



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107721902 A

(43)申请公布日 2018.02.23

(21)申请号 201711093636.5

A61P 17/06(2006.01)

(22)申请日 2017.11.08

A61P 29/00(2006.01)

(71)申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之
路555号

(72)发明人 梅雪锋 王逢源 张奇 王建荣

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225

代理人 刘锋 李琳

(51)Int.Cl.

C07D 209/48(2006.01)

C07D 213/82(2006.01)

A61K 31/455(2006.01)

A61K 31/4035(2006.01)

A61K 41/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页 附图5页

(54)发明名称

阿普斯特与烟酰胺的共结晶及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及阿普斯特与烟酰胺的共结晶及其制备方法。运用X-射线粉末衍射分析、热失重分析、差示扫描量热分析等手段对共结晶进行了全面表征,发现该共结晶较阿普斯特具有更加优良的物理化学和成药性能。该阿普斯特与烟酰胺的共结晶的制备方法简单,容易控制,重现性好,可以稳定获得阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

1. 一种阿普斯特与烟酰胺的共结晶,其特征在于,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶中阿普斯特和烟酰胺的摩尔比为2:1。

2. 一种阿普斯特与烟酰胺的共结晶,其特征在于,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线粉末衍射图谱中 2θ 角度约为 $7.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.59^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

3. 根据权利要求1或2所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶,其特征在于,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线粉末衍射图谱中 2θ 角度约为 $7.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.59^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.20^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.35^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.67^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.72^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.33^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.74^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.75^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.36^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.93^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $34.37^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

4. 根据权利要求1或2所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶,其特征在于,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线衍射图谱,具有基本上如附图1所示的X-射线粉末衍射图谱。

5. 根据权利要求1或2所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶,其特征在于,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的差示扫描量热分析谱图约在 $144.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 有特征吸热峰。

6. 一种制备根据权利要求1-5中任一项所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的方法,其特征在于,所述方法为以下方法之一:

方法一:

将阿普斯特和烟酰胺加入到有机溶剂中,完全溶解后,缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶;

方法二:

将过量烟酰胺溶于有机溶剂中,取上清液加入稍过量的阿普斯特,搅拌至有大量白色固体析出;取固体部分干燥,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

7. 根据权利要求6所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的制备方法,其特征在于:

所述的有机溶剂包括所有对原料有一定溶解度且不对原料造成变质的有机溶剂,选自醇类、酮类、酯类、烷烃、芳香烃或卤代烷烃等有机溶剂之一或几种的组合;优选地,所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷中的一种或多种的混合物。

8. 根据权利要求6所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的制备方法,其特征在于:

方法一中,所述的阿普斯特和烟酰胺的摩尔比约为4:1~1:4;优选地,所述的阿普斯特和烟酰胺的摩尔比约为2:1;

所述的阿普斯特与有机溶剂的重量体积比约为2~50mg:1mL;进一步优选约为4~30mg:1mL;

方法二中,所述的烟酰胺与有机溶剂的重量体积比约为10~40mg:1mL;进一步优选约为20~30mg:1mL;

所述的阿普斯特与有机溶剂的重量体积比约为10~100mg:1mL;进一步优选约为40~70mg:1mL;

所述的搅拌的时间为24小时以上;

所述的干燥为在真空干燥箱中干燥。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求1-5中任一项所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶

以及药学上可接受的载体。

10. 根据权利要求1-5中任一项所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶或根据权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗活动性银屑病关节炎及光疗或系统疗法的中度至重度斑块型银屑病的药物中的应用。

阿普斯特与烟酰胺的共结晶及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属药物化学及结晶工艺技术领域,具体涉及阿普斯特与烟酰胺的共结晶及其制备方法和应用。

背景技术

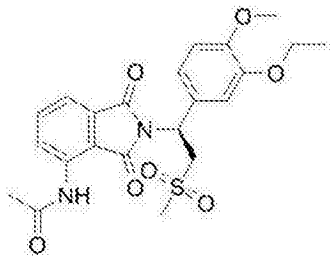
[0002] 药物共结晶(共晶)是指药物活性成分(API)分子与其他生理上可接受的酸、碱、盐、非离子化合物分子以氢键、 π - π 堆积作用、范德华力和其他非共价键相连而结合在同一晶格中。共晶在药物中最大的应用价值就是可以在不改变药物共价结构的同时引入新的组分,大大改善药物的理化性质,如稳定性、熔点、溶解度、溶出速率、生物利用度等,并且由于配体(CCF)的种类有很多,药物的性质也可以相应得到不同程度的调节。活性药物成分的每一种新的固体形态所表现出来的物理性质的不同会影响其储存稳定性、可压性和密度以及溶解度和溶出速率。

[0003] 与盐类、溶剂化物等其他固体形态相比,共晶在药物研发中有着更大的优势。首先,对于溶剂化物来说,因为在药剂学上可以接受的溶剂种类有限,而且溶剂化物在制剂过程中经常发生去溶剂(水)现象,转变为不稳定的无定形或者溶解性更差的晶型。其次,相对于盐来说,因为成盐要求原料药至少有一个离子化的中心,而药物共晶中的各个组分可以是中性分子,因而药物共晶可以涵盖所有的API,包括酸、碱和非离子化合物;并且,潜在的用来和API形成共晶的分子也很多,这些物质可能包括食品添加剂、防腐剂、药用辅料、矿物质、维生素、氨基酸以及其他活性分子,甚至可以是其他的API。总的来说,共晶是一种有广泛应用前景的固体形态,对药物的处方前研究和剂型设计具有深远影响。

