



(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) 
1-0022971

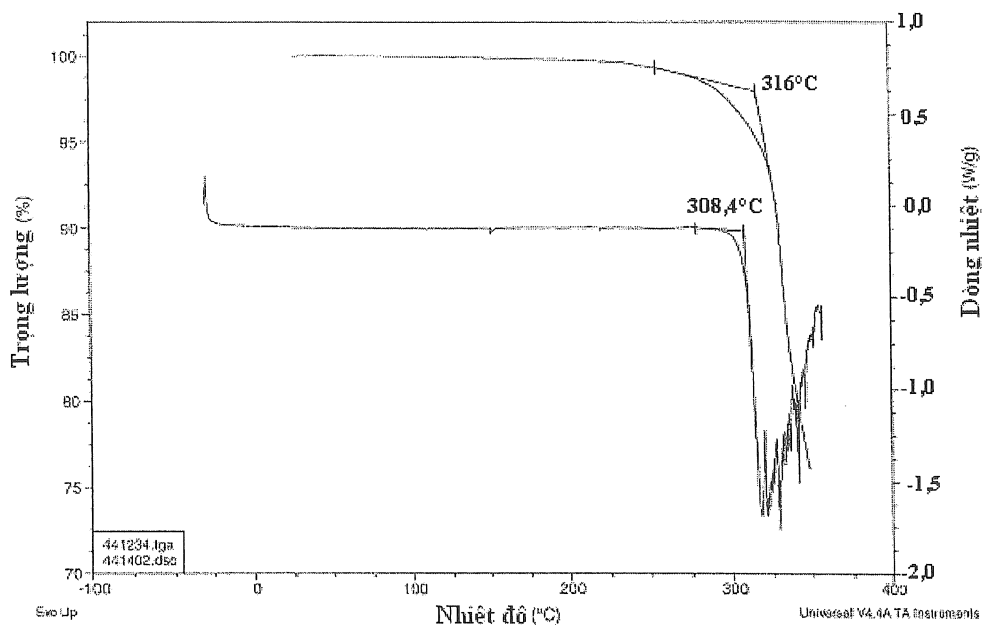
(51)⁷ **A61K 31/55, 31/404, C07D 223/14,**
A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2014-00698 (22) 14.09.2012
(86) PCT/US2012/055597 14.09.2012 (87) WO2013/040471A2 21.03.2013
(30) 61/535,300 15.09.2011 US
(45) 25.02.2020 383 (43) 25.12.2014 321
(73) DEMERX, INC. (US)
305 South Andrews Avenue Suite 515 Fort Lauderdale, FL 33301, United States of America
(72) GLESS, Richard D. (US), SCHINZER, William C. (US)
(74) Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI)

(54) MUỐI DƯỢC DỤNG ỔN ĐỊNH Ở DẠNG ANSOLVAT CỦA NORIBOGAIN, CHẾ PHẨM CHỨA MUỐI NÀY, CHẤT ĐA HÌNH DẠNG SOLVAT CỦA NORIBOGAIN HYDROCLORUA TINH THỂ VÀ MUỐI PHOSPHAT CỦA NORIBOGAIN Ở DẠNG ĐA HÌNH TINH THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến các ansolvat của muối noribogain ổn định, hữu dụng trong bào chế dược phẩm để làm thuyên giảm cơn đau do cảm nhận đau ở bệnh nhân. Các ansolvat này có thể được điều chế bằng huyền phù đặc của các dạng solvat hóa, tốt hơn là noribogain hydroclorua được tạo solvat với MeOH trong EtOH/nước.

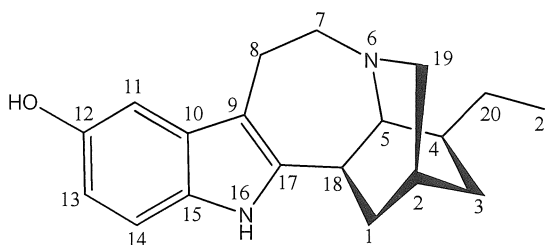


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các muối ở dạng rắn ổn định của noribogain. Theo một phương án, các muối ổn định này là các ansovat tinh thể. Theo phương án khác, các muối ổn định này là các ansovat vô định hình.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Noribogain là hợp chất có công thức:



Noribogain và muối được dụng của nó, như muối hydroclorua, gần đây nhận được sự quan tâm đáng kể để làm alkaloit không gây nghiện hữu dụng trong việc điều trị lệ thuộc thuốc (bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6,348,456) và để làm chất giảm đau có hiệu nghiệm (các bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7,220,737 và 7,754,710). Mỗi bằng độc quyền sáng chế trong số các bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào bản mô tả này hoàn toàn nhằm mục đích viện dẫn. Noribogain và/hoặc các chế phẩm có liên quan nhất định được thể hiện trong các tài liệu GB 789870, US 2,813,873, WO 2012/012764 và EP 2,481,740.

Khi được sử dụng để điều trị cho người, các chế phẩm rắn được phân phối theo đường miệng chứa chất có tác dụng điều trị bệnh tốt hơn là cần đáp ứng một số tiêu chuẩn nhất định. Đối với các dược phẩm dạng viên nén chứa chất có tác dụng điều trị bệnh, viên nén này phải nén được và có thể cất ổn định, trong đó chất này cần phải tương thích với một hoặc nhiều tá dược và không thay đổi về hình thái trong suốt quá trình bảo quản và sản xuất. Tương tự như vậy, chất có tác dụng điều trị bệnh trong viên nén hoặc viên nang phải có mật độ đủ để đóng gói đủ chất này với hiểu biết là các viên nén hoặc viên nang nhỏ hơn dường như được tiêu hóa dễ dàng hơn so với các viên nén và viên nang lớn hơn.

Một trong số các yếu tố quyết định đối với việc xử lý chất có tác dụng điều trị bệnh như vậy là việc đóng gói chất này ở dạng mạng tinh thể của nó. Do đó, việc chọn lựa chất đa hình trên quan điểm sản xuất là rất quan trọng. Chất có tác dụng điều trị bệnh cũng phải đủ ổn định, phải giữ được dạng đa hình của nó trong suốt quá trình sản xuất dạng liều viên nén hoặc viên nang, và phải không phân hủy trong suốt quá trình lưu giữ trong thời hạn sử dụng thông thường. Mỗi tiêu chuẩn trong các tiêu chuẩn này là để đảm bảo rằng các sản phẩm phụ chấp nhận được không được tạo ra. Rất ít dạng đa hình của hoạt chất đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn để thích hợp cho việc sử dụng làm hoạt chất trong chế phẩm rắn được phân phối qua đường miệng chứa chất có tác dụng điều trị bệnh.

Liên quan đến noribogain hydroclorua, một số chất đa hình tinh thể dạng solvat đã được xác định. Không may là, các chất đa hình tinh thể dạng solvat này thiếu một hoặc nhiều đặc tính được xác định ở trên để thích hợp để làm hoạt chất trong dược phẩm.

Do đó, có nhu cầu xác định một hoặc nhiều dạng đa hình của noribogain hydroclorua mà đáp ứng mỗi tiêu chuẩn ở trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Gần đây, đã bất ngờ khám phá ra rằng các ansolvat nhất định của các muối của noribogain về cơ bản là ổn định và có thể duy trì dạng đa hình của chúng trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản và có độ đặc thích hợp để cho phép tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình sản xuất các viên nang và/hoặc viên nén. Các ansolvat nhất định này được đặc trưng bằng cấu trúc tinh thể hoặc cấu trúc vô định hình.

Theo một phương án, ansolvat theo sáng chế tốt hơn là có mật độ thấp nhất là 3% và lên đến 20%, hoặc tốt hơn nữa thấp nhất là 5% và lên đến 15%, lớn hơn mật độ của muối hydroclorua tinh thể dạng solvat của noribogain.

Theo một phương án khác, các ansolvat là các ansolvat tinh thể của noribogain hydroclorua có thể tích ô đơn vị nhỏ hơn khoảng 1850 angstrom khối, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 1800 angstrom khối, tốt hơn nữa là, nhỏ hơn khoảng 1750 angstrom khối, hoặc tốt nhất là nhỏ hơn khoảng $1700 \pm 2\%$ angstrom khối. Đối với chất đa hình ansolvat tinh thể, được dự tính là thể tích ô đơn vị nhỏ hơn có tương quan với mật độ cao hơn của chất đa hình đó.

Các muối ansolvat tinh thể ổn định này bao gồm muối hydroclorua, muối sulfat, và muối tosylat, mỗi muối trong các muối này có độ ổn định rất tốt và các đặc tính hóa lý rất tốt khác so với các dạng tinh thể dạng solvat, mà bao gồm metanol hoặc nước làm dung môi. Tốt hơn là, muối này là muối hydroclorua.

Các chất đa hình ansolvat tinh thể theo sáng chế tạo ra một số lợi thế bao gồm độ ổn định nhiệt tăng khi so sánh với các dạng solvat khác. Ngoài ra, mật độ của nó được gia tăng so với ansolvat tạo ra được bằng cách loại solvat của các chất đa hình dạng solvat của noribogain hydroclorua. Trong trường hợp sau, sự làm mất dung môi trong chất đa hình dẫn đến các khe hở không gian (các lỗ) trong cấu trúc tinh thể mà làm nó ít đặc hơn và có khả năng tiềm tàng thực hiện quá trình biến đổi dạng không mong muốn trong quá trình thao tác ở áp suất cao của việc tạo viên nén và bào chế. Các chất đa hình ansolvat đặc hơn theo sáng chế tạo ra các viên nén nhỏ hơn và chắc hơn so với các chất đa hình dạng solvat để tạo viên nén trong khi sử dụng lượng muối noribogain như nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ổn định” hoặc “độ ổn định” của chất đa hình chỉ độ ổn định hóa học và/hoặc độ ổn định chất đa hình ở nhiệt độ khoảng 25°C, và tốt hơn là ở khoảng 40°C trong thời gian ít nhất 1 ngày, tốt hơn là trong thời gian ít nhất một tuần, và tốt hơn nữa là trong thời gian vài tháng. Tốt hơn nữa là, các chất đa hình ansolvat theo sáng chế ổn định trong các điều kiện nêu trên và ở độ ẩm tương đối (relative humidity -RH) khoảng 75%, tốt hơn nữa ở độ ẩm tương đối là 97%. Tốt hơn nữa là, độ ổn định chỉ độ ổn định trong thời gian ít nhất 1 ngày, tốt hơn nữa trong thời gian ít nhất 1 tuần, ở nhiệt độ khoảng 25°C và độ ẩm tương đối khoảng 75%, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối (RH) là 75%, và tốt hơn nữa là ở khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 97%. Chất đa hình “ổn định” không thực hiện quá trình biến đổi đa hình khi tiếp xúc với hơi ẩm và việc gia nhiệt, ví dụ, đến khoảng 40°C. Ngoài ra, độ ổn định đa hình/hóa học có thể được xác định thêm bằng sự thay đổi không thể quan sát được ở một hoặc nhiều trong số, tốt hơn là, hai trong số, tốt hơn nữa là ba trong số, và tốt nhất là tất cả trong số, XRPD, TGA, DVS, IR, và ¹H-NMR của dạng rắn. Tuy nhiên, độ ổn định của các hợp chất có phần kém ổn định khi tiếp xúc với sự ẩm ướt hoặc hơi ẩm có thể được tăng cường bằng cách bổ sung các chất làm khô đã được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Ngạc nhiên là, các muối dạng solvat tinh thể tương ứng của noribogain không ổn định và/hoặc không tinh khiết về mặt chất đa hình, cũng không phải là các dạng tinh thể noribogain này có được bằng cách loại solvat các solvat này. Các dạng được loại solvat không ổn định như vậy được chỉ ra trong bản mô tả này là “các muối ansolvat noribogain tinh thể xốp không ổn định” khi loại bỏ solvat thu được từ quá trình tạo ra các lỗ xốp trong cấu trúc tinh thể này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các muối ansolvat noribogain tinh thể ổn định không bao gồm “các muối ansolvat noribogain tinh thể xốp không ổn định”.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các muối ansolvat noribogain ổn định và, cụ thể là, muối ansolvat tinh thể ổn định. Theo một phương án, muối này là muối được dụng. Theo một phương án, muối này là ansolvat của muối hydroclorua của noribogain (NI.HCl, dạng A hoặc dạng I). Theo một phương án khác, muối này là ansolvat của muối tosylat của noribogain (NI.TsOH, Dạng B). Theo một phương án khác, muối này là muối sulfat ansolvat (NI.H₂SO₄, dạng D).

