



(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)



1-0023465

(51)⁷ C07F 15/00

(13) B

(21) 1-2016-04587

(22) 28/11/2014

(86) PCT/CN2014/092571 28/11/2014

(87) WO2015/192606 23/12/2015

(30) 201410279331.3 20/06/2014 CN; 201410279879.8 20/06/2014 CN;
201410279369.0 20/06/2014 CN

(45) 27/04/2020 385

(43) 25/08/2017 353A

(73) GUIZHOU YIBAI PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (CN)

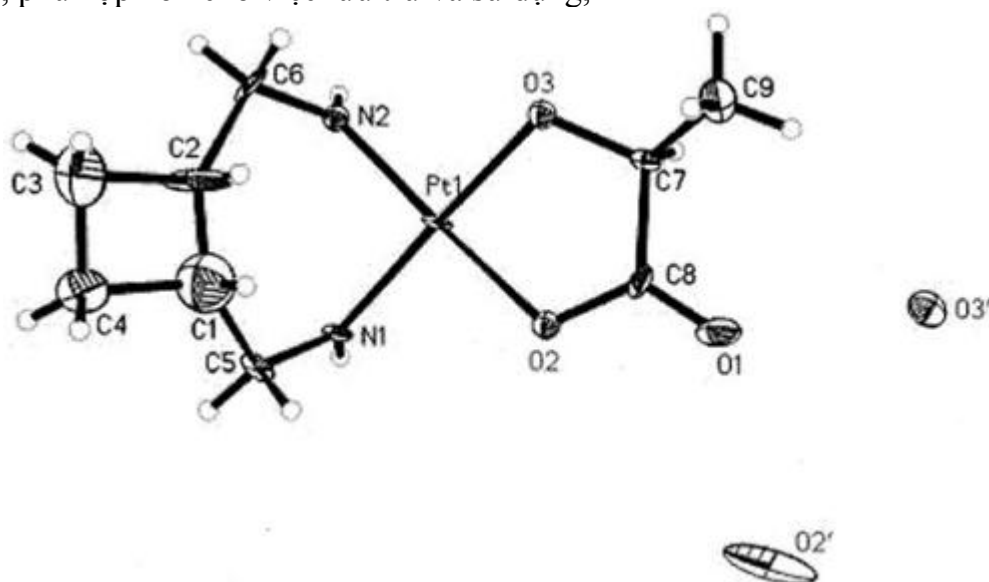
220-1 Baiyun Avenue Guiyang, Guizhou 550008, China

(72) DOU, Qiling (CN); SUI, Donghu (CN); ZHANG, Shenggui (CN)

(74) Công ty TNHH Tư vấn Phạm Anh Nguyên (ANPHAMCO CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT LOBAPLATIN DẠNG TINH THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A, B và F mới cũng như phương pháp điều chế của chúng. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A có điểm nóng chảy $T_m.p \dots 220 \pm 5^\circ\text{C}$ và thu được bằng cách thêm lobaplatin trihydrat vào một dung môi kết tinh dạng lơ lửng. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể B có điểm nóng chảy $T_m.p \dots$ là $230 \pm 5^\circ\text{C}$ và thu được bằng cách làm bay hơi dung môi lobaplatin trihydrat hoặc bằng cách thêm một dung môi vào lobaplatin dihydrat, và làm bay hơi nhiệt độ phòng hoặc tách dung môi khỏi tinh thể và sau đó làm khô. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể F có điểm nóng chảy $T_m.p \dots$ là $229 \pm 5^\circ\text{C}$ và thu được bằng cách thêm metanol hoặc etanol vào lobaplatin dihydrat, khuấy đều ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, lọc các chất không tan, thêm từ từ một dung môi hữu cơ, kết tinh, tách tinh thể và làm khô tinh thể. So với lobaplatin và lobaplatin trihydrat hiện có, hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A, B và F có độ ổn định và khả năng hòa tan tốt hơn, phù hợp hơn cho việc điều chế các dạng bào chế được khác nhau, phù hợp hơn cho việc lưu trữ và sử dụng,

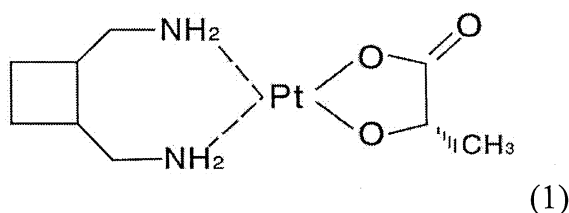


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực dược phẩm, cụ thể hơn là đề cập đến hợp chất lobaplatin dạng tinh thể mới và phương pháp điều chế của chúng

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lobaplatin (D19466), là loại thuốc chống ung thư platin thế hệ thứ ba sau cisplatin và carboplatin, với tên hóa học là cis - [trans-1,2-xyclobutan bis (metylamin) -N, N'] - [(2S) - lactat -O1, O2] - platin (II), công thức phân tử $C_9H_{18}N_2O_3Pt$, trọng lượng phân tử 397,34, và công thức cấu trúc hóa học thể hiện trong công thức (1) sau:



Lobaplatin thuộc về một chất alkyl hóa (được tổng quát) với chức năng kiềm hóa. Bên cạnh đó, nó có tác dụng chống ung thư tốt, ví dụ, nó có tác dụng ức chế mạnh trên khối u AH135 trong quy mô phòng thí nghiệm, khối u ác tính B16, ung thư đại tràng 115, ung thư máu P338 ở chuột trong thực nghiệm vv .. Lobaplatin có hoạt tính mạnh chống ung thư, độc tính thấp, không có độc tính tích lũy và gây độc thận, hơn nữa, độc tính thấp đối với tủy xương và không làm giảm tiểu cầu.

Lobaplatin dạng tiêm hiện có trên thị trường chủ yếu được sử dụng để điều trị ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư máu cầu nguyên bào tủy mãn tính.

Công thức độc quyền ban đầu của thuốc này thuộc về Công ty trách nhiệm hữu hạn dược phẩm ASTA của Đức (ASTA Medica AG), trong đó phương pháp điều chế lobaplatin được mô tả lần đầu tiên trong tài liệu sáng chế gốc EP0324154. Phương pháp điều chế lobaplatin trihydrat đã được bộc lộ trong tài liệu sáng chế tiếp theo EP0611303, và các sản

phẩm thu được bằng việc kết tinh lobaplatin khan để tạo thành sản phẩm tinh thể có chứa ba phân tử nước. Trong tài liệu sáng chế EP0611303, đã chỉ ra rằng lobaplatin thu được bằng phương pháp điều chế này (ví dụ 1a) có tính chảy rữa, do đó lobaplatin dễ bị dính và khó có thể được đưa vào điều chế thành chế phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế nằm ở vấn đề hạn chế của lobaplatin khan hiện nay là bị chảy rữa, rất khó để tạo chế phẩm và thiếu ổn định. Sáng chế đề xuất hợp chất lobaplatin dạng tinh thể mới rất lý tưởng trong tính sinh khả dụng cao, độ ổn định cao, độ hòa tan tốt, tính lưu động tốt, khó hút ẩm để bị dính, và năng suất cùng độ tinh khiết.

Người có trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan biết rằng, cùng một loại thuốc có dạng tinh thể khác nhau có thể có sự khác biệt về sinh khả dụng, cũng như độ ổn định, độ linh động, độ nén, vv .. Các tính chất lý hóa này có thể ảnh hưởng nhất định trên ứng dụng của thuốc. Sự đa hình các loại thuốc đã trở thành một phần cần thiết và quan trọng của quá trình nghiên cứu thuốc, kiểm soát chất lượng và quá trình thí nghiệm sản xuất được phẩm. Các nghiên cứu về sự đa hình của thuốc hữu ích cho hoạt tính sinh học lựa chọn từ các hợp chất thuốc mới, hữu ích cho việc cải thiện độ sinh khả dụng và tăng cường tác dụng chữa bệnh lâm sàng, hữu ích cho việc lựa chọn và thiết kế các đường dùng thuốc và xác định thông số bách khoa cho các chế phẩm được, bằng cách đó để cải thiện chất lượng sản phẩm.

Trải qua các nghiên cứu liên tục và sự cải tiến, hợp chất lobaplatin dạng tinh thể mới và các phương pháp điều chế của chúng đã được sáng chế.

Cụ thể hơn, để giải quyết các vấn đề kỹ thuật hạn chế như đề cập trên, sáng chế đề xuất một số loại giải pháp kỹ thuật sau đây của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể mới:

(1) lobaplatin đihydrat

Thứ nhất, sáng chế đề xuất lobaplatin đihydrat (còn được gọi là hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A) và phương pháp điều chế của chúng. Mô tả chi tiết như sau:

Sáng chế này đề xuất hợp chất lobaplatin dạng tinh thể, đặc trưng ở chỗ hai phân tử tinh thể nước tồn tại trong một cấu trúc tinh thể.

Tốt hơn là, dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin nói trên của sáng chế này là tinh thể A, và có các đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 11,04, 12,32, 12,61, 13,85, 15,14, 15,55, 16,68, 17,67, 17,86, 19,03, 20,06, 21,00, 22,68, 22,92, 23,76, 25,39, 25,58, 26,37, 26,77, 27,00, 27,71, 28,13, 29,71, 31,42, 31,94, 32,89, 34,29, 34,60, 36,10, 36,93, 37,66, 40,78, 43,41 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Tốt hơn là điểm nóng chảy $T_{m.p.}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể là $220 \pm 5^\circ\text{C}$.

Tốt hơn là, dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin nói trên của sáng chế này là tinh thể A, mà thuộc hệ trục giao, với các nhóm không gian $P2_12_12_1$, các thông số của ô đơn vị $a = 10,601(2) \times 10^{-10} \text{ m}$, $b = 14,020(3) \times 10^{-10} \text{ m}$, $c = 9,759(2) \times 10^{-10} \text{ m}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90,0^\circ$, thể tích ô đơn vị $V = 1450,5(5) \times 10^{-10} \text{ m}^3$, và các số bất đối xứng của $Z = 4$ trong ô đơn vị.

Mặt khác, sáng chế này đề xuất thêm phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin nêu trên, khác biệt ở chỗ bao gồm các bước sau đây:

thêm lobaplatin trihydrat vào một dung môi cho kết tinh dạng lơ lửng để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp, kết tủa tinh thể, loại bỏ dung môi, và sau đó làm khô để có được tinh thể.

Tốt hơn là, trong phương pháp đã đề cập trên, sau khi loại bỏ dung môi, tinh thể được rửa sạch bằng etyl ete trước khi làm khô, trong đó, làm khô theo cách làm khô chân không.

Tốt hơn là, trong phương pháp đã đề cập trên, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin trihydrat đã đề cập với thể tích dung môi kết tinh đã đề cập là 1 (g): 15-30 (ml).

Tốt hơn là, trong phương pháp nêu trên, dung môi kết tinh đã đề cập được lựa chọn từ methyl tert-butyl ete, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-dioxan hoặc n-heptan.

Tốt hơn là, trong phương pháp nêu trên, trạng thái huyền phù đã nêu được tạo ra ở nhiệt độ phòng, tốt hơn là, trạng thái huyền phù đã nêu được tạo ra trong 45-50 giờ.

(2) lobaplatin dạng tinh thể B

Thứ hai, sáng chế này đề xuất hợp chất lobaplatin dạng tinh thể B và phương pháp điều của chúng. Mô tả chi tiết như sau:

Sáng chế này đề xuất hợp chất lobaplatin dạng tinh thể, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin là dạng tinh thể B, và có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,25, 9,77, 11,70, 13,13, 15,28, 16,48, 17,22, 17,74, 19,01, 19,56, 22,28, 23,72, 24,04, 24,30,

25,62, 26,20, 28,57, 30,22, 30,61 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Tốt hơn là điểm nóng chảy $T_{m.p.}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể trong sáng chế này là $230\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Điểm nóng chảy đã nêu được đo bằng DSC, và tốc độ gia nhiệt là 10°C / phút được đánh giá dựa trên các đỉnh tối đa.

Mặt khác, sáng chế đề xuất thêm phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể là tinh thể B, bao gồm các bước sau đây:

thêm metanol khan hoặc etanol khan vào lobaplatin trihydrat để thu được một hỗn hợp, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, loại bỏ các chất không tan ra khỏi hỗn hợp, làm bay hơi hỗn hợp từ từ, kết tủa tinh thể, phân tách tinh thể, và sau đó làm khô tinh thể để có được bột màu trắng đó là lobaplatin dạng tinh thể B.

Tốt hơn là, trong phương pháp điều chế đề cập trên, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin trihydrat đã đề cập với thể tích metanol khan đã đề cập là 1 (g): 40-50 (ml); tỷ lệ lobaplatin trihydrat đã đề cập với thể tích etanol khan đã đề cập là 1 (g): 80-90 (ml).

Mặt khác, sáng chế này đề xuất thêm phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể là tinh thể B, trong đó, bao gồm bước sau đây b):

thêm metanol khan vào lobaplatin đihydrat để tạo thành một hỗn hợp, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, loại bỏ các chất không tan ra khỏi hỗn hợp, làm bay hơi hỗn hợp từ từ, kết tủa tinh thể, phân tách tinh thể, và làm khô tinh thể để có được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể B.

Mặt khác, sáng chế này đề xuất thêm phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể là tinh thể B, trong đó, bao gồm bước sau đây b):

thêm một dung môi hữu cơ vào lobaplatin đihydrat để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng, kết tủa tinh thể, phân tách tinh thể, và làm khô tinh thể để có được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể B.

Tốt hơn là, trong phương pháp điều chế đề cập trên, phương pháp điều chế lobaplatin đihydrat đã nêu gồm bước sau a):

thêm một dung môi để kết tinh dạng lơ lửng vào lobaplatin trihydrat để tạo thành một

hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp, kết tủa tinh thể, rửa với etyl ete sau khi loại bỏ dung môi, và sau đó làm khô chân không tinh thể để thu được lobaplatin dihydrat dạng tinh thể.

Tốt hơn là, trong phương pháp đã đề cập trên, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin trihydrat đã nêu với thể tích dung môi kết tinh là 1 (g): 15-30 (ml) trong bước a).

Tốt hơn là, trong phương pháp đề cập trên, dung môi đã nêu để kết tinh được chọn từ metyl tert-butyl ete, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-dioxan hoặc n-heptan trong bước a).

Tốt hơn là, trong phương pháp đề cập trên, sau khi phân tách tinh thể, tinh thể được rửa sạch bằng etyl ete trước khi làm khô tinh thể, trong đó việc làm khô đã nêu là làm khô chân không trong bước b).

Tốt hơn là, trong phương pháp đề cập trên, trạng thái huyền phù đã nêu được tạo ra ở nhiệt độ phòng trong bước b), tốt hơn là, trạng thái huyền phù đã nêu được tạo ra trong 45-50 giờ.

Tốt hơn là, trong phương pháp đề cập trên, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat với thể tích metanol khan là 1 (g): 40-50 (ml) trong bước b) đã nêu.

Tốt hơn là, trong phương pháp đã nêu trên, dung môi hữu cơ được chọn từ n-hexan, axeton, etyl axetat, nitrometan, axetonitril, tetrahydrofuran, 2-butanon hoặc diclorometan trong bước b) đã nêu, và tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat với thể tích dung môi hữu cơ là 1 (g): 15-30 (ml).

(3) lobaplatin dạng tinh thể F

Thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất lobaplatin dạng tinh thể F và phương pháp điều chế của nó. Mô tả chi tiết như sau:

Sáng chế này đề xuất một hợp chất lobaplatin dạng tinh thể, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin là dạng tinh thể F, và có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,21, 11,60, 12,99, 15,24, 16,44, 17,11, 17,55, 18,42, 19,01, 19,20, 19,42, 21,81, 22,17, 22,42, 23,33, 23,85, 24,18, 24,40, 24,77, 25,46, 25,98, 26,13, 27,89, 28,42, 29,03, 30,32, 31,17, 31,94, 33,30, 36,20, 37,62, 39,66 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Điểm nóng chảy $T_{m,p}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đã nêu là $229 \pm 5^\circ\text{C}$.

