



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

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

(11)



1-0052465

C07D 241/20; A61P 11/00; A61P 11/06; (13) B

A61P 11/14; A61P 13/12; A61P 17/02;

(51)^{2022.01} A61P 25/00; A61P 43/00; A61P 7/02;

A61P 9/00; A61P 9/08; A61P 9/10;

A61P 9/12; A61K 31/4965; A61P 1/04

(21) 1-2023-03151

(22) 27/09/2018

(62) 1-2020-01851

(86) PCT/JP2018/035828 27/09/2018

(87) WO 2019/065792 A1 04/04/2019

(30) 2017-187296 28/09/2017 JP

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/08/2023 425A

(73) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (JP)

14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550
Japan

(72) FUJIWARA Toshio (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) AXIT 2-{4-[N-(5,6-DIPHENYLPYRAZIN-2-YL)-N-
ISOPROPYLAMINO]BUTYLOXY} AXETIC Ở DẠNG TINH THỂ

(21) 1-2023-03151

(57) Sáng chế đề cập đến axit 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}axetic (sau đây gọi là “Hợp chất B”) ở dạng tinh thể.

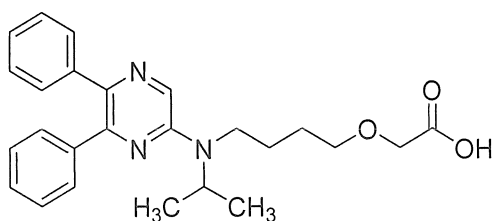
Tinh thể dạng I của hợp chất B, mà có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,4^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $17,0^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, và $22,8^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$).

Tinh thể dạng II của hợp chất B, mà có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $9,6^\circ$, $11,4^\circ$, $11,7^\circ$, $16,3^\circ$, $17,5^\circ$, $18,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, và $24,6^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$).

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể như vậy.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến axit 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}axetic (sau đây được gọi là chỉ “Hợp chất B”) ở dạng tinh thể mới.



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sản phẩm được cần duy trì chất lượng trong một thời gian dài ngay cả trong các điều kiện phân phối, bảo quản, v.v., khác nhau. Do đó, hợp chất dùng làm thành phần hoạt tính cần có độ ổn định hóa lý cao. Do đó, tinh thể mà mong đợi là có độ ổn định cao thường được dùng làm thành phần hoạt tính của sản phẩm dược.

Trong quá trình sàng lọc tinh thể của thành phần hoạt tính của sản phẩm dược, không những rất khó để tìm được điều kiện tối ưu để thu được tinh thể, mà ngay cả nếu thu được tinh thể thì sự tồn tại của dạng đa hình cũng thường là vấn đề. Vấn đề này là do có sự khác nhau về độ ổn định hóa lý phụ thuộc vào dạng tinh thể gây ra.

Hơn nữa, nếu dạng tinh thể này được dùng làm thành phần hoạt tính của sản phẩm dược bị chọn sai, thì xảy ra sự giảm độ tinh khiết, biến đổi dạng tinh thể, hoặc tương tự tùy thuộc vào môi trường bên ngoài trong khi bảo quản, và do đó, khó duy trì sự ổn định về chất lượng của hợp chất, và do đó, tùy thuộc vào dạng tinh thể, có thể gây ra vấn đề không mong đợi như là sự giảm hiệu quả hoặc tác dụng phụ của thuốc. Do vậy, khi thu được thành công tinh thể của hợp chất dùng làm thành phần hoạt tính của sản phẩm dược, cần phải thực hiện việc kiểm tra và đánh giá nghiêm ngặt về độ ổn

định hóa lý của đa hình.

Tuy nhiên, không thể dự đoán sự tồn tại hay không tồn tại của dạng đa hình hoặc dạng tinh thể ổn định từ cấu tạo của hợp chất, và hơn nữa, tồn tại hợp chất mà không thể kết tinh trong một số trường hợp, và cần phải nghiên cứu đa dạng các điều kiện để tạo thành tinh thể cho mỗi hợp chất.

Mặt khác, hợp chất B được biết là có tác dụng chủ vận thụ thể PGI₂ tuyệt vời và thể hiện nhiều tác dụng y học như tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, tác dụng giãn mạch, tác dụng làm giãn cơ trơn phế quản, tác dụng ức chế kết tủa lipit, và tác dụng ức chế kích hoạt bạch cầu (xem, ví dụ, Tài liệu sáng chế 1 đến Tài liệu sáng chế 6). Tuy nhiên, tình hình hiện tại là không biết liệu tinh thể có được tạo thành hay không, liệu dạng đa hình có tồn tại ít hơn không, và mục đích quan trọng là thu được tinh thể tối ưu để phát triển chúng làm sản phẩm được.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2002/088084

Tài liệu sáng chế 2: WO 2009/157396

Tài liệu sáng chế 3: WO 2009/107736

Tài liệu sáng chế 4: WO 2009/154246

Tài liệu sáng chế 5: WO 2009/157397

Tài liệu sáng chế 6: WO 2009/157398

Tài liệu sáng chế 7: US 2014/0221397

Tài liệu sáng chế 8: US 2011/0178103

Tài liệu sáng chế 9: US 2011/0015211

Tài liệu sáng chế 10: US 2011/0118254

Tài liệu sáng chế 11: US 2011/0105518

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Hepatology, 2007, Vol. 45, No. 1, pp. 159-169

Tài liệu phi sáng chế 2: PubMed: Nihon Yakurigaku Zasshi, 2001, Feb, 117(2), pp. 123-130, Abstract

Tài liệu phi sáng chế 3: International Angiology, 29, Suppl. 1 to No. 2, pp. 49-54, 2010

Tài liệu phi sáng chế 4: Japanese Journal of Clinical Immunology, Vol. 16, No. 5, pp. 409-414, 1993

Tài liệu phi sáng chế 5: Japanese Journal of Chứng huyết khối and Hemostasis, Vol. 1, No. 2, pp. 94-105, 1990, Abstract

Tài liệu phi sáng chế 6: The Journal of Rheumatology, Vol. 36, No. 10, pp. 2244-2249, 2009

Tài liệu phi sáng chế 7: The Japanese Journal of Pharmacology, Vol. 43, No. 1, pp. 81-90, 1987

Tài liệu phi sáng chế 8: British Heart Journal, Vol. 53, No. 2, pp. 173-179, 1985

Tài liệu phi sáng chế 9: The Lancet, 1, 4880, pt 1, pp. 569-572, 1981

Tài liệu phi sáng chế 10: European Journal of Pharmacology, 449, pp. 167-176, 2002

Tài liệu phi sáng chế 11: The Journal of Clinical Investigation, 117, pp. 464-72, 2007

Tài liệu phi sáng chế 12: American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology, 296: L648-L656 2009

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất B ở dạng tinh thể có độ ổn định hóa lý tuyệt vời và cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể này làm thành phần hoạt tính.

Cách thức giải quyết vấn đề

Phương pháp điều chế hợp chất B được bộc lộ trong ví dụ 42 của tài liệu sáng chế 1. Tuy nhiên, trong ví dụ 42 của tài liệu sáng chế 1, không xác định thu được dạng nào của hợp chất B.

Do đó, khi các tác giả sáng chế nỗ lực điều chế hợp chất B theo quy trình tương tự như phương pháp bộc lộ trong ví dụ 42 của tài liệu sáng chế 1, các tác giả sáng chế phát hiện thấy rằng dạng tinh thể III (sau đây gọi là chỉ “tinh thể dạng III”) (xem Ví dụ tham khảo 1 được đề cập dưới đây). Các kết quả đo nhiễu xạ tia X, đo hồng ngoại và đo DSC của tinh thể dạng III được thể hiện lần lượt ở FIG. 1, FIG. 2, và FIG. 3.

