



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849007 B

(45) 授权公告日 2024.08.09

(21) 申请号 201680042950.8

Y·E·阿雷东多·马丁内斯

(22) 申请日 2016.07.22

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 庞东成 解延雷

申请公布号 CN 107849007 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(51) Int.CI.

C07D 401/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/454 (2006.01)

P201531103 2015.07.24 ES

C07B 63/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 37/08 (2006.01)

2018.01.22

A61P 5/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/ES2016/070560 2016.07.22

WO 03089425 A1, 2003.10.30

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2014026657 A2, 2014.02.20

W02017/017301 ES 2017.02.02

SK 50032014 U1, 2014.10.03

(73) 专利权人 乌奎玛公司

CN 104447683 A, 2015.03.25

地址 西班牙巴塞罗那

CN 104151290 A, 2014.11.19

专利权人 迪斯普罗奎玛公司

CN 103214454 A, 2013.07.24

(72) 发明人 J·L·德·里奥·佩里卡乔

CN 103788062 A, 2014.05.14

M·C·普格扬内尔·瓦莱特

审查员 刘广宇

R·罗恩斯·洛佩兹

权利要求书2页 说明书24页 附图32页

(54) 发明名称

比拉斯汀的晶型及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及4-[2-[4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基]乙基]- $\alpha$ , $\alpha$ -二甲基-苯乙酸(比拉斯汀)的新 $\alpha$ 和 $\eta$ 晶型。本发明还涉及其制备方法,含有其的药物组合物,以及其在治疗组胺介导的疾病过程和过敏反应中的用途。

1. 一种比拉斯汀的 $\eta$ 晶型, 其特征在于, 其用X射线衍射仪以Cu  $\text{K}\alpha$ 辐射、 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ 测得的X射线衍射图样包括在 $2\theta$ 为 $8.4^\circ$ 、 $9.6^\circ$ 、 $12.2^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $15.1^\circ$ 和 $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

2. 如权利要求1所述的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型, 其中, 所述X射线衍射图样进一步包括在 $2\theta$ 为 $19.7^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 和 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

3. 如权利要求1或2所述的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型, 其中, 所述X射线衍射图样进一步包括在 $2\theta$ 为 $14.0^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.2^\circ$ 和 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

4. 如权利要求1或2所述的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型, 其特征在于, 其DSC包括峰值在 $137^\circ\text{C}$ 的第一宽吸热现象, 关联热量为 $35.4 \text{ J/g}$ , 然后是在 $198^\circ\text{C}$ 的第二吸热现象, 关联热量为 $13.4 \text{ J/g}$ , 所述第二吸热现象与峰值在 $200^\circ\text{C}$ 的放热现象重叠, 放热现象的关联热量为 $14.0 \text{ J/g}$ , 然后是在 $204^\circ\text{C}$ 的第三吸热现象, 关联热量为 $101.3 \text{ J/g}$ 。

5. 如权利要求4所述的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型, 其特征在于, 热重分析包括从 $30^\circ\text{C}$ 至 $120^\circ\text{C}$ 为 $4.0\%$ 的重量损失。

6. 权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包括在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型或比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型的混合物分散在水中, 其中所述比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的特征在于, 其用X射线衍射仪以Cu  $\text{K}\alpha$ 辐射、 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ 测得的X射线衍射图样包括在 $2\theta$ 为 $8.7^\circ$ 、 $11.6^\circ$ 、 $13.4^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $14.0^\circ$ 和 $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的特征峰。

7. 权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包括以下步骤:

i) 在 $40^\circ\text{C}$ 至 $70^\circ\text{C}$ 的温度下将比拉斯汀溶解在水和乙腈的混合物中;

ii) 将步骤i)中获得的溶液冷却到 $25^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度;

iii) 在步骤ii)中获得的溶液中加入 $\eta$ 晶型的籽晶并在进行结晶所需的时间段内将所得溶液冷却到 $0^\circ\text{C}$ 至 $30^\circ\text{C}$ 的温度; 和

iv) 在 $25^\circ\text{C}$ 至 $40^\circ\text{C}$ 的温度于减压下干燥步骤iii)中获得的晶型, 直至含水量为以卡尔-费休法计算的 $3.5\%$ 重量%至 $4\%$ 重量%。

8. 如权利要求7所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 步骤iv)在 $30^\circ\text{C}$ 至 $35^\circ\text{C}$ 的温度于减压下进行。

9. 权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包括在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型保持在 $20^\circ\text{C}$ 至 $50^\circ\text{C}$ 的温度下, 其中所述比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型是五水合物, 并且其特征在于, 其用X射线衍射仪以Cu  $\text{K}\alpha$ 辐射、 $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ 测得的X射线衍射图样如图28所示。

10. 如权利要求9所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包括将比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型保持在 $25^\circ\text{C}$ 至 $40^\circ\text{C}$ 的温度下。

11. 如权利要求9或10所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包括将比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型保持在 $30^\circ\text{C}$ 至 $35^\circ\text{C}$ 的温度, 直至含水量为以卡尔-费休法计算的 $3.5\%$ 重量%至 $4\%$ 重量%。

12. 权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法, 其特征在于, 其包

括在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将权利要求9所限定的比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型保持在35℃至45℃的温度和65%至80%的相对湿度下。

13. 如权利要求12所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法,其特征在于,其包括将比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型保持超过2周的时间段。

14. 一种药物组合物,其包括治疗上有效量的权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型,以及药学上可接受的赋形剂或载体。

15. 权利要求1至5中任一项所限定的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型在制造用于治疗组胺介导的疾病过程和过敏反应的药物中的用途。

16. 如权利要求15所述的用途,其中,组胺介导的疾病过程和过敏反应的治疗选自由季节性过敏性鼻结膜炎的对症治疗、常年性过敏性鼻结膜炎的对症治疗和荨麻疹的治疗组成的组。

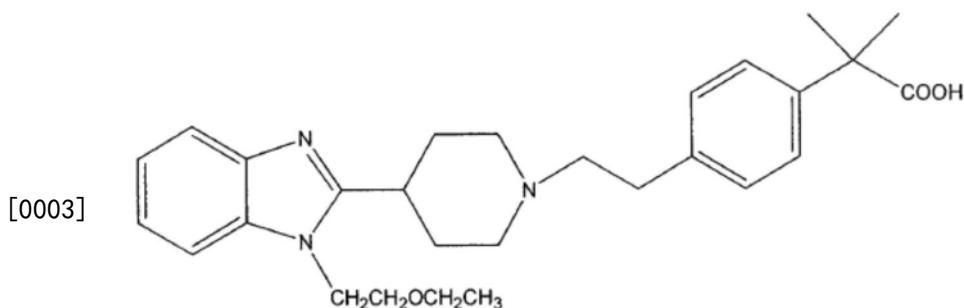
## 比拉斯汀的晶型及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及4-[2-[4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基]乙基]- $\alpha,\alpha$ -二甲基-苯乙酸(比拉斯汀)的新晶型,其制备方法,含有所述晶型的药物组合物,以及其在治疗组胺介导的疾病过程和过敏反应中的用途。

### 背景技术

[0002] 比拉斯汀是4-[2-[4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-哌啶基]乙基]- $\alpha,\alpha$ -二甲基-苯乙酸的国际常用名,其结构对应于式(I)的化合物:



(I)

[0004] 比拉斯汀是一种选择性H1受体拮抗剂,意味着其可用于治疗组胺介导的疾病过程和过敏反应,尤其可用于治疗鼻结膜炎和荨麻疹。

[0005] 比拉斯汀作为产品本身以及其作为H1受体拮抗剂的制备和用途已经在欧洲专利EP0818454B1中描述。

[0006] 随后,欧洲专利EP1505066B1描述了比拉斯汀的三种晶型。具体而言,其描述了比拉斯汀的晶型1、2和3,在晶型1情况下其用红外吸收光谱和晶体学参数表征。此外,在专利EP1505066B1中,描述了由晶型2和3的混合物制备晶型1的方法。不过,比拉斯汀的晶型2和3容易转化为晶型1。

[0007] 药物活性成分的不同固体形式可以具有不同的特征,并且例如在稳定性、生物利用度、配制容易性和施用容易性等方面提供某些优点。由于一些固体形式更适用于一种类型的制剂,而其它形式适用于其他不同的制剂,所以新型固体晶型的开发可以改善包含它们的药物制剂的特性。此外,根据治疗指征,一种或另一种药物制剂可能是优选的。

[0008] 对比拉斯汀新晶型的特别理想的改善包括:例如出于促进其制造或配制的目的而对诸如稳定性、溶解性、流动性、沉降速度、延展性或可压缩性等物理和化学性质的改善;出于改善其释放、吸收和/或生物利用度而对药代动力学性质的改善,以及为了获得更一致的物理和化学性质,因为它们能使配制时更容易和/或更灵活。例如,分散性的改善能够提高分散速率,特别是在分散在生理水性介质中时,而吸湿性的降低可以开发新的施用途径;也期望于获得在多种包装和/或储存条件下稳定的药物组合物。特别期望于比拉斯汀的新固体形式结合了多于一个或甚至大部分的上述优点。

[0009] 因此,需要开发新的固体形式,特别是比拉斯汀的新晶型,它们适用于其在制药产业中的用途,特别是更容易生产满足严格药品标准的比拉斯汀晶型的药物组合物。

## 发明内容

[0010] 发明人发现了比拉斯汀的新晶型,其在药物组合物的制备和储存条件下稳定,这保证了组合物的制造和质量的可重复性。这些新晶型在下文中称为 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型。

[0011] 这些新晶型的这些性质在比拉斯汀的情况下是特别有利的,因为比拉斯汀的大多数固体形式在含有它们的药物组合物的正常制备和贮存条件下具有稳定性问题。

[0012] 根据本发明实施例9的表1稳定性研究的数据,新 $\alpha$ 和 $\eta$ 晶型在正常储存条件下和甚至更极端的条件下比发明人在本文中描述的其余固体晶型更稳定,并且甚至与晶型1和2一样稳定,并且比现有技术中描述的比拉斯汀的固体晶型3更稳定。如表1所示,既没有检测到比拉斯汀的降解产物,也没有检测到 $\alpha$ 或 $\eta$ 晶型转化为另一种晶型。

[0013] 本发明的 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型不仅稳定性高,而且物理和机械性能好,使其容易用于药物组合物的制备。

[0014] 另外,本发明的 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型的另一个优点在于以下事实:其通过获得高性能和高富集度的晶型的可重复和稳健的制备方法获得。此外,由于所述晶型是水合的,故所述方法需要水或水与少量有机溶剂的混合物,这意味着它是环境友好的,易于工业化且具有成本效益。

[0015] 根据本发明的一个方面,提供了一种比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型,其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的X射线衍射图样包括在2 $\theta$ 为8.7°、11.6°、13.4°、13.8°、14.0°和17.7°±0.2°处的特征峰。

[0016] 此 $\alpha$ 晶型的特征还在于,其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的图样进一步含有在2 $\theta$ 为18.6°、18.8°、20.1°和21.1°±0.2°处的特征峰。更具体而言,此 $\alpha$ 晶型的特征还在于,其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的X射线衍射图样进一步包括在2 $\theta$ 为10.9°、12.2°、14.5°、15.0°、16.1°、17.4°、20.7°、21.4°、21.7°、21.9°、22.6°、23.3°和23.5°±0.2°处的特征峰。

[0017] 本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型具有图10所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\alpha$ 晶型的特征在于,其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以2 $\theta$ 度(2 $\theta$ (°))为单位表示的峰的图案:

[0018]

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
6.49	13.63	5.9
6.75	13.10	4.4
6.93	12.75	7.2
8.29	10.67	6.4
8.73	10.12	87.1
10.14	8.72	5.2
10.90	8.11	18.9
11.56	7.65	48.1
12.00	7.37	2.4
12.23	7.23	15.8
13.01	6.80	7.4
13.45	6.58	26.0
13.85	6.39	30.7
13.98	6.34	37.1
14.49	6.11	15.6
14.63	6.05	8.6
14.80	5.98	9.6
15.00	5.90	18.5

[0019]

15.38	5.76	9.4
15.87	5.58	0.7
16.15	5.49	24.8
16.60	5.34	6.0
16.99	5.22	0.9
17.44	5.08	11.7
17.67	5.02	100
18.04	4.92	3.3
18.57	4.78	50.2
18.81	4.72	46.0
19.52	4.55	6.6
20.10	4.42	28.3
20.36	4.36	8.9
20.74	4.28	20.3
21.10	4.21	41.2
21.41	4.15	12.5
21.74	4.09	13.7
21.91	4.06	10.1
22.09	4.02	8.7
22.37	3.97	3.0
22.61	3.93	18.8
22.89	3.88	3.5
23.31	3.82	11.8
23.48	3.79	15.4
23.90	3.72	7.1
24.43	3.64	9.0
24.76	3.60	6.6
25.01	3.56	2.7

[0020] 这种 $\alpha$ 晶型是比拉斯汀的水合形式。术语“水合”是指具有形成其部分结晶结构的水分子的化合物。此外,本发明的所述水合晶型可以含有不形成部分结晶结构的水分子。如上所述,这种晶型是特别有利的,因为其在药物组合物的制备和贮存条件下是稳定的(参见实施例9)。因此其特别适用于制备满足严格制造标准的比拉斯汀药物组合物。

[0021] 在本发明的另一实施方式中,之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出:峰值在59°C的第一宽吸热现象,关联热量为89.0J/g;峰值在111°C的第二宽吸热现象,关联热量为15.9J/g,之后是峰值在117°C的放热现象,关联热量为43.5J/g;在199°C的第三吸热现象,关联热量为100.4J/g;以及在204°C的第四吸热现象,关联热量为9.7J/g。在另一实施方式中,本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型具有图11所示的DSC图。

[0022] 在本发明的另一实施方式中,之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从30℃至86℃的重量损失为5.9%。此重量损失可归因于其结晶结构中存在的水分子。在另一实施方式中,本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型具有图12所示的TGA图。

[0023] 本发明的第二方面涉及之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的制备方法。

[0024] 在一个实施方式中,之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的制备方法的特征在于其包括a)从比拉斯汀晶型1的水悬浮液中获得比拉斯汀。

[0025] 在一个实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法(步骤a)如下进行,其中水量为6mL/g至100mL/g的起始比拉斯汀。在优选的实施方式中, $\alpha$ 晶型的获得方法(步骤a)如下进行,其中水量为20mL/g至100mL/g的起始比拉斯汀。

[0026] 在本发明的一个实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法(步骤a)包括以下步骤:a')将比拉斯汀晶型1的水混合物加热到40℃至95℃的温度; a'')将步骤a')中获得的悬浮液冷却至室温;和a'')在发生转化所需的时间段内搅拌步骤a'')中获得的悬浮液。

[0027] 在本发明的备选实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法(步骤a)包括以下步骤:e')在室温下将比拉斯汀晶型1悬浮在水中;和e'')在发生转化所需的时间段内搅拌步骤e')中获得的悬浮液。

[0028] 术语“室温”是指20℃至25℃的温度。

[0029] 比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法的步骤a')可以通过使用现有技术中已知的任何冷却技术进行,无论是通过接触冷浴还是通过去除热源来使之冷却。在另一实施方式中,本发明的制备方法的冷却步骤a')进行0.5小时至10小时的时间。在另一实施方式中,所述制备方法的特征在于比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法的步骤a')在20℃至25℃的温度进行。

[0030] 比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法的步骤a'')和e'')可利用本领域已知的任何搅拌技术进行。在另一实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法的步骤a'')和e'')进行24小时至75小时的时间。

[0031] 在本发明的一个实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法(步骤a)进一步包括以下附加步骤:b)将步骤a)中获得的结晶比拉斯汀分离;和c)从步骤b)中获得的比拉斯汀中离除水。

[0032] 比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法的步骤b)的分离和步骤c)的溶剂(水)离除可通过本领域已知的任何常规技术进行。例如,步骤b)的分离可通过过滤进行,而步骤c)的离除可通过随后的干燥进行。分离b)和离除c)的步骤一般在15℃至25℃的温度和30分钟至60分钟的时间内进行。较高温度下的干燥时间较短。在备选实施方式中,干燥在20℃至50℃的温度下进行,优选在真空条件下进行。

[0033] 在备选实施方式中, $\alpha$ 晶型的制备方法是包括以下步骤的结晶方法:a1)在75℃至100℃的温度、优选在溶剂的回流温度下将比拉斯汀溶解在水和乙醇的混合物中;a2)将步骤a1)中获得的溶液冷却到50℃至75℃的温度;a3)在步骤a2)中获得的溶液中加入 $\alpha$ 晶型的籽晶,并在进行结晶所需的时间段内将所得溶液冷却到0℃至25℃的温度,优选以0.2℃/分钟至1℃/分钟的速率冷却;a3')在25℃至40℃的温度下减压下干燥步骤a3)中获得的晶型,直至含水量为以卡尔-费休(Karl Fischer)法计算的6重量%至8重量%,优选直至含水量为以卡尔-费休法计算的约7重量%。

[0034] 在备选实施方式中, $\alpha$ 晶型的制备方法是包括以下步骤的结晶方法:a4)在15℃至

35°C的温度下将比拉斯汀溶解在水、冰和碱的混合物中；a5) 对步骤a4) 中获得的溶液添加酸的水溶液，直至达到6至8的pH以便进行结晶；和a6) 在25°C至40°C的温度下减压下干燥步骤a5) 中获得的晶型，直至含水量为以卡尔-费休法计算的6重量%至8重量%，优选直至含水量为以卡尔-费休法计算的约7重量%。

[0035] 本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型具有图10所示的X射线衍射图样、图11所示的DSC图和图12所示的TGA图。

[0036] 本发明的第三方面涉及称作 $\eta$ 的晶型，其特征在于，其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的X射线衍射图样包括在2 $\theta$ 为8.4°、9.6°、12.2°、13.2°、15.1°和19.2°±0.2°处的特征峰。

[0037] 此 $\eta$ 晶型的特征还在于，其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的图样进一步含有在2 $\theta$ 为19.7°、20.3°、21.5°和23.4°±0.2°处的特征峰。更具体而言，此 $\eta$ 晶型的特征还在于，其用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的X射线衍射图样进一步包括在2 $\theta$ 为14.0°、16.8°、17.5°、18.2°和25.5°±0.2°处的特征峰。

[0038] 本发明的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型具有图30所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\eta$ 晶型的特征在于，其在X-射线粉末衍射图样中显示了下表所示的以2 $\theta$ 度(2 $\theta$ (°))为单位表示的峰的图案：

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
8.37	10.56	41.0
9.55	9.26	64.9
9.74	9.08	7.8
11.40	7.76	4.3
12.18	7.27	89.7
13.19	6.71	42.1
13.95	6.35	11.2
15.07	5.88	52.7
16.79	5.28	16.0
17.49	5.07	21.0
17.77	4.99	5.8
18.18	4.88	22.6
19.18	4.63	100
19.67	4.51	26.7
20.16	4.40	34.0
20.34	4.37	83.9
20.83	4.26	7.4
21.52	4.13	25.3
23.35	3.81	66.8
24.26	3.67	4.9
24.51	3.63	7.0
24.73	3.60	6.4
25.46	3.50	11.1

[0040] 之前定义的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在137°C的第一宽吸热现象,关联热量为35.4J/g,然后是在198°C的第二吸热现象,关联热量为13.4J/g,其与峰值在200°C的放热现象重叠,关联热量为14.0J/g,然后是在204°C的第三吸热现象,关联热量为101.3J/g。此外,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型具有图31所示的DSC图。

[0041] 之前定义的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从30°C至120°C的重量损失为4.0%。此外,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型具有图32所示的TGA图。

[0042] 本发明的第四方面涉及之前定义的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备方法。

[0043] 之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型可转化为本发明的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。因此,在本发明的一个实施方式中,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的获得方法基于 $\alpha$ 晶型或者基于 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型的混合物进行,其包括在发生向所述分散液的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将 $\alpha$ 晶型或者 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型的混合物分散在水中。此方法是有利的,因为其能够获得高性能的纯比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。在一个实施方式中,发生向所述分散液的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间

为1天至5天,优选3天至4天。

[0044] 作为另选,比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型可转化为本发明的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。因此,在本发明的一个实施方式中,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的获得方法基于晶型1进行,其包括在发生向所述分散液的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将晶型1分散在水中。此方法是有利的,因为其能够获得高性能的纯比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。在一个实施方式中,发生向所述分散液的比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间超过5天。

[0045] 术语“纯比拉斯汀的 $\eta$ 晶型”意指通过用X射线衍射仪以Cu  $K\alpha$ 辐射(1.5418 Å)测得的X射线粉末衍射图样检测不到比拉斯汀的其他晶型。

[0046] 在本发明的一个实施方式中,用于使比拉斯汀的 $\eta$ 晶型结晶的方法包括以下步骤:  
i) 在40°C至70°C的温度下将比拉斯汀溶解在水和乙腈的混合物中; ii) 将步骤i)中获得的溶液冷却到25°C至50°C的温度; iii) 在步骤ii)中获得的溶液中加入 $\eta$ 晶型的籽晶,并在进行结晶所需的时间段内将所得溶液冷却到0°C至30°C的温度; 和 iv) 在25°C至40°C的温度于减压下干燥步骤iii)中获得的晶型,直至含水量为以卡尔-费休法计算的3.5重量%至4重量%; 温度优选为30°C至35°C。

[0047] 作为另选,本发明中定义的比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型可转化为比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。因此,在本发明的一个实施方式中,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的获得方法基于 $\zeta$ 晶型进行,其包括在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内将所述晶型保持在20°C至50°C的温度。在一个实施方式中,在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段内,所述转化在25°C至40°C的温度于减压下进行。

[0048] 在一个具体实施方式中,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的获得方法基于 $\zeta$ 晶型进行,其包括在减压下将所述晶型保持在25°C至40°C的温度,优选30°C至35°C的温度,直至含水量为以卡尔-费休法计算的3.5重量%至4重量%。

[0049] 在另一具体实施方式中,比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的获得方法基于 $\zeta$ 晶型进行,其包括在发生向比拉斯汀的 $\eta$ 晶型转化所需的时间段(优选超过2周的时间)内将所述晶型保持在35°C至45°C的温度和65%至80%的相对湿度下。

