



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103476753 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201280015913. X

(22) 申请日 2012. 02. 24

(30) 优先权数据

61/446, 573 2011. 02. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/050871 2012. 02. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/114317 EN 2012. 08. 30

(73) 专利权人 诺弗米克斯有限公司

地址 英国剑桥

(72) 发明人 琼安·霍兰 丹尼尔·古丁

艾伦·乔尔顿

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

(51) Int. Cl.

C07D 215/227(2006. 01)

A61K 31/4353(2006. 01)

A61P 1/04(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101463005 A, 2009. 06. 24,

CN 1934086 A, 2007. 03. 21,

JP 特開 201043053 A, 2010. 02. 25,

KR 1020040104020 A, 2004. 12. 10,

审查员 李小宏

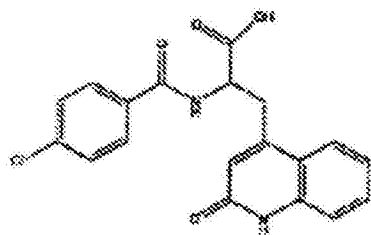
权利要求书1页 说明书12页 附图11页

(54) 发明名称

新的瑞巴派特复合物和共晶体

(57) 摘要

公开了新的瑞巴派特复合物(络合物)和新的瑞巴派特共晶体,特别是 1:1 瑞巴派特烟酰胺复合物(络合物)、1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体、1:1 瑞巴派特 2,4-二羟基苯甲酸复合物(络合物)和 1:1 瑞巴派特 2,4-二羟基苯甲酸共晶体。也公开了包含本发明的瑞巴派特复合物(络合物)或共晶体和药用载体的药物组合物和治疗的方法。



1. 一种 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体,由如下特征表征:
如图 1 的 X 射线粉末衍射图;或者
如图 6 的 ^{13}C 固态核磁共振谱图。
2. 根据权利要求 1 所述的 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体,其特征在于,所述 X 射线粉末衍射图在 5.2 、 9.5 、 10.4 、 11.5 、 13.6 、 16.0 、 20.9 和 21.5° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 处具有峰。
3. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1 所述的 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体和药用载体。
4. 治疗有效量的根据权利要求 1 所述的 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体在制备用于治疗或预防选自胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、溃疡性结肠炎、和口腔炎的失调的药物中的用途。
5. 根据权利要求 3 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防选自胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、溃疡性结肠炎、和口腔炎的失调的药物中的用途。
6. 治疗有效量的根据权利要求 1 所述的 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体在制备用于加速唾液分泌、抑制消化道的癌变、增加眼内杯状细胞的作用、增加眼内黏液的作用、增加泪腺流体的作用,或治疗干眼症的药物中的用途。
7. 根据权利要求 3 所述的药物组合物在制备用于加速唾液分泌、抑制消化道的癌变、增加眼内杯状细胞的作用、增加眼内黏液的作用、增加泪腺流体的作用,或治疗干眼症的药物中的用途。

新的瑞巴派特复合物和共晶体

[0001] 相关申请的引用

[0002] 要求于 2011 年 2 月 25 日提交的美国申请序列号 US61/446, 573 的优先权, 将其公开通过引用结合于此。

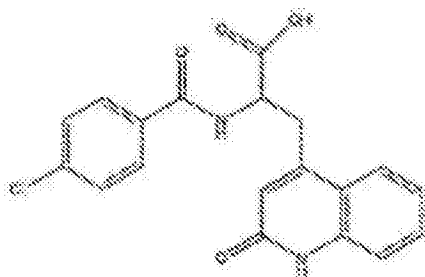
技术领域

[0003] 本发明涉及新型的瑞巴派特复合物(络合物)和新型瑞巴派特共晶体。特别地, 本发明涉及 1:1 瑞巴派特烟酰胺复合物(络合物)和 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体。本发明也涉及 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸复合物(络合物)和 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体。本发明涉及包含本发明的瑞巴派特复合物(络合物)或共晶体的药物组合物以及使用它们进行治疗的方法。

背景技术

[0004] 如下所示, 瑞巴派特, 2-(4- 氯苯酰胺)-3-(2- 氧代 -1, 2- 二氢喹啉 -4- 基) 丙酸是对胃肠道表现出抗炎性和抗溃疡作用的药剂。

[0005]



[0006] 瑞巴派特以无臭(odourless) 且具有苦味的白色晶体粉末的形式出现。它极微溶于甲醇和乙醇, 但是几乎不溶于水。由 CAS 登记号 :90098-04-7 识别瑞巴派特。在 JP-B-63-35623 中描述了瑞巴派特的制备的方法。

[0007] 已知瑞巴派特为用于改进疾病如胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎和其它相似的疾病的主观症状和客观症状的试剂。也已经公开了瑞巴派特在各种其它疾病的治疗中是有用的, 例如, 用于治疗溃疡性结肠炎(参见, Kazuya ivlakiyama, "Study of the treatment of ulcerative colitis by enema therapy of rebamipide"), 用于口腔炎(日本专利号 2839847)、用于加速唾液分泌(WO/2005/011811) 和用于抑制消化道的癌变(WO/1997/009G45)。也已知瑞巴派特具有增加眼内杯状细胞密度的作用、增加眼睛内黏液的作用和增加泪腺流体的作用, 并且已经将它用作治疗干眼症的药剂(JP-A-3-3G1866)。

[0008] 由 Otuka Pharmaceutical Co., Ltd 在 Mucosta® 商品名称下销售瑞巴派特。目前指示它用于治疗急性胃炎和慢性胃炎的急性恶化中的胃粘膜损伤(糜烂、出血、发红和水肿)。成人的典型剂量是一片 100mg 片剂一天三次。

[0009] 因此, 需要发展新形式的瑞巴派特, 其具有提高的溶出(dissolution)、溶解度和 / 或增加的生物利用度。本发明的瑞巴派特复合物(络合物)和共晶体符合这样的需要。

[0010] 尽管治疗效果是活性药物成分(API)所主要关心的,但是候选药物的盐和固体形态(也就是,结晶形态或非晶体形态)对于它的药理学性能如生物利用度,以及对于它作为可行的API的开发来说可能是至关重要的。最近,已经将API的结晶形态用于改变特定API的物理化学性质。候选药物的每个结晶形态可以具有不同的固态(物理和化学)性质。由API的新型固体形态表现的物理性质的差异(如原始治疗化合物的共晶体或多晶型)影响药物参数如贮存稳定性、可压缩性和密度(在配方和产品制造中重要的)和溶解度以及溶解速率(确定生物利用度中的重要因素)。因为这些实际的物理性质受到API的结晶形态的固态性质的影响,它们可显著地影响作为API化合物的选择、最终的药物剂型、制造工艺的最佳化和体内的吸收。此外,发现,用于进一步药物开发的最适固体形态可减少开发的时间和成本。

[0011] 在药物开发中获得API的结晶形态是非常有用的,但是不一定是可预见的。它允许更好地描述候选药物的化学和物理性质。也可能通过形成API的共晶体和共形成物(coformer)实现期望的特定API的性质。结晶形态通常比以其非结晶形态的游离碱具有更好的化学和物理性质。正如本发明的共晶体,这样的结晶形态可以比已知的API自身形态拥有更加有利的药理学和药理学性质或更易于加工。例如,如果获得了共晶体,共晶体可以具有不同于API自身的溶解性和溶解度性质并且可以用于治疗上递送API。包含特定API的共晶体的新型药物配方可以具有超过其现有药物配方的优越性质。它们也可以具有较好的贮存稳定性。

[0012] API的另一个潜在重要的固态性质是其在水流体中的溶解速率。活性成分在患者的胃液中的溶解速率可具有治疗性结果,因为其影响口服给予的活性成分可以到达患者的血流的速率。

[0013] 任何API的共晶体是API和一种或多种共形成物的新的且不同的化学组成,并且当单独地与API和一种或多种共形成物的那些物质比较时,共晶体通常拥有不同的晶体学和光谱性质,典型地,在其它技术之中,通过X-射线粉末衍射(XRPD)和单晶X-射线结晶学测量结晶形态的晶体学和光谱学性质。共晶体也经常表现出不同的热学特性。在实验室中通过如毛细管熔点法、热重分析法(TGA)和差示扫描量热法(DSC)这样的技术测量热学性质。

发明内容

[0014] 本发明涉及新型瑞巴派特复合物(络合物)和新型瑞巴派特共晶体。特别地,本发明涉及1:1瑞巴派特烟酰胺复合物(络合物)、1:1瑞巴派特烟酰胺共晶体、1:1瑞巴派特2,4-二羟基苯甲酸复合物(络合物)和1:1瑞巴派特2,4-二羟基苯甲酸共晶体。本发明涉及包含本发明的瑞巴派特复合物或共晶体和药用载体的药物组合物。可以以与瑞巴派特相同的方式使用瑞巴派特复合物和共晶体来治疗或预防与胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、溃疡性结肠炎和口腔炎有关的失调。也可以以与瑞巴派特相同的方式使用瑞巴派特复合物和共晶体来加速唾液分泌、抑制消化道的癌变、增加眼内杯状细胞密度的作用,增加眼内黏液的作用,增加泪腺流体的作用以及治疗干眼症。

