

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101863878 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201010186227. 1

A61P 37/00(2006. 01)

(22) 申请日 2004. 09. 03

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 35/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/499, 723 2003. 09. 04 US

(56) 对比文件

CN 1258293 A, 2000. 06. 28,

CN 1239959 A, 1999. 12. 29,

(62) 分案原申请数据

200480030852. X 2004. 09. 03

审查员 王博

(73) 专利权人 细胞基因公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 罗杰·沈-楚·陈 乔治·W·穆勒

马克恩·S·乔沃斯蒂

马诺哈尔·T·塞恩丹

路易斯·M·卡梅伦

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 武晶晶 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 401/04(2006. 01)

A61K 31/454(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 37/02(2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 43 页

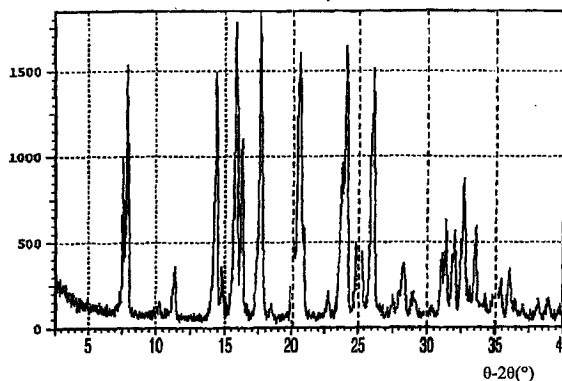
(54) 发明名称

3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物

(57) 摘要

公开了3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。还公开了含有这种多晶型物的组合物,制备这种多晶型物的方法以及其使用方法。

形式A的XRPD图



1. 结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其 X 射线粉末衍射图在 8、14.5、16、17.5、20.5、24 和 26 度 2θ 处含有峰。

2. 如权利要求 1 所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其差示扫描量热法熔化温度的最大值为 270°C。

3. 具有与图 1 所示 X 射线粉末衍射图相匹配的 X 射线粉末衍射图的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

4. 具有与图 2 所示红外线光谱相匹配的红外线光谱的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

5. 具有与图 3 所示拉曼光谱相匹配的拉曼光谱的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

6. 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的固体形式,其包含如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其中所述固体形式包含大于 80%重量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮和小于 20%重量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的其它多晶型物。

7. 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的固体形式,其包含如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其中所述固体形式包含大于 90%重量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮和小于 10%重量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的其它多晶型物。

8. 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的固体形式,其包含如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其中所述固体形式包含大于 95%重量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮和小于 5%重量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的其它多晶型物。

9. 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的固体形式,其包含如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其中所述固体形式包含大于 97%重量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮和小于 3%重量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的其它多晶型物。

10. 一种含有无定形 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮和如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的组合物。

11. 如权利要求 10 所述的组合物,其含有大于 50 重量百分比的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

12. 一种含有如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮和药学上可接受的赋形剂或载体的药物组合物。
13. 如权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物为单一单位剂型。
14. 治疗或预防有效量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮在制备治疗或预防癌症的药物中的用途。
15. 如权利要求 14 所述的用途,其中所述的癌症是实体瘤或血液肿瘤。
16. 治疗或预防有效量的如权利要求 1-5 任一项所述的结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮在制备治疗或预防与不希望的血管发生有关的疾病、炎性疾病、自身免疫疾病和免疫疾病的药物中的用途。
17. 如权利要求 14-16 任一项所述的用途,其中所述结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮通过口服、肠胃外、粘膜、鼻、局部或舌下给予。
18. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮通过口服给予。
19. 如权利要求 18 所述的用途,其中所述结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮以片剂的形式通过口服给予。
20. 如权利要求 18 所述的用途,其中所述结晶的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮以胶囊的形式通过口服给予。
21. 如权利要求 19 或 20 所述的用途,其中所述治疗或预防有效量为每天 0.10mg-150mg。
22. 如权利要求 21 所述的用途,其中所述治疗或预防有效量为每天 5mg-25mg。

3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/US2004/028736, 国际申请日为 2004 年 9 月 3 日, 进入中国国家阶段的申请号为 200480030852. X, 名称为“3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2003 年 9 月 4 日提交的美国临时申请 60/499,723 的利益, 该申请的内容在此完整纳入本文作为参考。

1. 发明领域

[0003] 本发明涉及 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物, 含有这种多晶型物的组合物, 制备这种多晶型物的方法以及使用它们治疗疾病和病症, 包括但不限于炎性疾病、自身免疫疾病和癌症的方法。

2. 发明背景

[0005] 许多化合物可以以不同晶型或多晶型物的形式存在, 它们具有不同的物理、化学和光谱特性。例如, 化合物的某些多晶型物相比于其它多晶型物可能更易溶于特定溶剂、可能更加容易流动, 或者可能更易被压缩。参见, 例如, P. DiMartino 等, *J. Thermal Anal.*, 48:447-458 (1997)。对于药物而言, 某些固体形式相比于其它形式更易被生物利用, 而其它形式在某些制备、储存和生物条件下可能更加稳定。从管理立场考虑, 这点特别重要, 因为只有当药物满足严格的纯度和特征标准时它们才能被诸如美国食品药品监督管理局 (U. S. Food and Drug Administration) 等机构批准。实际上, 化合物的一种具有一定稳定性和物理化学 (包括光谱) 性质的多晶型物得到管理机构的批准通常并不意味着这种化合物的其它多晶型物也会得到批准。

[0006] 在制药领域公知一种化合物的多晶型物会影响诸如该化合物的溶解度、稳定性、流动性、分级性 (fractability) 和压缩性, 以及含有该化合物的药物产品的安全性和有效性。参见, 例如, Knapman, *K. Modern Drug Discoveries*, 2000, 53。因此, 发现药物的新多晶型物可提供许多好处。

[0007] 同为 Muller 等的美国专利 No. 5,635,517 和 6,281,230 公开了用来治疗和预防许多疾病和病症, 包括但不限于炎性疾病、自身免疫疾病和癌症的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的新型多晶型物可进一步开发成治疗这些慢性疾病的制剂, 并产生大量的制剂、制备和治疗益处。

3. 发明概述

[0009] 本发明包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。在某些方面, 本发明提供了在此定义为形式 A、B、C、D、E、F、G 和 H 的所述化合物的多晶型物。本发明还包括这些形式的混合物。在进一步的实施方案中, 本发明提供了制备、分离和定性该多晶型物的方法。

[0010] 本发明还提供了含有 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,

6-二酮的多晶型物的药物组合物和单一单位剂型。本发明进一步提供了治疗或预防多种疾病和病症的方法,所述方法包括给予需要这种治疗或预防的患者治疗有效量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。

[0011] 4. 附图的简要说明

[0012] 参考附图可理解本发明的具体方面:

[0013] 图 1 提供了形式 A 的典型 X 射线粉末衍射 (XRPD) 图;

[0014] 图 2 提供了形式 A 的典型 IR 光谱;

[0015] 图 3 提供了形式 A 的典型拉曼光谱;

[0016] 图 4 提供了形式 A 的典型热重量分析 (TGA) 曲线和典型差示扫描量热计 (DSC) 热分析图;

[0017] 图 5 提供了形式 A 的典型水分吸附/解吸附等温线;

[0018] 图 6 提供了形式 B 的典型 XRPD 图;

[0019] 图 7 提供了形式 B 的典型 IR 光谱;

[0020] 图 8 提供了形式 B 的典型拉曼光谱;

[0021] 图 9 提供了形式 B 的典型 TGA 曲线和典型 DSC 热分析图;

[0022] 图 10 提供了形式 B 的典型 TG-IR 结果;

[0023] 图 11 提供了形式 B 的典型水分吸附/解吸附等温线;

[0024] 图 12 提供了形式 C 的典型 XRPD 图;

[0025] 图 13 提供了形式 C 的典型 IR 光谱;

[0026] 图 14 提供了形式 C 的典型拉曼光谱;

[0027] 图 15 提供了形式 C 的典型 TGA 曲线和典型 DSC 热分析图;

[0028] 图 16 提供了形式 C 的典型 TG-IR 结果;

[0029] 图 17 提供了形式 C 的典型水分吸附/解吸附等温线;

[0030] 图 18 提供了形式 D 的典型 XRPD 图;

[0031] 图 19 提供了形式 D 的典型 IR 光谱;

[0032] 图 20 提供了形式 D 的典型拉曼光谱;

[0033] 图 21 提供了形式 D 的典型 TGA 曲线和典型 DSC 热分析图;

[0034] 图 22 提供了形式 D 的典型水分吸附/解吸附等温线;

[0035] 图 23 提供了形式 E 的典型 XRPD 图;

[0036] 图 24 提供了形式 E 的典型 TGA 曲线和典型 DSC 热分析图;

[0037] 图 25 提供了形式 E 的典型水分吸附/解吸附等温线;

[0038] 图 26 提供了形式 F 的样品的典型 XRPD 图;

[0039] 图 27 提供了形式 F 的典型热分析图;

[0040] 图 28 提供了形式 G 的典型 XRPD 图;

[0041] 图 29 提供了形式 G 的样品的典型 DSC 热分析图;

[0042] 图 30 提供了形式 H 的典型 XRPD 图;

[0043] 图 31 提供了形式 H 的典型 TGA 曲线和典型 DSC 热分析图;

[0044] 图 32 提供了形式 B 的典型 XRPD 图;

[0045] 图 33 提供了形式 B 的典型 XRPD 图;

- [0046] 图 34 提供了形式 B 的典型 XRPD 图；
- [0047] 图 35 提供了形式 E 的典型 XRPD 图；
- [0048] 图 36 提供了多晶型物混合物的典型 XRPD 图；
- [0049] 图 37 提供了形式 B 的典型 TGA 曲线；
- [0050] 图 38 提供了形式 B 的典型 TGA 曲线；
- [0051] 图 39 提供了形式 B 的典型 TGA 曲线；
- [0052] 图 40 提供了形式 E 的典型 TGA 曲线；
- [0053] 图 41 提供了多晶型物混合物的典型 TGA 曲线；
- [0054] 图 42 提供了形式 B 的典型 DSC 热分析图；
- [0055] 图 43 提供了形式 B 的典型 DSC 热分析图；
- [0056] 图 44 提供了形式 B 的典型 DSC 热分析图；
- [0057] 图 45 提供了形式 E 的典型 DSC 热分析图；
- [0058] 图 46 提供了多晶型物混合物的典型 DSC 热分析图；
- [0059] 图 47 提供了溶解介质的 UV-Vis 扫描；
- [0060] 图 48 提供了在溶解介质中的 0.04 毫克 / 毫升的 3-(4-氨基 -1-氧代 -1,3 二氢 - 异吡啶 -2-基) - 哌啶 -2,6- 二酮的 UV-Vis 扫描；
- [0061] 图 49 提供了在溶解介质中的 0.008 毫克 / 毫升的 3-(4-氨基 -1-氧代 -1,3 二氢 - 异吡啶 -2-基) - 哌啶 -2,6- 二酮的 UV-Vis 扫描；
- [0062] 图 50 提供了 3-(4-氨基 -1-氧代 -1,3 二氢 - 异吡啶 -2-基) - 哌啶 -2,6- 二酮的校准曲线；
- [0063] 图 51 提供了形式 A 的溶解度曲线；
- [0064] 图 52 提供了形式 B 的溶解度曲线；
- [0065] 图 53 提供了形式 A、B 和 E 的固有溶出度 (intrinsic dissolution)；和
- [0066] 图 54 提供了形式 A、B 和 E 的固有溶出度。
- [0067] 5. 发明详述
- [0068] 5.1 定义
- [0069] 除非另有说明,术语“治疗”、“处理”和“处置”在文中是指减轻疾病或病症和 / 或其至少一种附带症状。
- [0070] 除非另有说明,术语“预防”、“防止”和“阻止”在文中是指抑制疾病或病症的症状或疾病本身。
- [0071] 除非另有说明,术语“多晶型物”和“多晶型形式”在文中是指化合物或复合物的固体晶体形式。同种化合物的不同多晶型物可具有不同的物理、化学和 / 或光谱特性。不同的物理特性包括但不限于稳定性 (例如对热或光的稳定性)、压缩性和密度 (对于制剂和产品的制备是重要的) 以及溶出速度 (可影响生物利用度)。稳定性的差异可由化学反应性 (例如差异氧化,从而含有一种多晶型物的剂型就比含有另一种多晶型物的剂型更迅速地褪色) 或机械特征 (例如,片剂在储存时崩解,从动力学上有利的多晶型物转变成热力学上更加稳定的多晶型物) 或这两者 (例如,一种多晶型物的片剂在高湿度下更易于崩解) 的变化而导致。多晶型物的不同物理特性可影响它们的加工。例如,相比于其它多晶型物,由于其颗粒的性状或粒度分布,一种多晶型物相比于另一种可能更易于形成溶剂,或

者可能更难于过滤或洗去杂质。

[0072] 可通过许多本领域已知的方法获得分子的多晶型物。这种方法包括但不限于：熔融重结晶、熔融冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、慢速冷却、汽相扩散和升华。可用熟知的技术检测、鉴定、分类和定性多晶型物，这些技术例如但不限于：差示扫描量热法 (DSC)、热重分析法 (TGA)、X 射线粉末衍射法 (XRPD)、单晶 X 射线衍射法、振动光谱法、溶液量热法、固态核磁共振 (NMR)、红外 (IR) 光谱法、拉曼光谱法、热载台光学显微术、扫描电镜术 (SEM)、电子晶体学、以及定量分析、粒度分析 (PSA)、表面区域分析、溶解度和溶出速度。

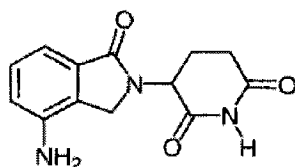
[0073] 除非另有说明，当文中提及光谱或以图形形式出现的数据（例如，XRPD、IR、拉曼和 NMR 谱）时，术语“峰”是指本领域的普通技术人员可识别的非背景噪音造成的峰或其它特殊特征。术语“有效峰”是指至少为光谱或数据中其它峰的中间大小（例如高度）或至少为光谱或数据中其它峰的中间大小的 1.5、2 或 2.5 倍的峰。

[0074] 除非另有说明，在文中术语“基本纯的”当用来描述化合物的多晶型物时表示该化合物的固体形式，它包含这种多晶型物且基本上不含该化合物的其它多晶型物。典型的基本纯的多晶型物含有大于约 80% 重量的该化合物的一种多晶型物和小于约 20% 重量的该化合物的其它多晶型物，更优选地含有大于约 90% 重量的该化合物的一种多晶型物和小于约 10% 重量的该化合物的其它多晶型物，再优选地含有大于约 95% 重量的该化合物的一种多晶型物和小于约 5% 重量的该化合物的其它多晶型物，且最优选地含有大于约 97% 重量的该化合物的一种多晶型物和小于约 3% 重量的该化合物的其它多晶型物。

[0075] 5.2 多晶型物

[0076] 本发明涉及 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物，其具有以下结构：

[0077]



[0078] 该化合物可按照美国专利 No. 6, 281, 230 和 5, 635, 517 描述的方法制备，所述专利纳入本文作为参考。例如，该化合物可通过催化氢化 3-(4-硝基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮来制备。3-(4-硝基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮可在三乙胺存在时在二甲基甲酰胺中使 2,6-二氧代哌啶-3-氯化铵与 2-溴甲基-4-硝基苯甲酸甲酯反应制得。2-溴甲基-4-硝基苯甲酸甲酯可在光的影响下通过用 N-溴代琥珀酰亚胺进行常规溴化而从硝基-邻-甲苯甲酸的相应甲酯获得。

[0079] 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物可通过本领域已知的技术获得，所述技术包括溶剂重结晶、去溶剂化、汽相扩散、快速蒸发、慢速蒸发、快速冷却和慢速冷却。多晶型物可通过在升高的温度下将一定重量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮溶于各种溶剂来制备。然后过滤该化合物的溶液并在开口瓶中（快速热蒸发）或在用有孔的铝箔覆盖的瓶子中（慢速热蒸发）蒸发。多晶型物也可从浆液获得。可用各种方法从溶液或浆液中结晶多晶型物。例如，

可快速过滤在升高的温度（例如 60°C）下形成的溶液，然后使其冷却至室温。一旦达到室温，将未结晶的样品移入冰箱，然后过滤。或者，可在升高的温度（例如 45-65°C）下将固体溶于溶剂，然后用干冰 / 溶剂浴冷却以迅速冷却溶液。

[0080] 本发明的一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 A。形式 A 是一种非溶剂化的晶体物质，可从非水性溶剂系统获得。本发明的另一实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 B。形式 B 是一种半水合的晶体物质，可从各种溶剂系统获得。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 C。形式 C 是一种半溶剂化的晶体物质，可用诸如但不限于丙酮的溶剂获得。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 D。形式 D 是一种用乙腈和水的混合物制备的结晶的溶剂化的多晶型物。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 E。形式 E 是一种二水晶体物质。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮形式 F。形式 F 是一种非溶剂化的晶体物质，可从形式 E 脱水获得。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 G。形式 G 是一种非溶剂化的晶体物质，可从形式 B 和 E 在诸如但不限于四氢呋喃 (THF) 的溶剂中形成的浆液中获得。本发明的另一个实施方案包括 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 H。形式 H 是一种部分水合的晶体物质，可通过将形式 E 暴露于 0% 相对湿度下获得。这些形式中的每一种在下面将详细描述。

[0081] 本发明的另一个实施方案包括含有无定形 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮和形式 A、B、C、D、E、F、G 或 H 的晶体 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的组合物。具体的组合物可含有大于约 50、75、90 或 95 重量百分比的晶体 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。

[0082] 本发明的另一个实施方案包括含有 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮至少两种晶体形式的组合物（例如，多晶型物形式 B 和 E 的混合物）。

[0083] 5.2.1 形式 A

[0084] 在此描述的形式 A 以及形式 B-H 的数据是用下文提供的实施例 6.3-6.7 中描述的实验方法获得的。

[0085] 形式 A 可用各种溶剂获得，其中包括但不限于 1-丁醇、乙酸丁酯、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、甲乙酮和 THF。图 1 显示了形式 A 的典型 XRPD 图。该图以峰，优选以约 8、14.5、16、17.5、20.5、24 和 26 度 2θ 的有效峰为特征。典型的 IR 和拉曼光谱数据提供在图 2 和 3 中。

[0086] 形式 A 的典型热特征示于图 4。TGA 数据显示在高至 150°C 时以前重量增加微小，这说明其是非溶剂化的物质。超过 150°C 产生重量损失是由于分解造成的。形式 A 的 DSC 曲线显示了在约 270°C 时吸热。

[0087] 典型的水分吸附和解吸附数据绘制在图 5 中。形式 A 在从 5% 相对湿度到 95% 相

对湿度时未显示显著的重量增加。在各个相对湿度阶段都可取得平衡。当该形式在从 95% 相对湿度回复干燥成 5% 相对湿度时,它趋向于维持其重量,以至于在 5% 相对湿度处,从开始到结束的重量损失通常仅为约 0.003%。将形式 A 在约 22、45、58 和 84% 相对湿度下储存时,其能够维持结晶固态约 11 天。

[0088] 互变研究显示,形式 A 在含水溶剂系统中可转变为形式 B,而在丙酮溶剂系统中可转变为形式 C。形式 A 在含水溶剂系统中趋于稳定。在水系统并存在形式 E 时,形式 A 趋于转变为形式 E。

[0089] 当在两种不同温度 / 相对湿度压力条件 (室温 / 0% 相对湿度 (RH) 和 40°C / 93% RH) 下储存约 85 天,形式 A 通常不转变为其他形式。

[0090] 总之,形式 A 是一种结晶的非溶剂化固体,其熔点约为 270°C。形式 A 弱吸湿或不吸湿,并且似乎是目前为止热力学上最稳定的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的无水多晶型物。

[0091] 5.2.2 形式 B

[0092] 形式 B 可用各种溶剂获得,其中包括但不限于己烷、甲苯和水。图 6 显示了形式 B 的典型 XRPD 图,该图以峰,优选约 16、18、22 和 27 度 2θ 的峰为特征。

[0093] 溶液质子 NMR 证实形式 B 是 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的一种形式。典型的 IR 和拉曼光谱分别显示在图 7 和 8。相比于形式 A,形式 B 的 IR 光谱在约 3513 和 1960 cm^{-1} 处具有峰。

[0094] 形式 B 的典型 DSC 和 TGA 数据示于图 9。DSC 曲线显示了在约 146°C 和 268°C 时吸热。所发生的事件通过热载台显微实验证实是脱水和熔化。形式 B 在高至约 175°C 以前通常损失约 3.1% 挥发物 (每次约 0.46 摩尔水)。比较挥发物与水的 IR 光谱可知它们是水 (见图 10)。从 TGA 数据计算显示,形式 B 是一种半水合物。Karl Fischer 水分析也证实了该结论。

[0095] 典型的水分吸附和解吸附数据示于图 11。形式 B 在从 5% 相对湿度到 95% 相对湿度时未显示显著的重量增加,在各个相对湿度阶段都取得平衡。当形式 B 在从 95% 相对湿度回复干燥成 5% 相对湿度时,它趋向于维持其重量,以至于在 5% 相对湿度处,从开始到结束的重量损失通常仅为约 0.022% (约 0.003 毫克)。将形式 B 在约 84% 相对湿度下暴露约 10 天,其不会转变成其它形式。

[0096] 互变研究显示,形式 B 在 THF 溶剂系统中通常转变成形式 A,而在丙酮溶剂系统中通常转变成形式 C。在诸如纯水和 10% 水溶液的含水溶剂系统中,形式 B 是最稳定的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物。然而,在水存在时它可转变为形式 E。去溶剂化实验显示,在约 175°C 加热约 5 分钟,形式 B 通常转变成形式 A。

[0097] 当在两种不同温度 / 相对湿度压力下 (室温 / 0% RH 和 40°C / 93% RH) 下储存约 85 天,形式 B 通常不转变为其它形式。

[0098] 总之,形式 B 是一种半水合的结晶固体,其熔点约为 267°C,DSC 热分析图显示在约 146°C 和约 268°C 具有吸热。互变研究显示,形式 B 在含水溶剂系统中转变成形式 E,而在丙酮和其它无水溶剂系统中转变成其它形式。

[0099] 5.2.3 形式 C

[0100] 形式 C 可从丙酮溶剂系统通过蒸发、浆化和缓慢冷却而获得。该形式的典型 XRPD 图示于图 12。该数据以约 15.5 和 25 度 2θ 的峰为特征。

[0101] 溶液质子 NMR 表明 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮分子是完整的。典型的 IR 和拉曼光谱分别示于图 13 和 14。形式 C 的 IR 光谱以约 3466、3373 和 3318cm^{-1} 的峰为特征。形式 C 的拉曼光谱以约 3366、3321、1101 和 595cm^{-1} 的峰为特征。

[0102] 形式 C 的典型的热特征绘制在图 15 中。形式 C 在高至 175°C 以前损失约 10.02% 挥发物,这证实其是溶剂化的物质。超过约 175°C 产生重量损失是由于分解造成的。通过 TG-IR 实验可鉴定形式 C 的挥发物。加热若干分钟后获得的典型 IR 光谱示于图 13,当与光谱库比较时发现丙酮是最匹配的。从 TGA 数据计算显示,形式 C 是一种半溶剂化物(约 0.497 摩尔丙酮)。形式 C 的 DSC 曲线示于图 15,它在约 150°C 和约 269°C 显示吸热。基于热载台显微实验进行观察,在约 150°C 处的吸热是溶剂损失造成的。基于热载台实验,在约 269°C 处的吸热是熔化造成的。

[0103] 典型的水分吸附和解吸附平衡数据示于图 17。形式 C 在从 5% 相对湿度到 85% 相对湿度时未显示显著的重量增加,在各个相对湿度阶段,甚至在高达 85% 相对湿度时都取得平衡。在 95% 相对湿度时,形式 C 出现约 6.03% 的显著重量损失。当样品在从 95% 相对湿度回复干燥成 5% 相对湿度时,在各个阶段,甚至在低至 5% 相对湿度时,该样品维持其吸附期终点的重量。将形式 C 在约 84% 相对湿度下储存约 10 天,其能够转变成形式 B。

[0104] 互变研究显示,形式 C 在 THF 溶剂系统中通常转变成形式 A 而在含水溶剂系统中通常转变成形式 E。在丙酮溶剂系统中,形式 C 是 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的最稳定形式。对形式 C 进行去溶剂化实验显示,在约 150°C 加热约 5 分钟,形式 C 通常将转变为形式 A。

[0105] 总之,形式 C 是一种结晶的半溶剂化固体,其熔点约为 269°C ,DSC 热分析图显示在约 150°C 和约 269°C 具有吸热。形式 C 在低于约 85% RH 时不吸湿,但在较高相对湿度下可转变为形式 B。

[0106] 5.2.4 形式 D

[0107] 形式 D 可在乙腈溶剂系统中通过蒸发获得。该形式的典型 XRPD 图示于图 18。该图以约 27 和 28 度 2θ 的峰为特征。

[0108] 溶液质子 NMR 证实 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮分子是完整的。典型的 IR 和拉曼光谱分别示于图 19 和 20。形式 D 的 IR 光谱以约 3509、2299 和 2256cm^{-1} 的峰为特征。形式 D 的拉曼光谱以约 2943、2889、2297、2260、1646 和 1150cm^{-1} 的峰为特征。

[0109] 形式 D 的典型热特征绘制在图 21 中。形式 D 在高至 175°C 以前损失约 6.75% 挥发物,这表明其是溶剂化的物质。超过 175°C 以后产生重量损失是由于分解造成的。TG-IR 实验证实该挥发物是水和乙腈。从 TG 数据计算可知,样品中存在约 1 摩尔水。形式 D 的典型 DSC 曲线显示在约 122°C 和约 270°C 时吸热。基于热载台显微实验进行观察,在约 122°C 处的吸热是挥发物损失造成的。基于热载台实验,在约 270°C 处的吸热是熔化造成的。

[0110] 典型的水分吸附和解吸附数据绘制在图 22 中。形式 D 在从 5% 相对湿度到 95% 相对湿度时未显示显著的重量增加,在各个相对湿度阶段都取得平衡。当该形式从 95% 相

对湿度回复干燥成 5%相对湿度时,它维持其重量,以至于在 5%相对湿度时,该形式从开始到结束的重量通常只增加约 0.39% (约 0.012 毫克)。将形式 A 在约 84%相对湿度下储存约 10 天,其能够转变成形式 B。