Tuy nhiên, như thể hiện trong ví dụ thử nghiệm 1 được đề cập dưới đây, nhận thấy rằng tinh thể dạng III không ổn định về mặt nhiệt động, và do đó, các tác giả sáng chế tiến hành nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích trên, và kết quả là, phát hiện thấy rằng tồn tại tinh thể dạng I và tinh thể dạng II, mỗi dạng tinh thể này là ổn định hơn về mặt nhiệt động, và do đó, hoàn thành sáng chế.

Sáng chế bao gồm, ví dụ, các mục (1) đến (7) dưới đây.

(1) Tinh thể dạng I của hợp chất B (sau đây được gọi là “tinh thể dạng I theo sáng chế”), mà có các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,4^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $17,0^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, và $22,8^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$).

(2) Tinh thể dạng I theo sáng chế, mà có các đỉnh hấp thụ ở số sóng là 2874 cm^{-1} , 1736 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1375 cm^{-1} , 1126 cm^{-1} , và 696 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại.

(3) Tinh thể dạng I theo sáng chế, mà có đỉnh thu nhiệt ở 127°C trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

(4) Tinh thể dạng II của hợp chất B (sau đây dùng để chỉ “tinh thể dạng II theo sáng chế”), mà có các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $9,6^\circ$, $11,4^\circ$, $11,7^\circ$, $16,3^\circ$, $17,5^\circ$, $18,5^\circ$, $18,7^\circ$, $19,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,0^\circ$, và $24,6^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được

bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54$ Å).

(5) Tinh thể dạng II theo sáng chế, mà có các đỉnh hấp thụ ở số sóng là 2867 cm^{-1} , 1749 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} , 1382 cm^{-1} , 1131 cm^{-1} , và 701 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại.

(6) Tinh thể dạng II theo sáng chế, mà có đỉnh thu nhiệt ở 147°C trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

(7) Dược phẩm chứa tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (6) làm thành phần hoạt tính (sau đây được gọi là “dược phẩm theo sáng chế”).

Khi xác định góc nhiễu xạ (2 θ) cho đỉnh nhiễu xạ trong Phần ví dụ thực hiện sáng chế và bộ yêu cầu bảo hộ của sáng chế, cần phải hiểu rằng giá trị thu được là nằm trong khoảng giá trị $\pm 0,2^\circ$, tốt hơn là nằm trong khoảng giá trị $\pm 0,1^\circ$.

Ngoài ra, khi xác định đỉnh hấp thụ trong phổ hấp thụ hồng ngoại (sau đây được gọi là “phổ IR”) trong Phần ví dụ thực hiện sáng chế và bộ yêu cầu bảo hộ của sáng chế, cần phải hiểu rằng giá trị thu được là nằm trong khoảng giá trị ± 2 cm^{-1} , tốt hơn là nằm trong khoảng giá trị ± 1 cm^{-1} .

Ngoài ra, khi xác định đỉnh thu nhiệt bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai (sau đây được gọi là “DSC”) trong Phần ví dụ thực hiện sáng chế và bộ yêu cầu bảo hộ của sáng chế, cần phải hiểu rằng giá trị thu được là nằm trong khoảng giá trị $\pm 3^\circ\text{C}$, tốt hơn là nằm trong khoảng giá trị $\pm 2^\circ\text{C}$.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng III. Trục tung là cường độ cực đại (tính theo mỗi giây) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2 θ [$^\circ$]).

FIG. 2 thể hiện biểu đồ phổ IR của tinh thể dạng III. Trục tung là hệ số truyền (%) và trục hoành là số sóng (cm^{-1}).

FIG. 3 thể hiện biểu đồ đo DSC khi nhiệt độ của tinh thể dạng III tăng 10°C mỗi phút. Trục tung trong hình vẽ là lượng tỏa nhiệt (mW) (trong trường hợp giá trị âm, giá trị này là lượng thu nhiệt) và trục hoành là nhiệt độ ($^\circ\text{C}$).

FIG. 4 thể hiện biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I theo sáng chế. Trục tung là cường độ cực đại (tính theo mỗi giây) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2θ [°]).

FIG. 5 thể hiện biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng II theo sáng chế. Trục tung là cường độ cực đại (tính theo mỗi giây) và trục hoành là góc nhiễu xạ (2θ [°]).

FIG. 6 thể hiện biểu đồ phổ IR của tinh thể dạng I theo sáng chế. Trục tung là hệ số truyền (%) và trục hoành là số sóng (cm^{-1}).

FIG. 7 thể hiện biểu đồ phổ IR của tinh thể dạng II theo sáng chế. Trục tung là hệ số truyền (%) và trục hoành là số sóng (cm^{-1}).

FIG. 8 thể hiện biểu đồ đo DSC khi nhiệt độ của tinh thể dạng I theo sáng chế tăng 10°C mỗi phút. Trục tung là lượng tỏa nhiệt (mW) mỗi giây (trong trường hợp giá trị âm, giá trị này là lượng thu nhiệt) và trục hoành là nhiệt độ ($^\circ\text{C}$).

FIG. 9 thể hiện biểu đồ đo DSC khi nhiệt độ của tinh thể dạng II theo sáng chế tăng 10°C mỗi phút. Trục tung trong hình vẽ là lượng tỏa nhiệt (mW) (trong trường hợp giá trị âm, giá trị này là lượng thu nhiệt) và trục hoành là nhiệt độ ($^\circ\text{C}$).

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Tinh thể dạng I theo sáng chế

Tinh thể dạng I theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,4^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $17,0^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, và $22,8^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu- $K\alpha$ ($\lambda=1,54$ Å). Ngoài ra, tốt hơn là đặc trưng ở chỗ là nó có các đỉnh nhiễu xạ ở $15,8^\circ$, $17,2^\circ$, $21,9^\circ$, $23,7^\circ$, $24,5^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $28,9^\circ$, và $32,0^\circ$ ngoài các đỉnh nhiễu xạ được đề cập ở trên.

Ngoài ra, tinh thể dạng I theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có các đỉnh hấp thụ ở số sóng là 2874 cm^{-1} , 1736 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1375 cm^{-1} , 1126 cm^{-1} , và 696 cm^{-1} trong phổ IR (Phương pháp KBr).

Ngoài ra, tinh thể dạng I theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có đỉnh thu nhiệt ở

127°C trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Tinh thể dạng I theo sáng chế có thể thu được bằng, ví dụ, phương pháp được mô tả trong ví dụ 1 dưới đây.

B. Tinh thể dạng II theo sáng chế

Tinh thể dạng II theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là 9,6°, 11,4°, 11,7°, 16,3°, 17,5°, 18,5°, 18,7°, 19,9°, 20,1°, 21,0°, và 24,6° trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54$ Å). Hơn nữa, tốt hơn là đặc trưng ở chỗ là nó có các đỉnh nhiễu xạ ở 19,4°, 20,6°, 21,1°, 21,7°, 22,7°, 26,6°, 26,7°, 28,8°, và 30,8° ngoài các đỉnh nhiễu xạ được đề cập ở trên.

Ngoài ra, tinh thể dạng II theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có các đỉnh hấp thụ ở số sóng là 2867 cm⁻¹, 1749 cm⁻¹, 1568 cm⁻¹, 1382 cm⁻¹, 1131 cm⁻¹, và 701 cm⁻¹ trong phổ IR (Phương pháp KBr).

Ngoài ra, tinh thể dạng II theo sáng chế đặc trưng ở chỗ nó có đỉnh thu nhiệt ở 147°C trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Tinh thể dạng II theo sáng chế có thể thu được bằng, ví dụ, phương pháp được mô tả trong ví dụ 2 dưới đây.