附图说明

- [0015] 图 1 示出 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 XRPD 图。
- [0016] 图 2 示出 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 DSC 迹线。
- [0017] 图 3 示出 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 ^1H MMR 谱图。
- [0018] 图 4 示出瑞巴派特的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。
- [0019] 图 5 示出烟酰胺的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。
- [0020] 图 6 示出 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。
- [0021] 图 7 示出 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 XRPD 图。
- [0022] 图 8 示出 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 DSC 迹线。
- [0023] 图 9 示出 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 ^1H NMR 谱图。
- [0024] 图 10 示出 2, 4- 二羟基苯甲酸的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。
- [0025] 图 11 示出 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。

具体实施方式

[0026] 本发明涉及改进瑞巴派特的生理化学性质和 / 或药学性质。此处公开的是新型瑞巴派特复合物(络合物)和新型瑞巴派特共晶体。特别地,本发明涉及 1:1 瑞巴派特烟酰胺复合物(络合物)、1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体、1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸复合物(络合物)和 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体。下面描述本发明的瑞巴派特复合物(络合物)和共晶体以及包含它们的治疗性组合物的治疗性用途。下面描述共晶体和用于表征它们的方法。

[0027] 瑞巴派特复合物(络合物)和共晶体的治疗性用途

[0028] 本发明进一步涉及本发明的瑞巴派特复合物和共晶体:1:1 瑞巴派特烟酰胺复合物、1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体、1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸复合物和 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体用于治疗或预防胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、溃疡性结肠炎、和口腔炎有关的失调的治疗性应用。也可以与瑞巴派特相同的方式使用瑞巴派特复合物和共晶体来加速唾液分泌、抑制消化道的癌变、增加眼内杯状细胞密度的作用、增加眼内黏液的作用、增加泪腺流体的作用以及治疗干眼症。因此,本发明涉及治疗这样的失调的方法,包括给予需要它的患者治疗有效量的本发明的瑞巴派特复合物(络合物)或共晶体,或给予需要其的患者包含本发明的瑞巴派特复合物(络合物)或共晶体的治疗性组合物的步骤。

[0029] 术语“治疗”或“处治”是指哺乳动物中的病症或失调的任何治疗,包括:预防或防止病症或失调,即,导致临床症状不再发展;抑制病症或失调,即,阻止或遏制临床症状的发展;和 / 或缓解病症或失调(包括减轻与病症或失调相关的不适),即,引起临床症状的消退。本领域的技术人员应该理解,在人类医学中,不是总是可以区分“预防”和“遏制”,因为最终的一个或更多诱导事件可能是未知的、潜在的或直到一个或更多事件出现之后才能确定患者。因此,此处使用的术语“预防”意在作为“治疗”的要素来涵盖“预防”和“遏制”病症或失调。术语“保护”倾向于包括“预防”。

[0030] 包含瑞巴派特复合物和共晶体的药物组合物

[0031] 本发明还涉及包含治疗上有效量的根据本发明的瑞巴派特复合物或共晶体和药用载体(也称为药用赋形剂)的药物组合物。如上提及的,这些药物组合物对于治疗或预防上述讨论的那些失调是治疗上有用的。

[0032] 本发明的药物组合物可以是包含根据本发明的瑞巴派特复合物或共晶体的任何药物形式。例如,药物组合物可以是局部的或经皮肤的片剂、胶囊剂、液体悬浮液、注射剂。可制备包含本发明的瑞巴派特复合物的液体药物组合物。药物组合物通常含有,例如,按重量计约1%至约99%的本发明的瑞巴派特复合物或共晶体,和例如,按重量计99%至1%的至少一种适合的药物赋形剂。在一个实施方式中,如下面讨论的,组合物可以是按重量计约5%至约75%之间的本发明的瑞巴派特复合物或共晶体并且剩余部分是至少一种适合的药物赋形剂或至少一种其它佐剂。

[0033] “治疗上有效量的根据本发明的瑞巴派特复合物(络合物)或共晶体”与约50-约100mg的瑞巴派特其自身相互关联。如上述讨论的,由Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd在Mucosta* 商品名称下销售瑞巴派特。目前为用于治疗急性胃炎和慢性胃炎的急性恶化中的胃粘膜损伤(糜烂、出血、发红和水肿)的处方。成人的典型剂量是一片100mg片剂一天三次。

[0034] 用于治疗任何具体的病症或失调或任何具体患者所需要的实际的量可以取决于多种因素,包括,例如,治疗中的疾病状态和它的严重性;采用的具体药物组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;给药模式;给药时间;给药途径;和瑞巴派特的排泄率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物组合地或偶然使用的任何药物;和医药领域熟知的其它这样的因素。在Goodman and Oilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Tenth Edition, A, Gilman, J. Hardman and L. Umbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001 中讨论了这些因素,将其通过引用结合于此。

[0035] 取决于药物组合物的类型,可从本领域已知的任何一个载体或载体的组合选择药用载体。药用载体的选择取决于药物形式和期望使用的给药方法。对于本发明的药物组合物,即具有本发明的瑞巴派特共晶体的组合物,应该选择维持结晶形态的载体。换句话说,载体应该本质上不改变瑞巴派特共晶体。另外,载体也不应该如通过产生任何不想要的生物作用或另外以有害的方式与药物组合物的任何其它一种或多种成分相互作用与使用的瑞巴派特共晶体相互排斥。

[0036] 可通过药物制剂领域中已知的方法制备本发明的药物组合物,例如,参见, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990), 将其通过引用结合于此。在固体剂型中,可将本发明的瑞巴派特复合物或共晶体与至少一种药用赋形剂混合,如,例如,柠檬酸钠或磷酸氢二钙,或(a) 填料或膨胀剂,如,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b) 粘合剂,如,例如,纤维素衍生物、淀粉、海藻酸盐、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(c) 保湿剂,如,例如,丙三醇,(d) 崩解剂,如,例如,琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e) 溶液缓凝剂,如,例如,石蜡,(f) 吸收加速剂,如,例如,季铵类化合物,(g) 润湿剂,如,例如,十六烷醇、和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等,(h) 吸附剂,如,例如,高岭土和膨润土,和(i) 润滑剂,如,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂醇硫酸钠,或它们的混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0037] 也可以将药物制剂领域中已知的药用佐剂用于本发明的药物组合物。这些佐剂包括,但不限于,防腐剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。可通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂来确保预防微生物的作用,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯

酚、山梨酸等,也可期望包含等渗剂,例如,糖、氯化钠等。如果期望,本发明的药物组合物也可以包含少量的辅助物质如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等,如,例如,柠檬酸、月桂酸山梨糖醇酯、三羟乙基胺油酸盐、丁基甲苯等。

[0038] 可以使用如肠溶衣和本领域熟知的其它涂层和壳层制备如上述描述的固体剂型。它们可以包含安抚剂(pacifying agent),和也可以是这样的组合物,即,它们以延迟的方式在肠道的某些部分释放一种或多种活性化合物。可使用的植入式组合物的非限制性实例是聚合性物质和蜡。活性化合物也可能是微胶囊化的形式,如果合适,具有一种或更多上述提及的赋形剂。

[0039] 除了活性化合物之外,悬浮液可含有悬浮剂,如,例如,乙氧基异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂和黄蓍胶,或这些物质的混合物,等。液体剂型可能是含水的,可以包含药用溶剂以及本领域已知的传统液体剂型赋形剂,其包括,但不限于,缓冲剂、调味剂、甜味剂、防腐剂和稳定剂。

[0040] 用于直肠给予的组合物是,例如,通过使本发明的瑞巴派特复合物或共晶体与例如合适的非刺激性的赋形剂或载体如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡混合制备的栓剂,该栓剂在常温下可以是固体但是在体温下可以是液体,并且因此在适当的体腔中融化并在其中释放活性成分。

[0041] 因为可以在制备期间维持瑞巴派特共晶体的结晶形态,对于本发明的药物组合物优选固体剂型。可使用用于口服给予的固体剂型,其包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,可将活性化合物与至少一种惰性的、药用赋形剂(也称为药用载体)混合。也可以将根据本发明的瑞巴派特复合物和共晶体用于配制液体或可注射药物组合物。可通过任何可接受的给予模式或用于类似的效用的药剂以纯品形式或以适当的药物组合物进行给予瑞巴派特化合物或共晶体。因此,给予可能是,例如,以固体、半固体、冻干粉、或液体剂型的形式,如,例如,片剂、栓剂、丸剂、软弹性胶囊剂和硬凝胶胶囊剂、粉剂、溶液剂、悬浮剂、或气雾剂等,如,例如,在适于精确剂量的简单给药的单元剂型中,口服地、经颊地、经鼻地、肠道外地(静脉内、肌肉内、或皮下)、局部地、经皮地、经阴道地、膀胱内地、内系统地、或直肠地给予。给予的一个途径可能是使用方便的每日剂量方案的口服给予,其中可根据所治疗的肌肉骨骼病症的严重性程度调整该每日剂量药方案。