[0050] 本发明的第五方面涉及一种药物组合物,其特征在于其包括治疗上有效量的本发明定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型或 $\eta$ 晶型以及适当量的药学上可接受的赋形剂或载体。

[0051] 本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型或 $\eta$ 晶型的“治疗上有效量”是指在其施用后提供治疗效果的所述 $\alpha$ 晶型或 $\eta$ 晶型的量。

[0052] 术语“药学上可接受的”是指适用于制备医疗用组合物的药学技术的赋形剂或载体。所述赋形剂或载体必须是药学上可接受的,从某种意义上是指它们必须与药物组合物的其余成分相容。它们还必须适合与人体或动物组织或器官接触,而不会显示出过度毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或与合理风险/效益比相关的其他问题或并发症。

[0053] 本发明的第六方面涉及之前定义的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型或 $\eta$ 晶型在制造用于治疗组胺介导的疾病过程和过敏反应的药物中的用途,所述药物优选用于治疗选自下组的组胺介导的疾病过程和过敏反应:季节性过敏性鼻结膜炎的对症治疗,常年性过敏性鼻结膜炎的对症治疗,和荨麻疹的治疗。

[0054] 发明人发现了本领域中尚未知晓的其他新晶型。

[0055] 因此,比拉斯汀的另一种新晶型是称作 $\beta$ 晶型的晶型,其具有图13所示的X射线衍

射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\beta$ 晶型的特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以20度( $2\theta(^{\circ})$ )为单位表示的峰的图案：

<b>2θ (°)</b>	<b>d(Å)</b>	<b>强度 (%)</b>
3.10	29.65	48.8
5.96	14.83	100
9.27	9.54	44.5
9.54	9.27	15.0
10.08	8.77	19.9
10.25	8.63	18.9
10.85	8.16	10.2
11.40	7.76	16.6
12.34	7.17	13.8
12.94	6.84	5.2
14.28	6.20	7.2
15.05	5.89	16.8
16.03	5.53	3.8
16.49	5.38	7.4
16.89	5.25	7.3
18.16	4.88	49.8
18.94	4.68	3.3
20.07	4.42	6.0
20.93	4.24	23
21.84	4.07	8.9

[0057] 之前定义的比拉斯汀的 $\beta$ 晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在76°C的第一宽吸热现象,关联热量为168.8J/g,然后是在99°C的放热现象,关联热量为44.0J/g。154°C的峰值也显示出宽放热现象,关联热量为3.5J/g,然后是在197°C的吸热现象,关联热量为0.3J/g,以及在204°C的另一吸热现象,关联热量为103.6J/g。此外,比拉斯汀的 $\beta$ 晶型具有图14所示的DSC图。

[0058] 之前定义的比拉斯汀的 $\beta$ 晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从30°C至91°C的重量损失为7.4%。此外,比拉斯汀的 $\beta$ 晶型具有图15所示的TGA图。

[0059] 比拉斯汀的另一种新晶型被称作 $\delta$ 晶型,其具有图16所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\delta$ 晶型的特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以20度( $2\theta(^{\circ})$ )为单位表示的峰的图案:

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
5.28	16.75	22.5
8.82	10.03	100
9.07	9.75	16.4
9.85	8.98	6.4
10.57	8.37	24.8
10.85	8.15	11.3
12.55	7.05	1.5
13.10	6.76	6.4
13.38	6.61	37.3
14.53	6.10	1.2
15.88	5.58	34.8
17.23	5.15	11.5
17.68	5.02	16.2
17.96	4.94	39.6
18.54	4.78	4.9
18.92	4.69	43.0
19.37	4.58	46.1
19.95	4.45	36.6
20.25	4.38	31.7
20.84	4.26	26.5
21.09	4.21	21.3
21.23	4.18	22.6
21.98	4.04	4.1
22.45	3.96	6.1
23.75	3.74	1.5
24.74	3.60	12.3
26.65	3.34	7.0

[0061] 之前定义的比拉斯汀的 $\delta$ 晶型在差示扫描量热 (DSC) 图中显示出峰值在63°C的第一宽吸热现象, 关联热量为117.8J/g, 然后是在197°C重叠的两个吸热现象, 总关联热量为101.6J/g。此外, 比拉斯汀的 $\delta$ 晶型具有图17所示的DSC图。

[0062] 之前定义的比拉斯汀的 $\delta$ 晶型在通过热重分析 (TGA) 获得的图中显示出从30°C至87°C的重量损失为3.8%。此外, 比拉斯汀的 $\delta$ 晶型具有图18所示的TGA图。

[0063] 比拉斯汀的另一种新晶型称作 $\epsilon$ 晶型, 其具有图19所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\epsilon$ 晶型的特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以2θ度 (2θ (°)) 为单位表

示的峰的图案：

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
5.56	15.88	49.1
9.16	9.65	11.1
9.42	9.39	2.8
10.31	8.58	3.3
10.92	8.10	6.4
11.11	7.96	1.7
11.82	7.49	1.5
12.47	7.10	1.6
13.95	6.35	2.4
16.18	5.48	4.5
16.36	5.42	24.0
16.73	5.30	23.2
16.89	5.25	15.7
17.38	5.10	6.5
17.91	4.95	18.4
18.38	4.83	100
20.16	4.40	9.6
20.59	4.31	6.3
21.08	4.21	6.4
21.55	4.12	0.6
21.94	4.05	8.9
22.42	3.97	1.9
22.85	3.89	13.7
23.17	3.84	0.7
23.57	3.77	2.7
24.01	3.71	1.3
25.69	3.47	3.2

[0065] 之前定义的比拉斯汀的 $\varepsilon$ 晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在81°C的第一宽吸热现象,关联热量为185.3J/g,然后是在101°C的放热现象,关联热量为48.2J/g。157°C的峰值也显示出宽放热现象,关联热量为14.2J/g,然后是在197°C的吸热现象,关联热量为0.9J/g,以及在203°C的另一吸热现象,关联热量为111.0J/g。此外,比拉斯汀的 $\varepsilon$ 晶型具有图20所示的DSC图。

[0066] 之前定义的比拉斯汀的 $\varepsilon$ 晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从30°C至85°C的重量损失为15.0%。此外,比拉斯汀的 $\varepsilon$ 晶型具有图21所示的TGA图。

[0067] 比拉斯汀的另一种新晶型称作  $\gamma$  A晶型,其具有图22所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新  $\gamma$  A晶型是氯仿溶剂化物,其特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以2 $\theta$ 度(2 $\theta$ ( $^{\circ}$ ))为单位表示的峰的图案:

2 $\theta$ ( $^{\circ}$ )	d(Å)	强度 (%)
7.00	12.62	20.6
9.31	9.49	7.5
10.03	8.82	50.0
11.12	7.95	74.1
11.96	7.40	1.9
12.63	7.01	17.1
13.10	6.76	5.4
14.04	6.31	10.3
14.21	6.23	2.2
14.61	6.06	60.8
15.30	5.79	9.1
15.96	5.55	12.4
16.64	5.33	1.5
16.84	5.27	2.9
17.06	5.20	16.7
17.79	4.98	23.8
18.09	4.90	9.4
18.24	4.86	4.2
18.49	4.80	0.1
18.88	4.70	7.2
19.15	4.64	15.3

[0068]

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
19.97	4.45	4.6
20.15	4.41	2.4
20.67	4.30	2.3
21.12	4.21	12.9
21.48	4.14	2.2
21.69	4.10	7.3
22.36	3.98	18.0
22.58	3.94	10.5
22.91	3.88	3.7
23.04	3.86	5.0
23.92	3.72	10.2
24.21	3.68	100

[0069] [0070] 之前定义的比拉斯汀的 $\gamma$ A晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在80°C的第一宽吸热现象,关联热量为51.0J/g,然后是在201°C的第二吸热现象,关联热量为87.6J/g。此外,比拉斯汀的 $\gamma$ A晶型具有图23所示的DSC图。

[0071] 之前定义的比拉斯汀的 $\gamma$ A晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从29°C至90°C的重量损失为19.0%。此外,比拉斯汀的 $\gamma$ A晶型具有图24所示的TGA图。

[0072] 比拉斯汀的另一种新晶型称作 $\gamma$ B晶型,其具有图25所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\gamma$ B晶型是氯仿溶剂化物,其特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以2θ度(2θ (°))为单位表示的峰的图案:

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
5.28	16.74	4.3
9.04	9.79	53.8
9.86	8.97	30.0
10.13	8.73	22.2
10.58	8.36	3.3
11.74	7.54	6.8
12.39	7.14	8.4
13.12	6.75	1.2

	2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
[0074]	13.68	6.47	6.5
	15.13	5.86	3.4
	15.84	5.59	10.7
	16.33	5.43	25.7
	17.55	5.05	16.2
	18.13	4.89	8.6
	18.50	4.80	18.4
	19.07	4.65	100
	19.80	4.48	40.4
	20.52	4.33	7.0
	20.90	4.25	10.4
	21.16	4.20	22.3
	21.86	4.06	15.2
	22.68	3.92	12.4
	23.56	3.77	4.2
	23.93	3.72	1.8

[0075] 之前定义的比拉斯汀的 $\gamma$ B晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在82°C的第一宽吸热现象,关联热量为35.9J/g,然后是在203°C的第二吸热现象,关联热量为95.1J/g。此外,比拉斯汀的 $\gamma$ B晶型具有图26所示的DSC图。

[0076] 之前定义的比拉斯汀的 $\gamma$ B晶型在通过热重分析(TGA)获得的图中显示出从29°C至116°C的重量损失为13.0%。此外,比拉斯汀的 $\gamma$ B晶型具有图27所示的TGA图。

[0077] 比拉斯汀的另一种新晶型称作 $\zeta$ 晶型,其具有图28所示的X射线衍射图样。所述衍射图样不同于对应于现有技术中其他已知的比拉斯汀晶型的衍射图样。比拉斯汀的这种新 $\zeta$ 晶型的特征在于其在X-射线粉末衍射图样中显示出下表所示的以2θ度(2θ (°))为单位表示的峰的图案:

	2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
[0078]	7.76	11.39	100
	8.93	9.90	34.5
	10.45	8.46	64.3
	10.63	8.32	40.0

2θ (°)	d(Å)	强度 (%)
11.69	7.57	13.0
12.96	6.83	38.3
13.60	6.51	21.7
14.65	6.05	69.9
15.07	5.88	7.9
15.58	5.69	21.6
16.28	5.44	39.3
16.53	5.36	2.5
17.54	5.06	1.5
18.04	4.92	11
18.25	4.86	37.4
18.61	4.77	0.6
19.54	4.54	3.7
20.38	4.36	36.8
20.69	4.29	13.3
21.01	4.23	1.7
21.37	4.16	34.9
21.73	4.09	8.5
21.99	4.04	16.8
22.37	3.97	60.9
22.85	3.89	12.4
23.10	3.85	25.1
23.25	3.83	11.2
23.54	3.78	5.6
24.18	3.68	29.1
24.37	3.65	6.9
25.12	3.54	1.1

[0079]

[0080] 之前定义的比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型在差示扫描量热(DSC)图中显示出峰值在70°C的第一宽吸热现象,关联热量为506.5J/g,然后是在198°C的第二吸热现象,关联热量为5.6J/g,其与峰值在201°C的放热现象重叠,关联热量为4.6J/g,然后是第三吸热现象,关联热量为100.2J/g。此外,比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型具有图29所示的DSC图。

[0081] 之前定义的比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型通过单晶X射线衍射获得的结构数据对应于五水合物,并且如下所示:

经验式	$C_{28} H_{47} N_3 O_8$
分子量	553.68
温度	100(2) K
波长	0.71073 Å
晶系	单斜晶系
空间群	P 21/c
晶胞参数	$a = 11.4856(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ . $b = 8.5007(4) \text{ Å}$ $\beta = 99.765(2)^\circ$ . $c = 30.4880(14) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$ .
体积	2933.6(2) Å <sup>3</sup>
Z	4
密度(计算的)	1.254 Mg/m <sup>3</sup>
吸收系数	0.091 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1200
晶体大小	0.196mm x 0.250mm x 0.389mm
θ 范围	2.430~31.465°.
指数范围	-16<=h<=16. -12<=k<=12. -44<=l<=44
收集的反射	100284
独立的反射	9660 [R(int) = 0.0553]
θ 的完备性 = 25.242°	99.9 %
精算法	F2 上的全矩阵最小二乘法
数据/限制/参数	9660 / 15 / 385
F2 的拟合优度	1.040
最终 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0454. wR2 = 0.1043
R 指数	R1 = 0.0700. wR2 = 0.1146
消光系数	n/a
最大差异峰和谷	0.432 和 -0.287 e.Å <sup>-3</sup>

[0082]

[0083] 在整个说明书和权利要求书中,词语“包括”以及该词语的变型不旨在排除其他技术特征、添加剂、组分或步骤。此外,词语“包括”涵盖“由...组成”的情况。本发明的其他目的、优点和特征对于本领域技术人员在阅读说明书后将变得显而易见,或者可以通过实施本发明而了解。下面的实施例和附图是以说明的方式提供的,它们并不意在限制本发明。与附图有关且在权利要求中放置在括号中的附图标记仅用于试图增加权利要求的可理解性,而不应被解释为限制权利要求的范围。此外,本发明涵盖本文描述的特定和优选的实施方式的所有可能的组合。

## 附图说明

- [0084] 图1显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型1的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0085] 图2显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型1的DSC曲线。
- [0086] 图3显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型1的TGA图。
- [0087] 图4显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型2的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0088] 图5显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型2的DSC曲线。
- [0089] 图6显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型2的TGA图。
- [0090] 图7显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型3的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0091] 图8显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型3的DSC曲线。
- [0092] 图9显示了现有技术中已知的比拉斯汀的晶型3的TGA图。
- [0093] 图10显示了本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0094] 图11显示了本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的DSC曲线。
- [0095] 图12显示了本发明的比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型的TGA图。
- [0096] 图13显示了比拉斯汀的 $\beta$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0097] 图14显示了比拉斯汀的 $\beta$ 晶型的DSC曲线。
- [0098] 图15显示了比拉斯汀的 $\beta$ 晶型的TGA图。
- [0099] 图16显示了比拉斯汀的 $\delta$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0100] 图17显示了比拉斯汀的 $\delta$ 晶型的DSC曲线。
- [0101] 图18显示了比拉斯汀的 $\delta$ 晶型的TGA图。
- [0102] 图19显示了比拉斯汀的 $\epsilon$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0103] 图20显示了比拉斯汀的 $\epsilon$ 晶型的DSC曲线。
- [0104] 图21显示了比拉斯汀的 $\epsilon$ 晶型的TGA图。
- [0105] 图22显示了比拉斯汀的 $\gamma A$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0106] 图23显示了比拉斯汀的 $\gamma A$ 晶型的DSC曲线。
- [0107] 图24显示了比拉斯汀的 $\gamma A$ 晶型的TGA图。
- [0108] 图25显示了比拉斯汀的 $\gamma B$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0109] 图26显示了比拉斯汀的 $\gamma B$ 晶型的DSC曲线。
- [0110] 图27显示了比拉斯汀的 $\gamma B$ 晶型的TGA图。
- [0111] 图28显示了比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0112] 图29显示了比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型的DSC曲线。
- [0113] 图30显示了比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的X射线粉末衍射 (强度(计数) - 角度2θ(°)) 的图案。
- [0114] 图31显示了比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的DSC曲线。
- [0115] 图32显示了比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的TGA图。

## 实施例

[0116] 总体考虑

[0117] X射线衍射图样是用X射线衍射仪以Cu K $\alpha$ 辐射(1.5418  $\text{\AA}$ )通过以下方式获得的:在半径为240毫米的PANalytical X' Pert PRO MPD粉末衍射仪中,具有聚焦镜和透射几何的会聚光束构造,且在低吸收性膜之间插入有扁平样品。将粉末形式的样品插入厚度为3.6微米的聚酯膜之间,实验条件如下:

[0118] Cu K辐射 $\alpha$ ( $\lambda = 1.5418 \text{\AA}$ ).

[0119] 工作功率:45kV-40mA。

[0120] 限定了0.4毫米光束高度的入射光束狭缝

[0121] 0.02弧度索勒的入射和衍射光束狭缝

[0122] 探测器PIXcel:有效长度=3.347°

[0123]  $2\theta/\theta$ 扫描为2°至40°的 $2\theta$ ,步长为0.026°的 $2\theta$ ,每步测量时间为76秒。

[0124] 获得的衍射图样显示了X射线粉末衍射(强度(计数)-角度 $2\theta$ (°))的图案。

[0125] 单晶X射线衍射的衍射图样通过使用配备有多层单色仪和微焦点Mo( $\lambda = 0.71073 \text{\AA}$ )的D8Venture单晶X射线衍射衍射仪(SCXRD)获得。以Bruker SAINT软件利用SAINT算法将边界积分。使用多重扫描方法(SADABS)对吸收效应进行校正数据。通过使用Bruker SHELXTL软件包(参见George M.Sheldrick.Acta Cryst. (2008) .A64.112-122)、最小二乘全矩阵方法的计算机程序、ShelXle版本4.8.0C.B.Hübschle (G.M.Sheldrick和B.Dittrich:用于SHELXL的Qt图形用户界面(参见J.Appl.Cryst.44. (2011) 1281-1284)和结晶结构精算程序进行解析和精算结构。

[0126] 差示扫描量热(DSC)图通过Mettler-Toledo DSC-822e热量计获得。实验条件如下:容量为40 $\mu\text{L}$ 的铝坩埚,流速为50mL/min的且加热速率为10°C/min的干燥氮气气氛。热量计用99.99%纯度的钢进行校准。DSC曲线显示热流量(mW)与时间和温度的关系。图线上升表示放热现象(EXO)。

[0127] 利用容量为70 $\mu\text{L}$ 的铝坩埚,在流速为50mL/min的且加热速率为10°C/min的干燥氮气氛下,通过Mettler-Toledo TGA-851e热天平仪获得显示热重分析(TGA)的图。该图同时显示出样品在加热后的质量变化(TGA)以及以毫克(mg)-min(分钟)和°C(温度)表示的SDTA信号。

[0128]  $\alpha$ 和 $\eta$ 晶型的含水量根据卡尔-费休法(KFT)通过体积滴定获得,其以重量百分比(%)表示。将 $\alpha$ 晶型保持在室温和约67%的相对湿度下24小时。

[0129] 晶型2、 $\alpha$ 晶型和 $\eta$ 晶型的粒径的测量值使用Malvern Mastersizer 3000型粒度分析仪通过固体手段的激光衍射来获得。

[0130] 比较例1.比拉斯汀的晶型1的制备

[0131] 方法1A

[0132] 在室温下将20mg比拉斯汀(0.043mmol)溶于1.0mL乙醇中,并使溶剂蒸发24小时。此后,形成针状晶体并将其过滤。X射线衍射分析得到图1所示的衍射图样。

[0133] 方法1B

[0134] 在60°C下将20mg比拉斯汀(0.043mmol)溶于0.5mL甲醇中,并将溶液缓慢冷却直至

达到室温。在24小时后,固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图1所示的衍射图样。

[0135] 方法1C

[0136] 在70℃下将20mg比拉斯汀 (0.043mmol) 溶于1.8mL乙醇中,并将溶液缓慢冷却直至达到室温。在24小时后,固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图1所示的衍射图样。

[0137] 对通过此方法获得的晶型1的两个不同样品的含水量进行分析。所述样品的含水量分别为7.9%和8.1%。

[0138] 方法1D

[0139] 在82℃下将20mg比拉斯汀 (0.043mmol) 溶于2.0mL异丙醇中,并将溶液缓慢冷却直至达到室温。在24小时后,固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图1所示的衍射图样。

[0140] 对单晶结晶晶胞参数的分析证实,通过比较例1中描述的方法获得的晶型1与现有技术的欧洲专利EP1505066B1中描述的晶型1一致。

[0141] 比较例2.比拉斯汀的晶型2的制备

[0142] 方法2A

[0143] 将20mg比拉斯汀的 $\beta$ 晶型 (0.043mmol) 加入到70 $\mu$ l的铝坩埚中,并在氮气氛下于TGA仪器内加热,其中温度从30℃升高到198℃,升温以每分钟10℃的速率进行。将其在198℃保持2分钟,然后在室温下冷却。X射线衍射分析得到图4所示的衍射图样,TGA分析显示从30℃至191℃的重量损失为0.5%。

[0144] 方法2B

[0145] 晶型2通过用100g比拉斯汀的 $\beta$ 晶型重复上述方法2A制备,并将所得产物在Retsch ZM200型超离心研磨机中研磨,直至获得 $d_{10}=4.3\mu\text{m}$ 、 $d_{50}=27.0\mu\text{m}$ 和 $d_{90}=103\mu\text{m}$ 的粒径。

[0146] 熔点证实,通过比较例2中描述的方法(方法2A和2B)获得的晶型2与现有技术的欧洲专利EP1505066B1中描述的晶型2一致。

[0147] 比较例3.比拉斯汀的晶型3的制备

[0148] 方法3A

[0149] 在60℃下将20mg比拉斯汀 (0.043mmol) 溶于0.2mL氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ ) 中,将溶液缓慢冷却,在达到室温时仅关闭热源。在6天后,固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图7所示的衍射图样。

[0150] 方法3B

[0151] 在60℃下将20mg比拉斯汀 (0.043mmol) 溶于0.2mL氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ ) 中,将溶液缓慢冷却,关闭热源并在达到室温时将所述溶液从热源处移走。在6天后,固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图7所示的衍射图样。

[0152] 方法3C

[0153] 在室温下将1.0mL二乙醚加入100mg比拉斯汀 (0.216mmol) 的0.5mL氯仿 ( $\text{CHCl}_3$ ) 溶液中。将其冷却至0℃,2个小时后,白色固体结晶。随后,将固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图7所示的衍射图样。

[0154] 方法3D

[0155] 将50mg比拉斯汀 (0.108mmol) 悬浮在0.3mL氯仿 (CHCl<sub>3</sub>) 中。在室温下连续搅拌该悬浮液24小时。固体结晶,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图7所示的衍射图样。

