



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103596954 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201280028478.4

(22)申请日 2012.05.09

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103596954 A

(43)申请公布日 2014.02.19

(30)优先权数据

11165597.3 2011.05.10 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/058556 2012.05.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/152837 EN 2012.11.15

(73)专利权人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 A·霍特 A·皮希勒

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51)Int.Cl.

C07D 473/04(2006.01)

A61K 31/522(2006.01)

(56)对比文件

W0 2010072776 A1, 2010.07.01,

审查员 王健

权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54)发明名称

苯甲酸利拉利汀的多晶型物

(57)摘要

本发明涉及苯甲酸利拉利汀的新多晶型物,及其制备方法。此外,本发明涉及所述新多晶型物用于制备药物的用途。此外,本发明涉及包含有效量的苯甲酸利拉利汀新多晶型物的药物组合物。

1. 苯甲酸利拉利汀的晶形, 其具有包含在 2θ 角度 $5.2\pm 0.2^\circ$ 、 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $8.0\pm 0.2^\circ$ 、 $8.7\pm 0.2^\circ$ 、 $10.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.4\pm 0.2^\circ$ 、 $12.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $15.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 和 $24.5\pm 0.2^\circ$ 处的峰的X-射线粉末衍射图谱。

2. 根据权利要求1所述的苯甲酸利拉利汀的晶形, 特征在于包含在 $1701\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1663\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1134\pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $760\pm 2\text{cm}^{-1}$ 和 $724\pm 2\text{cm}^{-1}$ 波数处的峰的红外光谱。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的苯甲酸利拉利汀的晶形, 特征在于显示具有 193°C 起始温度的吸热峰的DSC曲线。

4. 根据权利要求1所述的苯甲酸利拉利汀的晶形, 特征在于在3%相对湿度的0w%含水量和在90%相对湿度的2.0w%含水量。

5. 球晶颗粒形式的根据前面权利要求中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀晶形, 其中球晶颗粒的外径是 $10\mu\text{m}$ – $100\mu\text{m}$ 。

6. 制备根据权利要求1–5中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀晶形的方法, 其包括下述步骤:

- a) 在加热条件下, 将苯甲酸利拉利汀以 10g/l 至 20g/l 的浓度溶解于乙腈中,
- b) 任选地过滤溶液,
- c) 以 $\leq -1^\circ\text{C}/\text{min}$ 的冷却速率冷却溶液, 以在 35°C 以上的温度引起结晶,
- d) 分离得到的晶体, 和
- e) 任选地干燥晶体。

7. 包含根据权利要求1–5中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀晶形的药物组合物, 其还包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物, 其是口服剂型。

9. 根据权利要求7所述的药物组合物, 其是胶囊或片剂。

10. 根据权利要求7–9中任何一项所述的药物组合物, 其另外包含二甲双胍、吡格列酮、磺酰脲或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求7–9中任何一项所述的药物组合物, 其另外包含:

- 二甲双胍或其药学上可接受的盐, 和
- 磺酰脲或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1–5中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀的晶形用于制备药物组合物的用途, 所述药物组合物预期用于在具有根据**Köppen-Geiger**气候分类的Af或Am气候区域的地区销售。

13. 用于制备包含根据权利要求1–5中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀晶形的药物组合物的方法, 其包括将根据权利要求1–5中任何一项所述的苯甲酸利拉利汀晶形与至少一种药学上可接受的赋形剂混合的步骤。

14. 权利要求13的方法, 其中混合通过湿法制粒进行。

15. 包含根据权利要求7–11中任何一项所述的药物组合物的容器, 其中该容器由下述材料制备, 所述材料具有根据DIN 53 122测量的 $1.0\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 至 $5000\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的透水汽性。

16. 权利要求15的容器, 其是包含口服剂型的泡罩包装, 其中所述泡罩是由聚氯乙烯、

聚苯乙烯、聚酰胺、聚乙烯醋酸乙烯酯、赛璐玢和/或醋酸纤维素制备的。

苯甲酸利拉利汀的多晶型物

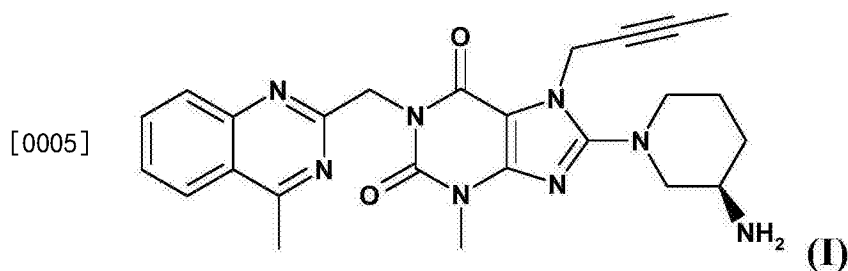
发明领域

[0001] 本发明涉及苯甲酸利拉利汀(Linagliptin)的新多晶型物,及其制备方法。此外,本发明涉及所述新多晶型物用于制备药物的用途。此外,本发明涉及含有有效量的苯甲酸利拉利汀新多晶型物的药物组合物。并且,本发明涉及包含有效量的苯甲酸利拉利汀新多晶型物和二甲双胍的药物组合产品。

[0002] 发明背景

[0003] 利拉利汀也称作8-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-7-(2-丁炔-1-基)-3,7-二氢-3-甲基-1-[(4-甲基-2-噻唑啉基)甲基]-1H-嘌呤-2,6-二酮,其为二肽基肽酶IV抑制剂,并预期用于每日一次口服治疗2型糖尿病。在2010年的第三季度,在USA、EU和日本提交规定的文件(regulatory filings),用于批准利拉利汀用于治疗糖尿病,并在2011年的第三季度,利拉利汀获得FDA批准。

[0004] 下面的式I表示利拉利汀的化学结构:



[0006] EP1532149B1公开化合物利拉利汀本身,以及其与无机酸或有机酸的生理学上可接受的盐。

[0007] W02007/128721A1描述了利拉利汀游离碱的晶形A、B、C、D和E。

[0008] W02010/072776A1描述了结晶的利拉利汀酸加成盐例如苯甲酸盐。在所述专利申请中,将苯甲酸利拉利汀通过X-射线粉末衍射图表征,并在定义的条件下,经DSC测得大约155°C的熔点。

