



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117897174 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 16

(21) 申请号 202280059256.2
(22) 申请日 2022.08.29
(30) 优先权数据
63/238,928 2021.08.31 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.29
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/041823 2022.08.29
(87) PCT国际申请的公布数据
W02023/034184 EN 2023.03.09
(71) 申请人 塞雷斯皮尔股份有限公司
地址 美国
(72) 发明人 D·G·钱恩 R·米勒
(74) 专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所
(普通合伙) 44240
专利代理师 金辉
(51) Int.Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

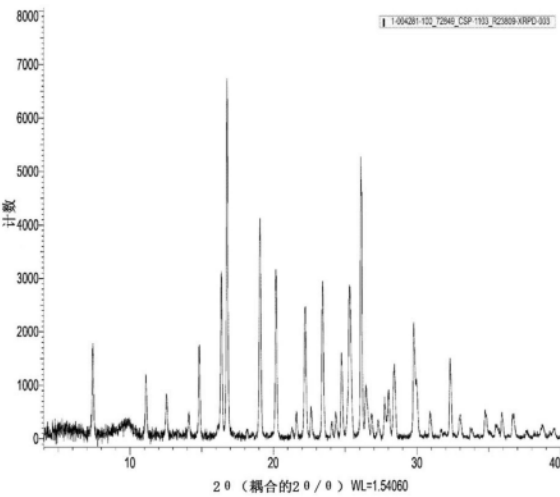
权利要求书1页 说明书93页 附图17页

(54) 发明名称

共晶

(57) 摘要

描述了itanapraced的共晶;该共晶的制备方法;该共晶作为API的用途;包含该共晶的制剂;该共晶和制剂在预防和治疗神经变性疾病、感染、痴呆、炎症和损伤的用途;以及预防和治疗神经变性疾病、感染、痴呆、炎症和损伤的方法。



1. 药物制剂,其包含治疗有效量的AICD抑制剂,所述AICD抑制剂呈共晶形式,所述共晶包含晶格,所述晶格包含所述AICD抑制剂和共形成物的分子,所述AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂包括羧酸部分并且共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物,AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且所述共形成物不是溶剂。

2. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述AICD抑制剂是praced,并且所述共形成物选自烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。

3. 根据权利要求2所述的药物制剂,其中所述praced是itanapraced,所述共形成物是烟酰胺,并且itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且所述共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),其由Cu辐射源产生的以 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 度 2θ 。

4. 根据权利要求3所述的共晶,其中所述X射线粉末衍射图(XRPD)与图3A所示的X射线粉末衍射图(XRPD)基本相同。

5. 包含itanapraced和共形成物的共晶,所述共形成物是烟酰胺,并且所述共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),其由Cu辐射源产生的以 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 度 2θ 。

6. 根据权利要求5所述的共晶,其中所述X射线粉末衍射图(XRPD)与图3A所示的X射线粉末衍射图(XRPD)基本相同。

7. 根据权利要求5所述的共晶,其中所述itanapraced和烟酰胺在所述共晶中不以共价键和离子键结合。

8. 根据权利要求5所述的共晶,其吸湿性比itanapraced低。

9. 根据权利要求5所述的共晶,其比itanapraced更易溶于水。

10. 根据权利要求5所述的共晶,其中itanapraced和烟酰胺在烟酰胺的吡啶基部分和itanapraced的羧酸部分处缔合。

11. 根据权利要求5所述的共晶,其提供按照通过差示扫描量热法(DSC分析)测量的在 114.0°C 开始、最大峰为 116.7°C ,并且 ΔH 为 60.5 J/g 的第一吸热事件。

12. 根据权利要求11所述的共晶,其还提供按照通过差示扫描量热法(DSC分析)测量的在 159.1°C 处具有最大峰并且在 183.2°C 处结束的第二吸热事件。

13. 固体剂型,其包含根据权利要求5所述的共晶和药学上可接受的赋形剂。

14. 治疗人的神经变性病症的方法,其包括施用根据权利要求5所述的共晶的治疗有效剂量方案,其中所述神经变性病症选自帕金森氏病、阿尔茨海默病、多发性硬化症、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症、年龄相关性黄斑变性、痴呆、神经感染、神经损伤、tau蛋白病、皮克氏病、和进行性核上性麻痹、脑缺氧和神经炎症组成的组。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述神经变性病症是神经性炎症。

共晶

[0001] 本申请要求2021年8月31日提交的美国临时申请No.63/238,928的权益,特此通过引用并入。

技术领域

[0002] 本发明总体上涉及共晶;共晶的制备方法;共晶作为活性药物成分(API)的用途;包含共晶的剂型;剂型的制备方法;共晶和包含共晶的剂型用于预防和治疗神经变性疾病、感染、痴呆、炎症和损伤的用途;以及预防和治疗神经变性疾病、感染、痴呆、炎症和损伤的方法。

背景技术

[0003] 活性药物成分(API)是药物剂型中具有生物活性的成分(即,药物)。传统上,成分的游离碱、盐、溶剂化物、水合物或多晶型物用作API。

[0004] 盐是由酸与碱反应形成的化合物。

[0005] 溶剂化物是通过溶剂化形成的多组分结晶固体分子加合物(即,溶剂分子或离子与溶质分子的结合)。溶剂化物包含晶格结构中的溶质分子或离子以及溶剂分子。

[0006] 水合物是通过水合形成的多组分结晶固体分子加合物(即,水分子与溶质的分子或离子的结合)。水合物包含溶质的分子或离子以及结合在晶格结构中的水分子。

[0007] 多晶型物是单组分结晶形式,其在晶格中具有一种化合物的分子的不同排列或构象。

[0008] 与盐、溶剂化物、水合物和多晶型物不同,共晶是在晶格中包含两种或更多种不同化合物以固定化学计量比的分子的晶体材料。两种或更多种不同化合物的分子不是共价键合并并且不发生离子相互作用。相反,两种或更多种不同化合物的分子在共晶中彼此以非离子方式相互作用。

[0009] 共晶与盐不同,因为共晶的组分以非离子方式而不是离子方式相互作用。

[0010] 共晶与多晶型物不同,因为共晶包含两种或更多种不同化合物的分子而不是单一化合物的分子。

[0011] 共晶与溶剂化物不同,因为共晶的第二组分(共形成物)不是溶剂并且通常是非挥发性的。

[0012] 共晶与水合物不同,因为共晶的第二组分(共形成物)不是水并且通常是非挥发性的。

[0013] 共晶也可与其晶格中的每种化合物区分开,因为共晶具有不同于其晶格中的化合物的物理化学性质。例如,共晶的熔点、溶解度、生物利用度、吸湿性、稳定性和/或渗透性可以不同于共晶的组分的熔点、溶解度、生物利用度、吸湿性、稳定性、渗透性。

[0014] 淀粉样前体蛋白(APP)是广泛表达的跨膜蛋白。APP在例如神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达。APP表达及其代谢在各种神经病理条件下发生变化,特别是响应于氧化应激。

[0015] 依次作用的 γ 和 β 分泌酶对 APP 的裂解产生一系列片段, 包括例如淀粉样 β (A β) 肽和 APP 胞内结构域 (AICD)。

[0016] AICD 是与多种生理过程有关的转录调节剂, 包括突触可塑性和细胞骨架组织。然而, 在严重氧化应激的条件下, AICD 与转录共激活因子 FOXO3a 相互作用, 促进细胞死亡。此外, AICD 和 FOXO3a 已被证明可以通过调节 PTEN 诱导的假定激酶 1 (PINK1) 转录来共同控制线粒体功能, 并控制富亮氨酸重复激酶 2 (LRRK2) 的表达。LRRK2 突变会对多种生理过程产生不利影响, 包括突触活性和可塑性、正常树突棘形态的维持。多项证据表明, 过度活跃的 LRRK2 会干扰自噬过程, 包括线粒体自噬。基于这些特性, 因此预计 AICD 活性的抑制在许多疾病的治疗中具有有益的效果。

[0017] 尽管 A β 积累已受到最多关注, 但同时产生的 AICD 日益被认为是阿尔茨海默氏病 (AD) 和许多其他神经变性病 (例如帕金森氏病 (PD)、多发性硬化症 (MS)、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症 (JNCL) (巴顿病 3 型)、年龄相关性黄斑变性 (AMD)、淀粉样硬化症 (ALS)、轻度认知障碍 (MCI)、神经损伤 (创伤性脑损伤 (TBI)) 和神经炎症) 的发病的可能主要贡献者。

发明内容

[0018] 本发明的一个目的是提供包含在胞内结构域中结合 APP 的成分的共晶。

[0019] 本发明的一个目的是提供包含抑制 AICD 易位至细胞核的成分的共晶。

[0020] 本发明的一个目的是提供包含调节 AICD 转录活性的成分的共晶。

[0021] 本发明的一个目的是提供包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶。

[0022] 本发明的一个目的是提供包含能够抑制炎症的成分的共晶。

[0023] 本发明的一个目的是提供包含 itanapraced (又名 CSP-1103, 以前的 CHF5074) 和共形成物例如烟酰胺的共晶。

[0024] 本发明的另一个目的是提供比 itanapraced 更具水溶性的 itanapraced 共晶。

[0025] 本发明的另一个目的是提供包含 itanapraced 和共形成物的共晶, 其中所述共晶比 itanapraced 吸湿性更小。

[0026] 本发明的另一个目的是提供用于预防、抑制、减少、消除、保护或延迟急性和慢性神经变性疾病、轻度认知障碍、痴呆、神经损伤和神经炎症的发作的方法。

[0027] 本发明的另一个目的是克服或改善现有技术的至少一个缺点, 或者提供一种有用的替代方案。

[0028] 根据上述目的和其他, 本发明涉及包含共晶的药物制剂, 所述共晶包含晶格, 所述晶格包含活性成分和共形成物的分子, 所述活性成分与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用, 其中活性成分包括羧酸部分并且共形成物是非挥发性杂环有机化合物, 活性成分和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合, 并且其中共形成物不是溶剂。活性成分与共形成物的化学计量比可为约 0.5:1.5 至约 1.5:0.5。与不含共形成物的活性成分的物理性质相比, 共形成物含量可以足以提供活性成分的物理性质的改进。改进的物理性质可以是例如吸湿性。在某些实施方案中, 活性成分是 praced (例如 itanapraced), 并且共形成物是具有吡啶基部分的杂环有机化合物。具有吡啶基部分的杂环有机化合物包括例如烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸。

[0029] 本发明还涉及药物制剂, 其包含治疗有效量的活性成分 (在某些实施例中优选为

AICD抑制剂),所述活性成分呈共晶的形式,所述共晶包含活性成分和共形成物在晶格中的分子,活性成分与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中活性成分和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且共形成物是非挥发性的并且不是溶剂。与没有共形成物(即,没有非离子相互作用并且没有仅通过非离子和非共价键与共形成物缔合)的活性成分的物理性质、生物利用度、溶解速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量可以足以提供活性成分的物理性质(例如,吸水性、溶解度等)和/或生物利用度和/或溶解速率的改进和/或更短的达到C_{max}的时间。一旦共形成物与活性药物成分解离,活性成分就可提供药理作用。

[0030] 本发明还涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,该AICD抑制剂是共晶的形式,该共晶包含含有AICD抑制剂和共形成物分子的晶格,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且共形成物是非挥发性的并且不是溶剂。与没有共形成物的AICD抑制剂的物理性质相比,共形成物含量可以足以提供AICD抑制剂的物理性质的改进。因此,在一些实施例中,与没有共形成物的AICD抑制剂的吸湿性相比,可以以足以提供AICD抑制剂的吸湿性的改善的量包含共形成物。

[0031] 本发明还涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,所述AICD抑制剂是共晶的形式,所述共晶包含晶格中的AICD抑制剂和共形成物的分子,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且其中共形成物是非挥发性的,不是溶剂,并且与没有共形成物的AICD抑制剂的生物利用度、溶出速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量足以提供AICD抑制剂的生物利用度和/或溶出速率的改进和/或更短的达到C_{max}的时间的量。在某些实施例中,当将药物制剂施用于人时,共形成物可与AICD抑制剂解离。一旦共形成物与AICD抑制剂解离,AICD抑制剂就可提供药理作用,包括例如结合APP的胞内结构域、抑制APP胞内结构域(AICD)的转录活性。AICD抑制剂可以调节AICD的转录活性。因此,在一些实施例中,AICD抑制剂可以诱导AICD的转录活性。在其他实施例中,AICD抑制剂可以抑制AICD的转录活性。

[0032] 本发明还涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,所述AICD抑制剂是共晶的形式,所述共晶包含AICD抑制剂和共形成物在晶格中的分子,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且其中共形成物是非挥发性有机化合物,不是溶剂并且与没有共形成物的AICD抑制剂(即,以没有非离子方式相互作用并且没有通过非离子和非共价键与共形成物缔合)的物理性质、生物利用度、溶出速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量足以提供AICD抑制剂的物理性质(例如吸湿性、溶解度等)和/或生物利用度和/或溶出速率的改进和/或更短的达到C_{max}的时间,使得当将药物制剂施用至人类时,共形成物与AICD抑制剂解离。在一些实施例中,AICD抑制剂是praced,并且共形成物选自烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。在这些实施例的一些中,共晶包含itanapraced和共形成物,其中共形成物是烟酰胺并且共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),其由Cu辐射源产生的以2 θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约14.63°;14.90°;15.56°;16.71°;18.24°;18.46°;20.03°;20.27°;22.01°;22.27°;24.17°;24.47°;26.14°;26.47°;27.83°;28.85°;29.97°;30.64°;32.42°;34.07°;和39.14°,均为+/-0.2度2 θ 。例如,XRPD可以与图3A所示的X射线粉末衍射

图(XRPD)基本相同。在这些实施例的一些中,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8(例如约1:1)。在这些实施例的一些中,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约1:1。在所有这些实施方案中,药物制剂的吸湿性可能低于itanapraced。

[0033] 本发明还涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,所述AICD抑制剂是共晶的形式,所述共晶包含AICD抑制剂和共形成物在晶格中的分子,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,共形成物是非挥发性有机化合物,不是溶剂,并且仅通过非离子键和非共价键与AICD抑制剂缔合,并且其中与没有共形成物的AICD抑制剂的物理性质、生物利用度、溶出速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量足以提供AICD抑制剂的物理性质和/或生物利用度和/或溶出速率的改进和/或更短的达到C_{max}的时间,其中AICD抑制剂是praced,并且共形成物选自烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。

[0034] 本发明还涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,所述AICD抑制剂是共晶的形式,所述共晶包含AICD抑制剂和共形成物在晶格中的分子,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,共形成物是杂环有机化合物并且不是溶剂,并且其中与没有共形成物的AICD抑制剂的物理性质、生物利用度、溶出速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量足以提供AICD抑制剂的物理性质和/或生物利用度和/或溶出速率的改进和/或更短的达到C_{max}的时间,其中AICD抑制剂是praced,并且共形成物选自烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组;并且praced是itanapraced,共形成物为烟酰胺,并且itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且共晶包含与图3A所示的X射线粉末衍射图(XRPD)基本相同的X射线粉末衍射图(XRPD)。

[0035] 本发明还涉及包含治疗有效量的praced的药物制剂,所述praced为共晶的形式,所述共晶包含praced和共形成物在晶格中的分子,praced与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中praced和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物并且仅通过非离子键和非共价键与praced缔合,并且其中与没有共形成物的praced的生物利用度、溶出速率和达到C_{max}的时间相比,共形成物含量足以提供praced的改进生物利用度和/或增加的溶出速率和/或更短的达到C_{max}的时间,使得当药物制剂施用至人类时,共形成物与praced解离。一旦共形成体与praced解离,praced就可提供药理作用。

[0036] 本发明还涉及包含治疗有效量的praced的药物制剂,所述praced为共晶的形式,所述共晶包含praced和共形成物在晶格中的分子,praced与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中praced和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物并且不是溶剂,并且其中与没有共形成物的praced的吸湿性相比,共形成物的含量足以使共晶具有较低的吸湿性,使得当将药物制剂施用至人类时,共形成物与praced解离。

[0037] 根据本发明的药物制剂的吸湿性可以使得药物制剂增加或减少约0.01%至0.20%w/w、约0.08%至0.20%w/w、或约0.1%至0.20%w/w,均在25°C 5-95%RH(相对湿度)之间,并且在没有共形成物的情况下,praced的吸湿性可能会增加或减少超过0.20%但小于2%w/w,大于约0.5%但小于2%w/w或大于约0.8%且小于2%w/w,均在25°C 5-95%RH(相

对湿度)之间。与没有共形成物的praced相比,药物制剂的吸湿性降低可以允许例如增加稳定性和/或增加保质期和/或更容易将药物制剂掺入药物剂型中。

[0038] 本发明进一步涉及包含治疗有效量的praced的药物制剂,所述praced呈共晶形式,所述共晶包含praced和共形成物在晶格中的分子,所述praced与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中所述praced和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,所述共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物并且不是溶剂,并且其中与没有共形成物的praced的水溶性相比,共形成物的含量足以使共晶更易溶于水,使得当将药物制剂施用于人类时,共形成物与praced解离。例如,共晶可以是水溶性的,而没有共形成物的共晶可能不是水溶性的或者在水中具有较低的溶解度。与施用没有共形成物的praced相比,药物制剂增加的水溶性可以允许例如改进的生物利用度和/或更快的起效和/或更短的 T_{max} 和/或更高的血浆浓度(例如, C_{max})和/或更高的AUC。

[0039] 本发明涵盖药物制剂,其包含治疗有效量的具有羧酸部分的AICD抑制剂,所述AICD抑制剂呈共晶的形式,所述共晶包含晶格,所述晶格包含AICD抑制剂和共形成物的分子,AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且其中共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物并且不是溶剂。与没有共形成物的AICD抑制剂的物理性质相比,共形成物的含量可以足以提供AICD抑制剂的物理性质的改进。改进的物理性质可以是例如吸湿性。

[0040] 在某些实施例中,本发明涉及包含共晶的药物制剂,所述共晶包含晶格,所述晶格包含AICD抑制剂和共形成物的分子,所述AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中AICD抑制剂包括羧酸部分并且共形成物是非挥发性杂环有机化合物并且不是溶剂,AICD抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合。

[0041] 本发明进一步涉及包含治疗有效量的AICD抑制剂的药物制剂,所述AICD抑制剂呈共晶的形式,所述共晶包含晶格,所述晶格包含所述AICD抑制剂和共形成物的分子,所述AICD抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用,其中所述AICD抑制剂包括羧酸部分并且所述共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物,所述AICD抑制剂和所述共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合,并且共形成物不是溶剂。

[0042] 本发明的药物制剂中的AICD抑制剂可以是例如praced。在一些实施例中,praced是itanapraced,并且共形成物选自由烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。

[0043] 本发明还涉及共晶,其包含(i)结合APP和/或抑制AICD的转录活性和/或能够调节小胶质细胞的成分和(ii)共形成物。共形成物本身可能具有或不具有生物活性。成分和共形成物在共晶中不以共价键和离子键结合。相反,该成分和共形成物通过非离子键和非共价键结合,例如氢键、范德华力和 π 相互作用。共晶具有不同于成分、共形成物、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物那些的物理和化学性质。例如,与成分和共形成物、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物相比,共晶可以具有改进的水溶性和/或稳定性。与成分的生物利用度、溶解速率和达到 C_{max} 的时间相比,共晶还可以具有改进的生物利用度和/或增加的溶解速率和/或更短的达到 C_{max} 的时间。例如,共晶也可以比成分吸湿性低,并且可以更合适掺入固体剂型中。例如,共晶可以用作药物制剂中的活性药物成分(API),包括例如固体剂型(例如片剂和胶囊)。共晶和药物制剂可用于预防和治疗神经变性疾病,包括例如帕金森

森氏病 (PD)、阿尔茨海默氏病 (AD)、多发性硬化症 (MS)、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症 (JNCL) (巴顿病3型)、年龄相关性黄斑变性 (AMD); 痴呆 (MCI)、神经感染、神经损伤 (创伤性脑损伤 (TBI)) 和神经炎症。

[0044] 本发明更具体地部分涉及包含 itanapraced 和共形成物的共晶。Intanapraced 和共形成物在共晶中不以共价键和离子键结合。相反, itanapraced 和共形成物通过非离子键和非共价键缔合。共晶中的共形成物可以是或可以不是生物活性的, 并且可以例如选自自由烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。该共晶具有不同于 itanapraced、共形成物、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物那些的物理和化学性质。例如, 与 itanapraced 和共形成物、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物相比, 共晶可以具有改进的水溶解度和/或稳定性, 并且可以更适合掺入固体剂型中。共晶可以比 itanapraced 具有更低的吸湿性和/或比 itanapraced 具有更高的水溶性。共晶也可以是非吸湿性的。与 itanapraced 的生物利用度、溶出速率和达到 C_{max} 的时间相比, 共晶还可以具有改进的生物利用度和/或增加的溶出速率和/或更短的达到 C_{max} 的时间。

[0045] 在某些实施例中, 本发明涉及包含晶格的共晶, 所述晶格包含 itanapraced 和共形成物的分子, 所述 AICD 抑制剂与晶格中的共形成物以非离子方式相互作用, 其中所述共形成物是具有吡啶基部分的非挥发性杂环有机化合物, AICD 抑制剂和共形成物仅通过非离子键和非共价键缔合。

[0046] 本发明进一步涉及包含 itanapraced 和烟酰胺的共晶。共晶中的 itanapraced 与烟酰胺的化学计量比可为约 0:8:1.2 至约 1.2:0.8 (例如约 1:1)。Intanapraced 和烟酰胺在共晶中不以共价键和离子键结合。相反, itanapraced 和烟酰胺通过非离子键和非共价键缔合。在某些实施例中, itanapraced 和烟酰胺可以在烟酰胺的吡啶基部分和 itanapraced 的羧酸部分处缔合。共晶可包括具有特定峰的 X 射线粉末衍射图 (XRPD), 以由 Cu 辐射源产生的 2 θ 表示 (Ni 过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$); 在约 14.63°、14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; 和 39.14°, 均为 ± 0.2 度 2 θ 。X 射线粉末衍射图 (XRPD) 可以与图 3A 所示的 X 射线粉末衍射图 (XRPD) 基本相同。例如, 共晶可以具有含特定峰的 X 射线粉末衍射图 (XRPD), 以由 Cu 辐射源产生的 2 θ 表示 (Ni 过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$); 在约 14.63°; 14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; 和 39.14°。共晶可以提供如通过差示扫描量热法 (DSC 分析) 测量的第一吸热事件, 其在 114.0°C 开始, 最大峰为 116.7°C, 并且 ΔH 为 60.5 J/g。共晶还可以提供如通过差示扫描量热法 (DSC 分析) 测量的第二吸热事件, 其在 159.1°C 处具有最大峰并且在 183.2°C 处结束。该共晶具有不同于 itanapraced、烟酰胺、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物那些的物理和化学性质。与 itanapraced 和烟酰胺、它们的多晶型物、盐、水合物和溶剂化物相比; 该共晶比 intanapraced 具有改进的水溶解度和/或较小的吸湿性。与 intanapraced 相比, 共晶可以具有改进的稳定性。共晶可以是非吸湿性的。因此, 共晶更适合掺入固体剂型 (例如片剂或胶囊) 中。与 itanapraced 的生物利用度、溶出速率和达到 C_{max} 的时间相比, 共晶还可以具有改善的生物利用度和/或增加的溶出速率和/或更短的达到 C_{max} 的时间。

[0047] 本发明部分涉及包含 itanapraced 和烟酰胺的共晶, 其中所述共晶包含烟酰胺并

且a)具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$);在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ;和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 和/或b)具有如图3A所示的X射线粉末衍射图样的衍射图样。

[0048] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有带有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$),在 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ;和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 和/或其中共晶的吸湿性低于itanapraced。

[0049] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有如图3A所示的X射线粉末衍射图样的衍射图样;其中共晶的吸湿性低于itanapraced。

[0050] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有带有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$),在 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ;和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 和/或其中,其中intanapraced和烟酰胺在烟酰胺的吡啶基部分和intanapraced的羧酸部分处缔合。

[0051] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有如图3A所示的X射线粉末衍射图样的衍射图样;其中,其中intanapraced和烟酰胺在烟酰胺的吡啶基部分和intanapraced的羧酸部分处缔合。

[0052] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有带有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$),在 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ;和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 和/或其中共晶提供如通过差示扫描量热法(DSC分析)测量的第一吸热事件,其在 114.0°C 开始,最大峰为 116.7°C ,并且 ΔH 为 60.5 J/g 。

[0053] 本发明部分涉及包含itanapraced和烟酰胺的共晶,其中所述共晶包含烟酰胺并且具有带有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$),在 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ;和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 和/或其中共晶提供如通过差示扫描量热法(DSC分析)测量的第一吸热事件,其在 114.0°C 开始,最大峰为 116.7°C ,并且 ΔH 为 60.5 J/g ,以及提供如通过差示扫描量热法(DSC分析)测量的第二吸热事件,其在 159.1°C 处具有最大峰并且在 183.2°C 处结束。

[0054] 本发明进一步提供了制备包含结合APP和/或抑制AICD的转录活性和/或能够调节小胶质细胞的成分的共晶的方法,该方法包括将所述成分和共形成物溶解在溶剂并分离包

含该成分和共形成物的共晶。

[0055] 在又一个方面,本发明提供了用于产生包含结合APP和/或抑制AICD的转录活性和/或能够调节小胶质细胞的成分的共晶的方法,该方法包括:(i)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中将成分与共形成物接触,以形成固相;(ii)分离包含成分和共形成物的共晶。

[0056] 在另一方面,本发明提供了一种用于产生共晶的方法,其中该方法包括:(i)提供结合APP和/或抑制AICD的转录活性和/或能够调节小胶质细胞的成分;(ii)提供共形成物;(iii)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使成分与共形成物接触,和(iv)分离由此形成的共晶。

[0057] 本发明还提供了制备共晶的方法,该方法包括将itanapraced和共形成物溶解在溶剂中,并分离包含itanapraced和共形成物的共晶。

[0058] 在又一方面,本发明提供了用于产生共晶的方法,其包括:(i)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与共形成物接触,以形成固相;和(ii)分离包含itanapraced和共形成物的共晶。

[0059] 在另一方面,本发明提供了一种用于产生共晶的方法,该方法包括:(i)提供itanapraced;(ii)提供烟酰胺;(iii)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与烟酰胺接触,和(iv)分离由此形成的共晶。

[0060] 本发明还提供了一种制备共晶的方法,该方法包括将itanapraced和烟酰胺溶解在溶剂中并分离包含itanapraced和烟酰胺的共晶。

[0061] 在又一方面,本发明提供了用于产生共晶的方法,其包括:(i)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与烟酰胺接触,以形成固相;和(ii)分离包含itanapraced和烟酰胺的共晶。

[0062] 在另一方面,本发明提供了一种用于产生共晶的方法,该方法包括:(i)提供itanapraced;(ii)提供烟酰胺;(iii)研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与烟酰胺接触,和(iv)分离由此形成的共晶。

[0063] 本说明书中描述的任何共晶可以例如用作药物制剂中的活性药物成分(API),包括例如固体剂型(例如片剂和胶囊)。

[0064] 本发明还部分涉及药物制剂,其包含有效量的如以上任何段落中所述的共晶和药学上可接受的赋形剂。共晶可以例如包括制剂重量的约2%至约98%。药学上可接受的赋形剂可以包括制剂重量的约0.1%至约99.9%。药物制剂的单位剂量可以包含约3mg至约3500mg的共晶,该共晶包含itanapraced和烟酰胺,共晶中itanapraced与烟酰胺的化学计量比为0.8:1.2至约1.2:0.8(例如,约1:1)。药物制剂可以是例如固体剂型。固体剂型可以是例如口服固体剂型,例如片剂或胶囊。这些口服固体剂型可以配制为速释、控释、持续(延长)释放或改良释放制剂。

[0065] 本发明还涉及与单独的itanapraced的中性形式或盐相比时,具有更大的溶解度和/或溶出度和/或生物利用度和/或AUC和/或缩短的达到 T_{max} 的时间和/或达到峰值血清水平的时间和/或更高的 C_{max} 和/或最大血清浓度的药物itanapraced制剂。该药物制剂包含itanapraced的共晶,而不是itanapraced的中性形式、多晶型物、溶剂化物、水合物或盐。

[0066] 在进一步的方面,本发明提供了当以正常和有效剂量范围施用时节调节itanapraced的生物利用度的方法,由此增加AUC和/或减少达到 T_{max} 的时间和/或增加

C_{max},该方法包括:

(1) 研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与共形成物接触,以形成itanapraced与共形成物的共晶;

(2) 分离包含itanapraced和共形成物的共晶。

上述实施例的实例包括:达到T_{max}的时间比游离结晶形式减少至少10%的共晶组合、达到T_{max}的时间比游离结晶形式减少至少20%的共晶组合、达到T_{max}的时间比游离结晶形式减少至少40%的共晶组合、达到T_{max}的时间比游离结晶形式减少至少50%的共晶组合、T_{max}比游离结晶形式减少至少60%的共晶组合、T_{max}比游离结晶形式减少至少70%的共晶组合、T_{max}比游离结晶形式减少至少80%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少20%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少30%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少40%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少50%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少60%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少70%的共晶组合、C_{max}比游离结晶形式增加至少80%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少10%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少20%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少30%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少40%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少50%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少60%的共晶组合、AUC比游离结晶形式增加至少70%的共晶组合、或AUC比游离结晶形式增加至少80%的共晶组合。

[0067] 在另一方面,本发明提供了用于改善itanapraced的剂量反应的方法,该方法包括:

(i) 在结晶条件下在溶液中使itanapraced与共形成物接触,以形成itanapraced与共形成物的共晶;

(ii) 分离包含itanapraced和共形成物的共晶。

[0068] 在又一个方面,本发明提供了一种用于改善游离形式的itanaraped或其盐的稳定性的方法,该方法包括:

(i) 研磨、在结晶条件下加热或在溶液中使itanapraced与共形成物接触,以形成itanapraced与共形成物的共晶;

(ii) 分离包含itanapraced和共形成物的共晶。

[0069] 在本说明书中描述的任何方法中,共形成剂可以选自烟酰胺、吡啶酰胺、异烟酰胺、异烟酸和烟酸组成的组。本发明还涵盖其他共形成物。

[0070] 在任何方法中,共形成物可以是烟酰胺。

[0071] 本说明书中描述的共晶和药物制剂可以用于预防和治疗神经变性病症,包括例如帕金森氏病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、多发性硬化症(MS)、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症(JNCL)(巴顿病3型)、年龄相关性黄斑变性(AMD);痴呆(例如MCI)、神经感染、神经损伤(创伤性脑损伤(TBI)和神经炎症。共晶和药物制剂还可用于治疗tau蛋白病(tauopathies),特别是肌萎缩侧索硬化症(ALS)、皮克氏病(Pick's disease)、额颞叶痴呆(FTD)和进行性核上性麻痹(PSP)以及脑缺氧。