[0156] 方法3E

[0157] 在60℃下将100mg比拉斯汀 (0.216mmol) 溶于0.65mL氯仿 (CHCl<sub>3</sub>) 中,将溶液缓慢冷却直至达到室温。固体析出,随后过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图7所示的衍射图样,TGA分析显示从33℃至227℃的重量损失为0.7%。

[0158] 熔点证实,通过比较例3中描述的方法3获得的晶型3与现有技术的欧洲专利EP1505066B1中描述的晶型3一致。

[0159] 实施例1.比拉斯汀的α晶型的制备

[0160] 方法1A

[0161] 将20mg比拉斯汀晶型1 (0.043mmol) 悬浮在2.0mL水中。将获得的悬浮液加热至90℃的温度,放置调和直至室温。将悬浮液在室温下搅拌72小时。随后,将悬浮液中的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图10所示的衍射图样。

[0162] 方法1B

[0163] 将100mg比拉斯汀晶型1 (0.216mmol) 悬浮在2.0mL水中。将获得的悬浮液加热至90℃的温度,放置调和直至室温。将悬浮液在室温下搅拌72小时。随后,将悬浮液中的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图10所示的衍射图样。

[0164] 方法1C

[0165] 将100mg比拉斯汀晶型1 (0.216mmol) 悬浮在0.6mL水中。将获得的悬浮液在室温下搅拌72小时。随后,将悬浮液中的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图10所示的衍射图样。

[0166] 方法1D

[0167] 将250mg比拉斯汀、2.5L水和1.75L EtOH 96°装入反应器中并在回流下加热直至完全溶解。在预先加热到T=90℃的5L反应器中趁热过滤得到的混合物(如果在过滤之后观察到沉淀,则再次加热直到可能的固体剩余物已经溶解)。

[0168] 一旦全部固体溶解,将混合物冷却至T=68℃,并加入0.25克比拉斯汀的α晶型的籽晶。接下来,以约0.7℃/min的速率将混合物冷却至T=20℃。将析出的固体过滤并在35℃的温度下真空干燥直到含水量为约7重量% (由卡尔费休法 (KFT) 计算)。获得242.93g相当于比拉斯汀的α晶型的固体,KF为7.4重量%。将获得的该产物在Frewitt Hammerwitt-LAB Valve Witt-80型锤式粉碎机中研磨,得到两种不同粒径的比拉斯汀:

[0169] 比拉斯汀的α晶型1D-a:d10=11.4μm,d50=43.7μm和d90=167μm。

[0170] 比拉斯汀的α晶型1D-b:d10=10.1μm,d50=31.0μm和d90=86.9μm。

[0171] 方法1E

[0172] 在反应器中混合510mL水、510g冰和25.5g氢氧化钾 (KOH),并向该溶液中加入169g比拉斯汀。将其缓慢加热以使全部固体溶解,在2L恒温控制的反应器中过滤,并用340mL水洗涤。将混合物加热至T=45℃,加入2N HCl溶液,直至将pH调至7.2。在调节pH期间,固体析出。在调节pH后,将其在T=45℃保持45分钟。此后,将其冷却到20~25℃的温度并在此温度下持续搅拌约17小时。将获得的固体离心分离,并用440mL水洗涤。将固体排干30分钟,并在T=35℃真空干燥,直至含水量约为7重量% (由卡尔费休法 (KFT) 计算)。获得的固体相当于

比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型。

[0173] 方法1F

[0174] 在反应器中混合459.25mL水、459.25g冰和16.5g氢氧化钾(KOH),并向该溶液中加入110.16g比拉斯汀。一旦溶解,将固体过滤至2L恒温控制的反应器,并用187mL水和368.5mL异丙醇洗涤。在T=23°C对混合物添加2N HCl溶液,直至将pH调至7.2。在调节pH期间,固体析出。在调节pH后,将其在T=20~25°C持续搅拌21小时。将获得的固体离心分离,用220mL水洗涤,排干,并在T=35°C真空干燥,直至含水量约为7重量% (由卡尔费休法(KFT)计算)。获得的固体相当于比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型。

[0175] 实施例2.比拉斯汀的 $\beta$ 晶型的制备

[0176] 将20mg比拉斯汀的晶型1(0.043mmol)悬浮在1.0mL甲醇中。将获得的悬浮液在室温下搅拌,3小时后,将悬浮液中的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图13所示的衍射图样。

[0177] 实施例3.比拉斯汀的 $\delta$ 晶型的制备

[0178] 在70°C的温度下将20mg比拉斯汀晶型1(0.043mmol)溶于2.0mL二噁烷中。将得到的溶液在水-冰浴中冷却。在2小时后,将溶液在4°C保持72小时。此后,将析出的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图16所示的衍射图样。

[0179] 实施例4.比拉斯汀的 $\epsilon$ 晶型的制备

[0180] 在室温下将20mg比拉斯汀(0.043mmol)溶于0.55mL二氯甲烷。随后,添加2.0mL水并将溶液在室温下保持1周。此后,将析出的固体过滤并在真空中干燥。X射线衍射分析得到图19所示的衍射图样。

[0181] 实施例5.比拉斯汀的 $\gamma A$ 晶型的制备

[0182] 在60°C的温度下将50mg比拉斯汀(0.106mmol)溶于0.2mL的CHCl<sub>3</sub>中。将获得的溶液在水-冰浴中冷却。在2小时后,将溶液在4°C保持72小时。此后,将析出的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图22所示的衍射图样。

[0183] 实施例6.比拉斯汀的 $\gamma B$ 晶型的制备

[0184] 方法6A

[0185] 在60°C的温度下将50mg比拉斯汀(0.106mmol)溶于0.2mL的CHCl<sub>3</sub>中。将获得的溶液在水-冰浴中冷却。在2小时后,将溶液在4°C保持12小时。此后,将析出的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图25所示的衍射图样。

[0186] 方法6B

[0187] 在室温下将20mg比拉斯汀(0.043mmol)溶于0.5mL的CHCl<sub>3</sub>中。将获得的溶液在水-冰浴中冷却。在2小时后,将溶液在4°C保持12小时。此后,将析出的固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图25所示的衍射图样。

[0188] 实施例7.比拉斯汀的 $\zeta$ 晶型的制备

[0189] 将50mg比拉斯汀(0.107mmol)溶于1.0mL水:乙腈(1:1)的混合物中。将所得溶液在室温下搅拌20小时直至固体结晶。此后,将固体过滤并真空干燥。X射线衍射分析得到图28所示的衍射图样。

[0190] 实施例8.比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的制备

[0191] 方法8A

[0192] 将实施例7中获得的 $\zeta$ 晶型引入40°C和75%相对湿度的干燥器中一个月。X射线衍射分析得到图30所示的衍射图样。

[0193] 方法8B

[0194] 将100g比拉斯汀、587mL乙腈和293mL水装入反应器中。将混合物加热至T=55~60°C直至固体完全溶解。将溶液过滤到另一个预先在T=50~55°C下加热且机械搅拌的反应器中,随后在相同温度下用100mL水和200mL乙腈的混合物洗涤,并加入到预先过滤的混合物中。

[0195] 将过滤的溶液混合物冷却至T=40°C,确保固体不会在此期间内析出,并加入1.3g比拉斯汀的 $\eta$ 晶型的籽晶。接下来,将其在T=35~40°C保持40~45分钟,最后冷却至5°C的温度,并在此温度下持续搅拌2小时。

[0196] 将析出的固体离心分离,用200mL冷水洗涤,排干,并在T=35°C真空干燥,直至含水量约为3.5~4.0重量% (由卡尔费休法 (KFT) 计算)。获得85.60g比拉斯汀的 $\eta$ 晶型,其粒径为d10=4.5 $\mu\text{m}$ 、d50=15.8 $\mu\text{m}$ 和d90=37.9 $\mu\text{m}$ 。

[0197] 方法8C

[0198] 将25g比拉斯汀的 $\alpha$ 晶型和250mL水引入装配有磁性搅拌的500mL锥形瓶中。将悬浮液在20至25°C下持续搅拌4天。

[0199] 将获得的固体过滤并用50mL的水洗涤。将其在T=35°C的真空炉中干燥,直至含水量为3.5~4.0重量% (由卡尔费休法 (KFT) 计算)。获得21.07g比拉斯汀的 $\eta$ 晶型。

[0200] 实施例9. 稳定性研究

[0201] 使用现有技术中已知的比拉斯汀的晶型 (晶型1、2和3) 以及本发明中描述的比拉斯汀的晶型进行稳定性研究。稳定性研究中所用的晶型依照本发明中描述的方法制备。

[0202] 稳定性研究包括将比拉斯汀的各种晶型分别在不同的时间、温度和相对湿度条件下储存。稳定性研究的条件如下

[0203] 表1中描述了从所述稳定性研究中获得的结果:

[0204] 表1

晶型	条件					
	1个月		2个月		3个月和6个月	
	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH	25°C/ 60% RH	40°C/ 75% RH
[0205]	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2
	3	3 + 1	3 + 1	3 + 1	1 + 3	-
	α	α	α	α	α	α
	β	β + 3	-	-	-	-
	γA	2 + 3 + 其他晶型	3 + 1	-	-	-
	γB	γB + 3	1 + 3 + α	-	-	-
	δ	1 + ε	1	1	-	-
	ε	1 + η	1 + η	-	-	-
	ζ	ζ	η	-	-	-
	η	η	η	η	η	η

[0206] RH表示相对湿度

[0207] 从表1的结果可以得出结论,比拉斯汀的α和η晶型在至少6个月的所述条件下是稳定的。因此,比拉斯汀的α和η晶型是稳定的,适合于制备比拉斯汀的药物组合物。

[0208] 实施例10.制剂

[0209] 组成

[0210] 下面描述了包含本发明实施例1D-a和1D-b的比拉斯汀α晶型或者实施例8b的比拉斯汀η晶型以及本发明的比较例2B的比拉斯汀晶型2的片剂的定量组成。

[0211] 下表2中描述了各片剂中以毫克表示的成分的量。

[0212] 表2

成分	组成			
	10A	10B	10C	10D
比拉斯汀的晶型	α 实施例 1D-a	α 实施例 1D-b	η 实施例8B	2 比较例2B
比拉斯汀(*)	21.45	21.46	20.76	20.27
微晶纤维素	96.68	96.67	97.37	97.86
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25	1.25
羧甲基淀粉钠	5.00	5.00	5.00	5.00
胶状无水二氧化硅	0.63	0.63	0.63	0.63

[0214] (\*)相当于20mg无水比拉斯汀;量以%水KF计算

[0215] 制备方法

[0216] 一方面,通过湿法造粒获得片剂10A;而片剂10B、10C和10D通过直接压制获得。下面描述每种情况下使用的方法。

[0217] 湿法制粒

[0218] 将微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和比拉斯汀以表2中规定的量加入到混合器中。将所得混合物在涡轮式混合器中均化,并在行星式搅拌器中与135g纯化水混炼,并在50℃干燥2小时。将获得的颗粒与表2中规定量的胶状无水二氧化硅在涡流式混合器中混合,然后与表2中规定量的硬脂酸镁混合。最后,通过在偏心压缩机中压缩获得的混合物来制备片剂。

[0219] 直接压缩

[0220] 将微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、比拉斯汀和胶状无水二氧化硅以表2中规定的量加入到混合器中。将所得混合物在涡流式混合器中均化,然后添加表2中规定量的硬脂酸镁并在涡流式混合器中混合。最后,通过在偏心压缩机中压缩获得的混合物来制备片剂。

[0221] 在本发明制备的所有片剂中,用作起始成分的比拉斯汀的晶型得到保持。所获得的片剂以Alu/Alu、PVC/Alu和PVC/PVDC(90g/m<sup>2</sup>)/Alu泡罩的形状进行调理。

