



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112661663 B

(45) 授权公告日 2021.09.17

(21) 申请号 202011642226.3 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2020.12.31 C07C 235/52 (2006.01)  
(65) 同一申请的已公布的文献号 C07C 231/12 (2006.01)  
申请公布号 CN 112661663 A C07C 231/24 (2006.01)  
(43) 申请公布日 2021.04.16 A61K 47/18 (2006.01)  
(66) 本国优先权数据 A61K 38/28 (2006.01)  
202010475241.7 2020.05.29 CN A61K 38/26 (2006.01)  
(73) 专利权人 杭州先为达生物科技有限公司 A61K 38/22 (2006.01)  
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术 A61P 3/10 (2006.01)  
开发区白杨街道科技园路57号17幢 A61P 3/04 (2006.01)  
815-818室 A61P 37/02 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
(72) 发明人 王宏阳 江师月 李尧 潘海 审查员 马良晓  
(74) 专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688  
代理人 张红春

权利要求书2页 说明书28页 附图12页

(54) 发明名称

N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本申请公开了一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I,所述晶型I至少具有 $2\theta$ 为: $7.83\pm 0.2$ 、 $26.64\pm 0.2$ 、 $18.89\pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。本申请提供的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物有四种晶型,其溶解度高、稳定性强,能更有效地递送药物,增加所递送药物在胃肠道的渗透性,利于制成口服制剂,从而可以更好的将预防和/治疗药物递送到体内达到提高生物利用度的效果。

1. 一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I,所述晶型I至少具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

2. 根据权利要求1所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:6.61±0.2、10.43±0.2、31.63±0.2、37.00±0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

3. 根据权利要求1或2所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I的X射线粉末衍射图如图1。

4. 一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶体多晶型物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

在反应容器中加入有机溶剂并搅拌,然后加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸,搅拌均匀,滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,浓缩得粗品;

在所述粗品中加入有机溶剂打浆抽滤后得滤饼,将所述滤饼淋洗后放入干燥箱中干燥,得到所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物;

所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体的多晶型物为晶型I;

所述干燥分两个步骤,先60℃进行干燥16 h,后体系氮气平压后再次在100℃干燥24h。

5. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为异丙醇或丙酮。

6. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述氢氧化钾的溶液浓度为40%~90%。

7. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述氢氧化钾的溶液浓度为50%。

8. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃以上,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保温反应0.5~2h。

9. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃~52℃,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保温反应1h。

10. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸以及氢氧化钾溶液的添加摩尔比为1:1。

11. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述粗品加入有机溶剂打浆的时间为0.5~1.5h。

12. 根据权利要求4所述的制备方法,其特征在于,所述粗品加入有机溶剂打浆的时间为1h。

13. 一种药物组合物,其特征在于,包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型I。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包括预防和/或治疗性药物。

15. 根据权利要求13所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型I与预防和/或治疗性药物的重量比为20~60:1。

16. 根据权利要求13所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型I与预防和/或治疗性药物的重量比为30:1。

17. 根据权利要求14所述的药物组合物,其特征在于,所述预防和/或治疗性药物为胰

高血糖素样肽-1、胰岛素、PYY、人胰淀素、肝素、人生长激素、干扰素、单克隆抗体、蛋白酶抑制剂、血小板生成素。

18. 一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型I或其药物组合物在制备预防和/或治疗性药物中的用途。

19. 一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物晶型I或其药物组合物在制备预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症或减轻体重的药物中的用途。

## N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物及其制备方法 和用途

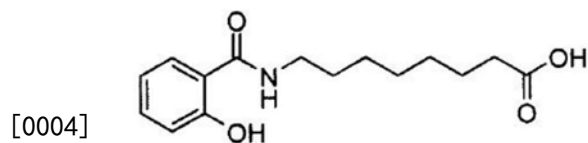
### 技术领域

[0001] 本申请涉及化学医药领域,具体涉及一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物及其制备方法和用途。

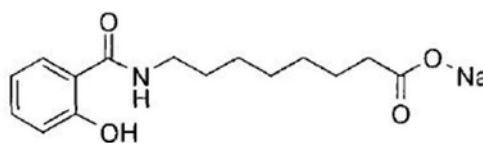
### 背景技术

[0002] 大分子药物如多肽、蛋白质类药物常因分子量大、脂溶性低,对胃酸不稳定,可被胃肠道中多种消化酶破坏等特点,口服给药无法顺利进入肠道吸收。针对上述问题,人们尝试着从多方面克服药物吸收障碍,除在剂型方面做一些尝试外,常使用胃肠道吸收促进剂来提高药物的生物膜通透性,虽然增加了药物的吸收,但也增加了肠道内毒素的吸收,长期使用缺乏安全性。

[0003] 1997年公开的美国专利US5,650,386中披露了新型的大分子药物递送剂N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸(简称NAC)及其盐,其分子式如式(I)所示。尤其2009年公开的美国专利US8636996披露了N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸一钠(简称SNAC)的多晶型、非晶型及其制备方法,其分子式如式(II)所示。



式(I)



式(II)

[0005] SNAC是一种新型的氨基酸衍生物递送剂。近期研究表明其不需要剂型保护,就能促进肝素及人生长激素等多种蛋白质类药物溶液的口服吸收,却不显示明显的细胞毒性。因化合物的不同盐型的生物利用度、溶解度、流动性也会有所不同。同一种盐型不同晶型,会具有不同的晶体形状、密度、硬度、颜色、化学稳定性、熔点、吸湿性、可悬浮性和溶解速率等特性,会直接或间接影响所递送药物的能力,导致所递送药物的生物利用度、可压缩性和稳定性等方面的不同。

### 发明内容

[0006] 本申请的目的是提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物及其制备方法和用途、药物组合物及其用途。

[0007] 本申请的技术方案如下:

[0008] 1、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I,所述晶型I至少具有 $2\theta$ 为: $7.83 \pm 0.2$ 、 $26.64 \pm 0.2$ 、 $18.89 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0009] 2、根据项1所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I至少还具有 $2\theta$ 为: $5.24 \pm 0.2$ 、 $21.59 \pm 0.2$ 之一表示的特征峰的X射线粉末衍

射图。

[0010] 3、根据项2所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:13.02 $\pm$ 0.2、24.29 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0011] 4、根据项3所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:6.61 $\pm$ 0.2、10.43 $\pm$ 0.2、31.63 $\pm$ 0.2、37.00 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0012] 5、根据项1-4任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I的X射线粉末衍射图如图1。

[0013] 6、根据项1-4任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I的熔点为163.1 $^\circ\text{C}$ 。

[0014] 7、根据项1-4任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I的吸附水脱除温度为83.6 $^\circ\text{C}$ 。

[0015] 8、根据项1-4任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型I在140 $^\circ\text{C}$ 失重3.0%。

[0016] 9、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型II,所述晶型II至少具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0017] 10、根据项9所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0018] 11、根据项10所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0019] 12、根据项11所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、12.07 $\pm$ 0.2、15.38 $\pm$ 0.2、23.38 $\pm$ 0.2、29.48 $\pm$ 0.2、22.55 $\pm$ 0.2、27.79 $\pm$ 0.2、8.91 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0020] 13、根据项9所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II的X射线粉末衍射图如图3。

[0021] 14、根据项9-13任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II的熔点为162.5 $^\circ\text{C}$ 。

[0022] 15、根据项9-13任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II的吸附水脱除温度为93 $^\circ\text{C}$ 。

[0023] 16、根据项9-13任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型II在140 $^\circ\text{C}$ 失重5.6%。

[0024] 17、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型III,所述晶型III至少具有 $2\theta^\circ$ 为:9.06 $\pm$ 0.2、23.30 $\pm$ 0.2、21.44 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0025] 18、根据项17所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:24.75 $\pm$ 0.2、6.03 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0026] 19、根据项18所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:21.20 $\pm$ 0.2、17.06 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0027] 20、根据项19所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:21.75 $\pm$ 0.2、29.52 $\pm$ 0.2、22.15 $\pm$ 0.2、15.11 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、22.54 $\pm$ 0.2、30.71 $\pm$ 0.2、17.91 $\pm$ 0.2、15.64 $\pm$ 0.2、26.49 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0028] 21、根据项17所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III的X射线粉末衍射图如图5。

[0029] 22、根据项17-21任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III的熔点为162.0 $^\circ\text{C}$ 。

[0030] 23、根据项17-21任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III的吸附水脱除温度为94.5 $^\circ\text{C}$ 。

[0031] 24、根据项17-21任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型III在140 $^\circ\text{C}$ 失重6.1%。

[0032] 25、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型IV,所述晶型IV至少具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0033] 26、根据项25所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0034] 27、根据项26所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0035] 28、根据项27所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV至少还具有 $2\theta^\circ$ 为:15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2、27.31 $\pm$ 0.2、19.74 $\pm$ 0.2、34.34 $\pm$ 0.2、18.82 $\pm$ 0.2之一表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0036] 29、根据项25所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV的X射线粉末衍射图如图7。

[0037] 30、根据项25-29任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV的熔点为163.8 $^\circ\text{C}$ 。

[0038] 31、根据项25-29任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV的吸附水脱除温度为96.1 $^\circ\text{C}$ 。

[0039] 32、根据项25-29任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,其特征在于,所述晶型IV在150 $^\circ\text{C}$ 失重8.21%。

[0040] 33、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶体多晶型物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0041] 在反应容器中加入有机溶剂并搅拌,然后加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸,搅拌均匀,滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,浓缩得粗品;

[0042] 在所述粗品中加入有机溶剂打浆抽滤后得滤饼,将所述滤饼淋洗后放入干燥箱中干燥,得到所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物。

[0043] 34、根据项33所述的制备方法,其特征在于,将所述滤饼淋洗后放入干燥箱中进行干燥,干燥温度为60℃~100℃,干燥时间为30~40h,得到所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I;优选地,所述干燥分两个步骤,先60℃进行干燥16h,后体系氮气平压后再次在100℃干燥24h;

[0044] 所述晶型I为项1-8任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0045] 35、根据项33所述的制备方法,其特征在于,将所述滤饼制备成均匀的颗粒,然后再将所述颗粒放入所述干燥箱中进行干燥,干燥后的颗粒均匀地铺散在2-8℃的低温环境,控制相对湿度为50%放置2天,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型III。

[0046] 36、根据项35所述的制备方法,其特征在于,所述颗粒放入所述干燥箱中的干燥温度为60℃~100℃,干燥时间为30~40h;优选地,所述干燥分两个步骤,先60℃进行干燥16h,后体系氮气平压后再次在100℃干燥24h。

[0047] 37、根据项35所述的制备方法,其特征在于,将所述滤饼过20~24目筛得到均匀的颗粒;

[0048] 所述晶型III为项17-24任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型III。

[0049] 38、根据项33-37任一项所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂为异丙醇或丙酮。

[0050] 39、根据项33-37任一项所述的制备方法,其特征在于,所述氢氧化钾的溶液浓度为40%~90%,优选地所述氢氧化钾的溶液浓度为50%。

[0051] 40、根据项33-37任一项所述的制备方法,其特征在于,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃以上,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保温反应0.5~2h;

[0052] 优选地,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃~52℃,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保温反应1h。

[0053] 41、根据项33-37任一项所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸以及氢氧化钾溶液的添加摩尔比为1:1。

[0054] 42、根据项33-37任一项所述的制备方法,其特征在于,所述粗品加入有机溶剂打浆的时间为0.5~1.5h,优选为1h。

[0055] 43、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型加热至至少75℃以上,以形成晶型I。

[0056] 44、根据项43所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型为晶型II、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。

[0057] 45、根据项43所述的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型在氮气保护下加热至75℃以上,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0058] 46、根据项43所述的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II在氮气保护下加热至140℃,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0059] 47、根据项43所述的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型IV在氮气保护下加热至110℃以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0060] 48、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型I的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型冻干,以形成晶型I。

[0061] 49、根据项48所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型为晶型II、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。

[0062] 50、根据项43-49任一项所述的制备方法,其特征在于,所述晶型I为项1-8任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0063] 51、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II的制备方法,其特征在于,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型,在室温条件下,暴露于具有0~60%的相对湿度环境中,24h以上,以形成所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II。

[0064] 52、根据项51所述的制备方法,其特征在于,所述相对湿度为20%、30%、40%、60%的环境。

[0065] 53、根据项51所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型为晶型I、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。

[0066] 54、根据项51-53任一项所述的制备方法,其特征在于,所述晶型II为项9-16任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II。

[0067] 55、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型IV的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

[0068] 将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型,在高于80%的相对湿度环境中形成胶样物质;

[0069] 将所述胶样物质在室温条件下,暴露于具有20%~40%的相对湿度环境中,120h以上,以形成晶型IV。

[0070] 56、根据项55所述的制备方法,其特征在于,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型为晶型I、晶型II、晶型III中的至少一种或两种以上。

[0071] 57、根据项55所述的制备方法,其特征在于,所述胶样物质暴露于具有20%、30%或40%的相对湿度环境,优选地,所述胶样物质暴露于具有40%的相对湿度环境。

[0072] 58、根据项55-57任一项所述的制备方法,其特征在于,所述晶型IV为项25-32任一项所述的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型IV。

[0073] 59、一种药物组合物,其特征在于,包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物。

[0074] 60、根据项59所述的药物组合物,其特征在于,N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV中的一种或至少两种。

[0075] 61、根据项59-60任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包括预防和/或治疗性药物。

[0076] 62、根据项61所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物与预防和/或治疗性药物的重量比为(20~60):1,优选地,所述药物组合物中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物与预防和/或治疗性药物的重量比为30:1。

[0077] 63、根据项62所述的药物组合物,其特征在于,所述预防和/或治疗性药物为胰高血糖素样肽-1、胰岛素、PYY、人胰淀素、肝素、人生长激素、干扰素、单克隆抗体、蛋白酶抑制剂、血小板生成素。

[0078] 64、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合物在制备预防和/或治疗性药物中的用途。

[0079] 65、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合物在促进药物递送中的用途。

[0080] 66、一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合物在制备预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症或减轻体重的药物中的用途。

[0081] 本申请提供的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物有四种晶型,其溶解度高、稳定性强,能更有效地递送药物,增加所递送药物在胃肠道的渗透性,利于制成口服制剂,从而可以更好的将预防和/治疗药物递送到体内达到提高生物利用度的效果。当其与GLP-1r激动剂,如利拉鲁肽、索玛鲁肽等一起使用时,会显著增强其降血糖或减低体重的效果。

## 附图说明

[0082] 附图用于更好地理解本申请,不构成对本申请的不当限定。其中:

[0083] 图1是实施例1制备的PNAC的晶型I的X射线粉末衍射图。

[0084] 图2a是实施例1制备的PNAC的晶型I的DSC图。

[0085] 图2b是实施例1制备的PNAC的晶型I的TGA图。

[0086] 图3是实施例2制备的PNAC的晶型II的X射线粉末衍射图。

[0087] 图4a是实施例2制备的PNAC的晶型II的DSC图。

[0088] 图4b是实施例2制备的PNAC的晶型II的TGA图。

[0089] 图5是实施例3制备的PNAC的晶型III的X射线粉末衍射图。

[0090] 图6a是实施例3制备的PNAC的晶型III的DSC图。

[0091] 图6b是实施例3制备的PNAC的晶型III的TGA图。

[0092] 图7是实施例4制备的PNAC的晶型IV的X射线粉末衍射图。

[0093] 图8a是实施例4制备的PNAC的晶型IV的DSC图。

[0094] 图8b是实施例4制备的PNAC的晶型IV的TGA图。

[0095] 图9是静脉给药组血药浓度-给药时间趋势图。

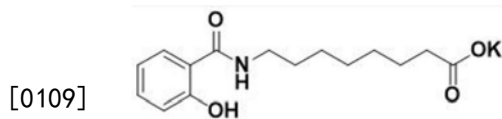
[0096] 图10是口服给药各组血药浓度-给药时间趋势图。

- [0097] 图11是晶型II的固态稳定性实验的XRPD图。  
 [0098] 图12是晶型II的研磨实验前后的XRPD图。  
 [0099] 图13是晶型II的压片实验前后的XRPD图。  
 [0100] 图14是晶型II的气流粉碎实验前后的XRPD图。  
 [0101] 图15是晶型I的固态稳定性实验的XRPD图。  
 [0102] 图16是晶型I的压片实验前后的XRPD图。  
 [0103] 图17是晶型I的气流粉碎实验前后的XRPD图。  
 [0104] 图18是晶型I的研磨实验前后的XRPD图。  
 [0105] 图19是静脉给药组血药浓度-给药时间趋势图。  
 [0106] 图20是口服给药各组血药浓度-给药时间趋势图。

