



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111699190 A

(43)申请公布日 2020.09.22

(21)申请号 201980012323.3

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22)申请日 2019.01.25

代理人 杨春刚 黄革生

(30)优先权数据

18156094.7 2018.02.09 EP

18194234.3 2018.09.13 EP

(51)Int.Cl.

C07D 498/22(2006.01)

A61K 31/537(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.08.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/051818 2019.01.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/154634 EN 2019.08.15

(71)申请人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 H·伦加 A·皮希勒

R·玛格雷特尔

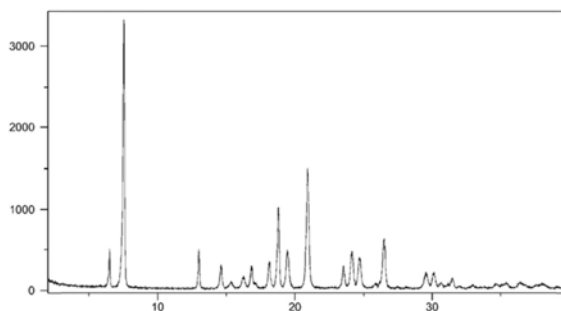
权利要求书1页 说明书22页 附图12页

(54)发明名称

比卡格韦钠的晶形

(57)摘要

本发明涉及比卡格韦钠的晶形及其制备方法。此外,本发明涉及药物组合物,其优选以预定和/或有效量包含所述比卡格韦钠晶形、至少一种药学上可接受的赋形剂、以及任选的一种或多种其他抗病毒物质。本发明的药物组合物可用作药物,特别是用于治疗 and/或预防HIV-1感染。



1. 比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征为具有下述粉末X-射线衍射图,当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时,所述衍射图包含2- θ 角(6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°和(18.8 $\pm$ 0.2)°处的反射。

2. 权利要求1的晶形,其特征为具有下述粉末X-射线衍射图,当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时,所述衍射图包含2- θ 角(19.4 $\pm$ 0.2)°和(20.9 $\pm$ 0.2)°处的其他反射。

3. 权利要求1或2的晶形,其特征为具有下述粉末X-射线衍射图,当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时,所述衍射图在2- θ 角(5.5 $\pm$ 0.2)°处不包含反射。

4. 根据前述权利要求中任何一项所述的晶形,其特征为具有下述傅里叶变换红外光谱,当用金刚石衰减全反射池在20~30℃的温度下测量时,所述红外光谱包含波数(3055 $\pm$ 2) cm⁻¹、(2964 $\pm$ 2) cm⁻¹和(1614 $\pm$ 2) cm⁻¹处的峰。

5. 根据前述权利要求中任何一项所述的晶形,其特征为具有下述拉曼光谱,当在20~30℃的温度和785nm波长下测量时,所述拉曼光谱包含波数(1641 $\pm$ 4) cm⁻¹、(1436 $\pm$ 4) cm⁻¹和(680 $\pm$ 4) cm⁻¹处的峰。

6. 组合物,其包含前述权利要求中任何一项所述的晶形,以及基于组合物的重量计,至多5重量%的任何其他物理形式的比卡格韦钠。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中比卡格韦钠的其他物理形式是形式I,其特征为当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时,其具有包含2- θ 角(5.5 $\pm$ 0.3)°、(16.1 $\pm$ 0.3)°、(22.1 $\pm$ 0.3)°、(23.3 $\pm$ 0.3)°和(28.5 $\pm$ 0.3)°处的反射的粉末X-射线衍射图。

8. 根据权利要求6或7所述的组合物,其特征为当用具有0.15419nm波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时,其具有2- θ 角(5.5 $\pm$ 0.2)°处不包含反射的粉末X-射线衍射图。

9. 权利要求1-5中任何一项定义的晶形或者权利要求6-8中任何一项定义的组合物用于制备药物组合物的用途。

10. 药物组合物,其包含权利要求1-5中任何一项定义的晶形或者权利要求6-8中任何一项定义的组合物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

11. 权利要求10的药物组合物,其还包含一种或多种其他药物活性成分。

12. 权利要求11的药物组合物,其中其他药物活性成分是恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸酯。

13. 权利要求10-12的药物组合物,其用于治疗 and/或预防HIV-1感染。

14. 比卡格韦钠溶剂合物,其特征为具有下述傅里叶变换红外光谱,当用金刚石衰减全反射池在20~30℃的温度下测量时,所述红外光谱包含(3069 $\pm$ 2) cm⁻¹、(2933 $\pm$ 2) cm⁻¹和(1526 $\pm$ 2) cm⁻¹处的峰。

15. 权利要求14的溶剂合物,其是2,2,2-三氟乙醇溶剂合物。

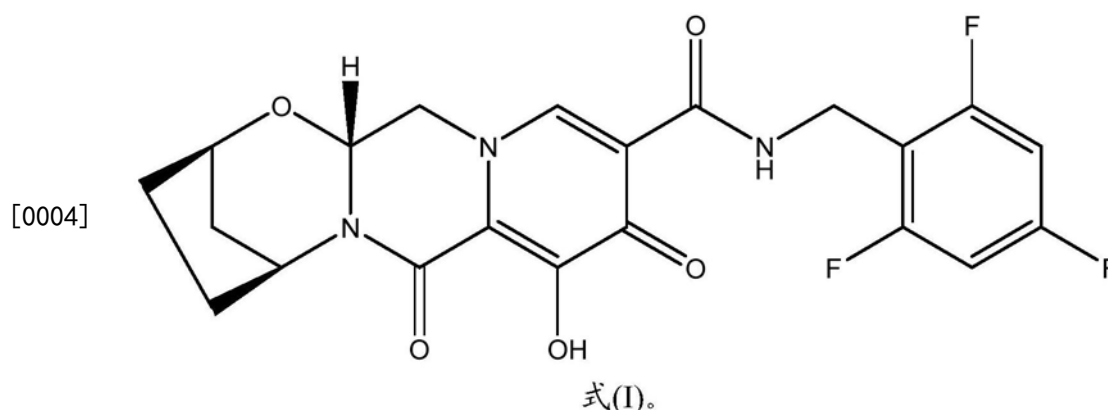
比卡格韦钠的晶形

发明领域

[0001] 本发明涉及比卡格韦钠(bictegravir sodium)的晶形及其制备方法。此外,本发明涉及药物组合物,其优选以预定和/或有效量包含所述比卡格韦钠晶形、至少一种药学上可接受的赋形剂以及任选的一种或多种其他抗病毒物质。本发明的药物组合物可用作药物,特别是用于治疗 and/或预防HIV-1感染。

[0002] 发明背景

[0003] 比卡格韦是一种1型人免疫缺陷病毒(HIV-1)整合酶链转移抑制剂(INSTI)。它适合与核苷逆转录酶抑制剂(NRTIs)替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)和恩曲他滨(emtricitabine)联合治疗HIV-1感染。比卡格韦可在化学上表示为(2R,5S,13aR)-7,9-二氧化-10-((2,4,6-三氟苄基)氨甲酰基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-甲桥吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-8-醇化物(IUPAC命名)或者(2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-甲桥吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺,并且其由下述根据式(I)的化学结构所表示:



[0005] WO 2014/100323 A1的实施例42中公开了比卡格韦的制备方法。WO 2015/196116 A1公开了比卡格韦钠的晶形,称为“形式I”。尽管该申请提到使用某些溶剂,例如甲醇、乙醇、水、乙酸异丙酯、乙腈、四氢呋喃、甲基异丁基酮及其任何混合物产生不同的多晶形物,但形式I是其中公开的唯一结晶形式。

[0006] 活性药物成分的不同固态形式通常具有不同的性质。固态形式的物理化学性质差异对于改善药物组合物可能是重要的,例如由于活性药物成分的固态形式的改善,具有改善的溶出性质或改善的稳定性或保质期的药物制剂可能变得容易获得。还可改善配制过程中活性药物成分的加工或处理。因此,活性药物成分的新固态形式可能具有所需的加工性质。与先前已知的固态形式相比,它们可以更容易处理,更适合于存储和/或允许更好地纯化。

[0007] 活性药物成分热力学上最稳定的多晶形物通常用于制备药物产品,因为可以尽可能减少药物标准工艺例如压片、研磨和湿法制粒中的相变。然而,与热力学上最稳定的药物形式有关的一个巨大缺陷是它是最不可溶的形式,这意味着降低的生物利用度。这对于低

可溶性化合物(例如比卡格韦)尤其重要。因此,由于药物的特殊性质,特别是更高的溶解度和生物利用度,以及研磨和压片过程中更佳的表现或较低的吸湿性,使用该药物的亚稳定多晶形物可能是需要的。然而,因为固体形式转变可能会对药品的安全性和有效性产生巨大的影响,所以重要的是避免药物加工或储存过程中任何可能的固体形式转变,对于亚稳态多晶形,所述可能会发生。因此,并非活性药物成分的每种亚稳定多晶形物都可用于药物组合物的生产。

[0008] 本发明的目的是提供一种改进的比卡格韦钠多晶形物,它在动力学上是稳定的,例如在标准制药加工和存储过程中不会发生相变,并同时显示出高溶解度和溶出速率。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明通过提供比卡格韦钠的亚稳定多晶形物(下文也称为“形式II”)而解决了上述问题。发现本发明的形式II与W0 2015/196116 A1的已知形式I是单向转变相关的,形式I是较高熔点的形式。当以10K/min的加热速率,用DSC测量时,发现本发明的形式II转变为W0 2015/196116 A1的形式I的转变温度远高于300℃。这种异常高的转变温度反映本发明形式II的高的动力学稳定性,并且表明在标准制药加工过程和储存过程中固体形式变化的可能性非常小。另一方面,形式II具有比形式I更高的溶解度。因此,本发明的比卡格韦钠形式II结合了高物理稳定性和高溶解性的有利特性,因此是比卡格韦钠用于制备药物组合物的优选固体形式。比卡格韦钠形式II的其他有利性质是低吸湿性,以及在研磨和压制期间的良好行为,这使其特别适合于制备药物组合物。

[0011] 简称

[0012] PXRD 粉末X-射线衍射图

[0013] FTIR 傅里叶变换红外

[0014] ATR 衰减总反射

[0015] DSC 差示扫描量热法

[0016] TGA 热重量分析

[0017] 定义

[0018] 文中所用术语“比卡格韦”指根据上文公开的式I的(2R,5S,13aR)-7,9-二氧代-10-((2,4,6-三氟苄基)氨基羰基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-甲桥吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-8-醇化物(IUPAC命名)或(2R,5S,13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-甲桥吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧氮杂草-10-甲酰胺。

[0019] 文中所用术语“比卡格韦钠”指比卡格韦的钠盐,具有其中大约1摩尔比卡格韦与1摩尔钠通过去质子化的比卡格韦与Na⁺的离子相互作用缔合的化学结构。比卡格韦钠可以通过根据下面式(II)的化学结构表示。

[0020] 文中所用术语“比卡格韦钠形式I”指W0 2015/196116A中公开的比卡格韦钠的晶形。比卡格韦钠形式I可通过下述粉末X-射线衍射图而表征,当用具有波长0.15419nm的Cu-Kα_{1,2}辐射在20~30℃的温度下测量时,所述衍射图包含2-θ角(5.5±0.3)°、(16.1±0.3)°、(22.1±0.3)°、(23.3±0.3)°和(28.5±0.3)°处的衍射。

[0021] 如本文所用,术语“在20~30℃的温度下测量”指在标准条件下的测量。通常,标准条件意指20~30℃的温度,即室温下。标准条件可意指大约22℃的温度。通常,标准条件可

以另外意指在20–80%相对湿度,优选30–70%相对湿度,更优选40–60%相对湿度,并最优选50%相对湿度下进行测量。

[0022] 如本文所用,关于粉末X射线衍射的术语“反射”意指X射线衍射图中的峰,其是由固体材料中原子平行面(其在长程位序中以有序且重复的方式分布)散射的X射线相长干涉而在某些衍射角(布拉格角)处引起的。将所述固体材料分类为结晶材料,而将无定形材料定义为固体材料,其缺乏长程有序,且仅显示短程有序,因此导致宽散射。根据文献,长程有序例如延伸大约100~1000个原子,而短程序仅历经几个原子(参见Vitalij K.Pecharsky和Peter Y.Zavalij的“Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials”,Kluwer Academic Publishers,2003,第3页)。

[0023] 如本文所用,术语“无定形的”指非结晶化合物的固体形式。无定形化合物不具有长程有序,并且不显示具有反射的确定性X射线衍射图。

[0024] 关于粉末X射线衍射,术语“基本上相同”意指要考虑反射位置和反射的相对强度的变化。例如,2- θ 值的代表性精确度在 $\pm 0.2^\circ$ 的2- θ 范围内,优选在 $\pm 0.1^\circ$ 的2- θ 范围内。因此,在大多数X射线衍射仪上,于标准条件下,通常在例如 6.5° 2- θ 处出现的反射例如可以出现在 $6.3^\circ \sim 6.7^\circ$ 的2- θ 处,优选 $6.4^\circ \sim 6.6^\circ$ 的2- θ 处。此外,本领域技术人员应该理解:相对反射强度将显示设备间的可变性以及由于结晶度、优选取向、样品制备和本领域技术人员已知的其他因素而引起的可变性,并仅应视为定性测量。

[0025] 关于傅里叶变换红外光谱学,术语“基本相同”意指要考虑峰位置和峰的相对强度的变化。例如,波数值的典型精确度在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 范围内。因此,在大多数红外光谱仪上,在标准条件下,3055 cm^{-1} 处的峰例如可出现在3053~3057 cm^{-1} 的范围内。与X射线衍射相比,相对强度的差异通常较小。然而,本领域技术人员应该理解:由于结晶度,样品制备和其他因素引起的峰强度的细微差异也可在红外光谱中发生。因此,相对峰强度仅应作为定性测量。