C. Ứng dụng y học · Dược phẩm theo sáng chế

Hợp chất B theo sáng chế có tác dụng chủ vận thụ thể PGI₂ tuyệt vời và thể hiện nhiều tác dụng y học như tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu, tác dụng giãn mạch, tác dụng làm giãn cơ trơn phế quản, tác dụng ức chế kết tủa lipid, và tác dụng ức chế kích hoạt bạch cầu (xem, ví dụ, Tài liệu sáng chế 1).

Do đó, tinh thể dạng I theo sáng chế, tinh thể dạng II theo sáng chế (sau đây đã được gọi là “tinh thể theo sáng chế”), hoặc dược phẩm theo sáng chế được sử dụng làm thuốc ngăn ngừa hoặc điều trị cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), bệnh thần kinh do đái tháo đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), chứng hoại tử do đái tháo đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), rối loạn tuần hoàn ngoại biên [ví dụ, tắc động

mạch mạn tính (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 2), tắc nghẽn mạch vành (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 3), thuyên tắc ngoại biên, hội chứng rung, hoặc bệnh Raynaud] (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 4 và tài liệu phi sáng chế 5), bệnh mô liên kết [ví dụ, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh cứng da (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 7 và tài liệu phi sáng chế 6), bệnh mô liên kết trộn, hoặc hội chứng viêm mạch], phục hồi/tái phát sau nong mạch vành qua da (PTCA), chứng xơ cứng động mạch, chứng huyết khối (ví dụ, chứng huyết khối não cấp tính hoặc thuyên tắc phổi) (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 5 và tài liệu phi sáng chế 7), chứng tăng huyết áp, tăng huyết áp động mạch phổi, thiếu máu cục bộ [ví dụ, nhồi máu não hoặc nhồi máu cơ tim (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 8)], bệnh đau thắt ngực (ví dụ, bệnh đau thắt ngực ổn định hoặc bệnh đau thắt ngực không ổn định) (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 9), viêm cầu thận (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 10), bệnh thận do đái tháo đường (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 1), suy thận mãn tính (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 8), bệnh dị ứng, hen phế quản (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 11), loét, loét áp lực (đái dầm), phục hồi sau can thiệp mạch vành như cắt xơ vữa hoặc đặt stent, giảm tiểu cầu do lọc máu, bệnh liên quan đến xơ hóa trong cơ quan hoặc mô [ví dụ, bệnh thận {ví dụ, bệnh viêm ống thận kẽ (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 9)}, bệnh về đường hô hấp {ví dụ, viêm phổi kẽ (ví dụ, xơ phổi) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 9), bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (xem, ví dụ, tài liệu phi sáng chế 12)}, bệnh về đường tiêu hóa (ví dụ, bệnh gan tụy, viêm gan virus, viêm tụy mãn tính hoặc ung thư dạ dày xơ cứng), bệnh tim mạch (ví dụ, xơ hóa cơ tim), bệnh xương hoặc khớp xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương hoặc viêm khớp dạng thấp), bệnh về da (ví dụ, sẹo sau phẫu thuật, sẹo đốt, sẹo lồi, hoặc sẹo phì đại), bệnh sản khoa (ví dụ, u xơ tử cung), bệnh tiết niệu (ví dụ, phì đại tuyến tiền liệt), các bệnh khác (ví dụ, bệnh Alzheimer, viêm phúc mạc, tiểu đường typ I, và kết dính nội tạng sau phẫu thuật)], rối loạn cương dương (ví dụ, rối loạn cương dương do tiểu đường, rối loạn cương dương do tâm lý, rối loạn chức năng cương dương, rối loạn cương dương do suy thận mãn tính, rối loạn cương dương sau phẫu thuật vùng chậu để cắt bỏ tuyến tiền liệt, hoặc rối

loạn chức năng cương dương mạch máu liên quan đến lão hóa hoặc xơ cứng động mạch), bệnh viêm ruột (ví dụ, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, lao ruột, viêm đại tràng thiếu máu cục bộ hoặc loét đường ruột liên quan đến bệnh behcet) (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 10), viêm dạ dày, loét dạ dày, bệnh mắt do thiếu máu cục bộ (ví dụ, tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ), mất thính lực đột ngột, hoại tử xương, tổn thương đường ruột do sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (ví dụ, diclofenac, meloxicam, oxaprozin, nabumetone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, hoặc celecoxib) (tuy nhiên, không có giới hạn cụ thể miễn là nó gây hại cho, ví dụ, tá tràng, ruột non hoặc ruột già, ví dụ tổn thương niêm mạc như xói mòn hoặc loét xảy ra ở tá tràng, ruột non hoặc ruột già), hoặc triệu chứng (ví dụ, tê liệt, giảm nhận thức cảm giác, đau, tê, giảm khả năng đi bộ) liên quan đến bệnh hẹp ống sống (ví dụ, bệnh hẹp ống sống cổ tử cung, bệnh hẹp ống sống lồng ngực, bệnh hẹp ống sống ngang lưng, bệnh hẹp ống sống đồng thời cổ tử cung hoặc ngang lưng, hoặc bệnh hẹp ống sống xương cùng) (xem tài liệu sáng chế 11).

Ngoài ra, tinh thể theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế cũng hữu ích làm tác nhân thúc đẩy liệu pháp gen hoặc liệu pháp tạo mạch như ghép tủy xương tự thân, hoặc tác nhân thúc đẩy sự tạo mạch trong phục hồi động mạch ngoại biên hoặc liệu pháp tạo mạch.

Khi tinh thể theo sáng chế được dùng làm dược phẩm, tinh thể được sử dụng nguyên trạng, hoặc chứa chất mang trợ không độc được dùng với lượng trong khoảng, ví dụ, 0,1% đến 99,5%, tốt hơn là trong khoảng 0,5% đến 90%.

Các ví dụ về chất mang bao gồm chất pha loãng rắn, bán rắn hoặc dạng lỏng, chất độn và các chất phụ trợ khác dùng cho dược phẩm. Trong số chúng, một loại hoặc hai hoặc nhiều loại có thể được sử dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng bào chế bất kỳ dùng cho đường uống như bột, viên nang, viên nén, viên nén bọc đường, hạt, chế phẩm bột, hỗn dịch, chất

lông, xi-rô, cốm ngọt, và thuốc viên dẹt và tròn, và chế phẩm tiêm như thuốc tiêm và thuốc đạn theo một đơn vị liều lượng rắn hoặc lỏng. Nó có thể ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài. Trong số này, cụ thể là, chế phẩm dùng cho đường uống như viên nén là được ưu tiên.

Bột có thể được sản xuất bằng cách nghiền tinh thể theo sáng chế đến độ mịn thích hợp.

Chế phẩm bột có thể được sản xuất bằng cách nghiền tinh thể theo sáng chế đến độ mịn thích hợp, và sau đó trộn tinh thể nền với chất mang được dụng nền tương tự, ví dụ, carbohydrat không độc như tinh bột hoặc manitol. Chất tạo vị, chất bảo quản, chất phân tán, chất tạo màu, chất tạo hương hoặc tương tự có thể được thêm vào một cách tùy ý.

Viên nang có thể được sản xuất bằng cách, trước tiên, nạp bột hoặc chế phẩm bột được tạo thành ở dạng bột như được mô tả ở trên hoặc vật liệu dạng hạt như sẽ được mô tả trong phần này vào viên nén trong, ví dụ, vỏ viên nang như viên nang gelatin. Ngoài ra, viên nang có thể được sản xuất bằng cách trộn chất làm trơn hoặc chất hóa lỏng như silica dạng keo, đá tan, magie stearat, canxi stearat, hoặc polyetylen glycol rắn với bột hoặc chế phẩm bột được tạo thành ở dạng bột, và sau đó tiến hành nạp. Có thể cải thiện hiệu quả của dược phẩm khi viên nang được tạo thành nếu chất gây rã hoặc chất hòa tan như carboxymetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza canxi, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, croscarmellose natri, natri tinh bột carboxymetyl, canxi cacbonat, hoặc natri cacbonat được thêm vào.