### 具体实施方式

[0107] 以下结合附图对本申请的示范性实施例做出说明,其中包括本申请的实施例的各种细节以助于理解,应当将它们认为仅仅是示范性的。因此,本领域普通技术人员应当认识到,可以对这里描述的实施例做出各种改变和修改,而不会背离本申请的范围和精神。在不与本说明书中的定义发生冲突的情况下,本说明书中的术语具有本领域技术人员通常理解的含义,但如有冲突,则以本说明书中的定义为准。

[0108] N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾(简称PNAC),如式(III)所示:



式(III)

[0110] X射线粉末衍射

[0111] X射线粉末衍射(X-Ray Powder Diffraction, XRPD)通常应用于晶体结构的分析。X射线是一种电磁波,入射到晶体时在晶体中产生周期性变化的电磁场。引起原子中的电子和原子核振动,因原子核的质量很大振动忽略不计。振动着的电子是次生X射线的波源,其波长、周相与入射光相同。基于晶体结构的周期性,晶体中各个电子的散射波相互干涉相互叠加,称之为衍射。散射波周相一致相互加强的方向称衍射方向,产生衍射线。

[0112] 仪器型号: PANalytical Empyrean和X'Pert3射线粉末衍射分析仪;

[0113] 射线: 单色Cu-K $\alpha$ 射线( $\lambda=1.5406$ );

[0114] 扫描方式:  $\theta/2\theta$ , 扫描范围:  $2-40^\circ$ ;

[0115] 电压: 40KV, 电流: 40mA。

[0116] 热重分析

[0117] 热重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA)是指在程序控制温度下测量待测样品的质量与温度变化关系的一种热分析技术,用来研究材料的热稳定性和组分。TGA在研发和质量控制方面都是比较常用的检测手段。热重分析在实际的材料分析中经常与其他分析方法联用,进行综合热分析,全面准确分析材料。热重分析仪记录到的曲线称TGA曲线。

[0118] 仪器型号: TAQ5000/Discovery 5500;

[0119] 吹扫气: 氮气;

- [0120] 升温方式:线性升温;
- [0121] 温度范围:室温~350℃。
- [0122] 差示扫描量热分析
- [0123] 差示扫描量热分析(differential scanning calorimetry,DSC),在温度程序控制下,测量试样相对于参比物的热流速率随温度或时间变化的一种技术。差示扫描量热仪记录到的曲线称DSC曲线,一般以W/g或mW/mg(即流向每克样品的功率)为纵坐标,以温度T或时间t为横坐标,可以测量多种热力学和动力学参数,例如比热容、反应热、转变热、相图、反应速率、结晶速率、高聚物结晶度、样品纯度等。该法使用温度范围宽(-175~725℃)、分辨率高、试样用量少。适用于无机物、有机化合物及药物分析。
- [0124] 仪器型号:TAQ2000/Discovery 2500;
- [0125] 吹扫气:氮气;
- [0126] 升温方式:线性升温;
- [0127] 温度范围:25~300℃。
- [0128] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0129] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0130] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、21.59±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0131] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0132] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、24.29±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0133] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0134] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0135] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2、6.61±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0136] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2、6.61±0.2、10.43±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0137] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2、6.61±0.2、10.43±0.2、31.63±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0138] 在本申请中,所述晶型I具有 $2\theta^\circ$ 为:7.83±0.2、26.64±0.2、18.89±0.2、5.24±0.2、21.59±0.2、13.02±0.2、24.29±0.2、6.61±0.2、10.43±0.2、31.63±0.2、37.00±0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

- [0139] 在本申请中,所述晶型I的X射线粉末衍射图如图1。
- [0140] 在本申请中,晶型I的熔点为163.1℃。
- [0141] 在本申请中,晶型I的吸附水脱除温度为83.6℃。
- [0142] 在本申请中,晶型I在140℃失重3.0%。
- [0143] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型II,所述晶型II至少具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0144] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0145] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0146] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0147] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0148] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0149] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0150] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0151] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0152] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0153] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、12.07 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0154] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、12.07 $\pm$ 0.2、15.38 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0155] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、12.07 $\pm$ 0.2、15.38 $\pm$ 0.2、23.38 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。
- [0156] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为:24.76 $\pm$ 0.2、6.73 $\pm$ 0.2、20.26 $\pm$ 0.2、14.68 $\pm$ 0.2、25.55 $\pm$ 0.2、13.41 $\pm$ 0.2、26.66 $\pm$ 0.2、21.08 $\pm$ 0.2、25.79 $\pm$ 0.2、28.47 $\pm$ 0.2、12.07

$\pm 0.2$ 、 $15.38 \pm 0.2$ 、 $23.38 \pm 0.2$ 、 $29.48 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0157] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为: $24.76 \pm 0.2$ 、 $6.73 \pm 0.2$ 、 $20.26 \pm 0.2$ 、 $14.68 \pm 0.2$ 、 $25.55 \pm 0.2$ 、 $13.41 \pm 0.2$ 、 $26.66 \pm 0.2$ 、 $21.08 \pm 0.2$ 、 $25.79 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $12.07 \pm 0.2$ 、 $15.38 \pm 0.2$ 、 $23.38 \pm 0.2$ 、 $29.48 \pm 0.2$ 、 $22.55 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0158] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为: $24.76 \pm 0.2$ 、 $6.73 \pm 0.2$ 、 $20.26 \pm 0.2$ 、 $14.68 \pm 0.2$ 、 $25.55 \pm 0.2$ 、 $13.41 \pm 0.2$ 、 $26.66 \pm 0.2$ 、 $21.08 \pm 0.2$ 、 $25.79 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $12.07 \pm 0.2$ 、 $15.38 \pm 0.2$ 、 $23.38 \pm 0.2$ 、 $29.48 \pm 0.2$ 、 $22.55 \pm 0.2$ 、 $27.79 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0159] 在本申请中,所述晶型II具有 $2\theta^\circ$ 为: $24.76 \pm 0.2$ 、 $6.73 \pm 0.2$ 、 $20.26 \pm 0.2$ 、 $14.68 \pm 0.2$ 、 $25.55 \pm 0.2$ 、 $13.41 \pm 0.2$ 、 $26.66 \pm 0.2$ 、 $21.08 \pm 0.2$ 、 $25.79 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $12.07 \pm 0.2$ 、 $15.38 \pm 0.2$ 、 $23.38 \pm 0.2$ 、 $29.48 \pm 0.2$ 、 $22.55 \pm 0.2$ 、 $27.79 \pm 0.2$ 、 $8.91 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0160] 在本申请中,所述晶型II的X射线粉末衍射图如图3。

[0161] 在本申请中,晶型II的熔点为 $162.5^\circ\text{C}$ 。

[0162] 在本申请中,晶型II的吸附水脱除温度为 $93^\circ\text{C}$ 。

[0163] 在本申请中,晶型II在 $140^\circ\text{C}$ 失重 $5.6\%$ 。

[0164] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型III,所述晶型III至少具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0165] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0166] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0167] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0168] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0169] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0170] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0171] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0172] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0173] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75$

$\pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0174] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0175] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0176] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $22.54 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0177] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $22.54 \pm 0.2$ 、 $30.71 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0178] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $22.54 \pm 0.2$ 、 $30.71 \pm 0.2$ 、 $17.91 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0179] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $22.54 \pm 0.2$ 、 $30.71 \pm 0.2$ 、 $17.91 \pm 0.2$ 、 $15.64 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0180] 在本申请中,所述晶型III具有 $2\theta^\circ$ 为: $9.06 \pm 0.2$ 、 $23.30 \pm 0.2$ 、 $21.44 \pm 0.2$ 、 $24.75 \pm 0.2$ 、 $6.03 \pm 0.2$ 、 $21.20 \pm 0.2$ 、 $17.06 \pm 0.2$ 、 $21.75 \pm 0.2$ 、 $29.52 \pm 0.2$ 、 $22.15 \pm 0.2$ 、 $15.11 \pm 0.2$ 、 $28.47 \pm 0.2$ 、 $22.54 \pm 0.2$ 、 $30.71 \pm 0.2$ 、 $17.91 \pm 0.2$ 、 $15.64 \pm 0.2$ 、 $26.49 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0181] 在本申请中,所述晶型III的X射线粉末衍射图如图5。

[0182] 在本申请中,晶型III的熔点为 $162.0^\circ\text{C}$ 。

[0183] 在本申请中,晶型III的吸附水脱除温度为 $94.5^\circ\text{C}$ 。

[0184] 在本申请中,晶型III在 $140^\circ\text{C}$ 失重 $6.1\%$ 。

[0185] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型IV,所述晶型IV至少具有 $2\theta^\circ$ 为: $16.25 \pm 0.2$ 、 $6.8 \pm 0.2$ 、 $22.08 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0186] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为: $16.25 \pm 0.2$ 、 $6.8 \pm 0.2$ 、 $22.08 \pm 0.2$ 、 $13.16 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0187] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为: $16.25 \pm 0.2$ 、 $6.8 \pm 0.2$ 、 $22.08 \pm 0.2$ 、 $19.39 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0188] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为: $16.25 \pm 0.2$ 、 $6.8 \pm 0.2$ 、 $22.08 \pm 0.2$ 、 $13.16 \pm 0.2$ 、 $19.39 \pm 0.2$ 表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0189] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0190] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0191] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0192] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0193] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0194] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0195] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0196] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0197] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0198] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2、27.31 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0199] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2、27.31 $\pm$ 0.2、19.74 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0200] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2、27.31 $\pm$ 0.2、19.74 $\pm$ 0.2、34.34 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0201] 在本申请中,所述晶型IV具有 $2\theta^\circ$ 为:16.25 $\pm$ 0.2、6.8 $\pm$ 0.2、22.08 $\pm$ 0.2、13.16 $\pm$ 0.2、19.39 $\pm$ 0.2、18.35 $\pm$ 0.2、9.68 $\pm$ 0.2、15.92 $\pm$ 0.2、11.71 $\pm$ 0.2、29.91 $\pm$ 0.2、23.04 $\pm$ 0.2、16.56 $\pm$ 0.2、23.5 $\pm$ 0.2、27.31 $\pm$ 0.2、19.74 $\pm$ 0.2、34.34 $\pm$ 0.2、18.82 $\pm$ 0.2表示的特征峰的X射线粉末衍射图。

[0202] 在本申请中,所述晶型IV的X射线粉末衍射图如图7。

[0203] 在本申请中,晶型IV的熔点为163.8 $^\circ\text{C}$ 。

- [0204] 在本申请中,晶型IV的吸附水脱除温度为96.1℃。
- [0205] 在本申请中,晶型IV在150℃失重8.21%。
- [0206] 本申请提供的PNAC的晶型I-IV均具有良好的溶解度、生物利用度以及固态稳定性,尤其以晶型I和晶型II的生物利用度和固态稳定性较好。
- [0207] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I的制备方法,包括如下步骤:
- [0208] 步骤一:在反应容器中加入有机溶剂并搅拌,然后加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸,搅拌均匀,滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,浓缩得粗品;
- [0209] 步骤二:在所述粗品中加入有机溶剂打浆抽滤后得滤饼,将所述滤饼淋洗后放入干燥箱中干燥,干燥温度为60℃~100℃,干燥时间为30~40h,得到所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。
- [0210] 所述干燥温度可以为60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃、100℃。所述干燥时间可以为30h、31h、32h、33h、34h、35h、36h、37h、38h、39h、40h。
- [0211] 优选地,所述干燥分两个步骤,先60℃进行干燥16h,后体系氮气平压后再次在100℃干燥24h。
- [0212] 在本申请中,所述有机溶剂为异丙醇或丙酮。
- [0213] 在本申请中,所述氢氧化钾的溶液浓度为40%~90%,优选地所述氢氧化钾的溶液浓度为50%。
- [0214] 所述氢氧化钾的溶液浓度可以为40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%。
- [0215] 在本申请中,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃以上,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保持48℃以上的温度反应0.5h-2h。
- [0216] 优选地,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃-52℃,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保持48℃-52℃的温度反应1h。
- [0217] 所述体系温度可以为48℃、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃。
- [0218] 保温反应的时间可以为0.5h、0.6h、0.7h、0.8h、0.9h、1h、1.1h、1.2h、1.3h、1.4h、1.5h、1.6h、1.7h、1.8h、1.9h、2h。
- [0219] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸以及氢氧化钾的摩尔比为1:1。
- [0220] 在本申请中,所述粗品中加入有机溶剂打浆的时间为0.5h-1.5h,优选为1h。
- [0221] 所述粗品中加入有机溶剂打浆的时间可以为0.5h、0.6h、0.7h、0.8h、0.9h、1h、1.1h、1.2h、1.3h、1.4h、1.5h、1.6h、1.7h、1.8h、1.9h、2h。
- [0222] 本申请提供第二种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I的制备方法,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型加热至至少75℃以上,以形成晶型I。
- [0223] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型为晶型II、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。
- [0224] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型II。
- [0225] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型III。

- [0226] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型IV。
- [0227] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型II和晶型III。
- [0228] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型II和晶型IV。
- [0229] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型III和晶型IV。
- [0230] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型可以为晶型II、晶型III和晶型IV。
- [0231] 在本申请中,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型在氮气保护下加热至75℃以上,加热时间为0~300min,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。
- [0232] 所述加热温度优选为110-140℃。所述加热温度可以为110℃、115℃、120℃、125℃、130℃、135℃、140℃。
- [0233] 所述加热时间可以为10min、15min、20min、25min、30min、35min、40min、45min、50min、55min、60min、65min、70min、75min、80min、85min、90min、95min、100min、105min、110min、115min、120min、125min、130min、135min、140min、145min、150min、155min、160min、165min、170min、175min、180min、185min、190min、195min、200min、205min、210min、210min、220min、225min、230min、235min、240min、245min、250min、255min、260min、265min、270min、275min、280min、285min、290min、295min、300min。
- [0234] 在本申请中,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II在氮气保护下加热至140℃,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。
- [0235] 在本申请中,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型IV在氮气保护下加热至110℃,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。
- [0236] 本申请提供第三种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型I的制备方法,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型冻干,以形成晶型I。
- [0237] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型I以外的晶型为晶型II、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。
- [0238] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型III的制备方法,包括如下步骤:
- [0239] 步骤一:在反应容器中加入有机溶剂并搅拌,然后加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸,搅拌均匀,滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,浓缩得粗品;
- [0240] 步骤二:在所述粗品中加入有机溶剂打浆抽滤后得滤饼,将所述滤饼制备成均匀的颗粒,然后再将所述颗粒放入所述干燥箱内进行干燥,干燥后的颗粒均匀地铺散在2-8℃的低温环境,控制相对湿度为50%放置2天,以形成N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型III。
- [0241] 在本申请中,将所述滤饼过20~24目筛得到均匀的颗粒。
- [0242] 在本申请中,所述干燥的温度为60℃~100℃,干燥时间为30~40h。优选地,所述干燥的温度可以为60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、95℃、100℃。所述干燥时间可

以为30h、31h、32h、33h、34h、35h、36h、37h、38h、39h、40h。

[0243] 优选地,所述干燥分两个步骤,先60℃进行干燥16h,后体系氮气平压后再次在100℃干燥24h。

[0244] 在本申请中,所述有机溶剂为异丙醇或丙酮。

[0245] 在本申请中,所述氢氧化钾的溶液浓度为40%~90%,优选地所述氢氧化钾的溶液浓度为50%。

[0246] 所述氢氧化钾的溶液浓度可以为40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%。

[0247] 在本申请中,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃以上,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保持48℃以上的温度反应0.5h-2h。

[0248] 优选地,加入N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸后,体系升温至48℃-52℃,然后滴加氢氧化钾溶液,滴加完毕后,保持48℃-52℃的温度反应1h。

[0249] 所述体系温度可以为48℃、49℃、50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃。

[0250] 保温反应的时间可以为0.5h、0.6h、0.7h、0.8h、0.9h、1h、1.1h、1.2h、1.3h、1.4h、1.5h、1.6h、1.7h、1.8h、1.9h、2h。

[0251] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸以及氢氧化钾的摩尔比为1:1。

[0252] 在本申请中,所述粗品中加入有机溶剂打浆的时间为0.5h-1.5h,优选为1h。

[0253] 所述粗品中加入有机溶剂打浆的时间可以为0.5h、0.6h、0.7h、0.8h、0.9h、1h、1.1h、1.2h、1.3h、1.4h、1.5h、1.6h、1.7h、1.8h、1.9h、2h。

[0254] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II的制备方法,将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型,在室温条件下,暴露于具有0~60%的相对湿度环境中,24h以上,以形成所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II。

