



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

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

(11)



1-0048974

(51)⁸ C07J 73/00; A61P 13/08; A61P 17/00; (13) B
A61P 17/14; A61P 35/00; A61K 31/58;
A61P 17/02

(21) 1-2018-05347

(22) 10/05/2017

(86) PCT/JP2017/017619 10/05/2017

(87) WO 2017/195804 16/11/2017

(30) 2016-095382 11/05/2016 JP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/02/2019 371A

(73) ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

5-1, Shibaura 2-chome, Minato-ku, Tokyo 1088532 Japan

(72) Takayoshi NAKAGAWA (JP); Hiroyuki HAYASHI (JP); Koichi MIYAZAKI (JP);
Shigeki IWASHITA (JP).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT 15 BETA-HYDROXY-OSATERON AXETAT DẠNG ĐA HÌNH
TINH THỂ A, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
NÀY

(21) 1-2018-05347

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A có độ ổn định được cải thiện (độ ổn định khi bảo quản, độ ổn định khi tán bột, và các đặc tính hấp thụ). Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A xuất hiện ở các góc nhiễu xạ 2θ là $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Hợp chất dạng đa hình tinh thể A này có điểm nóng chảy là 280 đến 283°C và là tinh thể hình trụ. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng đa hình tinh thể của hợp chất 17α -axetoxy-6-clo- 15β -hydroxy-2-oxapregna-4,6-dien-3,20-dion (15β -hydroxy-osateron axetat).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Nhật Bản số 2591640 (tài liệu sáng chế 1) bộc lộ hợp chất 17α -axetoxy-6-clo- 15β -hydroxy-2-oxapregna-4,6-dien-3,20-dion (15β -hydroxy-osateron axetat) và bộc lộ rằng hợp chất này có hoạt tính kháng androgen và có hiệu quả làm tác nhân ngăn ngừa, chữa trị, và/hoặc điều trị các bệnh phụ thuộc androgen, ví dụ, bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, chứng rụng lông tóc, chứng tăng lông tóc, vết thâm tím, và chứng tăng tiết bã nhờn. Tài liệu sáng chế 1 mô tả quy trình tổng hợp hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat nhưng không mô tả các tinh thể của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat.

Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875(1993) (tài liệu phi sáng chế 1) đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất nêu trên. Tài liệu này bộc lộ rằng hỗn hợp gồm 15β , 17α -diaxetoxy-6-clo-2-oxapregna-4,6-dien-3,20-dion, kali cacbonat, metanol, và nước được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, chiết sản phẩm thu được bằng etyl axetat, rửa pha hữu cơ thu được bằng nước và làm khô trên magie sulfat khan, các dung môi được loại ra khỏi dung dịch thu được, và sau đó tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký lớp mỏng (thin-layer chromatography-TLC) để cho ra hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat (điểm nóng chảy (mp) từ 285 đến 288°C (axeton-hexan)).

Các tài liệu này không mô tả các dạng đa hình tinh thể (hoặc các đa hình tinh thể). Tuy nhiên, khi hợp chất nêu trên được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các tài liệu này, thu được tinh thể của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat (sau đây, được gọi ngắn gọn là dạng tinh thể B). Đáng tiếc là, dạng tinh thể B thu được này không đủ độ ổn định. Ví dụ, tinh thể này không chỉ có độ ổn định bảo quản (độ ổn định nhiệt)

thấp và giảm độ tinh khiết trong thời gian bảo quản mà còn không duy trì dạng tinh thể do tác động của áp lực như quá trình tán bột hoặc nghiền và giảm độ tinh khiết. Hơn nữa, tinh thể này có đặc tính chảy bột (độ chảy) kém, và tinh thể này không chỉ có khả năng gia công kém trong công đoạn trộn để bào chế mà còn khó thu được chế phẩm có hàm lượng thành phần hoạt tính ổn định do thay đổi hàm lượng thành phần hoạt tính trong chế phẩm. Ngoài ra, về dược động học, dạng tinh thể B này không chỉ có $C_{\max}$ (nồng độ tối đa trong huyết tương) cao của thành phần hoạt tính mà còn có $T_{\max}$ (thời gian để đạt đến $C_{\max}$) ngắn. Do đó, bởi vì dạng tinh thể B đạt được $C_{\max}$ trong khoảng thời gian ngắn và thể hiện khả năng hấp thụ nhanh, dạng tinh thể B có mối lo ngại về độ an toàn.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: patent Nhật Bản số 2591640 (điểm 3 yêu cầu bảo hộ; cột 3, dòng 23 đến cột 4, dòng 19; ví dụ 3(f))

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Chem. Pharm. Bull. 41(5) 870-875(1993) (trang 874, cột trái, dòng 4 từ dưới đến cột phải, dòng 14)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có độ ổn định được cải thiện so với dạng đa hình tinh thể B thông thường.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có đặc tính chảy bột được cải thiện và phù hợp để bào chế chế phẩm (hoặc dạng bào chế) ổn định mà không có sự thay đổi về hàm lượng thành phần hoạt tính.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -

hydroxy-osateron axetat dạng có độ an toàn cao mà không đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương C_{max} của thành phần hoạt tính trong khoảng thời gian ngắn về dược động học.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để đạt được các mục đích nêu trên và cuối cùng đã phát hiện ra rằng hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat được kết tinh bằng cách sử dụng dung môi đặc biệt để tạo ra tinh thể có độ ổn định cao và đặc tính chảy bột cao và thể hiện thông số dược động học về độ an toàn ở mức cao. Sáng chế được hoàn thành dựa trên các phát hiện nêu trên.

Cụ thể là, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc nhiễu xạ 2θ sau trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

Các góc nhiễu xạ 2θ : $9,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$

Dạng đa hình tinh thể A có thể còn có đỉnh đặc trưng mà không được thấy ở dạng đa hình tinh thể B của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat. Đỉnh nhiễu xạ này được tìm thấy, ví dụ, tại góc nhiễu xạ $2\theta = 25,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A và dạng đa hình tinh thể B có thể có đỉnh tại góc nhiễu xạ chung, và đỉnh của dạng đa hình tinh thể A có thể có cường độ mạnh hơn (hoặc lớn hơn) so với đỉnh của dạng đa hình tinh thể B. Đỉnh nhiễu xạ mạnh (hoặc cao) như vậy được thấy, ví dụ, tại góc nhiễu xạ $2\theta = 12,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A và dạng đa hình tinh thể B có thể có đỉnh nhiễu xạ tại cùng góc nhiễu xạ, ví dụ, có thể có các đỉnh nhiễu xạ tại các góc nhiễu xạ $2\theta = 14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có thể có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 280 đến 283°C (ví dụ, khoảng từ 281 đến 282°C). Hơn nữa, dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có thể là, ví dụ, tinh thể lỏng.

