

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580024076.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1984650A

[22] 申请日 2005.7.4

[21] 申请号 200580024076.7

[30] 优先权

[32] 2004.7.16 [33] US [31] 60/588,543

[86] 国际申请 PCT/IB2005/002150 2005.7.4

[87] 国际公布 WO2006/008641 英 2006.1.26

[85] 进入国家阶段日期 2007.1.16

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 V·G·贝林 J·马格诺

J·K·斯彭斯 J·A·韦斯利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 8 页

[54] 发明名称

毛发生长促进剂

[57] 摘要

本发明涉及 6 - [[(3S, 4R) - 3, 4 - 二氢 - 3 - 羟基 - 6 - [(3 - 羟苯基)磺酰基] - 2, 2, 3 - 三甲基 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 基] 氧] - 2 - 甲基 - 3(2H) - 吡嗪酮的晶形、含至少一种这类晶形的制剂及其促进毛发生长的用途。

1. 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟基苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3 (2H)-吡嗪酮的无水产品。

2. 根据权利要求1的晶形，其显示出与图 I 基本上相似的粉末 X-射线衍射图谱。

3. 根据权利要求1的晶形，其显示的实验粉末 X-射线衍射图谱具有近似 2θ 值选自 10.5° 、 15.0° 、 17.2° 和 22.8° 中的至少一个特征峰。

4. 根据权利要求1的晶形，其显示的实验粉末 X-射线衍射图谱具有近似 2θ 值为 10.5° 和 17.2° 的特征峰。

5. 根据权利要求1的晶形，其显示的实验粉末 X-射线衍射图谱具有近似 2θ 值为 10.5° 和 22.8° 的特征峰。

6. 根据权利要求1的晶形，其显示的实验粉末 X-射线衍射图谱具有近似 2θ 值为 10.5° 、 17.2° 和 22.8° 的特征峰。

7. 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟基苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3 (2H)-吡嗪酮的二水合物。

8. 根据权利要求7的二水合物，其为晶形。

9. 根据权利要求8的晶形，其显示出与图 II 基本上相似的粉末 X-射线衍射图谱。

10. 权利要求8的晶形，其显示的实验 X-射线粉末衍射图谱具有近

似 2θ 值选自 9.2° 、 20.1° 、 24.0° 和 25.4° 中的至少一个特征峰。

11. 根据权利要求 8 的晶形，其显示的实验 X-射线粉末衍射图谱具有近似 2θ 值为 9.2° 和 20.1° 的特征峰。

12. 根据权利要求 8 的晶形，其显示的实验 X-射线粉末衍射图谱具有近似 2θ 值为 9.2° 和 24.0° 的特征峰。

13. 根据权利要求 8 的晶形，其显示的实验 X-射线粉末衍射图谱具有近似 2θ 值为 9.2° 、 20.1° 和 24.0° 的特征峰。

14. 促进毛发生长的方法，包括将由根据权利要求 1-13 任一项的晶形制成的制剂施用于哺乳动物。

15. 药物制剂，由有效量的根据权利要求 1-13 任一项的晶形与至少一种药学上可接受的载体混合而制备。

16. 药物制剂，其含有有效量的根据权利要求 1-13 任一项的晶形，所述晶形与至少一种药学上可接受的载体混合。

17. 制备无水晶体化合物的方法，包括制备该化合物的二水合物晶形、在适宜的条件下使二水合物脱水生成无水晶形。

18. 根据权利要求 17 的方法，包括使化合物的二水合物晶形以约 $0.1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 至约 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的缓变速率升到约 40°C 至约 120°C 的温度来脱水、并使所得化合物在最终温度下保持高达 48 小时。

19. 根据权利要求 17 的方法，包括使化合物的二水合物晶形在大气压下以约 $0.1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的缓变速率从约 18°C 升至约 120°C 来脱水、并使所

得化合物在约大气压下保持约 48 小时。

20. 根据权利要求 17 的方法, 包括使化合物的二水合物晶形通过如下的步骤来脱水: 在 3 托的真空下将二水合物晶形加热至约 60℃、并使所得化合物在 3 托的真空下保持高达约 48 小时。

毛发生长促进剂

技术领域

本发明涉及化合物 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮。

背景技术

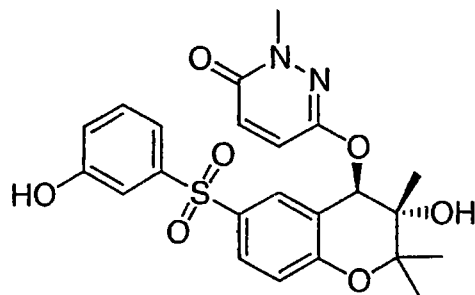
美国专利 5,912,244 (“244 号专利”) 公开了化合物 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮 (在下文中称 “该化合物”)、其制备方法及其作为钾通道开放剂的用途。该 ‘244 号专利公开了钾通道开放剂可用来治疗与平滑肌的紧张性或运动性改变相关的疾病。这类病症的实例包括慢性阻塞性气道疾病、哮喘、尿失禁、高血压、心肌缺血、脑缺血和青光眼。

该 ‘244 号专利的实施例 7 举例说明了该化合物的乙醇溶剂化物的制备。该乙醇溶剂化物随时间转变成无定形。具有增强的晶体稳定性的该化合物的新晶形，将是对先有技术的改进。这类晶形将更易以临床或工业规模加工和配制成最终的剂型。

共同悬而未决的 (Copending)、美国专利申请序号 60/544,116 (‘116 号申请)，共同被转让，公开了该化合物促进哺乳动物毛发生长的用途。该 ‘116 号申请公开了该化合物能刺激毛囊的生长、增加毛发生长初期中毛囊的数目和增加毛囊停留在毛发生长初期中的时间 (即，增加毛发生长初期与毛发生长终期之比)。

发明内容

按照本发明,发现了化合物 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟基苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3 (2H)-吡嗪酮的新晶形。该化合物的结构描述如下:



式 I

一种新晶形为 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟基苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3 (2H)-吡嗪酮的二水合物。第二种新晶形为无水 (6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟基苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3 (2H)-吡嗪酮。

该化合物的这些新晶形更易以临床或工业规模在载体中加工和配制成用于施用于哺乳动物的形式。该化合物的无水晶形尤其易配制和进行工业加工。每一种晶形可通过其粉末 X-射线衍射 (pXRD) 图、或 pXRD 图和其差示扫描量热 (DSC) 热分析图结合来区分。

测定该化合物的二水合物晶形和无水晶形的粉末 X-射线衍射 (pXRD) 图。其特征峰在下文中报道。

该化合物的任一新晶形都可用作钾通道开放剂。该化合物的任一新晶形都可用来治疗与平滑肌的紧张性或运动性改变相关的疾病。此外,该化合物的任一新晶形都可用来促进毛发生长 (包括但不限于治疗或预防脱发)。另外,任一新晶形都可以以施用于哺乳动物的剂型使用。另外,任一新晶形都可用于制备局部用的剂型,其可直接施用于需要促进毛发生长的区域。

在更具体的实施方案中,该化合物的无水晶形可用来促进毛发生

长。在另一实施方案中，该化合物的无水晶形可用于制备局部用的剂型，其可直接施用于需要促进毛发生长的皮肤区域。

在其它实施方案中，本发明涉及一种制品，其装有由该化合物的无水晶形制备的局部用剂型、被包装成零售分配的形式、并附带告知消费者使用该产品促进毛发生长的基本知识的说明书。

