



(10) 授权公告号 CN 108472269 B

(45) 授权公告日 2021.11.02

(21) 申请号 201680057402.2

A. 辛赫 P. 卡武鲁

(22) 申请日 2016.08.25

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108472269 A

代理人 张萍 周齐宏

(43) 申请公布日 2018.08.31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/155 (2006.01)

62/209624 2015.08.25 US

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.04.02

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2016/048643 2016.08.25

CN 102850242 A, 2013.01.02

CN 103288685 A, 2013.09.11

US 2014141069 A1, 2014.05.22

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/035331 EN 2017.03.02

US 3933797 A, 1976.01.20

EP 0426100 A1, 1991.05.08

US 6329545 B1, 2001.12.11

(73) 专利权人 因思博纳公司  
地址 美国纽约州

W0 2014071067 A2, 2014.05.08

审查员 刘会英

(72) 发明人 E.J. 马丁内斯 A.G. 格里尔

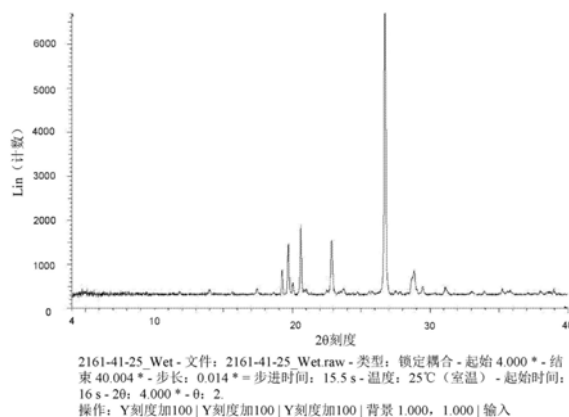
权利要求书1页 说明书33页 附图25页

## (54) 发明名称

具有改进的性质药学上可接受的  $\beta$ -胍基丙酸盐及其用途

## (57) 摘要

本发明涉及表现出改进的物理性质的新型  $\beta$ -GPA 药物盐。具体而言,本发明涉及具有改进的流动性(例如,改进的卡尔指数和/或豪斯纳比率)的  $\beta$ -GPA 盐,例如富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐。本发明还涉及包含药学有效量的一种或多种  $\beta$ -GPA 盐的药物组合物,以及治疗癌症的方法,包括将本发明的包含  $\beta$ -GPA 盐的制剂给予有需要的受试者。



1. 一种结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其中所述药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐是2:1琥珀酸盐,其如通过X射线粉末衍射法所测量,在衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 为 $19.99\pm 0.5$ 、 $20.62\pm 0.5$ 、 $26.70\pm 0.5$ 、 $27.26\pm 0.5$ 和 $38.3\pm 0.5$ 处具有峰。

2. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其具有在差示扫描量热法(DSC)图中约 $130^{\circ}\text{C}$ 的吸热起始。

3. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其具有在差示扫描量热法(DSC)图中约 $175^{\circ}\text{C}$ 的吸热起始。

4. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其具有在差示扫描量热法(DSC)图中约 $179^{\circ}\text{C}$ 的放热起始。

5. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其具有在差示扫描量热法(DSC)图中约 $232^{\circ}\text{C}$ 的吸热起始。

6. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其具有图12的X射线粉末衍射图和/或具有图22的DSC热分析图。

7. 根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐,其如通过热重分析所测量,在 $31^{\circ}\text{C}$ 至 $135^{\circ}\text{C}$ 的重量损失小于1%。

8. 一种单位剂型的药物组合物,其包含根据权利要求1所述的结晶的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐和药学上可接受的赋形剂。

9. 根据权利要求1所述的 $\beta$ -胍基丙酸2:1琥珀酸盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗有需要的受试者的转移性癌症。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中基于CKB和/或SLC6a8的表达水平高于预定的参考值,所述受试者被鉴定为具有转移性癌症或处于具有转移性癌症风险中。

11. 根据权利要求9或10所述的用途,其中所述癌症是胃肠癌。

## 具有改进的性质药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐及其用途

### 背景技术

[0001]  $\beta$ -胍基丙酸( $\beta$ -GPA),也称为胍基丙酸、贝塔-胍基丙酸或N-(氨基亚氨基甲基)- $\beta$ -丙氨酸,是一种肌酸类似物。对动物(大鼠、猴子、仓鼠)的研究表明酸性胍基衍生物如 $\beta$ -GPA可以改善非胰岛素依赖性糖尿病动物模型中的高血糖症。因此,它有时用作糖尿病患者的膳食补充剂以调节血糖水平。

[0002]  $\beta$ -GPA是一种高度溶于水(>50mg/mL)的白色结晶粉末。

[0003] 最近发现 $\beta$ -GPA对抑制转移有效,特别是抑制在胃肠癌中的肝转移,例如参见国际专利公开号W02014/071067。然而,由于 $\beta$ -GPA在固态下的物理性质,例如流动性和可压缩性差,因此需要具有改进的物理性质和处理特性的 $\beta$ -GPA盐和制剂。

### 发明内容

[0004] 本发明的特征在于具有改进的物理性质的新型 $\beta$ -GPA药用盐。特别地,本发明的特征在于具有改进的流动性质(例如,改进的卡尔指数和/或豪斯纳比率)的 $\beta$ -GPA盐,例如富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐。本发明的特征还在于包含药学有效量的一种或多种 $\beta$ -GPA盐的药物组合物,以及治疗癌症的方法,包括将本发明的包含 $\beta$ -GPA盐的制剂给予有需要的受试者。

[0005] 因此,第一方面,本发明的特征在于具有小于20(例如小于15、小于10、小于6)的卡尔指数和/或小于1.25(例如,小于1.2、小于1.15、小于1.1)的豪斯纳比的药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸盐。在一些实施例中,所述的药学上可接受的盐是二羧酸(例如,富马酸、琥珀酸或草酸)的盐。在一些实施例中,所述的药学上可接受的盐是富马酸盐(例如,1:1富马酸盐)、琥珀酸盐(例如,2:1琥珀酸盐)或草酸盐(例如,1:1草酸盐)。

[0006] 在一些实施例中,所述药学上可接受的盐为结晶的(例如具有棒状晶体形态的1:1富马酸盐)。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐包含以重量计小于40%(例如,小于30%、小于20%、小于10%、小于5%、小于1%或30-40%、25-35%、20-30%、15-25%、10-20%、5-15%、1-10%)的无定形化合物。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐基本上不含无定形化合物。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐基本上不含任何其它盐或晶体形式的 $\beta$ -GPA。

[0007] 在一些实施例中,所述药学上可接受的盐是1:1富马酸盐。在一些实施例中,在差示扫描量热(DSC)图中,所述药学上可接受的盐在约171°C(例如,169°C至173°C、170°C至173°C、169°C至172°C、170°C至172°C)有一个吸热起始。在一些实施例中,通过热重分析测量,所述药学上可接受的盐在31°C至140°C下的重量损失小于5%(例如,小于4%、小于3%、小于2%、小于1%)。

[0008] 在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐在衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 为 $20 \pm 0.5$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐在衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 为 $20 \pm 0.5$ 、 $20.5 \pm 0.5$ 和/或 $23 \pm 0.5$ 处进一步具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐具

有如表1中列出的一个或更多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个)峰。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐具有如表1中列出的所有峰。

[0009] 表1.β-GPA的1:1富马酸盐的XRPD峰列表

2θ (°)	强度
11.78	5.5
13.95	6.0
17.42	6.4
19.22	12.5
19.68	21.1
20.02	8.4
20.58	27.4
21.01	6.3
22.87	22.4
23.74	6.4
24.74	5.5
25.57	5.4
26.74	100
28.84	12.3
29.48	7.1

[0011] 在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $3300\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $3188\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $3049\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $2941\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $2886\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1713\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1653\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1483\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1421\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1382\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1305\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1268\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1190\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $1084\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $997\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $896\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施

例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $681\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $625\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $555\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐在 $486\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐具有如表2中列出的一个或更多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个)峰。在一些实施例中,如通过拉曼光谱所测量,所述药学上可接受的盐具有如表2中列出的所有峰。

[0012] 表2.β-GPA的1:1富马酸盐的拉曼光谱峰列表

[0013]	拉曼频移 (cm-1)
	3300.48
	3188.58
[0014]	3049.73
	2941.74
	2886.78
	1713.28
	1653.49
	1483.79
	1421.11
	1382.54
	1305.4
	1268.76
	1190.66
	1084.59
	997.81
	896.56
	681.53
	625.6
	555.21
	486.79

[0015] 在一些实施例中,所述药学上可接受的盐是1:1草酸盐。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐在衍射角 $2\theta(^{\circ})$ 为 $27.5\pm 0.5$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐具有如表3中列出的一个或更多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个)峰。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐具有通如表3中列出的所有峰。

[0016] 表3.β-GPA的1:1草酸盐的XRPD峰列表

[0017]	角 (2θ) 度	强度 %
	10.66	2.1

14.36	1.7
15.26	1.8
17.79	2.0
20.24	2.8
20.78	1.8
23.69	4.0
26.60	1.8
27.45	100.0
31.50	1.7
33.62	1.9
34.94	1.8
35.76	1.7
36.69	1.6
37.23	1.9

[0018] 在一些实施例中,所述药学上可接受的盐是2:1琥珀酸盐。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐在衍射角 $2\theta$  (°) 为 $27\pm 0.5$ 处具有至少一个峰。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐具有如表4中列出的一个或更多个(例如,两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个)峰。在一些实施例中,如通过X射线粉末衍射法所测量,所述药学上可接受的盐具有通如表4中列出的所有峰。

[0019] 表4.β-GPA的2:1琥珀酸盐的XRPD峰列表

[0020]

角(2θ)度	强度%
4.87	3.9
16.29	4.4
19.99	29.3
20.62	14.8
22.73	3.9
23.13	4.5
25.60	4.5
26.23	4.5
26.70	100.0
27.26	12.4
31.32	4.4
34.24	4.0
35.19	4.6
36.41	4.3
38.30	5.6

[0021] 在另一方面,本发明的特征在于包含任何前述药学上可接受的盐和药学上可接受

的赋形剂的组合物(例如,水性组合物)。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐含有以重量计小于10%(例如,小于5%、小于1%)的无定形化合物。在一些实施例中,所述药学上可接受的盐基本上不含无定形化合物。

[0022] 在另一方面,本发明的特征在于包含 $\beta$ -胍基丙酸富马酸盐的组合物(例如,水性组合物),其中至少80%(至少85%、至少90%、至少95%、至少99%)的 $\beta$ -胍基丙酸的富马酸盐是1:1盐(例如,其中所述组合物基本上不含 $\beta$ -胍基丙酸2:1富马酸盐)和药学上可接受的赋形剂。

[0023] 在任何前述组合物的一些实施例中,所述药学上可接受的赋形剂包括1,3-丁二醇、甘露糖醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液。在任何前述组合物的一些实施例中,所述组合物被配制用于静脉内输注。

[0024] 在另一方面,本发明的特征在于用于在有需要的受试者中治疗癌症(例如,胃肠癌如结肠癌或胃癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和黑素瘤)的方法,包括向受试者给予有效量的任何前述药学上可接受的盐或组合物。

[0025] 在另一方面,本发明的特征在于用于治疗有需要的受试者中的转移性癌症(例如,转移性胃肠癌如结肠癌或胃癌)的方法,包括向受试者给予有效量的任何前述药学上可接受的盐或组合物。在一些实施例中,所述有效量包括有效抑制癌症(例如,胃肠癌如结肠直肠癌或胃癌)的转移定殖(例如肝脏中的转移定殖)的量。

[0026] 在另一方面,本发明的特征在于用于在有需要的受试者中治疗癌症(例如,胃肠癌如结肠癌或胃癌)的方法,包括向受试者中注射有效量的含有任何前述药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的水性组合物。在一些实施例中,所述癌症是转移性癌症。在一些实施例中,所述有效量是有效抑制癌症的转移定殖的量。

[0027] 在另一方面,本发明的特征在于治疗转移性癌症(例如胃肠癌如结肠直肠癌、食管癌或胃癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和黑素瘤)的方法,包括:(a)基于miR-483-5p和/或miR-551a的表达水平低于预定的参照值或CKB和/或SLC6a8的表达水平高于预定的参考值,提供经鉴定具有转移性癌症或处于转移性癌症风险中的受试者;和(b)向所述受试者给予有效量的任何前述药学上可接受的盐或组合物。

[0028] 在一些实施例中,任何前述方法进一步包括向所述受试者给予另外的疗法(例如,另外的治疗剂)。在一些实施例中,所述另外的疗法是治疗剂例如环肌酸、RNAi剂、核酸、载体、5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨、吉西他滨、西妥昔单抗、紫杉醇、阿瓦斯丁、亚叶酸(甲酰四氢叶酸)、瑞戈非尼、阿柏西普、拓扑异构酶I抑制剂,NKTR-102、Tivantinib、PX-866,索拉非尼、Linifanib、激酶抑制剂、替拉替尼、XL281(百时美施贵宝-908662)、Robatumumab或IGF1-R抑制剂。

[0029] 另一方面,本发明的特征在于生产药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸1:1富马酸盐的方法。所述方法包括将 $\beta$ -胍基丙酸和富马酸以足以产生药学上可接受的 $\beta$ -胍基丙酸1:1富马酸盐的量组合。在一些实施例中,所述方法包括将所述 $\beta$ -胍基丙酸和富马酸溶解在溶剂中,并且 $\beta$ -胍基丙酸1:1富马酸盐从所述溶剂中沉淀出来。在一些实施例中,所述方法进一步包括所述 $\beta$ -胍基丙酸1:1富马酸盐的重结晶。

## 附图说明

- [0030] 图1是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0031] 图2是描绘对于 $\beta$ -GPA的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0032] 图3是偏光显微镜下 $\beta$ -GPA晶体的图。
- [0033] 图4是描绘对于 $\beta$ -GPA的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0034] 图5是描绘对于 $\beta$ -GPA的晶型获得的TGA分析的图。
- [0035] 图6是描绘晶型 $\beta$ -GPA的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。
- [0036] 图7是描绘 $\beta$ -GPA晶型的DVS分析的图。
- [0037] 图8是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1盐酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0038] 图9是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1马来酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0039] 图10是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0040] 图11是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1L-苹果酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0041] 图12是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0042] 图13是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1草酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0043] 图14是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1马来酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。
- [0044] 图15是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1马来酸盐的晶型的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。
- [0045] 图16是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1盐酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0046] 图17是通过热台显微镜观察的 $\beta$ -GPA的1:1盐酸盐的晶型的图像。
- [0047] 图18是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1马来酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0048] 图19是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0049] 图20是描绘对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的TGA分析的图。
- [0050] 图21是描绘 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。
- [0051] 图22是描绘对 $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0052] 图23是通过热台显微镜观察 $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐的晶型的图像。
- [0053] 图24是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐的晶型获得的TGA分析的图。
- [0054] 图25是描绘 $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐的晶型的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。
- [0055] 图26是描绘 $\beta$ -GPA的1:1草酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。
- [0056] 图27是描绘 $\beta$ -GPA的1:1草酸盐的晶型获得的TGA分析的图。
- [0057] 图28是描绘 $\beta$ -GPA的1:1草酸盐的晶型的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。
- [0058] 图29A-图29J是 $\beta$ -GPA盐的晶型的图。A)  $\beta$ -GPA的1:1盐酸盐; B)  $\beta$ -GPA的1:1磷酸盐; C)  $\beta$ -GPA的1:1甲磺酸盐; D)  $\beta$ -GPA的1:1马来酸盐; E)  $\beta$ -GPA的1:1马来酸盐; F)  $\beta$ -GPA的2:1马来酸盐; G)  $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐; H)  $\beta$ -GPA的1:1苹果酸盐; I)  $\beta$ -GPA的2:1琥珀酸盐; 和J)  $\beta$ -GPA的1:1草酸盐。
- [0059] 图30是描绘 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的棒状晶体形态的图 (7A型)。
- [0060] 图31是描绘DVS前后的 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐 (7A型) 的XRPD分析比较的图。



[0061] 图32是描绘缓慢蒸发溶剂后对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。

[0062] 图33是描绘在四氢呋喃:水 (1:1) 中浆化试验48小时后对于 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。

[0063] 图34是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1富马酸盐的晶型获得的X射线粉末衍射 (XRPD) 图的图。

[0064] 图35是描绘 $\beta$ -GPA的2:1富马酸盐的晶型的 $^1\text{H}$  NMR光谱的图。

[0065] 图36是描绘对于 $\beta$ -GPA的2:1富马酸盐的晶型获得的DSC热分析图的图。

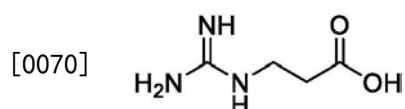
[0066] 图37是描绘 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的晶型的拉曼光谱的图。

## 具体实施方式

[0067] 为了鉴定具有改进的性质的 $\beta$ -GPA盐, 本发明人用19种不同的反离子和8种不同的溶剂体系进行了盐筛选实验。十种所述反离子以晶型制备并评估其性质。鉴定具有最佳性质的优选盐后, 进行这些盐的多晶型筛选。

[0068]  $\beta$ -GPA

[0069]  $\beta$ -GPA具有以下结构:



[0071]  $\beta$ -GPA是两性离子且在水中高度可溶 ( $>50\text{mg/mL}$ ), 但在有机溶剂中溶解度低。 $\beta$ -GPA具有碱性胍基, 因此能够与二酸形成1:1 ( $\beta$ -GPA:酸) 和2:1 ( $\beta$ -GPA:酸) 盐。如本文所用,  $\beta$ -GPA与二酸的“2:1盐”, 例如, 2:1琥珀酸盐, 是指包含两个 $\beta$ -GPA分子和一个二酸分子的盐, 例如“2:1琥珀酸盐”包含两个 $\beta$ -GPA分子和一个琥珀酸分子。

[0072] 固态下的游离 $\beta$ -GPA是高度结晶的, 通常以无水物形式存在。该晶型是无吸湿的 (例如, 在25 $^{\circ}\text{C}$ 、80%湿度下具有约0.3%的水吸收), 在219 $^{\circ}\text{C}$ 具有明确的熔点, 并且通过DSC在235 $^{\circ}\text{C}$ 具有吸热事件。 $\beta$ -GPA的晶体具有板状晶体形态。在4周后, 在40 $^{\circ}\text{C}$ 、75%湿度下的实验中未观察到降解。

[0073]  $\beta$ -GPA的流动性质是次优的。堆密度为0.389g/cc, 振实密度为0.627g/cc。这些测量可用于计算物质的卡尔指数和豪斯纳比率。卡尔指数和豪斯纳比率是粉末流动性的指标。如本领域已知的, 例如, 如Carr R.L.Chem.Eng.1965, 72, 163-168所描述, 粉末的流动性与卡尔指数和豪斯纳比的关系基于下表5所示的数值范围。

[0074] 表5. 基于卡尔指数和豪斯纳比值的粉末流动性预测

[0075]

卡尔指数	流动特性	豪斯纳比率
1-10	极好	1.00-1.11
11-15	好	1.12-1.18
16-20	一般	1.19-1.25
21-25	尚可	1.26-1.34
26-31	差	1.35-1.45
32-37	非常差	1.46-1.59

>38	非常非常差	>1.60
-----	-------	-------

[0076]  $\beta$ -GPA的卡尔指数和豪斯纳比率分别为37.9(非常差)和1.610(非常差)。利用Hanson Flodex仪器进行的实验证实了由卡尔指数和豪斯纳比率预测的 $\beta$ -GPA差的流动性。因此,需要找到具有改进的物理性质的 $\beta$ -GPA盐。

[0077] 盐

[0078] 在不同溶剂体系包括乙醇:水(9:1)、异丙醇、丙酮:水(9:1)和乙腈中,用19种不同的反离子进行76次盐筛选实验。以晶型制备的所述十种反离子是用盐酸、磷酸、甲磺酸、马来酸、富马酸、L-苹果酸、琥珀酸和草酸制备的盐。用碱性化合物例如L-天冬氨酸、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化镁进行的所有实验导致仅分离出 $\beta$ -GPA或所述碱性化合物。

[0079] 在制备的盐中,发现所述盐酸、L-苹果酸、磷酸、甲磺酸和乙烷磺酸盐在干燥条件下稳定,但在高湿度条件下潮解。发现所述马来酸、富马酸、琥珀酸和草酸盐在干燥和潮湿条件下都是稳定的。发现所述马来酸、富马酸和草酸盐具有1:1( $\beta$ -GPA:酸)化学计量比,而发现所述琥珀酸盐具有2:1( $\beta$ -GPA:酸)化学计量比。进一步实验用富马酸、草酸和马来酸生成2:1盐,导致用马来酸和富马酸制备2:1盐。

[0080] 在1:1马来酸盐、1:1富马酸盐、2:1琥珀酸盐和1:1草酸盐上进行动态水蒸气吸附实验。发现所述富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐在DVS实验期间表现出小于1%的水分吸收,实验后XRPD没有观察到形式变化。所述马来酸盐显示大约25%的水分吸收,实验后XRPD没有观察到形式变化。所述富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐的固体形式稳定性研究在40℃和75%湿度下进行7天。发现所有三种盐在这些条件下都是稳定的。

[0081] 如下表6所示测定这三种盐的堆密度和振实密度。

[0082] 表6.堆密度和振实密度测量

[0083]

盐	堆密度	振实密度
草酸盐(1:1)	0.505g/cc	0.623g/cc
琥珀酸盐(2:1)	0.405g/cc	0.472g/cc
富马酸盐(1:1)	0.576g/cc	0.613g/cc

[0084] 计算三种盐每种盐的卡尔指数和豪斯纳比率,如表7所示,与 $\beta$ -GPA相比,所述三种盐的预测流动性能显著改进。所述预测的流动性能通过使用Hanson Flodex仪器的实验来确认。

[0085] 表7.与 $\beta$ -GPA相比,三种 $\beta$ -GPA盐的流动性

[0086]

化合物	卡尔指数	豪斯纳比率	流动特性
$\beta$ -GPA	37.9	1.610	非常差
$\beta$ -GPA草酸盐(1:1)	18.7	1.23	一般
$\beta$ -GPA琥珀酸盐(2:1)	14.3	1.167	好
$\beta$ -GPA富马酸盐(1:1)	5.9	1.063	极好

[0087]  $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的多晶型筛选在15℃和45℃下在15种不同的溶剂体系中进行,所述盐的溶解度通过重量分析测定。大多数实验没有导致多晶型变化。然而,所述 $\beta$ -GPA的2:1富马酸盐在1:1盐冻干和快速蒸发后形成,或在化学计量比2:1( $\beta$ -GPA:酸) $\beta$ -GPA和富马酸冻干后形成。发现所述2:1盐的晶型含有一些无定形物质并且不稳定。当在水中浆化、加热或高湿度条件下时,所述2:1富马酸盐转化为所述1:1盐。

[0088] 结晶 $\beta$ -GPA或其药学上可接受的盐被定义为包含 $\beta$ -GPA或其药学上可接受的盐的固体,其中组成分子以在所有三个空间维度上延伸的规则有序重复模式包装。结晶度的鉴定容易以本领域技术人员已知的许多方式完成。测试组合物的显微镜检查将显示规则形状的存在,表明有序的内部结构,例如,实施例1中产生的所述 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐具有棒状形态。

