



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

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

(11)



1-0023445

(51)<sup>7</sup> C07D 241/20; A61P 11/08; A61P 13/12; A61P 17/02; A61P 25/00; A61P 3/06; A61P 37/00; A61P 37/02; A61P 43/00; A61P 7/00; A61P 7/02; A61P 9/08; A61P 9/10; A61P 9/12; A61K 31/4965; A61P 11/06 (13) B

---

(21) 1-2014-03402 (22) 25/06/2010  
(62) 1-2011-03592  
(86) PCT/JP2010/060798 25/06/2010 (87) WO2010/150865A1 29/12/2010  
(30) 2009-151727 26/06/2009 JP; 2009-151729 26/06/2009 JP; 2009-151728 26/06/2009 JP  
(45) 27/04/2020 385 (43) 25/05/2012 290A  
(73) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (JP)  
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550, Japan  
(72) ITOU, Hideyuki (JP); NAKAMICHI, Koji (JP); TOSAKA, Takashi (JP)  
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

---

(54) HỢP CHẤT 2-{4-[N-(5,6-DIPHENYLPYRAZIN-2-YL)-N-ISOPROPYL-AMINO]BUTYLOXY}-N-(METYLSULFONYL)AXETAMIT DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT DẠNG TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit dạng tinh thể (sau đây được gọi là “hợp chất A”).

Hợp chất dạng tinh thể dạng I của hợp chất A, thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở 9,4°, 9,8°, 17,2° và 19,4° trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

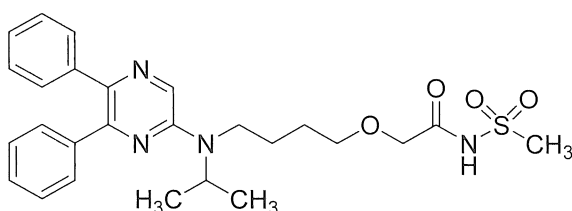
Hợp chất dạng tinh thể dạng II của hợp chất A, thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở 9,0°, 12,9°, 20,7° và 22,6° trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

Hợp chất dạng tinh thể dạng III của hợp chất A, thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở 9,3°, 9,7°, 16,8°, 20,6° và 23,5° trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamit dạng tinh thể (sau đây được gọi là “hợp chất A”).

[Công thức 1]



### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất A có tác dụng chủ vận PGI<sub>2</sub> tuyệt vời và có tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu huyết cầu, tác dụng gây giãn mạch, tác dụng làm giãn phế quản, tác dụng ức chế sự lắng đọng lipid, tác dụng ức chế sự hoạt hóa bạch cầu, v.v (xem, ví dụ tài liệu patent 1).

Cụ thể là, hợp chất A là hữu ích làm chất ngăn ngừa hoặc điều trị cơn thiếu máu cục bộ não tạm thời (transient ischemic attack-TIA), bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng hoại tử do đái tháo đường, rối loạn tuần hoàn máu ngoại vi (ví dụ, nghẽn động mạch mạn tính, què không liên tục, nghẽn mạch ngoại vi, hội chứng rung động, bệnh Raynaud), bệnh mô liên kết (ví dụ, luput ban đỏ hệ thống, bệnh cứng da, bệnh mô liên kết phức hợp, hội chứng viêm mạch), nghẽn mạch trở lại/chứng hẹp trở lại sau khi tạo hình động mạch vành qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty-PTCA), xơ cứng động mạch, chứng huyết khối (ví dụ, chứng huyết khối não giai đoạn cấp tính, nghẽn mạch phổi), chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, rối loạn do thiếu máu cục bộ (ví dụ, chứng nhồi máu não, chứng nhồi máu cơ tim), bệnh viêm họng (ví dụ, bệnh viêm họng ổn định, bệnh viêm họng không ổn định), viêm tiểu

cầu thận, bệnh thận do đái tháo đường, sai sót thận mạn tính, dị ứng, hen phế quản, loét, loét ứng xuất (thôi loét do nằm liệt đường), hẹp trở lại sau khi can thiệp động mạch vành như tái tạo sơ vữa động mạch và nông động mạch vành, giảm tiểu cầu do thâm tách, bệnh liên quan đến chứng xơ cơ quan hoặc mô [ví dụ, bệnh thận (ví dụ, viêm thận ống kẽ), bệnh hô hấp (ví dụ, viêm kẽ phổi (xơ hóa phổi), bệnh nghẽn phổi mạn tính), bệnh tiêu hóa (ví dụ, suy gan mạn tính, viêm gan do virút, viêm tụy mạn tính và ung thư dạ dày khối u cứng), bệnh tim mạch (ví dụ, xơ hóa cơ tim), các bệnh xương và khớp (ví dụ, xơ hóa tủy xương và viêm khớp dạng thấp), các bệnh về da (ví dụ, sẹo sau phẫu thuật, sẹo do bỏng, sẹo trâu, và sẹo nở to), các bệnh thuộc khoa sản (ví dụ, u cơ tử cung), các bệnh niệu (ví dụ, phình to tuyến tiền liệt), các bệnh khác (ví dụ, bệnh Alzheimer, viêm màng bụng xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ I và dính cơ quan sau khi phẫu thuật)], rối loạn chức năng cương cứng (ví dụ, rối loạn chức năng cương cứng do đái tháo đường, rối loạn chức năng cương cứng do tâm lý, rối loạn chức năng cương cứng do thần kinh, rối loạn chức năng cương cứng liên quan đến sai sót thận mạn tính, rối loạn chức năng cương cứng sau khi phẫu thuật chậu hông để loại bỏ sự nở phình tuyến tiền liệt và rối loạn chức năng cương cứng do mạch máu liên quan đến hóa già và xơ cứng động mạch), bệnh viêm ruột (ví dụ, viêm loét ruột kết, bệnh Crohn, bệnh lao ruột, viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ và viêm loét ruột liên quan đến bệnh Behcet), viêm dạ dày, viêm loét dạ dày, bệnh mắt do thiếu máu cục bộ (ví dụ, nghẽn động mạch võng mạc, nghẽn tĩnh mạch võng mạc, bệnh thần kinh mắt do thiếu máu cục bộ), mất thính giác đột ngột, sự chết hoại không mạch của xương, tổn thương ruột do dùng chất chống viêm không steroid gây ra (ví dụ, diclofenac, meloxicam, oxaprozin, nabumeton, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, xelecoxib) (không có giới hạn đặt biệt đối với tổn thương ruột đến mức tổn thương xuất hiện trong tá tràng, ruột nhỏ và ruột lớn và các ví dụ của nó bao gồm tổn thương niêm mạc như ăn mòn và loét tá tràng, ruột nhỏ và ruột lớn), và các triệu chứng liên quan đến chứng hẹp ống tủy sống thắt lưng (ví dụ, chứng liệt, dần dần trong giấc quan nhận thức, đau, tê, giảm khả năng đi bộ, v.v liên quan đến chứng hẹp ống tủy sống cổ, chứng hẹp ống tủy sống ngực, chứng hẹp ống tủy sống thắt lưng, chứng

hẹp ống tủy sống khuếch tán hoặc chùng hẹp xương cùng) v.v (xem, ví dụ, trong các tài liệu patent từ 1 đến 6). Ngoài ra, hợp chất A là hữu ích làm chất gia tăng điều trị hình thành mạch như điều trị gen hoặc ghép tủy xương tự rung, chất tăng cường hình thành mạch trong việc khôi phục lại động mạch ngoại vi hoặc điều trị hình thành mạch, v.v (xem, ví dụ, tài liệu patent 1).

Như được nêu trên đây, trong khi tính hữu ích của hợp chất A làm chất điều trị đối với các rối loạn được nêu trên đây là đã biết, không có tài liệu tham chiếu nào mô tả hoặc gợi ý khả năng tồn tại của tinh thể của hợp chất A.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu patent 1: WO2002/088084

Tài liệu patent 2: WO2009/157396

Tài liệu patent 3: WO2009/107736

Tài liệu patent 4: WO2009/154246

Tài liệu patent 5: WO2009/157397

Tài liệu patent 6: WO2009/157398

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích chính của sáng chế là đề xuất hợp chất dạng tinh thể của hợp chất A. Ngoài ra, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất dạng tinh thể, và dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể này làm thành phần hoạt tính.

Tác giả sáng chế đã hi vọng rằng thuốc được cho là có chất lượng cao mà hiệu quả cố định có thể thường được thể hiện và ở dạng mà được sản xuất dễ dàng về mặt công nghiệp. Tác giả sáng chế đã nghiên cứu một cách nghiêm túc. Kết quả là, tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất dạng tinh thể mới của hợp chất A và đã hoàn thành sáng chế.