Ngoài ra, cũng có thể tạo thành viên nang mềm bằng cách tạo huyền phù và phân tán bột mịn của tinh thể theo sáng chế trong dầu thực vật, polyetylen glycol, glycerin, hoặc chất hoạt động bề mặt, và bọc chất thu được bằng tấm gelatin.

Viên nén có thể được sản xuất bằng cách thêm tá dược vào tinh thể dạng bột theo sáng chế để chuẩn bị hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc làm kết xỉ hỗn hợp bột, và sau đó thêm chất gây rã hoặc chất làm trơn vào, sau đó nén thành viên.

Hỗn hợp bột có thể điều chế bằng cách trộn tinh thể dạng bột thích hợp theo sáng chế với chất pha loãng hoặc bazơ. Khi cần thiết, có thể thêm vào hỗn hợp này chất kết dính (ví dụ, carboxymetyl xenluloza natri, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, gelatin, polyvinylpyrrolidon, hoặc rượu polyvinyl), chất hãm hòa tan (ví dụ, parafin), chất tái hấp phụ (ví dụ, muối bậc bốn), chất hấp phụ (ví dụ, bentonit hoặc cao lanh), hoặc tương tự.

Hạt có thể được sản xuất bằng cách, trước tiên, làm ướt hỗn hợp bột bằng chất kết dính, ví dụ, xi-rô, hồ tinh bột, gôm Arabic, dung dịch xenluloza, hoặc dung dịch chất polyme, khuấy và trộn hỗn hợp ướt này, và sau đó, làm khô và nghiền hỗn hợp. Ngoài việc tạo hạt từ bột theo cách này, cũng có thể tạo thành hạt bằng cách, trước tiên, cho bột vào máy tạo viên nén, và sau đó nghiền phần kết xỉ thu được ở dạng không hoàn chỉnh. Bằng cách thêm axit stearic, muối stearat, bột talc, dầu khoáng hoặc tương tự làm chất làm trơn cho hạt được tạo ra theo cách đó, có thể ngăn các hạt không dính vào nhau.

Ngoài ra, viên nén cũng có thể được sản xuất bằng cách trộn tinh thể theo sáng chế với chất mang trợ dạng lỏng, và sau đó trực tiếp tạo viên nén hỗn hợp tạo thành mà không cần trải qua bước tạo hạt hoặc kết xỉ như mô tả ở trên.

Viên nén được tạo ra theo cách đó có thể được phủ màng hoặc phủ đường. Cũng có thể sử dụng màng phủ bảo vệ trong suốt hoặc bán trong suốt làm từ màng phủ kín bằng sen-lắc, màng phủ làm từ vật liệu polyme hoặc đường, hoặc màng phủ bóng làm từ sáp.

Chế phẩm khác dùng cho đường uống, ví dụ, chất lỏng, xi-rô, viên thuốc dẹt và tròn, hoặc cốm ngọt cũng có thể được bào chế dưới dạng đơn vị liều dùng sao cho lượng định trước của nó chứa lượng định trước của tinh thể theo sáng chế.

Xi-rô có thể được sản xuất bằng cách hòa tan tinh thể theo sáng chế trong dung dịch tạo vị dạng nước thích hợp. Cốm ngọt có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất mang cốm không độc.

Hỗn dịch có thể được sản xuất bằng cách phân tán tinh thể theo sáng chế trong chất mang không độc. Khi cần thiết, có thể bổ sung vào đó chất hòa tan hoặc nhũ tương (ví dụ, rượu isostearyl được etoxy hóa hoặc polyoxyetylen sorbitol este), chất bảo quản, chất điều vị (ví dụ, dầu bạc hà hoặc sacarin), hoặc tương tự.

Khi cần thiết, dạng đơn vị liều dùng để dùng đường uống có thể được đóng gói nhỏ. Cũng có thể kéo dài thời gian hoạt tính hoặc đạt được sự giải phóng chậm bằng cách phủ chế phẩm hoặc nhúng chế phẩm vào polyme, sáp, hoặc tương tự.

Chế phẩm để tiêm có thể ở dạng đơn vị liều lỏng để tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, ví dụ, ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch. Chế phẩm để tiêm có thể được sản xuất bằng cách tạo huyền phù hoặc hòa tan với lượng định trước của tinh thể theo sáng chế trong chất mang lỏng không độc để đạt mục đích tiêm, ví dụ, môi trường dầu hoặc nước, và sau đó khử trùng hỗn dịch hoặc dung dịch. Cũng có thể bổ sung chất ổn định, chất bảo quản, nhũ tương, hoặc tương tự vào đó.

Thuốc đạn có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù tinh thể theo sáng chế trong chất rắn mà có điểm nóng chảy thấp và hòa tan được hoặc không hòa tan được trong nước, ví dụ, polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo hoặc dầu bán tổng hợp [ví dụ, Witepsol (nhãn hiệu đã đăng ký)], este cao (ví dụ, myristyl palmitat este), hoặc hỗn hợp của nó.

Liều dùng thuốc thay đổi tùy vào tình trạng bệnh nhân như trọng lượng cơ thể hoặc tuổi tác, đường dùng, tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh, hoặc tương tự, tuy nhiên, liều dùng thuốc như lượng tinh thể theo sáng chế mỗi ngày cho mỗi người lớn thích hợp là trong khoảng 0,001 mg đến 100 mg, tốt hơn là trong khoảng 0,01 mg đến 10 mg.

Trong một số trường hợp, liều không quá khoảng trên có thể là đủ, hoặc mặt khác, một liều không thấp hơn khoảng trên có thể cần thiết. Ngoài ra, chế phẩm có thể được sử dụng một lần đến vài lần một ngày hoặc có thể được sử dụng với khoảng nghỉ từ một đến vài ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết với sự viện dẫn đến các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Phổ nhiễu xạ bột tia X được đo bằng SmartLab (sản xuất bởi Rigaku Corporation) (hệ thống quang học: phương pháp lấy nét, điện áp: 45 kV, dòng điện: 200 mA, bước sóng: Cu-K α , khe mặt trời: 5,0°, phạm vi quét: 4 đến 40°, tốc độ quét: 47,3°/phút, vòng quay mẫu 60°/phút).

Phổ IR được đo bằng IR Affinity-1 (sản xuất bởi Shimadzu Corporation) (chế độ đo: % hệ số truyền, số tích lũy: 16 lần, độ phân giải: 2,0, khoảng sóng: 400 đến 4000 cm⁻¹).

DSC được đo bằng DSC-50 (sản xuất bởi Shimadzu Corporation) (tế bào: alumina (mở), khí: nitơ (20,0 mL/phút), tốc độ gia nhiệt: 10°C/phút, nhiệt độ giữ: 250°C, thời gian giữ: 0 phút).

Ví dụ tham khảo 1: Điều chế tinh thể dạng III

Sau khi tert-butyl 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino] butyloxy}axetat (xem, ví dụ, Tài liệu sáng chế 1) (13,15 g) được hòa tan trong metanol (179,7 mL), dung dịch nước natri hydroxit 1N (41,47 mL) được thêm vào. Sau khi hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và nước được thêm vào phần cặn để hòa tan phần cặn. Sau đó rửa bằng dietyl ete, lớp nước thu được được trung hòa bằng axit clohydrit 1N (44 mL), và chiết bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat thu được được làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và sau đó, diisopropyl ete được thêm vào phần cặn để tạo kết tinh. Tinh thể tạo thành được lọc và rửa bằng lượng diisopropyl ete thích hợp. Tinh thể được làm khô ở 40°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được tinh thể dạng III (9,88 g).

