

烟酰胺核糖的有机酸盐、晶型及其制备方法

本发明要求 2023 年 12 月 22 日提交的，申请号为 202311781327.2，发明名称为“烟酰胺核糖的有机酸盐、晶型及其制备方法”的专利申请的优先权。

技术领域

本发明涉及化学原料领域，特别是涉及一种烟酰胺核糖的有机酸盐、晶型及其制备方法。

背景技术

烟酰胺核糖(NR)是维生素 B3(也称为烟酸)的一种衍生物，大量研究表明 NR 具有增强机体的新陈代谢、防止干细胞衰老、维持干细胞功能等作用；在肝癌研究方面，结果显示，通过饮食补充 NR 能够阻止小鼠肝癌的发展，诱使肿瘤退缩，且在高剂量使用下尚未发现任何副作用。此外， β -烟酰胺核糖(β -NR)经磷酸化后得到的 β -烟酰胺单核苷酸(NMN)是生物体内辅酶 I 的合成底物，研究表明 β -NMN 具有抗衰老、调节胰岛素分泌、并影响 mRNA 表达水平的活性，因此， β -NR 和 β -NMN 已经成为药物开发、再生医学和护肤领域的热点化合物，市场需求前景巨大。

烟酰胺核糖的游离形式是以阳离子形式存在，实际上是不稳定的，需要与阴离子形成离子对才稳定。

但是目前报道的 NR 有氯盐和其它有机酸盐形式，基本都存在稳定性差需要冷藏，引湿性大、流动性差制剂工艺开发困难、使用成本高等问题。除氯盐外，很多有机酸也存在这些酸为在药学上不可接受的盐形，这些盐形可能有毒或通过其他方式在生物学上无法忍受。这些问题普遍限制了其在下游领域的加工与应用，因此开发对水 and 环境更加稳定、安全且成本低的 NR 有机酸盐具有重要意义。

发明内容

鉴于以上所述现有技术的缺点，本申请的目的是提供烟酰胺核糖的有机酸盐、晶型及其制备方法。

本发明第一方面提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐，所述烟酰胺核糖的有机酸盐中，有机酸选自乙酸、柠檬酸或者富马酸；所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1-1.5。

在本发明的一些实施方式中，所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1。

本发明第二方面提供本发明第一方面所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：

- 1) 提供多根串联的树脂柱，在各所述树脂柱中分别填充阴离子树脂；
- 2) 用有机酸盐溶液清洗所述阴离子树脂，再用水清洗阴离子树脂至流水液 pH 为 7~8；
- 3) 将烟酰胺核糖氯化物水溶液过阴离子树脂，然后再用水洗涤阴离子树脂，收集并合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖的有机酸盐。

本发明第三方面提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，所述有机酸为富马酸，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A；所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2 θ 值在 17.59° $\pm$ 0.2°、21.52° $\pm$ 0.2°、22.31° $\pm$ 0.2°、25.46° $\pm$ 0.2°或 29.17° $\pm$ 0.2°中至少 1 处具有特征峰。

本发明第四方面提供另一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，所述有机酸为富马酸，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B；所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2 θ 值在 13.57° $\pm$ 0.2°、21.40° $\pm$ 0.2°、22.64° $\pm$ 0.2°或 24.44° $\pm$ 0.2°中至少 1 处具有特征峰。

本发明第五方面提供本发明第三方面和第四方面所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型的制备方法，所述制备方法包括：将烟酰胺核糖的有机酸盐溶于水中得到澄清溶液，在室温下加入有机溶剂，低温搅拌得到白色悬浮液，离心，固液分离后，干燥，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其中，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的富马酸氢盐。

本发明的有益效果在于：本发明公开了烟酰胺核糖的有机酸盐，所述有机酸为乙酸、柠檬酸或者富马酸，烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1-1.5，优选为 1:1；本发明还公开了烟酰胺核糖乙酸盐、烟酰胺核糖柠檬酸二氢盐以及烟酰胺核糖富马酸氢盐的制备方法；本发明还公开了烟酰胺核糖富马酸氢盐的两种结晶形态晶型 A 和晶型 B。其中烟酰胺核糖富马酸氢盐两种结晶形态有以下优点：1、流动性较好，具体表现在振实密度大 (≥ 0.8 g/mL)、休止角小 (30-35°)；2、稳定性较好，长期稳定性与加速稳定性数据表明 NR 富马酸氢盐晶型 B 和晶型 A 在 NR 有关的盐型中稳定性目前为最优；3、纯度与含量较高，纯度可达到 99.5%，含量 99.0%。此外，吸湿性低，颜色不发生变化且保持固体形态，起效浓度低，可以降低使用成本，且更适于批量生产，具有更广泛的应用场景。

附图说明

图 1 显示为本发明实施例 1 烟酰胺核糖的乙酸盐的 XRPD 谱图。

图 2 显示为本发明实施例 2 烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐的 XRPD 谱图。

图 3 显示为本发明实施例 3 烟酰胺核糖的富马酸氢盐的 XRPD 谱图。

图 4 显示为本发明实施例 4 烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的 XRPD 谱图。

图 5 显示为本发明实施例 7 烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的 XRPD 谱图。

图 6 显示为本发明实施例 4 烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的 DSC 谱图。

图 7 显示为本发明实施例 7 烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的 DSC 谱图。

图 8 显示为本发明实施例 4 烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 及实施例 7 富马酸氢盐晶型 B 的核磁图谱。

图 9 显示为本发明实施例 14 中细胞增殖实验结果。

图 10 显示为本发明实施例 14 中 NAD⁺浓度通过高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)进行定量化测量结果。

具体实施方式

以下，详细说明具体公开的烟酰胺核糖的有机酸盐、晶型及其制备方法的实施方式。

本申请所公开的“范围”以下限和上限的形式来限定，给定范围是通过选定一个下限和一个上限进行限定的，选定的下限和上限限定了特别范围的边界。这种方式进行限定的范围可以是包括端值或不包括端值的，并且可以进行任意地组合，即任何下限可以与任何上限组合形成一个范围。例如，如果针对特定参数列出了 60-120 和 80-110 的范围，理解为 60-110 和 80-120 的范围也是预料到的。此外，如果列出的最小范围值 1 和 2，和如果列出了最大范围值 3，4 和 5，则下面的范围可全部预料到：1-3、1-4、1-5、2-3、2-4 和 2-5。在本申请中，除非有其他说明，数值范围“a-b”表示 a 到 b 之间的任意实数组合的缩略表示，其中 a 和 b 都是实数。例如数值范围“0-5”表示本文中已经全部列出了“0-5”之间的全部实数，“0-5”只是这些数值组合的缩略表示。另外，当表述某个参数为 ≥ 2 的整数，则相当于公开了该参数为例如整数 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 等。

