



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101980698 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 200980110767. 7

A61K 9/19 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 26

A61K 31/4184 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/039, 752 2008. 03. 26 US

(56) 对比文件

CN 101119708 A, 2008. 02. 06, 说明书第 2 页第 3 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 09. 26

DD 159289, 1983. 03. 02, 说明书第 1 页第 1 段 - 第 7 页第 1 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2009/001956 2009. 03. 26

DD 159877, 1983. 04. 13, 说明书第 1 页第 1 段 - 第 4 页第 1 段.

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/120386 EN 2009. 10. 01

审查员 赵菁

(73) 专利权人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 马丁·伊安·库珀

劳伦特·D·库瓦西耶

马克·赫德尔斯顿

罗伯特·E·麦基恩

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

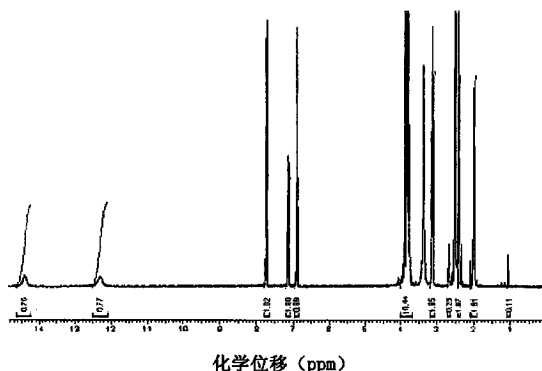
权利要求书1页 说明书26页 附图8页

(54) 发明名称

盐酸苯达莫司汀固体形式

(57) 摘要

本文描述了新的盐酸苯达莫司汀的固体形式、以及它们的制备方法和使用方法。



1. 盐酸苯达莫司汀的固体形式,包括盐酸苯达莫司汀形式 1,其 X 射线粉末衍射图案包括下列反射中的全部:16.8、17.5、18.5、25.1、24.9、22.9、22.0、28.3 和 14.1 ± 0.2 度的 2θ 。

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸苯达莫司汀的固体形式,其中 X 射线粉末衍射图案由说明书第 7 页表中的数据所示。

3. 组合物,包括根据权利要求 1-2 任一项所述的盐酸苯达莫司汀的固体形式。

4. 组合物,包括根据权利要求 1-2 任一项所述的盐酸苯达莫司汀的固体形式,其中该组合物基本上不含盐酸苯达莫司汀的其他固体形式。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的组合物,其中该组合物是药物组合物并且进一步包括至少一种药学上可接受的赋形剂。

6. 如权利要求 5 所述的组合物,其中该药学上可接受的赋形剂是磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。

7. 如权利要求 6 所述的组合物,其中该赋形剂是甘露醇。

8. 冻干的组合物,包括根据权利要求 1-2 任一项所述的盐酸苯达莫司汀的固体形式。

9. 根据权利要求 8 所述的冻干的组合物,其中该组合物基本上不含盐酸苯达莫司汀的其他固体形式。

10. 根据权利要求 3-7 任一项所述的组合物或根据权利要求 8-9 任一项所述的冻干的组合物在制备用于治疗慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤或乳癌的药物中的应用。

11. 根据权利要求 10 所述的应用,其中该非何杰金氏淋巴瘤是无痛的 B-细胞非何杰金氏淋巴瘤。

盐酸苯达莫司汀固体形式

技术领域

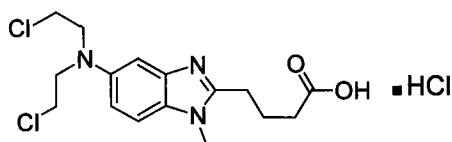
[0001] 本发明涉及含苯达莫司汀的组合物、包括苯达莫司汀的药物组合物、可重复制备它们的方法、以及使用它们来治疗患者的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 活性药物组分 (API) 可以制备成多种不同的形式,例如化学衍生物、溶剂化物、水合物、共结晶体、或盐类。API 还可以制备成不同的固体形式,即它们可以是无定形的、可以作为不同的结晶多晶型体而存在、和 / 或以不同的溶剂化状态或水合状态而存在。通过改变一种 API 的形式,有可能改变它的物理特性。例如,API 的固体形式典型地具有不同的溶解度,这样,与在热力学方面稳定程度更低的固体形式相比,在热力学方面更稳定的固体形式溶解性更小。固体形式还能在以下特性上有所不同,如保质期、生物利用率、形态、蒸气压、密度、颜色、以及可压缩性。因此,改变一种 API 的固体状态是调整其物理特性和药理学特性的多种方法之一。

[0004] 苯达莫司汀,4-{5-[双(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑基}丁酸:

[0005]



[0006] 盐酸苯达莫司汀

[0007] 最初于 1963 年在德意志民主共和国 (GDR) 合成,并且从 1971 到 1992 年在该处以商品名 **Cytostasan®** 可得。参见,例如, W. Ozegowski and D. Krebs, IMET 3393 γ-[1-methyl-5-bis-(β-chloroethyl)-aminobenzimidazole-(2)]-butyryl chloride, a new cytostatic agent of the group of benzimidazole nitrogen mustards. Zbl. Pharm. 110, (1971) Heft 10, 1013-1019, 描述了盐酸苯达莫司汀一水合物的合成。自那时以后,它已经以商品名 **Ribomustin®** 在德国市场化。苯达莫司汀是一种烷基化试剂,它已被表明在治疗如慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、以及乳癌等多种疾病上具有治疗应用性。

[0008] 虽然苯达莫司汀已被证明是有效的,但已知它是不稳定的,尤其是在水溶液中,从而导致在它的制备和给药上的技术困难。因此,研究人员研究了改进苯达莫司汀以及它的配制品的制备和稳定性的方法。例如,德国 (GDR) 专利号 159877 披露了一种用于制备苯达莫司汀游离碱的方法,该方法是通过将二羟基前体与亚硫酸氯反应,然后从水中重结晶出。

[0009] 德国 (GDR) 专利号 34727 披露了一种制备苯达莫司汀衍生物的方法。所述的衍生物与苯达莫司汀的不同之处在于在 1- 位上的取代。

[0010] 德国 (GDR) 专利号 80967 披露了盐酸苯达莫司汀一水合物、抗坏血酸、以及水的一种可注射的制品。GDR 80967 描述了,化合物如苯达莫司汀的冻干仅在如果该化合物具有足够的稳定性以致它可以经受加工条件时是有可能的。GDR 80967 中描述的制品是未冻干的。

[0011] 德国 (GDR) 专利号 159289 披露了盐酸苯达莫司汀的一种即用的、可注射的溶液, 它避免了冻干。GDR 159289 描述了盐酸苯达莫司汀在 1,2- 丙二醇或乙醇中的一种无水溶液。

[0012] 转让给 Cephalon, Inc., Frazer, PA 的 2006 年 1 月 12 日提交的美国申请号 11/330,868 披露了制备包括盐酸苯达莫司汀的冻干的药物组合物的方法。

[0013] 鉴于 API 的不同固体形式的潜在益处并且鉴于苯达莫司汀的疗效, 存在一种鉴定并且制备新的盐酸苯达莫司汀固体形式的需要。

[0014] 发明概述

[0015] 在此描述了多种盐酸苯达莫司汀的固体形式、连同它们制备的方法。例如, 在一些实施方案中, 本发明针对一种盐酸苯达莫司汀的固体形式, 它包括以下各项的至少一种: 盐酸苯达莫司汀形式 1、盐酸苯达莫司汀形式 3、盐酸苯达莫司汀形式 4、无定形的盐酸苯达莫司汀、或它们的混合物。这种盐酸苯达莫司汀的固体形式可以是这样一种固体形式, 该固体形式产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案包括下列反射中的一个或多个: 25.1、24.9、22.9、22.0、和 / 或 14.1 ± 0.2 度的 2θ , 或该固体形式产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案进一步包括下列反射中的一个或多个: 16.8、17.5、18.5、24.9、和 / 或 28.3 ± 0.2 度的 2θ 。可替代地, 该盐酸苯达莫司汀的固体形式可以产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案包括下列反射中的一个或多个: 26.1、27.9、和 / 或 28.1 ± 0.2 度的 2θ , 或该固体形式进一步产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案进一步包括下列反射中的一个或多个: 10.6、15.6、和 / 或 19.8 ± 0.2 度的 2θ 。其他实施方案可以产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案包括下列反射中的一个或多个: 10.8、15.5、20.5、和 / 或 23.6 ± 0.2 度的 2θ , 或产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案进一步包括下列反射中的一个或多个: 10.3、19.6、20.7、21.2、25.8 和 / 或 27.6 ± 0.2 度的 2θ 。

[0016] 本发明的另一个实施方案是针对包括一种盐酸苯达莫司汀的固体形式 (如以上所述) 的组合物。在某些实施方案中, 该组合物是一种药物组合物, 该药物组合物进一步包括至少一种药学上可接受的赋形剂。在其他实施方案中, 该组合物是一种冻干的组合物。在某些实施方案中, 该组合物包括盐酸苯达莫司汀的一种单一的固体形式, 并且基本上不含其他的固体形式。可替代地, 该组合物可以包含多种固体形式的一种混合物, 如一种盐酸苯达莫司汀晶态形式与无定形的苯达莫司汀的一种混合物。因此, 该组合物可以例如是一种冻干的组合物, 该冻干的组合物产生一个 X 射线粉末衍射图案, 该图案包括下列反射中的一个或多个: 7.98、10.58、15.43、19.64、和 / 或 19.89 ± 0.2 度的 2θ 。

[0017] 在此还描述了制备此类组合物的方法、以及使用它们用于治疗慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤或乳癌的方法。

附图说明

[0018] 图 1 是盐酸苯达莫司汀的 ^1H NMR 光谱

[0019] 图 2 是盐酸苯达莫司汀形式 1 的 X 射线粉末衍射图 (XRPD)

[0020] 图 3 是盐酸苯达莫司汀形式 1 的差示扫描热量法 (DSC) 热分析图

[0021] 图 4 是盐酸苯达莫司汀形式 1 的热重量分析 (TGA) 热分析图。

[0022] 图 5 是盐酸苯达莫司汀形式 1 的重量法蒸气吸附 (GVS) 迹线

- [0023] 图 6 是盐酸苯达莫司汀形式 2 的 X 射线粉末衍射图
- [0024] 图 7A 是盐酸苯达莫司汀形式 2 的 DSC 热分析图
- [0025] 图 7B 是盐酸苯达莫司汀形式 2 的 DSC 热分析图,使用每分钟 2℃的加热速率。
- [0026] 图 8 是盐酸苯达莫司汀形式 2 的 TGA 热分析图
- [0027] 图 9 是盐酸苯达莫司汀形式 2 的 GVS 迹线
- [0028] 图 10 是盐酸苯达莫司汀形式 3 的 X 射线粉末衍射图
- [0029] 图 11 是盐酸苯达莫司汀形式 4 的 X 射线粉末衍射图
- [0030] 图 12 是盐酸苯达莫司汀形式 4 的 DSC 热分析图
- [0031] 图 13 是无定形的盐酸苯达莫司汀的 X 射线粉末衍射图
- [0032] 图 14 是包括无定形的盐酸苯达莫司汀、盐酸苯达莫司汀形式 4、以及甘露醇 (批 #426804) 的本发明一个实施方案的 X 射线粉末衍射图。说明性实施方案的详细说明
- [0033] 在此披露了结晶的盐酸苯达莫司汀的四种多晶型体 (在此称为形式 1、形式 2、形式 3、以及形式 4)。同样描述了无定形的 (即非结晶的) 盐酸苯达莫司汀。涉及这些盐酸苯达莫司汀固体形式的光谱数据被描绘于图 1-14 中,并且提出了制备这些形式各自的方法。
- [0034] 在优选的实施方案中的是盐酸苯达莫司汀的固体形式,这些固体形式包括形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、或它们的混合物。更优选的实施方案是盐酸苯达莫司汀的固体形式,这些固体形式是形式 1、形式 3、形式 4、无定形的盐酸苯达莫司汀、或它们的混合物。在其他实施方案中,本发明的固体形式可以进一步包括盐酸苯达莫司汀形式 2。这些多晶型固体形式可以例如通过 X 射线粉末衍射来识别,并且通过一个、两个、三个、四个、五个、或更多个反射峰 (这些是各种多晶型的特征) 来表征。四种结晶的多晶型体 (形式 1、形式 2、形式 3、形式 4) 以及无定形的盐酸苯达莫司汀还可以通过参照它们的 DSC 热分析图、TGA 热分析图、和 / 或 GVS 迹线 (它们在图 1-14 中提出) 来识别。制备苯达莫司汀的固体形式 (包括所述的多晶型体、或多种多晶型体的一种混合物、以及无定形的盐酸苯达莫司汀中的每一种) 的方法可以使用在此描述的技术来进行。
- [0035] 在此描述的任何的盐酸苯达莫司汀固体形式都可以是包括盐酸苯达莫司汀的一种组合物的一个组分。在一些实施方案中,包括在此描述的盐酸苯达莫司汀的固体形式中的至少一种的这些组合物基本上不含盐酸苯达莫司汀的其他固体形式。
- [0036] 本发明的某些优选实施方案可以至少部分地通过 X 射线粉末衍射来表征。如本领域中已知的,结晶的固体产生了多个峰的一个有特色的衍射图案,在人们所说的衍射图中示出。对于一种给定的结晶材料的峰分配,例如,度数 2θ 值可以稍有不同,这取决于用于获得衍射图的仪器装备以及某些其他因素,例如样品制备。尽管如此,不论所使用的仪器装备或制备样品的方法等等如何,这些变化不应该大于 ± 0.2 度的 θ , 并且衍射图中的这些峰之间的相对间距将总是相同的。
- [0037] 在优选的实施方案中,本发明的组合物是药物组合物,这些药物组合物进一步包括至少一种药学上可接受的赋形剂。优选的赋形剂包括例如:磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。一种更优选的药物赋形剂是甘露醇。
- [0038] 在本发明的另一个实施方案中的是药物组合物,这些药物组合物包括盐酸苯达莫

