



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101939303 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 11

(21) 申请号 200880122464. 2

A61K 31/506 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 24

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

2108/MUM/2007 2007. 10. 24 IN

CN 1425007 A, 2003. 06. 18, 说明书第 1 页第 7-9 行及实施例 7-8.

(85) PCT 国际申请进入国家阶段日

2010. 06. 23

EP 0526708 A1, 1992. 02. 10, 实施例 67.

(86) PCT 国际申请的申请数据

PCT/GB2008/050986 2008. 10. 24

杨宁等. 内皮素受体阻断剂波生坦的合成. 《中国药物化学杂志》. 2005, 第 15 卷 (第 4 期), 230-234.

(87) PCT 国际申请的公布数据

W02009/053748 EN 2009. 04. 30

Harrington P. J. et al. Research and Development of a Second-Generation Process for Bosentan, an Endothelin Receptor Antagonist. 《Organic Process Research & Development》. 2002, 第 6 卷 120-124.

(73) 专利权人 基因里克斯 (英国) 有限公司

地址 英国赫特福德郡

审查员 张恒君

(72) 发明人 阿沛·盖顿德 宾杜·马诺杰库马

桑迪普·梅克德 普拉卡什·班索德

达塔特拉亚·希恩德

苏纳达·菲德塔尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07D 239/69 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

A61P 11/00 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 6 页

(54) 发明名称

波生坦的晶型

(57) 摘要

本发明涉及波生坦的新的晶型以及它们的制备方法。另外, 本发明涉及包含所述晶型的药物组合物以及所述组合物在治疗患有内皮素受体介导的疾病, 例如, 心血管疾病如高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛以及心绞痛的患者中的应用。

1. 波生坦的晶型 5, 通过包括六个或更多个峰的 X 射线衍射图样来表征, 所述六个或更多个峰选自在 2θ 值为 4.02、6.12、8.38、9.39、10.04、15.26、17.72、17.98、18.81、19.28、20.31、21.05、27.57、31.91 以及 $45.65 \pm 0.2^\circ$ θ 处的峰。

2. 波生坦的晶型 5, 具有基本上如图 1 所示的 XRPD 迹线。

3. 波生坦的晶型 5, 通过 DSC 迹线来表征, 所述 DSC 迹线包括在 $93^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $196^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 处的吸热峰。

4. 波生坦的晶型 5, 具有基本上如图 2 所示的 DSC 迹线。

5. 波生坦的晶型 5, 具有基本上如图 3 所示的 TGA 迹线。

6. 一种用于制备根据权利要求 1-5 中任一项所述的波生坦的晶型 5 的方法, 包括以下步骤:

(a) 将波生坦溶解在一种或多种有机溶剂中;

(b) 使结晶固体从步骤 (a) 中获得的溶液中沉淀; 以及

(c) 分离从步骤 (b) 中获得的所述结晶固体,

其中, 在步骤 (a) 中的所述溶剂包含乙酰乙酸乙酯。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中, 在步骤 (a) 中加热所述溶剂直到获得透明溶液。

8. 根据权利要求 6 或权利要求 7 所述的方法, 其中, 在步骤 (b) 中通过冷却所述溶液来沉淀所述结晶固体。

9. 根据权利要求 6-8 中任一项所述的方法, 其中, 在步骤 (c) 中通过过滤来分离沉淀的固体。

10. 根据权利要求 6-9 中任一项所述的方法, 其中, 在真空下干燥来自步骤 (c) 的分离的固体, 直至达到恒重。

11. 一种用于制备根据权利要求 1-5 中任一项所述的波生坦的晶型 5 的方法, 包括以下步骤:

(a) 加热在乙酰乙酸乙酯中的波生坦直到获得透明溶液;

(b) 冷却来自步骤 (a) 的溶液直到沉淀物形成; 以及

(c) 过滤来自步骤 (b) 的悬浮液并在约 $20-40^\circ\text{C}$ 下在真空下干燥获得的固体, 直至达到恒重。

12. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的波生坦的晶型 5, 包含小于 10% 的波生坦的其它形式。

13. 根据权利要求 12 所述的波生坦的晶型 5, 包含小于 5% 的波生坦的其它形式。

14. 根据权利要求 13 所述的波生坦的晶型 5, 包含小于 1% 的波生坦的其它形式。

15. 根据权利要求 14 所述的波生坦的晶型 5, 包含小于 0.1% 的波生坦的其它形式。

16. 一种药物组合物, 包含根据权利要求 1-5 或 12-15 中任一项所述的波生坦的晶型 5、以及一种或多种药用赋形剂。

17. 根据权利要求 1-5 或 12-15 中任一项所述的波生坦的晶型 5, 或根据权利要求 16 所述的组合物在制备用于治疗或预防内皮素受体介导的疾病的药物中的应用。

18. 根据权利要求 17 所述的应用, 其中, 所述内皮素受体介导的疾病是心血管疾病。

19. 根据权利要求 18 所述的应用, 其中, 所述心血管疾病是高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛或心绞痛。

20. 根据权利要求 19 所述的应用,其中,所述心血管疾病是肺动脉高压。

波生坦的晶型

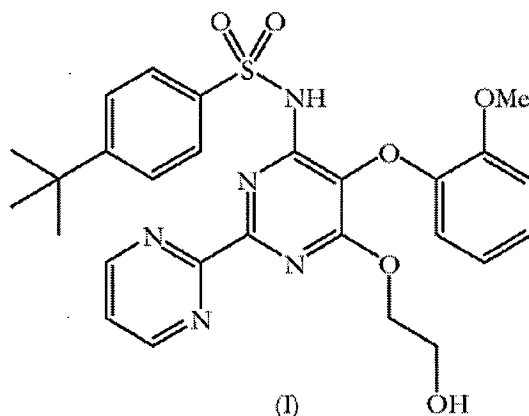
技术领域

[0001] 本发明涉及波生坦的新的晶型以及它们的制备方法。另外,本发明涉及包含所述晶型的药物组合物以及所述组合物在治疗患有内皮素受体介导的疾病,例如,心血管疾病如高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛以及心绞痛的患者中的应用。

背景技术

[0002] 波生坦,由结构式(I)表示并且化学命名为4-叔丁基-N-[6-(2-羟基乙氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺,是一种内皮素受体拮抗剂。它可用于治疗心血管疾病如高血压、缺血、血管痉挛以及心绞痛。波生坦目前被销售为 **Tracleer**[®] 并被指出用于治疗肺动脉高压(PAH)以改善 III 级功能状态的患者的运动能力和症状。

[0003]



[0004] 多晶现象是固体材料以多于一种晶型或晶体结构存在的能力。每种晶体结构被称作一种多晶型物并且可以具有不同的物理性能。因此,单一化合物可以产生各种各样的多晶型(或晶体结构),其中每一种形式可以具有不同的和特殊的物理性能,如不同的溶解度分布、不同的熔点温度和/或不同的X射线衍射峰。溶解度,因而在体内的摄取速率,可以相应地变化,导致比所期望的更低或更高的生物活性。在极端的情况下,不希望的多晶型物甚至可以显示毒性(参见,例如, K. Knapman, *Modern Drug Discoveries*, March 2000, page 53)。在制备期间未知多晶型的发生可以产生巨大影响。化合物的多晶型可以在实验室中通过X射线衍射光谱法和通过其它方法如红外光谱法、差示扫描量热法、热重分析以及熔点分析来加以区别。另外,在制药领域众所周知,相同活性药物组分不同多晶型的性能会对包含API的药物产品组合物的制备具有影响。例如,API的溶解性、稳定性、流动性、易处理性(tractability)和可压性以及药物产品的安全性和效能可以取决于多晶型。

[0005] 因而,了解和控制多晶现象,会在为市场带来新药物方面产生决定性优势。首先,预测药物产品的任何可能的多晶型物可以用来减少在药物制备或存储期间被其它多晶型污染的可能性。在某些情况下,未能察觉污染可能具有危及生命的后果。在制备期间结晶非期待的多晶型物可能意味着数周或甚至数月的生产停工,期间科学家发现和校正新品

