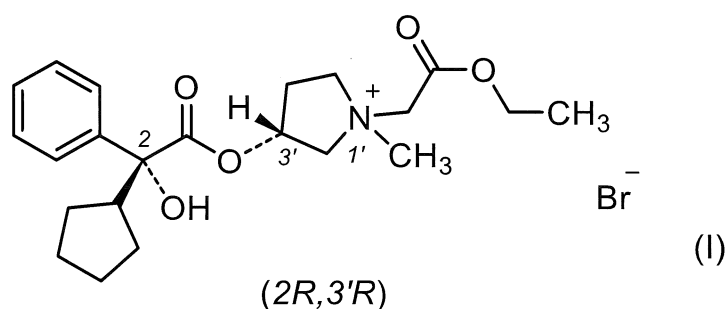
Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của sofpironium bromua, sofpironium bromua có độ tinh khiết cao, và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tốt hơn nếu được chất thuốc có thể thu được trong công nghiệp dưới dạng có độ tinh khiết cao và ổn định về mặt hóa lý. Ngoài ra, từ góc độ xử lý hoặc bảo quản, đặc biệt tốt hơn nếu thu được ở dạng tinh thể ổn định về mặt hóa lý.

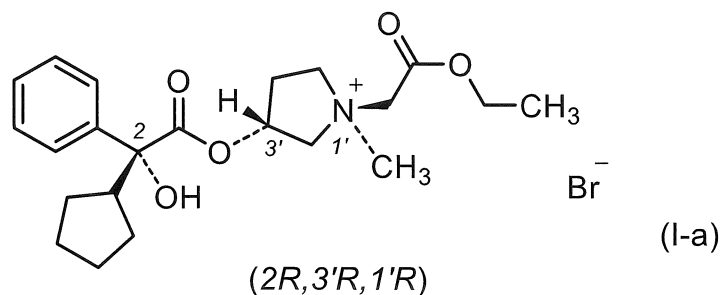
Axetylcholin đã biết là chất dẫn truyền thần kinh chính của cơ thể sống, có nhiều tác động khác nhau, và hoạt tính thoát mồ hôi dựa trên hoạt động của các tuyến mồ hôi là một trong những tác động như vậy. Các tác nhân chống tiết cholin là hữu dụng làm tác nhân điều trị chứng tăng tiết mồ hôi vì chúng ức chế các tác động của axetylcholin. BBI-4000 (sofpironium bromua) đã biết là tác nhân chống tiết cholin hữu dụng để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi (tài liệu sáng chế 1).

Sofpironium bromua là hợp chất muối amoni bậc bốn có công thức (I) (BBI-4000, (2R,3'R)-3'-(2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)-1'-(etoxycarbonylmetyl)-1'-metylpyrrolidini bromua).

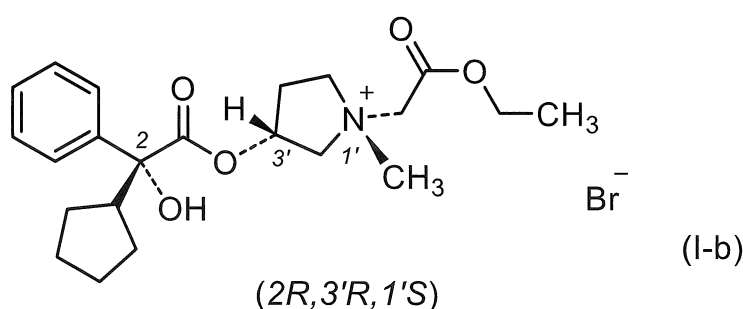


Hóa học lập thể ở từng vị trí trong số các vị trí 2 và 3' của sofpironium bromua được xác định là có cấu dạng R, nhưng hóa học lập thể của nitơ bậc bốn của nó ở vị trí 1' không được xác định.

Cụ thể hơn, sofpironium bromua là hỗn hợp của (2R,3'R,1'R)-3'-(2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)-1'-(etoxycarbonylmetyl)-1'-metylpyrrolidini bromua có công thức (I-a):

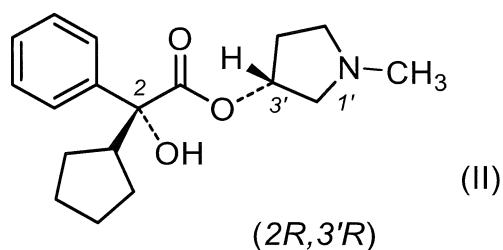


(trong bản mô tả này, chất đồng phân không đối quang 1'R nêu trên từ đây trở đi còn gọi là "hợp chất (I-a)"), và (2R,3'R,1'S)-3'-(2-xycllopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)-1'-(etoxycacbonylmetyl)-1'-metylpyrolidini bromua có công thức (I-b):



(trong bản mô tả này, chất đồng phân không đối quang 1'S nêu trên từ đây trở đi còn gọi là "hợp chất (I-b)").

Tài liệu phi sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 mô tả phương pháp điều chế các hợp chất (I), (I-a), và (I-b), và mô tả phương pháp thực hiện phản ứng N-alkyl hóa hợp chất amin có công thức (II):



((2R,3'R)-3'-(2-xycllopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetoxyl)-1'-metylpyrolidin (trong bản mô tả này, hợp chất amin nêu trên từ đây trở đi còn gọi là "hợp chất (II)" hoặc "(2R,3'R)-CPMA-MP") bằng ethyl bromoaxetat trong axetonitril để thu được sản phẩm thô của hợp chất (I), và sau đó phân đoạn hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) bằng cách sử dụng sắc ký cột (cloroform/metanol).

Hợp chất (I) thu được bằng phương pháp điều chế này là sản phẩm thô. Mặc dù tài liệu phi sáng chế 1 không đề cập đến tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) thô, tài liệu này mô tả rằng hợp chất (I-a) thu được với hiệu suất 19% (hiệu suất tách), và hợp chất (I-b) thu được với hiệu suất 28% (hiệu suất tách) bằng

phương pháp sắc ký cột. Tuy nhiên, bất kể việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, độ tinh khiết của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) thu được bằng phương pháp điều chế này là thấp, ngoài ra, các đặc tính và các dạng tinh thể của chúng không được mô tả. Do đó, không thể xem là hợp chất (I), hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) thu được bằng quy trình điều chế này có profin thích hợp làm dược chất để làm thuốc.

Tài liệu sáng chế 3 mô tả phương pháp thực hiện phản ứng N-alkyl hóa của hợp chất (II) bằng methyl bromoacetat trong axetonitril, và sau đó bổ sung dung dịch metylen clorua chứa hợp chất (I) thô thu được vào diethyl ete để thu được các chất kết tủa. Tuy nhiên, không chắc chắn rằng hợp chất (I) có thể được điều chế bằng cách cho methyl bromoacetat phản ứng với hợp chất (II). Ngay cả nếu hợp chất (I) có thể được điều chế, tài liệu sáng chế 3 không mô tả các đặc tính của các chất kết tủa nêu trên của hợp chất (I), tài liệu này cũng không mô tả dạng tinh thể và độ tinh khiết của hợp chất (I). Phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu sáng chế 3 bao gồm việc lặp lại 3 lần bước thu các chất kết tủa. Phương pháp như vậy đòi hỏi các quy trình trên đây không thể áp dụng công nghiệp được, và metylen clorua và diethyl ete được sử dụng trong đó không phải là các dung môi được ưu tiên trong công nghiệp. Vì những lý do này, không thể xem là các chất kết tủa nêu trên của hợp chất (I) được mô tả tài liệu sáng chế 3 có các tính chất hóa lý và các đặc tính thích hợp làm dược chất để làm thuốc, và do đó, khó để điều chế trong công nghiệp hợp chất (I) bằng phương pháp điều chế này.

Trong các tài liệu đối chứng nêu trên, sofipironium bromua được điều chế dưới dạng hợp chất (I), tức là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (các epime), vì hóa học lập thể của vị trí 1' không thể được kiểm soát trong phản ứng N-alkyl hóa. Ngoài ra, không có tài liệu nào bộc lộ hay đề xuất về dạng tinh thể bất kỳ của sofipironium bromua, sofipironium bromua có độ tinh khiết cao, và phương pháp điều chế nó.

Nói chung, một số ít trường hợp đã biết trong đó các dược chất thuốc bao gồm hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, và hầu như chưa biết về quy trình chung hay các ví dụ thành công để thu được dạng tinh thể có profin thích hợp cho các dược chất thuốc. Trong các tài liệu đối chứng nêu trên, sofipironium bromua được điều chế dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. Tuy nhiên, các tài liệu này không bộc lộ hay đề xuất về dạng tinh thể của nó. Hơn nữa, các tài liệu này hoàn toàn không bộc lộ hay đề xuất về dạng tinh thể bất kỳ của sofipironium bromua có profin thích hợp cho dược chất thuốc, cũng như phương pháp điều chế để thu được dạng tinh

thể như vậy.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1

Pharmazie (2006), 61 (2), 90-96

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1

Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2015/138776

Tài liệu sáng chế 2

Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2007/058971

Tài liệu sáng chế 3

Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2018/026869

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Các dược chất thuốc được ưu tiên cung cấp ở dạng tinh thể ổn định, và ngoài ra, chúng cần được cung cấp bằng phương pháp đơn giản và áp dụng được trong công nghiệp. Các tài liệu đối chứng nêu trên không bộc lộ về dạng tinh thể bất kỳ của sofipironium bromua, và cũng không đề xuất về sự tồn tại của chúng. Theo đó, không thể dự đoán việc dạng tinh thể của sofipironium bromua có thể thu được dưới dạng tinh thể đơn, hoặc hỗn hợp của một số dạng tinh thể hay không.

Qua xem xét tình trạng kỹ thuật được mô tả trên đây, mục đích cần đạt được của sáng chế là cung cấp sofipironium bromua có profin tối ưu cho dược chất thuốc.

Một mục đích khác cần đạt được của sáng chế là cung cấp dạng tinh thể của sofipironium bromua có profin tối ưu cho dược chất thuốc.

Một mục đích khác cần đạt được của sáng chế là cung cấp sofipironium bromua có độ tinh khiết cao, cụ thể là dạng tinh thể ổn định về mặt hóa lý của sofipironium bromua có độ tinh khiết cao.

Một mục đích khác nữa cần đạt được của sáng chế là cung cấp phương pháp áp dụng công nghiệp được để điều chế sofipironium bromua như nêu trên (bao gồm dạng tinh thể của nó).

Giải pháp cho vấn đề

Hướng đến các mục đích nêu trên, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu theo nhiều

cách khác nhau với nỗ lực tạo ra dạng tinh thể của sofipironium bromua có profin tối ưu cho được chất thuốc.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng, ngay cả nếu các điều kiện của phản ứng N-alkyl hóa được thay đổi theo nhiều cách khác nhau trong quá trình điều chế sofipironium bromua, sofipironium bromua thu được chắc hẳn chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b), và tỷ lệ hàm lượng của chúng bị giới hạn trong khoảng nhất định. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) thu được bằng phản ứng N-alkyl hóa là từ 50:50 đến 10:90, và theo một phương án điển hình của sáng chế, tỷ lệ này là từ 40:60 đến 25:75.

Như được mô tả trên đây, phương pháp của phản ứng của hợp chất (II) với etyl bromoaxetat (phản ứng N-alkyl hóa) luôn tạo ra sofipironium bromua chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) bất kể các điều kiện điều chế. Do đó, để cung cấp hợp chất (I) làm được chất thuốc, các tác giả sáng chế đã xem là việc cung cấp hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) sau khi tách là không khả thi trong công nghiệp, và tuyệt đối cần thiết phải thu được được chất dưới dạng tinh thể của hợp chất (I), ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (các epime), và sử dụng dạng tinh thể làm nguyên liệu thô của thuốc, từ góc độ chi phí sản xuất và cung cấp thuốc ổn định.

Trong quá trình nghiên cứu về các phương pháp tạo ra dạng tinh thể ổn định của sofipironium bromua và để điều chế dạng tinh thể như vậy bằng phương pháp áp dụng công nghiệp được, các tác giả sáng chế đã thành công trong việc lần đầu tiên thu được hợp chất (I) ở dạng tinh thể bằng cách bổ sung etyl bromoaxetat, mà không được pha loãng bằng dung môi bất kỳ, vào dung dịch hợp chất (II) chứa etyl axetat làm dung môi (dạng tinh thể của hợp chất (I) thu được bằng phương pháp điều chế này từ đây trở đi gọi là "Dạng A").

Các tác giả sáng chế sau đó kiểm tra chi tiết profin của dạng A.

Do đó, các tác giả sáng chế đã thành công thu được từng hợp chất trong số chúng ở dạng tinh thể bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp của metyl t-butyl ete và etyl axetat sau khi tách hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) từ hợp chất (I) bằng phương pháp sắc ký silica gel (dạng tinh thể của hợp chất (I-a) thu được bằng phương pháp nêu trên từ đây trở đi gọi là "dạng MN", và dạng tinh thể của hợp chất (I-b) thu được bằng phương pháp nêu trên từ đây trở đi gọi là "dạng MJ").

Kết quả của các nghiên cứu chi tiết là, các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng dạng MN tồn tại dưới dạng tinh thể vô cùng ổn định và có profin thích hợp cho được

chất thuốc, trong khi đó dạng MJ gây ra sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm.

Các tác giả sáng chế cũng phát hiện rằng dạng A chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b), và ngoài ra, dạng A là hỗn hợp tinh thể dạng MN và dạng MJ.

Tuy nhiên, dạng A gây ra sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm, và không được xem là thích hợp nhất cho được chất thuốc. Do đó, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu tiếp theo để tìm ra dạng tinh thể có profin thích hợp hơn cho được chất thuốc.

Hợp chất (I) chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ tùy ý. Tuy nhiên, ở trạng thái kết tinh của hợp chất (I), tuyệt đối không thể dự đoán làm thế nào tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) hoặc phương pháp điều chế (phương pháp kết tinh) có thể ảnh hưởng đến dạng tinh thể của hợp chất (I) dưới dạng sản phẩm.

Do đó, các tác giả sáng chế đã điều hợp chất (I) chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với các tỷ lệ hàm lượng khác nhau, và kiểm tra ảnh hưởng của tỷ lệ hàm lượng của chúng đến dạng tinh thể của hợp chất (I).

Kết quả là, đã bất ngờ phát hiện rằng dạng tinh thể mới được tạo ra trong các điều kiện điều chế nhất định (các điều kiện kết tinh), không ở dạng MN hay dạng MJ. Kết quả kiểm tra là, đã quan sát thấy rằng dạng tinh thể này có cấu trúc đồng tinh thể chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ 1:3 (đồng tinh thể này từ đây trở đi gọi là "dạng CO"). Sau đó, còn bất ngờ khẳng định rằng dạng CO có các đặc tính vô cùng vượt trội làm được chất thuốc.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chi tiết phương pháp để điều chế dạng CO, và thấy rằng bước bổ sung từng giọt methyl t-butyl ete trong khoảng thời gian dài, và/hoặc bước khuấy huyền phù chứa dạng tinh thể của hợp chất (I) trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ ethyl axetat và methyl t-butyl ete trong khoảng thời gian dài là vô cùng quan trọng để điều chế dạng CO.

Các tác giả sáng chế đã xem là dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa dạng CO có thể là được chất thuốc vượt trội, và đã tiến hành tiếp các nghiên cứu về phương pháp điều chế chúng.

Kết quả là, các tác giả sáng chế đã thành công thu được dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa dạng CO bằng cách điều chế huyền phù chứa dạng tinh thể của hợp chất (I) trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ ethyl axetat và methyl t-butyl ete và khuấy huyền phù trong ít nhất 1 giờ (dạng tinh thể của hợp chất (I)

thu được bằng phương pháp này từ đây trở đi gọi là "dạng B").

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu với nỗ lực để khám phá các tính chất của dạng B, và phân tích cụ thể bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C trạng thái rắn, phân tích cấu trúc tinh thể tia X trên mẫu bột, và tương tự. Kết quả là, đã phát hiện rằng dạng B chứa hỗn hợp tinh thể dạng MN và dạng CO. Các nghiên cứu chi tiết hơn cho thấy rằng dạng B là dạng tinh thể có profin tối ưu cho được chất thuốc.

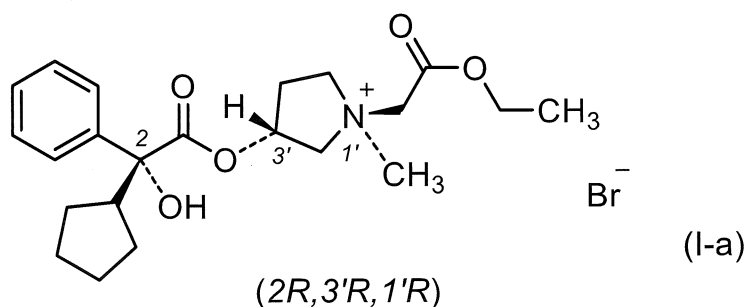
Cũng đã phát hiện rằng sofipirionium bromua có độ tinh khiết cao (bao gồm dạng tinh thể của sofipirionium bromua) có thể được tạo ra bằng phương pháp điều chế theo sáng chế, và do đó đạt được sáng chế.

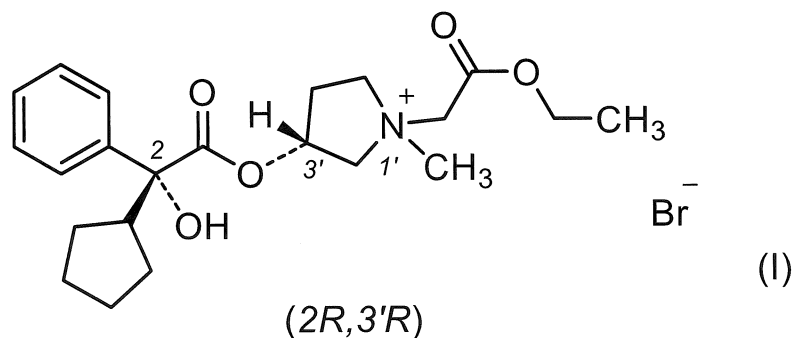
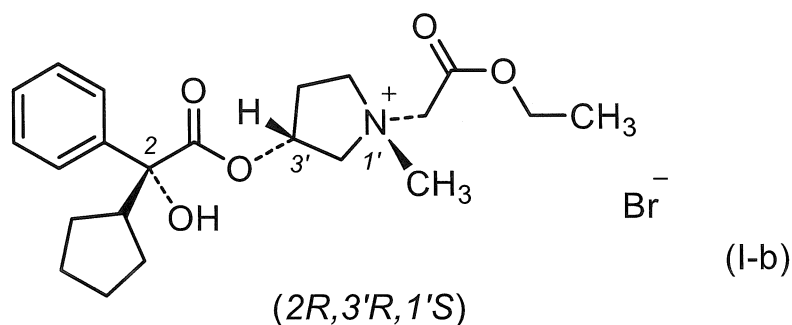
Như được mô tả trên đây, các tác giả sáng chế đã điều chế mới được dạng CO (đồng tinh thể chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ 1:3), mà không thể thu được ở dạng tinh thể đơn bằng phương pháp đơn giản là xử lý hợp chất (I), và phát hiện rằng dạng CO là ổn định mà không có tính chất hút ẩm, và có profin vượt trội cho được chất thuốc. Cũng phát hiện thêm rằng dạng tinh thể của hợp chất (I) tức là hỗn hợp tinh thể chứa dạng CO (ví dụ, dạng B) này có độ ổn định cao, và có profin vô cùng tuyệt vời cho được chất thuốc.

Hơn nữa, bằng phương pháp điều chế theo sáng chế, đã thu được thành công dạng tinh thể có độ ổn định cao của sofipirionium bromua với độ tinh khiết cao và trên quy mô công nghiệp.

Do đó, các tác giả sáng chế đã thực hiện được các sáng chế sau đây.

[1] Dạng tinh thể mà là đồng tinh thể của hợp chất (I) (sofipirionium bromua) có công thức (I), chứa hợp chất (I-a) có công thức (I-a) và hợp chất (I-b) có công thức (I-b) với tỷ lệ 1:3.





[2] Dạng tinh thể theo mục [1], khác biệt ở chỗ nó thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, và $22,2 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X (dạng CO).

[3] Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo mục [1] hoặc [2], khác biệt ở chỗ nó chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ tùy ý.

[4] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo mục [1] hoặc [2], và dạng tinh thể của hợp chất (I-a).

[5] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo mục [1] hoặc [2], và dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN) khác biệt ở chỗ nó thể hiện các đỉnh ở $7,1 \pm 0,2^\circ$, $21,4 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,5 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

[6] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ nó thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X (dạng B).

[7] Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], bao gồm các bước sau:

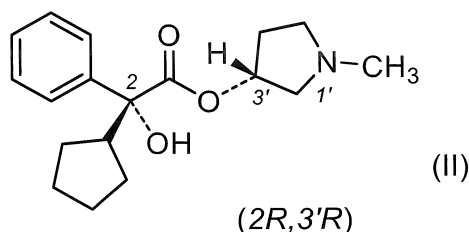
Bước C: bước điều chế huyền phù của hợp chất (I) trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ, và

bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp

chất (I).

[8] Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], bao gồm các bước sau:

Bước A: bước cho hợp chất (II) có công thức (II):



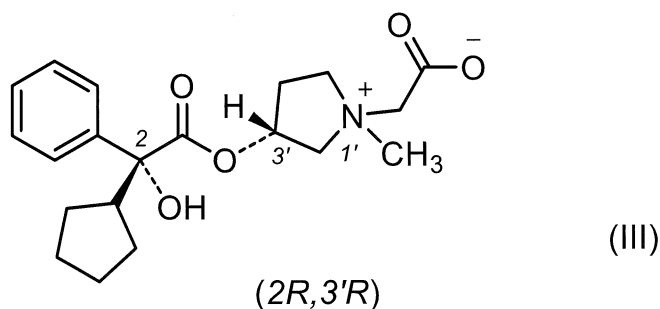
phản ứng với ethyl bromoacetat trong dung môi để điều chế hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất (I),

Bước B: bước lọc hỗn hợp phản ứng nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I),

Bước C': bước điều chế huyền phù chứa dạng tinh thể của hợp chất (I) nêu trên trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ ethyl axetat và methyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù trong ít nhất 1 giờ, và

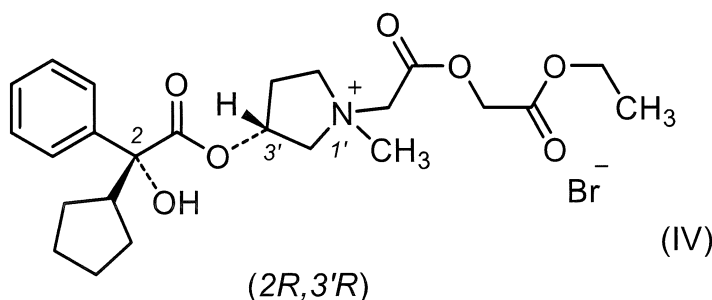
bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

[9] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó hàm lượng hợp chất (III) có công thức (III):



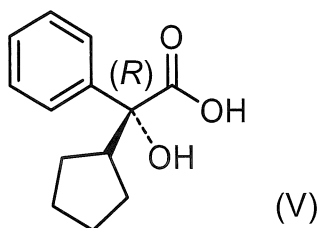
là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[10] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó hàm lượng của hợp chất (IV) có công thức (IV):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[11] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó hàm lượng của hợp chất (V) có công thức (V):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[12] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[13] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[14] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 99,0% khối lượng/khối lượng.

