



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108570083 A

(43)申请公布日 2018.09.25

(21)申请号 201810569806.0

(22)申请日 2011.03.22

(30)优先权数据

61/316,063 2010.03.22 US

(62)分案原申请数据

201180017462.9 2011.03.22

(71)申请人 森普拉制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 D·E·佩雷拉

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 郝名悦 屈小春

(51)Int.Cl.

C07H 17/00(2006.01)

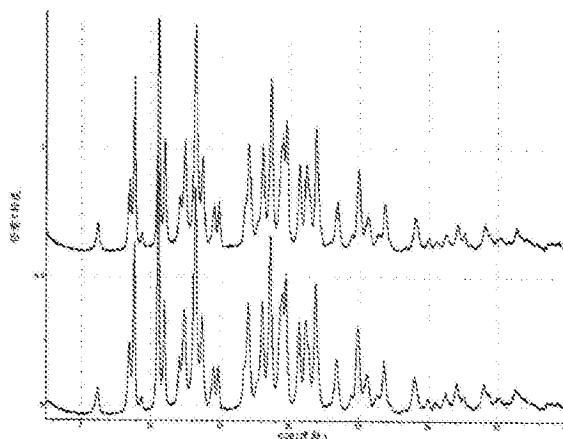
权利要求书1页 说明书26页 附图2页

(54)发明名称

大环内脂的结晶形式及其用途

(57)摘要

本文描述大环内脂化合物的新型结晶形式及其药物组合物。另外,本文描述用于制备所述结晶形式的方法。



1. 呈结晶形式的化合物CEM-101。
2. 如权利要求1所述的晶形, 其是CEM-101的晶形I, 所述晶形I具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=8.8$ 、 10.5 、 13.2 以及 18.6 的X射线粉末衍射图。
3. CEM-101, 其包括CEM-101的晶形I, 所述晶形I具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=8.8$ 、 10.5 、 13.2 以及 18.6 的X射线粉末衍射图。
4. 如权利要求2或3所述的CEM-101的晶形I, 其大致不含晶形II。
5. 如权利要求4所述的晶形, 其由所述X射线粉末衍射图测定, 其中不存在或几乎不存在位于 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、 9.8 和/或 11.7 处的一个或多个峰。
6. 如权利要求1所述的晶形, 其是CEM-101的晶形II, 所述晶形II具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、 7.9 、 9.3 、 11.7 、 12.9 以及 16.7 的X射线粉末衍射图。
7. CEM-101, 其包括CEM-101的晶形II, 所述晶形II具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、 7.9 、 9.3 、 11.7 、 12.9 以及 16.7 的X射线粉末衍射图。
8. 如权利要求6或7所述的CEM-101的晶形II, 其大致不含晶形I。
9. 如权利要求8所述的晶形, 其由所述X射线粉末衍射图测定, 其中不存在或几乎不存在位于约 $^{\circ}2\theta=6.2$ 和/或 8.8 处的一个或多个峰。
10. 如权利要求1所述的晶形, 其是CEM-101的晶形I, 所述晶形I具有与图1的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

大环内脂的结晶形式及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请为申请日是2011年3月22日、申请号是201180017462.9 (PCT/US2011/029424)、发明名称为“大环内脂的结晶形式及其用途”的中国申请的分案申请。

[0003] 本申请要求于2010年3月22日提交的美国临时申请61/316,063的权益,其是以引用的形式并入本文中。

技术领域

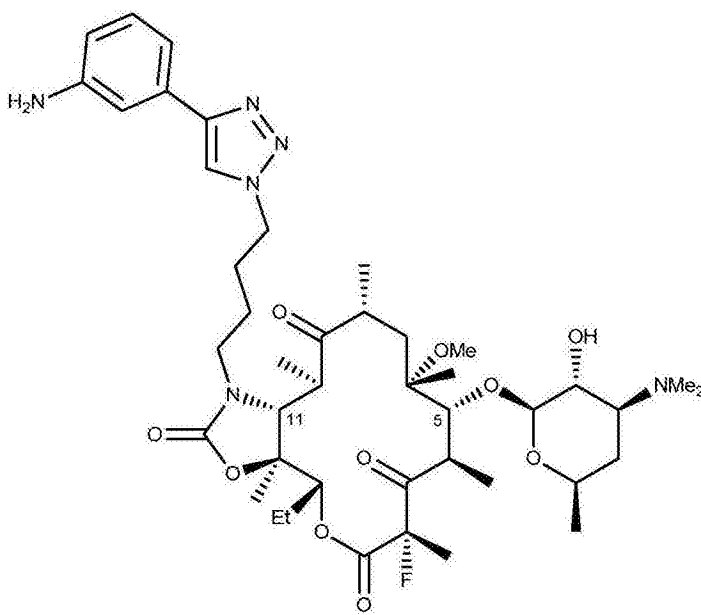
[0004] 本文所述的发明涉及大环内脂化合物。更具体来说,本发明涉及所述大环内脂化合物的新型结晶形式、用于制备所述结晶形式的方法以及含有所述晶形的药物组合物。

[0005] 发明背景及概述

[0006] 应了解,被认为是进一步发展为药物的候选物的化合物有利地具有所需的生物特性和物理特性,以使所述化合物适用于制造药物产品。例如,可更容易地制造并且配制形成稳定固体的化合物,所述稳定固体包括结晶固体。应进一步了解,也可更容易地制造并且配制单个物理形式的化合物,所述单个物理形式的化合物是稳定的并且另外可制备成大致不含其它物理形式。本文中应了解,不同的物理形式可具有显著不同的物理特性,如不同的溶解性特征、不同的生物利用率和/或生物暴露、不同的稳定性等。

[0007] 在美国专利申请公布号US 2006/0100164中公开了某些大环内酯类抗生素化合物。前述公布及本文所引用的各其它公布是以引用的形式并入本文中。这些大环内脂中的一个化学文摘登录号 (Chemical Abstracts Registry Number) 为760981-83-7,也被称为CEM-101和索苏霉素 (solithromycin) 的氟酮内酯。本文描述CEM-101的非晶形形式的制备。WO 2009/055557中描述了CEM-101的替代制备。CEM-101具有以下化学结构:

[0008]



[0009] 本文发现,CEM-101能够被分离成提供本发明的例证性实施方案的各种结晶形式。取决于分离的方法,CEM-101能够被分离成结晶形式作为具有一系列不同的物理特性的材

料。这是因为CEM-101能够以一种以上的结晶形式存在,即:CEM-101展现多晶型。CEM-101能够被分离成本文中表示为晶形I和晶形II的至少两种结晶形式,晶形I和晶形II各自为纯或大致上纯的,和/或不含或大致不含另一种晶形。也可以分离晶形I与晶形II的各种混合物。另外,能够获得作为一种或多种结晶材料的混合物并且也包括非晶形固体的固体。

[0010] 附图简述

[0011] 图1和图2分别给出晶形I和晶形II各自的X射线粉末衍射(XRPD)光谱的例证性实例,在图1和图2中,X轴上显示度数 2θ 并且Y轴上显示相对强度。

[0012] 下文的实施例的表1至4中提供晶形I和晶形II各自的峰的更详细列表,在表1至4中,峰被表示为相对强度%($I/I_0 \times 100$)。应了解,在X射线粉末衍射光谱中所测量的 $^\circ 2\theta$ (或相应的d-间距)的精确值可依赖于所分析的具体样本以及所使用的具体分析程序而变。至少为 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 并且在一些情况下至少为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的一系列的值可为典型的。在不同的仪器上测量独立制备的样本可能引起大于 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 和/或 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的变化性。

[0013] 发明详述

[0014] CEM-101的新型物理形式,即晶形I,是可以用X射线粉末衍射图来描述的结晶形式。近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 以及 18.6 的峰代表这个结晶形式。图1示出晶形I的X射线粉末衍射光谱的实例。下表1至2描述所述峰的更详细的分析。通过热重量分析(TGA),CEM-101的晶形I示范最小重量损失。通过卡尔费休滴定(Karl Fisher titration),典型批次的水测定是 0.6 至 1.1% 。动态蒸汽吸附指示所述材料是部分吸湿的,但晶形I固体在解吸时分离。通过DSC分析,CEM-101的晶形I在约 200°C 时熔融。