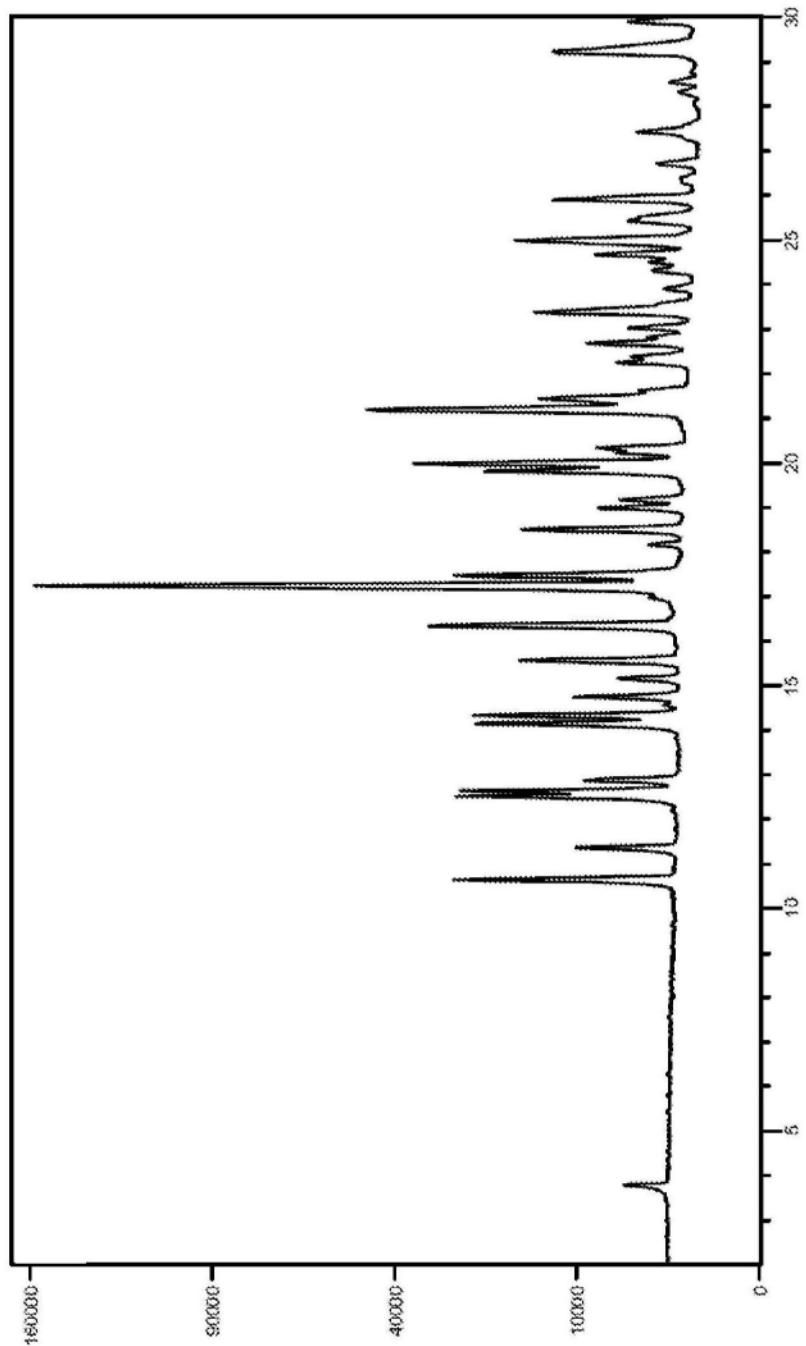


图1

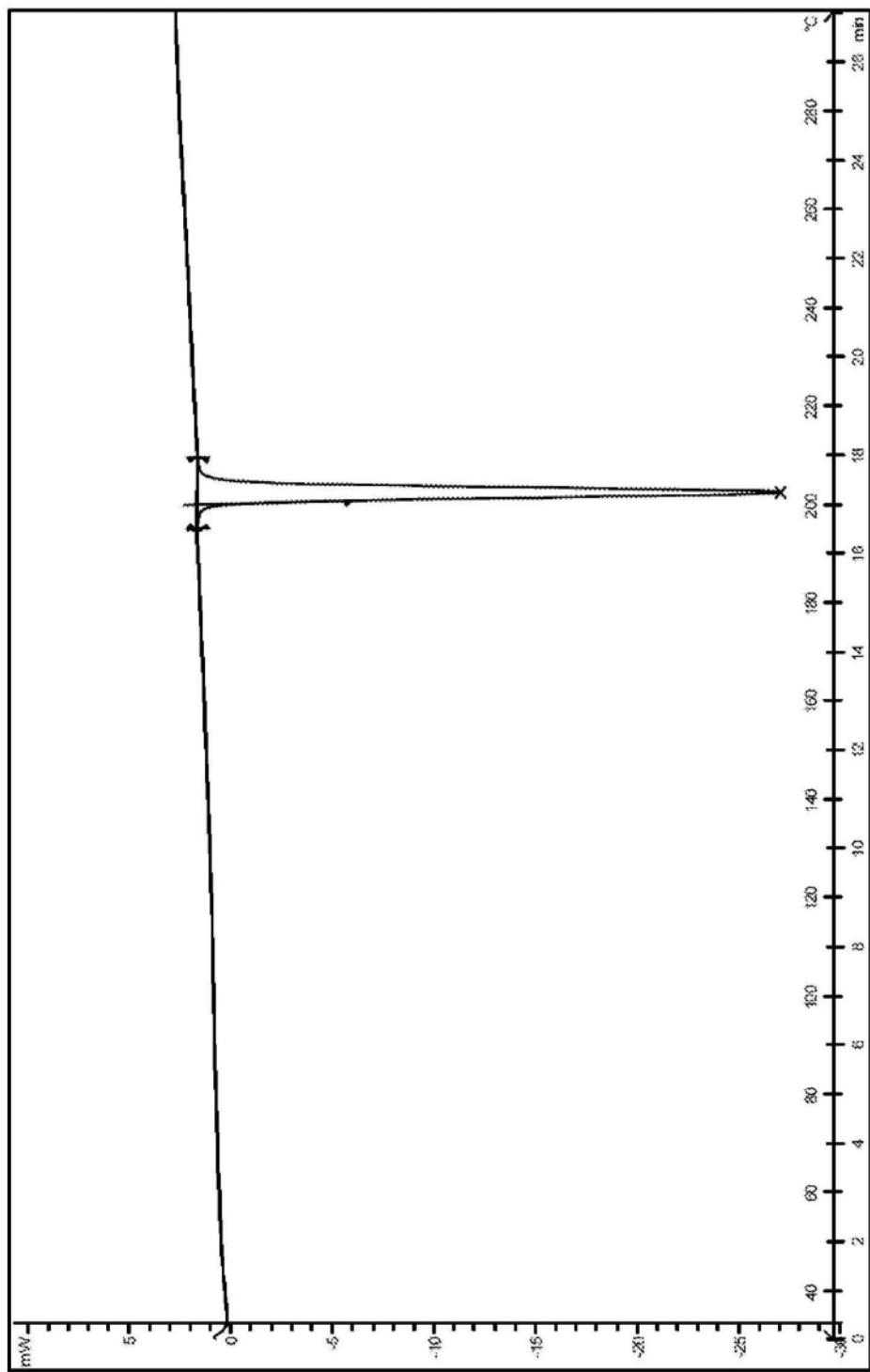


图2

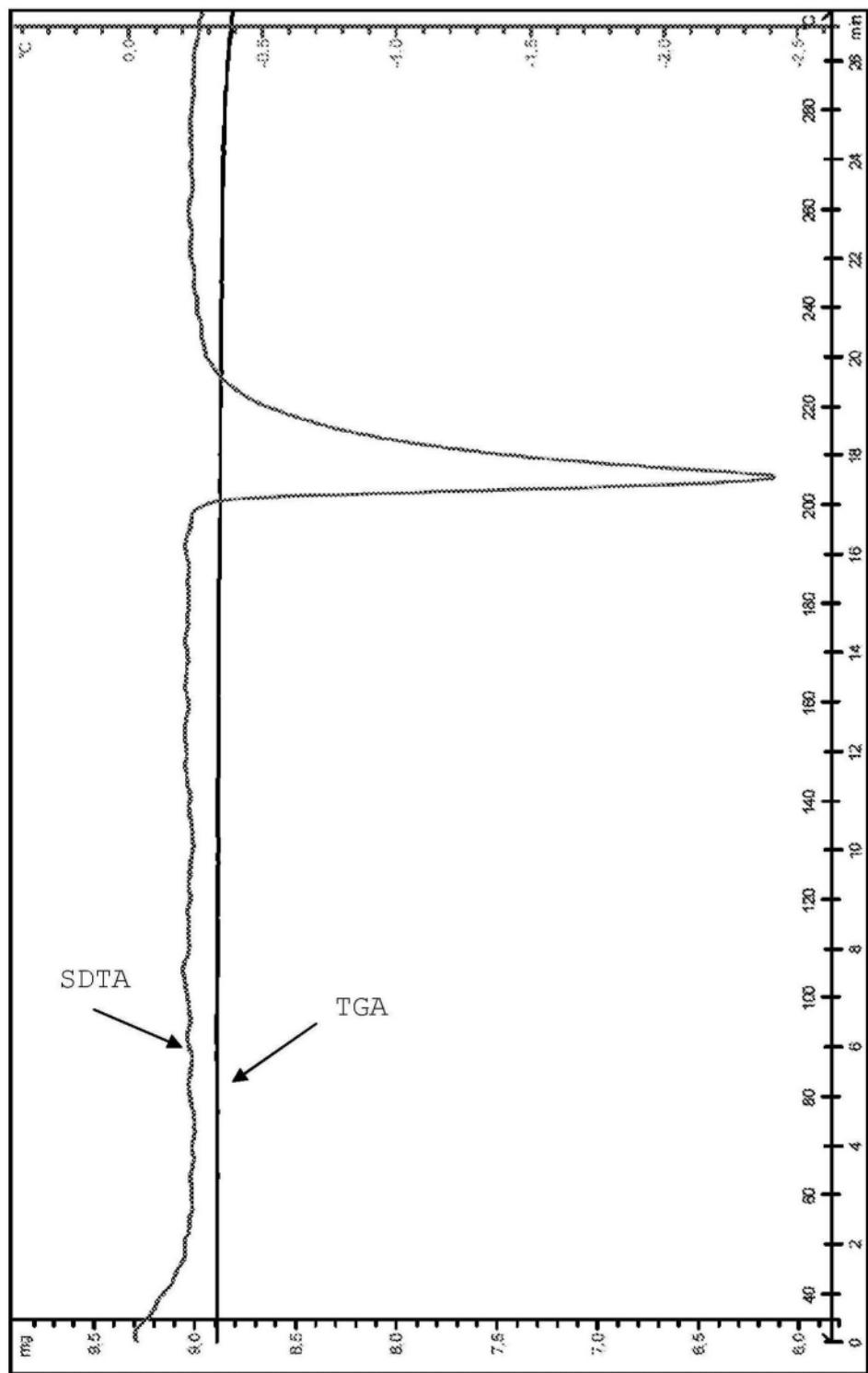


图3

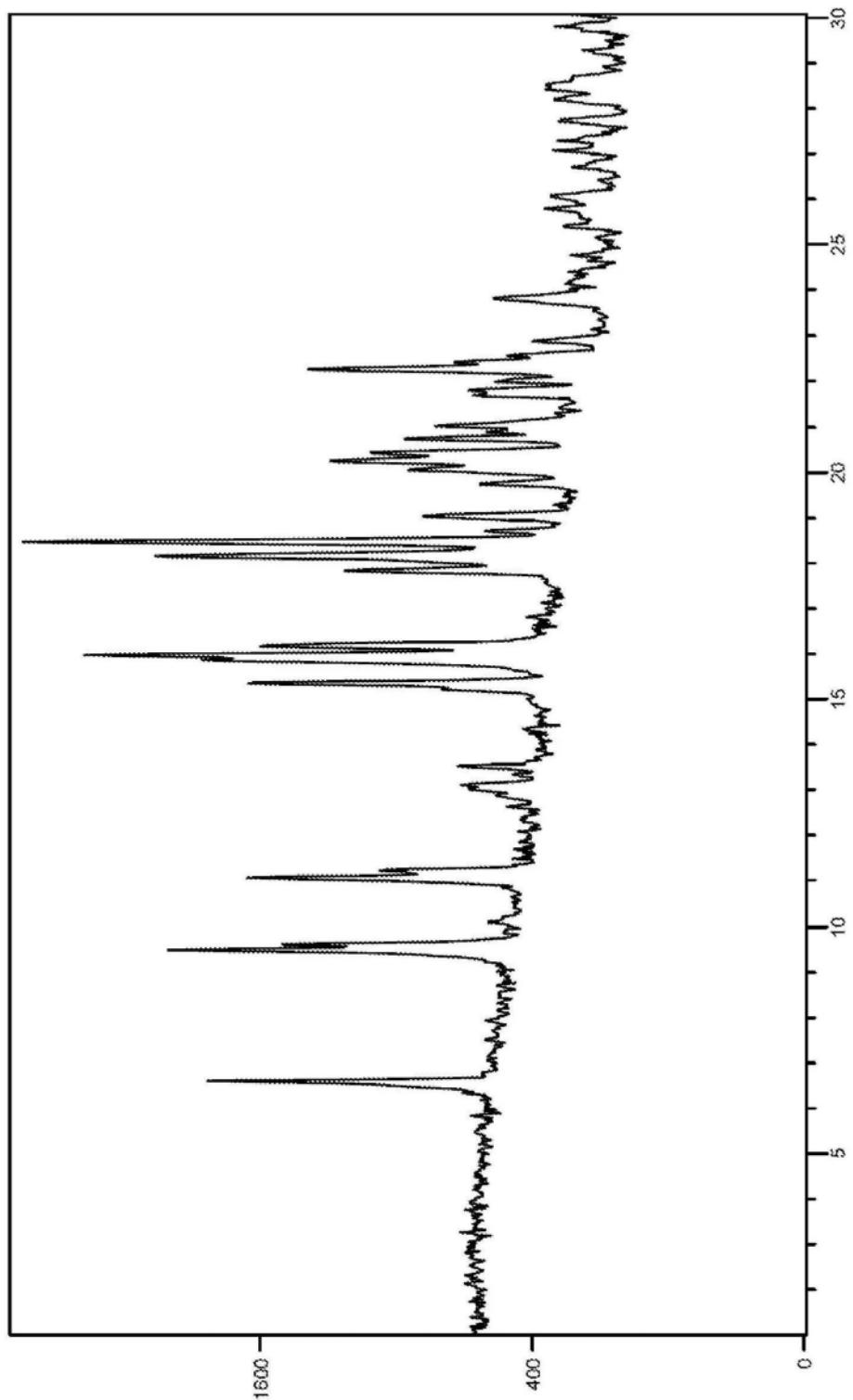


图4

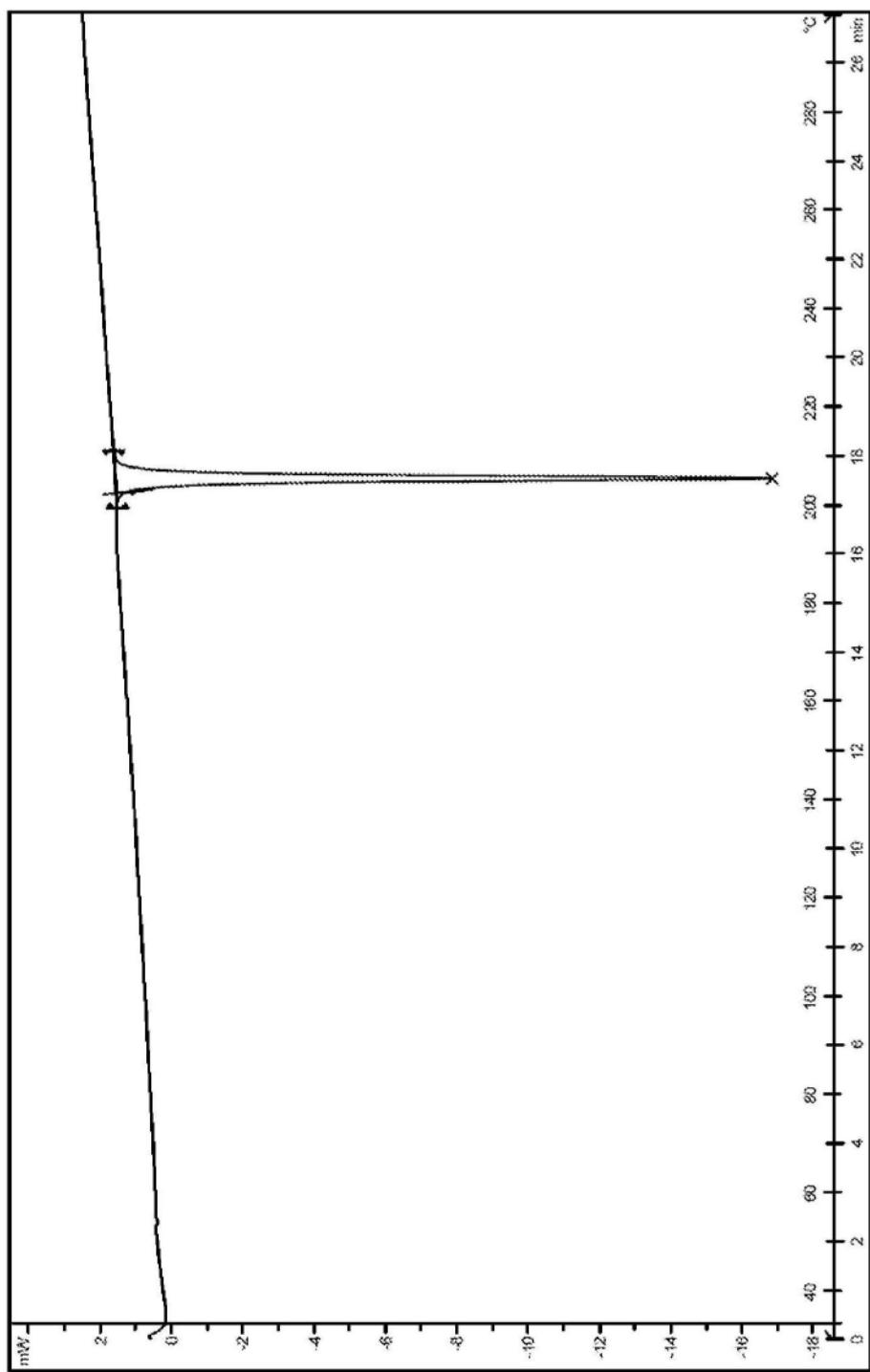


图5

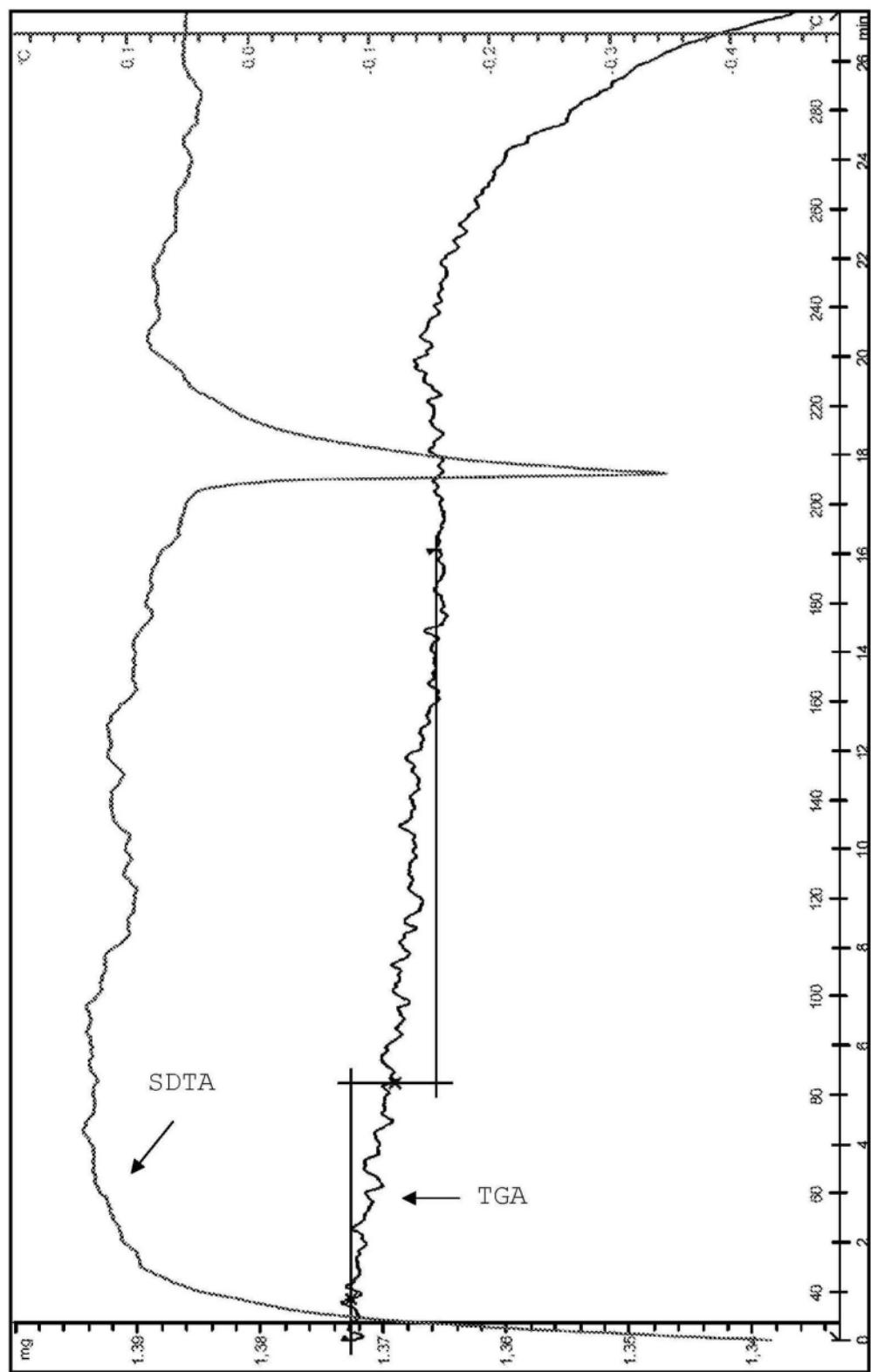


图6

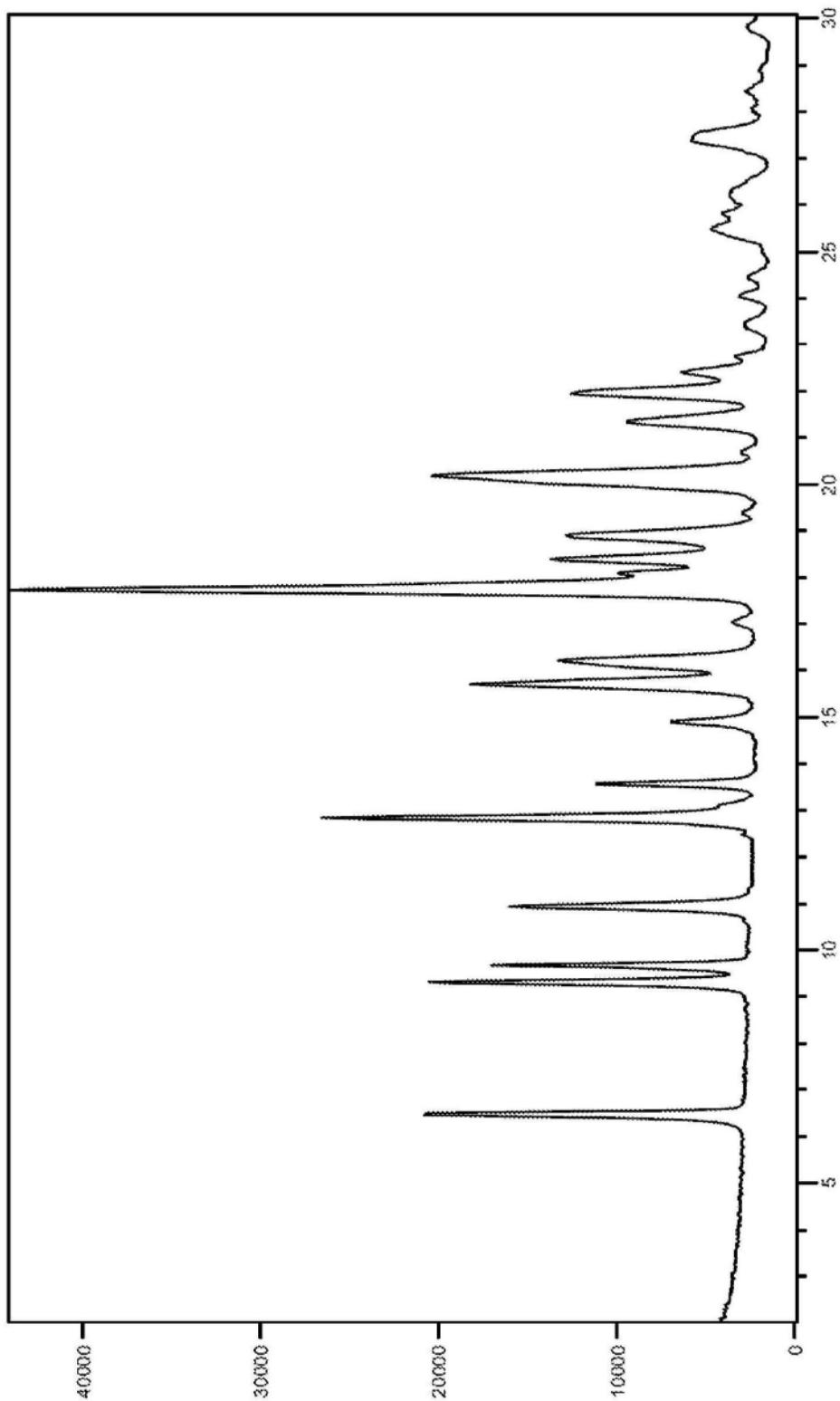