司汀的形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、或它们的混合物。在更优选的实施方案中的是组合物，优选药物组合物，这些组合物包括盐酸苯达莫司汀的形式 1、形式 3、形式 4、无定形的、或它们的混合物。在其他实施方案中，这些药物组合物进一步包括形式 2 或盐酸苯达莫司汀。本发明更优选的实施方案是包括一种或多种的形式 1、形式 2、形式 3、形式 4 与无定形的盐酸苯达莫司汀的药物组合物。

[0039] 在本发明的另一个实施方案中的是包括至少一种在此描述的盐酸苯达莫司汀的固体形式的冻干的组合物。本发明的优选的冻干的组合物包括那些包含无定形的盐酸苯达莫司汀与至少一种盐酸苯达莫司汀的晶态形式的一种混合物的组合物。本发明的更优选的冻干的组合物包括那些包含一种无定形的盐酸苯达莫司汀与盐酸苯达莫司汀形式 4 的混合物的组合物。

[0040] 本发明的冻干的组合物可以进一步包括至少一种药学上可接受的赋形剂。优选的赋形剂包括例如：磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。一种更优选的药物赋形剂是甘露醇。本发明的一种优选的冻干的组合物包括无定形的盐酸苯达莫司汀、盐酸苯达莫司汀形式 4、与至少一种药学上可接受的赋形剂（优选甘露醇）的一种混合物。更优选的是基本上由无定形的盐酸苯达莫司汀、盐酸苯达莫司汀形式 4、以及甘露醇构成的冻干的组合物。（参见，例如图 14）

[0041] 形式 1 被表征为由板条形状的颗粒构成的一种白色粉末。通过 X 射线粉末衍射 (XRPD)，形式 1 是结晶的，¹H NMR 光谱与分子的结构一致，并且纯度是 97.2%。热分析显示了一个吸热谱线，起始 167°C (ΔH 103J/g) 对应于一个熔融事件。（峰 = 170°C）。在此温度以上发生了降解。样品通过 XRPD (图 13) 经加热到 180°C（熔融）变成无定形的，并且经冷却至环境温度保持为无定形的。发现形式 1 具有低的吸湿性，在 0% 与 90% 之间的相对湿度 (RH) 下显示出一个 0.7% 的重量增加。经环境条件下的再分析，这没有导致 XRPD 图案的显著变化。在 40°C /75% RH 下保存 1 周的过程中、或在 40°C /11% RH 下保存 3 周的过程中，没有显著的变化。来自 XRPD 的数据在以下示出。

[0042] 对于 HCl 苯达莫司汀形式 1 的 XRPD 数据

[0043]

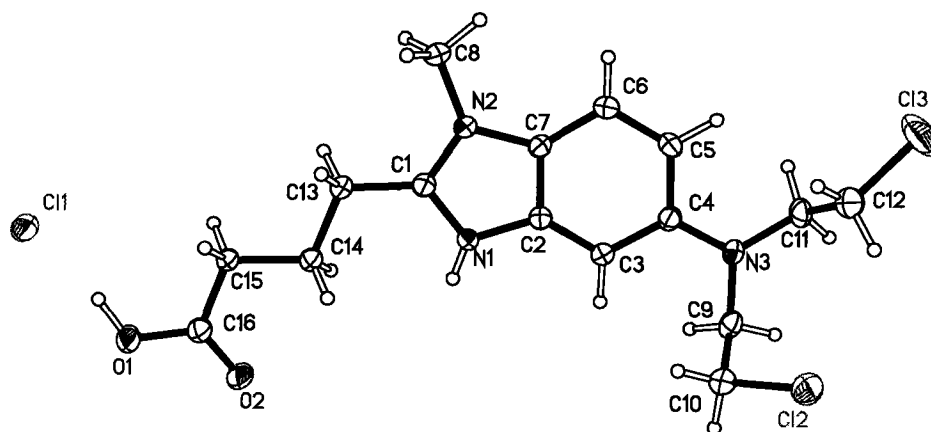
角度 (2- θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
8.349	10.59033	110	6.8
13.503	6.55757	129	8
14.049	6.30377	394	24.5
16.824	5.26978	190	11.8
17.51	5.06473	172	10.7
18.452	4.80825	167	10.4
20.239	4.38767	130	8.1
20.904	4.24957	257	16
21.544	4.12484	295	18.3
21.972	4.04537	980	60.9
22.354	3.97705	210	13.1
22.922	3.87977	1213	75.4
23.305	3.81696	215	13.4
23.672	3.7586	317	19.7
24.851	3.58278	833	51.8

25.122	3.54475	1608	100
25.858	3.44558	173	10.7
26.35	3.38229	254	15.8
27.082	3.29256	437	27.2
27.591	3.23295	343	21.3
28.327	3.15055	704	43.8
29.155	3.06303	144	8.9
29.356	3.04246	151	9.4

[0044] 在 25℃ /94% RH 下保存 2 个月的过程中,形式 1 转化成一种盐酸苯达莫司汀的水合物(形式 2)。水溶解度是 4.5mg/ml,其中溶液 pH 是 2.16,但是在此实验中样品发生了显著的降解。通过 UV 在水性条件中发现对于该材料的 pKa 值是 0.88(碱)、4.17(酸)以及 6.94(碱)。发现 LogP 值是 1.10,其中在 pH 7.4 下 LogD 是 0.68。得到了该形式的单一的晶体结构:

[0045] HCl 苯达莫司汀的形式 1 的单一晶体结构的视图

[0046]



[0047] 对于盐酸苯达莫司汀形式 1 的晶胞数据和最终残留

[0048] 晶体数据 形式 1

[0049] 化学式 $[C_{16}H_{22}N_3O_2]^+Cl^-$

[0050] 分子量 394.7

[0051] 晶系 单斜晶系

[0052] 空间群 $C2/c$

[0053] $-193^{\circ}C$ $22^{\circ}C$

[0054] **a** (Å) 23.0847(4) 23.080(5)

[0055] **b** (Å) 6.80560(10) 6.882(2)

[0056] **c** (Å) 25.5054(5) 25.504(6)

[0057] β (°) 114.2480(10) 114.09(1)

[0058] 体积 (Å³) 3653.52(11) 3693.8(4)

[0059] Z 8

[0060] 密度(计算的)(g/ml) 1.435 1.419

[0061] R(Fobs) 0.0382

[0062] wR(全部, Fsq) 0.1392

[0063] S 1.006

[0064] 与形式 2 相比,形式 1 显示出对在光下的降解更稳定。

[0065] 形式 2(一种一水合物)表征为一种白色粉末,其构成为杆形状的颗粒。通过 XRPD,形式 2 是结晶的,并且纯度是 98.3%。XRPD 数据在以下描述。

[0066] 对于 HCl 苯达莫司汀形式 2 的 XRPD 数据

[0067]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
10.169	8.69836	167	8.5
10.638	8.31653	1274	64.6
11.443	7.73271	155	7.9
12.46	7.10378	162	8.2
13.662	6.48137	186	9.4
15.055	5.88491	234	11.9
18.828	4.71319	631	32
19.724	4.50101	206	10.5
20.115	4.41437	955	48.4
20.451	4.34275	1017	51.6
20.95	4.24033	654	33.2
21.45	4.14261	371	18.8
22.15	4.01325	301	15.3
23.105	3.84943	1972	100
23.449	3.79375	373	18.9
23.859	3.72952	236	12
24.101	3.6926	271	13.7
角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
24.511	3.6317	317	16.1
24.849	3.58309	290	14.7
25.204	3.53342	434	22
25.498	3.49344	320	16.2
25.843	3.44749	257	13
26.538	3.35877	788	40
27.248	3.27289	382	19.4
27.695	3.22103	402	20.4
28.018	3.18459	243	12.3
28.256	3.15834	248	12.6
28.487	3.13331	297	15
29.046	3.07423	352	17.9
29.255	3.0527	244	12.4

[0068] 热分析显示了一个宽的吸热谱线,起始于 37°C (由于失水)。这对应于在环境温度与 100°C 之间加热时的 5.2% 的重量损失 (等同于损失 1.2 当量的水) 以及到形式 4 的转化。在 GVS 分析过程中,在 10% 与 15% 的 RH 之间,该样品显示出 4% 的吸收,等同于 1 摩尔的水。在 GVS 周期后,经 XRPD 再分析,观察到在 14 的 2θ 处的一个峰。此峰表明了形式 1 的存在,暗示了在 GVS 实验过程中发生了部分转化。在 25°C /94% RH 下将纯的形式 1 保存 1 个月,得到了与在转化成形式 2 的过程中的样品类似的一个 XRPD 迹线。通过 XRPD,样品在 40°C /75% RH 下保存 1 个月没有显著的变化,但是样品在 40°C /11% RH 下保存 1 个月的过程中变得结晶程度更低。在光稳定性实验中,观察到了在结晶性和纯度上的显著减小。

[0069] 对现有技术的回顾表明,先前已经制备了一种盐酸苯达莫司汀一水合物。参见

W. Ozegowski 和 D. Krebs, *supra*。这种一水合物具有的已报告的熔点为 152°C -156°C。此熔点类似于对于盐酸苯达莫司汀形式 2 所观察到的熔点,盐酸苯达莫司汀形式 2 具有的所观察到的熔点为 153°C -157°C。虽然不是结论性的,有可能的是形式 2 与现有技术中报告的盐酸苯达莫司汀一水合物是相同的多晶型体。但是由于对现有技术中报告的盐酸苯达莫司汀一水合物没有报告或不能得到进一步的表征细节(例如 XRPD),所以不知道先前报道的一水合物是否为形式 2 的盐酸苯达莫司汀。

[0070] 将形式 1、形式 2 以及 1 : 1 混合物保存达 6 周,仅仅在高湿度(在 60°C /95% RH、25°C 94% RH 以及可能地 4°C /88% RH 下分别持续 6、6 和 2 周)下保存后显示形式 1 到 2 的转化。在 6 周后,在这些研究中没有注意到形式 2 到形式 1 的转化。在所研究的 6 周中,动力学因素使得非常难以确定绝对的热力学稳定性,并且两种形式在 4°C /34%至 76% RH、25°C /43%至 75% RH 以及 60°C /11%至 75% RH 下持续 6 周中都是运动学上稳定的。

[0071] 形式 3 的特征为一种白色粉末,通过 XRPD,它是部分结晶的。在环境条件下保存 1 个月后,经 XRPD 再分析,没有观察到显著的变化,但是在 40°C /75% RH 下保存 1 周的过程中发生了到形式 2 的转化。纯度是 95.9%。对于形式 3 的 XRPD 数据在以下示出。

[0072] 对于 HCl 苯达莫司汀形式 3 的 XRPD 数据

[0073]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
3.85	22.95248	13.6	2.1
5.384	16.41406	16.3	2.5
5.75	15.37009	12.1	1.9
7.892	11.20261	40.4	6.2
10.575	8.36538	177	27.2
13.426	6.59478	30.1	4.6
13.636	6.49389	10.9	1.7
13.993	6.32893	36.3	5.6

[0074]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
14.7	6.0261	7.62	1.2
15.547	5.69958	121	18.6
15.734	5.63243	41.4	6.4
17.35	5.1112	25	3.8
17.608	5.0369	14.1	2.2
18.594	4.77186	55.1	8.5
18.85	4.70772	85.8	13.2
19.428	4.56899	80.2	12.3
19.749	4.49541	436	67
19.995	4.44068	173	26.6
21.3	4.17144	216	33.3
22.11	4.02037	233	35.8
23.328	3.81319	409	63
25.449	3.49996	393	60.5
25.571	3.48361	355	54.6
25.733	3.46204	294	45.3
26.083	3.41636	650	100
26.394	3.37675	305	46.9
26.61	3.34983	279	43
27.852	3.2032	393	60.5

27.977	3.1892	403	62
28.109	3.17455	392	60.3
29.039	3.07492	195	30

[0075] 形式 4 的特征为一种白色粉末,通过 XRPD,它是结晶的。由于在 153℃ 熔融,热分析显示出一个吸热谱线。(峰 = 157℃)。在环境条件下持续 24 小时过程中,形式 4 转化成形式 2。对于形式 4 的 XRPD 数据在以下描述。

[0076] 对于 HCl 苯达莫司汀形式 4 的 XRPD 数据

[0077]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
3.86	22.88824	63.2	4.6
7.794	11.34336	120	8.8
10.267	8.61623	293	21.4
10.831	8.16867	1297	95
11.624	7.61314	149	10.9
11.804	7.4972	134	9.8
12.806	6.91286	169	12.4
14.077	6.29121	209	15.3
15.521	5.70899	376	27.5
16.038	5.5262	135	9.9
18.748	4.73313	168	12.3
19.636	4.52097	455	33.3
20.447	4.34345	1021	74.7
20.734	4.28411	793	58.1
21.227	4.18563	557	40.8
21.865	4.06498	202	14.8
22.263	3.99311	198	14.5
23.1	3.85031	306	22.4
23.579	3.77323	1366	100
23.95	3.71555	513	37.5
24.39	3.64947	250	18.3
24.548	3.62633	237	17.3
25.477	3.49624	266	19.5
25.81	3.45184	659	48.3
26.559	3.35619	258	18.9
27.101	3.29025	363	26.6
27.627	3.22885	818	59.9
28.415	3.14102	364	26.6

