

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2022/048613 A1

(43) 国际公布日
2022 年 3 月 10 日 (10.03.2022)

(51) 国际专利分类号:

C07D 213/65 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/116336

(22) 国际申请日: 2021 年 9 月 3 日 (03.09.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010921370.4 2020 年 9 月 4 日 (04.09.2020) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖北部工业园,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 张娅璇(ZHANG, Yaxuan); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 叶辉青(YE, Huiqing); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 林碧悦(LIN, Biyue); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 陈勇(CHEN, Yong); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 黄芳芳(HUANG, Fangfang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CRYSTAL FORM OF HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR PROLYL HYDROXYLASE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的晶型及其制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicinal chemistry, and in particular relates to a crystal form of a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor and a preparation method therefor. The X-ray powder diffraction pattern of said crystal form contains diffraction peaks at 2θ angles of 14.24, 18.16 and 20.12 degrees, or contains diffraction peaks at 2θ angles of 4.24, 16.80 and 33.99 degrees, or contains diffraction peaks at 2θ angles of 6.31, 21.12 and 24.18 degrees, or contains diffraction peaks at 2θ angles of 7.37, 15.58 and 20.92 degrees. Said crystal form has good properties, and can be used for treating or preventing anemia. The preparation method for said crystal form is simple, is convenient to operate, and has mild conditions.

(57) 摘要: 涉及药物化学领域, 具体涉及一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的晶型及其制备方法。所述晶型的X射线粉末衍射图包含2θ角为14.24, 18.16和20.12度的衍射峰, 或者包含2θ角为4.24, 16.80和33.99度的衍射峰, 或者包含2θ角为6.31, 21.12和24.18度的衍射峰, 或者包含2θ角为7.37, 15.58和20.92度的衍射峰。其中, 所述晶型具有较好的性能, 可用于治疗或预防贫血; 所述晶型的制备方法简单、操作方便, 条件温和。



WO 2022/048613 A1

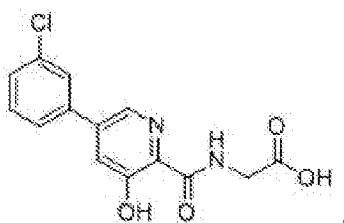
一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂的晶型及其制备方法

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明涉及一种低氧诱导因子（HIF）脯氨酰羟化酶抑制剂的晶型及其制备方法。

背景技术

伐度司他（英文名：Vadadustat，CAS 号：1000025-07-9）化学名称为[[5-(3-氯苯基)-3-羟基吡啶-2-羰基]氨基]乙酸，由 Akebia 公司研发，具有治疗或预防贫血的功能，作用机制为低氧诱导因子（HIF）脯氨酰羟化酶抑制剂，其作为治疗继发性慢性肾病引发的贫血症处于临床三期；其结构式如图所示：



原研 Akebia 公司在 WO2015073779A1 公开了伐度司他晶型 A、B、C，晶型 B 高温下在浆液中可能转换为晶型 A，其中晶型 A 是稳定晶型，但其水中溶解度非常差，晶型 B 结晶度差，稳定性较差，晶型 C 其制备条件苛刻，难以通过常规方法制备，可重现性差。专利 WO2015073779A1 未对伐度司他的晶型做更多的筛选研究工作。

因此，本领域仍需要系统全面的开发伐度司他不同晶型，以找到更适合药物开发的新晶型和/或共晶。

发明内容

发明概述

本发明提供了伐度司他的新晶型及其制备方法和组合物。

一方面，本发明提供了伐度司他的晶型，称为伐度司他-异烟碱共晶晶型。伐度司他-异烟碱共晶晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.24，18.16 和 20.12 度的衍射峰。

热重分析曲线显示所述晶型在 100°C -200°C 有失重，失重量为 0.5%-10.0%。

所述晶型的差示扫描量热曲线在 150°C -210°C 处具有吸热峰。

本发明还提供了一种制备所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的方法，其包括：将伐度司他溶解于溶剂中，

然后在溶液中加入异烟碱，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-异烟碱共晶晶型。

一方面，本发明提供了伐度司他的晶型，称为伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 4.24, 16.80 和 33.99 度的衍射峰。

热重分析曲线显示所述晶型在 120°C -200°C 有失重，失重量为 0.01%-1.5%。

所述晶型的差示扫描量热曲线在 120°C -180°C 处具有吸热峰。

本发明还提供了一种制备所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的方法，其包括：将伐度司他溶解于溶剂中，然后在溶液中加入肉桂酰胺，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

一方面，本发明提供了伐度司他的晶型，称为伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型。伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 21.12 和 24.18 度的衍射峰。

热重分析曲线显示所述晶型在 50°C -250°C 有失重，失重量为 10.0%-70.0%。

所述晶型的差示扫描量热曲线在 90°C -150°C 处具有吸热峰。

本发明还提供了一种制备所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的方法，其包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入苯甲酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型。

一方面，本发明提供了伐度司他的晶型，称为伐度司他-丙酰胺共晶晶型。伐度司他-丙酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.37, 15.58 和 20.92 度的衍射峰。

热重分析曲线显示所述晶型在 100°C -180°C 有失重，失重量为 1.0%-20.0%。

所述晶型的差示扫描量热曲线在 80°C -150°C 处具有吸热峰。

本发明还提供了一种制备所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的方法，其包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入丙酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-丙酰胺共晶晶型。

另一方面，本发明还提供一种组合物，所述组合物包含任意一种或多种前述的伐度司他晶型。在一些实施方式中，按照质量比计，所述组合物包括的所述晶型为伐度司他的至少 90%。在一些实施方式中，按照质量比计，所述组合物中，所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。

术语定义

术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

术语“晶型”用来描述固体化合物的存在状态，描述晶体内部的离子、原子或分子组成、对称性质与周期排列规律的多种参量集合体。

术语“相对强度”是指将归属于某一晶型的一组衍射峰中的第一强峰的强度定义为 100%时，其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

术语“基本上如图所示”是指 X-射线粉末衍射图中至少 70%，至少 90%，或至少 95%，或至少 99%的峰显示在其图中。

在本发明的上下文中，X-射线粉末衍射图中的 2θ (又称 2θ 或衍射峰)值均以度($^{\circ}$)为单位。

当提及图谱和/或图中数据，术语“衍射峰”是指本领域的技术人员不会归属于背景噪音的一个特征。

所述晶型的 X-射线粉末衍射峰，其 X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，X-射线粉末衍射图谱的 2θ 或衍射峰的量度可能会略有差别，所述实验误差或差别的数值可能是 ± 0.2 个单位或 ± 0.1 个单位或 ± 0.05 个单位，因此所述 2θ 或衍射峰的数值不能视为绝对的。

所述晶型的差示扫描量热曲线(DSC)有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，吸热峰的位置和峰值可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能小于等于 5°C ，或小于等于 4°C ，或小于等于 3°C ，或小于等于 2°C ，或小于等于 1°C ，因此所述 DSC 吸热峰的峰位置或峰值的数值不能视为绝对的。

所述晶型的热重分析(TGA)有实验误差，在一台机器和另一台机器之间以及一个样品和另一个样品之间，失重温度和失重的量可能会略有差别，实验误差或差别的数值可能是大约 ± 0.1 个单位，大约 ± 0.05 个单位，或者大约 ± 0.01 个单位，因此所述失重温度和失重的量的数值不能视为绝对的。

在本发明上下文中，无论是否使用“大约”或“约”等字眼，所有在此公开了的数字均为近似值，每一个数字的数值有可能会出现 $\pm 1\%$ ， $\pm 2\%$ ，或 $\pm 5\%$ 等差异。

“室温”是指温度在大约 15°C - 32°C 或大约 20°C - 30°C 或大约 23°C - 28°C 或大约 28°C 。

本发明中，涉及到固体干燥时，固体干燥至恒重。

发明详述

发明人通过研究开发了化合物伐度司他的晶型及其制备方法。

本发明提供的伐度司他的晶型，称为伐度司他-异烟碱共晶晶型，伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，伐度司他-丙酰胺共晶晶型，这些晶型具有良好的性能，溶解度高，生物利用度高；或/和在稳定性方面良好，有利于储存，从而符合药物稳定性的要求；吸湿性低，或/和在静电性方面具有良好的性能，静电性低，有利于生产工艺中操作。

第一方面，本发明提供了伐度司他的新晶型，称为伐度司他-异烟碱共晶晶型。

所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：其 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.24 ， 18.16 和

20.12 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.68, 14.24, 15.27, 18.16, 20.12 和 30.43 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.68, 10.86, 14.24, 15.27, 18.16, 20.12, 25.84, 29.18, 29.52, 30.43, 31.23, 36.85 和 39.32 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.68, 10.86, 25.84, 29.18 和 30.43 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.24, 15.27, 29.52, 31.23 和 36.85 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 18.16, 20.12, 25.84, 36.85 和 39.32 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，其 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.24, 18.16 和 20.12 度的衍射峰中的至少一个峰或至少两个峰或三个峰。

在一些具体实施方案中，伐度司他-异烟碱共晶晶型的 X 射线粉末衍射图基本上如图 1 所示。

所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，为伐度司他与异烟碱的共晶。在一些实施方式中，所述伐度司他与异烟碱的摩尔比为 1:1。

所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，还具有如下特性：热重分析曲线(TGA)显示晶型在 100°C -200°C 有失重，失重量为 0.5%-10.0%。在一些具体实施方案中，热重分析曲线(TGA)显示晶型在 100°C -200°C 有失重，失重量约为 2.1%。在一具体实施方案中，热重分析曲线图(TGA)基本上如图 2 所示。

所述伐度司他-异烟碱共晶晶型，还具有如下特性：晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 150°C -210°C 处具有吸热峰。在一些实施方式中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 160°C -200°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 170°C -190°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 176°C -180°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 178°C。在一具体实施方案中，所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的差示扫描量热曲线(DSC)基本上如图 2 所示。

第二方面，本发明提供了所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的两种制备方法。

本发明中所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的制备方法简单、操作方便，条件温和，收率高，纯度高，适用于工业化生产。

一种制备所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于溶剂中，然后在溶液中加入异烟碱，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-异烟碱共晶晶型。

在一些实施方式中,所述溶剂包括选自丙酮,丁酮,N-甲基吡咯烷酮,乙酸乙酯,甲酸乙酯,碳酸二甲酯,乙酸甲酯,乙酸正丁酯,乙酸异丙酯,1,4-二氧六环,四氢呋喃,乙腈中的至少一种。在一些实施例中,所述溶剂包括丙酮。在一些实施例中,所述溶剂为丙酮。

在一些实施方式中,所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的制备过程中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 5 mg/ml -300mg/ml。在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 5 mg/ml -200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 5 mg/ml -100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 5 mg/ml -50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 10 mg/ml -200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 10 mg/ml -100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 10mg/ml -50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于溶剂后,浓度为 20 mg/ml -100mg/ml。

另一种制备所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的方法,包括:将伐度司他溶解于良溶剂中,然后在溶液中加入异烟碱,再加入不良溶剂,搅拌,析出固体,过滤,干燥至恒重,得到伐度司他-异烟碱共晶晶型。

在一些实施方式中,所述良溶剂包括选自丙酮,丁酮,N-甲基吡咯烷酮,四氢呋喃,乙腈,DMF,DMSO中的至少一种;所述不良溶剂包括选自水,正己烷,环己烷,正庚烷,乙醚,石油醚中的至少一种。在一些实施例中,所述良溶剂包括 DMF,所述不良溶剂包括水。在一些实施例中,所述良溶剂为 DMF,所述不良溶剂为水。

在一些实施方式中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:3。在一些实施方式中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2.5; 在一些实施方式中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2; 在一些实施方式中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:1.5。在一些实施例中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1; 在一些实施例中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:2; 在一些实施例中,所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:3。

在一些实施方式中,所述伐度司他-异烟碱共晶晶型的制备过程中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml -300mg/ml。在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml -200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml -100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml -50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10 mg/ml -200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10 mg/ml -100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10mg/ml -50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 20 mg/ml -100mg/ml。

第三方面,本发明提供了伐度司他的新晶型,称为伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型,具有如下特性:其 X 射线粉末衍射图包含 2 θ 角为 4.24, 16.80 和

33.99 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 4.24, 12.58, 16.80, 21.04, 29.62 和 33.99 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 4.24, 8.38, 12.58, 14.14, 16.80, 20.18, 21.04, 25.32, 29.62, 33.99, 38.39 和 39.13 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 4.24, 8.38, 20.18, 25.32, 33.99 和 38.39 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 12.58, 14.14, 16.80, 20.18, 25.32 和 39.13 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 8.38, 14.14, 21.04, 25.32, 29.62 和 38.39 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，其 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 4.24, 16.80 和 33.99 度的衍射峰中的至少一个峰或至少两个峰或三个峰。