[0072] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经变性病症的方法,包括施用包含结合APP的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0073] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类神经变性病症的方法,其包括施用包含抑制AICD转录活性的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0074] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类神经变性病症的方法,其包括施用包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0075] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类神经变性病症的方法,其包括施用包含itanapraced的共晶的治疗有效剂量方案。在某些实施例中,共晶包含itanapraced和共形成物,其中共形成物是烟酰胺,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° , 均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0076] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类炎症的方法,包括施用包含抑制AICD转录活性的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0077] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类炎症的方法,包括施用包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0078] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类炎症的方法,包括施用包含结合APP的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0079] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类炎症的方法,包括施用包含itanapraced的共晶的治疗有效剂量方案。在某些实施例中,共晶包含itanapraced和共形成物,其中共形成物是烟酰胺,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° , 均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0080] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类痴呆的方法,包括施用包含抑制AICD转录活性的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0081] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类痴呆的方法,包括施用包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0082] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类痴呆的方法,包括施用包含结合APP的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0083] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗人类痴呆的方法,包括施用包含itanapraced的共晶的治疗有效剂量方案。在某些实施例中,共晶包含itanapraced和共形成物,其中共形成物是烟酰胺,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° , 均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0084] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经损伤(例如,TBI)的方法,包括施用包含抑制AICD转录活性的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0085] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经损伤的方法,包括施用包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0086] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经损伤的方法,包括施用包含结合APP的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0087] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经损伤的方法,包括施用包含 itanapraced 的共晶的治疗有效剂量方案。在某些实施例中,共晶包含 itanapraced 和共形成物,其中共形成物是烟酰胺,itanapraced 与烟酰胺的化学计量比为约 0:8:1.2 至约 1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的 X 射线粉末衍射图 (XRPD),以由 Cu 辐射源产生的 2θ 表示 (Ni 过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0088] 本发明具体涉及治疗人类神经变性病症的方法,包括施用包含 itanapraced 和共形成物的共晶的治疗有效剂量方案,其中所述共形成物是烟酰胺,itanapraced 与烟酰胺的化学计量比为约 0:8:1.2 至约 1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的 X 射线粉末衍射图 (XRPD),以由 Cu 辐射源产生的 2θ 表示 (Ni 过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。神经变性病症可选自帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症、年龄相关性黄斑变性、痴呆、神经性感染、神经性损伤、tau 蛋白病、皮克氏病和进行性核上性麻痹、大脑缺氧和神经炎症。

[0089] 因此,在某些实施例中,本发明涉及治疗帕金森氏病的方法,该方法包括施用包含 itanapraced 和共形成物的共晶的治疗有效剂量方案,其中所述共形成物是烟酰胺,itanapraced 与烟酰胺的化学计量比为约 0:8:1.2 至约 1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的 X 射线粉末衍射图 (XRPD),以由 Cu 辐射源产生的 2θ 表示 (Ni 过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° ,均为 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0090] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的方法,所述急性呼吸窘迫综合征是由细胞因子和其他有毒分子从被 COVID-19 感染的人类大脑释放到血流中引起的,该方法包括施用包含抑制 AICD 转录活性的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0091] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的方法,所述急性呼吸窘迫综合征是由细胞因子和其他有毒分子从被 COVID-19 感染的人类大脑释放到血流中引起的,该方法包括施用包含结合 APP 的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0092] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的方法,所述急性呼吸窘迫综合征是由细胞因子和其他有毒分子从被 COVID-19 感染的人类大脑释放到血流中引起的,该方法包括施用包含能够调节小胶质细胞的成分的共晶的治疗有效剂量方案。

[0093] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的方法,所述

急性呼吸窘迫综合征是由细胞因子和其他有毒分子从被COVID-19感染的人类大脑释放到血流中引起的,该方法包括施用包含itanapraced的共晶的治疗有效剂量方案。在某些实施例中,共晶包含itanapraced和共形成物,其中共形成物是烟酰胺,itanapraced与烟酰胺的化学计量比为约0:8:1.2至约1.2:0.8,并且共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° , 均为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[0094] 本发明进一步涉及预防性治疗的方法,以防止暴露于COVID-19的人类或降低人类神经性感染COVID-19的风险和/或降低由COVID-19引起的疾病的严重程度,包括施用根据本发明的共晶的治疗有效剂量方案。该方法还可以包括共同施用另一药物,该药物通过相同或不同的作用机制来预防、抑制或治疗冠状病毒例如COVID-19对人类患者的神经感染。

[0095] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类中由病毒引起的神经感染的方法,包括施用共晶的治疗有效剂量方案,所述共晶包含结合人类中淀粉样前体蛋白(APP)并抑制其胞内结构域(AICD)的转录活性或通过抑制促炎细胞因子的产生和促进吞噬作用以增加病原体的清除来调节小胶质细胞功能的药物,从而预防、抑制和/或治疗人类急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0096] 本发明还涉及包含治疗有效量的本发明共晶的药物组合物在预防、抑制和/或治疗人类由COVID-19引起的神经感染的用途。

[0097] 本发明还涉及包含治疗有效量的本发明的共晶的药物组合物,以抑制人类的COVID-19的神经感染。

[0098] 本发明方法中使用的药物组合物或制剂可以是口服固体剂型,例如片剂或胶囊。例如,药物组合物可以预防性地施用于人类,以预防或抑制冠状病毒如COVID-19的神经感染。

[0099] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类神经障碍的方法,包括施用共晶的治疗有效剂量方案,所述共晶包含结合人类中淀粉样前体蛋白(APP)和/或抑制其胞内结构域(AICD)的转录活性的药物。

[0100] 在其他实施例中,本发明涉及预防、抑制和/或治疗人类由COVID-19引起的神经系统感染的方法,包括施用共晶的治疗有效剂量方案,所述共晶包含通过抑制促炎细胞因子的产生并促进吞噬作用以增加病原体的清除来调节小胶质细胞的药物。

[0101] 本发明还涉及预防、抑制和/或治疗人类由病毒引起的神经感染的方法,包括施用共晶的治疗有效剂量方案,所述共晶包含结合人类中淀粉样前体蛋白(APP)并抑制其胞内结构域(AICD)的转录活性或通过抑制促炎细胞因子的产生和促进吞噬作用以增加病毒(病原体)的清除来调节小胶质细胞功能的药物,从而预防、抑制和/或治疗人类急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

[0102] 本发明进一步涉及预防、抑制和/或治疗经常导致COVID-19患者死亡的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的方法,包括施用共晶的治疗有效剂量方案,所述共晶包含结合人类中淀粉样前体蛋白(APP)并抑制其胞内结构域(AICD)的转录活性或通过抑制促炎细胞因子的产生和促进吞噬作用以增加病原体的清除来调节小胶质细胞功能的药物。

[0103] 本发明部分涉及包含治疗有效量的共晶的药物组合物,所述共晶包含用于抑制人

类冠状病毒的神经感染的praced。在某些实施例中,冠状病毒是COVID-19。

[0104] 在本发明的某些优选实施例中,本发明的制剂预防性地施用于人类,以预防或抑制冠状病毒例如COVID-19的神经感染。

[0105] 本发明进一步部分涉及预防性治疗的方法,以预防已暴露于COVID-19的人类或降低人类感染COVID-19的风险和/或减轻由COVID-19引起的疾病的严重程度,包括施用治疗有效量的包含itanapraced的共晶。在某些实施例中,该方法还包括共同施用另一药物,该另一药物通过相同或不同的作用机制来预防、抑制或治疗人类患者被冠状病毒例如COVID-19感染。

定义

[0106] 如本文所使用的,以下术语中的每一个具有与其在本节中相关联的含义。

[0107] 冠词“一(a)”和“一(an)”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象。举例来说,“一元件”是指一个元件或多于一个元件。

[0108] 本说明书中的术语“约”是指紧接在术语“约”之后引用的值的20%(±20%)内的值,包括等于上限(即+20%)的值并且和等于该范围的下限(即-20%)的值。例如,短语“约100”涵盖80与120之间的任何数值,包括80和120。

[0109] 术语“共晶”是指由晶格中的两种或更多种不同化合物的分子组成的结晶材料,其中一种或多种是API,在同一晶格内以限定的化学计量比通过非离子键和非共价键缔合。

[0110] 术语“共形成物”是指与晶格中的API以非离子方式相互作用的组分,其优选不是溶剂,通常是非挥发性的,并且包括杂环有机化合物。

[0111] “有效量”或“治疗有效量”在本文中可互换使用,并且是指有效实现特定生物学结果的本文所述的化合物、制剂、材料或组合物的量。这样的结果可以包括但不限于通过本领域任何合适的方法确定的疾病或病症的治疗。

[0112] 术语“多晶型物”是指相同API的不同结晶形式和相同API的无定形形式。

[0113] 如本文所用,术语“药物组合物”是指至少一种本发明化合物与其他化学组分的混合物,所述其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。该药物组合物有利于将化合物施用于生物体。本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于口服和肠胃外(例如静脉内)施用。

[0114] “药学上可接受的”是指从药理学/毒理学角度来看患者可接受的那些性质和/或物质,以及从物理/化学角度来看关于组合物、制剂;稳定性、患者接受度和生物利用度的制造药物化学家可接受的那些性质和/或物质。

[0115] 本文所用的术语“治疗(treat或treating)”包括但不限于一种或多种症状或病症的减轻或改善;疾病、失调或病症的程度减轻;疾病、失调或病症的稳定(即未恶化)状态;预防疾病、失调或病症的传播(例如,延迟或减缓疾病、失调或病症的进展;改善或减轻疾病、失调或病症;以及缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测到的还是检测不到。

[0116] “减轻”疾病、失调或病症是指与在没有治疗的情况下的程度或时间进程相比,疾病、失调或病症的程度和/或不期望的临床表现减轻和/或进展的时程减慢或延长。

[0117] 如本文所用,“预防”包括防止疾病的发生和/或降低疾病的严重性或强度。

[0118] 如本文所用,“缓解”与术语“治疗”可互换使用。治疗疾病、失调或病症可能包括也可能不包括完全根除或消除症状。

[0119] 术语“盐”是指由金属或像金属起作用的基团取代酸的部分或全部酸氢而产生的化合物：离子或电价结晶化合物。

[0120] 本文使用的术语“治疗性”是指治疗和/或预防。贯穿本公开，本发明的各个方面可以以范围格式呈现。

[0121] 应当理解，范围格式的描述仅仅是为了方便和简洁，而不应当被解释为对本发明范围的刻板限制。因此，范围的描述应当被认为已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如，诸如1至6的范围的描述应当被认为具有具体公开的子范围，诸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及该范围内的单个数字，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论范围有多大，这都适用。

[0122] 术语“与图3A中所示的X射线粉末衍射图基本相同”旨在指示X射线粉末衍射图的2 θ 角值可以从样品制备到样品制备、从一台机器到另一台机器、从一个样品到另一个样品、或者由于样品制备和所用测量条件略有变化($\pm 0.2^\circ$)，因此图3A中显示的和峰列表中描述的峰位置不应理解为绝对值。

[0123] 缩写“CSP-1103”表示itanapraced。

[0124] 缩写“CHF5074”表示itanapraced。

[0125] 缩写“NCT”是指烟酰胺。

[0126] 缩写“CSPNCT”是指itanapraced和烟酰胺的共晶。

[0127] 出于本发明的目的，术语“非吸湿性”是指在25°C、5-95%RH(相对湿度)之间，分子增加或损失小于0.20%w/w。

[0128] 出于本发明的目的，术语“轻微吸湿”是指在25°C、5-95%RH之间(相对湿度)，分子增加或损失大于0.20%w/w但小于2%w/w。

[0129] 出于本发明的目的，“神经变性病症”包括帕金森氏病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、多发性硬化症(MS)、青少年神经元蜡样脂褐质沉积症(JNCL)(巴顿病3型)、年龄相关性黄斑变性(AMD)；痴呆(例如MCI)、神经感染、神经损伤(创伤性脑损伤(TBI))和神经炎症。“神经变性疾病”还包括tau蛋白病，特别是肌萎缩侧索硬化症(ALS)、皮克氏病、额颞叶痴呆(FTD)和进行性核上性麻痹(PSP)以及脑缺氧。

[0130] 出于本发明的目的，“AUC”是itanapraced的血浆浓度(不是浓度的对数)相对于itanapraced施用后的时间的图下面积。通过“梯形法则”可以方便地确定面积：将数据点用直线段连接，从横坐标到每个数据点建立垂线，然后计算如此构造的三角形和梯形的面积之和。当最后测量的浓度(C_n ，在时间 t_n)不为零时，从 t_n 到无限时间的AUC通过 C_n/k_{el} 估计。

[0131] AUC特别用于估计itanapraced的生物利用度和估计itanapraced的总清除率(CIT)。单次静脉施用后， $AUC = D/CIT$ ，对于遵循一级消除动力学的单室系统；或者， $AUC = C_0/k_{el}$ 。对于静脉注射以外的途径，对于此类系统， $AUC = F \cdot D/CIT$ ，其中F是itanapraced的可用性。

[0132] 出于本发明的目的，“剂量响应”是响应幅度和引起响应的剂量之间的定量关系，并且可以通过本领域已知的常规手段来测量。对于itanapraced细胞系统，将效应(作为因变量)与剂量(作为自变量)相关的曲线是“剂量反应曲线”。通常，剂量反应曲线是针对所给定的itanapraced的剂量(mg/kg)绘制的对itanapraced的测量响应。剂量反应曲线也可以是AUC相对于所给定的intanapraced剂量的曲线。

附图说明

- [0133] 图1A是CSP-1103的XRPD。
- [0134] 图1B-图1E描绘了CSP-1103在不同放大倍数下的显微照片。
- [0135] 图2是CSPNCT针与NCT的显微照片。
- [0136] 图3A是CSPNCT的XRPD。
- [0137] 图3B是CSPNCT (顶部)、CSP-1103 (底部) 和NCT (中间) 的XRPD比较。
- [0138] 图4描绘了具有4个NCT和4个CSP分子的CSPNCT晶胞。
- [0139] 图5是CSPNCT的DVS动力学图 (5-95% RH, 25°C)。
- [0140] 图6是CSPNCT的DVS等温图 (5-95% RH, 25°C)。
- [0141] 图7是CSPNCT的暴露前 (从顶部数第二个) 和暴露后 (顶部) DVS样品的XRPD (5-95% RH, 25°C)。
- [0142] 图8A-图8C分别描绘了CSP、CSPNCT和NCT的水蒸气吸附和解吸的等温线。出于比较目的,所有等温线都具有重量变化百分比 (y轴) 和相对湿度百分比 (x轴) 的相同刻度。
- [0143] 图9A-图9D是CSPNCT在不同放大倍率下的显微照片。
- [0144] 图10描绘了对氧化应激的失调响应的模型。

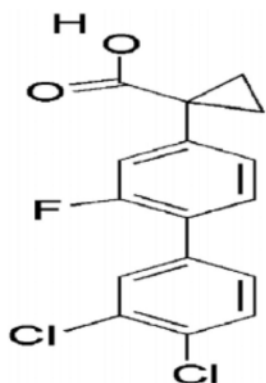
具体实施方式

[0145] 本发明的共晶中的成分可以是itanapraced。Itanapraced是首创 (first-in-class) 的口服活性小分子化合物,由申请人CereSpir根据与Chiesi的许可协议开发,用于治疗轻度认知障碍,即预防患阿尔茨海默病 (AD) 风险的患者的疾病进展。

Itanapraced

[0146] Itanapraced, 1-(3',4'-二氯-2-氟[1,1'-联苯]-4-基)-环丙烷羧酸 (又名CSP-1103,以前的CHF5074),属于新型药物化合物 (“praceds”) 可结合淀粉样前体蛋白 (APP) 并抑制其胞内结构域 (AICD) 的转录活性。Itanapraced还可以调节小胶质细胞。

[0147] itanapraced的化学结构如下:



[0148] Itanapraced是一种口服的脑渗透性小分子,其已经在轻度认知障碍 (MCI) 的多项1期研究和2期研究中在超过200名受试者中进行了测试,取得了良好的结果 (Ross, 2013)。

[0149] 除了良好的安全性和耐受性之外,itanapraced在两种关键神经炎症介质TNF- α 和可溶性CD40L以及总tau水平 (一种公认的神经营养标志物) 方面产生有益的剂量相关的CSF差异。在整个试验期间,患者还表现出稳定的认知能力。

[0150] 据报道,itanapraced在转基因阿尔茨海默病小鼠模型 (Imbimbo, 2007, 2009;

Lanzillotta 2011)、大鼠创伤性脑损伤模型 (Lin et al, 2017) 和帕金森氏病小鼠模型 (已提交手稿) 和幼年巴顿病 (未发表) 中具有许多有益作用疾病。

[0151] 因此, itanapraced 似乎对广泛的疾病适应症有效, 这表明与氧化应激和神经炎症相关的共同机制。图10描述了一种潜在的机制。

[0152] 特别相关的发现是 itanapraced 阻止了受损大脑中肥大性小胶质细胞的积累, 并减轻了 TBI 后大鼠的神经损伤和急性肺损伤 (Li 2017)。

[0153] 据信 itanapraced 可用于预防、抑制或治疗人类外周 COVID-19 感染后的 CNS 感染和神经损伤, 这也可减轻肺损伤和功能丧失。

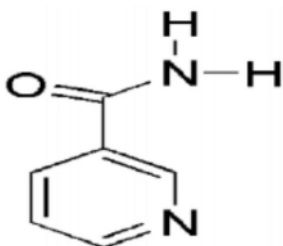
[0154] 申请人正在探索 itanapraced 用于多种疾病适应症, 包括帕金森氏病、幼年巴顿病和轻度认知障碍。它是一种小分子, 具有良好的口服生物利用度、较长的血浆半衰期和对大脑的大量渗透。

[0155] 在对患有轻度认知障碍 (MCI) 的患者进行长达两年的 2 期研究中 (双盲 3 个月; 此后开放标签), 发现 itanapraced 对大脑中两种关键的神经炎症介质: 可溶性 CD40 配体和 TNF- α , 以及总 tau (一种公认的神经营养疾病标志物) 具有良好的耐受性并产生剂量相关的统计学上显著的降低。此外, 患者在整个试验期间表现出稳定的认知功能。

[0156] 对于 itanapraced, 申请人拥有针对 LRRK 介导的神经毒性的最先进的化合物, 并具有涉及超过 200 名人类受试者的重要临床试验经验。

烟酰胺

[0157] 烟酰胺 (NCT) 是维生素 B3 的一种形式。它是一种水溶性维生素。烟酰胺具有以下结构:



[0158] 烟酰胺是 (NAD) (+) 的前体, 这意味着细胞可以利用化学反应将烟酰胺转变成 (NAD) (+)。(NAD) (+) 是线粒体用来产生能量的化学反应的重要组成部分。

[0159] 烟酰胺存在于食物中并用作膳食补充剂和药物。作为补充剂, 可口服用于预防和治疗糙皮病 (烟碱酸缺乏症)。虽然烟酸 (烟碱酸) 也可用于此目的, 但烟酰胺具有不会引起皮肤潮红的优点。作为乳膏, 烟酰胺可用于治疗痤疮。

[0160] 烟酰胺可以用作共形成物以形成本发明的共晶。取决于实施例和剂量, 本发明的共晶中可能具有或不具有生物活性。

[0161] 在哺乳动物细胞的细胞质中, AICD 与转录因子叉头框 0 (FoxO) 以物理方式相互作用, 其是 APP 诱导的细胞死亡和运动缺陷的关键下游媒介物; 并在氧化应激时与 FoxO 一起易位到细胞核中。

[0162] 在急性氧化应激条件下, AICD 转录活性可通过与 FOXO3a 相互作用引起细胞损伤, FOXO3a 是对氧化应激的生理反应机制的关键组成部分。

[0163] APP 因此可以通过 AICD 调节 FoxO 介导的细胞死亡, AICD 充当 FoxO 的转录共激活剂。

[0164] 此外, 在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中, APP 可能具有促炎功能。

[0165] itanapraced可以结合淀粉样前体蛋白 (APP) 并抑制其胞内结构域 (AICD) 的转录活性。itanapraced还可以调节小胶质细胞。itanapraced还可以抑制炎症。在一些实施例中,烟酰胺可以增强itanapraced的治疗活性。

[0166] 本发明的共晶可包含itanapraced和烟酰胺,因此可用于治疗神经变性疾病、感染、痴呆、炎症和损伤。

剂量

[0167] 本公开的共晶可以剂量为约3mg/天至约3000mg/天、约4mg/天至约2500mg/天、约5mg/天至约2000mg/天、约10mg/天至约1500mg/天、10mg/天至约1000mg/天、约50mg/天至约600mg/天、约50mg/天至约500mg/天、约50mg/天至约400mg/天、50mg/天至约300mg/天、或约100mg/天至约30mg/天的剂量施用至人类受试者。

[0168] 本发明的制剂可以含有约3mg至约3500mg的共晶(例如,包含itanapraced和烟酰胺的共晶),占每日施用一次以上。因此,本发明的制剂可以每天在任何地方施用1至4次,以提供每日的全部剂量。

施用

[0169] 本发明的制剂可以通过任何药学上有效的途径施用。例如,共晶可以以使得它们可以口服、鼻内、直肠、阴道、舌下、含服、肠胃外或经皮施用的方式配制,并因此相应地配制。共晶可以以液体、片剂、肠胃外、经直肠、透皮或以任何其他适合的施用形式施用,以实现治疗效果。此类制剂可包含药物制剂领域技术人员已知的附加填充剂、载体、一种或多种赋形剂,惰性或非惰性,以提供适当的体积和/或促进活性药物的吸收。

[0170] 本发明的不同实施例包括但不限于以下实例:共晶的所有可能的组合和排列。在某些实施例中,共晶与另外的药物一起或单独但同时施用,所述另外的药物可以通过相同或不同的机制起作用以预防、抑制或治疗神经变性疾病的感染。本发明的另一实施例包括单一剂型中组合的每种药物的药物剂量的多种变化,如下文进一步概述。本发明的另一实施例包括各种形式的制剂,包括使用固体、液体、速释或延迟释放或延长释放的形式。正如本领域技术人员已知的,许多类型的变化是可能的。本发明的另一实施例包括多种施用途径,其根据不同患者的偏好、共病、副作用特征和其他因素(IV、PO、透皮等)而在不同患者中可能不同。本发明的另一个实施例包括本领域技术人员已知的其他物质与包含活性药物的共晶的存在,例如填充剂、载体、凝胶、皮肤贴剂、锭剂或制剂中的其他修饰以促进通过吸收多种途径(例如胃肠道、透皮等)吸收和/或延长药物的作用、和/或获得更高或更稳定的血清水平或增强组合中活性药物的治疗效果。

剂型

[0171] 在某些实施例中,本发明的共晶可以配制为药学上可接受的口服剂型。口服剂型可包括但不限于口服固体剂型和口服液体剂型。口服固体剂型可包括但不限于片剂、胶囊、囊片、粉剂、丸剂、多颗粒、珠、球体和/或其任何组合。这些口服固体剂型可以配制为速释、控释、持续(延长)释放或改良释放制剂。

[0172] 本发明的口服固体剂型还可以含有药学上可接受的赋形剂,例如填充剂、稀释剂、润滑剂、表面活性剂、助流剂、粘合剂、分散剂、悬浮剂、崩解剂、增粘剂、成膜剂、造粒助剂、调味剂、甜味剂、包衣剂、增溶剂及其组合。这些赋形剂中的每一种可以例如包含约0.1%至约99.9%、约0.5%至约95%、约1%至约95%、约2%至约95%、约3%至约95%、或约5%至

约95%的制剂(按重量计)。

[0173] 该固体剂型可以包含药物组合物,该药物组合物包含共晶,该共晶包含 itanapraced 和共形成物,其中该共形成物是烟酰胺并且该共晶包含具有特定峰的X射线粉末衍射图(XRPD),以由Cu辐射源产生的 2θ 表示(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{ \AA}$),在约 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; 和 39.14° , 均为 $\pm 0.2^\circ 2\theta$; (ii) 药学上可接受的赋形剂。

[0174] 在一些实施例中,本发明的固体剂型可以是片剂的形式,(包括悬浮片、快速融化片、咬崩片、快速崩解片、泡腾片或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌包装粉末、可分配粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如由动物衍生的明胶或植物-衍生的HPMC制成的胶囊,或“喷洒胶囊(sprinkle capsule)”)、固体分散体、固溶体、生物可蚀解剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、丸剂、颗粒剂或气雾剂。在其他实施例中,药物制剂是粉末的形式。在其他实施例中,药物制剂是片剂的形式,包括但不限于快速融化片剂。另外,本发明的药物制剂可以作为单个胶囊或多胶囊剂型施用。在一些实施例中,药物制剂以两个、或三个、或四个胶囊或片剂施用。

[0175] 本文所述的药物固体剂型可以包含作为API的本发明的共晶和一种或多种药学上可接受的添加剂,例如相容的载体、粘合剂、络合剂、离子分散调节剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在其他方面,使用标准包衣程序,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些程序,在本发明活性剂制剂周围提供薄膜包衣。在一个实施例中,本发明活性剂颗粒的一些或全部被包衣。在另一实施例中,本发明活性剂颗粒的一些或全部被微囊化。在另一实施例中,本发明活性剂的一些或全部是用惰性赋形剂包衣和/或微囊化的无定形材料。在另一实施例中,本发明活性剂颗粒未被微囊化并且未被包衣。

[0176] 用于本文所述固体剂型的合适载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、醋酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0177] 用于本文所述的固体剂型的合适的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素(例如 Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105 等)、纤维素粉末、右旋糖、右旋糖酐、右旋糖、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0178] 如果需要,适用于本文所述固体剂型的崩解剂包括但不限于天然淀粉例如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉例如 National 1551 或 Amijel®, 或羧甲基淀粉钠例如 Promogel® 或 Explotab®, 纤维素例如木制品,微晶纤维素例如 Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®、和 Solka-Floc®、Ac-Di-Sol, 甲基纤维素,交联羧甲基纤维素(croscarmellose),或交联纤维素

例如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®),交联羧甲基纤维素(cross-linked carboxymethylcellulose),或交联交联羧甲基纤维素(cross-linked croscarmellose),交联淀粉例如羧甲基淀粉钠,交联聚合物例如交联聚维酮(crosspovidone),交联聚乙烯吡咯烷酮,海藻酸盐例如海藻酸或海藻酸的盐例如海藻酸钠,粘土例如Veegum®HV(硅酸镁铝),树胶例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆、刺梧桐树胶、果胶、或黄蓍胶,羧甲基淀粉钠,膨润土,天然海绵,表面活性剂,树脂例如阳离子交换树脂,柑橘果肉,十二烷基硫酸钠、组合淀粉中的十二烷基硫酸钠等。

[0179] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂以粘性:对于粉末填充胶囊制剂,它们有助于可填充到软壳或硬壳胶囊中的塞子形成,并且在片剂制剂中,粘合剂确保片剂在压缩后保持完整并且有助于在压缩或填充步骤之前确保混合均匀性。适合用作本文所述固体剂型中的粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素,甲基纤维素(例如Methocel®),羟丙基甲基纤维素(例如羟丙甲纤维素USP Pharmaccoat-603、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素(Aquate HS-LF和HS),羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如Klucel®),乙基纤维素(例如Ethocel®)和微晶纤维素(例如Avicel®),微晶右旋糖,直链淀粉,硅酸镁铝,多糖酸,膨润土,明胶,聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物,交联聚维酮,聚维酮,淀粉,预胶化淀粉,黄蓍胶,糊精,糖例如蔗糖(例如,Dipac®)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如,Xylitab®)、乳糖,天然或合成树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶、茄替胶,依莎贝外皮(isapol husks)的粘液,淀粉,聚乙烯吡咯烷酮(例如,Povidone®CL、Kollidon®CL、Polyplasdone®XL-10和Povidone®K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖, Veegum®,聚乙二醇,蜡,海藻酸钠等。一般来说,粉末填充明胶胶囊制剂中使用的粘合剂水平为20-70%。片剂制剂中粘合剂的使用水平取决于是否使用直接压片、湿法制粒、碾压或使用其他赋形剂(例如本身可以充当适度粘合剂的填充剂)。本领域技术配制人员可以确定制剂的粘合剂水平,但片剂制剂中粘合剂使用水平高达70%是常见的。

[0180] 用于本文所述的固体剂型的合适的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化钙,滑石粉,玉米淀粉,硬脂酰富马酸钠,碱金属盐和碱土金属盐例如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌,蜡, Stearowet®,硼酸,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠,亮氨酸,聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000,丙二醇,油酸钠,山嵛酸甘油酯,棕榈酸硬脂酸甘油酯,苯甲酸甘油酯,月桂基硫酸镁或钠等。

[0181] 适用于本文所述固体剂型的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括右旋糖酐和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨醇)、环糊精等。

[0182] 非水溶性稀释剂是通常用于药物制剂的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素,以及微纤维素(例如,具有约0.45g/cm³的密度,例如Avicel、粉状纤维素)和滑石粉。

[0183] 适用于本文所述固体剂型的润湿剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如Polyquat 10®)、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS等。润湿剂包括表面活性剂。

[0184] 适用于本文所述固体剂型的表面活性剂包括,例如,多库酯及其药学上可接受的

盐、十二烷基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,例如Pluronic® (BASF)等。

[0185] 用于本文描述的固体剂型的合适的悬浮剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、或聚乙烯吡咯烷酮K30,聚乙二醇例如聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至约18000的分子量,乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630),海藻酸钠,树胶例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶,包括黄原胶,糖,纤维素例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚维酮等。

[0186] 适用于本文所述固体剂型的抗氧化剂包括例如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基羟基苯甲醚(BHA)、抗坏血酸钠、维生素E TPGS、抗坏血酸、山梨酸和生育酚。

[0187] 速释制剂可以通过将超级崩解剂例如交联羧甲基纤维素钠和不同等级的微晶纤维素以不同的比例组合来制备。为了帮助崩解,将添加羧甲基淀粉钠。

[0188] 在本发明的固定剂量组合中包含两种(或更多种)药物不相容的情况下,可以避免交叉污染,例如通过将药物掺入口服剂型的不同药物层中,其中在不同的药物层之间包括阻挡层,其中阻挡层包含一种或多种惰性/非功能性材料。

