

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103333099 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 02

(21) 申请号 201310098446. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2003. 06. 27

C07D 209/88 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/403 (2006. 01)

60/392, 175 2002. 06. 27 US

A61P 9/12 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 9/04 (2006. 01)

03820230. 1 2003. 06. 27

A61P 9/10 (2006. 01)

(71) 申请人 史密斯克莱. 比奇曼(科克)有限公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 克里斯托弗. S. 布鲁克 陈伟
菲利普. C. 德尔奥科
李. M. 卡特林西克 安. M. 洛维特
乔恩. K. 奥 保罗. G. 斯波尔斯
克里斯托弗. 沃纳

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

权利要求书1页 说明书9页 附图29页

(54) 发明名称

卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物相应的组合物和 / 或治疗方法

(57) 摘要

本发明涉及卡维地洛磷酸盐，其中包括卡维地洛磷酸二氢盐（即 1-(咔唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇）的磷酸二氢盐和 / 或卡维地洛磷酸氢盐等）的新晶形，和 / 或其溶剂合物，含有上述盐和 / 或溶剂合物的组合物，使用上述盐和 / 或溶剂合物治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛等的方法。

1. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐的甲醇合物, 其具有如图 24 所示的在 2θ 度处有特征峰的 X 射线衍射图。
2. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐的甲醇合物, 其从 0° (2θ) 到 35° (2θ) 在约 6.9 ± 0.2 (2θ), 7.2 ± 0.2 (2θ), 13.5 ± 0.2 (2θ), 14.1 ± 0.2 (2θ), 17.8 ± 0.2 (2θ) 和 34.0 ± 0.2 (2θ) 处有特征峰。
3. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐二水合物, 其具有如图 9 所示的在 2θ 度处有特征峰的 X 射线衍射图。
4. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐二水合物, 其从 0° (2θ) 到 35° (2θ) 在约 6.5 ± 0.2 (2θ), 7.1 ± 0.2 (2θ), 13.5 ± 0.2 (2θ), 14.0 ± 0.2 (2θ), 17.8 ± 0.2 (2θ), 18.9 ± 0.2 (2θ) 和 21.0 ± 0.2 (2θ) 处有特征峰。
5. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐二水合物, 其具有如图 25 所示的在 2θ 度处有特征峰的 X 射线衍射图。
6. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐二水合物, 其从 0° (2θ) 到 35° (2θ) 在约 6.4 ± 0.2 (2θ), 9.6 ± 0.2 (2θ), 16.0 ± 0.2 (2θ), 18.4 ± 0.2 (2θ), 20.7 ± 0.2 (2θ) 和 24.5 ± 0.2 (2θ) 处有特征峰。
7. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐, 其具有如图 28 所示的在 2θ 度处有特征峰的 X 射线衍射图。
8. 化合物, 其为卡维地洛磷酸二氢盐, 其从 0° (2θ) 到 35° (2θ) 在约 13.2 ± 0.2 (2θ), 15.8 ± 0.2 (2θ), 16.3 ± 0.2 (2θ), 21.2 ± 0.2 (2θ), 23.7 ± 0.2 (2θ) 和 26.0 ± 0.2 (2θ) 处有特征峰。
9. 化合物, 其为卡维地洛磷酸氢盐, 其具有如图 29 所示的在 2θ 度处有特征峰的 X 射线衍射图。
10. 化合物, 其为卡维地洛磷酸氢盐, 其从 0° (2θ) 到 35° (2θ) 在约 5.5 ± 0.2 (2θ), 12.3 ± 0.2 (2θ), 15.3 ± 0.2 (2θ), 19.5 ± 0.2 (2θ), 21.6 ± 0.2 (2θ) 和 24.9 ± 0.2 (2θ) 处有特征峰。
11. 用于治疗高血压、充血性心力衰竭或心绞痛的权利要求 1 的化合物。
12. 用于治疗高血压、充血性心力衰竭或心绞痛的权利要求 2-10 的化合物。
13. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗高血压、充血性心力衰竭或心绞痛的药物中的用途。
14. 权利要求 2-10 的化合物在制备用于治疗高血压、充血性心力衰竭或心绞痛的药物中的用途。
15. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其用作药物。
16. 药物组合物, 其包含根据权利要求 1-2 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。
17. 药物组合物, 其包含根据权利要求 3-6 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。
18. 药物组合物, 其包含根据权利要求 7-8 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。
19. 药物组合物, 其包含根据权利要求 9-10 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物相应的组合物和 / 或治疗方法

[0001] 本申请是申请日为 2003 年 6 月 27 日、申请号为 201010152481.X、发明名称为“卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物和 / 或相应组合物和 / 或治疗方法”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

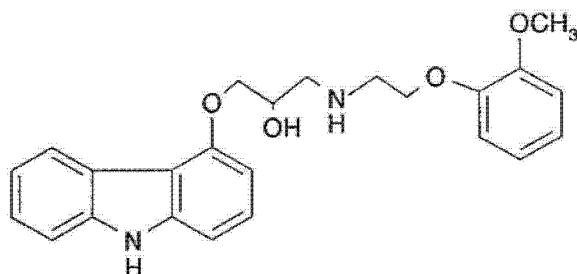
[0002] 本发明涉及卡维地洛的盐和 / 或其相应溶剂合物，含有该盐和 / 或其相应溶剂合物的组合物，和 / 或使用上述化合物治疗在哺乳动物，尤其是人的一些疾病的方法。

[0003] 本发明还涉及到卡维地洛磷酸盐，其中包括卡维地洛磷酸二氢盐（即例如 1-(咔唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇）的磷酸二氢盐）、卡维地洛磷酸氢盐等的新晶形，和 / 或其别的相应的溶剂合物，含有该盐和 / 或溶剂合物的组合物，使用上述化合物治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛等的方法。

背景技术

[0004] 化合物，1-(咔唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇被称为卡维地洛 (Carvedilol)。卡维地洛的化学结构式如下：

[0005]



[0006] 卡维地洛在 Wiedemann 等的美国专利 No. 4,503,067 (已转让给 Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim-Waldhof, Fed. Rep. of Germany) 中被公开，公开日 1985 年 3 月 5 日。

[0007] 现在，卡维地洛已有市售，并以药物中的游离碱形式合成。上述卡维地洛的游离碱形式是 R(+) 和 S(-) 对映体的外消旋混合物，其中 S(-) 对映体表现出非选择性 β -肾上腺素受体阻滞活性，而 R(+) 和 S(-) 对映体都表现出 α -肾上腺素能的阻滞活性。这些与外消旋卡维地洛混合物有关的异常的特征或特性是因为两种互补的药理作用：即混合静脉和动脉血管扩张和非心选择性 β 肾上腺素能阻滞。

[0008] 卡维地洛用于治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛。在美国现在市售的卡维地洛产品是一种常规的片剂，药物治疗的规定用量为 2 次 / 天 (BID)。

[0009] 卡维地洛含有 α -羟基仲胺官能团，pKa 值为 7.8。卡维地洛于中性或碱性介质中，即 pH 值大于 9.0 时具有可预测的溶解度性质，卡维地洛的溶解度相对较低 (<1 μ g/ml)。pH 值降低时，卡维地洛溶解度提高，在 pH = 5 附近时达到平稳值，即室温下饱和溶解度在

pH = 7 时约 23 μg/ml，在 pH = 5 时约 100 μg/ml。在 pH 值较低时（即不同的缓冲体系中 pH 值 1 到 4），卡维地洛的溶解度受到其质子化形式和在原位形成的相应的盐的溶解度的限制。在模拟胃液的酸性介质中，在原位生成卡维地洛盐酸盐，更不溶于该介质中。

[0010] 根据上述内容，具有更大的水溶性、化学稳定性等的卡维地洛的盐和 / 或新晶形将能发挥潜在的优势以提供含有药物卡维地洛的医药产品。这些优势包括产品通过维持沿哺乳动物（即比如人类）胃肠道的吸收，特别是维持在药物如卡维地洛溶解度最小的中性 pH 值区域的吸收，以获得预期或延长的全身系统药物水平。

[0011] 令人吃惊的是，已有显示卡维地洛磷酸盐（即如卡维地洛磷酸二氢盐和 / 或卡维地洛磷酸氢盐等）的新晶形可以分离得到纯的结晶固体，较之相应的卡维地洛游离碱或其他卡维地洛制成的结晶盐，如盐酸盐，它们具有更高的水溶性。该新晶形也具有提高制剂中卡维地洛稳定性的潜力，这是因为连接至卡维地洛母核结构上的仲胺官能团（对降解起关键作用的部分）经过质子化形成了盐。

[0012] 如上所述需要分别开发不同形式的卡维地洛和 / 或不同的组合物，其应具有更高的水溶性、化学稳定性、维持或延长的药物水平或吸收水平（即如在中性的胃肠道 pH 值区域中等）。

[0013] 同样也需要开发治疗高血压、充血性心力衰竭或心绞痛等的方法，包括给药上述卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物或相应的含有该盐和 / 或溶剂合物的药物组合物。

[0014] 本发明用于克服本领域中遇到的此类或其它问题。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明涉及卡维地洛的盐和 / 或其相应的溶剂合物、含有该卡维地洛和 / 或其相应溶剂合物的组合物、和 / 或使用上述化合物治疗某种在哺乳动物，尤其是人中的疾病的方法。

[0017] 本发明还涉及卡维地洛磷酸盐，其中包括卡维地洛磷酸盐（即如 1-(咔唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇的磷酸二氢盐，卡维地洛磷酸氢盐等）的新晶形，和 / 或其别的相应的溶剂合物。

[0018] 本发明涉及一种药物组合物，含有卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物。

[0019] 本发明还涉及一种治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的方法，包括向需要的受治者给药有效量的卡维地洛磷酸盐（其中包括新的晶形）和 / 或其溶剂合物或药物组合物（即其中含有卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物）等。

[0020] 附图简单说明

[0021] 图 1 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的 X 射线粉末衍射图。

[0022] 图 2 显示卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的热分析结果。

[0023] 图 3 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的 FT- 拉曼光谱。

[0024] 图 4 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。

[0025] 图 5 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 在谱图 2000–400cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。

[0026] 图 6 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的 FT-IR 光谱。

[0027] 图 7 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT-IR

光谱。

- [0028] 图 8 是卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 在谱图 2000–500cm⁻¹ 区域的 FT-IR 光谱。
- [0029] 图 9 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 的 X 射线粉末衍射图。
- [0030] 图 10 显示卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 的热分析结果。
- [0031] 图 11 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 的 FT- 拉曼光谱。
- [0032] 图 12 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。
- [0033] 图 13 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 在谱图 2000–400cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。
- [0034] 图 14 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 的 FT-IR 光谱。
- [0035] 图 15 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT-IR 光谱。
- [0036] 图 16 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (II 型) 在谱图 2000–500cm⁻¹ 区域的 FT-IR 光谱。
- [0037] 图 17 显示卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 的热分析结果。
- [0038] 图 18 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 的 FT- 拉曼光谱。
- [0039] 图 19 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。
- [0040] 图 20 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 在谱图 2000–400cm⁻¹ 区域的 FT- 拉曼光谱。
- [0041] 图 21 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 的 FT-IR 光谱。
- [0042] 图 22 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 在谱图 4000–2000cm⁻¹ 区域的 FT-IR 光谱。
- [0043] 图 23 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 在谱图 2000–500cm⁻¹ 区域的 FT-IR 光谱。
- [0044] 图 24 是卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物 (III 型) 的 X 射线粉末衍射图。
- [0045] 图 25 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (IV 型) 的 X 射线粉末衍射图。
- [0046] 图 26 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (I 型) 的固态 ¹³C NMR。
- [0047] 图 27 是卡维地洛磷酸二氢盐二水合物 (I 型) 的固态 ³¹P NMR。
- [0048] 图 28 是卡维地洛磷酸二氢盐 (V 型) 的 X 射线粉末衍射图。
- [0049] 图 29 是卡维地洛磷酸氢盐 (VI 型) 的 X 射线粉末衍射图。
- [0050] 发明详述
- [0051] 本发明涉及卡维地洛的盐和 / 或其相应的溶剂合物、含有该卡维地洛的盐和 / 或其相应溶剂合物的组合物、和 / 或使用上述化合物治疗在哺乳动物，尤其是人中的一些疾病的方法。
- [0052] 本发明还涉及卡维地洛磷酸盐，其中包括卡维地洛磷酸二氢盐（即例如 1-(咔唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇）的磷酸二氢盐，卡维地洛磷酸氢盐等）的新晶形，和 / 或其它卡维地洛磷酸盐溶剂合物。

[0053] 本发明涉及一种药物组合物,含有卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物。

[0054] 本发明还涉及一种治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的方法,包括向需要的受治者给药有效量的卡维地洛磷酸盐(其中包括新晶形)和 / 或其溶剂合物或药物组合物(即其中含有卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物),等等。

[0055] 卡维地洛在 Wiedemann 等的美国专利 No. 4,503,067 中公开并被要求保护(“U.S.’067 专利”)。参照 U.S.’067 专利全部公开的内容,其中包括制备和 / 或使用卡维地洛化合物的方法等。U.S.’067 专利所完全公开的内容在这里全文引用作为参考。

[0056] 本发明涉及一种化合物,它是卡维地洛磷酸盐和 / 或其新晶形(即,其中包括卡维地洛磷酸二氢盐、卡维地洛磷酸氢盐等的晶形)和 / 或卡维地洛磷酸盐的溶剂合物(即,包括卡维地洛磷酸二氢盐半水合物、卡维地洛磷酸二氢盐二水合物(即分别如 II 型和 IV 型等),和 / 或卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物等。)

[0057] 根据本发明,出人意料地发现了卡维地洛磷酸二氢盐很容易以新的晶形分离,与卡维地洛的游离碱相比具有更高的溶解度。本发明中新卡维地洛磷酸盐的一个例子是卡维地洛磷酸二氢盐的新晶形(即,经鉴定为 1-(呋唑-4-基氧基)-3-[2-(邻-甲氧苯氧基)乙基]氨基]-2-丙醇)的磷酸二氢盐)。

[0058] 根据本发明,本发明其他卡维地洛磷酸盐,和 / 或溶剂合物可以不同的固体和 / 或晶形分离。此外,具体鉴定的卡维地洛磷酸盐(或具体鉴定的相应溶剂合物)也可经分离得到不同的晶形或固体。例如,卡维地洛磷酸二氢盐可分离为两种显著不同的晶形,II 型和 IV 型(参见实施例 2 和 4),分别表示并基本表示为图 9 至 16(对应 II 型)和图 25(对应 IV 型),具有各自光谱学和 / 或其它特征性数据。

[0059] 已经认识到本发明的化合物可以多种形式存在,例如立体异构体、区域异构体或非对映异构体等。这些化合物可以包括一个或多个不对称碳原子,以外消旋或旋光形式存在。例如,卡维地洛以 R(+) 和 S(-) 对映体的外消旋混合物形式存在,或各自单独以旋光体形式存在,即以 R(+) 对映体形式或以 S(+) 对映体形式存在。所有这些单独化合物、异构体和其混合物都包括在本发明的范围内。

[0060] 本发明所说的卡维地洛磷酸盐的合适溶剂合物,包括但不限于卡维地洛磷酸二氢盐半水合物、卡维地洛磷酸二氢盐二水合物(即其中分别包括 II 型和 IV 型)、卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物和卡维地洛磷酸氢盐等。

[0061] 特别地,本发明的结晶卡维地洛磷酸二氢盐半水合物可以通过从含有卡维地洛和 H₃PO₄ 的丙酮 - 水溶剂体系中结晶制得。

[0062] 根据本发明,本发明的合适溶剂合物可通过将卡维地洛磷酸盐如卡维地洛磷酸二氢盐,于溶剂如甲醇中制成浆液的方法制得。

[0063] 根据本发明,不同形式的卡维地洛磷酸二氢盐(即其中包括其盐和 / 或溶剂合物)通过不同的表征或鉴定技术很容易彼此区分开来。这些技术,包括固态 ¹³C 核磁共振(NMR),³¹P 核磁共振(NMR),红外(IR),拉曼、X 射线粉末衍射等,和 / 或其他技术,如差示扫描量热法(DSC)(即通过样品加热、冷却或恒温下保持测量吸收或释放的能量(热量))。

[0064] 通常,上述固态 NMR 技术是获得波谱的非破坏性技术,其中一个 NMR 峰表示一个固态部位的磁不等价碳。

[0065] 例如,在鉴定本发明化合物时,粉末状微晶有机分子的 ¹³C NMR 的波谱反映了从给

定样品中观察到的峰的数目决定于每个分子中有独特化学特性的碳的数目和每个单晶胞中不等价分子的数目。以与溶液态¹³C NMR大致相同的方式,碳原子的峰位置(化学位移)反映了碳原子的化学环境。尽管峰会重叠,但原则上每个峰对映一个单一类型的碳。因此,大致计算所观察到的碳位置的数目可以获得关于有机小分子晶相的有用信息。

[0066] 基于上述内容,相同的原则也适用于磷,³¹P原子核还因其高灵敏度而有更多的优点。

[0067] 通过比较¹³C 和³¹P光谱还可以研究多晶型现象。对于无定形物质,通常会观察到峰形变宽,这反映了无定形物质类型中¹³C 或³¹P位点经过的环境范围。

[0068] 特别地,卡维地洛磷酸二氢盐、其水合物和 / 或溶剂合物,基本如图1-29中所描述的数据所示。

[0069] 例如,结晶的卡维地洛磷酸二氢盐半水合物(参见实施例1:I型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图1所示,在2θ度:即7.0±0.2(2θ),11.4±0.2(2θ),15.9±0.2(2θ),18.8±0.2(2θ),20.6±0.2(2θ),22.8±0.2(2θ)和25.4±0.2(2θ)处有特征峰。

