I854967

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I854967 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：108101852 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 01 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/06 (2006.01)* *A61K31/454 (2006.01)*

(30)優先權：2018/01/18 美國 62/619,062

2018/05/07 美國 62/668,092

2018/06/11 美國 62/683,325

(71)申請人：美國費城兒童醫院 (美國) THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA (US)

美國

(72)發明人：雷森斯 湯姆 LEYSSENS, TOM (BE)；寇曲 理查 艾倫 COUCH, RICHARD ALAN (US)；古勒特 麥可 保羅 瑞尼 GUILLOT, MICHAEL PAUL RENE (BE)；哈姆森 貝瑞姆 HARMSEN, BRAM (BE)；貝利 湯姆斯 R BAILEY, THOMAS R. (US)；阿霈爾曼斯 馬丁 APPELMANS, MARTIN (BE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201226406A

期刊 Harmsen et al A study of Fasoracetam's solid state forms : a potential anti-Alzheimer pharmaceutical Journal of Pharmaceutical Sciences 106 NA 2017 p1-7

期刊 Nangia et al Soluble cocrystals of the Xanthine Oxidase inhibitor Febuxostat Crystal Growth & Design 13 ACS 2013 3188-3196

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：32 項 圖式數：137 共 263 頁

(54)名稱

法索西坦(FASORACETAM)之固體型態

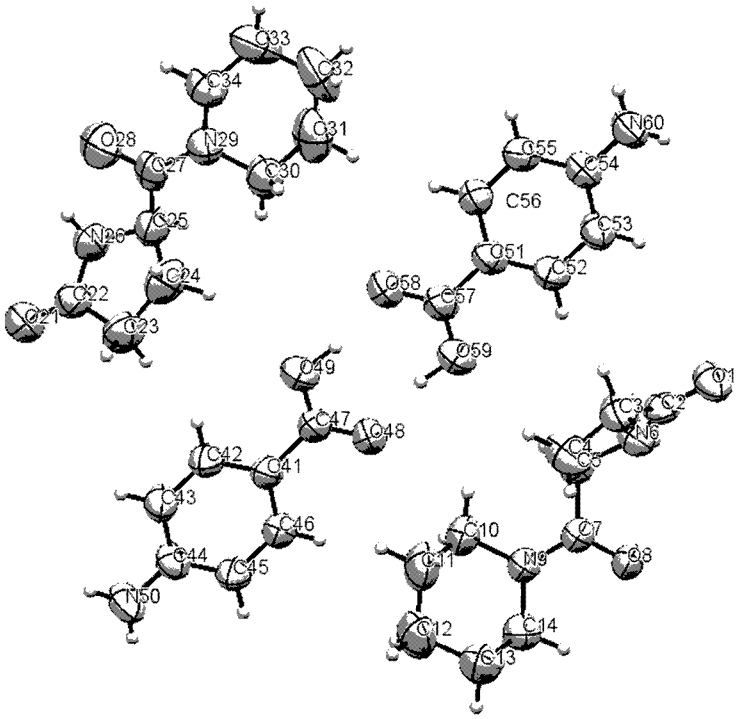
(57)摘要

本發明係針對法索西坦(fasoracetam)，包括 R-法索西坦與各種共形成物之共晶體。亦提供結晶材料，其包含法索西坦，包括 R-法索西坦。本發明進一步包括本發明之該等共晶體及結晶材料之醫藥組合物及治療方法。

The disclosure is directed to cocrystals of fasoracetam, including R-fasoracetam, and various coformers. Crystalline materials comprising fasoracetam, including R-fasoracetam, are also provided. The disclosure further includes pharmaceutical compositions and methods of treatment of the cocrystals and crystalline materials of the disclosure.

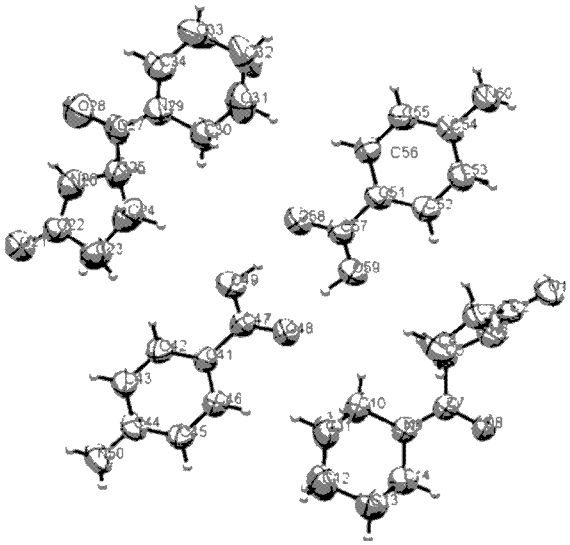
指定代表圖：

R-法索西坦: PABA共晶體之ORTEP



【圖13】

特徵化學式：



公告本

I854967

【發明摘要】

【中文發明名稱】

法索西坦(FASORACETAM)之固體型態

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF FASORACETAM

【中文】

本發明係針對法索西坦(fasoracetam)，包括R-法索西坦與各種共形成物之共晶體。亦提供結晶材料，其包含法索西坦，包括R-法索西坦。本發明進一步包括本發明之該等共晶體及結晶材料之醫藥組合物及治療方法。

【英文】

The disclosure is directed to cocrystals of fasoracetam, including R-fasoracetam, and various coformers. Crystalline materials comprising fasoracetam, including R-fasoracetam, are also provided. The disclosure further includes pharmaceutical compositions and methods of treatment of the cocrystals and crystalline materials of the disclosure.

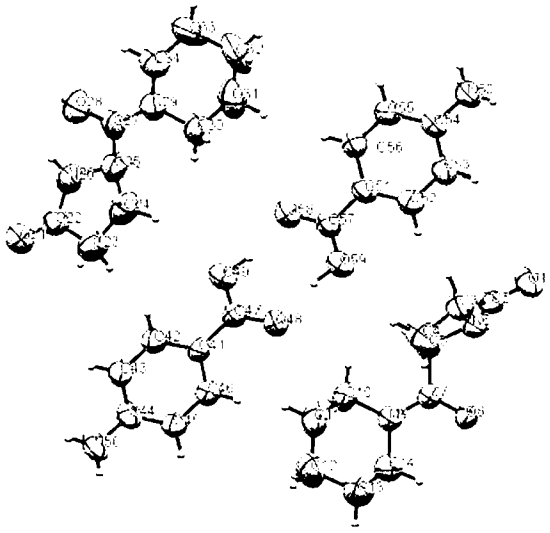
【指定代表圖】

圖13

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

法索西坦(FASORACETAM)之固體型態

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF FASORACETAM

【技術領域】

【0001】 本發明係關於法索西坦之共晶體及固體型態。本發明進一步係關於用於治療法索西坦之共晶體及固體型態疾病的醫藥組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 最近，完成了基於精準醫學之臨床試驗，其報導成功治療具有至少一個代謝型麩胺酸受體(mGluR)網路基因之基因改變之個體中的注意力不足過動症(attention deficit hyperactive disorder，ADHD)。在彼研究中，成功用法索西坦(NFC-1)治療在mGluR網路基因中具有基因改變之個體，該法索西坦已展示在活體外為針對所有類別mGluR之非選擇性活化因子(參見Hirouchi M等人 (2000) European Journal of Pharmacology 387:9-17；亦參見WO2017/044491)。法索西坦亦已成功治療患有以下之個體：ADHD及22q11.2缺失症候群(參見例如WO2017/044491)、焦慮症(參見例如WO2017/044503)、品行障礙(參見例如WO2017/044502)、妥瑞症候群(參見例如WO2017/044497)，以及建議用於治療厭食症(參見例如PCT/US2017/050228)。法索西坦經口有效且迄今通常使其可以單水合物形式使用。法索西坦具有一個對掌性中心且臨床上已開發呈R-法索西坦單水合物形式I形式之R-對映異構體。自製造角度來看，法索西坦由於其

低熔點係具有挑戰性的起作用之產品，已量測該熔點在約52℃至約57℃範圍內。將有利的係利用熔點較高之法索西坦之固體型態起作用，以便使製造及儲存更加方便及穩定。

【0003】 本文所揭示之所有參考文獻以全文引用之方式併入。

【發明內容】

【0004】 在本發明之各種態樣中，提供包含法索西坦及含有選自以下之部分之化合物的共晶體：$-NH_2$、$-NO_2$、烷基或含羰基部分，其中該化合物並非酒石酸；以及法索西坦及有機共形成物之共晶體，其中該共形成物並非酒石酸。

【0005】 在本發明之其他態樣中，提供法索西坦與芳族化合物之共晶體及R-法索西坦與芳族化合物之共晶體。

【0006】 在本發明之其他態樣中，提供包含法索西坦及芳族化合物之結晶化合物，以及提供包含R-法索西坦及芳族化合物之結晶化合物。

【0007】 在本發明之額外態樣中，提供法索西坦與脲之共晶體、法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體、法索西坦與苯三甲酸之共晶體、法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之共晶體、法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體、法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體、法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體、法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體，以及法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。

【0008】 在本發明之其他態樣中，提供共晶體R-法索西坦與脲(包括R-法索西坦與脲之共晶體之形式A及形式B)、R-法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體、R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體、R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體、R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之共晶體、R-法索西

坦與沒食子酸乙酯之共晶體、R-法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體、R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體、R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體，及R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。

【0009】 在本發明之又額外態樣中，提供包含法索西坦及脲之結晶化合物、包含法索西坦及4-胺基苯甲酸之結晶化合物、包含法索西坦及苯三甲酸之結晶化合物、包含法索西坦及甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之結晶化合物、包含法索西坦及沒食子酸乙酯之結晶化合物、包含法索西坦及鄰苯二甲酸之結晶化合物、包含法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之結晶化合物、包含法索西坦及4-硝基苯甲酸之結晶化合物，及包含法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之結晶化合物。

【0010】 在本發明之其他態樣中，提供包含R-法索西坦及脲之結晶化合物、包含R-法索西坦及4-胺基苯甲酸之結晶化合物、包含R-法索西坦及苯三甲酸之結晶化合物、包含R-法索西坦及R-布洛芬之結晶化合物、包含R-法索西坦及甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之結晶化合物、包含R-法索西坦及沒食子酸乙酯之結晶化合物、包含R-法索西坦及鄰苯二甲酸之結晶化合物、包含R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之結晶化合物、包含R-法索西坦及4-硝基苯甲酸之結晶化合物，及包含R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之結晶化合物。

【0011】 在本發明之額外態樣中，揭示醫藥組合物，其含有法索西坦之共晶體或結晶化合物。

【0012】 在本發明之其他態樣中，提供用有效量之共晶體、結晶化合物及/或包含本發明之法索西坦之共晶體及/或結晶化合物的醫藥組合物治療人類中之疾病(諸如ADHD、22q11.2缺失症候群、焦慮症、品行障

礙、妥瑞症候群及厭食症)的方法及用途。

【0013】 在一額外態樣中，提供一種用於製備R-法索西坦:脲共晶體形式B之方法，其包含組合於適合溶劑中之R-法索西坦與脲以形成溶液，其中脲對R-法索西坦之莫耳量在約0.7至約1.2範圍內，及冷卻該溶液以形成R-法索西坦:脲之共晶體形式B。

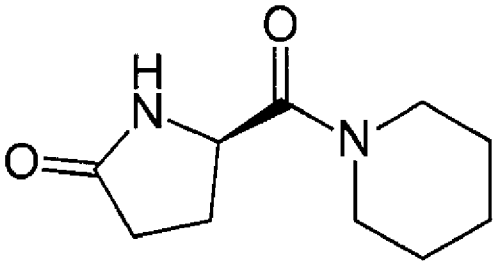
定義

【0014】 「2-吲哚-3-乙酸」意謂吲哚-3-乙酸，其常常俗稱為2-(1*H*-吲哚-3-基)乙酸或2-(1*H*-吲哚-3-基)乙酸。

【0015】 「無水物形式」意謂R-法索西坦之無水物形式。

【0016】 醫藥共晶體中之「共形成物」意謂除活性成分以外之化合物。舉例而言，相對於在本文中製得之R-法索西坦之共晶體，共形成物係共晶體中除R-法索西坦以外之分子。實例包括脲、PABA、R-布洛芬等。共晶體亦可含有相比於R-法索西坦及共形成物(諸如與單水合物或二水合物)化學計量量之水。

【0017】 除非另外說明，否則如本文所用之「法索西坦」意謂R-法索西坦：



R-法索西坦。

【0018】 「形式A」意謂R-法索西坦與脲之共晶體之形式A。

【0019】 「形式B」意謂R-法索西坦與脲之共晶體之形式B。

【0020】「形式I」意謂R-法索西坦單水合物形式I。

【0021】「形式II」意謂R-法索西坦單水合物形式II。

【0022】「研磨結晶材料」係指由本發明之研磨實驗製備之結晶材料。例如當根據各種實例研磨一定莫耳比之R-法索西坦與共形成物時獲得該材料。在實例中，所使用之起始材料之質量對應於化學計量莫耳比，變化性為約+/-10%。在一些情況下，分別製備及分析單晶且彼等單晶之模擬繞射圖匹配研磨結晶材料之x射線粉末繞射圖，從而證實研磨材料與由單晶製劑製得之共晶體的結晶形式相同。若出現分離圖，此可能證明例如與單晶製劑製得之多晶型物、水合物或共晶體相比不同化學計量之多晶型物、水合物或共晶體。甚至在無單晶資料存在下，亦可依賴於諸如XRPD及差示掃描熱量測定之其他技術鑑別共晶體。當研磨結晶材料之XRPD圖不同於組分化合物之XRPD圖之線性組合時，此強烈表明共晶體之形成。在研磨實驗中，利用^{1}H-NMR實驗判定是否已發生降解。

【0023】「匹配」對於一般熟習此項技術者意謂兩種分析響應(通常XRPD圖)在正常的預期變化性內相同。相對於匹配分析，XRPD圖中之x軸比對因晶體之較佳定向及顆粒統計比y軸比對顯著更加重要。

【0024】「PABA」意謂對胺基苯甲酸，在本文中亦稱為4-胺基苯甲酸。

【0025】「R-法索西坦形式混合物」意謂R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之物理混合物。可例如根據實例11製備此法索西坦形式之混合物。

【0026】「合成組元」意謂分子間構築體，其展示同一共晶體內不同化合物之官能部分之間的分子間鍵結，諸如氫鍵結。舉例而言，相對於

法索西坦，包括R-法索西坦，一個或兩個羧基皆可氫鍵結於共形成物(諸如羧酸)上之部分，藉此形成諸如示於式II或III中之合成組元。

【圖式簡單說明】

【0027】 圖1係R-法索西坦:PABA共晶體之XRPD圖。

【0028】 圖2係PABA之XRPD圖。

【0029】 圖3係R-法索西坦:PABA共晶體之^{1}H-NMR光譜。波峰值亦提供於表3A中。

【0030】 圖4係R-法索西坦:PABA共晶體之DSC熱分析圖。

【0031】 圖5係PABA之DSC熱分析圖。

【0032】 圖6係R-法索西坦:PABA共晶體之TGA熱分析圖。

【0033】 圖7係R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖。

【0034】 圖8係R-法索西坦單水合物形式I之DSC熱分析圖。

【0035】 圖9係R-法索西坦單水合物形式I之DSC熱分析圖。

【0036】 圖10係R-法索西坦:PABA共晶體之溶解度曲線。

【0037】 圖11係R-法索西坦:PABA共晶體之晶種之XRPD圖。

【0038】 圖12係以下XRPD圖之重疊圖：(1)模擬之R-法索西坦:PABA XRPD圖；(2)實例2之R-法索西坦:PABA之XRPD圖。

【0039】 圖13係R-法索西坦:PABA共晶體之ORTEP圖式。

【0040】 圖14係以下R-法索西坦:PABA共晶體之XRPD圖之重疊圖：(1)實例1之R-法索西坦:PABA共晶體之XRPO；(2)實例3之R-法索西坦:PABA共晶體之模擬XRPO圖。

【0041】 圖15係R-法索西坦:PABA共晶體之模擬XRPD圖。

【0042】 圖16係R-法索西坦單水合物形式II之XRPD圖。

【0043】 圖17係R-法索西坦單水合物形式II之DSC熱分析圖。

【0044】 圖18係以下XRPD圖之重疊圖：(1)模擬之R-法索西坦單水合物形式II；(2)模擬之R-法索西坦單水合物形式I；(3)模擬之無水R-法索西坦；(4)R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II、無水R-法索西坦之混合物之XRPD圖。

【0045】 圖19係R-法索西坦無水物之XRPD圖。

【0046】 圖20係R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之混合物之DSC熱分析圖。

【0047】 圖21係在10℃/分鐘下R-法索西坦無水物之DSC熱分析圖。

【0048】 圖22係實例6之R-法索西坦:PABA共晶體之XRPD圖。

【0049】 圖23係以下XRPD圖之重疊圖：(1)模擬之R-法索西坦:PABA XRPD圖；(2)實例6之R-法索西坦:PABA之XRPD圖。

【0050】 圖24係實例7之R-法索西坦:PABA共晶體之XRPD圖。

【0051】 圖25係以下XRPD圖之重疊圖：(1)模擬之R-法索西坦:PABA XRPD圖；(2)實例7之R-法索西坦:PABA之XRPD圖。

【0052】 圖26係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖；(2)R-法索西坦單水合物形式II之XRPD圖。

【0053】 圖27係R-法索西坦單水合物形式II之ORTEP圖式。

【0054】 圖28係R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖。

【0055】 圖29係R-法索西坦無水物之ORTEP圖式。

【0056】 圖30係R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖。

【0057】 圖31係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦無水物之模

擬XRPD圖；(2)R-法索西坦無水物之XRPD圖。

【0058】 圖32係R-法索西坦單水合物形式I之ORTEP圖式。

【0059】 圖33係R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖。

【0060】 圖34係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2)R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖。

【0061】 圖35係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖；(2)脲之XRPD圖；(3)R-法索西坦形式混合物之XRPD圖。

【0062】 圖36係R-法索西坦與脲形式B之共晶體之ORTEP圖式。

【0063】 圖37係R-法索西坦與脲形式B之共晶體之模擬XRPD圖。

【0064】 圖38係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦:脲共晶體形式B之XRPD圖；(2)R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0065】 圖39係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖；(2)R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖；(3)R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖；(4)R-法索西坦:脲共晶體形式B之XRPD圖；(5)R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0066】 圖40係R-法索西坦共晶體形式B之DSC熱分析圖。

【0067】 圖41係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦:脲共晶體形式B之XRPD圖；(2)R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0068】 圖42係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖；(2) R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖；(3) R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖；(4) R-法索西坦:脲共晶體形式B之XRPD圖；(5) R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0069】 圖43係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2)脲之XRPD圖；(3) R-法索西坦:脲共晶體之XRPD圖。

【0070】 圖44係R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖。

【0071】 圖45係脲之XRPD圖。

【0072】 圖46係溶解之R-法索西坦:脲共晶體之^{1}H-NMR光譜。

【0073】 圖47係R-法索西坦:脲共晶體形式A (轉化為形式B)之DSC熱分析圖。

【0074】 圖48係脲之DSC熱分析圖。

【0075】 圖49係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖；(2) R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0076】 圖50係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2)苯三甲酸之XRPD圖；(3) R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體之XRPD圖。

【0077】 圖51係R-法索西坦:苯三甲酸共晶體之XRPD圖。

【0078】 圖52係苯三甲酸之XRPD圖。

【0079】 圖53係溶解之R-法索西坦:苯三甲酸共晶體之^{1}H-NMR光譜。

【0080】 圖54係R-法索西坦:苯三甲酸共晶體之DSC熱分析圖。

【0081】 圖55係苯三甲酸之DSC熱分析圖。

【0082】 圖56係R-法索西坦:R-布洛芬共晶體之ORTEP圖式。

【0083】 圖57係R-法索西坦:R-布洛芬共晶體之模擬XRPD圖。

【0084】 圖58係研磨R-法索西坦及R-布洛芬之XRPD圖。

【0085】 圖59係R-布洛芬之XRPD圖。

【0086】 圖60係以下XRPD圖之重疊圖：(1)研磨R-法索西坦及R-布洛芬之XRPD圖；(2)R-法索西坦:R-布洛芬之單晶之模擬圖。

【0087】 圖61研磨R-法索西坦及R-布洛芬之DSC熱分析圖。

【0088】 圖62係R-布洛芬之DSC熱分析圖。

【0089】 圖63係R-法索西坦:鄰苯二甲酸共晶體之ORTEP圖式。

【0090】 圖64係R-法索西坦:鄰苯二甲酸共晶體之模擬XRPD圖。

【0091】 圖65係鄰苯二甲酸之XRPD圖。

【0092】 圖66係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之XRPD圖。

【0093】 圖67係間苯三酚之XRPD圖。

【0094】 圖68係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2)間苯三酚之XRPD圖；(3) R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之XRPD圖。

【0095】 圖69係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之DSC熱分析圖。

【0096】 圖70係間苯三酚之DSC熱分析圖。

【0097】 圖71係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之ORTEP圖式。

【0098】 圖72係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之模擬XRPD圖。

【0099】 圖73係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之模擬XRPD圖；(2)R-法索西坦與間苯三酚之單水合

物共晶體之XRPD圖。

【0100】 圖74係R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之ORTEP圖式。

【0101】 圖75係R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之模擬XRPD圖。

【0102】 圖76係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之模擬XRPD圖；(2) R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之XRPD圖。

【0103】 圖77係甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之XRPD圖。

【0104】 圖78係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1共晶體之ORTEP圖式。

【0105】 圖79係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1共晶體之模擬XRPD圖。

【0106】 圖80係研磨結晶R-法索西坦:沒食子酸乙酯之混合物之XRPD圖。

【0107】 圖81係以下XRPD圖之重疊圖：(1)R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1共晶體之模擬XRPD圖；(2)研磨結晶R-法索西坦:沒食子酸乙酯之XRPD圖。

【0108】 圖82係沒食子酸乙酯之XRPD圖。

【0109】 圖83係研磨結晶R-法索西坦:沒食子酸乙酯之DSC熱分析圖。

【0110】 圖84係沒食子酸乙酯之DSC熱分析圖。

【0111】 圖85係1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之ORTEP圖

式。

【0112】 圖86係1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之模擬XRPD。

【0113】 圖87係二水合物1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之ORTEP圖式。

【0114】 圖88係1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之模擬XRPD圖。

【0115】 圖89係1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之XRPD圖。

【0116】 圖90係以下XRPD圖之重疊圖：(1) 1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之模擬XRPD圖；(2) 1:2R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之XRPD圖。

【0117】 圖91係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的cycled DSC熱分析圖。

【0118】 圖92係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的DSC熱分析圖。

【0119】 圖93係研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖。

【0120】 圖94係6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖。

【0121】 圖95係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2) 6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖；(3)研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖。

【0122】 圖96係研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之^{1}H-NMR

光譜。

【0123】 圖97係研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖。

【0124】 圖98係6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖。

【0125】 圖99係R-法索西坦:4-硝基苯甲酸共晶體之ORTEP圖式。

【0126】 圖100係R-法索西坦:4-硝基苯甲酸共晶體之模擬XRPD圖。

【0127】 圖101係研磨R-法索西坦:4-硝基苯甲酸之XRPD圖。

【0128】 圖102係4-硝基苯甲酸之XRPD圖。

【0129】 圖103係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2) 4-硝基苯甲酸之XRPD圖；(3)R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之XRPD圖。

【0130】 圖104係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體之模擬圖；(2) R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之XRPD圖。

【0131】 圖105係R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之DSC熱分析圖。

【0132】 圖106係4-硝基苯甲酸之DSC熱分析圖。

【0133】 圖107係研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖。

【0134】 圖108係2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖。

【0135】 圖109係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖；(2) 2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖；(3)研磨結晶R-法索西坦

及2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖。

【0136】 圖110係研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之^{1}H-NMR光譜。

【0137】 圖111係研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之DSC熱分析圖。

【0138】 圖112係2-吲哚-3-乙酸之DSC熱分析圖。

【0139】 圖113係脲之XRPD圖。

【0140】 圖114係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖；(2) R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖；(3) R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖；(4)脲之XRPD圖；(5) R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0141】 圖115係以下XRPD圖之重疊圖：(1)實例15之R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖；(2)實例34之R-法索西坦:脲共晶體形式B之XRPD圖；(3)脲之XRPD圖；(4) R-法索西坦形式混合物之XRPD圖。

【0142】 圖116係實例34之R-法索西坦:脲共晶體形式B之DSC熱分析圖。

【0143】 圖117係以下XRPD圖之重疊圖：(1)脲之模擬XRPD圖；(2)實例34之實驗XRPD圖；(3)R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖。

【0144】 圖118係R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖。

【0145】 圖119係實例36之R-法索西坦:脲共晶體形式A之DSC熱分析圖。

【0146】 圖120係實例38之R-法索西坦:脲共晶體之XRPD圖。

【0147】 圖121係實例38之R-法索西坦:脲共晶體之DSC熱分析圖。

【0148】 圖122係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖；(2)在室溫(「室溫」)下儲存3天之實例36之XRPD圖；(3)在室溫下儲存2天之實例36之XRPD圖；(4)在室溫下儲存1天之實例36之XRPD圖；(5)實例36之XRPD圖；(6)實例15之R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖。

【0149】 圖123係以下XRPD圖之重疊圖：(1) R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖；(2)在-15℃下儲存3天之實例36之XRPD圖；(3)在-15℃下儲存2天之實例36之XRPD圖；(4)在-15℃下儲存1天之實例36之XRPD圖；(5)實例36之XRPD圖；(6)實例15之R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖。

【0150】 圖124係脲之模擬XRPD圖。

【0151】 圖125係R-法索西坦:PABA共晶體之氫鍵結圖案。

【0152】 圖126係R-法索西坦:4-硝基苯甲酸共晶體之氫鍵結圖案。

【0153】 圖127係R-法索西坦:脲共晶體形式B之氫鍵結圖案。

【0154】 圖128係R-法索西坦:鄰苯二甲酸共晶體之氫鍵結圖案。

【0155】 圖129係R-法索西坦:間苯三酚共晶體之單水合物之氫鍵結圖案。

【0156】 圖130係R-法索西坦:甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之氫鍵結圖案。

【0157】 圖131係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1共晶體之氫鍵結圖案。

【0158】 圖132係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之氫鍵結圖

案。

【0159】 圖133係R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的氫鍵結圖案。

【0160】 圖134係R-法索西坦:R-布洛芬共晶體之氫鍵結圖案。

【0161】 圖135係理論三元共晶體相圖。

【0162】 圖136係R-法索西坦:PABA之例示性結晶方法。

【0163】 圖137係R-法索西坦:PABA共晶體系統之三元相圖。

【實施方式】

【0164】 本申請案主張2018年1月18日申請之美國臨時申請案第62/619,062號，2018年5月7日申請之美國臨時申請案第62/668,092號，以及2018年6月11日提交之美國臨時申請案第62/683,325號之優先權，其皆以全文引用之方式併入。

【0165】 本文揭示結晶化合物，其含有法索西坦及法索西坦之共晶體。共晶體係兩種或多於兩種化合物之化學組成且一般具有相比於其組分化合物之彼等不同的結晶及光譜特性。不同於具有中性淨電荷但由電荷平衡組分組成之鹽，共晶體儘管亦具有中性淨電荷，但由中性組分組成。因此，不同於鹽，吾人無法基於電荷平衡測定共晶體之化學計量。實際上，吾人可常常獲得組分化合物之莫耳比大於或小於1:1之共晶體。組分化合物之莫耳比一般係共晶體之不可預測特徵。鹽及共晶體皆為含有超過一種組分之結晶化合物。

【0166】 共晶體可能改變物理化學特性。更具體而言，已報導共晶體相對於該等成分之其他共晶體改變水溶解度及/或溶解速率、提高相對於相對濕度之穩定性，及/或改善活性醫藥成分之生物可用性。該等特性

一般為不可預測的。舉例而言，共晶體之熔融溫度係不可預測之特性。共晶體之熔點可低於、高於構成組分之熔點或介於構成組分之熔點之間。關於法索西坦，及尤其R-法索西坦單水合物形式I，在溫度可升高時，R-法索西坦單水合物形式I之低熔點在製錠或包裝期間可導致此形式之處理問題。此等問題可藉由利用特徵為較高之熔融溫度的固體型態起作用來避免，該等固體型態諸如許多本發明之共晶體。

【0167】 共晶體亦可係多晶型，因為共晶體可以一或多種不同多晶型形式存在。若存在兩種或更多種彼化合物之結晶結構(或共晶體) (各結晶結構係化合物之多晶型物(或共晶體))，則諸如共晶體之化合物係多晶型。

【0168】 可使用各種光譜及結晶技術表徵共晶體。此等包括XRPD、單晶x射線、拉曼光譜法、紅外光譜分析及固態NMR光譜分析，以及其他技術。共晶體亦常常展現不同熱行為。熱行為可藉由諸如以下之技術分析：僅舉幾例毛細管熔點、熱解重量分析(thermogravimetric analysis，TGA)及差示掃描熱量測定(differential scanning calorimetry，DSC)。此等技術可用於鑑別及表徵共晶體。

【0169】 本發明之許多實施例係針對R-法索西坦與共形成物之共晶體。共晶體之化學組成、共晶體形成之證據及組分化合物之間的莫耳關係可藉由單晶x射線分析提供。利用單晶x射線溶液，吾人亦可使用此項技術中熟知之技術計算「模擬」x射線粉末繞射(「XRPD」)圖。此類模擬圖表明在XRPD儀器中分析晶體時可存在之波峰。然而，一直不可能獲得足夠質量之單晶以獲得單晶x射線溶液。在無單晶資料存在下，可使用其他技術提供關於共晶體之此類化學資訊，包括形成證據。舉例而言，藉由比較

起始組分化合物之固態分析資料與針對共晶體收集之對應分析資料，吾人可判定是否已形成共晶體。共晶體之資料將由分析響應表示，該分析響應並非僅僅係起始組分化合物之線性組合。舉例而言，XRPD可用於該等比較且共晶體之XRPD圖將不同於起始材料之物理混合物之XRPD圖。共晶體之XRPD圖將通常具有一或多個無法藉由添加組分之XRPD圖獲得之波峰。因此，可使用XRPD區分混合物與共晶體。另外，可自起始組分化合物之身分及溶液態NMR光譜獲得化學身分。溶液態NMR光譜亦可用於鑑別除在使用莫耳研磨製備共晶體時以外的莫耳比。在莫耳研磨中，已知組分化合物之化學計量比率且因此通常不使用NMR光譜分析驗證化學計量。然而，可使用NMR光譜分析判定研磨是否已誘導化學降解。

【0170】 可以複數種方式使用來自技術之資料以表徵共晶體。舉例而言，可使用來自繞射儀之全部XRPD圖輸出表徵共晶體。然而，該資料之較小子組亦可且通常適用於表徵共晶體。舉例而言，一系列此類圖之一或多個波峰可用於表徵共晶體。實際上，常常甚至單一XRPD波峰可用於表徵共晶體。當本文中之共晶體由XRPD圖之「一或多個波峰」表徵且列出該等波峰時，其意謂所列出之波峰之任何組合可用於表徵共晶體。另外，XRPD圖中存在其他波峰之事實不會取消或以其它方式限制表徵。

【0171】 類似地，光譜或繞射資料之子組可單獨或與其他分析資料組合使用以證明共晶體之存在或表徵共晶體。熱資料亦可用於表徵共晶體。舉例而言，DSC量測可用於表徵共晶體。當所聲稱共晶體之DSC量測不同於組分化合物之DSC量測時，DSC量測可單獨使用或與其他技術組合使用以表徵共晶體。通常，該等量測為吸熱事件。

【0172】 XRPD圖係x-y圖，x軸上為°2Θ (繞射角)且y軸上為強度。

該圖含有可用於表徵共晶體或其他固體型態之波峰。波峰通常由其在x軸上之位置而非在y軸上之波峰強度表示及指代，此係因為峰值強度可能對樣品取向尤其敏感(參見Pharmaceutical Analysis, Lee & Web, 第255-257頁 (2003))。因此，熟悉醫藥領域之技術者通常不使用強度表徵共晶體或其他固體型態。

【0173】 如同任何資料量測，x射線粉末繞射存在變化性。除了峰值強度之變化性之外，波峰在x軸上之位置亦存在變化性。然而，此變化性通常可在出於表徵之目的報導波峰位置時考量。沿著x軸該波峰位置之變化性來源於若干來源。一種來自樣品製備。在不同條件下製備之相同結晶材料的樣品可能得到稍微不同之繞射圖。諸如粒度、水分含量、溶劑含量及定向之因素皆可影響樣品如何使x射線繞射。變化性之另一個來源來自儀器參數。不同x射線儀器使用不同參數操作，且此等參數可能導致相同結晶共晶體之繞射圖稍微不同。同樣，不同套裝軟體不同處理x射線資料，且此亦導致變化性。醫藥領域中之一般技術者已知此等及其他變化性來源。

【0174】 歸因於該等變化性來源，在以°2Θ為單位之峰值之前使用字組「約」列舉x射線繞射峰為常見的，其視情況而定將資料呈現為在所陳述峰值之0.1或0.2 °2Θ內。本文已引用之所有x射線粉末繞射峰以變化性約為0.2度°2Θ報導且意欲在本文不論何時揭示，無論是否存在字組『約』皆報導具有此類變化性。

【0175】 熱量測(諸如DSC)亦存在變化性，且係可指示樣品純度。可單獨或與諸如x射線粉末繞射、拉曼光譜法、紅外光譜分析或其某一組合組合使用熔點、DSC及熱台顯微鏡表徵共晶體。相對於DSC，典型的量

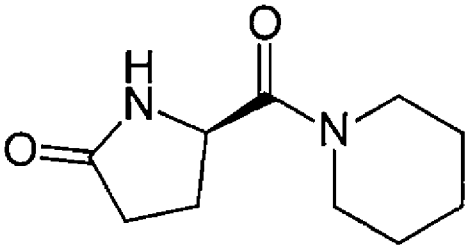
測變化性約為1℃。然而，關於法索西坦，由於低熔點行為及與水之相互作用，在本文中報導含法索西坦材料之DSC量測在3℃內。

【0176】 當進行化合物與各種潛在共形成物之共晶體篩選時，可使各篩選結果之XRPD圖與化合物與共形成物之XRPD圖進行比較。若結果之XRPD圖可藉由化合物與共形成物之XRPD圖之線性組合描述，則無共晶體形成。若所得XRPD圖另一方面諸如因存在一或多個額外XRPD峰無法描述為化合物與共形成物之XRPD圖之線性組合，則XRPD資料展示存在新結晶相，該新結晶相可例如歸因於共晶體之形成。

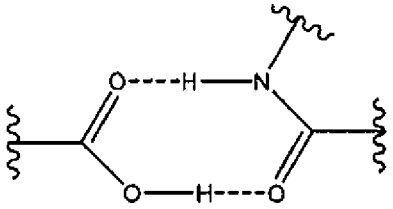
【0177】 表徵共晶體不必使用與篩選相同的資料。舉例而言，如任何其他化合物之共晶體由其結構定義且其結構不同於用於構築該共晶體之起始組分化合物的結構。因此，例如，A:B之共晶體不同於A且不同於B，即使A、B及A:B皆共用一或多個常見XRPD峰，其限制條件為A:B之總體圖並非僅為A與B圖之線性組合。

【0178】 常常，當在化合物(諸如R-法索西坦與共形成物)之間(諸如藉由氫鍵結)形成某些分子間相互作用時，共晶體將形成。已鑑別(如自本文所提供之各種ORTEP圖示證明)之常見合成組元係包括R-法索西坦(式I)中之醯胺部分及共形成物中之羧酸部分的合成組元。合成組元係在式II中表示，其中醯胺部分位於合成組元之右側，展示兩個共價鍵及氫鍵。式II之合成組元為羧酸特有。在式III中，可在R-法索西坦之任一羰基(合成組元之左側上)與其中(如與式II之)分子間相互作用係經由氫鍵結之一類部分之間發現另一合成組元。在此合成組元中，Y可係氧、氮、-NH或-(O)COR_5，其中R_5係選自經取代或未經取代之烷基，諸如C_1至C_5烷基或經取代或未經取代之芳基。在一些實施例中，Y係-(O)COR_5，其中R_5係

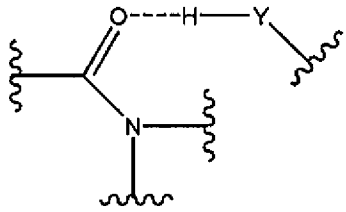
選自經取代或未經取代之烷基。



式1-R-法索西坦



式II



式III

【0179】 在其他實施例中，提供法索西坦(包括R-法索西坦)之共晶體，其中共形成物具有選自以下之至少一個部分：-NH_2、-NO_2或含羰基部分，其限制條件為共形成物並非酒石酸。含羰基部分之實例包括有機酸、酯及醯胺。在其他實施例中，提供法索西坦(包括R-法索西坦)之共晶體，其中共形成物係可視情況經取代之芳族共形成物。芳族化合物可係六員環或具有不同環尺寸或多環芳族化合物。多環芳族化合物之一個實例係其中六員環與五員環稠合且另一實例係兩個或更多個六員環。如本文所用，芳族包括雜芳族，使得環原子可皆為碳或例如至少一個環碳可係諸如氮之不同元素且稠合環可係經取代或未經取代的。此外，芳族共形成物可與非芳族環狀部分稠合。當非芳族環狀部分與芳環共用環原子時，該等非芳族環狀部分之實例可係部分飽和的，或當非芳族環狀部分不與芳環共用環原子時，該等非芳族環狀部分之實例為完全飽和的。

【0180】 芳族化合物可視情況經取代，無論芳族共形成物是否具有稠環結構。舉例而言，芳族化合物可具有至少一個取代基。取代基之實例包括-OH、-NH_2、烷基、含羰基部分及-NO_2部分。當含羰基部分係有機

酸部分時，該等有機酸部分之實例包括C_1-C_4有機酸，諸如C_1酸。當含羰基部分係酯部分時，實例包括C_1-C_5酯部分。

【0181】 根據本發明，芳族共形成物可具有兩個取代，其中各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。在具有兩個取代基之實施例中，第一取代基係有機酸部分且第二取代基係選自-OH、-胺、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。胺可係-NH_2部分。有機酸部分可係C_1-C_4有機酸部分，諸如-COOH。在此等及其他實施例中，當第一取代係有機酸部分且第二取代係-NH_2部分時，有機酸及-NH_2部分可例如彼此鄰位、間位或對位。

【0182】 在一些實施例中，第二取代基係-NO_2部分且有機酸部分可例如與-NO_2部分呈鄰位、間位或對位。在該等實施例中之有機酸部分可係C_1-C_4有機酸部分，諸如-COOH。

【0183】 在其他實施例中，第二取代基係-OH部分且有機酸部分可例如與-OH部分呈鄰位、間位或對位。在該等實施例中之有機酸部分可係C_1-C_4有機酸部分，諸如-COOH。

【0184】 在其他實施例中，第二取代基係烷基部分，諸如C_1-C_5烷基部分且有機酸部分可例如與烷基部分呈鄰位、間位或對位。在該等實施例中之有機酸部分可係C_1-C_4有機酸部分，諸如-COOH。

【0185】 在額外實施例中，兩個取代基獨立地係有機酸部分，諸如C_1-C_4有機酸部分，包括但不限於-COOH。有機酸可例如彼此鄰位、間位或對位。

【0186】 在其他實施例中，第二取代基係酯部分，諸如C_1-C_5酯部分且有機酸部分可例如與酯部分呈鄰位、間位或對位。在該等實施例中之

有機酸部分可係C_1-C_4有機酸，諸如-COOH。

【0187】 根據本發明，當為芳族時，共形成物可具有三個取代基，其中各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。在一些實施例中，各取代基係-OH部分且在其他具體實例中僅一個或兩個取代基係-OH部分。在一些實施例中，一個、兩個或所有三個取代基係有機酸部分。有機酸可係例如C_1-C_4有機酸部分，諸如-COOH。

【0188】 根據本發明，當為芳族時，共形成物可具有四個取代基，其中各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。實例包括其中一個取代基係酯，諸如C_1-C_5酯部分，包括甲酯部分。當一個取代基係酯部分時，在一些實施例中，另外一個、或兩個、或三個取代基係醇部分，諸如-OH部分。在許多實施例中，至少一個取代基係有機酸部分，諸如-COOH。

【0189】 根據本發明，共形成物可係非芳族且含有至少一個選自以下之部分：-NH_2、-NO_2、-COOH、-C(=O)-X、-C(=O)-OR_1，其中X係含氮自由基且R_1係烷基。在一些實施例中，烷基係C_1-C_{11}烷基。在此等及其他實施例中，共形成物含有至少一個-NH_2部分，其包括其中共形成物含有兩個-NH_2部分之實施例。

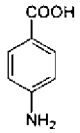
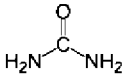
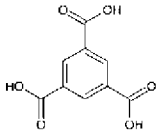
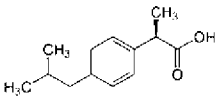
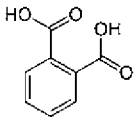
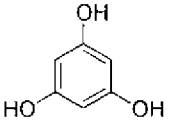
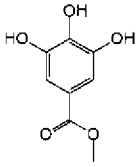
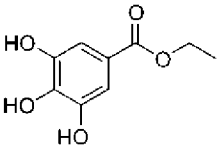
【0190】 根據本發明，共形成物可係非芳族且含有至少一個-C(O)NR_2R_3部分，其中R_2及R_3獨立地選自H、烷基、經取代之烷基及C_1-C_5醇。在一些實施例中，共形成物含有一個C(O)NR_2R_3部分。在此等及其他實施例中，烷基及經取代之烷基可獨立地含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11個碳。在某些實施例中，烷基係C_{11}烷基。經取代之烷基可含有鹵素、腈部分，或兩者，含有溴作為特定鹵素。在某些實施例中，醇

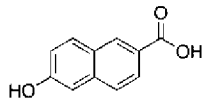
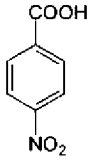
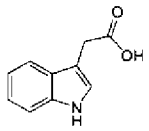
係C_2醇。

【0191】根據本發明，共形成物可係非芳族且含有至少一個-C(O)NX部分，其中X係=N-R_4，其中R_4係含羰基部分，諸如醯胺。

【0192】本發明包括複數種法索西坦之共晶體。具體而言，本發明包括R-法索西坦與11種不同共形成物之共晶體之實例。在一些實例中，使用R-法索西坦與同一種共形成物製備複數種不同共晶體。表1列舉在下文與R-法索西坦形成共晶體之共形成物。

【0193】表1-共晶體結構

共形成物	結構
PABA	
脲	
苯三甲酸	
R-布洛芬	
鄰苯二甲酸	
間苯三酚	
甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯	
沒食子酸乙酯	

6-羥基-2-萘甲酸	
4-硝基苯甲酸	
2-吲哚-3-乙酸	

【0194】 在本文中例示之11種共形成物中，其中10種係芳族。芳族共形成物經包括以下之各種官能基取代：胺、羧酸、烷基、氫氧化物、酯及硝基。一些經多次取代。供氫側基(例如醇、胺、羧酸等)處於可促進與法索西坦共結晶之位置及距離。表2及表3基於取代類型概述共形成物。