附图说明

图 1 描述的是该化合物的无水晶形的粉末 X-射线衍射图谱。

图 2 描述的是该化合物的二水合物晶形的粉末 X-射线衍射图谱。

图 3 显示的是该化合物的乙醇溶剂化物的粉末 X-射线衍射图谱。

图 4 显示的是该化合物的无水晶形、二水合物晶形和乙醇溶剂化物的粉末 X 射线衍射图谱的比较。

图 5 表示该化合物的二水合物晶形的 DSC。

图 6 表示该化合物的二水合物晶形的热重量分析 (TGA)。

图 7 表示该化合物的无水晶形的 DSC。

图 8 表示该化合物的无水晶形的 TGA。

发明详述

A) 定义

本文本中引用或描述的每份专利、专利申请和出版物的公开内容在此全文引入作为参考。除本文中描述的那些变体之外，本发明的各种变体根据前面的描述对本领域技术人员来说将是显而易见的。这类变化也落于所附权利要求的范围。

整篇申请包括权利要求书所用的下列术语具有以下定义的含义，除非另有明确的注明。复数和单数将可互换使用，除了数字表示的之外。

a. 术语“包含”指包括但不限于。

b. “哺乳动物”包括人、灵长类动物如断尾猴、陪伴 (companion) 动物如狗、猫、沙鼠等和牲畜如牛、猪、马、美洲驼和绵羊。

c. “混合”指混合在一起结果形成这些成分组合的两种或更多的成分。作为非限制的实例，将一种成分溶解于另一种成分中。

d. “促进毛发生长”包括刺激总的毛发质量和/或长度的增加。这类增加包括增加毛干(即毛囊)的长度和/或生长速率、增加毛发的数量、和/或增加毛发的稠密度。上述的某些或全部的最后结果可通过延长或激活毛发生长初期、毛发周期中的生长期、或通过缩短或延迟毛发生长中期和毛发生长终期来获得。“促进毛发生长”还应当被认为包括阻止、阻碍、减少、延迟和/或逆转脱发。

e. 本文中所用的“脱发”，包括部分的或完全秃顶、脱发和毛发变稀。

f. “治疗或减轻脱发”指促进已经经受、或被认为有脱发危险的哺乳动物的毛发生长。

g. “药学上可接受的”指适合在哺乳动物中应用。

h. “溶剂化物”为含一个或多个结晶溶剂分子的化合物或其盐的晶形，即在分子形式中含结合溶剂的化合物或其盐。化合物的乙醇溶剂化物是其中溶剂为乙醇的溶剂化物。“水合物”是其中溶剂为水的溶剂化物。

i. “皮肤病学可接受的”指可施用于皮肤或毛发、且允许药物扩散至作用部位的载体。

j. “本发明的化合物”和“化合物”可互换使用，应当做同义语。各指 6-[[(3S, 4R)-3, 4-二氢-3-羟基-6-[(3-羟苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-2H-1-苯并吡喃-4-基]氧]-2-甲基-3(2H)-吡嗪酮。该化合物通常也叫 (3S, 4R)-[6-(3-羟苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三甲基-4-(2-甲基-3-氧代-2, 3-吡嗪-6-基-氧)-3-色原烷醇、(3S, 4R)-3, 4-二氢-4-(2, 3-二氢-2-甲基-3-氧代吡嗪-6-基)氧-3-羟基-6-(3-羟苯基)磺酰-2, 2, 3-三甲基-2H-苯并[b]吡喃(参见美国专利 5, 912, 244 的实施例 7)。由式 I 表示的化合物的其它化学名称也是已知的并且包括在本文中所用的术语“化合物”的范围内。

B) 表征方法

许多方法可用于区分相同分子的不同晶形。例如,实验 X-射线粉末衍射 (pXRD) 图谱和差示扫描量热法 (DSC) 已经用于晶形的相互区分。各自用于表征化合物的无水晶形和化合物的晶体二水合物。

a. 实验粉末 X-射线衍射

实验粉末 X-射线衍射 (pXRD) 是一种测定化合物的具体晶形是乙醇溶剂化物、二水合物、无水晶形还是新晶形的方法。粉末 X-射线衍射理论的论述可见于 Stout and Jensen, *X-ray Structure Determination; A practical guide*, MacMillan and Co. New York, N. Y. (1968)。实验粉末 X-射线衍射技术的其它论述可见于 Jenkins and Snyder, *Introduction to X-ray powder diffractometry*, Wiley, New York, N. Y. (1996)。

图 I-III 中所绘的实验粉末 X-射线衍射图谱是利用带有具有单个 Goebel 镜构造的 GADDS (General Area Diffraction Detector System) C2 系统的 Bruker D8 X-射线粉末衍射仪进行的。用检测器以 15.0 cm 进行扫描。 $\theta 1$ 或准直仪为 7° , $\theta 2$ 或检测器为 17° 。扫描轴为 $2-\Omega$, 宽度为 3° 。在各扫描的末端 $\theta 1$ 为 10° , $\theta 2$ 为 14° 。将样品在 40kV 和 40mA 的铜辐射线下进行 120 秒。对扫描从 6.4° 到 $41^\circ 2\theta$ 进行积分。将样品在购自 Gem Dugout [State College PA] 的 ASC-6 样品容器 (sample holders) 中进行扫描。样品置于样品容器中间的腔中, 并用药勺弄平至与容器的表面一般高。所有的分析都在通常为 20°C - 30°C 的室温下进行。应用 DiffracPlus 软件, 2003 年发行, Eva 版 8.0 进行计算。

对本领域技术人员显而易见的是,任何 X-射线粉末衍射图案的结果都可能不同。这种差异可归因于试样制备、所使用的 X-射线衍射仪的具体模型、操作员的技术等。另外,本领域技术人员将认识到实验 pXRD 图谱中呈现的峰的相对强度可能由于特定晶体的优势取向而变化,而且可运用技术进行 pXRD 使这些影响最小化。例如,这类技术包括在分析之前将样品磨碎、在分析过程中旋转或摇动样品、或使用配备有面积

(area) 检测器的衍射仪。术语“近似”如果在 X 射线粉末衍射图谱中用于定义特征峰的位置, 则定义为所述 2θ 值 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

因此, 仅仅因为实验 pXRD 与图 1 或 2 中所描绘的 pXRD 不相同, 并不意味晶形不是该化合物的二水合物或无水晶形。如下文中详述的, 所选择的特征峰的存在(由 pXRD 图鉴定)可用来测定化合物的无水晶形、晶体乙醇溶剂化物、化合物的二水合物晶形、或化合物的新形式。

b. 熔点

本文中描述的所有熔点都是通过用 DSC(差示扫描量热法)测定。乙醇溶剂化物在 TA 测试仪 2920 DSC(New Castle, DE)上进行。称取样品到有小孔(pinhole)的且卷边的(crimped)标准铝锅内。所使用的铝锅为 TA 测试仪的组成部分, 编号为 900786.901(底部)和 900779.901(顶部)。采用 $3^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的缓变(ramp method)方法在压缩氮气吹洗下使样品的温度升至 350°C 。使用一至五毫克样品。关于差示扫描量热法的其它论述可见于 Clas, Dalton, and Hancock, *Differential scanning calorimetry: application in drug development*, Pharmaceutical Science and Technology Today, Volume 2, Number 8 (8 August 1999)。

化合物的二水合物晶形和化合物的无水晶形在 TA 测试仪 Q1000 系列 DSC 上进行。(New Castle, DE)。两者也都在有小孔的卷边的(crimped)铝锅中进行。将这些铝锅称重, 采用 TA 测试仪 Tzero 技术计算其重量。关于 Tzero 技术的其它论述可见于 Cassel, *How Tzero Technology Improves DSC Performance. Part I: Flat Baselines and Glass Transition Measurements*, TA Instruments library Number TA272。