在一些具体实施方案中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图基本上如图 3 所示。

所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，为伐度司他与肉桂酰胺的共晶。在一些实施方式中，所述伐度司他与肉桂酰胺的摩尔比为 1:1。

所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，还具有如下特性：热重分析曲线(TGA)显示晶型在 120°C -200°C 有失重，失重量为 0.01%-1.5%。在一些具体实施方案中，热重分析曲线(TGA)显示晶型在 120°C -200°C 有失重，失重量约为 0.18%。在一具体实施方案中，热重分析曲线图(TGA)基本上如图 4 所示。

所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，还具有如下特性：晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 120°C -180°C 处具有吸热峰。在一些实施方式中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 140°C -160°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描 150°C -154°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 152°C。在一具体实施方案中，所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线(DSC)基本上如图 4 所示。

第四方面，本发明提供了所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的两种制备方法。

本发明中所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的制备方法简单、操作方便，条件温和，收率高，纯度高，适用于工业化生产。

一种制备所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于溶剂中，然后在溶液中加入肉桂酰胺，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

在一些实施方式中，所述溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，乙酸乙酯，甲酸乙酯，碳酸二

甲酯, 乙酸甲酯, 乙酸正丁酯, 乙酸异丙酯, 1,4-二氧六环, 四氢呋喃, 乙腈中的至少一种。在一些实施例中, 所述溶剂包括乙酸乙酯。在一些实施例中, 所述溶剂为乙酸乙酯。

在一些实施方式中, 所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的制备过程中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-300mg/ml。在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 10 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 10 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 10mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于溶剂后, 浓度为 20 mg/ml-100mg/ml。

另一种制备所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的方法, 包括: 将伐度司他溶解于良溶剂中, 然后在溶液中加入肉桂酰胺, 再加入不良溶剂, 搅拌, 析出固体, 过滤, 干燥至恒重, 得到伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

在一些实施方式中, 所述良溶剂包括选自丙酮, 丁酮, N-甲基吡咯烷酮, 四氢呋喃, 乙腈, DMF, DMSO 中的至少一种; 所述不良溶剂包括选自水, 正己烷, 环己烷, 正庚烷, 乙醚, 石油醚中的至少一种。在一些实施例中, 所述良溶剂包括 DMF, 所述不良溶剂包括水。在一些实施例中, 所述良溶剂为 DMF, 所述不良溶剂为水。

在一些实施方式中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:3。在一些实施方式中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2.5; 在一些实施方式中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2; 在一些实施方式中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:1.5。在一些实施例中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1; 在一些实施例中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:2; 在一些实施例中, 所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:3。

在一些实施方式中, 所述伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的制备过程中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-300mg/ml。在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 5 mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 10 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 10 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 10mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中, 当伐度司他完全溶解于良溶剂后, 浓度为 20 mg/ml-100mg/ml。

第五方面, 本发明提供了伐度司他的新晶型, 称为伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型。

所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型, 具有如下特性: 其 X 射线粉末衍射图包含 2 θ 角为 6.31, 21.12 和

24.18 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 15.58, 17.59, 21.12, 24.18 和 25.05 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 9.22, 10.41, 13.50, 14.98, 15.58, 17.59, 18.24, 18.99, 20.93, 21.12, 24.18, 25.05, 27.42, 27.91, 28.06, 33.63 和 36.51 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 9.22, 10.41, 25.05, 27.42 和 33.63 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 13.50, 15.58, 18.24, 20.93, 24.18 和 36.51 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.98, 17.59, 18.99, 21.12, 27.91 和 28.06 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，其 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 21.12 和 24.18 度的衍射峰中的至少一个峰或至少两个峰或三个峰。

在一些具体实施方案中，伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图基本上如图 5 所示。

所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，为伐度司他与苯甲酰胺的共晶。在一些实施方式中，所述伐度司他与苯甲酰胺的摩尔比为 1:2。

所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，还具有如下特性：热重分析曲线(TGA)显示晶型在 50°C -250°C 有失重，失重量为 10.0%-70.0%。在一些具体实施方案中，热重分析曲线(TGA)显示晶型在 50°C -250°C 有失重，失重量约为 45.3%。在一具体实施方案中，热重分析曲线图(TGA)基本上如图 6 所示。

所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，还具有如下特性：晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 90°C -150°C 处具有吸热峰。在一些实施方式中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 100°C -140°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 110°C -130°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 117°C -121°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 119°C。在一具体实施方案中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线(DSC)基本上如图 6 所示。

第六方面，本发明提供了所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的制备方法。

本发明中所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的制备方法简单、操作方便，条件温和，收率高，纯度高，适用于工业化生产。

一种制备所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入苯甲酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型。

在一些实施方式中，所述良溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，1,4-二氧六环，四氢呋喃，乙腈，DMF，DMSO中的至少一种；所述不良溶剂包括选自水，正己烷，环己烷，正庚烷，乙醚，石油醚中的至少一种。在一些实施例中，所述良溶剂包括丙酮，所述不良溶剂包括正庚烷。在一些实施例中，所述良溶剂为丙酮，所述不良溶剂为正庚烷。

在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:4。在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:3.5；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:3；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:2.5；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:2；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1-1:1.5。在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:1；在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:2；在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:3；在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为1:4。

在一些实施方式中，所述伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的制备过程中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为5 mg/ml-300mg/ml。在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为5 mg/ml-200mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为5 mg/ml-100mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为5 mg/ml-50mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为10 mg/ml-200mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为10 mg/ml-100mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为10mg/ml-50mg/ml；在一些实施例中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为20 mg/ml-100mg/ml。

第七方面，本发明提供了伐度司他的新晶型，称为伐度司他-丙酰胺共晶晶型。

所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：其X射线粉末衍射图包含 2θ 角为7.37，15.58和20.92度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为7.37，9.11，15.58，17.18，20.92和31.08度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为7.37，9.11，11.09，13.66，13.93，14.82，15.58，17.18，18.11，20.42，20.92，21.69，22.37，23.99，24.78，28.12，28.34和31.08度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为7.37，13.93，14.82，21.69，28.34和31.08度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的X射线粉末衍射图包含 2θ 角为9.11，11.09，13.66，20.92，22.37和24.78度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，具有如下特性：所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 15.58, 17.18, 18.11, 20.42, 23.99 和 28.12 度的衍射峰。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.37, 15.58 和 20.92 度的衍射峰中的至少一个峰或至少两个峰或三个峰。

在一些具体实施方案中，伐度司他-丙酰胺共晶晶型的 X 射线粉末衍射图基本上如图 7 所示。

所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，为伐度司他与丙酰胺的共晶。在一些实施方式中，所述伐度司他与丙酰胺的摩尔比为 1:2。

所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，还具有如下特性：热重分析曲线(TGA)显示晶型在 100°C -180°C 有失重，失重量为 1.0%-20.0%。在一些具体实施方案中，热重分析曲线(TGA)显示晶型在 100°C -180°C 有失重，失重量约为 12.1%。在一具体实施方案中，热重分析曲线图(TGA)基本上如图 8 所示。

所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型，还具有如下特性：晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 80°C -150°C 处具有吸热峰。在一些实施方式中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 100°C -130°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 110°C -120°C 处具有吸热峰。在一些实施例中，晶型的差示扫描量热曲线(DSC)在 112°C -116°C 处具有吸热峰，吸热峰峰顶值为 114°C。在一具体实施方案中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线(DSC)基本上如图 8 所示。

第八方面，本发明提供了所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的制备方法。

本发明中所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的制备方法简单、操作方便，条件温和，收率高，纯度高，适用于工业化生产。

一种制备所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入丙酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-丙酰胺共晶晶型。

在一些实施方式中，所述良溶剂包括选自乙酸乙酯，甲酸乙酯，碳酸二甲酯，乙酸甲酯，乙酸正丁酯，乙酸异丙酯，四氢呋喃，乙腈，DMF，DMSO 中的至少一种；所述不良溶剂包括选自正己烷，环己烷，正庚烷，乙醚，石油醚中的至少一种。在一些实施例中，所述良溶剂包括乙酸乙酯，所述不良溶剂包括正庚烷。在一些实施例中，所述良溶剂为乙酸乙酯，所述不良溶剂为正庚烷。

在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:3。在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2.5；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:2；在一些实施方式中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:1.5。在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1；在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:2；在一些实施例中，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:3。

在一些实施方式中，所述伐度司他-丙酰胺共晶晶型的制备过程中，当伐度司他完全溶解于良溶剂后，

浓度为 5 mg/ml-300mg/ml。在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 5 mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10 mg/ml-200mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10 mg/ml-100mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 10mg/ml-50mg/ml; 在一些实施例中,当伐度司他完全溶解于良溶剂后,浓度为 20 mg/ml-100mg/ml。

第九方面,本发明还提供一种组合物,所述组合物包含任意一种前述的伐度司他的晶型。

所述组合物中,按照重量比计,所述晶型或盐为伐度司他的至少 90%,或者所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。

在一些实施方式中,所述组合物,其包括:至少一种前述的晶型,和药学上可接受的辅料或载体;其中,按照重量比计,以伐度司他计,所述晶型或盐为伐度司他的至少 90%,或者所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。

按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型为伐度司他的至少 90%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型为伐度司他的至少 95%,或者至少 99%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型为伐度司他的至少 0.5%-5%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型为伐度司他的至少 5%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他的晶型,其中,所述晶型不超过伐度司他的 5%。

在一些实施方式中,一种组合物,包含前述的伐度司他的晶型,所述晶型为伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型中的至少一种。在一些实施方式中,一种组合物,包含前述的伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型。

按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型中的至少一种;其中,以伐度司他计,所述晶型为伐度司他的至少 90%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型,其中,所述晶型为伐度司他的至少 90%。按照重量比计,在一些实施方式中,一种组合物,包含

前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其中，所述晶型为伐度司他的至少 95%，或者至少 99%。

按照重量比计，在一些实施方式中，一种组合物，包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型中的至少一种；其中，以伐度司他计，所述晶型为伐度司他的至少 0.5%-5%。按照重量比计，在一些实施方式中，一种组合物，包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其中，所述晶型为伐度司他的至少 0.5%-5%。按照重量比计，在一些实施方式中，一种组合物，包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其中，所述晶型为伐度司他的至少 5%。按照重量比计，在一些实施方式中，一种组合物，包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型、伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其中，所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。按照重量比计，在一些实施方式中，一种组合物，包含前述伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型和/或伐度司他-丙酰胺共晶晶型，其中，所述晶型不超过伐度司他的 5%。

所述的组合物，还可以包括药学上可接受的辅料或载体。所述的药学上可接受的辅料或载体，可包括填充剂，稀释剂，润滑剂等。在一些实施方式中，所述组合物还包含药学上可接受的辅料或载体，所述药学上可接受的辅料或载体包括润滑剂。在一些实施方式中，所述润滑剂为硬脂酸镁。

所述的组合物可制备成任何适宜的药物制剂，如片剂，胶囊剂，颗粒剂，混悬剂，或注射剂等。

附图说明

图 1 示伐度司他-异烟碱共晶晶型的 X-射线粉末衍射图(XRPD)；

图 2 示伐度司他-异烟碱共晶晶型的差示扫描量热曲线图(DSC)和热重分析曲线图(TGA)；

图 3 示伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的 X-射线粉末衍射图(XRPD)；

图 4 示伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线图(DSC)和热重分析曲线图(TGA)；

图 5 示伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的 X-射线粉末衍射图(XRPD)；

图 6 示伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线图(DSC)和热重分析曲线图(TGA)；

图 7 示伐度司他-丙酰胺共晶晶型的 X-射线粉末衍射图(XRPD)；

图 8 示伐度司他-丙酰胺共晶晶型的差示扫描量热曲线图(DSC)和热重分析曲线图(TGA)；

图 9 示伐度司他-异烟碱共晶晶型在高温、高湿、光照的条件下放置 15 天前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD)（从下至上依次为 0 天、高湿 15 天、高温 15 天、光照 15 天）；

图 10 示伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型在高温、高湿、光照的条件下放置 15 天前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD) (从下至上依次为 0 天、高湿 15 天、高温 15 天、光照 15 天)；

图 11 示伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型在高温、高湿、光照的条件下放置 15 天前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD) (从下至上依次为 0 天、高湿 15 天、高温 15 天、光照 15 天)；

图 12 示伐度司他-丙酰胺共晶晶型在高温、高湿、光照的条件下放置 15 天前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD) (从下至上依次为 0 天、高湿 15 天、高温 15 天、光照 15 天)；