Theo một phương án, noribogain hydroclorua dạng ansolvat tinh thể ổn định này về cơ bản không có tổn hao trọng lượng ở nhiệt độ dưới 300°C trong biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng của nó (TGA) chứng tỏ sự không có mất dung môi trong cấu trúc tinh thể. Theo một phương án khác, noribogain hydroclorua dạng ansolvat tinh thể ổn định này có mật độ lớn hơn so với mật độ của muối hydroclorua tinh thể dạng solvat của noribogain với trị số bằng ít nhất 3% và lên đến 20%, hoặc ít nhất 5% và lên đến 15%. Theo một phương án khác, noribogain hydroclorua dạng ansolvat tinh thể ổn định này có thể tích ô đơn vị nhỏ hơn khoảng 1850 angstrom khối, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 1800 angstrom khối, tốt hơn nữa là, nhỏ hơn khoảng 1750 angstrom khối, hoặc tốt nhất là nhỏ hơn khoảng 1700±2% angstrom khối.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chất đa hình tinh thể noribogain hydroclorua dạng solvat đặc trưng ở chỗ mất trọng lượng khoảng 4% ở nhiệt độ dưới 125°C, tốt hơn là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 27°C đến 125°C trong biểu đồ nhiệt TGA của nó. Theo một phương án khác, chất đa hình tinh thể noribogain hydroclorua dạng solvat được đặc trưng bằng ít nhất một đỉnh nhiễu xạ bột tia X (bức xạ Cu K α) được chọn từ 9,7, 10,2, 12,0, 13,3, 13,7, 16,0, 16,3, 17,7, 18,0, 19,4, 21,4, 22,1, 22,8, 24,4, 25,1° 2 θ (mỗi trị số $\pm 0,2^\circ 2\theta$). Theo một phương án khác, chất đa hình dạng

solvat như vậy được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ tia X về cơ bản như được thể hiện trong hai dải ở trên của Fig.4.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chất đa hình hydroclorua dạng solvat của noribogain thu được từ MeOH ngạc nhiên là được chuyển hóa thành chất đa hình an-solvat tinh khiết của noribogain hydroclorua khi khuấy trong EtOH/nước, ví dụ, EtOH/nước với tỷ lệ 9:1. Do đó, cũng được đề xuất trong bản mô tả này là quy trình để điều chế an-solvat noribogain hydroclorua bao gồm bước tạo huyền phù đặc solvat noribogain, tốt hơn là, solvat noribogain thu được từ MeOH, trong EtOH/nước. Chú ý rằng chất đa hình hydroclorua dạng solvat của noribogain thu được từ metanol là chất trung gian để điều chế chất đa hình theo sáng chế và, do đó, là một phần của sáng chế như được yêu cầu bảo hộ.

Bảng dưới đây chứng minh độ ổn định đối với hơi ẩm rất tốt của an-solvat, chất đa hình dạng A của muối hydroclorua.

Bảng 1

Muối/Dạng	Hệ số tỷ lượng	Độ tan xấp xỉ trong nước	Độ ổn định đối với độ ẩm tương đối
HCl, dạng A	muối có tỷ lệ 1:1	1-4mg/ml	Độ ẩm tương đối khoảng 97% /nhiệt độ trong phòng: không có sự thay đổi dạng sau 7 ngày.
Tosylat, dạng B	muối có khả năng có tỷ lệ là 1:1	3mg/ml	Độ ẩm tương đối khoảng 75%/nhiệt độ trong phòng: không chảy rữa sau 1 ngày. Độ ẩm tương đối khoảng 97% /nhiệt độ trong phòng: chảy rữa sau 1 ngày.
Phosphat, dạng C	muối có tỷ lệ 1:1	23mg/ml	Độ ẩm tương đối khoảng 75%/nhiệt độ trong phòng: không chảy rữa sau 1 ngày. Độ ẩm tương đối khoảng 97% /nhiệt độ trong phòng và Độ ẩm tương đối khoảng 75%/ nhiệt độ khoảng 41°C: không chảy rữa và không thay đổi dạng sau 7 ngày.
Sulfat, dạng D	muối có tỷ lệ 1:1	> 80mg/ml	Độ ẩm tương đối khoảng 75%/nhiệt độ trong phòng: không chảy rữa. Độ ẩm tương đối khoảng 97% /nhiệt độ trong phòng: chảy rữa sau 1 ngày. Độ ẩm tương đối khoảng 75%/ nhiệt độ khoảng 41°C: không chảy rữa và không thay đổi dạng sau 7 ngày.

Độ ổn định nhiệt và độ ổn định đa hình tốt của dạng A và các dạng đa hình khác cũng được chứng minh bằng cách so sánh các mẫu XRPD trên Fig.3 và Fig.5, và biểu đồ nhiệt trên Fig.1 và Fig.2 và biểu đồ nhiệt trên Fig.6 và các hình vẽ từ Fig.10 đến Fig.12.

Để xác định tác động của độ ẩm tương đối, lượng đã cân của các nguyên liệu noribogain thích hợp được cho vào các lọ, mà sau đó được mở nắp và đặt trong bình chứa dung dịch muối bão hòa: natri clorua được sử dụng đối với độ ẩm tương đối khoảng 75% và kali sulfat đối với độ ẩm tương đối khoảng 97%. Các thử nghiệm ứng suất độ ẩm tương đối được tiến hành ở nhiệt độ môi trường và ở nhiệt độ cao trong các khoảng thời gian đã cho.

Hai chất đa hình của noribogain hydroclorua khác, không ổn định, hấp thụ hơi ẩm, dạng F và G, mà có mẫu XRPD tương tự nhau cũng được xác định. Dạng G được tách ra từ huyền phù đặc của dạng A trong MeOH ở nhiệt độ môi trường. Vật liệu G có khả năng chứa MeOH và nước, và dạng F (hoặc dạng II) có khả năng được hydrat hóa. Sau khi làm khô, vật liệu G có tổn hao trọng lượng khi phân tích trọng lượng là 7,95% và chuyển hóa thành dạng A, như được xác định bằng XRPD. Dạng F có tổn hao trọng lượng khi phân tích trọng lượng là 4,1%, cho thấy sự có mặt của dung môi trong chất đa hình này và được chuyển hóa thành dạng A như được xác định bằng XRPD. Tổn hao trọng lượng mạnh ở nhiệt độ $\sim 312^{\circ}\text{C}$ chỉ ra rằng chắc chắn là sự phân hủy. Cả dạng G và F đều được dự tính là hút hơi ẩm nhanh từ khí quyển.

Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng sự bắt đầu của đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 308°C với đỉnh như được xác định bằng phân tích nhiệt lượng quét vi sai ở nhiệt độ khoảng 315°C . Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng sự không có mặt đáng kể các biến cố nhiệt ở nhiệt độ thấp và đỉnh thu nhiệt ở khoảng 308°C như được xác định bằng cách phân tích nhiệt lượng quét vi sai. Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản giống như DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA trên Fig.1. Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng mẫu DVS về cơ bản giống với mẫu trên Fig.2. Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng ít nhất một, ít nhất hai, hoặc ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X (bức xạ $\text{Cu K}\alpha$) được chọn từ $11,6^{\circ}$, $12,1^{\circ}$,

13,5°, 13,9°, 14,9°, 15,7°, 17,1°, 17,9°, 18,3°, 19,8°, 20,8°, 21,0°, 21,9°, 22,8°, 23,3°, 24,9°, 25,9°, 26,4°, 29,3°, và 29,8°2θ (mỗi trị số $\pm 0,2^\circ 2\theta$). Theo một phương án khác, ansolvat noribogain hydroclorua tinh thể được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X (bức xạ Cu K α) về cơ bản giống với mẫu nhiễu xạ trên Fig.3.

Theo một phương án khác, NI.H₃PO₄ tinh thể được đặc trưng bằng mẫu XRPD về cơ bản là giống với mẫu bất kỳ trong số các mẫu trên Fig.5. Theo một phương án khác, NI.H₃PO₄ tinh thể được đặc trưng bằng DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản là giống với DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA trên Fig.6.

Theo một phương án khác, ansolvat noribogain sulfat tinh thể (NI.H₂SO₄) được đặc trưng bằng ít nhất một, ít nhất hai, hoặc ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ bột tia X (bức xạ Cu K α) được chọn từ 8,5°, 11,4°, 12,0°, 15,4°, 16,6°, 17,2°, và 18,3°2θ (mỗi trị số $\pm 0,2^\circ 2\theta$). Theo một phương án khác, ansolvat noribogain sulfat tinh thể (NI.H₂SO₄) được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X (bức xạ Cu K α) về cơ bản là giống với mẫu nhiễu xạ trên Fig.8. Theo một phương án khác, NI.H₂SO₄ tinh thể được đặc trưng bằng DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA giống với DSC hoặc biểu đồ nhiệt TGA trên Fig.9. Theo một phương án khác, NI.H₂SO₄ tinh thể được đặc trưng bằng mẫu DVS giống với mẫu trên Fig.10.

