



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108473489 B

(45) 授权公告日 2022.09.02

(21) 申请号 201680072826.6

(73) 专利权人 纽罗克里生物科学有限公司

(22) 申请日 2016.10.28

地址 美国加利福尼亚州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 凯文·麦吉 斯科特·朱克
安德鲁·卡尔 希尔瑞·伯诺德

申请公布号 CN 108473489 A

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理人 王达佐 何可

(43) 申请公布日 2018.08.31

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

62/249,074 2015.10.30 US

A61K 31/4375 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/00 (2006.01)

2018.06.12

审查员 吴姗姗

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/059306 2016.10.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/075340 EN 2017.05.04

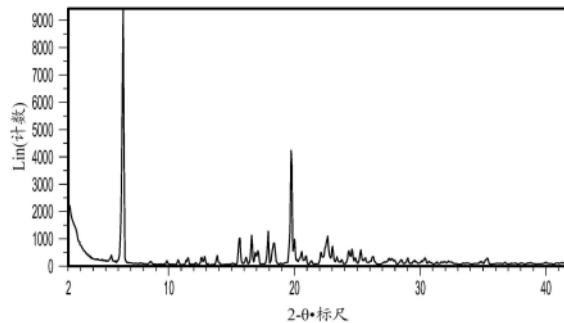
权利要求书1页 说明书63页 附图22页

(54) 发明名称

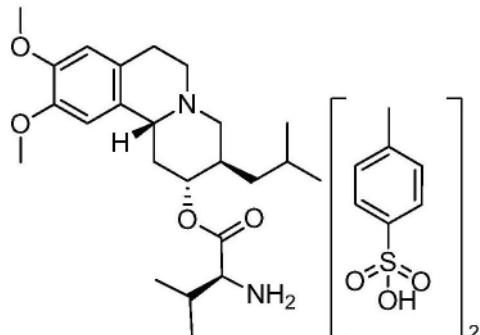
VALBENAZINE盐及其多晶形物

(57) 摘要

本文提供了无定形和结晶形式的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的盐,和制备方法及其药物组合物。还提供了它们用于治疗、预防或改善神经性病症和疾病(包括运动机能亢进性运动障碍或疾病)的一种或多种症状的方法。



1. 式I的化合物的结晶形式：



(I)

包含在6.3、15.6、16.6、17.9、19.7和22.7度 $2-\theta \pm 0.2\theta$ 处的X-射线粉末衍射峰。

2. 药物组合物, 其包含权利要求1所述的结晶形式和药学上可接受的载体。
3. 如权利要求2所述的药物组合物, 其中所述组合物被配制成用于口服施用。
4. 如权利要求2所述的药物组合物, 其中所述组合物被配制为单一剂型。
5. 权利要求1所述的结晶形式或权利要求2至4中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗、预防或改善运动机能亢进性病症的一种或多种症状的药物中的用途。
6. 如权利要求5所述的用途, 其中所述运动机能亢进性病症是亨廷顿病、迟发性运动障碍、图瑞特综合征、张力失常、偏侧投掷症、舞蹈病、老年性舞蹈病或抽搐。
7. 如权利要求6所述的用途, 其中所述运动机能亢进性病症是亨廷顿病。
8. 如权利要求6所述的用途, 其中所述运动机能亢进性病症是迟发性运动障碍。
9. 如权利要求6所述的用途, 其中所述运动机能亢进性病症是图瑞特综合征。
10. 如权利要求6所述的用途, 其中所述运动机能亢进性病症是抽搐。
11. 权利要求1所述的结晶形式或权利要求2至4中任一项所述的药物组合物在制备用于抑制囊泡单胺转运蛋白同工型2的药物中的用途。

VALBENAZINE盐及其多晶形物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月30日提交的第62/249,074号美国临时申请的权益；其公开内容通过引用整体并入本文。

[0003] 领域

[0004] 本文提供了无定形和结晶形式的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的盐，其制备方法及其药物组合物。还提供了它们用于治疗、预防或改善神经性病症和疾病(包括运动机能亢进性运动障碍或疾病)的一种或多种症状的方法。

[0005] 背景

[0006] 运动机能亢进性病症以过度的、异常的不随意运动为特征。这些神经性病症包括震颤、张力失常、颤搐、抽搐、静坐不能、刻板症、舞蹈病、肌阵挛和手足徐动症。尽管不太理解这些运动病症的病理生理学，但有人认为，基底神经节中的神经递质的调节异常起重要作用(Kenney等人,Expert Review Neurotherapeutics,2005,6,7-17)。典型的神经安定药或中枢作用的阻断多巴胺受体的止吐药的长期使用和高剂量使患者易患迟发性综合征的发作。迟发性运动障碍(在后的综合征的一种亚型)以面部、四肢或躯干的快速的、重复的、刻板的、不随意运动为特征(Muller,Expert Opin.Investig.Drugs,2015,24,737-742)。

[0007] 3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(也被称作丁苯那嗪(TBZ))对囊泡单胺转运蛋白-2系统(VMAT2)的可逆抑制会改善各种运动机能亢进性运动障碍的治疗。然而，这样的治疗的缺点是波动应答、由于TBZ快速代谢而对频繁摄入的需要以及副作用。与TBZ有关的副作用包括镇静、抑郁症、静坐不能和帕金森症。

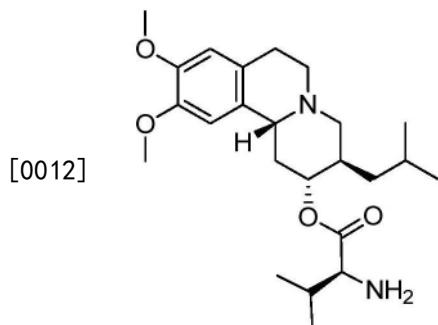
[0008] TBZ(其含有2个手性中心且是两种立体异构体的外消旋混合物)在体内快速地和广泛地代谢成它的还原形式,3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇,也被称作二氢丁苯那嗪(DHTBZ)。DHTBZ被认为作为四种单一异构体存在:(±)α-DHTBZ和(±)β-DHTBZ.2R,3R,11bR或(+)α-DHTBZ被认为是活性代谢物的绝对构型(Kilbourn等人,Chirality,1997,9,59-62)。丁苯那嗪在美国具有孤儿药地位，并且在某些欧洲国家被批准。它的应用也允许用于患有亨廷顿氏病的患者中的舞蹈病的治疗。然而，丁苯那嗪被快速地代谢，且必须在一天中频繁施用(Muller,Expert Opin.Investig.Drugs,2015,24,737-742)。因此，在本领域中存在未得到满足的对开发用于治疗运动机能亢进性运动障碍(包括迟发性运动障碍)的有效治疗剂的需要。

[0009] Valbenazine,(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯,经纯化的二氢丁苯那嗪的(+)-α-异构体的前药,最近显示了对运动机能亢进性运动障碍(包括迟发性运动障碍症状)的治疗的独特改善,具有改善的药代动力学和耐受性特性。

[0010] 公开内容概述

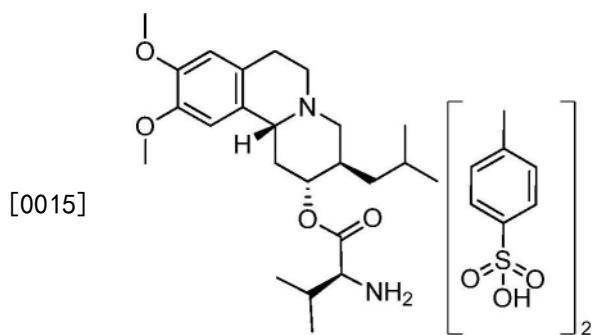
[0011] 本文提供了下式的(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲

氨基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的药学上可接受的盐：



[0013] 或其同位素变体；或其溶剂合物。

[0014] 本文提供了结晶形式的式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)：



(I)

[0016] 或其同位素变体；或其溶剂合物。

[0017] 本文还提供了形式I、II、III、IV、V和VI的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 或其同位素变体或其溶剂合物。

[0018] 本文提供了用于制备结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 或其同位素变体；或其药学上可接受的盐或溶剂合物的方法，所述方法包括在第一温度将2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 溶解在溶剂中。

[0019] 本文提供了药物组合物，其包含结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 或其同位素变体；或其溶剂合物。

[0020] 本文提供了用于治疗、预防或改善运动机能亢进性病症的一种或多种症状的方法，所述方法包括给个体施用(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的药学上可接受的盐或其同位素变体；或其溶剂合物。

[0021] 本文提供了用于治疗、预防或改善运动机能亢进性病症的一种或多种症状的方法，所述方法包括给个体施用结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁

基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 或其同位素变体;或其溶剂合物。

[0022] 附图简要说明

[0023] 图1描绘了处于结晶形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0024] 图2描绘了处于结晶形式I的式I的样品的示例性热重量分析法(TGA) 热分析图(虚线) 和差示扫描量热法(DSC) 衍射图(实线)。

[0025] 图3描绘了处于结晶形式I的式I的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0026] 图4描绘了处于形式I的式I样品的微粒的扫描电子显微镜(SEM) 照片, 放大率为500(A); 2,000(B); 和5,000(C)。

[0027] 图5描绘了处于结晶形式II的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0028] 图6描绘了处于结晶形式II的式I的样品的示例性差示扫描量热法(DSC) 衍射图(上图) 和热重量分析法(TGA) 热分析图(下图)。

[0029] 图7描绘了处于结晶形式II的式I的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0030] 图8描绘了处于结晶形式III的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0031] 图9描绘了处于结晶形式III的式I的样品的示例性热重量分析法(TGA) 热分析图(上图) 和差示扫描量热法(DSC) 衍射图(下图)。

[0032] 图10描绘了处于结晶形式IV的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0033] 图11描绘了处于结晶形式IV的式I的样品的示例性热重量分析法(TGA) 热分析图(虚线) 和差示扫描量热法(DSC) 衍射图(实线)。

[0034] 图12描绘了处于结晶形式IV的式I的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0035] 图13描绘了处于结晶形式V的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0036] 图14描绘了处于结晶形式V的式I的样品的示例性热重量分析法(TGA) 热分析图(虚线) 和差示扫描量热法(DSC) 衍射图(实线)。

[0037] 图15描绘了处于结晶形式V的式I的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0038] 图16描绘了处于结晶形式VI的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0039] 图17描绘了处于结晶形式VI的式I的样品的示例性热重量分析法(TGA) 热分析图(实线) 和差示扫描量热法(DSC) 衍射图(虚线)。

[0040] 图18描绘了处于结晶形式VI的式I的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0041] 图19描绘了处于无定形形式的式I的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0042] 图20描绘了处于结晶形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II) 的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0043] 图21描绘了处于结晶形式I的式II的样品的示例性差示扫描量热法(DSC) 衍射图(上图) 和热重量分析法(TGA) 热分析图(下图)。

[0044] 图22描绘了处于结晶形式I的式II的样品的示例性重量分析蒸汽吸收(GVS)。

[0045] 图23描绘了处于结晶形式II的式II的样品的示例性X-射线粉末(XRP) 衍射图。

[0046] 图24描绘了处于结晶形式II的式II的样品的示例性差示扫描量热法(DSC) 衍射图

(上图) 和热重量分析法 (TGA) 热分析图 (下图)。

[0047] 图25描绘了处于结晶形式II的式II的样品的示例性重量分析蒸汽吸收 (GVS)。

[0048] 图26描绘了处于无定形形式的式II的样品的示例性X-射线粉末 (XRP) 衍射图。

[0049] 图中的虚线和实线仅用于区分图的目的,且不意图指信号的强度。

[0050] 发明详述

[0051] 定义

[0052] 为便于理解本文阐述的公开内容,下面定义了许多术语。

[0053] 通常,本文使用的命名法和本文描述的有机化学、药物化学和药理学的实验室操作是本领域众所周知的并普遍使用的那些。除非另外定义,在本文中使用的所有技术和科学术语通常具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0054] 术语“个体”表示动物,包括但不限于,灵长类动物(例如,人)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“个体”和“患者”在本文中可互换地使用,表示例如哺乳动物个体,诸如人个体,在一个实施方案中,人。

[0055] 本文中使用的“同位素富集的”表示具有除了该原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”也可以表示这样的化合物:其含有至少一个具有除了该原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。

[0056] 关于本文提供的化合物,当特定原子位置被指示为具有氘或“D”时,应当理解,在该位置处的氘的丰度实质上大于氘的天然丰度,氘的天然丰度为约0.015%。被指示为具有氘的位置通常在特定实施方案中在每个指定的氘位置处具有至少1000(15%氘掺入)、至少2000(30%氘掺入)、至少3000(45%氘掺入)、至少3500(52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的最小同位素富集因子。

[0057] 使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括质谱法、核磁共振光谱法和晶体学,可以确定本文提供的化合物的同位素富集。

[0058] 以前已经用某些类别的药物证实了药物的同位素富集(例如,氘化)会改善药代动力学 (“PK”)、药效动力学 (“PD”) 和毒性谱。参见,例如,Lijinsky等人,Food Cosmet. Toxicol.,20:393 (1982);Lijinsky等人,J.Nat.Cancer Inst.,69:1127 (1982); Mangold等人,Mutation Res.308:33 (1994);Gordon等人,Drug Metab.Dispos.,15:589 (1987);Zello等人,Metabolism,43:487 (1994);Gately等人,J.Nucl.Med.,27:388 (1986); Wade D,Chem.Biol.Interact.117:191 (1999)。

[0059] 药物的同位素富集可以用于,例如,(1)减少或消除不希望的代谢物,(2)增加母体药物的半衰期,(3)减小达到预期效应所需的剂量的数目,(4)减小达到预期效应所需的剂量的量,(5)增加活性代谢物的形成(如果形成的话),和/或(6)减小有害代谢物在特定组织中的产生和/或产生对于联合治疗而言更有效的药物和/或更安全的药物,无论所述联合治疗是故意的还是无意的。

[0060] 将原子替换为其同位素之一经常会导致化学反应的反应速率的变化。该现象被称为动力学同位素效应 (“KIE”)。例如,如果C-H键在化学反应的速率决定性步骤(即具有最高过渡态能量的步骤)中断裂,那么氘对该氢的置换将造成反应速率的降低,并且该过程将减

慢。该现象被称为氘动力学同位素效应(“DKIE”)(参见,例如,Foster等人,Adv.Drug Res.,第14卷,第1-36页(1985);Kushner等人,Can.J.Physiol.Pharmacol.,第77卷,第79-88页(1999))。

[0061] DKIE的量值可以表示为其中C-H键发生断裂的给定反应与其中用氘置换了氢的相同反应的速率之比。DKIE的范围可以是约1(无同位素效应)至非常大的数值,诸如50或更多,这意味着,当用氘置换了氢时所述反应可以减慢50倍或更多倍。高DKIE值可能部分地归因于被称为隧道效应的现象,这是不确定性原理的结果。隧道效应归因于氢原子的小质量,并且因为在没有所需活化能存在下有时能形成涉及质子的过渡态而发生。因为氘具有比氢更大的质量,所以它在统计上具有低得多的发生该现象的概率。

[0062] 氘(“T”)是氢的一种放射性同位素,被用在研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药物中。氘是在核中具有2个中子且具有接近3的原子量的氢原子。它以非常低的浓度天然地存在于环境中,最常作为T₂O存在。氘缓慢地衰变(半衰期=12.3年),并发射不可穿透人皮肤外层的低能β粒子。内照射是与该同位素有关的主要危险,但它必须大量摄取才会造成重大健康风险。与氘相比,在达到危险水平之前,必须消耗较少量的氚。氚(“T”)对氢的置换产生比氘甚至更强的键,并产生在数字上更大的同位素效应。类似地,其它元素的同位素置换,包括但不限于¹³C或¹⁴C置换碳,³³S、³⁴S或³⁶S置换硫,¹⁵N置换氮和¹⁷O或¹⁸O置换氧,可以导致类似的动力学同位素效应。

[0063] 例如,DKIE被用于通过大概地限制反应性物质(诸如三氟乙酰氯)的产生来降低氟烷的肝毒性。然而,该方法可能不适用于所有药物类别。例如,氘掺入可以导致代谢转换。代谢转换的概念声称,在化学反应(例如,氧化)之前,异种物(xenogen)当被I期酶隔离时可以以多种构象短暂地结合和再结合。该假设被许多I期酶中相对巨大尺寸的结合口袋(binding pocket)和许多代谢反应的混杂性质所支持。代谢转换可能导致不同比例的已知代谢物以及全新代谢物。这种新的代谢特征可能传递或多或少的毒性。

[0064] 为了从它的循环系统消除外来物质(诸如治疗剂)的目的,动物体表达多种酶。这样的酶的实例包括细胞色素P450酶(“CYP”)、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶和单胺氧化酶,以与这些外来物质反应并将其转化成极性更大的中间体或用于肾排泄的代谢物。药物化合物的一些最常见的代谢反应涉及碳-氢(C-H)键氧化成碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C)π键。所得代谢物在生理条件下可以是稳定的或不稳定的,并且与母体化合物相比可以具有实质上不同的药代动力学、药效动力学以及急性和长期毒性特性。对于许多药物,这样的氧化是快速的。因此,这些药物经常需要多个剂量或高日剂量的施用。

[0065] 因此,与具有天然同位素组成的类似化合物相比,在本文提供的化合物的某些位置处的同位素富集将产生会影响本文提供的化合物的药代动力学、药理学和/或毒理学特性的可检测的KIE。

[0066] 术语“同位素变体”表示这样的治疗剂:其在构成这样的治疗剂的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于,氢(¹H)、氘(²H)、氚(³H)、碳-11(¹¹C)、碳-12(¹²C)、碳-13(¹³C)、碳-14(¹⁴C)、氮-13(¹³N)、氮-14(¹⁴N)、氮-15(¹⁵N)、氧-14(¹⁴O)、氧-15(¹⁵O)、氧-16(¹⁶O)、氧-17(¹⁷O)、氧-18(¹⁸O)、氟-17(¹⁷F)、氟-18(¹⁸F)、磷-31(³¹P)、磷-32(³²P)、磷-33(³³P)、硫-32(³²S)、硫-33(³³S)、硫-34(³⁴S)、硫-35(³⁵S)、硫-36(³⁶S)、氯-35(³⁵Cl)、氯-36

(³⁶C)、氯-37 (³⁷Cl)、溴-79 (⁷⁹Br)、溴-81 (⁸¹Br)、碘123 (¹²³I)、碘-125 (¹²⁵I)、碘-127 (¹²⁷I)、碘-129 (¹²⁹I) 和碘-131 (¹³¹I)。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于,氢(¹H)、氘(²H)、氚(³H)、碳-11 (¹¹C)、碳-12 (¹²C)、碳-13 (¹³C)、碳-14 (¹⁴C)、氮-13 (¹³N)、氮-14 (¹⁴N)、氮-15 (¹⁵N)、氧-14 (¹⁴O)、氧-15 (¹⁵O)、氧-16 (¹⁶O)、氧-17 (¹⁷O)、氧-18 (¹⁸O)、氟-17 (¹⁷F)、氟-18 (¹⁸F)、磷-31 (³¹P)、磷-32 (³²P)、磷-33 (³³P)、硫-32 (³²S)、硫-33 (³³S)、硫-34 (³⁴S)、硫-35 (³⁵S)、硫-36 (³⁶S)、氯-35 (³⁵Cl)、氯-36 (³⁶Cl)、氯-37 (³⁷Cl)、溴-79 (⁷⁹Br)、溴-81 (⁸¹Br)、碘123 (¹²³I)、碘-125 (¹²⁵I)、碘-127 (¹²⁷I)、碘-129 (¹²⁹I) 和碘-131 (¹³¹I)。

[0067] 应该理解,在治疗剂中,在根据技术人员的判断可行的情况下,任何氢可以是例如²H,或任何碳可以是例如¹³C,或任何氮可以是例如¹⁵N,或任何氧可以是例如¹⁸O。在某些实施方案中,治疗剂的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0068] 术语“治疗”意图包括减轻或消除病症、疾病或疾病状态,或与病症、疾病或疾病状态有关的一种或多种症状;或减轻或根除病症、疾病或疾病状态本身的原因。

[0069] 术语“预防”意图包括延迟和/或阻止病症、疾病或疾病状态和/或它的伴随症状的发作;阻止个体获得病症、疾病或疾病状态;或减小个体的获得病症、疾病或疾病状态的风险的方法。

[0070] 如本文中使用的,且除非另外指出,术语“管理”和“处理”表示阻止或减慢疾病或病症或其一种或多种症状的进展、传播或恶化。个体从预防剂和/或治疗剂得到的有益效果经常不会导致疾病或病症的治愈。在这点上,术语“管理”包括治疗已患有特定疾病的个体以试图预防或减少该疾病的复发。

[0071] 如本文中使用的,通过特定药物组合物的施用改善特定病症的症状表示可以归因于所述组合物的施用或与所述组合物的施用有关的任何减轻,无论持久的还是暂时的,持续的还是短暂的。

[0072] 本文中使用的术语“病症”或“障碍”意图与术语“疾病”、“综合征”和“疾病状态”(如在医学疾病状态中)通常同义且互换使用,因为都反映了损害正常功能的人或动物体或它的部分之一的异常状况,通常通过区分征象和症状而显现。

[0073] 术语“治疗有效量”意图包括这样的化合物的量:当施用时,其足以阻止正在治疗的病症、疾病或疾病状态的一种或多种症状的发展,或在某种程度上减轻正在治疗的病症、疾病或疾病状态的一种或多种症状。术语“治疗有效量”也表示这样的化合物的量:其足以引起研究人员、兽医、医生或临床医师正在寻求的生物分子(例如,蛋白、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学应答。

[0074] 如本文中使用的,且除非另外指出,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症或阻止它的复发的量。化合物的预防有效量是指单独的或与一种或多种其它试剂组合的治疗剂的量,其在疾病的预防中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防效力的量。

[0075] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理上可接受的载体”或“生理上可接受的赋形剂”表示药学上可接受的物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或包封材料。在一个实施方案中,每种组分是“药学上可接受的”,其含义是与药物制剂的其它成分相容,且适合用于接触人类和动物的组织或器官,而没有过度

的毒性、刺激、变应性应答、免疫原性或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版;Pharmaceutical Press:2012;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第7版;Rowe等人,编;The Pharmaceutical Press:2012;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0076] 如在说明书和伴随的权利要求中使用的,不定冠词“一个”和“一种”和定冠词“所述”包括复数以及单数所指物,除非上下文另外清楚地指明。

[0077] 术语“约”或“大约”是指如本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受的误差,其部分地取决于如何测量或确定所述值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”是指在1、2、3或4个标准差内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。在某些实施方案中,关于X-射线粉末衍射2-θ峰的“约”或“大约”是指在±0.2°内。

[0078] 术语“活性成分”和“活性物质”表示这样的化合物:其单独地或与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合地施用给个体,用于治疗、预防或改善病症、疾病或疾病状态的一种或多种症状。本文中使用的“活性成分”和“活性物质”可以是本文描述的化合物的光学活性异构体或同位素变体。

[0079] 术语“反溶剂”表示这样的液体:将其加入溶剂中以降低化合物在该溶剂中的溶解度,在某些情况下,导致所述化合物的沉淀。

[0080] 术语“药物”、“治疗剂”和“化学治疗剂”表示为了治疗、预防或改善病症、疾病或疾病状态的一种或多种症状而施用给个体的化合物或其药物组合物。

[0081] 术语“溶剂合物”表示由溶质(例如,本文提供的化合物)的一个或多个分子和溶剂的一个或多个分子形成的复合物或聚集体,其以化学计量的或非化学计量的量存在。合适的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和乙酸。在某些实施方案中,所述溶剂是药学上可接受的。在一个实施方案中,所述复合物或聚集体是呈结晶形式的。在另一个实施方案中,所述复合物或聚集体是呈非结晶形式的。在所述溶剂是水的情况下,所述溶剂合物是水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

[0082] 术语化合物的“结晶形式”可以表示作为游离酸的化合物、作为游离碱的化合物、作为化合物的酸加成盐、化合物的碱加成盐、化合物的复合物、化合物的溶剂合物(包括水合物)或化合物的共晶的任何结晶形式。术语化合物的“固体形式”可以表示化合物的任何结晶形式,或作为游离酸的化合物、作为游离碱的化合物、作为化合物的酸加成盐、化合物的碱加成盐、化合物的复合物、化合物的溶剂合物(包括水合物)或化合物的共沉淀的任何无定形形式。在许多情况下,术语“结晶形式”和“固体形式”可以表示药学上可接受的那些,包括,例如,药学上可接受的加成盐、药学上可接受的复合物、药学上可接受的溶剂合物、药学上可接受的共晶和药学上可接受的共沉淀的那些。

[0083] 术语“刻板的”表示重复的行为,其经过稍微变化重复出现,或较少见地,作为一系列复杂的运动重复出现。

[0084] 术语“运动机能亢进性病症”或“运动机能亢进性运动障碍”或“运动过度”表示以

过度的、异常的、不随意运动为特征的病症或疾病。这些病症包括但不限于亨廷顿病、迟发性运动障碍、图瑞特综合征、张力失常、偏侧投掷症、舞蹈病、老年性舞蹈病或抽搐。

[0085] 术语“神经性病症”或“神经性疾病”包括但不限于运动机能亢进性病症、双相型障碍、重度抑郁障碍、焦虑、注意力缺陷伴多动障碍、痴呆、抑郁症、失眠症、精神病、创伤后应激障碍、物质滥用、帕金森病、左旋多巴诱导的运动障碍、运动障碍或对立违抗障碍。

[0086] 术语“迟发性综合征”包括但不限于迟发性运动障碍、迟发性张力失常、迟发性静坐不能、迟发性抽搐、肌阵挛、震颤和紧急戒断综合征。

[0087] 术语“VMAT2”表示人囊泡单胺转运蛋白同工型2，即起作用以将单胺、特别是神经递质(诸如多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和组胺)从细胞的胞质溶胶运输进突触囊泡中的整合膜蛋白。

[0088] 术语“VMAT2介导的病症”表示以异常的VMAT2活性或当受调节时导致其它异常生物学过程的改善的VMAT2活性为特征的病症。VMAT2介导的病症可以完全地或部分地通过调节VMAT2来介导。具体地，VMAT2介导的病症是这样的病症：其中VMAT2的抑制导致基础病症上的某种效应，例如，VMAT2抑制剂的施用在至少一些受治疗的患者中导致某种改善。

[0089] 术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“VMAT2的抑制”表示本文中公开的化合物的改变VMAT2的功能的能力。VMAT2抑制剂可以通过在所述抑制剂和VMAT2之间形成可逆的或不可逆的共价键，或通过形成非共价地结合的复合物，阻断或减小VMAT2的活性。这样的抑制可以仅在特定细胞类型中表现，或可以是在特定生物事件上偶然的。术语“VMAT2抑制剂”、“抑制VMAT2”或“VMAT2的抑制”也表示通过减小在VMAT2和天然底物之间形成复合物的概率来改变VMAT2的功能。在某些实施方案中，使用在以下文献中描述的方法，可以评估VMAT2的调节：WO 2005/077946; WO2008/058261; EP 1716145; Kilbourn等人，European Journal of Pharmacology 1995, (278), 249-252; Lee等人，J. Med. Chem., 1996, (39), 191-196; Scherman等人，Journal of Neurochemistry 1988, 50 (4), 1131-36; Kilbourn等人，Synapse 2002, 43 (3), 188-194; Kilbourn等人，European Journal of Pharmacology 1997, 331 (2-3), 161-68; 和Erickson等人，Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6 (4), 277-87。

[0090] “药学上可接受的盐”表示本文提供的化合物的任何盐，其保留了化合物的生物学特性且是无毒的或就药学应用而言不会在其它方面不适合。这样的盐可以从本领域众所周知的多种有机和无机抗衡离子衍生出来。这样的盐包括但不限于：(1)与有机酸或无机酸形成的酸加成盐，所述有机酸或无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨基磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、羟乙酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、酞酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、苯甲酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、奎尼酸、粘康酸等酸；或(2)当母体化合物中存在的酸性质子(a)被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代，或者被碱金属或碱土金属氢氧化物(诸如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化锌和氢氧化钡)或氨替代，或者(b)与有机碱(诸