[0255] 在本申请中,所述相对湿度为20%、30%、40%、50%、60%的环境。

[0256] 在本申请中,形成所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II的时间可以为24h、25h、26h、27h、28h、29h、30h、31h、32h、33h、34h、35h、36h、37h、38h、39h、40h、41h、42h、43h、44h、45h、46h、47h、48h等。

[0257] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型为晶型I、晶型III、晶型IV中的至少一种或两种以上。

[0258] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型I。

[0259] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型III。

[0260] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型IV。

[0261] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型I和晶型III。

[0262] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型I和晶型IV。

[0263] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型III和晶型IV。

[0264] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型II以外的晶型可以为晶型I、晶型III和晶型IV。

[0265] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶型IV的制备方法,包括如下步骤:

[0266] 将N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型,在高于80%的相对湿度环境中形成胶样物质;

[0267] 将所述胶样物质在室温条件下,暴露于具有20%~40%的相对湿度环境中,120h以上,以形成晶型IV。

[0268] 在本申请中,所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型为晶型I、晶型II、晶型III中的至少一种或两种以上。

[0269] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型I。

[0270] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型II。

[0271] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型III。

[0272] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型I和晶型III。

[0273] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型I和晶型II。

[0274] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型III和晶型II。

[0275] 所述N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾除晶型IV以外的晶型可以为晶型I、晶型II和晶型III。

[0276] 在本申请中,所述胶样物质暴露于具有20%、30%或40%的相对湿度环境,优选地,所述胶样物质暴露于具有40%的相对湿度环境。

[0277] 在本申请中,将除晶型IV以外的晶型,在高于80%的相对湿度环境中放置至少两天以上形成胶样物质。所述放置的时间可以为48h、50h、55h、60h、65h、72h等。

[0278] 所述胶样物质在室温条件下,暴露于具有20%~40%的相对湿度环境,形成晶型IV的时间可以为120h、121h、122h、123h、124h、125h、126h、127h、128h、129h、130h、131h、132h、133h、134h、135h、136h、137h、138h、139h、140h等。

[0279] 本申请提供一种药物组合物,包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物。

[0280] 所述药物组合物还包括预防和/或治疗性药物,所述预防和/或治疗性药物可以为胰高血糖素样肽-1(简称GLP-1)、胰岛素、PYY、人胰淀素、肝素、人生长激素、干扰素、单克隆抗体、蛋白酶抑制剂、血小板生成素。

[0281] 在本申请中,所述药物组合物中的N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物为晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV中的一种或两种以上。

[0282] 所述药物组合物中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I。

[0283] 所述药物组合物中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II。

[0284] 所述药物组合物中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型III。

[0285] 所述药物组合物中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型IV。

- [0286] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I和晶型II。
- [0287] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I和晶型III。
- [0288] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I和晶型IV。
- [0289] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II和晶型III。
- [0290] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II和晶型IV。
- [0291] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型III和晶型IV。
- [0292] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I、晶型II和晶型III。
- [0293] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型II、晶型III和晶型IV。
- [0294] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I、晶型III和晶型IV。
- [0295] 所述药物组合中包含N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾的晶型I、晶型II、晶型III和晶型IV。
- [0296] 在本申请中,所述药物组合中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物与预防和/或治疗性药物的重量比可以为(20~60):1。
- [0297] 在本申请中,所述药物组合中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物与预防和/或治疗性药物的重量比可以为30:1。
- [0298] 所述药物组合中N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物与预防和/或治疗性药物的重量比可以为20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1、50:1、51:1、52:1、53:1、54:1、55:1、56:1、57:1、58:1、59:1、60:1。
- [0299] 所述药物组合可以为片剂。
- [0300] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合在制备预防和/或治疗性药物中的用途。
- [0301] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合在促进药物递送中的用途。
- [0302] 本申请提供一种N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾晶体多晶型物或其药物组合在制备预防和/或治疗糖尿病或糖尿病并发症的药物中的用途。
- [0303] 预防和/或治疗性药物
- [0304] 预防和/或治疗性药物是指通过使用能达到避免、治愈、减轻、缓解、改变、治疗、改善、改进或影响病情(例如疾病)、疾病的症状或对疾病易感性的目的的的药物。
- [0305] 预防和/或治疗性药物可以为蛋白质;多肽;肽;激素;多糖、粘多糖和粘多糖的特定混合物;碳水化合物;脂质;极性有机小分子(即具有500道尔顿或500道尔顿以下分子量的极性有机分子);其它有机化合物;和自身不通过胃肠粘膜(仅通过给药剂量的部分)和/或对胃肠道中的酸和酶的活性裂解敏感的特定化合物;或它们的任何组合。

[0306] 预防和/或治疗性药物可以为包括(但不限于)如下物质:包括它们的合成、天然或重组来源:生长激素,包括人生长激素(hGH)、重组人生长激素(rhGH)、牛生长(hGH)、牛生长激素和猪生长激素;生长激素释放激素;生长激素释放因子(例如GRF类似物g);干扰素,包括 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ ;白细胞介素1;白细胞介素2;胰岛素,包括猪、牛、人和人重组的胰岛素,任选地带有包括锌、钠、钙和铵的平衡离子;胰岛素样生长因子,包括IGF-1;肝素,包括未分级分离的肝素、肝素类似物、皮肤素、软骨素、低分子量肝素、极低分子量肝素和超低分子量肝素;降钙素,包括鲑鱼、鳗鱼、猪和人的降钙素;促红细胞生成素;心房钠尿肽;抗原;单克隆抗体;生长抑素;蛋白酶抑制剂;促皮质素、促性腺素释放激素;催产素;促黄体生成激素释放激素;促卵泡激素;葡糖脑苷脂酶;血小板生成素;非格司亭;前列腺素;环孢霉素;加压素;色甘酸钠(色甘酸钠或色甘酸二钠(disodium chromoglycate));万古霉素;去铁胺(DFO);二磷酸盐,包括伊班膦酸盐、阿伦膦酸盐、替鲁膦酸盐、依替膦酸盐、氯膦酸盐、帕米膦酸盐、奥帕膦酸盐和伊卡膦酸盐及其可药用盐(例如伊班膦酸钠);镓盐(诸如硝酸镓、硝酸镓九水合物和gallium maltolate);阿昔洛韦及其可药用盐(例如阿昔洛韦钠);甲状旁腺素(PTH),包括其片段;抗偏头痛药,诸如BIBN-4096BS和其它降钙素基因相关蛋白拮抗剂;抗微生物剂,包括抗生素(包括对革兰氏阳性菌起作用的杀菌、脂肽和环肽抗生素,包括潜霉素)、抗细菌和抗真菌剂;维生素;这些化合物的类似物、片段、模拟物或聚乙二醇(PEG)修饰的衍生物;或它们任意的组合。

[0307] 本申请优选的药物是口服给药很难顺利进入肠道吸收的多肽、蛋白质类药物,常见的药物有胰岛素、单克隆抗体、肝素、胰高血糖素样肽、PYY、人胰淀素、人生长激素、干扰素、蛋白酶抑制剂、血小板生成素等,包括其类似物、片段、模拟物和聚乙二醇修饰的衍生物。

#### [0308] 胰岛素

[0309] 胰岛素是由胰脏内的胰岛 $\beta$ 细胞受内源性或外源性物质如葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸、胰高血糖素等的刺激而分泌的一种蛋白质激素。胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素,同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成。外源性胰岛素主要用来糖尿病治疗。本申请中胰岛素的所有晶型,包括(但不限于)天然产生的胰岛素和合成的胰岛素的晶型。因口服易被降解,现今依然以皮下注射为主。

#### [0310] PYY

[0311] PYY由胃肠道远端的内分泌细胞在餐后分泌,并作用于下丘脑信号传导的饱腹感。最近的研究表明,肥胖受试者的禁食和餐后PYY水平较低,这可能是其食欲高和食物消耗的原因。当静脉内施用,它抑制瘦和肥胖受试者的食欲和食物摄入。来自胰肽(PP)家族的其他肽,如PYY片段(例如PYY[3-36])和其他PYY激动剂也能抑制食欲。然而,由于其在胃肠道中的低吸收和快速降解,其口服活性基本可以忽略不计。

#### [0312] 胰高血糖素样肽-1

[0313] 胰高血糖素样肽-1(简称GLP-1)是回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽,目前主要作为2型糖尿病药物作用的靶点。由于GLP-1可抑制胃排空,减少肠蠕动,故有助于控制摄食,减轻体重。但由于GLP-1是多肽,口服给药易被降解很难达到肠道。

#### [0314] 人胰淀素

[0315] 人胰淀素(hIAPP)是由胰岛细胞合成分泌,37个氨基酸组成的多肽类激素,与胰岛

素、胰高血糖素等协同调节糖稳态。hIAPP单体的生理药理功能如下：1) 影响胰岛素与胰高血糖素的分泌；2) 延缓胃排空，降低餐后血糖；3) 升高肾素与血管紧张素II，调节肾生长；4) 升高醛固酮，降低血钙；5) 调节骨密度；6) 舒张血管，调节血流动力学；7) 调节免疫效应。hIAPP单体可诱导调节T细胞分化，从而调节炎症反应和免疫因子的分泌。hIAPP在肥胖以及糖尿病、自身免疫、骨质疏松等疾病的防治过程中，具有潜在应用前景。

#### [0316] 药物组合物

[0317] 药物组合物中除去本申请所述的PNAC和预防和/或治疗性药物之外，还可以包括药学上可接受的辅料，该辅料可以为无毒的填充剂、稳定剂、稀释剂、载体、溶剂或其他制剂辅料。例如，稀释剂、赋形剂，如微晶纤维素、甘露醇等；填充剂，如淀粉、蔗糖等；粘合剂，如淀粉、纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和/或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如碳酸钙和/或碳酸氢钠；吸收促进剂，如季铵化合物；表面活性剂，如十六烷醇；载体、溶剂，如水、生理盐水、高岭土、皂粘土等；润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙/镁、聚乙二醇等。另外，本申请的药物组合物优选为注射剂。

[0318] 药物组合物优选固体形式的药物组合物并且可以将它们制成固体剂型。固体剂型可以为胶囊、片剂或颗粒，诸如粉末或囊剂。粉末可以为与液体混合并施用的囊剂。固体剂型还可以为局部递送系统，诸如软膏剂、霜剂或半固体。所考虑的固体剂型可以包括缓释或控释系统。优选固体剂型为用于口服给药的剂型。

[0319] 可以将粉末包装入胶囊或压制成片剂，以粉末形式使用或掺入软膏剂、霜剂或半固体。用于形成固体剂型的方法为本领域众所周知。

[0320] 本申请中的PNAC在药物组合物中可以作为递送剂。

[0321] 固体剂型中递送剂的量为递送有效量并且可以通过本领域技术人员公知的方法对任一特定化合物或生物或化学活性剂进行测定。

[0322] 给药后，单位剂型中的活性剂被吸收入循环。通过测定血液中的已知药理活性（例如肝素导致的凝血时间增加或降钙素导致的钙循环水平降低）易于评估活性剂的生物有效度。或者，可以直接测量活性剂自身的循环水平。

#### [0323] 递送系统

[0324] 用于本申请的药物组合物中的预防和/或治疗性药物（可以称为活性剂）的量为实现用于靶适应征的活性剂目的的有效用量。组合物中活性剂的用量一般为药理、生物、治疗或化学有效量。然而，该用量可以低于组合物用于单位剂型时的用量，因为单位剂型可以含有多种递送剂化合物/活性剂组合物或可以含有分次的药理、生物、治疗或活性有效量。可以以总计含有活性剂有效量的累积单位施用总有效量。

[0325] 可以通过本领域技术人员公知的方法测定所用活性剂的总量。然而，因为本申请的组合物可以比其它组合物或含有单独的活性剂的组合物更有效地递送活性剂，所以可以对受试者施用低于现有单位剂型或递送系统中使用的生物或化学活性剂用量，同时仍然可以达到相同的血液水平和/或治疗作用。

[0326] 本申请公开的递送剂促进递送生物和化学活性剂，特别是口服、舌下、口含、十二指肠内、结肠内、直肠、阴道、粘膜、肺、鼻内和眼部系统的递送。

[0327] 本申请的化合物和组合物用于对任一的动物施用生物或化学活性剂，包括（但不限于）：鸟类，诸如鸡；哺乳动物，诸如啮齿动物、牛、猪、狗、猫、灵长类，且特别是人；和昆虫。

[0328] 这些化合物和组合物特别有利于递送如下化学或生物活性剂,所述的化学或生物活性剂否则可能因活性剂达到靶区(即递送组合物活性剂释放的区域)遇到的情况前以及在它们所施用的动物体内被破坏或活性降低。特别地,本申请的化合物和组合物用于口服施用活性剂,尤其是那些不常通过口服递送的或那些需要提高递送的活性剂。

[0329] 包括所述化合物和活性剂的组合物具有将活性剂递送至所选择的生物系统和比不使用递送剂递送活性剂增加或提高活性剂生物有效度的效用。可以通过在一段时间期限内递送更多的活性剂或在特定时间期限内(诸如作用更快或延缓递送)或在一段时间期限内(诸如持续递送)递送活性剂来改善递送。

[0330] 实施例

[0331] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊要求,均为常规方法。

[0332] 下述实施例中所使用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0333] 实施例1

[0334] 参照国际专利申请W02008/028859实施例1中的方法制备N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸NAC

[0335] 制备PNAC晶型I

[0336] 向50L反应釜中加入异丙醇(22070.0ml,4.0vol),开启搅拌,加入NAC(5518g,1.0eq)。将体系升温至50℃,向体系中滴加配制好的50%氢氧化钾溶液(1304.0g,1.0eq)。滴毕,体系变为澄清透明的黄色溶液,保温50℃反应1h。将反应液40℃下分批浓缩,得到粗品的颜色为浅橙黄色。

[0337] 将粗品合批加入异丙醇(19310.0ml,3.5vol)进行打浆,打浆1h。对体系进行抽滤,滤饼以异丙醇(2760.0ml,0.5vol)进行淋洗。将滤饼转移至真空干燥箱中,干燥体系氮气平压,60℃条件下干燥16h,再次转移至真空干燥箱在100℃条件下,干燥24h。干燥完成,共得到产品4.52kg,收率72.8%,性状为类白色粉末状固体。

[0338] 经测定,产品为晶型I,晶型I的XRPD、TGA/DSC分别如图1~2b所示,PNAC为晶型I,其中晶型I的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)如下表1:

[0339] 表1为晶型I的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)

| 序号 | Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ] | Height [cts] | FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ] | d-spacing [ $\text{\AA}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----|----------------------------|--------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|
| 1  | 7.83                       | 3729.85      | 0.1338                          | 11.30                      | 100.00        |
| 2  | 26.64                      | 1598.39      | 0.2676                          | 3.35                       | 42.85         |
| 3  | 18.89                      | 1179.42      | 0.6022                          | 4.70                       | 31.62         |
| 4  | 5.24                       | 719.71       | 0.1673                          | 16.87                      | 19.30         |
| 5  | 21.59                      | 593.27       | 0.4015                          | 4.12                       | 15.91         |
| 6  | 13.02                      | 364.06       | 0.2007                          | 6.80                       | 9.76          |
| 7  | 24.29                      | 323.05       | 0.4015                          | 3.66                       | 8.66          |
| 8  | 6.61                       | 235.01       | 0.4015                          | 13.37                      | 6.30          |
| 9  | 10.43                      | 158.49       | 0.2676                          | 8.48                       | 4.25          |
| 10 | 31.63                      | 145.22       | 0.4015                          | 2.83                       | 3.89          |
| 11 | 37.00                      | 106.05       | 0.5353                          | 2.43                       | 2.84          |

[0342] DSC图谱(图2a)表明晶型I在195.5℃开始出现熔融吸热峰,峰值为163.1℃;DSC(图2a)和TGA(图2b)图谱结合可看出晶型I为无水物。

[0343] 实施例2

[0344] 制备PNAC晶型II

[0345] 将实施例1制备的PNAC晶型I在室温条件下,接触60%相对湿度的环境,放置时间大于24h即可,得到产品。

[0346] 经测定,产品为晶型II,产品的XRPD、TGA/DSC分别如图3-4b所示,其中晶型II的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)如下表2:

[0347] 表2为晶型II的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)