Theo một trong số các phương án về chế phẩm, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa ansolvat muối noribogain tinh thể ổn định được đề xuất trong bản mô tả này, và tốt hơn là ansolvat dạng A. Theo phương án khác trong số các phương án về dược phẩm, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa tá dược được dụng và ansolvat muối noribogain tinh thể ổn định được đề xuất trong bản mô tả này, tốt hơn là ansolvat dạng A.

Theo phương án khác trong số các phương án về dược phẩm, sáng chế đề xuất kit chứa: các ansolvat được đề xuất trong bản mô tả này, tốt hơn là sulfat và tosylat dạng B và D; hoặc

chế phẩm chứa ansolvat được đề xuất trong bản mô tả này, tốt hơn là sulfat và tosylat dạng B và D; hoặc

dược phẩm chứa ansolvat được đề xuất trong bản mô tả này, tốt hơn là sulfat và tosylat dạng B và D; và

tá dược được dụng, và chất làm khô. Các chất làm khô thích hợp khác nhau thích hợp để sử dụng trong kit này là đã được các chuyên gia biết rõ.

Theo một phương án trong số các phương án về phương pháp, sáng chế đề xuất phương pháp bảo quản ansolvat được đề xuất trong bản mô tả này, tốt hơn là tosylat và sulfat dạng B và D, bao gồm bước bảo quản tinh thể ansolvat hoặc chế phẩm hoặc được phẩm chứa các tinh thể ansolvat, trong môi trường khan, tốt hơn là với sự có mặt của khí nitơ hoặc khí argon, và tốt hơn nữa là với sự có mặt của chất làm khô.

Theo một phương án trong số các phương án về phương pháp, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân để làm thuyên giảm cơn đau do cảm nhận đau với sự không có mặt của quá trình điều trị sự lệ thuộc thuốc hoặc lạm dụng thuốc và với sự không có mặt của liệu pháp giảm đau đồng thời bằng chất opioit bất kỳ, bao gồm bước: sử dụng toàn thân cho bệnh nhân được phẩm chứa lượng hiệu quả của muối noribogain tinh thể, tốt hơn là muối ansolvat như được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc chế phẩm, bao gồm các chế phẩm được dụng, được đề xuất trong bản mô tả này, để làm giảm hoặc loại bỏ cơn đau do cảm nhận đau ở bệnh nhân. Như được sử dụng trong bản mô tả này, opioit chỉ các hợp chất mà có tác dụng dược lý bằng cách gắn kết với các thụ thể opioit, và bao gồm các hợp chất tự nhiên (như opiat) và các hợp chất tổng hợp đã được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Trong tất cả các quá trình điều trị này, việc định liều của muối noribogain tinh thể cần được điều trị cho bệnh nhân đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, các bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6,348,456, 7,220,737, và 7,754,710, mỗi bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào đây hoàn toàn nhằm mục đích viện dẫn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là dải phủ của mẫu phân tích nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) và phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) ở dạng ansolvat của noribogain hydroclorua dạng A.

Fig.2 thể hiện các đường cong hấp phụ hơi nước (dynamic vapor sorption - DVS) đối với ansolvat noribogain hydroclorua dạng A.

Fig.3 thể hiện các mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của hai mẫu ở dạng ansolvat của noribogain hydroclorua dạng A.

Fig.4 thể hiện, ở dải ở trên, mẫu XRPD của noribogain hydroclorua dạng G thu được khi huyền phù metanol đặc chứa noribogain hydroclorua dạng A được để ở nhiệt

độ trong phòng trong thời gian 7 ngày, ở dải ở giữa, mẫu XRPD của dạng F, và ở dải dưới cùng, mẫu XRPD ở dạng ansolvat của noribogain hydroclorua dạng A.

Fig.5 thể hiện dải phủ XRPD của $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ dạng C có sự chuyển dịch đỉnh phụ.

Fig.6 thể hiện dải phủ DSC và TGA của $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ dạng C.

Fig.7 thể hiện đường cong DVS đối với $\text{NI.H}_3\text{PO}_4$ dạng C.

Fig.8 thể hiện mẫu XRPD của $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ dạng D.

Fig.9 thể hiện dải phủ DSC và TGA của $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ dạng D.

Fig.10 thể hiện đường cong DVS đối với $\text{NI.H}_2\text{SO}_4$ dạng D.

Fig.11 thể hiện mẫu DSC của noribogain hydroclorua dạng F.

Fig.12 thể hiện mẫu TGA của noribogain hydroclorua dạng F.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như đã nêu ở trên, sáng chế đề cập đến, một phần, ansolvat tinh thể ổn định của các muối noribogain và, cụ thể là, đến muối hydroclorua. Tuy nhiên, trước khi bàn luận về sáng chế này chi tiết hơn, các thuật ngữ sau sẽ được định nghĩa.

Các định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau có nghĩa sau.

Các dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có nội dung chỉ ra rõ ràng theo cách khác. Do đó, ví dụ, thuật ngữ “hợp chất” bao gồm cả một hợp chất và nhiều hợp chất khác nhau.

Thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng trước ký hiệu số, ví dụ, nhiệt độ, thời gian, lượng, và nồng độ, bao gồm khoảng trị số, chỉ số gần đúng mà có thể biên thiên trong khoảng $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ hoặc $\pm 1\%$.

“Sử dụng” chỉ việc đưa chất vào trong bệnh nhân. Lượng có tác dụng điều trị bệnh có thể được sử dụng, mà có thể được xác định bởi bác sĩ điều trị hoặc tương tự. Đường sử dụng theo đường miệng là được ưu tiên. Các thuật ngữ và cụm từ liên quan “việc sử dụng” và “quá trình sử dụng”, nếu được sử dụng liên quan đến hợp chất hoặc được phẩm (và các thuật ngữ tương đương về ngữ pháp) chỉ cả sử dụng trực tiếp, mà có thể là quá trình sử dụng cho bệnh nhân bởi chuyên gia y tế hoặc quá trình tự sử dụng bởi bệnh nhân, và/hoặc sử dụng gián tiếp, mà có thể là hoạt động kê đơn thuốc.

Ví dụ, bác sỹ hướng dẫn bệnh nhân tự sử dụng thuốc và/hoặc cung cấp cho bệnh nhân đơn thuốc đối với thuốc để sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Trong bất kỳ trường hợp nào, quá trình sử dụng đòi hỏi sự phân phối được chất đến bệnh nhân.

“Ansolvat tinh thể” của noribogain hydroclorua là dạng chất rắn tinh thể của muối noribogain, như, ví dụ, dạng tinh thể A hoặc D. Mạng tinh thể như vậy về cơ bản là không có dung môi được sử dụng trong quá trình kết tinh. Tuy nhiên, sự có mặt của dung môi bất kỳ là không được bao gồm trong mạng tinh thể này và được phân bố một cách ngẫu nhiên bên ngoài mạng tinh thể này. Do đó, các tinh thể ansolvat với số lượng lớn có thể chứa, ngoài mạng tinh thể này, các lượng nhỏ của một hoặc nhiều dung môi, như các dung môi được sử dụng trong quá trình tổng hợp hoặc tinh chế nó. Như được sử dụng ở trên, “về cơ bản không có” và “các lượng nhỏ” chỉ sự có mặt của các dung môi tốt hơn là ít hơn 10.000 phần triệu (ppm), hoặc tốt hơn nữa là, ít hơn 5.000ppm.

“Chứa” hoặc “bao gồm” có nghĩa là các chế phẩm và phương pháp bao gồm các yếu tố được nêu, nhưng không bao gồm các yếu tố khác. “Bao gồm chủ yếu” nếu được sử dụng để xác định các chế phẩm và phương pháp, sẽ có nghĩa loại trừ các yếu tố quan trọng chủ yếu bất kỳ khác ra khỏi tổ hợp đối với mục đích đã nêu. Do đó, chế phẩm và phương pháp bao gồm chủ yếu các yếu tố như được xác định trong bản mô tả này sẽ không loại trừ, tương ứng, các vật liệu hoặc bước khác mà cốt yếu không ảnh hưởng (các) đặc tính mới và cơ bản của chế phẩm hoặc phương pháp được yêu cầu bảo hộ. “Bao gồm” sẽ có nghĩa là không nhiều hơn các yếu tố vi lượng của các thành phần khác và các bước phương pháp trọng yếu khác. Các phương án được xác định bằng mỗi thuật ngữ trong các thuật ngữ chuyên tiếp này là nằm trong phạm vi của sáng chế.

“Dược dụng” chỉ vật liệu không độc thích hợp để sử dụng trong cơ thể sống (in vivo) và tốt hơn là sử dụng cho người.

“Lượng có hiệu quả điều trị bệnh” hoặc “lượng có tác dụng điều trị bệnh” chỉ lượng dược chất hoặc chất mà nếu được sử dụng cho bệnh nhân mắc tình trạng bệnh lý, sẽ có tác dụng điều trị bệnh được dự định, ví dụ, làm thuyên giảm, cải thiện, làm giảm bớt hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào đối tượng và tình trạng bệnh lý được điều trị, thể trọng và tuổi của đối tượng, độ trầm trọng của tình trạng

bệnh lý, dược phẩm hoặc tá dược cụ thể được chọn, chế độ liều được sử dụng, thời gian sử dụng, phương pháp sử dụng và các yếu tố tương tự, tất cả các yếu tố này có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Tác dụng điều trị bệnh đầy đủ không cần thiết xuất hiện bằng cách sử dụng một liều, và có thể xuất hiện chỉ sau khi sử dụng nhiều liều. Do đó, lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể được sử dụng theo một hoặc nhiều sự sử dụng. Ví dụ, và không làm giới hạn phạm vi, lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chất, theo khía cạnh làm thuyên giảm cơn đau do cảm nhận đau, chỉ lượng chất mà làm giảm hoặc loại bỏ một hoặc nhiều biểu hiện của cơn đau do cảm nhận đau ở bệnh nhân.

“Sự điều trị”, “việc điều trị”, và “điều trị” được xác định là tác động đến bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý bằng tác nhân để làm giảm hoặc làm thuyên giảm tác động không mong muốn có hại hoặc tác động không mong muốn bất kỳ khác của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý và/hoặc các biểu hiện của nó và tạo ra các kết quả lâm sàng mong muốn hoặc có lợi. Quá trình điều trị, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm quá trình điều trị cho bệnh nhân là người, và bao gồm: (a) làm giảm nguy cơ xuất hiện tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân được xác định có khả năng bị mắc bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là có tình trạng bệnh lý này, (b) ngăn chặn sự phát triển của tình trạng bệnh lý, và/hoặc (c) làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý, tức là, gây ra sự thoái triển của tình trạng bệnh lý và/hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý. Đối với các mục đích của sáng chế, các kết quả lâm sàng mong muốn hoặc có lợi bao gồm, nhưng không bị giới hạn phạm vi ở làm giảm hoặc loại bỏ cơn đau do cảm nhận đau.