[15] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [14], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.

[16] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang dược dụng.

[17] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang dược dụng.

[18] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ

[1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang được dùng.

[19] Chế phẩm chống tiết cholin được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang được dùng.

[20] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng dược phẩm, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang được dùng.

[21] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng dược phẩm, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang được dùng.

[22] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng dược phẩm, trong đó dược phẩm này được bào chế bằng cách trộn dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] và chất mang được dùng.

[23] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] để bào chế chế phẩm chống tiết cholin.

[24] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] để bào chế dược phẩm để điều trị bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin.

[25] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] để bào chế dược phẩm để dùng trong điều trị chứng tăng tiết mồ hôi.

[26] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15] để bào chế dược phẩm để dùng trong điều trị chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát.

Sáng chế cũng đề cập bao gồm các sáng chế sau đây.

- [2a] Dạng tinh thể theo mục [1], khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,6 \pm 0,1^\circ$, $11,0 \pm 0,1^\circ$, và $22,2 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X (dạng CO).
- [3a] Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo mục [2a] (dạng CO), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ tùy ý.
- [3b] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 99:1 đến 1:99.
- [3c] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 90:10 đến 10:90.
- [3d] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 50:50 đến 10:90.
- [3e] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.
- [3f] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 25:75.
- [3g] Dạng tinh thể theo mục [3] hoặc [3a], dạng tinh thể này chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 30:70.
- [4a] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3a] đến [3g], trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa ít nhất dạng tinh thể của hợp chất (I-a).
- [4b] Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa ít nhất dạng tinh thể theo mục [1], [2], hoặc [2a], và trong đó dạng tinh thể này không chứa dạng tinh thể bất kỳ chỉ của hợp chất (I-b).
- [4c] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3a] đến [3g], trong đó dạng tinh thể này không chứa dạng tinh thể bất kỳ chỉ của hợp chất (I-b).
- [4d] Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo mục [1], [2], hoặc [2a], và dạng tinh thể của hợp chất (I-a), trong đó dạng tinh thể này không chứa dạng tinh thể bất kỳ chỉ của hợp chất (I-b).
- [4e] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3a] đến [3g], trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể của hợp chất (I-a) và không chứa dạng tinh thể bất kỳ của hợp chất (I-b).
- [4f] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3a] đến [3g],

trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo mục [1], [2], hoặc [2a], và dạng tinh thể của hợp chất (I-a), và không chứa dạng tinh thể bất kỳ chỉ của hợp chất (I-b).

[5a] Dạng tinh thể của hợp chất (I) trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo mục [1], [2], hoặc [2a], và dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN) khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $7,1 \pm 0,1^\circ$, $21,4 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,5 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

[5b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [3a] đến [3g], chứa dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN) khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $7,1 \pm 0,1^\circ$, $21,4 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,5 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

[6a] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 99:1 đến 1:99.

[6b] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 90:10 đến 10:90.

[6c] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 50:50 đến 10:90.

[6d] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.

[6e] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 25:75.

[6f] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng

các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 30:70.

[6g] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X (dạng B).

[6h] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 99:1 đến 1:99.

[6i] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 90:10 đến 10:90.

[6j] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 50:50 đến 10:90.

[6k] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.

[6l] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 25:75.

[6m] Dạng tinh thể của hợp chất (I), khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X, chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 30:70.

[6o] Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo mục [1], khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

[6p] Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo mục [1], khác biệt ở chỗ

dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,1^\circ$, $7,2 \pm 0,1^\circ$, $7,7 \pm 0,1^\circ$, $11,1 \pm 0,1^\circ$, $22,3 \pm 0,1^\circ$, và $24,6 \pm 0,1^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

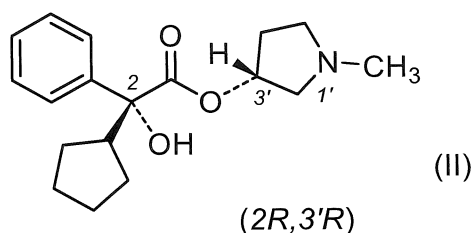
[7a] Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [2a] đến [6p], hoặc hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15], bao gồm các bước sau:

Bước C'': bước điều chế huyền phù của hợp chất (I) trong dung môi chứa ethyl axetat và methyl t-butyl ete ít nhất, và khuấy huyền phù trong ít nhất 1 giờ, và

bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

[8a] Phương pháp điều chế hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15], bao gồm:

Bước A': bước cho hợp chất (II) có công thức (II):

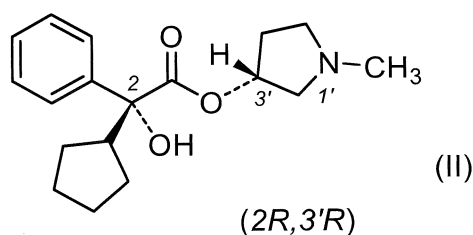


phản ứng với ethyl bromoaxetat trong dung môi chứa ethyl axetat để điều chế hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất (I), và

Bước B: bước lọc hỗn hợp phản ứng nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

[8b] Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [2a] đến [6p], hoặc hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9] đến [15], bao gồm các bước sau:

Bước A': bước cho hợp chất (II) có công thức (II):



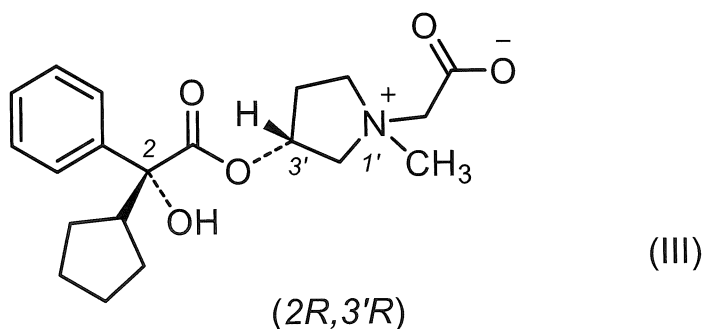
phản ứng với ethyl bromoaxetat trong dung môi chứa ethyl axetat để điều chế hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất (I),

Bước B: bước lọc hỗn hợp phản ứng nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I),

Bước C''': bước điều chế huyền phù của dạng tinh thể của hợp chất (I) nêu trên trong dung môi chứa ít nhất etyl axetat và metyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ, và

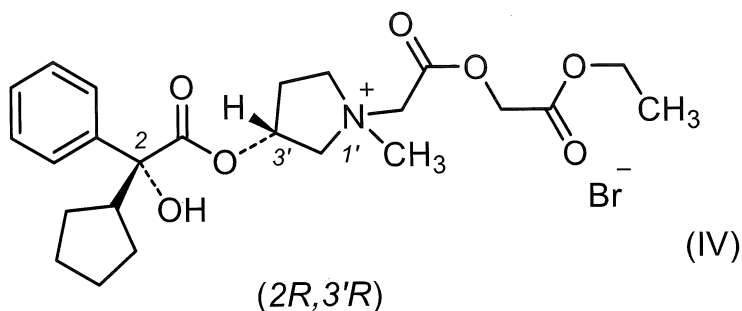
Bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

[9a] Hợp chất (I), trong đó hàm lượng của hợp chất (III) có công thức (III):



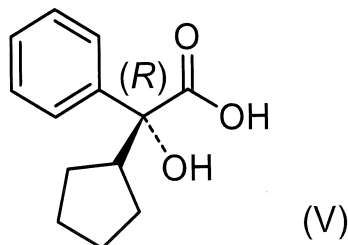
là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[10a] Hợp chất (I), trong đó hàm lượng của hợp chất (IV) có công thức (IV):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[11a] Hợp chất (I), trong đó hàm lượng của hợp chất (V) có công thức (V):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[12a] Hợp chất (I), trong đó từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[13a] Hợp chất (I), trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của

các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[14a] Hợp chất (I), trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 99,0% khối lượng/khối lượng.

[15a] Hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [14a], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.

[16a] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin, chứa hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] làm thành phần hoạt tính.

[17a] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi, chứa hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] làm thành phần hoạt tính.

[18a] Dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát, chứa hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] làm thành phần hoạt tính.

[19a] Chế phẩm chống tiết cholin, chứa hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] làm thành phần hoạt tính.

[20a] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng lượng có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a].

[21a] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng lượng có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a].

[22a] Phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát, bao gồm bước cho động vật có vú bao gồm người sử dụng lượng có tác dụng điều trị và/hoặc phòng ngừa của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a].

[23a] Sử dụng hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] để bào chế chế phẩm chống tiết cholin.

[24a] Sử dụng hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] để bào

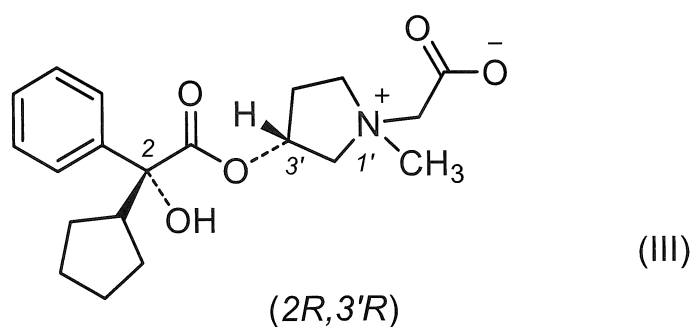
chế được phẩm để dùng trong điều trị bệnh liên quan đến hoạt động của axetylcholin.

[25a] Sử dụng hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] để bào chế được phẩm để dùng trong điều trị chứng tăng tiết mồ hôi.

[26a] Sử dụng hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9a] đến [15a] để bào chế được phẩm để dùng trong điều trị chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát.

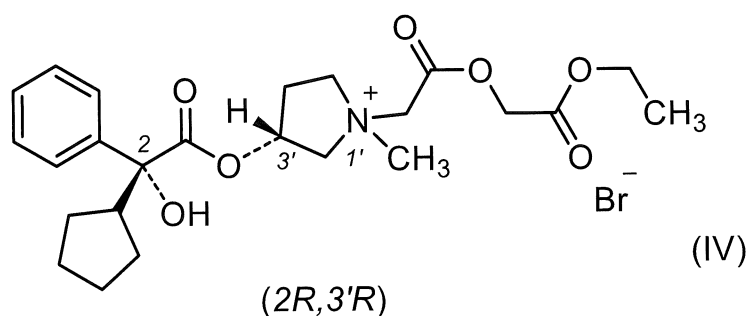
Sáng chế cũng đề cập bao gồm các sáng chế sau đây.

[9b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của hợp chất (III) có công thức (III):



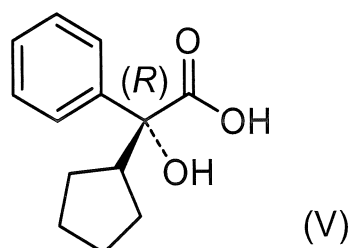
là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[10b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của hợp chất (IV) có công thức (IV):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[11b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó hàm lượng của hợp chất (V) có công thức (V):



là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

[12b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[13b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng.

[14b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I), từng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, tổng hàm lượng của các tạp chất là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, và độ tinh khiết của hợp chất (I) là không nhỏ hơn 99,0% khối lượng/khối lượng.

[15b] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9b] đến [14b], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 99:1 đến 1:99.

[15c] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9b] đến [14b], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 50:50 đến 10:90.

[15d] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9b] đến [14b], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 20:80.

[15e] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9b] đến [14b], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 25:75.

[15f] Dạng tinh thể của hợp chất (I) theo mục bất kỳ trong số các mục từ [9b] đến [14b], chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng từ 40:60 đến 30:70.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Dạng CO, một phương án về dạng tinh thể của sofipironium bromua theo sáng chế, không có đặc tính hút ẩm bất kỳ, và vô cùng ổn định, và theo đó, nó được ưu tiên làm được chất thuốc.

Dạng B, một phương án khác về dạng tinh thể của sofipironium bromua theo sáng chế, là dạng tinh thể chứa dạng CO và dạng MN, không có đặc tính hút ẩm bất kỳ, và vô cùng ổn định, và theo đó, nó có thể được sử dụng làm được chất thuốc.

Phương pháp điều chế hỗn hợp tinh thể sofipironium bromua theo sáng chế (ví

dự, dạng B) có thể được thực hiện bằng các thao tác đơn giản thích hợp cho quy mô công nghiệp, và hỗn hợp tinh thể sofpironium bromua có độ tinh khiết cao có thể được tạo ra với hiệu suất cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng MN) của hợp chất (I-a) được điều chế trong Ví dụ điều chế 4.

Fig. 2:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng MJ) của hợp chất (I-b) được điều chế trong Ví dụ điều chế 5.

Fig. 3:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng CO) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ 6.

Fig. 4:

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể (dạng B) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ 3.

Fig. 5:

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể (dạng MN) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 4.

Fig. 6:

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể (dạng MJ) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 5.

Fig. 7:

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể (dạng CO) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ 6.

Fig. 8:

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của được thể hiện trên Fig. 4 mở rộng cho 110 đến 190 ppm.

Fig. 9:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng A) của sofpironium bromua được điều chế trong Ví dụ 1.

Fig. 10:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng B) của sofpironium bromua được điều

chế trong Ví dụ 3.

Fig. 11:

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (dạng B) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 5.

Fig. 12:

Biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential scanning calorimetry - DSC) của dạng tinh thể (dạng A) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 1.

Fig. 13:

Biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể (dạng B) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 3.

Fig. 14:

Biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể (dạng MN) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 4.

Fig. 15:

Biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể (dạng MJ) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 5.

Fig. 16:

Biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể (dạng CO) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 6.

Fig. 17:

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể (dạng A) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 1.

Fig. 18:

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể (dạng B) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ 3.

Fig. 19:

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể (dạng MN) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 4.

Fig. 20:

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể (dạng MJ) của sofipironium bromua được điều chế trong Ví dụ điều chế 5.

Fig. 21:

Phổ hấp thụ hồng ngoại của dạng tinh thể (dạng CO) của sofipironium bromua được điều

chế trong Ví dụ 6.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các chi tiết của sáng chế được giải thích.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất (I)" chỉ hỗn hợp của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b). Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) (thuật ngữ "tỷ lệ hàm lượng" từ đây trở đi nghĩa là tỷ lệ khối lượng trừ khi được chỉ định đặc biệt) không bị giới hạn cụ thể, và tỷ lệ hàm lượng này có thể nằm trong khoảng từ 99:1 đến 1:99, chẳng hạn.

Trong bản mô tả này, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) có trong dược chất, dung dịch, huyền phù, chế phẩm, hoặc dạng tinh thể của hợp chất (I) tốt hơn là từ 50:50 đến 10:90, tốt hơn nữa là từ 45:55 đến 20:80, tốt hơn nữa là từ 40:60 đến 20:80.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) có trong hợp chất (I) tốt hơn là từ 40:60 đến 25:75.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) có trong hợp chất (I) tốt hơn là từ 40:60 đến 30:70.

Trong bản mô tả này, các khoảng trị số bao gồm các giá trị định ra các khoảng này dưới dạng giá trị lớn nhất và giá trị nhỏ nhất trừ khi được chỉ định đặc biệt. Ví dụ, "từ 1 đến 99" nghĩa là khoảng không nhỏ hơn 1 và không lớn hơn 99.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể" chỉ chất rắn trong đó các nguyên tử (phân tử) cấu thành tạo ra cấu trúc lặp ba chiều gọi là mạng tinh thể, hoặc hỗn hợp của các chất rắn như vậy, và thuật ngữ này phân biệt với dạng vô định hình (chất rắn vô định hình) mà không có cấu trúc lặp như vậy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể" bao gồm nhiều tinh thể khác nhau, và cũng bao gồm đồng tinh thể chứa nhiều thành phần cấu thành (tốt hơn là một số loại phân tử hợp chất hữu cơ, tốt hơn nữa là hai loại phân tử hợp chất hữu cơ) trong mạng tinh thể đơn, và hỗn hợp nhiều loại tinh thể đơn. Do đó, khi dạng tinh thể được điều chế từ hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều loại hợp chất, dạng tinh thể này có thể là, ví dụ, tinh thể đơn chỉ bao gồm một loại hợp chất duy nhất, hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại đa hình tinh thể của một loại hợp chất duy nhất, một loại đồng tinh thể duy nhất được cấu thành bởi nhiều loại hợp chất, hỗn hợp các tinh thể gồm nhiều loại tinh thể như vậy, và tương tự.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hỗn hợp tinh thể" nghĩa là hỗn hợp nhiều loại

tinh thể, mà là loại dạng tinh thể.

Nói chung, trong hầu hết các trường hợp, dạng tinh thể của các hợp chất phân tử lượng thấp như sofipironium bromua thể hiện các đỉnh quanh góc nhiễu xạ cụ thể (2θ) trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh ở giá trị độ dịch chuyển hóa học cụ thể trong phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn (^{13}C -NMR trạng thái rắn), các đỉnh thu nhiệt cụ thể trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), và các dải hấp thụ ở bước sóng cụ thể trong phép đo phổ hấp thụ hồng ngoại (IR). Tuy nhiên, các phép phân tích bằng dụng cụ như vậy đôi khi có thể không thích hợp để thực hiện đối với các dạng tinh thể phụ thuộc vào tính chất hoặc chất lượng của từng dạng tinh thể.

Trong bản mô tả này, việc phân tích dựa trên nhiễu xạ tia X nghĩa là phép đo phổ nhiễu xạ bột tia X, trừ khi được chỉ định cụ thể, và phương pháp này có thể được thực hiện theo cách thông thường, ví dụ, theo "phương pháp đo nhiễu xạ bột tia X" được mô tả trong Dược điển Nhật (17th Edition). Các giá trị góc nhiễu xạ 2θ của các dạng tinh thể giống nhau thường tương ứng với nhau với dung sai $\pm 0,2^\circ$ hoặc $\pm 0,1^\circ$.

Trong bản mô tả này, các giá trị đỉnh được mô tả của góc nhiễu xạ 2θ nghĩa là có ít nhất các giá trị đỉnh được mô tả này. Ví dụ, "thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, và $22,2 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X" nghĩa là có ít nhất $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, và $22,2 \pm 0,2^\circ$ và có thể quan sát thấy các đỉnh khác. Cường độ đỉnh $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, và $22,2 \pm 0,2^\circ$ không bị giới hạn miễn là có thể phân biệt với các đỉnh với nhau.

Trong phép đo phổ nhiễu xạ bột tia X nêu trong bản mô tả này, các mẫu thu được từ quy trình điều chế chỉ được tạo thành bột mà không xử lý trước như phun bột và rây, và đo trực tiếp. Tuy nhiên, các mẫu có thể được xử lý trước, nếu cần.

Phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C trạng thái rắn (^{13}C -NMR trạng thái rắn) nêu trong bản mô tả này được thực hiện bằng phương pháp CP/MAS, trừ khi được chỉ định đặc biệt. Phương pháp CP/MAS được sử dụng rộng rãi để đo nuclit với độ xuất hiện trong tự nhiên thấp như ^{13}C và ^{15}N , và cho phép quan sát độ dịch chuyển hóa học giống với phổ của dung dịch bằng cách sử dụng phương pháp phân cực chéo (cross polarization - CP) (cross relaxation - phục hồi chéo) và ma thuật góc quay (magic angle spinning - MAS).

Việc phân tích dựa trên phép đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC) nêu trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo cách thông thường, ví dụ, theo mô tả của Dược điển Nhật (17th Edition), "Phân tích nhiệt", và các

tài liệu tương tự. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "đỉnh thu nhiệt" nghĩa là nhiệt độ tương ứng với điểm cao nhất của đỉnh, và có thể thay đổi nhẹ tùy theo điều kiện đo. Mặc dù khoảng sai số đo có thể xảy ra thay đổi theo điều kiện đo hoặc vật liệu thử nghiệm, có thể được cho là nằm trong khoảng, ví dụ, $\pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Điều này có nghĩa rằng các giá trị "đỉnh thu nhiệt" của các dạng tinh thể giống nhau tương ứng với nhau với dung sai nằm trong khoảng $\pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Việc phân tích dựa trên phép đo phổ hấp thụ hồng ngoại nêu trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo cách thông thường, ví dụ, theo “Phương pháp đo phổ hấp thụ hồng ngoại” được mô tả trong Dược điển Nhật (17th Edition), và các tài liệu tương tự. Số sóng mà ở đó quan sát thấy sự hấp thụ và cường độ của nó có thể thay đổi nhẹ tùy theo điều kiện đo, và các yếu tố tương tự. Khoảng sai số đo mà có thể xảy ra đối với dải hấp thụ (cm^{-1}) được cho là luôn nằm trong khoảng từ $\pm 0,5\%$, hoặc $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$. Trong trường hợp như vậy, các giá trị dải hấp thụ (cm^{-1}) của các dạng tinh thể giống nhau tương ứng với nhau với dung sai $\pm 0,5\%$ hoặc $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Sau đây, chi tiết về các dạng tinh thể của hợp chất (I), hợp chất (I-a), và hợp chất (I-b) được mô tả trong bản mô tả này sẽ được giải thích.

Hợp chất (I) là hỗn hợp của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b). Và dạng tinh thể của hợp chất (I) thay đổi tùy theo tỷ lệ hàm lượng của nó và phương pháp điều chế (ví dụ, phương pháp kết tinh) như được thể hiện trong các ví dụ thử nghiệm sau đây.

Dạng CO là một trong số các dạng tinh thể của hợp chất (I), và là đồng tinh thể chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ hàm lượng 1:3. Hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là các epime với nhau. Nói chung, đồng tinh thể đơn được tạo ra bởi hai loại epime như vậy là vô cùng hiếm, và hầu như không có báo cáo về đồng tinh thể như vậy.

Cụ thể, dạng CO ổn định nhiệt, nó không thể hiện sự chuyển tiếp tinh thể khi làm ẩm, và do đó đây là dạng tinh thể vô cùng ổn định. Dạng CO là dạng chất rắn màu trắng, có đặc tính không hút ẩm, và dễ thao tác khi lọc khỏi huyền phù.

Dạng CO có các đặc tính như vậy như được mô tả trên đây, và do đó dạng CO là một trong số các dạng tinh thể được ưu tiên của hợp chất (I).

Dạng CO có thể được điều chế bằng, ví dụ, phương pháp này bao gồm các bước như sau, sử dụng hợp chất (I) có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là 1:3 làm nguyên liệu thô:

Bước C: bước điều chế huyền phù của hợp chất (I) trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù

này trong ít nhất 1 giờ, và

Bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I). Tuy nhiên, phương pháp điều chế dạng CO không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể nêu trên.