[0015] 作为一个实施方案,描述CEM-101的晶形I,所述CEM-101的晶形I具有峰的近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 以及 18.6 的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述包括CEM-101的晶形I的CEM-101的固体形式,所述CEM-101的晶形I具有峰的近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 以及 18.6 的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的组合物,其中大部分CEM-101是CEM-101的晶形I,所述CEM-101的晶形I具有峰的近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 以及 18.6 的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述各前述实施方案中的CEM-101,所述CEM-101具有与图1的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0016] 如下文所述,新型物理形式,即晶形I,是物理上稳定的并且能够被制备成大致上不含其它物理形式。在一个实施方案中,描述大致不含晶形II的CEM-101的晶形I。晶形的相对量可通过多种分析技术来测定,例如但不限于通过代表峰的存在与否,和/或通过XRPD光谱中的适当可辨别峰的相对峰高和/或峰面积。大致不含其它物理形式的CEM-101的晶形I的特征可为:峰的近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 及 18.6 的X射线粉末衍射图。对于这个结晶形式来说,也可观察到位于约 $^\circ 2\theta = 6.2, 19.7$ 和/或 21.9 处的峰。在另一个实施方案中,描述各前述实施方案中的CEM-101的晶形I,所述CEM-101的晶形I的特征为:峰的近似位置在约 $^\circ 2\theta = 8.8, 10.5, 13.2$ 以及 18.6 ,以及一个或多个另外的峰位于 $^\circ 2\theta = 6.2, 19.7$ 和/或 21.9 处的X射线粉末衍射图。在另一个实施方案中,描述各前述实施方案中的如由X射线粉末衍射图来测定,大致不含晶形II的CEM-101的晶形I,其中不存在或几乎不存在位于 $^\circ 2\theta = 5.6, 9.8$ 和/或 11.7 处的一个或多个峰。

[0017] 在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含或主

要由如各前述实施方案所述的CEM-101的晶形I组成。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含CEM-101,其中所述CEM-101是至少约60%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的晶形I。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含CEM-101,其中所述CEM-101大致不含晶形II。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的晶形I的药物组合物,其中晶形II的相对量少于约40%、20%、10%、5%、2%或1%。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中晶形I和晶形II的相对量由特定的峰的相对峰高来测定。位于 $^{\circ}2\theta=6.2$ 和 $^{\circ}2\theta=5.6$ 处的峰的例证性相对峰高比是约5:1或更大、约10:1或更大或约20:1或更大的比值。作为另一个实施方案,描述大致不含其它物理形式的CEM-101的晶形I。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,所述CEM-101具有与图1的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0018] CEM-101的新型物理形式,即晶形II,是可用X射线粉末衍射图来描述的结晶形式。近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的峰代表这个结晶形式。图2示出晶形II的X射线粉末衍射光谱的实例。下表3至4描述所述峰的更详细的分析。基于单晶X射线测定和动态蒸汽吸附分析,通过DSC分析,晶形II呈现非吸湿性无水结晶形式,所述结晶形式在约225 $^{\circ}\text{C}$ 时熔融作为单一吸热事件。本文中应了解,如本文所述的晶形II的非吸湿固体可有利地制备药物组合物。这些优点包括改善的制造操控性和稳定性,改善的批次之间质量控制。

[0019] 作为一个实施方案,描述CEM-101的晶形II,所述CEM-101的晶形II具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述包括CEM-101的晶形II的CEM-101的固体形式,所述CEM-101的晶形II具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的组合物,其中大部分CEM-101是CEM-101的晶形II,所述CEM-101的晶形II具有峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的X射线粉末衍射图的。作为另一个实施方案,描述各前述实施方案中的CEM-101,所述CEM-101具有与图2的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0020] 如下文所述,新型物理形式,即晶形II,是物理上稳定的并且能够被制备成大致不含其它物理形式。在一个实施方案中,描述大致不含晶形I的CEM-101的晶形II。晶形的相对量可通过多种分析技术来测定,例如但不限于通过代表峰的存在与否,和/或通过XRPD光谱中的适当可辨别峰的相对峰高和/或峰面积。大致不含其它物理形式的CEM-101的晶形II的特征可为:峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的X射线粉末衍射图。在另一个实施方案中,描述各前述实施方案中的如由X射线粉末衍射图测定,大致不含晶形I的CEM-101的晶形II,其中不存在或几乎不存在位于 $^{\circ}2\theta=6.2$ 和/或8.8处的一个或多个峰。

[0021] 在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含或主要如各前述实施方案中所述的CEM-101的晶形II组成。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含CEM-101,其中所述CEM-101是至少约60%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的晶形II。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的晶形II的药物组合物,其中所述晶形I的相对量少于约40%、20%、

10%、5%、2%或1%。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中所述组合物包含CEM-101,其中所述CEM-101大致不含晶形I。在另一个实施方案中,描述包含CEM-101的药物组合物,其中晶形II和晶形I的相对量由特定峰的相对峰高来测定。位于 $^{\circ}2\theta=5.6$ 和 $^{\circ}2\theta=6.2$ 处的峰的例证性相对峰高比是约5:1或更大、约10:1或更大或约20:1或更大的比值。作为另一个实施方案,描述大致不含其它物理形式的CEM-101的晶形II。大致不含其它物理形式的CEM-101的晶形II的特征可为:峰的近似位置在约 $^{\circ}2\theta=5.6$ 、7.9、9.3、11.7、12.9以及16.7的X射线粉末衍射图。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,所述CEM-101具有与图2的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0022] 作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,在所述CEM-101中,晶形I与晶形II成任意比率。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,在所述CEM-101中,晶形I与非晶形CEM-101成任意比率。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,在所述CEM-101中,晶形II与非晶形CEM-101成任意比率。作为另一个实施方案,描述包含CEM-101的药物组合物,在所述CEM-101中,晶形I和晶形II以及非晶形CEM-101成任意比率。

[0023] 可如下文的实施例中所述,通过再结晶,例如,通过如表A中实验18、21至23以及26所述的再结晶程序来制备CEM-101的晶形I,包括大致不含其它物理形式的晶形I。在所述表中,所给出的溶剂与CEM-101的比率为体积:重量比(mL/mg或L/g),其中“t”表示体积的“倍数”。一般来说,可通过将CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂(例如丙酮、甲醇或乙醇)中的溶液添加至水中来产生CEM-101的晶形I,从而获得晶形I。

[0024] 根据一个实施方案,本文描述一种用于制备CEM-101的晶形I的方法。所述方法包括以下步骤:如在低于50 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下,将CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂中的溶液添加至水中。另外,所述方法可包括以下附加步骤中的一个或多个步骤:加热所述CEM-101溶液,过滤所述CEM-101溶液,通过蒸发缩减所述CEM-101溶液的体积,在添加所述CEM-101溶液期间搅拌所述水。在另一个实施方案中,所制备的CEM-101的晶形I大致不含其它物理形式。在另一个实施方案中,所制备的CEM-101的晶形I大致不含晶形II。

[0025] 根据另一个实施方案,本文描述一种用于制备CEM-101的晶形I的方法,所述方法包括以下步骤中一个或多个步骤:任选地在环境温度以上,将CEM-101源溶解在丙酮、甲醇或乙醇,或其组合中;任选地过滤所述溶液,通过蒸发缩减所得溶液的体积,在低于50 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下,在任选地搅拌情况下,将所述溶液添加至水中,并且收集所得结晶固体。在另一个实施方案中,上述溶剂是丙酮。在另一个实施方案中,上述溶剂是乙醇。

[0026] 对于上述任一方法来说,在另一个实施方案中,在约10 $^{\circ}\text{C}$ 至约30 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下将溶液添加至水。在另一个实施方案中,所述溶液被逐滴地添加至水中。在另一个实施方案中,所制备的CEM-101的晶形I大致不含其它物理形式。在另一个实施方案中,所制备的CEM-101的晶形I大致不含晶形II。

[0027] 对于上述任一用于制备CEM-101的晶形I的方法来说,可使用丙酮、甲醇或乙醇中的任何溶剂,或其组合。在另一个实施方案中,所述有机溶液在约20 $^{\circ}\text{C}$ 至30 $^{\circ}\text{C}$ 下被缓慢地添加至水中。在另一个实施方案中,所述有机溶液与水的体积:体积比为约6至约15。在另一个实施方案中,所述有机溶液与水的体积:体积比为约10至约13。