[0111] 互变研究显示,形式 D 在 THF 溶剂系统中通常转变成形式 A,在含水溶剂系统中能够转变成形式 E,而在丙酮溶剂系统中能够转变成形式 C。对形式 D 进行的去溶剂化实验显示,在约 150°C 加热约 5 分钟,形式 D 通常会转变为形式 A。

[0112] 总之,形式 D 是一种用水和乙腈溶剂化的结晶固体,其熔点约为 270°C, DSC 热分析图显示在约 122°C 和约 270°C 具有吸热。形式 D 弱吸湿或不吸湿,但在较高相对湿度下通常将转变为形式 B。

[0113] 5.2.5 形式 E

[0114] 形式 E 可通过在水中形成 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的浆液并在丙酮:水比例约为 9:1 的溶剂系统中缓慢蒸发 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮来获得。典型的 XRPD 图示于图 23。该数据以约 20、24.5 和 29 度 2θ 的峰为特征。

[0115] 形式 E 的典型热特征绘制在图 24 中。形式 E 在高至约 125°C 以前通常损失约 10.58% 挥发物,这说明它是一种溶剂化的物质。在约 125°C 和约 175°C 之间观察到第二次重量损失,约为 1.38%。超过 175°C 以后的重量损失是由于分解造成的。Karl Fischer 和 TG-IR 实验支持以下结论:形式 E 的挥发性重量损失是由于水造成的。形式 E 的典型的 DSC 曲线在约 99°C、161°C 和 269°C 显示出吸热。基于热载台显微实验进行观察,在约 99°C 和约 161°C 处的吸热是由于挥发物损失造成的。基于热载台实验,在约 269°C 处的吸热是熔化造成的。

[0116] 典型的水分吸附和解吸附数据绘制在图 25 中。形式 E 在从 5%相对湿度到 95%相对湿度时未显示显著的重量增加,在各个相对湿度阶段都取得平衡。当样品从 95%回复干燥成 5%相对湿度时,样品维持其重量,以至于在 5%相对湿度时,样品从开始到结束的重量通常只增加约 0.0528%。

[0117] 互变研究显示,形式 E 在丙酮溶剂系统中可转变为形式 C,而在 THF 溶剂系统可转变成形式 G。在含水溶剂系统中,形式 E 似乎是最稳定的形式。对形式 E 进行的去溶剂化实验显示,在约 125°C 加热约 5 分钟,形式 E 通常将转变为形式 B。在约 175°C 加热约 5 分钟,形式 B 通常将转变为形式 F。

[0118] 当在两种不同温度/相对湿度压力条件(室温/0% RH 和 40°C/93% RH)下储存约 85 天时,形式 E 通常不转变为其它形式。当在室温/0% RH 储存 7 天时,形式 E 可转变为一种新的形式-形式 H。

[0119] 5.2.6 形式 F

[0120] 形式 F 可以通过将形式 E 完全脱水来获得。形式 F 的典型 XRPD 图示于图 26,该图以约 19、19.5 和 25 度 2θ 的峰为特征。

[0121] 形式 F 的典型热特征示于图 27。形式 F 的典型 DSC 曲线在约 269°C 显示吸热,这之前有两次较小的吸热,这说明它是 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的结晶形式。DSC 热分析图未显示任何熔化之前的热事件,这说明它是非溶剂化的物质。

[0122] 5.2.7 形式 G

[0123] 形式 G 可以在 THF 中浆化形式 B 和 E 来获得。该形式的典型 XRPD 图示于图 28, 该图以约 23 度 2θ 的峰为特征。在约 21 和 24.5 度 2θ 出现了两个形式 G 特有的峰。

[0124] 形式 G 的典型热特征绘制在图 29 中。形式 G 的典型 DSC 曲线显示在约 248°C 处吸热, 这之后在约 267°C 处有一个小的宽放热峰。在 DSC 热分析图中在较低温度下未观察到任何热事件, 这说明它是一种非溶剂化的物质。

[0125] 5.2.8 形式 H

[0126] 形式 H 可以通过将形式 E 在室温和 0% RH 下储存约 7 天而获得。典型的 XRPD 图示于图 30。该图以 15 度 2θ 的峰为特征, 并在 26 和 31 度 2θ 有两个其它的峰。

[0127] 典型的热特征示于图 31。形式 H 在高至约 150°C 以前损失约 1.67% 挥发物。超过 150°C 以后产生重量损失是由于分解造成的。Karl Fischer 数据显示, 形式 H 通常含有约 1.77% 的水 (约 0.26 摩尔), 这说明 TG 中的重量损失是由于脱水造成的。DSC 热分析图显示在约 50°C 和约 125°C 之间有一与形式 H 的脱水相对应的宽吸热峰, 在约 269°C 处有一尖吸热峰, 这可能是由于融化造成的。

[0128] 当在水中浆化形式 A 或 B 时, 约 14 天后, 形式 H 可转变为形式 E。当在 THF 中浆化时, 形式 H 可转变为形式 A。当在丙酮中浆化时, 形式 H 可转变为形式 C。

[0129] 总之, 形式 H 是一种与约 0.25 摩尔水水合的结晶固体, 其熔点约 269°C, DSC 热分析图显示在约 50°C 到约 125°C 以及在约 269°C 具有吸热。

[0130] 5.3 使用方法及药物组合物

[0131] 本发明的多晶型物显示出有益于药物制备、储存或使用的物理特性。本发明的所有多晶型物都可用作药物活性成分或其中间体。

[0132] 本发明包括用 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物来治疗和预防多种疾病和病症的方法。在各种方法中, 将治疗或预防有效量的化合物给予需要这种治疗或预防的患者。这种疾病和症状的例子包括但不限于: 与不希望的血管发生有关的疾病、癌症 (例如实体瘤和血液瘤)、炎性疾病、自身免疫疾病和免疫疾病。癌症和癌前症状包括以下专利中描述的那些: Muller 等的美国专利 No. 6, 281, 230 和 5, 635, 517; Zeldis 的许多美国专利, 包括 2003 年 4 月 11 日提交 No. 10/411, 649 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2003 年 5 月 15 日提交的 No. 10/438, 213 (Treatment of Various Types of Cancer); 2003 年 4 月 11 日提交的 No. 10/411, 656 (Treatment of Myeloproliferative Diseases)。可用本发明的组合物治疗或预防的其它疾病和病症的例子描述在 D' Amato 的美国专利 No. 6, 235, 756 和 6, 114, 335 和 Zeldis 的其它美国专利申请, 包括 2003 年 10 月 23 日提交的 No. 10/693, 794 (Treatment of Pain Syndrome) 和 2003 年 10 月 30 日提交的 No. 10/699, 154 (Treatment of Macular Degeneration) 中。这里引用的各个专利和专利申请纳入本文作为参考。

[0133] 根据待治疗疾病和对象的状况, 本发明的多晶型物可通过口服、肠胃外 (例如肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或灌注)、吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给药, 可单独或一起制成合适的剂量单位制剂, 该制剂含有适合各种给药途径的常规无毒的药学上可接受的运载体、佐剂和载体。由于各种多晶型物具有不同的溶出度、稳定性和其它特性, 所以用于治疗方法的最佳多晶型物取决于给药途径。例

如,易溶于含水溶液的形式优选用来制备液体剂型,而具有高热稳定性的形式优选制成固体剂型(例如,片剂和胶囊)。

[0134] 尽管在一些情况下,多晶型物的物理特性会影响它们的生物利用度,但是有效治疗或预防各种疾病和症状的多晶型物的量可由药学或医学领域的一般技术人员方便地确定。在本发明的某些实施方案中,多晶型物是以单次或多次日剂量口服给予的,该日剂量约为 0.10-150 毫克/天,或约 5-25 毫克/天。在其它实施方案中,多晶型物是隔天给予的,其量为约 0.10-150 毫克/天,或约 5-25 毫克/天。

[0135] 本发明包括可用于治疗和预防方法的药物组合物和单一单位剂型,其含有 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的一种或多种多晶型物以及任选的一种或多种赋形剂或稀释剂。具体的组合物和剂型在各种被纳入本文作为参考的专利和专利申请中有公开。在一实施方案中,一种单一剂型含有约 5、10、25 或 50 毫克多晶型物(例如形式 B)。

6. 实施例

[0136] 6.1 多晶型物的筛选

[0137] 如下进行多晶型物的筛选以生成 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的不同固体形式。

[0138] 用等分量的实验溶剂处理所称量的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮样品(通常约 10 毫克)。溶剂是试剂级或 HPLC 级的。每份溶剂的量通常是约 200 μ L。每次加入之间通常要振荡或超声混合物。固体溶解后(通过目测判断)计算估算的溶解度。溶解度基于这些这些实验中形成溶液的总溶剂量来估算。由于使用的溶剂等分的量过大或者由于溶出速度较慢,所以实际溶解度可能大于估算溶解度。

[0139] 通过如下方式制备样品:在升高的温度下制备溶液(通常将约 30 毫克溶于 20 毫升)、过滤、然后在开口瓶(快速热蒸发)或在用有孔的铝箔覆盖的瓶(慢速热蒸发)中蒸发溶液。

[0140] 还可进行浆化实验。通常将约 25 毫克固体置于 3 或 5 毫升溶剂中。然后将样品置于回转式振荡器上于室温或 40°C 下放置 4-10 天。

[0141] 用各种冷却方法进行结晶。在升高的温度(例如约 60°C)下将固体溶于溶剂、迅速过滤并使其冷却至室温。一旦到达室温就将未结晶的样品移入冰箱。通过过滤或倾析移出固体并在空气中干燥。在升高的温度(例如约 45-65°C)下将固体溶于溶剂,然后用干冰/丙酮浴冷却来进行迅速冷却。

[0142] 将各种多晶型物的一部分在 84% 相对湿度的室内放置约 1 周以进行吸湿性研究。

[0143] 将各种多晶型物在 70°C 的恒温器中加热约 1 周以进行去溶剂化研究。

[0144] 通过在饱和溶剂中制备含有两种形式的浆液来进行互变实验。将浆液在室温下振荡约 7-20 天。通过过滤除去不溶性固体并用 XRPD 分析。

[0145] 6.2 多晶型物的制备

[0146] 按下面的描述制备 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的八种固体形式。

[0147] 形式 A 是从各种非水性溶剂中通过结晶获得的,该溶剂包括 1-丁醇、乙酸丁酯、乙

醇、乙酸乙酯、甲醇、甲乙酮和四氢呋喃。形式 B 也是从己烷、甲苯和水溶剂中通过结晶而获得的。形式 C 是在丙酮溶剂系统中通过蒸发、浆化和缓慢冷却而获得的。形式 D 是在乙腈溶剂系统中通过蒸发获得的。形式 E 最容易的获得方法是在水中浆化 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。形式 F 是使形式 E 完全去溶剂化而获得的。它是一种熔点约为 269°C 的非溶剂化的晶体物质。形式 G 是使形式 B 和 E 在 THF 中浆化而获得的。形式 H 是在室温和 0% RH 下对形式 E 施压 7 天而获得的。

[0148] 6.2.1 多晶型物 B 和 E 的合成

[0149] 形式 B 是 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 的理想多晶型物。这种形式已经以 API 制剂的形式用到临床研究用药物产品中。制造了三批,都为非微粉化 API 形式的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮多晶型物的表观混合物。

[0150] 进行了研究工作以确定从这种多晶型物的混合物中产生多晶型物 B 的方法,以及可用在 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 API 的批次验证和未来制备中严格控制多晶型物的方法。该工作中制得的多晶型物通过 XRPD、DSC、TGA 和 KF 定性。

[0151] 还开发了大规模制备形式 E 的方法。制备多晶型物 E 是为了在 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的胶囊溶出度试验中与多晶型物 B 药物产品进行比较。将 150 克多晶型物混合物溶于 3 升水中并在室温下搅拌 48 小时。产品通过过滤收集并在 25°C 真空干燥 24 小时。XRPD、DSC、TGA、KF 和 HPLC 分析证实,分离的物质是多晶型物 E。

[0152] 在初步工作中,证实了在高温 (75°C) 下将 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物混合物与水的悬液搅拌较长时间可将这种多晶型物的混合物专一地转化成形式 B。鉴定了一些特定的参数,包括温度、溶剂体积和干燥参数 (温度和真空)。用 XRPD、DSC、TGA、KF 和 HPLC 分析定性所有批次。在完成优化工作之后,对 3 批 API 将最优方法放大到 100-200 克。在 20°C、30°C 和 40°C 以及 65°C 用 150mm Hg 的真空进行干燥研究。结果示于表 1-5。

[0153] 研究了 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮浆液的冷却期和维持期。试验的实验室数据说明,多晶型物 B 似乎是最先形成的,在室温条件下随时间推移与多晶型物 E 平衡,从而产生多晶型物 B 和 E 的混合物。该结果支持以下事实,即多晶型物 B 似乎是一种动力学产物,较长的处理时间可使其转化成多晶型物 E,从而得到多晶型物 B 和 E 的混合物。

[0154] 开发了一种专门制备 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物 B 的实验室方法。该方法包括将 10 体积的含水浆液在约 75°C 搅拌 6-24 小时。以下是优选的工艺参数:

[0155] 1. 热浆液温度为 70-75°C。

[0156] 2. 在 65-75°C 对 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮产品进行过滤。

[0157] 3. 在 60-70°C 下进行真空干燥以有效除去 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮湿饼中未结合的水。

[0158] 4. 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的过滤步骤可以是时间敏感性操作。优选使用有效分离固体-液体的装置。

[0159] 5. 将 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的水湿饼在 KF 高于 5% 下维持一段时间可能会产生多晶型物 B 的动态平衡, 从而形成多晶型物 E 和 B 的混合物。

[0160] 在 3 小时 (30-70°C, 152mm Hg) 内干燥至 KF < 4.0% 水。根据 KF 和 TGA 测得的含水水平区分多晶型物 B 和 E。多晶型物 B 的参考样品是微粉化 API。为了通过 XRPD 进行精确比较, 在将样品送交分析之前进行轻柔研磨。这样可提高多晶型物鉴定工作的清晰度。所有样品用 XRPD、DSC、TGA、KF 和 HPLC 进行分析。

[0161] 表 1: 初步研究

[0162]

用量	反应条件	分析	结果 / 结论
2 克	水, 室温, 48h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 E
25 克	水, 室温, 48h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 E
5 克	水, 70-75°C, 24h, 然后室温 24h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 B
1 克	9 : 1 丙酮 - 水, 慢速蒸发	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物混合物
1 克	175°C, 恒温箱中 1h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 A
0.5 克 (多晶型物 A)	水, 室温, 24h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 E
1 克多晶型物 B	水, 室温, 48h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 E
1 克多晶型物 E	水, 70-75°C, 24h	XRPD、DSC、TGA、KF	多晶型物 B
1 克	庚烷中的浆液	XRPD、DSC、TGA、KF	无变化

[0163] 表 2: 温度、时间和溶剂体积的最佳化

[0164]

用量	水量 (毫升)	温度 (°C)	时间 (h)	结果 / 结论
10 克	50	75	6	混合物
10 克	50	75	24	多晶型物 B
10 克	100	70	6	多晶型物 B
10 克	100	70	14	多晶型物 B
10 克	100	70	21	多晶型物 B
10 克	100	75	6	多晶型物 B
10 克	100	75	24	多晶型物 B
10 克	100	75	6	多晶型物 B
10 克	100	75	19	多晶型物 B
10 克	100	75	14	多晶型物 B
10 克	100	75	24	多晶型物 B
5 克	100	75	18	多晶型物 B
10 克	100	80	6	多晶型物 B
10 克	100	80	20	多晶型物 B
10 克	200	45	6	多晶型物 B+E
10 克	200	45	24	多晶型物 E
10 克	200	60	48	多晶型物 B
10 克	200	75	6	混合物
10 克	200	75	24	多晶型物 B
10 克	200	75	13	多晶型物 B
10 克	200	75	24	多晶型物 B

[0165] 最佳条件确定为, 10 体积溶剂 (H₂O), 70-80°C, 6-24 小时。

[0166] 表 3: 维持时间

[0167]

用量	反应条件	维持时间 (h)	保持温度 (°C)	结果 / 结论
5 克	水, 70-75°C, 24h	24	23-25	多晶型物 B
1 克 多晶型物 B	水, 70-75°C, 24h	48	23-25	多晶型物 E
2 克	水, 40mL	16	23-25	多晶型物 E
150 克	水, 3.0L	24	23-25	多晶型物 E
150 克	水, 3.0L	48	23-25	多晶型物 E
10 克	水, 100mL, 24h, 75°C	18	23-25	多晶型物 B
10 克	水, 100mL, 24h, 75°C	18	40	多晶型物 B
10 克	水, 200mL, 24h, 75°C	14	-5	混合物
10 克	水, 200mL, 24h, 75°C	14	23-25	多晶型物 E
10 克	水, 200mL, 24h, 75°C	14	40	混合物
10 克	水, 100mL, 24h, 75°C	21	23-25	多晶型物 E
10 克	水, 100mL, 24h, 75°C	21	40	混合物
10 克	水, 100mL, 14h, 75°C	2	23-25	混合物

[0168] 维持一段时间产生混合的结果, 它确定了该物质应在 60-65°C 下过滤并用 0.5 体积温 (50-60°C) 水洗涤该物质。

[0169] 表 4: 放大实验

[0170]

用量	水量 (升)	温度 (°C)	时间 (h)	结果 / 结论
100 克	1.0	75	6	多晶型物 B
100 克	1.0	75	22	多晶型物 B
100 克	1.0	75	6	多晶型物 B
100 克	1.0	75	24	多晶型物 B
100 克	1.0	75	6	多晶型物 B
100 克	1.0	75	22	多晶型物 B

[0171] 表 5: 干燥研究

[0172]

用量	干燥时间 (h)	干燥温度 (°C)	真空 (mm Hg)	KF § (%)	结果 / 结论
100 克	0	-	-	3.690	多晶型物 B
100 克	3	30	152	3.452	多晶型物 B
100 克	8	30	152	3.599	多晶型物 B
100 克	0	-	-	3.917	多晶型物 B
100 克	5	40	152	3.482	多晶型物 B
100 克	22	40	152	3.516	多晶型物 B
100 克	3	40	152	3.67	多晶型物 B
100 克	22	40	152	3.55	多晶型物 B

[0173] * 反应条件: 水 1L, 75°C, 22-24h; § 平均运行 2 次。

[0174] 干燥研究证实, 该物质应在 35-40°C、125-152mm Hg 下干燥 3-22 小时或直到水分含量 ≤ 4% w/w。

[0175] 为大规模制备多晶型物 E(5222-152-B), 在 5 升的圆底烧瓶中装入 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (150g, 0.579mol) 和水 (3000mL, 20 份体积)。将混合物室温 (23-25°C) 下于氮气中机械搅拌 48 小时。

[0176] 24 和 48 小时后取出样品, 然后将混合物过滤并在滤器中空气干燥 1 小时。将物质转移到干燥盘并在室温 (23-25°C) 下干燥 24 小时。对干燥物质进行 KF 分析显示水分含量为 11.9%。再对该物质进行 XRPD、TGA、DSC 和 HPLC 分析。分析显示该物质是纯的多晶型物 E。

[0177] 为了大规模制备多晶型物 B (5274-104), 在 2 升的三颈圆底烧瓶中装入 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (多晶型物混合物, 100g, 0.386mol) 和水 (1000mL, 10.0 份体积)。将混合物加热至 75°C 约 30 分钟以上并于氮气下机械搅拌。

[0178] 6 和 24 小时后取出样品, 然后将混合物冷却至 60-65°C、过滤并用温 (50-60°C) 水 (50mL, 0.5 体积) 洗涤该物质。将物质转移到干燥盘并在 30°C、152mm Hg 下干燥 8 小时。对该干燥物质进行 KF 分析显示水分含量为 3.6%。将该物质研磨后进行 XRPD、TGA、DSC 和 HPLC 分析。分析显示该物质是纯的多晶型物 B。分析结果示于图 32-46。

[0179] 6.3X 射线粉末衍射测量

[0180] X 射线粉末衍射分析在 Shimadzu XRD-6000X 射线粉末衍射计上用 CuK α 辐射进行。所述仪器装有精细焦距 (fine-focus) X 射线管。该 X 射线管的电压和电流分别设定在 40kV 和 40mA。其扩展和散射缝设定为 1°, 接受缝设定为 0.15mm。通过 NaI 闪烁检测仪检测衍射辐射。使用以 3° / 分钟 (0.4 秒 / 0.02°) 的速度从 2.5° 2 θ 到 40° 2 θ 进行 θ -2 θ 的连续扫描。每天分析硅标准样来校准所述仪器。

[0181] 在装有曲线位置敏感型检测仪的 Inel XRG-3000 衍射计上使用 CuK α 辐射来进行 X-射线粉末衍射分析。在 120° 的 θ -2 θ 范围内以 0.03° 的分辨率实时收集数据。所述管的电压和电流分别为 40kV 和 30mA。每天分析硅标准样来校准所述仪器。在图中仅显示 2.5-40° 2 θ 的区域。

[0182] 6.4 热分析

[0183] 在 TA 仪器 TGA 2050 或 2950 上进行 TG 分析。所述校准标准样是镍和镍铝合金。将约 5 毫克的样品置于盘中, 精确称重并加入到 TG 炉中。该样品在氮气中以 10°C / 分钟的速度加热, 升至最终温度为 300 或 350°C。

[0184] 在 TA 2920 仪器上获取 DSC 数据。所述校准标准样是铟。将约 2-5 毫克的样品置于 DSC 盘中, 精确记录其重量。使用具有一个针孔的起褶皱的盘子来分析, 所述样品在氮气中以 10°C / 分钟的速度加热, 升至最终温度为 350°C。

[0185] 使用安装在 Leica 显微镜上的 Kofler 热载台来进行热台显微测量。使用 USP 标准样来校准所述仪器。

[0186] 使用装有 Nicolet 560 型傅立叶变换 IR 分光光度计的 TA 仪器 TGA2050 (装有碳硅棒源、XT/KBr 分光器和含重氢的的硫酸三甘醇酯 (DTGS) 检测仪) 来进行 TG-IR 实验。所述 IR 分光光度计用聚苯乙烯在使用当天进行波长校准, 同时对 TG 每两周进行温度和重量的校准, 温度校准使用铟进行。称量约 10 毫克的 3-(4-氨基-1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮样品, 并置于铝盘中, 在氮气冲刷下从 25-30°C 以 20°C / 分钟的速度加热至 200°C。连续地获得 IR 光谱, 每个光谱表示 32 次共加入 (co-added) 扫描, 其分辨率为 4cm⁻¹。收集该光谱, 重复时间为 17 秒。将 TG/IR 分析数据表示为关联于时间的 Gram-Schmidt 图和 IR 光谱。所述 Gram-Schmidt 图点显示了总 IR 强度与时间的关系, 因此, 可以在各时间点上检测挥发性。它们也显示了挥发性的检测时间。根据 Gram-Schmidt 图, 可以选择时间点, 且这些时间点的 IR 光谱表示在多层连接光谱中。各光谱确定了在上述时间点处的挥发性。通过检索 HR Nicolet TGA 蒸气相光谱库可以确定挥发性。所述库的匹配结果也显示了所确定的蒸气。

[0187] 6.5 光谱学测量

[0188] 在 Nicolet 750 型傅立叶变换拉曼分光光度计上,使用 1064 纳米的激发光谱和约 0.5W Nd:YAG 的激光能量来获取拉曼光谱。所述光谱表示在 4cm^{-1} 分辨率下获得的 128-256 次共加入扫描。制备所述样品,通过将材料置于样品固定器上,并将该固定器置于分光光度计中来进行分析。所述分光光度计在使用时用硫和环己烷进行波长校准。

[0189] 在装有碳硅棒源 XT/KBr 分光计和含重氢的硫酸三甘醇酯 (DTGS) 检测仪的 Nicolet 860 型傅立叶变换 IR 分光光度计上获取中 IR 光谱 (mid-IR spectra)。使用 Spectra-Tech 公司的散射反射附件进行取样。各光谱表示 128 次共加入扫描,光谱分辨率为 4cm^{-1} 。用原位校准镜获得背景数据组。然后获得单一光束样品数据组。之后,通过对该两组数据进行相互配比而获得 $\log 1/R$ (其中, R = 反射率) 光谱。所述分光光度计在使用时用聚苯乙烯进行校准 (波长)。

[0190] 6.6 水分吸附 / 解吸附测量

[0191] 在 VTI SGA-100 水分平衡系统上收集水分吸附 / 解吸附数据。对于吸附等温线,使用 5-95% 相对湿度 (RH) 的吸附范围和在 95-5% RH 解吸附范围 (以 10% RH 递增) 来进行分析。所述样品在分析之前不干燥。用于分析的平衡标准为在 5 分钟内的变化小于 0.0100% 重量,若重量标准不符合则最大平衡时间为 3 小时。对于所述样品的起始水份含量,数据无需校正。

[0192] 6.7 溶液质子 NMR 测量

[0193] 在 SSCI 公司 (3065 Kent Avenue, West Lafayette, Indiana) 收集以前未报道的 NMR 光谱。溶液相 ^1H NMR 光谱在室温下、Bruker AM 型分光光度计上获得。所述 ^1H NMR 光谱表示在 4 微秒脉冲和 5 秒相对延迟时间下收集的 128 次共加入瞬变。所述自由引导衰减 (FID) 指数地乘以 0.1Hz Lorentzian 线扩张因子来提高信噪比。使用 GRAMS 软件 (5.24 版) 处理所述 NMR 光谱。所述样品溶于二甲基亚砜- d_6 中。

[0194] 本发明所述范围应参考附带权利要求书来理解。

[0195] 6.8 固有溶出度和溶解度研究

[0196] 对 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-哌啶-2,6-二酮的形式 A (无水化合物)、形式 B (半水化合物) 和形式 E (二水合物) 进行固有溶出度实验。对形式 A 和形式 B 进行平衡溶解度实验。使用紫外-可见光分光光度计来分析各等份,并通过 X-射线粉末衍射计 (XRPD) 来分析各实验的固体残留量。

