



(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) 
1-0020741

(51)⁷ C07D 213/81, A61K 31/4425, A61P
31/12

(13) B

(21) 1-2014-04214

(22) 16.05.2013

(86) PCT/EP2013/060158 16.05.2013

(87) WO2013/171307 21.11.2013

(30) PCT/EP2012/059258 18.05.2012 EP

(45) 25.04.2019 373

(43) 25.03.2015 324

(73) FARMAK INTERNATIONAL HOLDING GMBH (AT)

Mariahilferstrasse 136, Office TOP 1.15, 1150 Vienna, Austria

(72) Filya ZHEBROVSKA (UA), Grygorii KOSTIUK (UA), Mykhailo VANAT (UA),
Viktor MARGITYCH (UA)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT N-METYL-4-BENZYL CARBAMIDOPYRIDINI CLORUA VÀ QUY
TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất muối của N-metyl-4-benzylcarbamidopyridin,
quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị
hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua, hợp chất thu được theo quy trình này, được phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua (còn được gọi là “FAV00A-Cl”) là hợp chất dạng muối mới của thuốc amizon mà là N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini iodua (sau đây còn được gọi là “FAV00A-Io”). Các muối được dùng của carbabenzpyrit có các tính chất dược lý có giá trị.

Tính chất chủ yếu của chúng là điều trị và ngăn ngừa bệnh nhiễm virus, đặc biệt là bệnh nhiễm virus cúm A.

Để sử dụng trong dược phẩm, điều quan tâm chính là phải có hợp chất có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, cũng cần sử dụng quy trình công nghiệp ổn định, chắc chắn và có thể mở rộng quy mô để đạt được chất lượng ổn định của sản phẩm mà thích hợp để bào chế dược phẩm.

Amizon được mô tả, ví dụ, trong tài liệu SU 58612 (1975), tài liệu này mô tả quy trình tổng hợp carbabenzpyrit dùng trong dược phẩm, nhưng không mô tả đầy đủ làm thế nào để bào chế thuốc theo cách tái sản xuất được.

Amizon còn được mô tả trong tài liệu Nesterova et al: “Studying of Anti-Epstein-Barr Virus Activity of Amizon and their Derivative”, Antiviral Research, Elsevier BV, NL, Vol. 78, No. 2, ngày 19/3/2008, trang A61, XP022541825 và Bukhtiarova T. A. et al.: “Structure and antiinflammatory activity of Isonicotinic and Nicotinic Amides”, Pharmaceutical Chemistry Journal, Springer New York LLC, US, Vol. 31, No.11, ngày 01/01/1997, trang 597-599.

Tương tự, các tài liệu này chỉ mô tả amizon ở dạng không xác định.

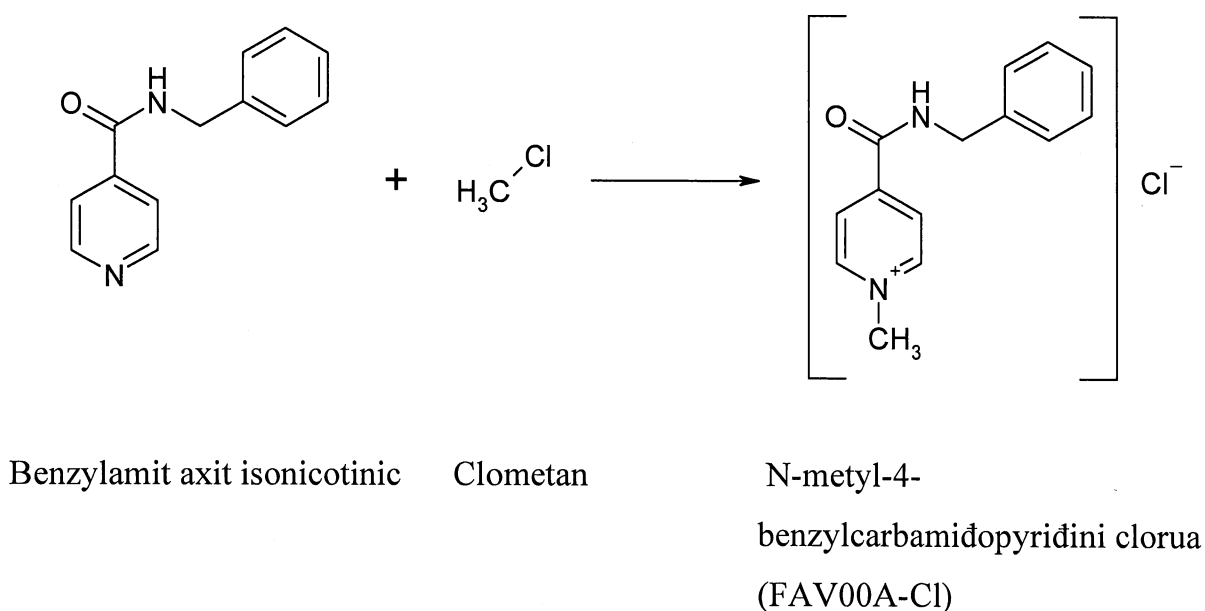
Một dạng hình thái mới, tức là dạng tinh thể α của amizon, được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 2011/158058 và WO 2011/157743 của chủ đơn. Mặc dù dạng hình thái mới này thể hiện profin hòa tan tốt hơn so với dạng amizon có trong tình

trạng kỹ thuật nêu trên, nhưng profin giải phóng của nó vẫn cần phải được cải thiện nhằm tạo ra chế phẩm hòa tan nhanh.

Do đó, vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất hợp chất muối của N-metyl-4-benzylcarbamidopyridin có profin giải phóng cải thiện so với các hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini iodua đã biết.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất muối, cụ thể là muối clorua của N-metyl-4-benzylcarbamidopyridin được điều chế bằng quy trình bao gồm bước: tạo bậc bốn cho nguyên tử vòng pyridini của benzylamid axit isonicotinic với clometan theo sơ đồ phản ứng sau:



Mô tả vắn tắt các hình vẽ

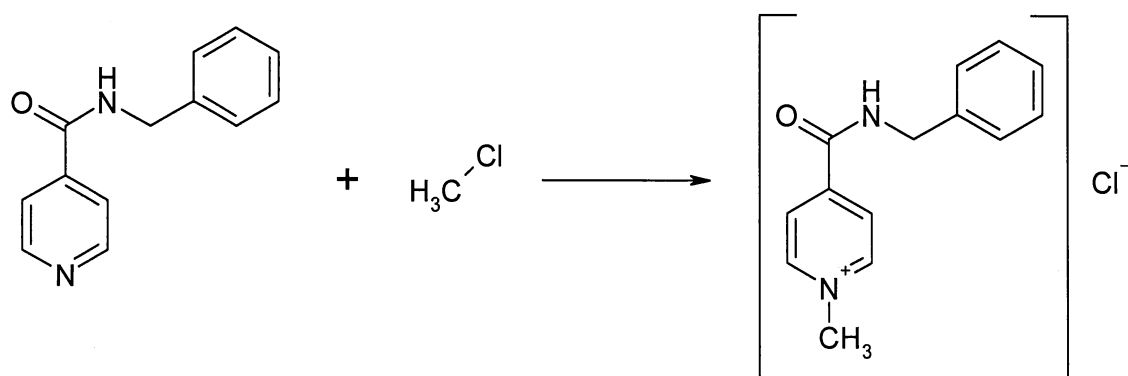
Fig. 1 thể hiện hình ảnh hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua từ cấu trúc tinh thể có thể hiện sơ đồ đánh số được sử dụng. Các elipsoit chuyển vị nguyên tử bất đẳng hướng đối với các nguyên tử phi hydro được thể hiện ở mức xác suất 50%. Các nguyên tử hydro được thể hiện với bán kính nhỏ tùy ý.

