

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 9/00

A61K 9/20

A01N 43/40

[21] 申请号 03807826.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646094A

[22] 申请日 2003.2.7 [21] 申请号 03807826.0

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 8 [33] US [31] 10/071,423

[86] 国际申请 PCT/US2003/003701 2003.2.7

[87] 国际公布 WO2003/066023 英 2003.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2004.10.8

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 M·莱波维茨 R·特南戈泽

M·科佩尔 J·阿伦希姆

M·科尔多瓦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅 刘冬

权利要求书 3 页 说明书 17 页 附图 3 页

[54] 发明名称 包含托拉噻米变型 II 的稳定药物制剂

[57] 摘要

本发明公开了用于口服给药的高纯度托拉噻米变型 II 的新型、稳定的药物制剂。这些制剂在水中以恒定的和高纯度的速率释放高纯度托拉噻米变型 II，并且其中的高纯的托拉噻米变型 II 不随时间发生重排，成为托拉噻米变型 I。本发明也公开了它们的生产方法。

ISSN 1008-4274

1. 生产高纯度的托拉塞米变型 II 的方法，其包括步骤：
  - (a) 把托拉塞米变型 I 加入到包含乙腈和水的溶剂混合物中；
  - (b) 分离托拉塞米变型 I；
  - 5 (c) 将步骤 (b) 中的托拉塞米变型 I 悬浮在水中，形成溶液；
  - (d) 调节步骤 (c) 的溶液的 pH 为约  $10 \pm 0.2$ ；
  - (e) 过滤步骤 (d) 的溶液；
  - (f) 调节步骤 (e) 的溶液的 pH 为  $6.25 \pm 0.2$ ；和
  - (g) 分离高纯度的托拉塞米变型 II。
- 10 2. 稳定的药物制剂，其包含有效量的托拉塞米变型 II 和药学可接受的赋形剂，其中赋形剂具有低的含水量。
  3. 权利要求 2 的稳定的药物制剂，其还包含选自无水乳糖、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素和硬脂酸镁的具有低含水量的赋形剂。
  - 15 4. 权利要求 2 的稳定的药物制剂，其每片包含约 2.5 mg 到约 200 mg 量的托拉塞米变型 II。
    5. 权利要求 4 的稳定的药物制剂，其每片包含约 2.5 mg、约 5 mg、约 10 mg、约 20 mg 或约 100 mg 量的托拉塞米变型 II。
    6. 稳定的药物制剂，其包含有效量的托拉塞米变型 II，其中托拉
    - 20 塞米变型 II 在储存时基本上不随时间重排为另一种形式的托拉塞米。
      7. 权利要求 6 的稳定的药物制剂，其中所述制剂在应力条件下储存。
      8. 权利要求 7 的稳定的药物制剂，其中所述制剂在约  $40^{\circ}\text{C}$  和约 75% 相对湿度条件下储存。
      - 25 9. 权利要求 6 的稳定的药物制剂，其中托拉塞米变型 II 在应力条件下储存时基本上不随时间重排为托拉塞米变型 I。
        10. 权利要求 9 的稳定的药物制剂，其中不超过 5% 的托拉塞米变型 II 重排为托拉塞米变型 I。
        11. 权利要求 6 的稳定的药物制剂，其中托拉塞米变型 II 选自高
        - 30 纯度的托拉塞米变型 II 以及包含痕量托拉塞米变型 I 的托拉塞米变型 II。
        12. 权利要求 11 的稳定的药物制剂，其中托拉塞米变型 II 包含

约 0.5 到约 2% (w/w) 的托拉塞米变型 I。

13. 权利要求 6 的稳定的药物制剂, 其中托拉塞米变型 II 具有 100 % 颗粒低于 200  $\mu$  的粒度分布。

14. 权利要求 13 的稳定的药物制剂, 其中粒度分布是 100 % 颗粒  
5 低于 100  $\mu$ 。

15. 权利要求 14 的稳定的药物制剂, 其中粒度分布是 100 % 颗粒  
低于 50  $\mu$ 。

16. 高纯度的托拉塞米变型 II。

17. 权利要求 16 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其是托拉塞米的稳  
10 定的多晶型。

18. 权利要求 17 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其基本上不随时间  
发生重排。

19. 权利要求 18 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其进一步的特征在  
于其在应力条件下储存至少 3 个月的期间是稳定的。

20. 权利要求 18 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其为细晶体的形  
15 式。

21. 权利要求 18 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其中高纯度的托拉  
塞米变型 II 基本上不随时间重排为托拉塞米变型 I。

22. 权利要求 21 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其中不超过 10%  
20 的高纯度的托拉塞米变型 II 随时间重排为托拉塞米变型 I。

23. 权利要求 17 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其进一步的特征在  
于其具有 100 % 颗粒低于 200  $\mu$  的粒度分布。

24. 权利要求 23 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其进一步的特征在  
于其具有 100 % 颗粒低于 100  $\mu$  的粒度分布。

25. 权利要求 24 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其进一步的特征在  
25 于其具有 100 % 颗粒低于 50  $\mu$  的粒度分布。

26. 根据权利要求 1 的方法生产的高纯度的托拉塞米变型 II。

27. 权利要求 26 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其是托拉塞米的稳  
定的多晶型。

28. 权利要求 27 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其基本上不随时间  
30 发生重排。

29. 权利要求 28 的高纯度的托拉塞米变型 II, 其进一步的特征在

于其在应力条件下储存至少 3 个月的期间是稳定的。

30. 权利要求 28 的高纯度的托拉塞米变型 II，其为细晶体的形式。

5 31. 权利要求 28 的高纯度的托拉塞米变型 II，其中高纯度的托拉塞米变型 II 基本上不随时间重排为托拉塞米变型 I。

32. 权利要求 31 的高纯度的托拉塞米变型 II，其中不超过 10% 的高纯度的托拉塞米变型 II 随时间重排为托拉塞米变型 I。

33. 权利要求 32 的高纯度的托拉塞米变型 II，其进一步的特征在于其具有 100 % 颗粒低于 200  $\mu$  的粒度分布。

10 34. 权利要求 33 的高纯度的托拉塞米变型 II，其进一步的特征在于其具有 100 % 颗粒低于 100  $\mu$  的粒度分布。

35. 权利要求 34 的高纯度的托拉塞米变型 II，其进一步的特征在于其具有 100 % 颗粒低于 50  $\mu$  的粒度分布。

## 包含托拉塞米变型II的稳定药物制剂

## 相关申请的交叉参考

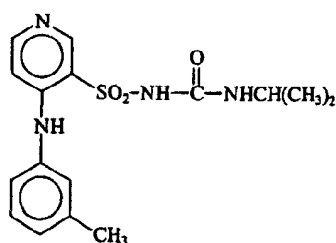
- 5 本申请是于2001年2月21日提交的US专利申请09/789,424的部分继续申请，其内容被引入本文作为参考。