Điều chế và xác định đặc tính của các chất đa hình noribogain

Ansolvat noribogain hydroclorua dạng A được điều chế bằng cách cho dạng bazơ tự do của noribogain phản ứng với axit clohydric trong các dung môi khác nhau, hoặc bằng cách kết tinh muối hydroclorua từ các dung môi khác nhau như được liệt kê trong phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Bằng cách làm bay hơi chậm noribogain hydroclorua từ huyền phù đặc metanol trong thời gian 7 ngày, thu được tinh thể dạng G khác với dạng A. Xem dải ở trên, Fig.4. Các tinh thể dạng G hoặc F được chuyển hóa thành ansolvat dạng A khi khuấy trong EtOH-nước, như được mô tả dưới đây.

Các tinh thể dạng A được lập bảng liệt kê như được thể hiện dưới đây. Việc lập bảng liệt kê thành công của các mẫu XRPD thể hiện rằng mẫu được bao gồm chủ yếu từ pha tinh thể đơn.

Noribogain hydroclorua dạng A

Kiểu Bravais	Hệ tọa độ cơ bản
a [Å]	8,943
b [Å]	13,019
c [Å]	14,584
α [độ]	90
β [độ]	90
γ [độ]	90
Thể tích [Å ³ /ô]	1698,1
Các thành phần có bất đối?	Bất đối
Ký hiệu tắt	P 21 21 21
(các) nhóm không gian	P 21 21 21 (19)

Dữ liệu phân tích nhiệt trọng đối với các tinh thể dạng A cho thấy tổn hao trọng lượng không đáng kể trước nhiệt độ khoảng 316°C ở điểm đó tổn hao trọng lượng mạnh được quan sát, cho thấy sự phân hủy có thể xảy ra (Fig.1). Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy có khả năng sự nóng chảy và sự phân hủy đồng thời ở nhiệt độ lớn hơn khoảng 300°C, thích hợp với dữ liệu TGA. Các tinh thể dạng A, khi được xác định đặc tính bằng DSC, đã không cho thấy một hoặc nhiều sự thu nhiệt rộng liên quan đến sự loại bỏ solvat, như quan sát được, đối với các chất rắn dạng F (xem, Fig.11). Hợp chất này hầu như không thể hiện tính hút ẩm bởi sự hấp phụ hơi nước động lực (DVS), có sự tăng trọng lượng/mất trọng lượng chỉ khoảng 0,03% giữa độ ẩm tương đối 5 và 95% (Fig.2).

Các độ tan xấp xỉ ở nhiệt độ môi trường xung quanh của noribogain hydroclorua dạng A được xác định trong nhiều dung môi và hỗn hợp dung môi khác nhau bằng cách sử dụng phương pháp bổ sung dung môi (bảng 2). Vật liệu này có độ tan thấp trong hầu hết các dung môi được khảo sát, và tan nhiều hơn trong một số hỗn hợp dung môi hữu cơ-nước, HFIPA, MeOH, và TFE.

Các mẫu từ huyền phù đặc và thử nghiệm độ ổn định được gia tăng của dạng C có lượng nhỏ của chuyển dịch đỉnh bằng XRPD, cho thấy họ các mẫu XRPD. Các mẫu XRPD được lập bảng liệt kê thành công như được thể hiện dưới đây.

Kiểu Bravais	Tam tà
a [Å]	9,190
b [Å]	10,234

$c[\text{\AA}]$	11,009
$\alpha[\text{độ}]$	75,45
$\beta[\text{độ}]$	73,16
$\gamma[\text{độ}]$	78,38
Thể tích $[A^3/\text{ô}]$	949,9
Các thành phần bất đối?	Bất đối
Ký hiệu tắt	P -
(các) nhóm không gian	P 1 (1)

Đối với dạng có dịch chuyển đỉnh không đáng kể khác của dạng C, thu được bảng liệt kê sau.

Kiểu Bravais	Tam tà
$a[\text{\AA}]$	9,226
$b[\text{\AA}]$	10,212
$c[\text{\AA}]$	11,022
$\alpha[\text{độ}]$	75,48
$\beta[\text{độ}]$	72,65
$\gamma[\text{độ}]$	78,02
Thể tích $[A^3/\text{ô}]$	949,6
Các thành phần bất đối?	Bất đối
Ký hiệu tắt	P -
(các) nhóm không gian	P 1 (1)

Dải phủ của các biểu đồ nhiệt DSC và TGA đối với dạng C được thể hiện trên Fig.6. Sự thu nhiệt rộng ở nhiệt độ khoảng 75°C trong biểu đồ nhiệt DSC tương ứng với tổn hao trọng lượng khoảng 1,6% nằm trong khoảng nhiệt độ từ 30 đến 140°C bởi TGA, cho thấy sự bay hơi của dung môi, có khả năng là nước. Sự giảm mạnh trong biểu đồ nhiệt TGA, với sự khởi đầu ở nhiệt độ 241°C , chỉ ra sự phân hủy có thể xảy ra. Không có sự nóng chảy được quan sát bằng DSC khi sự phân hủy của muối có khả năng xảy ra trước hoặc đồng thời với sự nóng chảy.

Các đường cong DVS đối với noribogain phosphat (dạng C) được thể hiện trên Fig.7. Tổn hao trọng lượng khoảng 1% trọng lượng xảy ra khi quá trình cân bằng đến độ ẩm tương đối 5%, cho thấy sự mất nước mà có mặt trong mẫu trước khi bắt đầu thí nghiệm. Sự tăng trọng lượng đều khoảng 3,3% trọng lượng giữa độ ẩm tương đối 5 và 95% được quan sát; tất cả trọng lượng này bị mất trong quá trình giải hấp từ độ ẩm

tương đối 95 đến 5%. XRPD của các chất rắn sau khi xác định DVS cho thấy rằng mẫu này giữ nguyên dạng C sau khi hút ẩm/giải hấp.

Các tinh thể dạng D được lập bảng liệt kê như được thể hiện dưới đây.

Kiểu Bravais	Hệ thoi cơ bản
a [Å]	8,628
b [Å]	14,122
c [Å]	15,455
α [độ]	90
β [độ]	90
γ [độ]	90
Thể tích [Å ³ /ô tinh thể]	1883,1
Các thành phần bất đối?	Bất đối
Ký hiệu tắt	P 21 21 21
(các) nhóm không gian	P 21 21 21 (19)

Các tinh thể dạng F được lập bảng liệt kê như được thể hiện dưới đây. Được dự tính là thể tích ô lớn hơn của dạng F so với dạng A có thể tạo ra khoảng trống cho một hoặc nhiều phân tử nước hoặc phân tử hydroclorua bổ sung.

Kiểu Bravais	Hệ thoi cơ bản
a [Å]	10,043
b [Å]	10,842
c [Å]	16,903
α [độ]	90
β [độ]	90
γ [độ]	90
Thể tích [Å ³ /ô tinh thể]	1840,5
Các thành phần bất đối?	Bất đối
Ký hiệu tắt	P 21 21 21
(các) nhóm không gian	P 21 21 21 (19)

Dải phủ của các biểu đồ nhiệt TGA và DSC đối với muối sulfat dạng D được thể hiện trên Fig.9. Tồn hao trọng lượng 4,9% trọng lượng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 160 đến 245°C bởi TGA tương ứng với sự thu nhiệt vai nhỏ ở nhiệt độ khoảng 192°C chồng chập với sự thu nhiệt mạnh ở nhiệt độ 214°C bởi DSC, khả năng tương ứng với sự nóng chảy đồng thời và sự phân ly của muối (Fig.8). Sự khởi đầu của khả năng phân hủy được đánh dấu ở nhiệt độ khoảng 274°C trong biểu đồ nhiệt TGA.

Các đường cong DVS đối với muối sulfat được thể hiện trên Fig.10. Sự tăng trọng lượng tương đối không đáng kể (khoảng 0,7% trọng lượng) được quan sát ở độ

ẩm tương đối lên đến 75%, tiếp đó tăng khoảng 26% trọng lượng giữa độ ẩm tương đối 75 và 95%, cho thấy vật liệu này hút ẩm mạnh ở độ ẩm tương đối trên 75%. Nước lấy được không hoàn toàn bị mất trong quá trình giải hấp từ độ ẩm tương đối 95 đến 5%. Sau khi phân tích, mẫu được quan sát thấy bị chảy rữa, phù hợp với thí nghiệm ứng suất độ ẩm tương đối được tiến hành trước đó.

Xác định đặc tính các chất rắn

Mẫu XRPD chọn lọc được thu thập bằng nhiễu xạ kế Inel XRG-3000. Tia tới của bức xạ Cu K α được tạo ra bằng cách sử dụng ống tiêu cự nét và gương nhiều lớp loại parabol. Trước khi phân tích, chuẩn silicon (NIST SRM 640c) được phân tích để xác định vị trí đỉnh Si 111. Mẫu của mẫu này được nhồi vào trong ống mao quản thủy tinh có thành mỏng, và bộ dừng tia được sử dụng để tối thiểu hóa nền từ không khí. Các mẫu nhiễu xạ được thu thập theo hình học truyền động bằng cách sử dụng phần mềm Windif v. 6.6 và bộ dò Equinox nhạy vị trí cong với khoảng 2 θ của góc 120°.

Các mẫu XRPD chọn lọc cũng được thu thập bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng tia tới của bức xạ Cu tạo ra được bằng cách sử dụng nguồn tiêu điểm nét, dài Optix. Gương nhiều lớp loại giản lược được sử dụng để tập trung các tia X Cu K α qua mẫu và đến bộ dò. Trước khi phân tích, mẫu silicon (NIST SRM 640d) được phân tích để xác định vị trí đỉnh Si 111. Mẫu của mẫu này được kẹp giữa các màng dày 3 μ m và được phân tích theo hình học truyền động. Bộ dừng tia, phần mở rộng chống tán xạ ngắn, và cạnh dao chống tán xạ (chỉ chọn các mẫu) được sử dụng để tối thiểu hóa nền tạo ra được bởi không khí. Các khe kép Soller đối với tia tới và tia nhiễu xạ được sử dụng để tối thiểu hóa việc mở rộng do sự lệch trục. Các mẫu nhiễu xạ được thu thập bằng cách sử dụng bộ dò nhạy vị trí quét (X'Celerator) được đặt ở vị trí 240mm từ mẫu và phần mềm Data Collector v. 2.2b.

