



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0053675
(51)^{2021.01} A61P 31/22; C07D 239/84; A61K (13) B
31/517
-

- (21) 1-2022-05849 (22) 01/03/2021
(86) PCT/EP2021/055078 01/03/2021 (87) WO 2021/170882 02/09/2021
(30) 20159742.4 27/02/2020 EP
(45) 25/11/2025 452 (43) 26/06/2023 423A
(73) AIC246 AG & CO. KG (DE)
Friedrich-Ebert-Str. 475 42117 Wuppertal, Germany
(72) BUSCHMANN, Helmut (DE); GOLDNER, Thomas (DE); CERON BERTRAN,
Jordi Carles (ES).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)
-

- (54) MUỐI KALI Ở DẠNG TINH THỂ CỦA LETERMОВIR, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU
CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(21) 1-2022-05849

(57) Sáng chế đề cập đến muối kali của axit 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]acetic và solvat của nó. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế muối kali của axit 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]acetic hoặc solvat của nó cũng như dược phẩm bao gồm muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối kali của axit 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetic và solvat của nó. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế muối kali của axit 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetic hoặc solvat của nó cũng như được phẩm bao gồm muối này. Muối này là đặc biệt hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến cytomegalovirut (cytomegalovirus-CMV), cụ thể là cytomegalovirut ở người (human cytomegalovirus-HCMV).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

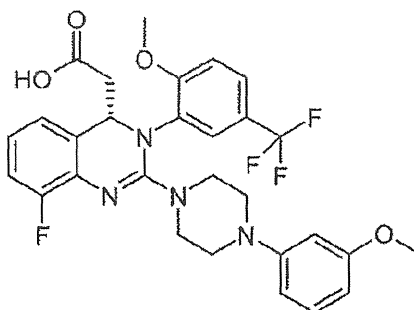
Cytomegalovirut (CMV) là mầm bệnh nhiễm trùng cơ hội thông thường mà gây ra tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong đáng kể có thể ngăn ngừa được sau khi cấy ghép cơ quan rắn và tế bào gốc tạo huyết dị sinh.

HCMV là một loài virut mà thuộc họ virut đã biết là *Herpesviridae* hoặc virut herpes. Virut này thường được viết tắt là HCMV và theo cách đã biết là herpesvirut-5 ở người (HHV-5). Trong *Herpesviridae*, HCMV thuộc họ phụ *Betaherpesvirinae*, mà cũng bao gồm cytomegalovirut từ các động vật khác.

Letermovir đã biết là dược chất có hoạt tính cao để ngăn ngừa sự lây nhiễm HCMV và được mô tả trong tài liệu: *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p.1290–1297, và *Kaul et al., First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant.* 2011, 11:1079-1084; cũng như *Marschall et al., In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137.

Tên hoá học chính xác của letermovir là axit 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-

yl]axetic, như được mô tả dưới đây:



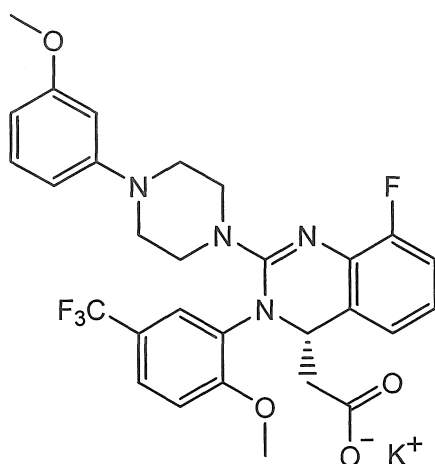
letermovir được phát triển bởi người nộp đơn dưới dạng tác nhân kháng virus, cụ thể là để ngăn chặn sự lây nhiễm do cytomegalovirus ở người (HCMV) gây ra. Quá trình tổng hợp letermovir được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 2006/133822 và WO 2004/096778.

Các muối letermovir được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2013/127971. Cụ thể, một vài solvat của natri và muối kali của letermovir đã được tạo ra ở dạng tinh thể và dạng vô định hình. Trong trường hợp về muối natri của letermovir, hỗn hợp solvat rượu nước, như metanol hoặc etanol hydrat thu được (ví dụ 1 của WO 2013/127971 A1), mà có thể được chuyển hoá thành letermovir natri trihydrat dạng tinh thể (ví dụ 2 của WO 2013/127971 A1).

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu đối với muối letermovir dạng tinh thể ổn định, mà có thể được tạo ra trong quy trình tái tạo và quy mô lớn và vẫn ổn định trong quá trình lưu trữ trong khoảng thời gian dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến muối kali dạng tinh thể của letermovir có công thức (I) sau đây:



(I)

hoặc solvat của nó.

Muối kali dạng tinh thể của letermovir theo sáng chế là muối monokali, trong đó axit 2-[(4*S*)-8-flu-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic và ion ái kali có mặt với tỷ lệ mol tương đương (1:1).

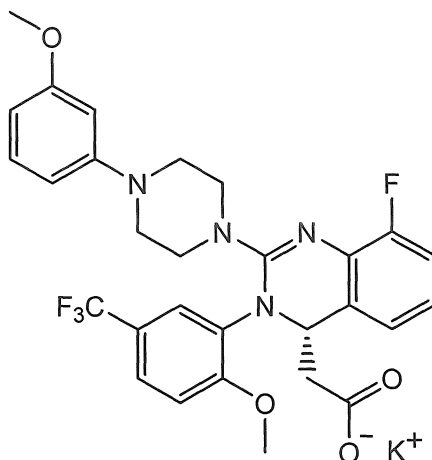
Muối kali dạng tinh thể của letermovir có thể được tạo ra dễ dàng với hiệu suất cao từ dung dịch chứa letermovir trong hỗn hợp gồm dialkyl ete và rượu với việc bổ sung kali hydroxit.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó có thể hoà tan dễ dàng và cũng có tính ổn định lưu trữ tốt trong môi trường nước, cụ thể ở độ pH sinh lý. Cụ thể, nồng độ cao hơn 100 mg/mL trong môi trường nước có thể đạt được bằng cách hoà tan muối kali dạng tinh thể của letermovir trong khi trị số pH của dung dịch cuối cùng vẫn nằm trong khoảng từ 7 đến 8, cụ thể là từ 7,4 đến 7,8.

Ngoài ra, kali 2-[(4*S*)-8-flu-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat dạng tinh thể hoặc solvat của nó không chứa các gốc dư của dung môi độc tố bất kỳ, theo đó khiến cho hợp chất này đặc biệt hữu ích để sản xuất dược phẩm để sử dụng trong các phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh có liên quan đến và/hoặc do cytomegalovirut (CMV) gây ra, cụ thể là cytomegalovirut ở người (HCMV).

Hơn nữa, kali 2-[(4*S*)-8-flu-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat dạng tinh thể hoặc solvat của nó mà có thể thu được theo sáng chế có độ tinh khiết ở mức cao.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối kali của letermovir có công thức (I):



(I)

hoặc solvat của nó, bao gồm các bước sau:

- hoà tan axit 2-[(4*S*)-8-fluor-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó trong dung môi thứ nhất, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete và/hoặc ít nhất một C₅-C₉-alkan và/hoặc ít nhất một C₅-C₉-xycloalkan và ít nhất một rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý trong điều kiện gia nhiệt;
- bổ sung kali hydroxit vào dung dịch thu được ở bước a để tạo thành hỗn hợp thứ nhất;
- khuấy hỗn hợp thứ nhất thu được ở bước b ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C trong ít nhất 5 phút;
- làm mát hỗn hợp thứ nhất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C và khuấy hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ này trong ít nhất 10 phút;
- loại bỏ dung môi thứ nhất để tạo thành chất rắn thứ nhất;
- cho chất rắn thứ nhất tiếp xúc với dung môi thứ hai bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete và/hoặc ít nhất một C₅-C₉-alkan và/hoặc ít nhất một C₅-C₉-xycloalkan để tạo thành hỗn hợp thứ hai;
- khuấy hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong ít nhất 1 giờ;
- loại bỏ dung môi thứ hai để tạo thành chất rắn thứ hai.

Phương pháp của sáng chế có các ưu điểm kỹ thuật sau:

- muối kali của Letemovir có thể được tạo ra trực tiếp từ bazơ tự do Letemovir;
- quy trình có thời gian phản ứng tương đối ngắn (vài giờ);
- quy trình tạo ra trực tiếp muối kali dạng tinh thể của letermovir mà không có gốc dung môi độc tố bất kỳ;
- quy trình có thể tái tạo và thích hợp cho quy mô lớn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm kali dạng tinh thể 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng kali dạng tinh thể 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó hoặc được phẩm bao gồm kali dạng tinh thể 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là lây nhiễm virus, tốt hơn nếu là lây nhiễm cytomegalovirus ở người (HCMV) hoặc lây nhiễm với thành viên khác của nhóm virus herpes.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virus, tốt hơn nếu lây nhiễm cytomegalovirus ở người (HCMV) hoặc lây nhiễm với thành viên khác của nhóm virus herpes, ở đối tượng cần điều trị này bằng cách cho dùng kali dạng tinh thể 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó hoặc được phẩm bao gồm kali dạng tinh thể 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần phải lưu ý rằng thuật ngữ “bao gồm” cũng có nghĩa là “gồm có”, ví dụ nhóm thành viên bao gồm các thành viên cũng bao gồm nhóm thành viên chỉ gồm có các thành viên này.

Thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" như được sử dụng trong bản mô tả này, có cùng nghĩa với thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng tiêu chuẩn" và đề cập đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19°C đến 26°C. Ví dụ, "khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng"

có nghĩa là "khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 19°C đến 26°C.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tinh thể” dùng để chỉ dãy thứ tự ba chiều bất kỳ của các phân tử mà nhiễu xạ tia X.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tế bào đơn vị” dùng để chỉ khối có dạng hình hộp cơ bản. Toàn bộ thể tích của tinh thể có thể được tạo cấu trúc bởi bộ lắp ráp đều của các khối này. Mỗi tế bào đơn vị bao gồm sự thể hiện hoàn toàn của đơn vị mẫu, việc lắp lại của chúng tạo thành tinh thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm khoảng trống” dùng để chỉ cách bố trí các phân tử không đối xứng của tinh thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “đơn vị không” dùng để chỉ tập hợp tọa độ nguyên tử tối thiểu mà có thể được sử dụng để tạo ra toàn bộ sự lặp lại trong tinh thể.

Thuật ngữ "vô định hình" đề cập đến dạng tinh thể cụ thể (nghĩa là cấu trúc của lưới tinh thể) của muối kali của letermovir hoặc solvat của nó mà có thể tồn tại ở dạng nhiều hơn một tinh thể ở trạng thái rắn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ các dạng của hợp chất cụ thể là kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox^y-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat mà tạo thành phức hợp thông qua sự phối hợp với các phân tử dung môi. Các hydrat là dạng đặc biệt của solvat mà trong đó sự phối hợp xảy ra với nước.

Theo sáng chế, thuật ngữ “ổn định” hoặc “ổn định khi lưu trữ” có nghĩa là trong trường hợp muối kali của letermovir hoặc solvat của nó theo sáng chế, mà ở 25°C, chúng chứa tỷ lệ tối thiểu >90%, tốt hơn nếu >95%, và tốt nhất nếu 99% axit 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metox^y-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic trong thời gian lưu trữ ít nhất hai, tốt hơn nếu ít nhất ba, thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất sáu tuần và được ưu tiên nhất là 12 tháng, khi muối được đo bằng phương pháp HPLC như được xác định trong phần “phương pháp và thiết bị”.

Nằm trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “thu được bằng” và “có thể thu được bằng” có cùng nghĩa và được sử dụng thay thế cho nhau.

Nằm trong phạm vi của sáng chế thuật ngữ "đương lượng" được hiểu có nghĩa là "đương lượng mol".