[0009] 多晶现象是与一个分子存在不同晶形相关的现象。对于相同的分子,可存在几种不同的晶形,它们具有不同的晶体结构和不同的物理性质例如熔点、XRPD谱和IR-谱。因此,这些多晶型物是不同的固体形式,它们具有相同的形成晶体的化合物的分子式,然而,它们可具有不同的有利物理性质,其能够对下述具有直接影响:加工和/或生产原料药的能力例如流动性,加工和/或生产药品的能力例如流动性,以及药品稳定性、溶出度和生物利用度。

[0010] 相同化合物不同多晶型物的这些不同物理性质能够或多或少地使不同多晶型物可用于特定的目的,例如药物制剂。

[0011] 本发明人已发现W02010/072776A1的苯甲酸利拉利汀的晶形是非常吸湿性的。然而,在常规药物加工条件下例如湿法制粒,吸湿性化合物是难以操作的,并且其需要特殊技术和设备,以避免例如加工期间的化学降解或多晶型物转化。此外,吸湿性化合物,以及含有它们的药物组合物,通常必须包装于特殊容器中,以便在贮存期间保证适当的产品质量。

[0012] 对于受偏爱的制剂条件例如湿法制粒,具有更好加工性的苯甲酸利拉利汀晶形会

有利于含有利拉利汀的药物组合物的生产。因此,需要避免已知的I型苯甲酸利拉利汀的一种或多种问题的利拉利汀固体形式。

[0013] 发明简述

[0014] 本发明的发明人已发现苯甲酸利拉利汀的新多晶型形式,在下文称作II型苯甲酸利拉利汀,其比W02010/072776A1中描述的晶体苯甲酸利拉利汀显著更不吸湿,并由此,在通常药物加工条件下例如湿法制粒下,II型苯甲酸利拉利汀比W02010/072776A1的苯甲酸利拉利汀(在下文称作I型苯甲酸利拉利汀)更易于处理。具体地讲,II型苯甲酸利拉利汀使得能够使用标准药物加工条件,例如在具有大约0-90%相对湿度的气氛下处理。此外,对于实现贮存期间适当的产品质量而言,II型苯甲酸利拉利汀不需要包装进特殊容器中。

[0015] 因此,本发明涉及苯甲酸利拉利汀的新多晶型物,在下文称作II型苯甲酸利拉利汀。II型苯甲酸利拉利汀特征可在于显示XRPD谱,所述XRPD谱包含在 $2-\theta$ 角 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

[0016] 在其他实施方案中,本发明还涉及制备II型苯甲酸利拉利汀的方法,其包括下述步骤:

[0017] a)在加热条件下,将苯甲酸利拉利汀溶解于乙腈中,

[0018] b)任选地过滤溶液,

[0019] c)缓慢地冷却溶液,以在 35°C 以上,引起结晶启动,

[0020] d)分离得到的晶体,并且

[0021] e)任选地干燥晶体。

[0022] 在另一实施方案中,本发明涉及II型苯甲酸利拉利汀用于制备药物的用途。

[0023] 此外,本发明涉及含有有效量II型苯甲酸利拉利汀的药物组合物。

[0024] 在本发明的上下文中,除非另外明确说明,下面的简称具有所示的含义:

[0025] XRPD:粉末X-射线衍射

[0026] FTIR:傅里叶变换红外光谱

[0027] r.h.或RH:相对湿度

[0028] r.t.:室温

[0029] DSC:差示扫描量热法

[0030] Δm_{TR} :样品的重量变化(通过卡尔·费歇尔(Karl Fischer)滴定法测定的)

附图说明

[0031] 图1:II型苯甲酸利拉利汀的X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0032] 图2:II型苯甲酸利拉利汀的傅里叶变换红外光谱(FTIR)。

[0033] 图3:II型苯甲酸利拉利汀的差示扫描量热(DSC)曲线。

[0034] 图4:II型苯甲酸利拉利汀的吸湿等温线。

[0035] 图5:W02010/072776A1的I型苯甲酸利拉利汀的吸湿等温线。

[0036] 发明详述

[0037] 第一方面,本发明涉及新的和有益的苯甲酸利拉利汀晶形(下文中还称作II型苯甲酸利拉利汀)。

[0038] II型苯甲酸利拉利汀特征可在于显示XRPD谱,所述XRPD谱包含 $2-\theta$ 角 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、

$8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 的特征峰。

[0039] 优选地, II型苯甲酸利拉利汀可通过XRPD谱来表征, 所述XRPD谱包含下表中所示的特征峰和强度:

[0040]	位置 [2θ]	相对强度[%]
	8.0 ± 0.2	100
	8.7 ± 0.2	23
	10.4 ± 0.2	14
[0041]	12.9 ± 0.2	38
	13.8 ± 0.2	30
	17.4 ± 0.2	14

[0042] 更优选地, 于 2θ 角 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 可见其他峰。

[0043] 甚至更优选地, II型苯甲酸利拉利汀可通过XRPD谱来表征, 该XRPD谱包含下表中所示的特征峰和强度:

	位置 [°2-θ]	相对强度[%]
[0044]	5.2 ± 0.2	3
	6.7 ± 0.2	7
	8.0 ± 0.2	100
	8.7 ± 0.2	23
	10.4 ± 0.2	14
	12.4 ± 0.2	6
	12.9 ± 0.2	38
	13.8 ± 0.2	30
	15.7 ± 0.2	9
	17.4 ± 0.2	14
	18.8 ± 0.2	8
	20.3 ± 0.2	5
	22.2 ± 0.2	9
[0045]	23.3 ± 0.2	7
	24.5 ± 0.2	5

[0046] 图1显示II型苯甲酸利拉利汀的示例性XRPD谱。

[0047] II型苯甲酸利拉利汀还可通过FTIR谱表征,该FTIR谱包含 $1701 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1663 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1134 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $760 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 和 $724 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 处的特征峰。优选地,在波数 $2925 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $2841 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1600 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1566 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1499 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1434 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1376 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1346 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1285 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1203 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1159 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1066 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $1026 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $982 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $942 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $902 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $859 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $835 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 、 $672 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 和 $609 \pm 2\text{cm}^{-1}$ 可见其他峰。图2中显示示例性FTIR谱。