称取一至五毫克二水合物晶形的化合物或无水晶形的化合物。用于这些样品的方法为调制(modulated)DSC 或 mDSC 试验。关于 mDSC 的其它论述可见于 Coleman and Craig, *Modulated temperature differential scanning calorimetry: a novel approach to pharmaceutical analysis*. International Journal of Pharmaceutics 135 (1996) pages 13-29。对于二水合物, 运用下列参数: 调制幅度 ± 2

℃；调制周期 - 100 秒；基础加热速率 3.0℃/分钟，从 35℃到 200℃。对于化合物的无水晶形，运用下列参数：调制幅度 $\pm 2^\circ\text{C}$ ；调制周期 - 60 秒；基础加热速率 1.5℃/分钟，从 35℃到 170℃。

c. 热重量分析(TGA)

热重量分析测量物质的质量作为时间和温度的函数的变化。在 TGA 中质量的损失是由于溶剂或水分流失。关于 TGA 的其它论述可见于 Rodriguez and Bugay, *Characterization of Pharmaceutical Solvates by Combined Thermogravimetric and Infrared Analysis*. Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 86, Number2 (February 1997)。与化合物缔合的水的量采用 TGA 测定。所有热重量分析(TGA)都在 TA 测试仪 2950 TGAs (New Castle, DE) 上进行。样品在标准铝锅中进行。使用 2 至 5mg 的样品。缓变速率 (ramp rate) 为 10℃/分钟至 400℃。

C) 该化合物的无水晶形

该化合物的晶形之一为无水晶形。其熔点为 $137^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 。样品为无水形式是因为没有水与晶格缔合。不过，无水形式在贮存时可吸附表面水，取决于贮存条件，不会继发转化为二水合物。

该化合物无水晶形的粉末 X-射线衍射图谱绘于图 1。pXRD 图显示了与该化合物的无水晶形相关的几个特征峰。特征峰为在 pXRD 图中具有显著的相对强度且 2θ 位置对于化合物的无水晶形是独特的峰。该化合物无水晶形的特征峰，以 2θ 度数表示 (近似值)，位于 10.5° 、 15.0° 、 17.2° 和 22.8° 。

该化合物晶体样品在 20°C - 30°C 的温度下接受实验 X-射线衍射，近似 2θ 值 10.5° 、 15.0° 、 17.2° 和 22.8° 的特征峰中任何一个存在，都足以肯定样品为无水晶形。在其它实施方案中，该化合物的晶体样品接受实验 X-射线衍射，这些峰存在至少两个或三个，足以肯定样品为无水晶形。在更具体的实施方案中，近似 2θ 值 10.5° 、 15.0° 、 17.2° 和 22.8° 的特征峰的存在，足以肯定该晶体物质为该化合物的无水晶

形。任何实验 X-射线衍射研究都应按上述方法进行,以使优势取向可能对所形成的图的影响最小化。

观察图 1 表明该化合物无水晶形的任何样品中都可能存在附加峰。在 pXRD 图中鉴定的最相关的峰,包括上述鉴定的特征峰,列于下面的表 I 中。表 I 中给出的数据都将用于帮助解释该化合物晶形的实验 X-射线衍射图谱。该数据不应当用于断定该化合物无水形式的晶体样品由于不存在一个、或多个选定的峰因而不是无水晶形。

表 I

10.5* ¹
13.3
14.7
15.0*
15.4
16.7
17.2*
18.6
19.8
21.4
22.8*
24.6

*特征峰

¹所有描述的 2θ 值均为近似值

D) 二水合物形式

该化合物的二水合物晶形为迄今为止所鉴定的该化合物的另一种晶形。其熔点为 $127^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。二水合物无论在什么情况下都有每摩尔分子大约 1.5 至 2.5 摩尔的与其缔合的水。

该化合物二水合物晶形的 X-射线衍射图谱绘于图 2。pXRD 图显示了与该化合物的二水合物晶形相关的几个特征峰。特征峰为 pXRD 图中具有显著的相对强度且 2θ 位置对于化合物的二水合物晶形是独特的峰。pXRD 图显示了几个与该化合物的二水合物晶形相关的特征峰,以度数 2

θ (近似值)表示, 位于 9.2° 、 20.1° 、 24.0° 和 25.4° 2θ 。

该化合物的晶体样品在 20°C – 30°C 的温度下接受实验 X-射线衍射, 这些特征峰存在至少两个或三个, 足以肯定样品为二水合物晶形。在其它实施方案中, 该化合物二水合物晶形的晶体样品接受实验 X 射线衍射, 这些峰存在至少两个、三个或四个, 足以肯定样品为该化合物的二水合物晶形。任何实验 X 射线衍射研究都应按上述方法进行, 以使优势取向可能对所形成的图的影响最小化。

观察图 2 表明该化合物二水合物晶形的任何样品中都可能存在附加峰。在对该化合物二水合物的晶体样品进行的实验 X-射线衍射图谱中所鉴定的相关峰, 包括上述鉴定的特征峰, 列于下面的表 II 中。表 II 中给出的数据将只用于帮助解释该化合物二水合物晶形样品的 pXRD。该数据不应当用于断定该化合物的晶体样品由于不存在一个、或多个选定的峰因而不是该化合物的二水合物晶形。

表 II

9.2*
14.8
16.0
16.4
17.6
18.6
20.1*
20.8
24.0*
24.8
25.4*
26.2
27.0

*特征峰

¹ 所有描述的 2θ 值均为近似值

E) 乙醇溶剂化物

该化合物乙醇溶剂化物晶形的 X-射线衍射图谱绘于图 3。

F) 制备方法

该化合物的无水晶形和该化合物的二水合物晶形可以采用本领域公知的技术制备。起始步骤是制备该化合物，可按照 244 号专利实施例 7 中描述的合成法完成，在此引入作为参考。

通过使乙醇溶剂化物与水接触并在高温下长时间混合(典型地在约 50℃下多达 4 天)来制备该化合物的二水合物晶形。可通过本领域已知的过滤操作回收该晶体二水合物。实施例 2 更详细地描述了这类反应。

该化合物的无水晶形通过使二水合物脱水来制备。例如，将该晶体二水合物在局部真空中加热。实施例 3 描述了这类反应。

G) 药理作用和剂量

如上所述，244 号专利和 116 号专利申请描述了该化合物的药理作用。它是一种钾通道开放剂。它可以用于促进哺乳动物的毛发生长。该化合物无水晶形和二水合物晶形也是钾通道开放剂(“该化合物的晶形”)。它们可以以 116 号专利申请中描述的同样的方式延长毛发生长初期与毛发生长终期之比。因此，该化合物的晶形可用来促进毛发生长。

该化合物的晶形还可用于制备局部的给药形式以促进使用者需要的毛发生长、或防止受治疗对象毛发生长的减退。

在典型的实施方案中，使用该化合物的晶形制备含该化合物的制剂。典型地，该制剂将适合于局部给药于哺乳动物。更典型地，将用它促进毛发生长。这类制剂通常将直接施用于头皮、尤其是其中缺少毛发、或变稀的区域。其剂量将有不同，但作为一般指导原则，该化合物将以 0.01 至 10 w/w%的量存在于包含皮肤病学可接受的载体的皮肤学制剂中，该皮肤学制剂将每天 1 到 4 次施用于接受治疗的区域。更典型地，该化合物将以 1 至 3 w/w%的量存在且该化合物将每天施用一次或两次。

在其它实施方案中，该制剂还可以用于治疗还没有经受脱发、但认为他们有脱发危险的患者。这类患者的实例包括那些将用已知会引起脱

发的药物给药方案进行癌症化疗的患者。正经历一想到秃顶就精神苦闷的青年成人、尤其是那些有秃顶家族史的青年成人，也可以从这类预防性治疗受益。这类预防性治疗由术语“促进毛发生长”包含。