[0070] 结晶的卡维地洛磷酸二氢盐二水合物(参见实施例2:II型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图9所示,在2θ度:即6.5±0.2(2θ),7.1±0.2(2θ),13.5±0.2(2θ),14.0±0.2(2θ),17.8±0.2(2θ),18.9±0.2(2θ)和21.0±0.2(2θ)处有特征峰。

[0071] 结晶的卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物(参见实施例3:III型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图24所示,在2θ度:即6.9±0.2(2θ),7.2±0.2(2θ),13.5±0.2(2θ),14.1±0.2(2θ),17.8±0.2(2θ)和34.0±0.2(2θ)处有特征峰。

[0072] 结晶的卡维地洛磷酸二氢盐二水合物(参见实施例4:IV型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图25所示,在2θ度:即6.4±0.2(2θ),9.6±0.2(2θ),16.0±0.2(2θ),18.4±0.2(2θ),20.7±0.2(2θ)和24.5±0.2(2θ)处有特征峰。

[0073] 结晶的卡维地洛磷酸二氢盐(参见实施例5:V型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图28所示,在2θ度:即13.2±0.2(2θ),15.8±0.2(2θ),16.3±0.2(2θ),21.2±0.2(2θ),23.7±0.2(2θ)和26.0±0.2(2θ)处有特征峰。

[0074] 结晶的卡维地洛磷酸氢盐(参见实施例6:VI型)经X射线衍射图鉴别,结果基本如图29所示,在2θ度:即5.5±0.2(2θ),12.3±0.2(2θ),15.3±0.2(2θ),19.5±0.2(2θ),21.6±0.2(2θ)和24.9±0.2(2θ)处有特征峰。

[0075] 本发明也涉及一种药组合物,含有卡维地洛磷酸盐和 / 或其相应的溶剂合物。

[0076] 重要的是,这里所述的各种形式的卡维地洛,包括卡维地洛磷酸二氢盐例如新的晶形和 / 或其溶剂合物的化学和 / 或物理特性,都表明了这些形式可能尤其适于包含入药物制剂、药物组合物等中。

[0077] 例如,这里所述不同卡维地洛盐和 / 或溶剂合物的溶解度,有利于提供或者开发剂型,其中药物更适宜于胃肠道(即特别是较低的小肠和结肠)的生物吸收。根据上述内容,有可能开发出含有本发明的卡维地洛磷酸盐和 / 或溶剂合物的稳定的控释剂型等,用作一天给药一次的剂型,延长释放或脉冲释放使药代动力学性能与药效学要求相匹配,使治疗效果最佳。

[0078] 本发明范围内的化合物或组合物包括所有的化合物或组合物,其中所含的本发明的化合物有实现预期目的的有效量。当个体需求变化时,各成分有效量的最佳范围是本领

域普通技术人员可以决定的。

[0079] 因而,本发明还涉及一种药物组合物,包括有效量的卡维地洛磷酸二氢盐和 / 或其溶剂合物,它们具有本文提及的任何特征,和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和 / 或其稀释剂,如果需要的还可以加入其它活性成分。

[0080] 此外,本发明中化合物或组合物的给药量根据患者和给药方式而变化,可以是任意有效量。

[0081] 本领域普通技术人员可以很容易地确定给药本发明化合物和 / 或组合物的治疗方案。本发明中化合物或组合物的给药量在较宽范围变化,从而提供每天基于患者体重的有效量的单位剂量以获得预期疗效。

[0082] 特别地,本发明的组合物以单位剂量的形式给药,优选每天给药 1 到 2 次,最优先一天一次以获得预期疗效。

[0083] 根据治疗起效情况,本发明的化合物和 / 或组合物可以口服、血管内给药、腹膜内给药、皮下给药、肌肉内给药或局部给药。优选地,组合物适合于口服给药。

[0084] 通常,本发明药物组合物使用常规物质和技术制备,例如混合、掺和及类似方法。

[0085] 根据本发明,化合物和 / 或药物组合物也能包括但不限于合适的佐剂、载体、赋形剂或稳定剂等,可以是固体或液体形式例如片剂、胶囊、粉末、溶液、混悬液或乳液等。

[0086] 典型地,组合物含有本发明的化合物,如卡维地洛的盐或活性化合物的盐,以及佐剂、载体和 / 或赋形剂。特别地,本发明的药物组合物包括有效量的卡维地洛的盐(即如卡维地洛磷酸二氢盐)和 / 或其相应的溶剂合物(即如这里所鉴定的),它们具有本文提及的任何特征,和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和 / 或稀释剂,如果需要的还可以加入其它活性成分。

[0087] 根据本发明,固体的单位剂量形式可以是本领域已知的常规类型。固体形式可以是胶囊和类似物,如普通明胶型,其中含有本发明化合物和载体,例如润滑剂和惰性填料,如乳糖、蔗糖或玉米淀粉等。在另一个实施方案中,这些化合物用常规片剂基料压片,所述基料例如乳糖、蔗糖或玉米淀粉和粘合剂如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶,崩解剂如玉米淀粉、土豆淀粉或褐藻酸,以及润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁等。

[0088] 片剂、胶囊和类似物液也可含有粘合剂,如黄芪胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂如磷酸二钙;崩解剂如玉米淀粉、土豆淀粉、褐藻酸;润滑剂如硬脂酸镁;和甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精等。当剂量单位形式是胶囊时,在上述物质基础上还可含有脂肪油。

[0089] 其它各种物质可用作包衣或改进剂量单位的物理形式。例如,片剂可用虫胶、糖或二者合用等包衣。糖浆在活性成分之外可含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,染料和调味剂如樱桃味或桔味调味剂等。

[0090] 对于口服治疗给药,这些活性化合物可与赋形剂混合并以片剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆和类似的形式使用。当然,组合物中化合物的百分比是可变的,在这些治疗用的组合物中合适剂量的活性化合物的量可以得到。

[0091] 典型地,根据本发明,口服的维持剂量在约 25mg 到约 50mg 之间,优选每天给药一次。根据本发明,优选的单位剂量形式包括片剂或胶囊。

[0092] 本发明活性化合物可口服给药,例如与惰性稀释剂,或与可同化食用的载体一起,或者它们可封装于硬或软壳的胶囊,或压成片,或直接加入饮食的食物中,等。

[0093] 适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及可以即时制备的无菌注射液或分散体的无菌粉末。在各种情况下，都应是无菌形式且在某种程度上可流动以方便注射。应在制造和储存条件下应保持稳定，还应防止微生物，例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，包括如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、及其合适的混合物和植物油等。

[0094] 本发明的化合物或药物组合物也可通过这些物质于生理上可接受的稀释剂和药物佐剂、载体或赋形剂中的溶液或混悬液，以注射剂形式给药。这类佐剂、载体和 / 或赋形剂，包括但不限于无菌液体，例如水和油，加入或不加入表面活性剂和其他药学上和生理上可接受的载体，其中包括佐剂、赋形剂和稳定剂等。示例性的油是凡士林、动物油、植物油或合成的油，例如花生油、大豆油或矿物油等。通常，水、盐水、葡萄糖的水溶液和相关的糖溶液，以及二醇，例如丙二醇或聚乙二醇，是优选的液体载体，特别是对于注射溶液等。

[0095] 这些活性化合物也可通过非胃肠道给药。这些活性化合物的溶液或混悬液在水中制备，适当地混合以表面活性剂如羟丙基纤维素。同样可在甘油、液体聚乙二醇和其在油中的混合物内制备分散体。示例性的油为凡士林，动物油，植物油，或合成源的油如花生油、大豆油、或矿物油等。一般而言，水、盐水、葡萄糖的水溶液和相关糖的溶液、和乙二醇类如丙二醇或聚乙二醇等为优选的液相载体，特别适用于注射溶液。在普通的贮藏和使用条件下，这些制剂含有防腐剂，用以防止微生物的生长。

[0096] 根据本发明制备的化合物和 / 或组合物能用于治疗温血动物，例如包括人类在内的哺乳动物。

[0097] 常规的给药方法适用于本发明。

[0098] 本发明进一步涉及一种治疗高血压、充血性心力衰竭和心绞痛的方法，包括向需要的受治疗者给药有效量的卡维地洛磷酸盐（即包括新晶形在内）和 / 或其溶剂合物或药物组合物（即含有该卡维地洛磷酸盐和 / 或其溶剂合物）等。

[0099] 下面所列实施例是本发明的例证，无论如何不限制本发明的范围。

实施例

[0100] 实施例 1

[0101] I 型卡维地洛磷酸二氢盐半水合物的制备

[0102] 在适当反应器内装入丙酮。然后向丙酮溶液中依次加入卡维地洛和水。加水时浆料快速溶解。向溶液中加入 H_3PO_4 水溶液。室温下搅拌反应混合物，一次性加入卡维地洛磷酸二氢盐晶种。搅拌所形成的固体沉淀，然后过滤，用丙酮水溶液洗涤收集到的滤饼。真空下将滤饼干燥至恒重。称重滤饼，并贮存在聚乙烯容器中。

[0103] 实施例 2

[0104] II 型卡维地洛磷酸二氢盐二水合物的制备

[0105] 在 10 ~ 30°C 下将 I 型在丙酮 / 水的混合物中制浆几天。

[0106] 实施例 3

[0107] III 型卡维地洛磷酸二氢盐甲醇合物的制备

[0108] 在 10 ~ 30°C 下将 I 型在甲醇中制浆几天。

[0109] 实施例 4

[0110] IV 型卡维地洛磷酸二氢盐二水合物的制备

[0111] 将卡维地洛磷酸二氢盐溶解在丙酮 / 水的混合物中。蒸馏除去丙酮。在除去丙酮的过程中固体结晶，并被过滤出来，进行干燥。

[0112] 实施例 5

[0113] V 型卡维地洛磷酸二氢盐的制备

[0114] 将卡维地洛磷酸二氢盐的半水合物 (I 型) 悬浮在水中，室温下将悬浮液置于机械振荡器上。震荡 48 小时之后，从悬浮液中过滤分离出固体，然后真空下在干燥器内干燥几天。

[0115] 实施例 6

[0116] VI 型卡维地洛磷酸氢盐的制备

[0117] 在适当反应器内装入丙酮。然后向丙酮溶液中依次加入 SK&F105517 和水。加水时浆料快速溶解。向溶液中加入 H_3PO_4 水溶液 (卡维地洛的 1/2 摩尔量)。搅拌反应混合物，使其结晶。搅拌所形成的固体沉淀并冷却，然后过滤，用丙酮水溶液洗涤收集到的滤饼。

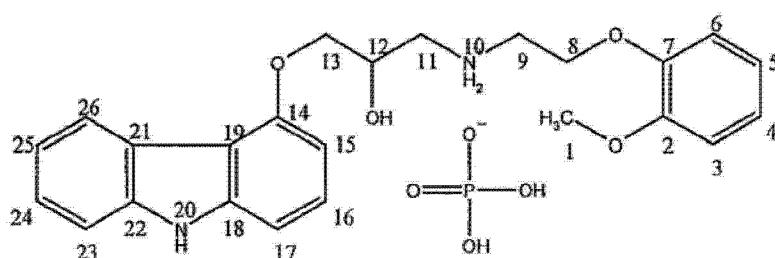
[0118] 实施例 7

[0119] 卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的 ^{13}C 和 ^{31}P 固态 NMR 数据分析

[0120] 用固态 ^{13}C 和 ^{31}P NMR 分析卡维地洛磷酸二氢盐半水合物 (I 型) 的样品 (即为了探测固体化合物的结构)。

[0121] 卡维地洛磷酸二氢盐 (母体 MW=406.5；盐 MW=504.5) 具有下述结构和编号图：

[0122]



[0123] 实验细节及 ^{13}C 和 ^{31}P 的分析

[0124] 用于分析本发明化合物的固态 ^{13}C NMR 法产生了对固体材料内碳位置类型的定性图。由于可变的极化传递速率以及边带抑制的需要，峰强度不是定量的（非常类似溶液态的 ^{13}C NMR）。

[0125] 但是， ^{31}P 核磁共振是固有定量的。

[0126] 对 ^{13}C 分析而言，将大约 100mg 的样品装入外径 7mm 的魔角自旋转子，并在 5kHz 下旋转。用 CP-TOSS 脉冲序列（交叉极化，且伴有边带的总抑制）记录样品的 ^{13}C 波谱。然后，用 CP-TOSS 序列和 NQS（非四级抑制）获得编辑波谱，该波谱仅含季和甲基的碳。通过固体六甲苯样品而将 ^{13}C 波谱外推至四甲基硅烷。

[0127] 对 ^{31}P 固态 NMR 分析而言，将大约 40mg 的样品装入外径 4mm 的转子，并在 10kHz 下旋转。在 1H 去耦合下采用 CP-MAS 和单脉冲的 MAS ^{31}P 脉冲序列。通过第二固态基准（氧化三苯基膦），将 ^{31}P 的数据外推至 85% 的磷酸。用于此项工作的 Bruker AMX2-360 波谱仪分别在 90.556、145.782 和 360.097MHz 的 ^{13}C 、 ^{31}P 、 1H 频率下操作。所有数据均在 298K 下获得。

[0128] 结果和讨论

[0129] 高灵敏度的 ^{13}C 和 ^{31}P 固态 NMR 识别法可用于分析和表征卡维地洛磷酸盐的多晶

型,该多晶型证实了其固态化学结构。

[0130] 卡维地洛磷酸二氢盐的晶形通过这些波谱确定,其中¹³C 和³¹P 波谱显示出清楚而明显的区别。

[0131] 特别地,图 26 表示卡维地洛磷酸二氢盐的¹³C CP-TOSS 波谱。图 1 中许多¹³C 共振的归属可通过化学位移值、NQS 波谱以及与溶液态¹³C 归属的比较得到。在卡维地洛磷酸盐的这一晶形中观察到每个晶胞有至少两个不等价的分子。