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dung môi" đề cập đến chất lỏng hoặc hỗn hợp chất lỏng mà thích hợp để hoà tan hoặc solvat hoá thành phần hoặc nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "tiếp xúc" tương ứng với hai nguyên liệu đề cập đến việc bổ sung nguyên liệu thứ nhất vào nguyên liệu thứ hai hoặc bổ sung nguyên liệu thứ hai vào nguyên liệu thứ nhất. Cụ thể, thuật ngữ "tiếp xúc" đề cập đến việc bổ sung chất rắn vào dung môi hoặc bổ sung dung môi vào chất rắn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dialkyl ete" đề cập đến nhóm có công thức R-O-R, trong đó mỗi trong số các nhóm R là alkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "rượu" đề cập đến nhóm có công thức R-OH, trong đó R là alkyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "alkan" đề cập đến hydrocacbon no với mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon được xác định (nghĩa là C₅-C₉-alkyl có nghĩa là từ 5 đến 9 nguyên tử cacbon). Các ví dụ không hạn chế bao gồm n-pentan, isopentan, n-hexan, n-heptan, n-octan và n-nonan.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "alkyl" tự bản thân hoặc một phần của nhóm thế khác đề cập đến gốc alkan có số lượng nguyên tử cacbon được xác định (nghĩa là C₁-C₆-alkyl có nghĩa là một đến sáu nguyên tử cacbon) và bao gồm các mạch thẳng và mạch nhánh. Các ví dụ không hạn chế bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, neopentyl, và hexyl. Để tránh lặp lại khi hai gốc alkyl có mặt trong nhóm, các gốc alkyl có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkan" đề cập đến các hydrocarbon béo mạch vòng chứa từ 1 đến 3 vòng và có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon trong vòng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "sự điều trị" hoặc "việc điều trị" được xác định khi áp dụng hoặc dùng tác nhân điều trị, ví dụ muối kali của letermovir hoặc solvat của nó (riêng hoặc kết hợp với tác nhân được phẩm khác) cho đối tượng hoặc áp dụng hoặc dùng tác nhân điều trị cho mô phân lập hoặc dòng tế bào từ đối tượng mà lây nhiễm HCMV, triệu chứng lây nhiễm HCMV hoặc khả

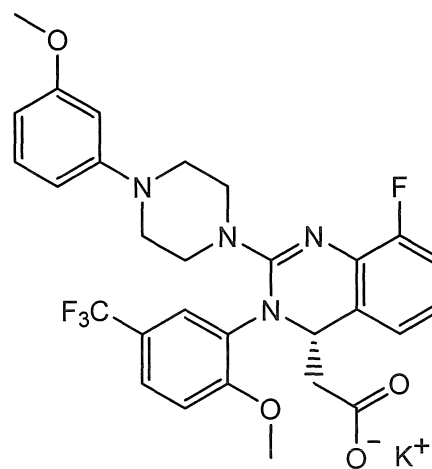
năng phát triển lây nhiễm HCMV với mục đích chữa bệnh, làm lành vết thương, làm giảm, làm thuyên giảm, làm thay đổi, khác phục, cải thiện, nâng cao hoặc tác động đến lây nhiễm HCMV, các triệu chứng lây nhiễm HCMV hoặc khả năng phát triển lây nhiễm HCMV. Các phép điều trị này có thể được điều chỉnh hoặc cải biến cụ thể dựa trên kiến thức thu được từ lĩnh vực dược lý học.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa" hoặc "sự ngăn ngừa" có nghĩa là không có rối loạn hoặc phát triển bệnh nào nếu không có vấn đề gì xảy ra hoặc không có rối loạn khác hoặc phát triển bệnh nào nếu đã có sự phát triển rối loạn hoặc bệnh. Cũng được xét đến là khả năng ngăn ngừa một vài hoặc tất cả các triệu chứng kết hợp với rối loạn hoặc bệnh. Ngăn ngừa bệnh cũng bao gồm phòng bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "đối tượng" đề cập đến người hoặc động có vú không phải người. Các động vật có vú không phải người bao gồm ví dụ vật nuôi và vật nuôi kiểng như cừu, bò, lợn, mèo, chó và động vật có vú gặm nhấm khác. Tốt hơn, nếu đối tượng là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "dược dụng" đề cập đến nguyên liệu như chất mang hoặc chất pha loãng mà không huỷ bỏ hoạt tính sinh học hoặc các đặc tính của hợp chất và tương đối không độc nghĩa là nguyên liệu có thể được dùng cho đối tượng mà không gây ra các tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách loại bỏ với bất kỳ trong số các thành phần của dược phẩm mà nó được chứa trong đó.

Sáng chế đề cập đến muối kali dạng tinh thể của letermovir có công thức (I) sau đây:



(I)

hoặc solvat của nó.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã đề xuất muối kali letermovir mới, kali 2-[(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat có công thức (I), mà có thể thu được bằng cách hoà tan bazơ tự do letermovir trong hỗn hợp gồm C1-C6-dialkyl ete và/hoặc a C5-C9-alkan và/hoặc C5-C9-xycloalkan và rượu, cụ thể là trong hỗn hợp gồm diisopropyl ete và etanol, tiếp theo bổ sung kali hydroxit. Muối kali có thể thu được theo cách khác bằng cách hoà tan bazơ tự do letermovir trong hỗn hợp gồm isopropyl axetat và diisopropyl ete tiếp theo thêm kali hydroxit vào.

Tinh thể kali 2-[(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó có thể có mặt ở các dạng vô định hình khác nhau. Các dạng vô định hình là các dạng tinh thể của cùng hợp chất mà có thể có các đặc tính lý hoá hầu như khác nhau, như độ tan, tính ổn định và mức sinh khả dụng. Việc đánh giá hiện tượng đa hình của dược chất đóng vai trò tối ưu trong nghiên cứu dược phẩm vì hiện tượng đa hình có thể tác động đến tác dụng của dược chất. Ví dụ, tốc độ phân rã của dược chất tác động đến mức sinh khả dụng của sản phẩm hoàn thiện. Độ tan, lần lượt, phụ thuộc vào bản chất đa hình của dược chất. Các dạng đa hình khác nhau có thể có các độ tan khác nhau và do đó các sản phẩm dược chất tương ứng có thể có các mức sinh khả dụng khác nhau.

Các phương pháp đánh giá khác nhau của các dạng đa hình có thể được sử dụng. Các phương pháp này bao gồm kính hiển vi, kính hiển vi IR, kính hiển vi Raman, NMR trạng thái rắn, TGA, DSC, PXRD, PDF và các kỹ thuật khác. Tổ hợp của các kỹ thuật khác nhau có thể được áp dụng. Cụ thể, PXRD là kỹ thuật có hiệu lực để đánh giá các dạng đa hình. Tia X được phản xạ từ tinh thể chỉ khi góc giữa chùm và mặt phẳng trong tinh thể thoả mãn điều kiện Bragg. Có số lượng không giới hạn về mặt phẳng có thể có trong tinh thể. Mỗi sự lặp lại của phân tử tạo ra tập hợp phản ứng duy nhất và do đó, tạo ra mẫu duy nhất, mà có thể được ghi nhận dưới dạng quang phổ.

Tuy nhiên, phép phân tích PXRD thông thường thu được cấu trúc trung bình của vật liệu, ví dụ các vị trí trung bình, các tham số dịch chuyển và chiếm hữu và không có khả năng tạo ra các thông tin về các rối loạn cục bộ trong vật liệu. Vì mục

đích này, chức năng phân phối theo cặp (PDF) có thể được sử dụng, mà tạo ra khả năng phát hiện nguyên tử ở khoảng cách nhất định từ nguyên tử đã nêu. PDF là quá trình chuyển đổi Sine-Fourier của tổng mẫu nhiễu xạ tán sắc, mà cung cấp thông tin về khoảng cách nội phân tử trung bình, các rối loạn cấu trúc hoặc biến dạng và các đặc tính phối hợp trung bình. Do đó, PDF có khả năng phân biệt các dạng rắn khác nhau của cùng hợp chất mà không khác biệt với phép phân tích PXRD thông thường. Cụ thể, các dạng đa hình khác nhau mà được đặc trưng bởi mức độ rối loạn khác nhau có thể được xác định bằng phép phân tích PDF (Boetker et al. *Pharmaceutics* 2012, 4, 93-103).

Cụ thể, muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó là hydrat.

Muối kali dạng tinh thể của letermovir được xác định dưới dạng hỗn hợp nước-etanol solvat (dạng A). Tinh thể dạng A có thể thu được, bằng phương pháp được mô tả ở đây trong đó ở bước a, axit 2-[(4*S*)-8-*flo*-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó được hoà tan trong C₁-C₆-dialkyl ete.

Tinh thể dạng A của muối kali của letermovir được đặc trưng bởi PXRD, ¹H-NMR, DVS, TGA và DSC (xem các hình vẽ Fig.1-4). Mẫu nhiễu xạ tia X củ tinh thể đa hình dạng A của muối kali của letermovir bao gồm các trị số góc 2-theta 6,1, 9,4, 10,6, 11,2, 12,3, 12,8, 15,5, 16,3, 16,7, 17,8, 18,9, 19,9, 20,8, 21,7, 22,3, 23,5, 25,1, 25,9, 26,6, 27,1, 28,1, 28,5, 29,4, 30,1, 30,8, 31,2, 32,0, 32,6 và 33,3° và các trị số góc 2-theta có sai số chuẩn ± 0,1°.

Ngoài tinh thể dạng A của muối kali của letermovir, dạng khác của muối kali của letermovir, mà là 2,5 hydrat (dạng B) được xác định. Tinh thể dạng B được đặc trưng bởi PXRD, ¹H-NMR, DVS, TGA và DSC (xem các hình vẽ Fig.5-8). Mẫu nhiễu xạ tia X của tinh thể dạng B của muối kali của letermovir bao gồm các trị số góc 2-theta 6,1, 9,5, 10,7, 11,3, 12,4, 12,9, 15,6, 16,4, 16,8, 17,9, 19,0, 20,0, 20,9, 21,7, 22,4, 23,6, 25,2, 26,0, 26,7, 27,3, 28,2, 28,7, 29,6, 30,2, 30,9, 31,4, 32,2, 32,8 và 33,4° và các trị số góc 2-theta có sai số chuẩn ± 0,1°.

Tinh thể dạng B có thể thu được, cụ thể bằng phương pháp được mô tả ở đây, mà còn bao gồm bước sau i):

- i) giữ chất rắn thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và ở độ ẩm tương đối ít nhất 60% trong ít nhất 1 giờ.

Theo cách khác, tinh thể dạng B có thể thu được, cụ thể bằng phương pháp bao gồm các bước sau:

- a') hoà tan axit 2-[(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó trong dung môi thứ nhất, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete và ít nhất một rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý trong điều kiện gia nhiệt;
- b') bổ sung kali hydroxit vào dung dịch thu được ở bước a' để tạo thành hỗn hợp thứ nhất;
- c') khuấy hỗn hợp thứ nhất thu được ở bước b' ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C trong ít nhất 5 phút;
- d') làm mát hỗn hợp thứ nhất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C và khuấy hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ này trong ít nhất 10 phút;
- e') loại bỏ dung môi thứ nhất để tạo thành chất rắn thứ nhất;
- f') cho chất rắn thứ nhất tiếp xúc với dung môi thứ hai bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete để tạo thành hỗn hợp thứ hai;
- g') khuấy hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong ít nhất 1 giờ;
- h') loại bỏ dung môi thứ hai để tạo thành chất rắn thứ hai;
- i') hoà tan chất rắn thứ hai trong dung môi thứ ba bao gồm isopropyl axetat;
- j') bổ sung ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete vào dung dịch thu được ở bước i';
- k') tùy ý khuấy hỗn hợp;
- l') loại bỏ dung môi thứ ba để thu được chất rắn thứ ba.

Theo phương án được ưu tiên, phương pháp điều chế muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó bao gồm các bước sau:

- a) hoà tan axit 2-[(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó trong dung môi thứ nhất, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete và ít nhất một rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý trong điều kiện gia nhiệt;
- b) bổ sung kali hydroxit vào dung dịch thu được ở bước a để tạo thành hỗn hợp thứ nhất;

- c) khuấy hỗn hợp thứ nhất thu được ở bước b ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C trong ít nhất 5 phút;
- d) làm mát hỗn hợp thứ nhất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C và khuấy hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ này trong ít nhất 10 phút;
- e) loại bỏ dung môi thứ nhất để tạo thành chất rắn thứ nhất;
- f) cho chất rắn thứ nhất tiếp xúc với dung môi thứ hai bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete để tạo thành hỗn hợp thứ hai;
- g) khuấy hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong ít nhất 1 giờ;
- h) loại bỏ dung môi thứ hai để tạo thành chất rắn thứ hai.

Theo một phương án, phương pháp còn bao gồm bước sau đây giữ chất rắn thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và ở độ ẩm tương đối ít nhất 60% trong ít nhất 1 giờ, tốt hơn nữa trong ít nhất 2 giờ, còn tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 5 giờ, vẫn tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 10 giờ, vẫn tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 1 ngày, vẫn tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 2 ngày, tốt nhất là trong 3 ngày.

Theo một phương án, C₁-C₆-dialkyl ete là C₁-C₄-dialkyl ete, tốt hơn nếu là diisopropyl ete. Theo một phương án, rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon là rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu là etanol.