DSC được tiến hành bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhiệt lượng quét vi sai TA Instruments Q2000. Sự hiệu chuẩn nhiệt độ được tiến hành bằng cách sử dụng kim loại indi có thể truy nguyên NIST. Mẫu này được đặt trong khay DSC bằng nhôm, được đậy nắp, và trọng lượng được ghi lại một cách chính xác. Khay nhôm đã cân được tạo kết cấu như khay đựng mẫu được đặt trên một bên tham chiếu của ngăn này.

Sự phân tích nhiệt trọng được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhiệt trọng TA Instruments Q5000 IR. Sự hiệu chuẩn nhiệt độ được tiến hành bằng cách sử dụng nickel và Alumel™. Mỗi mẫu được đặt trong khay nhôm. Mẫu này được

bịt kín, nắp được chọc thủng, tiếp đó cho vào trong lò TO. Lò được gia nhiệt trong môi trường khí nitơ.

Dữ liệu hấp phụ hơi nước động lực (DVS) được thu thập trên dụng cụ phân tích hấp phụ hơi nước VTI SOA-100. NaCl và PVP được sử dụng làm chuẩn hiệu chỉnh. Các mẫu không được làm khô trước khi phân tích. Dữ liệu hấp phụ và giải hấp được thu thập trong khoảng độ ẩm tương đối từ 5 đến 95% ở gia số độ ẩm tương đối là 10% trong điều kiện sức khí nitơ. Tiêu chuẩn cân bằng được sử dụng để phân tích là nhỏ hơn 0,0100% trọng lượng thay đổi trong thời gian 5 phút với thời gian cân bằng tối đa là 3 giờ. Dữ liệu không được hiệu chỉnh đối với hàm lượng hơi ẩm ban đầu của các mẫu này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt sau được sử dụng trong các ví dụ và trong bản mô tả này:

ACN	axetonitril
EtOH	etanol
EtOAc	etyl axetat
HFIPA	hexafloisopropanol
MeOH	metanol
MTBE	tert-butyl metyl ete
TFE	2,2,2-trifloetanol
THF	tetrahydrofuran
SC	làm nguội chậm
SE	làm bay hơi chậm
VD	khuyếch tán hơi nước
VS	ứng suất hơi nước
DSC	phân tích nhiệt lượng quét vi sai
DVS	hấp phụ hơi nước động lực
XRPD	nhiều xạ bột tia X
B/E	tính lưỡng chiết với quá trình tắt
conc.	đậm đặc
endo	sự thu nhiệt
P.O.	hướng được ưu tiên
ppt.	sự kết tủa/chất kết tủa

RH	độ ẩm tương đối
RT	nhiệt độ trong phòng (môi trường xung quanh)
TGA	Phân tích nhiệt trọng

Ví dụ 1. Độ tan của chất đa hình dạng A

Độ tan ở dạng ansovat của noribogain hydroclorua được xác định như được lập thành bảng dưới đây.

Bảng 2

Hệ dung môi	Độ tan (mg/ml) ^a
axeton	<1
axeton: nước 50:50	11
ACN	<1
ACN: nước 80:20	9
clorofom	<1
clorofom: EtOH 50:50	<1
p-dioxan	<1
EtOAc	<1
EtOH	<1
HFIPA	10
MeOH	2
MeOH: THF 50:50	1
TFE	4
TFE: nước 50:50	10
THF	<1
nước	<4 ^b

a. Độ tan được tính toán dựa trên tổng dung môi được sử dụng để tạo ra dung dịch.

b. Việc xác định độ tan được thực hiện bằng cách thêm nước vào tất một lần và để khuấy hỗn hợp trong thời gian khoảng 24 giờ, tạo ra dung dịch trong với lượng chất rắn mịn rất nhỏ trong huyền phù.

Ví dụ 2. Điều chế tinh thể dạng A

Ansovat noribogain hydroclorua dạng A được điều chế bằng cách tạo ra muối hydroclorua từ dạng bazơ tự do trong IPA. Nạp dạng bazơ tự do của noribogain (136g)

vào bình cầu có gờ dung tích 5l được lắp đường dẫn khí nitơ vào, bộ sục khí, máy khuấy ở phía trên, phễu nhỏ giọt và nhiệt kế. Thêm isopropanol (3,27l) vào và đun nóng hỗn hợp trong điều kiện có khuấy và trong môi trường khí nitơ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến 55°C trong thời gian 1 giờ để thu được dung dịch trong. Thêm isopropanol/HCl (5M, 128,6ml, 1,4 đương lượng) vào trong thời gian 1 giờ. Quan sát sự kết tủa của chất rắn màu trắng nhạt và để nguội huyền phù này trong điều kiện có khuấy đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh thêm hỗn hợp đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau thời gian 30 phút, thu chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng DCM (2 x 0,49l) và hút khô đến trọng lượng không đổi trong điều kiện làm sạch bằng khí nitơ. Làm khô thêm chất rắn trong chân không ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 ngày để thu được 150g noribogain hydroclorua mà được xác định là dạng A bằng XRPD.

Các dạng chất rắn khác nhau của noribogain thu được từ các dung môi khác nhau được lập thành bảng dưới đây

Bảng 3

Dung môi/Hệ dung môi	Các điều kiện	Dạng/Mô tả
Axeton	Hòa tan bazơ tự do/khuấy siêu âm	Dung dịch trong màu đen
	Thêm axit đặc/khuấy	Kết tủa khi tiếp xúc, huyền phù màu tía mờ đục
	Khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 1 ngày	Huyền phù màu xám nâu nhạt mờ đục; các khối kết tụ và hạt rất nhỏ; B/E
IPA	Hòa tan bazơ tự do/khuấy siêu âm	Dung dịch trong màu đen
	Thêm axit đặc/khuấy	Kết tủa được tạo ra, huyền phù màu nâu đậm
	Khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 1 ngày	Huyền phù màu xám-tía nhạt mờ đục; các khối kết tụ và hạt rất nhỏ; B/E từng phần
MeOH	Hòa tan bazơ tự do/khuấy siêu âm	Dung dịch trong màu đen
	Thêm axit đặc/khuấy	Dung dịch màu đen-đỏ nhạt
	Khuấy ở nhiệt độ RT trong thời gian 1 ngày	Huyền phù màu nâu đục (chất rắn có mặt); sau khi phân tách - các khối kết tụ và hạt rất nhỏ màu trắng nhạt; B/E

Bảng 4

Dung môi/Hệ dung môi	Các điều kiện	Dạng/Mô tả
TFE	Khuấy ở nhiệt độ ~68°C trong thời gian ~1,5 giờ, SC, ~68°C đến RT, khuấy ở RT trong thời gian 1 ngày	Dung dịch trong
	Tủ lạnh, 1 ngày	Dung dịch trong
	Đánh sỏi bột, 30Hz, 30 phút.	các hạt rất nhỏ màu trắng và kết tụ, B/E từng phần
nước	VS, ~41°C, 7 ngày	Chất rắn màu trắng nhạt khô, các giọt dung môi trên thành; các tấm hình chữ nhật, B/E
	Đánh sỏi bột, 30Hz, 30 phút.	Các khối kết tụ và hạt rất nhỏ màu trắng, B/E từng phần
	Huyền phù đặc, ~38°C, 3 ngày	Dung dịch đục màu nâu, chất rắn màu trắng nhạt; các tấm hình chữ nhật, B/E
IPA	Huyền phù đặc, ~39°C, 3 ngày	Pha lỏng trong, chất rắn màu trắng nhạt; các tấm hình chữ nhật, B/E
HFIPA	VD w/ MTBE, 8 ngày	Pha lỏng trong, chất rắn màu trắng lượng nhỏ ở đáy; khối kết tụ và hình thái học chưa biết, B/E từng phần
EtOH	Huyền phù đặc, ~39°C, 3 ngày	Pha lỏng trong, chất rắn màu trắng nhạt; các tấm hình chữ nhật, B/E
	VS, ~41°C, 7 ngày	chất rắn màu trắng nhạt ướt; các tấm hình chữ nhật, B/E
ACN: nước 90:10	Huyền phù đặc, RT, 7 ngày	Pha lỏng trong, chất rắn màu trắng nhạt; các tấm hình chữ nhật, B/E

Ví dụ 3. Điều chế tinh thể dạng C, muối phosphat

Hòa tan dạng bazơ tự do của noribogain (0,9055g) trong IPA (20ml) bằng cách khuấy siêu âm, thu được dung dịch trong màu xanh rất đậm. Thêm axit phosphoric (0,209ml, đậm đặc) vào với tỷ lệ tỷ lệ 1:1 có khuấy, làm kết tủa tiếp xúc và tạo ra huyền phù màu xám mờ đục. Hỗn hợp được để khuấy ở các điều kiện môi trường trong thời gian 3 ngày, tại thời điểm đó huyền phù tủa đậm mờ đục được quan sát thấy. Thu các chất rắn bằng cách lọc chân không, làm thay đổi màu sắc từ tủa đậm sang màu xám hơi tía nhạt trong khi làm khô các chất rắn trong không khí trên phễu lọc. Chất rắn thu được được xác định là hỗn hợp của dạng C (phosphat) và dạng E khác bằng

XRPD. Thêm một phần chất rắn (0,6009g) vào hỗn hợp gồm EtOH và nước với tỷ lệ 80:20 (tổng thể tích 2ml), và giữ lại phần chất rắn không được hòa tan. Nạp huyền phù đặc lên sàng rung theo quỹ đạo và khuấy ở nhiệt độ môi trường và 150 vòng/phút trong thời gian 3 ngày, thu được huyền phù xám hơi tía mờ đục. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 1 ngày, thu được dạng C tinh khiết (phosphat) xác định bằng XRPD.

Ví dụ 4. Điều chế tinh thể dạng D, muối sulfat

Hòa tan dạng bazơ tự do của noribogain (0,7730g) trong IPA (25ml) bằng cách khuấy siêu âm, thu được dung dịch trong màu xanh lục. Thêm axit sulfuric đặc (0,1463ml) vào với tỷ lệ mol 1:1 có khuấy, làm kết tủa tiếp xúc, tạo ra huyền phù màu xám nhạt mờ đục. Hỗn hợp được để khuấy ở các điều kiện môi trường trong thời gian 3 ngày, và thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bằng IPA (hiệu suất 89%).

Ví dụ 5. Điều chế tinh thể dạng F của muối hydroclorua

Dạng F được điều chế bằng cách làm kết tủa muối HCl từ dung dịch MeOH chứa dạng bazơ tự do bằng cách thêm dung dịch HCl trong metanol vào và tiếp đó tinh chế bằng cách tạo huyền phù đặc trong MeOH. Dạng F được xác định đặc tính bằng XRPD như được thể hiện trong dải ở giữa của Fig.4.