[0026] 关于拉曼光谱,术语“基本上相同”意指要考虑峰位置和峰的相对强度的变化。例如,波数值的典型精确度在 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 的范围内。因此,在大多数拉曼光谱仪上,在标准条件下,例如1641 cm^{-1} 的峰可出现在1637~1645 cm^{-1} 范围内。与X射线衍射相比,相对强度的差异通常较小。然而,本领域技术人员应该理解:由于结晶度,样品制备和其他因素,峰强度的细微差异也可在拉曼光谱中发生。因此,相对峰强度仅应作为定性测量。

[0027] 如本文所用,对于包含比卡格韦钠的特定物理形式的组合物,术语“基本无任何其他物理形式”意指以组合物的重量为基准计,该组合物包括至多20重量%,优选至多10重量%,更优选至多5重量%,甚至更优选至多2重量%,并最优选至多1重量%的任何其他物理形式的比卡格韦钠。

[0028] 如本文所用,术语“物理形式”指化合物的任何结晶和/或无定形相。

[0029] 如本文所用,术语“溶剂合物”指还包含掺入晶格结构中的一种或多种溶剂分子的分子、原子和/或离子的晶形。

[0030] 比卡格韦钠的晶形在本文中可以通过粉末X射线衍射图、FTIR光谱或拉曼光谱的“如图所示”表征。本领域技术人员理解:诸如仪器类型、响应的变化,以及样品方向性、样品浓度、样品纯度、样品历史和样品制备的变化等因素可导致变化,例如与准确反射和峰位置,及其强度相关的变化。然而,将本文附图中的图形数据与针对未知物理形式生成的图形数据进行比较,以及两组图形数据涉及相同晶形的确认是本领域技术人员公知的。

[0031] 如本文所用,术语“母液”是指固体从溶液中结晶后剩余的溶液。

[0032] 关于比卡格韦钠,本文所用的“预定量”指用于制备具有所需剂量强度的比卡格韦的药物组合物的比卡格韦钠的起始量。

[0033] 关于比卡格韦钠,本文所用的术语“有效量”包括比卡格韦钠的量,其产生所需的治疗和/或预防作用。

[0034] 如本文所用,术语“大约”意是指在值的统计学上有意义的范围内。所述范围可以在所示值或范围的一个数量级内,通常在10%之内,更通常在5%之内,甚至更通常在1%之内,并且最通常在0.1%之内。有时,所述范围可在实验误差范围内,这通常是用于测量和/或确定给定值或范围的标准方法。

[0035] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”意指在给定剂量下不显示显著药理活性,并且除活性药物成分之外还添加至药物组合物中的物质。

[0036] 附图简述

[0037] 图1:图示说明本发明的比卡格韦钠形式II的代表性PXRD。 x 轴表示散射角,以 $^{\circ}2-\theta$ 为单位, y 轴表示散射的X射线束的强度,以检测到的光子计数为单位。

[0038] 图2:图示说明本发明比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性PXRD。 x 轴表示散射角,以 $^{\circ}2-\theta$ 为单位, y 轴表示散射的X射线束的强度,以检测到的光子计数为单位。

[0039] 图3:图示说明本发明比卡格韦钠晶形II的代表性PXRD(底部)与根据文中参考实施例1制备的WO 2015/196116 A1的比卡格韦钠形式I的代表性PXRD(顶部)的比较。 x 轴表示散射角,以 $^{\circ}2-\theta$ 为单位。为清楚起见,将形式I的PXRD沿 y 轴移动以使衍射图分开。

[0040] 图4:图示说明本发明的比卡格韦钠晶形II的代表性PXRD(底部)与本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性PXRD(顶部)的比较。 x 轴表示散射角,以 $^{\circ}2-\theta$ 单位。为清楚起见,将2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的PXRD沿 y 轴移动以使衍射图分开。

[0041] 图5:图示说明本发明的比卡格韦钠形式II的代表性FTIR光谱。 x 轴显示以 cm^{-1} 为单位的波数, y 轴显示以透射率百分数表示的相对强度。

[0042] 图6:图示说明本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性FTIR光谱。 x 轴显示以 cm^{-1} 为单位的波数, y 轴显示以透射率百分数表示的相对强度。

[0043] 图7:图示说明本发明比卡格韦钠形式II的代表性拉曼光谱。 x 轴显示以 cm^{-1} 为单位的波数, y 轴显示拉曼强度。

[0044] 图8:图示说明本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性拉曼光谱。 x 轴显示以 cm^{-1} 为单位的波数, y 轴显示拉曼强度。

[0045] 图9:图示说明本发明的比卡格韦钠形式II的代表性DSC曲线。 x 轴显示以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)为单位的温度, y 轴显示以瓦特/克(W/g)为单位的热量流率,吸热峰上升。

[0046] 图10:图示说明本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性DSC曲线。 x 轴显示以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)为单位的温度, y 轴显示以瓦特/克(W/g)为单位的热量流率,吸热峰上升。

[0047] 图11:图示说明本发明的比卡格韦钠形式II的代表性TGA曲线。 x 轴显示以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示的温度, y 轴显示以重量百分比(wt%)表示的样品质量(损失)。

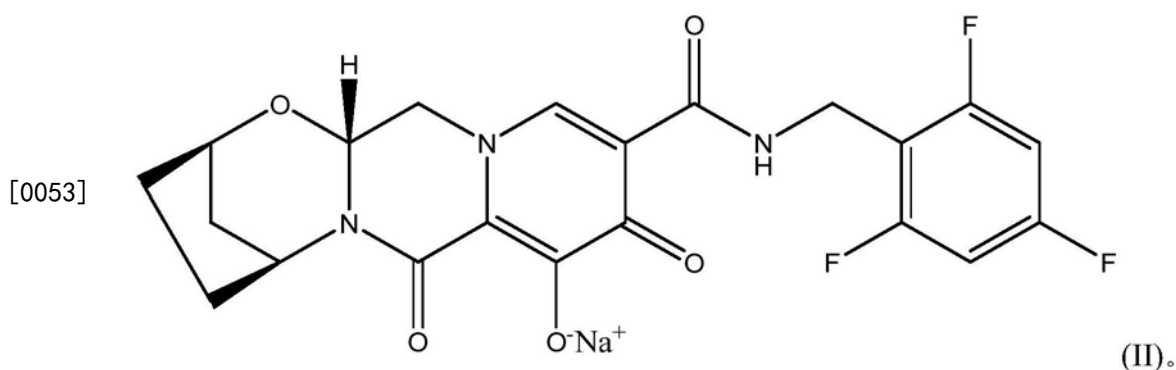
[0048] 图12:图示说明本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性TGA曲线。 x 轴显示以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示的温度, y 轴显示以重量百分比(wt%)表示的样品质量(损失)。

[0049] 发明详述

[0050] 本发明提供比卡格韦钠的亚稳定多晶形物,文中也称为“形式II”。

[0051] 尽管是亚稳定的多晶形物,但本发明的比卡格韦钠形式II具有高的物理稳定性,例如当用DSC以10K/min的加热速率测量时,它仅在远高于300℃的温度下转变为热力学更稳定的WO 2015/196116 A1形式I。本发明的形式II显示出更高的溶解度,这一事实意味着比卡格韦这样的低可溶性药物具有更高的生物等效性。因此,本发明的形式II结合了高物理稳定性和高溶解度的有利性质,并由此是比卡格韦钠的理想固体形式,其用于制备改良的药物组合物,例如具有提高的生物利用度的药物组合物,其在整个保质期内都是安全且有效的。

[0052] 可通过下文根据式(II)的化学结构表示比卡格韦钠:



[0054] 比卡格韦钠可特征为比卡格韦与钠的摩尔比,所述摩尔比优选在1.0:0.7~1.0:1.3的范围内,更优选在1.0:0.8~1.0:1.2的范围内,甚至更优选在1.0:0.9~1.0:1.1的范围内,并且特别是摩尔比为1.0:1.0。

[0055] 本发明的比卡格韦钠形式II可特征在于下述实施方案中的任何一个或组合下述实施方案中的两个或多个。

[0056] 因此,第一方面,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其可特征在于包含下述2 θ 角的反射的粉末X射线衍射图:

[0057] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°和(18.8 $\pm$ 0.2)°;或者

[0058] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°和(20.9 $\pm$ 0.2)°;或者

[0059] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°和(20.9 $\pm$ 0.2)°;或者

[0060] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°和(20.9 $\pm$ 0.2)°;或者

[0061] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°、(20.9 $\pm$ 0.2)°和(26.5 $\pm$ 0.2)°;或者

[0062] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(18.1 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°、(20.9 $\pm$ 0.2)°和(26.5 $\pm$ 0.2)°;或者

[0063] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(16.8 $\pm$ 0.2)°、(18.1 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°、(20.9 $\pm$ 0.2)°和(26.5 $\pm$ 0.2)°;或者

[0064] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(14.6 $\pm$ 0.2)°、(16.8 $\pm$ 0.2)°、(18.1 $\pm$ 0.2)°、(18.8 $\pm$ 0.2)°、(19.4 $\pm$ 0.2)°、(20.9 $\pm$ 0.2)°和(26.5 $\pm$ 0.2)°;或者

[0065] (6.5 $\pm$ 0.2)°、(7.5 $\pm$ 0.2)°、(13.0 $\pm$ 0.2)°、(14.6 $\pm$ 0.2)°、(16.8 $\pm$ 0.2)°、(18.1

$\pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.2)^\circ$ ；或者

[0066] $(6.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.7 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.2)^\circ$ ；或者

[0067] $(6.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(23.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.7 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.2)^\circ$ ，

[0068] 当用具有波长0.15419 nm的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时。

[0069] 在另一实施方案中，本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II)，其可特征在于包含下述2 θ 角的反射的粉末X射线衍射图：

[0070] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0071] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0072] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0073] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0074] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0075] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0076] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0077] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0078] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0079] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.7 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ；或

[0080] $(6.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(13.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(14.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(18.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.4 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(23.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.7 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(26.5 \pm 0.1)^\circ$ ，

[0081] 当用具有波长0.15419nm的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射在20~30℃的温度下测量时。

[0082] 本发明的比卡格韦钠形式II的粉末X射线衍射图可容易地与W0 2015/196116A1的已知形式I区分开(为此，也参见本文图3中所示的叠合图)。形式II显示例如在 $(6.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(7.5 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(18.8 \pm 0.2)^\circ$ 的2- θ 角处的反射，而形式I显示在这些范围内没有反射。另一方面，形式II在 $(5.5 \pm 0.2)^\circ$ 的2- θ 处没有反射，而形式I在该范围内具有非常特征性的反射(即最强烈的反射)。因此，另一方面，本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II)，其可特征在于具有粉末X射线衍射图，当使用具有波长0.15419nm的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射，在20~30℃

的温度下进行测量时,该粉末X射线衍射图包含在上文所述的 $2-\theta$ 角处的反射,但不包含 $(5.5 \pm 0.2)^\circ$ 的 $2-\theta$ 处的反射。

[0083] 还在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征在于当用具有波长 0.15419nm 的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射,在 $20\sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下进行测量时,其具有与本发明图1所示基本相同的粉末X射线衍射图。

[0084] 在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征在于具有包含下述波数处的峰的FTIR光谱:

[0085] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或者

[0086] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或者

[0087] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或者

[0088] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1315 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或者

[0089] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1315 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1290 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或者

[0090] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1315 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1252 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或

[0091] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1315 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1252 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1069 \pm 2)\text{cm}^{-1}$;或

[0092] $(3055 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2964 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1614 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1525 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1435 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1315 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1252 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(998 \pm 2)\text{cm}^{-1}$,当用金刚石ATR池在 $20\sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下进行测量时。

[0093] 还在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征为当用金刚石ATR池在 $20\sim 30^\circ\text{C}$ 的温度下进行测量时,具有与本发明图5中所示基本相同的FTIR图谱。

[0094] 在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征在于具有包含下述波数处的峰的拉曼光谱:

[0095] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0096] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0097] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0098] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1254 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0099] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1254 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(759 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0100] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1474 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1254 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(759 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0101] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1517 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1474 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1404 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1254 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(759 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(680 \pm 4)\text{cm}^{-1}$;或

[0102] $(1641 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1586 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1517 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1474 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、

(1404±4) cm⁻¹、(1328±4) cm⁻¹、(1254±4) cm⁻¹、(759±4) cm⁻¹和(680±4) cm⁻¹,当在20~30℃的温度和785nm的波长下进行测量时。

[0103] 还在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的晶形(形式II),其特征为当在20~30℃的温度和785nm的波长下进行测量时,具有与本发明图7中所示基本相同的拉曼光谱。

[0104] 一方面,本发明涉及包含本发明的比卡格韦钠形式II的组合物,其基本上不含任何其他物理形式的比卡格韦钠。例如,以组合物的重量为基准,包含本发明的比卡格韦钠形式II的组合物包含至多20重量%,优选至多10重量%,更优选至多5重量%,甚至更优选至多2重量%,并最优选至多1重量%的任何其他物理形式的比卡格韦钠。优选地,比卡格韦钠的任何其他物理形式选自W0 2015/196116 A1的形式I,下文定义的2,2,2-三氟乙醇溶剂合物或无定形的比卡格韦钠。因此,在另一个优选实施方案中,本发明涉及包含上文定义的比卡格韦钠形式II的组合物,其特征在于当用具有波长0.15419nm的Cu-Kα_{1,2}辐射,在20~30℃的温度下测量时,具有在(5.5±0.2)°和/或(5.8±0.2)°范围内的2-θ角处无反射的PXRD。