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách gia nhiệt và hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước, và làm lạnh (cụ thể là, làm lạnh từ từ) dung dịch thu được (ví dụ, dung dịch bão hòa).

Sáng chế còn bao gồm được phẩm chứa dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat và chất mang. Dược phẩm này có thể ở dạng viên nén.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, so với dạng đa hình tinh thể B thông thường, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có độ ổn định được cải thiện (độ ổn định bảo quản, độ ổn định đối với áp lực hoặc sự nghiền nát như quá trình tán bột hoặc nén). Do đó, dạng đa hình tinh thể A là phù hợp để bào chế chế phẩm như viên nén. Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat không chỉ có đặc tính chảy bột cao và khả năng gia công được cải thiện mà còn cho phép chế phẩm ổn định không có sự thay đổi về hàm lượng của thành phần hoạt tính. Hơn nữa, về thông số dược động học, dạng đa hình tinh thể A thể hiện khả năng hấp thụ nhanh được giảm hoặc được ngăn chặn mà không đạt đến nồng độ tối đa trong huyết tương C_{max} của thành phần hoạt tính trong khoảng thời gian ngắn và có độ an toàn cao.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat thu được trong ví dụ 1.

Fig.2 là ảnh chụp hiển vi của dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat thu được trong ví dụ 1.

Fig.3 là sơ đồ thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình tinh thể B của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat thu được trong ví dụ so sánh.

Fig.4 là ảnh chụp hiển vi của dạng đa hình tinh thể B của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat thu được trong ví dụ so sánh.

Fig.5 là sơ đồ thể hiện kết quả của thử nghiệm về độ ổn định nhiệt trong ví dụ thử

nghiệm 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế được đặc trưng bởi các đỉnh nhiễu xạ trong phổ nhiễu xạ bột tia X. Nhân tiện, phổ nhiễu xạ bột tia X có thể được đo theo phương pháp thông thường, ví dụ, các điều kiện được mô tả trong các ví dụ nêu dưới đây. Góc nhiễu xạ 2θ thể hiện đỉnh nhiễu xạ có thể khác nhau trong phạm vi khoảng $\pm 0,2^\circ$ (ví dụ khoảng $\pm 0,1^\circ$) tùy theo các điều kiện đo và điều kiện bào chế.

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc nhiễu xạ 2θ sau; các đỉnh này không được thấy ở dạng đa hình tinh thể B.

$$2\theta: 9,6^\circ \pm 0,2^\circ, 17,1^\circ \pm 0,2^\circ, 20,2^\circ \pm 0,2^\circ$$

Dạng đa hình tinh thể A có đỉnh nhiễu xạ có cường độ tương đối yếu và không được thấy ở dạng đa hình tinh thể B. Đỉnh nhiễu xạ như vậy, ví dụ, được thấy ở góc nhiễu xạ $2\theta = 25,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A và dạng đa hình tinh thể B có đỉnh nhiễu xạ tại cùng góc nhiễu xạ, trong đó cường độ của đỉnh nhiễu xạ của dạng đa hình tinh thể A mạnh hơn (hoặc lớn hơn) so với cường độ của đỉnh nhiễu xạ của dạng đa hình tinh thể B. Đỉnh nhiễu xạ mạnh (hoặc cao) như vậy, ví dụ, được thấy ở góc nhiễu xạ $2\theta = 12,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Dạng đa hình tinh thể A và dạng đa hình tinh thể B có thể có đỉnh nhiễu xạ tại cùng góc nhiễu xạ, trong đó cường độ của đỉnh nhiễu xạ của dạng đa hình tinh thể A nhỏ hơn (hoặc yếu hơn) so với cường độ của đỉnh nhiễu xạ của dạng đa hình tinh thể B. Đỉnh nhiễu xạ như vậy, ví dụ, được thấy ở góc nhiễu xạ $2\theta = 15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A và dạng đa hình tinh thể B còn thể hiện các đỉnh nhiễu xạ tại cùng các góc nhiễu xạ vị trí đỉnh $2\theta = 14,6^\circ \pm 0,2^\circ, 16,2^\circ \pm 0,2^\circ, 20,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Trong số các đỉnh nhiễu xạ này, ở dạng đa hình tinh thể A, đỉnh nhiễu xạ hầu như

không được thấy ở góc nhiều xạ đặc trưng $2\theta = 17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ hoặc $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ở dạng đa hình tinh thể B. Ngay cả nếu được thấy, đỉnh nhiều xạ này là nhỏ. Hơn nữa, ở dạng đa hình tinh thể A, đỉnh cao nhất (hoặc mạnh nhất) được thấy ở $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, trong khi ở dạng đa hình tinh thể B, đỉnh cao nhất (hoặc mạnh nhất) được thấy ở $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Trong các đỉnh nhiều xạ này, cường độ nhiều xạ tại góc nhiều xạ $2\theta = 17,1^\circ$ là mạnh nhất (hoặc lớn nhất). Do đó, khi cường độ nhiều xạ A_0 tại góc nhiều xạ $2\theta = 17,1^\circ$ là “100”, cường độ nhiều xạ tương đối tại các góc nhiều xạ 2θ khác là, ví dụ, như sau:

Cường độ nhiều xạ A_1 tại góc nhiều xạ 2θ là $9,6^\circ = 17$ đến 37 (ví dụ, 20 đến 35), tốt hơn là 22 đến 32 (ví dụ, 25 đến 30)

Cường độ nhiều xạ A_2 tại góc nhiều xạ 2θ là $12,1^\circ = 52$ đến 72 (ví dụ, 55 đến 70), tốt hơn là 57 đến 67 (ví dụ, 60 đến 65)

Cường độ nhiều xạ A_3 tại góc nhiều xạ 2θ là $14,6^\circ = 8$ đến 28 (ví dụ, 10 đến 25), tốt hơn là 13 đến 23 (ví dụ, 15 đến 20)

Cường độ nhiều xạ A_4 tại góc nhiều xạ 2θ là $15,0^\circ = 39$ đến 59 (ví dụ, 42 đến 56), tốt hơn là 44 đến 54 (ví dụ, 46 đến 51)