[0189] 上面列出的添加剂应当仅被视为可包含在本发明的固体剂型中的添加剂类型的示例而非限制。本领域技术人员可以根据所需的具体性能容易地确定此类添加剂的量。

[0190] 口服液体剂型包括但不限于溶液剂、乳剂、悬浮剂和糖浆剂。这些口服液体剂型可以与本领域技术人员已知的用于制备液体剂型的任何药学上可接受的赋形剂一起配制。例如,水、甘油、简单糖浆、醇及其组合。

[0191] 用于口服施用的液体剂型可以是药学上可接受的乳液、糖浆、酏剂、悬浮液和溶液的形式,其可以含有惰性稀释剂,例如水。可以使用无菌液体将药物制剂和药物制备成液体悬浮液或溶液,所述无菌液体例如但不限于油、水、醇,并且可以添加这些药学上合适的表面活性剂、悬浮剂、乳化剂的组合以用于口服或肠胃外施用。悬浮液可包含油。此类油包括但不限于花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油。悬浮液还可以含有脂肪酸的酯,例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、脂肪酸甘油酯和乙酰化脂肪酸甘油酯。悬浮液制剂可包括醇,例如但不限于乙醇、异丙醇、十六醇、甘油和丙二醇。醚例如但不限于聚(乙二醇)、石油烃例如矿物油和凡士林;和水也可用于悬浮液制剂中。

[0192] 在一些实施例中,提供了包含本文所述的本发明的共晶颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂的制剂,用于向受试者口服施用。该制剂可以是用于悬浮液的粉末和/或颗粒,并且在水混合后,获得基本上均匀的悬浮液。如本文所述,水性分散体可包含由多种有效粒径组成的无定形和非无定形的本发明活性剂颗粒,使得具有较小的有效粒径的本发明活性剂颗粒被吸收得更快,而具有较大有效粒径的本发明活性剂颗粒被吸收得更慢。在某些实施例中,水性分散体或悬浮液是速释制剂。在另一个实施例中,配制包含无定形的本发明活性剂颗粒的水性分散体,使得一部分本发明活性剂颗粒在施用后例如约3小时内被吸收,并且约90%的本发明活性剂颗粒在施用后例如约10小时内被吸收。在其他实施例中,向水性分散体中添加络合剂导致含有颗粒的本发明活性剂的范围更大,以延长药物吸收阶段,使得

50-80%的颗粒在前3小时被吸收在水性分散体中,约90%在约10小时被吸收。用于口服施用的剂型可以是选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散体、乳液、溶液和糖浆的组的水性悬浮液。参见例如Singh et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第二版, 第754-757页 (2002)。除了本发明活性剂颗粒之外,液体剂型还可包含添加剂,例如 (a) 崩解剂; (b) 分散剂; (c) 润湿剂; (d) 至少一种防腐剂, (e) 粘度增强剂, (f) 至少一种甜味剂, 和 (g) 至少一种调味剂。

[0193] 用于水性悬浮液和分散体的崩解剂的示例包括但不限于淀粉例如天然淀粉如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉例如National 1551或Amijel®,或羧甲基淀粉钠例如Promogel®或Explotab®;纤维素例如木制品,微晶纤维素例如Avicel®, Avicel®PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, 和Solka-Floc®, 甲基纤维素,交联羧甲基纤维素(croscarmellose),或交联纤维素例如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®), 交联羧甲基纤维素(cross-linked carboxymethylcellulose),或交联交联羧甲基纤维素(cross-linked croscarmellose);交联淀粉例如羧甲基淀粉钠;交联聚合物例如交联聚维酮(crosspovidone);交联聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐例如海藻酸或海藻酸的盐如海藻酸钠;粘土例如Veegum®HV(硅酸镁铝);树胶例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆、刺梧桐树胶、果胶、或黄蓍胶;羧甲基淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂例如阳离子交换树脂;柑橘果肉,十二烷基硫酸钠;组合淀粉中的十二烷基硫酸钠;等等。

[0194] 在一些实施例中,适合于本文所述的水性悬浮液和分散体的分散剂是本领域已知的,并且包括例如亲水性聚合物、电解质、吐温®60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为Plasdone®)、和碳水化合物基分散剂例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(Plasdone®,例如S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称为泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronic F68®, F88®和F108®,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和泊洛沙胺(例如, Tetronic 908®,也称为Poloxamine 908®,它是一种四官能嵌段共聚物,衍生自由环氧丙烷和环氧乙烷顺序加成至乙二胺(BASF公司,帕西波尼,新泽西州))。在其他实施例中,分散剂选自不包括下列试剂之一的组:亲水性聚合物;电解质;吐温®60或80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M和Pharmacoat® USP2910(信越化学工业株式会社));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素;醋酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素;非结晶纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇(PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物;泊洛沙姆(例如,Pluronic F68®, F88®和F108®,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或泊洛沙胺(例如, Tetronic 908®,也称为Poloxamine 908®)。

[0195] 适用于本文所述的水性悬浮液和分散体的润湿剂(包括表面活性剂)是本领域已

知的,并且包括但不限于乙酰醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,市售的吐温®,如吐温 20®和吐温 80® (ICI特种化学品(ICI Specialty Chemicals)))、和聚乙二醇(例如Carbowaxs 3350®和1450®,以及Carpool 934® (美国联合碳化物(Union Carbide)))、油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS、牛磺胆酸钠、西甲硅油、磷脂酰胆碱等。

[0196] 用于本文所述的水性悬浮液或分散体的合适的防腐剂包括例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)及其盐、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯例如对羟基苯甲酸丁酯、醇例如乙醇或苯甲醇、酚类化合物例如苯酚、或季化合物例如苯扎氯铵。本文所用的防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度掺入剂型中。

[0197] 在一个实施例中,水性液体分散体可包含对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,其浓度为水性分散体重量的约0.01%至约0.3%(按重量计)对羟基苯甲酸甲酯和总水性分散体重量的约0.005%至约0.03%对羟基苯甲酸丙酯。在又一个实施例中,水性液体分散体可包含占水性分散体的约0.05重量%至约0.1重量%的对羟基苯甲酸甲酯和约0.01重量%至约0.02重量%的对羟基苯甲酸丙酯。

[0198] 用于本文所述的水性悬浮液或分散体的合适的粘度增强剂包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdone®S-630、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、金合欢树、壳聚糖及其组合。增粘剂的浓度取决于所选择的增粘剂和所需的粘度。

[0199] 除了上面列出的添加剂之外,本发明的液体活性剂制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂、乳化剂和/或甜味剂。

[0200] 适合于肌内、皮下或静脉内注射的制剂可包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于复溶成无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛(cremophor)等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)以及可注射的有机酯例如油酸乙酯。另外,本发明的活性剂可以使用水溶性 β 环糊精(例如 β -磺丁基-环糊精和2-羟丙基 β 环糊精)以 $>1\text{mg/ml}$ 的浓度溶解。适当的流动性可以例如通过使用包衣如卵磷脂、通过在分散体的情况下维持所需的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持。适合皮下注射的本发明活性剂制剂还可含有添加剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分配剂。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来确保防止微生物的生长,例如对羟基苯甲酸酯、苯甲酸、苯甲醇、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可能包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长注射药物形式的药物吸收。设计用于通过皮下或肌内注射延长释放的本发明活性剂混悬剂制剂可以避免首过代谢,并且需要较低剂量的本发明活性剂来维持血浆水平在约 50ng/ml 。在此类制剂中,本发明活性剂颗粒的粒度和本发明活性剂颗粒的粒度范围可用于通过控制在脂肪或肌肉中的溶解速率来控制药物的释放。

[0201] 在其他实施例中,可以制备含有至少一种本发明共晶的泡腾粉末。泡腾盐已用于将药物分散在水中以供口服。泡腾盐是在干燥混合物中含有药剂的颗粒或粗粉,通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当将本发明的盐添加到水中时,酸和碱反应释放二氧化碳气体,从而引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合

物、柠檬酸和/或酒石酸。可以使用导致释放二氧化碳的任何酸碱组合来代替碳酸氢钠与柠檬酸和酒石酸的组合,只要这些成分适合于药物用途并且导致pH为约6.0或更高。

[0202] 在其他实施例中,包含本文所述的本发明共晶制剂的粉末可以配制为包含一种或多种药物赋形剂和调味剂。这样的粉末可以例如通过将本发明活性剂的制剂和任选的药物赋形剂混合以形成散装共混组合物来制备。另外的实施例还包含悬浮剂和/或润湿剂。这种散装共混物被均匀地细分为单位剂量包装或多剂量包装单位。术语“均匀”是指在包装过程中基本上保持散装共混物的均匀性。

[0203] 在本发明的某些实施例中,药物组合物可以配制成适合肠胃外使用的剂型。例如,剂型可以是冻干粉末、溶液、悬浮液(例如,贮库(depot)悬浮液)。

[0204] 在其他实施例中,药物组合物可以配制成局部剂型,例如但不限于贴剂、凝胶、糊剂、霜剂、乳剂、搽剂、香脂、洗剂和软膏。

[0205] 本文描述的本发明的片剂可以通过本领域熟知的方法制备。用于制备速释、改良释放、控释和延长释放剂型(例如作为基质片剂,具有一层或多层改良、控释或延长释放层的片剂等)和载剂的各种方法其中在本领域中是众所周知的。普遍认可的方法纲要包括: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro, Editor, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Sheth et al. (1980) Compressed tablets, in Pharmaceutical dosage forms, Vol 1, edited by Lieberman and Lachman, Dekker, NY。

[0206] 在某些实施例中,固体剂型例如片剂、泡腾片和胶囊通过将本发明活性剂的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合以形成散装共混组合物来制备。当这些散装共混组合物称为均匀时,是指本发明活性剂颗粒均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地细分成同等有效的单位剂型,例如片剂、药丸和胶囊。单独的单位剂量还可以包含薄膜包衣,其在口服摄入或与稀释剂接触时崩解。本发明的这些活性剂制剂可以通过常规制药技术来制备。

[0207] 用于制备固体剂型的常规制药技术包括例如以下方法中的一种或其组合: (1) 干混, (2) 直接压片, (3) 研磨, (4) 干法或非水制粒, (5) 湿法制粒, 或 (6) 融合。参见, 例如, Lachman et al., Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融造粒、造粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如Wurster包衣)、切向包衣(tangential coating)、顶部喷雾、压片、挤出等。

[0208] 压缩片剂是通过压实上述本发明活性剂制剂的散装共混物而制备的固体剂型。在各种实施例中,被设计为溶解在口中的压缩片剂将包含一种或多种调味剂。在其他实施例中,压制片剂将包含围绕最终压制片剂的薄膜。在一些实施例中,薄膜包衣可以提供本发明活性剂制剂的延迟释放。在其他实施例中,薄膜包衣有助于患者依从性(例如, Opadry®包衣或糖衣)。包含 Opadry®的薄膜包衣通常占片剂重量的约1%至约3%。延迟释放薄膜包衣通常包含片剂重量的2-6%或喷雾层珠重量的7-15%。在其他实施例中,压制片剂包含一种或多种赋形剂。

[0209] 胶囊可以例如通过将如上所述的本发明共晶的散装混合物制剂置于胶囊内部来制备。在一些实施例中,将共晶置于软明胶胶囊中。在其他实施例中,将共晶置于标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含HPMC的胶囊中。在其他实施例中,将本发明的共晶制剂置于喷

洒胶囊中,其中可以将胶囊整个吞服或者可以打开胶囊并将内容物在进食前撒在食物上。在本发明的一些实施例中,将治疗剂量分成多个(例如,两个、三个或四个)胶囊。在一些实施例中,本发明活性剂的制剂的全部剂量以胶囊形式递送。例如,胶囊可包含约100mg至约1000mg之间的本发明活性剂。

[0210] 在某些优选的实施例中,本发明的制剂是包含itanapraced和至少一种可以通过与praced药物相似或不同机制预防、抑制或治疗人类冠状病毒感染的药物的共晶的固定剂量组合。固定剂量组合制剂可以包含以下组合,其为单层整体片剂或多层整体片剂的形式或双层片片芯或多层多碟片剂或胶囊内的珠或胶囊内的片剂形式,但不限于:(a)释制剂的治疗有效的速固定剂量组合;(b)包含在单一剂型中的速释和延长释放药物的治疗有效的固定剂量组合;(c)药物延长释放制剂的治疗有效的固定剂量组合。

[0211] 本文所述的药物组合物可以配制成任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散体、水性口服混悬剂、固体剂型(包括口服固体剂型)、气雾剂、控释制剂、快速融化制剂、泡腾制剂、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散体、冻干制剂、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、延迟释放制剂、速释制剂改良释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂、以及混合速释和控释制剂。在一些实施例中,本发明的共晶制剂在施用后约30分钟至约24小时的间隔内提供治疗有效量的本发明的活性剂,使得能够例如一天四次(Q.I.D.)、一天三次(t.i.d.)、一天两次(b.i.d.)或一天一次(q.d.)施用。该剂型包含共晶和足量的控释剂,控释剂与共晶混合和/或包被共晶以提供期望的体外释放曲线并使得剂型适合例如一天四次、一日三次、一日两次或一日一次施用。在一个实施例中,将共晶配制为控释或脉冲固体剂型用于一天两次施用。在其他实施例中,将本发明的共晶分散在水性分散体中用于一天两次施用。一般而言,人们希望施用有效达到与体内有效浓度相当的血浆水平的本发明共晶的量,持续有效引发期望的治疗效果。

[0212] 取决于所需的释放曲线,本发明的口服固体剂型可含有适量的控释剂、延长释放剂和/或改良释放剂(例如,延迟释放剂)。包含本文所述的本发明的活性剂的药物固体口服剂型可以进一步配制以提供本发明的活性剂的改良或控制释放。在一些实施例中,本文所述的固体剂型可以配制为延迟释放剂型,例如肠溶包衣的延迟释放口服剂型,即,使用肠溶包衣的本文所述的药物组合物的口服剂型影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶包衣剂型可以是压缩或模制或挤出的片剂/模具(包衣或未包衣),其含有活性成分和/或其他组合物组分的颗粒、粉末、丸剂、珠或颗粒,其本身是包衣或未包衣的。肠溶包衣口服剂型还可以是胶囊(包衣或未包衣),其含有固体载体或组合物的丸剂、珠或颗粒,其本身是包衣或未包衣的。肠溶包衣还可用于制备其他控释剂型,包括延长释放剂型和脉冲释放剂型。

[0213] 在其他实施例中,本文描述活性剂的制剂使用脉冲剂型递送。包含本文所述的本发明活性剂制剂的脉冲剂型可以使用本领域已知的多种制剂来施用。例如,这样的制剂包括但不限于美国专利No.5,011,692、No.5,017,381、No.5,229,135和No.5,840,329中描述的那些,每一篇均通过引用具体并入。适合与本发明的活性剂制剂一起使用的其他剂型描述于例如美国专利No.4,871,549、No.5,260,068、No.5,260,069、No.5,508,040、No.5,567,441和No.5,837,284,所有这些均通过引用具体并入。在一个实施例中,控释剂型是脉冲释放固体口服剂型,其包含至少两组颗粒,每组颗粒含有如本文所述的本发明的活性剂。第一组颗粒在被受试者摄入后提供基本上立即剂量的本发明的活性剂。第一组颗粒可以是未涂

覆的或者包括涂层和/或密封剂。第二组颗粒包含包衣颗粒,其可包括在所述制剂中的本发明活性剂总剂量按重量计的约2%至约75%,优选约2.5%至约70%,或约40%至约70%,其与一种或多种粘合剂混合。

[0214] 用于提供受控、延迟或延长释放的包衣可以施加至药物或含有药物的芯。包衣可以包含足够量的药学上可接受的成分,例如以提供摄入后约2小时至约7小时的延迟才释放第二剂量。合适的包衣包括一种或多种可差异降解的包衣,例如,仅举例来说,pH敏感包衣(肠溶包衣),例如丙烯酸树脂(例如,Eudragit®EP0、Eudragit®L30D-55、Eudragit®FS 30D Eudragit®L100-55、Eudragit®L100、Eudragit®S100、Eudragit®RD100、Eudragit®E100、Eudragit®L12.5、Eudragit®S12.5和Eudragit®NE30D、Eudragit®NE40D®)单独或与纤维素衍生物共混,例如,乙基纤维素或具有可变厚度的非肠溶包衣以提供本发明活性剂的制剂的差异释放。

[0215] 本领域普通技术人员已知的许多其他类型的受控/延迟/延长释放系统并且适合与本文描述的本发明的活性剂制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统例如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酸酐和聚己内酯、纤维素衍生物(例如乙基纤维素)、多孔基质,基于非聚合物的脂质系统,包括甾醇,例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣、生物可蚀解剂型、使用常规粘合剂的压缩片剂等。参见例如Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2Ed., Vol.1, pp.209-214(1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp.751-753(2002); 美国专利 No.4,327,725、No.4,624,848、No.4,968,509、No.5,461,140、No.5,456,923、No.5,516,527、No.5,622,721、No.5,686,105、No.5,700,410、No.5,977,175、No.6,465,014和No.6,932,983,其中每一篇均通过引用具体并入。在某些实施例中,受控释放系统可包含与药物掺入基质中的受控/延迟/延长释放材料,然而在其他制剂中,受控释放材料可应用于含有药物的芯。在某些实施例中,一种药物可以掺入芯中,而另一种药物掺入包衣中。在一些实施例中,材料包括虫胶、丙烯酸聚合物、纤维素衍生物、聚醋酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、以及它们的混合物。在其他实施例中,材料包括Eudragit®系列E、L、RL、RS、NE、L、L300、S、100-55、邻苯二甲酸醋酸纤维素、Aquateric、偏苯三酸乙酸纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲基纤维素、聚乙烯醇邻苯二甲酸醋酸酯和Cotteric。受控/延迟/延长释放系统可以利用亲水性聚合物,包括但不限于水溶胀性聚合物(例如天然或合成树胶)。亲水性聚合物可以是任何药学上可接受的聚合物,其在水存在下溶胀和膨胀以缓慢释放本发明的活性剂。这些聚合物包括聚环氧乙烷、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。

[0216] 丙烯酸类聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以根据取代的程度和类型而变化。可用于基质制剂或包衣中的合适的丙烯酸类聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸氨共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE(罗姆药厂(Rohm Pharma))可溶解在有机溶剂中、水性分散体或干粉中。Eudragit系列RL、NE和RS不溶于胃肠道,但具有渗透性,主要用于结肠靶向。EudragitE系列在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中不溶,在肠道中溶解;欧巴代肠溶(Opadry Entric)也不溶于胃,而是溶解在肠

中。

[0217] 适用于基质制剂或包衣的纤维素衍生物的实例包括乙基纤维素；纤维素的部分乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可能因替代程度和类型而异。邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP) 在 pH>6 时溶解。Aquateric (FMC) 是一种水基系统，是一种喷雾干燥的 CAP 假乳胶 (psuedolatex)，颗粒 <1 μ m。Aquateric 中的其他成分可包括普朗尼克 (pluronic)、吐温和乙酰化单甘油酯。其他合适的纤维素衍生物包括乙酸偏苯三酸纤维素 (Eastman)；甲基纤维素 (Pharmacoat、Methocel)；邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)；羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCS)；和乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (例如，AQOAT (信越化学工业株式会社)) 性能可能因替代程度和类型而异。例如，HPMCP 如 HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F 等级是合适的。性能可能因替代程度和类型而异。例如，合适等级的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素包括但不限于在 pH5 下溶解的 AS-LG (LF)、在 pH5.5 下溶解的 AS-MG (MF) 和在较高 pH 值下溶解的 AS-HG (HF)。这些聚合物以颗粒或用于水性分散体的细粉末形式提供。其他合适的纤维素衍生物包括羟丙基甲基纤维素。

[0218] 在一些实施例中，包衣可以含有增塑剂和可能的其他包衣赋形剂，例如着色剂、滑石粉和/或硬脂酸镁，其是本领域众所周知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯 (Citroflex 2)、三醋精 (三乙酸甘油酯)、乙酰柠檬酸三乙酯 (Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇 400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇、和邻苯二甲酸二丁酯。特别地，阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常含有 10-25 重量 % 的增塑剂，尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和三醋精。采用常规的包衣技术例如喷涂或锅包衣来施加包衣。包衣厚度必须足以确保口服剂型保持完整，直到到达肠道中局部递送的所需部位。

[0219] 延长释放的多层基质片剂可以通过使用来自第 1 组的药物与来自第 2 组的药物的固定剂量组合来制备。这样的制剂可以包含在亲水性或疏水性聚合物基质内的一种或多种药物。例如，亲水性聚合物可包含瓜尔胶、羟丙基甲基纤维素和黄原胶作为基质形成剂。润滑的制剂可以通过湿法制粒方法压制。

[0220] 多层片剂递送 (例如，GeoMatrix™ 技术中使用的) 包含含有活性成分的亲水性基质芯和一层或两层不可渗透或半渗透聚合物包衣。该技术在芯的一侧或两侧使用薄膜或压缩聚合物屏障涂层。聚合物涂层 (例如，GeoMatrix™ 技术中使用的涂层) 的存在改变了芯的水合/溶胀速率并减少了可用于药物释放的表面积。这些部分涂层提供了药物溶出曲线的调节：它们降低了从装置释放的速率，并将典型的时间依赖性释放速率转变为恒定释放。该技术能够实现特定药物的定制水平的受控释放和/或以不同速率同时释放两种不同的药物，这可以通过单个片剂实现。各个层的组合用于确定药物在体内的释放速率，其中每个层具有不同的溶胀、胶凝和侵蚀速率。由于部分包衣而导致的多层片剂的暴露可能会影响释放和侵蚀速率，因此，将考虑在屏障层脱离后多层片剂的所有侧面都暴露于胃肠液的转变。

[0221] 可以通过使用亲水性和疏水性聚合物基质来制备在单一剂型中含有两种不同药物的速释和改良/延长释放的组合或相同药物的双释放速率的多层片剂。

[0222] 双重释放重复作用多层片剂可制备成具有含有初始剂量的在胃中快速崩解基质的外压缩层和用不溶于胃介质但在肠道环境中有效释放的组分配制的芯内层片剂。

[0223] 在一个实施例中，剂型是固体口服剂型，其是速释剂型，其中 >80% 的本发明活性

剂的颗粒在施用后数小时内。在其他实施例中,本发明提供了一种(例如,固体口服)剂型,其是受控释放剂型或脉冲释放剂型。在这种情况下,释放可以是,例如,按重量计30%至60%的本发明活性剂颗粒在施用后约2小时内从剂型中释放,并且按重量计约90%的本发明活性剂例如在施用后约7小时内从剂型中释放。在其他实施例中,剂型包含至少一种速释形式的活性剂和至少一种延迟释放形式或缓释形式的活性剂。在其他实施例中,剂型包含至少两种活性剂,其以通过体外溶出测试或通过口服施用确定的不同速率释放。

[0224] 上面讨论的各种释放剂量制剂和本领域技术人员已知的其他制剂可以通过它们的崩解曲线来表征。曲线的特征在于所选的测试条件。因此,可以在预先选择的设备类型、轴速度、温度、体积和分散介质的pH下产生崩解曲线。可以获得多种崩解曲线。例如,可以在接近胃的pH水平(约pH 1.2)下测量第一崩解曲线;可以在接近肠中一个点的pH水平或接近肠中多个点的几个pH水平(约6.0至约7.5,更具体地,约6.5至7.0)下测量第二崩解曲线。另一种崩解曲线可以使用蒸馏水来测量。制剂的释放还可通过其药代动力学参数来表征,例如C_{max}、T_{max}和AUC(0- τ)。

[0225] 在某些实施例中,本发明的固定剂量组合的一种或多种药物的受控、延迟或延长释放可以是具有包含限速膜材料的壳的胶囊的形式,包括先前讨论的任何褒义材料,并且填充有本发明活性剂的颗粒。这种构造的一个特别优点是胶囊可以独立于本发明活性剂的颗粒来制备;因此,可以使用会对药物产生不利影响的工艺条件来制备胶囊。或者,制剂可包含具有由热成型工艺制成的多孔或pH敏感聚合物制成的壳的胶囊。另一种替代方案是不对称膜形式的胶囊壳;即,在一个表面上具有薄皮且其大部分厚度由高渗透性多孔材料构成的膜。非对称膜胶囊可通过溶剂交换相转化来制备,其中通过将溶剂与可混溶的非溶剂交换来诱导涂覆在胶囊形模具上的聚合物溶液发生相分离。在另一个实施例中,喷雾层的本发明活性剂颗粒填充在胶囊中。用于制造喷雾层的本发明活性剂颗粒的示例性方法是流化床喷雾方法。上述本发明的活性剂混悬液或本发明的活性剂复合物混悬液可以以Wurster柱插入物在入口温度为50℃至60℃和空气温度为30℃至50°喷雾到糖或微晶纤维素(MCC)珠(20-35目)上。15至20重量%总固体内容物悬浮液含有基于悬浮液固体内容物的总重量的45至80重量%本发明活性剂、10至25重量%羟甲基丙基纤维素、0.25至2重量%SLS、10至18重量%蔗糖0.01至0.3重量%西甲硅油乳液(30%乳液)和0.3至10%氯化钠通过1.2毫米喷嘴以10毫升/分钟和在1.5巴的压力下喷雾(底部喷雾)到珠上,直到与初始珠重量相比实现400至700%wt%的层。所得喷雾层的本发明活性剂颗粒或本发明活性剂复合颗粒包含基于颗粒总重量的约30至70重量%的本发明活性剂。在一个实施例中,胶囊是0号软明胶胶囊。在一个实施例中,胶囊是溶胀塞装置。在另一个实施例中,溶胀塞装置还涂覆有邻苯二甲酸醋酸纤维素或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。在一些实施例中,胶囊包括至少100mg(或至少300mg或至少400mg)的本发明的活性剂并且具有小于800mg(或小于700mg)的总重量。胶囊可含有多个含有本发明活性剂的珠,例如喷雾层珠。在一些实施例中,珠含有按重量计12-25%的本发明活性剂。在一些实施例中,用包括珠总重量的6至15%(或8至12%)的包衣对本发明活性剂的珠的一些或全部进行包被。优化工作通常涉及较低的负载水平,并且珠占成品珠重量的30%至60%。胶囊可含有粒状组合物,其中粒状组合物包含本发明的活性剂。

[0226] 胶囊可以提供本发明活性剂的口服剂型的脉冲释放。此类制剂可包含:(a)包含本

发明的第一活性剂剂量的第一剂量单位,其在向患者口服施用该剂型后基本上立即释放;(b)包含本发明的第二活性剂剂量的第二剂量单位,其在向患者施用该剂型后约3至7小时释放。对于含有珠的脉冲释放胶囊,可以用包括珠总重量的6至15%(或8至12%)的包衣对珠进行包被。在一些实施例中,包衣是在pH 1至2下不溶且在pH大于5.5下可溶的包衣。在某些实施例中,制剂可包含脉冲释放胶囊,所述脉冲释放胶囊包含至少两种活性剂(例如,来自第1组的一种药物和来自第2组的一种药物)。该脉冲释放胶囊可包含多个珠,其中一些珠是速释珠,而其他珠例如使用包衣配制,用于调节释放,通常在施用后约3至约10小时。在其他实施例中,脉冲释放胶囊含有多个配制用于调节释放的珠和用于速释的本发明的活性剂粉末,例如喷雾造粒的本发明的活性剂。

[0227] 在一些实施例中,本发明活性剂的颗粒的释放可以用改良的释放包衣来调节,例如使用邻苯二甲酸醋酸纤维素的肠溶包衣或包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的缓释包衣。在一个实施例中,肠溶包衣的存在量可以为约0.5至约15重量%,更具体地,约8至约12重量%,基于例如喷雾层颗粒的重量。在一个实施例中,可以将涂覆有延迟和/或缓释包衣的喷雾层颗粒填充到改良释放胶囊中,其中将肠溶包衣的和速释的本发明的活性剂珠填充到软明胶胶囊。另外的合适的赋形剂也可以与包衣颗粒一起填充到胶囊中。未包衣颗粒在施用后立即释放本发明的活性剂,而包衣颗粒直到这些颗粒到达肠才释放本发明的活性剂。通过控制包衣颗粒和未包衣颗粒的比例,可以获得期望的脉冲释放曲线。在一些实施例中,未包衣颗粒与包衣颗粒之间的比例例如20/80、或30/70、或40/60、或50/50w/w,以获得期望的释放。

[0228] 在某些实施例中,包含在本发明的固定剂量组合中的药物可以是包含在胶囊内的珠的形式。在某些实施例中,一些珠可以立即释放一种或两种药物,而其他珠将在延长的时间段内或在延迟(延迟释放)后释放一种或两种药物。

[0229] 在某些实施例中,本发明的喷雾层活性剂颗粒可以与常用的药物赋形剂一起压制成片剂。用于形成包衣的任何合适的设备可用于制备肠溶包衣片剂,例如使用Wurster柱的流化床包衣、在包衣锅或旋转包衣机中的粉末层;采用双重压缩技术进行干涂;通过薄膜包衣技术进行片剂包衣等。参见,例如,美国专利No.5,322,655;Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook:Chapter 90"Coating of Pharmaceutical Dosage Forms",1990。在某些实施例中,将喷雾层的上述本发明活性剂和一种或多种赋形剂干混并压缩成团,例如片剂,具有足够的硬度以提供药物组合物,该药物成分在口服施用后小于约30分钟、小于约35分钟、小于约40分钟、小于约45分钟、小于约50分钟、小于约55分钟、或小于约60分钟的时间内就基本崩解,从而将本发明活性剂制剂释放到胃肠液中。在其他实施例中,将喷雾层状的本发明的活性剂颗粒或喷雾层的本发明的活性剂与上述肠溶包衣的复合颗粒和一种或多种赋形剂干混并压制成团,例如片剂。在一个实施例中,片剂中的肠溶包衣颗粒基本上避免了本发明的活性剂在胃中的释放,例如小于15重量%,但在肠中释放基本上所有的本发明活性剂(肠溶或缓释包衣的),例如大于80重量%。

[0230] 在某些实施例中,脉冲释放本发明活性剂制剂包含第一剂量单位,该第一剂量单位包含:由含有通过喷雾干燥或喷雾造粒程序制成的颗粒的本发明活性剂制成的制剂,或由含有通过喷雾干燥或喷雾造粒程序制成的颗粒的本发明活性剂复合物制成的制剂,不具有肠溶或缓释包衣;以及第二剂量单位,该第二剂量单位包含:喷雾层本发明活性剂颗粒,