型的原因或经过另一轮测试以获得对新的晶型的认可。

[0006] 在单一药物物质中不同多晶型对各个药物产品的安全性和效能的潜在影响是如此关键,以致美国食品和药物管理局(FDA)要求每一种药物物质制造商至少控制它的合成工艺使得不同的各个多晶型(当存在时)的百分比必须要受到控制以及在批次之间保持和FDA认可的药物物质/产品规格一致。不控制合成工艺,在FDA认可规范以外的给定多晶型物的百分比可以使得掺杂批次不适合于商业销售。因此,FDA通常要求在美国上市的每种药物产品中使用的每种药物物质的充分表征,包括多晶型的鉴定和控制。FDA进一步要求一致地产生各种药物物质和药物产品的稳固的合成工艺规范和控制。

[0007] 药学上有用的化合物的新多晶型的发现提供了新的机遇,以改善药物产品的性能特征。新的多晶型的制备还可以提供具有高化学和多晶型纯度,即分别具有低水平的化学杂质或其它晶型的产品。它还增加配制科学家可获得的材料,用于设计,例如,具有目标释放分布或其它所期望特性的药物的药物剂型。

发明内容

[0008] 已制备和表征了波生坦的新的晶型,并在下文描述了它们的制备方法。已发现波生坦的新的晶型具有有利的性能,例如,更好的溶解性、生物利用度、稳定性、流动性、易处理性、可压性、安全性或效能。

[0009] 因此,本发明的第一个方面提供了包括两个或更多个(优选三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、或十五个)特征XRPD峰的波生坦的晶型5,该特征XRPD峰选自在 2θ 值为4.02、6.12、8.38、9.39、10.04、15.26、17.72、17.98、18.81、19.28、20.31、21.05、27.57、31.91以及 $45.65 \pm 0.2^\circ$ θ 处的峰。

[0010] 在第二个方面,提供了具有基本上如图1所示的XRPD迹线(trace)的波生坦的晶型5。

[0011] 在本发明的第三个方面,波生坦晶型5通过包括在约93°C和约196°C,优选在约92.65°C和约195.90°C(均 $\pm 2^\circ\text{C}$)处的吸热峰的DSC迹线来表征。

[0012] 在第四个方面,提供了具有基本上如图2所示的DSC迹线的波生坦的晶型5。

[0013] 而根据本发明的第五个方面提供了具有基本上如图3所示的TGA迹线的波生坦的晶型5。

[0014] 优选地,本发明的波生坦的晶型5基本上没有包括非晶形波生坦(无定形波生坦,amorphous bosentan)的其它多晶型。它优选包含小于10%、优选小于5%、优选小于3%、优选小于2%、优选小于1%、优选小于0.5%、优选小于0.1%的包括非晶形波生坦的其它多晶型。

[0015] 根据本发明的第六个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型5的方法,包括以下步骤:

[0016] (a) 将波生坦溶解在一种或多种有机溶剂中;

[0017] (b) 使结晶固体从步骤(a)中获得的溶液中沉淀;以及

[0018] (c) 分离从步骤(b)中获得的结晶固体。

[0019] 在一种优选的实施方式中,溶剂包括乙酰乙酸乙酯。在另一种实施方式中,在步骤(a)中加热溶剂直到获得透明溶液。另一种实施方式提供了,通过冷却溶液来沉淀结晶固体。另一种实施方式还提供了,通过过滤来分离沉淀的固体,并且优选地在真空下干燥分离的固体直至达到恒重。

[0020] 第七个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型 5 的方法,包括以下步骤:

[0021] (a) 加热在乙酰乙酸乙酯中的波生坦直到获得透明溶液;

[0022] (b) 冷却来自步骤(a)的溶液直到沉淀物形成;以及

[0023] (c) 过滤来自步骤(b)的悬浮液并在约 20-40°C 下,优选在约 25°C 下在真空下干燥获得的固体,直至达到恒重。

[0024] 在本发明的第八个方面,提供了通过包括两个或更多个峰(优选三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、或六个峰)的 X 射线衍射图样来表征的波生坦的晶型 6,该两个或更多个峰选自在 2θ 值为 3.87、7.51、8.84、11.14、18.74 以及 $23.30 \pm 0.2^\circ$ θ 处的峰。

[0025] 第九个方面提供了具有基本上如图 4 所示的 XRPD 迹线的波生坦的晶型 6。

[0026] 第十个方面提供了通过 DSC 迹线来表征的波生坦的晶型 6,该 DSC 迹线包括在约 78°C 和约 134°C 处,优选在约 77.57°C 和约 134.08°C (均 $\pm 2^\circ\text{C}$, 优选均 $\pm 0.5^\circ\text{C}$) 处的吸热峰。

[0027] 第十一个方面提供了具有基本上如图 5 所示的 DSC 迹线的波生坦的晶型 6。

[0028] 第十二个方面提供了具有基本上如图 6 所示的 TGA 迹线的波生坦的晶型 6。

[0029] 优选地,本发明的波生坦的晶型 6 基本上没有包括非晶形波生坦的其它多晶型。它优选包含小于 10%、优选小于 5%、优选小于 3%、优选小于 2%、优选小于 1%、优选小于 0.5%、优选小于 0.1% 的包括非晶形波生坦的其它多晶型。

[0030] 根据本发明的第十三个方面,提供了一种用于制备波生坦的晶型 6 的方法,包括以下步骤:

[0031] (a) 将波生坦溶解在一种或多种有机溶剂以及可选的水中;

[0032] (b) 使结晶固体从步骤(a)中获得的溶液中沉淀;以及

[0033] (c) 分离从步骤(b)中获得的结晶固体。

[0034] 在一种优选的实施方式中,溶剂、每种溶剂或一种或多种溶剂是 C_1 - C_6 醇。在一种特别优选的实施方式中,在步骤(a)中通过在丁-2-醇和戊醇中加热并添加水来溶解波生坦。在另一种实施方式中,通过冷却来自步骤(a)的溶液和添加环己烷来沉淀固体。优选地,通过过滤来分离沉淀的固体,上述固体优选在真空下干燥直至达到恒重。

[0035] 根据本发明的第十四个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型 6 的方法,包括以下步骤:

[0036] (a) 将波生坦溶解或悬浮在包含一种或多种 C_1 - C_6 醇的溶剂体系中;

[0037] (b) 将水加入到来自步骤(a)的溶液或悬浮液中直到获得透明溶液;

[0038] (c) 将来自步骤(b)的溶液冷却至约 20-40°C 之间;

[0039] (d) 将环己烷加入到来自步骤(c)的溶液中直到形成沉淀物;以及

[0040] (e) 过滤产生的沉淀固体并在约 20-30°C 之间在真空下干燥直至达到恒重。

[0041] 在一种优选的实施方式中,溶剂体系包含丁-2-醇和戊醇,并且优选在步骤(a)中

加热至约 80℃。

[0042] 在本发明的第十五个方面,提供了通过包括两个或更多个峰(优选三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、十五个或更多个、十六个或更多个、或十七个峰)的 X 射线衍射图样来表征的波生坦的晶型 7,该两个或更多个峰选自在 2θ 值为 3.64、4.23、4.95、7.04、7.68、8.23、9.05、9.66、10.48、13.95、15.20、16.17、17.37、18.06、20.03、22.13 以及 $23.62 \pm 0.2^\circ$ 2θ 处的峰。

[0043] 第十六个方面提供了具有基本上如图 7 所示的 XRPD 迹线的波生坦的晶型 7。

[0044] 第十七个方面提供了通过 DSC 迹线来表征的波生坦的晶型 7,该 DSC 迹线包括在约 75℃和约 130℃处,优选在约 74.58℃和约 129.99℃(均 $\pm 2^\circ\text{C}$)处的吸热峰。

[0045] 第十八个方面提供了具有基本上如图 8 所示的 DSC 迹线的波生坦的晶型 7。

[0046] 本发明的第十九个方面提供了具有基本上如图 9 所示的 TGA 迹线的波生坦的晶型 7。

[0047] 优选地,本发明的波生坦的晶型 7 基本上没有包括非晶形波生坦的其它多晶型。它优选包括小于 10%、优选小于 5%、优选小于 3%、优选小于 2%、优选小于 1%、优选小于 0.5%、优选小于 0.1%的包括非晶形波生坦的其它多晶型。