[0089] XRPD是另一种鉴定结晶 $\beta$ -GPA或其药学上可接受的盐的方法。晶体中组成分子的规则有序的结构以描绘为峰的谱的明显的模式衍射入射X射线。图1显示了 $\beta$ -GPA的1:1富马酸盐的这种峰模式。虽然特定晶体的XRPD峰强度可能不同,在重复XRPD分析中将出现相同的一般模式。

[0090]  $\beta$ -GPA的结晶1:1富马酸盐在约 $272\theta(^{\circ})$ 处,一般约 $26.7$ ,显示XRPD主峰。如本文所用,“约”是指在XRPD峰的测量的典型变化内。使用不同的仪器、仪器设置、产品批次、结晶后处理(如微粉化或碾磨)以及各种样品制备方法可能会导致这种变化。一般来说,大约表示 $\pm 0.52\theta(^{\circ})$ 。

[0091]  $\beta$ -GPA的结晶1:1富马酸盐的其它主峰的说明性实例为在约 $19$ 、 $20$ 、 $21$ 、 $23$ 和 $292\theta(^{\circ})$ 处,通常为 $19.2$ 、 $19.7$ 、 $20.6$ 、 $22.9$ 和 $28.82\theta(^{\circ})$ 处。表1中显示了 $\beta$ -GPA的结晶1:1富马酸盐的代表峰。

[0092]  $\beta$ -GPA或其药学上可接受的盐的晶型的鉴定不需要存在图1所示或列于表1中的任何一个或多个主峰。主峰的存在或不存在是通常将其与其它诊断特征,例如,DSC热分析图或TGA图,来考虑在内以鉴定候选物作为 $\beta$ -GPA或其药学上可接受的盐的特定晶型。

[0093]  $\beta$ -GPA的结晶1:1富马酸盐的特征还在于DSC差示热分析图,其在差示扫描量热分布图中显示 $171^{\circ}\text{C}$ 下的吸热起始。典型地,也会遇到该测量中的一些变化(例如, $\pm 1-3^{\circ}\text{C}$ )。

[0094]  $\beta$ -GPA的结晶1:1富马酸盐也可以通过热重分析来表征,例如通过从 $31^{\circ}\text{C}$ 至 $140^{\circ}\text{C}$ 的重量损失小于 $1\%$ 。

[0095] 治疗方法

[0096] 最近发现 $\beta$ -GPA对抑制转移有效。作用机制被假设为抑制肌酸转运和/或肌酸激酶。磷酸肌酸系统通过增强播散癌细胞的存活来促进在肝脏中转移,充当ATP生成的能量储存库以承受肝脏缺氧。抑制肌酸转运进入癌细胞限制了可用于生产ATP的磷酸肌酸的量。肌酸激酶的抑制通过将磷酸肌酸转化成肌酸来抑制ATP的产生。

[0097] 可以用该方法治疗的典型血管化肿瘤包括实体瘤,特别是癌,其需要血管成分来提供氧气和营养物质。示例性实体瘤包括但不限于肺癌、乳腺癌、骨癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、喉癌、食道癌、睾丸癌、肝癌、腮腺癌、胆道癌、结肠癌、直肠癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、黑素瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、卡波西肉瘤和肉瘤。

[0098] 治疗癌症可导致肿瘤的大小或体积减小。例如,治疗后肿瘤大小相对于治疗前肿瘤大小减少 $5\%$ 或更多(例如, $10\%$ 、 $20\%$ 、 $30\%$ 、 $40\%$ 、 $50\%$ 、 $60\%$ 、 $70\%$ 、 $80\%$ 、 $90\%$ 或更多)。肿瘤大小可以通过任何可再现的测量手段来测量。例如,肿瘤的大小可以测量为肿瘤的直径。

[0099] 治疗癌症可能会进一步导致肿瘤数量的减少。例如,治疗后肿瘤数量相对于治疗前肿瘤数量减少 $5\%$ 或更多(例如, $10\%$ 、 $20\%$ 、 $30\%$ 、 $40\%$ 、 $50\%$ 、 $60\%$ 、 $70\%$ 、 $80\%$ 、 $90\%$ 或更

多)。肿瘤数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。例如,肿瘤数量可以通过计算肉眼可见的或以指定的放大倍数的肿瘤来测量(例如,2x、3x、4x、5x、10x或50x)。

[0100] 治疗癌症可导致远离原发肿瘤部位的其它组织或器官中的转移性结节数量减少。例如,治疗后转移性结节数量相对于治疗前肿瘤数量减少5%或更多(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。转移性结节数量可以通过任何可重现的测量手段来测量。例如,转移性结节数量可以通过计算肉眼可见的或以指定的放大倍数的转移结节来测量(例如,2x、10x或50x)。

[0101] 与未治疗的受试者群体相比,治疗癌症可以导致根据本发明治疗的受试者群体的平均存活时间的增加量。例如,所述平均生存时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。群体的平均存活时间的增加量可以通过任何可再现手段来测量。群体的平均存活时间的增加量可以通过例如计算群体中开始用本发明化合物进行治疗后平均存活时间。也可测量群体的平均存活时间的增加量,例如,通过计算群体中开始用本发明的药学上可接受的盐的第一轮治疗完成后的平均存活时间。

[0102] 与未治疗的群体相比,治疗癌症还可以导致治疗受试者群体的死亡率降低。例如,死亡率降低超过2%(例如,超过5%、10%或25%)。治疗受试者群体的死亡率降低可以通过任何可重现的手段来测量,例如通过计算群体中开始用本发明的药学上可接受的盐进行治疗的后每单位时间的疾病相关死亡的平均值。例如,群体的死亡率降低也可以通过计算群体中开始用本发明的药学上可接受的盐的第一轮治疗完成后的每单位时间的疾病相关死亡的平均值来测量。

[0103] 组合物

[0104] 在本发明的范围内的是含有上述合适的赋形剂和一种或多种药学上可接受的盐的组合物。所述组合物可以是含有药学上可接受的赋形剂的药物组合物,含有饮食上可接受的合适赋形剂的膳食组合物或含有化妆上可接受的赋形剂的化妆组合物。

[0105] 所述术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性的赋形剂的组合,使得所述组合物特别适用于体内或体外的诊断或治疗用途。在向受试者或对受试者给予之后,“药学上可接受的赋形剂”不会引起不良的生理效应。所述药物组合物中的所述赋形剂在与活性成分相容并且能够使其稳定的意义上也必须是“可接受的”。一种或多种增溶剂可以用作递送活性化合物的药物赋形剂。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于生物相容性媒介物、佐剂、添加剂和稀释剂以获得可用作剂型的组合物。其它赋形剂的实例包括胶体氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、十二烷基硫酸钠和D&C Yellow#10。

[0106] 如本文所用,所述术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激或过敏反应以及具有合理的利益/风险比的那些盐。胺、羧酸和其它类型化合物的药学上可接受的盐在本领域中是公知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述的药理学上可接受的盐。如下文一般性描述,所述盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者分别通过使游离碱或游离酸官能团与合适的试剂反应来制备。例如,游离碱官能团可以与合适的酸反应。此外,在本发明化合物携带酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐可以包括金属盐如碱金属盐,例如钠盐或钾盐;和碱土金属盐,例如钙盐或镁盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有

机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其它方法如离子交换和氨基形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸酯、己酸盐、氢碘化物、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂烷硫酸酯、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙和镁。其它药学上可接受的盐包括(适当时)使用反离子(如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0107] 如上所述,本发明所述的药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂,如本文所用,其包括适用于所需特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) 公开了用于配制药物组合物的各种赋形剂和用于其制备的已知技术。除了任何常规的赋形剂介质与本发明的化合物不相容(例如通过产生任何不良的生物学效应或以有害的方式与药物组合物的任何其它组分相互作用)之外,其预期用途在本发明的范围。可用作药学上可接受的赋形剂的材料的一些实例包括但不限于糖如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂蜡;油如花生油;棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇类如丙二醇;酯如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;天然和合成磷脂如大豆磷脂、卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、二肉豆蔻酰卵磷脂、二棕榈酰卵磷脂、二硬脂酰卵磷脂、二油酰卵磷脂、羟基化卵磷脂、溶血磷脂酰胆碱、心磷脂、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)及其聚乙二醇酯如DSPE-PEG750和DSPE-PEG2000、磷脂酸、磷脂酰甘油和磷脂酰丝氨酸。优选的商品级卵磷脂包括以商品名 **Phosal®** 或 **Phospholipon®** 可获得的卵磷脂,包括Phosal 53 MCT、Phosal 50 PG、Phosal 75 SA、Phospholipon 90H、Phospholipon 90G和Phospholipon 90NG;大豆-磷脂酰胆碱(SoyPC)和DSPE-PEG2000是特别优选的;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒相容的润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以根据配方设计者的判断存在于所述组合物中。

[0108] 以上述任何形式的上述组合物可用于治疗本文所述的癌症或任何其它疾病或病症。有效量是指赋予治疗对象治疗效果所需的活性化合物/剂的量。如本领域技术人员所认识的,有效剂量将根据所治疗疾病的类型、给药途径、赋形剂使用以及与其它治疗性治疗共同使用的可能性而变化。

[0109] 本发明的药物组合物可以经肠胃外、口服、鼻内、直肠、局部或口腔给药。本文所用术语“肠胃外”是指皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内

或颅内注射以及任何合适的输注技术。

[0110] 无菌可注射组合物可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的溶液或混悬液。这些溶液包括但不限于1,3-丁二醇、甘露糖醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,通常使用不挥发油作为溶剂或悬浮介质(例如,合成的甘油单酯或甘油二酯)。脂肪酸例如但不限于油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,如天然药学上可接受的油,例如但不限于橄榄油或蓖麻油或其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或混悬液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,例如但不限于羧甲基纤维素或类似的分散剂。通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其它常用表面活性剂例如但不限于吐温类或司盘类或其它类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可用于剂型的目的。

[0111] 用于口服给药的组合物可以是任何口腔可接受的剂型,包括胶囊、片剂、乳剂和水性混悬剂、分散剂和溶液剂。在片剂的情况下,常用的赋形剂包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂例如但不限于硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括但不限于乳糖和干玉米淀粉。当水性混悬液或乳液经口给予时,活性成分可悬浮或溶解于与乳化剂或悬浮剂组合物的油相。如果需要,可加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0112] 根据本发明所述的用于局部给予的药物组合物可以配制成溶液剂、软膏剂、霜剂、混悬剂、洗剂、粉剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。或者,局部制剂可以是浸渍有活性成分的贴剂或敷料的形式,其可以任选地包含一种或多种赋形剂或稀释剂。在一些优选的实施例中,所述局部制剂包括能够通过皮肤或其它受影响区域增强活性剂的吸收或渗透的材料。

[0113] 局部用组合物含有安全有效量的适用于皮肤的皮肤病学上可接受的赋形剂。“化妆上可接受的”或“皮肤病学上可接受的”组合物或组分是指适用于与人体皮肤接触而没有不适当的毒性、不相容性、不稳定性或过敏反应的组合物或组分。所述赋形剂使活性剂和任选组分以适当的浓度递送至皮肤。所述赋形剂可以充当稀释剂、分散剂、溶剂等,以确保活性材料以适当的浓度施加并均匀分布在选定的靶点上。因此所述赋形剂可以是固体、半固体或液体。所述赋形剂可以是洗剂、霜剂或凝胶的形式,特别是具有足够的厚度或屈服点以防止活性物质沉淀的赋形剂。所述赋形剂可以是惰性的或具有皮肤益处。它也应该与本文所述的活性组分在物理和化学上相容并且不应不适当地损害与组合物相关的稳定性、功效或其它使用益处。

[0114] 联合疗法

[0115] 在一些实施例中,所述药物组合物可以进一步包含具有抗增殖活性的另外的化合物。所述具有抗增殖活性的另外的化合物可以选自一组抗增殖剂,包括表8中所示的那些。

[0116] 还应该理解的是,本发明的化合物和药物组合物可以配制并用于联合治疗,即所述化合物和药物组合物可以与一种或多种所希望的治疗或医疗程序一起,之前或之后配制或给予。用于组合方案中的特定治疗组合(治疗或程序)将考虑所希望的治疗和/或程序的相容性和要实现的所希望的作用。还将理解,所采用的治疗可实现期望对同一疾病的影响,或者他们可能会达到不同的效果(例如,控制任何不良影响)。

[0117] “抗增殖剂”是指任何抗增殖剂,包括表8中列出的那些抗增殖剂,它们中的任何一种可以与本发明的药学上可接受的盐组合用于治疗本文所述的医学病症。抗增殖剂还包括有机铂衍生物、蒽醌和苯醌衍生物、大黄根酸及其蒽醌衍生物。

[0118]

表 8		
烷化剂	白消安 达卡巴嗪 异环磷酰胺 六甲嘧胺 噻替哌 达卡巴嗪 洛莫司汀 环磷酰胺	苯丁酸氮芥 甲基苄肼 六甲蜜胺 磷酸雌二醇氮芥 氮芥 链脲菌素 替莫唑胺 司莫司汀
铂剂	螺铂 四铂 奥马铂 异丙铂 ZD-0473 (A 否 rMED) 奥沙利铂 卡铂	洛铂 (Aeterna) 赛特铂 (庄信万丰) BBR-3464 (罗氏) SM-11355 (住友) AP-5280 (Access) 顺铂
抗代谢物	胞苷 氟尿苷 2-氯脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 氨甲喋呤 雷替曲塞 氟达拉滨 雷替曲塞	三甲曲沙 脱氧柯福霉素 喷司他丁 羟基脲 地西他滨 (SuperGen) 氯法拉滨 (Bioenvision) 伊洛福芬 (MGI Pharma) DMDC (罗氏) 乙炔基胞苷 (Taiho) 吉西他滨 卡培他滨
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 7-乙基-10-羟基喜树碱 右雷佐生 (TopoTarget) 匹克生琼 (否 vuspharma) 蝴蝶霉素类似物 (Exelixis) BBR-3576 (否 vuspharma) 鲁比替康 (SuperGen) 伊立替康 (CPT-11) 拓扑替康	依喜替康甲磺酸 (第一制药) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康 (西格玛托) 二氟替康 (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星 (Spectrum) J-107088 (默克公司) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) 羟基树碱 (SN-38)

表 8		
抗肿瘤抗 生素	戊柔比星	azonafide
	吡柔比星	蒽吡唑
	伊达比星	oxantrazole
	正定苯酰肼	洛索蒽醌
	普卡霉素	MEN-10755 (梅纳里尼)
	泊非霉素	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	米托蒽醌 (否 vantrone)	表柔比星
	氨萘非特	米托蒽醌
		阿霉素
抗有丝分 裂剂	秋水仙碱	E7010 (雅培)
	长春碱	PG-TXL (细胞治疗公司)
	长春地辛	IDN 5109 (拜耳)
	尾海兔素 10 (NCI)	A 105972 (雅培)
	根霉素 (藤泽公司)	A 204197 (雅培)
	米伏布林 (华纳兰伯特)	LU 223651 (巴斯夫)
	西马多丁 (巴斯夫)	D 24851 (ASTAMedica)
	RPR 109881A (安内特)	ER-86526 (日本卫材)
	TXD 258 (安内特)	康普立停 A4 (百时美施贵宝)
	埃坡霉素 B (诺华公司)	异同源软海绵素-B (PharmaMar)
	T 900607 (Tularik)	ZD 6126 (阿斯利康)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (朝日)
	念珠藻素 52 (礼来公司)	IDN-5109 (印第纳公司)
	长春氟宁 (法布尔)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	阿里他汀 PE (Teikoku Hormone)	氮杂埃坡霉素 B (百时美施贵宝)
	百时美施贵宝 247550 (百时美施贵宝)	BNP-7787 (BioNumerik)
	百时美施贵宝 184476 (百时美施贵宝)	CA-4 前体药物 (欧系基)
	百时美施贵宝 188797 (百时美施贵宝)	尾海兔素-10 (国家卫生研究所)
	taxoprexin (Protarga)	CA-4 (欧系基)
	SB 408075 (葛兰素史克)	多西他赛
	长春瑞滨	长春新碱
	曲古抑菌素 A	紫杉醇
芳香化酶 抑制剂	氨鲁米特	YM-511 (山之内)
	阿他美坦 (BioMedicines)	福美司坦
	来曲唑	依西美坦
	阿那曲唑	
嘧啶合成 酶抑制剂	培美曲塞 (礼来公司)	洛拉曲塞 (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
DNA 拮抗 剂	曲贝替定 (PharmaMar)	edotreotide (诺华)
	葡磷酸胺 (百特国际)	mafosfamide (巴克斯特国际)
	白蛋白+ 32P (Isotope Solutions)	阿帕兹醌 (Spectrum Pharmaceuticals)



[0120]

表 8		
	thymectacin (NewBiotics)	O6 苄基鸟嘌呤 (Paligent)
法尼基转移酶抑制剂	阿加来必 (NuOncology Labs) 洛那法尼 (先灵葆雅公司) BAY-43-9006 (拜耳)	替吡法尼 (强生公司) 紫苏醇 (DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (新诺瓦公司) MS-209 (先灵制药)	zosuquidar trihydrochloride (礼来公司) biricodar dicitrate (Vertex)
组蛋白乙酰转移酶抑制剂	泰克地那林 (辉瑞) SAHA (阿顿制药) MS-275 (先灵制药)	丁酸新戊酰氧基甲酯 (Titan) 缩酚酸肽 (藤泽公司)
金属蛋白酶抑制剂	癌立消 (Aeterna Laboratories) 马马司他 (英国生物技术)	CMT-3 (CollaGenex) 百时美施贵宝-275291 (希尔泰克)
核糖核苷酸还原酶抑制剂	麦芽酚鎓 (Titan) triapine (Vion)	替扎他滨 (安内特) didox (Molecules for Health)
TNF $\alpha$ 激动剂/拮抗剂	维如利金 (Lorus Therapeutics) CDC-394 (赛尔基因)	沙利度胺类似物 (赛尔基因)
内皮素 A 受体拮抗剂	阿曲生坦 (雅培) ZD-4054 (阿斯利康)	YM-598 (山之内)
视黄酸受体激动剂	芬维 A 胺 (强生公司) LGD-1550 (Ligand)	阿利维 A 酸 (Ligand)
免疫调制剂	干扰素 oncophage (抗遗传公司) GMK (普罗杰尼克) 腺癌疫苗 (生物奇迹公司) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immu 否-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) synchrovax 疫苗 (CTL Immu 否) 黑素瘤疫苗 (CTL Immu 否) p21 RAS 疫苗 (GemVax) MAGE-A3 (葛兰素史克) 纳武单抗 (百时美施贵宝) 阿巴西普 (百时美施贵宝)	dexosome therapy (A 否 sys) pentrix (澳大利亚癌症技术) ISF-154 (Tragen) 癌症疫苗 (Intercell) 否 relin (Biostar) BLP-25 (生物奇迹公司) MGV (普罗杰尼克) $\beta$ -alethine (Dovetail) CLL therapy (Vasogen) 伊匹单抗 (百时美施贵宝), CM-10 (cCam Biotherapeutics) MPDL3280A (基因泰克) MEDI4736

[0121]

表 8		
	派姆单抗	
荷 尔 蒙 和 抗 荷 尔 蒙 剂	雌激素	地塞米松
	共轭雌激素	强的松
	炔雌醇	甲泼尼龙
	chlortrianisen	泼尼松龙
	idenestrol	氨鲁米特
	己酸羟孕酮	醋酸亮丙瑞林
	甲羟孕酮	奥曲肽
	睾酮	米托坦
	丙酸睾酮	P-04 (否 vogen)
	氟甲睾酮	2-甲氧雌二醇 (EntreMed)
	甲基睾酮	阿佐昔芬 (礼来公司)
	己烯雌酚	它莫昔芬
	甲地孕酮	特雷莫西
	比卡鲁胺	戈舍瑞林
	氟他胺	Leuporelin
	尼鲁米特	比卡鲁胺
光动力剂	他拉泊芬 (Light Sciences)	Pd-bacteriopheophorbide (Yeda)
	Theralux (Theratech 否 logies)	一种光敏药物 (钽化合物)
	莫特沙芬钆 (Pharmacyclics)	(Pharmacyclics)
		金丝桃素
激 酶 抑 制 剂	伊马替尼 (诺华公司)	EKB-569 (惠氏公司)
	来氟米特 (Sugen/法玛西亚)	kahalide F (PharmaMar)
	ZD1839 (阿斯利康)	CEP-701 (瑟法隆)
	厄洛替尼 (Oncogene Science)	CEP-751 (瑟法隆)
	卡拉替尼 (辉瑞)	MLN518 (Millenium)
	角鲨烷 (金纳莱)	PKC412 (诺华公司)
	SU5416 (法玛西亚)	苯妥帝尔 (否 vogen)
	SU6668 (法玛西亚)	C225 (英克隆)
	ZD4190 (阿斯利康)	rhu-Mab (基因泰克)
	ZD6474 (阿斯利康)	MDX-H210 (Medarex)
	瓦他拉尼碱 (诺华公司)	2C4 (基因泰克)
	PKI166 (诺华公司)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (葛兰素史克)	ABX-EGF (安根尼克斯)
	EKB-509 (惠氏)	IMC-1C11 (英克隆)
	曲妥珠单抗 (基因泰克)	酪氨酸磷酸化抑制剂
	OSI-774 (特罗凯™)	吉非替尼 (易瑞沙)
	CI-1033 (辉瑞)	PTK787 (诺华)
	SU11248 (法玛西亚)	EMD 72000 (默克公司)
	RH3 (York Medical)	大黄素
	金雀异黄素	Radici 否 1
	Radici 否 1	威罗菲尼 (B-Raf 酶抑制剂, 第一制药)