Bên cạnh đó, điểm nóng chảy đã nêu được đo bằng DSC, và tốc độ gia nhiệt là 10 °C / phút được đánh giá dựa trên đỉnh tối đa.

Mặt khác, sáng chế đề xuất thêm phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể là tinh thể F, mà được đặc trưng ở chỗ bao gồm bước b) sau đây:

thêm metanol hoặc etanol vào lobaplatin đihydrat để tạo thành một hỗn hợp, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, lọc hỗn hợp để loại bỏ các chất không tan, thêm dung môi hữu cơ từ từ vào hỗn hợp, kết tủa tinh thể, phân tách tinh thể, và sau đó làm khô tinh thể để có được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể F.

Tốt hơn là, phương pháp điều chế lobaplatin đihydrat đã nêu gồm bước a) sau đây:

thêm một dung môi để kết tinh dạng lơ lửng vào lobaplatin trihydrat để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp, kết tủa tinh thể từ hỗn hợp, rửa tinh thể với etyl ete sau khi loại bỏ dung môi, và sau đó làm khô chân không tinh thể để thu được lobaplatin đihydrat dạng tinh thể.

Tốt hơn là, tỷ lệ khối lượng lobaplatin trihydrat đã nêu với thể tích dung môi kết tinh là 1 (g): 15-30 (ml) trong bước a).

Tốt hơn là, dung môi kết tinh đã nêu được chọn từ metyl ete tert-butyl, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-đioxan hoặc n-heptan trong bước a).

Tốt hơn là, trong bước b), sau khi phân tách tinh thể, tinh thể được rửa sạch bằng etyl ete trước khi làm khô, trong đó, việc làm khô đã nêu là khử nước chân không.

Tốt hơn là, dung môi hữu cơ đã nêu được chọn từ etylen glycol dimetyl ete, n-hexan, etyl axetat, axeton, nitrometan, axetonitril, tetrahydrofuran, hay metylen clorua trong bước b) đã đề cập.

Tốt hơn là, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin đihydrat đã nêu với thể tích của dung môi hữu cơ là 1 (g): 120-200 (ml) trong bước b) đã nêu.

Tốt hơn là, tỷ lệ khối lượng của lobaplatin đihydrat đã nêu với thể tích metanol là 1 (g): 40-50 (ml); tỷ lệ khối lượng của lobaplatin đihydrat đã nêu với thể tích etanol là 1 (g): 80-90 (ml).

Nguyên liệu thô lobaplatin trihydrat sử dụng trong sáng chế này được điều chế theo phương pháp ở ví dụ trong tài liệu sáng chế EP0611303.

Lobaplatin dạng tinh thể nêu trên được sử dụng làm thành phần hoạt chất trong dược phẩm đã nêu, và lượng lobaplatin dạng tinh thể trong đơn vị tối thiểu của dược phẩm đã nêu là 5mg, 10mg hoặc 50mg. Lobaplatin dạng tinh thể mới có thể được điều chế thành một dược phẩm với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được chấp nhận. Hơn nữa, dược phẩm đã nêu có thể được điều chế thành dạng bào chế dược bất kỳ được chấp nhận lâm sàng thích hợp làm nguyên liệu, bao gồm các dạng bào chế thuốc không dùng qua đường tiêu hóa như dạng tiêm, thẩm thấu qua da, dạng bào chế qua đường hô hấp, dạng dẫn qua niêm mạc ở khoang cơ thể và các bộ phận khác của cơ thể, vv, tốt nhất là bột đông khô để tiêm.

Các chất mang hoặc tá dược có thể được lựa chọn từ một hoặc nhiều trong các loại sau: nước dùng để tiêm, manitol, lactoza, polyetylen glycol, polysorbat 80, propylen glycol, axit tartric, axit xitric, axit ascorbic, đinatri edetat, đinatri canxi edetat, natri bisulfít, glucoza, natri clorua, dầu đậu nành, lexitin đậu nành, phospholipit lòng đỏ trứng, distearoyl phosphatityl etanolamin, dextran, glyxin, glyxerol.

Phương pháp điều chế các thành phần và công thức bào chế đề cập trên là hiểu biết chung đối với người có trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Dạng hoạt tính của các hợp chất lobaplatin trong sáng chế này và công thức bào chế lobaplatin hiện có trên thị trường đều là lobaplatin, cụ thể là lobaplatin khan, nên các hợp chất lobaplatin trong sáng chế này áp dụng để điều trị tất cả các bệnh hiện nay sử dụng các sản phẩm lobaplatin trên thị trường.

Lobaplatin, cụ thể là cis-platin- [trans-1,2-xyclobutan bis (metylamin) -N, N '] - [(2S) -lactat-O1, O2] - platin (II), là một chất alkyl hóa và một chất gây độc tế bào, và cũng được biết đến như một chất alkyl hóa sinh học. Các ion cacbon hoặc các hợp chất khác có các nhóm electrophin hoạt động có thể được tạo thành trong thực nghiệm từ lobaplatin, và có thể liên kết cộng hóa trị với các nhóm (như amin, mercapto, hydroxyl, cacboxyl, nhóm axit phosphoric, vv) giàu điện tích trong các đại phân tử sinh học (DNA, RNA, enzym) của các tế bào.

Bởi sự mất hoạt tính hoặc đứt gãy các phân tử DNA, do đó có thể dẫn đến gây chết các tế bào khối u. Vì vậy, lobaplatin có hoạt tính chống ung thư mạnh. Các nghiên cứu tác dụng hoá học, vật lý thuốc tới cơ thể cho thấy, sau khi tiêm lobaplatin tĩnh mạch, lobaplatin

tổng và lobaplatin tự do ở dạng có tác động chống ung thư trong huyết thanh, mà để nói rằng, lobaplatin đóng vai trò hiệu quả ở dạng lobaplatin khan, bất kể tình trạng nguyên liệu.

Ba dạng tinh thể mới của lobaplatin ở sáng chế này được phát triển bằng cách chế ngự khuyết điểm dễ dàng bị chảy rữa gây dính, thiếu ổn định và không dễ dàng lưu trữ, vv ở lobaplatin vô định hình. Các dạng tinh thể mới của lobaplatin có đặc tính sinh khả dụng cao, ổn định, không dễ dàng bị chảy rữa, vv. Bên cạnh đó, bất ngờ phát hiện ra rằng các dạng mới của lobaplatin có lợi thế hơn lobaplatin trihydrat về độ hòa tan cao, năng suất cao và tinh khiết, và độ ổn định tốt hơn khi so sánh với lobaplatin trihydrat. Do đó, sự phát triển của các dạng tinh thể mới là hữu ích cho việc lựa chọn và thiết kế các đường dùng thuốc và việc xác định các thông số kỹ thuật của các chế phẩm dược, cũng như để nâng cao chất lượng sản xuất thuốc. Các hợp chất lobaplatin mới ở sáng chế này rất ổn định ở nhiệt độ thường, không dễ dàng bị chảy rữa gây dính và có tính linh động tốt, và so sánh với lobaplatin vô định hình, chúng có lợi thế về khả năng thực hiện trong việc dự trữ, vận chuyển, điều chế và chế biến.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Mô hình phổ nhiễu xạ tia X của lobaplatin đihydrat.

Hình 2: Hình chiếu cấu trúc lập thể phân tử của lobaplatin đihydrat.

Hình 3: Phân tích nhiệt vi sai (mô hình DSC) của lobaplatin đihydrat.

Hình 4: Phân tích nhiệt trọng (mô hình TGA) của lobaplatin đihydrat.

Hình 5: Mô hình phổ nhiễu xạ tia X của lobaplatin dạng tinh thể B.

Hình 6: Phân tích nhiệt vi sai (mô hình DSC) của lobaplatin dạng tinh thể B.

Hình 7: Phân tích nhiệt trọng (mô hình TGA) của lobaplatin dạng tinh thể B.

Hình 8: Mô hình phổ nhiễu xạ tia X của lobaplatin dạng tinh thể F.

Hình 9: Phân tích nhiệt vi sai (mô hình DSC) của lobaplatin dạng tinh thể F.

Hình 10: Phân tích nhiệt trọng (mô hình TGA) của lobaplatin dạng tinh thể F.

Mô tả chi tiết sáng chế

(1) phương án thứ nhất của sáng chế

Sáng chế này đề xuất lobaplatin đihydrat có hình thái tinh thể mà có khả năng hòa

tan tốt, năng suất cao và độ ổn định cực tốt. Mô tả cụ thể như sau:

Sáng chế này đề xuất lobaplatin đihydrat ở dạng tinh thể A, và số liệu phân tích của phổ nhiễu xạ tia X (PXRD) như sau:

Dạng tinh thể A của lobaplatin đihydrat được đo bằng máy ghi phổ nhiễu xạ tia X có loại Bruker D8 cải tiến XRD sản xuất bởi Bruker. Điều kiện đo như sau: CuK α (40kv, 40mA), tốc độ quét 2 ° / phút (các giá trị 2 θ), phạm vi quét 3 ° - 45 ° (các giá trị 2 θ). Dạng tinh thể A của lobaplatin đihydrat có các đỉnh hấp thụ thuộc các đặc điểm sau thể hiện trong bảng 1-a, và mô hình nhiễu xạ của nó được thể hiện trong hình 1.

Bảng 1-a Kết quả đo bằng nhiễu xạ tia X (PXRD) dạng tinh thể A của lobaplatin đihydrat

Số giá trị đỉnh	Góc nhiễu xạ của các giá trị 2 θ (xấp xỉ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng d (xấp xỉ)	Cường độ dòng điện tương đối (xấp xỉ)
1	11,04	8,01	66,9
2	12,32	7,18	86,3
3	12,61	7,01	51,3
4	13,85	6,39	22,2
5	15,14	5,85	100
6	15,55	5,69	17,4
7	16,68	5,31	35
8	17,67	5,02	54,5
9	19,03	4,66	4,8
10	20,06	4,42	16,8
11	21,00	4,23	75,9
12	22,68	3,92	25,4
13	22,92	3,88	28,2
14	23,76	3,74	2
15	25,58	3,48	7,8
16	26,77	3,33	37,4

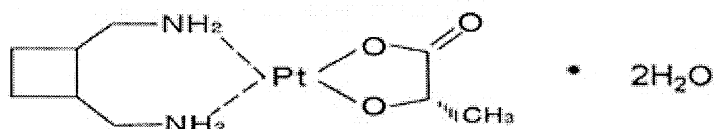
17	27,00	3,30	22,9
18	27,71	3,22	8,3
19	28,13	3,17	19,2
20	29,71	3,00	8,4
21	31,42	2,84	33,5
22	31,94	2,80	25,1
23	32,89	2,72	8,9
23	34,60	2,59	17,3
25	36,93	2,43	10,3
26	37,66	2,39	7,3
27	40,78	2,21	12,3
28	43,41	2,08	9,8

Hợp chất lobaplatin ở dạng tinh thể A là bột không màu và trong suốt bằng việc thực hiện các thí nghiệm nhiễu xạ đơn tia X. Hợp chất lobaplatin ở dạng tinh thể A thuộc hệ tinh thể trực giao, với nhóm không gian $P2_12_12_1$, các thông số ô đơn vị là $a = 10,601(2) \times 10^{-10}$ m, $b = 14,020(3) \times 10^{-10}$ m, $c = 9,759(2) \times 10^{-10}$ m, $\alpha = \beta = \gamma = 90,0^\circ$, thể tích ô đơn vị là $V = 1450,5(5) \times 10^{-10} \text{ m}^3$, và những số không đối xứng với $Z = 4$ trong ô đơn vị.

Các dữ liệu cường độ nhiễu xạ được thu thập bởi máy ghi phổ nhiễu xạ Bruker SMART APEX-II, với các thông số bức xạ $\text{CuK}\alpha$, máy đơn sắc than chì, đường kính ống đơn là $\phi = 0,50\text{mm}$, khoảng cách giữa tinh thể và bộ cảm biến CCD là $d = 60,3\text{mm}$, một điện áp ống là 40kV , một cường độ dòng điện ống là 30mA , một chế độ quét là quét φ / ω . Lượng tổng số điểm nhiễu xạ thu được là 5844, trong đó số điểm nhiễu xạ độc lập là 2376, và số điểm quan sát được là 2376 ($|F| \geq 2\sigma |F|$).

Cấu trúc tinh thể được phân tích bằng phương pháp trực tiếp (Shelxs97), và tất cả các vị trí của 17 nguyên tử không phải hydro có thể thu được. Các thông số cấu trúc được sửa đổi và các loại nguyên tử được xác định theo phương pháp bình phương nhỏ nhất. Vị trí của tất cả các nguyên tử hydro thu được bằng phương pháp tính hình học và sự phương pháp vi

sai Fourier. Cuối cùng thì yếu tố đáng tin cậy là $R1 = 0,0569$, $wR2 = 0,1491$ ($w = 1 / \sigma | F |$), $S = 1,077$. Cuối cùng một công thức hóa học là $C_9H_{18}N_2O_3Pt \cdot 2H_2O$ được xác định, với trọng lượng phân tử được tính toán là 433,36 và mật độ tinh thể được tính toán là $1,975 g / cm^3$. Lobaplatin dạng tinh thể mới đã điều chế là lobaplatin dihydrat được xác định bằng việc phân tích cấu trúc, với một cấu trúc phân tử thể hiện trong công thức sau (2):



Một hình vẽ thể hiện cho cấu trúc lập thể ở mức độ phân tử của lobaplatin dihydrat ở dạng tinh thể A được thể hiện trong hình 2.

Phân tích nhiệt vi sai (DSC-TGA) cho lobaplatin dihydrat của dạng tinh thể A được thực hiện bằng máy phân tích nhiệt vi sai với các phiên bản Netzsch DSC 204 F1, Netzsch TG 209 F1 được sản xuất bởi Netzsch. Mô hình DSC được thể hiện trong hình 3, và mô hình TGA được thể hiện trong hình 4. Kết quả cho thấy, đo bằng DSC và đánh giá bởi đỉnh tối đa, điểm nóng chảy $T_m.p.$ là $220 \pm 5^\circ C$ và tốc độ gia nhiệt là $10^\circ C / phút$. Cụ thể, có một đỉnh thu nhiệt mở rộng gần $117^\circ C$ trong mô hình DSC. Đỉnh này có thể có được bằng sự mất hai tinh thể nước được đánh giá bằng cách kết hợp với các dữ liệu tinh thể đơn và dữ liệu TGA. Có một đỉnh tỏa nhiệt ở $220 \pm 5^\circ C$ trong mô hình DSC. Có đỉnh nóng chảy và đỉnh phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp các dữ liệu TGA và các dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu sáng chế Châu Âu EP 0611303. Có 9,49% khối lượng bị giảm trong mô hình TGA mức nhiệt độ dưới $150^\circ C$, nó chỉ ra rằng việc giảm khối lượng có được bằng việc mất hai tinh thể nước.

Mặt khác, sáng chế đề xuất một phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A mới mà điều chế đơn giản, dễ dàng sử dụng và phù hợp với sản xuất quy mô rộng, bao gồm các bước sau đây:

cân và bỏ lobaplatin trihydrat vào trong một cốc chứa, thêm một dung môi hữu cơ vào cốc chứa để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ

phòng trong 45-50 giờ, lọc hỗn hợp, rửa sản phẩm thu được bằng cách lọc với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dihydrat. Dung môi hữu cơ được chọn từ metyl ete tert-butyl, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-đioxan, hoặc n-heptan. Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin trihydrat với thể tích dung môi hữu cơ là 1: 15-30.

(2) phương án thứ hai của sáng chế

Sáng chế này đề xuất lobaplatin dạng tinh thể mới đặt tên là dạng tinh thể B mà có khả năng hòa tan tốt và độ ổn định cực tốt.