[0028] 上述方法可以在使用或不使用CEM-101的晶形I的晶种的情况下进行。

[0029] 可如下文的实施例中所述,例如通过表A中的实验1、5、6、8、9、11、12、14、16、19以及24所述的再结晶,或通过如表B所说明的浆液程序来制备CEM-101的晶形II,包括大致上不含其它物理形式的晶形II。一般来说,晶形II可以通过将水添加至CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂中的溶液来获得。另外,如表A所示,可在使用或不使用反溶剂以及使用或不使用种晶的情况下,通过从许多有机溶剂再结晶来获得CEM-101的晶形II。可替代地,可通过将所述混合物在60℃下浆化到例如2-丙醇(异丙醇,IPA)中,或通过将所述混合物在多种条件下浆化到2-丁酮(甲基乙基酮,MEK)中将晶形I与晶形II的混合物转化为CEM-101的晶形II。

[0030] 根据一个实施方案,本文描述一种用于制备CEM-101的晶形II的方法。所述方法包括以下步骤:将水添加至CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂中的溶液。另外,所述方法可包括以下附加步骤中的一个或多个步骤:过滤所述CEM-101溶液,通过蒸发缩减所述CEM-101溶液的体积,在添加所述水期间搅拌所述CEM-101溶液,以及收集所得结晶固体。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂是质子性溶剂。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂是非质子性溶剂。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂是丙酮、乙腈、1,4-二噁烷、甲醇或乙醇,或其组合。在另一个实施方案中,所述CEM-101溶液在环境温度以上,例如,为约65℃至约80℃或约65℃。在另一个实施方案中,将约为环境温度的水添加至所述溶液。在另一个实施方案中,将水逐滴添加至所述溶液。在上述任一用于制备CEM-101的晶形II的方法的一个实施方案中,有机溶剂与水的体积:体积比为约1至约10。在另一个实施方案中,所制备的CEM-101的晶形II大致不含其它物理形式。

[0031] 上述方法可在使用或不使用CEM-101的晶形II的晶种的情况下进行。

[0032] 对于上述程序来说,当CEM-101源是固体时,所述CEM-101源可为呈非晶形式,呈晶形I或晶形II,呈另一种结晶形式,呈玻璃状,或呈任何所述形式的混合物形式的CEM-101。应了解,CEM-101溶液也可提供CEM-101源。作为另一个实施方案,描述一种纯化CEM-101的方法,所述方法包括:将一种或多种形式的所述CEM-101或多种形式的所述CEM-101的混合物转化成大致不含其它物理形式的晶形I或晶形II。在所述纯化之后,可能需要将CEM-101转化成不同的物理形式用于进一步使用。

[0033] 在另一个实施方案中,本文描述一种通过包括以下步骤的方法制备的CEM-101的固体形式:如在低于50℃的温度下,将CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂中的溶液添加至水中。另外,所述方法可包括以下附加步骤中的一个或多个步骤:任选地在加热情况下,任选地过滤所述溶液,任选地在搅拌情况下,任选地通过蒸发缩减所得溶液的体积,并且收集所得结晶固体。在另一个实施方案中,所述水的温度为约10℃至约30℃。在另一个实施方案中,所述溶剂是丙酮、甲醇或乙醇,或其组合。在另一个实施方案中,所述有机溶液在约20℃至30℃下被缓慢地添加至水中。在另一个实施方案中,所述有机溶液与水的体积:体积比为约6至约15。在另一个实施方案中,所述有机溶液与水的体积:体积比为约10至约13。在上述变化中,所述方法可包括使用CEM-101的晶形I的晶种。

[0034] 在另一个实施方案中,本文描述一种通过包括以下步骤的方法制备的CEM-101的固体形式:将水添加至CEM-101于可与水混溶的极性有机溶剂中的溶液中。另外,所述方法可包括以下附加步骤中的一个或多个步骤:任选地过滤所述溶液,任选地在搅拌情况下,任选地通过蒸发缩减所得溶液的体积,并且收集所得结晶固体。在另一个实施方案中,所述可

与水混溶的极性有机溶剂是质子性溶剂。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂是非质子性溶剂。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂是丙酮、乙腈、1,4-二噁烷、甲醇或乙醇,或其组合。在另一个实施方案中,所述可与水混溶的极性有机溶剂的溶液在环境温度以上,例如为约65℃至约80℃或约65℃。在另一个实施方案中,将约为环境温度的水添加至所述溶液。在另一个实施方案中,水被逐滴地添加至所述溶液。在另一个实施方案中,所述有机溶剂与水的体积:体积比为约1至约10。在上述变化中,所述方法可包括使用CEM-101的晶形II的晶种。

[0035] 作为另一个实施方案,描述一种药用组合物,其包含本文的任何描述中所述的呈结晶形式的CEM-101,并且进一步包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0036] 例证性地,组合物可包含一种或多种载体、稀释剂,和/或赋形剂。本文所述的化合物,或含有其的组合物可以被配制成治疗有效量的任何适用于本文所述的方法的常规剂量形式,并且包含一种或多种用于其的载体、稀释剂,和/或赋形剂。这类制剂组合物可以通过广泛多种的针对本文所述的方法的常规途径来施用,并且可以利用已知程序以广泛多种的剂量形式来施用。胶囊和片剂是常见的用于口服施用抗生素的实施方案。一般参见:2005年出版的第21版的Remington:The Science and Practice of Pharmacy,和实施例中的例证性制剂组合物。

[0037] 作为另一个实施方案,描述一种治疗细菌感染、原生动物感染或与细菌感染或原生动物感染有关的病症的方法,所述方法包括以下步骤:向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的呈结晶形式的CEM-101,或其药物组合物,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。例证性给药方案包括:每日以单一或分开形式施用包含约1,200mg、约1,000mg、约800mg、约400mg、约200mg或约100mg的组合物。

[0038] 作为另一个实施方案,描述如本文所述的呈结晶形式的CEM-101用于治疗细菌感染、原生动物感染或与细菌感染或原生动物感染有关的病症的用途。

[0039] 作为另一个实施方案,描述如本文所述的呈结晶形式的CEM-101用于制造用于治疗细菌感染、原生动物感染或与细菌感染或原生动物感染有关的病症的药剂的用途。

[0040] 作为另一个实施方案,在上述方法或用途中,所述受试者是哺乳动物、鱼、鸟或爬行动物。作为另一个实施方案,描述所述受试者是哺乳动物的方法或用途。作为另一个实施方案,描述所述受试者是人的方法或用途。

[0041] 本文所使用的术语“治疗有效量”是指引发研究人员、兽医、医师或其他临床医生所寻找的组织系统、动物或人的生物或药物反应的活性化合物或药物试剂的量,所述生物或药用反应包括减轻所治疗疾病或病症的症状。一方面,所述治疗有效量可以按合理的可适用于任何药物治疗的获益/风险比来治疗或减轻所述疾病或所述疾病的症状。然而,应了解,本文所述的化合物和组合物的总的日用量可以在正确医学判断的范围内由主治医生决定。任何具体患者的特定治疗有效剂量水平取决于多种因素,所述因素包括:治疗的病症和所述病症的严重性;所采用的特定的化合物的活性;所采用的特定的组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别以及饮食;所采用的特定化合物的施用时间、施用途径以及排泄率;治疗持续时间;与所采用的特定的化合物组合或同时使用的药物;以及普通研究人员、兽医、医师或其他临床医生所熟知的类似因素。

[0042] 如下文实施例中表B概述的浆液相互转换实验所示,在环境温度、环境温度以下以

及高温下在2-丙醇 (IPA) 和4-丁酮 (MEK) 中制备晶形I和II的浆液。在2-丙醇中,晶形I转化成晶形II呈现为在环境温度和环境温度以下由溶解性驱动,通过3天的XRPD分析,几乎未观察到晶形I与II的比率的明显改变。在室温下将所述相互转化期延长至8天,仅留下微量的晶形I。在2-丙醇中,在高温下,仅获得晶形II。基于2-丁酮的实验不具有明显的溶解性限制并且提供晶形II,所述晶形II是在环境温度以下、环境温度以及高温下唯一观察到的晶形。基于这些实验和DSC结果,但不受理论的约束,在整个温度范围内,晶形II比晶形I显得更加稳定。另外,但不受理论的约束,所述DSC结果暗示晶形I和II是单变相关的。

[0043] 如下文实施例中表C-1所示,在pH为9.2至1.2的范围内,晶形I展现出比晶形II大的水溶性。

[0044] 当将CEM-101的晶形在充分溶解化合物的媒介物(其中所述化合物已经)中给药时,在晶形I和晶形II中,未观察到所测量的药物代谢动力学参数有差异,所述参数包括C_{max}、T_{max}以及AUC。当将CEM-101的晶形在化合物呈现为固体的媒介物中给药时,在晶形I和晶形II中,所测量的药物代谢动力学参数无统计学差异,所述参数包括C_{max}、T_{max}以及AUC)。