Cường độ nhiều xạ A_5 tại góc nhiều xạ 2θ là $16,2^\circ = 9$ đến 29 (ví dụ, 12 đến 26), tốt hơn là 14 đến 24 (ví dụ, 16 đến 21)

Cường độ nhiều xạ A_6 tại góc nhiều xạ 2θ là $20,2^\circ = 40$ đến 60 (ví dụ, 43 đến 57), tốt hơn là 45 đến 55 (ví dụ, 47 đến 52)

Cường độ nhiều xạ A_7 tại góc nhiều xạ 2θ là $20,9^\circ = 13$ đến 33 (ví dụ, 15 đến 30), tốt hơn là 18 đến 28 (ví dụ, 20 đến 25)

Cường độ nhiều xạ A_8 tại góc nhiều xạ 2θ là $24,9^\circ = 6$ đến 26 (ví dụ, 8 đến 23), tốt hơn là 11 đến 21 (ví dụ, 13 đến 18)

Cường độ nhiều xạ A_9 tại góc nhiều xạ 2θ là $25,6^\circ = 6$ đến 26 (ví dụ, 8 đến 23), tốt hơn là 11 đến 21 (ví dụ, 13 đến 18)

Như được mô tả trên đây, thứ tự cường độ của đỉnh nhiều xạ trong phổ nhiều xạ

bột tia X của dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat là như sau.

$$A_0 \gg A_2 > A_6, A_4 > A_1 > A_7 > A_3, A_5, A_8, A_9$$

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có điểm nóng chảy từ 280 đến 283°C (ví dụ, 281 đến 282°C) khi được đo bằng phương pháp mao dẫn (tốc độ gia nhiệt: 2°C/phút), và điểm nóng chảy này thấp hơn điểm nóng chảy của dạng đa hình tinh thể B (285 đến 286°C). Nhân tiện, khó để đo điểm nóng chảy chính xác của dạng đa hình tinh thể A bằng thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimeter - DSC), có thể là do dạng tinh thể này dịch chuyển khi nhiệt độ tăng lên.

Dạng tinh thể của dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat không bị giới hạn cụ thể ở một dạng cụ thể. Khi được quan sát bằng kính hiển vi, dạng tinh thể này thường là tinh thể hình lăng trụ (tinh thể lăng trụ).

Kích cỡ hạt của dạng đa hình tinh thể A không bị giới hạn cụ thể ở một kích cỡ cụ thể. Ví dụ, trong nhiều trường hợp, dạng đa hình tinh thể A có kích cỡ hạt trung bình là khoảng 30 đến 50 μ m đo được dựa trên phương pháp nhiễu xạ laser.

Có thể do là tinh thể lăng trụ, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat được đặc trưng bởi đặc tính chảy bột cao và góc nghỉ nhỏ. Ví dụ, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat ở dạng bột có góc nghỉ trung bình, ví dụ, là từ 30 đến 38°, tốt hơn là 32 đến 37° (ví dụ, 33 đến 37°), và tốt hơn nữa là 34 đến 36°, khi góc nghỉ được đo ba lần theo các phương pháp cho góc nghỉ được mô tả trong tài liệu Dược điển Nhật Bản (The Japanese Pharmacopoeia). Nhân tiện, dạng đa hình tinh thể B của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có góc nghỉ trung bình là, ví dụ, từ 42 đến 52° (ví dụ, 44 đến 50°, đặc biệt là 45 đến 47°) theo cùng phép đo như trên. Góc nghỉ có thể được đánh giá theo cách sau. Phễu (phễu thủy tinh có đường kính phễu là 50 mm, đường kính trong cuống phễu là 7 mm, và chiều dài cuống phễu là 40 mm) được cung cấp, chiều cao từ đầu dưới phễu đến mặt đáy (mặt trên của ống trụ có đường kính 1,5 cm) được cố định là 4,5 cm, lượng dư mẫu dạng bột được nhỏ giọt vào tâm của bề mặt ống trụ (bề mặt đáy) qua phễu, và đo góc tới của bột được tích tụ thu

được.

Nhân tiện, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có thể chứa các dạng đa hình khác, ví dụ, dạng đa hình tinh thể B và dạng vô định hình với các lượng nhỏ (ví dụ, không nhiều hơn 10% trọng lượng, tốt hơn là không nhiều hơn 5% trọng lượng, và tốt hơn nữa là không nhiều hơn 2,5% trọng lượng).

Quy trình điều chế dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có thể thu được bằng các phương pháp kết tinh khác nhau. Ví dụ, dạng đa hình tinh thể A có thể thu được bằng cách hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong dung môi hữu cơ (dung môi hòa tan tốt chẳng hạn cloroform) và trộn dung dịch thu được với dung môi hòa tan kém (dung môi hòa tan kém chẳng hạn octan) để kết tinh. Dạng đa hình tinh thể A thu được bằng phương pháp kết tủa như vậy có thể chứa các dạng đa hình tinh thể khác. Do đó, đại diện là, dạng đa hình tinh thể A có thể được kết tủa bằng cách kết tinh từ dung dịch quá bão hòa, ví dụ, bằng cách hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong dung môi kết tinh (ví dụ, dung môi hỗn hợp gồm dung môi hòa tan tốt và dung môi hòa tan kém) chứa dung môi hữu cơ để điều chế dung dịch bão hòa và làm lạnh (cụ thể là làm lạnh từ từ) dung dịch này.

Dung môi hòa tan tốt có thể bao gồm hợp chất rượu (rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh như etanol hoặc isopropanol), hợp chất hydrocacbon được halogen hóa (ví dụ, haloC₁₋₃alkan như diclometan, triclometan, cacbon tetracolorua, hoặc tricloetan), hợp chất este (như metyl axetat, etyl axetat, hoặc butyl axetat), hợp chất keton (như axeton, metyl etyl keton, hoặc metyl isobutyl keton), và hợp chất ete vòng (như dioxan hoặc tetrahydrofuran). Các dung môi này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp. Dung môi hòa tan tốt được ưu tiên gồm dung môi tan trong nước, ví dụ, hợp chất rượu (rượu có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh như etanol hoặc isopropanol), hợp chất keton (axeton), và ete vòng. Cụ thể, hợp chất rượu (etanol, isopropanol) và axeton được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi hòa tan kém, có thể đề cập đến nước, hợp chất hydrocacbon béo (hợp chất alkan như hexan hoặc octan, và hợp chất xycloalkan như xyclohexan), và chuỗi ete (như diethyl ete hoặc diisopropyl ete). Dung môi hòa tan kém ưu tiên gồm nước hoặc hexan.