毛发生长由毛囊的动态周期过程产生，许多毛发生长的常见病症与毛发生长周期的时间调节的变化有关。毛发生长周期包括生长期(毛发生长初期)、过渡期(毛发生长中期)和静止期(毛发生长终期)。在健康的毛发生长情形过程中，90%以上的头皮毛囊处于毛发生长初期，7%至9%处于毛发生长终期，1%至3%处于毛发生长中期。

毛发生长初期为生长期，在此期间毛囊(即毛根)渗入深部的真皮中，毛囊细胞迅速地分裂和分化。在分化过程期间，毛细胞合成角蛋白，毛发的主要成分。在非秃顶的人中，该生长期持续1至5年。

毛发生长中期为过渡期，标志是有丝分裂停止。毛发生长中期通常持续约2至3周。

毛发生长终期为静止期，其间毛发在头皮内保留最多12周，直到它被下面的头皮新的毛囊生长代替。

人体中，该生长周期并不同步。个体将有成千上万的毛囊处于这三期中的一期。不过，大部分毛囊将处于毛发生长初期。在健康的青年成人中，毛发生长初期与毛发生长终期之比可高达9:1。在脱发个体中，该比值降低至2:1。

脱发最常见的形式是雄激素性脱发，一种在遗传造成的男性和女性中被雄激素诱发的有碍美容的毛发遗传性减少。该病症通常还称为男性型秃发和女人型脱发。尽管雄激素与某些形式的秃顶有关，但这种脱发发生的生理机制还不清楚。不过，已知在为脱发而痛苦的个体中毛发生长可得到改变。本发明化合物的晶形可用来制备促进遭受这类脱发的个体的毛发生长的产品。脱发还在各种其它病症中发生。

再生期脱发，是由化学品或放射(如对癌症化疗或放疗)引起的脱发。通常还称它为“药物诱发的”或“辐射诱发的”脱发。本发明化合物的晶形可用于制备治疗这类脱发的制剂。

斑秃是一种自身免疫病症，最初呈现为头皮上圆形斑脱发。它可能

发展成整个头皮脱发称为整体性脱发 (alopecia totalis) 和整个头皮和身体脱发称为全身脱毛。本发明化合物的晶形可用于制备治疗这类脱发的制剂。

损伤性脱发是毛囊损伤的结果。通常也称其为“疤痕性秃发”。精神性脱发由于急性情绪紧张而发生。通过诱发毛发生长初期, 该化合物对这类脱发也会有益。因此, 不应该认为本发明限于治疗雄激素性脱发。本发明化合物的晶形可用于制备缓解任何类型的脱发的制剂。

本发明化合物的晶形可用来制备促进除人以外的其它哺乳动物的毛发生长的制剂。例如, 该化合物可用于农畜(如绵羊), 其中皮毛(毛发)生长将展现经济效益。该化合物也可用于刺激陪伴 (companion) 动物如狗、猫、沙鼠等的毛发生长。获得这种效果所要求的给药量将在上述指导原则的范围内。同样, 考虑接受治疗的动物的种类, 该化合物可采用通常用于兽医应用的制剂来给药。基于本申请的公开, 该化合物晶形促进毛发生长的其它应用对本领域技术人员将是显而易见的, 并将被认为包括在权利要求的范围内。

作为一般指导原则, 由该化合物晶形制成的制剂将局部给药。它们将被直接施用于需要促进毛发生长的区域。

H) 药物制剂

需要时, 可将该化合物的晶形在没有任何载体的情况下直接给药。

不过, 为了便于施用, 通常将其与至少一种药学上可接受的或化妆品上可接受的载体(本文中全部以“载体”描述)一起配制。同样, 最典型地将它们配制到皮肤学载体或化妆品载体中。在本申请中, 术语“皮肤学载体”和“化妆品载体”可互换使用。它们指为直接施用于皮肤或毛发而设计的制剂。本文中所用的术语“载体,”指一种或多种相容的固体或液体填充剂、稀释剂、赋形剂或包囊物质, 其适合于施用于哺乳动物。本文中所用的术语“相容的”指组合物中的成分能以某种方式与本文中描述的化合物混合和互相混合, 使得在通常的应用情况下没有会实质上降低组合物效力的相互作用。当然, 载体必须具有足够高的纯度

和足够低的毒性使得它们适合施用于接受治疗的哺乳动物(优选人)。载体本身可以是惰性的或者可以本身具有药学和/或美容益处。

可将该化合物的晶形配制成各种适宜形式中的任何一种形式,例如口服、局部或肠胃外给药形式。可运用标准的药物制剂技术,如那些公开于 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. (1990) 中的药物制剂技术。

取决于具体的给药途径、可使用本领域公知的各种载体。这些载体包括固体或液体填充剂、稀释剂、助水溶物、表面活性剂和包囊物质。可包含任选的药学上活性或美容活性物质,其基本上不妨碍本发明方法中使用的化合物的活性。用于与本发明方法使用的化合物结合的载体的量足以提供每单位剂量的化合物施用所需物质的应用量。制备用于本发明方法的剂型的技术和组合物描绘于以下参考文献: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman 等, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); 和 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第 2 版, (1976)。

典型地,将该化合物的晶形局部给药。局部用组合物的载体可帮助该化合物渗入皮肤到达毛囊的环境中。这类局部用组合物可为任何形式,例如包括溶液、油剂、乳膏、软膏、凝胶剂、洗剂、糊剂(pastes)、洗发香波、留在毛发上的和冲洗的头发调理剂、乳剂、清洁剂、湿润剂、喷雾剂、气雾剂、皮肤贴剂等。

用于局部施用的本领域公知的各种载体物质,例如水、乙醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油剂、矿物油、丙二醇等都可用于制备这类制剂。上述参考文献公开了许多可用于制备这类局部剂型的赋形剂。

该化合物也可以以脂质体给药系统的形式(如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体)局部施用。脂质体可由各种磷脂(如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱)形成。用于本发明方法所用化合物局部递送的有潜力的制剂采用脂质体如 Dowton et al., "Influence of Liposomal

Composition on Topical Delivery of Encapsulated Cyclosporin A: I. An *in vitro* Study Using Hairless Mouse Skin", *S. T. P. Pharma Sciences*, Vol. 3, pp. 404-407 (1993); Wallach and Philippot, "New Type of Lipid Vesicle: Novasome®", *Liposome Technology*, Vol. 1, pp. 141-156 (1993); U.S. Patent No. 4,911,928; and U.S. Patent No. 5,834,014 中描述的脂质体。

用于全身给药的载体包括,例如,糖、淀粉、纤维素和其衍生物、麦芽糖(malt)、明胶、滑石粉、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、藻酸、磷酸盐缓冲液、乳化剂、等渗盐水和无热原水。用于肠胃外给药的适宜载体包括,例如,丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

可以使用各种口服剂型,包括诸如片剂、胶囊、颗粒剂和整装散剂的固体剂型。这些口服剂型包含有效量的、通常至少约5%的该化合物。片剂可以为压制的、片剂研制的、肠溶包衣的、糖衣的、薄膜包衣的或双重压制的形式,可含适宜的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、促流剂和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液、乳液、混悬液、溶液和/或由非泡腾颗粒剂重制的混悬液、和由泡腾颗粒剂重制的泡腾制剂,含适宜的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、熔化剂、着色剂和调味剂。

口服给药组合物还包括液体溶液、乳液、混悬液、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、糖浆等。适合这类组合物制剂的载体为本领域公知的载体。用于糖浆、酏剂、乳液和混悬液载体的典型成分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。对于混悬液,典型的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Avicel RC-591、西黄蓍胶和藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯80;典型的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服的液体组合物还可含一种或多种成分,如上述的甜味剂、调味剂或着色剂。