[0045] 在另一个实施方案中,本文描述与CEM-101的非晶形式相比显示溶解性提高的CEM-101的结晶形式及其混合物。

实施例

[0046] X射线粉末衍射图(XRPD)的峰位

[0047] 使用装备有2 θ 范围为120°的曲位灵敏探测器的Inel XRG-3000衍射计来收集XRPD图。Cu K α 放射线(40kV,30mA)入射光束被用于以0.03°2 θ 的分辨率来实时地收集数据。在分析之前,分析硅标准(NIST SRM 640c)来核实Si 111峰位。通过将样本包装到薄壁玻璃毛细管内来准备样本以用于分析。将各毛细管安装在测角器头部并且在数据采集期间旋转。单色仪狭缝被设置为5mm乘160 μ m。

[0048] 可替代地,使用PANalytical X'Pert Pro衍射仪来收集XRPD图。使用Optix长、细焦源来产生Cu K α 放射线的入射光束。使用椭圆梯度多层反射镜来使所述来源的Cu K α X射线聚焦穿过样品并且到达检测器上。使用X'Pert Pro数据收集软件(v.2.2b)来收集并且分析数据。在分析之前,分析硅样品(NIST SRM 640c)来核实Si 111峰位。将所述样品夹在3 μ m厚的薄膜之间,分析所述样品的传输几何学,并且使所述样品旋转以便优化定向统计学。使用光束止动器和氦气氛围来使空气散射所产生的背景最小化。将索列尔(Soller)狭缝用于入射和衍射光束来使轴向发散最小化。使用距所述样品240mm处的扫描位置灵敏检测器(超能探测器(X'Celerator))来收集衍射图。

[0049] 本文所提供的数据含有X射线衍射图和具有峰列表的表。应了解,所收集的数据的范围可依赖于仪器。在典型情况下,选择在高达约30°2 θ 的范围内的峰。尽管峰在衍射图中被标出并且在表中被列出,但应了解,取决于用于收集数据的仪器和/或固有的峰分辨率,可以使用不同的舍入算法来将各峰舍入至最接近的0.1°2 θ 或0.01°2 θ 。如果有差异,应使用表中列出的峰位。可以使用适当的软件(所述软件通常驻留在所使用的仪器上)来自动地测定所述图与所述表中的沿X轴(°2 θ)的峰的位置,并且基于上述指标舍入至小数点之后的一个或两个显著的数字。基于X射线粉末衍射中的可变性的USP讨论(美国药典,2009,USP 32,

NF 27,第1卷,第392页)中所概括的推荐,本文所给出的峰位的可变性为在 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 内。未测定与本文所报告的任何具体测量有关的准确度和精密度。在不同的仪器上测量独立制备的样本可能引起大于 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 的可变性。针对d-间距列表,用于计算d-间距的波长是 $1.541874 \text{ \AA}$,即Cu-K α_1 和Cu-K α_2 波长(物理评论(Phys. Rev. A56 (6) 4554-4568 (1997)))的加权平均值。针对每一个d-间距,根据USP推荐来计算与d-间距估算有关的可变性,并且提供在各自的数据表中。

[0050] 如果可获得多个衍射图,那么粒子统计学(PS)和/或优选定向(PO)的评定是可能的。在单一的衍射计上分析的多个样本的XRPD图的重现性指示所述粒子统计学是充分的。来自多个衍射计的XRPD图的相对强度的一致性指示良好的定向统计学。可替代地,如果可获得的话,可比较所观察到的XRPD图与基于单晶结构计算的XRPD图。使用面积检测器的二维散射图也可以用于评估PS/PO。如果测定PS与PO的效果可忽略,那么所述XRPD图代表所述样本的粉末平均强度,并且主峰可以被鉴定为“代表峰”。一般来说,应了解,收集到的用来测定代表峰的数据越多,所述峰的分类在统计学上就越显著。

[0051] CEM-101晶形I

[0052] 分析这个材料的一个PANalytical图和一个Inel图,并且因此可通过与多个图相比较来评定至少部分优化的定向和粒子统计学效果。图之间的峰位和强度是一致的,指示充分的粒子和定向统计学。图1和表1示出观察到的峰,并且表2列出代表峰。

[0053] 表1:CEM-101晶形I的所观察到的峰

2θ	d-间距($\text{\AA}$)	强度(%)
6.19 ± 0.10	14.268 ± 0.234	13
8.47 ± 0.10	10.443 ± 0.125	30
[0054] 8.80 ± 0.10	10.047 ± 0.115	68
9.34 ± 0.10	9.473 ± 0.102	10
10.52 ± 0.10	8.407 ± 0.080	100
10.97 ± 0.10	8.062 ± 0.074	46

	12.04 ± 0.10	7.349 ± 0.061	25
	12.41 ± 0.10	7.132 ± 0.058	43
	13.20 ± 0.10	6.709 ± 0.051	88
	13.68 ± 0.10	6.472 ± 0.047	41
	14.52 ± 0.10	6.102 ± 0.042	22
	14.85 ± 0.10	5.965 ± 0.040	22
	17.02 ± 0.10	5.209 ± 0.031	45
	18.03 ± 0.10	4.921 ± 0.027	46
	18.61 ± 0.10	4.768 ± 0.026	71
[0055]	19.48 ± 0.10	4.557 ± 0.023	48
	19.73 ± 0.10	4.500 ± 0.023	56
	20.68 ± 0.10	4.294 ± 0.021	38
	21.17 ± 0.10	4.197 ± 0.020	39
	21.89 ± 0.10	4.061 ± 0.018	53
	23.41 ± 0.10	3.801 ± 0.016	25
	24.44 ± 0.10	3.642 ± 0.015	11
	24.91 ± 0.10	3.574 ± 0.014	37
	25.61 ± 0.10	3.478 ± 0.013	18
	26.35 ± 0.10	3.383 ± 0.013	11

26.80 ± 0.10	3.327 ± 0.012	24
29.04 ± 0.10	3.075 ± 0.010	18
29.96 ± 0.10	2.983 ± 0.010	10

表 2: CEM-101 晶形 I 的代表峰。

[0056]	$^{\circ}2\theta$	d-间距($\text{\AA}$)	强度(%)
	8.80 ± 0.10	10.047 ± 0.115	68
	10.52 ± 0.10	8.407 ± 0.080	100
	13.20 ± 0.10	6.709 ± 0.051	88
	18.61 ± 0.10	4.768 ± 0.026	71

[0057] CEM-101晶形II

[0058] 分析这个材料的一个Inel图,并且能够通过和单晶数据(未示出)的模拟图相比较来评估优选定向和粒子统计学效果。图之间的峰位和强度是一致的,指示充分的粒子和定向统计学。图2和表3示出观察到的峰,并且表4列出代表峰。

[0059] 表3:CEM-101晶形II所观察到的峰

	$^{\circ}2\theta$	d-间距($\text{\AA}$)	强度(%)
	5.60 ± 0.10	15.772 ± 0.286	53
[0060]	7.85 ± 0.10	11.260 ± 0.145	54
	9.30 ± 0.10	9.505 ± 0.103	69
	9.82 ± 0.10	9.004 ± 0.092	36

	10.65 ± 0.10	8.304 ± 0.078	36
	11.24 ± 0.10	7.871 ± 0.070	45
	11.66 ± 0.10	7.592 ± 0.065	75
	11.97 ± 0.10	7.395 ± 0.062	38
	12.87 ± 0.10	6.880 ± 0.054	100
	13.28 ± 0.10	6.666 ± 0.050	33
	13.77 ± 0.10	6.432 ± 0.047	32
	14.15 ± 0.10	6.260 ± 0.044	36
	14.63 ± 0.10	6.054 ± 0.041	35
[0061]	15.12 ± 0.10	5.861 ± 0.039	48
	16.71 ± 0.10	5.306 ± 0.032	78
	17.23 ± 0.10	5.147 ± 0.030	33
	17.50 ± 0.10	5.067 ± 0.029	36
	18.37 ± 0.10	4.830 ± 0.026	38
	18.58 ± 0.10	4.776 ± 0.026	43
	18.78 ± 0.10	4.724 ± 0.025	40
	19.34 ± 0.10	4.590 ± 0.024	37
	19.68 ± 0.10	4.510 ± 0.023	46
	20.62 ± 0.10	4.308 ± 0.021	38