[0048] 第二十个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型 7 的方法,包括以下步骤:

[0049] (a) 将波生坦溶解在一种或多种有机溶剂中;

[0050] (b) 使结晶固体从步骤 (a) 中获得的溶液中沉淀;以及

[0051] (c) 分离从步骤 (b) 中获得的结晶固体。

[0052] 在一种优选的实施方式中,将波生坦溶解在溶剂或每种溶剂中直到获得透明溶液。优选地,在步骤 (a) 中通过加热溶剂或每种溶剂来溶解波生坦。在另一种优选的实施方式中,溶剂、每种溶剂或一种或多种溶剂是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇。最优选地,溶剂是环己酮和正丁醇的混合物,或可替换地,溶剂是环己酮和乙醇的混合物。在另一种实施方式中,通过将正己烷加入到来自步骤 (a) 的溶液中来沉淀结晶固体。优选地,通过过滤来分离固体,更优选地,在真空下干燥分离的固体直至达到恒重。

[0053] 在本发明的第二十一个方面,提供了一种用于制备波生坦的晶型 7 的方法,包括以下步骤:

[0054] (a) 将波生坦溶解在环己酮和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇的混合物中;

[0055] (b) 在约 30 分钟内将来自步骤 (a) 的溶液冷却至约 30℃,同时搅拌;

[0056] (c) 将正己烷加入到来自步骤 (b) 的溶液中以形成沉淀物,并搅拌悬浮液约 2-5 小时;以及

[0057] (d) 过滤来自步骤 (c) 的悬浮液并在约 20-40℃下,优选在约 25℃下在真空下干燥获得的固体,直至达到恒重。

[0058] 在一种优选的实施方式中, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇是正丁醇。优选地,在步骤 (a) 中通过加热混合物来溶解波生坦,直到获得透明溶液,优选在约 50℃下。

[0059] 可替换地,在本发明的第二十二个方面,提供一种用于制备波生坦的晶型 7 的方法,包括以下步骤:

[0060] (a) 将波生坦溶解在环己酮和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇的混合物中;

[0061] (b) 在约 20 分钟内将来自步骤 (a) 的溶液冷却至约 30℃, 同时搅拌;

[0062] (c) 将正己烷加入到来自步骤 (b) 的溶液中以形成沉淀物, 并搅拌悬浮液约 15-25 小时之间; 以及

[0063] (d) 过滤来自步骤 (c) 的悬浮液并在约 20-40℃下, 优选在约 25℃下, 在真空下干燥获得的固体, 直至达到恒重。

[0064] 在一种特别优选的实施方式中, C₁-C₆ 醇是乙醇。优选地, 在步骤 (a) 中通过加热混合物来溶解波生坦, 直到获得透明溶液, 优选在约 80℃下。

[0065] 根据本发明的第二十个方面, 提供了通过包括两个或更多个峰 (优选三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、十五个或更多个、十六个或更多个、十七个或更多个、或十八个峰) 的 X 射线衍射图样来表征的波生坦的晶型 8, 该两个或更多个峰选自在 2 θ 值为 9.47、13.41、14.52、15.46、15.73、16.35、16.88、17.99、18.87、19.25、20.53、21.82、23.02、23.83、24.61、24.86、25.13 以及 26.03 $\pm$ 0.2° θ 处的峰。

[0066] 在一种可替换的实施方式中, 根据本发明的第二十个方面提供了通过包括两个或更多个峰 (优选三个或更多个、或四个峰) 的 X 射线衍射图样来表征的波生坦的晶型 8, 该两个或更多个峰选自在 2 θ 值为 3.73、7.43、14.95 以及 19.78 $\pm$ 0.2° θ 处的峰。

[0067] 第二十个方面提供了具有基本上如图 10 所示的 XRPD 迹线的波生坦的晶型 8。

[0068] 第二十个方面提供了通过 DSC 迹线来表征的波生坦的晶型 8, 该 DSC 迹线包括在约 58℃和约 110℃, 优选在约 58.29℃和约 109.55℃ (均 $\pm$ 2℃) 处的吸热峰。

[0069] 第二十个方面提供了具有基本上如图 11 所示的 DSC 迹线的波生坦的晶型 8。

[0070] 第二十个方面提供了具有基本上如图 12 所示的 TGA 迹线的波生坦的晶型 8。

[0071] 优选地, 本发明的波生坦的晶型 8 基本上没有包括非晶形波生坦的其它多晶型。它优选包括小于 10%、优选小于 5%、优选小于 3%、优选小于 2%、优选小于 1%、优选小于 0.5%、优选小于 0.1% 的包括非晶形波生坦的其它多晶型。

[0072] 第二十个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型 8 的方法, 包括以下步骤:

[0073] (a) 将波生坦混合在一种或多种有机溶剂中;

[0074] (b) 过滤来自步骤 (a) 的混合物; 以及

[0075] (c) 从在步骤 (b) 中获得的滤液中分离结晶固体。

[0076] 优选地, 第二十个方面的方法包括以下步骤:

[0077] (a) 将波生坦混合在一种或多种有机溶剂中;

[0078] (b) 过滤来自步骤 (a) 的混合物;

[0079] (c) 使结晶固体从步骤 (b) 中获得的滤液中沉淀; 以及

[0080] (d) 分离在步骤 (c) 中获得的结晶固体。

[0081] 优选地, 在步骤 (a) 中加热在乙酰乙酸乙酯、辛醇以及乙酸正戊酯的混合物中的波生坦。在另一种实施方式中, 在步骤 (b) 中在真空下热过滤混合物。在另一种优选的实施方式中, 在步骤 (c) 中通过冷却滤液来获得结晶固体。另外优选的实施方式提供了, 进一步过滤结晶固体并在真空下干燥, 直至达到恒重。

[0082] 第二十个方面提供了一种用于制备波生坦的晶型 8 的方法, 包括以下步骤:

[0083] (a) 将在乙酰乙酸乙酯、辛醇以及乙酸正戊酯的混合物中的波生坦加热至约 90-110℃, 优选约 100℃;

[0084] (b) 在真空下过滤来自步骤 (a) 的溶液;

[0085] (c) 冷却来自步骤 (b) 的滤液直到沉淀物形成; 以及

[0086] (d) 过滤来自步骤 (c) 的沉淀物并在约 20-40℃下, 优选在约 25℃下, 在真空下干燥所述沉淀物, 直至达到恒重。

[0087] 优选地, 本发明的波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 以及晶型 8 适用于医药, 优选适用于治疗或预防内皮素受体介导的疾病。在一种实施方式中, 内皮素受体介导的疾病是心血管疾病。优选地, 心血管疾病是高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛或心绞痛, 最优选肺动脉高压。

[0088] 本发明的第三十个方面提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8 中的任何一种或组合, 并且进一步包含一种或多种药用赋形剂。优选地, 该药物组合物适用于治疗或预防内皮素受体介导的疾病。在一种实施方式中, 内皮素受体介导的疾病是心血管疾病。优选地, 心血管疾病是高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛或心绞痛, 最优选肺动脉高压。

[0089] 本发明的第三十一个方面提供了波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8 中的任何一种或组合在用于治疗或预防内皮素受体介导的疾病中的应用, 或根据本发明的第三十个方面的组合物在用于治疗或预防内皮素受体介导的疾病中的应用。在一种实施方式中, 内皮素受体介导的疾病是心血管疾病。优选地, 心血管疾病是高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛或心绞痛, 最优选肺动脉高压。

[0090] 本发明的第三十二个方面提供了一种治疗或预防内皮素受体介导的疾病的方法, 包括给予需要其的患者治疗或预防有效量的波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8 中的任何一种或组合、或根据本发明的第三十个方面的组合物。在一种实施方式中, 内皮素受体介导的疾病是心血管疾病。优选地, 心血管疾病是高血压、肺动脉高压、缺血、血管痉挛或心绞痛, 最优选肺动脉高压。优选地, 患者是哺乳动物, 优选地是人。