Một mặt, sáng chế đề xuất lobaplatin dạng tinh thể B mà có hình thái tinh thể B. Các mô tả cụ thể của dạng tinh thể B được điều chế của lobaplatin trong sáng chế được thể hiện như sau:

Dạng tinh thể B của lobaplatin được đo bằng một máy ghi phổ nhiễu xạ tia X có phiên bản Bruker D8 cải tiến XRD được sản xuất bởi Bruker. Điều kiện đo được quy định như sau: CuK α (40kv, 40mA), tốc độ quét 2 ° / phút (các giá trị 2 θ), phạm vi quét 3 ° - 45 ° (các giá trị 2 θ). Dạng tinh thể B của lobaplatin có đỉnh hấp thụ ở các đặc điểm sau thể hiện trong bảng 1-b, và mô hình nhiễu xạ của nó được thể hiện trong hình 5:

Bảng 1-b Kết quả đo dạng tinh thể B của lobaplatin bằng nhiễu xạ tia X (PXRD)

Số giá trị đỉnh	Góc nhiễu xạ của các giá trị 2 θ (xấp xỉ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng d (xấp xỉ)	Cường độ dòng điện tương đối (cực đại, % xấp xỉ)
1	8,25	10,71	100
2	9,77	9,04	3,6
3	11,70	7,55	4,7
4	13,13	6,74	16
5	15,28	5,80	13,7
6	16,48	5,37	8
7	17,22	5,15	8
8	17,74	4,99	20,2
9	19,01	4,66	27,4

10	19,56	4,53	14,1
11	22,28	3,99	7,4
12	23,72	3,75	6,1
13	24,04	3,70	8
14	24,30	3,66	7,5
15	25,62	3,47	3,6
16	26,20	3,40	5,9
17	28,57	3,12	3,3
18	30,22	2,96	7,1
19	30,61	2,92	6,7

Phân tích nhiệt vi sai (DSC-TGA) dạng tinh thể B mới của lobaplatin được thực hiện bằng máy phân tích nhiệt vi sai có phiên bản Netzsch DSC 204 F1, Netzsch TG 209 F1 được sản xuất bởi Netzsch. Mô hình DSC được thể hiện trong hình 6, và mô hình TGA được hiển thị trong hình 7. Kết quả cho thấy, đo bằng DSC và đánh giá bằng cao điểm tối đa, điểm nóng chảy $T_m.p$.. là 230 ± 5 °C và tỷ lệ gia nhiệt là 10 °C / phút. Cụ thể, có một đỉnh toả nhiệt ở 230 ± 5 °C trong mô hình DSC mà tại đó là đỉnh nóng chảy và phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp dữ liệu TGA và dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu Sáng chế Châu Âu EP0611303. Không có sự giảm khối lượng trong mô hình TGA trước mức 150 °C, nó chỉ ra rằng lobaplatin dạng tinh thể B là không hòa tan.

Mặt khác, sáng chế đề xuất một phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể B mới mà điều chế đơn giản, dễ dàng hoạt động và phù hợp với một sản xuất quy mô rộng.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế này, phương pháp điều chế của lobaplatin dạng tinh thể B mới đã nêu trong sáng chế bao gồm các bước sau đây:

a, điều chế lobaplatin dihydrat: cân và bỏ lobaplatin trihydrat vào trong một bình chứa, thêm 15-30ml dung môi hữu cơ đối với mỗi 1g lobaplatin trihydrat vào bình chứa để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 45

-50 giờ, lọc hỗn hợp, rửa sản phẩm thu được bằng cách lọc với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dihydrat;

trong đó, dung môi hữu cơ được chọn từ metyl tert-butyl ete, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-dioxan hoặc n-heptan;

b, điều chế tinh thể đích: cân lobaplatin dihydrat thu được ở bước a, bỏ lobaplatin dihydrat đã định lượng vào trong một bình chứa, thêm metanol khan vào bình chứa, khuấy đều ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, lọc để loại bỏ các chất không tan, làm bay hơi từ từ trong một bếp thông khí và phân tách tinh thể sau khi kết tủa tinh thể, rửa tinh thể 2-3 lần với etyl ete, và sau đó làm khô chân không tinh thể để thu được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể B mới.

Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat với thể tích metanol khan là 1: 40-50 trong bước b đã nêu.

Trong một phương án ưu tiên khác, các phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể B mới đã nêu tốt hơn trong sáng chế cũng có thể là:

a, điều chế lobaplatin dihydrat: cân và bỏ lobaplatin trihydrat vào trong một cốc chứa, thêm 15-30ml dung môi hữu cơ đối với mỗi 1g lobaplatin trihydrat vào trong bình chứa để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 45-50 giờ, lọc hỗn hợp, rửa sản phẩm thu được bằng cách lọc với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dihydrat;

trong đó, dung môi hữu cơ được chọn từ metyl tert-butyl ete, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-dioxan hoặc n-heptan;

b, điều chế tinh thể đích: cân lobaplatin dihydrat thu được ở bước a, bỏ lobaplatin dihydrat đã định lượng vào trong một bình chứa, thêm một dung môi hữu cơ vào bình chứa để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 45-50 giờ, kết tủa tinh thể, lọc và phân tách tinh thể, rửa tinh thể 2-3 lần với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể B mới.

Dung môi hữu cơ nhắc đến trong bước b được chọn từ n-hexan, axeton, etyl axetat, nitrometan, axetonitril, tetrahydrofuran, 2-butanon hoặc diclorometan. Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat với thể tích của dung môi hữu cơ là 1: 15-30.

Còn trong một phương án ưu tiên khác nữa, phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể B mới đã nêu tốt hơn trong sáng chế này có thể là như sau: thêm metanol khan hoặc etanol khan vào lobaplatin trihydrat, khuấy đều ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, loại bỏ các chất không tan, làm bay hơi từ từ, phân tách tinh thể sau khi kết tủa tinh thể, làm khô để có được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể B. Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin trihydrat với thể tích etanol khan là 1: 80-90.

(3) phương án thứ ba của sáng chế

Sáng chế này đề xuất lobaplatin dạng tinh thể mới được đặt tên là dạng tinh thể F mà có một khả năng hòa tan tốt và ổn định tuyệt vời.

Một mặt, sáng chế đề xuất lobaplatin dạng tinh thể F trong đó có một hình thái của dạng tinh thể F. Sau đó, các mô tả cụ thể của lobaplatin dạng tinh thể F được điều chế trong sáng chế được thể hiện như sau:

Dạng tinh thể F của lobaplatin được đo bằng một máy ghi phổ nhiễu xạ tia X có phiên bản Bruker D8 cải tiến XRD được sản xuất bởi Bruker. Điều kiện đo được quy định như sau: CuK α (40kv, 40mA), tốc độ quét 2 ° / phút (các giá trị 2 θ), phạm vi quét 3 ° - 45 ° (các giá trị 2 θ). Dạng tinh thể F của lobaplatin có đỉnh hấp thụ ở các đặc điểm sau đây thể hiện trong bảng 1-c, và mô hình nhiễu xạ của nó được thể hiện trong hình 8:

Bảng 1-c Kết quả đo dạng tinh thể F của lobaplatin bằng nhiễu xạ tia X (PXRD)

Số giá trị đỉnh	Góc nhiễu xạ của các giá trị 2 θ (xấp xỉ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng d (xấp xỉ)	Cường độ dòng điện tương đối (cực đại, % xấp xỉ)
1	8,21	10,76	100
2	11,60	7,62	0,8
3	12,99	6,81	3,3
4	15,24	5,81	5,2
5	16,44	5,39	8,9
6	17,11	5,18	2
7	17,55	5,05	2,2

8	18,42	4,81	0,9
9	19,01	4,67	6,3
10	19,20	4,62	2,2
11	19,42	4,57	2,1
12	21,81	4,07	0,7
13	22,17	4,01	1,7
14	22,42	3,96	1,8
15	23,33	3,81	0,8
16	23,85	3,73	3,2
17	24,18	3,68	1,2
18	24,40	3,65	0,8
19	24,77	3,59	1,7
20	25,46	3,50	1,6
21	25,98	3,43	1,3
22	26,13	3,41	1,1
23	27,89	3,20	0,6
24	28,42	3,14	0,6
25	29,03	3,07	0,5
26	30,32	2,95	4,8
27	31,17	2,87	0,5
28	31,94	2,80	0,5
29	33,30	2,69	1,1
30	36,20	2,48	1,8
31	37,62	2,39	1,2
32	39,66	2,27	0,8

Các phân tích nhiệt vi sai (DSC-TGA) của lobaplatin dạng tinh thể F mới được thực hiện bởi giữa máy phân tích nhiệt vi sai có các phiên bản Netzsch DSC 204 F1, Netzsch TG

209 F1, được sản xuất bởi Netzsch. Mô hình DSC được thể hiện trong hình 9, và mô hình TGA được thể hiện trong hình 10. Kết quả cho thấy, đo bằng DSC và đánh giá bởi đỉnh tối đa, điểm nóng chảy $T_m.p$.. là 229 ± 5 °C và tỷ lệ gia nhiệt là 10 °C / phút. Cụ thể, có một đỉnh toả nhiệt ở 229 ± 5 °C trong mẫu DSC mà đó là đỉnh nóng chảy và phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp dữ liệu TGA và các dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu sáng chế Châu Âu EP 0611303. Có 1,97% khối lượng bị giảm trước mức 150 °C trong mô hình TGA, và kết hợp với các dữ liệu DSC, có thể kết luận rằng khối lượng bị giảm là dung môi còn lại.

Mặt khác, sáng chế đề xuất một phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể F mới mà điều chế đơn giản, dễ dàng hoạt động và phù hợp với một sản xuất quy mô rộng.

Trong phương án ưu tiên của sáng chế này, các phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể F mới trong sáng chế này bao gồm các bước sau đây:

a, điều chế lobaplatin dihydrat: cân và bỏ lobaplatin trihydrat vào trong một bình chứa, thêm 15-30ml dung môi hữu cơ đối với mỗi 1g lobaplatin trihydrat vào trong bình chứa để tạo thành một hỗn hợp ở trạng thái huyền phù, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 45 -50 giờ, lọc hỗn hợp, rửa sản phẩm thu được bằng cách lọc với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dihydrat;

trong đó, dung môi hữu cơ được chọn từ metyl tert-butyl ete, toluen, etyl ete, butyl axetat, 1,4-dioxan hoặc n-heptan;

b, điều chế tinh thể đích: cân lobaplatin dihydrat thu được ở bước a, đưa lobaplatin dihydrat đã được cân vào trong một bình chứa, thêm metanol hoặc etanol vào bình chứa để tạo thành một hỗn hợp, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan, lọc để loại bỏ các chất không tan, thêm từ từ dung môi hữu cơ vào dung dịch lọc, lọc và phân tách tinh thể sau khi kết tủa tinh thể, rửa tinh thể với etyl ete, và sau đó làm khô chân không để thu được bột màu trắng là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Dung môi hữu cơ đã nêu trong bước b được chọn từ etylen glycol dimetyl ete, n-hexan, etyl axetat, axeton, nitrotoluen, axetonitril, tetrahydrofuran, diclometan. Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat với thể tích dung môi hữu cơ là 1: 120-200.

Tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat khối lượng metanol trong bước b đã nêu là 1: 40-50, và tỷ lệ khối lượng của lobaplatin dihydrat khối lượng etanol trong bước b đã nêu là 1: 80-90.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp điều chế hợp chất lobaplatin dạng tinh thể A, B và F trong sáng chế này, cũng như quá trình sàng lọc và phân tách các dạng tinh thể mới khác nhau và các quá trình nhận dạng và xác định các đặc tính của chúng được mô tả trong các ví dụ sau đây đặc trưng trong sáng chế này.

Ví dụ 1: Sàng lọc và phân tích các dạng tinh thể khác nhau

1.1 Sàng lọc thông qua một phương pháp kết tinh làm bay hơi ở nhiệt độ phòng

20mg mẫu lobaplatin trihydrat đã được đưa vào lọ nhỏ thể tích 10ml, và 3ml etanol khan hoặc metanol khan đã được thêm vào trong lọ để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được làm bay hơi từ từ ở 25 °C sau khi hòa tan hoàn toàn lobaplatin trihydrat, và thu được chất rắn khô. Các chất rắn thu được được đo bằng PXRD. Các kết quả thu được được thể hiện trong bảng 2:

Bảng 2 Kết quả thí nghiệm bằng phương pháp kết tinh làm bay hơi ở nhiệt độ phòng

Số hiệu	Dung môi	PXRD (số hiệu dạng tinh thể gần đúng)
1-1	Etanol khan	B
1-2	Metanol khan	B

Kết quả cho thấy: so sánh thì dạng tinh thể thu được từ metanol khan giống như dạng tinh thể từ etanol khan, tạm thời được đặt tên là dạng tinh thể B.

1.2 Sàng lọc thông qua một phương pháp kết tinh dạng lơ lửng

20mg mẫu lobaplatin trihydrat đã được đưa vào lọ nhỏ thể tích 10ml, và 4ml một dung môi hữu cơ đề cập trong bảng 3 được thêm vào trong lọ để điều chế một dịch huyền phù. Dịch huyền phù đã điều chế được lắc trong khoảng 5 giờ ở 25 °C, và sau đó dung môi

được loại bỏ để thu được chất rắn. Các chất rắn thu được được đo bằng PXRD sau khi làm khô. Kết quả được thể hiện trong bảng 3:

Bảng 3 kết quả thí nghiệm của phương pháp kết tinh dạng lơ lửng

Số hiệu	Dung môi	PXRD (số hiệu dạng tinh thể gần đúng)	Số hiệu	Dung môi	PXRD (số hiệu dạng tinh thể gần đúng)
2-1	toluen	A	2-15	butyl axetat	A
2-2	Para-xylene	A	2-16	axeton	B
2-3	DMF(N, N-dimethylformamit)	H	2-17	2-butanon	B
2-4	hoàn toàn là etyl ete	A	2-18	MIBK(4-metyl-2-pentanon)	G
2-5	isopropyl ete	A	2-19	nitrometan	B
2-6	MTBE(metyl 4-butyl ete)	A	2-20	axetonitril	B
2-7	rượu n-propylic	C	2-21	THF(tetrahydrofuran)	B
2-8	rượu isopropylic	I	2-22	điclorometan	B
2-9	n-butanol	L	2-23	DCE(1,2-đicloroetan)	D
2-10	isobutanol	C	2-24	1,4-đioxan	A
2-11	benzin	A	2-25	n-heptan	A
2-12	n-hexan	A	2-26	isopropyl axetat	G
2-13	xyclohexan	A	2-27	rượu sec-butylic	B
2-14	etyl axetat	G	2-28	DME(dimetoxietan)	E

Kết quả cho thấy: 9 loại hình tinh thể thu được thông qua sự kết tinh dạng lơ lửng, tạm thời được đặt tên là dạng tinh thể A, B, C, D, E, G, H, I, L.

1.3 Sàng lọc thông qua một phương pháp hòa tan và kết tủa tinh thể

Một giải pháp đã được thực hiện thông qua việc thêm 20mg mẫu lobaplatin trihydrat vào 3ml metanol khan hoặc etanol khan. Các dung môi hữu cơ sau đây được thêm vào từ từ cho đến khi chất rắn bị kết tủa, và sau đó chất nổi bề mặt được loại bỏ để có được chất rắn. Các chất rắn đã được đo bằng PXRD sau khi làm khô. Các kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4 Kết quả thí nghiệm của phương pháp kết tinh dung môi

Số hiệu	Dung môi tốt	Dung môi yếu	PXRD (số hiệu dạng tinh thể gần đúng)	Số hiệu	Dung môi tốt	Dung môi yếu	PXRD (số hiệu dạng tinh thể gần đúng)
3-1	Metanol	toluen	J	3-17	Etanol	toluen	E
3-2	khan	hoàn toàn là etyl ete	K	3-18	khan	hoàn toàn là etyl ete	N
3-3		MTBE	K	3-19		MTBE	K
3-4		benzin	F	3-20		benzin	F
3-5		n-hexan	F	3-21		n-hexan	P
3-6		xyclohexan	F	3-22		xyclohexan	P
3-7		etyl axetat	F	3-23		etyl axetat	F
3-8		axeton	F	3-24		axeton	F
3-9		2-butanon	F	3-25		2-butanon	F
3-10		nitrometan	F	3-26		nitrometan	không kết tủa
3-11		axetonitril	F	3-27		axetonitril	F
3-12		THF	F	3-28		THF	K
3-13		điclometan	F	3-29		điclometan	K
3-14		DCE	K	3-30		DCE	O
3-15		1,4-đioxan	M	3-31		1,4-đioxan	M
3-16		DME	F	3-32		DME	F

Kết quả cho thấy: 7 loại dạng tinh thể thu được thông qua sự kết tinh dung môi, tạm thời được đặt tên là dạng tinh thể F, J, K, M, N, O, P.