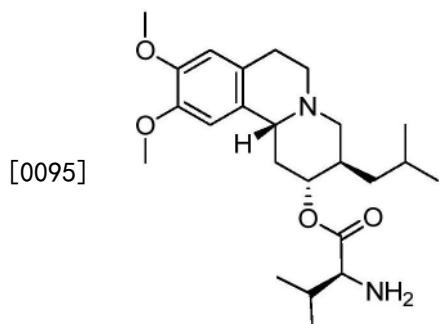
如脂族、脂环族或芳族有机胺，诸如氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡萄糖胺哌嗪、三(羟基甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等)配位时，形成盐。

[0091] 药学上可接受的盐还包括，仅仅作为示例，且不限于，钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等，且当化合物含有碱性官能团时，包括无毒有机酸或无机酸的盐，诸如氢卤化物，例如盐酸盐和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、乙醇酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、月桂酸盐、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙磺酸盐、1,2-乙烷-二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate, besylate)、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、月桂基硫酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环己基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、粘康酸盐等。

[0092] 术语“氨基酸”表示天然存在的和合成的 α 、 β 、 γ 或 δ 氨基酸，且包括但不限于在蛋白中发现的氨基酸，即甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在一个实施方案中，所述氨基酸是处于L-构型。可替换地，所述氨基酸可以是丙氨酰基、缬氨酰基、亮氨酰基、异亮氨酰基、脯氨酰基、苯丙氨酰基、色氨酰基、甲硫氨酰基、甘氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、半胱氨酰基、酪氨酰基、天冬酰胺酰基、谷氨酰胺酰基、天冬氨二酰基、戊二酰基、赖氨酰基、精氨酰基、组氨酰基、 β -丙氨酰基、 β -缬氨酰基、 β -亮氨酰基、 β -异亮氨酰基、 β -脯氨酰基、 β -苯丙氨酰基、 β -色氨酰基、 β -甲硫氨酰基、 β -甘氨酰基、 β -丝氨酰基、 β -苏氨酰基、 β -半胱氨酰基、 β -酪氨酰基、 β -天冬酰胺酰基、 β -谷氨酰胺酰基、 β -天冬氨二酰基、 β -戊二酰基、 β -赖氨酰基、 β -精氨酰基或 β -组氨酰基的衍生物。

[0093] 固体形式

[0094] 在一个实施方案中，本文提供了(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的药学上可接受的盐或其同位素变体。(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯具有下式的结构：

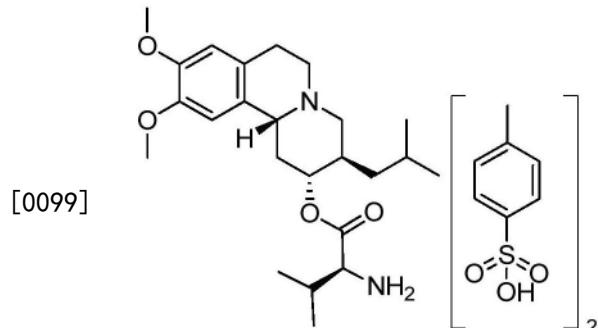


[0096] 可以根据美国专利号8,039,627和8,357,697(它们中的每一篇的公开内容通过引

用整体并入本文)制备化合物(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯(也被称作valbenazine)。

[0097] Valbenazine二甲苯磺酸盐

[0098] 在另一个实施方案中,本文提供了结晶形式的式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)或其同位素变体或其溶剂合物:



(I)

[0100] 使用许多本领域技术人员已知的方法,包括单晶X-射线衍射、X-射线粉末衍射(XRPD)、显微术(例如,扫描电子显微术(SEM))、热分析(例如,差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)和热载台显微术和光谱法(例如,红外、拉曼、固态核磁共振),可以表征(例如,式I的)如本文中所示的结晶形式。通过常规方法,诸如激光散射技术,可以确定粒度和尺寸分布。通过标准分析方法,诸如薄层色谱法(TLC)、凝胶电泳、气相色谱法、高效液相色谱法(HPLC)和质谱法(MS),可以确定本文提供的结晶形式的纯度。

[0101] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式I

[0102] 在另一个实施方案中,本文提供了结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式I。

[0103] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式I具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式I的X-射线衍射图样包括在大约6.3、17.9和19.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式I的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.3、17.9或19.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在另一个实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式I包括在大约6.3°和19.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在另一个实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式I包括在大约6.3°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式I包括在大约6.3°的2-θ角处的XRP衍射峰。

9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 的结晶形式I具有基本上如在图1中所示的X-射线衍射图样。

[0104] 在某些实施方案中,结晶形式I具有一个或多个在大约6.3°和大约19.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式I具有一个或多个在大约6.3°、大约17.9°和大约19.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式I具有一个或多个在大约6.3°、大约17.9°、大约19.7°和大约22.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式I具有一个或多个在大约6.3°、大约15.6°、大约17.9°、大约19.7°和大约22.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式I具有一个或多个在大约6.3°、大约15.6°、大约16.6°、大约17.9°、大约19.7°和大约22.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0105] 在不同的实施方案中,结晶形式I具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式I具有DSC热分析图,该图包含具有约240°C的开始温度和在约243°C处的峰的吸热事件。在另一个实施方案中,结晶形式I具有基本上如在图2中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式I具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时小于约0.4%的质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式I具有基本上如在图2中所示的TGA图。

[0106] 在不同的实施方案中,结晶形式I具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约0%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式I表现出约1%的质量增加。在某些实施方案中,当相对湿度(RH)降回至约0%RH时,吸附时增加的质量丢失。在另一个实施方案中,结晶形式I表现出基本上如在图3中所示的重量分析蒸汽系统图。在另一个实施方案中,当暴露于约25°C和约60%相对湿度,结晶形式I是稳定的。在另一个实施方案中,当暴露于约25°C和约60%相对湿度约24个月,结晶形式I是稳定的。也在另一个实施方案中,当暴露于约25°C和约60%相对湿度约3个月,结晶形式I是稳定的。在另一个实施方案中,当暴露于约25°C和约92%相对湿度,结晶形式I是稳定的。在另一个实施方案中,当暴露于约40°C和约75%相对湿度,结晶形式I是稳定的。在另一个实施方案中,当暴露于约40°C和约75%相对湿度约6个月,结晶形式I是稳定的。在另一个实施方案中,当暴露于约40°C和约75%相对湿度约3个月,结晶形式I是稳定的。

[0107] 在某些实施方案中,处于形式I的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式I。

[0108] 在某些实施方案中,结晶形式I具有约17.58、约18.58、约19.58、约26.75、约26.87、约26.96、约27.06、约27.75、约27.87、约27.97、约28.06、约28.75、约28.87、约28.97、约29.06、约27.45、约28.45、约29.45、约30.61、约31.61、约32.61、约32.17、约32.98、约33.17、约33.98、约34.17、约34.35、约34.98、约35.35、约36.35mg/mL的水溶解度。在某些实施方案中,结晶形式I具有在大约pH 1.2时为约31.61和约33.17的水溶解度;在大约pH 3时为约28.45和约27.97的水溶解度;在大约pH 4时为约28.06和约27.77的水溶解度;在大约pH 5时为约18.58和约27.87的水溶解度;在大约pH 6.8时为约33.98和约35.35的水溶解度。

[0109] 在某些实施方案中,按重量计,结晶形式I可以含有不大于约0.1%、不大于约0.11%、不大于约0.12%、不大于约0.13%、不大于约0.14%、不大于约0.15%、不大于约0.16%、不大于约0.17%、不大于约0.18%、不大于约0.19%、不大于约0.2%、不大于约0.21%、不大于约0.22%、不大于约0.23%、不大于约0.24%、不大于约0.25%、不大于约0.26%、不大于约0.27%、不大于约0.28%、不大于约0.29%、不大于约0.3%、不大于约0.31%、不大于约0.32%、不大于约0.33%、不大于约0.34%、不大于约0.35%、不大于约0.36%、不大于约0.37%、不大于约0.38%、不大于约0.39%、不大于约0.4%、不大于约0.5%、不大于约0.6%、不大于约0.7%、不大于约0.8%、不大于约0.9%、不大于约1%、不大于约2%、不大于约3%、不大于约4%或不大于约5%的水。

[0110] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析来表征形式I。在某些实施方案中,形式I的样品包含具有菱形晶体形态的颗粒。在另一个实施方案中,形式I的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5 μm 长度的颗粒。在某些实施方案中,形式I的样品包含约70、约60、约40、约20、约10 μm 长度的颗粒。在其它实施方案中,形式I的样品包含约69.39、约56.22、约34.72、约17.84、约10.29 μm 长度的颗粒。

[0111] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式II

[0112] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式II。

[0113] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式II具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式II的X-射线衍射图样包括在大约5.7、15.3和22.5°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式II的X-射线粉末衍射图样包括在大约5.7、15.3或22.5°的2-θ角处的XRP衍射峰。在其它实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式II的X-射线粉末衍射图样包括在大约5.7和15.3°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式II的X-射线粉末衍射图样包括在大约5.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式II具有基本上如在图5中所示的X-射线衍射图样。

[0114] 在某些实施方案中,结晶形式II具有一个或多个在大约5.7和15.3°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式II具有一个或多个在大约5.7°、大约15.3°和大约22.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式II具有一个或多个在大约5.7°、大约14.2°、大约15.3°和大约22.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它

实施方案中,结晶形式II具有一个或多个在大约5.7°、大约14.2°、大约15.3°、大约15.9°和大约22.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式II具有一个或多个在大约5.7°、大约14.2°、大约15.3°、大约15.9°、大约18.6°和大约22.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0115] 在不同的实施方案中,结晶形式II具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式II具有DSC热分析图,其包含具有约143°C的开始温度和在约155°C处的峰的一个吸热事件和具有约232°C的开始温度和在约235°C处的峰的另一个吸热事件。

[0116] 在另一个实施方案中,结晶形式II具有基本上如在图6中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式II具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时约2.2%的质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式II具有基本上如在图6中所示的TGA图。

[0117] 在不同的实施方案中,结晶形式II具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约0%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式II表现出约0.5%的质量增加。在某些实施方案中,当相对湿度(RH)降回到约0%RH时,吸附时增加的质量丢失。在另一个实施方案中,结晶形式II表现出基本上如在图7中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,形式II是基本上不吸湿的。在某些实施方案中,在吸附/解吸分析之后,形式II物质的XRPD图样基本上没有变化。在某些实施方案中,形式II相对于湿度而言是稳定的。在另一个实施方案中,结晶形式II具有在pH 5.1时约18.5mg/mL的水溶解度。

[0118] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征形式II。在某些实施方案中,形式II的样品包含具有双折射板条形形态的颗粒。在另一个实施方案中,形式II的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,形式II的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。在另一个实施方案中,形式II的样品包含约100μM长度的颗粒。

[0119] 在某些实施方案中,处于形式II的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式II。

[0120] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式III

[0121] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式III。

[0122] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式III具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式III的X-射线衍射图样包括在大约6.3、18.3、18.9、19.8和20.4°的2-θ角处的XRP衍射峰。在另一个实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式III的X-射线衍射图样包括在大约6.3、18.3、18.9、

19.8或20.4°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式III的X-射线衍射图样包括在大约6.3、18.3和19.8°的2-θ角处的XRP衍射峰。在其它实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式III的X-射线衍射图样包括在大约6.3°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式III具有基本上如在图8中所示的X-射线衍射图样。

[0123] 在某些实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°和大约19.8°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°、大约18.3°和大约19.8°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°、大约18.3°、大约19.8°和大约20.4°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°、大约18.3°、大约18.9°、大约19.8°和大约20.4°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°、大约15.3°、大约18.3°、大约18.9°、大约19.8°和大约20.4°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式III具有一个或多个在大约6.3°、大约15.3°、大约18.3°、大约18.9°、大约19.8°、大约20.4°和大约24.1°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0124] 在不同的实施方案中,结晶形式III具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式III具有DSC热分析图,该图包含具有约93°C、158°C和约230°C的峰温度的吸热事件。

[0125] 在另一个实施方案中,结晶形式III具有基本上如在图9中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式III具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时约2.7%和约8.86%的两种质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式III具有基本上如在图9中所示的TGA图。

[0126] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征形式III。在某些实施方案中,形式III的样品包含具有双折射板条形形态的颗粒。在另一个实施方案中,形式III的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,形式III的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。

[0127] 在某些实施方案中,处于形式III的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式III。

[0128] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式IV

[0129] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式IV。

[0130] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-

甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的结晶形式IV具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的形式IV的X-射线衍射图样包括在大约6.2、10.4、17.9、19.2、19.9和20.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的形式IV的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.2、10.4、17.9、19.2、19.9或20.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在其它实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的形式IV的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.2°和大约20.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的形式IV的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I)的结晶形式IV具有基本上如在图10中所示的X-射线衍射图样。

[0131] 在某些实施方案中,结晶形式IV具有一个或多个在大约6.2°和大约20.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式IV具有一个或多个在大约6.2°、大约10.4°和大约20.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式IV具有一个或多个在大约6.2°、大约10.4°、大约17.9°和大约20.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式IV具有一个或多个在大约6.2°、大约10.4°、大约17.9°、大约19.2°和大约20.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式IV具有一个或多个在大约6.2°、大约10.4°、大约17.9°、大约19.2°、大约19.9°和大约20.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0132] 在不同的实施方案中,结晶形式IV具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式IV具有DSC热分析图,该图包含具有约128°C、159°C和约237°C的峰温度的吸热事件。

[0133] 在另一个实施方案中,结晶形式IV具有基本上如在图11中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式IV具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时约3.3%的质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式IV具有基本上如在图11中所示的TGA图。

[0134] 在不同的实施方案中,结晶形式IV具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约0%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式IV表现出约3.4%的质量增加。在某些实施方案中,当经历从约40%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式IV表现出约1.6%的质量增加。在某些实施方案中,当相对湿度(RH)降回至约0%RH时,吸附时增加的质量丢失。在某些实施方案中,当相对湿度下降至约40和0%RH之间时,1.8%质量丢失。在另一个实施方案中,结晶形式IV表现出基本上如在图12中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,在吸附/解吸分析之后,形式IV物质的XRPD图样基本上没有变化。在某些实施方案中,形式IV相对于湿度而言是稳定的。在某些实施方案中,形式IV是

基本上稳定的。在另一个实施方案中,当在30°C下暴露于溶剂系统(其包含例如乙腈/水的混合物)约2天,形式IV转化成形式I。在另一个实施方案中,当在室温下将形式IV的样品在乙腈中重新制浆体,形式IV转化成形式I。在另一个实施方案中,当加热至约230°C,形式IV转化成形式I。

[0135] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征形式IV。在另一个实施方案中,形式IV的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,形式IV的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。

[0136] 在某些实施方案中,处于形式IV的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式IV。

[0137] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式V

[0138] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式V。

[0139] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式V具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式V的X-射线衍射图样包括在大约6.7、7.9、10.7、12.8、17.1和23.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式V的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.7、7.9、10.7、12.8、17.1或23.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式V的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.7°和7.9°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式V的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.7°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式V具有基本上如在图13中所示的X-射线衍射图样。

[0140] 在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°和大约7.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约17.1°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约15.8°、大约17.1°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约15.8°、大约17.1°、大约21.5°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP

衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约15.8°、大约16.0°、大约17.1°、大约21.5°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约10.7°、大约15.8°、大约16.0°、大约17.1°、大约21.5°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式V具有一个或多个在大约6.7°、大约7.9°、大约10.7°、大约12.8°、大约15.8°、大约16.0°、大约17.1°、大约21.5°和大约23.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0141] 在不同的实施方案中,结晶形式V具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式V具有DSC热分析图,该图包含具有约113°C和约181°C的峰温度的吸热事件。

[0142] 在另一个实施方案中,结晶形式V具有基本上如在图14中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式V具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时约4.1%的质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式V具有基本上如在图14中所示的TGA图。

[0143] 在不同的实施方案中,结晶形式V具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约10%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式V表现出约1%的质量增加。在某些实施方案中,当相对湿度(RH)降回至约0%RH时,吸附时增加的质量丢失。在某些实施方案中,当相对湿度下降至约20和0%RH之间时,1.2%质量丢失。在另一个实施方案中,结晶形式V表现出基本上如在图15中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,在吸附/解吸分析之后,形式V物质的XRPD图样基本上没有变化。在某些实施方案中,形式V是基本上稳定的。在另一个实施方案中,当加热至约110°C和约140°C之间,形式V转化成形式VI。

[0144] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征形式V。在另一个实施方案中,形式V的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,形式V的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。

[0145] 在某些实施方案中,处于形式V的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式V。

[0146] Valbenazine二甲苯磺酸盐形式VI

[0147] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式VI。

[0148] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的结晶形式VI具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)的形式VI的X-射线衍射图样包括在大约6.8、8.0、16.3和17.5°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-

甲基苯磺酸盐) (式I) 的形式VI的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.8、8.0、16.3或17.5°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 的形式VI的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.8°和8.0°的2-θ角处的XRP衍射峰。在其它实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 的形式VI的X-射线粉末衍射图样包括在大约6.8°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 的结晶形式VI具有基本上如在图16中所示的X-射线衍射图样。

[0149] 在某些实施方案中,结晶形式VI具有一个或多个在大约6.8°和大约8.0°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,结晶形式VI具有一个或多个在大约6.8°、大约5.4°和大约8.0°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式VI具有一个或多个在大约6.8°、大约5.4°和大约8.0°和大约17.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式VI具有一个或多个在大约6.8°、大约5.4°和大约8.0°、大约16.3°和大约17.5°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,结晶形式VI具有一个或多个在大约6.8°、大约5.4°、大约8.0°、大约16.3°、大约17.5°和大约18.7°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0150] 在不同的实施方案中,结晶形式VI具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式VI具有DSC热分析图,该图包含具有约175°C和约238°C的峰温度的吸热事件。

[0151] 在另一个实施方案中,结晶形式VI具有基本上如在图17中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,结晶形式VI具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约140°C时约1%的质量损失。在另一个实施方案中,结晶形式V具有基本上如在图17中所示的TGA图。

[0152] 在不同的实施方案中,结晶形式VI具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约0%至约90%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式VI表现出约3.1%的质量增加。在某些实施方案中,当经历从约40%至约80%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式VI表现出约0.5%的质量增加。在某些实施方案中,当经历从约80%至约90%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式VI表现出约3.1%的质量增加。在某些实施方案中,当相对湿度(RH)降回至约0%RH时,吸附时增加的质量没有丢失。在某些实施方案中,当相对湿度下降至约90%和15%RH之间时,1.2%质量丢失。在某些实施方案中,当相对湿度下降至约15%和0%RH之间时,2.0%质量丢失。在另一个实施方案中,结晶形式VI表现出基本上如在图18中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,在吸附/解吸分析之后,形式VI物质的XRPD图样实质上改变。在另一个实施方案中,当暴露于重量分析蒸汽吸收分析,形式VI转化成形式V。

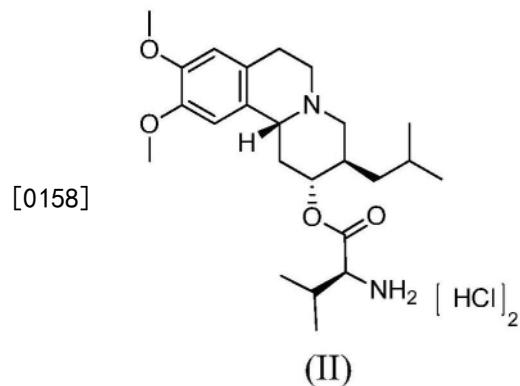
[0153] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征形式VI。在另一个实施方案中,形式VI的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,形式VI的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。

[0154] 在某些实施方案中,处于形式VI的式I的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式VI。

[0155] 在另一个实施方案中,结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其同位素变体或其溶剂合物是无定形的。所述无定形形式具有基本上如在图19中所示的X-射线粉末衍射图样,其缺少形式I和/或形式II至形式VI的微粒的特征性XRP衍射峰。在一个实施方案中,所述式I的无定形形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式I的酸。所述无定形形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的式I的无定形形式。

[0156] Valbenazine二盐酸盐

[0157] 本文提供了结晶形式的式II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐或其同位素变体或其溶剂合物:



[0159] Valbenazine二盐酸盐形式I

[0160] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式I。

[0161] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的结晶形式I具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式I的X-射线衍射图样包括在大约7.2、9.2和18.0°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式I的X-射线粉末衍射图样包括在大约7.2、9.2或18.0°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式I的X-射线粉末衍射图样包括在大约7.2和9.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在其它实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,

11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式I的X-射线粉末衍射图样包括在大约7.2°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的结晶形式I具有基本上如在图20中所示的X-射线衍射图样。

[0162] 在某些实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°和大约9.2°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°和大约18.0°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°、大约18.0°和大约20.8°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°、大约18.0°、大约20.8°和大约25.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°、大约18.0°、大约20.8°、大约22.5°和大约25.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°、大约12.7°、大约18.0°、大约20.8°、大约22.5°和大约25.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,式II的结晶形式I具有一个或多个在大约7.2°、大约9.2°、大约12.7°、大约18.0°、大约20.8°、大约22.5°、大约24.0°和大约25.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0163] 在不同的实施方案中,式II的结晶形式I具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式I具有DSC热分析图,该图具有约240°C的开始温度和在约250°C处的峰的吸热事件。

[0164] 在另一个实施方案中,式II的结晶形式I具有基本上如在图21中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,式II的结晶形式I具有基本上如在图21中所示的热重量分析(TGA)图。

[0165] 在不同的实施方案中,式II的结晶形式I具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约0%至约90%相对湿度的相对湿度增加时,结晶形式I表现出约14%的质量增加。在另一个实施方案中,式II的结晶形式I表现出基本上如在图22中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,在吸附/解吸分析之后,式II的形式I的XRPD图样实质上改变。在另一个实施方案中,当在约25°C下和约92%相对湿度贮存约7天,式II的形式I转化成形式II。在另一个实施方案中,当在约40°C下和约75%相对湿度贮存约7天,式II的形式I转化成形式II。在另一个实施方案中,式II的结晶形式I在pH 4.1时具有高于90mg/mL的水溶解度。

[0166] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征式II的形式I。在某些实施方案中,形式II的样品包含具有双折射板条形形态的颗粒。在另一个实施方案中,式II的形式I的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,式II的形式I的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。在另一个实施方案中,式II的形式I的样品包含约150μM长度的颗粒。

[0167] 在某些实施方案中,处于形式I的式II的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式II的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、

不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式I。

[0168] Valbenazine二盐酸盐形式II

[0169] 在另一个实施方案中,是结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)或其同位素变体或其溶剂合物;其中所述结晶形式是形式II。

[0170] 在不同的实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的结晶形式II具有X-射线衍射图样。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式II的X-射线衍射图样包括在大约4.8、13.3和24.9°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式II的X-射线粉末衍射图样包括在大约4.8、13.3或24.9°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的形式II的X-射线粉末衍射图样包括在大约4.8°的2-θ角处的XRP衍射峰。在某些实施方案中,2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的结晶形式II具有基本上如在图23中所示的X-射线衍射图样。

[0171] 在某些实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.8°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.8°、大约13.3°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.8°、大约13.3°、大约14.1°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.3°、大约4.8°、大约13.3°、大约14.1°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在某些实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.3°、大约4.8°、大约13.3°、大约14.1°、大约18.4°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.3°、大约4.8°、大约8.4°、大约8.7°、大约13.3°、大约14.1°、大约18.4°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。在其它实施方案中,式II的结晶形式II具有一个或多个在大约4.3°、大约4.8°、大约8.4°、大约8.7°、大约13.3°、大约14.1°、大约14.6°、大约18.4°和大约24.9°的2-θ角处的特征性XRP衍射峰。

[0172] 在不同的实施方案中,式II的结晶形式II具有吸热差示扫描量热(DSC)热分析图。在某些实施方案中,结晶形式II具有DSC热分析图,该图具有约80°C的开始温度和在约106°C处的峰的吸热事件。

[0173] 在另一个实施方案中,式II的结晶形式II具有基本上如在图24中所示的DSC热分析图。在另一个实施方案中,式II的结晶形式II具有热重量分析(TGA)图,其包含当从约25°C加热至约100°C时约10%的质量损失。在另一个实施方案中,式II的结晶形式II具有基本上如在图24中所示的TGA图。

[0174] 在不同的实施方案中,式II的结晶形式II具有重量分析蒸汽系统(GVS)图。在某些实施方案中,当经历从约75%至约0%相对湿度的相对湿度下降时,结晶形式II表现出约12%的质量损失。在另一个实施方案中,式II的结晶形式II表现出基本上如在图25中所示的重量分析蒸汽系统图。在某些实施方案中,形式II是基本上稳定的。在另一个实施方案中,当加热时,形式II转化成形式I。在另一个实施方案中,当加热至高于约160°C的温度,式II的形式II转化成无定形物。在另一个实施方案中,式II的结晶形式II在pH 4.1时具有高于67mg/mL的水溶解度。

[0175] 在某些实施方案中,可以通过颗粒分析表征式II的形式II。在另一个实施方案中,式II的形式II的样品包含约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30、约20、约10、约5μM长度的颗粒。在某些实施方案中,式II的形式II的样品包含约100、约70、约60、约40、约20、约10μM长度的颗粒。

[0176] 在某些实施方案中,处于形式II的式II的结晶形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式II的盐。所述结晶形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的结晶形式II。

[0177] 在另一个实施方案中,结晶形式的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)或其同位素变体或其溶剂合物是无定形的。所述无定形形式具有基本上如在图26中所示的X-射线粉末衍射图样,其缺少式II的形式I和/或形式II的微粒的特征性XRP衍射峰。在一个实施方案中,式II的无定形形式可以含有不小于约95重量%、不小于约97重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于约99.5重量%的式II的盐。所述无定形形式还可以含有不小于约90重量%、不小于约95重量%、不小于约98重量%、不小于约99重量%或不小于99.5重量%的式II的无定形形式。

[0178] 应当理解,X-射线粉末衍射图样的峰的数值可以随机器不同或随样品不同而稍微变化,所以列出的值不应当解释为绝对的,而是具有如本文中定义的可允许的可变性,诸如0.2°。

[0179] 制备方法

[0180] 还提供了用于制备无定形形式或结晶形式的式I和/或式II的盐的方法。所述方法包括使式I和/或式II的盐与溶剂接触的步骤,其中无定形形式的式I和/或式II的盐的微粒或式I和/或式II的结晶形式(例如,形式I、II、III、IV、V或VI)可以从溶液形成或从一种固体形式转化成另一种。所述方法还可以包括分离步骤,其中可以通过常规方法(诸如过滤和离心)分离所述化合物,随后用溶剂洗涤,并然后干燥(例如,真空干燥箱干燥、风干或干燥器干燥)。

[0181] 用于制备无定形形式或结晶形式的化合物的合适溶剂包括但不限于:烃,包括石油醚、戊烷、己烷(类)、庚烷、辛烷、异辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、四氢萘和枯烯;氯代烃,包括二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、氯苯和三氟甲基苯;醇,包括甲醇、乙醇、异丙醇(IPA)、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇和乙二醇;醚,包括乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、二苯基醚、1,2-二甲氧基

乙烷、二(2-甲氧基乙基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷和茴香醚；酮，包括丙酮、丁酮、甲基乙基酮(MEK)、甲基异丙基酮、甲基丁基酮和甲基异丁基酮(MIBK)；酯，包括乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯和乙酸丁酯；碳酸酯，包括碳酸乙烯酯和碳酸丙烯酯；酰胺，包括甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和N,N-二甲基乙酰胺；腈，包括乙腈(ACN)；亚砜，诸如二甲亚砜(DMSO)；砜，诸如环丁砜；硝基化合物，诸如硝基甲烷和硝基苯；杂环，诸如N-甲基吡咯烷酮、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃(THF)、二噁烷和吡啶；羧酸，诸如乙酸、三氯乙酸和三氟乙酸；磷酰胺，诸如六甲基磷酰胺；碳硫化物；水；及其混合物。

[0182] 使用常规方法，包括但不限于冷却、冷冻(chilling)、溶剂蒸发或添加反溶剂，可以从式I和/或式II的盐在溶剂中的溶液或浆体制备处于结晶形式的式I和/或式II的盐的化合物。

