(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104768927 B
(45)授权公告日 2017.06.09

(21)申请号 201380052793.5
(22)申请日 2013.10.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104768927 A
(43)申请公布日 2015.07.08
(30)优先权数据
12306307.5 2012.10.22 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.04.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/072028 2013.10.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/064077 EN 2014.05.01
(73)专利权人 量子基因公司
地址 法国马西
(72)发明人 F.巴拉瓦恩 J-M.施耐德
G.柯克雷尔 N.库夫拉特
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉
(51)Int.Cl.
C07C 323/66(2006.01)
A61K 31/145(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)
C07C 229/26(2006.01)
(56)对比文件
WO 2005014535 A1,2005.02.17,
WO 2012045849 A1,2012.04.12,
WO 2004007441 A2,2004.01.22,
审查员 陈宁
权利要求书1页 说明书8页 附图10页

(54)发明名称

(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)合L-赖氨酸的新的结晶相

(57)摘要

本发明涉及(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)(ABSD)合L-赖氨酸的新的结晶相及其用途,特别是在制药工业中的用途,以及其制备方法。本发明还涉及含有(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)(ABSD)合L-赖氨酸的至少一种结晶相的药物组合物,以及所述结晶相和包含所述结晶相的组合物的治疗性或预防性用途。

CN 104768927 B

1.(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基二(3-氨基丁烷-1-磺酸)(ABSD)合L-赖氨酸的结晶形式,其中所述结晶形式的化学计量为<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>,且

其中所述结晶形式的X射线衍射图包含以下峰:

角(2-θ)°	d值(埃)	强度(计数)	强度(%)
8.8	10.04	1259	100
11.72	7.54	1165	92.6
14.66	6.04	928	73.7
16.92	5.236	299	23.7
18.84	4.706	330	26.2
19.24	4.609	1037	82.4
24.36	3.651	279	22.2
24.88	3.576	352	28
26.525	3.358	794	63.1

其中所述X射线衍射图用Cu Kα阳极获得。

2.权利要求1的结晶形式,其中所述结晶形式的X射线衍射图如图2a所示。

3.一种制备权利要求1的ABSD合L-赖氨酸的结晶形式的方法,所述方法包括以下步骤:

a.使ABSD或其盐或它们的混合物与L-赖氨酸接触,

b.任选触发结晶相的形成,和/或任选改善所述结晶相的结晶度,

c.分离出步骤(b)(或(a))中获得的结晶相。

4.根据权利要求3的方法,其中在步骤(a)中,ABSD:L-赖氨酸化学计量比为约1:1.5至1:2.5,其中所述"约"是指所述数值的平均值±1%。

5.根据权利要求3或4的方法,其中步骤(a)在溶液中进行。

6.根据权利要求5的方法,其中将ABSD和L-赖氨酸悬浮于水中。

7.根据权利要求3或4的方法,其中步骤(a)以固态进行。

8.根据权利要求3或4的方法,其中通过高能研磨以固态进行步骤(a)。

9.根据权利要求5的方法,其中步骤(b)通过加入抗溶剂进行。

10.根据权利要求5的方法,其中步骤(b)通过加入乙醇进行。

11.根据权利要求3的方法,其中步骤(b)中结晶度的改善通过温度循环进行。

12.根据权利要求11的方法,其中所述温度循环重复数次。

13.根据权利要求12的方法,其中所述温度循环重复5-15次。

14.根据权利要求12的方法,其中所述温度循环重复10次。

15.药物组合物,其包含权利要求1-2中任一项的结晶形式或通过权利要求3-14中任一项的方法获得的结晶形式,以及可药用载体或稀释剂。

16.权利要求1-2中任一项的结晶形式或通过权利要求3-14中任一项的方法获得的结晶形式在制备用于治疗高血压和/或相关疾病的药物组合物中的用途。

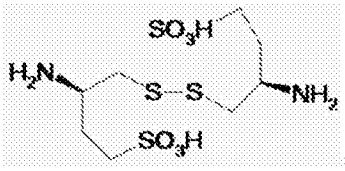
(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)合L-赖氨酸的新的结晶相

技术领域

[0001] 本发明涉及(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)((3S,3S')4,4'-disulfanediylbis(3-aminobutane 1-sulfonic acid),ABSD)合L-赖氨酸的新的结晶相及其用途,特别是在制药工业中的用途,以及其制备方法。本发明还涉及含有(3S,3S')-4,4'-二硫烷二基双(3-氨基丁烷-1-磺酸)(ABSD)合L-赖氨酸的至少一种结晶相的药物组合物,以及所述结晶相和包含所述结晶相的组合物的治疗性或预防性用途。ABSD合L-赖氨酸(ABSD with L-lysine)的新的结晶相是无水的并且与ABSD三水合物相比表现出很大的热稳定性和较高的水溶性。

背景技术

[0002] ABSD为选择性氨肽酶A(APA)抑制剂3-氨基-4-巯基丁烷磺酸的二聚体。ABSD已被证实是有效的抗高血压药,如Bodineau等人在Hypertension2008 51,1318-1325中所述。ABSD及其作为抗高血压药的用途披露于专利申请WO 2004/007441中。ABSD的结构式如下:

[0003] 

。

[0004] ABSD是以其钠盐的二盐酸盐形式首次分离出来的,如WO 2004/007441中所述。所述化合物没有被描述为是结晶的,但被明确描述为是高度吸湿的。

[0005] 如国际专利申请WO 2012/045849中所述,ABSD还以其非成盐形式作为两性离子分离。发现该两性离子形成数种水合物。其典型地作为单、二和三水合物形式的混合物存在。发现ABSD两性离子中的每种水合物形式的比例依赖于储存条件(温度、大气压和相对湿度(RH))。事实上,水合形式的混合物在约20℃和RH>50%储存时在不到两天的时间演变为三水合物相。所述三水合物看上去是在环境条件下最稳定的相。然而,在低于30℃的温度开始出现所述三水合物的脱水,更具体地是脱水为二水合物形式。这种部分脱水通常与溶胀效应相关,所述溶胀效应可危及用该有效成分(本申请中也称为API)制备片剂的可能性。由此,ABSD的两性离子形式热稳定性的缺乏、水的存在以及对相对湿度的敏感性可成为其药物制剂的障碍。此外,加工和储存困难可能危及ABSD两性离子形式作为药物组合物的有效API的未来开发。

[0006] 尽管治疗效力是针对治疗剂首先要考虑的,但是药物候选物的盐和固态形式(即,结晶形式和/或无定形状态)对其药理性质和开发成为有效API是关键的。为了制备用于给药于哺乳动物的含有ABSD的药物组合物,所需要生产的该化合物的形式应具有顺应于可靠的制剂的物理性质。因此,本领域需要提供ABSD的改进的形式,其具有增强的性质,如改善的溶解度或生物利用度以及对热、湿气和/或光的稳定性。寻找用于进一步药物开发的API的最合适形式可降低所述开发的时间和成本。

[0007] 在这一背景下，申请人现在发现，具有所期望性质的具体结晶相可出人意料地通过使ABSD与L-赖氨酸接触、具体是以1:2的化学计量(ABSD:L-赖氨酸)接触来获得。

发明内容

[0008] 本申请分离出了ABSD合L-赖氨酸的新的结晶相。所述相是无水的且出人意料地显示出较大的热稳定性(高至180℃)。这种新的相为白色并且具有好的滤过率(filterability)，而且显示出比ABSD两性离子形式更低的吸湿性(hygroscopy)和在室温更高的水溶性。就药物应用而言，所述相是ABSD两性离子形式的非常期望的替代物。