Các Fig. 2, 4 và 6 thể hiện profin giải phóng của hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua chứa trong viên nang với lượng là 370,6mg.

Các Fig. 3, 5 và 7 thể hiện profin hòa tan của cả viên nang chứa hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua nêu trên và viên nang chứa muối iodua tương ứng với lượng là 500mg.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như nêu trên, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua bao gồm bước: tạo bậc bốn cho nguyên tử vòng pyridini của benzylamit axit isonicotinic với clometan theo sơ đồ phản ứng sau:



Benzylamit axit isonicotinic

Clometan

N-metyl-4-

benzylcarbamidopyridini clorua

Phản ứng có thể được thực hiện trong các dung môi khác nhau. Tốt hơn nếu sử dụng dung môi phân cực được chọn từ 2-propanol, etanol chứa nước và axetonitril.

Ngoài các dung môi phân cực nêu trên, axeton và rượu không phải là etanol cũng có thể được kể đến.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, etanol chứa nước chứa nước với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 20% được sử dụng làm dung môi phân cực.

Phản ứng của các thành phần trong etanol 96% là thích hợp nhất cho sản xuất FAV00A-Cl theo quy mô công nghiệp. Etanol 96% là dung môi rẻ so với 2-propanol và axetonitril, và cũng ít độc hơn. Bên cạnh đó, phản ứng trong etanol 96% được thực hiện ở áp suất thấp hơn so với axetonitril, và sử dụng lượng clometan nhỏ hơn (1,5 mol clometan trên 1 mol benzylamit axit isonicotinic) so với 2-propanol (2 mol clometan trên 1 mol benzylamit axit isonicotinic). Chất FAV00A-Cl thu được từ phản ứng trong etanol 96% tương đối tinh khiết đối với một sản phẩm thuộc loại dùng trong kỹ thuật,

các chất tạp chỉ chiếm tối đa 0,5%, và hiệu suất của phản ứng là tương đối cao, tức là khoảng 80%.

Nhìn chung, phản ứng giữa benzylamit axit isonicotinic và clometan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 120°C, tốt hơn nếu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C.

Thông thường, phản ứng được thực hiện trong nồi hấp ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1Mpa (1 đến 10bar), tuy nhiên, hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua cũng có thể được điều chế theo sáng chế mà không cần sử dụng áp suất. Trong trường hợp này, tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong axetonitril trong điều kiện gia nhiệt và sục liên tục khí clometan qua hỗn hợp phản ứng mà không cần sử dụng áp suất, tức là phản ứng được thực hiện dưới áp suất thường hoặc áp suất khí quyển.

Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ và tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 12 đến 16 giờ.

Tỷ số mol giữa benzylamit axit isonicotinic và clometan thường nằm trong khoảng từ 1 đến 2, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5, nhưng tùy thuộc vào dung môi được sử dụng. Như nêu trên, lượng clometan nhỏ (1,5 mol clometan trên 1 mol benzylamit axit isonicotinic) có thể được sử dụng trong trường hợp etanol 96% so với việc sử dụng 2-propanol (2 mol clometan trên 1 mol benzylamit axit isonicotinic).

Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua được tạo ra bởi phản ứng với clometan có thể còn được tinh chế bằng kỹ thuật tái kết tinh, tốt hơn nếu từ etanol 96%. Bằng cách đó, có thể thu được sản phẩm cuối cùng có lượng tạp chất nhỏ hơn 0,5%. Cụ thể, có thể thu được hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua có lượng benzylamit axit isonicotinic nhỏ hơn hoặc bằng 0,05%.

Tùy thuộc vào lượng tạp chất chứa trong hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua mà nhiệt độ nóng chảy của nó nằm trong khoảng từ 193°C đến 205°C. Sản phẩm tinh khiết nhất thu được từ các ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả sau đây có nhiệt độ nóng chảy rõ rệt trong khoảng từ 198°C đến 203°C.

Cuối cùng, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất dạng muối, tức là dạng clorua, của N-metyl-4-benzylcarbamidopyridin.

Dược phẩm này có thể ở dạng viên nang chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% trọng lượng.

Dược phẩm này hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus. Bệnh nhiễm virus này bao gồm bệnh cúm và các bệnh giống cúm do nhiễm virus đường hô hấp.

Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ và ví dụ so sánh sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Làm lạnh 260ml 2-propanol xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 30,5g (0,6M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 64g (0,3M) benzylamit axit isonicotinic, 90ml 2-propanol đã làm lạnh và dung dịch 2-propanol bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 5 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và được rửa trên thiết bị lọc bằng 60ml 2-propanol đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 74g (hiệu suất là 95% tính theo benzylamit axit isonicotinic)

Các thông số phân tích

Thử nghiệm: 99,17%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,8%

Nhiệt độ nóng chảy: 196,3 - 200,7°C

Ví dụ 2

Làm lạnh 500ml etanol 96% xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 65g (1,29M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 181,91g (0,86M) benzylamit axit isonicotinic và dung dịch etanol 96% bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 5 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ

0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và được rửa trên thiết bị lọc bằng 50ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 182,2g (hiệu suất là 81% tính theo benzylamit axit isonicotinic)

Các thông số phân tích

Thử nghiệm: 99,2%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,5%

Nhiệt độ nóng chảy: 200,9 - 201,3°C

Ví dụ 3

Làm lạnh 260mg axetonitril xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 43,91 (0,87M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 122,89g (0,58M) benzylamit axit isonicotinic, 300ml axetonitril đã làm lạnh và dung dịch axetonitril bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và rửa trên thiết bị lọc bằng 100ml axetonitril đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 113g (hiệu suất là 75% tính theo benzylamit axit isonicotinic).

Các thông số phân tích

Thử nghiệm: 100,7%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,07%

Nhiệt độ nóng chảy: 187,4 - 201,4°C

Ví dụ 4

Làm lạnh 210ml etanol 96% xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 28,86g (0,57M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 80,78g (0,28M) benzylamit axit isonicotinic và dung dịch etanol 96% bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 4 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ

0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và rửa trên thiết bị lọc bằng 40ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 71,1g (hiệu suất là 72% tính theo benzylamit axit isonicotinic)

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 97,74%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,5%

Nhiệt độ nóng chảy: 201,4°C

Ví dụ 5

Làm lạnh 260ml etanol 96% xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 37,45g (0,74M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 104,8g (0,49M) benzylamit axit isonicotinic và dung dịch etanol 96% bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 5 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và được rửa trên thiết bị lọc bằng 30ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 105,27g (hiệu suất là 82% tính theo benzylamit axit isonicotinic).

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 99,2%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,5%

Nhiệt độ nóng chảy: 201,1°C

Ví dụ 6

Làm lạnh 540ml etanol 96% xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 2 đến 4°C trong bình thủy tinh. Hòa tan 70g (1,37M) clometan ở nhiệt độ này. Nạp 196g (0,92M) benzylamit axit isonicotinic và dung dịch etanol 96% bão hòa bởi clometan vào nồi hấp. Đóng nồi hấp và gia nhiệt đến 100°C. Hỗn hợp được ủ trong 7 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào bình thủy tinh và được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C. Phần cặn lắng được lọc ra và được rửa trên thiết bị lọc bằng 70ml etanol 96% đã

làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 193,5g (hiệu suất là 79% tính theo benzylamit axit isonicotinic).

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 91,1%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,5%

Nhiệt độ nóng chảy: 201,3°C

Ví dụ 7

Nạp 30g FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật, 45ml etanol 96% và 0,45g than hoạt tính vào bình thủy tinh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến sôi và được ủ trong 30 phút. Than được lọc ra. Để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C và được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Phần cặn lắng được lọc ra và rửa trên thiết bị lọc bằng 10ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 26,12g (hiệu suất là 87% tính theo FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật).