Sáng chế bao gồm, ví dụ, các điểm từ (1) đến (4) sau đây.

(1) Hợp chất dạng tinh thể dạng I của hợp chất A thể hiện đỉnh nhiễu xạ

trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A (sau đây được gọi là “hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế”) ở các góc nhiễu xạ sau đây  $2\theta$ :  $9,4^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $17,2^\circ$  và  $19,4^\circ$ , trong đó biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ ),

(2) Hợp chất dạng tinh thể dạng II của hợp chất A thể hiện đỉnh nhiễu xạ trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A (sau đây được gọi là “hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế”) ở các góc nhiễu xạ sau đây  $2\theta$ :  $9,0^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $20,7^\circ$  và  $22,6^\circ$ , trong đó biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ ),

(3) Hợp chất dạng tinh thể dạng III của hợp chất A thể hiện đỉnh nhiễu xạ trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A (sau đây được gọi là “hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế”) ở các góc nhiễu xạ sau đây  $2\theta$ :  $9,3^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $20,6^\circ$  và  $23,5^\circ$ , trong đó biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu  $K\alpha$  ( $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$ )

(4) Dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ (1) đến (3) trên đây làm thành phần hoạt tính (sau đây được gọi là “dược phẩm theo sáng chế”).

Khi xác định góc nhiễu xạ  $2\theta$  đối với đỉnh trong các phương án của sáng chế và yêu cầu bảo hộ, sẽ được hiểu rằng giá trị đã nêu được hiểu là khoảng không gian từ giá trị này trừ đi  $0,2^\circ$  đến giá trị này cộng với  $0,2^\circ$ , và tốt hơn là từ giá trị này trừ đi  $0,1^\circ$  đến giá trị này cộng với  $0,1^\circ$ .

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 thể hiện biểu đồ quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế. Trục tung chỉ cường độ đỉnh (cps), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ( $2\theta[^\circ]$ ).

Fig.2 thể hiện biểu đồ quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế. Trục tung chỉ cường độ đỉnh (cps), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ( $2\theta[^\circ]$ ).

Fig.3 thể hiện biểu đồ quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng

tinh thể dạng III theo sáng chế. Trục tung chỉ cường độ đỉnh (cps), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ( $2\theta[^\circ]$ ).

Fig.4 thể hiện vi ảnh điện tử quét của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế.

Fig.5 thể hiện vi ảnh điện tử quét của hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế.

Fig.6 thể hiện vi ảnh điện tử quét của hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, hợp chất dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở  $9,4^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $17,2^\circ$  và  $19,4^\circ$  trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A.

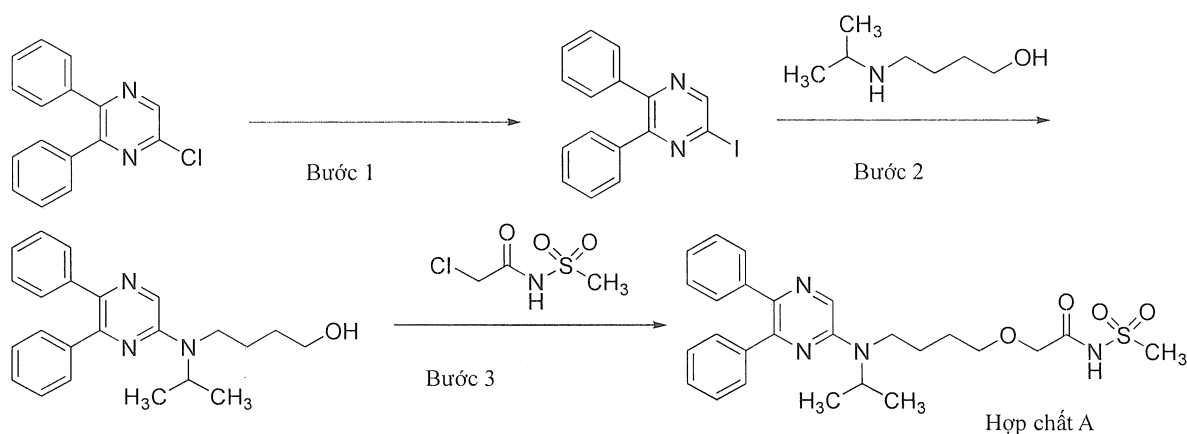
Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, hợp chất dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở  $9,0^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $20,7^\circ$  và  $22,6^\circ$  trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A.

Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế, khác biệt ở chỗ, hợp chất dạng tinh thể này thể hiện các đỉnh nhiễu xạ ở  $9,3^\circ$ ,  $9,7^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $20,6^\circ$  và  $23,5^\circ$  trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất A.

#### **A. Điều chế hợp chất A**

Hợp chất A có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong tài liệu patent 1, và cũng có thể được điều chế theo phương pháp điều chế được nêu dưới đây.

[Công thức 2]



#### Bước 1:

6-Iodo-2,3-diphenylpyrazin có thể được điều chế từ 6-clo-2,3-diphenylpyrazin bằng cách cho nó phản ứng với natri iodua. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của axit trong dung môi hữu cơ (ví dụ, etyl axetat, axetonitril, axeton, metyl etyl keton, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). Axit được sử dụng, ví dụ là axit axetic, axit sulfuric hoặc hỗn hợp axit của chúng. Lượng natri iodua được sử dụng có tỷ lệ thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol so với 6-clo-2,3-diphenylpyrazin, tốt hơn là tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2 đến 3mol. Nhiệt độ của sáng chế thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và axit được sử dụng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ 60°C đến 90°C. Thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và axit được sử dụng và vào nhiệt độ phản ứng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ 9 giờ đến 15 giờ.

#### Bước 2:

5,6-diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazin có thể được điều chế từ 6-iodo-2,3-diphenylpyrazin bằng cách cho nó phản ứng với 4-hydroxybutyl(isopropyl)amin. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ trong dung môi hữu cơ (ví dụ, sulfolan, N-metylpyrrolidon, N,N-dimetylimidazolidinon, dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). Bazơ được sử dụng, ví dụ là natri hydrocacbonat, kali hydrocacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat hoặc hỗn hợp bazơ của chúng. Lượng 4-hydroxybutyl(isopropyl)-amin được sử dụng có tỷ lệ thường có thể nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5,0mol so với 6-iodo-2,3-diphenylpyrazin, tốt hơn là tỷ lệ

nằm trong khoảng từ 2 đến 3mol. Nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và bazơ được sử dụng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ 170°C đến 200°C. Thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và bazơ được sử dụng và vào nhiệt độ phản ứng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ 5 giờ đến 9 giờ.

Bước 3:

Hợp chất A có thể được điều chế từ 5,6-diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazin bằng cách cho nó phản ứng với N-(2-cloacetyl)metansulfonamit. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ trong dung môi (N-metylpyrrolidon, 2-metyl-2-propanol hoặc hỗn hợp dung môi của chúng). Bazơ được sử dụng, ví dụ là kali t-butoxit, natri t-butoxit hoặc hỗn hợp bazơ của chúng. Lượng N-(2-cloaxetyl)metansulfonamit được sử dụng có tỷ lệ thường có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 4mol so với 5,6-diphenyl-2-[4-hydroxybutyl(isopropyl)amino]pyrazin, tốt hơn là tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2 đến 3mol. Nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và bazơ được sử dụng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ -20°C đến 20°C. Thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại nguyên liệu và bazơ được sử dụng và vào nhiệt độ phản ứng, nhưng thường có thể nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 2 giờ.

Hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu trong phương pháp sản xuất hợp chất A được nêu trên đây là các hợp chất đã biết hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết.

B. Sản xuất hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế, hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế, và hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế (sau đây được gọi chung là “hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ”)

(I) Sản xuất hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế

Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả dưới đây.

(1) Bước hòa tan

Bước này là bước hòa tan hợp chất A trong dung môi bằng cách gia nhiệt. Dung môi thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, dung môi rượu, hỗn hợp dung môi gồm dung môi rượu và dung môi keton. Dung môi rượu thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, metanol, etanol, 2-propanol, tốt hơn là etanol. Dung môi keton thích hợp được sử dụng trong bước này, ví dụ là metyletylketon.

Cụ thể là, dung môi thích hợp được sử dụng trong bước này là etanol hoặc hỗn hợp dung môi gồm etanol và metyletylketon. Trong trường hợp hỗn hợp dung môi gồm etanol và metyletylketon, etanol nằm trong khoảng từ 1,5 lần (thể tích) đến 100 lần (thể tích) so với lượng metyletylketon, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 lần (thể tích) đến 50 lần (thể tích), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 lần (thể tích) đến 20 lần (thể tích).