Về tỷ lệ khối lượng của dung môi hòa tan tốt và dung môi hòa tan kém, ví dụ, dung môi hòa tan kém so với 100 phần trọng lượng của dung môi hòa tan tốt có thể là từ 1 đến 200 phần trọng lượng (ví dụ, từ 1,5 đến 100 phần trọng lượng), tốt hơn là từ 2 đến 50 phần trọng lượng (ví dụ, từ 2 đến 40 phần trọng lượng), và tốt hơn nữa là từ 2,5 đến 20 phần trọng lượng (ví dụ, từ 3 đến 10 phần trọng lượng).

Việc hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat bằng cách gia nhiệt (ví dụ, gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C đến nhiệt độ hồi lưu) dễ dàng cho phép điều chế dung dịch bão hòa của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat. Nồng độ của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron acetat trong dung dịch này có thể là, ví dụ, khoảng 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn là khoảng 1 đến 15% trọng lượng, và tốt hơn nữa là khoảng 3 đến 10% trọng lượng.

Cụ thể, để làm giảm hoặc ngăn ngừa việc trộn lẫn các dạng đa hình tinh thể khác và điều chế dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat có độ tinh khiết cao, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat tốt hơn là được kết tủa bằng cách gia nhiệt và hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong dung môi hỗn hợp (dung môi kết tinh) gồm rượu có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như etanol hoặc isopropanol, đặc biệt là etanol) và nước và làm lạnh dung dịch thu được (dung dịch bão hòa). Bước làm lạnh này có thể là làm lạnh nhanh. Ưu tiên là dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat được kết tủa bằng cách làm lạnh từ từ. Bước làm lạnh từ từ có thể thường được thực hiện bằng cách để tinh dung dịch đã gia nhiệt ở nhiệt độ trong phòng. Nếu cần, dung dịch này có thể được làm lạnh đến nhiệt độ không cao hơn nhiệt độ trong phòng.

Tinh thể được kết tủa có thể thường được lọc, tùy ý được rửa và thu gom, và làm khô để cho ra dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat.

Sử dụng và dược phẩm

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế có thể được sử dụng riêng làm thuốc, hoặc dạng đa hình tinh thể A có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp với chất mang (ví dụ, chất mang dược dụng hoặc sinh lý dụng) để điều chế dược phẩm (hoặc chế phẩm).

Về dược phẩm theo sáng chế, chất mang có thể được chọn tùy thuộc vào dạng (tức là, dạng bào chế) của dược phẩm (hoặc chế phẩm), đường sử dụng, ứng dụng (hoặc sử dụng), và các yếu tố khác. Dạng bào chế không bị giới hạn cụ thể ở một dạng cụ thể và có thể là chế phẩm rắn [ví dụ, chế phẩm được nghiền bột, bột, chế phẩm được tạo hạt nhỏ (như thuốc cốm hoặc hạt nhỏ mịn), dạng cầu hoặc chế phẩm dạng cầu, viên tròn, viên nén, viên nang (như viên nang mềm hoặc viên nang cứng), xi-rô khô, và thuốc đạn, chế phẩm tương tự màng hoặc tấm], chế phẩm bán rắn (ví dụ, kem, thuốc mỡ, gel, và chế phẩm tương tự giọt gôm), hoặc chế phẩm lỏng (ví dụ, dung dịch tiêm được (hoặc thuốc tiêm) và xi-rô).

Chế phẩm được tạo bột cũng có thể bao gồm bình phun, bình xịt hoặc dạng khác. Viên nang có thể hoặc là viên nang mềm hoặc là viên nang cứng, có thể là viên nang được nạp chất lỏng, hoặc có thể là viên nang được nạp chế phẩm rắn (như hạt nhỏ). Hơn nữa, chế phẩm có thể là chế phẩm đông khô. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm giải phóng tác nhân ở tốc độ được kiểm soát (chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc chế phẩm giải phóng nhanh). Hơn nữa, chế phẩm có thể là dạng bào chế dùng theo đường miệng [ví dụ, hạt nhỏ, bột, viên nén (ví dụ, viên nén dưới lưỡi và viên nén phân tán trong miệng), viên nang, và chế phẩm màng] hoặc dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, thuốc xông, chế phẩm để dùng qua da, và chế phẩm để dùng qua mũi). Ngoài ra, chế phẩm có thể là dạng dùng khu trú hoặc cục bộ (như thuốc mỡ, thuốc cao, hoặc thuốc đắp). Chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm rắn (ví dụ, chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng) trong nhiều trường hợp thực tế. Do đó, phân giải thích sau đây sẽ tập trung vào các thành phần của chế phẩm rắn.

Chất mang có thể được chọn, ví dụ, tùy thuộc vào đường sử dụng và ứng dụng

của chế phẩm, từ các thành phần (ví dụ, chất pha loãng, chất gắn kết, chất phân tán, chất bôi trơn, và tác nhân phủ) được liệt kê trong Dược điển Nhật Bản, (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2016 (Yakuji Nippo Ltd., issued February, 2016), (3) Pharmaceuticals, tái bản lần thứ 5 có sửa đổi (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), và (4) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., phát hành tháng 8 năm 2003). Ví dụ, để làm chất mang cho chế phẩm rắn, ít nhất một chất mang được chọn từ nhóm gồm có chất pha loãng, chất gắn kết và chất phân tán thường được sử dụng. Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa lipid.

Ví dụ về các chất pha loãng có thể gồm sacarit hoặc rượu đường như lactoza, glucoza, sucroza, manitol, sorbitol, hoặc xylitol; tinh bột như tinh bột ngô; polysacarit như xenluloza tinh thể (bao gồm xenluloza vi tinh thể); silic dioxit hoặc silicat như axit silicic khan nhẹ. Ví dụ về chất gắn kết, có thể đề cập đến tinh bột tan được như tinh bột được gelatin hóa sơ bộ hoặc tinh bột được gelatin hóa một phần; polysacarit như gôm acacia (hoặc gôm arabic), dextrin, hoặc natri alginat; polyme tổng hợp như polyvinyl pyrrolidon (PVP), rượu polyvinyl (PVA), polyme carboxyvinyl, polyme polyacrylic, axit polylactic, hoặc polyetylen glycol; và xenluloza ete như metylxenluloza (MC), etylxenluloza (EC), carboxymetylxenluloza (CMC), natri carboxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), hoặc hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC). Ví dụ về các chất phân tán có thể bao gồm natri tinh bột glycolat, carmeloza, natri carmeloza, canxi carmeloza, natri croscarmeloza, crospovidon, và hydroxypropylxenluloza bậc thấp được thể. Các chất mang này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp.