[0009] 所述最佳的性质不能通过ABSD的其他盐，如单或二钠盐获得，也不能从ABSD与除了L-赖氨酸之外的其他氨基酸的组合来获得。

[0010] 在一个方面，本发明提供了ABSD合L-赖氨酸的结晶形式。

[0011] 在另一方面，本发明涉及制备ABSD和L-赖氨酸的结晶形式的方法，所述方法包括以下步骤：

[0012] a.使ABSD或其盐或它们的混合物与L-赖氨酸以优选为约1:1.5至1:2.5的化学计量接触，

[0013] b.任选地触发结晶相的形成，和/或任选改善所述结晶相的结晶度，

[0014] c.分离出由步骤(a)、任选地步骤(b)获得的结晶相。

[0015] 在另一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，其包含本发明的结晶形式，以及可药用载体或稀释剂。

[0016] 在另一个实施方案中，本发明提供了本发明的结晶形式，其用于治疗高血压和相关疾病。

附图说明

[0017] 图1:应用于实施例1a的混悬液的温度相对于时间成熟周期(time maturation cycles)。

[0018] 图2:在溶液中(a)以及通过HEM(b)获得的ABSD.(L-赖氨酸)$_2$的XRPD图，与从晶体结构计算的ABSD三水合物图(c)和L-赖氨酸单水合物图(d)进行比较。

[0019] 图3:ABSD.(L-赖氨酸)$_2$的DSC图。所述实验在-20℃至高达180℃的温度进行，加热速率＝5K/分钟。

[0020] 图4:ABSD的二钠盐的XRPD图(a)与从晶体结构计算的ABSD三水合物图(b)进行比较。

[0021] 图5:对ABSD二钠盐进行的TGA-DSC，从30℃至高达180℃(加热速率＝5K/分钟)。

[0022] 图6:应用于ABSD钠氢盐的温度相对于时间成熟周期.

[0023] 图7:ABSD的钠氢盐的XRPD图(a)，与ABSD二钠盐图(b)和从晶体结构计算的ABSD三水合物图(c)进行比较。

[0024] 图8:对ABSD钠氢盐进行的TGA-DSC，从30℃至高达180℃(加热速率＝5K/分钟)。

[0025] 图9:通过缓慢蒸发分离出的ABSD L-半胱氨酸盐(L-cysteinate ofABSD)的XRPD图(a)，与通过过滤分离的ABSD L-半胱氨酸盐的图(b)、从晶体结构计算的ABSD三水合物图(c)和L-半胱氨酸的图(d)进行比较。

[0026] 图10:对ABSD的L-半胱氨酸盐进行的TGA-DSC,从30℃至高达220℃(加热速率=5K/分钟)。

具体实施方式

[0027] 本发明提供了ABSD合L-赖氨酸的结晶形式,特别是可药用形式,其为新物质。本申请使用的术语"可药用"是指在合理医学判断范围内适用于与人类和动物组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或者并发症的那些化合物、物质、组合物和/或剂型,这与合理的益处/风险比例相称。

[0028] 在一些优选的实施方案中,所述结晶形式为基本上纯的形式。本申请使用的术语"基本上纯的"是指具有按重量计大于约90%的纯度,包括例如约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%和约100%的纯度的化合物。

[0029] 本申请使用的术语"约"是指所述数值的平均值±1%。

[0030] 结晶相

[0031] 所述结晶相的化学结构更具体地为<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>。

[0032] 所述结晶相表现出就ABSD可能的药学应用而言期望的物理化学性质。具体地,所述相是无水的(晶格中不包含水分子)并表现出较大的热稳定性,具体而言至高达180℃。这种新的相为白色并且具有好的滤过率,而且显示出比ABSD两性离子形式更低的吸湿性和在室温更高的水溶性。

[0033] 所述相是ABSD两性离子形式所期望的且具有创新性的替代物。它同时解决了ABSD两性离子的热稳定性问题并增加了所述活性成分的水溶性。

[0034] 表征

[0035] 本申请所述的结晶形式可通过本领域普通技术人员已知的各种分析技术进行鉴定和/或表征。所述技术包括但不限于,X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、吸湿等温线法(moisture-sorption isotherm)和/或IR光谱。

[0036] 本发明的结晶形式具体可通过其X射线衍射图来表征,所述X射线衍射图包括下表1中列出的峰,更具体地通过如图2a描述的其X射线衍射图来表征,该X射线衍射图是用Cu Kα阳极获得的。

[0037] 表1:<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>的X射线峰数据表

[0038]

角(2-θ)°	d值(埃)	强度(计数)	强度(%)
8.8	10.04	1259	100
11.72	7.54	1165	92.6
14.66	6.04	928	73.7
16.92	5.236	299	23.7
18.84	4.706	330	26.2
19.24	4.609	1037	82.4
24.36	3.651	279	22.2
24.88	3.576	352	28
26.525	3.358	794	63.1

[0039] 本领域普通技术人员应该理解，X射线衍射图在获得时可能有测量误差，这依赖于所采用的测量条件。具体地，通常已知的是X射线衍射图中的强度可能依赖于所采用的测量条件和颗粒的形状或形态学以及晶体粒度分布而波动。还应理解的是，相对强度也可以依赖于实验条件而变化，因此强度的精确级(exact order)不应被考虑进去。此外，针对常规的X射线衍射图的衍射角的测量误差通常为大约±0.02°(以2θ表示)或更少，优选大约±0.01°。因此，应该理解本发明的晶型不限于提供了与图2a描绘的或表1或2中描述的X射线衍射图完全相同的X射线衍射图的晶型。提供了与图2a披露的或表1或2中描述的基本相同的X射线衍射图的任何晶型都落入本发明的范围内。确定X射线衍射图的基本同一性的能力也在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0040] 制备

[0041] 本发明的结晶形式可通过多种方法制备，包括例如，从合适的溶剂中结晶或重结晶；升华；从熔化物(melt)生长；自另一相固态转化；从超临界流体结晶和喷雾干燥。用于从溶剂混合物中结晶或重结晶结晶形式的技术包括例如，蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、对分子和/或盐的过饱和溶剂混合物进行引晶、冷冻干燥溶剂混合物以及向溶剂混合物中加入抗溶剂(反溶剂)。

[0042] 药物的晶体，包括药物晶体的多晶型物、制备方法和表征在Solid-State Chemistry of Drugs,S.R.Byrn,R.R.Pfeiffer,and J.G.Stowell,2nd Edition,SSCI,West Lafayette,Ind.(1999)中讨论。

[0043] 就采用溶剂的结晶技术而而言，一种或多种溶剂的选择通常依赖于一个或多个因素，如化合物的溶解度、结晶技术、溶剂的蒸气压、溶剂的粘度和毒性。可以采用溶剂的组合，例如，可将化合物溶解到第一溶剂中形成溶液，接着加入抗溶剂以降低所述化合物在所述溶液中的溶解度并形成晶体。抗溶剂是化合物在其中具有低溶解度的溶剂。

