



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104379130 B

(45)授权公告日 2018.01.02

(21)申请号 201380023151.2

(22)申请日 2013.03.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104379130 A

(43)申请公布日 2015.02.25

(30)优先权数据

61/618,639 2012.03.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.10.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/052545 2013.03.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/144916 EN 2013.10.03

(73)专利权人 诺弗米克斯有限公司

地址 英国剑桥

(72)发明人 琼安·霍兰

克里斯托弗·弗兰普顿

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/196(2006.01)

C07C 235/38(2006.01)

A61P 27/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101683330 A, 2010.03.31, 参见权利要求1-6.

US 2011/0136835 A1, 2011.06.09, 参见说明书第41段.

孟自力等. 曲尼司特药理作用研究进展及临床新用途.《国外医学内科学分册》.2006, 第33卷(第3期), 参见全文.

审查员 张朝磊

权利要求书1页 说明书25页 附图32页

(54)发明名称

曲尼司特组合物和共结晶体

(57)摘要

公开了新的曲尼司特复合物和新的曲尼司特共结晶体。这些包括所有曲尼司特烟酰胺复合物、1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精复合物、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸复合物、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的曲尼司特水杨酸复合物、1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素复合物、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸复合物、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体、1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸复合物和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体。还公开了包含本发明的曲尼司特复合物或共结晶体以及药用载体的药物组合物。公开了使用曲尼司特复合物和共结晶体以及

药物组合物的治疗方法。

1. 一种1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自6.0、8.0、12.0、15.0和 $15.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图1所示的粉末X射线衍射图案。
2. 一种1:1的曲尼司特糖精共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自5.6、9.5、14.6、15.4、16.2和 $16.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图8所示的粉末X射线衍射图案。
3. 一种1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自7.4、10.5、12.2、14.8、15.7和 $26.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图12所示的粉末X射线衍射图案。
4. 一种1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自4.4、10.4、13.1、16.9和 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图16所示的粉末X射线衍射图案。
5. 一种1:1的曲尼司特尿素共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自8.2、11.3、13.8、15.0、16.3和 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图20所示的粉末X射线衍射图案。
6. 一种1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自5.4、6.7、11.5、12.0、16.4和 $17.9^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图24所示的粉末X射线衍射图案。
7. 一种1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体,其特征在于以下中的至少一种:
具有选自3.9、7.9、11.8、12.6和 $15.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案;或如图28所示的粉末X射线衍射图案。
8. 一种药物组合物,包含根据权利要求1-7中任一项所述的曲尼司特共结晶体以及药用载体。
9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中,所述组合物是局部制剂。
10. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中,所述组合物是可吸入制剂。
11. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中,所述组合物是口服制剂。
12. 根据权利要求8所述的药物组合物,其中,所述组合物是注射制剂。
13. 治疗有效量的权利要求1-7中任一项所述的曲尼司特共结晶体、或权利要求8所述的药物组合物用于制备用于治疗过敏性疾病、纤维化疾病或炎性疾病的药物的用途。
14. 治疗有效量的权利要求1-7中任一项所述的曲尼司特共结晶体、或权利要求8所述的药物组合物用于制备用于抑制肿瘤生长和转移、增强神经生成、或抑制血管生成的药物的用途。
15. 根据权利要求1-7中任一项所述的曲尼司特共结晶体通过溶解制备液体药物组合物的用途。
16. 一种制备液体药物组合物的方法,包括将权利要求1-7中任一项所述的曲尼司特共结晶体溶解在药用溶剂中的步骤。

曲尼司特组合物和共结晶体

[0001] 相关申请的参考

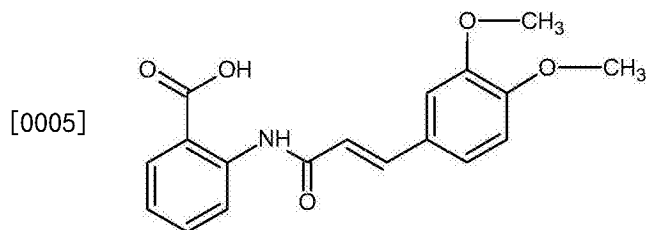
[0002] 本申请要求2012年3月30日提交的美国专利申请US61/618,639的优先权,其公开内容通过引用包括在此。

技术领域

[0003] 本发明涉及新的曲尼司特组合物和曲尼司特共结晶体。本发明还涉及新的曲尼司特组合物或曲尼司特共结晶体以及包含它们的药物组合物的治疗用途。

背景技术

[0004] 在下面示出的曲尼司特(2-[[3(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氨基]苯甲酸)是表现出抗过敏效果的治疗剂。已被证明其能够抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞的炎症介质如组胺的释放(P.Zampini.Int J Immunopharmacol.1983;5(5):431-5)。对于病症如过敏性结膜炎、支气管哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎(遗传过敏性皮炎,atopic dermatitis),曲尼司特已在日本和韩国持续一些年被用作抗过敏治疗。



[0006] 曲尼司特目前以 **Rizaben®** 的商标名由Kissei制药有限公司在日本和韩国销售。除了显示出抗过敏效果,曲尼司特已经显示出具有抗增殖特性。发现曲尼司特抑制成纤维细胞的增殖,并且抑制胶原合成(M.Isaji.Biochem Pharmacol.1987;36:469-474),并且还抑制成纤维细胞到肌成纤维细胞的转换和它们随后的收缩(M.Isaji.Life Sci.1994;55:287-292)。基于这些作用,现在将曲尼司特指定用于疤痕疙瘩和增生性疤痕的治疗。其抗纤维化作用被认为是由于其能够抑制转化生长因子 β (TGF- β) (H.Suzawa.Jpn J Pharmacol.1992 Oct;60(2):91-96)。已知TGF- β 诱导的成纤维细胞的增殖、分化和胶原合成在特发性肺纤维化进展中是关键因素,并且曲尼司特已经在体内示出具有治疗该慢性肺病的潜力(T.Jiang.Afr J Pharm Pharmacol.2011;5(10):1315-1320)。曲尼司特还在体内示出在治疗与慢性哮喘相关的气道重塑中具有潜在的有益效果(S.C.Kim.J Asthma.2009;46(9):884-894)。

[0007] 已经报道曲尼司特还具有作为血管生成抑制剂的活性(M.Isaji.Br J Pharmacol.1997;122(6):1061-1066)。该研究结果表明曲尼司特可对于诸如糖尿病性视网膜病和年龄相关性黄斑变性的血管疾病治疗有益。除了示出对肥大细胞和成纤维细胞的抑制作用,曲尼司特还已经表现出从培养的巨噬细胞(H.O.Pae.Biochem Biophys Res Commun.371:361-365)和T细胞(M.Platten.Science.310:850-855)减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的能力,并且抑制在内皮细胞中的NF- κ B-相关性转录激活(M.Spieker.Mol

Pharmacol.62:856-863)。最近的研究已经揭示,曲尼司特减弱炎症并且抑制在鼠中胶原诱导关节炎中的骨破坏,这表明在诸如关节炎的炎性疾病治疗中的曲尼司特的可能用处(N.Shiota.Br J Pharmacol.2010;159(3):626-635)。

[0008] 如最近已证实的,在体外和体内,曲尼司特还具有抗肿瘤作用。曲尼司特已被示出抑制包括乳腺癌(R.Chakrabarti.Anticancer Drugs.2009Jun;20(5):334-45)和前列腺癌(S.Sato.Prostate.2010Feb;70(3):229-38)细胞系的多种细胞系的增殖、凋亡和迁移。在鼠乳腺癌的研究中,曲尼司特被发现转移中产生显著的减少(R.Chakrabarti.Anticancer Drugs.2009Jun;20(5):334-45)。在人体的试验研究中,证明曲尼司特具有改善具有先进的阉割性前列腺癌的患者预知的潜力(K.Izumi.Anticancer Research.2010Jul;30:73077-81)。

[0009] 已经报道曲尼司特具有诱导或促进神经元形成的能力,并且因此可以用作治疗神经元病症(neuronal condition)诸如脑缺血、青光眼、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏病、神经退行性三核苷酸重复障碍、神经退行性溶酶体贮积病,脊髓损伤和创伤,痴呆、精神分裂症和周围神经病变(A.Schneider.EP2030617)。

[0010] 已经报道曲尼司特的有益性质在几种眼病症中具有效用。曲尼司特目前在日本和韩国已被批准用于过敏性结膜炎的治疗。WO2010137681要求保护曲尼司特作为用于治疗视网膜疾病的预防或治疗剂的用途。已报道曲尼司特的抗纤维化性质在青光眼手术期间在维持过滤斑点中是有益的,并且这已在人类的试验研究中被证明(E.Chihara.J Glaucoma.1999;11(2):127-133)。,还存在曲尼司特在翼状胬肉的术后复发预防中有益用途的一些报告病例(C.Fukui.Jap J Ophthalmol.1999;12:547-549)。Tsuji最近报道,曲尼司特可能不仅在翼状胬肉复发的预防中,而且对于睑球粘连和肉芽肿形成的抑制有益(A.Tsuji.Tokai J Exp Clin Med.2011;36(4):120-123)。整体而言,已经证实曲尼司特具有抗过敏、抗纤维化、抗炎、抗肿瘤、神经形成增强和血管形成抑制性质,并且因此对于与这些性质相关的疾病治疗可能有用。

[0011] 曲尼司特作为由CAS注册号:53902-12-8标识的黄色结晶性粉末存在。由于是典型的肉桂酸衍生物(G.M.J.Schmidt J.Chem.Soc.1964:2000),当在溶液中时曲尼司特光化学不稳定,在暴露于光时转变成顺式异构体和二聚体形式(N.Hori.Cehm Pharm Bull.1999;47:1713-1716)。虽然纯结晶曲尼司特在固态是光化学稳定的,但是它在水(14.5 μ g/ml)和酸性介质(在pH 1.2的缓冲溶液中为0.7 μ g/ml)几乎不溶(Society of Japanese Pharmacopoeia.2002)。虽然曲尼司特在各种适应症中示出活性,但是可能该药物的治疗潜力受其差溶解性和光稳定性限制。高能量无定形形式通常用作改善难溶API溶解度的手段,然而文献表明,曲尼司特的无定形固体分散体在固态不完全光稳定,并且当它们暴露于光时,存储时它们经受光降解(S.Onoue.Eur J Pharm Sci.2010;39:256-262)。US20110136835描述了曲尼司特和别嘌呤醇的组合,以及其与痛风相关的高尿酸血症治疗中的用途,并且具有“共晶体形式”的一个记载,但是缺乏任何进一步的描述或表征。

[0012] 因此存在开发已经改善溶解性和/或光稳定性的曲尼司特组合物的需求。本发明的新曲尼司特组合物和/或共晶体符合一个或两个这些需求。当与曲尼司特本身相比时,本发明的新曲尼司特组合物和/或共晶体可能具有其它有益的性质如提高的溶解度、改善的溶出度和/或增加的生物利用度。

[0013] 虽然治疗功效对于活性药物成分 (API) 是所首要关注的,但是API的化学组合物和固态形式(即晶体或无定形形式)对于诸如生物利用度的其药理学性质以及对于其开发作为可行的药物候选体是关键。一些API的组合物和结晶形式已用于改变API的物理化学性质。每种组合物或结晶形式可具有不同的固态(物理和化学)性质。由新型固态形式表现出的物理性质差异(如例如API的多晶形或包含API的共结晶体,以下讨论)可能影响药物和药理学性质,例如,储存稳定性、可压缩性和密度(在制剂和产品制造中是重要的),和/或溶解度和溶出速率(在确定生物利用度上是重要因素)。例如,在病人胃流体中活性成分的溶出速率可以具有治疗后果,因为它影响在其中口服给药的活性成分可到达患者血液的速率。因为这些实际性质由固态性质例如API的结晶形式影响,所以它们可影响作为API的特定化合物的选择、最终的药物剂型、制造工艺的优化和体内的吸收。

[0014] API的物理性质对通过所需方法递送药物的能力也具有重大影响。例如,如果药物通过吸入递送,那么与作为粒子的API相关的物理性质如形态、密度、表面能量、电荷、吸湿性、稳定性、色散性质和/或凝集可以发挥作用。API的固态形式以及如下文所述的API的共结晶体对一个或多个这种性质以及从而对递送方法的解决、指导和/或改善提供机会。

[0015] 当可能时,获得API的结晶形式在药物开发中也非常有用。它允许候选药物的化学和物理性质更好的表征。晶体形式通常比在其无定形状态的API具有更好的化学和物理性质。此外,发现对于进一步药物开发的最适当的固态形式可以减少该开发的时间和成本。

[0016] 通过形成API的共结晶体,可能可以实现特定API的更理想性质。API的共结晶体是API和共形成物(coformer)的独特化学组合物,并且当与API和共形成物的性质单独比较时,其一般具有不同的结晶和光谱性质。除了其它技术之外,结晶形式的结晶和光谱性质通常通过X射线粉末衍射(XRPD)和单晶X射线晶体学来测量。共结晶体通常也表现不同的热行为。热行为通过如毛细管熔点、热重分析(TGA)和差分扫描量热法(DSC)这样的技术在实验室中测定。作为结晶形式,共晶体可具有更有利的固体形式、物理、化学、药物和/或药理学性质,或比已知形式的API制剂更容易处理。例如,共结晶体可具有与API不同的溶出度和/或溶解度性质,并且因此可在治疗递送中更有效。与其现有的药物制剂相比,包括给定API的共结晶体的新药物组合物可因此具有不同的或更好的性质。

发明内容

[0017] 本发明涉及新的曲尼司特复合物和新的曲尼司特共结晶体。具体地,本发明涉及1:1的曲尼司特烟酰胺复合物、1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精复合物、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸复合物、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的曲尼司特水杨酸复合物、1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素复合物、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸复合物、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体、1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸复合物和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体。本发明涉及包含本发明的曲尼司特复合物或共结晶体以及药用载体的药物组合物。曲尼司特复合物和共结晶体可以以与曲尼司特相同的方式使用。曲尼司特具有抗过敏、抗纤维化、抗炎、抗肿瘤、神经形成增强和血管形成抑制性质,并且因此对于与这些性质相关的疾病、失调和病症的治疗可能是有用的。

附图说明

- [0018] 图1示出了1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的XRPD图。
- [0019] 图2示出了在100K处1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的ORTEP图。
- [0020] 图3示出了在100K处对于1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体计算的XRPD图。
- [0021] 图4示出了用于1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的DSC曲线。
- [0022] 图5示出了用于1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的TGA曲线。
- [0023] 图6示出了1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0024] 图7示出了在40℃/75%RH,在6个月的加速稳定性研究期间在各个时间点的1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的XRPD图的覆盖图。
- [0025] 图8示出了1:1的曲尼司特糖精共结晶体的XRPD图。
- [0026] 图9示出了对于1:1的曲尼司特糖精共结晶体的DSC曲线。
- [0027] 图10示出了对于1:1的曲尼司特糖精共结晶体的TGA曲线。
- [0028] 图11示出了1:1的曲尼司特糖精共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0029] 图12示出了1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的XRPD图。
- [0030] 图13示出了用于1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的DSC曲线。
- [0031] 图14示出了对于1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的TGA曲线。
- [0032] 图15示出了1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0033] 图16示出了1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的XRPD图。
- [0034] 图17示出了对于1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的DSC曲线。
- [0035] 图18示出了对于1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的TGA曲线。
- [0036] 图19示出1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0037] 图20示出1:1的曲尼司特尿素共结晶体的XRPD图。
- [0038] 图21示出对于1:1的曲尼司特尿素共结晶体的DSC曲线。
- [0039] 图22示出了对于1:1的曲尼司特尿素共结晶体的TGA曲线。
- [0040] 图23示出1:1的曲尼司特尿素共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0041] 图24示出1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的XRPD图。
- [0042] 图25示出用于1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的DSC曲线。
- [0043] 图26示出用于1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的TGA曲线。
- [0044] 图27示出1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0045] 图28示出1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的XRPD图。
- [0046] 图29示出用于1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的DSC曲线。
- [0047] 图30示出用于1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的TGA曲线。
- [0048] 图31示出1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱。
- [0049] 图32示出在包含2%SDS的纯净水中,对于本发明的结晶曲尼司特和曲尼司特共结晶体在30分钟内的溶解分布。

具体实施方式

- [0050] 本发明涉及新的曲尼司特复合物和新的曲尼司特共结晶体。具体地,本发明涉及1

:1的曲尼司特烟酰胺复合物、1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精复合物、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸复合物、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的曲尼司特水杨酸复合物、1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素复合物、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸复合物、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体、1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸复合物和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体。本发明涉及包含本发明的曲尼司特复合物或共结晶体以及药用载体的药物组合物。下面描述曲尼司特复合物和共结晶体以及用于表征它们的方法。

[0051] 曲尼司特复合物和共结晶体的治疗用途

[0052] 本发明进一步涉及本发明的曲尼司特复合物和共结晶体,1:1的曲尼司特烟酰胺复合物、1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精复合物、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸复合物、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的曲尼司特水杨酸复合物、1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素复合物、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸复合物、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体、1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸复合物和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的治疗用途。已知如上所讨论的曲尼司特具有抗过敏、抗纤维化、抗炎、抗肿瘤、神经形成增强和血管形成抑制性质。那么本发明的曲尼司特复合物和共结晶体可以以与曲尼司特相同的方式用于治疗与这些性质相关的疾病、失调和病症,如以上讨论的那些。因此,本发明涉及治疗这种疾病、失调或病症的方法,包括给予需要其的患者治疗有效量的本发明的曲尼司特复合物或共结晶体,或给予需要其的患者包含本发明的曲尼司特复合物或结晶体的治疗组合物的步骤。

[0053] 术语“治疗”或“在治疗”是指在哺乳动物中疾病、失调或病症的任何治疗,包括:预防或防范疾病、失调或病症,也就是说,使临床症状不发展;抑制疾病、失调或病症,也就是说,阻止或抑制临床症状的发展;和/或缓解疾病、失调或病症(包括与病症或失调相关的不适的缓解),也就是说,使临床症状消退。本领域技术人员应当理解,在人类医学中,它并不总是可以区分“预防”和“抑制”,因为最终导致的事件是未知的、潜在的,或直到在事件发生之后才确定患者。因此,如本文中所使用的术语“预防”意为包括“预防”和“抑制”疾病、失调或病症的“治疗”要素。术语“防范”意为包括“预防”。

[0054] 包含曲尼司特复合物和共结晶体的药物组合物

[0055] 本发明同样涉及包括治疗有效量的根据本发明的曲尼司特复合物或共结晶体以及药用载体(也称为药用赋形剂)的药物组合物。如上所述,这些药物组合物治疗上可用于治疗或预防诸如以上讨论的那些的失调。

[0056] 本发明的药物组合物可以以任何药物形式,其包括根据本发明的曲尼司特复合物或共结晶体。药物组合物可以例如是片剂、胶囊、液体悬浮液、可注射组合物、外用组合物、可吸入组合物或经皮组合物。可制备包含本发明的曲尼司特的液体药物组合物。药物组合物通常包含例如按重量计约0.1%至约99.9%的本发明的曲尼司特复合物或共结晶体,例如,按重量计约0.5%至约99%的本发明的曲尼司特复合物或共结晶体,以及例如按重量计99.5%至0.5%的至少一种合适的药物赋形剂。在一个实施方式中,组合物可以为在按重量计约5%至约75%的本发明的曲尼司特复合物或共结晶体以剩余量的至少一种合适的药物赋形剂或至少一种其它佐剂,如下面所讨论的。

[0057] “根据本发明的曲尼司特复合物或共结晶体的治疗有效量”是指其与当口服给予约50至约600mg曲尼司特本身时当前实现的治疗效果相关的量。如上所讨论,曲尼司特以 **Rizaben®** 的商标名由Kissei制药有限公司在日本和韩国销售。将曲尼司特处方为口服以治疗支气管哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、疤痕疙瘩或增生性疤痕。成人的一般剂量目前是每天三次一个100mg片剂。到现在为止,曲尼司特已经以非常高的量口服使用。这是因为该药物的口服生物利用度可能非常低。首先,如上文所讨论的,曲尼司特是如此不溶,以使得只有极少量在胃肠系统中被吸收。但其次吸收的药物的大部分通过首过代谢(first pass metabolism)去除。人体的绝对生物利用度是未知的,但鼠中的药代动力学研究显示,与IV给药相比,口服给予结晶曲尼司特的相对生物利用度仅为1.2% (S.Onoue, Drug Metab Pharmacokinet, 2012)。具有改善溶解度并且还借助于避免首过代谢(舌下、口腔、静脉、外用、吸入、眼用)方式系统递送的本发明的曲尼司特复合物或共结晶体可以达到与当前已知用于具有显著更低剂量的曲尼司特相同的功效,甚至低至约1-2mg。因此,本发明的曲尼司特复合物或共结晶体的治疗有效量可在上述范围内,但也可在从曲尼司特复合物或其共结晶体的约0.5mg至约250mg,并且甚至从约1mg至约100mg的范围内。药物的治疗有效量也可取决于在本领域中已知的给药途径。例如在如霜剂、滴眼剂的外用应用中,或在肺部递送中,治疗有效量可以很小。

[0058] 对任何特定患者,用于任何特定疾病、失调或病症的治疗所需的实际量可取决于多种因素,包括例如被治疗的具体疾病、失调或病症;治疗的疾病状态及其严重性;使用的具体药物组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药方式;给药时间;给药途径;和曲尼司特的排泄速率;治疗的持续时间;与采用的具体化合物组合或同时使用的任何药物;和在医学领域中众所周知的其它此类因素。在Goodman and Gilman的“The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001”中讨论了这些因素,其通过引用并入本文。