[0348]

| 序号 | Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ] | Height [cts] | FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ] | d-spacing [ $\text{\AA}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----|----------------------------|--------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|
| 1  | 24.76                      | 3034.00      | 0.1535                          | 3.60                       | 100.00        |
| 2  | 6.73                       | 2529.55      | 0.1279                          | 13.13                      | 83.37         |
| 3  | 20.26                      | 1754.20      | 0.1535                          | 4.38                       | 57.82         |
| 4  | 14.68                      | 1173.61      | 0.1279                          | 6.03                       | 38.68         |
| 5  | 25.55                      | 1158.21      | 0.1279                          | 3.49                       | 38.17         |
| 6  | 13.41                      | 1037.32      | 0.1279                          | 6.60                       | 34.19         |
| 7  | 26.66                      | 968.20       | 0.1279                          | 3.34                       | 31.91         |
| 8  | 21.08                      | 819.28       | 0.1279                          | 4.21                       | 27.00         |
| 9  | 25.79                      | 793.26       | 0.1023                          | 3.45                       | 26.15         |
| 10 | 28.47                      | 661.49       | 0.1279                          | 3.14                       | 21.80         |
| 11 | 12.07                      | 618.23       | 0.1023                          | 7.33                       | 20.38         |
| 12 | 15.38                      | 484.74       | 0.1279                          | 5.76                       | 15.98         |
| 13 | 23.38                      | 483.11       | 0.1791                          | 3.81                       | 15.92         |
| 14 | 29.48                      | 479.12       | 0.1535                          | 3.03                       | 15.79         |
| 15 | 22.55                      | 426.46       | 0.1279                          | 3.94                       | 14.06         |
| 16 | 27.79                      | 418.36       | 0.1791                          | 3.21                       | 13.79         |
| 17 | 8.91                       | 312.69       | 0.1279                          | 9.93                       | 10.31         |
| 18 | 33.09                      | 291.63       | 0.1279                          | 2.71                       | 9.61          |
| 19 | 31.97                      | 259.96       | 0.1791                          | 2.80                       | 8.57          |
| 20 | 30.10                      | 201.77       | 0.3070                          | 2.97                       | 6.65          |
| 21 | 17.84                      | 197.74       | 0.1535                          | 4.97                       | 6.52          |
| 22 | 32.44                      | 192.70       | 0.1535                          | 2.76                       | 6.35          |
| 23 | 31.12                      | 174.51       | 0.1535                          | 2.87                       | 5.75          |
| 24 | 22.06                      | 169.20       | 0.2047                          | 4.03                       | 5.58          |
| 25 | 38.44                      | 143.25       | 0.1791                          | 2.34                       | 4.72          |
| 26 | 37.16                      | 132.56       | 0.2558                          | 2.42                       | 4.37          |
| 27 | 35.73                      | 119.01       | 0.3070                          | 2.51                       | 3.92          |
| 28 | 35.16                      | 100.94       | 0.2047                          | 2.55                       | 3.33          |
| 29 | 36.30                      | 95.07        | 0.3070                          | 2.47                       | 3.13          |
| 30 | 34.51                      | 71.18        | 0.3070                          | 2.60                       | 2.35          |

[0349] DSC图谱(图4a)表明晶型II在157.1 $^{\circ}\text{C}$ 开始出现熔融吸热峰,峰值为162.5 $^{\circ}\text{C}$ ;DSC(图4a)和TGA(图4b)图谱结合可看出晶型II为1/3水合物。

[0350] 实施例3

[0351] 参照国际专利申请W02008/028859实施例1中的方法制备N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸NAC

[0352] 制备PNAC晶型III

[0353] 向50L反应釜中加入异丙醇(22070.0ml,4.0vol),开启搅拌,加入NAC(5518g,1.0eq)。将体系升温至50 $^{\circ}\text{C}$ ,向体系中滴加配制好的50%氢氧化钾溶液(1304.0g,1.0eq)。滴毕,体系变为澄清透明的黄色溶液,保温50 $^{\circ}\text{C}$ 反应1h。将反应液40 $^{\circ}\text{C}$ 下分批浓缩,得到粗品的颜色为浅橙黄色。

[0354] 将粗品合批加入异丙醇(19310.0ml, 3.5vol)进行打浆,打浆1h。对体系进行抽滤,得到滤饼,将所述滤饼过24目筛制备成均匀的颗粒,然后将该颗粒转移至真空干燥箱中进行干燥,干燥体系氮气平压,60℃条件下干燥16h,再次转移至真空干燥箱在100℃条件下,干燥24h得到颗粒均匀地铺散在5℃的低温环境,控制相对湿度为50%放置2天,得到产品。

[0355] 经测定,产品为晶型III,晶型III的XRPD、TGA/DSC分别如图5-6b所示,其中晶型III的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)如下表3:

[0356] 表3为晶型III的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)

| 序号 | Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ] | Height [cts] | FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ] | d-spacing [ $\text{\AA}$ ] | Rel. Int. [%] |
|----|----------------------------|--------------|---------------------------------|----------------------------|---------------|
| 1  | 9.06                       | 4411.48      | 0.1791                          | 9.76                       | 100.00        |
| 2  | 23.30                      | 1866.06      | 0.1535                          | 3.82                       | 42.30         |
| 3  | 21.44                      | 1304.70      | 0.1023                          | 4.14                       | 29.58         |
| 4  | 24.75                      | 1057.87      | 0.1279                          | 3.60                       | 23.98         |
| 5  | 6.03                       | 1035.59      | 0.1023                          | 14.65                      | 23.48         |
| 6  | 21.20                      | 985.80       | 0.1023                          | 4.19                       | 22.35         |
| 7  | 17.06                      | 889.06       | 0.1023                          | 5.20                       | 20.15         |
| 8  | 21.75                      | 592.68       | 0.1023                          | 4.09                       | 13.43         |
| 9  | 29.52                      | 579.93       | 0.1535                          | 3.03                       | 13.15         |
| 10 | 22.15                      | 572.66       | 0.2047                          | 4.01                       | 12.98         |
| 11 | 15.11                      | 555.51       | 0.1279                          | 5.86                       | 12.59         |
| 12 | 28.47                      | 547.35       | 0.1791                          | 3.14                       | 12.41         |
| 13 | 22.54                      | 529.25       | 0.1279                          | 3.94                       | 12.00         |
| 14 | 30.71                      | 440.99       | 0.1023                          | 2.91                       | 10.00         |
| 15 | 17.91                      | 410.56       | 0.1023                          | 4.95                       | 9.31          |
| 16 | 15.64                      | 347.69       | 0.1279                          | 5.67                       | 7.88          |
| 17 | 26.49                      | 308.77       | 0.1535                          | 3.37                       | 7.00          |
| 18 | 25.58                      | 284.86       | 0.1535                          | 3.48                       | 6.46          |

[0357]

|    |       |        |        |      |      |
|----|-------|--------|--------|------|------|
| 19 | 23.98 | 284.58 | 0.1279 | 3.71 | 6.45 |
| 20 | 24.23 | 282.45 | 0.1535 | 3.67 | 6.40 |
| 21 | 11.17 | 251.72 | 0.1023 | 7.92 | 5.71 |
| 22 | 14.74 | 230.59 | 0.1023 | 6.01 | 5.23 |
| 23 | 12.05 | 212.59 | 0.1023 | 7.34 | 4.82 |
| 24 | 19.42 | 205.28 | 0.1279 | 4.57 | 4.65 |
| 25 | 33.65 | 184.35 | 0.2047 | 2.66 | 4.18 |
| 26 | 31.74 | 162.19 | 0.1535 | 2.82 | 3.68 |
| 27 | 36.75 | 110.15 | 0.2047 | 2.45 | 2.50 |
| 28 | 35.34 | 102.63 | 0.2047 | 2.54 | 2.33 |

[0358]

[0359] DSC图谱(图6a)表明晶型III在156.6℃开始出现熔融吸热峰,峰值为162.0℃;DSC(图6a)和TGA(图6b)图谱结合可看出晶型III为1/2水合物。

[0360] 实施例4

[0361] 制备PNAC晶型IV

[0362] 将实施例1制备的PNAC晶型I放置于室温条件下,接触80%的相对湿度环境,放置时间3天使其形成胶样物质,将此胶样物质暴露于具有40%的相对湿度环境中,放置5天,以形成产品。

[0363] 经测定,该产品为晶型IV,晶型IV的XRPD、TGA/DSC分别如图7-8b所示,其中晶型IV的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)如下表4:

[0364] 表4为晶型IV的特征XRPD峰(用 $^{\circ}2\theta$ 表征)

| 序号 | Pos. [°2 $\theta$ ] | Height [cts] | FWHM Left [°2 $\theta$ ] | d-spacing [Å] | Rel. Int. [%] |
|----|---------------------|--------------|--------------------------|---------------|---------------|
| 1  | 16.25               | 3807.75      | 0.1023                   | 5.45          | 100           |
| 2  | 6.8                 | 1777.44      | 0.1535                   | 13            | 46.68         |
| 3  | 22.08               | 1009.85      | 0.1279                   | 4.03          | 26.52         |
| 4  | 13.16               | 993.01       | 0.1023                   | 6.73          | 26.08         |
| 5  | 19.39               | 952.71       | 0.1535                   | 4.58          | 25.02         |
| 6  | 18.35               | 797.81       | 0.1023                   | 4.84          | 20.95         |
| 7  | 9.68                | 766.82       | 0.1023                   | 9.14          | 20.14         |
| 8  | 15.92               | 759.06       | 0.1279                   | 5.57          | 19.93         |
| 9  | 11.71               | 616.63       | 0.1279                   | 7.56          | 16.19         |
| 10 | 29.91               | 573.03       | 0.1535                   | 2.99          | 15.05         |
| 11 | 23.04               | 570.17       | 0.1535                   | 3.86          | 14.97         |
| 12 | 16.56               | 536.27       | 0.1535                   | 5.35          | 14.08         |
| 13 | 23.5                | 350.18       | 0.1279                   | 3.79          | 9.2           |
| 14 | 27.31               | 311.67       | 0.1791                   | 3.27          | 8.19          |
| 15 | 19.74               | 249.5        | 0.1535                   | 4.5           | 6.55          |
| 16 | 34.34               | 199.39       | 0.307                    | 2.61          | 5.24          |
| 17 | 18.82               | 195.68       | 0.1023                   | 4.71          | 5.14          |
| 18 | 24.76               | 192.59       | 0.1279                   | 3.6           | 5.06          |
| 19 | 17.01               | 163.32       | 0.1535                   | 5.21          | 4.29          |
| 20 | 28.02               | 156.42       | 0.2047                   | 3.18          | 4.11          |
| 21 | 26.48               | 144.96       | 0.1535                   | 3.37          | 3.81          |
| 22 | 30.58               | 134.01       | 0.1535                   | 2.92          | 3.52          |
| 23 | 25.23               | 130.59       | 0.1535                   | 3.53          | 3.43          |
| 24 | 29.29               | 125.18       | 0.1535                   | 3.05          | 3.29          |
| 25 | 37.18               | 124.21       | 0.307                    | 2.42          | 3.26          |
| 26 | 26.03               | 116.9        | 0.2047                   | 3.42          | 3.07          |
| 27 | 20.94               | 113.62       | 0.1535                   | 4.24          | 2.98          |
| 28 | 33.43               | 66.95        | 0.307                    | 2.68          | 1.76          |
| 29 | 36                  | 67.05        | 0.2047                   | 2.5           | 1.76          |

[0367] DSC图谱(图8a)表明晶型IV熔融吸热峰峰值为163.8°C;DSC(图8a)和TGA(图8b)图谱结合可看出晶型IV为1水合物。

[0368] 实验例

[0369] SNAC:

[0370] 表征Rybelus®片剂(由丹麦制药企业诺和诺德公司开发)中的SNAC,发现与专利W02005107462中的晶型I相同。因此本文中的SNAC为参照专利W02005107462中实施例1SNAC晶型I的制备方法制得。以下实施例中的SNAC均是通过该方法制备。

[0371] 晶型I(PNAC-I)为实施例1制备所得。

[0372] 晶型II(PNAC-II)为实施例2制备所得。

[0373] 晶型III(PNAC-III)为实施例3制备所得。

[0374] 晶型IV(PNAC-IV)为实施例4制备所得。

[0375] 实验例1PNAC不同晶型的在水溶液中溶液稳定性实验

[0376] 将前述实施例制备得到的PNAC晶型I~IV样品与前述制备的SNAC晶型I样品分别溶于纯化水中,分别置于4°C及室温两种条件,观察溶液变化情况,对比高浓度(500mg/mL)条件下不同盐型及不同晶型在水溶液中的稳定性差异,结果见表5(样品PNAC晶型I-IV溶解及溶液放置过程无差异)。

[0377] 表5不同溶解条件下PNAC不同晶型的溶解度情况

| 放置时间/h     | SNAC                     |              | PNAC I               |                  | PNAC II              |                  | PNAC III             |                  | PNAC IV              |                  |
|------------|--------------------------|--------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
|            | 4℃                       | 室温           | 4℃                   | 室温               | 4℃                   | 室温               | 4℃                   | 室温               | 4℃                   | 室温               |
| [0378] 0.0 | 溶解时气泡较多,呈淡褐色,液体有一定粘度     |              | 溶解时气泡较少,呈淡黄色,液体有一定粘度 |                  | 溶解时气泡较少,呈淡黄色,液体有一定粘度 |                  | 溶解时气泡较少,呈淡黄色,液体有一定粘度 |                  | 溶解时气泡较少,呈淡黄色,液体有一定粘度 |                  |
| 0.5        | 溶液出现絮状物                  | 溶液无变化        | 溶液无变化                |                  | 溶液无变化                |                  | 溶液无变化                |                  | 溶液无变化                |                  |
| 1.0        | 溶液絮状物增加且                 | 溶液中出现絮       | 溶液底部出现               | 溶液无变化            | 溶液底部出现               | 溶液无变化            | 溶液底部出现               | 溶液无变化            | 溶液底部出现               | 溶液无变化            |
| [0379] 2.0 | 流动性进一步降低,为面糊状,并且有白色大颗粒析出 | 溶液中絮状物增加且变浑浊 | 底部细丝状絮状物略有增加,其它无变化   | 溶液中出现少量絮状物,其它无变化 | 底部细丝状絮状物略有增加,其它无变化   | 溶液中出现少量絮状物,其它无变化 | 底部细丝状絮状物略有增加,其它无变化   | 溶液中出现少量絮状物,其它无变化 | 底部细丝状絮状物略有增加,其它无变化   | 溶液中出现少量絮状物,其它无变化 |

[0380] 由表5可知,SNAC在4℃条件下溶解后,溶液于0.5h就开始出现絮状物,随着时间推移溶液流动性逐渐变差,至2h溶液中析出较大白色颗粒;温度升高至室温条件下SNAC溶液放置1h也会出现絮状物,至2h絮状物增加变得浑浊。而本申请制备的PNAC I-IV溶解的溶液4℃放置1h底部才会出现少量细丝状絮状物,直到2h溶液状态变化不大;室温放置2h溶液中才会出现少量絮状物。这表明,在相同条件下,本申请的PNAC I-IV在高浓度(500mg/mL)条件下溶液稳定性优于SNAC。

[0381] 实验例2PNAC不同晶型对GLP-1药物在比格犬体内生物利用度的影响

[0382] GLP-1药物M4(简称M4)制备方法参见专利申请W02019201328。

[0383] 联合口服片剂的制备方法参见专利W02012080471中实施例1中的制备方法制得。其中递送剂(SNAC、PNAC-I、PNAC-II)分别与M4结合。SNAC与M4结合制备的联合口服片剂为SNAC+M4。PNAC-I与M4结合制备的联合口服片剂为PNAC-I+M4。PNAC-II与M4结合制备的联合口服片剂为PNAC-II+M4。

[0384] 在联合口服片剂中:M4的含量为10mg,递送剂的含量为100mg。

[0385] 静脉注射M4的处方:M4溶于8mM、pH7.2的磷酸盐缓冲液,使得M4终浓度为1mg/mL。

[0386] 选用28只比格犬,9-12kg,雄性,分为4组,其中,第一组单次静脉注射M4(0.05mg/kg,N=4),第二组单次口服SNAC+M4(1片,N=8),第三组单次口服PNAC-I+M4(1片,N=8),第四组单次口服PNAC-II+M4(1片,N=8),比较PNAC不同晶型对M4在比格犬体内生物利用度的影响。

[0387] 口服给药组前一天晚上比格犬禁食不禁水,当天给药后用10mL水(定量)将药片冲服,4小时后对犬恢复进食,然后按照表6的采血方案进行采血测定不同时间点的血药浓度及计算在动物体内的暴露量 $AUC_{last}$ ,具体结果见表7、8、9和图9、10。

[0388] 表6为采血方案

|        |    |       |
|--------|----|-------|
| [0389] | 组别 | 采血时间点 |
|--------|----|-------|

|         |   |
|---------|---|
| 静脉注射M4组 | 给药前0小时,给药后0.5、1、3、6、12、24、48、72、96、144和192小时; |
| 口服给药组   | 给药前0小时,给药后1.5、3、8、24、48、72、96小时               |