图7

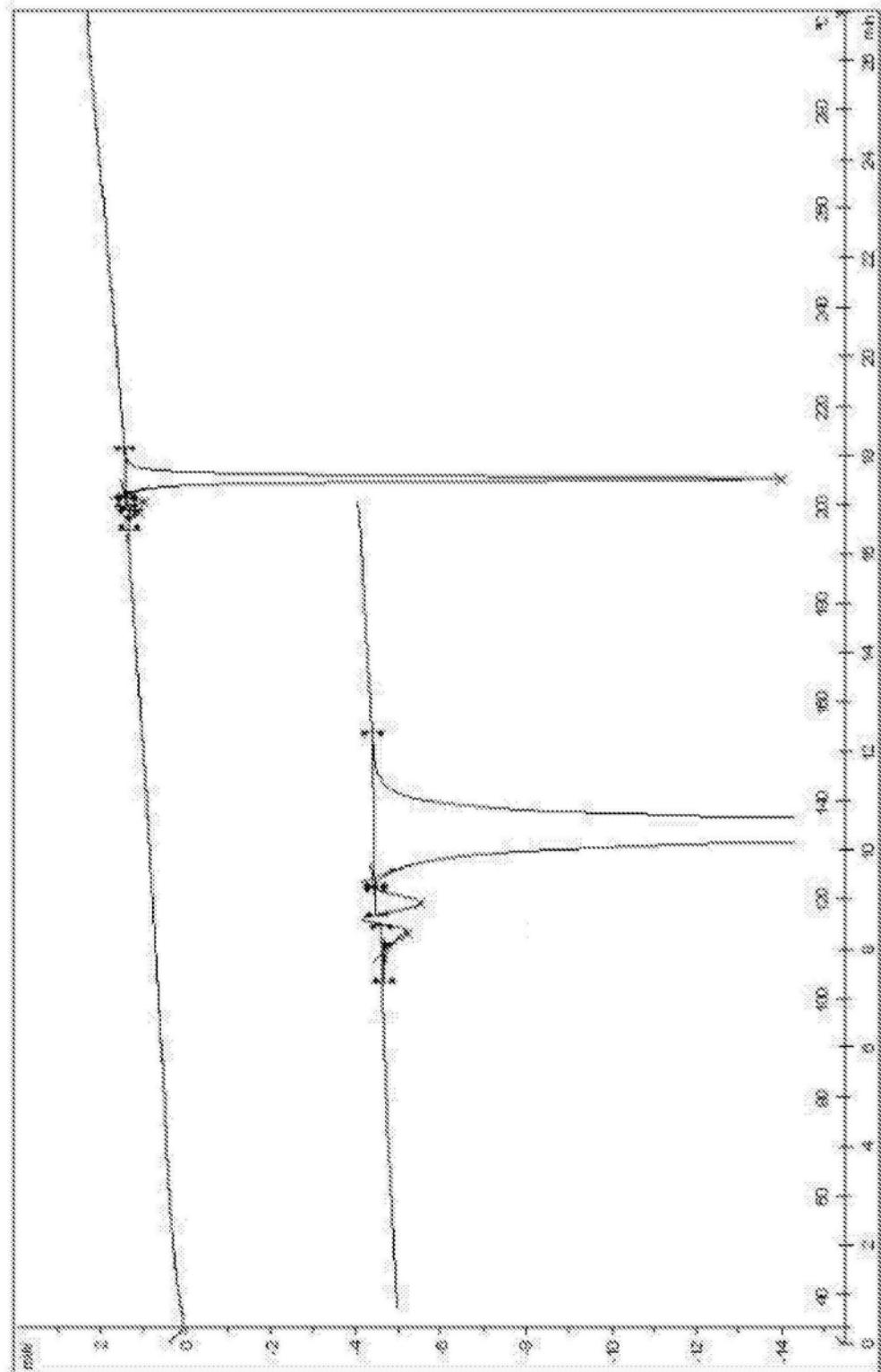


图8

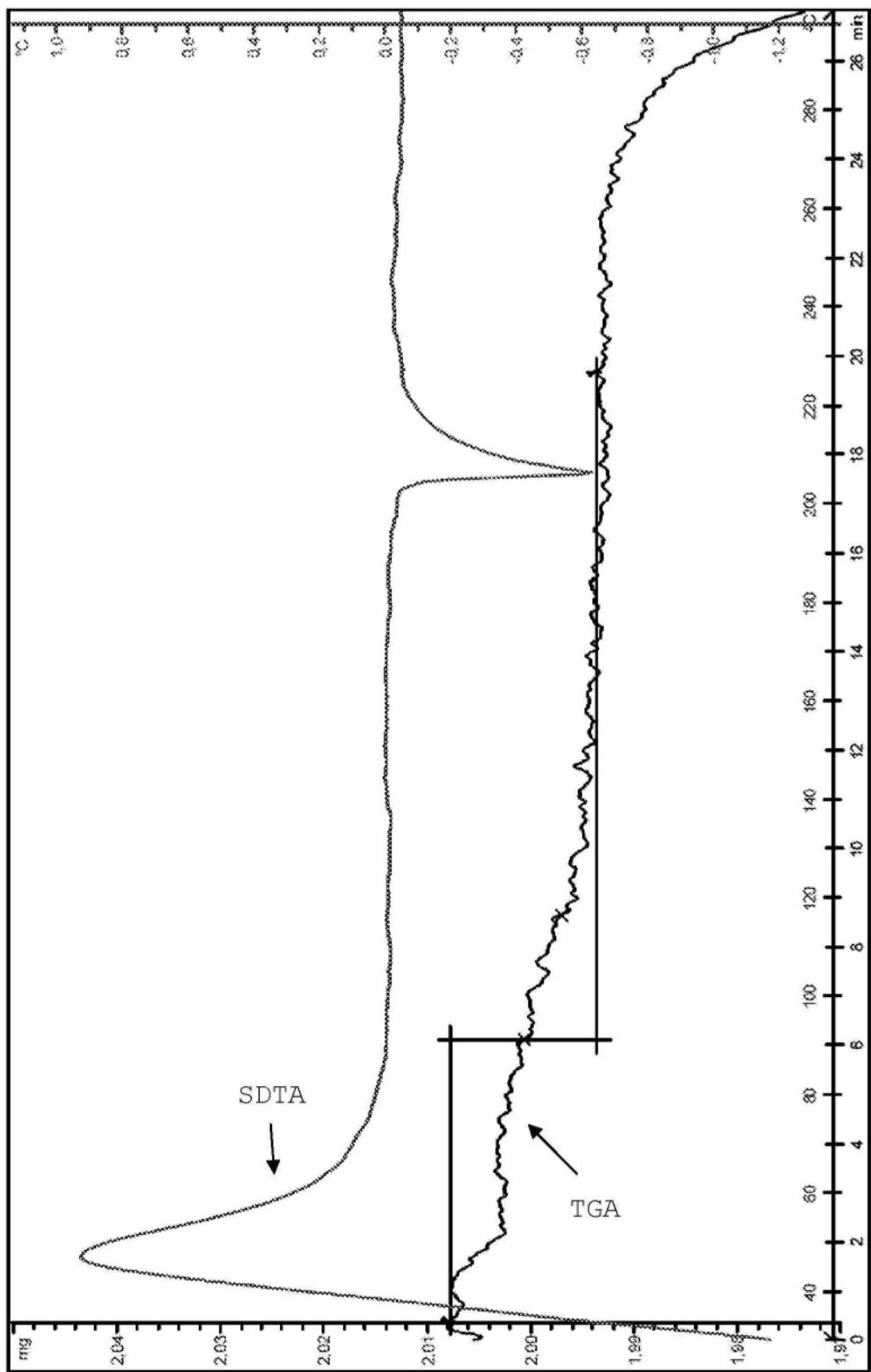


图9

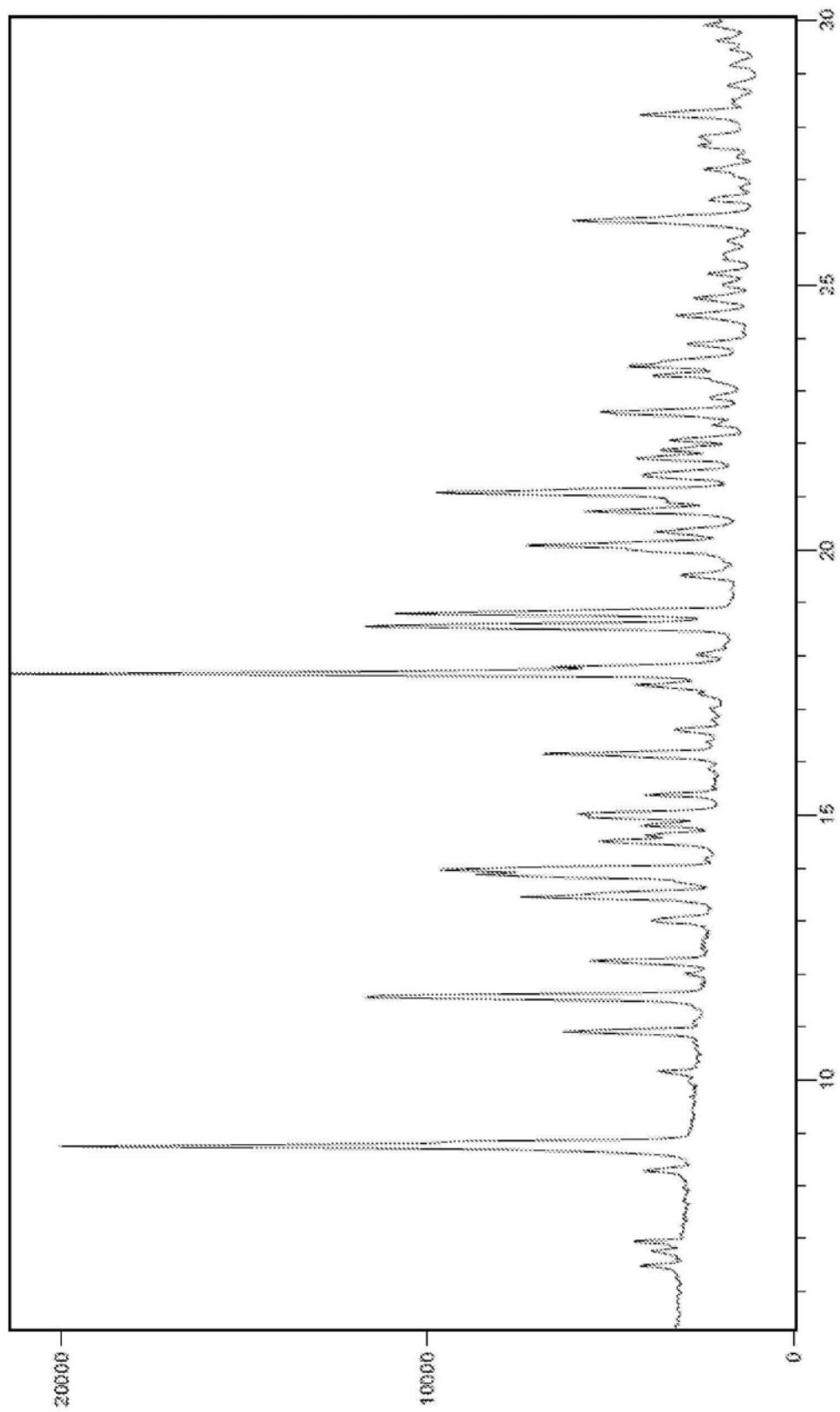


图10

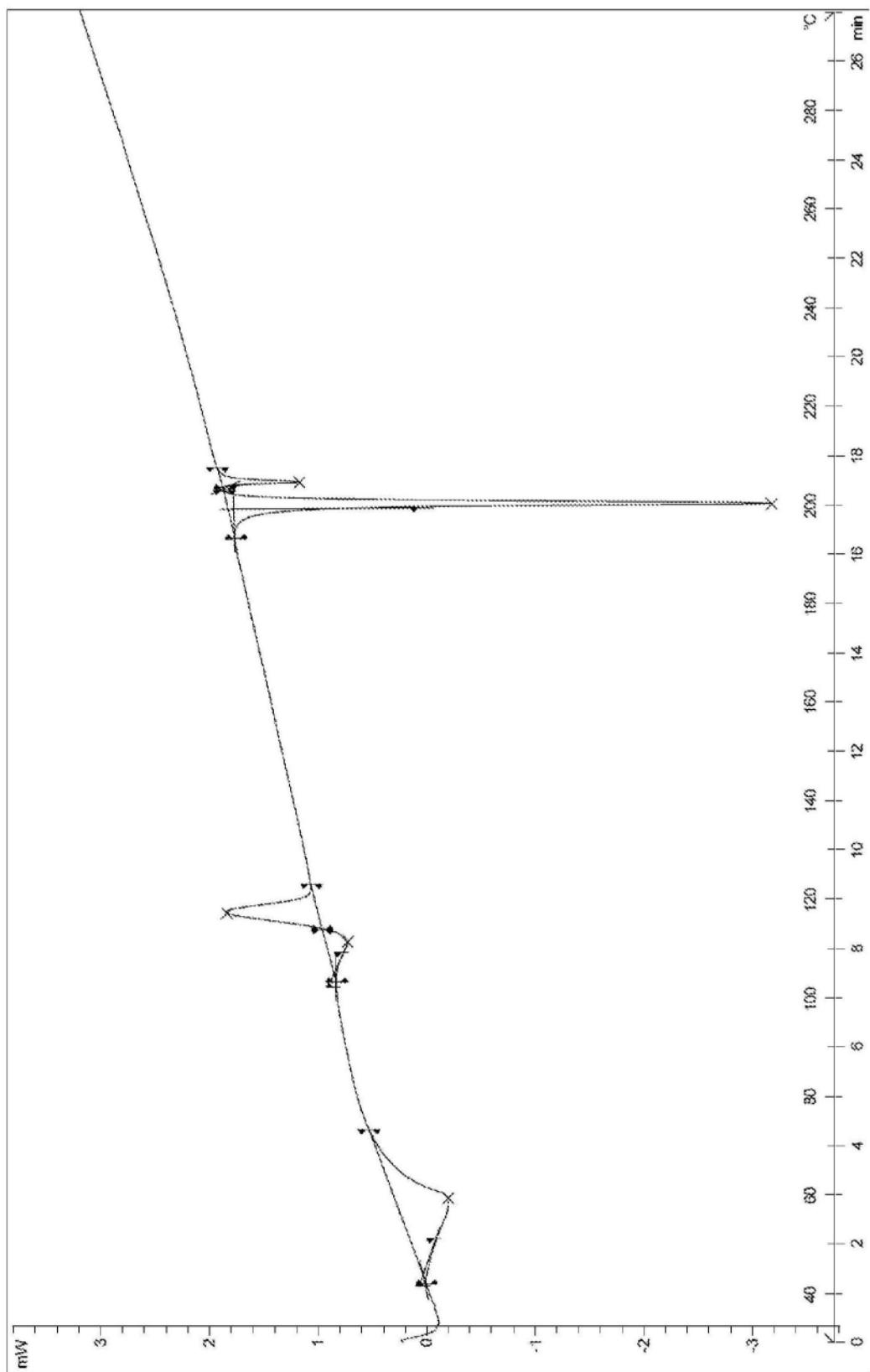


图11

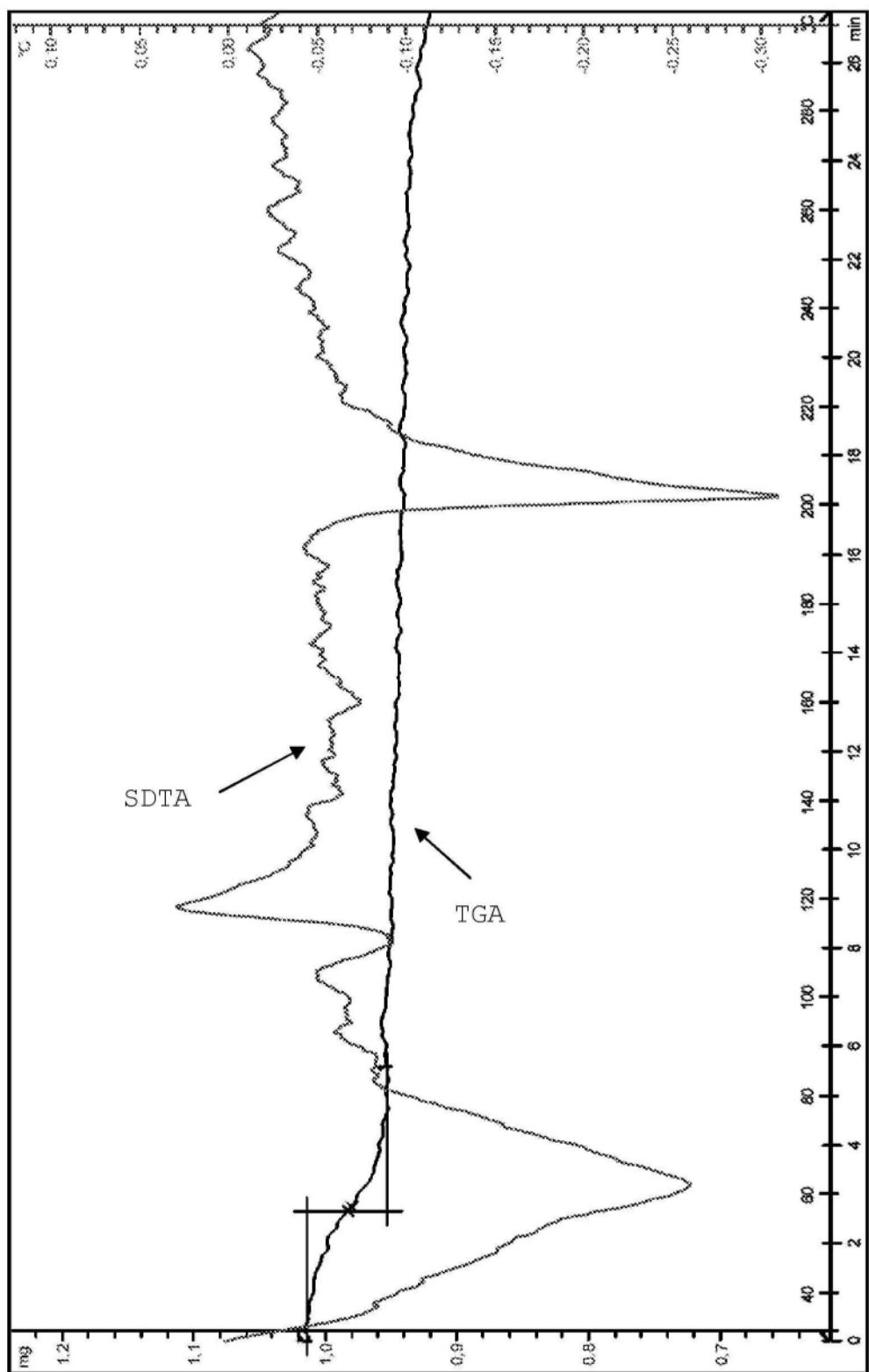


图12

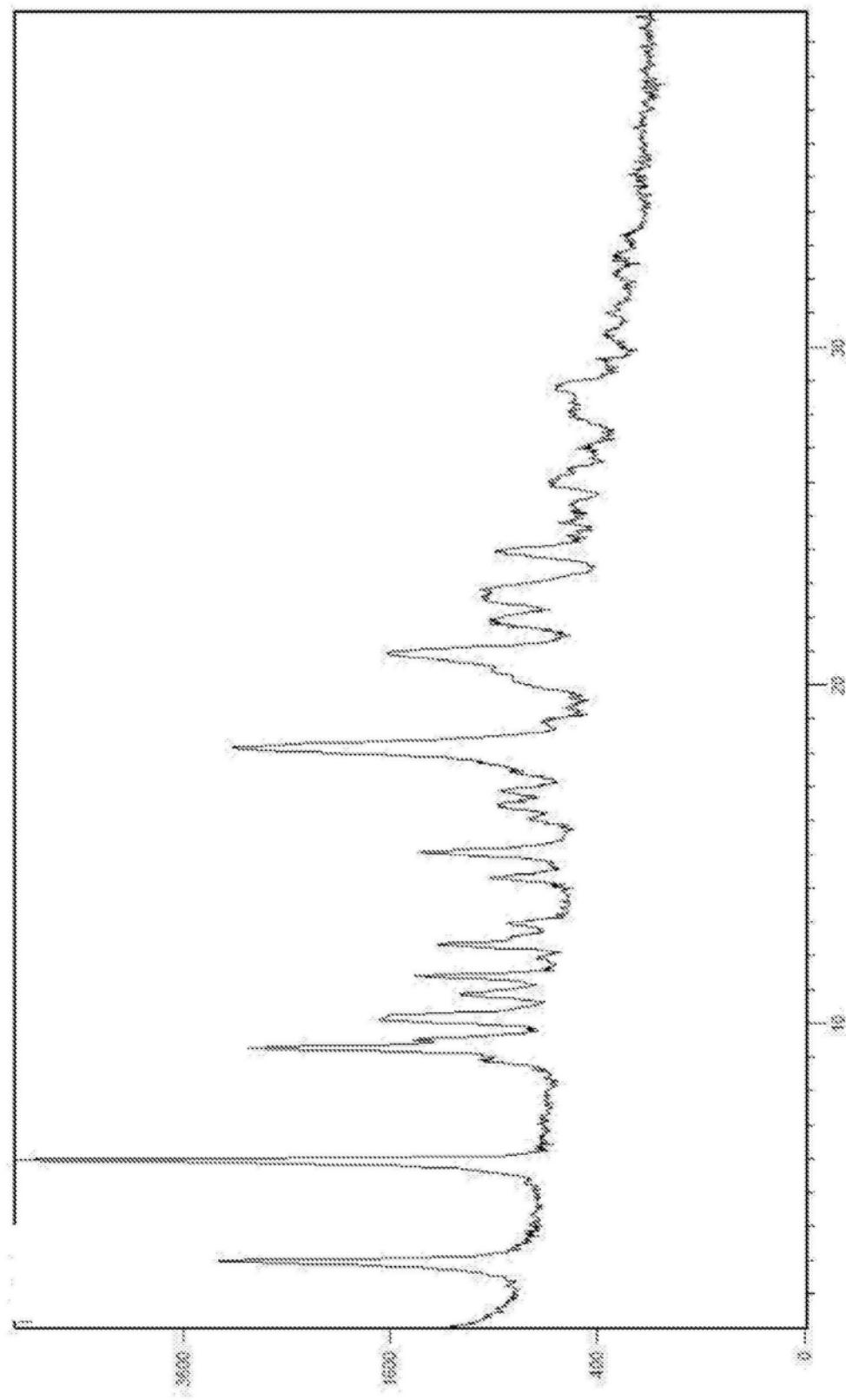