[0059] 取决于药物组合物的类型,药用载体可选自本领域中已知载体的任何一个或组合。药用载体的选择取决于药物形式和期望的待使用的给药方法。对于本发明的固体药物组合物,即包含本发明的曲尼司特共结晶体的药物组合物,应当选择保持结晶形式的载体。换句话说,在固体药物组合物中的载体应当基本上不改变曲尼司特共结晶体。载体也不应当与使用的曲尼司特共结晶体不相容,例如,通过产生任何不期望的生物作用或与药物组合物的任何其它组分以有毒方式相互作用。

[0060] 本发明的药物组合物可通过在药物制剂领域中已知的方法来制备,例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990), 其通过引用并入本文。在固体剂型中,本发明的曲尼司特复合物或共结晶体可与至少一种药用赋形剂混合,药物赋形剂如例如,柠檬酸钠或磷酸二钙或(a) 填充剂或增容剂如例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸, (b) 粘合剂如例如,纤维素衍生物、淀粉、海藻酸、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, (c) 保湿剂如例如,甘油, (d) 崩解剂如例如,琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠, (e) 溶解延迟剂如例如,石蜡, (f) 吸收促进剂如例如,季铵化合物, (g) 润湿剂如例如,鲸蜡醇、和单硬脂酸甘油酯,硬脂酸镁等(h) 吸附剂如例如,高岭土和膨润土,以及

(i) 润滑剂如例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。

[0061] 在药物制剂领域中已知的药用赋形剂也可在本发明的药物组合物中使用。这些包括但不限于防腐剂、润湿剂、助悬剂(悬浮剂, suspending agent)、甜味剂、矫味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。微生物作用的预防可通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂来确保,例如对羟基苯甲酸类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。也可能期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。如果需要的话,本发明的药物组合物还可以包含少量辅助物质如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,如例如,柠檬酸、山梨糖醇单月桂酸酯,三乙醇胺油酸酯、丁基化的羟基甲苯等。

[0062] 如上所述的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶包衣和其它来制备,其在制药领域中是已知。它们可以含有安抚剂(pacifying agent),并且也可以是这种组合物,它们以延迟方式在肠道的某部分释放活性化合物。可使用的内含组分的非限制性实例是聚合物物质和蜡。如果合适的话,活性化合物也可以是与一种或多种上述赋形剂的微囊化形式。

[0063] 除活性化合物外,悬浮液可包含助悬剂如例如,乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物(aluminum metahydroxide)、膨润土,琼脂-琼脂和黄蓍胶,或这些物质的混合物等。液体剂型可以是水性的,可包含药用溶剂以及在本领域中已知的传统液体剂型赋形剂,其包括但不限于缓冲剂、调味剂、甜味剂、防腐剂和稳定剂。

[0064] 用于直肠给药的组合物例如是栓剂,其可通过将本发明的曲尼司特复合物或共结晶体与例如诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡的合适非刺激性赋形剂或载体混合来制备,其在常温下可以是固体,但在体温下可以是液体,并且从而当在合适的体腔中时融化,并在其中释放活性成分。

[0065] 适合于局部给药的组合物包括液体或半液体制剂如搽剂、洗剂、凝胶剂、涂敷剂(applicant)、油包水或水包油乳化剂如霜剂、软膏、糊剂或泡沫;或溶液或悬浮液如滴剂,其是本领域已知的。本发明的组合物可以旨在用于局部给药,在这种情况下,载体可适当地包含溶液、乳液、软膏或凝胶基体。载体或基体例如可以包括以下中的一种或多种:凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、稀释剂如水和醇,以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以存在于局部给药的药物组合物中。如果旨在用于经皮给药,则该组合物可以包括经皮贴剂或离子电渗装置。局部制剂可包含从约0.1%至约10%w/v(每单位体积的重量)的本发明的化合物浓度。

[0066] 除了如上所述给药的局部方法,存在将本发明的活性曲尼司特复合物和共结晶体局部给药至肺的各种方法。一个这种方法可以包括由本发明的曲尼司特复合物或共结晶体组成的可吸入颗粒的干粉吸入制剂,其被治疗的患者吸入。对于干粉制剂,通常包含载体颗粒,曲尼司特复合物或共结晶体颗粒可以附着到其。载体颗粒可以是任何可接受的药理学惰性材料或材料的组合。例如,载体颗粒可以由选自以下的一种或多种物质组成:糖醇;多元醇,例如山梨糖醇、甘露糖醇或木糖醇,以及结晶糖,包括单糖和二糖;无机盐,如氯化钠和碳酸钙;有机盐,如乳酸钠;和其它有机化合物,如尿素、多糖,例如环糊精和糊精。载体颗粒可以是结晶糖,例如单糖如葡萄糖或阿拉伯糖,或二糖如麦芽糖、蔗糖、葡萄糖或乳糖。曲尼司特复合物或共结晶体将被分散到呼吸道中,并随后以药用有效量与下肺部接触。

[0067] 将活性化合物局部给药至受试者眼睛的另一种方法将包括以滴眼液或洗眼液的

形式给予局部液体/液体悬浮液。用于生产滴眼液或洗眼液制剂的活性化合物的液体药物组合物可通过本领域技术人员熟知的技术,将活性化合物与合适载体如灭菌注射用水或无菌盐水组合来制备。

[0068] 除了如上所述的局部给药方法,存在通过这种方法将本发明的活性曲尼司特复合物和共结晶体系统给药的各种方法。一个这种方法将包括由本发明的曲尼司特复合物或共结晶体组成的可吸入颗粒的气溶胶悬浮物,其被治疗的患者吸入。曲尼司特复合物或共结晶体将经由肺部以药用有效量吸收到血液中。可吸入颗粒可以是液体或固体,其中颗粒尺寸足够小以在吸入时通过嘴和喉。

[0069] 由于在制备过程中可以保持曲尼司特共结晶体的结晶形式,所以对于本发明的药物组合物优选固体剂型。可使用用于口服给药的剂型,其包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂和悬浮剂。也可使用用于肺部给药的剂型,其包括计量式吸入剂(metered dose inhaler)、干粉吸入剂或气雾制剂。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性的、药用赋形剂(也称为药用载体)混合。根据本发明的曲尼司特复合物和共结晶体也可以用于配制液体或可注射的药物组合物。以纯形式或在适当的药物组合物中的曲尼司特复合物和共结晶体的给药可以经由用于发挥类似效用的可接受给药方式或药剂来进行。因此,给药可以例如是口服、经颊、经鼻、经肺、胃肠外(静脉内、肌内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、系统内、眼用或直肠给药,其以固体、半固体、冻干粉或液体剂型的形式,如例如,片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊、粉末、溶液、悬浮液,或气溶胶等,如例如,适于精确剂量的简单给药的单位剂量形式。给药的一种途径可以是使用方便的日剂量方案来口服给药,其可以根据要治疗的病症严重程度来调整。

[0070] 实施例

[0071] 下面的分析方法用于表征本发明的曲尼司特复合物和共结晶体。一般在约25℃的室温(RT)下进行工作。

[0072] X射线粉末衍射表征:使用CuK α 辐射(40kV,40mA)、 θ -2 θ 角度仪、V4接收狭缝、Ge单色仪和Lynxeye检测器在Bruker D8衍射仪上获得用于样品的X射线粉末衍射图。该仪器使用经公认的金刚砂标准(NIST1976)来进行性能检查。使用 $0.05^\circ 2\theta$ 的步长(step size)和0.5秒的步间(step time),在 2° 至 $42^\circ 2\theta$ 的角度范围内采集数据。在环境条件下运行的样品使用如接收而没有研磨的粉末制备的平板试样。约35mg的样品轻轻装填到切成抛光、零背景(510)硅晶片的腔中。所有样品使用Diffrac Plus EVA v11.0.0.2或v13.0.0.2.进行分析。

[0073] 单晶X射线衍射(SCXRD):在牛津衍射超新星双源(Oxford Diffraction SuperNova Dual source),在零处的Cu,配备有牛津冷冻手术器低温流冷却装置的Atlas CCD衍射仪上采集数据。结构使用Bruker SHELXTL程序来解决,并且采用作为Bruker SHELXTL套件的一部分的SHELXTL程序来细化。除另有指明外,连接至碳的氢原子被几何放置,并允许采用骑式各向同性位移参数(riding isotropic displacement parameter)来细化。连接到杂原子的氢原子位于差值Fourier合成中,并允许与各向同性位移参数自由细化。

[0074] 热分析-差分扫描量热法:在配备有45位样品架的PerkinElmer Pyris4000DSC上采集DSC数据。该仪器使用公认的铟对于能量和温度校准来验证。将0.5mg-3.0mg的预定量

样品放置在销孔铝盘中,并以 $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 从 30°C 加热到 350°C 。在样品上保持以 $60\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 的干燥氮气清洗。该仪器控制、数据采集和分析采用Pyris软件v9.0.1.0203来进行。

[0075] 热重分析(TGA):TGA数据在配备有20位的自动采样器的PerkinElmer Pyris 1TGA上采集。仪器使用公认的重量和用于温度的公认铝镍合金和珀克合金(Perkalloy)来校准。将预定量的样品1-5mg上样到预先已称重的铝坩埚中并以 $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 从环境温度加热到 400°C 。在样品上保持以 $20\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ 的氮气清洗。该仪器控制、数据采集和分析采用Pyris软件v9.0.1.0203来进行。

[0076] 溶液质子NMR: ^1H NMR光谱使用配备有自动采样器的JEOL EX 270MHz光谱仪来采集。将样品溶解在 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 中以供分析。数据使用Delta NMR处理与对照软件版本4.3(Control Software version 4.3)来获取。

[0077] 稳定性研究X-射线粉末衍射表征:在所需时间点的X射线粉末衍射图案使用Cu K α 辐射(45kV,40mA)、 θ - θ 角度仪、聚焦镜、发散狭缝($1/2^{\circ}$)、在入射和发散光束(4mm)处的索勒狭缝(soller slit)和PIXcel探测器而在PANalytical衍射仪上采集。用于数据采集的软件是版本2.2f的X'Pert数据采集器,并且数据使用版本1.2d的X'Pert数据浏览器来呈现。仪器验证使用硅和苯甲酸标准来进行,采用用于样品分析的如下列出的相同批次程序来进行。样品在环境条件下运行,并使用所接收的粉末,通过传输箔XRPD进行分析。将大约2-5mg的样品装在支承在聚酰亚胺上的96位置的样品板(Kapton,12.7 μm 厚)上。板的高度(Z)设定为9mm。用连续扫描将数据采集在范围 $3\text{-}40^{\circ}2\theta$ 中($0.2^{\circ}2\theta/\text{s}$ 的速度)。

[0078] 实施例1:1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体

[0079] 1.1 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的制备

[0080] 用于表征的1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体批次制备如下:

[0081] 称量曲尼司特(100mg)和烟酰胺(37.3mg)并放到玻璃小瓶中。将乙酸异丙酯(1.5ml)加入到小瓶中。将所得黄色浆液置于摇床中并且以8小时的周期熟化5天(室温(RT)约 25°C)至 50°C ,加热至 50°C 持续4小时,并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤,并且将所得的无色晶体在环境条件下过夜干燥。

[0082] 1.2 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的XRPD表征

[0083] 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的实验XRPD图案在图1中示出。表1列出了角 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$,以及在图1的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图1基本上类似的XRPD图案,峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如,本发明的1:1曲尼司特烟酰胺共结晶体可表征为具有选自 6.0 、 8.0 、 12.0 、 15.0 和 $15.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0084] 表1

[0085]

角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	d 值 埃	强度 %
6.0	14.63	20.3
8.0	11.02	21.5
9.0	9.85	29.6
9.2	9.60	43.6
12.0	7.35	3.7
12.9	6.87	13.7
14.0	6.31	21.9
15.0	5.89	100.0
15.6	5.66	16.5
16.1	5.50	6.1
16.7	5.29	4.0
18.0	4.94	71.6
18.4	4.81	37.4
19.4	4.56	10.2
19.7	4.51	14.5
20.7	4.29	17.1
21.1	4.21	18.4
21.6	4.10	10.5
22.2	4.00	9.9
22.9	3.87	31.2
23.3	3.82	29.2
24.2	3.67	10.4
25.0	3.56	20.6
25.2	3.53	11.6

	26.2	3.39	15.9
	27.3	3.26	9.8
	28.4	3.14	30.5
	28.7	3.11	22.1
	30.3	2.95	6.4
[0086]	32.5	2.75	9.3
	33.8	2.65	6.7
	34.6	2.59	4.7
	36.5	2.46	4.5
	37.0	2.43	5.5
	37.8	2.38	8.1

[0087] 1.3 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的SCXRD表征

[0088] 用于单晶结构测定的晶体制备如下:

[0089] 将如前所述制备的约20mg的1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体批次(通过眼睛估计)置于玻璃的HPLC小瓶中,并加入1ml的二氯甲烷。在移除之前,将样品在50℃放置在振荡器上持续30分钟,并迅速过滤到干净的玻璃小瓶中。将小瓶用膜覆盖,其然后被刺穿以允许缓慢的蒸发和结晶形成。将适当的单晶从用这种方法形成的晶体分离。

[0090] 在100K测量的单晶数据和结构细化参数在下面的表2中报告。示出利用的编号系统的在100K的1:1曲尼司特烟酰胺共结晶体的ORTEP图在图2中示出。用于非氢原子的各向异性位移椭圆柱体以50%的概率水平示出,并且氢原子被显示为任意半径的球体。基于在100K用于1:1曲尼司特烟酰胺共结晶体的单晶数据和结构所计算的XRPD图案在图3中示出。还注意到,由于实验XRPD图案在室温下采集,并且所计算的XRPD图案源自100K采集的数据的事实,在一些峰中存在一些小的温度变动。由于在实验图案中存在的优选取向效果,也存在小强度的差异。

[0091] 表2

[0092]

分子式	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₆
分子量	449.45
晶系	单斜晶系
空间群	P21/n
单胞尺寸	a=5.1305(4) Å b=19.3861(15) Å c=21.976(2) Å α=90.00° β=90.320(9)° γ=90.00°

[0093]

细胞体积	2185.7(3) Å ³
Z	4
温度	100(1) K
辐射波长/类型	1.54178 Å / CuKα
拟合优度	1.008
R 因子	0.0584
形态	无色针状

[0094] 1.4 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的DSC

[0095] 图4的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出与共结晶体熔体对应的具有168.1℃起始温度和175.4℃的最大峰值的单吸热作用 (endotherm)。

[0096] 1.5 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的TGA

[0097] 图5的热重分析 (TGA) 曲线示出在170℃具有99.7%重量残留的共结晶体熔融温度之前没有显著重量损失。TGA示出在170℃和253℃之间存在27%的重量损失。这对应于烟酰胺的1摩尔当量。

[0098] 1.6 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的¹H NMR光谱

[0099] 在图6中示出的1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 13.65 (1H)、11.31 (1H)、9.04 (1H)、8.71 (1H)、8.64 (1H)、8.22 (2H)、8.02 (2H)、7.48-7.66 (4H)、7.40 (1H)、7.26 (1H)、7.18 (1H)、7.01 (1H)、6.81 (1H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中9.04ppm处的峰与在烟酰胺的芳环上的一个质子对应。比较该峰与对应于曲尼司特芳族质子中的一个质子、在8.02ppm的峰的整合显示该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0100] 1.7 1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的物理稳定性研究

[0101] 进行稳定性研究相对于在加速条件下随着时间的推移解离成其起始组分,来检查1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的物理稳定性。将大约1-2mg的1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体放置在七个透明玻璃小瓶中。玻璃小瓶采用塑料螺旋盖不严密地密封,以便提供固体转移的屏障,但仍然允许与外环境的水分平衡。估计样品上方的小瓶顶部空间>95%的总小瓶体积。然后将全部七个样品放置在托盘上,并存储在设置为40℃/75%RH的稳定的柜内。个别样品在预先确定的时间点从柜除去,如在表3中所示,并通过XRPD检查。在没有起始材料或指示不同结晶形式转换的任何新峰的证据情况下,在检查的每一个时间点处,所获得的XRPD图案是1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的特征。图7示出在时间点0、三个月和六个月所得的XRPD图谱。图7是在40℃/75%RH处6个月的加速稳定性研究期间的那些时间点处1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体的XRPD图案的覆盖图。可以看出,在6个月时间段内在样品内没有明显的变化,并且不存在解离成起始材料或转变为曲尼司特另一个结晶形式的证据,这表明在这些条件下,1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体是稳定的。

[0102] 表3

[0103]

时间点	XRPD特征
0	共结晶体
1周	共结晶体

2周	共结晶体
3周	共结晶体
1月	共结晶体
2月	共结晶体
3月	共结晶体
6月	共结晶体

[0104] 实施例2:1:1的曲尼司特糖精共结晶体

[0105] 2.1 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的制备

[0106] 用于表征的1:1曲尼司特糖精共结晶体的批次制备如下:

[0107] 称重曲尼司特 (250mg) 和糖精 (140mg) 并放置到玻璃小瓶中。将二氯甲烷 (2.0ml) 加入小瓶中。将所得黄色浆液置于摇床中并且熟化5天 (在8小时的周期RT至50℃, 加热至50℃持续4小时, 并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤并且在环境条件下过夜干燥。

[0108] 2.2 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的XRPD表征

[0109] 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的实验XRPD图案在图8中示出。表4列出了角 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$, 以及在图8的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图8基本上类似的XRPD图案, 峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如, 本发明的1:1曲尼司特糖精共结晶体可表征为具有选自5.6、9.5、14.6、15.4、16.2和16.7 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0110] 表4

	角度 $^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	d 值 埃	强度 %
[0111]	5.6	15.91	28.5
	7.4	12.02	2.8
	9.5	9.35	6.4
	11.1	7.94	100.0

	11.5	7.68	4.1
	12.1	7.34	2.4
	12.5	7.05	4.9
	12.8	6.89	3.0
	13.8	6.43	6.1
	14.3	6.17	5.5
	14.6	6.06	55.8
	15.4	5.76	12.9
	15.9	5.57	4.4
	16.2	5.45	10.1
	16.7	5.29	46.5
	18.2	4.88	3.7
	19.0	4.66	12.2
	20.2	4.39	2.7
	20.7	4.29	3.3
	21.4	4.14	8.5
[0112]	22.0	4.03	3.1
	22.4	3.96	13.3
	22.8	3.90	2.7
	23.2	3.83	10.7
	23.8	3.74	11.3
	24.1	3.69	8.8
	25.0	3.56	11.2
	25.3	3.51	5.6
	25.7	3.47	6.1
	25.9	3.43	11.4
	26.7	3.34	2.4
	27.3	3.26	3.7
	27.6	3.23	10.1
	27.9	3.20	11.1
	28.1	3.17	5.4
	28.8	3.09	3.0
	29.5	3.03	2.8
	30.4	2.94	5.0

	30.8	2.90	2.4
	31.0	2.88	4.6
[0113]	32.0	2.80	2.4
	33.7	2.66	5.1

[0114] 2.3 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的DSC

[0115] 图9的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出与共结晶体熔体对应的具有169.7℃起始温度和183.1℃最大峰值的单吸热作用。

[0116] 2.4 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的TGA

[0117] 图10的热重分析 (TGA) 曲线示出在180℃具有99.8%重量残留的共结晶体熔融温度之前没有显著重量损失。

[0118] 2.5 1:1的曲尼司特糖精共结晶体的¹H NMR光谱

[0119] 在图11中示出的1:1的曲尼司特糖精共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 11.29 (1H)、8.64 (1H)、8.17 (1H)、7.90-8.03 (4H)、7.61 (2H)、7.40 (1H)、7.26 (1H)、7.18 (1H)、7.01 (1H)、6.81 (1H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中8.17ppm处的峰与在糖精的芳环上的一个质子对应。比较该峰与对应于曲尼司特芳族质子的一个质子、在8.64ppm的峰的整合表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0120] 实施例3:1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体

[0121] 3.1 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的制备

[0122] 用于表征的1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体批次制备如下:

[0123] 将曲尼司特 (100mg) 放置在玻璃小瓶中。将乙腈中的1.5ml龙胆酸饱和溶液加入到小瓶中。将所得黄色浆液置于摇床中并且熟化5天 (在8小时的周期上RT至50℃, 加热至50℃持续4小时, 并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤并且在环境条件下过夜干燥。

[0124] 3.2 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的XRPD表征

[0125] 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的实验XRPD图案在图12中示出。表5列出了角°2θ ± 0.2°2θ, 以及在图12的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图12基本上类似的XRPD图案, 峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如, 本发明的1:1曲尼司特龙胆酸共结晶体可表征为具有选自7.4、10.5、12.2、14.8、15.7和26.4°2θ ± 0.2°2θ的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0126] 表5

	角度	d 值	强度
	$^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$	埃	%
[0127]	4.2	20.85	1.0
	6.1	14.48	0.7
	7.4	12.00	1.0
	10.5	8.43	0.8
	12.2	7.23	4.7
	12.7	6.99	3.6
	13.0	6.82	14.1
	13.8	6.43	0.9
	14.1	6.26	1.3
	14.8	5.96	9.3
	15.8	5.60	0.8
	17.4	5.08	0.6
	18.0	4.93	4.4
	18.3	4.84	3.4
	18.9	4.70	1.3
	20.2	4.38	0.7
	22.3	3.98	1.8
	23.0	3.86	3.9
	23.7	3.75	1.2
	24.6	3.61	100.0
	25.0	3.56	2.2
	25.2	3.53	0.9
	25.5	3.48	0.7
	26.2	3.40	2.8
	26.4	3.37	7.2
	26.8	3.32	1.9
	27.2	3.28	0.7
	28.1	3.17	1.7
	29.2	3.05	0.7
	32.0	2.80	0.7
	32.4	2.76	0.6
	34.9	2.57	0.6

