

(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



(51)⁷ C07D 413/02, A61K 31/4164

(13) **B**

(21) 1-2015-05030

(22) 31.12.2015

(30) 10-2015-0009326 20.01.2015 KR

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.07.2016 340

(73) CJ HEALTHCARE CORPORATION (KR)

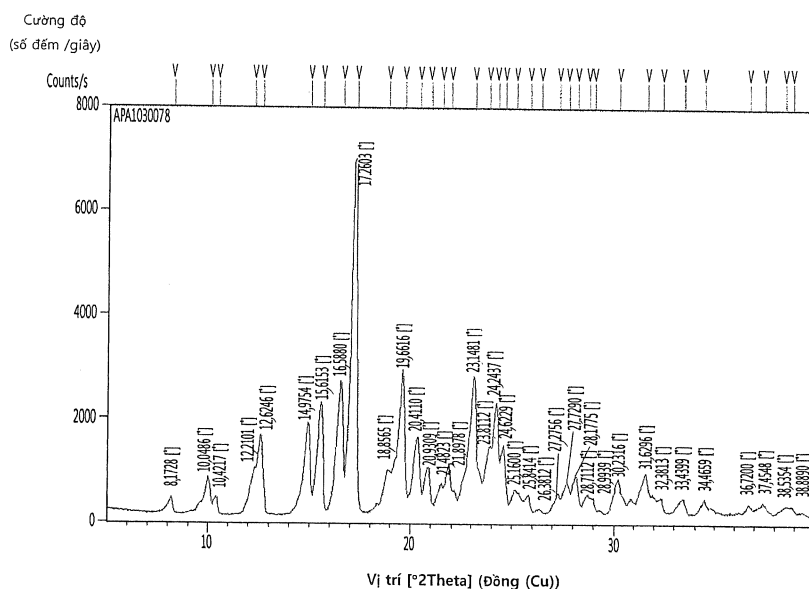
6F, 7F, 8F, 100, Eulji-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Republic of Korea

(72) KIM, Young Ju (KR), KIM, Eun Sun (KR), LEE, Ji Yun (KR), LEE, Hyuk Woo (KR), KWEON, Jae Hong (KR), LEE, Sung Ah (KR), CHOI, Kwang Do (KR), KO, Dong Hyun (KR), HEO, Seung Pyeong (KR)

(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) HỢP CHẤT BENZIMIDAZOL Ở DẠNG TINH THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol ở dạng tinh thể và phương pháp điều chế chúng. Hợp chất theo sáng chế ít bị biến đổi về mặt hóa học và/hoặc vật lý dưới điều kiện chiếu sáng trong thời gian dài, có độ hút ẩm thấp, và có khả năng cảm ứng tĩnh điện rất thấp và do đó thuận lợi cho việc bào chế thuốc, và hợp chất ở dạng tinh thể theo sáng chế có tính ổn định rất tốt hữu ích để bảo quản trong một thời gian dài.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzimidazol ở dạng tinh thể được xác định bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc thù, và phương pháp điều chế hợp chất này.

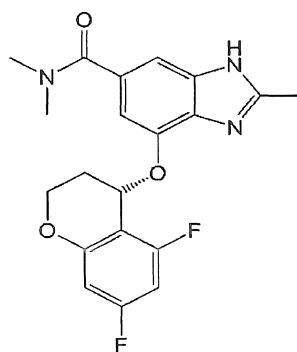
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, khi thuốc ở các dạng khác nhau bao gồm dạng vô định hình, một hoặc nhiều kiểu dạng tinh thể, v.v..., rõ ràng là các yếu tố quan trọng trong dược phẩm như độ tan, đặc tính phóng thích thuốc và sinh khả dụng có thể thay đổi theo các dạng của chúng. Cụ thể, trong hợp chất có thể có các đồng phân quang học, mỗi đồng phân có thể thể hiện sự khác biệt không chỉ ở các đặc tính hóa lý mà còn ở hoạt tính dược lý và độc tính. Do đó, việc sản xuất và/hoặc phân tách đồng phân quang học có hoạt tính dược lý cao và độc tính thấp với độ tinh khiết cao là rất quan trọng. Đặc biệt, liên quan đến các dạng tinh thể đa hình, nếu nhiều kiểu dạng tinh thể bị trộn lẫn sau khi hoàn tất toàn bộ quá trình bào chế do xảy ra sự thay đổi về dạng tinh thể đa hình, điều này có thể dẫn đến sự thay đổi đặc tính dược lý của thuốc thành phẩm và do đó gây ra các phản ứng dược động học không mong muốn. Theo đó, để thu được hợp chất tinh khiết, dạng đơn tinh thể để đảm bảo khả năng tái lập của thuốc là rất quan trọng.