图 13 示伐度司他-异烟碱共晶晶型在长期稳定性条件下放置 12 个月前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD) (从下至上依次为 0 天、长期 12 个月)；

图 14 示伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型在长期稳定性条件下放置 12 个月前后的 X-射线粉末衍射图(XRPD) (从下至上依次为 0 天、长期 12 个月)。

具体实施方式

为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过现有技术的方法制备或者通过本发明所描述的方法制备而得。

本发明中，°C 表示摄氏度，mg 表示毫克，mL 表示毫升，h 表示小时，min 表示分钟，DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺，DMSO 为二甲基亚砷。

仪器参数

除非参数中另行规定，以下所有分析都在室温下进行。

X-射线粉末衍射(XRPD)

在装配有自动化3*15零背景样品架的透射反射样品台的荷兰 PANalytical Empyrean X-射线衍射仪上收集 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图案。所用辐射源为(Cu, $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1.540598; $K\alpha_2$ (Å): 1.544426; $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比例: 0.50)，其中电压设定在45KV，电流设定在40mA.X-射线的束发散度，即样品上 X-射线约束的有效尺寸，为10mm.采用 θ - θ 连续扫描模式，得到3°~60°的有效 2θ 范围。取适量样品在环境条件（约18°C~32°C）下于零背景样品架圆形凹槽处，用洁净的载玻片轻压，得到一个平整的平面，并将零背景样品架固定。将样品以0.0167°的扫描步长在3~60° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内产生传统的 XRPD 图案。用于数据收集的软件为 Data Collector，数据用 Data Viewer 和 HighScore Plus 分析和展示。在 X-射线粉末衍射图中，纵坐标为用计数(counts)表示的衍射强度，横坐标为用度(°)表示的衍射角 2θ 。

差示扫描量热法(DSC)

使用TA Instruments™型号Q2000 中用密封盘装置进行。将样品(约 1~3mg)在铝盘中称量,用Tzero 压盖,精密记录到百分之一毫克,并将样品转移至仪器中进行测量。仪器用氮气以 50mL/min吹扫。在室温到 300°C之间以 10°C/min的加热速率收集数据。以吸热峰向下进行绘图,数据用TA Universal Analysis 分析和展示。在DSC图中,横坐标表示温度(Temperature, °C),纵坐标表示单位质量的物质放出的热流量(Heat Flow, W/g)。

热重分析法(TGA)

TGA 测量在 TA Instruments™ 型号 Q500中进行。操作步骤为空坩埚去皮,取固体样品约10mg、于去皮空坩埚内,铺匀即可。待仪器运行稳定后,在氮气吹扫下,室温到300°C 之间以10°C/min 的加热速率收集数据,记录图谱。在 TGA 图中,横坐标表示温度(Temperature, °C),纵坐标表示质量百分数(Weight, %)。

伐度司他-异烟碱共晶晶型的制备

实施例 1

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 5ml 的丙酮溶剂中,室温下搅拌得到澄清溶液后,再缓慢加入异烟碱 61.06mg,搅拌一天,析出白色固体,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h,得到白色固体约 140mg。经测定,其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 1 和图 2。

实施例 2

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 1ml 的 DMF 溶剂中,室温下搅拌得到澄清溶液后,再缓慢加入异烟碱 121mg,室温下搅拌未析出固体,随后加入 2ml 水,搅拌过夜析出白色固体,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h,得到白色固体约 130mg。经测定,其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 1 和图 2。

伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的制备

实施例 3

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 5ml 的乙酸乙酯溶剂中,加热至 50°C 搅拌得到澄清溶液后,再缓慢加入肉桂酰胺 73.58mg,降至室温搅拌一天,析出白色固体,抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h,得到白色固体约 130mg。经测定,其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 3 和图 4。

实施例 4

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 1ml 的 DMF 溶剂中, 室温下搅拌得到澄清溶液后, 再缓慢加入肉桂酰胺 73.58mg, 室温下搅拌未析出固体, 随后加入 2ml 水, 搅拌过夜析出白色固体, 抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h, 得到白色固体约 130mg。经测定, 其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 3 和图 4。

伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的制备

实施例 5

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 2ml 的丙酮溶剂中, 室温下搅拌得到澄清溶液后, 再缓慢加入苯甲酰胺 121mg, 室温下搅拌未析出固体, 随后加入 6ml 正庚烷, 搅拌过夜析出白色固体, 抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h, 得到白色固体约 150mg。经测定, 其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 5 和图 6。

伐度司他-丙酰胺共晶晶型的制备

实施例 6

将 150mg 的伐度司他粗品(不限定固体形式)加入 2ml 的乙酸乙酯溶剂中, 加热至 50°C 搅拌溶清, 缓慢加入丙酰胺 73.09mg, 室温下搅拌未析出固体, 随后加入 4ml 正庚烷, 搅拌过夜析出白色固体, 抽滤并置于干燥箱内 50°C 真空干燥 24h, 得到白色固体约 100mg。经测定, 其 X 射线粉末衍射图谱、其 DSC 和 TGA 图谱参见图 7 与图 8。

实施例 7 溶解度测试

按照现行中国药典的溶解度试验指导原则, 设计实验, 分别测量了伐度司他晶型在水和 pH 为 6.8 的缓冲液中的溶解度, 溶解度数值以伐度司他计, 结果如表 1 和 2 所示。结果表明, 伐度司他-异烟碱共晶、伐度司他-苯甲酰胺共晶在水中和 pH6.8 的缓冲液中的溶解度比伐度司他晶型 A 显著增高, 其中, 伐度司他-异烟碱共晶在水中的溶解度是伐度司他晶型 A 的 1.6 倍, 伐度司他-苯甲酰胺共晶在水中的溶解度是伐度司他晶型 A 的 1.18 倍; 伐度司他-异烟碱共晶在 pH6.8 的缓冲液中的溶解度是伐度司他晶型 A 的 1.2 倍, 伐度司他-苯甲酰胺共晶在 pH6.8 的缓冲液中的溶解度是伐度司他晶型 A 的 1.8 倍; 伐度司他-肉桂酰胺共晶在 pH6.8 的缓冲液中的溶解度也较高, 是伐度司他晶型 A 的 1.8 倍。

表 1: 水中溶解度数据 (37°C, 水)

样品	溶解度 (以伐度司他计, mg/ml)
伐度司他晶型 A	0.0271

伐度司他-异烟碱共晶	0.0439
伐度司他-苯甲酰胺共晶	0.032

表 2: 缓冲液中溶解度数据 (37°C, PH=6.8 磷酸缓冲液)

样品	溶解度 (以伐度司他计, mg/ml)
伐度司他晶型 A	1.0457
伐度司他-异烟碱共晶	1.252
伐度司他-肉桂酰胺共晶	1.9224
伐度司他-苯甲酰胺共晶	1.9172
伐度司他-丙酰胺共晶	1.0296

实施例 8 稳定性考察

根据药物制剂稳定性试验指导原则, 对伐度司他的晶型进行影响因素实验, 包括高温试验、高湿试验和强光照射试验, 考察影响其晶型的稳定性条件, 结果如表 3 所示。

高温试验: 分别取晶型样品适量, 平铺置称量瓶中, 在 60°C±5°C、RH 75±5%恒温恒湿箱中放置, 然后分别于 0、5 和 15 天取上述样品约 100 mg, 采用粉末 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)测试其晶型情况。

高湿试验: 分别取晶型样品适量, 平铺置称量瓶中, 在 25°C、RH 92.5±5%恒温恒湿箱中放置, 然后分别于 0、5 和 15 天取上述样品约 100 mg, 采用粉末 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)测试其晶型情况。

光照试验: 分别取晶型样品适量, 平铺至称量瓶中, 在可见光 4500 Lux±500 Lux (VIS)、紫外光 1.7 W/h/m²(UV)的恒温恒湿箱(25°C、RH 60 %±5%)条件下放置, 然后分别于 0、5 和 15 天取上述样品约 100 mg, 采用粉末 X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)测试其晶型情况。

表 3: 伐度司他的 4 种共晶晶型在影响因素条件下的稳定性数据

晶型 \ 条件	高温 (60°C)			高湿 (RH=92.5%)			光照 (uv-vis)		
	5 天	10 天	15 天	5 天	10 天	15 天	5 天	10 天	15 天
伐度司他-异烟碱共晶晶型	不变			不变			不变		
伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型	不变			不变			不变		
伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型	不变			不变			不变		
伐度司他-丙酰胺共晶晶型	不变	不变	伐度司他晶型 A	不变			不变		

结果显示, 伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型在高温、高湿和光照三个影响因素试验条件下放置 15 天后, 粉末 X-射线衍射(XRPD)结果表明其在各影响因素下未发生转晶, 具有良好的稳定性。伐度司他-丙酰胺共晶晶型在高温条件下放置 15 天后发生变化, 转为伐度司他晶型 A。

另一方面, 根据药物制剂稳定性试验指导原则, 对伐度司他-异烟碱共晶和伐度司他-苯甲酰胺共晶进行长期稳定性实验, 结果如表 4 所示。

长期稳定性实验: 分别取晶型样品适量, 采用PE和铝箔包装, 在 $25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH } 60\pm 5\%$ 恒温恒湿箱中放置, 然后分别于0、3、6、9和12月取上述样品约100 mg, 采用粉末X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)测试其晶型情况。

表 4: 伐度司他的 2 种共晶晶型在影响因素条件下的稳定性数据

晶型 \ 条件	长期条件 ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{RH } 60\pm 5\%$)
	12 个月
伐度司他-异烟碱共晶晶型	不变
伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型	不变

结果显示, 伐度司他-异烟碱共晶晶型、伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型在长期稳定性试验条件下放置12个月后, 粉末X-射线衍射(XRPD)结果表明其在各影响因素下未发生转晶, 具有良好的稳定性。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述, 相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合, 来实现和应用本发明技术。本领域技术人员可以借鉴本文内容, 适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是, 所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的, 它们都被视为包括在本发明内。

1. 一种伐度司他-异烟碱共晶晶型，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 14.24, 18.16 和 20.12 度的衍射峰。
2. 根据权利要求 1 所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型，其中，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.68, 14.24, 15.27, 18.16, 20.12 和 30.43 度的衍射峰；或者所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 7.68, 10.86, 14.24, 15.27, 18.16, 20.12, 25.84, 29.18, 29.52, 30.43, 31.23, 36.85 和 39.32 度的衍射峰；或者所述晶型的 X-射线粉末衍射图基本上如图 1 所示。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型，热重分析曲线显示所述晶型在 100°C -200°C 有失重，失重量为 0.5%-10.0%。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型，所述晶型的差示扫描量热曲线在 150°C - 210°C 处具有吸热峰。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型，其中，所述伐度司他与异烟碱的摩尔比为 1:1。
6. 一种制备权利要求 1-5 任一项所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于溶剂中，然后在溶液中加入异烟碱，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-异烟碱共晶晶型。
7. 根据权利要求 6 所述的方法，所述溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，乙酸乙酯，甲酸乙酯，碳酸二甲酯，乙酸甲酯，乙酸正丁酯，乙酸异丙酯，1,4-二氧六环，四氢呋喃，乙腈中的至少一种。
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的方法，所述伐度司他完全溶解于溶剂后，浓度为 5 mg/ml -300mg/ml。
9. 一种制备权利要求 1-5 任一项所述的伐度司他-异烟碱共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入异烟碱，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-异烟碱共晶晶型。
10. 根据权利要求 9 所述的方法，所述良溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，四氢呋喃，乙腈，DMF，DMSO 中的至少一种；所述不良溶剂包括选自水，正己烷，环己烷，正庚烷，乙醚，石油醚中的至少一种。
11. 根据权利要求 9 或 10 所述的方法，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:3。
12. 根据权利要求 9-11 任一项所述的方法，所述伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为 5mg/ml -300mg/ml。
13. 一种伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 21.12 和 24.18 度的衍射峰。
14. 根据权利要求 13 所述的伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，其中，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 15.58, 17.59, 21.12, 24.18 和 25.05 度的衍射峰；或者所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2θ 角为 6.31, 9.22, 10.41, 13.50, 14.98, 15.58, 17.59, 18.24, 18.99, 20.93, 21.12, 24.18, 25.05, 27.42, 27.91, 28.06, 33.63 和 36.51 度的衍射峰；或者所述晶型的 X-射线粉末衍射图基本上如图 5 所

示。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，热重分析曲线显示所述晶型在 50°C - 250°C 有失重，失重量为 10.0%-70.0%。

16. 根据权利要求 13-15 任一项所述的伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，所述晶型的差示扫描量热曲线在 90°C -150°C 处具有吸热峰。