[0105] 令人惊讶地发现,通过从2,2,2-三氟乙醇中并应用下述条件结晶比卡格韦钠,可以获得比卡格韦钠的新型晶形。在下文公开的条件下,从2,2,2-三氟乙醇中结晶卡格韦钠致使形成2,2,2-三氟乙醇溶剂合物,可在下文公开的干燥条件下,将其进一步脱溶剂化,成为本发明优选的比卡格韦钠形式II。因此,2,2,2-三氟乙醇溶剂化物是制备本发明的比卡格韦钠形式II的中间体。

[0106] 本发明的比卡格韦溶剂合物特征可在于:下述实施方案中的任何一个或组合下述实施方案中的两个或多个。

[0107] 一方面,本发明涉及比卡格韦钠溶剂合物,其特征可在于具有包含下述2-θ角处的反射:

[0108] (5.8±0.2)°、(16.8±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0109] (5.8±0.2)°、(16.8±0.2)°、(19.5±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0110] (5.8±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0111] (5.8±0.2)°、(15.9±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0112] (5.8±0.2)°、(9.1±0.2)°、(15.9±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0113] (5.8±0.2)°、(9.1±0.2)°、(12.5±0.2)°、(15.9±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°和(21.0±0.2)°;或者

[0114] (5.8±0.2)°、(9.1±0.2)°、(12.5±0.2)°、(15.9±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°、(21.0±0.2)°和(25.0±0.2)°;或者

[0115] (5.8±0.2)°、(9.1±0.2)°、(12.5±0.2)°、(15.9±0.2)°、(16.8±0.2)°、(17.5±0.2)°、(19.5±0.2)°、(21.0±0.2)°、(22.3±0.2)°和(25.0±0.2)°;

[0116] 当用具有波长0.15419nm的Cu-Kα_{1,2}辐射,在20~30℃的温度下进行测量时。

[0117] 在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠溶剂合物,其特征可在于具有包含下述2-θ角处的反射:

- [0118] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0119] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0120] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0121] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0122] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0123] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0124] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(25.0 \pm 0.1)^\circ$ ；或者
- [0125] $(5.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.9 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(22.3 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(25.0 \pm 0.1)^\circ$ ；
- [0126] 当用具有波长0.15419nm的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射，在20~30℃的温度下进行测量时。
- [0127] 还在另一实施方案中，本发明涉及比卡格韦钠的溶剂合物，其特征在于当用具有波长0.15419nm的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射，在20~30℃的温度下进行测量时，其具有与本发明图2所示基本相同的粉末X射线衍射图。
- [0128] 在另一实施方案中，本发明涉及比卡格韦溶剂合物，其特征在于具有包含下述波数处的峰的FTIR光谱：
- [0129] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0130] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0131] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0132] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1434 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0133] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1434 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1207 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0134] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1434 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1207 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1073 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0135] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1434 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1207 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1073 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(998 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或者
- [0136] $(3069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1623 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1526 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1434 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1290 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1207 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1073 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(998 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(832 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ，当用金刚石ATR池在20~30℃的温度下进行测量时。
- [0137] 还在另一实施方案中，本发明涉及比卡格韦钠的溶剂合物，其特征为当用金刚石ATR池在20~30℃的温度下进行测量时，具有与本发明图6中所示基本相同的FTIR图谱。
- [0138] 在另一实施方案中，本发明涉及比卡格韦钠的溶剂合物，其特征在于具有包含下述波数处的峰的拉曼光谱：
- [0139] $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ ；或者

- [0140] $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0141] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0142] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1587 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0143] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1587 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0144] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1587 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1294 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0145] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1587 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1294 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1211 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$;或者
- [0146] $(1645 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1587 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1501 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1472 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1436 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1400 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1328 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1294 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1211 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(681 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$,当在 $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 的温度和 785nm 的波长下进行测量时。
- [0147] 还在另一实施方案中,本发明涉及比卡格韦钠的溶剂合物,其特征为当在 $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 的温度和 785nm 的波长下进行测量时,具有与本发明图8所示基本相同的拉曼光谱。
- [0148] 上文所述的溶剂合物优选为2,2,2-三氟乙醇溶剂合物,更优选为2,2,2-三氟乙醇单溶剂合物。
- [0149] 另一方面,本发明涉及一种制备本发明的比卡格韦钠的晶形II或包含上文定义的比卡格韦钠的形式II的组合物的方法,该方法包括:
- [0150] (i) 提供包含比卡格韦钠和2,2,2-三氟乙醇的溶液;
- [0151] (ii) 从步骤(i)提供的溶液中结晶比卡格韦钠;
- [0152] (iii) 任选地将步骤(ii)中得到的晶体的至少一部分与其母液分离;
- [0153] (iv) 任选地洗涤步骤(iii)中得到的分离的晶体;
- [0154] (v) 干燥步骤(ii)~(iv)中任何一步骤得到的晶体,其中干燥是在 $50^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 温度和大约 $1 \sim 50\text{mbar}$ 真空度的气氛下进行的;
- [0155] 可以根据W0 2014/100323 A1的教导,特别是根据其中实施例42的教导,制备比卡格韦。可以在2,2,2-三氟乙醇存在下,通过比卡格韦与碱性钠源例如氢氧化钠(其优选以水溶液形式使用)反应,制备上述方法步骤(i)中的溶液。或者,可以从比卡格韦钠开始并将比卡格韦钠溶于2,2,2-三氟乙醇中,制备上述方法步骤(i)中的溶液。通过比卡格韦与氢氧化钠水溶液在适当的溶剂例如水、乙醇、THF或其任何混合物中反应,制备比卡格韦钠原料。比卡格韦钠可以例如根据本文的参考实施例1制备。W0 2015/196116 A1,特别是在桥接第38和39页的段落中公开的具体实施例,还提供一种生产比卡格韦钠的方法。
- [0156] 本发明上述方法中步骤(i)的溶液可以在室温下制备或通过在三氟乙醇中将比卡格韦钠加热至大约 40°C 至回流温度范围内的温度例如大约 $50 \sim 70^\circ\text{C}$ 的温度制备。所述溶液的比卡格韦钠浓度通常为大约 $25 \sim 100\text{g/L}$,优选大约 $40 \sim 60\text{g/L}$,并最优选大约 $50 \sim 55\text{g/L}$ 。任选地,可以将溶液过滤,以除去任何可能未溶解的颗粒。
- [0157] 得到包含比卡格韦钠和2,2,2-三氟乙醇的澄清溶液后,在下一步骤(ii)中结晶比卡格韦钠。通过将步骤(i)中提供的溶液温度降低到 $-25 \sim 30^\circ\text{C}$,优选大约 $-10 \sim 10^\circ\text{C}$ 的温度

来引发结晶。任选地,可以添加比卡格韦钠形式II的晶种,以引发结晶和/或控制最终获得的物质的粒度分布。基于溶液中存在的比卡格韦钠的量,晶种的量可以是大约1重量%~10重量%。一旦物质结晶并且得到的混悬液已达到最终的目标温度,优选将得到的混悬液在所述温度下进一步搅拌允许大量结晶和/或晶体成熟的一段时间。通常,将混悬液进一步搅拌大约1~48小时,优选大约2~24小时,并最优选大约3~12小时,例如4~6小时。

[0158] 任选地,在下一步中,将至少一部分晶体与其母液分离。优选地,通过任何常规方法例如过滤、离心、溶剂蒸发或倾析,更优选通过过滤或离心,并最优选通过过滤,将晶体与其母液分离。

[0159] 在另一任选步骤中,可以用合适的溶剂,例如选自2,2,2-三氟乙醇或乙醇的有机溶剂洗涤分离的晶体。

[0160] 发现如此得到的物质是比卡格韦钠的2,2,2-三氟甲醇溶剂合物,可以通过应用下文公开的条件将其去溶剂化。

[0161] 随后将从步骤(ii)~(iv)中任何一个,优选地从步骤(iii)或(iv)中得到的晶体干燥,其中在大约50~150℃例如在大约50℃、60℃、70℃、80℃、90℃、100℃、110℃、120℃、130℃、140℃或150℃的温度下,以及大约1~50mbar例如大约10~30mbar的真空下完成干燥。通常,干燥进行大约6~72小时,优选10~48小时,更优选12~24小时的一段时间。进行干燥,直至从上述方法的步骤(ii)~(iv)中任何一个得到的大部分2,2,2-三氟乙醇溶剂合物,优选所有2,2,2-三氟乙醇溶剂合物已经脱溶剂化,成为本发明所需的比卡格韦钠形式II。所述转化可以例如通过PXRD检测。脱溶剂作用完成并且可以终止干燥的一个指征是2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的PXRD中,(5.8 ± 0.2)°的2- θ 处的最强烈反射消失,该反射在相纯的比卡格韦钠形式II的PXRD中是看不见的。

[0162] 如上所述,本发明的比卡格韦钠形式II结合了高物理稳定性和高溶解性的有利特性,因此是用于制备药物组合物的比卡格韦钠的优选固体形式。

[0163] 尽管是亚稳定多晶形物,但在以10K/min的加热速率完成的DSC实验中发现:本发明的比卡格韦钠形式II极耐温度应力,并且在加热至远高于300℃的温度时,仅改变其晶体结构(参见实验部分和文中图9)。通过热台显微镜检查和粉末X射线衍射证实了所述固-固相转变。例如,将形式II的样品加热至刚好高于转变温度,然后冷却至室温,其显示出与W02015/196116A1形式I的PXRD一致的PXRD。从所述热行为可以得出结论,首先形式II对于温度应力是高度稳定的,并且仅在药物物质加工和储存期间永远不会经历的温度下改变其晶体结构,其次,形式I和形式II是与形式I单向相关的,其是低于其熔点的热力学稳定多晶形物(参见Heat-of-Transition rule“,A.Burger和R.Ramberger,”On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals.I“Microchim.Acta II,(1979) 259-271)。与W0 2015/196116 A1的比卡格韦钠形式I相比,本发明的比卡格韦钠形式II具有更高的溶解度的事实非常令人赞赏,因为形式II较高的溶解度还转化为较高的溶出度,以及最重要的是较高的生物利用度,这对于低溶解度物质例如比卡格韦至关重要。因此,本发明的比卡格韦钠的形式II是要用于药物组合物中的优选形式,所述组合物预期给药至需要所述治疗的患者。

[0164] 因此,另一方面,本发明涉及上文定义的本发明的比卡格韦钠形式II在制备药物组合物中的用途。

[0165] 另一方面,本发明涉及药物组合物,其优选以有效和/或预定量包含上文定义的比卡格韦钠形式II,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。最优选地,本发明的药物组合物是口服固体剂型,例如片剂或胶囊剂。优选地,本发明的药物组合物是片剂,最优选地是薄膜衣片剂。在一实施方案中,将片剂用包含聚乙烯醇(例如部分水解的)、氧化铁、滑石和二氧化钛的包衣材料进行膜包衣。

[0166] 本发明药物组合物中包含的至少一种药学上可接受的赋形剂优选选自载体、填充剂、稀释剂、润滑剂、甜味剂、稳定剂、增溶剂、抗氧化剂和防腐剂、矫味剂、粘合剂、着色剂、渗透剂、缓冲剂、表面活性剂、崩解剂、制粒剂、包衣材料及其组合。更优选地,至少一种药学上可接受的赋形剂选自填充剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂和包衣材料。在一实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂全部包含在本发明的药物组合物中。

[0167] 在一优选实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂选自微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。在一优选实施方案中,所有这些药学上可接受的赋形剂都包含在本发明的药物组合物中。

[0168] 优选地,本发明涉及上文所述的药物组合物,其中按比卡格韦计算,比卡格韦钠形式II的预定和/或有效量选自10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg和100mg。最优选地,本发明涉及上文所述的药物组合物,其中按比卡格韦计算,比卡格韦钠形式II的预定和/或有效量是50mg。

[0169] 另一方面,本发明涉及药物组合物,其优选以有效和/或预定量包含上文定义的比卡格韦钠形式II,以及至少一种药学上可接受的赋形剂和任选的一种或多种其他活性药物成分。最优选地,本发明的药物组合物是口服固体剂型,例如片剂或胶囊剂。优选地,本发明的药物组合物是片剂,最优选地是薄膜衣片剂。在一实施方案中,将片剂用包含聚乙烯醇(例如部分水解的)、氧化铁、滑石和二氧化钛的包衣材料进行膜包衣。

[0170] 本发明药物组合物中包含的至少一种药学上可接受的赋形剂优选选自载体、填充剂、稀释剂、润滑剂、甜味剂、稳定剂、增溶剂、抗氧化剂和防腐剂、矫味剂、粘合剂、着色剂、渗透剂、缓冲剂、表面活性剂、崩解剂、制粒剂、包衣材料及其组合。更优选地,所述至少一种药学上可接受的赋形剂选自填充剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂和包衣材料。在一实施方案中,所述药学上可接受的赋形剂全部包含在本发明的药物组合物中。

[0171] 在一优选实施方案中,至少一种药学上可接受的赋形剂选自微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。在一优选实施方案中,所有这些药学上可接受的赋形剂都包含在本发明的药物组合物中。

[0172] 优选地,本发明涉及上文所述的药物组合物,其中按比卡格韦计算,比卡格韦钠形式II的预定和/或有效量选自10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg和100mg。最优选地,本发明涉及上文所述的药物组合物,其中按比卡格韦计算,比卡格韦钠形式II的预定和/或有效量是50mg。

[0173] 在另一优选实施方案中,一种或多种其他药物活性成分选自进入/融合抑制剂、逆转录酶抑制剂(RTI)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、成熟抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)或其混合物。在另一优选实施方案中,进入/融合抑制剂选自恩夫韦肽、马拉维罗(maraviroc)、vicriviroc、cenicriviroc和fostemsavir或其混合物;逆转录酶抑制剂(RTIs)选自阿巴卡韦、地达诺新(didanosine)、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、氨多索韦