[0044] 在一个具体的实施方案中，本发明提供了制备ABSD合L-赖氨酸的结晶形式的方法，所述方法包括以下步骤：

[0045] (a)使ABSD或其盐或它们的混合物与L-赖氨酸以优选为约1:1.5-1:2.5的化学计量接触，具体是以约1:2的化学计量接触，

[0046] (b)任选触发结晶相的形成，和/或通过一个或数个温度循环(例如，如图1中所描绘的一个温度循环)任选改善所述固相的结晶度，

[0047] (c)分离出由步骤(a)(或(b))获得的结晶相。

[0048] 步骤(a)可例如在溶液中进行，具体而言，可将ABSD和L-赖氨酸悬浮在水中，或步骤(a)可例如在固相中进行，优选通过高能研磨(HEM)，具体而言通过湿法(乙醇)HEM进行。

[0049] 当步骤(a)在溶液中进行时，步骤(b)可通过例如加入抗溶剂如乙醇进行。步骤(b)也可通过用期望的结晶形式的晶体对溶液进行引晶或和/或应用一个或数个温度循环来进行。在一个实施方案中，当步骤(a)在溶液中进行时，步骤(b)通过加入抗溶剂如乙醇进行，或者步骤(b)通过用期望的结晶形式的晶体对溶液进行引晶然后应用一个或数个温度循环来进行。设计了这后一个步骤以提高最终产物的结晶度以及由此改善滤过率和化学纯度。

[0050] 步骤(c)可通过例如蒸发反应溶剂、通过过滤或通过离心来进行。

[0051] 本发明的方法的每个步骤、每个步骤的部分(例如骤(b)的第一或第二部分)，和/或步骤的每个组合(例如步骤(b)和步骤(c)的组合)在本发明的方法中可进行一次，或可重

复进行几次，并且独立于其他步骤或步骤的部分。

[0052] 例如，在步骤(b)中，所述温度循环可进行一次，或者其可重复几次，优选5-15次，具体是10次。步骤(b)的重复的温度循环尤其使所述相结晶度增加。

[0053] 通过本发明的方法获得的结晶形式是本发明的另一目的。

[0054] 药物用途

[0055] 本发明的ABSD合L-赖氨酸的结晶形式，更具体地<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>，或者通过本发明的方法获得的结晶形式，可用在预防或治疗高血压和/或相关疾病的方法中，所述方法包括给予治疗有效量的所述结晶形式。

[0056] 在另一方面，本发明提供了包含本发明的结晶形式或通过本发明的方法获得的结晶形式的药物组合物，并优选包含有可药用载体或稀释剂。

[0057] 在另一方面，本发明提供了本发明的结晶形式或通过本发明的方法获得的结晶形式或本发明的药物组合物，其用于治疗，具体地用于人类药物中。

[0058] 在另一方面，本发明提供了本发明的结晶形式或通过本发明的方法获得的结晶形式或本发明的药物组合物，其用于治疗高血压和/或相关疾病。

[0059] 在另一方面，本发明提供了本发明的结晶形式或通过本发明的方法获得的结晶形式或本发明的药物组合物在生产用于治疗高血压和/或相关疾病的药物中的用途。

[0060] 在另一方面，本发明提供了治疗患有高血压和/或相关疾病的受试者的方法，包括给药治疗有效量的本发明的结晶形式或通过本发明的方法获得的结晶形式或本发明的药物组合物。

[0061] 本发明提供了用于预防或治疗高血压以及与高血压直接或间接相关的疾病的方法。

[0062] 根据本发明，受试者可以是人类或动物。

[0063] 在优选的实施方案中，所述与高血压直接或间接相关的疾病选自心脏疾病、外周和脑血管系统的疾病、大脑疾病、眼睛疾病和肾脏疾病。具体地，所述疾病包括原发性和继发性动脉高血压、猝发、心肌缺血、心脏衰竭、肾衰竭、心肌梗塞、外周血管疾病、糖尿病性蛋白尿、X综合征和青光眼。它也可以更具体地包括高血压糖性尿病患者中的肾病、视网膜病和神经病。

[0064] 具体地，所述疾病包括原发性和继发性高血压、中风、心肌缺血、心脏衰竭和肾衰竭、心肌梗塞、外周血管疾病、蛋白尿、糖尿病、代谢综合征和青光眼。

[0065] 所述药物组合物可口服给药或以非口服形式给药，例如经肠胃外、静脉内、皮肤、舌下、鼻、直肠途径给药或通过气雾剂递送至肺。

[0066] 优选地，本发明的组合物口服给药。

[0067] 本发明的药物组合物包括制剂，如颗粒剂、粉剂、片剂、凝胶胶囊、糖浆、乳剂和混悬剂，以及用于非口服给药的形式，例如注射剂、喷雾剂或栓剂。

[0068] 所述药物形式可经由已知常规技术制备。本发明的药物组合物可通过以下方式制备：将本发明的结晶形式与生理学可接受的载体、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合。

[0069] 本发明的药物组合物有利地含有一种或多种可药用的载体或媒介物。更优选地，所述组合物旨在用于口服给药，所述可药用的载体或媒介物由此适于口服给药。作为举例，可提及生理盐水，生理的、等渗的缓冲溶液等，它们与药物用途相容并且为本领域技术人员

所知的。

[0070] 作为非限制性说明给出实施例。

[0071] 实施例

[0072] 实施例1:本发明的结晶形式的制备

[0073] a-在溶液中的制备

[0074] 将2.71×10^{-3}mol的ABSD两性离子(无水的)首先溶于水中。然后,另外将5.42×10^{-3}mol的L-赖氨酸溶于水中。将两种水溶液混合,然后为了使结晶相析出,加入过量乙醇(作为抗溶剂)。向悬浮液中施加在20-50℃的10个成熟周期,为的是增加所述固相的结晶度。所述成熟周期示于图1中。通过过滤或离心分离出结晶形式。

[0075] b-使用高能球磨(HEM)制备

[0076] 使2.71×10^{-3}mol的ABSD两性离子(无水的)和5.42×10^{-3}mol的L-赖氨酸的物理混合物(physical mixture)在行星式磨机(planetary mill)上进行湿法HEM(或液体辅助研磨)。使用80mL的玛瑙罐,其带有9个由相同材料制成的球(10mm)。行星式支架的旋转速度固定在400rpm,卫星式支架的旋转速度固定在-400rpm(以相反模式)。研磨持续时间固定为1200分钟,其由60个循环组成,每个循环包括15分钟的研磨,接着是5分钟的暂停。

[0077] 实施例2:本发明的结晶形式的表征

[0078] a-X射线衍射图

[0079] 图2呈现了根据实施例1在溶液中获得的<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>的XRPD图(a)和通过HEM获得的<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>的XRPD图(b),并且与ABSD三水合物图(c)和L-赖氨酸单水合物图(d)进行比较。这些图的视觉比较清楚地显示在溶液中以及通过HEM的方式分离出了新的相。下表2披露了对应于图2a的光谱的XPRD峰的列表。

[0080] 表2

[0081]

角(2-θ)°	d值(埃)	强度(计数)	强度(%)
8.80	10.04	1259	100
11.72	7.54	1165	92.6
14.66	6.036	928	73.7
16.92	5.236	299	23.7
17.24	5.139	197	15.7
17.64	5.024	361	28.7
18.27	4.850	376	29.8
18.84	4.706	330	26.2
19.24	4.608	1037	82.4
19.76	4.489	802	63.7
20.39	4.351	546	43.4
21.04	4.218	378	30
23.52	3.779	210	16.7
24.28	3.662	262	20.8
24.36	3.650	279	22.2