Kết quả đo nhiễu xạ bột tia X, đo IR, đo DSC của tinh thể dạng III được thể hiện tương ứng ở FIG. 1, FIG. 2, và FIG. 3.

Các góc nhiễu xạ (2θ): $8,4^\circ$, $12,6^\circ$, $13,4^\circ$, $14,3^\circ$, $14,6^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $18,0^\circ$, $18,8^\circ$, $19,4^\circ$, $20,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$, $22,3^\circ$, $22,5^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, $23,9^\circ$, $27,0^\circ$, $29,6^\circ$, và $30,8^\circ$

Đỉnh hấp thụ IR: 2867 cm^{-1} , 1747 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} , 1131 cm^{-1} , và 701 cm^{-1}

Đỉnh thu nhiệt DSC: 118°C

Ví dụ tham khảo 2: Điều chế hợp chất B

Dung dịch nước natri hydroxit (dung dịch thu được bằng cách hòa tan natri hydroxit (120,8 g) trong nước (570 mL)) được thêm vào huyền phù chứa 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamid (xem, ví dụ, tài liệu sáng chế 1) (300 g) trong rượu isopropyl (1425 mL). Sau khi khuấy ở 100°C trong 11 giờ, hỗn hợp tạo thành được làm lạnh đến 10°C hoặc thấp hơn. Sau khi thêm từng giọt axit clohydrit đậm đặc vào hỗn hợp này, khuấy ở 10°C hoặc thấp hơn trong 1 giờ, lọc và rửa chất kết tủa tạo thành bằng lượng thích hợp dung dịch rượu isopropyl nước 50%, nước, và axetonitril. Chất kết tủa được làm khô ở 65°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được hợp chất đích (208,3 g).

Ví dụ 1: Điều chế tinh thể dạng I theo sáng chế

Hợp chất B (63 g) được điều chế trong ví dụ tham khảo 2 được hòa tan trong axetonitril (315 mL) ở 90°C , và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Lọc dung dịch, và rửa bằng 5 mL axetonitril, và khuấy đồng thời gia nhiệt lại. Khi kích thích, một lượng nhỏ hợp chất B được điều chế trong ví dụ tham khảo 2 được thêm vào, sau đó làm lạnh dần dần, và khuấy ở 10°C hoặc thấp hơn trong 1 giờ, và sau đó, lọc và rửa tinh thể bằng lượng thích hợp axetonitril. Tinh thể được làm khô ở 65°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được tinh thể dạng I theo sáng chế (59,5 g).

Kết quả đo nhiễu xạ bột tia X, đo IR, đo DSC của tinh thể dạng I theo sáng chế được thể hiện lần lượt ở FIG. 4, FIG. 6, và FIG. 8.

Các góc nhiễu xạ (2θ): $6,4^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $15,8^\circ$, $17,0^\circ$, $17,2^\circ$,

19,5°, 20,3°, 21,0°, 21,9°, 22,8°, 23,7°, 24,5°, 25,5°, 25,8°, 28,9°, và 32,0°

Đỉnh hấp thụ IR: 2874 cm^{-1} , 1736 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1375 cm^{-1} , 1126 cm^{-1} , và 696 cm^{-1}

Đỉnh thu nhiệt DSC: 127°C

Ví dụ 2: Điều chế tinh thể dạng II theo sáng chế

Hợp chất B (0,5 g) được điều chế trong ví dụ tham khảo 2 được hòa tan trong rượu isopropyl (2,5 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 8% (1,5 mL) ở 80°C, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch được làm mát dần đến nhiệt độ phòng, và độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến từ 5 đến 6 bằng dung dịch nước axit clohydrit 4 N ở nhiệt độ phòng, và sau đó, khuấy ở 10°C hoặc thấp hơn trong 1 giờ. Sau đó, lọc và rửa tinh thể với lượng nước thích hợp. Tinh thể được làm khô ở 65°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được tinh thể dạng II theo sáng chế (0,45 g).

Lần lượt ở FIG. 5, FIG. 7, và FIG. 9 kết quả đo nhiễu xạ bột tia X, đo IR, đo DSC của tinh thể dạng II theo sáng chế được thể hiện.

Các góc nhiễu xạ (2θ): 9,6°, 11,4°, 11,7°, 16,3°, 17,5°, 18,5°, 18,7°, 19,4°, 19,9°, 20,1°, 20,6°, 21,0°, 21,1°, 21,7°, 22,7°, 24,6°, 26,6°, 26,7°, 28,8°, và 30,8°

Đỉnh hấp thụ IR: 2867 cm^{-1} , 1749 cm^{-1} , 1568 cm^{-1} , 1382 cm^{-1} , 1131 cm^{-1} , và 701 cm^{-1}

Đỉnh thu nhiệt DSC: 147°C

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm độ ổn định

Các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất B lần lượt được cho vào chai thủy tinh và các chai thủy tinh được niêm phong kín và được bảo quản ở 90°C. Các mẫu được lấy ra sau 1 ngày, 5 ngày và 14 ngày và hòa tan trong metanol ở nồng độ 1 mg/mL để xác định các chất liên quan bằng HPLC. Đối với các tinh thể sau 14 ngày, dạng tinh thể được kiểm tra. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1

Điều kiện bảo quản	Dạng I		Dạng II		Dạng III	
	Vẻ bề ngoài	Diện tích HPLC (%)	Vẻ bề ngoài	Diện tích HPLC (%)	Vẻ bề ngoài	Diện tích HPLC (%)
Trước khi bảo quản	Tinh thể màu trắng	99,8	Tinh thể màu vàng	100	Tinh thể màu vàng	99,9
90°C, sau 1 ngày	Không đổi	99,8	Không đổi	100	Không đổi	99,9
90°C, sau 5 ngày	Không đổi	99,8	Không đổi	100	Không đổi	99,9
90°C, sau 14 ngày	Không đổi	99,6	Không đổi	99,9	Không đổi	99,7
Dạng tinh thể sau 14 ngày	Dạng I + Dạng II		Dạng II		Dạng II	

Từ kết quả trên, có thể thấy rằng ở dạng tinh thể bất kỳ thì độ ổn định hóa học là cao, tuy nhiên, dạng I và dạng III dần dần chuyển thành dạng II là dạng ổn định về mặt nhiệt động.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm tạo huyền phù dung môi chứa tinh thể dạng I theo sáng chế ở các dung môi khác nhau

Tinh thể dạng I theo sáng chế được trộn với các dung môi khác nhau, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Các tinh thể tạo thành thu được bằng cách lọc, và xác định dạng tinh thể. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