表 8

	Met-MAB (罗氏)	三共公司)
	SR-27897 (CCK A 抑制剂, 赛诺菲-圣德拉堡)	ceflatonin (细胞凋亡促进剂, ChemGenex)
	托拉地新 (环腺苷酸激动剂, Ribapharm)	BCX-1777 (PNP 抑制剂, BioCryst)
	alvocidib (CDK 抑制剂, 安内特)	豹蛙酶 (核糖核酸酶兴奋剂, Alfacell)
	CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy Medical)	加柔比星 (RNA 合成抑制剂, Dong-A)
	P54 (COX-2 抑制剂, Phytopharm)	替拉扎明 (还原剂, 斯坦福国际研究所)
	CapCell™ (CYP450 兴奋剂, Bavarian 否 rdic)	N-乙酰半胱氨酸 (还原剂, 赞邦)
	GCS-100 (gal3 拮抗剂, GlycoGenesys)	R-氟比洛芬 (NF-κB 抑制剂, Encore)
	G17DT 免疫原 (胃泌素抑制剂, Aphton)	3CPA (NF-κB 抑制剂, Active Biotech)
	乙丙昔罗 (氧合器, Allos Therapeutics)	西奥骨化醇 (维生素 D 受体激动剂, Leo)
	PI-88 (乙酰肝素酶抑制剂, Progen)	131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, TransMolecular)
	替米利芬 (组胺拮抗剂, YM BioSciences)	依洛尼塞 (ODC 抑制剂, ILEX Oncology)
	组胺 (组胺 H2 受体激动剂, Maxim)	米诺膦酸 (破骨细胞抑制剂, 山之内)
	噻唑羧胺核苷 (IMPDH 抑制剂, Ribapharm)	indisulam (p53 兴奋剂, 日本卫材)
	西仑吉肽 (整合素拮抗剂, 默克集团)	aplidine (PPT 抑制剂, PharmaMar)
	SR-31747 (IL-1 拮抗剂, 赛诺菲-圣德拉堡)	吉妥珠单抗 (CD33 抗体, Wyeth Ayerst)
	CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, 惠氏)	PG2 (造血增强剂, 泛华)
	依昔舒林 (PDE V 抑制剂, 细胞通路)	Immu 否 ITM (三氯生口腔清洗剂, 远藤)
	CP-461 (PDE V 抑制剂, 细胞通路)	三乙酰尿苷 (尿苷前体药物, Wellstat)
	AG-2037 (GART 抑制剂, 辉瑞)	SN-4071 (肉瘤剂, Signature BioScience)
	WX-UK1 (纤溶酶原激活物抑制剂, Wilex)	TransMID-107 TM (免疫毒素, KS Biomedix)
	PBI-1402 (PMN 兴奋剂, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (凋亡促进剂, Procyon)
	硼替佐米 (蛋白酶体抑制剂, Millennium)	多拉达唑 (凋亡促进剂, Pola)
	SRL-172 (T 细胞兴奋剂, SR Pharma)	咖啡醇
	TLK-286 (谷胱甘肽 S 转移酶抑制剂, Telik)	咖啡豆醇
	PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)	咖啡酸
	大黄根酸	酪氨酸磷酸化抑制剂 AG
	氧化铯	PD-1 抑制剂
	BRAF 抑制剂,	CTLA-4 抑制剂
	PDL1 抑制剂	brostallicin (细胞凋亡促进剂, 法玛西亚)
	MEK 抑制剂	β-拉帕醌
	贝伐单抗	白树毒素
	血管生成抑制剂	CRS-207
	苦艾素	CHS-828 (细胞毒素剂, Leo)
	达拉非尼	反式视黄酸 (分化器官, 国家卫生研究所)
	midostaurin (PKC 抑制剂, 诺华)	MX6 (凋亡启动子, MAXIA)
	苔藓抑素-1 (PKC 兴奋剂, GPC Biotech)	apomine (细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology)
	CDA-II (凋亡促进剂, Everlife)	索拉非尼
	SDX-101 (凋亡促进剂, Salmedix)	BRAF 抑制剂
	利妥昔单抗 (CD20 抗体, 基因泰克)	urocidin (凋亡促进剂, Bioniche)
	卡莫司汀	Ro-31-7453 (凋亡促进剂, La Roche)
	米托蒽醌	
	博来霉素	

[0123] 实施例

[0124] 一般方法

[0125] 差示扫描热量测定

[0126] 使用TA Instruments Q10 DSC收集差示扫描量热法(DSC)数据。通常,将样品(2-8mg)置于非密封但有盖的气密的铬酸阳极化铝制样品盘中,并使用50mL/min的氮气吹洗以

10°C/min的速率从30°C至300°C进行扫描。

[0127] 热重分析

[0128] 使用TA Instruments TGA Q500收集热重分析(TGA)数据。通常,将样品(~10mg)置于开放的预配衡的铝制样品盘中,并使用60mL/min的氮气吹洗以10°C/min的速率从25°C至300°C进行扫描。

[0129] X射线粉末衍射仪

[0130] 使用配备CuK $\alpha$ 辐射源( $\lambda=1.54^\circ\text{A}$ )、9位样品架和LYNXEYE超高速检测器的Bruker D8 Advance获得X射线粉末衍射图。将样品放置在零背景硅胶板支架上。

[0131] 动态水蒸汽吸附

[0132] 使用Aquadyne DVS-2重量法水吸附分析仪分析样品。相对湿度调整在2-95%之间,连续监测并记录样品的重量。

[0133] 质子核磁共振

[0134] 通过将所述化合物溶解在具有0.05% (v/v) 四甲基硅烷(TMS) 氘代二甲基亚砷中来制备样品。使用具有TopSpin软件的Bruker Avance 300MHz质子核磁共振在环境温度下收集光谱。质子核磁共振扫描次数为16次。

[0135] 卡尔费休法

[0136] 样品中的表观水含量通过卡尔费休滴定法使用Mettler Toledo DL39 Coulometric KF滴定仪测定。使用HYDRANAL-Coulomat AD作为滴定剂。约20mg所述固体用于滴定。分析参数列于表9。

[0137] 表9. 卡尔费休参数

[0138]	卡尔费休参数	值
	速率[%]	40
	混合时间[秒]	10
	自动启动	否
	空白 [ $\mu\text{g}$ ]	0
	漂移[ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]	5
	计算	Ug

[0139]	待机	是
	初始漂移[ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]	<10
	初始电位1 [mV]	100

[0140] 光学显微镜

[0141] 使用配备有PAXcam 3数字显微镜照相机的Olympus BX53偏光显微镜分析样品。

[0142] 实施例1. 固态 $\beta$ -GPA性能分析

[0143] 通过XRPD分析固态 $\beta$ -GPA(图2),也在偏光显微镜下观察固态 $\beta$ -GPA(图3)。材料是结晶的。

[0144] 图4说明了 $\beta$ -GPA的DSC热分析图。 $\beta$ -GPA的熔化起始为约219°C,然后在237°C左右发生吸热事件并立即可能降解。然而,另一种微小的吸热事件也通过这种材料在187°C显示(可能的另一种形式的 $\beta$ -GPA)。

[0145] TGA分析显示,样品在30至145°C时的重量损失小于0.1%,如图5所示。

[0146]  $\beta$ -GPA的 $^1\text{H}$  NMR示于图6。

[0147]  $\beta$ -GPA的DVS实验显示当暴露于0-95%的相对湿度时,水分吸收和解吸约为0.1% (图7)。通过XRPD证实DVS实验后未观察到固体形式的变化。

[0148] 实施例2. 盐筛选

[0149] 阶段1

[0150] 表10说明了用于 $\beta$ -GPA盐筛选选择的反离子。盐筛选实验设计为1:1.1等价(eq)的 $\beta$ -GPA比反离子。

[0151] 表10. 选择的反离子列表

样品 ID	$\beta$ -GPA (mg)	反离子	反离子顺序#	反离子分子量
2162-42-1 至 4	30	盐酸 (36-38%) *	1	36.46
2162-42-5 至 8	30	氢溴酸 (48%) *	2	80.91
2162-42-9 至 12	30	硫酸 (95-98%) *	3	98.08
2162-42-13 至 16	30	磷酸 (85%) *	4	98.00
2162-42-17 至 20	30	甲磺酸 (98%) *	5	96.11
2162-42-21 至 24	30	马来酸	6	116.07
2162-42-25 至 28	30	富马酸	7	116.07
2162-42-29 至 32	30	酒石酸	8	150.09
2162-42-33 至 36	30	乙磺酸	9	110.13
2162-42-37 至 40	30	乙二磺酸水合物	10	190.20
2162-42-41 至 44	30	柠檬酸	11	192.12
2162-42-45 至 48	30	苹果酸	12	134.09
2162-42-49 至 52	30	乳酸	13	90.08
2162-42-53 至 56	30	天冬氨酸	14	133.1
2162-42-57 至 60	30	琥珀酸	15	118.09
2162-42-61 至 64	30	氢氧化钠	16	40.00
2162-42-65 至 68	30	氢氧化钾	17	56.11
2162-42-69 至 72	30	草酸	18	90.03
2162-45-1 至 4	30	氢氧化镁	19	58.32

[0154] 用30mg  $\beta$ -GPA建立了 $\beta$ -GPA与19种不同反离子的76个盐筛选实验。用四种不同的溶剂(0.3mL):乙醇:水(9:1)、异丙醇、丙酮:水(9:1)和乙腈设置每个反离子的四个小瓶的组。

[0155] 将适量的 $\beta$ -GPA和所述反离子溶解在各自的溶剂中并加热至70-75°C直至溶解。向含有异丙醇、丙酮:水(9:1)和乙腈的样品中再加入0.1mL水。对于含有L-天冬氨酸的样品,需要约1.5mL的水来溶解固体。在获得澄清溶液后,将样品放置在室温下进行搅拌。在以下样品中观察到固体:2163-42-4、25、26、27、28、45和53至75。过滤固体并立即作为湿样品进行XRPD分析。将不产生固体的样品置于50°C烘箱中干燥。过夜干燥后,以下样品产生固体:2162-42-2、1、2、3和21至24。用L-天冬氨酸、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化镁进行的实验导致 $\beta$ -GPA或所述反离子的沉淀。在每一步后,所有的实验观察都进行了记录并列在表11中。

[0156] 表11. 盐筛选的结果

[0157]

样品 ID	反离子	溶剂	24 小时后	干燥后	XRPD
2162-42-1	盐酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	白色固体	模式 1A
2162-42-2		IPA	澄清溶液	白色固体	
2162-42-3		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	白色固体	
2162-42-4		MeCN	白色固体	N/A	
2162-42-5	氢溴酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-6		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-7		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-8		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-9	硫酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-10		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-11		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-12		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-13	磷酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-14		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-15		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-16		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-17	甲磺酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A

[0158]

样品 ID	反离子	溶剂	24 小时后	干燥后	XRPD
2162-42-18		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-19		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-20		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-21	马来酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	白色固体	模式 6A
2162-42-22		IPA	澄清溶液	白色固体	
2162-42-23		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	白色固体	
2162-42-24		MeCN	澄清溶液	白色固体	
2162-42-25	富马酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	模式 7A
2162-42-26		IPA	白色固体	N/A	
2162-42-27		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
2162-42-28		MeCN	白色固体	N/A	
2162-42-29	L-酒石酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-30		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-31		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-32		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-33	乙磺酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-34		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-35		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-36		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-37	乙二磺酸水合物	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-38		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-39		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-40		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-41	柠檬酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-42		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-43		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-44		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-45	L-苹果酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	模式 12A
2162-42-46		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-47		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-48		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-49	L-乳酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-50		IPA	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-51		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-52		MeCN	澄清溶液	凝胶	N/A
2162-42-53	L-天冬氨酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	L-Aspartic Acid
2162-42-54		IPA	白色固体	N/A	
2162-42-55		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
2162-42-56		MeCN	白色固体	N/A	
2162-42-57	琥珀酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	模式 15A
2162-42-58		IPA	白色固体	N/A	
2162-42-59		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
2162-42-60		MeCN	白色固体	N/A	

[0159]	样品 ID	反离子	溶剂	24 小时后	干燥后	XRPD
	2162-42-61	氢氧化钠	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	β-GPA
	2162-42-62		IPA	白色固体	N/A	
	2162-42-63		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
	2162-42-64		MeCN	白色固体	N/A	
	2162-42-65	氢氧化钾	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	β-GPA
	2162-42-66		IPA	白色固体	N/A	
	2162-42-67		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
	2162-42-68		MeCN	白色固体	N/A	
	2162-42-69	草酸	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	模式 18A
	2162-42-70		IPA	白色固体	N/A	
	2162-42-71		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
	2162-42-72		MeCN	白色固体	N/A	
	2162-45-1	氢氧化镁	EtOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	β-GPA
	2162-45-2		IPA	白色固体	N/A	
	2162-45-3		丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	白色固体	N/A	
	2162-45-4		MeCN	白色固体	N/A	

[0160] EtOH=乙醇; IPA=异丙醇; MeCN=乙腈

[0161] 图8至13表示从浆液/缓慢蒸发实验分离的新晶型的XRPD。

[0162] 阶段II

[0163] 阶段II考虑了盐筛选实验阶段I中产生凝胶的样品,其中使用了另一组四种新溶剂体系(甲醇、水、乙酸乙酯和三氟乙醇)。在70℃下将所述凝胶溶解在各自的溶剂中(表10)并搅拌过夜。如果第二天观察到沉淀,停止搅拌并对所述样品进行XRPD分析。如果没有沉淀,则将所述样品在50℃的烘箱中干燥。通过XRPD分析证实了三个实验,即在甲醇和乙酸乙酯中的氢溴酸和在甲醇中的L-乳酸,导致沉淀β-GPA。用磷酸(来自乙酸乙酯和三氟乙醇)、甲磺酸(来自乙酸乙酯)、乙磺酸(来自所有四种溶剂)和L-苹果酸(来自三氟乙醇)制备晶型。

[0164] 实施例3.在2:1(β-GPA:酸)摩尔比下的盐筛选实验

[0165] 以β-GPA与马来酸、富马酸和草酸成2:1(β-GPA:酸)比例,建立盐筛选实验。对于草酸和马来酸,在90℃下以2:1(β-GPA:酸)比例,使用约0.3mL的水溶解β-GPA(120mg)和反离子。然而,对于富马酸的实验,在65℃下使用0.2mL的甲醇溶解反离子。所有实验均在10分钟内导致白色固体沉淀。然而,这些小瓶在整个周末进行搅拌。在过滤期间,过滤固体并用约0.5mL异丙醇冲洗,然后进行XRPD分析。结果列于表12中。

[0166] 表12. 2:1(β-GPA:酸)摩尔比下的盐筛选实验结果

[0167]	样品 ID	反离子	β-GPA:反离子	所用的溶剂	结果
	2162-48-4	富马酸	2:1	0.3 mL H <sub>2</sub> O 溶解 β-GPA + 0.2 mL 甲醇溶解富马酸	形成 1:1 盐 (模式 7A)
	2162-48-5	草酸	2:1	0.3 mL H <sub>2</sub> O	1:1 盐和 β-GPA 的混合物
	2162-48-6	马来酸	2:1	0.3 mL H <sub>2</sub> O	形成 2:1 盐 (模式 6B)

[0168] XRPD分析显示马来酸实验的新XRPD模式(模式6B,图14)。所述1H-NMR显示在β-GPA和马来酸之间形成2:1盐(图15)。

[0169] 实施例4.β-GPA的物理和热表征

[0170] 盐酸盐



[0171]  $\beta$ -GPA-HCl 盐 (样品ID:2162-42-2) 的DSC显示在约135°C存在吸热事件,随后在约185°C存在放热事件和在265°C存在一个吸热峰(图16)。通过热台显微镜证实,DSC中的放热事件由所述样品的再结晶产生(图17)。所述TGA分析显示31°C至210°C的重量损失约为11%。

[0172] 磷酸盐

[0173] 尽管两种样品的所述XRPD图存在一些差异,导致具有磷酸的 $\beta$ -GPA结晶物质,但DSC和TGA分析几乎相同。两种样品在约138°C都显示出熔点并且重量损失<1%。所述盐的电感耦合等离子体/光学发射光谱法(ICP-OES)的磷酸盐分析约为16%(实验值:14%),因此它可能是1:1盐。

[0174] 马来酸盐(1:1盐)

[0175] 所述 $\beta$ -GPA-马来酸盐(样品ID:2162-42-21)在以下温度下(90°C、124°C和141°C)显示出三个吸热峰(图18)。TGA分析显示31°C至105°C(第一次吸热)的重量损失约为1.2%,105至138°C(第二次吸热)的重量损失约5.4%。

[0176] 马来酸盐(2:1盐)

[0177] 所述 $\beta$ -GPA-马来酸盐(样品ID:2162-48-6)分别在85°C和155°C显示两个吸热峰。然而,所述干燥的样品在155°C仅表现出一个吸热峰。从所述DSC分析可以看出,在先前的情况下形成了水合物,而干燥后形成了无水物。TGA分析显示从31至145°C的重量损失<0.1%。

[0178] 富马酸盐(1:1盐)

[0179]  $\beta$ -GPA-富马酸盐(样品ID:2162-42-25)在171°C显示一个吸热峰(图19),随后可能分解所述盐。TGA分析显示从31°C至145°C的重量损失<1%(图20)。所述1:1富马酸盐的<sup>1</sup>H NMR显示在图21中。

[0180] 乙磺酸盐

[0181] 即使在50°C的烘箱中干燥超过两天(所有四个小瓶),由 $\beta$ -GPA和乙磺酸之间的实验产生的晶体材料也没有完全干燥。

[0182] 当通过DSC分析所述样品时,观察到宽的吸热事件,然后进行分解,并且所述TGA也显示从起点(31°C)开始的重量损失。所述样品的<sup>1</sup>H-NMR在所述样品中没有显示出乙磺酸的痕迹。因此,所述晶体材料可能是 $\beta$ -GPA和乙磺酸之间化学反应的产物。

[0183] L-苹果酸盐

[0184]  $\beta$ -GPA-L-苹果酸盐(样品ID:2162-42-45)在110°C显示一个吸热峰,然后可能分解所述盐。TGA分析显示从31°C至145°C的重量损失<1%。所述盐的<sup>1</sup>H-NMR证实是1:1盐。

[0185] 琥珀酸盐(2:1盐)

[0186]  $\beta$ -GPA-琥珀酸盐的DSC(样品ID:2162-42-59)显示在约130°C存在吸热事件,然后在大约175°C出现另一个吸热事件。在约179°C观察到放热事件(图22),然后在232°C观察到吸热事件。为了验证所述DSC中的所述吸热和放热事件,对所述样品进行热台显微镜检查,如图23所示。所述TGA分析显示,从31°C至135°C的重量损失约0.4%,从135°C至215°C重量损失为13%(图24)。所述<sup>1</sup>H-NMR显示 $\beta$ -GPA与琥珀酸之间形成的盐的摩尔比为2:1( $\beta$ -GPA:酸)(图25)。

[0187] 草酸盐(1:1盐)

[0188] 当通过DSC分析时,所述 $\beta$ -GPA-草酸(样品ID:2162-42-69)显示在大约217°C存在吸热事件,然后在大约224°C存在放热峰,并且在268°C存在吸热峰,如图26所示。所述TGA分析显示从°C31至195°C重量损失<0.3%(图27)。当在热台显微镜下观察所述材料时,在216至226°C下,很少有晶体出现熔化,但没有观察到可见的再结晶事件。从268°C开始,晶体开始熔化直至291°C。 $\beta$ -GPA草酸盐的<sup>1</sup>H-NMR显示于图28中。从元素分析中发现 $\beta$ -GPA与草酸的化学计量比为1:1(Intertek)。

[0189] 实例5.光学显微图像

[0190] 还通过光学显微镜分析了 $\beta$ -GPA的盐。图29A至29J显示了 $\beta$ -GPA盐的光学显微镜图像。如图30所示, $\beta$ -GPA富马酸盐(1:1)具有棒状晶体形态。

[0191] 实施例6.在应激条件下 $\beta$ -GPA盐的稳定性测试

[0192] 通过XRPD研究在应激条件下每种盐的固体形式稳定性:湿的、干燥的(45°C真空下)和高湿度的(RH>95%)。结果列于表13中。

[0193] 表13.稳定性研究的结果

[0194]

盐	湿_XRPD模式	干燥_XRPD模式	潮湿_XRPD模式
$\beta$ -GPA盐酸盐	模式1A	模式1A	潮解
$\beta$ -GPA磷酸盐	模式4A	模式4A	潮解
$\beta$ -GPA甲磺酸盐	模式19A	模式19A	潮解
$\beta$ -GPA马来酸盐(1:1) I型	模式6A	模式6A	模式6A
$\beta$ -GPA马来酸盐(1:1) II型	模式6D	模式6D	模式6D
$\beta$ -GPA马来酸盐(2:1)	模式6B	模式6C	模式6B
$\beta$ -GPA富马酸(1:1)	模式7A	模式7A	模式7A
$\beta$ -GPA苹果酸盐(1:1)	模式12A	模式12A	潮解
$\beta$ -GPA琥珀酸盐(2:1)	模式15A	模式15A	模式15A
$\beta$ -GPA草酸(1:1)	模式18A	模式18A	模式18A

[0195] 实施例7.DVS实验

[0196] 四种盐: $\beta$ -GPA马来酸盐(1:1) II型、 $\beta$ -GPA富马酸盐(1:1)、 $\beta$ -GPA马来酸盐(2:1)、 $\beta$ -GPA琥珀酸盐(2:1)和 $\beta$ -GPA草酸盐(1:1)通过DVS实验进行分析,然后在所述实验结束时对样品进行XRPD分析。

[0197] 1:1 $\beta$ -GPA马来酸盐(模式6D)在60%RH下表现出水分吸收,并且在95%RH下水分吸收约25%,但是由XRPD证实在所述实验结束后没有形式变化。

[0198] 1:1 $\beta$ -GPA富马酸在所述DVS实验中表现出<1%的水分吸收。Post DVS样品的XRPD分析显示伴随模式7A的 $\beta$ -GPA峰的存在(图31)。

[0199] 所述2:1 $\beta$ -GPA琥珀酸盐和1:1 $\beta$ -GPA草酸盐在所述DVS实验中显示<0.5%的水分吸收,并且在实验结束后没有观察到形式变化。

[0200] 实施例8.不同溶剂中盐的固体形式稳定性

[0201] 在室温下研究三种盐在水中(歧化测试)、甲醇、乙腈和丙酮:水(9:1)48小时的固体形式稳定性。

[0202] 1:1 $\beta$ -GPA草酸盐和1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐在水中浆化48小时后保留其XRPD图。2:1 $\beta$ -GPA琥珀酸盐在6小时内在水中浆化后开始显示来自 $\beta$ -GPA的峰,因此实验在6小时后停

止。

[0203] 所述1:1 $\beta$ -GPA富马酸和1:1 $\beta$ -GPA草酸盐在甲醇、乙腈和丙酮:水(9:1)中浆化后,所述盐保留了其XRPD图。

[0204] 所述2:1 $\beta$ -GPA琥珀酸在甲醇和乙腈中浆化后,所述盐保留其XRPD图。然而,在丙酮:水(9:1)中的浆液显示48小时后存在 $\beta$ -GPA。

[0205] 实施例9.在40℃和75%湿度下盐的固体形式稳定性

[0206]  $\beta$ -GPA富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐的固体形式稳定性研究在40℃和75%RH下进行7天。将约30mg所述盐置于4mL小瓶中,盖子封闭将其置于40℃饱和氯化钠溶液(2mL)中。将所述样品放置一周,然后进行所述盐的XRPD分析。所有三种盐都保留了其原来的XRPD模式。

[0207] 实施例10.盐的纯度

[0208] 使用以下方法通过HPLC测定 $\beta$ -GPA盐的纯度。

[0209] 所述HPLC方法如下所述:

[0210] 柱子:SeQuant ZIC Hilic PEEK柱(250×4.6mm,5 $\mu$ m)

[0211] 流动相A:0.02M磷酸盐缓冲液,pH 3.0

[0212] 所述流动相通过将2.72g磷酸二氢钾溶解在1L去离子水中并且通过85%(w/w)磷酸调节所需pH来制备。

[0213] 流动相B:100%乙腈

[0214] 使用梯度:

	时间(分钟)	A %	B %
	0	25	75
	15.0	25	75
[0215]	23.0	80	20
	25.0	80	20
	25.1	25	75
	30.0	25	75

[0216] 流速:1mL/min

[0217] 进样量:10 $\mu$ L

[0218] 检测器波长:210nm

[0219] 运行时间:30分钟

[0220] 柱温:40℃

[0221] 稀释剂:乙腈:水(1:1)

[0222] 所述反离子还通过HPLC在与它们存在于各自盐中相同的浓度下进行分析。

[0223] 表14中列出了 $\beta$ -GPA盐的纯度。

[0224] 表14.盐的纯度

[0225]	$\beta$ -GPA盐	通过HPLC检测的纯度
	$\beta$ -GPA富马酸盐(1:1)	97.7%
	$\beta$ -GPA琥珀酸盐(2:1)	98.1%
	$\beta$ -GPA草酸(1:1)	98.4%

[0226] 实施例11.盐的放大

[0227] 草酸盐

[0228] 将约7.2g (0.055摩尔)的 $\beta$ -GPA加入到含有30mL水的EasyMax反应器中。将反应混合物在90℃下搅拌直至获得澄清溶液。向该溶液中缓慢加入约5.4g (0.06摩尔)草酸,并将所述反应器的温度降至20℃。将约20mL异丙醇加入到反应混合物中过夜搅拌。样品ID: 2162-64-2。

[0229] 第二天,将所述浆液过滤并将所述固体用10mL异丙醇洗涤两次。将饼放入45℃的真空烘箱中干燥。产量=11.4g (94%)。通过XRPD分析所述固体并证实了 $\beta$ -GPA草酸盐(模式18A)的形成。

[0230] 琥珀酸盐

[0231] 在75℃下在500mL夹套容器中将约72g (0.55摩尔) $\beta$ -GPA加入到400mL乙醇:水(9:1)中并制备浆液。向其中加入通过在65℃下将71.2g (0.6摩尔)琥珀酸加入200mL乙醇:水(9:1)中而制备的琥珀酸浆液。将所述反应器的温度降至18℃并将反应混合物过夜搅拌。样品ID:2162-62-1。

[0232] 第二天,将所述浆液过滤并将所述固体用20mL异丙醇洗涤两次。将饼放入45℃的真空烘箱中干燥。产量=101.3g (97%)。通过XRPD分析所述固体并证实了模式 $\beta$ -GPA琥珀酸盐(模式15A)的形成。

[0233] 富马酸盐

[0234] 在90℃下,将约48g (0.37摩尔)的 $\beta$ -GPA加入500mL夹套容器中的120mL水中并获得澄清溶液。向该溶液中加入通过在65℃下将46.8g (0.40摩尔)富马酸溶于220mL甲醇而制备的富马酸溶液。将所述反应器的温度降至18℃并将反应混合物过夜搅拌。样品ID:2162-64-1。

[0235] 第二天,将所述浆液过滤并将所述固体用20mL异丙醇洗涤两次。将饼放入45℃的真空烘箱中干燥。产量=61.5g (90%)。通过XRPD分析所述固体并证实了 $\beta$ -GPA富马酸盐(模式7A)的形成。

[0236] 实施例12.堆密度和振实密度的测定

[0237] 通过将已知量的盐(g)倒入量筒中测定 $\beta$ -GPA草酸盐(模式18B)、琥珀酸盐(模式15A)和富马酸盐(模式7A)的堆密度。记录所述盐占据的体积( $V_i$ )并使用公式1测定所述堆密度( $\rho_B$ )。

$$[0238] \quad \rho_B = g/V_i \quad (1)$$

[0239] 使用振实密度分析仪测定所述盐的振实密度。将已知量的盐倒入(g)到量筒中,记录初始体积并使用振实密度分析仪轻敲。记录轻敲后的最终体积( $V_f$ )并使用公式2计算所述振实密度( $\rho_T$ )。

$$[0240] \quad \rho_T = g/V_f \quad (2)$$

[0241] 表15列出了 $\beta$ -GPA及其盐的堆密度和振实密度。

[0242] 表15.堆密度和振实密度

[0243]

样品	堆密度 ( $\rho_B$ )	振实密度 ( $\rho_T$ )
$\beta$ -GPA	0.389g/cc	0.627g/cc
$\beta$ -GPA草酸盐 (1:1)	0.505g/cc	0.623g/cc
$\beta$ -GPA琥珀酸盐 (2:1)	0.405g/cc	0.472g/cc

$\beta$ -GPA富马酸盐(1:1)	0.576g/cc	0.613g/cc
-----------------------	-----------	-----------

[0244] 实施例13.卡尔指数和豪斯纳比率的测定

[0245] 卡尔指数或卡尔压缩指数(C)表示粉末的可压缩性。它可以使用以下公式进行计算:

[0246] 卡尔指数(C) =  $100 (V_i - V_f) / V_i$  (3)

[0247] 卡尔指数大于25被认为是流动性差的指标,而低于15的值是流动性良好的指标。

[0248] 豪斯纳比率是与粉末或颗粒材料的流动性相关的数字。它是通过使用以下公式计算的:

[0249] 豪斯纳比率 =  $V_i / V_f$  (4)

[0250] 表16列出了R.L.Car1提出的对应粉末流动特性的卡尔指数和豪斯纳比率。

[0251] 表16.基于卡尔指数和豪斯纳比率的流量特性

[0252]

卡尔指数	流动特性	豪斯纳比率
1-10	极好	1.00-1.11
11-15	好	1.12-1.18
16-20	一般	1.19-1.25
21-25	尚可	1.26-1.34
26-31	差	1.35-1.45
32-37	非常差	1.46-1.59
>38	非常非常差	>1.60

[0253] 表17列出了 $\beta$ -GPA及其盐的卡尔指数和豪斯纳比。

[0254] 表17. $\beta$ -GPA及其盐的卡尔指数和豪斯纳比

[0255]

样品	卡尔指数	流动特性	豪斯纳比率
$\beta$ -GPA	37.9	非常非常差	1.610
$\beta$ -GPA 草酸盐(1:1)(模式 18 A, 原始盐)	18.7	一般	1.23
$\beta$ -GPA 琥珀酸盐(2:1)(模式 15A)	14.3	好	1.167
$\beta$ -GPA 富马酸盐(1:1)(模式 7A)	5.9	极好	1.063

[0256] 实施例14.使用Hanson Flodex单元的流动性测量

[0257] 力法:将圆柱形容器固定在支架上,并在其上方固定漏斗,使得漏斗的底部靠近所述容器。然后将约50-60g的粉末负载通过所述漏斗倒入圆筒的中部。拉动杠杆装置可快速打开圆盘上的孔,而不会产生振动。如果粉末缓慢地流过小直径孔,留下形状像倒置锥台的空腔,则该测试被认为是肯定的。如果粉末大量絮凝并突然下落,形成圆柱形空腔,则该测试被认为是否定的。如果粉末不通过小直径孔,则该测试被认为是否定的。如果实验是否定的,则再次用具有较大孔的圆盘对粉末进行测试。表18-21列出了 $\beta$ -GPA及其盐的流动性测试结果。

[0258] 表18. $\beta$ -GPA的流动性测试结果

[0259]

运行#	盘孔大小 mm	固体是否通过?
1	18	否
2	20	否
3	28	否
4	32	是, 但粉末突然下落形成圆柱形空腔 (絮凝)。因此, 该测试被认为是否定的。
5	30	否
6	34	是

[0260] 表19. 草酸盐的流动性测试结果

[0261]

运行#	盘孔大小mm	固体是否通过?
1	12	否
2	18	否
3	24	否
4	30	是
5	28	是
6	26	是

[0262] 表20. 琥珀酸盐的流动性测试结果

[0263]

运行#	盘孔大小mm	固体是否通过?
1	24	是
2	22	是
3	20	是
4	18	是
5	10	是
6	8	是
7	7	是
8	5	否
9	6	否

[0264] 表21. 富马酸盐的流动性测试结果

[0265]

运行#	盘孔大小mm	固体是否通过?
1	12	是
2	6	是
3	4	否
4	5	是

[0266] 实施例15. 1:1富马酸盐在高湿度下的DVS和稳定性

[0267] 通过DVS一式三份分析样品2162-64-1并且通过XRPD表征post DVS样品以在实验结束时确定形式。在所有三个实验中,发现 $\beta$ -GPA富马酸盐对水分的吸收小于0.1%。在所有三个实验中,发现 $\beta$ -GPA富马酸盐(模式7A) XRPD相同,并且不像观察到DVS后的样品2162-42-3,没有观察到 $\beta$ -GPA峰的出现(图30)。

[0268] 在室温下RH>95%时,也研究了2162-64-1的固体形式稳定性。发现β-GPA富马酸盐在48小时后保留其原始的XRPD模式(模式7A)。

[0269] 盐筛选实验总结

[0270] β-GPA的十种盐,即β-GPA盐酸盐、β-GPA磷酸盐、β-GPA甲基磺酸盐、β-GPA马来酸盐(1:1,模式6A)、β-GPA马来酸盐(1:1,模式6D)、β-GPA马来酸盐(2:1,模式6B)、β-GPA富马酸盐、β-GPA苹果酸盐、β-GPA琥珀酸盐和β-GPA草酸盐,从盐筛选实验(阶段I和阶段II)中分离。

[0271] 在所述10种盐中六种盐,β-GPA盐酸盐、β-GPA磷酸盐、β-GPA甲磺酸盐、β-GPA马来酸盐(1:1,模式6A)、β-GPA苹果酸盐和β-GPA马来酸盐(2:1,模式6B)由于其潮解性、非重复性或纯度问题而被排除在进一步的研究之外。

[0272] 在进行所述DVS实验后选择β-GPA的三种盐:β-GPA马来酸盐(1:1)、富马酸盐(1:1)、琥珀酸盐(2:1)和草酸盐(1:1),通过XRPD测定形式稳定性。

[0273] 在所述DVS实验后,β-GPA富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐保留了它们的XRPD。然而,β-GPA富马酸盐显示来自所述β-GPA的两个峰的存在,表明所述盐的分解。

[0274] β-GPA富马酸盐放大的样品再次通过DVS分析三次,并且在这些实验中,所述样品没有表现出所述盐的任何分解。所述之前的DVS实验可以忽略。在RH>95%、20℃时,β-GPA富马酸盐的另外的固体形式稳定性测试也显示该盐是稳定的。

[0275] 通过HPLC进行所述盐的纯度检测,所述盐的纯度如下:β-GPA富马酸盐为97.7%,β-GPA琥珀酸盐为98.1%,β-GPA草酸盐为98.4%。

[0276] 还通过在室温下将它们在水(歧化测试)、甲醇、乙腈和丙酮:水(9:1)中浆化48小时进行盐的稳定性研究。获得以下结果:

[0277] β-GPA马来酸盐、富马酸盐和草酸盐在水中浆化48小时后保留其XRPD图,而β-GPA琥珀酸盐在水中浆化6小时后显示出β-GPA的两个峰。

[0278] 浆化48小时后,发现β-GPA马来酸盐在甲醇和乙腈中保留其XRPD模式。然而,在丙酮:水(9:1)中的浆液与所述盐的原始模式(模式6D)以及XRPD分析中的一些另外的峰匹配。

[0279] 浆化48小时后,发现在甲醇和乙腈盐中的β-GPA琥珀酸盐保持其原始形式。然而,在丙酮:水(9:1)中的浆液通过XRPD分析显示48小时后β-GPA与盐一起存在。

[0280] β-GPA富马酸盐、琥珀酸盐和草酸盐的固体形式稳定性研究在40℃和75%RH下进行7天。所有三种盐均被发现是稳定的并保留其原始的XRPD模式。

[0281] 将三种β-GPA盐放大至60-100g规模。成功放大了β-GPA富马酸盐和琥珀酸盐的含量;然而β-GPA草酸盐导致所述盐的乙醇溶剂化物(通过<sup>1</sup>H-NMR证实)。发现乙醇与β-GPA的摩尔百分比为0.22至1(模式18B)。

[0282] 尽管如此,通过将溶剂体系从乙醇:水(9:1)改变为水和异丙醇,产生了原始的β-GPA草酸盐,但是所述XRPD图证实存在少量新的额外峰的存在。

[0283] 使用密度分析仪单元测定β-GPA及其盐:β-GPA草酸盐(模式18A和B)、富马酸盐和琥珀酸盐的堆密度和振实密度。同样,使用Hanson Flodex单元测量所述盐的流动性测量值。

[0284] 从实验数据发现β-GPA和β-GPA草酸盐(模式18B)表现出差的流动特性,而β-GPA草酸盐(模式18A)表现出一般的流动特性,β-GPA琥珀酸盐表现出好的流动特性,β-GPA富马酸

盐表现出极好的流动特性。

[0285] 基于所述固体形式稳定性、重现性、密度和流动性特性,β-GPA富马酸盐似乎具有筛选的所述盐的最佳性质。

[0286] 实施例16. 1:1 β-GPA富马酸盐的多晶型筛选

[0287] 1:1β-GPA富马酸盐的固体形式稳定性

[0288] 使用饱和盐溶液室在表22中列出在各种温度/湿度条件下研究β-GPA富马酸盐一周的固体形式稳定性。一周后通过XRPD分析样品。在各种温度/湿度条件下,β-GPA富马酸盐稳定性样品的XRPD分析表明β-GPA富马酸盐保留了原始的XRPD模式(模式7A)

[0289] 表22. 稳定性研究结果

[0290]

样品ID	温度(°C)	相对湿度	饱和盐水溶液 *	XRPD
2162-75-1	20	43%	碳酸钾	模式7A
2162-75-2	20	59%	溴化钠	模式7A
2162-75-3	20	73%	氯化钠	模式7A
2162-75-4	40	82%	氯化钾	模式7A
2162-75-5	60	50%	溴化钠	模式7A
2162-75-6	60	80%	氯化钾	模式7A
2162-75-7	20	>95%	水	模式7A

[0291] 1:1 β-GPA富马酸盐的溶解度

[0292] β-GPA富马酸盐的溶解度通过在15和45°C下在15种不同的溶剂和溶剂混合物中使用重量分析法测量。将约100mg所述化合物分配在10体积(1mL)溶剂/溶剂混合物中并成浆48小时。表23表示β-GPA富马酸盐在不同溶剂中的溶解度。48小时后,将小瓶离心。收集上清液,在45°C下真空缓慢蒸发并测定溶解度。通过XRPD分析离心和蒸发后获得的固体。48小时浆化后,沉淀的XRPD分析显示1:1β-GPA富马酸盐没有形式转化。

[0293] 表23. 溶解度研究的结果

[0294]

溶剂	温度(°C)	样品 ID	溶解度 (mg/mL)
水	15	2162-74-1A	30
	45	2162-74-1B	>100
IPA:H <sub>2</sub> O (9:1)	15	2162-74-2A	1.64
	45	2162-74-2B	2.1
MeOH:H <sub>2</sub> O (9:1)	15	2162-74-3A	9.2
	45	2162-74-3B	11.2
丙酮:H <sub>2</sub> O (9:1)	15	2162-74-4A	2.5
	45	2162-74-4B	4.1
THF:H <sub>2</sub> O (9:1)	15	2162-74-5A	2.08
	45	2162-74-5B	4.12
MeOH	15	2162-74-6A	~1



	溶剂	温度 (°C)	样品 ID	溶解度 (mg/mL)
		45	2162-74-6B	2.73
[0295]	EtOH	15	2162-74-7A	<1
		45	2162-74-7B	<1
	IPA	15	2162-74-8A	<1
		45	2162-74-8B	<1
	EtOAc	15	2162-74-9A	<1
		45	2162-74-9B	<1
	MeCN	15	2162-74-10A	<1
		45	2162-74-10B	<1
	丙酮	15	2162-74-11A	<1
		45	2162-74-11B	<1
	DCM	15	2162-74-12A	<1
		45	2162-74-12B	0.5
	庚烷	15	2162-74-13A	<1
		45	2162-74-13B	<1
	TBME	15	2162-74-14A	3.0
		45	2162-74-14B	28.9
	H <sub>2</sub> O:MeOH:IPA (3:5.5:5)	15	2162-74-15A	<1
		45	2162-74-15B	<1

[0296] IPA=异丙醇;EtOH=乙醇;EtOAc=乙酸乙酯;DCM=二氯甲烷;TBME=叔丁基甲基醚;MeOH=甲醇;MeCN=乙腈

[0297] 对于45个样品中的10个样品,在浆化实验中滤液缓慢蒸发后,XRPD产生了模式7A。17个样品没有足够的固体用于XRPD分析。样品2162-74-5B在滤液缓慢蒸发后产生新的晶型,样品2162-74-6B产生模式7A和7B的混合XRPD(图32)。

[0298] β-GPA富马酸盐在四氢呋喃:水(1:1)中浆化48小时。将所述滤液置于45℃真空下蒸发,过夜蒸发后得到灰白色固体。通过XRPD分析来自浆液的固体和缓慢蒸发后获得的固体(图33)。

[0299] 通过DSC和<sup>1</sup>H-NMR分析通过在四氢呋喃:水(1:1)中从浆化实验中缓慢蒸发(45℃)β-GPA富马酸盐的滤液而获得的模式7B。所述DSC显示在161℃存在吸热峰并且还显示出模式7A(原始的β-GPA富马酸盐)的痕迹。

[0300] 反溶剂添加实验

[0301] 通过使用不同的反溶剂进行1:1β-GPA富马酸盐的反溶剂添加实验。给定量的1:1β-GPA富马酸盐在50℃溶解在所述溶剂中。向盐溶液中加入约1mL冰冷的反溶剂并继续在冰浴中搅拌2小时,然后在20℃下搅拌过夜。没有任何实验导致β-GPA富马酸盐的新形式。

[0302] 无液干磨和加液共磨实验

[0303] 作为多晶型筛选的一部分,也进行无液干磨和加液共磨实验。使用研钵和研杵将约30mg样品在20μL溶剂(四氢呋喃、异丙醇、丙酮、水或叔丁基甲基醚)存在下研磨5分钟。研磨后,通过XRPD分析所述样品。所有的实验都产生了与模式7A相同的XRPD。

[0304] 尝试生成β-GPA富马酸盐的无定形形式

[0305] 在圆底烧瓶中,将1g1:1β-GPA富马酸盐在50℃下溶于10mL水中。将所述圆底烧瓶置于干冰/丙酮冷却浴(-78℃)中直至所述样品凝固,然后冻干48小时。得到白色固体,所述白色固体通过XRPD、DSC和<sup>1</sup>H-NMR分析。样品ID:2162-84-1。如图34所示,所述XRPD分析显示2162-84-1(模式7C)的新的XRPD图。2162-84-1的所述<sup>1</sup>H-NMR显示冻干后获得的固体导致形成2:1β-GPA富马酸盐(图35)。然而,所述样品的显微图像显示存在一些无定形材料。在形成

2:1 $\beta$ -GPA富马酸盐后,如在所述冻干样品的显微图像中所见,过量的富马酸可能已经转化为无定形。

[0306] 为了证实上述假设,对所述冻干样品(模式7C)进行以下实验(表24):

[0307] 表24.在2:1富马酸盐上进行的实验结果

样品 ID	实验	结果
2162-86-2	将 10 mg 模式 7C (冻干样品) 和模式 7A 在小瓶中混合并在室温下(48 小时)不受干扰。之后通过 XRPD 分析混合物。	模式 7C 至模式 7A
[0308] 2162-86-3	含有 20 mg 模式 7C 的小瓶在 50°C 下加热 5-10 分钟, 然后通过 XRPD 分析。	模式 7C 至模式 7A
2162-86-4	将含有 20 mg 模式 7C 的小瓶置于 RH>95% 的湿度室中 48 小时。之后通过 XRPD 分析样品。	模式 7C 至模式 7A
2162-87-1	将 50 mg 模式 7C 在 0.2 mL 水中浆化。	模式 7C 至模式 7A (在 10 分钟内)

[0309] 所述冻干样品的DSC显示存在放热事件(可能的重结晶或固相转化),然后是两个吸热事件(图36)。所述第一个吸热事件可能是1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐,然后是熔化1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐后可能形成的可能的副产物融化。

[0310] 1g1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐在50°C下溶于10mL水中并置于100°C真空下快速蒸发。样品ID:2162-84-2。通过XRPD分析获得的固体,发现样品保留了原始的 $\beta$ -GPA富马酸盐粉末模式(模式7A)。

[0311] 温度循环实验

[0312] 进行以下(表25)实验以分离1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐可能的多晶型形式。

[0313] 表25.温度循环结果

样品 ID	实验	结果
2162-84-3	将含有 50 mg $\beta$ -GPA 富马酸盐的小瓶置于 130°C 的真空烘箱中 2 小时并放置在室温 (RT), 并置于 130°C 的烘箱中 48 小时并再次放回室温。	模式 7A
2162-84-4	将含有 50 mg $\beta$ -GPA 富马酸盐的小瓶置于 50°C 的热板上 2 小时并放置在室温, 并置于 50°C 的烘箱中 48 小时并再次放回室温。	模式 7A
[0314] 2162-84-5	将含有 50 mg $\beta$ -GPA 富马酸盐的小瓶置于干冰-丙酮混合物中 30 分钟并放置在室温, 再次放回干冰-丙酮混合物中保持 30 分钟, 再次放回到室温。	模式 7A
2162-84-6	将 50 mg $\beta$ -GPA 富马酸盐在小瓶中加热至 150°C 并放置在室温。该循环重复三次, 之后通过 XRPD 分析所述样品。	模式 7A
2162-84-7	将 50 mg $\beta$ -GPA 富马酸盐在铝杯中加热至 165°C 并立即置于干冰/丙酮冷却浴中 15 分钟。之后通过 XRPD 分析所述样品。	加热后开始变成黄色至棕色。模式 7D

[0315] 在160-165°C加热 $\beta$ -GPA富马酸盐(2162-84-7)产生黄色至棕色固体(可能的副反应随后分解),其通过<sup>1</sup>H-NMR和XRPD进一步分析。

[0316] 进行了几次冷却实验,所有这些实验结果都没有形式变化或者导致富马酸- $\beta$ 形式或富马酸- $\alpha$ 和 $\beta$ 形式的混合物的分离伴随。

[0317] 冻干实验形成2:1盐

[0318] 在65°C下将约264mg $\beta$ -GPA和118mg的富马酸溶于10mL的水中。该溶液使用干冰-丙酮混合物凝固,然后冷冻干燥48小时。这导致2:1盐的分离。

[0319] 扩散实验

[0320] 将约1g盐溶解在10mL水中建立1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐的扩散实验。对于每个扩散实验,将1mL上述溶液分配在小的4mL小瓶中并置于含有不同溶剂的20mL闪烁小瓶中。没有任何实验形成 $\beta$ -GPA富马酸盐的新形式。

[0321] 逆向反溶剂添加实验

[0322] 通过使用不同的反溶剂进行1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐的逆向反溶剂添加实验。将给定量的1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐在40℃溶解在1mL溶剂中。将该溶液加入到已知量的反溶剂中并在室温下搅拌直至固体沉淀出来。没有任何实验形成 $\beta$ -GPA富马酸盐的新形式。