	20.97 ± 0.10	4.237 ± 0.020	43
	21.17 ± 0.10	4.196 ± 0.020	47
	21.38 ± 0.10	4.156 ± 0.019	35
	21.83 ± 0.10	4.071 ± 0.019	34
	22.11 ± 0.10	4.021 ± 0.018	34
	22.59 ± 0.10	3.936 ± 0.017	27
	23.32 ± 0.10	3.815 ± 0.016	32
	23.49 ± 0.10	3.787 ± 0.016	32
	24.15 ± 0.10	3.685 ± 0.015	28
[0062]	24.43 ± 0.10	3.644 ± 0.015	32
	24.77 ± 0.10	3.594 ± 0.014	30
	25.61 ± 0.10	3.479 ± 0.013	30
	25.78 ± 0.10	3.456 ± 0.013	29
	26.23 ± 0.10	3.398 ± 0.013	27
	26.58 ± 0.10	3.354 ± 0.012	25
	27.23 ± 0.10	3.275 ± 0.012	26
	27.55 ± 0.10	3.238 ± 0.012	26
	27.86 ± 0.10	3.203 ± 0.011	31
	28.52 ± 0.10	3.130 ± 0.011	24
[0063]	29.49 ± 0.10	3.029 ± 0.010	26

[0064] 表4:CEM-101晶形II的代表峰

2θ	d-间距(Å)	强度(%)
5.60 ± 0.10	15.772 ± 0.286	53
7.85 ± 0.10	11.260 ± 0.145	54
9.30 ± 0.10	9.505 ± 0.103	69
11.66 ± 0.10	7.592 ± 0.065	75
12.87 ± 0.10	6.880 ± 0.054	100
16.71 ± 0.10	5.306 ± 0.032	78

[0066] 再结晶研究

[0067] 下表A的再结晶研究示出产生晶形I和晶形II的再结晶条件,以及产生晶形I和晶形II的非晶形材料或混合物的条件,以及来自所述条件的输出(回收)。通过分析各分离产物的X射线粉末衍射图来测定多晶形式。在表中,“T”代表溶剂与固体质量的比率,单位mL/mg (或L/g);DCM是指二氯甲烷;DMF是指二甲基甲酰胺;并且IPE是指异丙醚。

[0068] 表A:再结晶研究结果

实验	CEM-101 输入	溶剂		程序	CEM-101 输出	多晶形式
1	5 g	丙酮(5T)	水(10T)	在丙酮中溶解固体并且在 30°C 下逐滴添加水	4.5 g	晶形 II
2	5 g	DCM (5T)		在 DCM 中溶解并且冷冻干燥	4.4 g	非晶形
3	5 g	丙酮(5T)	水(10T)	在丙酮中溶解固体并且在 30°C 下逐滴添加至水中	4.4 g	晶形 I+ 晶形 II

[0070]

4	2 g	DMF (2T)	水(50T)	在 DMF 中溶解固体并且在 28°C 下逐滴添加至水中	1.8 g	晶形 I
5	3 g	甲醇 (18T)	水(18T)	在甲醇中溶解固体并且在 28°C 下逐滴添加水	2.5 g	晶形 II
6	3 g	乙醇 (10T)	水(10T)	在乙醇中溶解固体并且在 28°C 下逐滴地添加水	2.2 g	晶形 II
7	3 g	甲醇(18T)		在甲醇中溶解并且冷冻干燥	2.7 g	晶形 II+晶形 I
8	3 g	DCM (3T)	环己烷 (20T)	在 DCM 中溶解固体并且在 28°C 下一次性添加至环己烷中	2.3 g	晶形 II
9	3 g	乙醇 (10T)	IPE (33T)	在乙醇中溶解固体并且在 28°C 下一次性添加至 IPE 中	1.2 g	晶形 II
10	2 g	乙腈(4T)		在乙腈中溶解固体并且冷却至 30°C	0.6 g	晶形 I+晶形 II
11	2 g	1,4-二噁烷(5T)	水(5T)	在 70°C 下在 1,4-二噁烷中溶解固体并且在 0°C 至 5°C 下添加水	2.1	晶形 II
12	2 g	乙腈(4T)	水(4T)	在 80°C 下在乙腈中溶解固体并且在 55°C 下添加水	1.6 g	晶形 II
13	1 g	乙腈(4T)		在 80°C 下在乙腈中溶解固体并且用 10 mg 的晶形 I 种晶	0.5 g	晶形 II+晶形 I
14	1 g	乙腈(4T)		在 80°C 下在乙腈中溶解固体并且用 100 mg 的晶形 I 种晶	0.4 g	晶形 II
15	12 g	DCM (3T)		在 DCM 中溶解并且冷冻干燥	9.3 g	非晶形
16	1 g	乙醇 (15T)	水(5T)	在 65°C 下在乙醇(15 mL)中溶解固体(晶形 I)、缩减体积至 5 mL 并且在 28°C 下逐滴添加水(5 mL)	0.8 g	晶形 II
17	2 g	DMF (2T)	水(50T)	在 DMF(4 mL)中溶解固体(晶形 II)并且在 28°C 下逐滴地添加至水(100 mL)中	1.9 g	晶形 I+晶形 II

[0071]

18	5 g	丙酮(7T)	水(50T)	在 65°C 下在丙酮(35 mL)中溶解固体(晶形 II)、缩减体积至 20 mL 并且在 28°C 下逐滴添加至水(100 mL)中。将湿的固体悬浮在水中并且在 65°C 加热情况下搅拌、冷却并且过滤。	4.9 g	晶形 I
19	2 g	水		在水(100 mL)中溶解固体(晶形 II)并且在 60°C 加热情况下搅拌、冷却并且过滤。	1.8 g	晶形 II
20	5 g	乙醇(15T)	水(5T)	在 65°C 下在乙醇(75 mL)中溶解固体(晶形 II)、缩减体积至 35 mL 并且在 60°C 下逐滴地添加水(100 mL)。在固体形成后通过蒸馏除去乙醇、在加热情况下搅拌、冷却并且过滤。	4.8 g	未知
21	5 g	丙酮(6T)	水(60T)	在 65°C 下在丙酮(30 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 20 mL 并且在 27°C 下逐滴添加至水(300 mL)中、搅拌并且过滤。	4.5g	晶形 I
22	5 g	丙酮(8T)	水(60T)	在 65°C 下在丙酮(40 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 30 mL, 并且在 27°C 下逐滴添加至水(450 mL)中、搅拌并且过滤。	4.5g	晶形 I
23	2 g	乙醇(15T)	水(60T)	在 65°C 下在乙醇(30 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 16 mL 并且在 27°C 下逐滴地添加至水(120 mL)中、搅拌并且过滤。	1.7 g	晶形 I
24	5 g	丙酮(6T)	水(60T)	在 65°C 下在丙酮(30 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 20 mL 并且在 27 °C 下逐滴添加水(300 mL)、搅拌并且过滤。	4.4 g	晶形 II

[0072]

25	5 g	丙酮 (7T)	水(50T)	在 65°C 下在丙酮(35 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 25 mL 并且在 27°C 下逐滴添加至水(250 mL)中、搅拌并且过滤。	4.5 g	晶形 I+少量晶形 II
26	5 g	乙醇 (15T)	水(50T)	在 65°C 下在乙醇(75 mL)中溶解固体(晶形 I+晶形 II)、过滤、缩减体积至 40 mL 并且在 27°C 下逐滴地添加至水(120 mL)中、搅拌并且过滤。	4.4 g	晶形 I

[0073] 热台显示镜和DSC

[0074] CEM-101的晶形I通过热台显示镜展现熔融开始在约180°C并且最终熔融在约200°C,并且通过差示扫描热量法(DSC)在170°C和197°C至198°C展现吸热事件。CEM-101的晶形II通过热台显示镜展现熔融开始在约215°C并且在约225°C展现DSC峰作为单一吸热事件。取决于晶形的比率,不同量的晶形I与晶形II的混合物通过DSC在194°C至199°C和219°C至225°C展现吸热事件。应了解,热台显微镜和/或DSC可用于测定本文所述的化合物和组合物中某些晶形存在与否。

[0075] 相互转换研究。

[0076] 下表B示出通过浆化晶形I和晶形II的相互转化研究,其中起始固体是晶形I与晶形II的混合物;IPA是异丙醇(isopropyl alcohol/isopropanol)并且MEK是甲基乙基酮(2-丁酮)。

[0077] 表B:CEM-101晶形A与B固体的相互转化浆液。

[0078]