## 发明领域

- 10 本发明总地涉及托拉塞米 (torsemide) 的药物制剂，更具体地涉及包含托拉塞米变型II的稳定药物制剂。

## 发明背景

- 由以下结构式表示的 1-异丙基-3-[(4-间甲苯氨基-3-吡啶基)-磺酰基]脲得到美国食品药品监督管理局的批准，商标为 DEMADDEX®。  
15 DEMADDEX®临床上用于治疗高血压和与充血性心力衰竭、肾病、和肝病有关的水肿。虽然该化合物在本领域中还称为“torasemide”，但是USAN批准的该化合物的通用名为托拉塞米。已经发现托拉塞米是特别有效的用于治疗慢性肾衰竭相关水肿的袢利尿药。



20

- US 专利 30,633 描述了托拉塞米的合成。众所周知托拉塞米可以存在至少两种不同的晶形，Acta Cryst., 1978, 2659-2662 页和 Acta Cryst., 1978, 1304-1310 页，其中通过空间群  $P2_1/c$  鉴别的结晶在本文中命名为 Dupont Form 1，通过空间群  $P2/n$  鉴别的结晶在本文中  
25 命名为 Dupont Form 2。

重新公告为 US 再版专利 34,672 的 US 专利 4,822,807 描述了托拉

噻米的两种晶形，命名为变型 I 和变型 II。本文中定义的托拉噻米变型 I 为特征为图 1 的 X-射线粉末衍射曲线的托拉噻米，其在 Dr. Fritz Topfineier 于 1987 年 12 月 30 日提交的 37 C. F. R. §1. 132 声明中，所述声明在 US 专利 4, 822, 807 (“Topimeier Declaration”) 的文档夹中。本文中定义的托拉噻米变型 II 为特征为图 2 的 X-射线粉末衍射曲线的托拉噻米，其在 Topimeier Declaration 中。US 再版专利 30, 633; US4, 822, 807、US 再版专利 34, 672、US 4, 822, 807 文档夹中的 Dr. Fritz Topfineier 于 1987 年 12 月 30 日提交的 37 C. F. R. §1. 132 声明; Acta Cryst., 1978, 2659-2662 页; 和 Acta Cryst., 1978, 1304-1310 页都被引入本文作为参考。

US 专利 4, 822, 807 另外描述了当托拉噻米变型 II 以极细碎的形式存在于药物片剂中时，其重排为托拉噻米变型 I，结果是，当片剂被引入到水中时，活性物质的溶出速率显著改变。溶出速率是药物剂型的重要特征，并且为了可重现地给药，片剂之间不能有差别。

在本领域中仍需要包含托拉噻米变型 II 的药物制剂，其中托拉噻米变型 II 不重排为托拉噻米变型 I 并保持稳定的溶出速率。

### 发明概述

本发明的目的是提供包含托拉噻米变型 II 的稳定的药物制剂，当在应力条件下储藏时，托拉噻米变型 II 基本上不重排为托拉噻米变型 I 或任何其它形式的托拉噻米，以及提供稳定的药物制剂，其在溶液中具有稳定的溶出速率并具有稳定的溶出特性。

本发明的另一个目的是提供包含有效量的托拉噻米变型 II 和药学可接受的赋形剂的稳定的药物制剂，其中赋形剂具有低的含湿量。

本发明的另一个目的是提供高纯度的托拉噻米变型 II，其基本上不含其它形式的托拉噻米，以及提供生产所述高纯度的托拉噻米变型 II 的方法。

本发明的另一个目的是提供高纯度的托拉噻米变型 II，其在应力条件下散装储存时基本上不随时间重排为其它形式的托拉噻米。

本发明提供生产高纯度的托拉噻米变型 II 的方法，其包括的步骤为：

(a) 把托拉噻米变型 I 加入到包含乙腈和水的溶剂混合物中；

- (b) 分离托拉塞米变型 I;
- (c) 将步骤 (b) 中的托拉塞米变型 I 悬浮在水中, 形成溶液;
- (d) 调节步骤 (c) 的溶液的 pH 为约  $10 \pm 0.2$ ;
- (e) 过滤步骤 (d) 的溶液;
- 5 (f) 调节步骤 (e) 的溶液的 pH 为  $6.25 \pm 0.2$ ; 和
- (g) 分离高纯度的托拉塞米变型 II。

本发明还提供生产高纯度的托拉塞米变型 II 的方法, 其中通过本领域已知的两种纯化步骤的新型组合, 由粗品变型 II 纯化得到高纯度的托拉塞米变型 II, 其中新方法包括的步骤为 (1) 将粗品托拉塞米变型 II 重新浆化, 然后 (2) 通过 US 专利申请 09/638,106 的方法结晶, 10 得到高纯度的托拉塞米变型 II, 所述 US 专利申请 09/638,106 于 2000 年 8 月 11 日提交, 其内容被引入本文作为参考。

#### 附图概述

- 15 图 1 表示高纯度托拉塞米变型 II 片剂的 X-射线粉末衍射曲线。
- 图 2 表示散装高纯度的托拉塞米变型 II 的 X-射线粉末衍射曲线。
- 图 3 表示安慰剂片剂的 X-射线粉末衍射曲线, 该片剂相当于包含 100 mg 高纯度的托拉塞米变型 II 的片剂。

#### 20 发明详述

##### 高纯度的托拉塞米变型 II

本发明提供高纯度的托拉塞米变型 II, 其中高纯度的托拉塞米变型 II 具有令人惊讶的和有用的优点, 在于其为稳定的多晶型托拉塞米, 即, 其基本上不随时间发生重排, 从而生产高纯度的托拉塞米变型 II。优选地, 高纯度的托拉塞米变型 II 基本上不随时间重排为托拉塞米变型 I (如不超过 10% 的托拉塞米变型 II 重排为托拉塞米变型 I)。