[0390] 注:各时间点至少500 $\mu$ l血浆

[0391] 表7为静脉给药组不同时间点血药浓度汇总

| 组别 | 血药浓度(nM)-给药时间(h) |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |
|----|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|    | 0h               | 0.5 h  | 1 h    | 3 h    | 6 h    | 12 h   | 24 h  | 48 h  | 72 h  | 96 h  | 144 h | 192 h |
| M4 | 0.91             | 182.54 | 155.90 | 137.96 | 111.83 | 103.66 | 75.20 | 52.06 | 33.01 | 27.50 | 14.67 | 7.55  |

[0393] 表8为口服给药各组不同时间点血药浓度汇总

| 组别       | 血药浓度(nM)-给药时间(h) |       |       |       |       |       |      |      |
|----------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|          | 0h               | 1.5h  | 3h    | 8h    | 24 h  | 48 h  | 72 h | 96 h |
| SNAC     | 0                | 46.72 | 39.99 | 24.75 | 18.74 | 10.98 | 6.94 | 3.11 |
| PNAC- I  | 0                | 54.86 | 50.93 | 36.21 | 23.54 | 13.15 | 8.81 | 2.19 |
| PNAC- II | 0                | 56.46 | 52.78 | 40.74 | 27.53 | 16.31 | 9.37 | 3.12 |

[0395] 表9各组药物在动物体内暴露量(AUC<sub>last</sub>)对比汇总表

| 组别 | 给药剂量     | 给药途径 | AUC <sub>last</sub> (nM*h) |
|----|----------|------|----------------------------|
| 1  | M4       | 静脉注射 | 7338.09                    |
| 2  | SNAC     | 口服   | 1302.12                    |
| 3  | PNAC-I   |      | 1652.14                    |
| 4  | PNAC- II |      | 1888.37                    |

[0397] 由表7-9数据计算可知,单次口服SNAC组绝对生物利用度为0.88%,而单次口服PNAC- II组绝对生物利用度为1.28%,单次口服PNAC- I组绝对生物利用度为1.11%,PNAC两组生物利用度明显高于SNAC组。

[0398] 与单次口服SNAC组相比,单次口服PNAC- II组绝对生物利用度提升了45.5%,单次口服PNAC- I组绝对生物利用度为提升了26.1%。

[0399] 实验例3PNAC不同含量、不同晶型对GLP-1药物在比格犬体内生物利用度的影响

[0400] GLP-1药物M4(简称M4)制备方法参见专利申请W02019201328。

[0401] 联合口服片剂的制备方法参见专利W02012080471中实施例1中的制备方法制得。其中递送剂(SNAC、PNAC- I、PNAC- II)分别与M4结合。SNAC与M4结合制备的联合口服片剂为SNAC+M4。PNAC- I与M4结合制备的联合口服片剂为PNAC- I+M4。PNAC- II与M4结合制备的联合口服片剂为PNAC- II+M4。

[0402] 在联合口服片剂中每片成分:M4含量为10mg,递送剂含量分别为300mg和450mg。

[0403] 静脉注射M4的处方:M4溶于8mM、pH7.2的磷酸盐缓冲液,使得M4终浓度为1mg/mL。

[0404] 选用28只比格犬,9-15kg,雄性,分为7组,每组4只,比较PNAC不同晶型对M4在比格犬体内生物利用度的影响。其中,分组信息如下表10。

[0405] 口服给药组前一天晚上比格犬禁食不禁水,当天给药后用10ml水(定量)将药片冲服,4小时后对犬恢复进食,然后按照表11的采血方案进行采血测定不同时间点的血药浓度及计算在动物体内的暴露量AUC<sub>last</sub>,具体结果见表12-14和图19、20。

[0406] 表10为分组信息

| 组别             | 给药途径 | 给药剂量         | 动物数量(只) |
|----------------|------|--------------|---------|
| M4             | i.v. | 0.05mg/kg    | 4       |
| SNAC(300mg)+M4 | p.o. | 300+10mg片剂1片 | 4       |

|                      |      |              |   |
|----------------------|------|--------------|---|
| SNAC (450mg) +M4     | p.o. | 450+10mg片剂1片 | 4 |
| PNAC- I (300mg) +M4  | p.o. | 300+10mg片剂1片 | 4 |
| PNAC- I (450mg) +M4  | p.o. | 450+10mg片剂1片 | 4 |
| PNAC- II (300mg) +M4 | p.o. | 300+10mg片剂1片 | 4 |
| PNAC- II (450mg) +M4 | p.o. | 450+10mg片剂1片 | 4 |

[0408] 表11为采血方案

|             |  |
|-------------|--|
| 组别          | 采血时间点  |
| 静脉注射<br>M4组 | 给药前0小时, 给药后0.5、1、3、6、12、24、48、72、96、144和192小时; |
| 口服给药组       | 给药前0小时, 给药后0.5、1.5、3、8、24、72、120小时             |

[0410] 注:各时间点至少500 $\mu$ l血浆。

[0411] 表12为静脉给药组不同时间点血药浓度汇总

| 组别 | 血药浓度(nM)-给药时间(h) |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |      |
|----|------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
|    | 0h               | 0.5h   | 1h     | 3h     | 6h     | 12h   | 24h   | 48h   | 72h   | 96h   | 144h  | 192h |
| M4 | 0                | 165.48 | 148.39 | 130.11 | 112.59 | 99.76 | 80.12 | 58.29 | 38.03 | 26.48 | 12.10 | 4.89 |

[0413] 表13为口服给药各组不同时间点血药浓度汇总

| 组别             | 血药浓度(nM)-给药时间(h) |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                | 0h               | 0.5h  | 1.5h  | 3h    | 8h    | 24h   | 72h   | 120h  |
| SNAC 300mg     | 0.00             | 40.37 | 35.12 | 20.19 | 16.86 | 12.37 | 5.81  | 2.03  |
| SNAC 450mg     | 0.00             | 42.37 | 34.19 | 23.15 | 15.98 | 11.16 | 8.45  | 4.38  |
| PNAC- I 300mg  | 0.00             | 21.38 | 30.20 | 24.15 | 18.39 | 16.12 | 10.89 | 5.76  |
| PNAC- I 450mg  | 0.00             | 37.14 | 40.64 | 38.27 | 30.30 | 27.24 | 21.27 | 5.87  |
| PNAC- II 300mg | 0.00             | 24.76 | 27.09 | 25.51 | 20.20 | 18.16 | 14.18 | 7.17  |
| PNAC- II 450mg | 0.00             | 37.19 | 49.11 | 53.94 | 54.10 | 29.44 | 17.02 | 10.98 |

[0415] 表14各组药物在动物体内暴露量(AUC<sub>last</sub>)对比汇总表

| 组别                  | 给药途径 | AUC <sub>last</sub> (nM*h) |
|---------------------|------|----------------------------|
| M4-0.05mg/kg        | 静脉注射 | 7403.28                    |
| SNAC (300mg)+M4     | 口服   | 1040.27                    |
| SNAC (450mg)+M4     |      | 1185.38                    |
| PNAC- I (300mg)+M4  |      | 1502.17                    |
| PNAC- I (450mg)+M4  |      | 2554.68                    |
| PNAC- II (300mg)+M4 |      | 1781.28                    |
| PNAC- II (450mg)+M4 |      | 2855.20                    |

[0417] 由表14可知, 单次口服SNAC (300mg) 组绝对生物利用度为0.70%, 单次口服SNAC (450mg) 组绝对生物利用度为0.80%, 而单次口服PNAC- II 组 (300mg) 绝对生物利用度为1.20%, 单次口服PNAC- II 组 (450mg) 绝对生物利用度为1.92%, 而单次口服PNAC- I 组 (300mg) 绝对生物利用度为1.01%, 单次口服PNAC- I 组 (450mg) 绝对生物利用度为1.72%, 均明显高于SNAC, 同时PNAC随着含量的增加, 绝对生物利用度增加明显。

[0418] 与单次口服SNAC (300mg) 组相比, 单次口服PNAC- II (300mg) 组绝对生物利用度提升了71%, 单次口服PNAC- I (300mg) 组绝对生物利用度为提升了44%; 与单次口服SNAC (450mg) 组相比, 单次口服PNAC- II (450mg) 组绝对生物利用度提升了140%, 单次口服PNAC- I (450mg) 组绝对生物利用度为提升了115%。

[0419] 从单个药物来看, 单次口服SNAC (300mg) 组与单次口服SNAC (450mg) 组相比, 绝对生物利用度仅仅提升了14%, 两组间生物利用度相差不大, 结合说明药物中SNAC的含量对绝对生物利用度没啥影响。而单次口服PNAC- II (300mg) 组与单次口服PNAC- II (450mg) 组相比, 绝对生物利用度提升了60%; 单次口服PNAC- I (300mg) 组与单次口服PNAC- I (450mg) 组相比, 绝对生物利用度提升了70%。再结合实施例2的单次口服PNAC- II 和PNAC- I (100mg) 组的绝对生物利用度, 可以进一步验证了本申请的PNAC在药物中随着含量的增加, 绝对生物利用度增加明显, 并且发生了意想不到的质的提升。

[0420] 实验例4

[0421] PNAC晶型II固态稳定性实验

[0422] 将实施例2制备的晶型II分为三组, 第一组在60℃条件下放置24小时, 得到固体样品。第二组在40℃、相对湿度为75%的条件下放置两周, 得到固体样品。第三组在25℃相对湿度为60%的条件下放置2周, 得到固体样品, 然后将三组固体样品分别通过XRPD和HPLC测试评估物理和化学稳定性。

[0423] 其中, HPLC测试是指将实施例2获得的晶型II作为参比样品, 其进行HPLC纯度测试得到的纯度设定为100area%, 相对纯度=HPLC纯度/参比样品纯度。HPLC测试方法中, 使用柱长150mm的C18反相色谱柱, 流动相为乙腈-水+0.05%三氟乙酸体系, 1.2ml/min流速, 在检测器波长UV-215nm条件下进样检测, 按照归一化法计算主峰纯度。

[0424] 测试后发现参比样品在放置不同环境设定的时间后, 测得的HPLC相对纯度均为100%。实验后的XRPD叠图见图11, 与参比样品特征峰完全相同, 可知在固态稳定性实验中晶型均未发生变化。

[0425] 使用上述同样的方法进行PNAC晶型I固态稳定性实验, 结果见图15。

[0426] 实验例5

[0427] 制剂过程中的稳定性实验

[0428] 将实施例2获得的晶型II分为三组, 第一组对晶型II进行手动研磨10分钟, 得到固体样品。第二组对晶型II压片(压力3千牛), 得到固体样品。第三组对晶型II进行气流粉碎(进样压强0.4兆帕, 粉碎压强0.2兆帕), 得到固体样品。并对三组固体样品进行XRPD表征以评估其物理稳定性。具体结果见图12-14。

[0429] 由图12-14可知, 晶型II在研磨、压片和气流粉碎后, 样品的晶型均未发生变化。

[0430] 使用上述同样的方法进行PNAC晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV制剂过程中的稳定性实验, 结果见表15。

[0431] PNAC晶型I的XRPD表征结果见图16-18, 由图16-18可知, 晶型I在研磨、压片和气流粉碎后, 样品的晶型均未发生变化。

[0432] 表15为PNAC不同晶型的稳定性实验结果

| 处理条件           | 初始晶型  |       |             |       |
|----------------|-------|-------|-------------|-------|
|                | 晶型 I  | 晶型 II | 晶型 III      | 晶型 IV |
| 60°C, 24h      | 晶型 I  | 晶型 II | 晶型 I        | 晶型 I  |
| 25°C/60%RH, 2W | 晶型 II | 晶型 II | 晶型 II       | 晶型 II |
| 25°C/75%RH, 2W | 晶型 II | 晶型 II | 晶型 II       | 晶型 II |
| 手动研磨           | 晶型 I  | 晶型 II | 混晶 II 和 III | 晶型 IV |
| 压片             | 晶型 I  | 晶型 II | 混晶 II 和 III | 晶型 IV |
| 气流粉碎           | 晶型 I  | 晶型 II | 混晶 II 和 III | 晶型 IV |

[0434] 从上述表中结果可知,PNAC晶型I和晶型II很稳定,晶型I只有在超过60%RH环境中长久放置才会转晶,晶型II无论在试验中的何种条件下都很稳定。

[0435] 尽管以上结合对本申请的实施方案进行了描述,但本申请并不局限于上述的具体实施方案和应用领域,上述的具体实施方案仅仅是示意性的、指导性的,而不是限制性的。本领域的普通技术人员在本说明书的启示下和在不脱离本申请权利要求所保护的范围的情况下,还可以做出很多种的形式,这些均属于本申请保护之列。