如果没有特别的说明，本申请的所有实施方式以及可选实施方式可以相互组合形成新的技术方案。

如果没有特别的说明，本申请的所有技术特征以及可选技术特征可以相互组合形成新的技术方案。

本申请的发明人经过大量探索实验，获得了烟酰胺核糖的乙酸盐、烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐及烟酰胺核糖的富马酸氢盐，并提供了相应的制备方法，此外，本发明还获得了烟酰胺核糖富马酸氢盐的两种结晶形态晶型 A 和晶型 B。其中烟酰胺核糖富马酸氢盐两种结晶形态有以下优点：1、流动性较好，具体表现在振实密度大 ($\geq 0.8 \text{ g/mL}$)、休止角小 ($30-35^\circ$)；2、稳定性较好，长期稳定性与加速稳定性数据表明 NR 富马酸氢盐晶型 B 和晶型 A 在 NR 有关的盐型中稳定性目前为最优；3、纯度与含量较高，纯度可达到 99.5%，含量 99.0%。此外，

吸湿性低，颜色不发生变化且保持固体形态，起效浓度低，即在较低用量水平或低浓度下即可产生优异使用效果，可以降低使用成本，且更适于批量生产，具有更广泛的应用场景。在此基础上，完成了本申请。

烟酰胺核糖的有机酸盐

本发明第一方面提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐，所述烟酰胺核糖的有机酸盐中，有机酸选自乙酸、柠檬酸或者富马酸；所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1-1.5。可选为 1:1-1.3、1:1.3-1.5、1:1-1.1、1:1.1-1.2、1:1.2-1.3、1:1.3-1.4 或 1:1.4-1.5。所述烟酰胺核糖与有机酸根的摩尔比为 1:1-1.5。可选为 1:1-1.3、1:1.3-1.5、1:1-1.1、1:1.1-1.2、1:1.2-1.3、1:1.3-1.4 或 1:1.4-1.5。更例如，所述烟酰胺核糖与乙酸根的摩尔比为 1:1-1.5。可选为 1:1-1.3、1:1.3-1.5、1:1-1.1、1:1.1-1.2、1:1.2-1.3、1:1.3-1.4 或 1:1.4-1.5。所述烟酰胺核糖与柠檬酸根的摩尔比为 1:1-1.5。可选为 1:1-1.3、1:1.3-1.5、1:1-1.1、1:1.1-1.2、1:1.2-1.3、1:1.3-1.4 或 1:1.4-1.5。所述烟酰胺核糖与富马酸根的摩尔比为 1:1-1.5。可选为 1:1-1.3、1:1.3-1.5、1:1-1.1、1:1.1-1.2、1:1.2-1.3、1:1.3-1.4 或 1:1.4-1.5。

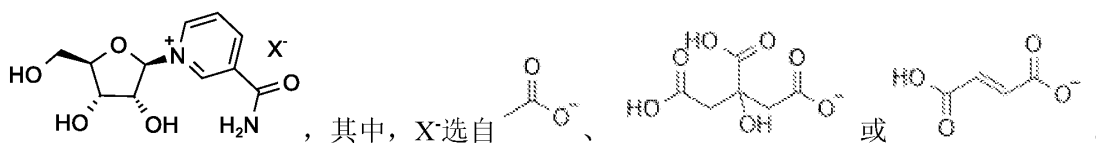
在本发明的一些实施方式中，所述烟酰胺核糖的有机酸盐中，有机酸选自乙酸、柠檬酸或者富马酸；所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1。所述烟酰胺核糖与有机酸根的摩尔比为 1:1。进一步可选地，所述烟酰胺核糖与乙酸根的摩尔比为 1。所述烟酰胺核糖与柠檬酸根的摩尔比为 1:1。所述烟酰胺核糖与富马酸根的摩尔比为 1:1。

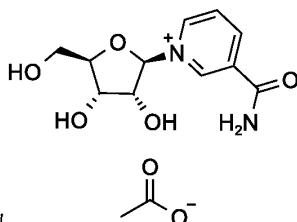
当有机酸为乙酸时，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的乙酸盐。

当有机酸为柠檬酸时，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐。

当有机酸为富马酸时，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的富马酸氢盐。富马酸是最简单的不饱和二元羧酸。最早从延胡索中发现，此外也存在于多种蘑菇和新鲜牛肉中。富马酸是常用的药用酸根，在食品行业也可作为酸度调节剂、酸化剂、抗氧化助剂、腌制促进剂、香料使用。European Commission, ESIS; IUCLID Dataset, Fumaric acid (110-17-8) p.39 (2000 CD-ROM edition)记载：75 名住院患者（42 名女性，33 名男性，年龄 20 至 91 岁）每天服用 500 毫克富马酸，持续一年。未观察到对各种血液和尿液参数的影响，也没有观察到肝功能的变化。因此富马酸的安全性，其非常适合做为 NR 的酸根。

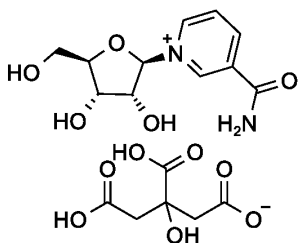
在本发明的一些实施方式中，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的结构式为



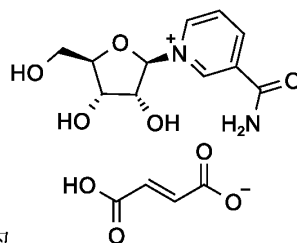


具体地：烟酰胺核糖的乙酸盐为

；烟酰胺核糖的柠檬酸盐为



；烟酰胺核糖的富马酸氢盐为



烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法

本发明第二方面提供本发明第一方面所述烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：

- 1)提供多根串联的树脂柱，在各所述树脂柱中分别填充阴离子树脂；
- 2)用有机酸盐溶液清洗所述阴离子树脂，再用水清洗阴离子树脂至流水液 pH 为 7~8；
- 3)将烟酰胺核糖氯化物水溶液过阴离子树脂，然后再用水洗涤阴离子树脂，收集并合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖的有机酸盐。

本发明所提供的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法中，步骤 1)是提供多根串联的树脂柱，在各所述树脂柱中分别填充阴离子树脂。具体地：

本发明步骤 1) 中，所述阴离子树脂为阴离子树脂 D301。

本发明所提供的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法中，步骤 2) 用有机酸盐溶液清洗所述阴离子树脂，再用水清洗阴离子树脂至流水液 pH 为 7~8。具体地：

本发明步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液选自乙酸钠盐水溶液、柠檬酸单钠盐水溶液或富马酸单钠盐水溶液。

本发明步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液的浓度为 3%~5%。可选地，所述有机酸盐溶液的浓度为 3%~4%或 4%~5%等。

本发明步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液的用量为 380~420mL。可选地，所述有机酸盐溶液的用量为 380~400mL 或 400~420mL 等。