[0078] 无定形的盐酸苯达莫司汀具有大约 50℃ 的玻璃化转变温度,并且在环境条件下持续 24 小时的过程中变成胶粘性的,这表明它是吸湿的。同样,在 40℃ /75% RH 下持续 1 周的过程中,发生了部分结晶,可能成为形式 2 与 3 的一种混合物。经受 GVS 湿度周期后,无定形的盐酸苯达莫司汀转化成形式 2。

[0079] 本发明优选的药物组合物包括无定形的盐酸苯达莫司汀。盐酸苯达莫司汀可以提供为主要由一种盐酸苯达莫司汀的无定形的形式构成的组合物、或提供为包括无定形的盐酸苯达莫司汀连同一种晶态形式(如结晶的盐酸苯达莫司汀形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、或它们的混合物)的组合物。本发明优选的药物组合物包括盐酸苯达莫司汀,基本上不含结晶的盐酸苯达莫司汀。

[0080] 在优选的实施方案中,提供了包括形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、以及无定形的盐

酸苯达莫司汀中的至少一种、连同至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。优选地，这些药物组合物包括形式 1、形式 3、形式 4、以及无定形的盐酸苯达莫司汀中的至少一种、连同至少一种药学上可接受的赋形剂。更优选的是包括无定形的盐酸苯达莫司汀、形式 4、以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0081] 药学上可接受的赋形剂是本领域中已知的，并且包括那些描述于例如美国申请号 11/267,010 中的，将其内容以其全文结合在此。这些药物组合物可以被制备成注射剂（作为液体溶液或悬浮液）、连同固体形式，例如胶囊、片剂、糖锭、软锭剂、粉末、悬浮体、等等。

[0082] 在优选的实施方案中，这些药物组合物是升华的（优选冻结干燥的或冻干的）组合物。同样在本发明范围之内的是，制备这些升华的（优选冻结干燥的或冻干的）盐酸苯达莫司汀制品的方法，这些盐酸苯达莫司汀制品包含形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、或它们的混合物。同样在本发明范围之内的是，制备这些升华的（优选冻结干燥的或冻干的）盐酸苯达莫司汀制品的方法，这些盐酸苯达莫司汀制品包含形式 1、形式 3、形式 4、无定形的盐酸苯达莫司汀、或它们的混合物。同样在本发明范围之内的是，制备这些升华的（优选冻结干燥的或冻干的）盐酸苯达莫司汀制品的方法，这些盐酸苯达莫司汀制品进一步包含形式 2。

[0083] 冻干包括将水加入一种化合物中，随后将生成的悬浮液或溶液冷冻，并且使水从该化合物中升华。在优选的实施方案中，将至少一种有机溶剂加入到该悬浮液/溶液中。在其他优选实施方案中，该悬浮液/溶液进一步包括一种冻干赋形剂。本发明的盐酸苯达莫司汀的冻干的制品可以进一步包括无定形的盐酸苯达莫司汀。

[0084] 在一个典型的冻干程序中，将水、一种药学上可接受的冻干赋形剂、一种有机溶剂、与一种化合物相结合以形成一个溶液，然后将该溶液进行灭菌（优选使用无菌过滤方法）。然后使用标准的冻干设备和技术将此溶液冻干。

[0085] 虽然本发明优选的实施方案包括盐酸苯达莫司汀的冻干，设想到还可以使用其他的升华技术。例如，可以将一种或多种所描述的盐酸苯达莫司汀形式溶解、分散或悬浮在一种溶剂中，将生成的混合物（它是一个溶液、分散体或悬浮液）冻结，并且通过升华将溶剂去除。

[0086] 冻干赋形剂可以是任何药学上可接受的赋形剂，当在冻干过程中使用它时，导致生成一种具有改进特性（例如改进的操作特性、溶解特性等等）的冻干的产物。冻干赋形剂可以例如是一种增量剂；合适的增量剂在本领域中是已知的。合适的冻干赋形剂的例子包括例如：磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。冻干赋形剂还可以包括一种药学上可接受的抗氧化剂，例如像，抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、亚硫酸氢钠、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、或 α -生育酚乙酸酯。一种优选的冻干赋形剂是甘露醇。

[0087] 在本发明中使用的溶剂包括水以及有机溶剂，这些溶剂与盐酸苯达莫司汀形成了稳定的溶液，而没有明显地降解苯达莫司汀，并且这些溶剂通过冻干能够被蒸发/升华。合适的有机溶剂的例子包括例如，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、或它们的混合物。一种优选的有机溶剂是叔丁醇。

[0088] 在本发明的一个实施方案中是制备包括至少一种盐酸苯达莫司汀晶态形式的冻干的组合物的方法。优选地，盐酸苯达莫司汀晶态形式是盐酸苯达莫司汀形式 1、盐酸苯

达莫司汀形式 2、盐酸苯达莫司汀形式 3、盐酸苯达莫司汀形式 4、或它们的混合物。在本发明的其他实施方案中,这些冻干的组合物进一步包括无定形的盐酸苯达莫司汀。本发明更优选的方法产生了包括苯达莫司汀形式 4 与无定形的盐酸苯达莫司汀的一种混合物的冻干的组合物。

[0089] 制备包括至少一种盐酸苯达莫司汀晶态形式的冻干的组合物的优选的方法包括将盐酸苯达莫司汀与至少一种溶剂组合以形成一个溶液,然后将该溶液冻干。在一些实施方案中,该溶液进一步包括至少一种冻干赋形剂。优选的冻干赋形剂包括例如:磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。更优选地,该药学上可接受的赋形剂是甘露醇。在一些实施方案中,该溶剂是水、一种有机溶剂、或它们的混合物。优选地,该有机溶剂是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、或它们的混合物。更优选地,该有机溶剂是叔丁醇。在某些实施方案中,该溶剂是水与一种有机溶剂的一种混合物,例如,具有水与有机溶剂的比为从大约 1 : 1 至大约 3 : 1(v/v)、优选大约 7 : 3(v/v) 的一种混合物。

[0090] 根据在此描述的任何方法产生的冻干的组合物也在本发明范围之内。在图 14 中示出了一种此种组合物的 X 射线粉末衍射图,该组合物 是根据在此描述的冻干程序制备并且包括无定形的盐酸苯达莫司汀、盐酸苯达莫司汀形式 4、以及甘露醇。对应于此衍射图的 XPRD 数据在以下示出。

[0091]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
7.98	11.07642	231	6.3
9.75	9.06671	1710	47.0
10.58	8.35697	751	20.7
13.68	6.46585	30	0.8
15.43	5.73932	286	7.9
18.69	4.74293	91	2.5
19.48	4.55224	474	13.1
19.64	4.51705	799	22.0
19.89	4.45920	416	11.5
20.45	4.33901	3635	100.0
21.12	4.20296	1052	29.0
21.30	4.16740	545	15.0
22.15	4.01060	1349	37.1
22.76	3.90380	95	2.6
23.34	3.80874	293	8.1
24.72	3.59834	1153	31.7
25.30	3.51781	1396	38.4
25.43	3.50023	899	24.7
25.91	3.43569	454	12.5
27.95	3.19006	534	14.7
29.39	3.03627	35	1.0
29.73	3.00276	40	1.1
30.64	2.91594	38	1.1
31.20	2.86471	39	1.1

[0092]

角度 (2-θ)	d 值 (埃)	强度 (计数)	强度 (%)
32.22	2.77642	109	3.0

33.65	2.66154	37	1.0
35.00	2.56159	287	7.9
35.34	2.53782	117	3.2
36.11	2.48539	682	18.8
36.23	2.47719	538	14.8
36.58	2.45430	105	2.9
38.04	2.36363	27	0.8
39.53	2.27806	36	1.0

[0093] 同样在本发明范围之内的是用一种本发明的药物组合物治疗例如像慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、或乳癌的疾病的方法。优选地，本发明的固体形式被用于治疗慢性淋巴细胞白血病。同样优选的是使用本发明的固体形式治疗无痛的 B- 细胞非何杰金氏淋巴瘤、特别是在六个月的例如用利妥昔单抗或一种包含利妥昔单抗的方案的治疗之内或过程中发展的无痛的 B- 细胞非何杰金氏淋巴瘤的方法。在某些实施方案中，该方法包括直接给予患者一个治疗有效量的一种本发明的药物组合物（例如，当该药物组合物是一种片剂或胶囊时）。在其他实施方案中，该方法包括在给予前将一种本发明的药物组合物改性，例如通过在给予之前将该组合物溶解在水或另一种溶剂中。在这些实施方案中，该方法包括给予一位患者一个治疗有效量的从一种本发明的药物组合物制备的一种制品。优选地，该制品是一种可注射的制品。该可注射的制品可以皮下地、皮内地、静脉内地、肌内地、关节内地、滑膜内地、胸骨内地、鞘内地、损伤区内地、颅内地或经输注给予。利用本发明的组合物和可注射的制品的治疗可处理的其他病症包括：小细胞肺癌、过度增生性疾病、以及自身免疫疾病，如类风湿性关节炎、多发性硬化症、以及狼疮。

[0094] 优选地，给予的剂量是大约 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 或大约 $120\text{mg}/\text{m}^2$ ，静脉内给予。静脉内给予的大约 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 和 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量也在本发明范围之内。优选地，经大约 30 分钟或经大约 60 分钟经静脉内给予该剂量。同样优选的是给予的方法，其中该剂量是在一个 28- 天的周期的第 1 和 2 天给予的。在一些实施方案中，将该剂量在从 1 至 6 个或从 1 至 8 个周期中给予。

[0095] 在此描述的可注射的制品处于一种无菌的可注射的制品的形式，例如，作为根据本领域中已知的技术配制的一种无菌的、可注射的水性或油性悬浮液或溶液。典型地，本发明的药物组合物（包含形式 1、形式 2、形式 3、形式 4、或无定形的盐酸苯达莫司汀中的至少一种，优选形式 1、形式 3、形式 4、或无定形的盐酸苯达莫司汀中的至少一种）配制为冻干的粉末，该粉末可提供例如在每 50mL 或 20mL 的小瓶包含 100mg 药物的小瓶中。可注射的制品可以通过将一种冻结干燥的或冻干的组合物用无菌注射水进行复水、然后用一种药学上可接受的静脉内溶液（例如像，0.9% 氯化钠、水中的 5% 右旋糖（D5W）、乳酸盐林格氏溶液、或 0.45% 氯化钠 / 2.5% 右旋糖）进一步稀释来制备。

[0096] 优选地，将在此描述的盐酸苯达莫司汀的药物组合物（例如）用无菌水在小于大约 20 分钟内复水成一种可注射的制品。更优选地，复水发生在小于大约 10 分钟内、最优选大约 5 分钟内。

[0097] 一种典型的复水方法包括将 100mg 盐酸苯达莫司汀用 20mL 无菌注射水进行复水，优选无菌地复水。这产生了一种澄清的、无色至浅黄色的溶液，该溶液具有的 HCl 苯达莫司汀浓度为 $5\text{mg}/\text{mL}$ 。如果冻干的盐酸苯达莫司汀被复水，则该盐酸苯达莫司汀应该在大约 5

分钟内完全溶解。对于所要求的剂量所需要的体积（基于 5mg/mL 浓度）可以无菌地收回，并且转移至用于注射的 0.9% 氯化钠（或其他药学上可接受的静脉内溶液）的一个 500mL 的输液袋中。优选地，将复水的溶液在 30 分钟的复水之内转移至输液袋。在转移之后，将输液袋的多种成分充分混合。通过静脉内输注的给予典型地是经从大约 30 分钟至大约 60 分钟的时间段来提供的。

[0098] 所设想的是，本发明的药物组合物可以与一种或多种抗肿瘤药组合给予，其中该抗肿瘤药是在给予本发明的组合物之前、同时、或之后给予。药学上可接受的抗肿瘤药在本领域中是已知的。优选的抗肿瘤药是披露于 2006 年 1 月 12 日提交的共同未决的美国申请号 11/330,868 中的那些，将其通过引用以全文结合在此。

[0099] 治疗有效量的苯达莫司汀可以由一位主治诊断医生通过使用常规的技术容易地进行确定。有效剂量可以依赖多种因素而变化，这些因素包括疾病或障碍的进展的类型和程度、一位具体患者的总体健康状况、苯达莫司汀的生物学疗效、苯达莫司汀的配制品、以及这些苯达莫司汀的形式的给药途径。苯达莫司汀还能以较低的剂量水平进行给药，伴有逐步的增加直到实现所希望的效果。

[0100] 术语

[0101] 在此所使用的术语“抗溶剂”是指一种溶剂，一种化合物在该溶剂中基本上是不溶的。

[0102] 在此所使用的术语“结晶的”是指具有规则性的重复的分子排列或外晶面的平面。

[0103] 在此所使用的术语“结晶组合物”是指一种固态化学性化合物或多种化合物的混合物，当通过 x 射线粉末衍射对其进行分析时，这种物质提供了特征性的峰图案；这种物质包括但不限于多晶型体、溶剂化物、水合物、共结晶体、以及去溶剂化的溶剂化物。