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 101,18%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,12%

Nhiệt độ nóng chảy: 201,4°C

Ví dụ 8

Nạp 117,93g FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật, 205,5ml etanol 96% và 2g than hoạt tính vào bình thủy tinh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến sôi và được ủ trong 30 phút. Than được lọc ra. Để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C và được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Phần cặn lắng được lọc ra và rửa trên thiết bị lọc bằng 40ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 94,6g (hiệu suất là 80% tính theo FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật).

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 99,21%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,2%

Nhiệt độ nóng chảy: 199,6°C

Ví dụ 9

Nạp 547,5g FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật, 925ml etanol 96% và 9,25g than hoạt tính vào bình thủy tinh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến sôi và được ủ trong 30 phút. Than được lọc ra. Để hỗn hợp tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C và được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Phần cặn lắng được lọc ra và rửa trên thiết bị lọc bằng 150ml etanol 96% đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 433g (hiệu suất là 79% tính theo FAV00A-Cl loại dùng trong kỹ thuật).

Các thông số phân tích:

Thử nghiệm: 100,44%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,02%

Nhiệt độ nóng chảy: 198,9°C

Các tác giả sáng chế cũng đã phát triển phương pháp điều chế FAV00A-Cl không dùng áp suất. Phản ứng này được thực hiện trong axetonitril bằng cách gia nhiệt và sục liên tục khí clometan qua hỗn hợp phản ứng.

Ví dụ 10

Nạp 200ml axetonitril và 42,26g benzylamit axit isonicotinic vào bình thủy tinh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C. Khí clometan được sục liên tục qua hỗn hợp phản ứng trong 10 giờ ở nhiệt độ này. Để dung dịch tự nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 2°C và được ủ trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Phần cặn lắng được lọc ra và được rửa trên thiết bị lọc bằng 40ml axetonitril đã làm lạnh. Phần cặn lắng được làm khô ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Lượng đầu ra: 18,1g (hiệu suất là 35% tính theo benzylamit axit isonicotinic).

Các thông số phân tích

Thử nghiệm: 100,6%

Tạp chất: benzylamit axit isonicotinic 0,02%

Nhiệt độ nóng chảy: 200 - 202,1°C

Tiếp theo, một mẫu chứa hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua được điều chế trong các ví dụ nêu trên được lấy ra (được ký hiệu trong phần sau đây là “mẫu #2”) để thu nhận thông tin về cấu trúc tinh thể của hợp chất này.

Các hằng số ô mạng cuối cùng được thể hiện dưới đây:

$a = 14,5489(5) \text{ \AA}$, $b = 5,7837(2) \text{ \AA}$, $c = 17,0030(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 114,935(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$,
thể tích = $1297,38(8) \text{ \AA}^3$. Phần dư cuối: $R1$ [đối với $2481 I > 2\sigma(I)$] = 3,10% $wR2$ [đối
với tất cả dữ liệu 2984] = 8,28%.

Thông tin về thử nghiệm đối với mẫu #2

Chất $C_{14}H_{15}IN_2O$ màu trắng hình lăng trụ, kích thước xấp xỉ là 0,10mm x 0,10mm x 0,10mm được sử dụng để phân tích tinh thể học tia X. Dữ liệu cường độ tia X được đo ở 100(2) K trên hệ thống Bruker SMART APEX II có trang bị máy đơn sắc graphit và một ống lấy nét gắn kín MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) vận hành với công suất 1250W (50kV, 25mA). Bộ dò được đặt ở khoảng cách 40mm từ tinh thể. 691 khung được thu lại với độ rộng của góc quét $0,75^\circ$ ở ω . Tất cả các khung đều được thu lại với thời gian phơi là 20 giây/khung. Tổng thời gian thu dữ liệu là 7 giờ. Các khung được tích hợp, vẽ theo tỷ lệ và hợp nhất bằng gói phần mềm Bruker SAINT sử dụng thuật toán tích hợp khung hẹp. Việc tích hợp dữ liệu sử dụng ô mạng tự do (hệ tam tà) tạo ra tổng số 16473 phản xạ (trung bình 24,19 dữ liệu trên một khung) đến góc θ tối đa là $30,509^\circ$ (độ phân giải $0,7 \text{ \AA}$), trong đó 8050 phản xạ là độc lập. Các hằng số ô mạng cuối cùng $a = 5,78366(10) \text{ \AA}$, $b = 14,54887(23) \text{ \AA}$, $c = 17,00299(28) \text{ \AA}$, $\alpha = 114,9354(9)^\circ$, $\beta = 90,0462(10)^\circ$, $\gamma = 89,9763(10)^\circ$, thể tích ô mạng = $1297,36(4) \text{ \AA}^3$, là dựa trên sự tinh chỉnh các trọng tâm XYZ của 6226 phản xạ được lựa chọn theo tiêu chuẩn $I > 2\sigma(I)$ trong khoảng $3,09^\circ < \theta < 30,60^\circ$. Việc phân tích dữ liệu cho thấy sự suy yếu không đáng kể trong quá trình thu dữ liệu. Dữ liệu được hiệu chỉnh về các hiệu ứng hấp thụ bằng cách sử dụng kỹ thuật quét nhiều lần (SADABS). Các hệ số truyền tối thiểu và tối đa tính toán được (dựa trên kích cỡ của tinh thể) là 0,6022 và 0,7461. Bước hợp nhất ràng buộc đối xứng đối với bộ dữ liệu (hệ đơn tà, nhóm không gian #14 trong tài liệu International Tables for Crystallography, Volume A; $R_{\text{sym}} = 0,036$, $R_{\text{int}} = 0,0377$,

$R_{\text{sigma}} = 0,0297$) được thực hiện bằng hàm con XPREP của gói Bruker SHELXTL. Bước vẽ theo tỷ lệ, tính trung bình và xử lý thống kê bổ sung đối với các phản xạ được thực hiện bằng các thuật toán Blessing được thực hiện trên mã SORTAV để loại bỏ các lỗi vắng mặt mang tính hệ thống, các đương lượng không nhất quán và các phản xạ bị ảnh hưởng bởi tấm chắn tia bằng cách đánh giá thống kê bộ dữ liệu ban đầu. Cấu trúc được xác định trong nhóm không gian không đối xứng tâm $P2(1)/n$, với $Z = 4$ đối với công thức cơ sở, $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ bằng phần mềm SIR-92 (tất cả 18 nguyên tử phi hydro được tìm thấy ở đúng vị trí của chúng, $R = 7,94\%$) được tinh chỉnh bằng cách sử dụng mã SHELXL-97, được thực hiện trong gói phần mềm Bruker SHELXTL (phiên bản 6.1.4). Sự tinh chỉnh lần cuối theo phương pháp bình phương tối thiểu toàn mạng dị hướng trên F^2 với 172 biến số (tất cả các nguyên tử hydro, trừ các nguyên tử hydro thuộc các nhóm methyl, đều được tinh chỉnh) hội tụ tại $R1 = 3,10\%$, đối với các dữ liệu quan sát thấy và $wR2 = 8,27\%$ đối với tất cả các dữ liệu. Tinh chỉnh F^2 đối với tất cả các phản xạ. Hệ số R có trọng số (ký hiệu là wR) và mức độ phù hợp (ký hiệu là S) là dựa trên F^2 , các hệ số R thông thường (ký hiệu là R) là dựa trên F , với F được thiết đặt tại 0 cho F^2 âm. Biểu thức ngưỡng giới hạn $F^2 > 2\sigma(F^2)$ được sử dụng chỉ để tính toán các hệ số R (gt) v.v., và không liên quan đến việc lựa chọn các phản xạ để tinh chỉnh. Về thống kê, các hệ số R dựa trên F^2 lớn hơn khoảng gấp đôi so với các hệ số dựa trên F , và các hệ số R dựa trên tất cả các dữ liệu thậm chí lớn hơn nữa. Mức độ phù hợp là 1,043. Đỉnh lớn nhất trên tổng hợp mật độ điện tử sai phân cuối cùng là $0,40 \text{ e}/\text{\AA}^3$ và lỗ lớn nhất là $-0,49 \text{ e}/\text{\AA}^3$ với độ lệch RMS là $0,05 \text{ e}/\text{\AA}^3$ quan sát thấy xung quanh nguyên tử Cl1 và có thể được coi là lỗi (sai số) làm tròn của tổng hợp sai phân Fourier. Dựa trên mô hình cuối cùng, mật độ tính toán được là $1,345 \text{ g}/\text{cm}^3$ và $F(000) = 552\text{e}^-$.