或喷雾层本发明活性剂复合颗粒,具有肠溶或缓释包衣。在一个实施例中,将第一剂量单位和第二剂量单位湿法或干法混合并压制成团以制备脉冲释放片剂。

[0231] 在某些实施例中,将粘合剂、润滑剂和崩解剂共混(湿或干)至喷雾层本发明活性剂以制备可压缩共混物。将第一和第二剂量单位分别压制,然后压制在一起以形成双层片剂。在又一实施例中,第一剂量单位是外衣的形式并且完全覆盖第二剂量单位。

[0232] 在某些实施例中,本发明的成分(包括或不包括活性剂)经湿法制粒。片剂制备的湿法制粒过程中的各个步骤包括成分的研磨和筛分、干粉混合、湿法成团、制粒、干燥和最终研磨。在各种实施例中,本发明活性剂组合物在湿法制粒后添加到药物制剂的其他赋形剂中。或者,可以对成分进行干法制粒,例如通过在重型旋转压片机上将粉末混合物压制成粗片或“块”。然后,通过研磨操作,通常通过振荡造粒机,将块破碎成粒状颗粒。各个步骤包括混合粉末、压缩(压块)和研磨(减块或造粒)。任何步骤中均不涉及湿粘合剂或水分。在一些实施例中,本发明活性剂制剂与药物制剂中的其他赋形剂一起干法制粒。在其他实施例中,本发明活性剂制剂添加到药物制剂的经干燥制粒的其他赋形剂中。

[0233] 在其他实施例中,本文描述的本发明制剂的制剂是固体分散体。生产此类固体分散体的方法是本领域已知的,并且包括但不限于例如美国专利No.4,343,789、No.5,340,591、No.5,456,923、No.5,700,485、No.5,723,269和美国公开申请2004/0013734,其中每一篇均通过引用具体并入。在一些实施例中,本发明的固体分散体包含无定形和非无定形的本发明的活性剂,并且与常规的本发明的活性剂制剂相比可以具有增强的生物利用度。在其他实施例中,本文所述的本发明活性剂制剂是固溶体。固溶体将物质与活性剂和其他赋形剂混合在一起,加热混合物导致药物溶解,然后冷却所得组合物以提供固体共混物,其可进一步配制或直接添加到胶囊中或压缩为片剂。

[0234] 构成本文公开的联合疗法的药剂可以是组合剂型或旨在用于基本上同时施用的单独剂型。组成联合疗法的药剂也可以顺序施用,其中任一治疗化合物通过要求两步施用的方案来施用。

Covid-19

[0235] 各种报告表明,相当大比例的COVID-19患者表现出神经系统症状,例如头痛、恶心、呕吐以及味觉和嗅觉丧失,在极少数情况下甚至出现脑炎(Li,2020;Yeager 2020; Filatov,2020)。据信,这些神经系统症状表明该病毒也可能侵入中枢神经系统,就像之前报道的SARS-CoV或MERS一样。病毒进入中枢神经系统的途径尚不清楚,但越来越多的证据表明它们可能首先侵入周围神经末梢,然后通过跨突触转移进入中枢神经系统(Li 2012, 2013)。

[0236] 由诸如COVID-19的冠状病毒引起的随之而来的神经损伤有可能以两种方式加剧肺损伤:首先,一些冠状病毒已被证明能够扩散到脑干中的髓质心肺中枢,造成可能干扰呼吸功能控制的损伤。其次,我们认为,细胞因子和其他毒素释放到血液循环中,然后滞留在肺部,导致急性呼吸应激综合征(ARDS),COVID-19患者常常死于该综合症。

[0237] 已经提出了类似的机制来解释遭受创伤性脑损伤(TBI)的患者中大部分(20-30%)的ARDS,创伤性脑损伤后对血脑屏障(BBB)的损伤导致过度活跃或受损的小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元急性释放多种因子,包括促炎性免疫细胞、细胞因子和毒素(Hu, 2017;Puntambekar,2018)。大脑同样协调对冠状病毒感染的复杂免疫组织反应(Bergman,

2006)。最近的一份报告表明,小胶质细胞对于预防冠状病毒引起的脑炎尤其重要(Wheeler,2018)。

示例1

仪器和实验细节

[0238] X射线粉末衍射仪 (XRPD)

[0239] 使用配备有在40kV和40mA (Ni过滤后 $\lambda=1.54 \text{ \AA}$) 下操作的Cu辐射源的BRUKER D8 ADVANCE来获得X射线粉末衍射分析,所述Cu辐射源配置为Bragg-Brentano几何形状,配备有90-位置自动转换器和硅条检测器(SSD160-2)。在大约32分钟内(0.5秒/0.01°步长)收集4至40度的耦合 2θ 连续PSD(位置敏感器件)快速扫描。通过轻轻地将样品分布到平坦表面上,将样品放置在抛光的零背景硅片上,并作为平板样本进行分析。

[0240] 差示扫描量热计 (DSC)

[0241] DSC运行在配备有自动进样器和RCS90的TA Instruments DSC 2500上产生。通常,将Tzero密封铝盘中的1-3mg样品以每分钟10°C的升温速率从-80°C或接近环境温度加热到使用T4P模式下TGA确定的降解起始点附近。实验期间,在样品上保持50mL/min的干燥氮气吹扫。仪器控制和数据分析在TRIOS软件下操作。

[0242] 热重分析仪 (TGA)

[0243] 使用配备有自动进样器的TA Instruments Discovery TGA收集TGA数据。通常,将2-5毫克样品放入预先称重的Tzero铝盘中,该铝盘作为密封盘(在样品加载进行分析之前会自动冲开)或者作为开放盘。使用25mL/min氮气吹扫,以每分钟10°C的升温速率从环境温度升至375°C。仪器控制和数据分析在TRIOS软件下操作。

[0244] 动态蒸气吸附 (DVS)

[0245] 使用TA Instruments Q5000SA重量水吸附分析仪来分析样品。相对湿度(RH)在25°C($\pm 0.5\%$)时以10%RH增量在5-95%($\pm 1\%$)之间调整。持续监测并记录相对湿度和时间的样品质量,质量平衡标准设置为质量变化百分比 <0.0100 ,持续5分钟,每步时间限制为720分钟。通过混合干湿氮气流来控制湿度,总流速为200mL/min。仪器控制和数据分析分别在Advantage for QSeries和Universal Analysis软件下操作。

[0246] 偏振光光学显微镜 (PLM)

[0247] 使用配备有FLIR Grasshopper3、3.2MP、121FPS彩色数码相机的Nikon Eclipse LV100N POL偏振光显微镜来分析样品。

[0248] 核磁共振波谱法 (NMR)

[0249] 在环境温度下在Bruker 400MHz光谱仪上获得 ^1H -NMR数据并且化学位移以ppm报告。

[0250] pKa值

[0251] 使用ACD/pKa (Classic, GALAS), 版本2019.2.1, Advanced Chemistry Development, Inc., 多伦多, ON, 加拿大, www.acdlabs.com计算pKa值。

示例2

CSP-1103

[0252] CSP-1103的XRPD显示出典型的结晶图案并且在图1A中重复。

[0253] CSP-1103的DSC显示出单一吸热事件,其在200.2°C开始,最大峰为201.0°C, ΔH 为

123.1J/g,随后降解。通过TGA检测,降解似乎在200℃后开始发生。从环境温度到195.0℃的质量损失为0.6%,到208.0℃的质量损失为0.9%(总损失)。

[0254] CSP-1103 (5-95%RH, 25℃) 的DVS吸附和解吸附结果列于表1中。

表1

R23809-DVS-003, CSP-1103, 批次 N1200856 (1-004281-100, 72849)							
2 个循环 中的循环 1	RH 开始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变化 (%)	2 个循环中 的循环 2	RH 开 始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变 化 (%)
吸 附	5	95	1.10	吸 附	5	95	1.13
解 吸 附	95	5	-1.11	解 吸 附	95	5	-1.13

[0255] 该材料的平均吸水或解吸水在5-95%RH之间为 $1.1 \pm 0.0\%$ 。该材料在95%RH下应被视为轻微吸湿($<2\%$ 且 $\geq 0.2\%$, Ph. Eur. 9.0)。曝光前和曝光后材料的XRPD结果彼此相当,例如,没有固体形态变化。

[0256] 通过PLM获得CSP-1103的显微照片,然后根据物镜放大倍数进行校准。颗粒表现出双折射,表明该材料是结晶的。较低放大倍数下的颗粒表现为聚集体(松散的颗粒),由形状不规则的初级颗粒组成,范围为 $<2-25\mu\text{m} \times <2-25\mu\text{m}$;见图1B-图1E。

[0257] CSP-1103的羧酸部分的计算pKa值为 4.1 ± 0.4 。

[0258] CSP-1103在DMSO-d6中的¹H-NMR显示出三个不同的化学位移区域:(1)酸性质子在 $\delta 12.5\text{ppm}$ 处;(2)芳族质子在 $\delta 7.2-7.8\text{ppm}$ 之间;(3)环丙基质子,其中一组两个质子在 $\delta 1.2\text{ppm}$ 处,另一组两个质子在 $1.4-1.5\text{ppm}$ 之间,每组都积分为两个质子。

[0259] 酸性质子、 $\delta 7.8$ 处的芳族质子(单线态)、 $\delta 7.7$ 处的芳族质子(双线态)、或任一组环丙基质子可用于积分CSP以确定其与共形成物之间的比率,验证共晶中的化学计量比。

分子	缩写	CAS#	MW (g/mol)	GRAS ¹	pKa ₁	IID ²	分类	其他分类
L-抗坏血酸	ASC	50-81-7	176.12	Y(1)	4.2	Y	酸	
苯甲酸	BZA	65-85-0	122.12	Y(1)	4.2	Y	酸/芳香族	
咖啡酸	CFA	331-39-5	180.16	N	3.6	Y	羟基肉桂酸/苯丙酸	
咖啡因	CAF	58-08-2	194.19	Y(3,4)	NA	Y	黄嘌呤生物碱	
柠檬酸	CA	77-92-9	192.13	Y(1)	2.9	Y	酸/醇	
谷氨酸	GMA	617-65-2	147.13	Y(2)	2.2	Y	α -氨基酸	
烟酰胺	NCT	98-92-0	122.13	Y(1)	3.4	N	吡啶基/酰胺	营养品/补充剂
苯基丙氨酸	PA	63-91-2	165.169	N	1.8	Y	α -氨基酸	营养品/补充剂
糖精	SAC	81-07-2	183.18	N	1.7	Y	酰胺	
香草醛	VN	121-33-5	152.15	N	7.4	Y	酚醛	

示例3

[0260] 使用溶剂辅助研磨 (SAG) 和浆料/增溶 (S/S) 技术的共结晶筛选研究CSP-1103和不同的共形成物。

[0261] 研究了被认为是GRAS (一般认为是安全的) 和/或被鉴定为批准用于药品的非活性成分的共形成物。表2提供了共形成物的相关信息。

表2

1) 括号中的数字是公认安全物质特别委员会 (Select Committee on Generally Recognized as Safe Substances, SCOGS US FDA) 的结论, 可在<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>中找到。

2) 已批准药品的非活性成分搜索可在<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>找到

[0262] 共形成物的XRPD全部显示出典型的结晶图案并且在共结晶筛选期间用作参考点。如果需要对共形成物进行进一步的表征, 则可以根据需要进行。

[0263] 然后进行共形成物溶解度评估。在这些溶剂分类下选择了以下溶剂, 它们代表典型的制造溶剂并具有良好的溶剂-溶剂混溶性:

1. 非质子极性: 丙酮、乙酸乙酯、乙腈;

2. 氢键供体:乙醇、甲醇;和

3. 电子对供体:MTBE代替乙醚。

[0264] 称取约0.1mmol共形成物放入1打兰小瓶中,加入足够的溶剂以达到0.2M浓度,并且如果需要,在45℃温和加热约1分钟。如果共形成物不溶解,则添加额外的溶剂以达到0.1M或0.05M的浓度,并且如果需要,进行温和加热。65小时后,进行观察以确定共形成物是否仍保留在溶液中。表3(A) - 表(F) 列出了共形成物在各种溶剂中的定性溶解度结果:

[0265] 表3(A)

溶剂	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	> 65 小时
丙酮	ASC	Y X	Y X	Y X✓	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y✓	NA	✓
	CAF	Y X	Y X	Y X✓	✓
	CA	Y✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

[0266] 表3(B)

溶剂	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	> 65 小时
甲醇 (BP 65 °C)	ASC	Y✓	NA	NA	✓
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	✓	NA	NA	✓
	CAF	Y X	Y X✓	Y X✓	X
	CA	✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X

溶剂	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	> 65 小时
乙醇 (BP 79 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X ✓	✓
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y ✓	NA	NA	✓
	CAF	Y X	Y X	Y X	X
	CA	Y ✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y ✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y X	Y ✓	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓
	SAC	✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

[0267] 表3(C)

[0268] 表3(D)

				M	
乙腈 (BP 82 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X✓	Y✓	✓
	CA	Y X	YX✓	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y✓	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

[0269] 表3(E)

溶剂	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	> 65 小时
乙酸乙酯 (BP 77 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X	Y X✓	X
	CA	Y X	YX	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y X	Y✓	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

[0270] 表3(F)

MTBE (BP 85 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X	Y X	X
	CA	Y X	Y X	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y X	Y X	X
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y X	Y X✓	Y✓	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

表3(A) -3(F)的图例:

✓ 不加热;溶解
Y✓ 加热;溶解
Y×✓ 加热;几乎溶解

[0271] 然后进行CSP-1103的溶解度评估。称取大约0.05mmol CSP-1103放入1打兰小瓶中,添加足够的溶剂以达到0.2M浓度,如果需要,在45°C温和加热1分钟。如果API未溶解,则添加额外的溶剂以达到0.1M或0.05M的浓度,并且如果需要,温和加热。12小时后,进行观察以确定API是否仍保留在溶液中。表4列出了CSP-1103在各种溶剂中的定性溶解度结果。

[0272] 表4

溶剂	0.2 M	0.1 M	0.05 M	> 12 小时
丙酮	Y X	Y X	✓	✓
MTBE	Y X	Y✓	NA	✓
乙醇	Y X	Y X✓	Y✓	✓
乙酸乙酯	Y X	Y✓	NA	✓
甲醇	Y X	Y X	Y✓	X *
乙腈	Y X	Y X	Y X	X

图例
✓ 不加热; 溶解
Y X 加热; 不溶解
Y✓ 加热; 溶解
Y X✓ 加热; 几乎溶解

[0273] 然后进行共形成物和CSP-1103水溶性评估。在1打兰小瓶中,添加足够的溶剂以达到0.05M水浓度,并在45°C下温和加热1分钟,以确定材料是否会完全溶解。24小时后,进行观察以确定材料是否仍保留在溶液中。表5列出了共形成物和CSP-1103在各种溶剂中的定性水溶性结果。

表5

分子	0.05 M	> 24 小时
ASC	✓	✓
BZA	Y X ✓	X
CFA	Y X	X
CAF	Y ✓	✓
CA	✓	✓
GMA	Y X ✓	✓
NCT	✓	✓
PA	✓	✓
SAC	Y X	X
VN	Y ✓	✓
CSP-1103	Y X	X

图例

✓
不加热；溶解

YX
加热；不溶解

Y✓
加热；溶解

YX✓
加热；几乎溶解

[0274] 然后进行溶剂辅助研磨和浆料共结晶研究。综合溶解度结果,确定了合适的共形成物和溶剂,通过溶剂辅助研磨(SAG)和浆料/增溶(S/S)技术研究共形成物和CSP-1103之间潜在的共晶形成。所有的有机溶剂都可以相互混溶。水与乙酸乙酯和MTBE不混溶。表6列出了共形成物和CSP-1103在各种溶剂中的综合溶解度结果。

表6

溶剂 → 材料 ↓	非质子极性			H 键受体			电子对 供体
	丙酮	乙酸乙 酯	乙腈	乙醇	甲醇	水	MTBE
L-抗坏血 酸	X	X	X	✓	✓	✓	X
苯甲酸	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
咖啡酸	✓	X	X	✓	✓	X	X
咖啡因	✓	✓	✓	X	✓	✓	X
柠檬酸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
谷氨酸	X	X	X	X	X	✓	X
烟酰胺	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
苯基丙氨 酸	X	X	X	X	X	✓	X
糖精	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
香草醛	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CSP-1103	✓	✓	X	✓	✓	X	✓

[0275] 称取0.08至0.11mmol的CSP-1103至1打兰小瓶中。接下来,称出约0.09至0.13mmol共形成物并转移至小瓶中。在所有情况下,共形成物将等于或大于CSP-1103的毫摩尔浓度,但不超过0.2mmol。然后将研磨介质添加到小瓶中,即50μL溶剂,并在混合器中研磨。

[0276] 混合后,取出一部分材料并置于XRPD板上用于分析。如果有必要,XRPD板的干燥材料可用于运行TGA和DSC;否则,将干燥的材料添加回到小瓶中用于浆液/溶解共结晶实验。将两(2)mL与SAG实验中使用的相同溶剂添加到小瓶中,并在45-75℃之间加热长达15分钟以溶解组分。在所有情况下,在XRPD分析之前都让溶剂蒸发至干。SAG和S/S共结晶研究的综合XRPD结果列于表7。

表7

R23809-006-### SAG	溶剂	CSP (mmol)	共形成物	mmol	命名	通过 SAG 的 XRPD	R23809-006-### S/S	通过 S/S 的 XRPD
001	丙酮	0.09	BZA	0.11	CSPBZA	X	001SE	X
002		0.10	CFA	0.12	CSPCFA	X	002SE	X
003		0.10	CAF	0.11	CSPCAF	X	003SE	X
004		0.10	CA	0.11	CSPCA	X	004SE	✓
005		0.09	NCT	0.11	CSPNCT	X	005SE	✓
006		0.09	SAC	0.11	CSPAC	X	006SE	X
007		0.11	VN	0.13	CSPVN	X	007SE	X
008	甲醇	0.08	ASC	0.10	CSPASC	X	008SE	X
009		0.09	BZA	0.10	CSPBZA	X	009SE	X
010		0.10	CFA	0.12	CSPCFA	X	010SE	X
011		0.08	CA	0.10	CSPCA	✓	011SE	✓
012		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	X	012SE	X
013		0.09	SAC	0.10	CSPSAC	X	013SE	X
014		0.09	VN	0.10	CSPVN	X	014SE	X
015	75% MTBE 25% 甲醇	0.11	BZA	0.12	CSPBZA	X	015SE	X
016		0.10	CA	0.12	CSPCA	X	016SE	✓
017		0.08	SAC	0.10	CSPSAC	X	017SE	X
018		0.09	VN	0.10	CSPVN	X	018SE	X
037	75% 水 25% 甲醇	0.08	ASC	0.09	CSPASC	X	037SE	X
038		0.09	CAF	0.10	CSPCAF	X	038SE	X
039		0.10	CA	0.11	CSPCA	✓	039SE	X
040		0.10	GMA	0.11	CSPGMA	X	040SE	X
041		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	X	041SE	X
042		0.08	PA	0.09	CSPPA	X	042SE	X
043		0.09	VN	0.10	CSPVN	X	043SE	X
019	乙酸 乙酯	0.08	BZA	0.09	CSPBZA	X	019SE	X
020		0.09	CA	0.11	CSPCA	X	020SE	X
021		0.09	NCT	0.11	CSPNCT	X	021SE	✓
022		0.08	SAC	0.09	CSPSAC	X	022SE	✓
023		0.08	VN	0.10	CSPVA	✓	023SE	✓
024	乙醇	0.08	ASC	0.09	CSPASC	X	024SE	X
025		0.08	BZA	0.10	CSPBZA	X	025SE	X
026		0.08	CFA	0.09	CSPCFA	X	026SE	X
027		0.11	CA	0.13	CSPCA	✓	027SE	✓
028		0.10	NCT	0.10	CSPNCT	X	028SE	✓
029		0.09	SAC	0.11	CSPSAC	X	029SE	✓
030		0.09	VN	0.11	CSPVN	X	030SE	X
031	乙腈	0.10	BZA	0.12	CSPBZA	X	031SE	X
032		0.09	CAF	0.10	CSPCAF	X	032SE	X
033		0.09	CA	0.10	CSPCA	✓	033SE	✓
034		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	X	034SE	X
035		0.10	SAC	0.11	CSPSAC	X	035SE	X
036		0.09	VN	0.09	CSPVN	X	036SE	X

[0277] 基于来自共结晶筛选的实验结果,推断出CSP-1103和以下共形成物之间可能潜在地产生共晶:

1. 来自甲醇或乙腈的柠檬酸,
2. 来自乙酸乙酯的烟酰胺,
3. 来自乙酸乙酯的糖精,以及
4. 来自乙酸乙酯的香草醛。

[0278] 有一些证据表明共晶可能存在于由乙酸乙酯产生的CSP-1103和抗坏血酸之间以及由乙腈产生的CSP-1103和咖啡因之间。

[0279] CSP-1103和共形成物的定性溶剂溶解度与共结晶筛选的结果重叠在表8中。表8显示了待研究的组分的摩尔浓度,以研究可能形成共晶的组分和溶剂的组合。

表8

共形成物	丙酮 (BP 56 °C)	乙酸乙酯 (BP 77 °C)	乙腈 (BP 82 °C)	MTBE (BP 55 °C)	乙醇 (BP 79 °C)	甲醇 (BP 65 °C)	水 (BP 100 °C)
L-抗坏血酸	X	X	X	X	0.05	0.2	✓
苯甲酸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
咖啡酸	✓	X	X	X	✓	✓	X
咖啡因	✓	X	0.1	X	X	X	✓
柠檬酸	✓	✓	0.1	0.05	0.2	0.2	≥ 0.05
谷氨酸	X	X	X	X	X	X	✓
烟酰胺	0.2	0.05	✓	X	0.2	✓	✓
苯基丙氨酸	X	X	X	X	X	X	✓
糖精	✓	0.2	✓	✓	0.1	✓	X
香草醛	✓	0.2	✓	✓	✓	✓	✓
CSP-1103	0.05	0.1	X	0.1	0.05	0.05	X

[0280] 基于定性溶解度评估,在大多数情况下,共形成物比CSP-1103更易溶解,并且如果溶解度足够不同,则共晶在该溶剂系统中可能不一致地饱和。

示例4

[0281] 然后研究API与共形成物的比率。称取约0.5mmol CSP-1103放入1打兰小瓶中。接下来,根据共形成物与CSP的比例,称出适当毫摩尔的共形成物并转移到小瓶中。然后将溶剂添加到小瓶中,并在45-75 °C之间搅拌加热长达60分钟。然后使浆料冷却同时继续搅拌过夜。

[0282] 搅拌过夜后,至少除去一部分浆料并置于XRPD板上用于分析。如果有必要,XRPD板的干燥材料可用于运行TGA和DSC;否则,将干燥的材料加回到小瓶中。

[0283] 然后将另外的溶剂加入到小瓶中并在搅拌下在45-75 °C之间加热长达60分钟。然后使浆料冷却同时继续搅拌过夜。XRPD分析后,除VN(初始研究)外,所有研究均重复添加另一种溶剂。

[0284] 研究结果呈现于表9中。

表9

香草醛 (VN)				第一添加溶剂			第二添加溶剂					
R23 809 - 010 - ###	VN 与 CS P 的 比 例	CSP (mm ol)	VN (mm ol)	R23809 -10-###	乙酸乙 酯 (mL)	X R P D	R238 09- 010- ###	乙酸 乙酯 (mL)	XR PD			
021	1	0.50	0.50	021	0.50	>	21CS	1.50	>			
022	2	0.49	1.00	022	0.50	≈	22C	1.50	>			
023	3	0.50	1.48	023	0.50	<	23C	1.50	>			
024	4	0.54	2.14	024	0.50	<	24C	1.50	<			
025	5	0.50	2.55	025	0.50	<	25C	1.50	<			
糖精				第一添加溶剂			第二添加溶剂			第三添加溶剂		
R23 809 -10- ###	SA C 与 CS P 的 比 例	CSP (mm ol)	SAC (mm ol)	R23809 -10-###	乙酸乙 酯 (mL)	X R P D 结 果	R238 09- 10- ###	乙酸 乙酯 (mL)	XR PD 结 果	R2380 9-010- ###	乙酸 乙酯 (mL)	XR PD 结 果
016	1	0.55	0.57	016	0.75	>	16C 2 nd 加 热	1.75	≈	16CS	1.25	>
017	2	0.60	1.24	017	0.75	<	17C	1.75	<	17CS	2.50	>

018	3	0.57	1.72	018	0.75	<	18C	1.75	<	18CS	2.75	<
019	4	0.57	2.30	019	0.75	<	19C	1.75	<	19CS	3.25	<
020	5	0.57	2.87	020	0.75	<	20C	1.75	<	20CS	3.75	<
柠檬酸(CA)				第一添加溶剂			第二添加溶剂			第三添加溶剂		
R23809-011-###	CA与CSP的比例	CSP(mmol)	CA(mm ol)	R23809-011-###	CAN (mL)	XRPD结果	R23809-011-###	CAN (mL)	XR PD结果	R23809-011-###	CAN (mL)	XR PD结果
006	1	0.50	0.50	006	0.75	>	006-1	2.00	>	006-2	2.50	>
007	2	0.58	1.17	007	0.75	≈	007-1	2.00	<	007-2	2.50	<
008	3	0.54	1.63	008	0.75	>	008-1	2.00	<	008-2	2.50	<
009	4	0.52	2.09	009	0.75	<	009-1	2.00	<	009-2	2.50	<
010	5	0.50	2.50	010	0.7	<	010-1	2.00	<	010-2	2.50	<
烟酰胺 (NCT)				第一添加溶剂			第二添加溶剂			第三添加溶剂		
R23809-011-###	NCT与CSP的比例	CSP (mmol)	NCT (mmol)	R23809-011-###	乙酸乙酯 (mL)	XRPD结果	R23809-011-###	乙酸乙酯 (mL)	XR PD结果	R23809-011-###	乙酸乙酯 (mL)	XR PD结果
031	1	0.53	0.55	031	0.75	>	031-1	1.75	≈	031-2	3	>
032	2	0.50	1.03	032	0.75	≈	032-1	1.75	≈	032-2	3	≈
033	3	0.50	1.52	033	0.75	<	033-1	1.75	<	033-2	3	≈
034	4	0.53	2.12	034	0.75	<	034-1	1.75	<	034-2	3	<
035	5	0.53	2.66	035	0.75	<	035-1	1.75	<	035-2	3	<
柠檬酸 (CA)				第一添加溶剂			第二添加溶剂			第三添加溶剂		
R23809-011-###	CA与CSP的比例	CSP (mmol)	CA (mmol)	R23809-011-###	甲醇 (mL)	XRPD结果	R23809-011-###	甲醇 (mL)	XR PD结果	R23809-011-###	甲醇 (mL)	XR PD结果
001	1	0.55	0.58	001	1.50	>	001-1	2.00	>	001-2	3.0	>
002	2	0.51	1.03	002	1.50	>	002-1	2.00	>	002-1	3.0	>
003	3	0.55	1.65	003	1.50	>	003-1	2.00	>	003-1	3.0	>
004	4	0.54	2.18	004	1.50	>	004-1	2.00	>	004-2	3.0	>
005	5	0.54	2.71	005	1.50	>	005-1	2.00	>	005-2	3.0	>

[0285] XRPD结果表明浆料研究没有产生共晶,而仅产生CSP-1103和共形成物的混合物。大于符号(“>”)意味着CSP-1103在数量上比共形成物更大。小于号(“<”)意味着CSP-1103在数量上定量地小于共形成物。在某些情况下,两种成分的浓度似乎相等(“≈”)。

示例5

通过饱和和共形成物溶液进行共晶产生

[0286] 将各种溶剂用共形成物饱和,然后将已知体积转移至1打兰小瓶中。称取大约0.01mmol CSP-1103放入装有饱和溶液的1打兰小瓶中,在45-75℃之间轻轻搅拌加热长达60分钟。然后将小瓶在环境温度下静置以缓慢蒸发。溶液充分蒸发后收获结晶物质。

[0287] 将结晶材料置于XRPD板上用于分析。如果有必要,XRPD板的结晶材料可用于运行

TGA和DSC以及其他物理化学技术;否则,将材料加回到小瓶中。

[0288] 饱和共形成物溶液研究的实验细节呈现于表10中。

表10

R23809 实验	共形成物 (sat.)	溶剂	CSP (mmol)	添加的溶剂(mL)	评论
012-004	CA	MTBE	0.10	1	CSP 和 CA 混合物
012-005	CA	甲醇	0.10	4	XRPD 表明可能存在共晶——进一步研究
012-006	CA	乙醇	0.10	3	CSP 和 CA 混合物
012-007	CA	乙醇/H ₂ O	0.09	4	胶化溶液-使用乙酸乙酯代替水
013-001	CA	乙醇/乙酸乙酯	0.10	1	CSP 和 CA 混合物
012-001	NCT	乙酸乙酯	0.09	1	XRPD 表明可能存在共晶——进一步研究
012-008	NCT	乙醇/H ₂ O	0.09	2	CSP 和 NCT 混合物
013-002	NCT	乙醇/乙酸乙酯	0.10	1	溶剂几乎蒸发-XRPD 表明可能存在共晶-进一步研究
012-002	SAC	乙酸乙酯	0.09	1	CSP 和 SAC 混合物
012-003	VN	乙酸乙酯	0.10	1	CSP 和 VN 混合物
012-009	VN	乙醇/ H ₂ O	0.10	2	CSP 和 VN 混合物
013-003	VN	乙醇/乙酸乙酯	0.11	1	主要是 VN

[0289] 基于XRPD结果,实验R23809-012-005(CA)、R23809-012-001(NCT)和R23809-013-002(NCT)可能表明共晶形成,保证这些样品得到进一步的热表征和NMR表。根据实验结果,发现R23809-012-005是CSP和CA单一组分的混合物;发现R23809-012-001几乎是CSP和NCT-CSPNCT的纯共晶;发现R23809-013-002是两种成分的混合物,即NCT和少量的CSPNCT。R23809-012-001的CSP与NCT之间的比率为1.1至1.0,R23809-013-002的CSP与NCT之间的比率为1至4。

示例6

[0290] 进行了itanapraced(CSP-1103)和烟酰胺(NCT)之间的共结晶尝试。尝试从共形成物饱和的溶剂中生产共晶,收获了CSP-1103和烟酰胺(CSPNCT)之间的共晶。