可用于本发明方法所用化合物全身送递的其它组合物包括舌下、颊内和鼻内给药的剂型。这类组合物典型地包含一种或多种可溶性填充物质如蔗糖、山梨醇和甘露醇;以及粘合剂如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧

甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。还可包括上述的助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和调味剂。

局部用制剂通常制备成乳液形式。本文中所用的术语“乳液”指两种或更多的液体的混合物，例如液体可以以连续相和分散相的形式存在。示例性的乳液可以为乳膏、洗剂、软膏、凝胶剂等形式。例如，可包括水包油乳剂、油包水乳剂、多重乳剂和微乳剂。制备含约 0.001 至 10 w/w% 的该化合物的这类制剂。然后将这类制剂每天 1 至 4 次施用于需要的区域。另外，可将这类制剂以较低的频率即一周 1 至 5 次施用于需要的区域。

典型地，将该化合物的晶形掺入适合于局部给药的载体中。上述的或本领域已知的任何局部用制剂都可使用。这类局部用制剂的实例包括洗剂、喷雾剂、霜剂、软膏、油膏、凝胶剂等。制备局部用制剂的实际方法是已知的或对本领域技术人员是显而易见的，详述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 (supra); and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins (1995)。

由该化合物的晶形制备的制剂也可与遮光剂 (UVA 或 UVB 阻挡剂) 组合使用以防止日光或 UV 引起的损伤。

在其它实施方案中，上述制剂可包装成用于零星分配的形式(即，药盒或制品)。该包装将装有告知患者如何使用该产品以促进毛发生长的基本知识的说明书。这类说明书可打印在盒子上，可以是单独的散页印刷品或打印在装有制剂的容器侧面上等。

I) 具体实施方式

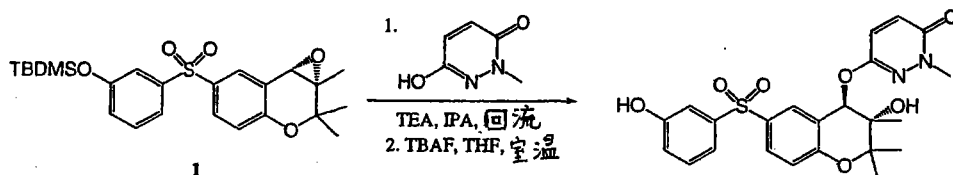
给出以下实施例以进一步举例说明本发明。决不能将它们理解为限制本发明。

实施例 1

该化合物的乙醇溶剂化物的制备

本实施例举例说明制备 (3S, 4R)-[6-(3-羟苯基)磺酰基]-2, 2, 3-三

甲基-4-(2-甲基-3-氧代-2,3-吡嗪-6-基-氧)-3-色原烷醇的乙醇溶剂化物的另一方法。



乙醇溶剂化物

在单颈的 2-L 圆底烧瓶中将化合物 1 (92.97 g, 202 mmol)、1-甲基-3,6-(1H,2H)-吡嗪二酮 (76.4 g, 605 mmol) 和三乙胺 (TEA) (85 ml, 605 mmol) 溶于异丙醇 (IPA) (550 ml) 中并将混合物回流 28 小时, 然后冷却至 20℃。

为了除去剩余的 TBDMS-保护基, 加入 200 ml 的 1 M 氟化四丁铵 (TBAF) 的 THF 溶液并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。这就完成了 TBDMS 保护基的除去, 在真空下除去溶剂得到极深的棕色油, 将其溶于乙酸乙酯 (2 L) 中并将所得混合物用水洗涤 (1x1.5 L, 3x500 ml), 在每个洗涤步骤后弃去水相。在最后的水洗之后, 有机相用饱和的 NaCl 水溶液 (500 ml) 洗涤。将有机层转入锥形瓶中并在室温下经 MgSO_4 (50 g) 干燥 15 分钟。在真空下除去溶剂得到 95.9 g 的暗褐色固体, 通过层析将其纯化 (3 kg 的硅胶; 流动相: ACN (乙腈), ACN/MeOH (99:1, v/v), ACN/MeOH (98.5:1.5 v/v) 得到 57.6 g 的米色固体。将该米色固体溶于溶剂 CH_2Cl_2 (200 ml) 中并通过置于粗糙的、垂熔玻璃滤器上的硅藻土塞 (20 g) 过滤以除去任何不溶性颗粒。在真空下除去溶剂并将所得固体溶于 95% 乙醇中、通过粗糙的、垂熔玻璃滤器过滤以除去某些不溶性物质并在旋转蒸发器中于 17 托下真空浓缩至最终体积为约 200 ml。溶液用一些乙醇溶剂化物的晶体接种并将烧瓶置于 -5℃ 的冷冻箱中 20 小时。由此获得的固体通过粗糙的、600-ml、垂熔玻璃滤器过滤, 用 20 ml 的冷乙醇 (5℃) 洗涤两次; 并在过滤器上压干得到 25.87 g 的灰白色固体化合物。将母液浓缩至极小的体积 (约 75 ml)、用一些乙醇溶剂化物的晶体接种并将烧瓶置于相同的冷冻箱中 20 小时在经过与上述相同的分

离步骤之后得到 7.61 g 的灰白色固体化合物。

实施例 2

该化合物的二水合物晶形的制备

将实施例 1 中制备的乙醇溶剂化物 (320.27 g) 在 6.4 L 的水 (每克乙醇溶剂化物 20 ml 的水) 中于 50℃ 剧烈搅拌制成浆液。在水层的顶部仍然残留一些泡沫物质。在 2 天之后, 用吸管抽样, 趁热立即过滤并在真空烘箱中于 22℃ 和 17 托 (torr) 下干燥 1 小时 (h)。对样品进行 pXRD 分析, 按以上描述进行, 显示完全转化成二水合物形式。对样品进行 TGA 分析, 按以上描述进行, 显示出接近于理论的每 mol 母体化合物 2 摩尔的水的值。为了确保完全转化为二水合物, 将混合物在相同条件下搅拌 4 天以上。停止加热并将烧瓶置于装有一些冰碎片的水浴中, 其量允许达到 20℃。过滤混悬液, 将固体在过滤器上压干, 然后置于真空烘箱中 22℃ 24 小时, 在不影响二水合物组成的情况下除去表层水。TGA 分析显示每 mol 的母体化合物约 2 摩尔的水。

实施例 3

该化合物的无水晶形的制备

由乙醇溶剂化物制备该化合物的无水晶形, 将乙醇溶剂化物制成浆液形成二水合物、然后使二水合物脱水形成无水晶形。

将 1 克的二水合物置于陪替培养皿 (Petri dish) 中并在烘箱中在氮气覆盖的大气压下干燥。使温度以 0.1℃/分钟从 18℃ 缓慢升高至 120℃。通过 pXRD 和 mDSC 监测在 120℃ 下的干燥。