本发明提供托拉塞米变型 II 的稳定的药物片剂的生产方法。优选地, 高纯度的托拉塞米变型 II 为细晶形。本发明的高纯度的托拉塞米变型 II 可以为细晶形。高纯度的托拉塞米变型 II 可以具有进一步的特征, 即 100% 颗粒低于  $200 \mu$  的粒度分布。优选地, 粒度分布是这样的, 100% 颗粒低于  $100 \mu$ 。更优选地, 粒度分布是这样的, 100% 颗粒

低于 50  $\mu$ 。具有期望的粒度分布的本发明的高纯度的托拉塞米变型 II 的细晶体可通过本领域已知的常规技术得到，如，使用球磨机、超声仪器、使用喷射磨、或 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2, 第二版, Lieberman 等人, Marcel Dekker, Inc, New York, 5 (1990) 107-200 页中公开的其它适合的方法，所述文献的内容被引入本文作为参考。

令人惊讶地发现，当托拉塞米变型 II 结晶为高纯度的托拉塞米变型 II 时，没有痕量的托拉塞米变型 I 存在，高纯度的托拉塞米变型 II 在应力条件下储存至少 3 个月期间是稳定的。相比之下，包含痕量的托拉塞米变型 I 的托拉塞米变型 II 在应力条件下储存至少 3 个月的期间不稳定。包含痕量的托拉塞米变型 I 的托拉塞米变型 II 在应力条件下在储存期间随时间重排为托拉塞米变型 I。

本文中定义的痕量是一种多晶型的量，即，存在的另一种多晶型的量，如托拉塞米变型 I/托拉塞米变型 II 的 w/w% 为约 0.5 到约 2 重量%。本文中定义的显著重排或基本重排，是超过约 15% 的一种多晶型重排为任何其它的不同多晶型或非晶态，重排为不同多晶型的托拉塞米的任何重排。优选地，不超过 10% 的高纯度的托拉塞米变型 II 重排为不同多晶型的托拉塞米。

重要的是，已经发现在 40°C 在 75 % 的相对湿度下储存 3 个月时，片剂的，或散装活性成分的高纯度的托拉塞米变型 II 的多晶型含量不经历任何显著的重排变为不同多晶型的托拉塞米。优选地，不超过 10 % 的高纯度的托拉塞米变型 II 在片剂或散装活性成分的储存之后重排为不同多晶型的托拉塞米。更优选地，不超过 5% 的高纯度的托拉塞米变型 II 重排为不同的多晶型。更优选地，不超过 2% 的高纯度的托拉塞米变型 II 重排为不同的多晶型，和最优选地，高纯度的托拉塞米变型 II 在储存后基本上是多晶形托拉塞米变型 II。

具体地，本发明的高纯度的托拉塞米变型 II 不经历多晶型重排变为托拉塞米变型 I。可使用 X-射线粉末衍射技术对散装的高纯度的托拉塞米变型 II 或高纯度的托拉塞米变型 II 的片剂中的托拉塞米变型 I 30 进行检测。通过 X-射线粉末衍射技术可以检测本发明的药物制剂或本发明的散装活性成分的高纯度的托拉塞米变型 II 基本上没有多晶型改变。

不限于理论，认为高纯度的托拉塞米变型 II 中本发明所达到的纯度水平赋予这种多晶形以出乎意料的和有利的稳定性。可能是相关文献中描述的不稳定的托拉塞米变型 II 包含痕量的托拉塞米变型 I，其存在促进托拉塞米变型 II 重排为托拉塞米变型 I。已有文献报到在水悬浮液中痕量的托拉塞米变型 I 促进托拉塞米变型 II 转化为托拉塞米变型 I。另外，从文献已知，在固态反应中增加固体表面积，即，产生更细或更小的固体粒子，通常增加固态反应速率。因此，在固态反应中，当使用大晶体时，反应速率(本发明中为多晶型重排速度)会相对较慢，当使用越小的晶体时，反应速率预计通常会增加。这为文献中报到的观察到的细碎的托拉塞米变型 II 重排为托拉塞米变型 I 提供了另一种可行解释。

#### 稳定的药物制剂

本发明还涉及包含高纯度的托拉塞米变型 II 细晶体的新型的 and 稳定的药物制剂，其中本发明的稳定的药物制剂具有令人惊讶的和有用的优点，即在于活性物质-托拉塞米变型 II-基本上不重排为托拉塞米变型 I (如不超过 5%的托拉塞米变型 II 重排为托拉塞米变型 I)，从而使得本发明的稳定的药物制剂可用于托拉塞米变型 II 的给药。本发明的药物制剂是托拉塞米的口服固体剂型，即，作为片剂。

令人惊讶地，还发现包含所使用的低含湿量的赋形剂的药物制剂可以稳定变型 II。

本发明还提供新的稳定的药物制剂，其包含有效量的托拉塞米变型 II 和药学可接受的赋形剂，其中赋形剂具有低含湿量。优选地，所述稳定的药物制剂包括赋形剂无水乳糖、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、和硬脂酸镁，其所有都具有低含湿量。选择和使用无水的、比本领域更常使用的赋形剂具有更低含水量的赋形剂，或选择和使用本领域可得到的具有最低含水量的赋形剂，为本发明的稳定的药物制剂中存在的托拉塞米变型 II 提供了令人惊讶的和有利的稳定作用。

本发明的稳定的药物制剂令人惊讶的和有利的特征，在于托拉塞米变型 II 基本上不随时间重排为另一种形式的托拉塞米。该被阻止形成的另一种形式的托拉塞米，是任何不具有托拉塞米变型 II 多晶型的

托拉塞米分子，其包括但不限于，托拉塞米变型 I、托拉塞米 III 型、本领域报到的其它的多晶型托拉塞米和非晶形托拉塞米。

另外，本发明的稳定的药物制剂通过基本上抑制托拉塞米变型 II 随时间向另一种形式的托拉塞米的重排保持有利的特征，即稳定制剂  
5 中的托拉塞米变型 II，即使当在应力条件下储存最多三个月时，即 40℃，75%相对湿度。

在另一个实施方案中，本发明提供出乎意料的益处，即稳定细碎的托拉塞米变型 II，并由此提供托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂，其中托拉塞米变型 II 作为细晶体存在。另外，本发明提供稳定的药物  
10 制剂，其中托拉塞米变型 II 具有 100%的颗粒低于 200 $\mu$ 的粒度分布。优选地，粒度分布是这样的，100%的颗粒低于 100 $\mu$ 。更优选地，粒度分布是这样的，100%颗粒低于 50 $\mu$ 。