(amdoxovir)、阿立他滨(apricitabine)、censavudine、依维他滨(elvucitabine)、拉西韦尔(racivir)、stampidine、扎西他滨、替诺福韦(tenofovir disoproxil)、替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、依非韦伦(efavirenz)、奈韦拉平、地拉夫定、依曲韦林(etravirine)、利匹韦林(rilpivirine)、doravirine或其混合物;整合酶链转移抑制剂(INSTI)选自杜鲁特韦(dolutegravir)、elvitegravir、雷特格韦(raltegravir),以及比卡格韦(bictegravir)或其混合物;成熟抑制剂是贝韦立马(bevirimat);以及蛋白酶抑制剂(PIs)选自安普那韦、呋山那韦(fosamprenavir)、茚地那韦(indinavir)、洛匹那韦、奈非那韦、利托纳韦(ritonavir)、沙奎那韦、阿扎那韦、达芦那韦(darunavir)、替拉那韦(tipranavir)或其混合物。

[0174] 在一特别优选的实施方案中,一种或多种其他药物活性成分选自恩曲他滨(emtricitabine)或其药学上可接受的盐,以及替诺福韦艾拉酚胺或其药学上可接受的盐,最优选地,一种或多种其他药物活性成分是恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐。

[0175] 在一些实施方案中,药物组合物包含根据比卡格韦计算的50mg比卡格韦钠形式II,根据替诺福韦艾拉酚胺计算的25mg替诺福韦艾拉酚胺或其药学上可接受的盐,以及根据恩曲他滨计算的200mg恩曲他滨或其药学上可接受的盐。例如,在一些实施方案中,药物组合物包含52.5mg比卡格韦钠形式II,28mg替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和200mg恩曲他滨。在一特别优选的实施方案中,本发明的药物组合物是双层片剂,其包含含有比卡格韦钠形式II的第一层,以及含有替诺福韦艾拉酚胺或其药学上可接受的盐和恩曲他滨或其药学上可接受的盐的第二层。优选地,本发明涉及一种双层片剂,其包含含有比卡格韦钠形式II的第一层和含有替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和恩曲他滨的第二层。

[0176] 优选地,本发明涉及上文所述的药物组合物,其中所述药物组合物应每天给药一次。

[0177] 另一方面,本发明涉及用作药物的上文所述的药物组合物。

[0178] 还在另一方面,本发明涉及上文所述的药物组合物,其用于治疗或预防由DNA病毒、RNA病毒、疱疹病毒(例如CMV、HSV1、HSV 2、VZV)、逆转录病毒、嗜肝性病毒(hepadnaviruses)(例如HBV)、乳头瘤病毒、汉坦病毒、腺病毒和HIV引起的病毒感染。

[0179] 在一具体实施方案中,本发明涉及上文所述的药物组合物,其用于治疗和/或预防HIV-1感染。

[0180] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗或预防性预防HIV-1感染的方法,其通过向需要所述治疗和/或预防的患者施用上文所述的药物组合物。

[0181] 在另一方面,本发明涉及上文所述的药物组合物,其预期与一种或多种选自进入/融合抑制剂、逆转录酶抑制剂(RTIs)、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、成熟抑制剂、蛋白酶抑制剂(PI)或其混合物的一种或多种其他药物活性成分联合用于治疗HIV-1感染。在另一优选实施方案中,进入/融合抑制剂选自恩夫韦肽、马拉维罗、vicriviroc、cenicriviroc、ibalizumab和fostemsavir或其混合物;逆转录酶抑制剂(RTIs)选自阿巴卡韦、地达诺新、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、氨多索韦、阿立他滨、censavudine、依维他滨、拉西韦尔、stampidine、扎西他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、依非韦伦、奈韦拉平、地拉夫定、依曲韦林、利匹韦林、doravirine或其混合物;整合酶链转移抑制剂(INSTI)选自杜鲁特韦、elvitegravir、雷特格韦以及比卡格韦或其混合物;成熟抑制剂是贝韦立马;以及蛋白

酶抑制剂 (PIs) 选自安普那韦、呋山那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托纳韦 (ritonavir)、沙奎那韦、阿扎那韦、达芦那韦 (darunavir)、替拉那韦 (tipranavir) 或其混合物。

[0182] 与一种或多种其他药物活性成分联合的治疗可意指将包含在相同剂型中的本发明的比卡格韦钠形式II和一种或多种其他药物活性成分的药物剂型给药,例如作为固定剂量的组合产品给药。

[0183] 或者,与一种或多种其他药物活性成分联合的治疗可意指单独的 (separate) 药物剂型的给药,一种包含本发明的比卡格韦钠形式II,而另一种以单独剂型包含一种或多种其他药物活性成分。通常在所述组合治疗说明书中提供包含本发明的比卡格韦钠形式II的药物剂型将与所述单独的剂型联合给药,以有效治疗病毒发明,例如HIV-1感染。

实施例

[0184] 对于本公开书,下述非限制性实施例是说明性的,而不应解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0185] 实施例1:比卡格韦钠形式II的制备

[0186] 一旦加热至65°C,将比卡格韦 (1.50g,例如根据W0 2014/100323A1的实施例42制备的) 溶于三氟乙醇 (30mL) 中。向所述溶液中滴加NaOH水溶液 (1M,3.6mL)。此后,将溶液在4小时内冷却至0°C,随后在大约40°C的温度下观察结晶。将得到的混悬液在0°C下再搅拌3小时,然后通过过滤收集晶体,并在真空 (30mbar)、50°C下干燥15小时,以得到比卡格韦钠晶形II (1.30g)。

[0187] 粉末X-射线衍射

[0188] 用PANalytical X'Pert PRO衍射仪完成PXRD,该衍射仪以透射几何学装配 θ/θ 偶合测角仪,带有聚焦镜的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射源 (波长0.15419nm) 和固态PIXcel检测器。在环境条件下,以45kV的管电压和40mA的管电流,采用 $2^\circ \sim 40^\circ 2-\theta$ 角范围内以 $0.013^\circ 2-\theta$ 的步长,每步40s (255个通道),记录衍射图。 $2-\theta$ 值的典型精确度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 范围内,优选在 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 范围内。因此,标准条件下,在大多数X射线衍射仪上,例如在 $7.5^\circ 2-\theta$ 处出现的比卡格韦钠形式II的衍射峰可以出现在 $7.3-7.7^\circ 2-\theta$ 范围内,优选在 $7.4-7.6^\circ 2-\theta$ 范围内。

[0189] 本文图1中显示比卡格韦钠形式II的代表性衍射图。下表1中提供相应的反射列表。

	反射位置		相对强度	
	[$^\circ 2-\theta$]	[%]	[$^\circ 2-\theta$]	[%]
[0190]	6.5	14	18.8	30
	7.5	100	19.4	13
	13.0	14	20.9	43
	14.6	9	23.5	8
	15.4	2	24.2	14
	16.3	4	24.7	11
	16.8	8	26.5	18
	18.1	10	29.6	6

[0191] 表1:比卡格韦钠形式II在 $2\sim 30^\circ 2-\theta$ 范围内的PXRD反射和相应的相对强度; $2-\theta$ 值的典型精确度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 范围内,优选在 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 范围内。

[0192] 傅立叶变换红外光谱

[0193] 用FTIR光谱研究比卡格韦钠形式II。20~30℃的温度下,用 4cm^{-1} 分辨率的Bruker Tensor 27 FTIR光谱仪,在MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR池上,记录(得到)FTIR光谱。为了记录光谱,将刮铲尖端的样品以粉末形式施加到金刚石表面。然后用蓝宝石砧将样品压在金刚石上并记录光谱。干净金刚石光谱用作背景光谱。波数值的典型精确度在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 范围内。因此,在标准条件下,大多数红外光谱仪上,例如出现在 1624cm^{-1} 处的比卡格韦钠形式II的红外峰可以出现在 $1622\text{cm}^{-1}\sim 1626\text{cm}^{-1}$ 之间。

[0194] 图5中显示本发明的比卡格韦钠形式II的代表性FTIR光谱,并在下表2中提供相应的峰列表。

	波数 [cm^{-1}]	波数 [cm^{-1}]	波数 [cm^{-1}]
[0195]	3055	1290	898
	2964	1252	847
	1647	1208	828
	1614	1158	803
	1525	1128	756
	1435	1110	727
	1404	1069	709
[0196]	1362	998	677
	1315	950	616

[0197] 表2:本发明的比卡格韦钠形式II的FTIR峰列表;波数的典型精确度在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 范围内。

[0198] 拉曼光谱

[0199] 用拉曼光谱观察比卡格韦钠形式II。用RamanRxn 1拉曼光谱仪和6mm光斑大小的PhAT探针,以及来自Kaiser Optical Systems的250mm最大焦距,使用功率为400mW的785nm Invictus激光器和15秒测量时间,记录拉曼光谱。在环境条件下,以 4cm^{-1} 的分辨率记录 $1850\sim 200\text{cm}^{-1}$ 的光谱。波数值的典型精确度在大约 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 的范围内。因此,例如出现在 1641cm^{-1} 处的拉曼峰在标准条件下、在大多数拉曼光谱仪上可出现在 $1637\sim 1645\text{cm}^{-1}$ 之间。图7中显示比卡格韦钠形式II的代表性拉曼光谱。所示光谱用OPUS 7.0(来自Bruker Optik GmbH),利用凹面rubberband方法,进行基线校正,具有15次迭代和64个基线点。下表3中提供了相应的峰列表。

[0200]

波数 [cm ⁻¹]	波数 [cm ⁻¹]	波数 [cm ⁻¹]
1641	1160	709
1626	1150	680
1586	1074	615
1517	1047	577
1474	1020	524
1436	1001	514
1404	981	415
1384	952	328
1363	918	307
1328	887	292
1294	818	258
1254	803	216
1211	759	

[0201] 表3:本发明的比卡格韦钠形式II的拉曼峰列表;波数的典型精确度在 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 范围内。

[0202] 差示扫描量热法

[0203] 用DSC观察比卡格韦钠形式II,该方法在Mettler Polymer DSC R仪器上进行。将样品(3.77mg)在带有穿孔铝盖的40微升铝锅中,以10K/min的速度从25°C加热到400°C。使用氮气(吹扫速度为50mL/min)作为吹扫(purge)气体。

[0204] 形式II的DSC曲线显示小的放热峰,其起始温度为大约313°C,并且峰值温度为大约320°C(也参见本文的图9)。该峰归因于从本发明形式II到WO 2015/196116A1形式I的固-固相转变。然后,形式I在大约370°C的温度下开始分解。

[0205] 热重量分析

[0206] 用TGA观察比卡格韦钠形式II,该TGA在Mettler TGA/DSC 1仪器上进行。将样品(11.64mg)在用铝盖封闭的100微升铝锅中加热。测量开始时自动刺穿盖子。将样品以10K/min的速度从25°C加热到300°C。使用氮气(吹扫速度为50mL/min)作为吹扫气体。

[0207] 形式II的TGA曲线显示:在高达大约300°C的温度下,质量损失仅为大约0.5重量%(参见本文图11)。因此,可以得出结论:水或有机溶剂都不是晶体结构的一部分,但是质量损失可能是由于松散结合在表面上的残留溶剂/水释放所致。

[0208] 溶出度

[0209] 比较比卡格韦钠形式II和比卡格韦钠形式I的初始溶解行为。在24°C下,将大约100mg比卡格韦-Na(形式I或形式II)悬浮于10ml溶剂中。将两种不同的溶剂用于研究:0.1M HCl水溶液和磷酸盐缓冲系统(pH 6.8;根据“Küster Thiel-Rechentafeln für die chemische Analytik”制备的)。

[0210] 搅拌1分钟后,取出样品并用注射器式过滤器过滤。通过HPLC分析得到的澄清滤液,以测定比卡格韦含量。HPLC-柱是YMC-Pack Pro C18 RS(150mm x 4.6mm),以0.8ml/min运行。检测是在254nm波长处。流动相分别是含氨基磺酸的水和乙腈,并用作梯度的组分。

[0211] 发现1分钟后,与仅0.059mg/ml的比卡格韦钠形式I相比,0.186mg/ml比卡格韦钠形式II已溶解于pH 6.8的缓冲液体系中。在0.1M HCl中,与仅0.085mg/ml的比卡格韦钠形式I相比,0.220mg/ml比卡格韦钠形式II已溶解。

[0212] 因此,比卡格韦钠形式II是一种储存稳定(在40℃/75%rh下储存时,通过XRPD测定至少1个月是多晶形稳定的)、快速溶解的比卡格韦钠晶形,具有出乎意料的优于比卡格韦钠形式I的优势。

[0213] 实施例2:比卡格韦钠三氟乙醇溶剂合物的制备

[0214] 一旦加热至70℃,将比卡格韦(0.5g,例如根据W0 2014/100323A1的实施例42制备的)溶于三氟乙醇(10mL)中。向所述溶液中加入NaOH水溶液(1M,1.22mL),并将溶液在65℃再搅拌2小时。此后,将溶液冷却至室温,得到混悬液。将得到的混悬液在室温再搅拌5小时,然后通过离心收集晶体,得到比卡格韦钠三氟乙醇溶剂合物。

[0215] 粉末X-射线衍射

[0216] 用PANalytical X'Pert PRO衍射仪完成PXRD,该衍射仪以透射几何学装配 θ/θ 偶合测角仪,具有带有聚焦镜的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射(波长0.15419nm)和固态PIXcel检测器。在环境条件下,以45kV的管电压和40mA的管电流,在2°~40°2- θ 角范围内采用以0.013°2- θ 的步长,每步40s(255个通道),记录衍射图。2- θ 值的典型精确度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 范围内,优选在 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 范围内。因此,标准条件下,在大多数X射线衍射仪上,例如在5.8°2- θ 处出现的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的衍射峰可以出现在5.6-6.0°2- θ 范围内,优选在5.7-5.9°2- θ 范围内。