[0042] 实施例

[0043] 使用下列分析方法来表征本发明的瑞巴派特共晶体。

[0044] X-射线粉末衍射:在利用 CuK α 辐射(40kV, 40mA)、 θ - 2θ 角度计、V4 接收狭缝、Ge 单色仪和 Lynxeye 探测器的 Bruker D8 衍射计上获得样品的 X-射线粉末衍射图。使用公认的金刚砂标准(NIST1976)检验仪器性能。利用 0.05° 2θ 的步长(step size)和 0.5 秒的步时(step time)在 2° 至 42° 2θ 的角度范围上采集数据。在环境条件下运行的样品是使用如接收状态而没有研磨的粉末制备的平板试样。将大约 35mg 的样品轻柔地装在切入抛光的、零背景(510)硅晶片的腔中。使用 Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 或 v13.0.0.2 分析所有的样品。

[0045] 热学分析-差示扫描量热法(DSC):在装备有 50 个位置自动进样器的 TA 仪器 Q2000 上采集 DSC 数据。利用蓝宝石进行热容量的校准并且利用公认的钢进行能量和温度的校准。典型地,在销孔铝盘中以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速度从 25°C 至 350°C 加热 0.8-1.2mg 的

每个样品。在样品上维持 50ml/min 的干燥氮气清洗。仪器控制软件是 Advantage for Q. series v2. S. 0. 392 和 Thermal Advantage v4, 8, 3。使用 Universal Analysis v4. 3A 软件进行所有的数据分析。

[0046] 溶液质子 NMR: 在装备有自动进样器和通过 DRX400 操纵台控制的 Bruker 400MHz 光谱仪上记录 ^1H -NMR 谱图。在 d_6 -DMSO 中溶解样品用于分析。使用标准 Bruker 装载实验, 使用具有 Topspin v1. 3 (修正程度(patchlevel) 8) 运行的 ICGN-NMR v4, 0, 4 (构造 1) 获取数据。

[0047] ^{13}C 固态 NMR: 使用在 100. 56MHz 和 4mm (转子外径) 魔角微量探头(magic-angle spinning probe)上操作的 Varian VNMRs 光谱仪获得谱图。使用具有适于样品的获取条件的交叉偏振记录它们。光谱参考是关于纯净的、外部的四甲基硅烷(通过将来自金刚烷的高频线设置为 38. 5ppm)。

[0048] 实施例 1. 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体

[0049] 1. 1 制备 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体

[0050] 将瑞巴派特(100mg)称量到玻璃小瓶内。添加 1. 5ml 的饱和的烟酰胺在硝基甲烷中的溶液并密封小瓶。将得到的浆料放置在摇床中并熟化(matured)5 天(以 8 小时循环从 RT 到 50°C, 加热到 50°C 持续 4 小时和然后冷却至 RT 持续另 4 小时)。然后在真空下过滤产品并在 50°C 的真空烘箱中干燥过夜。

[0051] 1. 2 XRPD 表征 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体

[0052] 在图 1 中示出 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的实验性 XRPD 图。表 1 列出在图 1 的实验性 XRPD 图中确定的角 $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ 和峰的 d- 间隔。整个列表的峰或其子集足以表征共晶体。例如, 可以由选自在 5. 2、9. 5、10. 4、11. 5、13. 6、16. 0、20. 9 和 21. 5 $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 2θ 处的峰的至少三个峰或至少五个峰以及由基本类似于图 1 的 XRPD 图表征共晶体。

[0053] 表 1

[0054]

角 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	d 值 埃	密度 %
2.3	39.24	84.5
2.6	33.98	58.9
5.2	17.14	26.9
7.1	12.42	7.5
8.0	11.01	54.9
9.5	9.29	8.1
10.4	8.50	9.6
11.5	7.68	22.9
12.3	7.20	4.4
13.6	6.50	8.1
14.2	6.23	3.6
14.7	6.00	3.9
16.0	5.54	17.6
16.9	5.24	14.2
17.1	5.17	8.0
18.3	4.85	12.7
18.6	4.76	9.1
18.8	4.71	12.9
19.1	4.63	6.6
20.2	4.40	4.5
20.9	4.26	18.0
21.5	4.13	100.0
22.1	4.02	5.2
22.9	3.88	17.5
23.3	3.82	39.7
23.8	3.74	11.6
24.2	3.67	6.6
25.5	3.48	10.1
26.1	3.41	26.1
26.7	3.33	45.4
26.9	3.31	27.5
27.4	3.26	18.8
27.8	3.21	4.5
28.2	3.16	5.2
28.8	3.10	24.6
30.3	2.95	13.8
30.7	2.91	5.5
31.3	2.86	3.7
31.5	2.83	6.3

	32.3	2.77	8.8
	34.7	2.58	4.2
	35.0	2.56	6.3
	35.4	2.54	4.3
[0055]	35.8	2.51	5.6
	36.5	2.46	6.5
	36.8	2.44	6.1
	38.8	2.32	4.8
	41.9	2.16	5.4

[0056] 1. 31:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 DSC

[0057] 差示扫描量热法(DSC)踪迹,图 2,示出具有 205.6°C 的起始温度和 208.1° 的峰最大值的吸热作用。

[0058] 1. 41:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 ¹H NMR 谱图

[0059] 图 3 中显示的 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 ¹H NMR 谱图展示了下列峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ ;13.07(1H), 11.66(1H), 9.04(1H), 8.93(1H), 8.71(1H), 8.22(1H), 8.17(1H), 7.83(3H), 7.62(1H), 7.54(4H), 7.27(2H), 6.45(1H), 4.75(1H), 3.48(1H) 和 3.24(1H)。6.45ppm 处的峰相当于瑞巴派特的一个 CH 质子。比较这个峰与相当于烟酰胺的芳香环上的一个质子的 8.71ppm 处的峰的整合,显示共晶体具有 1:1 的 API: 共形成体化学计量。

[0060] 1. 51:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的 ¹³C 固态 NMR 分析

[0061] 在图 4 中示出瑞巴派特的 ¹³C 固态 NMR 谱图。进行一系列测试测量显示了以 10s 循环延迟的方式弛豫的纯瑞巴派特样品适合于这个化合物。当尝试在这些相同的获取条件下获得烟酰胺的纯样品的 ¹³C 谱图时,发现了烟酰胺不产生信号。必需将循环延迟时间增加到 600s 以获得烟酰胺的谱图(图 5)。

[0062] 在图 6 中示出对于 1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体获得的 ¹³C 谱图。表 2 列出在图 6 的实验性 ¹³C NMR 谱图中观察到的特性位移, ppm+/-0.5ppm。可看出,1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体谱图与纯瑞巴派特或烟酰胺的那些显著地不同。发现了 60s 的循环延迟获得共晶体的谱图所必需的。一系列测试测量显示,这种延迟适合于该谱图中的所有的线。事实是,存在共同的、样品宽的(1H T_s)弛豫(relaxation)行为,表明两种成分强烈地相互作用并存在于相同的晶体中。

[0063] 表 2:

	化学位移 (ppm +/- 0.5 ppm)
	174.7
	166.6
	164.1
	150.4
	148.7
	144.7
[0064]	138.9
	131.8
	130.4
	128.9
	124.3
	122.3
	118.4
	55.6
	33.2

[0065] 实施例 2. 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体

[0066] 2. 1 制备 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体

[0067] 将瑞巴派特(200mg)和 2, 4- 二羟基苯甲酸(83mg)称量到玻璃小瓶中。加入硝基甲烷(2. 0ml)并密封小瓶。将得到的浆料放置在摇床中并熟化 5 天(以 8 小时循环从 RT 到 50°C, 加热到 50°C 持续 4 小时并且然后冷却至 RT 持续另外 4 小时)。然后在真空下过滤产品并在 50°C 的真空烘箱中过夜干燥。

[0068] 2. 2XRPD 表征 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体

[0069] 在图 7 中示出 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的实验性 XRPD 图。表 3 列出在图 7 的实验性 XRPD 图中确定的角 $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 和峰的 d- 间隔。整个列表的峰或其子集足以表征共晶体。例如, 可以由选自在 6. 9、9. 5、10. 4、11. 50、130. 90、140. 5、20. 9 和 18. 4 $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 处的峰至少三个峰或至少五个峰以及由基本类似于图 7 的 XRPD 图表征共晶体。

[0070] 表 3

[0071]

角 $^{\circ}20 \pm 0.2^{\circ}20$	d 值 埃	密度 %
5.3	16.61	18.9
6.9	12.83	94.0
8.3	10.66	20.2
9.2	9.66	7.9
9.8	9.03	7.4
11.5	7.69	35.7
13.9	6.39	23.3
14.5	6.09	60.8
15.4	5.74	17.8
16.6	5.34	26.6
17.3	5.13	89.6
17.8	4.98	25.2
18.4	4.83	22.9
18.8	4.72	6.5
19.6	4.54	74.0
20.3	4.36	10.2
20.7	4.29	16.3
21.2	4.19	12.5
21.8	4.07	13.0
22.1	4.02	24.9
22.6	3.93	7.1
23.4	3.81	11.1
24.2	3.68	33.7
24.7	3.60	7.2
25.3	3.51	8.7
25.7	3.46	10.5
26.3	3.39	7.8
26.7	3.34	100.0

	27.8	3.20	29.4
	28.1	3.17	20.7
	28.6	3.12	11.5
	28.9	3.08	7.4
	29.4	3.04	8.5
	29.9	2.98	8.2
	30.4	2.94	9.7
	31.1	2.87	9.2
	31.7	2.82	16.6
	32.2	2.77	6.4
	32.7	2.74	5.5
[0072]	33.3	2.69	7.9
	34.3	2.61	5.7
	34.9	2.57	7.7
	35.6	2.52	6.2
	37.2	2.42	7.0
	37.6	2.39	7.9
	38.8	2.32	14.5
	39.3	2.29	9.4
	39.7	2.27	7.0
	40.1	2.25	10.2
	40.7	2.21	6.2