[0004] 一种共晶由于其特定的晶体形态以及特定的化学成分,可能拥有独一无二的性质。比如,与API相比,共晶具有更加良好的药理和制药特性,更容易加工;共晶有更具优势的溶出度和溶解度,能使人体更有效地利用药物活性成分,因此有更好的生物利用度;共晶拥有更好的储存稳定性。总之,共晶可能拥有除了治疗效果以外的其他有利性质。

[0005] 阿普斯特的化学名为:S-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲磺酰基乙基]-4-乙酰氨基异吲哚啉-1,3-二酮},其化学结构式如下:

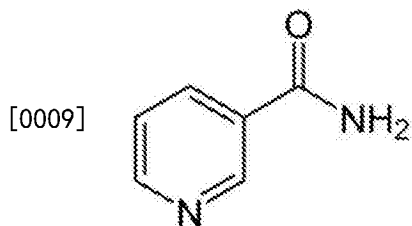
[0006]



[0007] 阿普斯特是一种磷酸二酯酶-4 (PDE-4) 的抑制剂。临床用于治疗有活动性银屑病关节炎的成年患者以及光疗和系统疗法的中度至重度斑块型银屑病成人患者的治疗。由于阿普斯特在水中的难溶性,导致其体内生物利用度低。到目前为止,尚未有阿普斯特共结晶的报道。

[0008] 烟酰胺,又称尼克酰胺,英文名:Nicotinamide。化学式: $C_6H_6N_2O$,其化学结构式如

下:



[0010] 针对现有技术中存在的上述不足,本发明所要解决的技术问题之一是提供一种阿普斯特烟酰胺共结晶。本发明采用独特的氢键合成子设计的基础上,获得阿普斯特与烟酰胺共结晶。研究发现,阿普斯特与烟酰胺的共结晶结晶度高、吸湿性小,并形成规整的晶体型态,水溶性明显增强,因而有利于药物的工艺处理和物化性能的改善,提高成药性能。

发明内容

[0011] 本发明目的之一在于提供了一种阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0012] 本发明的目的之二在于提供一种阿普斯特与烟酰胺的共结晶的制备方法。

[0013] 本发明的目的之三在于提供一种药物组合物,所述药物组合物包含上述阿普斯特与烟酰胺的共结晶以及药学上可接受的载体。

[0014] 本发明的目的之四在于提供一种阿普斯特与烟酰胺的共结晶在制备用于治疗活动性银屑病关节炎及光疗或系统疗法的中度至重度斑块型银屑病的药物中的应用。

[0015] 根据本发明的第一方面,提供了阿普斯特与烟酰胺的共结晶,所述的共结晶中,阿普斯特和烟酰胺的摩尔比为2:1。

[0016] 所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线粉末衍射图谱中 2θ 角度约为: $7.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.59^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.25^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.39^\circ \pm 0.2^\circ$, $26.26^\circ \pm 0.2^\circ$, $28.93^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0017] 优选地,所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线粉末衍射图谱中还在 2θ 角度约为 $15.20^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.35^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.67^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.19^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.72^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.33^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.74^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.38^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.75^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.36^\circ \pm 0.2^\circ$, $25.88^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.46^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $29.66^\circ \pm 0.2^\circ$, $34.37^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0018] 特别地,所述阿普斯特与烟酰胺的共晶的X-射线粉末图谱,具有基本上如附图1所示的XRPD图谱。

[0019] 由于测量条件的不同,XRPD衍射图上各峰 2θ 角和相对强度会有所变动,一般 2θ 角变化在 $\pm 0.2^\circ$ 以内,但也能稍溢出该范围,本领域技术人员应理解,衍射的相对强度可取决于,例如,样品制剂或所用设备。

[0020] 所述阿普斯特与烟酰胺的共结晶为四方晶系,空间群为 $P4_12_12$,晶胞参数为: $a = 12.9994(8) \text{ \AA}$, $b = 12.9994(8) \text{ \AA}$, $c = 29.744(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$,晶胞体积为 $5026.3(7) \text{ \AA}^3$ 。

[0021] 所述阿普斯特与烟酰胺的共结晶的热失重分析约在 $147 \pm 1^\circ \text{C}$ 开始失重,且在分解前未有失重现象;特别地,所述阿普斯特与烟酰胺的共结晶具有基本如图2所示的热失重分析(TG)图谱。

[0022] 所述阿普斯特与烟酰胺的共结晶的差示扫描量热分析约在 $144.9 \pm 0.2^\circ \text{C}$ 有特征

吸热峰；所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶具有基本如图3所示的差示扫描量热分析(DSC)图谱。

[0023] 所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的红外谱图至少在约 3367cm^{-1} , 3008cm^{-1} , 2983cm^{-1} , 2947cm^{-1} , 2841cm^{-1} , 1763cm^{-1} , 1699cm^{-1} , 1618cm^{-1} , 1525cm^{-1} , 1479cm^{-1} , 1396cm^{-1} , 1365cm^{-1} , 1300cm^{-1} , 1173cm^{-1} , 1138cm^{-1} , 1101cm^{-1} , 1026cm^{-1} , 872cm^{-1} , 754cm^{-1} , 656cm^{-1} , 592cm^{-1} , 486cm^{-1} , 455cm^{-1} 处具有特征峰。

[0024] 所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶的动态水分吸附测试在相对湿度为0~95%内的吸湿性小于0.6%。

[0025] 所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶比阿普斯特本身平衡溶解度提高,具有更好的溶出速率,超过阿普斯特的5倍以上。

[0026] 所述的阿普斯特与烟酰胺的共结晶,稳定性较好,水中溶解度提升较大,溶出速率提升利于人体对药物的吸收和利用。

[0027] 根据本发明的第二方面,提供了所述阿普斯特与烟酰胺的共结晶的制备方法,所述方法为以下方法之一:

[0028] 方法一:

[0029] 将阿普斯特和烟酰胺加入到有机溶剂中,完全溶解后,缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶;

[0030] 方法二:

[0031] 将过量烟酰胺溶于有机溶剂中,取上清液加入稍过量的阿普斯特,搅拌至有大量白色固体析出;取固体部分干燥,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0032] 其中,

[0033] 所述的有机溶剂包括所有对原料有一定溶解度且不对原料造成变质的有机溶剂,可以为:醇类、酮类、酯类、烷烃、芳香烃或卤代烷烃等有机溶剂之一或几种的组合,优选地,所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷中的一种或多种的混合物;

[0034] 所述制备阿普斯特与烟酰胺的共结晶的温度为室温~ 50°C ,优选为室温。

[0035] 优选地,

[0036] 方法一中,所述的阿普斯特和烟酰胺的摩尔比约为4:1~1:4;优选地,所述的阿普斯特和烟酰胺的摩尔比约为2:1;

[0037] 所述的阿普斯特与有机溶剂的重量体积比约为(2~50)mg:1mL;进一步优选约为(4~30)mg:1mL;

[0038] 方法二中,所述的烟酰胺与有机溶剂的重量体积比约为(10~40)mg:1mL;进一步优选约为(20~30)mg:1mL;

[0039] 所述的阿普斯特与有机溶剂的重量体积比约为(10~100)mg:1mL;进一步优选约为(40~70)mg:1mL;

[0040] 所述的搅拌的时间为24小时以上;

[0041] 所述的干燥为在真空干燥箱中干燥。

[0042] 本发明涉及的制备方法操作简单,结晶过程容易控制,结晶度高,且重现性好,可稳定获得阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0043] 本发明的第三方面涉及一种药物组合物,其包含所述的阿普斯特与烟酰胺的共结

晶以及药学上可接受的载体。

[0044] 本发明的第四方面涉及阿普斯特与烟酰胺的共结晶和/或如上所述的药物组合物在制备用于治疗活动性银屑病关节炎及光疗或系统疗法的中度至重度斑块型银屑病的药物中的应用。

附图说明

- [0045] 图1是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线粉末衍射 (XRPD) 图；
[0046] 图2是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的热失重分析 (TG) 图；
[0047] 图3是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的差示扫描量热分析 (DSC) 图；
[0048] 图4是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的红外光谱 (IR) 图；
[0049] 图5是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的拉曼光谱 (Raman) 图；
[0050] 图6是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的动态水分吸附 (DVS) 图；
[0051] 图7是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的不同pH下平衡溶解度图；
[0052] 图8是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的不同聚合物介质平衡溶解度图；
[0053] 图9是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的溶出速率曲线图；
[0054] 图10是实施例1阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线单晶衍射。

具体实施方式

[0055] 下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述,但不限制本发明。

[0056] 检测仪器及方法:

[0057] X-射线单晶衍射 (SCXRD) 所使用的仪器为布鲁克仪器有限公司Bruker SmartApex II型X射线单晶衍射仪。测定条件为石墨单色器,Mo-K α 射线($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)在室温下进行测试,测试电压为50kV,电流为30mA。所有单晶结构的数据还原和结构解析工作分别由SAINT-5.0和SHELXTL-2014程序完成,吸收校正由SADABS程序完成。非氢原子坐标由差值函数法和最小二乘法求出,氢原子通过理论计算加在合适的位置。

[0058] X-射线粉末衍射方法,仪器型号:Bruker D8advance,靶:Cu K α (40kV,40mA),仪器在使用前用仪器自带的标准样品校正峰位。采集软件是Diffraction Plus XRD Commander,分析软件是MDI Jade 6.0。样品在室温条件下测试,把需要检测的样品放在有机玻片上。样品到检测器距离:30cm,扫描范围:3°~40°(2 θ 值),扫描步径:0.02°,步长:0.1秒/步。

[0059] 热失重分析方法,仪器型号:Netzsch TG 209F3,仪器控制软件是NETZSCH-Proteus-6,分析软件是Proteus Analysis。以10°C/min的升温速度在50mL/min干燥氮气的保护下,温度范围:30~400°C,扫描速率:10K/min,吹扫气:25mL/min,保护气:15mL/min。

[0060] 差示扫描量热分析方法,仪器型号:TADSC Q2000,温度范围:50~200°C,扫描速率:10°C/min,氮气流速:50mL/min。

[0061] 红外光谱方法,Nicolet FTIR 6700红外光谱分析仪于室温检测,红外位移:4000-400cm⁻¹。

[0062] 拉曼光谱方法,仪器型号:Thermo DXR显微拉曼光谱仪,拉曼位移:3200-300cm⁻¹。

[0063] 动态水分吸附,仪器型号:SMS DVS Intrinsic,0~95%RH,温度:25°C。

[0064] 液相条件:仪器:安捷伦1260,流动相:水:乙腈=60:40(0~2min)、40:60(2~

9min)、20:80(9~12min)、60:40(12~15min),柱温:30℃,流速:1.0mL/min。

[0065] 甲醇等试剂均为分析纯,由国药集团化学试剂有限公司提供,所用试剂和溶剂除特别说明外,均未经过特别处理。阿普斯特原料药购买自上海德默医药科技有限公司,烟酰胺原料药购买自百灵威科技有限公司公司,纯度大于99%。所有温度以℃(摄氏度)表示,室温是指20~25℃。