Ngoài ra, khi lựa chọn từ các dạng tinh thể khác nhau, hoặc giữa dạng tinh thể và dạng vô định hình, dạng vô định hình có ưu điểm là tăng hiệu quả dược lý và thể hiện tác dụng nhanh do có độ tan cao. Tuy nhiên, dạng vô định hình có nhược điểm là tuổi thọ ngắn và khó điều chỉnh tốc độ phóng thích thuốc và nồng độ thuốc trong máu do tính không ổn định. Ngược lại, dạng tinh thể, mặc dù có độ tan thấp và do đó có tính sinh khả dụng thấp trên mỗi đơn vị trọng lượng, nhưng cũng có các ưu điểm ở chỗ có thể đảm bảo tính ổn định và các công thức bào chế có khả năng giải phóng hoạt tính kéo dài. Như thế, vì dạng tinh thể có độ ổn định cao hơn và độ tan thấp hơn so với dạng vô định hình, cần bỏ qua khả năng tan khi độ ổn định được ưu tiên hơn, ngược lại có thể bỏ qua độ ổn định khi độ tan cần được xem xét trước, do đó việc quyết định làm thế nào để đảm bảo cả hai yếu tố là độ ổn định và độ tan là thực sự khó khăn.

Theo đó, các tác giả sáng chế đã nỗ lực phát triển dạng hợp chất có độ ổn định khi

bảo quản lâu dài và khả năng áp dụng công nghiệp để tận dụng 4-[(4S)-5,7-điflo-3,4-đihydro-2H-cromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamit (sau đây gọi là “hợp chất có công thức (1)”), là một trong số các dẫn xuất benzimidazol đã được biết đến là có hoạt tính ức chế bơm axit, nhằm mục đích bào chế công thức thuốc. Kết quả là, họ đã phát hiện ra dạng tinh thể mới của công thức có mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc thù mà ít bị thay đổi về mặt hóa học và/hoặc vật lý dưới điều kiện chiếu sáng trong một thời gian dài, có độ hút ẩm thấp, có khả năng cảm ứng tĩnh điện rất thấp, và do đó thuận lợi cho việc bào chế công thức, và do sự ổn định rất tốt của dạng tinh thể đó, rất hữu ích để bảo quản hợp chất trong một thời gian dài, nhờ đó hoàn thiện sáng chế.

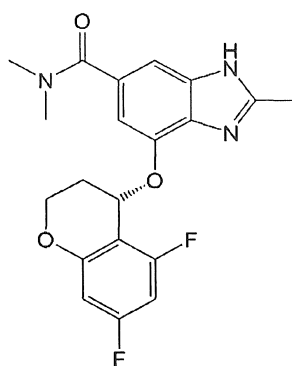


(1)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể mới, dễ điều chế và có độ ổn định rất tốt.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A dưới đây có mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc thù sử dụng bức xạ Cu-K α với các đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ là 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2°, và 31,6° ($2\theta \pm 0,2^\circ$).



Công thức (1)

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện phổ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo phương án ví dụ của sáng chế;

Fig.2 thể hiện phổ hồng ngoại của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo phương án ví dụ của sáng chế; và

Fig.3 thể hiện hình ảnh quét nhiệt của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo phương án ví dụ của sáng chế thu được bằng phép phân tích quét nhiệt vi sai.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất ở dạng tinh thể theo sáng chế có thể còn có đặc trưng như được mô tả dưới đây.

Ví dụ, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A khác biệt ở chỗ có đỉnh hấp thụ nhiệt cực đại ở nhiệt độ giữa 220°C và 225°C trong phép phân tích quét nhiệt vi sai (differential scanning calorimetry).

Ngoài ra, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A khác biệt ở chỗ có phổ hồng ngoại (Infra-red: IR) với các đỉnh hấp thụ cực đại đặc trưng là 832cm⁻¹, 1071cm⁻¹, 1127cm⁻¹, 1326cm⁻¹, 1403cm⁻¹, 1440cm⁻¹, 1598cm⁻¹, 2934cm⁻¹, 3062cm⁻¹, và 3124cm⁻¹.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A bao gồm tạo huyền phù hợp chất có công thức (1) ở dạng ngẫu nhiên bất kỳ trong axetonitril, C₁₋₄ alkylacetat, C₁₋₄ dicloalkan, clorofom, tetrahydrofuran, toluen, đi(C₁₋₄ alkyl)ete, (C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl)ete, C₁₋₄ alkyl ete, nước và hỗn hợp của chúng; xử lý nhiệt dung dịch thu được trong khi khuấy trong thời gian từ 1 đến 24 giờ; và làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng sau đó thúc đẩy phát triển mạng tinh thể trong khi khuấy trong thời gian từ 1 đến 48 giờ.