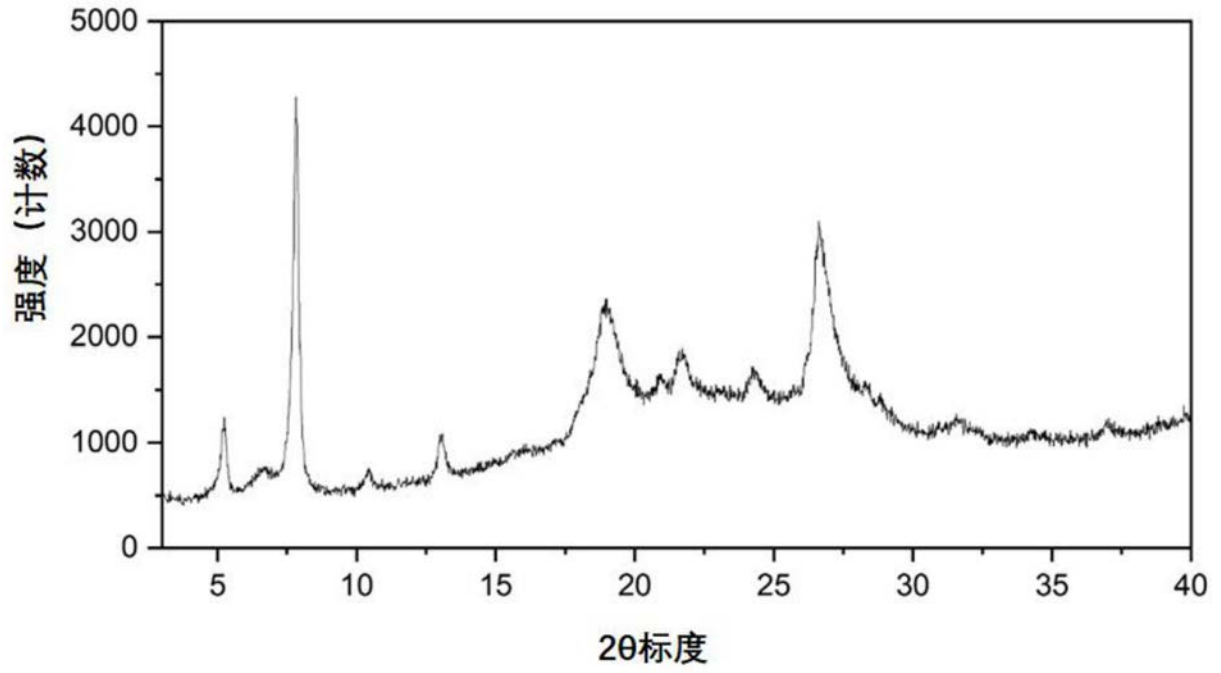


图1

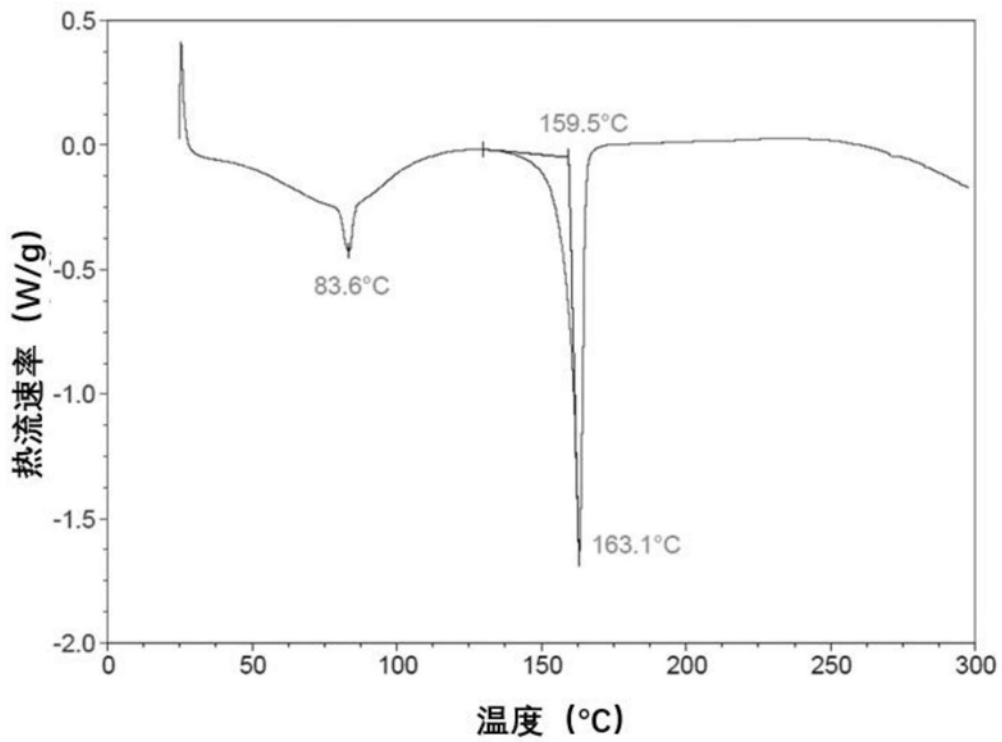


图2a

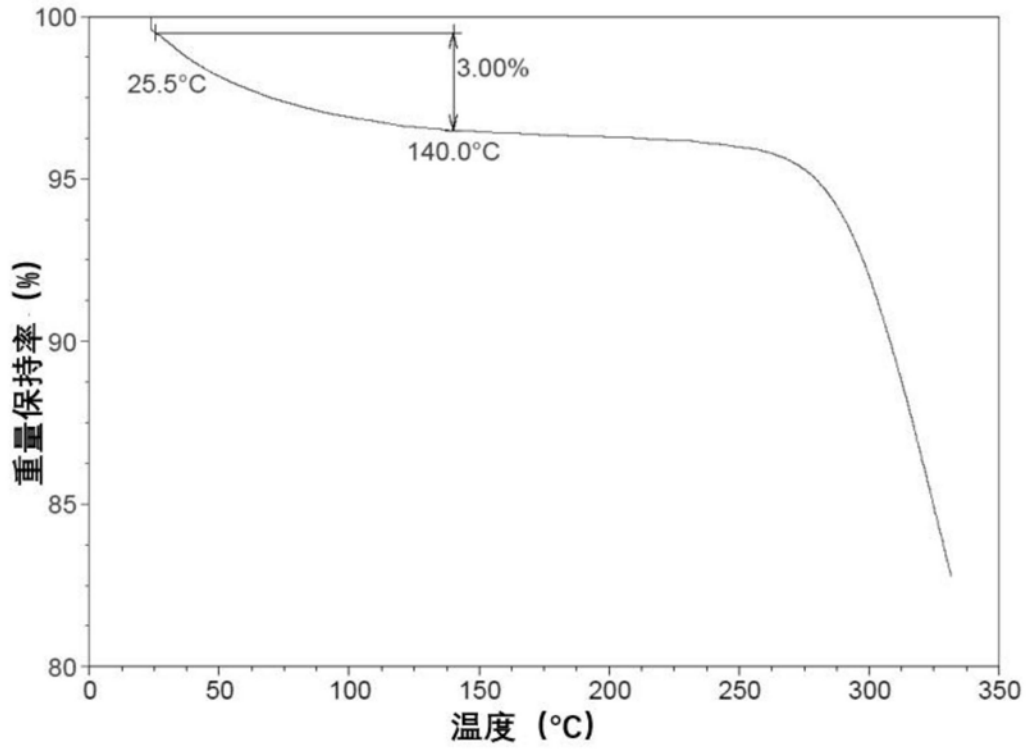


图2b

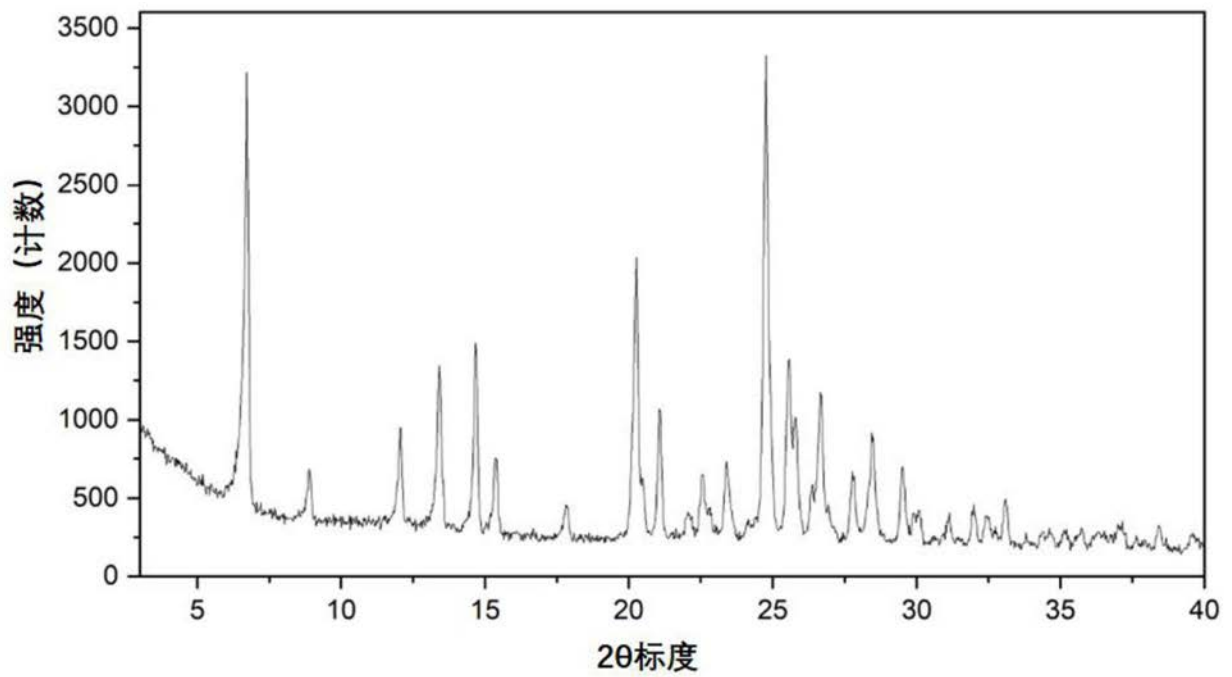


图3

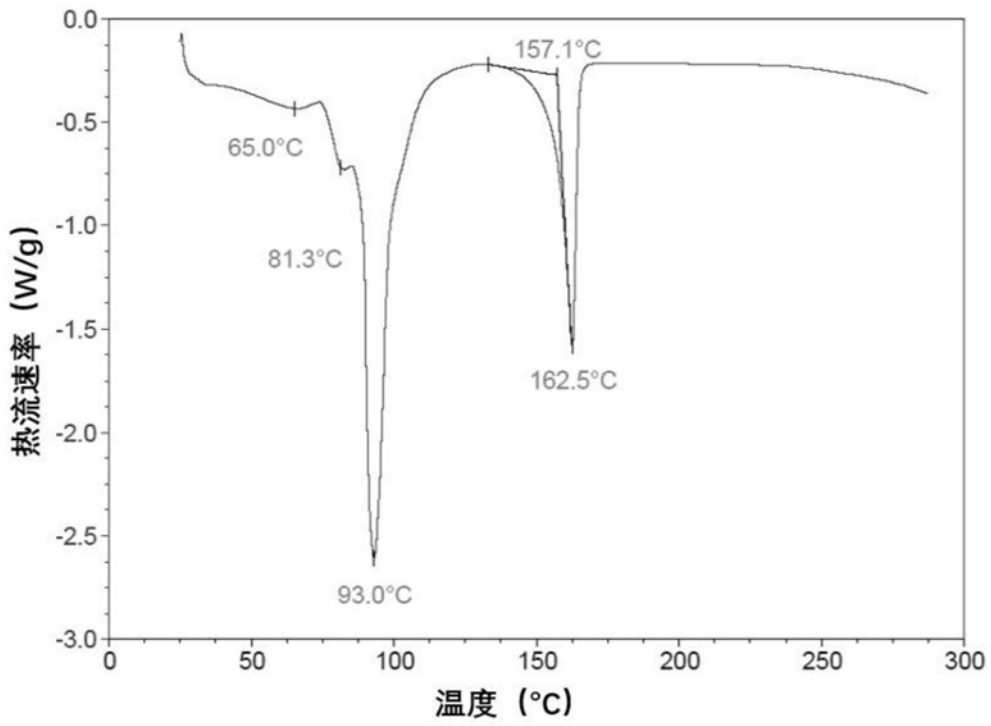


图4a

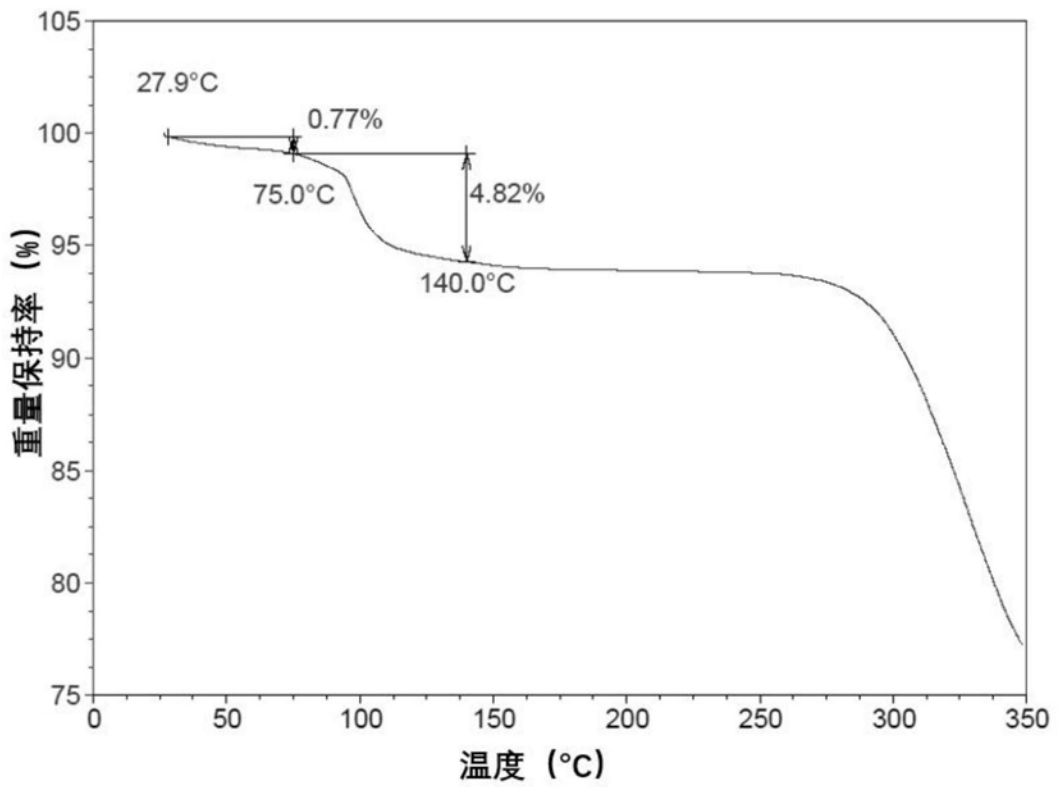


图4b

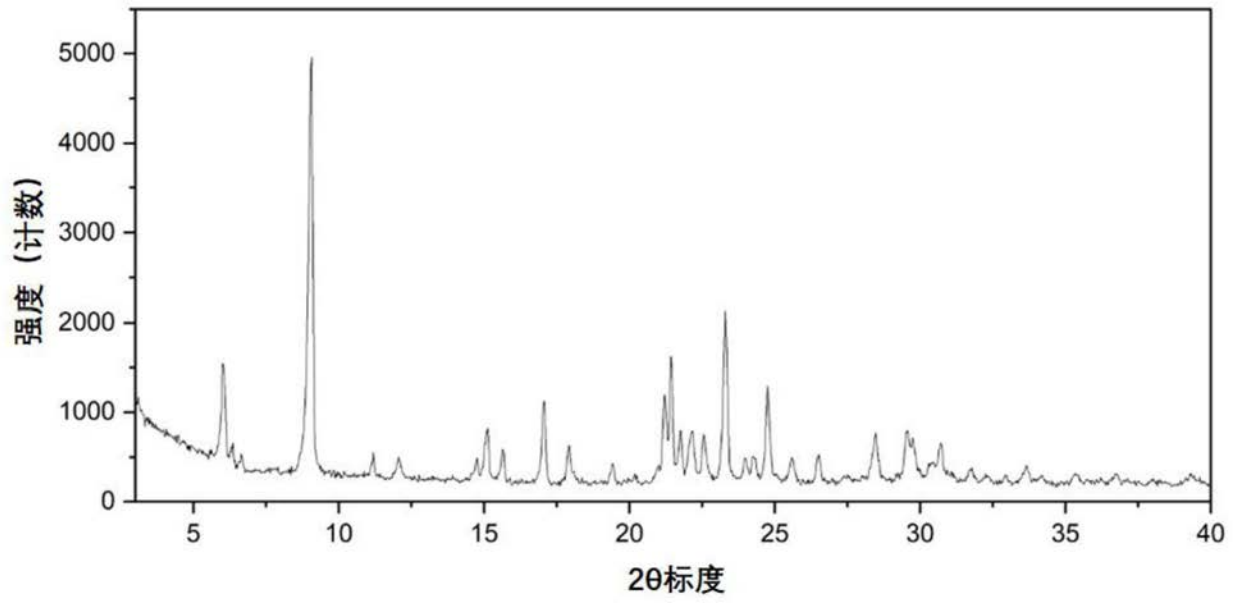


图5

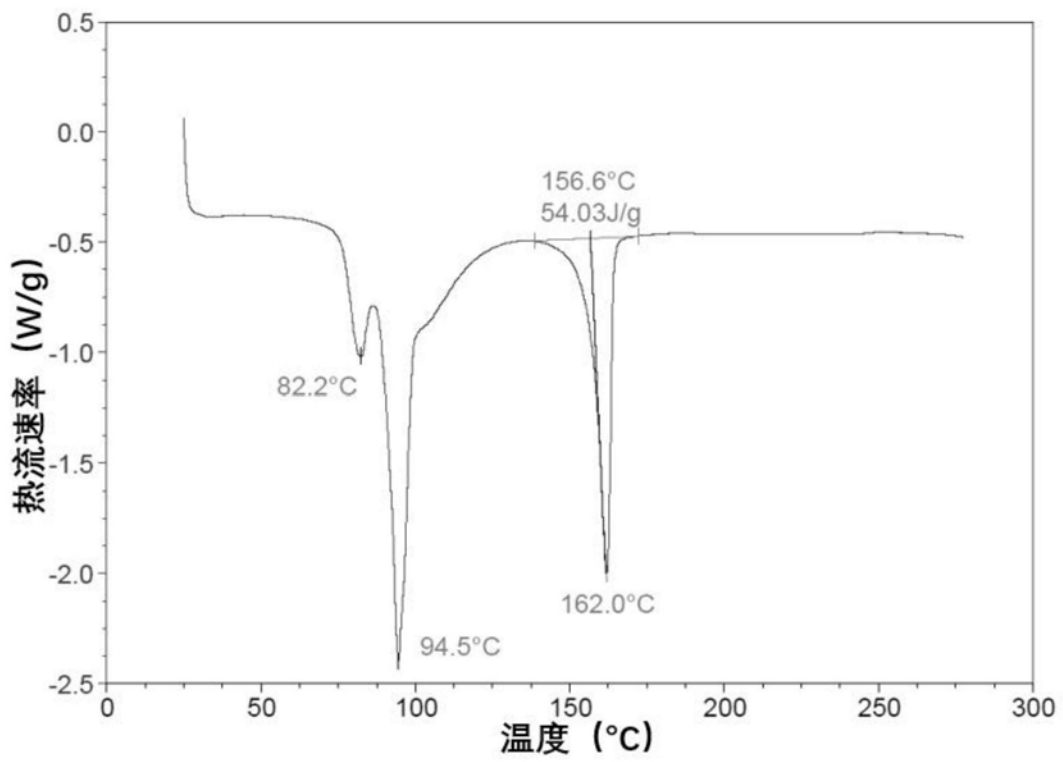


图6a