在另一个实施方案中，本发明提供具有稳定的溶出特性的托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂。当通过 U.S.P. 桨法以 50-90 RPM 在  
15 900mL 水中测量体外溶出速率时，本发明的托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂在 30 分钟之后释放至少 80% (按重量计)的托拉塞米变型 II。另外，本发明提供出乎意料的和有利的结果，即提供在散装和应力条件如 40℃，75%的相对湿度的条件下储存时，托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂的体外溶出速率基本上不随时间改变。甚至更优选  
20 地，本发明的托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂在应力下储存至少 3 个月期间的体外溶出速率基本上不随时间改变。

本发明还提供生产托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂的方法，其包括托拉塞米变型 II，包含痕量托拉塞米变型 I，其为片剂。本发明的托拉塞米变型 II 片剂通过将活性成分托拉塞米变型 II 与包括无水  
25 乳糖 NF、交联聚乙烯吡咯烷酮 NF、聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)、和微晶纤维素 NF (Avicel PH 112) 的赋形剂组合混合制备。将乙醇 95% USP 加入到托拉塞米变型 II 和赋形剂的粉末混合物中。然后，将混合物干燥直到只有痕量液体作为残留水分残留在颗粒中。优选地，干燥混合物到 0.5 -1.5% 的含湿量。然后将颗粒过筛，并向经过研磨的颗  
30 粒中加入硬脂酸镁。最终的托拉塞米变型 II、赋形剂和硬脂酸镁的掺合物在旋转压片机上压成片剂。表 1 表示活性成分和赋形剂的适当的范围(重量%)和本发明的稳定的药物制剂的优选量。

虽然不限于理论，据信观察到的本发明的药物制剂中的托拉噻米变型 II (其不是高纯度的托拉噻米变型 II) 的出乎意料的稳定性通过本发明的新型制剂实现，其用于抑制托拉噻米变型 II 重排为托拉噻米变型 I。

5

材料	组成% (w/w)	优选组成% (w/w)	功能
托拉噻米变型 II, 或 具有痕量变型 I 的托拉噻米变型 II	2.5-25%	5%	活性成分
无水乳糖 NF	25.5-65%	45.5%	填料
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	10-15%	12.0%	崩解剂
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	1-3%	1.5%	粘合剂
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	25-45%	35.0%	填料和崩解剂
乙醇 95% USP*	-	-	制粒工艺溶剂
硬脂酸镁 NF	0.5-2.5%	1.0%	润滑剂

\* 只用作制粒工艺溶剂 (干燥达到 0.5-1.5% 的含湿量)

本发明还提供生产高纯度的托拉噻米变型 II 的稳定的药物制剂的方法，所述制剂为片剂。高纯度的托拉噻米变型 II 片剂通过将活性成分-高纯度的托拉噻米变型 II 与包括无水乳糖 NF、交联聚乙烯吡咯烷酮 NF、聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)、和微晶纤维素 NF (Avicel PH 112) 的赋形剂组合混合制备。向高纯度的托拉噻米变型 II 和赋形剂的粉末混合物中加入乙醇 95% USP。然后混合物干燥直到只有痕量液体作为残留水分残留在颗粒中。优选地，干燥混合物到约 0.5 到约 1.5% 的含湿量。然后将颗粒过筛，并向经过研磨的颗粒中加入硬脂酸镁。最终的高纯度的托拉噻米变型 II、赋形剂和硬脂酸镁的掺合物在旋转压片机上压成片剂。

表 2 表示本发明药物制剂的活性成分和赋形剂的适当的范围 (重量%) 和优选量。

材料	组成% (w/w)	优选组成% (w/w)	功能
高纯度的托拉塞米变型 II	2.5-25%	5%	活性成分
无水乳糖 NF	25.5-65%	45.5%	填料
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	10-15%	12.0%	崩解剂
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	1-3%	1.5%	粘合剂
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	25-45%	35.0%	填料和崩解剂
乙醇 95% USP*	-	-	制粒工艺溶剂
硬脂酸镁 NF	0.5-2.5%	1.0%	润滑剂

\* 只用作制粒工艺溶剂 (干燥达到 0.5-1.5% 的含湿量)

令人惊讶和重要的是,还发现包含高纯度托拉塞米变型 II 细晶体的本发明的稳定药物制剂在水中和在磷酸钾缓冲液中的溶出速率基本上不随时间改变。已经发现,本发明的片剂在 40℃ 和 75% 相对湿度期间储存 6 周时,溶出速率不经历任何基本的改变。溶出速率通过 U. S. P. 浆法 37℃, 90 RPM、0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、pH 4.5; 和 U. S. P. 浆法 37℃, 50 RPM、净化水测定。

适合在本发明的稳定的药物制剂中使用的托拉塞米变型 II 包括高纯度的托拉塞米变型 II、包含痕量的托拉塞米变型 I 的托拉塞米变型 II、高纯度的托拉塞米变型 II 细晶体、和包含痕量的托拉塞米变型 I 的托拉塞米变型 II 细晶体。如上所述,如本文中定义的,痕量是指托拉塞米变型 I 是托拉塞米变型 II 的约 0.5 到约 2 重量%的量(托拉塞米变型 I/托拉塞米变型 II 的 w/w % )。

本发明还提供用于生产高纯度的托拉塞米变型 II 的方法,其中通过本领域已知的两种纯化步骤的新型组合由粗品变型 II 纯化制备高纯度的托拉塞米变型 II,其中新型方法包括的步骤为:(1)将粗品托拉塞米变型 II 重新浆化,然后(2)通过 2000 年 8 月 11 日提交的 US 专利申请 09/638,106 的方法结晶得到高纯度的托拉塞米变型 II,所述文献的内容被引入本文作为参考。粗品托拉塞米变型 II 可通过本领域已知的方法制备,如 US 再版专利 30,633 中公开的。

通过本发明的方法，从粗品托拉塞米变型 II 制备高纯度的托拉塞米变型 II、托拉塞米变型 I，其中托拉塞米变型 II 是粗品托拉塞米变型 II；或制备托拉塞米变型 I 和 II 的混合物。使用乙腈和水的溶剂混合物将粗品托拉塞米变型 II 重新浆化，反应优选搅拌长于约 45 分钟。