[0132] 图 27 表示卡维地洛磷酸二氢盐的³¹P MAS 波谱。在 4.7ppm 处观察到单个磷的信号,这是磷酸盐的特征。

[0133] 应当理解,本发明并不仅限于上面例举的实施方案,而对所说明的实施方案以及在下面权利要求书范围内的所有改进保留权利。

[0134] 这里所引用的对期刊、专利和其它出版物的各种参考包括现有技术,均引入以作参考,尽管之前已有充分阐述。

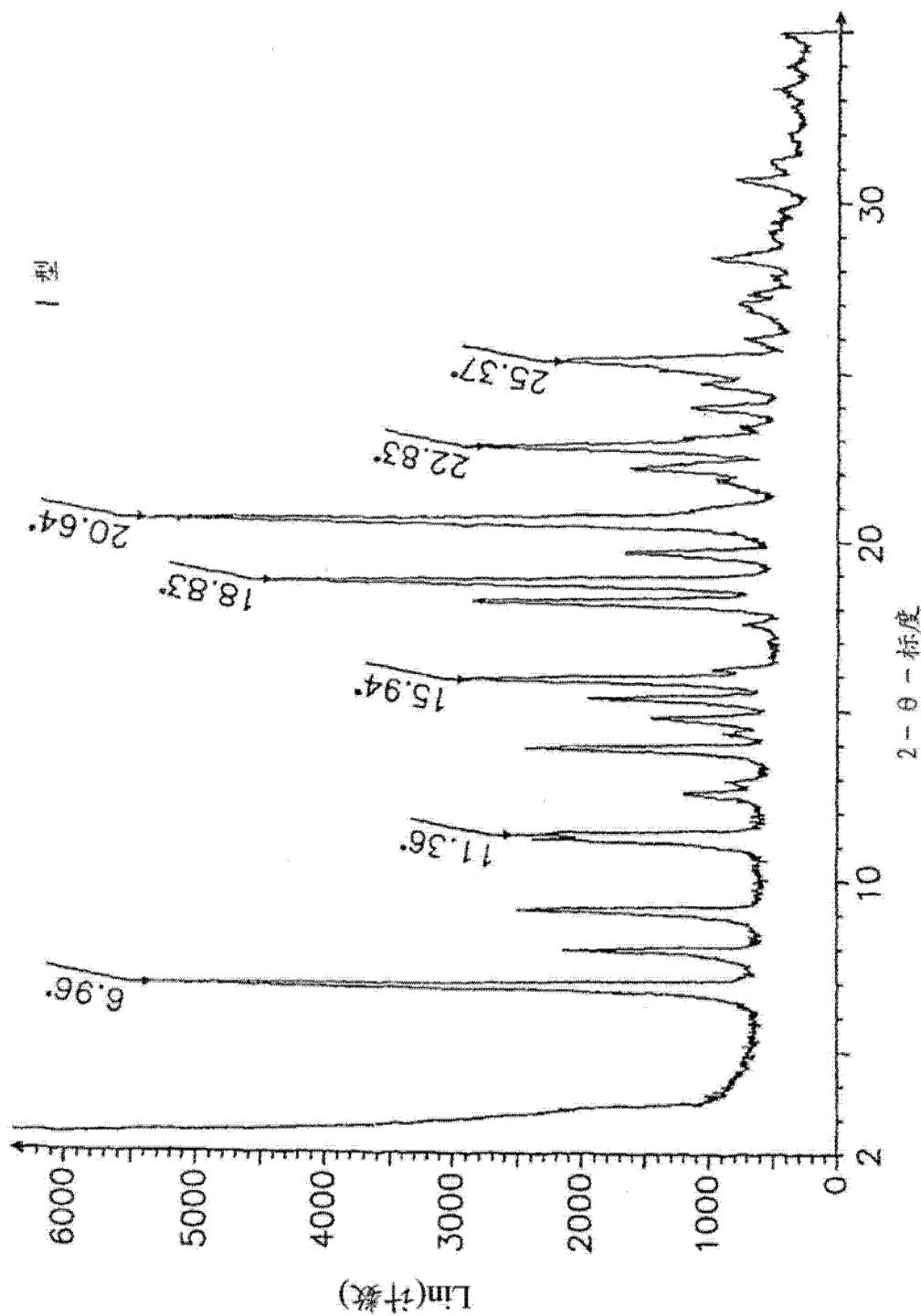


图 1

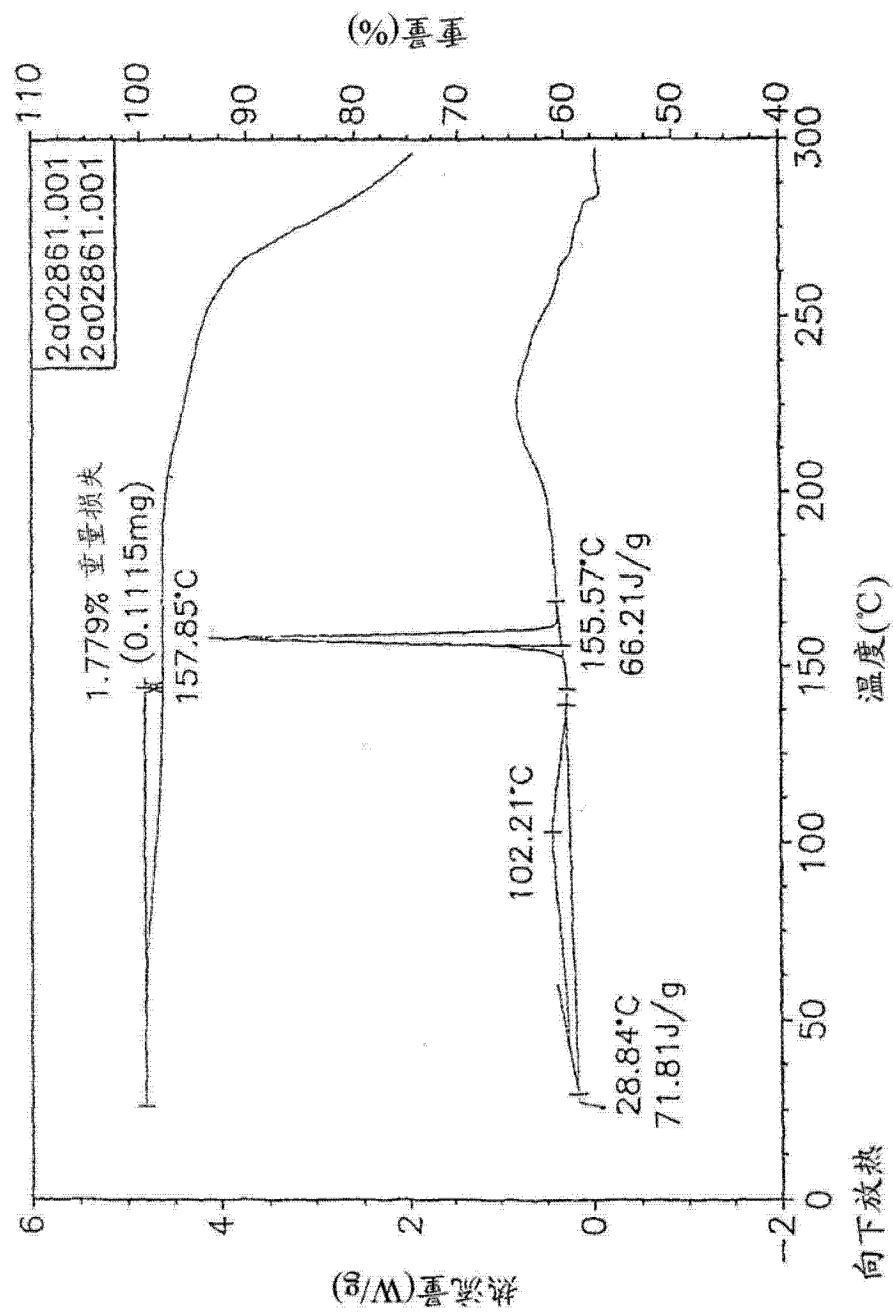