Cụ thể, bước khuấy cùng với xử lý nhiệt có thể được thực hiện bằng cách tăng nhiệt độ lên đến từ 50°C đến 120°C.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A bao gồm hòa tan hợp chất có công thức (1) ở dạng ngẫu nhiên bất kỳ trong rượu C₁₋₄, axeton hoặc hỗn hợp của chúng; tạo tinh thể hợp chất bằng

cách bổ sung dung môi đối kháng vào dung dịch thu được; và phát triển mạng tinh thể thu được trong khi khuấy trong thời gian từ 6 đến 24 giờ ở nhiệt độ phòng.

Cụ thể, rượu C_{1-4} có thể là metanol, và dung môi đối kháng có thể là nước hoặc isopropyl ete, nhưng không giới hạn ở đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dung môi đối kháng” là dung môi thể hiện độ tan thấp hoặc không tan đối với hợp chất đích, và có thể được sử dụng để kết tủa hợp chất đích bằng cách bổ sung vào dung dịch, trong đó hợp chất đích được hòa tan. Do đó, trong phương pháp điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế, sự kết tinh hợp chất có thể đạt được bằng cách bổ sung dung môi đối kháng thích hợp vào dung dịch đã hòa tan hợp chất, xét đến loại dung môi và khả năng tan của hợp chất trong dung môi, v.v... Các tinh thể được tạo ra trong đó có thể có mẫu nhiễu xạ tia X bột, đỉnh hấp thụ nhiệt cực đại, và/hoặc phổ hồng ngoại với các đỉnh hấp thụ đặc trưng như được mô tả ở trên.

Ngoài ra, để thu được sản phẩm có độ tinh khiết cao bằng cách loại bỏ các tạp chất, dung môi còn dư, v.v..., phương pháp có thể còn bao gồm bước lọc hoặc sấy. Bước lọc và/hoặc sấy có thể được thực hiện mà không giới hạn việc sử dụng phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A sau đây theo sáng chế, so với hợp chất vô định hình, ít bị thay đổi về mặt hóa học và/hoặc vật lý dưới điều kiện chiếu sáng trong một thời gian dài, có độ hút ẩm thấp, và có khả năng cảm ứng tĩnh điện rất thấp, do đó thuận lợi cho việc bào chế công thức, và do sự ổn định rất tốt của dạng tinh thể đó, rất hữu ích để bảo quản hợp chất trong một thời gian dài.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có dựa vào các ví dụ. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A sử dụng axetonitril

50g (-)-4-[(4S)-5,7-difluo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid được bổ sung vào 400mL axetonitril, và dung dịch hỗn hợp được gia nhiệt đến khi nhiệt độ bên trong dung dịch đạt đến 60°C. Dung dịch hỗn hợp

được khuấy trong thời gian 3 giờ ở cùng nhiệt độ đó, và sau đó để nguội từ từ đến nhiệt độ phòng. Các tinh thể được phát triển bằng cách khuấy dung dịch hỗn hợp thêm ba giờ và lọc lấy chất rắn tạo ra. Chất rắn thu được được sấy khô ở nhiệt độ 40°C dưới điều kiện chân không để thu được 45g hợp chất định danh, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A (sản lượng: 90%, điểm nóng chảy: 222±3°C).

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A sử dụng metanol

50g (-)-4-[(4S)-5,7-điflo-3,4-đihydro-2H-cromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid được bổ sung vào 100mL metanol và hòa tan. Hợp chất được kết tinh bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch hỗn hợp vào 900mL nước cất. Các tinh thể được phát triển bằng cách khuấy dung dịch hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, và lọc lấy chất rắn tạo ra. Chất rắn thu được được sấy khô ở nhiệt độ 40°C dưới điều kiện chân không để thu được 46g hợp chất định danh, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A (sản lượng: 92%, điểm nóng chảy: 222±3°C).

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A sử dụng nước tinh khiết

50g (-)-4-[(4S)-5,7-điflo-3,4-đihydro-2H-cromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid được bổ sung vào 250mL nước tinh khiết, và dung dịch hỗn hợp được gia nhiệt đến khi nhiệt độ bên trong dung dịch đạt đến 100°C. Dung dịch hỗn hợp được khuấy trong thời gian 12 giờ ở cùng nhiệt độ đó, và sau đó để nguội từ từ đến nhiệt độ phòng. Các tinh thể được phát triển bằng cách khuấy dung dịch hỗn hợp thêm 36 giờ và lọc lấy chất rắn tạo ra. Chất rắn thu được được sấy khô ở nhiệt độ 40°C dưới điều kiện chân không để thu được 49g hợp chất định danh, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A (sản lượng: 98%, điểm nóng chảy: 222±3°C).