Theo một phương án, tỷ lệ thể tích của C₁-C₆-dialkyl ete và rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ở bước a hoặc a' nằm trong khoảng từ 3 : 1 đến 1 : 3. Tốt hơn, nếu tỷ lệ thể tích của C₁-C₆-dialkyl ete và rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ở bước a hoặc a' nằm trong khoảng từ 2 : 1 đến 1 : 2. Tốt hơn nữa, nếu tỷ lệ thể tích của C₁-C₆-dialkyl ete và rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ở bước a nằm trong khoảng từ 1,5 : 1 đến 1 : 1,5. Tốt nhất, nếu tỷ lệ thể tích của C₁-C₆-dialkyl ete và rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ở bước a là khoảng 1 : 1.

Theo một phương án, axit 2-[(4*S*)-8-fluor-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó được hoà tan ở bước a hoặc a' ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 60°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C, tốt nhất nếu khoảng 50°C.

Theo một phương án, kali hydroxit ở bước b hoặc b' được bổ sung vào với lượng từ 1 đến 5 đương lượng so với bazơ tự do letermovir. Theo phương án được

ưu tiên, kali hydroxit ở bước b hoặc b' được bổ sung vào với lượng từ 1 đến 3 đương lượng so với bazơ tự do letermovir. Theo phương án được ưu tiên hơn, kali hydroxit ở bước b hoặc b' được bổ sung vào với lượng từ 1 đến 2 đương lượng so với bazơ tự do letermovir. Được ưu tiên nhất, kali hydroxit ở bước b hoặc b' được bổ sung vào với lượng 1 đương lượng so với bazơ tự do letermovir.

Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 30°C đến 70°C, tốt hơn nữa nếu khoảng từ 40°C đến 60°C, vẫn tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C, được ưu tiên nhất là khoảng 50°C. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 5 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 10 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 30 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 1 giờ, cụ thể là trong 2 giờ. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C trong ít nhất 30 phút. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C trong ít nhất 1 giờ. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ khoảng 50°C trong ít nhất 30 phút. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước c hoặc c' được khuấy ở nhiệt độ khoảng 50°C trong ít nhất 1 giờ.

Theo một phương án, hỗn hợp ở bước d hoặc d' được làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C, tốt nhất nếu đến nhiệt độ trong phòng. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước d hoặc d' được khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 5 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 10 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 30 phút, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 1 giờ, cụ thể là trong 2 giờ. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước d hoặc d' được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 30 phút. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước d hoặc d' được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 1 giờ.

Theo một phương án, dung môi thứ nhất ở bước e hoặc e' được loại bỏ bằng cách bay hơi.

Theo một phương án, dung môi thứ hai ở bước h hoặc h' được loại bỏ bằng cách lọc.

Theo một phương án, hỗn hợp ở bước g hoặc g' được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 10°C đến 30°C, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C, tốt nhất nếu đến nhiệt độ trong phòng. Theo một phương án, hỗn hợp ở bước g hoặc g' được khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 1 giờ, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 2 giờ, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 5 giờ, tốt hơn nữa nếu trong ít nhất 10 giờ, cụ thể là trong 1 ngày.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa theo sáng chế được mô tả ở đây, phương pháp còn có thể chứa bước tạo hạt hoặc tạo kích cỡ micro kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn đề cập đến muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó mà thu được bằng phương pháp được mô tả ở đây.

Do các đặc tính và đặc trưng của nó, muối kali của letermovir hoặc solvat của nó theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra dược phẩm mà thích hợp để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh, cụ thể là lây nhiễm virus.

Các lĩnh vực chỉ định sau đây có thể được liệt kê, bằng cách ví dụ:

- 1) Điều trị và ngăn ngừa lây nhiễm HCMV ở đối tượng AIDS (viêm võng mạc, viêm phổi, nhiễm trùng đường tiêu hoá).
- 2) Điều trị và ngăn ngừa lây nhiễm cytomegalovirus ở đối tượng cấy ghép tuỷ xương và cơ quan mà thường nhiễm viêm phổi hoặc viêm não HCMV đe dọa cuộc sống, cũng như lây nhiễm HCMV dạ dày- ruột và hệ thống.
- 3) Điều trị và ngăn ngừa lây nhiễm HCMV ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.
- 4) Điều trị lây nhiễm HCMV cấp tính ở phụ nữ mang thai.
- 5) Điều trị lây nhiễm HCMV ở đối tượng ngăn chặn miễn dịch mắc ung thư hoặc trải qua liệu pháp điều trị ung thư.
- 6) Điều trị đối tượng mắc ung thư dương tính HCMV với mục đích làm giảm sự tiến triển khối u qua trung gian HCMV (tài liệu: J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Tốt hơn, nếu muối kali của letermovir theo sáng chế hoặc solvat của nó được sử dụng để tạo ra dược phẩm mà thích hợp để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị lây nhiễm với đại diện của nhóm virus herpes, cụ thể là cytomegalovirus, cụ thể là cytomegalovirus ở người.

Do các đặc tính dược lý và đặc trưng của nó, muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo sáng chế, có thể được sử dụng bởi chính nó và, nếu cần, cũng kết hợp với các hoạt chất khác, đặc biệt là tác nhân kháng virus.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm dạng tinh thể kali 2-[(4*S*)-8-*flu*-2-[4-(3-metoxypheⁿyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat có công thức (I) hoặc solvat của nó. Tốt hơn, nếu dược phẩm còn bao gồm ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng được dụng.

Do chất mang, tá dược và/hoặc chất pha loãng được dụng có thể là các chất mang được sử dụng như tốt hơn nếu chất mang trợ như lactoza, tinh bột, sucroza, xenluloza, magie stearat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, bột talc, manitol, rượu etylic (viên nang nạp đầy chất lỏng); chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, chất tạo ngọt từ ngũ cốc, gồm tự nhiên và tổng hợp như keo, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol và sáp, các đường như sucroza, tinh bột thu được từ lúa mì, ngô, lúa gạo và khoai tây, gồm tự nhiên như keo, gelatin và tragacanth, các dânxuaats của rong biển như axit alginic, natri alginat và amoni canxit alginat, nguyên liệu xenluloza như metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, và các hợp chất vô cơ như magie nhôm silicat; chất bôi trơn như axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, magie stearat, canxi stearat, hoặc kali stearat, axit stearic, sáp có điểm nóng chảy cao, và các chất bôi trơn hoà tan trong nước khác như natri clorua, natri benzoat, natri axetat, natri oleat, polyetylen glycol và D,L-leuxin; các chất gây phân tán (chất phân rã) như tinh bột, metylxenluloza, gồm guar, tinh bột cải biến như tinh bột natri carboxymetyl, gồm tự nhiên và tổng hợp như đậu ba gai, gồm karaya, gồm guar, tragacanth và aga, dẫn xuất xenluloza như metylxenluloza và natri carboxymetylxenluloza, xenluloza vi tinh thể và xenluloza vi tinh thể liên kết ngang như natri croscarameloza, alginat như axit alginic và natri alginat, đất sét như bentonit và hỗn hợp tạo bột; tác nhân tạo màu, tác nhân tạo ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản; chất gây trượt ví dụ silic dioxit và bột talc; chất hấp phụ thích hợp là đất sét, nhôm oxit, chất pha loãng thích hợp là nước hoặc dung dịch nước/propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hoá, dịch chiết, đường như lactoza, sucroza, manitol, và sorbitol, tinh bột thu được từ lúa mì, lúa gạo và khoai

tây và xenluloza như xenluloza vi tinh thể.

Dược phẩm của sáng chế có thể được tạo ra trong chất mang rắn hoặc lỏng thông thường hoặc chất pha loãng và tá dược được dùng thông thường ở liều thích hợp theo cách đã biết. Dược phẩm được ưu tiên được làm thích hợp để dùng qua đường miệng. Dạng dùng này bao gồm ví dụ, viên đạn, viên nén, viên bao màng, viên bao ngoài, viên nang, bột và viên lắng đọng.

Hơn nữa, sáng chế còn bao gồm dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hoá, bao gồm dùng qua da, trong da, trong dạ dày, dưới da, trong mạch máu, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong phúc mạc, trong mũi, trong âm đạo, trong màng bụng, dưới da, trực tràng, trong da, dưới lưỡi, khu trú hoặc áp dụng qua da, mà dược phẩm ngoài tá dược thông thường và/hoặc chất pha loãng chứa kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó.

Dược phẩm chứa kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó theo sáng chế làm hoạt chất sẽ thường được dùng cùng với chất mang thích hợp được chọn tương ứng với dạng dùng định trước, nghĩa là để dùng qua đường miệng ở dạng viên nén, viên nang (được nạp đầy chất rắn, nạp đầy chất bán rắn hoặc nạp đầy chất lỏng), bột để hoàn nguyên, chất ép đùn, chất kết lắng, gel, cồn ngọt, hạt phân tán, xi-rô, huyền phù và tương tự và phù hợp với thực tiễn dược phẩm thông thường. Ví dụ, để dùng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần có hoạt tính được có thể được kết hợp với chất mang được dùng không độc dùng qua đường miệng bất kỳ, tốt hơn nếu với chất mang trơ như lactoza, tinh bột, sucroza, xenluloza, magie stearat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, bột talc, manitol, rượu etylic (viên nang nạp đầy chất lỏng) và tương tự. Hơn nữa, chất kết dính thích hợp, chất bôi trơn, chất gây phân tán và chất tạo màu cũng có thể được hợp nhất vào trong viên nén hoặc viên nang. Bột và viên nén có thể chứa khoảng từ 5 đến 95% trọng lượng của kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat có công thức (I) hoặc solvat của nó làm hoạt chất.

Các chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, chất tạo ngọt từ ngũ cốc, gôm tự nhiên và tổng hợp như keo, natri alginat,

carboxymethylxenluloza, polyetylen glycol và sáp. Trong số các chất bôi trơn thích hợp, có thể được kể đến là axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và tương tự. Các chất phân tán thích hợp bao gồm tinh bột, methylxenluloza, gôm guar và tương tự. Các chất tạo ngọt và tạo hương cũng như các chất bảo quản có thể được bao gồm, nếu thích hợp. Các chất phân tán, chất pha loãng, chất bôi trơn, chất gắn kết v.v. như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Hơn nữa, các dược phẩm của sáng chế có thể được bào chế ở dạng giải phóng duy trì để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát của một hoặc nhiều thành phần bất kỳ hoặc hoạt chất để làm tối ưu (các) hiệu quả điều trị, ví dụ hoạt tính kháng histamin và tương tự. Các dạng liều thích hợp để giải phóng duy trì bao gồm viên nén có các lớp với tốc độ phân tán thay đổi hoặc chất nền polyme giải phóng có kiểm soát được tẩm các hoạt chất và tạo hình dạng ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa chất nền polyme xốp được tẩm hoặc được bao nang.

Các dược phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù và nhũ tương. Là một ví dụ, có thể được kể đến là nước hoặc dung dịch nước/propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hoá hoặc bổ sung chất tạo ngọt và chất bảo vệ đối với dung dịch dùng qua đường miệng, huyền phù và nhũ tương. Các dược phẩm dạng lỏng cũng có thể bao gồm dung dịch để dùng trong mũi. Dược phẩm dạng sol khí thích hợp để xông có thể bao gồm dung dịch và chất rắn ở dạng bột, mà có thể có mặt kết hợp với chất mang được dùng như chất mang trợ, khí nén ví dụ nitơ. Để tạo ra viên thuốc đạn, chất béo nóng chảy thấp hoặc sáp, như hỗn hợp gồm glyxerit của axit béo tương tự bơ cacao được nóng chảy trước tiên và hoạt chất sau đó được phân tán đồng nhất trong đó ví dụ bằng cách khuấy. Tiếp theo, hỗn hợp đồng nhất nóng chảy được rót vào trong khuôn đúc kích cỡ tiện lợi, cho phép làm mát và theo đó được đóng rắn.

Cũng được bao gồm là dược phẩm dạng rắn, mà được dự định để được chuyển hoá, ngay trước khi sử dụng, thành dược phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá. Dạng lỏng này bao gồm dung dịch, huyền phù và nhũ tương.

Kali 2-[(4S)-8-flo-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4H-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua da. Dược phẩm dùng qua da có thể có dạng kem, thuốc

xúc ngoài da, sol khí và/hoặc nhũ tương và có thể được bao gồm trong miếng đắp qua da của chất nền hoặc kiểu đồ chứa như đã được biết đến trong lĩnh vực này đối với mục đích này.