[0104] 在此所使用的术语“离析”是指将一种化合物从一种溶剂、抗溶剂、或溶剂与抗溶剂的混合物中分离出来以便提供一种固体、半固体 或糖浆。此过程典型地是通过以下手段来完成的，如离心、使用或不使用真空的过滤、在正压力下的过滤、蒸馏、蒸发或它们的组合。在离析物的化学纯度、手性纯度或化学纯度和手性纯度得到增加的过程中，离析可以或不可通过纯化来完成。纯化典型地是通过以下手段来进行的，如结晶、蒸馏、萃取；通过酸性的、碱性的或中性的铝进行过滤；通过酸性的、碱性的或中性的活性炭进行过滤；在填充了一种手性固定相的柱子上进行柱色谱法分析；通过多孔的纸的、塑料的或玻璃的阻挡件的过滤；在硅胶上的柱层析；离子交换层析；重结晶；正相高效液相色谱法；反向高效液相色谱法；研磨等。

[0105] 如在此所使用的术语“药学上可接受的赋形剂”包括任何以及所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂以及类似物。对于药物活性物质而言，此类介质和药剂的使用在本领域内是熟知的，如在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000 中。除了在任何常规的介质或药剂与这种活性组分不相容的情况之外，考虑了它在治疗性组合物中的使用。还可以将补充的活性组分结合至这些组合物中。

[0106] 在此所使用的术语“溶液”是指一种混合物，该混合物含有至少一种溶剂以及至少一种化合物，该化合物至少部分地溶解在该溶剂中。

[0107] 在此使用的术语“溶剂化物”是指由在此所定义的一种溶质与一种有机溶剂形成

的具有不同的化学计量学的一种结晶的组合物。

[0108] 在此所使用的术语“溶剂”是指一种物质（典型地是一种液体），该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质（典型地是一种固体）。用于本发明的实施的溶剂包括但不限于：水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲亚砜、1,4-二噁烷、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、甲酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮（丁酮）、1-甲基-2-吡咯烷酮、均三甲苯、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、丙腈、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯、它们的混合物，以及类似物。

[0109] 在此所使用的术语“升华”是指从固相到气相而没有中间的液体阶段的转变。

[0110] 在此所使用的关于包含一种盐酸苯达莫司汀的具体形式并且“基本上不含”该化合物的其他形式的组合物的术语“基本上不含”是指所叙述的形式与小于10%、优选小于5%、特别是小于2%并且最优选小于1%的其他所述形式的盐酸苯达莫司汀相关联。

[0111] 在此所使用的术语“治疗有效量”是指为了产生预期的生理效应所要求的确定的并且与一种给定的药物相关联的量值，如根据已确定的药物代谢动力学方法和技术所测量的，用于给定的给药途径。适当的并且具体的治疗有效量可以由作为本领域的普通技术人员的主治诊断医生通过使用常规的方法很容易进行确定。有效剂量将依赖多种因素而变化，这些因素包括疾病或障碍的进展的类型和程度、具体患者的总体健康状况、所选择的化合物的相对生物学疗效、活性药剂与适当的赋形剂的配制品、以及给药途径。

[0112] 仪器操作

[0113] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0114] 新的盐酸苯达莫司汀晶态形式已经由XRPD进行了表征，XRPD产生了具体的微晶形式的指纹。2 θ 值的测量典型地是精确到 ± 0.2 度之内。

[0115] Bruker AXS/Diemens D5000

[0116] X射线粉末衍射图案是在一个Siemens D5000衍射仪上使用CuK α 辐射(40kV, 40mA)、 $\theta - \theta$ 测角仪、自动发散和接收缝隙、一个石墨次级单色仪以及一个闪烁计数器来收集的。该仪器是使用一个经过证明的刚玉标准(NIST 1976)来进行性能检查的。

[0117] 环境条件 - 作为平板样品制备了在环境条件下操作的样品。将大约35mg样品轻轻地塞入一个在抛光的、零背景(510)硅晶片中切割的空腔中，并且将一个Mylar盖放在样品之上。在分析过程中，该样品在它自身的平面中旋转。

[0118] Bruker AXS C2GADDS

[0119] X射线粉末衍射图案是在一个Bruker AXS C2GADDS衍射仪上使用Cu K α 辐射(40kV, 40mA)、自动化的XYZ座标台、用于自动进样定位的激光视频显微镜以及一个HiStar 2维区域检测器来收集的。X射线光学器件由一个单独的Göbel多层镜与一个0.3mm的针孔准直器相配而构成。

[0120] 光束发散（即X射线光束在样品上的有效大小）是大约5mm。对一个样品采用一种 $\theta - \theta$ 连续扫描模式 - 检测器距离为20cm，这给出了一个有效的2 θ 范围，为3.2° - 29.7°。典型地，将样品暴露于X射线光束，持续120秒。

[0121] 环境条件 - 使用在没有研磨的粉末作为平板样品制备了在环境条件下操作的样品。将大约1-2mg样品轻轻压在一个玻璃载玻片上以获得一个平的表面。

[0122] 非环境条件 - 将在非环境条件下操作的样品装在一个具有导热化合物的硅晶片

上。然后将该样品以大约 $20^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 加热到适当的温度并且随后在数据收集开始前保持等温持续大约 1 分钟。

[0123] 单晶 X 射线衍射 (SCXRD)

[0124] 将所选择的晶体用帕拉通油涂覆, 并且在一个 Bruker SMART CCD 衍射仪上速冻。在配备了一个 Oxford Cryosystems Cryostream 冷却装置的一个 Bruker AXS 1K SMART CCD 衍射仪上进行数据收集。使用 SHELXS 或 SHELXD 程序解出了结构并且用 SHELXL 程序作为 Bruker AXS SHELXTL 成套程序的一部分来对结构进行精修。除非另外说明, 连接到碳上的氢原子是以几何地放置的, 并且允许用一个波束引导各向同性位移参数 (riding isotropic displacement parameter) 将其进行精化。将连接到一个杂原子上的多个氢原子在一个差值傅里叶合成 (difference Fourier synthesis) 中定位并且允许用一个各向同性位移参数将其自由地精修。

[0125] ^1H NMR

[0126] 在配备了一个自动进样器并且通过一个 DRX400 控制台进行控制的一台 Bruker 400MHz 仪器上收集了 ^1H NMR 光谱。使用 ICON-NMRv4.0.4(build 1) 操作用 Topspin v 1.3(补丁级别 6) 使用标准的 Bruker 装载实验获得了自动的实验。对于非常规的光谱学, 通过单独使用 Topspin 获得了数据。除非另行说明, 样品在 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 中制备。使用 ACD SpecManager v 9.09(build 7703) 进行了离线分析。

[0127] 差示扫描热量法 (DSC)

[0128] 在配备了一个 50 位自动进样器的一个 TA 仪器 Q1000 上收集了 DSC 数据。使用经过证明的铟将该仪器对于能量和温度校准进行校准。典型地将 0.5-2mg 各样品在一个带针孔的密封式铝锅中以 $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 从 25°C 加热到 200°C 。对样品维持 $50\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 的氮吹扫。仪器控制软件是 Thermal Advantage v4.6.6, 并且使用 Universal Analysis v4.3A 对数据进行分析。

[0129] 热重量分析 (TGA)

[0130] 在配备了一个 16 位自动进样器的一个 TA 仪器 Q500TGA 上收集了 TGA 数据。使用经过证明的阿卢梅尔合金将该仪器进行温度校准。典型地将 1-2mg 各样品装载在预先配衡的铂坩埚上的一个带针孔的密封式铝 DSC 锅中, 并且将其以 $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 从环境温度加热到 200°C 。对样品维持 $60\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 的氮吹扫。仪器控制软件是 Thermal Advantage v4.6.6, 并且使用 Universal Analysis v4.3A 对数据进行分析。

[0131] 纯度分析

[0132] 在配备了一个二极管阵列检测器并且使用 ChemStation 软件 vB.02.01-SR1 的一个 Agilent HP1100 系列系统上进行了纯度分析。

[0133]

方法的类型	正相		反相	√
	无梯度的		梯度	√
柱子:	Zorbax Bonus-RP C14, 150 x 4.6 mm, 5 μm			
柱温 (°C):	30			
测试样品组成:	NMP/流动相A 1:1			
注射 (μl):	2			
检测: 波长, 带宽 (nm):	254, 8			
流速 (ml.min-1):	1.0			
相A:	水中的0.1%TFA			
相B:	乙腈中的0.1%TFA			
时间表:	时间 (分钟)	%相A	%相B	
	0	93	7	
	5	93	7	
	13	73	27	
	16	73	27	
	25	43	57	
	26	10	90	
	31	10	90	

[0134] 通过 HPLC 得到的热力学水溶解度

[0135] 通过将充足的化合物悬浮在 0.25ml 水中以给出化合物母体游离形式的 $\geq 10\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的最大终浓度来测定水溶解度。将该悬浮液在 25°C 下平衡 24 小时 (除非另外说明), 随后测量 pH。然后将该悬浮液通过一个玻璃纤维 C 过滤器过滤到一个 96 孔板中。然后将滤液以 100 倍的因数稀释。通过 HPLC 参照大约 $0.1\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 在 DMSO 中的一个标准溶液进行了定量。注射不同体积的标准的、稀释的以及未稀释的样品溶液。使用峰面积计算出溶解度, 峰面积是由与标准注射液中的主要峰相同的保留时间处发现的峰的积分而确定的。

[0136]

方法的类型:	反相, 具有梯度洗脱		
柱子:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 μm 50 x 4.6 mm		
柱温 ($^{\circ}\text{C}$):	25		
注射 (μl):	5、8以及50		
检测: 波长, 带宽 (nm):	260, 80		
流速 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$):	2		
相A:	水中的0.1%TFA		
相B:	乙腈中0.085%的TFA		
时间表:	时间 (分钟)	%相A	%相B
	0.0	95	5
	1.0	80	20
	2.3	5	95
	3.3	5	95
	3.5	95	5
	4.4	95	5

[0137] 重量法蒸气吸附 (GVS)

[0138] 使用一个 Hiden IGASorp 湿气吸附分析仪获得了吸附等温线, 该分析仪是由 CFRSorp 软件来控制的。通过一个 Huber 再循环水浴将样品温度维持在 25°C 。通过将干的和湿的氮气流进行混合来控制湿度, 总的流速是 $250\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 。相对湿度是通过一个位于邻近样品处的校准的 Vaisala RH 探针 (0-95% RH 的动态范围) 来测量的。作为 % RH 的函数, 样品的重量变化 (质量弛豫) 通过微量天平 (准确度 $\pm 0.001\text{mg}$) 来不断监测。典型地, 在环境条件下, 将 1-3mg 样品放在一个配衡的筛目的不锈钢篮中。将样品在 40% 的 RH 和 25°C (典型的室内条件) 下装载和卸载。如以下所概述做出了一个湿气吸附等温线 (2 次扫描给出了 1 个完整周期)。标准的等温线是在 25°C 下以 10% 的 RH 间隔在 0-90% 的 RH 范围上做出的。

[0139]

参数	值
吸附作用 - 扫描 1	40-90
解吸 / 吸附作用 - 扫描 2	85-干, 干-40
间隔 (% RH)	10
扫描次数	2
流速 ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	250
温度 ($^{\circ}\text{C}$)	25
稳定度 ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)	0.05
最小吸附时间 (小时)	1
最大吸附时间 (小时)	4

模式	AF2
准确度 (%)	98

[0140] 该软件与一个质量驰豫的模型一起使用了最小平方极小化程序,以预测渐进值。在选定下一个 % RH 值之前,所测量的质量驰豫值必须是在通过软件预测的值的 5% 之内。平衡时间最小值设定为 1 小时并且最大值设定为 4 小时。

[0141] pKa 测定和预测

[0142] 在具有一个 D-PAS 附件的一个 Sirius GlpKa 仪器上收集了数据。测量是在 25°C 下在水溶液中通过 UV 来进行的。将组合物最初以 5mg/ml 溶解在 DMSO 中,使用其中的 50 μ l (0.25mg) 用于滴定从 pH 1.3 到 pH 9.0。用 0.15M KCl (水性) 将滴定介质进行离子强度调节 (ISA)。使用 Refinement Pro 软件 v1.0 将数据进行精修。使用 ACD pKa 预测软件 v9 对 pKa 值做出预测。

[0143] Log P 的测定

[0144] 通过电位法滴定在一个 Sirius GlpKa 仪器上使用 3 倍比例的辛醇:离子强度调节的 (ISA) 水收集数据以产生 Log P、Log Pion、以及 LogD 的值。使用 Refinement Pro 软件 v1.0 将数据进行精修。使用 ACD v9 和 Syracuse KOWWIN v1.67 软件对 Log P 值做出预测。

[0145] 盐酸苯达莫司汀 (粗品) 的制备

[0146] 步骤 1: 将 4-{5-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}-丁酸乙酯 (27.0kg) 溶解在 270kg 氯仿中。冷却到 0°C 至 5°C 之后,经大约 1 小时加入 19.2kg 亚硫酸氯。将混合物加温到 25°C $\pm$ 5°C 并且搅拌 20 到 24 小时。然后加入 75.6kg 盐酸 (32% 的水溶液)。在相分离之后,将有机相 (下相) 去除。产物保留在水相中。

[0147] 步骤 2: 将活性炭在盐酸中的一个悬浮液加入到步骤 1 中得到的水相中。将混合物经 1 小时加热到 85°C 至 90°C 并且在回流下搅拌 4 到 5 小时。然后将该悬浮液过滤并且用水性盐酸进行漂洗。将溶剂在不超过 65°C 的温度下在减压下蒸馏掉。加入 108kg 至 324kg (优选 108kg) 温暖的 (35°C 至 45°C) 去离子水以诱导结晶。