Ví dụ 4: Điều chế hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A sử dụng axeton

50g (-)-4-[(4S)-5,7-điflo-3,4-đihydro-2H-cromen-4-yl]oxy]-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid được bổ sung vào 250mL axeton và hòa tan. Hợp chất được kết tinh bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch hỗn hợp vào 500mL isopropyl ete. Các tinh thể được phát triển bằng cách khuấy dung dịch hỗn hợp thêm 12 giờ và lọc lấy chất rắn tạo ra. Chất rắn thu được được sấy khô ở nhiệt độ 40°C dưới điều kiện chân không để thu được 45g hợp chất định danh, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A (sản lượng: 90%, điểm nóng chảy: 222±3°C).

Ví dụ so sánh 1: Điều chế hợp chất vô định hình

Hợp chất vô định hình 1 được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong ví dụ 2 của sáng chế Nhật Bản số 4481344.

Ví dụ thực nghiệm 1: Phân tích quang phổ nhiễu xạ tia X hợp chất ở dạng tinh thể A

Để với phân tích nhiễu xạ bột tia X của các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A của 4-(((4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4, quang phổ được đo và phân tích sử dụng thiết bị đo nhiễu xạ có tia sóng tới theo phương nhìn STOE (bước sóng tia X: từ 0,01Å đến 100Å, tốc độ quét/giây: 0,02), và kết quả tiêu biểu được thể hiện trên Fig.1.

Cụ thể, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A của 4-(((4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamid theo sáng chế được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4 được xác nhận bằng phổ nhiễu xạ tia X là có các đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ là 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2°, và 31,6° ($2\theta \pm 0,2^\circ$) (tham chiếu trên Fig.1).

Ví dụ thực nghiệm 2: Phân tích phổ hồng ngoại hợp chất ở dạng tinh thể A

Phân tích phổ hồng ngoại được thực hiện đối với các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4. Các phương pháp đo và phân tích phổ được thực hiện dùng phổ kế hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier-IR Spectrometer do Bruker Corporation cung cấp) và kết quả đặc trưng được thể hiện trên Fig.2. Tham chiếu trên Fig. 2, có thể xác nhận rằng tất cả các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4 của sáng chế có phổ hồng ngoại với các đỉnh hấp thụ cực đại đặc trưng ở 832cm⁻¹, 1071cm⁻¹, 1127cm⁻¹, 1326cm⁻¹, 1403cm⁻¹, 1440cm⁻¹, 1598 cm⁻¹, 2934cm⁻¹, 3062cm⁻¹, và 3124cm⁻¹.

Ví dụ thực nghiệm 3: Phân tích quét nhiệt vi sai đối với hợp chất ở dạng tinh thể A

Phương pháp quét nhiệt vi sai (DSC) được thực hiện đối với các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4. Bộ phân tích nhiệt DSC từ nhà cung cấp TA Instruments được sử dụng để phân tích hình ảnh quét nhiệt DSC và kết quả đặc trưng được thể hiện trên Fig. 3. Từ các kết quả thu được, có thể xác

nhận là tất cả các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4 theo sáng chế có các đỉnh hấp thụ nhiệt cực đại ở nhiệt độ giữa 220°C và 225°C.

Từ các ví dụ thực nghiệm ở trên, có thể xác nhận là tất cả các hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo các ví dụ từ 1 đến 4 có cùng đặc tính. Theo đó, các thực nghiệm bổ sung được thực hiện sử dụng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo ví dụ 1.

Ví dụ thực nghiệm 4: Thử nghiệm độ ổn định của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A dưới điều kiện phơi sáng

Để xác định độ ổn định của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được điều chế theo ví dụ 1 dưới điều kiện phơi sáng, hợp chất được phơi trong các điều kiện thử nghiệm đã cho, tức là lớn hơn hoặc bằng 1.200.000 lux và lớn hơn hoặc bằng 200W/m², và tất cả các thay đổi về dạng bên ngoài, độ tinh khiết quang học, và hàm lượng của các hợp chất liên quan được đo lại. Ngoài ra, sự thay đổi màu sắc được quan sát bằng mắt thường, và các kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

[Bảng 1]

Dạng hợp chất	Hợp chất ở dạng vô định hình		Hợp chất ở dạng tinh thể A	
	Ban đầu	Sau 4 tuần	Ban đầu	Sau 4 tuần
Dạng bên ngoài	Bột màu trắng	Bột màu vàng	Bột màu trắng	Bột màu trắng
Hàm lượng đồng phân quang học	0,04%	0,47%	Không xác định	Không xác định
Hàm lượng tạp chất	0,16%	0,49%	0,10	0,10