Làm tác nhân phủ, có thể sử dụng, ví dụ, sacarit hoặc đường, dẫn xuất của xenluloza như etylxenluloza hoặc hydroxymetylxenluloza, polyoxyetylen glycol, xenluloza axetat phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, copolyme của metyl metacrylat-axit (met)acrylic, và eudragit (copolyme của axit metacrylic và axit acrylic). Tác nhân phủ có thể là thành phần tan được trong ruột (ví dụ, xenluloza phtalat, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, và copolyme của metyl metacrylat-axit

(met)acrylic) hoặc thành phần tan được trong dạ dày gồm polyme (ví dụ, eudragit) chứa thành phần bazơ như dialkylaminoalkyl(met)acrylat. Chế phẩm có thể là viên nang có thành phần tan được trong ruột hoặc thành phần tan được trong dạ dày làm vỏ nang.

Trong chế phẩm, chất phụ gia đã biết có thể được sử dụng một cách phù hợp tùy thuộc vào đường sử dụng, dạng bào chế hoặc yếu tố khác. Chất phụ gia như vậy có thể bao gồm, ví dụ, chất bôi trơn, chất hỗ trợ phân tán, tác nhân chống oxy hóa hoặc chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất khử trùng hoặc chất bảo quản, chất diệt nấm hoặc chất kháng khuẩn, chất khử tĩnh điện, chất chống tác dụng phụ hoặc tác nhân che giấu, chất tạo màu, chất khử mùi hoặc chất thơm, chất làm lạnh và chất chống tạo bọt. Các chất phụ gia này có thể được sử dụng riêng hoặc ở dạng kết hợp.

Nếu cần, dược phẩm (chế phẩm dược) theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác có hoạt tính sinh lý hoặc hoạt tính dược lý.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng thành phần chất mang ngoài thành phần hiệu dụng, và nếu cần, chất phụ gia và chất tương tự, với phương pháp bào chế thông thường (ví dụ, quy trình sản xuất được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, tái bản lần thứ 16 hoặc quy trình theo quy trình sản xuất).

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế không chỉ có độ ổn định bảo quản cao mà còn có độ ổn định cao với quá trình nén hoặc chà xát như quá trình tán bột hoặc nghiền. Do đó, dạng đa hình tinh thể A là phù hợp để sản xuất chế phẩm dược (ví dụ, viên nén) bằng quá trình có hoạt động chà xát, ví dụ, bằng quá trình tán bột và tạo viên nén. Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A có đặc tính chảy bột tuyệt vời và phù hợp để sản xuất chế phẩm (ví dụ, chế phẩm có dạng viên nén) chứa dạng đa hình tinh thể A ở dạng bột có thành phần đồng nhất.

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế ít độc và có độ an toàn cao mà không hấp thụ nhanh trong khoảng thời gian ngắn về mặt dược động học. Cụ thể là, dạng đa hình tinh thể A có nồng độ tối đa trong huyết tương thấp ($C_{\max}$) và thời gian ($T_{\max}$) dài để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương của thành phần hoạt tính ($C_{\max}$) và thể hiện dược động học an toàn cao. Do đó, dạng đa hình

tinh thể A có thể được sử dụng an toàn cho người và động vật không phải người, thường là động vật có vú (ví dụ, người, chuột nhắt, chuột, thỏ, chó, mèo, bò, ngựa, lợn và khỉ). Lượng được sử dụng (hoặc liều dùng) có thể được chọn tùy theo loài, tuổi, cân nặng, và tình trạng (ví dụ, tình trạng chức năng, tình trạng bệnh lý, sự xuất hiện biến chứng) của đối tượng được sử dụng, khoảng thời gian (hoặc thời kỳ hoặc lịch biểu) sử dụng, dạng bào chế, phương pháp (hoặc đường) sử dụng, và các yếu tố khác. Ví dụ, lượng cần được sử dụng (hoặc liều dùng) cho người (liều hàng ngày) là khoảng 0,01 đến 50mg/ngày và tốt hơn là khoảng 0,05 đến 10mg/ngày (ví dụ, khoảng 0,5 đến 5mg/ngày). Lượng cần được sử dụng (hoặc liều dùng) cho chó là, ví dụ, khoảng 0,03 đến 3mg/kg một ngày, cụ thể là khoảng 0,1 đến 1mg/kg một ngày.

Phương pháp (hoặc đường) sử dụng có thể là dùng qua đường miệng hoặc khu trú hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng qua trực tràng, và dùng qua âm đạo).

Tần suất sử dụng không bị giới hạn ở tần suất cụ thể. Ví dụ, tần suất sử dụng có thể là một lần một ngày hoặc nếu cần có thể là nhiều lần trong một ngày (ví dụ, hai lần đến ba lần một ngày).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm mô tả sáng chế chi tiết hơn và không được hiểu là xác định phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1

Theo cách tương tự như trong ví dụ 3(f) của tài liệu sáng chế 1, hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat (17 α -axetoxo-6-clo-15 β -hydroxy-2-oxapregna-4,6-dien-3,20-dion) được điều chế. Bổ sung 20 mL dung môi hỗn hợp gồm etanol/nước (25:1) vào 1g hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat thu được, hỗn hợp được hồi lưu để hòa tan 15 β -hydroxy-osateron axetat, và sau đó dung dịch thu được được để mát từ từ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng một lượng nhỏ dung môi hỗn hợp có thành phần tương tự như dung môi hỗn hợp được mô tả trên đây. Sản phẩm đã rửa được làm khô bằng quạt gió ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra 0,65g dạng đa hình

tinh thể A.

Fig.1 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng đa hình tinh thể A thu được.

Tinh thể thu được là tinh thể lặn trụ khi quan sát bằng kính hiển vi. Fig.2 là ảnh chụp hiển vi của tinh thể thu được. Hơn nữa, điểm nóng chảy của tinh thể này được đo ở tốc độ gia nhiệt là $2^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ bằng phương pháp mao dẫn, và điểm nóng chảy là 281 đến 282°C .