[0148] 结晶之后,将混合物冷却到 20°C $\pm$ 5°C 并且搅拌另外的 1 到 2 小时或过夜。通过在一个过滤干燥器上过滤来收集产物,用每次 108kg 至 324kg (优选 108kg) 的三份去离子水以及 108kg 至 216kg (优选 108kg) 的冷的丙酮进行洗涤。将粗产物处理四次,每次在过滤干燥器中用 54kg 至 108kg (优选 54kg) 丙酮在回流下处理至少 1 小时。将悬浮液过滤并且将产物在不高于 40°C 的温度下在减压下进行干燥,以给出 21.4kg $\pm$ 2.1kg 盐酸苯达莫司汀粗品 (70% $\pm$ 10%, 作为干物质计算)。

[0149] 步骤 3 (任选的): 将从步骤 2 得到的产物溶解在盐酸 (32% 的水溶液) 中并且加热到回流 (85°C 至 90°C) 持续至少 4 小时。为了改善颜色,可以将活性炭加入到盐酸中并且将混合物加热到回流 (85°C 至 90°C), 持续至少 4 小时。将悬浮液带有活性炭一起过滤并且用水性盐酸进行漂洗。将溶剂在不超过 65°C 的温度下在减压下蒸馏掉。然后将混合物用去离子水进行稀释。如果在 15 分钟之内没有出现结晶,对该混合物加晶种。结晶之后,将悬浮液在 40°C $\pm$ 5°C 下搅拌 1 小时,然后冷却到 20°C $\pm$ 5°C。在 20°C $\pm$ 5°C 下搅拌另外 1 到 2 小时之后,将产物通过过滤进行收集、用冷的去离子水洗涤三次、并且用冷的丙酮洗涤至少三次。将粗产物用丙酮在回流下处理至少 1 小时,处理 4 次。将悬浮液过滤并且将产物在

减压下在不高于 40℃ 的温度下进行干燥。粗制的盐酸苯达莫司汀的产率是 80% ± 10%。

[0150] 纯化的盐酸苯达莫司汀的制备

[0151] 将 HCl 苯达莫司汀粗品 (15.0kg) 与 0.45kg 活性炭一起在室温下悬浮在乙醇 / 水 (体积 / 体积 = 97/3) 中。将混合物快速暖化到 75℃ 至 80℃ 并且在回流条件下搅拌不多于 10 分钟。将混合物过滤以除去活性炭。过滤之后, 将 33.0kg 过滤后的丙酮在 40℃ -50℃ 下快速加入以诱导结晶。

[0152] 结晶之后, 将混合物在 40℃ -50℃ 下搅拌 30 到 60 分钟、然后冷却到 0℃ 至 5℃、并且搅拌至少另外 30 分钟或过夜。将产物通过过滤进行收集并且用三份 45kg 冷的丙酮进行洗涤。此后, 将粗产物处理 4 次, 每次用 30kg 丙酮在回流下处理至少 1 小时。将悬浮液过滤并且将产物在减压下在不高于 40℃ 的温度下进行干燥, 提供了 11.3 ± 1.5kg 盐酸苯达莫司汀 (75% ± 10%)。

[0153] 盐酸苯达莫司汀的批量溶液 (1L) 的制备

[0154] 在无菌条件下, 将注射用水 (“WFI”, 大约 65% 的总批量大小) 转移到配备了一个混合器的不锈钢混配容器中。将 WFI 在混配罐中的温度调节到 15℃ 至 25℃。将甘露醇 (25.5g) 加入到混配容器中并且混合最少 5 分钟, 而将溶液温度维持在 15℃ 至 25℃。将叔丁醇 (“TBA”, 234.2g) 加入到混配容器中。将溶液在 15℃ 至 25℃ 下混合最少 5 分钟。将纯化的 HCl 苯达莫司汀 (15.0g) 加入到混配容器中并且混合最少 10 分钟, 而将溶液温度维持在 15° 与 25℃ 之间。加入注射用水、USP (足以使该批至 1L), 并且混合最少 10 分钟。使用氮气 (在 1-2 巴下) 将批量溶液通过过滤穿过一个 0.22 μ m 的过滤器进行灭菌。

[0155] 过滤的盐酸苯达莫司汀批量溶液的冻干

[0156] 步骤 1: 通过一个全自动灌注 / 塞闭机将所配制的、无菌过滤的 HCl 苯达莫司汀批量溶液灌注。小瓶继续移向塞闭台, 在此它们被部分地用预先灭菌的塞子塞住。在一个 20-cc 类型 I 硼硅酸盐管材玻璃琥珀色小瓶中将 HCl 苯达莫司汀药物产品灌注至大约 6.47g (6.67mL)。将灌注的并且部分塞闭的小瓶转移到位于冻干区域的冻干机中。

[0157] 步骤 2: 将来自步骤 1 的灌注的并且部分塞闭的小瓶转移到配备有 8 个架子的冻干机中, 这些架子可以负载灌注了产物的托盘。将灌注的并且部分塞闭的药物产品小瓶冻干。在 HCl 苯达莫司汀药物产品的冻干过程中使用的冻结干燥循环的概述提供于以下表 1 中。

[0158] 表 1: 对于 HCl 苯达莫司汀的冻干循环

[0159]

工艺参数	目标设定点
装载温度	5℃
冷冻温度	在 -50℃ 下保持 4 小时
初级干燥真空	150 微米
初级干燥温度	在 -15℃ 下保持 27 小时
中间干燥温度	在 -12℃ 下保持 7 小时
次级干燥真空	50 微米
次级干燥温度	在 40℃ 下保持 15 小时

[0160] [0161] 在冻干循环的最后, 将腔室压力用无菌过滤的氮气提高到大约 0.6 巴。通过在无菌过滤的氮气气氛下将架子调节到塞闭位置, 将小瓶液压地塞闭。将小瓶塞闭后, 使架子上升, 并且将腔室用无菌过滤的空气回填到大气压用于卸载。此程序产生了大约 100mg

的 HCl 苯达莫司汀 / 瓶。

[0161] 盐酸苯达莫司汀溶液的制备

[0162] 将 50mg 盐酸苯达莫司汀形式 1 称重到一个旋盖的小瓶中。将溶剂分多个等分部分加入（加热到 50℃）直至得到一个澄清溶液为止。观察结果记录在表 2 中。

[0163] 表 2：盐酸苯达莫司汀的溶解度

[0164]

溶剂	加入的体积	获得了溶液？
乙醇	1ml	是 (50℃)
乙酸	1ml	是 (50℃)
甲醇	100 μ l	是 (50℃)
甲酰胺	1ml	是 (50℃)
DMF	500 μ l	是 (50℃)
DMSO	100 μ l	是 (50℃)
DMA	500 μ l	是 (50℃)

[0165] 熟化实验

[0166] 将大约 10mg 形式 1 的盐酸苯达莫司汀在表 3 中列出的溶剂中浆化。将这些浆料摇动 48 小时，具有在 50℃ 和环境温度下交替互换的 4 小时周期。然后将任何的固体材料通过过滤进行分离并且通过 XRPD 进行分析。允许溶液蒸发。结果在以下表 3 中示出。

[0167] 表 3. 来自盐酸苯达莫司汀的熟化的 XRPD 结果分配

[0168]

溶剂	XRPD分析	溶剂	XRPD分析
乙醇	形式1	DCM	形式1
乙酸乙酯	形式1		
TBME	形式1	乙酸甲酯	形式1
IPA	形式1	DMF	水合物（形式2）
乙酸异丙酯	形式1		
丙酮	形式1	二噁烷	形式1
THF	形式1	二乙醚	形式1
乙腈	形式1	茴香醚	形式1
庚烷	形式1	MIBK	形式1
水	降解	硝基甲烷	形式1
甲苯	形式1	DIPE	形式1
甲醇	形式1和水合物（形式2）的混合物	DMA	水合物（形式2）

[0169] 通过快速蒸发进行的苯达莫司汀的结晶

[0170] 允许盐酸苯达莫司汀在乙醇、乙酸、甲醇、甲酰胺、DMF、DMSO、以及 DMA 中的溶液在环境条件下蒸发，该蒸发是通过允许开盖小瓶的溶液蒸发至干燥（在此称为“快速蒸发”）而进行的。将生成的固体通过 XRPD 进行分析。结果在表 4 中示出。

[0171] 表 4 来自盐酸苯达莫司汀通过快速蒸发进行结晶的 XRPD 结果的分配

[0172]

溶剂	XRPD 分析
乙醇	形式 1
乙酸	水合物 (形式 2)
甲醇	形式 1 和水合物 (形式 2) 的混合物
DMF	形式 1
DMSO	形式 1
DMA	形式 1

[0173] 苯达莫司汀通过缓慢蒸发进行的结晶

[0174] 允许盐酸苯达莫司汀在乙醇、乙酸、甲醇、甲酰胺、DMF、DMSO、以及 DMA 中的溶液在环境条件下蒸发,该蒸发是通过允许加盖(小瓶盖具有针孔)的多瓶溶液在环境条件下蒸发至干燥而进行的。通过使用含有小洞的不透气的薄膜盖来约束蒸发的速率。将生成的固体通过 XRPD 进行分析。结果在表 5 中示出。

[0175] 表 5. 来自盐酸苯达莫司汀的结晶的 XRPD 结果的分配

[0176]

溶剂	XRPD 分析
乙醇	形式 1
乙酸	形式 1
甲醇	形式 1 和水合物 (形式 2) 的混合物
甲酰胺	没有得到固体
DMF	材料不充足
DMSO	形式 1*
DMA	没有得到固体

[0177] * 在此对于形式 1 给出的单晶数据是由一个从 DMSO 再结晶出的样品得到的

[0178] 通过抗溶剂进行的结晶

[0179] 将甲苯作为抗溶剂加入到盐酸苯达莫司汀在乙醇、乙酸、甲醇、甲酰胺、DMF、DMSO、以及 DMA 中的溶液中以促进结晶。所加入的甲苯的体积以及对于加入抗溶剂的观察结果记录在表 6 中。将固体通过过滤进行分离。将生成的固体通过 XRPD 进行分析。结果在表 6 中示出。

[0180] 表 6. 来自盐酸苯达莫司汀通过加入抗溶剂进行结晶的 XRPD 结果的分配

[0181]

溶剂	所使用的抗溶剂	抗溶剂的体积	观察结果	XRPD分析
乙醇	甲苯	10 ml	没有沉淀-蒸发	形式1
乙酸	甲苯	0.5 ml	沉淀	形式1
DMF	甲苯	0.5 ml	沉淀	形式1
DMSO	甲苯	1 ml	沉淀	形式1
DMA	甲苯	0.5 ml	沉淀	形式1

[0182] 从盐酸苯达莫司汀的形式 1 制备形式 2

[0183] 1ml 水加入 30mg 盐酸苯达莫司汀形式 1 并且将混合物暖化到 25℃ 以提供一个澄

清的溶液。大约 4 分钟之后,形式 2 作为一种白色固体从溶液中沉淀出。通过过滤来收集固体。

[0184] 盐酸苯达莫司汀形式 1 和 2 的稳定性

[0185] 将 10mg 盐酸苯达莫司汀形式 1 (A)、盐酸苯达莫司汀形式 2 (B)、以及形式 1 与 2 的一个 1 : 1 的混合物 (C) 在表 7 中列出的条件下保存。将样品通过 XRPD 在 1 天、2 周、以及 6 周的时间点进行分析。结果在以表 7A 中示出。在高湿度条件下 (大约 90% RH), 观察到了盐酸苯达莫司汀形式 1 到形式 2 的转化。此转化的速率似乎随温度而增加。测量了形式 1 和 2 在 4℃ /87% RH(5) 和 60℃ /75% RH(13) 下保存 6 周后的纯度。没有观察到大的纯度减少。

[0186] 表 7. 盐酸苯达莫司汀稳定性的研究条件

[0187]

条件	温度 (°C)	相对湿度 (% RH)
1	4	33.6 (氯化镁)
2	4	43.1 (碳酸钾)
3	4	58.9 (硝酸镁)
4	4	75.7 (氯化钠)
5	4	87.7 (氯化钾)
6	25	43.2 (碳酸钾)
7	25	57.6 (溴化钠)
8	25	75.3 (氯化钠)
9	25	93.6 (硝酸钾)
10	60	11.0 (氯化锂)
11	60	29.3 (氯化镁)
12	60	大约 43 (碳酸钾)
13	60	74.5 (氯化钠)
14	60	大约 95 (硫酸钾)

[0188] 表 7A. 盐酸苯达莫司汀的稳定性研究样品的 XRPD 分析

[0189]

条件	1天后的XRPD分析	2周后的XRPD分析	6周后的XRPD分析
1	无变化	无变化	无变化
2	无变化	无变化	无变化
3	无变化	无变化	无变化
4	无变化	无变化	无变化
5	无变化	C) 完全转化成形式2	C) 现在存在一些形式1
6	无变化	无变化	无变化
7	无变化	无变化	无变化
8	无变化	无变化	无变化
9	无变化	A) 部分转化成形式2 C) 完全转化成形式2	A) 部分转化成形式2 C) 完全转化成形式2
10	无变化	无变化	无变化
11	无变化	无变化	无变化
12	无变化	无变化	无变化
13	没有进行	无变化	无变化
14	没有进行	A) 部分转化成形式2 B) 样品潮解 C) 完全转化成形式2	A) 完全转化成形式2 B) 样品潮解 C) 完全转化成形式2

[0190] 盐酸苯达莫司汀的光稳定性

[0191] 将盐酸苯达莫司汀的形式1和形式2的样品在一个Suntest Light Box中加应力，其中光强度为250 瓦特 /m²，持续1周，黑体温度设定在25℃。在实验中还包括各样品的一个空白（包在箔片中用于保护）。在实验之后，将样品通过XRPD进行分析，并且通过HPLC测定纯度。在光应力试验过程中，对于形式2观察到了在结晶性和纯度两者上的显著减小。相比之下，形式1仅显示出纯度上的轻微减小。参见表8。