【0195】 表2-芳族共形成物之取代

共形成物之編號	取代編號
1	1
5	2
2	3
2	4

【0196】 表3-芳族共形成物之取代類型

取代基類型	共形成物之編號
-NH2	1
-COOH	6
-烷基	1
-OH	4
-酯	2
-NO2	1

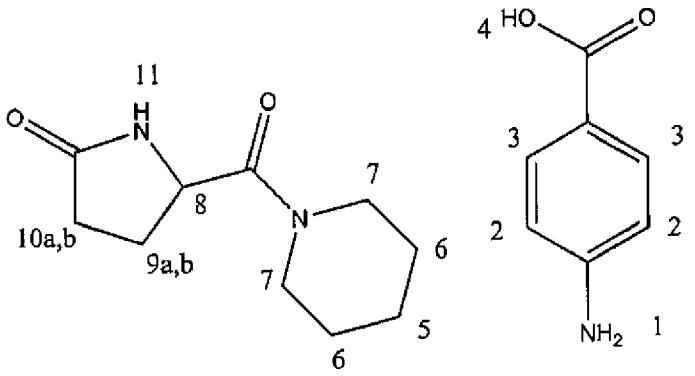
【0197】 在本發明之一些實施例中，提供結晶法索西坦4-胺基苯甲酸，諸如法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體。在許多該等實施例中，法索西坦係R-法索西坦。圖1係R-法索西坦對4-胺基苯甲酸之1:1共晶體之XRPD圖。圖1之繞射圖不同於共晶體之組分之繞射圖，亦即圖2及7。圖2

係4-胺基苯甲酸之x射線粉末繞射圖且圖7係R-法索西坦單水合物形式I之x射線粉末繞射圖。使用此等兩種組分化合物製備共晶體，其繞射圖在圖1中表示，且共晶體之製備闡述於實例1中。共晶體展現在約6.5°2Θ處之XRPD波峰。在圖2或圖7中不存在對應的波峰。最接近之波峰係在R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖中在約7.3°2Θ處之波峰，其與圖1中之6.5°2Θ相距0.8°2Θ，遠遠超過XRPD波峰之典型的變化性。因此，存在此處於約6.5°2Θ處之波峰證實，對應的結晶材料並非R-法索西坦單水合物形式I與PABA之混合物，而係不同的結晶相。此相係R-法索西坦與PABA之共晶體。在約6.5°2Θ處之波峰亦可用於表徵R-法索西坦與PABA之1:1共晶體。

【0198】 1:1之化學計量係藉由圖3之溶液態^{1}H-NMR光譜展示，該光譜因其來自非研磨製備可用於評估化學計量。圖3中之化學位移展示於表3A中，在R-法索西坦對PABA之1:1共晶體之分子結構上鑑別的對應原子數目展示於下文。

【0199】 表3A-R-法索西坦:PABA共晶體之圖3之^{1}H-NMR光譜的化學位移

原子數目	δ (ppm)
4	11.9
3	7.6
2	6.5
1	5.9
11	7.6
8	4.5
7	3.4
9b	2.3
9a，10b	2.1
10a	1.8
5，6	1.4-1.6



【0200】 共晶體之化學計量進一步藉由如實例3中所闡述之單晶製備及x射線分析證實，化學計量係1:1。熱解重量分析熱分析圖提供於圖6中且於乙酸乙酯中之溶解度曲線提供於圖10中。與R-法索西坦單水合物形式I相比，共晶體之溶解度低大約三倍。TGA展示高達約200℃之共晶體之熱穩定性。

【0201】 同樣，在約10.5°2Θ、約11.3°2Θ及約12.0°2Θ處之XRPD峰中無一者具有在PABA或R-法索西坦單水合物形式I XRPD圖中之該等XRPD峰之典型變化性內的對應波峰。因此，此等XRPD峰中之任一者證明相對於PABA與R-法索西坦單水合物形式I之混合物共晶體之形成。此等四個波峰約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ及約12.0°2Θ中之任一者或多者可用於表徵R-法索西坦與PABA之1:1共晶體。其他波峰亦可用於表徵R-法索西坦與PABA之共晶體。實際上，選自以下之波峰中之一或多者可用於表徵R-法索西坦對PABA之1:1共晶體：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ及約23.7°2Θ處之波峰。儘管此等波峰中之一些及自身無法用於證實(諸如在篩選結果中)共晶體之存在，因為其在R-法索西坦單水合物形式I或PABA之XRPD圖中可能具有對應的波峰，

但其可用於表徵1:1 R-法索西坦對PABA之共晶體，因為共晶體之化學組成不同於各組分化合物。

【0202】 實例1中R-法索西坦與PABA之1:1共晶體之製備使用根據實例2製得之R-法索西坦與PABA之1:1共晶體的晶種共晶體。在一些實施例中，該等晶種用於分批製備。圖11係實例2之晶種之XRPD圖。其匹配圖1之XRPD圖，此證實其係R-法索西坦與PABA之1:1共晶體。另外，R-法索西坦與PABA之1:1共晶體之單晶係如實例3中所闡述製備。實例3之表4列舉用於溶液之對應的單晶資料。其表明在單位晶胞內具有2個不對稱單元之三斜單位晶胞且展示R-法索西坦對PABA之1:1之分子化學計量，因此證實1:1之化學計量。展示單位晶胞中之分子的ORTEP圖式闡述於圖13中，該圖展示PABA及R-法索西坦兩者之分子。

【0203】 本文中亦提供用於規模放大R-法索西坦之共晶體及PABA共晶體之方法。此共晶體之規模放大方法之設計係基於R-法索西坦:PABA共晶體之同成分性。如圖135之假設系統中所見，虛線展示API與共同形成物兩者之1:1比率，其在此方法中類似於R-法索西坦:4-胺基苯甲酸共晶體。在此情況下，降低溫度時，沒有相界交叉。因此，溫度變化未導致固相變。

【0204】 本發明中之單晶結構藉由ORTEP圖示以及氫鍵結圖案表示，該氫鍵結圖案有助於說明共晶體之分子間作用。熱橢圓體表示由於振動在原子邊界內發現原子周圍之電子之機率。氫鍵圖案展示桿狀圖中之分子，氫鍵供體與受體之間具有虛線。基於以下準則定義氫鍵相互作用，其中「H」係氫，「A」係受體原子；且「供體」係共價鍵結至氫之原子。第一，H-A距離小於H-A之凡得瓦爾力半徑之總和。第二，供體-H-A角大於

120°。第三，供體必須係氮、氧或硫，具有至少1個共價鍵結氫。第四，A必須係氮、氧、硫或鹵素，具有至少1個可用的非共用電子對。

【0205】 在圖125中，R-法索西坦(外部兩個分子位於左側、右側且三個位於底部列)以1:1方式與4-胺基苯甲酸(中心)共結晶。4-胺基苯甲酸分子以頭部對頭部方式在其羧酸基之間形成同合成組元。

【0206】 不受理論束縛，咸信4-胺基苯甲酸之胺基充當朝向R-法索西坦之五員環上之羰基的氫供體，且另外氫與另一R-法索西坦分子上之橋接羰基鍵結，從而使晶體結構中之不同層互連。在另一側(圖125之頂部右側)，在兩個R-法索西坦分子之間發生相同互連，橋接羰基充當氫受體且五員環中之NH基充當氫供體。

【0207】 可自兩個XRPD圖重疊圖發現結構之額外證實。在圖12中顯示之重疊圖中，單晶模擬圖之XRPD圖匹配實例2之晶種之XRPD圖。在圖14中顯示之重疊圖中，實例3之單晶模擬圖之XRPD圖匹配實例1之R-法索西坦:PABA之製劑的XRPD圖。因此，實例1、2及3中之每一者製備PABA對R-法索西坦之1:1共晶體。

【0208】 可單獨或與其他分析資料(諸如XRPD資料)組合使用熱資料表徵R-法索西坦與PABA之1:1共晶體。圖4係根據實例1製備之R-法索西坦與PABA之1:1共晶體的DSC熱分析圖。DSC展示在作為起始溫度之約114℃下的吸熱且此可用於表徵R-法索西坦對PABA之1:1共晶體。該DSC吸熱不同於PABA及R-法索西坦單水合物形式I之DSC吸熱。PABA展現在約187℃下之起始吸熱(圖5)且R-法索西坦單水合物形式I展現在約52℃下之吸熱(圖8；在圖9中，對儲存於相比於環境條件較乾燥之條件下之R-法索西坦單水合物形式I之樣品進行DSC量測)。DSC亦表明共晶體可具有優

異的處理及儲存特性，因為吸熱表示熔融且共晶體在比相對較低熔融的R-法索西坦單水合物形式I高約60℃下熔融。

【0209】 約114℃之DSC起始溫度亦可用於與XRPD資料一起表徵R-法索西坦與PABA之1:1共晶體。具體而言，約114℃之DSC起始溫度可與選自以下之一或多個XRPD峰一起使用以表徵R-法索西坦與PABA之1:1共晶體：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ及約23.7°2Θ處之波峰。

【0210】 與圖1之XRPD圖實質上相同之XRPD圖及/或與圖4實質上相同之DSC熱分析圖可用於表徵法索西坦與PABA之共晶體，諸如R-法索西坦與PABA共晶體。

【0211】 R-法索西坦PABA共晶體方法可規模放大以提供公克或較大尺寸數量之R-法索西坦PABA共晶體。舉例而言，可將形式I、形式II及無水物R-法索西坦之混合物溶解於溶劑中且可向溶液添加R-法索西坦PABA共晶體之PABA及晶種兩者。所得固體之分離提供R-法索西坦與PABA之共晶體。可替代地，不同形式之R-法索西坦，諸如R-法索西坦單水合物形式I可用作起始材料。實例6及7提供該等規模放大實例。圖23係衍生自1:1 R-法索西坦:PABA共晶體及在實例6中製得之共晶體之單晶x射線溶液的模擬XRPD圖之XRPD圖重疊圖，其展示匹配。圖25同樣展示模擬圖與實例7之圖之間的匹配。

【0212】 在額外實施例中，本發明提供結晶法索西坦脲，諸如法索西坦與脲之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。如本文所闡

述，R-法索西坦與脲之共晶體可係多晶型(在本文中稱為形式A及形式B)。形式B之晶體結構揭露其為R-法索西坦對脲之1:1共晶體。因為在本文中不存在形式A之單晶結構溶液，不受理論束縛，咸信形式A係形式B之多晶型物(因為兩種形式將具有同一化學計量)，因為例如用於製備形式A之等莫耳研磨實驗(實例15)未展示任何如圖44中所見之與起始材料相關之剩餘XRPD信號，該圖44係對應於R-法索西坦與脲之共晶體形式A之XRPD圖。為製備彼共晶體，根據實例11及/或實例16之通用程序如所闡述形成R-法索西坦之混合物。此混合物含有R-法索西坦形式I、形式II及無水物形式(R-法索西坦形式混合物)且圖18展示彼混合物之XRPD圖與組分部分之模擬圖的比較。混合物之XRPD圖係純模擬圖(具有變化強度)之線性組合，其實際上證實存在混合物。舉例而言，考慮混合物之繞射圖之前7個波峰，彼等波峰各自對應於其中一個模擬圖中之波峰。在約5.7°2Θ及約11.3°2Θ處之波峰對應於形式II。在約7.2°2Θ處之波峰對應於形式I，且在約8.9°2Θ、約12.3°2Θ及約13.1°2Θ處之波峰對應於無水物。在約12.9°Θ處之波峰對應於形式I，但亦接近於無水物之13.1°2Θ。然而，此等兩個在約12.8°2Θ與約13.2°2Θ之間的波峰由形式I及無水物解釋。亦應注意，在約14°2Θ下之角度處之形式I波峰的總體強度遠弱於形式II及無水物形式。可在圖33 (R-法索西坦形式I)、28 (R-法索西坦形式II)及30 (無水R-法索西坦)中發現模擬XRPD圖。

【0213】 圖35係以下之重疊圖：實例16之形式A R-法索西坦與脲之共晶體之XRPD圖與脲之XRPD圖(圖45及圖113)以及R-法索西坦形式混合物之XRPD圖。圖45中之脲之XRPD圖相對於圖113之脲XRPD圖移位約0.3°2Θ。圖45中之移位歸因於在XRPD量測期間由試樣夾誘發之實驗誤

差。圖113之XRPD圖係更精確之XRPD圖且在量測期間未出現該試樣夾誤差。圖124係脲之模擬XRPD圖。脲之實驗繞射圖(圖113)中之一些波峰(諸如在約24.5°2Θ處之波峰)因脲晶體之較佳定向而不可見。

【0214】 形式A共晶體之XRPD圖具有獨特的圖案，該圖案未描述為來自脲與R-法索西坦形式混合物之XRPD圖之XRPD圖的線性組合。舉例而言，在約10.4°2Θ處之波峰不在脲或R-法索西坦形式混合物圖案中之任一者中。同樣，鑒於缺少在約5.7°2Θ及約8.9°2Θ處之波峰，在彼共晶體XRPD圖中不存在形式II或無水物形式之跡象。形式I之XRPD圖展示在約7.2°2Θ及12.9°2Θ處之波峰，其皆不存在於R-法索西坦與脲之形式A共晶體之XRPD圖中。因此，圖44實例15研磨結晶材料之XRPD圖不表示脲與R-法索西坦之混合物而係新結晶相。其係R-法索西坦與脲之形式A共晶體且在約10.4°2Θ處之波峰係特徵峰，該特徵峰係R-法索西坦與脲之共晶體之特徵，但彼波峰對較佳定向影響敏感且在所有實驗圖案，諸如圖115及117中均未發現。彼波峰亦存在於R-法索西坦與脲之共晶體之形式B中，因此儘管彼波峰單獨未使形式A與形式B區分開，但其區分開起始材料，因此其係R-法索西坦與脲之共晶體，諸如形式A或形式B之共晶體之特徵。常見之另一波峰係在約14.0°2Θ或約14.1°2Θ處之波峰。在約14.0°2Θ處之波峰出現在形式B中且在約14.1°2Θ處之波峰中出現在形式A中。此0.1°2Θ之差異係在XRPD峰之典型變化性內。因此，如同在約10.4°2Θ處之波峰，此類在約14.0°2Θ或約14.1°2Θ處之波峰可用於表徵R-法索西坦與脲之共晶體，諸如形式A或形式B或兩者。另外，選自以下之XRPD峰中之一或多者可用於表徵R-法索西坦對脲之形式A共晶體：在約10.4°2Θ、約10.8°2Θ、約12.2°2Θ、約14.1°2Θ、約16.1°2Θ、約

18.9°2Θ、約22.3°2Θ、及約22.9°2Θ處。關於區分形式A與形式B，在約16.1°2Θ處之波峰使形式A與形式B區分開，因為在形式B中不存在對應波峰。同樣，在約12.2°2Θ處之波峰使形式A與形式B區分開。舉例而言，因此，在約12.2°Θ處之波峰或在約16.1°2Θ處之波峰或兩者及選自以下之一或多個波峰可用於表徵形式A：在約10.4°2Θ、約10.8°2Θ、約14.1°2Θ、約18.9°2Θ、約22.3°2Θ、及約22.9°2Θ處之波峰。圖114及115說明形式A、形式B、脲、R-法索西坦形式混合物、無水物、形式I以及形式II之間的XRPD圖之差異。

【0215】 熔融行為亦可用於表徵法索西坦與脲之共晶體，諸如R-法索西坦與脲之共晶體。舉例而言，當如圖47中所報導用差示掃描熱量測定量測時，被認為係R-法索西坦與脲之形式A共晶體之樣品經量測，具有約103℃之起始熔點，其遠低於在約133℃下之脲之DSC起始熔融溫度且遠高於形式I (如圖8中所闡述約52℃；如圖9中所闡述約57℃)、形式II (如圖17中所闡述約49℃)或R-法索西坦之無水物形式(如圖20中所闡述約93℃及如圖21中所見在約94℃下，其中緩變率提高至約10℃/分鐘)之DSC起始熔點溫度。(無水物係吸濕性的，圖21中之樣品係藉由在65℃之溫度下將R-法索西坦單水合物形式I保持在真空下持續延長時段以試圖限制水分吸收。)

【0216】 然而，圖47中之103℃ DSC量測實際上對應於形式B之彼者，因為確定形式B係比形式A更加熱力學上穩定之R-法索西坦:脲共晶體之形式，且形式A材料在DSC量測之前或期間轉化為形式B。可在圖119中發現形式A之更加代表性的DSC，在圖中起始熔點係在約91℃下。此類共晶體亦可用熔融起始溫度(諸如當藉由DSC量測時)連同一或多個特徵XRPD峰之組合表徵。因此，舉例而言，約91℃之起始熔融溫度連同選自

以下之一或多個波峰可用於表徵法索西坦與脲之共晶體，諸如R-法索西坦與脲之形式A共晶體：在約10.4°2Θ、約10.8°2Θ、約12.2°2Θ、約14.1°2Θ、約16.1°2Θ、約18.9°2Θ、約22.3°2Θ、或約22.9°2Θ處之波峰。

【0217】與圖44之XRPD圖實質上相同之XRPD圖及/或與圖119實質上相同之DSC熱分析圖可用於表徵R-法索西坦與脲之形式A共晶體。

【0218】在各種實施例中，本發明提供R-法索西坦與脲之共晶體之形式B。共晶體之ORTEP圖式呈現在圖36中，該圖來自實例12中之形式B之單晶溶液。如圖127中所示，R-法索西坦(左側，彼此頂部上兩個分子，右側)以1:1方式與脲(兩個中心分子)結晶。

【0219】不受理論束縛，咸信R-法索西坦五員環上之羰基充當脲之供氫NH_2之氫受體，且脲之羰基充當R-法索西坦之五員環上之NH氫供體的受體。咸信自脲上之氫供體NH_2至R-法索西坦上之橋接羰基的另一氫鍵用以將分子之不同層連接在一起，從而產生3D氫鍵結圖案。

【0220】單晶溶液之模擬圖係位於圖37中且在與圖49中之形式A之x射線粉末繞射圖比較時，不存在匹配且存在多個在形式B中而不在形式A中的波峰。舉例而言，在約11.4°2Θ處之波峰在形式B中，不在形式A中，使得波峰可用於區分及表徵形式B。同樣，在約17.5°2Θ處之波峰不存在於形式A中且因此其亦可用於區分形式B與A且表徵形式B。形式B另外具有三個在約14.0°2Θ與約14.9°2Θ之間的波峰-亦即，在約14.0°2Θ、約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處。藉由比較，形式A具有一個在約14.1°2Θ處之波峰。因此，在約14.0°2Θ、約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處之三個波峰中之兩個的存在表徵形式B。舉例而言，在約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處之兩個波峰的存在表徵形式B，如同在約14.0°2Θ及約14.5°2Θ處之波峰。在其他實施例

中，在約14.9°2Θ處之波峰表徵形式B。

【0221】 在其他實施例中，R-法索西坦與脲之形式B共晶體之特徵可為包含一或多個選自以下之波峰的x射線粉末繞射圖：在約11.4°2Θ、約14.0°2Θ、約14.5°2Θ、約14.9°2Θ、及約17.5°2Θ處之波峰。其他實施例亦可用於表徵形式B。舉例而言，形式B亦可藉由以下表徵：在約11.4°2Θ處之波峰及一或多個選自以下之波峰：在約10.4°2Θ、約14.0°2Θ、約14.5°2Θ、約14.9°2Θ、約17.5°2Θ、約18.4°2Θ、約18.7°2Θ、約19.4°2Θ、約20.1°2Θ、及約21.1°2Θ處之波峰。另外，與圖37實質上相同之XRPD繞射圖可用於表徵形式B。

【0222】 形式B可進一步藉由約102℃之起始熔點表徵。(諸如藉由DSC量測之)熔點亦可與本文中之形式B之x射線粉末繞射實施例組合以表徵形式B且區分形式B與形式A。

【0223】 R-法索西坦與脲之共晶體之形式B亦經由如實例13中所闡述之液體輔助研磨，使用R-法索西坦形式混合物及脲作為起始材料製備。圖38展示獲自實例13之x射線粉末繞射圖，其與實例12之單晶之模擬x射線粉末繞射圖重疊。兩個圖案之波峰匹配，然而，在實例13圖案中存在一些未在模擬圖中發現之額外波峰。圖39係R-法索西坦形式混合物之組分之重疊圖，其顯示此等額外波峰可能歸因於存在未反應之起始材料，諸如實例13製備中之形式I、形式II及R-法索西坦單水合物以及無水物。圖40係形式B之DSC熱分析圖，其表明約102℃之熔融溫度。

【0224】 形式B亦藉由實例14中之旋轉蒸發實驗製備。在那裏，起始材料係R-法索西坦形式I及脲。在彼熔融再結晶實驗中，形式B R-法索西坦對脲之共晶體如圖41中所指示形成，該圖係實例14之所得繞射圖與

實例12之模擬x射線粉末繞射圖的繞射圖的重疊圖。如同實例13之液體輔助研磨實驗，實驗共晶體匹配具有模擬圖之彼者，且亦含有一些R-法索西坦單水合物及無水物雜質。在此處，彼雜質表現為以形式II為主，但某種形式I可如在圖42中之重疊圖中所見存在。

【0225】 形式I、形式II、無水物、脲及共晶體形式A以及形式B法索西坦之特定量測之起始熔點闡述於下表3B中。此表說明各種材料之間熔點的一般差異。

【0226】 表3B-R-法索西坦形式、脲及形式A以及形式B之起始熔融溫度

晶形	熔融起始點(℃)
R-法索西坦單水合物，形式I	約57℃
R-法索西坦單水合物，形式II	約49℃
R-法索西坦無水物	約94℃
脲	約133℃
R-法索西坦:脲共晶體形式A	約91℃
R-法索西坦:脲共晶體形式B	約102℃

【0227】 製備法索西坦與脲之共晶體的初始嘗試獲得形式A，而其他嘗試獲得形式B。實際上，形式A在存在形式B時轉化為形式B，兩者呈懸浮液以及固態形式，且由形式B製備形式A之嘗試已失敗。圖122展示在室溫下暴露於空氣歷經三天，隨時間推移形式A固態轉化為形式B。類似地，當如圖123中所見每日量測樣品時，該轉化出現在中-15℃下之閉合容器中。

【0228】 可使用各種方法製備形式B。舉例而言，形式B可藉由研磨，由熔融，或由基於溶液之化學方法製備。基於溶液之方法可尤其適合於規模放大，而熔融方法適合於生長形式B之單晶體。

【0229】 在溶液態方法中，吾人通常可利用R-法索西坦之溶液作為

起始材料在添加脲之適合溶劑中開始。可使用適合溶劑溶解R-法索西坦。控制溫度以促進結晶且可添加先前製備(及藉由相同或其他方法)之形式B共晶體之晶種。可控制各種參數以提供所得形式B共晶體之質量及產率兩者。該等參數包括適合溶劑之身分及量、R-法索西坦起始材料之身分及量、所添加脲之量、晶種之存在以及用於製備形式B之方法的溫度分佈。

【0230】 典型的起始材料係R-法索西坦形式I，但法索西坦之其他起始材料，諸如形式混合物、形式II、非晶形式或無水物形式亦可用作起始材料。當起始材料係R-法索西坦形式I時，大量實施例中之適合溶劑與R-法索西坦形式I之比率在每公克所使用之R-法索西坦形式I約2.5 ml適合溶劑至約6 ml適合溶劑範圍內。其他範圍包括約3.0 ml至5.0 ml及約3.8 ml至約4.6 ml之適合溶劑。適合溶劑之實例包括乙酸異丙酯、乙酸乙酯及其混合物。溶劑範圍包括最初添加至R-法索西坦之溶劑以及可在組合如例如在實例42中所見之等分試樣時使用的任何沖洗液。

【0231】 當使R-法索西坦起始材料與溶劑組合時，可調節彼組合之溫度，使得其低於室溫、處於室溫下或高於室溫。溫度範圍之實例包括約10℃-15℃、約15℃-20℃、約20℃-25℃、約25℃-30℃、約30℃-35℃、約35℃-40℃、約40℃-45℃、約45℃-50℃、約50℃-55℃、約55℃-60℃、約60℃-65℃、或約65℃-70℃。

【0232】 在製備R-法索西坦與適合溶劑組合後，可逐步或一次性全部添加脲。所添加脲之量與所存在R-法索西坦起始材料之量有關。通常，相對於法索西坦起始材料以莫耳計使用在約0.70至約1.2當量之脲範圍內的量。具體當量包括約0.70、約0.71、約0.72、約0.73、約0.74、約0.75、約0.76、約0.77、約0.78、約0.79、約0.80、約0.81、約0.82、約

0.83、約0.84、約0.85、約0.86、約0.87、約0.88、約0.89、約0.90、約0.91、約0.92、約0.93、約0.94、約0.95、約0.96、約0.97、約0.98、約0.99、約1.0、約1.1、或約1.2或在諸如約0.95至1.0內的任何範圍。先前諸如藉由研磨或以其它方式製備之R-法索西坦:脲共晶體形式B之晶種可與脲一起添加或在脲之後添加。在添加之後，組合常常經冷卻且隨後洗滌以得到亦可乾燥之R-法索西坦:脲共晶體形式B。

【0233】 在額外實施例中，本發明提供結晶法索西坦苯三甲酸，諸如法索西坦與苯三甲酸之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。圖51係對應於R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體的x射線粉末繞射圖。該共晶體係根據實例17製備。共晶體係藉由研磨形式I與苯三甲酸製備。圖50係XRPD圖之重疊圖，其展示苯三甲酸、形式I及共晶體之圖案。圖50表明共晶體圖案並非組分部分之線性組合且因此並非物理混合物。舉例而言，共晶體之在約9.7°2Θ處之波峰不在組分部分之XRPD圖中之任一者中。因此，實例17之圖51 XRPD圖不表示苯三甲酸與R-法索西坦之混合物而係新結晶相。其係R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體。

【0234】 法索西坦與苯三甲酸，諸如R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體之特徵可為在約9.7°2Θ處之波峰。另外，一或多個選自以下之波峰可用於表徵具有或不具有在約9.7°2Θ處之波峰的此類共晶體：在約10.9°2Θ、約11.4°2Θ、約14.6°2Θ、約16.5°2Θ、約17.5°2Θ、約18.6°2Θ、約19.4°2Θ、約19.8°2Θ、約21.8°2Θ、約23.5°2Θ、約26.7°2Θ、及約27.3°2Θ處之波峰。另外，在約96℃處之起始熔點，諸如用DSC量測之起始熔點可用於表徵此類共晶體。此熔點可單獨或聯合XRPD峰使用以表徵此類共晶體。亦即，約96℃之起始熔點(如圖54中所

闡述)連同選自以下之一或多個波峰可用於表徵此類共晶體：在約9.7°2Θ、10.9°2Θ、約11.4°2Θ、約14.6°2Θ、約16.5°2Θ、約17.5°2Θ、約18.6°2Θ、約19.4°2Θ、約19.8°2Θ、約21.8°2Θ、約23.5°2Θ、約26.7°2Θ、及約27.3°2Θ處之波峰。

【0235】 與圖51之XRPD圖實質上相同之XRPD圖及/或與圖54實質上相同之DSC熱分析圖可用於表徵R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體。

【0236】 本發明之其他實施例係針對R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體。在實例18中製備1:1R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體之單晶且溶解該結構。說明溶液之ORTEP圖式闡述於圖56中且表8中之單一資料參數表明1:1化學計量。在圖134中，R-法索西坦與(R)-布洛芬之共晶體呈現為氫鍵結圖案。看見R-法索西坦與布洛芬之間的酸-醯胺異合成組元。

【0237】 不受理論束縛，咸信R-法索西坦之五員環上之NH充當氫供體，其中布洛芬上之羧酸之羰基充當氫受體，且布洛芬之羧酸之羥基部分充當氫供體，從而形成背朝R-法索西坦之五員環上之羰基的氫鍵。

【0238】 單晶之模擬XRPD圖基於單晶溶液闡述於圖57中。圖59係R-布洛芬之XRPD圖。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約5.6°2Θ、約10.5°2Θ、約11.2°2Θ、約12.3°2Θ、約17.4°2Θ、約20.1°2Θ、及約20.6°2Θ處之波峰。

【0239】 R-布洛芬與R-法索西坦之研磨結晶材料係在實例19中製備，XRPD圖位於圖58中。分別在圖7及圖59中發現組分化合物、R-法索西坦單水合物形式I及R-布洛芬之XRPD圖。圖58與圖7及59之間的比較揭示，研磨結晶材料並非R-布洛芬與R-法索西坦單水合物形式I之混合物。

舉例而言，研磨結晶材料之XRPD圖具有不在任一組分化合物XRPD圖中之在約5.5°2Θ及約10.9°2Θ處的波峰。因此，R-法索西坦與R-布洛芬之研磨結晶材料係新結晶相。其係R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體。在比較實例19之研磨共晶體之XRPD圖與取自實例18之單晶x射線溶液之模擬XRPD圖中，波峰存在一些偏差，諸如在約20.1°2Θ及約20.6°2Θ以及其他處之波峰的0.3°位移。因此，實例19之共晶體可係實例18之相同共晶體或例如其多晶型物或水合物。實例19之R-法索西坦:R-布洛芬共晶體之熔融起始溫度為約115℃，其比R-法索西坦單水合物形式I之熔點高約63℃，以及比R-布洛芬之熔融溫度高約63℃。

【0240】 本發明之其他實施例係針對結晶法索西坦鄰苯二甲酸，諸如法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。在實例20中，製備R-法索西坦鄰苯二甲酸之共晶體，且用闡述於表9中之參數資料表及表明1:1化學計量之圖63中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液。圖128描繪以1:1方式呈氫鍵結圖案的鄰苯二甲酸(中心4個分子)與R-法索西坦(外分子，左側兩個，右側一個)。

【0241】 不受理論束縛，咸信對於鄰苯二甲酸而言在彼此相鄰之兩個羧酸之間存在一個分子內氫鍵，且另一氫鍵係在鄰苯二甲酸之羧酸(供體)與R-法索西坦之五員環上之羰基部分(受體)之間。進一步咸信，鄰苯二甲酸之兩個羧酸部分產生帶狀氫鍵網路，其中各羧酸部分與R-法索西坦分子形成氫鍵。模擬XRPD圖呈現在圖64中且起始材料之實驗XRPD圖呈現在對應形式I之圖7中及對應鄰苯二甲酸之圖65中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦鄰苯二甲酸之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約6.1°2Θ、約

12.4°2Θ、約15.1°2Θ、約15.8°2Θ、約18.1°2Θ、約19.9°2Θ、及約23.3°2Θ處之波峰。

【0242】本發明之其他實施例係針對結晶法索西坦間苯三酚，諸如法索西坦與間苯三酚之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。在實例22中，製備R-法索西坦間苯三酚之共晶體且利用闡述於表10中之參數資料表及圖71中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖71表明使共晶體為單水合物之R-法索西坦對間苯三酚對水之1:1:1化學計量。在圖129中，間苯三酚(中心，頂部)及R-法索西坦(左側，右側)以氫鍵結圖案形成共晶體單水合物。

【0243】不受理論束縛，咸信間苯三酚上之三個羧酸中的兩個充當氫供體，其中橋接原子及R-法索西坦之五員環上之羰基充當氫受體。此外，咸信水充當間苯三酚之羧酸中之一者的氫供體，將其連接至另一間苯三酚分子從而以此交替方式(未展示)產生鏈。進一步咸信，最後一個氫鍵來自R-法索西坦之五員環上之-NH部分，該-NH部分充當氫供體，羰基充當另一R-法索西坦分子之五員環上之氫受體。

【0244】模擬XRPD圖呈現在圖72中且起始材料之實驗圖案呈現在對應形式I之圖7中及對應間苯三酚之圖67中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦與間苯三酚之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約6.9°2Θ、約10.3°2Θ、約15.3°2Θ、約16.2°2Θ、約17.3°2Θ、約21.6°2Θ、約22.6°2Θ、及約23.3°2Θ處之波峰。R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體進一步藉由在實例21中研磨形式I R-法索西坦及間苯三酚表徵。所得XRPD匹配如圖73中所闡述之模擬圖之彼者。

【0245】 本發明之又一實施例係針對結晶法索西坦甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯，諸如法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。在實例23中，製備R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之共晶體且利用闡述於表11中之參數資料表及圖74中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖74表明使共晶體為單水合物之R-法索西坦對甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯對水之1:1:1化學計量。在圖130(R-法索西坦位於左側，甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯位於右側)中展示氫鍵結網路。

【0246】 不受理論束縛，咸信直接在兩種不同化合物之間存在兩個氫鍵，一個自苯環上之位置4處之甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯的供氫羥基，至R-法索西坦之五員環(羰基)及朝向甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之苯環上之3位置上的羥基之R-法索西坦之五員環中之氮原子上的供給氫。咸信R-法索西坦之橋接羰基(受體)與水分子(供體)之間的氫鍵自水分子(其係氫受體)至苯環之三個位置上之羥基(供體)連接回到甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯。進一步咸信，同一水分子亦充當第三氫鍵中之氫供體，其中第二R-法索西坦分子經由其位於五員環上之羰基充當氫受體。

【0247】 模擬XRPD圖呈現在圖75中且起始材料之實驗XRPD圖呈現在對應形式I之圖7中及對應甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之圖77中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約5.7°2Θ、約10.6°2Θ、約11.3°2Θ、約12.7°2Θ、約16.6°2Θ、約18.9°2Θ、約20.6°2Θ、約24.3°2Θ、及約25.0°2Θ處之波峰。

【0248】 在本發明之其他實施例中，提供結晶法索西坦沒食子酸乙

酯，諸如法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。在此等實施例中之某些中，提供R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體。在實例24中，製備R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體且利用闡述於表12中之參數資料表及圖78中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖78表明R-法索西坦對沒食子酸乙酯之1:1化學計量。圖131展示1:1 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之不對稱單元及其氫鍵結圖案，其中R-法索西坦分子位於左上方及中心中，而沒食子酸乙酯分子位於左下方及右側上。

【0249】 不受理論束縛，咸信存在五個獨特的分子間氫鍵。R-法索西坦之五員環上之羰基充當來自沒食子酸乙酯之3-位置羥基之氫供體的氫受體。同一羰基亦係源自沒食子酸乙酯之4位置羥基之氫鍵的受體。然而，似乎此氫鍵與R-法索西坦之橋接碳原子上之接受氫的羰基共用。R-法索西坦之五員環之NH上的氫供體與沒食子酸乙酯之4位置上之羥基的氧形成氫鍵，該氧充當受體。最後，另一R-法索西坦分子之五員環中之-NH充當氫供體，經由充當氫受體之橋接羰基將其與初始R-法索西坦分子連接在一起。

【0250】 模擬XRPD圖呈現在圖79中且起始材料之實驗圖案呈現在對應形式I之圖7中及對應沒食子酸乙酯之圖82中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦沒食子酸乙酯之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約5.8°2Θ、約11.3°2Θ、約12.4°2Θ、約15.5°2Θ、約15.8°2Θ、約18.2°2Θ、約19.4°2Θ、約22.0°2Θ、或約24.8°2Θ處之波峰。R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體進一步藉由在實例25中研磨形式I R-法索西坦及沒食子酸乙酯

表徵。所得XRPD匹配如圖81中所闡述之模擬圖之彼者。

【0251】 如圖83中所闡述針對實例25之1:1 R-法索西坦對沒食子酸乙酯共晶體在約112℃下量測熔點溫度起始。112℃之熔點起始可用於表徵此類R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體。在其他實施例中，DSC起始熔融溫度及XRPD峰兩者可用於表徵此類R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體。因此，約112℃之DSC熔點起始溫度可連同選自5.8°2Θ、約11.3°2Θ、約12.4°2Θ、約15.5°2Θ、約15.8°2Θ、約18.2°2Θ、約19.4°2Θ、約22.0°2Θ、及約24.8°2Θ之一或多個波峰一起使用，可用於表徵此類共晶體。另外，圖79中之XRPD圖及/或圖83中之DSC熱分析圖可用於表徵R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體。

【0252】 在其他實施例中，提供R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體。在實例27中，製備R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體且利用闡述於表13中之參數資料表及圖85中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖85表明R-法索西坦對沒食子酸乙酯之1:2化學計量。圖132展示R-法索西坦(右上方，中心)與沒食子酸乙酯(兩個左下方，兩個面向紙張平坦定向)之第二共晶體之氫鍵結圖案。

【0253】 不受理論束縛，咸信沒食子酸乙酯之所有三個羥基充當氫供體及氫受體兩者，其中位置3及5上之羥基與處於平面且指向平面之沒食子酸乙酯之相鄰分子上的4-位置羥基形成氫鍵。亦咸信兩個沒食子酸乙酯分子上之4-位置羥基亦與R-法索西坦之五員環上之-NH及羰基形成氫鍵且羰基嚴格講係氫受體，但-NH充當氫供體及氫受體兩者。咸信此原因歸因於3D氫鍵圖案，該圖案與每個羥基參與兩個不同分子間氫鍵之此類程度有關。沒食子酸乙酯之乙酯遠離相互作用位點指向。

【0254】 模擬XRPD圖呈現在圖86中且起始材料之實驗圖案呈現在對應形式I之圖7中及對應沒食子酸乙酯之圖82中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦對沒食子酸乙酯之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體：在約5.8°2Θ、約7.2°2Θ、約14.8°2Θ、約20.4°2Θ、約21.9°2Θ、或約23.5°2Θ處之波峰。

【0255】 在本發明之其他實施例中，以1:1:2化學計量提供R-法索西坦:沒食子酸乙酯:水共晶體。在實例28中製備適用於針對該1:2 R-法索西坦對沒食子酸乙酯二水合物之單晶分析的晶體。利用闡述於表14中之參數資料表及圖87中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖87表明R-法索西坦對沒食子酸乙酯對水之1:2:2化學計量。R-法索西坦與沒食子酸乙酯之第三共晶體(1:2:2共晶體二水合物)之氫鍵結圖案呈現在圖133中，左側上之側視圖展示晶面間氫鍵。

【0256】 不受理論束縛，咸信左側上之沒食子酸乙酯充當氫受體，其中供體係R-法索西坦之五員環上之-NH。在側視圖中，R-法索西坦之橋接羰基充當氫受體，且右側上之R-法索西坦之五員環中的-NH充當氫供體。在平面自身(俯視圖)中，2D氫鍵網路由兩個沒食子酸乙酯分子、兩個水分子及一個R-法索西坦分子組成。咸信，在沒食子酸乙酯之3-位置羥基(左側上)與另一沒食子酸乙酯分子之酯之羰基(右側上)之間的底部中，水分子充當較大分子之間的橋。

【0257】 進一步咸信，左側上之同一沒食子酸乙酯分子具有位置4及5上之充當氫供體之兩個羥基，與右側上之沒食子酸乙酯(與充當氫受體之3-位置羥基)及左上方上之R-法索西坦形成氫鍵，其中五員環上之羰基

充當氫受體。咸信此相同羰基亦充當水之氫供體的受體，其繼而亦充當沒食子酸乙酯之供氫3-位置羥基(右下方)及右上方沒食子酸乙酯之供氫4-位置羥基的氫受體。進一步咸信，右上方沒食子酸乙酯之3-位置充當氫供體，其中R-法索西坦上之橋接羰基係氫受體。

【0258】 模擬XRPD圖呈現在圖88中且起始材料之實驗圖案呈現在對應形式I之圖7中及對應沒食子酸乙酯之圖82中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦沒食子酸乙酯之共晶體。舉例而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約8.8°2Θ、約11.2°2Θ、約19.4°2Θ、約19.9°2Θ、或約24.1°2Θ處之波峰。R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體進一步藉由在實例29中所闡述，於水中漿化形式I R-法索西坦與2當量沒食子酸乙酯來表徵。所得XRPD匹配如圖90中所闡述之模擬圖之彼者。

【0259】 在額外實施例中，本發明提供結晶法索西坦6-羥基-2-萘甲酸，諸如法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。圖93係對應於R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體的XRPD圖。該共晶體係根據實例30製備。藉由研磨形式I以及6-羥基-2-萘甲酸製備共晶體。圖94係6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖且圖95係重疊圖，其展示6-羥基-2-萘甲酸、R-法索西坦形式I單水合物以及R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體的圖案。圖95表明共晶體圖案並非組分部分之線性組合且因此並非物理混合物。舉例而言，共晶體之在約11.2°2Θ處之波峰不在組分部分之XRPD圖中之任一者中。

【0260】 法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸，諸如R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體之特徵可為在約11.2°2Θ、約14.9°2Θ、約15.7°2Θ、約

20.1°2Θ、約21.1°2Θ、約23.6°2Θ、約24.1°2Θ、約25.0°2Θ及約25.5°2Θ處之一或多個波峰。另外，在約120℃處之起始熔點，諸如用DSC量測之起始熔點可用於表徵此類共晶體。此熔點可單獨或聯合XRPD峰使用以表徵此類共晶體。亦即，約120℃之起始熔點(如圖97中所闡述)連同選自以下之一或多個波峰可用於表徵此類共晶體：在約11.2°2Θ、約14.9°2Θ、約15.7°2Θ、約20.1°2Θ、約21.1°2Θ、約23.6°2Θ、約24.1°2Θ、約25.0°2Θ及約25.5°2Θ處之波峰。

【0261】 與圖93之XRPD圖實質上相同之XRPD圖及/或與圖97實質上相同之DSC熱分析圖可用於表徵法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體共晶體，諸如R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸共晶體。

【0262】 在本發明之其他實施例中，提供結晶法索西坦4-硝基苯甲酸，諸如法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。在此等實施例中之某些中，提供R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之1:2共晶體。在實例31中，製備R-法索西坦4-硝基苯甲酸之共晶體且利用闡述於表15中之參數資料表及圖99中之ORTEP圖式分析單晶x射線溶液，該圖99表明R-法索西坦對4-硝基苯甲酸之1:2化學計量。圖126展示4-硝基苯甲酸(左側及右側)與R-法索西坦(中心)。

【0263】 不受理論束縛，咸信R-法索西坦上之兩個羰基充當4-硝基苯甲酸之供氫羧酸基的氫受體，且4-硝基苯甲酸分子之芳環經定向使得存在穩定的π-π相互作用。不同的分子以交替方式呈現，形成薄片。

【0264】 模擬XRPD圖呈現在圖100中且起始材料之實驗XRPD圖呈現在對應形式I之圖7中及對應於4-硝基苯甲酸之圖102中。可使用各種波峰以基於單晶模擬XRPD圖表徵R-法索西坦4-硝基苯甲酸之共晶體。舉例

而言，選自以下之波峰中之任一者或多者可用於表徵此類共晶體：在約6.5°2Θ、約6.7°2Θ、約8.9°2Θ、約14.5°2Θ、約15.6°2Θ、約17.9°2Θ、約18.6°2Θ、約19.8°2Θ、約23.4°2Θ、或約26.4°2Θ處之波峰。R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體藉由在實例32中研磨形式I R-法索西坦與4-硝基苯甲酸來進一步表徵。所得XRPD匹配如圖104中之圖案之重疊圖中所闡述的模擬圖之彼者。