17. 根据权利要求 13-16 任一项所述的伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型，其中，所述伐度司他与苯甲酰胺的摩尔比为 1:2。

18. 一种制备权利要求 13-17 任一项所述的伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入苯甲酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-苯甲酰胺共晶晶型。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，所述良溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，1,4-二氧六环，四氢呋喃，乙腈，DMF，DMSO 中的至少一种；所述不良溶剂包括选自水，正己烷，环己烷，正庚烷，乙醚，石油醚中的至少一种。

20. 根据权利要求 18 或 19 所述的方法，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:4。

21. 根据权利要求 18-20 任一项所述的方法，所述伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为 5 mg/ml - 300mg/ml。

22. 一种伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2 θ 角为 4.24，16.80 和 33.99 度的衍射峰。

23. 根据权利要求 22 所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，其中，所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2 θ 角为 4.24，12.58，16.80，21.04，29.62 和 33.99 度的衍射峰；或者所述晶型的 X 射线粉末衍射图包含 2 θ 角为 4.24，8.38，12.58，14.14，16.80，20.18，21.04，25.32，29.62，33.99，38.39 和 39.13 度的衍射峰；或者所述晶型的 X-射线粉末衍射图基本上如图 3 所示。

24. 根据权利要求 22 或 23 所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，热重分析曲线显示所述晶型在 120°C - 200°C 有失重，失重量为 0.01%-1.5%。

25. 根据权利要求 22-24 任一项所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，所述晶型的差示扫描量热曲线在 120°C -180°C 处具有吸热峰。

26. 根据权利要求 22-25 任一项所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型，其中，所述伐度司他与肉桂酰胺的摩尔比为 1:1。

27. 一种制备权利要求 22-26 任一项所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于溶剂中，然后在溶液中加入肉桂酰胺，搅拌，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

28. 根据权利要求 27 所述的方法，所述溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，乙酸乙酯，甲酸乙

酯，碳酸二甲酯，乙酸甲酯，乙酸正丁酯，乙酸异丙酯，1,4-二氧六环，四氢呋喃，乙腈中的至少一种。

29. 根据权利要求 27 或 28 所述的方法，所述伐度司他完全溶解于溶剂后，浓度为 5 mg/ml -300mg/ml。

30. 一种制备权利要求 22-26 任一项所述的伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型的方法，包括：将伐度司他溶解于良溶剂中，然后在溶液中加入肉桂酰胺，再加入不良溶剂，搅拌，析出固体，过滤，干燥至恒重，得到伐度司他-肉桂酰胺共晶晶型。

31. 根据权利要求 30 所述的方法，所述良溶剂包括选自丙酮，丁酮，N-甲基吡咯烷酮，四氢呋喃，乙腈，DMF，DMSO 中的至少一种；所述不良溶剂包括选自水，正己烷，环己烷，正庚烷，乙醚，石油醚中的至少一种。

32. 根据权利要求 30 或 31 所述的方法，所述良溶剂和所述不良溶剂的体积比为 1:1-1:3。

33. 根据权利要求 30-32 任一项所述的方法，所述伐度司他完全溶解于良溶剂后，浓度为 5mg/ml - 300mg/ml。

34. 一种组合物，其包括：权利要求 1-5、权利要求 13-17 和权利要求 22-26 任一项中所述的晶型和药学上可接受的辅料或载体；其中，按照重量比计，以伐度司他计，所述晶型为伐度司他的至少 90%，或者所述晶型不超过伐度司他的 0.5%-5%。