1.4 Đặc tính của các dạng tinh thể khác nhau

Ngoài việc đo PXRD các mẫu dạng tinh thể A-P, DCS, và đặc tính TGA cũng có thể được thực hiện. Tên, phiên bản và nhà sản xuất của mỗi thiết bị được sử dụng thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5 Phiên bản và nhà sản xuất của mỗi máy móc sử dụng để mô tả đặc điểm của các dạng tinh thể

Tên máy	Phiên bản	Nhà sản xuất
Máy ghi phổ nhiễu xạ PXRD	Bruker D8 cải tiến XRD	Bruker
Máy phân tích nhiệt vi sai	NETZSCH DSC 204 F1 NETZSCH TG 209 F1	NETZSCH
Máy phân tích HPLC	Agilent 1260 Infinity	Agilent

Kết quả đo được như sau:

Dạng tinh thể A đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 11,04, 12,32, 12,61, 13,85, 15,14, 15,55, 16,68, 17,67, 17,86, 19,03, 20,06, 21,00, 22,68, 22,92, 23,76, 25,39, 25,58, 26,37, 26,77, 27,00, 27,71, 28,13, 29,71, 31,42, 31,94, 32,89, 34,29, 34,60, 36,10, 36,93, 37,66, 40,78, 43,41 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2;

Dạng tinh thể A đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $220 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể B đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,25, 9,77, 11,70, 13,13, 15,28, 16,48, 17,22, 17,74, 19,01, 19,56, 22,28, 23,72, 24,04, 24,30, 25,62, 26,20, 28,57, 30,22, 30,61 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể B đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $230 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể C đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,79,

8,07, 12,24, 12,61, 13,50, 16,50, 17,83, 18,32, 18,79, 20,09, 21,64, 22,27, 23,19, 24,73, 27,34, 28,35, 29,12, 31,92 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể C đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $228 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể D đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,76, 11,07, 12,35, 12,65, 13,88, 15,18, 15,56, 16,68, 17,70, 17,90, 20,08, 21,02, 22,70, 22,92, 25,41, 25,64, 26,41, 26,79, 27,02, 28,15, 31,44, 31,96, 32,96, 34,34, 34,62, 36,93, 40,82, 43,46 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể D đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $218 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể E đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,61, 8,09, 12,38, 13,03, 15,40, 16,66, 17,47, 19,07 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2;

Dạng tinh thể E đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $214 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể F đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,21, 11,60, 12,99, 15,24, 16,44, 17,11, 17,55, 18,42, 19,01, 19,20, 19,42, 21,81, 22,17, 22,42, 23,33, 23,85, 24,18, 24,40, 24,77, 25,46, 25,98, 26,13, 27,89, 28,42, 29,03, 30,32, 31,17, 31,94, 33,30, 36,20, 37,62, 39,66 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2;

Dạng tinh thể F đặc trưng ở chỗ còn có một đỉnh toả nhiệt gần $229 \pm 5^\circ \text{C}$ trong mô hình DSC.

Dạng tinh thể G đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,62, 10,82, 11,03, 12,26, 12,59, 13,82, 15,12, 15,57, 16,59, 17,43, 17,65, 18,48, 19,46, 20,11, 20,37, 21,01, 22,66, 22,86, 24,60, 25,40, 26,33, 26,77, 27,00, 28,11, 29,79, 31,42, 31,94, 32,87, 34,25, 34,58, 36,06, 40,76, 42,75, 43,39 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể H đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,35,

8,53, 8,68, 12,97, 15,24, 17,41, 18,40, 19,13, 19,48, 20,37, 24,68, 25,41, 30,33, 31,66, 36,34 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể I đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,75, 8,39, 11,07, 11,59, 12,32, 12,63, 12,99, 15,20, 16,80, 17,07, 17,57, 19,14, 19,46, 21,00, 22,13, 22,84, 23,29, 23,77, 24,22, 25,82, 26,76, 28,38, 30,34, 30,83, 31,90, 33,63, 36,32, 38,47 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể J đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 5,94, 8,35, 9,87, 13,05, 15,28, 16,66, 19,15, 22,22, 22,68, 25,09, 30,71, 33,56 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể K đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,29, 11,02, 12,31, 12,61, 13,84, 15,14, 15,53, 16,70, 17,66, 19,05, 20,06, 20,98, 22,68, 22,90, 25,60, 26,37, 26,77, 26,98, 27,68, 28,23, 29,75, 31,40, 31,88, 32,90, 33,81, 34,29, 34,60, 36,10, 36,84, 37,64, 39,93, 40,76, 41,51, 42,36, 42,70, 43,39 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể L đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,71, 7,91, 10,75, 11,84, 14,06, 14,29, 15,85, 16,78, 17,29, 19,76, 20,20, 20,63, 21,08, 21,58, 21,89, 22,17, 23,87, 25,09, 26,83, 27,02, 28,73, 29,18, 29,92, 30,56, 31,61, 33,95, 40,33, 41,33 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể M đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,05, 13,03, 15,20, 16,19, 17,47, 18,77, 19,32, 24,06 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể N đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 7,94, 12,67, 14,83, 16,32, 17,16, 18,71, 21,83, 22,44, 24,10, 24,89, 27,97, 30,02, 30,48 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể O đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,75, 8,15, 16,29, 18,95, 22,23, 24,52, 29,93 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Dạng tinh thể P đặc trưng ở chỗ có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,61, 8,17, 13,34, 16,52, 20,10, 24,97, 27,02, 33,99, 41,06 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi

sai số của các giá trị 20 là 0,2.

1.5 thí nghiệm lặp lại và mở rộng quy mô

100mg mẫu các dạng tinh thể A-P đã được tiến hành thử nghiệm khuếch đại và lặp lại để kiểm tra độ lặp lại của các dạng tinh thể theo "1.2 Sàng lọc thông qua một phương pháp kết tinh dạng lơ lửng" đề cập trên. Kết quả được thể hiện trong Bảng 6 dưới đây:

Bảng 6 Các kết quả của thí nghiệm lặp lại và mở rộng quy mô

Dạng tinh thể	Số hiệu	Phương pháp	Kết quả	Dạng tinh thể	Số hiệu	Phương pháp	Kết quả
A	4-1	tạo dịch huyền phù bằng xyclohexan, para-xylen hoặc butyl axetat	có thể lặp lại	I	4-9	tạo dịch huyền phù bằng isopropanol	có thể lặp lại, khó mở rộng quy mô
B	4-2	Tạo dịch huyền phù bằng axeton, 2-butanon, nitrometan, axetonitril hoặc tetrahydrofuran	có thể lặp lại	J	4-10	Năng suất thấp	không thể lặp lại
C	4-3	Tạo dịch huyền phù bằng rượu n-propylic hoặc isobutanol	có thể lặp lại	K	4-11	Kết tinh dung môi bằng metanol-etyl ete hoặc MTBE	Chuyển thành dạng tinh thể F

D	4-4	Tạo dịch huyền phù bằng DCE	có thể lặp lại	L	4-12	tạo dịch huyền phù bằng n-butanol	Chuyển thành dạng tinh thể B
E	4-5	Tạo dịch huyền phù bằng DME	có thể lặp lại	M	4-13	Kết tinh dung môi bằng metanol-đioxan	Chuyển thành dạng tinh thể F
F	4-6	Kết tủa dung môi bằng ethanol -axeton, metanol-axetonitril	có thể lặp lại	N	4-14	Kết tinh dung môi bằng ethanol-etyl ete	khó mở rộng quy mô
G	4-7	Tạo dịch huyền phù bằng MIBK hoặc isopropyl axetat	Chuyển thành dạng tinh thể D	O	4-15	Kết tinh dung môi bằng ethanol-DCE	khó mở rộng quy mô
H	4-8	Tạo dịch huyền phù bằng DMF	Chuyển thành dạng tinh thể B	P	4-16	Kết tinh dung môi bằng ethanol-n-hexan	Chuyển thành dạng tinh thể F

Kết quả cho thấy: dạng tinh thể A-F là ổn định. Trong khi một số dạng tinh thể G-P đã gặp khó khăn để mở rộng và một số đã xuất hiện hiện tượng biến đổi tinh thể, đều không phù hợp để nghiên cứu thêm.

Điều đó chỉ ra rằng, các nguyên liệu thô được tiến hành sàng lọc kết tinh thông qua phương pháp bay hơi ở nhiệt độ thường, kết tinh dạng lơ lửng, kết tinh hòa tan và kết tủa và

một số khác. Các mô hình được phân tích sau đó sử dụng PXRD để mô tả đặc điểm, và được xác định sơ bộ là có 16 loại dạng tinh thể A-P có thể tồn tại trong lobaplatin. Sau khi xác minh bằng thí nghiệm lặp lại và mở rộng quy mô, dạng tinh thể A-F được xác định là tương đối ổn định với độ lặp lại tốt hơn. Trong khi một số dạng tinh thể khác khó khăn để thực hiện sản xuất mở rộng với năng suất thấp hơn, một số ý kiến đưa ra rằng các dạng tinh thể không ổn định là do sự xuất hiện của hiện tượng biến đổi tinh thể. Do đó, dạng tinh thể A-F hơn nữa được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu toàn diện.

Ví dụ 2: Các chế phẩm từ lobaplatin dạng tinh thể mới tên là dạng tinh thể A và đặc tính các sản phẩm của chúng và các phân tích so sánh

2.1 Các chế phẩm từ lobaplatin dihydrat tên là dạng tinh thể A

Ví dụ điều chế 1

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào bình chứa, và 15ml toluen được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ cho đến khi tinh thể được kết tủa. Tinh thể được phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,85g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

Ví dụ điều chế 2

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào bình chứa, và 15ml etyl ete được thêm vào bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi 45g tinh thể được kết tủa. Tinh thể được phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,88g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

Ví dụ điều chế 3

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào một bình chứa, và 20ml butyl axetat được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 50 giờ cho đến khi tinh thể được kết tủa. Tinh thể được phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,83g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

Ví dụ điều chế 4

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào trong một bình chứa, và 25ml 1,4-đioxan được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ cho đến khi tinh thể được kết tủa. Tinh thể được phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,90g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin đihydrat.

Ví dụ điều chế 5

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào trong một bình chứa, và 30ml n-heptan được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng 46 giờ cho đến khi tinh thể được kết tủa. Tinh thể bị phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,87g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin đihydrat.

Ví dụ điều chế 6

1g lobaplatin trihydrat được cân và cho vào trong một bình chứa, và 15ml metyl tert-butyl ete được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng 48 giờ cho đến khi tinh thể được kết tủa. Tinh thể bị phân tách bằng cách lọc và rửa 2-3 lần với etyl ete. Cuối cùng, 0,92g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin đihydrat.

Các mẫu được điều chế theo các ví dụ điều chế đề cập trên được đo bằng nhiễu xạ XRD theo phương pháp ở 1.4 trong ví dụ 1 trên. Tất cả sáu mẫu được xác định là dạng tinh thể giống nhau, và các đỉnh đặc trưng như sau: có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 11,04, 12,32, 12,61, 13,85, 15,14, 15,55, 16,68, 17,67, 17,86, 19,03, 20,06, 21,00, 22,68, 22,92, 23,76, 25,39, 25,58, 26,37, 26,77, 27,00, 27,71, 28,13, 29,71, 31,42, 31,94, 32,89, 34,29, 34,60, 36,10, 36,93, 37,66, 40,78, 43,41 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

Kết quả phân tích nguyên tố: $C_9H_{18}N_2O_3Pt \cdot 2H_2O$ M = 433,36

Giá trị tính toán(%): C 24,95 H 5,11 N 6,46 Pt 45,01

Giá trị đo được (%): C 24,94 H 5,08 N 6,41 Pt 45,07

Dạng tinh thể này được đặt tên là dạng tinh thể A.

2.2 Xác định thuộc tính đối với các sản phẩm từ lobaplatin dạng tinh thể ở dạng tinh

thể A và các phân tích so sánh đó

1. Kiểm tra mẫu

Lobaplatin đihydrat số 1-6 trong sáng chế này: lobaplatin đihydrat ở dạng tinh thể A được điều chế theo phương pháp trong ví dụ điều chế 1-6 tương ứng.

Mẫu so sánh 1: lobaplatin điều chế theo phương pháp trong ví dụ 1a được ghi trong tài liệu sáng chế EP 0324154, và phương pháp điều chế cụ thể đưa ra như sau:

3,8g (0,01 mol) cis - [trans-1,2-butyl-bis (metylamin) -N, N '] - dicloro platin (II) được hòa tan lơ lửng trong 20ml nước để thu được một hỗn hợp, và hỗn hợp được nung nóng đến 40 °C. 3,39g (0,02mol) bạc nitrat đã được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp để làm mát trong thiết bị làm lạnh để kết tủa bạc clorua. Kết tủa bạc clorua sau đó được lọc và rửa sạch với 10ml nước. Dịch lọc được đưa qua một cột chứa 100ml chất trao đổi ion cơ bản và rửa sạch với 150ml nước. Sau đó dịch lọc được cho vào 4,5g (0,01mol, 20% nồng độ dung dịch) của L-axit lactic. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, hỗn hợp phản ứng đã được cô đặc, phần dư được hòa tan trong metanol và khuấy đều để làm mất màu với sự bổ sung than hoạt tính. Sau đó, than hoạt tính được lọc và etyl ete được thêm vào dịch lọc. Chất rắn thu được bằng cách cô đặc nhanh chóng là lobaplatin vô định hình.

Mẫu so sánh 2: lobaplatin trihydrat điều chế theo phương pháp được ghi trong ví dụ trong tài liệu sáng chế EP 0611303, và phương pháp điều chế cụ thể đưa ra như sau:

3,8g (0,01 mol) cis - [trans-1,2-butyl-bis (metylamin) -N, N '] - dichloro platin (II) được hòa tan lơ lửng trong 20ml nước để thu được một hỗn hợp, và hỗn hợp được nung nóng đến 40 °C. 3,39g (0,02mol) nitrat bạc đã được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp để làm mát trong thiết bị làm lạnh để kết tủa bạc clorua. Kết tủa bạc clorua sau đó được lọc và rửa sạch với 10ml nước. Dịch lọc được đưa qua một cột chứa 100ml chất trao đổi ion cơ bản và rửa sạch với 150ml nước. Sau đó dịch lọc được cho vào 4,5g (0,01mol, 20% nồng độ dung dịch) của L-axit lactic. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày, hỗn hợp phản ứng đã được cô đặc thành khoảng 20ml, và làm mát trong thiết bị làm lạnh qua đêm để kết tủa tinh thể. Tinh thể sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc và làm mát trong thiết bị làm lạnh qua đêm để kết tủa tinh thể một lần nữa. Tinh thể

được lọc và dịch lọc được thu lại. Tinh thể được kết hợp và tái kết tinh từ 20ml nước / axeton (1/1, V / V), và tinh thể thu được từ đó là lobaplatin trihydrat.

2. Xác định hình thái

Mẫu so sánh 1: Lobaplatin thu được là vô định hình;

Mẫu so sánh 2: Có những đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,71, 8,35, 12,89, 15,14, 16,74, 17,45, 19,01, 19,40, 22,07, 22,76, 23,16, 24,30, 25,21, 25,74, 27,08, 30,26, 30,79 trong mô hình PXRD bằng nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ nhỏ hơn 0,2. Điểm nóng chảy của mẫu này được mô tả là 210 °C (phân hủy) trong tài liệu sáng chế EP0611303.