[0073] 2. 31:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 DSC

[0074] 差示扫描量热法(DSC)迹线, 图 8, 示出具有 243. 7°C 的起始温度和 244. 2° 的最大峰值的吸热作用。

[0075] 2. 41:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 ^1H NMR 谱图

[0076] 图 9 示出的 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 ^1H NMR 谱图显示下列峰： ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ : 13. 20 (1H), 11. 66 (1H), 10. 36 (1H), 8. 93 (1H), 7. 83 (3H), 7. 56 (4H), 7. 27 (2H), 6. 45 (1H), 6. 34 (1H), 6. 27 (1H), 4. 75 (1H), 3. 48 (1H) 和 3. 24 (1H)。 ^1H NMR 谱图内的 6. 45ppm 处的峰相当于瑞巴派特的一个 CH 质子。比较这个峰与相当于 2, 4- 二羟基苯甲酸的芳香环上的一个质子的 6. 27ppm 处的峰的整合, 显示共晶体具有 1:1 的 API: 共形成体化学计量。

[0077] 2. 51:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的 ^{13}C 固态 NMR 分析

[0078] 图 4 中示出瑞巴派特的 ^{13}C 固态 NMR 谱图。进行的一系列测试测量显示, 以 10s 循环延迟的方式弛豫的纯瑞巴派特样品适合于这个化合物。当尝试在这些相同的获取条件下获得 2, 4- 二羟基苯甲酸的纯样品的 ^{13}C 谱图时, 发现 2, 4- 二羟基苯甲酸不产生信号。必需将循环延迟时间增加到 90s 以获得 2, 4- 二羟基苯甲酸的谱图(图 10)。在图 11 中示出对于 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体获得的 ^{13}C 谱图。表 4 列出在图 11 的实验性 ^{13}C NMR 谱图中观察的特性位移, ppm+/-0. 5ppm。发现 10s 的循环延迟获得共晶体的谱图所必需的。共晶体展示出与纯 API 相同的弛豫行为, 然而可看到 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体谱图与纯瑞巴派特或 2, 4- 二羟基苯甲酸的那些显著不同。一系列测试测量

示出这种循环延迟适合于 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体谱图中的所有的线。因此, 可以看到在 1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸复合物中的 2, 4- 二羟基苯甲酸比当它在纯净形式时展示更快的弛豫行为。1:1 瑞巴派特 2, 4- 二羟基苯甲酸共晶体的单一样品宽度 (single sample-wide) 弛豫行为, 连同 ^{13}C NMR 谱图中的显著的改变, 表明两种成分相互作用并且存在于相同的晶体中。

[0079] 表 4

	化学位移 (ppm +/- 0.5 ppm)
	177.7
	176.1
	169.1
	165.4
	150.9
	137.1
[0080]	132.9
	131.3
	130.1
	129.2
	125.4
	124.1
	119.7
	118.5
	109.7
	103.1
[0081]	101.8
	53.7
	32.6