[0048] II型苯甲酸利拉利汀还可通过差示扫描量热分析描述。DSC曲线显示具有大约193

℃起始温度的单一熔融吸热。图3中显示示例性DSC曲线。

[0049] II型苯甲酸利拉利汀比W02010/072776A1的晶体苯甲酸利拉利汀显著更不吸湿，这可通过图4与图5的比较而容易地发现，由此其是非常适合于药物制剂的，例如用于湿法制粒方法中，以生产包含利拉利汀的药物组合物。并且，当在高的相对湿度条件下贮存时，II型苯甲酸利拉利汀比I型更稳定。

[0050] 本发明还涉及II型苯甲酸利拉利汀的制备方法。II型苯甲酸利拉利汀可通过包含下述步骤的方法制备：

[0051] a)在加热条件下例如50℃-82℃，将苯甲酸利拉利汀溶解于乙腈中，

[0052] b)任选地过滤溶液，

[0053] c)缓慢地冷却溶液，以在35℃以上，引起结晶，

[0054] d)分离得到的晶体，并且

[0055] e)任选地干燥晶体。

[0056] 在步骤a)中，可将任何形式的苯甲酸利拉利汀用作原料，例如无定形苯甲酸利拉利汀、晶状的苯甲酸利拉利汀或者无定形和晶状的苯甲酸利拉利汀的混合物。适合作为原料的苯甲酸利拉利汀的晶形描述在例如W02010/072776A1中。可将原料苯甲酸利拉利汀溶解于乙腈中。通常，步骤a)后，目标是实现大约10g/l至20g/l的苯甲酸利拉利汀浓度。溶解温度取决于加入到乙腈中的苯甲酸利拉利汀的起始量，以及溶解后要实现的浓度，并且溶解温度可以是大约63℃(例如每升乙腈中加入10g苯甲酸利拉利汀固体，以实现溶解后大约10g/L的浓度)至大约82℃(例如当每升乙腈中加入20g苯甲酸利拉利汀固体，以实现溶解后大约20g/L的浓度)。得到的溶液可任选地根据步骤b)过滤，以便除去任何未溶解的颗粒。

[0057] 步骤c)中，II型苯甲酸利拉利汀的结晶可如下启动：将得到的溶液缓慢冷却至大约-70℃至50℃，优选大约-40℃至大约40℃，更优选大约-20℃至大约25℃，并最优选将溶液缓慢冷却至25℃。在本文中，缓慢冷却意指冷却速率是 $\leq -1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，优选 $-1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 至 $-0.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ，更优选 $-0.8^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 至 $-0.4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。

[0058] 冷却步骤后，可将得到的混悬液再搅拌大约6-72小时，更优选大约6-48小时，并最优选大约6-24小时。

[0059] 随后，可通过任何常规方法例如过滤、离心或蒸发溶剂而分离晶体。

[0060] 最后，可将得到的II型苯甲酸利拉利汀在下述条件干燥：优选在真空下，优选在大约25-100℃的温度下，更优选在大约49-90℃的温度下，并最优选在大约60-80℃的温度下将物质干燥，维持足以干燥的一段时间，例如优选大约1-72小时，更优选大约6-48小时，并最优选大约12-24小时。

[0061] 根据本方法，II型苯甲酸利拉利汀作为球晶(spherulitic)颗粒得到。在光学显微镜中大约100倍放大率下，所述颗粒显示具有从中心放射的针的球形物质的外表。球晶颗粒的外径通常是大约10 μm -100 μm ，更优选大约30 μm -80 μm ，并最优选大约40 μm -60 μm 。

[0062] 令人吃惊地，仅在35℃以上的结晶温度，一致地得到本发明的II型苯甲酸利拉利汀。这意指结晶在35℃以上的温度开始，其可通过随着溶液温度缓慢降低溶液中固体颗粒的第一次可视性出现而检测。通常，对于本领域技术人员什么时候结晶开始是非常明显的，因此，可以容易地测定所述结晶温度。在较低的温度下开始结晶不会产生一致形式的II型苯甲酸利拉利汀。

[0063] 为了最好地保证在大约35℃以上结晶,应采用具有10g/l苯甲酸利拉利汀浓度的溶液,并且冷却速率应是 $\leq -1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。一旦在大约35℃以上开始结晶,得到II型苯甲酸利拉利汀,并且在进一步冷却下也保持稳定。

[0064] 令人吃惊地,本发明的II型苯甲酸利拉利汀比W02010/072776A1的晶体苯甲酸利拉利汀是更不吸湿性的。在大约25℃下,II型仅从大约3-90%的相对湿度吸取大约2.0w%的水,而在大约25℃下,W02010/072776A1的晶体苯甲酸利拉利汀从大约3-90%的相对湿度吸取大约9.5w%的水。在本文中,w%意指相对于总重量的水的重量%。

[0065] 并且,在药物加工条件下例如湿法制粒下,II型苯甲酸利拉利汀是比W02010/072776A1的I型更容易操作。例如,当制粒液体是例如粘合剂溶液诸如共聚维酮(copovidone)的水溶液,并将苯甲酸利拉利汀与稀释剂诸如甘露醇和崩解剂诸如预胶化淀粉的预混合物润湿,随后用制粒液体制粒时,本发明的II型苯甲酸利拉利汀具有优于I型的优点。此外,加工过程中,II型苯甲酸利拉利汀不要求应用特殊技术例如干法制粒和/或特殊设备。此外,II型苯甲酸利拉利汀显示贮存期间对II型或者包含II型的药物组合物的特殊包装无要求。

[0066] 根据本发明,如上所述的本发明的II型苯甲酸利拉利汀可有利地应用于各种药物制剂中,用于治疗2型糖尿病和相关疾病。因此,本发明还涉及包含如上所述的II型苯甲酸利拉利汀和药学上可接受载体的药物组合物。

[0067] 优选地,本发明涉及药物组合物,其中超过95%的苯甲酸利拉利汀作为II型苯甲酸利拉利汀稳定存在,更优选地,其中II型苯甲酸利拉利汀是苯甲酸利拉利汀的唯一可检测到的晶形。通过将从任何晶体苯甲酸利拉利汀得到的XRPD与例如实施例1中得到的II型的并显示在图1中的XRPD比较,可检验不存在苯甲酸利拉利汀的其他多晶型例如I型,因此,对于该比较所述II型的XRPD被作为100%形式的XRPD。