图 2

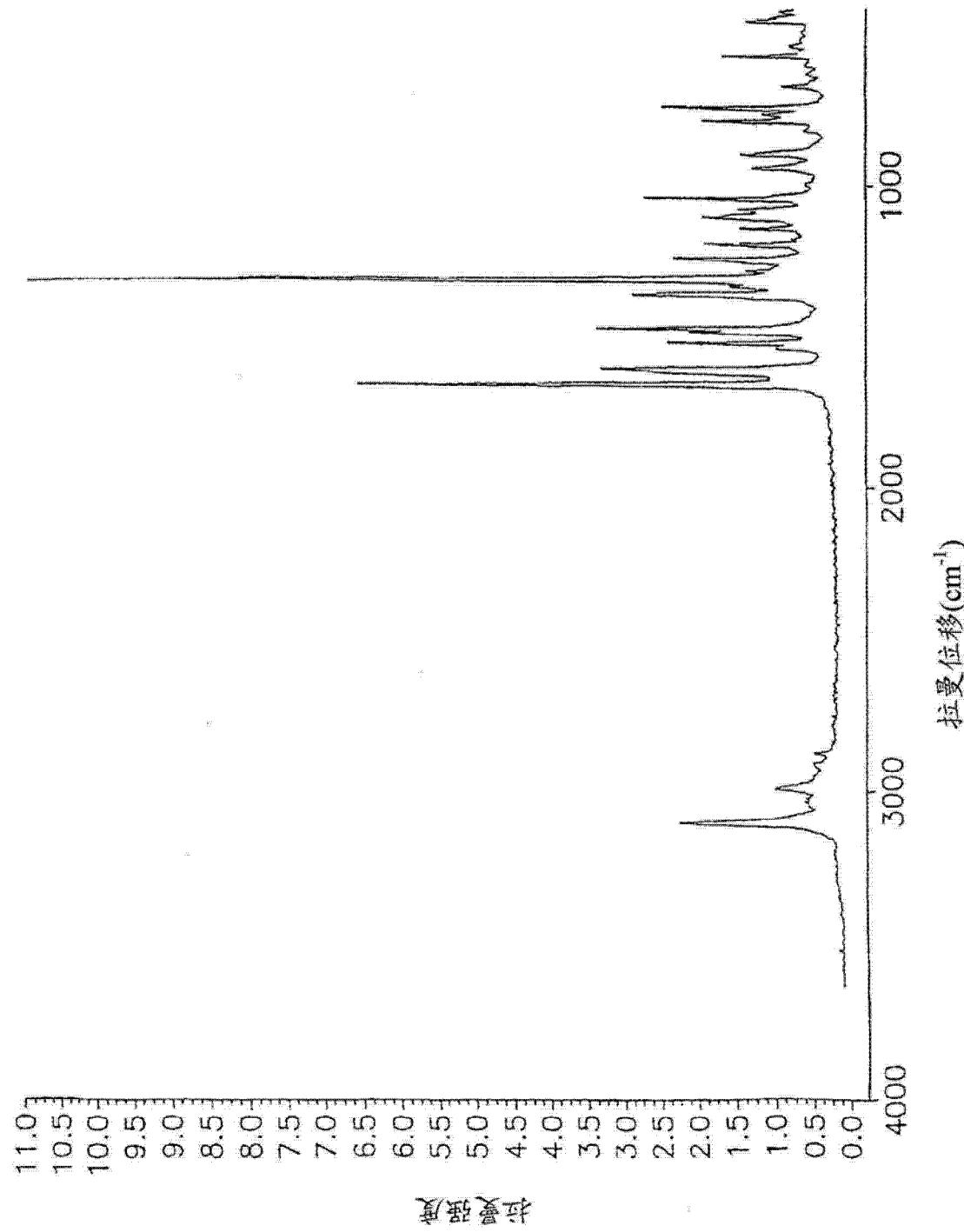


图 3

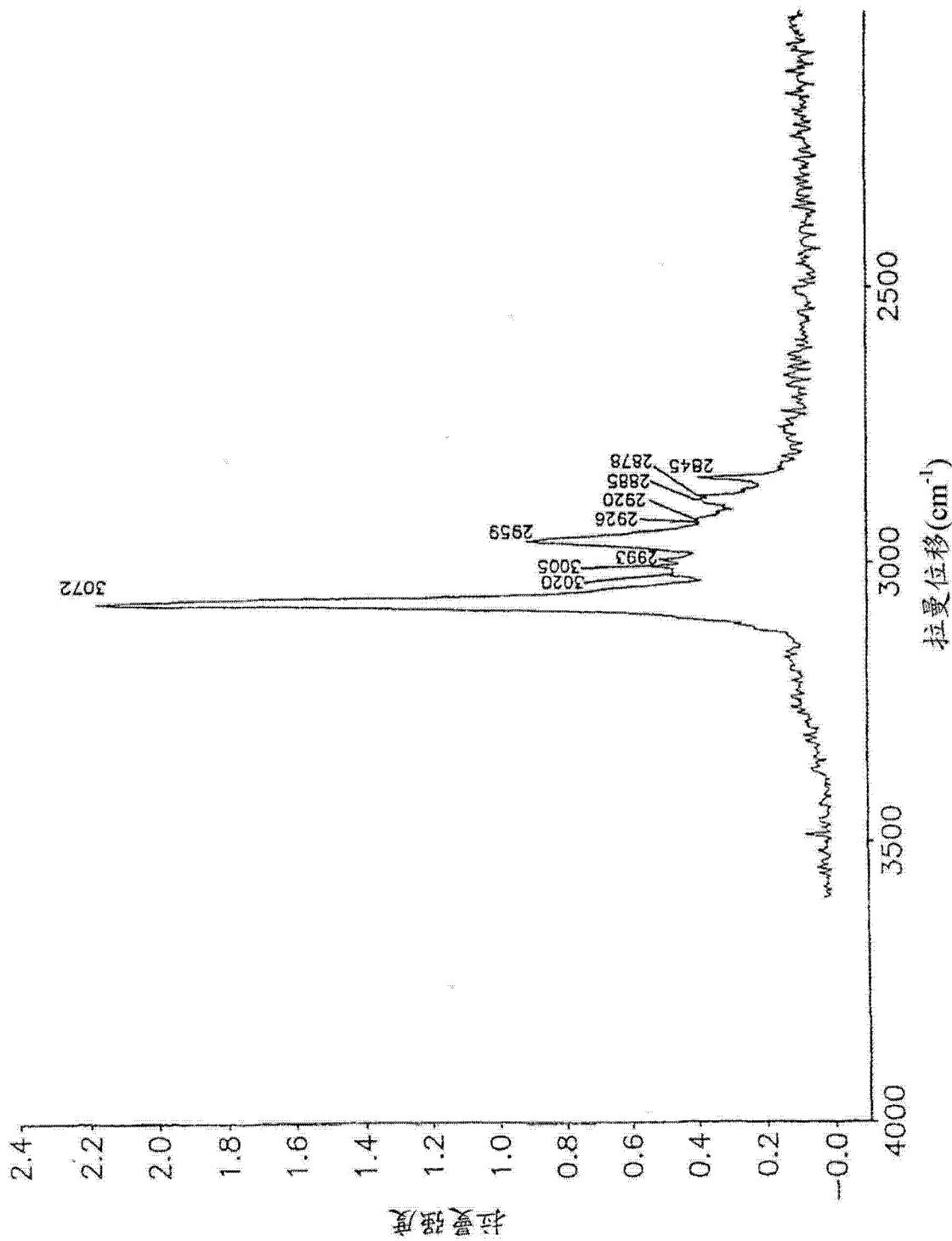


图 4

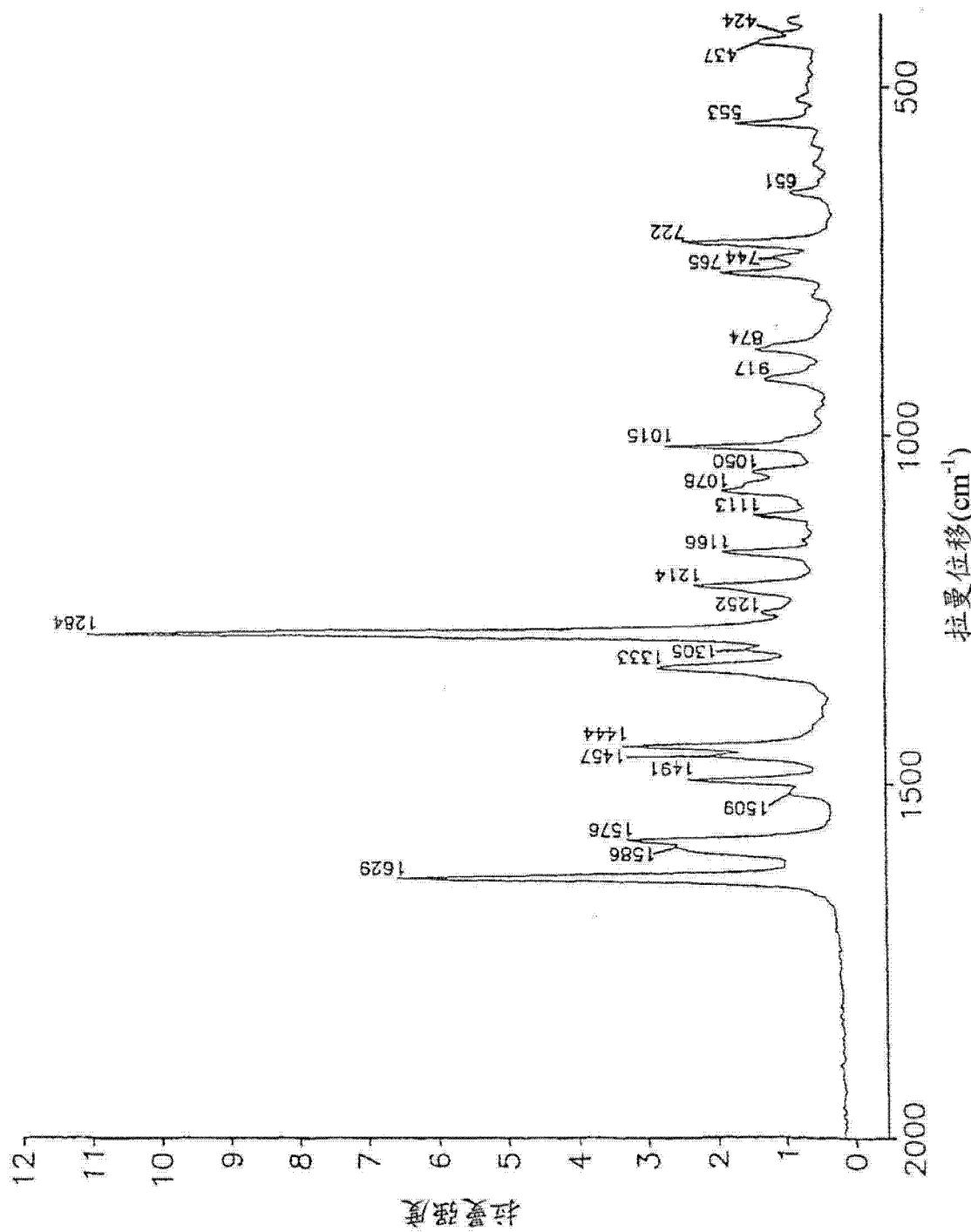


图 5

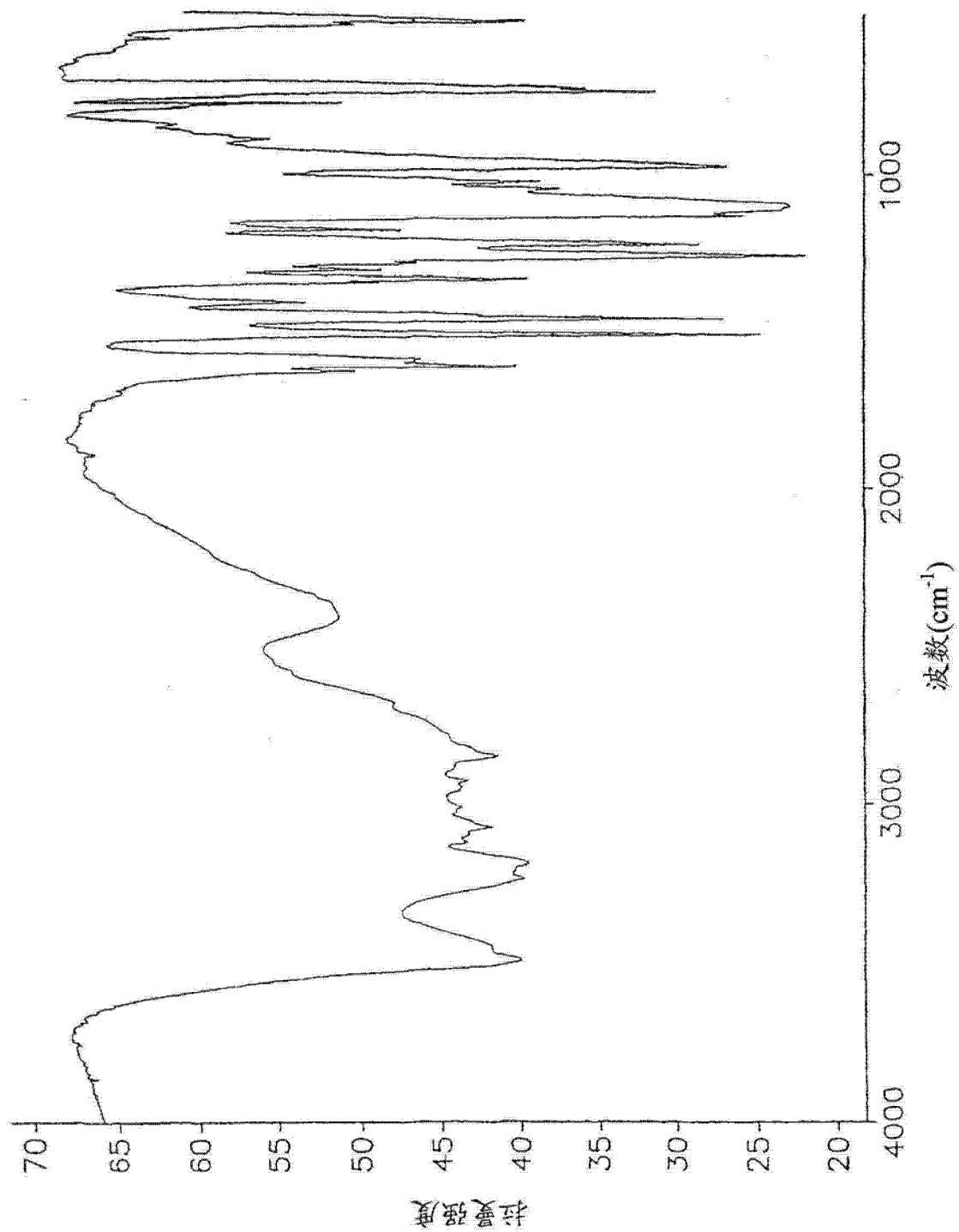


图 6

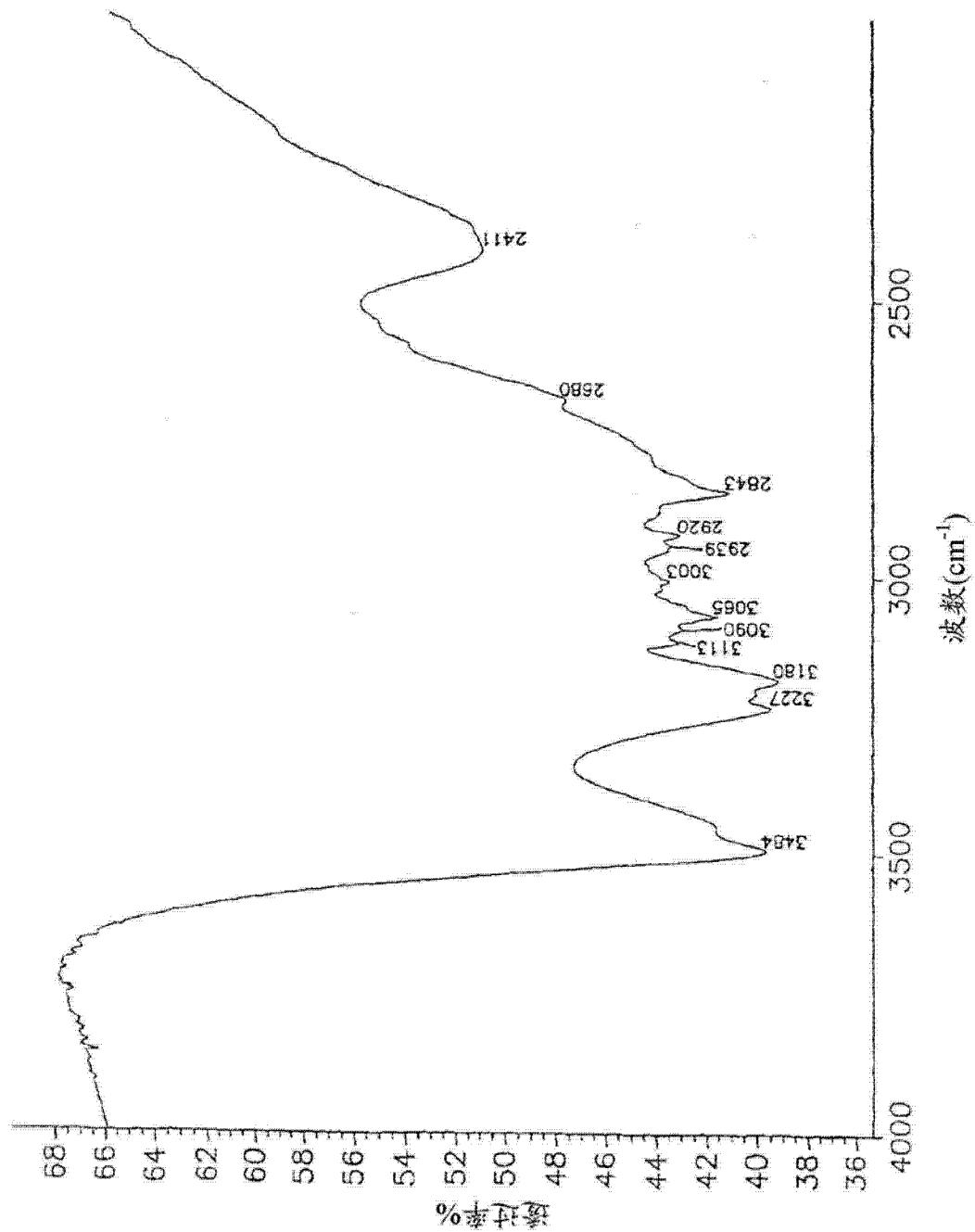


图 7