Hợp chất (I) là hỗn hợp của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) được trộn với tỷ lệ tùy ý, vì lý do này, thường khó để chỉ thu được dạng CO bằng cách điều chế dạng tinh thể theo phương pháp điều chế nêu trên sử dụng hợp chất (I) làm nguyên liệu thô, và việc điều chế như vậy sẽ tạo ra hỗn hợp tinh thể dạng CO và dạng tinh thể khác.

Dạng CO có profin vô cùng vượt trội để làm được chất thuốc. Theo đó, dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa lượng lớn dạng CO có profin thích hợp cho được chất thuốc. Ví dụ, dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa không nhỏ hơn 50% dạng CO dưới dạng tỷ lệ khối lượng trong hợp chất (I) được ưu tiên, dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa không nhỏ hơn 60% dạng CO được ưu tiên hơn, và dạng tinh thể của hợp chất (I) chứa không nhỏ hơn 80% dạng CO được ưu tiên hơn nữa.

Dạng MN là dạng tinh thể của hợp chất (I-a). Cụ thể, dạng MN ổn định nhiệt, nó không thể hiện sự chuyển tiếp tinh thể khi làm ẩm, và đây là dạng tinh thể vô cùng ổn định. Dạng MN là dạng chất rắn màu trắng, có đặc tính không hút ẩm, và dễ thao tác khi lọc khỏi huyền phù.

Dạng MN có các đặc tính trên đây, và do đó dạng MN có profin vượt trội cho được chất thuốc.

Dạng MJ dạng tinh thể của hợp chất (I-b). Dạng MJ là dạng chất rắn màu trắng, và dễ thao tác khi lọc khỏi huyền phù. Tuy nhiên, dạng MJ thể hiện sự chuyển tiếp tinh thể khi làm ẩm, và có nhiều dạng đa hình tinh thể của nó.

Dạng MJ có các đặc tính trên đây, và do đó dạng MJ được xem là có profin tối ưu cho được chất thuốc.

Dạng A là một trong số các dạng tinh thể của hợp chất (I). Dạng A là hỗn hợp tinh thể chứa dạng MN và dạng MJ. Hợp chất (I-a) trong hợp chất (I) tạo ra dạng MN, và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) tạo ra dạng MJ, và theo đó, tỷ lệ hàm lượng dạng MN và dạng MJ cấu thành dạng A phụ thuộc vào tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b). Ví dụ, khi tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là 1:2, tỷ lệ hàm lượng dạng MN và dạng MJ cũng khoảng 1:2.

Dạng A thể hiện sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm, vì dạng tinh thể này bao gồm dạng MJ, và dạng A không được xem là có profin tối ưu cho

được chất thuốc.

Dạng B là một trong số các dạng tinh thể của hợp chất (I). Dạng B là hỗn hợp tinh thể chứa dạng CO và dạng MN.

Tỷ lệ hàm lượng (tỷ lệ khối lượng) của dạng CO và dạng MN cấu thành dạng B là từ 99:1 đến 50:50, tốt hơn là từ 96:4 đến 60:40, tốt hơn nữa là từ 92:8 đến 80:20.

Tỷ lệ hàm lượng dạng CO và dạng MN cấu thành dạng B được xác định tùy theo tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong hợp chất (I) được dùng làm nguyên liệu thô. Ví dụ, khi tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là 1:2, tỷ lệ hàm lượng dạng CO và dạng MN chứa trong dạng B là khoảng 89:11.

Vì dạng CO và dạng MN đều có profin vượt trội cho được chất thuốc như được mô tả trên đây, dạng B, hỗn hợp của chúng, có profin tốt nhất cho được chất thuốc. Cụ thể, điều này có nghĩa là dạng B ổn định nhiệt, không thể hiện sự chuyển tiếp tinh thể khi làm ẩm, và là dạng tinh thể vô cùng ổn định. Hơn nữa, dạng B là dạng chất rắn màu trắng, có đặc tính không hút ẩm, và dễ thao tác như khi lọc khỏi huyền phù.

Dạng B không chứa dạng MJ là phương án đặc biệt được ưu tiên.

Dạng B được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp điều chế dạng CO nêu trên. Dạng B hầu như không chứa dạng MJ được điều chế bằng phương pháp điều chế dạng CO nêu trên sử dụng hợp chất (I) làm nguyên liệu thô trong đó hàm lượng của hợp chất (I-a) là không nhỏ hơn 25%.

Dạng B có độ tinh khiết cao có thể được điều chế trên quy mô công nghiệp bằng cách sử dụng phương pháp điều chế theo sáng chế.

Dạng B có các đặc tính và tính chất như nêu trên, và do đó dạng B là dạng tinh thể được ưu tiên để điều chế công nghiệp và tạo ra dạng tinh thể của sofpironium bromua, và dạng B không chứa dạng MJ là dạng tinh thể đặc biệt được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể của hợp chất (I)" bao hàm các dạng tinh thể nêu trên và hỗn hợp của chúng, ví dụ, hỗn hợp của dạng MJ và dạng MN (ví dụ, dạng A), hỗn hợp của dạng CO và dạng MN (ví dụ, dạng B), và hỗn hợp của dạng CO và dạng MJ.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể của hợp chất (I-a)" chỉ dạng tinh thể chứa chủ yếu và đơn độc của hợp chất (I-a) (ví dụ, dạng MN).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể của hợp chất (I-b)" chỉ dạng tinh thể chứa chủ yếu và đơn độc của hợp chất (I-b) (ví dụ, dạng MJ).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng tinh thể theo sáng chế" chỉ dạng tinh thể

chứa dạng CO, ví dụ, dạng B, trong số các dạng tinh thể của hợp chất (I).

Theo sáng chế, dạng tinh thể được ưu tiên của hợp chất (I) là dạng tinh thể chứa dạng CO, dạng tinh thể được ưu tiên hơn của hợp chất (I) là hỗn hợp tinh thể chứa dạng CO và dạng MN, và dạng tinh thể được ưu tiên hơn nữa của hợp chất (I) là hỗn hợp tinh thể chứa dạng CO và dạng MN, và hầu như không chứa dạng MJ.

Sau đây, chi tiết về phương pháp điều chế sofipironium bromua theo một phương án của sáng chế được giải thích cho từng bước được mô tả trong mục [7], và tương tự, nêu trên. Bằng cách sử dụng phương pháp điều chế theo sáng chế, có thể thu được dạng tinh thể theo sáng chế (ví dụ, dạng B) với độ tinh khiết cao. Phương pháp điều chế này có thể được áp dụng trên quy mô công nghiệp.

Theo một phương án của sáng chế, phương pháp điều chế theo sáng chế bao gồm các bước:

Bước C: bước điều chế huyền phù của hợp chất (I) trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ, và

Bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

Ở bước C nêu trên, hợp chất (I) được dùng làm nguyên liệu thô tốt hơn là, không chỉ giới hạn ở, dạng tinh thể của sofipironium bromua.

Bước C bao hàm cả bước kết tinh lại và bước rửa huyền phù đặc. Sau khi dung dịch hợp chất (I) được điều chế, bước kết tinh lại có thể được thực hiện, hoặc chỉ bước rửa huyền phù đặc có thể được thực hiện.

"Dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete" được sử dụng ở bước C có thể là dung môi chứa dung môi bất kỳ trong số chỉ có etyl axetat, dung môi gồm chỉ số metyl t-butyl ete, dung môi hỗn hợp của etyl axetat và metyl t-butyl ete, dung môi hỗn hợp của etyl axetat hoặc metyl t-butyl ete và dung môi khác, dung môi hỗn hợp của etyl axetat, metyl t-butyl ete, và dung môi khác, và tương tự.

Dung môi được ưu tiên dùng trong bước C chứa dung môi bất kỳ trong số chỉ có etyl axetat, dung môi hỗn hợp của etyl axetat và axetonitril, dung môi hỗn hợp của etyl axetat và metyl t-butyl ete, và dung môi hỗn hợp của etyl axetat, axetonitril, và metyl t-butyl ete. Một ví dụ được ưu tiên hơn về dung môi là dung môi hỗn hợp của etyl axetat, metyl t-butyl ete, và axetonitril.

Mặc dù lượng dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ ethyl axetat và methyl t-butyl ete không bị giới hạn cụ thể, lượng này tốt hơn là thể tích (L) bằng 3 đến 40 lần, tốt hơn nữa là thể tích (L) bằng 5 đến 30 lần (L), tốt hơn nữa là thể tích (L) bằng 8 đến 20 lần (L), còn tốt hơn nữa là thể tích (L) bằng 10 đến 15 lần (L), khối lượng (kg) của hợp chất (I).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "huyền phù" hoặc "huyền phù đặc" chỉ hệ phân tán trong đó các hạt chất rắn tồn tại trong chất lỏng, và cả hai thuật ngữ này được sử dụng đồng nghĩa với nhau.

Ở bước C, thời gian khuấy chỉ khoảng thời gian trong đó huyền phù của hợp chất (I) được khuấy, và cụ thể là khoảng thời gian từ khi tạo ra các hạt rắn của hợp chất (I) trong dung dịch đến khi kết thúc việc khuấy. Ví dụ, khi các tinh thể mầm được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (I), thời gian khuấy nêu trên nghĩa là khoảng thời gian từ thời điểm bổ sung các tinh thể mầm đến khi kết thúc việc khuấy. Khi ethyl axetat hoặc methyl t-butyl ete được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (I) (bao gồm trường hợp bổ sung từng giọt) mà không bổ sung các tinh thể mầm, thời gian khuấy của bước C nghĩa là khoảng thời gian từ khi tạo ra các hạt rắn của hợp chất (I) trong dung dịch đến khi kết thúc việc khuấy. Khi dung dịch của hợp chất (I) không được sử dụng ở bước C (tức là, khi chỉ thực hiện việc rửa huyền phù đặc), thời gian khuấy của bước C là khoảng thời gian từ thời điểm trộn hợp chất (I) và dung môi chứa ethyl axetat hoặc methyl t-butyl ete đến khi kết thúc việc khuấy.

Thời gian khuấy của bước C là không nhỏ hơn 1 giờ, tốt hơn là không nhỏ hơn 2 giờ, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 3 giờ, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 4 giờ, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 5 giờ.

Theo một phương án khác của sáng chế, thời gian trộn ở bước C tốt hơn là không nhỏ hơn 1 giờ và không lớn hơn 72 giờ, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 1 giờ và không lớn hơn 48 giờ, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 1 giờ và không lớn hơn 24 giờ.

Khi ethyl axetat hoặc methyl t-butyl ete được bổ sung từng giọt, mặc dù thời gian nhỏ giọt không bị giới hạn cụ thể, tốt hơn là không nhỏ hơn 30 phút, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 1 giờ, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 3 giờ, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 4 giờ và không lớn hơn 72 giờ, đặc biệt tốt hơn là không nhỏ hơn 5 giờ và không lớn hơn 72 giờ.

Theo một phương án khác của sáng chế, phương pháp điều chế theo sáng chế có thể bao gồm, thay cho bước C,

Bước C-1: bước hòa tan hợp chất (I) trong dung môi chứa axetonitril để thu được dung dịch của hợp chất (I), và

Bước C-2: bước trộn dung dịch của hợp chất (I) và dung môi yếu chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete để tạo ra huyền phù của hợp chất (I), và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ.

Ở bước C-1 nêu trên, hợp chất (I) tốt hơn là được hòa tan hoàn toàn trong dung môi chứa axetonitril. Cách thể hiện "hòa tan hoàn toàn" nghĩa là hòa tan hợp chất (I) đến mức độ không quan sát thấy bằng mắt thường, và thường thu được dung dịch trong suốt không màu hoặc có màu của hợp chất (I).

"Dung môi chứa axetonitril" được sử dụng ở bước C-1 bao hàm dung môi chỉ gồm axetonitril, và dung môi hỗn hợp của axetonitril và một dung môi khác. "Dung môi chứa axetonitril" tốt hơn là dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat. Khi dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat được sử dụng, tỷ lệ các dung môi này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90:10 đến 10:90, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60:40 đến 40:60, mặc dù tỷ lệ này có thể được thay đổi thích hợp trong khoảng từ 99:1 đến 1:99. Dung môi khác có thể tùy ý được bổ sung vào dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat.

Khi dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat được sử dụng làm "dung môi chứa axetonitril", etyl axetat có thể được bổ sung vào từng bước sao cho thu được dung dịch axetonitril của hợp chất (I), nếu cần. Ví dụ, hợp chất (I) có thể được hòa tan trong axetonitril, và sau đó etyl axetat có thể được bổ sung vào, hoặc hợp chất (I) có thể được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat, và sau đó etyl axetat có thể được bổ sung tiếp vào.

Để hòa tan hoàn toàn hợp chất (I) trong "dung môi chứa axetonitril" ở bước C-1, dung dịch của hợp chất (I) có thể được làm ấm, nếu cần. Ví dụ, hợp chất (I) có thể được tạo huyền phù trong dung môi hỗn hợp của axetonitril và etyl axetat, và sau đó huyền phù có thể được làm ấm để hòa tan hoàn toàn hợp chất (I).

Mặc dù thể tích của "dung môi chứa axetonitril" được sử dụng ở bước C-1 không bị giới hạn cụ thể miễn là hợp chất (I) có thể được hòa tan, dung môi có thể được sử dụng với thể tích (L) bằng, ví dụ, 2 đến 10 lần dạng tinh thể của hợp chất (I) (kg) được dùng làm nguyên liệu thô. Thể tích (L) của dung môi tốt hơn là bằng 3 đến 8 lần, tốt hơn nữa là bằng 4 đến 5 lần, dạng tinh thể (kg) của hợp chất (I).

Bước C-2 là bước trộn dung dịch của hợp chất (I) và dung môi yếu chứa ít nhất

một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete để tạo ra huyền phù của hợp chất (I), và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ.

Điểm bắt đầu và điểm kết thúc thời gian trộn ở bước C-2 là giống với điểm bắt đầu và điểm kết thúc thời gian trộn đã nêu cho bước C nêu trên.

Theo một phương án của sáng chế, bước C-2 có thể là:

Bước C-2 (a): bước bổ sung dung môi yếu chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete vào dung dịch của hợp chất (I) để tạo ra huyền phù của hợp chất (I), và khuấy huyền phù thu được trong ít nhất 1 giờ, hoặc

Bước C-2 (b): bước bổ sung dung dịch của hợp chất (I) vào dung môi yếu chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete để tạo ra huyền phù của hợp chất (I), và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ.

Dung môi yếu được sử dụng ở bước C-2 (sau đây, bao hàm bước C-2 (a) và bước C-2 (b)) chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ etyl axetat và metyl t-butyl ete. Dung môi chứa dung môi bất kỳ trong số chỉ có etyl axetat, dung môi chỉ gồm metyl t-butyl ete, dung môi hỗn hợp của etyl axetat và metyl t-butyl ete, dung môi hỗn hợp của etyl axetat hoặc metyl t-butyl ete, và một dung môi khác, và dung môi hỗn hợp của etyl axetat, metyl t-butyl ete, và một dung môi khác được ưu tiên. Dung môi yếu được ưu tiên hơn chứa dung môi bất kỳ trong số chỉ có etyl axetat, chỉ có metyl t-butyl ete, và dung môi hỗn hợp của etyl axetat và metyl t-butyl ete.

Mặc dù thể tích của dung môi yếu được dùng ở bước C-2 không bị giới hạn cụ thể, nó có thể được sử dụng với thể tích (L) bằng, ví dụ, 1,0 đến 2,5 lần, tốt hơn là bằng 1,0 đến 2,0 lần, tốt hơn là bằng 1,0 đến 1,5 lần, thể tích (L) của dung môi chứa axetonitril được bổ sung vào ở bước C-1.

Bước C-2 tốt hơn là bước C-2 (a). Tức là, bằng cách bổ sung dung môi yếu vào dung dịch của hợp chất (I), cả hai thành phần này được trộn. Trong trường hợp này, dung môi yếu tốt hơn là được bổ sung từng bước hoặc từng giọt. Ví dụ, sau khi dung môi yếu được bổ sung từng giọt với thể tích bằng từ 0,1 đến 0,25 lần thể tích của dung môi chứa axetonitril được bổ sung ở bước C-1, phần dung môi yếu còn lại có thể bổ sung thêm. Khi dung môi yếu được bổ sung từng giọt, tốt hơn là bổ sung dung môi từng giọt trong khoảng thời gian nhất định hoặc lâu hơn. Khi dung môi yếu được bổ sung từng giọt, mặc dù thời gian nhỏ giọt không bị giới hạn cụ thể, tốt hơn là không nhỏ hơn 30 phút, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 1 giờ, còn tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 3 giờ, tốt hơn nữa là không nhỏ hơn 4 giờ và không lớn hơn 72 giờ. Trong trường hợp này, dung môi

yếu có thể được bổ sung vào sau khi dung dịch của hợp chất (I) được làm ẩm. Dung dịch có thể được làm mất từ từ sau khi dung môi yếu được bổ sung, nếu cần.

Bước D là bước lọc huyền phù của hợp chất (I) được điều chế ở bước C để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

Dạng tinh thể của hợp chất (I), ví dụ dạng B, thu được sau bước D chứa dạng CO.

Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 99:1 đến 1:99.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 90:10 đến 10:90.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 50:50 đến 10:90.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 40:60 đến 20:80.

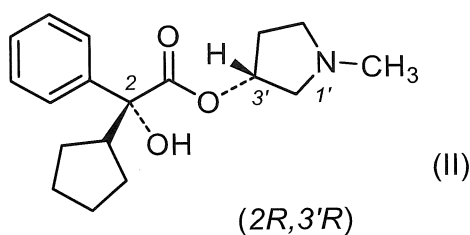
Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 40:60 đến 25:75.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước C và bước D là từ 40:60 đến 30:70.

Sau đây, chi tiết về phương pháp điều chế sofipironium bromua theo một phương án khác của sáng chế được giải thích cho từng bước được mô tả trong mục [8], và tương tự, nêu trên. Bằng cách sử dụng phương pháp điều chế theo sáng chế, có thể thu được dạng tinh thể theo sáng chế (ví dụ, dạng B) với độ tinh khiết cao thông qua dạng tinh thể của sofipironium bromua (ví dụ, dạng A). Phương pháp điều chế này có thể được áp dụng trên quy mô công nghiệp.

Theo một phương án khác của sáng chế, phương pháp điều chế theo sáng chế bao gồm bước:

Bước A: bước cho hợp chất (II) có công thức (II):



phản ứng với ethyl bromoaxetat trong dung môi để điều chế hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất (I),

Bước B: bước lọc hỗn hợp phản ứng nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I),

Bước C': bước điều chế huyền phù chứa dạng tinh thể của hợp chất (I) nêu trên trong dung môi chứa ít nhất một trong số các dung môi được chọn từ ethyl axetat và methyl t-butyl ete, và khuấy huyền phù này trong ít nhất 1 giờ, và

Bước D: bước lọc huyền phù của hợp chất (I) nêu trên để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể được điều chế cho hợp chất (II) phản ứng với ethyl bromoaxetat. Tuy nhiên, các phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 1, và các phương pháp tương tự, không thể được áp dụng cho việc điều chế ở quy mô công nghiệp như được mô tả trên đây, vì chỉ có axetonitril được sử dụng làm dung môi.

Bằng cách sử dụng dung môi thích hợp ở bước A, sofpironium bromua được tạo ra có được thể kết tủa dưới dạng tinh thể trong hỗn hợp phản ứng. Do đó, chỉ bằng cách lọc hỗn hợp phản ứng trong bước B sau đây, có thể thu được dạng tinh thể của sofpironium bromua, và do đó phương pháp điều chế theo sáng chế được ưu tiên trong công nghiệp.

Khi "bước A" đơn giản được mô tả trong bản mô tả này, bước theo bước A hoặc bước tương tự với bước A cũng được bao gồm, ví dụ, bước A' và v.v. cũng được bao gồm trong đó. Sau đây, một cách tương tự, bước C bao gồm bước C' và các bước tương tự.

"Dung môi" được sử dụng trong bước A không bị giới hạn cụ thể miễn là sofpironium bromua thu được có thể kết tủa dưới dạng tinh thể trong hỗn hợp phản ứng.

Dung môi được ưu tiên sử dụng trong bước A là dung môi chứa ethyl axetat và dung môi được ưu tiên hơn là dung môi chỉ chứa ethyl axetat.

Mặc dù thể tích của dung môi dùng trong bước A không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng tiến triển, tốt hơn là thể tích (L) này bằng 3 đến 40 lần, tốt hơn nữa là thể

tích (L) này bằng 5 đến 20 lần (L), tốt hơn nữa là thể tích (L) này bằng 8 đến 16 lần (L), còn tốt hơn nữa là thể tích (L) này bằng 11 đến 13 lần (L), khối lượng (kg) của hợp chất (II).

Nhiệt độ phản ứng ở bước A không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng tiến triển. Ví dụ, nhiệt độ phản ứng ở bước A có thể từ nhiệt độ trong phòng đến không cao hơn 80°C. Theo một phương án của sáng chế, nhiệt độ phản ứng ở bước A tốt hơn là không thấp hơn 50°C và không cao hơn 60°C.

Mặc dù thời gian phản ứng ở bước A không bị giới hạn cụ thể, miễn là phản ứng tiến triển, tốt hơn là từ 0,5 đến 72 giờ, tốt hơn nữa là từ 1 đến 24 giờ.

Mặc dù lượng đương lượng etyl bromoaxetat dùng trong bước A không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng tiến triển, lượng này tốt hơn là từ 1,0 đến 30 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 5,0 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 2,0 đương lượng, còn tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 1,5 đương lượng, đặc biệt tốt hơn là từ 1,0 đến 1,1 đương lượng, dựa trên hợp chất (II).

Theo một phương án về bước A, dung dịch etyl bromoaxetat hòa tan trước etyl bromoaxetat trong dung môi bất kỳ có thể được sử dụng. Ví dụ, dung dịch etyl axetat của etyl bromoaxetat có thể được bổ sung vào dung dịch hợp chất (II) cần điều chế một cách riêng rẽ. Thể tích dung môi, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, và đương lượng etyl bromoaxetat không bị giới hạn cụ thể miễn là phản ứng có thể được tiến hành. Tốt hơn là, các giá trị nêu trên được áp dụng.

Sau bước A, và trước khi thực hiện bước B, hỗn hợp phản ứng có thể được làm ấm hoặc làm mát để kết tủa dạng tinh thể của sofpironium bromua. Ví dụ, hỗn hợp phản ứng có thể được làm ấm đến không thấp hơn 40°C và không cao hơn 80°C, khuấy trong khoảng thời gian nhất định, và sau đó làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Mặc dù thời gian làm mát không bị giới hạn cụ thể miễn là có thể thu được dạng tinh thể có độ tinh khiết cao với hiệu suất cao, tốt hơn là làm mát từ từ hỗn hợp phản ứng để nhiệt độ trong phòng trong, ví dụ, 1 giờ hoặc lâu hơn.

Bước B là bước lọc hỗn hợp phản ứng thu được ở bước A để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I). Ví dụ về dạng tinh thể của hợp chất (I) thu được bằng bước B bao gồm dạng A, nhưng dạng tinh thể không bị giới hạn ở dạng cụ thể này. Dạng tinh thể của hợp chất (I) thu được sau bước A và bước B liên tiếp có độ tinh khiết cao.