5 在本发明的实施方案中，包含乙腈的溶剂混合物为乙腈和水，其中体积比为约 1:15 到约 15:1。优选乙腈与水的比例为约 5:1。优选地，反应在室温下搅拌直到反应完成。反应的完成可通过 IR 光谱法监测。通过过滤分离托拉塞米变型 I 并干燥。过滤在约 0℃ 到约室温的温度范围内进行。

10 在本发明方法的第二个步骤中，然后将分离的托拉塞米变型 I 结晶，得到本发明的高纯度的托拉塞米变型 II。通过本发明的方法，通过把分离的托拉塞米变型 I 加入到水中分离得到期望的最终产物-高纯度的托拉塞米变型 II。然后用约 20% 的氢氧化钠水溶液调节溶液的 pH 到约  $10.2 \pm 0.2$ 。然后过滤溶液并用约 66mL 的 1:1 的乙酸:水溶液调节溶液的 pH 到约  $6.25 \pm 0.2$ 。过滤白色沉淀并用水 (2 x 50 mL) 洗，  
15 并在高真空烘箱中在约 50℃ 下干燥约 6 小时。以 93.2% 的收率分离得到 165 克托拉塞米变型 II。

根据本发明，本发明的药物制剂可用于治疗高血压和与充血性心力衰竭、肾病、或肝病有关的水肿。虽然本领域技术人员会理解到，  
20 剂量将根据适应症、患者的年龄、和其它因素而不同，通常本发明的制剂以每天约 2 到约 200 mg 活性成分的日常剂量给药，优选每天约 5 mg 到约 100 mg。托拉塞米用于每天给药一次时，优选每单位剂型包含约 5 mg 到约 100 mg。

另外，本发明提供每片含约 2.5 mg 到约 200 mg 量的托拉塞米变型 II 的稳定的药物制剂。优选地，本发明提供每片含托拉塞米变型 II 的量为约 2.5 mg、约 5 mg、约 10 mg、约 20 mg、或约 100 mg 的稳定的药物制剂。

### 实施例

30 现在将在以下实施例中进一步说明本发明。然而，本发明不受其限制。

表3 通过XRPD测定散装高纯度的托拉塞米变型II的多晶型含量(散装批号851700100)		
散装高纯度的托拉塞米变型II的多晶形含量		储存时间
储存条件		
55℃	40℃, 75% RH	
检测到的多晶形(I或II) <sup>+</sup>		t = 0
II		1周
II	II	2周
II	II	1个月
II	II	2个月
II	II	3个月
II	II	4个月
* “I”为托拉塞米变型I; “II”为托拉塞米变型II		

表4 通过XRPD测定散装高纯度的托拉塞米变型II(II)w的多晶型含量/痕量的托拉塞米变型I(散装批号851700200)		
多晶形含量		储存时间
储存条件		
II >>> I (≈ 0.3%) <sup>+</sup>		t = 0
II >> I (≈ 0.4%)		1周
I+II	II >> I (≈ 0.5%)	2周
I+II	II >> I (≈ 1%)	1个月
I+II	II >> I (≈ 6%)	2个月
I > II	I+II	3个月
I+II	I+II	4个月
* “I”为托拉塞米变型I; “II”为托拉塞米变型II		

## 实施例 1

用于检测和定量测定托拉塞米变型 II 中的托拉塞米变型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 方法

5

1. 本发明的过程用于检测和定量测定片剂中托拉塞米变型 I 的存在, 其中活性成分是高纯度的托拉塞米变型 II。本发明的过程还用于检测和定量测定散装高纯度的托拉塞米变型 II 中的托拉塞米变型 I, 散装高纯度的托拉塞米变型 II 将用作片剂中的活性成分。本发明的方法基于托拉塞米变型 I 的独特的 X-射线粉末衍射曲线, 即, 特征在  $2\theta 5.7 \pm 0.2^\circ$  的强峰, 其存在表示高纯度的托拉塞米变型 II 样品中存在托拉塞米变型 I。

10

## 2. 装置

15

2.1 仪器: Philips X-射线粉末衍射计。测角器型号 PW 1050 / 70 铜管, 弧形石墨单色器。

2.2 样品固定器: 内部带有矩形凹槽  $20 \times 15 \times 0.3$  mm 的标准铝样品固定器。

## 3. 运行参数

20

扫描范围:  $2\theta = 4^\circ$  到至少  $22^\circ$

步进幅度:  $0.05^\circ$

步进幅度持续时间: 0.5

## 4. 样品制备过程

25

4.1 在玛瑙研钵中用研杵轻轻地研磨少量样品粉末。

4.2 用粉末填充样品固定器上的矩形凹槽。

含 100 mg 活性成分的托拉塞米片 K-26058 和 K-26683 的稳定性结果

30

根据实施例 2 的方法制备的含 100 mg 高纯度的托拉塞米变型 II 的片在应力条件 ( $40^\circ\text{C}$ , 75%相对湿度) 下储存。通过 X-射线粉末衍射 (XRPD) 技术监测片剂内托拉塞米多晶型的含量。代表性的 X-射线粉末

衍射曲线在附图中表示。

图 1 是高纯度托拉塞米片(批号 K-26683)的 X-射线粉末衍射曲线。图 2 是散装高纯度的托拉塞米变型 II (API 851700100)的 X-射线粉末衍射曲线。图 3 是安慰剂片的 X-射线粉末衍射曲线, 其相当于包含 100 mg 高纯度托拉塞米变型 II 的片, 因此其不含托拉塞米。

刚生产后, ( $t = 0$ ) 批号为 K-26683 的 100 mg 片的 XRPD 表现出高纯度托拉塞米变型 II 的典型的 XRPD 峰。在 40℃ 和 75% 相对湿度下储存三个月后, K-26683 片的 XRPD 表现出高纯度托拉塞米变型 II 的典型的 XRPD 峰, 并未表现出  $2\theta$  为 5.7 度的 XRPD 峰, 该峰表示托拉塞米变型 I 的存在。类似地, 刚生产后 ( $t = 0$ ), 批号为 K-26058 的 100 mg 片的 XRPD 表现出高纯度托拉塞米变型 II 的典型的 XRPD 峰。在 40℃ 和 75% 相对湿度下储存三个月后, K-26058 片的 XRPD 表现出高纯度的托拉塞米变型 II 典型的 XRPD 峰, 并未表现出  $2\theta$  为 5.7 度的 XRPD 峰, 该峰表示托拉塞米变型 I 的存在。在 20.4 的衍射峰和在约  $2\theta$  为 22.5 度的宽峰是填料的特征峰。