本发明步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树脂。可选地，流速为 95~100mL/h 或 100~105mL/h 等。

本发明步骤 2) 中，所述水清洗阴离子树脂以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树

脂。可选地，流速为 95~100mL/h 或 100~105mL/h 等。

本发明步骤 2) 中，所述水的用量为 380~420mL。可选地，所述水的用量为 380~400mL 或 400~420mL 等。

本发明步骤 2) 中，水为去离子水。

本发明所提供的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法中，步骤 3) 是将烟酰胺核糖氯化物水溶液过阴离子树脂，然后再用水洗涤阴离子树脂，收集并合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖的有机酸盐。

本发明步骤 3) 中，所述烟酰胺核糖氯化物水溶液的质量为 190~210 g。

本发明步骤 3) 中，所述烟酰胺核糖氯化物水溶液的质量浓度为 1%~2%。

本发明步骤 3) 中，所述水清洗阴离子树脂以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树脂。可选地，流速为 95~100mL/h 或 100~105mL/h 等。

本发明步骤 3) 中，所述水的用量为 190~210mL。可选地，所述水的用量为 190~200mL 或 200~210mL 等。

本发明步骤 3) 中，水为去离子水。

烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型(烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A)

本发明还提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，所述有机酸为富马酸，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A；所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。至少 1 处是包括 1 处、2 处、3 处、... 或全部含有的意思。以下关于至少 1 处的解释同前，不再赘述。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在选自 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、

$20.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.10^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 或 $37.89^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.08^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.10^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $37.89^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $5.10^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.80^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.08^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.66^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.51^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.95^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.65^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.11^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.09^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.66^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.01^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.65^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.10^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.82^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.96^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.80^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.71^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $41.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $42.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $43.81^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $45.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $45.23^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 或 $47.53^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.80^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.08^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.66^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.59^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.51^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.95^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.31^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.36^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.65^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.11^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.04^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.09^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.30^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.66^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.01^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.50^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.65^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.10^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.82^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.96^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.54^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、

$35.80^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.39^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.71^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.90^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $39.32^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $41.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $42.18^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $43.81^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $45.06^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $45.23^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $47.53^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 还采用差示扫描量热法（DSC）进行测定，所述晶型 A 经 DSC 法测定下至少在 $113\sim 118^{\circ}\text{C}$ 处出现吸热峰。

在一优选实施方式中，所述晶型 A 的 DSC 图谱在 118°C 附近出现吸热峰，图谱基本如图 6 所表征。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 A 经 DSC 法测定下在 $165\sim 200^{\circ}\text{C}$ 出现分解。

烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型(烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B)

本发明还提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，所述有机酸为富马酸，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B；所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $13.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 或 $24.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $13.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $24.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $13.42^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.85^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 或 $29.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $13.42^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.85^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 和 $29.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $10.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.63^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.81^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.42^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.57^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.78^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.19^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.80^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.97^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.15^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.02^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.40^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.64^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.05^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.44^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.85^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.85^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.12^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.56^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $27.99^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.70^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.85^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.94^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.42^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $31.83^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.17^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.47^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $34.61^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $35.89^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $36.72^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.48^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $37.69^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $38.96^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $40.45^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $45.73^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $46.29^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 或 $46.45^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 中至少 1 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $10.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.02^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.99^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.70^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.72^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $40.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $46.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $46.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 还采用差示扫描量热法 (DSC) 进行测定，所述晶型 B 经 DSC 法测定下至少在 $110\sim 117^\circ\text{C}$ 处出现吸热峰。

在一优选实施方式中，晶型 B 的 DSC 图谱在 117°C 附近出现吸热峰，图谱基本如图 7 所表征。

在本发明的一些实施方式中，所述晶型 B 经 DSC 法测定下在 $165\sim 185^\circ\text{C}$ 出现分解。

烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型的制备方法

本发明还提供一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型的制备方法，所述制备方法包括：将烟酰胺核糖的有机酸盐溶于水中得到澄清溶液，在室温下加入有机溶剂，低温搅拌得到白色悬浮液，离心，固液分离后，干燥，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其中，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的富马酸氢盐。

在本发明的一些实施方式中，当所述有机溶剂选自醇类溶剂时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 A。可选地，当所述有机溶剂选自甲醇和/或乙醇时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 A。

在本发明的一些实施方式中，当所述有机溶剂选自丙酮、乙腈、乙酸乙酯中的一种或多种时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 B。可选地，当所述有机溶剂选自丙酮、乙腈、乙酸乙酯中的一种时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 B。

在本发明的一些实施方式中，所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述水的质量体积比为 $1.0\sim 1.2\text{g}: 4.8\sim 5.3\text{mL}$ 。可选地，所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述水的质量体积比例例如可以为 $1.0\sim 1.2\text{g}: 4.8\sim 5.0\text{mL}$ 、 $1.0\sim 1.2\text{g}: 5.0\sim 5.3\text{mL}$ 、 $1.0\sim 1.1\text{g}: 4.8\sim 5.3\text{mL}$ 或 $1.1\sim 1.2\text{g}: 4.8\sim 5.3\text{mL}$ 等。

在本发明的一些实施方式中，所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述有机溶剂的质量体积

比为 1.0~1.2g: 13.3~14.7mL。可选地, 所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述有机溶剂的质量体积比例如可以为 1.0~1.2g: 13.3~14.0mL、1.0~1.2g: 14.0~14.7mL、1.0~1.1g: 13.3~14.7mL 或 1.1~1.2g: 13.3~14.7mL 等。

在本发明的一些实施方式中, 所述低温搅拌温度为 5~10℃。可选地, 所述低温搅拌温度为 5~8℃或 8~10℃等。

在本发明的一些实施方式中, 所述低温搅拌时间为 10~12h。可选地, 所述低温搅拌时间为 10~11h 或 11~12h 等。

在本发明的一些实施方式中, 所述干燥的温度为 40~45℃。可选地, 所述干燥的温度例如可以为 40~43℃或 43~45℃等。

参照下列实施例说明本发明的特定实施方案, 这些实施例是用以阐明本发明, 而非以任何方式限制本发明。所述原材料如无特别说明均能从公开商业途径而得。本申请实施所涉及的仪器, 除非特别说明, 否则均为本领域常用的普通仪器。

本发明所述的 XRPD (X 射线粉末衍射) 图谱测定方法: 样品在 Bruker D2 PHASER X 射线粉末衍射仪上采集; X 射线光源为 Cu (1.54184Å); 电压为 40kV; 电流为 40 mA; 扫描范围: 3.0° 至 50°; 扫描步长为 0.02°; 扫描速度为 6° /min。