【0265】 在額外實施例中，本發明提供結晶法索西坦2-吲哚-3-乙酸，諸如法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。具體而言，法索西坦可係R-法索西坦。圖107係對應於R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體的XRPD圖。該共晶體係根據實例33製備。藉由研磨形式I以及2-吲哚-3-乙酸製備共晶體。圖108係2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖且圖109係重疊圖，其展示2-吲哚-3-乙酸、形式I R-法索西坦單水合物以及R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體的圖案。圖109中之圖案之重疊圖表明共晶體圖案並非組分部分之線性組合且因此並非物理混合物。舉例而言，共晶體之在約11.8°2Θ處之波峰不在組分部分之XRPD圖中之任一者中。

【0266】 法索西坦與2-吲哚-3-乙酸，諸如R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體之特徵可為選自以下之一或多個波峰：在約5.3°2Θ、約7.9°2Θ、約10.7°2Θ、約14.7°2Θ、約15.8°2Θ、約18.0°2Θ、約21.9°2Θ、約23.1°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰。另外，在約69℃處之起始熔點，諸如用DSC量測之起始熔點可用於表徵此一共晶體。另外，共晶體可藉由起始熔融溫度與XRPD峰之組合表徵。舉例而言，約69℃之熔融起始溫度連同選自以下之一或多個波峰可用於表徵R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體：在約5.3°2Θ、約7.9°2Θ、約10.7°2Θ、約14.7°2Θ、約

15.8°2Θ、約18.0°2Θ、約21.9°2Θ、約23.1°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰。與圖107之XRPD圖實質上相同之XRPD圖及/或與圖111實質上相同之DSC熱分析圖可用於表徵法索西坦與2-吲哚-3-乙酸，諸如R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。

【0267】 所呈現之法索西坦之共晶體的實驗資料來源於使用法索西坦之R-對映異構體進行之實驗。因此，所有共晶體係使用R-法索西坦製備且R-法索西坦係各共晶體中存在之法索西坦的對映異構體。預期S-對映異構體亦將作為R-對映異構體與各非對掌性共形成物形成共晶體。預期S-對映異構體不一定與諸如R-布洛芬之對掌性共形成物形成共晶體。然而，使用非對掌性共形成物，吾人將預期S-法索西坦共晶體具有與R-對映異構體類似的結構及特性特徵，諸如熔點行為及溶解特徵。外消旋法索西坦之情況不一定如此。其可與相同非對掌性共形成物形成共晶體，但因此製得之任何共晶體可具有與R-法索西坦共晶體不同的結構及特性特徵。

【0268】 本發明亦係關於醫藥組合物，其含有如本文所揭示之法索西坦之共晶體或結晶化合物。該等醫藥組合物由一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及本發明之共晶體或結晶材料構成。該等醫藥組合物可經口投與或經組態以呈任何有效習知單位劑型遞送，該等單位劑型包括立即、緩慢及定時釋放口服製劑、非經腸、局部、經鼻、經眼、經眼、舌下、經直腸、經陰道及類似方式。

【0269】 在本發明進一步包括用有效量之共晶體、結晶化合物及/或包含本發明之法索西坦之共晶體及/或結晶化合物的醫藥組合物治療人類中之疾病(諸如ADHD、22q11.2缺失症候群、焦慮症、品行障礙、妥瑞症候群及厭食症)的方法及用途。在一些實施例中，患有ADHD、22q11.2缺

失症候群、焦慮症、品行障礙、妥瑞症候群或厭食症之個體具有至少一個代謝型麩胺酸受體(mGluR)網路基因之複本數目變化(CNV)（參見例如WO2017/044491之圖1-3)。在一些實施例中，mGluR網路基因選自GRM5、GRM8、GRM7、GRM1、NEGR1、SGTB/NLN、USP24、CNTN4、CTNNA2、LARP7、MC4R、SNCA、CA8。

【0270】 以下條項提供大量實施例且係非限制性的：

【0271】 條項1.一種法索西坦與共形成物之共晶體，其中該共形成物並非酒石酸。

【0272】 條項2.如條項1之共晶體，其中該共形成物係有機化合物且含有至少一個選自以下之部分：$-NH_2$、$-NO_2$、烷基或含羰基部分。

【0273】 條項3.如條項1或條項2之共晶體，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0274】 條項4.一種結晶化合物，其包含法索西坦及共形成物，其中該共形成物係芳族化合物。

【0275】 條項5.一種結晶化合物，其包含R-法索西坦及共形成物，其中該共形成物係芳族化合物。

【0276】 條項6.如條項4或條項5之結晶化合物，其中該結晶化合物係共晶體。

【0277】 條項7.一種法索西坦與共形成物之共晶體，其中該共形成物係芳族化合物。

【0278】 條項8.一種R-法索西坦與共形成物之共晶體，其中該共形成物係芳族化合物。

【0279】 條項9.如條項7或條項8之共晶體，其中該芳族化合物具有

至少一個取代基。

【0280】 條項10.如條項9之共晶體，其中該至少一個取代基係選自-OH、$-NH_2$、烷基、$-NO_2$及含羰基部分。

【0281】 條項11.如條項10之共晶體，其中該含羰基部分係有機酸部分。

【0282】 條項12.如條項11之共晶體，其中該有機酸部分係選自C_1-C_4有機酸。

【0283】 條項13.如條項12之共晶體，其中該有機酸部分係-COOH。

【0284】 條項14.如條項10之共晶體，其中該至少一個取代基係-OH部分。

【0285】 條項15.如條項10之共晶體，其中該至少一個取代基係選自酯及烷基部分。

【0286】 條項16.如條項15之共晶體，其中該酯係選自C_1-C_5酯。

【0287】 條項17.如條項9至16中任一項之共晶體，其中該芳族化合物具有兩個取代基。

【0288】 條項18.如條項9至16中任一項之共晶體，其中該芳族化合物具有三個取代基。

【0289】 條項19.如條項9至16中任一項之共晶體，其中該芳族化合物具有四個取代基。

【0290】 條項20.如條項17之共晶體，其中存在兩個取代基且各取代基獨立地選自-OH、$-NH_2$、烷基、有機酸、酯及$-NO_2$部分。

【0291】 條項21.如條項20之共晶體，其中第一取代基係有機酸且

第二取代基係選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0292】 條項22.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係-NH_2部分。

【0293】 條項23.如條項22之共晶體，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0294】 條項24.如條項22之共晶體，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此間位。

【0295】 條項25.如條項22之共晶體，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此對位。

【0296】 條項26.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係-NO_2部分。

【0297】 條項27.如條項26之共晶體，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0298】 條項28.如條項26之共晶體，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此間位。

【0299】 條項29.如條項26之共晶體，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此對位。

【0300】 條項30.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係-OH部分。

【0301】 條項31.如條項30之共晶體，其中該-OH部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0302】 條項32.如條項30之共晶體，其中該-OH部分及有機酸部分彼此間位。

【0303】 條項33.如條項30之共晶體，其中該-OH部分及有機酸部分彼此對位。

【0304】 條項34.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係烷基部分。

【0305】 條項35.如條項34之共晶體，其中該烷基部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0306】 條項36.如條項34之共晶體，其中該烷基部分及有機酸部分彼此間位。

【0307】 條項37.如條項34之共晶體，其中該烷基部分及有機酸部分彼此對位。

【0308】 條項38.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係有機酸部分。

【0309】 條項39.如條項38之共晶體，其中該等兩個有機酸取代基彼此鄰位。

【0310】 條項40.如條項38之共晶體，其中該等兩個有機酸部分彼此間位。

【0311】 條項41.如條項38之共晶體，其中該等兩個有機酸部分彼此對位。

【0312】 條項42.如條項21之共晶體，其中該第二取代基係酯部分。

【0313】 條項43.如條項42之共晶體，其中該酯部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0314】 條項44.如條項42之共晶體，其中該酯部分及有機酸部分

彼此間位。

【0315】 條項45.如條項42之共晶體，其中該酯部分及有機酸部分彼此對位。

【0316】 條項46.如條項18之共晶體，其中存在三個取代基且各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0317】 條項47.如條項46之共晶體，其中第一取代基係-OH。

【0318】 條項48.如條項47之共晶體，其中第二及第三取代基係-OH。

【0319】 條項49.如條項46之共晶體，其中第一取代基係有機酸部分。

【0320】 條項50.如條項49之共晶體，其中第二及第三取代基係有機酸部分。

【0321】 條項51.如條項49至50中任一項之共晶體，其中該有機酸部分係-COOH。

【0322】 條項52.如條項19之共晶體，其中存在四個取代基且各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0323】 條項53.如條項52之共晶體，其中第一取代基係酯部分或有機酸部分。

【0324】 條項54.如條項53之共晶體，其中該酯係甲酯。

【0325】 條項55.如條項53之共晶體，其中該酯係乙酯。

【0326】 條項56.如條項53至55中任一項之共晶體，其中第二取代基係-OH部分。

【0327】 條項57.如條項53至55中任一項之共晶體，其中第二、第

三及第四取代基各自係-OH部分。

【0328】 條項58.如條項7至22中任一項之共晶體，其中該芳族化合物係多環。

【0329】 條項59.如條項26、30、34、42、46及49至57中任一項之共晶體，其中該芳族化合物係多環。

【0330】 條項60.如條項58至59中任一項之共晶體，其中該多環芳族化合物係兩個六員環。

【0331】 條項61.如條項58至59中任一項之共晶體，其中該多環芳族化合物係六員環及五員環。

【0332】 條項62.如條項7至61中任一項之共晶體，其中該芳族化合物之環原子皆係碳。

【0333】 條項63.如條項7至61中任一項之共晶體，其中該芳族化合物之至少一個環原子並非碳。

【0334】 條項64.如條項63之共晶體，其中至少一個環原子係氮。

【0335】 條項65.如條項58至59中任一項之共晶體，其中該多環芳族化合物上存在一個取代基。

【0336】 條項66.如條項65之共晶體，其中該取代基係選自C_1-C_4有機酸部分。

【0337】 條項67.如條項66之共晶體，其中該酸係C_2酸部分。

【0338】 條項68.如條項4至5中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物經取代。

【0339】 條項69.如條項68之結晶化合物，其中存在至少一個取代基。

【0340】 條項70.如條項69之結晶化合物，其中該至少一個取代基係選自-OH、-NH_2、烷基、-NO_2及含羰基部分。

【0341】 條項71.如條項70之結晶化合物，其中該至少一個取代基係有機酸部分。

【0342】 條項72.如條項71之結晶化合物，其中該有機酸係選自C_1-C_4有機酸部分。

【0343】 條項73.如條項72之結晶化合物，其中該有機酸部分係-COOH。

【0344】 條項74.如條項70之結晶化合物，其中該至少一個取代基係-OH部分。

【0345】 條項75.如條項70之結晶化合物，其中該至少一個取代基係選自酯及烷基部分。

【0346】 條項76.如條項75之結晶化合物，其中該酯係選自C_1-C_4酯。

【0347】 條項77.如條項69至76中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物具有兩個取代基。

【0348】 條項78.如條項69至76中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物具有三個取代基。

【0349】 條項79.如條項69至76中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物具有四個取代基。

【0350】 條項80.如條項77之結晶化合物，其中存在兩個取代基且各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0351】 條項81.如條項80之結晶化合物，其中第一取代基係有機

酸且第二取代基係選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0352】 條項82.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係-NH_2部分。

【0353】 條項83.如條項80之結晶化合物，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0354】 條項84.如條項80之結晶化合物，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此間位。

【0355】 條項85.如條項80之結晶化合物，其中該-NH_2部分及有機酸部分彼此對位。

【0356】 條項86.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係-NO_2部分。

【0357】 條項87.如條項86之結晶化合物，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0358】 條項88.如條項86之結晶化合物，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此間位。

【0359】 條項89.如條項86之結晶化合物，其中該-NO_2部分及有機酸部分彼此對位。

【0360】 條項90.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係-OH部分。

【0361】 條項91.如條項90之結晶化合物，其中該-OH部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0362】 條項92.如請求項90之結晶化合物，其中該-OH部分及有機酸部分彼此間位。

【0363】 條項93.如條項90之結晶化合物，其中該-OH部分及有機酸部分彼此對位。

【0364】 條項94.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係烷基部分。

【0365】 條項95.如條項94之結晶化合物，其中該烷基部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0366】 條項96.如條項94之結晶化合物，其中該烷基部分及有機酸部分彼此間位。

【0367】 條項97.如條項94之結晶化合物，其中該烷基部分及有機酸部分彼此對位。

【0368】 條項98.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係有機酸部分。

【0369】 條項99.如條項98之結晶化合物，其中該等兩個有機酸部分彼此鄰位。

【0370】 條項100.如條項98之結晶化合物，其中該等兩個有機酸部分彼此間位。

【0371】 條項101.如條項98之結晶化合物，其中該等兩個有機酸部分彼此對位。

【0372】 條項102.如條項81之結晶化合物，其中該第二取代基係酯部分。

【0373】 條項103.如條項102之結晶化合物，其中該酯部分及有機酸部分彼此鄰位。

【0374】 條項104.如條項102之結晶化合物，其中該酯部分及有機

酸部分彼此間位。

【0375】 條項105.如條項102之結晶化合物，其中該酯部分及有機酸部分彼此對位。

【0376】 條項106.如條項77至78中任一項之結晶化合物，其中存在三個取代基且各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0377】 條項107.如條項106之結晶化合物，其中該第一取代基係-OH部分。

【0378】 條項108.如條項107之結晶化合物，其中第二及第三取代基係-OH部分。

【0379】 條項109.如條項106之結晶化合物，其中第一取代基係有機酸部分。

【0380】 條項110.如條項106之結晶化合物，其中第二及第三取代基係有機酸部分。

【0381】 條項111.如條項109至110中任一項之結晶化合物，其中該有機酸部分係-COOH。

【0382】 條項112.如條項77至79中任一項之結晶化合物，其中存在四個取代基且各取代基獨立地選自-OH、-NH_2、烷基、有機酸、酯及-NO_2部分。

【0383】 條項113.如條項112之結晶化合物，其中第一取代基係酯。

【0384】 條項114.如條項113之結晶化合物，其中該酯係甲酯。

【0385】 條項115.如條項113之結晶化合物，其中該酯係乙酯。

【0386】 條項116.如條項113至115中任一項之結晶化合物，其中第二取代基係-OH部分。

【0387】 條項117.如條項113至115中任一項之結晶化合物，其中第二、第三及第四取代基各自係-OH部分。

【0388】 條項118.如條項4至5中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物係多環。

【0389】 條項119.如條項68至90中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物係多環。

【0390】 條項120.如條項118至119中任一項之結晶化合物，其中該多環芳族係兩個六員環。

【0391】 條項121.如條項118至119中任一項之結晶化合物，其中該多環芳族係六員環及五員環。

【0392】 條項122.如條項4至5，或68至121中任一項之結晶化合物，其中該芳族化合物之環原子皆係碳。

【0393】 條項123.如條項4至5，或68至121中任一項之結晶化合物，其中至少一個環原子並非碳。

【0394】 條項124.如條項123之結晶化合物，其中至少一個環原子係氮。

【0395】 條項125.如條項118至124中任一項之結晶化合物，其中在多環芳族化合物上存在一個取代基。

【0396】 條項126.如條項125之結晶化合物，其中該取代基係選自C_1-C_4有機酸部分。

【0397】 條項127.如條項126之結晶化合物，其中該有機酸部分係

C_2酸。

【0398】 條項128.一種結晶化合物，其包含法索西坦及4-胺基苯甲酸。

【0399】 條項129.如條項128之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0400】 條項130.一種法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體。

【0401】 條項131.一種R-法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體。

【0402】 條項132.如條項130之共晶體，其中法索西坦與4-胺基苯甲酸之化學計量比率為約1:1。

【0403】 條項133.如條項130之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與4-胺基苯甲酸的莫耳比為1:1。

【0404】 條項134.如條項131之共晶體，其中R-法索西坦與4-胺基苯甲酸之化學計量比率為約1:1。

【0405】 條項135.如條項131之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與4-胺基苯甲酸的莫耳比為1:1。

【0406】 條項136.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約6.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0407】 條項137.如條項131或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約10.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0408】 條項138.如請求項131或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.3°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0409】 條項139.如條項131或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約12.0°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0410】 條項140.如條項131或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ及約12.0°2Θ處的波峰。

【0411】 條項141.如條項131或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ、及約23.7°2Θ處之波峰。

【0412】 條項142.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體之熔融溫度為約114℃。

【0413】 條項143.如條項142之共晶體，其中該起始熔融溫度係藉由差示掃描熱量測定量測。

【0414】 條項144.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約6.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖及約114℃之起始熔融溫度。

【0415】 條項145.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約10.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖及約114℃之起始熔融溫度。

【0416】 條項146.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.3°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖及約114℃之起始熔融溫度。

【0417】 條項147.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約12.0°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖及約114℃

之起始熔融溫度。

【0418】 條項148.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、或約12.0°2Θ處之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖及約114℃之起始熔點溫度。

【0419】 條項149.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ、及約23.7°2Θ處之波峰且具有約114℃之起始熔點溫度。

【0420】 條項150.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖1之x射線粉末繞射圖實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0421】 條項151.如條項131，或134至135中任一項之共晶體，其中差示掃描熱量測定熱分析圖與圖4之差示掃描熱量測定熱分析圖實質上相同。

【0422】 條項152.如條項130之共晶體，其中該法索西坦係S-法索西坦。

【0423】 條項153.一種醫藥組合物，其包含法索西坦與4-胺基苯甲酸之共晶體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0424】 條項154.如條項153之醫藥組合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0425】 條項155.如條項153之醫藥組合物，其中該醫藥組合物具

有在約6.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0426】 條項156.如條項154之醫藥組合物，其中該x射線粉末繞射圖包含選自以下之一或多個波峰：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ、及約23.7°2Θ處的波峰。

【0427】 條項157.如條項154之醫藥組合物，其中該R-法索西坦共晶體之起始熔點溫度為約114℃。

【0428】 條項158.一種結晶化合物，其包含法索西坦及苯三甲酸。

【0429】 條項159.如條項158之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0430】 條項160.一種法索西坦與苯三甲酸之共晶體。

【0431】 條項161.一種R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體。

【0432】 條項162.如條項160之共晶體，其中法索西坦與苯三甲酸之化學計量比率為約1:1。

【0433】 條項163.如條項160之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與苯三甲酸的莫耳比為1:1。

【0434】 條項164.如條項161之共晶體，其中R-法索西坦與苯三甲酸之化學計量比率為約1:1。

【0435】 條項165.如條項161之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與苯三甲酸的莫耳比為1:1。

【0436】 條項166.如條項161或164至165中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約9.7°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0437】 條項167.如條項161或164至165中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約9.7°2Θ、約10.9°2Θ、約11.4°2Θ、約14.6°2Θ、約16.5°2Θ、約17.5°2Θ、約18.6°2Θ、約19.4°2Θ、約19.8°2Θ、約21.8°2Θ、約23.5°2Θ、約26.7°2Θ、及約27.3°2Θ處之波峰。

【0438】 條項168.如條項161或164至165中任一項之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約96℃。

【0439】 條項169.如條項168之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約9.7°2Θ、約10.9°2Θ、約11.4°2Θ、約14.6°2Θ、約16.5°2Θ、約17.5°2Θ、約18.6°2Θ、約19.4°2Θ、約19.8°2Θ、約21.8°2Θ、約23.5°2Θ、約26.7°2Θ、及約27.3°2Θ處之波峰。

【0440】 條項170.如條項161，或164至165中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖51實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0441】 條項171.如條項161，或164至165中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖54實質上相同的DSC熱分析圖。

【0442】 條項172.一種結晶化合物，其包含R-法索西坦及R-布洛芬。

【0443】 條項173.一種R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體。

【0444】 條項174.如條項173之共晶體，其中R-法索西坦與R-布洛芬之化學計量比率為約1:1。

【0445】 條項175.如條項173之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與R-布洛芬的莫耳比為1:1。

【0446】 條項176.如條項173至175中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.6°2Θ、約10.5°2Θ、約11.2°2Θ、約12.3°2Θ、約17.4°2Θ、約20.1°2Θ、及約20.6°2Θ處之波峰。

【0447】 條項177.如條項173至175中任一項之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約115℃。

【0448】 條項178.如條項176之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約115℃。

【0449】 條項179.如條項173至175中任一項之共晶體，其具有與圖57實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0450】 條項180.如條項173至175中任一項之共晶體，其具有與圖61實質上相同的DSC熱分析圖。

【0451】 條項181.一種結晶化合物，其包含法索西坦及間苯三酚。

【0452】 條項182.如條項181之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0453】 條項183.一種法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體。

【0454】 條項.一種R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體。

【0455】 條項185.如條項183之共晶體，其中法索西坦比間苯三酚比水之化學計量比率為約1:1:1。

【0456】 條項186.如條項183之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦比間苯三酚比水的莫耳比為1:1:1。

【0457】 條項187.如條項184之共晶體，其中R-法索西坦與間苯三酚之化學計量比率為約1:1。

【0458】 條項188.如條項184之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與間苯三酚的莫耳比為1:1。

【0459】 條項189.如條項184，或187至188中任一項之共晶體，其中該共晶體具有具有選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.9°2Θ、約10.3°2Θ、約15.3°2Θ、約16.2°2Θ、約17.3°2Θ、約21.6°2Θ、約22.6°2Θ、及約25.3°2Θ處之波峰。

【0460】 條項190.如條項184，或187至188中任一項之共晶體，其具有約58℃之起始熔融溫度。

【0461】 條項191.如條項189之共晶體，其具有約58℃之起始熔融溫度。

【0462】 條項192.如條項184，或187至188中任一項之共晶體，其具有與圖72實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0463】 條項193.一種結晶化合物，其包含法索西坦及甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯。

【0464】 條項194.如條項193之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0465】 條項195.一種法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之單水合物共晶體。

【0466】 條項196.一種R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之單水合物共晶體。

【0467】 條項197.如條項195之共晶體，其中法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之化學計量比率為約1:1。

【0468】 條項198.如條項195之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中

之法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯的莫耳比為1:1。

【0469】 條項199.如條項196之共晶體，其中R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之化學計量比率為約1:1。

【0470】 條項200.如條項196之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯的莫耳比為1:1。

【0471】 條項201.如條項196，或199至200中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.7°2Θ、約10.6°2Θ、約11.3°2Θ、約12.7°2Θ、約16.6°2Θ、約18.9°2Θ、約20.6°2Θ、約24.3°2Θ、及約25.0°2Θ處之波峰。

【0472】 條項202.如條項196，或199至200中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖75實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0473】 條項203.一種結晶化合物，其包含法索西坦及沒食子酸乙酯。

【0474】 條項204.如條項203之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0475】 條項205.一種法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體。

【0476】 條項206.一種R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體。

【0477】 條項207.如條項205之共晶體，其中法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:1或約1:2。

【0478】 條項208.如條項205之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:1或1:2。

【0479】 條項209.如條項206之共晶體，其中R-法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:1或約1:2。

【0480】 條項210.如條項206之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:1或1:2。

【0481】 條項211.如條項206，或209至210中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.8°2Θ、約11.3°2Θ、約12.4°2Θ、約15.5°2Θ、約15.8°2Θ、約18.2°2Θ、約19.4°2Θ、約22.0°2Θ、及約24.8°2Θ處之波峰，其中單位晶胞中之R-法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:1或法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:1。

【0482】 條項212.如條項211之共晶體，其中單位晶胞之R-法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:1。

【0483】 條項213.如條項211之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約112℃。

【0484】 條項214.如條項212之共晶體，其中該共晶體之起始熔點溫度為約112℃。

【0485】 條項215.如條項206之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.8°2Θ、約7.2°2Θ、約14.8°2Θ、約20.4°2Θ、約21.9°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:2。

【0486】 條項216.如條項206之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.8°2Θ、約7.2°2Θ、約14.8°2Θ、約20.4°2Θ、約21.9°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰，其中R-法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:2。

【0487】 條項217.一種二水合物共晶體，其中法索西坦與沒食子酸

乙酯之化學計量比率為約1:2。

【0488】 條項218.一種二水合物共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與沒食子酸乙酯的莫耳比為1:2。

【0489】 條項219.如條項217至218中任一項之二水合物共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約8.8°2Θ、約11.2°2Θ、約19.4°2Θ、約19.9°2Θ、及約24.1°2Θ處之波峰。

【0490】 條項220.如條項217至219中任一項之共晶體，其中如藉由DSC所量測，該共晶體之起始熔融溫度為約106℃。

【0491】 條項221.如條項206，或209至210中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖79實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0492】 條項222.如條項206，或209至210中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖86實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0493】 條項223.如條項217至218中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖88實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0494】 條項224.如條項217至218中任一項之共晶體，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0495】 條項225.一種結晶化合物，其包含法索西坦及鄰苯二甲酸。

【0496】 條項226.如條項225之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0497】 條項227.一種法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體。

【0498】 條項228.一種R-法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體。

【0499】 條項229.如條項227之共晶體，其中法索西坦與鄰苯二甲

酸之化學計量比率為約1:1。

【0500】 條項230.如條項227之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與鄰苯二甲酸的莫耳比為1:1。

【0501】 條項231.如條項228之共晶體，其中R-法索西坦與鄰苯二甲酸之化學計量比率為約1:1。

【0502】 條項232.如條項228之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與鄰苯二甲酸的莫耳比為1:1。

【0503】 條項233.如條項228，或231至232中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.1°2Θ、約12.4°2Θ、約15.1°2Θ、約15.8°2Θ、約18.1°2Θ、約19.9°2Θ、及約23.3°2Θ處之波峰。

【0504】 條項234.如條項228，或231至232中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖64之x射線粉末繞射圖實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0505】 條項235.一種結晶化合物，其包含法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸。

【0506】 條項236.如條項235之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0507】 條項237.一種法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體。

【0508】 條項238.一種R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之共晶體。

【0509】 條項239.如條項238之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.2°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0510】 條項240.如條項238之共晶體，其中該共晶體具有包含選

自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約11.2°2Θ、約14.9°2Θ、約15.7°2Θ、約20.1°2Θ、約21.1°2Θ、約23.6°2Θ、約24.1°2Θ、約25.0°2Θ、及約25.5°2Θ處之波峰。

【0511】 條項241.如條項238至240中任一項之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約120℃。

【0512】 條項242.如條項238或241之共晶體，其中該共晶體具有與圖93實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0513】 條項243.如條項238至240，或242中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖97實質上相同的DSC熱分析圖。

【0514】 條項244.一種結晶化合物，其包含法索西坦及4-硝基苯甲酸。

【0515】 條項245.如條項244之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0516】 條項246.一種法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體。

【0517】 條項247.一種R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體。

【0518】 條項248.如條項246之共晶體，其中法索西坦與4-硝基苯甲酸之化學計量比率為約1:2。

【0519】 條項249.如條項246之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與4-硝基苯甲酸的莫耳比為1:2。

【0520】 條項250.如條項247之共晶體，其中R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之化學計量比率為約1:2。

【0521】 條項251.如條項247之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與4-硝基苯甲酸的莫耳比為1:2。

【0522】 條項252.如條項247，或250至251中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.5°2Θ、約6.7°2Θ、約8.9°2Θ、約14.5°2Θ、約15.6°2Θ、約17.9°2Θ、約18.6°2Θ、約19.8°2Θ、約23.4°2Θ、及約26.4°2Θ處之波峰。

【0523】 條項253.如條項247，或250至251中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖100實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0524】 條項254.如條項247，或250至253中任一項之共晶體，其中該共晶體之起始熔融溫度為約146℃。

【0525】 條項255.如條項247，或250至253中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖105實質上相同的DSC熱分析圖。

【0526】 條項256.一種結晶化合物，其包含法索西坦及2-吲哚-3-乙酸。

【0527】 條項257.如條項256之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0528】 條項258.一種法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。

【0529】 條項259.一種R-法索西坦與2-吲哚-3-乙酸之共晶體。

【0530】 條項260.如條項259之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.8°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0531】 條項261.如條項259之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.3°2Θ、約7.9°2Θ、約10.7°2Θ、約11.8°2Θ、約14.7°2Θ、約15.8°2Θ、約18.0°2Θ、約21.9°2Θ、、約23.1°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰。

【0532】 條項262.如條項259至261中任一項之共晶體，其中該共晶

體之起始熔融溫度為約69℃。

【0533】 條項263.如條項259之共晶體，其中該共晶體具有與圖107實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0534】 條項264.如條項259至261，或263中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖111實質上相同的DSC熱分析圖。

【0535】 條項265.如條項1之共晶體，其中該共形成物係非芳族且含有選自以下之至少一個部分：$-NH_2$，$-NO_2$，有機酸，諸如-COOH、-C(=O)-X、$-C(=O)-OR_1$，其中R_1係烷基且X係含氮部分。

【0536】 條項266.如條項265之共晶體，其中R_1係C_1至C_{12}烷基。

【0537】 條項267.如條項265或266之共晶體，其中該非芳族共形成物含有至少一個NH_2。

【0538】 條項268.如條項265至267中任一項之共晶體，其中該非芳族共形成物含有兩個NH_2部分。

【0539】 條項269.如條項265至268中任一項之共晶體，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0540】 條項270.如條項1之共晶體，其中該共形成物係非芳族且含有至少一個$-C(O)NR_2R_3$部分，其中R_2及R_3獨立地選自H、烷基、經取代之烷基及C_1至C_5醇。

【0541】 條項271.如條項270之共晶體，其中該共形成物含有一個$-C(O)NR_2R_3$部分。

【0542】 條項272.如條項270至271中任一項之共晶體，其中該烷基及經取代之烷基各自獨立地含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個碳。

【0543】 條項273.如條項272之共晶體，其中經取代之烷基經鹵素或腈中之至少一者取代。

【0544】 條項274.如條項273之共晶體，其中該鹵素係溴。

【0545】 條項275.如條項270至274中任一項之共晶體，其中該醇係C_2醇。

【0546】 條項276.如條項270至274中任一項之共晶體，其中該烷基係C_{11}烷基。

【0547】 條項277.如條項1之共晶體，其中該共形成物係非芳族且含有至少一個-C(O)NX部分，其中X係=N-R_4，其中R_4係含羰基部分。

【0548】 條項278.如條項277之共晶體，其中該含羰基部分係醯胺。

【0549】 條項279.如條項270至278中任一項之共晶體，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0550】 條項280.一種結晶化合物，其包含法索西坦及脲。

【0551】 條項281.如條項280之結晶化合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0552】 條項282.一種法索西坦與脲之共晶體。

【0553】 條項283.一種R-法索西坦與脲之共晶體。

【0554】 條項284.如條項282之共晶體，其中法索西坦與脲之化學計量比率為約1:1。

【0555】 條項285.如條項282之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之法索西坦與脲的莫耳比為1:1。

【0556】 條項286.如條項283之共晶體，其中R-法索西坦與脲之化

學計量比率為約1:1。

【0557】 條項287.如條項283之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與脲的莫耳比為1:1。

【0558】 條項288.如條項283，或286至287中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約10.4°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0559】 條項289.如條項283，或286至287中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約14.0°2Θ或約14.1°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0560】 條項290.如條項283，或286至287中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約10.8°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0561】 條項291.一種R-法索西坦與脲之共晶體之形式A。

【0562】 條項292.一種如條項282至290中任一項之R-法索西坦與脲之形式A共晶體。

【0563】 條項293.如條項291之共晶體，其中該共晶體具有包含在約12.2°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0564】 條項294.如條項291之共晶體，其中該共晶體具有包含在約16.1°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0565】 條項295.如條項291之共晶體，其中該共晶體具有包含在約12.2°Θ處之波峰及選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約10.4°2Θ、約10.8°2Θ、約14.1°2Θ、約16.1°2Θ、約18.9°2Θ、約22.3°2Θ、及約22.9°2Θ處之波峰。

【0566】 條項296.如條項291之共晶體，其中該共晶體具有包含在約16.1°2Θ處之波峰及選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在

約 10.4°2Θ 、 約 10.8°2Θ 、 約 12.2°2Θ 、 約 14.1°2Θ 、 約 18.9°2Θ 、 約 22.3°2Θ、及約22.9°2Θ處之波峰。

【0567】 條項297.如條項291之共晶體，其具有與圖44之x射線粉末繞射圖實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0568】 條項298.如條項291，或293至297中任一項之共晶體，其中該共晶體之熔融起始溫度為約91℃。

【0569】 條項299.如條項298之共晶體，其中該熔融溫度係使用DSC量測。

【0570】 條項300.如條項299之共晶體，其中該共晶體之DSC熱分析圖與圖47之DSC熱分析圖實質上相同。

【0571】 條項301.如條項282之共晶體，其中該法索西坦係S-法索西坦。

【0572】 條項302.一種醫藥組合物，其包含法索西坦與脲之共晶體以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0573】 條項303.如條項302之醫藥組合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0574】 條項304.如條項302至303中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物具有在約10.4°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0575】 條項305.如條項302至304中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含如條項295或296中任一項之共晶體。

【0576】 條項306.如條項302至305中任一項之醫藥組合物，其中該R-法索西坦共晶體之起始熔點溫度為約91℃。

【0577】 條項307.一種R-法索西坦與脲之共晶體之形式B。

【0578】 條項308.如條項307之共晶體，其中R-法索西坦與脲之化學計量為約1:1。

【0579】 條項309.如條項307之共晶體，其中共晶體之單位晶胞中之R-法索西坦與脲的莫耳比為1:1。

【0580】 條項310.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.4°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0581】 條項311.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約17.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0582】 條項312.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之至少兩個波峰的x射線粉末繞射圖：在約14.0°2Θ、約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處之波峰。

【0583】 條項313.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0584】 條項314.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約14.5°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0585】 條項315.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約14.9°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0586】 條項316.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約11.4°2Θ、約14.0°2Θ、約14.5°2Θ、約14.9°2Θ、及約17.5°2Θ處之波峰。

【0587】 條項317.如條項307至309中任一項之共晶體，其中該共晶體具有包含在約11.4°2Θ處之波峰及一或多個選自以下之波峰的x射線粉末繞射圖：在約10.4°2Θ、約14.0°2Θ、約14.5°2Θ、約14.9°2Θ、約

17.5°2Θ、約18.4°2Θ、約18.7°2Θ、約19.4°2Θ、約20.1°2Θ、及約21.1°2Θ處之波峰。

【0588】 條項318.如條項307至317中任一項之共晶體，其中該共晶體之起始熔點為約102℃。

【0589】 條項319.如條項318之共晶體，其中起始熔點係藉由DSC測定。

【0590】 條項320.如條項307至309或318至319中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖37之x射線粉末繞射圖實質上相同的x射線粉末繞射圖。

【0591】 條項321.如條項307至317，或320中任一項之共晶體，其中該共晶體具有與圖40之差示掃描熱量測定熱分析圖實質上相同的差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0592】 條項322.一種醫藥組合物，其包含法索西坦與脲之形式B共晶體以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0593】 條項323.如條項322之醫藥組合物，其中該法索西坦係R-法索西坦。

【0594】 條項324.如條項322至323中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物具有在約11.4°2Θ處之波峰的x射線粉末繞射圖。

【0595】 條項325.如條項322至323中任一項之醫藥組合物，其中該組合物具有包含一或多個波峰之x射線粉末繞射圖，其中該共晶體具有包含在約11.4°2Θ處之波峰及選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約10.4°2Θ、約14.0°2Θ、約14.5°2Θ、約14.9°2Θ、約17.5°2Θ、約18.4°2Θ、約18.7°2Θ、約19.4°2Θ、約20.1°2Θ及約21.1°2Θ處之波峰。

【0596】 條項326.如條項322至325中任一項之醫藥組合物，其中該R-法索西坦共晶體之起始熔點溫度為約102℃。

【0597】 條項327.如條項1之共晶體，其中該共形成物含有至少一個羧酸官能性。

【0598】 條項328.如條項327之共晶體，其中該法索西坦與該共形成物之羧酸官能性形成式II合成組元。

【0599】 條項329.如條項1之共晶體，其中該共形成物含有至少一個選自以下之官能性：氧、氮、-NH、烷基及-(O)COR_5，其中R_5選自氫或烷基，諸如C_1至C_5烷基。

【0600】 條項330.如條項329之共晶體，其中該法索西坦與該共形成物形成式III合成組元。

【0601】 條項331.如條項330之共晶體，其中Y係選自氧、氮、-NH及-(O)COR_5，其中R_5係選自經取代或未經取代之烷基及經取代或未經取代之芳基。

【0602】 條項332.如條項331之共晶體，其中Y係-(O)COR_5，其中R_5係經取代或未經取代之烷基。

【0603】 條項333.如條項7至22、26、30、34、42、46或49至57中任一項之共晶體，其中該芳族化合物含有與非芳族環狀部分稠合之芳環。

【0604】 條項334.如條項333之共晶體，其中至少一個非芳族環狀部分係部分飽和的。

【0605】 條項335.如條項333之共晶體，其中存在至少兩個非芳族環狀部分。

【0606】 條項336.如條項333之共晶體，其中至少一個非芳族環狀

部分不與芳族部分共用環原子。

【0607】 條項337.一種醫藥組合物，其包含如條項4至6、68至129、158至159、172、181至182、193至194、203至204、225至226、235至236、244至245、256至257、或280至281中任一項之結晶化合物，或如條項1至3、7至67、130至152、160至171、173至180、183至192、195至202、205至224、227至234、237至243、246至255、258至279、282至301、307至321、或327至336中任一項之共晶體，以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0608】 條項338.如條項4至6、68至129、158至159、172、181至182、193至194、203至204、225至226、235至236、244至245、256至257、或280至281中任一項之結晶化合物，或如條項1至3、7至67、130至152、160至171、173至180、183至192、195至202、205至224、227至234、237至243、246至255、258至279、282至301、307至321、或327至336中任一項之共晶體，或如條項153至157、302至306、322至326、或337中任一項之醫藥組合物的用途，其用於治療有需要之人類個體中之注意力缺乏過動症。

【0609】 條項339.如條項338之用途，其中該個體具有至少一個代謝型麩胺酸受體(mGluR)網路基因之複本數目變化(CNV)。

【0610】 條項340.如條項52至57中任一項之共晶體，其中至少一個取代基係有機酸部分。

【0611】 條項341.如條項340之共晶體，其中該有機酸係-COOH部分。

【0612】 條項342.如條項302之醫藥組合物，其中R-法索西坦與脲

之共晶體係選自如條項283至300或307至321中之任一項。

【0613】 條項343.一種用於製備R-法索西坦:脲共晶體形式B之方法，其包含組合於適合溶劑中之R-法索西坦與脲以形成溶液，其中脲對R-法索西坦之莫耳量在約0.7至約1.2範圍內；冷卻該溶液以形成R-法索西坦:脲共晶體形式B之共晶體。

【0614】 條項344.如條項343之方法，其中該R-法索西坦係選自由以下組成之群：R-法索西坦形式I、R-法索西坦形式II、R-法索西坦之he非晶形式、無水物R-法索西坦及R-法索西坦之形式混合物。

【0615】 條項345.如條項344之方法，其中該R-法索西坦係形式I。

【0616】 條項346.如條項343至345之方法，其中該適合溶劑係選自乙酸乙酯及乙酸異丙酯。

【0617】 條項347.如條項346之方法，其中該適合溶劑係乙酸乙酯。

【0618】 條項348.如條項345之方法，其中適合溶劑與各公克之R-法索西坦形式I之比率在約2.5 ml至約6 ml範圍內。

【0619】 條項349.如條項348之方法，其中適合溶劑與各公克之R-法索西坦形式I之比率在約3.0 ml至約5.0 ml範圍內。

【0620】 條項350.如條項348之方法，其中適合溶劑與各公克之R-法索西坦形式I之比率在約3.8 ml至約4.6 ml範圍內。

【0621】 條項351.如條項348至350之方法，其中該適合溶劑包含乙酸乙酯。

【0622】 條項352.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約10℃-15℃範圍內。

【0623】 條項353.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約15℃-20℃範圍內。

【0624】 條項354.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約20℃-25℃範圍內。

【0625】 條項355.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約25℃-30℃範圍內。

【0626】 條項356.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約30℃-35℃範圍內。

【0627】 條項357.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約35℃-40℃範圍內。

【0628】 條項358.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約40℃-45℃範圍內。

【0629】 條項359.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約45℃-50℃範圍內。

【0630】 條項360.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約50℃-55℃範圍內。

【0631】 條項361.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約55℃-60℃範圍內。

【0632】 條項362.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約60℃-65℃範圍內。

【0633】 條項363.如條項343至351之方法，其中溶液之溫度在約65℃-70℃範圍內。

【0634】 條項364.如條項343至363之方法，其中脲經逐步添加。

【0635】 條項365.如條項343至363之方法，其中脲經一次性全部添加。

【0636】 條項366.如條項343至365之方法，其中脲對R-法索西坦之莫耳量為約0.70、約0.71、約0.72、約0.73、約0.74、約0.75、約0.76、約0.77、約0.78、約0.79、約0.80、約0.81、約0.82、約0.83、約0.84、約0.85、約0.86、約0.87、約0.88、約0.89、約0.90、約0.91、約0.92、約0.93、約0.94、約0.95、約0.96、約0.97、約0.98、約0.99、約1.0、約1.1、或約1.2。

【0637】 條項367.如條項343至365之方法，其中脲對R-法索西坦之莫耳量在約0.95至約1.0範圍內。

【0638】 條項368.如條項343至367之方法，其中將R-法索西坦:脲之共晶體共晶體形式B之晶種添加至溶液。

【0639】 條項369.如條項343至368之方法，其中所得R-法索西坦:脲之共晶體共晶體形式B在冷卻後經洗滌。

【0640】 條項370.如技術方案343至369之方法，其中所得R-法索西坦:脲共晶體形式B之共晶體經乾燥。

【0641】 條項371.一種藉由如條項343至370中任一項之方法製備之R-法索西坦:脲共晶體形式B。

實例

【0642】 **儀器設定**

【0643】 使用兩個x射線粉末繞射(XRPD)裝置分析在本文中報導之樣品。一些樣品係使用在40 kV及40 mA下操作之配備有Cu X射線源之Siemens D5000繞射儀及允許選擇Cu之Kα輻射(λ = 1.5418 Å)的次級單色

器量測。2θ值之掃描範圍為2°至50°。

【0644】 使用Ni-過濾Cu Kα輻射(λ = 1.54179 Å)在40 kV及40 mA下利用X'Celerator偵測器，使用PANalytical Bragg-Brentano-幾何繞射儀分析其他樣品。在此儀器上，在4與50°之間的2θ分析樣品。

【0645】 使用可在稱為「FullProf Suite」之市售結晶工具軟體中使用的WinPLOTR工具進行峰值提取。大多數峰值提取係使用自動峰值搜索在其預定預設下進行，而一些峰值經人工選擇。

【0646】 在連續氮氣流下在DSC 821 METTLER TOLEDO上進行DSC量測。有孔鋁坩堝用於分析。藉由人工構建波峰之切線及基線之延長測定起始。使用積分之初始與最終溫度之間的線性內插，藉由手動峰值積分計算總焓。為獲得標準化焓，總焓除以總樣品質量。升溫速率通常以5℃/分鐘進行。