[0192] 表8. 盐酸苯达莫司汀的稳定性研究样品的XRPD和纯度分析

[0193]

样品	XRPD	纯度 (%)
形式1 空白	无变化	97.3
形式1	无变化（样品颜色为棕色）	95.9
形式2 空白	无变化	95.6
形式2	较少结晶的（样品颜色为棕色）	68.7

[0194] 在某些实施方案中，本发明针对一种药物组合物，该药物组合物包括盐酸苯达莫司汀形式1、盐酸苯达莫司汀形式2、盐酸苯达莫司汀形式3、盐酸苯达莫司汀形式4、或它们的混合物。本发明还针对其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式1的那些药物组合物。本发明还针对其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式2的那些药物组合物。本发明还针对其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式3的那些药物组合物。本发明还针对其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式4的那些药物组合物。本发明还针对进一步包括无定形的盐酸苯达莫司汀的那些药物组合物。

[0195] 本发明的其他实施方案针对一种盐酸苯达莫司汀晶态形式，该晶态形式是盐酸苯达莫司汀形式1、盐酸苯达莫司汀形式2、盐酸苯达莫司汀形式3、盐酸苯达莫司汀形式4、或

它们的混合物。本发明还针对多种晶态形式,其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式 1。本发明还针对多种晶态形式,其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式 2。本发明还针对多种晶态形式,其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式 3。本发明还针对多种晶态形式,其中盐酸苯达莫司汀是盐酸苯达莫司汀形式 4。

[0196] 本发明的其他实施方案针对一种盐酸苯达莫司汀晶态形式,该晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案包括下列反射中的一个或多个:25.12、24.85、22.92、21.97、和/或 14.05 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案进一步包括下列反射中的一个或多个:16.82、17.51、18.45、24.85、和/或 28.33 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式具有一个 X 射线粉末衍射图案,该图案基本上如图 2 所描述。本发明还针对多种药物组合物,这些药物组合物包括在此提出的盐酸苯达莫司汀晶态形式。

[0197] 本发明的其他实施方案针对一种盐酸苯达莫司汀晶态形式,该晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案包括下列反射中的一个或多个:10.64、20.12、20.45、和/或 23.11 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案进一步包括下列反射中的一个或多个:10.17、15.06、18.82、20.95、25.20、26.54、和/或 29.05 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式具有一个 X 射线粉末衍射图案,该图案基本上如图 6 所描述。本发明还针对多种药物组合物,这些药物组合物包括在此提出的盐酸苯达莫司汀晶态形式。

[0198] 本发明的其他实施方案针对一种盐酸苯达莫司汀晶态形式,该晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案包括下列反射中的一个或多个:26.08、27.85、和/或 28.11 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案进一步包括下列反射中的一个或多个:10.58、15.55、和/或 19.75 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式具有一个 X 射线粉末衍射图案,该图案基本上如图 10 所描述。本发明还针对多种药物组合物,这些药物组合物包括在此提出的盐酸苯达莫司汀晶态形式。

[0199] 本发明的其他实施方案针对一种盐酸苯达莫司汀晶态形式,该晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案包括下列反射中的一个或多个:10.83、15.52、20.45、和/或 23.58 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式产生一个 X 射线粉末衍射图案,该图案进一步包括下列反射中的一个或多个:10.27、19.64、20.73、21.23、25.81 和/或 27.63 ± 0.2 度的 2θ 。本发明还针对多种盐酸苯达莫司汀晶态形式,这些晶态形式具有一个 X 射线粉末衍射图案,该图案基本上如图 11 所描述。本发明还针对多种药物组合物,这些药物组合物包括在此提出的盐酸苯达莫司汀晶态形式。

[0200] 本发明的其他实施方案针对一种冻干的组合物,该冻干的组合物包括盐酸苯达莫司汀形式 1、盐酸苯达莫司汀形式 2、盐酸苯达莫司汀形式 3、盐酸苯达莫司汀形式 4、或它们的混合物。在某些实施方案中,盐酸苯达莫司汀是苯达莫司汀形式 1。在另外的实施方案中,盐酸苯达莫司汀是苯达莫司汀形式 2。在另外的实施方案中,盐酸苯达莫司汀是苯达莫司汀形式 3。在另外的实施方案中,盐酸苯达莫司汀是苯达莫司汀形式 4。本发明还针对在此描述的冻干的组合物,它们进一步包括无定形的盐酸苯达莫司汀。

[0201] 本发明的一个优选的实施方案包括一种如在此描述的冻干的组合物,该组合物包

括无定形的盐酸苯达莫司汀、盐酸苯达莫司汀形式 2、以及一种药学上可接受的赋形剂。

[0202] 同样在本发明范围之内的是用于制备一种冻干的组合物的一种方法,该冻干的组合物包括一种盐酸苯达莫司汀晶态形式,该方法包括的步骤是:将盐酸苯达莫司汀与至少一种溶剂相结合以形成一种混合物;并且将该混合物冻干。优选地,本发明的方法包括其中该溶液进一步包括一种冻干赋形剂的那些方法。优选地,该冻干赋形剂是:磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。更优选地,该冻干赋形剂是甘露醇。优选地,本发明的方法包括其中该溶剂是水、一种有机溶剂、或它们的混合物的那些方法。优选地,该有机溶剂是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、或它们的混合物。更优选地,该有机溶剂是叔丁醇。在本发明其他方法中,该溶剂是水与一种有机溶剂的一种混合物。在本发明的优选的方法中,水与该有机溶剂的比是大约 1 : 1(v/v)。在本发明的优选的方法中,水与该有机溶剂的比是大约 2 : 1(v/v)。在本发明的优选的方法中,水与该有机溶剂的比是大约 3 : 1(v/v)。在本发明的优选的方法中,水与该有机溶剂的比是大约 7 : 3(v/v)。

[0203] 在本发明的优选的方法中,盐酸苯达莫司汀的晶态形式是形式 1。在本发明的其他优选的方法中,盐酸苯达莫司汀的晶态形式是形式 2。在本发明的仍然其他优选的方法中,盐酸苯达莫司汀的晶态形式是形式 3。在本发明的另外其他优选的方法中,盐酸苯达莫司汀的晶态形式是形式 4。本发明其他优选的方法包括其中该冻干的组合物进一步包括无定形的盐酸苯达莫司汀的那些方法。

[0204] 同样在本发明范围之内的是用于治疗慢性淋巴细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、或乳癌的方法,这些方法包括对需要它的一位患者施用一个治疗有效量的从在此描述的组合物制备的一种制品。

[0205] 同样在本发明范围之内的是制备形式 1 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在乙醇、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醇、乙酸异丙酯、二氯甲烷、乙酸甲酯、丙酮、四氢呋喃、乙腈、庚烷、甲苯、甲醇、二噁烷、二乙醚、茴香醚、硝基甲烷、或二异丙醚中的一个溶液,并且将该溶液在环境条件下蒸发。

[0206] 同样在本发明范围之内的是制备形式 1 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、或二甲胺中的一个溶液,并且将该溶液在环境条件下快速蒸干。

[0207] 同样在本发明范围之内的是制备形式 1 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在乙醇、乙酸、甲醇、或二甲亚砜中的一个溶液,并且将该溶液在环境条件下缓慢蒸干。

[0208] 同样在本发明范围之内的是制备形式 1 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在乙酸、甲酰胺、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、或二甲胺中的一个溶液,并且加入足量的甲苯以诱导结晶。

[0209] 同样在本发明范围之内的是制备形式 2 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在二甲基甲酰胺、甲醇、或二甲胺中的一个溶液,并且将该溶液在环境条件下蒸发。

[0210] 同样在本发明范围之内的是制备形式 2 的盐酸苯达莫司汀的方法,这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在乙酸或甲醇中的一个溶液,并且将该溶液在环境条件下快速蒸干。

[0211] 同样在本发明范围之内的是制备形式 2 的盐酸苯达莫司汀的方法, 这些方法包括提供盐酸苯达莫司汀在甲醇中的一个溶液, 并且将该溶液在环境条件下缓慢蒸干。

[0212] 同样在本发明范围之内的是制备形式 2 的盐酸苯达莫司汀的方法, 这些方法包括提供一定量的形式 1 的盐酸苯达莫司汀并且将该量 保持在至少大约 88% 的相对湿度下持续足以将形式 1 转化成形式 2 的一段时间。

[0213] 同样在本发明范围之内的是制备形式 2 的盐酸苯达莫司汀的方法, 这些方法包括将盐酸苯达莫司汀形式 1 与水相结合以形成一个溶液并且允许形式 2 从该溶液中沉淀出。

[0214] 同样在本发明范围之内的是制备形式 3 的盐酸苯达莫司汀的方法, 这些方法包括提供一定量的无定形的盐酸苯达莫司汀并且在大约 40℃ 并且大约 75% 的相对湿度下保存该量, 持续足以将无定形的盐酸苯达莫司汀转化成形式 3 的一段时间。

[0215] 同样在本发明范围之内的是制备形式 4 的盐酸苯达莫司汀的方法, 这些方法包括提供一定量的形式 2 的盐酸苯达莫司汀并且将形式 2 加热到大约 100℃, 持续足以将形式 2 转化成形式 4 的一段时间。

[0216] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种药物组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 制备盐酸苯达莫司汀形式 1; 并且将形式 1 与一种药学上可接受的赋形剂相结合。

[0217] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种药物组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 制备盐酸苯达莫司汀形式 2; 并且将形式 2 与一种药学上可接受的赋形剂相结合。

[0218] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种药物组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 制备盐酸苯达莫司汀形式 3; 并且将形式 3 与一种药学上可接受的赋形剂相结合。

[0219] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种药物组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 制备盐酸苯达莫司汀形式 4; 并且 将形式 4 与一种药学上可接受的赋形剂相结合。

[0220] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 将形式 1 的盐酸苯达莫司汀与一种溶剂相结合以形成一种混合物; 并且将该混合物冻干。根据本发明, 形式 1 的盐酸苯达莫司汀是根据在此描述的任何方法来制备的。

[0221] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 将形式 2 的盐酸苯达莫司汀与一种溶剂相结合以形成一种混合物; 并且将该混合物冻干。根据本发明, 形式 1 的盐酸苯达莫司汀是根据在此描述的任何方法来制备的。

[0222] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的方法, 这些方法包括以下步骤: 将形式 3 的盐酸苯达莫司汀与一种溶剂相结合以形成一种混合物; 并且将该混合物冻干。在本发明的某些方法中, 形式 3 的盐酸苯达莫司汀是通过提供一定量的无定形的盐酸苯达莫司汀并且在大约 40℃ 并且大约 75% 的相对湿度下将该量保存足以将无定形的盐酸苯达莫司汀转化成形式 3 的一段时间来制备的。

[0223] 同样在本发明范围之内的是制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的方法, 这

些方法包括以下步骤：将形式 4 的盐酸苯达莫司汀与一种溶剂相结合以形成一种混合物；并且将该混合物冻干。在本发明的某些方法中，形式 4 的盐酸苯达莫司汀是通过提供一定量的形式 2 的盐酸苯达莫司汀并且将形式 2 加热到大约 100℃ 持续足以将形式 2 转化成形式 4 的一段时间来制备的。

[0224] 同样在本发明范围之内的是包括无定形的盐酸苯达莫司汀的冻干的组合物，其中所述组合物基本上不含任何结晶的盐酸苯达莫司汀。

[0225] 在制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的优选的方法中，所述组合物进一步包括一种冻干赋形剂。优选地，该冻干赋形剂是：磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸、酒石酸、明胶、甘氨酸、甘露醇、乳糖、蔗糖、麦芽糖、甘油、右旋糖、葡聚糖、海藻糖、羟乙基淀粉、或它们的混合物。在更优选的方法中，该冻干赋形剂是甘露醇。

[0226] 在制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的优选的方法中，该溶剂是水、一种有机溶剂、或它们的混合物。优选地，该有机溶剂是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、或它们的混合物。在更优选的方法中，该有机溶剂是叔丁醇。

[0227] 在制备盐酸苯达莫司汀的一种冻干的组合物的优选的方法中，该溶剂是水与一种有机溶剂的一种混合物。优选地，水与该有机溶剂的比是大约 1 : 1 (v/v)。同样优选的是其中水与该有机溶剂的比是大约 2 : 1 (v/v) 的那些方法。在其他优选的方法中，水与该有机溶剂的比是大约 3 : 1 (v/v)。在其他优选的方法中，水与该有机溶剂的比是大约 7 : 3 (v/v)。

[0228] 如本领域的普通技术人员应理解的，考虑到以上传授内容，本发明的多种改变和变化是有可能的。因此，应当理解的是，在所附的权利要求书的范围之内，本发明可以如在此所确切说明之外的其他方式来实施，并且本发明的范围旨在涵盖所有的此类变化。