Thuật ngữ viên nang được kể đến trong bản mô tả này dùng để chỉ đồ chứa hoặc viên nang cụ thể được tạo ra ví dụ từ methyl xenluloza, rượu polyvinyllic hoặc gelatin biến tính để giữ hoặc chứa được phẩm bao gồm (các) hoạt chất. Viên nang với vỏ cứng thường được tạo ra từ hỗn hợp gelatin có độ bền gel tương đối cao từ xương hoặc da lợn. Bản thân viên nang có thể chứa lượng nhỏ thuốc nhuộm, tác nhân bảo vệ, chất tạo dẻo và/hoặc chất bảo quản. Trong viên nén, dạng liều rắn được nén hoặc được đúc là đã được biết đến, mà bao gồm các hoạt chất với các chất pha loãng thích hợp. Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hỗn hợp hoặc hạt thu được bằng cách nghiền ướt, nghiền khô hoặc nén đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Gel dùng qua đường miệng đề cập đến các hoạt chất được phân tán hoặc được hoà tan trong chất nền bán rắn ưa nước. Bột để hoàn nguyên đề cập đến hỗn hợp bột chứa các hoạt chất và chất pha loãng thích hợp mà có thể được tạo huyền phù ví dụ trong nước hoặc nước ép.

Các chất pha loãng thích hợp là các chất mà thường tạo thành phần chính của dược phẩm hoặc dạng liều. Các chất pha loãng thích hợp bao gồm đường như lactoza, sucroza, manitol, và sorbitol, tinh bột thu được từ lúa mì, lúa gạo và khoai tây và xenluloza, như xenluloza vi tinh thể. Lượng chất pha loãng trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 95% trọng lượng tổng dược phẩm, tốt hơn nếu từ 25 đến 75 % trọng lượng và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 30 đến 60% trọng lượng.

Thuật ngữ chất phân tán dùng để chỉ vật liệu được bổ sung vào dược phẩm để mang phần bị vỡ (phân tán) và giải phóng các hoạt chất dược phẩm của thuốc. Các chất phân tán thích hợp bao gồm tinh bột, tinh bột cải biến “có thể hoà tan trong nước lạnh” như tinh bột natri carboxymetyl, gồm tự nhiên và tổng hợp như đậu gai, karaya, gồm guar, tragacanth và aga, dẫn xuất xenluloza như methylxenluloza và natri carboxymethylxenluloza, xenluloza vi tinh thể và xenluloza vi tinh thể liên kết ngang như natri croscarmeloza, alginat như axit alginic và natri alginat, đất sét như bentonit và hỗn hợp tạo bột. Lượng chất phân tán trong dược phẩm có thể nằm

trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 10% trọng lượng.

Chất kết dính là các chất mà gắn kết hoặc “dán dính” cùng với hạt bột và khiến cho chúng cố kết bằng cách tạo ra hạt, do đó có tác dụng làm “chất kết dính” trong dược phẩm. Chất kết dính làm tăng cường độ bền cố kết sẵn có trong chất pha loãng hoặc chất tạo khối. Chất gắn kết thích hợp bao gồm các đường như sucroza, tinh bột thu được từ lúa mì, lúa gạo và khoai tây, các gôm tự nhiên như keo, gelatin và tragacanth, các dẫn xuất từ tảo biển như axit alginic, natri alginat và amoni canxi alginat, nguyên liệu xenluloza như metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon và các hợp chất vô cơ như magie nhôm silicat. Lượng chất gắn kết trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 20% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 10% trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 3 đến 6% trọng lượng.

Chất bôi trơn đề cập đến nhóm chất, mà được bổ sung vào dạng liệu để cho phép hạt viên nén v.v. sau khi được nén để giải phóng ra khỏi khuôn đúc khuôn bằng cách làm giảm lực ma sát hoặc mài mòn. Chất bôi trơn thích hợp bao gồm stearat kim loại như magie stearat, canxi stearat, hoặc kali stearat, axit stearic, sáp có điểm nóng chảy cao, và chất bôi trơn hoà tan trong nước khác như natri clorua, natri benzoat, natri axetat, natri oleat, polyetylen glycol và D,L-leuxin. Chất bôi trơn thường được bổ sung vào ở bước sau cùng trước khi nén, do chúng phải có mặt ở bề mặt của hạt. Lượng chất bôi trơn trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2% trọng lượng, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,5% trọng lượng dược phẩm.

Chất gây trượt là nguyên liệu mà ngăn ngừa sự kết dính của các thành phần của dược phẩm và cải thiện các đặc tính chảy của hạt sao cho dòng chảy trơn tru và đồng nhất. Chất gây trượt thích hợp bao gồm silic dioxit và bột talc. Lượng chất gây trượt trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng dược phẩm cuối cùng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2% trọng lượng.

Tác nhân tạo màu là tá dược mà tạo ra màu cho dược phẩm hoặc dạng liệu. Các tá dược này có thể bao gồm thuốc nhuộm loại dùng cho thực phẩm được hấp phụ trên chất hấp phụ thích hợp như đất sét hoặc nhôm oxit. Lượng tác nhân tạo

màu có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu từ 0,1 đến 1% trọng lượng.

Muối kali của letermovir theo sáng chế và solvat của nó có tác dụng kháng virus diệt đại diện của nhóm virus herpes (virus herpes), trên tất cả là diệt cytomegalovirus (CMV), cụ thể là diệt cytomegalovirus ở người (HCMV). Do đó, chúng thích hợp để sử dụng trong các phương pháp điều trị và ngăn ngừa bệnh, đặc biệt là các bệnh nhiễm virus, cụ thể là virus được đề cập đến trong bản mô tả này và các bệnh nhiễm virus do chúng gây ra. Thuật ngữ “nhiễm virus” được hiểu có nghĩa là không chỉ nhiễm virus mà còn cả bệnh do nhiễm virus gây ra.

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm dạng tinh thể kali 2-[(4*S*)-8-fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lây nhiễm do và/hoặc kết hợp với cytomegalovirus, cụ thể là cytomegalovirus ở người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm dạng tinh thể kali 2-[(4*S*)-8-fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, cụ thể là lây nhiễm virus, cụ thể là lây nhiễm cytomegalovirus ở người (HCMV) hoặc lây nhiễm với thành viên khác của nhóm virus herpes.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh kết hợp với và/hoặc do cytomegalovirus (CMV) gây ra, cụ thể cytomegalovirus ở người (HCMV), hoặc lây nhiễm với thành viên khác của nhóm virus herpes mà bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm bao gồm dạng tinh thể kali 2-[(4*S*)-8-fluor-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng cần điều trị này, đủ để

- (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh cụ thể, tình trạng bệnh hoặc rối loạn;
- (ii) làm giảm, làm thuyên giảm hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh cụ thể, tình trạng bệnh hoặc rối loạn; hoặc
- (iii) ngăn ngừa hoặc làm trễ sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh

cụ thể, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây.

Lượng kali 2-[(4*S*)-8-*flu*-2-[4-(3-metoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxy-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetat hoặc solvat của nó mà sẽ tương ứng với lượng này sẽ thay đổi phụ thuộc và các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức trầm trọng của nó, sự giống nhau (ví dụ trọng lượng) của đối tượng cần điều trị, nhưng tuy nhiên có thể được xác định thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các từ viết tắt

h	(các) giờ
DSC	nhiệt lượng kế quét vi sai
DVS	hấp thụ hơi động học
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao
min.	phút
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
PDF	chức năng phân phối theo cặp
TGA	phép phân tích nhiệt trọng
PXRD	nhiều xạ bột tia X

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện PXRD của solvat hỗn hợp letermovir kali thu được.

Fig.2 thể hiện quang phổ ^1H -NMR của solvat hỗn hợp letermovir kali.

Fig.3 thể hiện DVS của solvat hỗn hợp letermovir kali. Vết đen thể hiện trọng lượng của mẫu đối lại thời gian và vết màu xanh thể hiện độ ẩm tương đối đối lại thời gian.

Fig.4 thể hiện phép phân tích TGA và DSC của solvat hỗn hợp letermovir kali.

Fig.5 thể hiện PXRD của letermovir kali hydrat thu được.

Fig.6 thể hiện quang phổ ^1H -NMR của letermovir kali hydrat.

Fig.7 thể hiện DVS của letermovir kali hydrat. Vết đen thể hiện trọng lượng của mẫu đối lại thời gian và vết màu xanh thể hiện độ ẩm tương đối đối lại thời gian.

Fig.8 thể hiện phép phân tích TGA và DSC của letermovir kali hydrat.

Fig.9 thể hiện cấu trúc tia X tinh thể đơn của letermovir kali hydrat. Một phân tử của letermovir với một nguyên tử kali và hai và một nửa phân tử nước. Một vài phân tử nước được thể hiện trên hình vẽ này dùng chung tế bào liên ứng.

Fig.10 thể hiện cấu trúc tia X tinh thể đơn của letermovir kali hydrat. Hai phân tử letermovir có mặt với hai nguyên tử kali và năm phân tử nước.

Fig.11 thể hiện PXRD của solvat hỗn hợp letermovir natri thu được.

Fig.12 thể hiện quang phổ $^1\text{H-NMR}$ của solvat hỗn hợp letermovir natri thu được.

Fig.13 thể hiện DVS của solvat hỗn hợp letermovir natri. Vết đen thể hiện trọng lượng của mẫu đối lại thời gian và vết màu xanh thể hiện độ ẩm tương đối đối lại thời gian.

Fig.14 thể hiện phép phân tích TGA và DSC của solvat hỗn hợp letermovir natri.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để chứng minh các phương án được ưu tiên của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải biết được rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ này mà tiếp theo các kỹ thuật hiện có được phát hiện bởi tác giả sáng chế cũng có chức năng trong thực tiễn của sáng chế và do đó có thể xem xét cấu thành các phương thức được ưu tiên đối với thực tiễn của sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, theo sáng chế, cần phải biết rằng nhiều thay đổi có thể được tạo ra theo các phương án cụ thể mà được bộc lộ và vẫn thu được kết quả tương tự hoặc tương đương mà không chệch khỏi tinh thần và phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Phương pháp và thiết bị

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (PXRD): Khoảng 20 mg mẫu được chuẩn bị trong thiết bị giữ mẫu tiêu chuẩn bằng cách sử dụng hai lá polyaxetat. Các mẫu này được phân tích mà không cần phải thao tác thêm. Các mẫu nhiễu xạ bột thu được trên hệ thống nhiễu xạ bột D8 Advance Series 2Theta/Theta sử dụng bức xạ $\text{Cu}_{K\alpha 1}$ (1,54060 Å) trong hình học chuyển tiếp. Hệ này được trang bị PSD đếm photon đơn

VANTEC-1, máy đơn sắc Germanium, chín mươi vị trí tự động thay đổi trạng thái mẫu, khe phân kỳ cố định và sàn hướng kính. Cường độ máy phát điện để tạo ra chùm tia X được thiết lập đến 40 mA và 40 kV. Các chương trình được sử dụng: Gom dữ liệu với DIFFRAC cộng XRD Commander V.2.5.1, và đánh giá bằng EVA V.14.0.0.0 (Bruker-AXS 1996-2007) và EVA V.5.0.0.22 (Bruker-AXS 2010-2018). Các mẫu được đo ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ đo nằm trong khoảng từ 4 đến 40 ° trong 2 θ sử dụng bước góc 0,049° và thời gian mỗi bước 2787 giây.

Quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (¹H-NMR): Phép phân tích cộng hưởng từ hạt nhân proton được ghi chép trong DMSO được dơteri hoá (DMSO-*d*₆) trong quang phổ kế Bruker Avance 400 Ultrashield NMR. Quang phổ thu được phân giải 8-10 mg mẫu trong 0,6 mL dung môi dơteri.

Phân tích phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC): Khoảng 1-4 mg mẫu được cân trọng lượng (sử dụng MX5 Mettler Toledo vi cân bằng) vào trong nồi nấu bằng nhôm 40 μ L với nắp bấm lỗ. Phép phân tích DSC được ghi chép trong nhiệt lượng kế Mettler Toledo DSC822e. Các chương trình được sử dụng: Gom dữ liệu và đánh giá bằng phần mềm STARe. Gia nhiệt mẫu trong nitơ khô (tốc độ dòng: 50 mL/phút) ở 10°C/phút từ 30 đến 300 °C.

Phân tích nhiệt trọng (TGA): Khoảng 1-4 mg mẫu được cân trọng lượng (sử dụng MX5 Mettler Toledo vi cân bằng) vào trong nồi nấu bằng nhôm 40 μ L với nắp bấm lỗ. Phép phân tích nhiệt trọng được ghi nhận trong Mettler Toledo TGA/SDTA851 với kiểu MT1 cân bằng. Chương trình được sử dụng: Gom dữ liệu và đánh giá bằng phần mềm STARe. Gia nhiệt mẫu trong nitơ khô (tốc độ dòng: 10 mL/phút) ở 10 °C/phút từ 30 đến 300 °C.