DSC (差示扫描量热法) 图谱测定方法: 样品在美国 TA 公司的 DSC-25 型仪器上采集; 扫描速度为 10℃/min; 保护气体为氮气, 氮气流速为 50mL/min; 温度范围为室温到 330℃。

实施例 1: 烟酰胺核糖的乙酸盐 (产物中烟酰胺核糖与乙酸根的摩尔比为 1: 1) 的制备方法

将 200g 阴离子树脂 D301 装填到两根 100mL 树脂柱中, 两根树脂柱串联。用 3% 质量浓度的乙酸钠盐水溶液以 100mL/h 的流速清洗树脂, 共消耗 400mL。然后用去离子水以 100mL/h 的流速清洗树脂至流出液 pH 为 7-8, 共消耗去离子水 400mL。将 200g 1% 质量浓度的烟酰胺核糖氯化物水溶液以 100mL/h 的流速过树脂, 然后用去离子水以 100mL/h 的流速洗涤树脂, 消耗 200g 去离子水, 根据 HPLC 结果收集洗脱液。合并洗脱液后冻干, 得到烟酰胺核糖乙酸盐粉末状固体。所述烟酰胺核糖的乙酸盐的 XRPD 谱图如图 1 所示。

实施例 2: 烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐 (产物中烟酰胺核糖与柠檬酸根的摩尔比为 1: 1) 的制备方法

将 200g 阴离子树脂 D301 装填到两根 100mL 树脂柱中, 两根树脂柱串联。用 3% 质量浓

度的柠檬酸单钠盐水溶液以 100mL/h 的流速清洗树脂，共消耗 400mL。然后用去离子水以 100mL/h 的流速清洗树脂至流出液 pH 为 7-8，共消耗去离子水 400mL。将 200g 1%质量浓度的烟酰胺核糖氯化物水溶液以 100mL/h 的流速过树脂，然后用去离子水以 100mL/h 的流速洗涤树脂，消耗 200g 去离子水，根据 HPLC 结果收集洗脱液。合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖柠檬酸二氢盐粉末状固体。所述烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐的 XRPD 谱图如图 2 所示。

实施例 3：烟酰胺核糖的富马酸氢盐（产物中烟酰胺核糖与富马酸根的摩尔比为 1：1）的制备方法

将 200g 阴离子树脂 D301 装填到两根 100mL 树脂柱中，两根树脂柱串联。用 3%质量浓度的富马酸单钠盐水溶液以 100mL/h 的流速清洗树脂，共消耗 400mL。然后用去离子水以 100mL/h 的流速清洗树脂至流出液 pH 为 7-8，共消耗去离子水 400mL。将 200g 1%质量浓度的烟酰胺核糖氯化物水溶液以 100mL/h 的流速过树脂，然后用去离子水以 100mL/h 的流速洗涤树脂，消耗 200g 去离子水，根据 HPLC 结果收集洗脱液。合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体。所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐的 XRPD 谱图如图 3 所示。

实施例 4：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A 的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）100mg 于 3mL 玻璃小瓶中，加入纯水 0.5mL，加入聚四氟乙烯搅拌子置于 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加甲醇 1.4mL，随后转移至生化培养箱 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，转移至离心管离心，固液分离后，固体 40℃真空干燥 4h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A。所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的 XRPD 图谱基本如图 4 所表征。所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的 DSC 图谱在 118℃附近出现吸热峰，图谱基本如图 6 所表征。烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的核磁图谱如图 8。

使用 Cu-Ka 辐射，所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射在 2theta 值的数据如表 1 所示：

表 1

2-Theta	d(A)	Height	I%	Area	I%
5.095	17.3308	74	3.6	395	1.8
11.246	7.8617	271	13.2	2358	10.7

12.19	7.2545	237	11.5	1927	8.8
12.8	6.9103	444	21.6	4575	20.8
13.795	6.414	54	2.6	493	2.2
14.08	6.2846	132	6.4	1466	6.7
15.661	5.6537	79	3.8	437	2
16.469	5.3781	158	7.7	1155	5.3
17.458	5.0757	543	26.4	9169	41.7
17.592	5.0372	567	27.6	9471	43.1
18.506	4.7904	105	5.1	656	3
20.495	4.3299	274	13.3	2090	9.5
21.324	4.1632	265	12.9	4499	20.5
21.519	4.1261	699	34	9637	43.9
21.951	4.0457	174	8.5	2578	11.7
22.307	3.9821	2053	100	21965	100
22.556	3.9387	125	6.1	3433	15.6
23.358	3.8052	285	13.9	2181	9.9
24.495	3.6311	195	9.5	1966	9
24.653	3.6082	114	5.6	1452	6.6
25.11	3.5435	80	3.9	1329	6.1
25.461	3.4955	990	48.2	12243	55.7
25.7	3.4636	124	6	1642	7.5
26.035	3.4197	305	14.9	4377	19.9
26.193	3.3994	189	9.2	3619	16.5
26.394	3.374	127	6.2	715	3.3
27.086	3.2894	73	3.6	448	2
27.297	3.2644	245	11.9	2871	13.1
27.539	3.2362	61	3	302	1.4
27.657	3.2227	65	3.2	344	1.6
28.006	3.1834	113	5.5	1171	5.3
28.285	3.1526	457	22.3	5927	27
28.496	3.1297	77	3.8	1220	5.6
29.171	3.0588	644	31.4	8425	38.4
29.649	3.0106	89	4.3	464	2.1

31.096	2.8737	126	6.1	1058	4.8
32.815	2.727	79	3.8	527	2.4
32.958	2.7154	58	2.8	205	0.9
35.465	2.5291	86	4.2	1188	5.4
35.538	2.524	123	6	1291	5.9
35.801	2.5061	103	5	455	2.1
36.387	2.4671	93	4.5	313	1.4
37.714	2.3832	52	2.5	285	1.3
37.894	2.3723	166	8.1	1047	4.8
38.145	2.3573	61	3	499	2.3
38.444	2.3397	80	3.9	567	2.6
38.561	2.3328	68	3.3	247	1.1
39.048	2.3048	52	2.5	457	2.1
39.321	2.2894	49	2.4	208	0.9
41.574	2.1705	71	3.5	341	1.6
42.175	2.1409	62	3	331	1.5
43.809	2.0647	49	2.4	255	1.2
45.064	2.0101	106	5.2	1050	4.8
45.228	2.0032	51	2.5	162	0.7
47.531	1.9114	70	3.4	896	4.1

实施例 5：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A 的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）100mg 于 3mL 玻璃小瓶中，加入纯水 0.5mL，加入聚四氟乙烯搅拌子置于 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加乙醇 1.4mL，随后转移至生化培养箱 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，转移至离心管离心，固液分离后，固体 40℃真空干燥 4h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A。

实施例 6：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A（1.0kg）的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）1.0kg 于 20L 夹套釜中，加入纯水 5.0L，升温至 35℃条件下机械搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加甲醇 14L，随后降温至 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，过滤，固