[0217] 本文图2中显示比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性衍射图。下表4中提供相应的反射列表。

反射位置	相对强度	反射位置	相对强度
[° 2- θ]	[%]	[° 2- θ]	[%]
5.8	100	21.0	44
9.1	3	21.4	3
11.6	1	22.3	7
12.5	3	23.5	14
15.9	10	23.7	9
16.8	39	24.1	2
17.5	23	24.6	3
18.1	4	25.0	14
18.8	8	27.8	4
19.5	31	28.2	9
20.0	3	29.6	5
20.4	6		

[0219] 表4:比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物在2~30°2- θ 范围内的PXRD反射和相应的相对强度;2- θ 值的典型精确度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 范围内,优选在 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 范围内。

[0220] 傅立叶变换红外光谱

[0221] 用FTIR光谱研究比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物。20~30℃的温度下,用

4cm⁻¹分辨率采用Bruker Tensor 27FTIR光谱仪,在MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR池上,记录(得到)FTIR光谱。为了记录光谱,将刮铲尖端的样品以粉末形式施加到金刚石表面。然后用蓝宝石砧将样品压在金刚石上并记录光谱。干净金刚石光谱用作背景光谱。波数值的典型精确度在约±2cm⁻¹范围内。因此,在标准条件下,大多数红外光谱仪上,例如出现在1623cm⁻¹处的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的红外峰可以出现在1621cm⁻¹~1625cm⁻¹之间。

[0222] 图5中显示本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性FTIR光谱,并在下表5中提供相应的峰列表。

[0223]	波数	波数	波数
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
	3248	1313	900
	3069	1290	832
	2933	1251	802
	1623	1207	767
	1526	1157	747
	1434	1106	711
	1400	1073	679
	1370	998	614
	1344	952	

[0224] 表5:本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的FTIR峰列表;波数的典型精确度在±2cm⁻¹范围内。

[0225] 拉曼光谱

[0226] 用拉曼光谱观察比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物。用RamanRxn 1拉曼光谱仪和6mm光斑大小的PhAT探针,以及来自Kaiser Optical Systems的250mm最大焦距,使用功率为400mW的785nm Invictus激光器和15秒测量时间,记录拉曼光谱。在环境条件下,以4cm⁻¹的分辨率记录1850~200cm⁻¹的光谱。波数值的典型精确度在大约±4cm⁻¹的范围内。因此,例如出现在1645cm⁻¹处的拉曼峰在标准条件下、在大多数拉曼光谱仪上可出现在1641~1649cm⁻¹之间。图8中显示比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的代表性拉曼光谱。所示光谱用OPUS 7.0(来自Bruker Optik GmbH),利用凹面rubberband方法,进行基线校正,具有15次迭代和64个基线点。下表6中提供了相应的峰列表。

[0227]	波数	波数	波数
	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
	1645	1075	681
	1587	1047	578
	1501	1022	560

[0228]

1472	999	521
1436	978	415
1400	955	375
1343	919	322
1328	902	293
1294	886	258
1252	862	218
1211	802	
1159	711	

[0229] 表6:本发明的比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的拉曼峰列表;波数的典型精确度在 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 范围内。

[0230] 差示扫描量热法

[0231] 用DSC观察比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物,该DSC在Mettler Polymer DSC R仪器上进行。将样品(2.95mg)在带有穿孔铝盖的40微升铝锅中,以10K/min的速度从25℃加热到400℃。使用氮气(吹扫速度为50mL/min)作为吹扫气体。

[0232] 2,2,2-三氟乙醇溶剂合物的DSC曲线显示宽的吸热峰,其起始温度约为104℃,并且峰值温度约为138℃,随后是较小的吸热峰,其起始温度约为155℃并且峰值温度约为162℃。所述信号归因于去溶剂化/脱水过程,所述致使转化为本发明的形式II。DSC曲线的其余部分基本显示与上文实施例1中形式II所述相同的行为,包括由固相转变为形式I引起的放热峰,其起始温度约为315℃,并且峰值温度约为322℃(请参见文中图10)。

[0233] 热重量分析

[0234] 用TGA观察比卡格韦钠2,2,2-三氟乙醇溶剂合物,该方法在Mettler TGA/DSC 1仪器上进行。将样品(9.57mg)在用铝盖封闭的100微升铝锅中加热。测量开始时自动刺穿盖子。将样品以10K/min的速度从25℃加热到300℃。使用氮气(吹扫速度为50mL/min)作为吹扫气体。

[0235] TGA曲线显示:在高达大约160℃的温度下,质量损失大约15.8重量%,其相应于大约0.9mol 2,2,2-三氟乙醇/mol比卡格韦钠(参见本文图12)。

[0236] 实施例3:含有比卡格韦钠形式II/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的双层片剂

[0237]

成份	mg/片剂	
	第一层	第二层
比卡格韦 Na 形式 II	52.5*	

[0238]	恩曲他滨		200
	替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐		28**
	微晶纤维素	246.3	113.2
	交联羧甲基纤维素钠	19.4	30.2
	硬脂酸镁	4.9	5.7
	层重量	323	377
	片芯重量	700	
	Opadry II	21	
	薄膜衣片剂	721.2	

[0239] *等于50mg比卡格韦

[0240] **等于25mg替诺福韦艾拉酚胺

[0241] 比卡格韦钠形式II/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐片剂的生产/包装方法分为五个单元过程：

[0242] 1. 将比卡格韦钠形式II与颗粒间赋形剂混合，滚筒压紧或重压(slugging)、研磨，并与颗粒外赋形剂混合，以生产比卡格韦钠形式II的最终粉末混合物

[0243] 2. 将恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐与颗粒间赋形剂混合，干燥制粒，研磨，并与颗粒外赋形剂混合，以得到恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐粉末混合物

[0244] 3. 压片，以产生双层片芯

[0245] 4. 片剂薄膜包衣，以产生薄膜包衣的片剂；和

[0246] 5. 包装

[0247] 下文将详细介绍生产最终药品的生产加工步骤。

[0248] 比卡格韦钠形式II最终粉末混合物：

[0249] 1. 称量比卡格韦钠形式II和赋形剂(微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠)。根据药物含量因子校正比卡格韦钠形式II的重量，同时减少微晶纤维素的重量。

[0250] 2. 将颗粒间部分的硬脂酸镁混入滚筒式混合器中并混合。

[0251] 3. 利用滚筒压实机将得到的混合物干法制粒，或将得到的混合物重压并研磨。

[0252] 4. 加入颗粒外微晶纤维素和硬脂酸镁并混合。

[0253] 恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐最终粉末混合物：

[0254] 5. 称量恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和赋形剂(微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠)。根据相应的药物含量因子，调整恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的重量，并同时调整微晶纤维素的重量。

[0255] 6. 将恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠加至滚筒式混合器并混合。

[0256] 7. 将颗粒间部分的硬脂酸镁混入滚筒式混合器中并混合。

[0257] 8. 使用滚筒压实机将制得的混合物干法制粒，或将制得的混合物重压并研磨。

[0258] 9. 混合颗粒外部分的硬脂酸镁。

[0259] 压片：

[0260] 10. 将比卡格韦钠形式II的最终粉末混合物压制为第一层,将恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐的最终粉末混合物压制为第二层,用适当的主压制力,以实现目标硬度17kP(范围:14~20kP)。使用700mg的目标片剂总重量,将最终的粉末混合物压制成323mg的目标层重量。

[0261] 膜包衣:

[0262] 11. 制备Opadry®II的混悬液。对片芯进行薄膜包衣,以使目标片剂重量增加3%(范围为2-4%)。在冷却和排出之前,干燥薄膜衣片。

[0263] 实施例4:含有比卡格韦钠形式II的薄膜衣片剂

[0264]	成分	mg/片
	比卡格韦Na形式II	52.5*
	微晶纤维素	246.3
	交联羧甲基纤维素钠	19.4
	硬脂酸镁	4.9
	片芯重量	323
	Opadry II	10
	薄膜衣片剂	333

[0265] *等于50mg比卡格韦

[0266] 将比卡格韦钠形式II片剂的生产/包装方法分为四个单元过程:

[0267] 1. 将比卡格韦钠形式II与颗粒间赋形剂混合,滚筒压紧或重压、研磨,并与颗粒外赋形剂混合,以生产比卡格韦钠形式II的最终粉末混合物

[0268] 2. 压片,以产生片芯

[0269] 3. 片剂薄膜包衣,以产生薄膜包衣的片剂;和

[0270] 4. 包装

[0271] 下文详细介绍生产最终药品的生产加工步骤。

[0272] 比卡格韦钠形式II最终粉末混合物:

[0273] 1. 称量比卡格韦钠形式II和赋形剂(微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠)。根据药物含量因子校正比卡格韦钠形式II的重量,同时减少微晶纤维素的重量。

[0274] 2. 将颗粒间部分的硬脂酸镁混入滚筒式混合器中并混合。

[0275] 3. 利用滚筒压实机将得到的混合物干法制粒,或将得到的混合物重压并研磨。

[0276] 4. 加入颗粒外微晶纤维素和硬脂酸镁并混合。

[0277] 压片:

[0278] 5. 用适当的主压制力,将比卡格韦钠形式II的最终粉末混合物压制,以实现目标硬度17kP(范围:14~20kP)。将最终的粉末混合物压制成323mg的目标片剂总重量。

[0279] 膜包衣:

[0280] 6. 制备Opadry®II的混悬液。对片芯进行薄膜包衣,以使目标片剂重量增加3%(范围为2-4%)。在冷却和排出之前,干燥薄膜衣片。

[0281] 参考实施例1:W0 2015/196116 A1比卡格韦钠形式I的制备

[0282] 一旦加热至70℃,将比卡格韦(100mg,例如根据W0 2014/100323 A1的实施例42制

备的)溶于乙醇(3.9mL)中。向所述溶液中,加入NaOH水溶液(1M,220 μ L),并将溶液冷却至室温,产生结晶。将得到的混悬液在室温下再搅拌2小时。然后,通过过滤收集晶体之前,将混悬液在2-8℃静置过夜。将湿产品用乙醇冲洗,并在室温下真空干燥2小时,得到比卡格韦钠(98mg,形式I)。