[0323] 多晶型筛选实验总结

[0324] 基于从筛选实验获得的可用数据,模式7A(原始的1:1 $\beta$ GPA富马酸形式)似乎是最稳定的形式。

[0325] 实施例17. 1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐的拉曼光谱

[0326] 在配备有1064nm激光器的Bruker IFS 66V/S FT-IR/FT-拉曼光谱仪上进行1:1 $\beta$ -GPA富马酸盐(模式7A)的拉曼光谱(图37)。表26列出了拉曼光谱的峰列表。

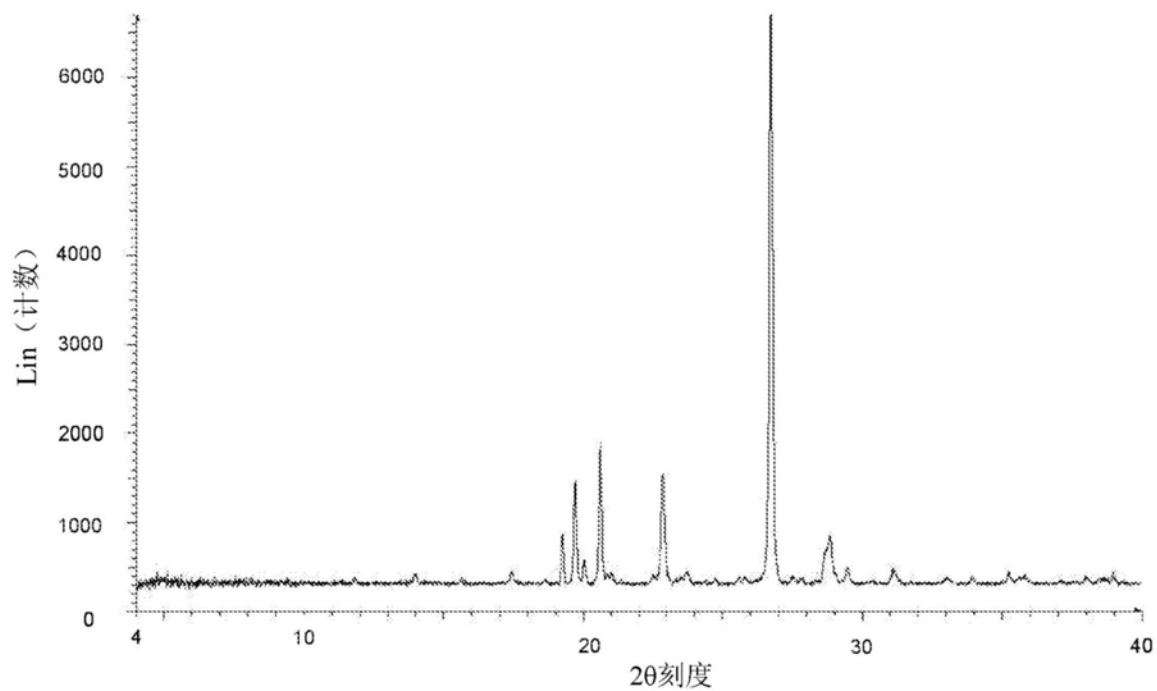
[0327] 表26. 拉曼光谱峰列表

[0328]

1:1 富马酸盐 $\beta$ -GPA 富马酸盐	
拉曼频移 ( $\text{cm}^{-1}$ )	官能团
3300.48	COOH/NH
3188.58	
3049.73	C=C-H
2941.74	CH <sub>2</sub>
2886.78	
1713.28	C=O, U(C=C), U(C=N)
1653.49	
1483.79	N=N-R
1421.11	N=N
1382.54	
1305.4	烯烃面内弯曲
1268.76	
1190.66	烯烃面外弯曲
1084.59	C-C (酸)
997.81	
896.56	U(O-O)
681.53	脂肪链振动
625.6	
555.21	
486.79	$\delta(\text{CC})$ 脂肪链

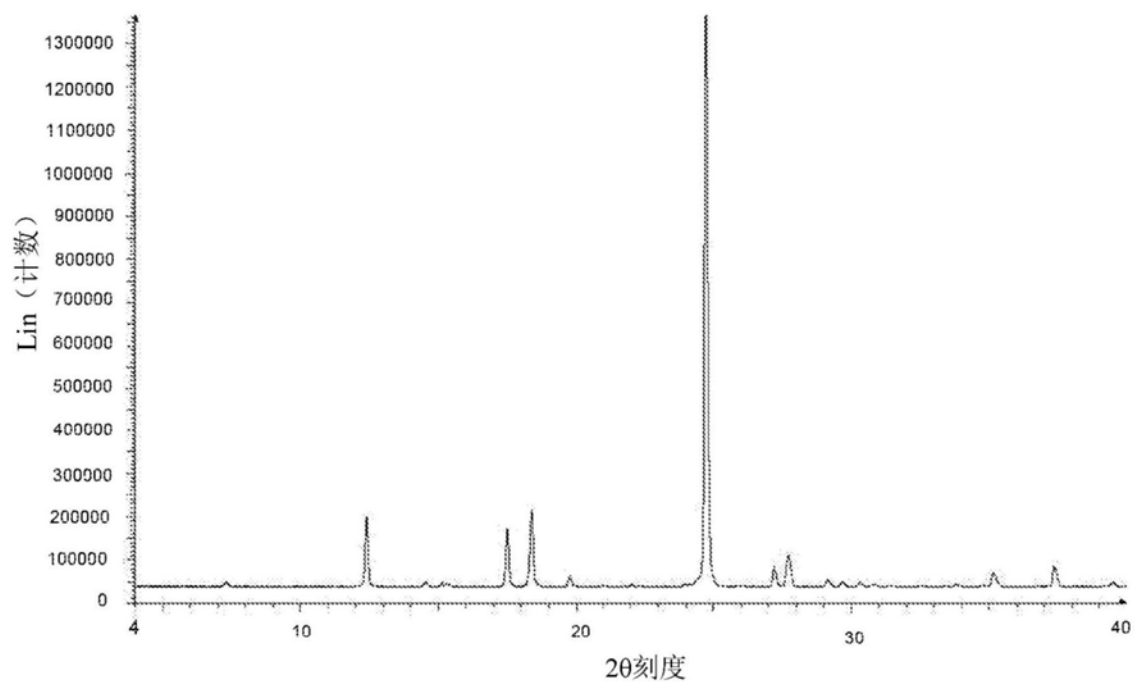
[0329] 其它实施例

[0330] 虽然结合其实实施例描述了本发明,但是应当明白,本发明能够进行进一步的修改。本申请应当理解为覆盖了本发明的任何下述变化形式、用途或者应用形式,一般而言,本发明的原理并包括与本发明落入本发明所属领域内的已知或习惯实践范围内的相关的偏离并且可应用于本文前面提出的基本特征。



2161-41-25\_Wet - 文件: 2161-41-25\_Wet.raw - 类型: 锁定耦合 - 起始 4.000 \* - 结束 40.004 \* - 步长: 0.014 \* = 步进时间: 15.5 s - 温度: 25°C (室温) - 起始时间: 16 s - 2θ: 4.000 \* - θ: 2.  
操作: Y刻度加100 | Y刻度加100 | Y刻度加100 | 背景 1.000, 1.000 | 输入

图1



2162-40-1\_Wet - 文件: 2162-40-1.raw - 类型: 锁定耦合 - 起始 4.000 \* - 结束 40.004 \* -  
步长: 0.014 \* = 步进时间: 15.5 s - 温度: 25°C (室温) - 起始时间: 22 s - 2θ: 4.000 \*  
- θ: 2.000 \* -  
操作: Y刻度加1000 | Y刻度加1000 | Y刻度加1000 | Y刻度加1000 | Y刻度加1000 | Y刻  
度加1000 | Y刻度加1

图2

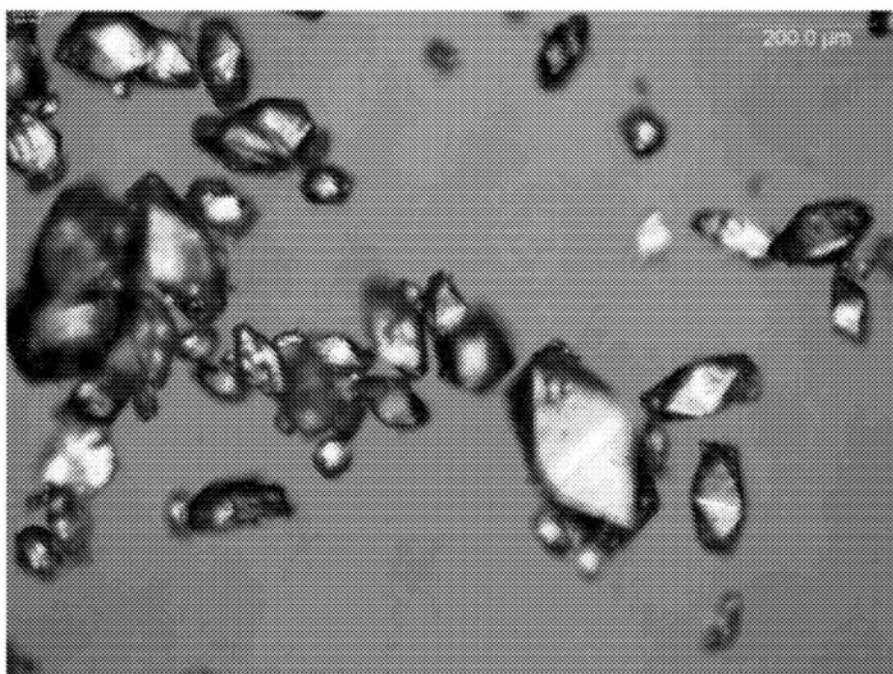


图3

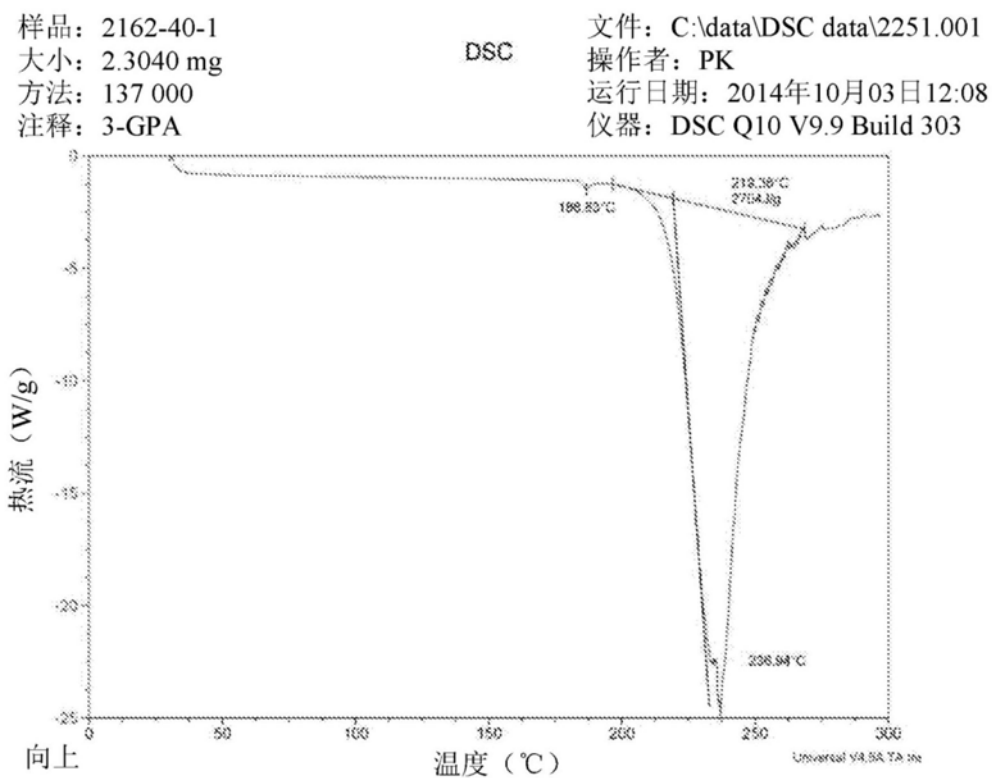


图4

样品: 2162-40-1  
大小: 5.4640 mg  
方法: JMPS-TM-139 006  
注释: 3-GPA

TGA

文件: C:\data\TGA data\1037.002  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月03日13:22  
仪器: TGA Q500 V6.7 Build 203