24.88	3.575	352	28
25.04	3.553	314	24.9
25.24	3.525	377	29.9
25.52	3.487	217	17.2
26.53	3.357	794	63.1
27.64	3.224	284	22.6
28.76	3.102	205	16.3
28.88	3.089	239	19
28.96	3.080	249	19.8

[0082] b-差示扫描量热法

[0083] 所分离的相，即所谓的“ABSD L-赖氨酸盐”通过DSC进行分析(图3)。该分析揭露在高达180℃时没有任何热现象。所述结果显示了本发明的<ABSD.(L-赖氨酸)$_2$>结晶形式的良好的热稳定性。所述结果进一步证实所述结晶形式是无水的。

[0084] c-卡尔·费歇尔滴定

[0085] 卡尔·费歇尔滴定是用于确定样品中痕量水的经典滴定方法。卡尔·费歇尔滴定已经通过确定样品内部的水含量为0.06％(即非常少量的吸附水)而确认了DSC分析。

[0086] 由此，ABSD L-赖氨酸盐是无水的固体，并呈现了大大高于ABSD两性离子形式的热稳定性。

[0087] d-元素分析

[0088] 对以下元素：硫、氧、碳和氢进行的元素分析证实，该相的化学计量为ABSD.(L-赖氨酸)$_2$。

[0089] 实施例3：比较实施例

[0090] a-ABSD的二钠盐

[0091] ABSD的二钠盐的结晶如下进行：

[0092] 将2.71×10^{-3}mol的ABSD两性离子(无水的)加到5.42×10^{-3}mol的NaOH中，并将混合物溶于2mL水中。接着，通过加入大大过量的(30mL)抗溶剂(乙醇)强迫结晶。过滤后，通过XRPD分析固体。获得的光谱呈现于图4中。该XRPD图证明，新的相已经结晶出来。其为ABSD的二钠盐。对该盐进行TGA-DSC分析(与质谱偶联)，目的是观察其热行为并确定其水含量。相应的光谱呈现于图5中。根据该分析，该相在30和40℃之间失水。

[0093] 该相不是所述两性离子形式的期望替代物，因为其显示了相同类型的热稳定性问题。

[0094] b-ABSD的钠氢盐

[0095] ABSD的钠氢盐的结晶如下进行：

[0096] 将2.71×10^{-3}mol的ABSD两性离子(无水的)加到2.71×10^{-3}mol的NaOH中(然后仅中和ABSD的一个磺酸官能团)，并将混合物溶于少量水(3ml)中。接着，通过滴加远过量的(30mL)的抗溶剂(乙醇)强迫结晶。应用成熟周期，为的是增加所述固体的结晶度(图6)。过滤后，通过XRPD分析固体(图7)。如该XRPD图证明的那样，新的相已经结晶出来，其为ABSD的钠氢盐。

[0097] 对该相进行TGA-DSC分析(与质谱偶联)(图8)。该分析揭示在大约35℃失水。

[0098] 与二钠盐一样，该相看上去不是所述两性离子形式的预期替代物。

[0099] c-L-半胱氨酸

[0100] L-半胱氨酸的结晶如下进行：

[0101] 将2.71×10^{-3}mol的ABSD两性离子(无水的)加到5.42×10^{-3}mol的L-半胱氨酸中。将该物理混合物置于10mL水的悬浮液中。搅拌24小时后，对悬浮液进行过滤，固体通过XRPD分析(图9)。使母液缓慢蒸发，并且从该蒸发得到的固相也通过XRPD分析(图9)。如这些XRPD图所证实的那样，新的相在ABSD和L-半胱氨酸之间结晶。

[0102] 经过滤获得的固体的结晶度与缓慢蒸发后获得的固体的结晶度相比显得较差。该相在许多溶剂中(如水、酮、醇、二甲基亚砜(DMSO)或氯仿)似乎不溶。

[0103] 对该相进行与质谱(MS)偶联的TGA-DSC分析(图10)。该分析揭示在大约74℃失水，然后在大约175℃熔化降解。

[0104] 由于其溶解度较差(远低于ABSD两性离子的溶解度)，这种新的相在许多溶剂中都不是所述两性离子形式的预期替代物。

[0105] d-其他氨基酸

[0106] 在溶液中结晶

[0107] 在这些实验中，将选自L-色氨酸、L-丝氨酸、D-丝氨酸、L-胱氨酸、D-赖氨酸、DL-赖氨酸和L-精氨酸的氨基酸分子，按照化学计量(ABSD:氨基酸)1:1或1:2直接添加到ABSD中。然后将所述物理混合物在室温下搅拌或用水溶液重结晶。用L-色氨酸、L-丝氨酸、D-丝氨酸、L-胱氨酸或D-赖氨酸没有得到新的结晶相。在DL-赖氨酸(外消旋赖氨酸)的情况下，新的化合物可以存在，但它具有高吸湿性甚至潮解，这阻止了任何进一步的使用。在L-精氨酸的情况下，无论结晶过程如何总是得到凝胶。L-精氨酸明显与ABSD相互作用，这是因为该混合物在水中的溶解度看上去优于ABSD单独的溶解度，证明形成了新的化学实体。然而，仅可以得到L-精氨酸的凝胶形式(引发了严重问题如滤过性和干燥)。

[0108] HEM

[0109] 对ABSD分子和氨基酸的物理混合物(化学计量为1:1或1:2)进行干法或湿法(水或乙醇)研磨，所述氨基酸选自L-色氨酸、L-丝氨酸和D-丝氨酸、L-胱氨酸、L-缬氨酸、L-精氨酸和L-甘氨酸。在这些实验中没有分离出原始的结晶相。

[0110] 综上，L-缬氨酸、L-甘氨酸、L-色氨酸、丝氨酸(L或D)、D-赖氨酸和L-胱氨酸不能与ABSD形成结晶相。未分离出DL-赖氨酸的结晶形式。未分离出L-精氨酸的结晶形式。