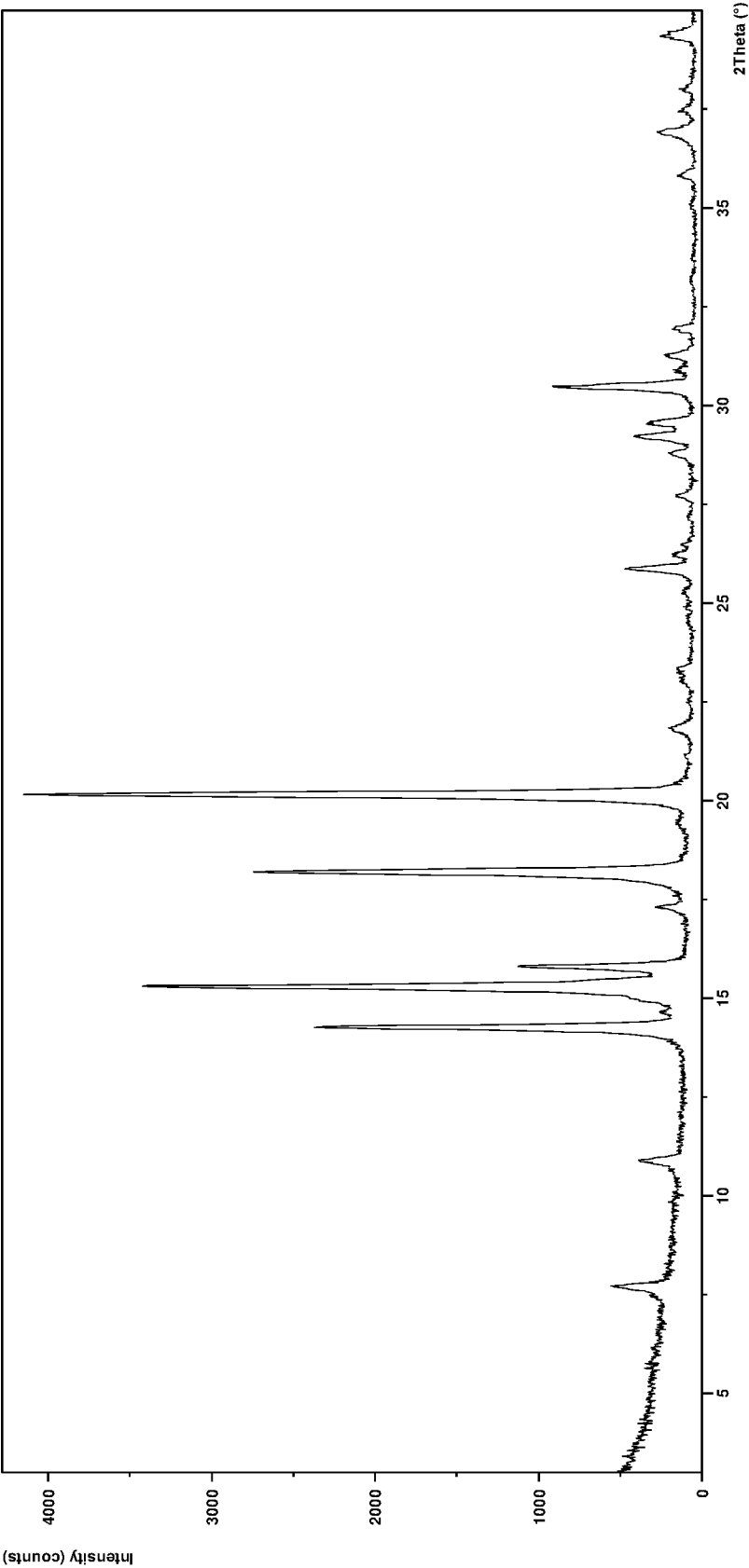


图 1

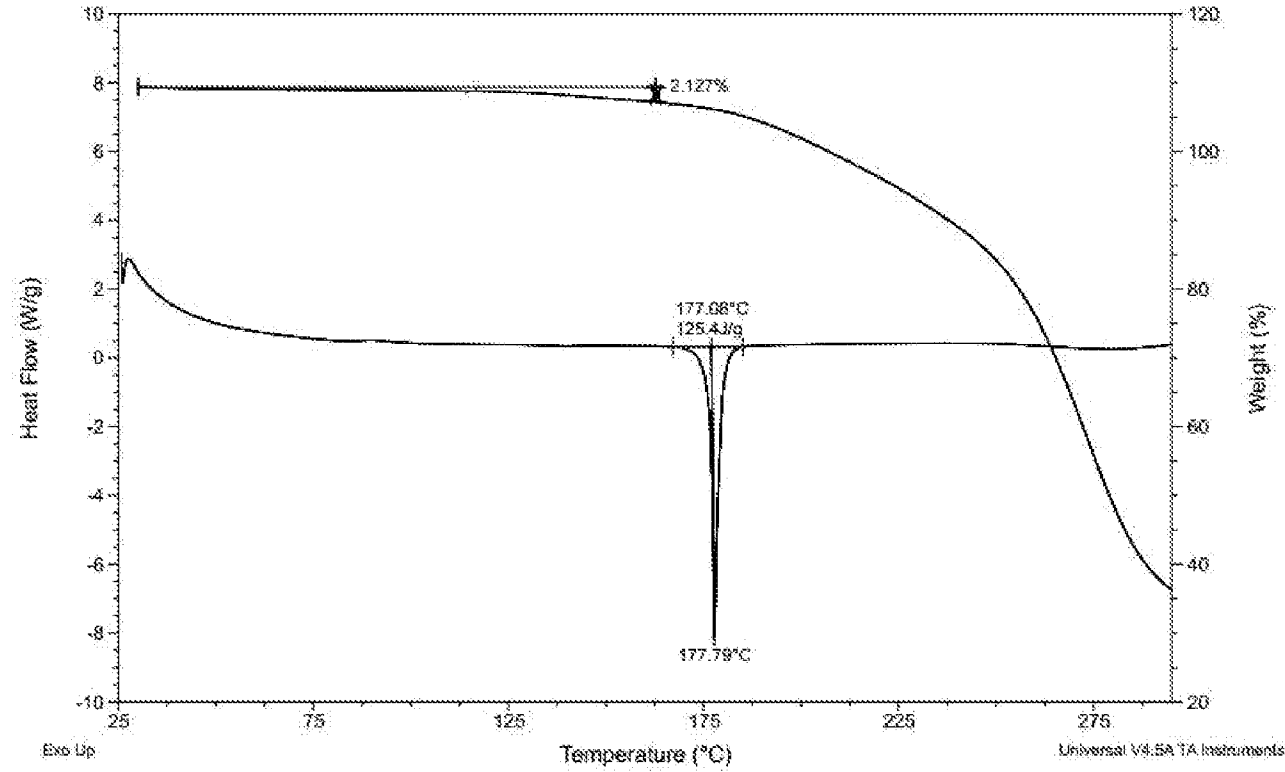


图 2

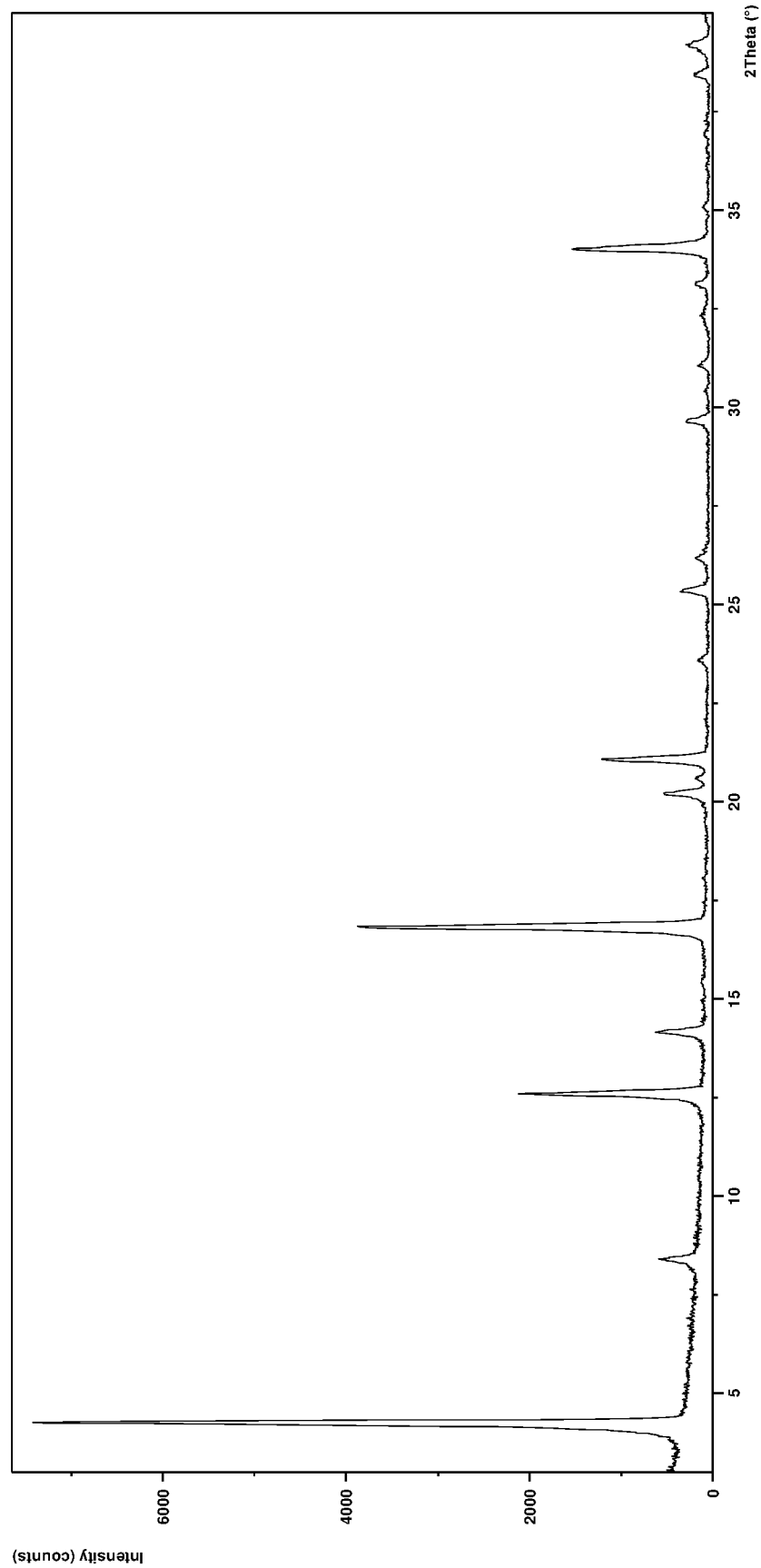


图 3

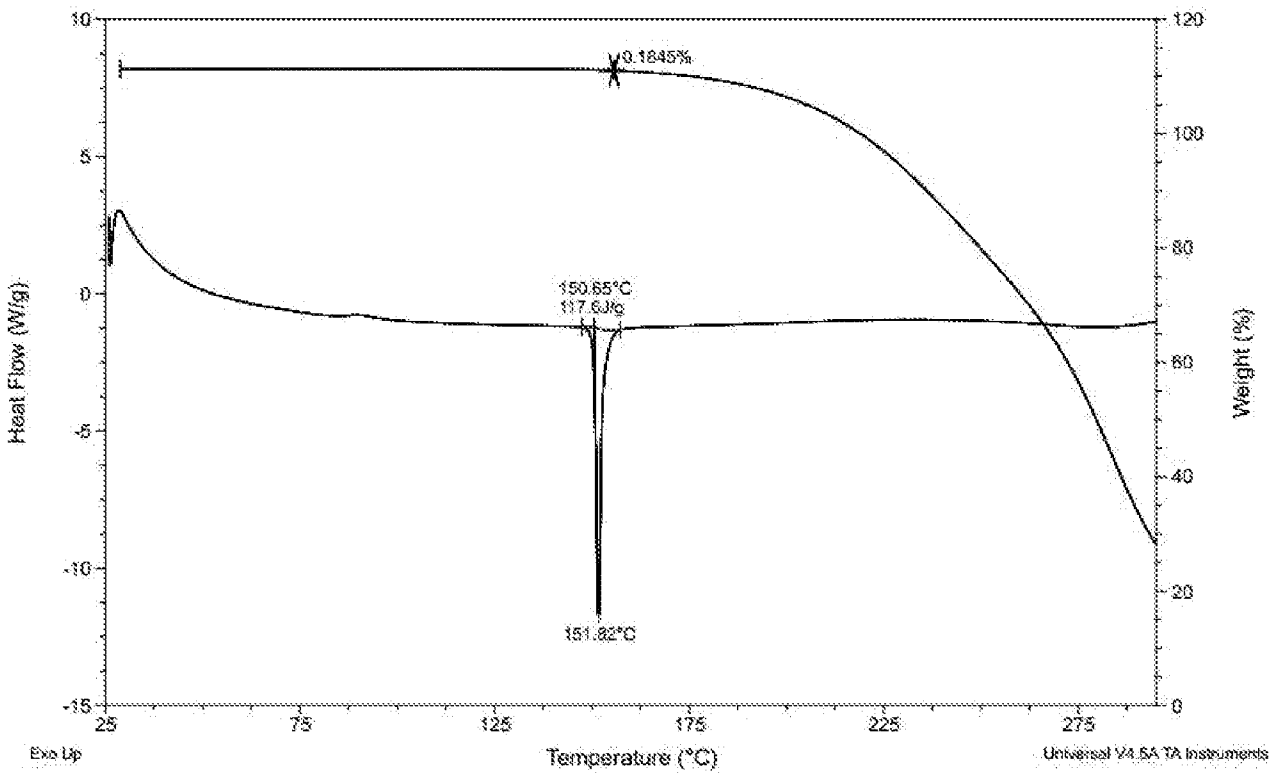


图 4

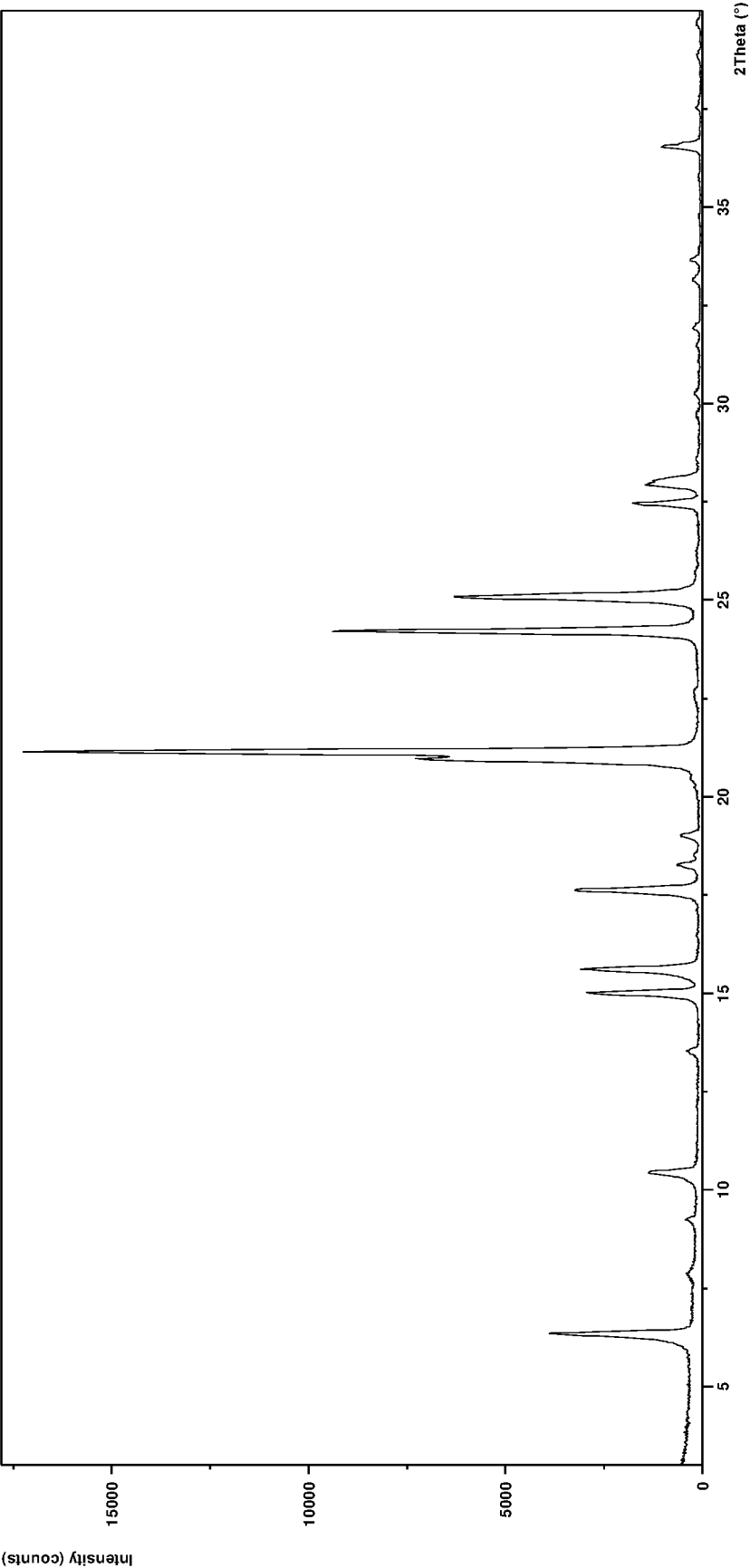


图 5

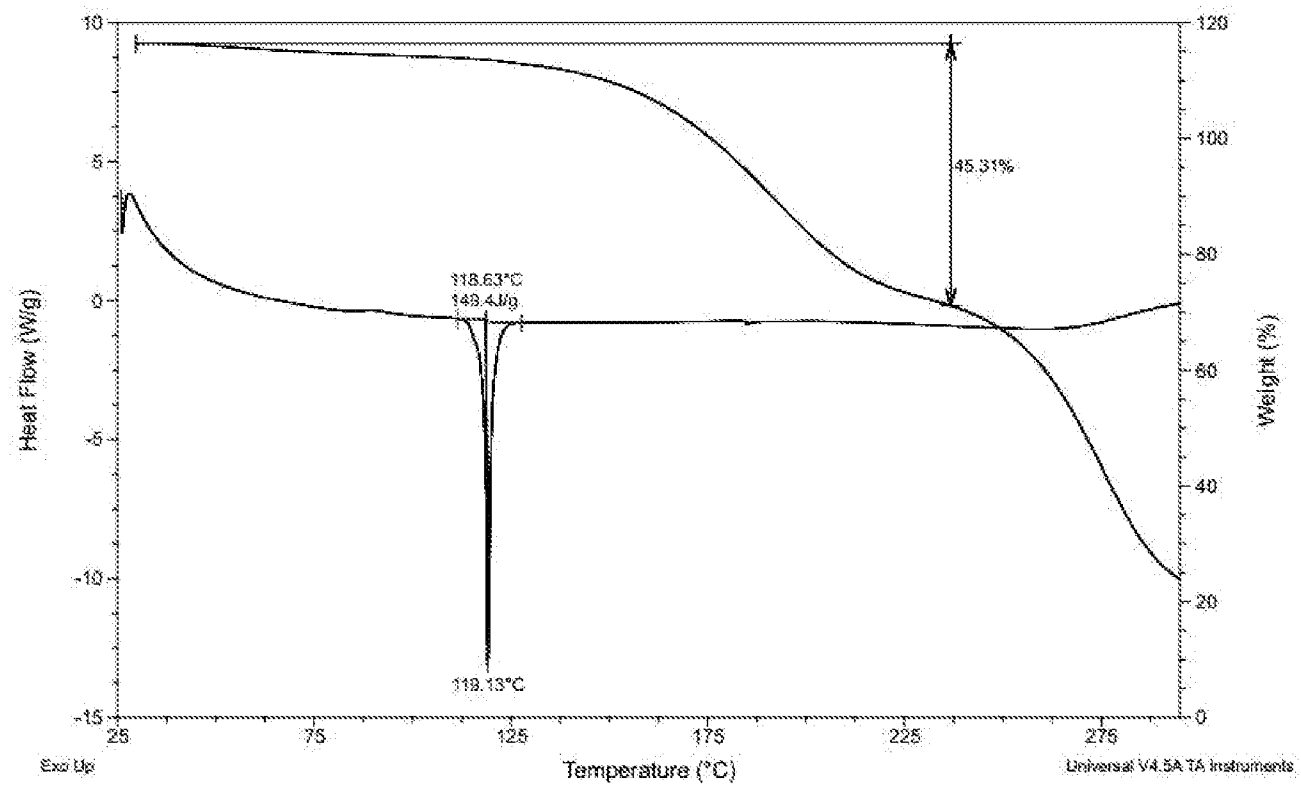


图 6

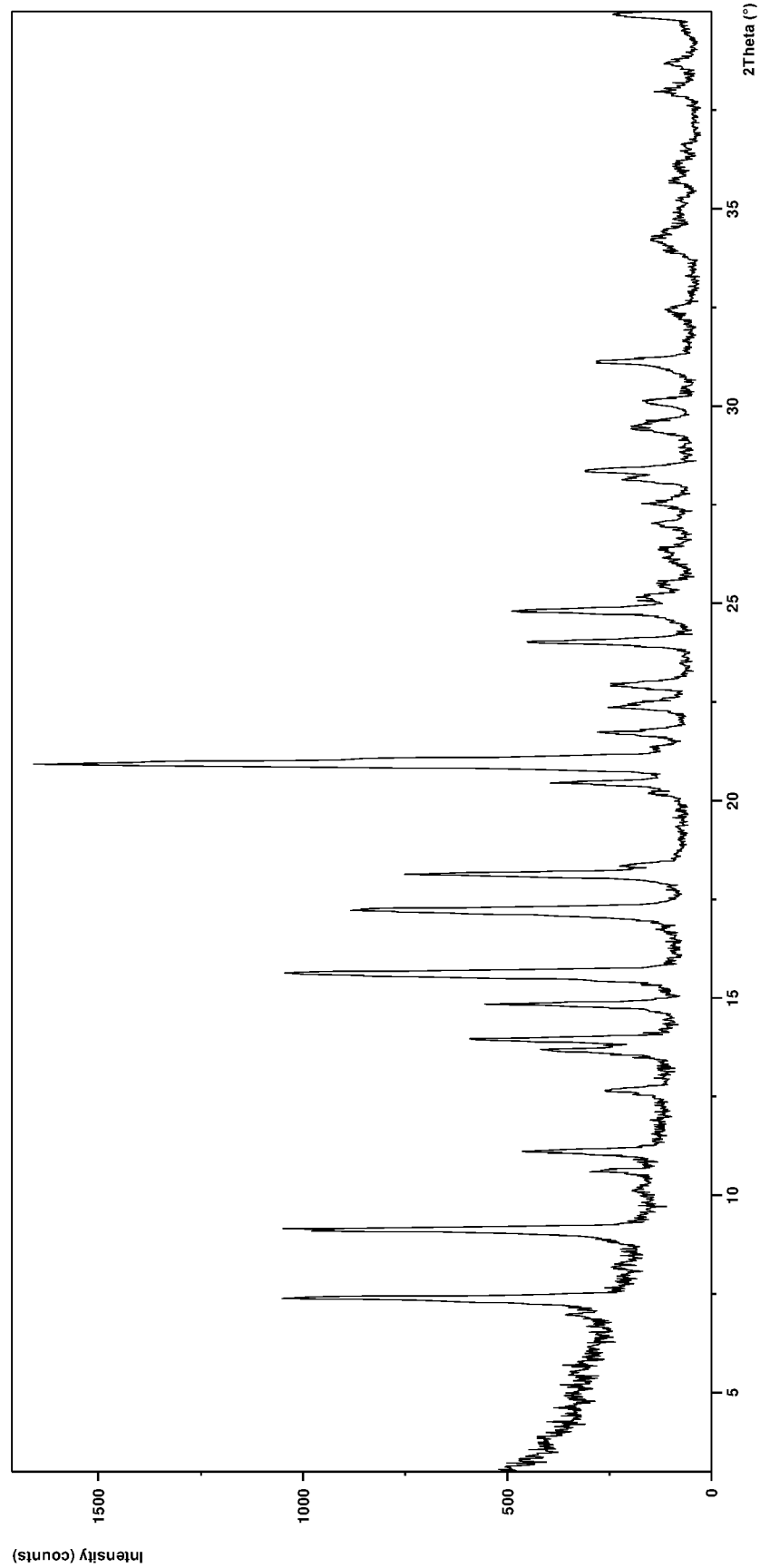


图 7

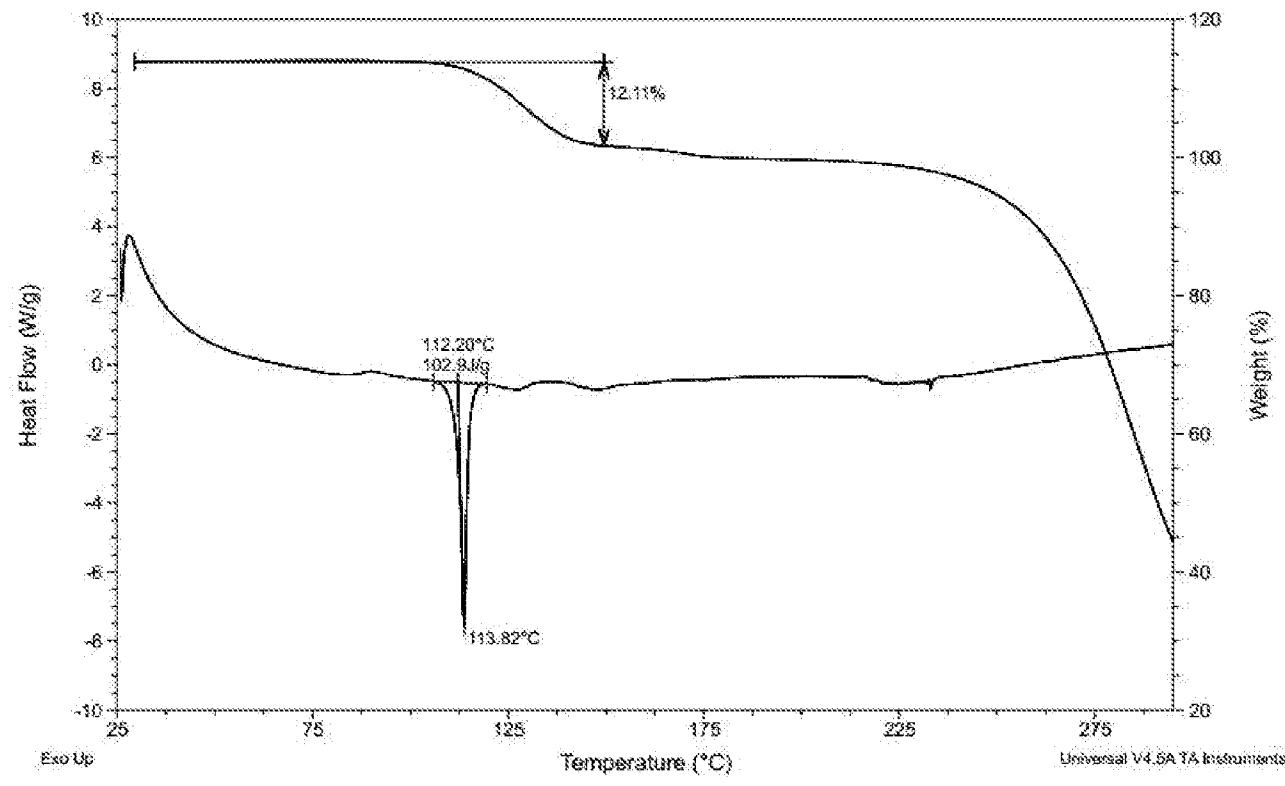


图 8

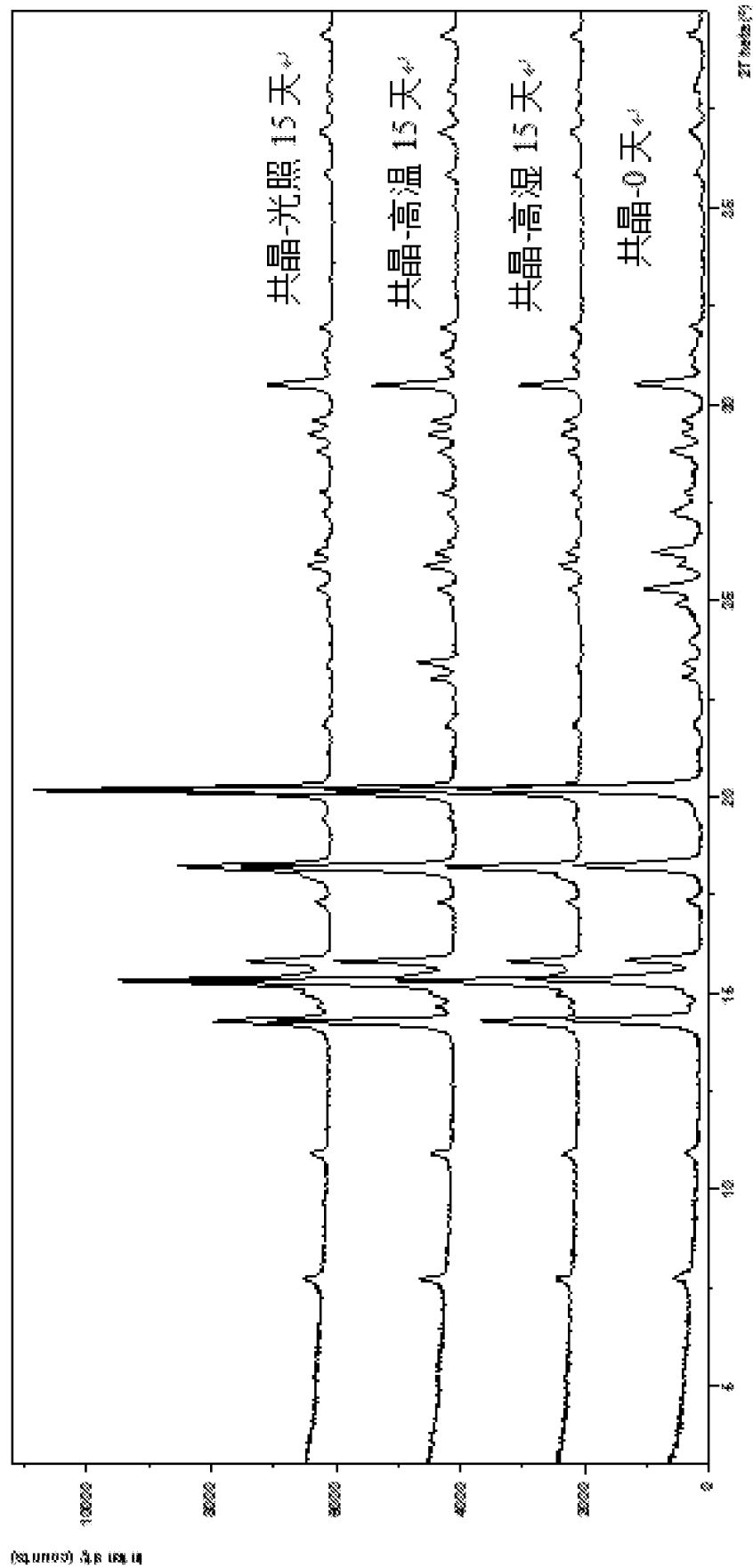


图 9

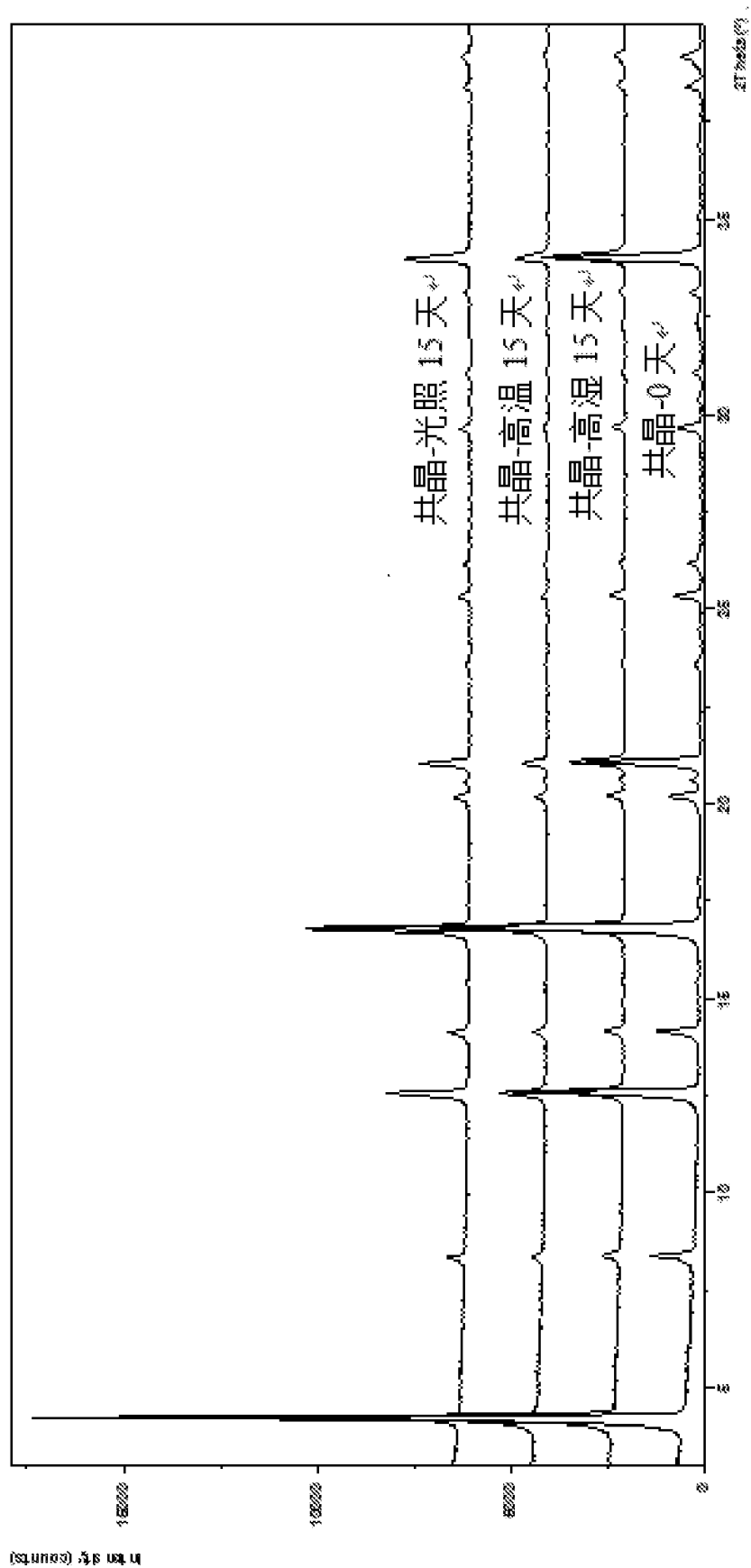


图 10

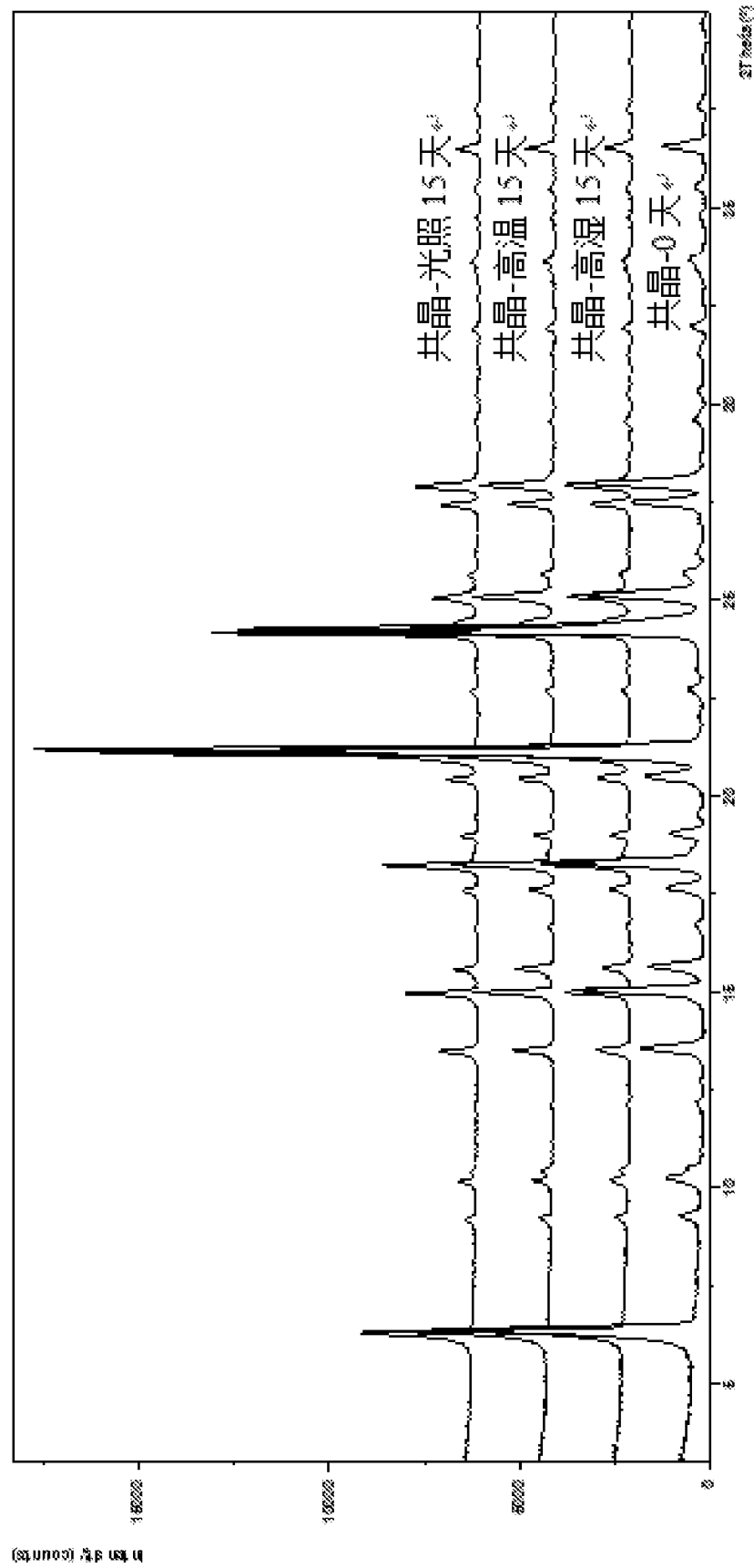


图 11

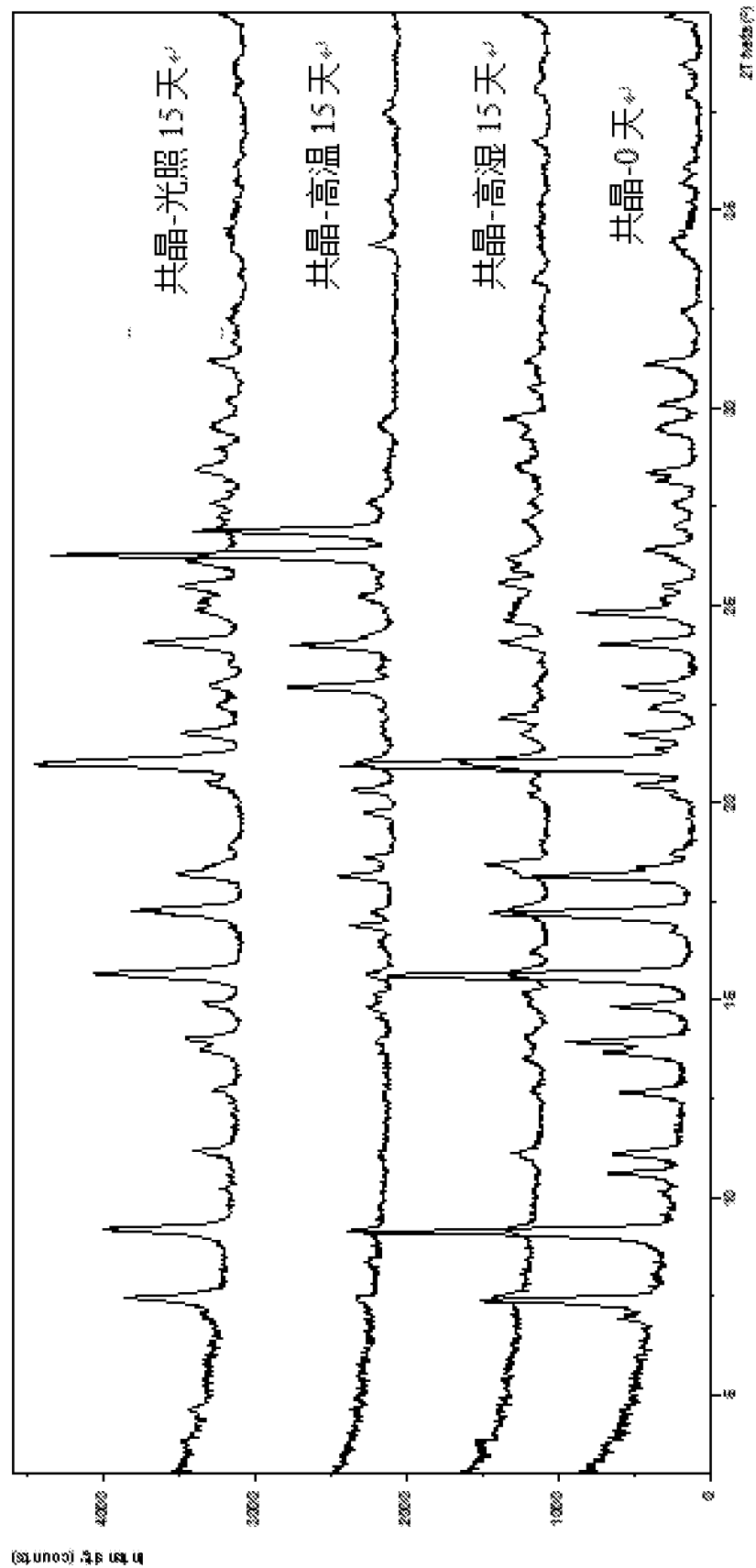


图 12

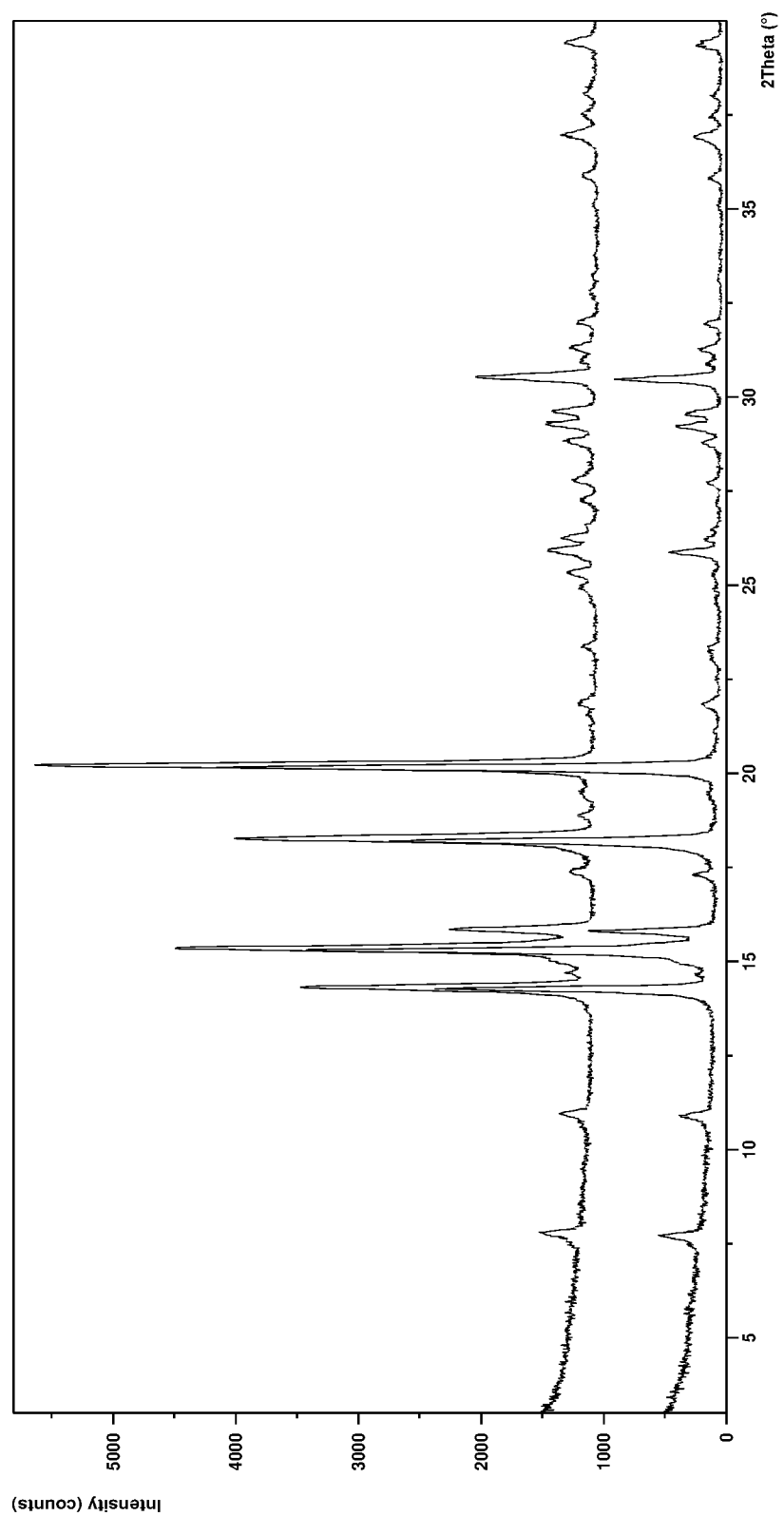


图 13

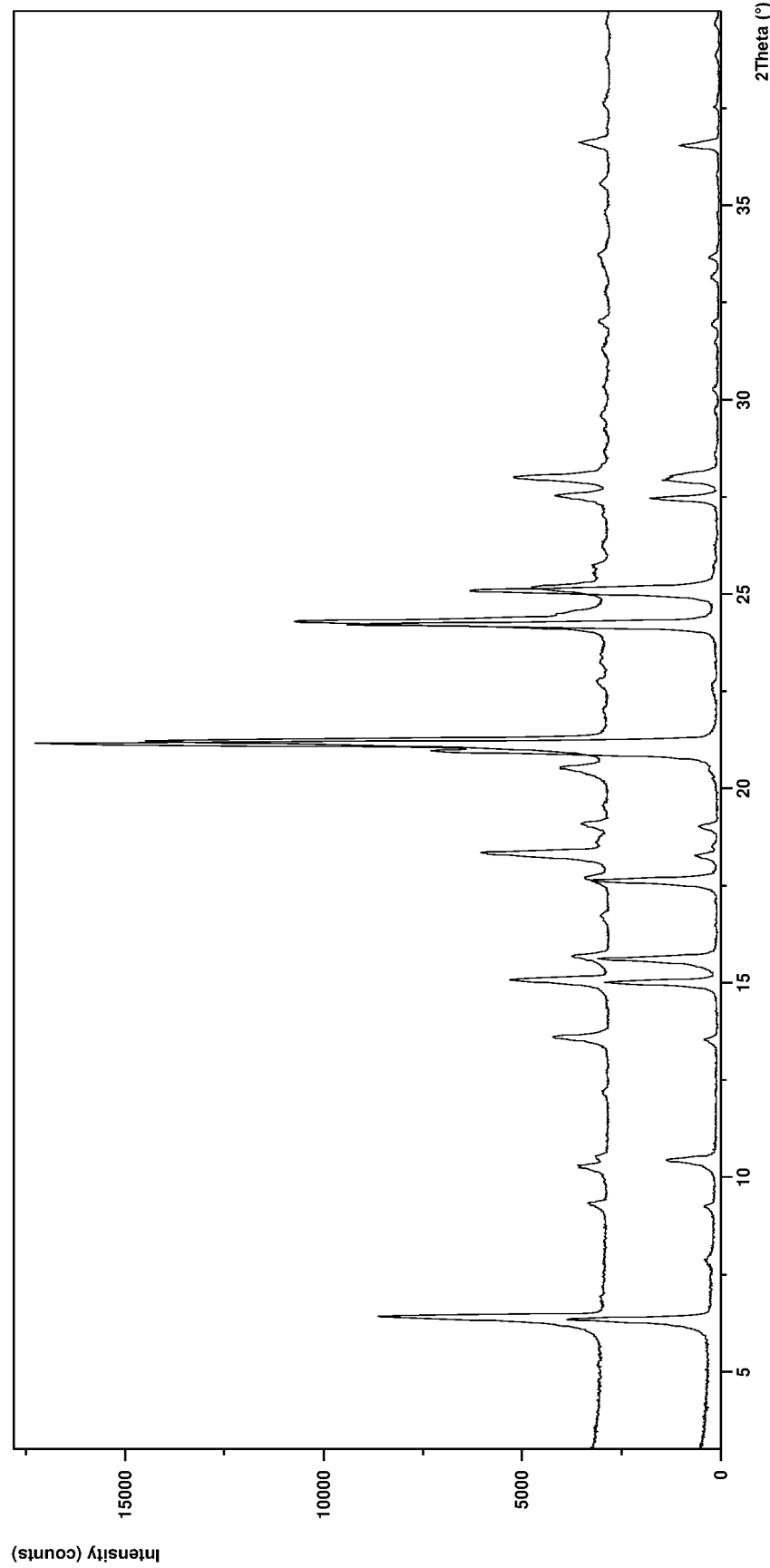


图 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/116336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 213/65(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPODOC, WOTTX, USTXT, EPTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), 广东东阳光, 伐度司他, 共晶, 晶, 异烟碱, 异烟酰胺, 苯甲酰胺, 肉桂酰胺, 苯乙烯酰胺, 酰胺, vadadustat, co-crystal, +crystal+, isonicotinamide, benzamide, cinnamamide, amide, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020075199 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 16 April 2020 (2020-04-16) embodiment 14, claims 29-31, description figure 13	1-12, 34
Y	WO 2020075199 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 16 April 2020 (2020-04-16) embodiment 14, claims 29-31, description figure 13	13-34
Y	CN 110218184 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL) 10 September 2019 (2019-09-10) description, paragraphs [0034]-[0064]	13-34
A	WO 2018108101 A1 (CRYSTAL PHARMACEUTICAL SUZHOU CO. LTD.) 21 June 2018 (2018-06-21) entire description	1-34
A	WO 2020108941 A1 (SANDOZ AG) 04 June 2020 (2020-06-04) entire description	1-34
A	CN 105916502 A (AKEBIA THERAPEUTICS INC.) 31 August 2016 (2016-08-31) entire description	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 November 2021