Tổng thể tích của dung môi được sử dụng trong bước này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 lần (mL/g) đến 30 lần (mL/g) so với lượng hợp chất A, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 lần (mL/g) đến 20 lần (mL/g), còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 lần (mL/g) đến 15 lần (mL/g). Nhiệt độ gia nhiệt thay đổi phụ thuộc vào loại dung môi và thể tích dung môi được sử dụng, nhưng thường là thấp hơn điểm sôi của dung môi được sử dụng, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C.

Trong bước này, dung môi có thể được lọc để loại bỏ chất không hòa tan, nếu cần. Để ngăn ngừa sự kết tủa tinh thể trong khi lọc, việc lọc tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện áp suất bằng cách sử dụng phễu được lắp thiết bị gia nhiệt. Trong trường hợp sự kết tủa tinh thể quan sát được trong phân lọc, chất kết tủa tốt hơn là được hòa tan lại bằng cách gia nhiệt lại sau khi lọc.

## (2) Bước làm lạnh

Bước này là bước tạo kết tủa hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế từ dung dịch được điều chế trong bước (1) trên đây bằng cách làm lạnh. Bước này tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị tạo tinh thể được lắp với chức năng gia nhiệt và chức năng khuấy.

Nhiệt độ làm lạnh (nhiệt độ khi tinh thể kết tủa được gom), thích hợp là, nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $50^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $20^{\circ}\text{C}$ , và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $10^{\circ}\text{C}$ . Bước này tốt hơn là được thực hiện bằng cách làm lạnh từ từ trong khoảng thời gian từ 3 giờ đến 95 giờ cho đến khi đạt được nhiệt độ làm lạnh.

Ngoài ra, trong bước này, hạt hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế có thể được bổ sung vào. Trong trường hợp đó, tốt hơn là hạt hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế được bổ sung vào khi dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $60^{\circ}\text{C}$  đến  $90^{\circ}\text{C}$ . Lượng tinh thể hạt của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng so với lượng hợp chất A.

### (3) Bước gom hợp chất dạng tinh thể và làm khô

Bước này là bước gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa thu được trong bước (2) trên đây bằng cách sử dụng các phương tiện đã biết như lọc và ly tâm và làm khô hợp chất dạng tinh thể đã gom.

Bước làm khô có thể được thực hiện bằng phương pháp thông thường như làm khô trong điều kiện áp suất thấp và qua chất làm khô. Việc làm khô tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện áp suất thấp (ví dụ, 10mmHg hoặc nhỏ hơn) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $20^{\circ}\text{C}$  đến  $70^{\circ}\text{C}$  trong thời gian từ 1 giờ đến 48 giờ.

Ngoài ra, theo bước (1) trên đây, sau khi kết tinh một phần tinh thể bằng cách loại bỏ dung môi trong khi gia nhiệt và khuấy dung môi được điều chế trong bước (1) trên đây, hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế có thể thu được bằng cách thực hiện các bước (2) và (3) trên đây. Trong bước loại bỏ dung môi, hạt hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế có thể được bổ sung vào. Lượng hạt hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng so với lượng hợp chất A được sử dụng trong bước (1) trên đây.

### (II) Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế

Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được mô tả dưới đây.

#### (1) Bước hòa tan

Bước này là bước hòa tan hợp chất A trong dung môi bằng cách gia nhiệt. Dung môi thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, dung môi rượu, dung môi keton, dung môi hydrocacbon bão hòa, dung môi ete và nước, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Hỗn hợp dung môi thích hợp là hỗn hợp gồm dung môi ete và dung môi hydrocacbon bão hòa hoặc nước hoặc hỗn hợp gồm dung môi rượu và dung môi keton hoặc nước.

Dung môi rượu được sử dụng trong bước này là, ví dụ, rượu mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến 8 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, dung môi rượu có thể bao gồm metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-amylalcohol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol. Dung môi ete được sử dụng trong bước này có thể bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan. Dung môi hydrocacbon bão hòa được sử dụng trong bước này là, ví dụ, alkan mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 6 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkan có từ 6 đến 8 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, dung môi hydrocacbon bão hòa có thể bao gồm heptan, octan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan. Dung môi keton được sử dụng trong bước này là, ví dụ, dung môi mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Cụ thể là, dung môi keton có thể bao gồm axeton, metyletylketon.

Tổng thể tích của dung môi được sử dụng trong bước này thích hợp là nằm trong khoảng từ 2 lần (mL/g) đến 20 lần (mL/g) so với lượng hợp chất A, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 lần (mL/g) đến 15 lần (mL/g), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5 lần (mL/g) đến 10 lần (mL/g). Nhiệt độ gia nhiệt thay đổi phụ thuộc vào loại dung môi và thể tích dung môi được sử dụng, nhưng thường là thấp hơn điểm sôi của dung môi được sử dụng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60°C đến 90°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70°C đến 80°C.

Trong bước này, dung môi có thể được lọc để loại bỏ chất không hòa tan, nếu cần. Để ngăn ngừa sự kết tủa của tinh thể trong khi lọc, việc lọc tốt hơn là

được thực hiện trong điều kiện áp suất bằng cách sử dụng phễu được lắp thiết bị gia nhiệt. Trong trường hợp sự kết tủa tinh thể quan sát được trong phân lọc, tốt hơn là chất kết tủa được hòa tan lại bằng cách gia nhiệt lại sau khi lọc.

## (2) Bước làm lạnh

Bước này là bước tạo kết tủa hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế từ dung dịch được điều chế trong bước (1) trên đây bằng cách làm lạnh. Bước này tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị tạo tinh thể được lắp chức năng gia nhiệt và chức năng khuấy.

Nhiệt độ làm lạnh (nhiệt độ khi tinh thể kết tủa được gom lại) thích hợp nằm trong khoảng từ  $-10^{\circ}\text{C}$  đến  $50^{\circ}\text{C}$ , tốt hơn là nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $20^{\circ}\text{C}$ , và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến  $10^{\circ}\text{C}$ .

Ngoài ra, trong bước này, hạt hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế có thể được bổ sung vào. Lượng hạt hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1% đến 10% trọng lượng so với lượng hợp chất A.

Trong trường hợp hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế được sản xuất bằng cách sử dụng dung môi rượu hoặc hỗn hợp dung môi rượu và dung môi keton làm dung môi, cần thiết rằng hạt hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế được bổ sung vào dung dịch được điều chế trong bước (1) trên đây và dung dịch được làm lạnh, hoặc dung dịch được điều chế trong bước (1) trên đây được làm lạnh nhanh chóng. Tốc độ làm lạnh thích hợp nằm trong khoảng từ  $60^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$  đến  $600^{\circ}\text{C}/\text{giờ}$ .

## (3) Bước gom tinh thể và làm khô

Bước này là tương tự như phương pháp được mô tả trên đây trong “(3) Bước gom tinh thể và làm khô” trong “(I) Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế” được nêu trên đây.

## (III) Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế

Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ,

theo phương pháp được mô tả dưới đây.

### (1) Bước hòa tan

Bước này là bước hòa tan hợp chất A trong dung môi bằng cách gia nhiệt. Dung môi thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, dung môi este, dung môi hydrocacbon thơm. Dung môi este thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, diethylcacbonat, n-butyl axetat, isoamyl axetat, n-amyl axetat, tốt hơn là n-butyl axetat. Dung môi hydrocacbon thơm thích hợp được sử dụng trong bước này là, ví dụ, etylbenzen.

Tổng thể tích của dung môi được sử dụng trong bước này thích hợp nằm trong khoảng từ 5 lần (mL/g) đến 30 lần (mL/g) so với lượng hợp chất A, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7 lần (mL/g) đến 20 lần (mL/g), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 lần (mL/g) đến 15 lần (mL/g). Nhiệt độ gia nhiệt thay đổi phụ thuộc vào loại dung môi và thể tích dung môi được sử dụng, nhưng thường là thấp hơn điểm sôi của dung môi được sử dụng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40°C đến 90°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50°C đến 80°C.

Trong bước này, dung dịch có thể được lọc để loại bỏ chất không hòa tan, nếu cần. Để ngăn ngừa sự kết tủa của tinh thể trong khi lọc, việc lọc tốt hơn là được thực hiện trong điều kiện áp suất bằng cách sử dụng phễu được lắp thiết bị gia nhiệt. Trong trường hợp sự kết tủa tinh thể quan sát được trong phần lọc, chất kết tủa tốt hơn là được hòa tan lại bằng cách gia nhiệt lại sau khi lọc.

### (2) Bước làm lạnh

Bước này là bước tạo kết tủa hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế từ dung dịch được điều chế trong bước (1) trên đây bằng cách làm lạnh. Bước này tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị tạo tinh thể được lắp với chức năng gia nhiệt và chức năng khuấy.