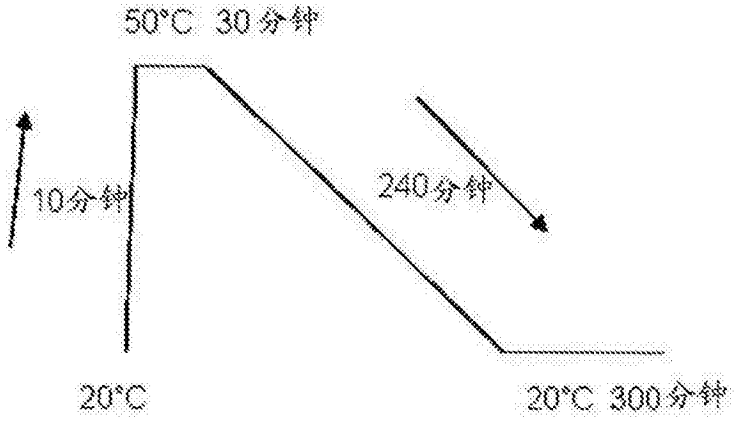


图1

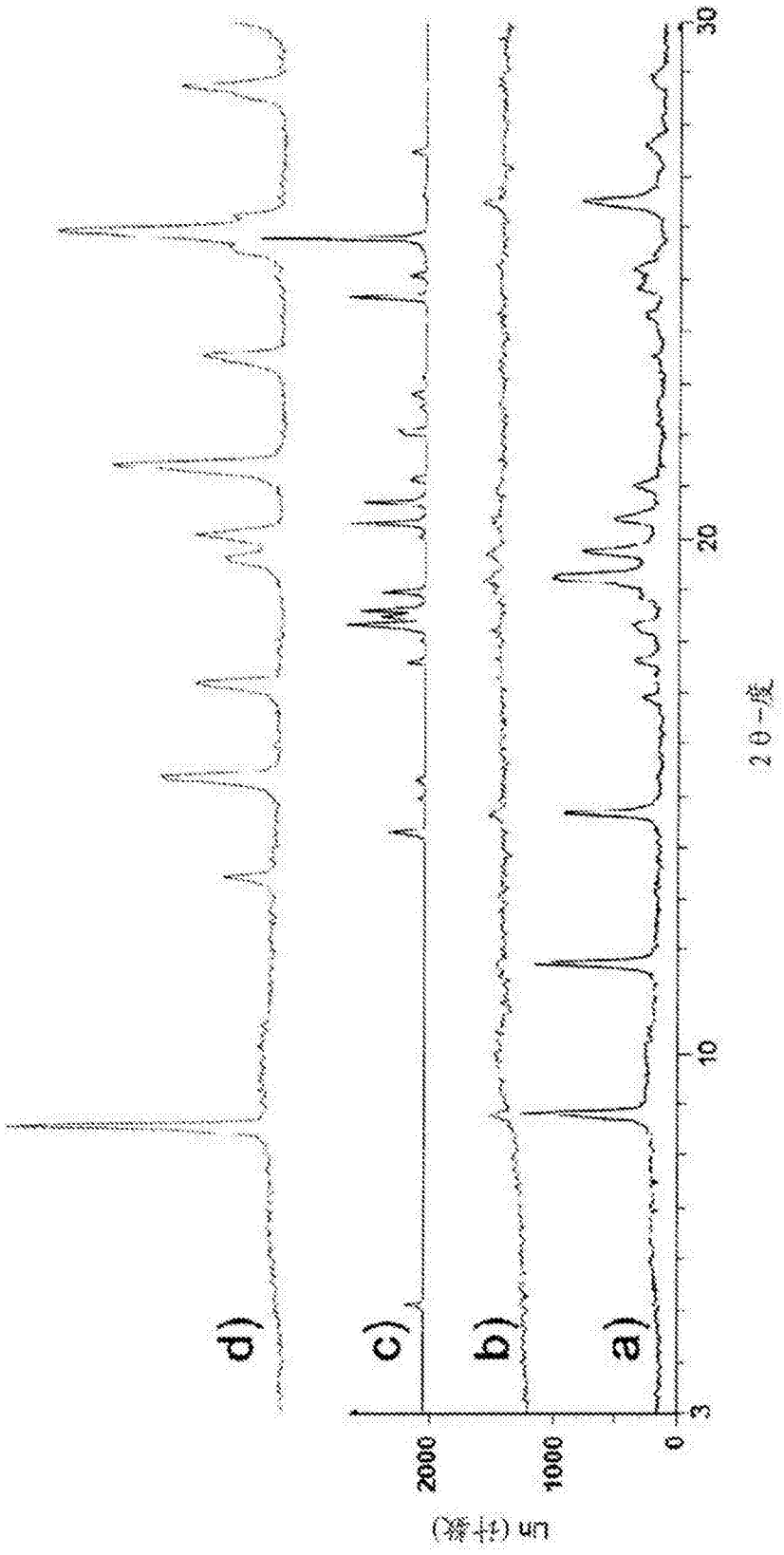


图2

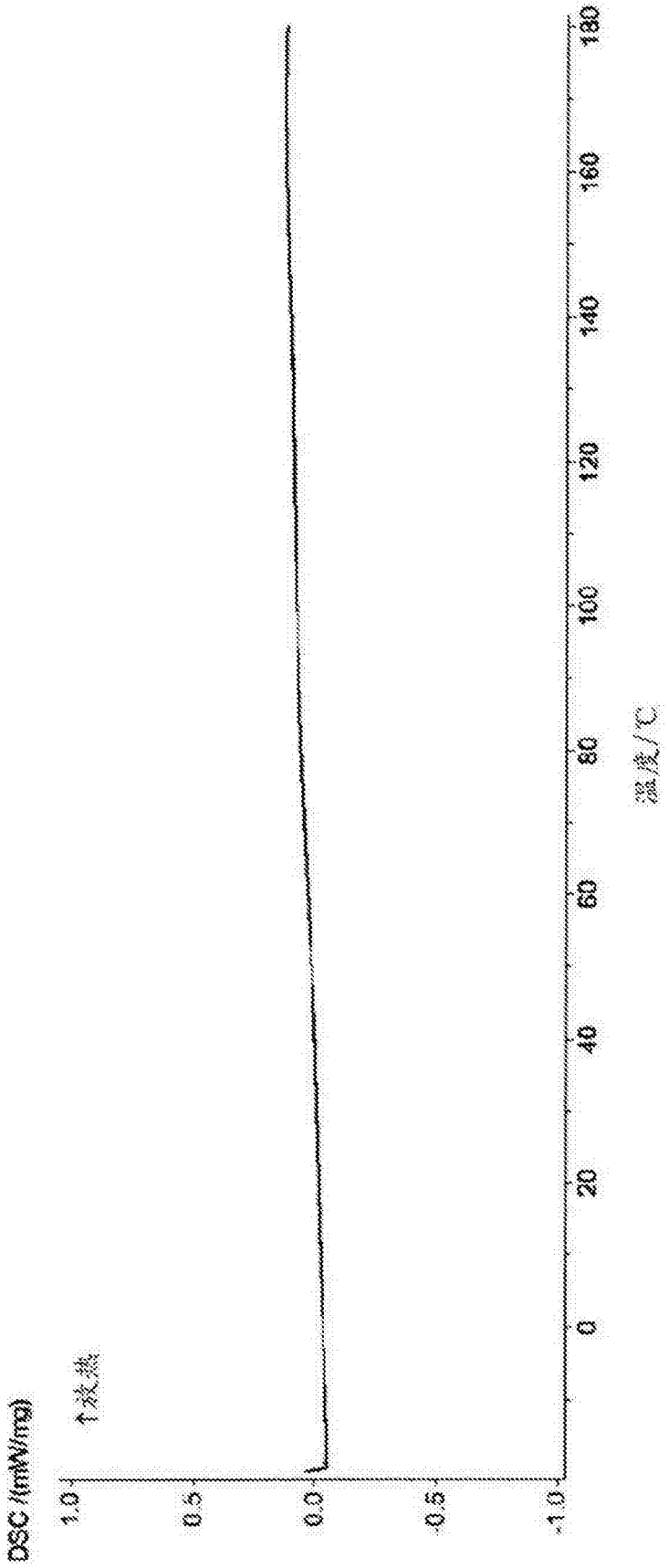


图3

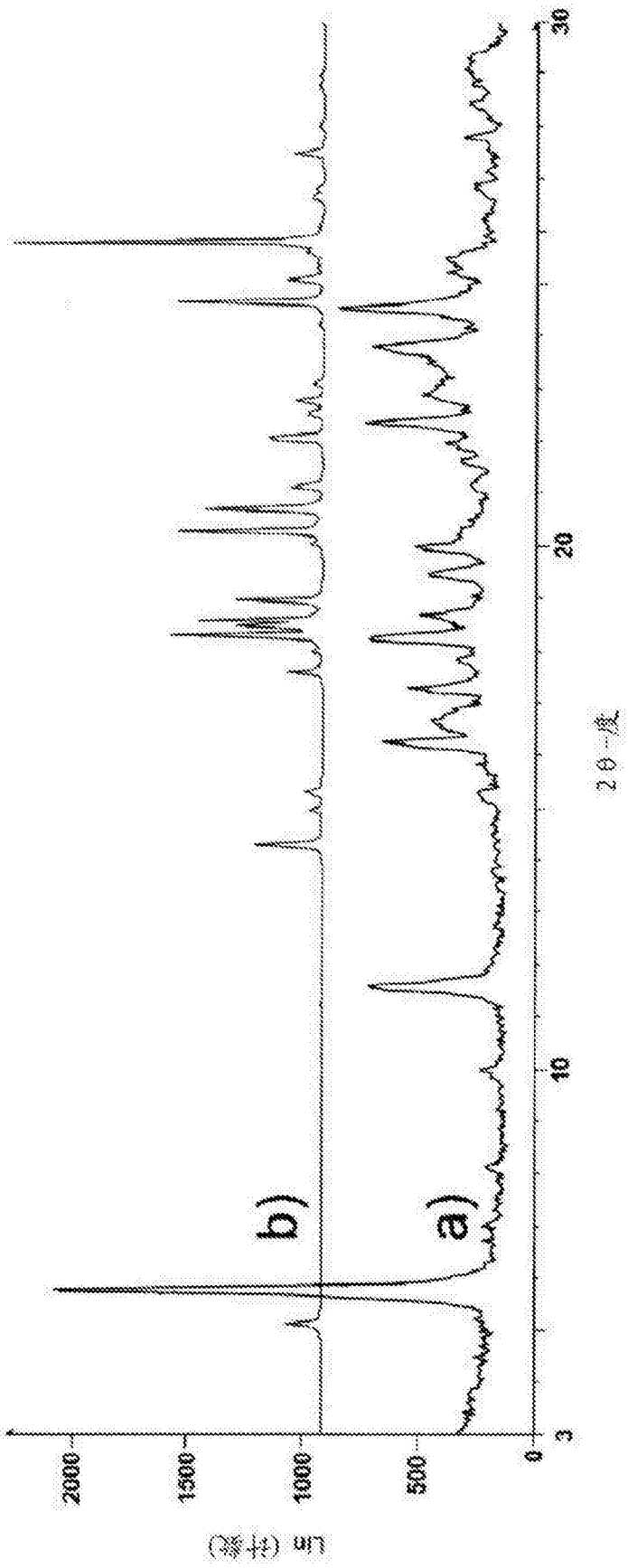


图4