[0291] NCT的晶体习性为无色板状形貌,CSP的晶体习性为无色针状。CSPNCT的晶体习性是无色针状;参见图2。

[0292] 初步单晶X射线衍射结果表明在NCT吡啶基部分和CSP羧酸部分之间有超分子结构相互作用。

[0293] 共晶的两种组分的晶胞和对称性通过单晶衍射表征为:

- CSP-1103 (300°K): P2 (1) / c (单斜), 其中 $a = 23.9851(4) \text{ \AA}$, $b = 7.36928(15) \text{ \AA}$, $c = 8.22003(15) \text{ \AA}$, 和 $\beta = 95.0080(17)^\circ$, 以及
- NCT (150°K): P2 (1) / c (单斜), 其中 $a = 3.877(4) \text{ \AA}$, $b = 15.60(1) \text{ \AA}$, $c = 9.375(6) \text{ \AA}$, 和 $\beta = 98.45(7)^\circ$ 。

[0294] 与CSP和NCT相比,CSPNCT的XRPD显示出典型的晶体图案并且具有独特的衍射图案。CSPNCT的XRPD如图3A所示。峰值列表以 2θ 表示,由Cu辐射源产生(Ni过滤后 $\lambda=1.54\text{\AA}$),如下所示:

Cu $K\alpha\lambda=1.54060$

峰位置	角度 (° 2θ)	角度 (° 2θ)	相对强度	d 值 (Å)
1	14.63	14.62988	39%	6.05
2	14.90	14.90119	32%	5.94
3	15.56	15.56149	14%	5.69
4	16.71	16.70641	33%	5.30
5	18.24	18.24253	54%	4.86
6	18.46	18.46165	66%	4.80
7	20.03	20.02535	100%	4.43
8	20.27	20.26669	18%	4.38
9	22.01	22.01394	31%	4.03
10	22.27	22.27429	15%	3.99
11	24.17	24.1732	21%	3.68
12	24.47	24.46769	13%	3.64
13	26.14	26.14478	20%	3.41
14	26.47	26.4653	13%	3.37
15	27.83	27.82752	9%	3.20
16	28.85	28.8533	10%	3.09
17	29.97	29.97498	20%	2.98
18	30.64	30.63574	11%	2.92
19	32.42	32.41929	5%	2.76
20	34.07	34.06786	16%	2.63
21	39.14	39.13952	4%	2.30

CSPNCT、CSP和NCT之间的比较如图3B所示。

[0295] 通过PLM获得CSPNCT的显微照片,然后根据物镜放大倍数进行校准。图9A-图9D中提供了显微照片。颗粒表现出双折射,表明该材料是结晶的。颗粒表现为针状纤维($4-8\mu\text{m} \times >40\mu\text{m}$)和大于 $40\mu\text{m}$ 的较大晶体的聚集体。

示例7

[0296] 通过单晶衍射分析来表征CSPNCT的晶体。

[0297] 分离合适的CSPNCT单晶并固定在配备有微焦点旋转阳极X射线管日本理学株式会

社 (Rigaku) (Cu|Mo) X射线源) 和混合像素阵列探测器 (HyPix) 探测器的XtaLAB Synergy衍射仪上的具有巴拉通 (paratone) 油的玻璃纤维上。晶体的温度由Oxford Cryosystems低温装置控制。使用CrysAlisPro软件使用多扫描吸收校正进行数据缩减。该结构通过ShelXT1结构求解程序使用内在相求解方法并使用Olex22作为图形界面进行求解。该模型通过ShelXL3使用最小二乘最小化进行了改进。

[0298] CSPNCT由4个NCT和4个CSP共晶在晶胞中共结晶形成;参见图4。晶体学上发现CSP的F取代苯环的方向存在位置无序,其中F原子沿着两个不同的有区别的方向指向。在仔细检查弱强度反射后,观察到CSPNCT形成了2倍超晶胞。CSPNCT结构的平均图像在有和没有超级晶胞的情况下是相同的,其中四(4)个NCT和CSP分子共结晶。100°K时超级晶胞的晶体学细化表明,F取代苯环的两个方向的分布约为80:20% (与250°K时的初始分布相比),并且观察到亚晶胞(无超晶胞考虑)的50:50%是错误的。

[0299] 在250°K下,CSPNCT的表观晶胞尺寸为5.1288(2) Å x 12.1484(7) Å x 32.2055(16) Å,90.618(4)°,91.393(4)°,90.394(4)°。仔细检查倒晶格发现,由于形成了具有2倍超晶格的超晶胞,强度反射较弱。 $C_{88}H_{68}Cl_8F_4N_8O_{12}$ (CSPNCT) ($M=1789.10\text{g/mol}$)*的晶体学数据总结为:三斜晶系,空间群P-1(n.o.2), $a=10.2281(4)\text{Å}$, $b=13.0200(7)\text{Å}$, $c=32.0677(18)\text{Å}$, $\alpha=89.774(4)^\circ$, $\beta=88.722(4)^\circ$, $\gamma=67.267(4)^\circ$, $V=3937.7(4)\text{Å}^3$, $Z=2$, $T=100.00(10)^\circ\text{K}$, $\mu(\text{Cu K}\alpha)=3.296\text{mm}^{-1}$, $D_{\text{calc}}=1.509\text{g/mm}^3$,测量了17101个衍射($5.514^\circ\leq 2\theta\leq 103.858^\circ$)、7845独特的($R_{\text{int}}=0.0553$, $R\sigma=0.1061$),这些均用于所有计算。最终的 R_1 为0.0714($I>2\sigma(I)$)以及 wR_2 为0.1842($I>2\sigma(I)$)。*:体积特性并未受到该超晶胞的显著影响,表观分子量(447.02g/mol)可以描述CSPNCT的实际用途。

[0300] CSPNCT的细化和结构的详细晶体学信息可以在附表中找到。这些表是使用Olex2创建的,并于2020.11.12svn.r5f609507为OlexSys编译。

[0301]

表 A1: CSPNCT-超晶胞的晶体数据和结构细化。	
识别码	CSPNCT-超晶胞
经验式	$C_{88}H_{68}Cl_8F_4N_8O_{12}$
分子量	1789.10
温度 / °K	100.00(10)
晶系	三斜
空间群	P-1
a / Å, b / Å, c / Å	10.2281(4), 13.0200(7), 32.0677(18)
$\alpha / ^\circ, \beta / ^\circ, \gamma / ^\circ$	89.774(4), 88.722(4), 67.267(4)
体积 / Å ³	3937.7(4)
Z	2
$\rho_{\text{calc}} / \text{mg mm}^{-3}$	1.509
μ / mm^{-1}	3.296
F(000)	1840
晶体尺寸 / mm ³	0.21 × 0.05 × 0.02
辐射	Cu K α ($\lambda = 1.54184$)
用于数据收集的 2 Θ 范围 / °	5.514 to 103.858°
衍射指标范围	$-10 \leq h \leq 9, -13 \leq k \leq 13, -32 \leq l \leq 32$
衍射点收集	17101
独立衍射点	7845 [$R_{\text{int}} = 0.0553, R_{\sigma} = 0.1061$]
数据限制性参数	7845/100/1038
基于 F ² 的 GOOF 值	1.051
表 A1: CSPNCT-超晶胞的晶体数据和结构细化。	

最终 R 指标 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0714, wR_2 = 0.1842$
最终 R 指标 [所有数据]	$R_1 = 0.1137, wR_2 = 0.2123$
最大衍射峰/谷 / e Å ⁻³	0.525/-0.404

[0302]

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。				
原子	x	y	z	U(eq)
Cl1	7416(2)	11370.7(17)	5085.6(7)	45.9(6)
Cl2	5119(2)	12069.2(16)	5812.4(6)	38.2(6)
O1	10397(5)	7849(4)	8097.0(15)	29.5(13)
O2	10527(5)	6331(4)	8460.5(16)	31.5(13)
C1	7701(9)	10589(6)	5538(2)	32(2)
C2	6700(8)	10925(6)	5865(3)	28.2(14)
C3	6953(8)	10337(6)	6232(2)	27.4(19)
C4	8171(8)	9393(6)	6287(2)	25.0(19)
C5	9144(8)	9059(6)	5947(2)	32(2)
C6	8908(9)	9659(7)	5583(3)	40(2)
C13	9557(8)	6605(6)	7777(2)	30(2)
C14	10116(9)	5352(6)	7702(3)	39(2)
C15	8656(9)	5943(6)	7884(3)	39(2)
C16	10206(8)	6897(7)	8148(3)	27(2)
F1	6101(5)	9257(4)	6875.9(15)	39.0(7)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
C7	8513(8)	8759(6)	6679(2)	24.1(10)
C8	9919(9)	8108(7)	6787(3)	28.8(11)
C9	10249(9)	7420(7)	7129(3)	28.8(11)
C10	9184(11)	7362(8)	7401(3)	25.1(11)
C11	7790(9)	8022(7)	7309(3)	27.7(12)
C12	7518(8)	8650(6)	6960(3)	25.2(12)
F1'	6660(30)	9930(20)	7096(11)	39.0(7)
C7'	8330(40)	8590(20)	6636(8)	24.1(10)
C8'	9430(50)	7520(20)	6649(10)	28.8(11)
C9'	9900(50)	6860(30)	6999(10)	28.8(11)
C10'	9240(70)	7280(40)	7384(10)	25.1(11)
C11'	8150(50)	8320(30)	7389(10)	27.7(12)
C12'	7800(40)	8950(30)	7038(8)	25.2(12)
Cl3	2402(2)	11538.3(18)	5202.1(7)	50.5(7)
Cl4	-92(2)	11848.7(17)	5858.1(7)	46.5(6)
O3	5450(5)	7768(4)	8100.8(15)	28.3(13)
O4	5625(5)	6308(4)	8490.3(16)	29.6(13)
C17	2638(9)	10687(6)	5631(3)	33(2)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
C18	1583(8)	10786(6)	5918(3)	28.2(14)
C19	1777(8)	10112(6)	6260(2)	29(2)
C20	3126(8)	9285(6)	6332(2)	25.4(19)
C21	4217(9)	9180(7)	6046(2)	34(2)
C22	3970(10)	9856(7)	5698(3)	42(2)
C29	4636(8)	6455(6)	7814(2)	31(2)
C30	5205(8)	5201(6)	7761(3)	34(2)
C31	3773(8)	5793(6)	7949(2)	32(2)
C32	5281(8)	6830(6)	8168(3)	27.1(19)
F2	1624(5)	9839(4)	7129.6(15)	39.0(7)
C23	3453(8)	8531(8)	6707(3)	24.1(10)
C24	4561(9)	7505(7)	6708(3)	28.8(11)
C25	4940(8)	6820(7)	7048(3)	28.8(11)
C26	4215(9)	7170(7)	7430(3)	25.1(11)
C27	3079(9)	8172(7)	7438(3)	27.7(12)
C28	2730(8)	8824(6)	7088(3)	25.2(12)
F2'	1090(30)	9100(30)	6878(11)	39.0(7)
C23'	3500(30)	8600(40)	6721(10)	24.1(10)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
C24'	4880(30)	8030(40)	6830(13)	28.8(11)
C25'	5250(40)	7460(40)	7200(12)	28.8(11)
C26'	4210(40)	7330(50)	7467(15)	25.1(11)
C27'	2820(40)	7900(40)	7354(13)	27.7(12)
C28'	2460(30)	8560(40)	7006(11)	25.2(12)
Cl5	2207(2)	2938.1(17)	4134.5(7)	48.2(6)
Cl6	3732(2)	3573.3(18)	4872.7(7)	52.6(7)
O5	3836(5)	7168(4)	1909.7(16)	30.5(13)
O6	2533(5)	8609(4)	1513.5(16)	29.6(13)
C33	3316(9)	4372(7)	4430(3)	38(2)
C34	2655(8)	4098(6)	4101(3)	35(2)
C35	2368(8)	4706(6)	3735(2)	30(2)
C36	2685(8)	5653(6)	3694(2)	26.7(19)
C37	3291(8)	5952(7)	4034(2)	34(2)
C38	3603(8)	5310(7)	4394(3)	39(2)
C45	1682(8)	8436(6)	2205(2)	28(2)
C46	184(8)	9111(6)	2074(3)	35(2)
C47	1026(8)	9683(6)	2265(3)	35(2)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
C48	2705(8)	8083(6)	1840(3)	29(2)
F3	465(5)	5935(4)	3121.8(15)	39.0(7)
C39	2441(11)	6317(7)	3306(2)	24.1(10)
C40	3309(9)	6903(7)	3194(3)	28.8(11)
C41	3058(9)	7573(7)	2848(3)	28.8(11)
C42	1937(15)	7693(9)	2582(3)	25.1(11)
C43	1087(9)	7096(7)	2679(3)	27.7(12)
C44	1365(8)	6455(6)	3031(3)	25.2(12)
F3'	1770(40)	5150(20)	2915(11)	39.0(7)
C39'	2400(60)	6390(30)	3323(9)	24.1(10)
C40'	2580(70)	7420(30)	3312(11)	28.8(11)
C41'	2360(60)	8070(30)	2960(10)	28.8(11)
C42'	1920(100)	7740(50)	2592(12)	25.1(11)
C43'	1700(70)	6750(30)	2596(11)	27.7(12)
C44'	1990(50)	6110(30)	2948(9)	25.2(12)
Cl7	2995(2)	6869.3(16)	5806.9(6)	39.6(6)
Cl8	926(2)	6487.0(17)	5162.0(6)	40.9(6)
O7	1299(5)	2785(4)	8073.2(15)	28.7(13)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
O8	2569(5)	1363(4)	8476.6(16)	30.2(13)
C49	1497(8)	5633(6)	5597(2)	28.5(19)
C50	2394(8)	5790(6)	5877(2)	28(2)
C51	2805(8)	5123(6)	6226(2)	28(2)
C52	2331(8)	4278(6)	6302(2)	25.4(19)
C53	1418(8)	4132(6)	6009(2)	30(2)
C54	1015(9)	4799(7)	5665(2)	37(2)
C61	3463(8)	1496(6)	7795(2)	28(2)
C62	4975(8)	850(6)	7928(3)	33(2)
C63	4164(8)	239(6)	7761(3)	34(2)
C64	2409(8)	1876(6)	8147(2)	24.1(19)
F4	3009(5)	4916(4)	7098.0(15)	39.0(7)
C55	2723(10)	3537(8)	6673(3)	24.1(10)
C56	2737(9)	2469(7)	6667(3)	28.8(11)
C57	3001(9)	1798(7)	7025(3)	28.8(11)
C58	3244(10)	2186(7)	7400(3)	25.1(11)
C59	3251(8)	3238(7)	7417(3)	27.7(12)
C60	2988(8)	3880(6)	7058(3)	25.2(12)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
F4'	4250(40)	4290(30)	6890(11)	39.0(7)
C55'	2600(50)	3570(40)	6678(10)	24.1(10)
C56'	1870(60)	2900(40)	6769(12)	28.8(11)
C57'	2070(50)	2330(40)	7150(12)	28.8(11)
C58'	3070(70)	2330(50)	7432(14)	25.1(11)
C59'	3700(50)	3080(40)	7358(11)	27.7(12)
C60'	3500(40)	3640(30)	6983(10)	25.2(12)
O9	4672(6)	3884(4)	274.9(16)	34.0(14)
N1	8035(6)	1875(5)	1278.0(19)	29.7(16)
N2	6609(6)	4287(5)	323.2(18)	30.5(16)
C65	7595(8)	1019(6)	1263(2)	30(2)
C66	6623(8)	978(6)	984(2)	31(2)
C67	6065(8)	1834(6)	702(2)	26.3(19)
C68	6508(7)	2710(6)	706(2)	23.3(19)
C69	7504(7)	2693(6)	997(2)	22.9(18)
C70	5871(9)	3674(6)	417(2)	27(2)
O10	10307(5)	6151(4)	9738.9(15)	27.4(13)
N3	7009(6)	8104(5)	8717.9(19)	29.7(16)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
N4	8401(6)	5702(5)	9672.6(18)	29.9(16)
C71	7426(8)	8951(6)	8728(2)	32(2)
C72	8362(8)	9034(6)	9020(2)	30(2)
C73	8919(8)	8183(6)	9306(2)	30(2)
C74	8492(7)	7287(6)	9295(2)	22.4(18)
C75	7535(8)	7284(6)	8998(2)	26.3(19)
C76	9129(8)	6329(6)	9586(2)	21.9(18)
O11	5485(6)	1032(4)	9712.3(15)	31.5(13)
N5	4204(7)	3196(5)	8714.5(19)	28.8(16)
N6	3295(6)	1052(5)	9808.9(19)	31.5(16)
C77	2876(9)	3959(7)	8729(2)	29(2)
C78	1884(8)	3958(6)	9027(2)	28(2)
C79	2258(8)	3150(6)	9328(2)	30(2)
C80	3651(8)	2345(6)	9325(2)	23.8(19)
C81	4569(8)	2419(6)	9011(2)	25.6(19)
C82	4199(9)	1414(6)	9630(2)	27(2)
O12	10518(6)	990(4)	9704.9(15)	31.6(13)
N7	9327(7)	3119(5)	8695.5(19)	29.8(16)

表 A2 CSPNCT-超晶胞的分数原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。Ueq 定义为正交化 U_{ij} 张量的轨迹的 1/3。

原子	x	y	z	U(eq)
N8	8281(6)	1072(5)	9802.5(18)	30.4(16)
C83	8011(9)	3917(6)	8705(2)	30(2)
C84	7012(8)	3947(6)	9005(2)	31(2)
C85	7351(8)	3146(6)	9313(2)	28(2)
C86	8711(8)	2333(6)	9309(2)	24.7(19)
C87	9655(8)	2349(6)	8995(2)	26.0(19)
C88	9240(9)	1415(6)	9624(2)	26.1(19)

[0303]

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	51.6(15)	36.7(13)	46.9(14)	20.4(11)	-3.7(11)	-14.3(11)
Cl2	34.5(13)	27.1(11)	48.2(13)	12.4(10)	-9.2(10)	-6.3(10)
O1	33(4)	21(3)	35(3)	5(2)	-10(3)	-10(3)
O2	36(4)	23(3)	31(3)	15(3)	-7(3)	-7(3)
C1	38(6)	24(5)	35(5)	1(4)	-1(4)	-12(5)
C2	27(4)	10(3)	46(4)	4(3)	-21(3)	-4(3)
C3	24(5)	22(5)	35(5)	14(4)	-12(4)	-8(4)

表 A3 CSPNCT-超晶胞得各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C4	32(5)	23(5)	26(5)	0(4)	-4(4)	-17(4)
C5	33(5)	25(5)	43(6)	9(4)	-10(4)	-15(4)
C6	34(6)	38(6)	46(6)	19(5)	1(4)	-13(5)
C13	25(5)	16(4)	45(5)	11(4)	-8(4)	-4(4)
C14	43(6)	28(5)	44(6)	5(4)	-6(4)	-13(4)
C15	42(6)	28(5)	51(6)	9(4)	6(4)	-17(5)
C16	22(5)	25(5)	36(5)	-1(4)	6(4)	-10(4)
F1	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C7	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C8	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C9	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C10	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C11	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C12	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F1'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C7'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C8'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C9'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C10'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C11'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C12'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl3	63.3(17)	37.7(13)	53.8(15)	24.9(11)	-16.8(12)	-22.4(12)
Cl4	36.2(14)	28.1(12)	71.8(16)	14.0(11)	-22.0(11)	-7.6(10)
O3	36(4)	23(3)	30(3)	11(2)	-14(2)	-14(3)
O4	30(3)	26(3)	33(3)	8(3)	-7(3)	-11(3)
C17	41(6)	11(4)	47(6)	12(4)	-19(5)	-9(4)
C18	27(4)	10(3)	46(4)	4(3)	-21(3)	-4(3)
C19	22(5)	24(5)	42(5)	-1(4)	-9(4)	-8(4)
C20	25(5)	24(5)	28(5)	3(4)	-10(4)	-10(4)
C21	33(5)	28(5)	44(5)	12(4)	-3(4)	-14(4)
C22	53(7)	35(5)	37(6)	9(5)	9(5)	-17(5)
C29	30(5)	25(5)	36(5)	6(4)	-4(4)	-10(4)
C30	40(6)	14(4)	49(6)	1(4)	-3(4)	-11(4)
C31	38(6)	27(5)	39(5)	1(4)	-3(4)	-20(4)
C32	29(5)	12(4)	37(5)	5(4)	0(4)	-4(4)
F2	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C23	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C24	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C25	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C26	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C27	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C28	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F2'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C23'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C24'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C25'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C26'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C27'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C28'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl5	52.8(15)	25.2(12)	68.9(16)	9.5(11)	9.1(12)	-18.0(11)
Cl6	58.9(16)	38.6(13)	52.5(15)	25.2(11)	-3.8(12)	-10.4(12)
O5	35(4)	18(3)	36(3)	10(3)	2(3)	-7(3)
O6	29(3)	22(3)	34(3)	14(3)	-6(3)	-6(3)
C33	38(6)	32(5)	37(6)	16(4)	4(4)	-8(5)

表 A3 CSPNCT-超晶胞得各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^2b^2U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C34	28(5)	13(4)	55(6)	9(4)	14(4)	0(4)
C35	30(5)	23(5)	37(5)	5(4)	3(4)	-10(4)
C36	29(5)	20(4)	26(5)	3(4)	3(4)	-5(4)
C37	39(6)	26(5)	37(5)	2(4)	0(4)	-14(4)
C38	38(6)	35(5)	40(6)	10(5)	-8(4)	-8(4)
C45	15(5)	21(5)	40(5)	10(4)	0(4)	0(4)
C46	36(6)	27(5)	40(5)	7(4)	-7(4)	-11(4)
C47	33(5)	20(5)	52(6)	1(4)	3(4)	-11(4)
C48	34(6)	13(5)	39(6)	6(4)	-12(4)	-7(4)
F3	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C39	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C40	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C41	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C42	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C43	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C44	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F3'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C39'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C40'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C41'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C42'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C43'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C44'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl7	43.9(14)	30.2(12)	48.1(13)	18.1(10)	-4.7(10)	-18.0(10)
Cl8	46.0(15)	35.1(12)	39.0(13)	15.8(10)	-9.0(10)	-12.7(11)
O7	27(4)	21(3)	34(3)	3(3)	1(2)	-4(3)
O8	35(3)	20(3)	34(3)	7(3)	0(3)	-9(3)
C49	21(5)	28(5)	32(5)	10(4)	-2(4)	-4(4)
C50	24(5)	18(4)	42(5)	10(4)	8(4)	-8(4)
C51	33(5)	18(4)	30(5)	3(4)	2(4)	-6(4)
C52	22(5)	29(5)	27(5)	7(4)	-1(4)	-12(4)
C53	34(5)	25(5)	34(5)	4(4)	-5(4)	-13(4)
C54	45(6)	40(5)	33(5)	1(4)	-11(4)	-23(5)
C61	30(5)	23(5)	34(5)	11(4)	-16(4)	-12(4)
C62	24(5)	24(5)	50(6)	6(4)	4(4)	-7(4)
C63	35(5)	19(5)	43(5)	11(4)	-3(4)	-5(4)

表 A3 CSPNCT-超晶胞得各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C64	27(5)	16(5)	31(5)	6(4)	-4(4)	-10(4)
F4	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C55	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C56	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C57	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C58	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C59	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C60	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F4'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C55'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C56'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C57'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C58'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C59'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C60'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
O9	27(4)	35(3)	44(4)	20(3)	-13(3)	-16(3)
N1	32(4)	28(4)	30(4)	10(3)	-7(3)	-11(3)
N2	31(4)	30(4)	32(4)	18(3)	-15(3)	-13(3)

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C65	27(5)	28(5)	32(5)	3(4)	-3(4)	-6(4)
C66	35(5)	17(4)	42(5)	7(4)	-4(4)	-11(4)
C67	26(5)	24(5)	29(5)	1(4)	-4(4)	-9(4)
C68	21(5)	24(5)	23(5)	8(4)	-1(4)	-6(4)
C69	18(5)	20(4)	29(5)	10(4)	0(4)	-6(4)
C70	34(6)	30(5)	25(5)	4(4)	-1(4)	-21(5)
O10	27(4)	28(3)	29(3)	14(2)	-10(3)	-12(3)
N3	24(4)	25(4)	37(4)	7(3)	-5(3)	-7(3)
N4	28(4)	29(4)	36(4)	19(3)	-16(3)	-13(3)
C71	34(5)	21(5)	37(5)	11(4)	-4(4)	-7(4)
C72	35(5)	19(4)	37(5)	6(4)	-5(4)	-12(4)
C73	24(5)	29(5)	37(5)	3(4)	-3(4)	-12(4)
C74	19(5)	17(4)	28(5)	0(4)	1(4)	-4(4)
C75	28(5)	21(4)	30(5)	11(4)	0(4)	-10(4)
C76	27(5)	21(4)	16(4)	-1(3)	-2(4)	-6(4)
O11	24(4)	39(3)	32(3)	18(3)	-7(3)	-13(3)
N5	29(5)	17(4)	38(4)	11(3)	-4(3)	-6(4)
N6	20(4)	35(4)	38(4)	17(3)	-8(3)	-9(3)

表 A3 CSPNCT-超晶胞的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移参数因子指数形式为: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ 。

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C77	34(6)	25(5)	32(5)	6(4)	-5(4)	-14(5)
C78	25(5)	19(4)	33(5)	3(4)	-12(4)	1(4)
C79	25(6)	31(5)	33(5)	-5(4)	0(4)	-10(5)
C80	29(6)	24(5)	20(4)	4(4)	-9(4)	-11(4)
C81	24(5)	24(5)	34(5)	8(4)	-4(4)	-15(4)
C82	26(6)	33(5)	25(5)	4(4)	-1(4)	-14(5)
O12	21(4)	36(3)	38(3)	21(3)	-9(3)	-11(3)
N7	32(5)	25(4)	30(4)	3(3)	-3(3)	-9(4)
N8	21(4)	32(4)	35(4)	25(3)	-9(3)	-7(3)
C83	37(6)	18(5)	38(5)	3(4)	-3(4)	-12(5)
C84	18(5)	22(5)	49(6)	3(4)	-4(4)	-3(4)
C85	30(6)	22(5)	30(5)	4(4)	-6(4)	-9(4)
C86	23(5)	17(4)	31(5)	6(4)	-8(4)	-5(4)
C87	25(5)	29(5)	22(5)	6(4)	-4(4)	-8(4)
C88	23(6)	31(5)	24(5)	7(4)	-1(4)	-11(4)

表 A4 CSPNCT-超晶胞的键长。

原子	原子	长度/ $\text{\AA}$	原子	原子	长度/ $\text{\AA}$

[0304]

Cl1	C1	1.734(8)	F3	C44	1.363(8)
Cl2	C2	1.736(8)	C39	C40	1.417(11)
O1	C16	1.336(9)	C39	C44	1.382(11)
O2	C16	1.216(9)	C40	C41	1.376(11)
C1	C2	1.395(11)	C41	C42	1.404(12)
C1	C6	1.364(11)	C42	C43	1.402(12)
C2	C3	1.376(10)	C43	C44	1.371(10)
C3	C4	1.385(10)	F3'	C44'	1.36(2)
C4	C5	1.410(10)	C39'	C40'	1.42(2)
C4	C7	1.475(10)	C39'	C44'	1.38(2)
C4	C7'	1.499(19)	C40'	C41'	1.38(2)
C5	C6	1.374(11)	C41'	C42'	1.40(2)
C13	C14	1.524(11)	C42'	C43'	1.40(2)
C13	C15	1.520(10)	C43'	C44'	1.37(2)
C13	C16	1.495(11)	Cl7	C50	1.750(7)
C13	C10	1.512(10)	Cl8	C49	1.745(8)
C13	C10'	1.503(19)	O7	C64	1.311(8)
C14	C15	1.496(11)	O8	C64	1.227(8)
F1	C12	1.388(9)	C49	C50	1.370(11)
C7	C8	1.408(11)	C49	C54	1.370(10)
C7	C12	1.392(10)	C50	C51	1.382(10)

C8	C9	1.376(11)	C51	C52	1.383(10)
C9	C10	1.404(12)	C52	C53	1.402(10)
C10	C11	1.388(12)	C52	C55	1.490(10)
C11	C12	1.352(10)	C52	C55'	1.479(19)
F1'	C12'	1.37(2)	C53	C54	1.372(11)
C7'	C8'	1.41(2)	C61	C62	1.517(10)
C7'	C12'	1.40(2)	C61	C63	1.516(10)
C8'	C9'	1.38(2)	C61	C64	1.491(10)
C9'	C10'	1.40(2)	C61	C58	1.520(10)
C10'	C11'	1.38(2)	C61	C58'	1.534(19)
C11'	C12'	1.36(2)	C62	C63	1.464(11)
Cl3	C17	1.725(8)	F4	C60	1.364(8)
Cl4	C18	1.751(8)	C55	C56	1.384(11)
O3	C32	1.314(8)	C55	C60	1.383(11)
O4	C32	1.218(8)	C56	C57	1.406(11)
C17	C18	1.369(11)	C57	C58	1.371(12)
C17	C22	1.395(11)	C58	C59	1.375(11)
C18	C19	1.372(10)	C59	C60	1.389(10)
C19	C20	1.407(10)	F4'	C60'	1.37(2)
C20	C21	1.394(10)	C55'	C56'	1.38(2)
C20	C23	1.510(10)	C55'	C60'	1.39(2)

C20	C23'	1.503(19)	C56'	C57'	1.40(2)
C21	C22	1.383(11)	C57'	C58'	1.38(2)
C29	C30	1.516(10)	C58'	C59'	1.38(2)
C29	C31	1.511(10)	C59'	C60'	1.39(2)
C29	C32	1.498(11)	O9	C70	1.246(8)
C29	C26	1.507(10)	N1	C65	1.355(9)
C29	C26'	1.54(2)	N1	C69	1.344(9)
C30	C31	1.482(10)	N2	C70	1.323(9)
F2	C28	1.373(8)	C65	C66	1.369(10)
C23	C24	1.378(11)	C66	C67	1.381(10)
C23	C28	1.388(11)	C67	C68	1.380(10)
C24	C25	1.371(11)	C68	C69	1.391(10)
C25	C26	1.400(11)	C68	C70	1.497(10)
C26	C27	1.372(11)	O10	C76	1.248(8)
C27	C28	1.374(10)	N3	C71	1.328(9)
F2'	C28'	1.38(2)	N3	C75	1.344(9)
C23'	C24'	1.37(2)	N4	C76	1.326(9)
C23'	C28'	1.40(2)	C71	C72	1.387(11)
C24'	C25'	1.38(2)	C72	C73	1.387(10)
C25'	C26'	1.41(2)	C73	C74	1.396(10)
C26'	C27'	1.38(2)	C74	C75	1.381(10)