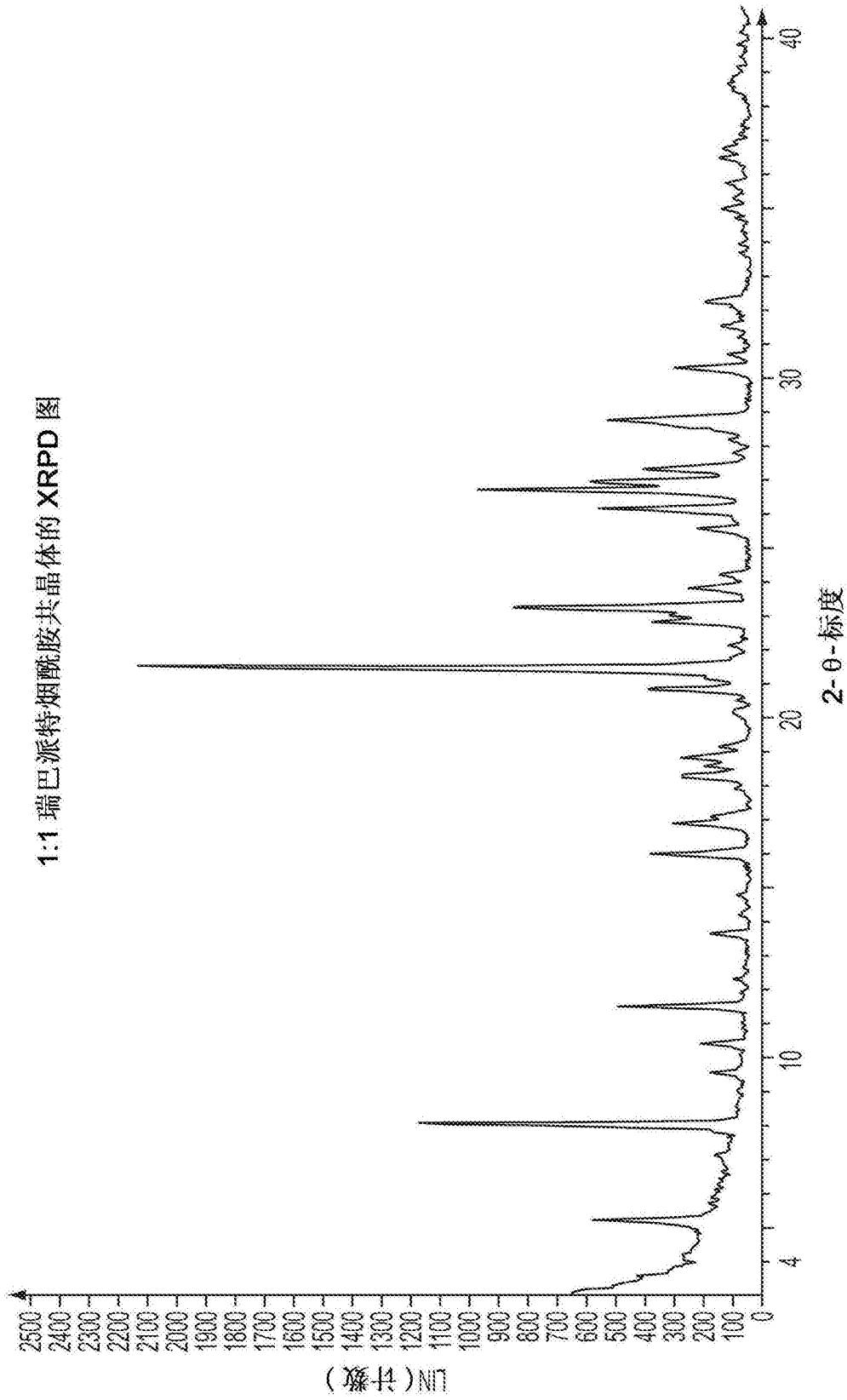


图 1

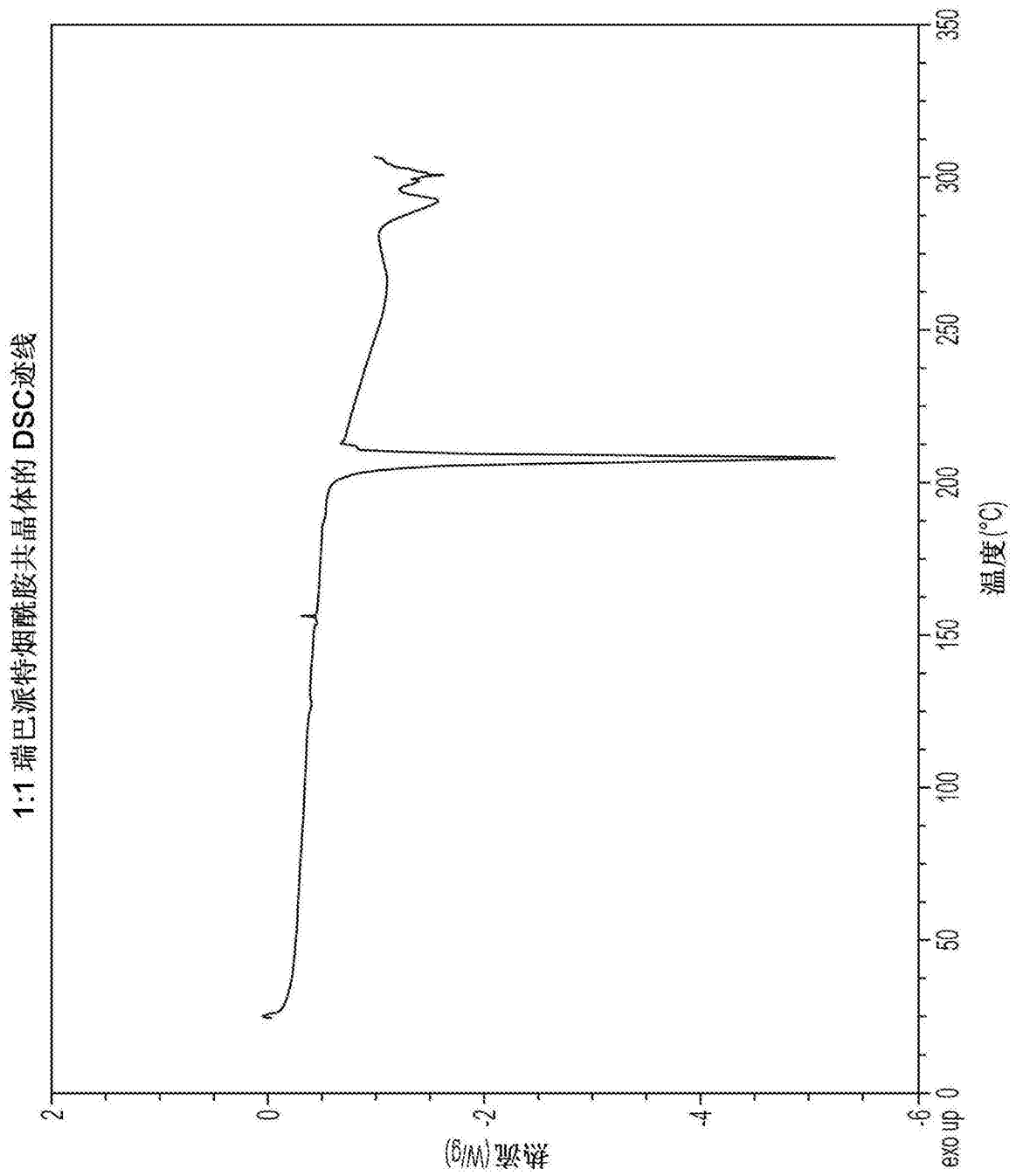


图 2

1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的¹H NMR谱图

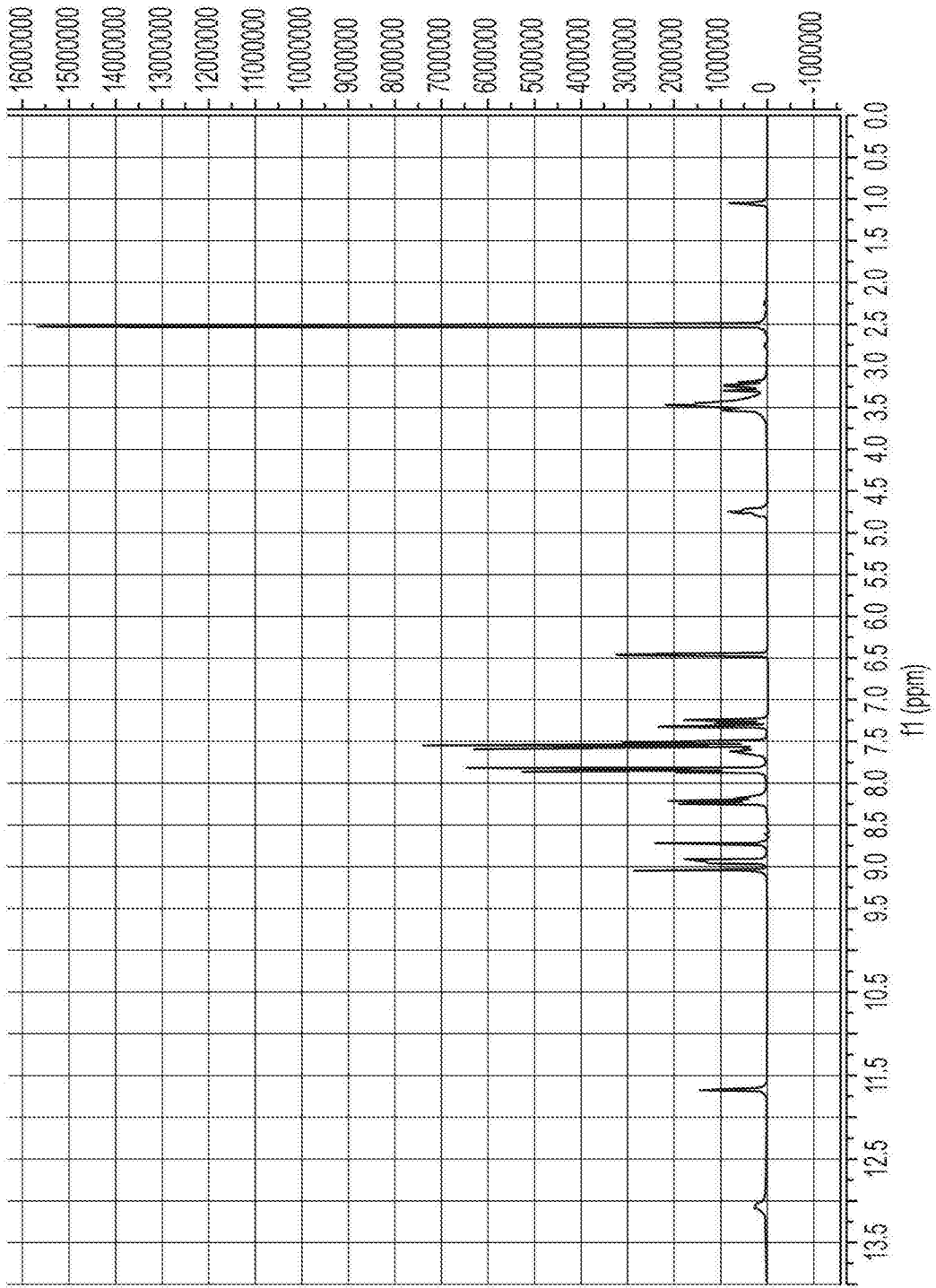