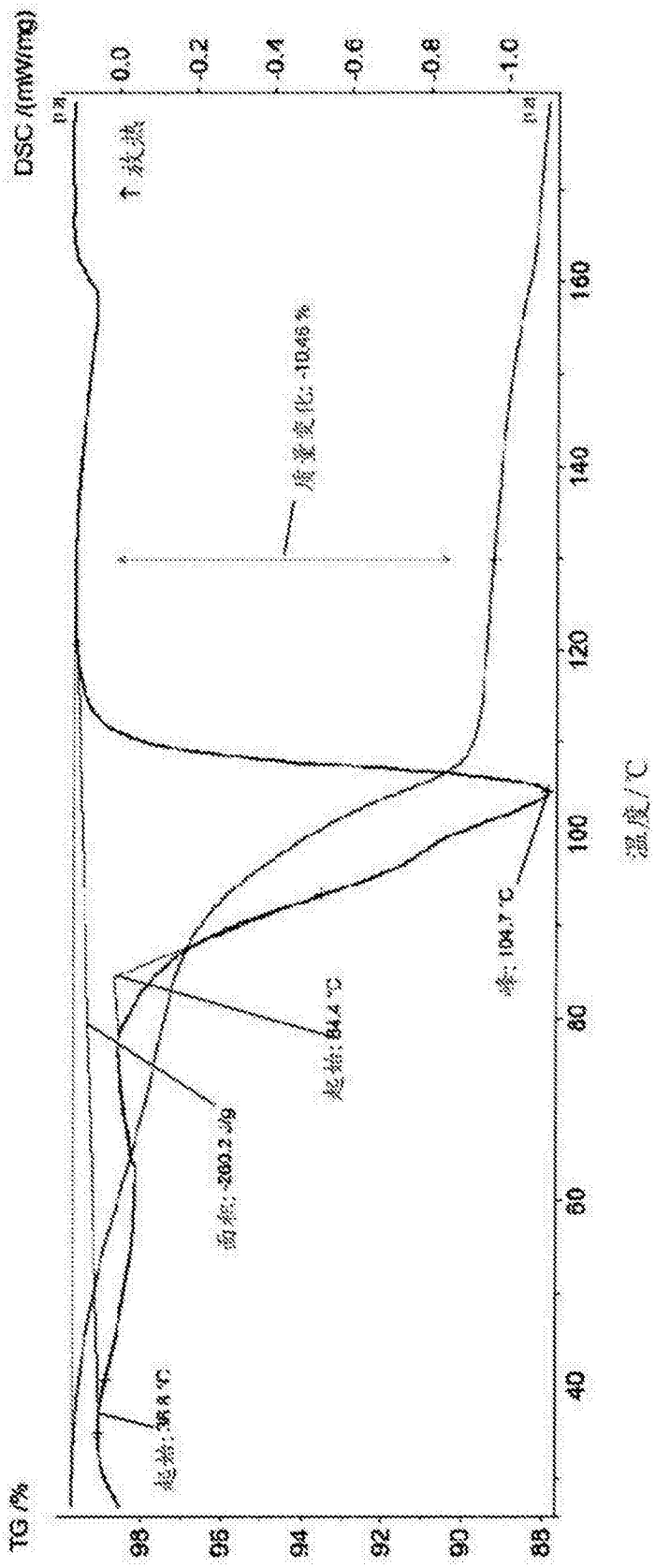

DSC /(mW/mg)
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
↑ 放热
质量变化: -10.49 %
160
140
120
100
80
60
40
温度/℃
峰: 104.7 ℃
起始: 84.4 ℃
起始: 280.2 ℃
起始: 36.8 ℃
TG /%
98
96
94
92
90
88