Ví dụ 6. Chuyển hóa dạng F thành ansolvat dạng A tinh khiết

Ngạc nhiên là, đã quan sát thấy rằng chất đa hình dạng solvat F, được chuyển hóa thành ansolvat dạng A, khi khuấy trong rượu etylic và nước với tỷ lệ 9:1. Quá trình loại solvat là đáng ngạc nhiên, cho rằng nó xảy ra khi khuấy trong dung môi khác, mà có các nhóm hydroxy và gốc alkyl như trong MeOH. Như được mô tả ở trên, dạng F là chất đa hình dạng solvat mà thu được từ MeOH. Chất đa hình dạng F này cũng chuyển hóa thành ansolvat dạng A khi gia nhiệt.

Ví dụ 7. Điều chế tinh thể dạng G của muối hydroclorua

Khi để huyền phù đặc metanol chứa noribogain hydroclorua ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 ngày, thu được các tấm không đều và khối kết tụ hình chữ nhật màu trắng nhạt (dạng G), mà có XRPD như được thể hiện trong dải ở trên của Fig.4.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối được dụng ổn định ở dạng ansovat của noribogain, trong đó muối này là vô định hình hoặc

là muối hydroclorua tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $11,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $26,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $29,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $29,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; như được thể hiện trên Fig.3, hoặc

là muối sulfat tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $8,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, như được thể hiện trên Fig.8;

khi được phân tích sử dụng bức xạ tia X $\text{CuK}\alpha$.

2. Muối được dụng ổn định theo điểm 1, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $11,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $23,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $25,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $26,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $29,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $29,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, như được thể hiện trên Fig.3, khi được phân tích sử dụng bức xạ tia X $\text{CuK}\alpha$.

3. Chất đa hình dạng solvat của noribogain hydroclorua tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $9,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $19,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $22,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $24,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ và $25,1 \pm 0,2^\circ 2\theta$, như được thể hiện trên Fig.4, khi được phân tích sử dụng bức xạ tia X $\text{CuK}\alpha$.

4. Muối được dụng ổn định theo điểm 1, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tại $8,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $12,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $13,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $15,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $16,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $17,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $18,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $20,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $21,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$

2θ và $21,5 \pm 0,2^\circ$ 2θ , như được thể hiện trên Fig.8, khi được phân tích sử dụng bức xạ tia X $\text{CuK}\alpha$.

5. Chế phẩm bao gồm muối ansolvat noribogain theo điểm 1.
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này còn bao gồm tá dược được dụng.
7. Muối phosphat của noribogain ở dạng đa hình tinh thể, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh như được thể hiện trên FIG.5, khi được phân tích sử dụng bức xạ tia X $\text{CuK}\alpha$.