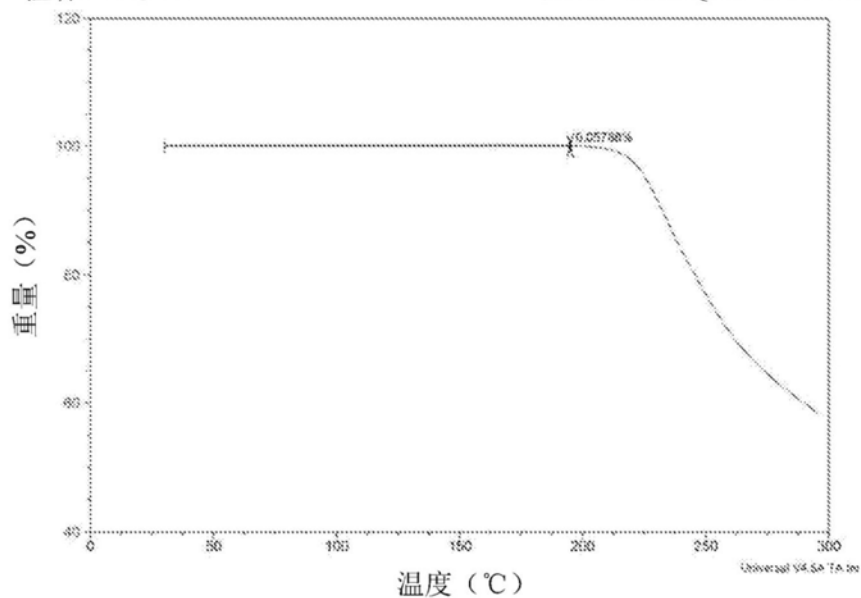


图5

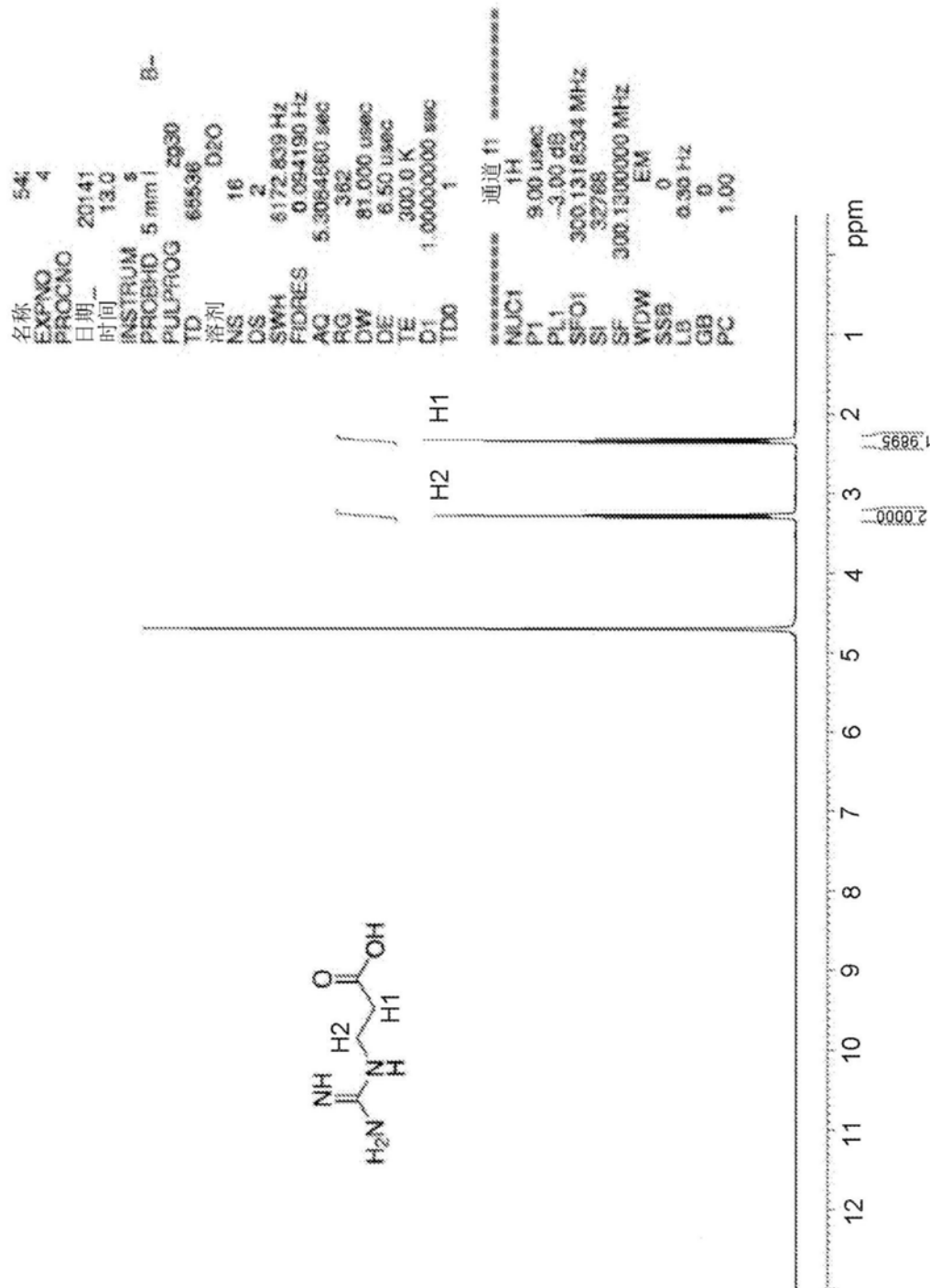


图6

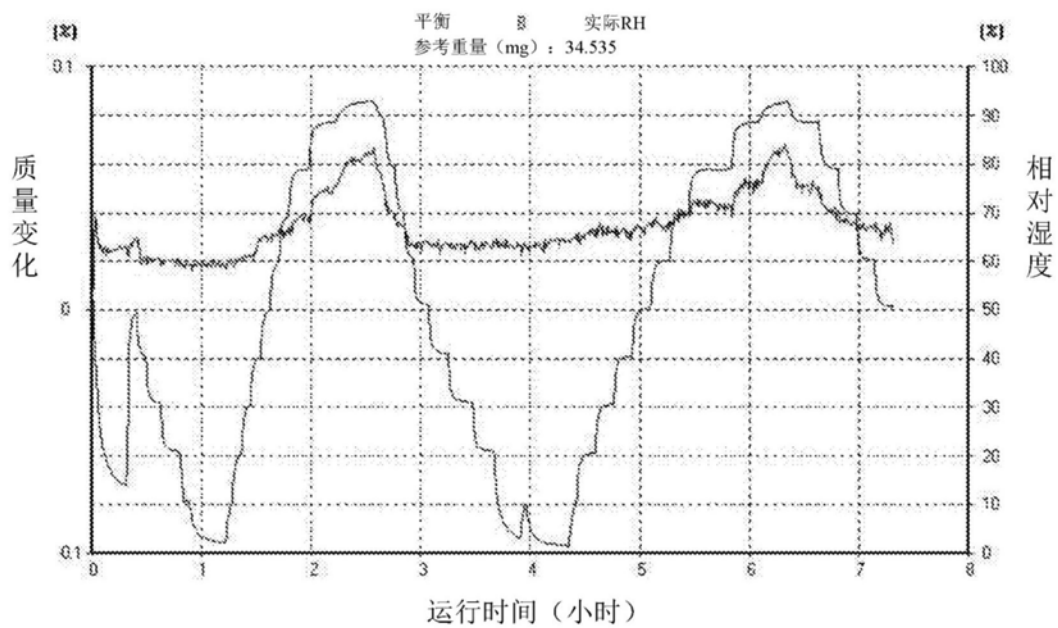


图7

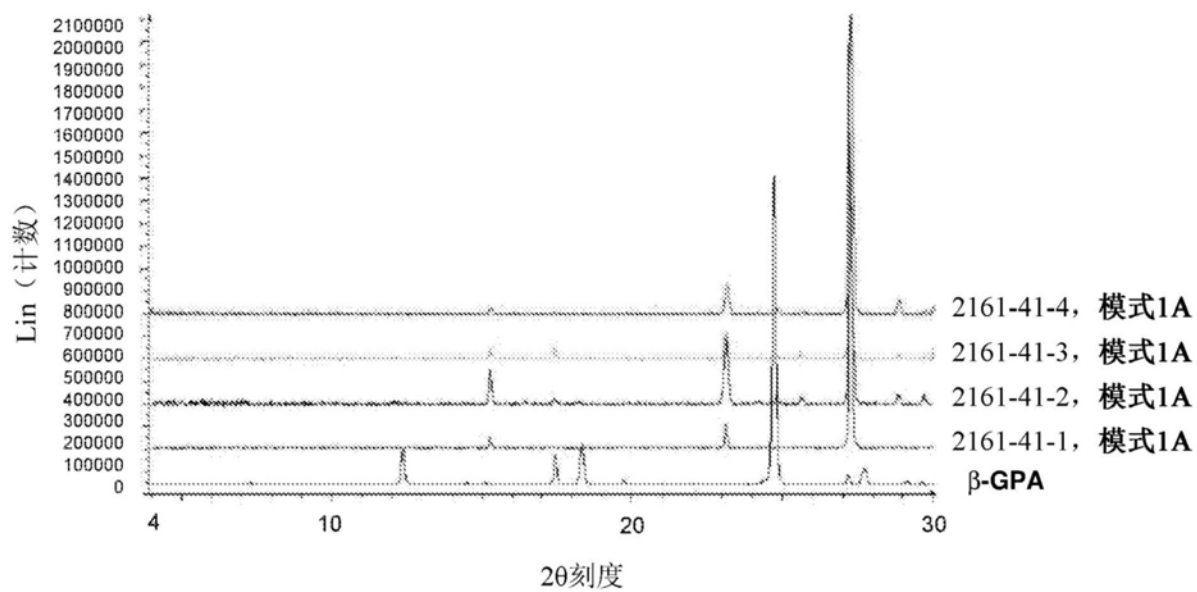


图8



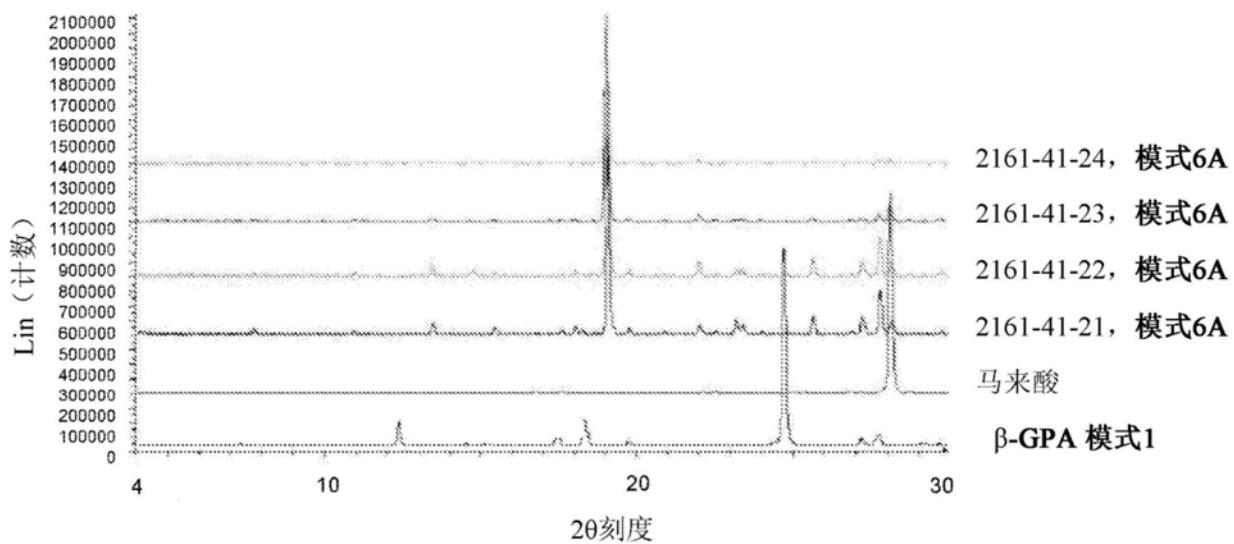


图9

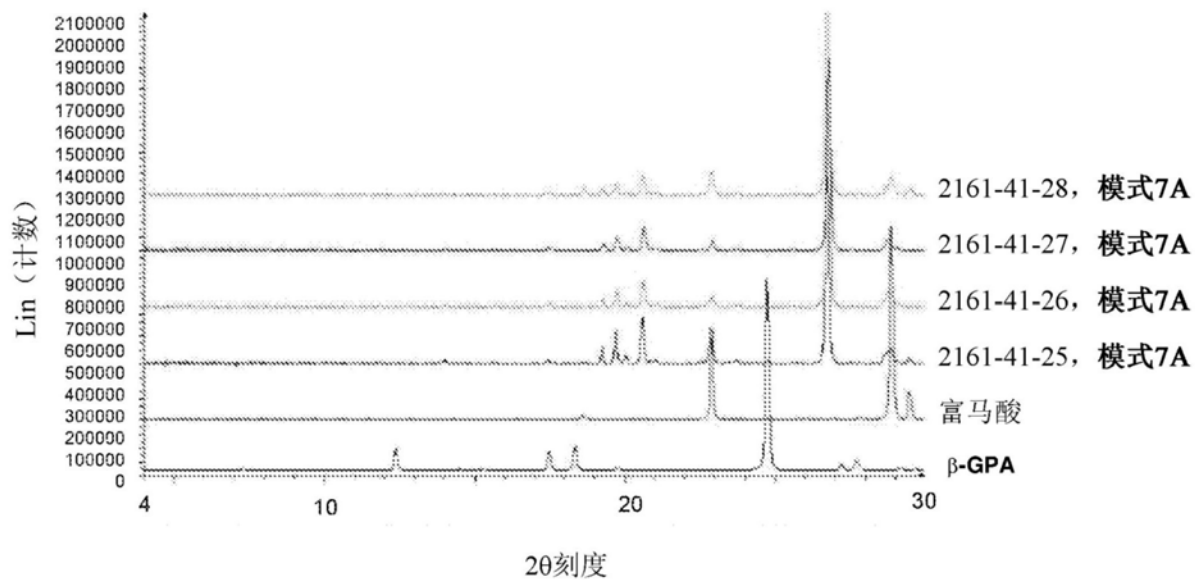


图10

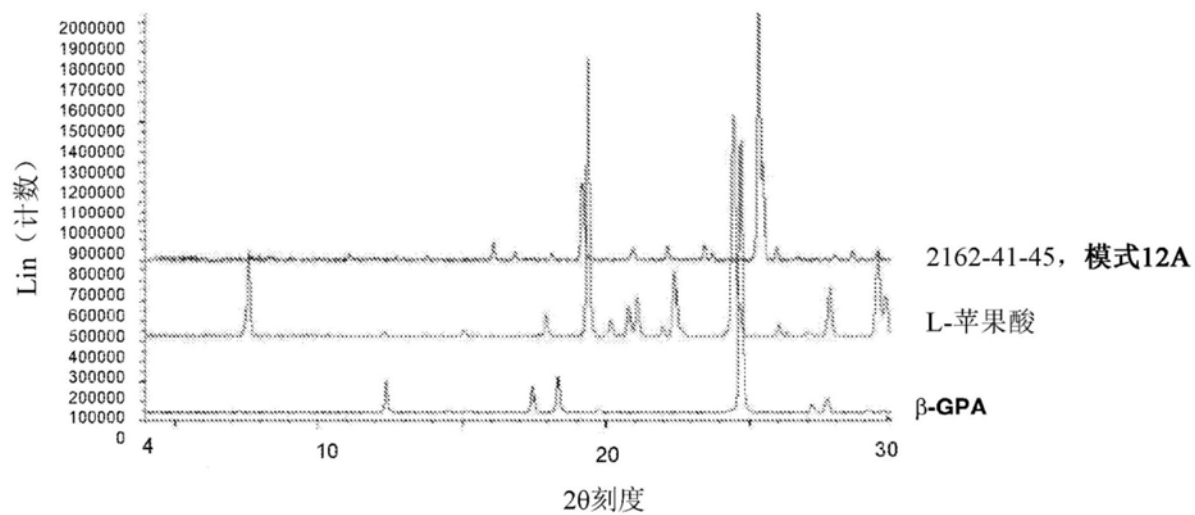


图11

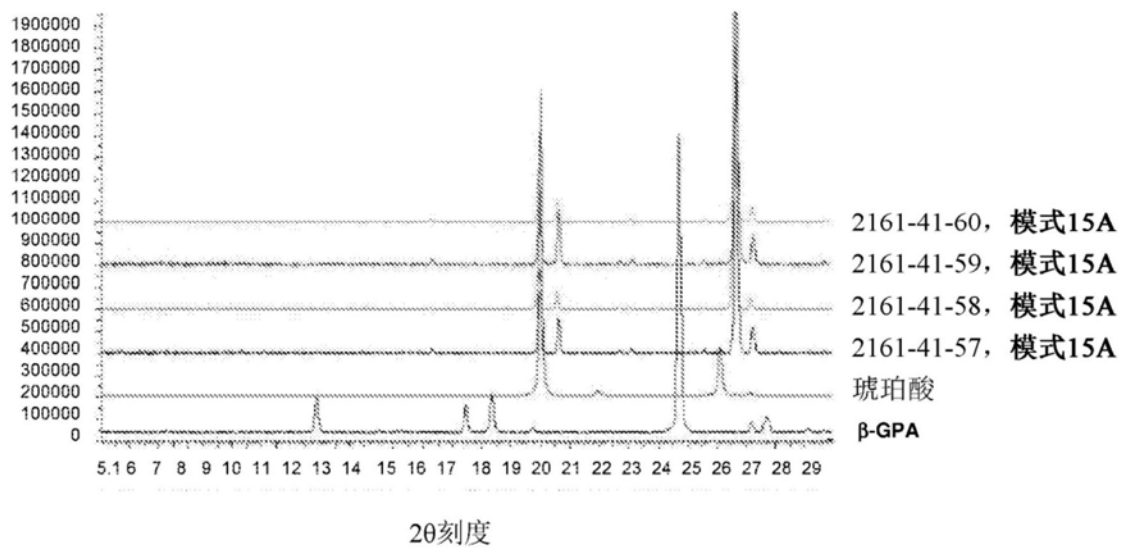


图12

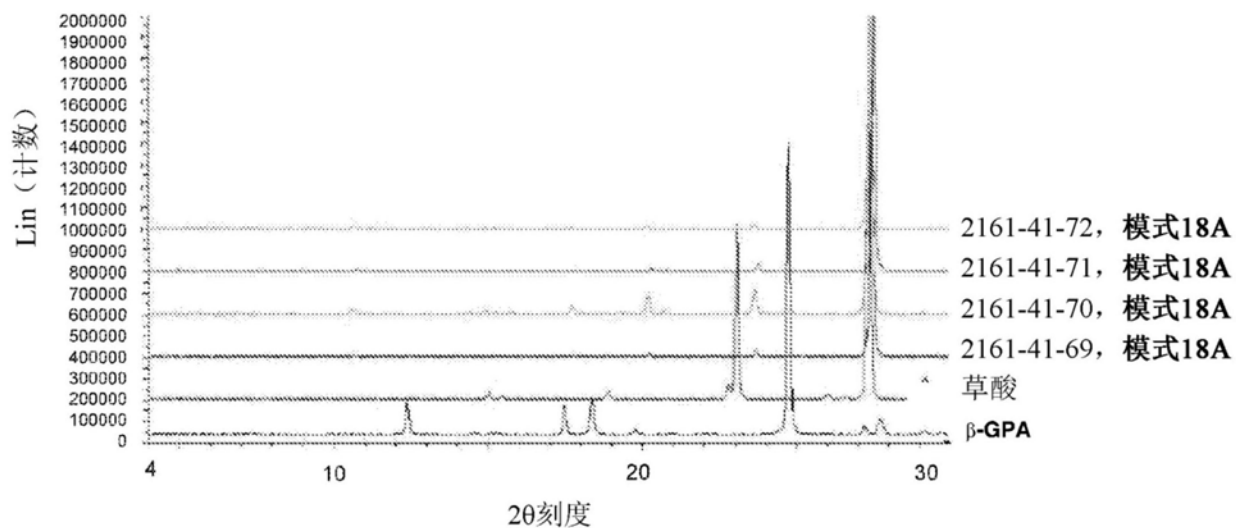


图13

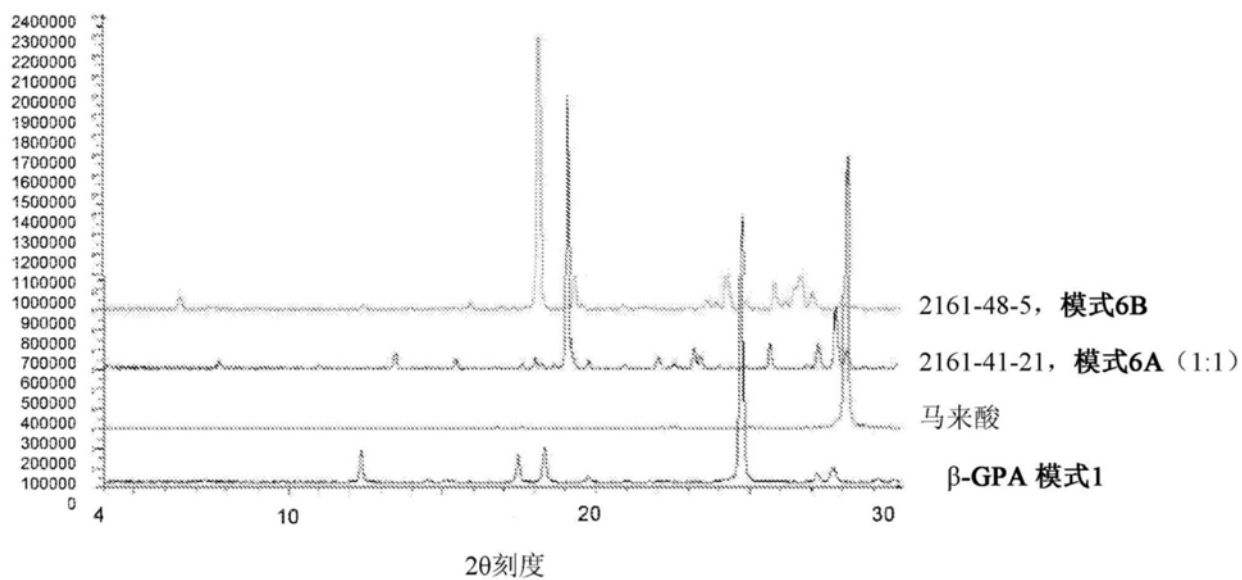


图14

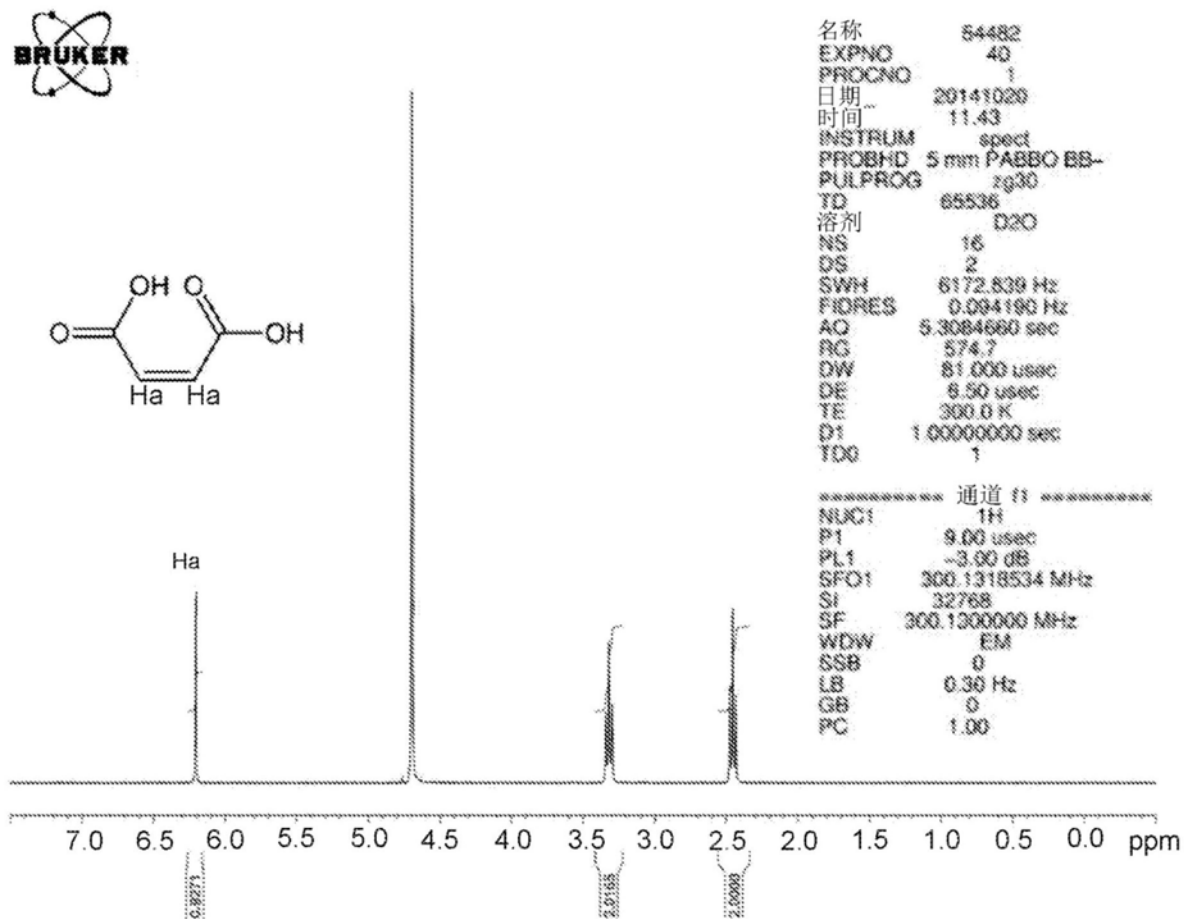


图15

样品: 2162-41-2  
大小: 1.3870 mg  
方法: 137.000  
注释: 3-GPA与HCl

DSC

文件: C:\data\DSC data\2257.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月08日11:53  
仪器: DSC Q10 V9.9 Build 303

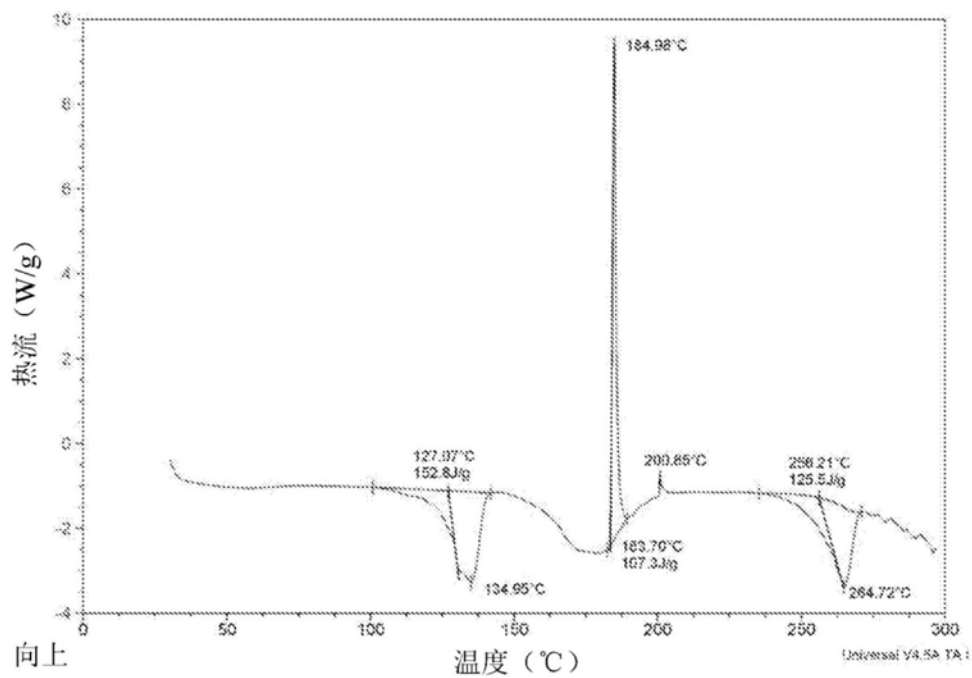


图16

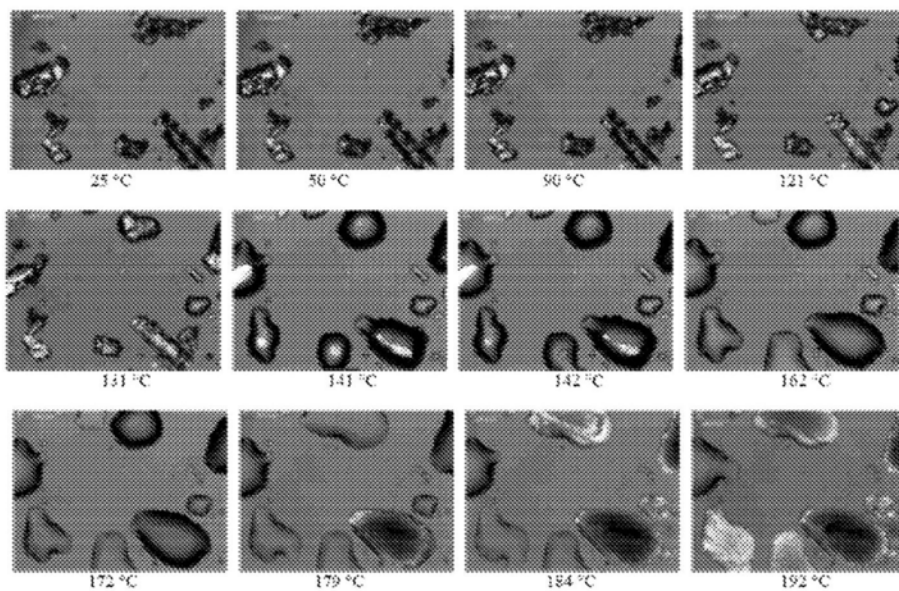


图17

样品: 2162-41-21  
大小: 1.5340 mg  
方法: 137.000  
注释: 3-GPA与马来酸

DSC

文件: C:\data\DSC data\2256.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月08日11:08  
仪器: DSC Q10 V9.9 Build 303

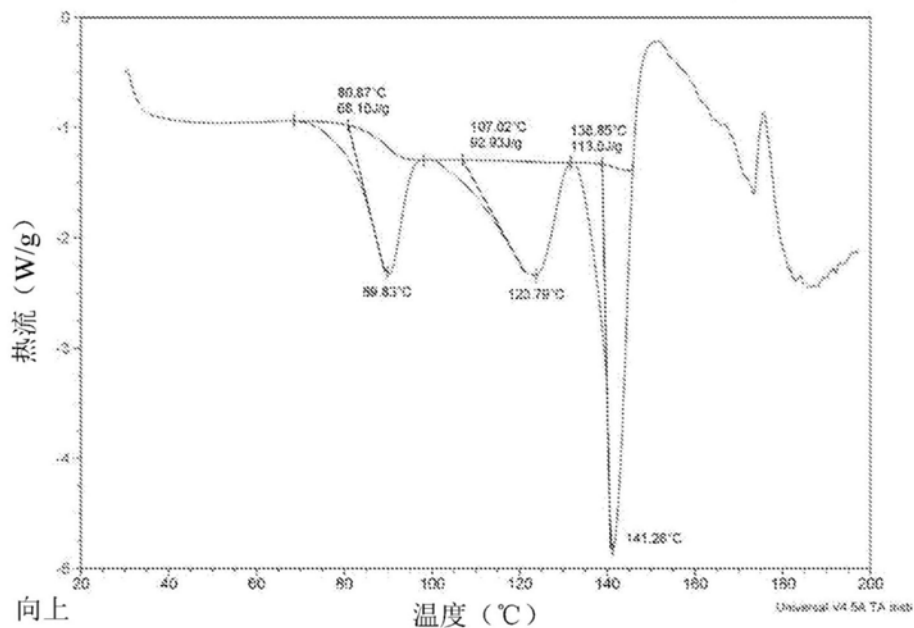


图18

样品: 2162-41-25  
大小: 1.2040 mg  
方法: 137.000  
注释: 3-GPA与富马酸

DSC

文件: C:\data\DSC data\2252.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月06日10:27  
仪器: DSC Q10 V9.9 Build 303

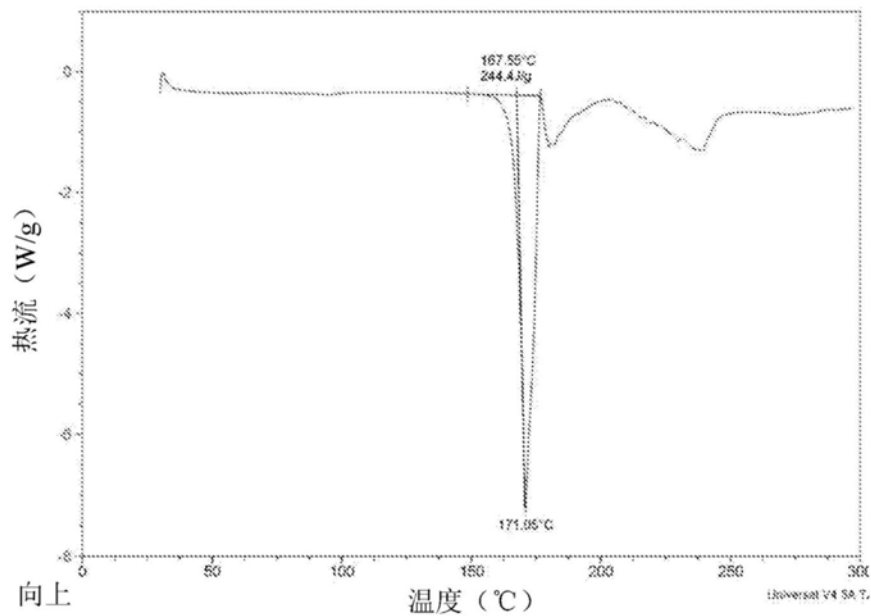


图19

样品: 2162-41-25  
大小: 1.8430 mg  
方法: JMPS-TM-139.006  
注释: 3-GPA与富马酸

TGA

文件: C:\data\TGA data\1036.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月06日11:34  
仪器: TGA Q500 V6.7 Build 203