[0066] 实施例1

[0067] 在室温,将阿普斯特(0.02mmol)和烟酰胺(0.01mmol)按化学计量比2:1加入到甲醇(2mL)中,超声振荡完全溶解后,室温缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。将制备得到的共晶采用X-射线单晶衍射进行了表征,阿普斯特与烟酰胺的共结晶的X-射线单晶衍射结构图见图10,X-射线单晶衍射的结果显示阿普斯特和烟酰胺的摩尔比为2:1。阿普斯特与烟酰胺的共结晶为四方晶系,空间群为 $P4_12_12$,晶胞参数为: $a = 12.9994(8) \text{ \AA}$, $b = 12.9994(8) \text{ \AA}$, $c = 29.744(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$,晶胞体积为 $5026.3(7) \text{ \AA}^3$ 。

[0068] 对制得的阿普斯特与烟酰胺的共结晶采用X-射线粉末衍射(XRPD)、热重分析(TG)、差示扫描量热分析(DSC)、拉曼光谱(Raman)、吸湿性分析(DVS)以及红外(IR)光谱等固态方法进行了分析。

[0069] X-射线粉末衍射分析结果见附图1,热重分析结果见附图2,差示扫描量热分析结果见附图3,红外分析结果见附图4,拉曼分析结果见附图5,动态水分吸附(DVS)分析结果见附图6。

[0070] 实施例2

[0071] 在室温,将阿普斯特(0.1mmol)和烟酰胺(0.05mmol)按化学计量比2:1加入到乙酸乙酯(2mL)中,超声振荡完全溶解后,室温缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0072] 实施例3

[0073] 在室温,将阿普斯特(0.1mmol)和烟酰胺(0.05mmol)按化学计量比2:1加入到甲醇和乙酸乙酯(1:1,各1mL)的混合溶剂中,超声振荡完全溶解后,室温缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0074] 实施例4

[0075] 在室温,将阿普斯特(0.1mmol)和烟酰胺(0.05mmol)按化学计量比2:1加入到丙酮(2mL)中,超声振荡完全溶解后,室温缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0076] 实施例5

[0077] 在室温,将阿普斯特(0.1mmol)和烟酰胺(0.05mmol)按化学计量比2:1加入到二氯甲烷(2mL)中,超声振荡完全溶解后,室温缓慢挥发,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶。

[0078] 实施例6

[0079] 在室温,将过量烟酰胺(40mg)溶于甲醇(2mL)中,搅拌平衡过程中保持配体的过饱和状态;将混悬液过滤,取上清液加入稍过量的阿普斯特(80mg),室温搅拌24小时以上至有大量白色固体析出;过滤,取固体部分于真空干燥箱干燥,得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶的粉末。

[0080] 实施例2~6中的制备的阿普斯特与烟酰胺的共结晶,通过X-射线粉末衍射(XRPD)、热重分析(TG)、差示扫描量热分析(DSC)以及红外(IR)光谱等固体化学方法表征后,其结果同实施例1制备的阿普斯特与烟酰胺的共结晶基本一致。

[0081] 测试例1

[0082] 阿普斯特与烟酰胺的共结晶的不同pH下平衡溶解度实验,收试样品来源:阿普斯特与烟酰胺的共结晶由上述方法制备。实验方法:取过量阿普斯特与烟酰胺的共结晶粉末分别加入pH 2.0甘氨酸-盐酸缓冲溶液(1mL)、pH 4.6磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液(1mL)、pH 6.8磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液(1mL)中,室温混悬24小时以上过滤得滤液用高效液相测定浓度。其分析结果见图7。

[0083] 测试例2

[0084] 阿普斯特与烟酰胺的共结晶的不同聚合物介质平衡溶解度实验,收试样品来源:阿普斯特与烟酰胺的共结晶由上述方法制备。实验方法:取过量阿普斯特与烟酰胺的共结晶粉末分别加入各含1wt.%不同增溶剂(聚乙二醇PEG2000、羟丙基纤维素HPC、聚乙烯吡咯烷酮PVP、吐恩80Tween80、四丁基溴化铵TBAB)的pH 2.0甘氨酸-盐酸缓冲溶液(1mL)中,室温混悬24小时以上过滤得滤液用高效液相测定浓度。其分析结果见图8。

[0085] 测试例3

[0086] 阿普斯特与烟酰胺的共结晶的固有溶出速率实验,收试样品来源:阿普斯特与烟酰胺的共结晶由上述实施例1制备。实验方法:取阿普斯特与烟酰胺的共结晶粉末压片于10毫升溶出介质中,每隔一段时间取0.2毫升溶液,用高效液相监测各个时间点的溶液浓度,最终得到阿普斯特与烟酰胺的共结晶的溶出速率曲线。

[0087] 溶出条件:仪器:微量溶出仪,溶出介质:1wt.%羟丙基纤维素HPC的pH 2.0甘氨酸-盐酸缓冲溶液,搅拌速度:75rpm,溶出温度:37℃,取样时间:10,20,30,45,60分钟。其分析结果见图9。

[0088] 以上所述,仅为本发明的具体实施方式,但本发明的保护范围并不局限于此,任何熟悉本领域的技术人员在本发明所揭示的技术范围内,可不经创造性劳动想到的变化或替换,都应涵盖在本发明的保护范围之内。