[0197] 6.8.1 实验

[0198] 6.8.1.1 溶出度

[0199] 在装有 VK650A 加热器 / 循环器的 VanKel VK6010-8 溶出设备中进行溶出度实验。使用固有溶出设备 (Woods 设备)。使用 Woods 设备将样品在水压机中 1.5 公吨 (1000psi) 压缩 1 分钟,得到样品表面积为 0.50cm^2 。所述用于各实验的溶解介质由 900mL HCl 缓冲液 (pH 1.8) 和 1% 月桂基硫酸钠组成。该介质通过 0.22 微米的尼龙过滤盘真空过滤来进行脱气,并保持在 37°C 。在各实验中,所述设备在 50rpm 下旋转。使用 0.2 微米尼龙注射过滤器立即过滤各等份。在一些情况下,回收未溶解的固体,并通过 X-射线粉末衍射计 (XRPD) 进行分析。

[0200] 6.8.1.2 溶解度

[0201] 在 100mL 的三颈圆底烧瓶中进行平衡溶解度实验,所述烧瓶浸在恒温油浴中,保持在 25℃。在 50mL 的溶解介质 (HCl 缓冲液, pH1.8, 具有 1% 月桂基硫酸钠) 中用机械搅拌棒搅拌 400-450 毫克的固体样品。使用 0.2 微米的尼龙注射过滤器过滤各等份,并立即在 A 类玻璃用具中用溶解介质从 1mL 稀释到 50mL,然后从 5mL 稀释到 25mL,最终的稀释因子为 250。

[0202] 6.8.1.3 紫外-可见光分光光度测定法

[0203] 通过 Beckman DU 640 单光束分光光度计来分析样品溶液的溶出度和溶解度。使用 1.000cm 石英比色皿和 228.40 纳米的分析波长。用装有溶解介质的比色皿将所述检测仪归零。

[0204] 6.8.1.4X 射线粉末衍射

[0205] 在 Shimadzu XRD-6000X 射线粉末衍射计上使用 Cu Ka 辐射进行 XRPD 分析。所述仪器装有精细焦距 X 射线管。该 X 射线管的电压和电流分别设定在 40kV 和 40mA。所述扩展和散射缝设定为 1°, 接受缝设定为 0.15mm。通过 NaI 闪烁检测仪检测衍射辐射。使用以 3° / 分钟 (0.4 秒 / 0.02°) 的速度从 2.5° 2θ 到 40° 2θ 进行 θ-2θ 的连续扫描。每天分析硅标准样来校准所述仪器。所述样品包裹在具有硅插入物的铝固定器中。

[0206] 6.8.2 结果

[0207] 这些溶解度和固有性研究的结果列于表 6 中。所述溶解度和溶出度实验均在 HCl 缓冲液 (pH1.8, 包含 1% 的月桂基硫酸钠) 中进行。形式 A 在所述介质中不稳定,会转化成形式 B。形式 A、B 和 E 的溶解度分别为 6.2、5.8 和 4.7mg/mL。所述 A、B 和 E 的溶出度分别为 0.35、0.34 和 0.23mg/mL。

[0208] 6.8.2.1 紫外-可见光分光光度计测量法的发展

[0209] 进行溶出介质 (用空比色皿进行空白样) 的紫外-可见光扫描,来鉴别任意干扰峰。在图 47 中显示了在 225 纳米处的小峰。

[0210] 通过紫外-可见光分光光度计分析各种浓度下的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮溶液。对 1.0 毫克 / 毫升的溶液进行预扫描,用溶解介质作为仪器的空白。该溶液高度吸收,并在 200 到 280 纳米内出现噪声,这必需进行稀释。

[0211] 然后从 200-300 纳米扫描 0.04mg/mL 的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮溶液。如图 48 所示,在 200-230 纳米之间仍旧出现噪声。将所述样品进一步稀释到 0.008mg/mL。用 200-350 纳米波长对这一样品进行扫描显示在 228.4 纳米处有峰,且没有出现干扰。如图 49 所示。因此,选择 228.4 纳米的波长来分析样品的溶解度和溶出度。

[0212] 用以下浓度标准样形成 6 点校准曲线:0.001mg/mL、0.002mg/mL、0.005mg/mL、0.010mg/mL、0.015mg/mL 和 0.020mg/mL (Notebook 569-90)。如图 50 所示,获得 $R^2 = 0.9999$ 的线性系数。

[0213] 6.8.2.2 溶解度

[0214] 在溶出介质中将由 449.4 毫克的形式 A 组成的样品形成浆液。无需控制粒度。在 7、15、30、60、90 和 150 分钟时取出等份。在第一时间点时浓度达到 6.0mg/mL。在 30 分钟时浓度达到最高,为 6.2mg/mL。从浓度降低点开始,在 150 分钟时达到 4.7mg/mL,如图 51 所示。通过 XRPD 分析在最终时间点处残留的固体,发现为形式 E,如表 7 所示。在该图中没

有看到形式 A 的峰。由于所述浓度在 4.7mg/mL 时并没有达到稳定水平,因此,形式 E 的溶解度可能比这更低。

[0215] 在溶出介质中将由 401.4 毫克的形式 B 组成的样品形成浆液。无需控制 粒度。在 7、15、30、60、90、180、420 和 650 分钟时取出等份。形式 B 比形式 A 溶解得更慢,在 90 分钟时达到 3.3mg/mL。如图 52 所示,所述浓度在最后三个时间点处稳定在 5.6-5.7mg/mL。如表 7 所示,所述残留的固体因为形式 B,说明形式 B 在水中具有良好的稳定性。

[0216] 在表 6 中给出了溶解度列表。在表 8 和 9 中显示了各时间点时的溶解量。

[0217] 表 6 :结果总结

[0218]

形式	溶解度	固有溶出度 #1	固有溶出度 #2	平均固有溶出速度
形式 A	6.2mg/mL	0.35	0.22 ^a	0.29 ^a
形式 B	5.8mg/mL	0.35	0.32	0.34
形式 E	4.7mg/mL	0.21	0.25	0.23

[0219] a. 形式 A 溶出度实验 #2 在盘表面上可以转化成形式 E,而向较低平均速度偏移。

[0220] 表 7 :实验细节

[0221]

实验	最终形式
挤压的形式 A	A
挤压的形式 B	B
形式 A 的溶解度	E
形式 B 的溶解度	B
形式 A 的溶出度	-
形式 A 的溶出度	A
形式 B 的溶出度	-
形式 B 的溶出度	B
形式 E 的溶出度	E
形式 E 的溶出度	-

[0222] 表 8 :形式 A 溶解度

[0223]

时间点 (分钟)	浓度 (mg/mL)
7	6.00
15	6.11
30	6.16
60	6.10
90	5.46
150	4.73

[0224] 表 9 :形式 B 溶解度

[0225]

时间点 (分钟)	浓度 (mg/mL)
7	1.63
15	2.14
30	2.33
60	2.94
90	3.34
180	5.67
420	5.76
650	5.61

[0226] 6.8.2.3 固有溶出度

[0227] 使用 2 公吨的压力,在 Woods 设备中将各自约 200 毫克的形式 A 和 B 压缩成碟状。之后,将所述样品弄碎,并温和地研磨,并用 XRPD 进行分析。所述研究显示压缩和研磨在任意情况下都不会改变其形式(见表 7)。

[0228] 进行两轮预溶出实验。在这两轮需要恒定表面积的实验中,所述碟状物都出现一定程度的破裂。

[0229] 所述第一固有溶出度实验使用约 150 毫克的形式 A 和形式 B,严格遵照关于固有溶出度的 USP 章节进行。在从 5 分钟开始到 90 分钟结束之间,取 7 个等份,以保持下降的条件。所述实验形成线性溶出度曲线,表明该两种形式的速度均为每分钟 $0.35\text{mg}/\text{cm}^2$ 。之后,在相同条件下对形式 E 进行实验,并加入到图表中进行比较(见图 53)。所述形式 E 的溶出速度为每分钟 $0.21\text{mg}/\text{cm}^2$,明显低于形式 A 和 B 的溶出速度。这是基于溶解度数据线性推导得出的。所述残留固体的结晶形式在任何情况下都不改变。

[0230] 所述第二实验使用各约 250 毫克的形式 A 和 B。之后对形式 E (135mg) 进行实验,并加入到图中进行比较(见图 54)。在从 5 分钟开始到 150 分钟结束之间,取 9 个等份。形式 A、B 和 E 的溶出速度分别为 0.22 、 0.32 和 $0.25\text{mg}/\text{cm}^2$ 。在该实验中,形式 A 的溶出速度低,而形式 B 和 E 的速度类似于第一实验中出现的情况。相信在这种情况下,形式 A 样品碟状物的薄层在接触水时转化成了形式 E。溶解度实验中形式 A 快速转化成形式 E 的证据支持了这一点。未溶出的固体的衍射图没有显示形式发生改变。但是,所述样品碟状物整块没有接触水。因此,形式 A 的实际固有溶出度接近每分钟 $0.35\text{mg}/\text{cm}^2$ 。可以获取不足量的形式 A,以重复该实验。

[0231] 在表 6 中给出了固有溶出速度列表。在各时间点处的溶解量列于表 10 和 11 中。

[0232] 表 10 :固有溶出度 :实验 #1 的结果

[0233]

时间点	形式 A ^a	形式 B ^a	形式 E ^a
5 分钟	5.76	10.80 ^b	2.70
10 分钟	7.73	6.85	4.13
20 分钟	11.31	10.25	6.96
30 分钟	15.59	14.35	9.60
45 分钟	21.98	20.57	12.57
60 分钟	27.11	25.70	15.16
90 分钟	34.17	35.34	20.82

[0234] a :结果记录为每单位面积 (mg/cm^2) 的累积溶出量

[0235] b :这一数据点不包括在图中,这是因为该值比接着的两个数据点高。

[0236] 表 11 :固有溶出度 :实验 #2 的结果

[0237]

时间点	形式 A ^a	形式 B ^a	形式 E ^a
5 分钟	4.50	5.04	3.06
10 分钟	5.22	6.12	4.31
20 分钟	7.54	7.73	11.40
30 分钟	11.46	12.72	11.93
45 分钟	15.01	17.33	14.72
60 分钟	18.38	21.93	18.52
90 分钟	24.38	31.64	26.24

120 分钟	30.35	41.31	33.56
150 分钟	35.26	49.54	40.82

[0238] a:结果记录为每单位面积 (mg/cm^2) 的累积溶出量

[0239] 6.9 分析多晶型物的混合物

[0240] 本发明包括不同多晶型物的混合物。例如,对一种样品进行 X-射线衍射分析得到一个除了表示形式 B 的峰以外还在 12.6° 和 25.8° 2θ 处存在两个小峰的图。为了确定该样品的组成,进行以下的步骤:

[0241] (1) 将新形成的图与已知的形式及一般的药物赋形剂和污染物进行匹配;

[0242] (2) 簇分析该额外的峰,以确定是否有任意未知的相与原始形式 B 混合;

[0243] (3) 谐波分析该额外的峰,以确定是否存在任意的优选取向,或者在结晶习惯性方面是否可能会发生改变;

[0244] (4) 指出形式 B 和新产物样品的单位晶格,以确定任意可能的结晶关系。

[0245] 基于这些适于分析多晶型物混合物的试验,可以确定包含多晶型物形式 B 和 E 混合物的样品。

[0246] 6.10 剂型

[0247] 表 12 说明了 25 毫克单剂量单位的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物的批料配方和单剂型配方。

[0248] 表 12:25 毫克胶囊的配方

[0249]

材料	%重量	量(毫克/片)	量(kg/批)
3-(4-氨基-1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物	40.0%	25 毫克	16.80kg
预胶凝化的玉米淀粉, NF	59.5%	37.2 毫克	24.99kg
硬脂酸镁	0.5%	0.31 毫克	0.21kg
总计	100.0%	62.5 毫克	42.00kg

[0250] 将预凝胶的玉米淀粉 (SPRESS B-820) 和 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的多晶型物组分通过筛子(即 710 微米的筛子),然后加入具有挡板的扩散式混合器中,并掺合约 15 分钟。使硬脂酸镁通过筛子(即 210 微米的筛子),并加入到扩散式混合器中。使用 Dosator 型胶囊填料机将所述掺合物包封在胶囊中。

[0251] 本发明的整个范围决不限于本文所述的具体实施例,而应参考附带的权利要求书。

形式 A 的 XRPD 图

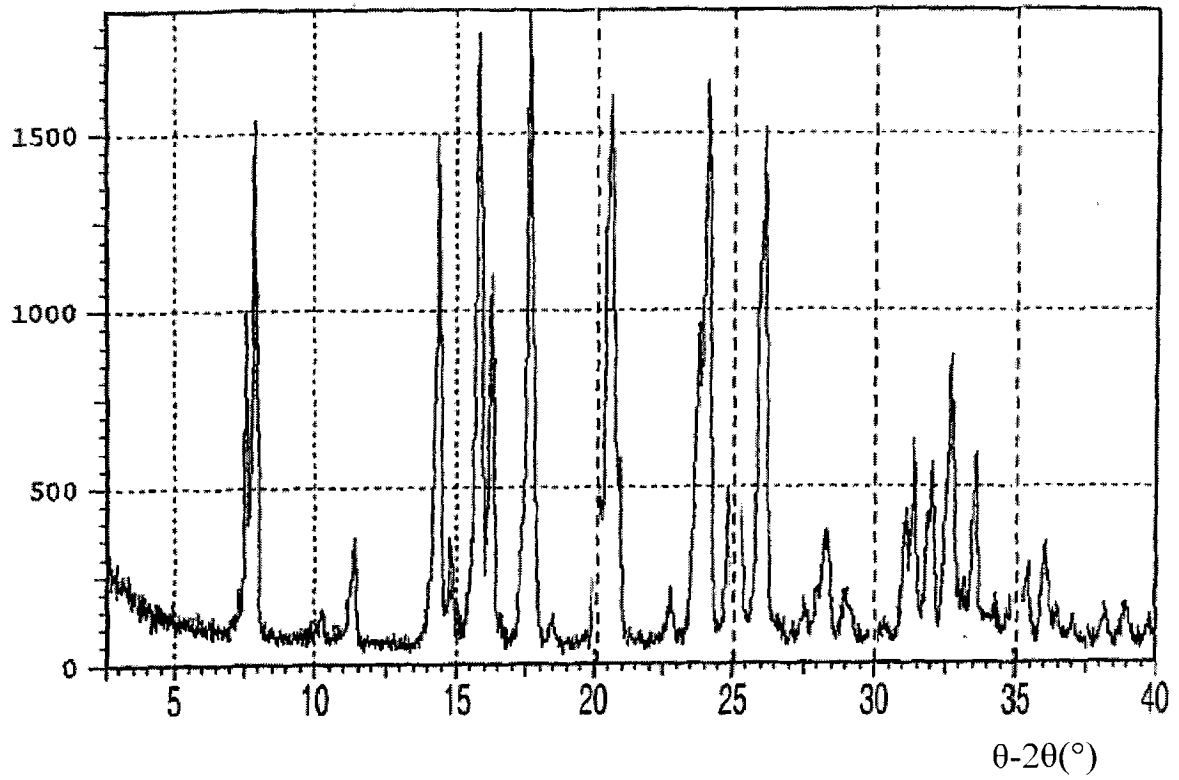


图 1

形式 A 的 IR 光谱

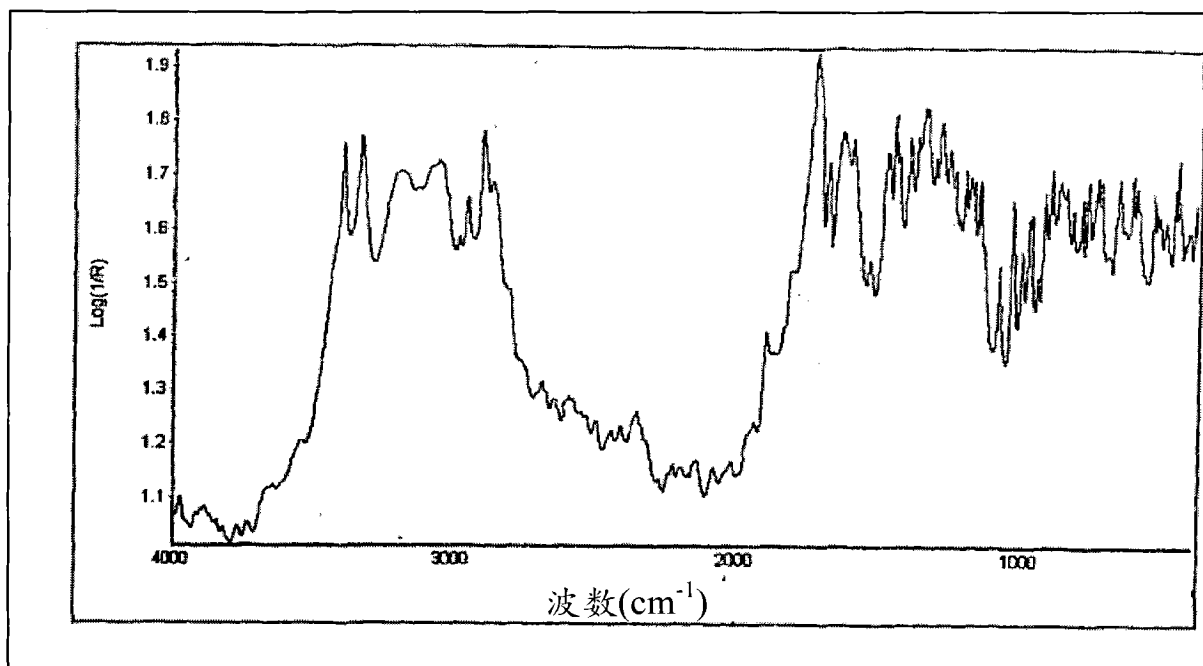


图 2

形式 A 的拉曼光谱

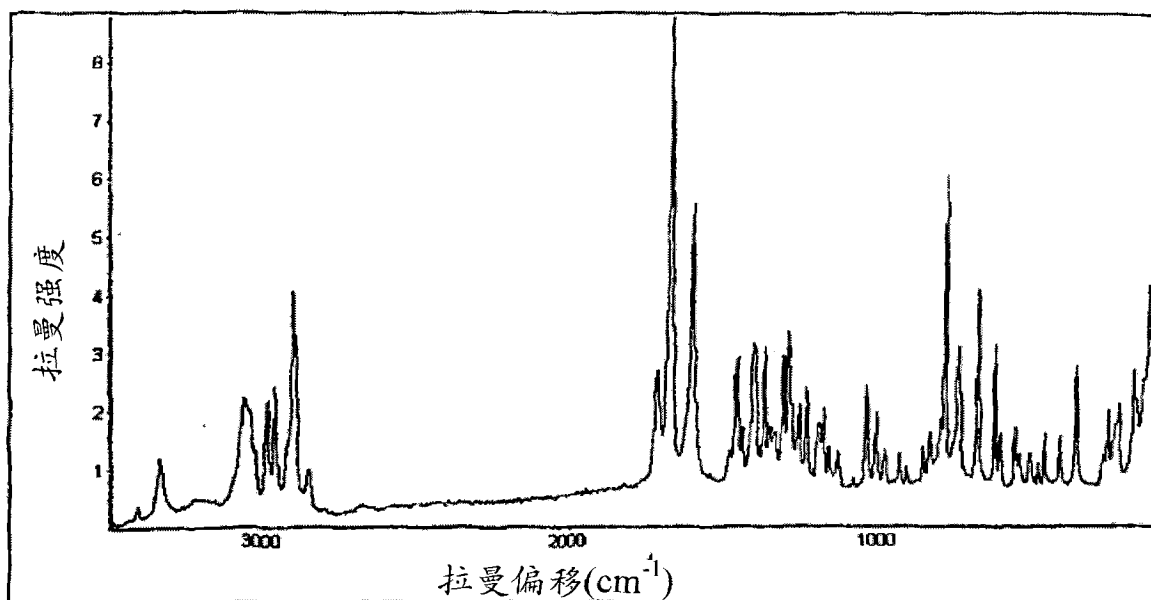


图 3

形式 A 的 (上) 和 DSC (下)