Các mẫu 1-6 có dạng tinh thể A trong sáng chế này: Có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 11,04, 12,32, 12,61, 13,85, 15,14, 15,55, 16,68, 17,67, 17,86, 19,03, 20,06, 21,00, 22,68, 22,92, 23,76, 25,39, 25,58, 26,37, 26,77, 27,00, 27,71, 28,13, 29,71, 31,42, 31,94, 32,89, 34,29, 34,60, 36,10, 36,93, 37,66, 40,78, 43,41 trong mô hình PXRD bằng nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là nhỏ hơn 0,2. Có một đỉnh tỏa nhiệt mở rộng gần mức 117 °C trong mô hình DSC, và đỉnh này có thể có được bằng việc mất hai tinh thể nước đánh giá bằng cách kết hợp với dữ liệu tinh thể đơn và dữ liệu TGA. Có một đỉnh tỏa nhiệt ở 220 ± 5 °C mà là đỉnh nóng chảy và phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp với dữ liệu TGA và các dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu sáng chế Châu Âu EP0611303. Có 9,49% khối lượng giảm trước mức 150 °C trong mô hình TGA, có được bằng việc mất hai tinh thể nước. Tất cả các dữ liệu cho thấy các mẫu 1-6 có dạng tinh thể giống nhau là lobaplatin dihydrat.

3. Nghiên cứu về khả năng hòa tan

Các dung dịch đối chứng lobaplatin trihydrat nồng độ 60µg / ml, 80µg / ml, 200µg / ml, 400µg / ml và 800µg / ml được điều chế để tạo đường cong tiêu chuẩn bằng phương pháp HPLC. Và phương trình đường cong tiêu chuẩn thu được là $Y = 4,8641X + 20,5794$, $R = 0,9998$. 6 mẫu của lobaplatin dihydrat và mẫu so sánh 2 được điều chế thành dung dịch bão hòa (dạng huyền phù) tương ứng. Các dung dịch được lắc trong khoảng 6 giờ bằng máy lắc trộn ở 25 °C sau quá trình lọc, và pha loãng đến bội số thích hợp để phân tích bằng HPLC. Kết quả độ hòa tan được thể hiện trong Bảng 7 như sau:

Bảng 7 Kết quả nghiên cứu về khả năng hòa tan

Dạng tinh thể	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2
Độ tan (mg/ml)	16,7307	10,3271

Kết quả cho thấy: độ tan của lobaplatin dihydrat được điều chế trong sáng chế này là tốt hơn so với lobaplatin trihydrat.

4. Các nghiên cứu đối chiếu chất lượng của lobaplatin dạng tinh thể mới

20mg các mẫu lobaplatin dihydrat 1-6 và mẫu so sánh 1-2 được cân tương ứng. Độ ẩm sản phẩm, hàm lượng tạp chất, hàm lượng thành phần hoạt chất, và năng suất được coi là chỉ số để nghiên cứu chất lượng sản phẩm và năng suất. Kết quả được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây:

Bảng 8 cứu đối chiếu chất lượng lobaplatin dihydrat ở dạng tinh thể A

Mẫu	Hàm lượng ẩm (%)	Hàm lượng tạp chất (%)	Hàm lượng lobaplatin (% , tính trên lobaplatin khan)	Năng suất (%)
Mẫu 1	8,80	0,28	99,56	88,5%
Mẫu 2	8,87	0,22	99,72	91,6%
Mẫu 3	8,85	0,23	99,43	86,4%
Mẫu 4	8,79	0,26	99,66	93,7%
Mẫu 5	8,83	0,22	99,77	90,6%
Mẫu 6	8,81	0,25	99,85	95,8%
Mẫu so sánh 1	3,78	1,21	98,26	64%
Mẫu so sánh 2	12,14	0,42	99,51	55%

Các kết quả trên cho thấy, so với lobaplation khan và lobaplatin trihydrat, lobaplatin dạng tinh thể A mới thu được bằng sáng chế này có đặc điểm hàm lượng cao, ít tạp chất, và sản lượng tốt.

Ghi chú 1: Một phương pháp xác định hàm lượng: đo bằng phương pháp sắc ký lỏng

hiệu năng cao: các điều kiện sắc ký được thể hiện như sau: octadexylsilan liên kết silica là chất độn, tỷ lệ dung dịch phosphat kali dihydrogen với axetonitril là 92: 8 ở pha động, một bước sóng xác định 210nm, nhiệt độ cột là 40 °C, số đĩa lý thuyết không nên ít hơn 1000 tính trên các đỉnh lobaplatin, và mức độ phân tách các đỉnh lobaplatin và các đỉnh tạp chất nên được đáp ứng các yêu cầu. Điều chế dung dịch đối chứng: 10mg lobaplatin trihydrat đối chứng được cân chính xác, và đưa vào trong bình định mức 50ml, pha loãng với nước đến thang chia độ quy định, và lắc đều. Điều chế dung dịch kiểm tra: 20mg mẫu được cân chính xác tương ứng và đưa vào trong bình định mức 100ml, pha loãng với nước thang chia độ quy định, và lắc đều. Các cách đo và kết quả: 10µl các dung dịch đối chứng và các dung dịch mẫu được đo chính xác tương ứng, và được bơm vào máy đo sắc ký lỏng và các sắc ký được ghi lại. Tính dựa trên vùng đỉnh nhờ một phương pháp tiêu chuẩn bên ngoài, hàm lượng đã được tính toán trên lobaplatin khan với một khoảng tiêu chuẩn 97,0% -102,0%.

Ghi chú 2: Một phương pháp kiểm tra các tạp chất: lobaplatin, 1,2-diaminometyl xyclobutan (CBMA), axit lactic và các tạp chất đã đề cập và chưa biết khác được xác định bằng TLC. Chất hiện hình: etanol: clorofom: 25% nồng độ dung dịch amoniac: nước = 53: 39: 15: 1.5 (tỷ lệ khối lượng), các tấm TLC: các tấm TLC silicagel 60 F²⁵⁴ 10 × 10. Các tấm được đặt trong nồi hơi iốt để nhuộm màu với 0,3% thuốc thử ninhydrin và thuốc thử sinh màu nitroso-dimetylanilin sau khi hiện hình. Các tạp chất CBMA và các tạp chất chưa biết được kiểm tra.

Ghi chú 3: Phương pháp xác định độ ẩm: phương pháp KarlFischer đã được sử dụng. Hàm lượng ẩm lý thuyết của lobaplatin đihydrat là 8,77%, và hàm lượng ẩm lý thuyết của lobaplatin đihydrat là 11,96%.

5. Nghiên cứu độ ổn định

Mẫu 6 được điều chế trong các ví dụ ở sáng chế này và mẫu so sánh 2 được điều chế lần lượt đưa vào điều kiện ở lò 60 °C, độ ẩm tương đối khoảng 95%, và một hộp chứa kiểm tra độ ổn định bằng ánh sáng với mật độ thông lượng sáng trên bề mặt khoảng 4500 lux (một tủ áp quy ước với chức năng chiếu sáng). Các mẫu được lấy ra để thực hiện xét nghiệm phân tích PXRD và HPLC sau 5 ngày và 10 ngày để nghiên cứu độ ổn định của mẫu trong điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng. Kết quả được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9 Kết quả đánh giá độ ổn định

Điều kiện thí nghiệm	Độ ổn định nhiệt		Độ ổn định ẩm		Độ ổn định ánh sáng	
	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2
PXRD 5 ngày	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định
PXRD 10 ngày	ổn định	Tương đối ổn định	ổn định	Tương đối ổn định	ổn định	ổn định
HPLC 0 ngày	99,854%	99,513%	99,854%	99,513%	99,854%	99,513%
HPLC 5 ngày	99,834%	99,632%	99,871%	99,294%	99,900%	99,608%
HPLC 10 ngày	99,750%	98,737%	99,441%	98,815%	99,694%	98,726%

Các kết quả thí nghiệm nêu trên cho thấy, lobplatin trong sáng chế này là dạng tinh thể mới mà có khả năng hòa tan cao hơn lobplatin trihydrat, và năng suất và độ tinh khiết lý tưởng. Các dạng tinh thể lobplatin mới này có độ ổn định tốt và không xuất hiện hiện tượng biến đổi tinh thể do nhiệt độ cao, độ ẩm cao và nghiền cứu bằng chiếu sáng. Hàm lượng thành phần hoạt động vượt trội so với lobplatin trihydrat và không có thay đổi rõ ràng theo như kết quả của HPLC, điều này cho thấy dạng tinh thể lobplatin mới trong sáng chế này ổn định hơn lobplatin trihydrat, không dễ bị chảy rữa gây dính và có tính lỏng tốt.

Ví dụ 3: Sự điều chế lobaplatin dạng tinh thể mới đặt tên là dạng tinh thể B và tính chất các sản phẩm của chúng và các phân tích so sánh

3.1 Sự điều chế lobaplatin dạng tinh thể mới đặt tên là dạng tinh thể B

Ví dụ điều chế 1

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobplatin trihydrat được cân và đưa vào trong

một bình chứa, và 30ml toluen được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,73g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g lobaplatin dihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 40ml metanol khan được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, làm bay hơi từ từ trong tủ hút cho đến khi tinh thể được kết tủa, và sau đó tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,74g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 2

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml metyl tertiary-butyl ete được thêm vào bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,84g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g lobaplatin dihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 50ml metanol khan được thêm vào trong bình chứa để thu được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, làm bay hơi từ từ trong tủ hút cho đến khi tinh thể được kết tủa, và sau đó tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,76g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 3

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 20ml butyl axetat được thêm vào bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 50 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,68g bột trắng thu được sau khi

làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g lobaplatin dihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 20ml n-hexan được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,75g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 4

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 25ml 1,4-đioxan được thêm vào trong bình chứa để có được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 45 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,76g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml axeton được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,78g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 5

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 30ml n-heptan được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 50 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,75g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 18ml etyl axetat được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 50 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,75g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của

lobaplatin.

Ví dụ điều chế 6

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml etyl ete được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,78g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 25ml nitrom etan được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,77g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 7

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 18ml ete metyl tertiary-butyl được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,82g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g lobaplatin dihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 30ml tetrahydrofuran được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 46 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,79g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 8

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 25ml ete metyl tertiary-butyl được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 46 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các

sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,83g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml diclorometan được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,76g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 9

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 30ml ete metyl tertiary-butyl được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,85g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 25ml axetonitril được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,78g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 10

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml ete metyl tertiary-butyl được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,84g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 20ml 2-butanon được thêm vào trong bình chứa để thu được một dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng để kết tủa

crystal. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, Tinh thể đã được rửa sạch 2-3 lần với ete etylic và 0,73g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 11

1g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 40ml metanol khan được thêm vào trong bình chứa để thu được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó hỗn hợp được làm bay hơi từ từ để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. 0,68g bột trắng thu được sau khi làm khô là dạng tinh thể B của lobaplatin.

Ví dụ điều chế 12

1g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 85ml etanol khan được thêm vào trong bình chứa để thu được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó hỗn hợp được làm bay hơi từ từ để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. 0,70g bột trắng thu được sau khi làm khô này là lobaplatin dạng tinh thể B.

Các mẫu được điều chế theo bước a) trong các ví dụ điều chế 1-10 đề cập trên được đo bằng nhiễu xạ tia X theo phương pháp 1.4 trong ví dụ 1 phía trên. Tất cả 10 mẫu được xác định là có dạng tinh thể cùng là một dạng tinh thể A. Và các dữ liệu xác định chi tiết đều giống phần đầu nói trên của phương án là "phương án thứ nhất của sáng chế" và ở ví dụ 2 trên đây.

Mặt khác, các mẫu được điều chế thông qua bước b) trong các ví dụ điều chế 1-10 và 11-12 đề cập trên được đo bằng nhiễu xạ tia X theo phương pháp 1.4 trong ví dụ 1 trên đây. Tất cả 12 mẫu được xác định là có dạng tinh thể giống nhau, và các đỉnh đặc trưng như sau: có nhiễu xạ đỉnh tại các giá trị 2θ là khoảng 8,25, 9,77, 11,70, 13,13, 15,28, 16,48, 17,22, 17,74, 19,01, 19,56, 22,28, 23,72, 24,04, 24,30, 25,62, 26,20, 28,57, 30,22, 30,61 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là $\pm 0,2$.

Dạng tinh thể này được đặt tên là dạng tinh thể B.

3.2 Xác định các thuộc tính đối với sản phẩm dạng tinh thể B và so sánh phân tích đó

1. Kiểm tra mẫu

Các mẫu 1-12: dạng tinh thể B của các hợp chất lobaplatin được điều chế theo phương pháp ví dụ điều chế 1-12 trong ví dụ 3 trong sáng chế này lần lượt là.

Mẫu so sánh 1: tương tự như mẫu nói trên của mẫu so sánh 1 trong phần 2.2 ở ví dụ 2. Lobaplatin được điều chế theo phương pháp ví dụ 1a trong tài liệu sáng chế EP 0324154, và các phương pháp điều chế cụ thể là giống như mẫu so sánh 1 trong phần 2.2 ở ví dụ 2.

Mẫu so sánh 2: tương tự như mẫu nói trên của mẫu so sánh 2 trong phần 2.2 ở ví dụ 2. Lobaplatin trihydrat được điều chế theo phương pháp ở ví dụ trong tài liệu sáng chế EP 0611303, và các phương pháp điều chế cụ thể là giống như mẫu so sánh 2 nói trên trong phần 2.2 ở ví dụ 2.

2. Xác định hình thái

Kết quả xác định là giống như mẫu so sánh 1 và mẫu so sánh 2 ở phần 2.2 của ví dụ 2, kết quả cụ thể như sau:

Mẫu so sánh 1: Lobaplatin thu được là dạng vô định hình;

Mẫu so sánh 2: Có những đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,71, 8,35, 12,89, 15,14, 16,74, 17,45, 19,01, 19,40, 22,07, 22,76, 23,16, 24,30, 25,21, 25,74, 27,08, 30,26, 30,79 trong mẫu PXRD bằng nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là nhỏ hơn 0,2. Điểm nóng chảy của mẫu này được mô tả là 210 °C (phân hủy) trong tài liệu sáng chế EP 0611303.

Các mẫu 1-12 trong sáng chế này: có nhiễu xạ đỉnh tại các giá trị 2θ là khoảng 8,25, 9,77, 11,70, 13,13, 15,28, 16,48, 17,22, 17,74, 19,01, 19,56, 22,28, 23,72, 24,04, 24,30, 25,62, 26,20, 28,57, 30,22, 30,61 trong mô hình PXRD bằng nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ nhỏ hơn 0,2. Có một đỉnh toả nhiệt ở 230 ± 5 °C đó là đỉnh nóng chảy và phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp với dữ liệu TGA và dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu sáng chế Châu Âu EP 0611303. Tất cả các dữ liệu cho thấy các mẫu 1-12 có cùng dạng tinh thể là dạng tinh thể B mới của lobaplatin.

3. Nghiên cứu về độ hòa tan

Dung dịch đối chứng lobaplatin trihydrat nồng độ 60µg / ml, 80µg / ml, 200µg / ml, 400µg / ml và 800µg / ml được điều chế để tạo đường cong tiêu chuẩn bằng phương pháp HPLC. Và phương trình đường cong tiêu chuẩn đạt được là $Y = 4,8641X + 20,5794$, $R =$

0,9998. Mẫu 1 của dạng tinh thể B mới của lobaplatin và mẫu so sánh 2 được điều chế thành dung dịch bão hòa (dạng huyền phù) tương ứng. Các dung dịch được lắc trong một máy lắc trộn ở 25 °C trong 6 giờ sau đó lọc, và pha loãng đến bội số thích hợp để phân tích được bằng HPLC. Kết quả độ hòa tan được thể hiện trong Bảng 10 như sau:

Bảng 10 Kết quả nghiên cứu về khả năng hòa tan

Dạng tinh thể	Mẫu 1	Mẫu so sánh 1
Độ tan (mg/ml)	17,7341	10,3271

Kết quả cho thấy: độ tan của hợp chất lobaplatin được điều chế trong sáng chế này tốt hơn so với lobaplatin trihydrat.