[0183] 在一个实施方案中，用于制备结晶形式的式I和/或式II的盐的方法包括以下步骤：(a) 在第一温度制备式I和/或式II的酸在溶剂中的溶液；和(b) 在第二温度产生结晶化合物。为了加速式I和/或式II的结晶物的形成，所述方法还可以包括在步骤(b)之前或过程中给所述溶液播种形式I的晶体的播种步骤。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0184] 所述溶液可以从式I和/或式II的盐的任何形式制备，包括但不限于，油状物、半固体、固体(诸如式I和/或式II的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备：在高于所述第一温度的温度将足够量的式I和/或式II的盐溶解在所述溶剂中，使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时，得到饱和的或接近饱和的溶液。基于式I和/或式II的化合物在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度(其可以使用本领域技术人员已知的方法确定)，可以估计式I和/或式II的盐的足够量。

[0185] 所述第一温度可以为从室温至大约所述溶剂的沸点，例如，约20℃至约200℃、约20℃至约150℃、或约20℃至约100℃。所述第二温度可以为-100℃至100℃、约-50℃至约50℃、约-10℃至约30℃、20℃至约200℃、约20℃至约150℃、或约20℃至约100℃。所述第一温度可以高于或低于或等于所述第二温度。为了使所述方法的收率和效率最大化，通常将所述第二温度设定成低于所述第一温度。

[0186] 在一个实施方案中，通过在所述第二温度加热来自所述溶液的溶剂，形成式I和/或式II的结晶化合物。通过向所述溶液施加热和/或真空，可以促进溶剂蒸发。在一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、二氯甲烷、DMF、1,4-二噁烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、MIBK、丙酮、1-丁醇、MTBE、DMSO、乙醇、乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、1-丙醇、IPA、MEK、THF、水或其混合物。

[0187] 在另一个实施方案中，通过将所述溶液冷却至所述第二温度，形成式I和/或式II的结晶化合物。在该情况下，将所述第二温度设置成低于所述第一温度。在一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、DMF、1,4-二噁烷、甲醇、乙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、1-丙醇、IPA、MIBK、MEK、THF、丙酮或其混合物。在一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、水、1-丙醇及其混合物。在另一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、水及其混合物。在另一个实施方案中，所述溶剂是1-丙醇、水及其混合物。在另一个实施方案中，所述溶剂是1-丙醇。

[0188] 在一个实施方案中,通过将所述溶液冷却至所述第二温度,形成式I的形式I。在该情况下,将所述第二温度设置成低于所述第一温度。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈/水(1%v/v)、乙腈/水(2%v/v)、乙腈/水(3%v/v)。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈/水(3%v/v)。

[0189] 在另一个实施方案中,通过在第二温度将反溶剂加入所述溶液中,形成式I和/或式II的结晶化合物。

[0190] 合适的反溶剂包括但不限于:烃,包括石油醚、戊烷、己烷(类)、庚烷、辛烷、异辛烷、环戊烷、环己烷、甲基环己烷、苯、甲苯、二甲苯、四氢萘和枯烯;氯代烃,包括二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷、1,1-二氯乙烯、1,2-二氯乙烯、氯仿、三氯乙烷、三氯乙烯、四氯化碳、氯苯和三氟甲基苯;醇,包括甲醇、乙醇、异丙醇(IPA)、1-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、3-甲基-1-丁醇、1-戊醇、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇和乙二醇;醚,包括乙醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚(MTBE)、二苯基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二(2-甲氧基乙基)醚、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷和茴香醚;酮,包括丙酮、丁酮、甲基乙基酮(MEK)、甲基异丙基酮、甲基丁基酮和甲基异丁基酮(MIBK);酯,包括乙酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯和乙酸丁酯;碳酸酯,包括碳酸乙烯酯和碳酸丙烯酯;酰胺,包括甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和N,N-二甲基乙酰胺;腈,包括乙腈(ACN);亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);砜,诸如环丁砜;硝基化合物,诸如硝基甲烷和硝基苯;杂环,诸如N-甲基吡咯烷酮、2-甲基四氢呋喃、四氢呋喃(THF)、二噁烷和吡啶;羧酸,诸如乙酸、三氯乙酸和三氟乙酸;磷酰胺,诸如六甲基磷酰胺;碳硫化物;水;及其混合物。

[0191] 当将两种溶剂用作溶剂/反溶剂对时,式I和/或式II的化合物在溶剂中具有比在反溶剂中更高的溶解度。任选地,溶剂/反溶剂对中的溶剂和反溶剂是至少部分地可混溶的。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈、甲醇、乙醇、1-丙醇、水或其混合物;且所述反溶剂是己烷(类)、庚烷类、乙醚、乙酸乙酯、THF、异丙醇、及其混合物。在另一个实施方案中,通过在第二温度将所述溶液加入反溶剂中,形成式I和/或式II的结晶化合物。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈、甲醇、乙醇、1-丙醇、水或其混合物;且所述反溶剂是己烷(类)、庚烷类、乙醚、乙酸乙酯、THF、异丙醇、及其混合物。

[0192] 在另一个实施方案中,用于制备式I和/或式II的结晶化合物的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I和/或式II的化合物在溶剂中的浆体;和(b)通过将所述浆体暴露于第二温度产生式I和/或式II的结晶化合物。所述浆体可以从式I和/或式II的化合物的任何形式制备,包括但不限于,油状物、半固体、固体(诸如式I和/或式II的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。所述方法还可以包括如本文中所述的播种步骤和/或分离步骤。

[0193] 所述第一温度和第二温度和所述溶剂如本文中定义。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈、甲醇、乙醇、1-丙醇、水或其混合物。

[0194] 在另一个实施方案中,用于制备式I和/或式II的结晶化合物的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I和/或式II的化合物在溶剂中的溶液;(b)通过将所述溶液冷却至第二温度,形成浆体;和(c)通过将所述浆体暴露于一个或多个加热和冷却循环,产生式I和/或式II的结晶化合物。所述方法还可以包括如本文中所述的播种步骤和/或分离步骤。

[0195] 所述第一温度和第二温度和所述溶剂如本文中定义。在一个实施方案中,所述溶

剂是乙腈、甲醇、乙醇、1-丙醇、1,4-二噁烷、水或其混合物。在一个实施方案中，所述溶剂是水。所述加热和冷却循环可以在约-50℃至约120℃、约-50℃至约100℃、约-20℃至约80℃、约0℃至约80℃、约10℃至约80℃、约20℃至约80℃、约20℃至约60℃、或约20℃至约50℃的温度范围进行。

[0196] 在一个实施方案中，使用常规方法，包括但不限于，冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂，可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I的形式II。

[0197] 在一个实施方案中，用于制备式I的形式II的方法包括以下步骤：(a) 在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的浆体；和(b) 在第二温度产生结晶形式II。为了加速形式II的微粒的形成，所述方法还可以包括在步骤(b)之前或过程中给所述溶液播种形式II的晶体的播种步骤。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0198] 所述溶液可以从式I的化合物的任何形式制备，包括但不限于，油状物、半固体、固体（诸如式I的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI）或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备：在高于所述第一温度的温度将足够量的式I的化合物溶解在所述溶剂中，使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时，得到饱和的或接近饱和的溶液。基于形式II的微粒在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度（其可以使用本领域技术人员已知的方法确定），可以估计式I的化合物的足够量。在一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、水及其混合物。在一个实施方案中，所述溶剂是水。

[0199] 在一个实施方案中，使用常规方法，包括但不限于，冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂，可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I的形式III。

[0200] 在另一个实施方案中，用于制备式I的结晶形式III的方法包括以下步骤：(a) 在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的溶液；(b) 通过将所述溶液冷却至第二温度，形成浆体；和(c) 通过将所述浆体暴露于一个或多个加热和冷却循环，产生式I的结晶形式III。所述方法还可以包括如本文中所述的播种步骤和/或分离步骤。

[0201] 所述第一温度和第二温度和所述溶剂如本文中定义。在一个实施方案中，所述溶剂是乙腈、甲醇、乙醇、1-丙醇、1,4-二噁烷、水或其混合物。在一个实施方案中，所述溶剂是1,4-二噁烷/水。在一个实施方案中，所述溶剂是水。所述加热和冷却循环可以在约-50℃至约120℃、约-50℃至约100℃、约-20℃至约80℃、约0℃至约80℃、约10℃至约80℃、约20℃至约80℃、约20℃至约60℃、或约20℃至约50℃的温度范围进行。

[0202] 在一个实施方案中，使用常规方法，包括但不限于，冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂，可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I的形式IV。

[0203] 在一个实施方案中，用于制备式I的结晶形式IV的方法包括以下步骤：(a) 在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的溶液；和(b) 在第二温度产生结晶化合物。为了加速式I的结晶物的形成，所述方法还可以包括在步骤(b)之前或过程中给所述溶液播种形式IV的晶体的播种步骤。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0204] 所述溶液可以从式I和/或式II的盐的任何形式制备，包括但不限于，油状物、半固体、固体（诸如式I和/或式II的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI）或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备：在高于所述第一温度的温度将足够量的式I和/或式II的盐溶解在所

述溶剂中,使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时,得到饱和的或接近饱和的溶液。基于式I和/或式II的化合物在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度(其可以使用本领域技术人员已知的方法确定),可以估计式I和/或式II的盐的足够量。

[0205] 所述第一温度可以为室温至大约所述溶剂的沸点,例如,约20℃至约200℃、约20℃至约150℃、或约20℃至约100℃。所述第二温度可以为-100℃至100℃、约-50℃至约50℃、约-10℃至约30℃、20℃至约200℃、约20℃至约150℃、或约20℃至约100℃。所述第一温度可以高于或低于或等于所述第二温度。为了使所述方法的收率和效率最大化,通常将所述第二温度设定成低于所述第一温度。

[0206] 在一个实施方案中,通过将所述溶液冷却至所述第二温度,形成式I的形式IV。在该情况下,将所述第二温度设置成低于所述第一温度。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈/水。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈/水(4% v/v)。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈/水(10% v/v)。

[0207] 在一个实施方案中,使用常规方法,包括但不限于,冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂,可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I的形式V。

[0208] 在一个实施方案中,用于制备式I的形式V的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的浆体;和(b)在所述第一温度产生结晶形式V。为了加速形式V的微粒的形成,所述方法还可以包括在步骤(b)之前或过程中给所述溶液播种形式V的晶体的播种步骤。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0209] 所述浆体可以从式I的化合物的任何形式制备,包括但不限于,油状物、半固体、固体(诸如式I的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备:在高于所述第一温度的温度将足够量的式I的化合物溶解在所述溶剂中,使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时,得到饱和的或接近饱和的溶液。基于形式V的微粒在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度(其可以使用本领域技术人员已知的方法确定),可以估计式I的化合物的足够量。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈、水及其混合物。在一个实施方案中,所述溶剂是水。

[0210] 在一个实施方案中,使用常规方法,包括但不限于,冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂,可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I的形式VI。

[0211] 在一个实施方案中,用于制备式I的形式VI的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的浆体;和(b)在所述第一温度产生结晶形式VI。为了加速形式VI的微粒的形成,所述方法还可以包括在步骤(b)之前或过程中给所述溶液播种形式VI的晶体的播种步骤。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0212] 所述浆体可以从式I的化合物的任何形式制备,包括但不限于,油状物、半固体、固体(诸如式I的无定形形式或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备:在高于所述第一温度的温度将足够量的式I的化合物溶解在所述溶剂中,使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时,得到饱和的或接近饱和的溶液。基于形式VI的微粒在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度(其可以使用本领域技术人员已知的方法确定),可以估计式I的化合物的足够量。在一个实施方案中,所述溶剂是乙腈、水及其混合物。在一个实施方

案中,所述溶剂是水。

[0213] 使用常规方法,包括但不限于,冷却、冷冻、溶剂蒸发或添加反溶剂,可以从式I的化合物在溶剂中的溶液或浆体制备式I和/或式II的无定形化合物。

[0214] 在一个实施方案中,用于制备式I和/或式II的无定形化合物的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I和/或式II的化合物在溶剂中的溶液;(b)将所述溶液冷却至第二温度;和(c)在所述第二温度产生所述无定形化合物。所述方法还可以包括如本文中所述的分离步骤。

[0215] 所述溶液可以从式I和/或式II的化合物的任何形式制备,包括但不限于,油状物、半固体、固体(诸如无定形形式,或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。可以在所述第一温度将步骤(a)的溶液制备为饱和的或接近饱和的溶液。所述饱和的或接近饱和的溶液可以如下制备:在高于所述第一温度的温度将足够量的式I和/或式II的化合物溶解在所述溶剂中,使得当将所述溶液冷却至所述第一温度时,得到饱和的或接近饱和的溶液。基于所述无定形化合物在所述第一温度在所述溶剂中的溶解度(其可以使用本领域技术人员已知的方法确定),可以估计式I和/或式II的化合物的足够量。

[0216] 在另一个实施方案中,通过将所述溶液冷却至所述第二温度,形成所述无定形化合物。在一个实施方案中,所述溶剂是醇、水或其混合物。在一个实施方案中,所述溶剂是叔丁醇、水或其混合物。

[0217] 在另一个实施方案中,通过在第二温度将所述溶液加入反溶剂中形成所述无定形化合物。所述反溶剂如本文中定义。

[0218] 在另一个实施方案中,用于制备式I和/或式II的化合物的无定形化合物的方法包括以下步骤:(a)在第一温度制备式I的化合物在溶剂中的浆体;和(b)通过在第二温度的相转化产生无定形微粒。所述浆体可以从式I和/或式II的化合物的任何形式制备,包括但不限于,油状物、半固体、固体(诸如无定形形式,或形式I、II、III、IV、V或VI)或其混合物。所述第一温度和第二温度和所述溶剂如本文中定义。

[0219] 其它形成方法(包括喷雾干燥、滚筒干燥、冻干法和熔化结晶)也可以适用于制备无定形形式的式I和/或式II的化合物、或式I的结晶形式I、II、III、IV、V或VI,和/或式II的结晶形式I或II。

[0220] 药物组合物

[0221] 本文还提供了药物组合物,其包含作为活性药物成分的处于无定形形式或结晶形式I、II、III、IV、V或VI的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)或其可接受的水合物或溶剂合物,与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂组合。

[0222] 本文还提供了药物组合物,其包含作为活性药物成分的处于无定形形式或结晶形式I或II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)或其可接受的水合物或溶剂合物,与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂组合。

[0223] 赋形剂的选择在很大程度上取决于多种因素,诸如特定的施用方式、所述赋形剂对所述活性成分的溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质。

[0224] 本文提供的药物组合物可以以单位剂量形式或多剂量形式提供。本文中使用的单

位剂量形式表示适合用于施用给人和动物个体并如本领域已知地单独包装的物理上离散的单元。每个单位剂量含有预定量的足以产生期望治疗效果的活性成分,以及所需的药用载体或赋形剂。单位剂量形式的实例包括安瓿、注射器、以及单独包装的片剂和胶囊剂。单位剂量形式可以以其部分或多份施用。多剂量形式是被包装在单个容器中以被分离的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊剂的瓶子、或品脱或加仑的瓶子。

[0225] 本文提供的式I和/或式II的化合物的微粒可以单独施用,或与本文提供的一种或多种其它化合物、一种或多种其它活性成分组合施用。本文提供的药物组合物可以配制成为多种用于口服施用、胃肠外施用和局部施用的剂型。所述药物组合物还可以配制为调释剂型,包括延迟释放剂型、延长释放剂型、持久释放剂型、持续释放剂型、脉冲释放剂型、控制释放剂型、加速和快速释放剂型、靶向释放剂型、程序化释放剂型和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备(参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,出处同上;Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone等人,编,Drugs and the Pharmaceutical Science,Marcel Dekker, Inc.:New York, NY, 2002;第126卷)。

[0226] 本文提供的药物组合物可以单次施用或以时间间隔多次施用。应当理解,精确剂量和治疗的持续时间可以随正在治疗的患者的年龄、重量和状况而变化,并且可以使用已知的试验方案或通过从体内或体外试验或诊断数据外推而经验地确定。进一步理解,对于任何特定个体,应当根据个体需要和施用或监督制剂给药的人员的专业判断随时间调整具体剂量方案。

[0227] 口服施用

[0228] 本文提供的药物组合物可以以用于口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。本文中使用的口服施用还包括口腔含服施用、舌施用和舌下施用。合适的口服剂型包括,但不限于,片剂、胶囊剂、丸剂、糖锭、锭剂、软锭剂、扁囊剂、小丸、含药口香糖、颗粒剂、整装粉剂、泡腾的或非泡腾的粉剂或颗粒剂、溶液、乳剂、混悬液、溶液、糯米纸囊剂、喷洒剂、酏剂和糖浆剂。除所述活性成分外,所述药物组合物可以含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于,粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂和矫味剂。

[0229] 粘合剂或制粒剂给片剂赋予粘聚性以确保片剂在受压后保持完整。合适的粘合剂或制粒剂包括但不限于,淀粉,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉(例如,STARCH 1500);明胶;糖,诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然的和合成的树胶,诸如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、车前皮粘液、羧甲纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、硅酸镁铝、落叶松阿拉伯半聚乳糖、黄蓍胶粉末和瓜尔胶;纤维素,诸如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,诸如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);及其混合物。合适的填充剂包括但不限于:滑石粉、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、及其混合物。所述粘合剂或填充剂可以以约50重量%至约99重量%存在于本文提供的药物组合物中。

[0230] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉末。某些稀释剂，诸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇，当以足够量存在时，可以给某些压制片剂赋予允许通过咀嚼在口中崩解的特性。这样的压制片剂可以用作咀嚼片剂。

[0231] 合适的崩解剂包括但不限于：琼脂；皂粘土；纤维素，诸如甲基纤维素和羧甲纤维素；木材制品；天然海绵；阳离子-交换树脂；海藻酸；树胶，诸如瓜尔胶和硅酸镁铝HV；柑橘浆；交联的纤维素，诸如交联羧甲纤维素；交联的聚合物，诸如交聚维酮；交联淀粉；碳酸钙；微晶纤维素，诸如淀粉羟乙酸钠；波拉克林钾；淀粉，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶化淀粉；粘土；褐藻酸(aligns)；及其混合物。在本文提供的药物组合物中的崩解剂的量随制剂的类型而变化，且是本领域普通技术人员可容易识别的。本文提供的药物组合物可以含有约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约5重量%的崩解剂。

[0232] 合适的润滑剂包括但不限于：硬脂酸钙；硬脂酸镁；矿物油；轻矿物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇类，诸如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；月桂基硫酸钠；滑石；氢化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；硬脂酸锌；油酸乙酯；月桂酸乙酯；琼脂；淀粉；石松子(*lycopodium*)；二氧化硅或硅胶，诸如**AEROSIL®**200(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)和**CAB-O-SIL®**(Cabot Co. of Boston, MA)；及其混合物。本文提供的药物组合物可以含有约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。

[0233] 合适的助流剂包括胶体二氧化硅、**CAB-O-SIL®**(Cabot Co. of Boston, MA)和无石棉滑石。着色剂包括以下任一种：经批准的、经验证的、水溶性的FD&C染料，和悬浮于氧化铝水合物上的不溶于水的FD&C染料，和色淀及其混合物。色淀是通过将水溶性染料吸附至重金属的水合氧化物从而产生染料的不溶性形式而形成的组合。矫味剂包括从植物(诸如水果)提取的天然矫味剂，和产生令人愉快的味道感觉的化合物(诸如薄荷和水杨酸甲酯)的合成掺合物。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆剂、甘油和人工甜味剂，诸如糖精和阿司帕坦。合适的乳化剂包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、皂粘土和表面活性剂，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN®20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80(TWEEN®80)和三乙醇胺油酸酯。助悬剂和分散剂包括羧甲纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸镁铝、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸，苯甲酸钠和醇。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。在乳剂中利用的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0234] 应当理解，许多载体和赋形剂即使在同一制剂内也可发挥几种功能。可以将本文提供的药物组合物提供为压制片剂、模印片剂(table triturates)、可咀嚼锭剂、速溶片剂、复压片剂、或肠溶包衣片剂、糖包衣或薄膜包衣片剂。肠溶包衣片剂是用物质包被的压制片剂，所述物质耐受胃酸的作用但在肠中溶解或崩解，从而保护活性成分免于胃的酸性环境。肠包衣剂包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡类、紫胶、氯化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素。糖包衣片剂是被糖衣包裹的压制片剂，所述糖衣可有助于掩盖令人不快的味道或气味以及保护片剂免于氧化。薄膜包衣片剂是被水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压

制片剂。薄膜包衣剂包括,但不限于羟乙基纤维素、羧甲纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。薄膜包衣赋予与糖包衣相同的一般特征。复压片剂是通过超过一个压制循环制成的压制片剂,包括多层片剂、和压制包衣片剂或干燥包衣片剂。

[0235] 所述片剂剂型可以从粉末、结晶或颗粒形式的活性成分单独地或与一种或多种本文描述的载体或赋形剂组合地制备,所述载体或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。矫味剂和甜味剂在咀嚼片剂和锭剂的形成中是特别有用的。

[0236] 可以将本文提供的药物组合物提供为软或硬胶囊剂,其可以从明胶、甲基纤维素、淀粉或藻酸钙制成。也被称作干填充胶囊(DFC)的硬明胶胶囊由两个部分组成,一个部分滑套在另一个部分上,由此完全包封所述活性成分。软弹性胶囊(SEC)是软的球状壳,诸如明胶壳,其通过添加甘油、山梨醇或类似的多元醇而塑化。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物的生长。合适的防腐剂是如本文中所述的那些,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以被封装入胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬液。可以如在美国专利号4,328,245、4,409,239和4,410,545中所述制备含有这样的溶液的胶囊。如本领域技术人员已知的,还可以包被胶囊以改变或保持所述活性成分的溶解。

[0237] 本文提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供,包括乳剂、溶液、混悬液、酏剂和糖浆剂。乳剂是两相系统,其中一种液体以小球形式分散在整个另一种液体中,所述乳剂可以是水包油或油包水。乳剂可以包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。水性醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,诸如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛(术语“低级”是指具有1-6个碳原子的烷基),例如,乙醛二乙基缩醛;以及具有一个或多个羟基的水可混溶的溶剂,诸如丙二醇和乙醇。酏剂是澄清的、有甜味的和水醇的溶液。糖浆剂是糖(例如,蔗糖)的浓缩水溶液,并还可以含有防腐剂。对于液体剂型,例如,在聚乙二醇中的溶液,可以用足够量的药学上可接受的液体载体(例如,水)稀释,以便方便地测量用于施用。

[0238] 其它有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有本文提供的活性成分、以及二烷基化的单-或聚亚烷基二醇的那些,所述二烷基化的单-或聚亚烷基二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲基醚、聚乙二醇-550-二甲基醚、聚乙二醇-750-二甲基醚,其中350、550和750表示所述聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包含一种或多种抗氧化剂,诸如丁羟甲苯(BHT)、丁羟茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸和它的酯以及二硫代氨基甲酸酯。

[0239] 本文提供的用于口服施用的药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。可以如在美国专利号6,350,458中所述制备胶束剂型。

[0240] 可以将本文提供的药物组合物提供为非泡腾的或泡腾的颗粒和粉末,以重构为液体剂型。用于非泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾的颗粒或粉末中的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳来源。

[0241] 着色剂和矫味剂可以用在所有以上剂型中。可以将本文提供的药物组合物配制为

立即释放剂型或调释剂型,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程序化释放形式。

[0242] 可以将本文提供的药物组合物与不会损害期望的治疗作用的其它活性成分、或与补充期望的作用的物质(诸如抗酸药、质子泵抑制剂和H₂-受体拮抗剂)共配制。

[0243] 可以通过注射、输注或植入胃肠外地施用本文提供的药物组合物,用于局部或全身施用。本文中使用的胃肠外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内和皮下施用。

[0244] 胃肠外施用

[0245] 可以将本文提供的药物组合物配制成适合用于胃肠外施用的任何剂型,包括溶液、混悬液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米系统和适合用于在注射前在液体中配成溶液或混悬液的固体形式。根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法可以制备这样的剂型(参见,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,出处同上)。

[0246] 意图用于胃肠外施用的药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于,水性媒介物、水可混溶的媒介物、非水性的媒介物、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、促溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、低温保护剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH调节剂、和惰性气体。

[0247] 合适的水性媒介物包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗的右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸盐林格氏注射液。非水性的媒介物包括但不限于植物来源的不挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、和椰子油的中链甘油三酯、以及棕榈籽油。水可混溶的媒介物包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如,聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基乙酰胺和二甲基亚砜。

[0248] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于苯酚、甲酚、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵、苄索氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂是如本文中所述的那些,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂是如本文中所述的那些,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本文描述的那些,包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的掩蔽剂或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括α-环糊精、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精和磺丁基醚7-β-环糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

[0249] 可以将本文提供的药物组合物配制为用于单剂量或多剂量施用。所述单剂量制剂被包装在安瓿、小瓶或注射器中。所述多剂量胃肠外制剂必须含有抑制细菌或抑制真菌的浓度的抗微生物剂。如本领域已知和实践的,所有胃肠外制剂必须是无菌的。

[0250] 在一个实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌溶液。在另一个实施

方案中,将所述药物组合物提供为无菌的干燥的可溶性产品,包括冻干粉剂和皮下片剂,以在使用前用媒介物重构。在另一个实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌混悬液。在另一个实施方案中,将所述药物组合物提供为无菌的干燥的不溶性产品,以在使用前用媒介物重构。在另一个实施方案中,将所述药物组合物提供为即用型的无菌乳剂。

[0251] 可以将本文提供的药物组合物配制为立即释放剂型或调释剂型,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程序化释放形式。

[0252] 可以将所述药物组合物配制为混悬液、固体、半固体或触变液体,用于作为植入贮库施用。在一个实施方案中,将本文提供的药物组合物分散在固体内部基质中,所述固体内部基质被外部聚合物膜包围,所述聚合物膜不溶于体液,但是允许所述药物组合物中的活性成分扩散穿过。

[0253] 合适的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物、亲水聚合物,诸如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0254] 合适的外部聚合物膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯环氧丙烷橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氨基乙醇共聚物。

[0255] 局部施用

[0256] 可以将本文提供的药物组合物局部地施用至皮肤、开口或粘膜。本文中使用的局部施用包括真皮(内)、结膜、角膜内、眼内、眼部、耳部、透皮、鼻部、阴道、尿道、呼吸道和直肠施用。

[0257] 可以将本文提供的药物组合物配制为适合用于为局部或全身效应而局部施用的任何剂型,包括乳剂、溶液、混悬液、乳膏剂、凝胶、水凝胶、软膏剂、扑粉、敷料、酏剂、洗剂、混悬液、酊剂、糊剂、泡沫、薄膜、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、真皮贴剂。本文提供的药物组合物的局部制剂还可以包括脂质体、胶束、微球、纳米系统、及其混合物。

[0258] 适合用于本文提供的局部制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括,但不限于,水性媒介物、水可混溶的媒介物、非水性的媒介物、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、促溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、掩蔽剂或螯合剂、穿透促进剂、低温保护剂、冷冻保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0259] 所述药物组合物还可以通过以下方法局部施用:电穿孔、离子透入法、超声透入疗法、超声促渗和显微操作针或无针注射,诸如POWDERJECTTM(Chiron Corp., Emeryville, CA), 和BIOJECTTM(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR)。

[0260] 本文提供的药物组合物可以以软膏剂、乳膏剂和凝胶剂的形式提供。合适的软膏剂媒介物包括油性或烃基质,包括诸如豚脂、苯甲酸豚脂、橄榄油、棉籽油和其它油、白矿脂;可乳化或吸收基质,诸如亲水矿脂、羟基硬脂酸甘油硫酸酯和无水羊毛脂;除水基质,诸如亲水软膏;水溶性软膏基质,包括不同分子量的聚乙二醇;乳剂基质,油包水(W/O)乳剂或

水包油(O/W)乳剂,包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,出处同上)。这些媒介物是软化剂,但是通常需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0261] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水。乳膏媒介物可以是可水洗的、并含有油相、乳化剂和水相。所述油相也被称为“内”相,其通常由矿脂和脂肪醇诸如鲸蜡基或硬脂醇构成。尽管非必须地,所述水相经常在体积上超过油相,并且通常含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂可以是非离子的、阴离子的、阳离子的或两性的表面活性剂。