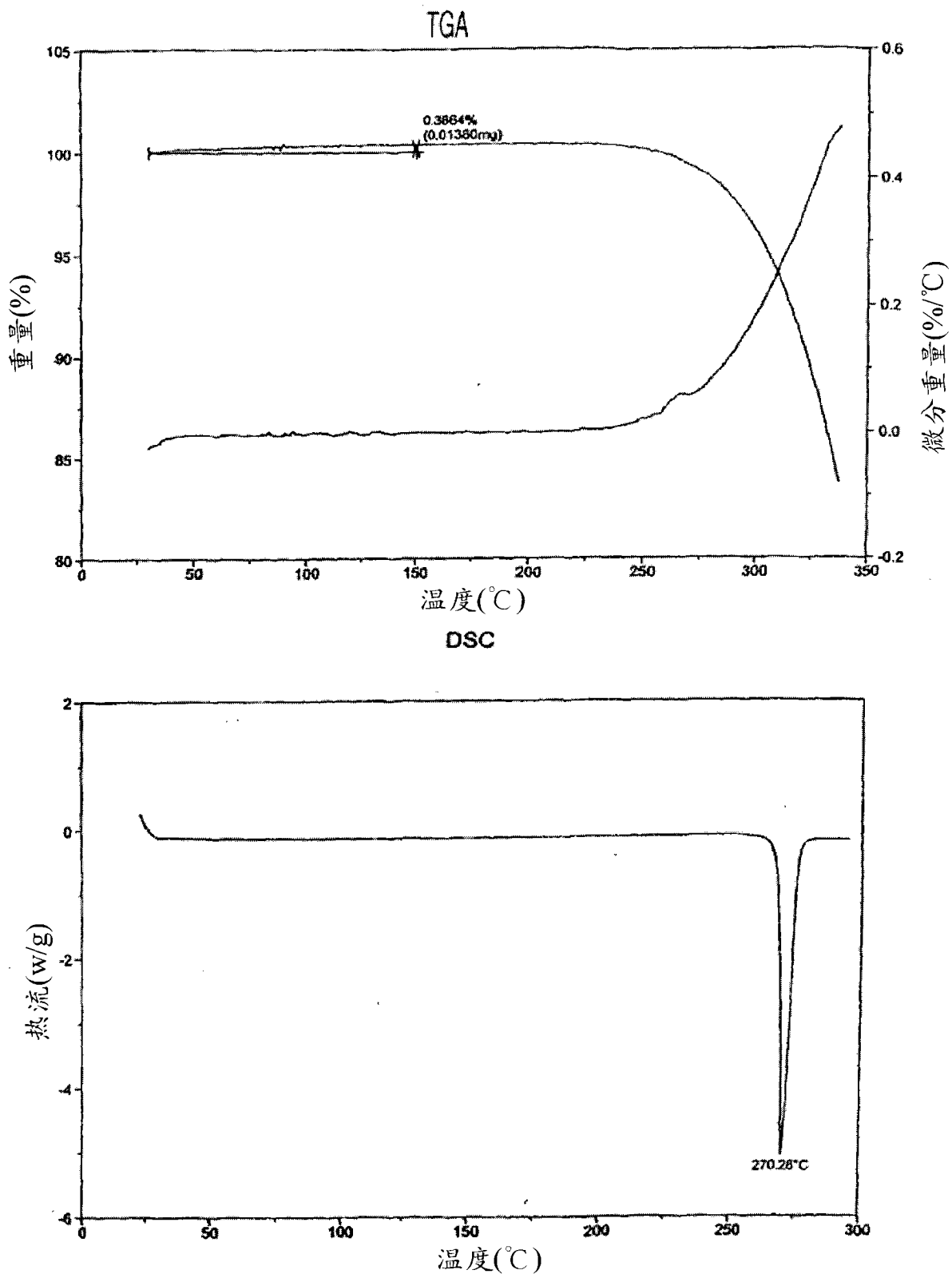


图 4

形式 A 的水分吸附/解吸附等温图

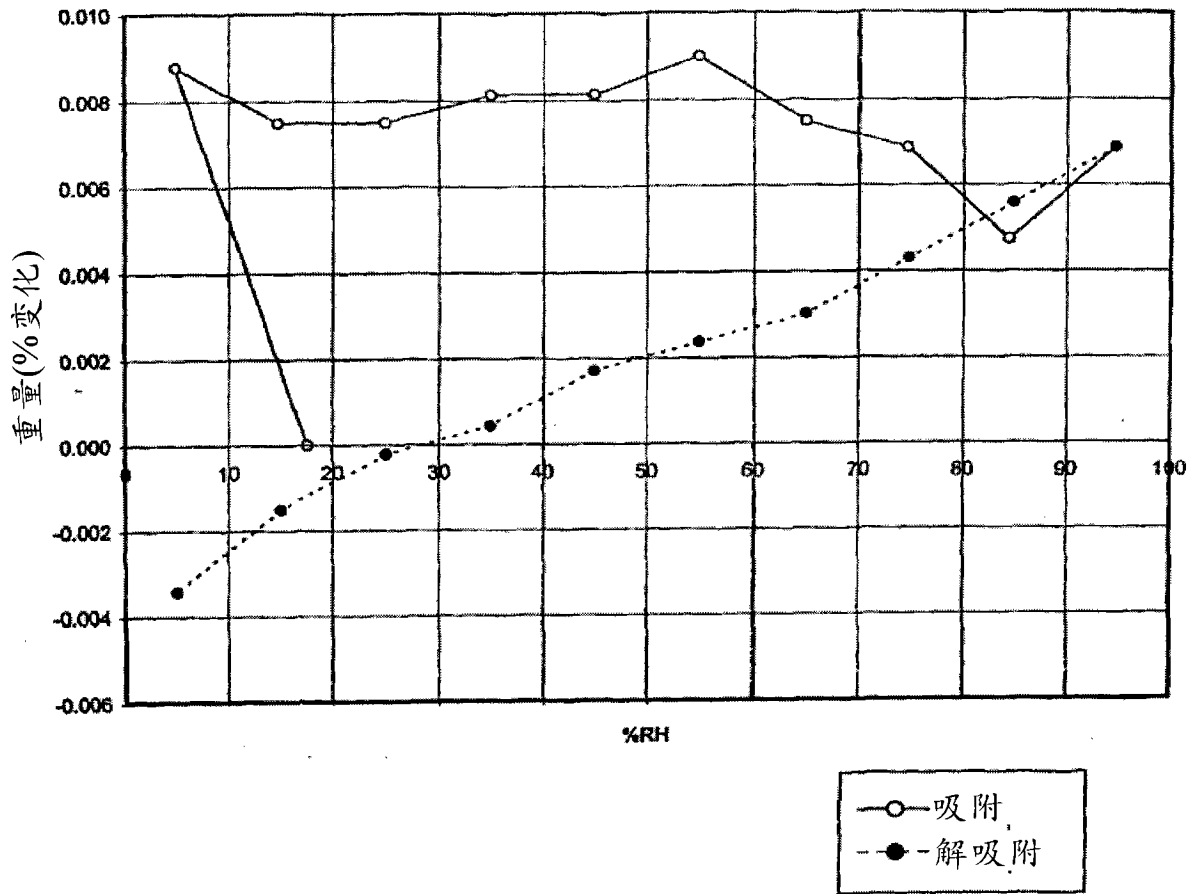


图 5

形式 B 的 XRPD 图

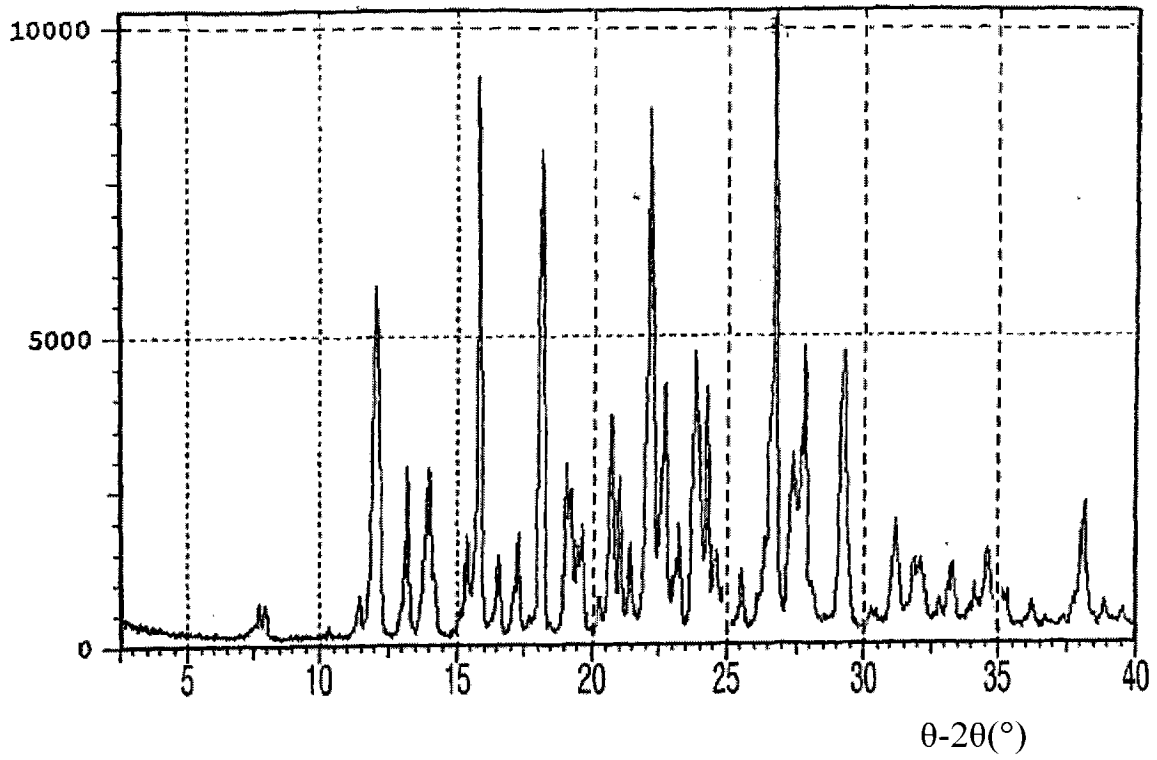


图 6

形式 B 的 IR 光谱

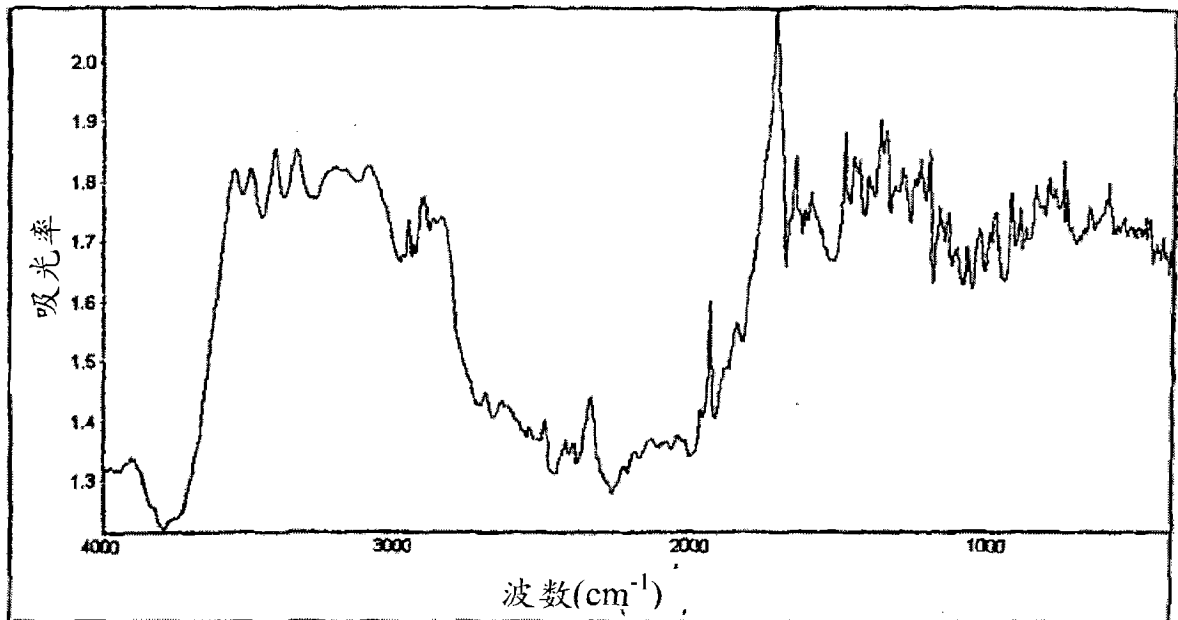


图 7

形式B的拉曼光谱

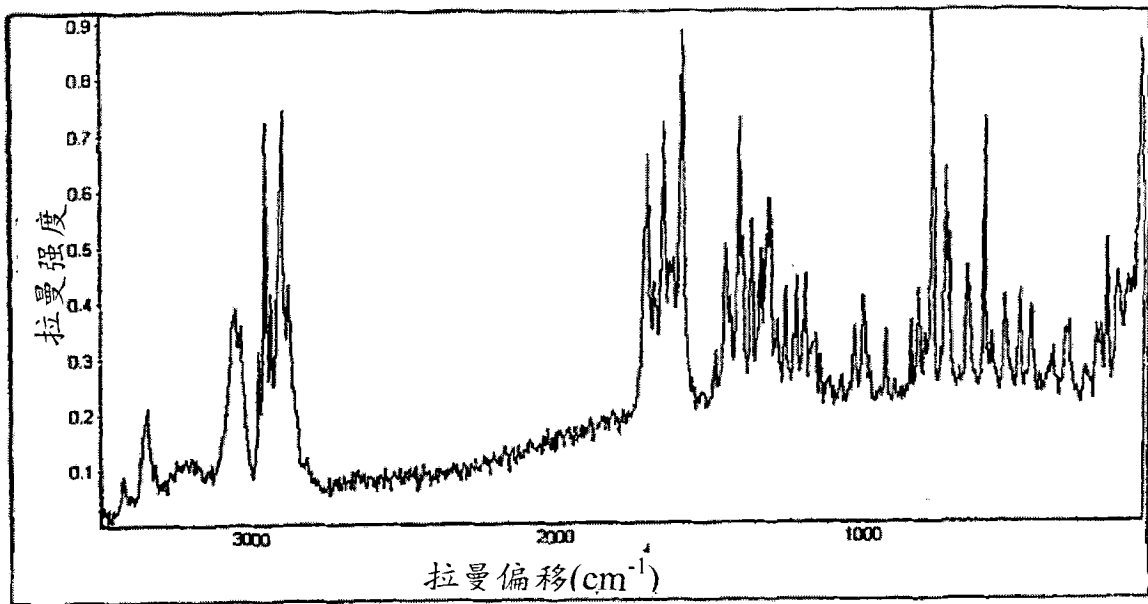


图 8

形式B的TGA(上)和DSC(下)