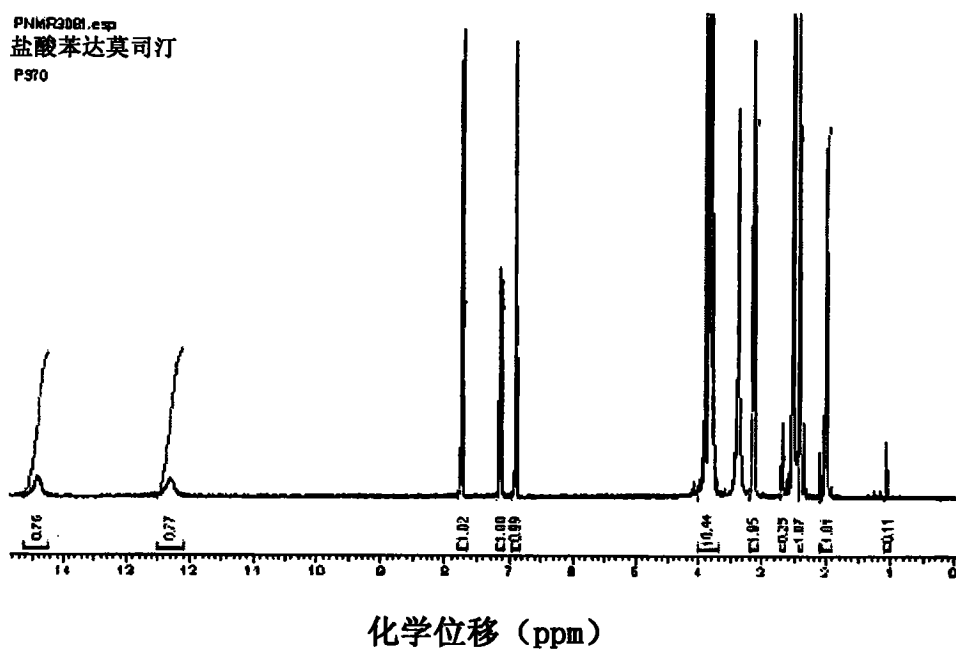


图 1

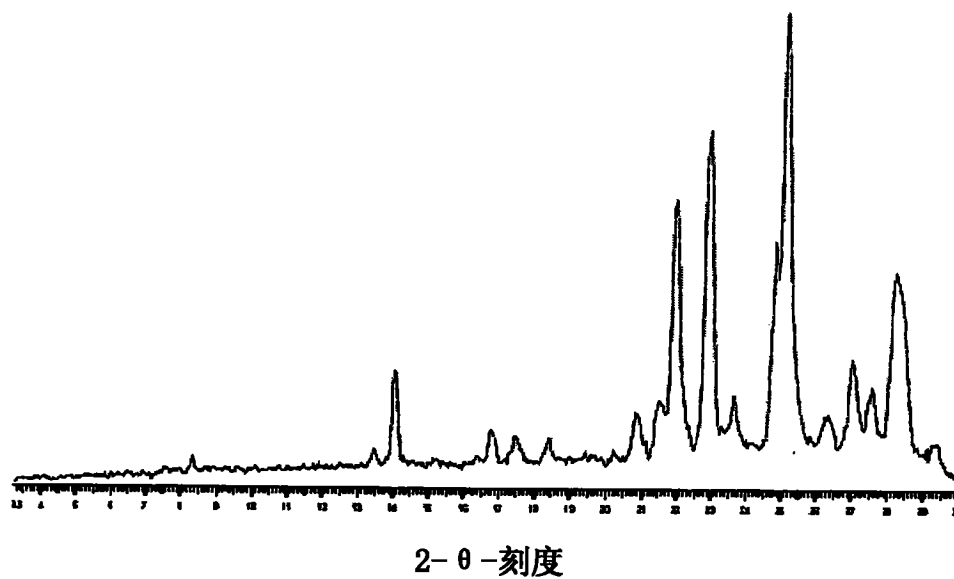


图 2

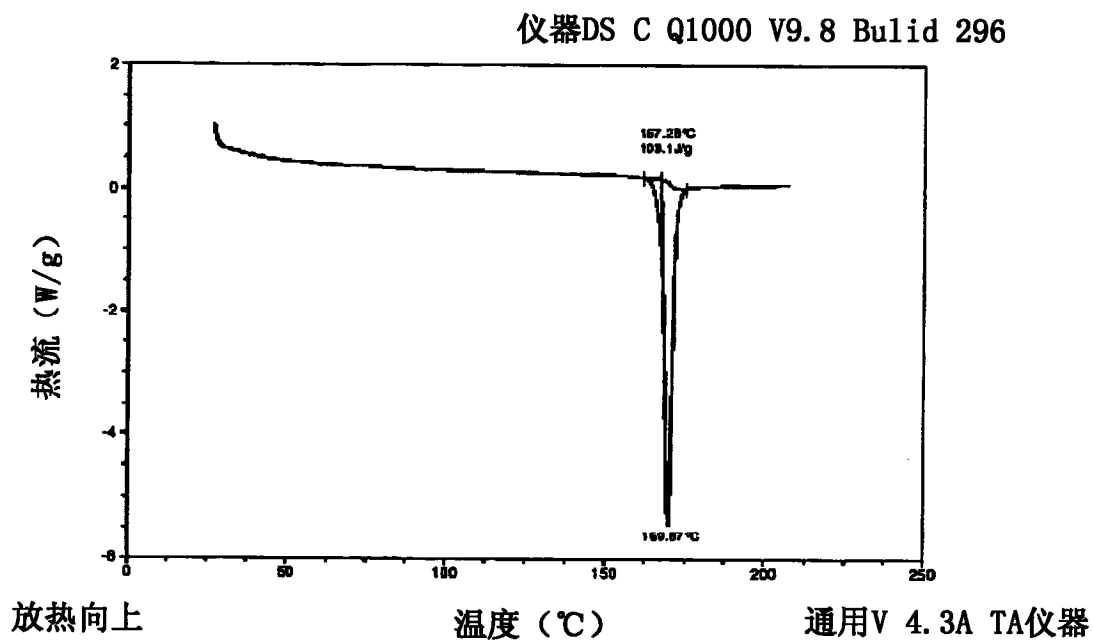


图 3

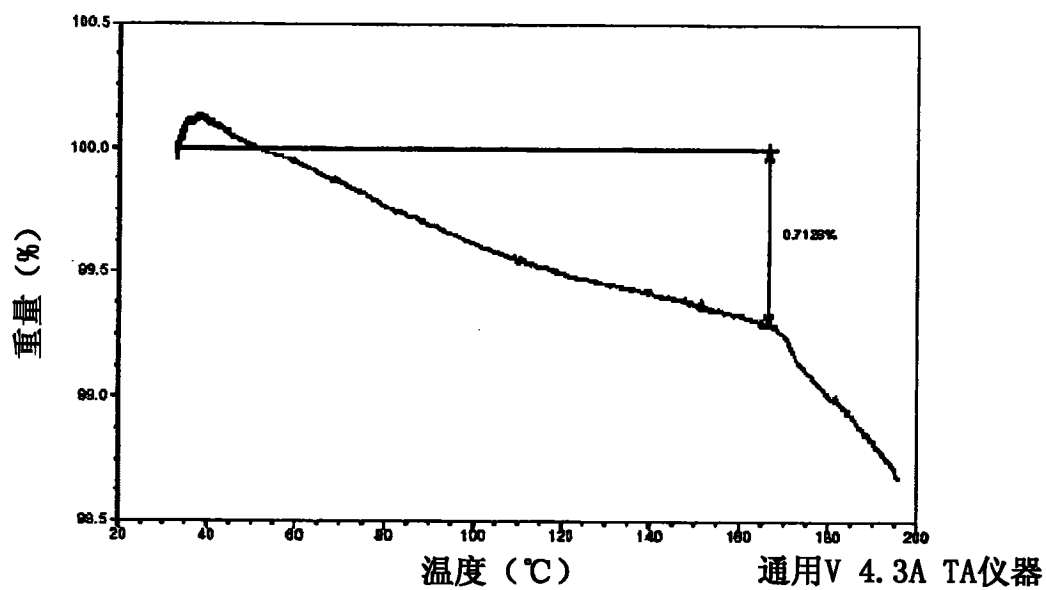


图 4

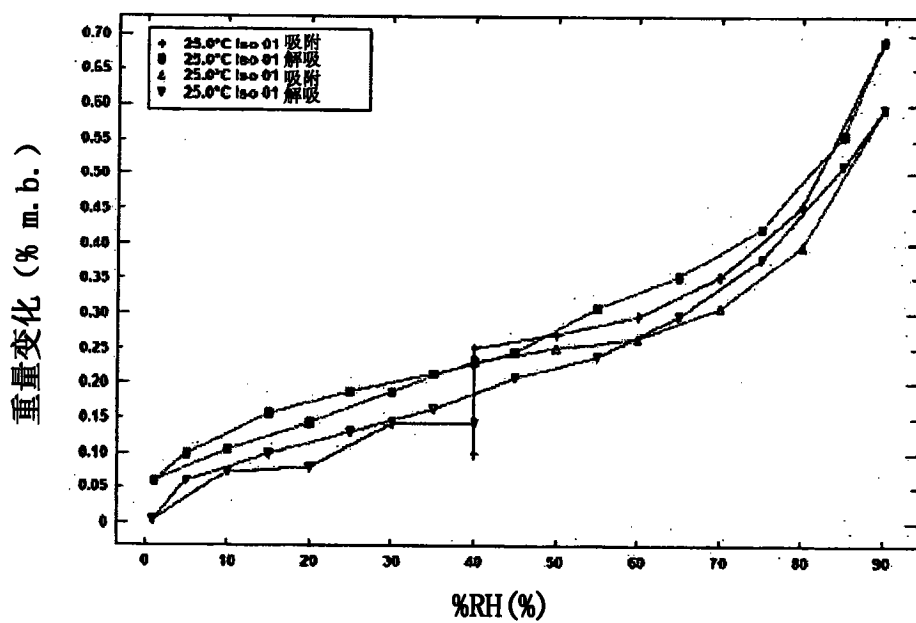


图 5

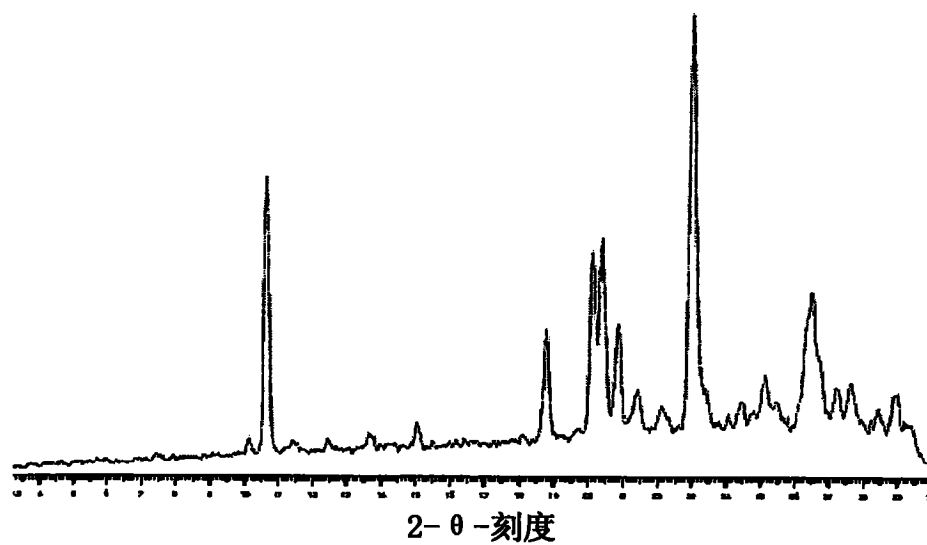


图 6

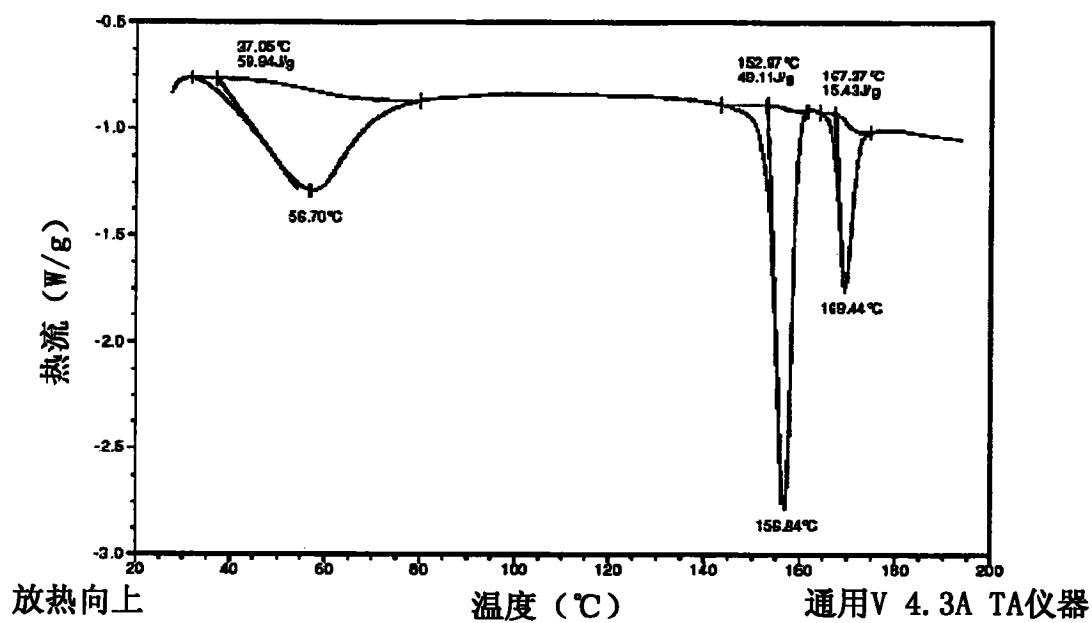
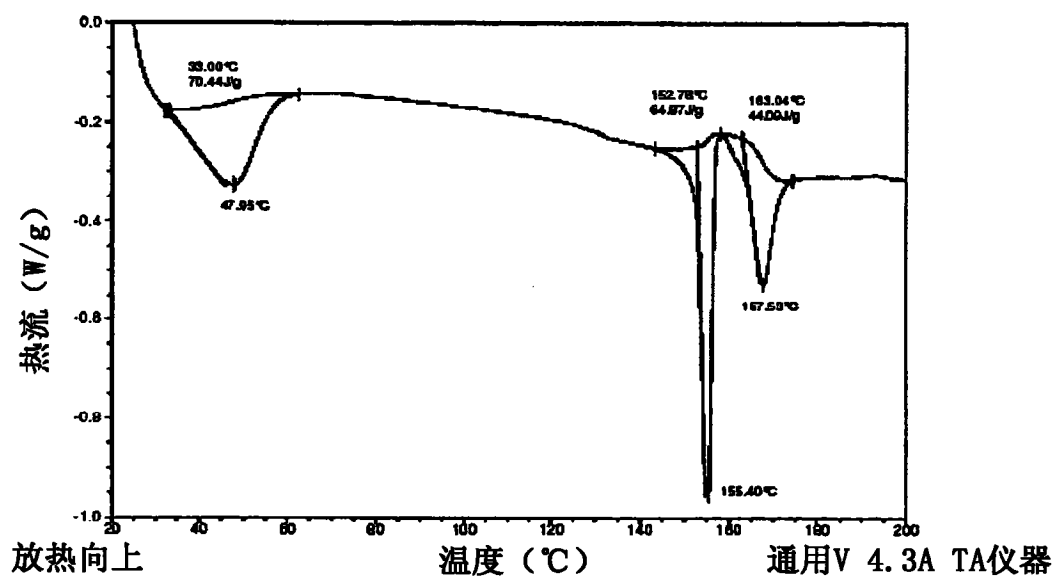