液分离后，固体 40℃真空干燥 16h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 A。

实施例 7：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B 的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）100mg 于 3mL 玻璃小瓶中，加入纯水 0.5mL，加入聚四氟乙烯搅拌子置于 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加丙酮 1.2mL，随后转移至生化培养箱 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，转移至离心管离心，固液分离后，固体 40℃真空干燥 4h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为晶型 B。所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的 XRPD 图谱基本如图 5 所表征。烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的 DSC 图谱在 117℃附近出现吸热峰，图谱基本如图 7 所表征。烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的核磁图谱如图 8。

使用 Cu-Ka 辐射，所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射在 2theta 值的数据如表 2 所示：

表 2

2-Theta	d(A)	Height	I%	Area	I%
10.517	8.4046	80	6.8	912	5
10.634	8.3127	101	8.6	1465	8.1
12.806	6.907	115	9.7	1179	6.5
13.416	6.5944	341	28.9	17013	93.8
13.572	6.5191	641	54.3	9090	50.1
13.777	6.4224	57	4.8	2110	11.6
15.189	5.8284	73	6.2	1298	7.2
15.484	5.7179	75	6.4	1477	8.1
17.635	5.025	71	6	1624	9
17.798	4.9793	153	13	4838	26.7
17.968	4.9328	176	14.9	4319	23.8
19.153	4.6301	288	24.4	2645	14.6
19.861	4.4665	224	19	2480	13.7
21.018	4.2233	55	4.7	521	2.9
21.401	4.1485	531	45	6840	37.7
22.644	3.9235	465	39.4	5140	28.3
23.054	3.8546	216	18.3	2623	14.5

24.439	3.6393	1181	100	18137	100
24.854	3.5794	132	11.2	2230	12.3
25.854	3.4432	294	24.9	3663	20.2
26.172	3.4021	81	6.9	442	2.4
27.119	3.2854	228	19.3	3349	18.5
27.563	3.2335	50	4.2	310	1.7
27.991	3.185	77	6.5	585	3.2
29.465	3.029	293	24.8	3555	19.6
29.695	3.006	54	4.6	242	1.3
30.845	2.8965	127	10.8	1209	6.7
30.944	2.8875	98	8.3	1350	7.4
31.419	2.8449	261	22.1	3899	21.5
31.829	2.8091	176	14.9	2563	14.1
32.165	2.7806	72	6.1	519	2.9
32.465	2.7555	134	11.3	1898	10.5
34.605	2.5899	60	5.1	394	2.2
35.288	2.5413	72	6.1	772	4.3
35.894	2.4998	220	18.6	2361	13
36.724	2.4452	75	6.4	441	2.4
37.478	2.3977	64	5.4	1022	5.6
37.687	2.3849	56	4.7	1482	8.2
38.955	2.3101	62	5.2	439	2.4
40.454	2.2279	52	4.4	423	2.3
45.725	1.9826	60	5.1	522	2.9
46.286	1.9599	52	4.4	479	2.6
46.449	1.9534	64	5.4	645	3.6

实施例 8：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B 的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）100mg 于 3mL 玻璃小瓶中，加入纯水 0.5mL，加入聚四氟乙烯搅拌子置于 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加乙腈 1.2mL，随后转移至生化培养箱 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，转移至离心管离心，固液分离后，固体 40℃真空干燥 4h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B。

实施例 9：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B 的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）100mg 于 3mL 玻璃小瓶中，加入纯水 0.5mL，加入聚四氟乙烯搅拌子置于 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加乙酸乙酯 1.2mL，随后转移至生化培养箱 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，转移至离心管离心，固液分离后，固体 40℃真空干燥 4h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B。

实施例 10：烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B（1.0kg）的制备方法

取上述实施例 3 制备的烟酰胺核糖富马酸氢盐粉末状固体（富马酸氢盐的无定形固体）1.0kg 于 20L 夹套釜中，加入纯水 5.0L，升温至 35℃条件下搅拌 1h，得到澄清溶液，室温条件下缓慢滴加丙酮 12L，随后降温至 5℃继续低温搅拌 10h，得到白色悬浮液，过滤，固液分离后，固体 40℃真空干燥 16h，得到固体，进行 XRPD 测试，XRPD 结果显示为晶型 B。

实施例 11：流动性实验

采用实施例 4 制备的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A（NR 富马酸氢盐晶型 A）、实施例 7 制备的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B（NR 富马酸氢盐晶型 B）、NR-氯盐晶型II（外购自湖南信安生物技术有限责任公司，批号 NB240101B，按照底物：水：乙醇=1:1:10 体积比结晶）、及 NR 琥珀酸盐晶体（自制，制备方法为：先制备琥珀酸盐型的阴离子树脂，然后将外购自湖南信安生物技术有限责任公司的 NR 氯盐过阴树脂，过柱液浓缩后按底物：水：乙醇=1:3:10 体积比结晶）的流动性指标：

主要为振实密度和休止角数据：

振实密度检测方法：用分析天平精确称取 20g 左右的样品，至 50mL 量程的量筒中，然后将量筒放入振实密度仪中，选取 Traptimes 为 2400 次，速度控制为 80，按“start”键开始。待振实结束后读取样品体积，计算振实密度。

休止角检测方法：取 20g 左右的样品，从漏斗装置上方缓慢加入，漏斗底部漏出来的物料在水平料盘上形成圆锥状堆积体，当水平料盘被铺满时，用量角器测量样品堆积斜面与底部水平面所夹锐角，即为休止角。

表 3

	NR 富马酸氢	NR 富马酸氢	NR 氯盐	NR 琥珀酸盐
--	---------	---------	-------	---------

	盐晶型 A	盐晶型 B	晶型 II	晶体
振实密度 (g/mL)	0.8126	0.8319	0.6360	0.6613
休止角 (°)	34	33	45	42

实施例 12 稳定性测试

(一) 短期稳定性测试方法：采用实施例 1 制得的乙酸盐【NR-乙酸盐（无定形）】、实施例 2 的烟酰胺核糖的柠檬酸二氢盐【NR-柠檬酸二氢盐（无定形）】、实施例 3 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐【NR-富马酸氢盐（无定形）】、实施例 4 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A【NR-富马酸氢盐（晶型 A）】、实施例 7 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B【NR-富马酸氢盐（晶型 B）】，每种样品分别称量 30~50mg，并用 2 层 PE 袋(第一层扎带扎紧，第二层抽真空)加铝箔袋（抽真空）进行隔绝空气处理，放置于温湿度分别为 25℃，60%RH 和 40℃，75%RH 的恒温恒湿稳定箱内，测试时，每次取一包样品，进行 HPLC 样品纯度测试。