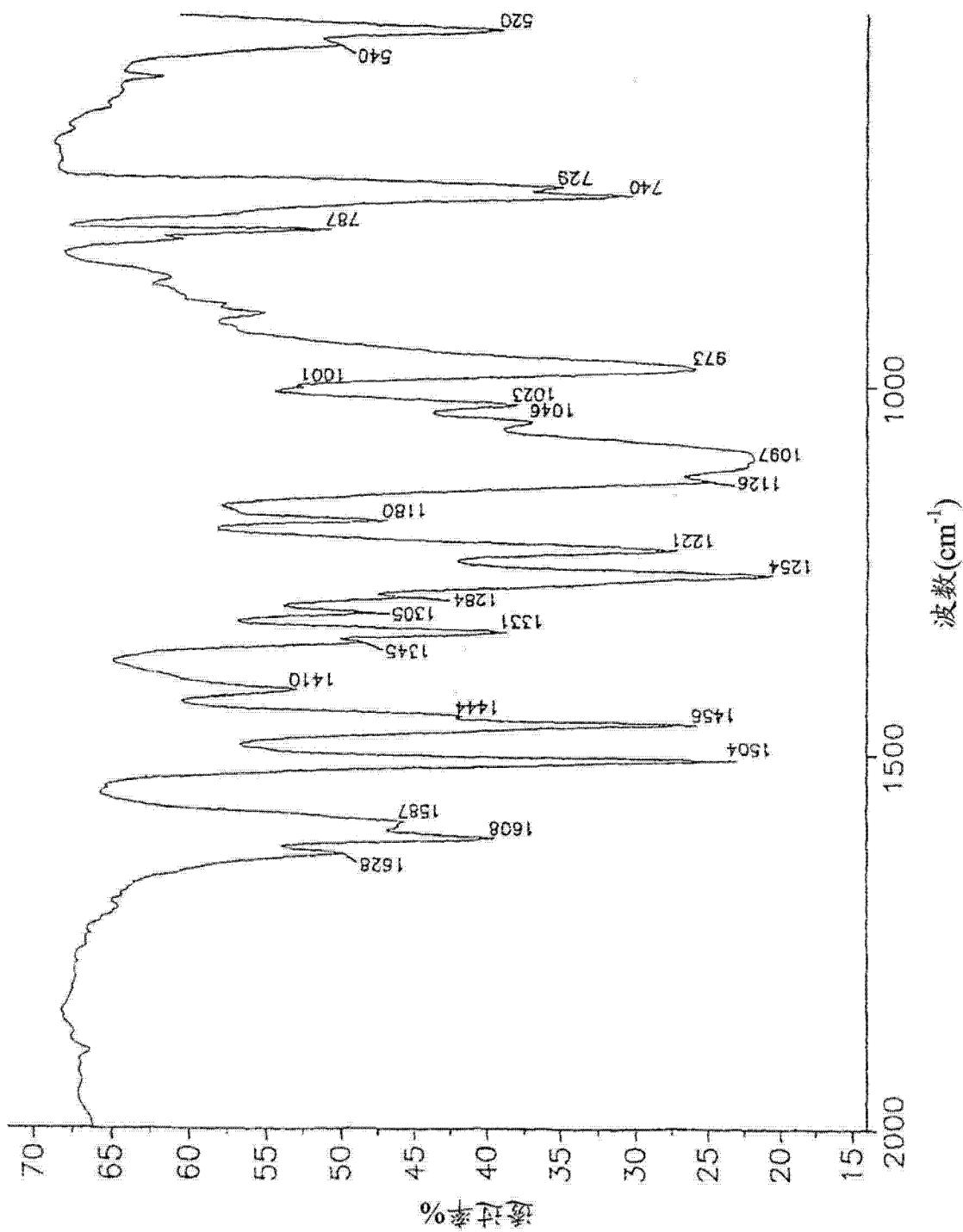


图 8

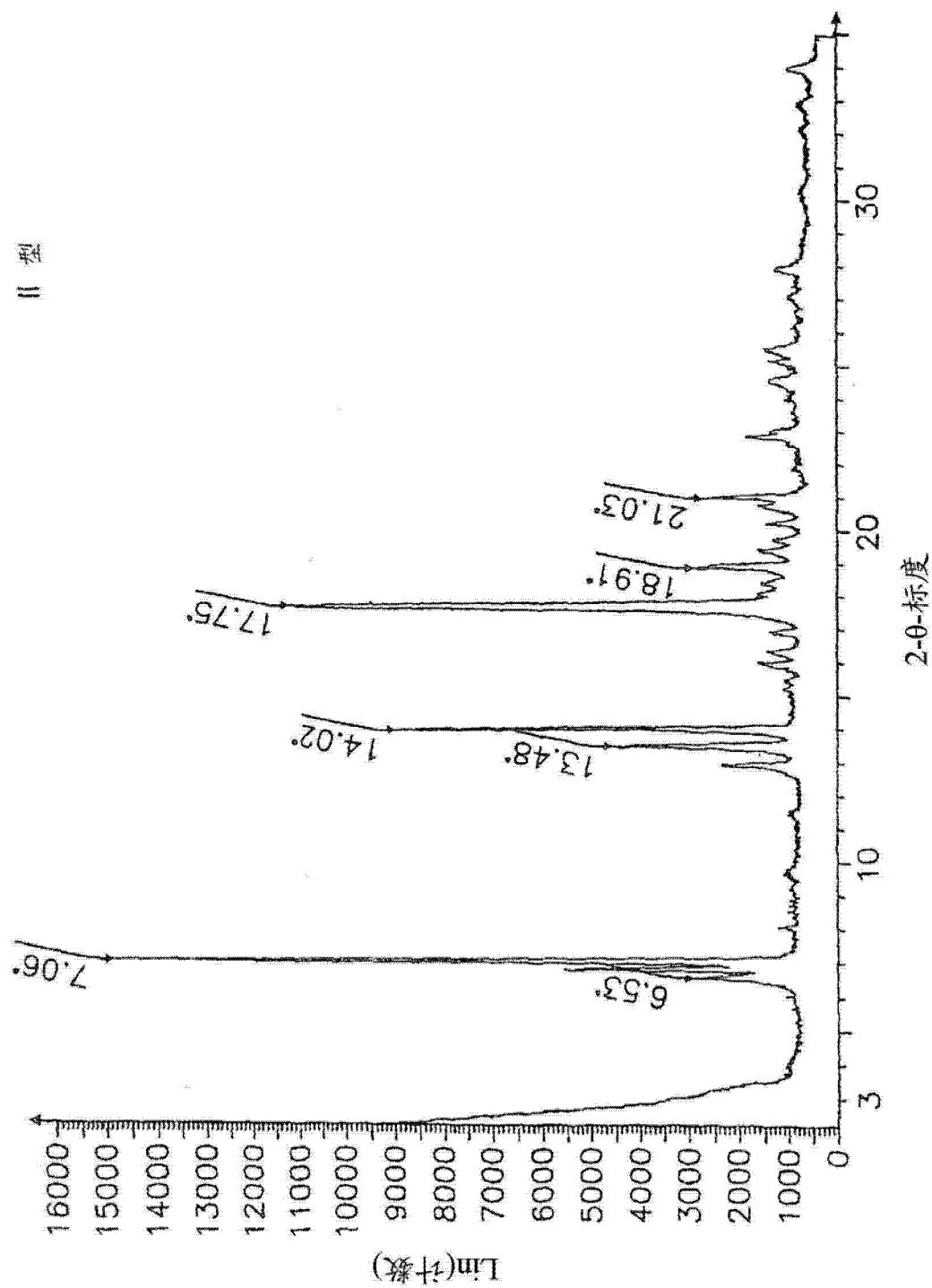


图 9

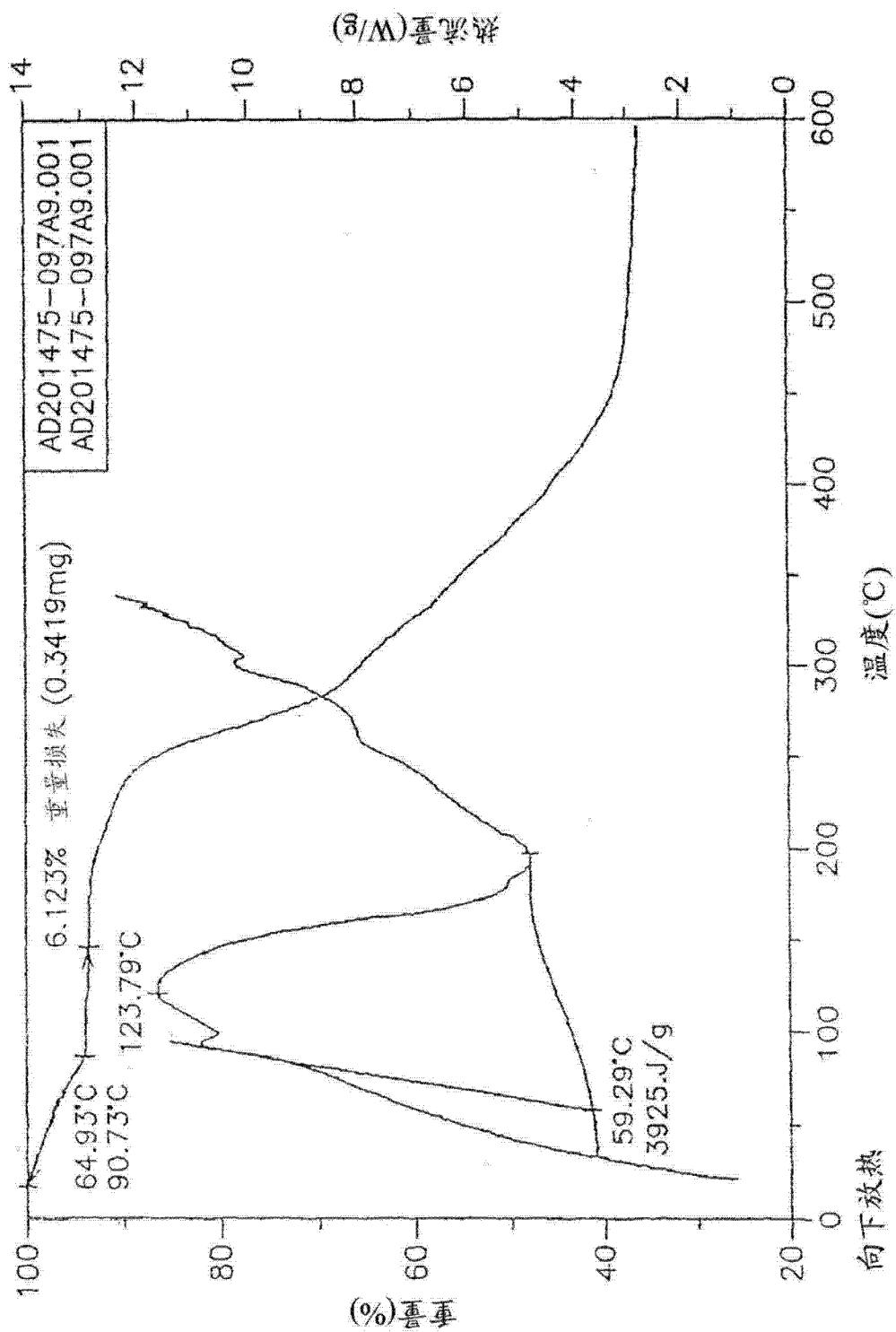


图 10

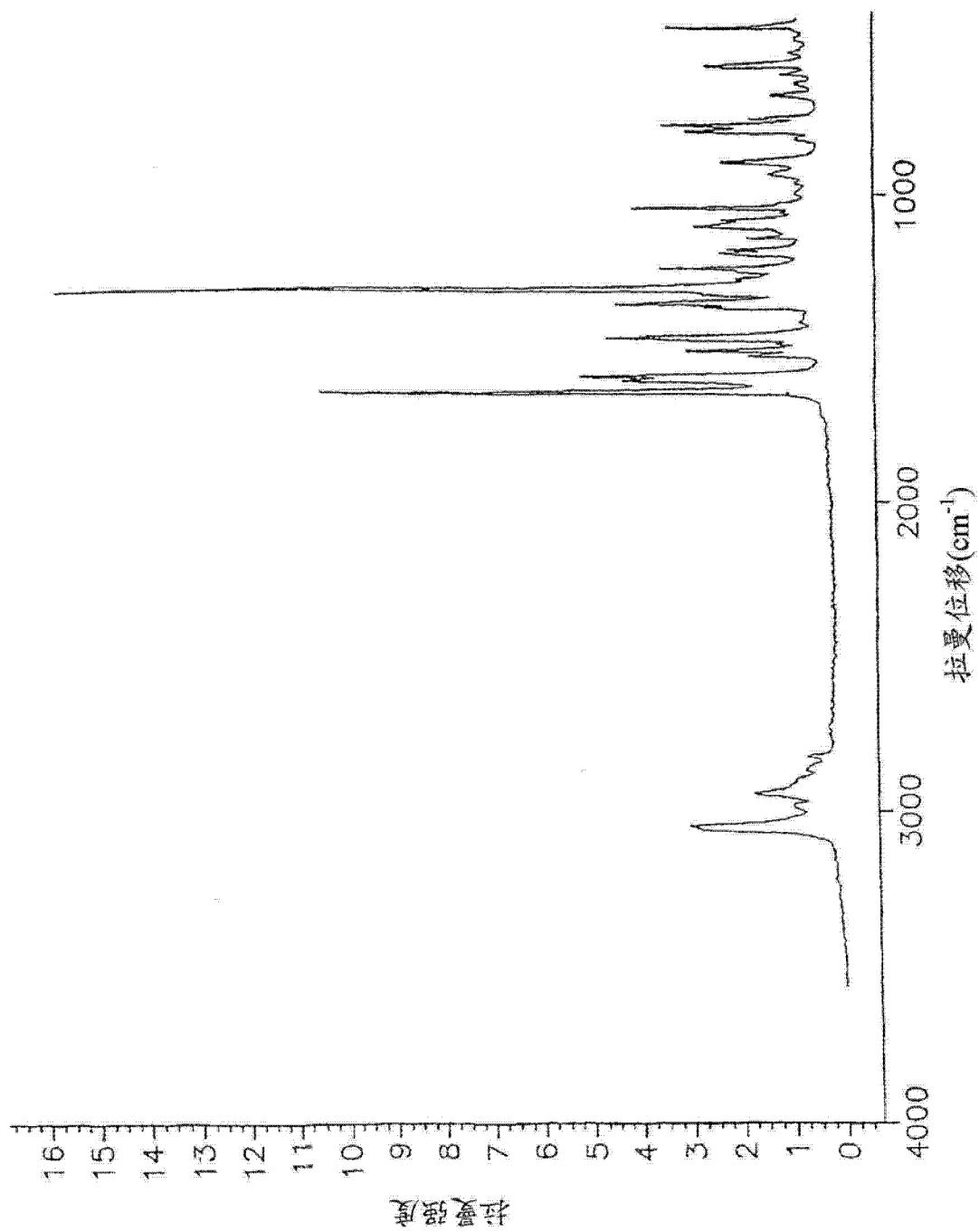


图 11

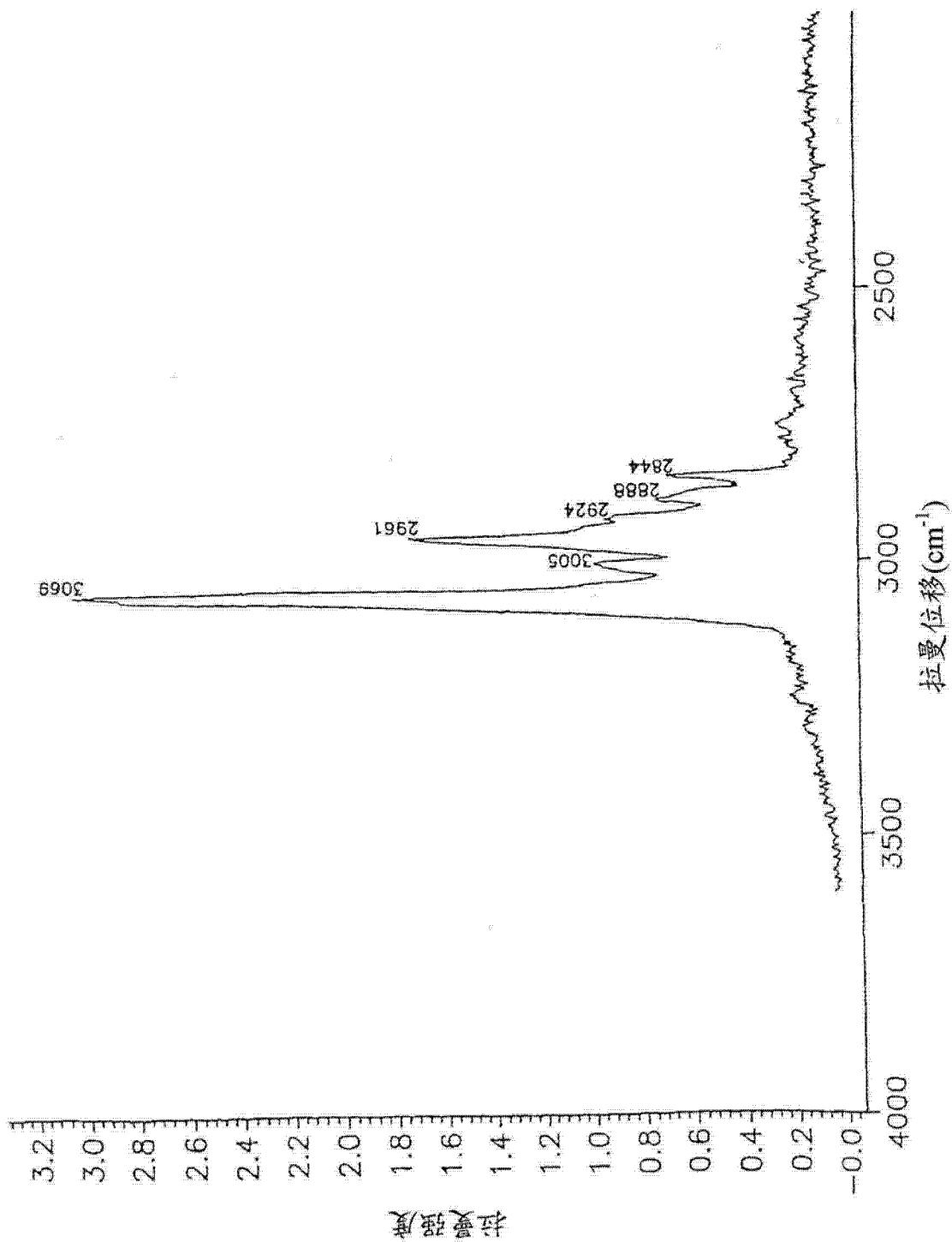


图 12

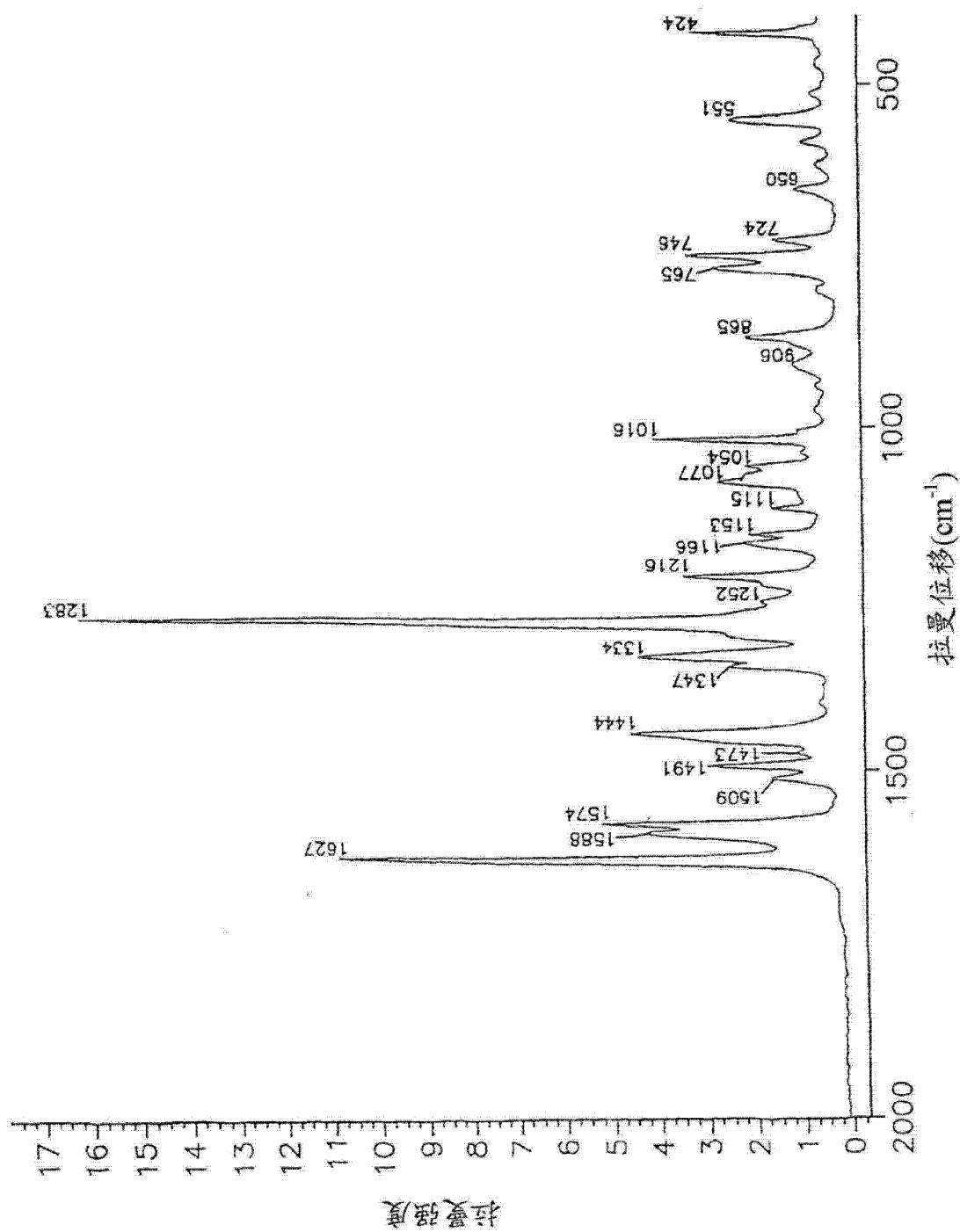