[0262] 凝胶是半固体混悬型系统。单相凝胶含有基本上均匀地分布在整个液体载体中的有机大分子。合适的胶凝剂包括交联的丙烯酸聚合物,诸如卡波姆、羧基聚烯烃、Carbopol[®];亲水聚合物,诸如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维质聚合物,诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;树胶,诸如黄蓍胶和黄原胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀的凝胶,可以加入分散剂诸如醇或甘油,或可以通过研磨、机械混合和/或搅拌来分散胶凝剂。

[0263] 本文提供的药物组合物可以以栓剂、子宫托、杆剂、敷剂或泥敷剂、糊剂、粉剂、敷料、乳膏剂、硬膏剂、避孕药、软膏剂、溶液、乳剂、混悬液、卫生栓、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式直肠地、尿道地、阴道地或在阴道周围施用。使用在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(出处同上)中描述的常规方法可以制备这些剂型。

[0264] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体开口的固体,其在常温下为固体,但是在体温下熔化或软化以在开口内释放活性成分。在直肠和阴道栓剂中利用的药学上可接受的载体包括媒介物(诸如硬化剂),当其与本文提供的药物组合物配制时产生在体温附近的熔点;和如本文中所述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的媒介物包括、但不限于,可可脂(可可豆油)、甘油-明胶、碳蜡(聚氧乙烯二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡、以及脂肪酸的单、二和三甘油酯的适当混合物、水凝胶,诸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙基酯、聚丙烯酸;甘油化的明胶。可以使用多种媒介物的组合。通过压缩方法或模塑可以制备直肠的和阴道栓剂。直肠和阴道栓剂的典型重量是约2-3g。

[0265] 本文提供的药物组合物可以以溶液、混悬液、软膏剂、乳剂、形成凝胶的溶液、溶液用粉末、凝胶、眼部插入物和植入物的形式施用于眼部。

[0266] 本文提供的药物组合物可以鼻内地或通过吸入至呼吸道施用。所述药物组合物可以以气雾剂或溶液的形式提供,用于使用增压容器、泵、喷雾器、雾化器(诸如使用电流体力学产生细雾的雾化器)或喷洒器单独地或与合适的推进剂(诸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)组合地递送。所述药物组合物还可以提供为用于单独地或与惰性载体(诸如乳糖或磷脂)组合地吹入的干粉;和滴鼻剂。对于鼻内使用,所述粉末可以包含生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0267] 可以将用于增压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器的溶液或混悬液配制成含有:乙醇,含水乙醇,或用于分散、溶解、或延长本文提供的活性成分的释放的合适的替代试剂,作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,诸如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡乳酸。

[0268] 本文提供的药物组合物可以微粉化为适合通过吸入递送的大小,诸如50微米或更小,或者10微米或更小。使用本领域技术人员已知的粉碎方法,诸如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、形成纳米颗粒的超临界流体加工、高压匀浆化或喷雾干燥,可以制备这样大小的

颗粒。

[0269] 可以将用于吸入器或吹入器的胶囊、泡罩和筒(cartridges)配制成含有以下物质的粉末混合物:本文提供的药物组合物;合适的粉末基质,诸如乳糖或淀粉;和性能调节剂,诸如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。所述乳糖可以是无水的或呈一水合物的形式。其它合适的赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。用于吸入/鼻内施用的本文提供的药物组合物可以进一步包含合适的香料,诸如薄荷醇和左薄荷脑,或甜味剂,诸如糖精或糖精钠。

[0270] 可以将用于局部施用的本文提供的药物组合物配制成立即释放或调释,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放。

[0271] 调释

[0272] 可以将本文提供的药物组合物配制为调释剂型。本文中使用的术语“调释”表示这样的剂型:其中当通过相同途径施用时,所述活性成分的释放的速率或地方不同于立即释放剂型。调释剂型包括延迟释放、延长释放、持久释放、持续释放、脉动或脉冲释放、控制释放、加速和快速释放、靶向释放、程序化释放和胃潴留剂型。使用本领域技术人员已知的多种调释装置和方法,包括但不限于,基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微球、脂质体和它们的组合,可以制备呈调释剂型的药物组合物。通过改变所述活性成分的粒度和多态性,也可以改变所述活性成分的释放速率。

[0273] 调释的例子包括、但不限于在以下美国专利号中描述的那些:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500。

[0274] 基质控释装置

[0275] 使用本领域技术人员已知的基质控释装置可以制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物(参见,Takada等人,“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,”第2卷,Mathiowitz编,Wiley,1999)。

[0276] 在一个实施方案中,使用可侵蚀的基质装置配制呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述可侵蚀的基质装置是水可溶胀的、可蚀解的或可溶性的聚合物,包括合成的聚合物和天然存在的聚合物和衍生物,诸如多糖和蛋白。

[0277] 可用于形成可侵蚀的基质的材料包括、但不限于:甲壳质、壳聚糖、葡聚糖和普鲁兰多糖;琼脂,阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、槐豆胶、黄蓍树胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,诸如糊精和麦芽糊精;亲水胶体,诸如果胶;磷脂,诸如卵磷脂;海藻酸盐;丙二醇海藻酸酯;明胶;胶原;和纤维素材料,诸如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羟丙基甲基纤维素醋酸偏苯三甲酸酯(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT[®],Rohm America, Inc.,

Piscataway, NJ) ; 聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)；聚丙交酯；L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物；可降解的乳酸羟乙酸共聚物；聚-D-(-)-3-羟基丁酸；和其它丙烯酸衍生物，诸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的同聚物和共聚物。

[0278] 在另一个实施方案中，用不可侵蚀的基质装置配制所述药物组合物。将所述活性成分溶解或分散在惰性基质中，并主要在施用后通过在惰性基质中扩散而释放。适合用作不可侵蚀的基质装置的材料包括、但不限于：不溶性的塑料，诸如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-醋酸乙烯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶、表氯环氧丙烷橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化的尼龙、塑化的聚乙烯对苯二甲酸酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物，和；亲水聚合物，诸如乙基纤维素、醋酸纤维素、交聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯；和脂肪族化合物，诸如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0279] 在基质控释系统中，例如，通过采用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的粒度、活性成分相对于聚合物的比率、以及所述组合物中的其它赋形剂，可以控制期望的释放动力学。

[0280] 通过本领域技术人员已知的方法，包括直接压片、干法或湿法制粒并随后压制、熔化制粒并随后压制，可以制备呈调释剂型的本文提供的药物组合物。

[0281] 渗透控释装置

[0282] 使用渗透控释装置可以制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物，所述渗透控释装置包括一室系统、两室系统、非对称膜技术(AMT)和挤出核心系统(ECS)。一般而言，这样的装置具有至少两个组件：(a)含有活性成分的核心；和(b)包封所述核心的具有至少一个递送口的半透膜。所述半透膜控制水从使用的水性环境向所述核心的流入，从而通过穿过所述递送口的挤出造成药物释放。

[0283] 除所述活性成分以外，所述渗透装置的核心任选地包括渗透剂，所述渗透剂产生从使用环境向所述装置的核心运输水的驱动力。一类渗透剂是水可溶胀的亲水聚合物，其也被称为“渗透聚合物”和“水凝胶”，包括、但不限于，亲水的乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖诸如藻酸钙、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-羟基乙基甲基丙烯酸酯)、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与疏水单体诸如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大PEO嵌段的亲水聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧基乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和淀粉羟乙酸钠。

[0284] 另一类渗透剂是渗透原(osmogen)，其能够吸水以影响跨周围包衣屏障的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于：无机盐，诸如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠；糖，诸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇；有机酸，诸如抗坏

血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲基苯磺酸、琥珀酸和酒石酸；脲；及其混合物。

[0285] 可以采用不同溶出速率的渗透剂来影响最初从所述剂型递送活性成分的速度。例如，无定形糖诸如Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) 可以用于在前几小时内提供较快递送以立即产生期望的治疗效果，并在延长的时间段内逐渐地且持续地释放剩余量以维持期望水平的治疗或预防效果。在该情况下，以这样的速率释放活性成分来替代代谢的和排泄的活性成分的量。

[0286] 所述核心还可以包括多种如本文中所述的其它赋形剂和载体以增强所述剂型的表现或者促进稳定性或加工。

[0287] 可用于形成所述半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸酯、乙烯基酯、醚、聚酰胺、聚酯和纤维质衍生物，其在生理学上相关的pH下是水可透过的且不溶于水的，或者易于通过化学改变(诸如交联)而赋予水不溶性。可用于形成包衣的合适的聚合物的实例包括塑化的、未塑化的和增强的醋酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、CA丙酸酯、硝酸纤维素、醋酸丁酸纤维素(CAB)、CA氨基甲酸乙酯、CAP、CA氨基甲酸甲酯、CA琥珀酸酯、醋酸纤维素偏苯三甲酸酯(CAT)、CA二甲基氨基乙酸酯、CA碳酸乙酯、CA氯乙酸酯、CA草酸乙酯、CA磺酸甲酯、CA磺酸丁酯、CA对甲苯磺酸酯、乙酸琼脂、直链淀粉三乙酸酯、 β 葡聚糖乙酸酯、 β 葡聚糖三乙酸酯、乙醛乙酸二甲酯、槐豆胶的三乙酸酯、水合的乙烯-醋酸乙烯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚丙烯酸和酯以及聚甲基丙烯酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0288] 半透膜也可以是疏水的多微孔膜，其中所述孔基本上被气体填充且不会被水性介质润湿，但是可透过水，如在美国专利号5,798,119中所公开的。这样的疏水的、但水透性的膜通常由疏水聚合物诸如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚偏氟乙烯、聚乙烯基酯和醚、天然蜡和合成蜡组成。

[0289] 所述半透膜上的递送口可以在包衣后通过机械或激光打孔形成。还可以通过腐蚀水溶性材料塞或通过使所述膜在所述核心的缺口处的较薄部分破裂而在原位形成递送口。另外，可以在包衣过程中形成递送口，如在美国专利号5,612,059和5,698,220所公开的类型的不对称膜包衣的情况下。

[0290] 释放的活性成分的总量和释放速率可以基本上通过所述半透膜的厚度和孔隙率、所述核心的组成、以及所述递送口的数目、大小和位置进行调节。

[0291] 呈渗透控释剂型的药物组合物可以进一步包含本文所述的另外的常规赋形剂，以促进所述制剂的性能或加工。

[0292] 根据本领域技术人员已知的常规方法和技术可以制备所述渗透控释剂型(参见，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 出处同上；Santus和Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma等人, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma等人, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)。

[0293] 在某些实施方案中，将本文提供的药物组合物配制为AMT控释剂型，其包含一种非对称渗透膜，所述非对称渗透膜包被包含所述活性成分和其它药学上可接受的赋形剂的核心。参见，美国专利号5,612,059和WO 2002/17918。根据本领域技术人员已知的常规方法和

技术,包括直接压片、干法制粒、湿法制粒和浸渍涂布方法,可以制备所述AMT控释剂型。

[0294] 在某个实施方案中,将本文提供的药物组合物配制为ESC控释剂型,所述ESC控释剂型包含渗透膜,所述渗透膜包被包含所述活性成分、羟基乙基纤维素和其它药学上可接受的赋形剂的核心。

[0295] 多颗粒控释装置

[0296] 可以用多颗粒控释装置制造呈调释剂型的本文提供的药物组合物,所述多颗粒控释装置包含大量约10 μm 至约3mm、约50 μm 至约2.5mm、或约100 μm 至1mm直径的微粒、颗粒或小丸。通过本领域技术人员已知的方法,包括湿法制粒和干法制粒、挤出/滚圆、碾压、熔化-凝结、和喷涂种子核心,可以制备这样的多颗粒。参见,例如,Multiparticulate Oral Drug Delivery;Marcel Dekker:1994;和Pharmaceutical Pelletization Technology;Marcel Dekker:1989。

[0297] 可以将如本文中所述的其它赋形剂与所述药物组合物掺合以辅助加工和形成所述多颗粒。得到的颗粒本身可以构成所述多颗粒装置或者可以用多种薄膜形成材料包被,诸如肠溶聚合物、水可溶胀的和水溶性的聚合物。所述多颗粒可以进一步加工为胶囊或片剂。

[0298] 靶向递送

[0299] 还可以将本文提供的药物组合物配制成靶向特定的组织、受体或要治疗的个体的身体的其它区域,包括基于脂质体、基于重新包封的红细胞和基于抗体的递送系统。实例包括、但不限于美国专利号6,316,652;6,274,552;6,271,359;6,253,872;6,139,865;6,131,570;6,120,751;6,071,495;6,060,082;6,048,736;6,039,975;6,004,534;5,985,307;5,972,366;5,900,252;5,840,674;5,759,542;和5,709,874。

[0300] 使用方法

[0301] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗、预防或改善与人囊泡单胺转运蛋白同工型2(VMAT2)的抑制有关的一种或多种症状的方法,所述方法包括给个体施用治疗有效量的处于无定形形式或结晶形式I、II、III、IV、V或VI的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I);或其同位素变体;或其溶剂合物。

[0302] 在另一个实施方案中,本文提供了用于治疗、预防或改善运动机能亢进性病症的一种或多种症状的方法,所述方法包括给个体施用治疗有效量的处于无定形形式或结晶形式I、II、III、IV、V或VI的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I);或其同位素变体;或其溶剂合物。

[0303] 在一个实施方案中,本文提供了用于治疗、预防或改善与人囊泡单胺转运蛋白同工型2(VMAT2)的抑制有关的一种或多种症状的方法,所述方法包括给个体施用治疗有效量的处于无定形形式或结晶形式I或II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II);或其同位素变体;或其溶剂合物。

[0304] 在另一个实施方案中,本文提供了用于治疗、预防或改善运动机能亢进性病症的一种或多种症状的方法,所述方法包括给个体施用治疗有效量的处于无定形形式或结晶形

式I或II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II);或其同位素变体;或其溶剂合物。

[0305] 在一个实施方案中,可以用本文描述的化合物治疗的疾病状态包括、但不限于运动机能亢进性病症诸如亨廷顿病、迟发性运动障碍、图瑞特综合征、张力失常、偏侧投掷症、舞蹈病、老年性舞蹈病或抽搐。在某些实施方案中,可以用本文描述的化合物治疗的疾病状态包括、但不限于在具有精神分裂症、情感性分裂症或心境障碍的个体中的迟发性运动障碍。在一个实施方案中,可以用本文描述的化合物治疗的疾病状态包括、但不限于神经性病症或疾病,诸如双相型障碍、重度抑郁障碍、焦虑、注意力缺陷伴多动障碍、痴呆、抑郁症、失眠症、精神病、创伤后应激障碍、物质滥用、帕金森病、左旋多巴诱导的运动障碍、运动障碍或对立违抗障碍。

[0306] 运动障碍包括、但不限于共济失调、皮质基底节变性、运动障碍(阵发性)、张力失常(一般性、节段性、病灶性)包括眼睑痉挛、痉挛性斜颈(颈张力失常)、书写痉挛(肢体张力失常)、喉头张力失常(痉挛性发声困难)和口颤肌张力失常、特发性震颤、遗传性痉挛性截瘫、亨廷顿氏疾病、多系统萎缩(Shy Drager综合征)、肌阵挛、帕金森病、进行性核上性麻痹、不宁腿综合征、瑞特综合征、由中风引起的痉挛状态、脑性瘫痪、多发性硬化、脊髓或脑损伤、西登哈姆舞蹈病、迟发性运动障碍/张力失常、抽搐、图瑞特综合征和威尔森氏病。

[0307] 取决于待治疗的疾病和个体的状态,本文提供的组合物可以通过口服、胃肠外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下、或局部(例如透皮或局部)施用途径施用,并可以以合适的剂量单位单独地或与适合每种施用途径的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物一起配制。还提供了本文提供的微粒在贮库制剂中的施用,其中所述活性成分在预定的时间段内释放。

[0308] 在治疗、预防或改善运动机能亢进性病症或与VMAT2抑制有关的其它疾病状态、病症或疾病的一种或多种症状中,适当的剂量水平通常是约0.001-100mg/千克患者体重/天(mg/kg/天)、约0.01至约80mg/kg/天、约0.1至约50mg/kg/天、约0.5至约25mg/kg/天或约1至约20mg/kg/天,所述剂量可以以单剂量或多剂量施用。在此范围内,所述剂量可以是0.005-0.05、0.05-0.5或0.5-5.0、1-15、1-20或1-50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.001-100mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.01至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约50mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.1至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.5至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约0.5至约25mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约80mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约25mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约40mg/kg/天。在某些实施方案中,所述剂量水平是约1至约25mg/kg/天。

[0309] 对于口服施用,所述药物组合物可以以片剂的形式提供,所述片剂含有1.0-1,000mg活性成分,特别是约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约40、约45、约50、约75、约80、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg活性成分,针对待治疗的患者的剂量的症状判断。在某些实施方案中,所述药物组合物可以以含有约100mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中,所述药物组合物可以

以含有约80mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中，所述药物组合物可以以含有约50mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中，所述药物组合物可以以含有约40mg活性成分的片剂形式提供。在某些实施方案中，所述药物组合物可以以含有约25mg活性成分的片剂形式提供。所述组合物可以以每天1-4次的方案施用，包括每天1次、2次、3次和4次。

[0310] 然而应该理解，任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可以不同，这取决于多种因素，包括所使用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体疾病状态的严重性和经受治疗的宿主。

[0311] 本文还提供了调节VMAT2活性的方法，所述方法包括使转运蛋白与呈一种或多种本文提供的固体形式的化合物接触。在一个实施方案中，所述转运蛋白由细胞表达。

[0312] 本文提供的化合物还可以与其它药剂组合或联合使用，所述其它药剂可用于治疗、预防或改善本文提供的化合物对其有用的疾病或疾病状态（包括上面指出的亨廷顿病、迟发性运动障碍、图瑞特综合征或抽搐）的一种或多种症状。在一个实施方案中，本文提供的化合物还可以与其它药剂组合或联合使用，所述其它药剂可用于治疗、预防或改善与精神分裂症、情感性分裂症、双极性疾病、重度抑郁障碍和通常用抗精神病药物治疗的其它疾病状态有关的疾病或疾病状态的一种或多种症状。

[0313] 这样的其它药剂或药物可以与本文提供的化合物同时或依次以其常用途径和用量施用。当本文提供的微粒与一种或多种其它药物同时使用时，可以利用除含有本文提供的化合物以外还含有这样的其它药物的药物组合物，但不要求这样。因此，本文提供的药物组合物包括除含有本文提供的化合物以外还含有一种或多种其它活性成分或治疗剂的药物组合物。

[0314] 本文提供的化合物与第二种活性成分的重量比可以变化，并取决于每种成分的有效剂量。通常，将使用每一种的有效剂量。因而，例如，当本文提供的化合物与第二种药物或含有这样的其它药物的药物组合物联合使用时，所述微粒与第二种药物的重量比可以为约1,000:1至约1:1,000、或约200:1至约1:200。本文提供的微粒和其它活性成分的组合通常也将在前述范围内，但是在每种情况下，应当使用有效剂量的每种活性成分。

实施例

[0315] 用X-射线粉末衍射法(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重法(TGA)、重量分析蒸汽吸收(GVS)、扫描电子显微术(SEM)和离子色谱法(IC)表征了下述实施例中的式I和/或式II的结晶化合物。

[0316] 使用Cu K α 辐射(40kV、40mA)、 θ -2 θ 测角仪和V4和接收狭缝的发散、Ge单色仪和Lynxeye检测器，在Bruker AXS C2 GADDS衍射仪上收集X-射线粉末衍射图样。使用粉末状材料将样品在室温作为平板样本运行。将样品轻轻填充进切入抛光的零背景(510)硅晶片中的腔体。在分析过程中将样品在它自己的平面中旋转。以0.05度2- θ /阶和0.5秒/阶从2度至42度2- θ 收集数据。

[0317] 使用配备了34位置自动取样器的Mettler DSC 823E进行差示扫描量热法。通常，将0.5-3mg每个样品(在针孔铝锅中)以10°C/min从25°C加热直到250°C。在样品上面维持

50ml/min的氮气吹洗。

[0318] 在配备了34位置自动取样器的Mettler TGA/SDTA 851e上进行热重量分析。使用经检验的钢对仪器进行温度校准。通常将5-30mg每个样品加载到预先称重的铝坩埚上并以10°C/min从环境温度加热至350°C。在样品上面维持50ml/min的氮气吹洗。

[0319] 使用由CFRSorp软件控制的Hiden IGASorp水分吸收分析仪得到重量分析吸收等温线。通过Huber再循环水浴将样品温度维持在25°C。通过具有250ml/min的总流速的干燥氮气和湿氮气的混合气流来控制湿度。通过位于样品附近的经校准的Vaisala RH探头(0-95%RH的动态范围)测量相对湿度(RH)。通过微量天平(准确度±0.001mg)不断地监测作为%RH的函数的样品重量变化(质量松弛)。通常将10-20mg样品在室温下放在去了皮重的不锈钢网篮中。在40%RH和25°C(典型室内条件)加载和卸载样品。标准等温线在0-90%RH范围内以10%RH间隔在25°C下进行。

[0320] 通过用金薄层涂布期望的材料(溅射涂布)和使用FEI-Philips XL30扫描电子显微镜检查它,产生扫描电子显微照片(SEM)。用于分析的电子的加速电压是2.0KV。用计算机控制的CCD照相机附件捕获所有图像。

[0321] 在Metrohm 861Advanced Compact IC sing IC Net软件v2.3上进行离子色谱法(IC)。将准确称重的样品在适当的溶解溶液中制备为储备溶液,并在试验之前适当地稀释。通过与正在分析的离子的已知浓度的标准溶液对比,实现定量。

[0322] 通过使用Hydralan Coulomat AG试剂和氩气吹洗在Mettler Toledo DL39Coulometer上测量的卡尔费休(Karl Fisher)滴定来测定每个样品的含水量。将称重的固体样品引入铂TGA盘上的容器中,所述铂TGA盘连接至扣帽(subaseal)以避免水进入。每个滴定使用约10mg样品,并做出双份测定。

[0323] 通过将足够的化合物悬浮于水中以得到≥10mg/ml的所述化合物的母体游离形式的最大终浓度,确定热力学水溶解度。将混悬液在25°C平衡24小时,然后测量pH。然后将混悬液穿过玻璃纤维C滤器过滤。然后以适当的系数,例如101,将滤液稀释。参考大约0.25mg/ml在DMSO中的标准溶液,通过HPLC完成定量。注射不同体积的标准的、稀释的和未稀释的样品溶液。使用峰面积计算溶解度,所述峰面积通过在与标准注射中的主要峰相同的保留时间处发现的峰的积分来确定。

[0324] 实施例1

[0325] 2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的溶解度的测定

[0326] 在每种溶剂的回流温度以上5°C和10°C,从形式I进行2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)在表1所列溶剂中的溶解度研究。将形式I制浆至少2小时,然后过滤。在蒸发收集的母液以后,通过重量分析来计算溶解度。

[0327] 实施例2

[0328] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备

[0329] 将537mg(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯游离碱称量进玻璃小瓶中并溶解于5mL

MIBK中。然后加入2.56mL(2.0当量)的1M的对甲苯磺酸在乙醇中的溶液,得到澄清溶液。给该溶液播种约2mg过筛分离的双甲苯磺酸盐,从而诱导立即结晶。将得到的混悬液温育16h,以4h间隔在环境温度和50℃之间循环。该时间以后,通过过滤分离存在的固体,并在真空下干燥3h,从而得到675mg(69%)细小的白色固体。

[0330] 在图1中例示了形式I的X-射线粉末衍射图样。形式I具有在大约6.3、17.9和19.7°处以2-θ表示的特征性XRPD衍射峰,表明所述化合物是结晶性的。如在图4中所示,所述颗粒具有规则形状和平板样形态。

[0331] 在图2中例示了形式I的差示扫描量热法热分析图。形式I表现出具有约240℃的开始温度和243℃的峰温度的吸热事件。

[0332] 在图2中显示了形式I的热重量分析法热分析图。形式I是非常稳定的,并当从约25℃加热至约140℃时表现出小于约0.4%的重量减轻。

[0333] 在图3中显示了形式I的重量分析蒸汽吸收系统图。当经历从约0%至约95%相对湿度的相对湿度增加时,形式I表现出小于约1%的质量增加。

[0334] 实施例3

[0335] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的重结晶研究

[0336] 向24.10g形式I中加入24ml乙腈/3%水(v/v)。将混悬液加热至76℃,观察到澄清溶液,然后将其在没有播种的情况下以0.2℃/min冷却至5℃。将固体过滤并在真空干燥箱中在50℃干燥2.5天以得到72%的形式I,其具有图1的特征性XRPD。

[0337] 在另一个实验中,向1.50g形式I中加入8ml 1-丙醇(5.3体积)。将混悬液在88℃加热,观察到澄清溶液,然后将其在没有播种的情况下以0.5℃/min冷却至5℃。将固体过滤并在真空干燥箱中在50℃干燥2.5天以得到88%形式I,其具有图1的特征性XRPD。

[0338] 一般而言,使用10体积的乙腈/3%水(v/v)或1-丙醇,可以成功地重结晶形式I。当使用乙腈时水的量是关键性的:需要3%的水以得到所述物质的好溶解度,但是4%的水可能导致形式IV。

[0339] 实施例4

[0340] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)在水溶液中和在有机溶剂中的溶解度

[0341] 将100mg形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)称量进玻璃小瓶中,并加入1ml有关的水性介质。摇动小瓶。1小时以后,经由注射器取出样品(~0.5ml),并穿过注射器式滤器(0.2微米)过滤进入第二个小瓶中。然后将200μl每种溶液转移进HPLC瓶并通过加入800μl稀释剂补足至1ml。通过HPLC直接分析这些样品,并且应答在线性范围外。因此,进行第二次稀释,取0.1ml每个样品并用稀释剂补足至2ml。将样品通过HPLC重新分析。然后,在将混悬液摇动共计18小时以后,如上所述取出第二个样品。然后,如上所述,将所有样品稀释并通过HPLC分析。记录温度(22℃),没有观察到胶凝。

[0342] 形式I在试验的pH范围内(1.2—6.8)表现出非常一致的且非常高的溶解度。它在pH 1.2和pH 6.8时稍微更高。

[0343] 重复以上操作,但是使用8种不同的有机溶剂替代水性介质(仅在18小时以后分析)。使用的溶剂是乙腈、乙醚、乙醇、乙酸乙酯、异丙醇、甲醇、庚烷和THF。除了将100mg溶解在0.3ml中的甲醇以外,所有溶剂在100mg/ml产生混悬液。因此,将额外的70mg形式I加入甲醇瓶以产生混悬液。在18小时的制浆以后,对这些实验取样。结果报告在表3中。

[0344] 实施例5

[0345] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的粒度测量

[0346] 使用异辛烷作为实验的分散剂,使用Malvern Mastersizer MicroPlus Analyzer (Malvern Instruments, UK) 测量处于形式I的微粒的平均粒度和粒度分布。将该设备温热约1小时,并将大约100ml分散剂加入样品分散单元。首先使用分散剂测量背景。通过将~100mg形式I加入至2ml分散剂中制备新鲜样品,并将其声处理~5分钟。在搅拌分散剂的同时将样品逐滴加入样品分散单元中,直到实现合适的遮光值(obscuration value)(即,16-25%),并可以测量粒度分布。为每个样品做最少三次测量。

[0347] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的粒度分布(PSD)结果可以参见表4。这些是从重复测量结果中选择的值。

[0348] 实施例6

[0349] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的稳定性研究

[0350] 已经将两批形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)在长期和中期贮存条件放置60个月持续时间和在加速贮存条件下放置6个月持续时间,以研究稳定性。所述贮存条件包括 $25\pm2^{\circ}\text{C}/60\pm5\%\text{RH}$ 的长期贮存条件、 $30\pm2^{\circ}\text{C}/65\pm5\%\text{RH}$ 的中期贮存条件和 $40\pm2^{\circ}\text{C}/75\pm5\%\text{RH}$ 的加速贮存条件。稳定性结果报告在表5中。

[0351] 两批形式I的直到3个月的稳定性数据呈现在表5中。这些批次的加速和长期稳定性研究的结果证实了,当在 $25^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}$ 的长期贮存条件下贮存多达3个月和在 $40^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH}$ 的加速贮存条件下贮存3个月时,形式I的化学和物理稳定性。

[0352] 表1.针对每种溶剂、在低于回流的5℃和10℃下形式I的式I的溶解度

[0353]