Date of mailing of the international search report

25 November 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/116336

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020075199	A1	16 April 2020	None			
CN	110218184	A	10 September 2019	None			
WO	2018108101	A1	21 June 2018	AU	2017376517	B2	25 March 2021
				CA	3046377	A1	21 June 2018
				KR	20190093651	A	09 August 2019
				EP	3549932	A1	09 October 2019
				MX	2019006883	A	21 October 2019
				JP	2020500925	A	16 January 2020
				EP	3763703	A3	03 March 2021
				AU	2017376517	A1	25 July 2019
				EP	3763703	A2	13 January 2021
				ES	2831863	T3	09 June 2021
				EP	3549932	B1	30 September 2020
				CN	110088088	A	02 August 2019
				US	10703724	B2	07 July 2020
				US	2020095203	A1	26 March 2020
				EP	3549932	A4	01 January 2020
				CA	3046377	C	30 March 2021
WO	2020108941	A1	04 June 2020	None			
CN	105916502	A	31 August 2016	US	2017258773	A1	14 September 2017
				AU	2014348523	A1	09 June 2016
				US	9701636	B2	11 July 2017
				EP	3578546	A1	11 December 2019
				CR	20160222	U	26 August 2016
				SG	CN 10201803862	A	28 June 2018
					U		
				BR	112016011065	A8	22 April 2020
				AU	2019202144	B2	08 October 2020
				JP	2020183408	A	12 November 2020
				CA	2930128	A1	21 May 2015
				US	2015141467	A1	21 May 2015
				TW	I665190	B	11 July 2019
				EP	3068394	A1	21 September 2016
				RU	2016123382	A	20 December 2017
				SG	10202012791	T A	28 January 2021
				AU	2014348523	B2	03 January 2019
				US	10149842	B2	11 December 2018
				JP	2016537365	A	01 December 2016
				ZA	201603189	B	27 November 2019
				TW	201946625	A	16 December 2019
				US	2020345711	A1	05 November 2020
				ZA	201905255	B	25 November 2020
				AU	2020294308	A1	18 February 2021
				KR	20160083118	A	11 July 2016
				JP	2019167353	A	03 October 2019
				PE	20160945	A1	26 September 2016
				MA	39033	A1	30 November 2017
				EP	3068394	A4	26 April 2017
				US	2018280365	A1	04 October 2018