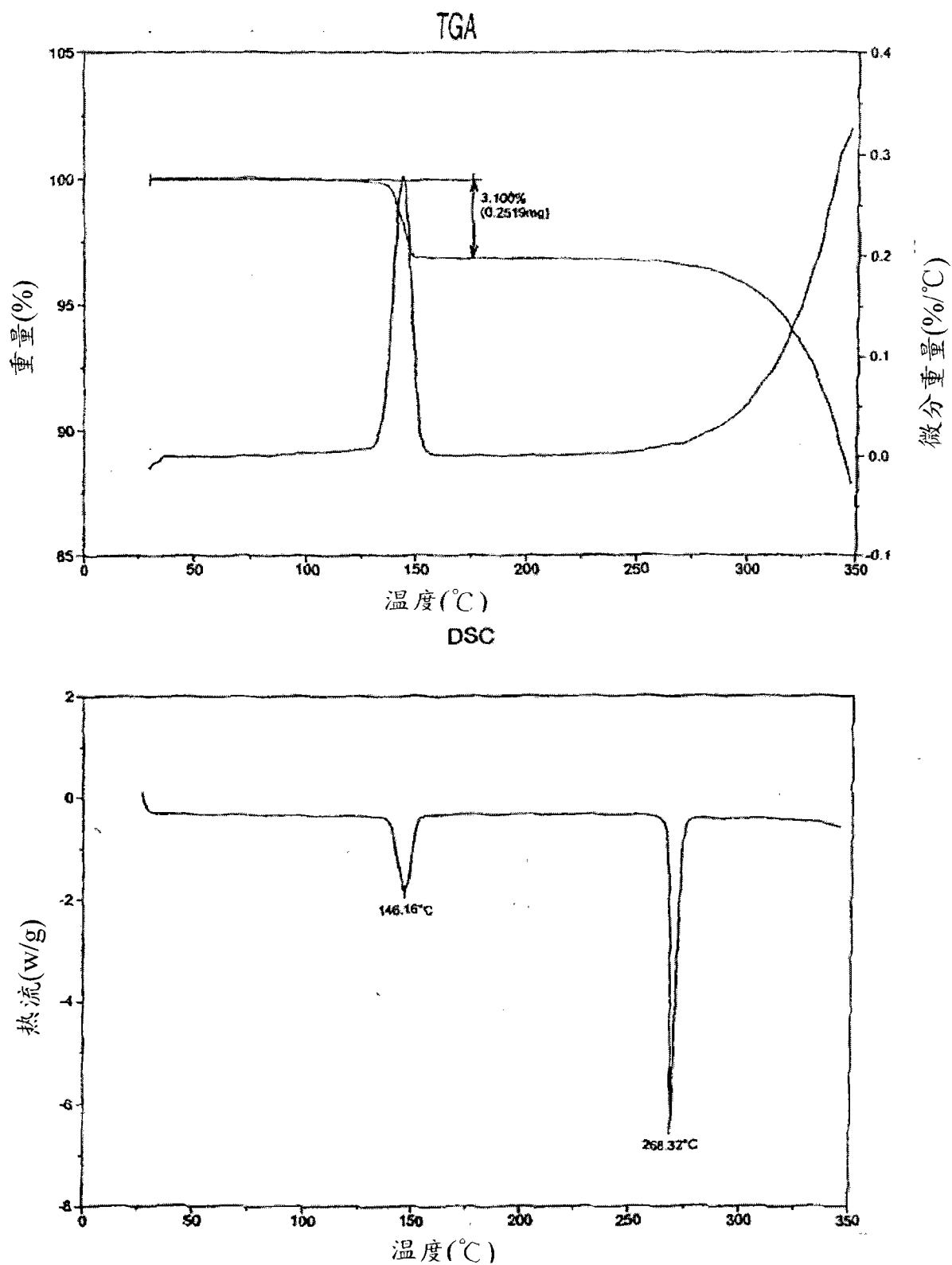


图9

形式 B 的 TG-IR 结果

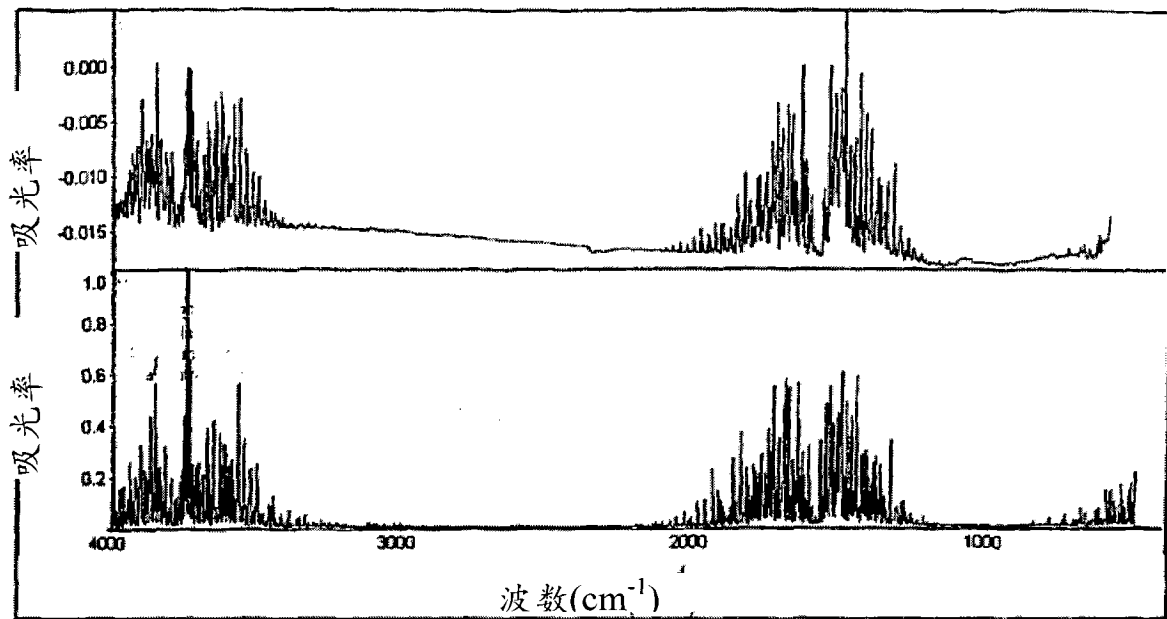


图 10

形式 B 的水分吸附/解吸附等温图

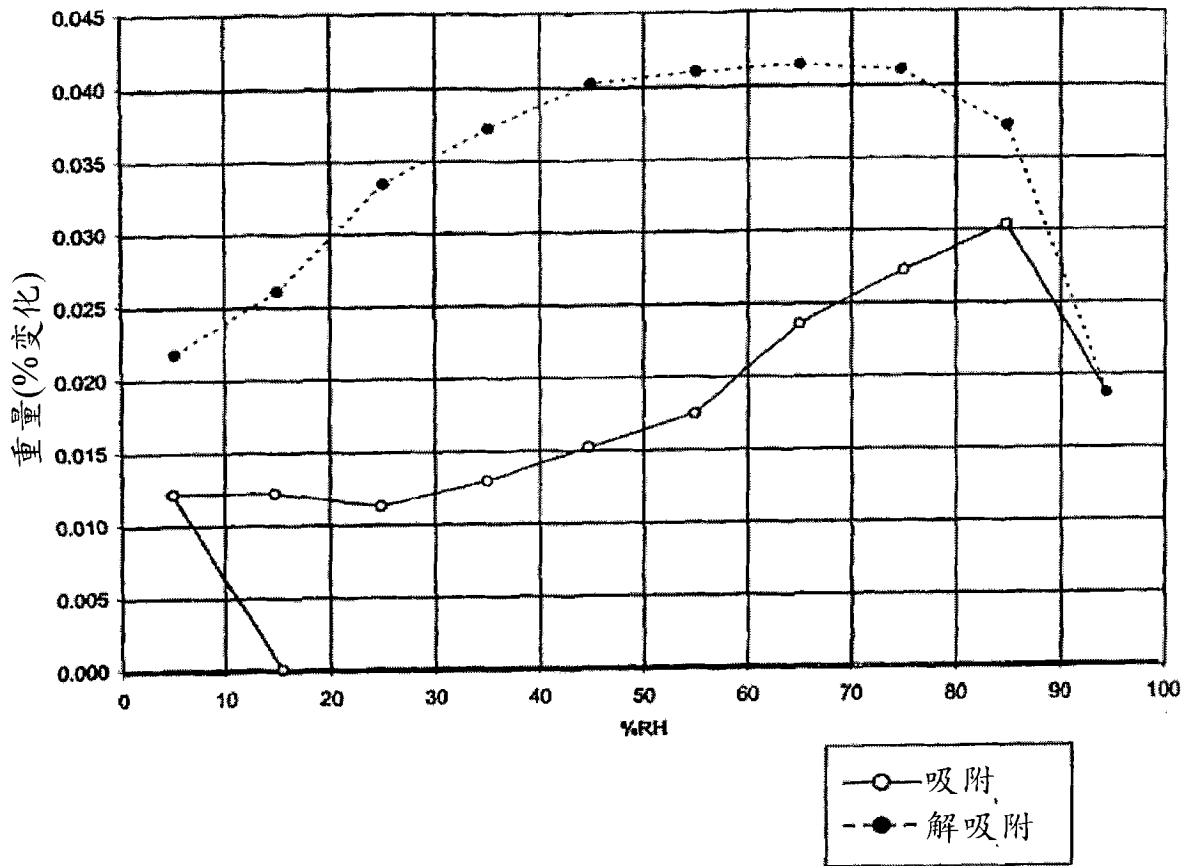


图 11

形式 C 的 XRPD 图

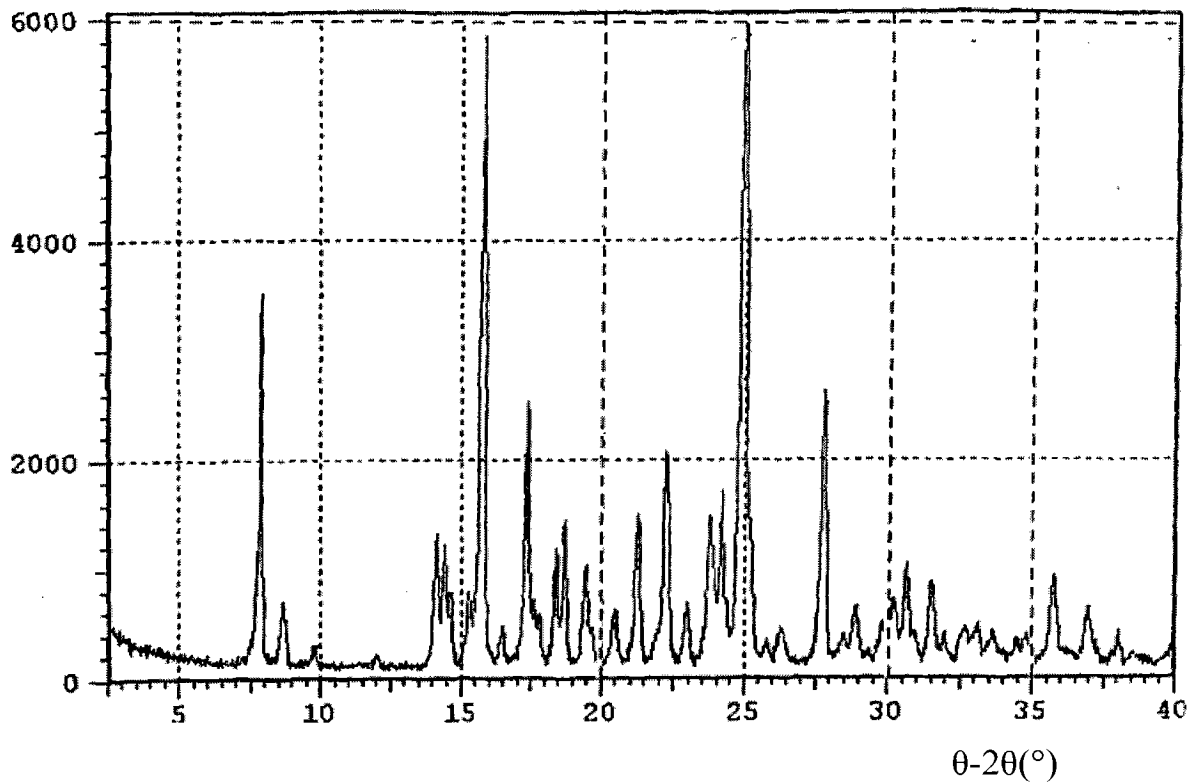


图 12

形式 C 的 IR 光谱

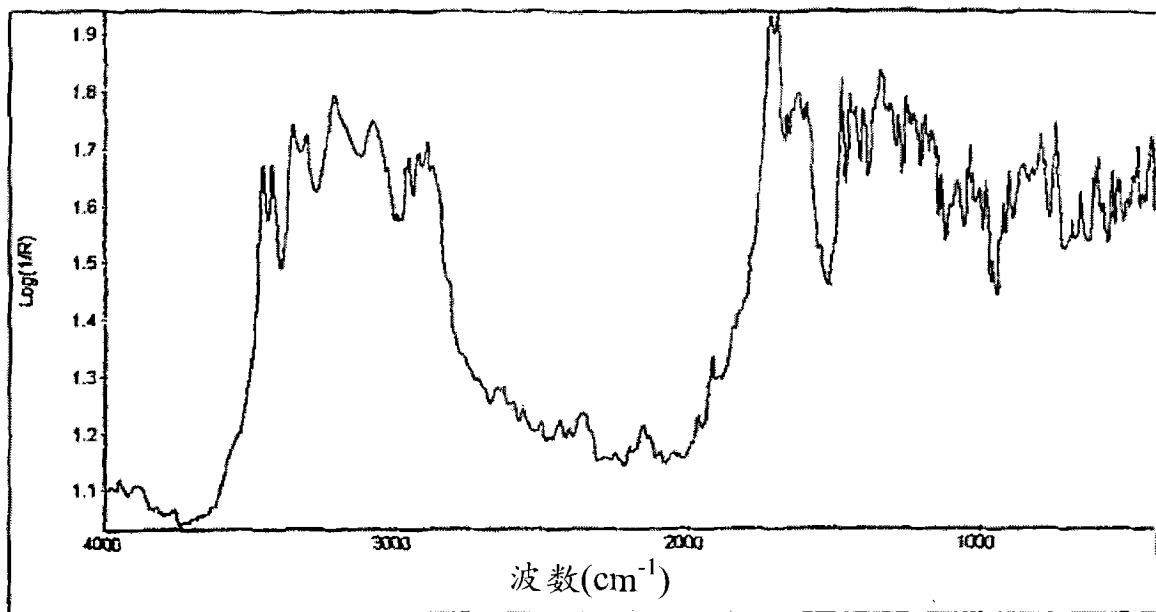


图 13

形式 C 的拉曼光谱

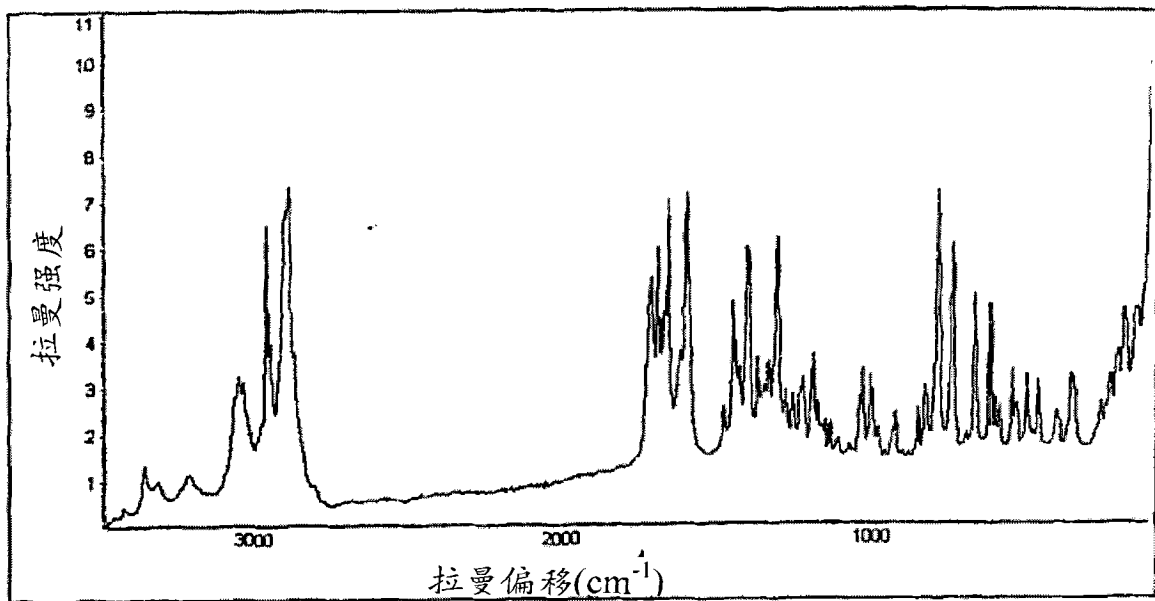


图 14

形式 C 的 TGA(上)和 DSC(下)
TGA

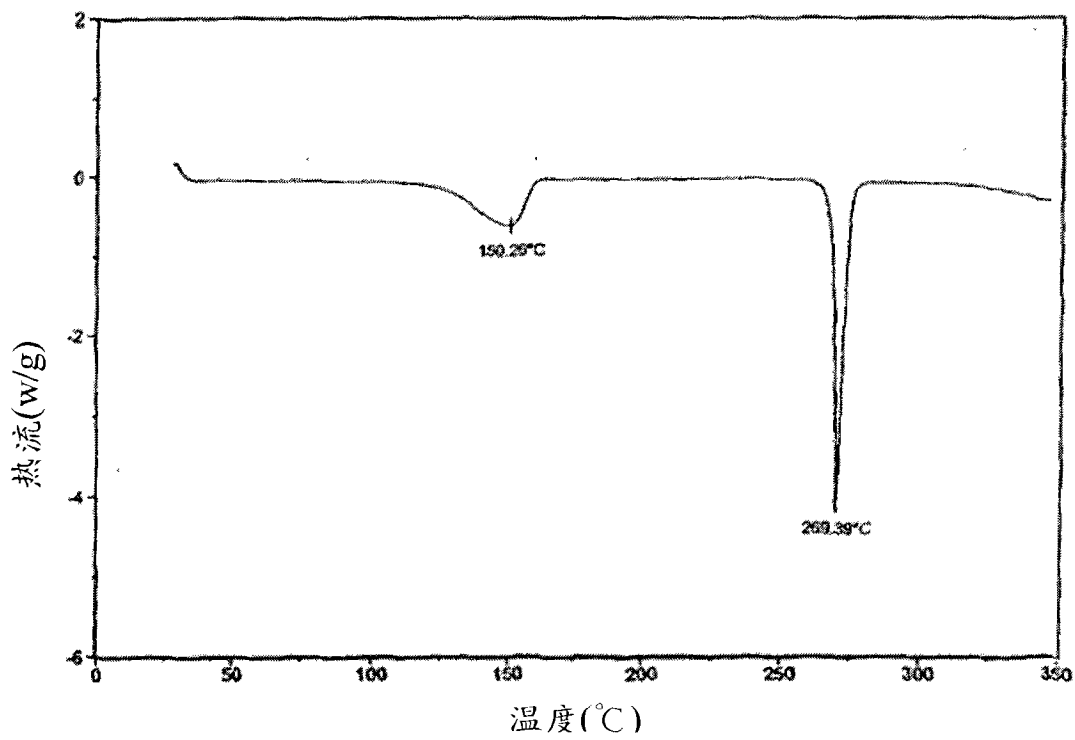
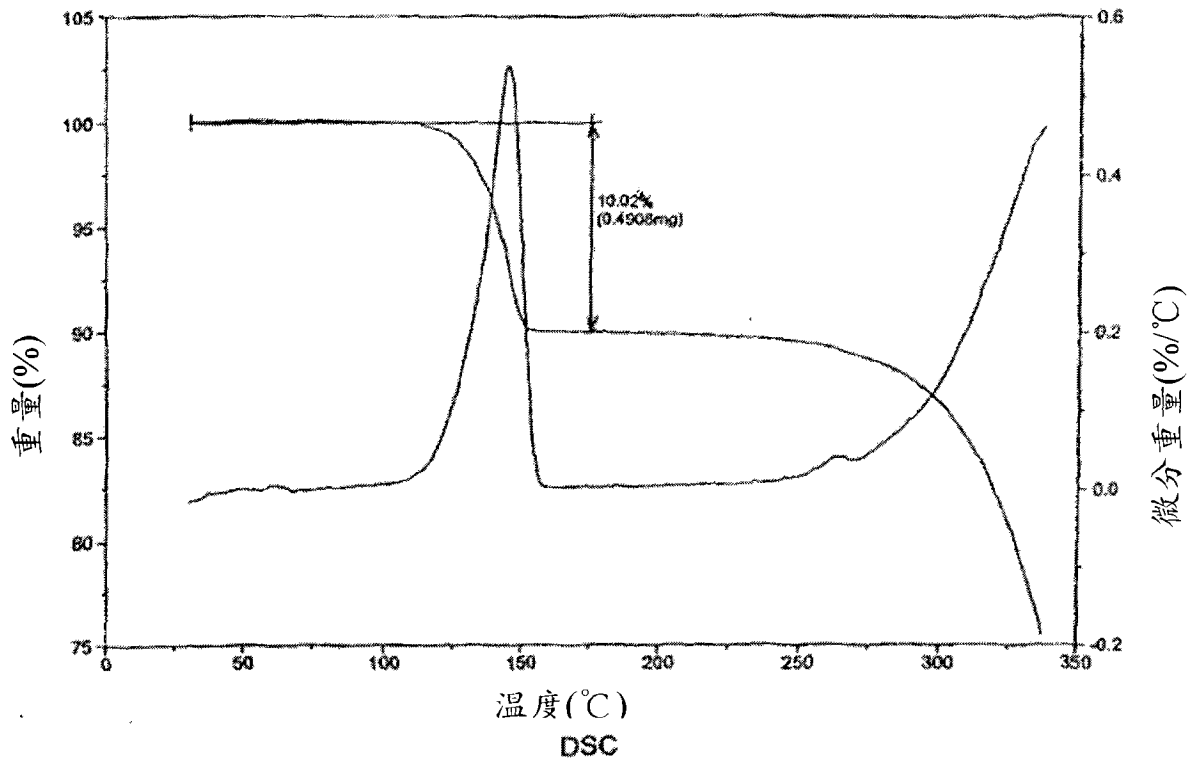


图 15

形式 C 的 TG-IR 结果

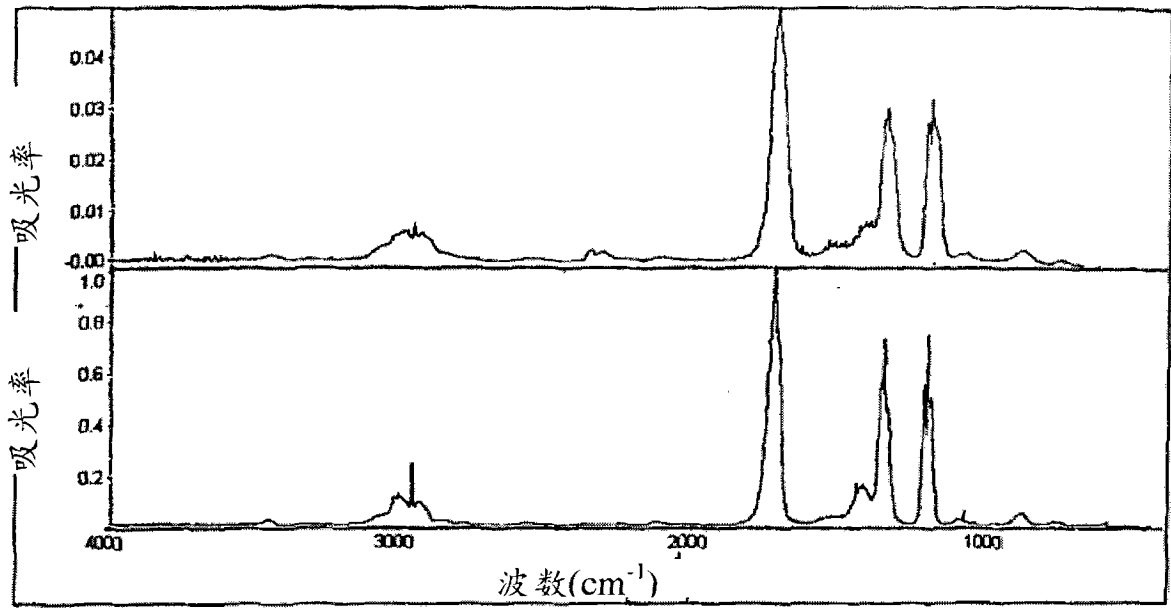


图 16

形式 C 的水分吸附/解吸附等温图

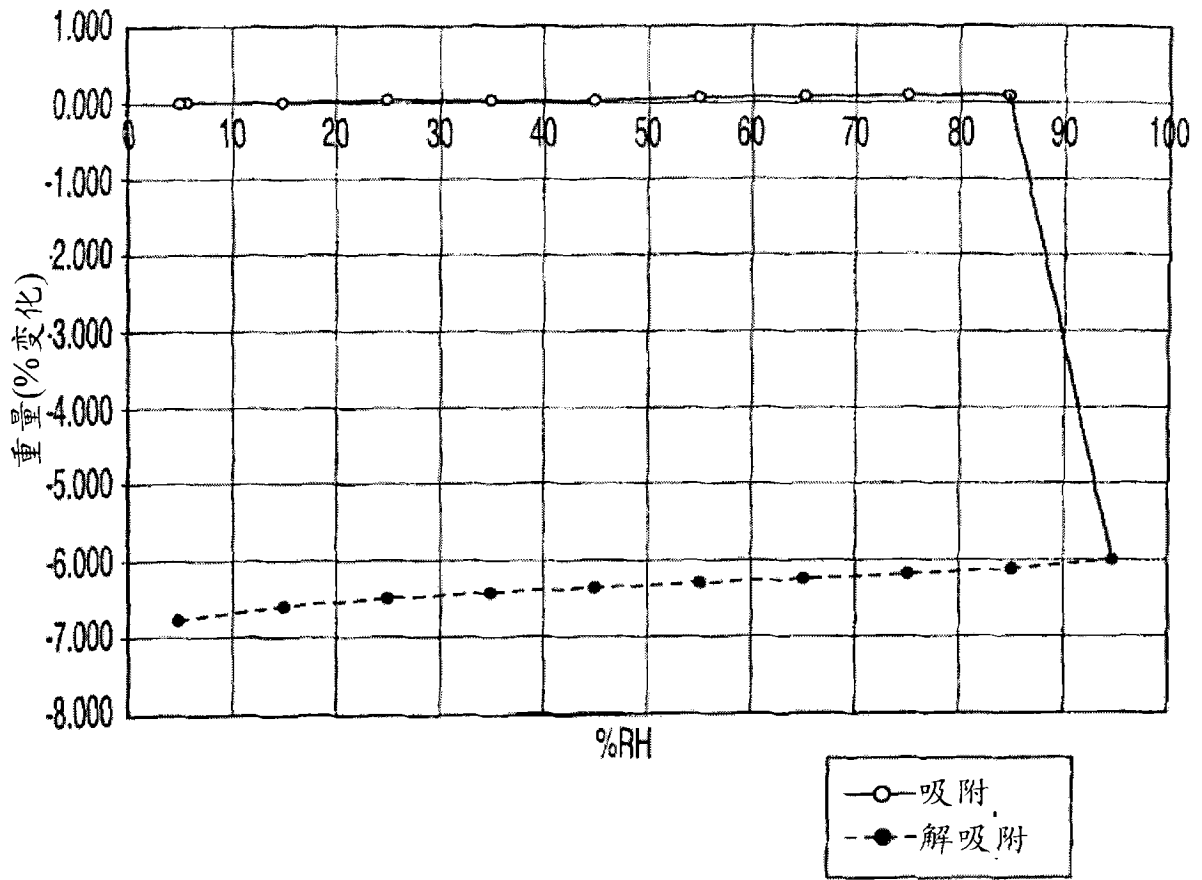


图 17

形式D的XRPD图

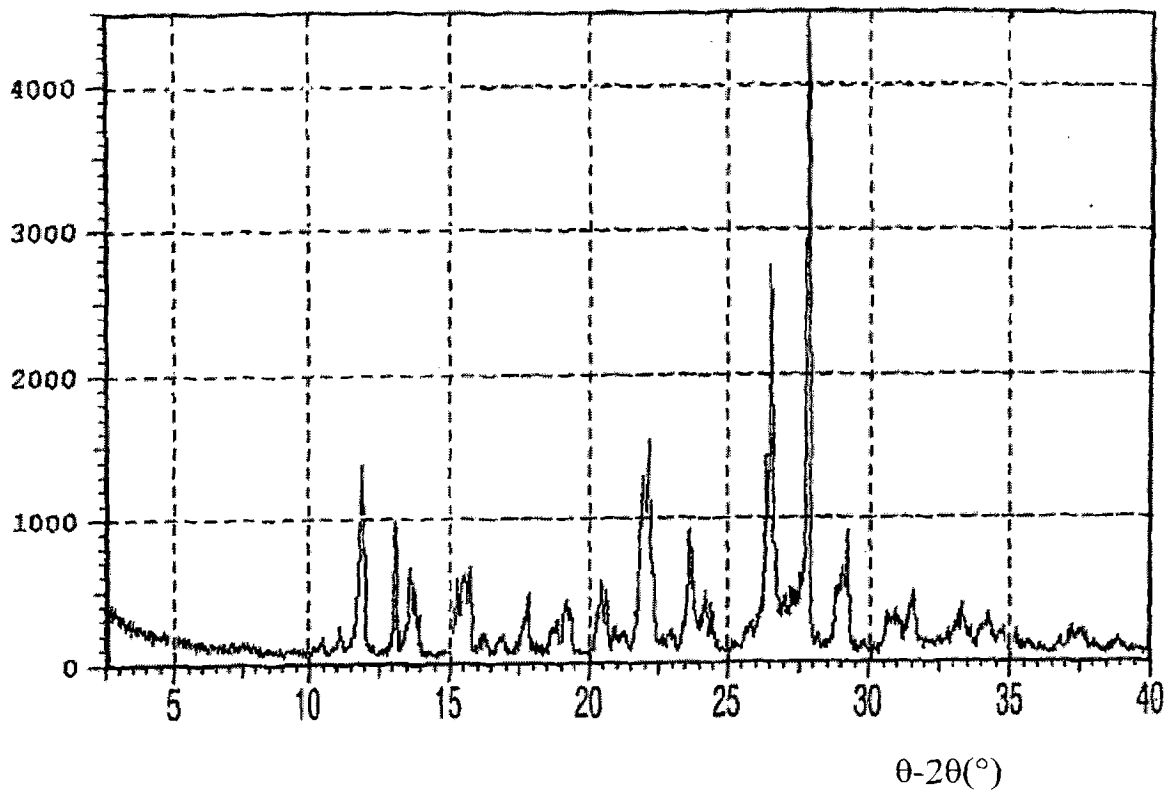


图 18

形式 D 的 IR 光谱

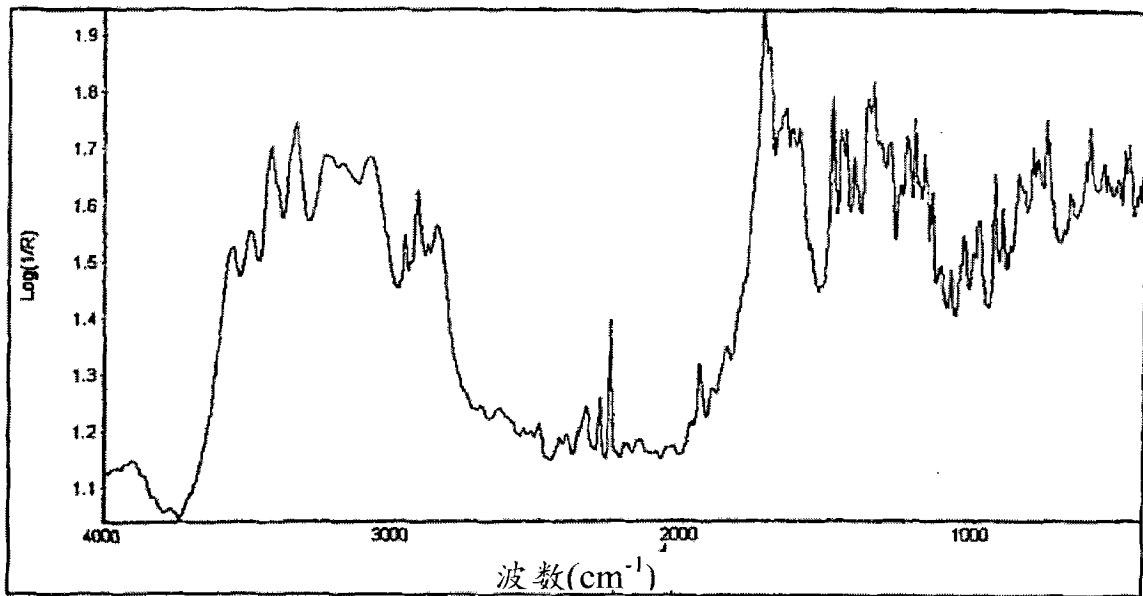


图 19

形式 D 的拉曼光谱

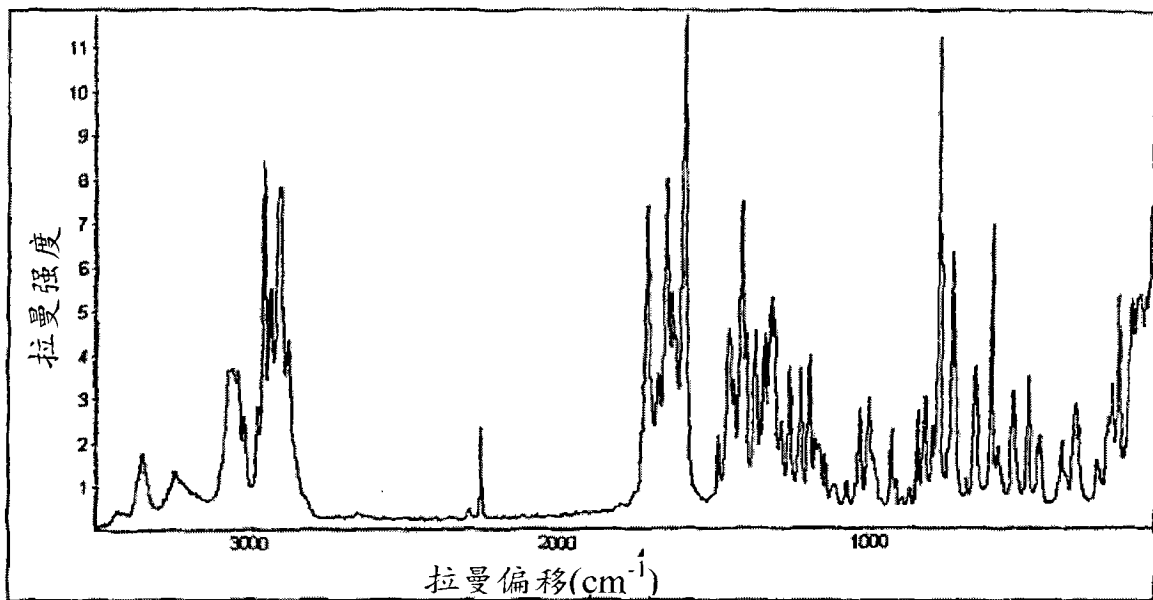


图 20

形式 D 的 TGA(上)和 DSC(下)
TGA

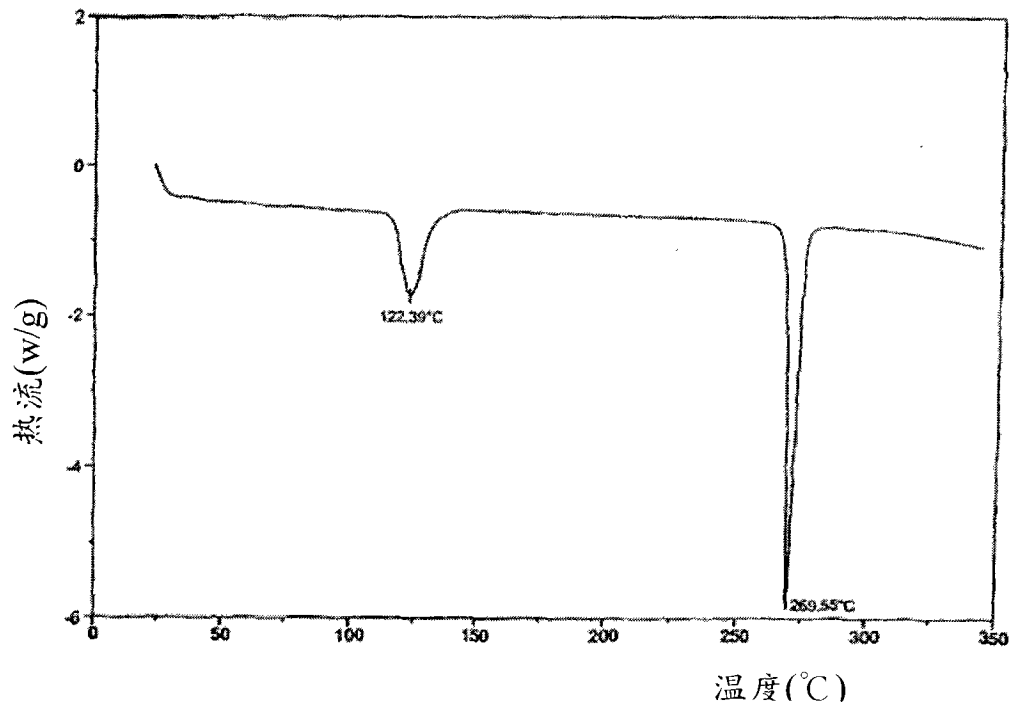
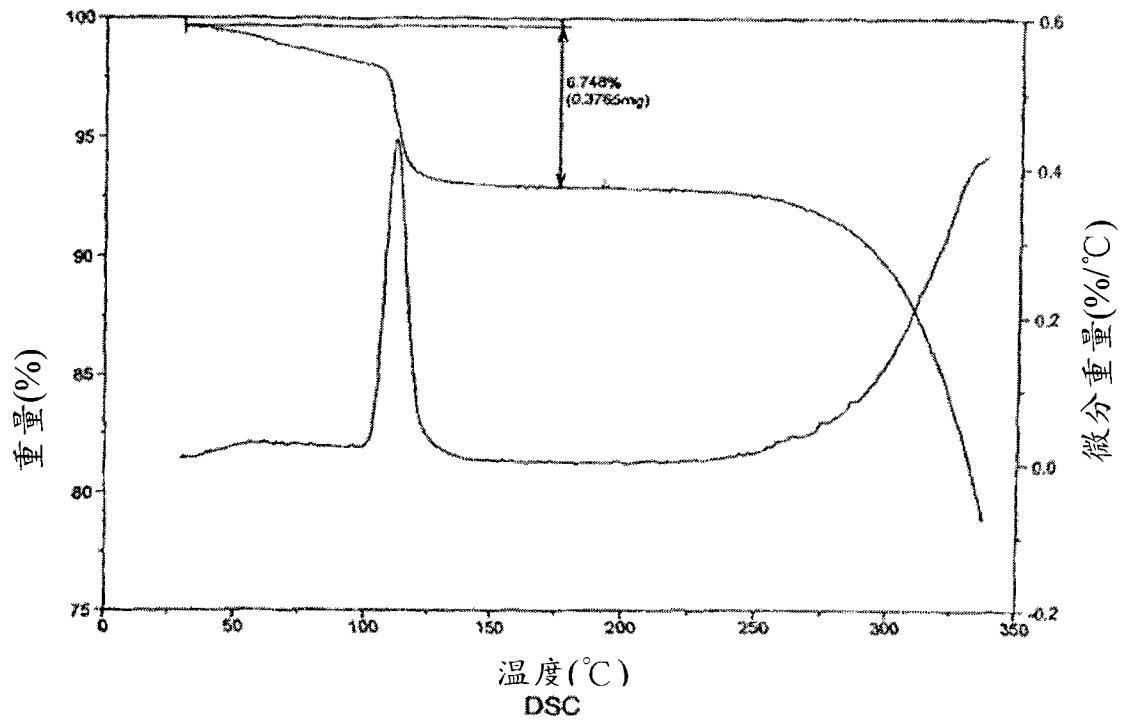


图 21

形式 D 的水分吸附/解吸附等温图

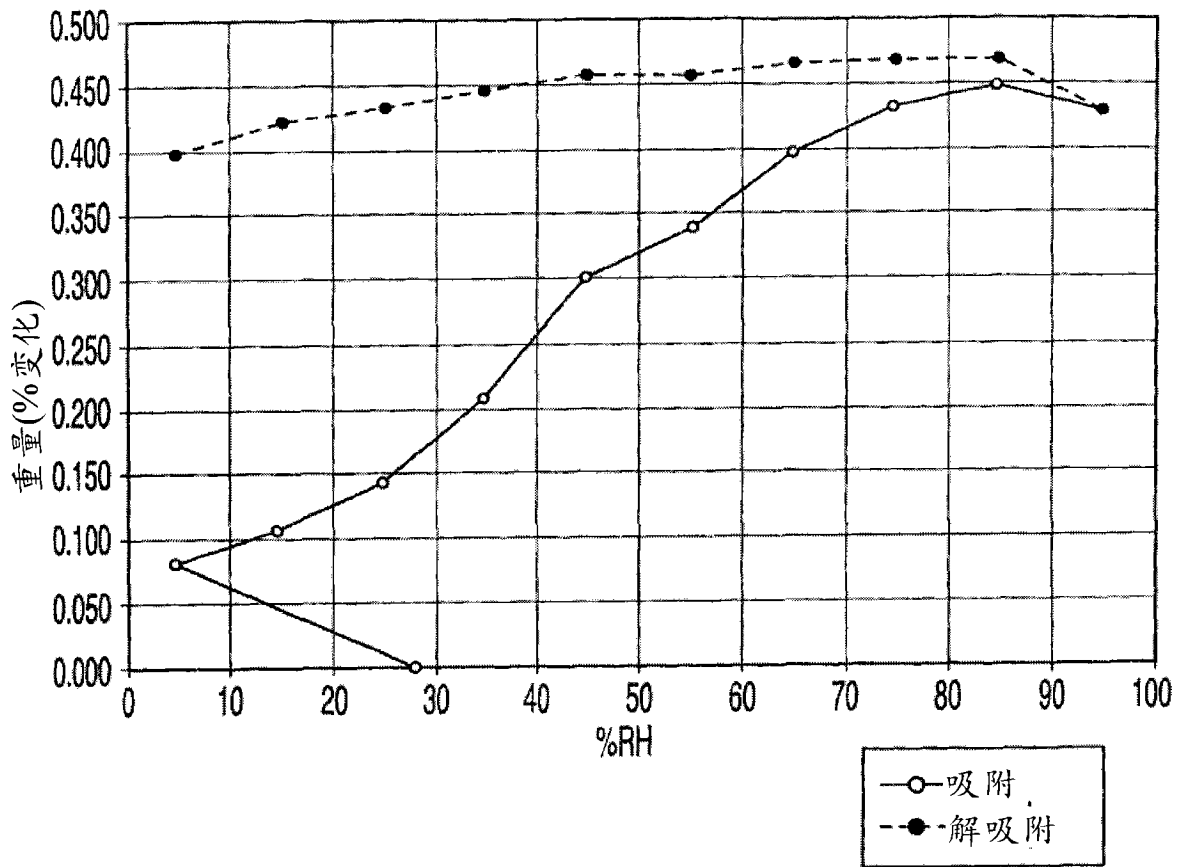


图 22

形式E的 XRPD 图

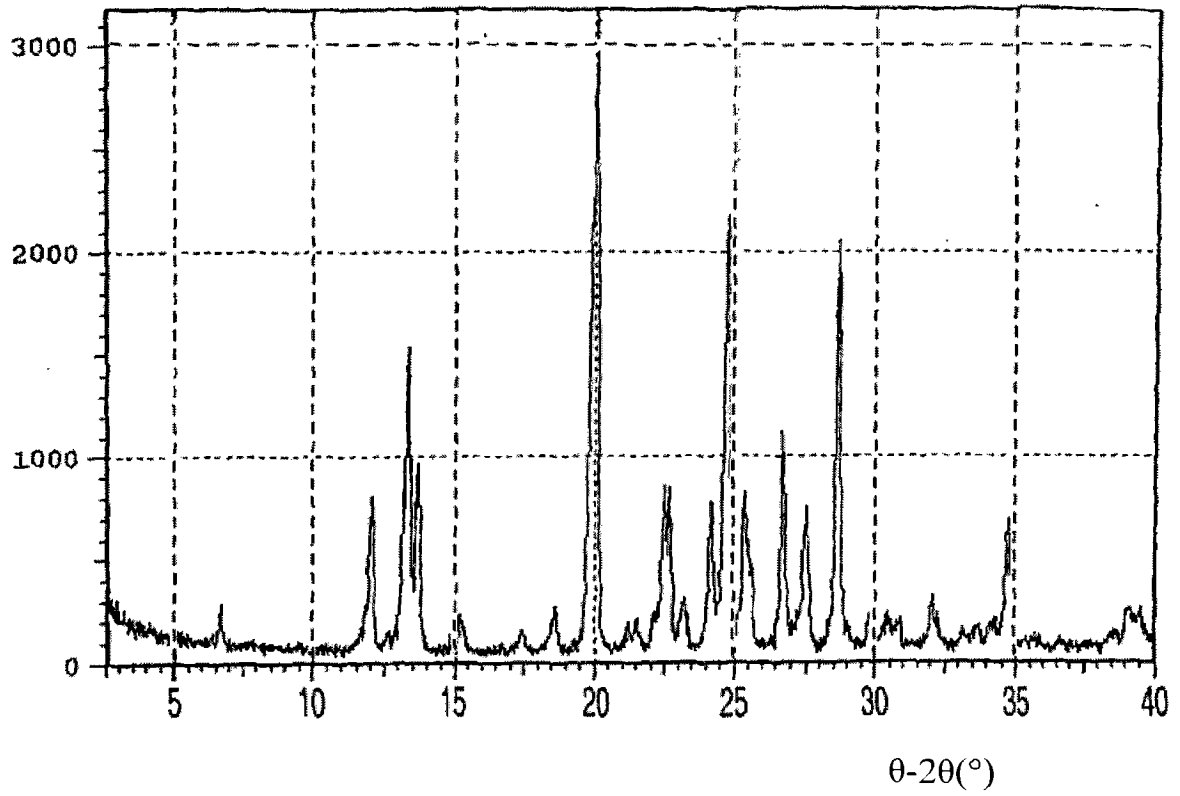


图 23

形式 E 的 TGA(上)和 DSC(下)