溶剂	沸点	在高温的溶解度(mg/ml)	在 5℃ 温度的溶解度(mg/ml)
乙酸乙酯	77	2	1
乙酸异丙酯	89	4	4
IPA	89	22	5
THF	66	6	4
MIBK	117	5	6
MEK	80	4	3
丙酮	56	不可过滤	5
乙腈	81	48	17
MeOH	65	>250	>250
EtOH	78	212	24
1-丙醇	98	160	8

[0354] 表2. 形式I的水溶解度

水性 pH	溶解度(mg/ml)	
	1 小时	18 小时
1.2	31.61	33.17
3	28.45	27.97
4	28.06	27.75
5	18.58	27.87
6.8	33.98	35.35

[0355] 表3. 形式I在有机溶剂中的溶解度

[0356]

溶剂	溶解度(mg/ml) - 18 小时
水	28.2
甲醇	480.8
乙醇	35.5
异丙醇	1.15
乙酸乙酯	0.04
乙腈	1.36
THF	0.05
乙醚	0.01
庚烷	0.003

[0357]

表4. 形式I的粒度分布

[0358]

形式	处理	粒度参数(微米)				
		D10	D20	D50	D80	D90
形式 I	悬浮于异辛烷中并声处理 5 min	10.29	17.84	34.72	56.22	69.39

[0359]

表5. 三批形式I的稳定性数据

批次	贮存条件	可得到的稳定性数据
1	25°C/60%RH	3 个月
	40°C/75%RH	3 个月
2	25°C/60%RH	3 个月
	40°C/75%RH	3 个月
3	25°C/60%RH	24 个月

批次	贮存条件	可得到的稳定性数据
	40°C/75%RH	6 个月

[0362] 表6. 形式I的重结晶研究

重结晶	XRPD	NMR	纯度 HPLC	收率
-	结晶性的-形式I	无残余溶剂-2.0 当量的酸	100%	-
乙腈/3%水	结晶性的-形式I	无残余溶剂-2.0 当量的酸	100%	72%
1-丙醇	结晶性的-形式I	无残余溶剂-1.9 当量的酸	97.4%	88%

[0364] 实施例7

[0365] 形式II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备

[0366] 将186mg无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)在3体积的水中制浆过夜(4h热/冷循环,在室温和50°C之间)。得到白色结晶物并在真空干燥箱中在40°C干燥4h。

[0367] 在图5中例示了形式II的X-射线粉末衍射图样。形式II具有在大约5.7、15.3和22.5°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰,表明所述化合物为不同于形式I的结晶形式(形式II)。

[0368] 在图5中例示了形式II的差示扫描量热法热分析图。形式II表现出具有约143°C的开始温度和155°C的峰温度的吸热事件。

[0369] 实施例8

[0370] 形式III的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备

[0371] 使100mg无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)在95:5的1,4-二噁烷/水中成熟72h,每4h在环境温度和50°C之间循环,得到固体。将所述固体

通过过滤分离并在真空下干燥3h。

[0372] 在图8中例示了形式III的X-射线粉末衍射图样。形式III具有在大约6.3、18.3、18.9、19.8和20.4°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰,表明所述化合物为不同于形式I或II的结晶形式(形式III)。

[0373] 在图9中例示了形式III的差示扫描量热法热分析图。形式III表现出约93°C、约158°C和约230°C的吸热事件温度。

[0374] 实施例9

[0375] 形式IV的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备

[0376] 在71°C下将2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)(500mg)溶解在1.0ml乙腈/10%水中。然后将澄清溶液以10°C/小时冷却至5°C。将固体过滤并在30°C在真空下干燥1.5小时。

[0377] 在图10中例示了形式IV的X-射线粉末衍射图样。形式IV具有在大约6.2、10.4、17.9、19.2、19.9和20.2°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰,表明所述化合物为不同于形式I、II或III的结晶形式(形式IV)。

[0378] 在图11中例示了形式IV的差示扫描量热法热分析图。形式IV表现出约128°C、约159°C和约237°C的吸热事件温度。

[0379] 实施例10

[0380] 形式V的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备将1.41g无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)在5ml水中制浆4小时。将白色结晶物过滤和干燥。保留母液。在48h以后,结晶性针状物从母液沉淀出来。将所述颗粒在真空干燥箱中在室温干燥2h。

[0381] 在图13中例示了形式V的X-射线粉末衍射图样。形式V具有在大约6.7、7.9、10.7、12.8、17.1和23.7°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰,表明所述化合物为不同于形式I、II、III或IV的结晶形式(形式V)。

[0382] 在图14中例示了形式V的差示扫描量热法热分析图。形式V表现出约113°C和约181°C的吸热事件温度。

[0383] 实施例11

[0384] 形式VI的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)的制备

[0385] 将1.41g无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐)(式I)在5ml水中制浆4小时。将白色结晶物过滤并在真空干燥箱中在40°C干燥过夜。

[0386] 在图16中例示了形式VI的X-射线粉末衍射图样。形式VI具有在大约6.8、8.0、16.3和17.5°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰,表明所述化合物为不同于形式I、II、III、IV或V的结晶形式(形式VI)。

[0387] 在图17中例示了形式VI的差示扫描量热热分析图。形式VI表现出约175°C和约238°C的吸热事件温度。

[0388] 实施例12

[0389] 式I的形式I、II和IV之间的相平衡

[0390] 将形式I (80mg)、形式II (50mg) 和形式IV (20mg) 混合在一起。然后将约10mg混合物在200μl预饱和的溶剂中在所需的温度下制浆13天。然后将固体快速地过滤并通过XRPD分析。

[0391] 发现形式IV是在5°C下对于乙腈/水>2%的混合物的热力学产物。在25°C,仅观察到形式I。结果总结在表7中。

[0392] 实施例13

[0393] 式I的形式I和IV之间的相平衡

[0394] 使来自平衡研究的形式I和IV的混悬液达到25°C。形式IV在过夜搅拌后没有转化。然后将样品加热至30°C保持2天,向形式I的转化然后结束。结果报告在表8中。

[0395] 表7. 形式I、II和IV之间的平衡研究

	溶剂	5°C	25°C	50°C
[0396]	乙腈	形式 I	形式 I	形式 I
	乙腈/2%水	形式 I-不良结晶	形式 I	形式 I
	乙腈/5%水	形式 IV	形式 I	形式 I

[0397] 乙腈/10%水 形式 IV 形式 I 形式 I

[0398] 表8. 式I的形式I和IV之间的平衡研究

	在30°C加热(过夜)以后观察	XRPD结果	在30°C加热(2天)以后观察	XRPD结果
	白色沉淀物	形式IV+痕量的形式I	白色沉淀物	形式I
	白色沉淀物	形式IV	白色沉淀物	形式I
	白色沉淀物	形式IV	白色沉淀物	形式I
	白色沉淀物	形式IV	白色沉淀物	形式I
	白色沉淀物	形式IV	白色沉淀物	形式I

[0400] 表9. 式I的形式I的X-射线粉末衍射

角度 2-θ°	强度%
5.4	5
6.3	100
8.5	3
9.8	3
10.8	3
11.4	3
11.5	4
12.6	4
12.8	5
13.8	5
15.6	12
16.2	4
16.6	12
16.9	5
17.1	7
17.9	13
18.4	10
19.7	46
20.0	11
20.6	6
20.9	5
22.1	6
22.7	13
23.1	9
24.4	7
24.6	8
25.3	7
25.7	4

26.3	4
30.4	4
35.4	4

[0403] 表10.式I的形式II的X-射线粉末衍射

[0404]

角度 2-θ°	强度% %
5.7	100
7.1	5
7.6	5
10.2	4
10.4	4
11.5	6
14.2	12
15.3	26
15.9	12
16.5	4
16.9	6
17.5	5
17.9	5
18.6	10
19.9	4
20.3	6
20.5	8
20.8	8
21.7	4
22.5	15
22.8	6
23.1	6
23.5	5
24.6	4
27.0	6
27.6	6
28.6	5
28.9	6
30.2	4
40.3	4

[0405] 表11.式I的形式III的X-射线粉末衍射

角度 2-θ°	强度% %
6.3	100
7.1	4
11.7	4
12.2	8
13.2	5
14.1	8
14.3	11
14.8	4
15.3	14
15.6	3
16.3	9
16.6	5
16.9	9
[0406] 17.4	9
18.3	29
18.9	21
19.8	35
20.4	25
21.2	10
21.3	9
22.3	4
22.8	7
23.5	6
24.1	13
24.3	7
24.5	5
24.8	5
29.7	6
29.9	7

[0407] 表12.式I的形式IV的X-射线粉末衍射

角度 2-θ°	强度% %
3.7	4
5.0	4
[0408] 6.2	100
9.0	9
9.9	3

[0409]	10.4	10
	10.7	3
	11.1	7
	11.5	3
	12.5	6
	12.7	5
	14.6	6
	16.0	8
	16.9	9
	17.3	9
	17.9	10
	18.5	5
	18.8	8
	19.2	11
	19.9	10
	20.2	19
	21.0	9
	21.6	7
	22.6	6
	24.8	4
	25.7	6
	27.2	7

[0410] 表13.式I的形式V的X-射线粉末衍射

角度 2-θ°	强度 % %
5.4	24
6.7	100
7.9	70
8.3	5
10.7	24
12.8	18
13.1	17
13.5	15
14.1	6
14.3	5
14.7	4
15.4	4
15.8	29
16.0	26

[0412]

17.1	30
17.8	5
18.4	16
19.4	11
19.9	11
20.2	13
20.4	10
20.6	11
20.9	11
21.5	27
21.8	9
22.7	9
23.7	31
24.0	13
24.2	14
24.5	5
24.8	7
25.1	7
25.8	6
26.3	6
26.5	7
26.9	5
27.5	11
28.3	8
29.5	8
29.8	13
30.7	5
31.6	7
33.0	5
37.1	6
39.6	9
41.2	5

[0413] 表14.式I的形式VI的X-射线粉末衍射

[0414]

角度 2-θ°	强度% %
5.4	29
6.8	100

[0415]	8.0	48
	8.4	4
	11.1	6
	11.6	5
	13.6	8
	14.2	6
	16.3	15
	16.8	6
	17.5	20
	17.8	12
	18.7	14
	19.0	8
	19.4	5
	19.7	10
	20.1	8
	20.9	12
	21.3	12
	21.5	12
	22.1	13
	22.5	11
	23.5	6
	24.2	7
	25.4	6
	27.1	6
	27.4	6

[0416] 实施例14

[0417] 形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的制备

[0418] 向(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-醇盐(32.3g,58.54mmol)在二氯甲烷(300mL)中的混悬液中加入0.5M的NaOH水溶液(150mL)。将有机层分离，并用水(50mL)洗涤，并然后经 Na_2SO_4 干燥。将有机层过滤，并向得到的混合物中加入DMAP(1.79g,0.25当量,14.63mmol)和Boc-L-Val-OH(15.26g,1.2当量,70.25mmol)。将反应混合物冷却至-10°C，加入EDC(16.83g,1.5当量,87.81mmol)，并将得到的混合物搅拌3小时。向所述混合物中加入0.2当量的Boc-L-Val-OH(2.54g)和0.25当量的EDC(2.8g)。搅拌1.5小时以后，加入水(50mL)，将有机层分离，并用5%柠檬酸水溶液(2x100mL)洗涤。将合并的有机萃取物用水(100mL)洗涤，并然后经 Na_2SO_4 干燥。将有机层过滤并干燥。

[0419] 将粗制物放入二氯甲烷中并冷却至5°C。向所述混合物中加入4M的HCl在二噁烷中的溶液(64.37mL,4.4当量,257.50mmol)。加入另外的20mL 4M的HCl在二噁烷中的溶液。5小时以后，将反应混合物冷却至10°C并加入8%的 NaHCO_3 水溶液(700mL)。将有机层分离并将水层用二氯甲烷(100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤，并然后经 Na_2SO_4 干燥，过滤并在真空下浓缩以得到残余物。向残余物中加入乙腈，并将得到的混合物用2.1当量的3.5N的

HC1在IPA中的溶液在5°C处理。将反应混合物温热至室温。加入EtOAc，并将混合物加热至50°C和播种165mg 2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐。在50°C搅拌30min以后，加入更多的EtOAc，并将混合物回流1h。除去加热，并使混合物达到室温。将固体通过过滤取出并用EtOAc洗涤以得到15.4g 2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐。

[0420] 在图20中例示了形式I的X-射线粉末衍射图样。形式I具有在大约7.2、9.2和18.0°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰，表明所述化合物为结晶形式(形式I)。当经历从约0%至约90%相对湿度的相对湿度增加时，热分析表现出约14%的质量增加。在25°C/92%RH和40°C/75%RH贮存7天都引起形式的改变。将水溶解度评估为>90mg/mL的在pH 4.1的游离形式当量。

[0421] 实施例15

[0422] 形式II的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)的制备

[0423] 通过将200mg形式I的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II)在餐盘中铺展成薄层并将样品暴露于25°C/75%RH的环境72h，制备形式II。

[0424] 在图24中例示了形式II的X-射线粉末衍射图样。形式II具有在大约4.8、13.3和24.9°处以2-θ表示的特征性XRP衍射峰，表明所述化合物为不同于形式I的结晶形式(形式II)。热分析显示10.4%的质量损失，而卡尔费休分析将含水量确定为13.9% m/m。将水溶解度评估为>67mg/mL的在pH 4.1的游离形式当量。

[0425] VT-XRPD研究表明在加热时没有转化成形式I；所述物质在约160°C以上的温度变成无定形的，随后在冷却时没有结晶。GVS分析表明，当将RH降低至0%时，所述物质丢失它的质量的约12%。不清楚形式改变是否伴随该水的损失，因为当将样品返回至环境RH时水会容易地吸回。

[0426] 表15.式II的形式I的X-射线粉末衍射

角度 2-θ°	强度% %
6.9	22
7.2	100
7.2	100
8.2	13
9.2	37
10.7	13
12.7	14
14.0	8
15.1	11
16.4	7
17.4	10
18.0	34
18.4	13
20.0	12
20.8	24
22.5	18
23.3	10
23.7	8
24.0	13
24.2	7
25.3	7
25.7	8
25.9	19
27.7	6
29.0	7
29.6	8
30.3	7
31.0	8
33.2	8
36.6	9

[0427]

[0428] 表16.式II的形式II的X-射线粉末衍射

[0429]

角度 2-θ°	强度% %

4.3	52
4.8	100
7.2	18
7.6	20
8.4	44
8.7	45
9.5	36
10.6	20
10.9	24
11.5	19
12.4	15
12.8	16
13.3	69
14.1	53
14.6	40
15.3	21
16.3	13
16.6	18
17.1	18
18.4	47
19.0	13
20.0	22
20.3	16
21.1	29
21.3	21
22.1	16
23.7	15
24.5	16
24.9	72
25.3	39
25.7	26
26.1	24
26.5	36
26.7	39
27.2	18
27.5	17
27.9	17
28.1	16
28.4	17
28.8	20
29.2	18

[0430]

[0431]	30.5	18
--------	------	----

[0432] 实施例16

[0433] 无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氨基-2,3,

4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 和2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II) 的制备

[0434] 将约15mg 2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 和2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II) 各自溶解于2mL的2:1tBuOH:水中。将得到的澄清溶液在干冰/丙酮浴中快速冷冻，并冻干成蓬松的白色固体。XRPD分析表明冷冻干燥的物质在每种情况下是无定形的，并且¹H NMR证实各种抗衡离子仍然存在。

[0435] 实施例17

[0436] 无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 和2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II) 的成熟阵列(maturation array)

[0437] 将约50mg无定形的2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二(4-甲基苯磺酸盐) (式I) 和2-氨基-3-甲基丁酸(S)-(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-2,3,4,6,7,11b-六氢-1H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯二盐酸盐(式II) 称量进48个小瓶中的每一个小瓶中。将足够的指定的溶剂加入以形成流动浆体，并将小瓶温育72h，每4h在环境温度和50°C之间循环。将在该点存在的任何固体通过过滤分离，并通过XRPD分析。将没有固体的实验去帽并允许成核；这些都没有提供任何结晶物，都产生粘性的胶质(gum)。结果显示在表17中。

[0438] 表17. 式I和式II的无定形盐上的成熟阵列

[0439]	细节	二甲苯磺酸盐	二盐酸盐
--------	----	--------	------

溶剂	体积(μL)	此后分离的固体	XRPD	体积(μL)	此后分离的固体	XRPD
庚烷	500	成熟	形式 I	500	成熟	无定形
二噁烷	250	成熟	可能的混合物	500	成熟	形式 I
甲苯	500	成熟	新图样(2)	500	成熟	部分结晶的形式 II
枯烯	500	成熟	新图样(2)	500	成熟	部分结晶的形式 II
TBME	500	成熟	形式 I	500	成熟	无定形
四氢萘	500	蒸发以后的胶质	n/a	500	蒸发以后的胶质	n/a
DIPE	500	成熟	形式 I	500	成熟	无定形
茴香醚	250	成熟	新图样(2)	500	蒸发以后的胶质	n/a
乙酸异丁酯	250	成熟	新图样(2)	500	成熟	无定形
乙酸乙酯	500	成熟	形式 I	500	成熟	形式 I
乙酸异丙酯	500	成熟	形式 I	500	成熟	无定形
乙酸甲酯	500	成熟	可能的混合物	500	成熟	形式 I
IPA	250	成熟	形式 I	500	蒸发以后的胶质	n/a

[0440]

	甲酸乙酯	250	成熟	形式 I	500	成熟	新图样(3)
	THF	250	成熟	形式 I	500	成熟	形式 I
	DCE	250	成熟	不良结晶	500	蒸发以后的胶质	n/a
	MIBK	500	成熟	形式 I	500	成熟	无定形
	MEK	250	成熟	形式 I	500	成熟	形式 I
[0441]	丙酮	250	成熟	形式 I	500	成熟	形式 I
	甲醇	250	蒸发以后的胶质	n/a	500	蒸发以后的胶质	n/a
	乙醇	250	蒸发以后的胶质	n/a	500	蒸发以后的胶质	n/a
	乙腈	250	成熟	形式 I	500	蒸发以后的胶质	n/a
	硝基甲烷	250	成熟	形式 I	500	蒸发以后的胶质	n/a
	水	250	成熟	新图样(2)	500	蒸发以后的胶质	n/a

[0442] 实施例18

[0443] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的抗衡离子筛选

[0444] 将约50mg (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯游离碱称量进54个HPLC小瓶中的每一个中。然后向每一个中加入500μL有关的溶剂，并将小瓶在室温摇动1h，在所有情况下得到澄清溶液。然后将2.0当量的有关酸加入每个实验。然后将小瓶放在培养箱中16h，每4h在环境温度和50℃之间循环。将任何可见的固体滤出并通过XRPD分析。将任何含有胶质的小瓶温育另外60h，该时点以后将任何固体通过过滤分离并通过XRPD表征。

[0445] 实施例19

[0446] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的反溶剂介导的抗衡离子筛选

[0447] 将约50mg (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯游离碱称量进27个反应试管中的每

一个中。向这些中的18个中加入500μL乙腈,向另外9个中加入500μL 99:1乙腈/水。然后以可得到的最浓缩形式加入2.1当量的有关酸。在不断搅拌下,将足够的乙酸乙酯加入每个试管以引起混浊,并将所述试管加热至50°C保持1h,然后将其冷却至室温。将任何存在的固体滤出并通过XRPD分析。除了再生在实施例18中分离的对甲苯磺酸和草酸的结晶盐形式以外,鉴定出新的结晶性的氢溴酸盐和甲磺酸盐,以及具有与以前观察到的图样不同的衍射图样的苯磺酸盐。该新的苯磺酸盐形式的DSC分析表明早期的吸热事件,继之以明显的重结晶和随后熔化。结果显示在表18中。

[0448] 表18. 来自反溶剂介导的抗衡离子筛选的结果

[0449]

实验细节		MeCN (没有加入的水) - A		MeCN (1%加入的水) - A	
酸	加入形式	观察结果	XRPD	观察结果	XRPD
氢溴酸	48%水溶液	油状物(静置后结晶)	结晶性的	油状物	
盐酸	4M 二噁烷溶液	细固体	潮解	油状物	

	硫酸	97.50%	油状物		油状物	
	1,2-乙烷二磺酸	固体	胶质		油状物	
	对甲苯磺酸	固体(一水合物)	细固体	结晶性的	细固体	结晶性的
	甲磺酸	固体	油状物(静置后结晶)	结晶性的	细固体	结晶性的
	苯磺酸	固体	细固体	结晶性的	细固体	结晶性的
[0450]	草酸	固体	细固体	部分结晶性的	细固体	部分结晶性的
	马来酸	固体	油状物		油状物	
	磷酸	85%水溶液	细固体	潮解	没有进行实验	
	L-酒石酸	固体	胶质		没有进行实验	
	富马酸	固体	不可过滤的凝胶		没有进行实验	
	柠檬酸	固体	细固体	潮解	没有进行实验	

	L-苹果酸	固体	胶质		没有进行实验
	马尿酸	固体	细固体	输入酸 (input acid)	没有进行实验
[0451]	D-葡萄糖酸	45 重量%在水中	油状物		没有进行实验
	L-乳酸	固体	油状物		没有进行实验
	琥珀酸	固体	油状物		没有进行实验

[0452] 实施例20

[0453] (S)-2-氨基-3-甲基-丁酸(2R,3R,11bR)-3-异丁基-9,10-二甲氧基-1,3,4,6,7,11b-六氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-基酯的来自反溶剂介导的抗衡离子筛选的盐的多晶型评估

[0454] 将约10mg有关盐形式悬浮于100μL指定的溶剂中。然后将混悬液温育72h,每4h在环境温度和50°C之间循环。冷却至室温后,将任何存在的固体滤出并通过XRPD分析。结果显示在表19中。

[0455] 表19. 多晶型评估的结果

细节	A - 甲苯磺酸盐	B - 草酸盐	C - 甲磺酸盐	D - 苯磺酸盐	E - 氢溴酸盐
溶剂	图样	图样	图样	图样	图样
MeOH	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
MeCN	可能的新图样(1)	无定形	可能的新图样(1)	主要为无定形	形式 1
IPA	形式 1	形式 1	形式 1	可能的新图样(1)	形式 1

	MEK	可能的新图样(2)	可能的新图样(1)	形式 1	可能的新图样(2)	可能的新图样(1)
	MIBK	形式 1	可能的新图样(2)	形式 1	形式 1	新图样(2)
	DCM	形式 1	可能的新图样(3)	形式 1	形式 1	新图样(2)
[0457]	THF	形式 1	主要为无定形	形式 1	可能的新图样(1)	形式 1
	IPAc	形式 1	形式 1	形式 1	形式 1	形式 1
	DIPE	形式 1	形式 1	形式 1	形式 1	形式 1
	TBME	形式 1	形式 1	主要为无定形	形式 1	形式 1

[0458] 尽管所有的盐都注意到具有额外峰的衍射图样(在上表中标记为可能的新图样),但针对从MIBK和DCM分离的氢溴酸盐确定地鉴定出新形式。在其它情况下,所述物质主要是投入实验中的相同形式,具有一些另外的峰存在。

[0459] 表20.形成的盐的总结

合成细节			表征			水溶解度		对湿度的稳定性			
盐形式	收率	纯度	平衡抗衡离子	XRPD	熔点开始(℃)	mg/mL游离形式	pH	40℃ /75%RH	25℃ /92%RH	GVS 摄取	
[0460]	甲苯磺酸盐	69%	99.1%	2.1 通过 NMR	结晶性的	239	15.00	5.24	未变化	未变化	1.0%
	草酸盐	74%	98.2%	2.1 通过 IC	结晶性的	200	> 50	2.43	未变化	未变化	0.8%
	甲磺酸盐	85%	98.4%	2.1 通过 NMR	结晶性的	177	> 70	3.97	未变化	潮解	3.4%
	苯磺酸盐	86%	99.1%	2.0 通过 NMR	结晶性的	239	25.1	4.74	未变化	未变化	3.7%
	氢溴酸盐	61%	98.7%	2.0 通过 IC	结晶性的	158, 248	85.3	3.38	形式改变	形式改变	> 3.9%
	盐酸盐	n/a	99.0%	2.1 通过 IC	结晶性的	244	> 90	4.09	形式改变	形式改变	15.2%(形式改变)

[0461] 所有形成的盐都表现出与输入物质可比较的二元化学计量学和纯度。

[0462] 提供上述实施例来给本领域普通技术人员提供完整的公开内容以及如何实现和使用所述实施方案的描述，并无意限制本公开内容的范围。对本领域的技术人员而言显而易见的、用于实现本公开内容的上述模式的修改意图是在下述权利要求的范围内。在本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文，如同明确地且单独地指出将每篇这样的出版物、专利或专利申请通过引用并入本文。