图 3

瑞巴派特的¹³C 固态 NMR 谱图

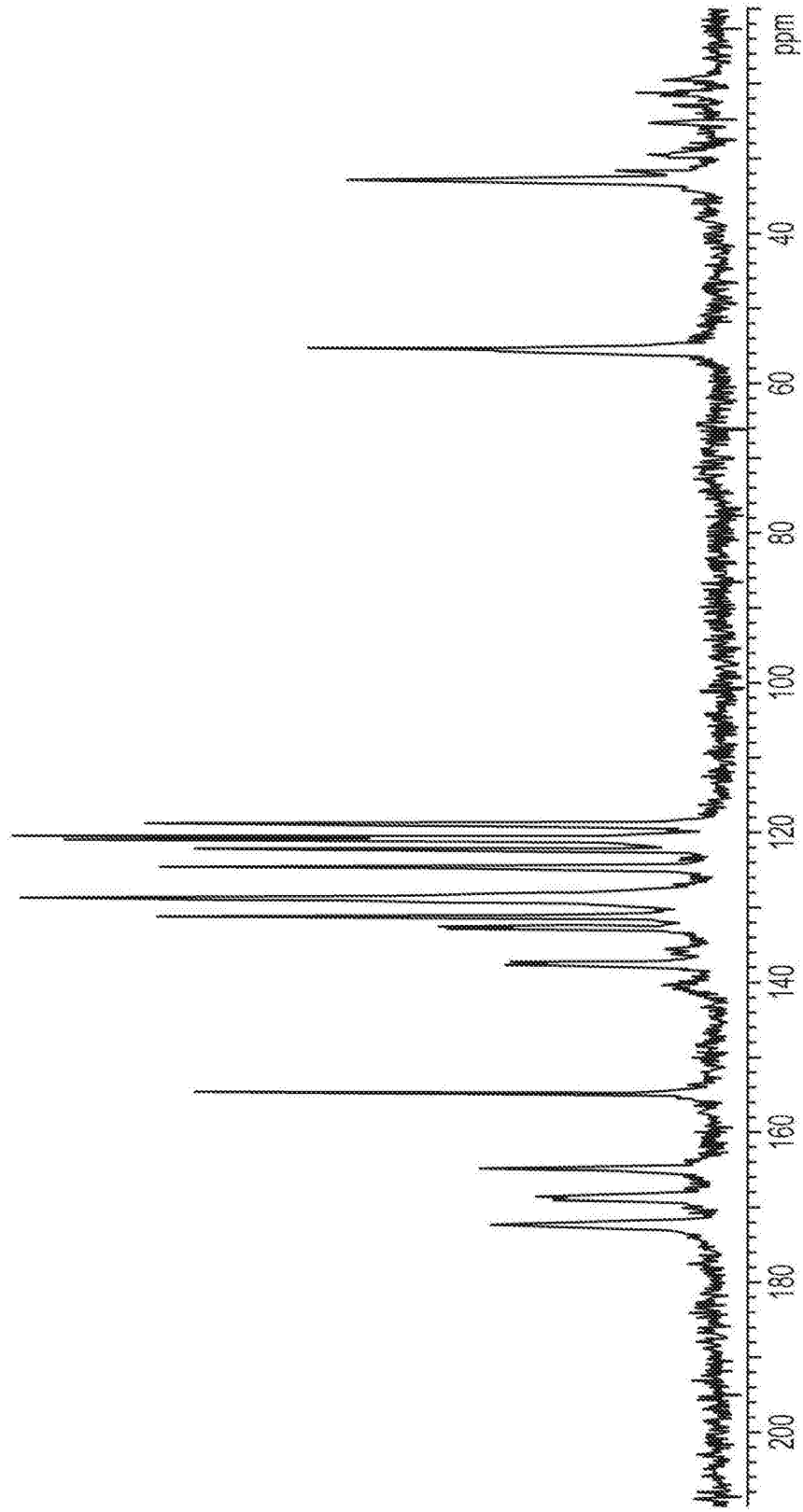


图 4

烟酰胺的¹³C固态 NMR 谱图

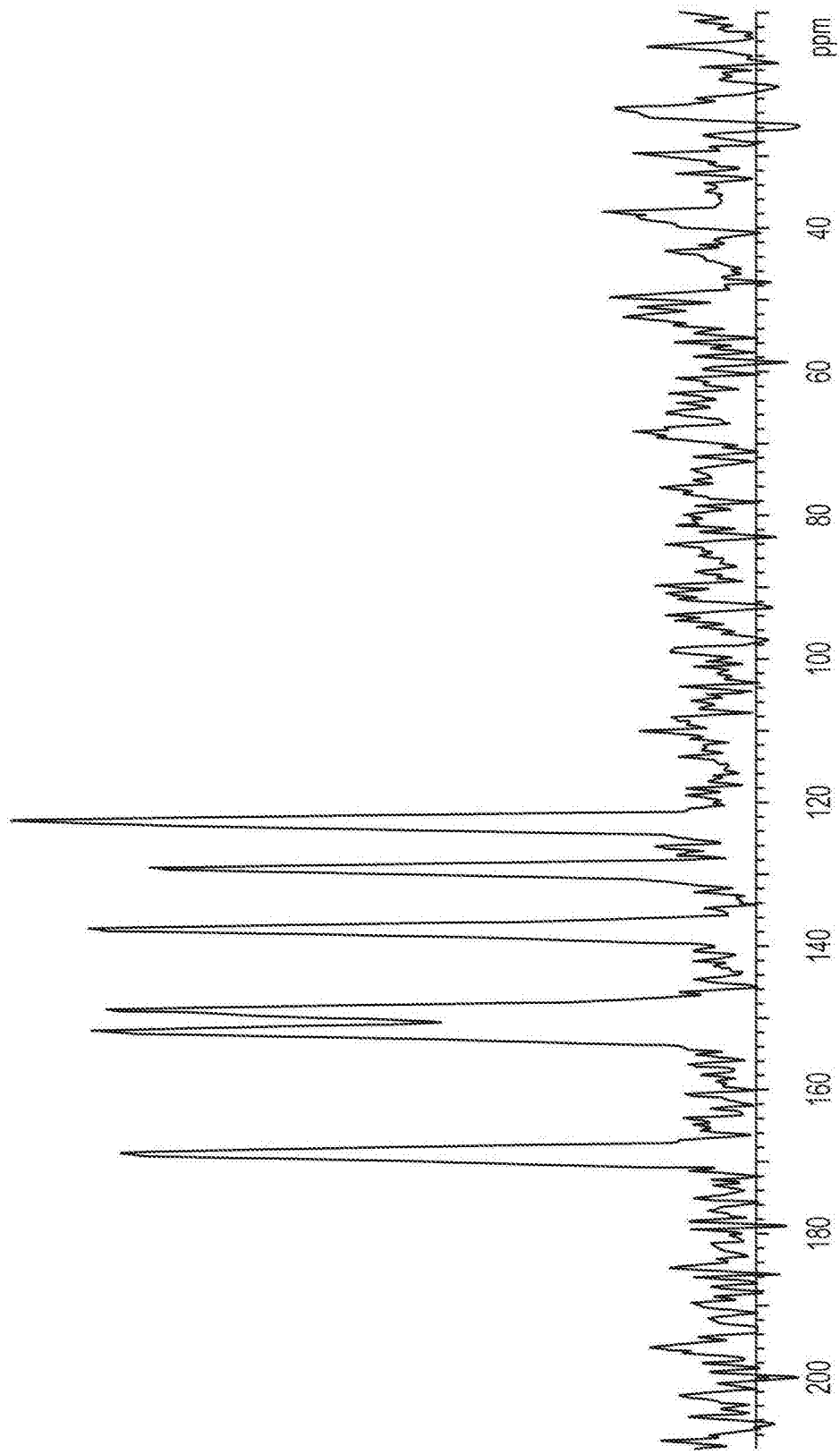


图 5

1:1 瑞巴派特烟酰胺共晶体的¹³C 固态 NMR 谱图

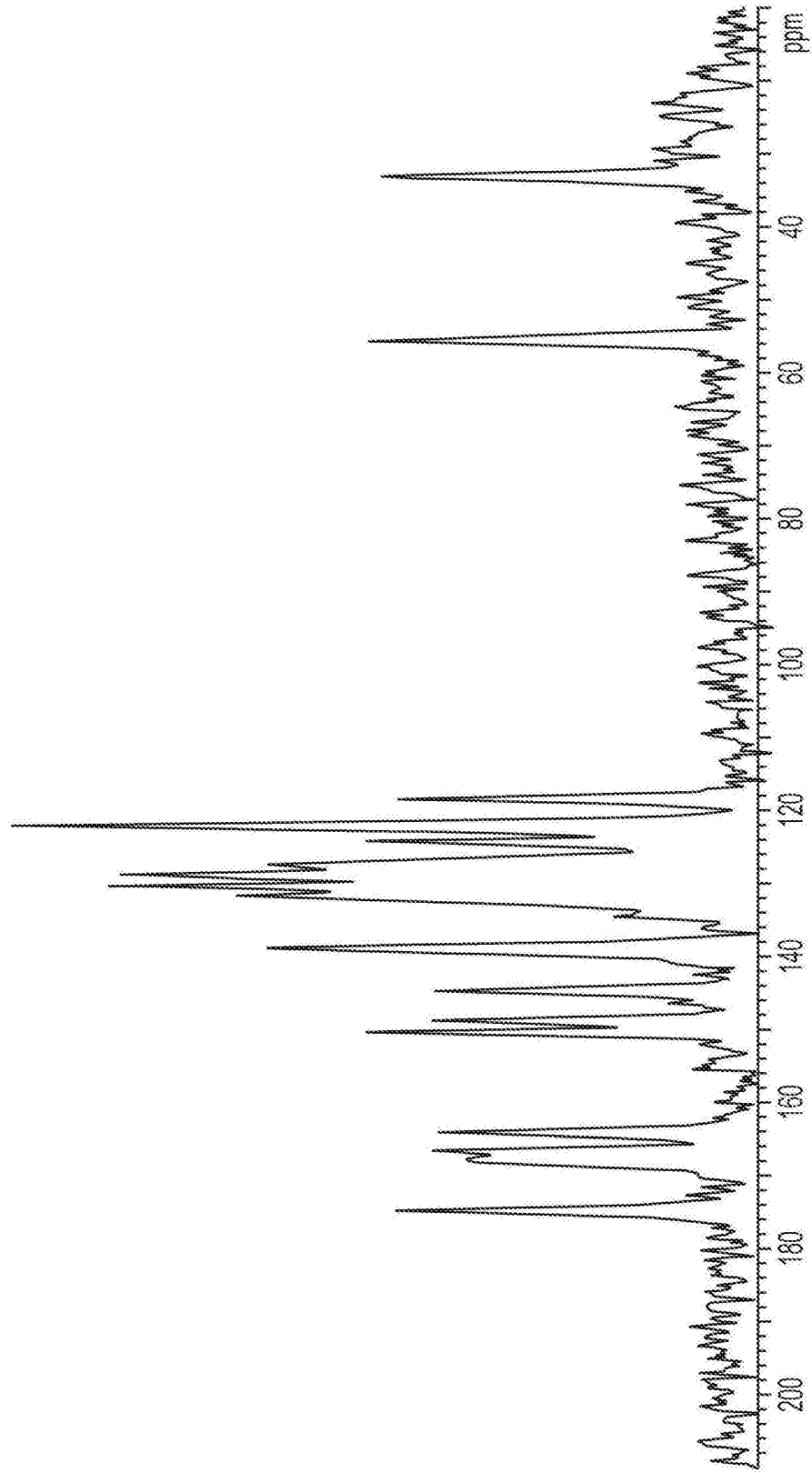