低剂量片剂, 如包含 10 mg 的高纯度托拉塞米变型 II 的片在 40℃, 75% 相对湿度下储存 2 个月, 并通过固态 NMR 监测。得到的固态 NMR 数据表明低剂量片的高纯度托拉塞米变型 II 基本上不重排。

20

## 实施例 2

### 生产过程

在高速混合器中, 将高纯度的托拉塞米变型 II 与无水乳糖 NF、交联聚乙烯吡咯烷酮 NF、聚乙烯吡咯烷酮 USP、和微晶纤维素 NF 混和。向粉末混合物中加入乙醇 95% USP。湿颗粒混合物在流化床式干燥机中在 50℃ 下干燥到干燥失重 (LOD) 为 0.5-2.0%。然后, 得到的托拉塞米变型 II 的干颗粒通过 0.8 毫米筛过筛, 并向经过研磨的颗粒中加入硬脂酸镁 NF。将最终的高纯度的托拉塞米变型 II、赋形剂和硬脂酸镁的掺合物在旋转压片机上压成椭圆形片。

30

实施例 2A 高纯度托拉塞米片 (2.5mg)	
组成 (批号 K-26056)	每 15,000 片的克数
高纯度的托拉塞米变型 II	37.5
无水乳糖 NF	697.5
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	150.0
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	37.5
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	52.5
乙醇 USP	500.0
硬脂酸镁 NF	12.8

实施例 2B 高纯度托拉塞米片 (5mg)	
组成 (批号 K-26057)	每 15,000 片的克数
高纯度的托拉塞米变型 II	75
无水乳糖 NF	697.5
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	150.0
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	37.5
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	52.5
乙醇 USP	510.0
硬脂酸镁 NF	14.6

实施例 2C 高纯度托拉塞米片 (100mg)	
组成 (批号 K-26058)	每 3,750 片的克数
高纯度的托拉塞米变型 II	375.0
无水乳糖 NF	547.0
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	150.0
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	37.5
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	375
乙醇 USP	616.0
硬脂酸镁 NF	15.0

### 实施例 3

#### 溶出结果

使用的溶出方法是 U. S. P. 浆法, 在 37°C、pH 4.5 和 90 RPM 条件下, 使用 0.1 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  进行。对于溶出试验, 在 900 mL 的 pH 为 4.5 的磷酸盐缓冲液中根据 U. S. P. 的浆法测试 6 个片。实施例 3A、3B 和 3C 表示三批片剂在生产后立即和在 40°C 及相对湿度 (RH) 为 75% 的条件下储存 6 周的溶出速率。批号 K-26056、K-26057 和 K-26058 的高纯度托拉塞米 II 型的溶出速率在两种条件下是相同的。包含托拉塞米变型 II 的本发明的任何药物制剂在上述储藏条件下经过 6 周后溶出速率基本上没有改变。

实施例 3A		
2.5 mg 高纯度托拉塞米变型 II 片的溶出		
时间 (分钟)	溶出的托拉塞米 (%)	
	K-26056 (2.5 mg) 生产后立即测试	K-26056 (2.5 mg) 在 40℃/75%RH 条件下储存 6 周后测试
15	97	98
30	97	97
45	97	97
60	97	97

实施例 3B		
5 mg 高纯度的托拉塞米变型 II 片的溶出		
时间 (分钟)	溶出的托拉塞米 (%)	
	K-26057 (5 mg) 生产后立即测试	K-26057 (5 mg) 在 40℃/75%RH 下储存 6 周后测试
15	98	95
30	98	96
45	97	95
60	99	95

实施例 3C		
100 mg 高纯度的托拉塞米变型 II 片的溶出		
时间 (分钟)	溶出的托拉塞米 (%)	
	K-26058 (100 mg) 生产后立即测试	K-26058 (100 mg) 在 40℃/75%RH 条件下 储存 6 周后测试
15	87	81
30	92	84
45	93	89
60	93	89

#### 实施例 4

##### 溶出结果

使用的溶出方法是U. S. P. 浆法，在37℃和50 RPM条件下，使用净化水进行。对于溶出试验，根据U. S. P. 的浆法在900 mL的净化水中测试6个片。实施例4B表示一批代表性片剂在生产后立即测试和在40℃及相对湿度(RH)为75%的条件下储存3个月后测试的溶出速率。批号为K-26683的高纯度托拉塞米变型II片剂的溶出速率在两种条件下是相同的。包含托拉塞米变型II的本发明的任何药物制剂在上述储藏条件下储存3个月后溶出速率基本上没有改变。

10

实施例 4A 高纯度托拉塞米片 (100mg)	
组成 (批号 K-26683)	每 3,750 片的克数
高纯度的托拉塞米变型 II	375.0
无水乳糖 NF	382.5
交联聚乙烯吡咯烷酮 NF	180.0
聚乙烯吡咯烷酮 USP (PVP K-30)	22.5
微晶纤维素 NF (Avicel PH 112)	525
乙醇 USP	620.00
硬脂酸镁 NF	15.0

实施例 4B		
100 mg 高纯度托拉塞米变型 II 片的溶出		
时间 (分钟)	溶解的托拉塞米 (%)	
	K-26683 (100 mg) 生产后立即测试	K-26683 (100 mg) 在 40°C/75% RH 条件下储存 3 个月后测试
15	88	88
30	97	92
45	98	97
60	99	98