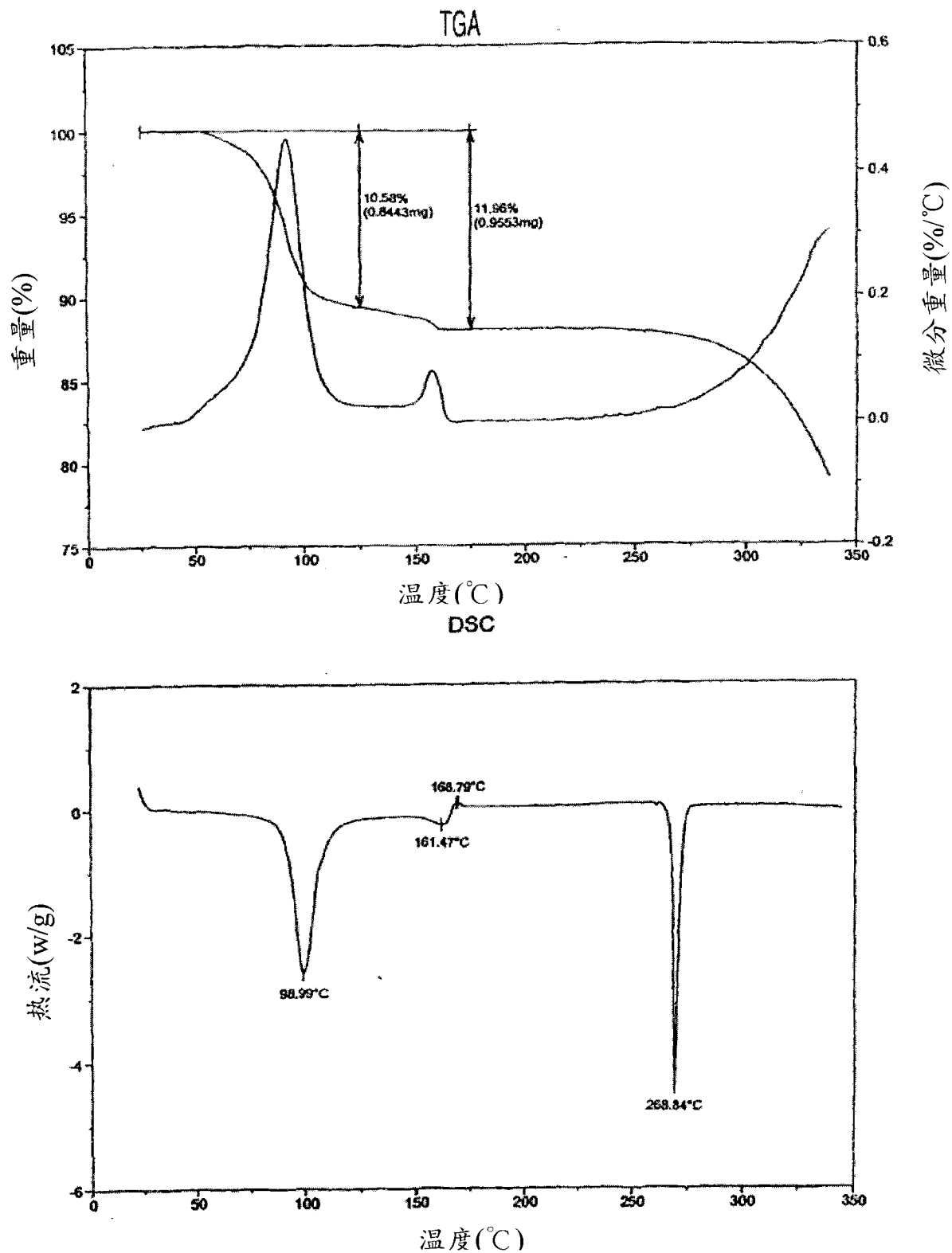


图 24

形式E的水分吸附/解吸附等温图

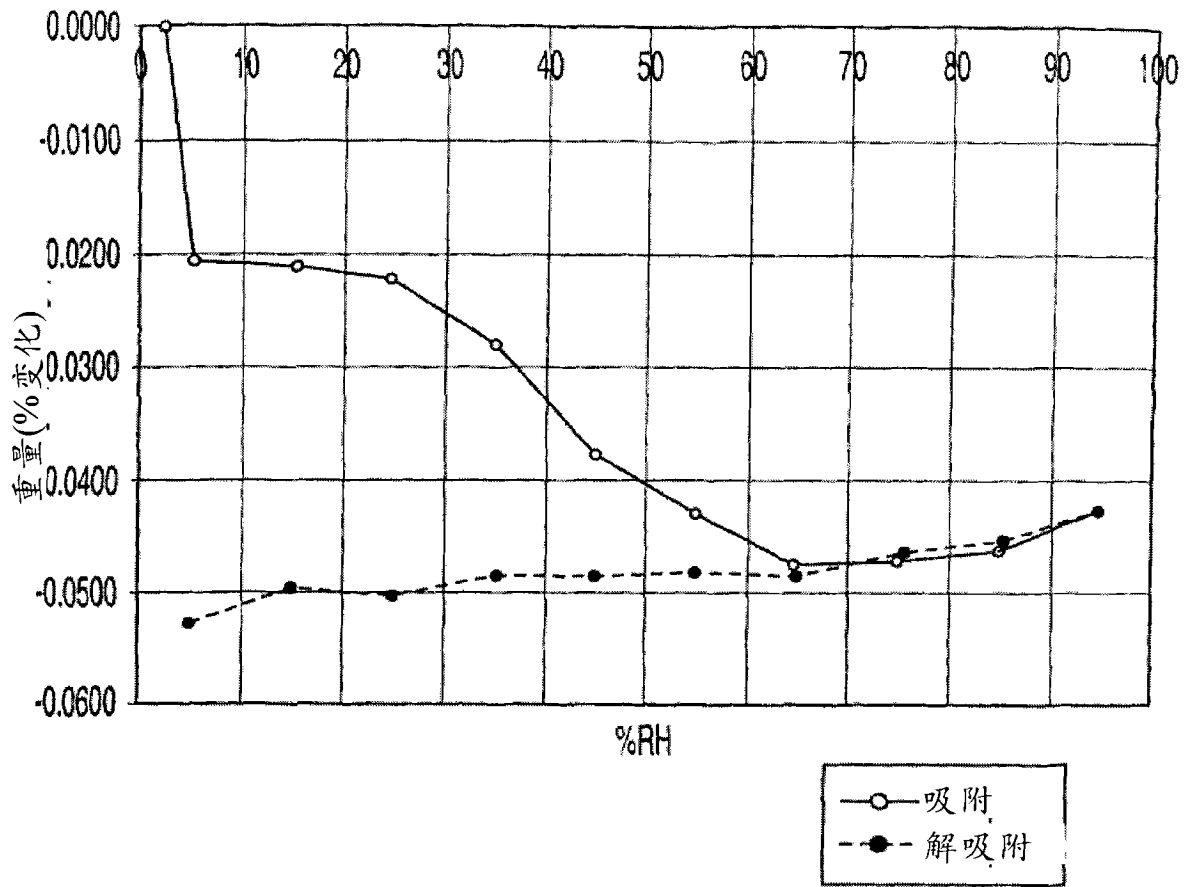


图 25

形式F的XRPD图

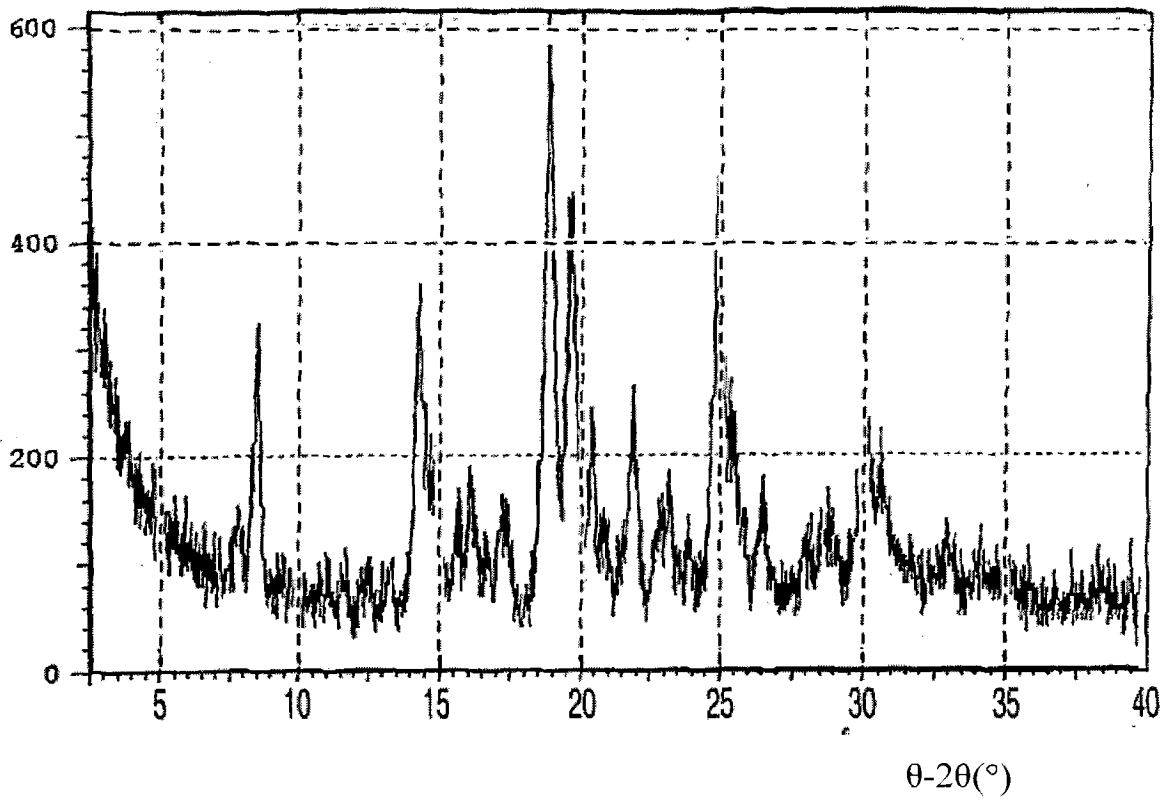


图 26

形式F的DSC温谱图

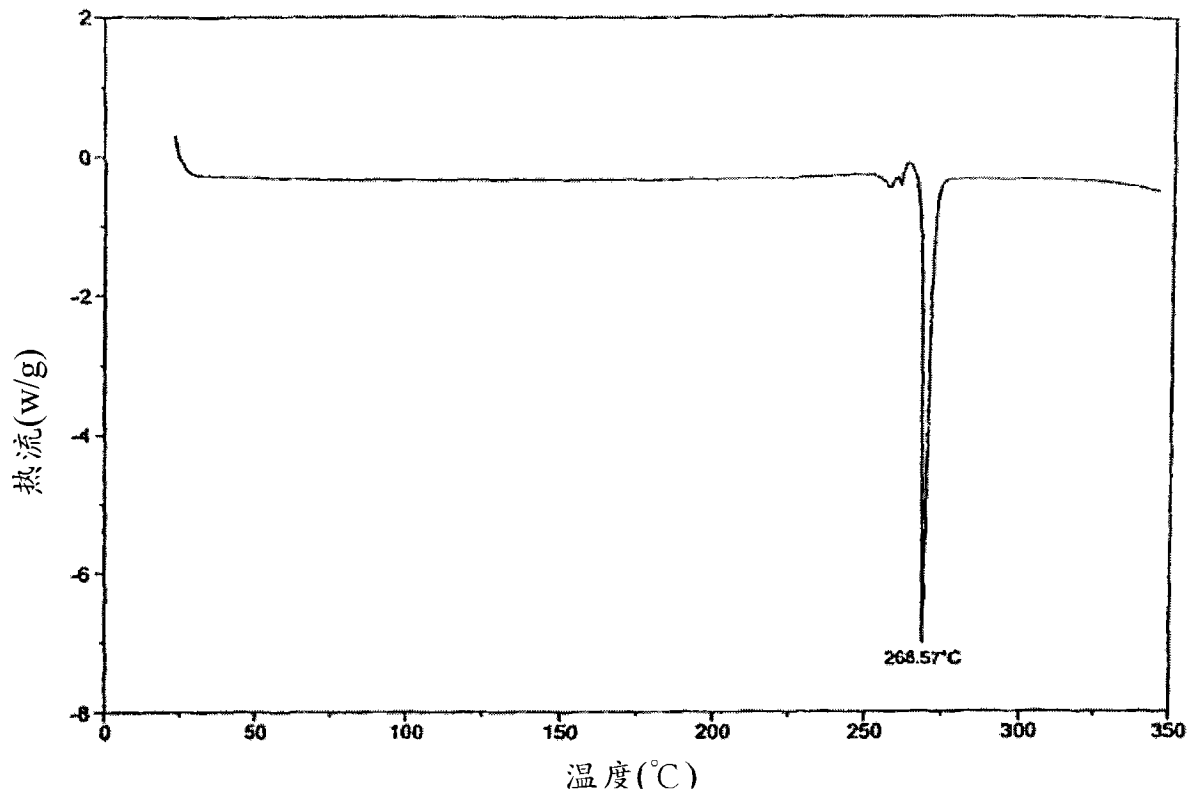


图 27

形式 G 的 XRPD 图

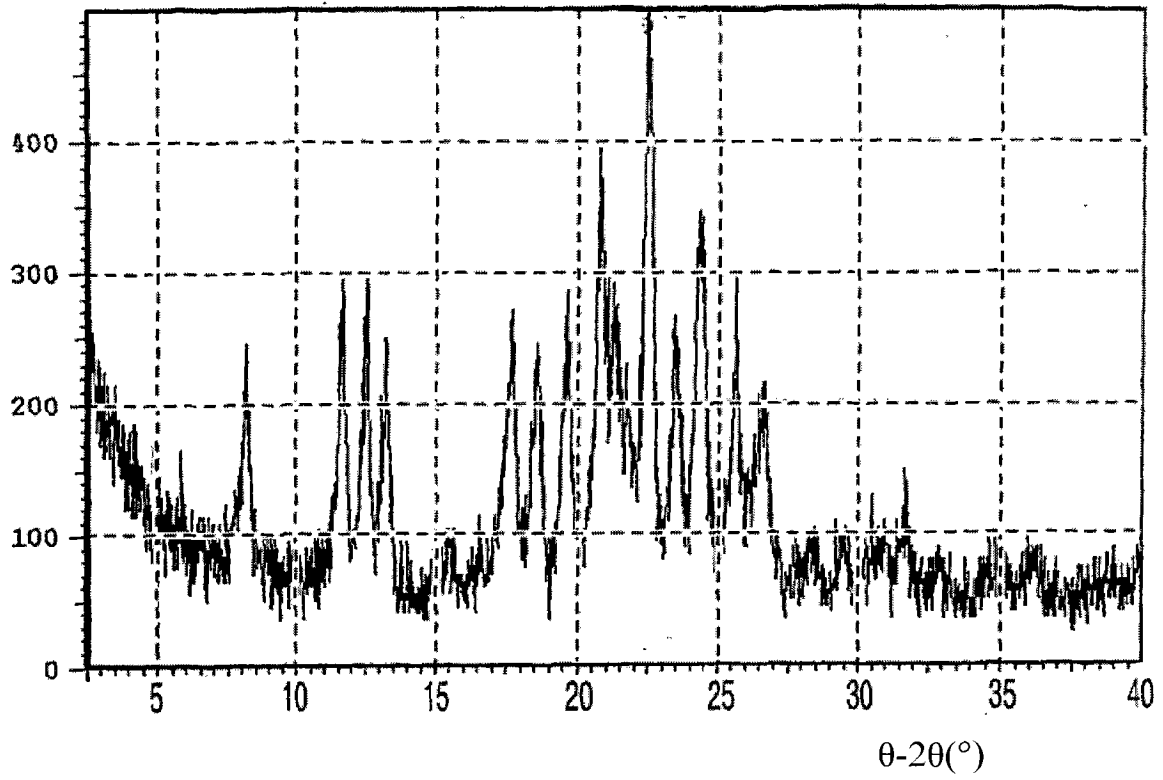


图 28

形式G的DSC温谱图

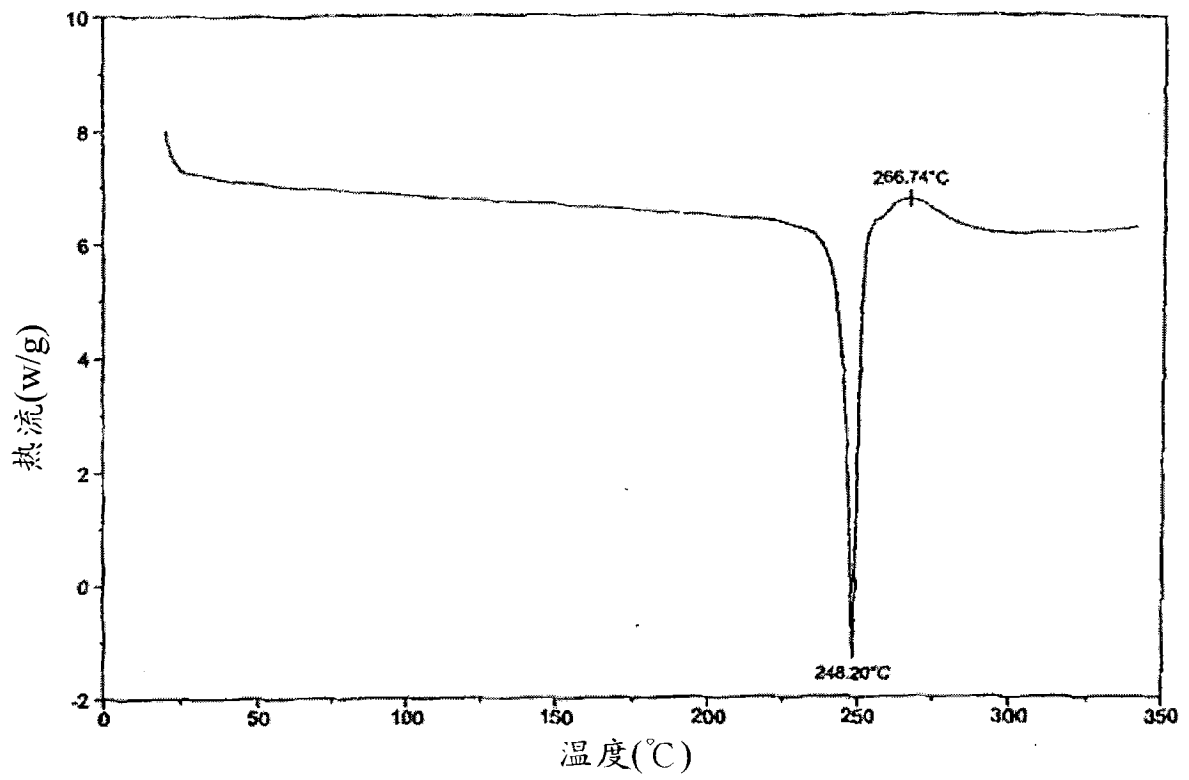


图 29

形式 H 的 XRPD 图

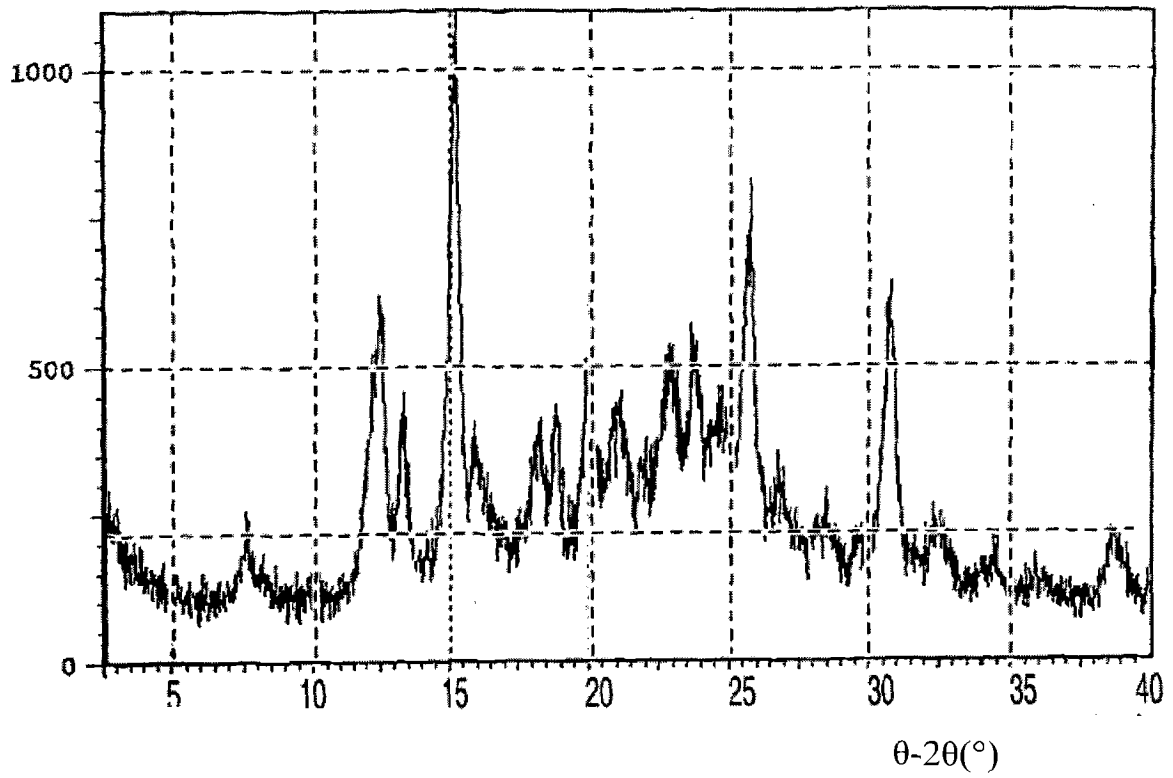


图 30

形式H的TGA(上)和DSC(下)