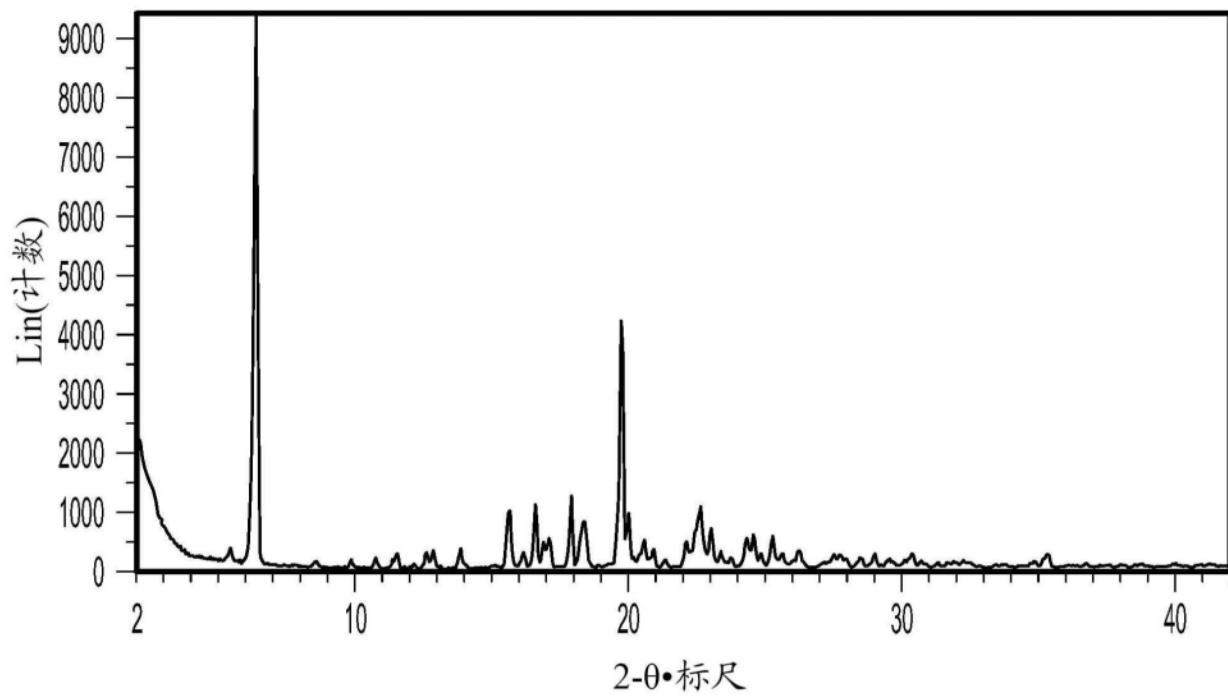


图1

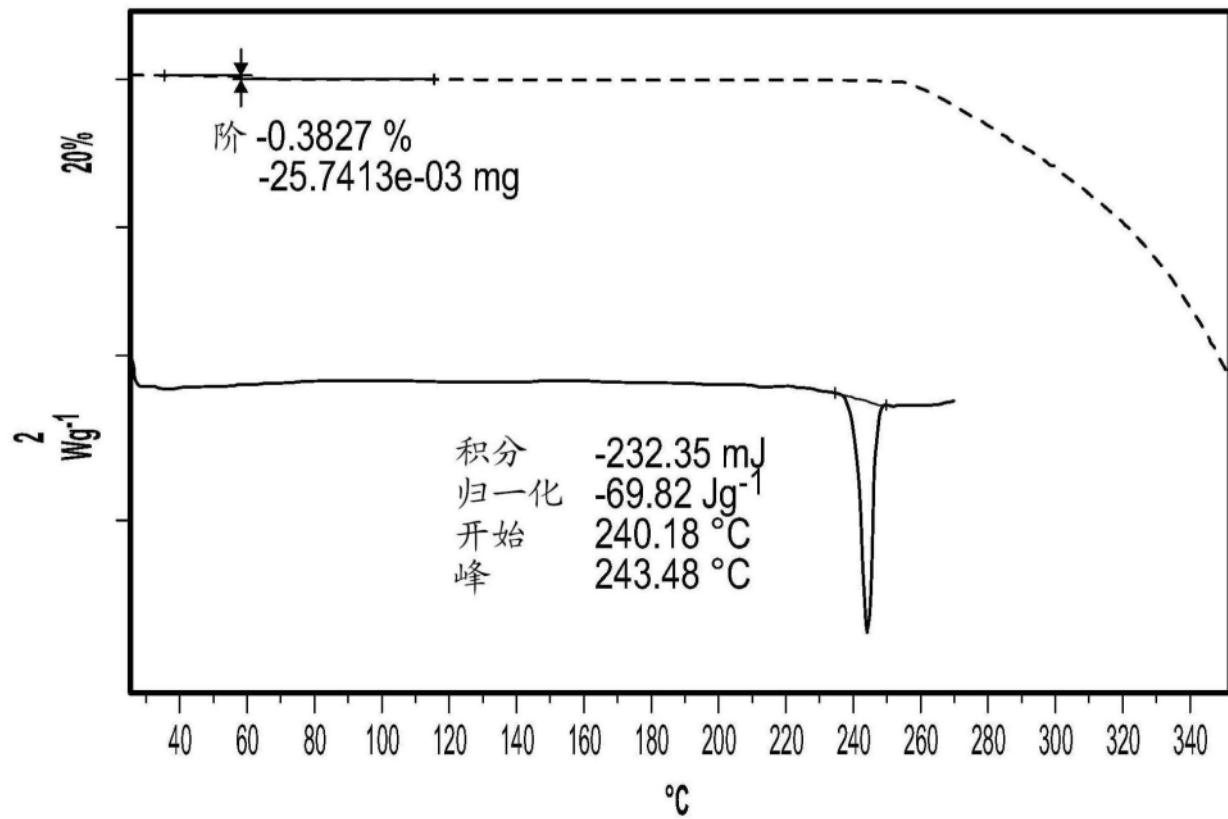


图2

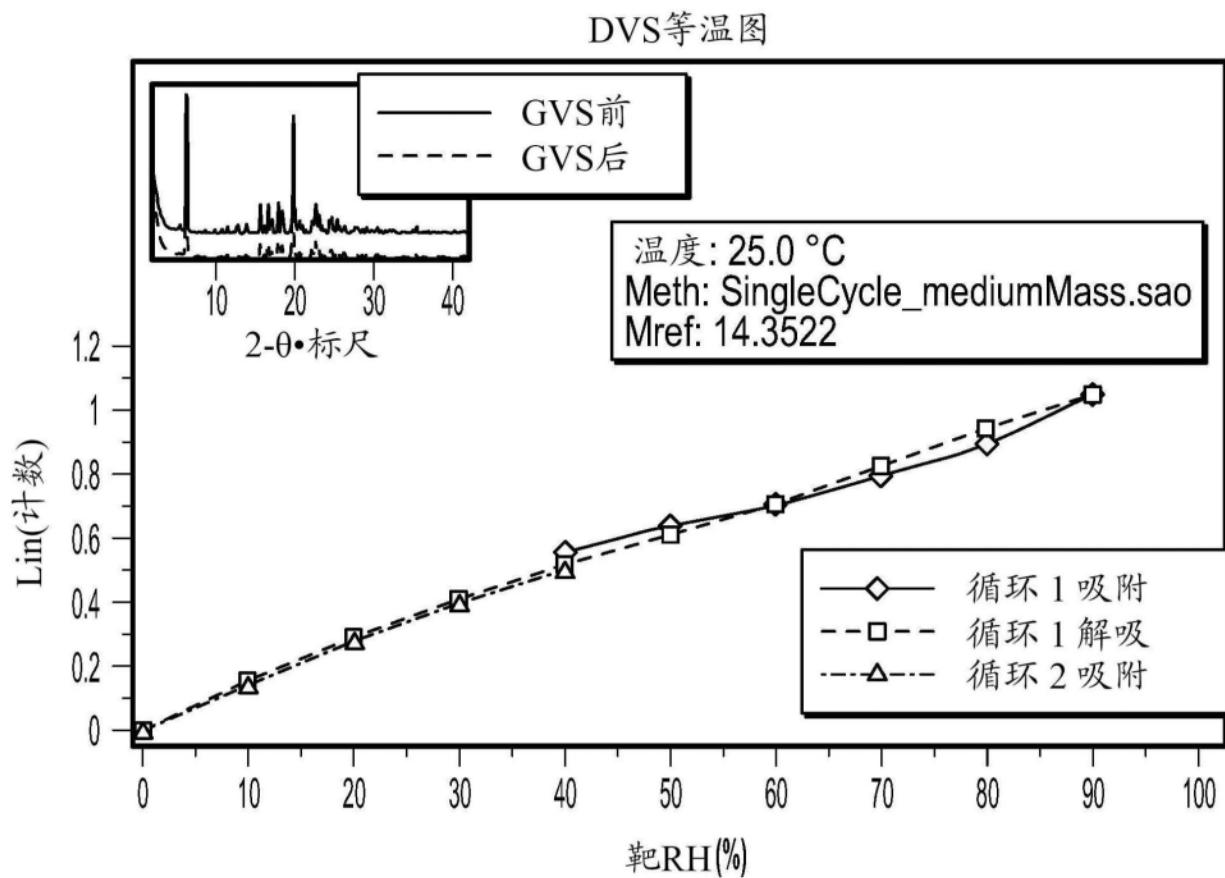


图3

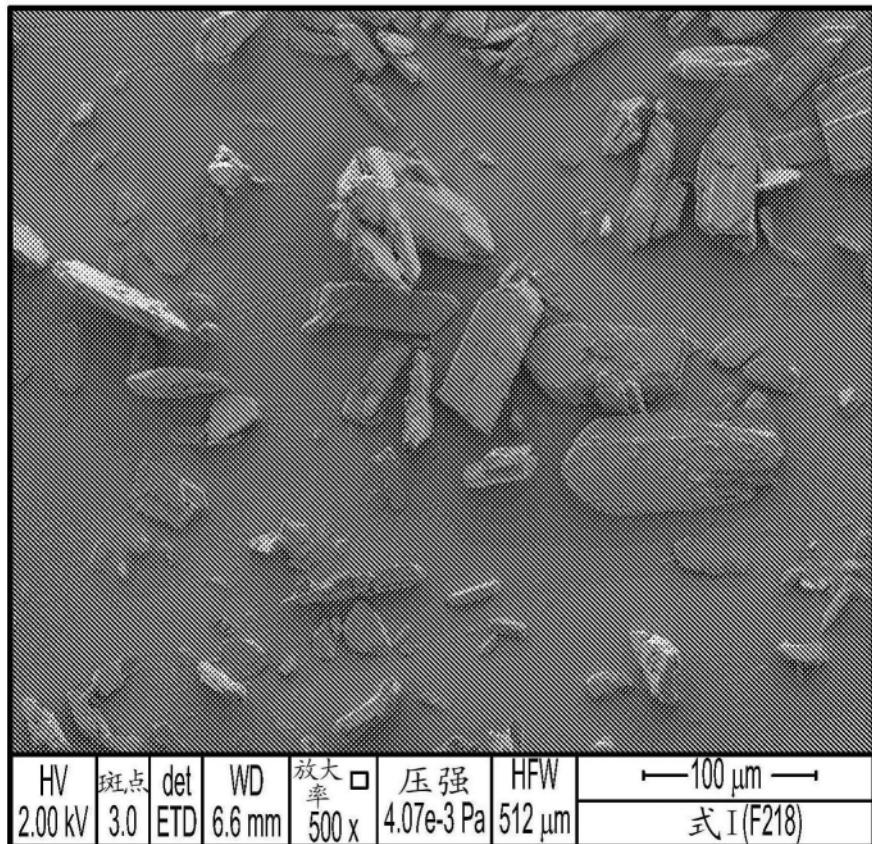


图4A

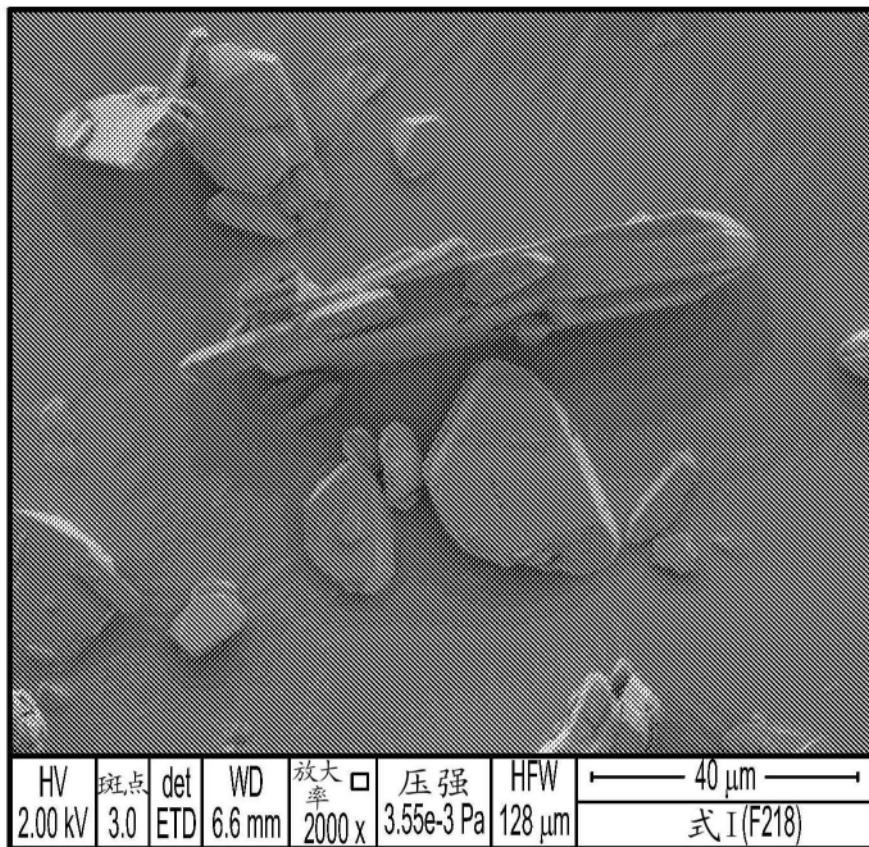


图4B

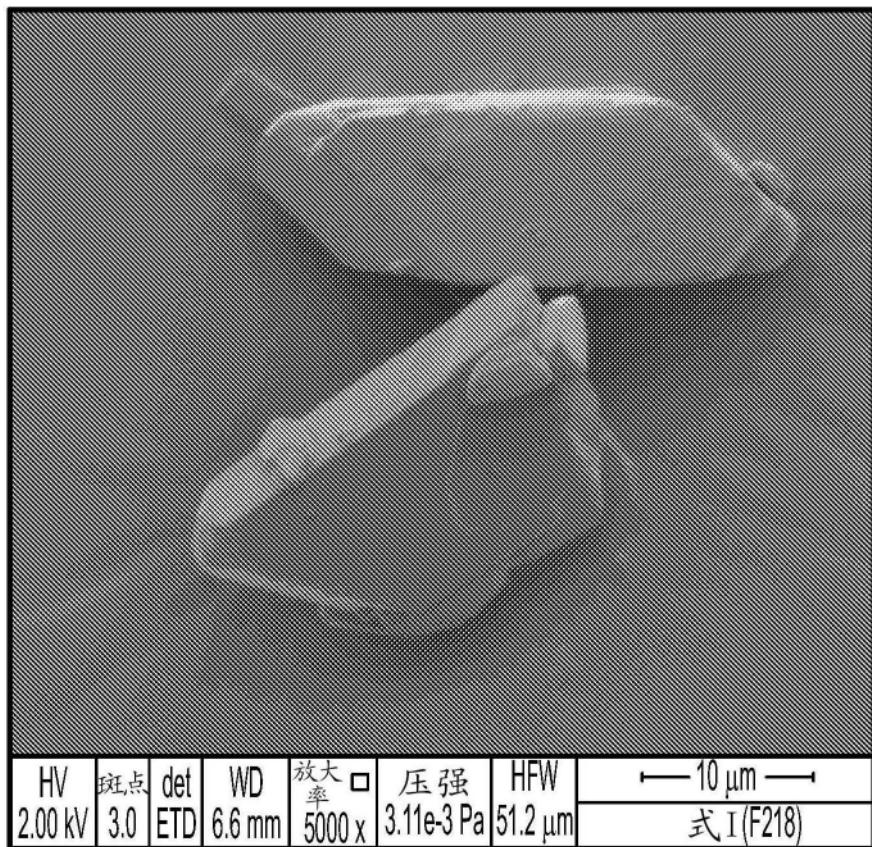


图4C

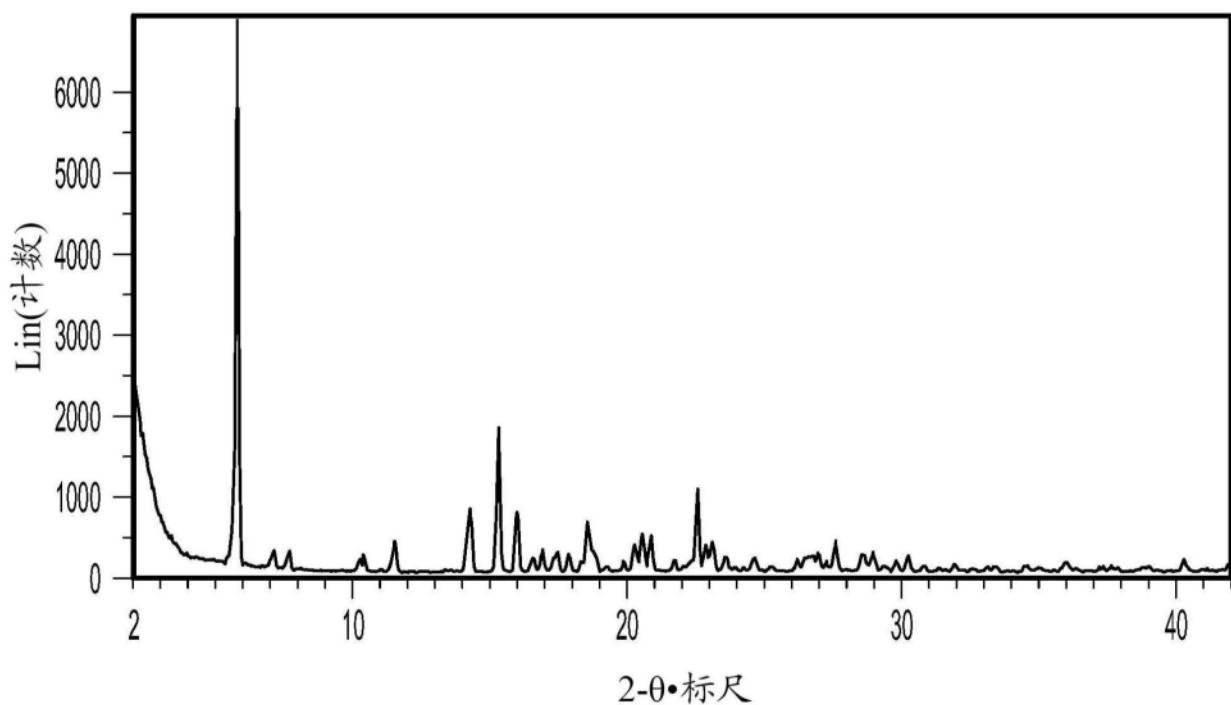


图5

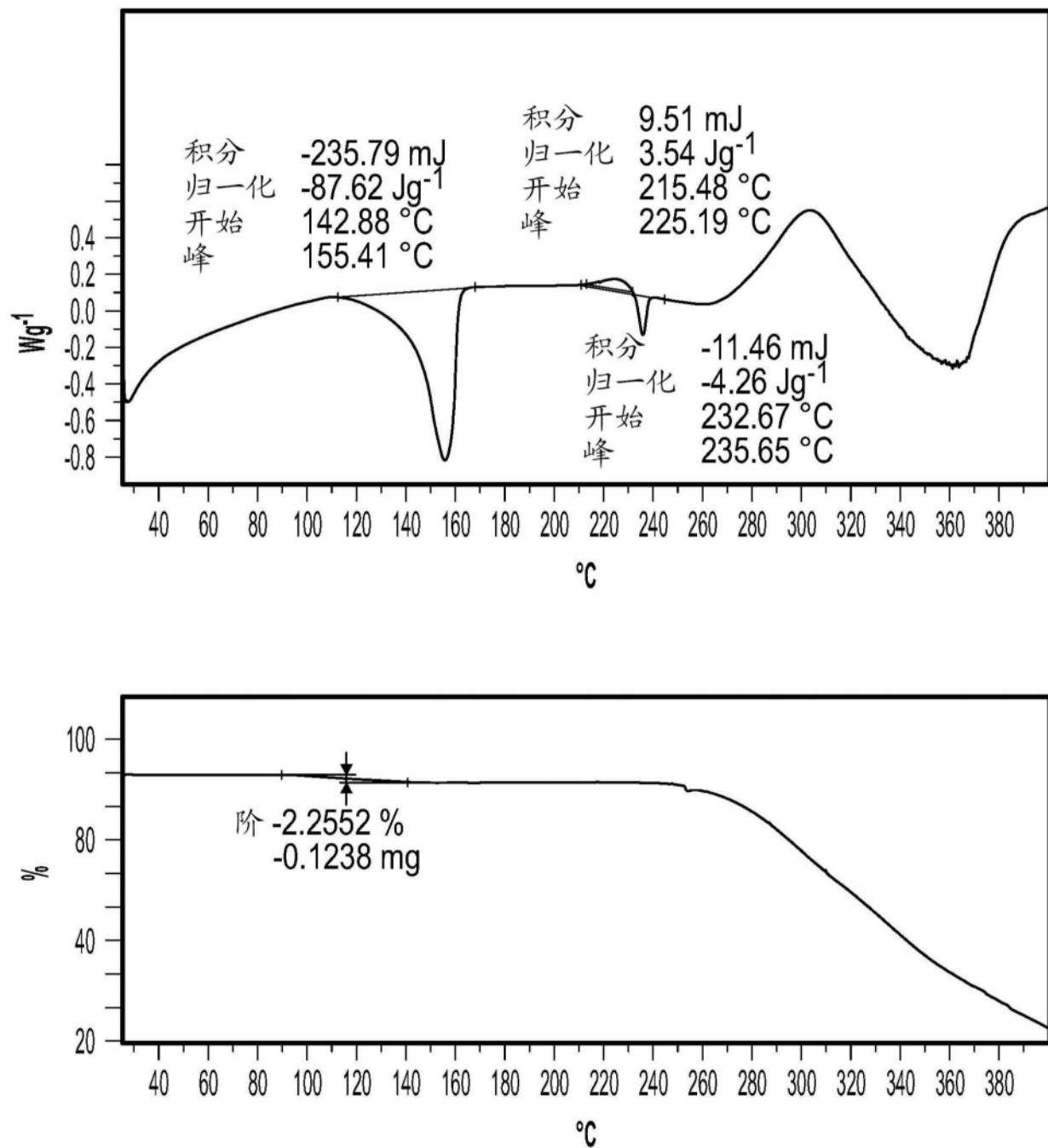


图6

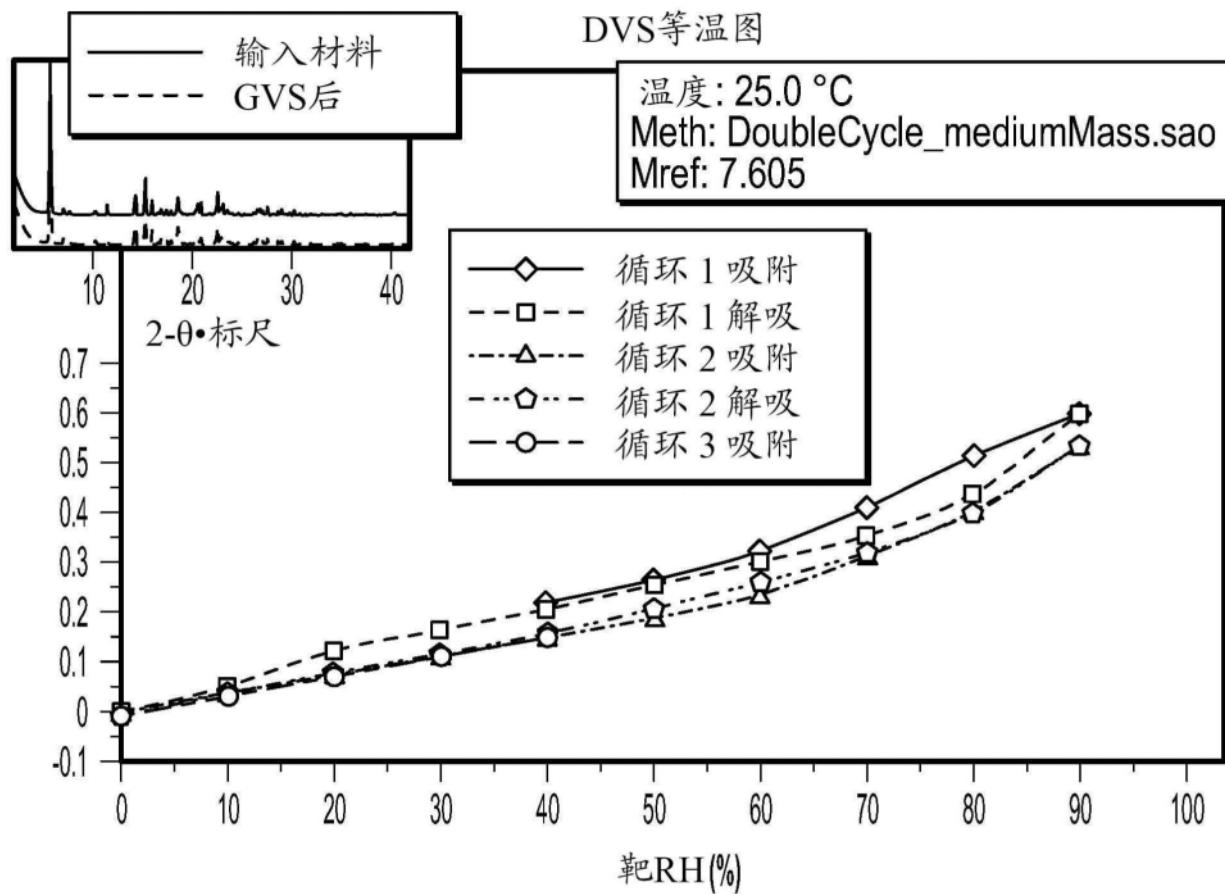


图7

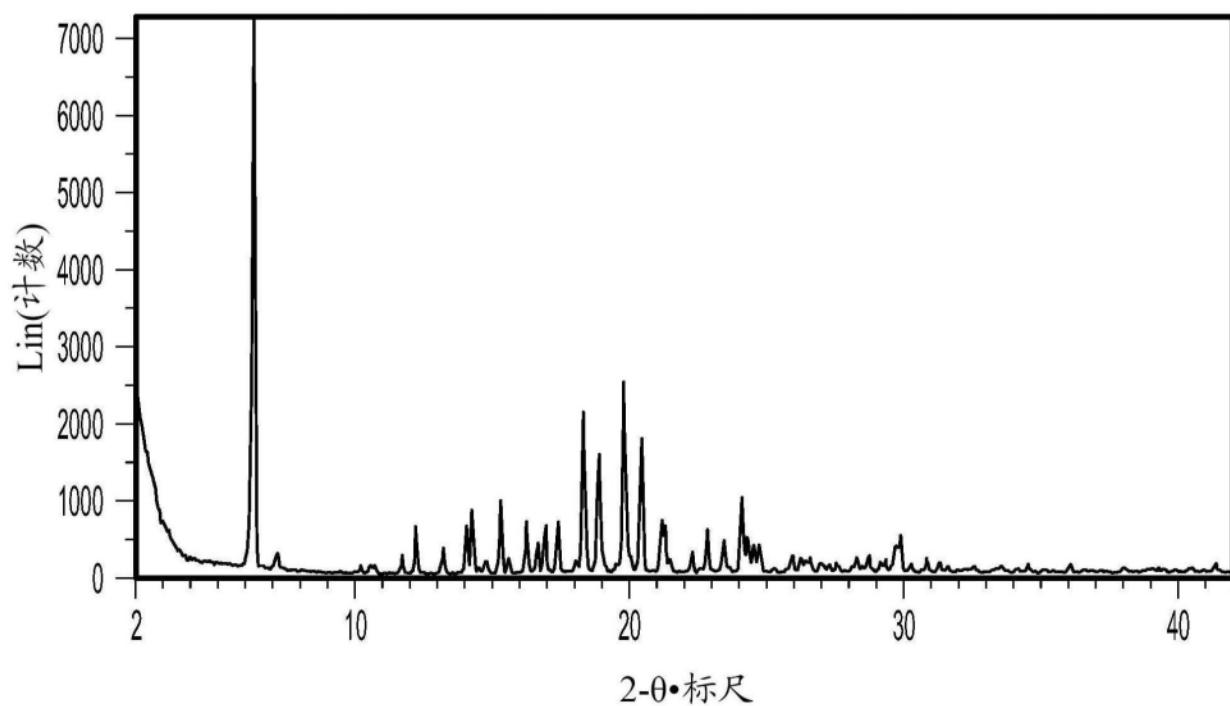