Theo một phương án của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 99:1 đến

1:99.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 90:10 đến 10:90.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 50:50 đến 10:90.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 40:60 đến 20:80.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 40:60 đến 25:75.

Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong hợp chất (I) theo sáng chế thu được sau bước A và bước B là từ 40:60 đến 30:70.

Dạng A là hỗn hợp các tinh thể thuộc dạng MN và dạng MJ, và có thể gây ra sự chuyển tiếp tinh thể. Do đó, mong muốn thu được dạng tinh thể có profin thích hợp hơn cho được chất thuốc (ví dụ, dạng B).

Theo một phương án khác của sáng chế, dạng tinh thể của sofipironium bromua có profin thích hợp hơn cho được chất thuốc (ví dụ, dạng B) thu được bằng bước A và bước B, và bước C' và bước D sau đây.

Định nghĩa về các thuật ngữ được sử dụng trong bước C' của phương pháp điều chế theo sáng chế được mô tả trong mục [8], và tương tự, là giống như các định nghĩa của bước C được mô tả trong mục [7].

Định nghĩa về các thuật ngữ được sử dụng trong bước D của phương pháp điều chế theo sáng chế được mô tả trong mục [8], và tương tự, là giống như các định nghĩa của bước D được mô tả trong mục [7].

Sau đây, độ tinh khiết và các tạp chất của hợp chất (I) theo sáng chế được giải thích.

Hợp chất (I) theo sáng chế (bao gồm dạng tinh thể theo sáng chế) chứa vô cùng ít các tạp chất, và thể hiện độ tinh khiết cao, và do đó nó có chất lượng thích hợp cho được chất thuốc.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "các tạp chất" là thuật ngữ chung để chỉ các chất không phải là các chất hóa học được xác định là được chất hoặc tá được trong số các chất chứa trong được chất hoặc được phẩm, và bao hàm các chất tương tự, các sản phẩm phản ứng, các sản phẩm phân hủy, và tương tự.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất (I) theo sáng chế" chỉ hợp chất (I) có độ tinh khiết cao thu được bằng các phương pháp nêu trên để điều chế dạng tinh thể theo sáng chế (ví dụ, các phương pháp theo mục [8a] và [8b]), và bao hàm dạng tinh thể theo sáng chế.

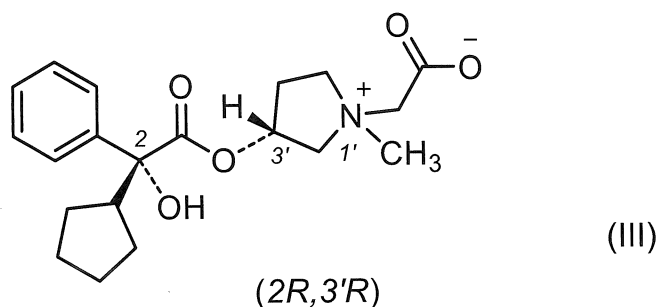
Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất (I) có độ tinh khiết cao" chỉ hợp chất (I) mà độ tinh khiết của nó là không nhỏ hơn 98,0% khối lượng/khối lượng. Ví dụ, theo một phương án của sáng chế, "hợp chất (I) có độ tinh khiết cao" là hợp chất (I) mà độ tinh khiết của nó là không nhỏ hơn 99,0% khối lượng/khối lượng, và theo một phương án khác của sáng chế, "hợp chất (I) có độ tinh khiết cao" là hợp chất (I) mà độ tinh khiết của nó là không nhỏ hơn 99,5% khối lượng/khối lượng.

Hàm lượng của từng tạp chất chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I). Do đó, hàm lượng của từng tạp chất chứa trong được phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

Tổng hàm lượng của các tạp chất chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 4,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I). Do đó, tổng hàm lượng của các tạp chất chứa trong được phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 4,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

Trong bản mô tả này, "các tạp chất" bao hàm các hợp chất sau đây, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

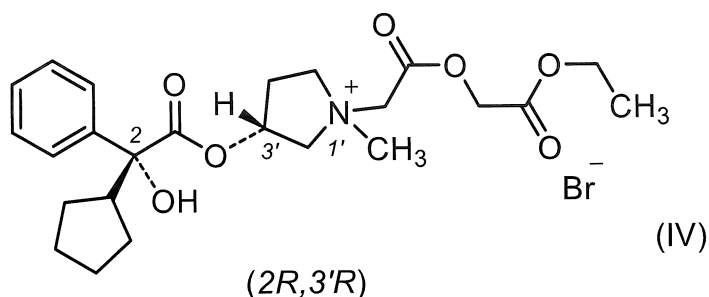
1) Hợp chất (III) có công thức (III):



Hợp chất (III) được xác định là hợp chất được tạo ra bằng cách thủy phân etyl este của hợp chất (I), và bao gồm hỗn hợp các epime cho vị trí 1'.

Hàm lượng của hợp chất (III) chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Do đó, hàm lượng của hợp chất (III) chứa trong dược phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

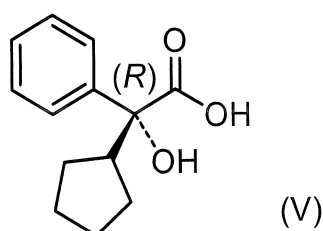
2) Hợp chất (IV) có công thức (IV):



Hợp chất (IV) có thể được tạo ra khi etyl bromoacetat được sử dụng ở bước A nêu trên, chứa axit bromoacetic dưới dạng tạp chất.

Hàm lượng của hợp chất (IV) chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Do đó, hàm lượng của hợp chất (IV) chứa trong dược phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

3) Hợp chất (V) có công thức (V):



Hợp chất (V) được xác định là hợp chất được tạo ra bằng cách thủy phân este của axit xyclopentylmandelic của hợp chất (I).

Hàm lượng của hợp chất (V) chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng. Do đó, hàm lượng của hợp chất (V) chứa trong dược phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 0,5% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 0,15% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

Tổng hàm lượng các hợp chất (III), (IV), và (V) chứa trong hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 4,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng. Do đó, tổng hàm lượng của các hợp chất (III), (IV), và (V) chứa trong dược phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế là không lớn hơn 4,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn là không lớn hơn 2,0% khối lượng/khối lượng, tốt hơn nữa là không lớn hơn 1,0% khối lượng/khối lượng, dựa trên hàm lượng của hợp chất (I).

Hợp chất (I) theo sáng chế được mô tả trên đây (tức là, hợp chất (I) có độ tinh khiết cao) có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế bao gồm bước A và bước B như được mô tả trong mục [8a]. Hơn nữa, như được mô tả trong mục [8b], bước C' và bước D có thể được thực hiện sau bước A và bước B.

Các hợp chất (III), (IV), và (V), là các tạp chất nêu trên, là chỉ số hữu dụng trong điều chế hợp chất (I) có độ tinh khiết cao (bao gồm dạng tinh thể của hợp chất (I) theo sáng chế).

Sáng chế bao hàm dược phẩm sử dụng hợp chất (I) theo sáng chế (bao gồm dạng tinh thể theo sáng chế) làm thành phần hoạt tính (từ đây trở đi còn gọi là dược phẩm theo sáng chế). Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là, nhưng không giới hạn cụ thể ở, chế phẩm dùng khu trú.

Khi dược phẩm theo sáng chế là chế phẩm dùng khu trú, nó có thể được bào chế theo cách thông thường, ví dụ, theo các chế phẩm được mô tả trong tài liệu sáng chế 1.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là, nhưng không giới hạn cụ thể ở, thuốc dùng để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi, tốt hơn nữa là thuốc dùng để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi nách nguyên phát hoặc chứng tăng tiết mồ hôi tay nguyên phát. Tuy nhiên, vì hợp chất (I) có hoạt tính chống tiết cholin, dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc dùng để điều trị nhiều bệnh khác nhau liên quan đến hoạt động của axetylcholin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được giải thích cụ thể hơn dựa trên các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các giá trị độ dịch chuyển hóa học trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn, các góc nhiễu xạ đặc trưng quan sát được trong phép đo nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh thu nhiệt đặc trưng quan sát thấy trong DSC, và các dải hấp thụ đặc trưng quan sát thấy trong IR đối với các dạng tinh thể nêu trong bản mô tả này có thể thay đổi tùy theo các điều kiện đo. Do đó, các giá trị đo được đối với các dạng tinh thể nêu trong bản mô tả này có thể chứa sai số.

Ví dụ điều chế 1 <Phương pháp điều chế axit (R)-xyclopentylmandelic (hợp chất (V), (R)-CPMA) thô>

Axit DL-xyclopentylmandelic (CPMA, 66,0 g, 0,30 mol) được hòa tan trong axetonitril (1300 mL) ở 50°C , L-tyrosin metyl este (70,2 g, 0,36 mol) được bổ sung vào. Khe vào của bình phản ứng được rửa xuống bằng axetonitril (66 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu, và khuấy tiếp có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Sau khi phần cặn lọc được rửa bằng axetonitril, dịch lọc và dịch rửa được kết hợp và cô đặc, và nước (292 mL) được bổ sung vào phần cặn để hòa tan. Sau khi dung dịch nước thu được được làm mát bằng nước, axit sulfuric loãng được bổ sung vào dung dịch này đến khi đạt khoảng độ pH=1, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng metyl t-butyl ete. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lấy ra bằng cách lọc, sau đó dung môi được làm bay hơi, và chất rắn thu được được làm khô để thu được (R)-CPMA thô (32,3 g, hiệu suất 49%, 96,8% lượng dư chất đồng phân đối ảnh) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Độ tinh khiết quan học của (R)-CPMA thô được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trong các điều kiện sau đây.

Xác định độ tinh khiết quang học của (R)-CPMA

1) Điều kiện phân tích

Bộ phát hiện: Máy đo hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo: 220 nm)

Cột: AD-RH (đường kính trong: 4,6 mm, độ dài: 15 cm, đường kính hạt: 5,0 μm)

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ không đổi khoảng 30°C

Tốc độ dòng: 0,9 mL/phút

Thể tích bơm: 10 μL

Chất rửa giải: nước:axetonitril:axit formic = 600:400:1

2) Chuẩn bị dung dịch mẫu

Từng mẫu được cân theo lượng khoảng 10 mg, và 10 mL axetonitril được bổ sung vào để chuẩn bị dung dịch mẫu.

Ví dụ điều chế 2 <Phương pháp điều chế axit (R)-xyclopentylmandelic acid (hợp chất (V), (R)-CPMA)>

(R)-CPMA thô (31,9 g, 145 mmol) được điều chế trong ví dụ điều chế 1 được tạo huyền phù trong toluen (140 mL), và (R)-phenyletylamin (20,7 g, 171 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu, và sau đó n-heptan (140 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Các chất kết tủa này được rửa bằng n-heptan, và sau đó làm khô. Các chất kết tủa đã làm khô được tạo huyền phù trong hỗn hợp của toluen (127 mL) và n-heptan (127 mL). Huyền phù này được hòa tan trong điều kiện hồi lưu, và sau đó dung dịch được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng n-heptan, và sau đó làm khô. Metyl t-butyl ete (171 mL) và nước (79 mL) được bổ sung vào các chất kết tủa đã làm khô, hỗn hợp này được khuấy, và axit sulfuric loãng được bổ sung đến khi chất rắn này được hòa tan. Dung dịch thu được được khuấy, sau đó lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng metyl t-butyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và chiết bằng dung dịch natri hydrocacbonat. Lớp nước được chiết bằng metyl t-butyl ete để rửa, và sau đó axit sulfuric loãng được bổ sung vào lớp nước đến khi nó có tính axit để thu được huyền phù. Huyền phù thu được được chiết bằng metyl t-butyl ete, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và sau đó làm khô bằng magie sulfat. Magie sulfat được lấy ra bằng cách lọc, sau đó dung môi được làm bay hơi, và chất rắn thu được được làm khô để thu được (R)-CPMA (22,7 g, hiệu suất 71%, 99,9% lượng dư chất đồng phân đối ảnh) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Độ tinh khiết quang học được xác định bằng cùng phương pháp như trong ví dụ điều chế 1.

Ví dụ điều chế 3 <Phương pháp điều chế (2R,3'R)-3'-(2-xyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetoxy)-1'-metylpyrolidin (hợp chất (II), (2R,3'R)-CPMA-MP)>

(R)-CPMA (5,0 g, 23 mmol) được điều chế trong ví dụ điều chế 2 và 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 4,8 g, 30 mmol) được trộn trong toluen (60 mL) ở 5°C, và sau đó tiến hành đuổi khí và thay thế bằng agon trong áp suất giảm. Natri t-butoxit (0,4 g, 5

mmol) và (R)-1-metyl-3-pyrolidinol ((R)-MP, 2,5 g, 25 mmol) được trộn trong toluen (30 mL) trong một bình khác ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được làm ấm đến 40°C, hỗn hợp phản ứng của (R)-CPMA và CDI được bổ sung từng giọt, và dung dịch thu được được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng, sau đó nước được bổ sung vào, và lớp nước được lấy ra. Lớp hữu cơ được rửa lại bằng nước, và axit sulfuric loãng được bổ sung vào lớp nước đến khi nó có độ pH=2, và lớp hữu cơ được lấy ra. Lớp nước thu được được rửa bằng toluen, dung dịch nước kali cacbonat được bổ sung vào lớp nước đến khi nó có độ pH=9, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được chiết lại bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, và sau đó cô đặc để thu được (2R,3'R)-CPMA-MP (6,4 g, hiệu suất 93%) dưới dạng dầu không màu.

Ví dụ điều chế 4 <Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN)>

Các chất đồng phân không đối quang của sofipironium bromua (khoảng 900 mg) được phân tách bằng phương pháp sắc ký cột silica gel sử dụng hệ thống tinh chế song song 2-ch Purif-Rp2. Hai Presep (nhãn hiệu đã đăng ký) (Luer Lock) Silica Gel (HC-N) loại L được kết nối, và chất rửa giải được thể hiện trong bảng 1 được sử dụng.

Bảng 1: Điều kiện tách điều chế

Bảng 1

Thời gian (phút)	Diclométan (% thể tích)	Etanol (% thể tích)
0 - 35	90	10
35 - 45	90 → 86	10 → 14
45 - 55	86	14
55 - 60	86 → 80	14 → 20
60 - 80	80	20

Đỉnh đầu tiên được nhận dạng là hợp chất (I-a). Sản phẩm cô đặc của phân đoạn đỉnh đầu tiên (g) được hòa tan trong 2-lần thể tích (mL) axetonitril ở 40°C, 10-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp này được khuấy để kết tinh hợp chất (I-a). Ngoài ra, 8-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2) được bổ sung vào để điều chế huyền phù. Huyền phù này được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa hai lần bằng 2-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2). Chất rắn thu được được làm khô để thu được dạng tinh thể

của hợp chất (I-a) (dạng MN) dưới dạng chất rắn màu trắng (tỷ lệ thu hồi 90%). Tỷ lệ thu hồi được biểu thị bằng khối lượng rắn dạng tinh thể thu được chia cho khối lượng của sản phẩm cô đặc của phân đoạn.

Ví dụ điều chế 5 <Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I-b) (dạng MJ)>

Đỉnh thứ hai thu được trong quá trình tách điều chế theo ví dụ điều chế 4 được nhận dạng là hợp chất (I-b). Sản phẩm cô đặc của phân đoạn đỉnh thứ hai (g) được hòa tan trong 2-lần thể tích (mL) axetonitril ở 40°C, 10-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp này được khuấy để kết tinh hợp chất (I-b). Ngoài ra, 8-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2) được bổ sung vào để điều chế huyền phù. Huyền phù này được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và rửa hai lần bằng 2-lần thể tích (mL) hỗn hợp metyl t-butyl ete và etyl axetat (3/2). Chất rắn thu được được làm khô để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I-b) (dạng MJ) dưới dạng chất rắn màu trắng (tỷ lệ thu hồi 88%). Định nghĩa về tỷ lệ thu hồi là giống như định nghĩa theo ví dụ điều chế 4.

Ví dụ điều chế 6 <Nghiên cứu các dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh 1, sử dụng sofipironium bromua có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) khác nhau>

Sofipironium bromua (3,7 g) có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là 1:2, và hợp chất (I-a) (0,3 g) được tạo huyền phù trong hỗn hợp axetonitril (11,6 mL) và etyl axetat (6,6 mL), và huyền phù này được hòa tan bằng cách gia nhiệt. Etyl axetat (11,0 mL) được bổ sung, hỗn hợp này được làm mát đến 40°C, và sau đó metyl t-butyl ete (1,2 mL) và các tinh thể mầm (dạng A, 2,0 mg) được bổ sung vào. Metyl t-butyl ete (25,2 mL) được bổ sung một lần vào huyền phù, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 5°C, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat, và làm khô để thu được sofipironium bromua (3,8 g) có hàm lượng của hợp chất (I-b) là 60% (giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC: 58,9%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bằng cùng phương pháp điều chế này (phương pháp kết tinh 1), sofipironium bromua có hàm lượng của hợp chất (I-b) là 80% (giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC: 80,8%) được điều chế (ví dụ điều chế 6-2).

Ví dụ điều chế 7 <Nghiên cứu các dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh 2, sử dụng sofipironium bromua có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) khác nhau>

Sofipironium bromua (3,7 g) có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b)

of 1:2, và hợp chất (I-a) (0,3 g) được tạo huyền phù trong axetonitril (11,6 mL) và ethyl axetat (6,6 mL), và huyền phù này được hòa tan bằng cách gia nhiệt. Ethyl axetat (11,0 mL) được bổ sung vào, hỗn hợp này được làm mát đến 40°C, sau đó methyl t-butyl ete (1,2 mL) và các tinh thể mầm (dạng A, 2,0 mg) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy. Methyl t-butyl ete (25,2 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 5 giờ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 5°C, chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat, và làm khô để thu được sofipirionium bromua (3,2 g) có hàm lượng của hợp chất (I-b) là 60% (giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC: 59,3%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Sofipirionium bromua có hàm lượng hợp chất (I-b) là 70%, 75%, và 80% lần lượt được điều chế theo cùng cách (ví dụ điều chế 7-2: giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC 70,3%, ví dụ điều chế 7-3: giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC 75,3%, ví dụ điều chế 7-4: giá trị thực của tỷ lệ phần trăm diện tích theo HPLC 79,6%).

Ví dụ 1 <Phương pháp điều chế dạng tinh thể của sofipirionium bromua (dạng A)>

Ở nhiệt độ trong phòng, (2R,3'R)-CPMA-MP (2,7 g, 9 mmol) được hòa tan trong ethyl axetat (33 mL), ethyl bromoaxetat (0,08 g, 0,5 mmol) được bổ sung vào, sự kết tủa của sofipirionium bromua được xác nhận, bromoethyl axetat (1,5 g, 9 mmol) được bổ sung tiếp, và sau đó hỗn hợp này được khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 52°C, khuấy, và làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó chất rắn này được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng ethyl axetat, và sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể của sofipirionium bromua (dạng A, 4,1 g, hiệu suất 86,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2 <Phương pháp điều chế dạng tinh thể của sofipirionium bromua (dạng B)>

Ở nhiệt độ trong phòng, sofipirionium bromua dạng A (5,0 g, 11 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp axetonitril (14,5 mL) và ethyl axetat (8,3 mL), và huyền phù này được gia nhiệt đến 50°C để thu được dung dịch. Ethyl axetat (13,8 mL) được bổ sung tiếp, và sau đó methyl t-butyl ete (33,0 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch thu được trong vòng 5 giờ. Huyền phù thu được được khuấy, làm mát từ từ đến 5°C, và sau đó khuấy tiếp. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng ethyl axetat, và sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể của sofipirionium bromua (dạng B, 4,8 g, tỷ lệ thu hồi 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dạng tinh thể này được xác nhận là dạng B bằng phổ nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ 3 <Phương pháp khác để điều chế dạng tinh thể của sofipironium bromua (dạng B)>

Ở nhiệt độ trong phòng, sofipironium bromua dạng A (5,6 g, 12 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp axetonitril (16,3 mL) và etyl axetat (9,2 mL), và huyền phù này được gia nhiệt đến 50°C để thu được dung dịch. Etyl axetat (15,4 mL) được bổ sung tiếp, hỗn hợp này được làm mát đến 40°C, và sau đó metyl t-butyl ete (1,7 mL) và sofipironium bromua dạng B (2,8 mg, 0,006 mmol) dưới dạng các tinh thể mầm được bổ sung vào dung dịch thu được, sự kết tủa của dạng tinh thể của sofipironium bromua được xác nhận, và sau đó metyl t-butyl ete (35,3 mL) được bổ sung từng giọt trong vòng 5 giờ, và hỗn hợp này được khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 5°C, và khuấy tiếp, và sau đó chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat, và sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể của sofipironium bromua (dạng B, 5,4 g, tỷ lệ thu hồi 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dạng tinh thể này được xác nhận là dạng B bằng phổ nhiễu xạ bột tia X và các phổ khác.

Ví dụ 4 <Phương pháp khác để điều chế dạng tinh thể của sofipironium bromua (dạng B)>

Etyl bromoaxetat (92 kg) và etyl axetat (29 kg) được trộn để thu được dung dịch etyl bromoaxetat. Một cách riêng rẽ, (2R,3'R)-CPMA-MP (159 kg) được hòa tan trong etyl axetat (1722 kg), sau đó dung dịch bromoaxetat (6 kg) được bổ sung vào, và sự kết tủa của sofipironium bromua được xác nhận. Dung dịch etyl bromoaxetat (115 kg) được bổ sung tiếp và khuấy. Sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C bằng cách khuấy, làm mát chậm đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó chất rắn này được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng etylaxetat và làm khô để tạo ra dạng tinh thể của sofipironium bromua (222 kg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Sofipironium bromua (222 kg) thu được được tạo huyền phù trong dung dịch hỗn hợp của axetonitril (443 kg) và etyl axetat (290 kg) ở nhiệt độ trong phòng, gia nhiệt đến 55°C, và sau đó than hoạt tính (7 kg) được bổ sung vào và khuấy. Sau khi lấy chất rắn ra bằng cách lọc, chất rắn này được rửa bằng hỗn hợp axetonitril (61 kg) và etyl axetat (40 kg). Các dịch rửa và dịch lọc được kết hợp, etyl axetat (550 kg) được bổ sung, làm mát đến 40°C, và sau đó metyl t-butyl ete (49 kg) và dạng B của sofipironium bromua dưới dạng mầm tinh thể (1,1 kg) được bổ sung vào dung dịch thu được.