Như được thể hiện trong bảng 1, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được thể có độ tinh khiết quang rất cao so với hợp chất ở dạng vô định hình. Ngoài ra, không có đồng phân quang học được phát hiện trong hợp chất ở dạng tinh thể A, tức là, duy trì 100% tinh khiết về mặt quang học, thậm chí sau khi phơi dưới điều kiện chiếu sáng trong thời gian 4 tuần, trong khi đó hợp chất ở dạng vô định hình hàm lượng các đồng phân quang học tăng lên gấp 10 lần, điều này làm giảm đáng kể độ tinh khiết quang học. Đồng thời, khi được quan sát bằng mắt thường, hợp chất ở dạng vô định hình có màu trắng là hợp chất tinh khiết, và dần chuyển thành màu vàng do bị chiếu sáng, trong khi đó hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A không có sự thay đổi màu sắc cần lưu ý quan sát được dưới cùng điều kiện. Hơn nữa, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể

A đã thể hiện sự duy trì hàm lượng các hợp chất liên quan là thấp hơn hoặc bằng 0,1%, là giá trị chuẩn theo quy định về cấp phép dược phẩm, không chỉ đối với bản thân hợp chất mà còn sau khi được xử lý dưới điều kiện chiếu sáng bốn tuần, trong khi đó hợp chất ở dạng vô định hình thể hiện hàm lượng các hợp chất liên quan là 0,16%, cao hơn giá trị chuẩn được đề cập ở trên, đối với bản thân hợp chất, và hàm lượng các hợp chất liên quan tăng lên ba lần hoặc nhiều hơn sau bốn tuần chiếu sáng. Từ các kết quả này, rõ ràng là sẽ có sự khác nhau rõ rệt giữa hai dạng về độ tinh khiết quang học và hàm lượng các hợp chất liên quan, khi xét với yêu cầu sau một năm hoặc nhiều hơn đối với dược phẩm thông thường từ khi sản xuất đến khi phân phối đến người tiêu dùng.

Như thế, các kết quả này đã chứng minh được rằng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A của 4-(((4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamit theo sáng chế, có độ ổn định dưới ánh sáng rất tốt so với hợp chất này ở dạng vô định hình như được điều chế theo ví dụ so sánh 1.

Ví dụ thực nghiệm 5: Thử nghiệm tính hút ẩm của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A

Các hợp chất có tính hút ẩm thấp có các lợi thế trong bào chế công thức thuốc, và cũng có lợi thế trong bảo quản. Tuy nhiên, các hợp chất có độ hút ẩm cao có nhược điểm ở chỗ chúng khó bào chế thành công thức thuốc, và các kết quả tái sản xuất có thể không đạt được mặc dù các công thức có thể đã đạt được thành công. Về vấn đề này, độ hút ẩm của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A của 4-(((4S)-5,7-diflo-3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)oxy)-N,N,2-trimetyl-1H-benzimidazol-6-carboxamit theo sáng chế, được đo đạc và so sánh với các dạng hợp chất ở dạng vô định hình, và các kết quả được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

[Bảng 2]

Dạng hợp chất	Hợp chất ở dạng vô định hình		Hợp chất ở dạng tinh thể A	
	Ban đầu	Sau 4 tuần	Ban đầu	Sau 4 tuần
Độ ẩm tương đối 33%	1,32	1,90	Không xác định	0,17
Độ ẩm tương đối 75%		4,09		0,20
Độ ẩm tương đối 93%		5,25		0,28

Như được thể hiện trong bảng 2, hợp chất ở dạng vô định hình ở giai đoạn ban đầu cho thấy độ hút ẩm là 1,32, và độ hút ẩm đo được sau bốn tuần tăng đáng kể, cùng với sự tăng độ ẩm tương đối. Ngược lại, bản thân hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể

A không thể hiện tính hút ẩm, nhưng sau khi được bảo quản ở các độ ẩm tương đối 33%, 75%, và 93% sau bốn tuần, có sự tăng dần ở các giá trị độ hút ẩm, mặc dù các giá trị này vẫn thấp dưới 0,3, tương ứng với chỉ bằng từ 5% đến 9% giá trị độ hút ẩm của hợp chất ở dạng vô định hình. Từ các kết quả này, có thể xác nhận rằng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A có độ hút ẩm thấp hơn đáng kể so với hợp chất đó ở dạng vô định hình, và do đó hữu ích để bào chế thuốc và bảo quản.

Ví dụ thực nghiệm 6: Thử nghiệm khả năng cảm ứng tĩnh điện của hợp chất ở dạng tinh thể A

Lưu ý rằng các vật liệu với khả năng cảm ứng tĩnh điện cao thường khó xử lý dưới các điều kiện trong công nghiệp dược phẩm, và cụ thể là dưới các điều kiện dược học cho các dược chất công nghiệp thông thường, và cũng không dễ thực hiện được dưới dạng thuốc với hàm lượng thống nhất, khả năng cảm ứng tĩnh điện của hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế được xem xét và so sánh với các hợp chất đó ở dạng vô định hình và kết quả được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

[Bảng 3]