图13

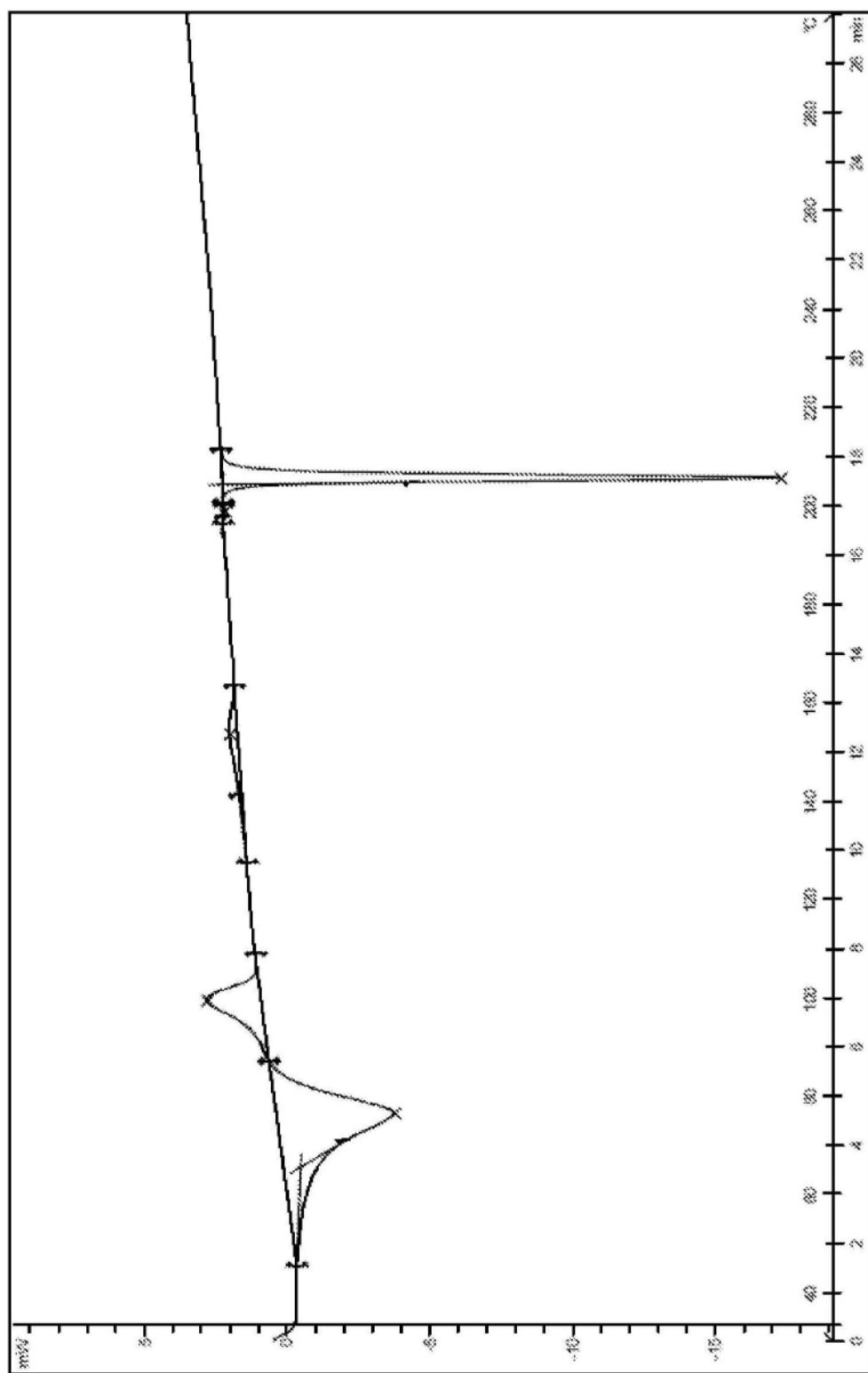


图14

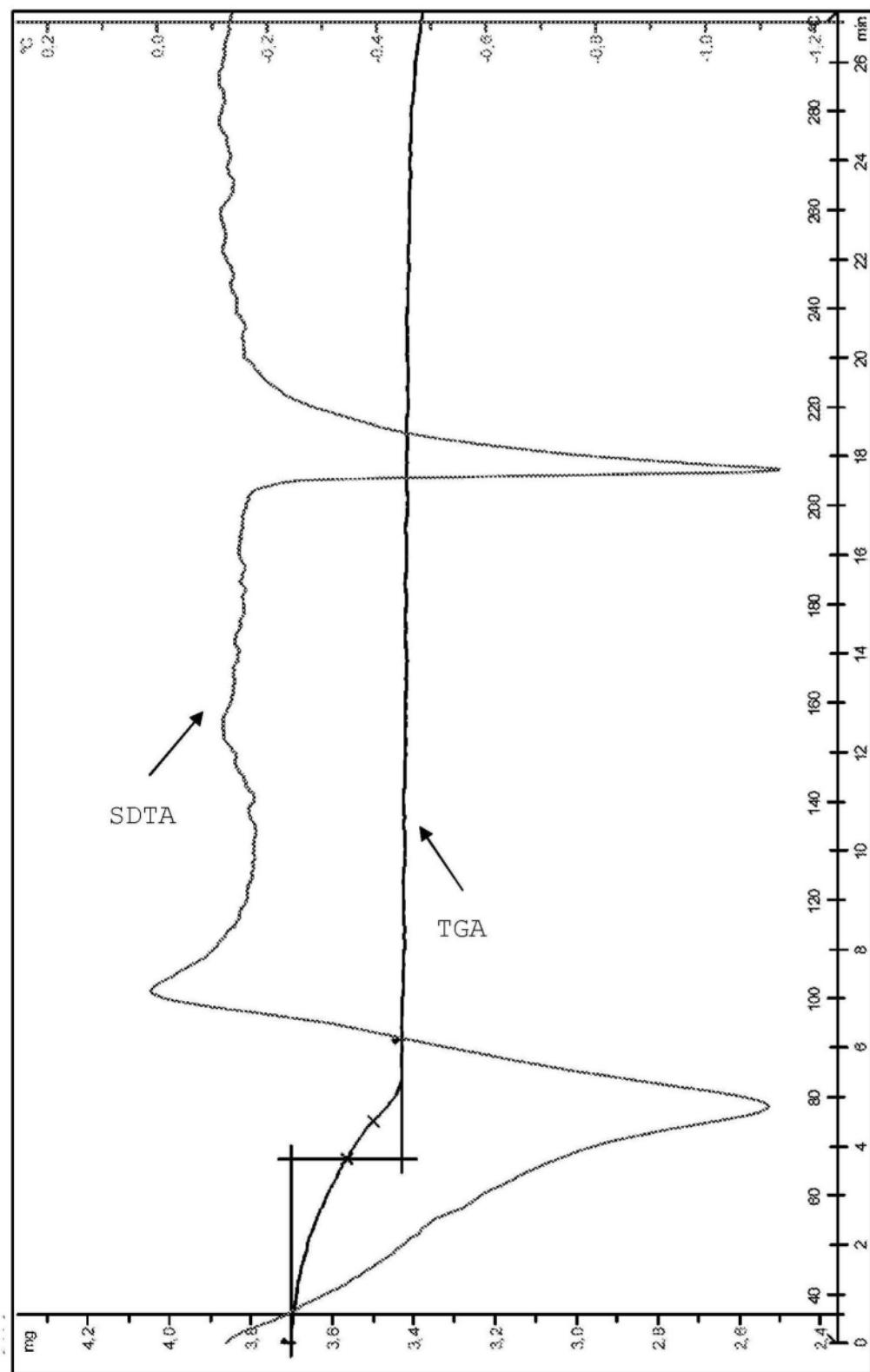


图15

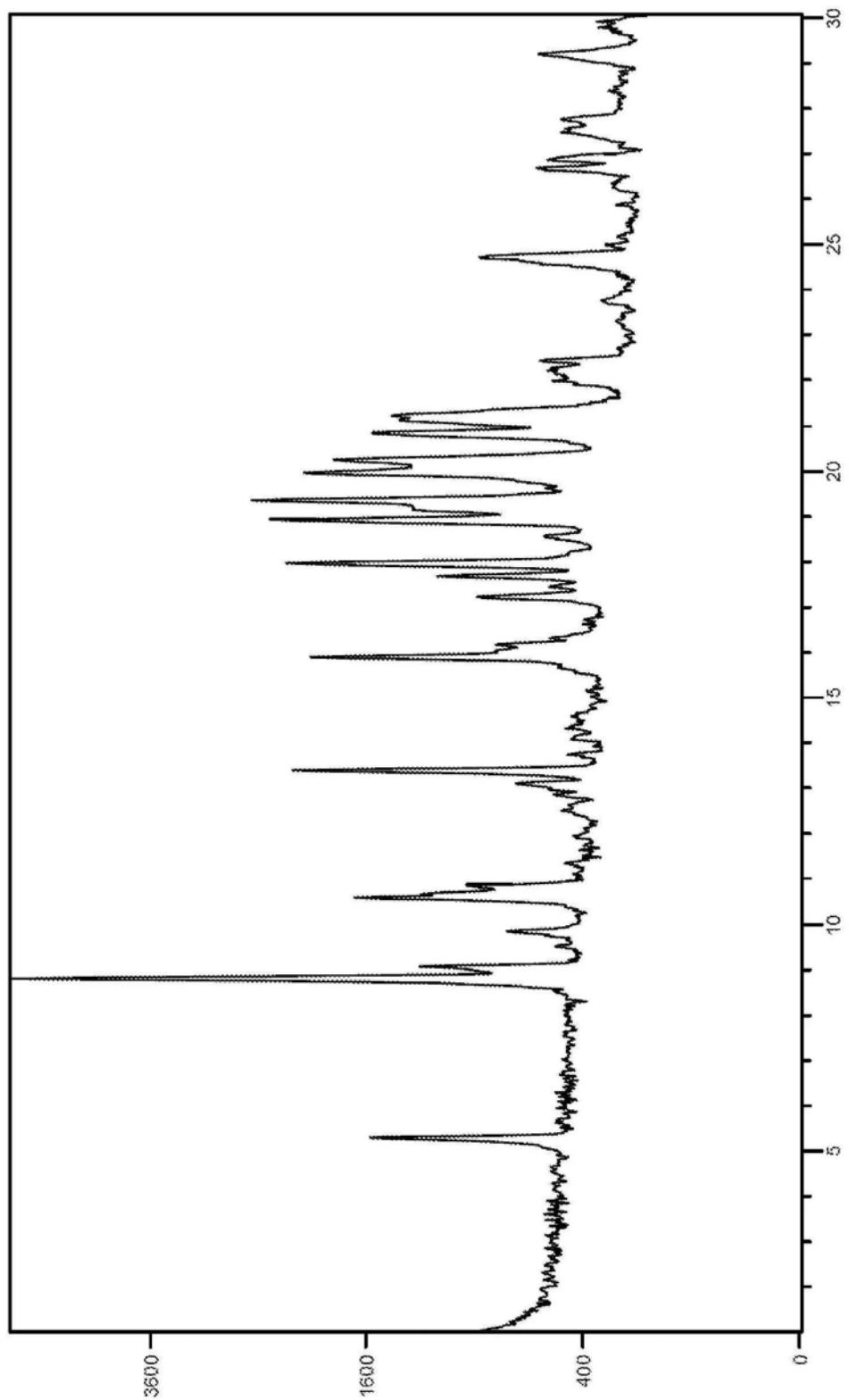


图16

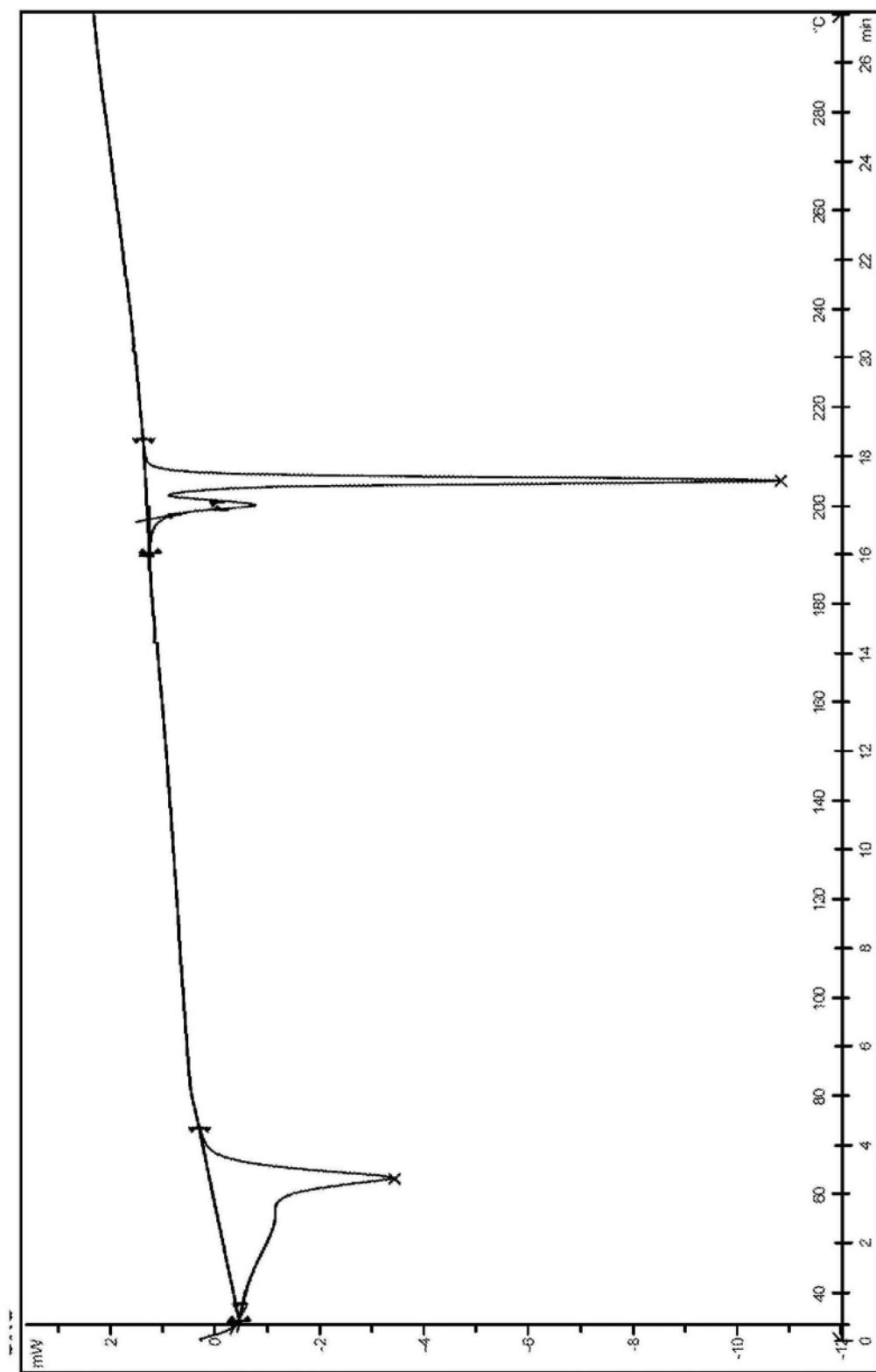


图17

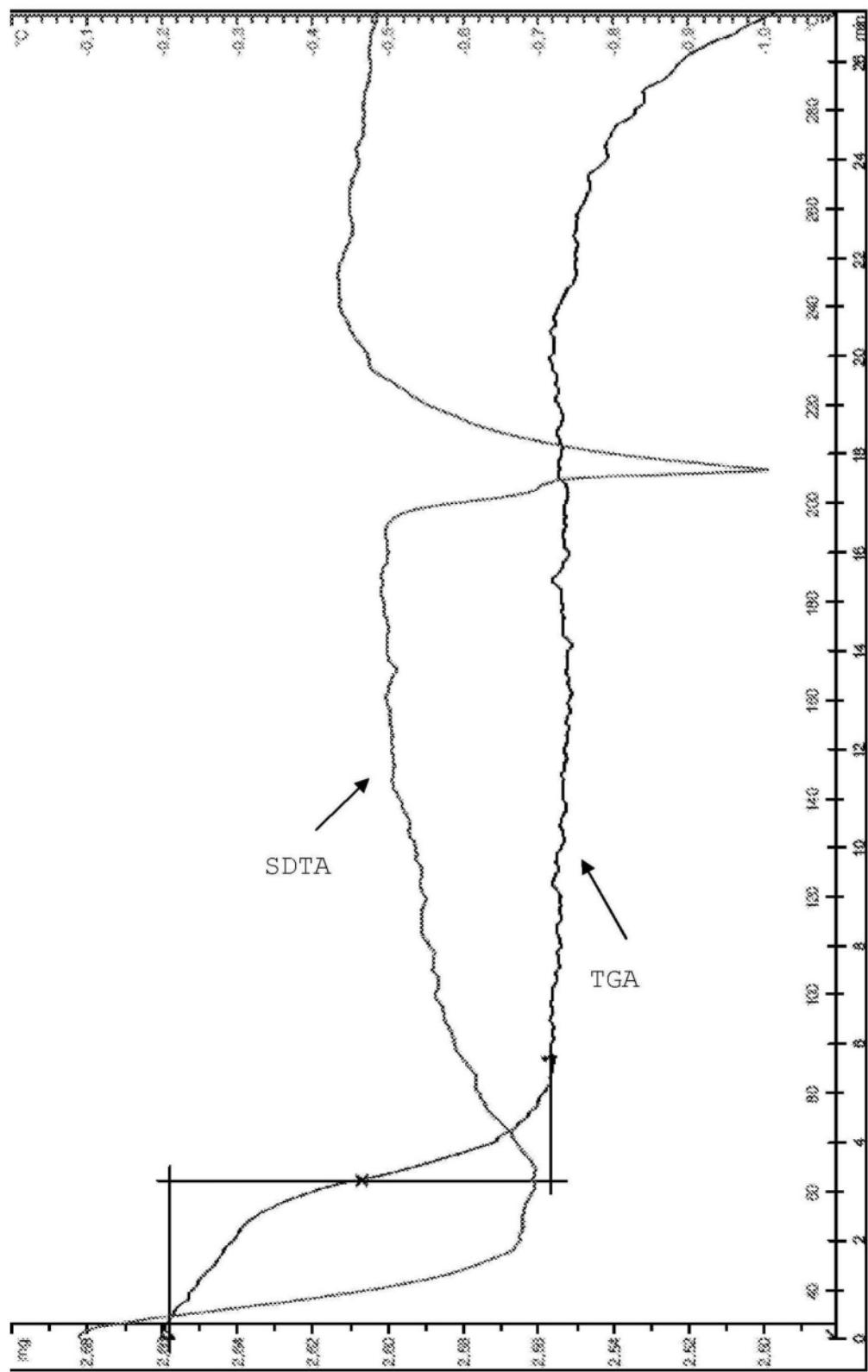


图18

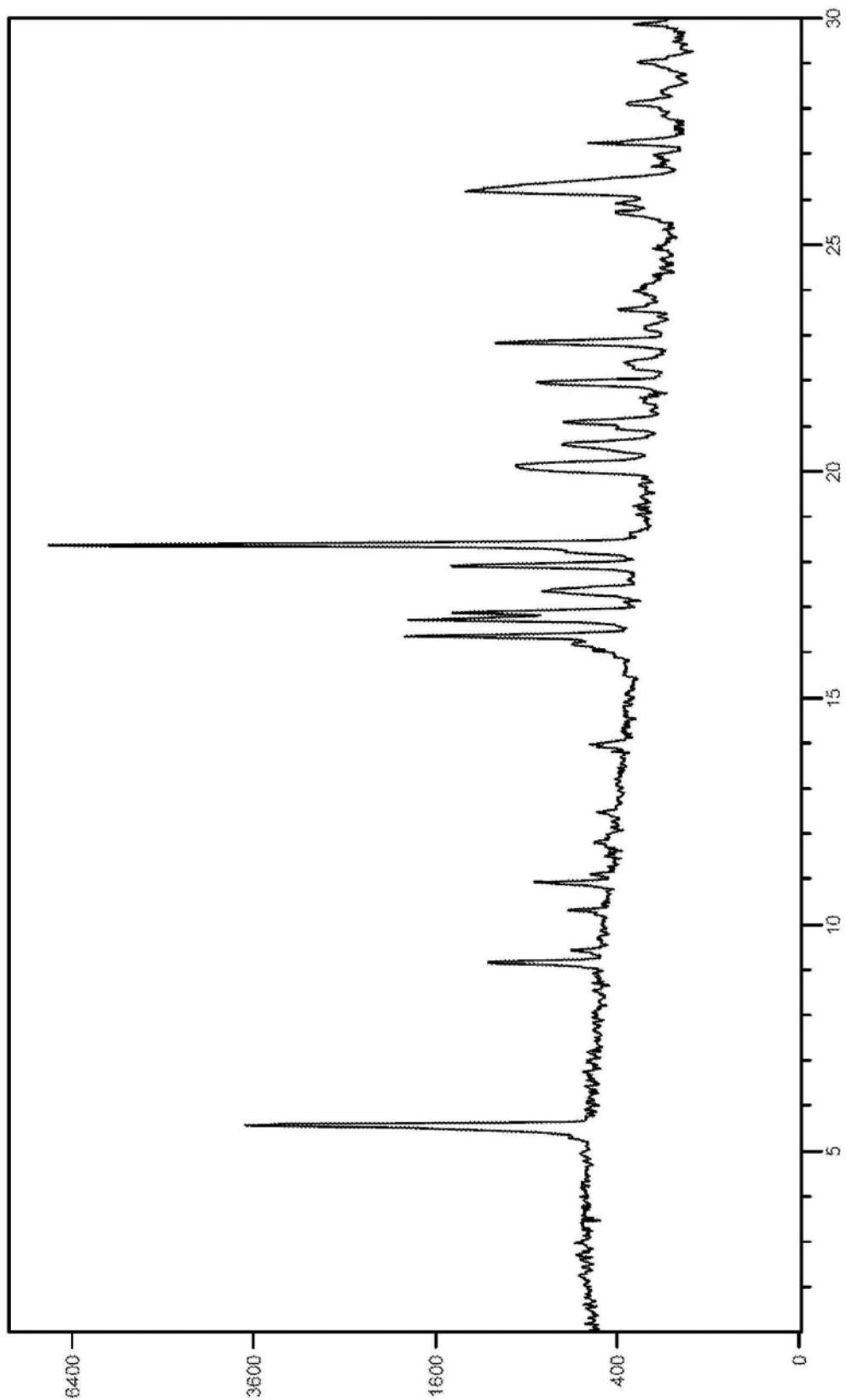


图19