Sau khi huyền phù thu được được làm ấm đến 50°C, metyl t-butyl ete (1035 kg)

được bổ sung từng giọt trong vòng 5 giờ, và huyền phù thu được được khuấy có làm mát từ từ đến 5°C, axetonitril (17 kg), etyl axetat (32 kg) và metyl tert-butyl ete (39 kg) được bổ sung vào huyền phù này, và chất rắn này được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và làm khô để tạo ra dạng tinh thể của sofipironium bromua (dạng B, hiệu suất: 200 kg, hiệu suất 2-bước: 90,1%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Dạng tinh thể này được xác nhận là dạng B bằng phổ nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ 5 <Phương pháp khác để điều chế dạng tinh thể của sofipironium bromua (dạng B)>

Bước 1: Tách axit α -xyclopentylmandelic

Axit α -xyclopentylmandelic (22,8 kg, 103,5 mol) được hòa tan trong axetonitril ở 80°C. L-tyrosin metyl este (22,2 kg) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 70 phút. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và chất rắn kết tủa (muối của axit (S)- α -xyclopentylmandelic với L-tyrosin metyl este) được thu gom và loại bỏ. Nước cái được cô đặc trong áp suất giảm đến khoảng 46 L và muối của axit (R)- α -xyclopentylmandelic và L-tyrosin metyl este kết tủa dưới dạng huyền phù đặc. Huyền phù đặc này sau đó được pha loãng bằng nước, HCl đặc và chiết bằng etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước muối và dung môi được đổi thành heptan ở 75°C. Sau khi cấy mầm kết tinh và làm mát đến 0°C, chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Cuối cùng, rửa bằng heptan và làm khô bánh lọc tạo ra 8,5 kg, hiệu suất 37%, axit (R)- α -xyclopentylmandelic mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

Bước 2: Phản ứng Mitsunobu và N-alkyl hóa

Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) (7,8 kg) ở 5°C trong vòng 1-1,5 giờ vào dung dịch có khuấy chứa axit (R)- α -xyclopentylmandelic (8,5 kg, 38,6 mol), triphenylphosphin (10,1 kg), và (S)-1-metyl-3-pyrolidinol (3,7 kg) trong 2-metyltetrahydrofuran (2-Me THF) khan. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng metyl t-butyl ete (MTBE) và làm mát đến 0°C để tạo ra chất kết tủa triphenylphosphoin oxit mà sau đó được lọc. Sản phẩm chứa dịch lọc được đổi dung môi thành axetonitril (40 kg, khoảng 50,9 L) và khuấy ở 20°C trong 4 giờ với etyl bromoaxetat (9,7 kg) để tạo ra dung dịch BBI-4000 thô. Dung dịch này được xử lý bằng cột Cuno cacbon và MTBE được bổ vào dung dịch sofipironium bromua đã xử lý bằng cacbon có gieo mầm kết tinh để tạo ra 13,95 kg (hiệu suất 77%) sofipironium bromua rắn sau khi lọc và làm khô.

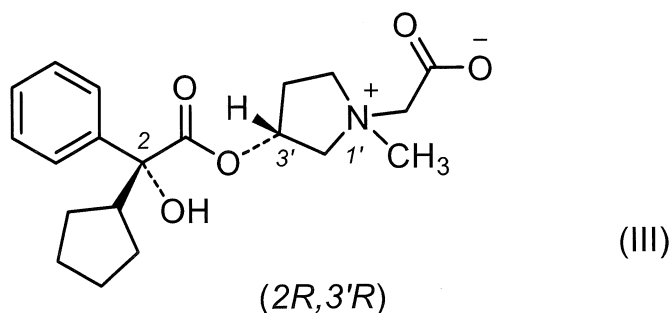
Sofpironium bromua (13,9 kg) được hòa tan trong axetonitril (33,4 kg, khoảng 42,5 L) ở 60°C và làm mát đến 30°C. Dung dịch trong suốt được xử lý bằng cột Cuno cacbon; lọc tinh, và khuấy trong 7 giờ với MTBE (80 kg, khoảng 108 L) có gieo mầm kết tinh. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa qua bằng dung môi hỗn hợp của axetonitril (7 kg, khoảng 8,91 L) và MTBE (25 kg, khoảng 33,7 L), làm khô trong chân không để tạo ra 11,6 kg chất rắn màu trắng (điểm nóng chảy 144-146°C, độ tinh khiết 99,8% bằng HPLC). Dạng tinh thể này được xác nhận là dạng B bằng phổ nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ 6 <Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng CO)>

Hợp chất (I-a) (50 mg) và hợp chất (I-b) (150 mg) thu được trong ví dụ điều chế 4 và 5 được kết hợp, và tạo huyền phù trong hỗn hợp axetonitril (0,58 mL), etyl axetat (0,88 mL), và metyl t-butyl ete (0,06 mL), và sau đó gia nhiệt đến 50°C. Huyền phù nêu trên được khuấy ở 50°C trong 15 giờ, và sau đó khuấy có làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Các chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa hai lần bằng etyl axetat (2 mL), và sau đó làm khô để thu được dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng CO, 121 mg, tỷ lệ thu hồi 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất (I) thu được chứa hợp chất (Ia) và hợp chất (Ib) với tỷ lệ 1:3.

Dạng tinh thể này được xác nhận là dạng CO bằng phổ nhiễu xạ bột tia X và các phổ khác.

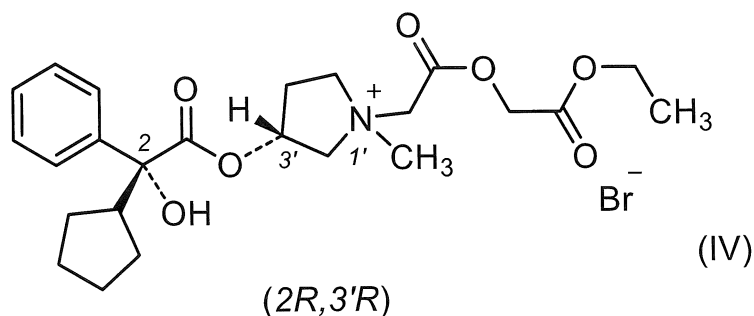
Ví dụ tham chiếu 1 <Phương pháp điều chế muối nội phân tử của (2R,3'R)-3'-(2-xylopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)-1'-metyl-1'-carboxymetylpyrrolidini (hợp chất (III))>



Sofpironium bromua (15 g, 3,2 mmol) được hòa tan trong dung dịch nước natri hydroxit (0,1 mol/L, 318 mL), và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch thu được được đông khô, và sau đó phần còn lại được chiết bằng diclometan. Dung dịch diclometan được cô đặc, và sau đó phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel (chất rửa giải: diclometan/metanol = 90/10)

đề thu được hợp chất (III) (5,4 g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ tham chiếu 2 <Phương pháp điều chế (2R,3'R)-3'-(2-xycllopentyl-2-hydroxy-2-phenylaxetyl)-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetoxycacbonylmetylpyrolidini bromua (hợp chất (IV))>



(2R,3'R)-CPMA-MP (4,3 g, 14 mol) được hòa tan trong etyl axetat (50 mL), và 2-etoxy-2-oxyetyl 2-bromoaxetat (3,7 g, 16,4 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ, và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel (pha động: diclometan/etanol) để thu được chất rắn màu trắng nhớt dưới dạng sản phẩm thô của hợp chất (IV) (6,3 g). Sản phẩm thô thu được của hợp chất (IV) được hòa tan trong axetonitril (10 mL), etyl axetat (15 mL) được bổ sung, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 40°C, và metyl t-butyl ete (100 mL) được bổ sung để thu được huyền phù. Huyền phù này được làm mát từ từ đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó các chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng metyl t-butyl ete, và sau đó làm khô ở 50°C trong 5 giờ trong áp suất giảm để thu được hợp chất (IV) (5,8 g, hiệu suất 78% cho 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,25-1,73 (9H, m), 2,11-2,27 (1H, m), 2,43 (2H, s), 2,80-3,08 (2H, m), 3,15 (1H, s), 3,69 (2H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 4,12-4,56 (6H, m), 4,65-4,77 (2H, m), 4,77-4,96 (1,33H, m), 5,28-5,45 (0,67H, m), 5,52-5,61 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,54-7,62 (2H, m)

Ví dụ thử nghiệm 1-1 <Đo nhiều xạ bột tia X của các dạng tinh thể của sofpironium bromua được điều chế bằng phương pháp kết tinh 1>

Sofpironium bromua là hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b)), nhưng không rõ tỷ lệ hàm lượng của chúng có ảnh hưởng như thế nào đến các đặc tính và tính chất hóa lý của dạng tinh thể của hỗn hợp.

Do đó, mỗi chất đồng phân không đối quang và các sofpironium bromua khác nhau có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) khác nhau (các sofpironium

bromua có hàm lượng của hợp chất (I-b) là 60%, 70%, 75%, hoặc 80%) được đưa vào kết tinh lại sử dụng dung môi hỗn hợp của axetonitril, etyl axetat, và metyl t-butyl ete (phương pháp kết tinh 1 hoặc phương pháp kết tinh 2), và sau đó là phân tích bằng các thiết bị khác nhau.

Trong ví dụ thử nghiệm 1-1, nhiễu xạ bột tia X của từng dạng tinh thể thu được trong ví dụ điều chế 4 (dạng MN), ví dụ điều chế 5 (dạng MJ), ví dụ điều chế 6, và ví dụ điều chế 6-2 nêu trên được xác định, theo phương pháp sau. Các giá trị góc nhiễu xạ 2θ của các dạng tinh thể giống nhau luôn tương ứng với nhau với dung sai $\pm 0,2^\circ$ hoặc $\pm 0,1^\circ$.

Từng mẫu (0,1 g) được nạp lên đĩa mẫu thủy tinh. Đĩa mẫu này được gắn vào bộ đỡ mẫu chuẩn, và mẫu nhiễu xạ được xác định trong các điều kiện sau đây bằng máy đo nhiễu xạ bột tia X (RINT2200 Ultima II/PC, Rigaku Corporation). Một cách riêng rẽ, vật liệu tham chiếu chuẩn nhiễu xạ bột silic được phân tích.

Bảng 2

Mục	Điều kiện đo
Kháng catốt	Đồng
Dòng qua ống của ống phát tia X	40 mA
Điện thế ống của ống phát tia X	40 kV
Tốc độ quét	$2^\circ/\text{phút}$
Hằng thời gian	0,5 giây

Fig. 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ của dạng tinh thể (dạng MN) của hợp chất (I-a). Các góc nhiễu xạ đặc trưng được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 3

20
7,1
16,9
21,4
22,3
23,0
24,5

Fig. 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ của dạng tinh thể (dạng MJ) của hợp chất (I-b).

Các góc nhiễu xạ đặc trưng được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 4

2 θ
6,7
9,6
15,1
19,2
20,1
21,7

Quan sát thấy cường độ cao đối với dạng MN ở đỉnh của góc nhiễu xạ 2θ là $7,1^\circ$ và đối với dạng MJ ở đỉnh của góc nhiễu xạ 2θ là $6,7^\circ$, và các đỉnh đó là đặc trưng cho từng dạng tinh thể. Do đó, rõ ràng là việc quan sát thấy các đỉnh ở $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ và $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ trong các dạng tinh thể khác nhau của sofpironium bromua khiến cho có thể khẳng định sự có mặt của dạng MN và dạng MJ,

Các đỉnh đặc trưng của từng dạng tinh thể được xác định trong ví dụ thử nghiệm 1-1 nêu trên được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

Ví dụ điều chế	Nồng độ hợp chất (I-a) (%)	Nồng độ hợp chất (I-b) (%)	Góc nhiễu xạ đặc trưng (2θ)*	
			$6,7 \pm 0,1^\circ$	$7,1 \pm 0,1^\circ$
Ví dụ điều chế 4 (dạng MN)	100	0		Quan sát được
Ví dụ điều chế 6	40	60	Quan sát được	Quan sát được
Ví dụ điều chế 6-2	20	80	Quan sát được	Quan sát được
Ví dụ điều chế 5 (dạng MJ)	0	100	Quan sát được	

* "Quan sát được" nghĩa là đỉnh được quan sát thấy ở góc nhiễu xạ tương ứng. Trống nghĩa là đỉnh không quan sát được rõ ràng.

Đối với cả hai sofpironium bromua có tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-b) là 60% và 80%, quan sát thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng MN và đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng MJ. Đối với các cường độ của đỉnh bị thay đổi tương đối phụ thuộc vào tỷ lệ các chất đồng phân không đối quang, các

sopfironium bromua được điều chế bằng phương pháp kết tinh 1 nêu trên (ví dụ điều chế 6 và ví dụ điều chế 6-2) được xem là chứa hỗn hợp của dạng MN và dạng MJ.

Ví dụ thử nghiệm 1-2 <Đo nhiều xạ bột tia X của các dạng tinh thể của sofpironium bromua được điều chế bằng phương pháp kết tinh 2>

Trong ví dụ thử nghiệm 1-2, nhiều xạ bột tia X được xác định, tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 1-1 cho từng dạng tinh thể thu được trong ví dụ điều chế 4 (dạng MN), ví dụ điều chế 5 (dạng MJ), ví dụ điều chế 7, ví dụ điều chế 7-2, ví dụ điều chế 7-3, và ví dụ điều chế 7-4 nêu trên. Các đỉnh đặc trưng quan sát được trong từng phép đo được thể trong bảng 6.

Bảng 6

Ví dụ điều chế	Tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) (%)	Tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-b) (%)	Góc nhiễu xạ đặc trưng (2 θ)*		
			5,9 $\pm$ 0,1°	7,1 $\pm$ 0,1°	7,6 $\pm$ 0,1°
Ví dụ điều chế 4 (dạng MN)	100	0		Quan sát được	
Ví dụ điều chế 7	40	60	Quan sát được	Quan sát được	Quan sát được
Ví dụ điều chế 7-2	30	70	Quan sát được	Quan sát được	Quan sát được
Ví dụ điều chế 7-3	25	75	Quan sát được		Quan sát được

* "Quan sát được" nghĩa là đỉnh được quan sát thấy ở góc nhiễu xạ tương ứng. Trống nghĩa là đỉnh không quan sát được rõ ràng.

Đối với các sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7 và ví dụ điều chế 7-2, đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN) được xác nhận. Đỉnh ở $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ được nhận dạng là đỉnh đặc trưng cho dạng MN, các sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7 và ví dụ điều chế 7-2 chứa trong dạng MN. Hơn nữa, đối với các sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7 và ví dụ điều chế 7-2, cũng quan sát thấy đỉnh ở $2\theta = 5,9 \pm 0,1^\circ$ và đỉnh ở $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$. Các đỉnh này không được phát hiện với cường độ mạnh đối với dạng MN và dạng MJ. Do đó, các sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7 và ví dụ điều chế 7-2 không được xem là chứa dạng tinh thể nào khác ngoài dạng MN và dạng MJ.

Không quan sát thấy đỉnh đặc trưng cho dạng MN ($2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$) và đỉnh đặc trưng cho dạng MJ ($2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$) đối với sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7-3 (hàm lượng của hợp chất (I-b) là 75%), trong khi đó quan sát thấy các đỉnh ở $2\theta = 5,8 \pm 0,1^\circ$ và $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$. Trên cơ sở các kết quả này, sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7-3 được xem là chứa dạng tinh thể mới của sofpironium bromua, và đó là đồng tinh thể (dạng CO) mới có tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) là 1:3.

Đối với sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7-4 (tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-b) là 80%), quan sát thấy đỉnh của dạng CO và đỉnh được xem là có nguồn gốc từ dạng tinh thể của hợp chất (I-b), trong khi đó không quan sát thấy đỉnh đặc trưng cho dạng MN ($2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$) (dữ liệu không được thể hiện trong bảng).

Sau đó, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể của sofpironium bromua được điều chế trong ví dụ 6, và dạng tinh thể của sofpironium bromua được điều chế trong ví dụ điều chế 7-3 được so sánh.

Fig. 3 thể mẫu nhiễu xạ của dạng CO được điều chế trong ví dụ 6. Các góc nhiễu xạ đặc trưng được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

2 θ
5,9
7,6
11,0
19,6
21,6
22,2

Kết quả của việc so sánh dạng tinh thể theo ví dụ 6, và dạng tinh thể theo ví dụ điều chế 7-3 trên cơ sở nhiễu xạ bột tia X là đã phát hiện rằng mẫu nhiễu xạ của cả hai dạng này được nhận dạng. Tức là, sự có mặt của đồng tinh thể (dạng CO) cấu thành bởi 25% của hợp chất (I-a) và 75% của hợp chất (I-b) được xác nhận.

Các sofpironium bromua theo ví dụ điều chế 7 và ví dụ điều chế 7-2 thể hiện cả đỉnh bắt nguồn từ dạng CO và đỉnh bắt nguồn từ dạng MN. Theo đó, chúng được xem là hỗn hợp của các tinh thể của dạng CO và dạng MN.

Mặc khác, dạng CO không được quan sát thấy trong ví dụ thử nghiệm 1-1 (ví dụ điều chế 6, và ví dụ điều chế 6-2). Do đó, điều này chứng tỏ rằng việc lựa chọn các

điều kiện của phương pháp điều chế (ví dụ, phương pháp kết tinh lại) là rất quan trọng đối với việc điều chế dạng CO.

Cụ thể, đã rõ ràng rằng, để điều chế dạng CO, bước bổ sung methyl t-butyl ete từng giọt trong khoảng thời gian dài (ví dụ, nhỏ giọt trong khoảng 1 giờ hoặc lâu hơn), và/hoặc bước khuấy huyền phù của dạng tinh thể của sofpironium bromua trong dung môi chứa methyl t-butyl ete trong khoảng thời gian dài (ví dụ, 13 giờ) là quan trọng. Ví dụ thử nghiệm 2 <Phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn (^{13}C -NMR trạng thái rắn) của các dạng tinh thể>

Từng mẫu dạng B, dạng MN, dạng MJ, và dạng CO được nạp trong roto ziricon 4 mm (phi), và phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của chúng được xác định bằng cách sử dụng polydimethylsiloxan làm chất chuẩn trong các điều kiện sau.

Điều kiện đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn

Bảng 8

Mục	Các điều kiện
Phương pháp đo	CP/MAS
Tần số hạt nhân đo được	100 MHz
Độ rộng dải phổ	40 kHz
Độ rộng xung	3,5 μs (xung 90°)
Thời gian tiếp xúc	4 ms
Số quay mẫu (sample rotation number)	17 kHz

Kết quả được thể hiện trên các Fig. 4 đến 8.

Fig. 4 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng B). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9

Đỉnh (ppm)
13,1
14,6
15,2
25,6
26,9
28,8
32,3

43,9
46,0
48,5
50,1
50,6
51,5
52,2
61,4
62,3
63,2
63,8
67,6
70,5
71,4
73,1
74,1
80,1
80,5
81,0
83,0
125,4
126,8
128,8
130,2
131,4
140,8
142,8
143,7
166,1
166,6
167,4
167,9

175,8
176,3

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) trong dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này là 33:67.

Fig. 5 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

Đỉnh (ppm)
15,5
27,8
43,9
51,4
62,2
64,2
69,0
74,0
83,0
129,2
143,6
166,6
176,6

Fig. 6 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể của hợp chất (I-b) (dạng MJ). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 11.

Bảng 11

Đỉnh (ppm)
14,5
26,9
29,2
49,4
52,3
60,5

62,7
63,9
72,8
81,7
125,7
128,2
144,5
166,8
172,8

Fig. 7 thể hiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng CO). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 12.

Bảng 12

Đỉnh (ppm)
13,0
14,5
15,1
25,5
26,8
28,7
32,2
46,0
48,4
50,1
50,5
51,4
52,2
61,3
63,1
63,7
67,5
70,4

71,6
73,1
74,1
80,1
80,5
80,9
125,3
126,8
128,7
130,1
131,3
140,8
142,7
166,0
167,4
167,9
175,7
176,2

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn của dạng B được thể hiện trên Fig. 4 là vô cùng phức tạp, và đã quan sát thấy nhiều đỉnh. Tuy nhiên, phổ đặc trưng cho dạng B quan sát ở khoảng 140 ppm phù hợp với phổ đặc trưng cho dạng CO và dạng MN như được thể hiện trong bảng 13, và do đó dạng tinh thể của dạng B được xác nhận là hỗn hợp của dạng CO và dạng MN.

Bảng 13

Ví dụ/ Ví dụ điều chế	Dạng tinh thể	Tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-a) (%)	Tỷ lệ hàm lượng hợp chất (I-b) (%)	Đỉnh đặc trưng (ppm)*			
				140,8	142,7 - 142,8	143,6 - 143,7	144,5
Ví dụ 3	Dạng B	33	67	Quan sát được	Quan sát được	Quan sát được	
Ví dụ điều chế 4	Dạng MN	100	0			Quan sát	

						được	
Ví dụ điều chế 5	Dạng MJ	0	100				Quan sát được
Ví dụ 6	Dạng CO	25	75	Quan sát được	Quan sát được		

* "Quan sát được" nghĩa là quan sát thấy đỉnh ở giá trị độ chuyển dịch hóa học tương ứng. Trống nghĩa là đỉnh không quan sát được.

Trong phương pháp đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn (phương pháp CP/MAS), phép đo được thực hiện bằng cách từ hóa chuyển hạt nhân ^1H thành hạt nhân ^{13}C bằng sự phân cực chéo. Hiệu quả từ hóa chuyển hạt nhân ^1H thành hạt nhân ^{13}C thay đổi tùy theo vị trí, độ di động của phân tử và các đặc tính tương tự của hạt nhân ^{13}C và hạt nhân ^1H . Dữ liệu tích hợp thu được trong phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C ở trạng thái rắn (phương pháp CP/MAS) là không định lượng, và không thể trực tiếp thu được tỷ lệ độ giàu của các hợp chất từ tỷ lệ cường độ được tích hợp của các đỉnh.

Tuy nhiên, hiệu quả CP được xem là không thay đổi đáng kể giữa các hạt nhân ^{13}C trong các môi trường tương tự nhau, và tỷ lệ độ giàu của các dạng tinh thể có thể được ước tính theo cách thăm dò từ các cường độ tín hiệu.

Dạng CO chứa đồng tinh thể của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) có tỷ lệ hàm lượng là 1:3 như được chứng tỏ trong ví dụ thử nghiệm 1. Theo đó, tỷ lệ hàm lượng dạng CO và dạng MN trong dạng B, mà tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-b) của nó là 67%, theo lý thuyết là 89:11.

Biểu đồ mở rộng của phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C trạng thái rắn của dạng B được thể hiện trên Fig. 8 cho thấy dữ liệu tích hợp của cả đỉnh bắt nguồn từ dạng CO và đỉnh bắt nguồn từ dạng MN, và ví dụ, tỷ lệ diện tích đỉnh bắt nguồn từ dạng CO và dạng MN là 4,6:0,6 (khoảng 88:12) ở khoảng 140 ppm.

Trên cơ sở các kết quả nêu trên, đã trở nên rõ ràng là dạng tinh thể của dạng B là hỗn hợp tinh thể dạng CO và dạng MN.

Ví dụ thử nghiệm 3 <Thử nghiệm độ tinh khiết của các dạng tinh thể (các chất tương tự)>

Độ tinh khiết của các dạng tinh thể thu được trong các ví dụ nêu trên được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trong các điều kiện sau đây.