[0128]	36.5	2.46	1.1
	37.3	2.41	1.2
	37.9	2.37	0.6
	38.2	2.35	0.7
	39.4	2.28	0.6
	39.7	2.27	0.7

[0129] 3.3 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的DSC

[0130] 图13的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出与共结晶体熔体对应的具有170.6℃起始温度和182.1℃最大峰值的单吸热作用。

[0131] 3.4 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的TGA

[0132] 图14的热重分析 (TGA) 曲线示出在182℃具有99.7%残留重量的共结晶体熔融温度之前没有显著重量损失。

[0133] 3.5 1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的¹H NMR光谱

[0134] 在图15中示出的1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 11.30 (1H)、8.65 (1H)、8.02 (1H)、7.55–7.66 (2H)、7.40 (1H)、7.26 (1H)、7.15–7.21 (2H)、6.94–7.02 (2H)、6.77–6.84 (2H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。对2个质子整合的6.94和7.02ppm之间的多重峰与曲尼司特芳香质子中的一个质子和龙胆酸芳族质子中的一个质子对应。这表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0135] 实施例4:1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体

[0136] 4.1 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的制备

[0137] 用于表征的1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体批次制备如下:

[0138] 称量曲尼司特 (250mg) 和水杨酸 (104mg) 并放置到玻璃小瓶中。将二氯甲烷 (2.0ml) 加入到小瓶中。将所得黄色浆液置于摇床中并且熟化5天 (在8小时的周期上RT至50℃, 加热至50℃持续4小时, 并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤并且在环境条件下过夜干燥。

[0139] 4.2 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的XRPD表征

[0140] 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的实验XRPD图案在图16中示出。表6列出了角°2θ ± 0.2°2θ, 以及在图16的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图16基本上类似的XRPD图案, 峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如, 本发明的1:1曲尼司特水杨酸共结晶体可表征为具有选自4.4、10.4、13.1、16.9和18.5°2θ ± 0.2°2θ的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0141] 表6

	角度 °2θ ± 0.2 °2θ	d 值 埃	强度 %
	4.4	20.24	18.7
	8.4	10.53	21.1
	8.7	10.10	12.7
	10.4	8.47	29.8
	13.1	6.77	100.0
	13.6	6.51	9.8
	16.9	5.24	37.0
	17.3	5.12	10.3
	17.8	4.98	5.9
	18.5	4.80	28.8
	21.0	4.23	4.8
[0142]	21.3	4.17	11.7
	21.9	4.05	5.6
	23.4	3.80	3.4
	23.9	3.72	3.7
	24.3	3.66	14.8
	24.6	3.62	4.7
	25.4	3.50	30.8
	26.4	3.38	12.5
	27.3	3.26	3.5
	28.0	3.19	17.0
	29.1	3.06	6.8
	30.9	2.90	10.9
	35.0	2.56	3.4
	41.8	2.16	4.1

[0143] 4.3 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的DSC

[0144] 图17的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出具有170.6℃起始温度和177.7℃最大峰值的单吸热作用。

[0145] 4.4 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的TGA

[0146] 热重分析 (TGA) 曲线在图18中示出。可看出共结晶体在141℃开始损失重量。

[0147] 4.5 1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的¹H NMR光谱

[0148] 在图19中示出的1:1的曲尼司特水杨酸共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 11.30 (1H)、8.64 (1H)、8.02 (1H)、7.80 (1H)、7.49–7.66 (3H)、7.40

(1H)、7.26 (1H)、7.18 (1H)、6.90–7.02 (3H)、6.82 (1H)、3.84 (3H) 和 3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中,7.80ppm处的峰与在水杨酸芳环上的一个质子对应。比较该峰与对应于曲尼司特芳族质子中的一个质子、在8.64ppm的峰的整合表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0149] 实施例5:1:1的曲尼司特尿素共结晶体

[0150] 5.1 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的制备

[0151] 用于表征的1:1曲尼司特尿素共结晶体的批次制备如下:

[0152] 将曲尼司特(100mg)和尿素(18.3mg)放置在不锈钢球磨机中。加入乙酸异丙酯(2滴)。将两种组分在20赫兹一起研磨60分钟。将产物从研磨机移除,并且所得的无色粉末在环境温度下过夜干燥。

[0153] 5.2 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的XRPD表征

[0154] 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的实验XRPD图案在图20中示出。表7列出了角°2θ±0.2°2θ,以及在图20的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图20基本上类似的XRPD图案,峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如,本发明的1:1曲尼司特尿素共结晶体可表征为具有选自8.2、11.3、13.8、15.0、16.3和25.3°2θ±0.2°2θ的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0155] 表7

角度 °2θ±0.2°2θ	d 值 埃	强度 %
8.2	10.76	10.8
11.3	7.81	38.2
12.6	7.00	33.0
12.8	6.93	37.2
13.2	6.71	100.0
13.8	6.42	27.2
15.0	5.91	6.3
16.3	5.43	49.5
17.7	5.00	5.8
18.2	4.86	9.9
18.7	4.73	17.0
21.1	4.21	26.7
21.4	4.14	23.2
22.3	3.99	28.7
22.5	3.94	45.1
23.1	3.84	27.5
23.5	3.79	9.1

[0156]

	23.8	3.73	6.1
	24.7	3.60	19.1
	25.3	3.51	86.6
	26.4	3.37	6.1
	27.7	3.22	10.8
[0157]	28.2	3.17	59.8
	28.8	3.10	21.0
	30.5	2.93	9.0
	33.0	2.72	11.5
	34.4	2.61	9.1
	38.0	2.37	9.2

[0158] 5.3 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的DSC

[0159] 图21的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出具有176.5℃起始温度和193.9℃最大峰值的急剧吸热作用,接着在202℃和254℃之间的宽广吸热事件。

[0160] 5.4 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的TGA

[0161] 图22的热重分析 (TGA) 曲线示出在该温度具有99.5%残留重量的176.5℃之前没有显著重量损失。TGA示出在177℃和223℃之间存在15.5%的重量损失。这与一摩尔当量的尿素对应。

[0162] 5.5 1:1的曲尼司特尿素共结晶体的¹H NMR光谱

[0163] 在图23中示出的1:1的曲尼司特尿素共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ:13.64 (1H)、11.32 (1H)、8.64 (1H)、8.02 (1H)、7.55-7.66 (2H)、7.40 (1H)、7.27 (1H)、7.17 (1H)、7.01 (1H)、6.82 (1H)、5.84 (4H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中5.84ppm处的峰与尿素的四个质子对应。该峰与对应于曲尼司特芳族质子中的一个质子、在8.64ppm的峰的整合比较表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0164] 实施例6:1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体

[0165] 6.1 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的制备

[0166] 用于表征的1:1曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的批次制备如下:

[0167] 称重曲尼司特 (300mg) 并放置到玻璃小瓶中。将在乙酸异丙酯中的3ml 4-氨基苯甲酸饱和溶液加入到小瓶。将所得黄色浆液置于摇床中并且熟化5天 (在8小时的周期上RT至50℃, 加热至50℃持续4小时, 并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤, 并且将所得的无色晶体在环境条件下过夜干燥。

[0168] 6.2 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的XRPD表征

[0169] 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的实验XRPD图案在图24中示出。表8列出了角°2θ±0.2°2θ, 以及在图24的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图24基本上类似的XRPD图案, 峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如, 本发明的1:1曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体可表征为具有选自5.4、6.7、11.5、12.0、16.4和17.9°2θ±0.2°2θ的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0170] 表8

	角度 °2θ ± 0.2 °2θ	d 值 埃	强度 %
	5.4	16.21	14.8
	6.7	13.23	12.9
	9.3	9.51	6.7
	10.6	8.34	10.5
	11.5	7.71	87.3
	12.0	7.37	37.7
	14.0	6.30	13.9
	14.7	6.02	16.9
	15.4	5.77	88.4
	16.4	5.41	100.0
	17.1	5.19	10.4
	17.9	4.96	41.2
	18.7	4.75	6.3
	20.2	4.39	7.3
	20.4	4.35	13.1
	20.8	4.27	24.6
[0171]	21.9	4.05	18.7
	22.4	3.96	5.4
	22.9	3.87	6.9
	23.6	3.76	10.3
	24.2	3.68	8.9
	24.5	3.64	13.9
	25.2	3.54	5.4
	25.7	3.46	10.4
	26.2	3.40	9.3
	27.1	3.28	17.9
	27.6	3.23	8.3
	29.5	3.03	22.6
	29.9	2.99	5.0
	31.0	2.88	4.4
	31.3	2.86	5.8
	33.1	2.70	4.5
	36.2	2.48	4.8
	36.5	2.46	5.3
	40.6	2.22	5.8

[0172] 6.3 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的DSC

[0173] 图25的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出与共晶体熔体对应的具有194.1℃最大峰值的急剧吸热作用。

[0174] 6.4 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的TGA

[0175] 图26的热重分析 (TGA) 曲线示出在190℃具有99.5%重量残留的共晶体熔融温度之前没有显著重量损失。

[0176] 6.5 1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱

[0177] 在图27中示出的1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 11.31 (1H)、8.64 (1H)、8.02 (1H)、7.55-7.66 (4H)、7.40 (1H)、7.26 (1H)、7.14 (1H)、7.01 (1H)、6.82 (1H)、6.54 (2H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中6.54ppm处的峰与在4-氨基苯甲酸的芳环上的两个质子对应。该峰与对应于曲尼司特芳族质子中的一个质子、在8.64ppm的峰的整合比较表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0178] 实施例7:1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体

[0179] 7.1 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的制备

[0180] 称重曲尼司特 (100mg) 并放置到玻璃小瓶中。将在乙腈中的3ml 2,4-二羟基苯甲酸饱和溶液加入到小瓶并且密封小瓶。将所得黄色浆液置于摇床中并且熟化5天 (在8小时的周期上RT至50℃, 加热至50℃持续4小时, 并且然后冷却至RT持续另外4小时)。然后将产物在真空下过滤, 并且将所得的无色晶体环境条件下过夜干燥。

[0181] 7.2 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的XRPD表征

[0182] 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的实验XRPD图案在图28中示出。表9列出了角°2θ±0.2°2θ, 以及在图28的实验XRPD图案中识别的峰的d-间距。除了通过与图28基本上类似的XRPD图案, 峰的整个列表或者其子集可足以表征共结晶体。例如, 本发明的1:1曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体可表征为具有选自3.9、7.9、11.8、12.6和15.4°2θ±0.2°2θ的至少三个峰的粉末X射线衍射图案。

[0183] 表9

	角度 °2θ±0.2°2θ	d 值 埃	强度 %
[0184]	3.9	22.45	17.3
	7.9	11.20	18.1
	11.8	7.49	100.0
	12.6	7.00	9.0
	13.7	6.48	3.1
	15.4	5.73	85.4
	16.8	5.29	6.8
	17.3	5.12	3.6
	19.0	4.67	4.6
	21.4	4.15	2.8
	22.6	3.92	2.7
[0185]	23.3	3.82	10.5
	23.7	3.74	6.4
	25.4	3.50	6.2
	26.5	3.36	4.7
	27.1	3.29	4.2
	27.7	3.21	4.0
	28.4	3.14	3.9
	28.8	3.10	3.3

[0186] 7.3 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的DSC

[0187] 图29的差分扫描量热 (DSC) 曲线示出与共结晶体熔体对应的具有182.5℃最大峰

值的急剧吸热作用。

[0188] 7.4 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的TGA

[0189] 图30的热重分析(TGA)曲线示出在180℃具有99.5%残留重量的共结晶体熔融温度之前没有显著重量损失。TGA表明在182至251℃之间具有32%的重量损失。这对应于1摩尔当量的2,4-二羟基苯甲酸。

[0190] 7.5 1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱

[0191] 在图31中示出的1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的¹H NMR光谱显示以下峰:¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 13.53 (1H)、11.43 (1H)、11.30 (1H)、10.39 (1H)、8.63 (1H)、8.02 (1H)、7.55-7.66 (3H)、7.40 (1H)、7.26 (1H)、7.18 (1H)、7.01 (1H)、6.81 (1H)、6.34 (1H)、6.27 (1H)、3.84 (3H) 和3.81 (3H)。在¹H NMR光谱中6.27ppm处的峰与在2,4-二羟基苯甲酸的芳环上的一个质子对应。该峰与对应于曲尼司特芳族质子中的一个质子、在8.63ppm的峰的整合比较表明该共结晶体具有1:1的API:共形成物化学计量。

[0192] 实施例8: 固态光稳定性研究

[0193] 众所周知,纯结晶曲尼司特在固体形式中是光稳定的,API的其它固体形式都没有这样光稳定(S. Onoue, Eur J Pharm Sci. 2010; 39: 256-262)。因此,进行研究以确定1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的固态光稳定性,并比较其与纯结晶曲尼司特的固态光稳定性。结晶曲尼司特的1-2mg样品和七个共结晶体形式每个被称重并分散在透明玻璃小瓶的底部表面。将小瓶放入Vindon科学耐光柜中并且用UV光照射(平均Klux = 18.2 (18.2Lux/小时), 平均UV值 = 2.55瓦特/分钟, 温度 = 31.0-32.0℃)。在每个样品中剩余的曲尼司特百分比(即没有发生降解成顺式异构体、二聚物或任何其它的降解产物)使用HPLC在3、24和48小时测定。所使用的HPLC方法在表10中描述。

[0194] 表10

[0195]	移动相 A	在纯净水中 0.1% 的甲酸		
	移动相 B	在甲醇中 0.1%的甲酸		
	柱	Zorbax Eclipse XDB-C18 50x4.6mm, 1.8µm PS		
	柱温度	35 °C		
	流动速率	1.0 ml/min		
	注入体积	5 µl		
	波长	340 nm		
	运行时间	3 分钟		
	梯度程序	时间 (min)	% A	% B
		0	80	20
		4	5	95
		8	5	95
		8.1	80	20

[0196] 本研究中的结果在表11中示出。从表11可以看出,在固态中,共结晶体在这些条件下全部是光稳定的,没有任何光降解的指示。研究表明,1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体和1:1的曲尼司特2,4-二羟

基苯甲酸共结晶体都具有与纯结晶曲尼司特可比较的固态中的光稳定性。

[0197] 表11

时间 结晶曲尼司特	3hrs 98.9%	24hrs 99.8%	48hrs 99.7%
1:1 的曲尼司特烟酰胺共结晶体	99.3%	99.9%	99.9%
1:1 的曲尼司特 4-氨基苯甲酸共结晶体	99.8%	98.2%	99.7%
1:1 的曲尼司特 2,4-二羟基苯甲酸共结晶体	99.9%	99.7%	99.8%
1:1 的曲尼司特龙胆酸共结晶体	99.6%	99.8%	99.9%
1:1 的曲尼司特糖精共结晶体	99.8%	99.6%	99.1%
1:1 的曲尼司特尿素共结晶体	99.8%	99.6%	99.9%
1:1 的曲尼司特水杨酸共结晶体	99.8%	99.6%	98.7%

[0199] 实施例9:溶液光稳定性研究

[0200] 一旦溶解于溶液中,结晶曲尼司特是光化学不稳定的,当UV曝光时转变成顺式异构体和二聚体形式(N.Hori.Chem Pharm Bull.1999;47:1713-1716)。本研究探索了当溶解在溶液中时1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、在1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共晶体的光稳定性,并比较这些与纯水曲尼司特的溶液光稳定性。结晶曲尼司特和七个共结晶体形式的1毫克样品各称重到透明的玻璃小瓶中。每个样品溶解在DMSO (200 μ l)、MeOH (600 μ l) 和水 (600 μ l) 的混合物中。将小瓶放入Vindon科学耐光柜中并且用UV光照射(平均Klux=18.2 (18.2Lux/小时),平均UV值=2.55瓦特/分钟,温度=31.0-32.0 $^{\circ}$ C)。在每个样品中剩余的曲尼司特百分比(即没有发生降解成顺式异构体、二聚物或任何其它的降解产物)使用HPLC在24小时之后测定。所使用的HPLC方法在表10中描述。该研究的结果在表12中示出。

[0201] 表12

组合物 结晶曲尼司特	时间 24 hrs 66.2%
1:1 的曲尼司特烟酰胺共结晶体	80.2%
1:1 的曲尼司特 4-氨基苯甲酸共结晶体	76.2%
1:1 的曲尼司特 2,4-二羟基苯甲酸共结晶体	79.1%
1:1 的曲尼司特龙胆酸共结晶体	76.3%
1:1 的曲尼司特糖精共结晶体	71.0%
1:1 的曲尼司特尿素共结晶体	76.4%
1:1 的曲尼司特水杨酸共结晶体	77.5%

[0203] 从表12可以看出,与纯净的结晶曲尼司特相比,曲尼司特的共结晶体形式在24小时时在溶液中具有更高的光稳定性。

[0204] 实施例10:溶解研究

[0205] 对于难溶药物如曲尼司特,特别是例如在口服固体剂型或吸入递送方法的情况

下,使用的药物形式的溶解速率可以对整体的吸收以及因此药物的生物利用度产生影响。因此与纯结晶曲尼司特比较,进行研究以检查1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体、1:1的曲尼司特糖精共结晶体、1:1的曲尼司特龙胆酸共结晶体、1:1的水杨酸共结晶体、1:1的曲尼司特尿素共结晶体、1:1的曲尼司特4-氨基苯甲酸共结晶体和1:1的曲尼司特2,4-二羟基苯甲酸共结晶体的溶解速度。对曲尼司特以及每个结晶在包含2%SDS的纯净水中以相当于0.4mg的曲尼司特/ml的浓度来形成进行溶解实验。本研究比较共结晶体与纯结晶曲尼司特的溶解速率,由于在含水介质中结晶曲尼司特溶解度极低,所以表面活性剂将十二烷基硫酸钠(SDS)加入到溶解介质,以允许更容易的分析检测。在1、5、10和30分钟的时间点采集并分析样品。样品使用在表10中描述的方法,通过HPLC来分析。图32示出与结晶曲尼司特相比,对于在2%SDS的水溶液中每个曲尼司特共结晶体在30分钟的时间段内来自单个数据集的溶解分布。溶解数据在描述的分析方法(估计在 $\pm 10\%$)的误差极限内校准。从该曲线中可看出,与结晶曲尼司特相比,所有的共结晶体表现出在该介质中的加速溶解行为。大部分的共结晶体几乎在第一分钟内达到它们的最大溶解。特别是1:1的曲尼司特烟酰胺共结晶体显示在1分钟内几乎完全溶解,而结晶曲尼司特在该时间之后仅大约5%溶解。可以看出,所有的共结晶体在该介质中具有不同的溶解速率,表明不同的共结晶体可如何赋予不同的性质给曲尼司特,并且共结晶体的确切性质不能简单地从使用的共形成物性质来预测。