				IL	245634	D0	30 June 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/116336

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 9987262 B2	05 June 2018
		PH 12016500866 A1	20 June 2016
		AU 2019202144 A1	18 April 2019
		WO 2015073779 A1	21 May 2015
		DO P2016000109 A	31 August 2016
		US 2019290624 A1	26 September 2019
		IL 281648 D0	31 May 2021
		CR 20 February 2020 A	18 November 2020
		MX 2016006271 A	04 May 2017
		AR 099354 A1	20 July 2016
		CL 2016001150 A1	09 December 2016
		US 10596158 B2	24 March 2020
		TW 201605801 A	16 February 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/116336

A. 主题的分类

C07D 213/65(2006.01)i; A61K 31/4418(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNTXT, CNKI, WPI, EPDOC, WOTX, USTXT, EPTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), 广东东阳光, 伐度司他, 共晶, 晶, 异烟碱, 异烟酰胺, 苯甲酰胺, 肉桂酰胺, 苯乙烯酰胺, 酰胺, vadadustat, co-crystal, +crystal+, isonicotinamide, benzamide, cinnamamide, amide, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020075199 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 2020年 4月 16日 (2020 - 04 - 16) 实施例14, 权利要求29-31, 说明书附图图13	1-12、34
Y	WO 2020075199 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 2020年 4月 16日 (2020 - 04 - 16) 实施例14, 权利要求29-31, 说明书附图图13	13-34
Y	CN 110218184 A (广东东阳光药业有限公司) 2019年 9月 10日 (2019 - 09 - 10) 说明书第[0034]-[0064]段	13-34
A	WO 2018108101 A1 (CRYSTAL PHARMACEUTICAL SUZHOU CO. LTD.) 2018年 6月 21日 (2018 - 06 - 21) 说明书全文	1-34
A	WO 2020108941 A1 (SANDOZ AG) 2020年 6月 4日 (2020 - 06 - 04) 说明书全文	1-34
A	CN 105916502 A (阿克比治疗有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 说明书全文	1-34

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 11月 3日

国际检索报告邮寄日期

2021年 11月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/116336

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020075199	A1	2020年 4月 16日	无			
CN	110218184	A	2019年 9月 10日	无			
WO	2018108101	A1	2018年 6月 21日	AU	2017376517	B2	2021年 3月 25日
				CA	3046377	A1	2018年 6月 21日