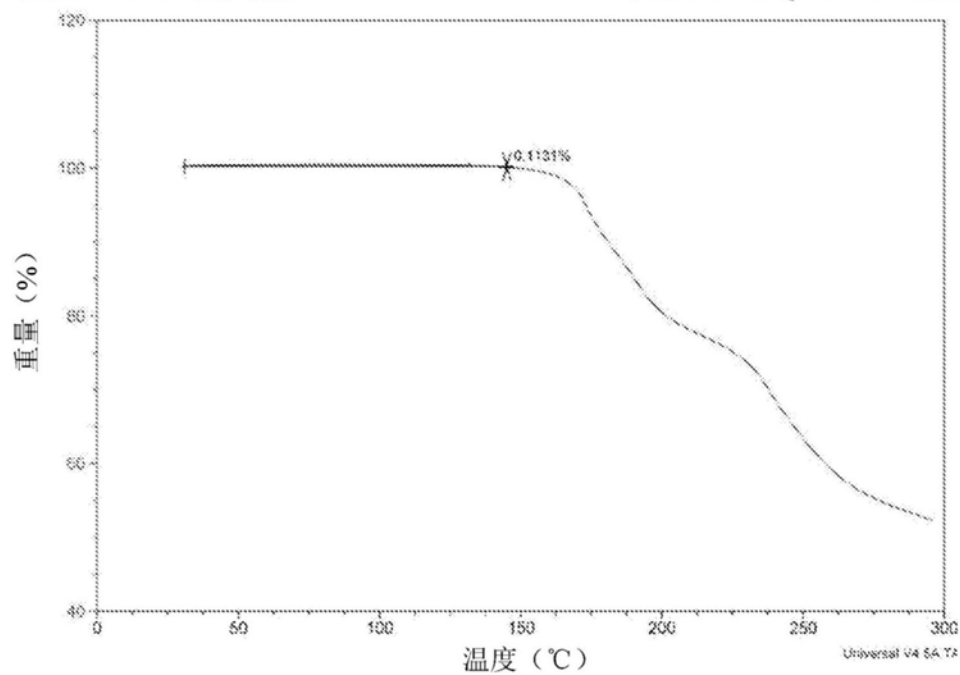


图20

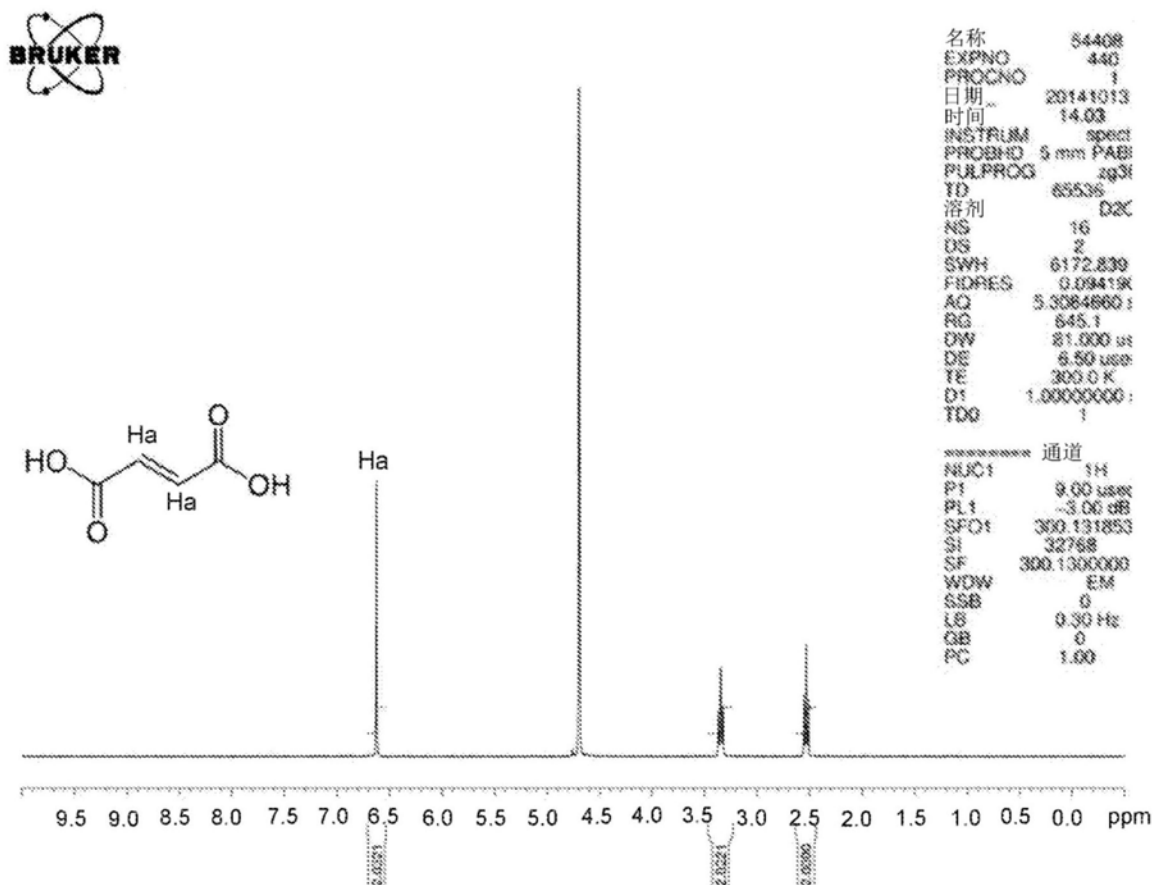


图21



样品: 2162-41-59  
大小: 2.0150 mg  
方法: 137.000  
注释: 3-GPA与琥珀酸

DSC

文件: C:\data\DSC data\2253.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月07日09:13  
仪器: DSC Q10 V9.9 Build 303

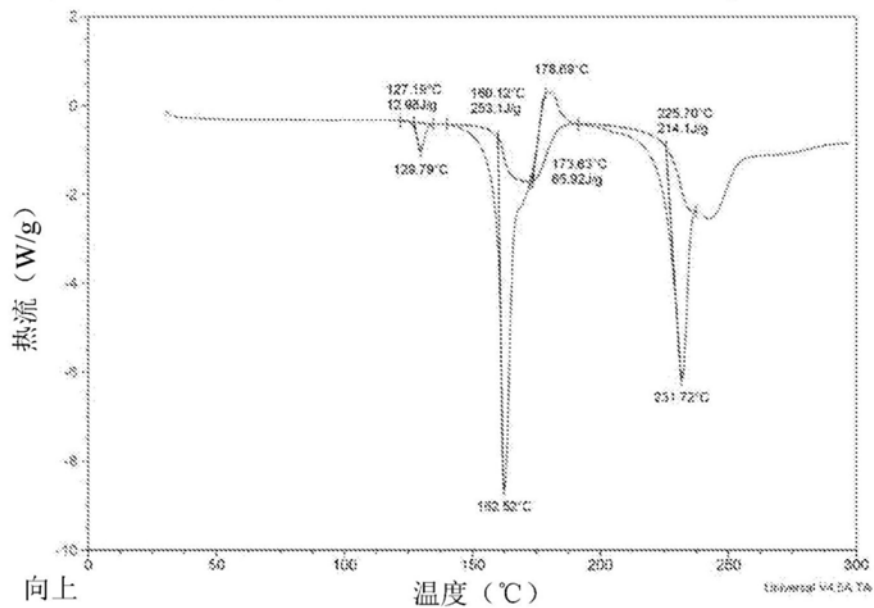


图22

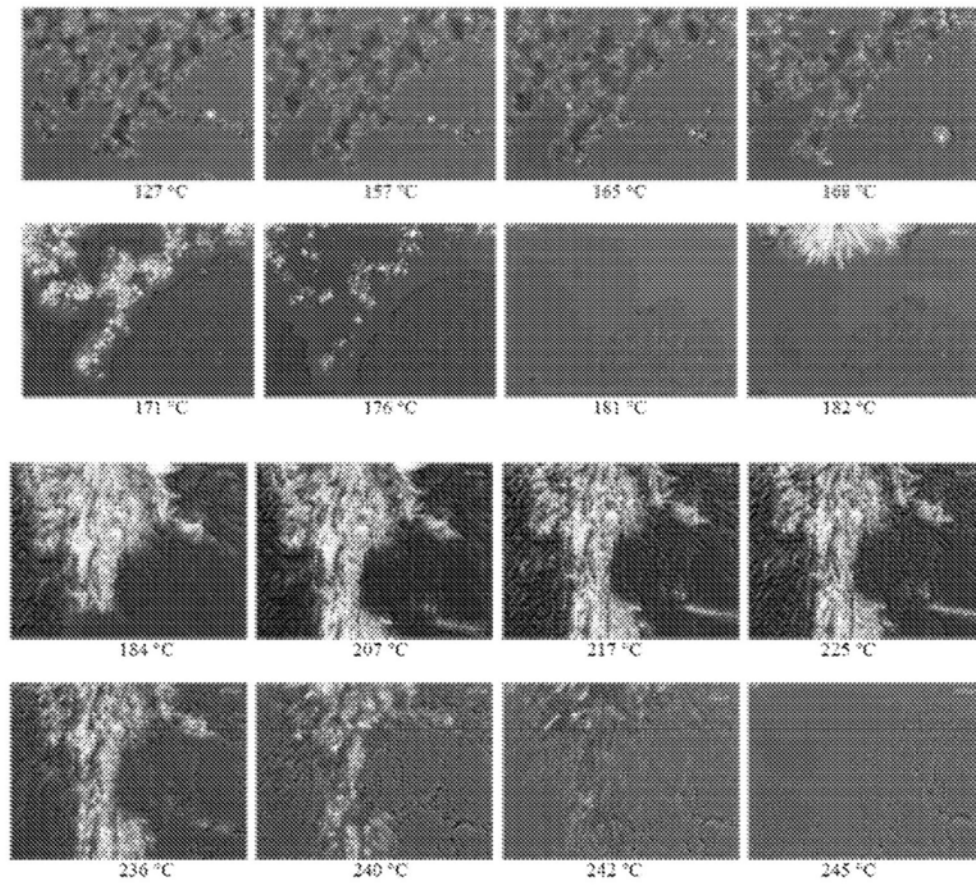


图23

样品: 2162-41-57  
大小: 2.9480 mg

TGA

文件: C:\data\TGA data\1047.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月09日12:24  
仪器: TGA Q500 V6.7 Build 203

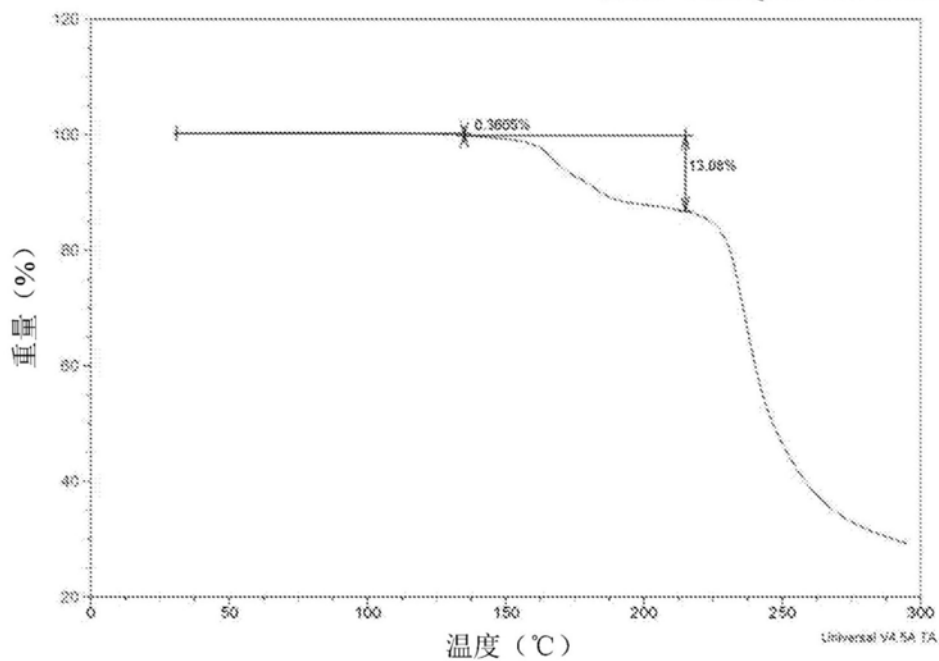


图24

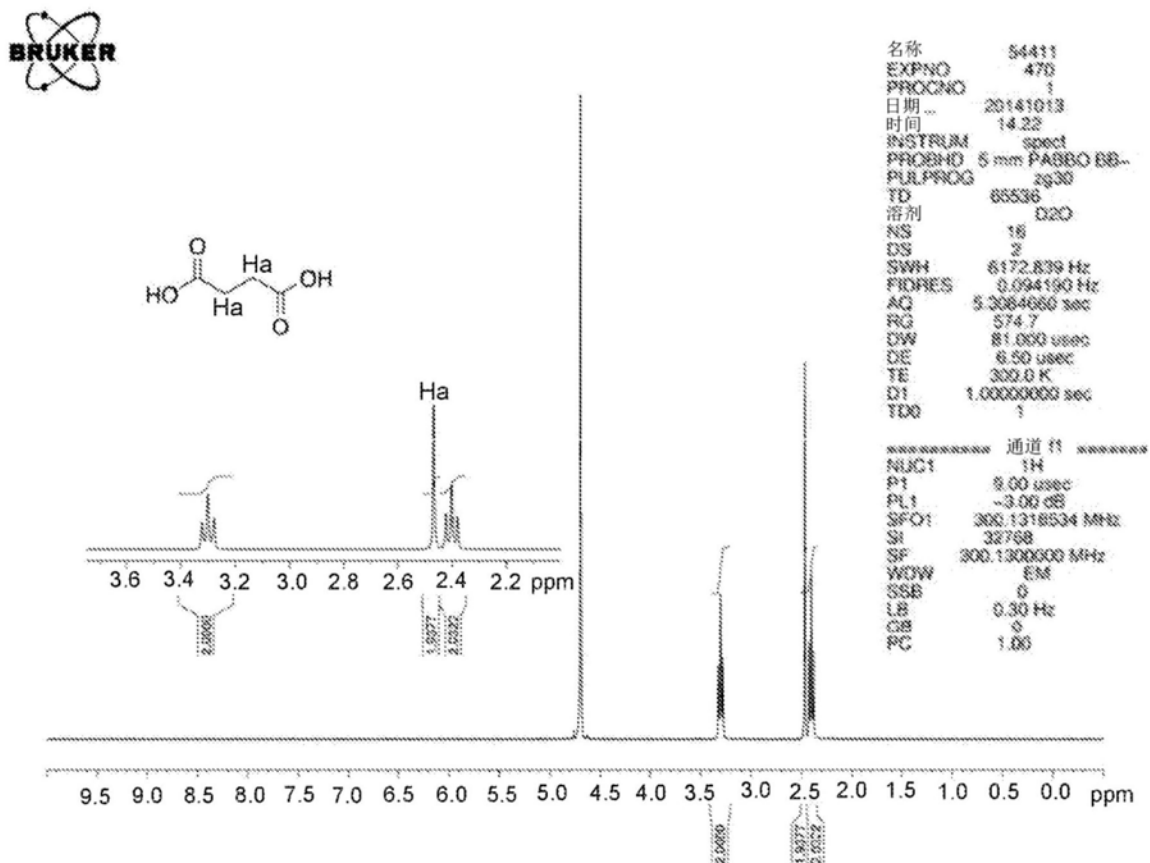


图25

样品: 2162-41-69  
大小: 1.9880 mg

DSC

文件: C:\data\DSC data\2259.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月09日13:14  
仪器: DSC Q10 V9.9 Build 303

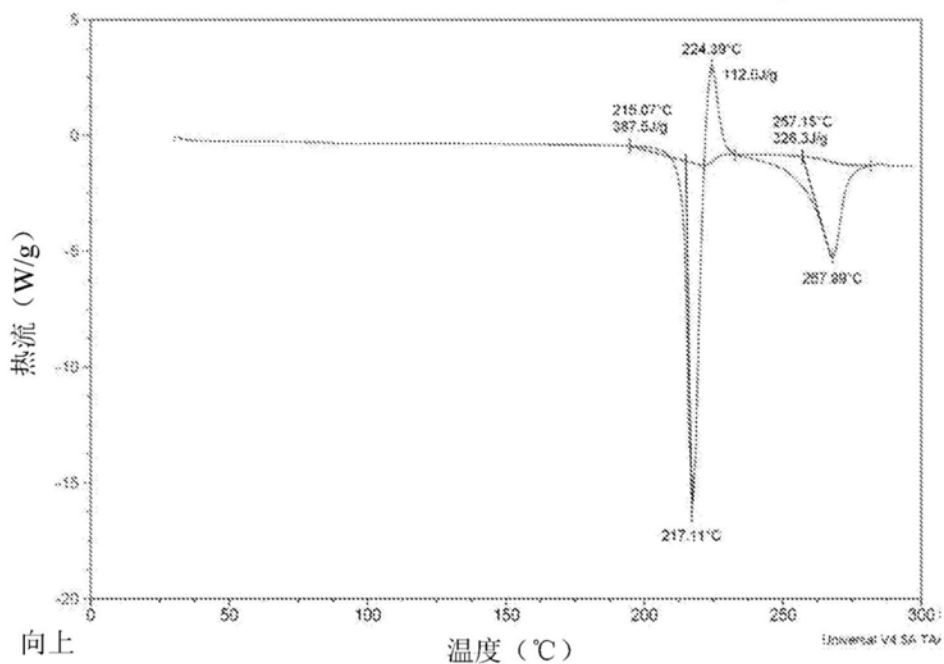


图26

样品: 2162-41-68  
大小: 3.6020 mg

TGA

文件: C:\data\TGA data\1048.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年10月09日13:18  
仪器: TGA Q500 V6.7 Build 203