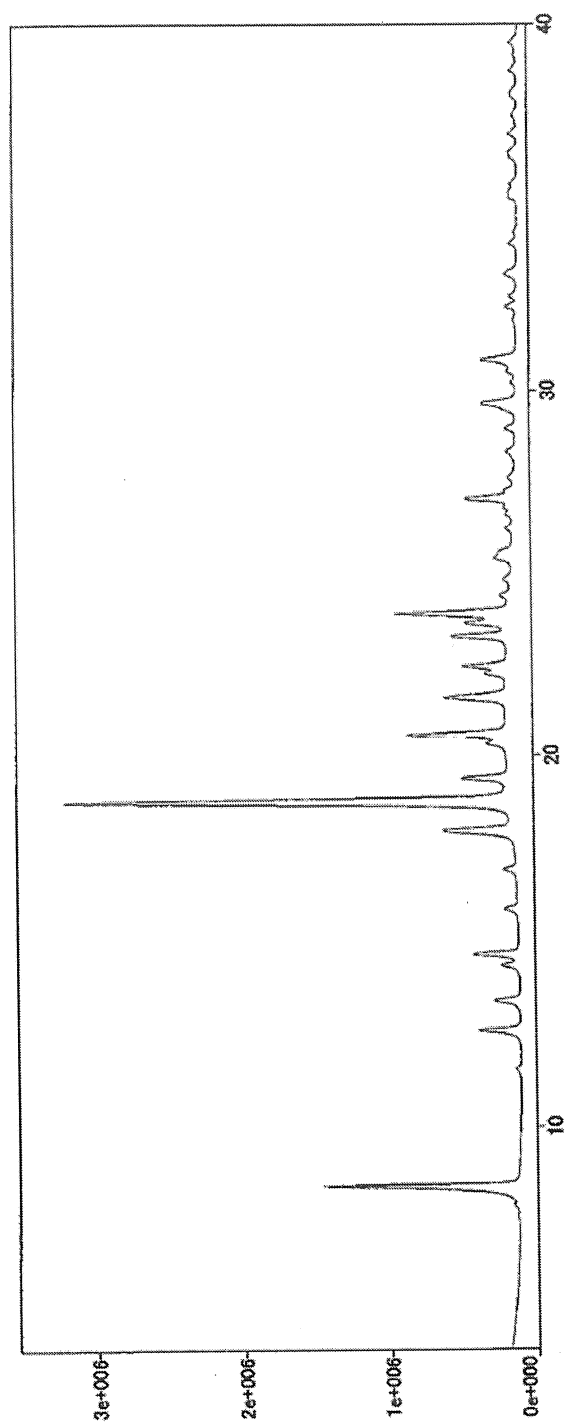
Dung môi	Dạng tinh thể sau 30 phút ở nhiệt độ phòng
Xyclohexan	Dạng I + Dạng II (1:1)
Nước	Dạng I + Dạng II (10:1)
2-propanol	Dạng I + Dạng II (1:10)
Tolen	Dạng I + Dạng II (10:1)

Như được mô tả ở trên, tinh thể dạng I theo sáng chế được chuyển hóa một phần thành tinh thể dạng II theo sáng chế khi tạo huyền phù trong tất cả các dung môi. Từ kết quả này, có thể thấy rằng tinh thể dạng II theo sáng chế là ổn định về mặt nhiệt động khi được tạo huyền phù trong các dung môi ở nhiệt độ phòng.

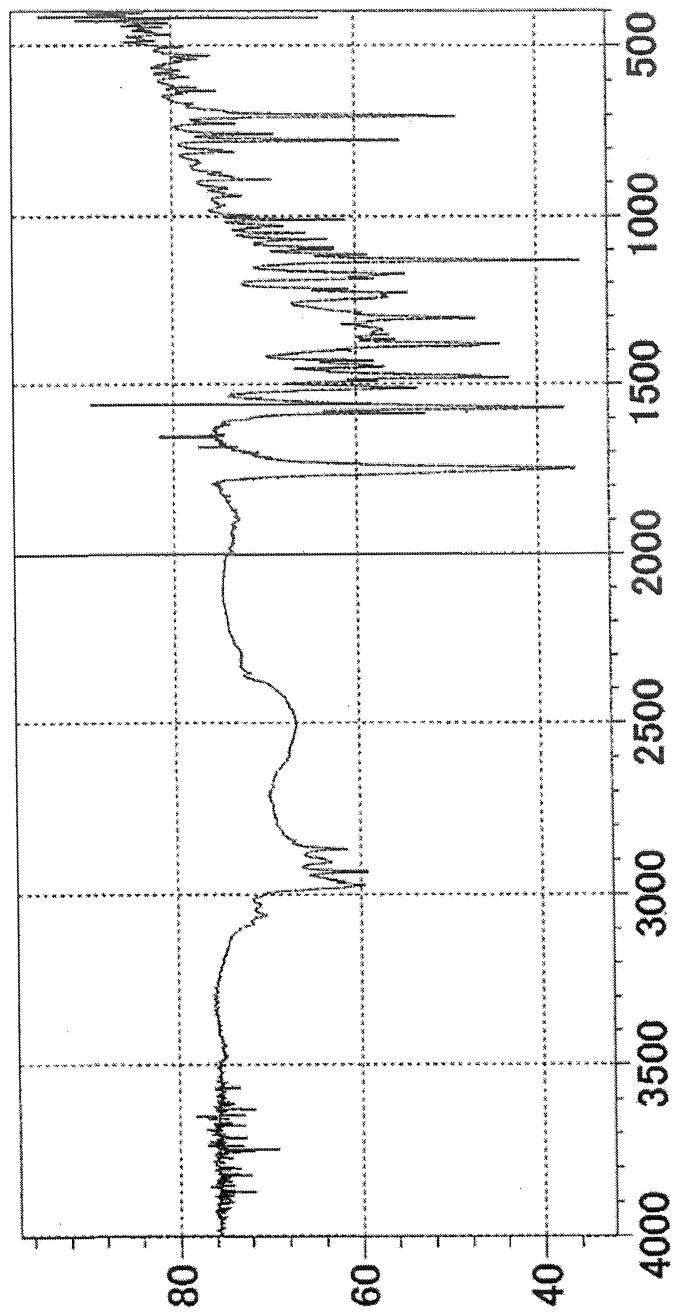
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Axit 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}axetic ở dạng tinh thể dạng I, mà có các đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,4^\circ$, $8,1^\circ$, $9,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$, $15,7^\circ$, $17,0^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, và $22,8^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda=1,54 \text{ \AA}$).
2. Axit 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}axetic ở dạng tinh thể dạng I, mà có các đỉnh hấp thụ ở số sóng là 2874 cm^{-1} , 1736 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1375 cm^{-1} , 1126 cm^{-1} , và 696 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại.
3. Axit 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}axetic ở dạng tinh thể dạng I, mà có đỉnh thu nhiệt ở 127°C trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

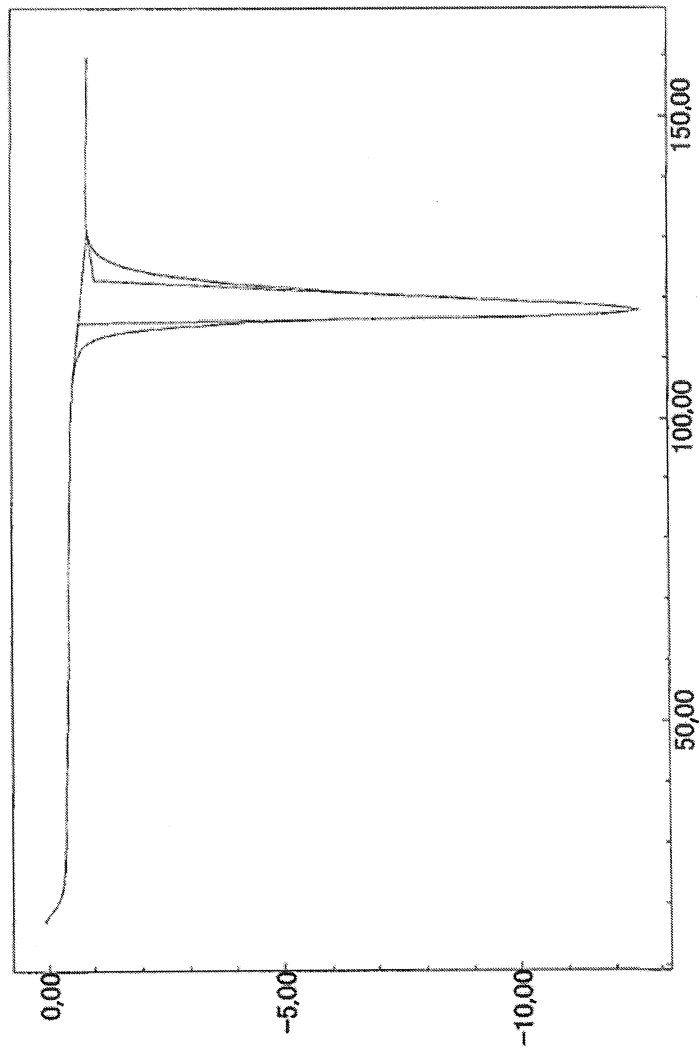
[FIG.1]