[0068] 文中定义的“稳定存在”意指甚至药物组合物贮存180天后,并优选甚至贮存3年后,药物组合物中最初包含的指定为II型苯甲酸利拉利汀的苯甲酸利拉利汀晶形在贮存所指明的一段时间后仍然以II型苯甲酸利拉利汀存在。

[0069] 包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述赋形剂优选选自填充剂、甜味剂、缓冲剂、助流剂、流动剂(flowing agents)、矫味剂、润滑剂、防腐剂、表面活性剂、湿润剂、粘合剂、崩解剂和增稠剂。还可使用药物组合物领域已知的其他赋形剂。此外,药物组合物还可包含在上述组的成员之一范围内的两种或多种赋形剂的组合物。

[0070] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,适当的赋形剂的示例在例如EP2023902B1(将其引入文中作为参考)第[0005]段至[0011]段中给出。

[0071] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,EP2023902B1的[0005]段至[0006]段公开适当稀释剂的示例。还可用于本发明药物组合物中的优选稀释剂是例如纤维素粉、无水磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物、赤藓醇、低取代的羟丙基纤维素、甘露醇、预胶化淀粉、低取代的羟丙基纤维素或木糖醇,其中甘露醇和预胶化淀粉是优选的。

[0072] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,EP2023902B1的[0007]段公开了润滑剂的示例。还可用于本发明药物组合物的优选润滑剂是例如滑石、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁,其中硬脂酸镁是优选的。

[0073] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,EP2023902B1的[0008]段公开了粘合剂的示例。还可用于本发明药物组合物的优选粘合剂是例如共聚维酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉、低取代的羟丙基纤维素,其中共聚维酮和预胶化淀粉是优选的。

[0074] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,EP2023902B1的[0010]段公开了崩解剂的示例。还可用于本发明药物组合物的优选崩解剂是例如玉米淀粉、交聚维酮、低取代的羟丙基纤维素或预胶化淀粉,而玉米淀粉是优选的。

[0075] 对于包含II型苯甲酸利拉利汀的本发明药物组合物,EP2023902B1的[0011]段公开了任选的助流剂的示例。还可用于本发明药物组合物的任选的助流剂是二氧化硅。

[0076] 例如EP2023902B1(将其引入文中作为参考)第[0019]段至[0026]段中给出了用于制备本发明药物组合物的适当方法的示例。其中应该理解:每当术语活性成分或DPP-IV抑制剂用于EP2023902B1中时,将使用等量的本发明II型苯甲酸利拉利汀(与利拉利汀游离碱相关的量)。

[0077] 例如EP2023902B1的第[0027]段至[0040]段给出了生产本发明制剂的具体示例。所述示例可利用本发明的II型苯甲酸利拉利汀重复。

[0078] 本发明的制剂通常包含0.1mg-100mg的II型苯甲酸利拉利汀,而优选的剂量是0.5mg、1mg、2.5mg、5mg和10mg(根据游离碱计算)。

[0079] 如上文所讨论的,本发明的II型的一个优点是它比I型更不吸水。因此,本发明的II型苯甲酸利拉利汀使技术人员可将包含本发明的II型苯甲酸利拉利汀的药物组合物包装或填充到便宜的容器或泡罩中。

[0080] 因此,本发明还涉及包含含有本发明的II型苯甲酸利拉利汀的药物组合物的容器,特别是由下述材料制备的容器,所述材料具有根据DIN53122在50 μ m箔厚度测量的 $1.0\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ - $5000\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的透水汽性(permeability for water vapor),更优选 $5\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ - $2000\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的透水汽性。所述具有相对高的透水汽性的便宜包装材料的优选示例是聚氯乙烯、聚苯乙烯(polystyrole)、聚酰胺、聚乙烯醋酸乙烯酯(polyethylenevinylacetate)、赛璐玢和醋酸纤维素。由于本发明II型的低吸湿性,使用这些材料用于泡罩包装(blistering)包含II型苯甲酸利拉利汀的药物组合物成为可能。这代表本发明II型苯甲酸利拉利汀的一明显的经济学上的优点。

[0081] 本发明还涉及II型苯甲酸利拉利汀用于生产药物组合物的用途,所述组合物预期用于在具有根据**Köppen-Geiger**气候分类的Af或Am气候区域的热带地区销售。在另一优选的实施方案中,本发明涉及由下述材料制备的容器,所述材料具有根据DIN53122、在50 μ m箔厚度测量的 $1.0\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ - $5000\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的透水汽性,更优选 $5\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ - $2000\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的透水汽性,其中药物组合物预期用于在具有根据**Köppen-Geiger**气候分类的Af或Am气候区域的热带地区销售。用于此类容器的具有相对高的透水汽性的便宜包装材料的优选示例是聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酰胺、聚乙烯醋酸乙烯酯、赛璐玢和醋酸纤维素。

[0082] 由于本发明II型的低吸湿性,使用这些材料用于泡罩包装包含II型苯甲酸利拉利汀的药物组合物(甚至用于在具有潮湿气候条件的地区使用)成为可能。这代表本发明的II型苯甲酸利拉利汀的一明显的经济学上的优点。

[0083] 在另一实施方案中,本发明涉及包含有效量的本发明的II型苯甲酸利拉利汀和二甲双胍或其药学上可接受盐的药物组合产品。此外,本发明涉及包含有效量的本发明的II型苯甲酸利拉利汀和吡格列酮或其药学上可接受盐的药物组合产品。此外,本发明涉及包含有效量的本发明的II型苯甲酸利拉利汀和磺酰脲或其药学上可接受盐的药物组合产品。

[0084] 并且,本发明涉及包含有效量的下述物质的药物组合产品:

[0085] -本发明的II型苯甲酸利拉利汀和

[0086] -磺酰脲或其药学上可接受的盐和

[0087] -二甲双胍或其药学上可接受的盐。

[0088] 本发明还涉及包含药物组合物的上面所述的容器,所述药物组合物包含II型苯甲酸利拉利汀和二甲双胍或其药学上可接受盐的组合;II型苯甲酸利拉利汀和吡格列酮或其药学上可接受盐的组合;II型苯甲酸利拉利汀和磺酰脲或其药学上可接受盐的组合;以及II型苯甲酸利拉利汀和二甲双胍或其药学上可接受的盐和磺酰脲或其药学上可接受的盐的组合;分别特别是涉及由上述具有高的透水汽性的材料制备的和/或如上所述预期用于在具有根据 **Köppen-Geiger** 气候分类的Af或Am气候区域的热带地区销售的容器。