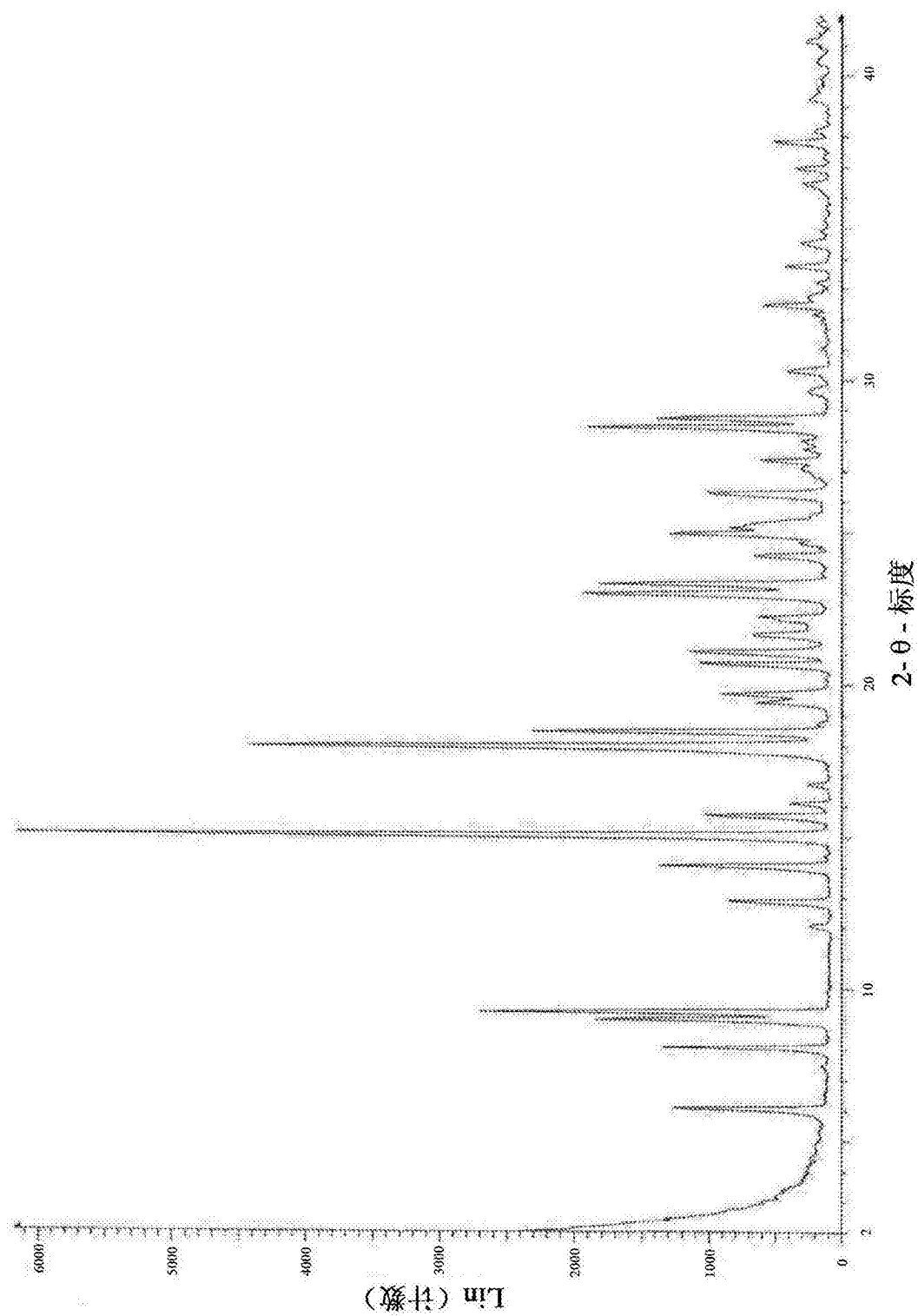


图1

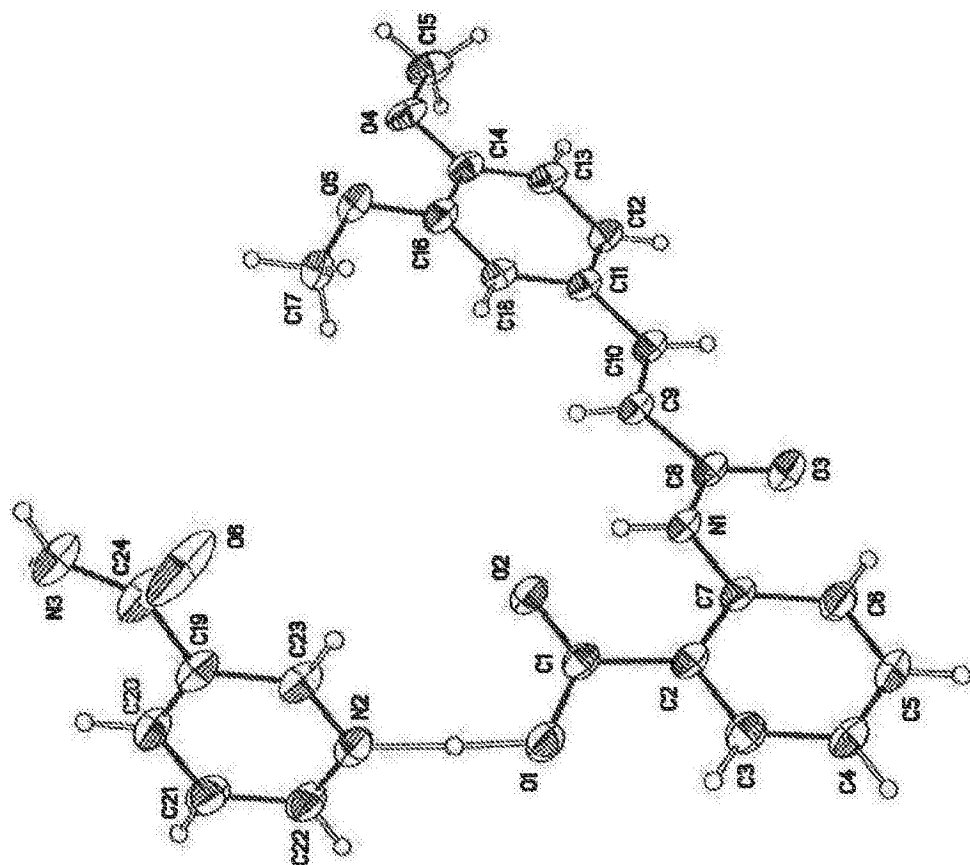


图2

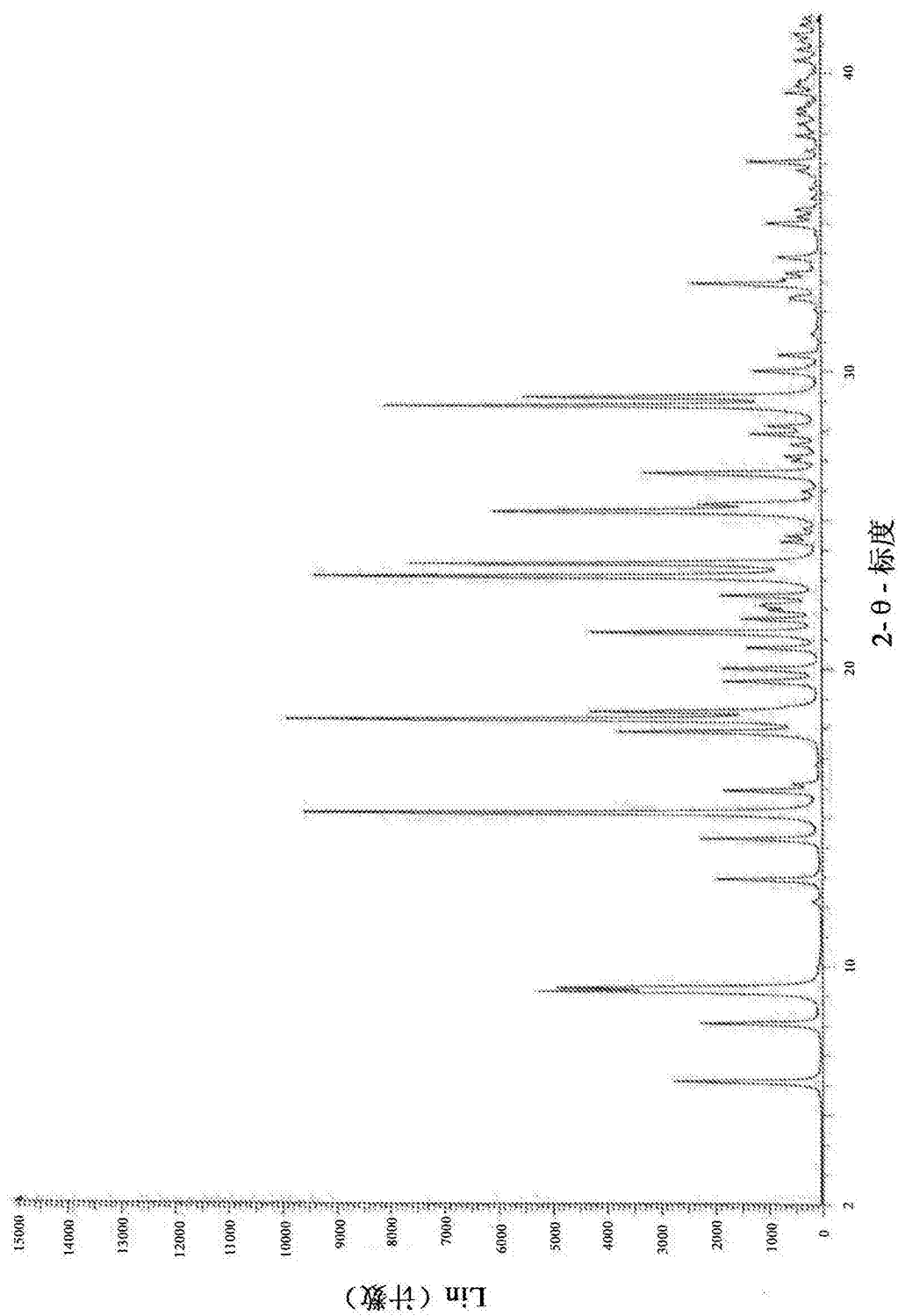


图3

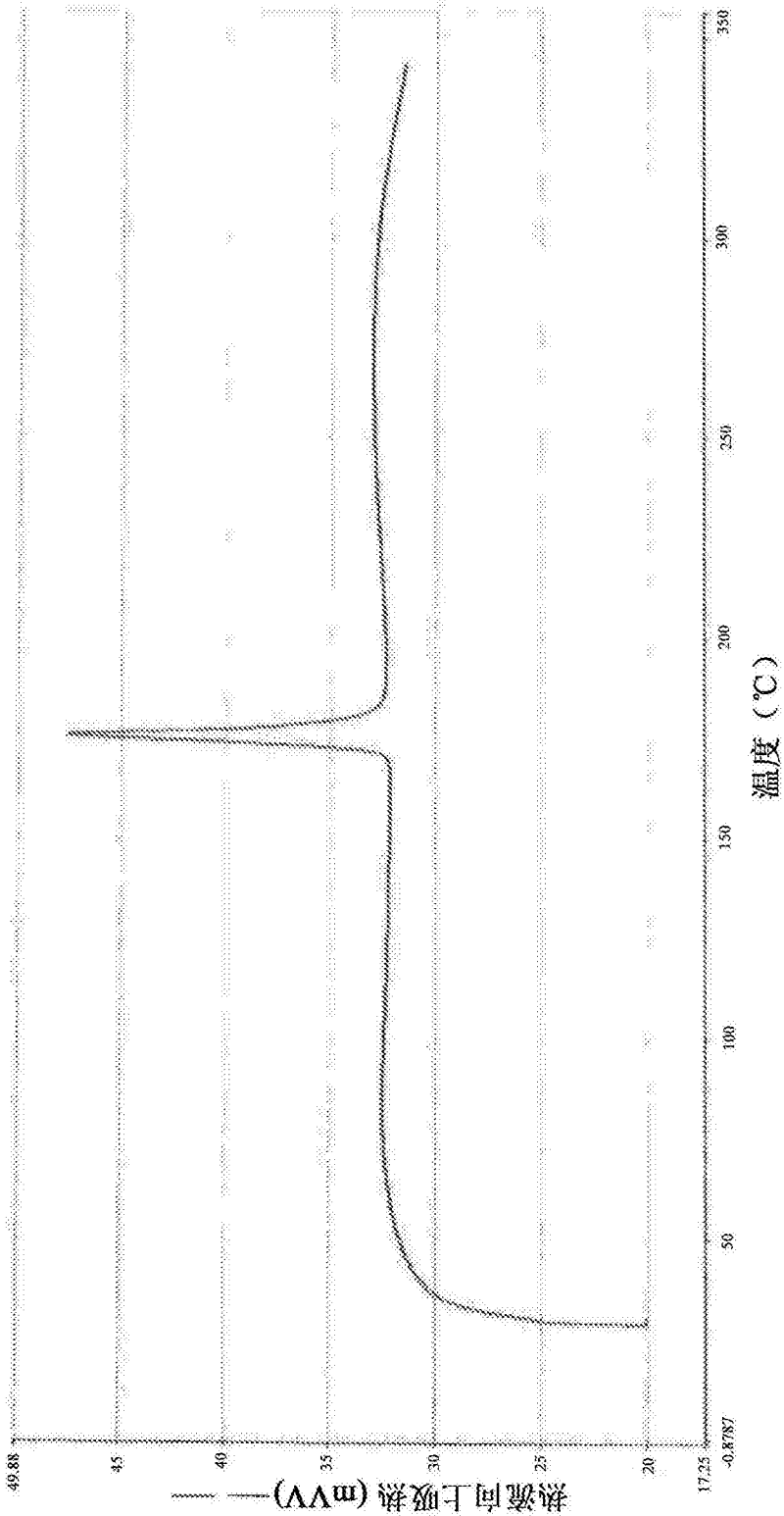


图4

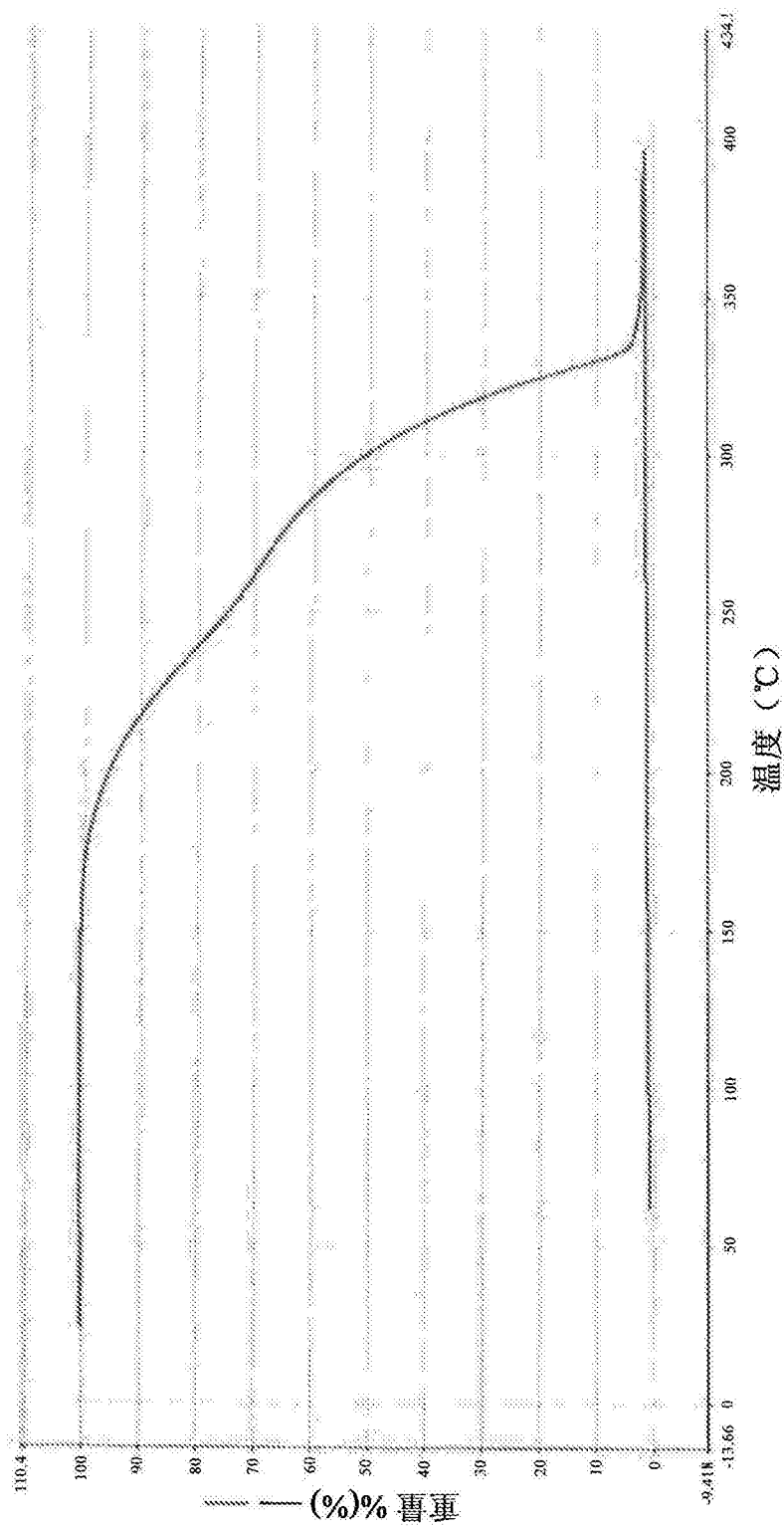


图5

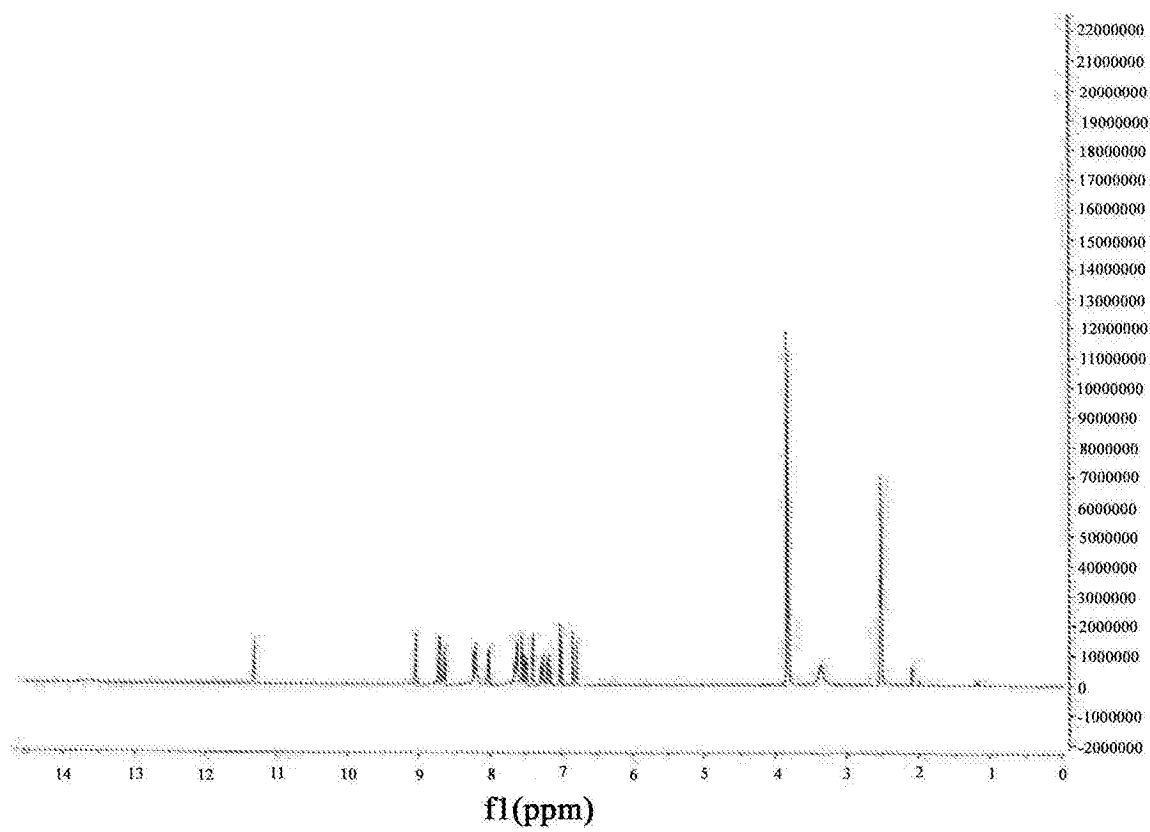


图6