表 4 为温度 25℃，湿度 60RH%条件下 NR 有机酸盐的纯度变化

表 4

名称	0 天	3 天	5 天	7 天
NR-柠檬酸二氢盐（无定形）	92.13%	82.34%	77.39%	70.31%
NR-富马酸氢盐（无定形）	93.83%	59.83%	52.93%	42.53%
NR-乙酸盐（无定形）	89.55%	48.19%	55.86%	29.87%
NR-富马酸氢盐（晶型 A）	99.49%	98.98%	98.68%	98.41%
NR-富马酸氢盐（晶型 B）	99.31%	99.05%	98.93%	98.77%

表 5 为温度 40℃，湿度 75RH%条件下 NR 有机酸盐的纯度变化

表 5

名称	0 天	3 天	5 天	7 天
NR-柠檬酸二氢盐（无定形）	92.13%	24.16%	15.58%	7.76%
NR-富马酸氢盐（无定形）	93.83%	11.91%	7.58%	4.26%
NR-乙酸盐（无定形）	89.55%	6.97%	4.20%	2.26%
NR-富马酸氢盐（晶型 A）	99.49%	95.85%	94.58%	93.01%
NR-富马酸氢盐（晶型 B）	99.31%	96.19%	94.33%	91.20%

在放置于温湿度为 25℃，60%RH NR-富马酸氢盐、NR-柠檬酸二氢盐及 NR-乙酸盐的无定形均出现了解析；NR-富马酸氢盐的两个晶型纯度基本没有发生变化，未出现明显分解，说明结晶形态的稳定性更好。在 40℃，75%RH 的条件下，无定形态的分解更加明显，而结晶形态样品分解速度相对较慢。

(二) 长期稳定性数据【NR-氯盐晶型 II、实施例 4 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A (NR-富马酸氢盐晶型 A)、实施例 7 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B (NR 富马酸氢盐晶型 B)、NR 琥珀酸盐晶体】

由于前述短期稳定性实验中样品量较少，仅 30~50mg，结果容易受到空气中水分、氧气的影响，因此按照每包 2.0g 进行了长期稳定性实验。待测试样品中，NR-氯盐晶型 II 外购自湖南信安生物技术有限责任公司，批号 NB240101B，按照底物：水：乙醇=1:1:10 体积比结晶。NR 琥珀酸盐晶体为自制，制备方法为：先制备琥珀酸盐型的阴离子树脂，然后将外购自湖南信安生物技术有限责任公司，批号 NB240101B 的 NR 氯盐过阴树脂，过柱液浓缩后按底物：水：乙醇=1:3:10 体积比结晶。

测试方法：采用 NR-氯盐晶型 II、实施例 4 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A (NR-富马酸氢盐晶型 A)、实施例 7 的烟酰胺核糖的富马酸氢盐晶型 B (NR-富马酸氢盐晶型 B)、NR 琥珀酸盐晶体，每种样品分别称量 2.0g，并用 2 层 PE 袋(第一层扎带扎紧，第二层抽真空)加铝箔袋(抽真空)进行隔绝空气处理，放置于温湿度分别为 25℃，60%RH 以及 40℃，75%RH 的恒温恒湿稳定箱内，测试时，每次取一包样品，进行外观、pH、水分以及 HPLC 样品纯度与含量（以干基计）测试。

1、NR-氯盐晶型 II 稳定性

表 6 为温度 25℃，湿度 60RH%条件下 NR-氯盐晶型II的纯度变化

表 6

放置时间	0 天	7 天	15 天	1 月	3 月	6 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	4.5	4.4	4.2	4.1	3.9	3.7
水分	0.12%	0.14%	0.57%	0.19%	0.33%	0.34%
含量	99.4%	100.4%	99.5%	99.5%	100.3%	100.7%
纯度	99.62%	99.68%	99.60%	99.59%	99.43%	99.08%

表 7 为温度 40℃，湿度 75% RH%条件下 NR-氯盐晶型II的纯度变化

表 7

放置时间	0 天	7 天	15 天	1 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	4.5	4.1	3.7	3.6
水分	0.12%	0.17%	0.56%	0.28%
含量	99.4%	99.9%	98.9%	98.2%
纯度	99.62%	99.51%	98.98%	98.65%

备注：纯度低于 99%后停止检测

2、NR 富马酸氢盐晶型 B 稳定性

表 8 为温度 25℃，湿度 60RH%条件下 NR 富马酸氢盐晶型 B 的纯度变化

表 8

放置时间	0 天	15 天	1 月	2 月	3 月	6 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	3.6	3.7	3.6	3.7	3.7	3.6
水分	0.05%	0.23%	0.44%	0.29%	0.31%	0.46%
含量	99.2%	99.7%	100.3%	99.0%	99.6%	100.2%
纯度	99.76%	99.69%	99.61%	99.61%	99.51%	99.40%

表 9 为温度 40℃，湿度 75% RH%条件下 NR 富马酸氢盐晶型 B 的纯度变化

表 9

放置时间	0 天	3 天	5 天	7 天	15 天	1 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	3.6	3.6	3.6	3.6	3.7	3.6
水分	0.05%	0.14%	0.24%	0.14%	0.23%	0.40%
含量	99.2%	99.4%	100.3%	100.0%	100.6%	100.0%

纯度	99.76%	99.62%	99.55%	99.55%	99.44%	98.97%
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

3、NR 琥珀酸盐晶体稳定性

表 10 为温度 25℃，湿度 60RH%条件下 NR 琥珀酸盐晶体的纯度变化

表 10

放置时间	0 天	15 天	1 月	2 月	3 月	6 月
外观	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	淡褐色粉末	淡褐色粉末	褐色粉末
pH	4.7	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
水分	0.37%	0.23%	0.33%	0.30%	0.36%	0.39%
含量	98.4%	97.7%	98.6%	97.5%	98.4%	96.8%
纯度	99.51%	99.34%	99.29%	99.06%	98.57%	97.89%

表 11 为温度 40℃，湿度 75% RH%条件下 NR 琥珀酸盐晶体的纯度变化

表 11

放置时间	0 天	3 天	5 天	7 天	15 天	1 月
外观	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	褐色粉末	黄褐色粉末	褐色块状固体
pH	4.7	4.7	4.7	4.7	4.8	4.7
水分	0.37%	0.22%	0.28%	0.50%	0.27%	0.95%
含量	98.4%	97.7%	97.8%	93.7%	96.9%	85.8%
纯度	99.51%	99.27%	98.64%	96.26%	96.88%	86.70%

4、NR 富马酸氢盐晶型 A 稳定性

表 12 为温度 25℃，湿度 60RH%条件下 NR 富马酸氢盐晶型 A 的纯度变化

表 12

放置时间	0 天	15 天	1 月	2 月	3 月	6 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	3.6	3.6	3.7	3.6	3.7	3.6