图 6

1:1 瑞巴派特 2,4-二羟基苯甲酸共晶体的 XRPD 图

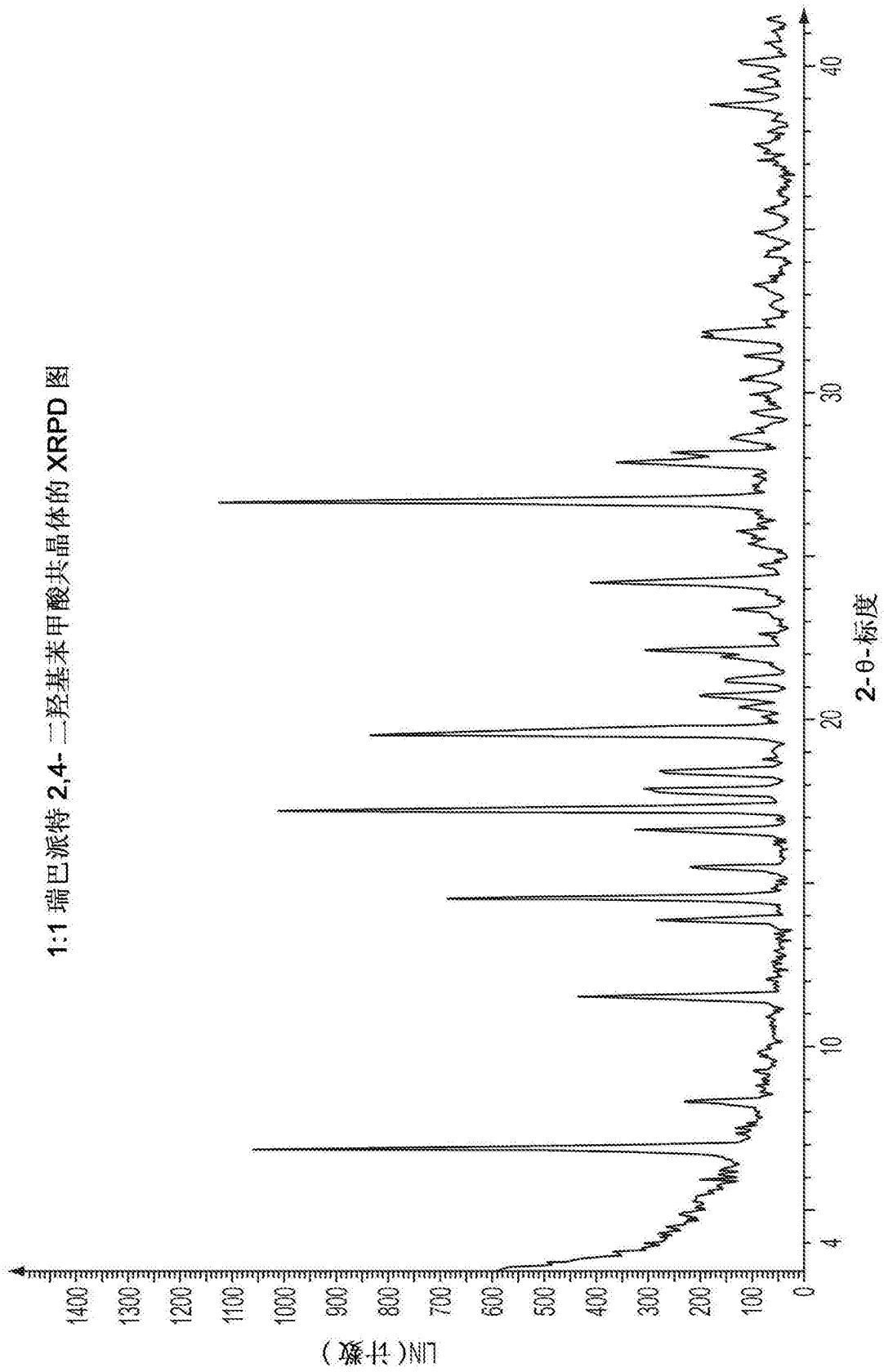


图 7

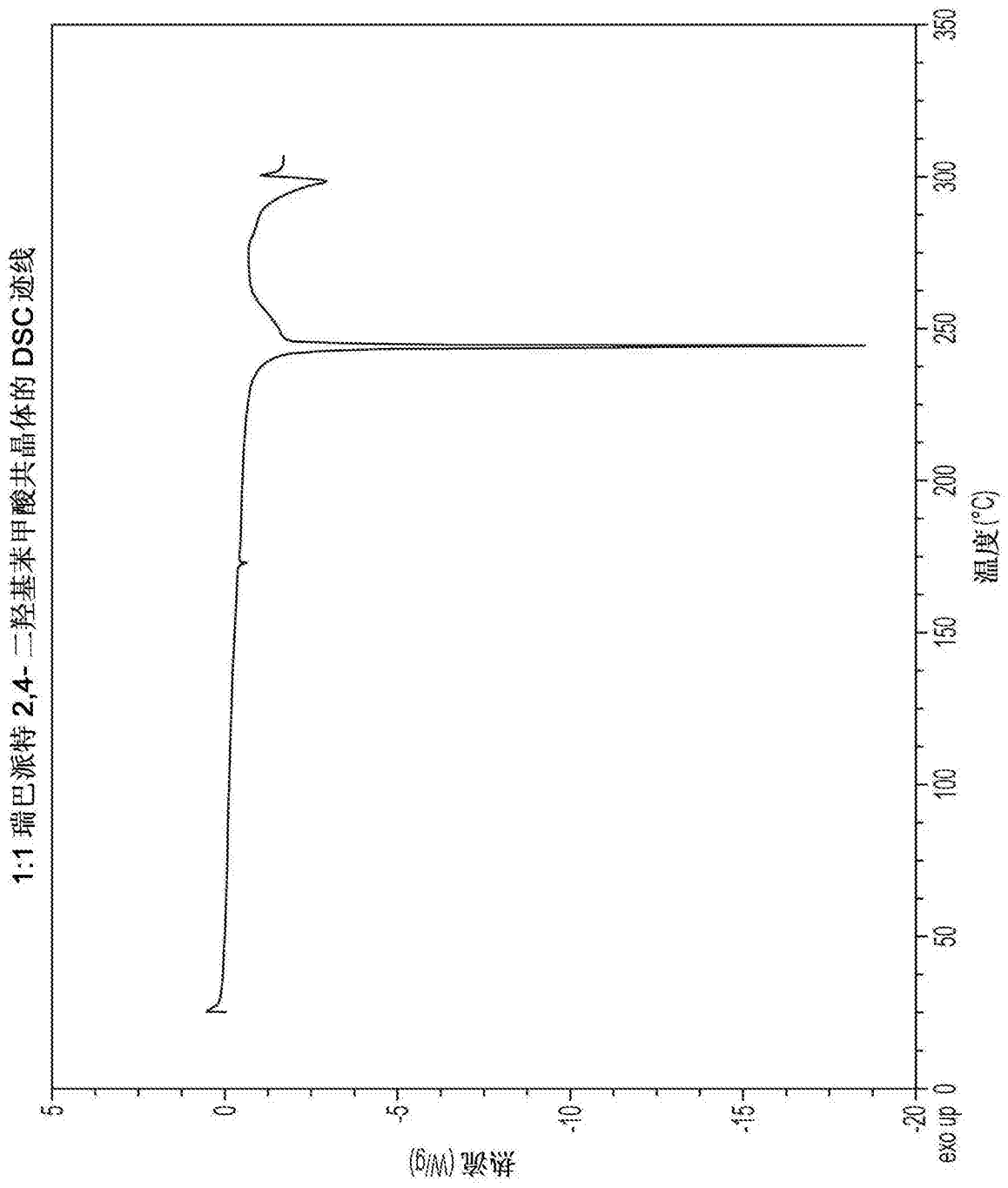


图 8

1:1 瑞巴派特 2,4-二羟基苯甲酸共晶体的 ¹H NMR 谱图