Tốc độ làm lạnh thích hợp nằm trong khoảng từ 0,5°C/giờ đến 120°C/giờ. Nhiệt độ làm lạnh (nhiệt độ khi tinh thể kết quả được gom lại) thích hợp nằm trong khoảng từ -10°C đến 30°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 20°C, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C.

### (3) Bước gom tinh thể và làm khô

Bước này là tương tự như phương pháp được mô tả trong “(3) bước gom tinh thể và làm khô” trên đây trong “(I) điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế” được nêu trên đây.

### C. Sử dụng thuốc và dược phẩm theo sáng chế

Hợp chất A theo sáng chế có hiệu quả chủ vận PGI<sub>2</sub> tuyệt vời và có tác dụng ức chế sự tích tụ tiểu huyết cầu, tác dụng gây giãn mạch, tác dụng làm giãn phế quản, tác dụng ức chế sự lắng đọng lipid, tác dụng ức chế hoạt hóa bạch cầu, v.v.

Do đó, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế là hữu ích làm chất ngăn ngừa hoặc điều trị cơn thiếu máu cục bộ não tạm thời (TIA), bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng hoại tử do đái tháo đường, rối loạn tuần hoàn máu ngoại vi (ví dụ, nghẽn động mạch mạn tính, què không liên tục, nghẽn mạch ngoại vi, hội chứng rung động, bệnh Raynaud), bệnh mô liên kết (ví dụ, luput ban đỏ hệ thống, bệnh cứng da, bệnh mô liên kết hỗn hợp, hội chứng viêm mạch), nghệ trở lại/hẹp trở lại sau khi tạo hình động mạch vành qua da (PTCA), xơ cứng động mạch, chứng huyết khối (ví dụ, chứng huyết khối não pha cấp tính, nghẽn mạch phổi), chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, rối loạn do thiếu máu cục bộ (ví dụ, chứng nhồi máu não, chứng nhồi máu cơ tim), bệnh viêm họng (ví dụ, bệnh viêm họng ổn định, bệnh viêm họng không ổn định), viêm tiểu cầu thận, bệnh thận do đái tháo đường, sai sót thận mạn tính, bệnh dị ứng, hen phế quản, loét, loét do áp suất (chứng thối loét do nằm liệt đường), hẹp trở lại sau khi can thiệp động mạch vành như tái tạo sơ vữa động mạch và ghép tủy xương, giảm tiểu cầu do thâm tách, các bệnh trong đó liên quan đến chứng xơ hóa của cơ quan hoặc mô [ví dụ, bệnh thận (ví dụ, bệnh thận ống kẽ), bệnh hô hấp (ví dụ, viêm kẽ phổi (xơ hóa phổi), bệnh nghẽn phổi mạn tính), bệnh tiêu hóa (ví dụ, suy gan mạn tính, viêm gan do virút, viêm tụy mạn tính và ung thư dạ dày khối u cứng), bệnh tim mạch (ví dụ, xơ hóa cơ tim), các bệnh xương và khớp (ví dụ, xơ hóa tủy xương và viêm khớp dạng thấp), các bệnh về da (ví dụ, sẹo sau phẫu thuật, sẹo do bỏng, sẹo trâu, và sẹo nở to), các

bệnh thuộc khoa sản (ví dụ, u cơ tử cung), các bệnh niệu (ví dụ, phình to tuyến tiền liệt), các bệnh khác (ví dụ, bệnh Alzheimer, viêm màng bụng xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ I và dính cơ quan sau khi phẫu thuật)], rối loạn chức năng cương cứng (ví dụ, rối loạn chức năng cương cứng do đái tháo đường, rối loạn chức năng cương cứng do tâm lý, rối loạn chức năng cương cứng do thần kinh, rối loạn chức năng cương cứng liên quan đến sai sót thận mạn tính, rối loạn chức năng cương cứng sau khi phẫu thuật trong chậu hông để loại bỏ tuyến tiền liệt to, và rối loạn chức năng cương cứng do mạch máu liên quan đến hóa già và xơ cứng động mạch), bệnh viêm ruột (ví dụ, viêm loét ruột kết, bệnh Crohn, bệnh lao ruột, viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ và viêm loét ruột liên quan đến bệnh Behcet), viêm dạ dày, viêm loét dạ dày, bệnh mắt do thiếu máu cục bộ (ví dụ, nghẽn động mạch võng mạc, nghẽn tĩnh mạch võng mạc, bệnh thần kinh mắt do thiếu máu cục bộ), mất thính giác đột ngột, sự chết hoại không mạch của xương, tổn thương ruột do dùng chất chống viêm không steroid gây ra (ví dụ, diclofenac, meloxicam, oxaprozin, nabumetone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, celecoxib) (không có giới hạn một cách cụ thể đối với tổn thương ruột đến mức mà tổn thương xuất hiện trong tá tràng, ruột nhỏ và ruột lớn và các ví dụ của nó bao gồm tổn thương niêm mạc như ăn mòn và loét tá tràng, ruột nhỏ và ruột lớn), và các triệu chứng liên quan đến chứng hẹp ống tủy sống thắt lưng (ví dụ, chứng liệt, đàn độn trong giác quan nhận thức, đau, tê, giảm khả năng đi bộ, v.v liên quan đến chứng hẹp ống tủy sống cổ, chứng hẹp ống tủy sống ngực, chứng hẹp ống tủy sống thắt lưng, chứng hẹp ống tủy sống khuếch tán hoặc chứng hẹp xương cùng) v.v.. Ngoài ra, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng hữu ích làm chất tăng cường để điều trị hình thành mạch trong điều trị gen hoặc cấy ghép tủy xương tự rung, chất tăng cường hình thành mạch trong khôi phục động mạch ngoại vi hoặc điều trị hình thành mạch, v.v.. Nếu hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được dùng làm thuốc, dược phẩm theo sáng chế là tinh thể theo sáng chế như bản thân nó hoặc chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế trong chất mang dược dụng, không độc và trơ nằm trong khoảng từ 0,1% đến 99,5%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 90%.

Các ví dụ về chất mang bao gồm chất mang rắn, bán rắn hoặc chất pha loãng lỏng, chất làm đầy và các chất phụ trợ khác đối với dược phẩm. Các chất này có thể được sử dụng riêng hoặc như hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều trong số chúng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng bất kỳ trong số các dạng chế phẩm dùng qua đường miệng như bột, viên nang, viên nén, viên nén bao đường, hạt, bột pha loãng, huyền phù, dịch lỏng, xi-rô, cồn ngọt hoặc viên dẹt và tròn, và chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như tiên hoặc thuốc đạn ở dạng liều rắn hoặc lỏng. Dược phẩm cũng có thể ở dạng chế phẩm giải phóng duy trì. Trong số chúng, chế phẩm dùng qua đường miệng như viên nén là đặc biệt được ưu tiên.

Bột có thể được sản xuất bằng cách nghiền hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế thành kích thước hạt mịn thích hợp.

Bột pha loãng có thể được sản xuất theo cách mà hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được nghiền thành kích thước hạt thích hợp và sau đó trộn với chất mang dược mà được nghiền tương tự thành kích thước hạt mịn như cacbohydrat thích hợp để ăn (ví dụ, tinh bột và manitol). Chất tạo hương, chất bảo quản, chất gây phân tán, chất tạo màu, chất tạo hương, v.v tùy ý có thể được bổ sung vào.

Viên nang có thể được sản xuất bằng cách mà bột hoặc bột pha loãng mà có thể được điều chế giống như bột như được nêu trên đây hoặc hạt mà được nêu dưới đây đối với viên nén được làm đầy vỏ nang như nang gelatin. Cũng có thể sản xuất theo cách mà bột hoặc bột pha loãng ở dạng giống như bột được trộn với chất làm trơn hoặc chất hóa lỏng như silic dioxit dạng keo, bột tan, magiê stearat, canxi stearat hoặc polyetylen glycol rắn tiếp theo cho vào quá trình làm đầy. Khi chất gây phân rã hoặc chất gây hòa tan như carboxymetyl xenluloza, carboxymetyl xenluloza canxi, hydroxypropyl xenluloza được thể từ từ, croscarmellose natri, carboxymetyl tinh bột natri, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat được bổ sung vào, hiệu quả của dược phẩm khi viên nang được ăn vào bụng có thể được cải thiện. Cũng có thể rằng bột mịn của hợp chất dạng tinh thể

theo sáng chế được tạo huyền phù/phân tán trong dầu thực vật, polyetylen glycol, glyxerol hoặc chất có hoạt tính bề mặt và được bọc với lớp mỏng gelatin để thu được chế viên nang mềm.