Ví dụ so sánh 1

Theo phương pháp được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 1, thu được hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat (dạng đa hình tinh thể B).

Fig.3 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng đa hình tinh thể B thu được.

Tinh thể thu được này không có dạng xác định khi quan sát bằng kính hiển vi. Fig.4 là ảnh chụp hiển vi của tinh thể thu được. Điểm nóng chảy của tinh thể thu được được đo bằng phương pháp mao dẫn là 285 đến 286°C .

Ví dụ thử nghiệm 1 (thử nghiệm về độ ổn định nhiệt)

Dạng đa hình tinh thể A thu được trong ví dụ 1 và dạng đa hình tinh thể B thu được trong ví dụ so sánh 1, mỗi loại được bảo quản ở nhiệt độ 100°C trong 28 ngày (điều kiện bảo quản: trong bình ổn nhiệt, trong không khí). Trong quá trình bảo quản, các tinh thể này được lấy mẫu mỗi thời gian định trước, và độ tinh khiết của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong mỗi mẫu được đo bằng HPLC. Các kết quả được thể hiện trên Fig.5.

Như thể hiện trên Fig.5, dạng đa hình tinh thể A cho thấy chỉ có sự giảm một chút về hàm lượng thành phần hoạt tính, và có độ ổn định nhiệt (và độ ổn định theo thời gian) cực kỳ cao so với dạng đa hình tinh thể B. Nhân tiện, vào ngày thứ bảy sau bảo quản, dạng đa hình tinh thể A và B đã chuyển màu nâu nhạt. Dạng đa hình tinh thể A duy trì màu nâu nhạt, trong khi dạng đa hình tinh thể B chuyển màu nâu theo thời gian.

Ví dụ thử nghiệm 2 (độ ổn định với quá trình chà xát hoặc tán bột)

Trong máy nghiền cối tự động (trọng lượng chày: 124g, 50 vòng/phút), 50 mg mẫu (dạng đa hình tinh thể A hoặc dạng đa hình tinh thể B) được đặt vào, mẫu được tán thành bột trong một giờ và lấy mẫu. Tiến hành phân tích PXRD cho mẫu để xác định sự thay đổi về mức độ kết tinh. Mức độ kết tinh sau một giờ của dạng đa hình tinh thể A là 46,8%, và mức độ kết tinh của dạng đa hình tinh thể B là 22,2%. Do đó, dạng đa hình tinh thể A ổn định với quá trình tán bột. Nhân tiện, mức độ kết tinh được xác định dựa trên tỷ lệ cường độ (chiều cao đỉnh) của đỉnh nhiễu xạ đặc trưng trong phổ PXRD (đối với dạng đa hình tinh thể A, đỉnh nhiễu xạ tại $2\theta=17,1^\circ$; đối với dạng đa hình tinh thể B, đỉnh nhiễu xạ tại $2\theta=16,2^\circ$), và tỷ lệ thay đổi mức độ kết tinh được tính.

Ví dụ thử nghiệm 3 (góc nghỉ)

Chiều cao từ đầu dưới của phễu đến bề mặt đáy (bề mặt trên của ống trụ có đường kính 1,5) được cố định là 4,5 cm, lượng dư mẫu dạng bột được nhỏ giọt lên tâm của bề mặt trụ (bề mặt đáy) qua phễu. Đo góc tới (góc nghỉ) của bột tích lại thu được. Thao tác này được lặp lại ba lần, và tính giá trị trung bình của góc nghỉ.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Mẫu	Góc nghỉ ($^\circ$)				Mức độ của đặc tính chảy
	Lần thứ nhất	Lần thứ hai	Lần thứ ba	Trung bình	
Dạng đa hình tinh thể A	36	33	38	35	Tốt
Dạng đa hình tinh thể B	51	39	48	46	Kém

Trong bảng 1, mức độ của đặc tính chảy được đánh giá dựa theo Dược điển Nhật Bản, Thông tin tổng quát (G2 Solid-state Properties, Powder Flow), được mô tả về mối tương quan giữa góc nghỉ và đặc tính chảy.

Như được thấy từ bảng 1, dạng đa hình tinh thể A thu được trong ví dụ 1 có góc nghỉ nhỏ và đặc tính chảy bột cao hơn, so với dạng đa hình tinh thể B thu được trong ví dụ so sánh 1. Hơn nữa, số đo góc nghỉ ở dạng đa hình tinh thể B sai khác rất lớn, và dạng

đa hình tinh thể B thể hiện đặc tính chảy không ổn định từ “39”, ở mức “khá tốt”, đến “51”, ở mức “kém”. Ngược lại, dạng đa hình tinh thể A thể hiện đặc tính chảy ổn định từ “33”, ở mức “tốt”, đến “38”, ở mức “khá tốt”.

Ví dụ thử nghiệm 4 (độ ổn định (huyền phù khuấy))

Bổ sung dạng đa hình tinh thể A vào (1) dung môi hỗn hợp axeton/heptan (1:1), (2) dung môi hỗn hợp axeton/nước (1:1), hoặc (3) dung môi hỗn hợp etanol/nước (1:1), và hỗn hợp được khuấy. Một ngày sau, dạng đa hình tinh thể A duy trì cấu trúc tinh thể của nó với tỷ lệ 98% trong dung môi hỗn hợp (1), 99% trong dung môi hỗn hợp (2), và 100% trong dung môi hỗn hợp (3). Ba ngày sau, dạng đa hình tinh thể A duy trì cấu trúc tinh thể của nó với tỷ lệ 95% trong dung môi hỗn hợp (1), 98% trong dung môi hỗn hợp (2), và 99% trong dung môi hỗn hợp (3). Thậm chí bảy ngày sau, dạng đa hình tinh thể A duy trì cấu trúc tinh thể của nó với tỷ lệ 95% trong dung môi hỗn hợp (1), 98% trong dung môi hỗn hợp (2), và 99% trong dung môi hỗn hợp (3).