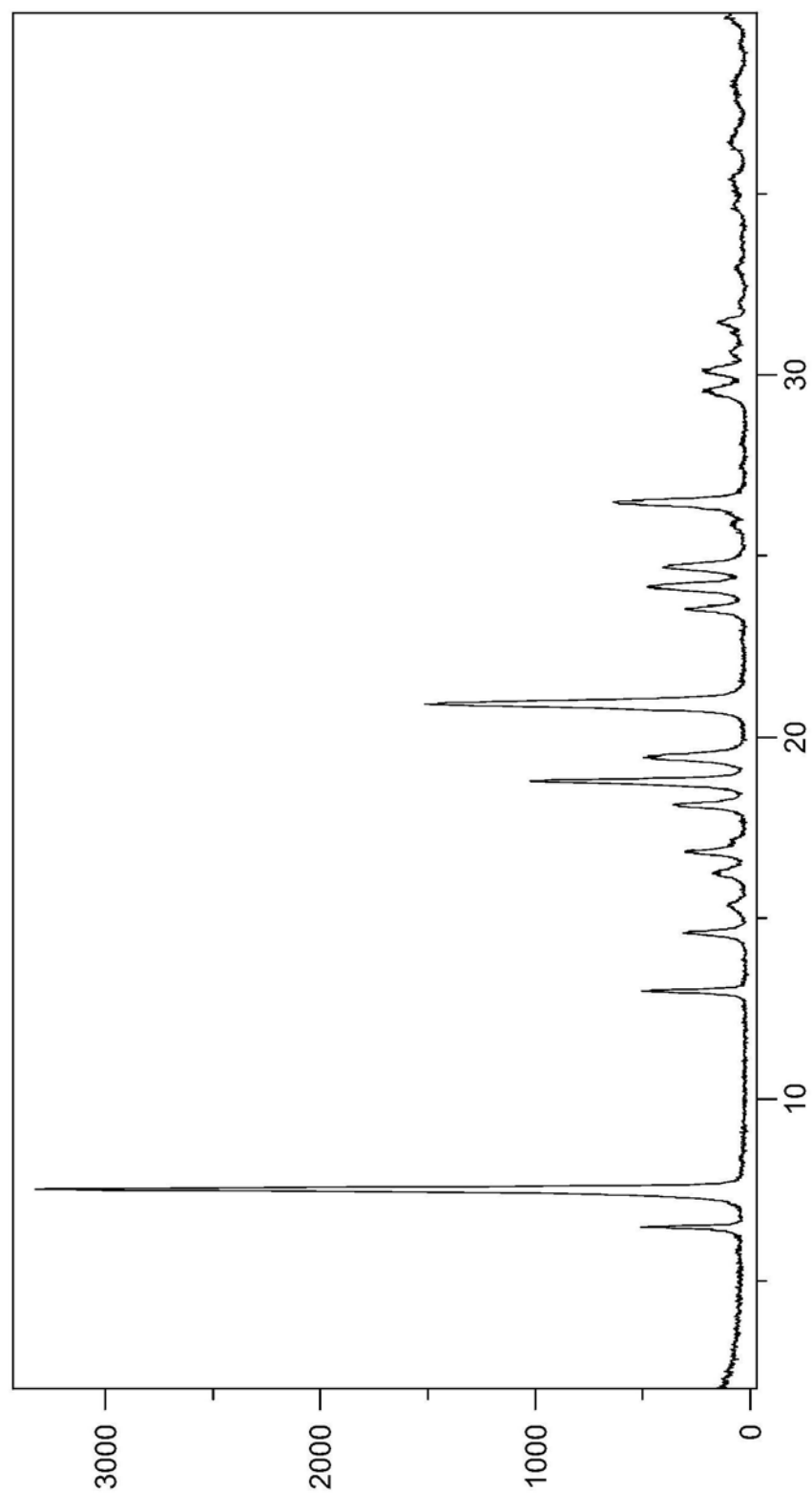


图1

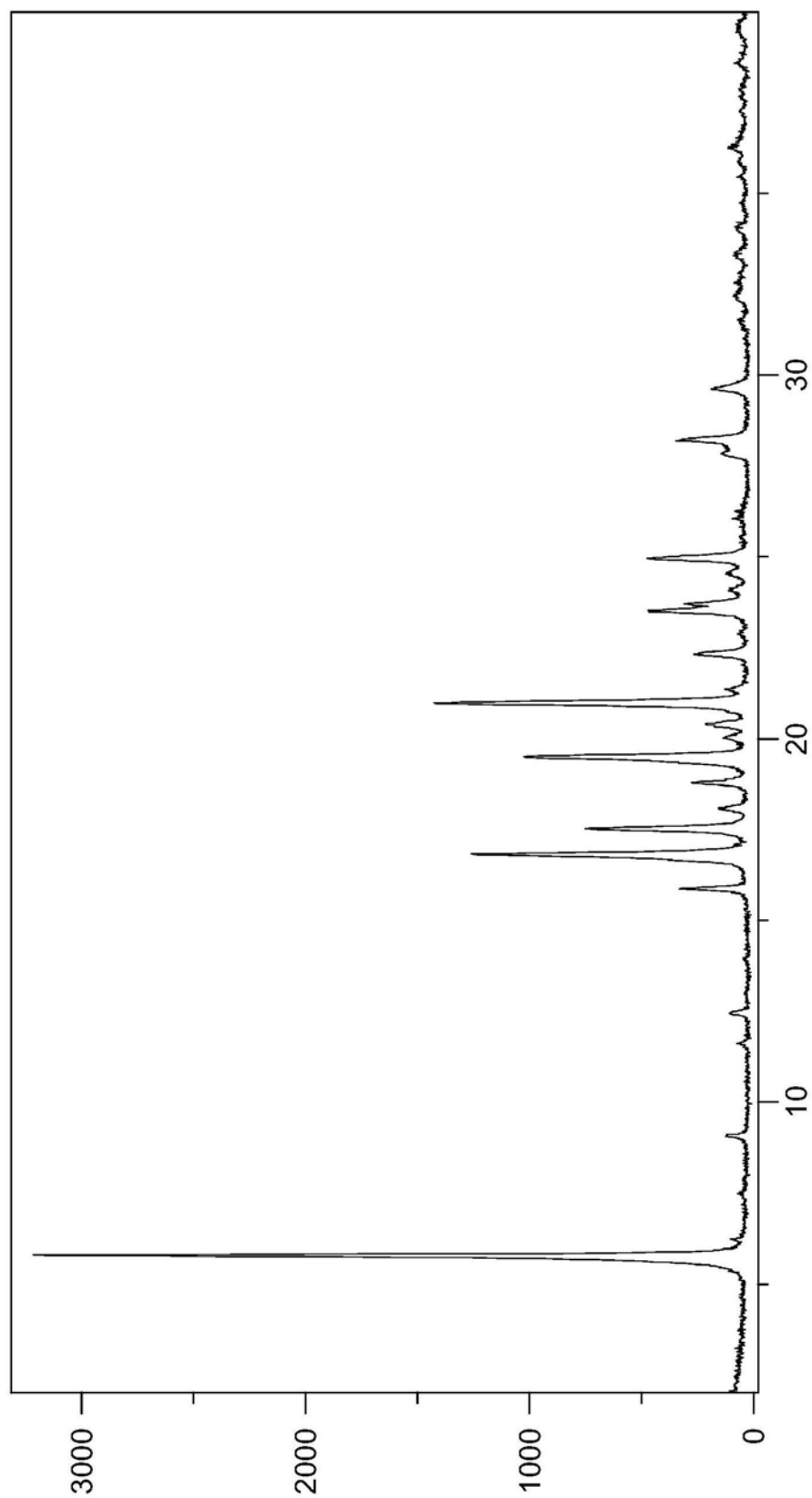


图2

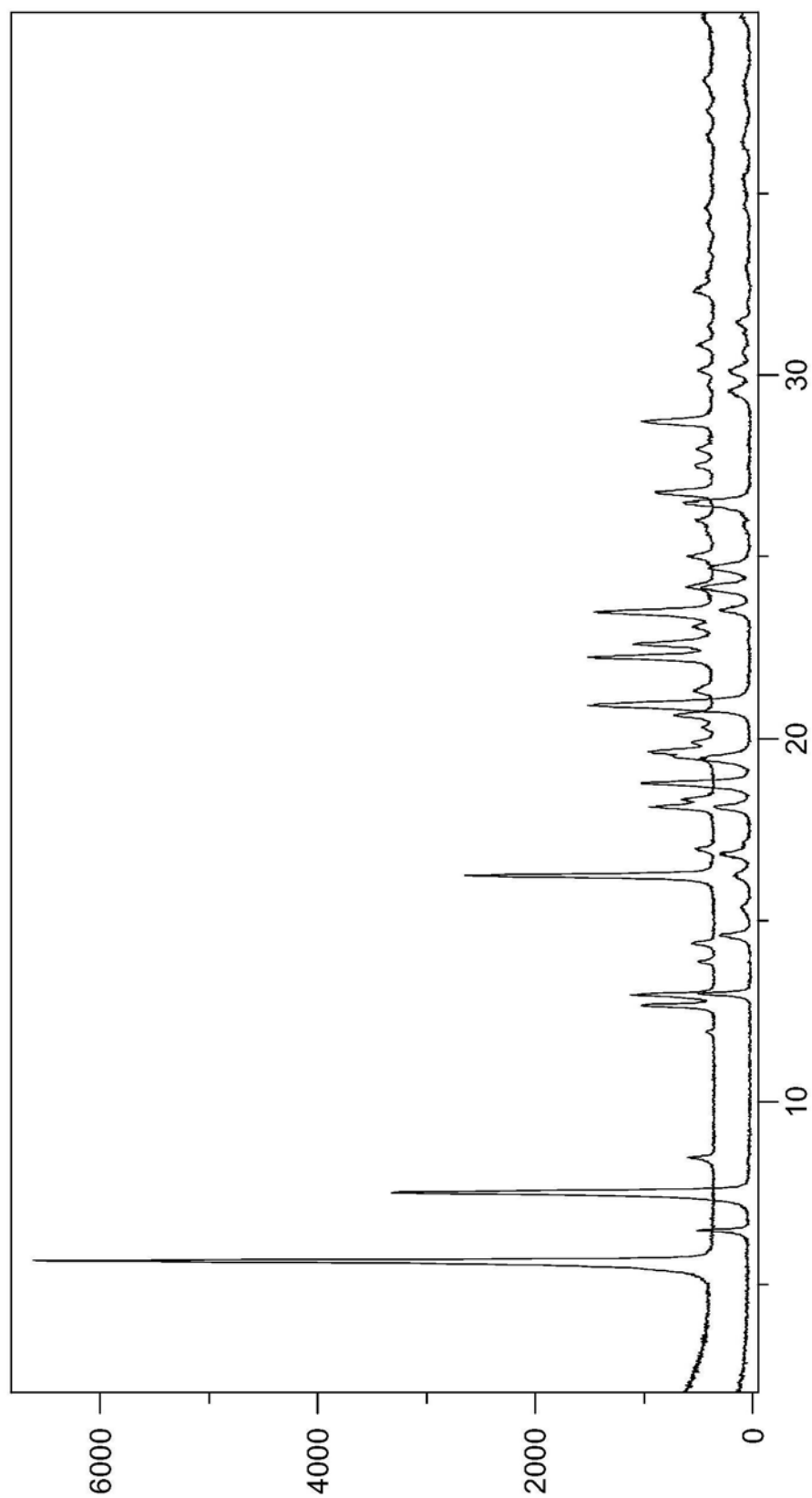


图3

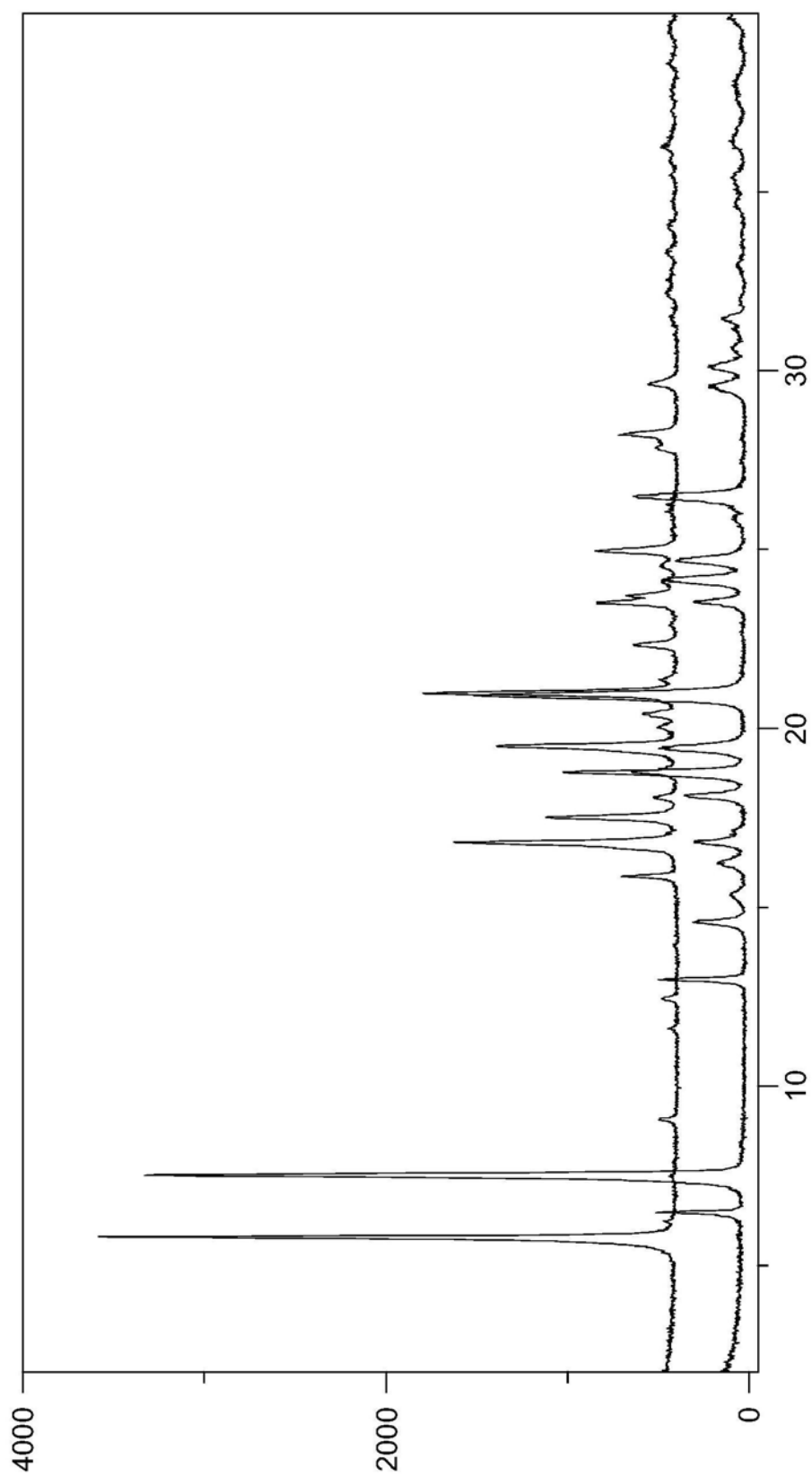


图4