1) Điều kiện phân tích

Bộ phát hiện: Máy đo độ hấp thụ tia cực tím (bước sóng đo 220 nm)

Cột: Luna (2) C18 (đường kính trong 4,6 mm, chiều dài 15 cm, đường kính hạt 3,0 μm)

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ không đổi khoảng 50°C

Tốc độ dòng: 1,2 mL/phút

Thể tích bơm: 15 μL

Chất rửa giải A: nước:metanol:axetonitril:axit trifloaxetic = 700:200:100:1

Chất rửa giải B: metanol:axetonitril:nước:axit trifloaxetic = 6500:2500:1000:7

Nạp chất rửa giải: Gradient nồng độ được kiểm soát bằng cách thay đổi tỷ lệ trộn của chất rửa giải A và chất rửa giải B như sau.

Bảng 14

Thời gian sau khi bơm (phút)	Chất rửa giải A (% thể tích)	Chất rửa giải B (% thể tích)
0 – 5	90	10
5 – 15	90 $\rightarrow$ 70	10 $\rightarrow$ 30
15 – 35	70 $\rightarrow$ 5	30 $\rightarrow$ 95
35 – 42	5	95
42 - 42,01	5 $\rightarrow$ 90	95 $\rightarrow$ 10
42,01 – 53	90	10

2) Chuẩn bị dung dịch mẫu

Từng mẫu được cân với lượng khoảng 30 mg, và 10 mL hỗn hợp nước, axetonitril và axit trifloaxetic (500:500:1) được bổ sung vào để điều chế dung dịch mẫu.

Khi thời gian lưu tương đối của hợp chất (I-b) được xác định là 1, thời gian lưu tương đối của hợp chất (I-a) là 0,9. Đối với các tạo chất, thời gian lưu tương đối của hợp chất (III) là 0,6 và 0,7, thời gian lưu tương đối của hợp chất (IV) là 1,2, và thời gian lưu tương đối của hợp chất (V) là 1,3.

Tất cả các dạng tinh thể thu được trong ví dụ 1 (dạng A), ví dụ 3 (dạng B), và ví dụ 6 (dạng CO) thể hiện độ tinh khiết không thấp hơn 99,5% khối lượng/khối lượng, và hàm lượng các hợp chất (III), (IV), và (V) dưới dạng tạp chất là không cao hơn 0,5% khối lượng/khối lượng. Đối với các đỉnh tạp chất không phải là các hợp chất (III), (IV), và (V), hàm lượng của chúng là thấp hơn so với giới hạn định lượng.

Do đó, đã phát hiện rằng hợp chất (I) theo sáng chế (bao gồm dạng tinh thể của

hợp chất (I)) được điều chế bằng các phương pháp nêu trên có độ tinh khiết cao.

Ví dụ thử nghiệm 4 <Phân tích mẫu nhiều xạ bột tia X của dạng A và dạng B>

Theo phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 1-1, mẫu nhiều xạ bột tia X của dạng A và dạng B được xác định. Các góc nhiễu xạ 2θ của các dạng tinh thể giống nhau luôn phù hợp với nhau với dung sai $\pm 0,2^\circ$ hoặc $\pm 0,1^\circ$. Kết quả được thể hiện trên các Fig. 9 đến 11.

Fig. 9 thể hiện mẫu nhiễu xạ của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng A). Các góc nhiễu xạ đặc trưng được thể hiện trong bảng 15.

Bảng 15

20
6,7
7,2
9,6
15,1
19,2
20,1
22,3
24,5

Phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể của dạng A, quan sát thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng MN và các đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 6,7 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng MJ. Do đó, dạng A chứa hỗn hợp tinh thể dạng MN và dạng MJ.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng A được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Fig. 10 thể hiện mẫu nhiễu xạ của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng B). Các góc nhiễu xạ đặc trưng được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16

20
5,9
7,2
7,7
10,3

11,1
12,4
22,3
24,6

Trong phân tích mẫu nhiều xạ bột tia X của dạng tinh thể của dạng B, quan sát thấy cả đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 7,1 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng MN và các đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta = 5,9 \pm 0,1^\circ$ và $2\theta = 7,6 \pm 0,1^\circ$ đặc trưng cho dạng CO. Do đó, dạng B chứa hỗn hợp tinh thể dạng MN và dạng CO.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Ví dụ thử nghiệm 5 <Phân tích nhiệt (DSC) của các dạng tinh thể>

Theo phương pháp phân tích nhiệt được mô tả trong Dược điển Nhật (xuất bản lần thứ 17), từng mẫu được cân với lượng 5 đến 6 mg trên đĩa nhôm (có nắp thả), và đo ở tốc độ gia nhiệt $2^\circ\text{C}/\text{phút}$ trong khoảng từ 30 đến 230°C trong dòng nitơ ($50\text{ mL}/\text{phút}$). α -nhôm oxit được sử dụng làm chất chuẩn.

Theo phương pháp khác, phương pháp phân tích nhiệt được mô tả trong Dược điển Nhật (xuất bản lần thứ 17), từng mẫu được cân với lượng 1 đến 2 mg trên đĩa nhôm (loại dễ bịt kín), và đo ở tốc độ gia nhiệt $2^\circ\text{C}/\text{phút}$ trong khoảng từ 30 đến 165°C trong dòng nitơ ($50\text{ mL}/\text{phút}$). α -nhôm oxit được sử dụng làm chất chuẩn.

Kết quả được thể hiện trên các Fig. 12 đến 16.

Bảng 17

Dạng tinh thể	Đỉnh thu nhiệt DSC	Hình dạng đỉnh
Dạng A	136°C	Đỉnh thu nhiệt đơn nhọn
Dạng B	146°C	Đỉnh thu nhiệt đơn nhọn
Dạng MN	159°C	Đỉnh thu nhiệt đơn nhọn
Dạng MJ	159°C	Đỉnh thu nhiệt đơn nhọn
Dạng CO	150°C	Đỉnh thu nhiệt đơn nhọn

Giá trị đỉnh thu nhiệt của dạng A là thấp hơn giá trị của dạng MN và dạng MJ. Giá trị đỉnh thu nhiệt của dạng B là thấp hơn giá trị của dạng MN và dạng CO.

Nói chung, điểm nóng chảy của hợp chất chứa các tạp chất là thấp hơn điểm nóng chảy của chất tinh khiết tương ứng. Dạng MN, dạng MJ, và dạng CO được xem là

đóng vai trò tạp chất đối với nhau trong dạng tinh thể của dạng A hoặc dạng B, và do đó từng đỉnh thu nhiệt của dạng A và dạng B được quan sát ở giá trị thấp hơn so với giá trị của dạng MN, dạng MJ và dạng CO.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng A và dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Ví dụ thử nghiệm 6 <Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (IR) của các dạng tinh thể>

Từng mẫu được phân tích theo phương pháp đĩa kali bromua để đo phổ hấp thụ hồng ngoại được mô tả trong Dược điển Nhật (xuất bản lần thứ 17).

Kết quả được thể hiện trên các Fig. 17 đến 21.

Fig. 17 là biểu đồ IR của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng A). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 18.

Bảng 18

Đỉnh (cm^{-1})
3319
2953
1742
1447
1211
1028

Fig. 18 là biểu đồ IR của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng B). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 19.

Bảng 19

Đỉnh (cm^{-1})
3395
3327
2957
1744
1447
1215

Fig. 19 là biểu đồ IR của dạng tinh thể của hợp chất (I-a) (dạng MN). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 20.

Bảng 20

Đỉnh (cm^{-1})
3319
2934
1742
1448
1211
1026

Fig. 20 là biểu đồ IR của dạng tinh thể của hợp chất (I-b) (dạng MJ). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 21.

Bảng 21

Đỉnh (cm^{-1})
3317
2953
1746
1447
1207
1028

Fig. 21 là biểu đồ IR của dạng tinh thể của hợp chất (I) (dạng CO). Các đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng 22.

Bảng 22

Đỉnh (cm^{-1})
3393
2955
1744
1448
1215
1030

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng A và dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Ví dụ thử nghiệm 7 <Thử nghiệm đặc tính hút ẩm và độ ổn định của các dạng tinh thể (Hấp thụ hơi động: DVS)>

Từng mẫu được làm khô trong áp suất giảm (với sự có mặt của silica gel, 40°C, 1 giờ), và cân với lượng khoảng 20 mg trên đĩa mẫu, và đường đẳng nhiệt hấp thụ-nhả hấp thụ (0 đến 95% RH) được xác định bằng cách sử dụng thiết bị phân tích độ hấp thụ hơi động học trong các điều kiện sau đây.

Các điều kiện làm khô trước thiết bị

Bảng 23

Mục	Các điều kiện
Áp suất nitơ	0,1 MPa
Nhiệt độ	40°C
Thời gian	3 giờ

Các điều kiện đo đẳng nhiệt hấp thụ-nhả hấp thụ

Bảng 24

Mục	Các điều kiện
Áp suất nitơ	0,1 MPa
Dung môi	Nước
Nhiệt độ	25°C
Đẳng nhiệt hấp thụ	0 đến 95% RH
Khoảng cách mức độ ẩm	5% RH

Bảng 25

Dạng tinh thể	Tính hút ẩm (thay đổi khối lượng)*	Sự chuyển tiếp tinh thể**
Dạng A	Không quan sát thấy	Quan sát được
Dạng B	Không quan sát thấy	Không quan sát thấy
Dạng MN	Không quan sát thấy	Không quan sát thấy
Dạng MJ	Không quan sát thấy	Quan sát được
Dạng CO	Không quan sát thấy	Không quan sát thấy

* Trong cột tính hút ẩm này, "quan sát thấy" nghĩa là khối lượng tăng lớn hơn 3% sau thử nghiệm, và "không quan sát thấy" nghĩa là khối lượng tăng nhỏ hơn hoặc bằng 3%.

** Trong cột sự chuyển tiếp tinh thể này, "quan sát thấy" nghĩa là sự thay đổi của dạng tinh thể được quan sát thấy sau thử nghiệm, và "không quan sát thấy" nghĩa là cùng dạng

tinh thể như đã quan sát thấy trước thử nghiệm được duy trì.

Như được thể hiện bằng các kết quả của ví dụ thử nghiệm 7, tất cả các dạng tinh thể không thể hiện đặc tính hút ẩm. Tuy nhiên, sự chuyển tiếp tinh thể được quan sát thấy khi dạng A và dạng MJ được đưa vào chu kỳ mà độ ẩm tăng từ 0% RH đến 95% RH, và trở lại mức 0% RH. Mặt khác, không quan sát thấy sự chuyển tiếp tinh thể đối với dạng B, dạng MN và dạng CO ngay cả sau khi chúng được đưa vào cùng điều kiện.

Trên cơ sở các kết quả này, đã phát hiện rằng dạng MN và dạng CO không gây ra sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm, và là các dạng tinh thể ổn định. Cũng đã phát hiện rằng dạng B là dạng tinh thể có profin thích hợp hơn cho được chất thuốc vì nó chứa dạng MN và dạng CO.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng A và dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Ví dụ thử nghiệm 8 <Thử nghiệm độ ổn định trong điều kiện ẩm của dạng B>

Dạng B được bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và 93% RH trong 4 tuần, và hình thức bên ngoài, độ tinh khiết, và dạng tinh thể của nó được quan sát từ khi bắt đầu bảo quản. Kết quả được thể hiện trong bảng sau.

Thử nghiệm độ tinh khiết được thực hiện bằng cùng phương pháp như trong ví dụ thử nghiệm 3. Trong thử nghiệm này, thuật ngữ "các tạp chất" được sử dụng bao gồm các hợp chất (III), (IV), và (V) nêu trên, cũng như các chất tương tự khác, các sản phẩm phân hủy, các tạp chất, và các chất nhiễm tạp. Dạng tinh thể được xác định bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Bảng 26

Mục thử nghiệm	Tại thời điểm bắt đầu	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần
Tính chất (hình thức bên ngoài)	Bột màu trắng	Bột màu trắng	Bột màu trắng	Bột màu trắng
Thử nghiệm độ tinh khiết (các tạp chất)	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*
Dạng tinh thể	Dạng B	-	-	Dạng B

* Thấp hơn giới hạn định lượng (0,03%)

Như có thể thấy từ các kết quả của ví dụ thử nghiệm 8, dạng B không tạo ra sự

thay đổi về hình thức bên ngoài, độ tinh khiết, và dạng tinh thể ngay cả sau khi bảo quản ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và 93% RH trong 4 tuần. Do đó, đã phát hiện rằng dạng B là dạng tinh thể ổn định trong các điều kiện ẩm, và là dạng tinh thể vượt trội cho dược chất thuốc. Tương tự, cũng trở nên rõ ràng rằng dạng MN và dạng CO cấu thành dạng B cũng là các dạng tinh thể vượt trội cho dược chất thuốc.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Ví dụ thử nghiệm 9 <So sánh tương đối độ ổn định của dạng A và dạng B (60°C)>

Độ ổn định của dạng A và dạng B được so sánh một cách tương đối. Từng mẫu dạng A và dạng B được bảo quản ở $60 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 4 tuần ở chỗ tối. Kết quả được thể hiện trong bảng sau. Trong bảng này, mỗi giá trị chỉ ra kết quả của thử nghiệm độ tinh khiết biểu thị tỷ lệ (%) của các tạp chất chứa trong hợp chất (I). Cụ thể, mỗi giá trị biểu thị tỷ lệ (%) của tổng diện tích tất cả các đỉnh không phải là các đỉnh của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) quan sát thấy khi thực hiện phân tích với các điều kiện phân tích được sử dụng trong ví dụ thử nghiệm 3.

Như được thể hiện trong ví dụ thử nghiệm 7, dạng A gây ra sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm. Dạng tinh thể sau khi sự chuyển tiếp tinh thể như vậy xảy ra được gọi là "dạng A (sau chuyển tiếp tinh thể)", và độ ổn định của nó được xác định theo cách tương tự.

Trong thử nghiệm này, thuật ngữ "các tạp chất" được sử dụng bao gồm các hợp chất (III), (IV), và (V) nêu trên, cũng như các chất tương tự khác, các sản phẩm phân hủy, các tạp chất, và các chất nhiễm tạp. Các giá trị bằng số chỉ ra tỷ lệ chất đồng phân là các giá trị thu được bằng cách chia diện tích đỉnh của hợp chất (I-a) cho tổng diện tích đỉnh của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) cho mỗi trường hợp, các diện tích như vậy thu được bằng cách phân tích với các điều kiện phân tích theo ví dụ thử nghiệm 3.

Tỷ lệ hàm lượng của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) chứa trong dạng A và dạng B được sử dụng trong thử nghiệm này nằm trong khoảng từ 40:60 đến 25:75.

Bảng 27

Mục thử nghiệm	Dạng tinh thể	Thời gian đo			
		Tại thời điểm bắt đầu	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần	Sau 4 tuần

Thử nghiệm độ tinh khiết (các tạp chất)	Dạng A	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*
	Dạng B	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*	Không xác định*
	Dạng A (sau chuyển tiếp tinh thể)	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Tỷ lệ chất đồng phần	Dạng A	0,34	0,34	0,35	0,35
	Dạng B	0,34	0,35	0,34	0,35

* Thấp hơn giới hạn định lượng (0,03%)

Như được thể hiện trong bảng nêu trên, cả dạng A và dạng B đều thể hiện độ tinh khiết cao hơn 99,9% ở thời điểm bắt đầu và sau thời gian 4 tuần, và do đó các tạp chất không tăng lên ngay cả sau 4 tuần. Hơn nữa, trong giai đoạn thử nghiệm, không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về tỷ lệ chất đồng phần của hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b).

Mặt khác, đối với dạng A (sau chuyển tiếp tinh thể), 0,03% tạp chất (hợp chất (III)) được phát hiện từ đầu, mặc dù nó không thể hiện là tăng tạp chất.

Trên cơ sở của kết quả của các ví dụ thử nghiệm 7 đến 9, đã thể hiện rằng trong khi cả dạng A và dạng B đều là các tinh thể ổn định, dạng A gây ra sự chuyển tiếp tinh thể trong các điều kiện được làm ẩm, và dễ bị nhiễm một số tạp chất. Mặt khác, cũng đã thể hiện rằng dạng B là ổn định vì nó không thể hiện hiện tượng này, và có profin thích hợp hơn cho dược chất thuốc.

Trên cơ sở các kết quả nêu trên, đã thể hiện rằng các dạng tinh thể của sofipironium bromua theo sáng chế chứa dạng CO (ví dụ, dạng B) không có tính chất hút ẩm, trong khi đó có độ tinh khiết cao, và là các dạng tinh thể ổn định về mặt hóa lý, và do đó các dạng tinh thể này có profin tốt nhất cho dược chất thuốc.

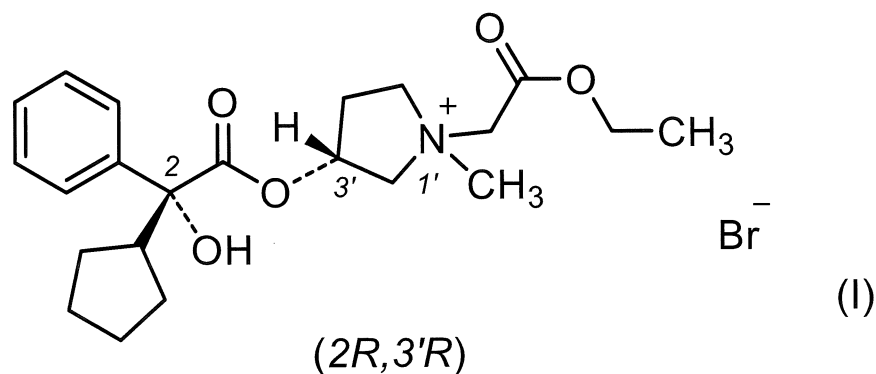
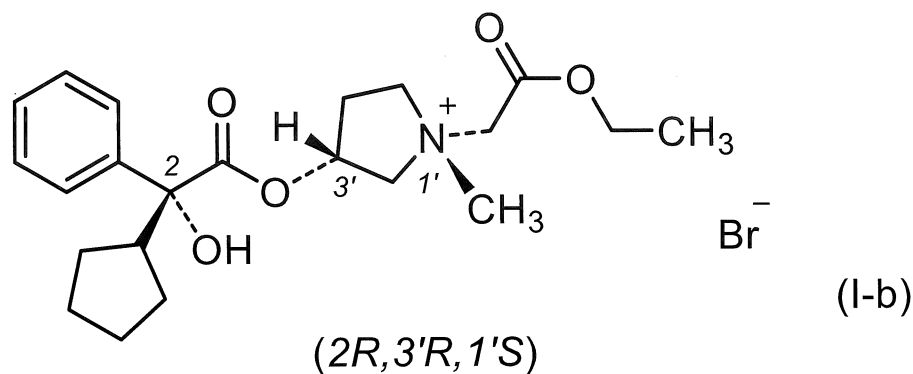
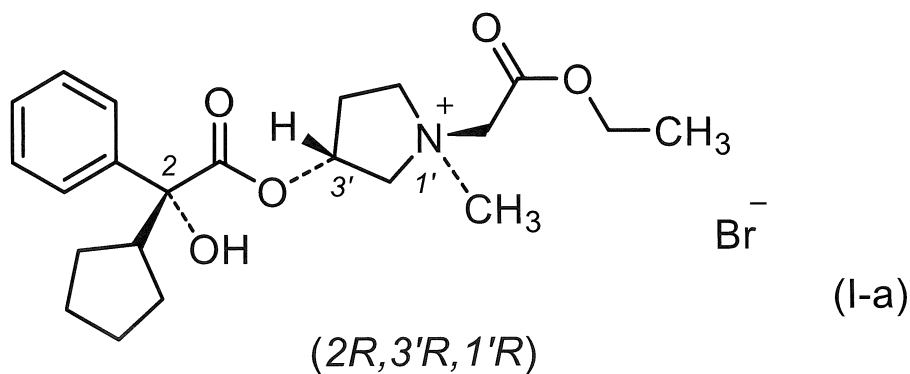
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các dạng tinh thể của sofipironium bromua theo sáng chế là ổn định về mặt hóa lý, và có profin thích hợp cho dược chất thuốc.

Sofipironium bromua thu được bằng phương pháp điều chế theo sáng chế có độ tinh khiết cao, và có thể dễ dàng được điều chế trên quy mô công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể mà là đồng tinh thể của hợp chất (I) (sofpironium bromua) có công thức (I), chứa hợp chất (I-a) có công thức (I-a) và hợp chất (I-b) có công thức (I-b) với tỷ lệ 1:3.