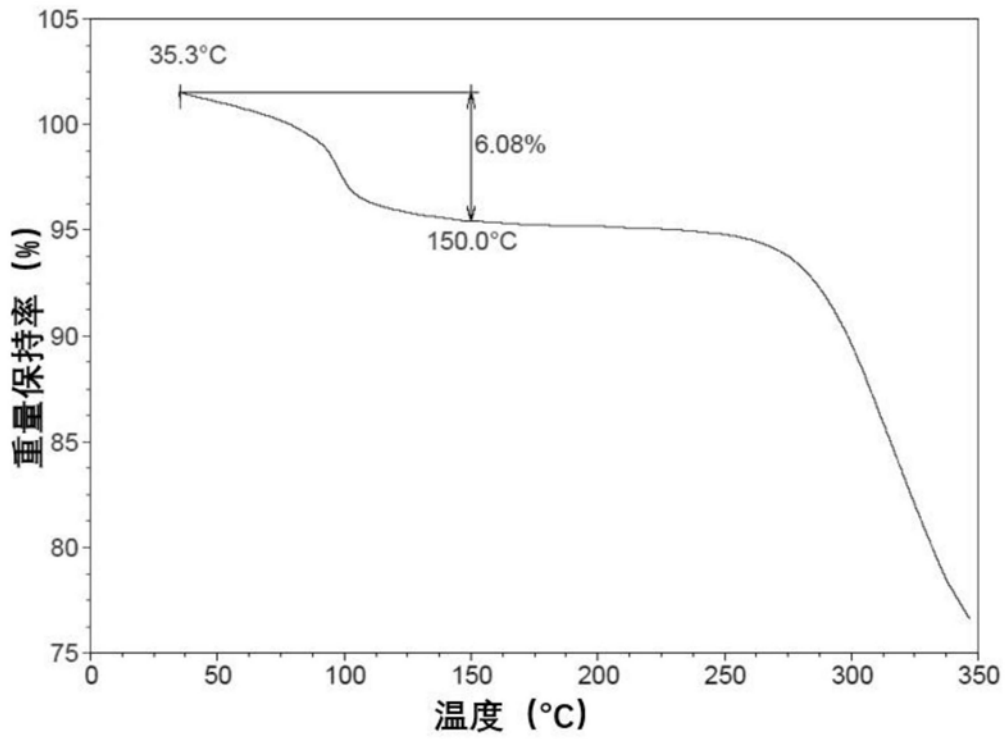


图6b

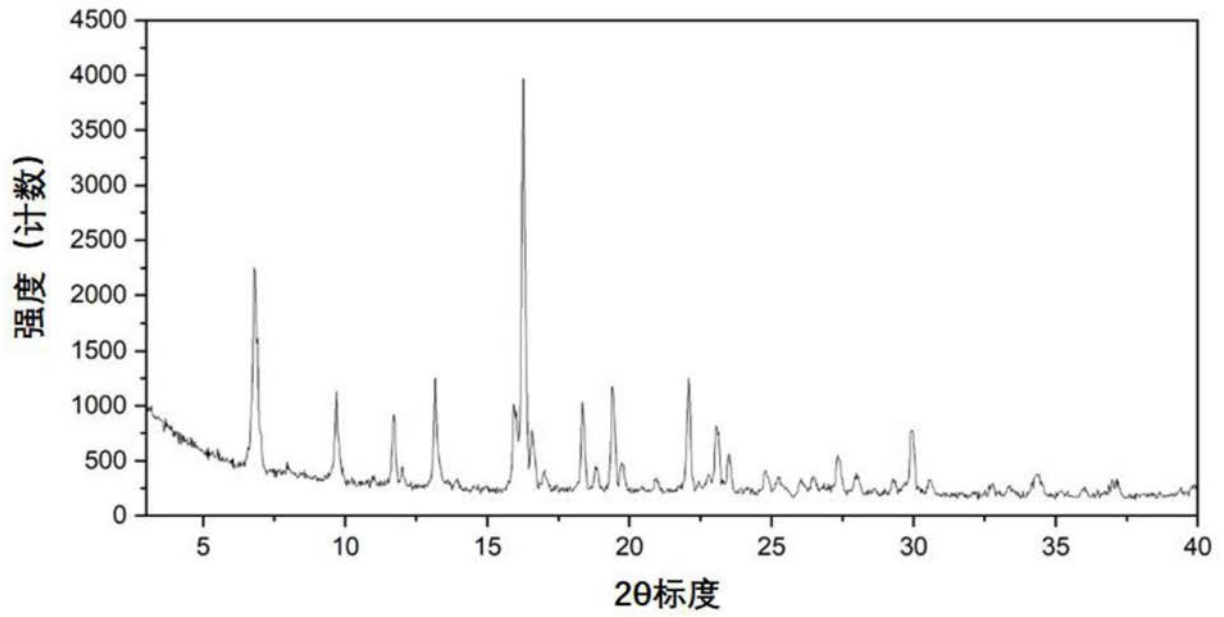


图7

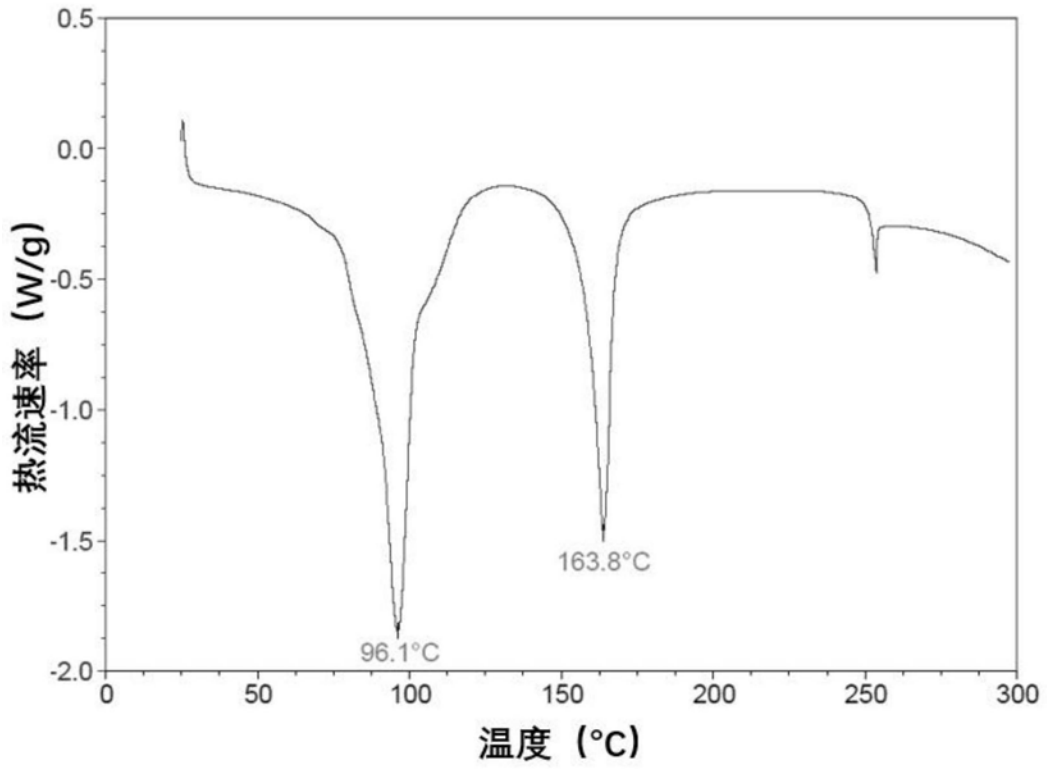


图8a

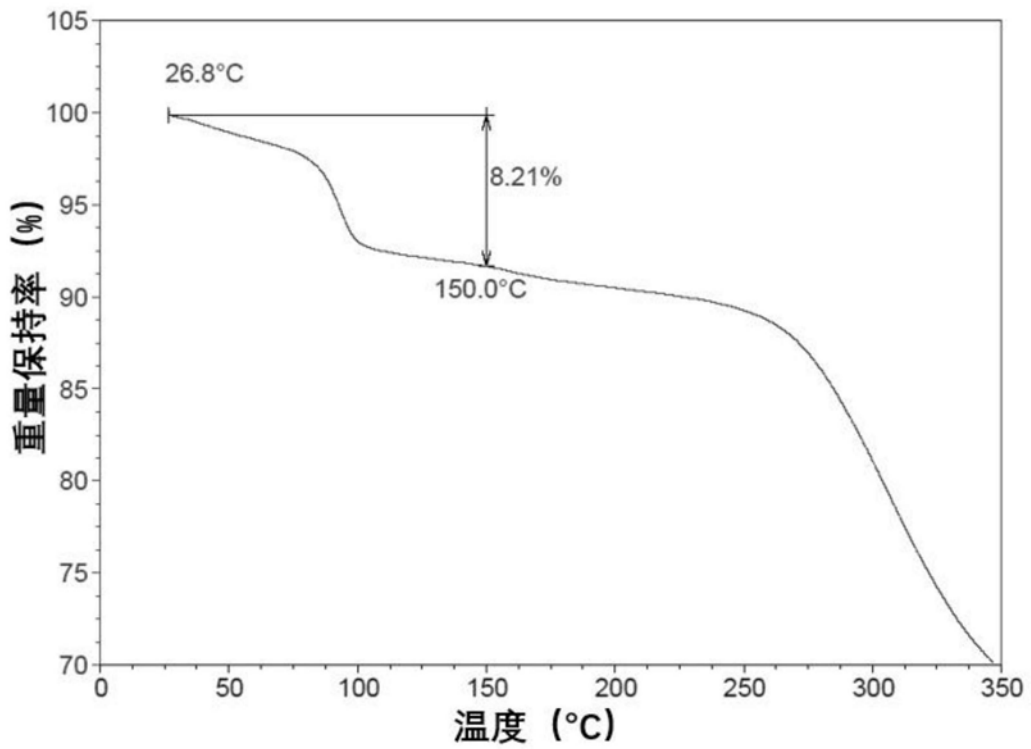


图8b

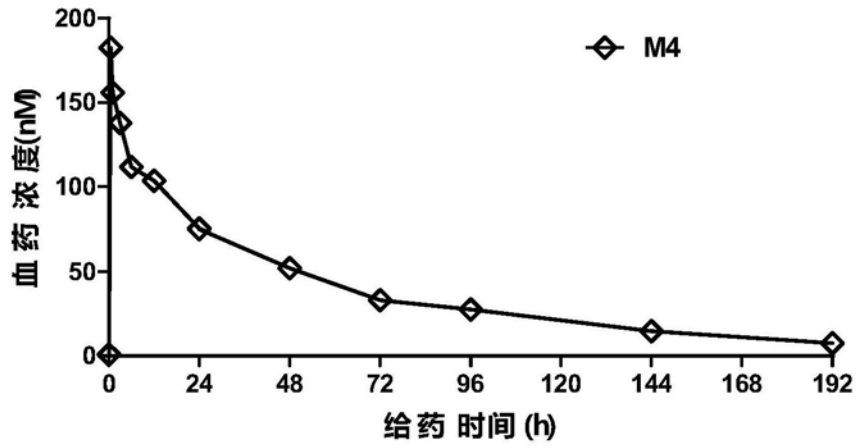


图9

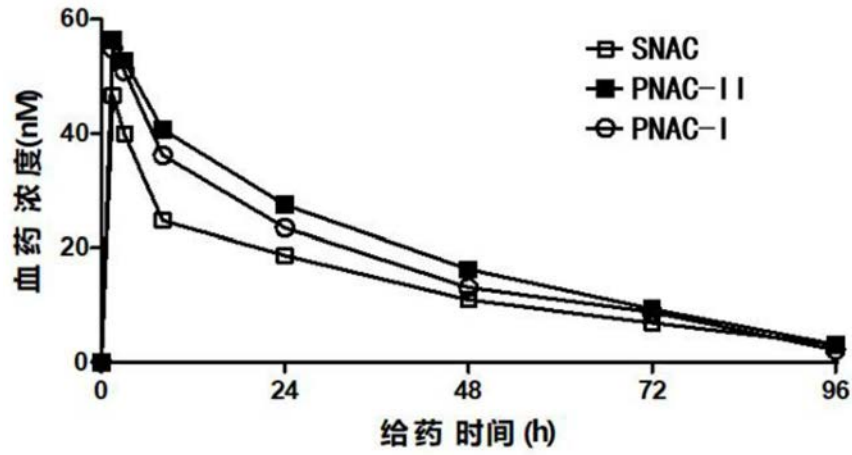


图10

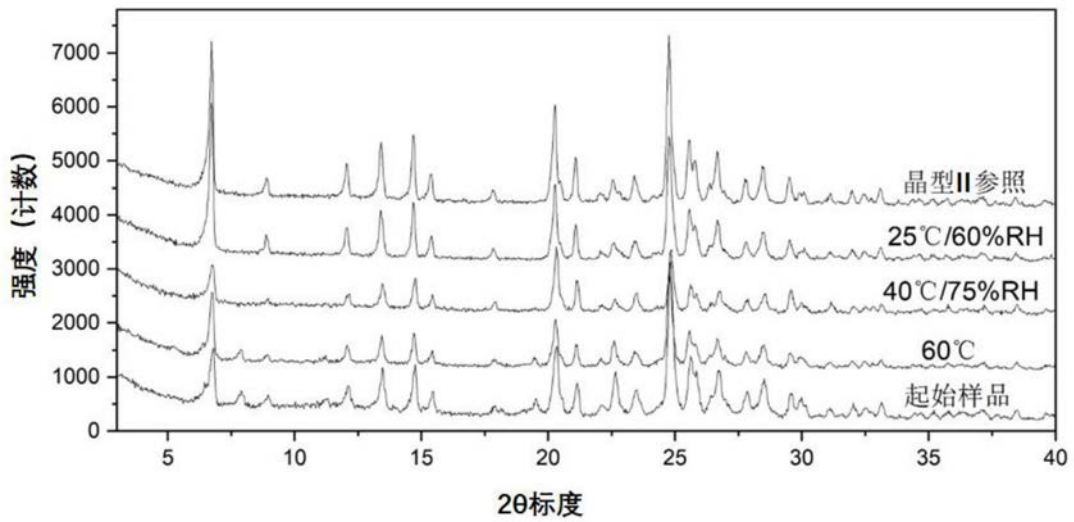


图11

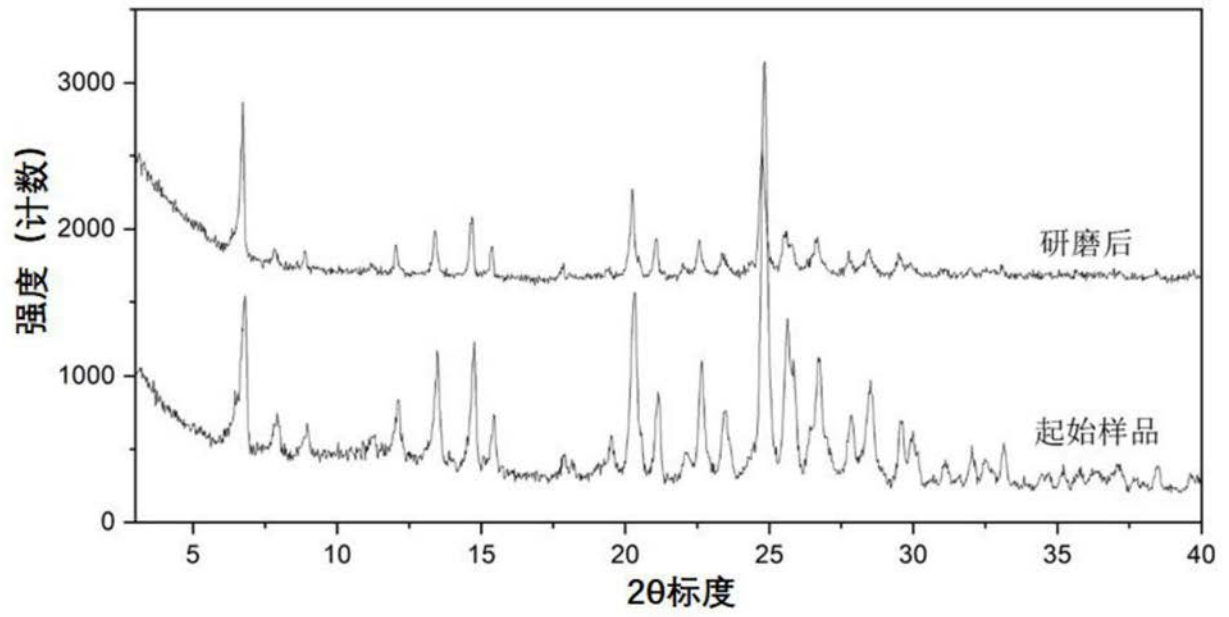


图12