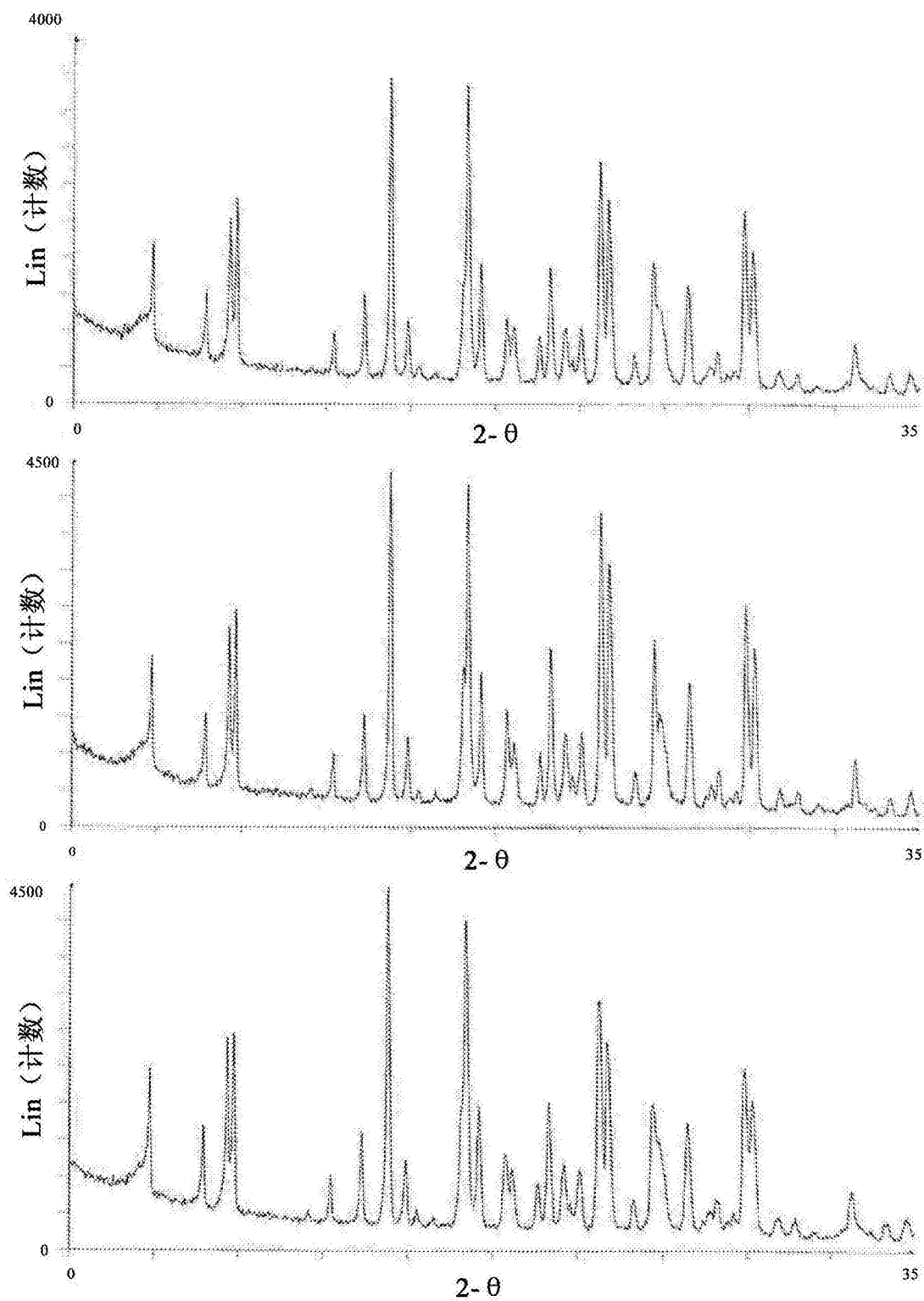


图7

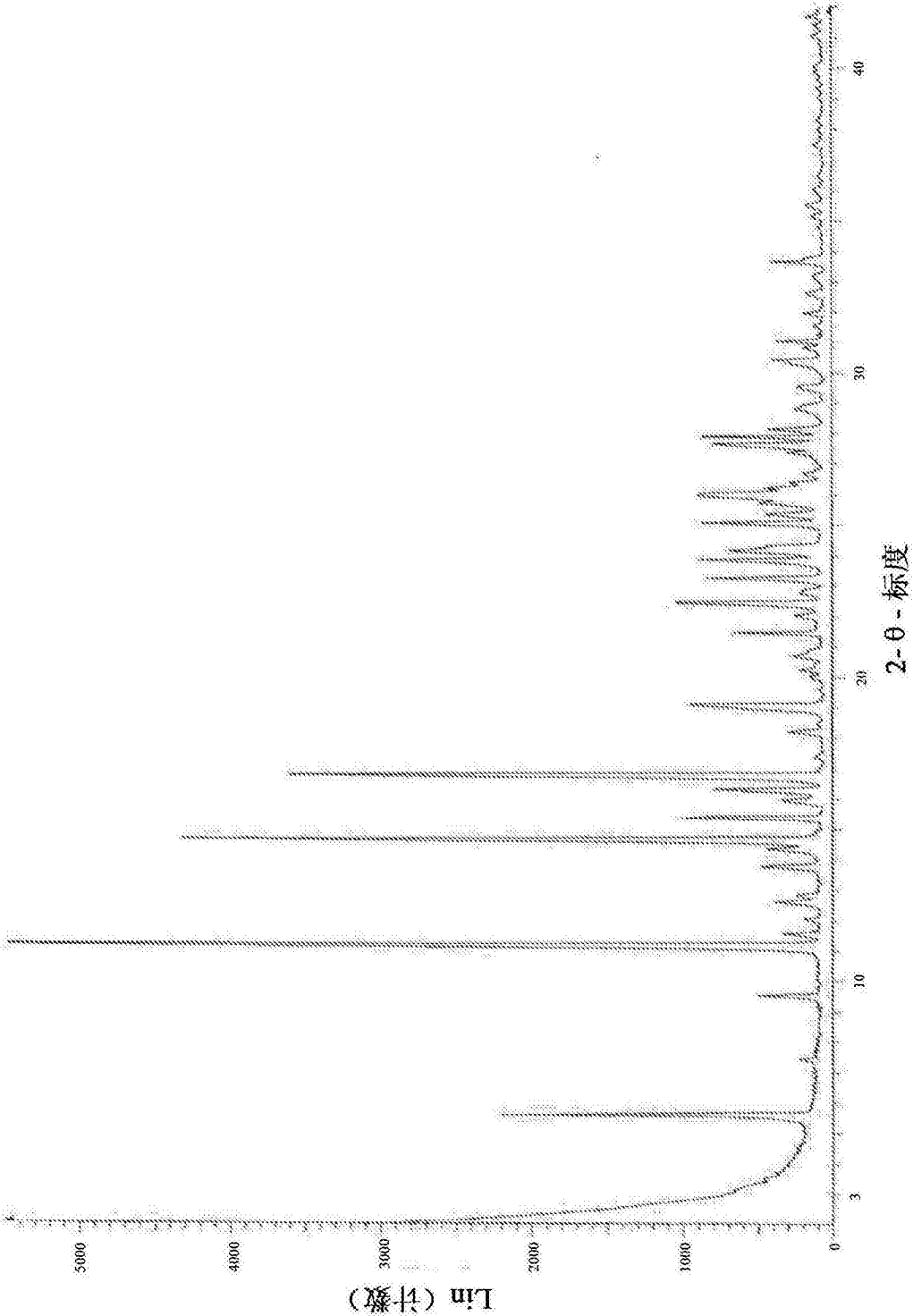


图8

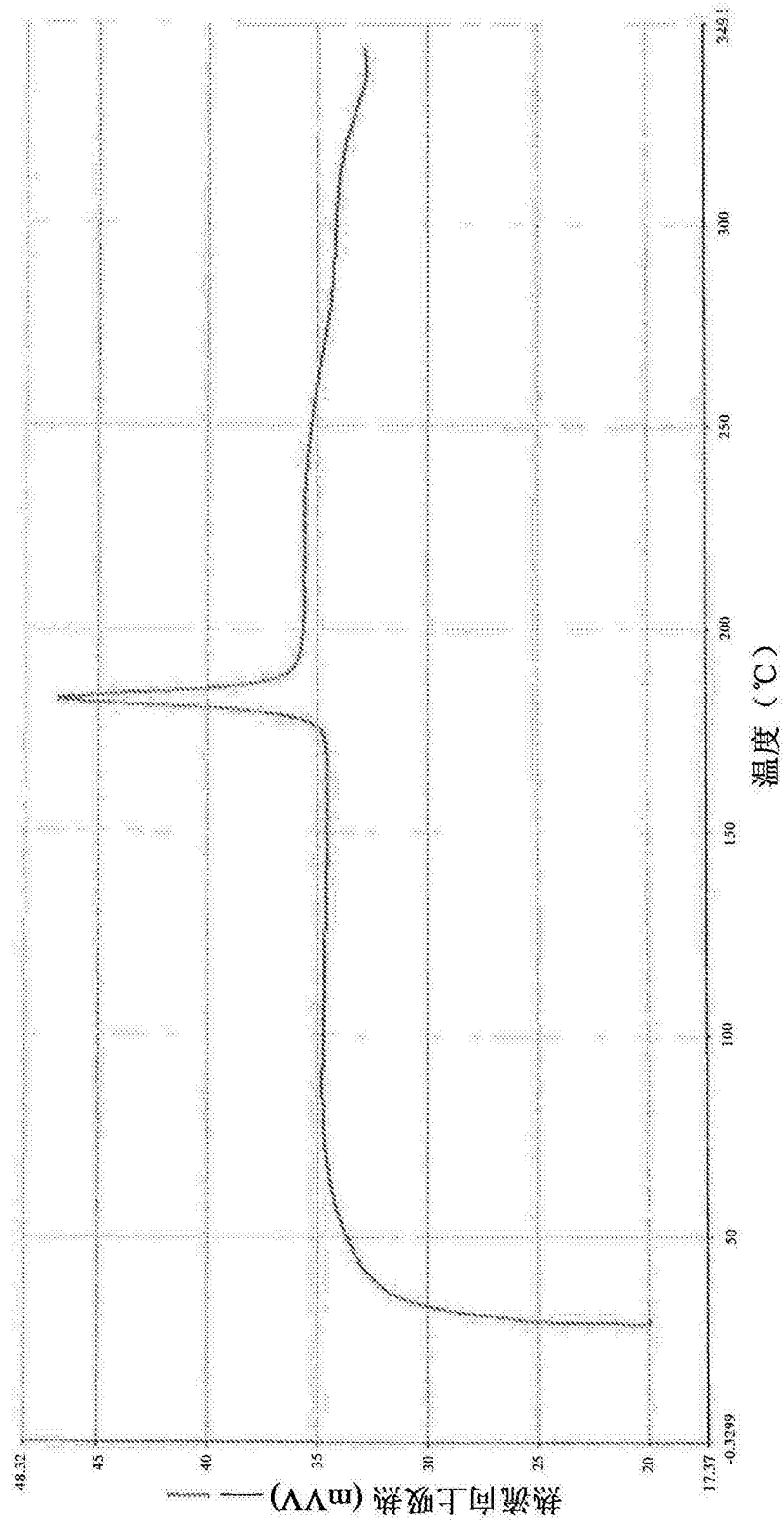


图9

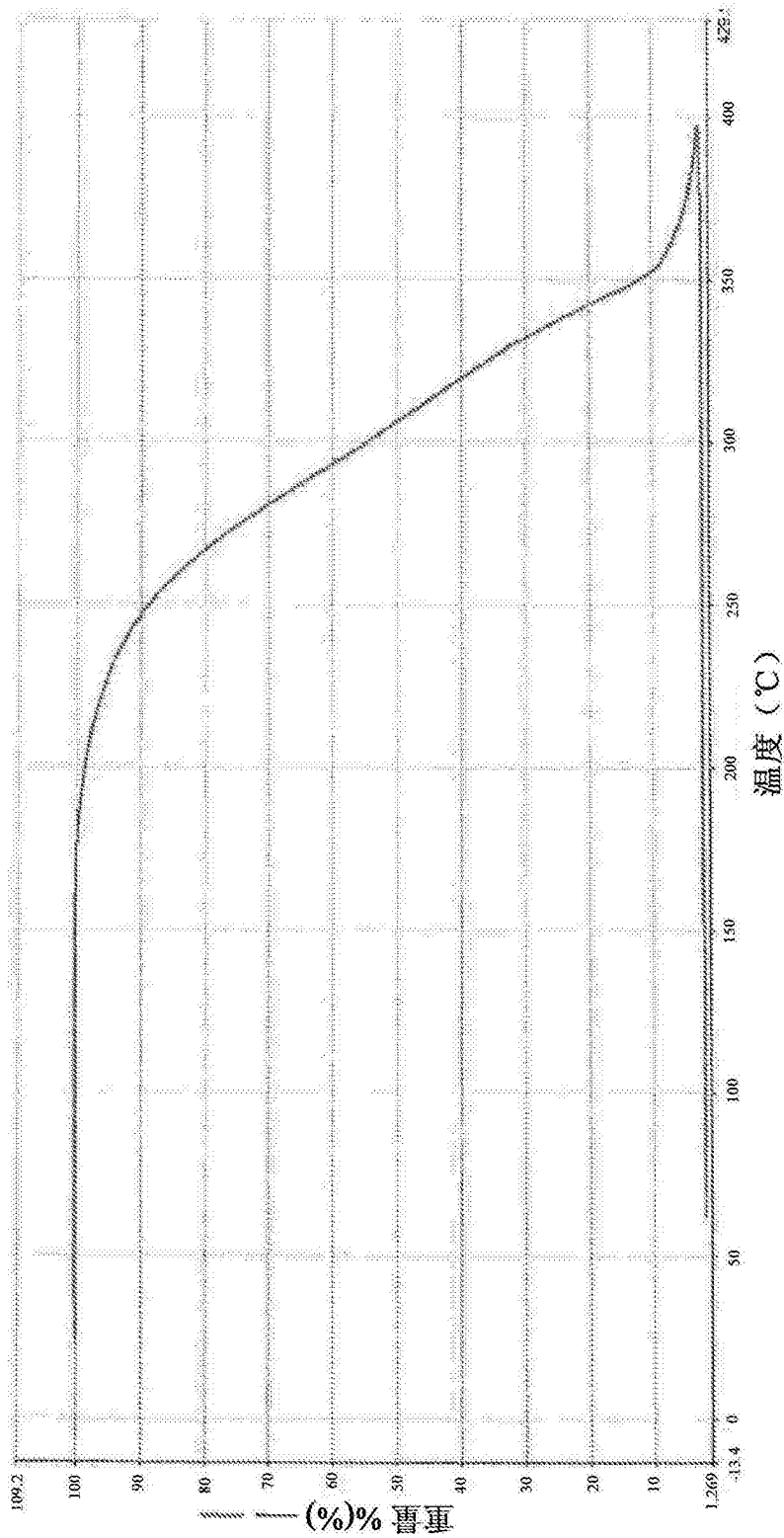


图10

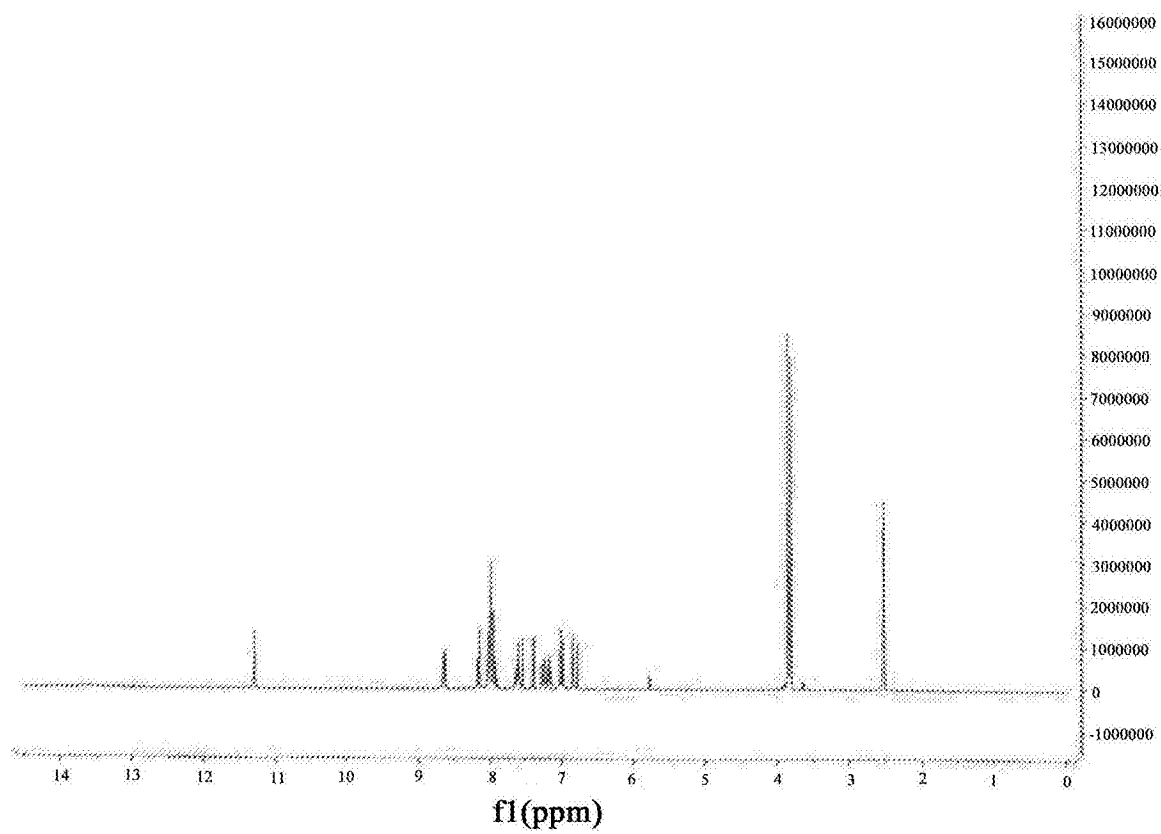


图11

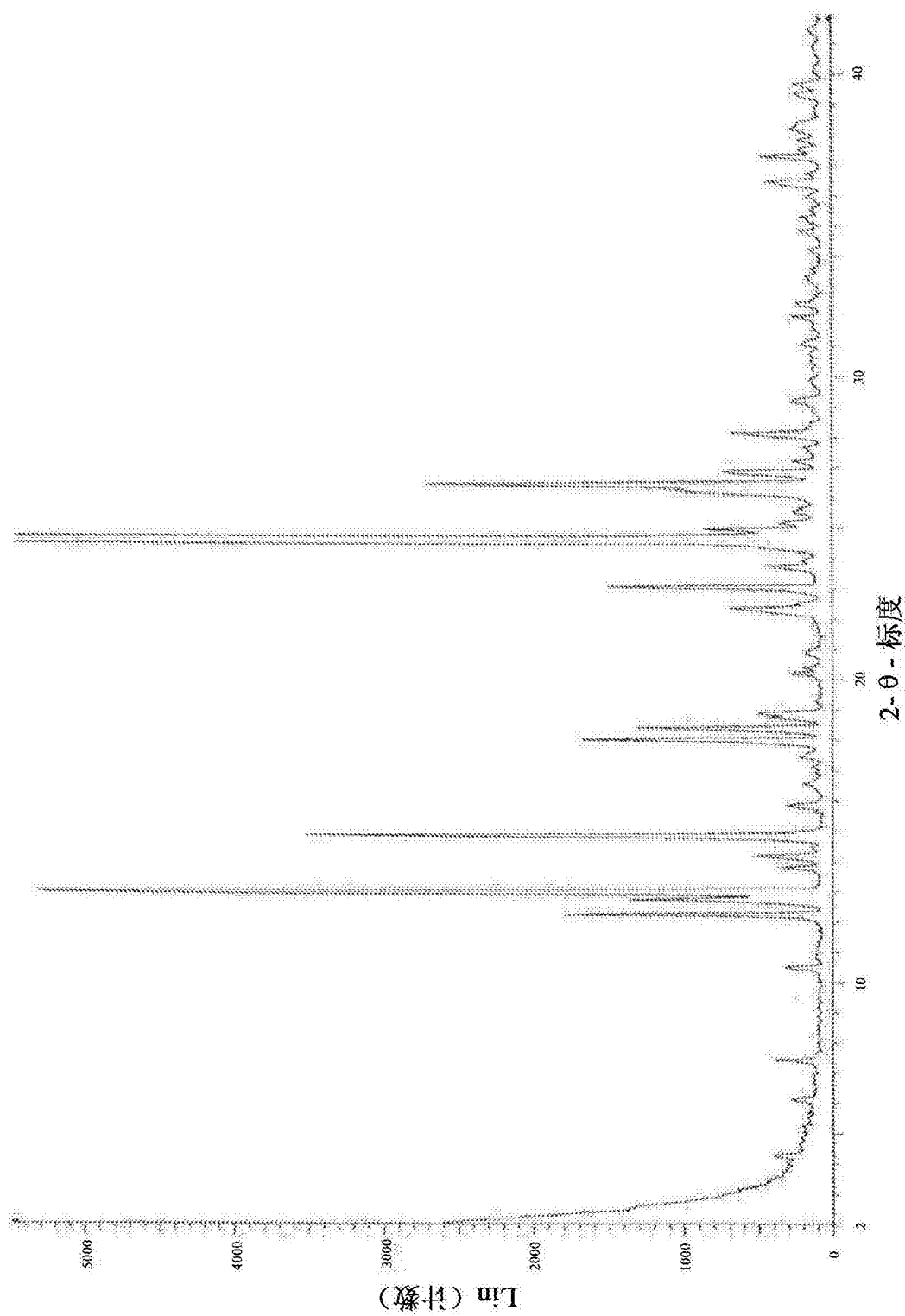


图12

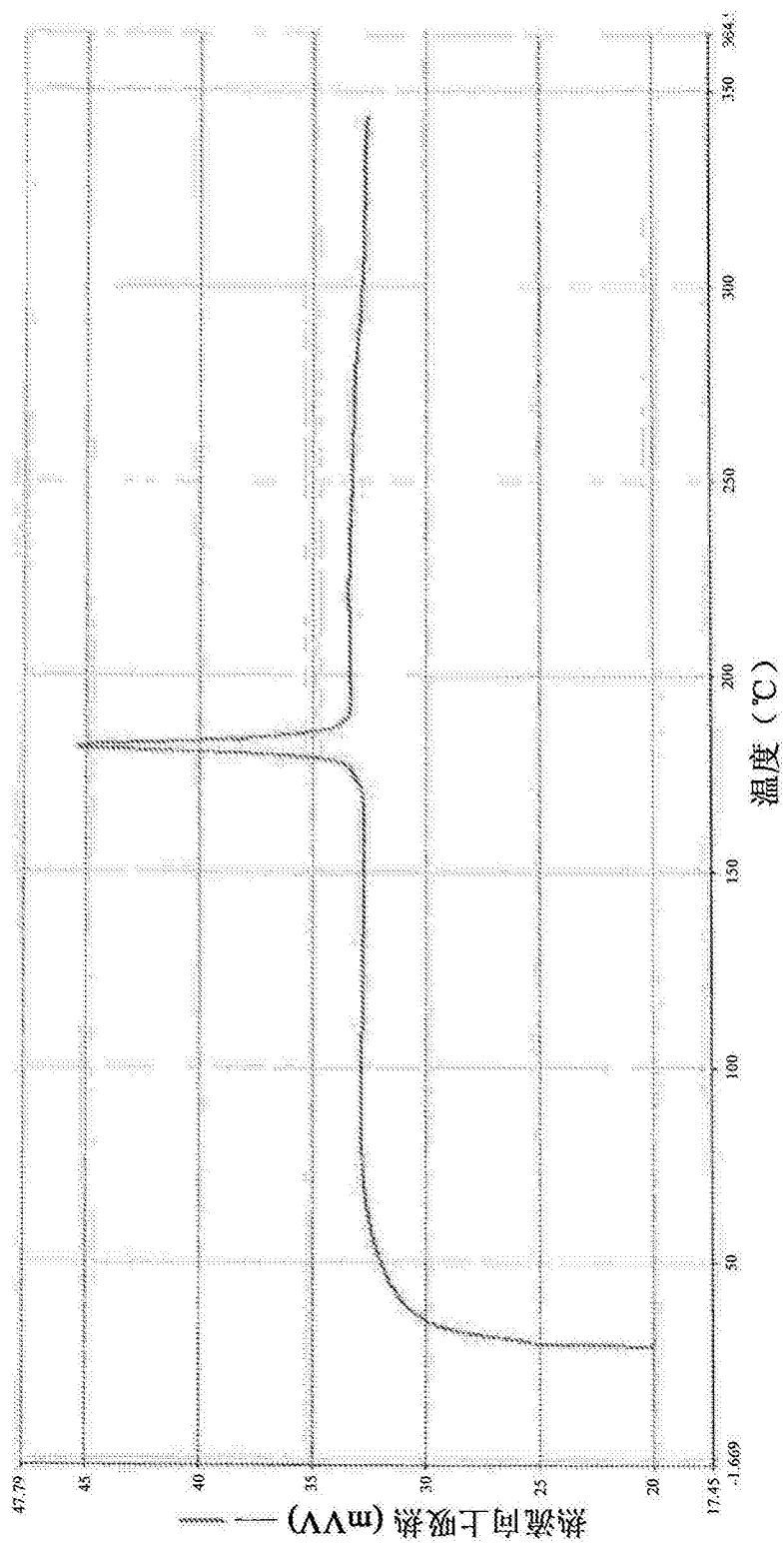