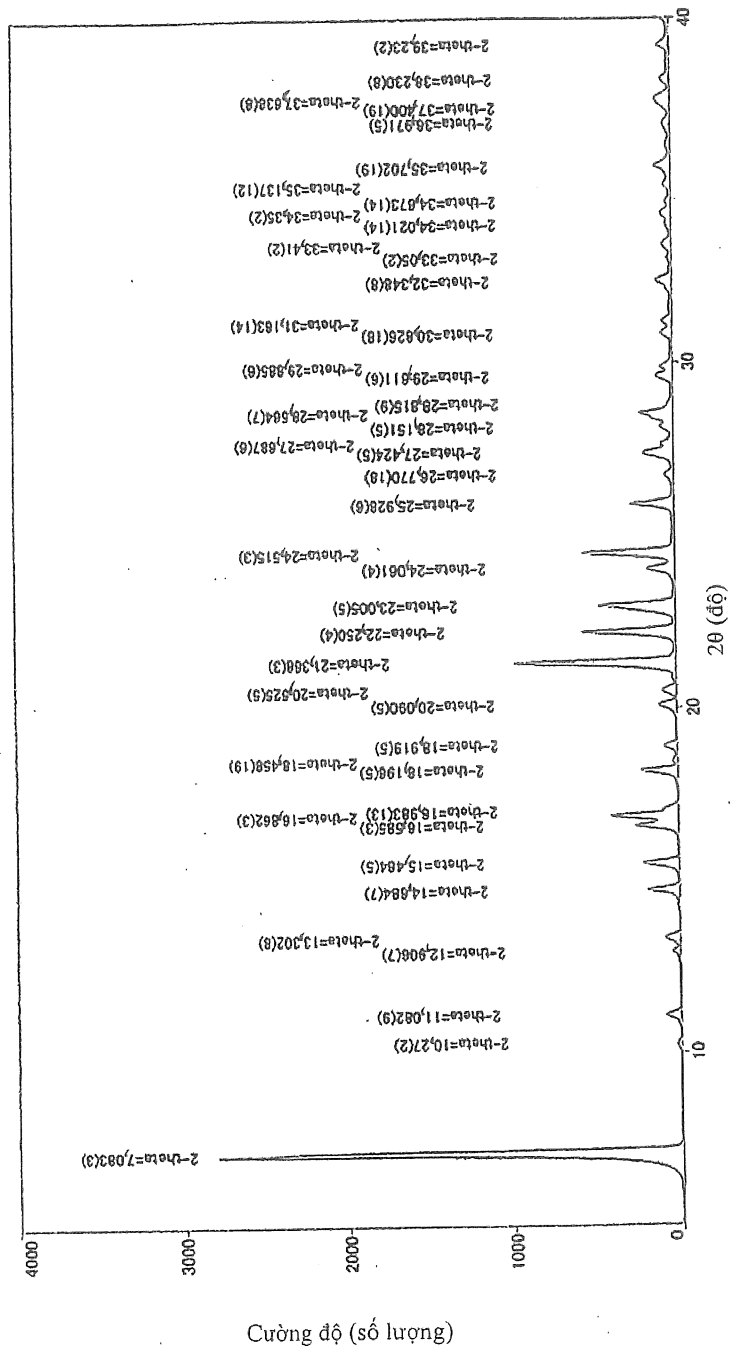


2. Dạng tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,6 \pm 0,2^\circ$, $11,0 \pm 0,2^\circ$, và $22,2 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

3. Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ nó chứa hợp chất (I-a) và hợp chất (I-b) với tỷ lệ tùy ý.
4. Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, và dạng tinh thể của hợp chất (I-a).
5. Dạng tinh thể của hợp chất (I), trong đó dạng tinh thể này là hỗn hợp tinh thể chứa dạng tinh thể theo điểm 1, và dạng tinh thể của hợp chất (I-a) khác biệt ở chỗ nó thể hiện các đỉnh ở $7,1 \pm 0,2^\circ$, $21,4 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,5 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
6. Dạng tinh thể của hợp chất (I), chứa dạng tinh thể theo điểm 1, khác biệt ở chỗ nó thể hiện các đỉnh ở $5,9 \pm 0,2^\circ$, $7,2 \pm 0,2^\circ$, $7,7 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $24,6 \pm 0,2^\circ$ dưới dạng các góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

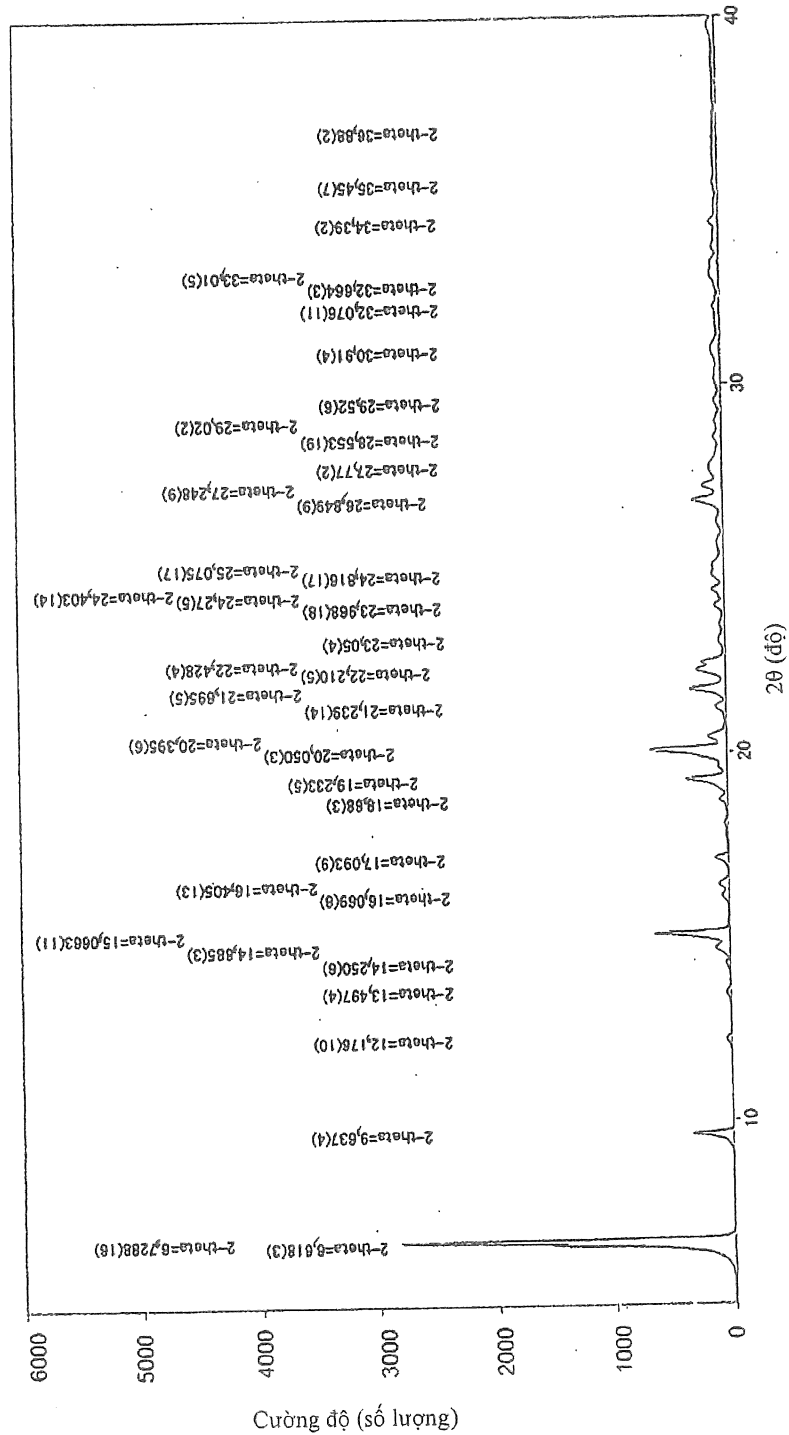
1/15

Fig. 1



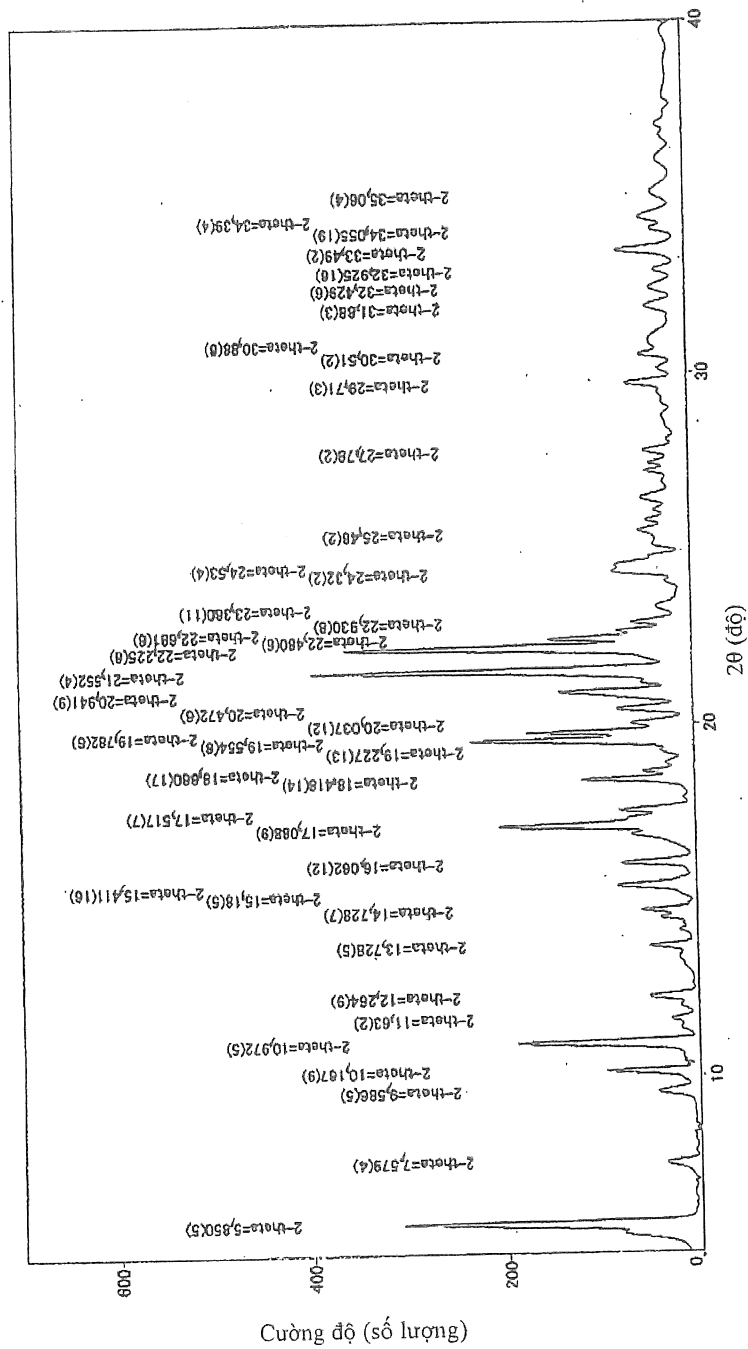
2/15

Fig. 2



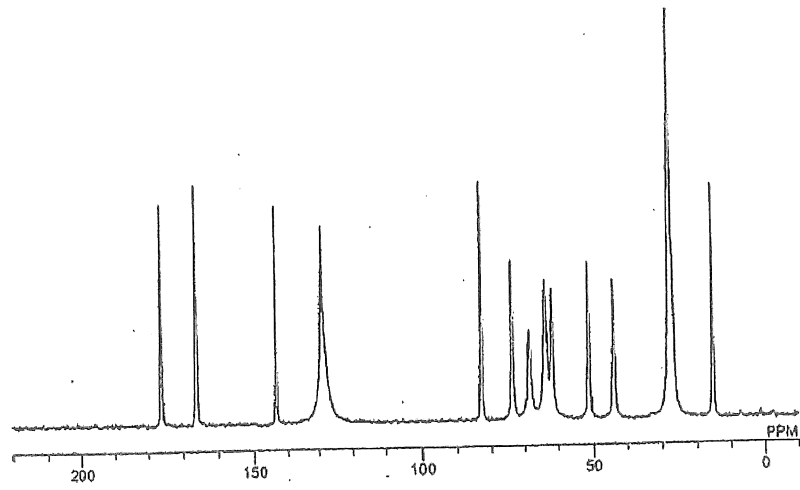
3/15

Fig. 3



5/15

Fig. 5



6/15

Fig. 6

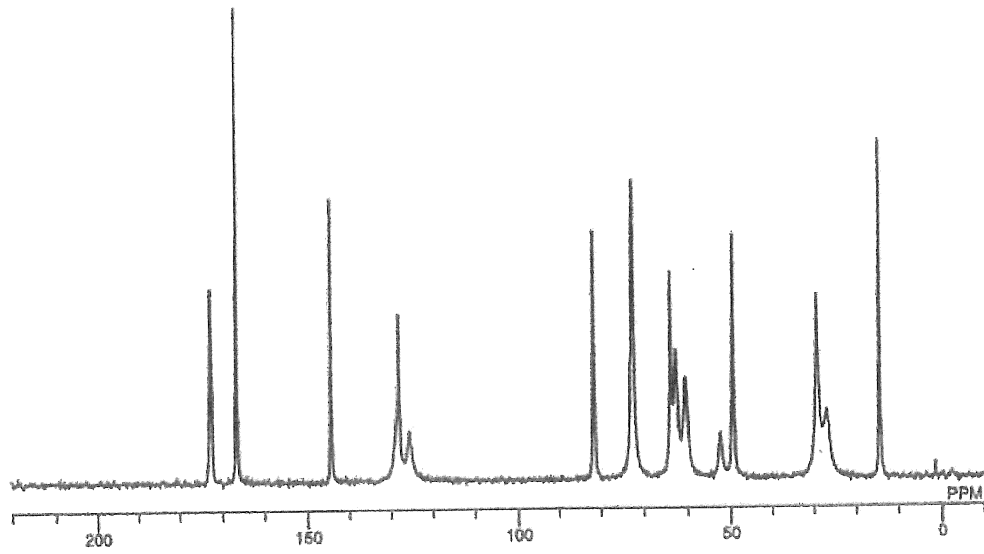
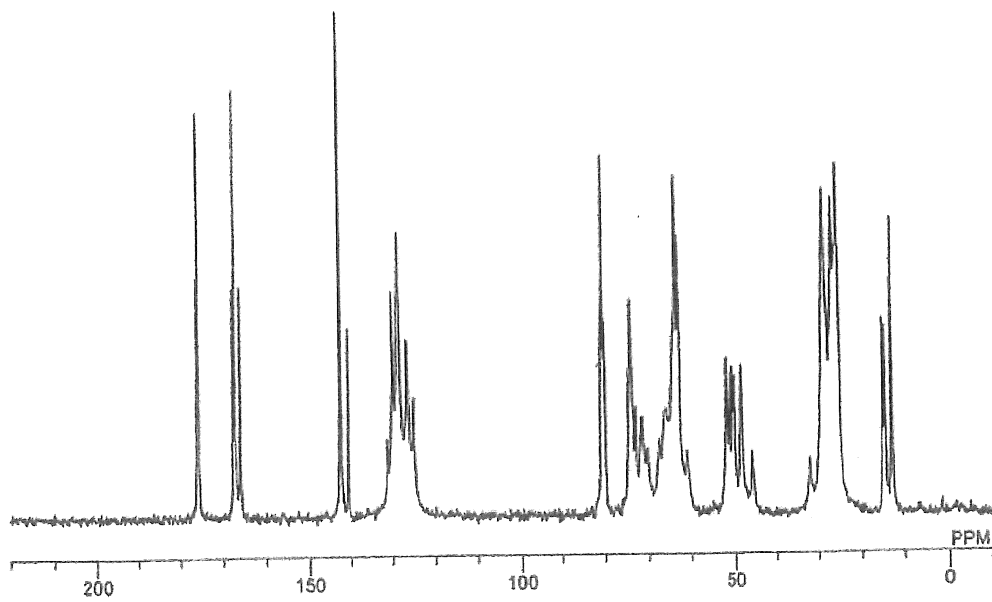
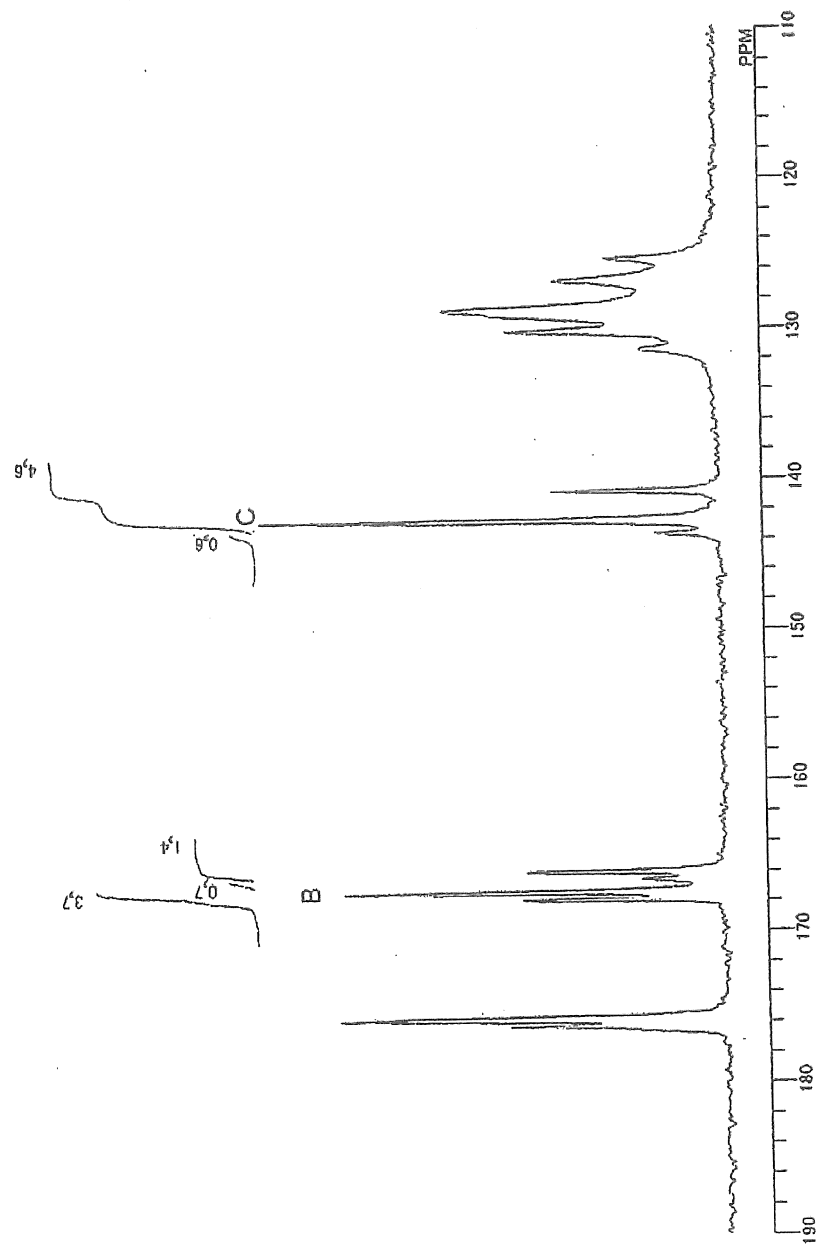