附图说明

[0091] 图 1 表示波生坦晶型 5 的 XRPD 迹线。图 2 表示波生坦晶型 5 的 DSC 迹线。图 3 表示波生坦晶型 5 的 TGA 迹线。

[0092] 图 4 表示波生坦晶型 6 的 XRPD 迹线。图 5 表示波生坦晶型 6 的 DSC 迹线。图 6 表示波生坦晶型 6 的 TGA 迹线。

[0093] 图 7 表示波生坦晶型 7 的 XRPD 迹线。图 8 表示波生坦晶型 7 的 DSC 迹线。图 9 表示波生坦晶型 7 的 TGA 迹线。

[0094] 图 10 表示波生坦晶型 8 的 XRPD 迹线。图 11 表示波生坦晶型 8 的 DSC 迹线。图 12 表示波生坦晶型 8 的 TGA 迹线。

具体实施方式

[0095] 本发明提供了波生坦的新的晶型 5-8。本文披露的用于制备所述晶型的方法能够提供本发明的具有一致的多晶型纯度的这些晶型而与制备规模无关。

[0096] 本发明的涉及晶型 5-8 的制备的实施方式通常涉及在一种有机溶剂或有机溶剂的混合物中溶解一定量的波生坦起始材料。可预计得到,波生坦的已知的任何晶型或甚至未知的任何非晶型可以用作最初的波生坦起始材料。

[0097] 在根据本发明的用于制备波生坦的晶型 5-8 的方法的优选实施方式中,将起始材料溶解或悬浮在溶剂中,优选有机溶剂中。在其中溶解波生坦起始材料的实施方式中,可以采用本领域技术人员已知的任何技术来溶解波生坦。在优选的实施方式中,优选在期望的一种或多种溶剂中加热波生坦起始材料直到获得透明溶液。在另外的实施方式中,通过冷却结晶溶液和 / 或添加适当的抗溶剂来结晶所期望的晶型。当然,本领域技术人员将明了,进行溶液的冷却以使期望的晶型从溶液中沉淀,因而允许上述沉淀的任何温度都在本发明的范围内。优选地,然后搅拌结晶溶液。可以由于本领域技术人员已知的许多原因中的任何一种而搅拌结晶溶液,例如,以允许在冷却期间均匀分散热量,或以提供均匀的淤浆。可以通过本领域已知的任何方式来实施搅拌,例如,通过磁搅拌器或桨式搅拌器。制备根据本发明的晶型 5-8 的最后阶段通常涉及分离所期望的晶型。在优选的实施方式中,这可以包括从结晶悬浮液过滤所期望的晶型。在某些实施方式中,然后干燥根据本发明的期望的分离的晶型。优选地,干燥根据本发明的期望的晶型直至达到恒重。在特别优选的实施方式中,在约室温下或在 20 至 35℃ 之间在真空下干燥所期望的晶型。

[0098] 本发明的另一种实施方式提供了根据本发明的晶型 5-8 并进一步包含一种或多种药用赋形剂的组合物。本发明的另一个方面是包含根据本发明的一种或多种新的晶型 5-8 的药物组合物在治疗患有内皮素受体介导的疾病,尤其是心血管疾病如高血压、缺血、血管痉挛、心绞痛以及肺动脉高压的患者中的应用。

[0099] 本发明的另一种实施方式是一种用于制备药物组合物的方法,该方法包括混合根据本发明的波生坦的晶型和一种或多种药用赋形剂。在本发明的一种实施方式中,提供了一种用于治疗内皮素受体介导的疾病的方法,该方法包括给予需要其的受治疗者包含治疗有效量的根据本发明的波生坦的晶型的一种组合物。在根据本发明的另一种实施方式中,提供了根据本发明的波生坦的晶型(基本上没有其它多晶型)在制备用于治疗内皮素受体介导的疾病的药物中的应用。优选地,上述疾病是肺动脉高压。在优选的实施方式中,纯度约相似于波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8,该波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8 包含小于 10%、优选小于 5%、更优选小于 1%、最优选小于 0.1% 的波生坦的任何其它已知或未知的晶型或非晶型。

[0100] 本发明的实例是一种药物组合物,该药物组合物包含根据本发明的波生坦的新的晶型和一种或多种药用赋形剂。所述组合物可以包括固体药物组合物,该固体药物组合物在某些实施方式中可以包括片剂,该片剂包括,例如,口服分散片剂、包含颗粒的胶囊剂、小片剂、散剂或它们的混合物、胶囊片剂(caplet)、或在熟练的配制科学家的全部技能范围内的任何固体剂型。这些可以进一步包括上述固体剂型的立即释放形式或上述固体剂型的控释形式,该控释形式包括持续释放、延迟释放以及长期释放组合物。还设想,本发明包括液体剂型,该液体剂型可以通过混合根据本发明的晶型和溶剂的药学上合适的液体载体来制备。

[0101] 在本发明的一种实施方式中,提供了一种用于对需要受治疗者治疗内皮素受体介导的疾病的方法,该方法包括给予受治疗者包含治疗有效量的根据本发明的波生坦的新多

晶型物的一种组合物。在根据本发明的另一种实施方式中,提供了根据本发明的波生坦的新多晶型物(基本上不含有其它晶型和非晶型)在制备用于治疗需要受治疗者的内皮素受体介导的疾病的药物中的应用,优选地,纯度约相似于波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8,该波生坦晶型 5、晶型 6、晶型 7 或晶型 8 包含小于 10%、优选小于 5%、更优选小于 1%、最优选小于 0.1% 的波生坦的其它形式。

[0102] 除了活性组分以外,本发明的药物组合物可以如上述提到的含有一种或多种赋形剂。出于各种目的,将赋形剂加入到组合物中。稀释剂可以增加固体药物组合物的体积并且可以使含有组合物的药物剂型对于患者和护理者来说更容易处理。用于固体组合物的稀释剂包括,例如,微晶纤维素(例如 **Avicel**[®])、微细纤维素(microfine cellulose)、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、葡萄糖、磷酸氢钙二水合物(dibasic calcium phosphate dihydrate)、磷酸三钙、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如 **Eudragit**[®])、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨醇以及滑石粉。

[0103] 被压实成剂型如片剂的固体药物组合物可以包括赋形剂,其功能包括在压制以后帮助将活性组分和其它赋形剂粘合在一起。用于固体药物组合物的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(例如 **Carbopol**[®])、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔豆胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如 **Klucel**[®])、羟丙基甲基纤维素(例如 **Methocel**[®])、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如 **Kollidon**[®] **Plasdone**[®])、预胶化淀粉、海藻酸钠以及淀粉。

[0104] 可以通过向组合物中添加崩解剂来增加压实的固体药物组合物在患者胃中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如 **Ac-Di-Sol**[®]、**Primellose**[®])、胶态二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(例如 **Kollidon**[®]、**Polyplasdone**[®])、瓜尔豆胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾(波尔阿克林钾)、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠(例如 **Explotab**[®])以及淀粉。

[0105] 可以添加助流剂来改善非压实固体组合物的流动性和改善剂量精度。可以起助流剂作用的赋形剂包括胶态二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石以及磷酸三钙。

[0106] 当通过压实粉状组合物来制备剂型如片剂时,使组合物经受来自冲头和冲模的压力。一些赋形剂和活性组分倾向于附着于冲头和冲模的表面,其可以引起产品具有小孔和其它表面缺陷。可以将润滑剂加入到组合物中以减少附着和便于产品从冲模释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂富马酸钠、硬脂酸、滑石以及硬脂酸锌。

[0107] 增香剂和香味增强剂使剂型对于患者来说更可口。可以包括在本发明的组合物中的用于医药产品的常用增香剂和香味增强剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠

柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚以及酒石酸。

[0108] 还可以使用任何药用着色剂来染色固体和液体组合物,以改善它们的外观和 / 或便于患者鉴别产品和单位剂量水平。

[0109] 在本发明的液体药物组合物中,将晶体波生坦和任何其它固体赋形剂溶解或悬浮在液体载体如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油中。