【0647】 在METTLER TOLEDO TGA/SDTA 851e上進行TGA量測。將樣品置放於空心氧化鋁坩堝中。所有實驗皆在氮氣流下進行。

【0648】 在Bruker-300上記錄^{1}H-NMR光譜。相對於$(CD_3)_2SO$ (2.5 ppm)或CD_3OD (3.3 ppm)報導^{1}H-NMR化學位移。在MAR345偵測器上使用Rigaku UltraX 18產生器所產生之單色Mo Kα輻射(λ = 0.71073 Å) (Xenocs Fox3D鏡)，或在Oxford Diffraction Xcalibur, Ruby, Gemini超繞射儀上使用單色Cu Kα輻射(λ = 1.54184 Å)進行單晶X射線繞射。藉由CrysAlisPRO集成資料影像且應用實施的多掃描吸收。在一些情況下，亦應用分析數字吸收校正。結構用SHELXT解析且隨後使用SHELXL-2014/7或SHELXL-2018/1對$|F^2|$精修。非氫原子經各向異性精修。氫原子通常以運動模式置放，各向同性溫度因數固定在母原子之1.2倍U(eq) (對

於甲基1.5倍)。在一些情況下，氫鍵中參與之氫經自由精修，各向同性溫度因數固定在母原子之1.2或1.5倍U(eq)。使用Mercury 3.3程式自單晶結構計算模擬XRPD圖。

【0649】 **共晶體篩選**

【0650】 針對超過60種可能共形成物篩選R-法索西坦。藉由乾燥研磨進行篩選。通常，除非在本文中以其他方式提供，否則在30 Hz之拍頻下及使用不鏽鋼研磨珠粒，在RETSCH Mixer Mill MM 400中將R-法索西坦單水合物形式I (其為市售的)與合適量之共形成物的等莫耳混合物研磨90 min。所得粉末係使用XRPD表徵。常見樣本大小係約30 mg之R-法索西坦單水合物形式I。藉由比較所得XRPD圖與R-法索西坦單水合物形式I及共形成物之XRPD圖檢驗共晶體形成。在多數情況下，共晶體未產生。在共晶體形成之情況下，進行其他研究以分析共晶體。

【0651】 **實例1-製備PABA與R-法索西坦之共晶體(漿化)**

【0652】 如下製備PABA:R-法索西坦1:1共晶體。在25℃下在封閉式50 ml圓底燒瓶中，向15 ml乙酸乙酯中添加源自Jinan Haouhua Co., Ltd.之5.03 g R-法索西坦單水合物形式I及1當量之4-胺基苯甲酸(3.21 g)。使懸浮液在磁攪拌下攪拌4天。在一天之後，用根據實例2製備之R-法索西坦-PABA之共晶體接種漿液，且在3天之後再次接種。在第4天之後過濾懸浮液且用先前經冷卻至-15℃之1 mL乙酸乙酯洗滌10次。使所得共晶體粉末在過濾器上乾燥。回收5.63 g材料且藉由單晶x射線繞射、x射線粉末繞射、溶液態^{1}H-NMR、DSC及TGA分析。

【0653】 將共晶體之XRPD圖提供於圖1中。圖2係PABA之XRPD圖。PABA源自Acros Organics。圖3係共晶體之溶液態^{1}H-NMR光譜。光

譜展示1:1比率之R-法索西坦與PABA且在光譜中考量質子。

【0654】 圖4係共晶體之DSC熱分析圖。在緩慢升溫之前使樣品在25.0℃下平衡十分鐘。斜變加熱速率係1℃/分鐘且具有113.73℃之起始。圖5係PABA之DSC熱分析圖。

【0655】 可在圖6中發現TGA曲線。在緩慢升溫之前使樣品在30.0℃下平衡五分鐘。自30.0℃至350.0℃使用5℃/分鐘之加熱速率。在記錄大於180℃之溫度之前，未觀測到顯著重量損失。

【0656】 圖7係用於此實例1中之R-法索西坦單水合物形式I起始材料的x射線粉末繞射，且圖8係彼起始材料之對應DSC熱分析圖。使用來自Technobis Crystallization Systems之Crystal16裝置，構建於乙酸乙酯中之共晶體的溶解度曲線，結果繪製於圖10 (自實例1中收集之資料)中。在不添加任何額外水或其他成分下由共晶體產生樣品。以1°/15分鐘之速率加熱樣品。

【0657】 實例2-製備PABA與R-法索西坦之共晶體(晶種)

【0658】 在30 Hz之拍頻下及使用不鏽鋼研磨珠粒，在RETSCH Mixer Mill MM 400中將源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I (30.63 mg)與PABA (21.48 mg)的等莫耳混合物研磨90 min。使用x射線粉末繞射表徵所得研磨混合物且可在圖11中發現共晶體晶種之繞射圖。

【0659】 實例3-製備PABA與R-法索西坦之共晶體(1:1)以單晶分析

【0660】 單晶係藉由以下獲得：將化學計算量之PABA (20.98 mg)及來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I (30 mg)兩者溶解於乙酸乙酯中且隨後在室溫下緩慢蒸發溶液以獲得結晶材

料，該結晶材料經分析且發現為PABA與R-法索西坦之1:1共晶體。可以圖13中之ORTEP圖式觀測所得溶液。另外，表4提供單晶溶液參數。模擬x射線粉末圖係由單晶資料製得且使其與以實驗方式獲得之粉末圖比較且以與實例1之x射線粉末繞射圖的重疊圖形式顯示於圖14中。圖12係模擬的x射線粉末繞射圖與獲自實例2之彼x射線粉末繞射圖的重疊圖。圖15係1:1 R-法索西坦與PABA共晶體之模擬的x射線粉末繞射圖。

【0661】 表4-R-法索西坦:PABA (1:1)共晶體之晶體資料及結構精修

參數	結果
經驗公式	C17 H23 N3 O4
式量	333.38
溫度	297(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	三斜
空間群	**P1**
單位晶胞尺寸	a = 7.6800(5) Å α= 78.99(2)°。 b = 8.860(3) Å β= 84.706(15)°。 c = 13.806(3) Å γ= 73.82(2)°。
體積	884.9(4) Å3
Z	2
密度(計算)	1.251 Mg/m^3
吸收係數	0.090 mm^{-1}
F(000)	365
晶體尺寸	0.50 × 0.30 × 0.25 mm^3
資料收集之θ範圍	3.258至25.270°。
指數範圍	-9<=h<=9，-10<=k<=10，-16<=l<=16
收集之反射	11317
獨立反射	6022 [R(int) = 0.0208]
到θ之完整性=25.242°	98.6 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.96726
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	6022 / 56 / 514
對F^2之擬合優度	1.087
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0401，wR2 = 0.1085
R指數(所有資料)	R1 = 0.0435，wR2 = 0.1110
絕對結構參數	0.3(4)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.134及-0.094 $e.Å^{-3}$

【0662】 **實例4-製備R-法索西坦單水合物形式II**

【0663】 R-法索西坦單水合物形式II係藉由將水添加至50.69 mg R-法索西坦單水合物形式I (來自Aevi Genomic Medicine)直至發生完全溶解來獲得。隨後使溶液在室溫下蒸發21天，其後獲得結晶粉末，該結晶粉末之粉末圖顯示於圖16中，其係R-法索西坦單水合物形式II。圖17係R-法索西坦單水合物形式II之DSC熱分析圖。

【0664】 **實例5-製備R-法索西坦無水物**

【0665】 R-法索西坦單水合物形式I源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.且置放於圓底燒瓶中且在65℃下旋轉蒸發30 min。觀測到熔融，之後為再結晶。乾燥樣品之所得固體之x射線粉末繞射圖顯示R-法索西坦形式混合物。圖18展示相比於R-法索西坦形式混合物之實驗繞射圖，基於組分R-法索西坦形式之單晶溶液之模擬圖的R-法索西坦形式混合物之繞射圖之重疊圖。

【0666】 為量測R-法索西坦無水物之x射線粉末繞射圖，將混合物置放在80℃下。在彼溫度下，僅剩下無水物之圖案，如圖19中所示。圖20係R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之混合物之DSC熱分析圖。熱分析圖展示約93.5℃之起始溫度。DSC展現在約55℃下之額外的吸熱起始，此可能歸因於存在R-法索西坦單水合物形式I及/或R-法索西坦單水合物形式II。

【0667】 **實例6-規模放大製備具有R-法索西坦形式混合物之R-法索西坦-PABA共晶體**

【0668】 使用Mettler Easymax系統，其具有溫度探針在溶液中之100 ml反應器。將19.63 g (0.10 mol，1當量) R-法索西坦單水合物形式I

(Aevi Genomic Medicine)、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之混合物(根據實例11之程序製備)及75 ml 乙酸乙酯添加至反應器中。在400 rpm下啟動攪拌。將反應器加熱至60℃。使澄清溶液在60℃下靜置30分鐘。之後在30分鐘內將溶液冷卻至25℃。在此階段，所有法索西坦皆保持在溶液中。在達到25℃溫度後，添加4-胺基苯甲酸(13.72 g，0.10 mmol，1當量)。溶液呈淺橙色且部分固體未溶解。在5分鐘之後，出現固相之緻密化。在添加4-胺基苯甲酸30分鐘之後，添加50.24 mg R-法索西坦-PABA晶種。晶種係藉由使用Retsch MM400在30 Hz之頻率下，用44.97 mg之PABA及3個不鏽鋼研磨珠粒研磨69.86 mg R-法索西坦單水合物形式I (由Aevi Genomic Medicine提供) 90分鐘來製備。在接種之後，使混合物在25℃下另外靜置1小時。隨後在0.3℃/min之斜變下將混合物冷卻至10℃。使混合物在10℃下靜置1小時，其後其經過濾且用25 ml冷EtOAc (3℃)洗滌濾液2次。在室溫下歷時48 h將固體靜置至乾燥。回收29.84 g之質量，對應於89%之產率。圖22係因此獲得之共晶體之實驗XRPD圖且圖23係實驗圖案與單晶資料之模擬圖的重疊圖。

【0669】 實例7-規模放大製備具有R-法索西坦單水合物形式I之法索西坦-PABA共晶體

【0670】 使用Mettler Easymax系統，其具有溫度探針在溶液中之100 ml反應器。將R-法索西坦單水合物形式I (Aevi Genomic Medicine) (9.64 g，0.045 mol，1當量)及PABA (6.21 g，0.045 mol，1當量)以及75 ml乙酸乙酯添加至反應器中。在400 rpm下啟動攪拌。將反應器加熱至70℃。使澄清溶液在70℃下靜置30 min。之後在15分鐘內將溶液冷卻至54℃。在此階段，所有化合物皆保持在溶液中。在54℃下5分鐘之後，添加

50.34 mg R-法索西坦-PABA晶種。晶種係藉由使用Retsch MM400在30 Hz之頻率下，用44.98 mg之PABA及3個不鏽鋼研磨珠粒研磨70.77 mg R-法索西坦單水合物形式I (由Aevi Genomic Medicine提供) 90分鐘來製備。在接種之後，使混合物在54℃下靜置2小時。隨後在0.3℃/min之斜變下將混合物冷卻至10℃。使混合物在10℃下靜置1 h，其後其經過濾且用25 ml冷EtOAc (3℃)洗滌濾液2次。在室溫下歷時48 h將固體靜置至乾燥。回收11.18 g之質量，對應於74%之產率。圖24係因此獲得之共晶體之實驗XRPD圖且圖25係實驗圖案與單晶資料之模擬圖的重疊圖。

【0671】 **實例8-單晶製備R-法索西坦單水合物形式II**

【0672】 將來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I溶解於甲醇中。隨後在室溫下靜置溶液以緩慢蒸發從而獲得結晶材料。模擬x射線粉末圖係由單晶資料溶液製備且使其與實例4之以實驗方式獲得之粉末圖(圖16)比較且顯示於圖26中。在圖27中發現ORTEP圖式且表5係單晶資料參數之清單。圖28係模擬XRPD圖。

【0673】 表5-R-法索西坦單水合物形式II之晶體資料及結構精修

參數	結果
經驗公式	C10 H18 N2 O3
式量	214.26
溫度	150(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	單斜
空間群	C2
單位晶胞尺寸	a = 11.2982(6) Å α= 90°。 b = 6.5055(4) Å β= 90.291(5)°。 c = 15.6050(10) Å γ = 90°。
體積	1146.97(12) Å3
Z	4
密度(計算)	1.241 Mg/m3
吸收係數	0.092 mm-1
F(000)	464
晶體尺寸	0.300 × 0.050 × 0.030 mm3
資料收集之θ範圍	3.607至25.179°。
指數範圍	-13<=h<=13，-7<=k<=7，-18<=l<=18
收集之反射	4481
獨立反射	2027 [R(int) = 0.0324]
到θ之完整性=25.179°	99.5 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.94436
精修方法	對F2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	2027 / 1 / 139
對F2之擬合優度	1.080
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0916
R指數(所有資料)	R1 = 0.0539, wR2 = 0.0966
絕對結構參數	0.2(8)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.176及-0.146 e.Å-3

【0674】 實例9-單晶R-法索西坦無水物

【0675】 將來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I置放在60℃下之真空下且觀測到熔融。在一週之後，降低溫度，從而維持真空條件。結晶材料出現且發現為R-法索西坦無水物。在圖29中發現ORTEP圖式且表6係單晶資料參數之清單。圖30係模擬XRPD圖且圖31係模擬圖與R-法索西坦無水物之XRPD圖的重疊圖。

【0676】 表6-R-法索西坦無水物之晶體資料及結構精修

參數	結果
經驗公式	C10 H16 N2 O2
式量	196.25
溫度	297(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
單位晶胞尺寸	a = 9.2095(5) Å α= 90°。 b = 11.5104(8) Å β= 90°。 c = 19.7276(13) Å γ = 90°。
體積	2091.2(2) Å3
Z	8
密度(計算)	1.247 Mg/m3
吸收係數	0.088 mm-1
F(000)	848
晶體尺寸	0.5 × 0.4 × 0.4 mm3
資料收集之θ範圍	3.015至25.206°。
指數範圍	-10<=h<=10，-13<=k<=12，-23<=l<=23
收集之反射	8790
獨立反射	3731 [R(int) = 0.0335]
到θ之完整性=25.206°	99.2 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.42311
精修方法	對F2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	3731 / 12 / 308
對F2之擬合優度	1.016
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0441，wR2 = 0.1139
R指數(所有資料)	R1 = 0.0539，wR2 = 0.1218
絕對結構參數	-0.6(7)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.126及-0.134 e.Å-3

【0677】 實例10-R-法索西坦單水合物形式I之單晶

【0678】 將來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I溶解於水中。隨後使溶液在室溫下靜置以緩慢蒸發從而獲得結晶材料，該結晶材料經分析且發現為R-法索西坦單水合物形式I。在圖32中發現ORTEP圖式且表7係單晶資料參數之清單。圖33係模擬XRPD圖且圖34係模擬圖與R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖的重疊圖，其表明匹配。

【0679】 表7-R-法索西坦單水合物形式I之晶體資料及結構精修

參數	結果
經驗公式	C10 H18 N2 O3
式量	214.26
溫度	297(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	三斜
空間群	P1
單位晶胞尺寸	a = 6.6093(7) Å α= 99.691(10)°。 b = 7.0801(7) Å β= 100.272(10)°。 c = 12.7221(18) Å γ = 99.363(9)°。
體積	565.91(12) Å3
Z	2
密度(計算)	1.257 Mg/m3
吸收係數	0.093 mm-1
F(000)	232
晶體尺寸	0.21 × 0.11 × 0.05 mm3
資料收集之θ範圍	3.102至25.525°。
指數範圍	-7<=h<=7，-8<=k<=8，-15<=l<=15
收集之反射	7583
獨立反射	4076 [R(int) = 0.0514]
到θ之完整性=25.242°	99.3 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.75526
精修方法	對F2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	4076 / 3 / 277
對F2之擬合優度	1.054
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0455，wR2 = 0.1137
R指數(所有資料)	R1 = 0.0567，wR2 = 0.1217
絕對結構參數	-1.4(10)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.131及-0.121 e.Å-3

【0680】 實例11-R-法索西坦形式混合物

【0681】 將來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I置放於圓底燒瓶中，且置放在65℃下之旋轉蒸發裝置中的真空下。觀測到R-法索西坦單水合物形式I之熔融。將樣品靜置在65℃下之旋轉蒸發裝置中的真空下，持續30 min，在此期間發生再結晶。隨後靜置樣品以完全再結晶。圖18展示所得樣品之x射線粉末繞射圖與模擬圖之模擬x射線粉末繞射圖的比較，該等模擬圖之x射線粉末繞射圖對應於R-法索

西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物中之每一者。

【0682】 實例12-法索西坦與脲之單晶共晶體(1:1) (形式B)

【0683】 如下獲得R-法索西坦與脲之1:1化學計量共晶體。將來源於Aevi Genomic Medicine之201.28 mg R-法索西坦單水合物形式I置放在65℃下之旋轉蒸發器中的真空下，持續50分鐘。將樣品冷卻至室溫且添加55.1 mg脲。隨後將混合物保持在120℃下10分鐘直至獲得完全熔融物。隨後將溫度保持在90℃下24 h，其後獲得R-法索西坦:脲之單晶共晶體。圖36係R-法索西坦與脲之共晶體之單晶溶液的ORTEP圖式。表7A列舉R-法索西坦與脲之共晶體之單晶參數。圖37係來自R-法索西坦與脲之共晶體之單晶溶液的模擬x射線粉末繞射圖。

【0684】 表7A-R-法索西坦與脲之1:1共晶體的單晶參數

參數	結果
經驗公式	$C_{11}H_{20}N_4O_3$
式量	256.31
溫度/K	295(2)
晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
a/Å	8.77239(9)
b/Å	9.16446(11)
c/Å	16.93396(18)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
體積/$Å^3$	1361.39(3)
Z	4
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.251
μ/mm^{-1}	0.766
F(000)	552.0
晶體尺寸/mm^3	0.41 × 0.4 × 0.072
輻射	CuKα (λ = 1.54184)
資料收集之2Θ範圍/°	10.448至134.16
指數範圍	-10 ≤ h ≤ 10，-10 ≤ k ≤ 10，-20 ≤ l ≤ 20
收集之反射	16430
獨立反射	2404 [R_{int} = 0.0203，R_σ= 0.0093]
資料/限制/參數	2404/60/231
對F^2之擬合優度	1.038
最終R指數[I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0334，wR_2 = 0.0917
最終R指數[所有資料]	R_1 = 0.0343，wR_2 = 0.0927
最大差異峰值/孔 / e $Å^{-3}$	0.14/-0.14
Flack參數	0.01(5)

【0685】 **實例13-法索西坦與脲之共晶體(形式B)**

【0686】 一般根據實例16製備6.49 mg脲與20.19 mg (1:1莫耳比) R-法索西坦形式混合物且連同3個不鏽鋼研磨珠粒以及10 μL甲苯添加至

Eppendorf。在30 Hz之拍頻下在RETSCH Mixer Mill MM 400中將混合物研磨90 min以獲得研磨結晶材料，其展示R-法索西坦與脲之共晶體的存在。圖38係x射線粉末繞射圖之重疊圖，其展示此實例13之R-法索西坦與脲之共晶體與圖37之R-法索西坦:脲共晶體之模擬圖的x射線粉末繞射圖的比較。圖39係重疊圖XRPD圖，其展示R-法索西坦與脲之共晶體與R-法索西坦:脲共晶體、R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之彼等模擬圖的比較。圖40係在此實施例中製備之法索西坦與脲之共晶體的差示掃描熱量測定熱分析圖，且表明起始為約102℃之單一吸熱。

【0687】 **實例14-法索西坦與脲之共晶體(形式B)**

【0688】 將141.5 mg脲及Aevi Genomic Medicine提供之502.3 mg (1:1莫耳比) R-法索西坦單水合物形式I置放在65℃下之旋轉蒸發器中的真空下，持續1小時，在此期間發生結晶。隨後使樣品冷卻至室溫。圖41係x射線粉末繞射圖之重疊圖，其展示R-法索西坦與脲之共晶體與R-法索西坦:脲共晶體之模擬圖之x射線粉末繞射圖的比較。圖42係重疊圖XRPD圖，其展示R-法索西坦與脲之共晶體與R-法索西坦:脲共晶體、R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之彼等模擬圖的比較。

【0689】 **實例15-R-法索西坦與脲之共晶體(形式A)**

【0690】 將6.32 mg脲及根據實例11及/或實例16製備之19.75 mg (1:1莫耳比) R-法索西坦形式混合物連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf。在30 Hz之拍頻下在RETSCH Mixer Mill MM 400中將混合物研磨90 min以獲得研磨結晶材料，其展示R-法索西坦與脲之共晶體的存

在。圖35係x射線粉末繞射圖之重疊圖，其展示R-法索西坦與脲之共晶體與脲及R-法索西坦形式混合物之x射線粉末繞射圖的比較。圖43係重疊圖XRPD圖，其展示R-法索西坦與脲之共晶體與脲及形式I之XRPD圖的比較。圖44係R-法索西坦與脲之共晶體之提取峰值之x射線粉末繞射圖。圖113係脲之x射線粉末繞射圖。圖46係R-法索西坦與脲之溶解共晶體之溶液態^{1}H-NMR光譜，其展示考量所有氫且不存在降解。圖47係R-法索西坦與脲之共晶體之差示掃描熱量測定熱分析圖，其表明具有肩部之單一吸熱且圖48係脲之差示掃描熱量測定熱分析圖。然而，共晶體之DSC熱分析圖展示為形式B之起始溫度之約103℃的起始，其展示到完成DSC量測之時間材料已轉化為形式B。圖49係XRPD圖重疊圖，其比較此實例15之共晶體之XPRD圖與實例12之單晶之模擬XRPD圖。

【0691】 **實例16-法索西坦形式混合物**

【0692】 藉由將Jinan Haohua Industry C., Ltd.提供之R-法索西坦單水合物形式I置放在65℃下之旋轉蒸發裝置中的真空下來製備R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之混合物。當化合物開始熔融時，自熔融物移除水。在大約30 min之後，固化混合物。

【0693】 **實例17-R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體**

【0694】 R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體係藉由將32.23 mg苯三甲酸及30.25 mg R-法索西坦單水合物形式I (1:1莫耳比)連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf來製備。在30 Hz之拍頻下將混合物在RETSCH Mixer Mill MM 400中研磨90 min以提供研磨結晶材料。圖50係與苯三甲酸及R-法索西坦單水合物形式I之x射線粉末繞射圖比較之研磨結晶材料的

x射線粉末繞射圖重疊圖，其表明R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體。圖51係R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體之x射線粉末繞射圖且圖52係苯三甲酸之x射線粉末繞射圖。圖53係R-法索西坦與苯三甲酸之溶解共晶體之^{1}H-NMR光譜且考量所有氫，無降解跡象。圖54係R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體之差示掃描熱量測定熱分析圖，其展示單一吸熱且圖55係苯三甲酸之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0695】 **實例18-法索西坦與R-布洛芬之單晶共晶體**

【0696】 R-法索西坦與R-布洛芬之1:1化學計量共晶體可藉由在EtOH中緩慢蒸發等莫耳比之R-法索西坦單水合物水合物形式I及RS-布洛芬製備。在蒸發期間，可用實例19之產物晶種接種溶液。圖56係R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體之單晶溶液的ORTEP圖式。表8列舉R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體之單晶參數。圖57係來自R-法索西坦與R-布洛芬之共晶體之單晶溶液的模擬x射線粉末繞射圖。

【0697】 表8-R-法索西坦與R-布洛芬之1:1共晶體的單晶參數

參數	結果
經驗公式	C23 H34 N2 O4
式量	402.52
溫度	150(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	單斜
空間群	P21
單位晶胞尺寸	a = 8.782(3) Å α= 90°。 b = 7.974(2) Å β= 103.03(3)°。 c = 16.072(4) Å γ= 90°。
體積	1096.6(5) $Å^3$
Z	2
密度(計算)	1.219 Mg/m^3
F(000)	436
晶體尺寸	1.20 × 0.25 × 0.10 mm^3
資料收集之θ範圍	3.106至26.124°。
指數範圍	-10<=h<=10，-9<=k<=9，-19<=l<=19
收集之反射	9972
獨立反射	4256 [R(int) = 0.0560]
到θ之完整性=25.242°	99.0 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.18608
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	4256 / 1 / 312
對F^2之擬合優度	1.050
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0493, wR2 = 0.1209
R指數(所有資料)	R1 = 0.0601, wR2 = 0.1319
絕對結構參數	-0.6(10)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.186及-0.184 e.$Å^{-3}$

【0698】 實例19-研磨結晶R-法索西坦及R-布洛芬

【0699】 藉由將25.3 mg布洛芬及來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之27.9 mg R-法索西坦單水合物形式I連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf來製備研磨結晶R-法索西坦 R-布洛芬材料。在30 Hz之拍頻下將混合物在RETSCH Mixer Mill MM 400中研磨90 min以產生R-法索西坦與R-布洛芬之研磨結晶材料以製備研磨結晶R-法索西坦R-布洛芬。圖58係研磨結晶R-法索西坦及R-布洛芬材料之x射線粉末繞射圖。圖59係R-

布洛芬之XRPD圖。圖60係研磨結晶R-法索西坦R-布洛芬材料之XRPD圖與圖57之模擬XRPD圖比較的重疊圖。圖61係研磨結晶R-法索西坦R-布洛芬材料之DSC熱分析圖，且圖62係R-布洛芬之DSC熱分析圖。

【0700】 **實例20-法索西坦與鄰苯二甲酸之單晶共晶體(1:1)**

【0701】 藉由將化學計算量之R-法索西坦(30 mg R-法索西坦單水合物形式I)及鄰苯二甲酸溶解於EtOH中且之後緩慢蒸發乙醇以製備共晶體之單晶來獲得R-法索西坦與鄰苯二甲酸之1:1共晶體之單晶。表9提供此類共晶體之單晶資料且圖63係單晶資料之ORTEP圖式。圖64係取自針對單晶收集之單晶資料的R-法索西坦與鄰苯二甲酸之共晶體之模擬x射線粉末繞射圖。圖65係鄰苯二甲酸之x射線粉末繞射圖。

【0702】 表9-R-法索西坦與鄰苯二甲酸之1:1共晶體之單晶溶液參數

參數	結果
經驗公式	C18 H22 N2 O6
式量	362.37
溫度	293(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
單位晶胞尺寸	a = 7.3687(8) Å α= 90°。 b = 9.0191(9) Å β= 90°。 c = 28.871(3) Å γ= 90°。
體積	1918.7(3) $Å^3$
Z	4
密度(計算)	1.254 Mg/m^3
吸收係數	0.095 mm^{-1}
F(000)	768
晶體尺寸	0.40 × 0.10 × 0.10 mm^3
資料收集之θ範圍	3.095至25.404°。
指數範圍	-8<=h<=8，-10<=k<=10，-34<=l<=34
收集之反射	11979
獨立反射	3388 [R(int) = 0.0684]
到θ之完整性=25.242°	98.7 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.87566
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	3388 / 128 / 344
對F^2之擬合優度	1.054
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0578，wR2 = 0.1463
R指數(所有資料)	R1 = 0.0957，wR2 = 0.1876
絕對結構參數	-1.9(10)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.150及-0.203 $e.Å^{-3}$

【0703】 實例21-R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體

【0704】 藉由將25.7 mg間苯三酚及來自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之40 mg R-法索西坦單水合物形式I連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf來製備R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體。在30 Hz之拍頻下在RETSCH Mixer Mill MM 400中將混合物研磨90 min以形成研磨結晶材料，其係R-法索西坦與間苯三酚之1:1共晶體的單水合物。圖66係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之x射線粉末繞射圖。圖67係間

苯三酚之x射線粉末繞射圖。圖68係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體、間苯三酚及R-法索西坦單水合物形式I之x射線粉末繞射圖的重疊圖。圖69係R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之差示掃描熱量測定熱分析圖且圖70係間苯三酚之差示掃描熱量測定熱分析圖。

【0705】 實例22-R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體

【0706】 R-法索西坦、間苯三酚及水之1:1:1共晶體係藉由將化學計算量之源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd之30 mg R-法索西坦單水合物形式I及間苯三酚溶解於EtOH中且經由緩慢溶劑蒸發來獲得。表10提供共晶體之單晶資料且圖71係單晶資料之ORTEP圖式。圖72係取自針對單晶收集之單晶資料的R-法索西坦與間苯三酚之共晶體之模擬x射線粉末繞射圖。圖73係實例21之實驗圖案與此實例22之單晶之模擬圖的重疊圖，該重疊圖匹配，因此展示實例21之研磨結晶材料係R-法索西坦比間苯三酚比水之1:1:1共晶體。

【0707】 表10-R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C16 H24 N2 O6
式量	340.37
溫度	297(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	單晶
空間群	$P2_1$
單位晶胞尺寸	a = 8.6696(11) Å α= 90°。 b = 7.8684(9) Å β= 97.365(10)°。 c = 12.8601(13) Å γ= 90°。
體積	870.03(17) $Å^3$
Z	2
密度(計算)	1.299 Mg/m^3
吸收係數	0.100 mm^{-1}
F(000)	364
晶體尺寸	0.50 × 0.20 × 0.10 mm^3
資料收集之θ範圍	3.042至25.240°。
指數範圍	-10<=h<=10，-9<=k<=9，-15<=l<=15
收集之反射	5057
獨立反射	2994 [R(int) = 0.0484]
到θ之完整性=25.240°	98.6 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.17960
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	2994 / 1 / 220
對F^2之擬合優度	1.112
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0471，wR2 = 0.1206
R指數(所有資料)	R1 = 0.0660，wR2 = 0.1351
絕對結構參數	2.2(10)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.159及-0.172 $e.Å^{-3}$

【0708】 實例23-R-法索西坦甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之單晶

【0709】 R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸共晶體之單水合物之單晶係藉由將化學計算量之源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd之30 mg R-法索西坦單水合物形式I及甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯溶解於EtOH中且經由緩慢溶劑蒸發來獲得。表11係共晶體之單晶溶液的資料且圖74係

單晶之ORTEP圖式。圖75係R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之單水合物共晶體的模擬x射線粉末繞射圖。圖76係以下之重疊圖：R-法索西坦甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之單水合物之單晶的模擬圖之x射線粉末繞射圖與研磨結晶R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯材料之x射線粉末繞射圖。圖77係甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之x射線粉末繞射圖。

【0710】 表11-R-法索西坦甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯之單水合物共晶體之單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C18 H24 N2 O8
式量	396.39
溫度	296(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	單斜
空間群	$P2_1$
單位晶胞尺寸	a = 8.4519(5) Å　　α= 90°。 b = 7.3250(4) Å　　β= 98.135(5)°。 c = 15.6450(7) Å　　γ= 90°。
體積	958.83(9) $Å^3$
Z	2
密度(計算)	1.373 Mg/m^3
吸收係數	0.109 mm^{-1}
F(000)	420
晶體尺寸	0.35 × 0.30 × 0.09 mm^3
資料收集之θ範圍	3.076至25.227°。
指數範圍	-10<=h<=10，-8<=k<=8，-18<=l<=18
收集之反射	5449
獨立反射	5449 [R(int) = 0]
到θ之完整性=25.227°	99.0 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.76085
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	5449 / 1 / 261
對F^2之擬合優度	1.013
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0622，wR2 = 0.1667
R指數(所有資料)	R1 = 0.0698，wR2 = 0.1731
絕對結構參數	-0.6(10)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.305及-0.220 e.$Å^{-3}$

【0711】 實例24-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體之單晶

【0712】 R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1單晶係藉由將R-法索西坦單水合物形式I於乙醇中之飽和溶液添加至沒食子酸乙酯於EtOH中之飽和溶液來獲得。一起添加相等體積之兩種飽和溶液，且靜置所得溶液以蒸發，產生共晶體。表12含有單晶溶液資料參數且圖78係單晶之ORTEP圖式。圖79係共晶體之模擬XRPD圖。

【0713】 表12-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體之單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C19 H26 N2 O7
式量	394.42
溫度	293(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12_1$
單位晶胞尺寸	a = 8.0531(2) Å α= 90°。 b = 8.0853(2) Å β= 90°。 c = 30.6150(8) Å γ= 90°。
體積	1993.40(9) $Å^3$
Z	4
密度(計算)	1.314 Mg/m^3
吸收係數	0.100 mm^{-1}
F(000)	840
晶體尺寸	0.5 × 0.25 × 0.03 mm^3
資料收集之θ範圍	3.215至26.185°。
指數範圍	-9<=h<=10，-10<=k<=9，-37<=l<=37
收集之反射	14124
獨立反射	3933 [R(int) = 0.0357]
到θ之完整性=25.242°	99.1 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.76047
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	3933 / 0 / 268
對F^2之擬合優度	1.095
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0409，wR2 = 0.1097
R指數(所有資料)	R1 = 0.0467，wR2 = 0.1138
絕對結構參數	-0.5(5)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.152及-0.143 e.$Å^{-3}$

【0714】 **實例25-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體(1:1)**

【0715】 研磨結晶R-法索西坦及沒食子酸乙酯係藉由將20.81 mg沒食子酸乙酯及19.90 mg由實例26產生之材料連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf來製備。在30 Hz之拍頻下在RETSCH Mixer Mill MM 400中將所得組合研磨90 min以形成研磨結晶材料，其係R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體。圖80係研磨結晶材料之XRPD圖且圖81係彼XRPD圖與由單晶製得之模擬圖之XRPD圖的重疊圖，其展示匹配。圖82係沒食子酸乙酯之XRPD圖。圖83係根據此實例25製備之R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體的DSC熱分析圖且圖84係沒食子酸乙酯之DSC熱分析圖。

【0716】 **實例26-製備R-法索西坦形式混合物**

【0717】 R-法索西坦單水合物形式I經由在65℃下之旋轉蒸發器置放在真空下。樣品開始熔融，其後藉由旋轉蒸發器自熔融物移除水。在大約30 min之後，獲得R-法索西坦形式混合物。

【0718】 **實例27-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之單晶**

【0719】 R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體可藉由將化學計算量之兩種組分溶解於乙酸乙酯中且經由緩慢溶劑蒸發繼之以加熱-冷卻循環來製備。表13鑑別共晶體之單晶溶液之資料參數且圖85係獲自單晶之ORTEP圖式。圖86係單晶之模擬XRPD圖。

【0720】 表13-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C28 H36 N2 O12
式量	592.59
溫度	150(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	斜方晶
空間群	$P2_12_12$
單位晶胞尺寸	a = 30.5465(11) Å α= 90°。 b = 13.4136(4) Å β= 90°。 c = 6.8752(2) Å γ= 90°。
體積	2817.04(15) $Å^3$
Z	4
密度(計算)	1.397 Mg/m^3
吸收係數	0.110 mm^{-1}
F(000)	1256
晶體尺寸	0.30 × 0.20 × 0.10 mm^3
資料收集之θ範圍	2.963至25.250°。
指數範圍	-34<=h<=36, -16<=k<=16, -8<=l<=8
收集之反射	14926
獨立反射	5086 [R(int) = 0.0486]
到θ之完整性=25.242°	99.7 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.53076
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	5086 / 0 / 387
對F^2之擬合優度	1.032
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0397，wR2 = 0.0976
R指數(所有資料)	R1 = 0.0500，wR2 = 0.1037
絕對結構參數	-0.3(6)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.202及-0.184 $e.Å^{-3}$

【0721】 實例28-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的單晶

【0722】 製備R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的單晶。藉由將R-法索西坦單水合物形式I於乙酸乙酯中之飽和溶液添加至沒食子酸乙酯於乙酸乙酯中之飽和溶液來獲得單晶。一起添加相等體積之兩種飽和溶液，且靜置所得溶液以蒸發，產生共晶體。表14具有單晶之

資料參數且圖87係單晶溶液之ORTEP圖式。圖88係單晶之模擬XRPD圖。

【0723】 表14-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C28 H40 N2 O14
式量	628.62
溫度	293(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	三斜
空間群	P1
單位晶胞尺寸	a = 9.8997(15) Å α= 72.643(14)°。 b = 13.004(2) Å β= 77.179(13)°。 c = 13.824(2) Å γ= 68.710(15)°。
體積	1569.8(5) $Å^3$
Z	2
密度(計算)	1.330 Mg/m^3
吸收係數	0.107 mm^{-1}
F(000)	668
晶體尺寸	0.50 × 0.50 × 0.30 mm^3
資料收集之θ範圍	2.875至25.240°。
指數範圍	-11<=h<=11，-15<=k<=15，-16<=l<=16
收集之反射	17916
獨立反射	10169 [R(int) = 0.0360]
到θ之完整性=25.240°	95.5 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.90925
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	10169 / 184 / 882
對F^2之擬合優度	1.015
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0503，wR2 = 0.1415
R指數(所有資料)	R1 = 0.0527，wR2 = 0.1442
絕對結構參數	0.1(5)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.189及-0.155 $e.Å^{-3}$

【0724】 實例29-R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之結晶二水合物

【0725】 R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之結晶二水合物係藉由在室溫下在磁攪拌下在5 ml水中漿化931.8 mg沒食子酸乙酯(2當量)以及505.00 mg源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd之R-法索西坦單水

合物形式I且靜置隔夜來製備。在攪拌之後，過濾樣品且固體經靜置乾燥，從而獲得R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體的結晶二水合物。圖89係因此獲得之結晶材料之XRPD圖。圖90係1:2 R-法索西坦與沒食子酸乙酯之二水合物單一共晶體的模擬XRPD圖與此實例29之結晶材料的重疊圖，其展示匹配。因此，此實例29之結晶材料係R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體之二水合物(1:2)。圖91係R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體之二水合物(1:2)的循環DSC熱分析圖且圖92係R-法索西坦與沒食子酸乙酯之共晶體之二水合物(1:2)的DSC熱分析圖。

【0726】 實例30-研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸

【0727】 研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸係藉由將28.88 mg 6-羥基-2-萘甲酸及30.26 mg源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf以形成混合物。在30 Hz之拍頻下將混合物在RETSCH Mixer Mill MM 400中研磨90 min以提供R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸之研磨結晶材料。圖93係研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸材料之XRPD圖。圖94係6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖，且圖95係R-法索西坦單水合物形式I、研磨結晶R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸材料之6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖的重疊圖。使用38.36 mg 6-羥基-2-萘甲酸及40 mg R-法索西坦單水合物形式I重複此製備。圖96係溶解之研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之^{1}H-NMR光譜，其中考量所有氫且未觀測到降解。圖97係研磨結晶法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖且觀測到單一吸熱且圖98係6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖。基於呈現之資料且因為研磨結晶材料之XRPD圖不同於混合物中組分之XRPD圖，研磨結晶材料係R-法索西坦與6-羥基-2-萘甲酸

之共晶體。

【0728】 實例31-R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之單晶(1:2)

【0729】 1:2 R-法索西坦與4-硝基苯甲酸共晶體係藉由將化學計算量之源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd之30 mg R-法索西坦單水合物形式I及4-硝基苯甲酸溶解於EtOH中且經由緩慢溶劑蒸發來獲得。表15列舉單晶x射線溶液之參數且圖99係共晶體之ORTEP圖式。圖100係此實例31之共晶體之模擬XRPD圖。

【0730】 表15-單晶資料參數

參數	結果
經驗公式	C24 H26 N4 O10
式量	530.49
溫度	297(2) K
波長	0.71073 Å
晶體系統	單斜
空間群	$P2_1$
單位晶胞尺寸	a = 13.2239(9) Å α= 90°。 b = 6.8980(5) Å β= 94.660(7)°。 c = 13.7085(11) Å γ= 90°。
體積	1246.34(15) $Å^3$
Z	2
密度(計算)	1.414 Mg/m^3
吸收係數	0.112 mm^{-1}
F(000)	556
晶體尺寸	0.500 × 0.300 × 0.300 mm^3
資料收集之θ範圍	3.245至25.243°。
指數範圍	-15<=h<=15，-8<=k<=8，-16<=l<=16
收集之反射	9341
獨立反射	4304 [R(int) = 0.0270]
到θ之完整性=25.242°	99.2 %
吸收校正	自等效物之半經驗
最大及最小透射	1.00000及0.77939
精修方法	對F^2之完全矩陣最小平方法
資料/限制/參數	4304 / 1 / 346
對F^2之擬合優度	1.038
最終R指數[I>2σ(I)]	R1 = 0.0371，wR2 = 0.0926
R指數(所有資料)	R1 = 0.0441，wR2 = 0.0975
絕對結構參數	0.2(6)
消光係數	n/a
最大差異峰值及孔	0.122及-0.160 $e.Å^{-3}$

【0731】 **實例32-研磨結晶R-法索西坦及4-硝基苯甲酸**

【0732】 研磨結晶R-法索西坦及4-硝基苯甲酸係藉由將34.06 mg 4-硝基苯甲酸(2當量)及20.00 mg源自Jinan Haohua Industry Co., Ltd.之R-法索西坦單水合物形式I (1當量)連同3個不鏽鋼研磨珠粒添加至Eppendorf以形成混合物。在30 Hz之拍頻下將混合物在RETSCH Mixer Mill MM 400中研磨90 min以形成R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨結晶材料。圖101係研磨結晶材料之XRPD圖。圖102係4-硝基苯甲酸之XRPD圖。圖103係研磨結晶材料之XRPD圖相對於4-硝基苯甲酸及R-法索西坦單水合物形式I之重疊圖。圖104係共晶體之模擬XRPD圖之XRPD圖與研磨結晶材料之XRPD圖的重疊圖，其匹配。因此，研磨結晶材料係R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之1:2共晶體。圖105係研磨結晶材料之DSC熱分析圖且圖106係4-硝基苯甲酸之DSC。

【0733】 **實例33-研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸**

【0734】 研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸材料係藉由將17.98 mg 2-吲哚-3-乙酸及21.33 mg實例26之材料連同3個不鏽鋼研磨珠粒以及10 μl甲苯添加至Eppendorf以形成混合物來製備。在30 Hz之拍頻下將混合物在RETSCH Mixer Mill MM 400中研磨90 min以得到研磨結晶材料。圖107係研磨結晶材料之XRPD圖。圖108係2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖。圖109係研磨結晶、2-吲哚-3-乙酸及R-法索西坦單水合物形式I材料之XRPD圖的重疊圖。圖110係研磨結晶材料之溶液之^{1}H-NMR光譜，且考量所有氫，展示無降解。圖111係研磨結晶材料之DSC熱分析圖。圖112係2-吲哚-3-乙酸之DSC熱分析圖。

【0735】 **實例34-規模放大製備R-法索西坦:脲共晶體形式B.**

【0736】 將13 g R-法索西坦單水合物形式I (源自Aevi Genomic Medicine)添加至100 ml配備有頂置式攪拌器之Mettler Toledo Easymax系統之反應容器。添加50 ml乙酸乙酯，且將懸浮液加熱至60℃。在加熱時出現溶解。在60℃下10分鐘之後，將3.46 g脲(0.95當量)添加至溶液，且靜置懸浮液以穩定2 h。隨後在0.3℃/min之冷卻速率下將懸浮液冷卻至-10℃且在此溫度下靜置1.5 h。進行過濾，其後，用保持在9℃下之10 ml乙酸乙酯洗滌濾餅。在室溫下將固體靜置至乾燥。回收14.12 g之質量，對應於相對於參與之R-法索西坦量91%產率。圖116展示因此製備之R-法索西坦:脲共晶體形式B之DSC熱分析圖，且圖117係回收之粉末之XRPD圖與R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬圖的重疊圖。