Viên nén có thể được sản xuất theo cách mà hỗn hợp giống bột được điều chế bằng cách bổ sung chất làm đầy vào hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế mà được bào chế giống bột và được bào chế thành hạt hoặc viên và sau đó chất làm tan hoặc chất làm trơn được bổ sung vào tiếp theo bào chế chúng thành viên nén.

Hỗn hợp giống bột có thể được sản xuất bằng cách trộn hợp chất dạng tinh thể dạng bột tích hợp theo sáng chế với chất pha loãng hoặc bazơ. Nếu cần, có thể bổ sung chất gắn kết (như carboxymetyl xenluloza natri, metyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, gelatin, polyvinylpyrrolidon hoặc rượu polyvinyl), chất làm chậm sự hòa tan (như parafin), chất làm hấp thu lại (như muối bậc bốn), chất hút bám (như bentonit hoặc kaolin), v.v. vào.

Hỗn hợp dạng bột có thể được điều chế thành hạt theo cách mà thứ nhất được điều chế ướt bằng cách sử dụng chất gắn kết, ví dụ, xi-rô, bột nhão, keo, dung dịch xenluloza hoặc dung dịch polyme, được trộn trong điều kiện có khuấy và làm khô tiếp theo bằng cách nghiền. Thay vì điều chế bột thành hạt như, cũng có thể rằng bột được nạp vào máy tạo viên nén và viên thu được có dạng không hoàn chỉnh được nghiền để thu được hạt. Khi chất làm trơn như axit stearic, stearat, bột tan hoặc dầu khoáng được bổ sung vào hạt được điều chế như, việc dính hạt vào với nhau có thể được ngăn ngừa.

Viên nén cũng có thể được sản xuất theo cách mà hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được trộn với chất mang trơn và sau đó điều chế trực tiếp chúng thành viên nén mà không cần các bước điều chế chúng thành hạt hoặc viên thuốc trên đây.

Viên nén được bào chế theo cách thông thường có thể được cho vào bao màng hoặc bao đường. Cũng có thể áp dụng bao ngoài bảo vệ trong suốt hoặc bán trong suốt được làm từ màng sen-lắc gắn chặt chẽ, bao ngoài được làm từ đường hoặc nguyên liệu polyme hoặc bao ngoài bóng được làm từ sáp.

Trong các chế phẩm dùng qua đường miệng khác như chất lỏng, xi-rô, viên thuốc dẹt và tròn hoặc còn ngọt, nó cũng có thể được bào chế thành dạng đơn vị liều trong đó lượng định trước của chúng chứa lượng định trước của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế.

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

Huyền phù có thể được sản xuất bằng cách tạo phân tán hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế thành chất mang không độc. Nếu cần, có thể bổ sung chất làm hòa tan hoặc chất tạo nhũ hóa (như rượu isostearyl được etoxyl hóa và polyoxyetylen sorbitol este), chất bảo quản hoặc chất có khả năng tạo hương (như dầu bạc hà hoặc chất có đường) vào.

Nếu cần, chế phẩm đơn vị liều để dùng qua đường miệng có thể được bào chế thành vi nang. Chế phẩm cũng có thể được bao ngoài hoặc được bao trong polyme hoặc sáp để thu được tác dụng kéo dài hoặc giải phóng duy trì thành phần hoạt tính.

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng đơn vị liều lỏng để dùng dưới da, trong cơ hoặc tiêm trong tĩnh mạch như ở dạng dung dịch hoặc huyền phù. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được sản xuất theo cách mà lượng định trước của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong chất mang lỏng không độc đáp ứng mục đích tiêm như môi trường trong nước hoặc dầu và sau đó huyền phù hoặc dung dịch được tiệt trùng. Muối hoặc dung dịch không độc của nó có thể được bổ sung vào để tạo thành dung dịch tiêm đẳng trương. Cũng có thể bổ sung chất làm ổn định, chất bảo quản, chất tạo nhũ hóa và tương tự.

Viên thuốc đạn có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế trong chất rắn có điểm nóng chảy thấp và có thể hòa tan hoặc không thể hòa tan trong nước như polyetylen glycol, chất béo cacao, chất béo/dầu bán tổng hợp (như Witepsol (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký)), este bậc cao (như myristyl palmitat este) hoặc hỗn hợp của

chúng.

Mặc dù liều có thể thay đổi phụ thuộc vào tình trạng của người bệnh như trọng lượng cơ thể hoặc tuổi, đường dùng hoặc mức độ triệu chứng, nằm trong khoảng từ 0,001mg đến 100mg/ngày như lượng hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế thường thích hợp đối với người lớn và nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 10mg là được ưu tiên hơn. Trong một số trường hợp, liều nhỏ hơn liều trên đây có thể là đủ hoặc, mặt khác, liều lớn hơn liều trên đây có thể là cần thiết. Cũng có thể dùng từ một đến vài lần một ngày hoặc dùng trong khoảng thời gian từ một đến vài ngày.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn kèm tham chiếu đến các ví dụ và ví dụ thử nghiệm được nêu dưới đây; tuy nhiên, sáng chế sẽ không bị giới hạn bất kỳ đến các ví dụ này.

Đối với nhiễu xạ kế bột tia X, Rigaku Corporation's RINT-Ultima III (dịch: Cu, điện áp: 40 kV, dòng điện: 40mA, tốc độ chụp: 4°/phút) được sử dụng.

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

Etanol (440ml) được bổ sung vào hợp chất A (40g), và khuấy hỗn hợp và gia nhiệt trong bể dầu từ 100°C đến 110°C. Sau khi hòa tan hợp chất A, loại bỏ ethanol (280ml). Khuấy chất cô đặc thu được và gia nhiệt trong hồi lưu trong bể nước ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Làm lạnh từ từ dung dịch đến nhiệt độ 10°C trong thời gian 20 giờ trong khi khuấy và gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc. Rửa hợp chất dạng tinh thể thu được với lượng nhỏ ethanol (48ml), và làm khô trong điều kiện áp suất thấp ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế (38,93g, 97,3%). Quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế được thể hiện trên Fig.1.

Điểm nóng chảy: 140,4°C (dược điển Nhật Bản, phương pháp 1 xác định điểm nóng chảy)

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế

Thêm etanol (99g) và metyletylketon (11g) vào hợp chất A (20g), và gia nhiệt ở nhiệt độ 77°C để hòa tan hợp chất A và sau đó làm lạnh từ từ đến nhiệt độ 10°C trong thời gian 20 giờ. Trong thời gian làm lạnh, thêm lượng nhỏ hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế vào dung dịch này. Sau khi làm lạnh, gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc, rửa với etanol, và làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế (18,72g, 93,6%).

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế

Thêm etanol (550g) và methyl ethyl keton (55g) vào hợp chất A (100g), gia nhiệt ở 77°C, và lọc trong điều kiện áp suất trong khi duy trì gia nhiệt. Cùng với việc khuấy, dịch lọc thu được được làm lạnh từ nhiệt độ 70°C đến 0°C trong thời gian 30 phút, và sau khi đạt đến nhiệt độ 0°C, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2,5 giờ. Gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc, rửa với etanol (200ml), và làm khô trong điều kiện áp suất thấp. Thêm etanol (99g) và methyl ethyl keton (11g) vào hợp chất dạng tinh thể thu được (20g), gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C, sau đó giữ ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ và làm lạnh từ từ đến nhiệt độ 10°C trong thời gian 20 giờ và sau khi đạt đến nhiệt độ 10°C, khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 1 giờ. Gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc và rửa với etanol (40ml), và làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế (18,73g, 93,7%). Quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế được thể hiện trên Fig.2.

Điểm nóng chảy: 135,2°C (được điển Nhật Bản, phương pháp 1 xác định điểm nóng chảy)

Ví dụ 4: Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế

Thêm etanol (99g) và metyletylketon (11g) vào hợp chất A (20g), và gia nhiệt ở nhiệt độ 77°C để hòa tan hợp chất A, và sau đó làm lạnh từ từ dung dịch đến nhiệt độ 10°C trong thời gian 20 giờ. Trong thời gian làm lạnh, thêm lượng nhỏ hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế vào dung dịch này. Sau khi làm lạnh, gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc, rửa với etanol, và làm khô

trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế (19,70g, 98,5%).

Ví dụ 5: Điều chế hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế

Thêm N-Butyl axetat (500ml) vào hợp chất A (36,7g), và gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C để hòa tan hợp chất A, và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ 5°C. Sau đó, quy trình gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và làm lạnh đến nhiệt độ 5°C được thực hiện và lặp lại quy trình này. Gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa qua việc lọc, rửa với lượng nhỏ isopropyl axetat (50ml), và làm khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế (29,0g, 79,0%). Quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế được thể hiện trên Fig.3.