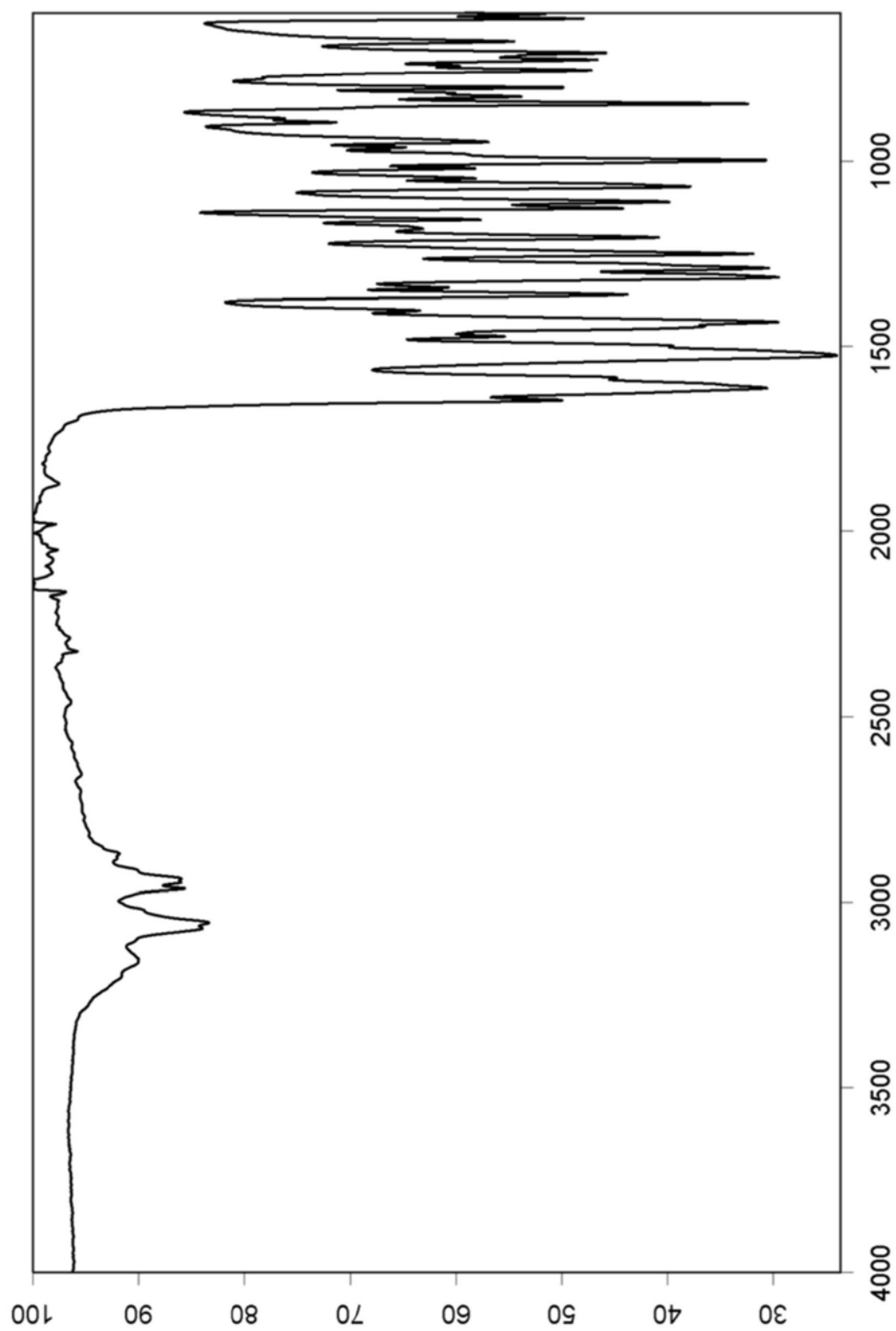


图5

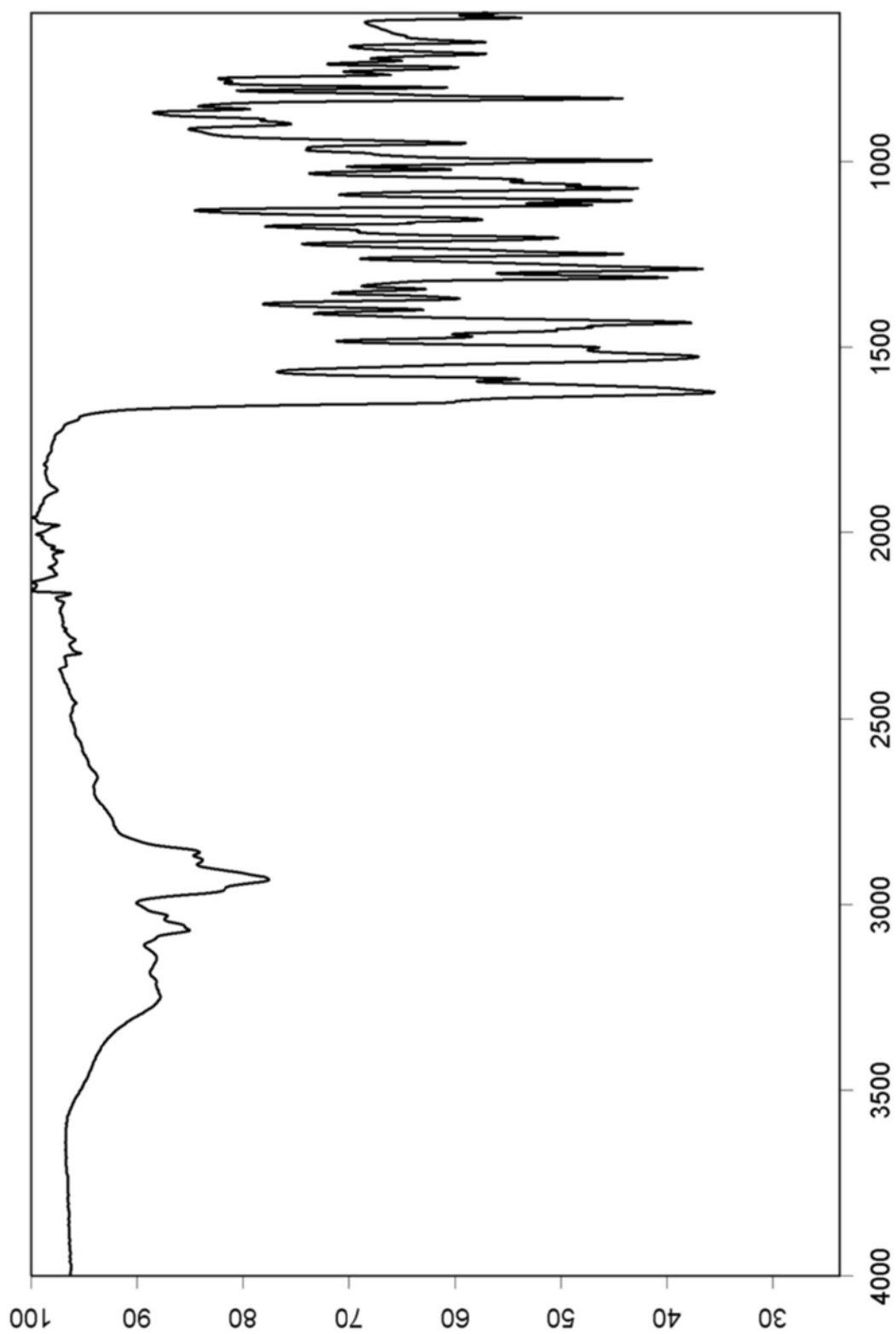


图6

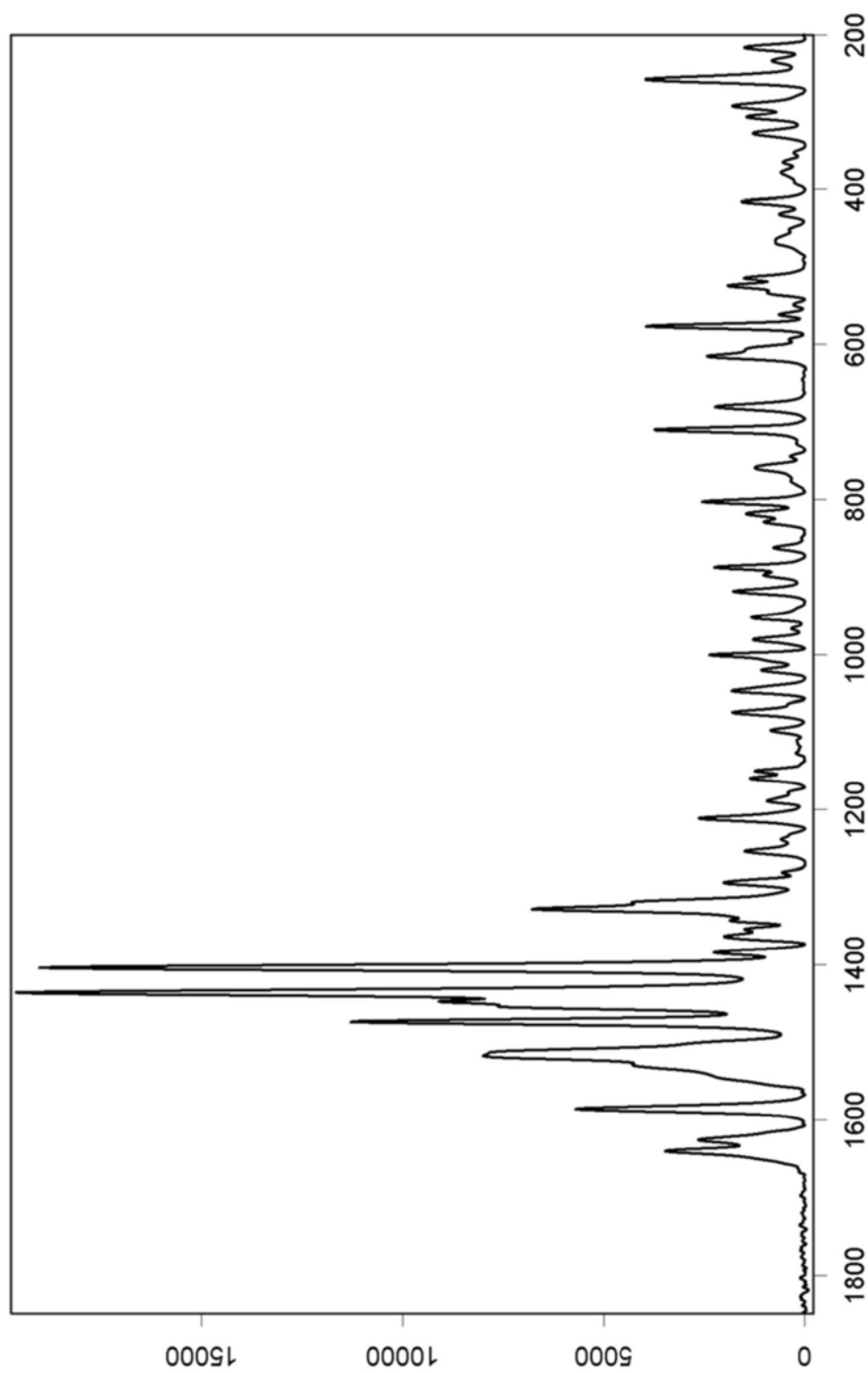


图7

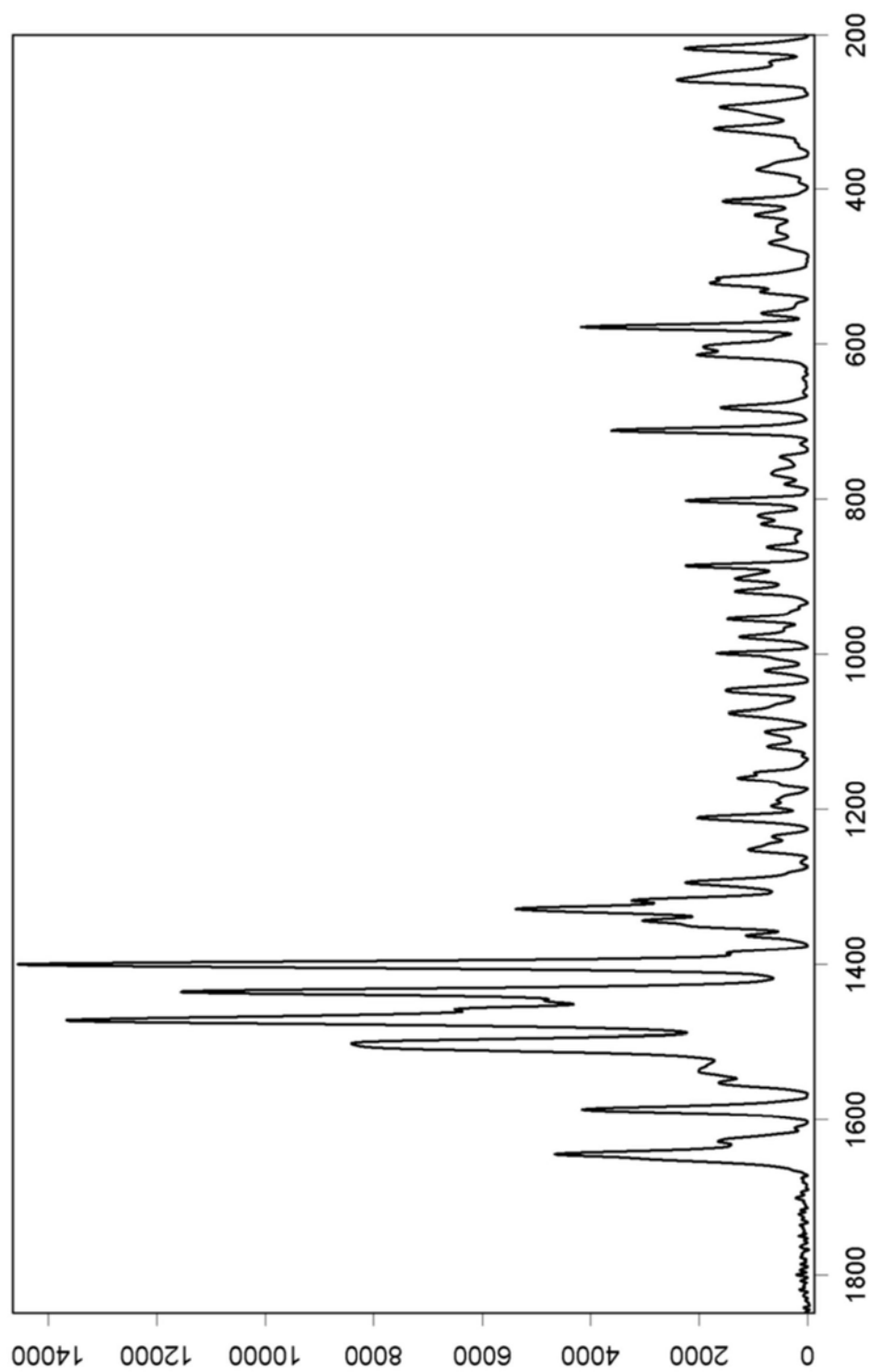


图8