图5

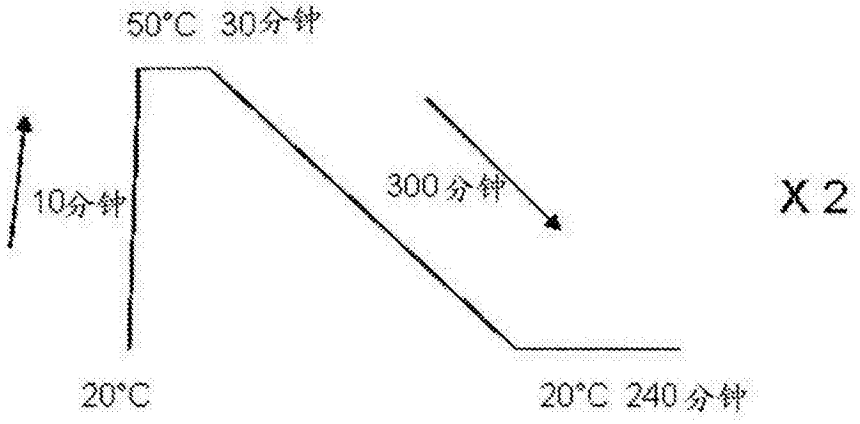


图6

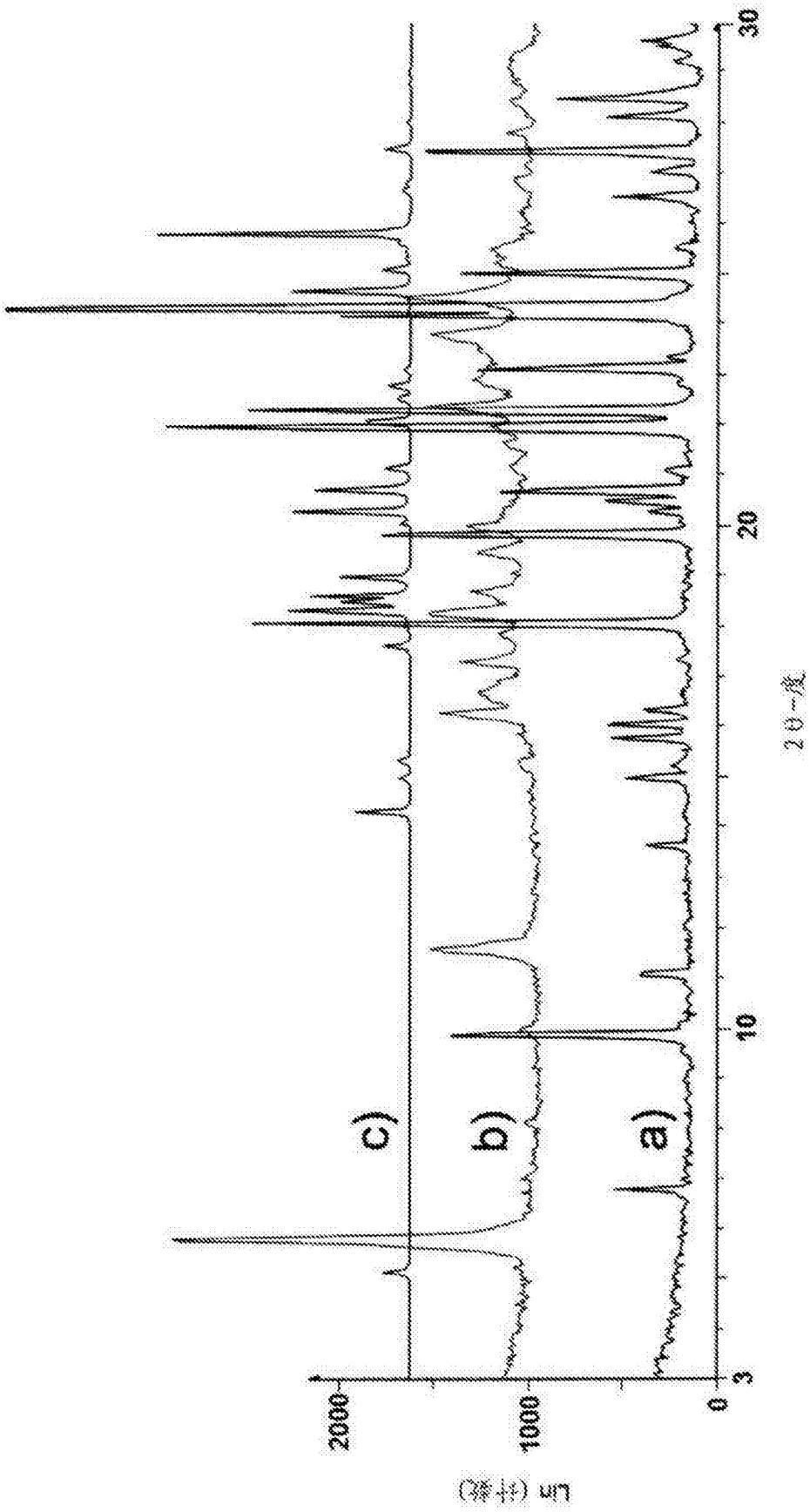


图7

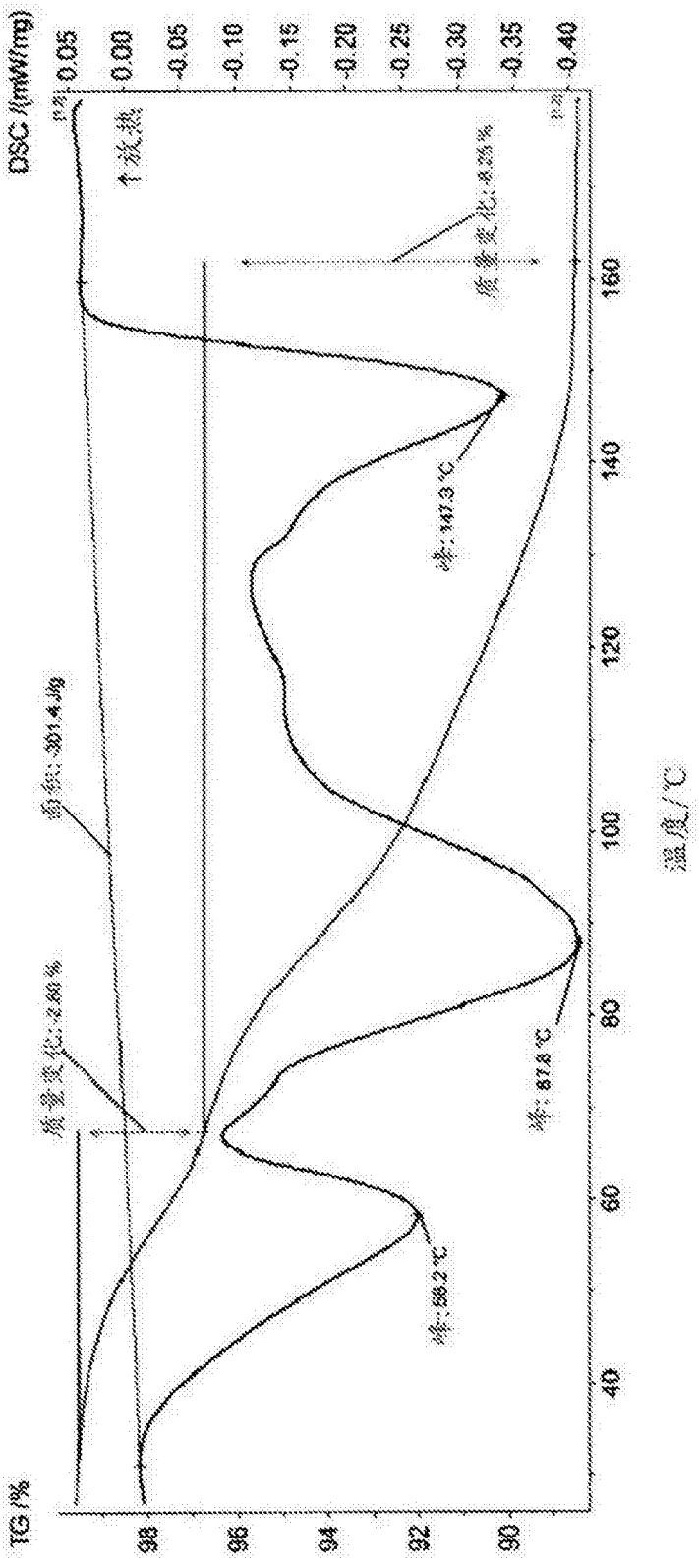


图8

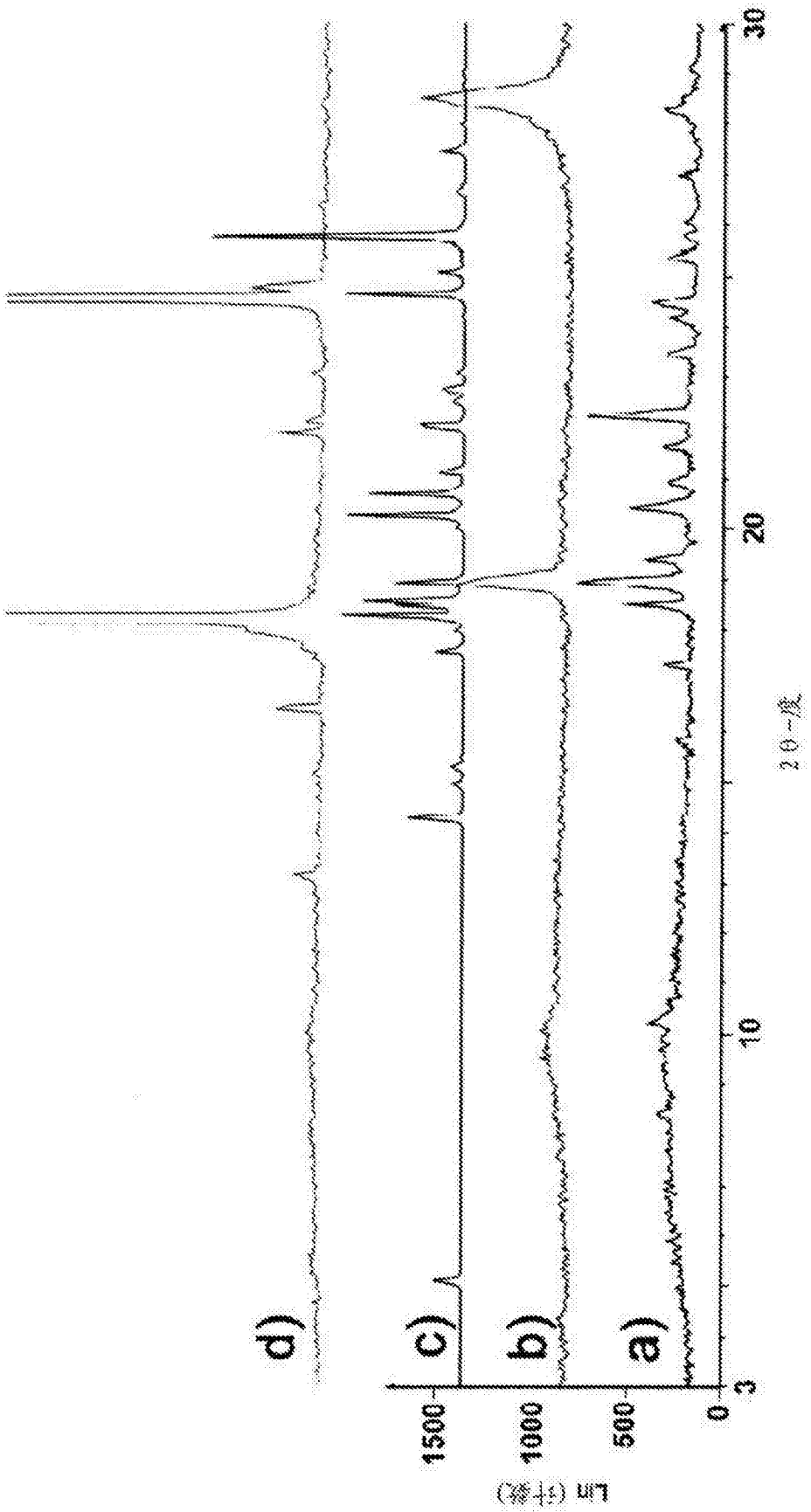


图9