【0737】 **實例35-估算R-法索西坦:脲共晶體形式B之溶解度**

【0738】 在室溫下將如在實例34中製備之5 g R-法索西坦:脲共晶體形式B添加至圓底燒瓶中之1 ml水。未發生完全溶解。在磁攪拌下將懸浮液靜置15分鐘。添加200 µl水且再安設15分鐘保持時間。未發生溶解。再添加200 µl水且再安設15分鐘保持時間。未發生溶解。添加200 µl水且再安設15分鐘保持時間。未發生溶解。添加200 µl水且再安設15分鐘保持時間。發生完全溶解。因此需要總計1.8 ml水以溶解5 g R-法索西坦:脲共晶體形式B

【0739】 **實例36-合成R-法索西坦:脲共晶體形式A.**

【0740】 25.03 g R-法索西坦單水合物形式I及116 mL乙酸乙酯經組合及精緻過濾熱量且保持在60℃下。添加M&P提供之6.62 g研磨脲(0.94當量)。固體溶解，產生雙相混合物，將其在60℃下保持兩小時且隨後在18℃/小時下冷卻，且觀測到油狀物在23℃下在反應器底部固化。將反應

器加熱至43℃且重新形成油狀物。隨後用128 mg實例37之材料接種混合物且將其保持在43℃下1.5小時。隨後在18℃/小時下將混合物冷卻至9℃且保持隔夜。所獲得之懸浮液經過濾且用17 mL冷乙酸乙酯洗滌。濕濾餅隨後在43℃下經真空烘箱乾燥22小時，從而獲得26.47公克之共晶體形式A。藉由溶液態^{1}H及^{13}C NMR證實化學組成。藉由XRPD (圖118)及DSC (圖119)證實形式A。對應於圖118之峰值清單展示於下文表16中。

【0741】 表16-對應於圖118之峰值表

2θ	2θ	2θ
10.4	20.9	30.7
10.8	21.6	31.1
12.2	22.2	31.6
13.2	22.8	32.5
14.1	23.8	33.0
15.2	24.6	33.6
16.1	25.1	34.0
17.4	26.7	34.6
18.3	27.2	
18.9	27.9	
19.2	28.6	
19.9	29.3	

【0742】 實例37-製備實例36之晶種

【0743】 使100公克源自Wilshire之D-焦麩胺酸與0.91當量於乙酸乙酯中之哌啶反應以獲得於乙酸乙酯中之R-法索西坦。用乙酸乙酯使溶液之等分試樣達到5相對體積(總計161公克溶液)且經精緻過濾熱量且且冷卻至43℃。將14.1公克脲添加至溶液且在1小時之後，將懸浮液加熱至回流。形成三相混合物且在20℃/小時下將混合物冷卻20℃且保持隔夜。所形成之懸浮液經過濾且用50 mL乙酸乙酯洗滌。使濕濾餅在40℃下在真空烘箱中乾燥70小時，獲得47.0 g。將此所得固體之一部分用作實例36中之晶種。

【0744】 **實例38-R-法索西坦共晶體形式A之穩定性**

【0745】 打開含有根據實例36製得之R-法索西坦:脲共晶體形式A之小瓶且藉由XRPD (圖120)及DSC (圖121-其展示兩次大量吸熱)分析。XRPD展示主要形式A及某種形式B之存在，如在11.4°2Θ處之波峰所說明。隨後關閉小瓶且置放在-15℃下。每天，自小瓶取樣材料且藉由XRPD分析。並行地，在室溫下使此化合物之樣品保持開口且藉由XRPD每日分析同一樣品。在室溫實驗中，圖122展示在兩天內R-法索西坦:脲共晶體形式A完全轉化為形式B，如藉由XRPD可見。樣品亦在-15℃下轉化為形式B，如自圖123所見。形式A因此展示為相比於更加穩定的形式B，R-法索西坦:脲共晶體之亞穩定多晶型物。

【0746】 在20℃/min下進行圖121之DSC熱分析圖(上文)。在圖121中，形式A展示在約91℃下之熔融起始，之後再結晶為形式B，接著展示在約104℃下之熔融起始。此等資料證實形式A為亞穩定形式，其在熔融時再結晶為更加穩定的形式B。

【0747】 **實例39-製備R-法索西坦:PABA共晶體之晶種**

【0748】 藉由在350 RPM下在20 mL乙酸乙酯中將1:1比率之R-法索西坦單水合物形式I及4-胺基苯甲酸漿化4天來獲得共晶體晶種。在4天之後，漿液經過濾且用20 mL冷(-15℃)乙酸乙酯洗滌2次。經由XRPD及^{1}H-NMR光譜分析證實共晶體之存在。

【0749】 **實例40-規模放大R-法索西坦:PABA共晶體(圖136)**

【0750】 將R-法索西坦形式混合物(20.07 g，0.10 mol)溶解於乙酸乙酯(75 mL)中。在150 RPM下攪拌懸浮液且在5°/分鐘之加熱速率下將其自室溫加熱升高至60℃。為確保完全溶解(儘管觀測到在54℃下完全溶

解)，將溶液靜置在60℃下30分鐘。在等溫保持之後在5°/分鐘之冷卻速率下冷卻回到25℃且接著添加1當量之4-胺基苯甲酸(13.86 g，0.10 mol)。在添加共形成物5分鐘之後，出現白色糊狀物且形成之懸浮液緻密化。經由XRPD分析此糊狀物且證實為共晶體。在將此懸浮液保持在25℃下1小時之後，其用實例39之5 wt%共晶體(1.69 g)接種且額外靜置一小時以確保僅形成之固體係所需共晶體。最後，懸浮液經冷卻至10℃，過濾且經由用冷乙酸乙酯(30 mL，10℃)置換洗滌兩次，其中經由XRPD之分析確認僅存在共晶體。此方法之記錄產率係86%。使用來自Cambridge Reactor Design之500 mL雙J反應器裝置進行此實施例中結晶方法。

【0751】 實例41-製備圖137上之相圖

【0752】 製備具有不同質量之R-法索西坦形式混合物、PABA及乙酸乙酯之不同小瓶。將磁體置放於各小瓶中，關閉小瓶且在室溫下靜置一小時。在此一小時保持之後，各小瓶用R-法索西坦:PABA之共晶體晶種接種，該共晶體晶種藉由在30 Hz下將約70.01 mg R-法索西坦單水合物形式I及約44.95 mg PABA研磨90分鐘來製得。亦用R-法索西坦形式混合物以及PABA接種小瓶。隨後在磁攪拌下將樣品在室溫下額外靜置48小時。隨後，使用HPLC分析液相且用XRPD分析固相(在過濾之後獲得)。在圖137之三元相圖中繪製資料且基於資料繪製圖137中之線作為標線。

【0753】 實例42-法索西坦與脲之共晶體(形式B)規模放大

【0754】 將1500.6 g 形式I R-法索西坦單水合物裝入具有5.26升乙酸乙酯(含水量為約0.01%)之容器中且加熱至約40℃以形成橙褐色溶液。溶液經由一微米過濾器精緻過濾且將濾液真空轉移至反應器中。將濾液合併於具有用作沖洗液之0.60 L溫熱的乙酸乙酯之單一反應器中且加熱至約

50℃且攪拌該溶液。將204公克脲(0.485當量)裝入反應器中。在大約半小時之後，添加204.2公克脲(0.486當量)且保持15分鐘。將74.8公克之先前製備之形式B晶種添加於保持在於51℃至52℃範圍內之溫度下之反應器約2小時且隨後歷經14小時冷卻至約-14℃且保持在約-10℃下6小時。固體係藉由過濾分離且用乙酸乙酯洗滌。在真空烘箱乾燥之後，製備質量為1749.8公克之具有橙色色調之形式B。藉由DSC及XRPD檢驗形式B。咸信橙色色調歸因於微量雜質。藉由XRPD未偵測到雜質，其證實形式B。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含法索西坦(fasoracetam)與共形成物之結晶化合物或共晶體，其中該共形成物係選自由以下所組成之群：4-胺基苯甲酸、苯三甲酸、(*R*)-布洛芬((*R*)-ibuprofen)、間苯三酚、甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯、沒食子酸乙酯、鄰苯二甲酸、6-羥基-2-萘甲酸、4-硝基苯甲酸、2-吲哚-3-乙酸及脲。

【第2項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及4-胺基苯甲酸。

【第3項】

如請求項2之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.5°2Θ、約10.5°2Θ、約11.3°2Θ、約12.0°2Θ、約13.4°2Θ、約13.7°2Θ、約17.4°2Θ、約18.1°2Θ、約18.7°2Θ、約19.6°2Θ、約20.6°2Θ、約21.1°2Θ、約21.4°2Θ、約22.8°2Θ、約23.2°2Θ及約23.7°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之熔融溫度為約114℃。

【第4項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及苯三甲酸。

【第5項】

如請求項4之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約9.7°2Θ、約10.9°2Θ、約11.4°2Θ、約

14.6°2Θ、約16.5°2Θ、約17.5°2Θ、約18.6°2Θ、約19.4°2Θ、約19.8°2Θ、約21.8°2Θ、約23.5°2Θ、約26.7°2Θ、及約27.3°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約96℃。

【第6項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及(*R*)-布洛芬((*R*)-ibuprofen)。

【第7項】

如請求項6之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.6°2Θ、約10.5°2Θ、約11.2°2Θ、約12.3°2Θ、約17.4°2Θ、約20.1°2Θ、及約20.6°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約115℃。

【第8項】

一種單水合物結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及間苯三酚。

【第9項】

如請求項8之單水合物結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該單水合物結晶化合物或共晶體具有選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.9°2Θ、約10.3°2Θ、約15.3°2Θ、約16.2°2Θ、約17.3°2Θ、約21.6°2Θ、約22.6°2Θ、及約25.3°2Θ處之波峰；及

(b) 該單水合物結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約58℃。

【第10項】

一種單水合物結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯。

【第11項】

如請求項10之單水合物結晶化合物或共晶體，其中該單水合物結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在 約5.7°2Θ、 約10.6°2Θ、 約11.3°2Θ、 約12.7°2Θ、 約16.6°2Θ、 約18.9°2Θ、約20.6°2Θ、約24.3°2Θ、及約25.0°2Θ處之波峰。

【第12項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及沒食子酸乙酯，其中法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:1。

【第13項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及沒食子酸乙酯，其中法索西坦與沒食子酸乙酯之化學計量比率為約1:2。

【第14項】

如請求項12之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.8°2Θ、約11.3°2Θ、約12.4°2Θ、約15.5°2Θ、約15.8°2Θ、約18.2°2Θ、約19.4°2Θ、約22.0°2Θ、及約24.8°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約112℃。

【第15項】

如請求項13之結晶化合物或共晶體，其中該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.8°2Θ、約7.2°2Θ、約14.8°2Θ、約20.4°2Θ、約21.9°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰。

【第16項】

如請求項15之結晶化合物或共晶體，其中該結晶化合物或共晶體係二水合物，且以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約8.8°2Θ、約11.2°2Θ、約19.4°2Θ、約19.9°2Θ、及約24.1°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約106℃。

【第17項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及鄰苯二甲酸。

【第18項】

如請求項17之結晶化合物或共晶體，其中該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.1°2Θ、約12.4°2Θ、約15.1°2Θ、約15.8°2Θ、約18.1°2Θ、約19.9°2Θ、及約23.3°2Θ處之波峰。

【第19項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸。

【第20項】

如請求項19之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約11.2°2Θ、約14.9°2Θ、約15.7°2Θ、約

20.1°2Θ、約21.1°2Θ、約23.6°2Θ、約24.1°2Θ、約25.0°2Θ、及約25.5°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約120℃。

【第21項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及4-硝基苯甲酸，其中法索西坦與4-硝基苯甲酸之化學計量比率為約1:2。

【第22項】

如請求項21之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約6.5°2Θ、約6.7°2Θ、約8.9°2Θ、約14.5°2Θ、約15.6°2Θ、約17.9°2Θ、約18.6°2Θ、約19.8°2Θ、約23.4°2Θ、及約26.4°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約146℃。

【第23項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及2-吲哚-3-乙酸。

【第24項】

如請求項23之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約5.3°2Θ、約7.9°2Θ、約10.7°2Θ、約11.8°2Θ、約14.7°2Θ、約15.8°2Θ、約18.0°2Θ、約21.9°2Θ、約23.1°2Θ、及約23.5°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔融溫度為約69℃。

【第25項】

一種結晶化合物或共晶體，其包含法索西坦及脲。

【第26項】

如請求項25之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約10.4°2Θ、約10.8°2Θ、約12.2°2Θ、約14.1°2Θ、約16.1°2Θ、約18.9°2Θ、約22.3°2Θ及約22.9°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之熔融起始溫度為約91℃。

【第27項】

如請求項25之結晶化合物或共晶體，其中以下中之至少一者符合：

(a) 該結晶化合物或共晶體具有包含選自以下之一或多個波峰的x射線粉末繞射圖：在約11.4°2Θ、約17.5°2Θ、14.0°2Θ、約14.5°2Θ及約14.9°2Θ處之波峰；及

(b) 該結晶化合物或共晶體之起始熔點為約102℃。

【第28項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至27中任一項之結晶化合物或共晶體，以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第29項】

一種如請求項1至27中任一項之結晶化合物或共晶體，或如請求項28之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療有需要之人類個體中之注意力缺乏過動症的藥劑。

【第30項】

如請求項29之用途，其中該個體具有至少一個代謝型麩胺酸受體

(mGluR)網路基因之複本數目變化(copy number variation，CNV)。

【第31項】

一種用於製備法索西坦:脲共晶體形式B之方法，其包含：

將法索西坦及脲於溶劑中組合以形成溶液，其中脲與法索西坦之莫耳量在約0.7至約1.2範圍內；

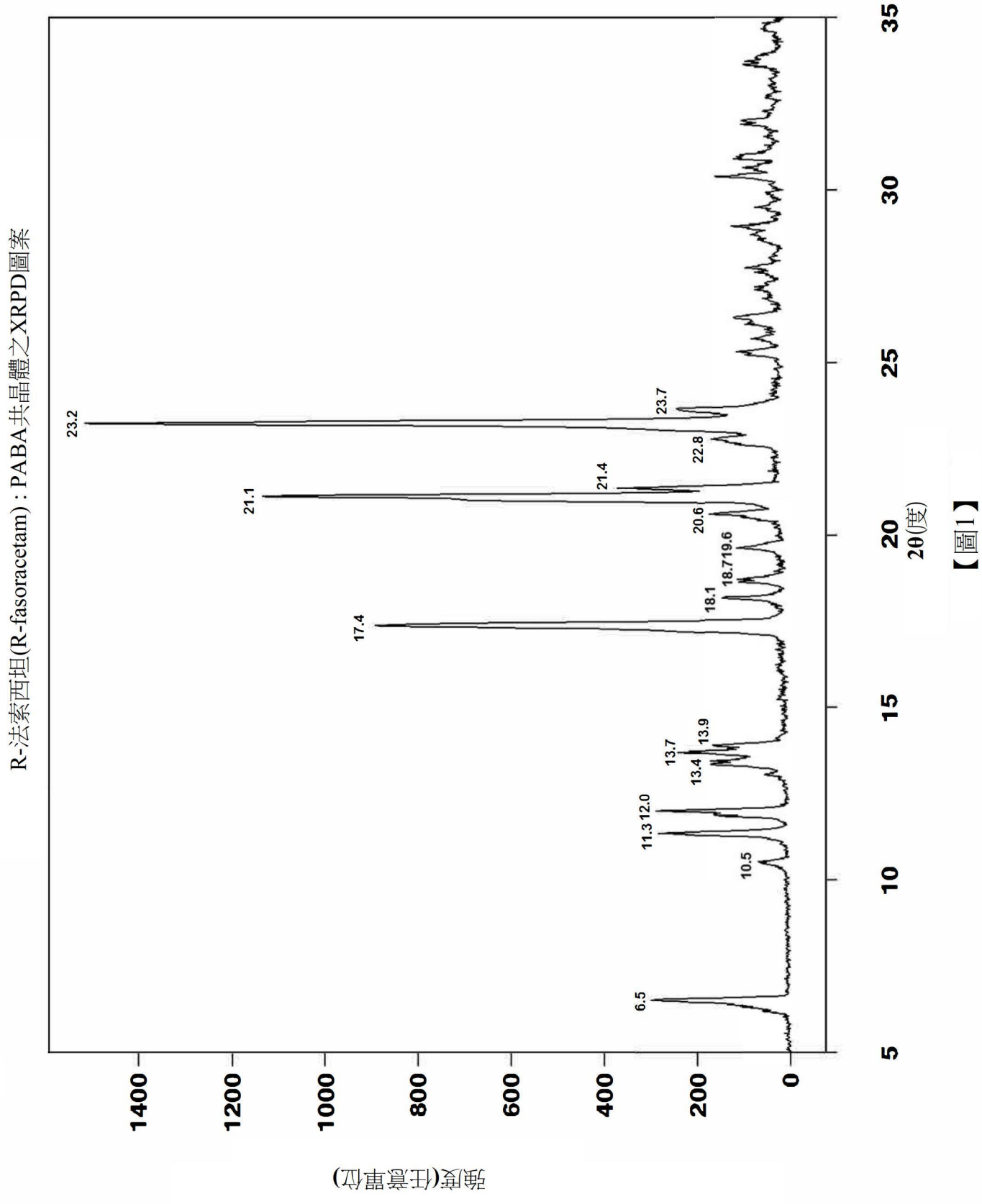
冷卻該溶液以形成法索西坦:脲共晶體形式B之共晶體，

其中該溶劑係選自由以下組成之群：乙酸異丙酯、乙酸乙酯及其混合物。

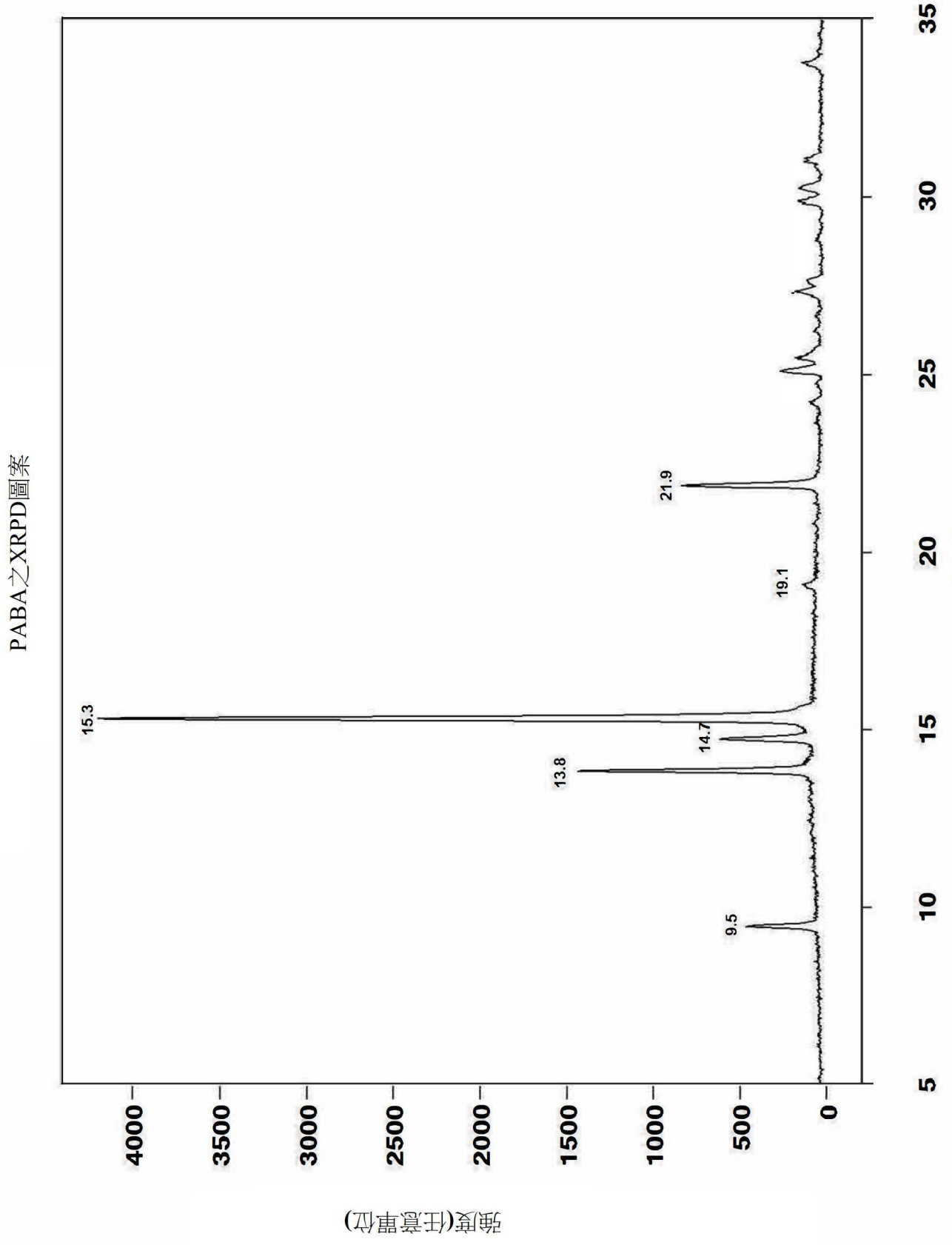
【第32項】

一種藉由如請求項31之方法製備之法索西坦:脲共晶體形式B。

【發明圖式】

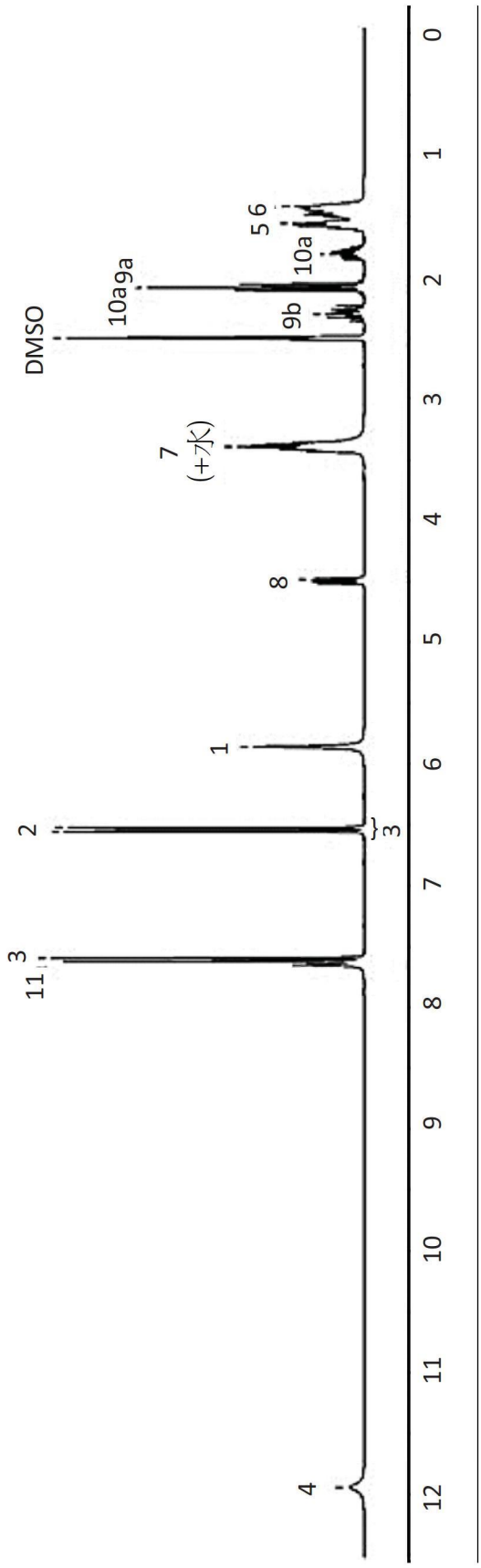

R-法索西坦(R-fasoracetam) : PABA共晶體之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ(度)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
5
10
15
20
25
30
35
6.5
10.5
11.3
12.0
13.4
13.7
13.9
17.4
18.1
18.7
19.6
20.6
21.1
21.4
22.8
23.2
23.7

【圖1】


PABA之XRPD圖案
強度(任意單位)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(度)
15.3
14.7
13.8
9.5
19.1
21.9

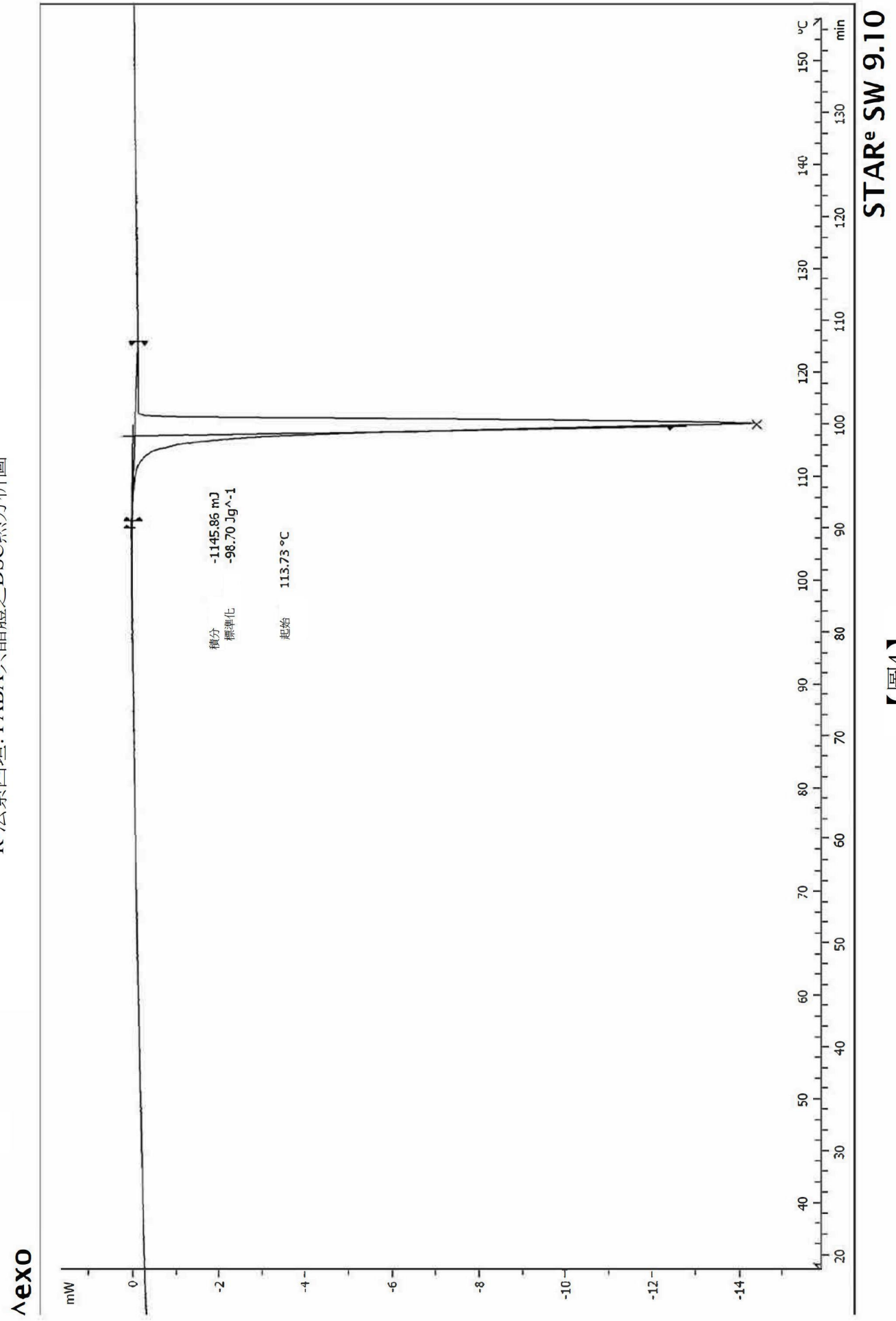
【圖2】

R-法索西坦:PABA共晶體之^{1}H-NMR光譜

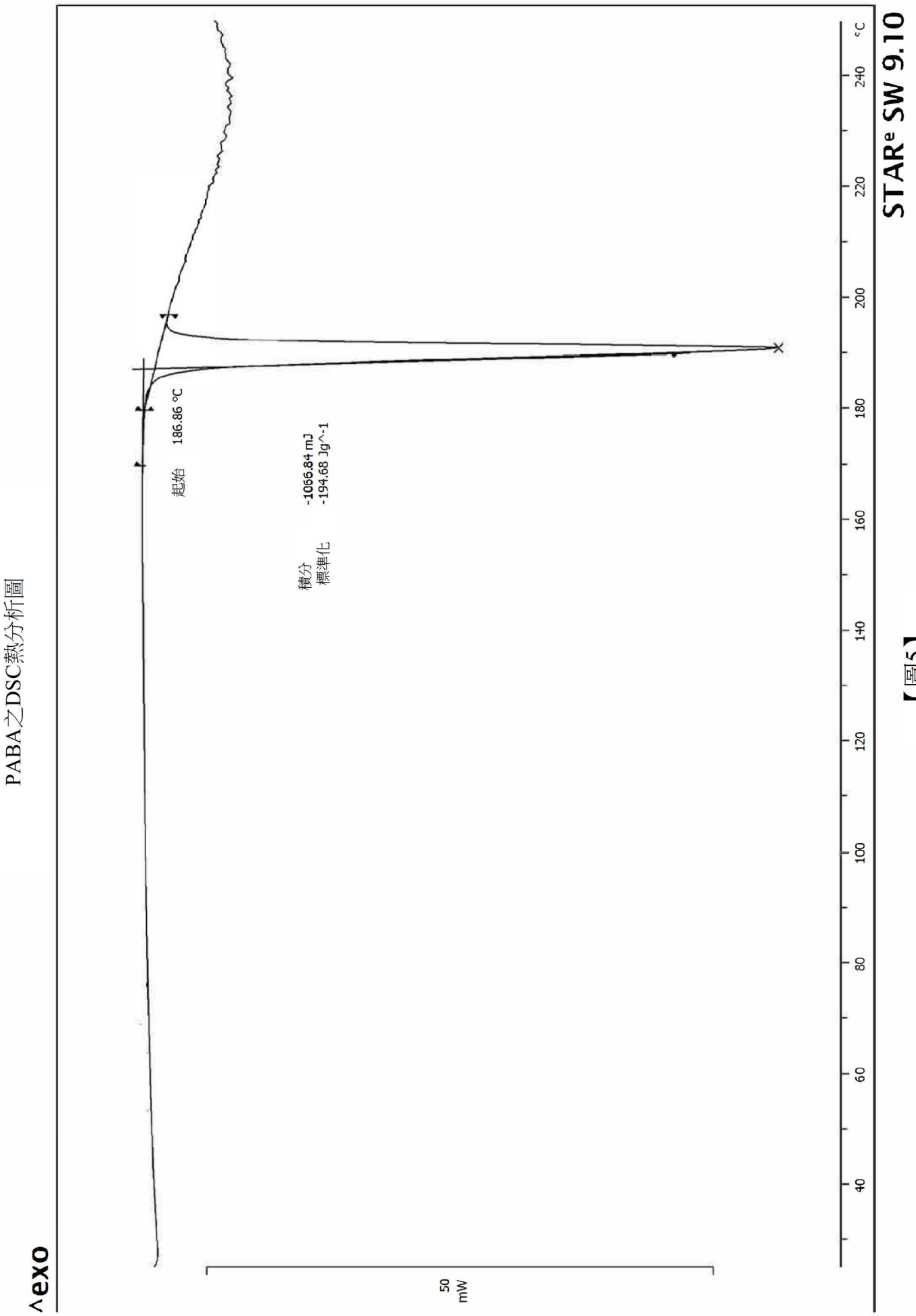


【圖3】

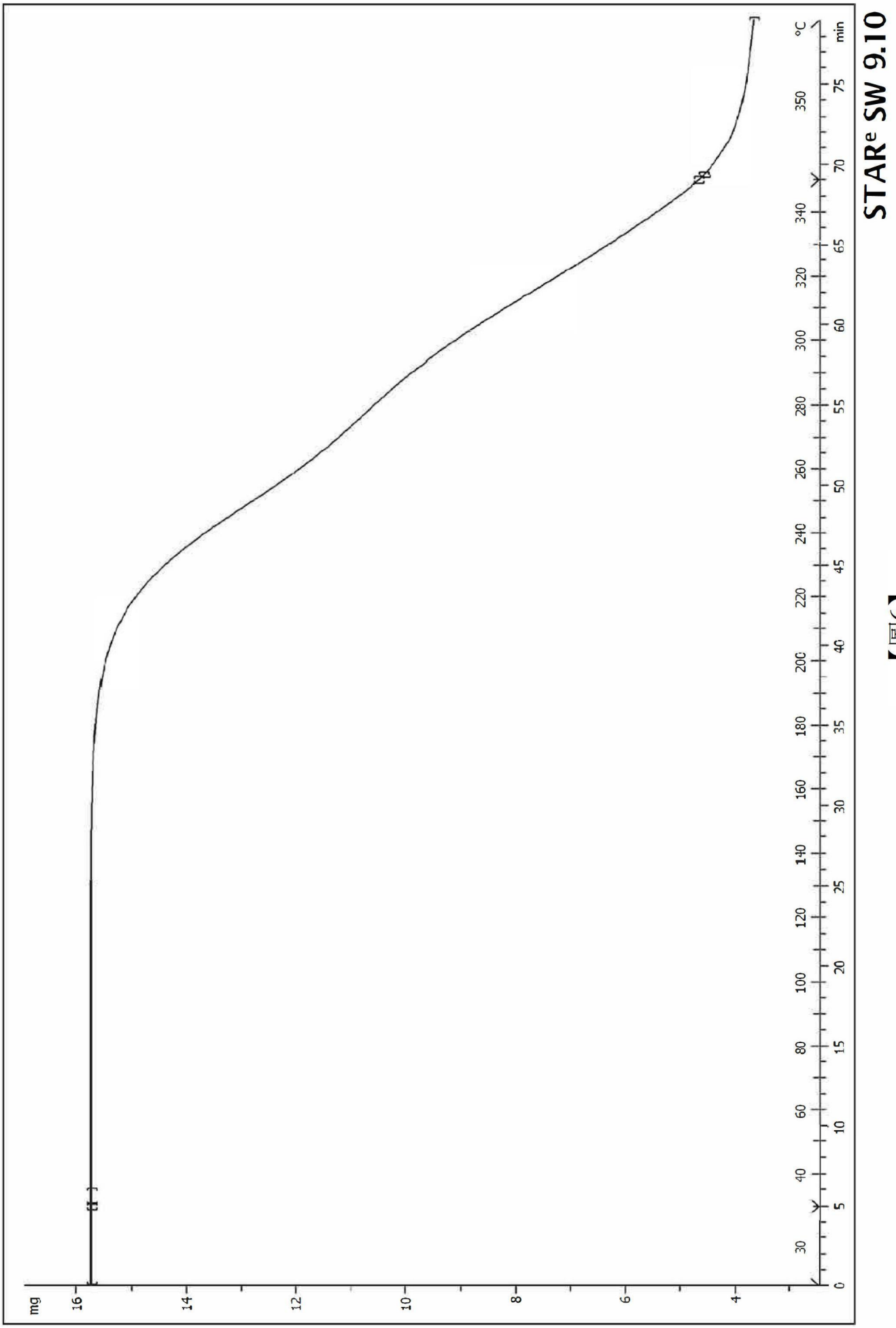
R-法索西坦:PABA共晶體之DSC熱分析圖



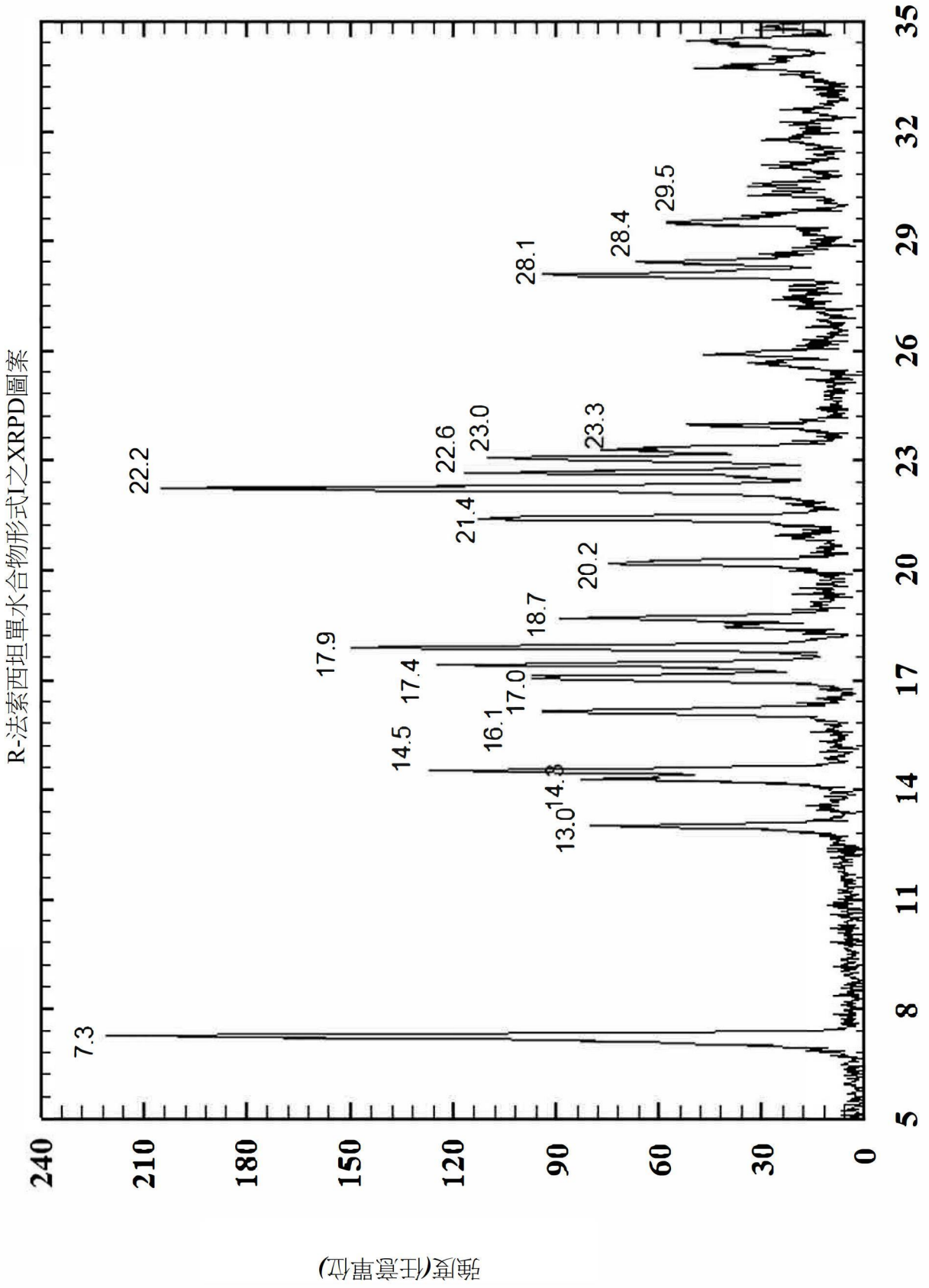
【圖4】


PABA之DSC熱分析圖
^exo
50
mW
起始 186.86 °C
積分 -1066.84 mJ
標準化 -194.68 Jg^-1
STARe SW 9.10
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240

【圖5】

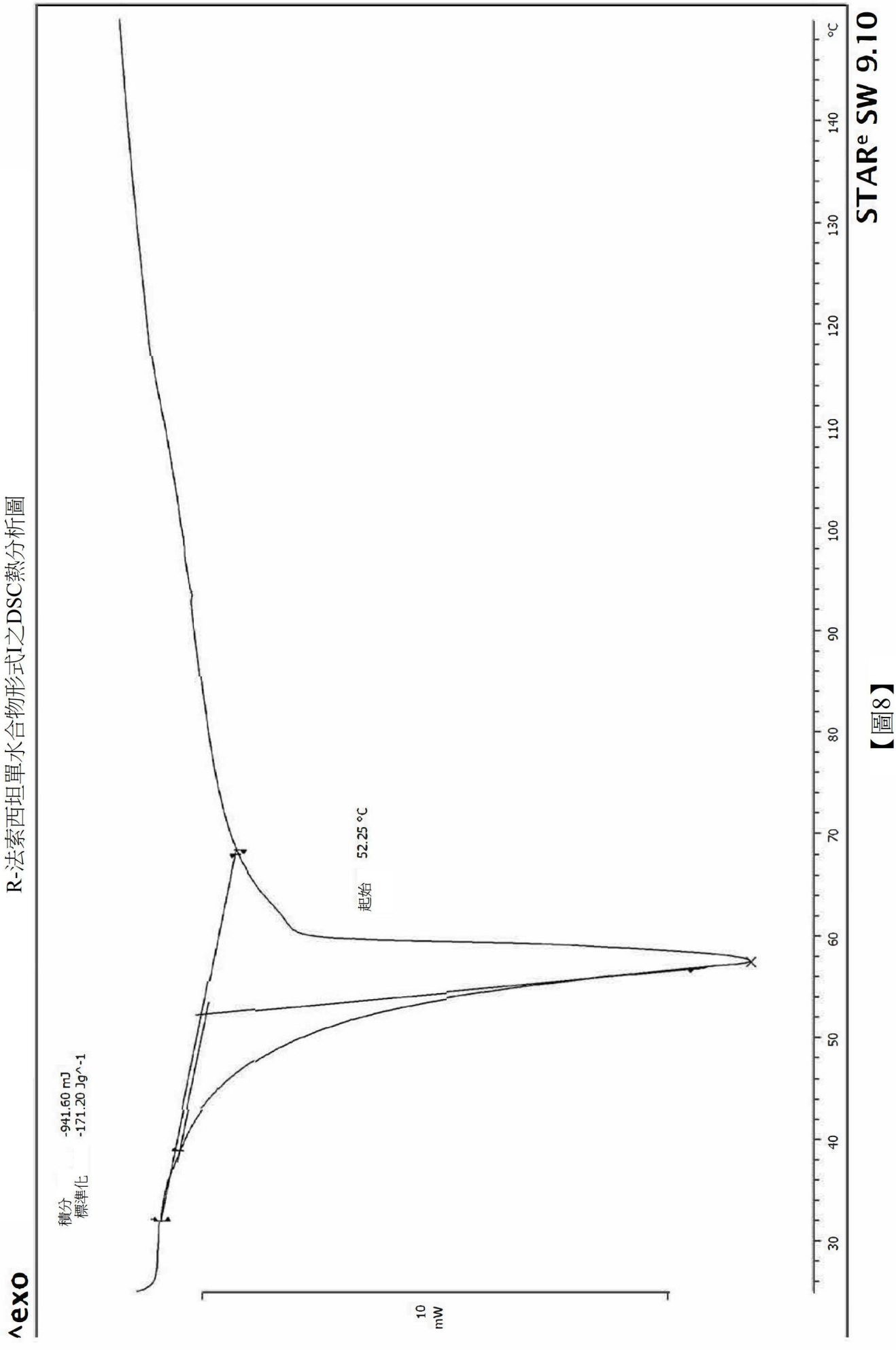


【圖6】


R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
240
210
180
150
120
90
60
30
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
7.3
13.0
14.3
14.5
16.1
17.0
17.4
17.9
18.7
20.2
21.4
22.2
22.6
23.0
23.3
28.1
28.4
29.5