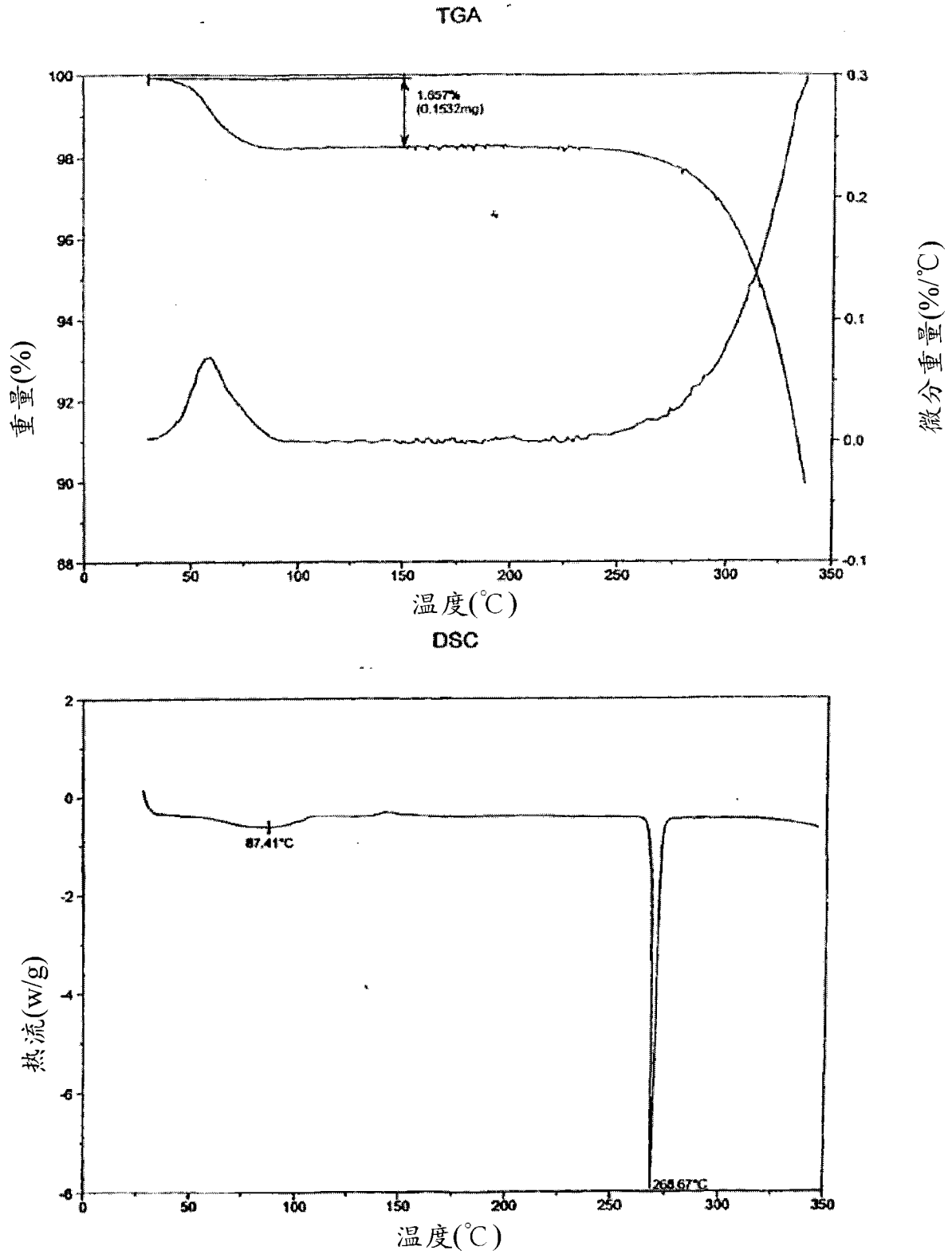


图 31

多晶型物 B 的 XRPD 图

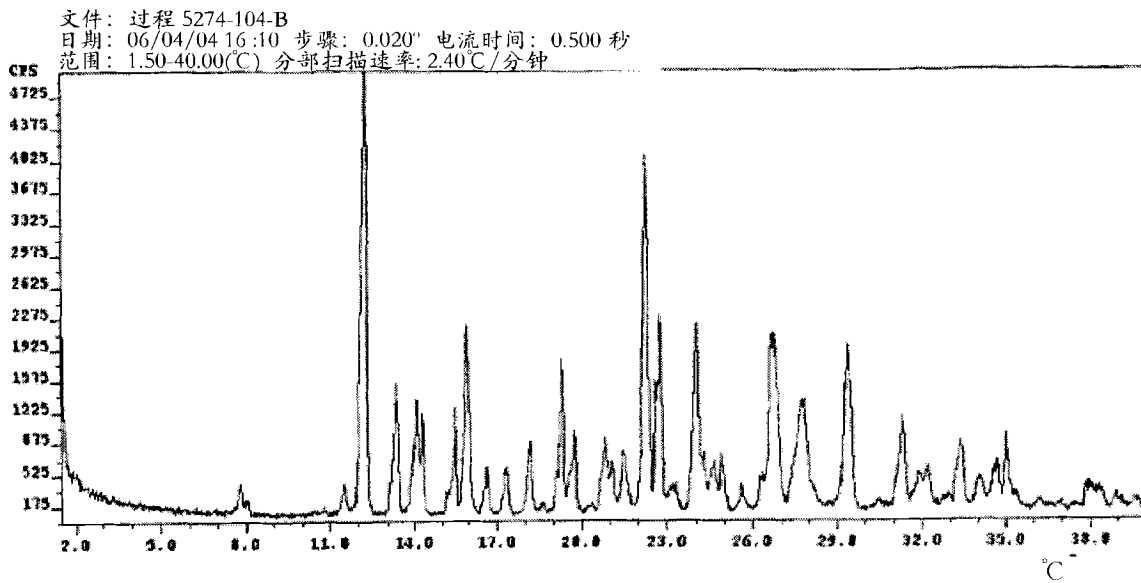


图 32

多晶型物 B 的 XRPD 图

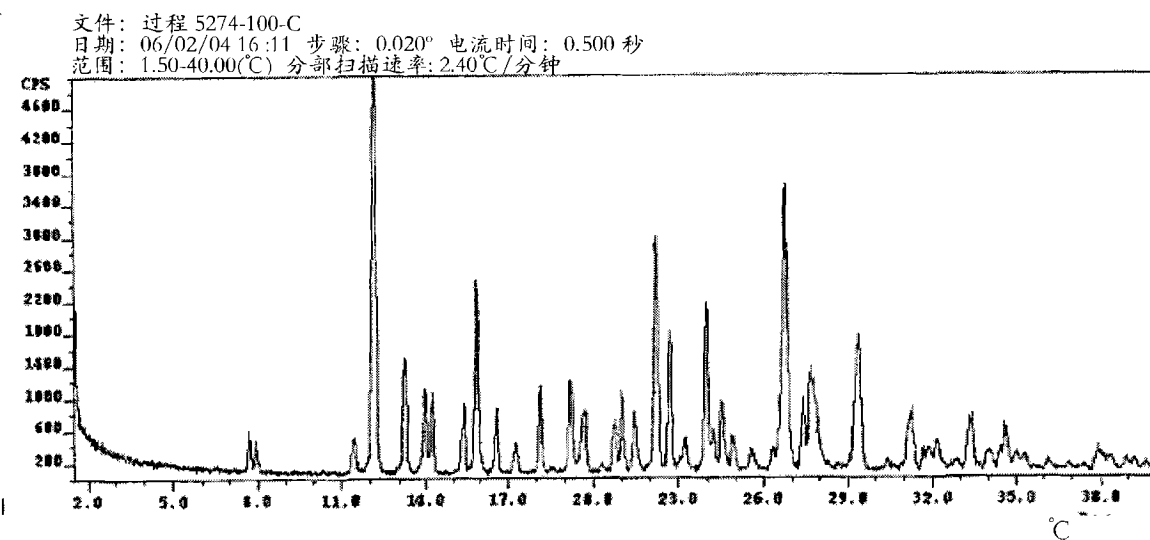


图 33

多晶型物 B 的 XRPD 图

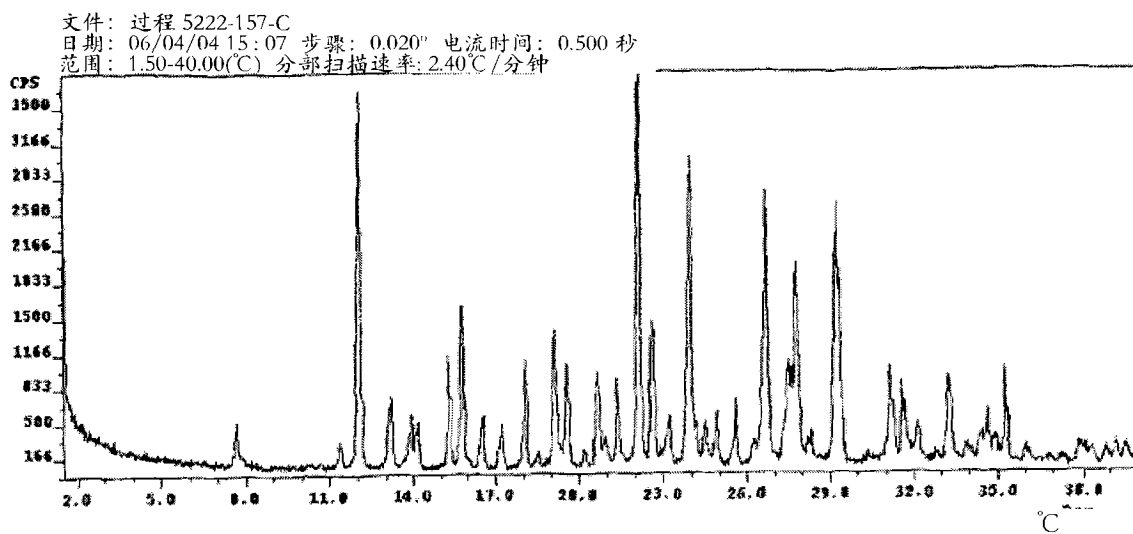


图 34

多晶型物 E 的 XRPD 图

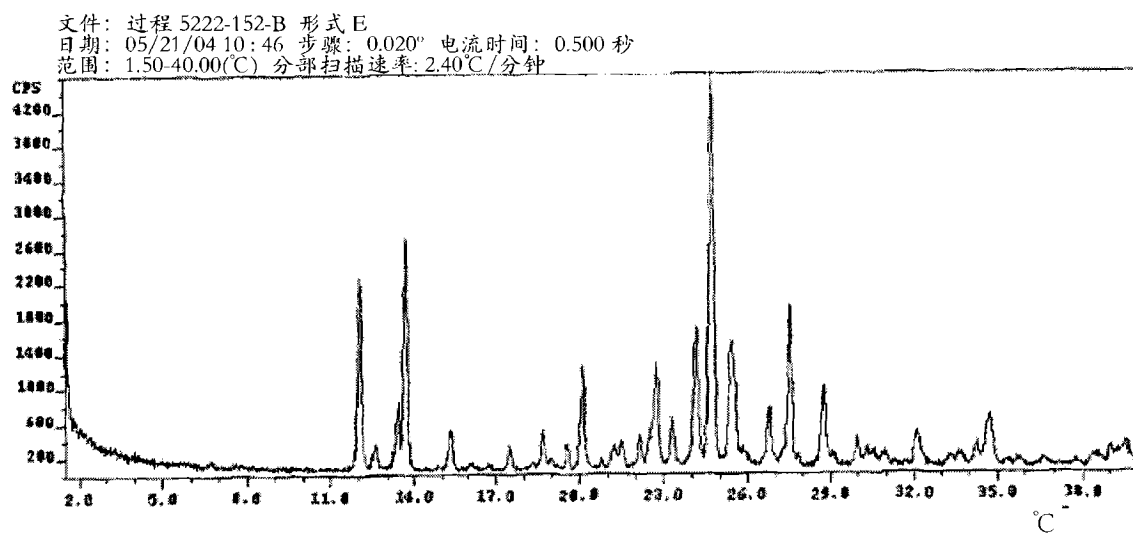


图 35

多晶型混合物的 XRPD 图

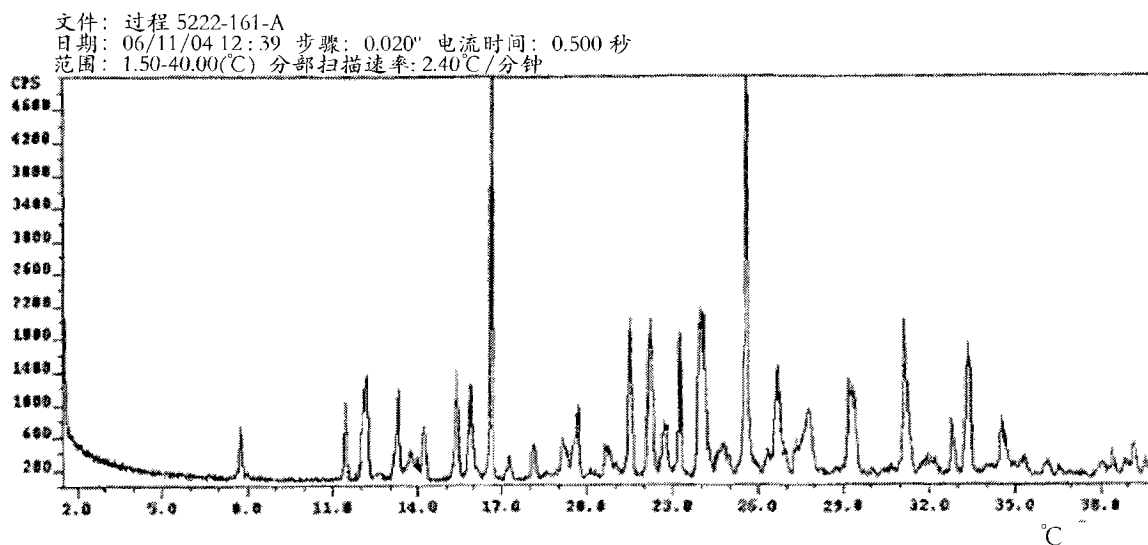


图 36

多晶型物 B 的 TGA 曲线

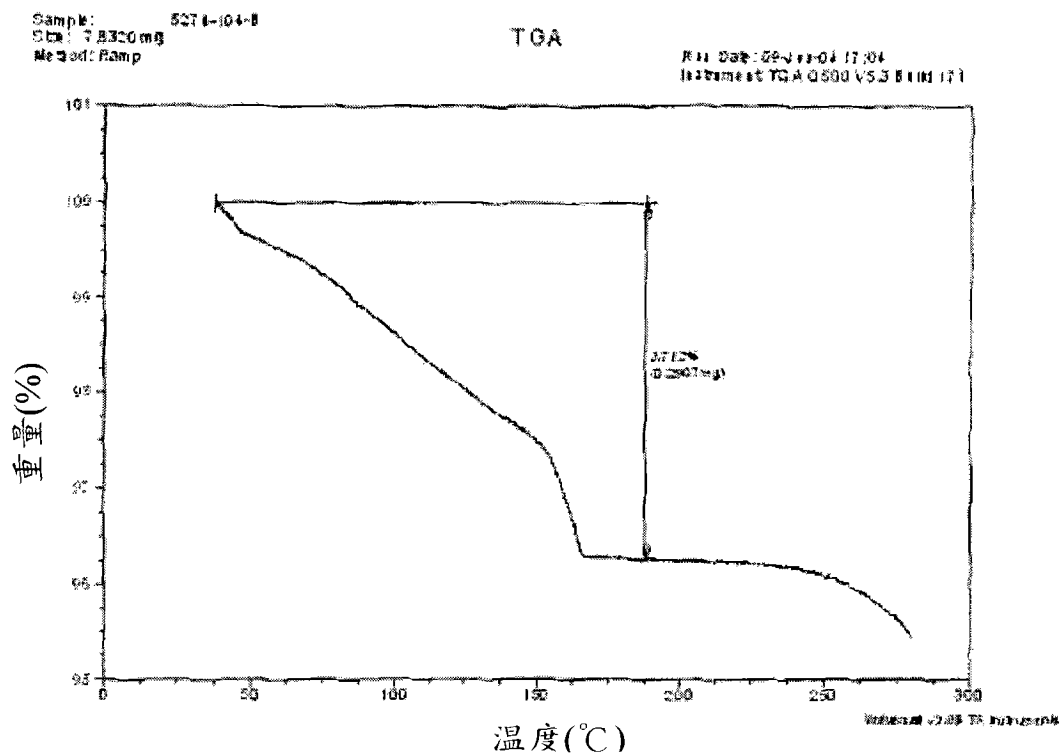


图 37

多晶型物 B 的 TGA 曲线

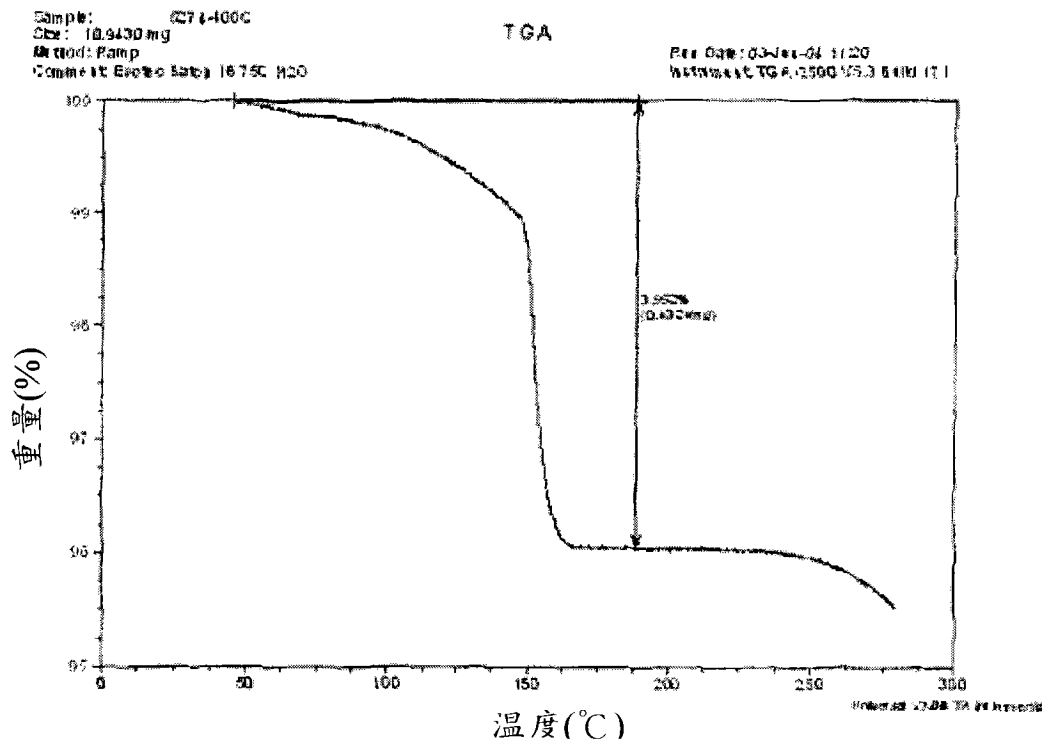


图 38

多晶型物 B 的 TGA 曲线

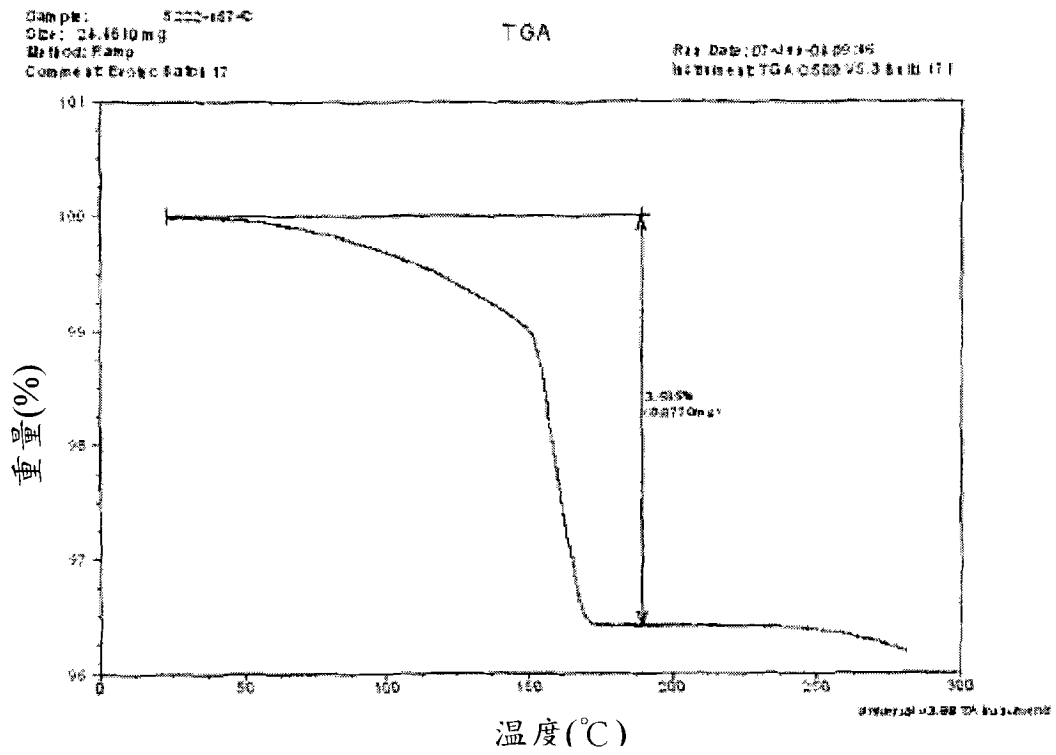


图 39

多晶型物 E 的 TGA 曲线

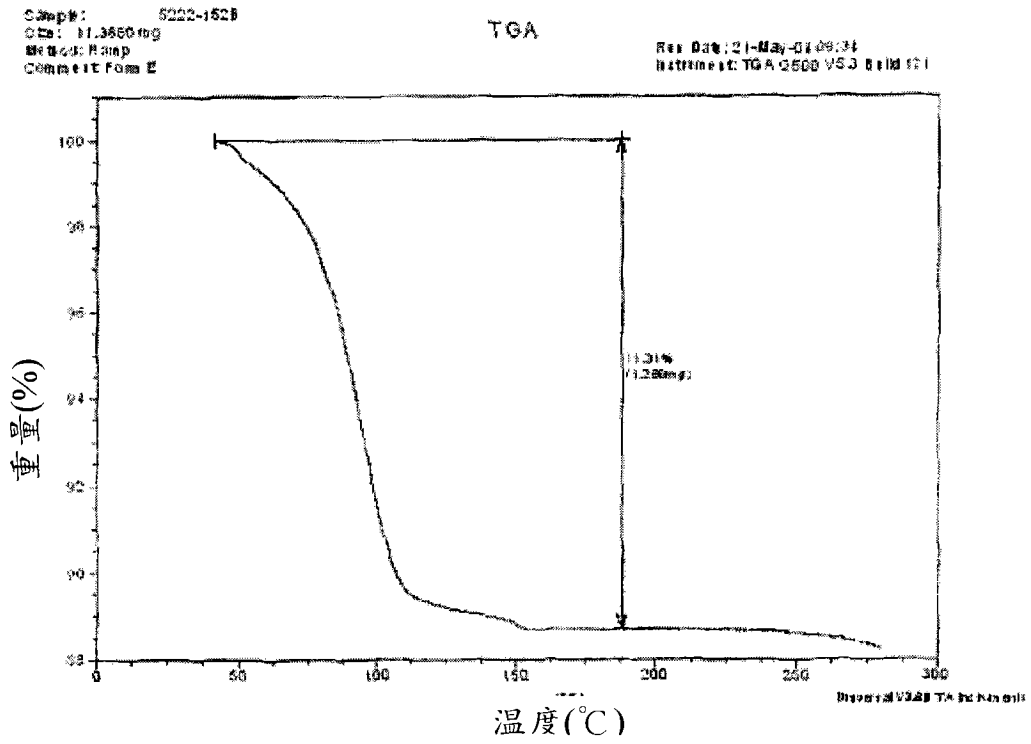


图 40

多晶型混合物的 TGA 曲线

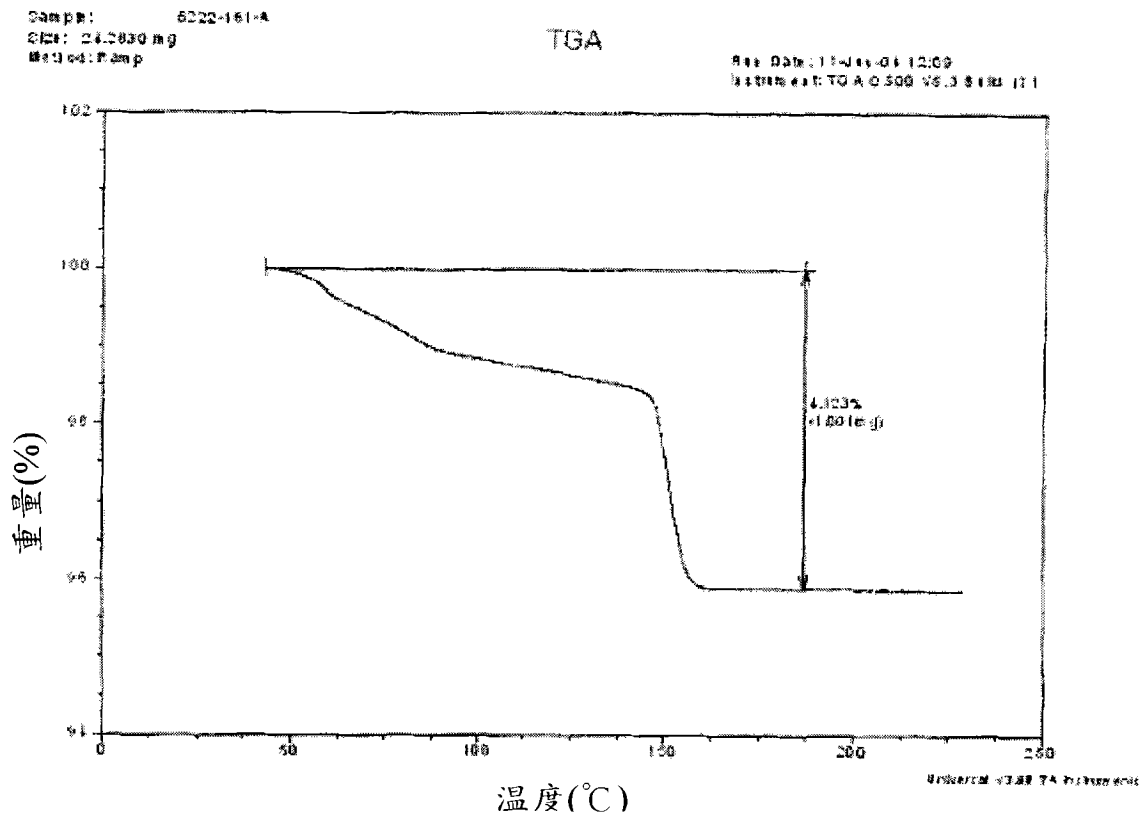


图 41

多晶型物 B 的 DSC

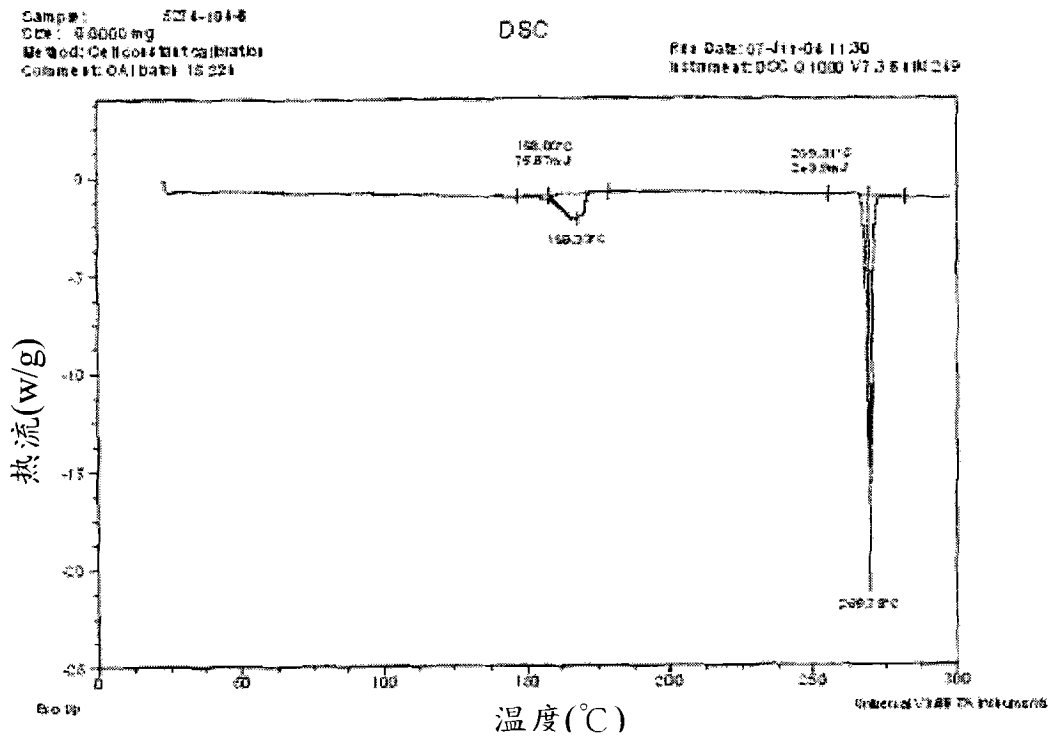


图 42

多晶型物 B 的 DSC