溶剂	条件 ^a	XRPD 结果 ^b
IPA	60°C, 3 天	晶形 II
	RT, 3 天	晶形 I+II

[0079]	RT, 5 天 ^c (一共 8 天)	晶形 II+微量 晶形 I
	2°C 至 8°C, 3 天	晶形 I+II
	2°C 至 8°C, 5 天 ^d (一共 8 天)	晶形 I+II
	MEK	
	60°C, 3 天	IS ^b
	60°C, 3 天 ^c (一共 6 天)	晶形 II
	RT, 3 天	晶形 II
	2°C 至 8°C, 3 天	晶形 II

[0080] a. 所报告的时间和温度是近似的。RT=环境温度。

[0081] b. XRPD=X射线粉末衍射, IS=不足量的固体用于分析。

[0082] c. 用其它固体继续先前的浆化。

[0083] d. 继续先前的浆化。

[0084] 水溶性

[0085] 使用通过将CEM-101的浓度相对于LC/MS-MS峰面积作图获得的线性校准曲线, CEM-101的晶形的水溶性获得如下:添加测试化合物(干粉)至0.9%的盐水(初始pH为6.03)中直到沉淀,并且在震荡情况下,培育混合物6h。在培育期之后,离心所述样本两次并且使用化合物的线性标准曲线来估算溶解性:晶形I示出溶解性为1411µg/mL。

[0086] 使用通过将CEM-101的浓度相对于LC/MS-MS峰面积作图获得的线性校准曲线, CEM-101的晶形的水溶性获得如下:添加测试化合物(干粉)至具有所指示的pH值的水中直到沉淀,并且在震荡情况下,培育混合物6h。在培育期之后,离心所述样本两次并且使用化合物的线性标准曲线来估算溶解性。介质:pH值为以下的水:pH 9.2、7.4、4以及1.2(使用0.1N的NaOH和0.1N的HCl来校准);培育:震荡情况下在26°C下培育6h;测试浓度:添加干粉直至饱和;检测:LC/MS-MS。表C-1示出结果。

[0087] 表C-1:水溶性研究

[0088]	pH	晶形 II (µg/mL)	晶形 I (µg/mL)
	9.2	331	1751
	7.4	305	2224
	4	361	4656
	1.2	3638	4808

[0089] 固有溶解比较

[0090] 表C-2针对3个批次的晶形I (显示一个批次的SD和%CV) 和晶形II示出示例性批次的所述两种晶形的平均固有溶解速率。

[0091] 表C-2: 平均固有溶解研究。

[0092]

溶解介质	平均固有溶解速率(mg/min/cm ²)							
	晶形 I					晶形 II		
	批次 A	批次 B	批次 C	SD*	% CV*		SD	%CV
0.1 N 盐酸	9.4	10.6	7.9	35.8	9.8	8.8	38.0	9.4
乙酸盐缓冲液, pH 4.5	2.1	2.8	2.7	6.43	5.2	2.7	6.4	10.3
磷酸盐缓冲液, pH 6.8	0.004	0.03	0.02	0.53	53.0	0.01	0.5	51.1
磷酸盐缓冲液, pH 7.6	0.02	0.001	ND	NA	NA	ND	NA	NA
水	2.0	0.7	1.6	4.91	9.6	ND	NA	NA

[0093] *仅批次C的SD和CV%。ND: 未测到。NA: 不可用。

[0094] Balb/c小鼠体内CEM-101的药物代谢动力学评估

[0095] 在经由口服强饲法接受20mg/kg或100mg/kg体重 (b.w.) 的单一的剂量的Balb/c小鼠体内评估多个批次的特征为晶形I和晶形II的CEM-101的药物代谢动力学。所述剂量被制备成在水中的0.5% (w/v) 的羧甲基纤维素的媒介物中为2.0mg/mL或10.0mg/mL以及10mL/kg b.w. 的剂量体积。在给药后接下来的6h期间内的各时间点收集血液样本。结果如下所示:

[0096] 表D: 20mg/kg b.w. 时的雌性Balb/c小鼠体内的CEM-101随时间的血浆浓度 (μg/mL)

[0097]

表 D: CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型						
雌性 Balb/c 小鼠(20 mg/kg b.w.)体内的口服药物代谢动力学研究						
血浆浓度($\mu\text{g/mL}$); 雌性 Balb/c 小鼠(20 mg/kg b.w.)						
时间(h)	CEM-101 晶形 II			CEM-101 晶形 I		
	平均值		标准偏差	平均值		标准偏差
0.00	0.0	$\pm$	0.0	0.0	$\pm$	0.0
0.25	6.2	$\pm$	1.6	8.2	$\pm$	2.4
0.50	8.8	$\pm$	0.8	13.6	$\pm$	2.0
1.00	7.3	$\pm$	0.9	12.0	$\pm$	1.7
2.00	6.1	$\pm$	1.0	11.3	$\pm$	1.4
4.00	5.5	$\pm$	1.7	7.7	$\pm$	0.7
6.00	1.3	$\pm$	0.5	4.2	$\pm$	0.4

[0098] 表E:20mg/kg b.w.时的雄性Balb/c小鼠体内的CEM-101随时间的血浆浓度 ($\mu\text{g/mL}$)

[0099]

表 E: CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型						
雄性 Balb/c 小鼠(20 mg/kg b.w.)体内的口服药物代谢动力学研究						

[0100]

血浆浓度($\mu\text{g/mL}$); 雄性 Balb/c 小鼠(20 mg/kg b.w.)						
时间(h)	CEM-101 晶形 II			CEM-101 晶形 I		
	平均值		标准偏差	平均值		标准偏差
0.00	0.0	$\pm$	0.0	0.0	$\pm$	0.0
0.25	4.1	$\pm$	0.8	5.3	$\pm$	1.8
0.50	6.7	$\pm$	0.6	7.7	$\pm$	1.6
1.00	5.9	$\pm$	0.8	9.5	$\pm$	0.9
2.00	5.6	$\pm$	0.4	6.4	$\pm$	0.8
4.00	4.9	$\pm$	1.1	5.9	$\pm$	0.6
6.00	2.9	$\pm$	0.6	2.6	$\pm$	0.8

[0101] 表F:100mg/kg b.w.时的雌性Balb/c小鼠体内的CEM-101随时间的血浆浓度 ($\mu\text{g/}$

mL)

[0102]

表 F. CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型						
雌性 Balb/c 小鼠(100 mg/kg b.w.)体内的口服药物代谢动力学研究						
血浆浓度($\mu\text{g/mL}$); 雌性 Balb/c 小鼠(100 mg/kg b.w.)						
时间(h)	CEM-101 晶形 II			CEM-101 晶形 I		
	平均值		标准偏差	平均值		标准偏差
0.00	0.0	$\pm$	0.0	0.0	$\pm$	0.0
0.25	7.3	$\pm$	0.9	11.9	$\pm$	1.7
0.50	10.5	$\pm$	1.4	11.6	$\pm$	1.6
1.00	9.6	$\pm$	2.2	14.7	$\pm$	2.3
2.00	9.5	$\pm$	2.2	14.1	$\pm$	2.9
4.00	10.2	$\pm$	1.0	16.0	$\pm$	2.3
6.00	7.8	$\pm$	1.1	19.5	$\pm$	2.3

[0103] 表G:100mg/kg b.w.时的雄性Balb/c小鼠体内的CEM-101随时间的血浆浓度 ($\mu\text{g/mL}$)

[0104]

表 G: CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型

[0105]

雌性 Balb/c 小鼠(100 mg/kg b.w.)体内的口服药物代谢动力学研究						
血浆浓度($\mu\text{g/mL}$); 雄性 Balb/c 小鼠(100 mg/kg b.w.)						
时间(h)	CEM-101 晶形 II			CEM-101 晶形 I		
	平均值		标准偏差	平均值		标准偏差
0.00	0.0	$\pm$	0.0	0.0	$\pm$	0.0
0.25	6.8	$\pm$	0.7	11.3	$\pm$	2.5
0.50	6.9	$\pm$	1.1	10.7	$\pm$	3.0
1.00	8.7	$\pm$	2.7	13.1	$\pm$	3.2
2.00	9.3	$\pm$	1.2	13.4	$\pm$	3.1
4.00	10.6	$\pm$	1.4	17.4	$\pm$	2.9
6.00	7.2	$\pm$	0.8	12.0	$\pm$	2.0

[0106] 表H:20mg/kg时的平均血浆PK参数

[0107]