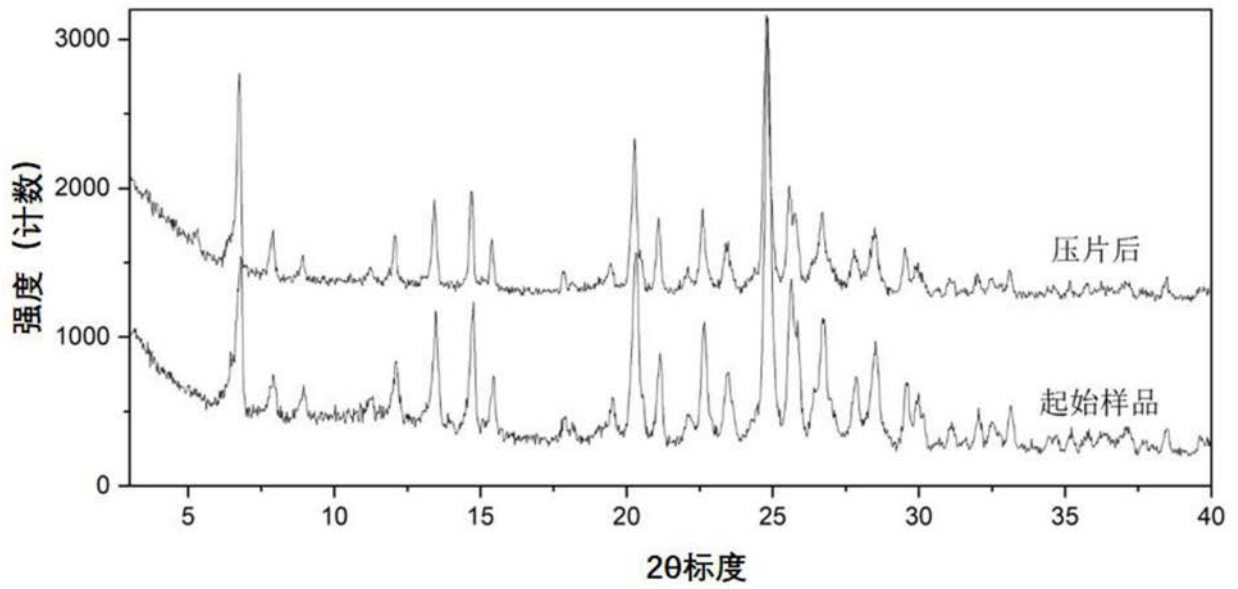


图13

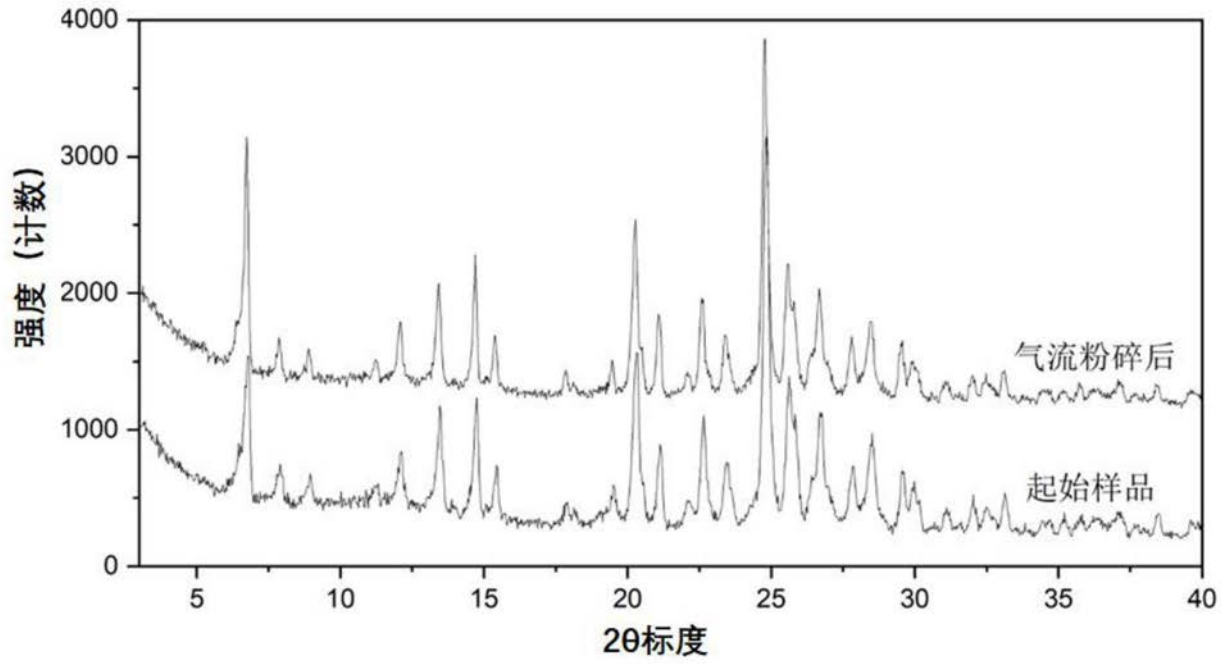


图14

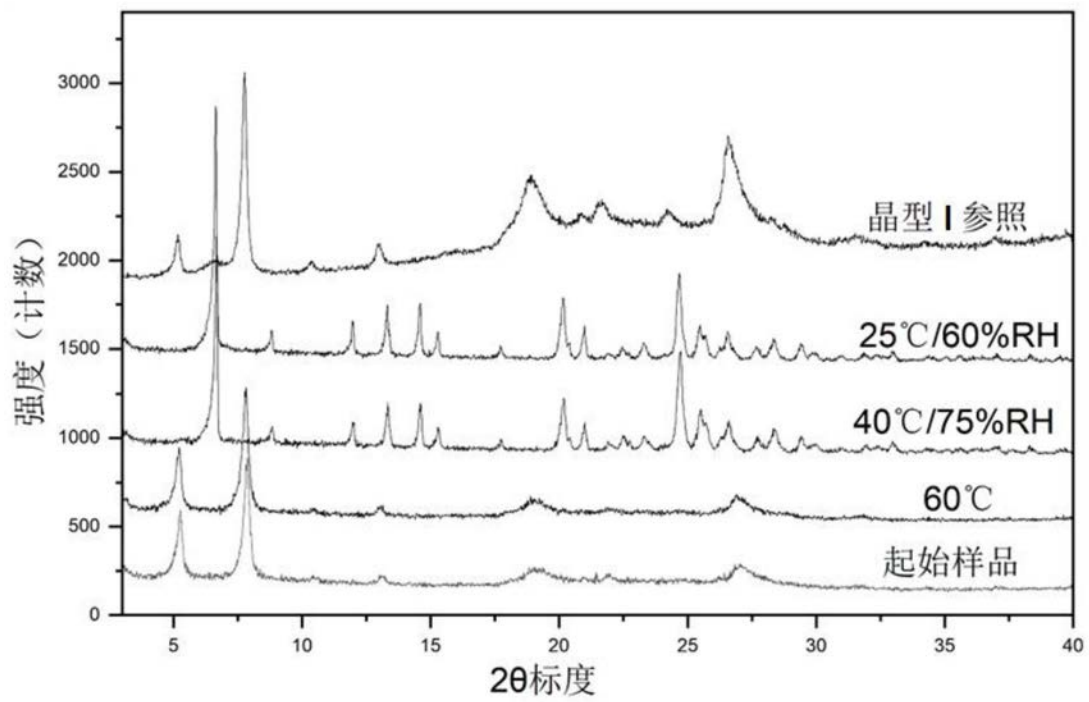


图15

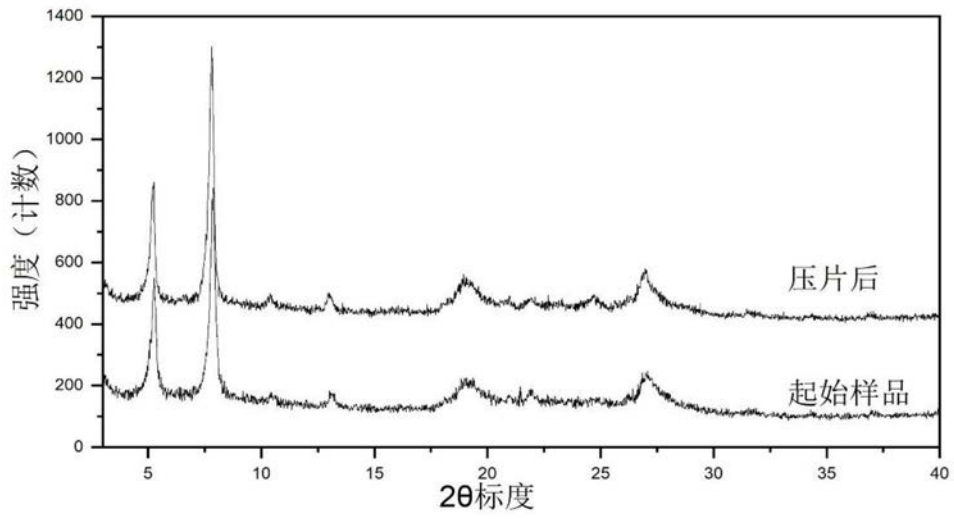


图16

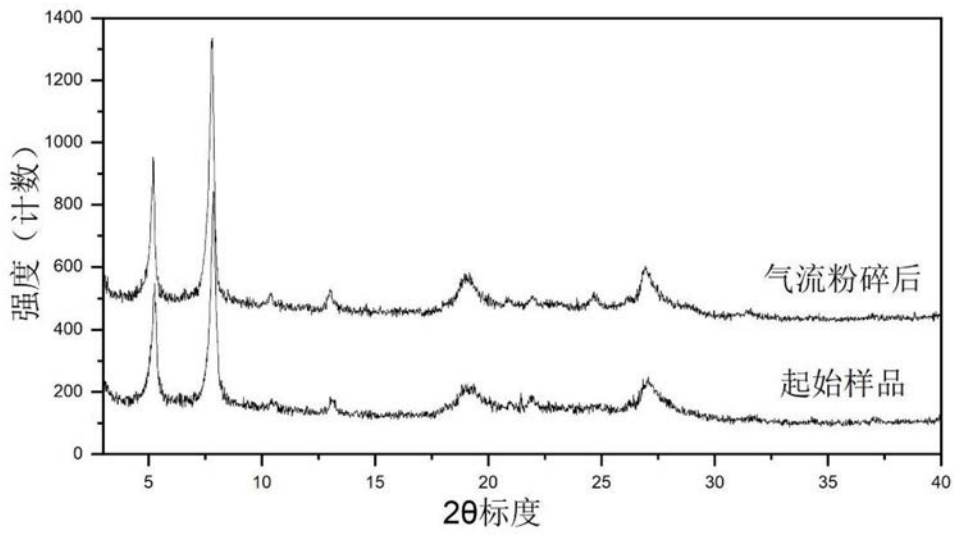


图17

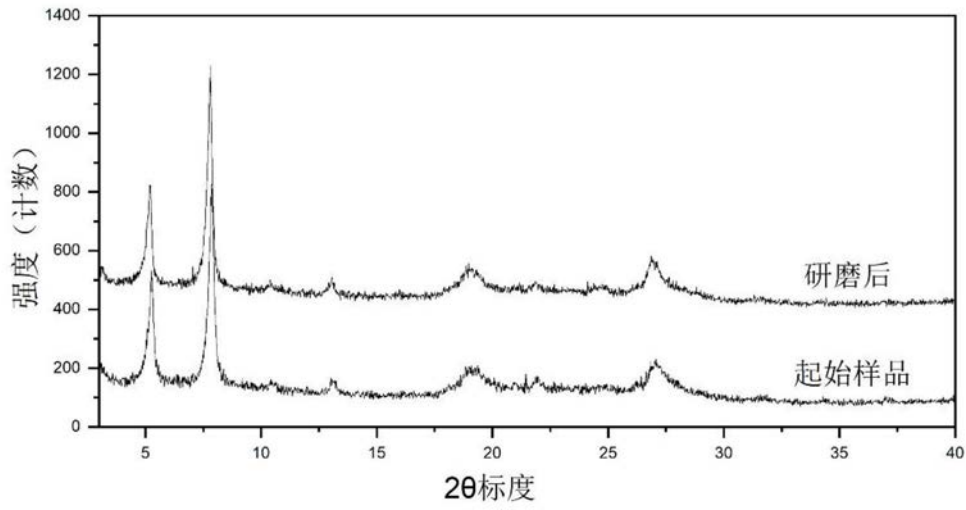


图18

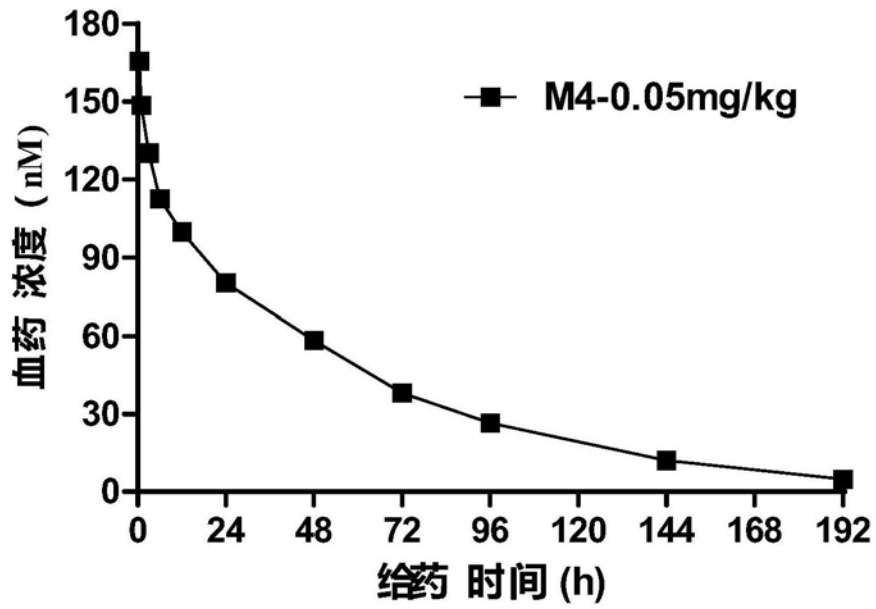


图19

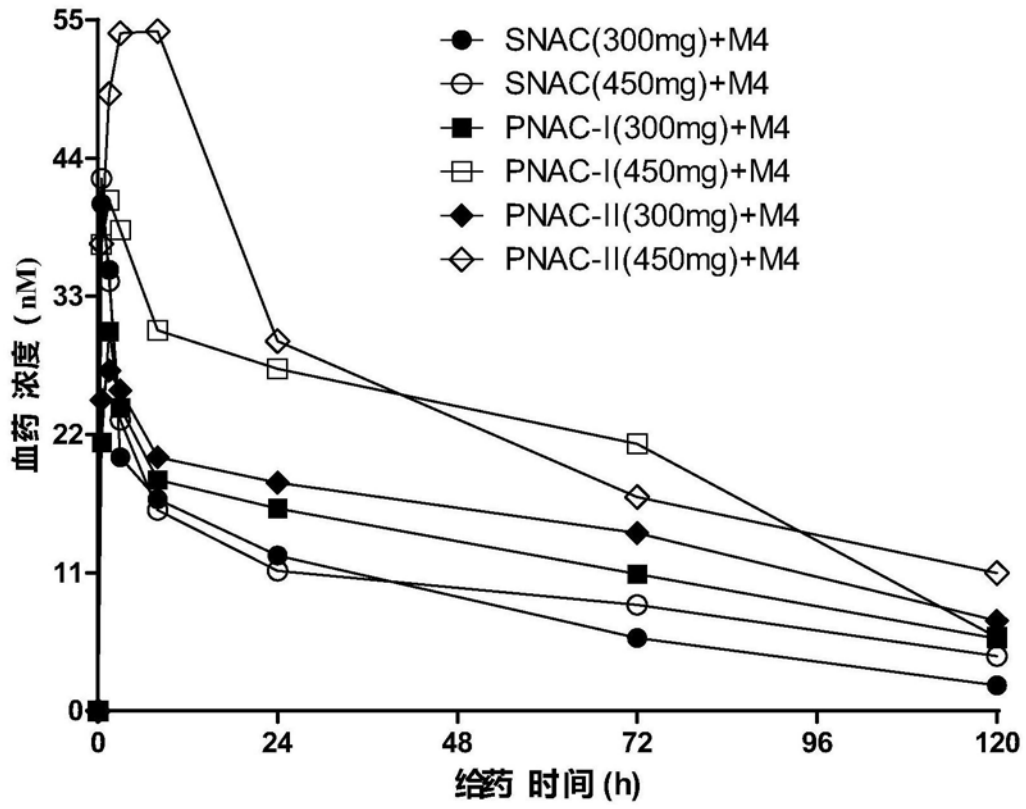


图20