Mọi độ lệch chuẩn ước tính (sau đây ký hiệu là e.s.d's), ngoại trừ độ lệch chuẩn ở góc nhị diện giữa hai mặt phẳng l.s) đều được ước tính bằng cách sử dụng ma trận hiệp phương sai đầy đủ. Các e.s.d's của ô mạng được xem xét một cách riêng lẻ trong quá trình ước tính e.s.d's về khoảng cách, góc, góc xoắn; sự tương quan giữa các e.s.d's ở các thông số ô mạng chỉ được sử dụng khi chúng được xác định bằng phép đối xứng tinh thể. Việc xử lý gần đúng (đẳng hướng) đối với e.s.d's của ô mạng được sử dụng để ước tính e.s.d's liên quan đến các mặt phẳng l.s.

Tài liệu tham khảo

Blessing, R. H. (1987). *Cryst. Rev.* 1, 3-58.

Blessing, R. H. (1989). *J. Appl. Cryst.* 22, 396-397.

Bruker (2007). APEX2, SAINT-Plus. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Bruker (2001). SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M. C., Polidori, G. & Camalli, M. (1994). *J. Appl. Cryst.* 27, 435.

Bảng I. Dữ liệu tinh thể và sự tinh chỉnh cấu trúc đối với mẫu #2.

Mã nhận dạng	Mẫu #2
Công thức thực nghiệm	$(C_6H_5)(CH_2)(NH)(CO)(C_5H_4N)(CH_3)^+Cl^-$
Khối lượng công thức	260,72
Nhiệt độ	100(2)K
Nhiều xạ kế	Bruker SMART APEX II
Nguồn bức xạ	Ống lấy nét gắn kín, MoK α
Máy phát điện	1250 W (50 kV, 25 mA)
Khoảng cách bộ dò	40mm
Phương pháp thu dữ liệu	Quét ω
Khoảng theta để thu dữ liệu	Từ 2,38 đến 30,68°
Bước song	0,71073 Å
Thay đổi trong quá trình thu dữ liệu	Suy yếu không đáng kể
Sự hiệu chỉnh hấp thụ	Bán thực nghiệm từ các đương lượng
Truyền tối đa và tối thiểu	0,9 và 0,3449
Hệ tinh thể	Hệ đơn tà
Nhóm không gian	$P2_1/n$
Kích thước ô mạng cơ sở	$a = 14,5489(5)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 5,7837(2)$ Å $\beta = 114,935(2)^\circ$ $c = 17,0030(6)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Thể tích	1297,38(8) Å ³
Z	4
Mật độ (tính toán được)	1,345g/cm ³
Hệ số hấp thụ	0,28mm ⁻¹
F(000)	552
Kích cỡ tinh thể	0,10 x 0,10 x 0,10mm ³
Khoảng theta để thu dữ liệu	từ 3,09 đến 30,56°.
Các khoảng chỉ số	$-20 \leq h \leq 20$, $-8 \leq k \leq 8$, $-24 \leq l \leq 24$
Phản xạ thu được	16473
Phản xạ độc lập	2984 [$R(int) = 0,037$]
Tính đầy đủ với theta = 27,5°	99,9%
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu toàn mạng trên F ²
Kỹ thuật giải cấu trúc	Phương pháp trực tiếp
Chương trình giải cấu trúc	SIR-92 (Sheldrick, 2008)
Kỹ thuật tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu toàn mạng trên F ²
Chương trình tinh chỉnh	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)
Hàm cực tiểu	$\sum (F_o^2 - F_c^2)^2$
Dữ liệu/ giới hạn/ thông số	2984/0/172
Mức độ phù hợp trên F ²	1,043
Chỉ số R cuối cùng [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0310$, $wR2 = 0,0784$
Chỉ số R (tất cả dữ liệu)	$R1 = 0,0405$, $wR2 = 0,0828$
Đỉnh sai phân và lỗ lớn nhất	0,402 và -0,390 e Å ⁻³

Bảng 2. Các tọa độ nguyên tử ($\times 10^4$) và các thông số chuyển vị đẳng hướng tương đương ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với mẫu #2. U_{eq} được xác định bằng một phần ba đường quét của tenxơ U^{ij} trục giao.

	x	y	z	U_{eq}
Cl(1)	9537(1)	-2776(1)	-1617(1)	24(1)
C(1)	8802(1)	7050(2)	2280(1)	15(1)
C(3)	8566(1)	4373(2)	3267(1)	19(1)
C(7)	8707(1)	7751(2)	1391(1)	18(1)
C(2)	8484(1)	4914(2)	2443(1)	17(1)
C(4)	8965(1)	5963(2)	3933(1)	20(1)
C(6)	9205(1)	8638(2)	2954(1)	17(1)
C(5)	9281(1)	8106(3)	3775(1)	21(1)
N(1)	8491(1)	5830(2)	794(1)	18(1)
C(8)	7555(1)	5401(2)	199(1)	16(1)
C(9)	7418(1)	3259(2)	-344(1)	16(1)
C(13)	6253(1)	617(2)	-1357(1)	17(1)
C(11)	7990(1)	189(3)	-964(1)	21(1)
C(12)	6435(1)	2497(2)	-822(1)	17(1)
C(10)	8206(1)	2058(3)	-417(1)	21(1)
O(1)	6818(1)	6636(2)	65(1)	23(1)
N(2)	7028(1)	-488(2)	-1426(1)	16(1)
C(14)	6801(1)	-2442(2)	-2039(1)	20(1)

Bảng 3. Chiều dài liên kết [Å] và góc [°] đối với mẫu #2

C(1)-C(2)	1,3873(19)
C(1)-C(6)	1,3902(18)
C(1)-C(7)	1,5140(18)
C(3)-C(4)	1,381(2)
C(3)-C(2)	1,3914(19)
C(3)-H(3)	0,9500
C(7)-N(1)	1,4477(17)
C(7)-H(7A)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900
C(2)-H(2)	0,9602
C(4)-C(5)	1,387(2)
C(4)-H(4)	0,9609
C(6)-C(5)	1,3881(19)
C(6)-H(6)	0,9755
C(5)-H(5)	0,9761
N(1)-C(8)	1,3343(17)
N(1)-H(1N)	0,8579
C(8)-O(1)	1,2269(16)
C(8)-C(9)	1,5068(18)
C(9)-C(12)	1,3855(18)
C(9)-C(10)	1,3907(19)
C(13)-N(2)	1,3423(17)
C(13)-C(12)	1,3706(19)
C(13)-H(13)	0,9244
C(11)-N(2)	1,3430(17)
C(11)-C(10)	1,374(2)
C(11)-H(11)	0,9356
C(12)-H(12)	0,9501
C(10)-H(10)	0,9465
N(2)-C(14)	1,4778(17)
C(14)-H(14A)	0,9800
C(14)-H(14B)	0,9800
C(14)-H(14C)	0,9800
C(2)-C(1)-C(6)	119,00(12)