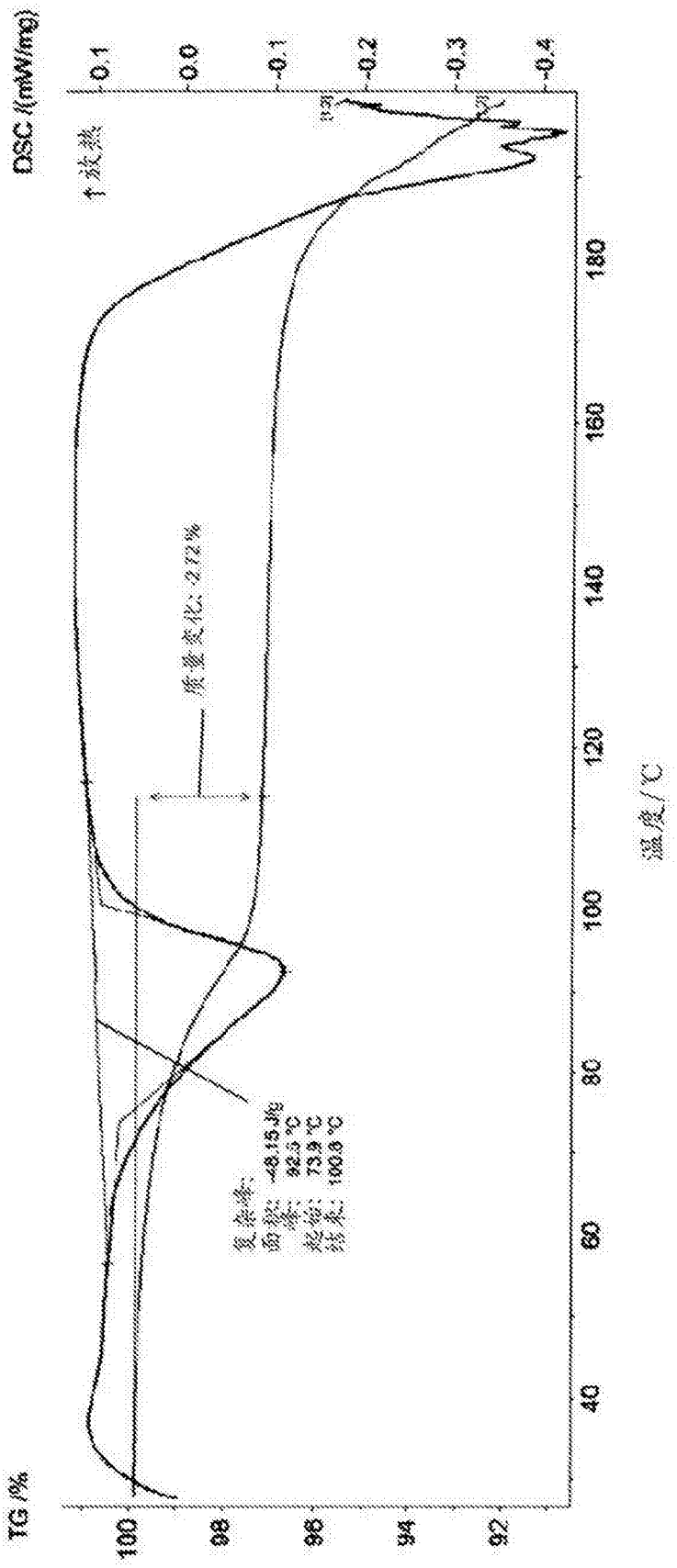

DSC /(mW/mg)
0.1
0.0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
↑放热
质量变化: 2.72 %
TG /%
100
98
96
94
92
40
60
80
100
120
140
160
180
温度/℃

图10