图13

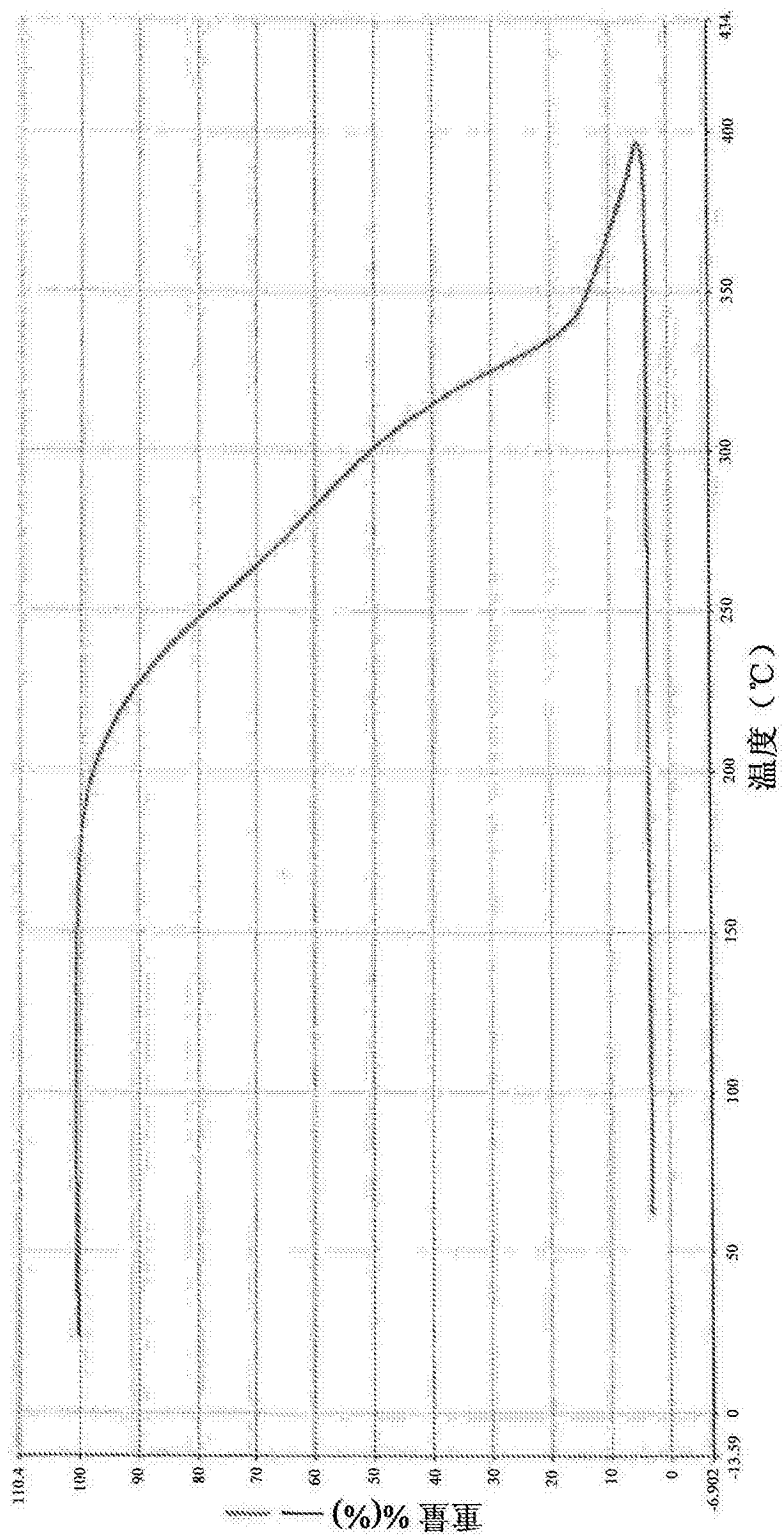


图14

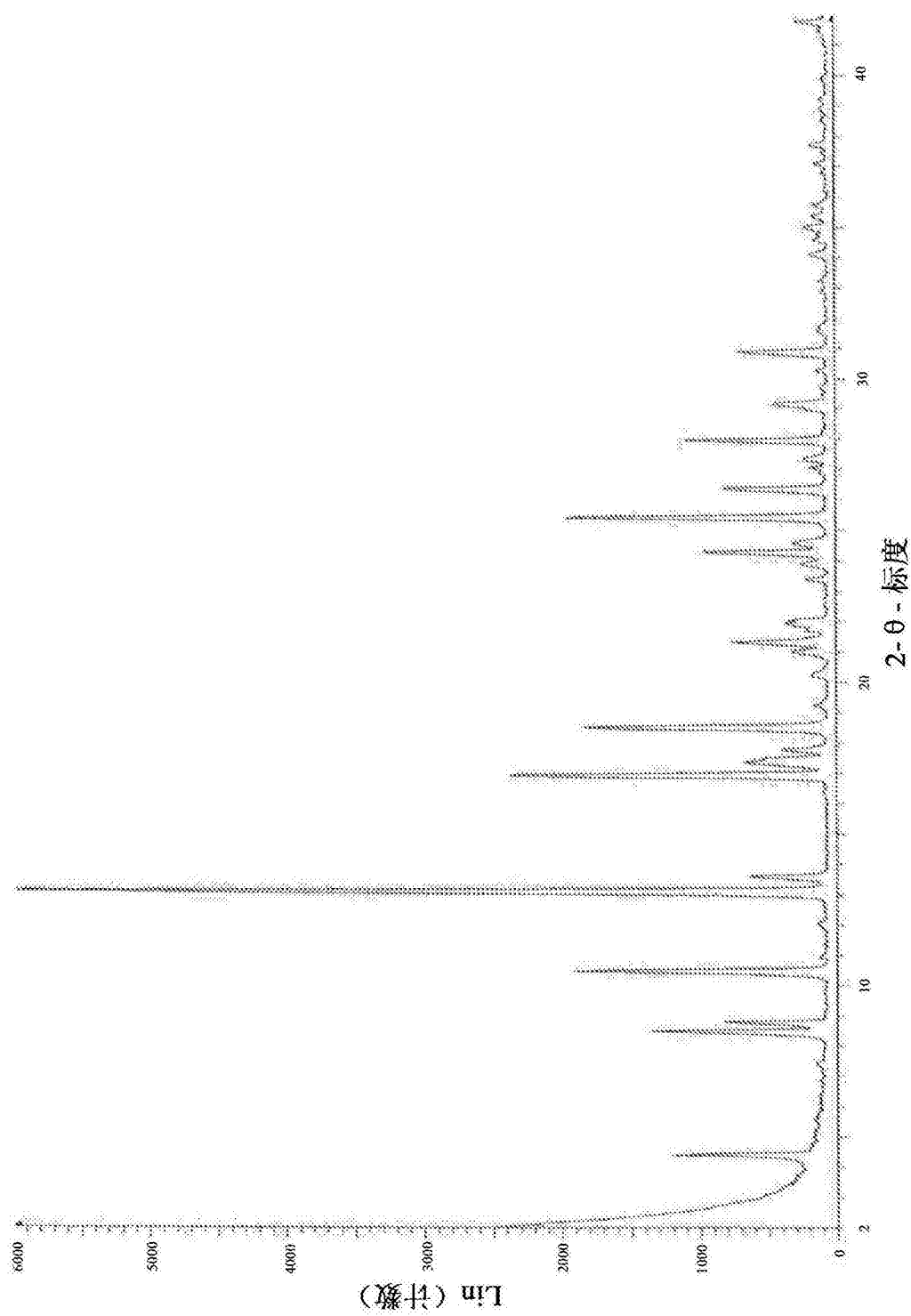


图16

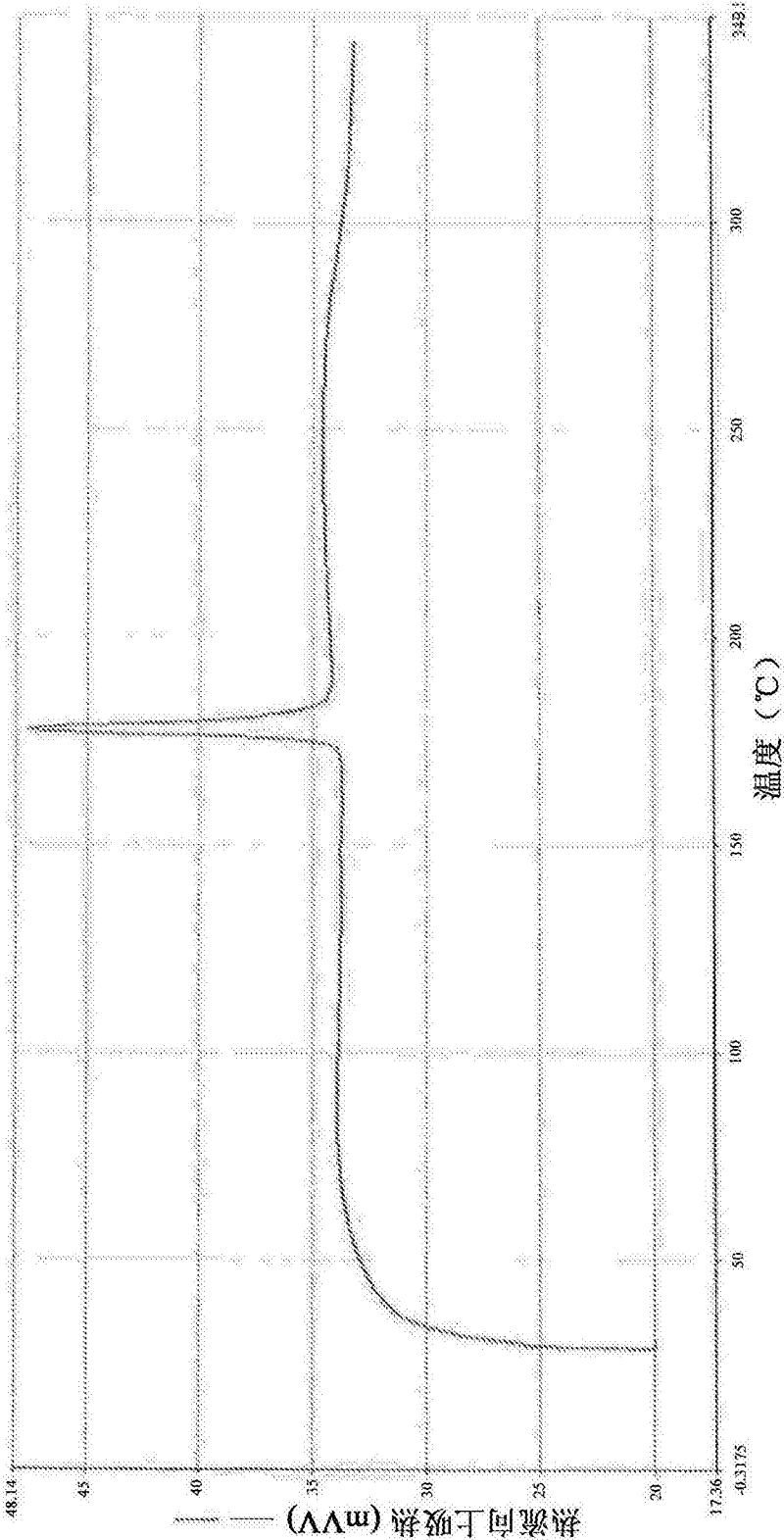


图17

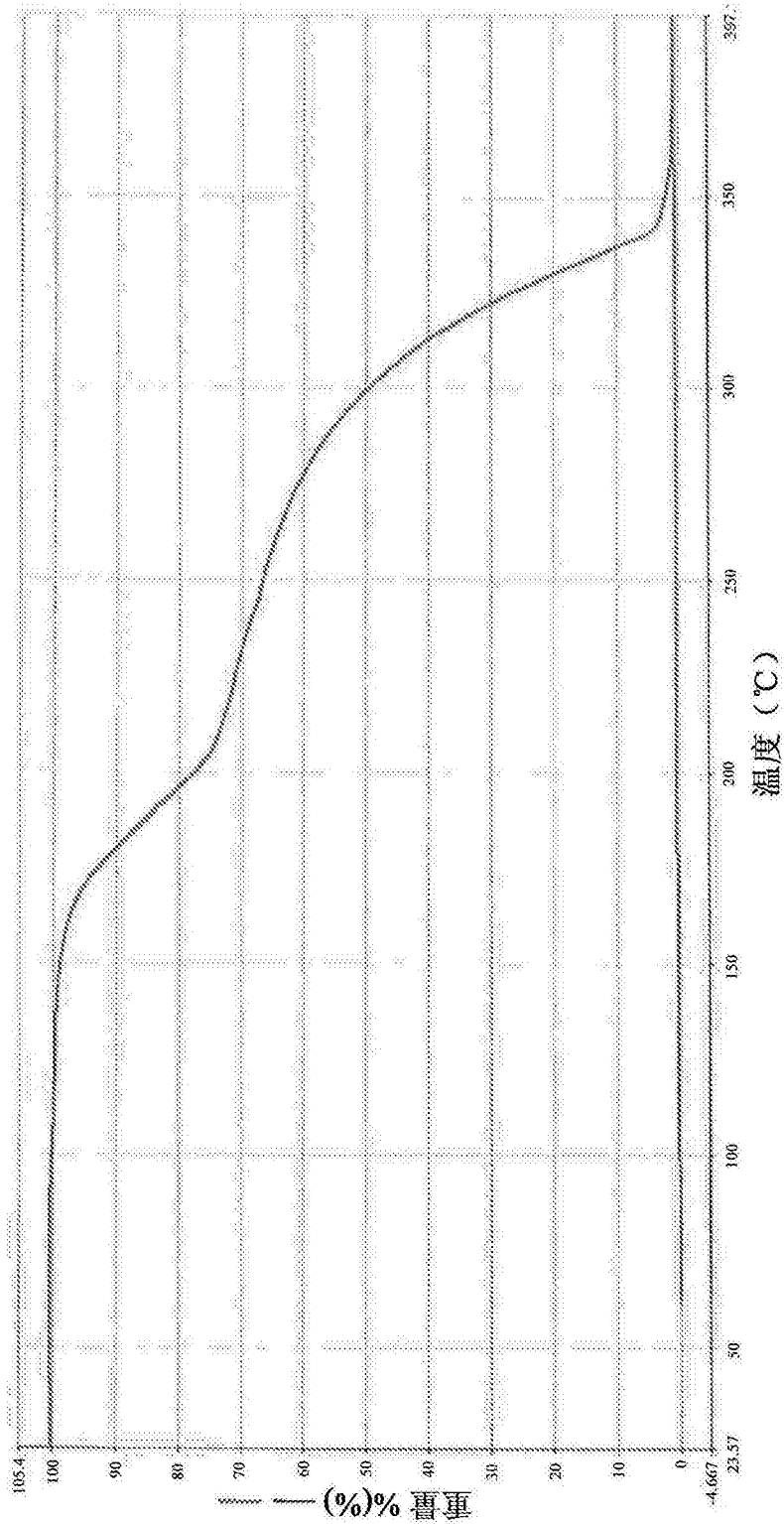


图18

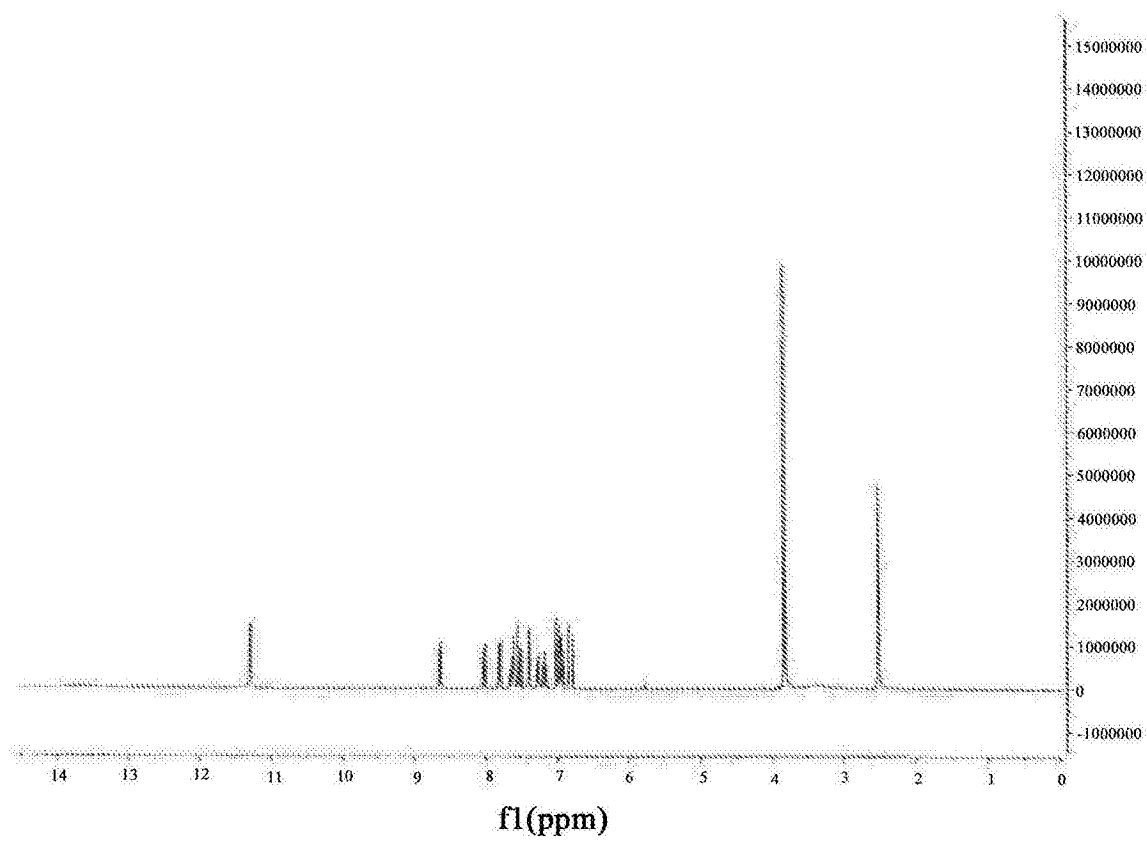


图19

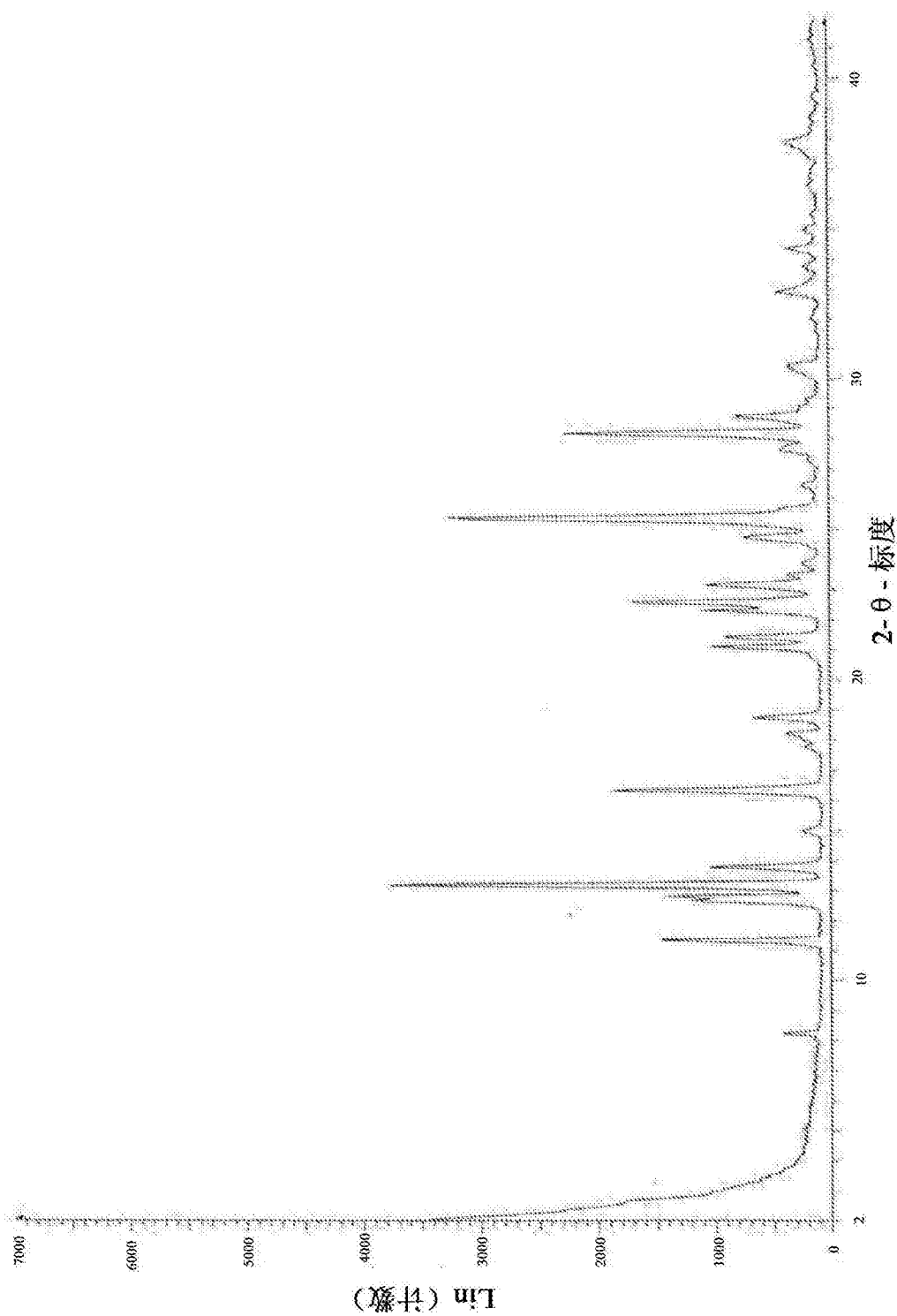