Hấp thụ hơi động (DVS): Khoảng 10-20mg mẫu được cân trọng lượng vào trong nồi nấu bằng platin 150 μ L mà không cần nắp. Các thử nghiệm được thực hiện trong thiết bị Mettler Toledo TGA / DSC 1 LF được trang bị bộ cảm biến LF SDTA FRS2 và được ghép nối với Modular Humidity Generator MHG 32. Gom dữ liệu và đánh giá được thực hiện bằng phần mềm STARe.

Nhiều xạ tia X tinh thể đơn (SCXRD): Tinh thể được đo được lựa chọn bằng cách sử dụng kính hiển vi nhìn nổi Zeiss sử dụng ánh sáng phân cực và được chuẩn bị trong các điều kiện tro được nhúng vào perfloropolyete dưới dạng dầu bảo vệ để thao tác. Việc xác định cấu trúc tinh thể được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều xạ

kế Rigaku được trang bị với đầu dò khu vực Pilatus 200K, vi tiêu điểm Rigaku MicroMax-007HF quay anot với bức xạ MoK α , Confocal Max Flux quang học và thiết bị nhiệt độ thấp Cryostream 700 plus Oxford Cryosystems ($T = -173^{\circ}\text{C}$). Việc gom toàn bộ dữ liệu hình cầu được sử dụng với máy quét ω và φ . Các chương trình được sử dụng: Gom dữ liệu và giảm với CrysAlisPro (Rigaku OD, 2015). V/.60A và hiệu chỉnh hấp thụ bằng thuật toán mở rộng Scale3 Abspack (CrysAlisPro 1.171.39.12b (Rigaku OD, 2015)). Giải pháp cấu trúc tinh thể thu được bằng cách sử dụng chương trình máy tính SHELXT (Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.* **2015** A71, 3-8.) và được hiển thị hoá bằng cách sử dụng chương trình SHELXle (C.B. Huebschle, G.M. Sheldrick & B. Dittrich; *J. Appl. Cryst.*, **2011** 44, 1281-1284). Các nguyên tử khuyết thiếu lần lượt được bố trí từ phép tổng hợp Fourier khác và được bổ sung vào danh mục nguyên tử. Tinh chỉnh ít nhất hình vuông trên F_0^2 sử dụng tất cả các cường độ đo được thực hiện bằng cách sử dụng chương trình SHELXL 2015(SHELXL; Sheldrick, G.M. *Acta Cryst.*, **2015** A71, 3-8.). Tất cả nguyên tử không phải hydro được tinh chỉnh bao gồm các tham số dịch chuyển không đẳng hướng.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC):

Thiết bị:	Thermo Scientific Ultimate 3000 UHPLC
Cột:	Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, 150 x 4,6 mm, 5 μm
Tốc độ dòng:	1,0 ml/phút
Dung môi A:	0,1% axit formic trong nước
Dung môi B:	0,1% axit formic trong 100% metanol
Thời gian dừng:	27 phút
Thể tích tiêm:	10 μl
Nhiệt độ cột:	35 $^{\circ}\text{C}$
Bước sóng:	260 nm
Nhiệt độ lấy mẫu tự động:	10 $^{\circ}\text{C}$

Bảng 1. Gradient được áp dụng trong quá trình phân tích RP-HPLC.

Thời gian [phút]	Dung môi rửa giải B [%]
0,00	5,0
1,00	5,0
20,00	95,0
23,00	95,0
23,10	5,0
26,00	5,0

Ví dụ 1: Điều chế solvat hỗn hợp letermovir kali

Hoà tan bazơ tự do letermovir (10 g, 17 mmol) trong hỗn hợp gồm etanol và diisopropyl ete (1:1, 39 mL). Sau đó, thêm kali hydroxit vào (0,922 g, 16 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 50 °C và khuấy trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Làm bay hơi dung môi (thiết bị bay hơi quay) và khuấy bột thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ bằng diisopropyl ete bổ sung (25 mL). Kết tinh bột nhão thu được qua đêm dưới dạng hỗn hợp nước-etanol solvat. Chất rắn thu được được đặc trưng bởi PXRD, ¹H-NMR, DVS, TGA và DSC (Fig.1-4).

Ví dụ 2: Điều chế letermovir kali hydrat

Lưu trữ muối kali của solvat hỗn hợp letermovir nước-etanol (2,75 g, thu được ở ví dụ 1) trong khoang khí hậu ở 25 °C và độ ẩm tương đối 70% trong 3 ngày. Thu được dạng hydrat hoá mà không cần etanol. Chất rắn thu được được đặc trưng bởi PXRD, ¹H-NMR, DVS, TGA và DSC (Fig.5-8).

Ví dụ 3: Điều chế tinh thể đơn của letermovir kali hydrat

Hoà tan muối kali của solvat hỗn hợp letermovir nước-etanol thu được ở ví dụ 1 trong metanol (MOH), etanol (EOH), isopropyl axetat (AIP), etyl axetat (AET), tetrahydrofuran (THF), toluen (TOL), 2-butanon (MEC) và metyl axetat (MAC). Bổ sung diisopropyl ete kháng dung môi (DIE) vào và giữ mẫu ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ.

Tinh thể đơn thu được trong thử nghiệm với isopropyl axetat (AIP) và cấu trúc của nó được xác định ở 100 K bằng phép phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn.

Cấu trúc tia X tinh thể đơn được thể hiện trên Fig.9 và Fig.10. Bản tổng kết về số lượng không đối của tế bào đơn vị được nêu trong bảng 2. Cấu trúc tinh thể đơn cho biết rằng muối kali thu được là hydrat với 2,5 phân tử nước. Đơn vị không đối xứng chứa một phân tử của hợp chất hữu cơ và 2,5 phân tử nước (Fig.9) mà có thể được nhìn thấy cũng là hai phân tử của hợp chất hữu cơ và 5 phân tử nước (Fig.10).

Bảng 2. Các tham số tế bào của letermovir kali hydrat ở 100 K.

Hệ tinh thể	Tam giác	
Nhóm khoảng trống	$R3$	
Kích thước tế bào đơn vị	$a = 28,2667(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 28,2667(3)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 10,02900(10)\text{\AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Thể tích	$6939,66(16)\text{\AA}^3$	
Mật độ (được tính toán):	$1,412\text{ mg/m}^3$	
Chỉ số R cuối cùng [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0276, wR2 = 0,0755$	

Ví dụ tham khảo 4: Điều chế solvat hỗn hợp letermovir natri

Hoà tan 50 g bazơ tự do letermovir trong hỗn hợp 1:1 gồm etanol và diisopropyl ete (195 mL). Bổ sung khoảng 3 g NaOH vào và gia nhiệt hỗn hợp đến 50°C và khuấy trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thể tích của huyền phù thu được được giảm đến một nửa (bay hơi trong thiết bị bay hơi quay) và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm phần bổ sung diisopropyl ete (37,5 mL) vào và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Lọc bỏ chất rắn kết tủa và làm khô trong chân không ở 60°C trong 2 giờ, thu được 39 g (72%) hỗn hợp letermovir natri nước-etanol solvat. Chất rắn thu được được đặc trưng bởi PXRD, $^1\text{H-NMR}$, DVS, TGA và DSC (Fig.11 - 14).

Ví dụ 5. So sánh độ tan của solvat hỗn hợp letermovir kali và solvat hỗn hợp letermovir natri

Bổ sung lượng dư solvat hỗn hợp letermovir kali (muối của ví dụ 1) hoặc solvat hỗn hợp letermovir natri (muối của ví dụ 4) vào 2 mL dung dịch đệm tương

ứng có các độ pH khác nhau. Khuấy huyền phù bão hoà trong hai giờ ở nhiệt độ trong phòng. Trong trường hợp mà chất rắn không hoà tan hoàn toàn và tạo thành huyền phù, sau đó lọc dung dịch qua dụng cụ lọc kim tiêm ni-lông và phân tích dung dịch thu được bằng HPLC để xác định lượng letermovir được hoà tan. Độ pH cuối cùng của hỗn hợp cũng được xác định.

Các kết quả thu được của các thử nghiệm độ tan được thể hiện trong bảng 3 và 4.

Bảng 3. Độ tan của solvat hỗn hợp muối kali và độ pH của hỗn hợp cuối cùng.

Độ pH	Độ tan (mg/mL)			Độ pH cuối cùng		
	Mục 1	Mục 2	Mục 3	Mục 1	Mục 2	Mục 3
1	1,10	2,27		4,5	6,6	
2	14,37	10,63		7,2	7,3	
5	14,33	16,50		7,1	7,2	
6	1,27	1,17		6,3	6,3	
7	13,73	11,35	>100	7,1	7,0	7,4
8	>100	>100		7,7	7,6	
9	>100	>100		7,7	7,7	

Bảng 4. Độ tan của solvat hỗn hợp muối natri và độ pH của hỗn hợp cuối cùng.

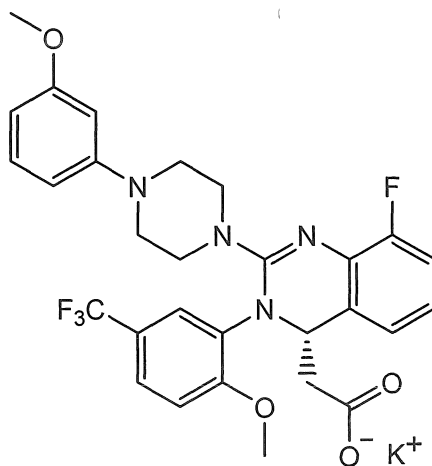
Độ pH	Độ tan (mg/mL)			Độ pH cuối cùng	
	Mục 1	Mục 2	Mục 3	Mục 1	Mục 2
1	8,75	7,20		1,4	1,2
2	0,18	7,04		4	7,5
5	3,86	21,30		6,8	7,6
6	0,06	0,02		6,3	6,5
7	2,23	>100	>100	7,3	8
8	>100			8,6	-
9	>100			9,3	-

Như có thể nhìn thấy được từ bảng 3, nồng độ cao hơn 100 mg/mL so với bazơ tự do letermovir có thể thu được bằng cách hoà tan muối kali dạng tinh thể của

letermovir trong môi trường nước trong khi duy trì độ pH trong khoảng sinh lý 7,4-7,8. Độ pH của dung dịch cuối cùng được ổn định bằng các ion kali nằm trong khoảng 7,4-7,8 khi nồng độ của letermovir đạt đến 100 mg/mL. Tác dụng được duy trì thậm chí nếu độ pH của dung dịch đệm ban đầu là 8 hoặc cao hơn. Các kết quả này chứng minh bằng chứng rõ ràng là tác dụng đệm đáng ngạc nhiên của ion kali có mặt với tỷ lệ đương lượng mol với bazơ tự do letermovir, điều này cho phép tạo ra dung dịch nước với nồng độ cao của hoạt chất trong khi duy trì độ pH ổn định nằm trong khoảng sinh lý. Các thử nghiệm so sánh với muối natri cho biết rằng với nồng độ của letermovir cao hơn 100 mg/mL, độ pH của dung dịch tăng từ 7 đến 8 và tiếp tục tăng nếu độ pH của dung dịch đệm ban đầu cao hơn 7 (Bảng 4).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối kali dạng tinh thể của letermovir (kali 2-[(4*S*)-8-fluoro-2-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]acetat) có công thức (I)



(I)

hoặc solvat của nó.

2. Muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó solvat là hydrat.

3. Muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó solvat là 2,5-hydrat.

4. Muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó solvat là hỗn hợp solvat nước-etanol.

5. Muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo điểm 3, trong đó 2,5-hydrat được đặc trưng ở chỗ nó thể hiện các đỉnh đặc trưng ở 6,1, 9,5, 10,7, 11,3, 12,4, 12,9, 15,6, 16,4, 16,8, 17,9, 19,0, 20,0, 20,9, 21,7, 22,4, 23,6, 25,2, 26,0, 26,7, 27,3, 28,2, 28,7, 29,6, 30,2, 30,9, 31,4, 32,2, 32,8 và 33,4° 2theta trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, trong đó trị số góc 2theta có độ lệch chuẩn là $\pm 0,1^\circ$.

6. Muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó theo điểm 4, trong đó hỗn

hợp solvat nước-etanol được đặc trưng ở chỗ nó thể hiện các đỉnh đặc trưng ở 6,1, 9,4, 10,6, 11,2, 12,3, 12,8, 15,5, 16,3, 16,7, 17,8, 18,9, 19,9, 20,8, 21,7, 22,3, 23,5, 25,1, 25,9, 26,6, 27,1, 28,1, 28,5, 29,4, 30,1, 30,8, 31,2, 32,0, 32,6 và 33,3° 2theta trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, trong đó trị số góc 2theta có độ lệch chuẩn là $\pm 0,1^\circ$.