[0089] 对于技术人员,本发明的其他目标、特征、优点和方面将根据下面的描述而变得显而易见。然而,应该理解,所述描述和下文的具体实施例,尽管指明本发明的优选实施方案,其仅是用于阐明。对于本领域技术人员,通过阅读本公开书的说明书和其他部分,公开的本发明精神和范围内的各种变化和修改将成为显而易见的。

实施例

[0090] 利用装备透射几何学的 θ/θ 偶联测角仪、包含聚焦镜的Cu-K α 1,2辐射(波长0.15419nm)和固态PIXcel检测器的PANalytical X'Pert PRO衍射仪,得到X-射线粉末衍射(XRPD)图谱。在环境条件下, 2° 至 40° $2-\theta$ 的角范围,施用80s每步的 0.013° $2-\theta$ 步长(255通路),在45kV的管电压和40mA的管电流下记录图谱。 $2-\theta$ 值的标准精确度是大约 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。因此,标准条件下,在大多数的X-射线衍射仪上,出现在 5.0° $2-\theta$ 的衍射峰可能出现在 4.8 至 5.2° $2-\theta$ 。

[0091] 在环境条件下,用具有 4cm^{-1} 分辨率的Bruker Tensor27FTIR光度计,在MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR(衰减全反射)池上记录红外光谱(IR)。为了记录光谱,以粉末形式,将一匙尖(spatula tip)的样品施用于金刚石的表面。然后,将样品用蓝宝石铁钻压到金刚石上,并记录图谱。干净的金an石图谱用作背景图谱。波数值的标准精确度是大约 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的范围内。因此,出现在 1716cm^{-1} 的红外峰可出现在 1714 – 1718cm^{-1} 。

[0092] 在Mettler Polymer DSC R仪器上完成示差扫描量热(DSC)。将5.3mg样品在具有穿孔铝盖的40 μ l铝锅中,以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率从 25°C 加热到 250°C 。氮气(净化速率50ml/min)用作净化气体。

[0093] 通过动态水蒸汽吸收/解吸,测定苯甲酸利拉利汀晶形的水吸收。因此,使所述两种形式处于大约28%相对湿度(RH),并通过Karl-Fischer-滴定法测定起始的含水量。然后,在 $25\pm 0.1^\circ\text{C}$ 下,大约2.5天内,用SPSx-1 μ 水分吸收分析器(Projekt Messtechnik,Ulm),通过在大约3%RH至大约90%RH的范围内逐步增加RH完成水分吸收试验。

[0094] 实施例1:苯甲酸利拉利汀多晶型物II的制备

[0095] 将0.60g苯甲酸利拉利汀在40ml乙腈中的混悬液加热至回流($T_{\text{溶}}=82^{\circ}\text{C}$),由此得到透明溶液。在大约90分钟内,将溶液冷却至大约 25°C ,在大约 60°C 开始结晶。通过过滤分离晶体之前,将得到的混悬液在大约 25°C 再搅拌大约13小时。将晶体在 80°C 下真空干燥大约24小时,以得到0.48g苯甲酸利拉利汀多晶型物II。用XRPD、IR、DSC和水蒸汽吸收表征苯甲酸利拉利汀多晶型物II,得到图1-4中所示的结果。

[0096] 实施例2:苯甲酸利拉利汀多晶型物II的制备

[0097] 将0.60g苯甲酸利拉利汀在30ml乙腈中的混悬液加热至回流($T_{\text{溶}}=82^{\circ}\text{C}$),由此得到透明溶液。在大约90分钟内,将溶液冷却至大约 25°C ,在大约 75°C 开始结晶。通过过滤分离晶体之前,将得到的混悬液在大约 25°C 再搅拌大约5小时。将晶体在 80°C 下真空干燥大约15小时,得到0.47g苯甲酸利拉利汀多晶型物II。

[0098] 比较实施例1:苯甲酸利拉利汀的制备

[0099] 将0.60g苯甲酸利拉利汀在40ml乙腈中的混悬液加热至回流($T_{\text{溶}}=82^{\circ}\text{C}$),由此得到透明溶液。通过将反应容器置于冰浴中而将溶液快速冷却,在大约 0°C 的温度下,大约5分钟后,开始结晶。通过过滤分离晶体之前,将得到的混悬液在冰浴中再搅拌大约2小时。将晶体在 80°C 下真空干燥大约13小时,得到0.44g苯甲酸利拉利汀,其是无定形的苯甲酸利拉利汀和不是II型的晶体苯甲酸利拉利汀的混合物。

[0100] 比较实施例2:苯甲酸利拉利汀的制备

[0101] 将0.30g苯甲酸利拉利汀在60ml乙腈中的混悬液加热至回流($T_{\text{溶}}=82^{\circ}\text{C}$),由此得到透明溶液。在大约90分钟内,将溶液冷却至大约 25°C ,但无结晶产生。因此,将溶液再在冰浴上搅拌,在大约 0°C 开始结晶。通过过滤分离晶体之前,将得到的混悬液在冰浴上再搅拌大约3.5小时。将晶体在 80°C 下真空干燥大约15小时,得到0.14g苯甲酸利拉利汀,其是无定形的苯甲酸利拉利汀和不是II型的晶体苯甲酸利拉利汀的混合物。

[0102] 参考实施例1:W02010/072776A1的晶体苯甲酸利拉利汀的制备

[0103] 将2.50g利拉利汀游离碱在20ml异丙醇中的混合物加热至回流。将溶解于5ml异丙醇中的646mg苯甲酸加入到所述热混悬液中。使混合物冷却至大约 25°C ,并在相同温度下再搅拌大约7.5小时。经过滤而分离固体,并在 40°C 下干燥大约13小时,得到2.94g W02010/072776A1的晶体苯甲酸利拉利汀,通过XRPD确定其是I型苯甲酸利拉利汀。