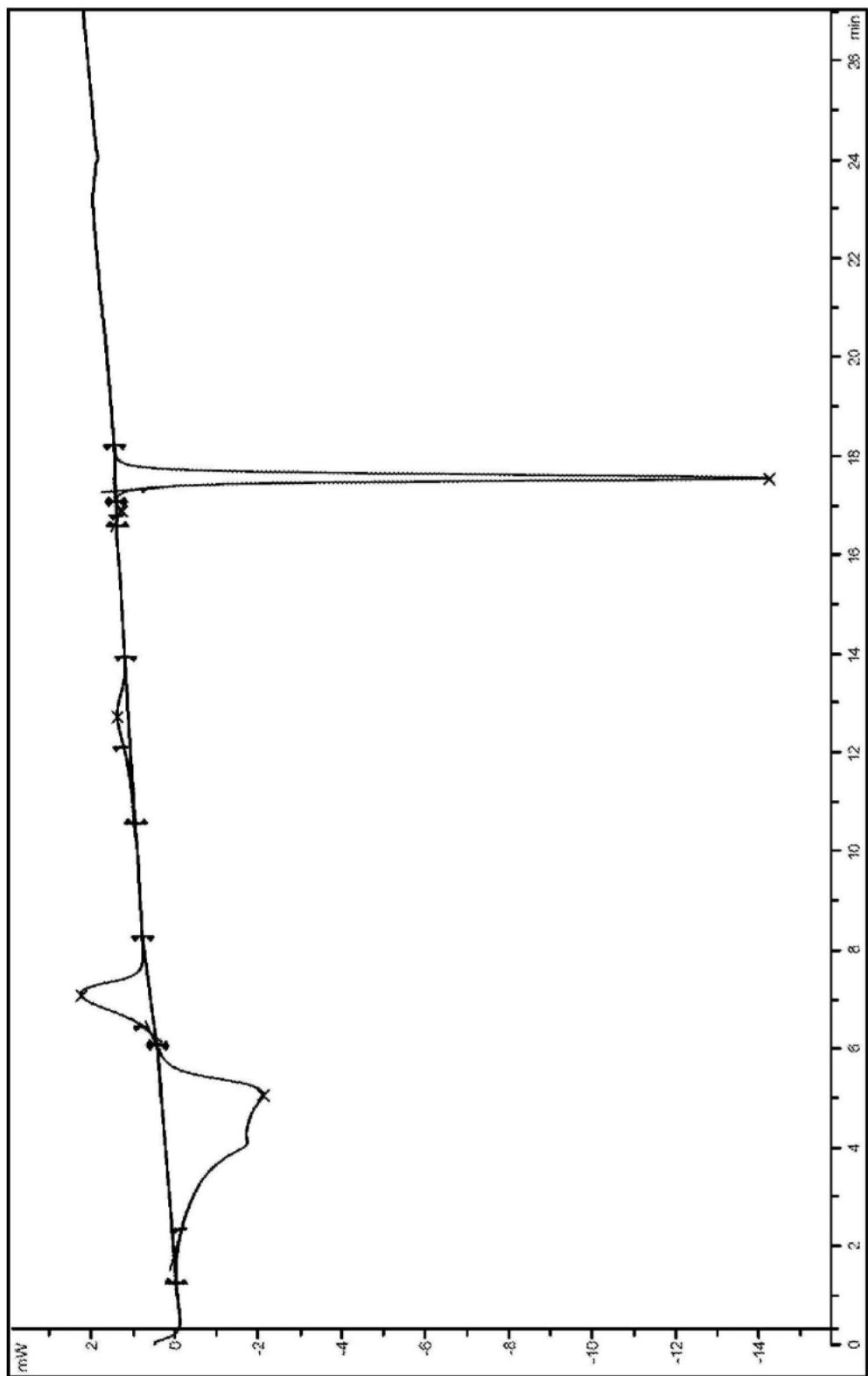


图20

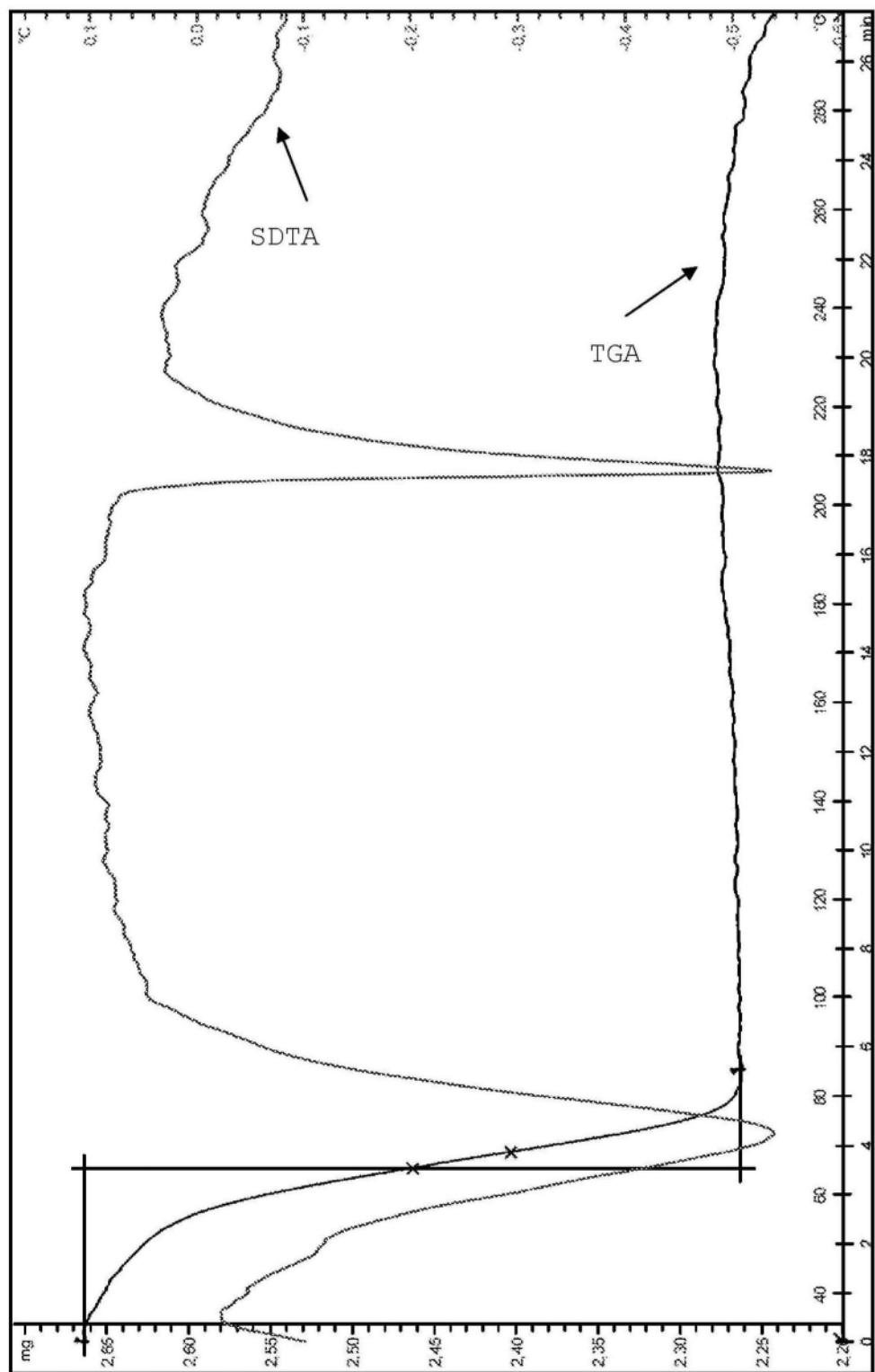


图21

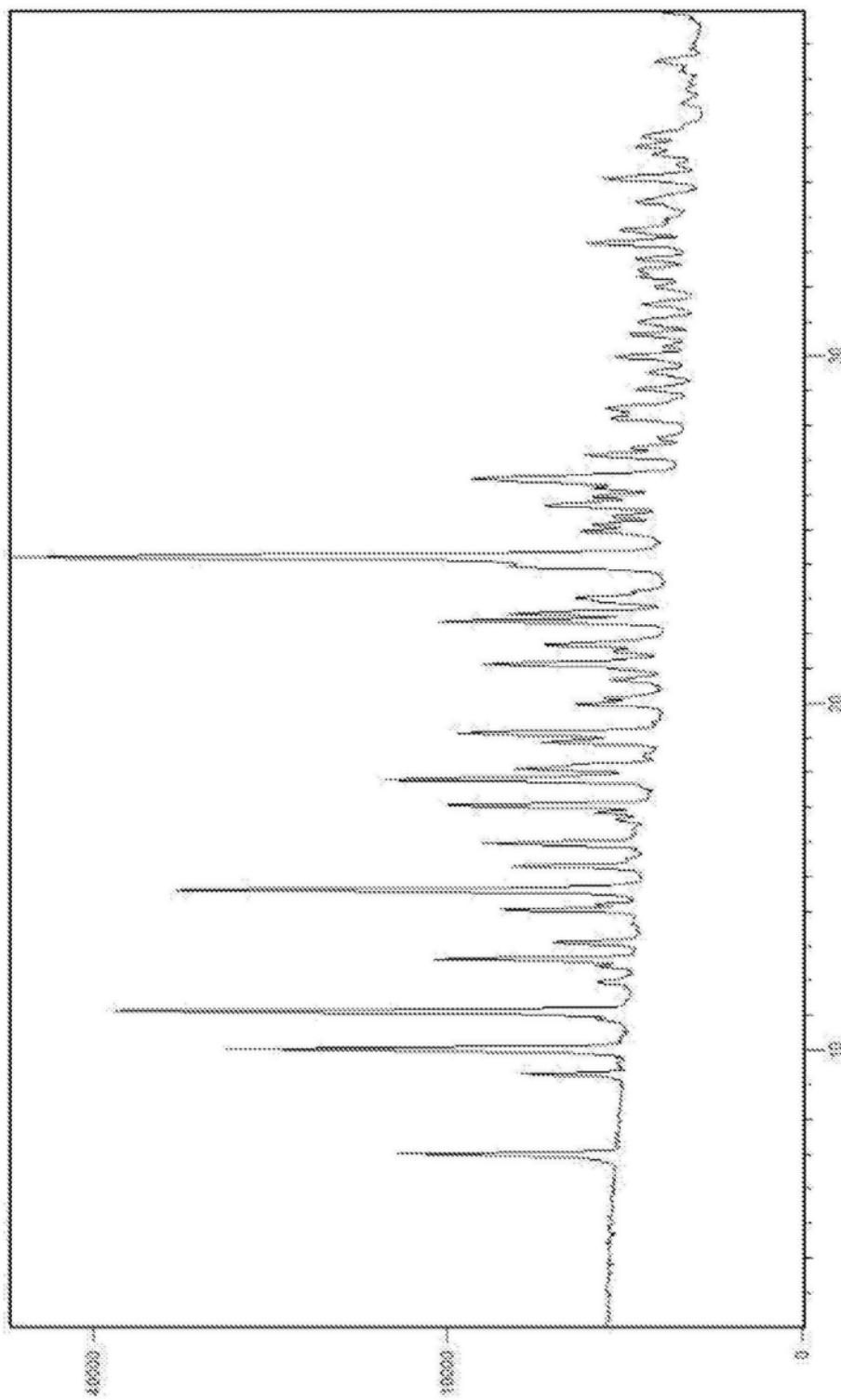


图22

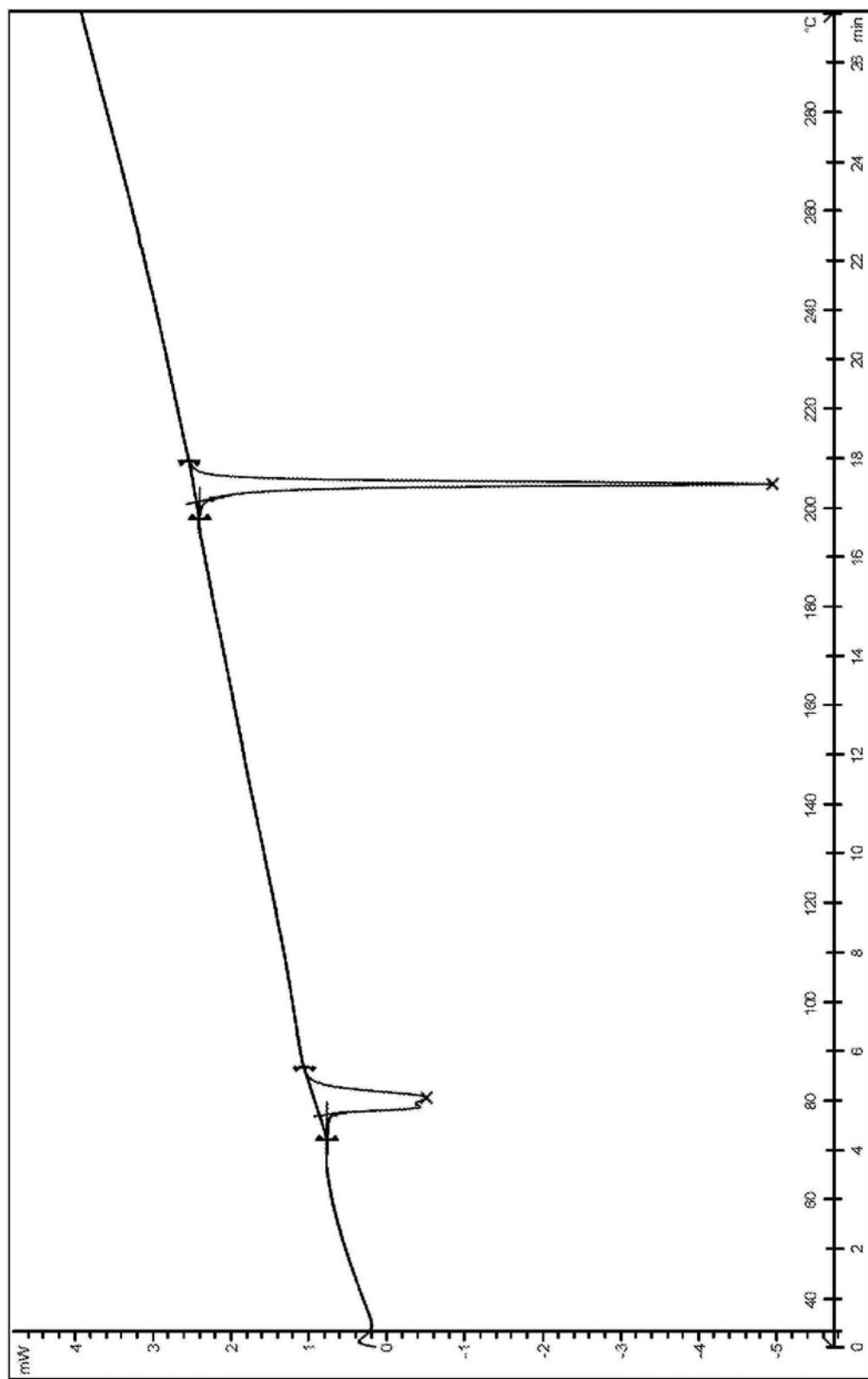


图23

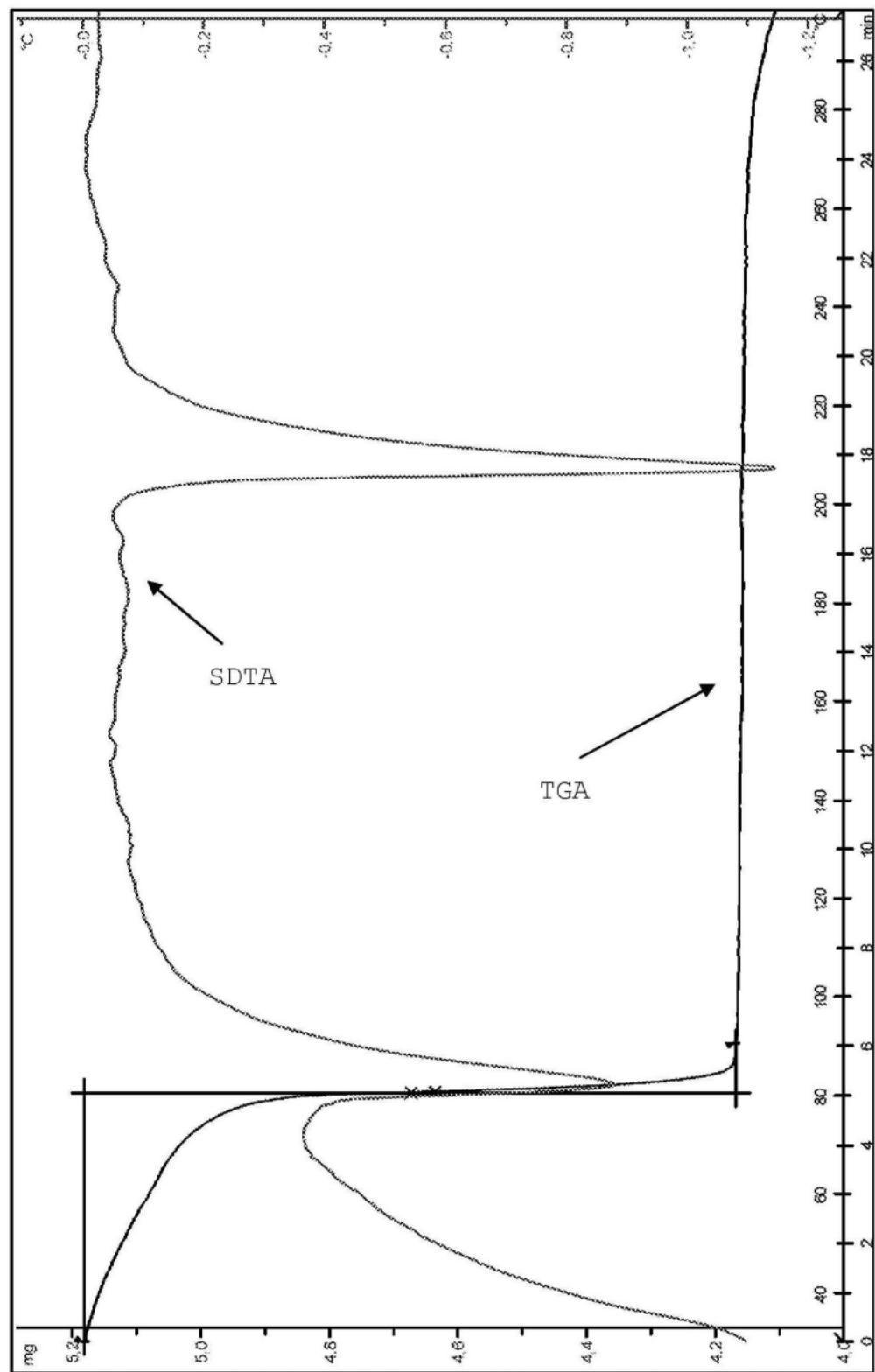


图24

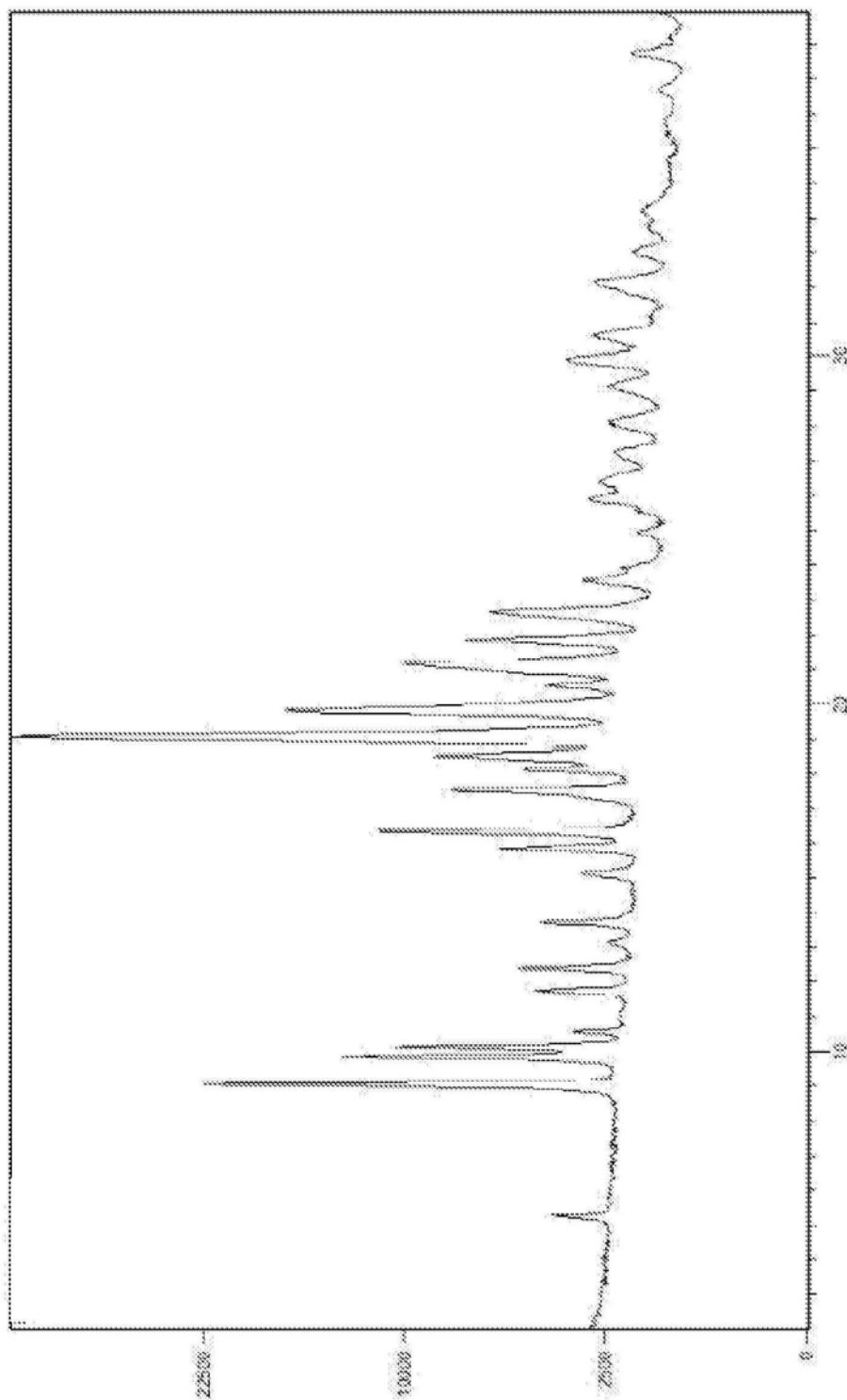


图25

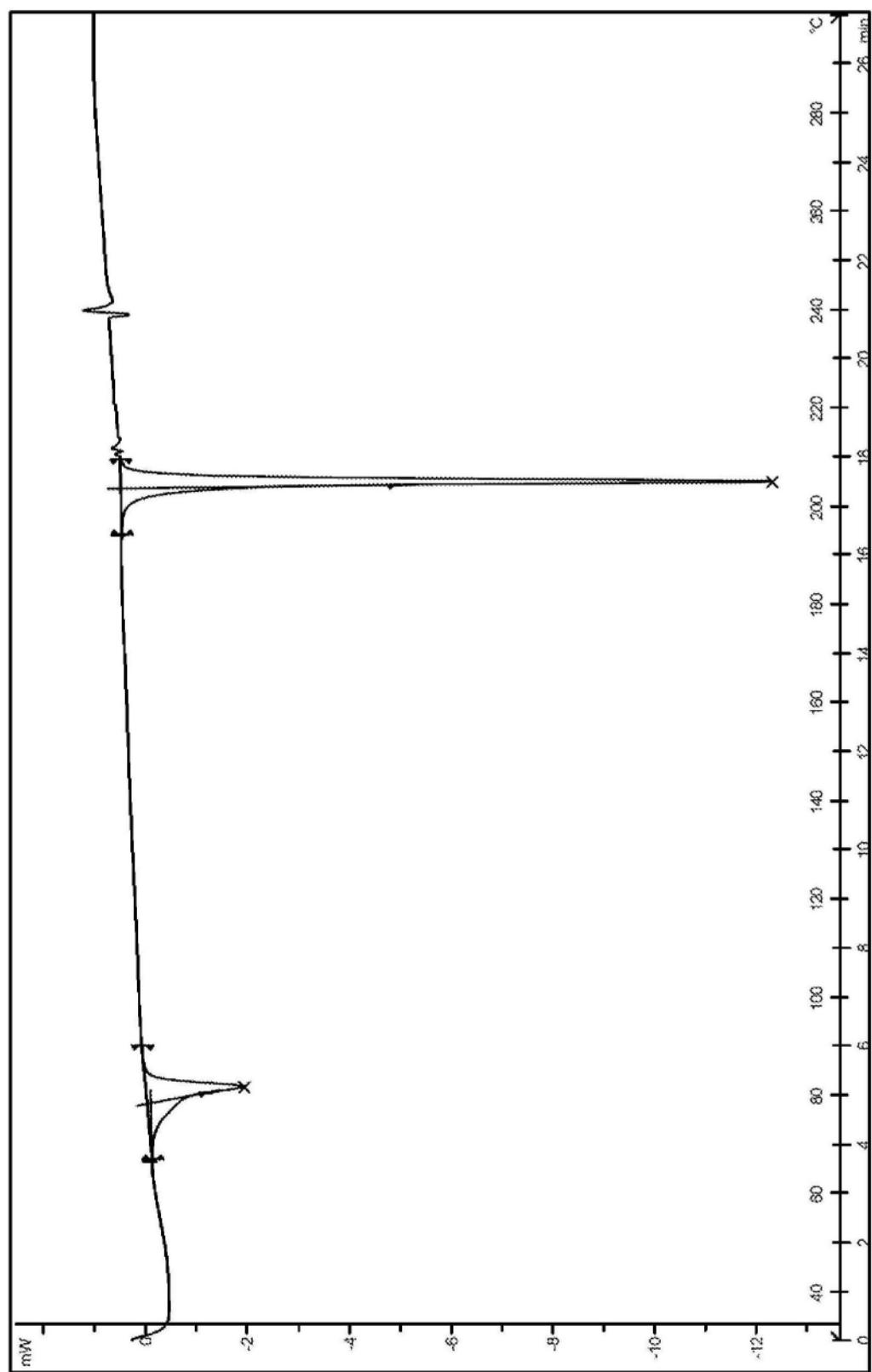