7. Phương pháp điều chế muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó như được xác định trong điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

a) hoà tan axit 2-[(4*S*)-8-flo-2-[4-(3-metoxypheyl)piperazin-1-yl]-3-[2-metoxi-5-(triflometyl)phenyl]-4*H*-quinazolin-4-yl]axetic hoặc muối hoặc solvat của nó trong dung môi thứ nhất, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete và ít nhất một rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý trong điều kiện gia nhiệt;

b) bổ sung kali hydroxit vào dung dịch thu được ở bước a để tạo thành hỗn hợp thứ nhất;

c) khuấy hỗn hợp thứ nhất thu được ở bước b ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C trong ít nhất 5 phút;

d) làm mát hỗn hợp thứ nhất này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C và khuấy hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ này trong ít nhất 10 phút;

e) loại bỏ dung môi thứ nhất để tạo thành chất rắn thứ nhất;

f) cho chất rắn thứ nhất tiếp xúc với dung môi thứ hai bao gồm ít nhất một C₁-C₆-dialkyl ete để tạo thành hỗn hợp thứ hai;

g) khuấy hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C trong ít nhất 1 giờ;

h) loại bỏ dung môi thứ hai để tạo thành chất rắn thứ hai.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước tiếp theo bổ sung để duy trì chất rắn thứ hai ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và ở độ ẩm tương đối ít nhất 60% trong ít nhất 1 giờ.

9. Phương pháp theo điểm 7 hoặc 8, trong đó C₁-C₆-dialkyl ete là diisopropyl ete.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó rượu có từ 1

đến 6 nguyên tử cacbon là etanol.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó tỷ lệ thể tích của C₁-C₆-dialkyl ete và rượu có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon ở bước a nằm trong khoảng từ 3 : 1 đến 1 : 3.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó hỗn hợp thứ nhất được khuấy ở bước c ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C trong ít nhất 30 phút.

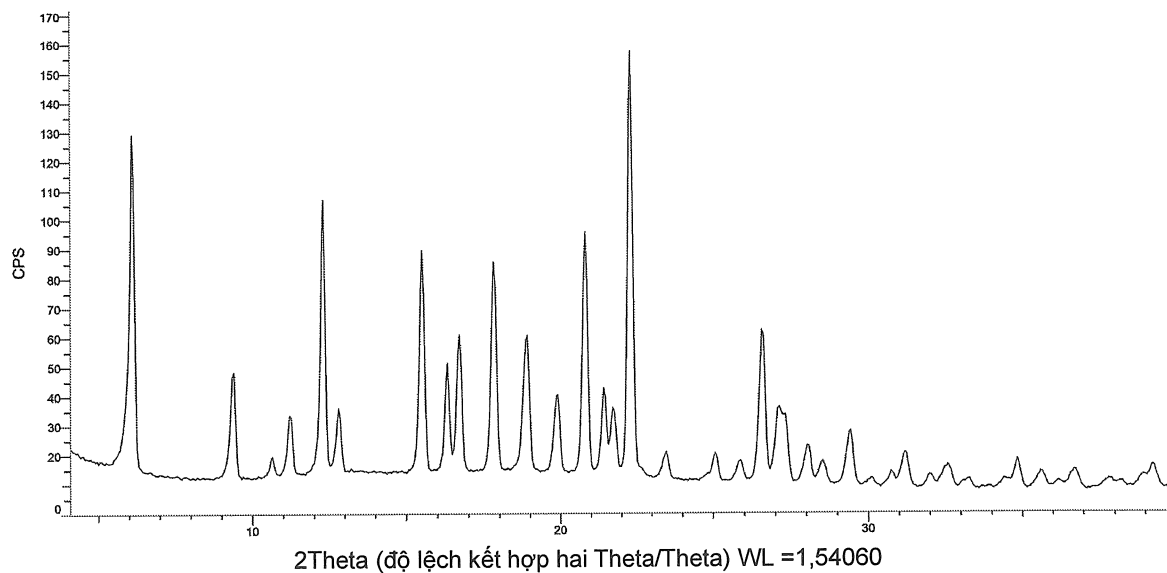
13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, trong đó hỗn hợp thứ nhất được làm mát ở bước d đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và khuấy ở nhiệt độ này trong ít nhất 30 phút.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 13, trong đó dung môi thứ nhất được loại bỏ ở bước e bằng cách bay hơi.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 14, trong đó dung môi thứ hai được loại bỏ ở bước h bằng cách lọc.

16. Dược phẩm bao gồm muối kali dạng tinh thể của letermovir hoặc solvat của nó như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và ít nhất một tá dược và/hoặc chất pha loãng dược dụng.

Fig.1



5

P092-62-KOH-EOH-DIE-01-PXRD-02 Bắt đầu 4,00, Kết thúc 39,854, Kích cỡ bước 0,050, Thời gian bước 432,6 giây, Tạo ra 08/10/2019, Anot Cu ka1 1,54060