C27'	C28'	1.37(2)	C74	C76	1.496(10)
Cl5	C34	1.742(8)	O11	C82	1.247(8)
Cl6	C33	1.718(8)	N5	C77	1.338(9)
O5	C48	1.323(9)	N5	C81	1.336(9)
O6	C48	1.228(8)	N6	C82	1.310(9)
C33	C34	1.384(12)	C77	C78	1.378(10)
C33	C38	1.367(11)	C78	C79	1.371(10)
C34	C35	1.385(11)	C79	C80	1.405(10)
C35	C36	1.397(10)	C80	C81	1.389(10)
C36	C37	1.395(11)	C80	C82	1.494(10)
C36	C39	1.481(10)	O12	C88	1.240(8)
C36	C39'	1.485(19)	N7	C83	1.345(9)
C37	C38	1.392(11)	N7	C87	1.338(9)
C45	C46	1.510(10)	N8	C88	1.342(9)
C45	C47	1.509(10)	C83	C84	1.376(10)
C45	C48	1.501(11)	C84	C85	1.383(10)
C45	C42	1.506(10)	C85	C86	1.385(10)
C45	C42'	1.498(19)	C86	C87	1.385(10)
C46	C47	1.480(11)	C86	C88	1.502(10)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C2	C1	Cl1	119.8(6)	C42'	C45	C48	121(4)
C6	C1	Cl1	120.9(6)	C47	C46	C45	60.6(5)
C6	C1	C2	119.4(7)	C46	C47	C45	60.7(5)
C1	C2	Cl2	120.8(6)	O5	C48	C45	113.5(7)
C3	C2	Cl2	119.2(6)	O6	C48	O5	123.1(7)
C3	C2	C1	119.9(7)	O6	C48	C45	123.4(7)
C2	C3	C4	121.8(7)	C40	C39	C36	120.9(7)
C3	C4	C5	116.8(7)	C44	C39	C36	124.9(7)
C3	C4	C7	123.8(7)	C44	C39	C40	114.1(7)
C3	C4	C7'	123.1(15)	C41	C40	C39	122.0(8)
C5	C4	C7	119.4(7)	C40	C41	C42	121.5(8)
C5	C4	C7'	118.5(14)	C41	C42	C45	120.3(8)
C6	C5	C4	121.5(8)	C43	C42	C45	122.1(8)
C1	C6	C5	120.5(8)	C43	C42	C41	117.6(7)
C15	C13	C14	58.9(5)	C44	C43	C42	118.7(8)
C16	C13	C14	112.1(6)	F3	C44	C39	117.6(7)
C16	C13	C15	113.7(7)	F3	C44	C43	116.3(7)
C16	C13	C10	120.3(8)	C43	C44	C39	126.0(7)

[0305]

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C16	C13	C10'	123(3)	C40'	C39'	C36	124(2)
C10	C13	C14	118.0(7)	C44'	C39'	C36	122(2)
C10	C13	C15	118.8(8)	C44'	C39'	C40'	113.5(18)
C10'	C13	C14	114(2)	C41'	C40'	C39'	123(2)
C10'	C13	C15	118(4)	C40'	C41'	C42'	120(2)
C15	C14	C13	60.4(5)	C41'	C42'	C45	121(2)
C14	C15	C13	60.7(5)	C43'	C42'	C45	121(2)
O1	C16	C13	112.5(7)	C43'	C42'	C41'	117.8(18)
O2	C16	O1	123.7(7)	C44'	C43'	C42'	120(2)
O2	C16	C13	123.8(7)	F3'	C44'	C39'	120(2)
C8	C7	C4	122.1(7)	F3'	C44'	C43'	115(2)
C12	C7	C4	124.9(7)	C43'	C44'	C39'	125(2)
C12	C7	C8	112.8(7)	C50	C49	Cl8	121.6(6)
C9	C8	C7	122.8(8)	C54	C49	Cl8	119.3(6)
C8	C9	C10	121.1(8)	C54	C49	C50	119.0(7)
C9	C10	C13	120.8(8)	C49	C50	Cl7	120.2(6)
C11	C10	C13	121.9(8)	C49	C50	C51	120.8(7)
C11	C10	C9	117.3(7)	C51	C50	Cl7	119.0(6)
C12	C11	C10	119.3(8)	C50	C51	C52	121.3(7)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
F1	C12	C7	116.7(7)	C51	C52	C53	116.8(7)
C11	C12	F1	116.7(7)	C51	C52	C55	124.0(7)
C11	C12	C7	126.6(8)	C51	C52	C55'	126.5(14)
C8'	C7'	C4	123(2)	C53	C52	C55	119.2(7)
C12'	C7'	C4	122(2)	C53	C52	C55'	116.5(13)
C12'	C7'	C8'	110.5(19)	C54	C53	C52	121.4(7)
C9'	C8'	C7'	127(2)	C49	C54	C53	120.7(7)
C8'	C9'	C10'	118(2)	C62	C61	C58	117.8(7)
C9'	C10'	C13	123(2)	C62	C61	C58'	124(2)
C11'	C10'	C13	119(2)	C63	C61	C62	57.7(5)
C11'	C10'	C9'	118(2)	C63	C61	C58	119.0(7)
C12'	C11'	C10'	121(2)	C63	C61	C58'	127(3)
F1'	C12'	C7'	120(2)	C64	C61	C62	114.2(6)
C11'	C12'	F1'	113(2)	C64	C61	C63	112.7(6)
C11'	C12'	C7'	126(2)	C64	C61	C58	120.1(7)
C18	C17	Cl3	123.5(6)	C64	C61	C58'	112(3)
C18	C17	C22	117.3(7)	C63	C62	C61	61.1(5)
C22	C17	Cl3	119.2(7)	C62	C63	C61	61.2(5)
C17	C18	Cl4	119.1(6)	O7	C64	C61	114.6(7)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C17	C18	C19	123.3(7)	O8	C64	O7	123.3(7)
C19	C18	Cl4	117.6(7)	O8	C64	C61	122.2(7)
C18	C19	C20	119.5(7)	C56	C55	C52	122.2(7)
C19	C20	C23	123.3(7)	C60	C55	C52	123.3(7)
C19	C20	C23'	123.7(14)	C60	C55	C56	114.4(7)
C21	C20	C19	118.0(7)	C55	C56	C57	122.4(8)
C21	C20	C23	118.7(7)	C58	C57	C56	120.7(8)
C21	C20	C23'	117.9(13)	C57	C58	C61	121.7(8)
C22	C21	C20	120.8(8)	C57	C58	C59	118.6(7)
C21	C22	C17	121.1(8)	C59	C58	C61	119.7(8)
C30	C29	C26'	127(3)	C58	C59	C60	119.2(8)
C31	C29	C30	58.6(5)	F4	C60	C55	119.2(7)
C31	C29	C26'	124(2)	F4	C60	C59	116.1(7)
C32	C29	C30	113.6(7)	C55	C60	C59	124.7(7)
C32	C29	C31	113.9(7)	C56'	C55'	C52	123(2)
C32	C29	C26	119.1(7)	C56'	C55'	C60'	115.9(18)
C32	C29	C26'	111(3)	C60'	C55'	C52	121(2)
C26	C29	C30	118.4(7)	C55'	C56'	C57'	120(2)
C26	C29	C31	119.0(7)	C58'	C57'	C56'	123(2)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C31	C30	C29	60.5(5)	C57'	C58'	C61	121(2)
C30	C31	C29	60.9(5)	C57'	C58'	C59'	116.0(19)
O3	C32	C29	114.5(7)	C59'	C58'	C61	123(2)
O4	C32	O3	122.6(7)	C58'	C59'	C60'	120(2)
O4	C32	C29	122.9(7)	F4'	C60'	C55'	116(2)
C24	C23	C20	122.4(7)	F4'	C60'	C59'	120(2)
C24	C23	C28	113.7(7)	C55'	C60'	C59'	124(2)
C28	C23	C20	123.7(7)	C69	N1	C65	117.4(6)
C25	C24	C23	124.3(8)	N1	C65	C66	122.7(7)
C24	C25	C26	119.8(8)	C65	C66	C67	119.4(7)
C25	C26	C29	121.3(8)	C68	C67	C66	119.2(7)
C27	C26	C29	121.3(8)	C67	C68	C69	118.2(7)
C27	C26	C25	117.4(7)	C67	C68	C70	120.3(7)
C26	C27	C28	120.4(8)	C69	C68	C70	121.4(7)
F2	C28	C23	119.3(7)	N1	C69	C68	123.1(7)
F2	C28	C27	116.5(7)	O9	C70	N2	121.8(7)
C27	C28	C23	124.1(7)	O9	C70	C68	119.9(6)
C24'	C23'	C20	121(2)	N2	C70	C68	118.3(7)
C24'	C23'	C28'	116.3(18)	C71	N3	C75	118.5(7)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C28'	C23'	C20	122(2)	N3	C71	C72	122.8(7)
C23'	C24'	C25'	123(2)	C71	C72	C73	118.8(7)
C24'	C25'	C26'	121(2)	C72	C73	C74	118.7(7)
C25'	C26'	C29	120(2)	C73	C74	C76	119.8(7)
C27'	C26'	C29	123(2)	C75	C74	C73	118.5(7)
C27'	C26'	C25'	116.0(19)	C75	C74	C76	121.5(6)
C28'	C27'	C26'	122(2)	N3	C75	C74	122.7(7)
F2'	C28'	C23'	114(2)	O10	C76	N4	122.5(7)
C27'	C28'	F2'	123(2)	O10	C76	C74	119.6(6)
C27'	C28'	C23'	121(2)	N4	C76	C74	117.9(7)
C34	C33	Cl6	121.2(7)	C81	N5	C77	117.2(7)
C38	C33	Cl6	121.0(7)	N5	C77	C78	123.1(7)
C38	C33	C34	117.8(7)	C79	C78	C77	119.5(7)
C33	C34	Cl5	120.0(6)	C78	C79	C80	118.9(7)
C33	C34	C35	121.9(7)	C79	C80	C82	124.6(7)
C35	C34	Cl5	118.0(7)	C81	C80	C79	117.2(7)
C34	C35	C36	120.4(8)	C81	C80	C82	118.2(7)
C35	C36	C39	122.9(7)	N5	C81	C80	124.1(7)
C35	C36	C39'	125.9(14)	O11	C82	N6	122.7(7)

表 A5 CSPNCT-超晶胞的键角。

原子	原子	原子	角度/°	原子	原子	原子	角度/°
C37	C36	C35	117.2(7)	O11	C82	C80	119.0(7)
C37	C36	C39	119.8(7)	N6	C82	C80	118.3(8)
C37	C36	C39'	116.9(14)	C87	N7	C83	117.6(7)
C38	C37	C36	121.1(8)	N7	C83	C84	122.3(7)
C33	C38	C37	121.4(8)	C83	C84	C85	120.0(7)
C47	C45	C46	58.7(5)	C84	C85	C86	118.0(7)
C48	C45	C46	112.3(7)	C85	C86	C88	124.2(7)
C48	C45	C47	112.9(6)	C87	C86	C85	118.7(7)
C48	C45	C42	119.3(8)	C87	C86	C88	117.1(7)
C42	C45	C46	119.9(8)	N7	C87	C86	123.4(7)
C42	C45	C47	119.3(8)	O12	C88	N8	122.5(7)
C42'	C45	C46	119(4)	O12	C88	C86	120.3(7)
C42'	C45	C47	117(3)	N8	C88	C86	117.2(7)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
Cl1	C1	C2	Cl2	4.0(9)	C37	C36	C39'	C44 ,	171(4)
Cl1	C1	C2	C3	-177.0(6)	C38	C33	C34	Cl5	-177.9(6)

[0306]

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
Cl1	C1	C6	C5	178.3(6)	C38	C33	C34	C35	4.0(12)
Cl2	C2	C3	C4	177.5(5)	C45	C42	C43	C44	-178.7(9)
C1	C2	C3	C4	-1.5(11)	C45	C42'	C43'	C44 ,	177(7)
C2	C1	C6	C5	-0.3(12)	C46	C45	C48	O5	-154.3(6)
C2	C3	C4	C5	-0.1(10)	C46	C45	C48	O6	27.9(10)
C2	C3	C4	C7	177.6(7)	C46	C45	C42	C41	-143.4(10)
C2	C3	C4	C7'	-165(2)	C46	C45	C42	C43	37.0(15)
C3	C4	C5	C6	1.5(11)	C46	C45	C42'	C41'	-106(6)
C3	C4	C7	C8	-154.5(7)	C46	C45	C42'	C43'	75(7)
C3	C4	C7	C12	31.7(12)	C47	C45	C48	O5	141.5(7)
C3	C4	C7'	C8'	166.9(16)	C47	C45	C48	O6	-36.3(10)
C3	C4	C7'	C12'	-39(5)	C47	C45	C42	C41	-74.8(14)
C4	C5	C6	C1	-1.3(12)	C47	C45	C42	C43	105.6(11)
C4	C7	C8	C9	-172.9(8)	C47	C45	C42'	C41'	-38(8)
C4	C7	C12	F1	-5.1(12)	C47	C45	C42'	C43'	142(5)
C4	C7	C12	C11	175.6(8)	C48	C45	C46	C47	-104.1(7)
C4	C7'	C8'	C9'	160(5)	C48	C45	C47	C46	103.0(7)
C4	C7'	C12'	F1'	27(6)	C48	C45	C42	C41	71.0(13)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C4	C7'	C12'	C11'	-165(5)	C48	C45	C42	C43	-108.6(13)
C5	C4	C7	C8	23.2(11)	C48	C45	C42'	C41'	106(6)
C5	C4	C7	C12	-150.7(8)	C48	C45	C42'	C43'	-73(7)
C5	C4	C7'	C8'	2(3)	C39	C36	C37	C38	-176.6(8)
C5	C4	C7'	C12'	156(3)	C39	C40	C41	C42	-1.2(16)
C6	C1	C2	C12	-177.3(6)	C40	C39	C44	F3	-178.7(8)
C6	C1	C2	C3	1.7(11)	C40	C39	C44	C43	-0.8(15)
C13	C10	C11	C12	-177.5(8)	C40	C41	C42	C45	179.7(9)
C13	C10'	C11'	C12'	-178(6)	C40	C41	C42	C43	-0.6(17)
C14	C13	C16	O1	145.2(6)	C41	C42	C43	C44	1.7(17)
C14	C13	C16	O2	-34.7(10)	C42	C45	C46	C47	108.1(9)
C14	C13	C10	C9	-70.5(13)	C42	C45	C47	C46	-109.2(9)
C14	C13	C10	C11	109.4(11)	C42	C45	C48	O5	-6.3(10)
C14	C13	C10'	C9'	-25(7)	C42	C45	C48	O6	175.9(7)
C14	C13	C10'	C11'	148(4)	C42	C43	C44	F3	176.9(9)
C15	C13	C16	O1	-150.3(6)	C42	C43	C44	C39	-1.0(16)
C15	C13	C16	O2	29.8(11)	C44	C39	C40	C41	1.9(15)
C15	C13	C10	C9	-138.4(10)	C39'	C36	C37	C38	-180(3)
C15	C13	C10	C11	41.4(14)	C39'	C40'	C41'	C42'	2(5)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C15	C13	C10'	C9'	-91(6)	C40'	C39'	C44 ,	F3'	-179(2)
C15	C13	C10'	C11'	82(6)	C40'	C39'	C44 ,	C43'	-3(5)
C16	C13	C14	C15	105.1(7)	C40'	C41'	C42'	C45	-180(7)
C16	C13	C15	C14	-102.5(7)	C40'	C41'	C42'	C43'	0(7)
C16	C13	C10	C9	73.2(12)	C41'	C42'	C43'	C44 ,	-3(7)
C16	C13	C10	C11	-107.0(12)	C42'	C45	C46	C47	105(2)
C16	C13	C10'	C9'	116(5)	C42'	C45	C47	C46	-110(3)
C16	C13	C10'	C11'	-70(6)	C42'	C45	C48	O5	-4(2)
C7	C4	C5	C6	-176.4(7)	C42'	C45	C48	O6	177.9(19)
C7	C8	C9	C10	-2.4(14)	C42'	C43'	C44 ,	F3'	-179(4)
C8	C7	C12	F1	-179.5(7)	C42'	C43'	C44 ,	C39'	4(7)
C8	C7	C12	C11	1.2(13)	C44 ,	C39'	C40'	C41'	0(3)
C8	C9	C10	C13	-179.8(8)	Cl7	C50	C51	C52	178.3(6)
C8	C9	C10	C11	0.3(16)	Cl8	C49	C50	Cl7	0.2(10)
C9	C10	C11	C12	2.4(16)	Cl8	C49	C50	C51	178.3(6)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C10	C13	C14	C15	-108.4(9)	C18	C49	C54	C53	-178.4(6)
C10	C13	C15	C14	107.1(8)	C49	C50	C51	C52	0.2(11)
C10	C13	C16	O1	-0.4(10)	C50	C49	C54	C53	0.3(12)
C10	C13	C16	O2	179.7(7)	C50	C51	C52	C53	0.0(11)
C10	C11	C12	F1	177.4(9)	C50	C51	C52	C55	-179.4(8)
C10	C11	C12	C7	-3.3(15)	C50	C51	C52	C55'	-175(3)
C12	C7	C8	C9	1.6(12)	C51	C52	C53	C54	0.0(11)
C7'	C4	C5	C6	167(2)	C51	C52	C55	C56	-153.5(9)
C7'	C8'	C9'	C10'	-1(5)	C51	C52	C55	C60	31.9(14)
C8'	C7'	C12'	F1'	-176(2)	C51	C52	C55'	C56'	166.9(14)
C8'	C7'	C12'	C11'	-8(4)	C51	C52	C55'	C60'	-6(6)
C8'	C9'	C10'	C13	174(6)	C52	C53	C54	C49	-0.1(12)
C8'	C9'	C10'	C11'	1(6)	C52	C55	C56	C57	-175.1(8)
C9'	C10'	C11'	C12'	-4(7)	C52	C55	C60	F4	-5.5(13)
C10'	C13	C14	C15	-109(3)	C52	C55	C60	C59	175.0(8)
C10'	C13	C15	C14	102.5(18)	C52	C55'	C56'	C57'	-174(6)
C10'	C13	C16	O1	3(2)	C52	C55'	C60'	F4'	-8(7)
C10'	C13	C16	O2	-177(2)	C52	C55'	C60'	C59'	174(5)
C10'	C11'	C12'	F1'	177(4)	C53	C52	C55	C56	27.1(14)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C10'	C11'	C12'	C7'	9(7)	C53	C52	C55	C60	-147.5(8)
C12'	C7'	C8'	C9'	4(3)	C53	C52	C55'	C56'	-8(3)
Cl3	C17	C18	Cl4	-1.6(9)	C53	C52	C55'	C60'	179(4)
Cl3	C17	C18	C19	-179.6(6)	C54	C49	C50	Cl7	-178.4(6)
Cl3	C17	C22	C21	177.7(6)	C54	C49	C50	C51	-0.4(12)
Cl4	C18	C19	C20	-176.7(5)	C61	C58	C59	C60	-177.2(8)
C17	C18	C19	C20	1.3(11)	C61	C58'	C59'	C60'	167(6)
C18	C17	C22	C21	-1.7(12)	C62	C61	C64	O7	151.8(6)
C18	C19	C20	C21	-0.6(10)	C62	C61	C64	O8	-29.2(10)
C18	C19	C20	C23	177.8(7)	C62	C61	C58	C57	98.3(10)
C18	C19	C20	C23'	172(3)	C62	C61	C58	C59	-83.4(11)
C19	C20	C21	C22	-1.2(11)	C62	C61	C58'	C57'	136(4)
C19	C20	C23	C24	156.3(8)	C62	C61	C58'	C59'	-42(7)
C19	C20	C23	C28	-27.5(13)	C63	C61	C64	O7	-144.7(6)
C19	C20	C23'	C24'	-161.9(14)	C63	C61	C64	O8	34.2(10)
C19	C20	C23'	C28'	13(6)	C63	C61	C58	C57	31.8(13)
C20	C21	C22	C17	2.4(12)	C63	C61	C58	C59	-149.9(8)
C20	C23	C24	C25	176.5(8)	C63	C61	C58'	C57'	64(6)
C20	C23	C28	F2	2.1(13)	C63	C61	C58'	C59'	-114(5)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C20	C23	C28	C27	-175.7(8)	C64	C61	C62	C63	102.4(7)
C20	C23'	C24'	C25'	175(6)	C64	C61	C63	C62	-105.2(7)
C20	C23'	C28'	F2'	7(7)	C64	C61	C58	C57	-114.4(10)
C20	C23'	C28'	C27'	178(5)	C64	C61	C58	C59	63.9(11)
C21	C20	C23	C24	-25.3(13)	C64	C61	C58'	C57'	-81(6)
C21	C20	C23	C28	150.9(8)	C64	C61	C58'	C59'	102(5)
C21	C20	C23'	C24'	11(3)	C55	C52	C53	C54	179.4(8)
C21	C20	C23'	C28'	-174(4)	C55	C56	C57	C58	0.7(14)
C22	C17	C18	Cl4	177.8(6)	C56	C55	C60	F4	179.5(8)
C22	C17	C18	C19	-0.2(11)	C56	C55	C60	C59	0.0(14)
C29	C26	C27	C28	178.5(8)	C56	C57	C58	C61	177.1(8)
C29	C26'	C27'	C28'	-170(6)	C56	C57	C58	C59	-1.2(14)
C30	C29	C32	O3	145.3(7)	C57	C58	C59	C60	1.2(13)
C30	C29	C32	O4	-34.6(10)	C58	C61	C62	C63	-108.3(8)
C30	C29	C26	C25	-33.7(12)	C58	C61	C63	C62	106.3(8)
C30	C29	C26	C27	144.2(9)	C58	C61	C64	O7	3.4(10)
C30	C29	C26'	C25'	-70(6)	C58	C61	C64	O8	-177.7(7)
C30	C29	C26'	C27'	99(5)	C58	C59	C60	F4	179.9(7)
C31	C29	C32	O3	-150.1(6)	C58	C59	C60	C55	-0.5(13)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C31	C29	C32	O4	30.1(11)	C60	C55	C56	C57	0.0(14)
C31	C29	C26	C25	-101.6(10)	C55'	C52	C53	C54	175(3)
C31	C29	C26	C27	76.3(11)	C55'	C56'	C57'	C58'	-6(6)
C31	C29	C26'	C25'	-144(4)	C56'	C55'	C60'	F4'	178(2)
C31	C29	C26'	C27'	25(7)	C56'	C55'	C60'	C59'	1(5)
C32	C29	C30	C31	104.6(7)	C56'	C57'	C58'	C61	-167(5)
C32	C29	C31	C30	-104.0(7)	C56'	C57'	C58'	C59'	11(7)
C32	C29	C26	C25	111.4(10)	C57'	C58'	C59'	C60'	-10(7)
C32	C29	C26	C27	-70.6(11)	C58'	C61	C62	C63	-115(3)
C32	C29	C26'	C25'	75(5)	C58'	C61	C63	C62	110(2)
C32	C29	C26'	C27'	-116(5)	C58'	C61	C64	O7	5.1(17)
C23	C20	C21	C22	-179.7(8)	C58'	C61	C64	O8	-176.0(16)
C23	C24	C25	C26	-2.5(14)	C58'	C59'	C60'	F4'	-173(4)
C24	C23	C28	F2	178.5(8)	C58'	C59'	C60'	C55'	5(7)
C24	C23	C28	C27	0.8(13)	C60'	C55'	C56'	C57'	-1(3)
C24	C25	C26	C29	-177.8(8)	N1	C65	C66	C67	0.5(12)
C24	C25	C26	C27	4.2(13)	C65	N1	C69	C68	2.0(10)
C25	C26	C27	C28	-3.5(13)	C65	C66	C67	C68	0.4(11)
C26	C29	C30	C31	-108.4(8)	C66	C67	C68	C69	-0.1(10)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C26	C29	C31	C30	107.4(8)	C66	C67	C68	C70	-177.1(7)
C26	C29	C32	O3	-1.5(10)	C67	C68	C69	N1	-1.2(11)
C26	C29	C32	O4	178.7(7)	C67	C68	C70	O9	23.3(11)
C26	C27	C28	F2	-176.8(8)	C67	C68	C70	N2	-157.1(7)
C26	C27	C28	C23	1.1(14)	C69	N1	C65	C66	-1.7(11)
C28	C23	C24	C25	0.0(14)	C69	C68	C70	O9	-153.6(7)
C23'	C20	C21	C22	-175(3)	C69	C68	C70	N2	26.0(10)
C23'	C24'	C25'	C26'	7(6)	C70	C68	C69	N1	175.8(7)
C24'	C23'	C28'	F2'	-178(2)	N3	C71	C72	C73	1.8(12)
C24'	C23'	C28'	C27'	-6(5)	C71	N3	C75	C74	-0.1(11)
C24'	C25'	C26'	C29	164(5)	C71	C72	C73	C74	-1.4(11)
C24'	C25'	C26'	C27'	-7(7)	C72	C73	C74	C75	0.3(10)
C25'	C26'	C27'	C28'	0(8)	C72	C73	C74	C76	177.0(7)
C26'	C29	C30	C31	-111(2)	C73	C74	C75	N3	0.4(11)
C26'	C29	C31	C30	116(3)	C73	C74	C76	O10	-22.4(10)
C26'	C29	C32	O3	-4.8(18)	C73	C74	C76	N4	157.2(7)
C26'	C29	C32	O4	175.4(17)	C75	N3	C71	C72	-1.1(11)
C26'	C27'	C28'	F2'	178(4)	C75	C74	C76	O10	154.2(7)
C26'	C27'	C28'	C23'	7(8)	C75	C74	C76	N4	-26.2(10)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C28'	C23'	C24'	C25'	-1(3)	C76	C74	C75	N3	-176.2(7)
Cl5	C34	C35	C36	179.0(6)	N5	C77	C78	C79	0.5(11)
Cl6	C33	C34	Cl5	1.0(10)	C77	N5	C81	C80	1.5(11)
Cl6	C33	C34	C35	-177.2(6)	C77	C78	C79	C80	0.4(11)
Cl6	C33	C38	C37	178.9(6)	C78	C79	C80	C81	-0.3(10)
C33	C34	C35	C36	-2.8(12)	C78	C79	C80	C82	-179.5(7)
C34	C33	C38	C37	-2.3(12)	C79	C80	C81	N5	-0.6(11)
C34	C35	C36	C37	-0.2(11)	C79	C80	C82	O11	-151.7(7)
C34	C35	C36	C39	178.2(8)	C79	C80	C82	N6	26.6(11)
C34	C35	C36	C39'	-179(3)	C81	N5	C77	C78	-1.4(11)
C35	C36	C37	C38	1.9(11)	C81	C80	C82	O11	29.2(10)
C35	C36	C39	C40	-150.2(9)	C81	C80	C82	N6	-152.5(7)
C35	C36	C39	C44	31.7(14)	C82	C80	C81	N5	178.6(7)
C35	C36	C39'	C40'	171.8(15)	N7	C83	C84	C85	0.7(11)
C35	C36	C39'	C44 ,	-11(7)	C83	N7	C87	C86	0.3(11)
C36	C37	C38	C33	-0.6(12)	C83	C84	C85	C86	0.4(11)
C36	C39	C40	C41	-176.5(8)	C84	C85	C86	C87	-1.1(10)
C36	C39	C44	F3	-0.4(14)	C84	C85	C86	C88	179.5(7)

表 A6 CSPNCT-超晶胞的扭转角。

A	B	C	D	角度/°	A	B	C	D	角度/°
C36	C39	C44	C43	177.5(8)	C85	C86	C87	N7	0.8(11)
C36	C39'	C40'	C41'	178(6)	C85	C86	C88	O12	-152.7(7)
C36	C39'	C44 ,	F3'	3(7)	C85	C86	C88	N8	28.7(11)
C36	C39'	C44 ,	C43'	179(6)	C87	N7	C83	C84	-1.0(11)
C37	C36	C39	C40	28.2(14)	C87	C86	C88	O12	27.9(10)
C37	C36	C39	C44	-150.0(9)	C87	C86	C88	N8	-150.7(7)
C37	C36	C39'	C40'	-7(4)	C88	C86	C87	N7	-179.8(7)

表 A7 CSPNCT-超晶胞的氢原子坐标 ($\text{\AA} \times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

原子	x	y	z	U(eq)
H1	10860.44	7939.64	8296.74	44
H3	6272.84	10584.72	6454.74	33
H5	9981.16	8405.73	5970.16	39
H6	9590.88	9423.99	5361.48	48
H14A	10201.63	5086.42	7409.55	47
H14B	10857.67	4867.38	7888.39	47
H15A	8498.8	5820.18	8182.24	47

[0307]

表 A7 CSPNCT-超晶胞的氢原子坐标 ($\text{\AA} \times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

原子	x	y	z	U(eq)
H15B	7842.89	6039.19	7703.5	47
H8	10670.69	8144.99	6617.07	35
H9	11213.54	6976.22	7182.27	35
H11	7035.56	8032.5	7489.51	33
H8'	9906.73	7223.02	6391.95	35
H9'	10641.78	6148.72	6978.64	35
H11'	7634.84	8605.14	7642.13	33
H3A	5912.1	7883.64	8295.62	43
H19	1006.66	10201.95	6446.86	35
H21	5141.95	8638.5	6090.24	41
H22	4719.52	9751.07	5501.47	50
H30A	5267.2	4900.41	7474.37	41
H30B	5969.35	4743.82	7946.63	41
H31A	3647.76	5702.42	8252.16	39
H31B	2945.8	5858.96	7780.03	39
H24	5097.7	7256.63	6456.46	35
H25	5692.9	6108.85	7024.71	35
H27	2529.08	8417.35	7688.14	33
H24'	5612.5	8028.35	6642.1	35

表 A7 CSPNCT-超晶胞的氢原子坐标 ($\text{\AA} \times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