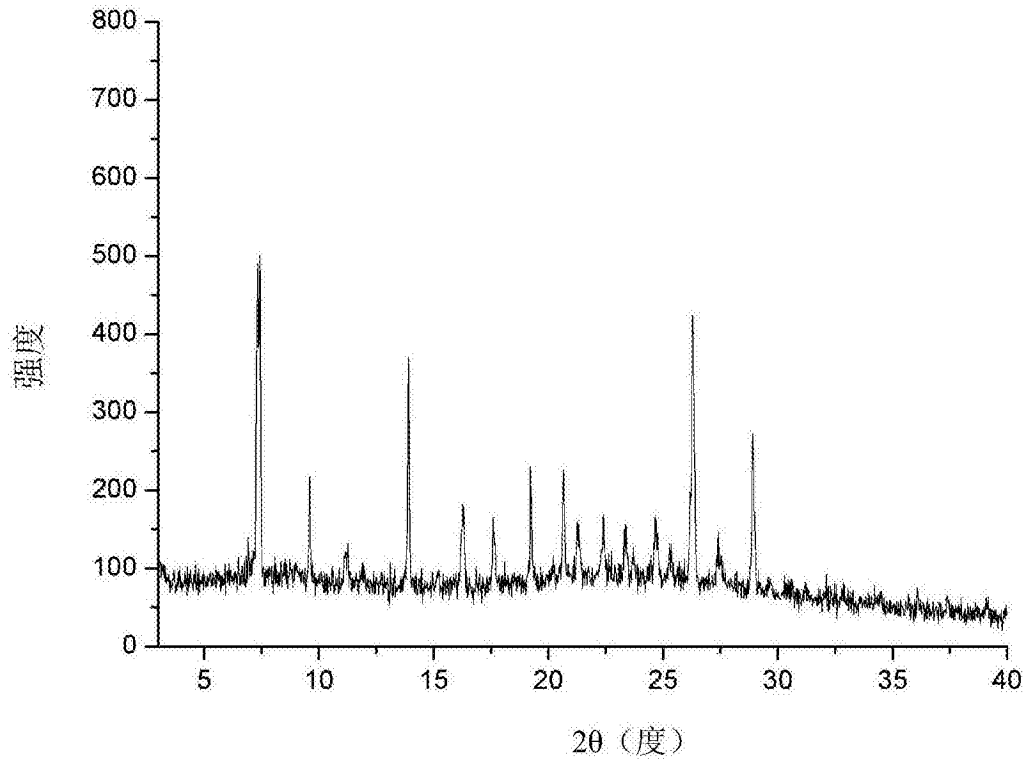


图1

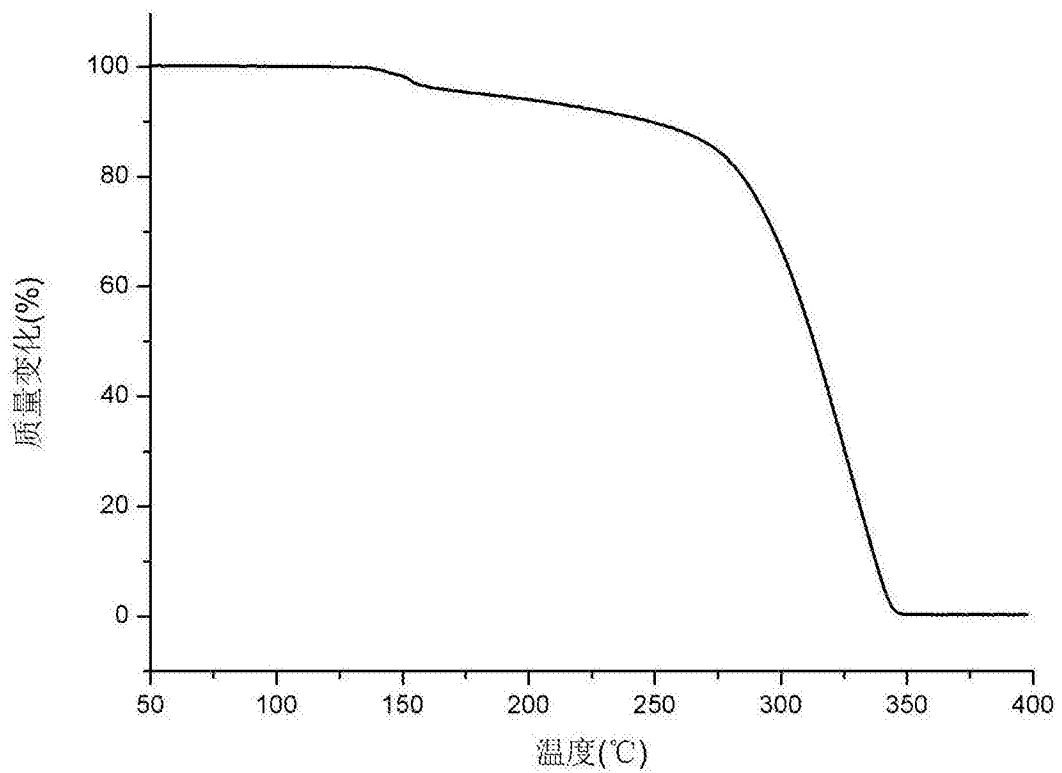


图2

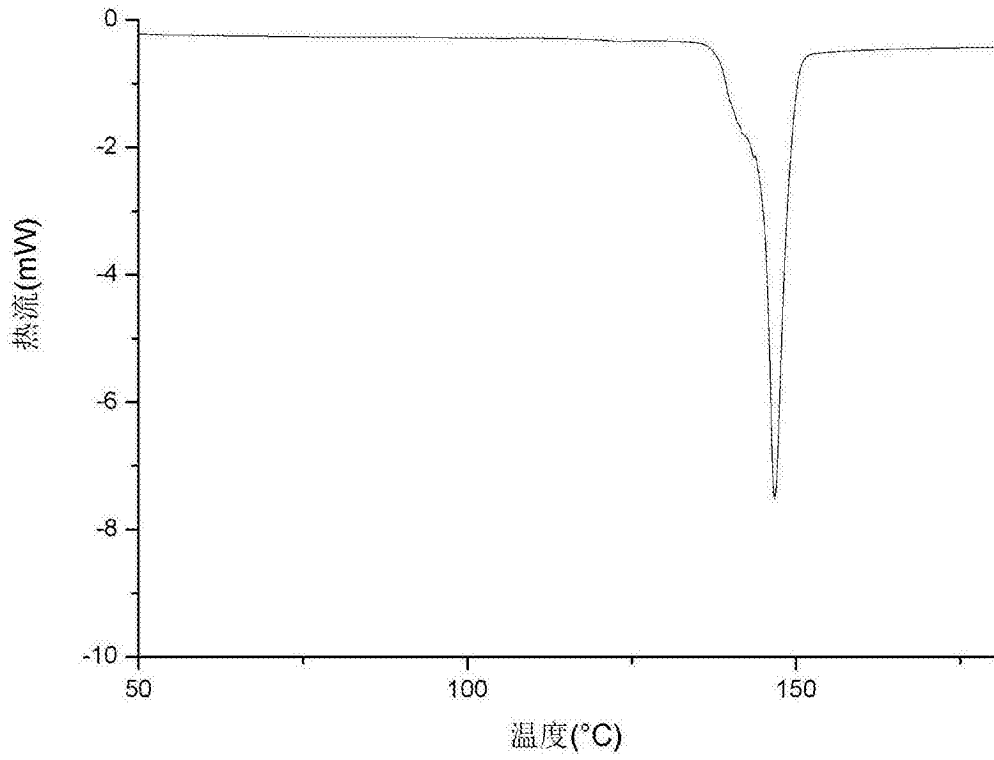