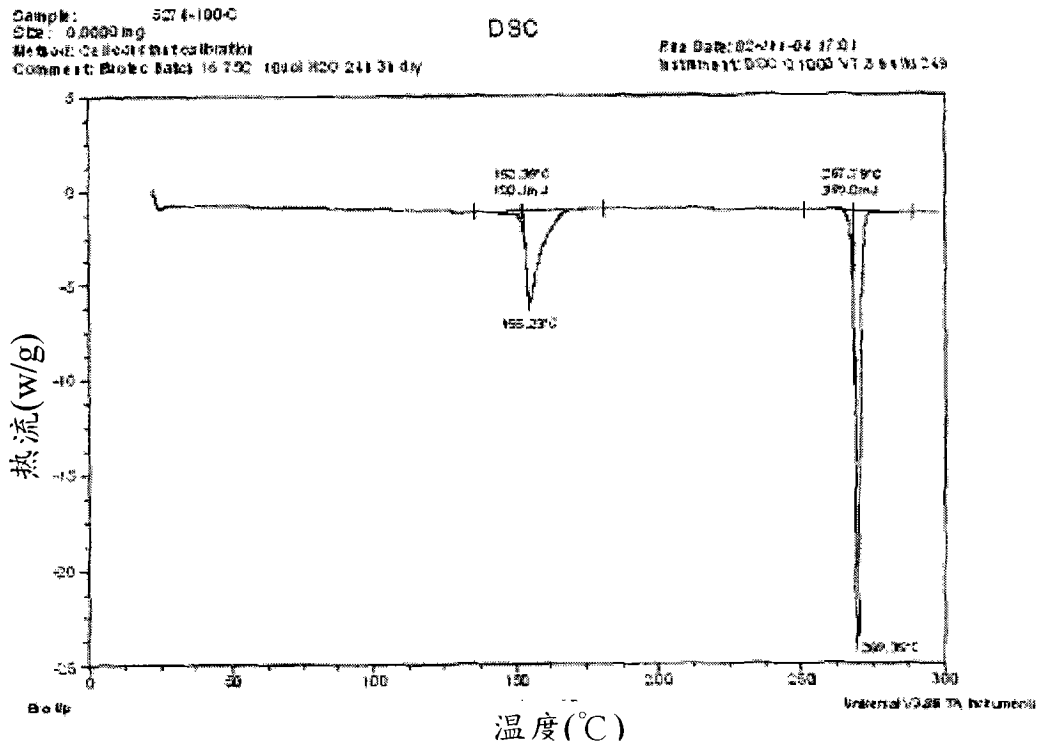


图 43

多晶型物 B 的 DSC

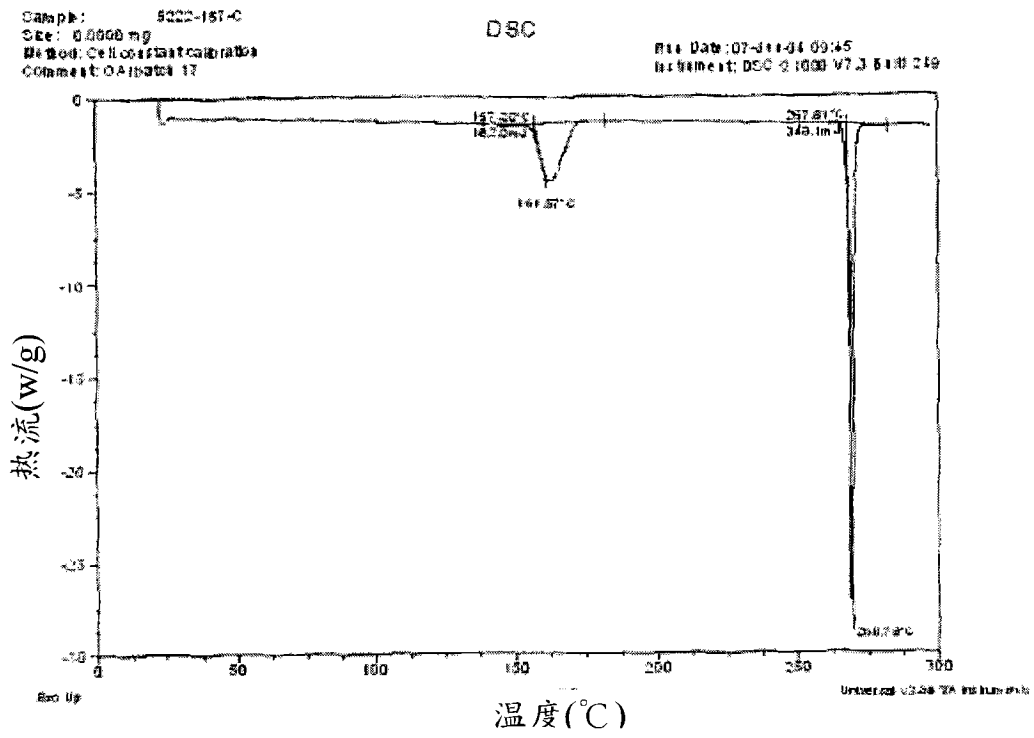


图 44

多晶型物 E 的 DSC

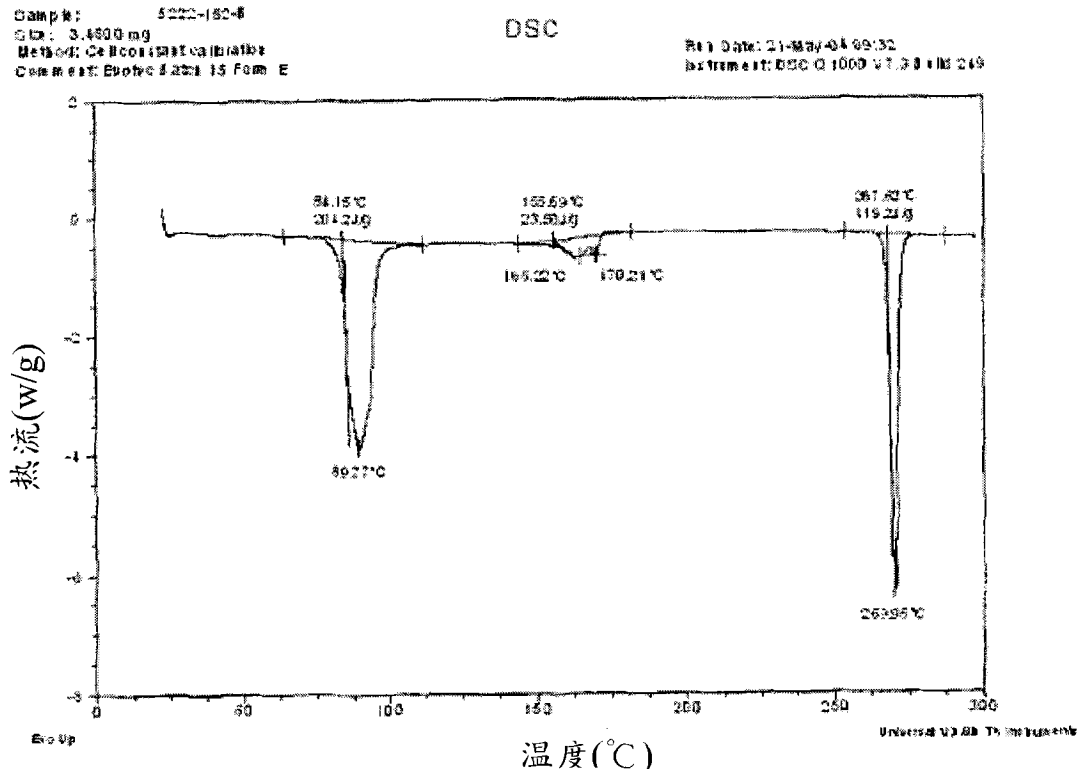


图 45

多晶型混合物的 DSC

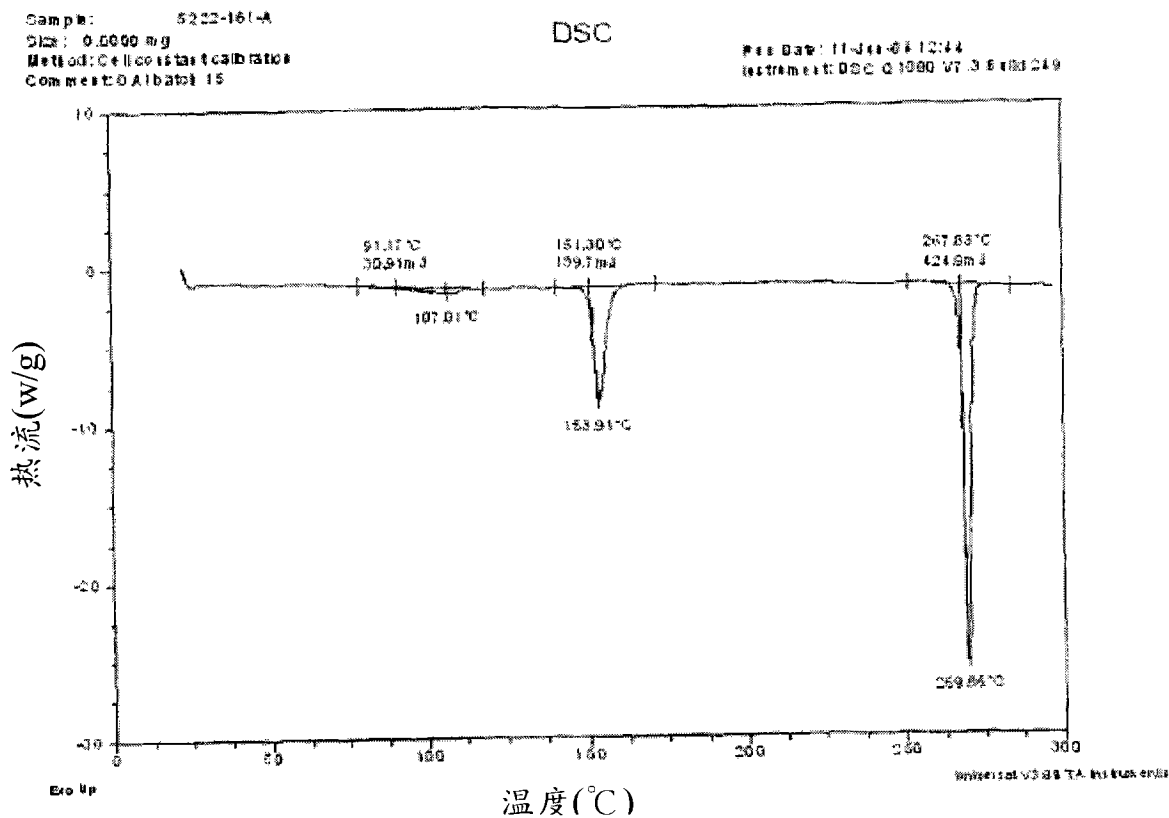


图 46

溶解介质的紫外光-可见光扫描

溶解介质的扫描

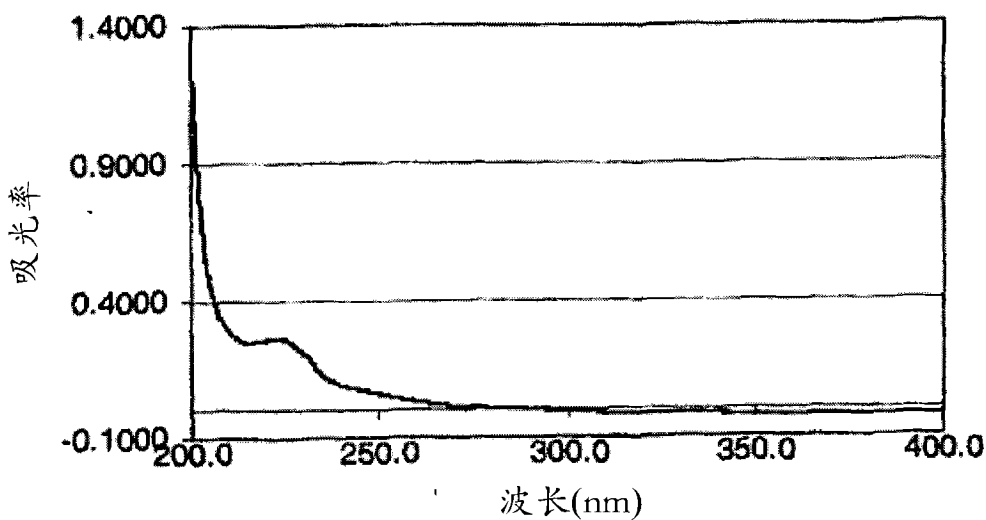


图 47

0.04mg/mL 溶液的紫外光-可见光扫描
溶解介质中 0.04mg/mL

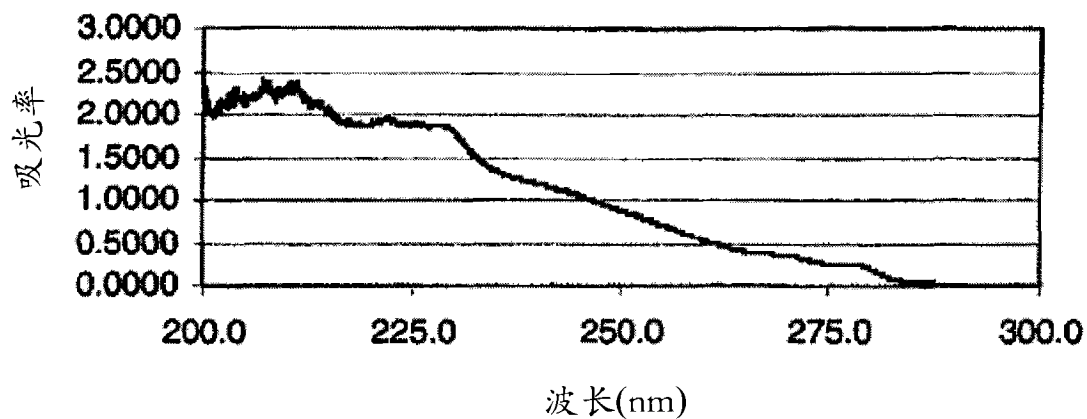


图 48

0.008mg/mL 溶液的紫外光-可见光扫描
溶解介质中 0.008mg/mL

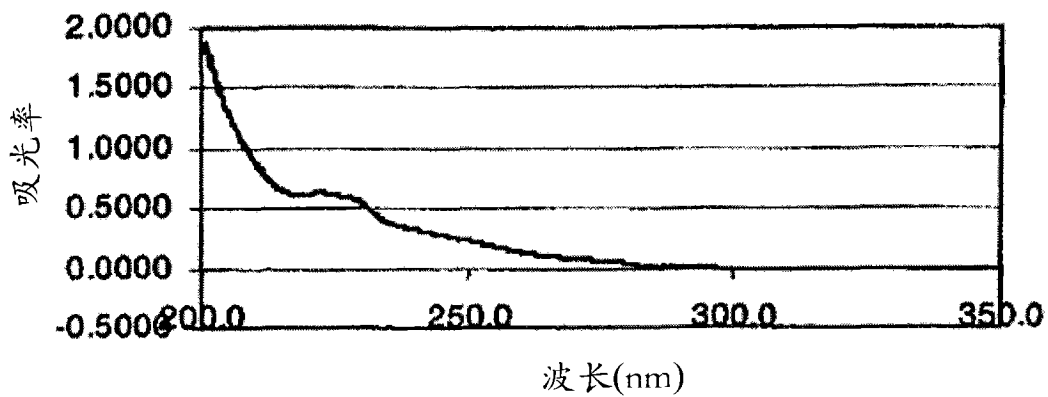


图 49

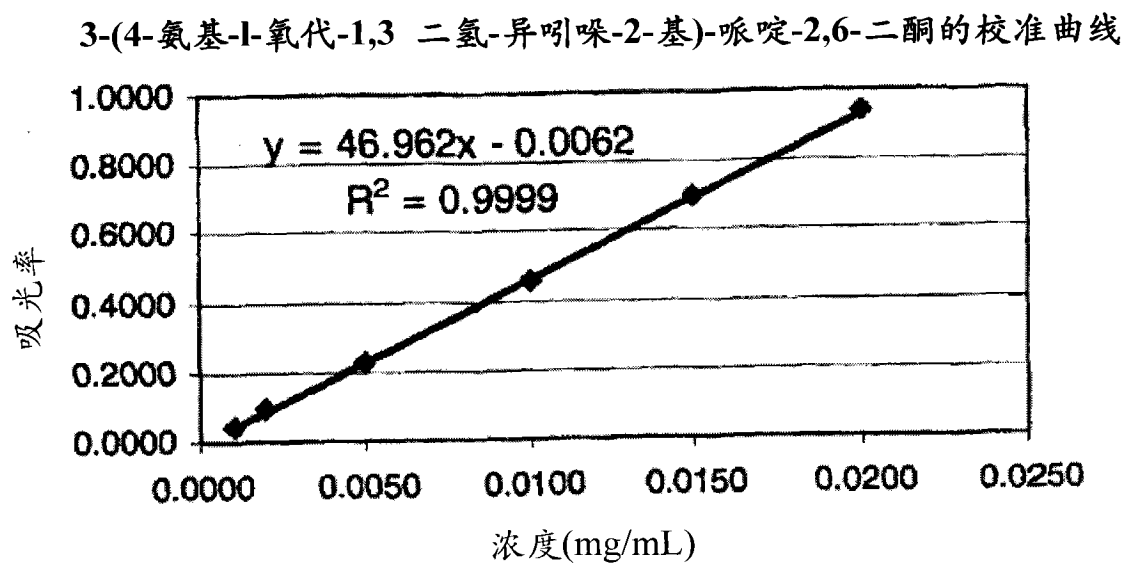


图 50

形式 A 的溶解度

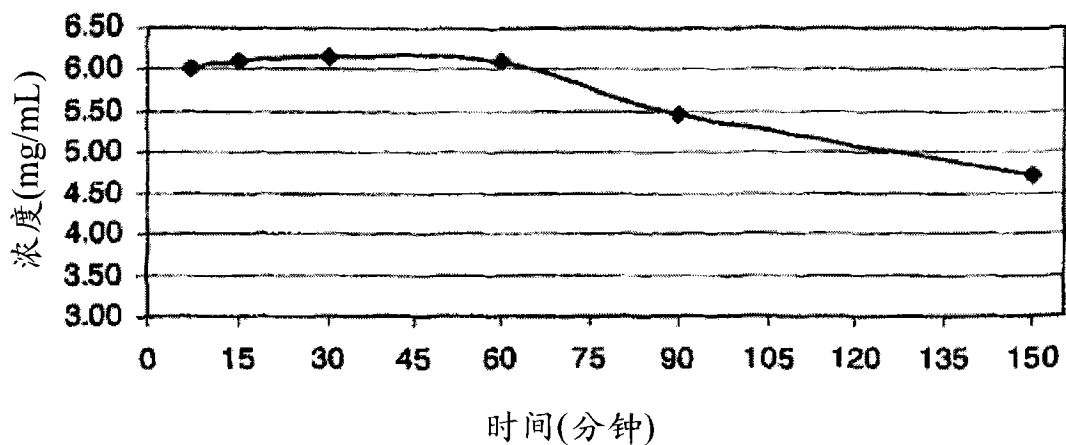


图 51

形式 B 的溶解度

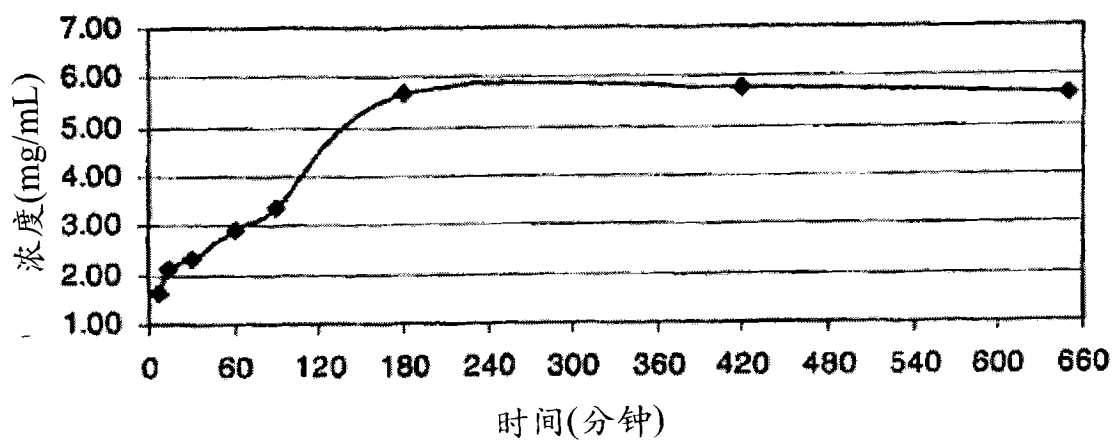


图 52

形式 A、B 和 E 的固有溶出度(实验 1)

固有溶出度

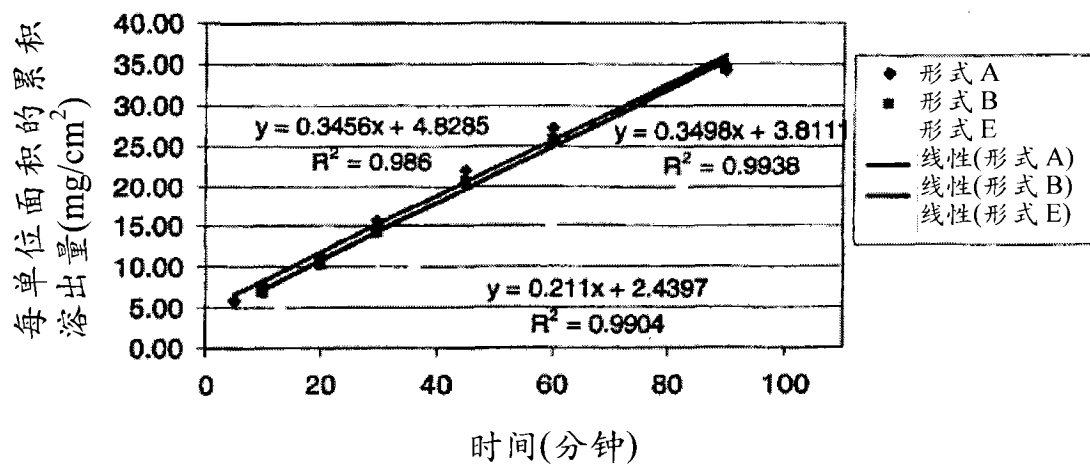


图 53

形式 A、B 和 E 的固有溶出度(实验 2)

固有溶出度

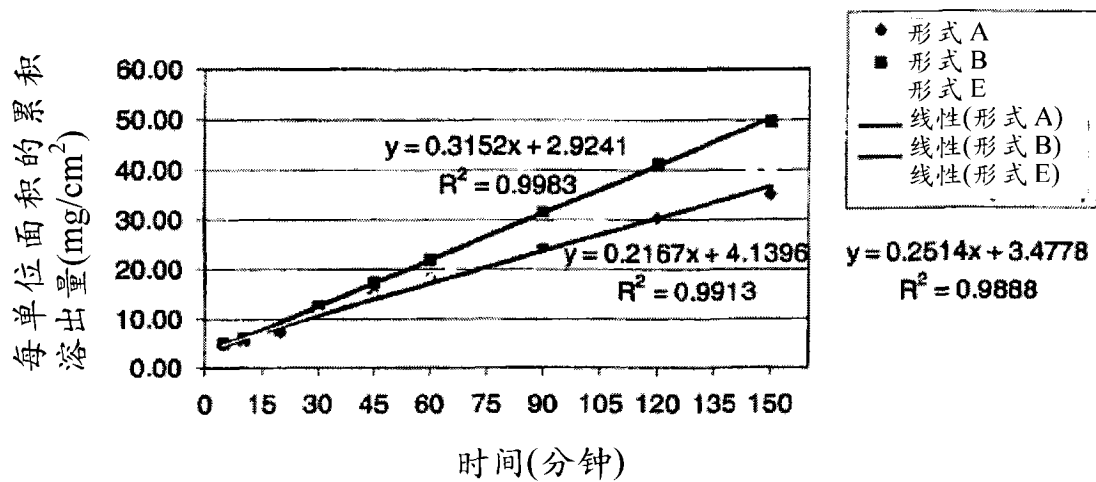


图 54