Fig.1

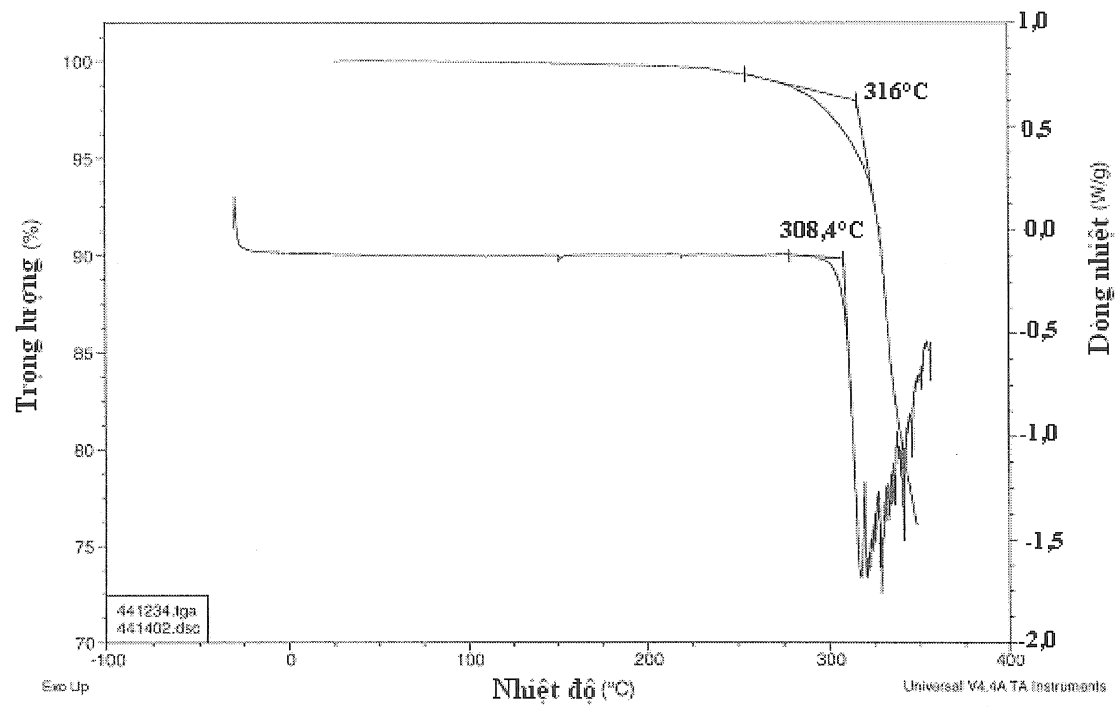


Fig.2

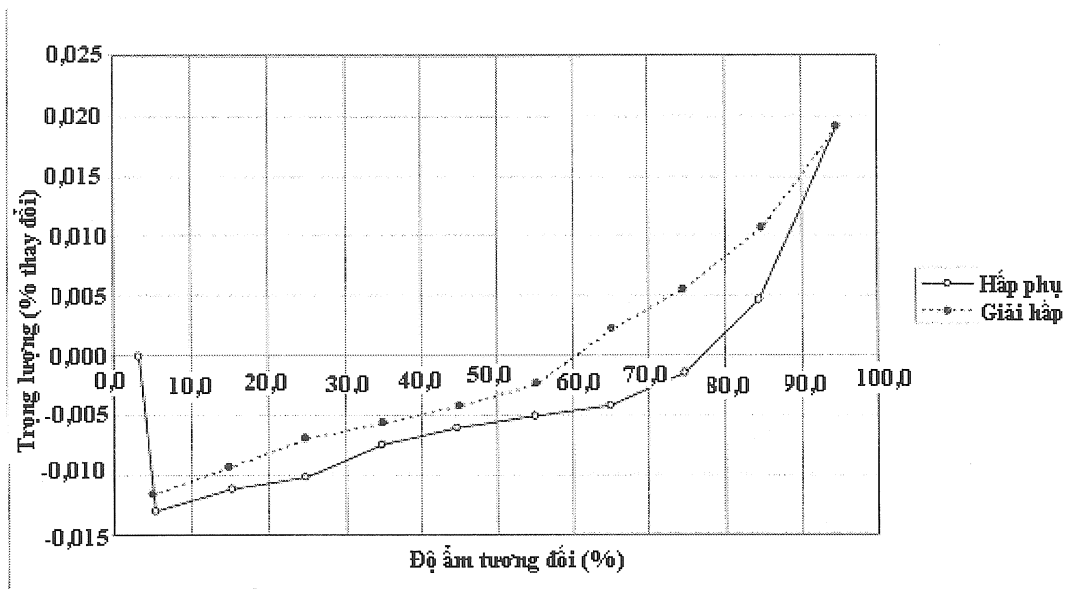


Fig.3

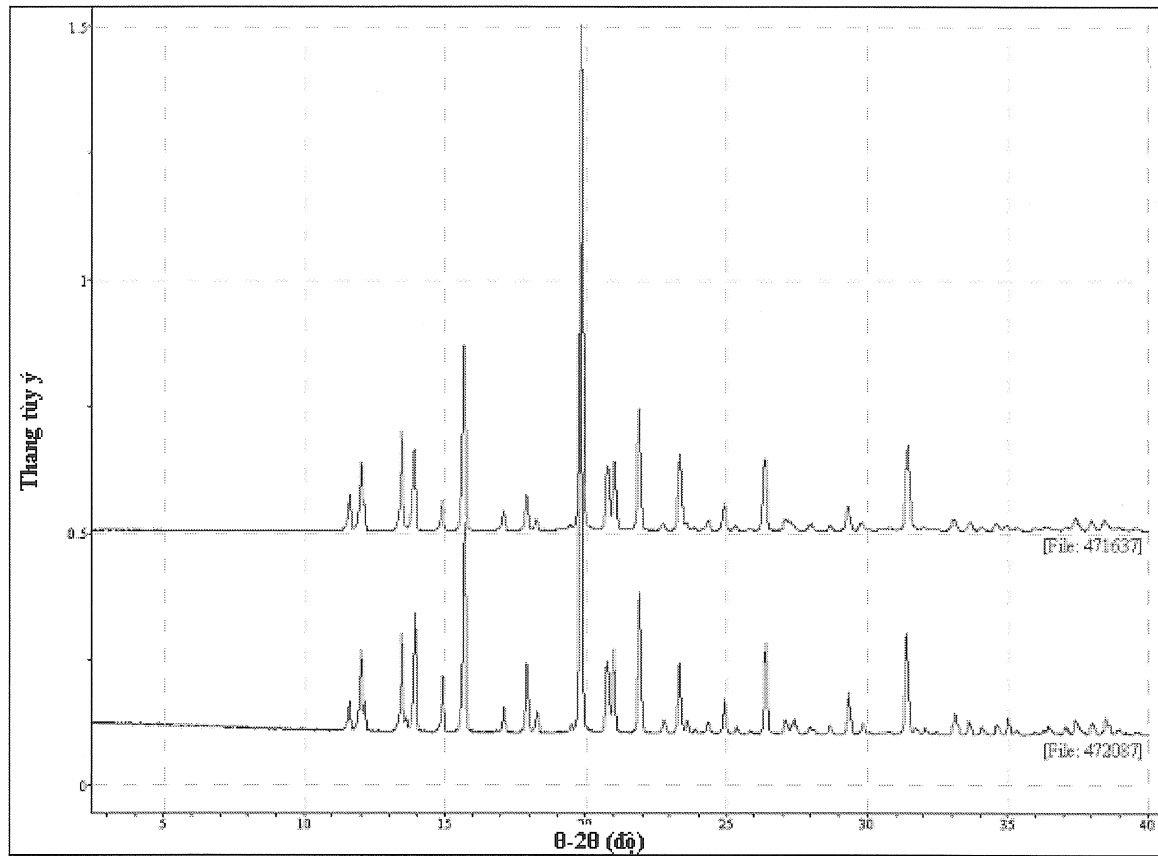


Fig.4

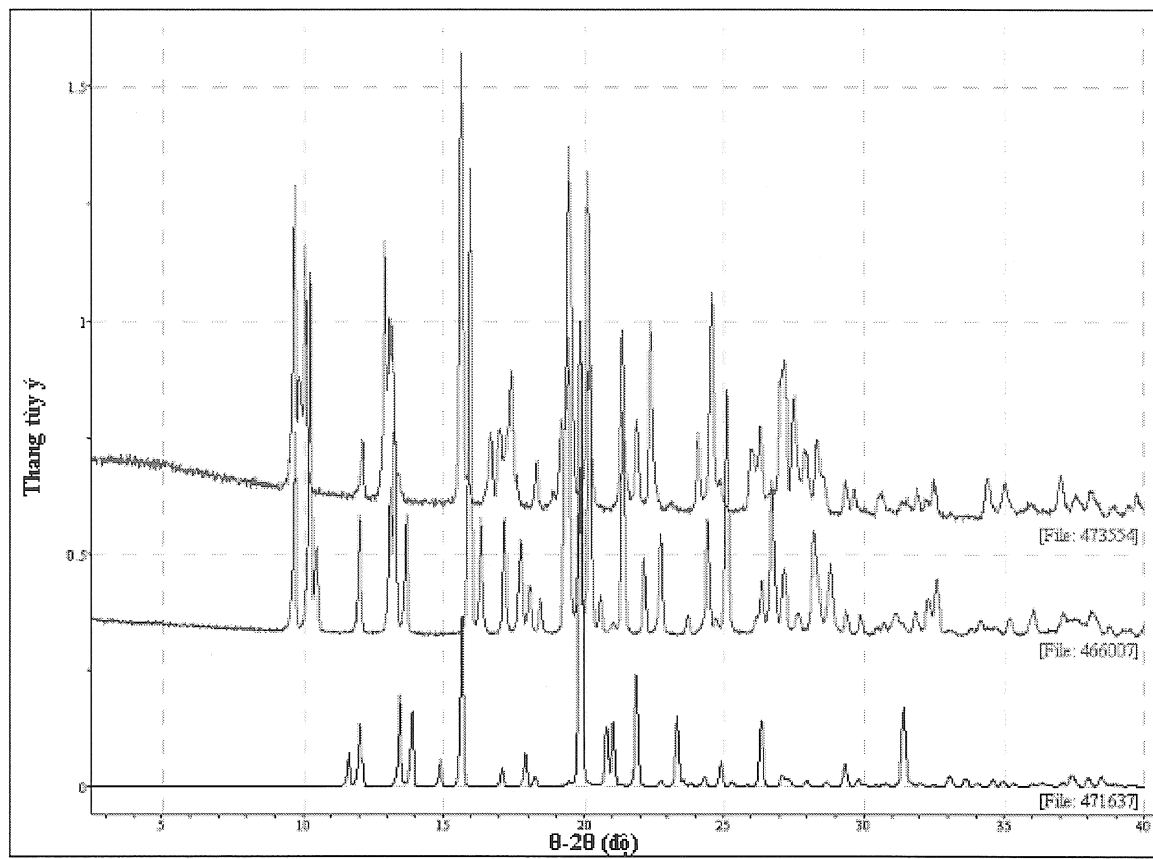


Fig.5

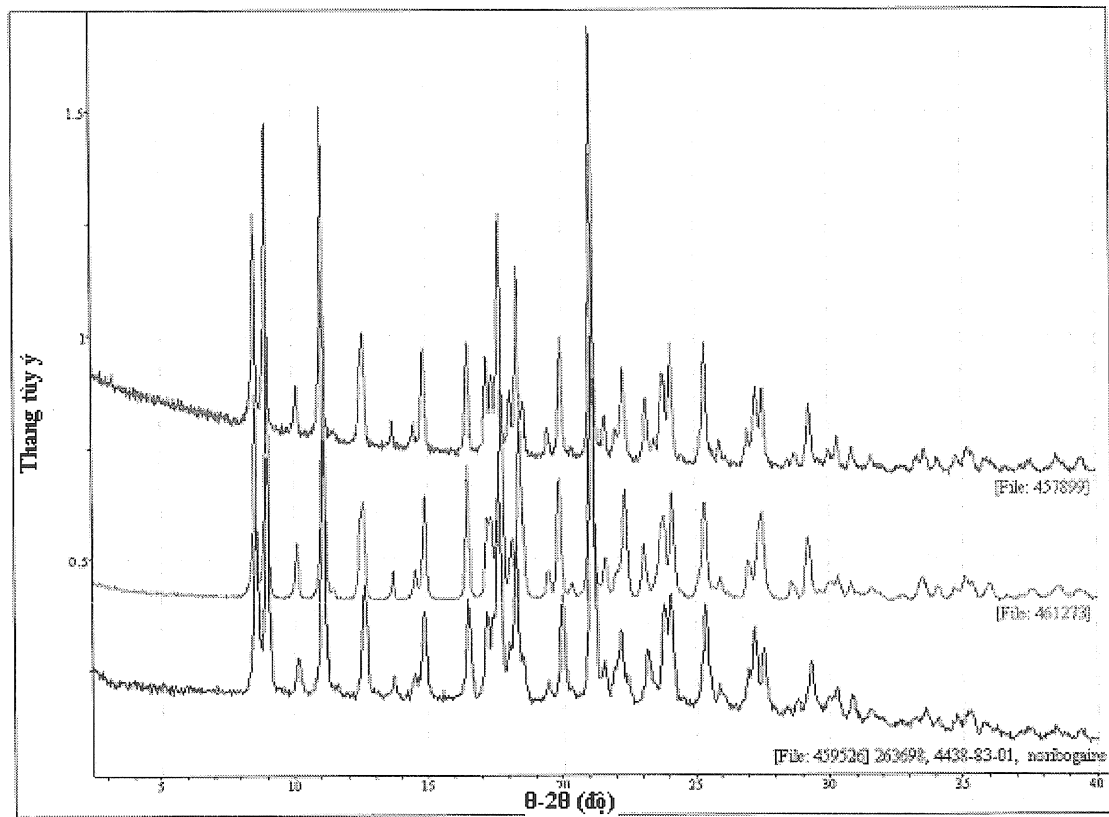


Fig.6

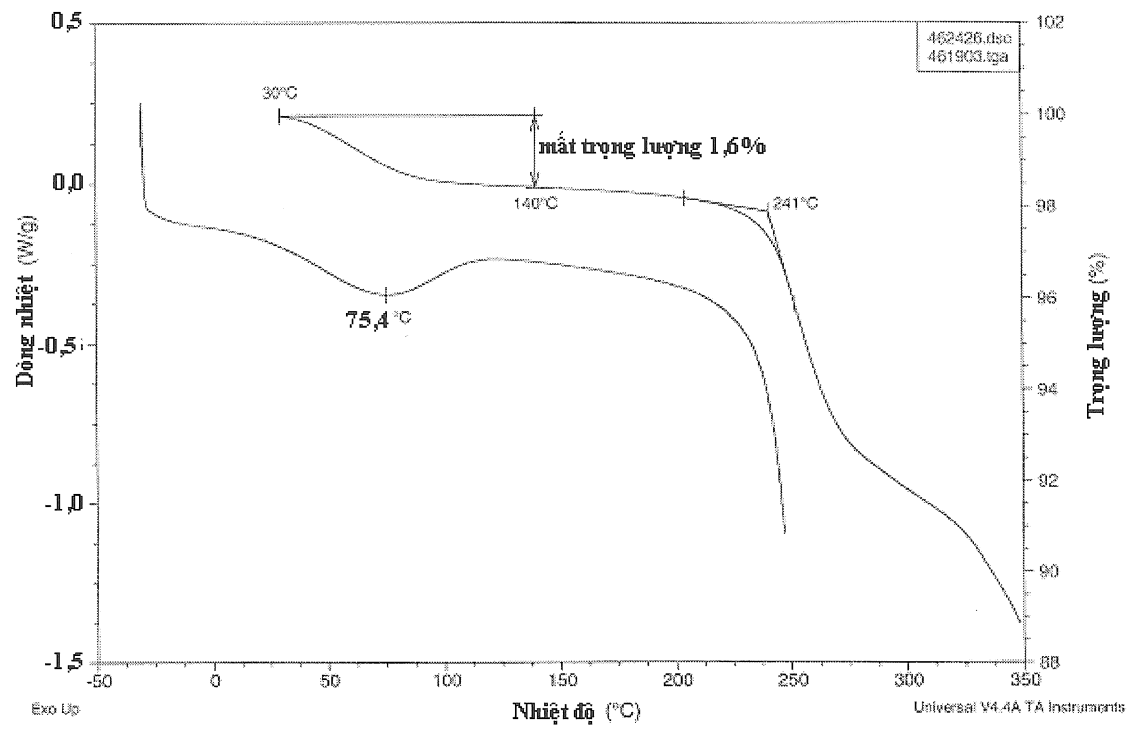