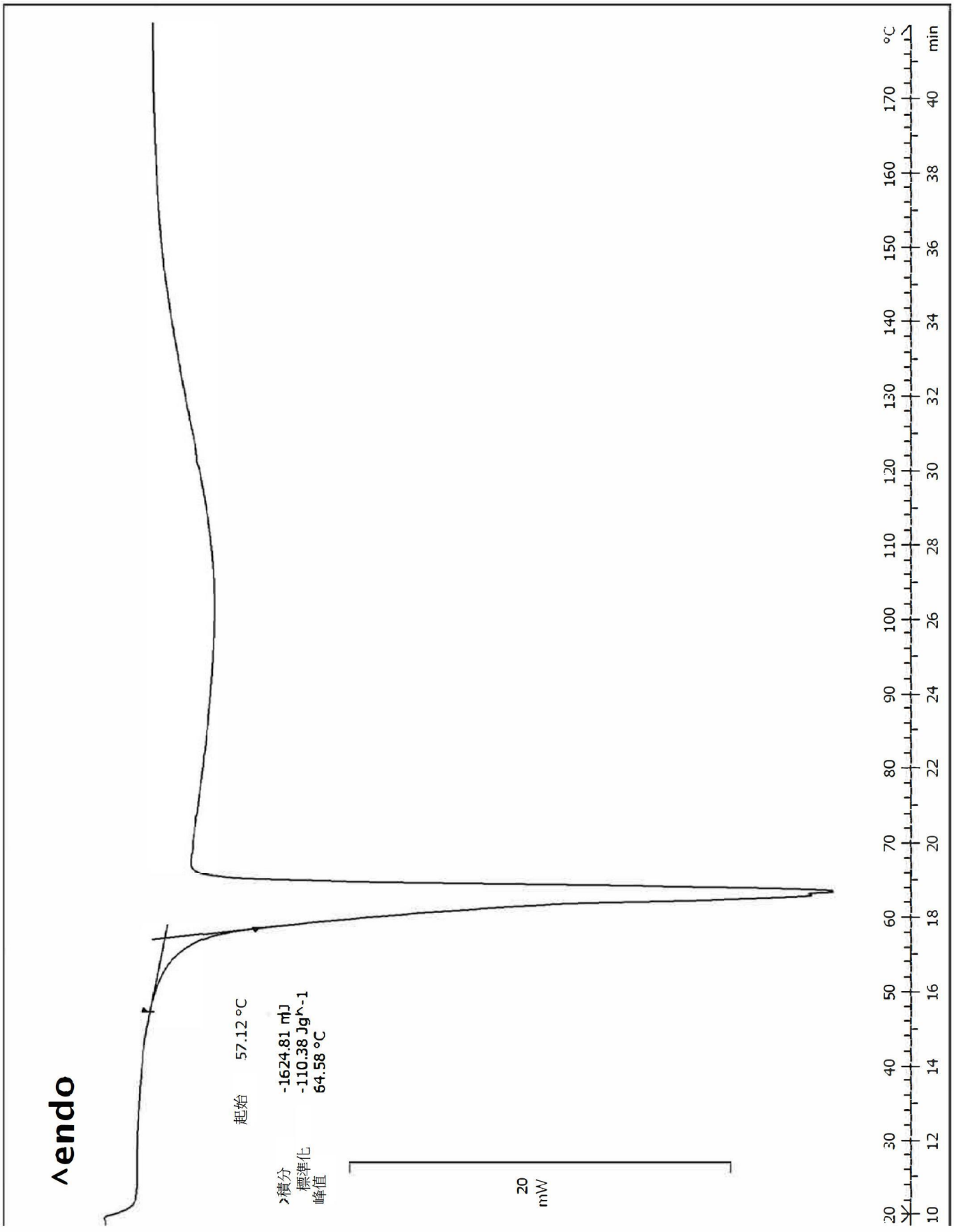
【圖7】

R-法索西坦單水合物形式I之DSC熱分析圖

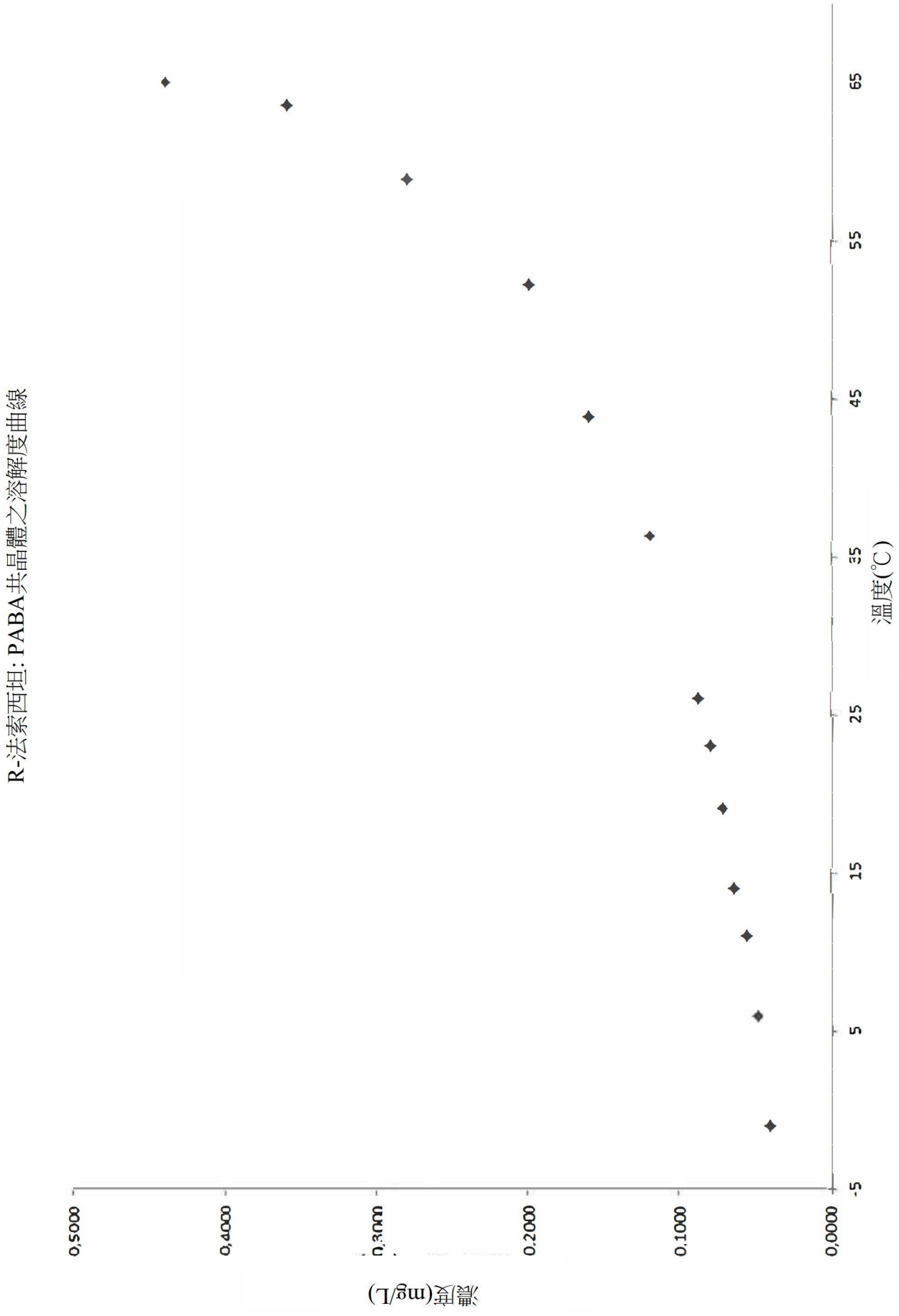


【圖8】

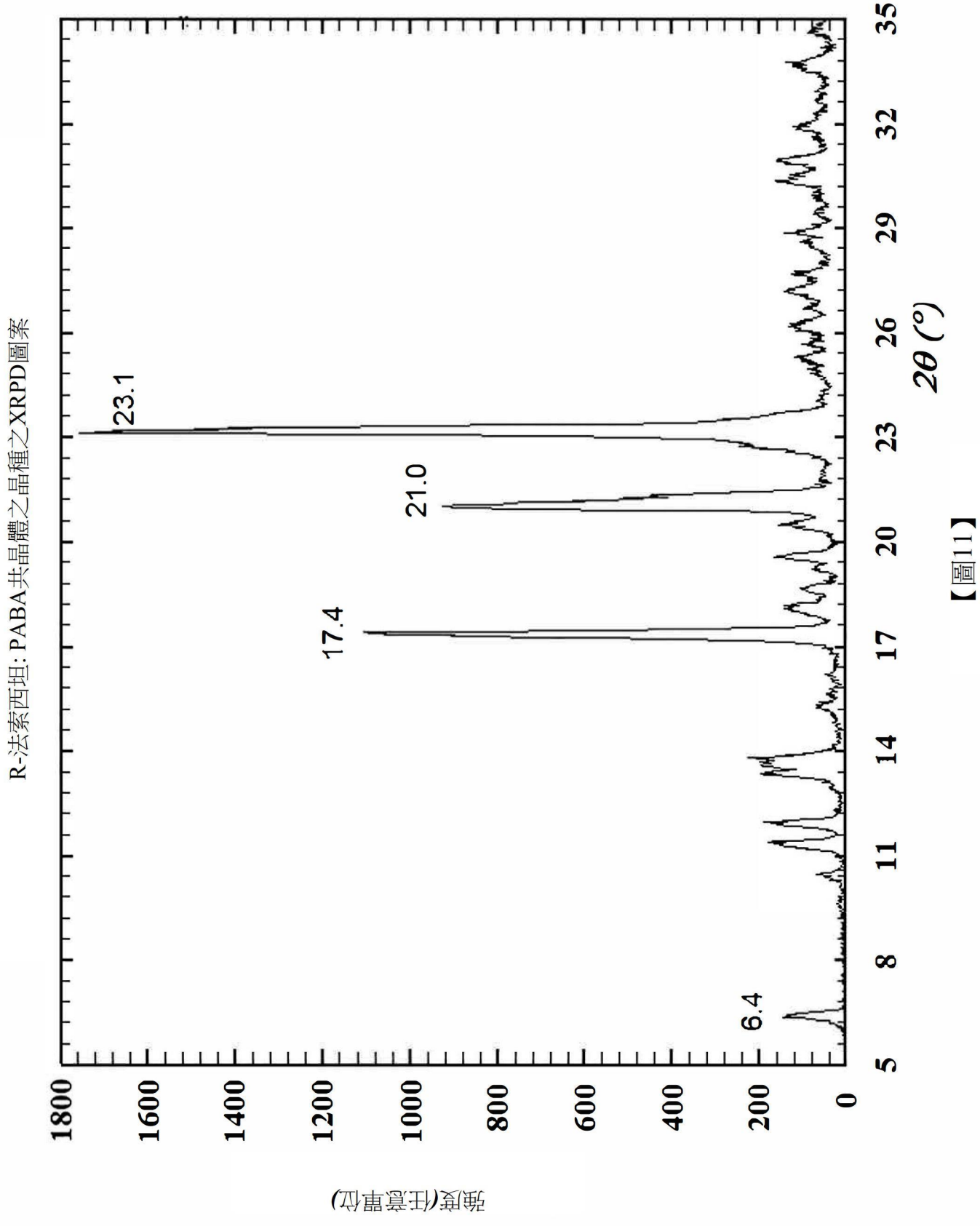
R-法索西坦單水合物形式I之DSC熱分析圖



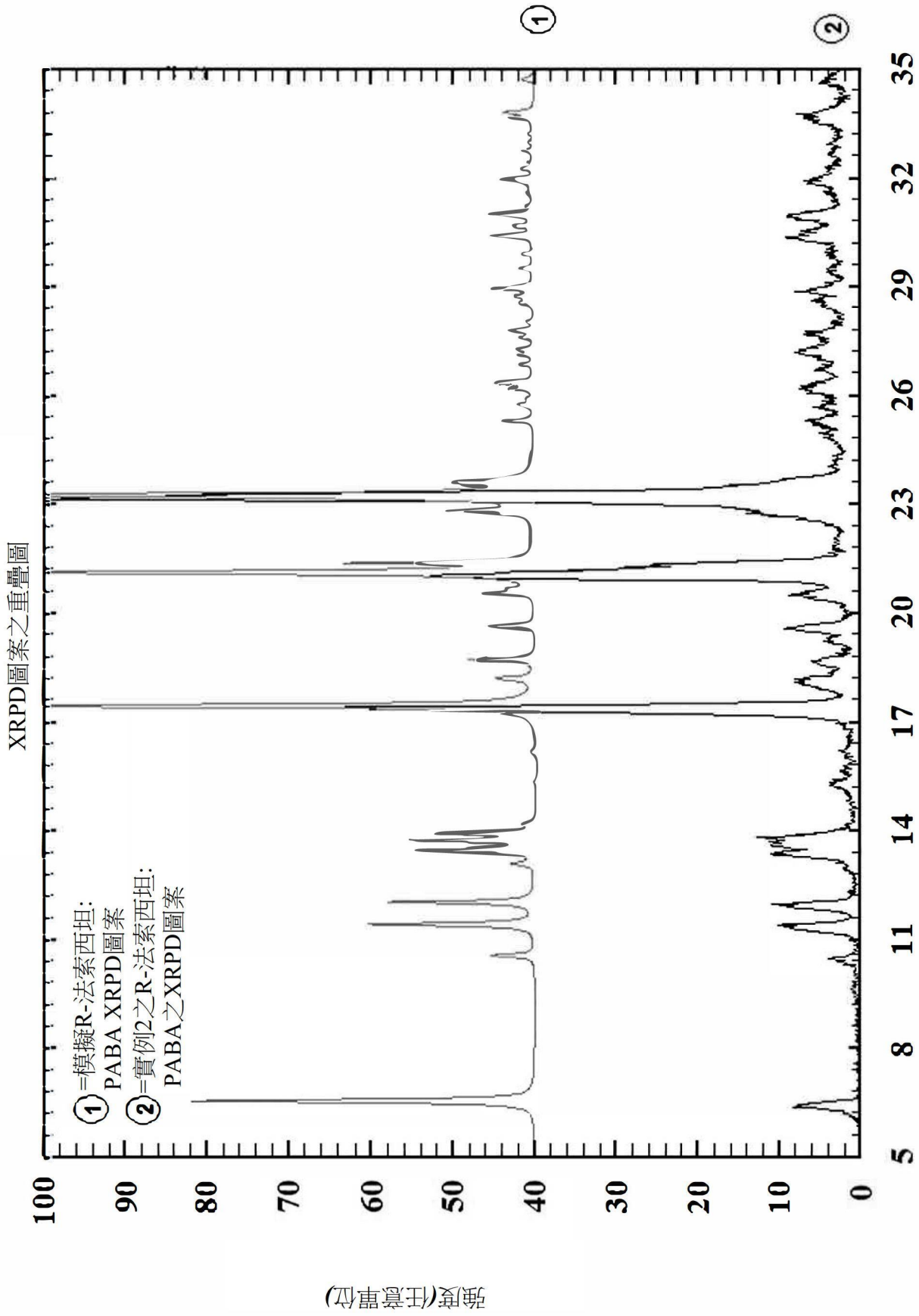
【圖9】


R-法索西坦: PABA共晶體之溶解度曲線
濃度(mg/L)
0,5000
0,4000
0,3000
0,2000
0,1000
0,0000
溫度(℃)
-5
5
15
25
35
45
55
65

【圖10】

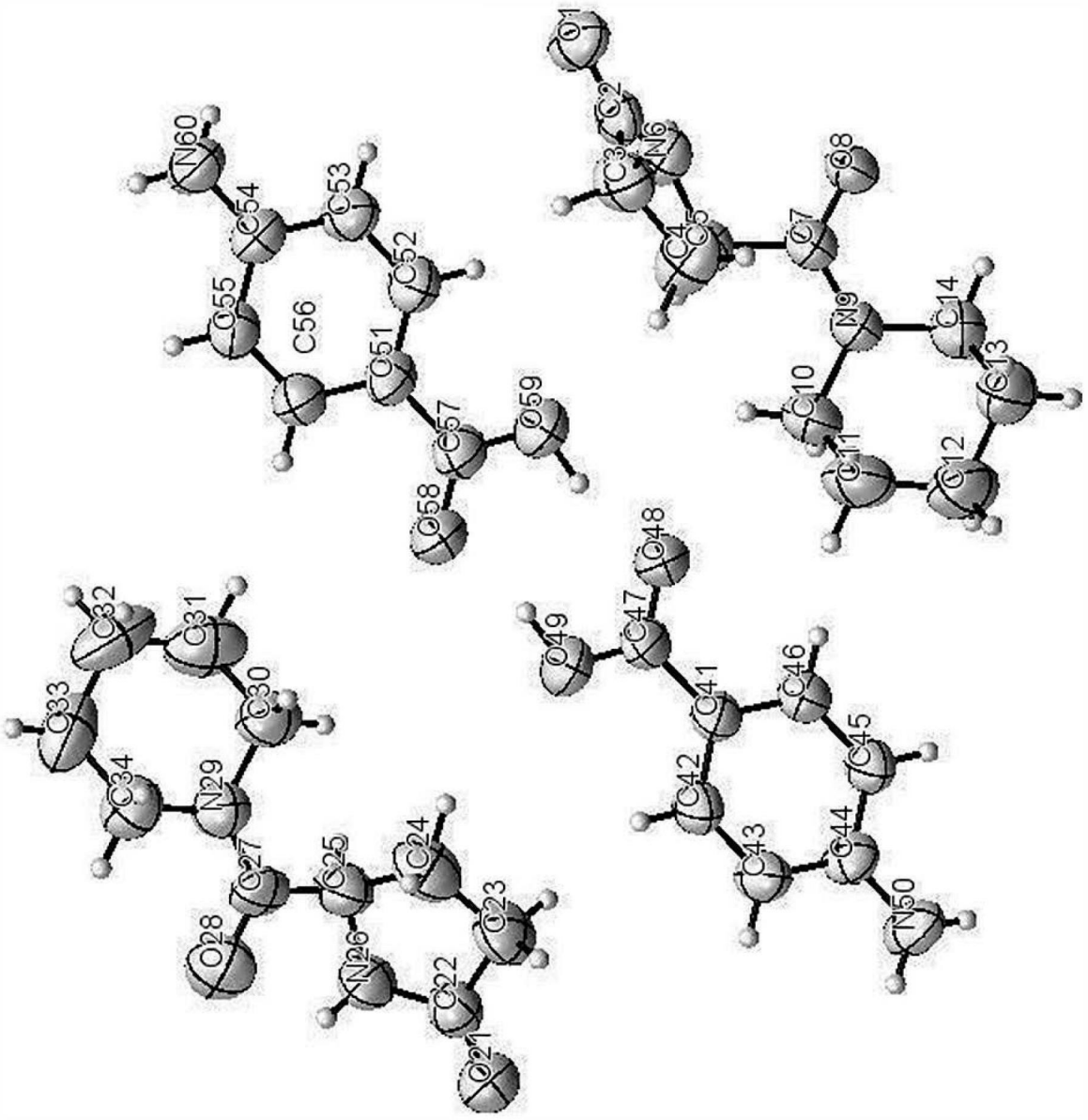

R-法索西坦: PABA共晶體之晶種之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
23.1
21.0
17.4
6.4
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖11】

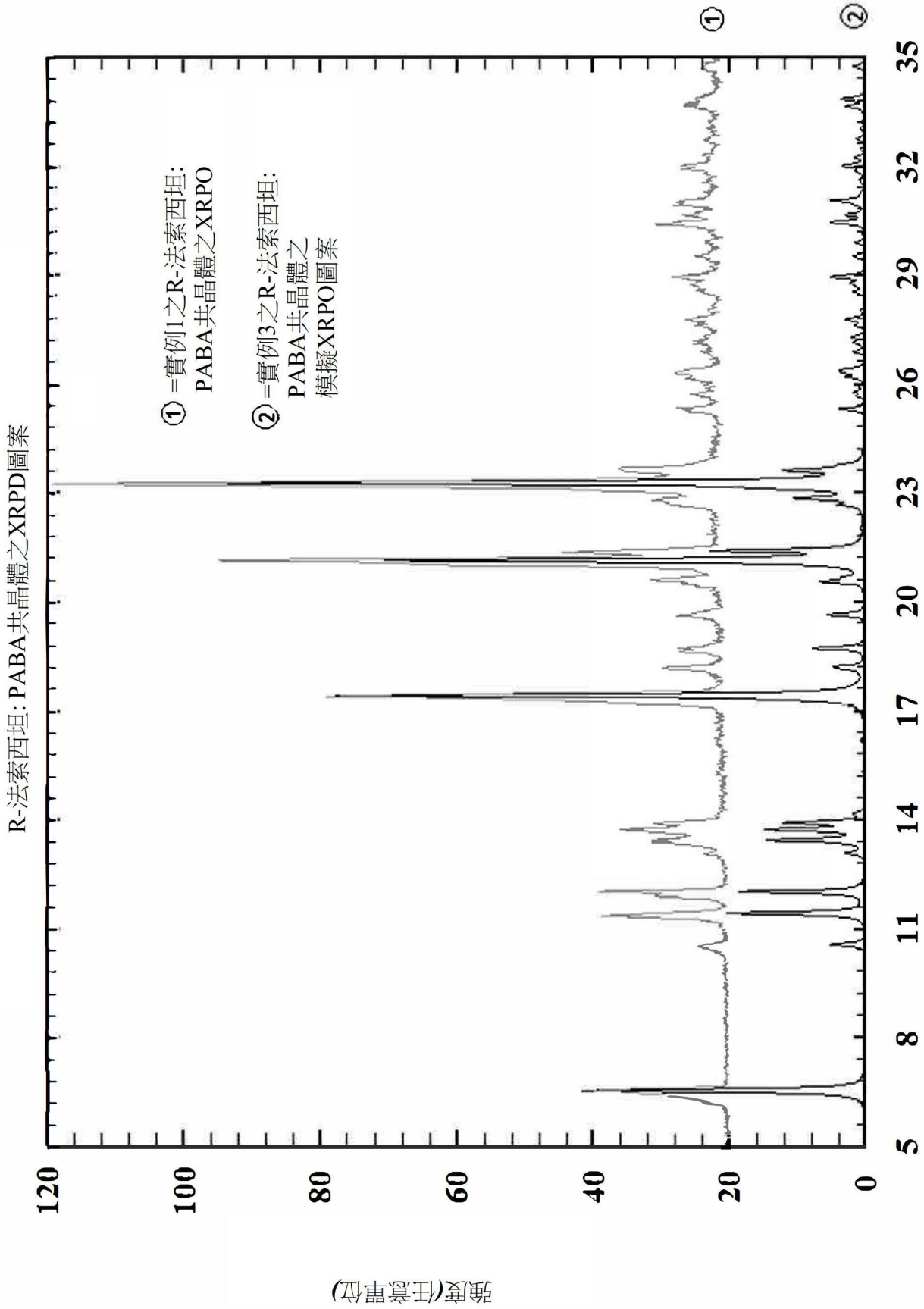

XRPD圖案之重疊圖
①=模擬R-法索西坦:
PABA XRPD圖案
②=實例2之R-法索西坦:
PABA之XRPD圖案
①
②
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖12】

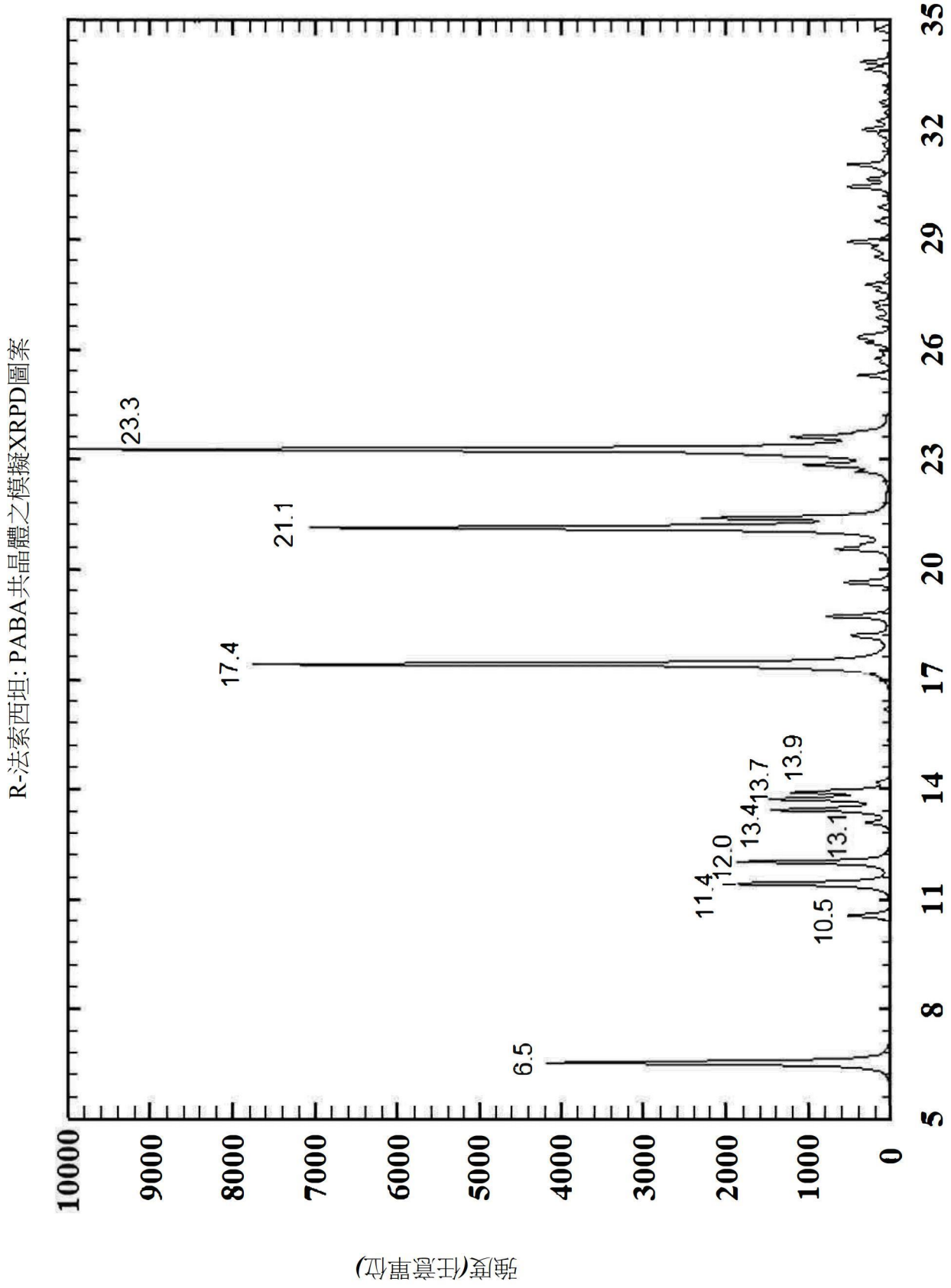
R-法索西坦: PABA共晶體之ORTEP



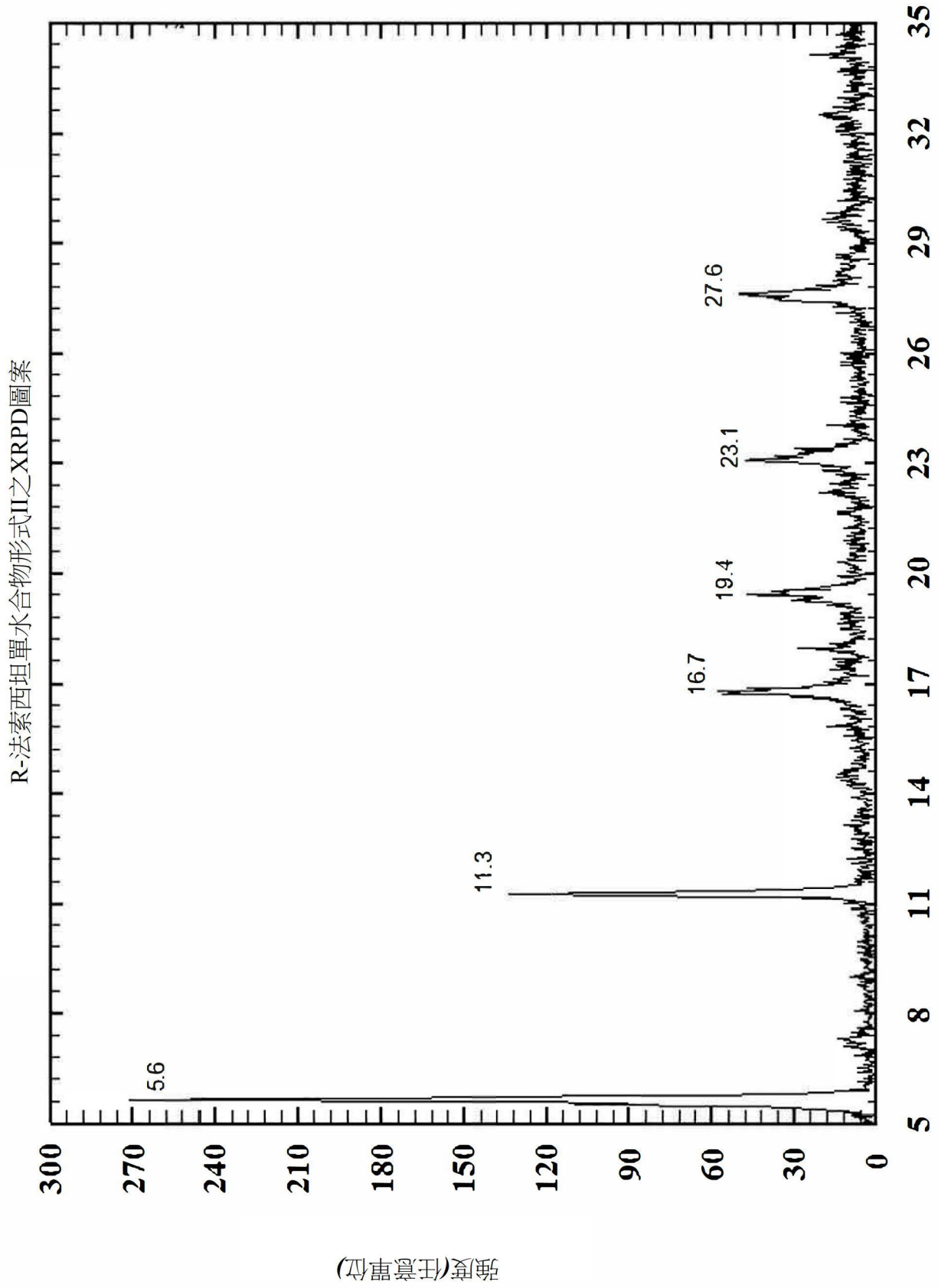
【圖13】


R-法索西坦: PABA共晶體之XRPD圖案
① =實例1之R-法索西坦:
PABA共晶體之XRPO
② =實例3之R-法索西坦:
PABA共晶體之
模擬XRPO圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
20
40
60
80
100
120
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

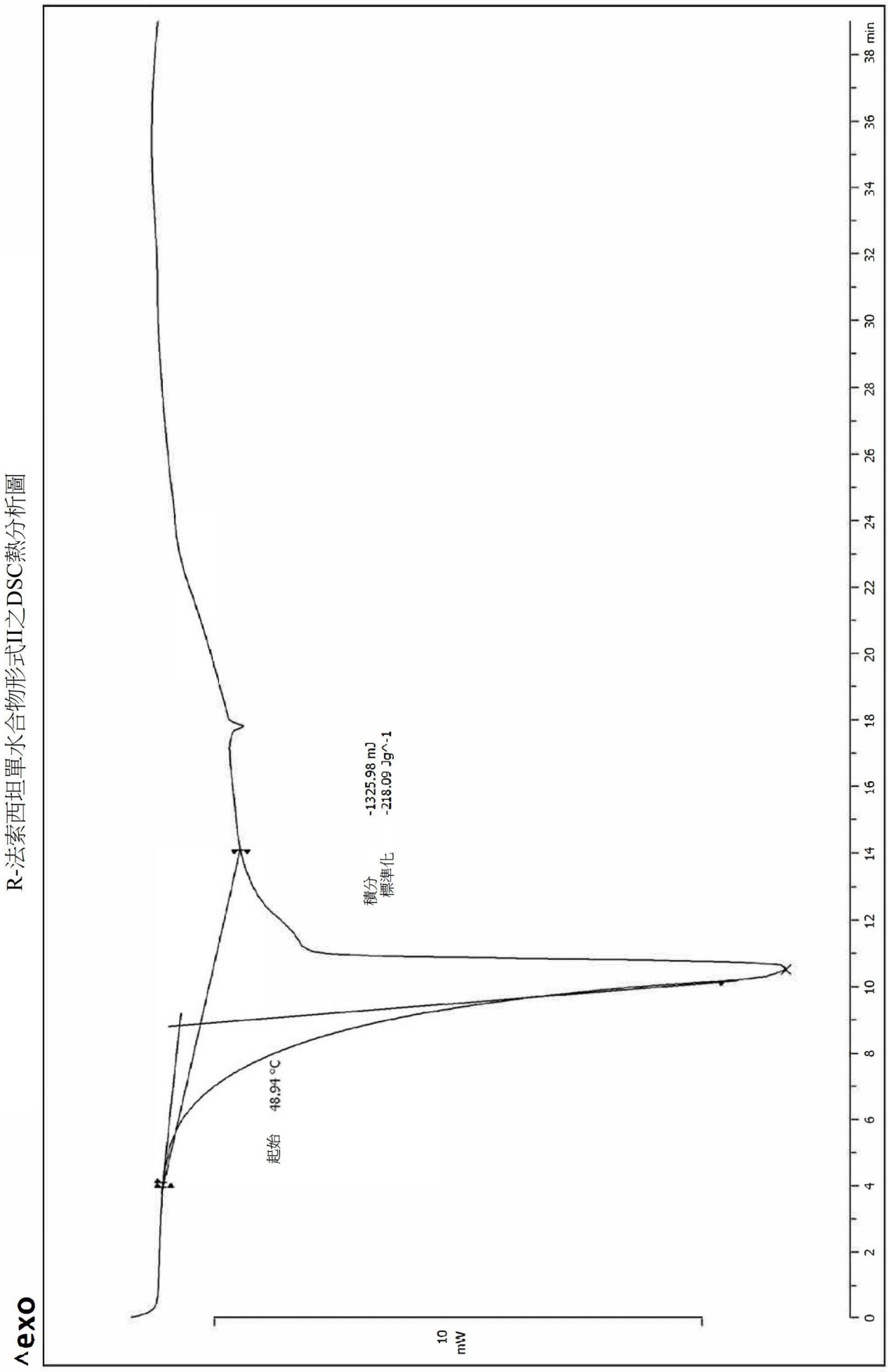
【圖14】


R-法索西坦: PABA共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
23.3
21.1
17.4
13.9
13.7
13.4
13.1
12.0
11.4
10.5
6.5
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

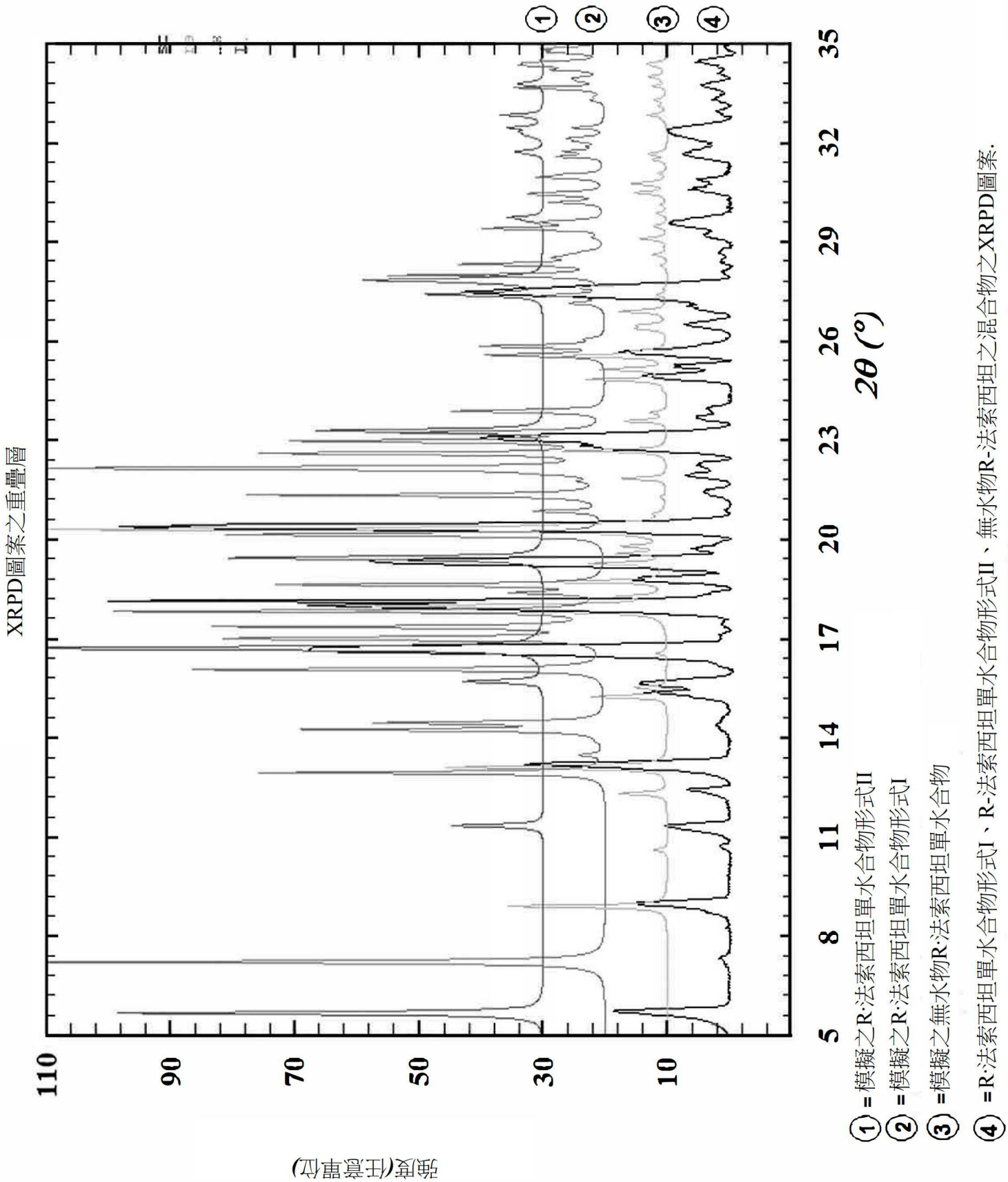
【圖15】


R-法索西坦單水合物形式II之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.6
11.3
16.7
19.4
23.1
27.6
0
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

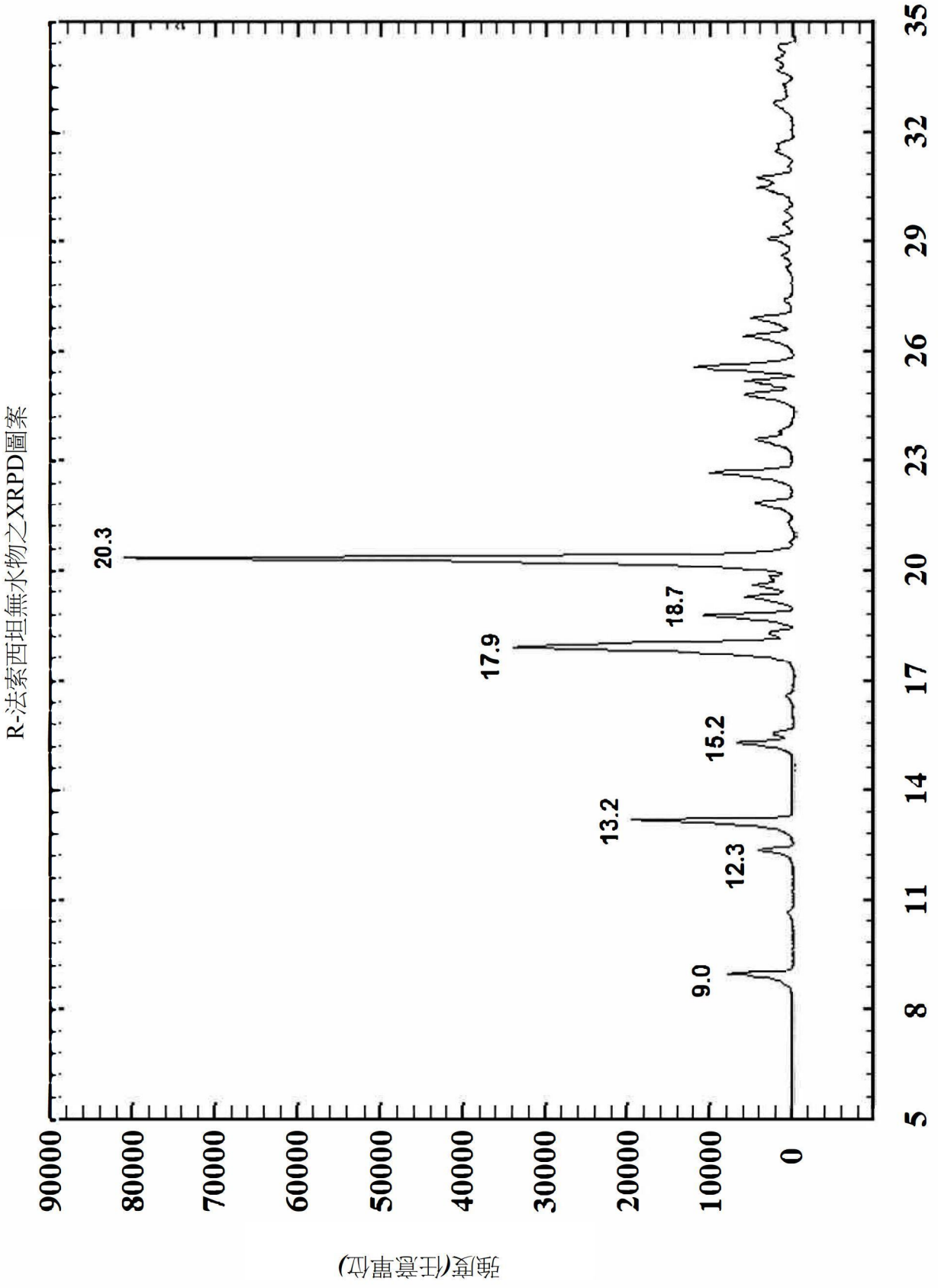
【圖16】


R-法索西坦單水合物形式II之DSC熱分析圖
^exo
10 mW
起始 48.94 °C
積分 -1325.98 mJ
標準化 -218.09 Jg^-1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 min
STARe SW 9.10

【圖17】

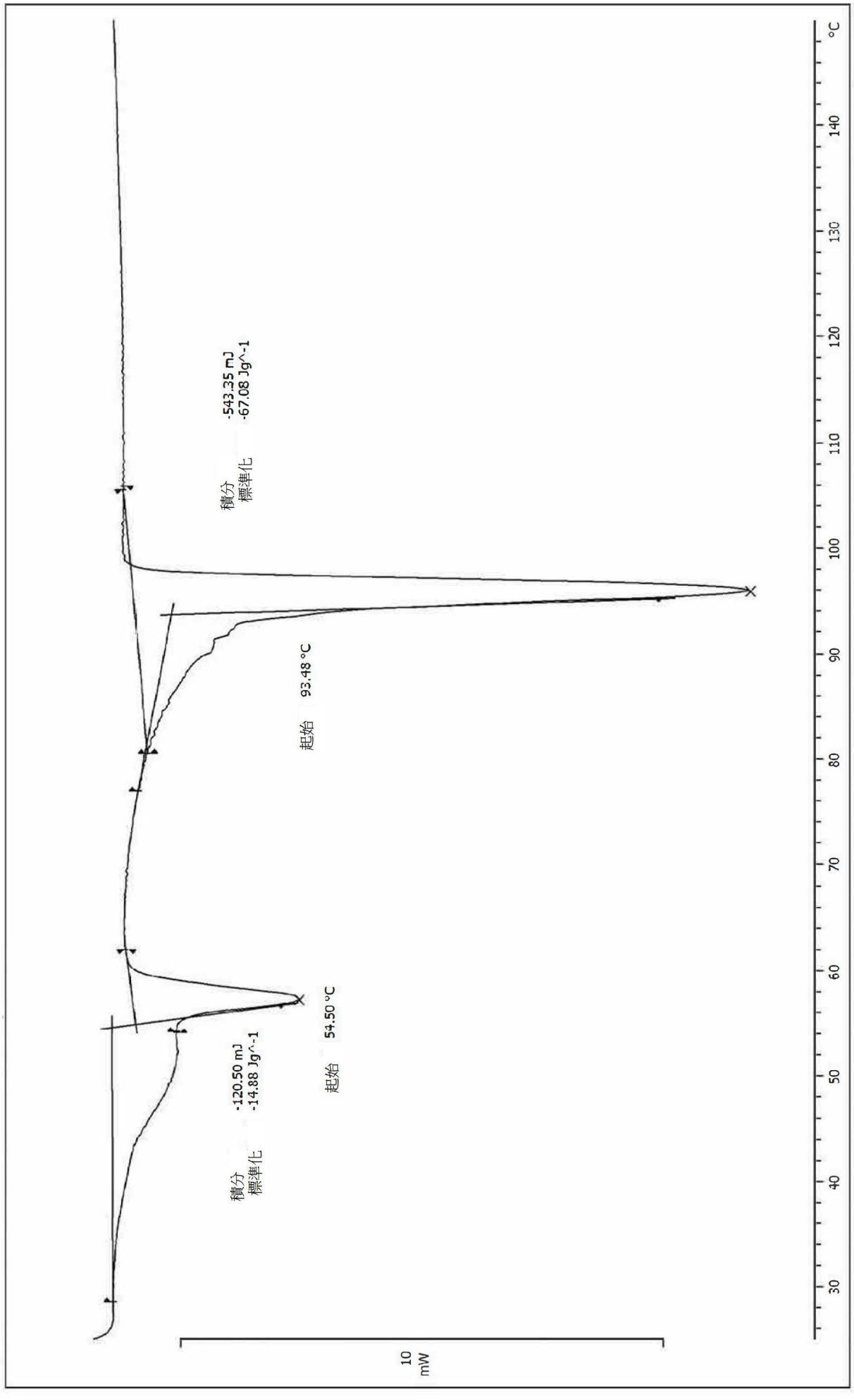

XRPD圖案之重疊層
強度(任意單位)
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
① = 模擬之R-法索西坦單水合物形式II
② = 模擬之R-法索西坦單水合物形式I
③ = 模擬之無水物R-法索西坦單水合物
④ = R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II、無水物R-法索西坦之混合物之XRPD圖案.