Dạng hợp chất	BD (g/mL)	TD (g/mL)	CI* (%)
Vô định hình	0,23	0,39	41,02
	0,22	0,38	42,11
Tinh thể A	0,34	0,45	24,44
	0,32	0,45	28,89

*Chỉ số Carr (CI): ≤ 30 - độ chảy loãng tốt

Như được thể hiện trong bảng 3, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế đã thể hiện là có khối lượng riêng theo đồng (BD) và khối lượng riêng từng hạt (TD) cao hơn, so với hợp chất ở dạng vô định hình, tương ứng. Giá trị CI thu được từ các tham số này bằng công thức dưới đây nằm trong khoảng từ 24% đến 29%, thấp hơn nhiều so với các giá trị CI từ 41% đến 42% đối với hợp chất ở dạng vô định hình, do đó xác nhận rằng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế có khả năng cảm ứng tĩnh điện tương đối thấp và độ chảy loãng tốt so với hợp chất ở dạng vô định hình.

$$CI = 100 \times (1 - BD/TD)$$

Từ công thức ở trên, có thể xác định rằng, vì hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế có khả năng cảm ứng tĩnh điện được giảm xuống và độ chảy loãng

được cải thiện, không giống như hợp chất ở dạng vô định hình khó bào chế thành thuốc do tỷ trọng thấp và cảm ứng tĩnh điện cao, các công thức được bào chế sử dụng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A theo sáng chế, và nó có các đặc tính hóa lý thuận lợi để cải thiện tính tiện lợi khi bào chế và để nâng cao độ đồng nhất về hàm lượng trong quá trình bào chế thành công thức thuốc.

Ví dụ thực nghiệm 7: Độ ổn định tinh thể của hợp chất ở dạng tinh thể A

Cuối cùng, thử nghiệm độ ổn định tinh thể được thực hiện để xem xét độ ổn định của dạng tinh thể, và các kết quả được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

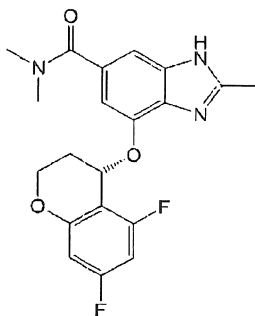
[Bảng 4]

Dạng dược chất	Dạng tinh thể	DSC (°C)
Ban đầu	dạng tinh thể A	223
Sau 4 tuần	dạng tinh thể A	223

Như được thể hiện trong bảng 4, hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A được thể hiện để duy trì dạng tinh thể A làm dạng dược chất (API), giống như giai đoạn ban đầu, sau bốn tuần xử lý dưới một số điều kiện thử nghiệm độ ổn định ($60 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm tương đối $80 \pm 5\%$). Điều này cho thấy rằng hợp chất có công thức (1) ở dạng tinh thể A có thể duy trì các đặc tính hóa lý của nó mà không có bất kỳ sự thay đổi nào về đặc tính tinh thể ngay cả sau khi bảo quản một thời gian dài, do đó có ưu điểm là có thể bảo quản trong thời gian dài.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất benzimidazol có công thức (1) ở dạng tinh thể (A) dưới đây có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ Cu-K α với các đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ là 8,1°, 10,0°, 12,6°, 14,9°, 15,6°, 16,5°, 17,2°, 19,6°, 23,1°, 24,2°, 28,1°, 30,2°, và 31,6° ($2\theta \pm 0,2^\circ$):



(1)

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có đỉnh hấp thụ nhiệt cực đại ở nhiệt độ giữa 220°C và 225°C trong phép phân tích quét nhiệt vi sai.

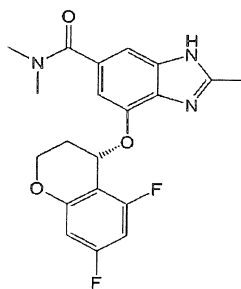
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có phổ hồng ngoại với các đỉnh hấp phụ cực đại đặc trưng ở 832cm⁻¹, 1071cm⁻¹, 1127cm⁻¹, 1326cm⁻¹, 1403cm⁻¹, 1440cm⁻¹, 1598cm⁻¹, 2934cm⁻¹, 3062cm⁻¹, và 3124cm⁻¹.

4. Phương pháp điều chế hợp chất benzimidazol có công thức (1) ở dạng tinh thể (A) theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

huyền phù hóa hợp chất có công thức (1) trong dung môi ngẫu nhiên bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, C₁₋₄ alkylacetat, C₁₋₄ đicloalkan, clorofom, tetrahydrofuran, toluen, di(C₁₋₄ alkyl)ete, (C₁₋₄ alkyl)(C₁₋₄ alkyl)ete, C₁₋₄ alkyl ete, nước và hỗn hợp của chúng;

xử lý nhiệt dung dịch thu được đồng thời khuấy trong thời gian từ 1 đến 24 giờ; và

để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng sau đó phát triển mạng tinh thể trong khi khuấy trong thời gian từ 1 đến 48 giờ:



(1)

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi là axetonitril, metyl axetat, etyl axetat, isopropyl axetat, 1,2-đicloetan, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, toluen, dietyl ete, isopropyl ete, tert-butyl metyl ete, nước hoặc hỗn hợp của chúng.