#### 实施例 5

##### 高纯度的托拉塞米变型 II 的制备

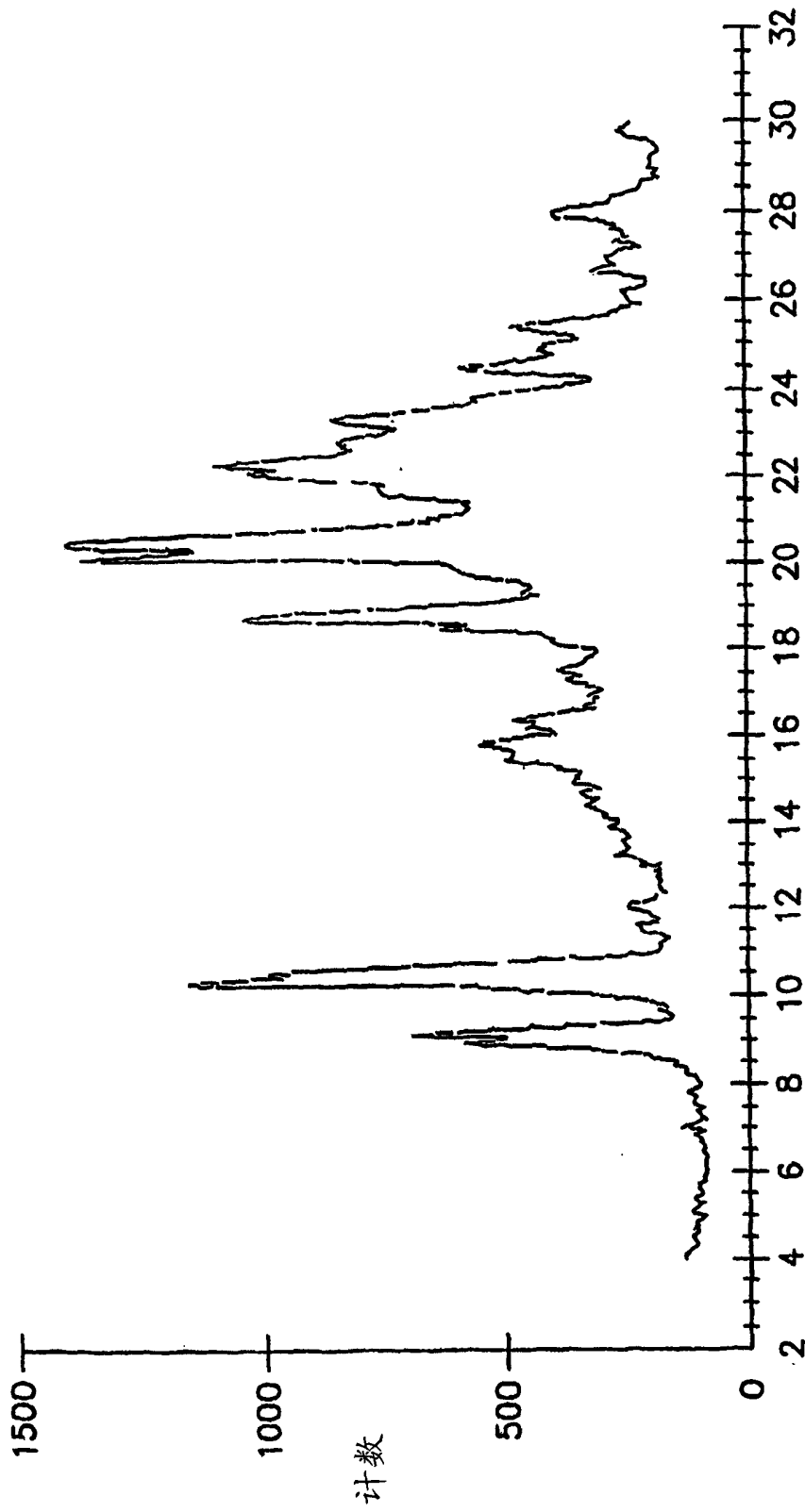
##### 5 第一步骤: 托拉塞米变型 I 的制备

向装有温度计和机械搅拌器的 100 mL 三颈烧瓶中加入乙腈:水 (5:1, 26 mL) 的混合物, 和托拉塞米 (包含少于 20% 变型 I 的变型 II, 5 克), 在 60°C 下搅拌 30 分钟。然后热过滤混合物, 并使用相同的溶剂混合物 (2 x 6.5 mL) 洗。湿固体在高真空 (3 mm Hg) 下在 50°C 干燥 10 6 小时, 得到 4.7 克托拉塞米变型 I, 其中通过 IR 或 X-射线粉末衍射方法没有检测到托拉塞米变型 II。

##### 第二步骤:

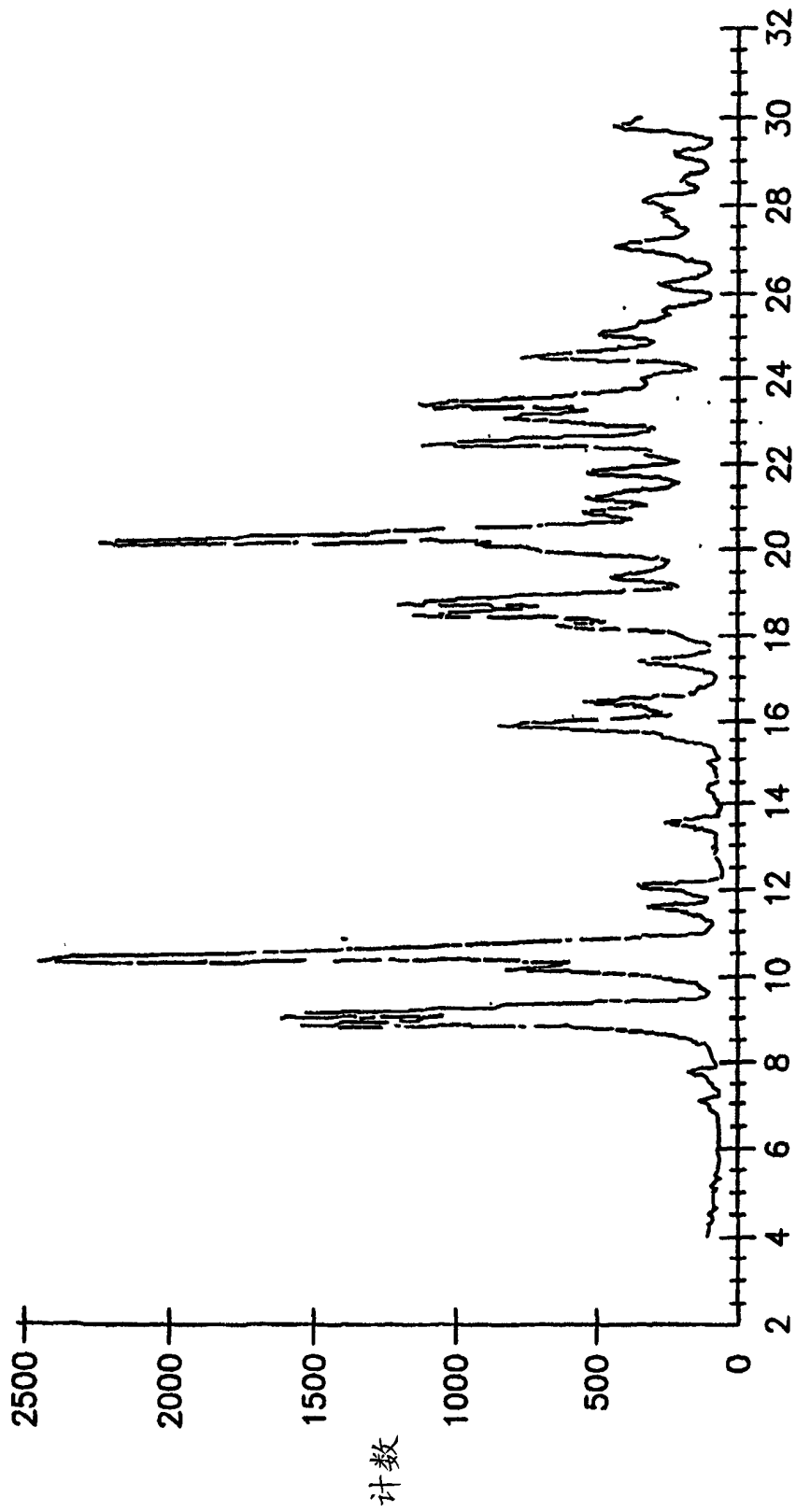
向装有机械搅拌器和 pH 计电极的 5 L 三颈烧瓶中加入水 (3,000 L) 和托拉塞米变型 I (177 克)。用 20% 的 NaOH (约 53 mL) 调节溶液的 pH 15 为  $10.2 \pm 0.2$ 。然后过滤溶液, 用约 66 毫升的 1:1 的乙酸:水溶液调节溶液的 pH 为  $6.25 \pm 0.2$ 。过滤白色沉淀并用水 (2 x 50 mL) 洗, 在高真空烘箱中在 50°C 下干燥 6 小时。以 93.2% 的收率分离得到高纯度的托拉塞米变型 II, 165 克。