Nhân tiện, trong quá trình sản xuất tinh thể, tinh thể thường được già hóa bằng cách khuấy. Do đó, đối với quá trình kết tinh này, dạng tinh thể ổn định là rất quan trọng. Cụ thể là, sự thay đổi dạng tinh thể trong quá trình sản xuất tinh thể gây ra sự chênh lệch về thay đổi độ ổn định hoặc sự hấp thụ in vivo giữa các lô sản xuất, và do đó dẫn đến các tác dụng bất lợi như không thể hiện tính hiệu quả y học được mong muốn. Trong các trường hợp như vậy, dạng đa hình tinh thể B không ổn định với các dung môi nêu trên thường được sử dụng trong quá trình sản xuất chế phẩm, trong khi dạng đa hình tinh thể A có tính ổn định cao với các dung môi này. Do đó, dạng đa hình tinh thể A ổn định trong quá trình từ bước kết tinh đến sản xuất chế phẩm, và có thể sản xuất được các chế phẩm ổn định.

Ví dụ thử nghiệm 5 (được động học ở chó)

Đối với mỗi mẫu của dạng đa hình tinh thể A thu được trong ví dụ 1 và dạng đa hình tinh thể B thu được trong ví dụ so sánh 1, mẫu được trộn với liều 0,3 mg/kg với 100 mg lactoza hydrat (được sản xuất bởi DFE Pharma), và hỗn hợp này được nạp vào nang gelatin (được sản xuất bởi Matsuya Corporation, MM, kích cỡ: Số 2) để điều chế

chế phẩm viên nang. Chế phẩm viên nang chứa dạng đa hình tinh thể A được sử dụng qua đường miệng cho nhóm các con chó cái thứ nhất (5 con chó), và chế phẩm viên nang chứa dạng đa hình tinh thể B được dùng qua đường miệng cho nhóm các con chó cái thứ hai (5 con chó). Lấy mẫu máu từ mỗi con chó vào 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 24, 48, và 72 giờ sau khi dùng qua đường miệng, và thu lấy huyết tương máu từ mỗi mẫu bằng cách ly tâm. Đo nồng độ của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong mỗi huyết tương máu bằng phương pháp LC-MS/MS (phép đo khối phổ kết hợp với sắc ký lớp mỏng), và tính thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) và nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Tham số (Đơn vị)	Ví dụ so sánh 1 (Dạng đa hình tinh thể B)	Ví dụ 1 (Dạng đa hình tinh thể A)
T_{max} (giờ)	5,8 $\pm$ 1,60	13,8 $\pm$ 8,33
C_{max} (ng/mL)	127,9 $\pm$ 19,23	84,2 $\pm$ 29,06

Như được thấy trong bảng 2, dạng đa hình tinh thể A thu được trong ví dụ 1 có nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) thấp hơn và thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (T_{max}) dài hơn so với dạng đa hình tinh thể B thu được trong ví dụ so sánh 1. Các kết quả cho thấy rằng dạng đa hình tinh thể A là tinh thể an toàn hơn mà không thể hiện khả năng hấp thụ nhanh.

Nhân tiện, nhóm được cho sử dụng dạng đa hình tinh thể A thu được trong ví dụ 1 và nhóm được cho sử dụng dạng đa hình tinh thể B thu được trong ví dụ so sánh 1 được đưa vào thử nghiệm tính có nghĩa (thử nghiệm t) đối với C_{max} , và có sự sai khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Khả năng áp dụng công nghiệp

Dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat theo sáng chế có thể dùng được để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh lý khác nhau gây ra bởi các hoạt

tính kháng androgen, ví dụ, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, chứng rụng tóc, chứng tăng lông tóc, vết thâm tím, và chứng tăng tiết bã nhờn. Hơn nữa, dạng đa hình tinh thể A của hợp chất 15β -hydroxy-osateron axetat còn có tác dụng trong ngăn ngừa hoặc điều trị chứng loãng xương, u xơ tử cung (u mềm cơ trơn ở tử cung), bệnh lạc nội mạc tử cung, hoặc các bệnh khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A, là dạng đa hình tinh thể có các đỉnh nhiễu xạ tại các góc nhiễu xạ 2 θ sau trong phổ nhiễu xạ bột tia X:

$$9,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}, 17,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}, 20,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$$

2. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm 1, trong đó dạng đa hình tinh thể này còn có đỉnh nhiễu xạ tại góc nhiễu xạ 2 θ là $25,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

3. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dạng đa hình tinh thể này có đỉnh nhiễu xạ tại góc nhiễu xạ 2 θ là $12,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

4. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dạng đa hình tinh thể này có các đỉnh nhiễu xạ tại các góc nhiễu xạ 2 θ là $14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $24,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

5. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dạng đa hình tinh thể này có điểm nóng chảy là 280 đến 283°C.

6. Hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dạng đa hình tinh thể này là tinh thể lỏng.

7. Quy trình điều chế hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó quy trình này bao gồm bước: gia nhiệt và hòa tan hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat trong dung môi hỗn hợp gồm etanol và nước, và làm mát dung dịch thu được.

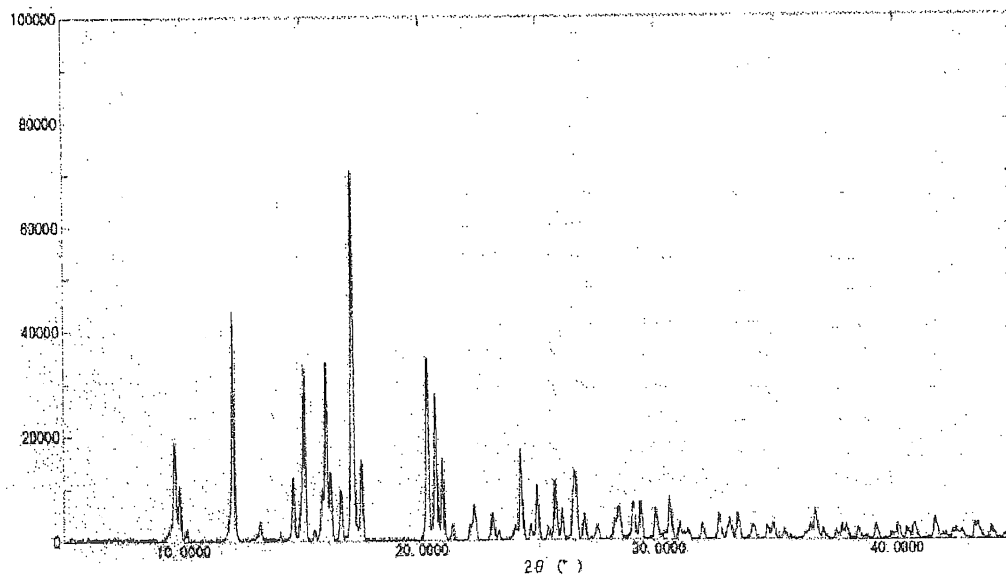
8. Dược phẩm chứa hợp chất 15 β -hydroxy-osateron axetat dạng đa hình tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và chất mang.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén.