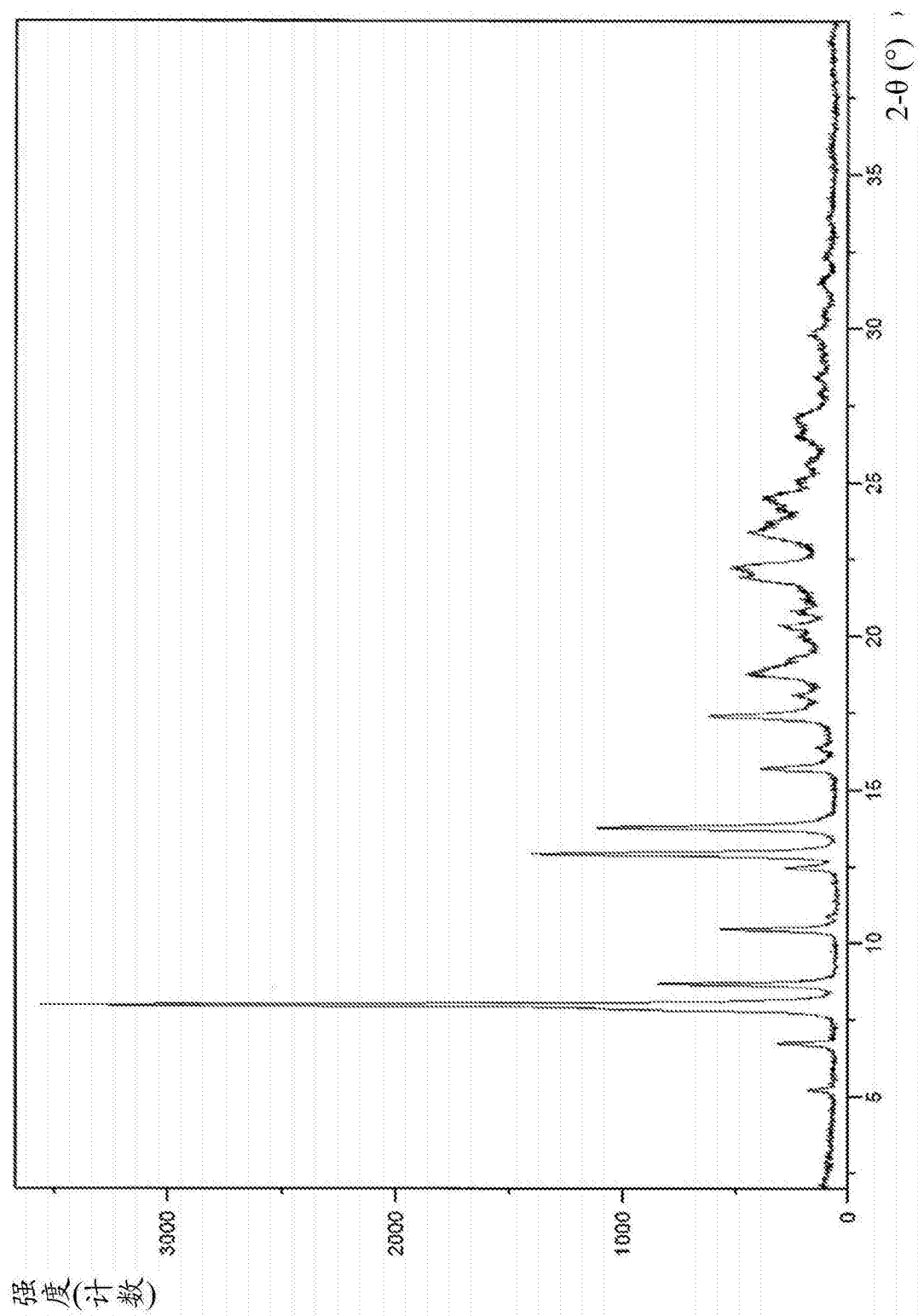


图1

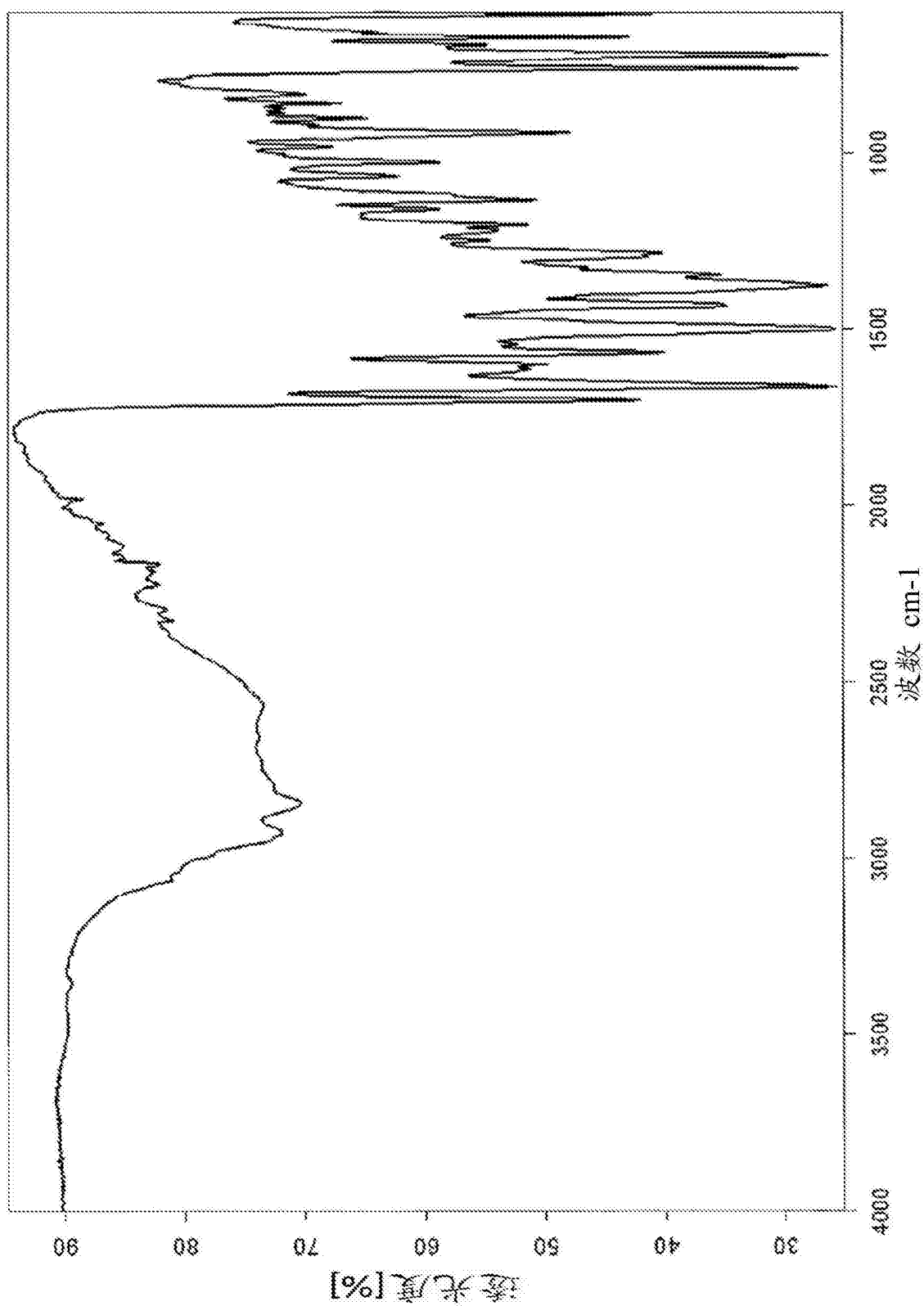