20 虽然本文中已经描述了本发明的某些目前的优选实施方案, 对于本领域技术人员, 很明显可进行与本发明有关的所述实施方案的修饰和改进, 而不脱离本发明的实质和范围。因此, 对本发明的限制仅限于附加的权利要求书和所适用的法律条款要求的程度。



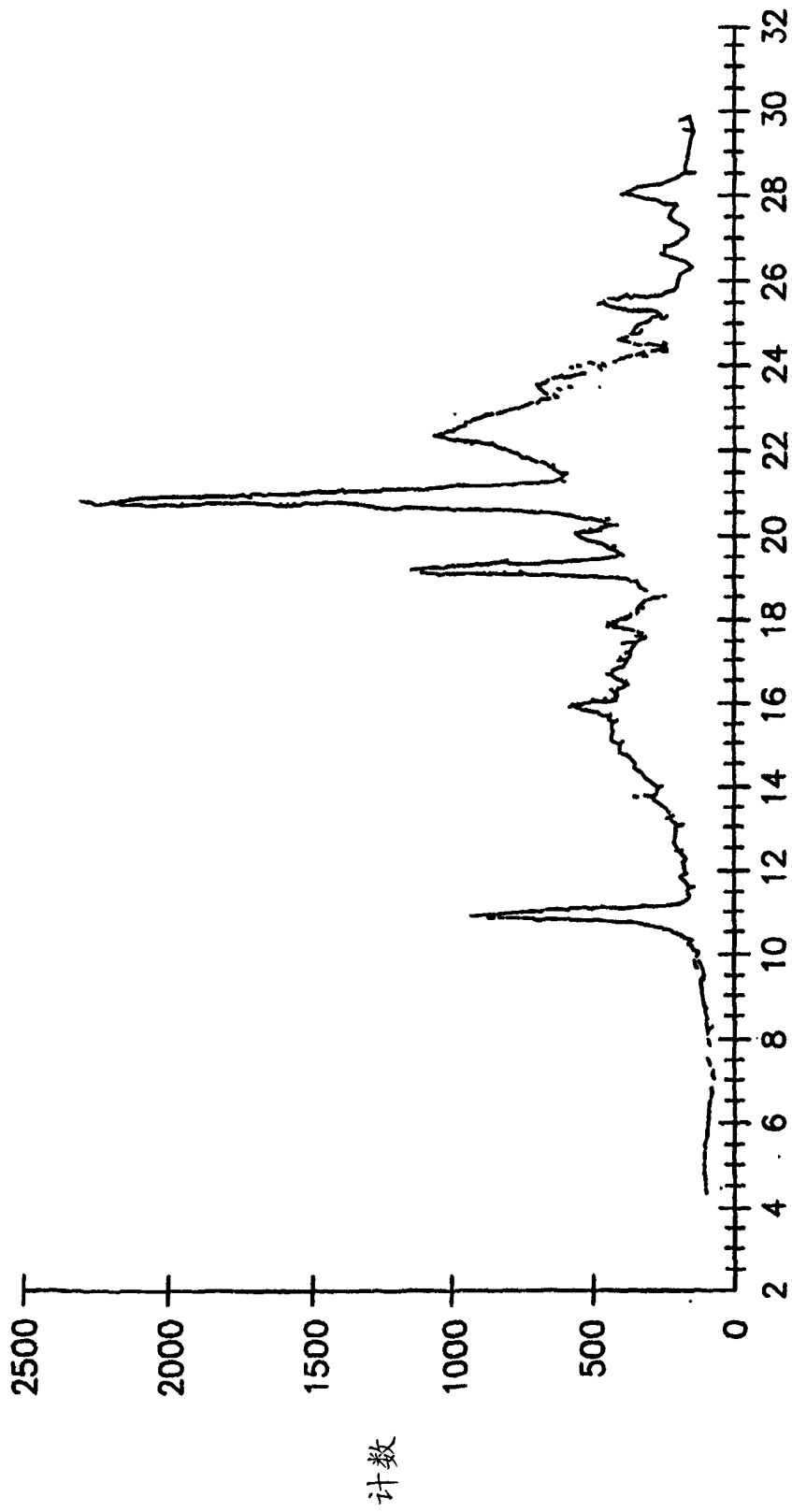
2θ

图 1



20

图 2



2θ

图 3