表 H: CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型 Balb/c 小鼠体内的口服药物代谢动力学研究				
平均血浆 PK 参数				
	雄性-20 mg/kg		雌性-20 mg/kg	
参数	CEM-101 晶形 II	CEM-101 晶形 I	CEM-101 晶形 II	CEM-101 晶形 I
施用途径	口服	口服	口服	口服
剂量(mg/kg)	20	20	20	20
C _{max} (μg/mL)	6.73	9.5	8.8	13.6
T _{max} (h)	0.5	1	0.5	0.5
AUC _{last} (h*μg/mL) (0 至 6 h)	29	35	31.6	53
AUC _{inf} (h*μg/mL)	49	46	36	70
AUC _{extrap} (%)	42	24	12	24

[0108] 表I:100mg/kg时的平均血浆PK参数

[0109]

表 I: CEM-101 晶形 I 和晶形 II 多晶型 Balb/c 小鼠体内的口服药物代谢动力学研究				
平均血浆 PK 参数				
	雄性-100 mg/kg		雌性-100 mg/kg	
参数	CEM-101 晶形 II	CEM-101 晶形 I	CEM-101 晶形 II	CEM-101 晶形 I
施用途径	口服	口服	口服	口服
剂量(mg/kg)	100	100	100	100
Cmax (µg/mL)	10.6	17.4	10.5	19.5
Tmax (h)	4	4	4	6
AUClast (h*µg/mL) (0 至 6 h)	66	83.5	55	91
AUCinf (h*µg/mL)	99	NC	NC	NC
AUCextrap (%)	33	NC	NC	NC

[0110] 药物代谢动力学 (PK) 比较

[0111] 表J示出晶形I和晶形II的另一口服药物代谢动力学研究,其中每组5只雌性Balb/c小鼠接受5mg/kg、10mg/kg以及20mg/kg的单一剂量。

[0112] 表J. 平均血浆PK参数

[0113]

晶形	c	给药											
		5 mg/kg				10 mg/kg				20 mg/kg			
		t1/2	Tmax	Cmax	AUC 0-24	t1/2	Tmax	Cmax	AUC 0-24	t1/2	Tmax	Cmax	AUC 0-24
I	N	1	5	5	5	4	5	5	5	4	5	5	5
	平均	1.32	0.600	1.43	3.30	3.60	2.40	4.68	17.7	2.10	1.60	6.64	26.2
	SD	NC	0.224	0.249	0.551	1.65	0.894	1.31	3.25	0.509	0.548	1.84	4.84
	最小	1.32	0.500	1.02	2.78	2.44	2.00	3.21	14.4	1.73	1.00	4.66	19.5
	中值	1.32	0.500	1.54	3.16	2.95	2.00	4.09	17.2	1.91	2.00	5.91	26.7
	最大	1.32	1.00	1.65	4.24	6.05	4.00	6.11	21.1	2.85	2.00	9.34	33.0
	CV %	NC	37.3	17.4	16.7	46.0	37.3	27.9	18.3	24.2	34.2	27.7	18.5

[0114]

II	N	5	5	5	5	3	5	5	5	2	5	5	5
	平均值	1.17	1.20	1.85	4.69	1.42	1.25	2.63	7.58	2.46	1.10	5.36	20.1
	SD	0.297	0.447	0.249	0.819	0.263	0.750	1.22	2.27	0.0517	0.548	0.837	3.33
	最小值	0.935	1.00	1.55	4.21	1.12	0.250	1.50	4.62	2.43	0.500	3.88	16.3
	中值	1.12	1.00	1.80	4.31	1.53	1.00	2.42	7.59	2.46	1.00	5.66	21.7
	最大值	1.67	2.00	2.12	6.14	1.61	2.00	4.69	10.0	2.50	2.00	5.96	23.4
	CV %	25.3	37.3	13.5	17.5	18.5	60.0	46.3	30.0	2.10	49.8	15.6	16.6

[0115] 使用CEM-101晶形I的药物组合物的实施例

[0116] 以下配方用于提供每粒胶囊含有200mg CEM-101的0号硬明胶胶囊

材料	% w/w	量/胶囊(mg)
----	-------	----------

CEM-101	61.54	200.00
---------	-------	--------

Avicel PH101	30.96	100.63
--------------	-------	--------

Plasdone K29/32	2.00	6.50
-----------------	------	------

Ac-Di-Sol	4.00	13.00
-----------	------	-------

[0117]

十二烷基硫酸钠, NF	1.00	3.25
-------------	------	------

硬脂酸镁, NF		
----------	--	--

(蔬菜级)	0.50	1.63
-------	------	------

纯净水, *USP	64.3	-
-----------	------	---

总量:	100.00	325.00
-----	--------	--------

[0118] *纯净水的估算量。在处理期间移除;不在最终制剂中。

[0119] 以下配方用于提供每片含有200mg的片剂,所述片剂含有54%的载药量和370mg/片的目标重量。通过湿式制粒来制造所述药物产品并且在6kp下压成片剂。

材料	% w/w	量/片 (mg)
CEM-101*(粒内)	54.04	200.00
Avicel PH101(粒内)	18.00	66.60
十二烷基硫酸钠		
(粒内)	1.00	3.70
Plasdone K29/32(溶液内)	3.00	11.10
[0120] Pearlitol 200SD(粒外)	17.95	66.40
Ac-Di-Sol (粒外)	5.00	18.50
Cab-O-Sil(粒外)	0.50	1.85
硬脂酸镁(蔬菜		
级)(粒外)	0.50	1.85
纯净水**		
总量:	100.00	370.00

[0121] *调节效力

[0122] **在处理期间移除,不在最终制剂中

[0123] 实施例:如下表所示,在各种条件下评估CEM-101的晶形I和晶形II的稳定性。在各情况下,在整个研究期间未观察到测试材料的颜色改变。在各情况下,测试材料首先被放置在初级包装材料内(LLDPE袋处于HMHDPE/LDPE/LDPE混合袋内,然后被加热密封)。所述初级包装材料被放置在二级包装材料(HDPE转鼓)内。在每个时间点所有其它杂质少于1%。

[0124] 晶形II, 2-8℃

	初期	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
水	1.01%	1.24%	1.39%	1.38%	1.37%
[0125] 色谱纯度	97.0	96.0	96.8	96.4	96.8
3-乙炔基苯氨	未检测到	未检测到	未检测到	0.01%	0.12%
测定(在含水基础上)	93.9	93.4	93.6	93.3	93.0

[0126] 晶形II, 25℃/60%RH

[0127]		初期	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	水	1.01%	1.16%	1.42%	1.45%	1.48%
	色谱纯度	97.0%	96.0%	96.7%	96.2%	96.1%
	3-乙炔基苯氨	未检测到	未检测到	未检测到	0.04%	0.11%
	测定(在含水基础上)	93.9%	93.6%	93.7%	93.2%	93.0%

[0128] 晶形II, 40℃/75%RH

[0129]		初期	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	水	1.01%	1.24%	1.62%	1.51%	1.56%
	色谱纯度	97.0%	95.9%	96.5%	96.2%	97.1%
	3-乙炔基苯氨	未检测到	未检测到	未检测到	0.02%	0.05%
	测定(在含水基础上)	93.9%	93.0%	93.1%	92.5%	92.3%

[0130] 晶形I (批次3), 2-8℃

[0131]

	初期	3 个月	6 个月	12 个月
水	1.11%	1.63%	1.61%	1.69%
色谱纯度	98.3%	98.1%	98.4%	98.5%
3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	未检测到	未检测到
测定(在含水基础上)	99.5%	98.9%	98.8%	98.7%

[0132] 晶形I (批次3), 25℃/60%RH

[0133]		初期	3 个月	6 个月	12 个月
	水	1.11%	1.65%	1.71%	1.75%
	色谱纯度	98.3%	98.1%	98.3%	98.4%

[0134]	3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	未检测到	未检测到
	测定(在含水基础上)	99.5%	98.7%	98.6%	98.5%

[0135] 晶形I (批次3), 40℃/75%RH

[0136]

	初期	3 个月	12 个月
水	1.11%	1.68%	1.84%
色谱纯度	98.3%	98.0%	98.3%
3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	0.01%
测定(在含水基础上)	99.5%	98.5%	98.3%

[0137] 晶形I (批次4), 2-8℃

[0138]

	初期	3 个月	6 个月	12 个月
水	0.92%	1.56%	1.47%	1.51%
色谱纯度	98.2%	98.1%	98.3%	98.4%
3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	0.01%	未检测到
测定(在含水基础上)	99.0%	98.4%	98.3%	98.2%