Điểm nóng chảy: 138,0°C (được diễn Nhật Bản, phương pháp 1 xác định điểm nóng chảy)

Hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được sử dụng trong các ví dụ thử nghiệm từ 1 đến 3 sau đây được điều chế bằng phương pháp sau đây.

Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế, hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế, và hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế được điều chế theo các phương pháp tương tự như trong ví dụ 2, ví dụ 4 và ví dụ 5, tương ứng.

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định kích thước hạt

(1) Xác định sự phân bố kích thước hạt hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế

Sau khi chất gây phân tán (10ml) được bổ sung vào hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế (20mg) rồi lắc lên, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được phân tán bằng sóng siêu âm. Sự phân bố kích thước hạt của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng HORIBA LA-910. Kết quả được thể hiện trong bảng 1.

Chất gây phân tán được sử dụng trong dung dịch bão hòa được lọc chứa hợp chất A trong 0,1% thể tích dung dịch trong nước Polysorbate 80.

[Bảng 1]

|   | Dạng hợp chất dạng tinh thể                   | D10 | D50  | D90  |
|---|-----------------------------------------------|-----|------|------|
| 1 | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế   | 5,6 | 12,8 | 25,8 |
| 2 | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế  | 5,2 | 11,3 | 22,0 |
| 3 | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế | 4,3 | 8,0  | 14,4 |

D10 : Đường kính hạt qua sàng tích lũy ở 10% tỷ lệ thể tích [ $\mu\text{m}$ ]

D50 : Đường kính hạt qua sàng tích lũy ở 50% tỷ lệ thể tích [ $\mu\text{m}$ ]

D90 : Đường kính hạt qua sàng tích lũy ở 90% tỷ lệ thể tích [ $\mu\text{m}$ ]

(2) Quan sát hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế với kính hiển vi điện tử

Hợp chất dạng tinh thể được quan sát qua kính hiển vi điện tử (HITACHI HIGH TECHNOLOGIES TM-1000 Miniscope).

Fig.4 thể hiện hình ảnh kính hiển vi điện tử của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế. Fig.5 thể hiện hợp chất dạng tinh thể dạng II và Fig.6 thể hiện hợp chất dạng tinh thể dạng III.

Từ các kết quả của (1) và (2) được nêu trên đây, kết luận rằng kích thước hạt của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế lớn hơn kích thước của hợp chất dạng tinh thể dạng II và dạng III.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác định dung môi còn lại trong hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế

Nồng độ của dung môi còn lại trong hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được xác định bằng cách sử dụng các điều kiện xác định sau đây. Kết quả được thể hiện trong bảng 2.

(Điều kiện xác định)

Thiết bị GC

Thiết bị phát hiện: Thiết bị phát hiện ion hóa

Cột: Cột mao dẫn

Nhiệt độ cột: 150°C – 230°C

Nhiệt độ truyền: 200°C

Nhiệt độ phát hiện: 300°C

Khí mang: Heli

[Bảng 2]

|   | Dạng hợp chất dạng tinh thể                   | Dung môi                           | Hàm lượng (ppm) |
|---|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 1 | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế   | Etanol<br>Metyl-etyl-keton         | 371<br>82       |
| 2 | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế  | Etanol<br>Metyl-etyl-keton         | 2169<br>246     |
| 3 | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế | Isopropyl axetat<br>n-Butyl axetat | 93<br>2781      |

Mặc dù mỗi dạng hợp chất dạng tinh thể không chứa lượng đáng kể dung môi còn lại, lượng dung môi còn lại trong hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế là nhỏ hơn lượng hợp chất dạng tinh thể dạng II và dạng III.

Ví dụ thử nghiệm 3: Hiệu quả loại bỏ tạp chất trong khi kết tinh lại

Hiệu quả loại bỏ tạp chất trong quá trình kết tinh lại của mỗi dạng hợp chất dạng tinh thể được xác định bằng cách sử dụng các điều kiện xác định sau đây (sắc ký lỏng pha ngược).

(Điều kiện xác định)

Thiết bị HPLC

Thiết bị phát hiện: Thiết bị phát hiện hấp thụ tia cực tím

Cột: Cột ODS

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha di động: Hỗn hợp nước, axetonitril  
và axit metansulfonic

Độ tinh khiết (%) của mỗi hợp chất dạng tinh thể của hợp chất A được tính toán bằng phương trình sau đây.

$$\text{Độ tinh khiết (\%)} = (\text{Diện tích đỉnh của hợp chất A}) / (\text{Tổng diện tích}) \times 100$$

Tỷ lệ loại bỏ tạp chất (%) đối với mỗi hợp chất dạng tinh thể được tính toán bằng phương trình sau đây.

$$\text{Tỷ lệ loại bỏ tạp chất (\%)} = \{[(\text{Độ tinh khiết của mỗi hợp chất dạng tinh thể của hợp chất A}) - (\text{Độ tinh khiết của hợp chất thô A})] / [100 - (\text{Độ tinh khiết của hợp chất thô A})]\} \times 100$$

Kết quả được thể hiện trong bảng 3.

[Bảng 3]

|   | Dạng hợp chất dạng tinh thể                   | Độ tinh khiết của hợp chất A (%) | Tỷ lệ loại bỏ tạp chất (%) |
|---|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|   | Nguyên liệu thô                               | 98,04                            |                            |
| 1 | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế   | 99,51                            | 75                         |
| 2 | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế  | 99,33                            | 66                         |
| 3 | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế | 98,97                            | 47                         |

Từ kết quả được thể hiện trong bảng 3, hiệu quả loại bỏ tạp chất của hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế là cao nhất so với hiệu của đối với các hợp chất dạng tinh thể dạng II và III.

Ví dụ thử nghiệm 4: Nghiên cứu dung môi để tạo kết tinh lại hợp chất A

Nghiên cứu sự kết tinh của hợp chất A được thực hiện theo các phương pháp của (1) và (2) sau đây.

(1) Dung môi kết tinh (xem các bảng 4 và 5) được bổ sung vào hợp chất A và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 60 phút. Lọc hỗn hợp thu được. Sau khi lọc, dung dịch cái được tách được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút và làm lạnh xuống đến nhiệt độ 5°C trong thời gian 11 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 72 giờ, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Làm khô chất rắn ở nhiệt độ 20°C trong điều kiện áp suất thấp, nhờ đó thu được chất rắn.

Quang phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất dạng tinh thể thu được được xác định và dạng của mỗi hợp chất dạng tinh thể được xác định.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 4 (nghiên cứu theo các dung môi đơn) và bảng 5 (nghiên cứu theo hỗn hợp dung môi).

Trong nghiên cứu theo hỗn hợp dung môi (bảng 5), mỗi dung môi được trộn và được sử dụng với lượng cân bằng.

[Bảng 4]

|    | Dung môi kết tinh      | Dạng hợp chất dạng tinh thể                                                                     |
|----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | tert-Butyl methyl ete  | NA                                                                                              |
| 2  | Axeton                 | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 3  | Cloroform              | NA                                                                                              |
| 4  | Metanol                | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 5  | Tetrahydrofuran        | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 6  | Isopropyl ete          | NA                                                                                              |
| 7  | 2-Metyltetrahydrofuran | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 8  | Etanol                 | NA                                                                                              |
| 9  | Xyclohexan             | NA                                                                                              |
| 10 | Axetonitril            | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |

|    |                       |                                                                                                 |
|----|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                       | + hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                 |
| 11 | 1,2-Dicloetan         | NA                                                                                              |
| 12 | Fluorobenzen          | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 13 | 1,2-Dimetoxietan      | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 14 | Metylxclohexan        | NA                                                                                              |
| 15 | Nitrometan            | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 16 | 1,4-Dioxan            | NA                                                                                              |
| 17 | 3,3-Dimetyl-2-butanon | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 18 | Isobutanol            | NA                                                                                              |
| 19 | Toluen                | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 20 | Diethylcacbonat       | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |
| 21 | n-Butyl axetat        | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |
| 22 | Clobenzen             | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |

|    |                              |                                                                                                 |
|----|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 | Etylbenzen                   | NA                                                                                              |
| 24 | p-Xylen                      | NA                                                                                              |
| 25 | Isoamyl axetat               | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |
| 26 | n-Amyl axetat                | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |
| 27 | Metyl-phenyl-ete             | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 28 | Xyclohexanon                 | NA                                                                                              |
| 29 | bis(2-Metoxi etyl)ete        | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |
| 30 | 1,3,5-Trimetylbenzen         | Dạng đa hình                                                                                    |
| 31 | 4-Hydroxy-4-metyl-2-pentanon | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 32 | 2,6-Dimetyl-4-heptanon       | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế                                                   |

NA: Chất rắn không được tạo kết tủa.