C(2)-C(1)-C(7)	122,65(12)
C(6)-C(1)-C(7)	118,34(12)
C(4)-C(3)-C(2)	120,25(13)
C(4)-C(3)-H(3)	119,9
C(2)-C(3)-H(3)	119,9
N(1)-C(7)-C(1)	113,37(11)
N(1)-C(7)-H(7A)	108,9
C(1)-C(7)-H(7A)	108,9
N(1)-C(7)-H(7B)	108,9
C(1)-C(7)-H(7B)	108,9
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,7
C(1)-C(2)-C(3)	120,43(13)
C(1)-C(2)-H(2)	119,8
C(3)-C(2)-H(2)	119,8
C(3)-C(4)-C(5)	119,71(13)
C(3)-C(4)-H(4)	120,1
C(5)-C(4)-H(4)	120,1
C(5)-C(6)-C(1)	120,60(13)
C(5)-C(6)-H(6)	119,7
C(1)-C(6)-H(6)	119,7
C(4)-C(5)-C(6)	120,01(13)
C(4)-C(5)-H(5)	120,0
C(6)-C(5)-H(5)	120,0
C(8)-N(1)-C(7)	121,64(11)
C(8)-N(1)-H(1N)	119,8
C(7)-N(1)-H(1N)	117,2
O(1)-C(8)-N(1)	124,45(12)
O(1)-C(8)-C(9)	119,06(12)
N(1)-C(8)-C(9)	116,48(11)
C(12)-C(9)-C(10)	118,34(12)
C(12)-C(9)-C(8)	117,23(11)
C(10)-C(9)-C(8)	124,38(12)
N(2)-C(13)-C(12)	120,07(12)
N(2)-C(13)-H(13)	120,0
C(12)-C(13)-H(13)	120,0
N(2)-C(11)-C(10)	120,63(12)
N(2)-C(11)-H(11)	119,7

C(10)-C(11)-H(11)	119,7
C(13)-C(12)-C(9)	120,31(12)
C(13)-C(12)-H(12)	119,8
C(9)-C(12)-H(12)	119,8
C(11)-C(10)-C(9)	119,46(13)
C(11)-C(10)-H(10)	120,3
C(9)-C(10)-H(10)	120,3
C(13)-N(2)-C(11)	121,16(12)
C(13)-N(2)-C(14)	118,68(11)
C(11)-N(2)-C(14)	120,14(11)
N(2)-C(14)-H(14A)	109,5
N(2)-C(14)-H(14B)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
N(2)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5

Bảng 4. Các thông số chuyển vị dị hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với mẫu #2. Lũy thừa hệ số chuyển vị dị hướng theo công thức: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	15(1)	28(1)	25(1)	-9(1)	5(1)	3(1)
C(1)	9(1)	16(1)	17(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
C(3)	14(1)	17(1)	26(1)	1(1)	9(1)	0(1)
C(7)	19(1)	16(1)	17(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(2)	13(1)	16(1)	20(1)	-4(1)	4(1)	-1(1)
C(4)	17(1)	25(1)	18(1)	0(1)	8(1)	1(1)
C(6)	14(1)	16(1)	20(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(5)	19(1)	22(1)	19(1)	-7(1)	6(1)	-2(1)
N(1)	15(1)	20(1)	16(1)	-3(1)	3(1)	3(1)
C(8)	17(1)	18(1)	13(1)	1(1)	6(1)	2(1)
C(9)	16(1)	19(1)	11(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(13)	13(1)	20(1)	16(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(11)	14(1)	26(1)	20(1)	-4(1)	6(1)	4(1)
C(12)	14(1)	20(1)	16(1)	3(1)	6(1)	3(1)
C(10)	12(1)	29(1)	19(1)	-6(1)	4(1)	1(1)
O(1)	18(1)	23(1)	22(1)	-3(1)	4(1)	7(1)
N(2)	16(1)	16(1)	13(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(14)	21(1)	18(1)	19(1)	-4(1)	6(1)	0(1)

Bảng 5. Các tọa độ hydro ($\times 10^4$) và các thông số chuyển vị đẳng hướng ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) đối với mẫu #2

	x	y	z	U_{eq}
H(3)	8347	2906	3373	22
H(7A)	8158	8909	1144	22
H(7B)	9347	8494	1453	22
H(2)	8206(5)	3800(20)	1984(8)	21
H(4)	9022(1)	5585(7)	4502(10)	24
H(6)	9438(4)	10140(30)	2848(2)	21
H(5)	9557(5)	9240(20)	4242(8)	25
H(13)	5596(12)	110(10)	-1672(6)	20
H(11)	8519(10)	-620(15)	-1017(1)	25
H(12)	5885(10)	3282(14)	-778(1)	20
H(10)	8887(13)	2524(9)	-92(6)	25
H(1N)	8955	4802	907	24
H(14A)	6428	-1875	-2633	31
H(14B)	6390	-3589	-1908	31
H(14C)	7437	-3158	-1982	31

Bảng 6. Góc xoắn [$^{\circ}$] đối với mẫu #2

C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	-14,13(18)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	167,23(11)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0,18(19)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-178,45(12)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	0,0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0,2(2)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0,61(19)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	178,08(12)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0,6(2)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	0,8(2)
C(1)-C(7)-N(1)-C(8)	99,85(14)
C(7)-N(1)-C(8)-O(1)	4,8(2)
C(7)-N(1)-C(8)-C(9)	-176,01(11)
O(1)-C(8)-C(9)-C(12)	-14,97(18)
N(1)-C(8)-C(9)-C(12)	165,83(12)
O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	162,71(13)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-16,49(19)
N(2)-C(13)-C(12)-C(9)	-0,42(19)
C(10)-C(9)-C(12)-C(13)	-0,57(19)
C(8)-C(9)-C(12)-C(13)	177,25(11)
N(2)-C(11)-C(10)-C(9)	-0,2(2)
C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	0,9(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-176,77(12)
C(12)-C(13)-N(2)-C(11)	1,13(19)
C(12)-C(13)-N(2)-C(14)	-177,23(12)
C(10)-C(11)-N(2)-C(13)	-0,8(2)
C(10)-C(11)-N(2)-C(14)	177,53(12)

Bảng 7. Liên kết hydro đối với mẫu #2 [Å và °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...Cl(1) ⁱ	0,86	2,33	3,1498(12)	161,0
C(2)-H(2)...N(1)	0,96	2,52	2,8576(17)	100,7
C(7)-H(7A)...O(1)	0,99	2,42	2,7981(17)	101,6
C(11)-H(11)...Cl(1)	0,94	2,46	3,3677(14)	162,6
C(14)-H(14C)...Cl(1)	0,98	2,86	3,7397(14)	150,1

Phép biến đổi đối xứng được sử dụng để tạo ra các nguyên tử tương đương: (i) $-x+2, -y, -z$

Kết quả của các nghiên cứu so sánh về profin giải phóng hoạt chất ra khỏi thuốc được bào chế dưới dạng viên nang gelatin rắn sử dụng hai hợp chất muối N-metyl-4-benzylcarbamidopyridin, là muối clorua và muối iodua, được ký hiệu dưới đây là “FAV00A-Cl” và “FAV00A-Io”.