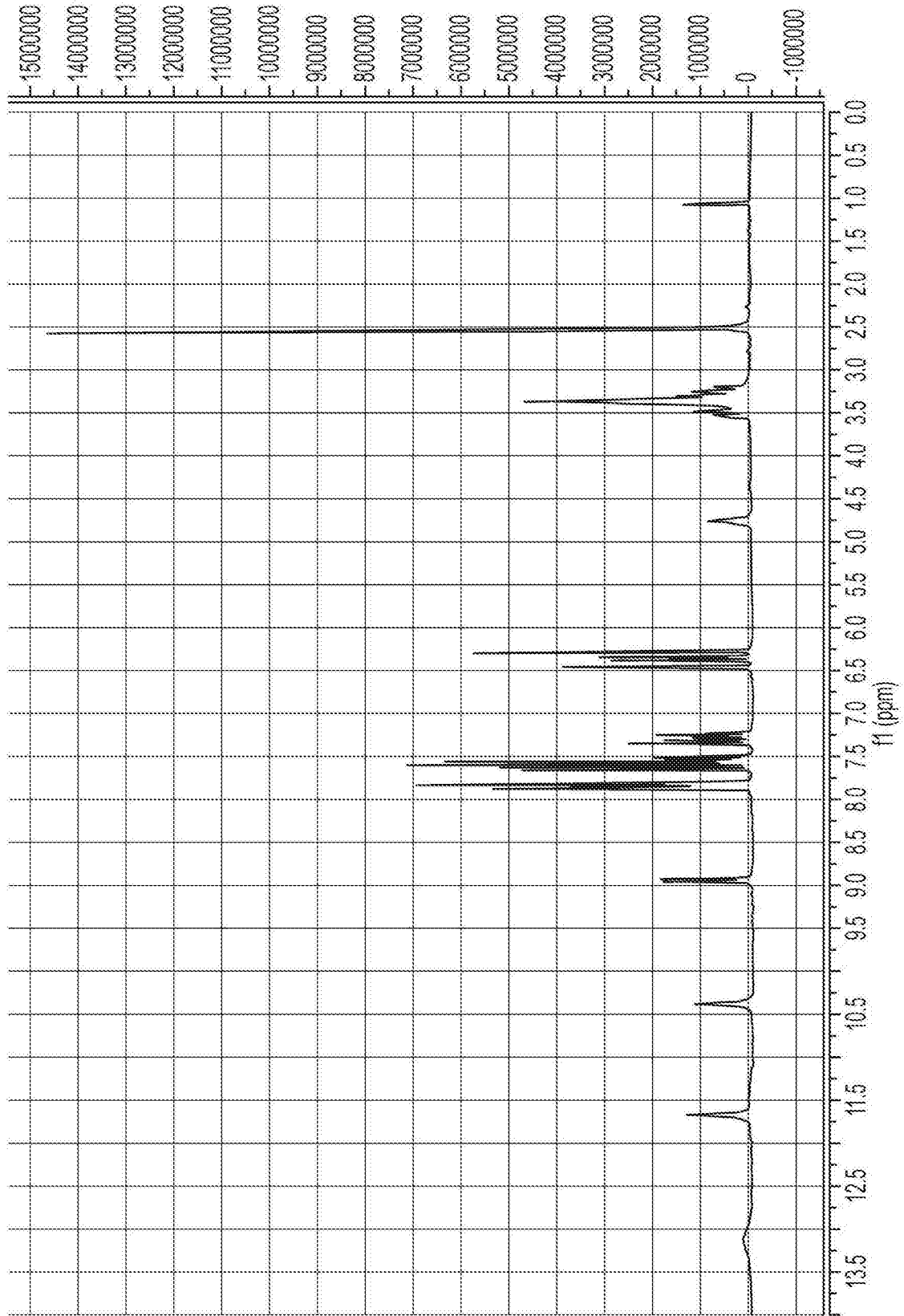


图 9

2,4-二羟基苯甲酸的¹³C 固态 NMR 谱图

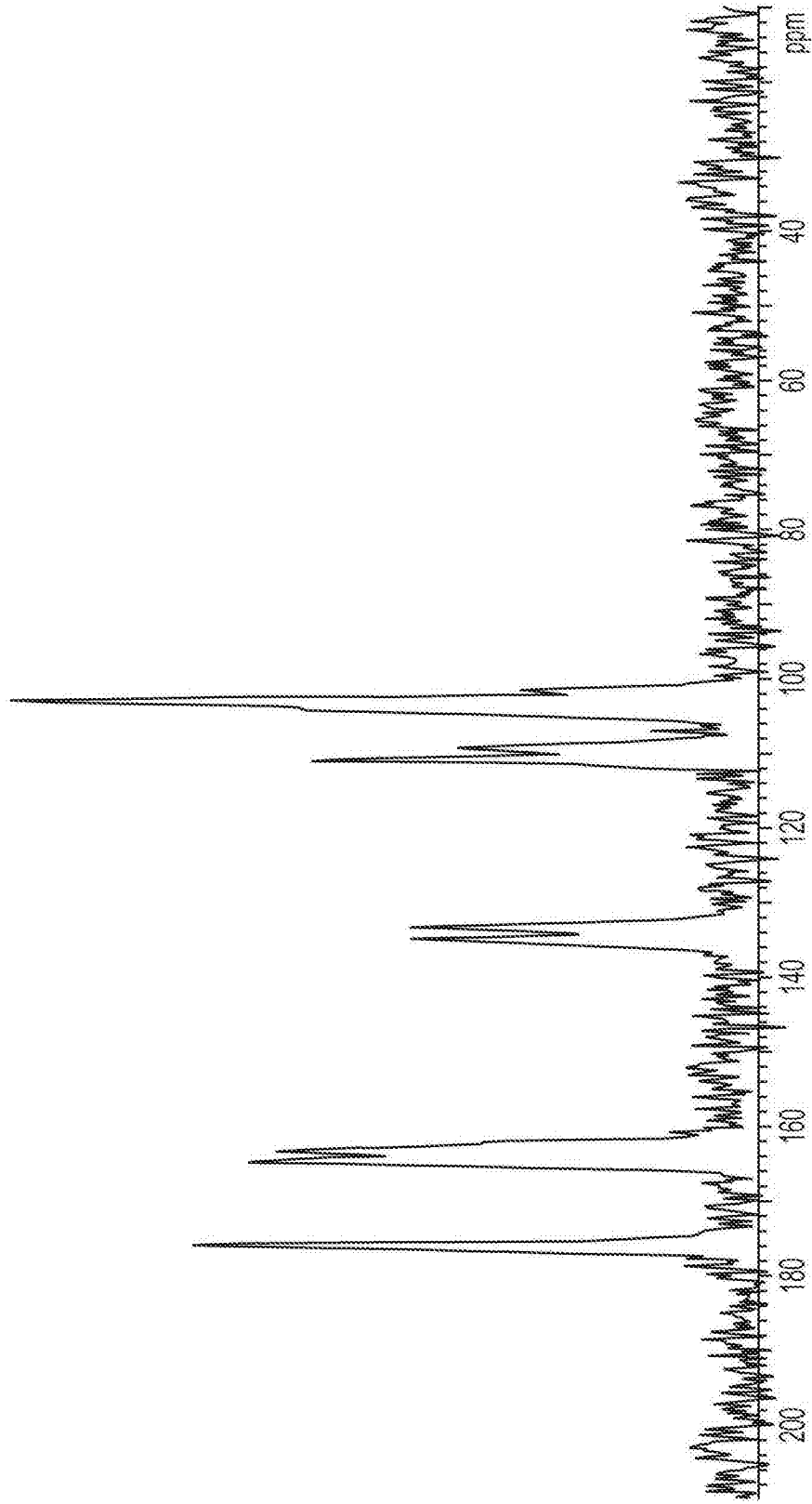


图 10

1:1 瑞巴派特 2,4-二羟基苯甲酸共晶体的 ^{13}C 固态 NMR 谱图

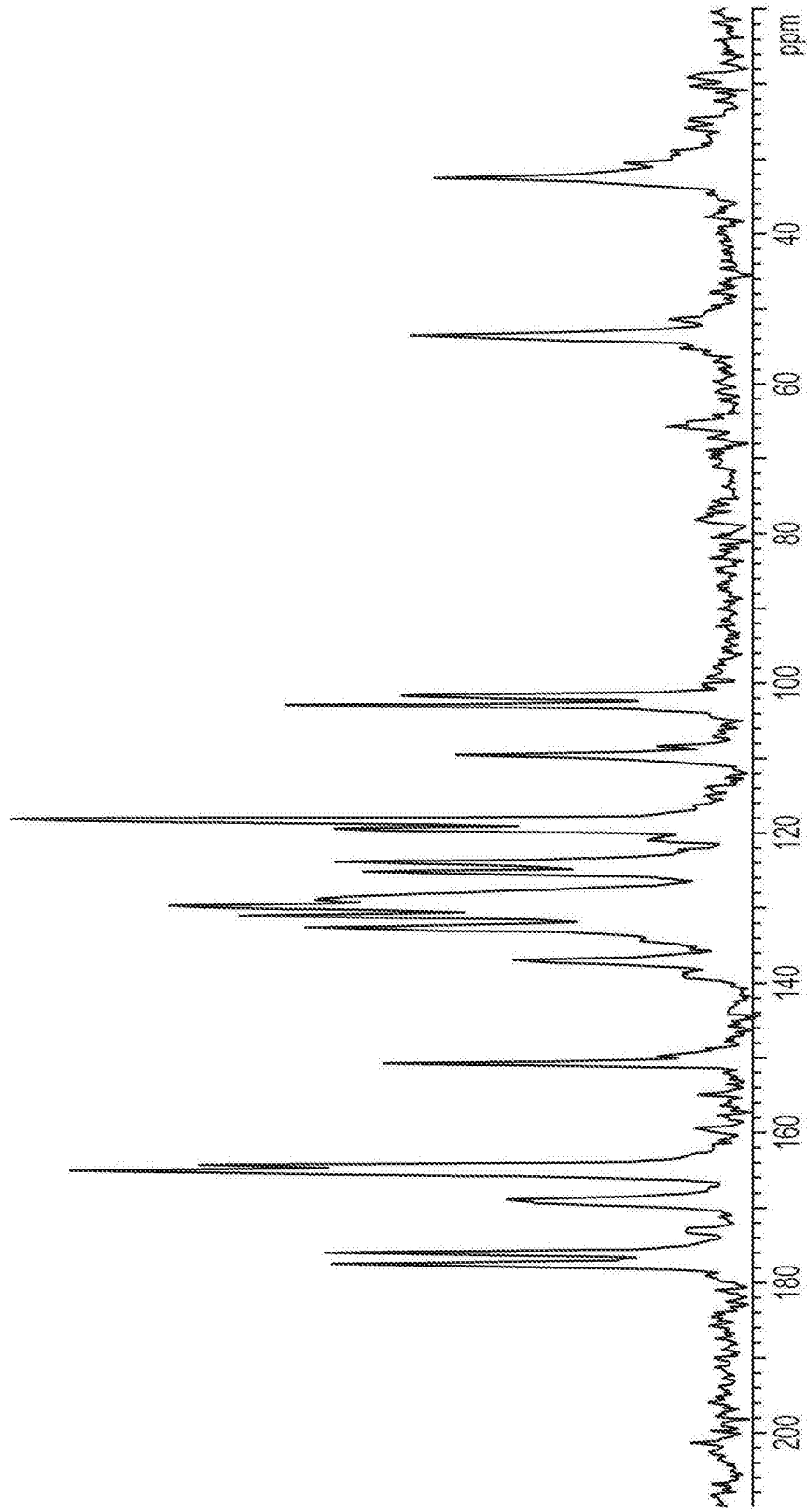


图 11