图3

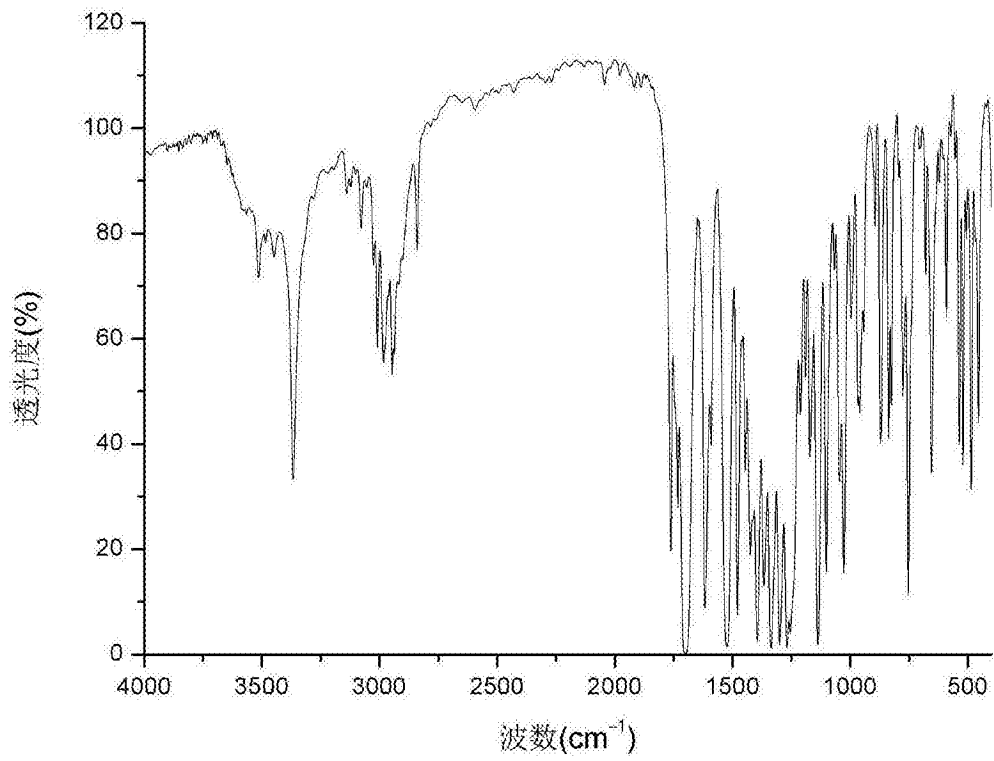


图4

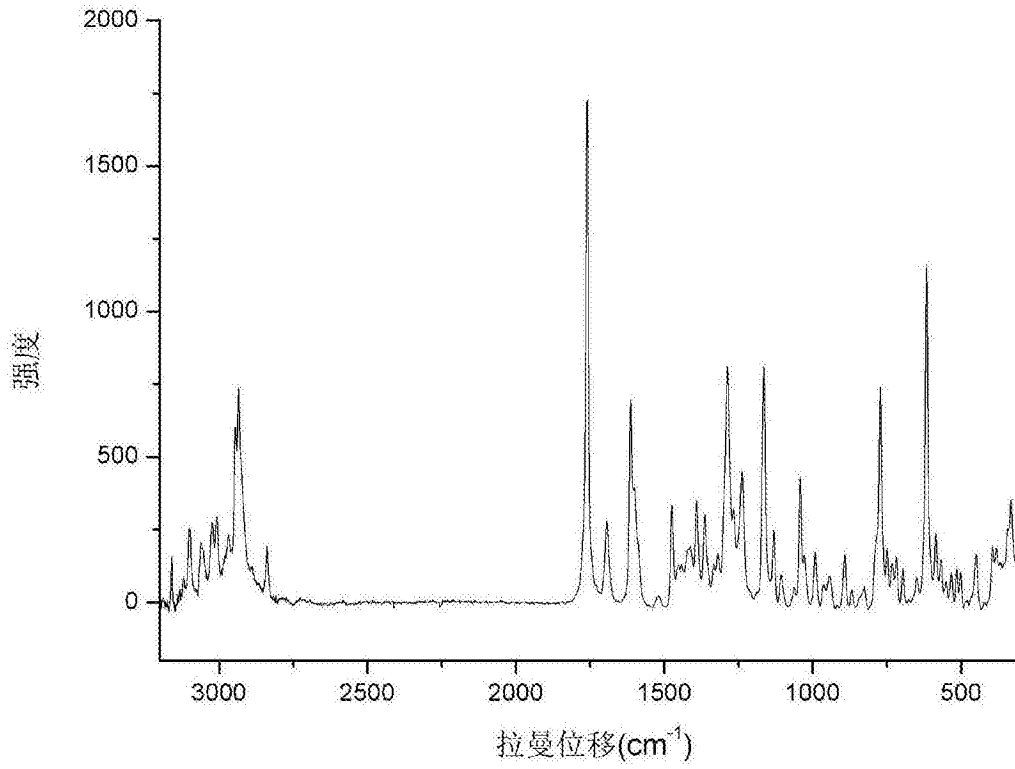


图5