[Bảng 5]

|   | Dung môi tạo hợp chất dạng tinh thể | Dạng hợp chất dạng tinh thể                                                            |
|---|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Cloroform<br>Axetonitril            | NA                                                                                     |
| 2 | Tetrahydrofuran<br>Xyclohexan       | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                           |
| 3 | Etyl format<br>Nước                 | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo |

|    |                                 |                                                                                                 |
|----|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                 | sáng chế                                                                                        |
| 4  | Metanol<br>Nước                 | NA                                                                                              |
| 5  | Axetonitril<br>Nước             | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 6  | 1,2-Dimetoxyetan<br>Nước        | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 7  | Etanol<br>Nước                  | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 8  | Xyclohexan<br>1,4-Dioxan        | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 9  | 2-Propanol<br>Nước              | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 10 | Xyclohexanon<br>Tetrahydrofuran | NA                                                                                              |
| 11 | 1-Propanol<br>Nước              | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 12 | 1,4-Dioxan<br>Nước              | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 13 | 2-Butanol<br>Nước               | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 14 | Xyclohexanon<br>Xyclohexan      | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 15 | 1-Butanol<br>Nước               | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |
| 16 | Xyclohexanon<br>1,4-Dioxan      | Hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế                                                    |

|  |  |                                                 |
|--|--|-------------------------------------------------|
|  |  | + hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
|--|--|-------------------------------------------------|

NA: Chất rắn không được tạo kết tủa.

(2) Các nghiên cứu khác được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sau đây đối với các điều kiện mà dưới đó hợp chất dạng tinh thể không được tạo kết tủa (xem bảng 4 và 5) và các điều kiện tương tự như chúng. Các dung môi được sử dụng trong các thử nghiệm khác được chọn liên quan đến tính độc, tính hòa tan của hợp chất A và khả năng ứng dụng công nghiệp.

Lượng dung môi nhỏ hơn lượng của thử nghiệm trong (1) được nêu trên đây được bổ sung vào hợp chất A, và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ 75°C trong điều kiện có khuấy. Sau khi hòa tan hợp chất A, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 65°C trong thời gian từ 5 đến 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ 20°C trong thời gian 9 giờ. Gom hợp chất dạng tinh thể kết tủa bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ 70°C trong điều kiện áp suất thấp, nhờ đó thu được hợp chất dạng tinh thể. Kết quả được thể hiện trong bảng 6.

Nghiên cứu theo hỗn hợp dung môi, mỗi dung môi được trộn và được sử dụng với lượng cân bằng.

[Bảng 6]

|   | Dung môi tạo hợp chất dạng tinh thể | Dạng hợp chất dạng tinh thể                                                                    |
|---|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | tert-Butyl methyl ete               | NA                                                                                             |
| 2 | Isopropyl ete                       | NA                                                                                             |
| 3 | Xyclohexan                          | NA                                                                                             |
| 4 | Etanol                              | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế                                                    |
| 5 | 2-Propanol                          | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 6 | Etylbenzen                          | Hợp chất dạng tinh thể dạng III theo                                                           |

|   |                                 |                                                                                                |
|---|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                 | sáng chế                                                                                       |
| 7 | Metanol<br>Nước                 | Hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế<br>+ hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế |
| 8 | Xyclohexanon<br>Tetrahydrofuran | NA                                                                                             |

NA: Chất rắn không được tạo hợp chất dạng tinh thể.

Từ các kết quả của (1) và (2) được nêu trên đây, kết luận rằng hợp chất dạng tinh thể dạng II theo sáng chế và hợp chất dạng tinh thể dạng III theo sáng chế có thể thu được từ các dung môi khác nhau.

Mặt khác, hợp chất dạng tinh thể chứa hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế chỉ có thể thu được từ dung môi rượu, và hợp chất dạng tinh thể dạng I theo sáng chế có độ tinh khiết ở mức cao có thể thu được từ etanol.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Hợp chất 2-{4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]-butyloxy}-N-(metylsulfonyl)axetamid dạng tinh thể dạng II, trong đó hợp chất này thể hiện các đỉnh nhiễu xạ trong quang phổ nhiễu xạ bột tia X của nó ít nhất là ở các góc nhiễu xạ sau đây  $2\theta$ :  $9,0^\circ$ ,  $12,9^\circ$ ,  $20,7^\circ$  và  $22,6^\circ$ , trong đó biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách sử dụng phóng xạ  $\text{Cu K}\alpha$ .
2. Dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1 làm thành phần hoạt tính.