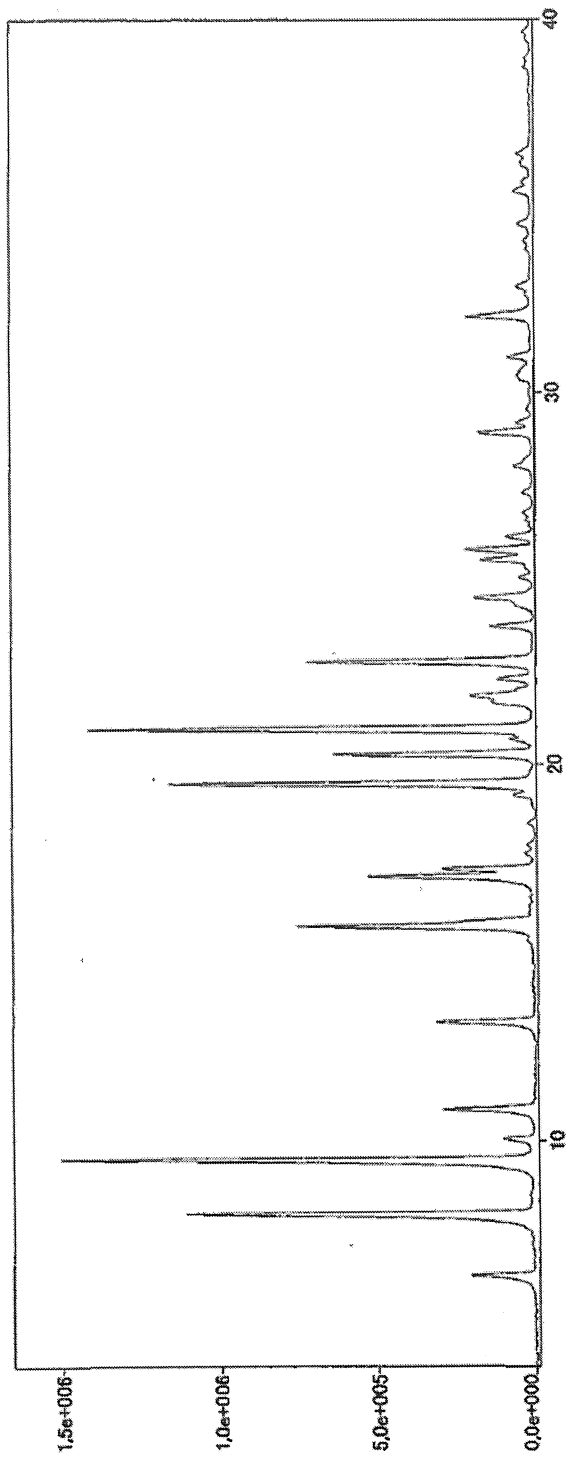
[FIG.2]



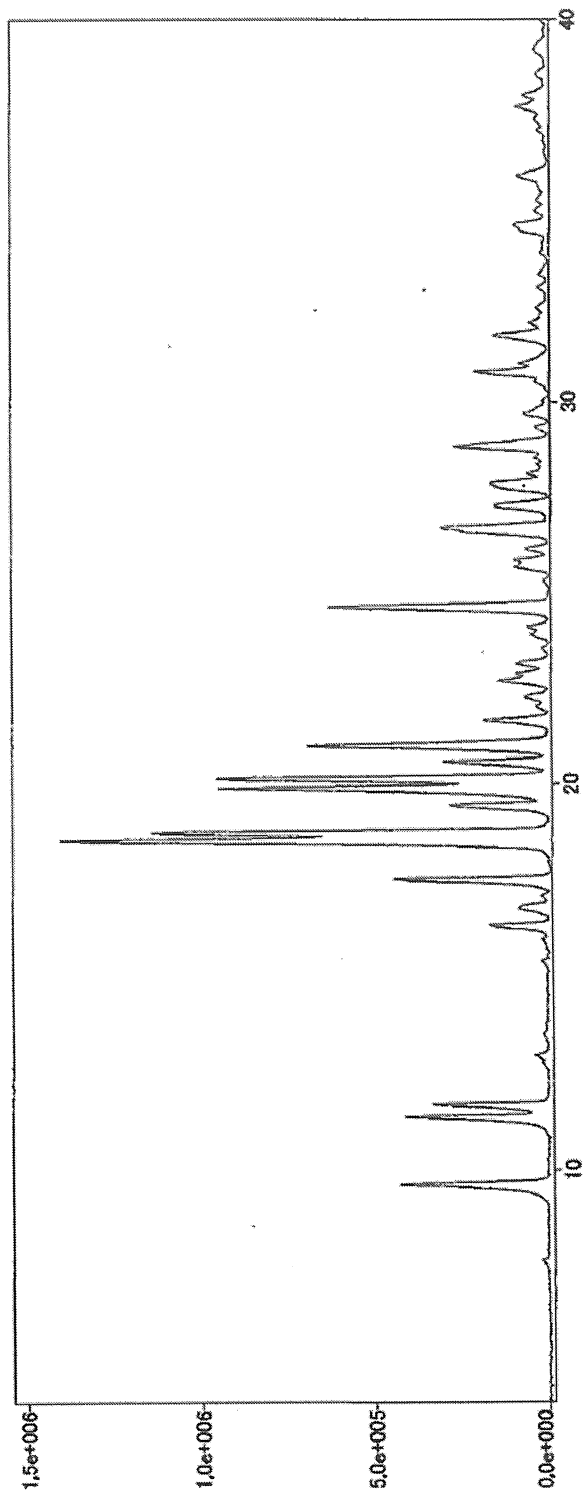
[FIG.3]



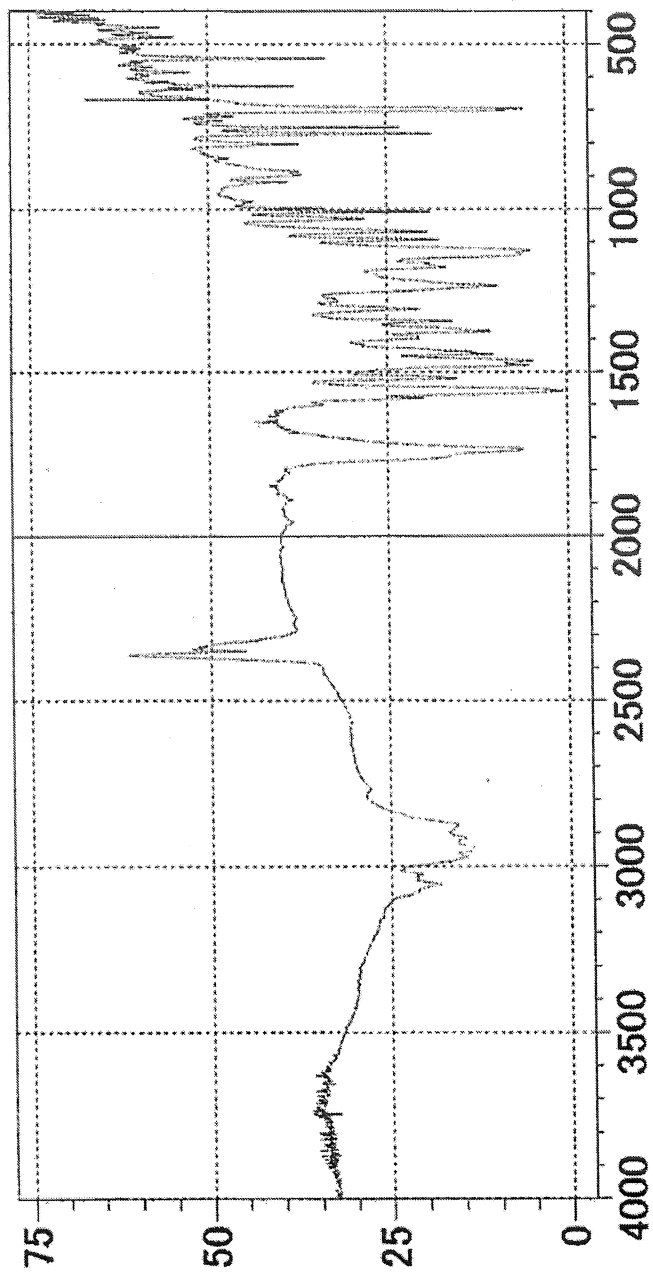
[FIG.4]