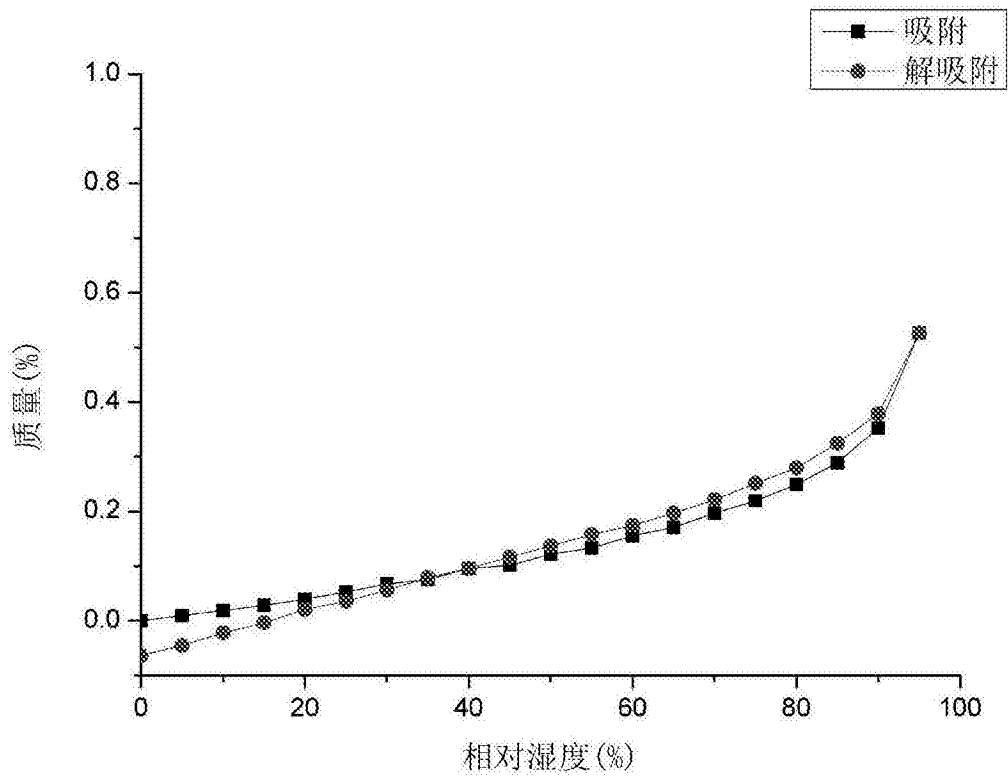


图6

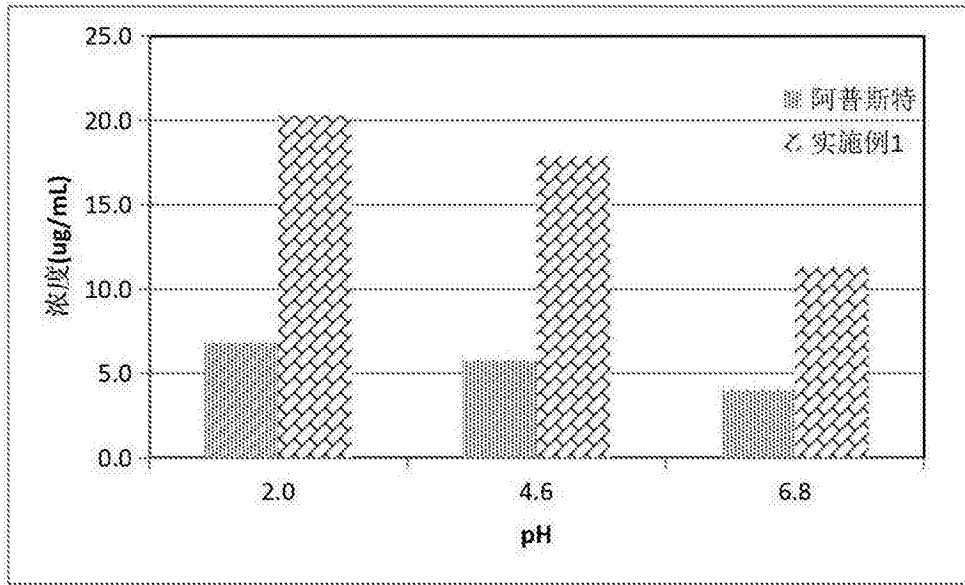


图7

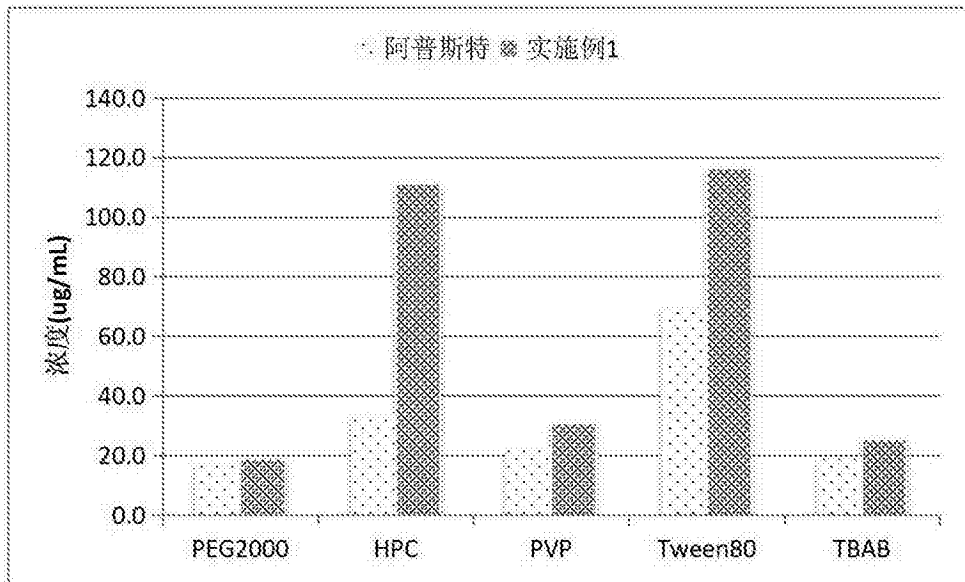