[0139] 晶形I (批次4), 25℃/60%RH

[0140]

	初期	3个月	6个月	12个月
水	0.92%	1.59%	1.75%	1.78%
色谱纯度	98.2%	98.1%	98.4%	98.4%
3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	未检测到	未检测到
测定(在含水基础上)	99.0%	98.3%	98.2%	98.1%

[0141] 晶形I (批次4), 40℃/75%RH

[0142]

	初期	3个月	12个月
水	0.92%	1.65%	1.82%
色谱纯度	98.2%	98.4%	98.3%
3-乙炔基苯氨	0.01%	0.01%	0.01%
测定(在含水基础上)	99.0%	98.2%	98.1%

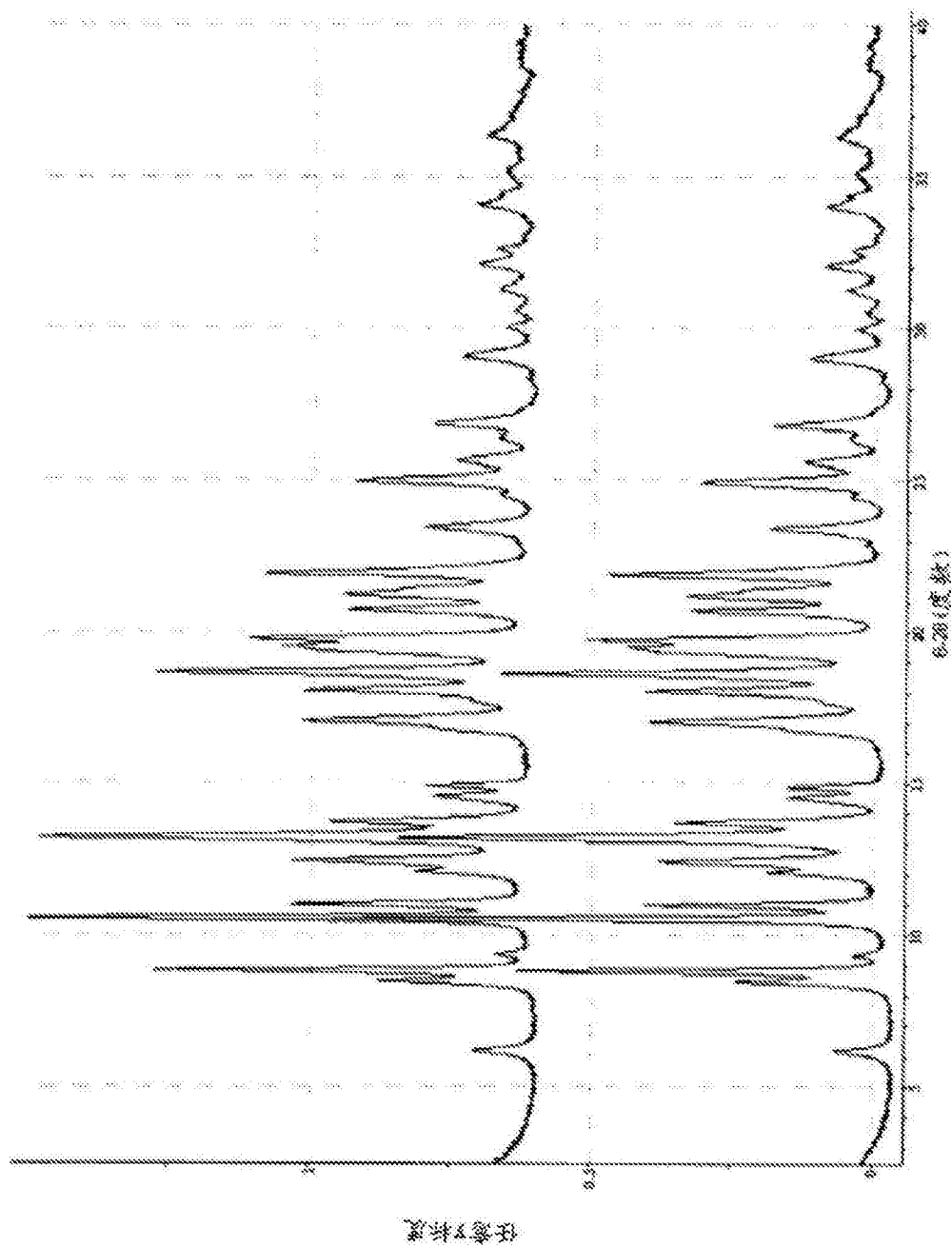


图1

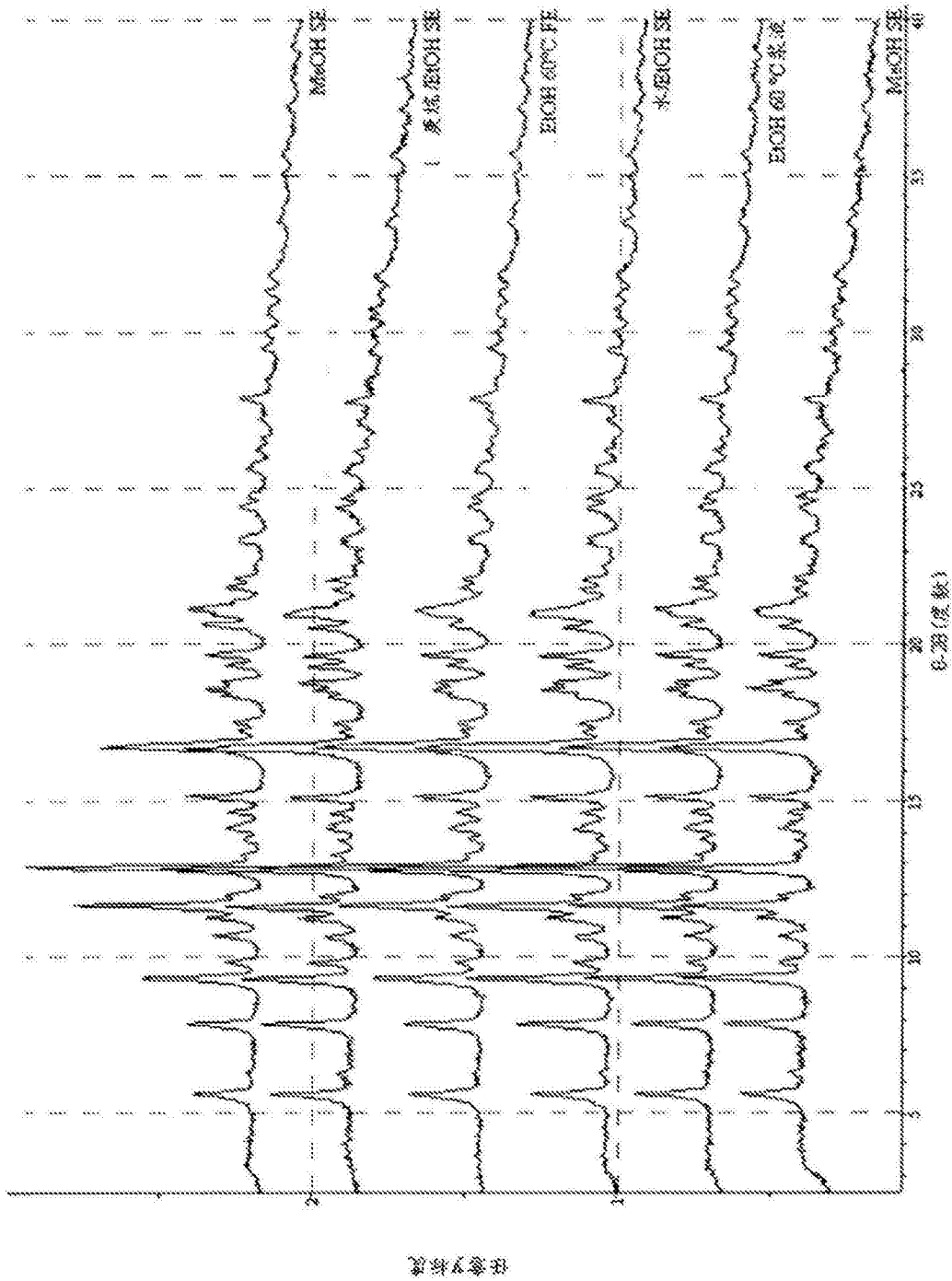


图2