Để đánh giá tốc độ giải phóng chất FAV00A-Cl ra khỏi sản phẩm thuốc thành phẩm, các nghiên cứu về profin giải phóng hoạt chất được thực hiện đối với các viên nang FAV00A-Cl 370,6mg, trong 3 dung dịch đệm được điền tham khảo với độ pH = 1,2; 4,5; 6,8 và điều kiện đo quy chuẩn (tương ứng là 1000 ml HCl 0,1M; 100 vòng/phút (giỏ quay); 1000 ml dung dịch đệm axetat độ pH = 4,5; 100 vòng/phút (giỏ quay); 1000 ml dung dịch đệm phosphat độ pH = 6,8; 100 vòng/phút (giỏ quay)). Các kết quả nghiên cứu được so sánh với viên nang FAV00A-Io 500mg (có xem xét đến khối lượng phân tử của các chất FAV00A-Cl và FAV00A-Io: liều của chất FAV00A-Cl 370,6mg là tương đương với liều của chất FAV00A-Io 500mg). Muối iodua FAV00A-Io dùng trong nghiên cứu này là dạng tinh thể α của amizon như được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 2011/158058 và WO 2011/157743 của chủ đơn.

Kết quả được trình bày trong các Fig. 2 đến Fig. 7.

Đối với HCl 0,1 M:

Ở phút thứ 5, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 40%;

Ở phút thứ 10, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 20%.

Đối với dung dịch đệm có độ pH = 4,5:

Ở phút thứ 5, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 25%;

Ở phút thứ 10, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 10%.

Đối với dung dịch đệm có độ pH = 6,8:

Ở phút thứ 5, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 25%;

Ở phút thứ 10, FAV00A-Cl được giải phóng nhanh hơn FAV00A-Io 15%.

Profin hòa tan của viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg

b. 10311

Điều kiện: 1000 ml HCl 0,1M; 100 vòng/phút (giỏ quay)

	0	5	10	15	20	30	45
Mẫu số 1	0	97,51	106,16	103,81	105,11	106,06	107,32
Mẫu số 2	0	92,22	101,33	100,24	103,48	101,05	103,20
Mẫu số 3	0	94,34	102,12	102,62	104,21	104,07	105,61
Mẫu số 4	0	91,62	105,99	99,59	100,55	100,52	101,78
Mẫu số 5	0	93,73	100,36	99,61	100,94	99,84	104,48
Mẫu số 6	0	89,49	100,27	99,54	100,73	101,36	101,85
Mẫu số 7	0	83,24	99,37	99,22	101,31	100,92	101,66
Mẫu số 8	0	95,30	100,30	100,25	102,14	101,94	103,72
Mẫu số 9	0	93,10	100,84	101,31	102,66	100,96	103,17
Mẫu số 10	0	90,41	99,10	99,69	101,21	99,19	102,48
Mẫu số 11	0	99,41	100,67	100,73	103,62	102,50	104,94
Mẫu số 12	0	92,77	98,63	99,25	100,77	101,06	102,31

Giá trị trung bình

Viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg	0	92,76	101,26	100,49	102,23	101,62	103,54
------------------------------------	---	-------	--------	--------	--------	--------	--------

SD

	0	4,10	2,44	1,44	1,56	1,87	1,75
--	---	------	------	------	------	------	------

Profin hòa tan của viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg

b. 10311

Điều kiện: 1000 ml dung dịch đệm axetat có độ pH = 4,5; 100 vòng/phút (giỏ quay)

	0	5	10	15	20	30	45
Mẫu số 1	0	74,79	95,31	95,56	97,55	97,28	98,34
Mẫu số 2	0	89,69	99,06	95,44	98,14	98,48	99,12
Mẫu số 3	0	77,05	95,95	95,95	97,82	99,59	97,97
Mẫu số 4	0	77,83	97,37	96,38	97,35	97,16	98,50
Mẫu số 5	0	70,11	96,62	95,72	97,96	96,98	98,37
Mẫu số 6	0	75,79	95,96	96,42	98,18	102,15	99,02
Mẫu số 7	0	84,60	94,74	95,97	100,81	97,52	97,35

Mẫu số 8	0	72,95	92,64	94,29	100,21	95,65	97,76
Mẫu số 9	0	74,25	91,54	95,66	101,14	96,53	96,74
Mẫu số 10	0	76,70	96,65	97,91	101,24	98,73	98,54
Mẫu số 11	0	69,48	94,95	95,70	99,11	96,43	97,19
Mẫu số 12	0	73,61	95,87	96,16	98,18	98,01	98,22

Giá trị trung bình

Viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg	0	76,41	95,56	95,93	98,97	97,88	98,09
------------------------------	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------

SD

	0	5,73	2,00	0,83	1,47	1,73	0,72
--	---	------	------	------	------	------	------

Profin hòa tan của viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg

b. 10311

Điều kiện: 1000 ml dung dịch đệm phosphat có độ pH = 6,8; 100 vòng/phút (giỏ quay)

	0	5	10	15	20	30	45
Mẫu số 1	0	67,50	99,54	98,51	95,86	100,63	99,90
Mẫu số 2	0	73,56	99,95	98,04	97,76	98,45	97,87
Mẫu số 3	0	74,97	100,53	98,03	100,04	100,21	100,02
Mẫu số 4	0	75,43	99,78	101,63	100,56	102,88	102,89
Mẫu số 5	0	70,36	99,83	99,87	100,66	100,94	100,63
Mẫu số 6	0	72,75	97,33	95,31	97,76	100,23	99,51
Mẫu số 7	0	75,40	98,38	96,68	97,58	97,93	98,12
Mẫu số 8	0	79,32	97,49	99,17	97,73	99,74	98,39
Mẫu số 9	0	75,81	100,05	101,41	99,59	101,16	100,56
Mẫu số 10	0	86,71	100,24	100,18	100,24	100,46	100,59
Mẫu số 11	0	81,43	101,08	100,07	100,49	100,43	99,52
Mẫu số 12	0	60,70	98,00	98,90	99,18	99,67	100,01

Giá trị trung bình

Viên nang FAV00A-Cl, 370,6mg	0	74,49	99,35	98,98	98,95	100,23	99,83
------------------------------	---	-------	-------	-------	-------	--------	-------

SD

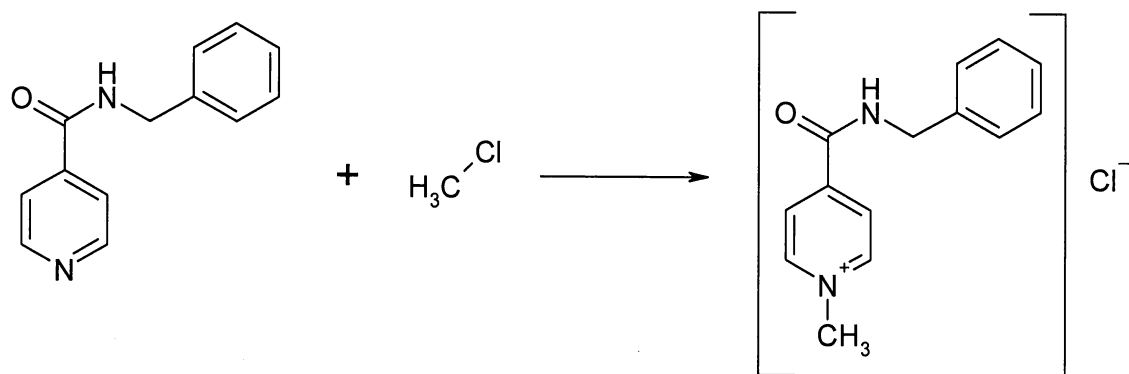
	0	6,64	1,24	1,84	1,57	1,27	1,36
--	---	------	------	------	------	------	------