图2

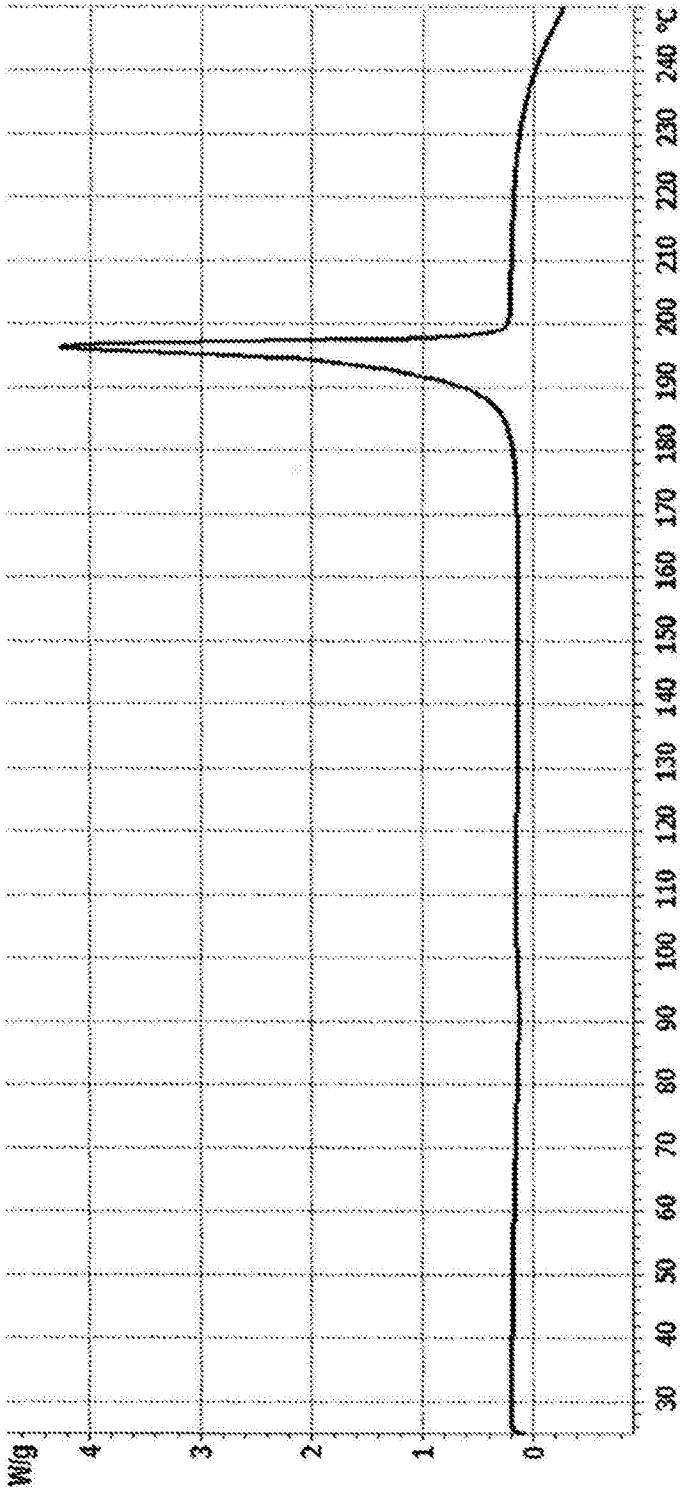


图3