图8

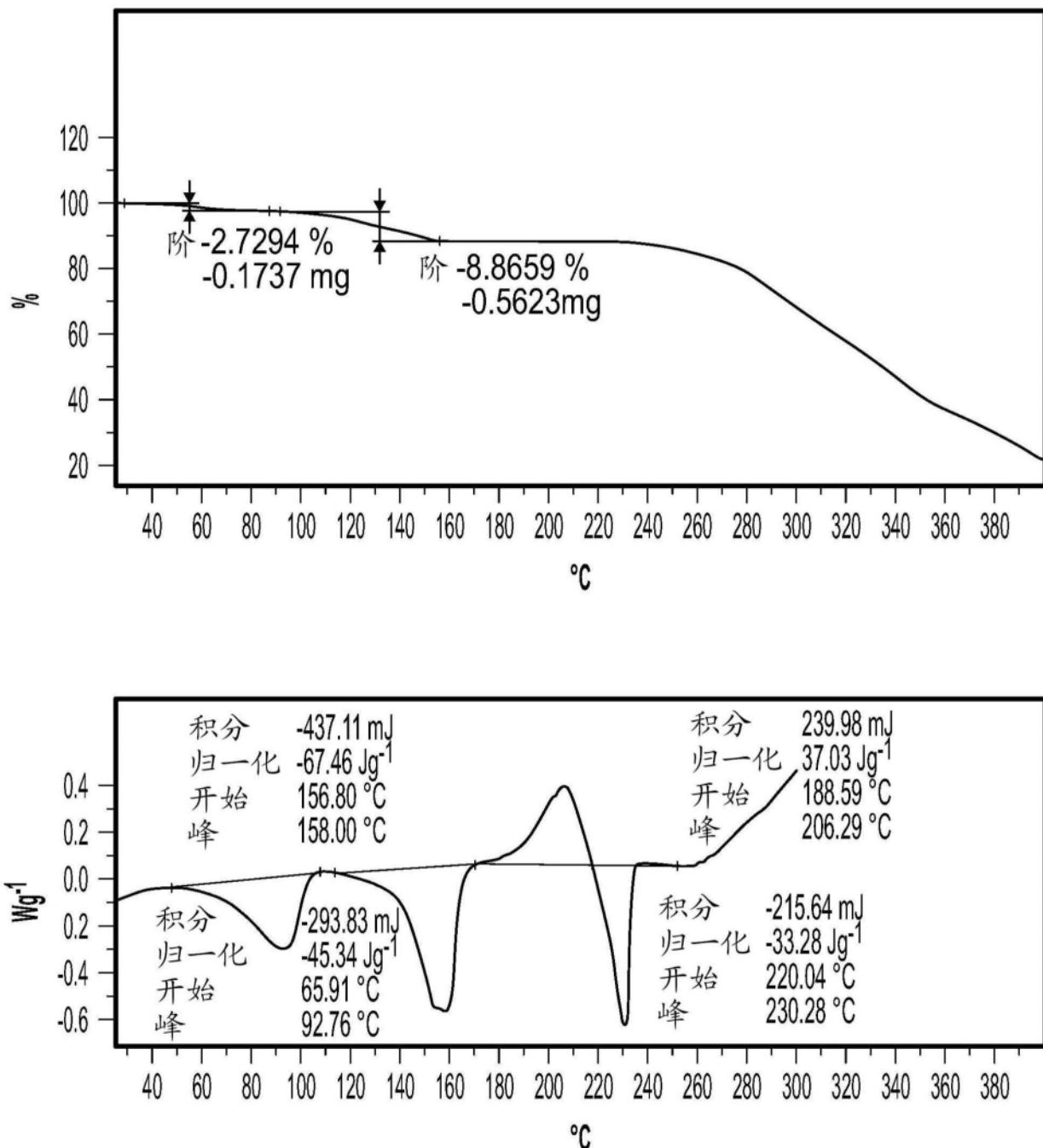


图9

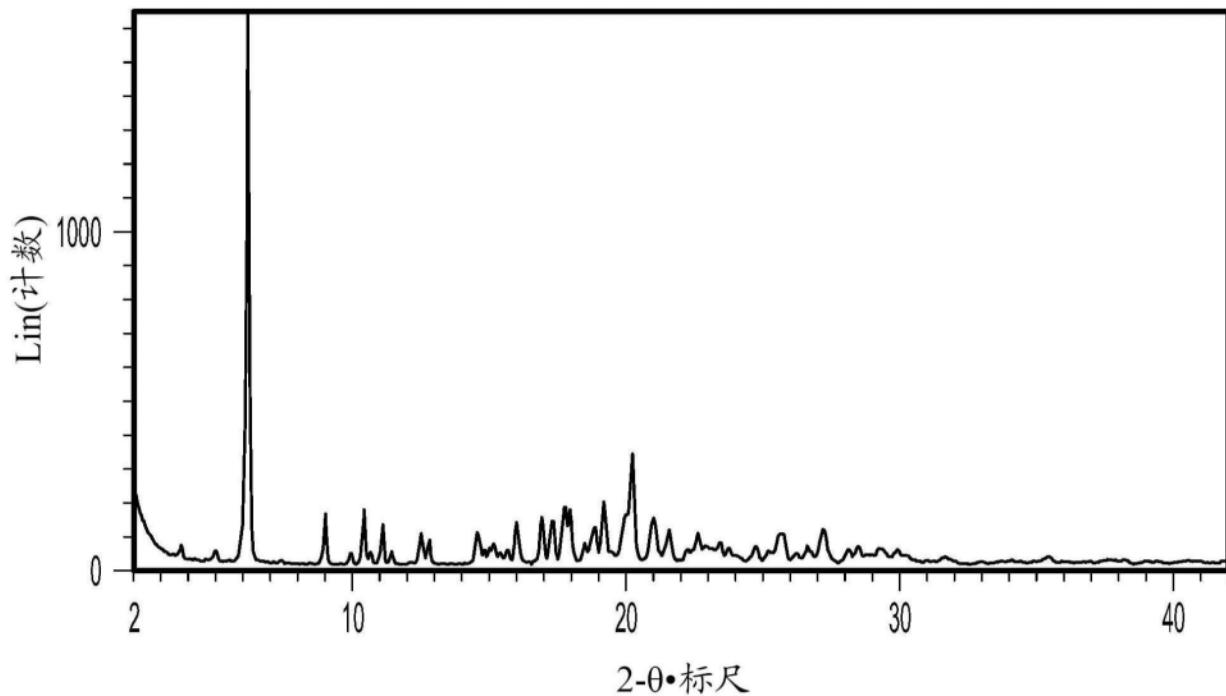


图10

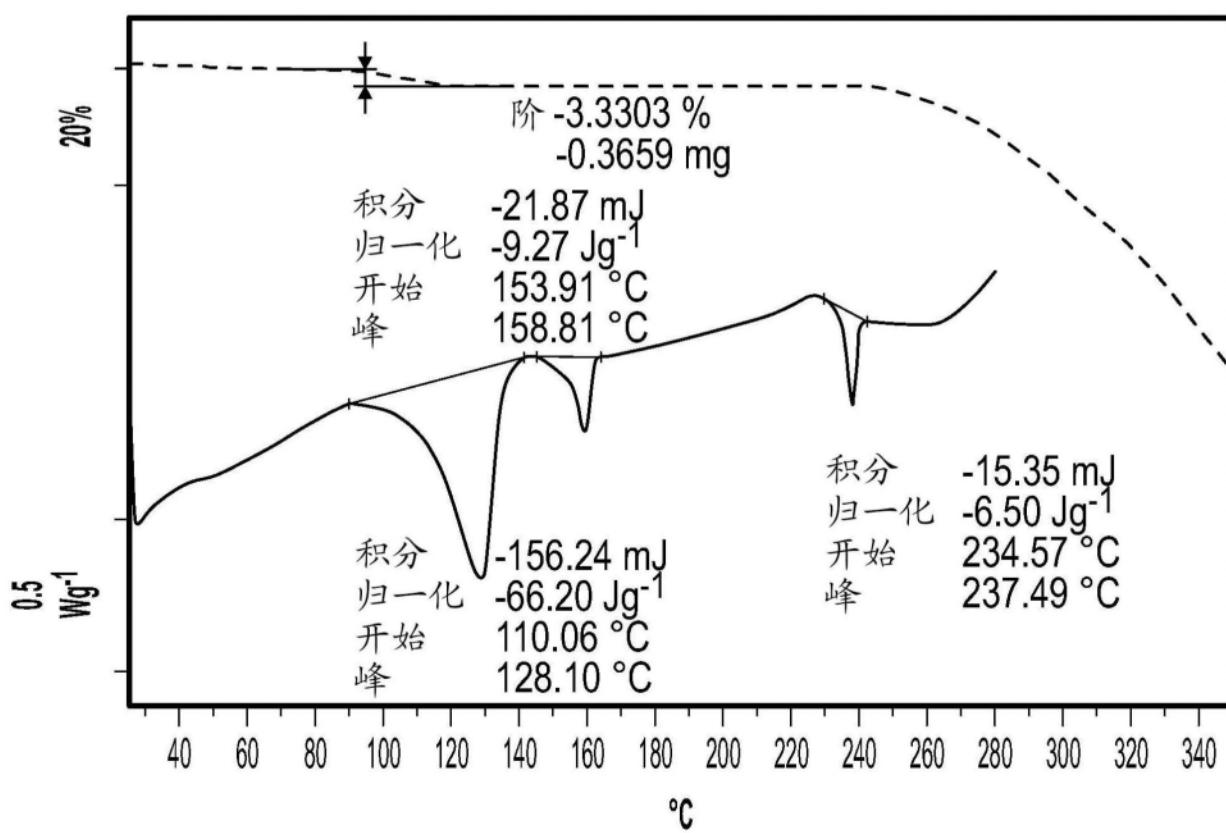


图11

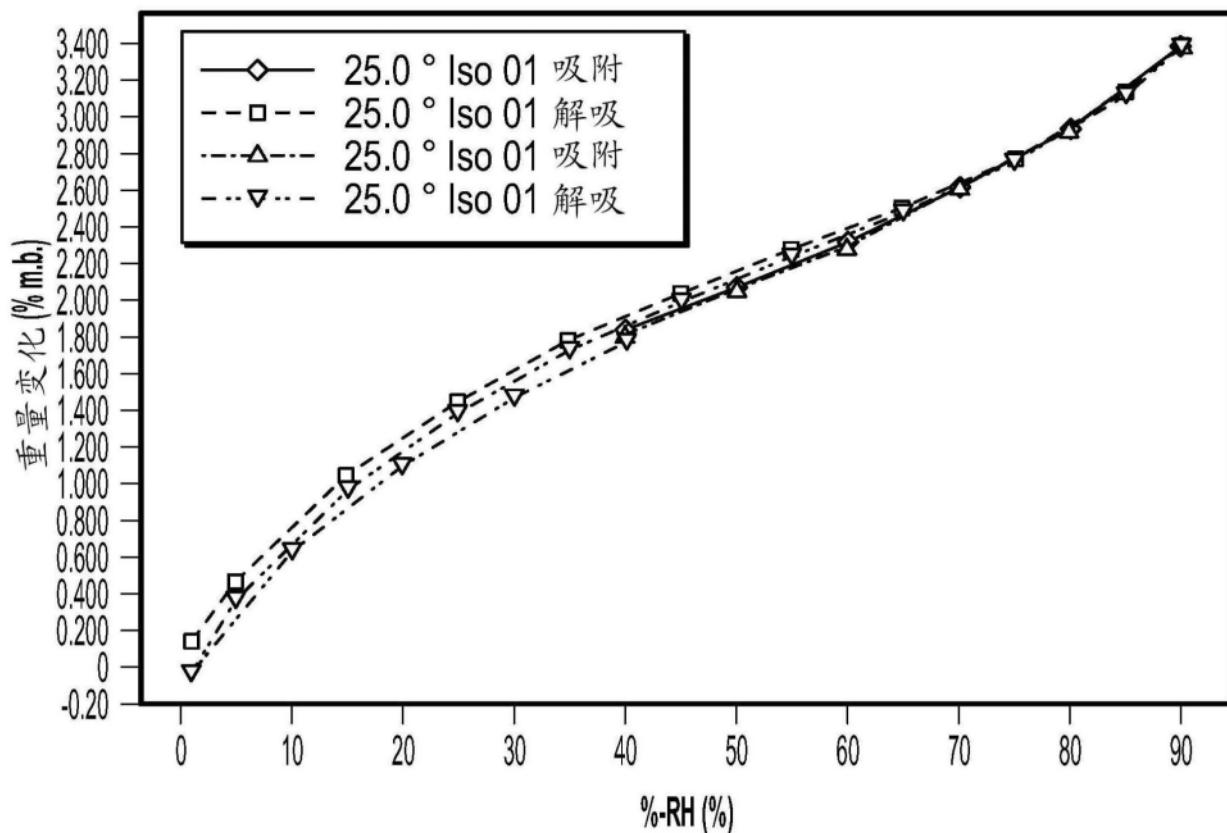


图12

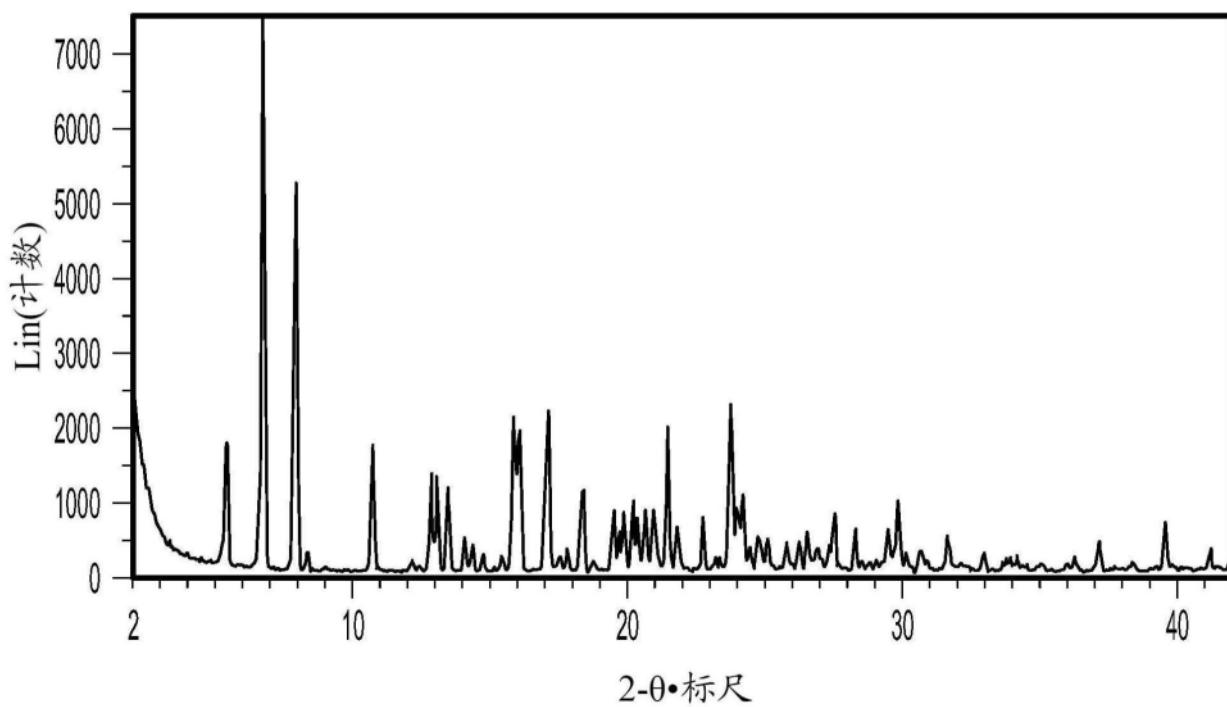


图13

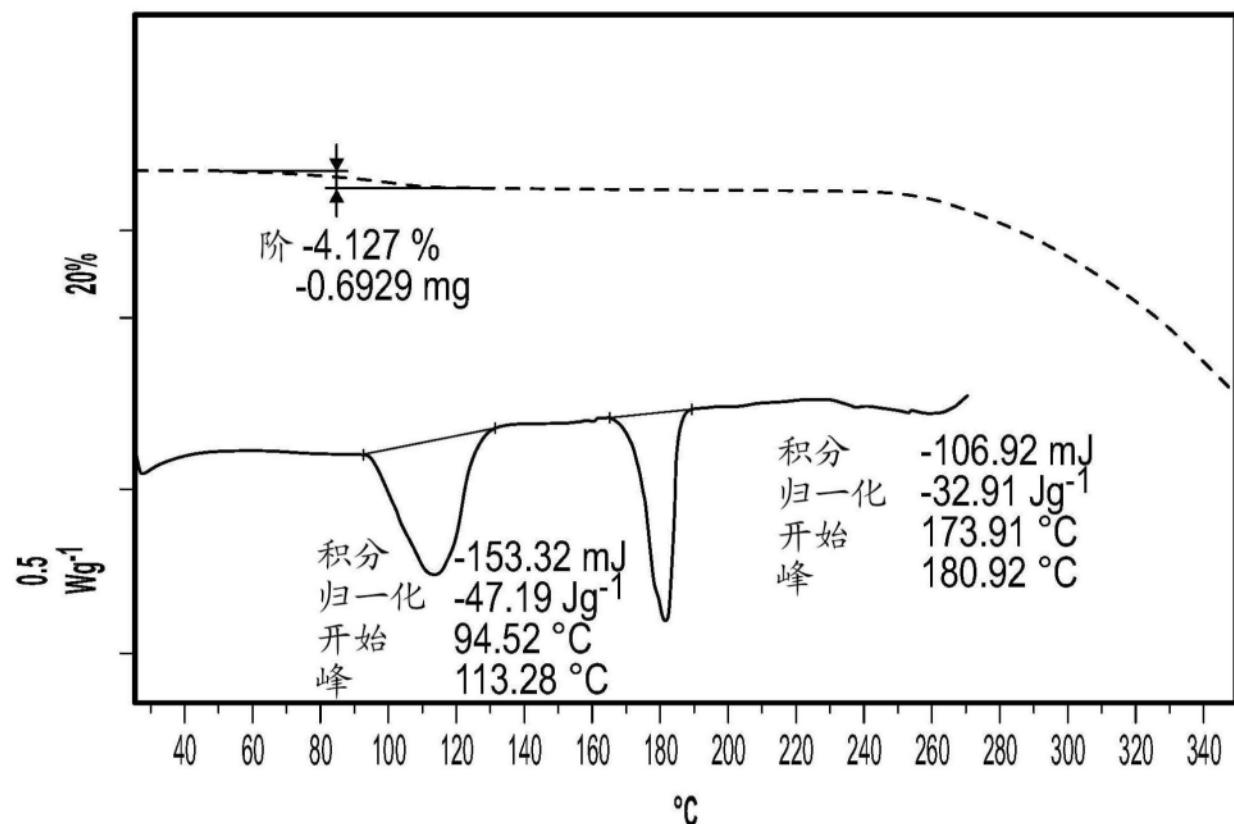


图14

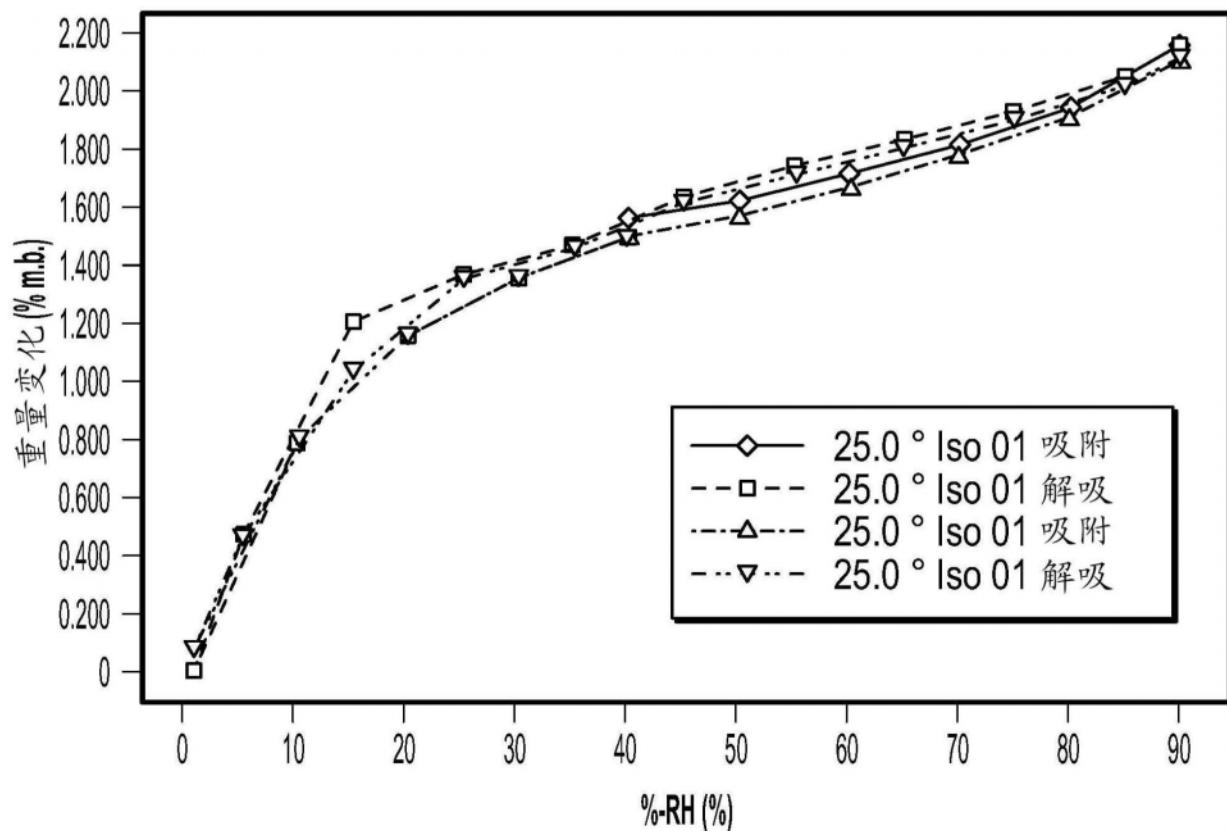


图15

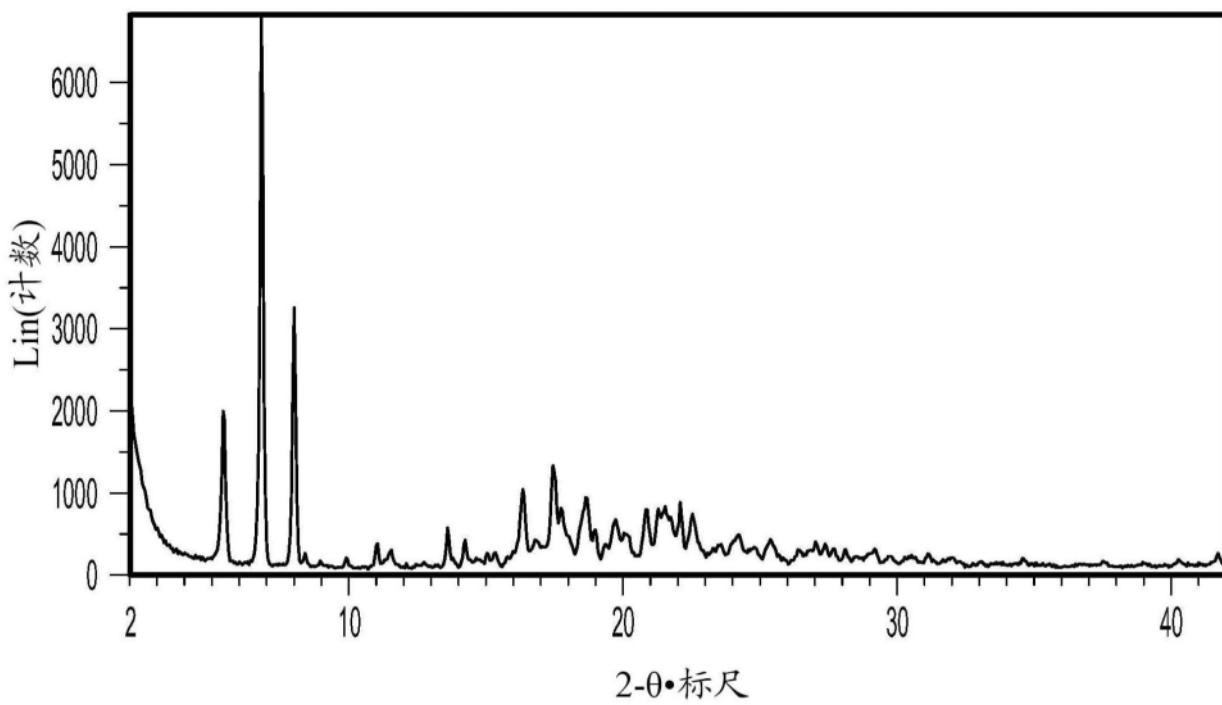


图16

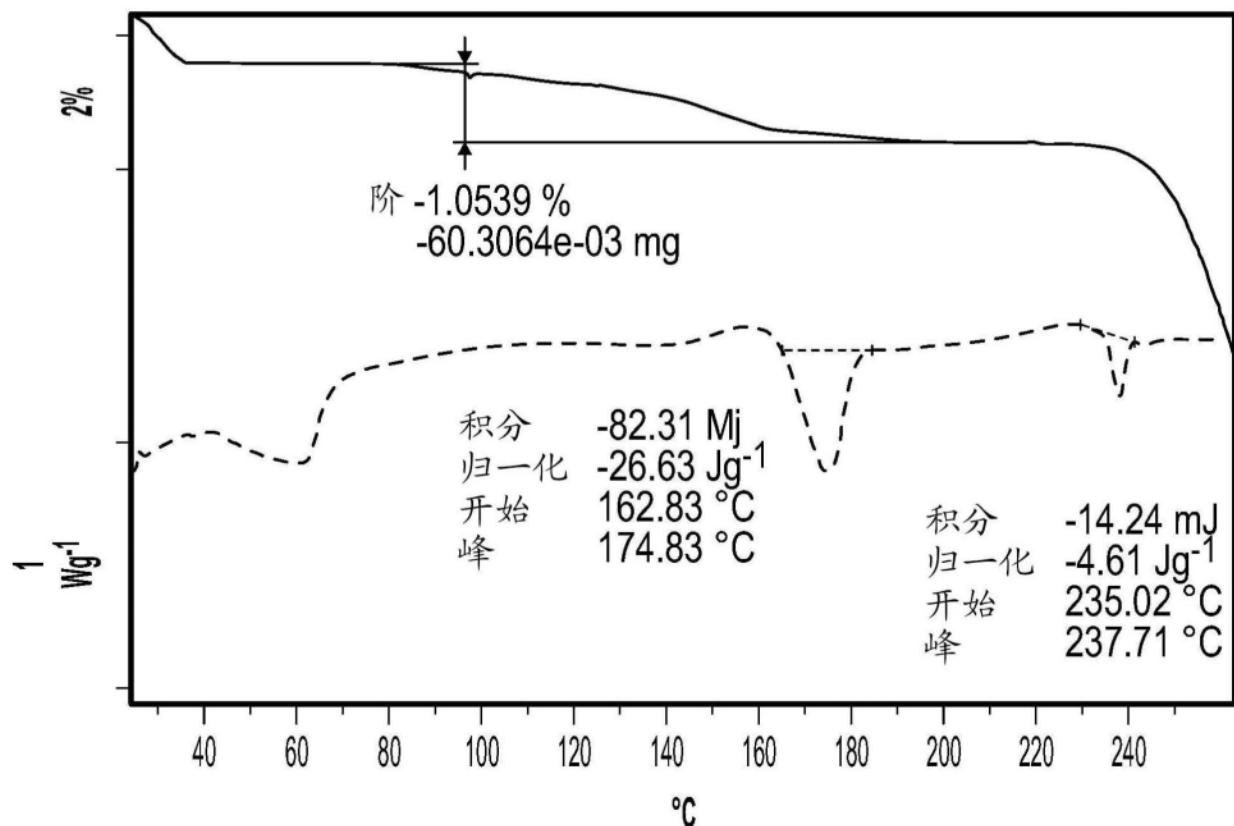


图17