图26

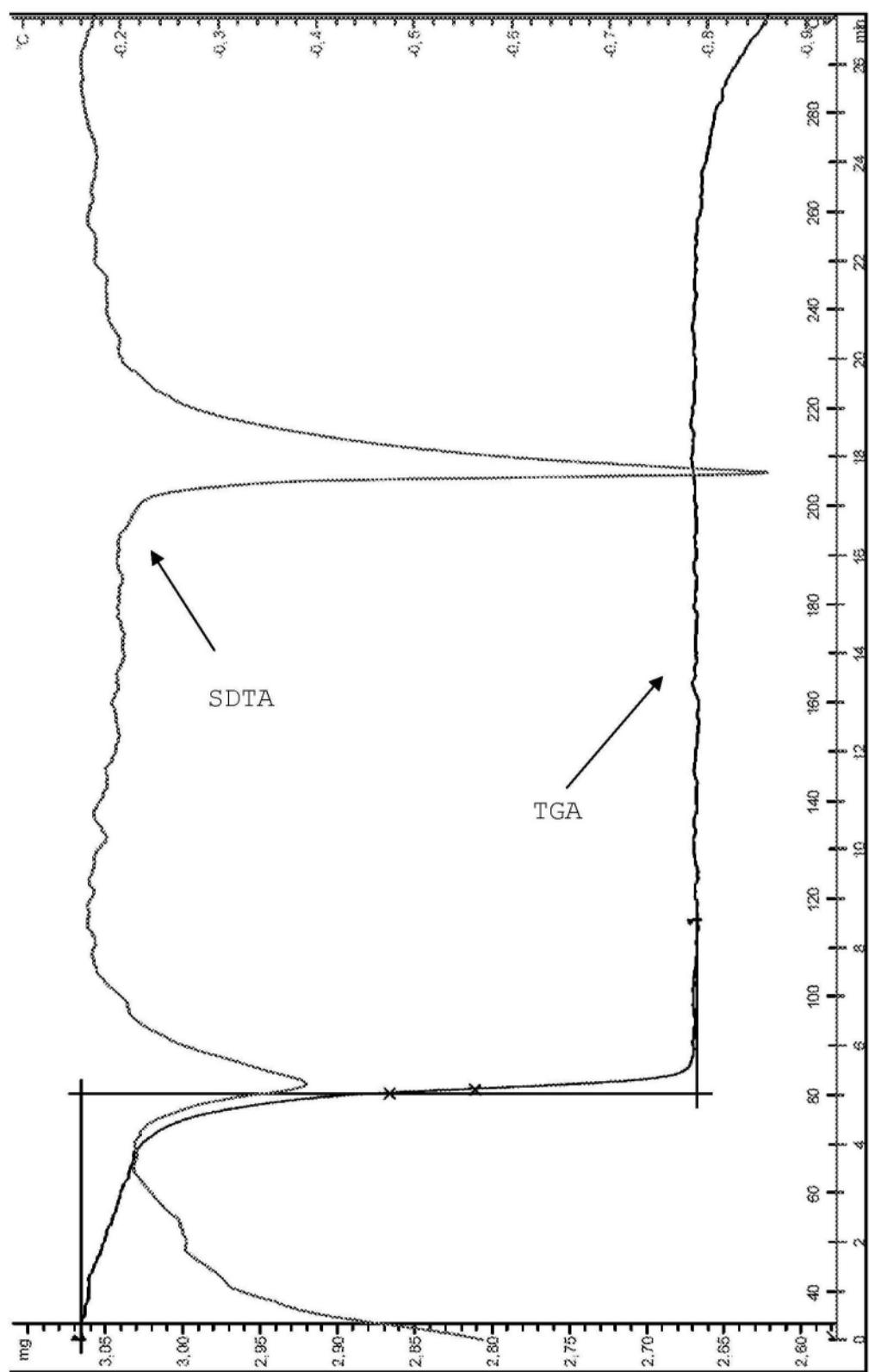


图27

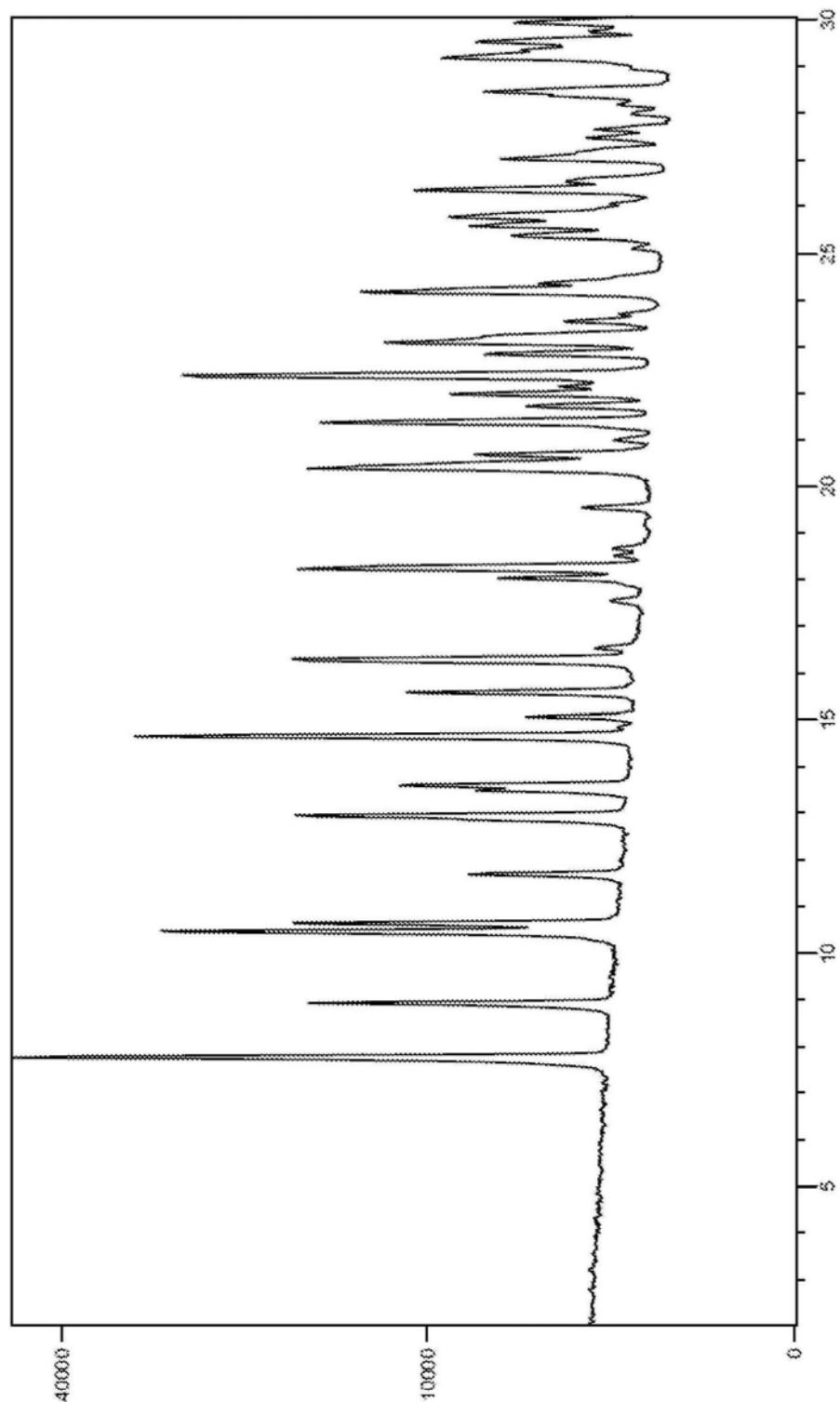


图28

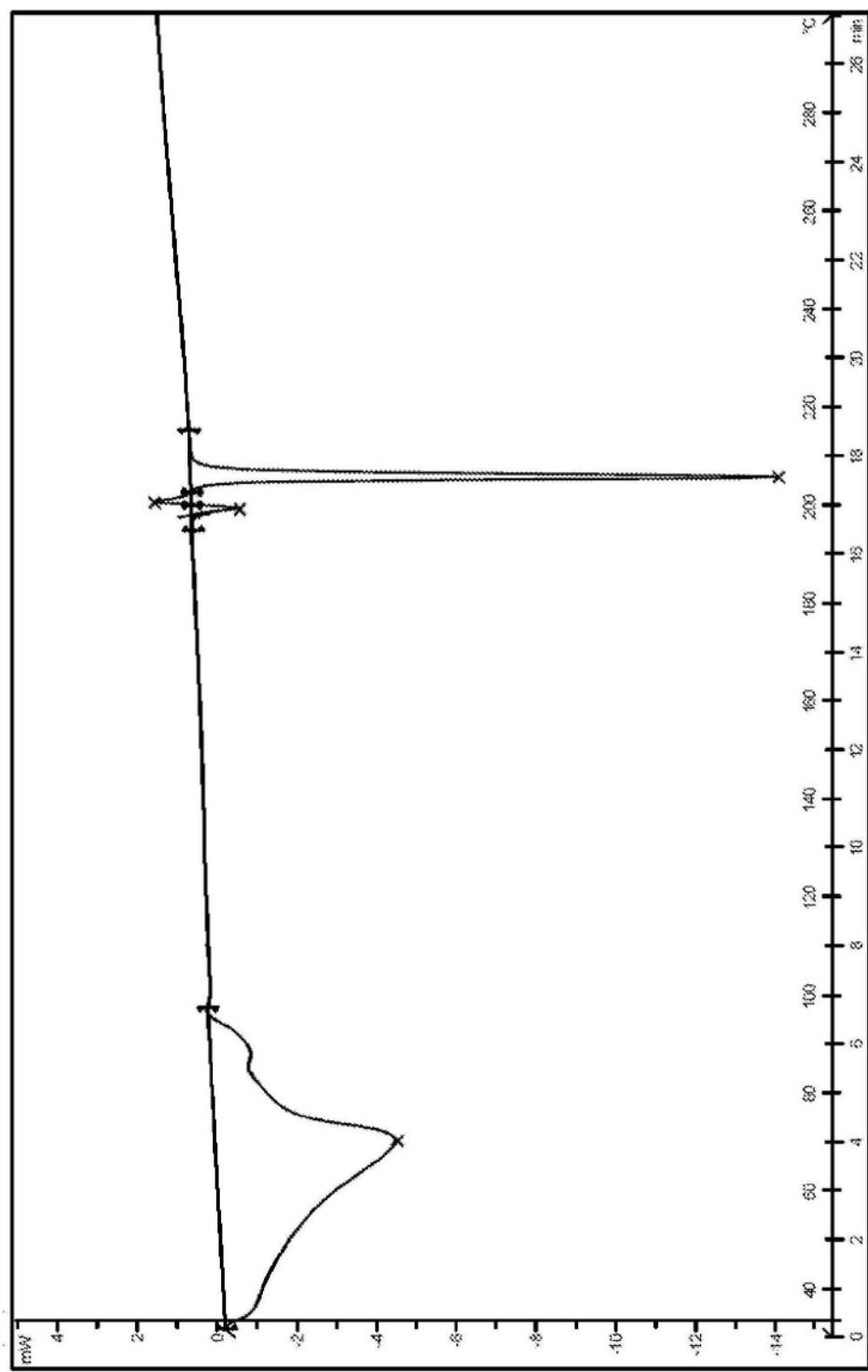


图29

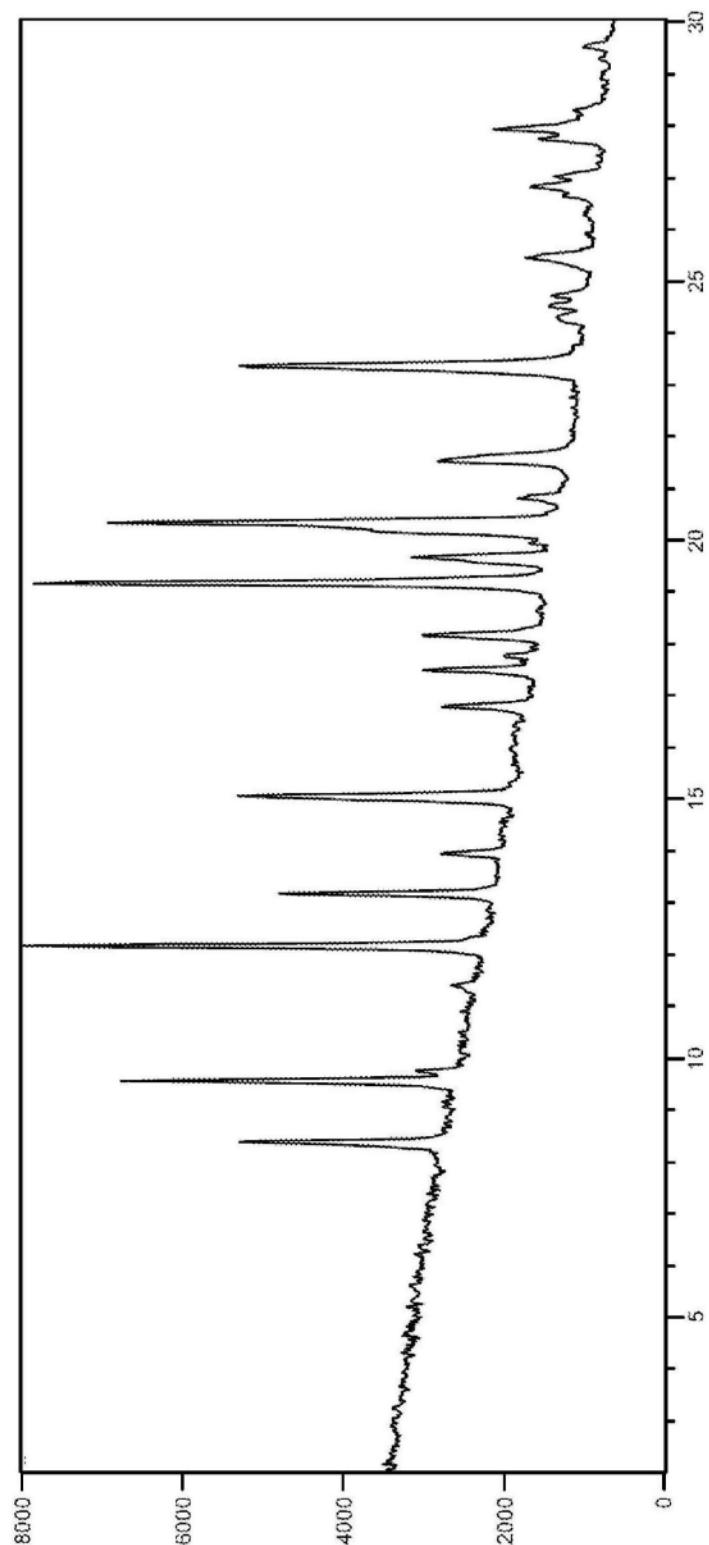


图30

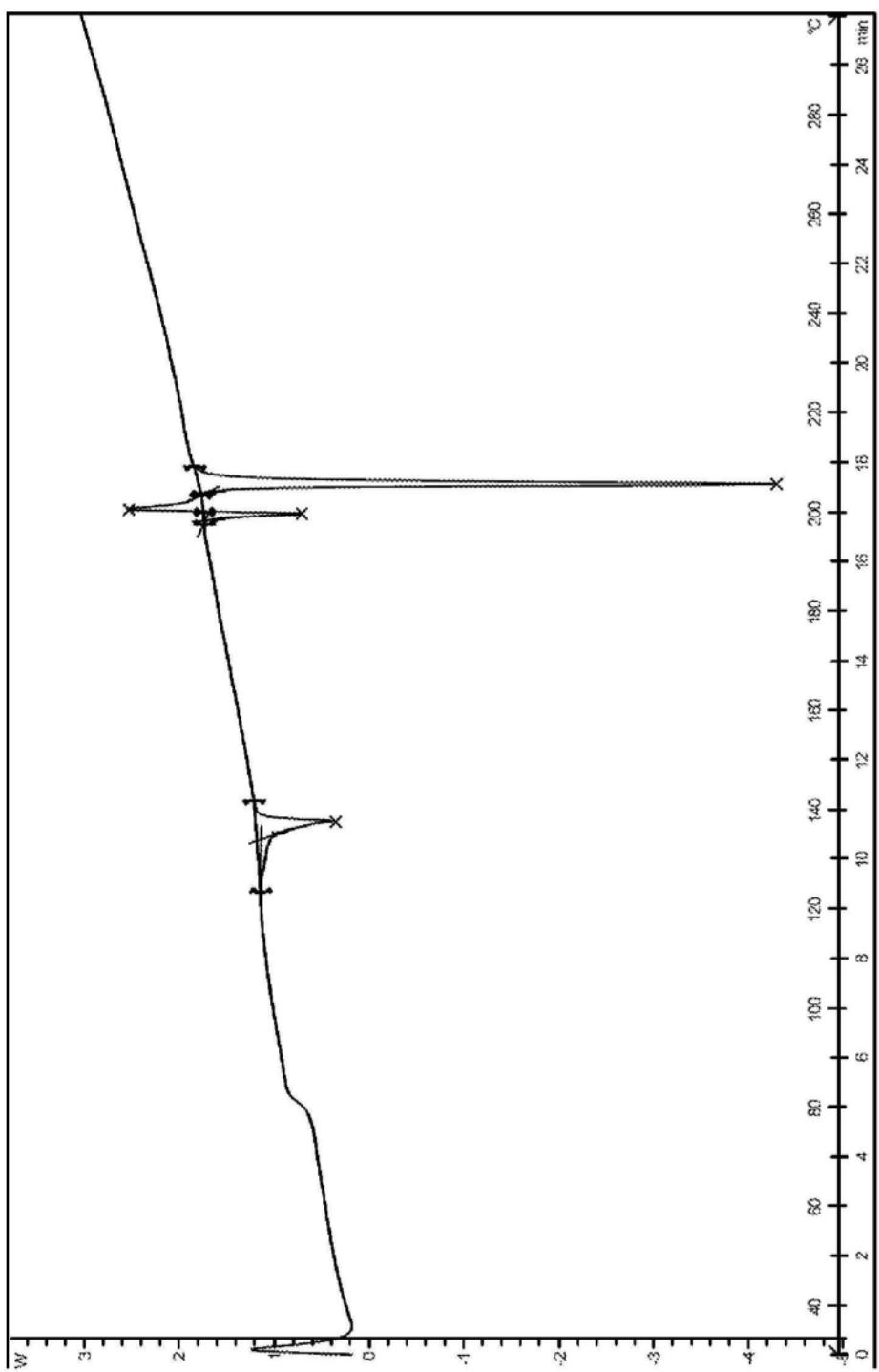


图31

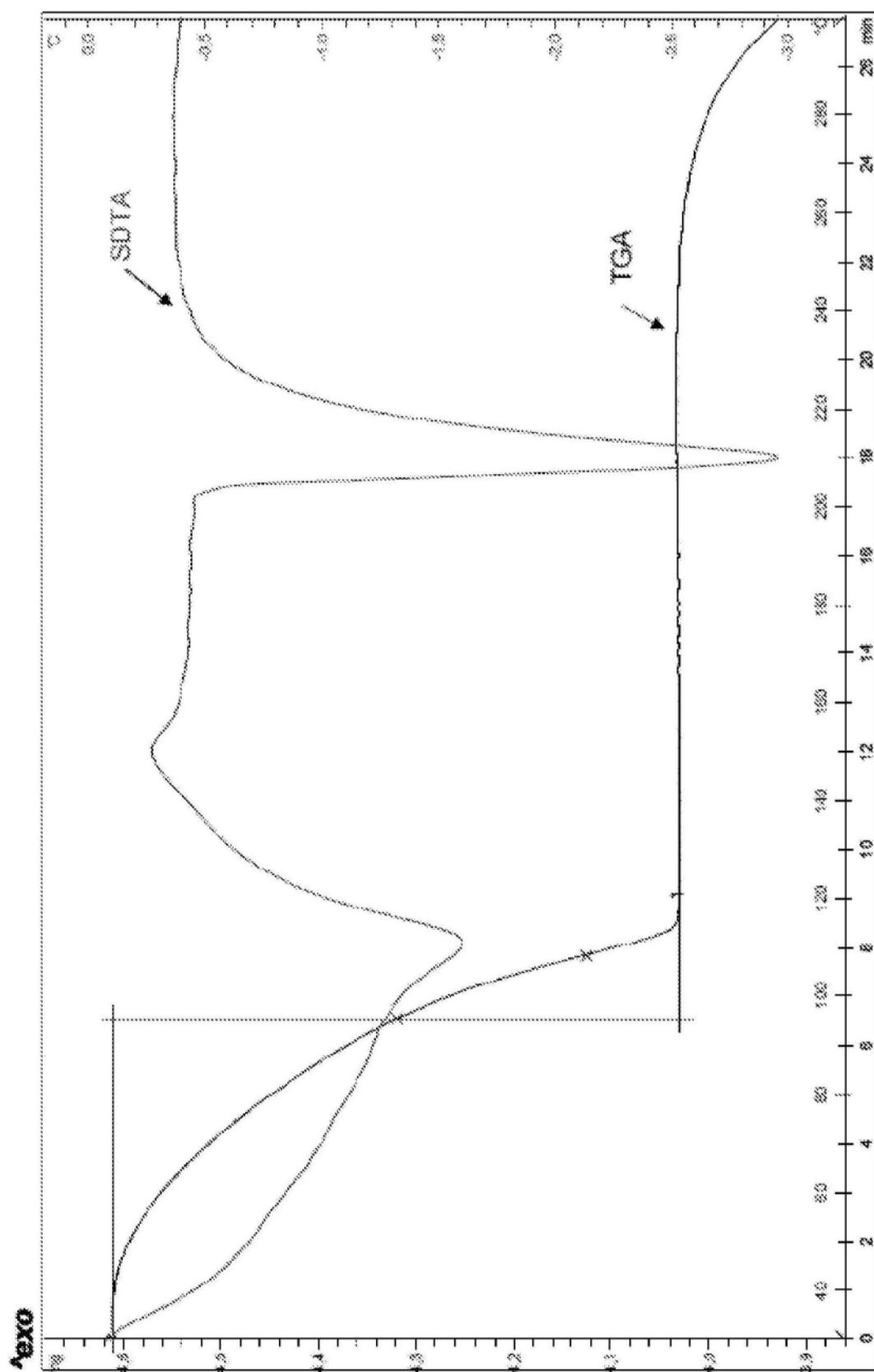


图32