Fig.2

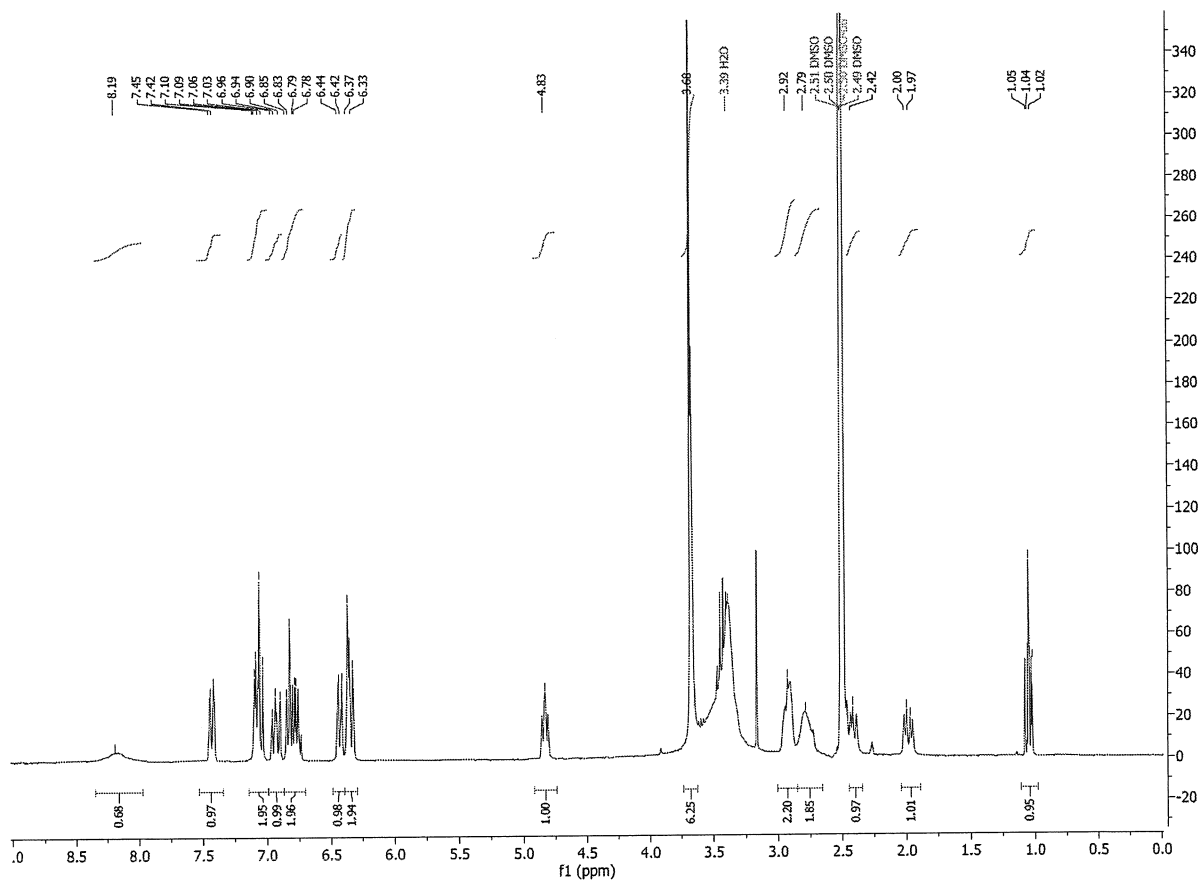


Fig.3

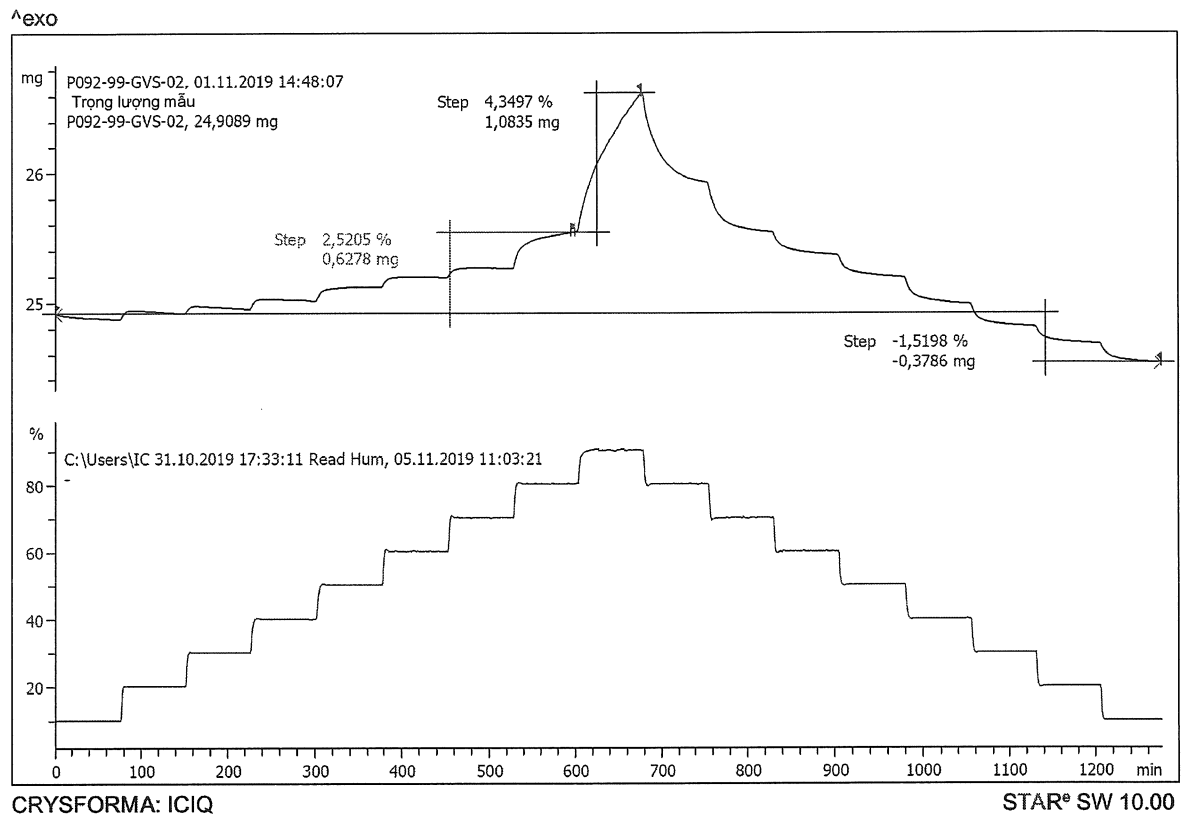


Fig.4

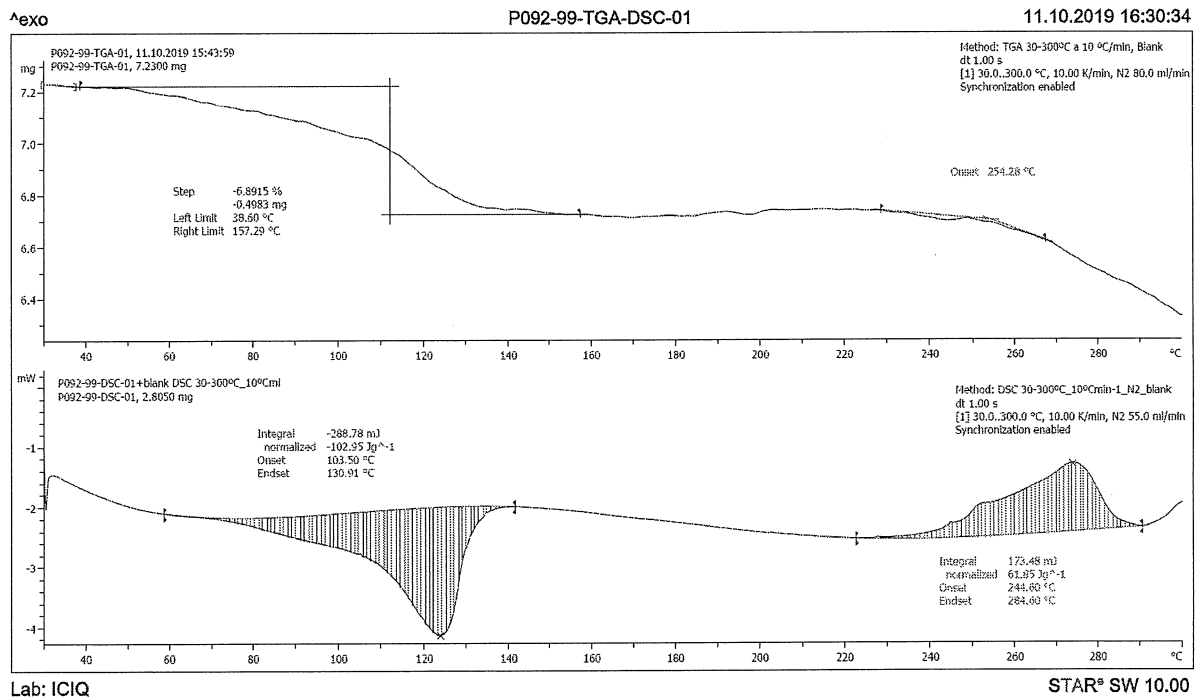
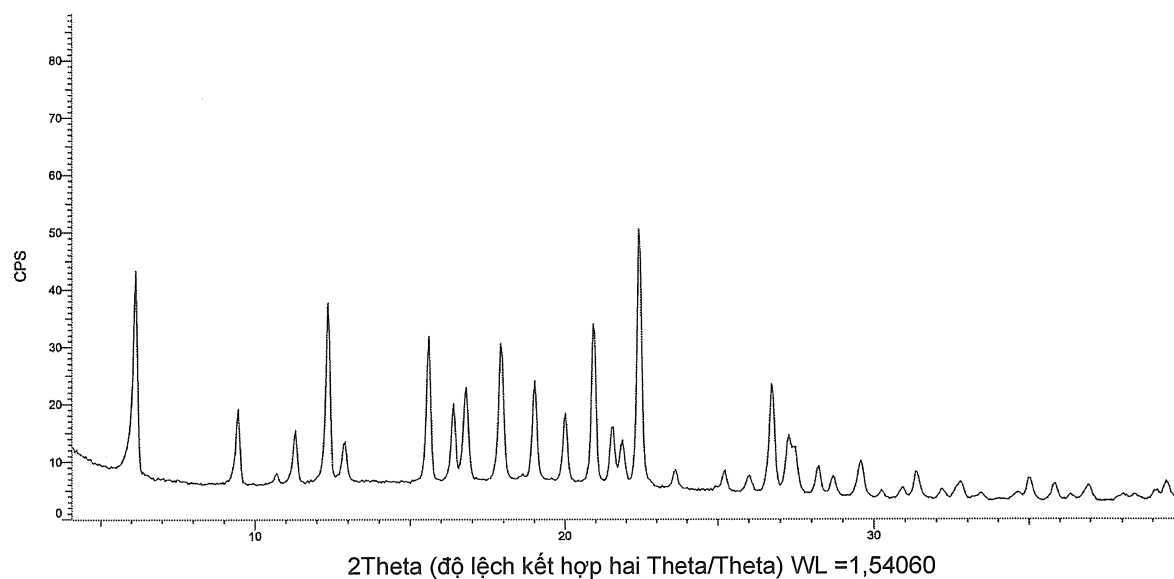


Fig.5



■ P092-62-KOH-EOH-DIE-01-PXRD-02 Bắt đầu 4,00, Kết thúc 39,854, Kích cỡ bước 0,050, Thời gian bước 432,6 giây, Tạo ra 08/10/2019, Anot Cu ka1 1,54060