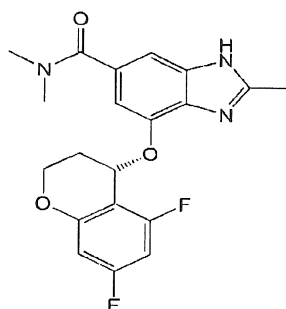
6. Phương pháp theo điểm 4, trong đó bước xử lý nhiệt là để tăng nhiệt độ lên đến từ 50°C đến 120°C.

7. Phương pháp điều chế hợp chất benzimidazol có công thức (1) ở dạng tinh thể (A) theo điểm 1, bao gồm:

hòa tan hợp chất có công thức (1) trong dạng ngẫu nhiên bất kỳ trong dung môi được chọn từ nhóm gồm có rượu C₁₋₄, axeton, và hỗn hợp của chúng;

kết tinh hợp chất bằng cách bổ sung dung môi đối kháng vào dung dịch thu được; và

phát triển mạng tinh thể thu được trong khi khuấy trong thời gian từ 6 đến 24 giờ ở nhiệt độ phòng:



(1)

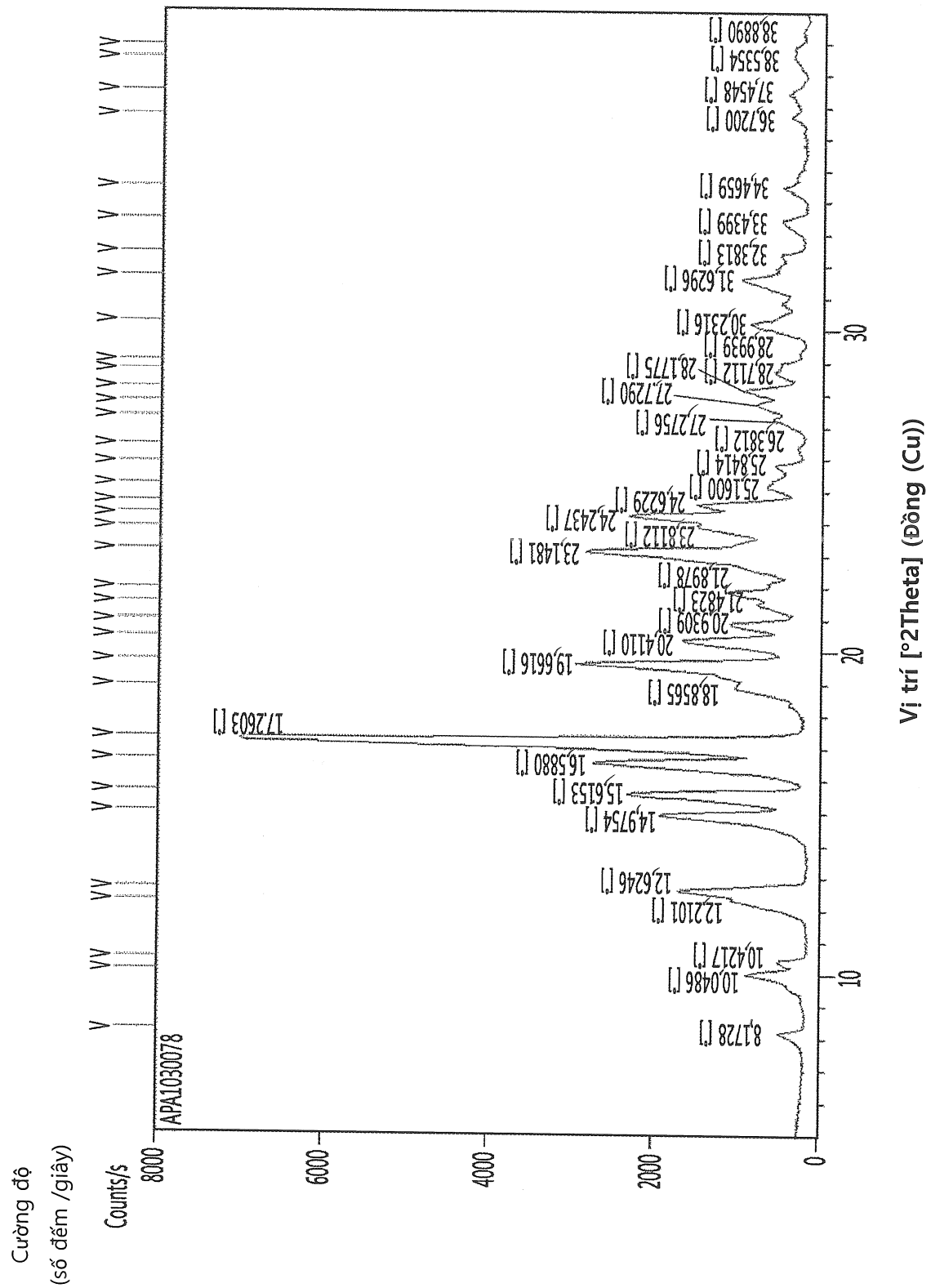
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi là metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, axeton, hoặc hỗn hợp của chúng.