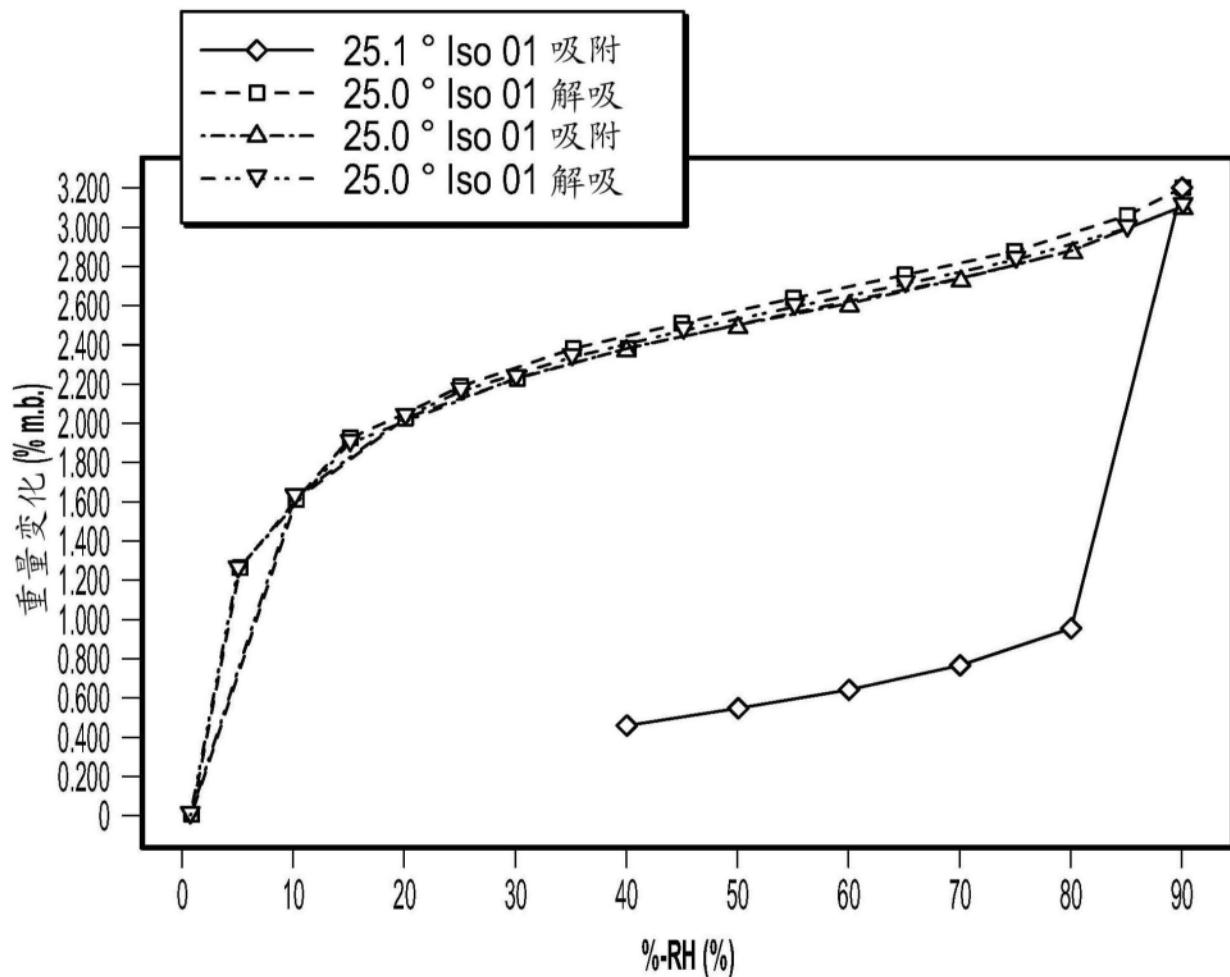


图18

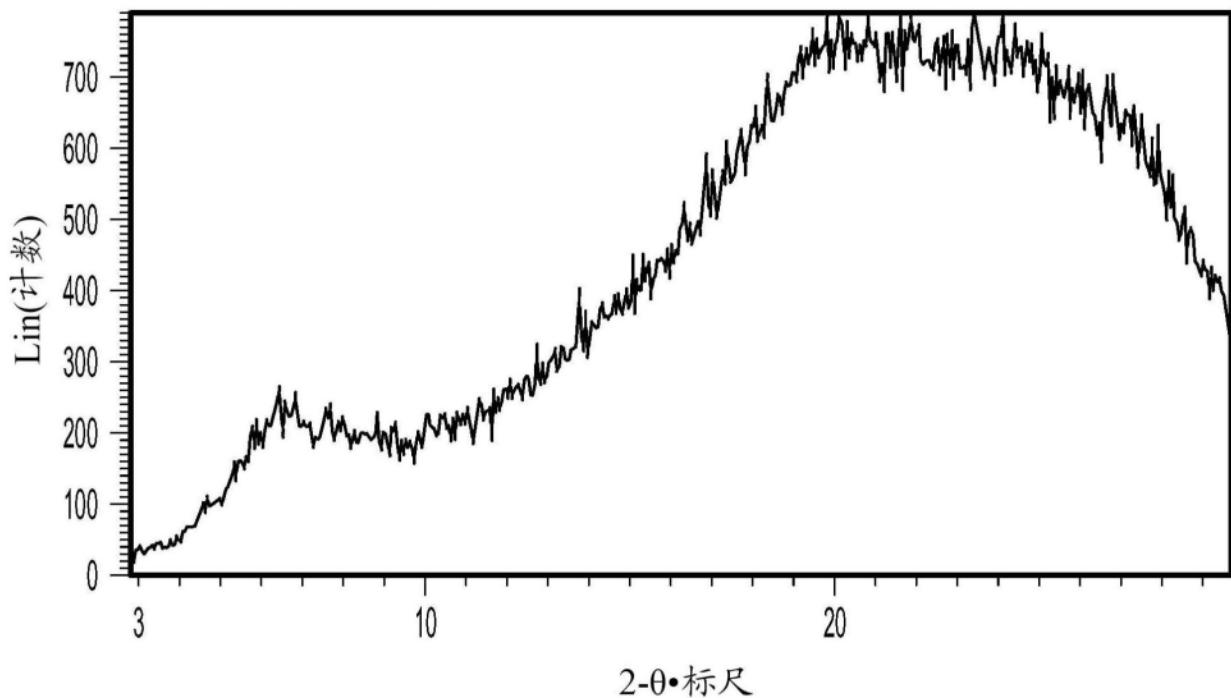


图19

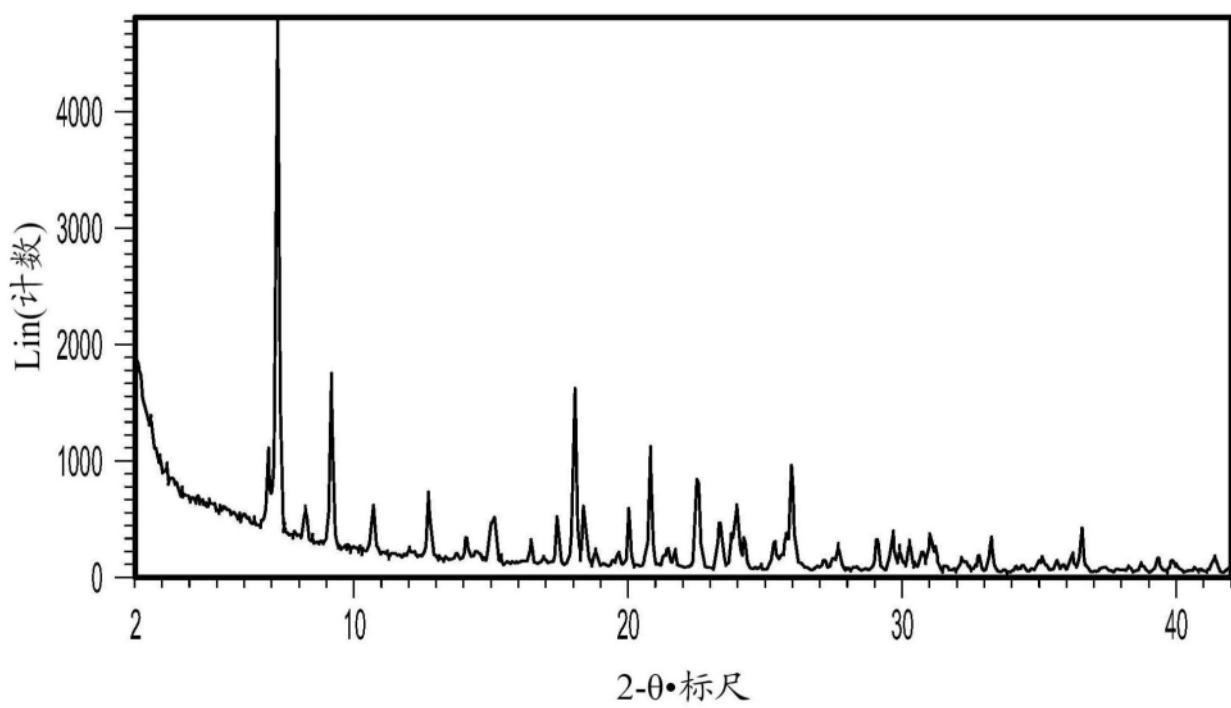


图20

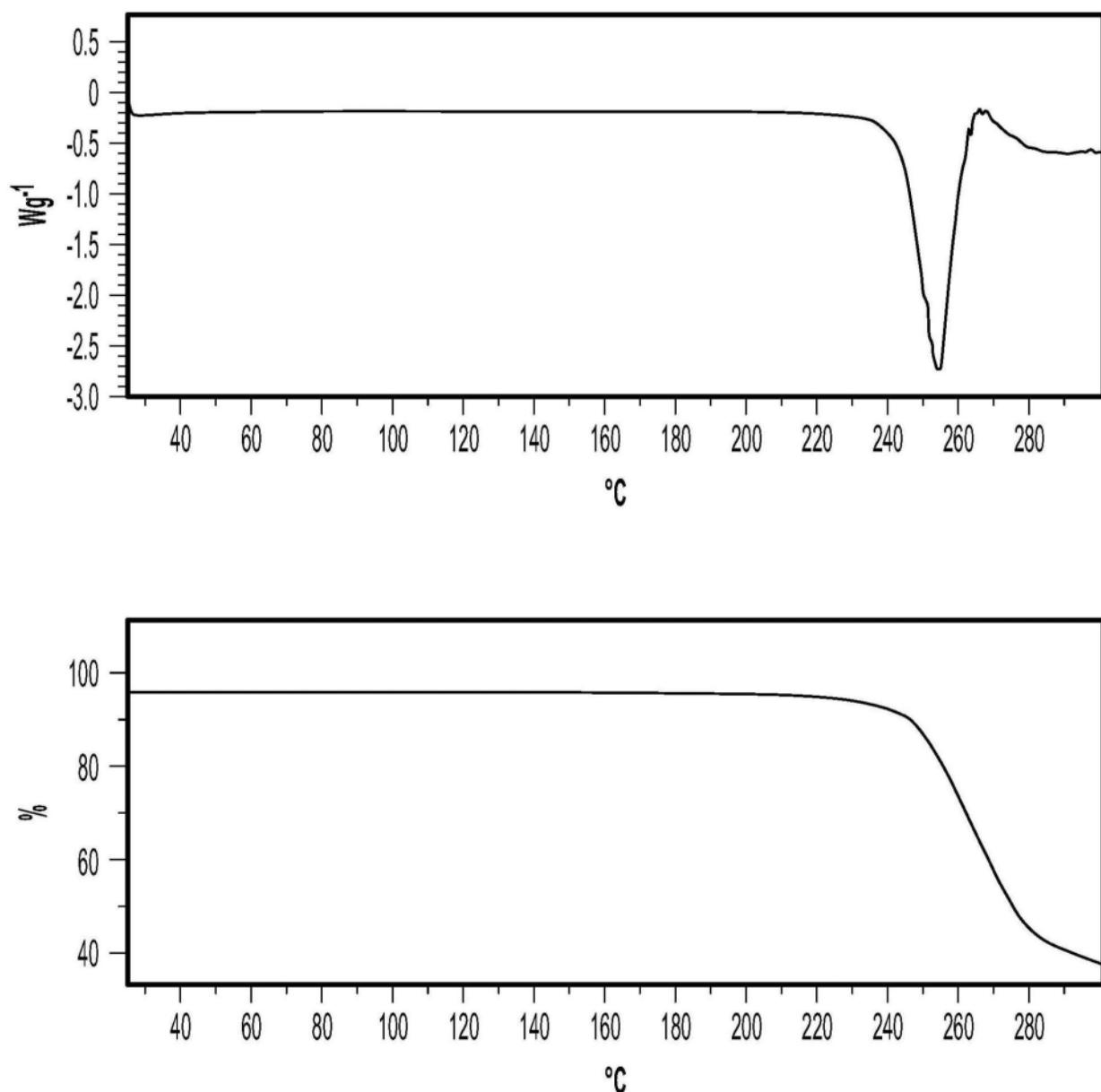


图21

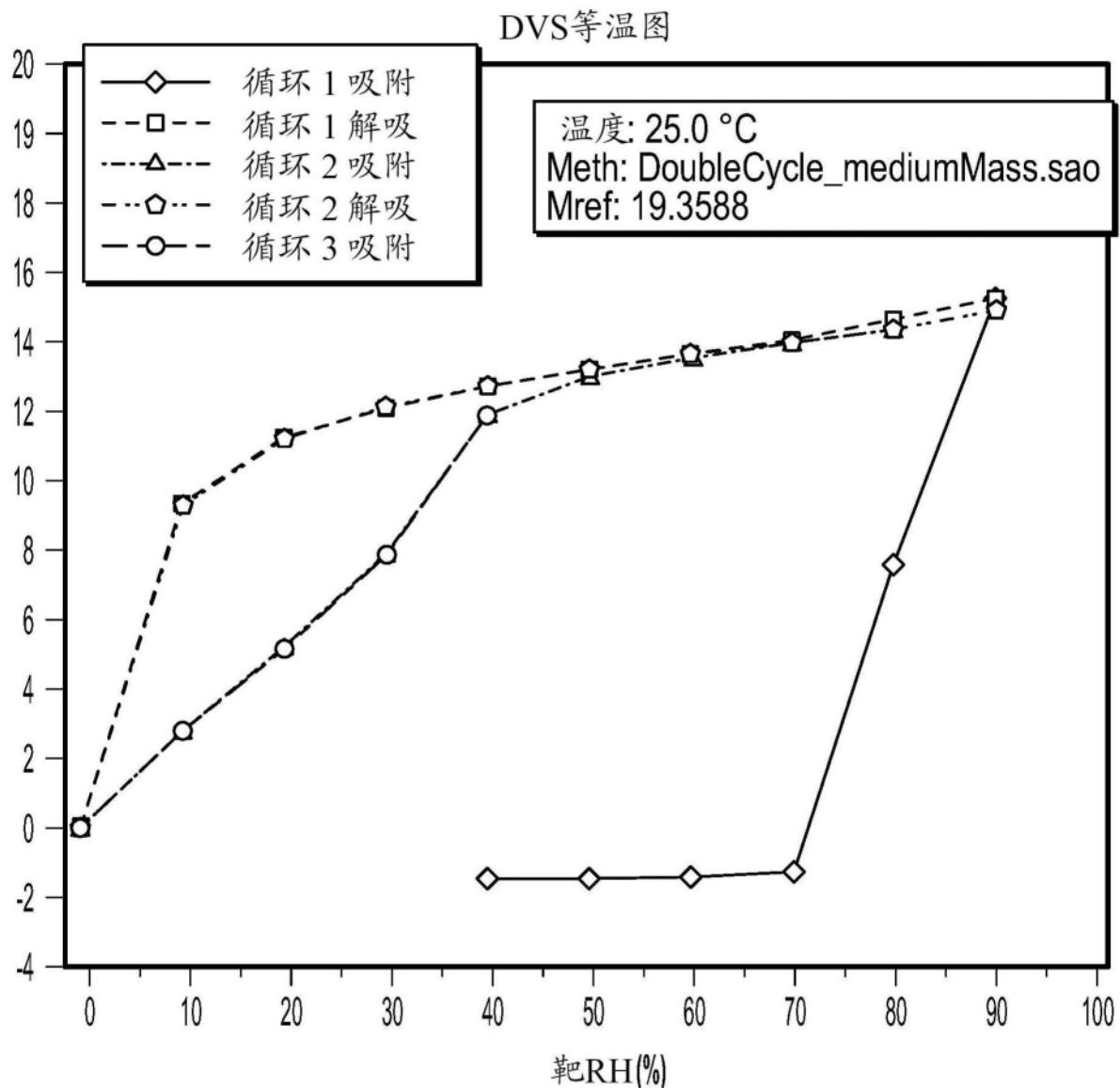


图22

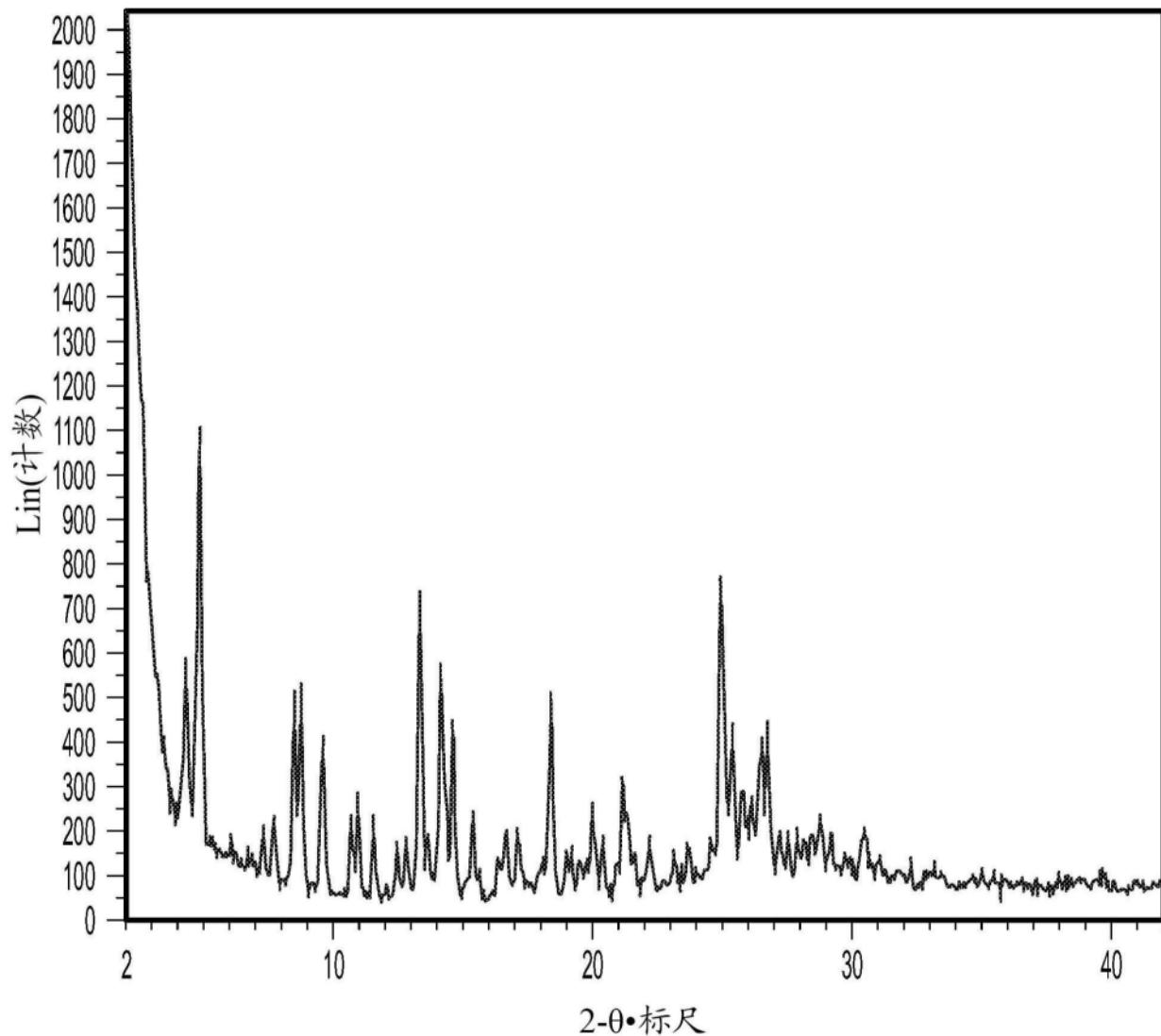


图23

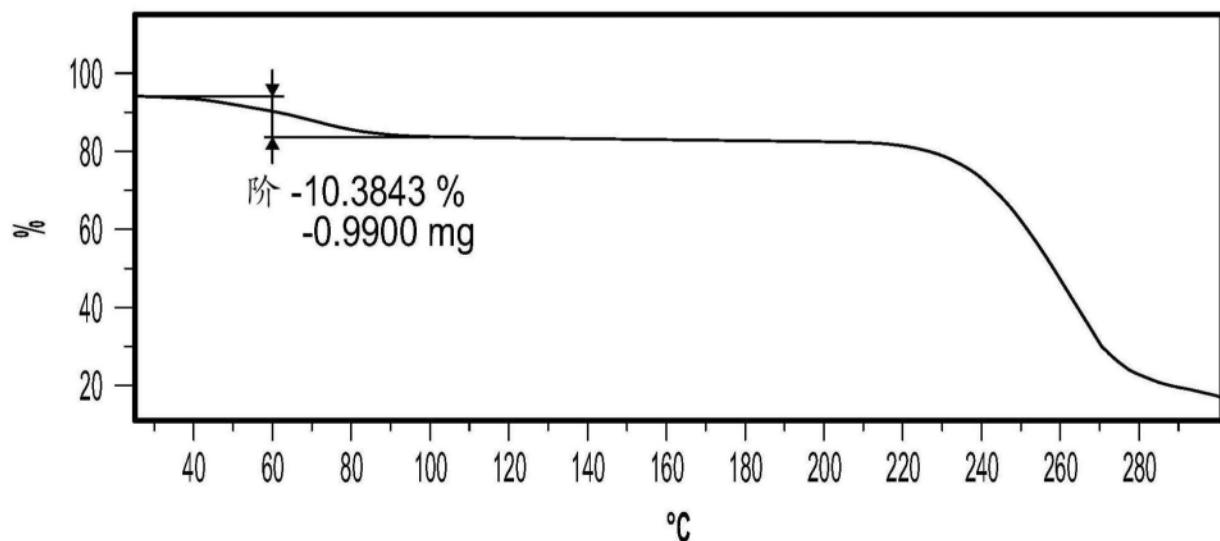
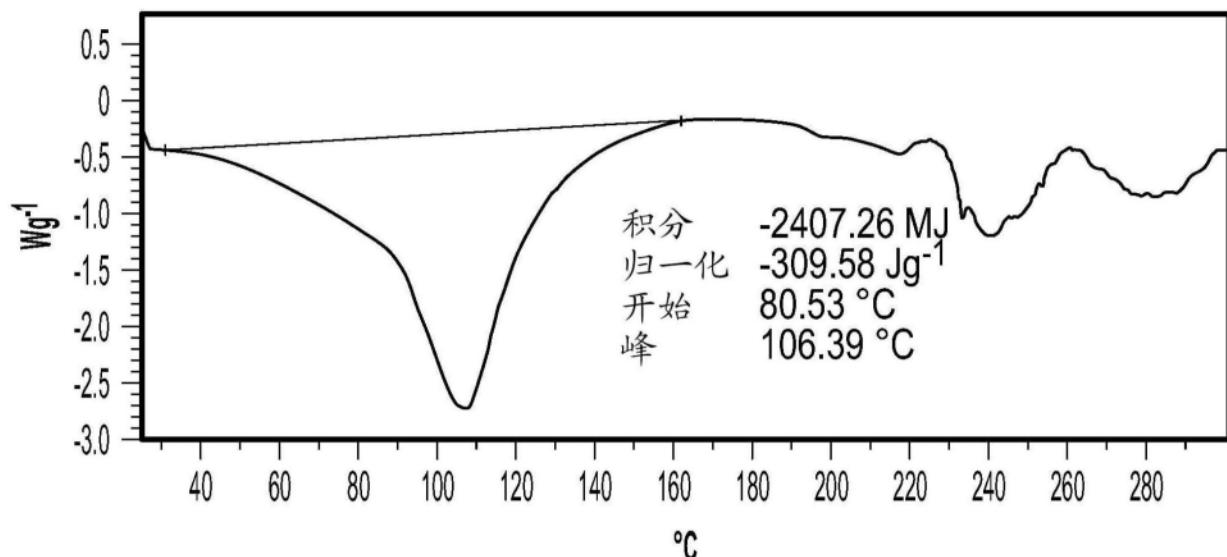


图24

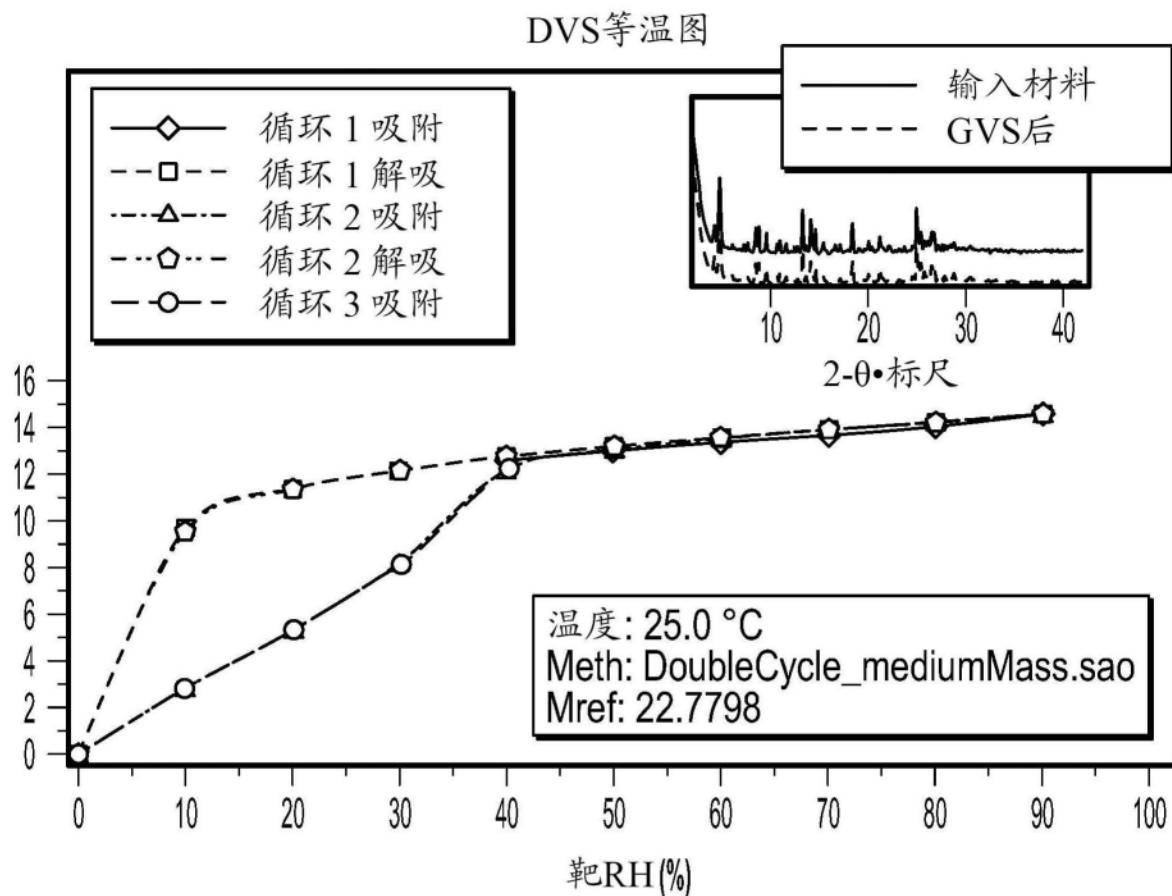


图25

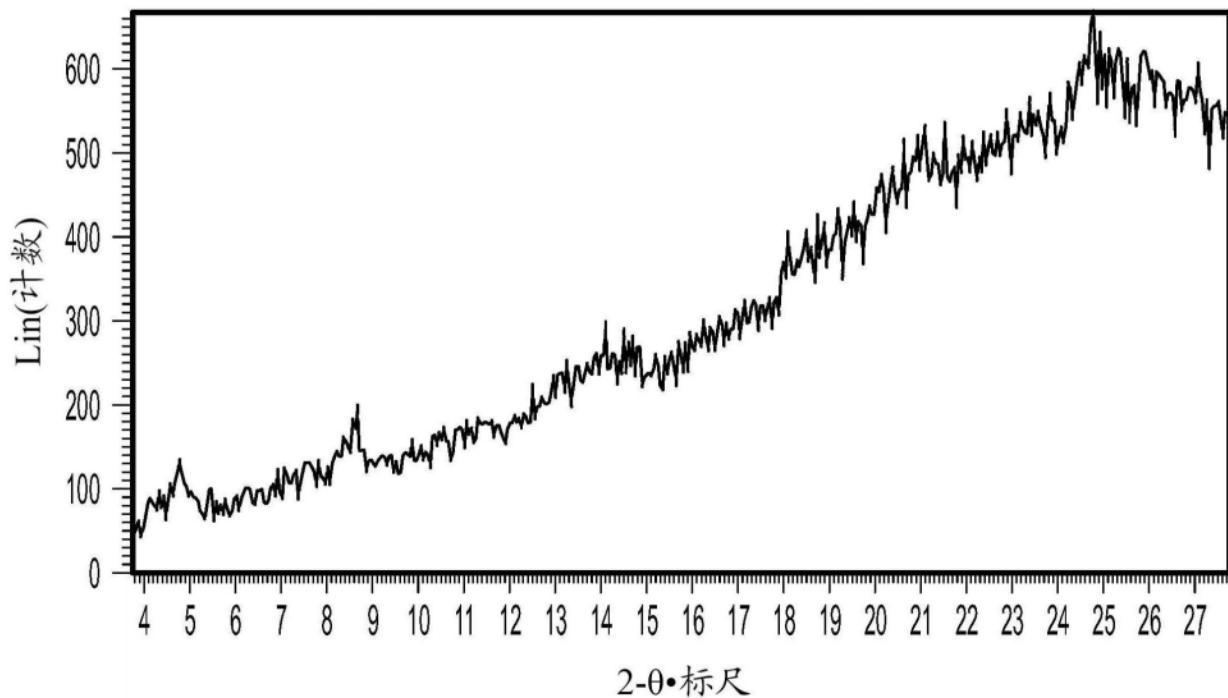


图26