Kết luận: Kết quả thu được của các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sự giải phóng chất FAV00A-Cl ra khỏi sản phẩm thuốc thành phẩm là nhanh hơn so với chất FAV00A-Io trong cả 3 dung dịch đệm được điển tham khảo. Sự giải phóng chất FAV00A-Cl ra khỏi sản phẩm thuốc thành phẩm trong thời gian 15 phút là cao hơn 85%, cho phép xếp loại sản phẩm này vào nhóm hòa tan nhanh. Sự giải phóng hoạt chất

ra khỏi sản phẩm thuốc nhanh hơn cũng giúp thúc đẩy tác dụng điều trị của chúng bắt đầu sớm hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua bao gồm bước: tạo bậc bốn cho nguyên tử vòng pyridini của benzylamit axit isonicotinic với clometan theo sơ đồ phản ứng sau:

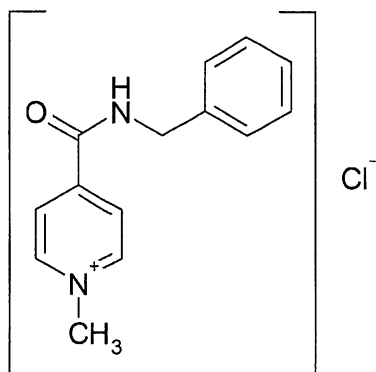


Benzylamit axit isonicotinic Clometan

N-metyl-4-
benzylcarbamidopyridini clorua

- Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm 2-propanol, etanol chứa nước và axetonitril được sử dụng.
- Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó quy trình được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ 50 đến 120°C và dưới áp suất.
- Quy trình theo điểm 2, trong đó phản ứng được thực hiện trong axetonitril trong điều kiện gia nhiệt và sục liên tục khí clometan qua hỗn hợp phản ứng mà không cần sử dụng áp suất.
- Quy trình theo điểm 1, trong đó thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ.
- Quy trình theo điểm 1, trong đó tỷ số mol giữa benzylamit axit isonicotinic và clometan nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5.
- Quy trình theo điểm 2, 3 hoặc 6, trong đó dung môi là etanol 96%, phản ứng được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1Mpa (1 đến 10bar) và tỷ số mol giữa benzylamit axit isonicotinic và clometan nằm trong khoảng từ 1 đến 1,5.
- Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó quy trình này còn bao gồm bước tái kết tinh sản phẩm thô từ etanol 96%.

9. Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua có công thức:



10. Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua theo điểm 9, trong đó hợp chất này có lượng tạp chất nằm trong khoảng nhỏ hơn 0,5%.

11. Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua theo điểm 10, trong đó hàm lượng benzylamit axit isonicotinic là nhỏ hơn hoặc bằng 0,05%.

12. Hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 11, trong đó hợp chất này có nhiệt độ nóng chảy nằm trong khoảng từ 198°C đến 203°C.

13. Dược phẩm chứa hợp chất N-metyl-4-benzylcarbamidopyridini clorua theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nang.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó viên nang chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100% trọng lượng.