Fig.6

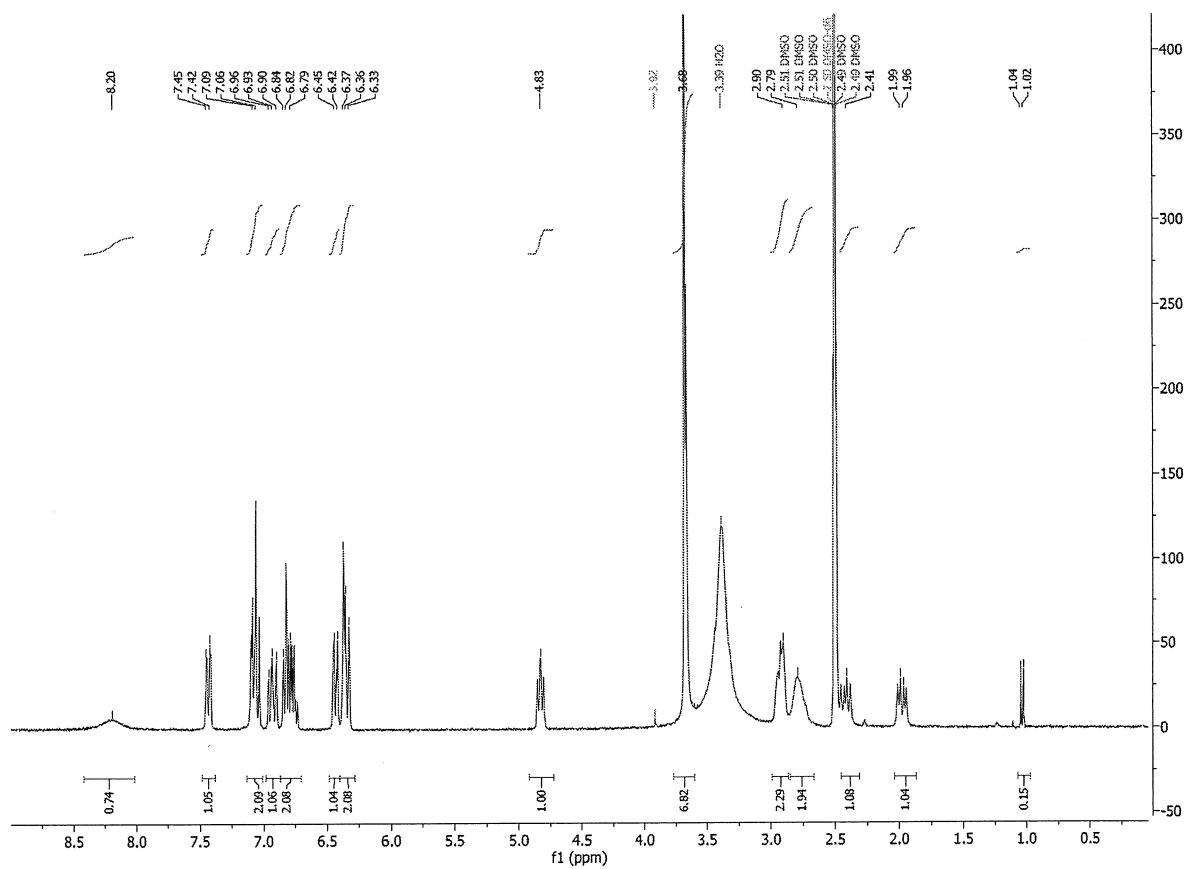


Fig.7

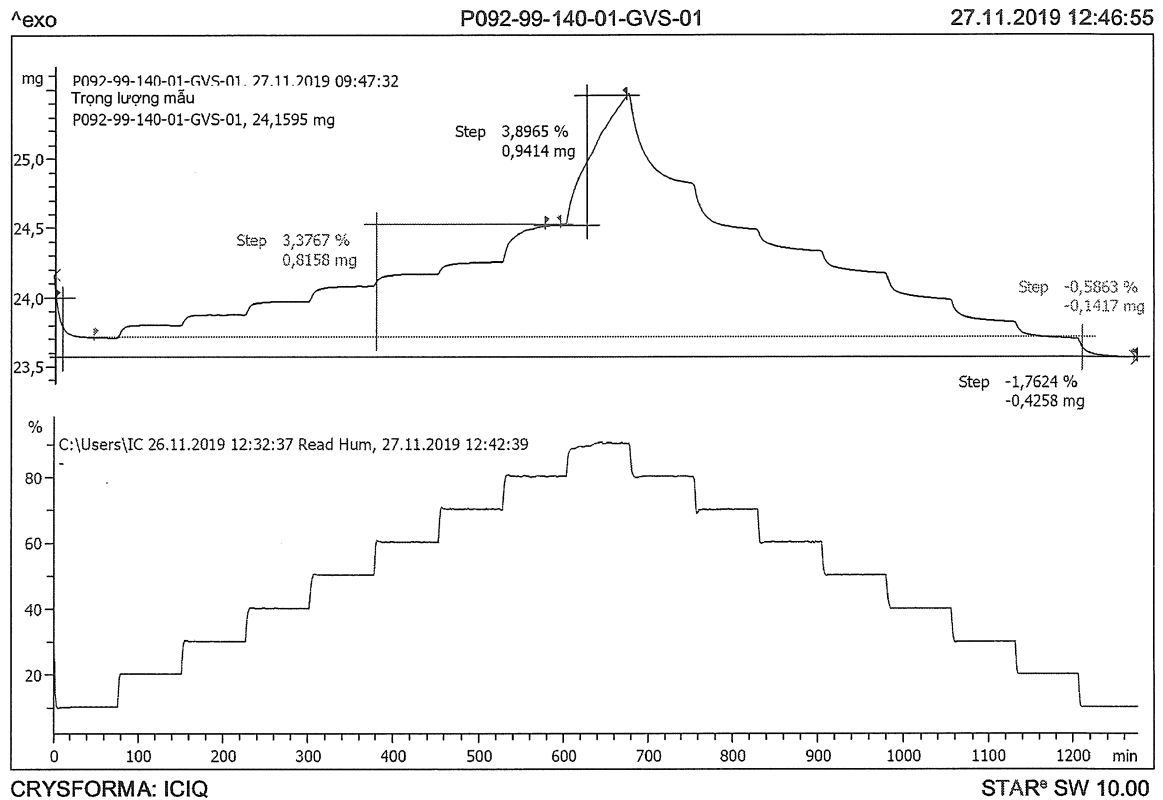


Fig.8

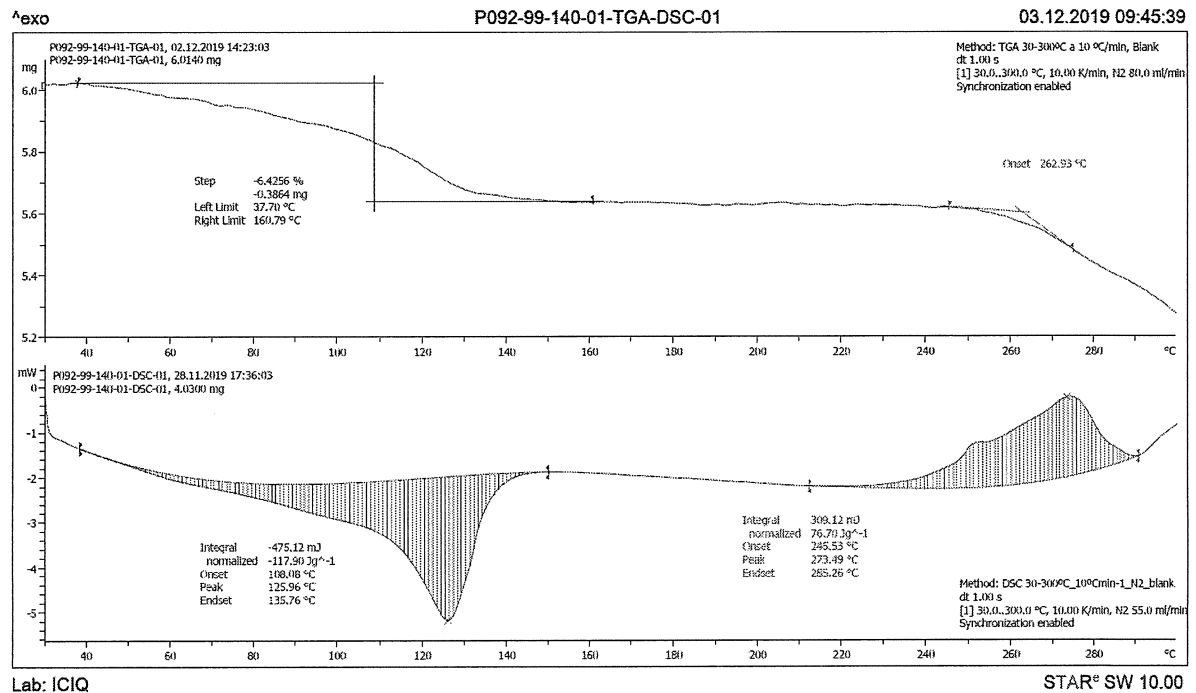


Fig.9

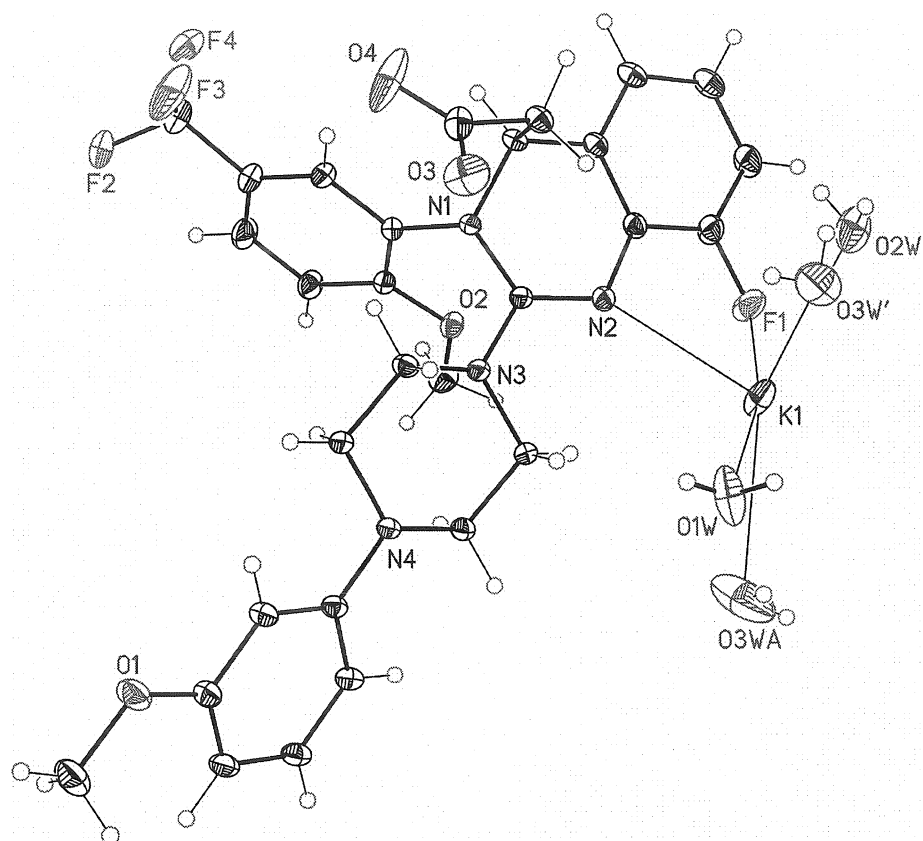


Fig.10

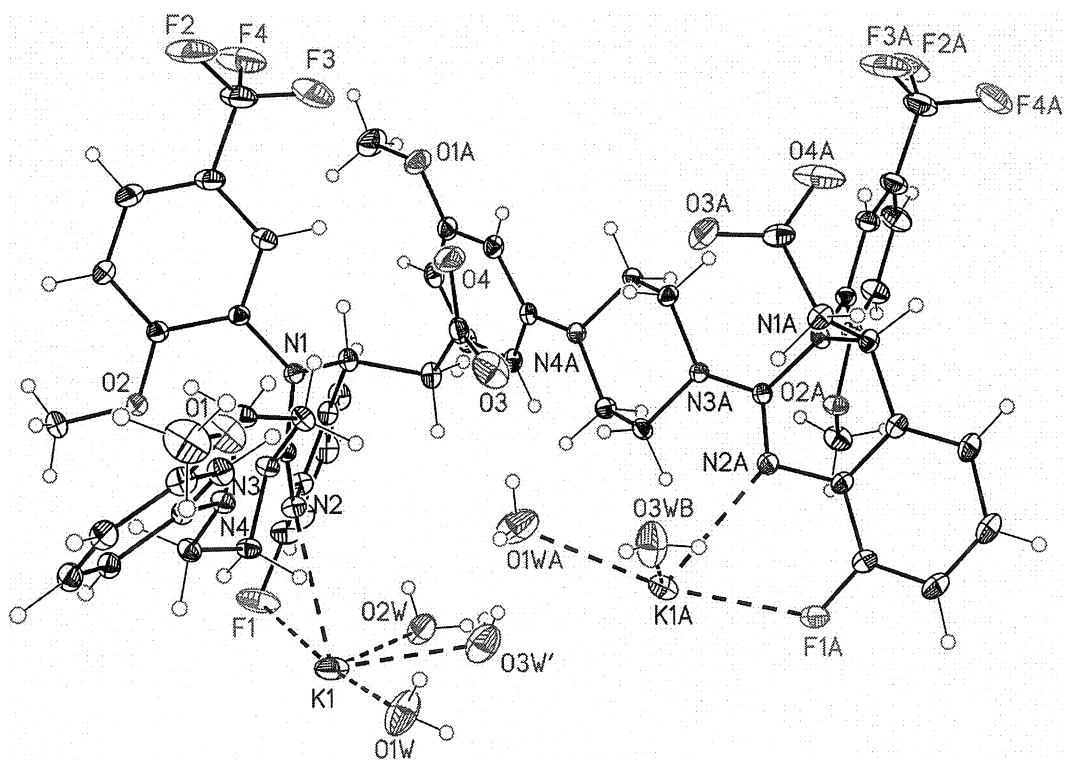


Fig.11

Số đếm

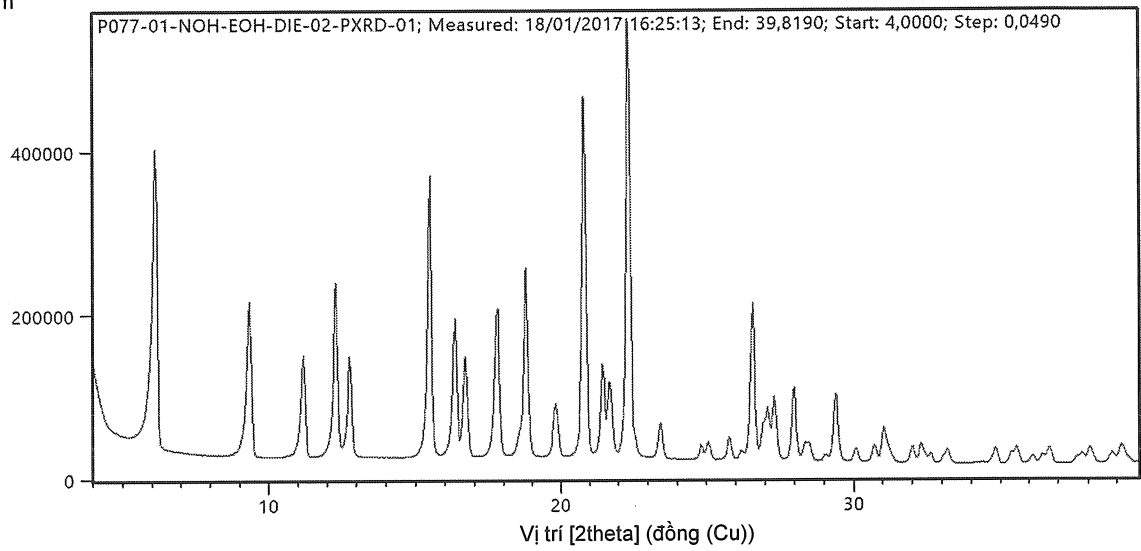


Fig.12

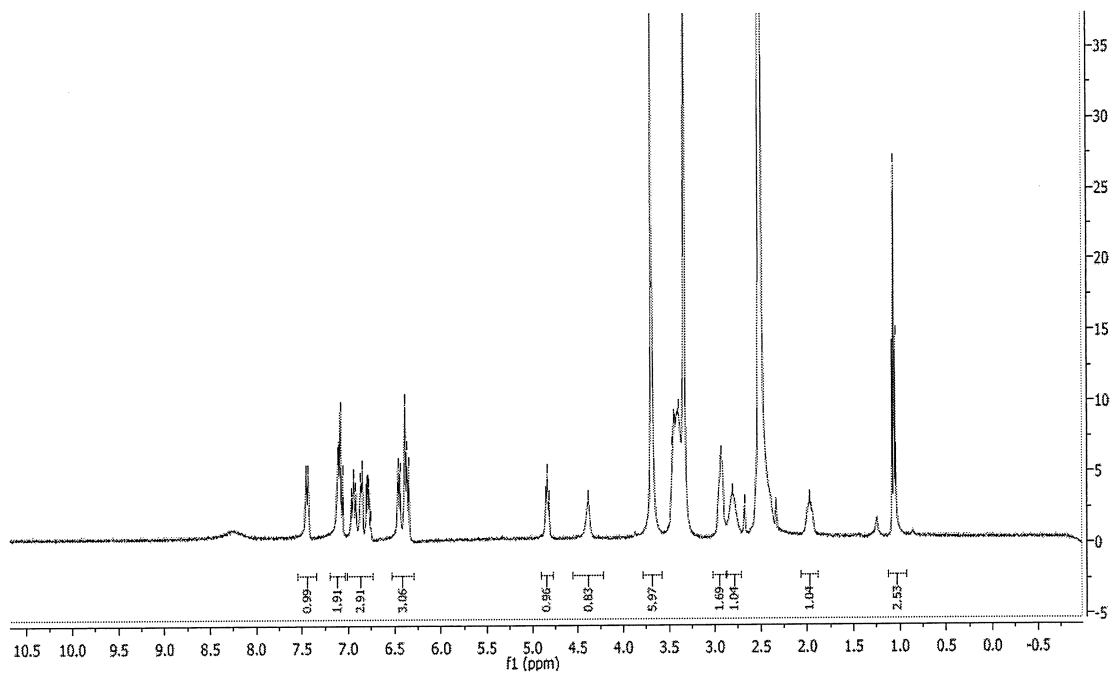


Fig.13

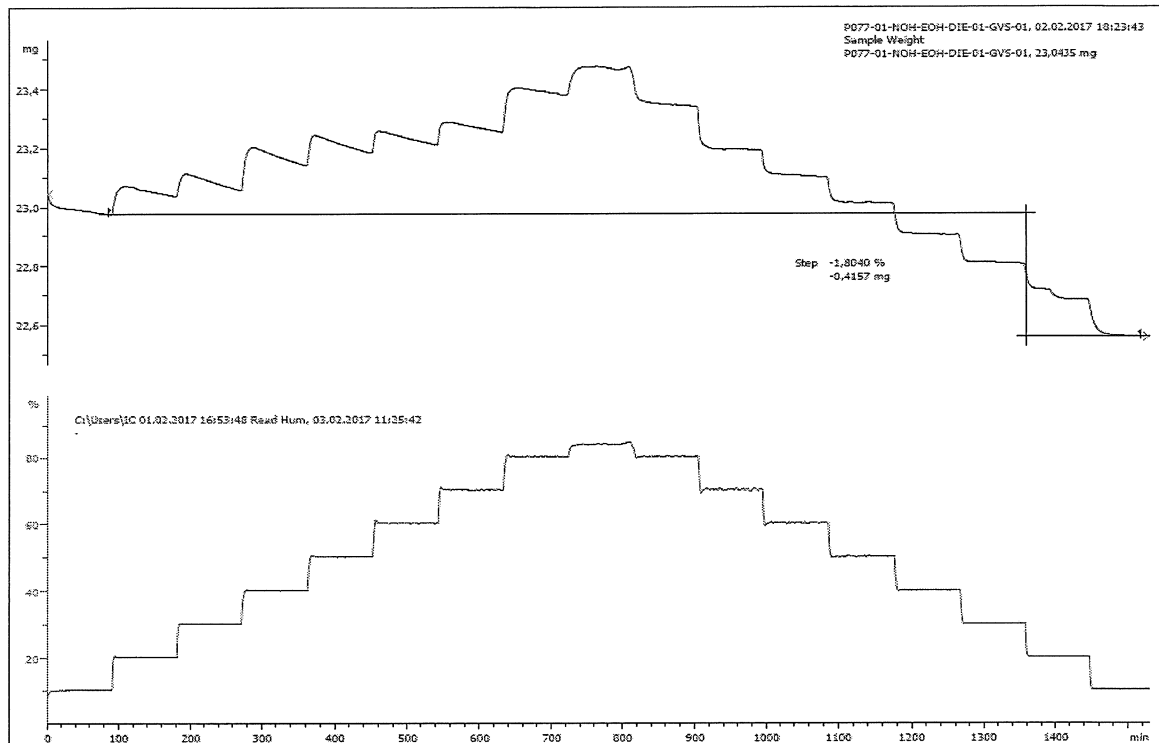


Fig.14