图20

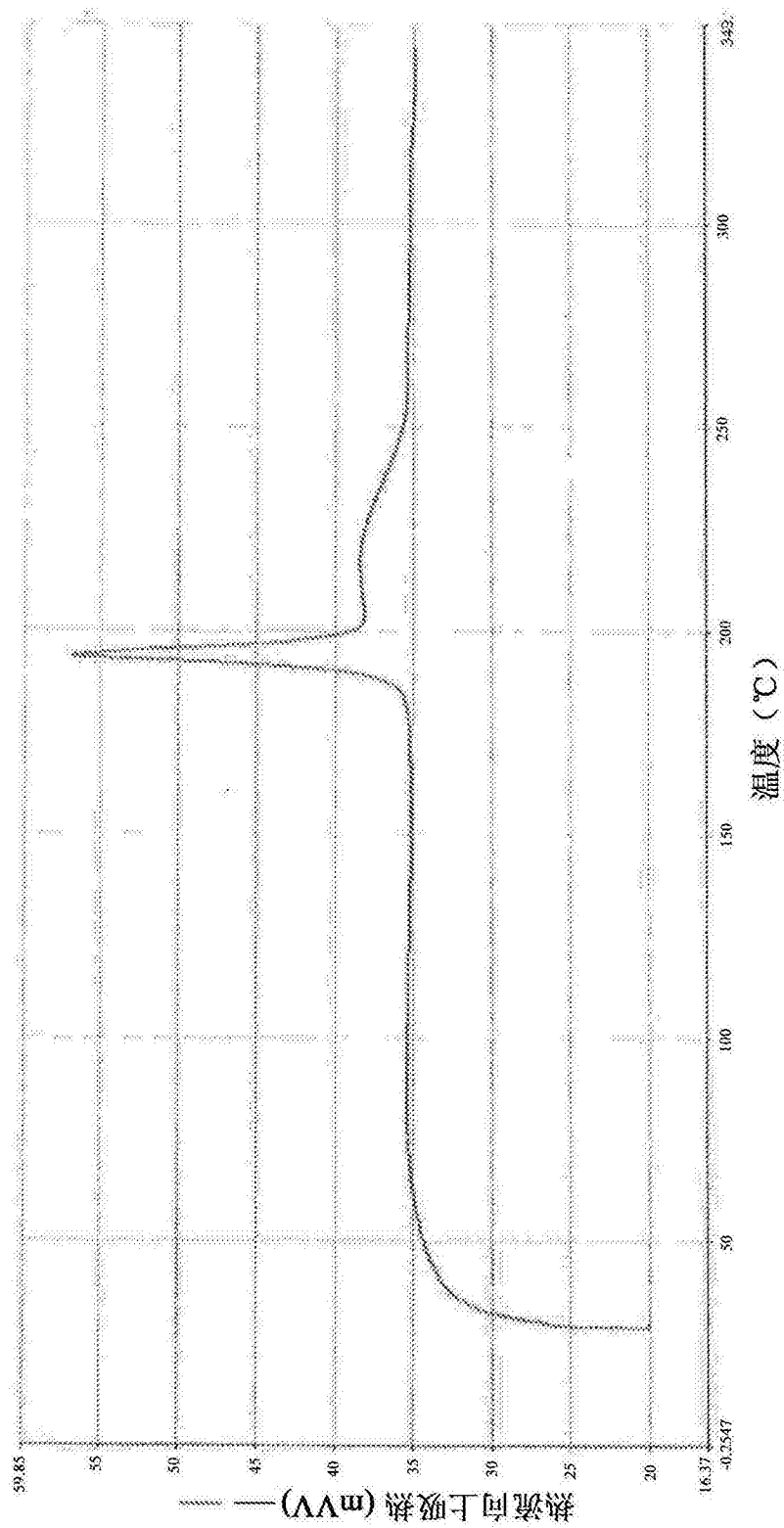


图21

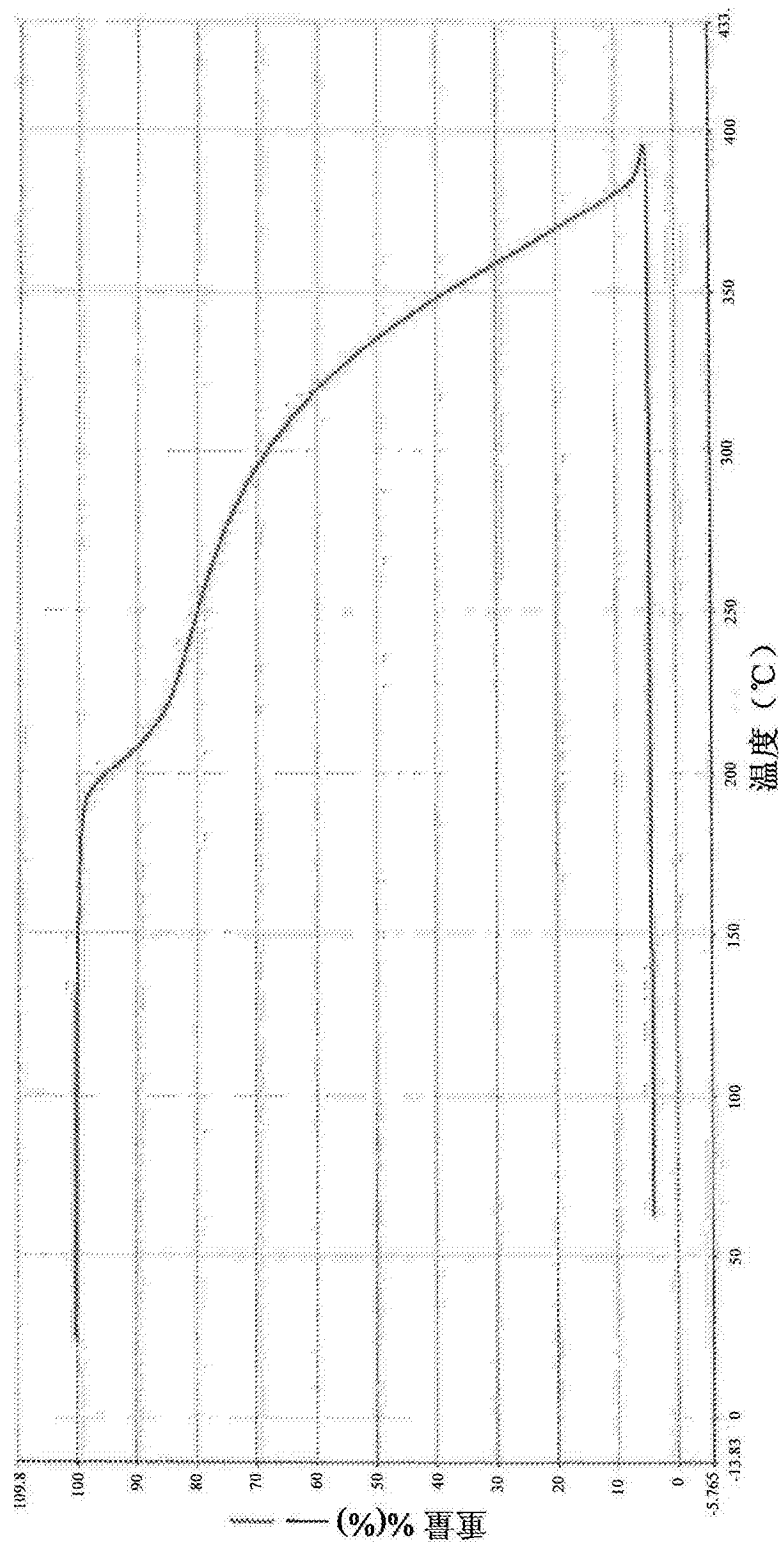


图22

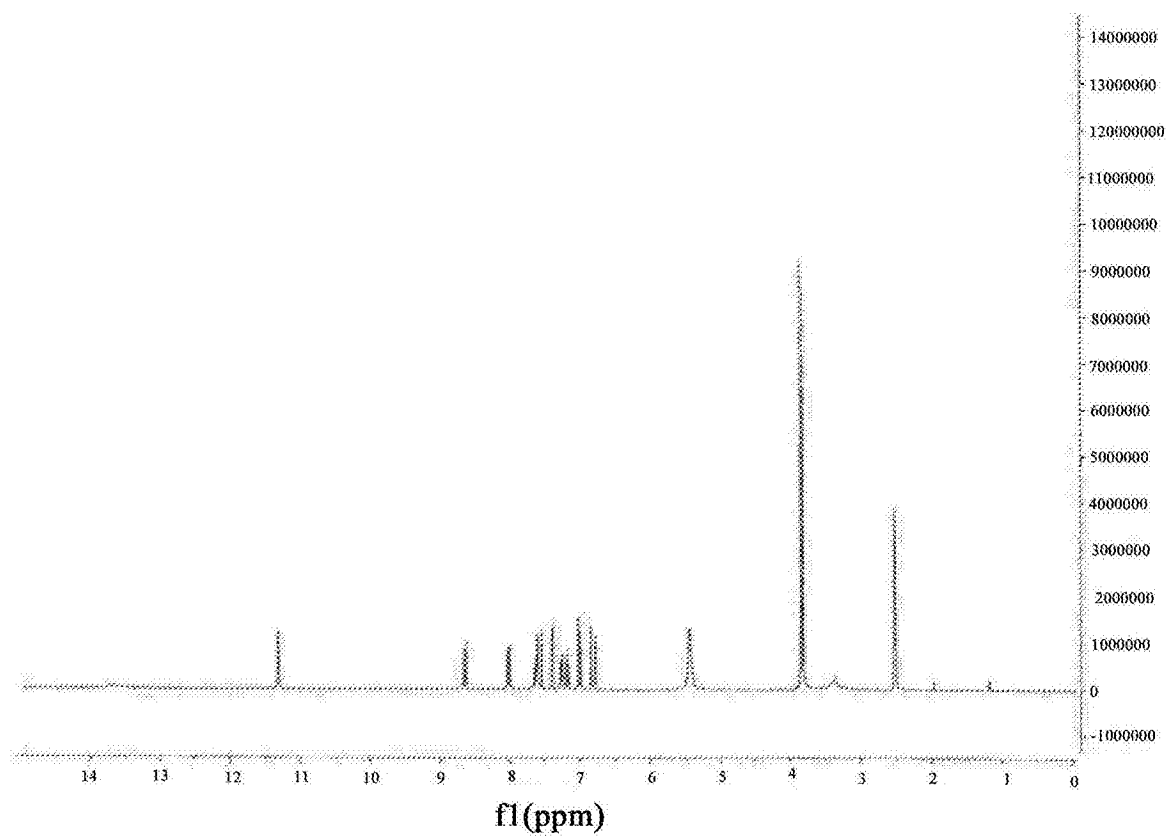


图23

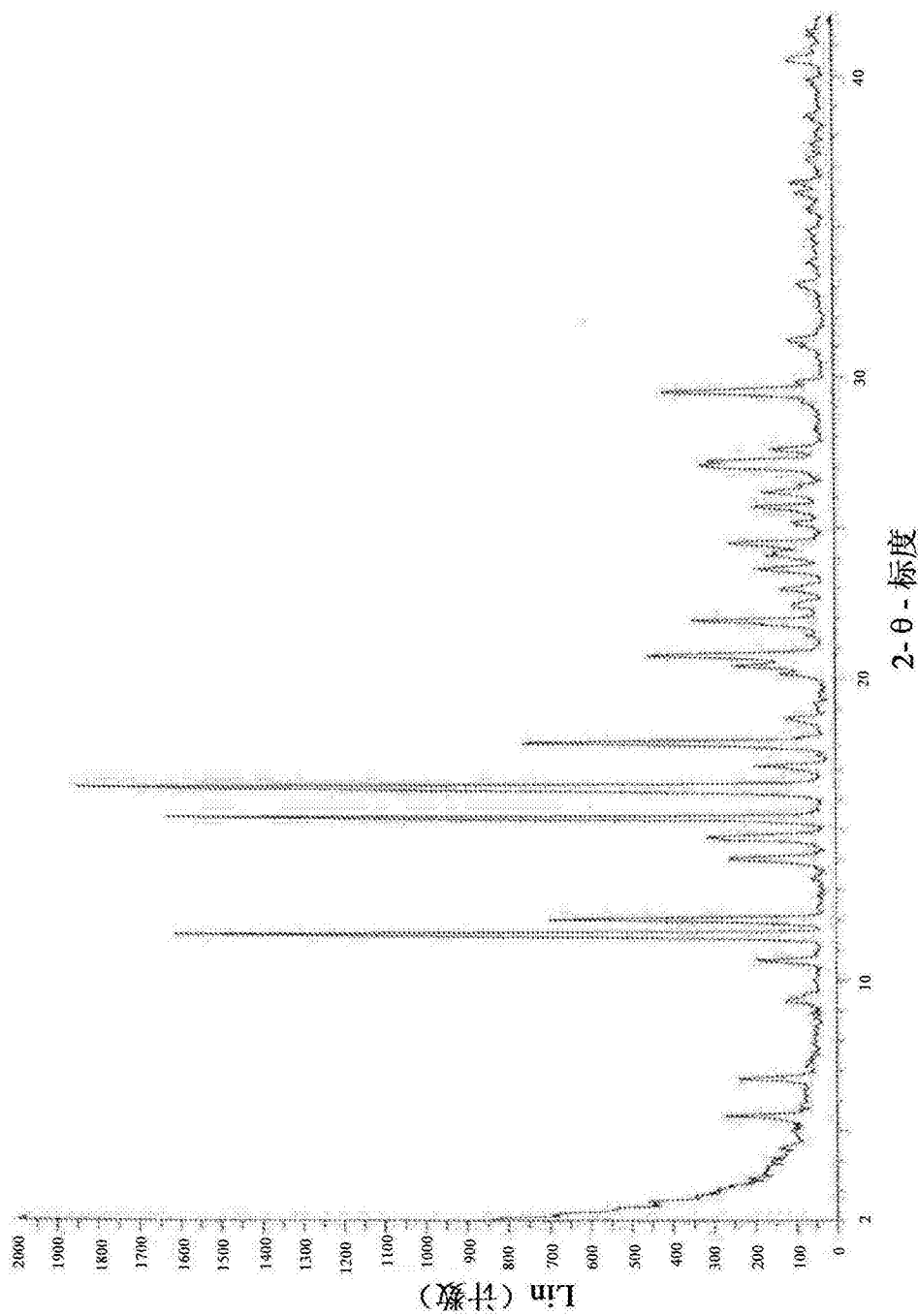


图24

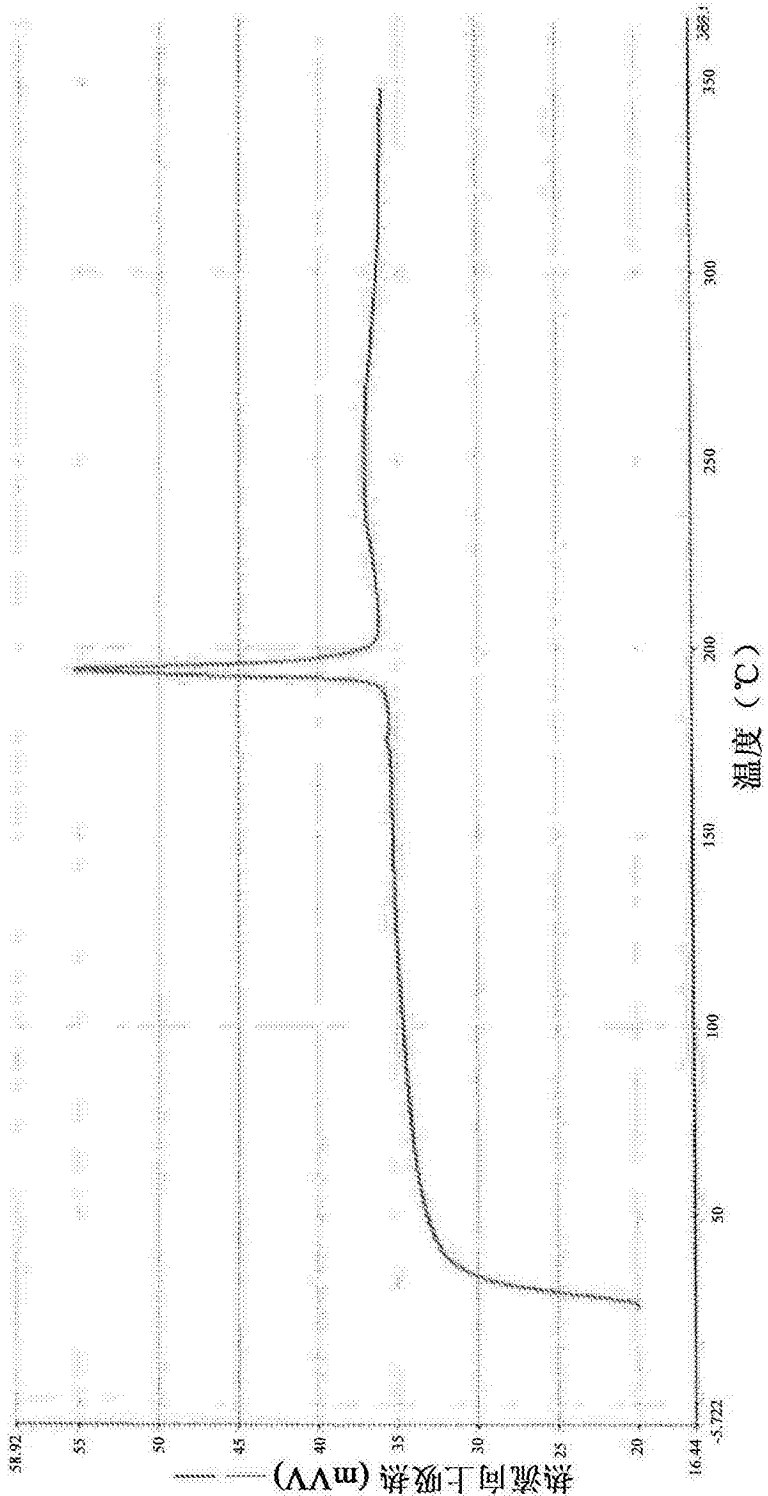


图25

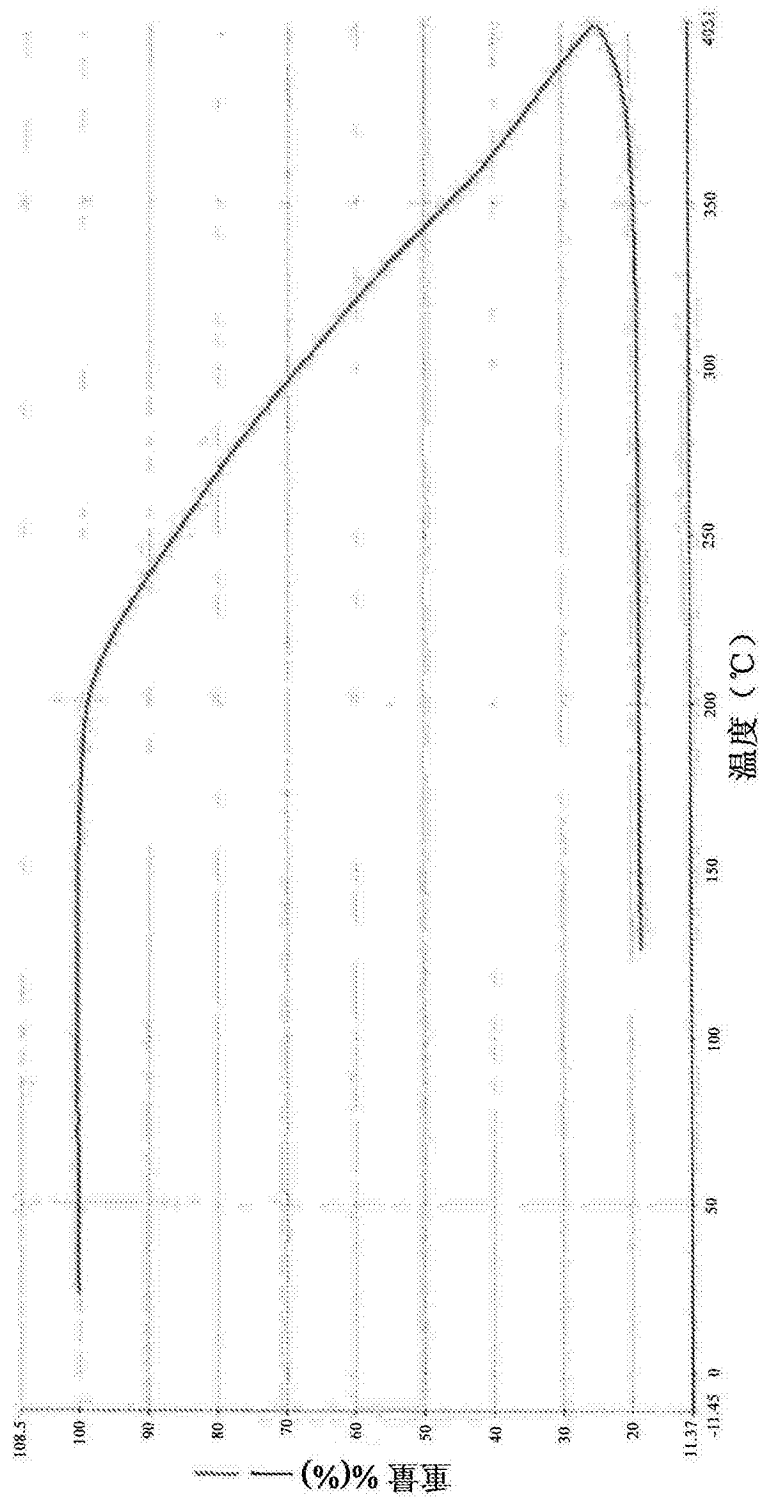