				KR	20190093651	A	2019年 8月 9日
				EP	3549932	A1	2019年 10月 9日
				MX	2019006883	A	2019年 10月 21日
				JP	2020500925	A	2020年 1月 16日
				EP	3763703	A3	2021年 3月 3日
				AU	2017376517	A1	2019年 7月 25日
				EP	3763703	A2	2021年 1月 13日
				ES	2831863	T3	2021年 6月 9日
				EP	3549932	B1	2020年 9月 30日
				CN	110088088	A	2019年 8月 2日
				US	10703724	B2	2020年 7月 7日
				US	2020095203	A1	2020年 3月 26日
				EP	3549932	A4	2020年 1月 1日
				CA	3046377	C	2021年 3月 30日
WO	2020108941	A1	2020年 6月 4日	无			
CN	105916502	A	2016年 8月 31日	US	2017258773	A1	2017年 9月 14日
				AU	2014348523	A1	2016年 6月 9日
				US	9701636	B2	2017年 7月 11日
				EP	3578546	A1	2019年 12月 11日
				CR	20160222	U	2016年 8月 26日
				SG	10201803862U	A	2018年 6月 28日
				BR	112016011065	A8	2020年 4月 22日
				AU	2019202144	B2	2020年 10月 8日
				JP	2020183408	A	2020年 11月 12日
				CA	2930128	A1	2015年 5月 21日
				US	2015141467	A1	2015年 5月 21日
				TW	1665190	B	2019年 7月 11日
				EP	3068394	A1	2016年 9月 21日
				RU	2016123382	A	2017年 12月 20日
				SG	10202012791T	A	2021年 1月 28日
				AU	2014348523	B2	2019年 1月 3日
				US	10149842	B2	2018年 12月 11日
				JP	2016537365	A	2016年 12月 1日
				ZA	201603189	B	2019年 11月 27日
				TW	201946625	A	2019年 12月 16日
				US	2020345711	A1	2020年 11月 5日
				ZA	201905255	B	2020年 11月 25日
				AU	2020294308	A1	2021年 2月 18日
				KR	20160083118	A	2016年 7月 11日
				JP	2019167353	A	2019年 10月 3日
				PE	20160945	A1	2016年 9月 26日
				MA	39033	A1	2017年 11月 30日
				EP	3068394	A4	2017年 4月 26日
				US	2018280365	A1	2018年 10月 4日
				IL	245634	D0	2016年 6月 30日

国际申请号
PCT/CN2021/116336

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)	
	US	9987262	B2	2018年 6月 5日
	PH	12016500866	A1	2016年 6月 20日
	AU	2019202144	A1	2019年 4月 18日
	WO	2015073779	A1	2015年 5月 21日
	DO	P2016000109	A	2016年 8月 31日
	US	2019290624	A1	2019年 9月 26日
	IL	281648	DO	2021年 5月 31日
	CR	20200220	A	2020年 11月 18日
	MX	2016006271	A	2017年 5月 4日
	AR	099354	A1	2016年 7月 20日
	CL	2016001150	A1	2016年 12月 9日
	US	10596158	B2	2020年 3月 24日
	TW	201605801	A	2016年 2月 16日