40 小时后取第一份样品, 通过 pXRD 和 mDSC 测定为晶体无水物质。估算的结晶度为 92% 至 96%。

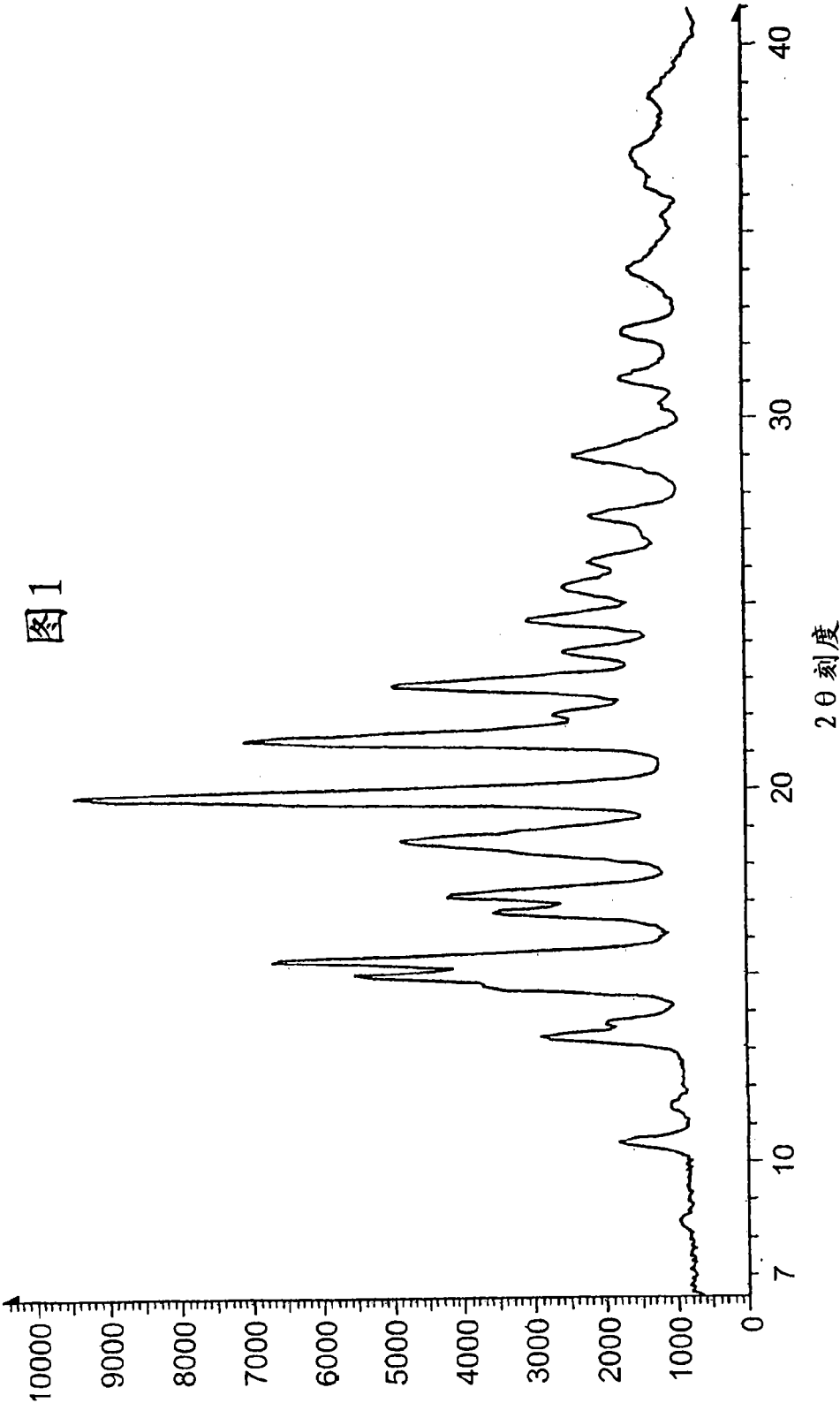
继续干燥, 在 64 小时和 88 小时之后取样。发现没有显著的变化。将该物质以 1℃/分钟冷却至 25℃。最后检验显示结晶度为 94% 至 96%。

实施例 4

该化合物的无水晶形的制备

该化合物的无水晶形可通过使温度缓变 (ramping) 到高达约 40℃ 至约 130℃ 的温度来制备。可以采用约 0.1℃/分钟至约 10℃/分钟的缓变速率。可将样品在大气压至约 3 托的真空压力下干燥。

该化合物的无水晶形从实施例 2 中制得的白色固体制备如下：将其在盘上在高真空 (3 托) 下于 60℃ 干燥 21 小时。称取盘重然后放回烘箱中再干燥 26 小时。发现重量无变化。得到 285.33 g 的白色粉状固体的该化合物。该白色粉状固体的结晶度通过 mDSC 测定为约 60% 无水晶形和约 40 % 无定形的该化合物。