[0110] 液体药物组合物可以进一步含有乳化剂,以将不溶于液体载体的活性组分或其它赋形剂均匀分散在整个组合物中。可用于本发明的液体组合物中的乳化剂包括,例如,明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯胶、黄蓍胶、角叉菜属、果胶、甲基纤维素、卡波姆、十八十六醇 (cetostearyl alcohol) 以及十六醇。

[0111] 本发明的液体药物组合物还可以含有粘度增强剂以改善产品的口感或感官品质和 / 或涂布胃肠道的内层。上述粘度增强剂包括阿拉伯胶、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或钠、十八十六醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、瓜尔豆胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸丙烯酯、丙二醇海藻酸酯、海藻酸钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉黄蓍胶以及黄原胶。

[0112] 可以添加甜味剂如山梨醇、糖精、糖精钠、蔗糖、阿司帕坦、果糖、甘露醇以及转化糖,以改善味道。

[0113] 可以在摄入的安全水平添加防腐剂和螯合剂如醇、苯甲酸钠、丁羟甲苯、叔丁对甲氧酚以及乙二胺四乙酸,以改善贮存稳定性。

[0114] 根据本发明,液体组合物还可以含有缓冲剂如葡萄糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡萄糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。

[0115] 基于经验并考虑到本领域的标准方法和参考工作,赋形剂以及量的选择可以容易地由配制科学家确定。

[0116] 本发明的固体组合物包括粉末、颗粒、聚集物以及压实的组合物。剂量包括适合于口服、含服、直肠、肠胃外 (包括皮下、肌内、以及静脉内)、吸入以及眼部给予的剂量。虽然在任何给定情况下最适宜的给予将取决于待治疗病症的特性和严重性,但本发明的最优选的途径是口服。剂量可以方便地以单位剂型提供并且通过制药领域中熟知的任何方法制备。剂型包括固体剂型如片剂、散剂、胶囊剂、栓剂、小药囊 (sachet)、药片和锭剂、以及液体糖浆、混悬剂和酏剂。

[0117] 本发明的剂型可以是在硬或软壳内包含组合物,优选本发明的粉状或颗粒状固体组合物的胶囊剂。上述壳可以由明胶制成并且可选地包含增塑剂如甘油和山梨醇、以及遮光剂或着色剂。按照本领域已知的方法,可以将活性组分和赋形剂配制成组合物和剂型。

[0118] 可以通过湿法制粒来制备用于制片或胶囊剂填充的组合物。在湿法制粒中,掺合以粉末形式的一些或所有活性组分和赋形剂,然后在有液体 (通常是水) 存在的条件下进一步混合,其引起粉末聚集成颗粒。将颗粒筛选和 / 或研磨、干燥,然后筛选和 / 或研磨成所期望的颗粒大小。然后可以对颗粒制片,或在制片以前可以添加其它赋形剂,如助流剂和 / 或润滑剂。

[0119] 可以通过干掺合来常规地制备制片组合物。例如,可以将活性剂和赋形剂的掺合组合物压实成块或片,然后分割成压实的颗粒。随后可以将压实的颗粒压制成片剂。

[0120] 作为干法制粒的备选方案,可以利用直接压制技术将掺合的组合物直接压制成压

实剂型。直接压制产生均匀的片剂而没有颗粒。特别很好地适合于直接压制制片的赋形剂包括微晶纤维素、喷雾干燥乳糖、磷酸氢钙二水合物以及胶态二氧化硅。在直接压制制片中这些和其它赋形剂的适当使用对于有经验的和技能（尤其是直接压制制片的配制难题）的本领域技术人员来说是已知的。

[0121] 本发明的胶囊剂填充可以包含任何上述的掺合物和颗粒，其是相对于制片进行描述，然而，它们并未经受最后的制片步骤。

[0122] 在另外的实施方式中，本发明的组合物可以进一步包含一种或多种另外的活性组分。

[0123] 下文关于非限制性的示例性说明来更详细地说明本发明的细节、它的目的以及优点。

[0124] 实施例

[0125] 下列实施例描述了用于制备根据本发明的波生坦的晶型的具体方法。在下面的所有实施例中，起始材料包括 1g 的如利用 W001 / 55120 中描述的方法制备的波生坦晶型 1。

[0126] 实施例 1：用于制备波生坦晶型 5 的方法

[0127] 将波生坦和乙酰乙酸乙酯的混合物（5 体积，(vol)）加热至 50℃，直到获得透明溶液。然后在约 50 分钟内将溶液冷却至约 30℃并在该温度下搅拌约 17 小时。然后过滤得到的悬浮液以获得所期望的结晶固体，并在 25℃下在真空下干燥所述固体约 4 小时或直到达到恒重。

[0128] XRPD 和 DSC 分析数据证实了，获得的产物是波生坦晶型 5。

[0129] 摩尔产量 = 0.18g

[0130] 化学纯度 >99%（通过 HPLC 测得）

[0131] 多晶型纯度 = 高（通过 DSC 测得）

[0132] 实施例 2：用于制备波生坦晶型 6 的方法

[0133] 将波生坦、丁-2-醇（2.6vol）以及戊醇（2.6vol）的混合物加热至约 80℃，产生波生坦在溶剂中的悬浮液。将水（1vol）加入到此悬浮液以实现波生坦的溶解并获得透明溶液。然后在约 45 分钟内将溶液冷却至 30℃。将环己烷（10vol）加入到此冷却溶液中并搅拌，同时将温度保持在约 30℃约 30 分钟。然后过滤得到的悬浮液以获得所期望的结晶固体，并在 25℃下在真空下干燥所述固体约 2 小时或直到达到恒重。

[0134] XRPD 和 DSC 分析数据证实了，获得的产物是波生坦晶型 6。

[0135] 摩尔产量 = 0.81g

[0136] 化学纯度 >99%（通过 HPLC 测得）

[0137] 多晶型纯度 = 高（通过 DSC 测得）

[0138] 实施例 3：用于制备波生坦晶型 7 的方法

[0139] 将波生坦、环己酮（2vol）以及正丁醇（2vol）的混合物加热至约 50℃以获得透明溶液。在约 30 分钟内将此溶液冷却至约 30℃并在此温度下搅拌 30 分钟。然后将正己烷（15vol）加入到冷却的溶液中，产生固体沉淀物。进一步搅拌悬浮液约 2.5 小时。然后过滤悬浮液以获得所期望的结晶固体，并在 25℃下在真空下干燥所述固体约 23 小时或直到达到恒重。

[0140] XRPD 和 DSC 分析数据证实了，获得的产物是波生坦晶型 7。

[0141] 摩尔产量 = 0.83g

[0142] 化学纯度 >99% (通过 HPLC 测得)

[0143] 多晶型纯度 = 高 (通过 DSC 测得)

[0144] 实施例 4: 用于制备波生坦晶型 7 的方法

[0145] 将波生坦、环己酮 (2vol) 以及乙醇 (2vol) 的混合物加热至约 80°C 以获得透明溶液。在约 30 分钟内将此溶液冷却至约 30°C 并在此温度下搅拌 30 分钟。然后将正己烷 (15vol) 加入到冷却溶液中, 产生固体沉淀物。进一步搅拌悬浮液约 21 小时。然后过滤悬浮液以获得所期望的结晶固体, 并在 25°C 下在真空下干燥所述固体约 13 小时或直到达到恒重。

[0146] XRPD 和 DSC 分析数据证实了, 获得的产物是波生坦晶型 7。

[0147] 摩尔产量 = 0.54g

[0148] 化学纯度 >99% (通过 HPLC 测得)

[0149] 多晶型纯度 = 高 (通过 DSC 测得)

[0150] 实施例 5: 用于制备波生坦晶型 8 的方法

[0151] 将波生坦、乙酰乙酸乙酯 (0.8vol)、辛醇 (2vol) 以及乙酸正戊酯 (1.2vol) 的混合物加热至约 100°C。在此温度下在真空下过滤得到的悬浮液。然后在约 15 分钟内将滤液冷却至约 26°C, 导致固体沉淀物的形成, 并在该温度下搅拌约 4 小时。然后过滤悬浮液以获得所期望的结晶固体, 并在 25°C 下在真空下干燥所述固体约 13 小时或直到达到恒重。