图 13

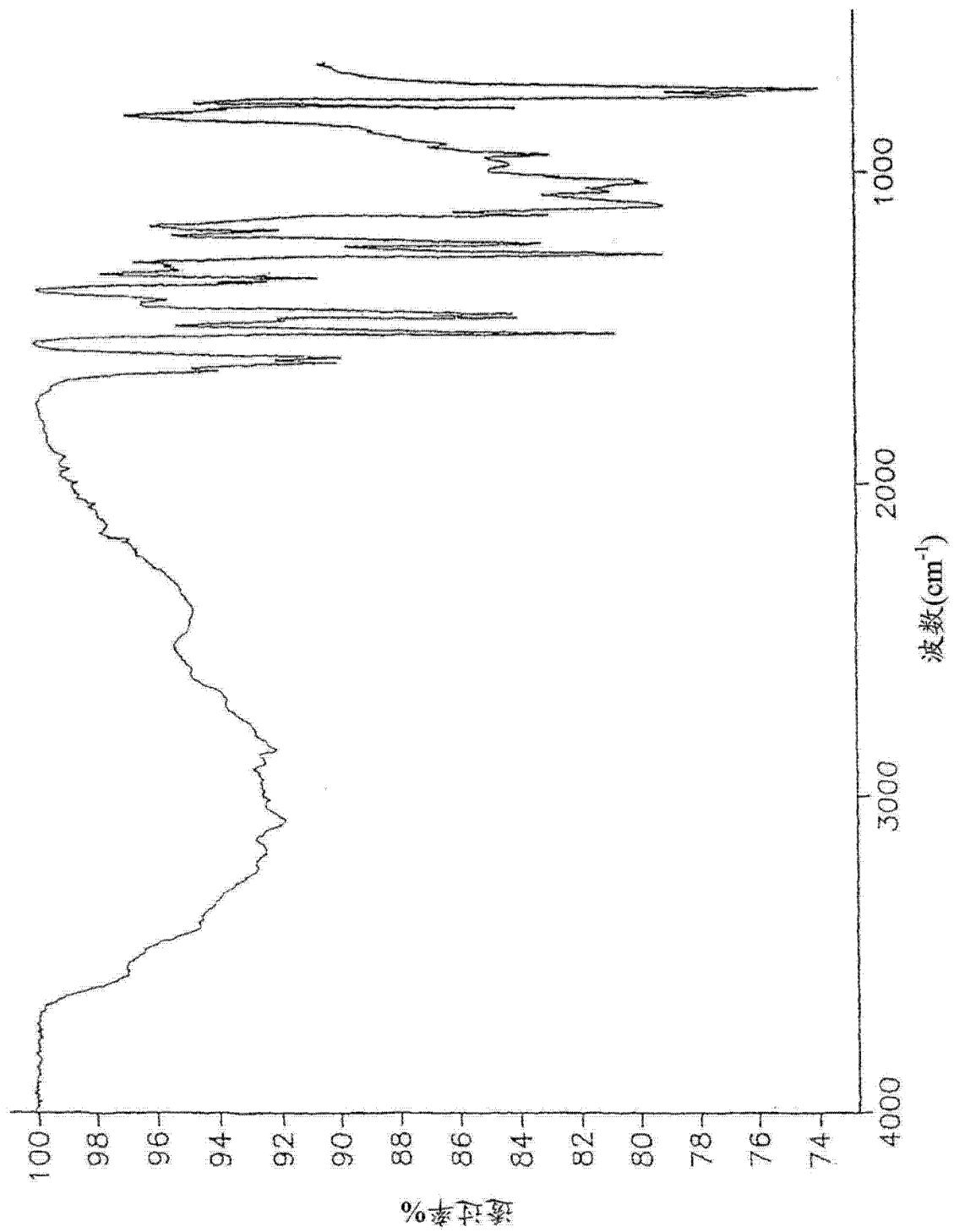


图 14

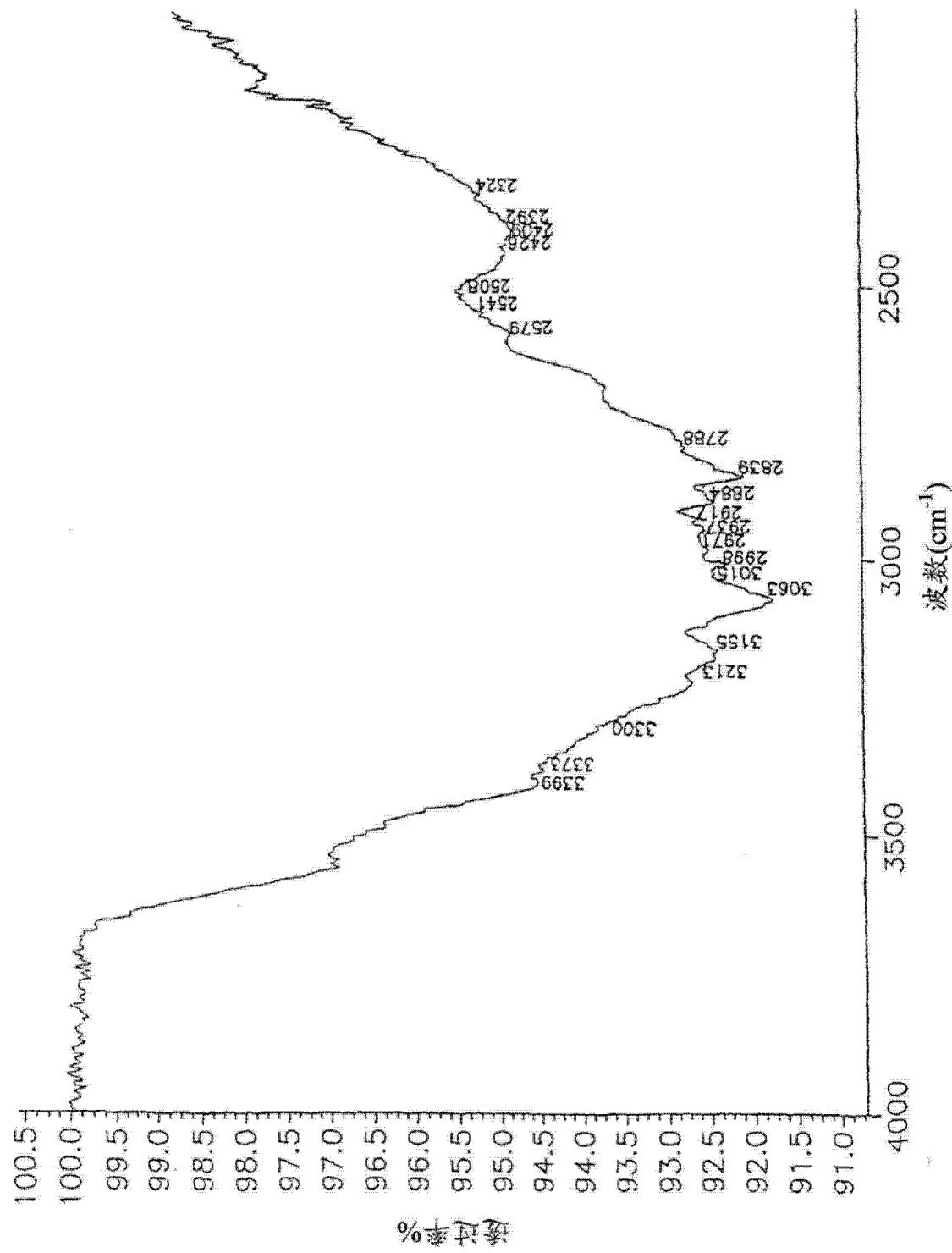


图 15

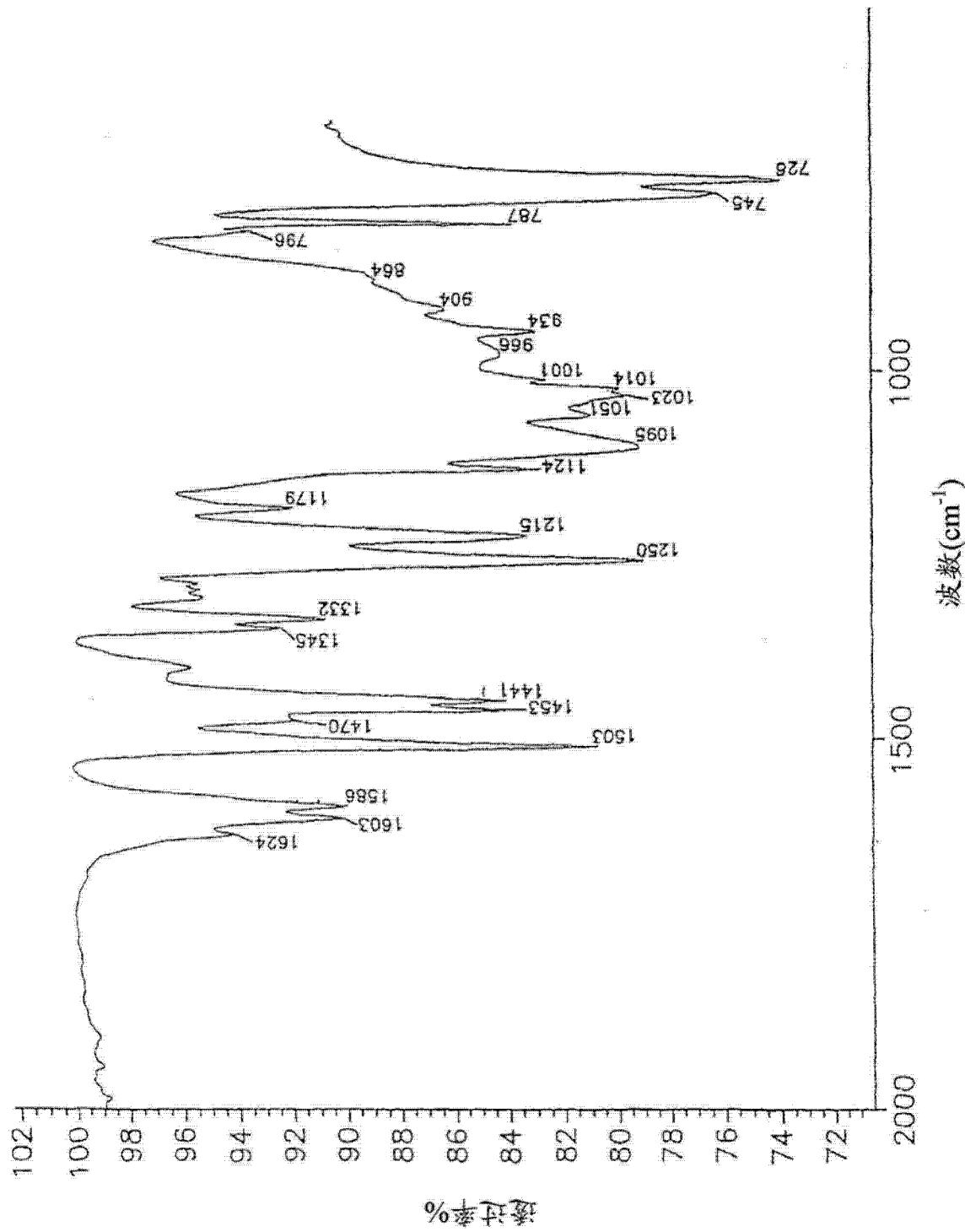


图 16

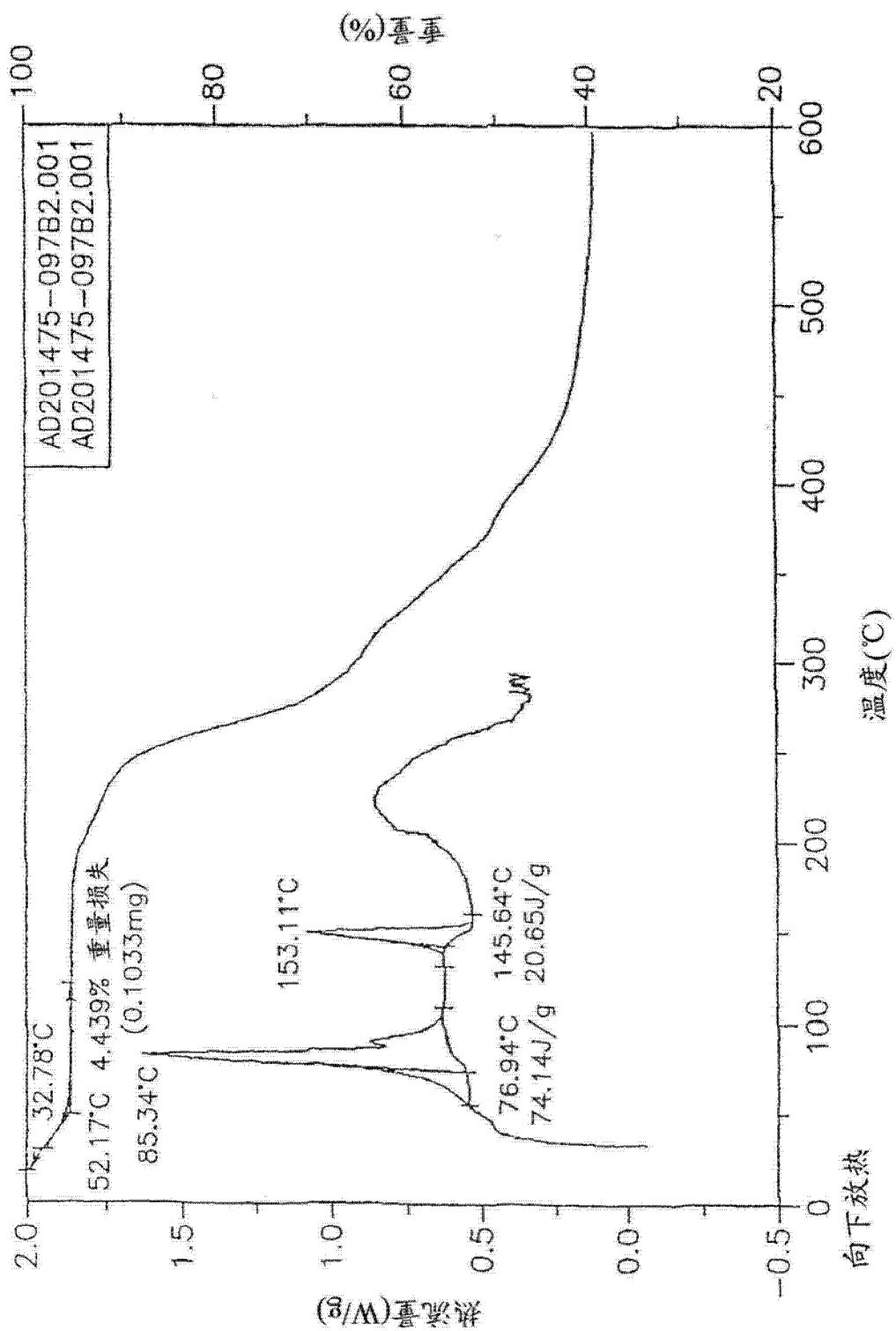


图 17

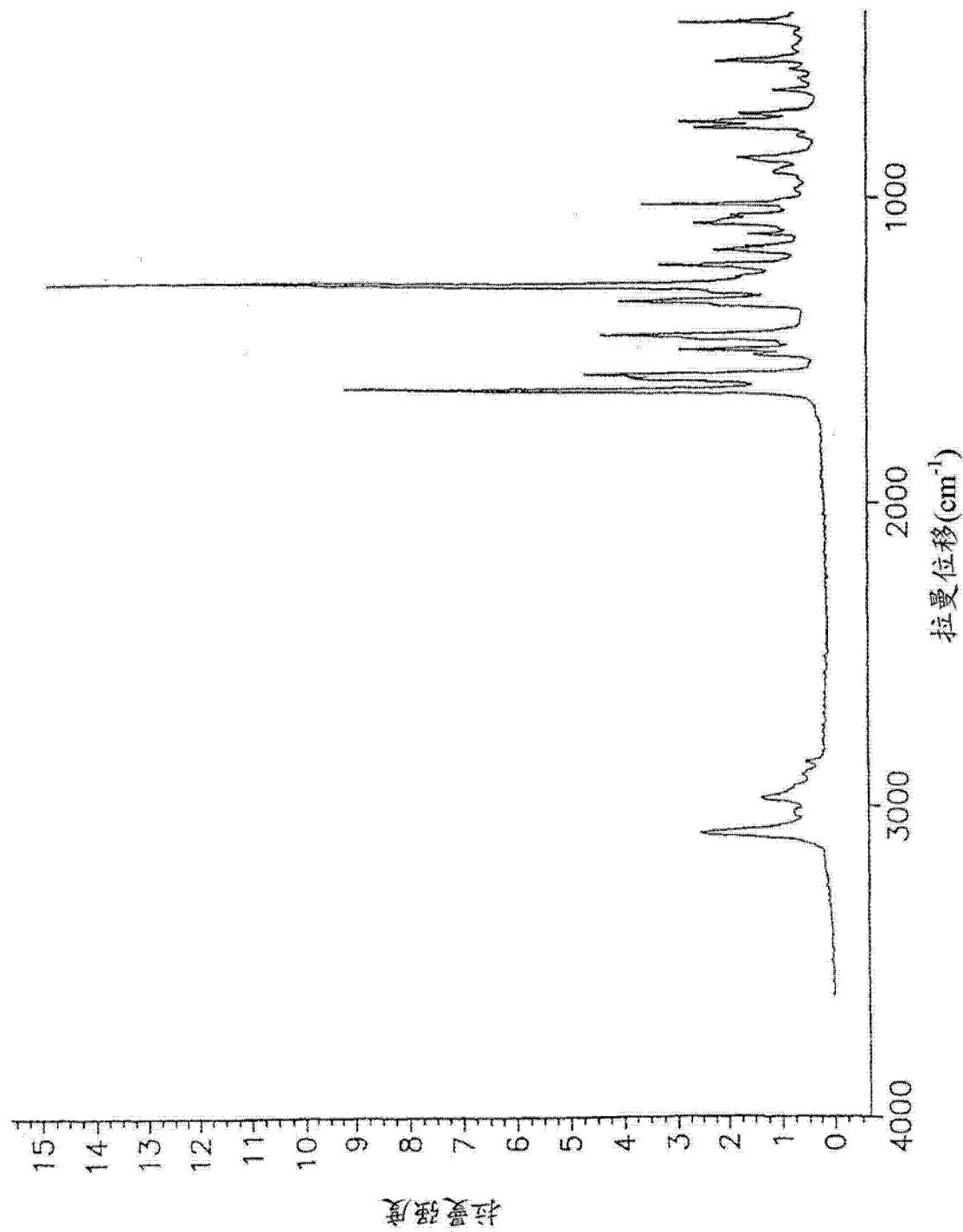


图 18