原子	x	y	z	U(eq)
H25'	6217.29	7154.55	7277.31	35
H27'	2078.88	7833.54	7523.06	33
H5A	4442.71	7080.88	1717.9	46
H35	1951.4	4476.07	3510.4	36
H37	3493.79	6604.22	4019.43	40
H38	4024.11	5529.78	4620.11	47
H46A	6.16	9214.52	1771.63	42
H46B	-600.78	9045.71	2243.4	42
H47A	764.23	9973.07	2552.69	42
H47B	1371.12	10141.86	2080.96	42
H40	4089.19	6831.64	3363.98	35
H41	3655.9	7962.32	2787.33	35
H43	331.66	7135.87	2503.58	33
H40'	2859.76	7669.53	3559.4	35
H41'	2517.1	8745.21	2967.91	35
H43'	1358.95	6517.86	2356.11	33
H7	698.54	2897.91	8268.8	43
H51	3424.79	5248.93	6416.94	34
H53	1070.73	3558.45	6050.83	36

表 A7 CSPNCT-超晶胞的氢原子坐标 ($\text{\AA} \times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

原子	x	y	z	U(eq)
H54	396.15	4681.4	5471.43	45
H62A	5750.25	903.64	7750.75	40
H62B	5160.67	790.97	8230.93	40
H63A	3840.14	-204.35	7959.31	41
H63B	4429.68	-91.69	7479.17	41
H56	2562.53	2180.24	6412.15	35
H57	3011.12	1066.66	7006.33	35
H59	3434.29	3523.55	7671.75	33
H56'	1227.83	2818.55	6574.28	35
H57'	1498.44	1922.33	7216.01	35
H59'	4274.47	3202.37	7564.42	33
H2A	6254.28	4860.77	155.68	37
H2B	7453.37	4120.82	428.06	37
H65	7977.14	423.02	1453.78	36
H66	6334.3	366.58	983.76	37
H67	5384.91	1820.2	507.33	32
H69	7824.57	3287.07	997.51	27
H4A	8745.89	5135.82	9843.98	36
H4B	7572.57	5851.88	9558.81	36

表 A7 CSPNCT-超晶胞的氢原子坐标 ($\text{\AA} \times 10^4$) 和各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

原子	x	y	z	U(eq)
H71	7067.02	9524.79	8527.35	38
H72	8617	9662.33	9023.26	36
H73	9578.57	8208.5	9505.51	36
H75	7237.79	6677.64	8991.13	32
H6A	3588.04	517.61	9995.33	38
H6B	2395.59	1342.61	9742.54	38
H77	2602.47	4528.34	8524.68	35
H78	949.74	4512.81	9024.77	34
H79	1586.41	3134.16	9534.77	36
H81	5516.48	1883.89	9007.6	31
H8A	8551.53	524.98	9984.24	36
H8B	7382.21	1392.96	9737.68	36
H83	7761.63	4478.42	8497.54	37
H84	6089.43	4518.53	8999.82	37
H85	6671.06	3152.73	9520.66	33
H87	10582.56	1783.27	8992.33	31

[0308]

表 8 CSPNCT-超晶胞的原子占有率

原子	占有率	原子	占有率	原子	占有率
F1	0.894(3)	C7	0.894(3)	C8	0.894(3)
H8	0.894(3)	C9	0.894(3)	H9	0.894(3)
C10	0.894(3)	C11	0.894(3)	H11	0.894(3)
C12	0.894(3)	F1'	0.106(3)	C7'	0.106(3)
C8'	0.106(3)	H8'	0.106(3)	C9'	0.106(3)
H9'	0.106(3)	C10'	0.106(3)	C11'	0.106(3)
H11'	0.106(3)	C12'	0.106(3)	F2	0.894(3)
C23	0.894(3)	C24	0.894(3)	H24	0.894(3)
C25	0.894(3)	H25	0.894(3)	C26	0.894(3)
C27	0.894(3)	H27	0.894(3)	C28	0.894(3)
F2'	0.106(3)	C23'	0.106(3)	C24'	0.106(3)
H24'	0.106(3)	C25'	0.106(3)	H25'	0.106(3)
C26'	0.106(3)	C27'	0.106(3)	H27'	0.106(3)
C28'	0.106(3)	F3	0.894(3)	C39	0.894(3)
C40	0.894(3)	H40	0.894(3)	C41	0.894(3)
H41	0.894(3)	C42	0.894(3)	C43	0.894(3)
H43	0.894(3)	C44	0.894(3)	F3'	0.106(3)
C39'	0.106(3)	C40'	0.106(3)	H40'	0.106(3)
C41'	0.106(3)	H41'	0.106(3)	C42'	0.106(3)
C43'	0.106(3)	H43'	0.106(3)	C44'	0.106(3)

表 8 CSPNCT-超晶胞的原子占有率					
原子	占有率	原子	占有率	原子	占有率
F4	0.894(3)	C55	0.894(3)	C56	0.894(3)
H56	0.894(3)	C57	0.894(3)	H57	0.894(3)
C58	0.894(3)	C59	0.894(3)	H59	0.894(3)
C60	0.894(3)	F4'	0.106(3)	C55'	0.106(3)
C56'	0.106(3)	H56'	0.106(3)	C57'	0.106(3)
H57'	0.106(3)	C58'	0.106(3)	C59'	0.106(3)
H59'	0.106(3)	C60'	0.106(3)		

示例8

[0309] CSPNCT的DSC显示出吸热事件,其起始温度为114.0℃,最大峰为116.7℃, ΔH 为60.5J/g,结束温度为121.1℃。该事件之后是更宽广的吸热事件,最大峰值温度为159.1℃,终点温度为183.2℃。TGA表明降解似乎在135℃左右开始发生。从环境温度到105.0℃的质量损失为0.3%,到122.0℃的质量损失为0.6%,到183.2℃的质量损失为7.2% (总质量损失)。

[0310] 5-95%RH的CSPNCT(R23809-012-001)的完整DVS实验的结果分别呈现在图5和图6中,分别是动力学和等温DVS曲线以及在表11中。

[0311] 表11

R23809-DVS-012-001, CSPNCT							
2 个循环中的循环 1	RH 开始 (%)	RH 结束 (%)	质量变化 (%)	2 个循环中的循环 2	RH 开始 (%)	RH 结束 (%)	质量变化 (%)
吸附	5	95	0.17	吸附	5	95	0.18
解吸	95	5	-0.17	解吸	95	5	-0.17

[0312] 该材料的平均吸水或解吸水在5-95%RH之间为 $0.17 \pm 0.00\%$ 。该材料在95%RH下

应被视为非吸湿 (<0.2%, Ph.Eur.9.0)。

[0313] 曝光前和曝光后材料的XRPD结果呈现在图7中并且彼此相当。在经历两个DVS吸附/解吸附循环后,CSP、CSPNCT和NCT均没有固态形态变化。这些结论是基于具有与曝光前材料相当的XRPD图的曝光后材料的XRPD图。

[0314] 表12A、12B和12C分别显示CSP、CSPNCT和NCT的水蒸气吸附和解吸的表格结果。

[0315] 表12A

R23809-DVS-003, CSP-1103, 批次 N1200856 (1-004281-100, 72849)							
2 个循环 中的 循 环 1	RH 开始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变 化 (%)	2 个循环 中的 循 环 2	RH 开 始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变化 (%)
吸附	5	95	1.10	吸附	5	95	1.13
解吸附	95	5	-1.11	解吸附	95	5	-1.13

[0316] 表12B

R23809-DVS-012-001, CSPNCT							
2 个循环 中的 循 环 1	RH 开始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变 化 (%)	2 个循环 中的 循 环 2	RH 开 始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变化 (%)
吸附	5	95	0.17	吸附	5	95	0.18
解吸附	95	5	-0.17	解吸附	95	5	-0.17

表12C

R23809-DVS-NCT							
2 个循环 中的循 环 1	RH 开始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变 化 (%)	2 个循环 中的循 环 2	RH 开 始 (%)	RH 结 束 (%)	质量变 化 (%)
吸附	5	95	1.11	吸附	5	95	1.18
解吸附	95	5	-1.11	解吸附	95	5	-1.18

[0317] 图8A、图8B和图8C分别显示CSP、CSPNCT和NCT的水蒸气吸附和解吸附等温线。

[0318] 根据DVS结果,CSPNCT的非吸湿性比单独的CSP-1103具有明显的优势。

示例9

[0319] 开发了CSP-1103和共形成物的HPLC测定法。

[0320] 方法条件:

柱:Agilent Poroshell 120 EC-C18,4.6x50mm,2.7 μ m

流动相A:0.05%TFA水溶液

流动相B:0.05%TFA的乙腈溶液

流速:1.0毫升/分钟

曲线:梯度(参见下表13A)

柱温:40°C

UV检测:262nm(带宽=4nm;参考=关闭)

220nm(带宽=4nm;参考=关闭)

浓度:0.03毫克/升

样品稀释剂:0.05%TFA的50/50(v/v)水/乙腈溶液

进样量:2.0 μ L

针头清洗模式:小瓶冲洗

针头清溶剂:稀释剂

运行时间:15分钟。

表13A

时间(min)	%流动相A	%流动相B
0.0	90	10
2.0	90	10
7.0	10	90
10.0	10	90
10.1	90	10
15.0	90	10

[0321] 表13B中提供了预期保留时间。

表13B

化合物	保留时间 (min)	相对保留时间
抗坏血酸	0.54	0.07
烟酰胺	0.56	0.07
苯基丙氨酸	1.36	0.18
糖精	1.40	0.18
咖啡因	2.02	0.27
咖啡酸	2.48	0.33
香草醛	3.88	0.51
苯甲酸	4.71	0.62
CSP-1103	7.59	1.00

[0322] 未检测到谷氨酸。柠檬酸在注射空隙处洗脱,响应非常差。所有其他成分均在262nm处检测到具有合理的响应水平。存在两对未解离的共形成物:烟酰胺和抗坏血酸,以及苯丙氨酸和糖精。

[0323] 证明了CSP-1103在3-300 μ g/mL范围内的方法线性。制备共形成物的混合物并储存在4 $^{\circ}$ C下,以用于将来对组分进行RT标记。

示例10

[0324] 研究了第二组共形成物,重点关注酸-酸同合成子(homosynthon)超分子结构相互作用。尝试了两种筛选:(1)饱和溶液共结晶和(2)溶剂辅助研磨共结晶。结果如表14所示。

表14

饱和溶液共结晶							
R23809-015-###	溶剂 (50μL)	CSP (mmol)	共形成物	MW (mg/mmol)	mmol	命名	XRPD 评论
001	乙酸乙酯：乙醇 1:1	0.10	琥珀酸	118.09	NA	CSPSCA	CSP & SCA
002		0.10	对香豆酸	164.16	NA	CSPCOU	CSP & COU
003		0.10	马尿酸	179.18	NA	CSPHPA	CSP & HPA
004		0.10	富马酸	116.07	NA	CSPFMA	CSP & FMA

溶剂辅助研磨共结晶							
R23809-015-###	溶剂	CSP (mmol)	共形成物	MW (mg/mmol)	mmol	命名	XRPD 评论
005	乙酸乙酯：乙醇 1:1	0.11	琥珀酸	118.09	0.12	CSPSCA	CSP & SCA
006		0.11	对香豆酸	164.16	0.11	CSPCOU	CSP & COU
007		0.11	马尿酸	179.18	0.12	CSPHPA	CSP & HPA
008		0.11	富马酸	116.07	0.11	CSPFMA	CSP & FMA

[0325] 通过这些筛选均未发现新的共晶。

[0326] 本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用并入。不承认本文引用的参考文献是所要求保护的公开内容的现有技术。如有冲突,以本说明书(包括定义)为准。