[0152] XRPD 和 DSC 分析数据证实了, 获得的产物是波生坦晶型 8。

[0153] 摩尔产量 = 0.42g

[0154] 化学纯度 >99% (通过 HPLC 测得)

[0155] 多晶型纯度 = 高 (通过 DSC 测得)

[0156] 上述描述和实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明。因为本领域技术人员可以对并入本发明的精神和实质的描述的实施例方式进行改进, 所以本发明应当被广泛地理解为包括在所附权利要求及其等同的范围内的所有变化。

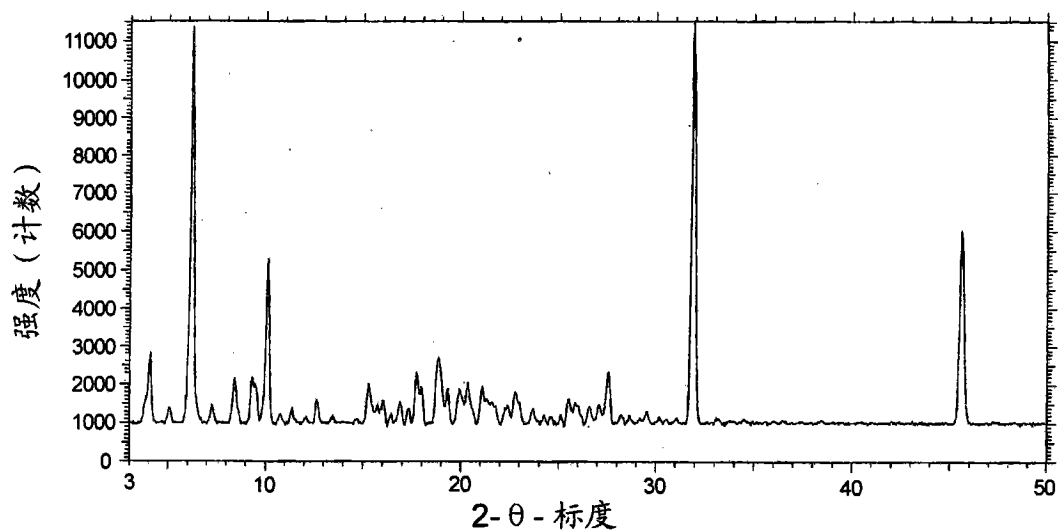


图 1

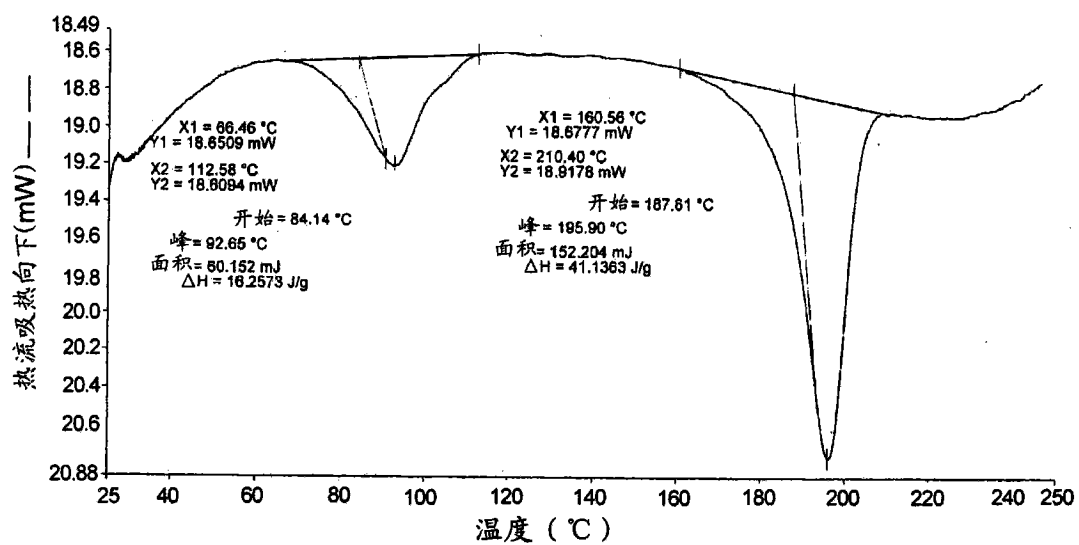


图 2

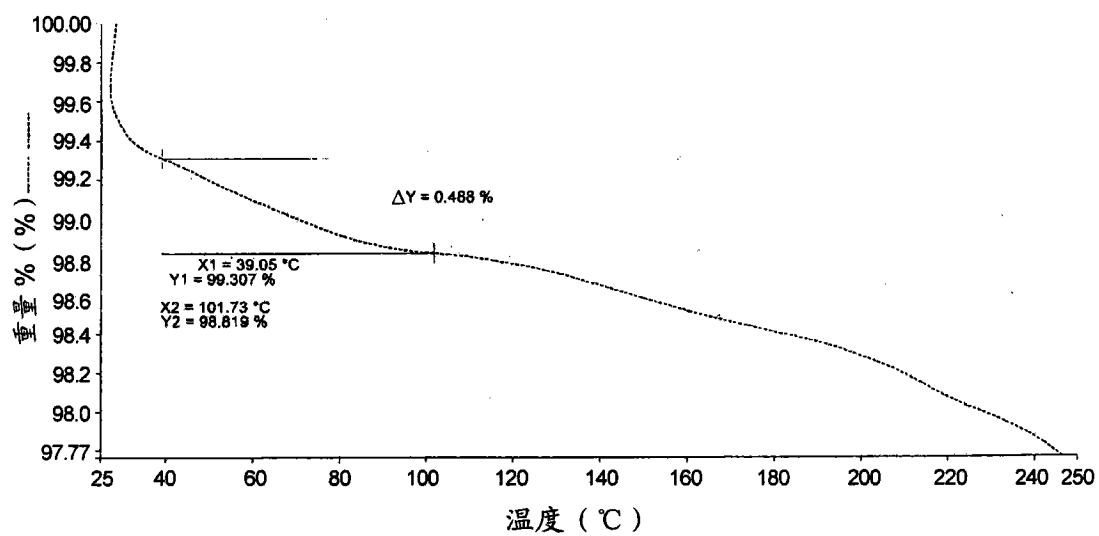


图 3

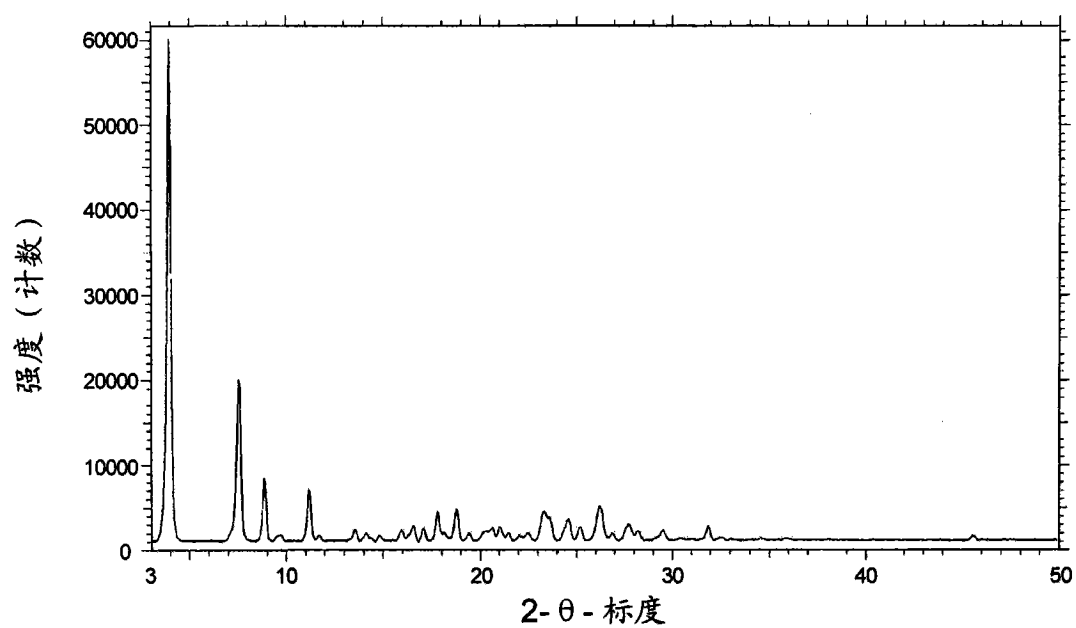


图 4

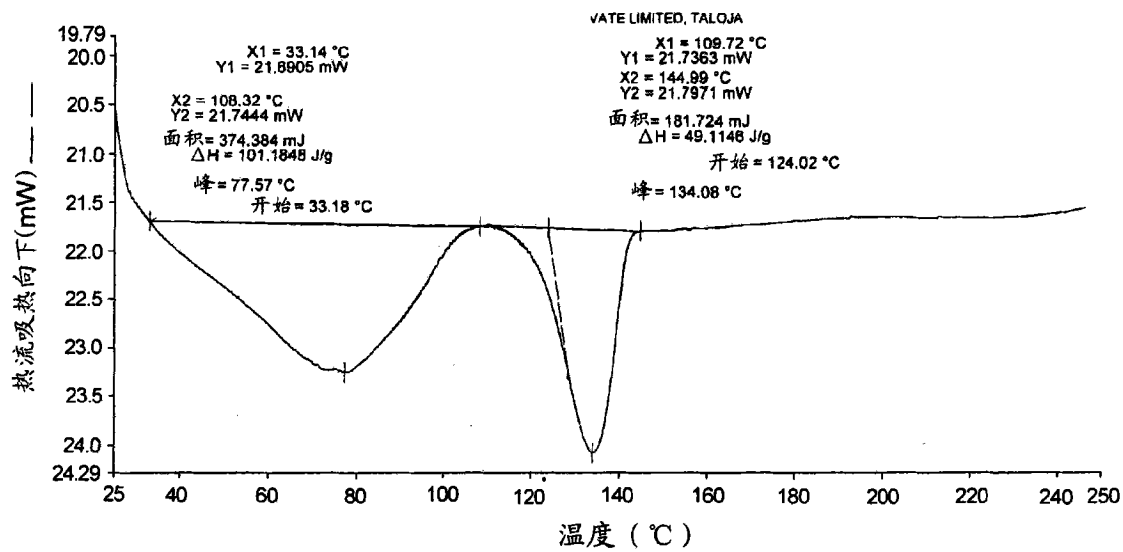


图 5

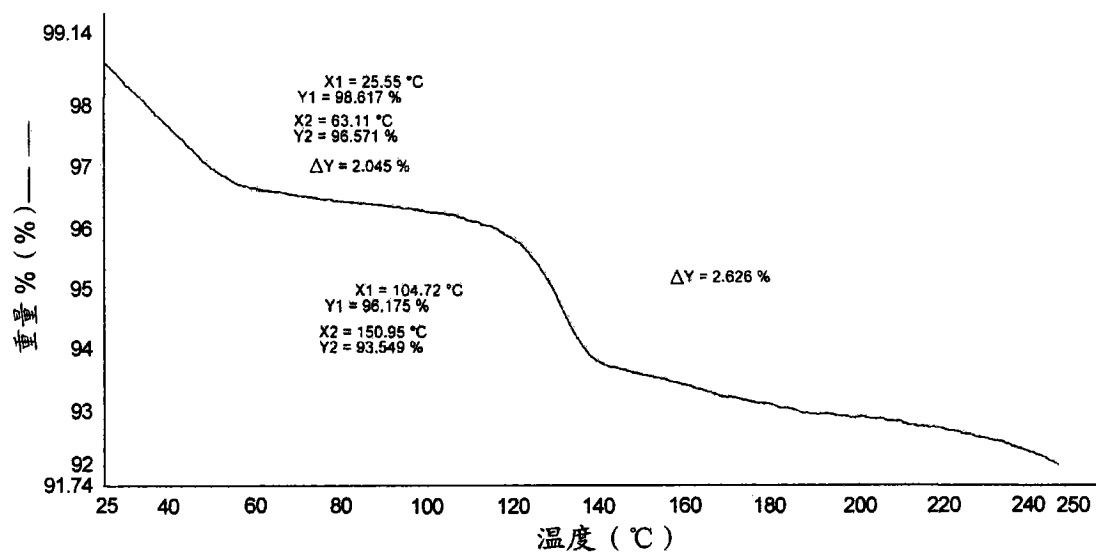


图 6