水分	0.05%	0.15%	0.34%	0.33%	0.35%	0.45%
含量	99.2%	99.5%	99.7%	99.2%	99.3%	99.7%
纯度	99.76%	99.73%	99.68%	99.60%	99.58%	99.46%

表 13 为温度 40℃，75% RH%条件下 NR 富马酸氢盐晶型 A 的纯度变化

表 13

放置时间	0 天	3 天	5 天	7 天	15 天	1 月
外观	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	白色结晶性粉末	类白色结晶性粉末
pH	3.6	3.7	3.6	3.6	3.6	3.6
水分	0.05%	0.12%	0.19%	0.20%	0.28%	0.37%
含量	99.2%	99.3%	99.5%	99.7%	99.4%	99.3%
纯度	99.76%	99.60%	99.53%	99.47%	99.41%	98.95%

结合表 6~13，NR-氯盐晶型II在 25℃，湿度 60RH%条件下稳定性较好，6 个月纯度仍然高于 99%；40℃/湿度 75RH%条件下稳定性稍差，15 天后纯度下降至 99%以下。

NR 富马酸氢盐晶型 B 和晶型 A 在 25℃，湿度 60RH%下稳定性较好，6 个月纯度仍然高于 99%。40℃/湿度 75RH%条件下稳定性较好，15 天仍然高于 99%。

NR 琥珀酸盐晶体在 25℃，湿度 60RH%条件下稳定性稍差，3 个月后纯度下降至 99%以下；40℃/湿度 75RH%条件下稳定性最差，5 天后纯度下降至 99%以下。

综上通过长期稳定性实验可知 NR 富马酸氢盐晶型 B 和 NR 富马酸氢盐晶型 A 稳定性在四种中为最佳。

综上，申请人进行短期稳定性与长期稳定性实验，差异主要在于样品用量，当样品用量很少时，其受空气及水分的影响会比较大，因此造成了纯度数据之间会有差异。

实施例 13 研磨稳定性

分别取适量的实施例 7 制备的 NR-富马酸氢盐晶型 B、实施例 4 制备的 NR-富马酸氢盐晶型 A 固体于玛瑙研钵中，每个样品以大致相同的力度分别研磨 3min，研磨前后均进行 XRPD 测试，根据测试结果，XRPD 谱图在研磨前后均无明显变化，这表明 NR-有机酸盐的晶型具有较强的研磨稳定性。

实施例 14 功效结果与方法

1、细胞增殖实验

将 HaCat 细胞保持在 10%FBS 和 1%PenStrep 的 DMEM 溶液中,每隔 2-3 天更换培养基,直至汇合度达到 85%。使用 0.25%胰蛋白酶溶液消化并且收获细胞,并用含有 0.1%血清的 DMEM 培养基稀释细胞,按照 1E4 个细胞每孔接种在 96 孔透明孔板中,并允许细胞黏附生长过夜。次日,加入梯度稀释好的 NR-富马酸氢盐的晶型 B (实施例 7 制备) 和 NR-富马酸氢盐的晶型 A (实施例 4 制备), NR-琥珀酸盐晶体 (自制,制备方法为:先制备琥珀酸盐型的阴离子树脂,然后将外购自湖南信安生物技术有限公司,批号 NB240101B 的 NR 氯盐过阴树脂,过柱液浓缩后按底物:水:乙醇=1:3:10 体积比结晶), NR-氯盐晶型 II (外购自湖南信安生物技术有限公司,批号 NB240101B,按照底物:水:乙醇=1:1:10 体积比结晶)、NR-苹果酸氢盐晶体 (山东四环药业股份有限公司,批号 2024061101),同时设置好细胞孔对照和空白对照孔,震荡混匀,继续培养 24h。24h 后去掉培养基上清,并且用 PBS 润洗 96 孔板,操作过程轻柔,缓慢以防细胞被冲洗掉。加入配置好的 CCK8 溶液,每孔 100ul, 37°C 孵育 30min-1h。在酶标仪 450 滤光片下读取结果,并计算不同样本的细胞相对活力。细胞相对活力计算公式为: $(As - Ab) / (Ac - Ab) * 100\%$, 其中, As 代表样本孔的吸光度, Ab 代表空白孔的吸光度, Ac 代表对照孔的吸光度。如图 9 所示, NR-富马酸氢盐的晶型 B 和晶型 A, NR-苹果酸氢盐晶体, NR-琥珀酸盐晶体都很明显的促进 HaCat 细胞增殖的作用, NR-氯盐晶型 II 效果略差。且本申请的 NR-富马酸氢盐的晶型 B 和晶型 A 在用量较小的情况下 (0.078mM 及 0.0078mM) 优势更为明显,明显优于 NR-苹果酸氢盐晶体, NR-琥珀酸盐晶体以及 NR-氯盐晶型 II。

2、动物实验

本实验为一项为期 7 天的重复给药实验以评估烟酰胺核糖 (NR) 富马酸氢盐的晶型 A 和晶型 B 对雄性和雌性 C57BL/6 小鼠血液内 NAD⁺水平的影响。所有受试小鼠在开始实验前都经过了 14 天的适应期。本次实验的待测样品包括实施例 4 制备的 NR 富马酸氢盐的晶型 A、实施例 7 制备的 NR 富马酸氢盐的晶型 B、NR 氯盐溶液和烟酰胺单核苷酸 (NMN)。实验连续 7 天通过口服待测样品的水溶液的方法将每种化合物以 1 mmol/kg/天或 0.33 mmol/kg/天的剂量喂给中老年小鼠 (64 周龄),在给药第 0 天 (基线) 和第 7 天 (给药后) 通过面颊采集血样。并设置阳性对照为青年小鼠 (10 周龄),在第 0 天 (不给药) 通过面颊采集血样。血样在测试前先经过细胞裂解处理。分析所用的内标化合物从 MedChemExpress (MCE) 采

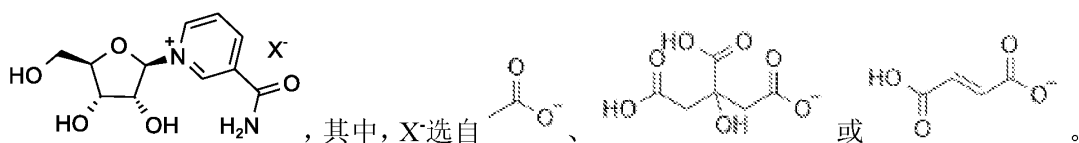
购。NAD⁺浓度通过高效液相色谱-串联质谱（HPLC-MS/MS）进行定量化测量，见图 10。