4. Các nghiên cứu đối chiếu chất lượng các dạng tinh thể mới của lobaplatin

50mg mẫu 1-12 của các hợp chất lobaplatin và mẫu so sánh 1-2 được cân tương ứng. Độ ẩm, hàm lượng tạp chất, hàm lượng hoạt chất, và năng suất của sản phẩm được coi là chỉ số để nghiên cứu chất lượng sản phẩm và năng suất. Độ ẩm lý thuyết của lobaplatin trihydrat là 11,96%. Kết quả được thể hiện trong Bảng 11 dưới đây:

Table 11 The quality contrast study for the new lobaplatin crystal form B

Mẫu	Hàm lượng ẩm (%)	Hàm lượng tạp chất (%)	Hàm lượng lobaplatin (%), tính trên lobaplatin khan)	Năng suất (%)
Mẫu 1	2,85	0,30	99,58	74
Mẫu 2	2,76	0,29	99,43	76
Mẫu 3	3,15	0,26	99,72	75
Mẫu 4	3,04	0,28	99,88	78
Mẫu 5	2,91	0,31	99,86	75
Mẫu 6	3,22	0,25	99,76	77
Mẫu 7	3,17	0,23	99,81	79

Mẫu 8	3,06	0,37	99,64	76
Mẫu 9	3,23	0,30	99,67	78
Mẫu 10	3,08	0,32	99,71	73
Mẫu 11	2,97	0,27	99,82	68
Mẫu 12	2,94	0,29	99,84	70
Mẫu so sánh 1	3,78	1,21	98,26	64
Mẫu so sánh 2	12,14	0,42	99,51	55

Các kết quả trên cho thấy, so với lobaplatin khan và lobaplatin trihydrat, lobaplatin dạng tinh thể B mới thu được từ sáng chế này có đặc điểm là hàm lượng cao, tạp chất thấp và năng suất cao.

Ghi chú 1: Phương pháp xác định hàm lượng: tương tự phần 2.2 ở ví dụ 2 nói trên.

Ghi chú 2: Các phương pháp kiểm tra tạp chất: tương tự phần 2.2 ở ví dụ 2 nói trên.

Ghi chú 3: Phương pháp xác định độ ẩm: tương tự phần 2.2 ở ví dụ 2 nói trên.

5. Nghiên cứu về độ ổn định

Mẫu 1 được điều chế trong ví dụ 3 ở sáng chế này và mẫu so sánh 2 được điều chế lần lượt đưa vào điều kiện ở lò 60 °C, độ ẩm tương đối khoảng 95%, và một hộp chứa kiểm tra độ ổn định bằng ánh sáng với mật độ thông lượng sáng trên bề mặt khoảng 4500 lux (một tủ áp quy ước với chức năng chiếu sáng). Các mẫu được lấy ra để thực hiện xét nghiệm phân tích PXRD và HPLC sau 5 ngày và 10 ngày để nghiên cứu độ ổn định của mẫu trong điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng. Kết quả được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12 Kết quả đánh giá độ ổn định

Điều kiện thí nghiệm	Độ ổn định nhiệt		Độ ổn định ẩm		Độ ổn định ánh sáng	
	Mẫu 1	Mẫu so sánh 2	Mẫu 1	Mẫu so sánh 2	Mẫu 1	Mẫu so sánh 2
PXRD 5 ngày	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định
PXRD	ổn định	tương đối	ổn định	tương đối	ổn định	ổn định

10 ngày		ổn định		ổn định		
HPLC 0 ngày	99,877%	99,513%	99,877%	99,513%	99,854%	99,513%
HPLC 5 ngày	99,963%	99,632%	99,778%	99,294%	99,943%	99,608%
HPLC 10 ngày	99,962%	98,737%	99,930%	98,815%	99,937%	98,726%

Các kết quả thí nghiệm nêu trên cho thấy, lobplatin trong sáng chế này là dạng tinh thể mới mà có khả năng hòa tan cao hơn lobplatin trihydrat, và năng suất và độ tinh khiết lý tưởng. Các dạng tinh thể lobplatin mới này có độ ổn định tốt và không xuất hiện hiện tượng biến đổi tinh thể do nhiệt độ cao, độ ẩm cao và nghiên cứu bằng chiếu sáng. Hàng lượng thành phần hoạt động vượt trội so với lobplatin trihydrat và không có thay đổi rõ ràng theo như kết quả của HPLC, điều này cho thấy dạng tinh thể lobplatin mới trong sáng chế này ổn định hơn lobplatin trihydrat, không dễ bị chảy rữa gây dính và có tính lỏng tốt.

Ví dụ 4: Điều chế lobaplatin dạng tinh thể mới tên là dạng tinh thể F và tính chất sản phẩm của nó và các phân tích so sánh

4.1 Điều chế lobaplatin dạng tinh thể mới tên là dạng tinh thể F

Ví dụ điều chế 1

a. Điều chế lobaplatin đihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 30ml toluen thêm vào trong bình chứa để thu được thể huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,73g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không chính là lobaplatin đihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g lobaplatin đihydrat trong bước a được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 40ml metanol đã được thêm vào trong bình chứa để thu được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 120ml etylen glycol dimetyl ete được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã

được rửa sạch bằng etyl ete và 0,71g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 2

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml metyl tertiary-butyl ete được thêm vào trong bình chứa để thu được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,84g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không chính là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của dihydrat lobaplatin trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 50ml metanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất không tan, và sau đó 150ml n-hexan được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,68g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 3

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 20ml butyl axetat được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy 50 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,68g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không chính là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 80ml etanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất không tan, và sau đó 200ml etyl axetat được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,70g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 4

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 25ml của 1,4-dioxan được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy 45 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc rồi rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,76g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và cho vào trong một bình chứa, và 90ml etanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 180ml axeton được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,72g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 5

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 30ml n-heptan đã được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 50 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,75g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không chính là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 45ml metanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 160ml của nitrometan đã được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,69g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 6

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml của etyl ete đã được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm

thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,78g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 40ml metanol đã được thêm vào trong bình chứa để thu được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 150ml axetonitril đã được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,73g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 7

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 15ml ete metyl tertiary-butyl đã được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,84g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 85ml etanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 180ml tetrahydrofuran được thêm từ từ vào trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,67g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Ví dụ điều chế 8

a. Điều chế lobaplatin dihydrat: 2g lobaplatin trihydrat được cân và đưa vào trong một bình chứa, và 20ml ete metyl tert-butyl đã được thêm vào trong bình chứa để có được dịch huyền phù. Dịch huyền phù được khuấy trong 46 giờ ở nhiệt độ phòng, lọc, và các sản phẩm thu được bằng cách lọc được rửa sạch với etyl ete, và sau đó 1,80g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dihydrat.

b. Điều chế tinh thể đích: 1g của lobaplatin dihydrat trong bước một được cân và đưa

vào trong một bình chứa, và 40ml metanol đã được thêm vào trong bình chứa để có được một hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn bị hòa tan. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất không tan, và sau đó 150ml diclometan đã được thêm vào từ từ trong hỗn hợp để kết tủa tinh thể. Tinh thể được lọc và phân tách. Sau đó, tinh thể đã được rửa sạch bằng etyl ete và 0,66g bột trắng thu được sau khi làm khô chân không là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

Các mẫu điều chế theo bước a) trong các ví dụ điều chế mẫu 1-8 ở trên được đo bằng nhiễu xạ tia X theo phương pháp 1.4 trong ví dụ 1 nêu trên. Tất cả 8 mẫu được xác định là có dạng tinh thể giống nhau là dạng tinh thể A. Và các dữ liệu đánh giá chi tiết đều giống như phần thứ nhất nói trên của “phương án thứ nhất theo sáng chế” và các phần của ví dụ 2 nói trên.

Mặt khác, các mẫu điều chế trong các ví dụ điều chế 1-8 đề cập ở trên theo phương pháp 1.4 của ví dụ 1 được đo với nhiễu xạ XRD. Tất cả 8 mẫu đều xác định dạng tinh thể giống nhau, và các đỉnh đặc trưng như sau: có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,21, 11,60, 12,99, 15,24, 16,44, 17,11, 17,55, 18,42, 19,01, 19,20, 19,42, 21,81, 22,17, 22,42, 23,33, 23,85, 24,18, 24,40, 24,77, 25,46, 25,98, 26,13, 27,89, 28,42, 29,03, 30,32, 31,17, 31,94, 33,30, 36,20, 37,62, 39,66 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là $\pm 0,2$. dạng tinh thể này được đặt tên là dạng tinh thể F.

4.2 Xác định thuộc tính đối với sản phẩm dạng tinh thể F và các phân tích so sánh

1. Kiểm tra mẫu

Mẫu 1-8: điều chế theo phương pháp điều chế mẫu 1-8 tương ứng theo sáng chế.

Mẫu so sánh 1: tương tự như các mẫu nói trên của mẫu so sánh 1 trong phần 2.2 ở ví dụ 2. Lobaplatin điều chế theo phương pháp ví dụ 1a trong sáng chế EP0324154, và phương pháp điều chế cụ thể là như mẫu so sánh 1 nêu trên trong phần 2.2 của ví dụ 2.

Mẫu so sánh 2: tương tự mẫu so sánh 2 nói trên trong phần 2.2 của ví dụ 2. Lobaplatin đã được điều chế theo phương pháp ví dụ trong sáng chế EP0611303, và phương pháp điều chế cụ thể là như mẫu so sánh 2 nêu trên trong phần 2.2 của ví dụ 2.

2. Xác định hình thái

Kết quả xác định giống như mẫu so sánh 1 và mẫu so sánh 2 trong phần 2.2 của ví dụ

2, cụ thể kết quả đã được đưa ra như sau:

Mẫu so sánh 1: Lobaplatin thu được là vô định hình;

Mẫu so sánh 2: Có những đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 6,71, 8,35, 12,89, 15,14, 16,74, 17,45, 19,01, 19,40, 22,07, 22,76, 23,16, 24,30, 25,21, 25,74, 27,08, 30,26, 30,79 trong đồ thị PXRD bởi sự nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là nhỏ hơn 0,2. Điểm nóng chảy của mẫu này được mô tả là 210° C (phân hủy) trong tài liệu sáng chế EP0611303.

Mẫu 1-8 trong sáng chế này: có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,21, 11,60, 12,99, 15,24, 16,44, 17,11, 17,55, 18,42, 19,01, 19,20, 19,42, 21,81, 22,17, 22,42, 23,33, 23,85, 24,18, 24,40, 24,77, 25,46, 25,98, 26,13, 27,89, 28,42, 29,03, 30,32, 31,17, 31,94, 33,30, 36,20, 37,62, 39,66 trong đồ thị PXRD bởi nhiễu xạ tia X, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là nhỏ hơn 0,2. Có đỉnh toả nhiệt cao gần 229°C trong đồ thị DSC đó là đỉnh tan chảy và phân hủy được đánh giá bằng cách kết hợp với dữ liệu TGA và các dữ liệu điểm nóng chảy được ghi trong tài liệu sáng chế Châu Âu EP 0611303. Tất cả các dữ liệu cho thấy mẫu 1-8 có cùng dạng tinh thể là lobaplatin dạng tinh thể F mới.

3. Nghiên cứu về khả năng hòa tan

Dung dịch đối chứng lobaplatin trihydrat nồng độ 60µg/ml, 80µg/ml, 200µg/ml, 400µg/ml và 800µg/ml đã được điều chế để tạo đường cong tiêu chuẩn bằng phương pháp HPLC. Và phương trình đường cong tiêu chuẩn thu được là $Y = 4,8641X + 20,5794$, $R = 0,9998$. Sáu mẫu của lobaplatin dạng tinh thể mới và mẫu so sánh 2 đã được điều chế để được dung dịch bão hòa (huyền phù) tương ứng. Dịch huyền phù được lắc lên trong một máy lắc trộn ở 25°C trong 6 giờ sau bước lọc, và pha loãng đến bội số thích hợp để phân tích bằng HPLC. Kết quả độ hòa tan được thể hiện trong Bảng 13 như sau:

Bảng 13 Kết quả độ hòa tan của chất tan

Dạng tinh thể	Mẫu 6	Mẫu so sánh 1
Độ hòa tan(mg/ml)	21,4957	10,3271

Kết quả cho thấy: độ hòa tan của hợp chất lobaplatin điều chế theo sáng chế này tốt hơn so với lobaplatin trihydrat.

4. Nghiên cứu đối chiếu chất lượng tinh thể dạng mới của lobaplatin

20mg mẫu 1-8 của lobaplatin dihydrat và mẫu so sánh 1-2 được cân tương ứng. Độ ẩm của sản phẩm, hàm lượng các tạp chất, hàm lượng hoạt chất, và năng suất được coi là chỉ số để nghiên cứu chất lượng sản phẩm và năng suất. Kết quả được thể hiện trong Bảng 14 dưới đây:

Bảng 14 Nghiên cứu đối chiếu chất lượng của dạng tinh thể mới lobaplatin

Mẫu	Độ ẩm(%)	Hàm lượng tạp chất(%)	Hàm lượng lobaplatin(%) tính trên lobaplatin khan(%)	Năng suất (%)
Mẫu 1	1,98	0,15	99,91	71
Mẫu 2	2,12	0,17	99,85	68
Mẫu 3	2,07	0,20	99,93	70
Mẫu 4	1,95	0,16	99,90	72
Mẫu 5	2,11	0,21	99,88	69
Mẫu 6	2,03	0,14	99,96	73
Mẫu 7	2,09	0,16	99,89	67
Mẫu 8	1,91	0,18	99,92	66
Mẫu so sánh 1	3,78	1,21	98,26	64
Mẫu so sánh 2	12,14	0,42	99,51	55

Các kết quả trên cho thấy, so với lobaplation khan và lobaplatin trihydrat, lobaplatin dạng tinh thể F mới thu được theo sáng chế có hàm lượng cao, ít tạp chất, và năng suất cao.

Ghi chú 1: Phương pháp xác định hàm lượng: giống như phần 2.2 nói trên ở ví dụ 2.

Ghi chú 2: Phương pháp kiểm tra tạp chất: giống như phần 2.2 nói trên ở ví dụ 2.

Ghi chú 3: Phương pháp xác định độ ẩm: giống như phần 2.2 nói trên ở ví dụ 2.

5. Nghiên cứu về độ ổn định

Mẫu 6 điều chế trong ví dụ theo sáng chế và mẫu so sánh 2 điều chế lần lượt với điều kiện của lò 60°C, độ ẩm tương đối khoảng 95%, và một hộp kiểm tra độ ổn định ánh sáng

với mật độ thông lượng sáng trên bề mặt khoảng 4500 lux (một tủ áp quy ước với chức năng chiếu sáng). Các mẫu được lấy ra để thực hiện các kiểm tra PXRD và HPLC phân tích sau 5 ngày và 10 ngày để nghiên cứu độ ổn định của mẫu trong điều kiện nhiệt độ cao, độ ẩm cao và chiếu sáng. Kết quả được thể hiện trong bảng 15.

Bảng 15 Kết quả đánh giá độ ổn định

Điều kiện thí nghiệm	Độ ổn định nhiệt		Độ ổn định ẩm		Độ ổn định ánh sáng	
	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2	Mẫu 6	Mẫu so sánh 2
PXRD 5 ngày	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định	ổn định
PXRD 10 ngày	ổn định	tương đối ổn định	ổn định	tương đối ổn định	ổn định	ổn định
HPLC 0 ngày	99,959%	99,513%	99,959%	99,513%	99,959%	99,513%
HPLC 5 ngày	99,850%	99,632%	99,963%	99,294%	99,913%	99,608%
HPLC 10 ngày	99,961%	98,737%	99,904%	98,815%	99,934%	98,726%

Các kết quả thí nghiệm nêu trên cho thấy, lobaplatin dạng tinh thể mới F theo sáng chế này có khả năng hòa tan cao hơn lobaplatin trihydrat, và năng suất và độ tinh khiết là lý tưởng. Lobaplatin dạng tinh thể mới dạng F đã có độ ổn định tốt và không có sự xuất hiện của hiện tượng biến đổi tinh thể do nhiệt độ cao, độ ẩm cao và nghiên cứu chiếu sáng. Hàm lượng thành phần hoạt chất là vượt trội so với lobaplatin trihydrat và không có thay đổi rõ ràng theo kết quả HPLC, chỉ ra rằng tinh thể lobaplatin dạng mới rất ổn định.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể, đặc trưng ở chỗ, hai phân tử tinh thể nước tồn tại trong một cấu trúc tinh thể.

2. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin đã nêu là dạng tinh thể A, và có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 11,04, 12,32, 12,61, 13,85, 15,14, 15,55, 16,68, 17,67, 17,86, 19,03, 20,06, 21,00, 22,68, 22,92, 23,76, 25,39, 25,58, 26,37, 26,77, 27,00, 27,71, 28,13, 29,71, 31,42, 31,94, 32,89, 34,29, 34,60, 36,10, 36,93, 37,66, 40,78, 43,41 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

3. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể theo điểm 2, trong đó điểm nóng chảy $T_{m.p.}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đã nêu là 220 ± 5 °C.

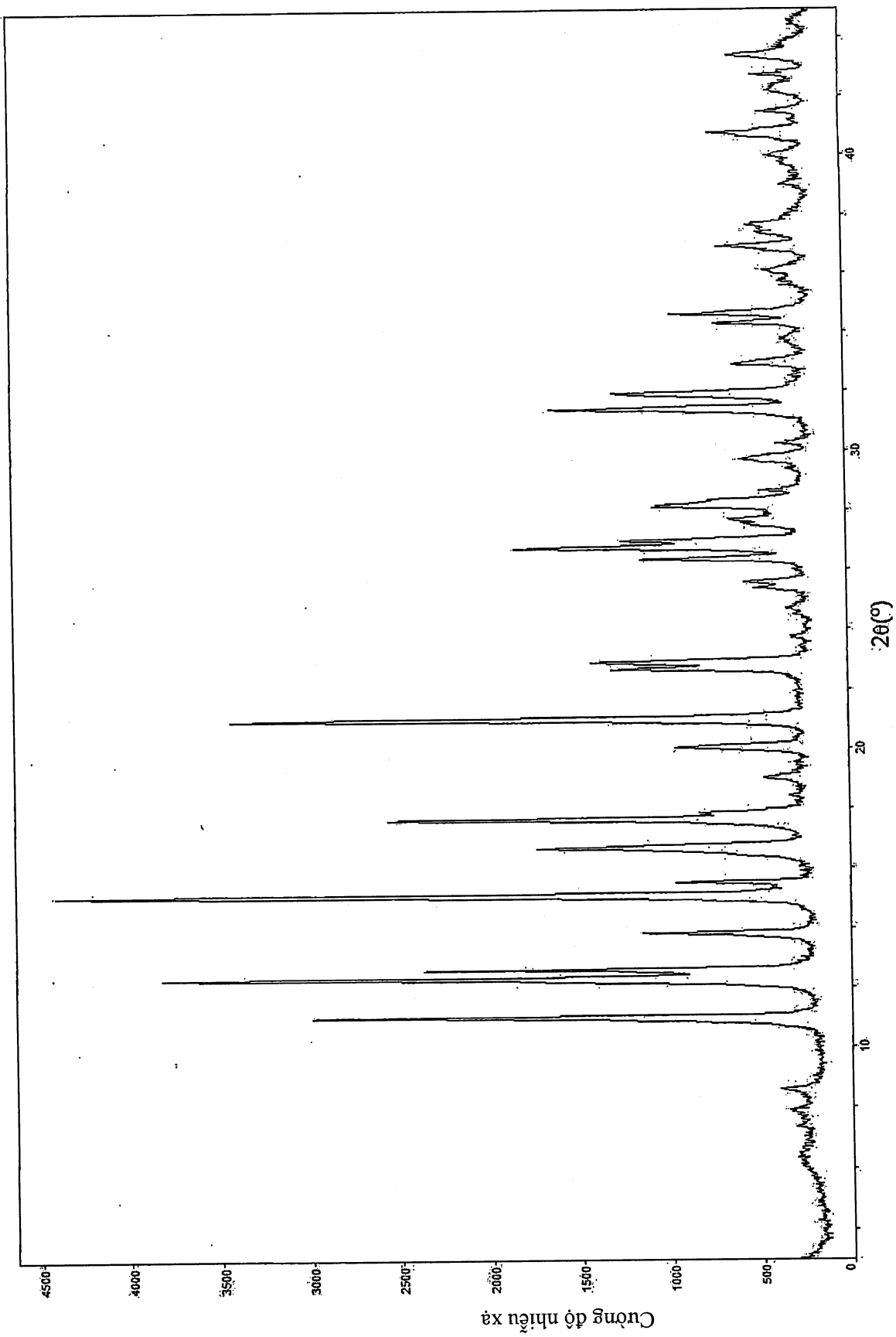
4. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể của hợp chất lobaplatin là dạng tinh thể B, và có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,25, 9,77, 11,70, 13,13, 15,28, 16,48, 17,22, 17,74, 19,01, 19,56, 22,28, 23,72, 24,04, 24,30, 25,62, 26,20, 28,57, 30,22, 30,61 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

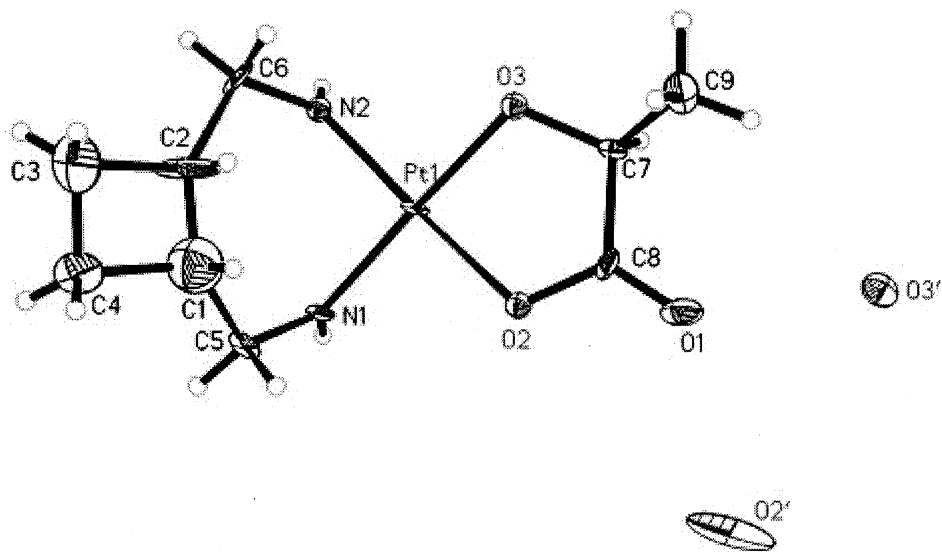
5. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể theo điểm 4, đặc trưng ở chỗ điểm nóng chảy $T_{m.p.}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đã đề cập là 230 ± 5 °C.

6. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể của nó là dạng tinh thể F, và có đỉnh nhiễu xạ tại các giá trị 2θ là khoảng 8,21, 11,60, 12,99, 15,24, 16,44, 17,11, 17,55, 18,42, 19,01, 19,20, 19,42, 21,81, 22,17, 22,42, 23,33, 23,85, 24,18, 24,40, 24,77, 25,46, 25,98, 26,13, 27,89, 28,42, 29,03, 30,32, 31,17, 31,94, 33,30, 36,20, 37,62, 39,66 trong mô hình PXRD, trong đó phạm vi sai số của các giá trị 2θ là 0,2.

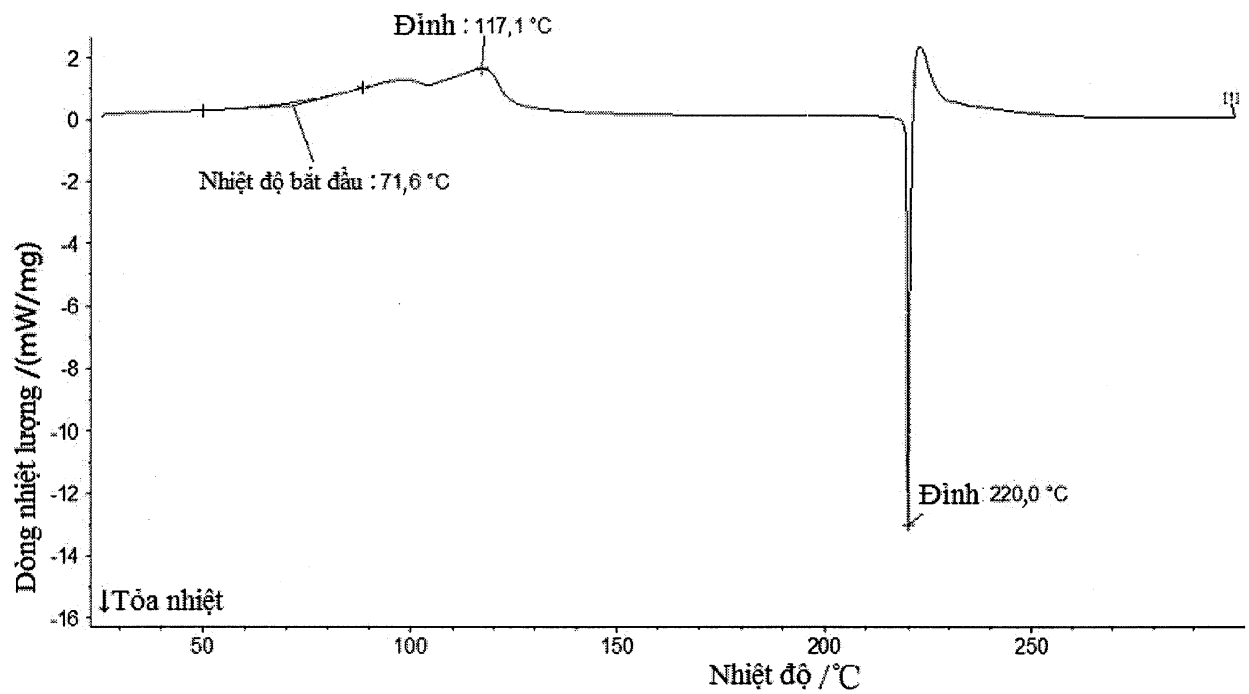
7. Hợp chất lobaplatin dạng tinh thể theo điểm 6, đặc trưng ở chỗ, điểm nóng chảy $T_{m.p.}$ của hợp chất lobaplatin dạng tinh thể đã đề cập là 229 ± 5 °C.