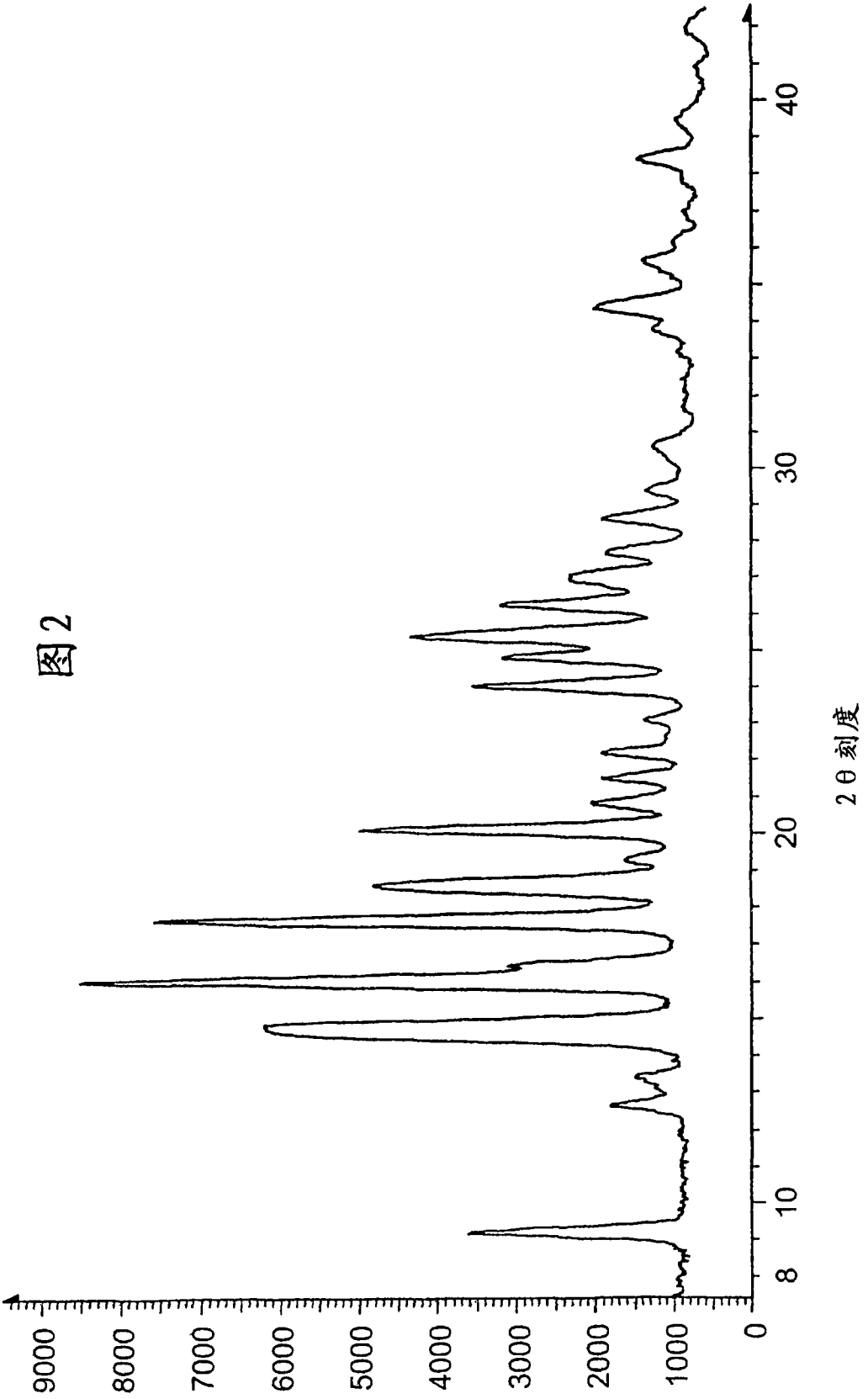
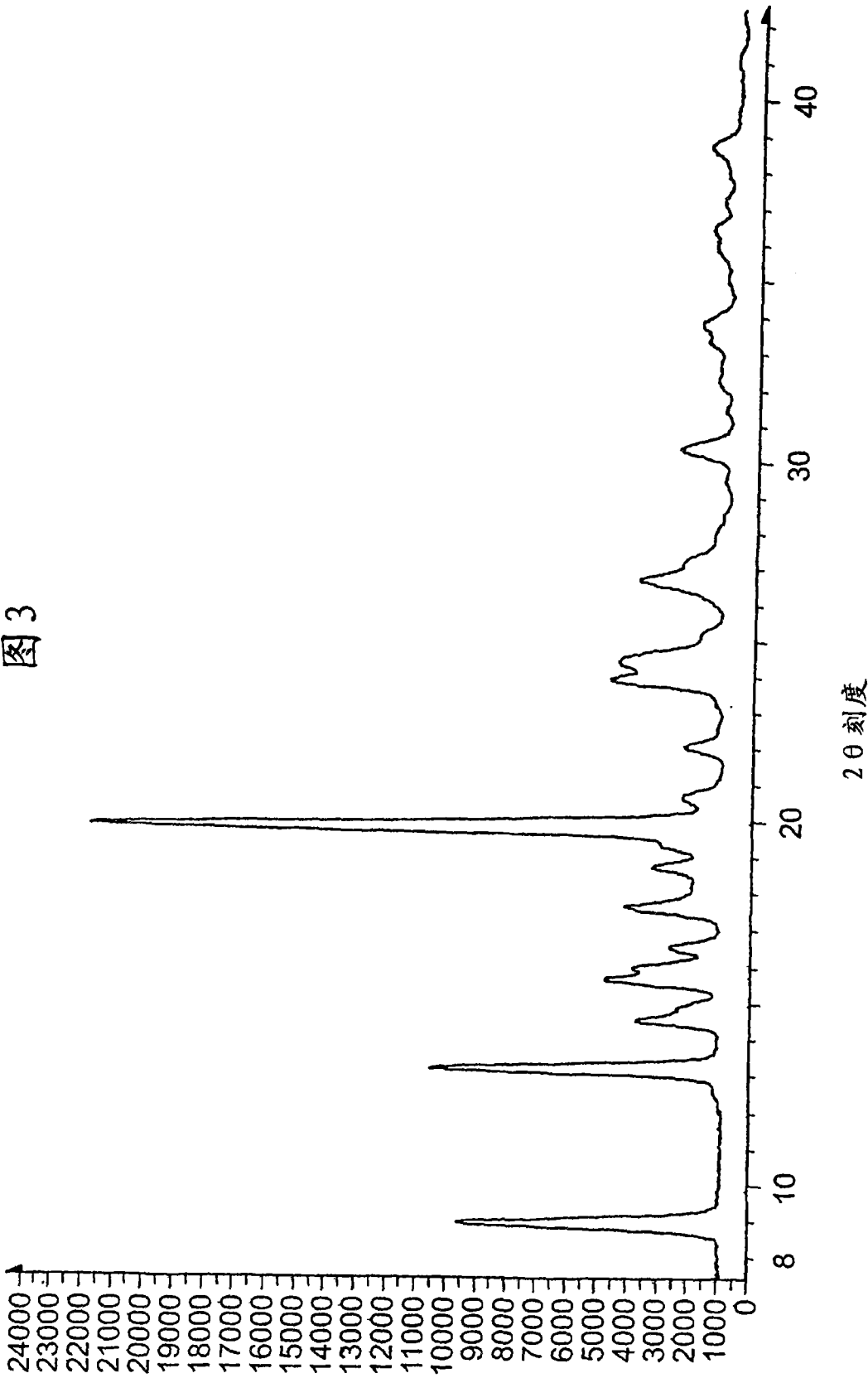