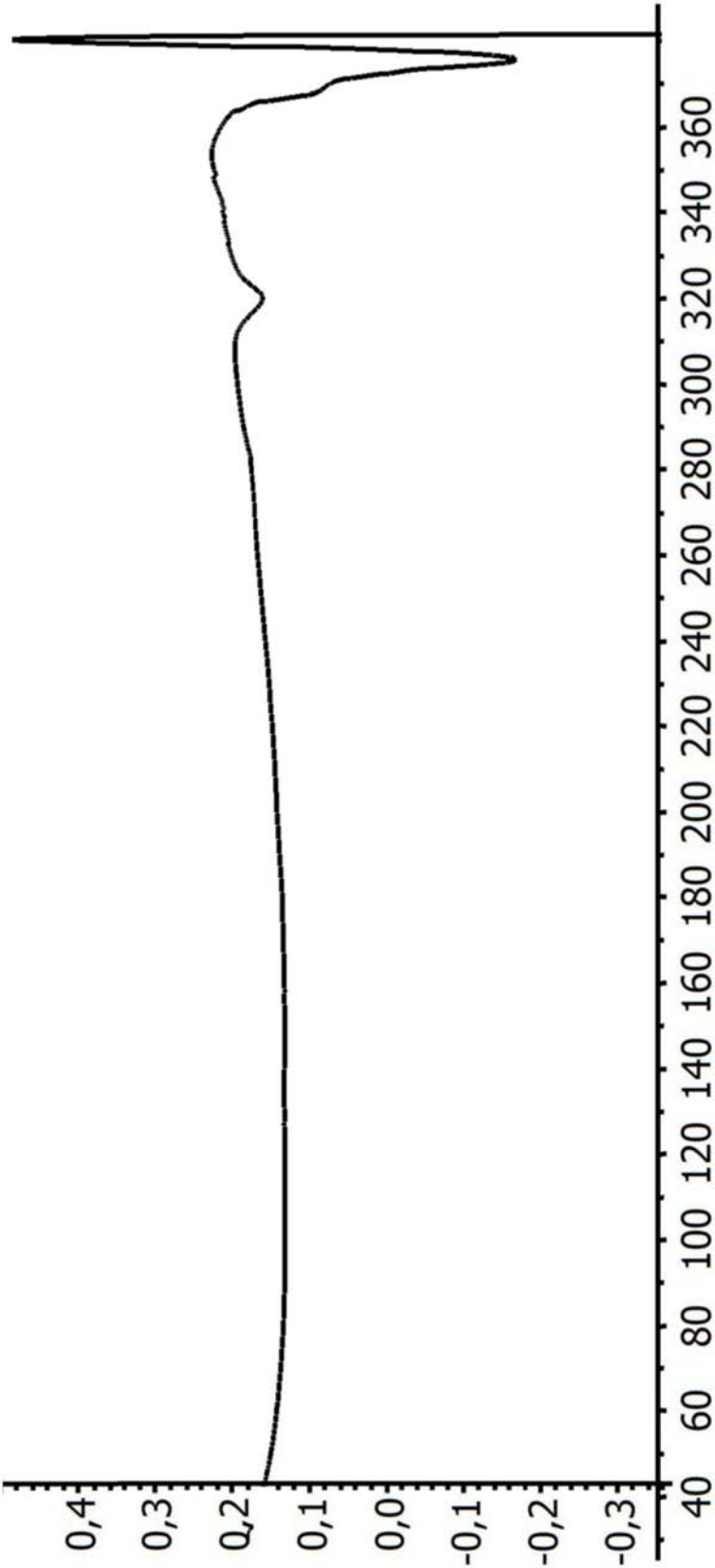


图9

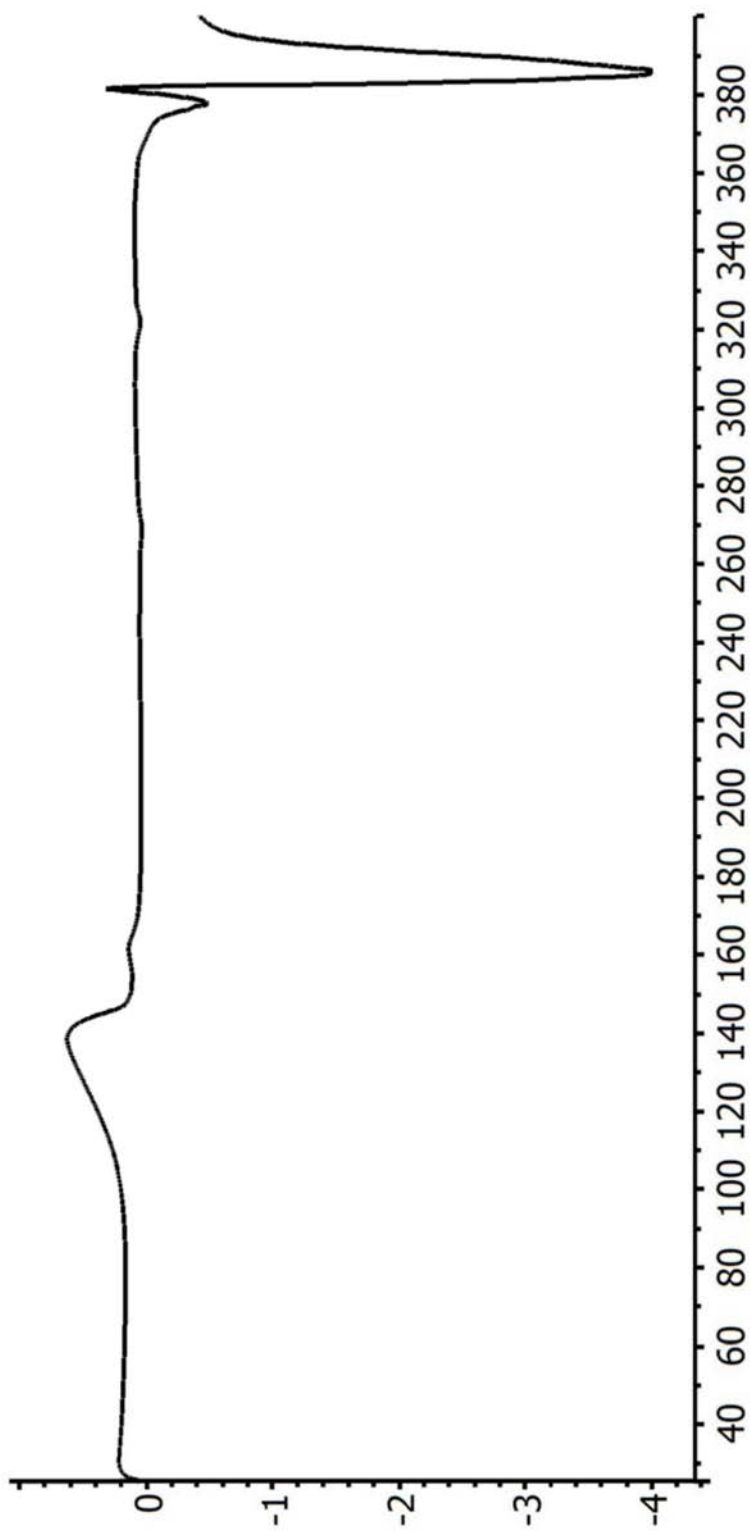


图10

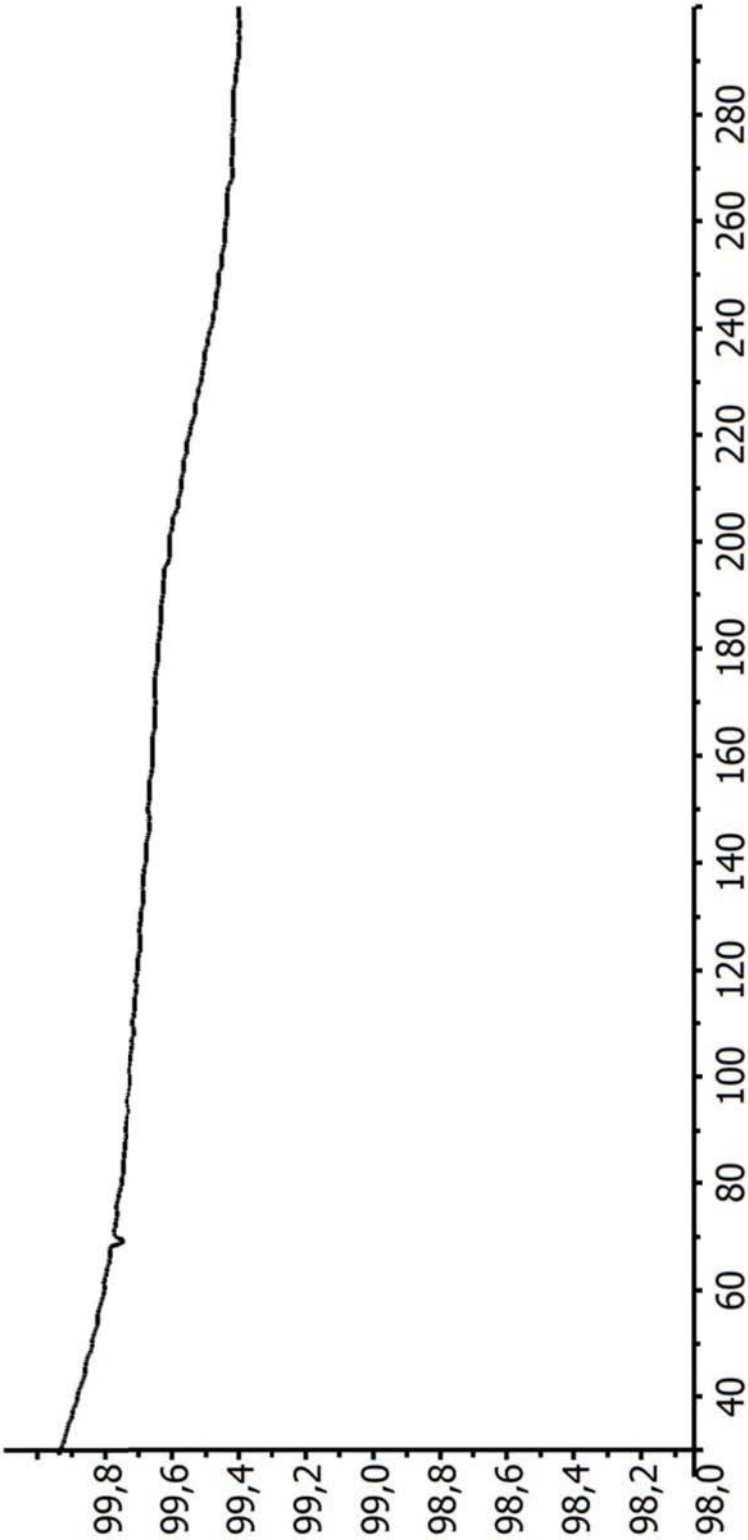


图11

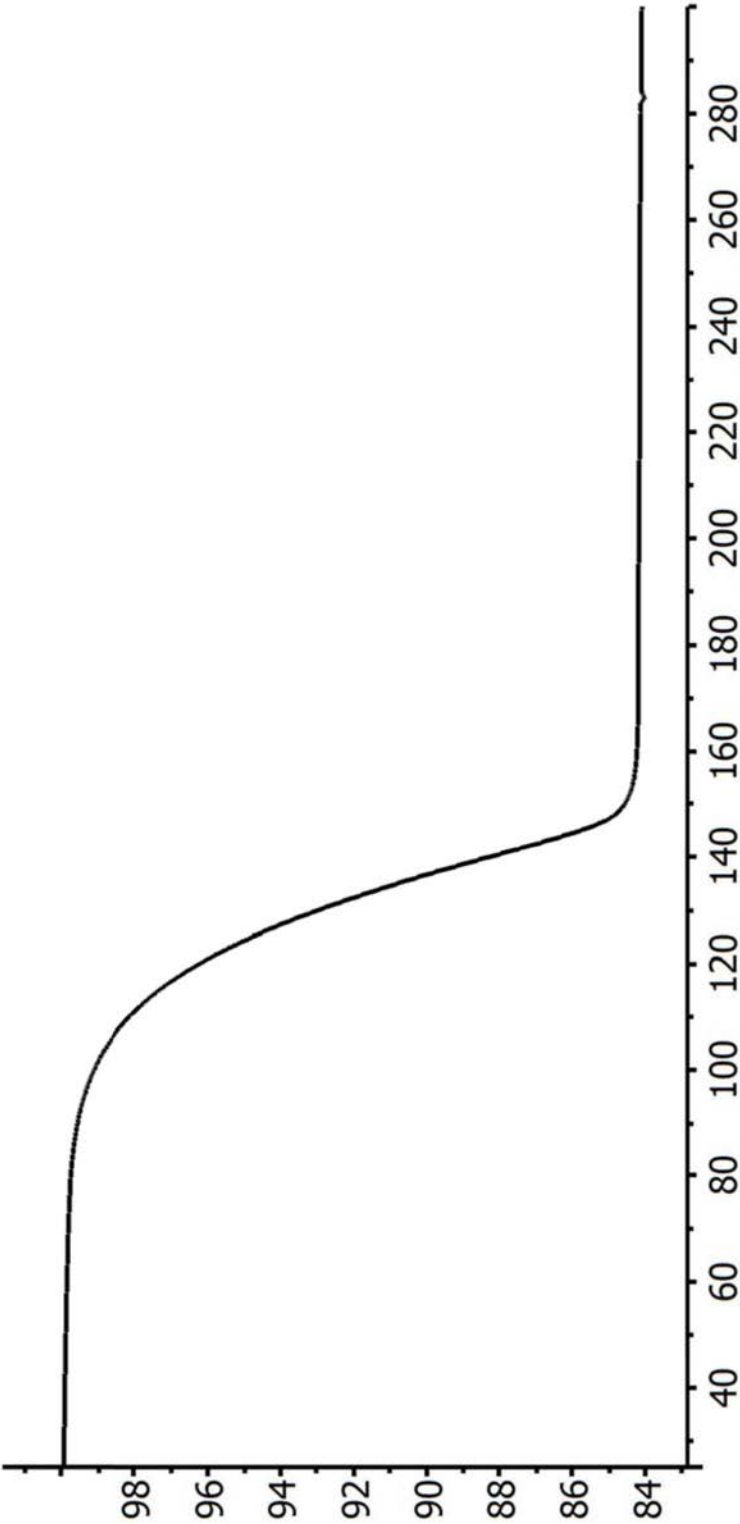


图12