图26

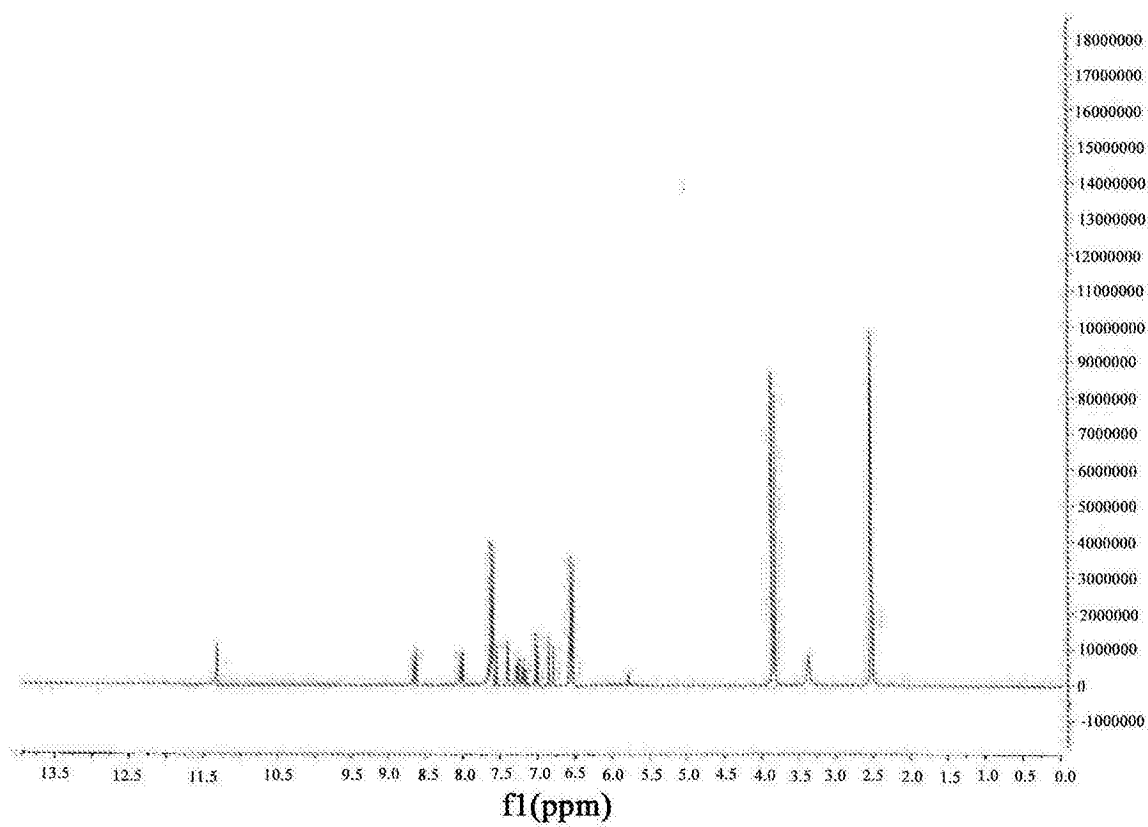


图27

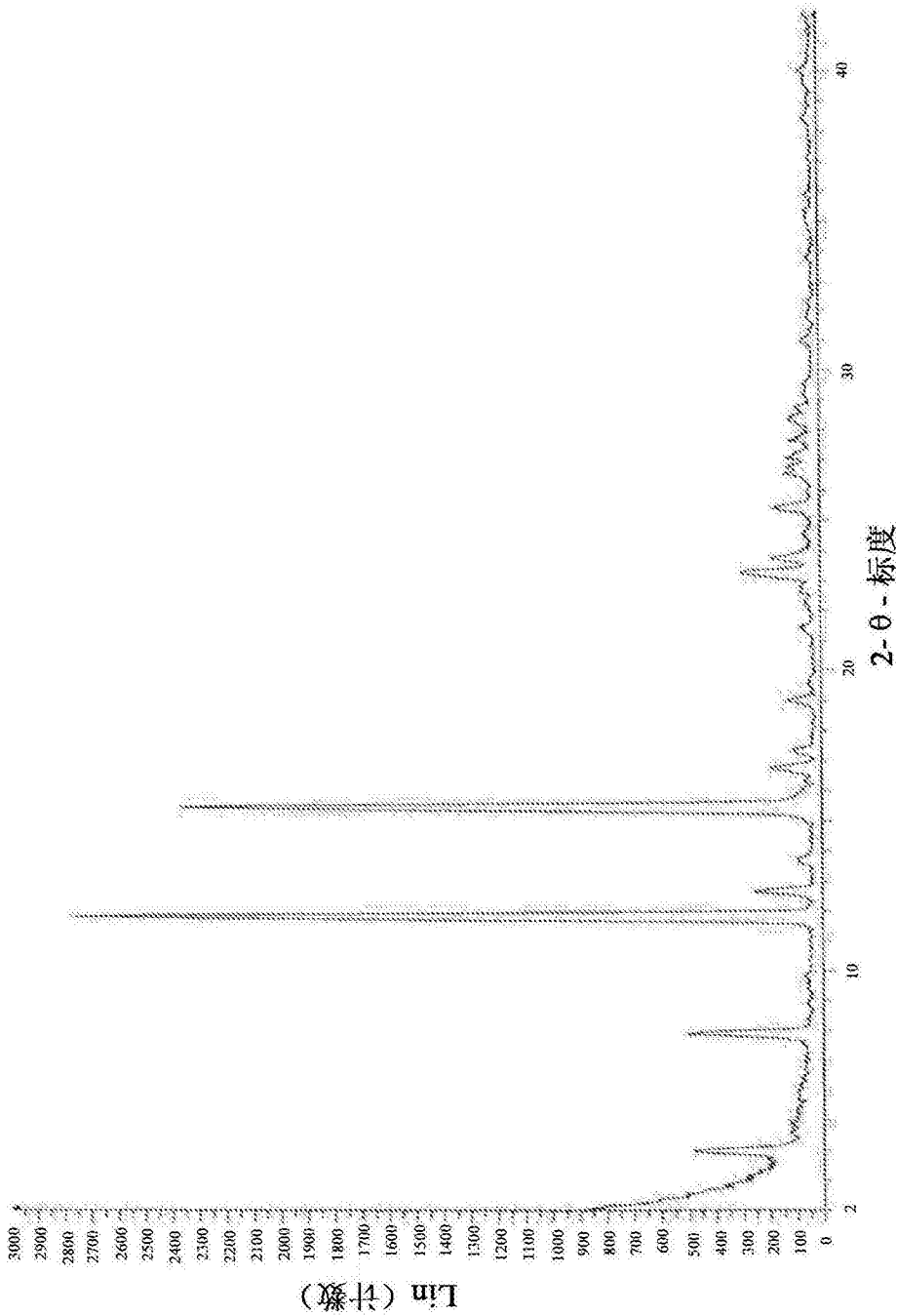


图28

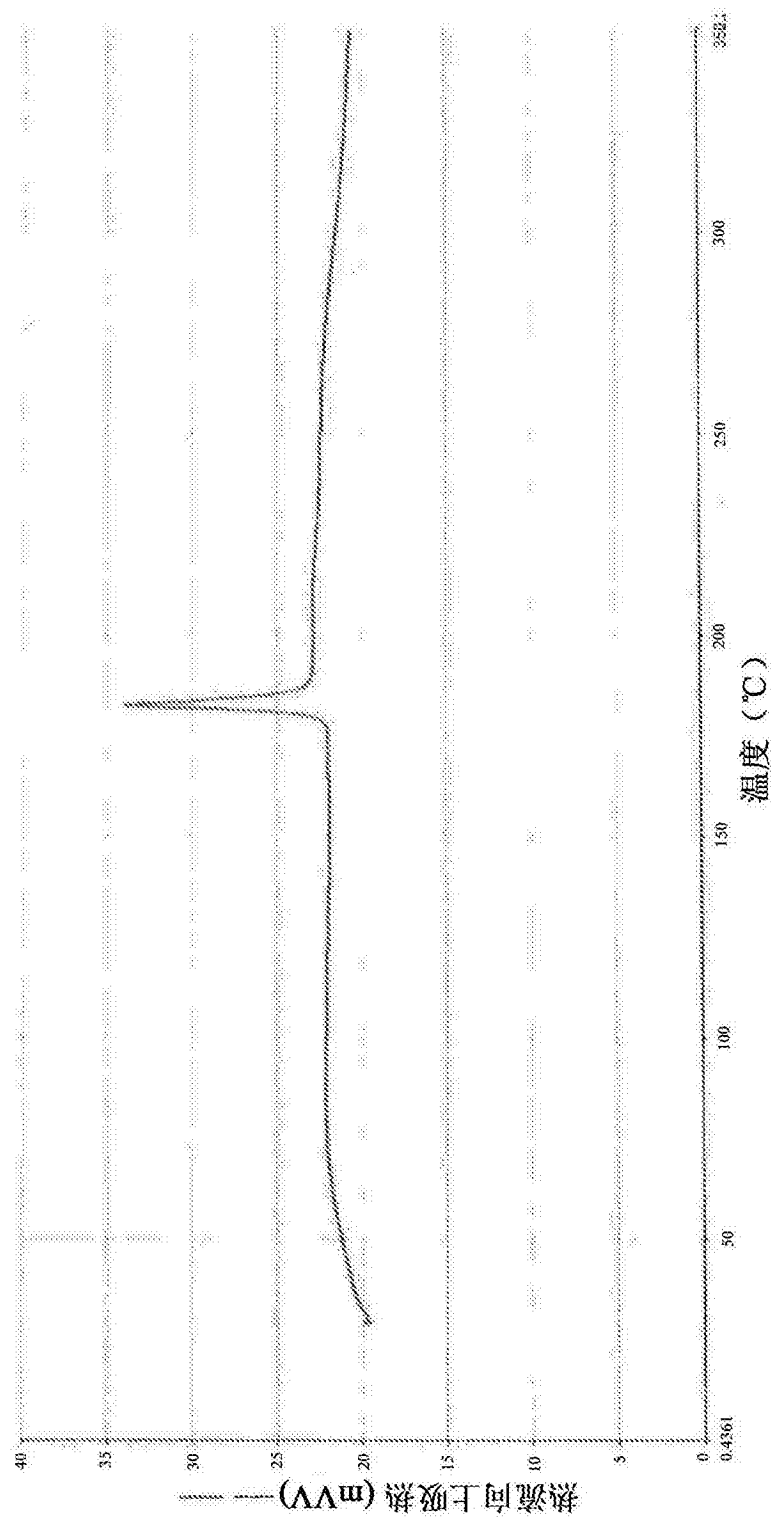


图29

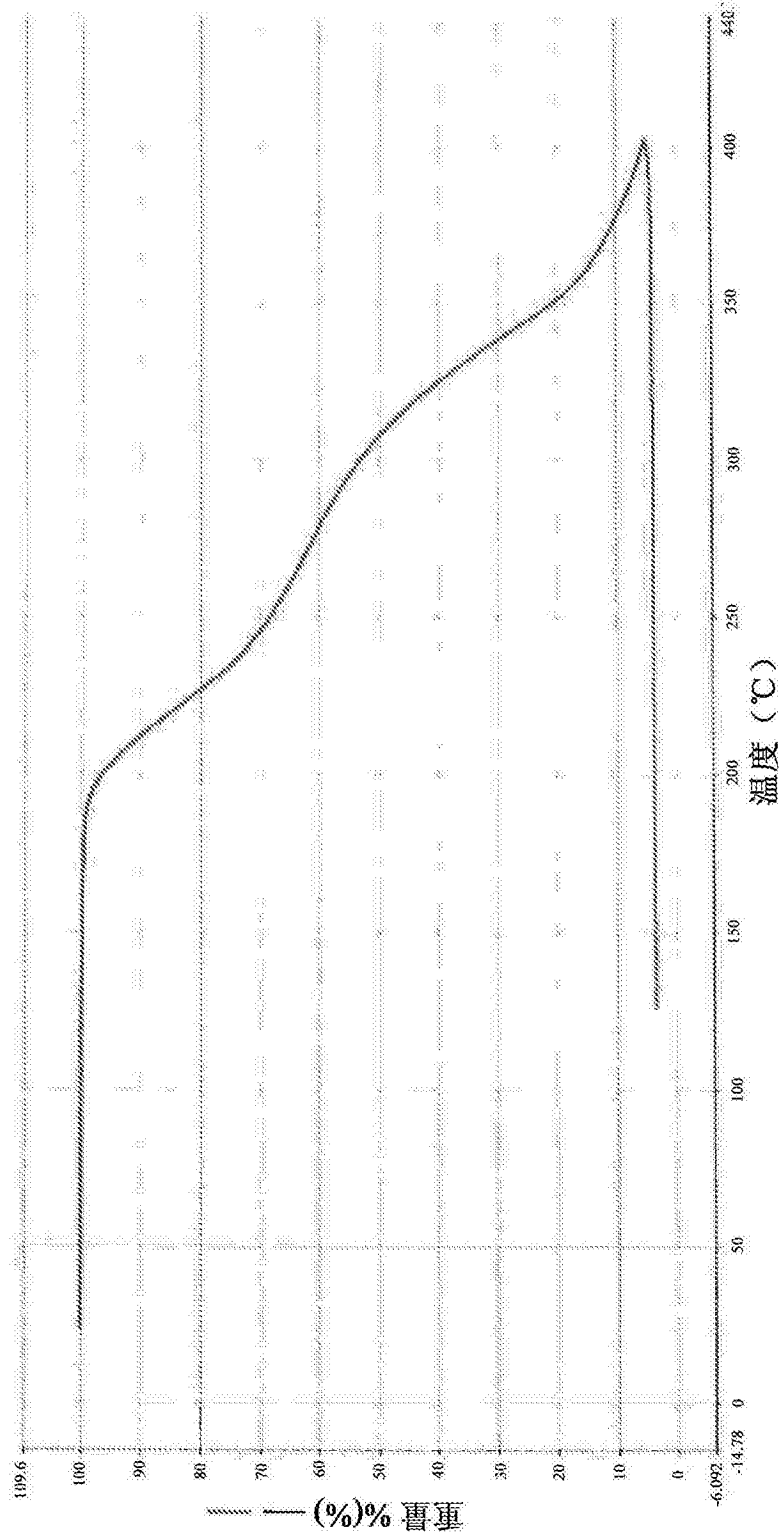


图30

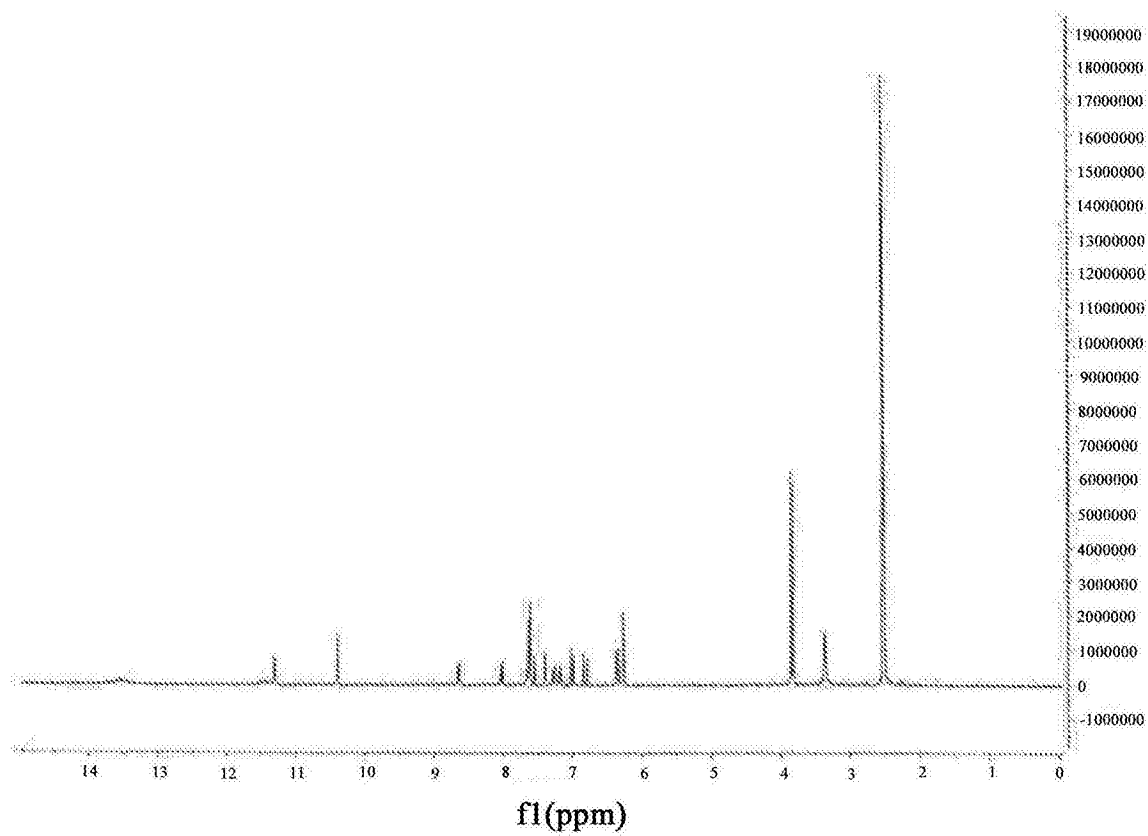


图31

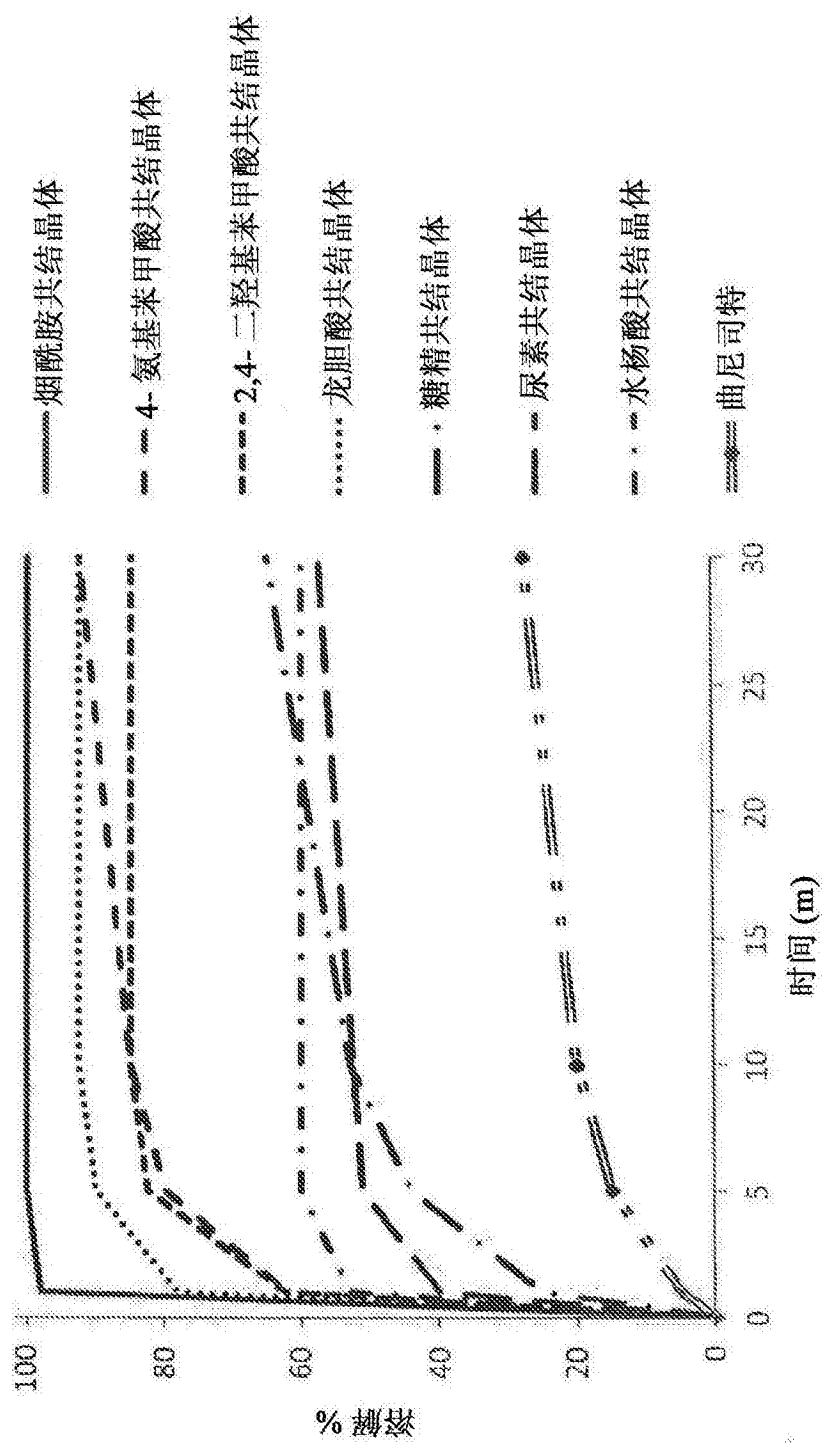


图32