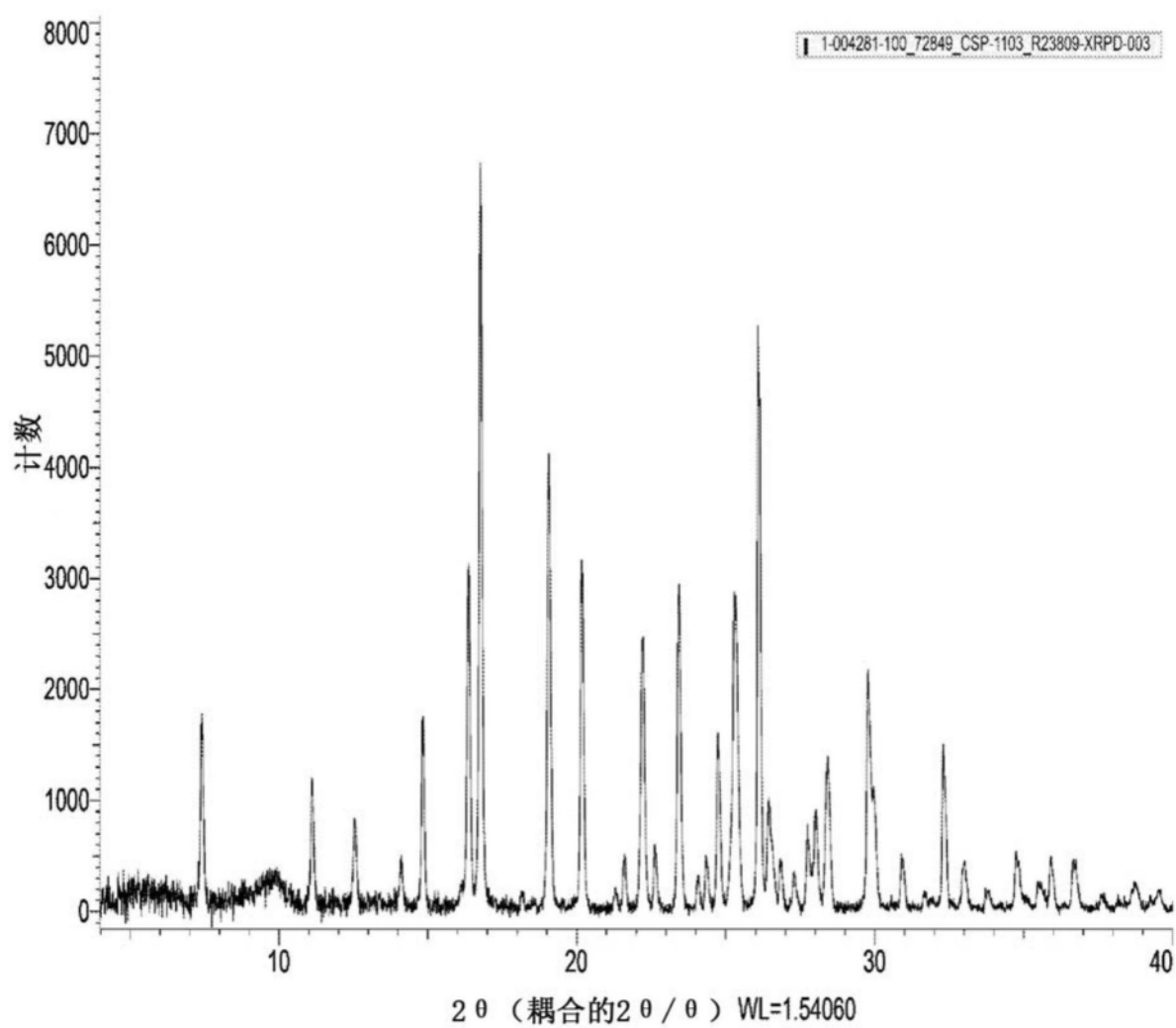


图1A

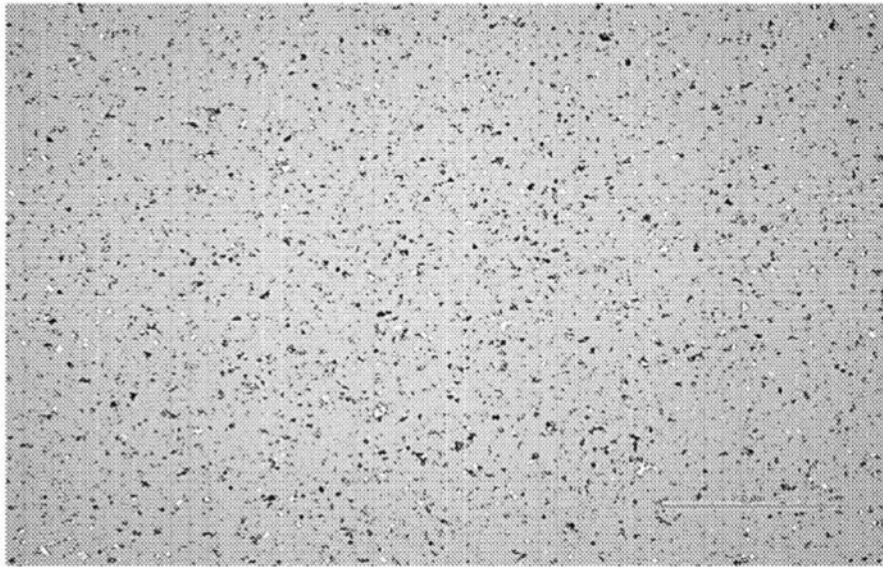


图1B

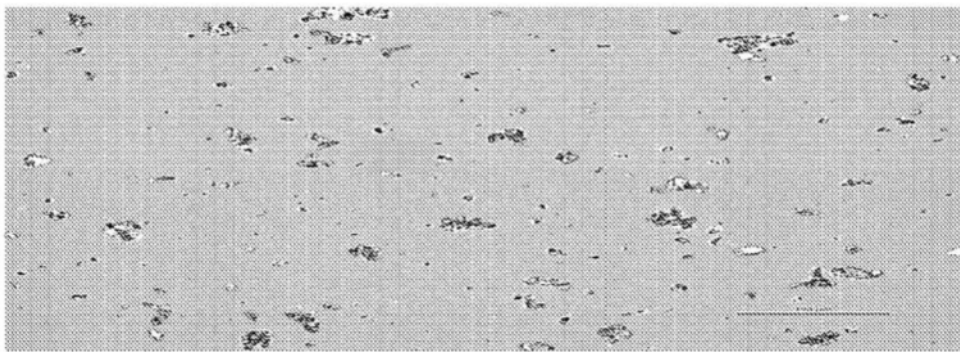


图1C

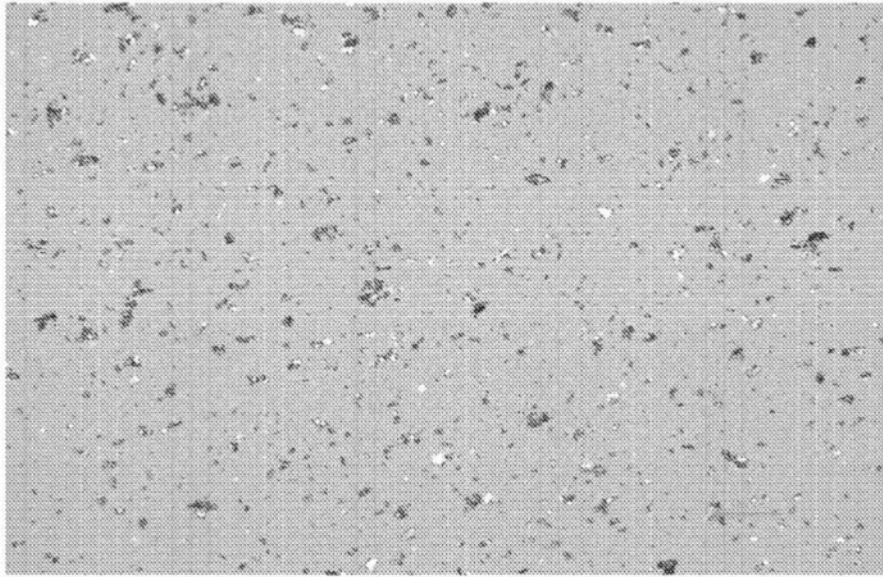


图1D

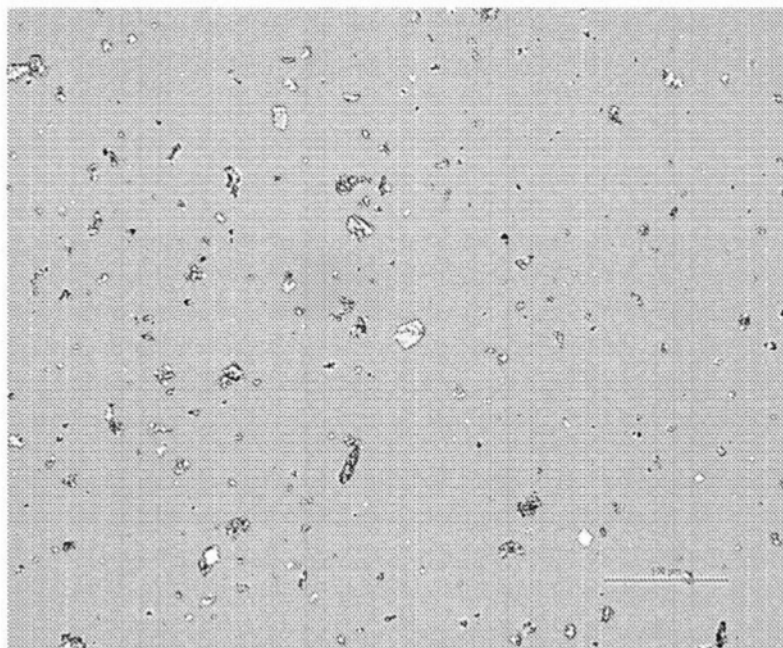


图1E

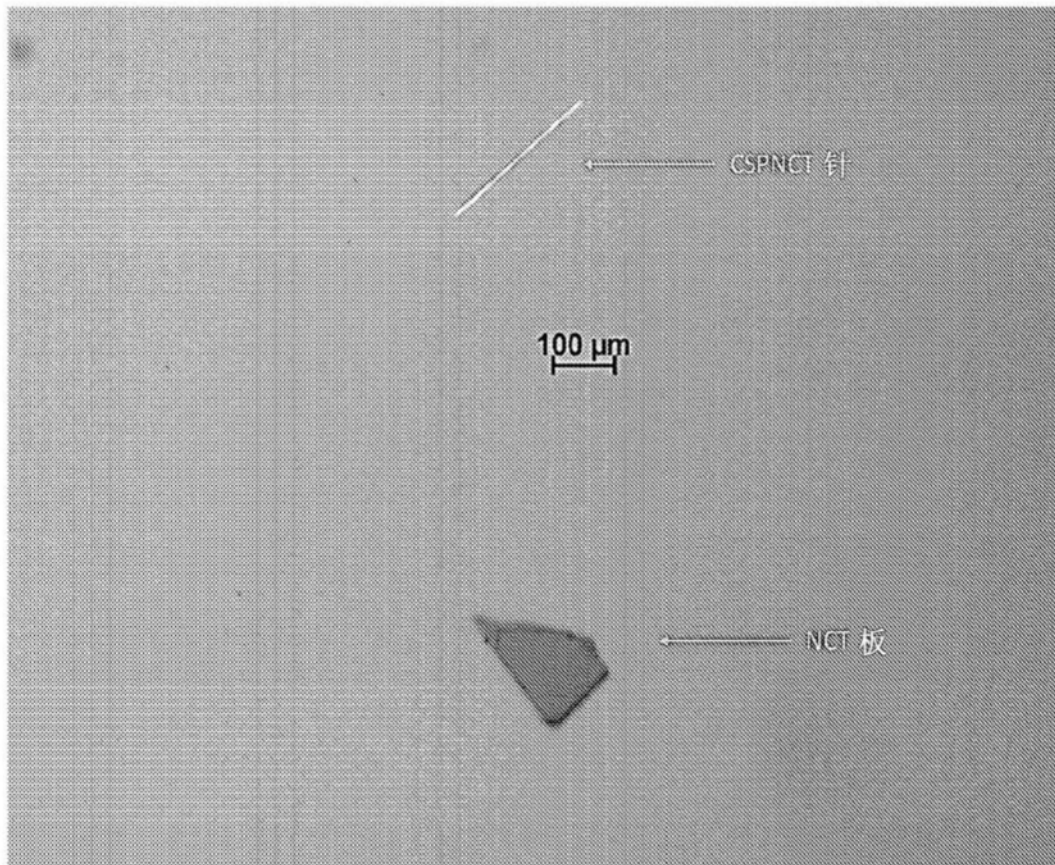


图2

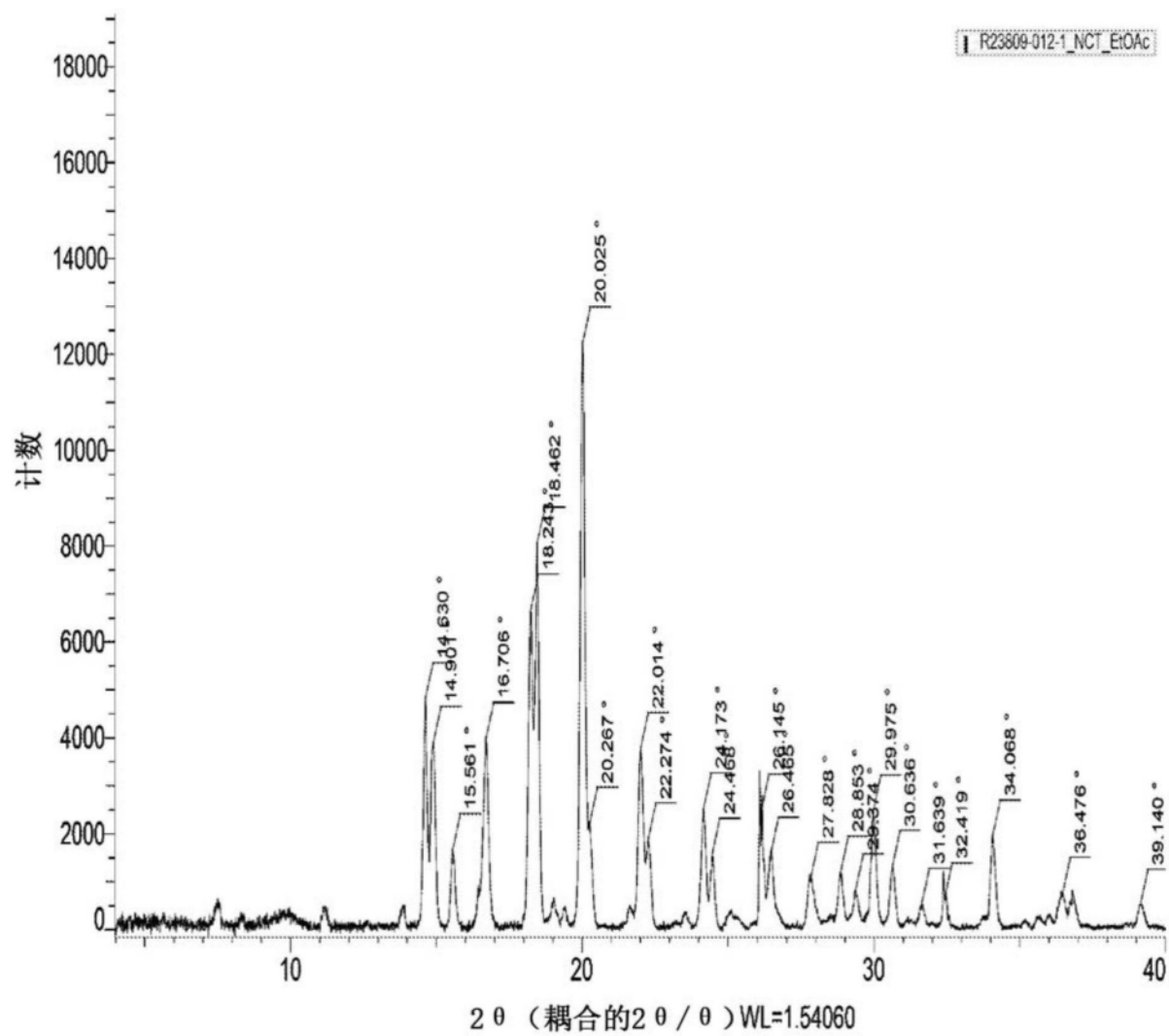


图3A

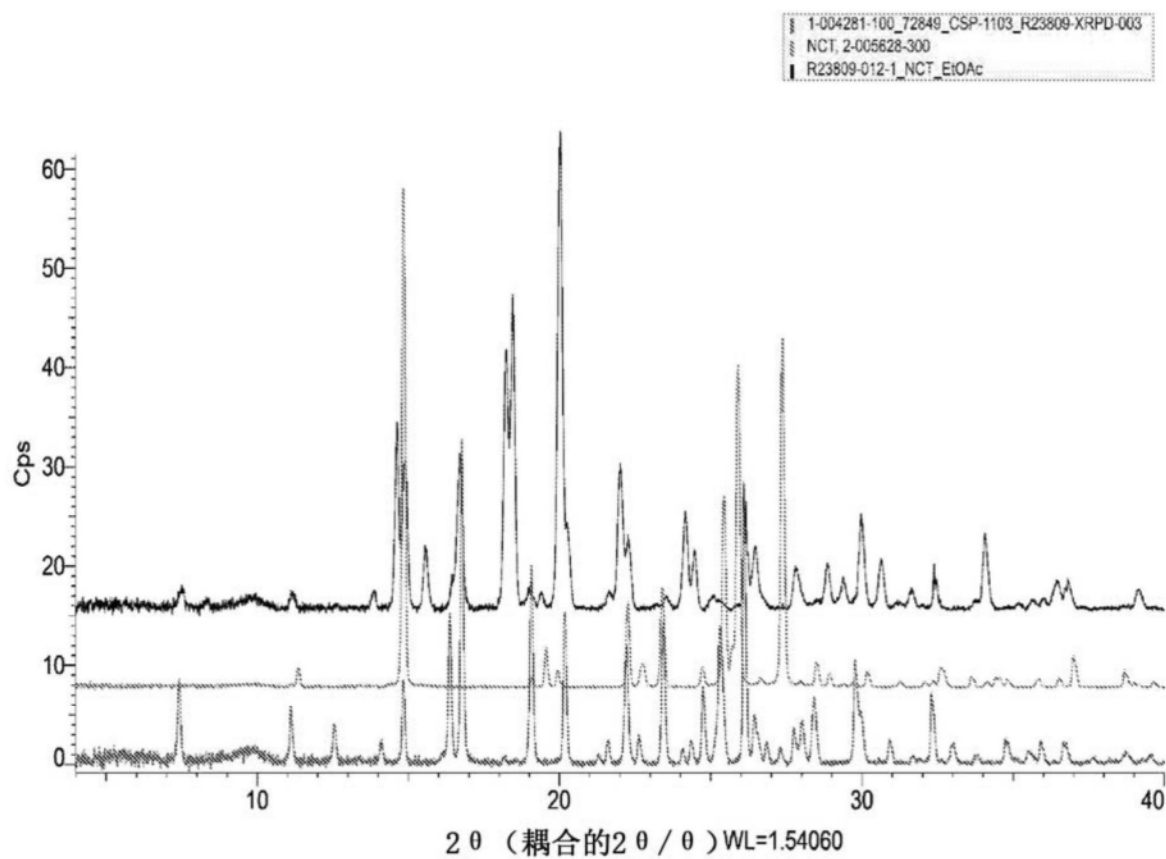


图3B

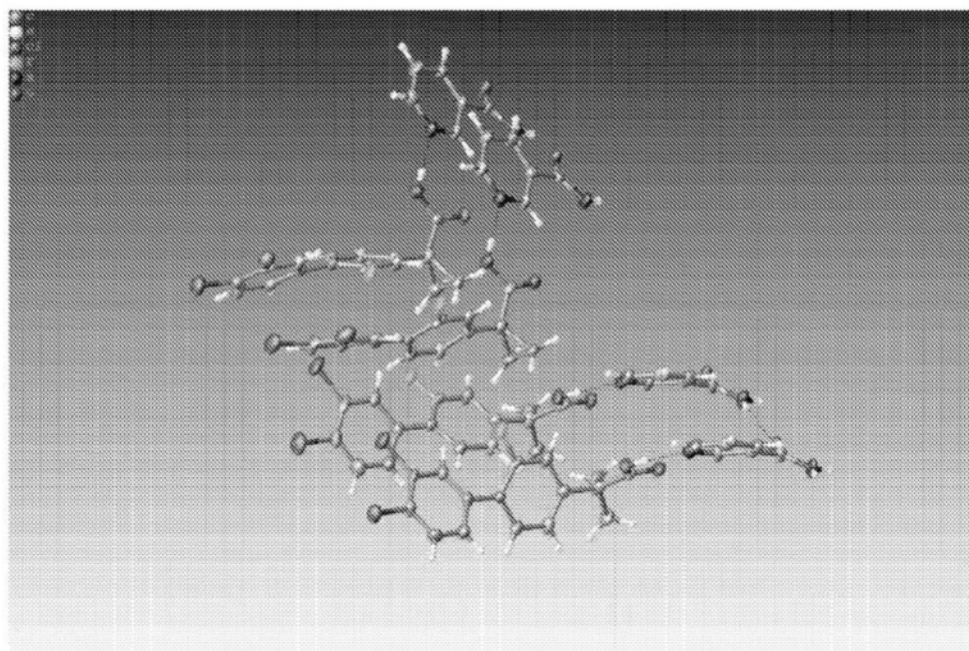


图4

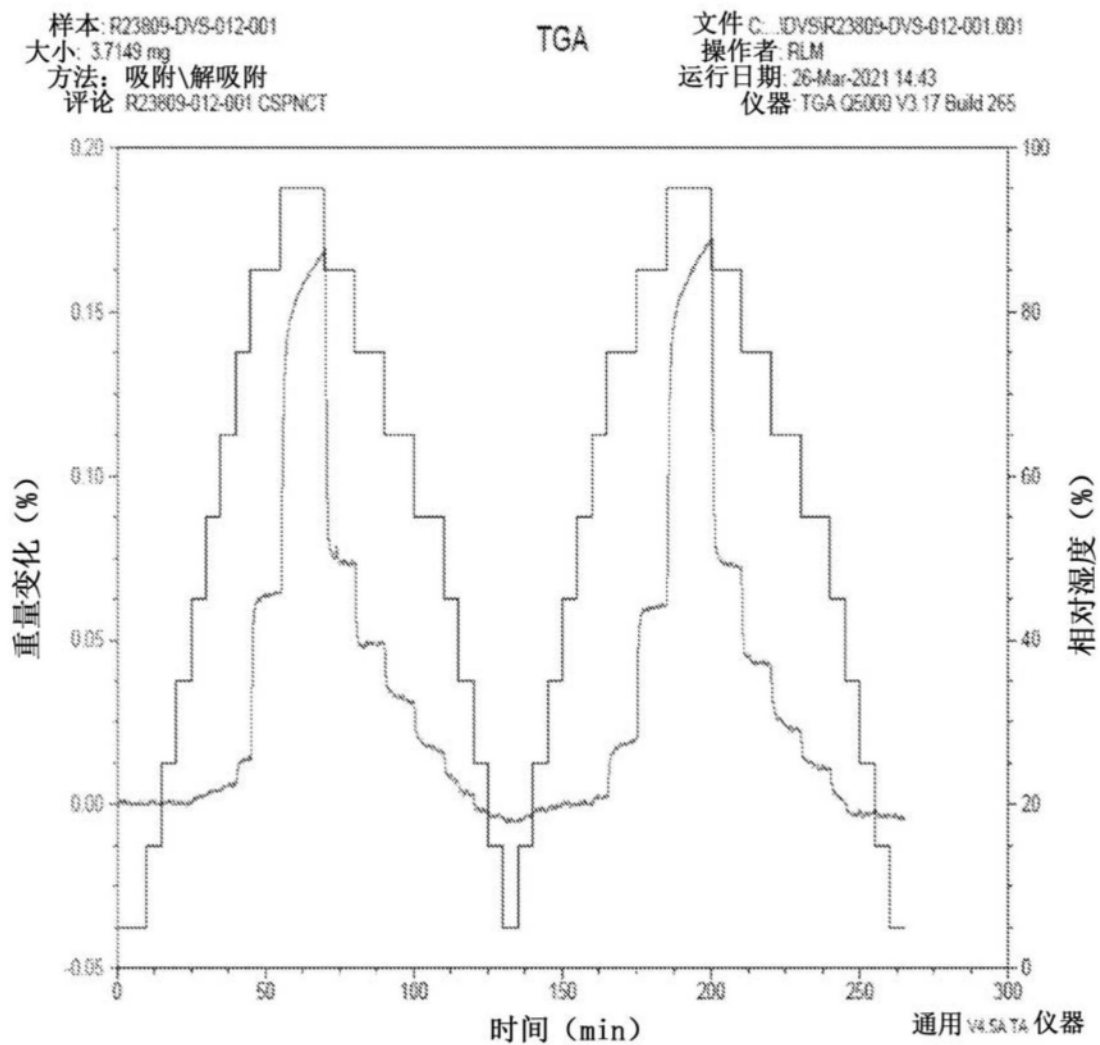


图5

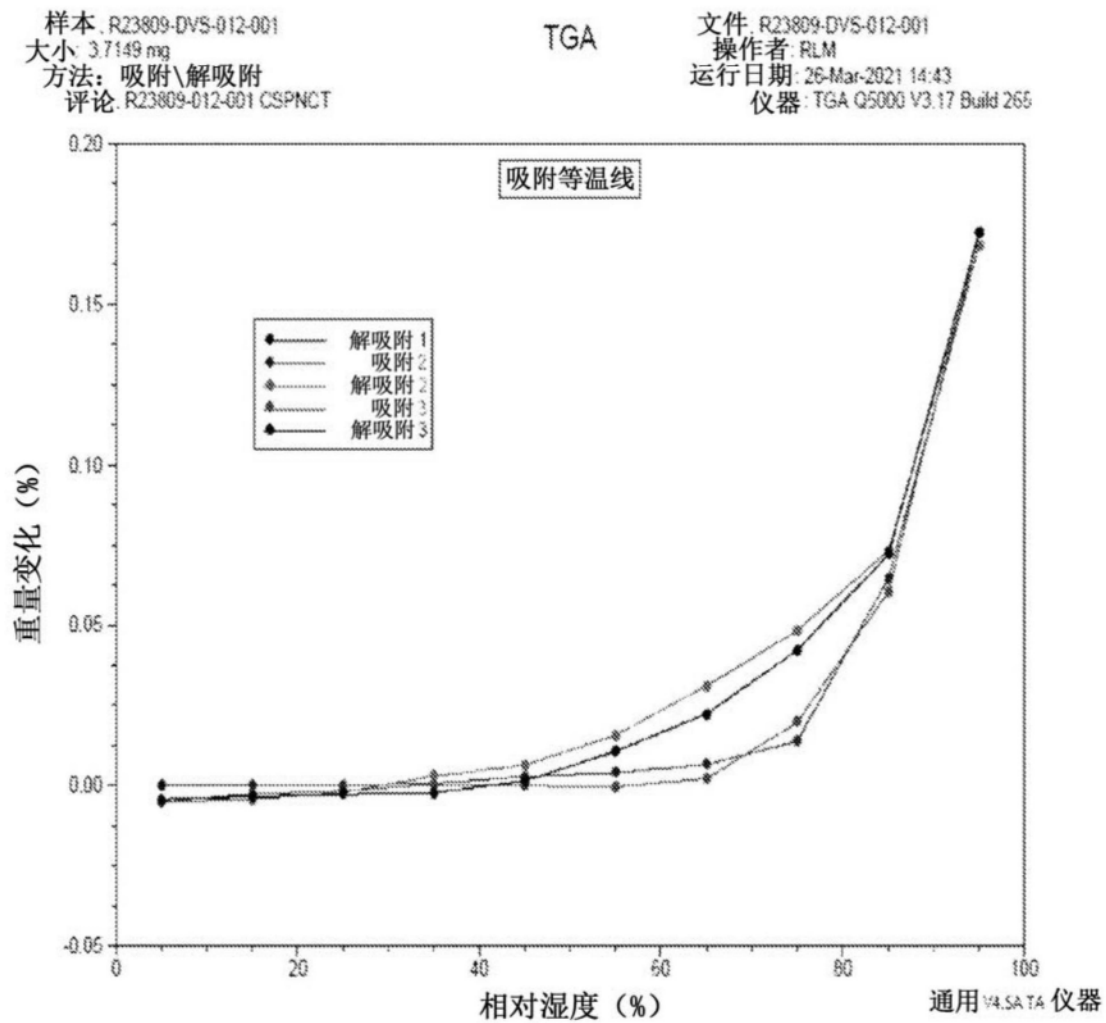


图6

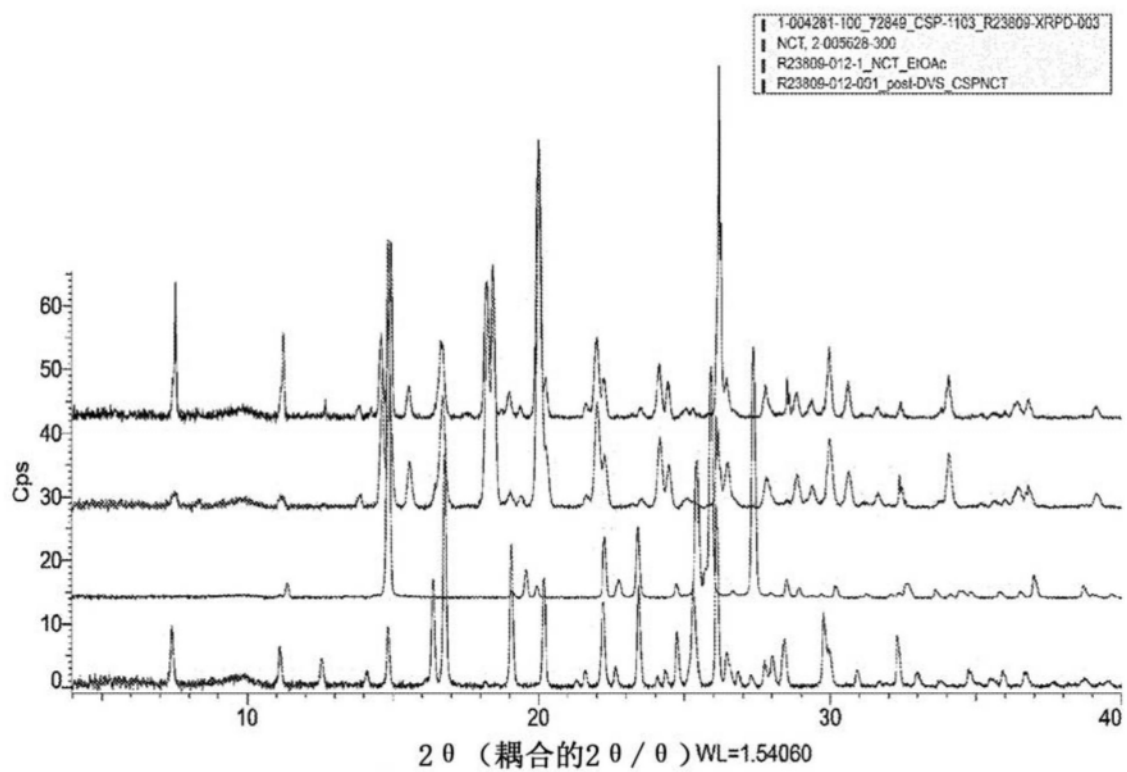


图7

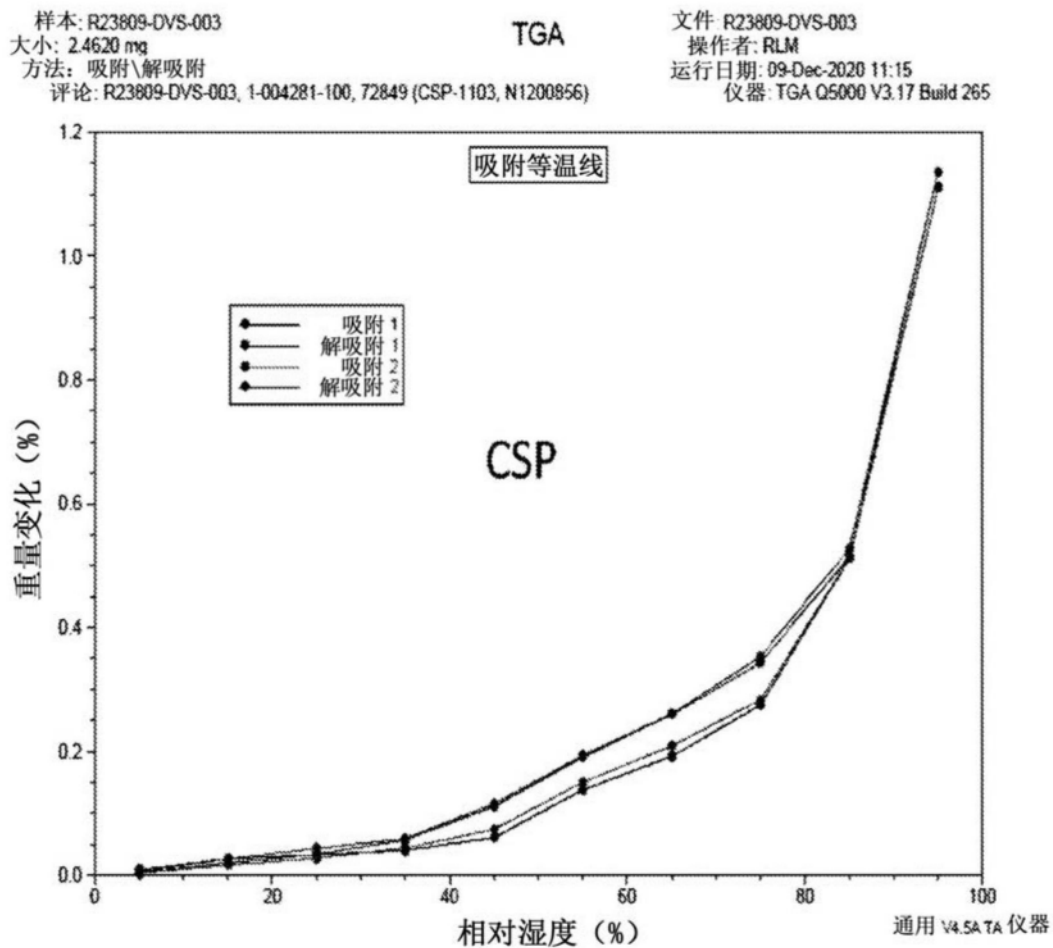


图8A

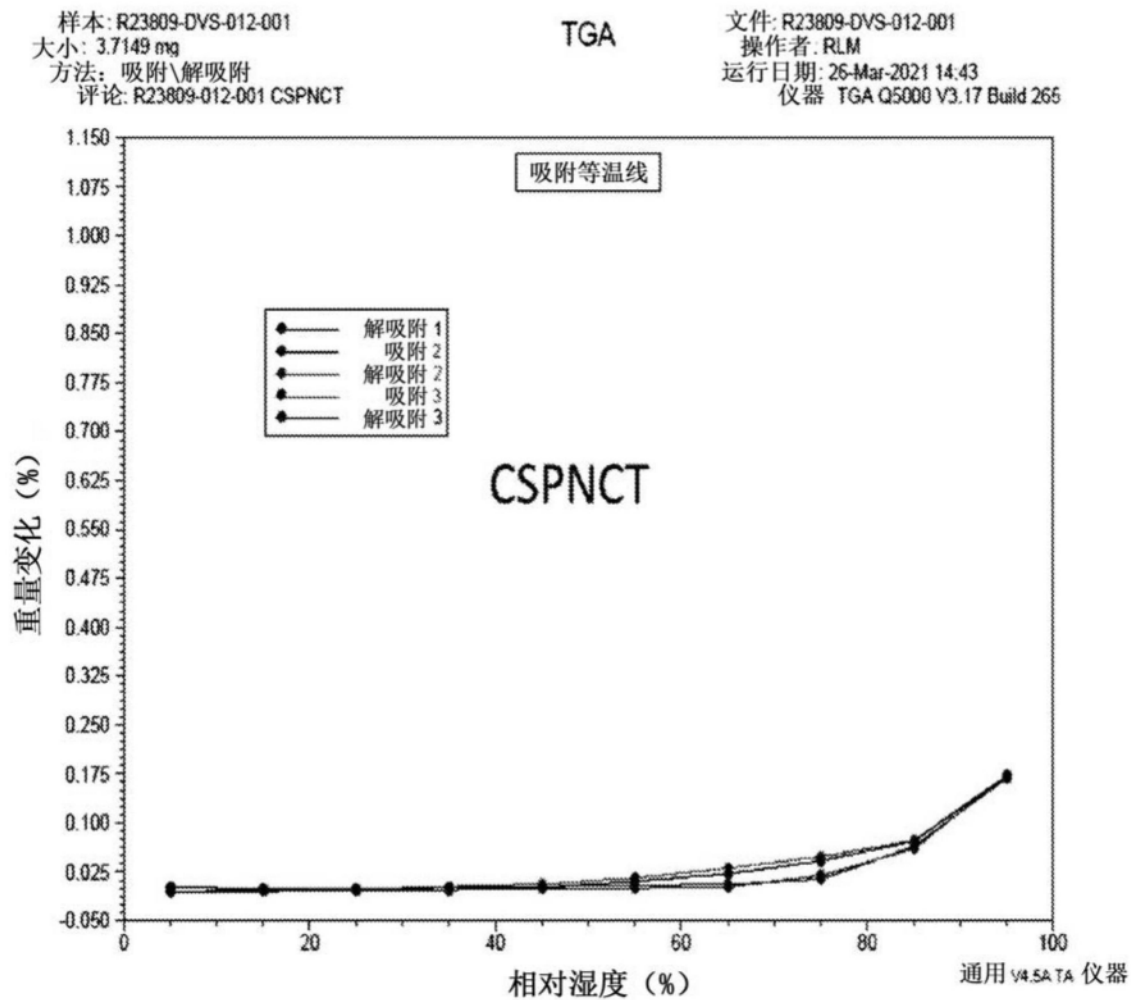


图8B

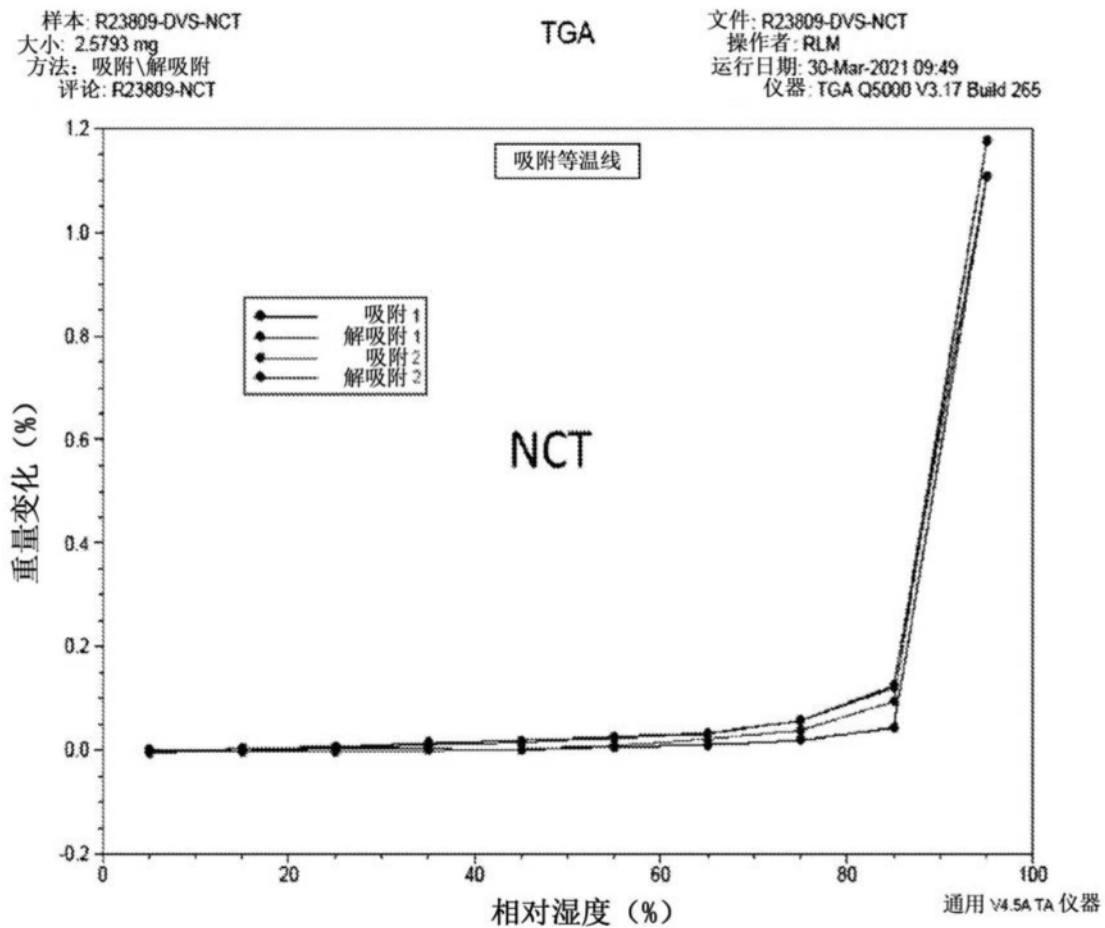


图8C

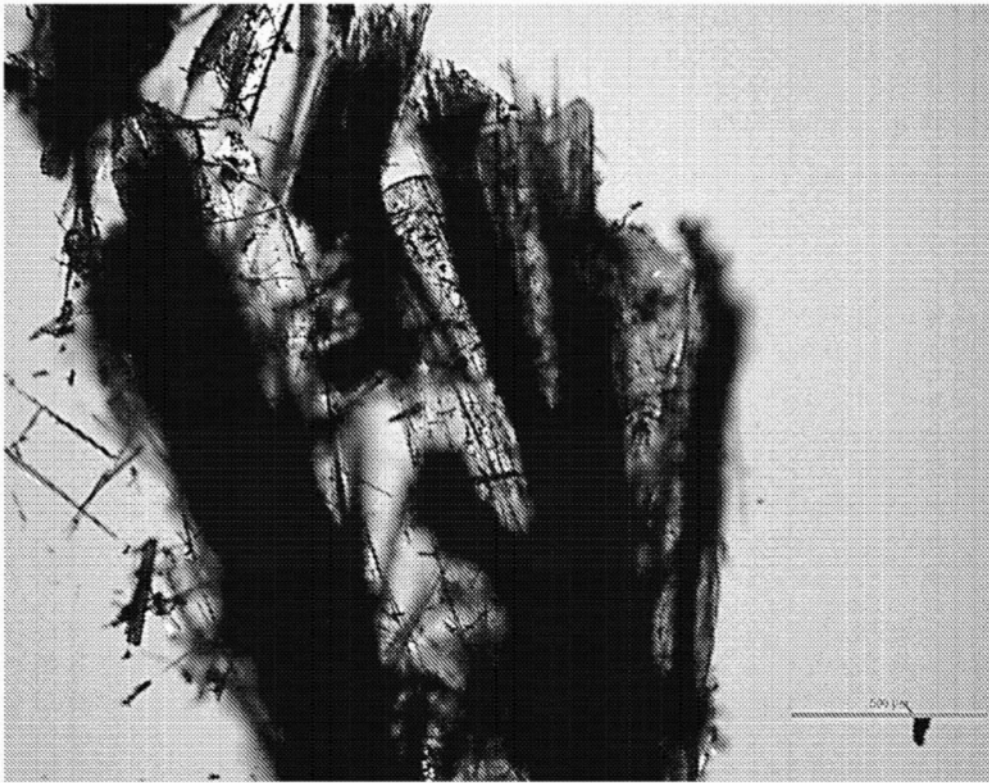


图9A



图9B



图9C

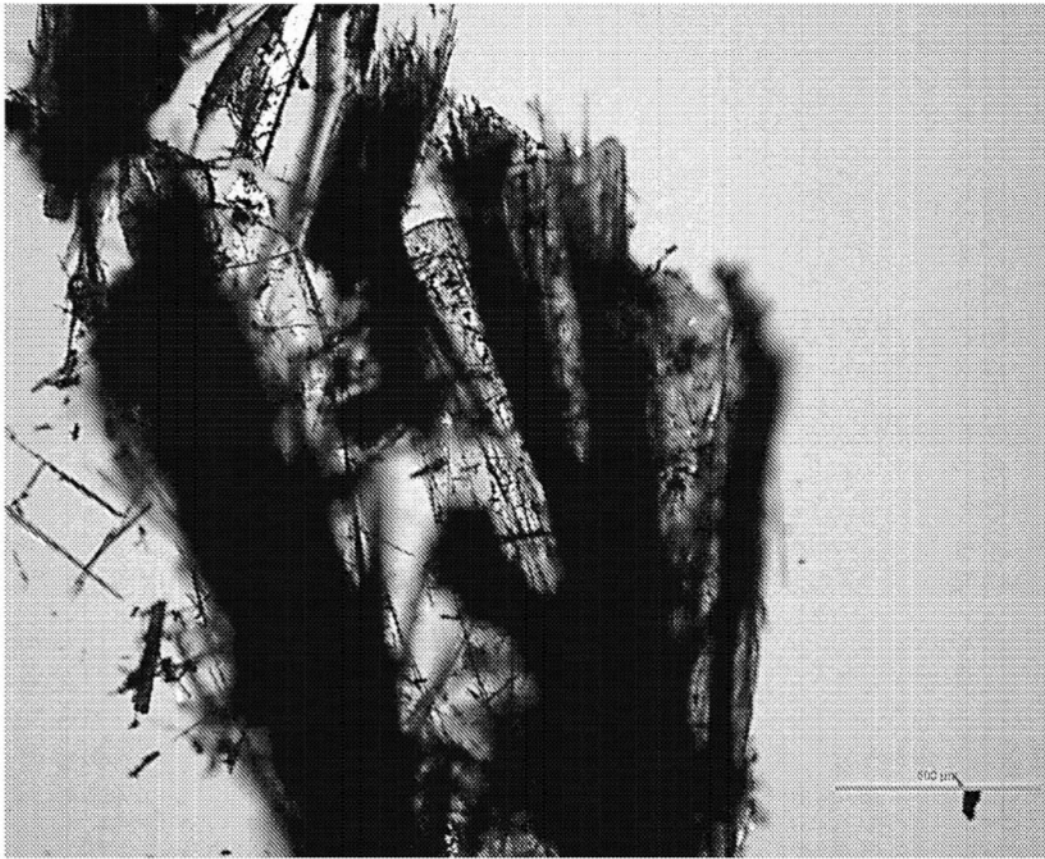


图9D

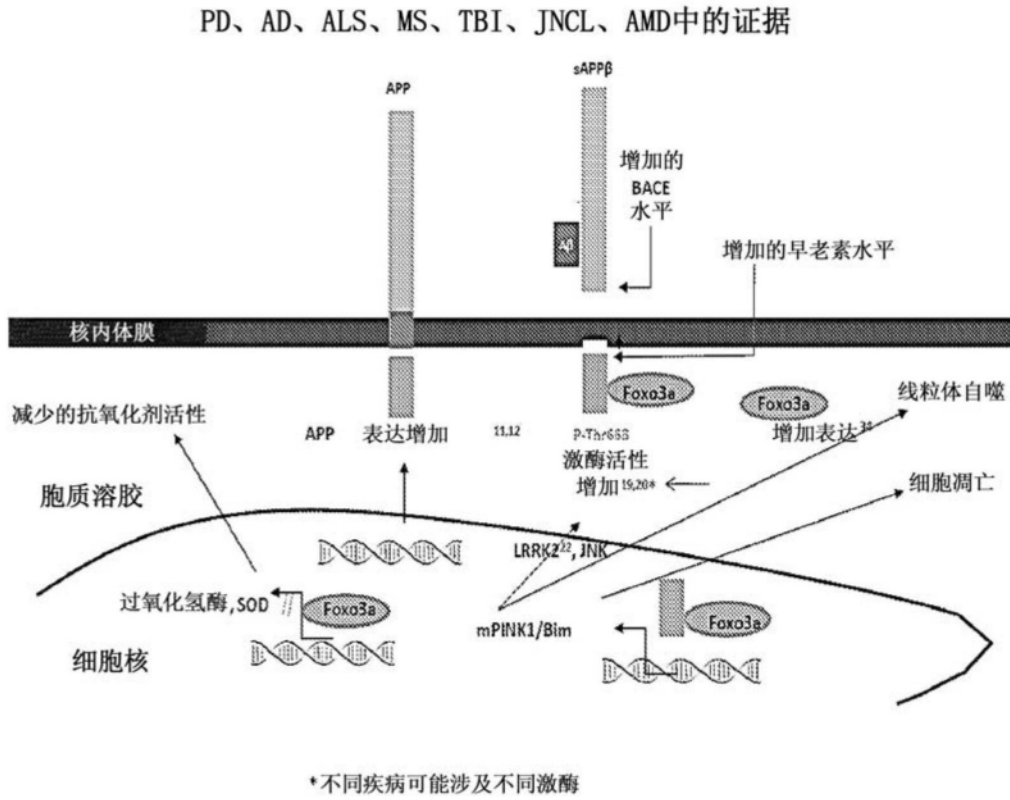


图10