图 7A



(2°C/分钟加热速率)

图 7B

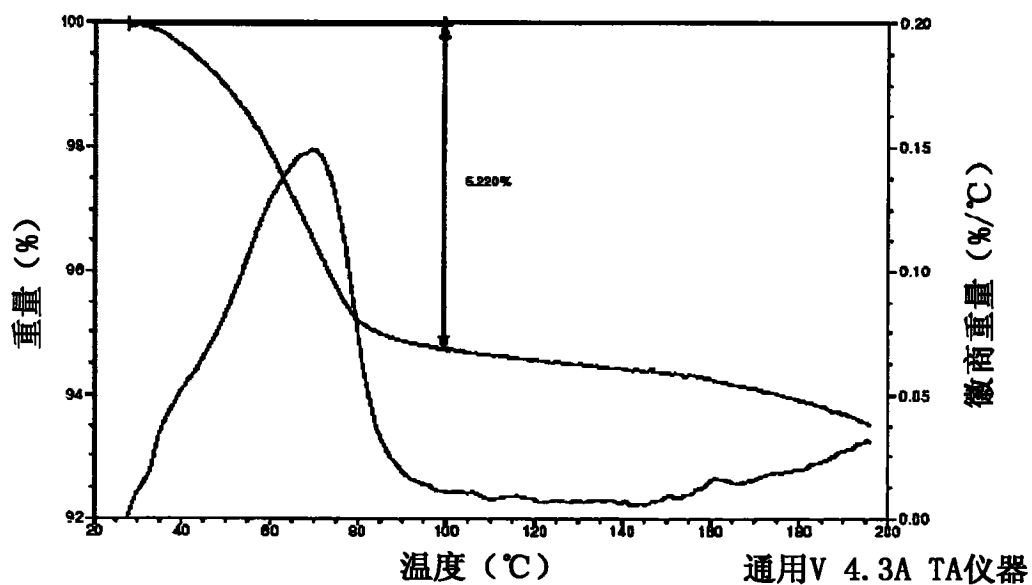


图 8

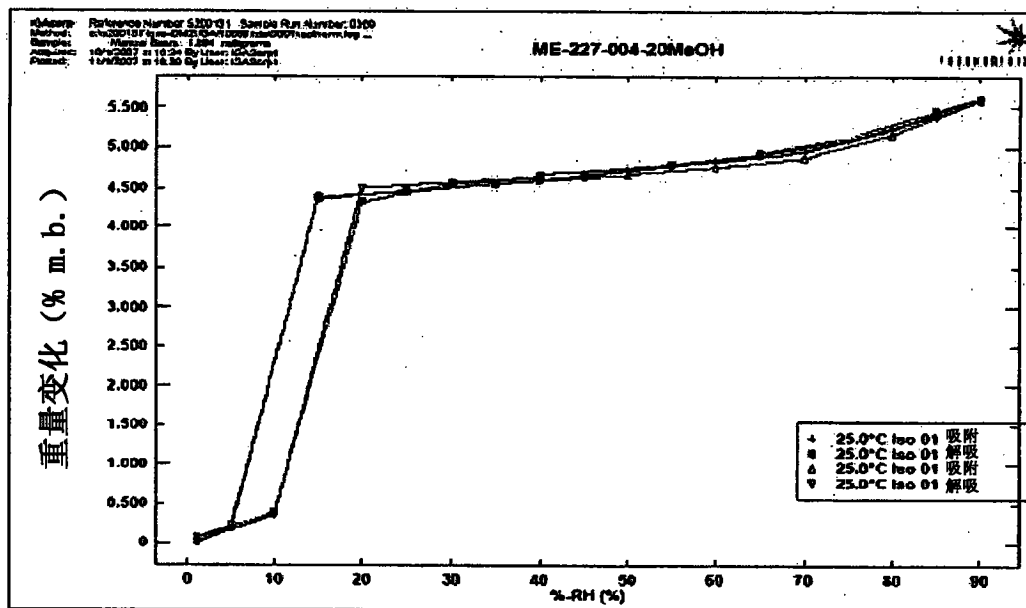
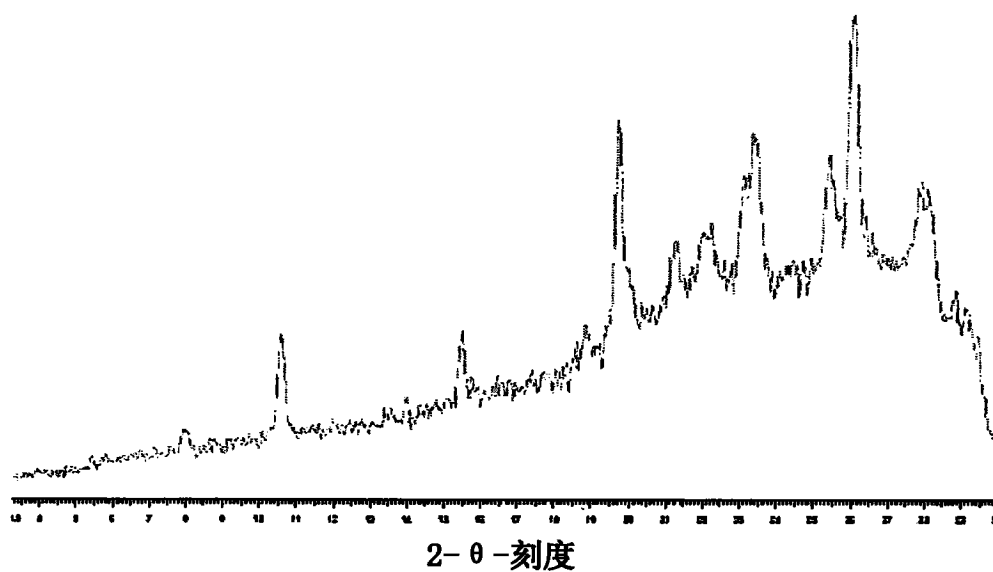


图 9



■ HCl苯达莫司汀形式3-将DCM作为抗溶剂加入到一个甲醇溶液中

图 10

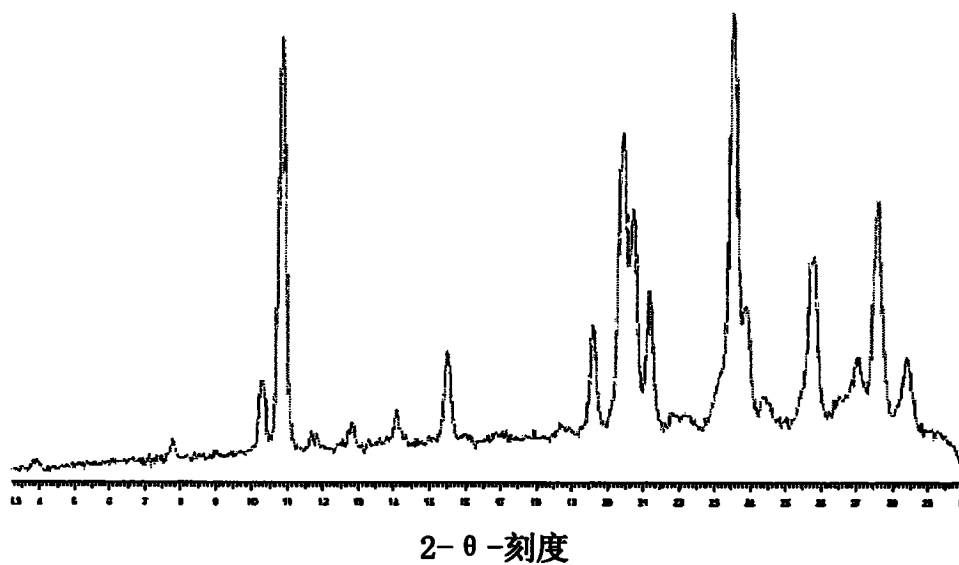


图 11

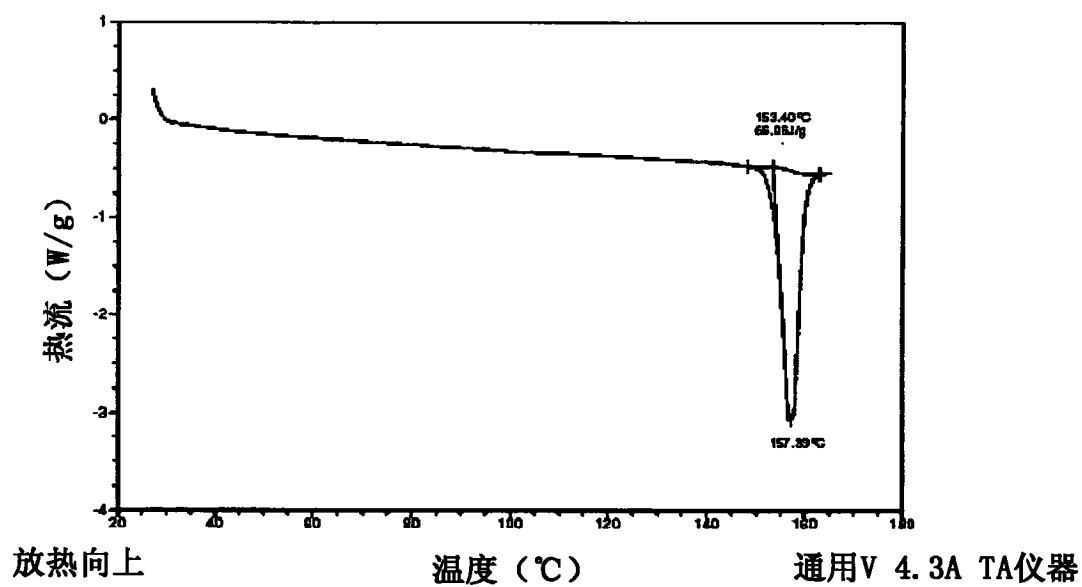


图 12



图 13

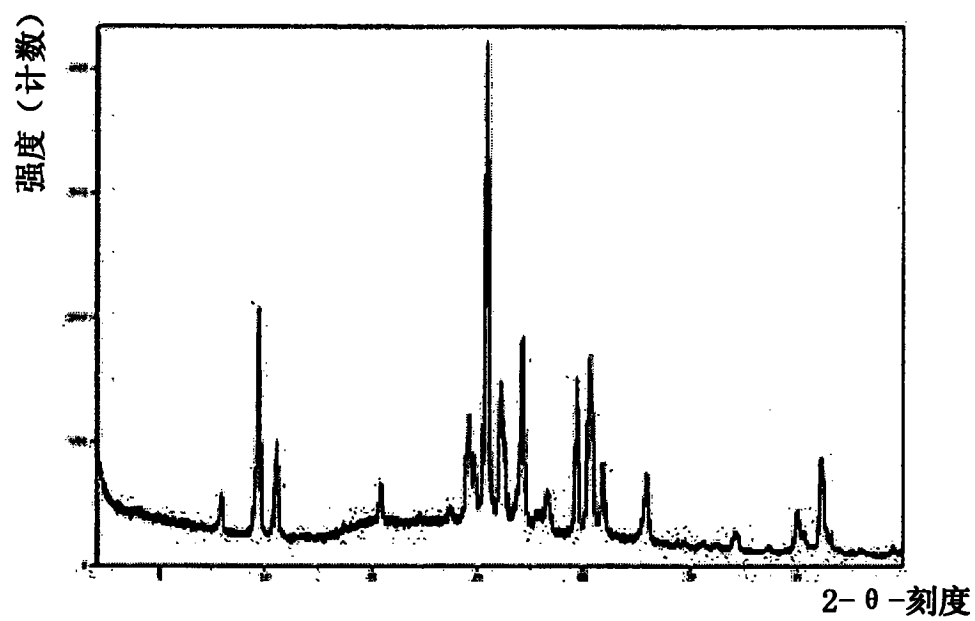


图 14