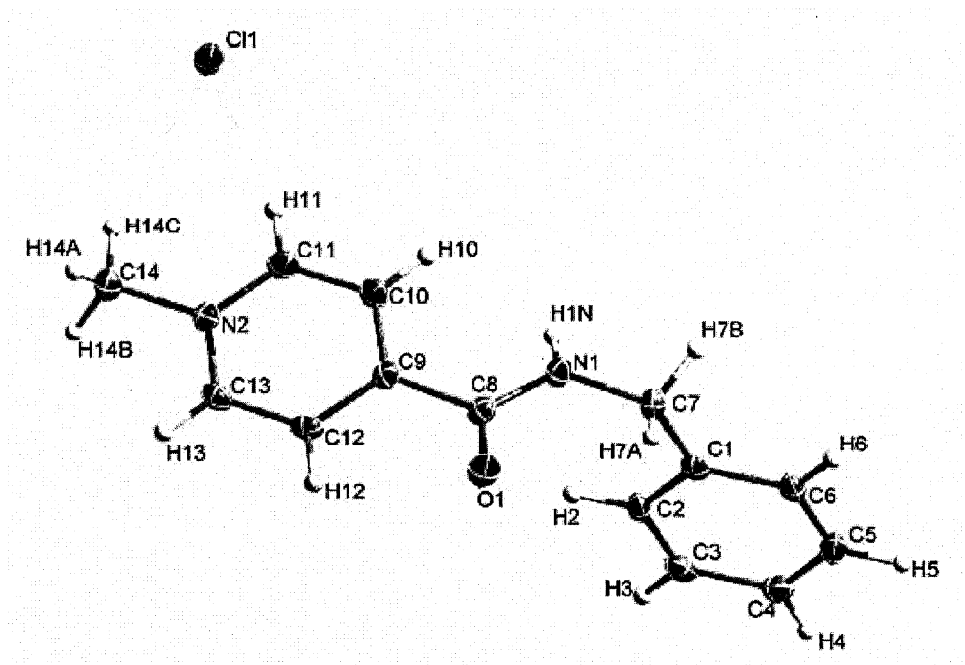


Fig. 1

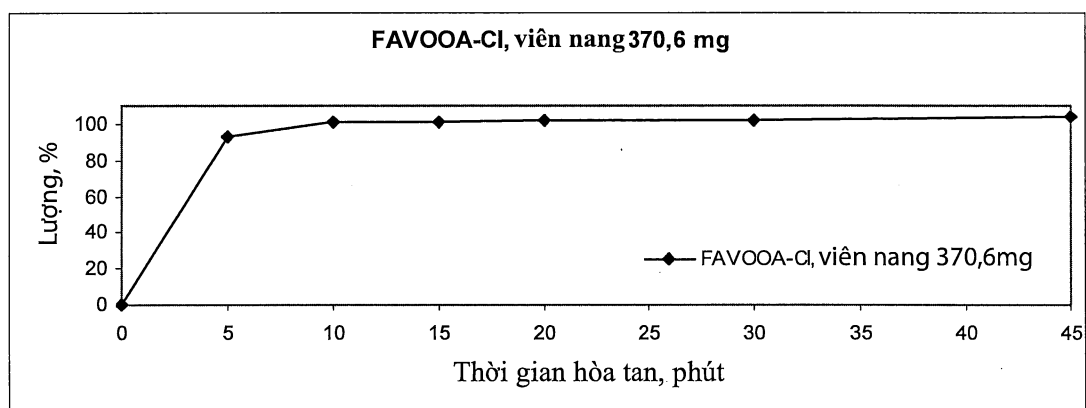


Fig. 2

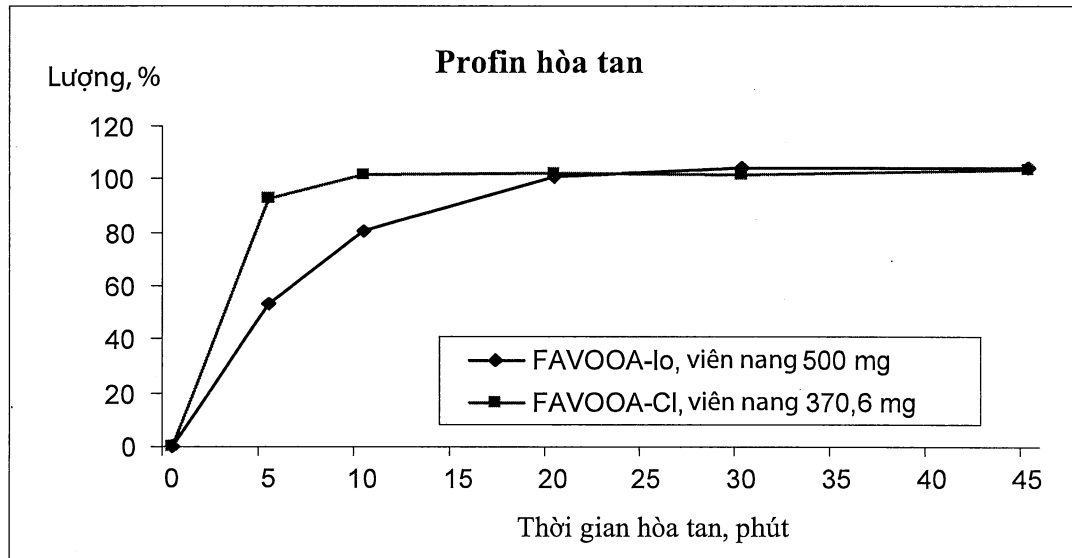


Fig. 3

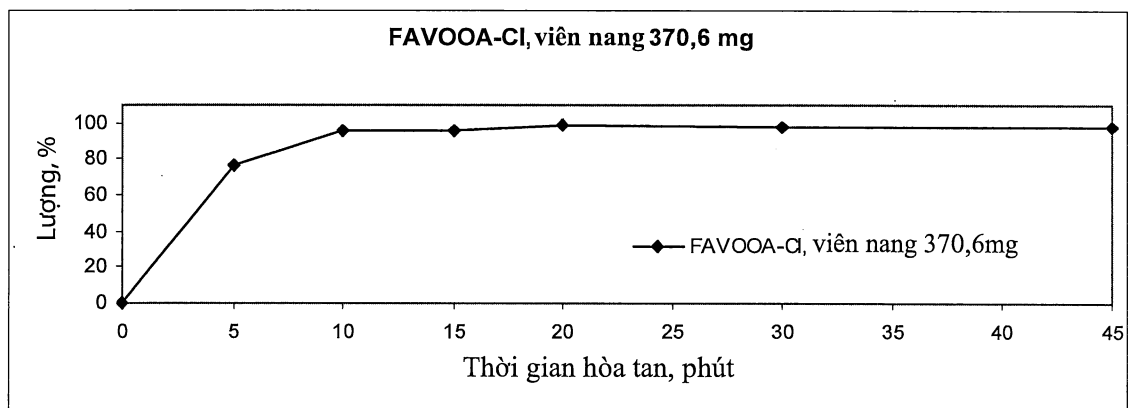


Fig. 4

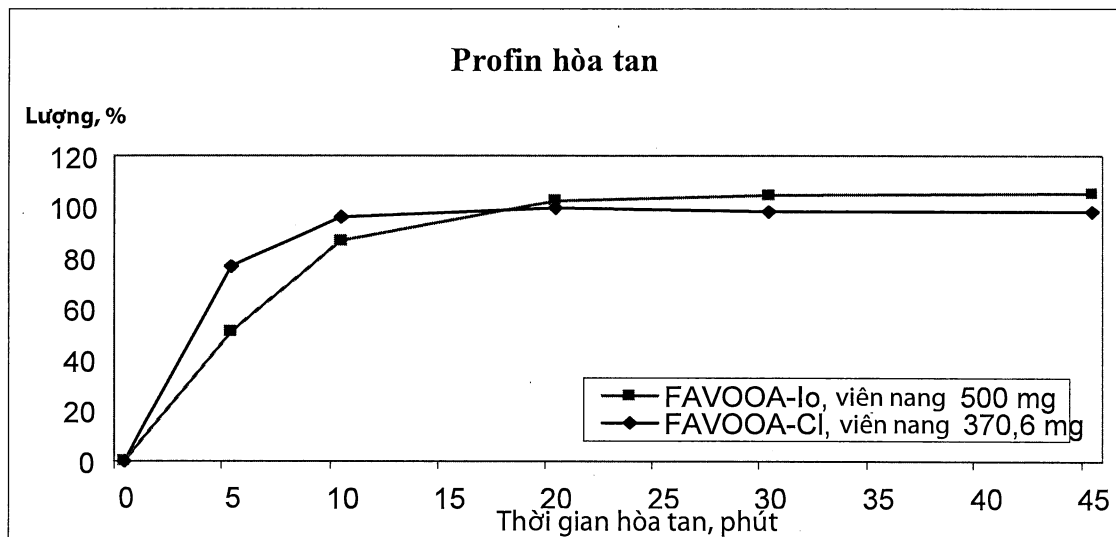


Fig. 5

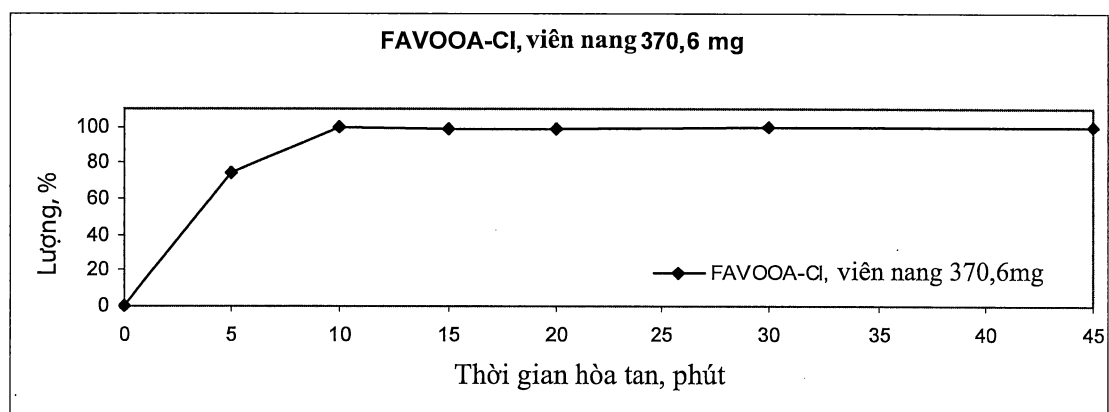


Fig. 6

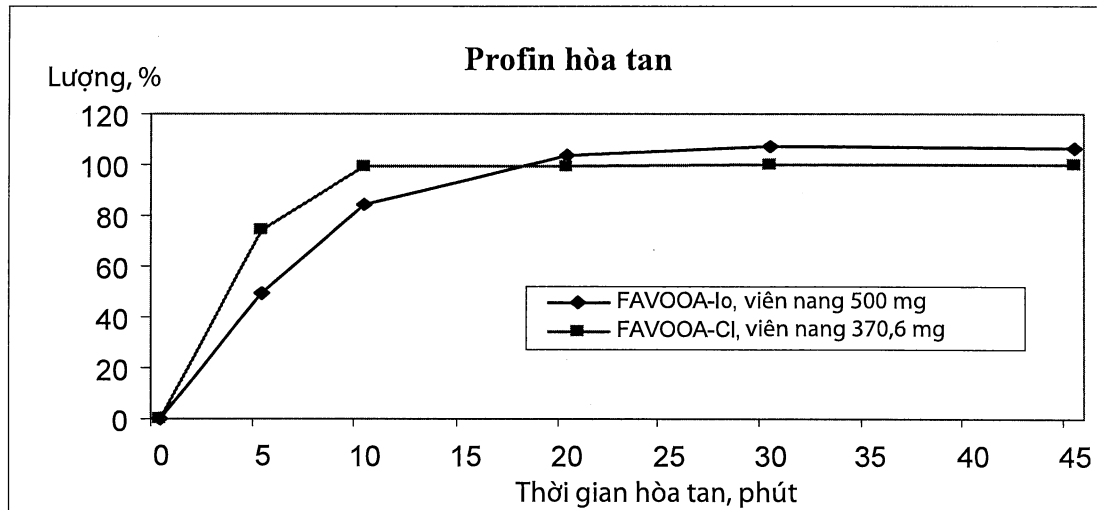


Fig. 7