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi đối kháng là nước, isopropyl ete,

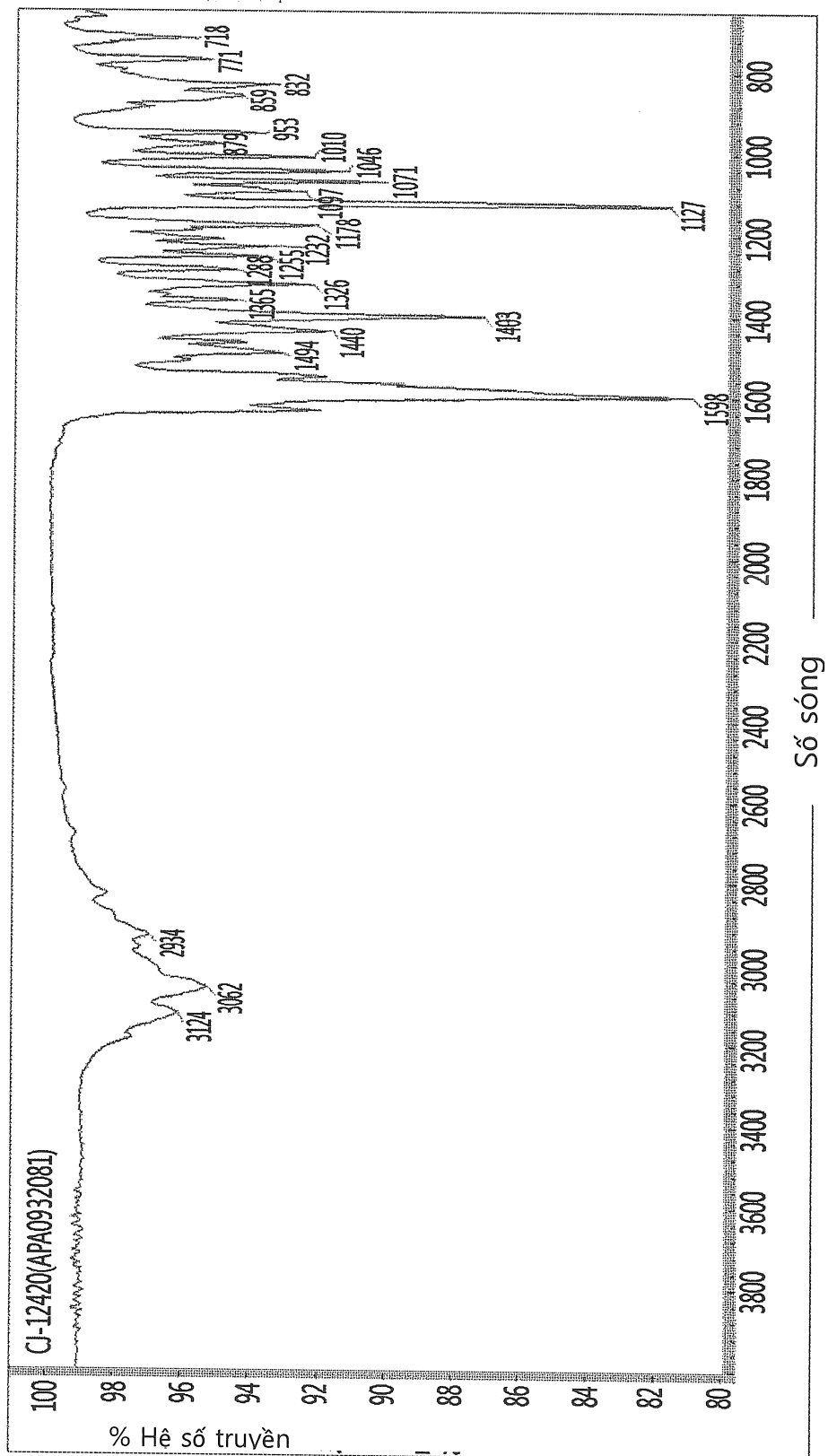
axetonitril, dietyl eter, tert-butyl metyl ete, hoặc hỗn hợp của chúng.

10. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 7, còn bao gồm bước lọc hoặc sấy.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig.3]