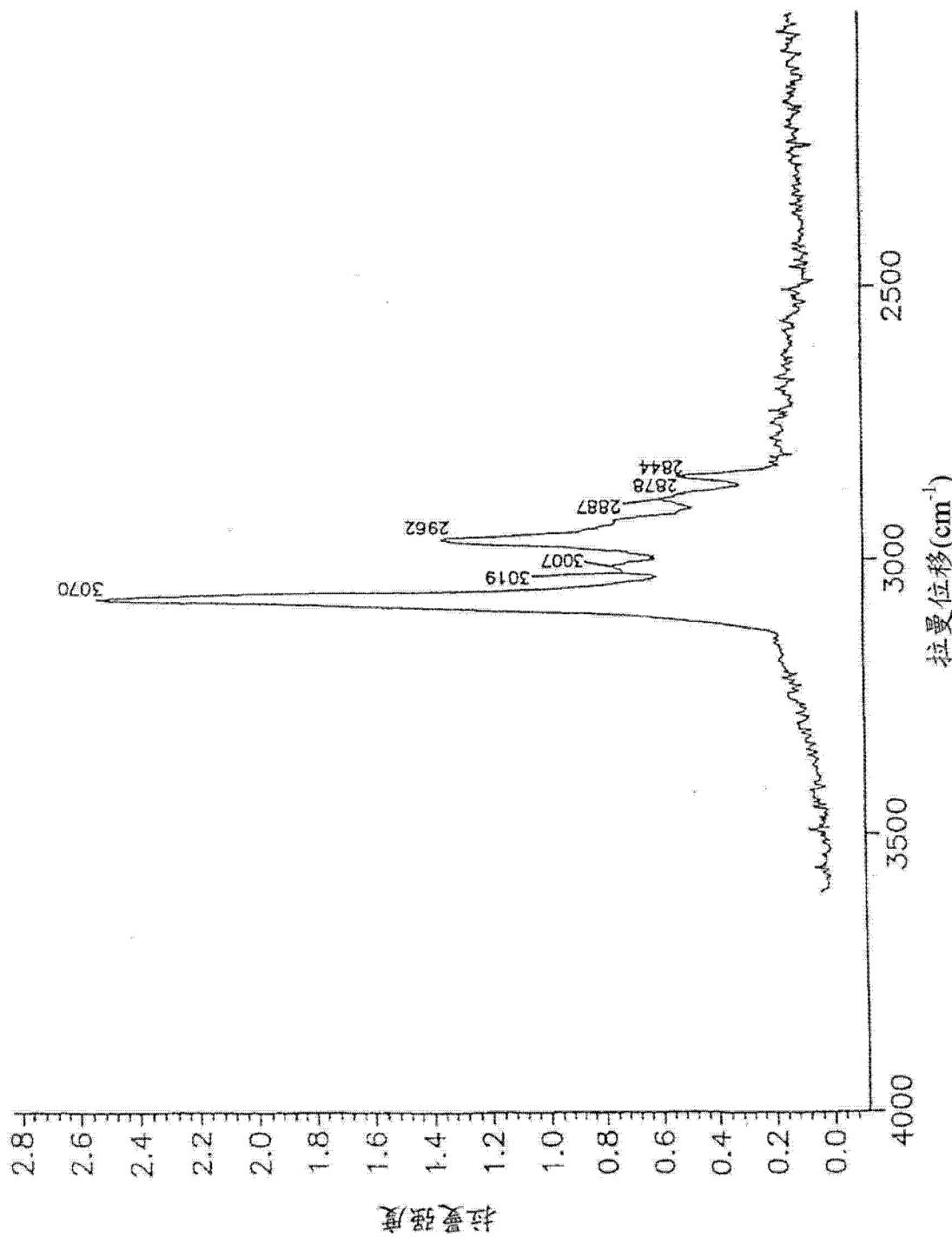


图 19

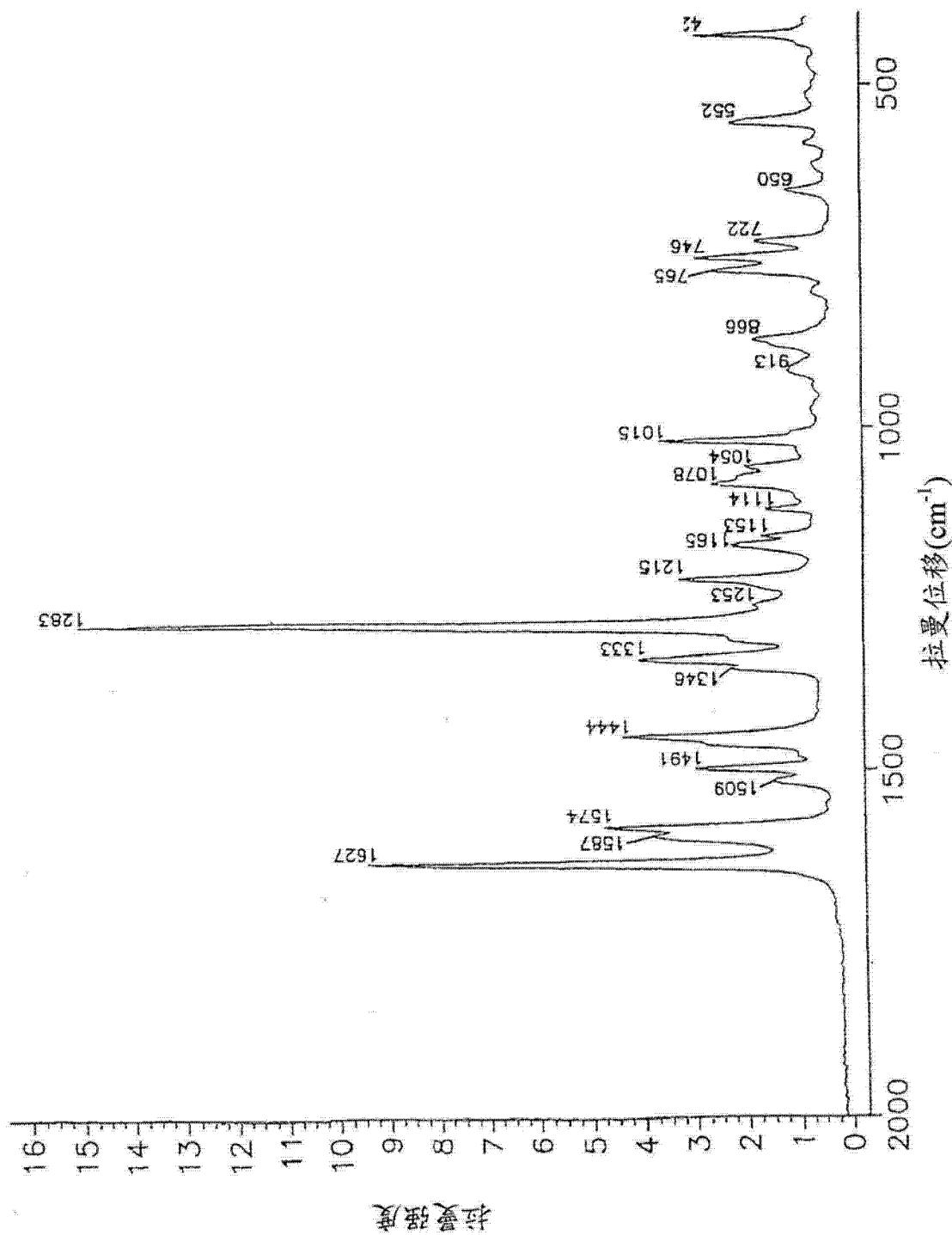


图 20

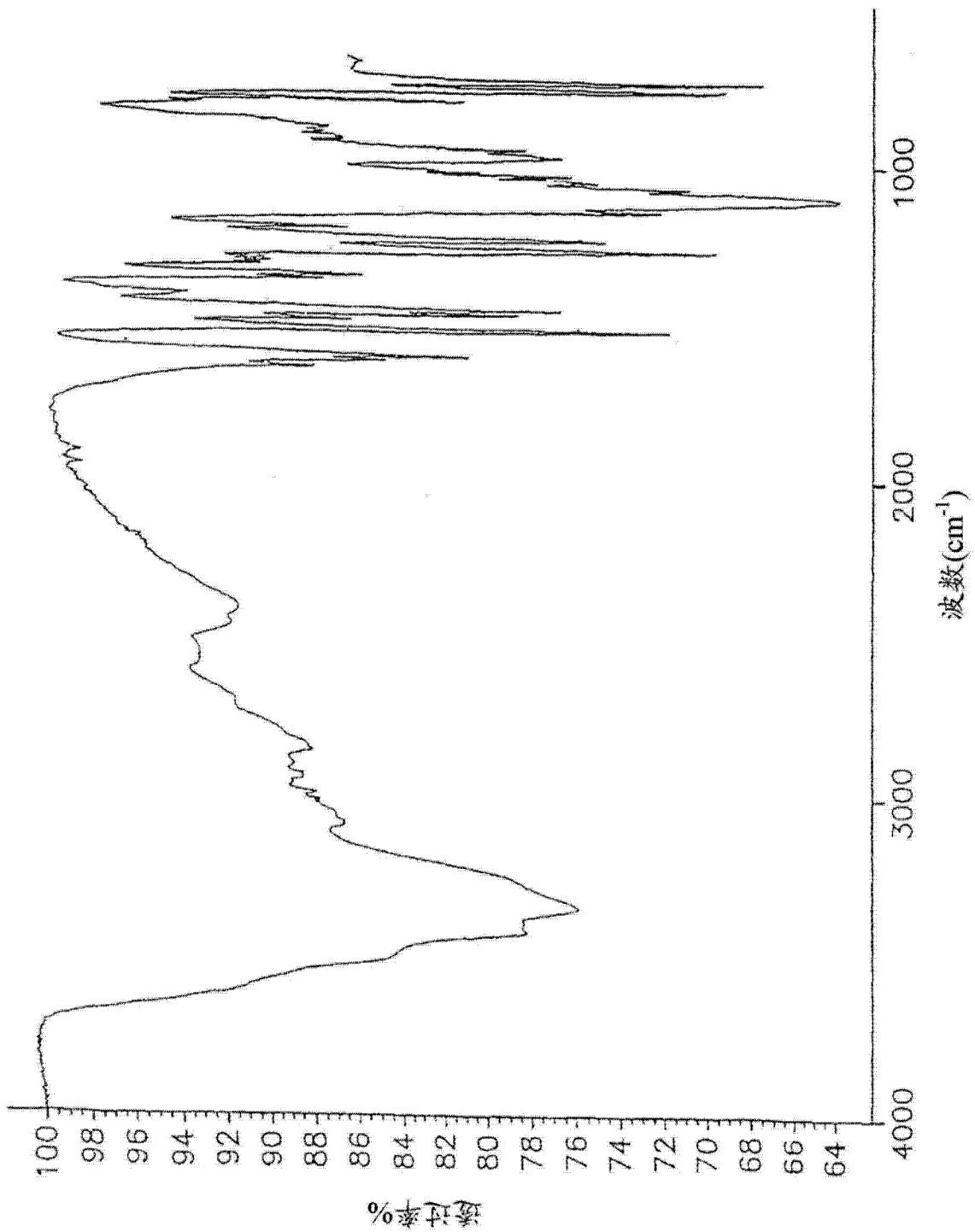


图 21

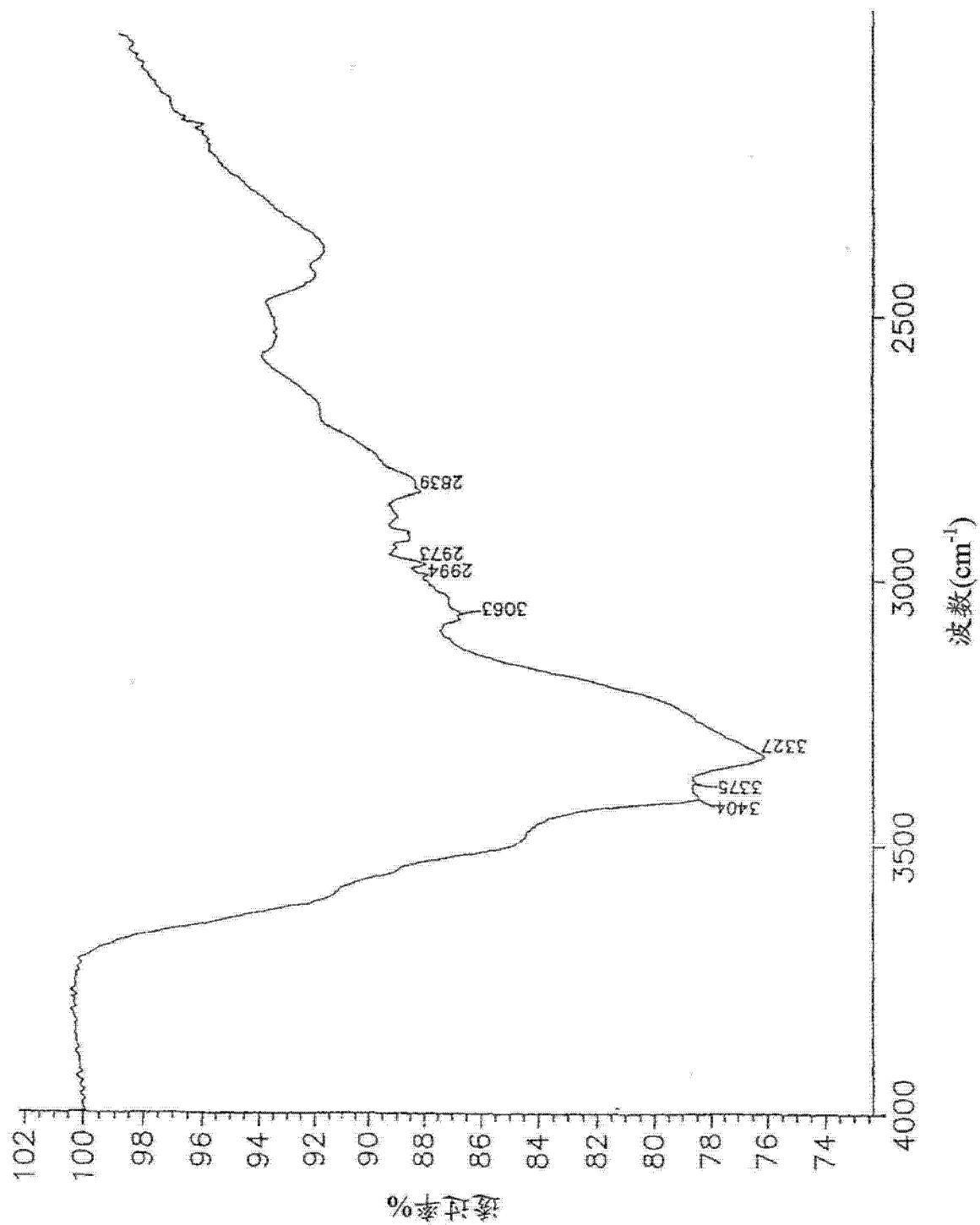


图 22

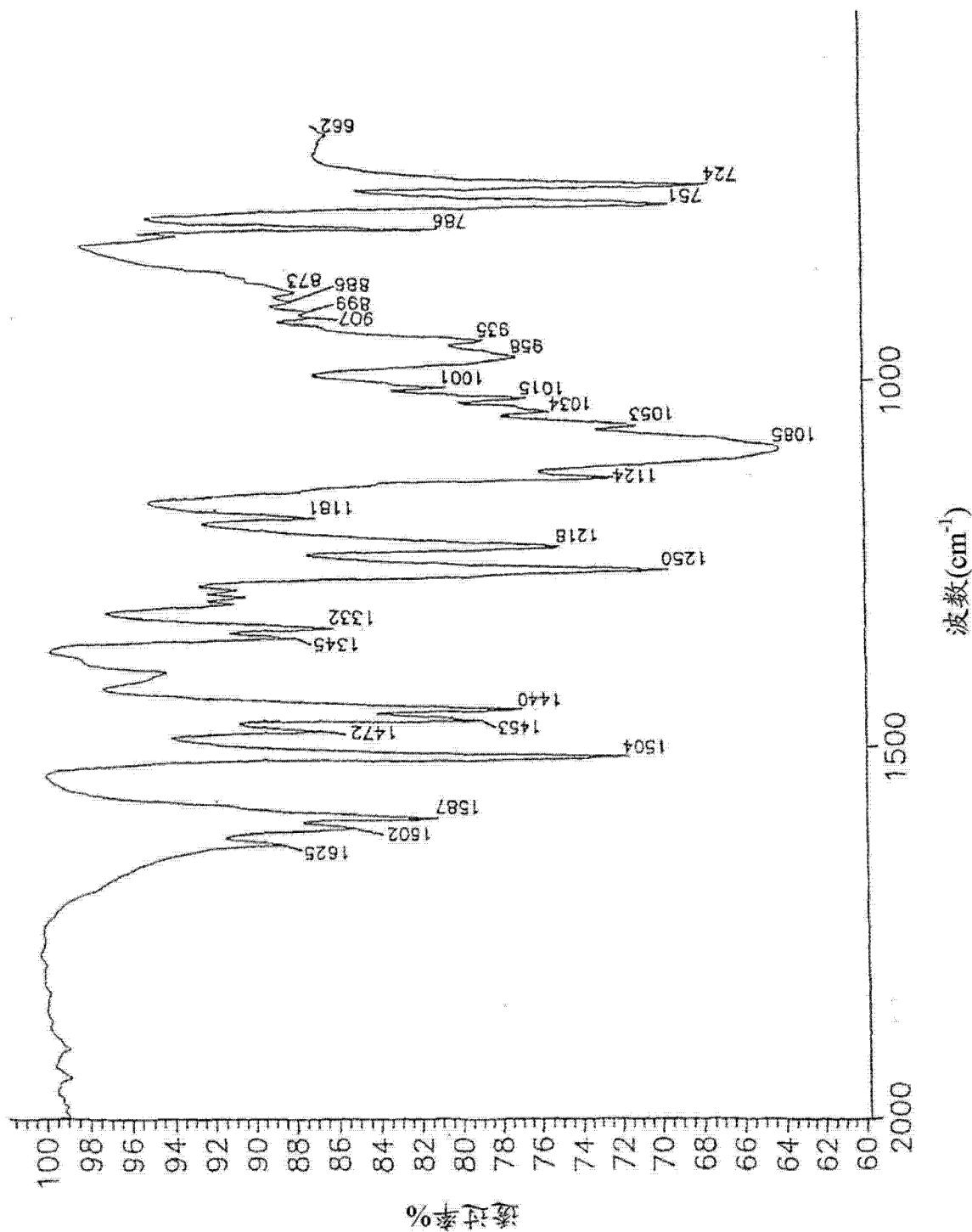


图 23

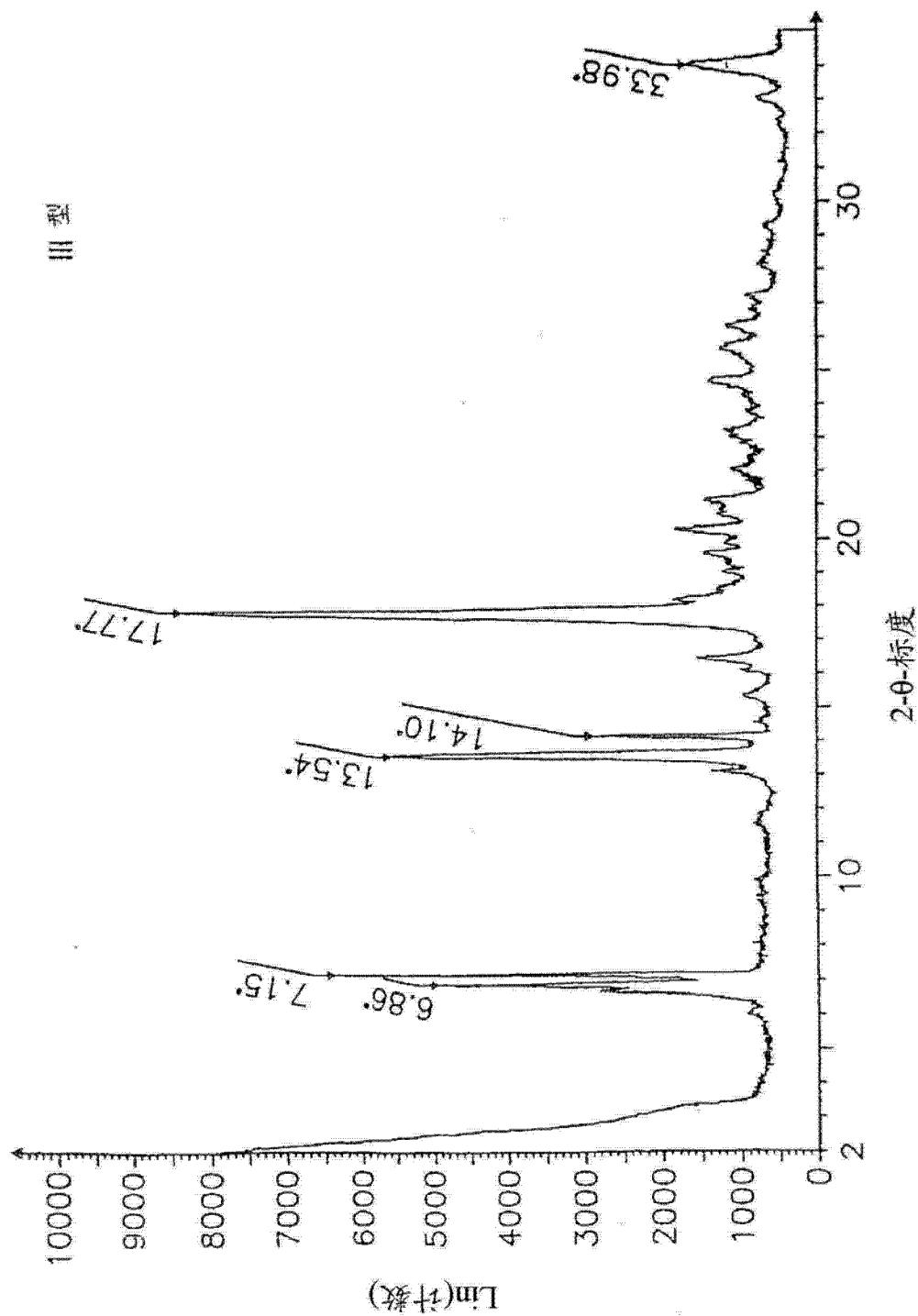