FIG.1

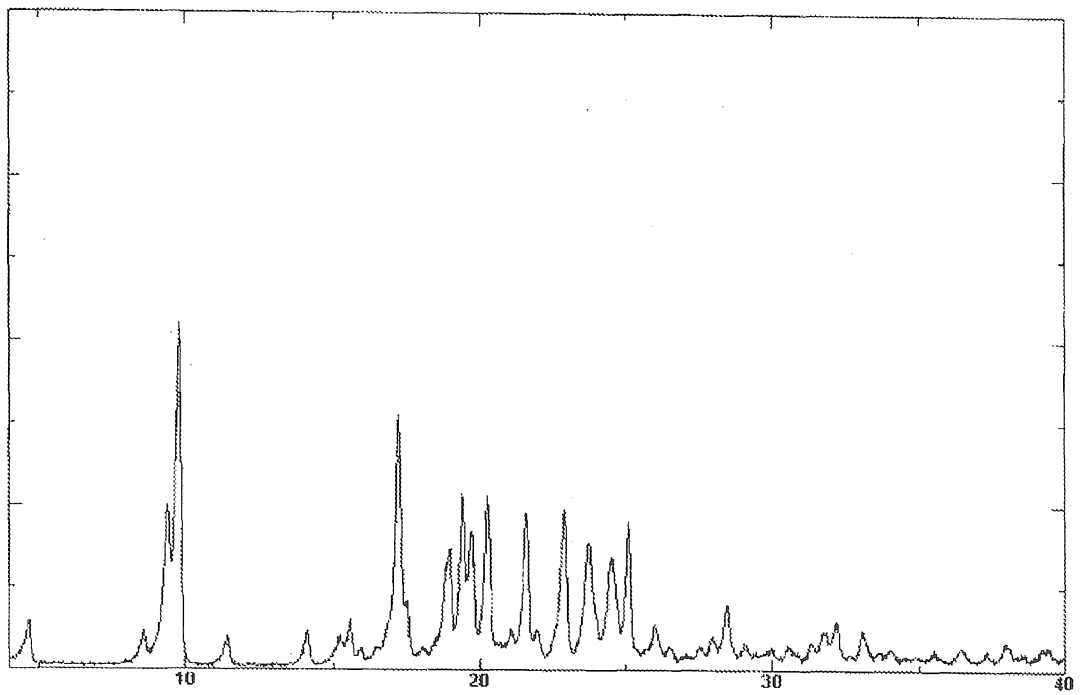


FIG.2

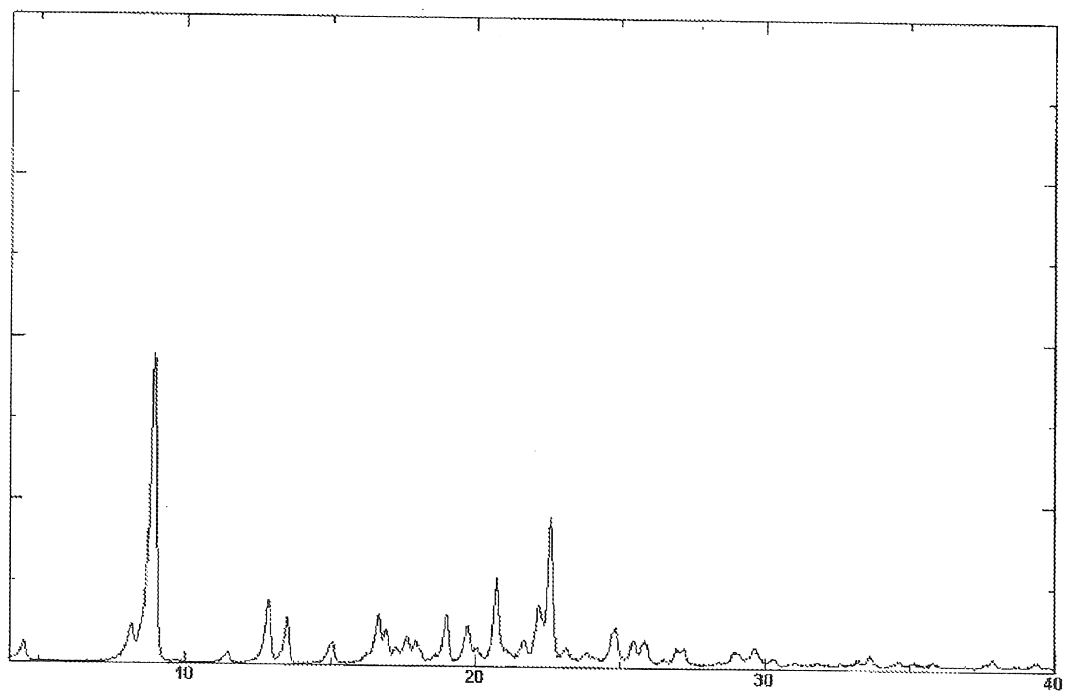


FIG.3

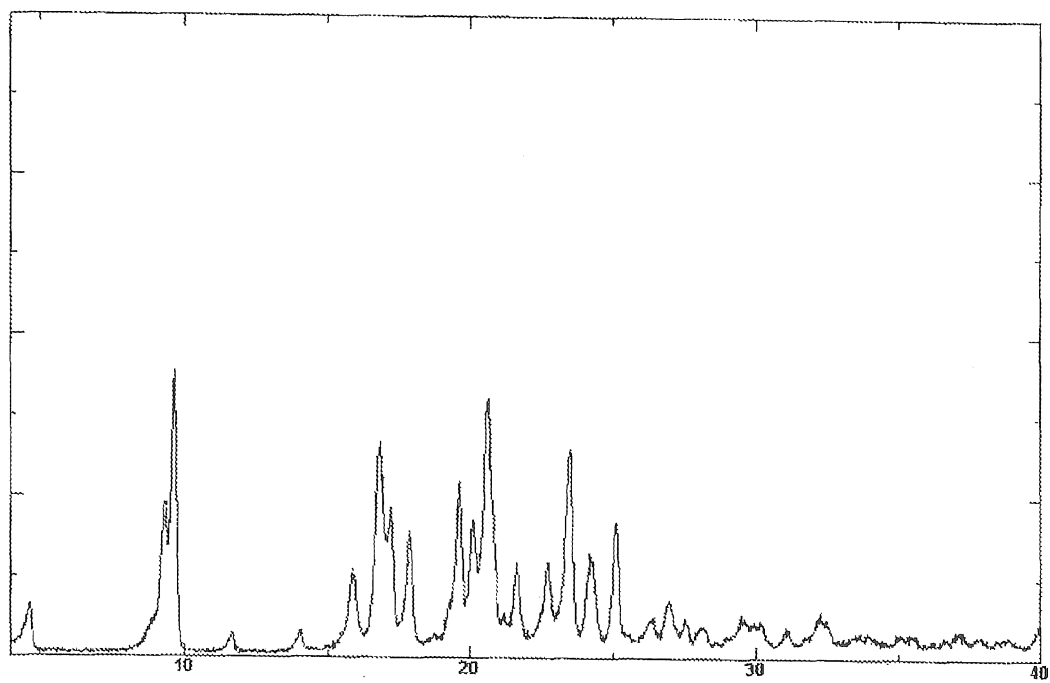


FIG.4

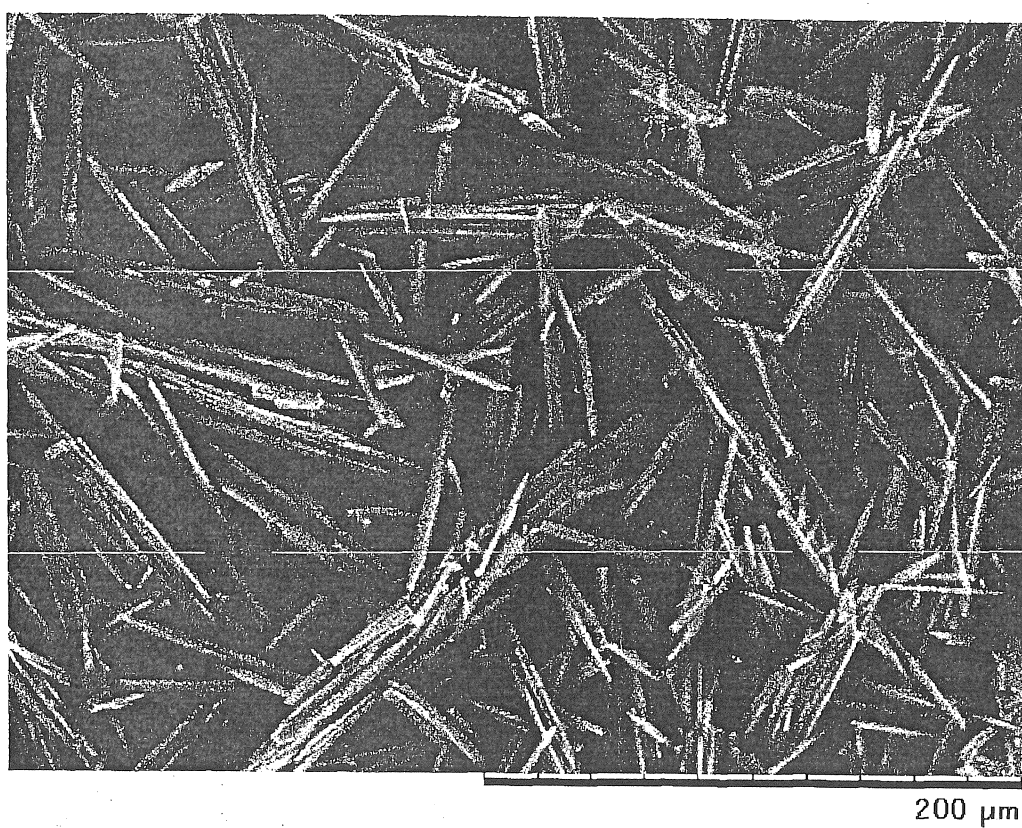


FIG.5

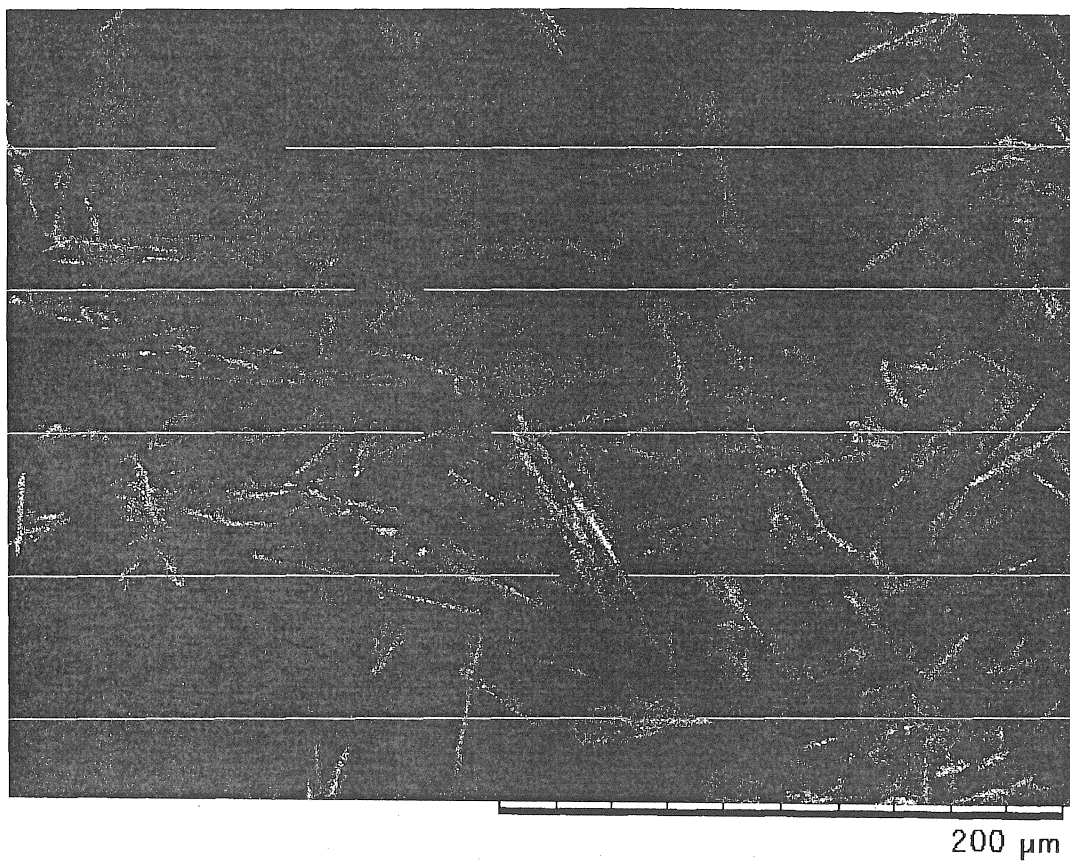


FIG.6