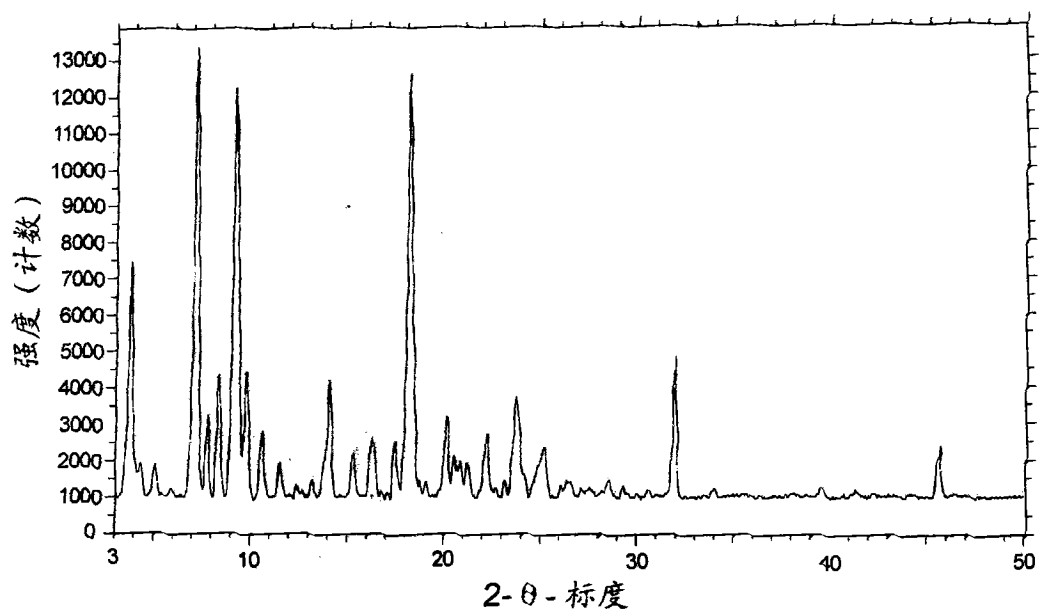


图 7

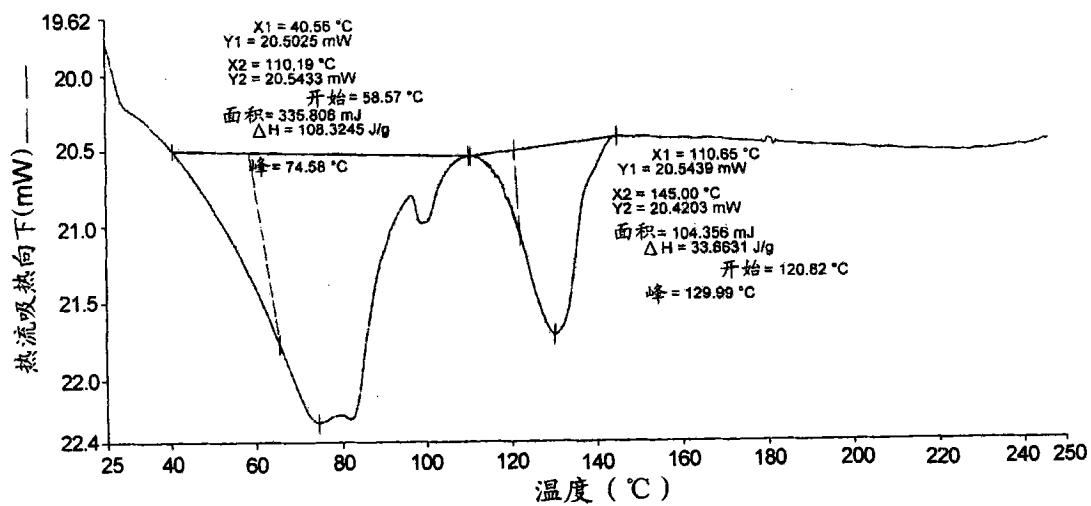


图 8

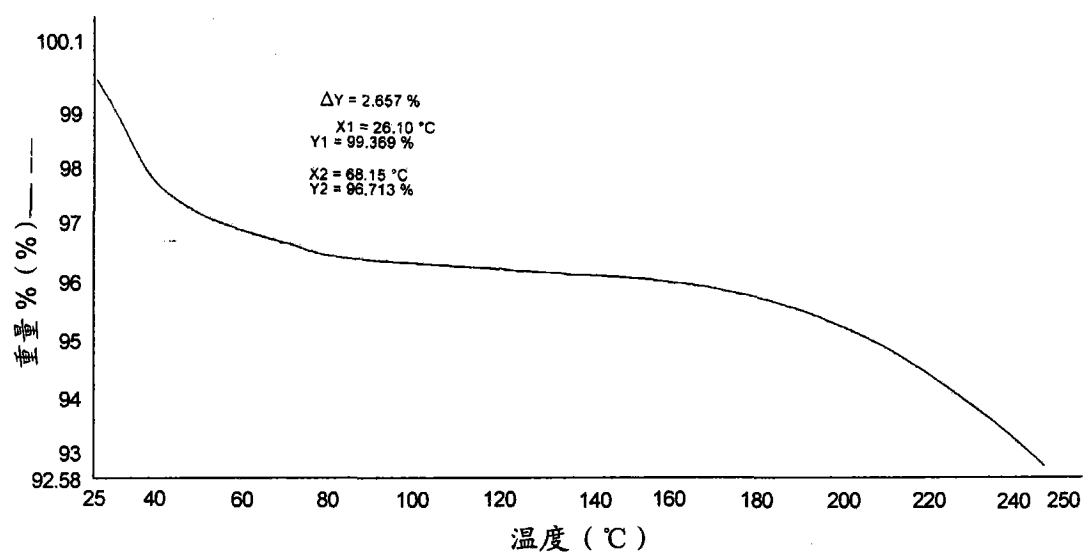


图 9

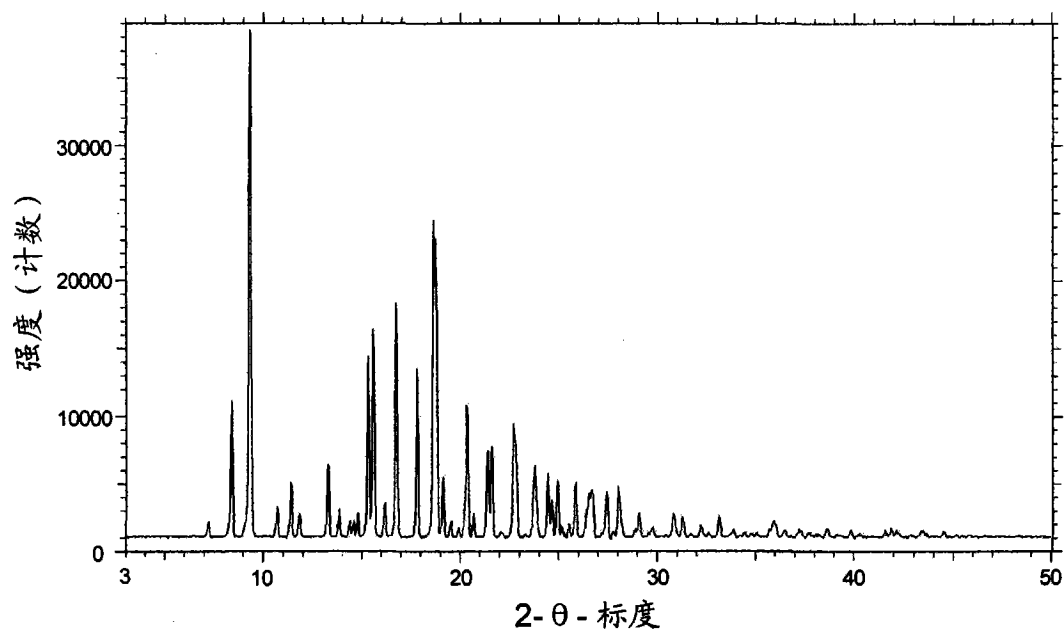


图 10

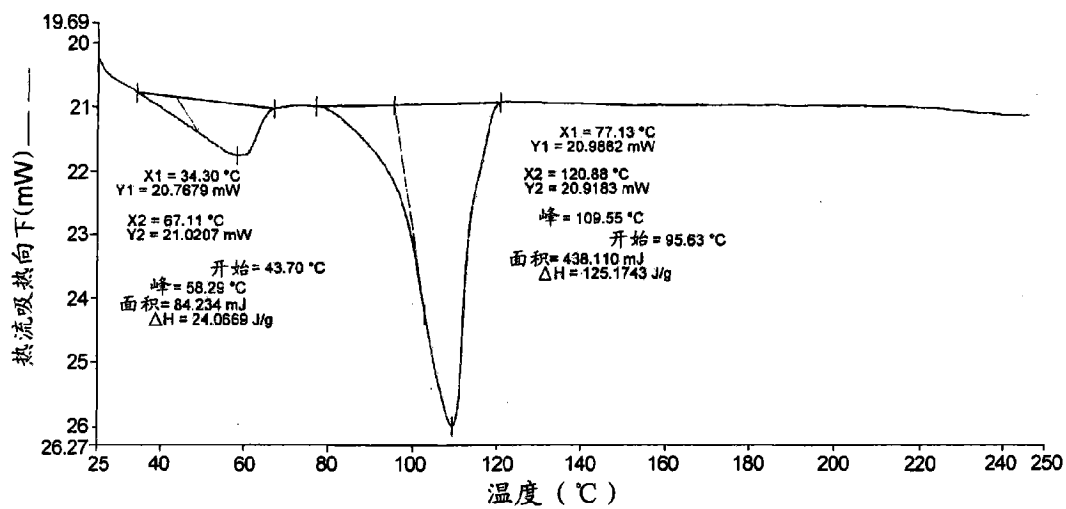


图 11

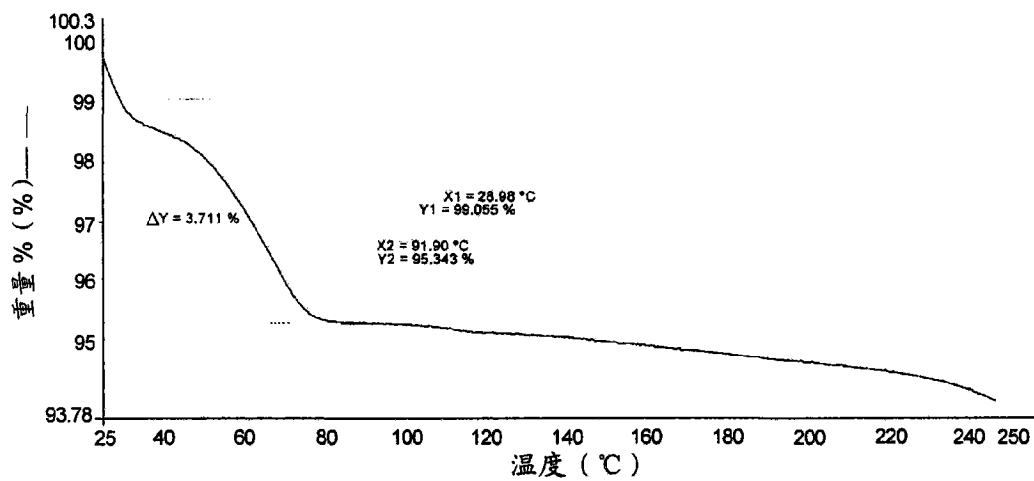


图 12