图2



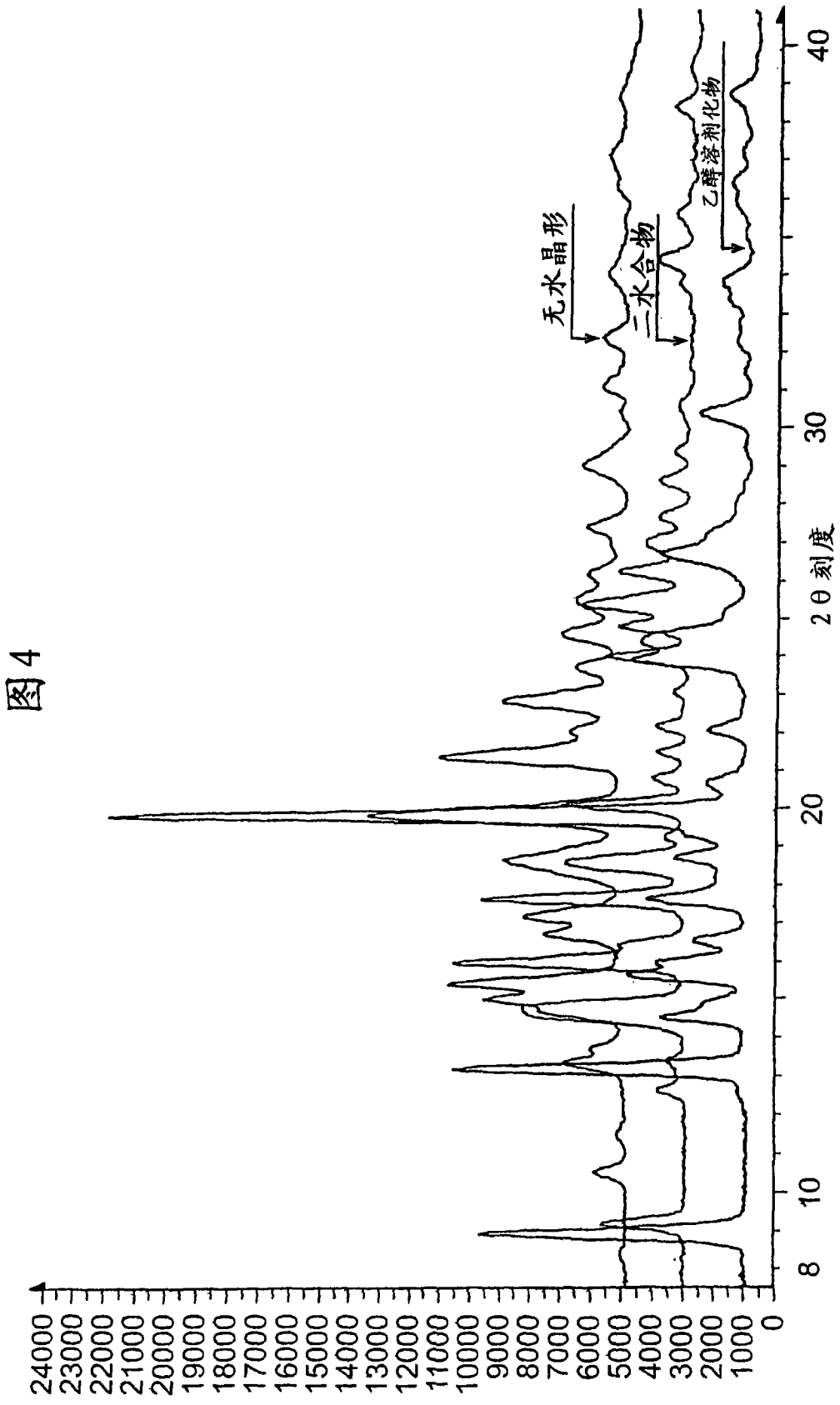


图4

图5

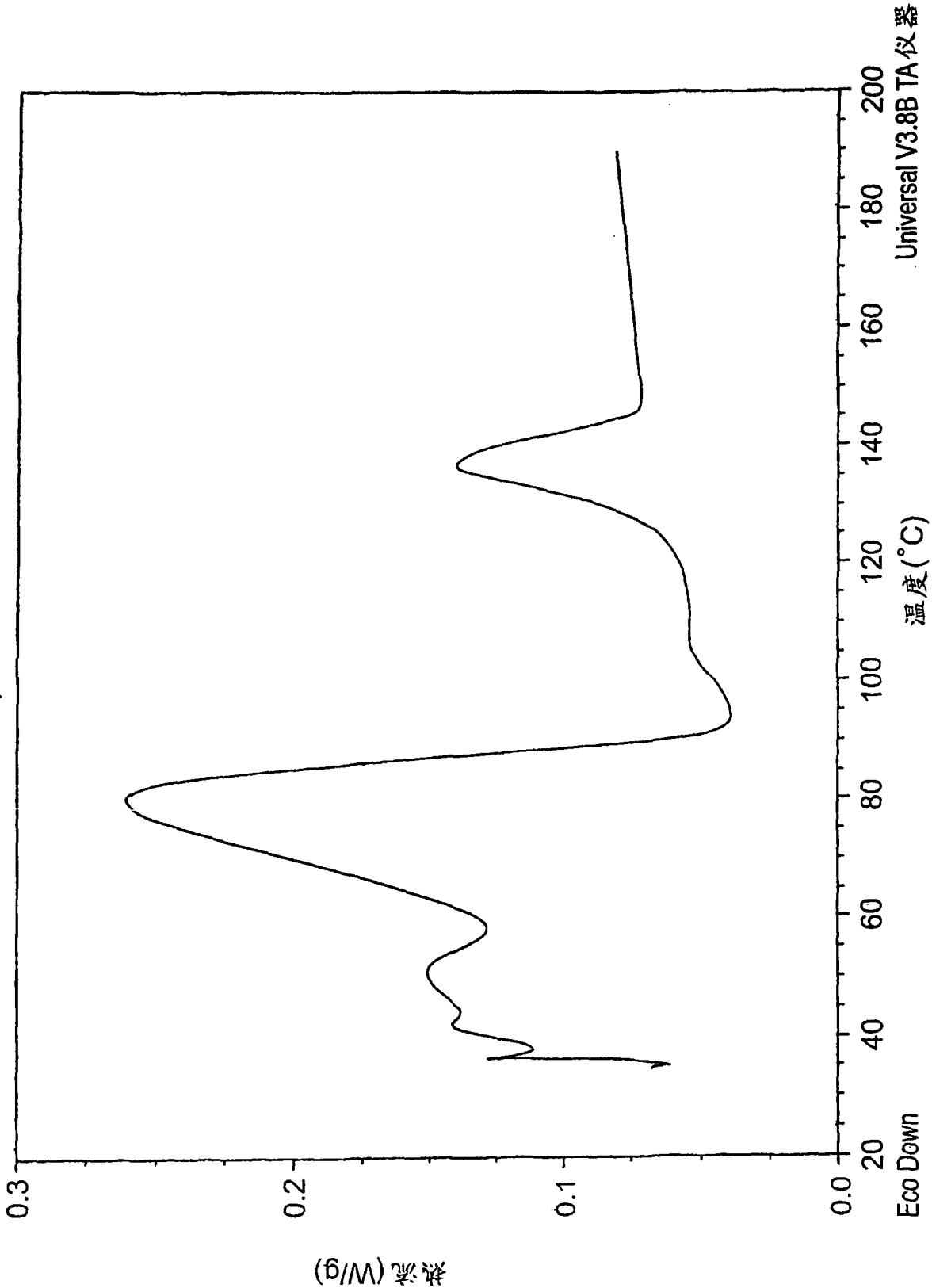


图6

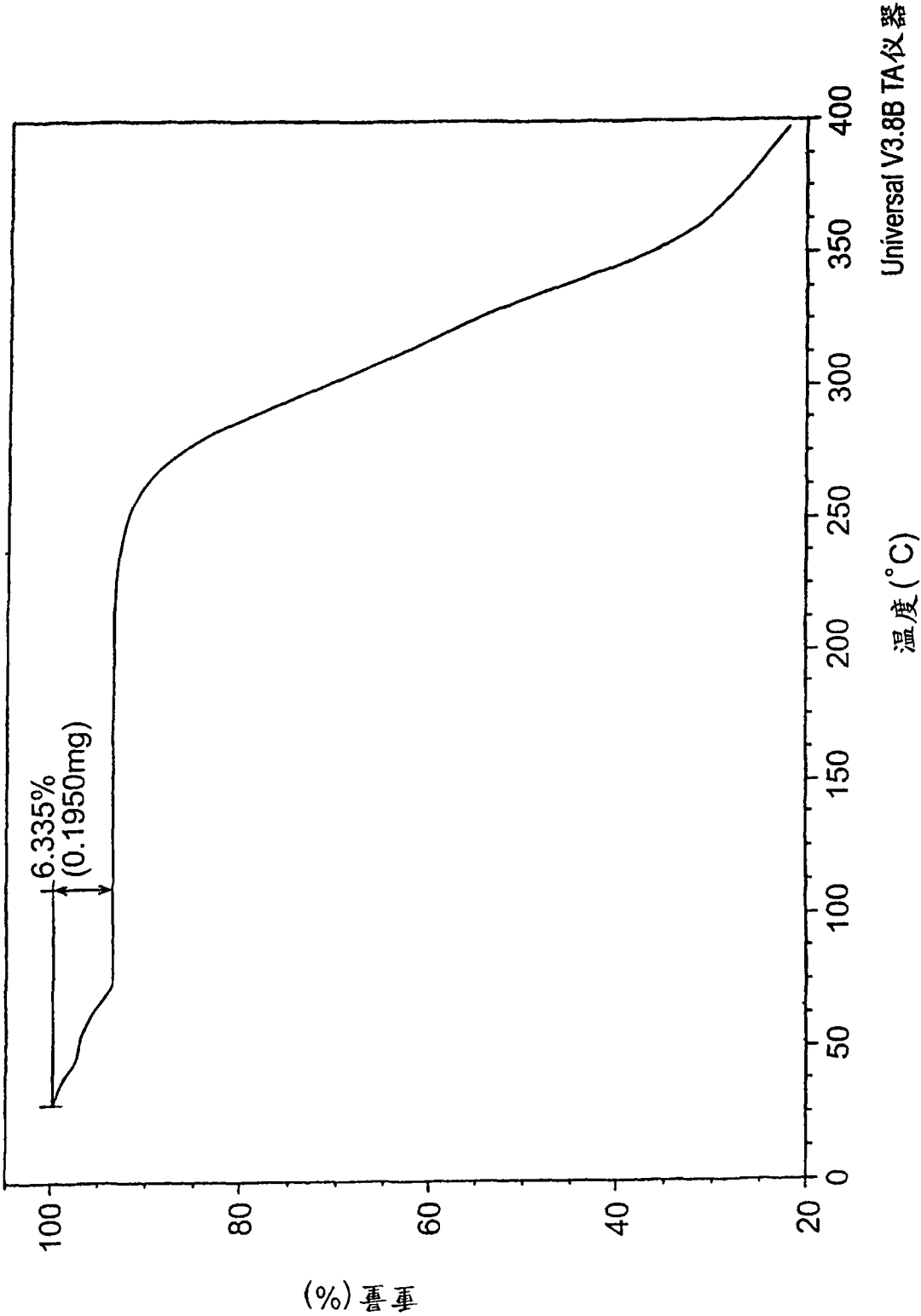


图7