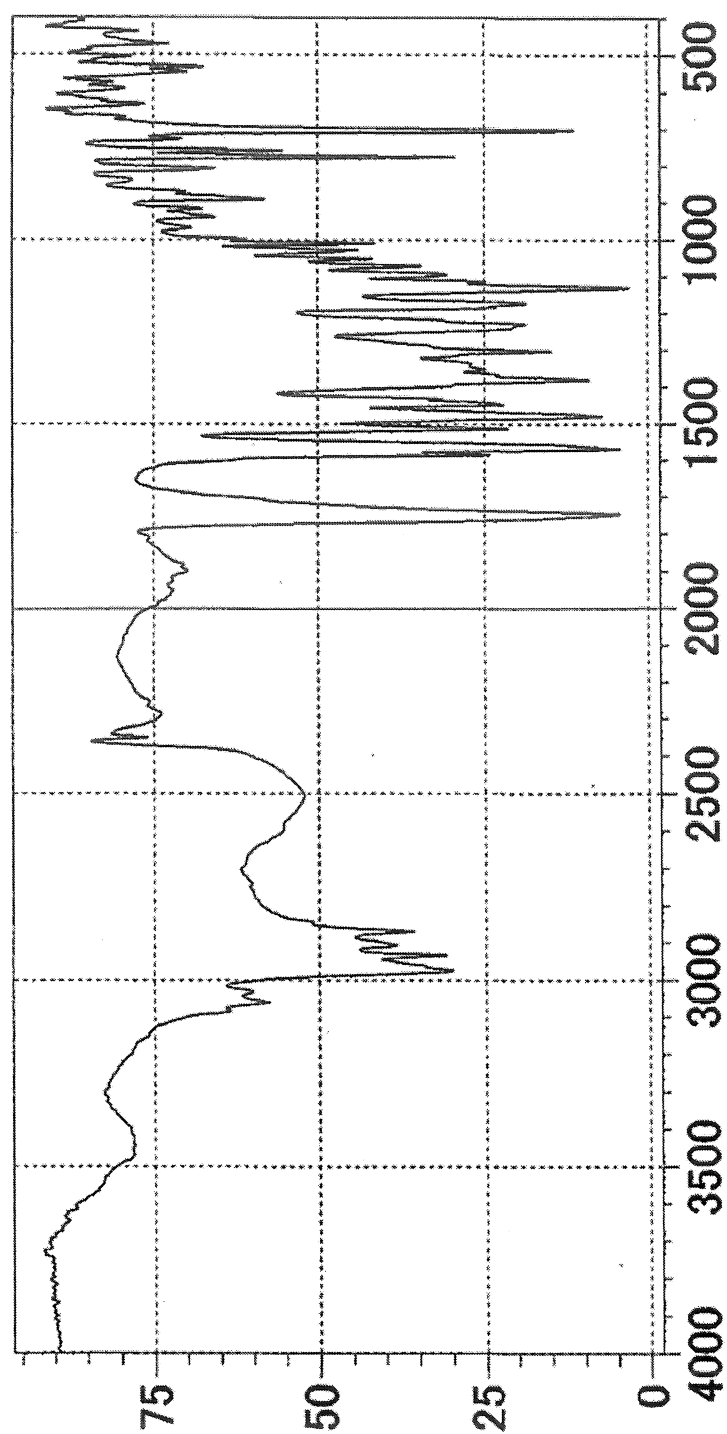
[FIG.5]



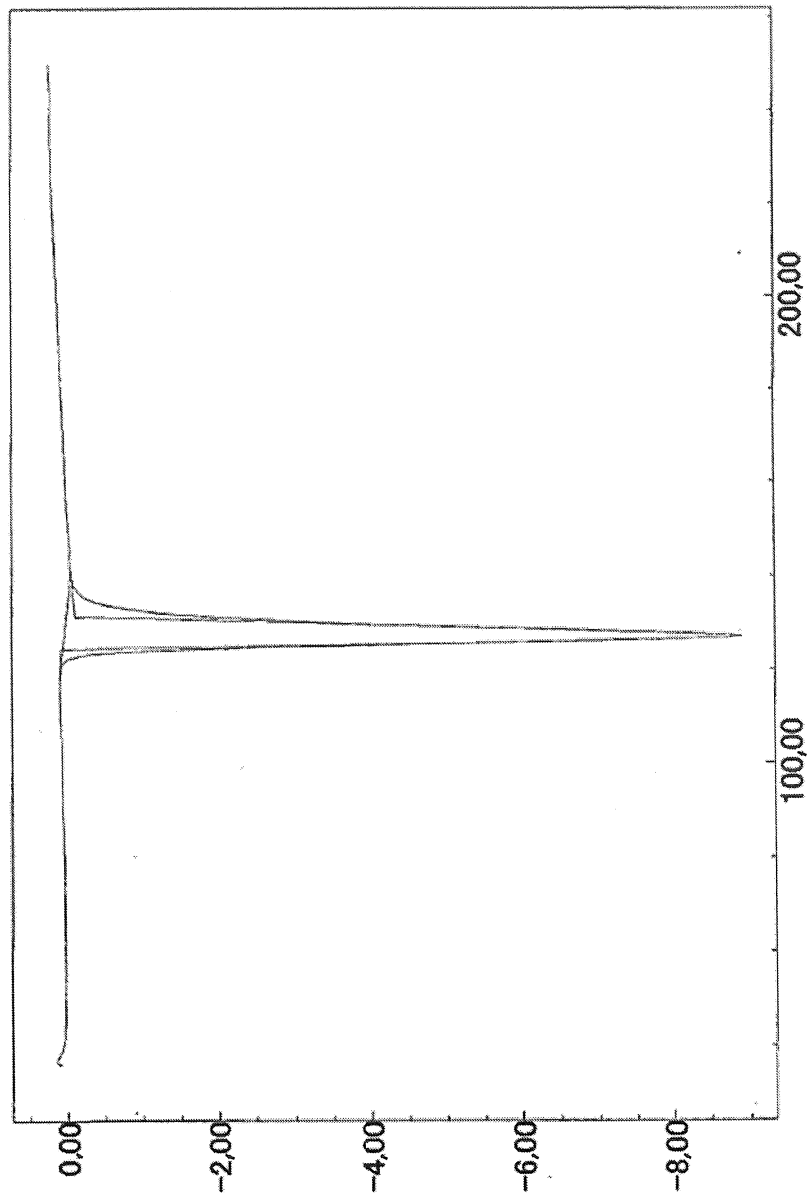
[FIG.6]



[FIG.7]



[FIG.8]



[FIG.9]