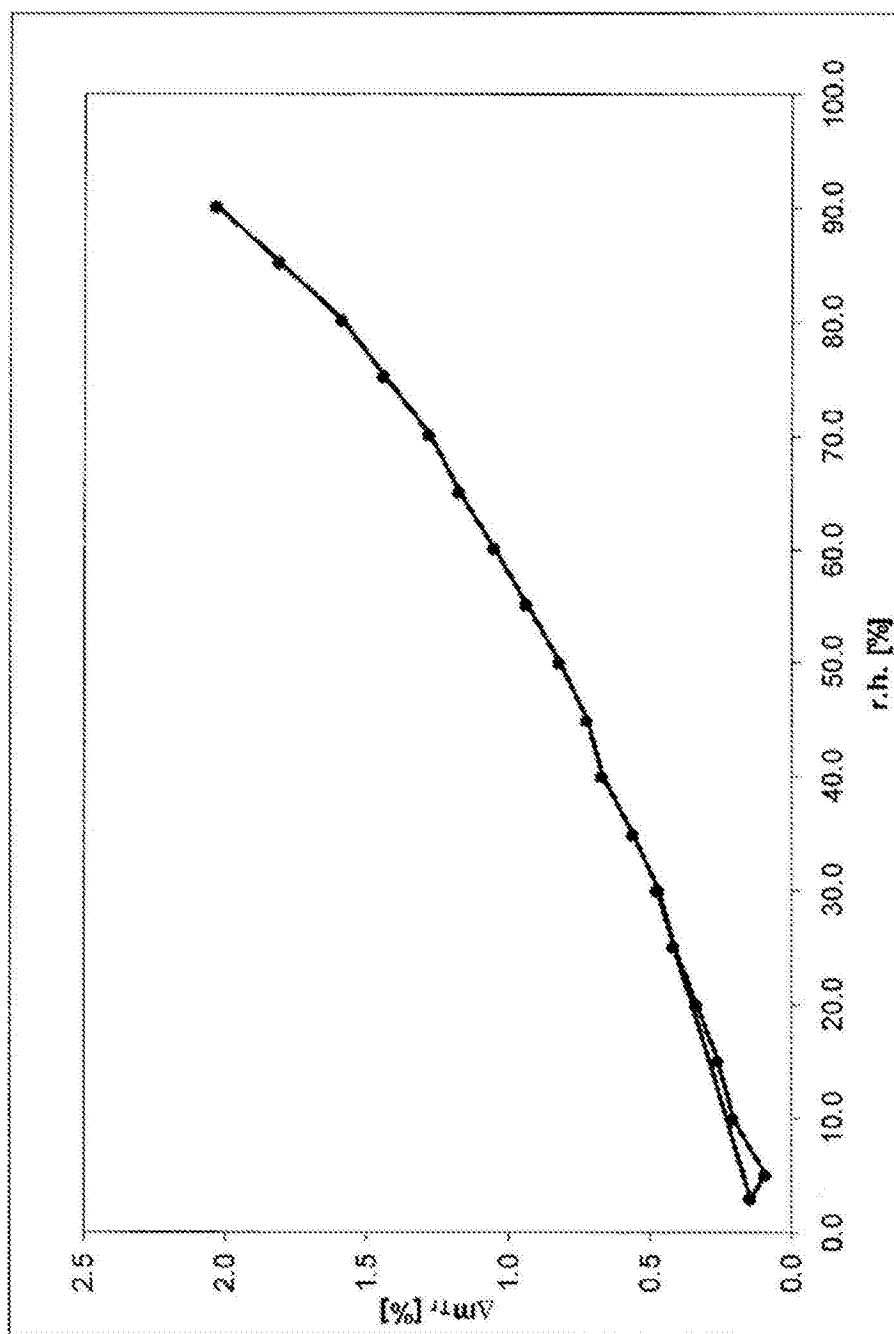


图4

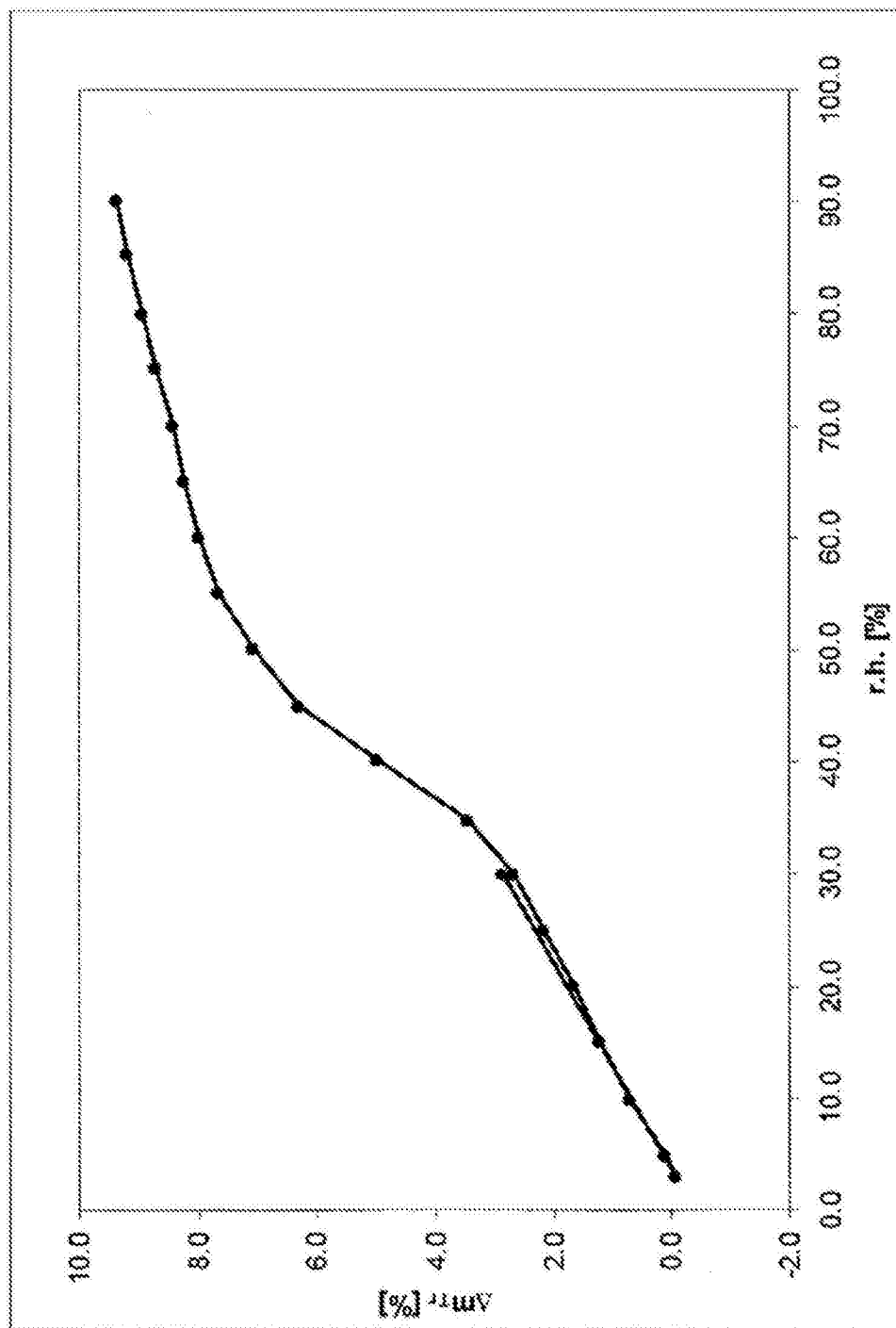


图5