Fig.7

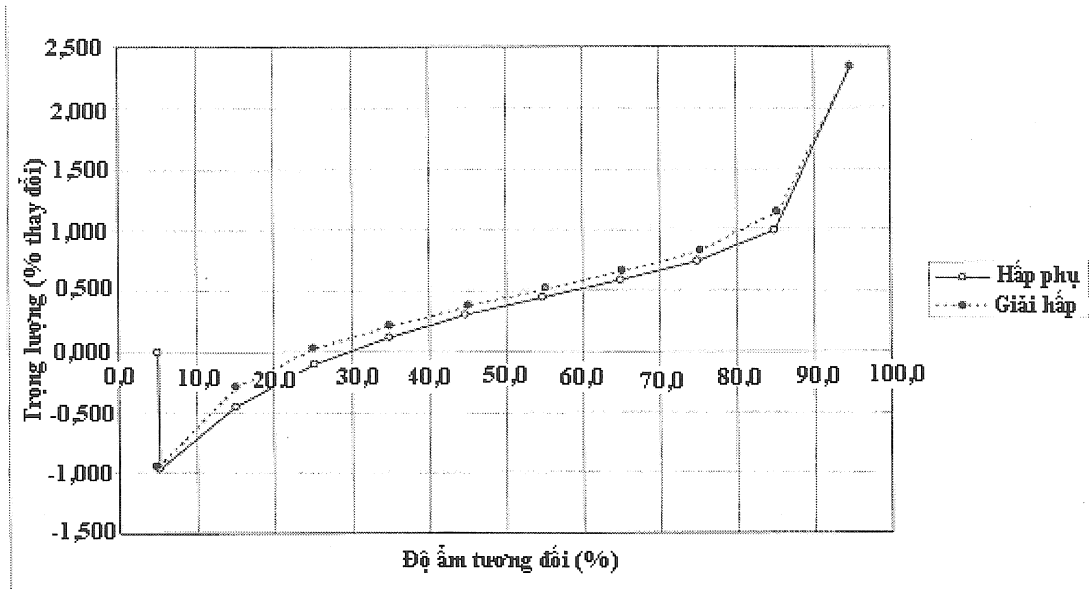


Fig.8

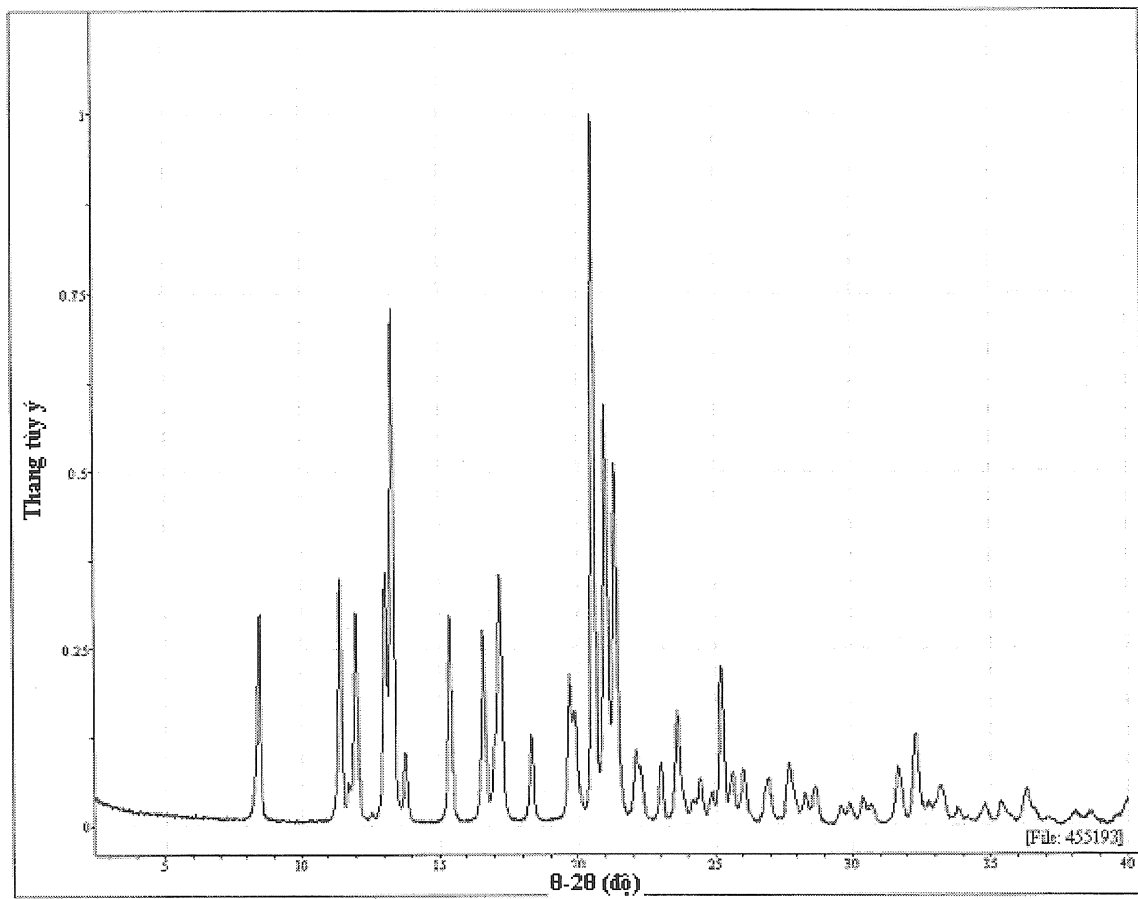


Fig.9

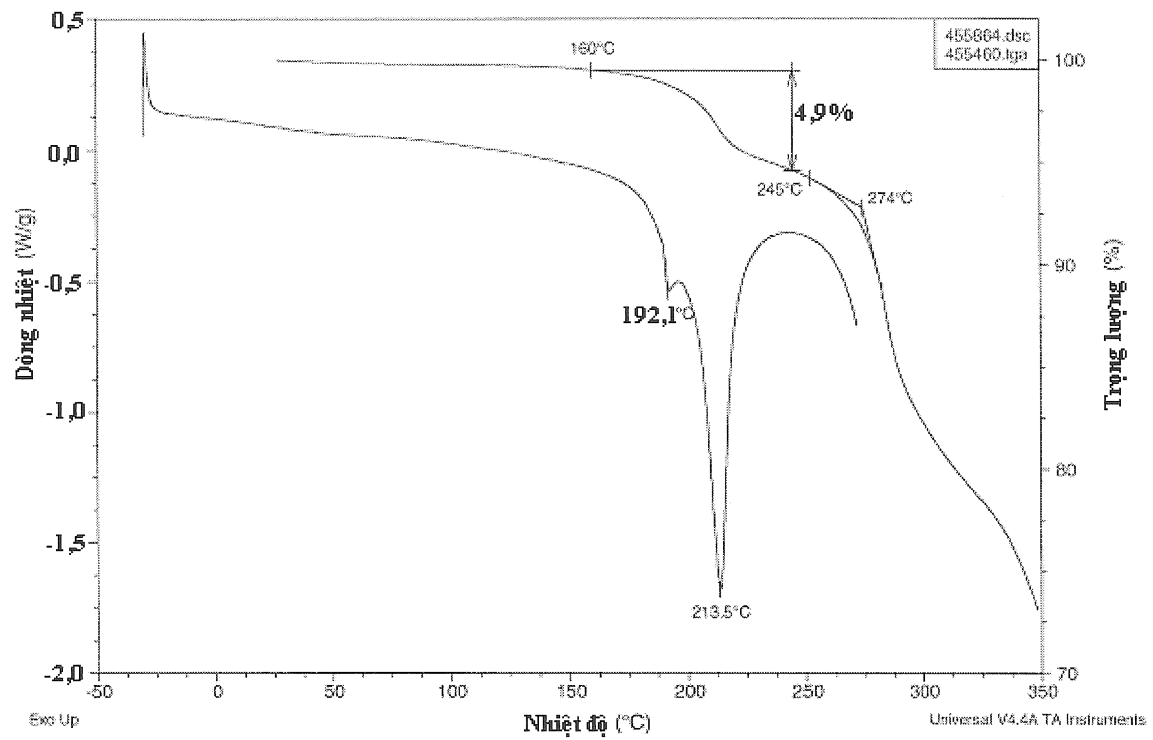


Fig.10

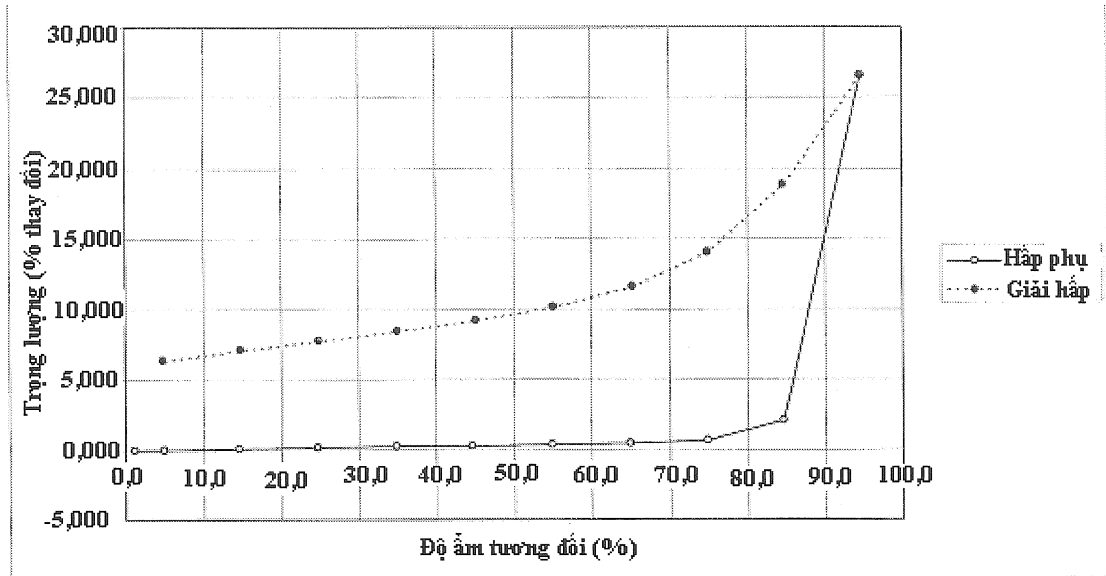


Fig.11

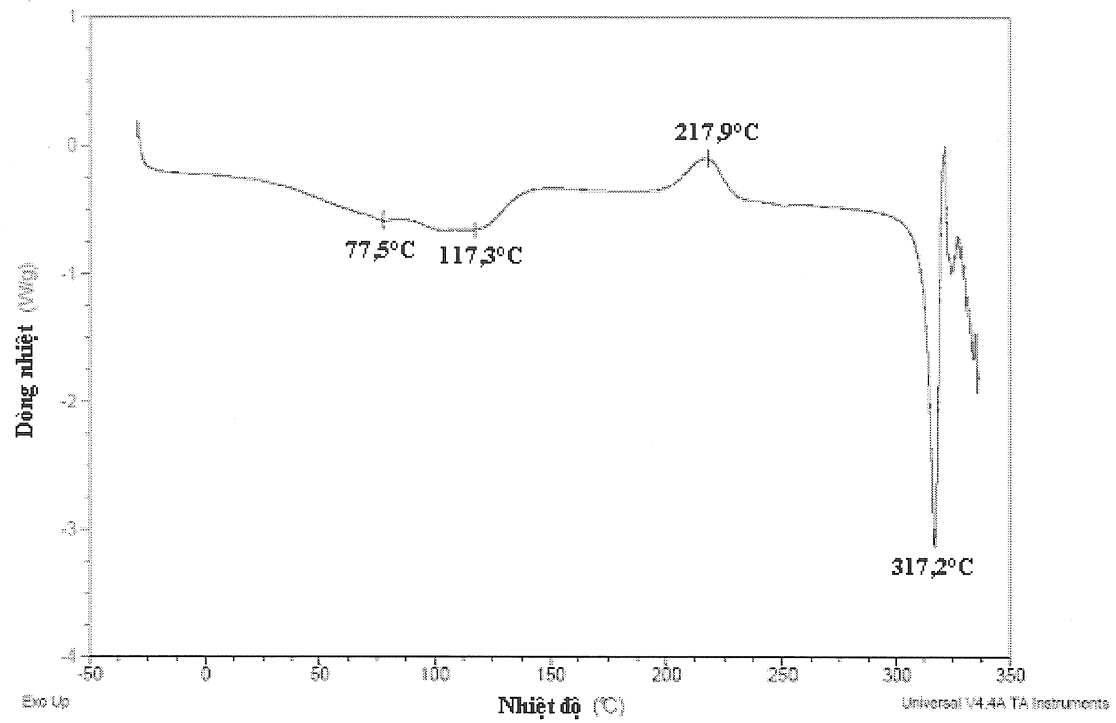


Fig.12