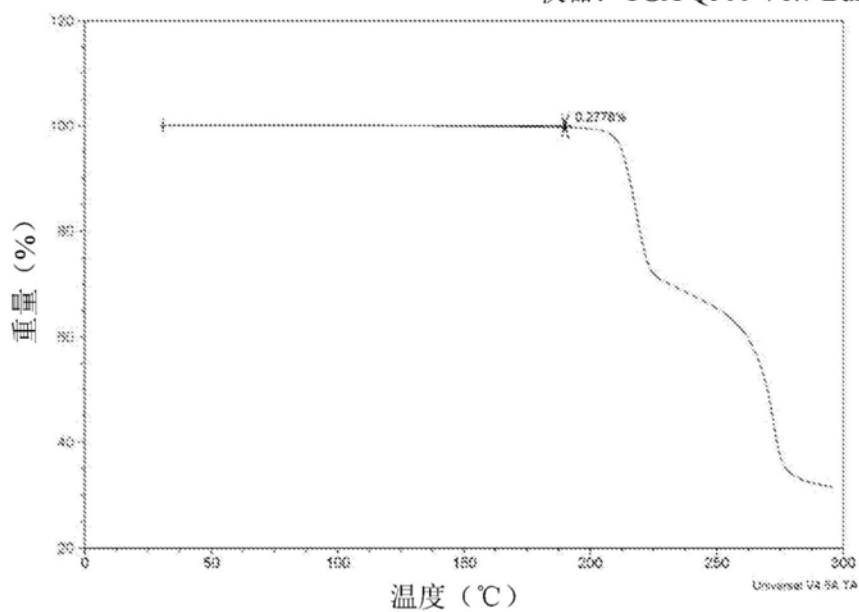


图27

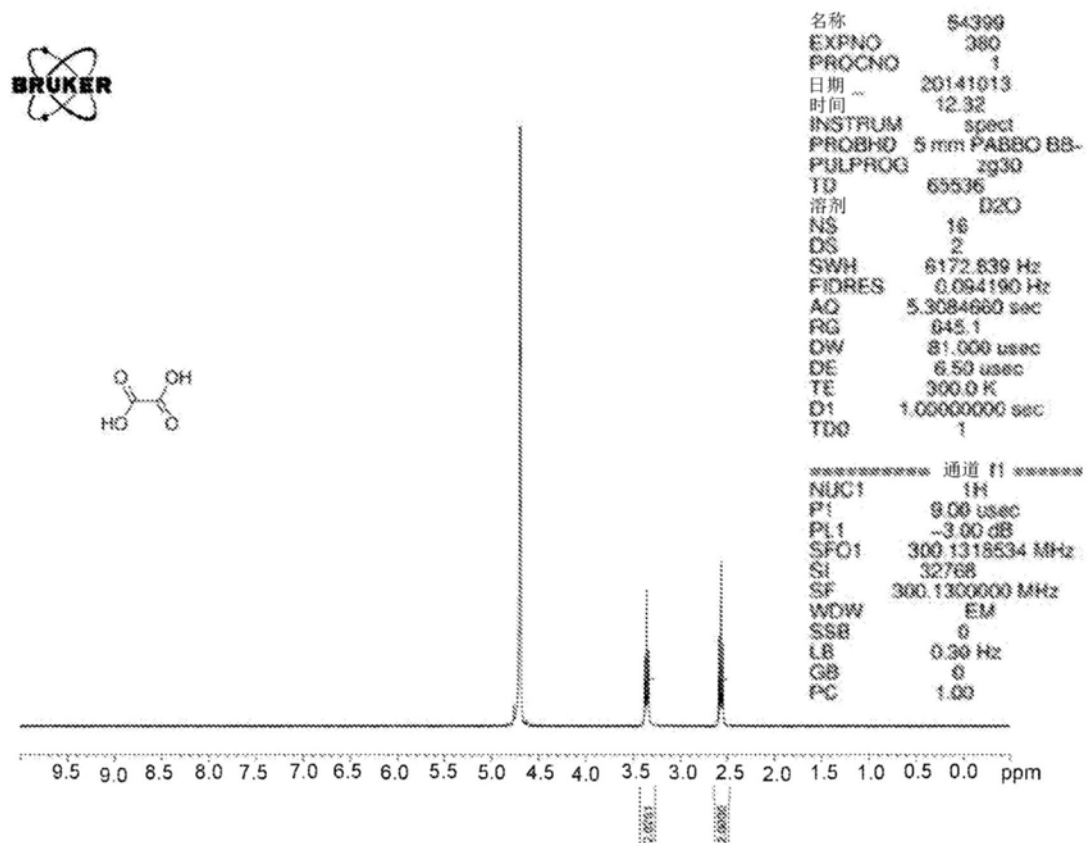


图28

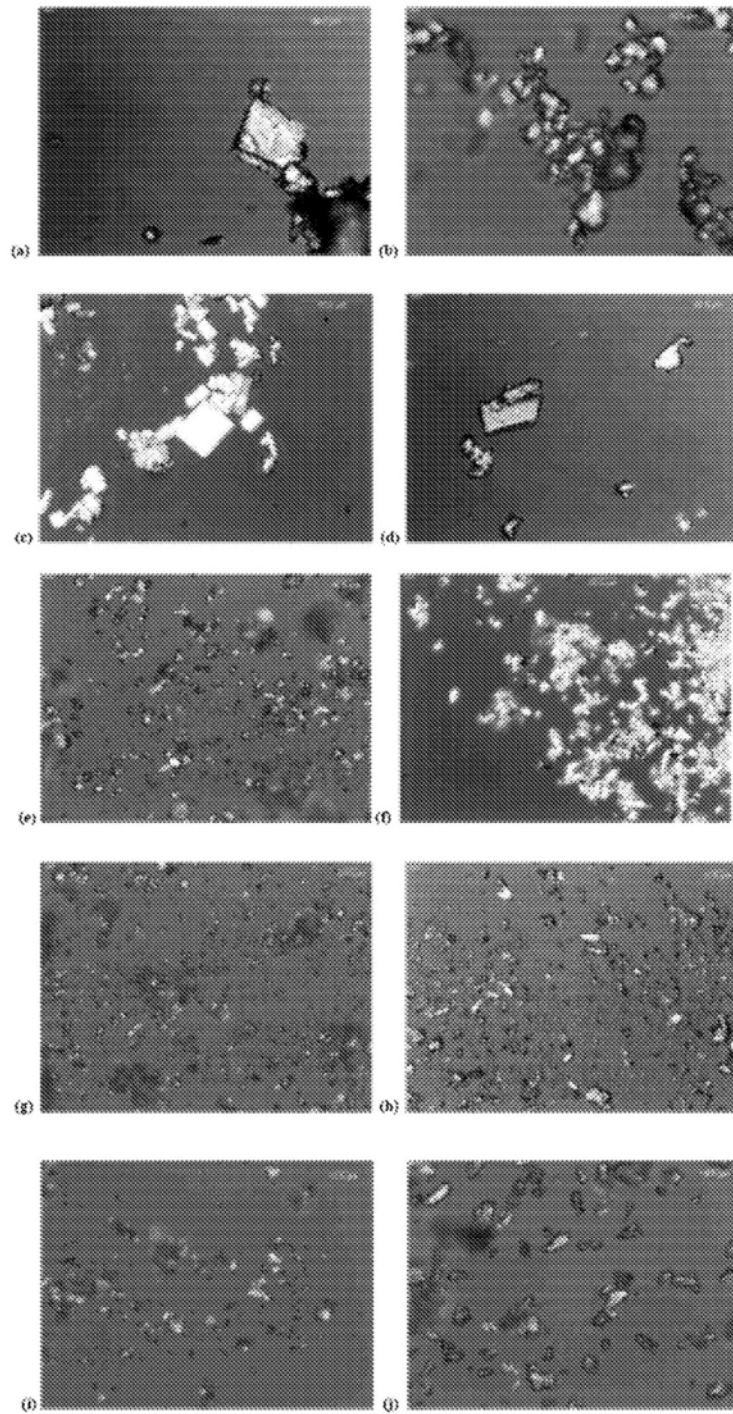


图29

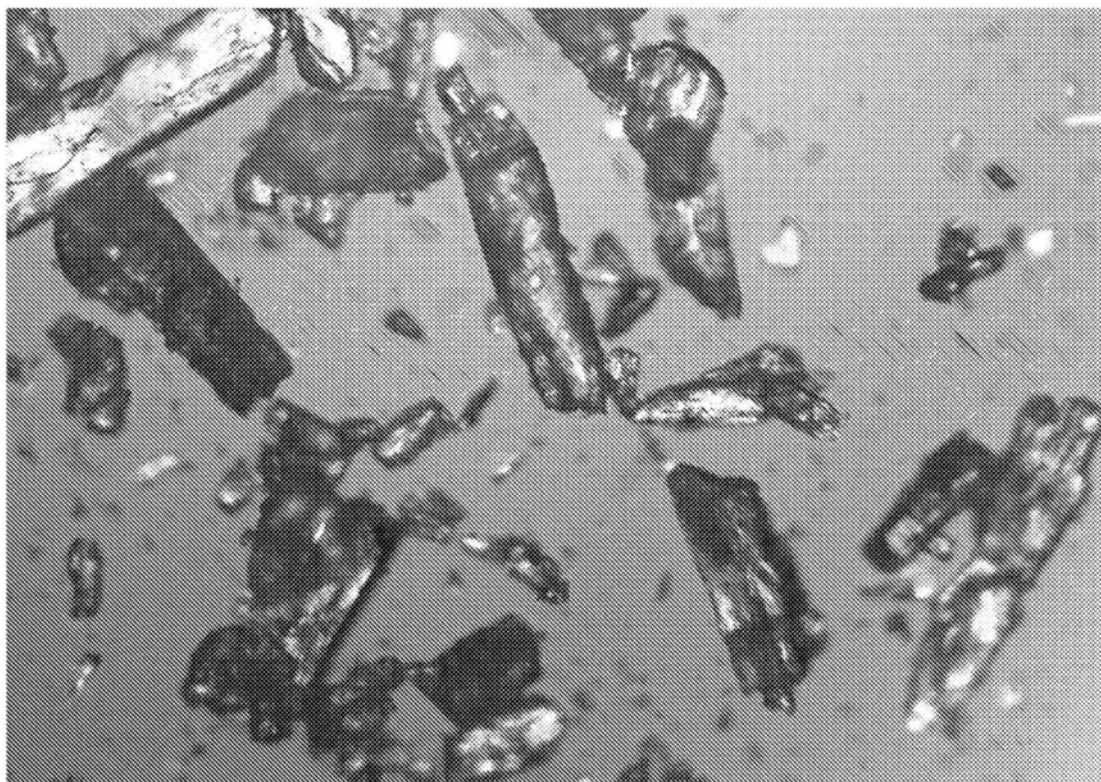


图30

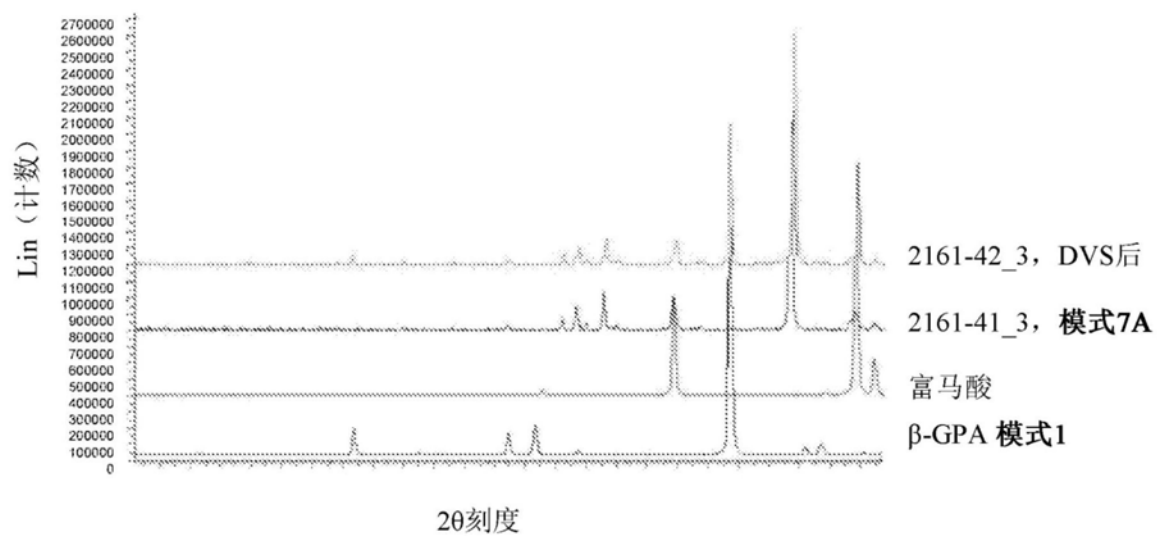


图31



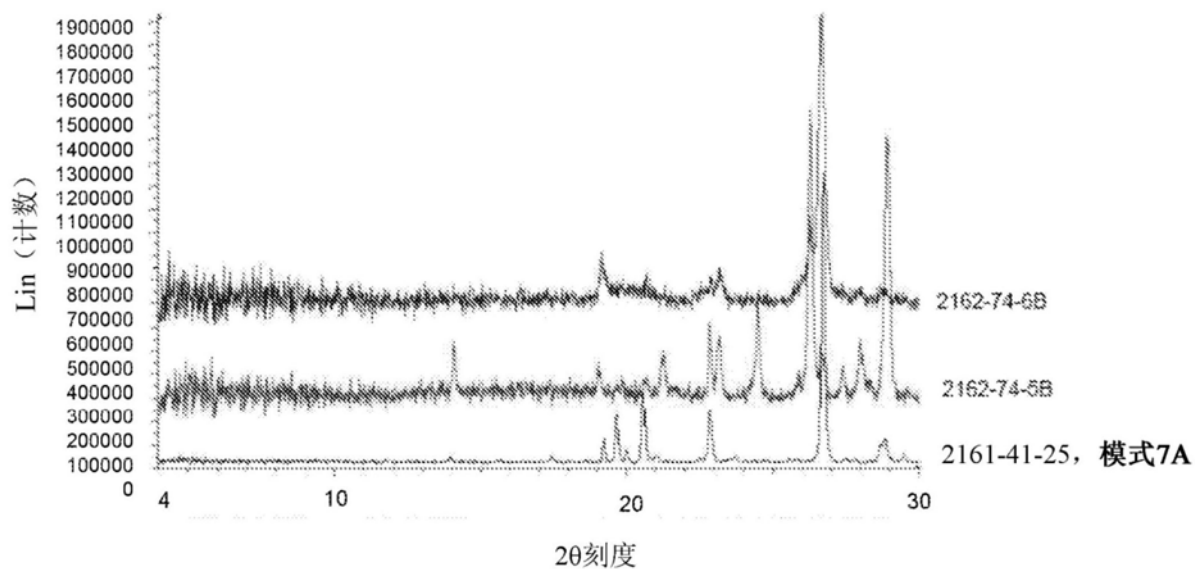


图32

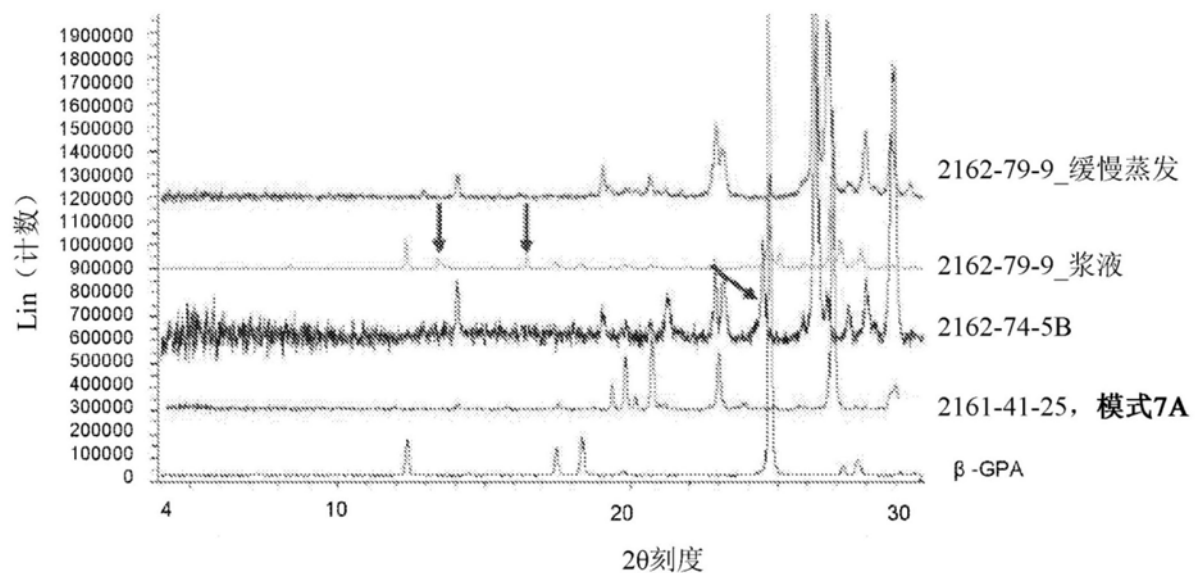


图33

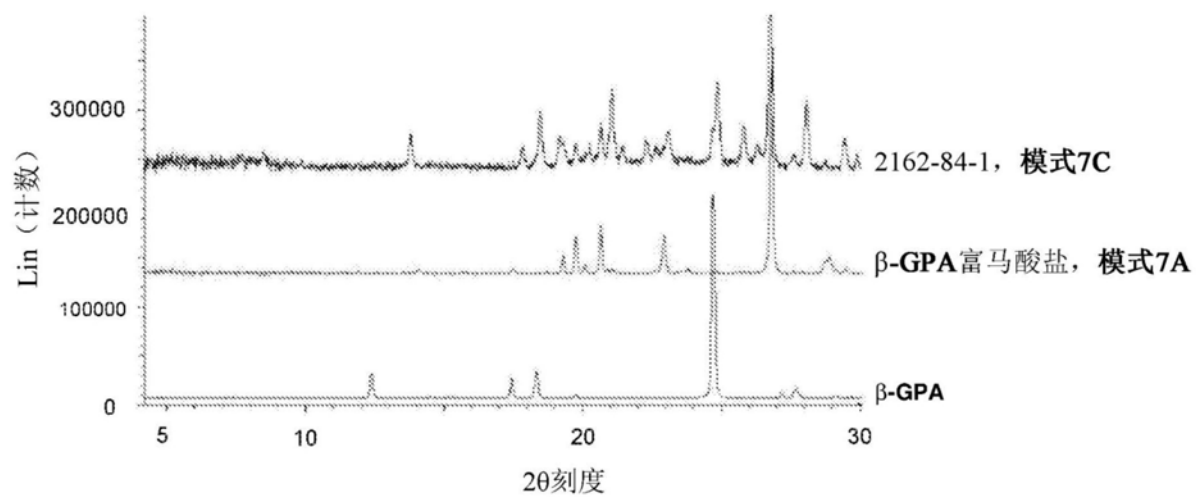


图34

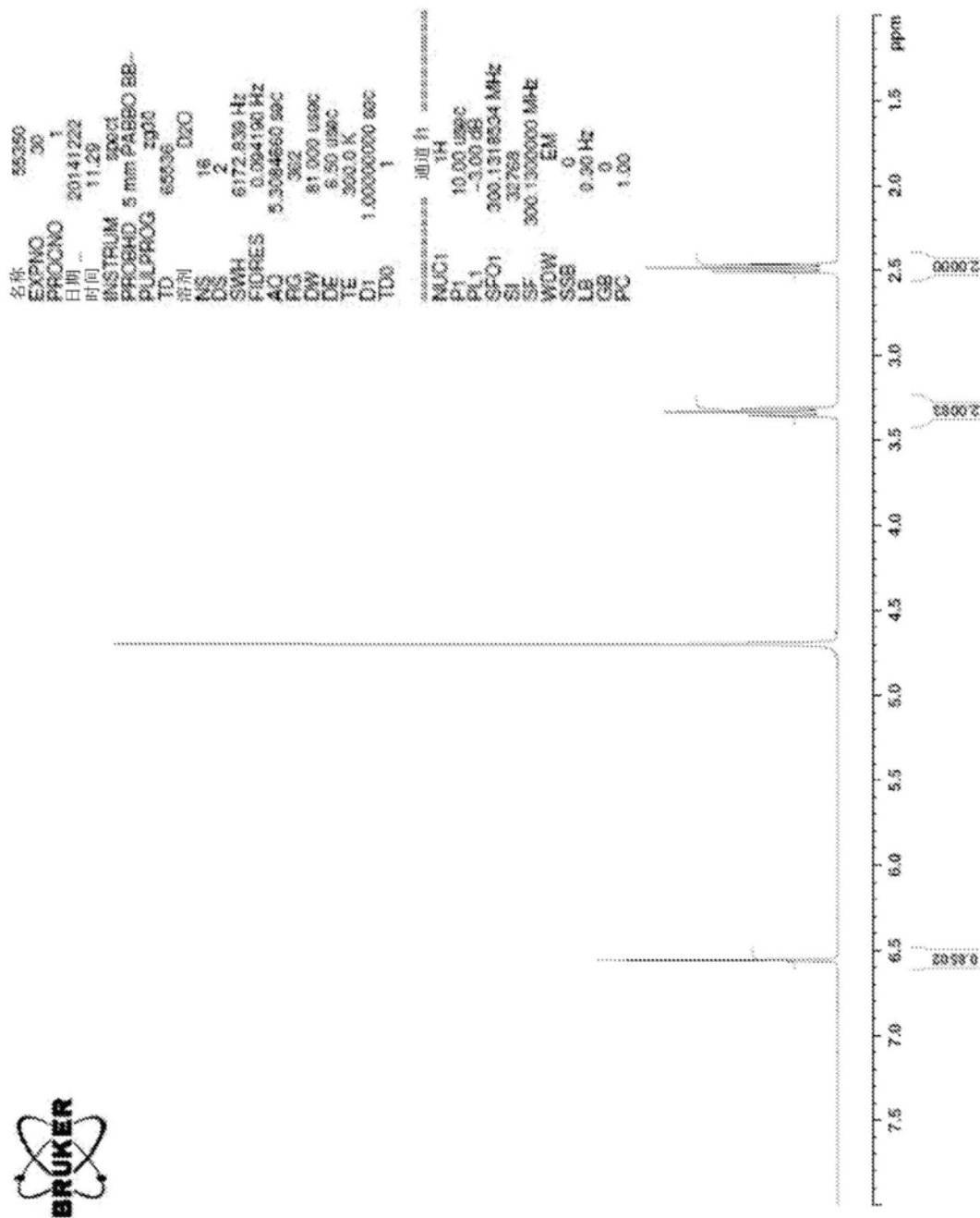


图35

样品: 2162-54-1  
大小: 2.1980 mg  
方法: 137.000  
注释: 3-GPA

DSC

文件: C:\...srv\_chtga01\Desktop\  
data\2308.001  
操作者: PK  
运行日期: 2014年12月23日16:09  
仪器: DSC Q10 V24.11 Build 134

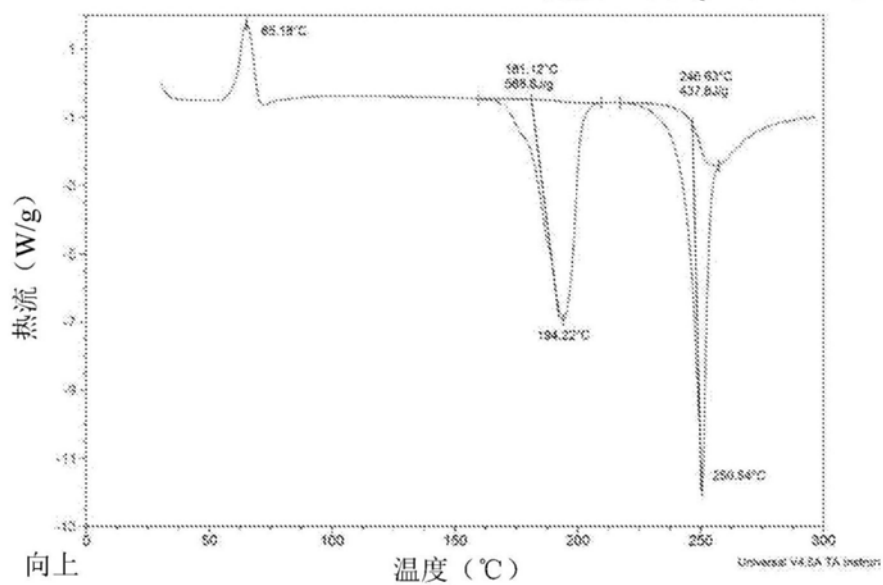


图36

FT-拉曼

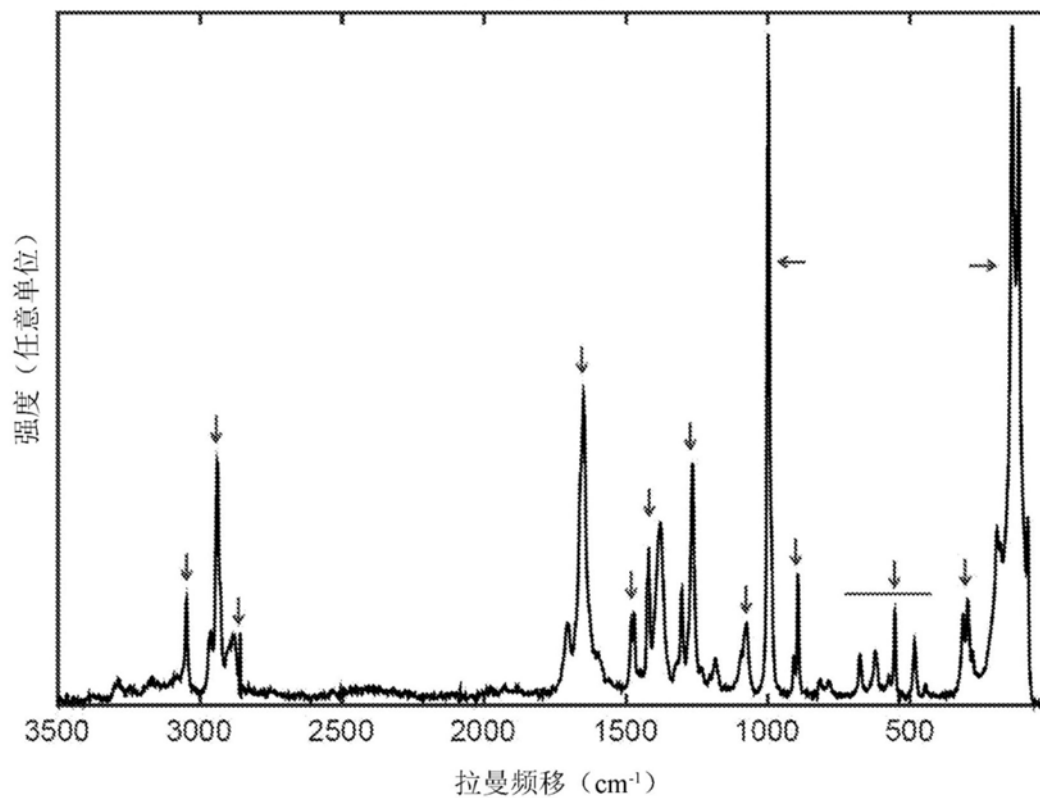


图37