图8

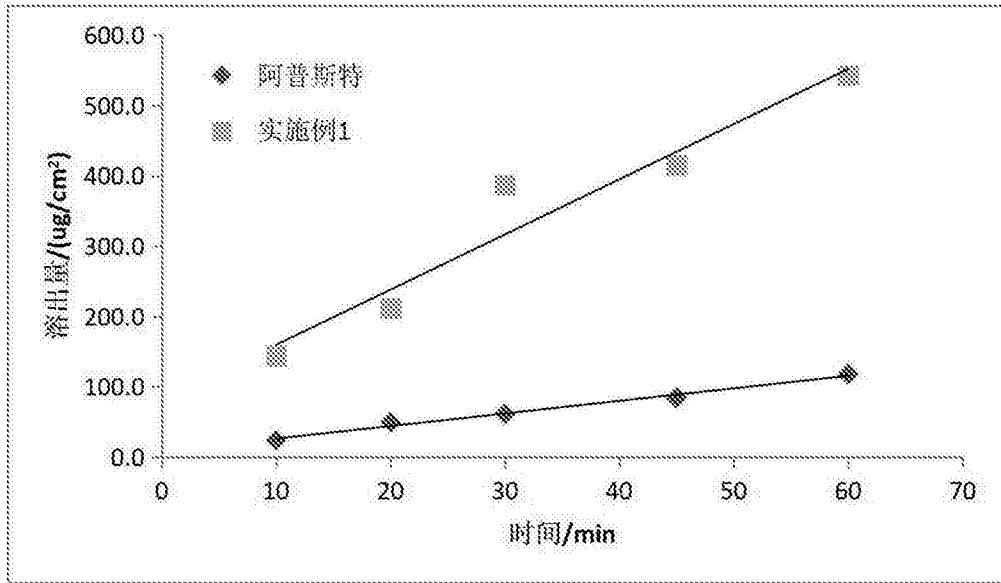


图9

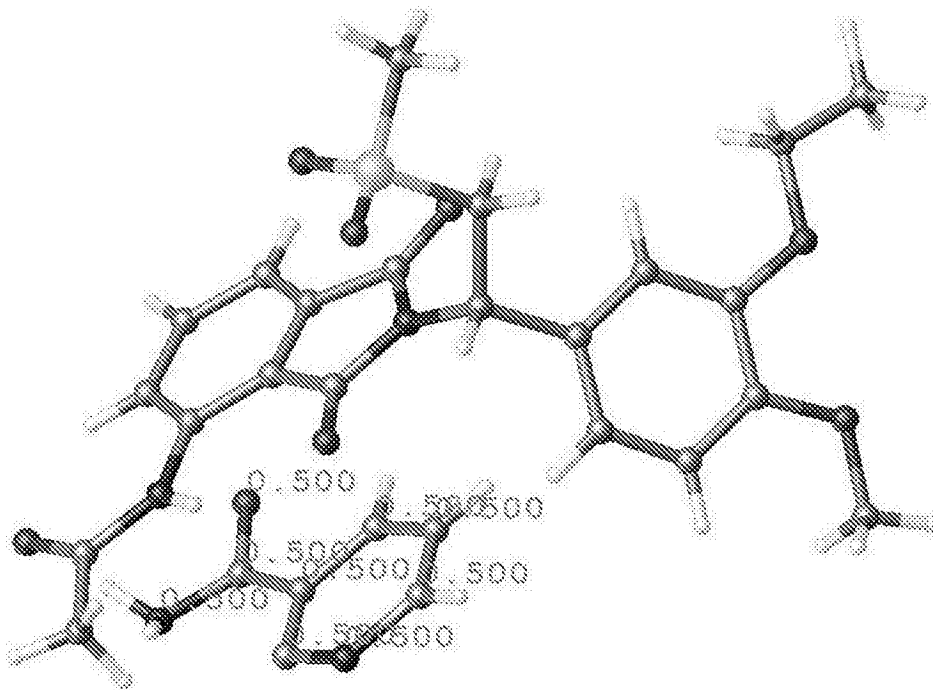


图10