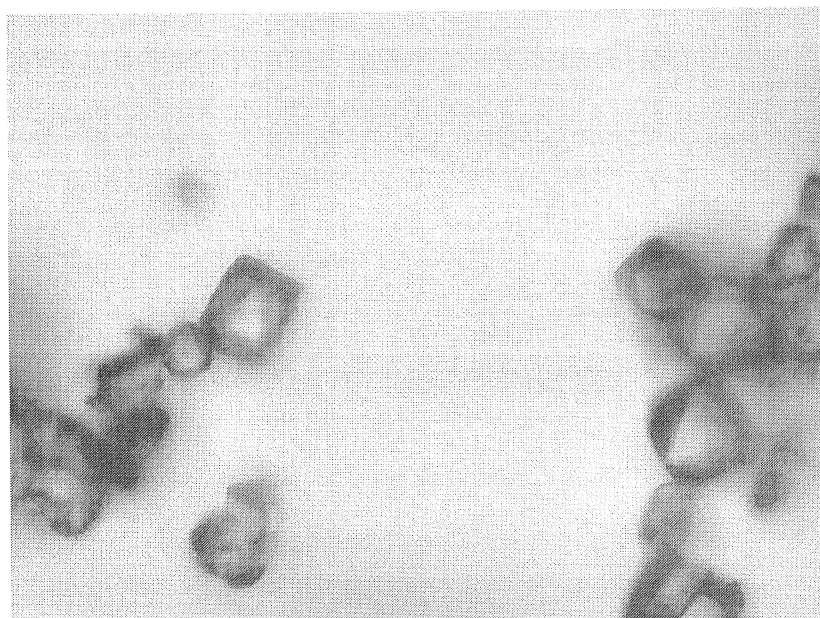
1/3

[Fig.1]

Cường độ (cps)



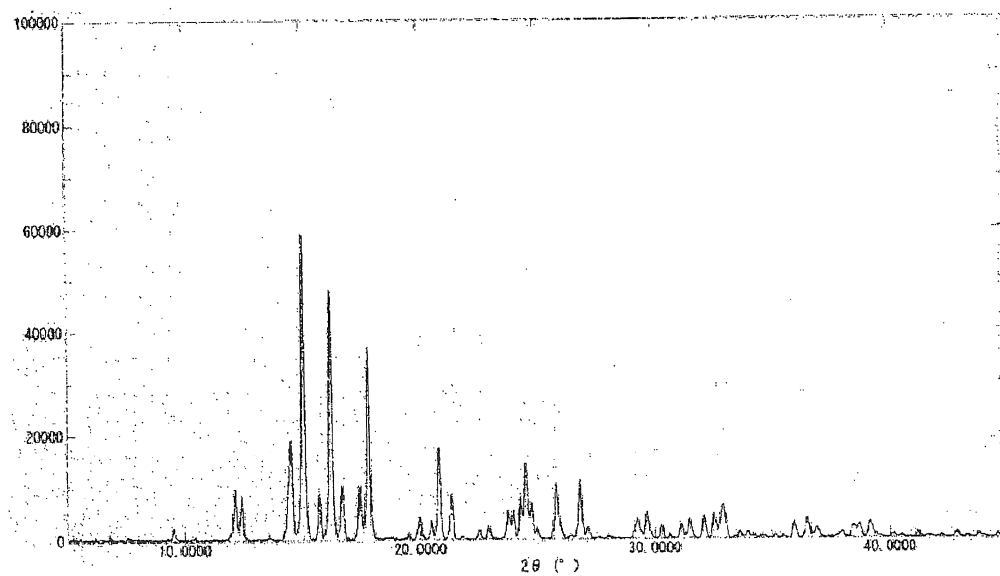
[Fig.2]



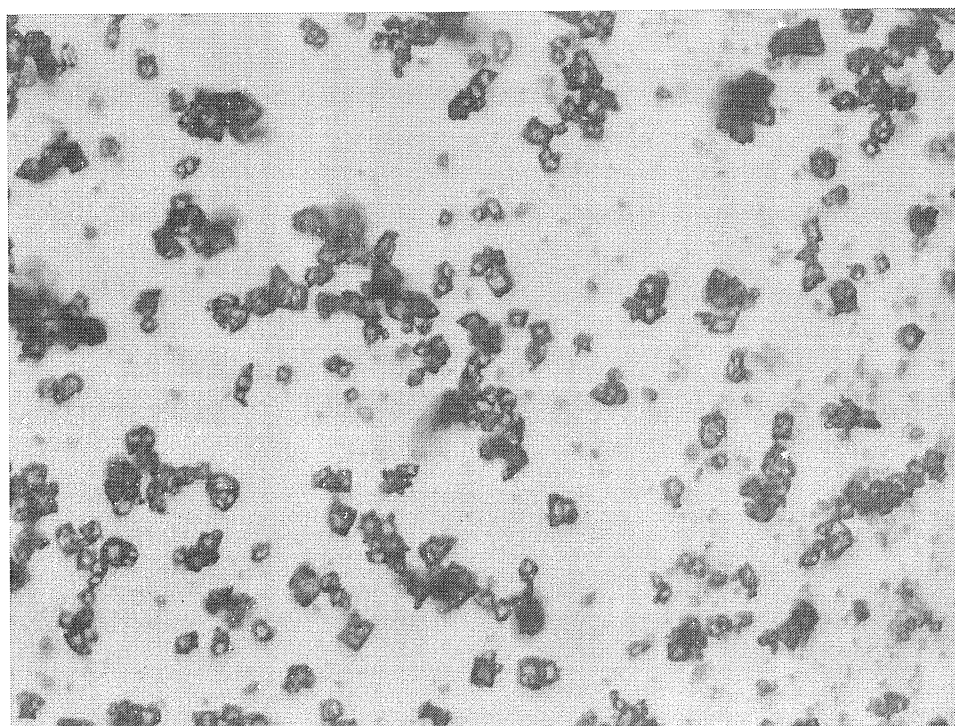
2/3

[Fig.3]

Cường độ (cps)



[Fig.4]



3/3

[Fig.5]