由上述实验得出：对小鼠血液内 NAD⁺含量的影响，NR-富马酸氢盐的晶型 A 溶液和晶型 B 溶液均大于 NR 氯盐溶液及 NMN 溶液。且本申请的 NR-富马酸氢盐的晶型 B 和晶型 A 在用量较小的情况下（0.33mmol/kg/da）优势更为明显，明显优于 NR 氯盐溶液和烟酰胺单核苷酸（NMN）。

上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效，而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下，对上述实施例进行修饰或改变。因此，举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变，仍应由本发明的权利要求所涵盖。

权 利 要 求 书

- 1、一种烟酰胺核糖的有机酸盐，其特征在于，所述烟酰胺核糖的有机酸盐中，有机酸选自乙酸、柠檬酸或者富马酸；所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1-1.5。
- 2、根据权利要求 1 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐，其特征在于，所述烟酰胺核糖与有机酸的摩尔比为 1:1。
- 3、根据权利要求 1 或 2 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐，其特征在于，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的结构式为：



- 4、根据权利要求 1~3 任一项所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括如下步骤：
 - 1) 提供多根串联的树脂柱，在各所述树脂柱中分别填充阴离子树脂；
 - 2) 用有机酸盐溶液清洗所述阴离子树脂，再用水清洗所述阴离子树脂至流水液 pH 为 7~8；
 - 3) 再将烟酰胺核糖氯化物水溶液过所述阴离子树脂，然后再用水洗涤所述阴离子树脂，收集并合并洗脱液后冻干，得到烟酰胺核糖的有机酸盐。
- 5、根据权利要求 4 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的制备方法，其特征在于，还包括如下特征的任一项或多项：
 - A1) 所述步骤 1) 中，所述阴离子树脂为阴离子树脂 D301；
 - A2) 所述步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液选自乙酸钠盐水溶液、柠檬酸单钠盐水溶液或富马酸单钠盐水溶液；
 - A3) 所述步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液的浓度为 3%~5%；
 - A4) 所述步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液的用量为 380~420mL；
 - A5) 所述步骤 2) 中，所述有机酸盐溶液以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树脂；
 - A6) 所述步骤 2) 中，所述水清洗阴离子树脂以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树脂；
 - A7) 所述步骤 2) 中，所述水的用量为 380~420mL；
 - A8) 所述步骤 3) 中，所述烟酰胺核糖氯化物水溶液的质量为 190~210g；
 - A9) 所述步骤 3) 中，所述烟酰胺核糖氯化物水溶液的质量浓度为 1%~2%；

A10) 所述步骤 3) 中, 所述水清洗阴离子树脂以 95~105mL/h 的流速清洗清洗所述阴离子树脂;

A11) 所述步骤 3) 中, 所述水的用量为 190~210mL;

A12) 所述步骤 2) 和 3) 中, 所述水为去离子水。

- 6、根据权利要求 1~3 任一项所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型, 其特征在于, 所述有机酸为富马酸, 所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 A; 所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。
- 7、根据权利要求 6 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型, 其特征在于, 所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。
- 8、根据权利要求 6 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型, 其特征在于, 所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $37.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。
- 9、根据权利要求 6 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型, 其特征在于, 所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.65^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.11^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.65^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.90^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $41.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $42.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $43.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.06^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.23^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $47.53^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。
- 10、根据权利要求 6 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型, 其特征在于, 所述晶型 A 经

X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；优选的，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选的，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；进一步更优选的，所述晶型 A 经 X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $11.25^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.08^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.59^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.51^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.95^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.31^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.36^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.65^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.11^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.46^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.04^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.30^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.66^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.01^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.50^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.65^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.82^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.39^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.71^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.90^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $39.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $41.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $42.18^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $43.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.06^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.23^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $47.53^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

- 11、根据权利要求 6-10 任一所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于：还包括如下特征的任一项或多项：

B1) 所述晶型 A 还采用差示扫描量热法 (DSC) 进行测定，所述晶型 A 经 DSC 法测定下至少在 $113\sim 118^\circ\text{C}$ 处出现吸热峰；

B2) 所述晶型 A 经 DSC 法测定下在 $165\sim 200^\circ\text{C}$ 出现分解。

- 12、根据权利要求 1~3 任一项所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于，所述有机酸为富马酸，所述烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型为烟酰胺核糖的富马酸氢盐的晶型 B；所述晶型 B 经 X-射线粉末衍射测定下在 2θ 值选自 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少 1 处具有特征峰。

- 13、根据权利要求 12 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于，所述晶型 B 经 X-

射线粉末衍射测定下在 2θ 值选自 $13.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $29.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少1处具有特征峰。

14、根据权利要求12所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于，所述晶型B经X-射线粉末衍射测定下在 2θ 值选自 $10.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.02^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.99^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.70^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.72^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $40.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $46.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 或 $46.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 中至少1处具有特征峰。

15、根据权利要求12所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于，所述晶型B经X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 中具有特征峰；优选的，所述晶型B经X-射线粉末衍射测定下在 2θ 值选自 $13.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $29.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰；更优选的，所述晶型B经X-射线粉末衍射测定下 2θ 值在 $10.52^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.63^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.81^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.57^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.78^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.19^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.80^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.97^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.15^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.02^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.40^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.64^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.05^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.44^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.12^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.56^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.99^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.70^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.85^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.42^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.83^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.17^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.47^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.61^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.89^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $36.72^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.48^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.69^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $40.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $45.73^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $46.29^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $46.45^\circ \pm 0.2^\circ$ 中具有特征峰。

16、根据权利要求12-15任一所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其特征在于：还包括如下特征的任一项或多项：

C1) 所述晶型B还采用差示扫描量热法(DSC)进行测定，所述晶型B经DSC法测定

下至少在 110~117°C 处出现吸热峰；

C2) 所述晶型 B 经 DSC 法测定下在 165~185°C 出现分解。

17、根据权利要求 6~16 任一项所述的一种烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括：将烟酰胺核糖的有机酸盐溶于水中得到澄清溶液，在室温下加入有机溶剂，低温搅拌得到白色悬浮液，离心，固液分离后，干燥，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型，其中，烟酰胺核糖的有机酸盐为烟酰胺核糖的富马酸氢盐。

18、根据权利要求 17 所述的烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型的制备方法，其特征在于，包括以下条件中任一项或多项：

D1) 当所述有机溶剂选自醇类溶剂时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 A；

D2) 当所述有机溶剂选自丙酮、乙腈、乙酸乙酯中的一种或多种时，得到烟酰胺核糖的有机酸盐的晶型 B；

D3) 所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述水的质量体积比为 1.0~1.2g: 4.8~5.3mL；

D4) 所述烟酰胺核糖的富马酸氢盐与所述有机溶剂的质量体积比为 1.0~1.2g: 13.3~14.7mL；

D5) 所述低温搅拌温度为 5~10°C；

D6) 所述低温搅拌时间为 10~12h；

D7) 所述干燥的温度为 40~45°C。