1/7

**Hình 1**

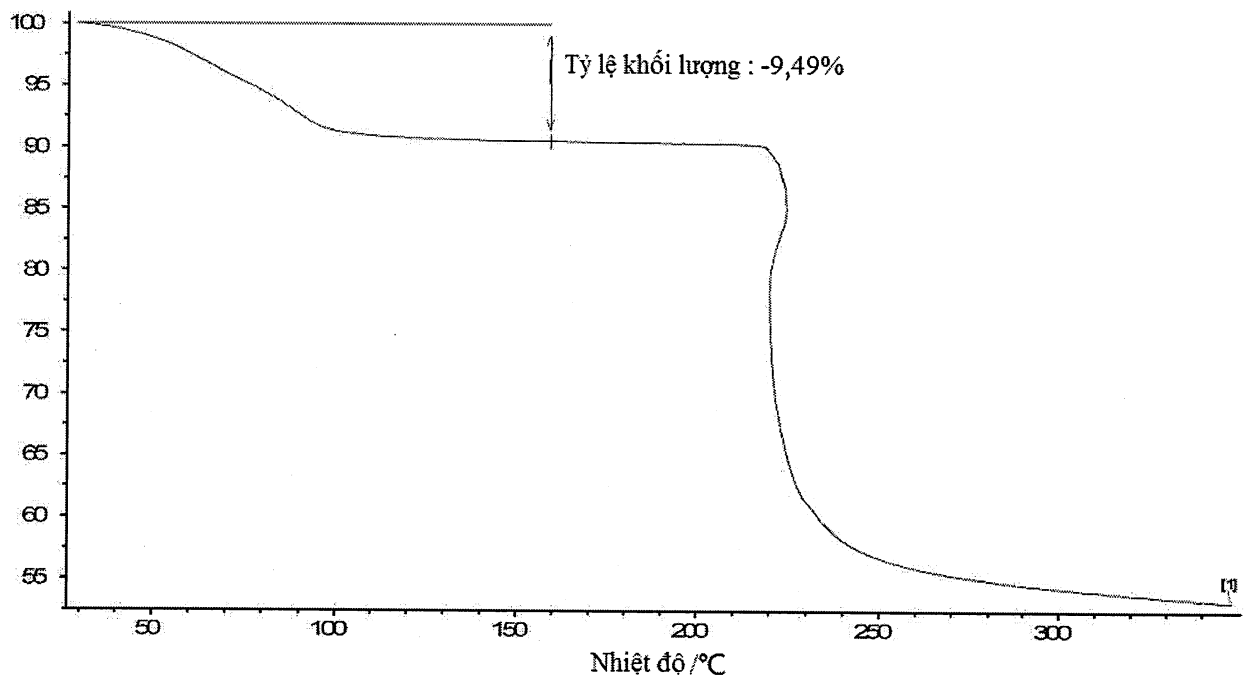


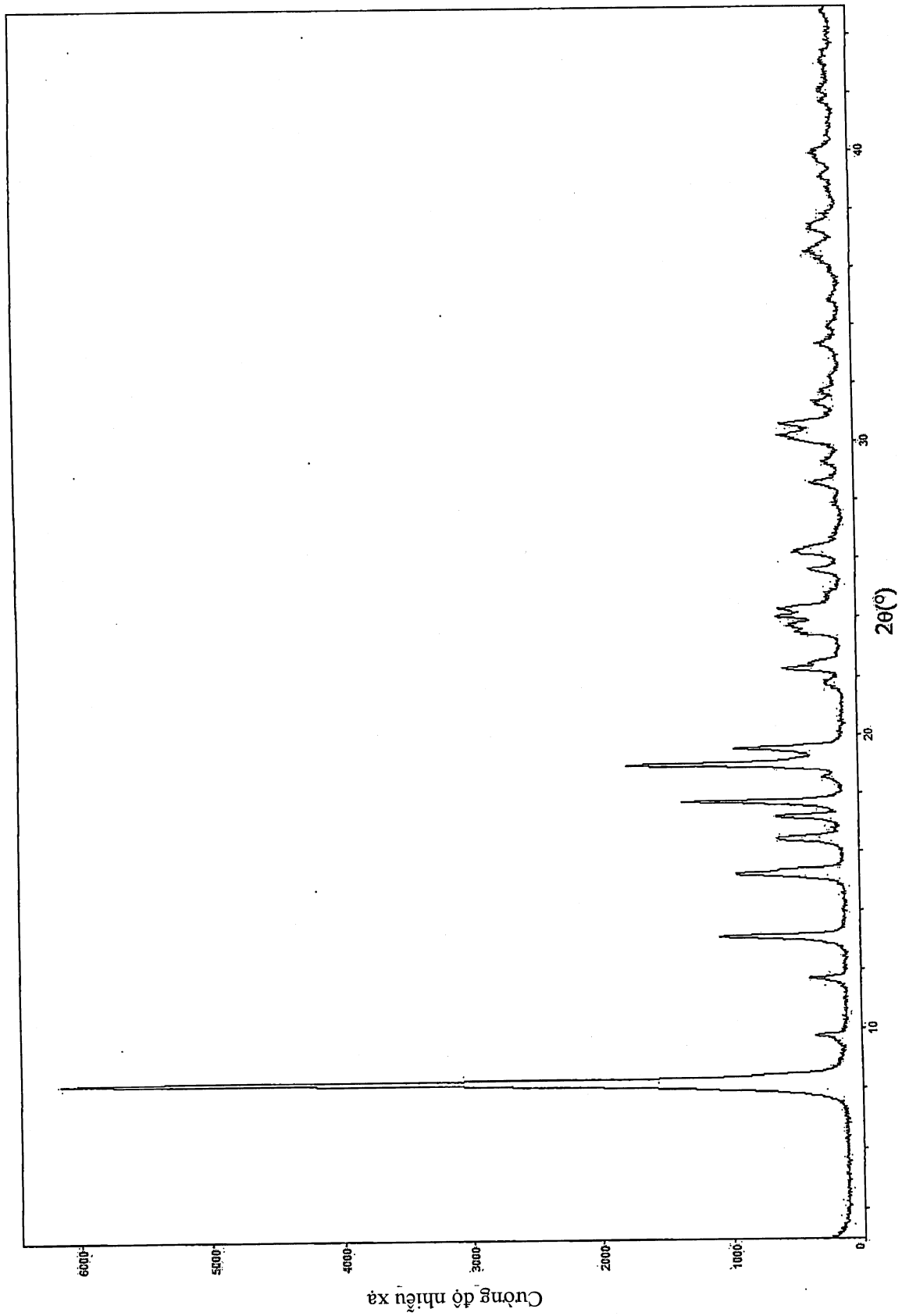
Hình 2



Hình 3

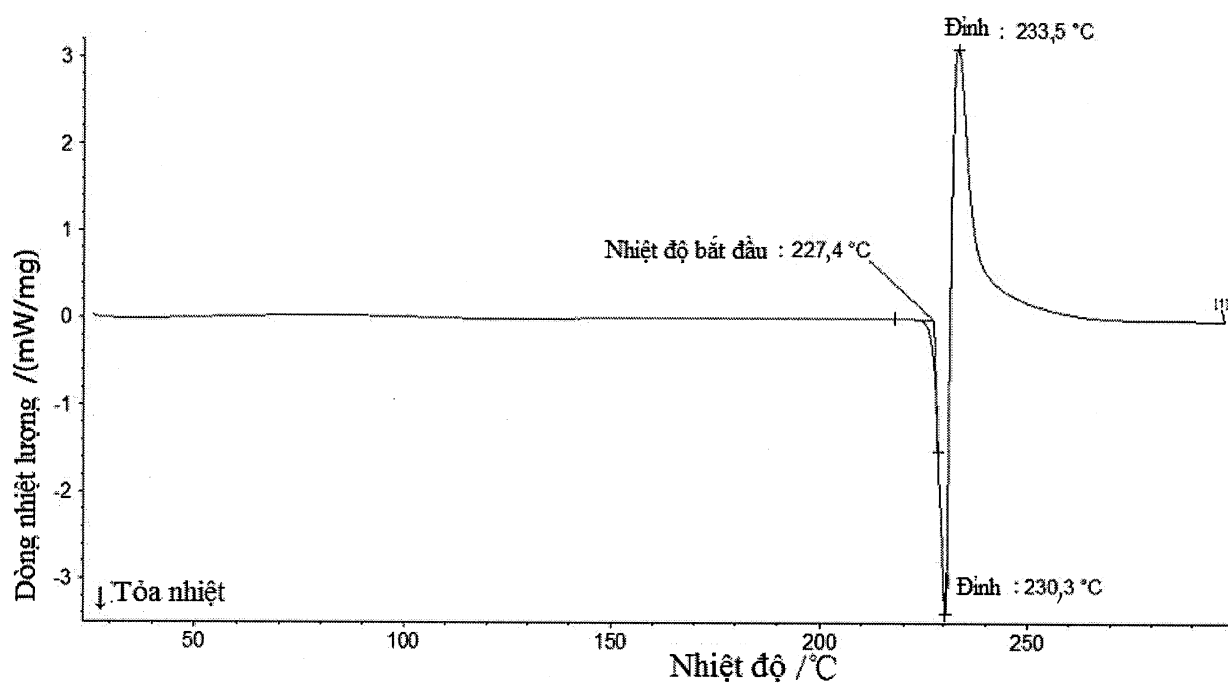
3/7

**Hình 4**

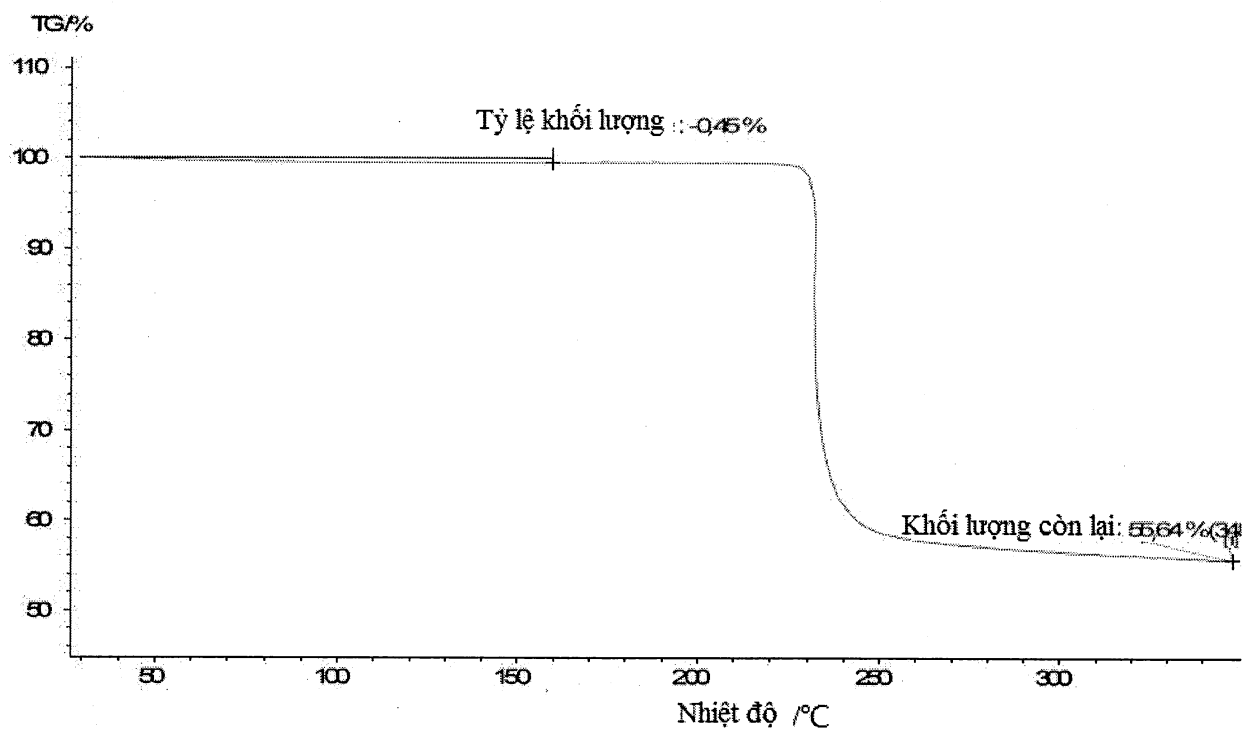


Hình 5

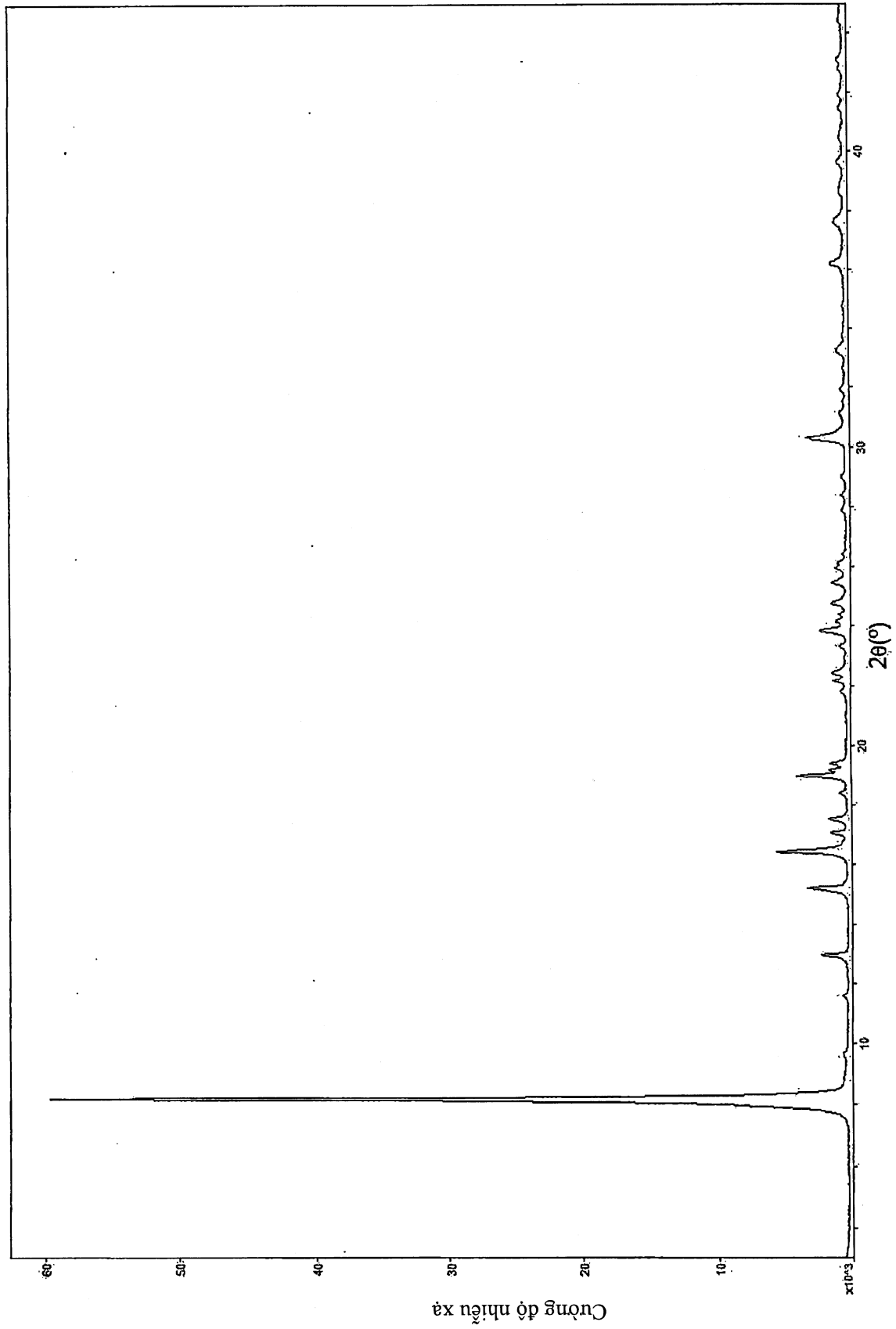
5/7

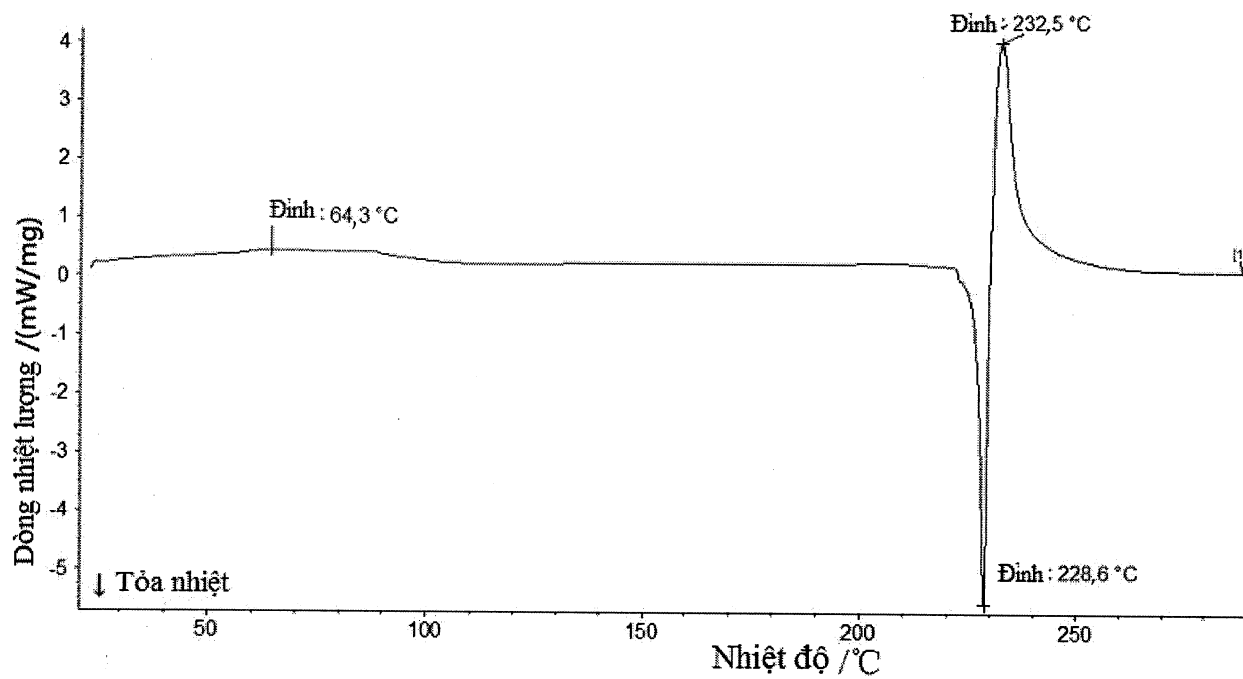


Hình 6

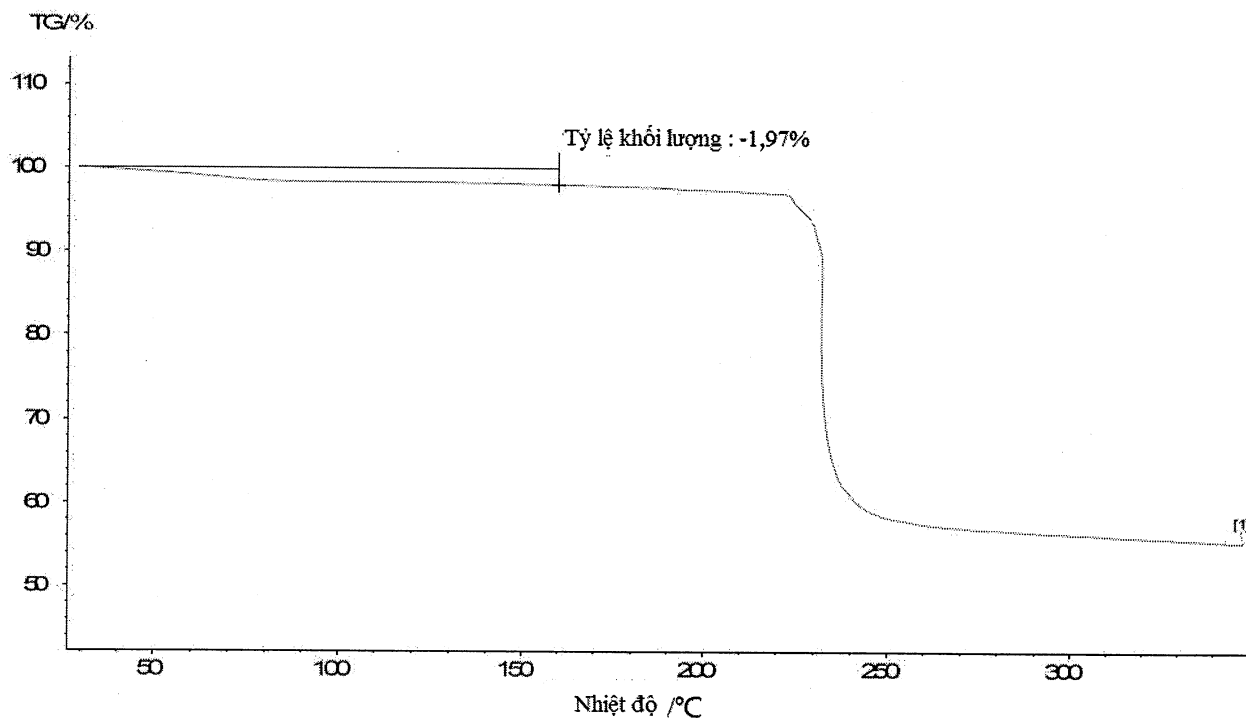


Hình 7

**Hình 8**



Hình 9



Hình 10