图 24

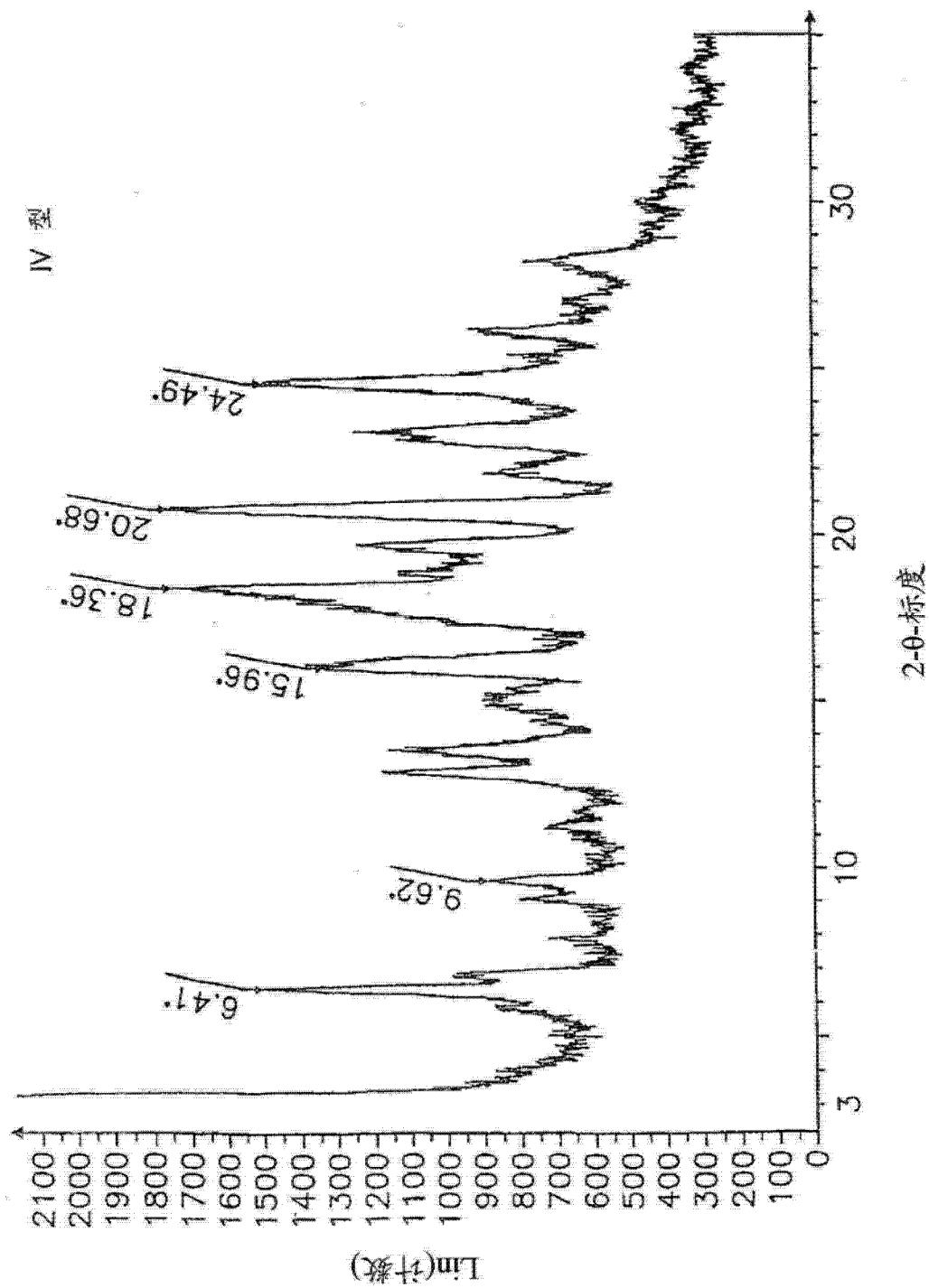


图 25

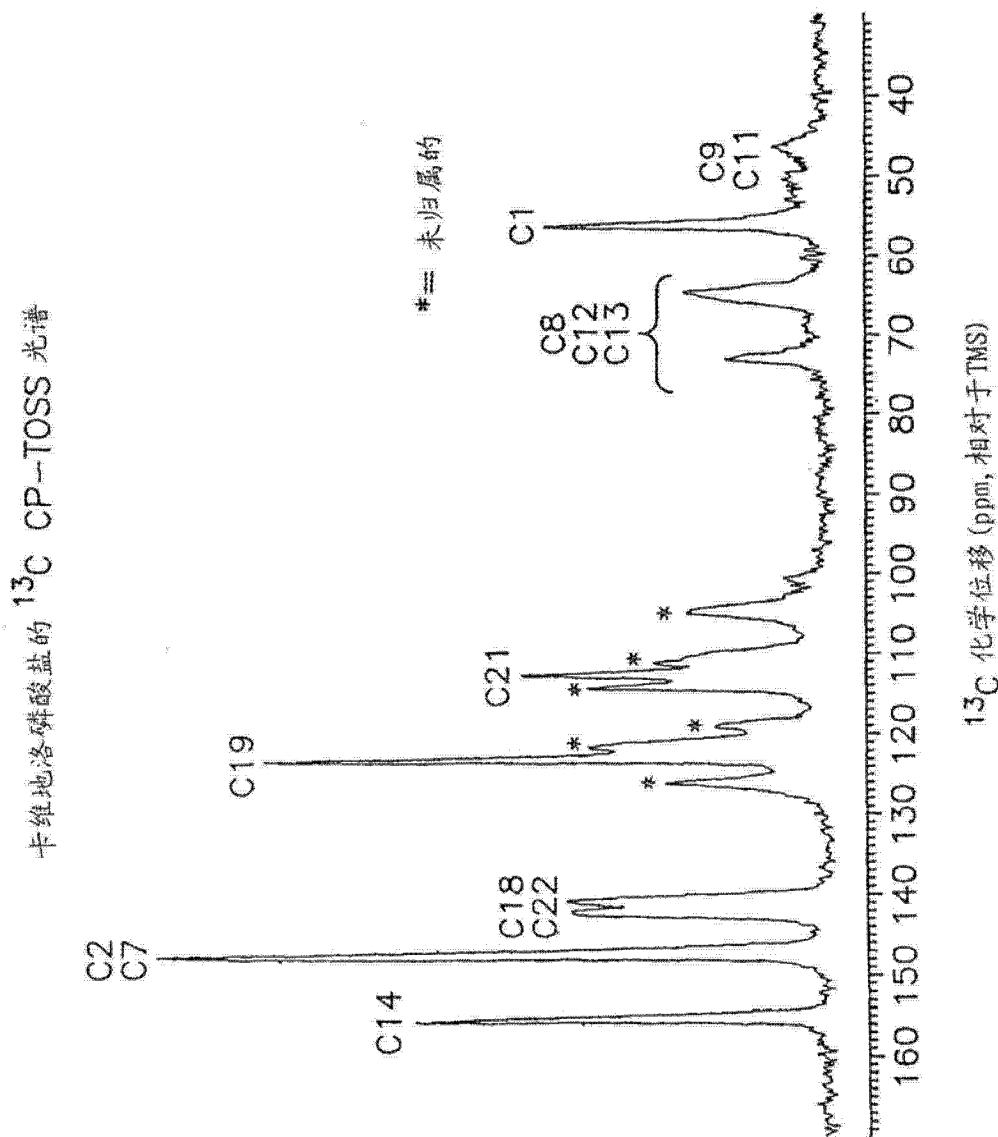


图 26

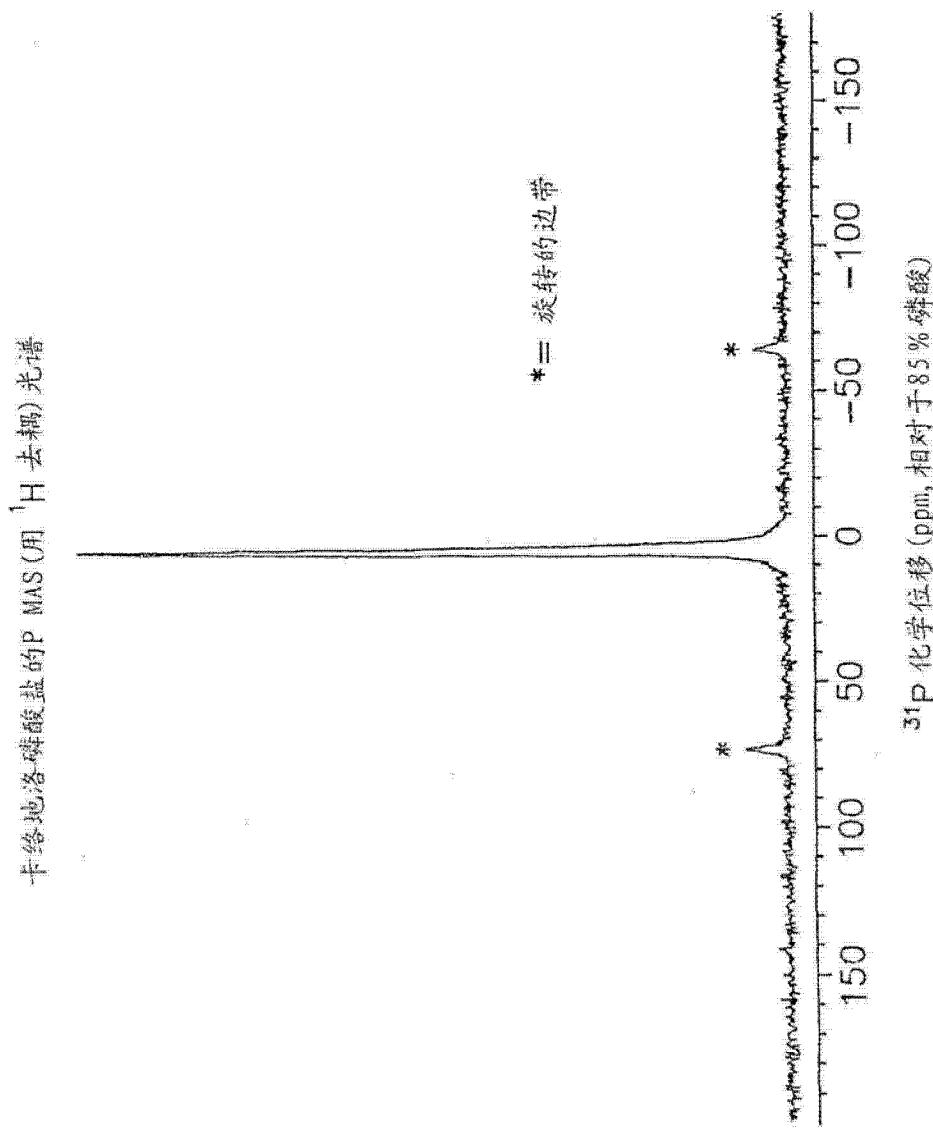


图 27

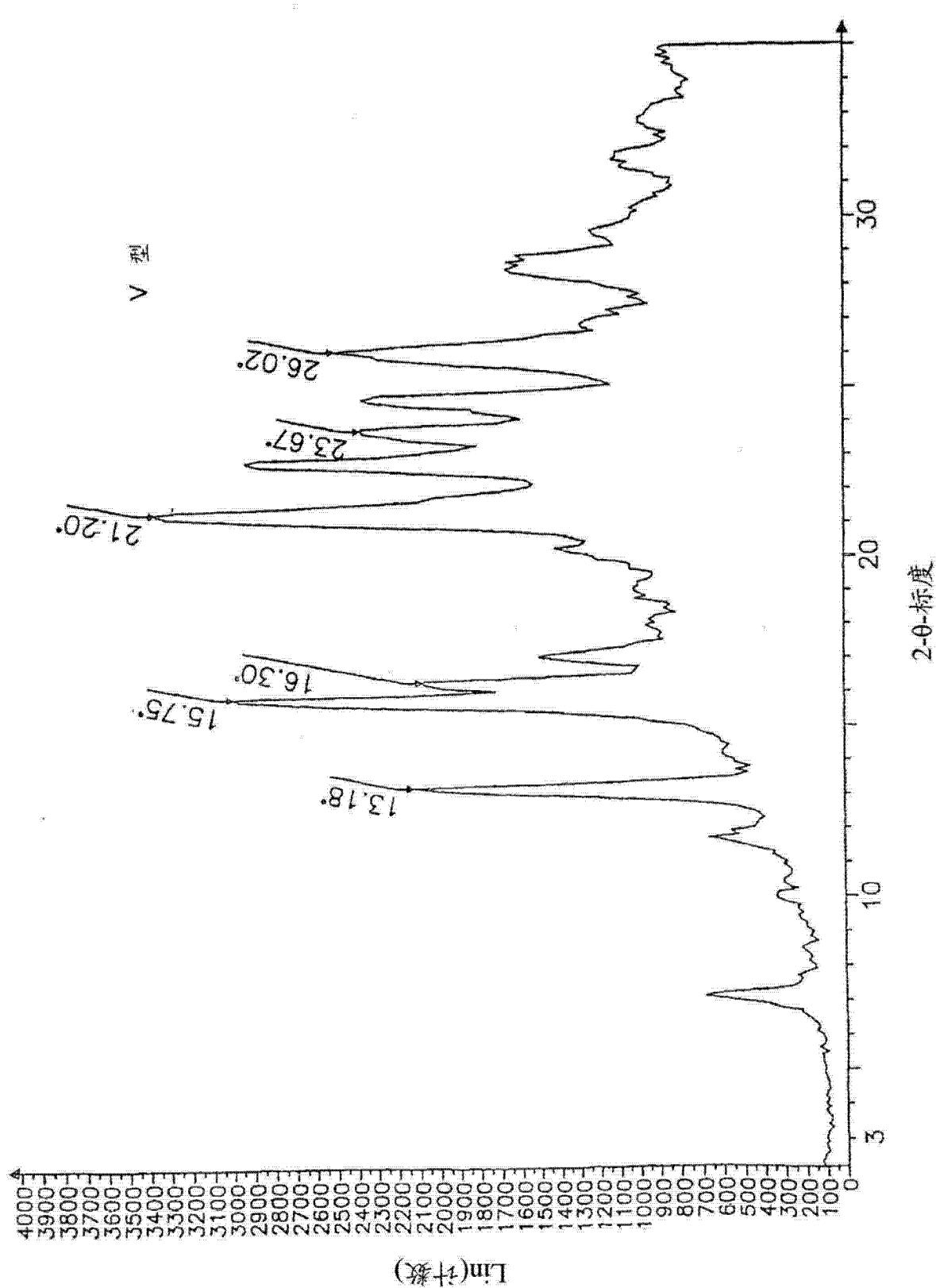


图 28

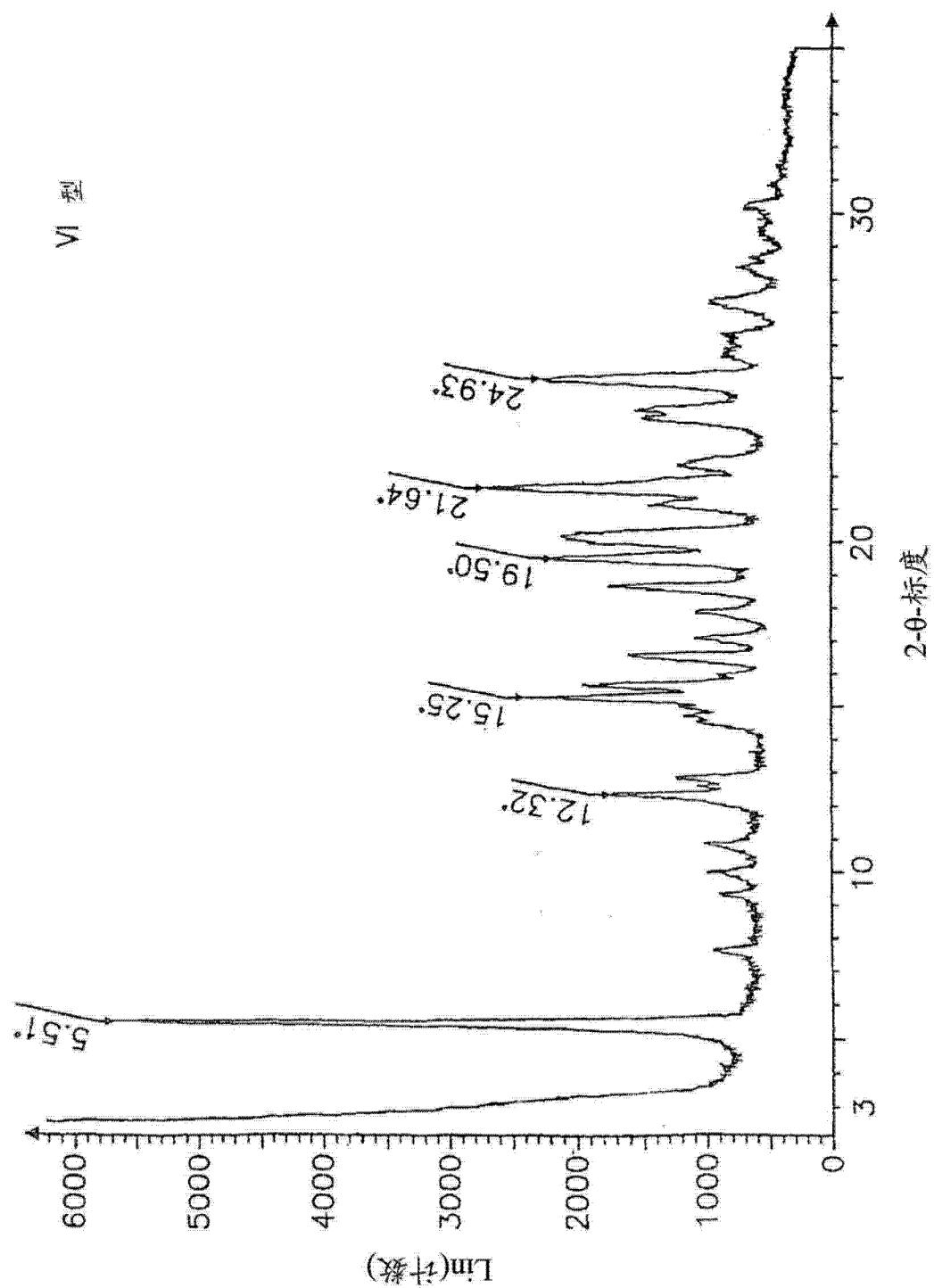


图 29