Fig. 7



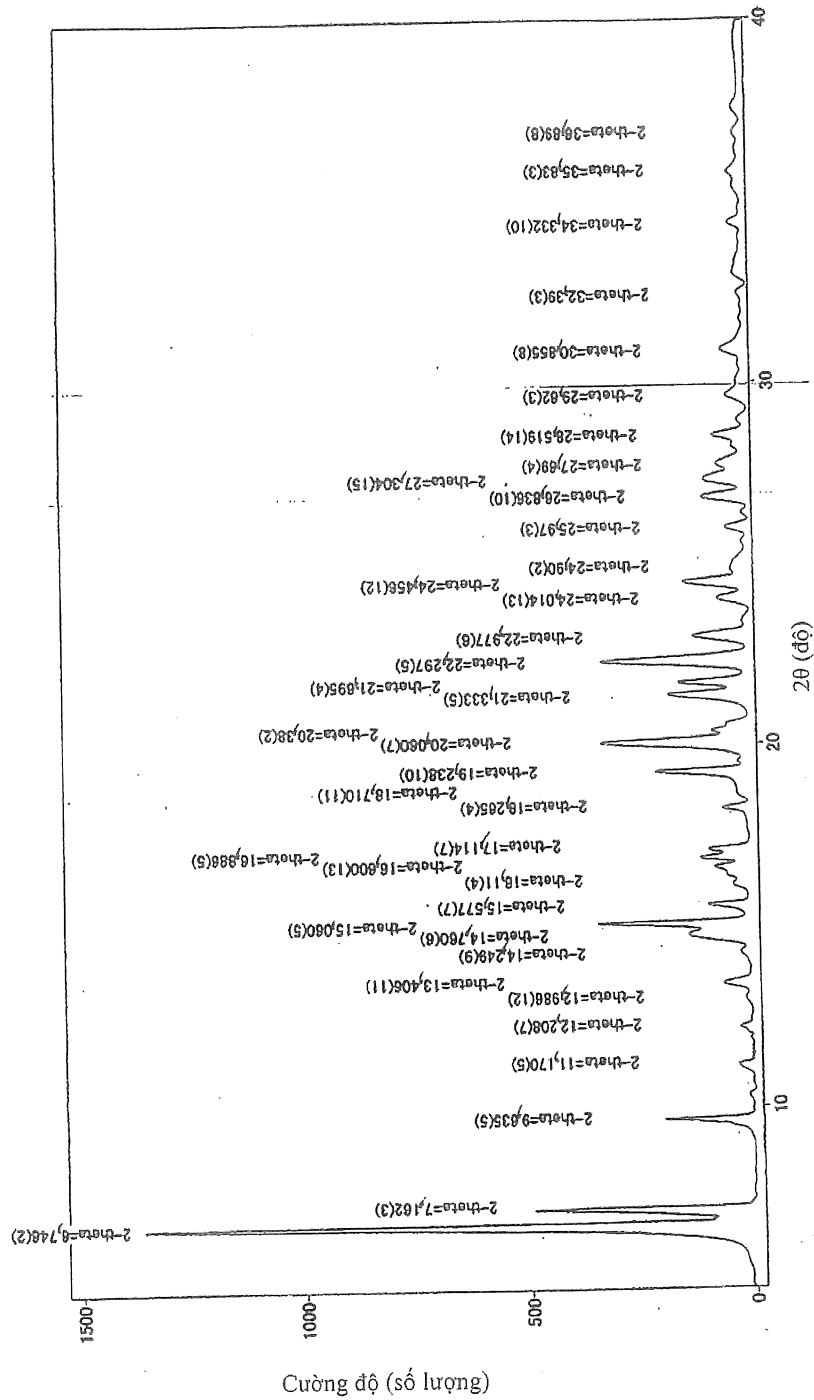
7/15

Fig. 8



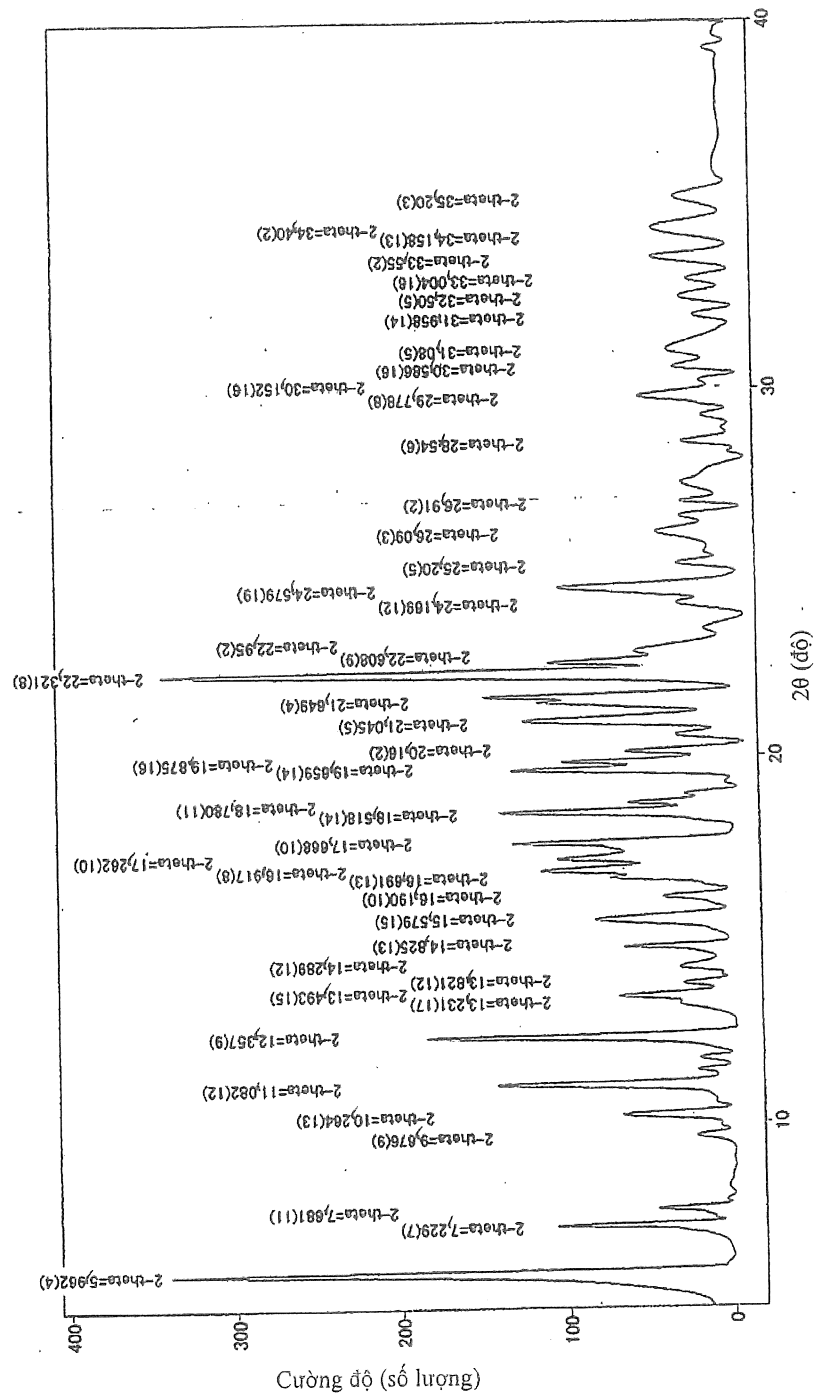
8/15

Fig. 9



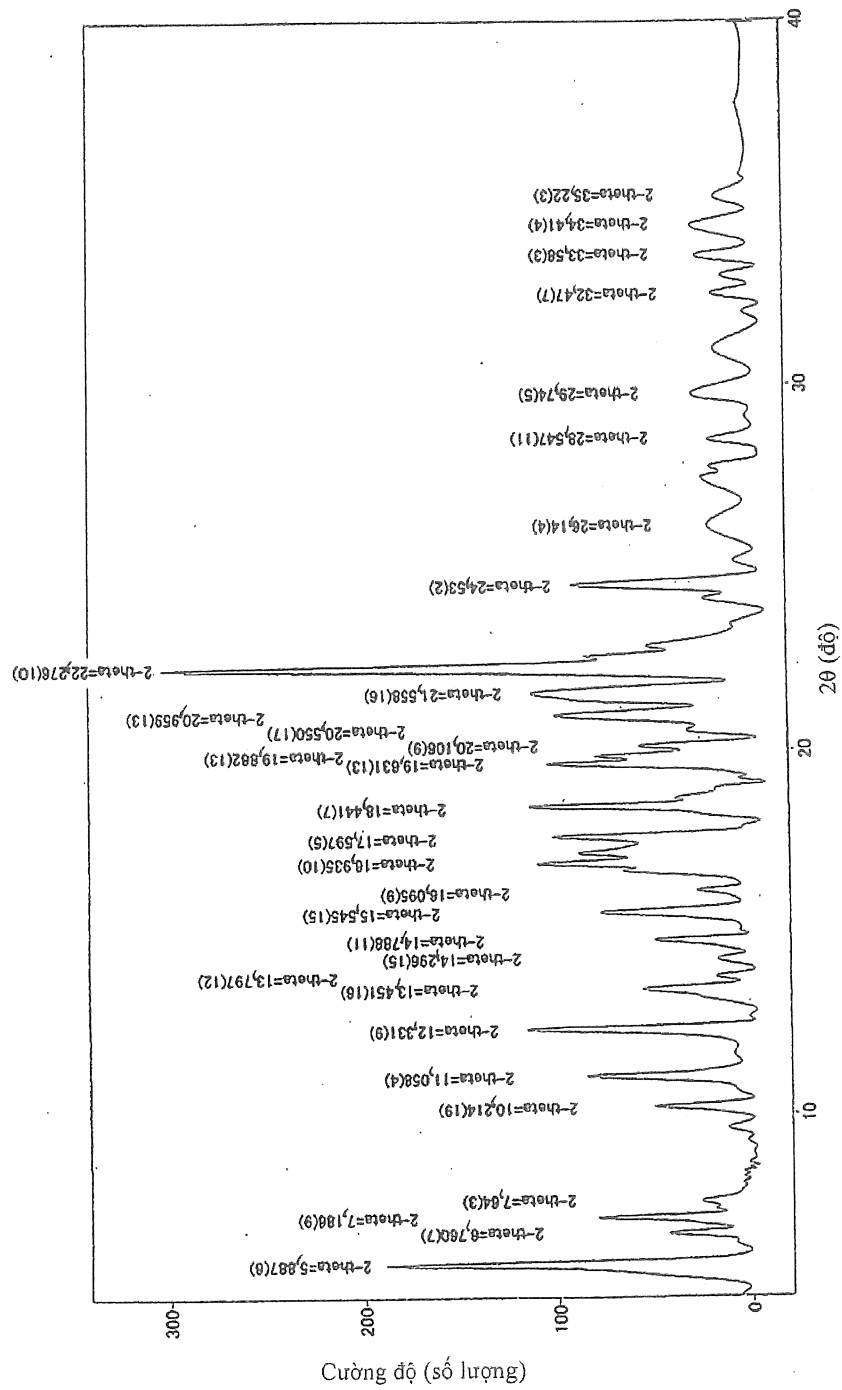
9/15

Fig. 10



10/15

Fig. 11



11/15

Fig. 12:

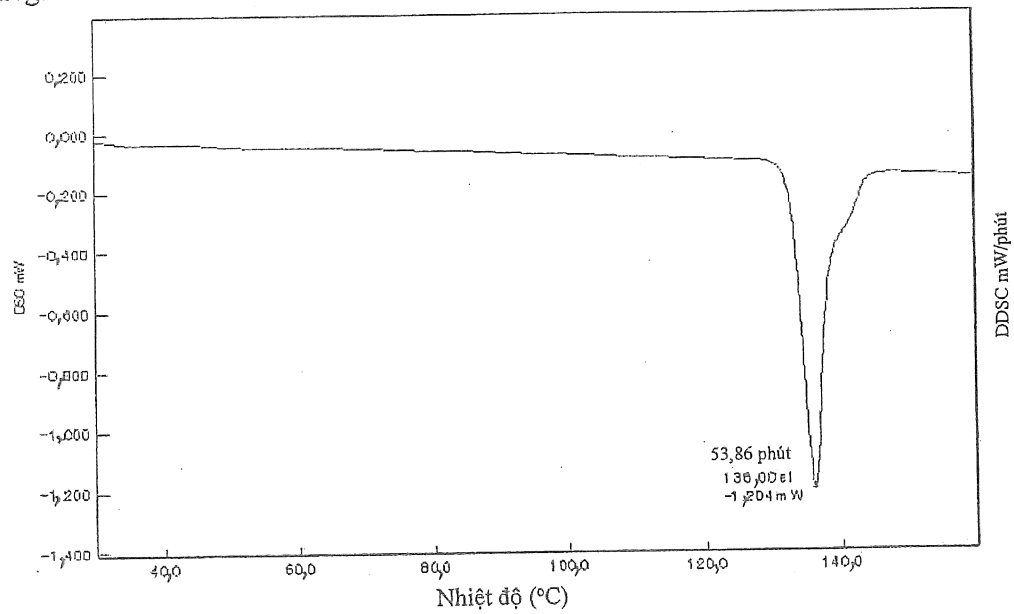
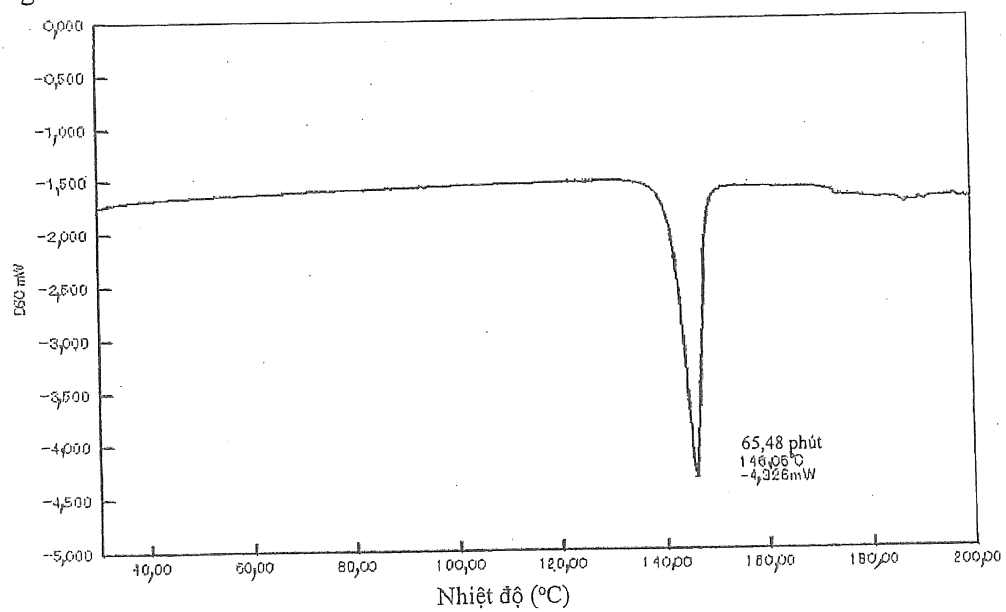


Fig. 13:



12/15

Fig. 14:

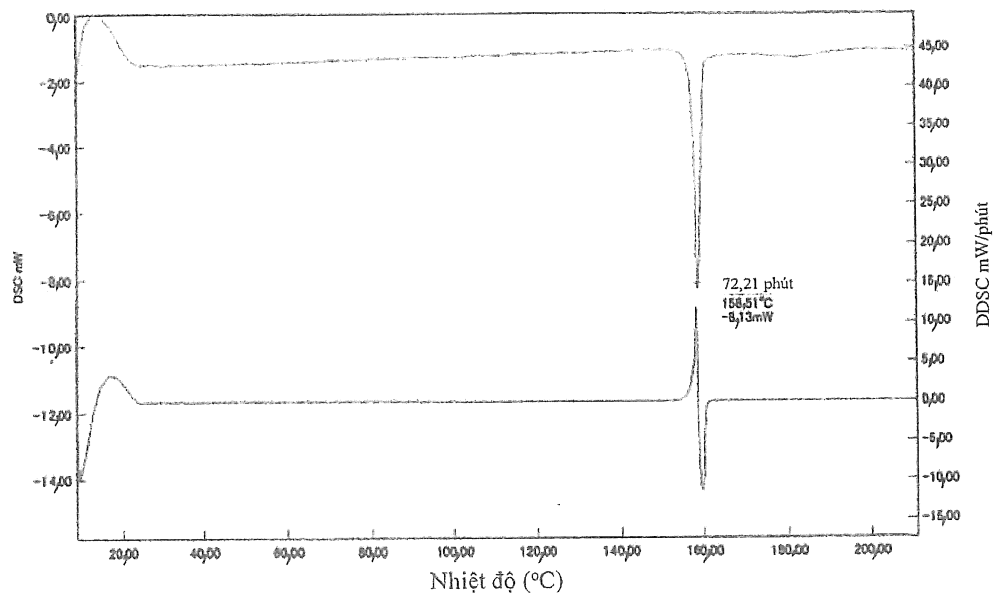
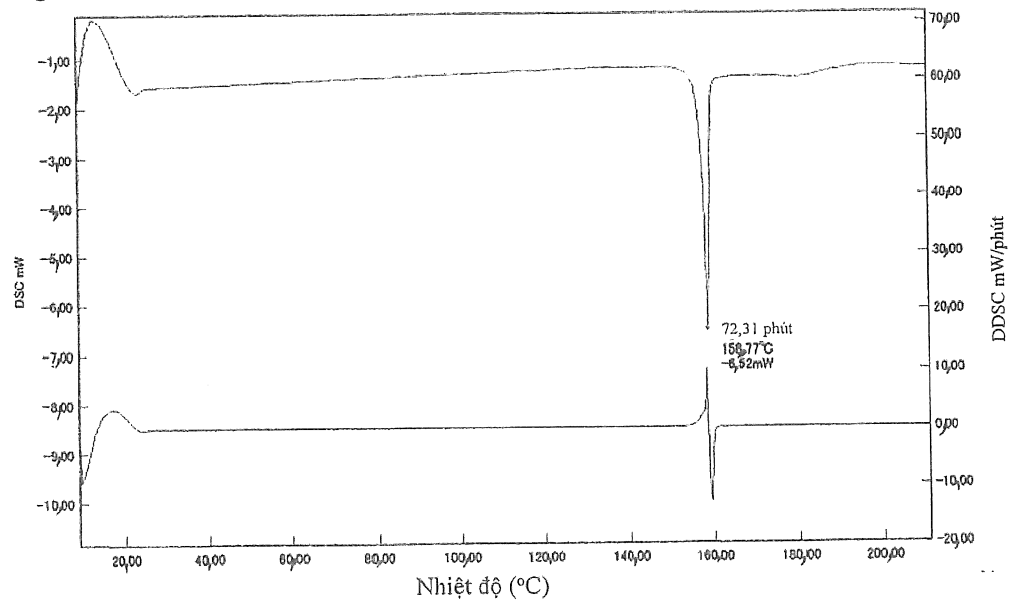


Fig. 15



13/15

Fig. 16

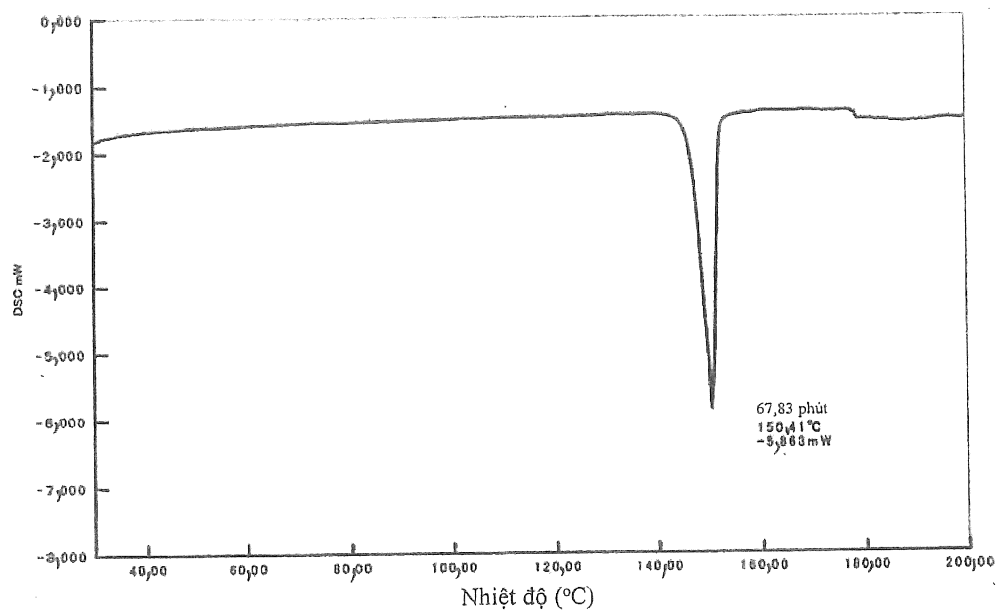
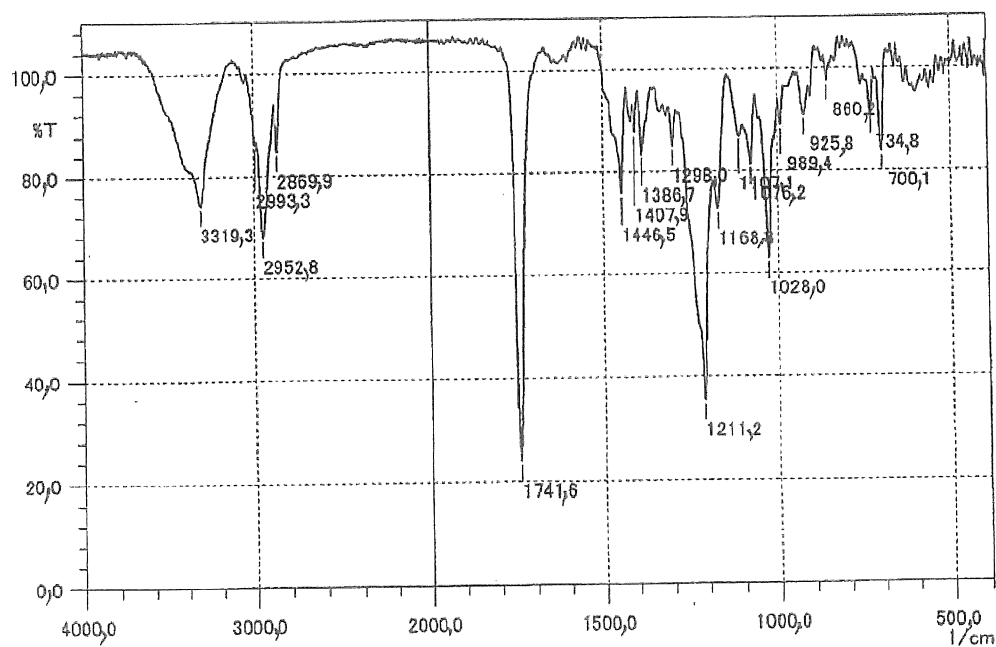


Fig. 17



14/15

Fig. 18

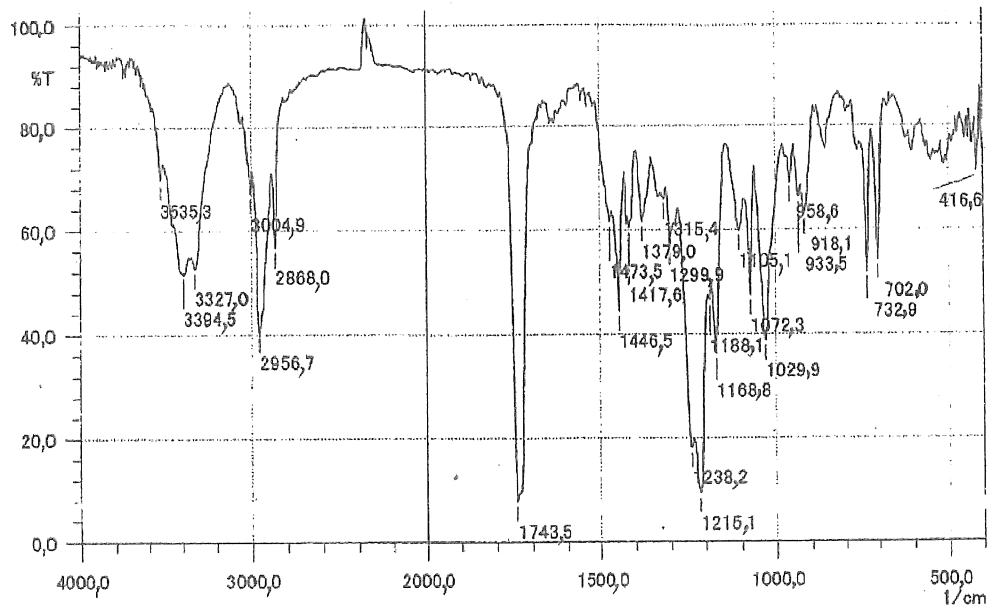
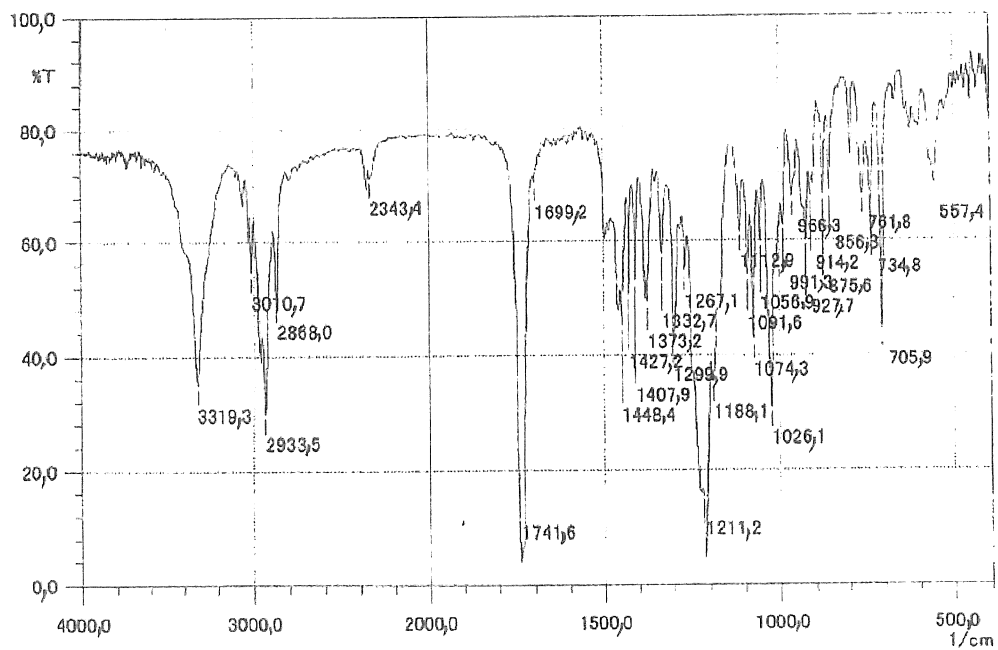


Fig. 19



15/15

Fig. 20

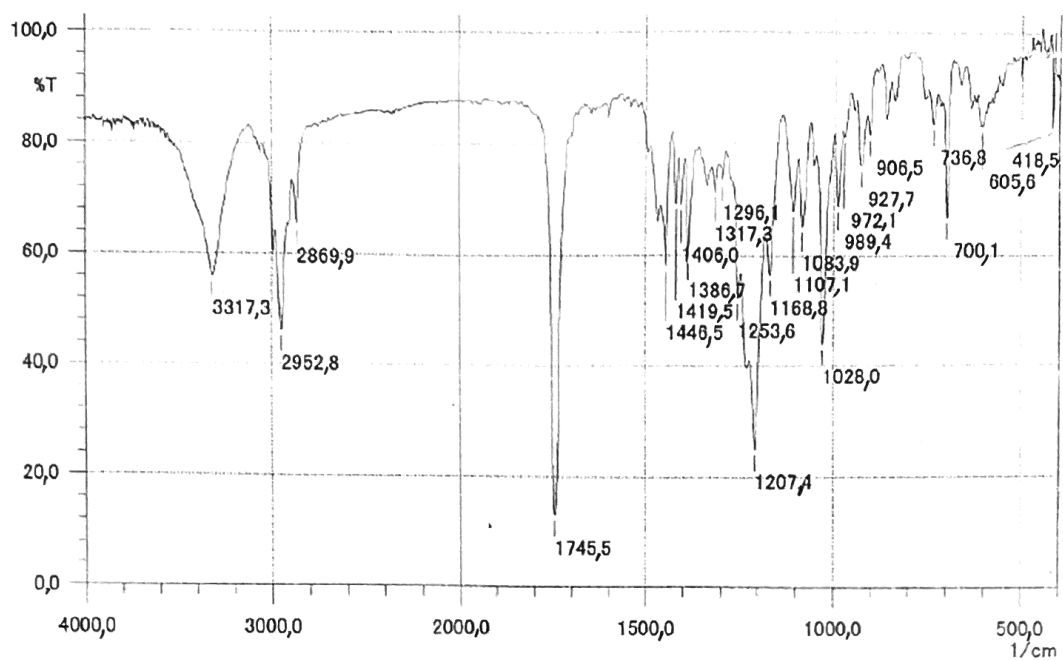


Fig. 21