【圖18】

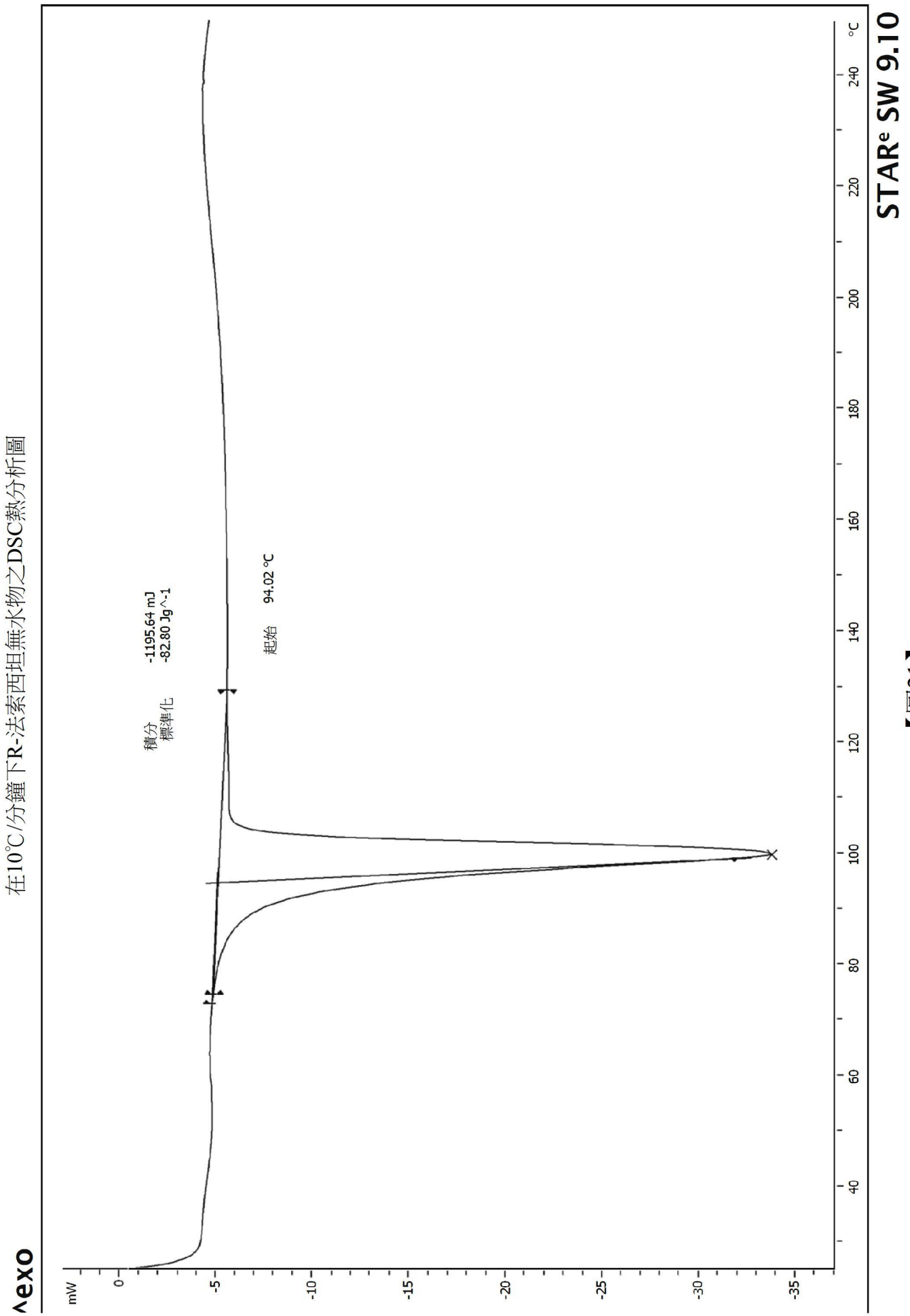

R-法索西坦無水物之XRPD圖案
20.3
17.9
18.7
15.2
13.2
12.3
9.0
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖19】

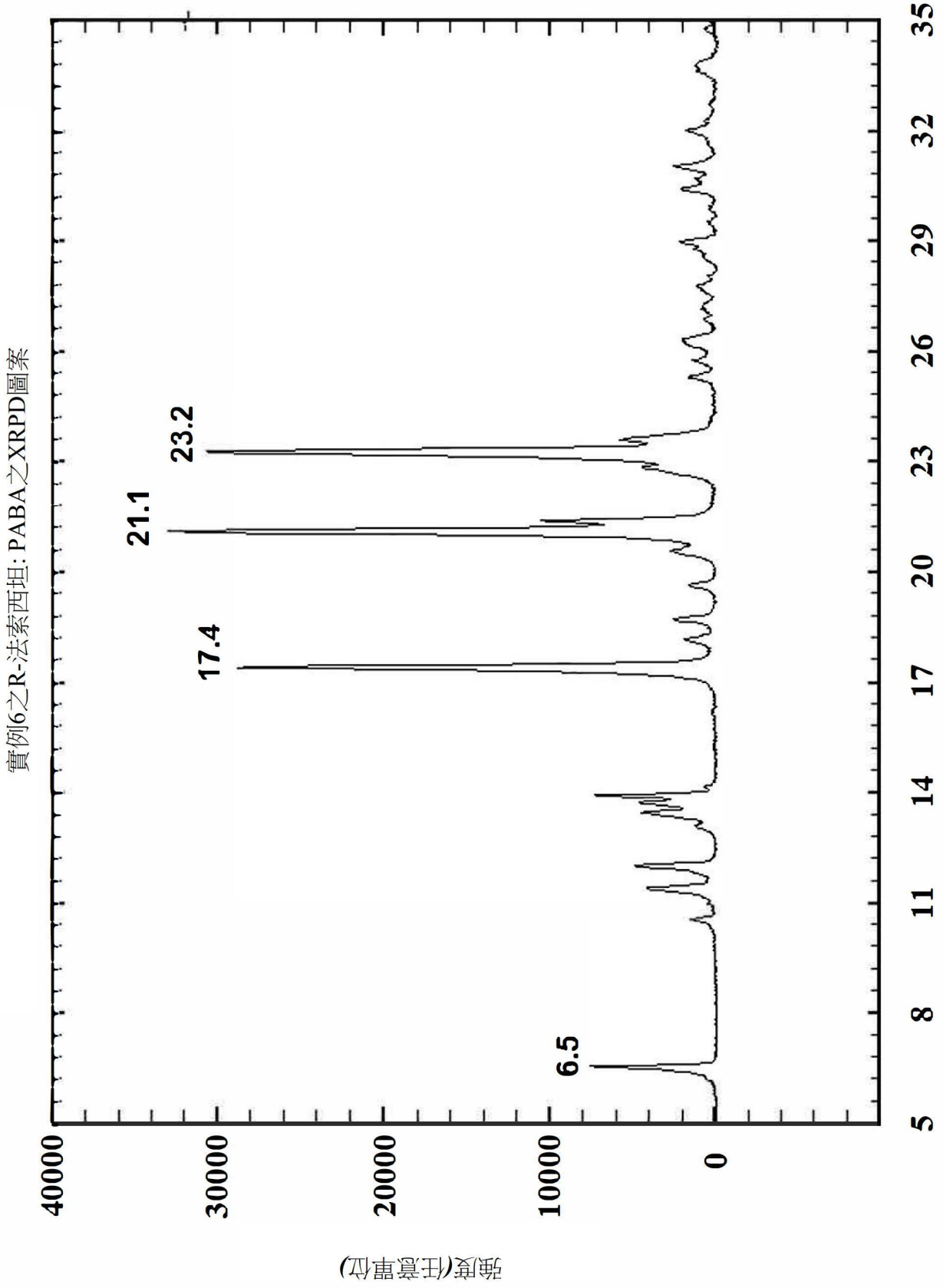
R-法索西坦單水合物形式I、R-法索西坦單水合物形式II及R-法索西坦無水物之混合物之DSC熱分析圖



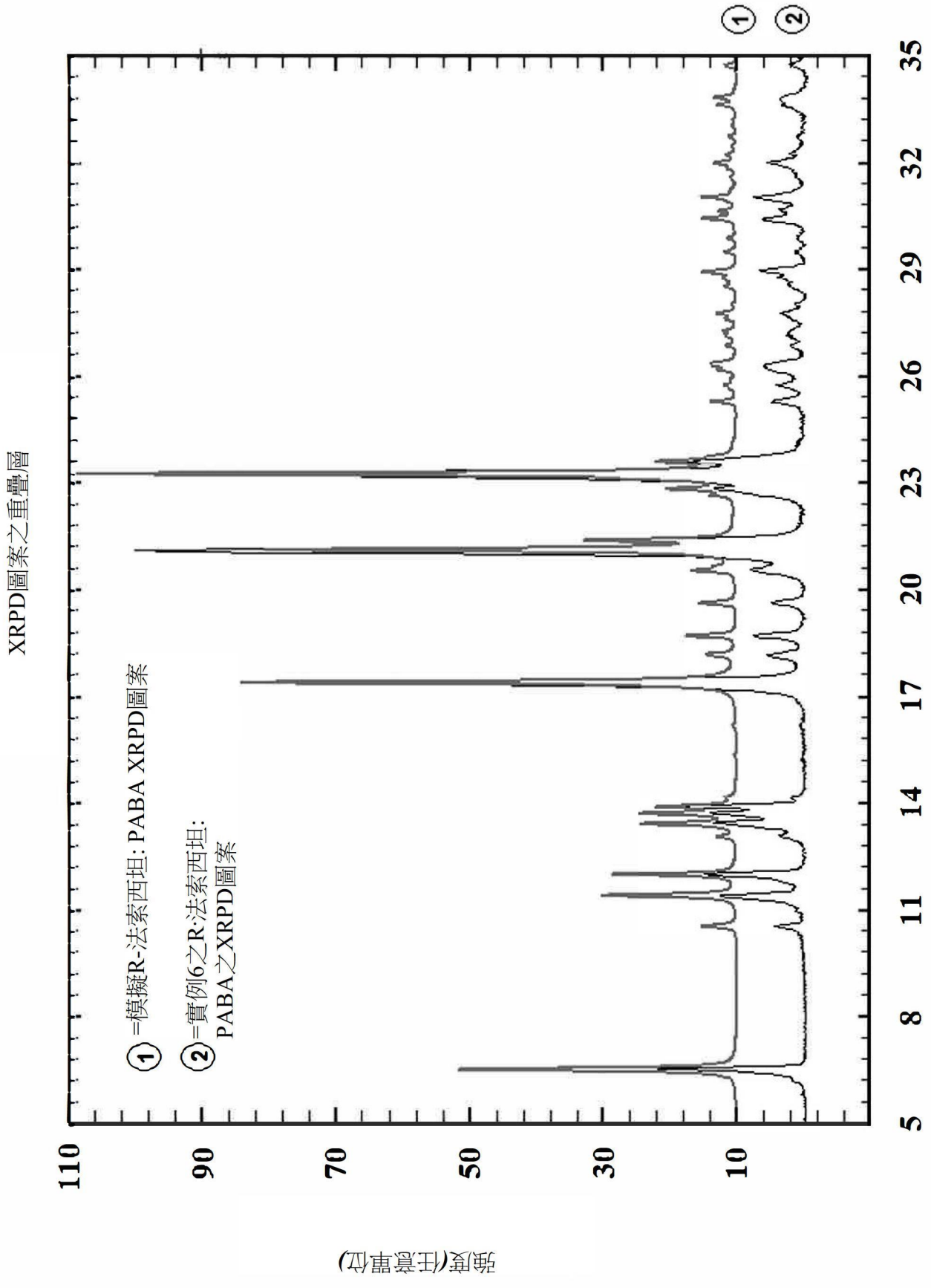
【圖20】


在10℃/分鐘下R-法索西坦無水物之DSC熱分析圖
exo
mW
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
積分
標準化
-1195.64 mJ
-82.80 Jg^-1
起始 94.02 °C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
°C
STARe SW 9.10

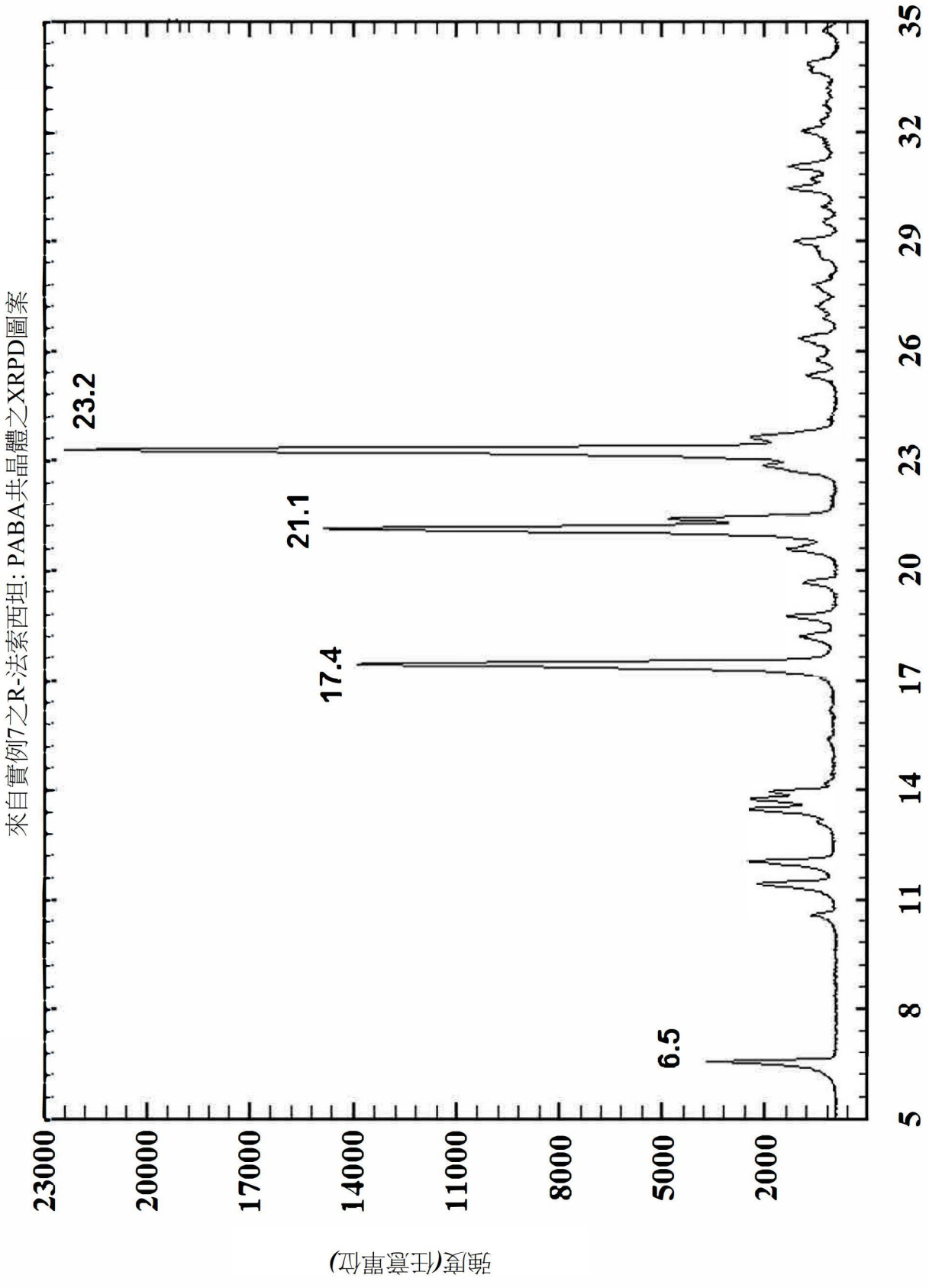
【圖21】


實例6之R-法索西坦: PABA之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
6.5
17.4
21.1
23.2
40000
30000
20000
10000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

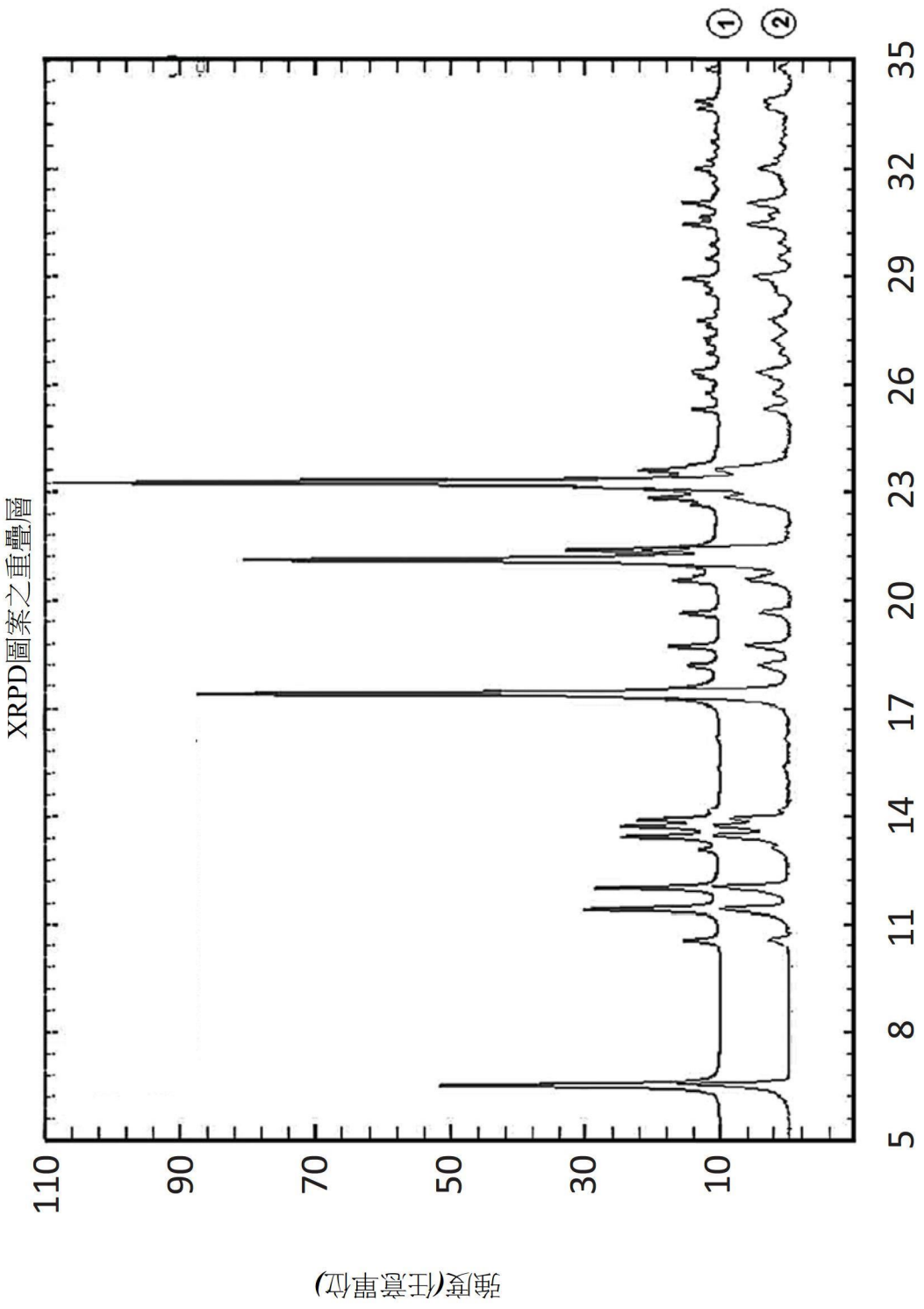
【圖22】


XRPD圖案之重疊層
①=模擬R-法索西坦: PABA XRPD圖案
②=實例6之R-法索西坦:
PABA之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②

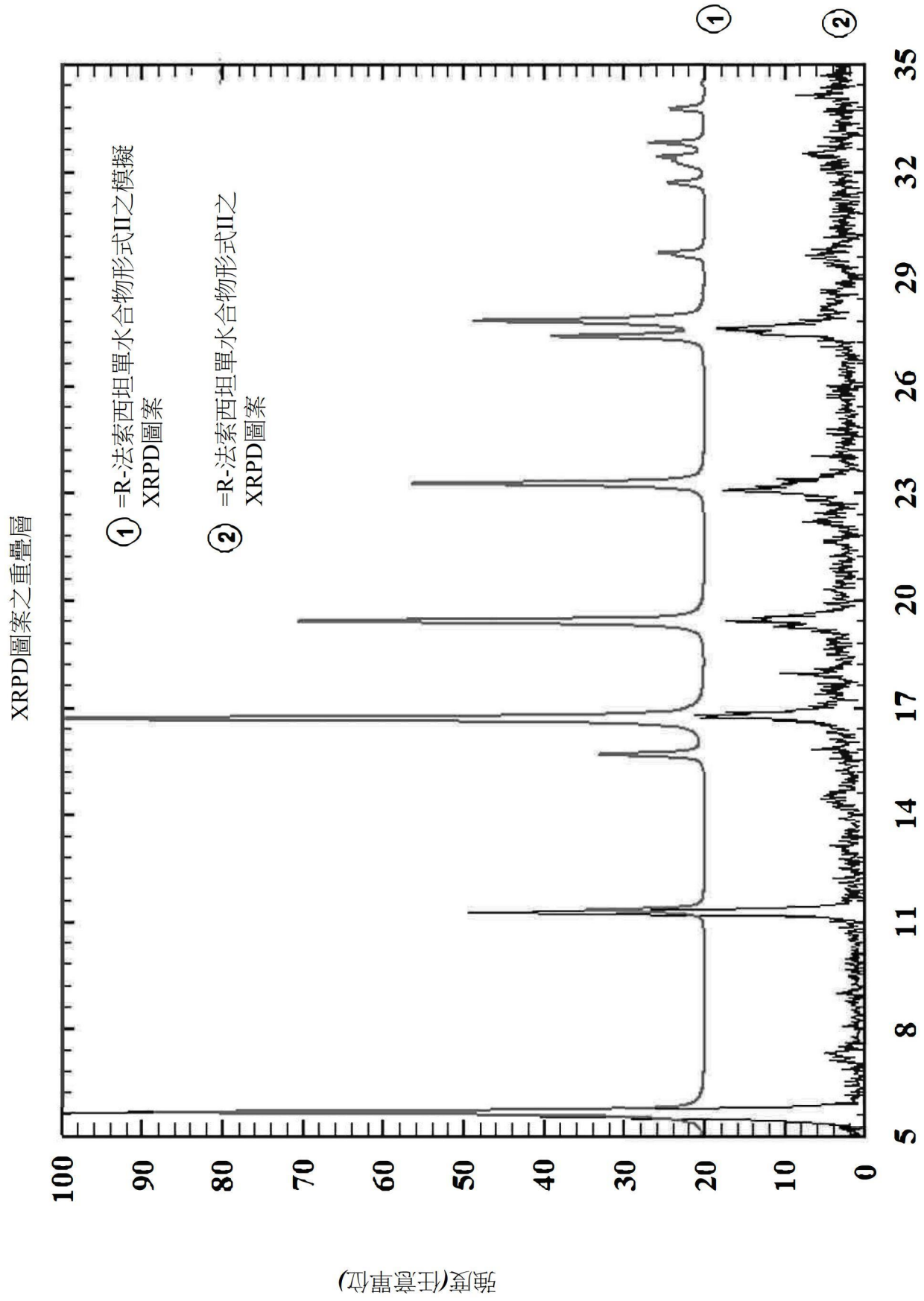
【圖23】


來自實例7之R-法索西坦: PABA共晶體之XRPD圖案
23.2
21.1
17.4
6.5
23000
20000
17000
14000
11000
8000
5000
2000
強度(任意單位)
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)

【圖24】

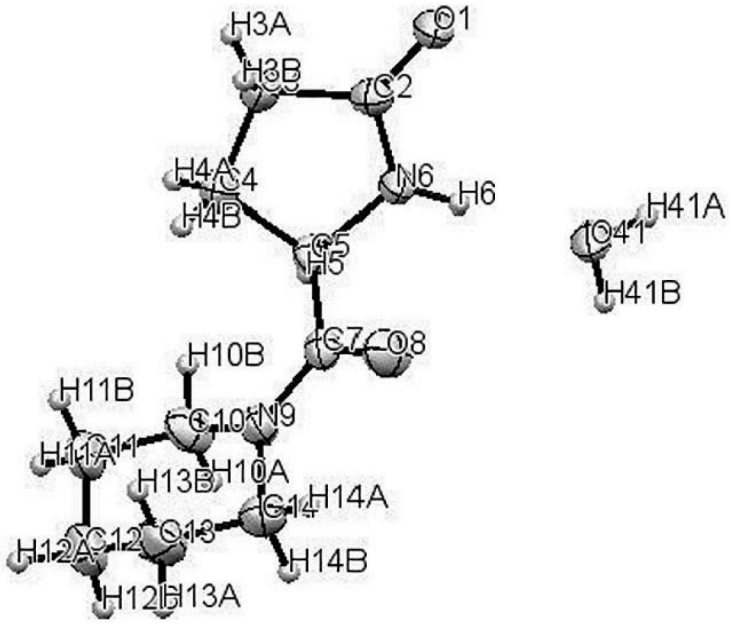

XRPD圖案之重疊層
①
②
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ(°)
強度(任意單位)

【圖25】

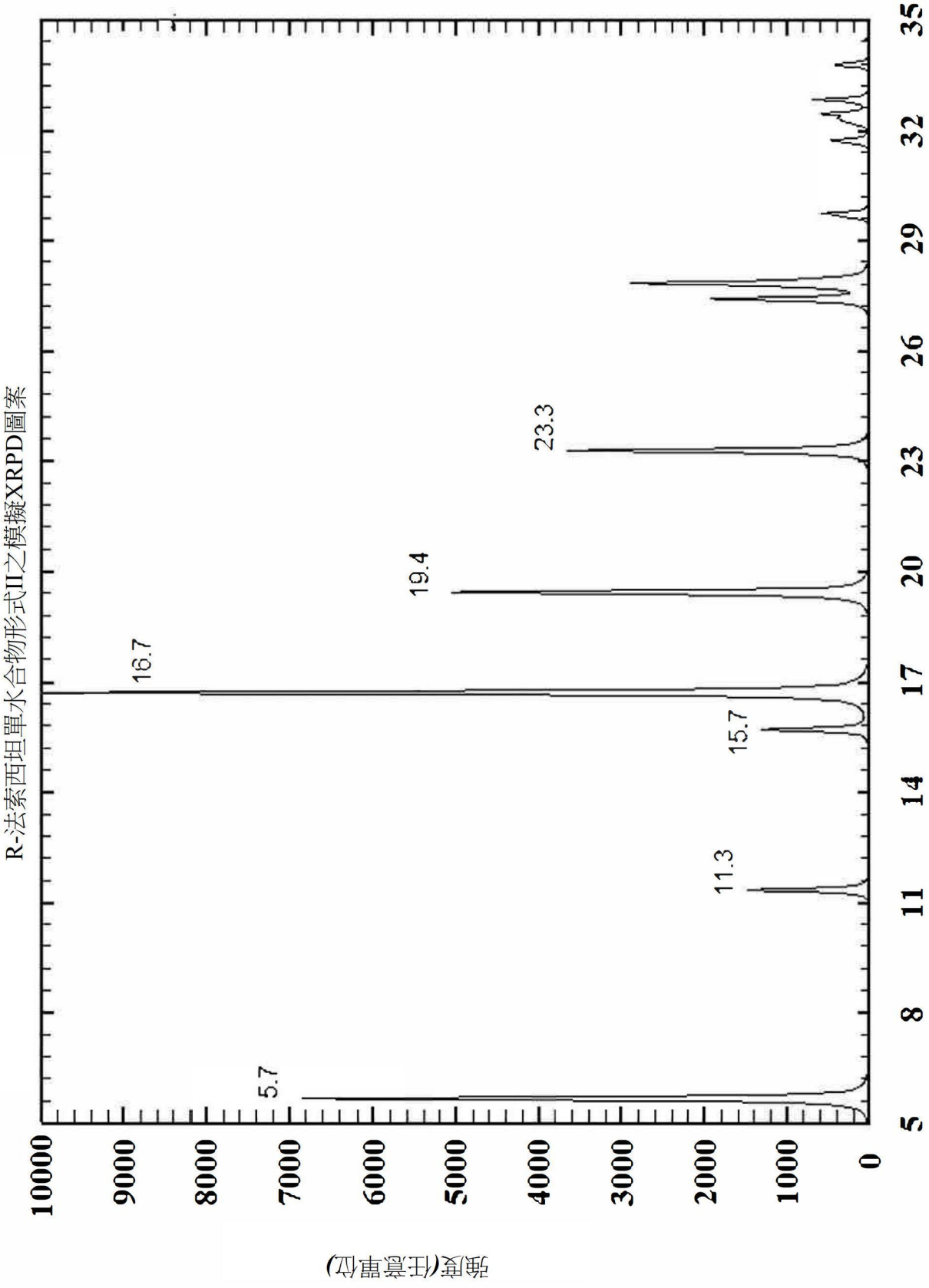

XRPD圖案之重疊層
①
=R-法索西坦單水合物形式II之模擬
XRPD圖案
②
=R-法索西坦單水合物形式II之
XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖26】

R-法索西坦單水合物形式II之ORTEP

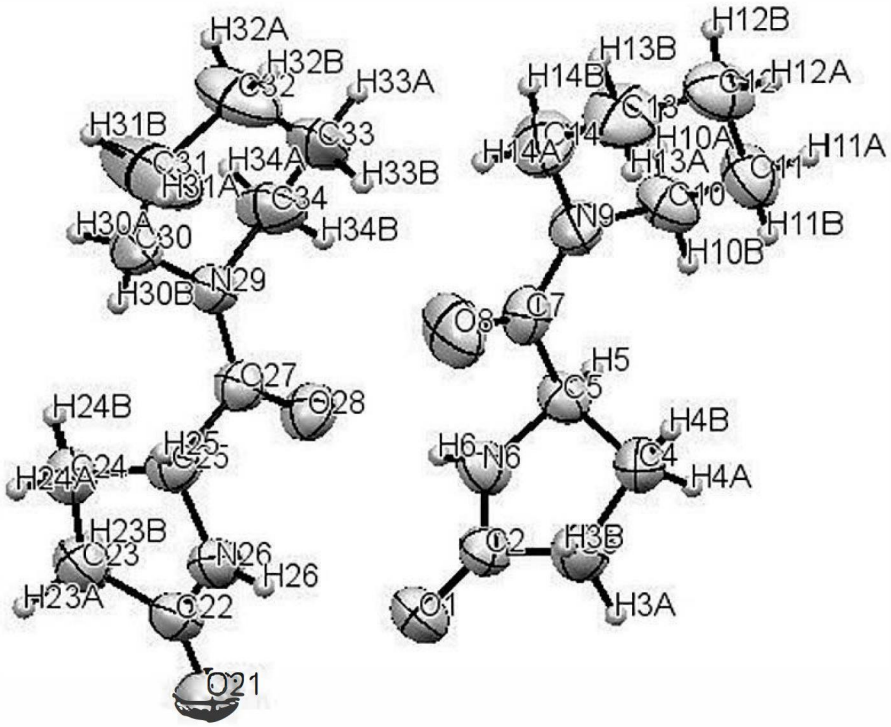


【圖27】

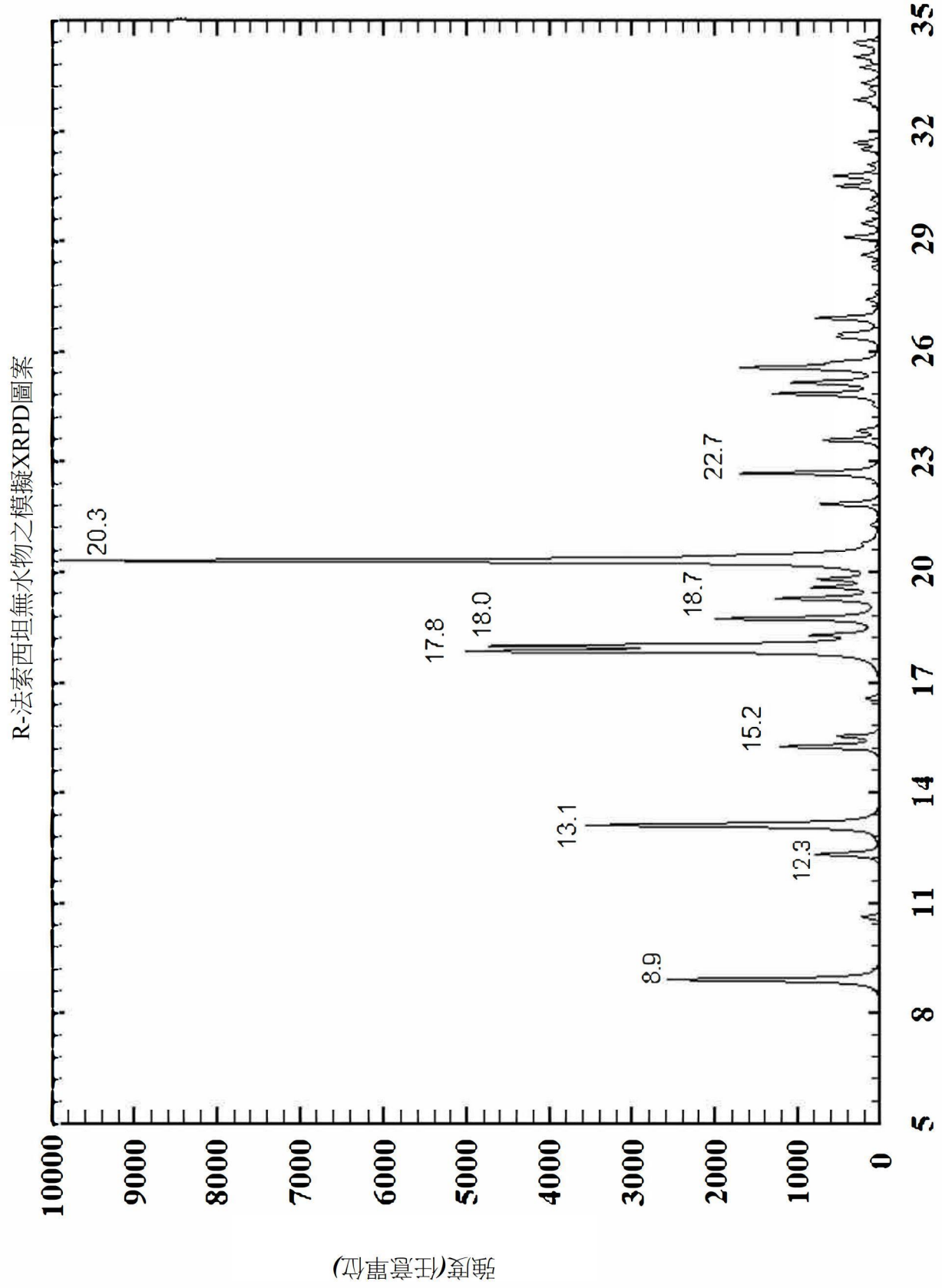

R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.7
16.7
19.4
23.3
15.7
11.3
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖28】

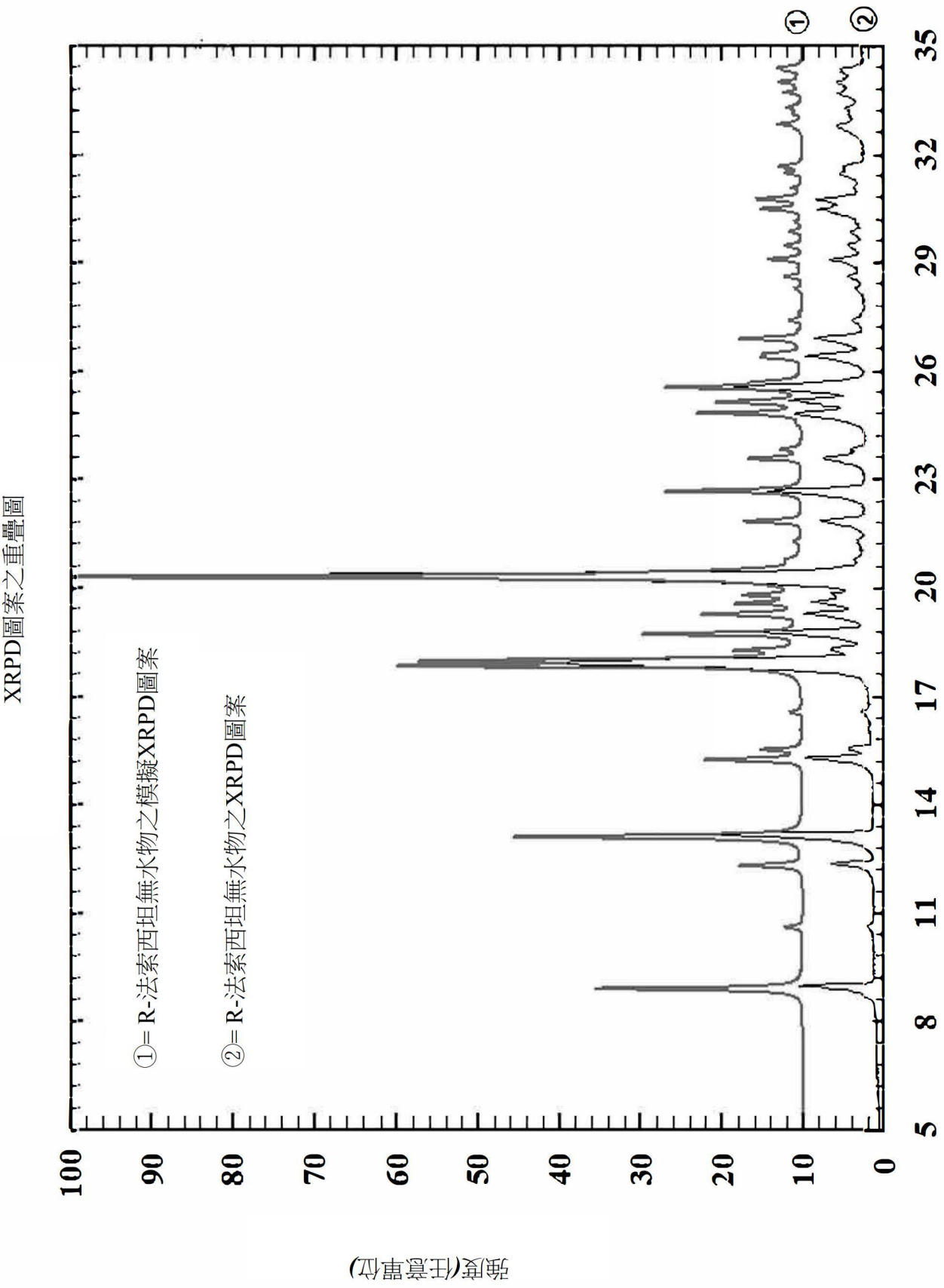
R-法索西坦無水物之ORTEP



【圖29】

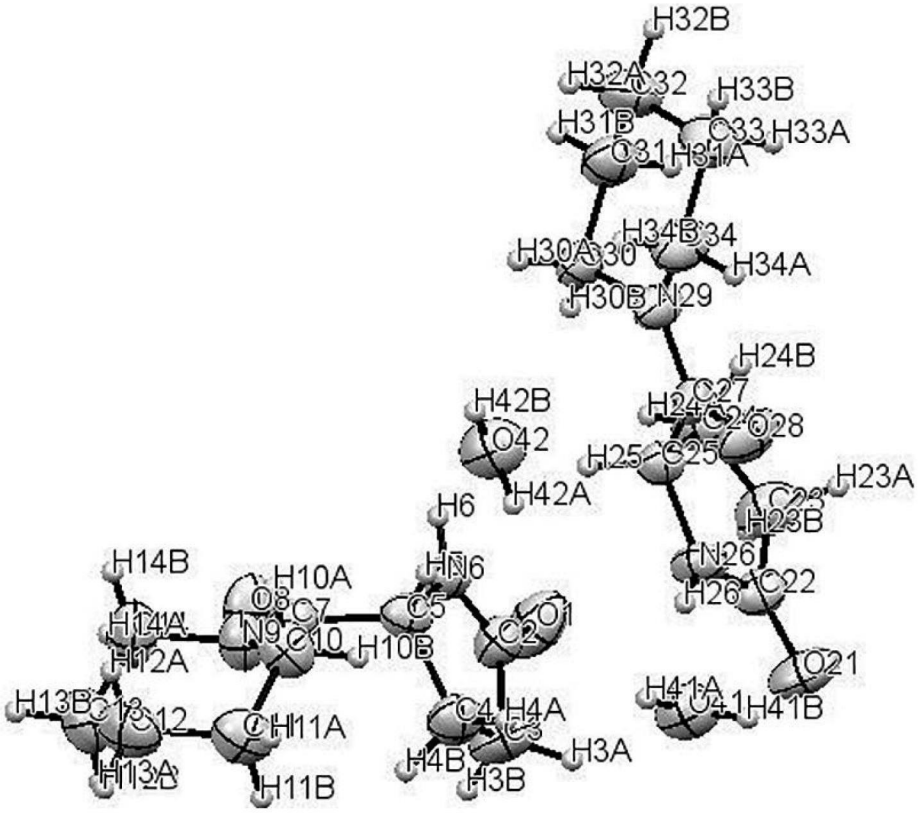

R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
20.3
22.7
18.7
18.0
17.8
15.2
13.1
12.3
8.9
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖30】


XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖案
②= R-法索西坦無水物之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②

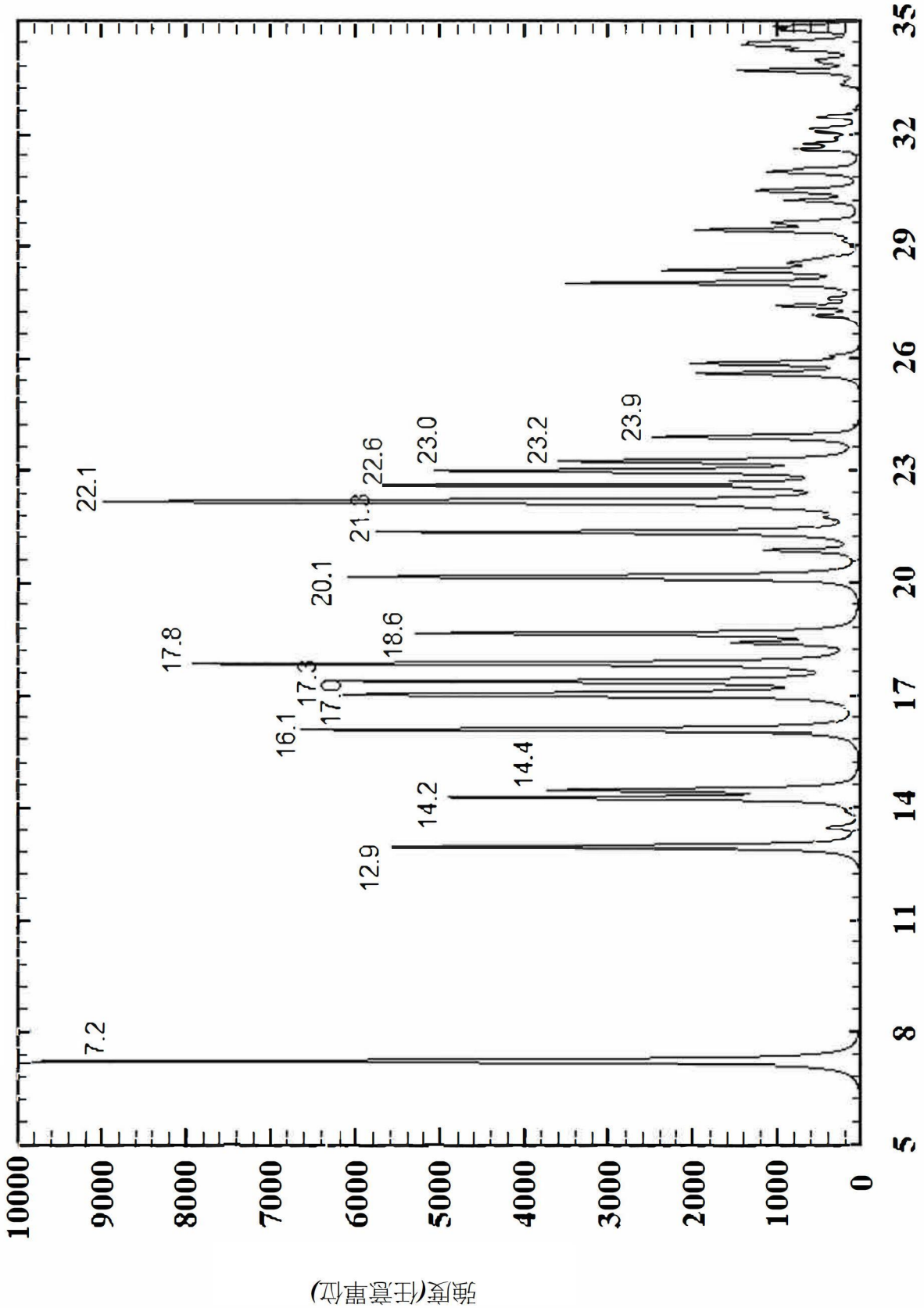
【圖31】

R-法索西坦單水合物形式I之ORTEP

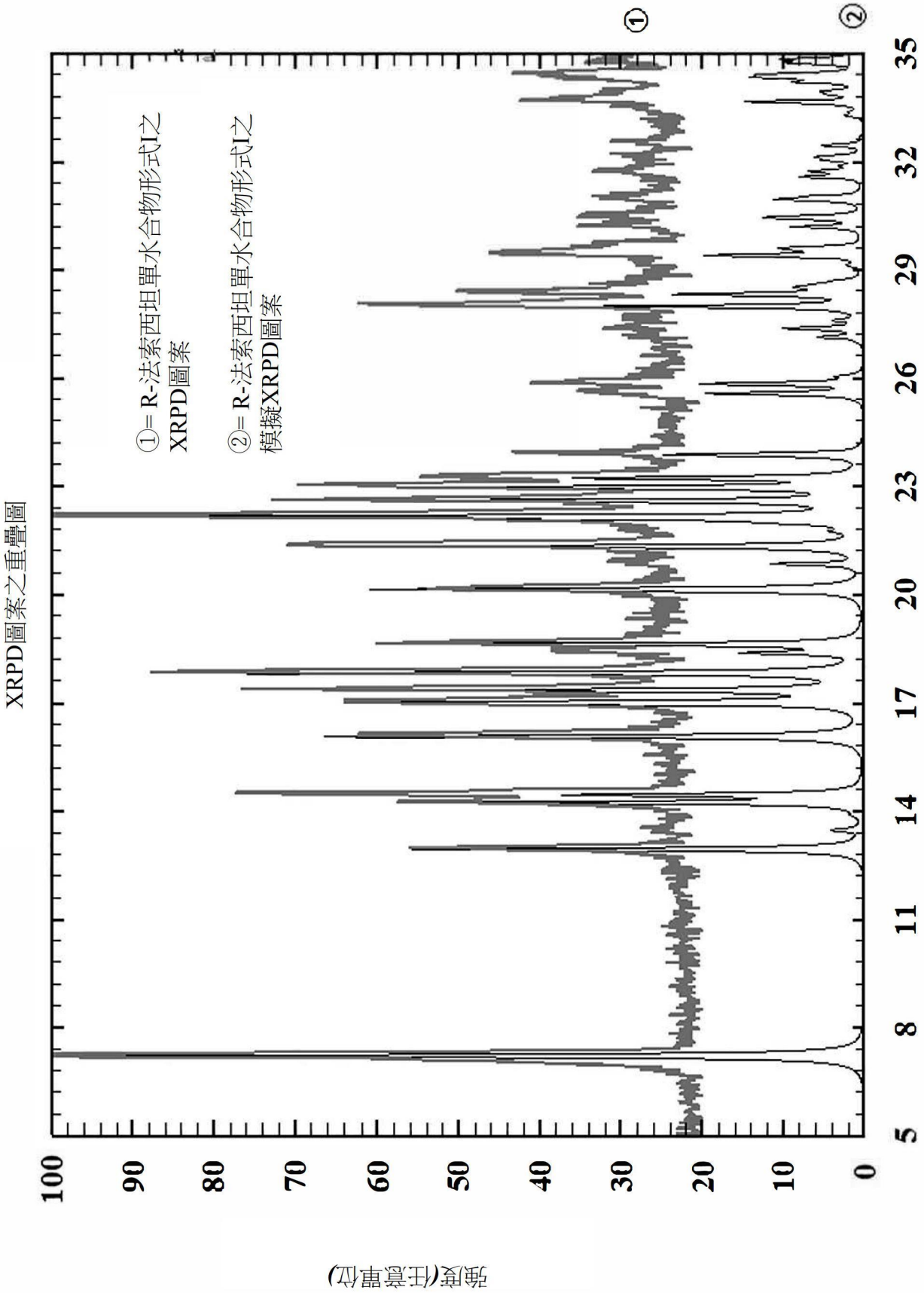


【圖32】

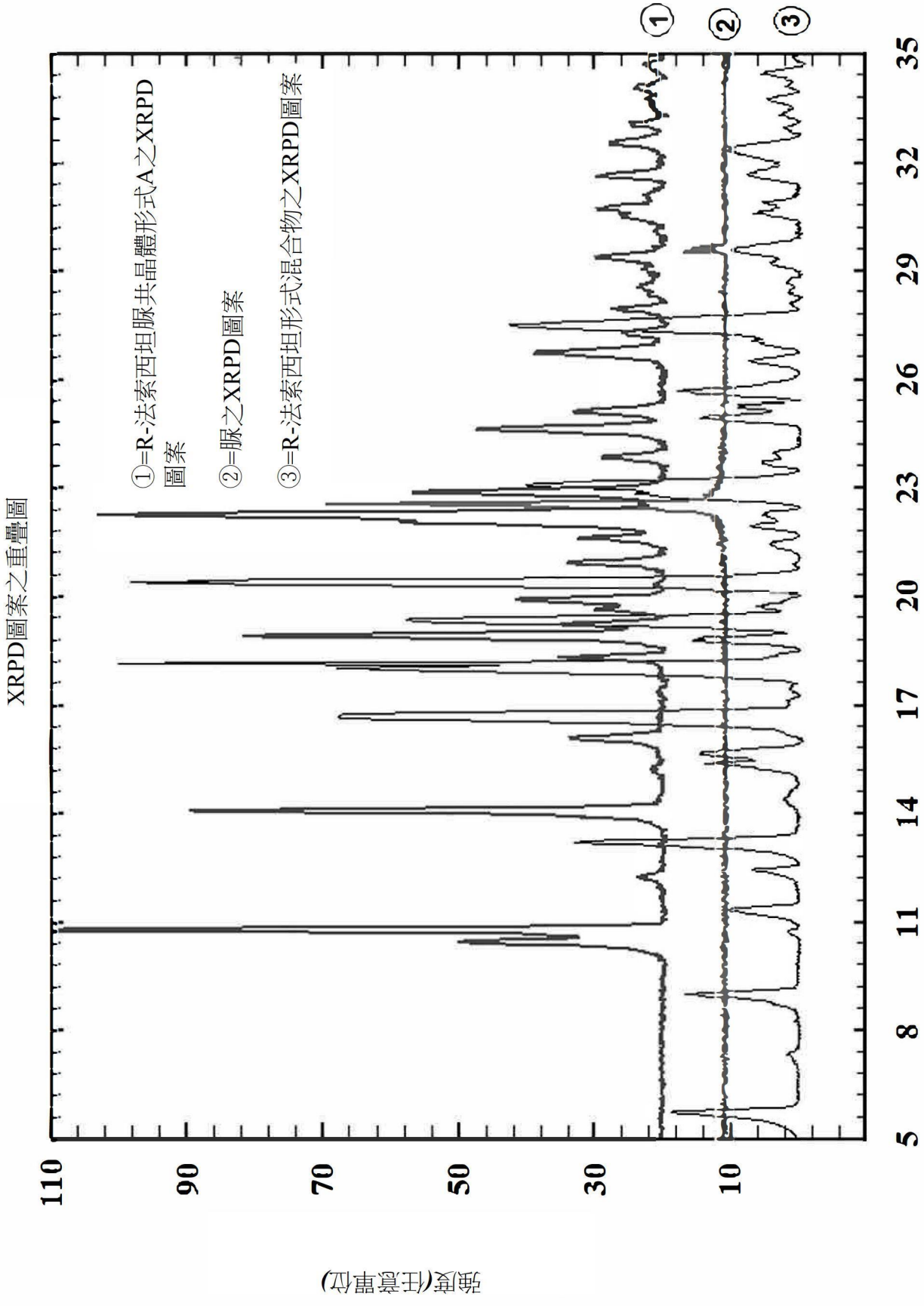
R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖案



【圖33】

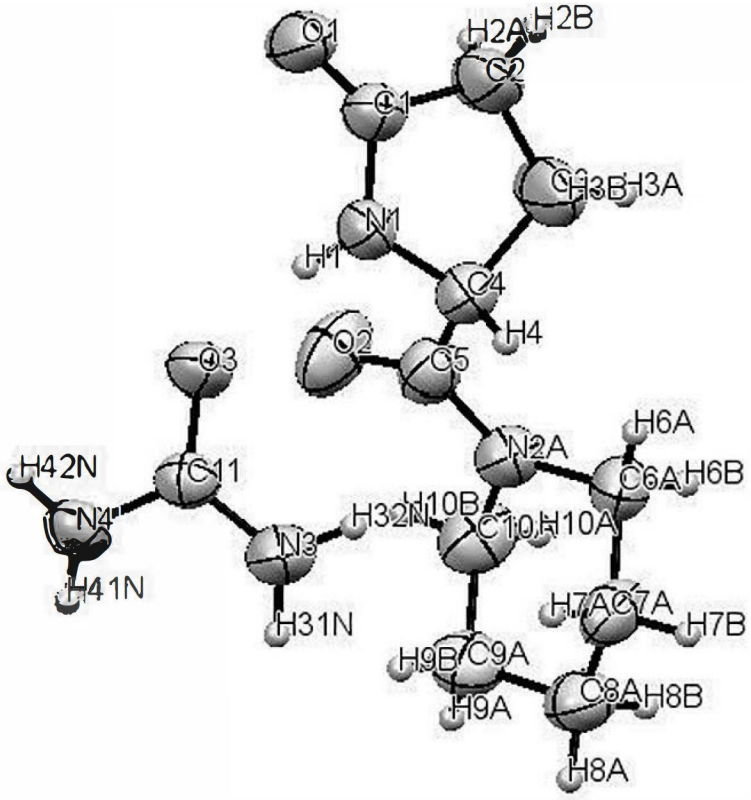

XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
②= R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖案
①
②
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖34】

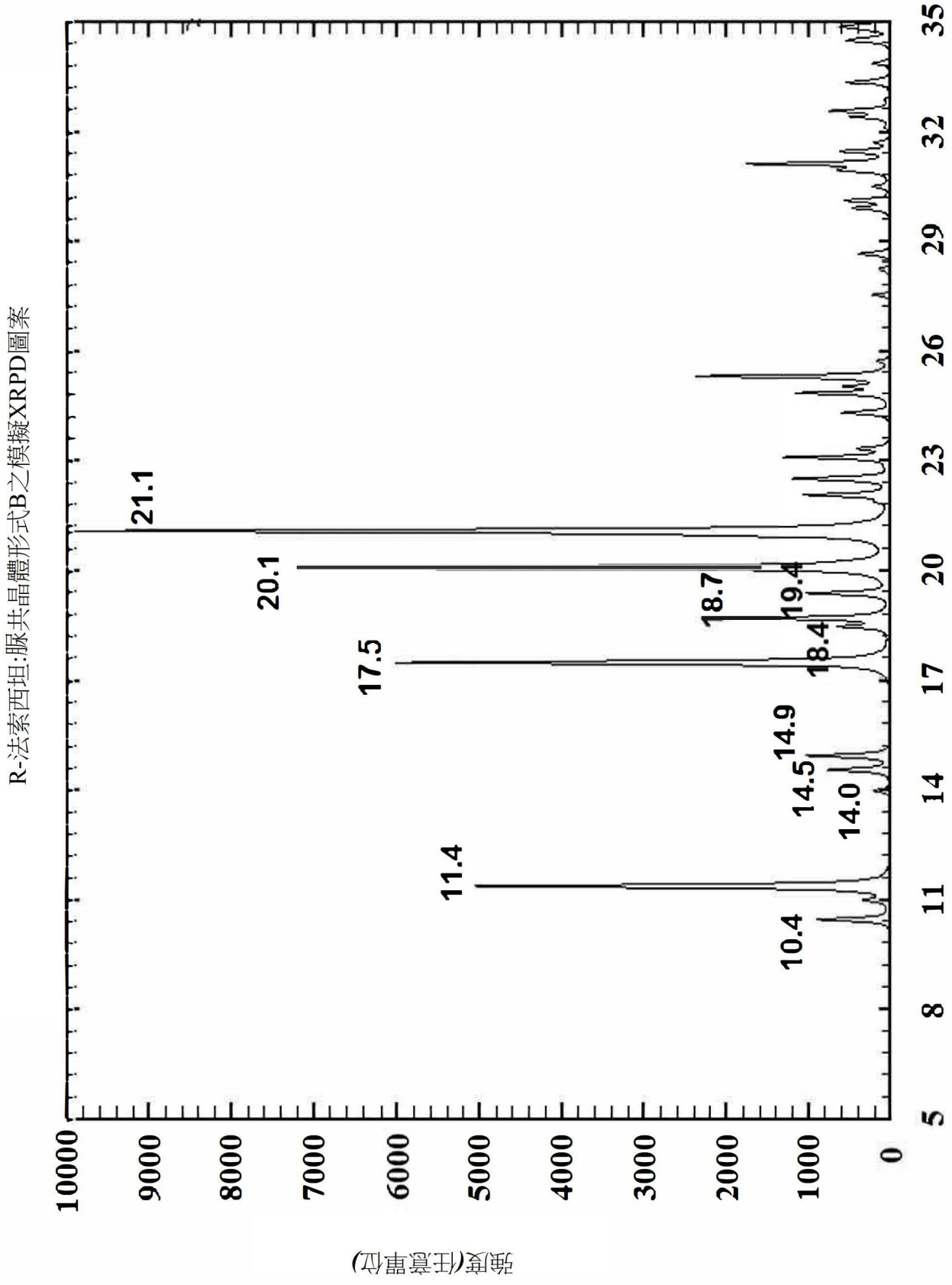

XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦脲共晶體形式A之XRPD圖案
②=脲之XRPD圖案
③=R-法索西坦形式混合物之XRPD圖案
①
②
③
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖35】

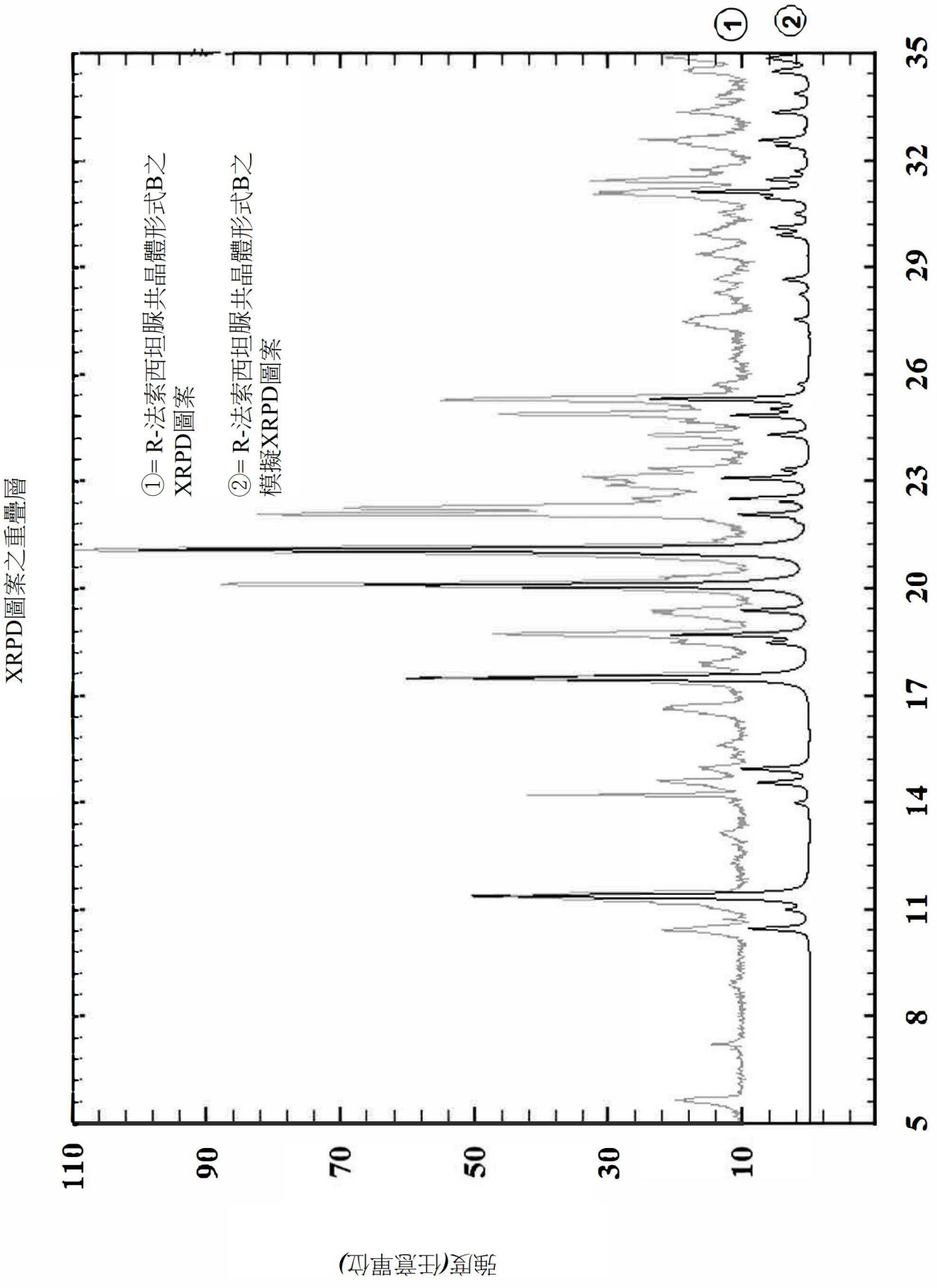
R-法索西坦脲共晶體形式B之ORTEP



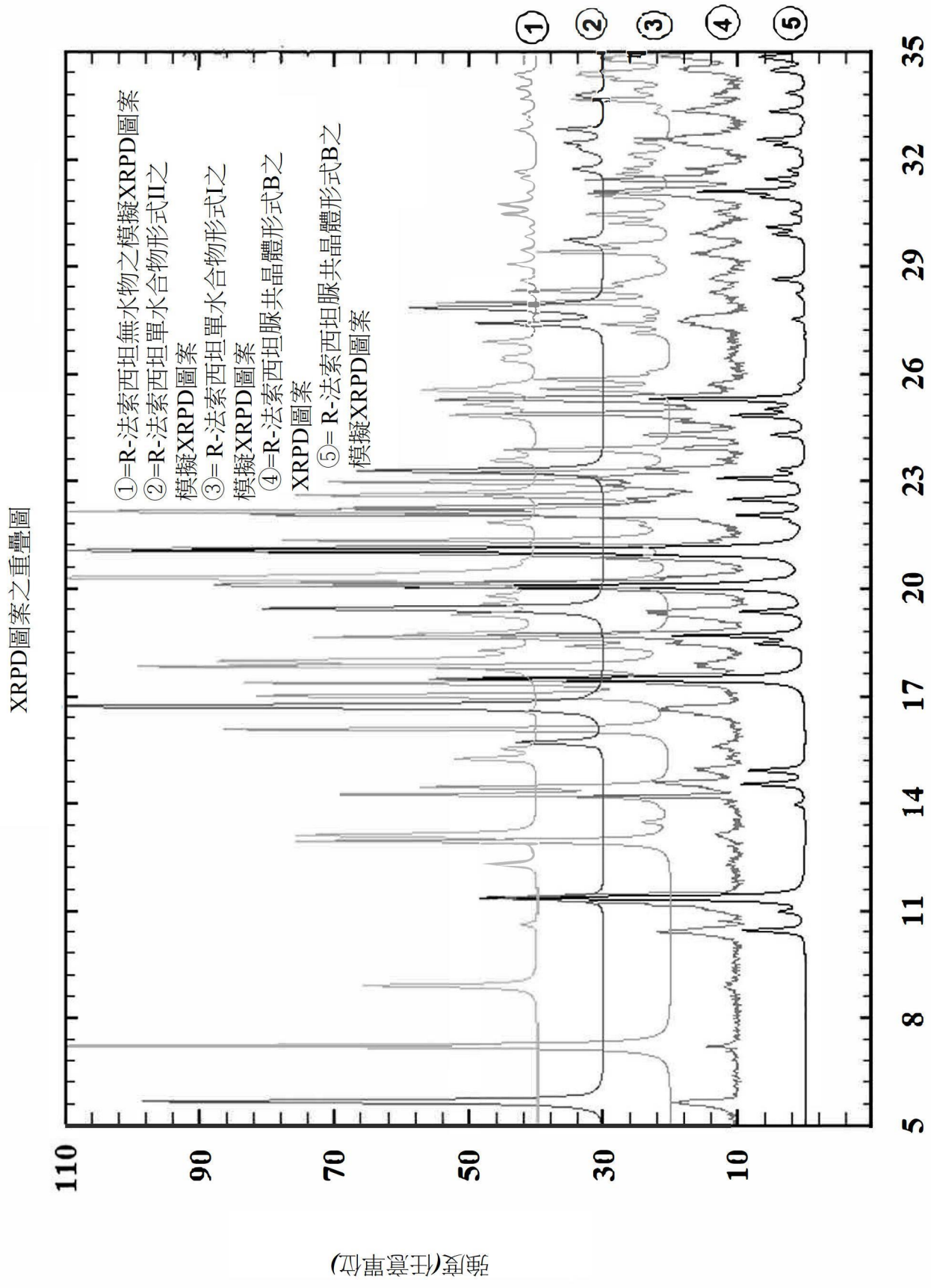
【圖36】


R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
21.1
20.1
17.5
18.7
19.4
18.4
14.9
14.5
14.0
11.4
10.4
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖37】

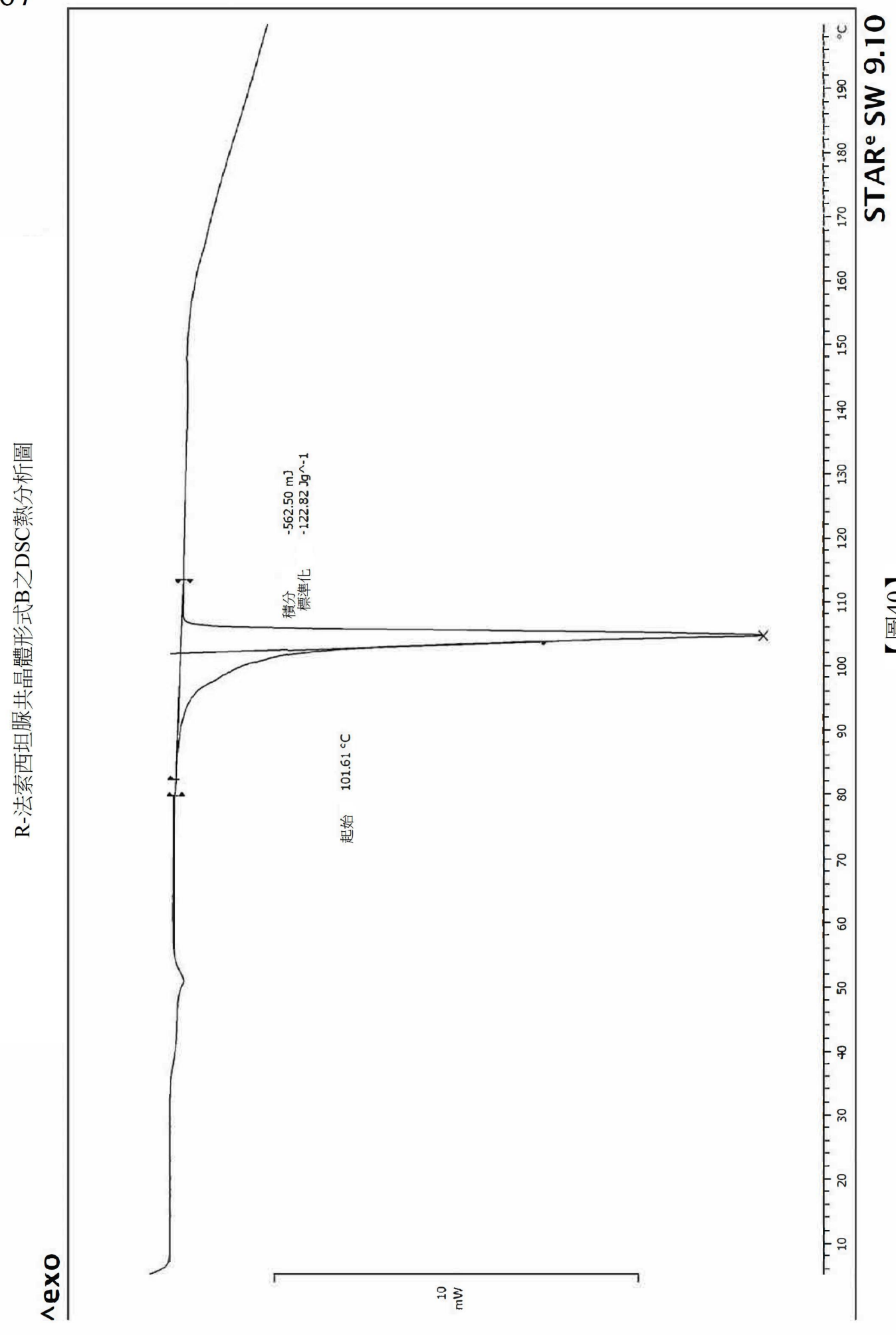

XRPD圖案之重疊層
①= R-法索西坦脲共晶體形式B之
XRPD圖案
②= R-法索西坦脲共晶體形式B之
模擬XRPD圖案
①
②
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖38】

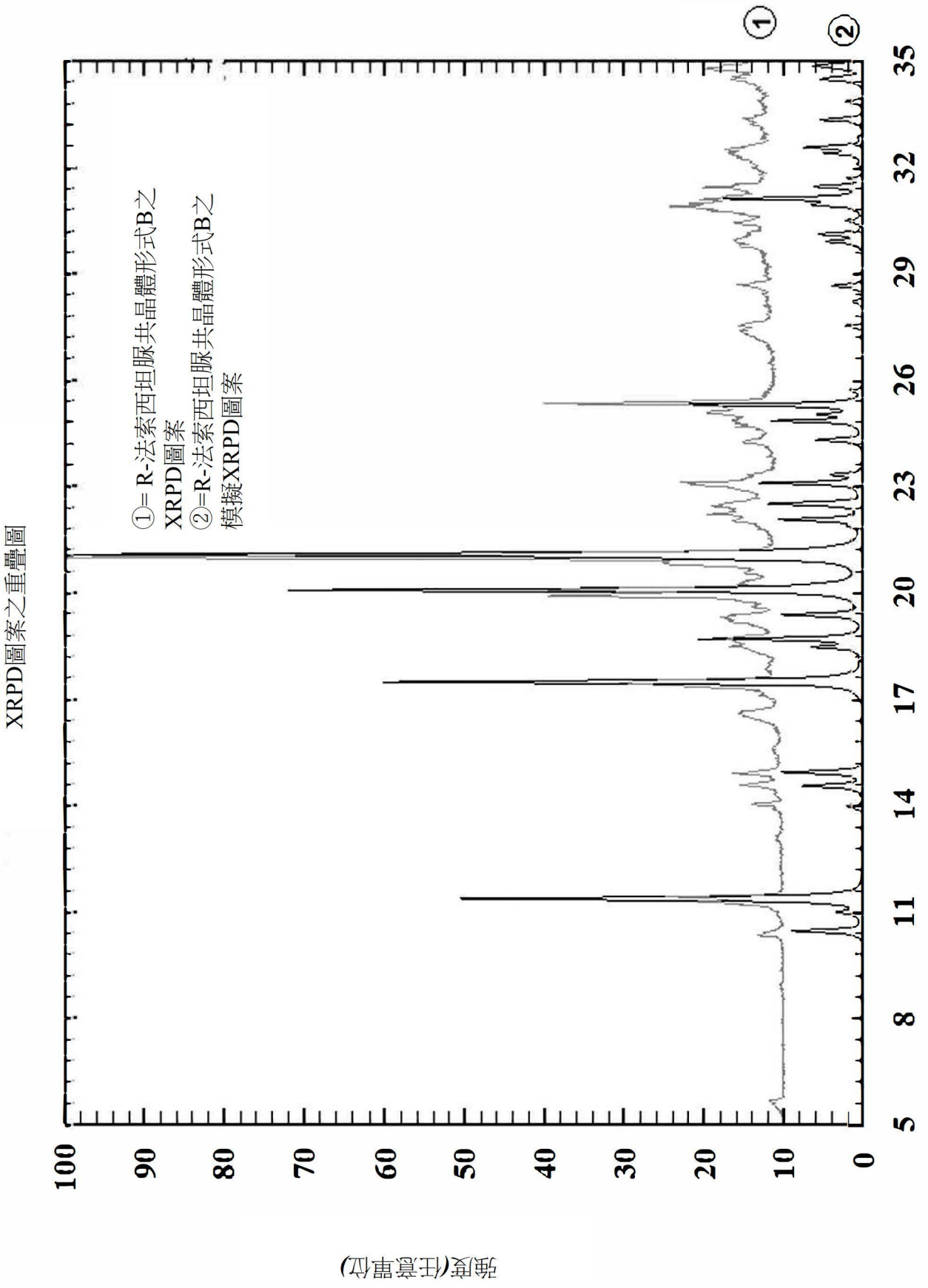

XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖案
②=R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖案
③= R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖案
④=R-法索西坦脲共晶體形式B之XRPD圖案
⑤= R-法索西坦脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
①
②
③
④
⑤
110
90
70
50
30
10
強度(任意單位)
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)

【圖39】

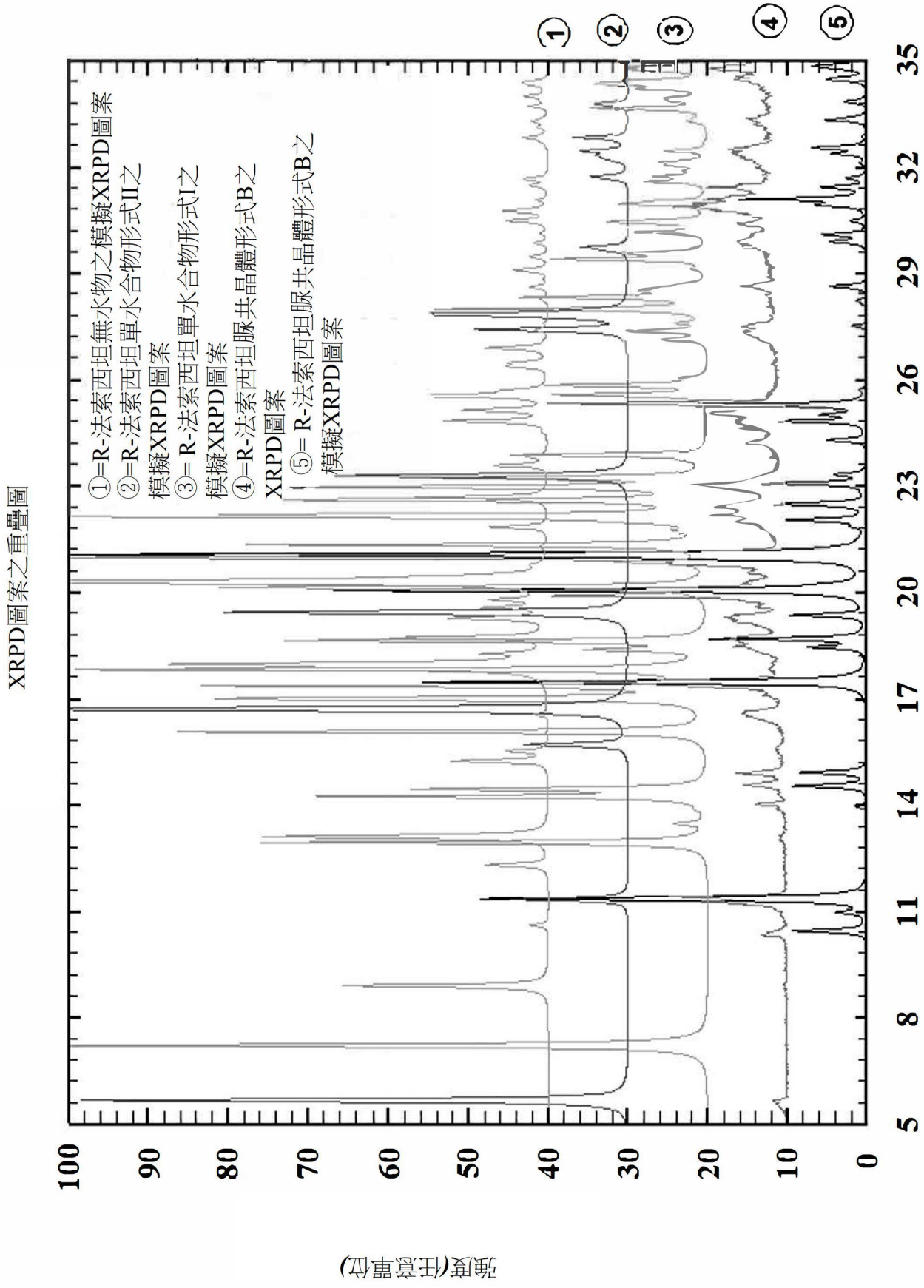
R-法索西坦脲共晶體形式B之DSC熱分析圖



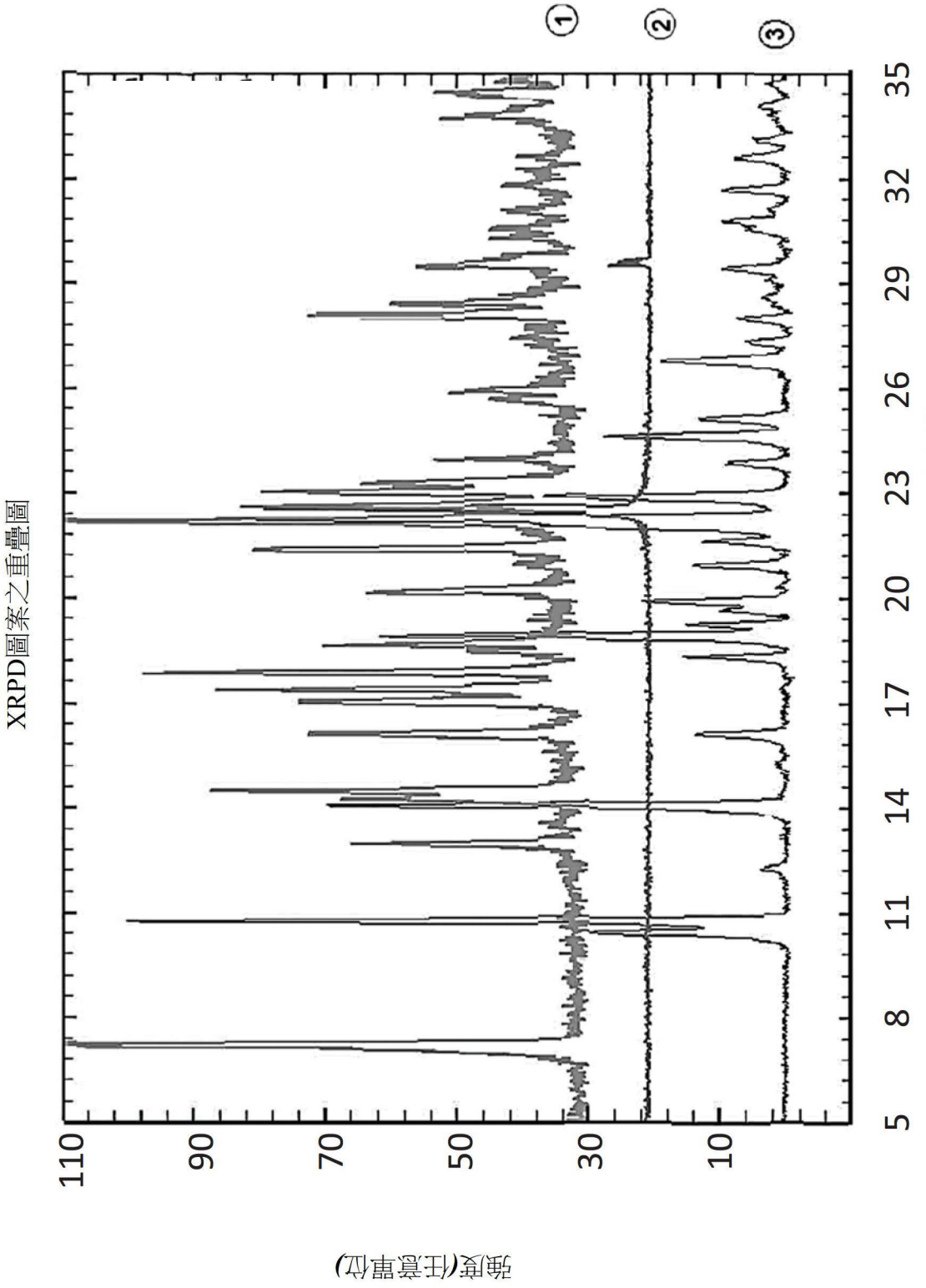
【圖40】


XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦脲共晶體形式B之XRPD圖案
②=R-法索西坦脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②

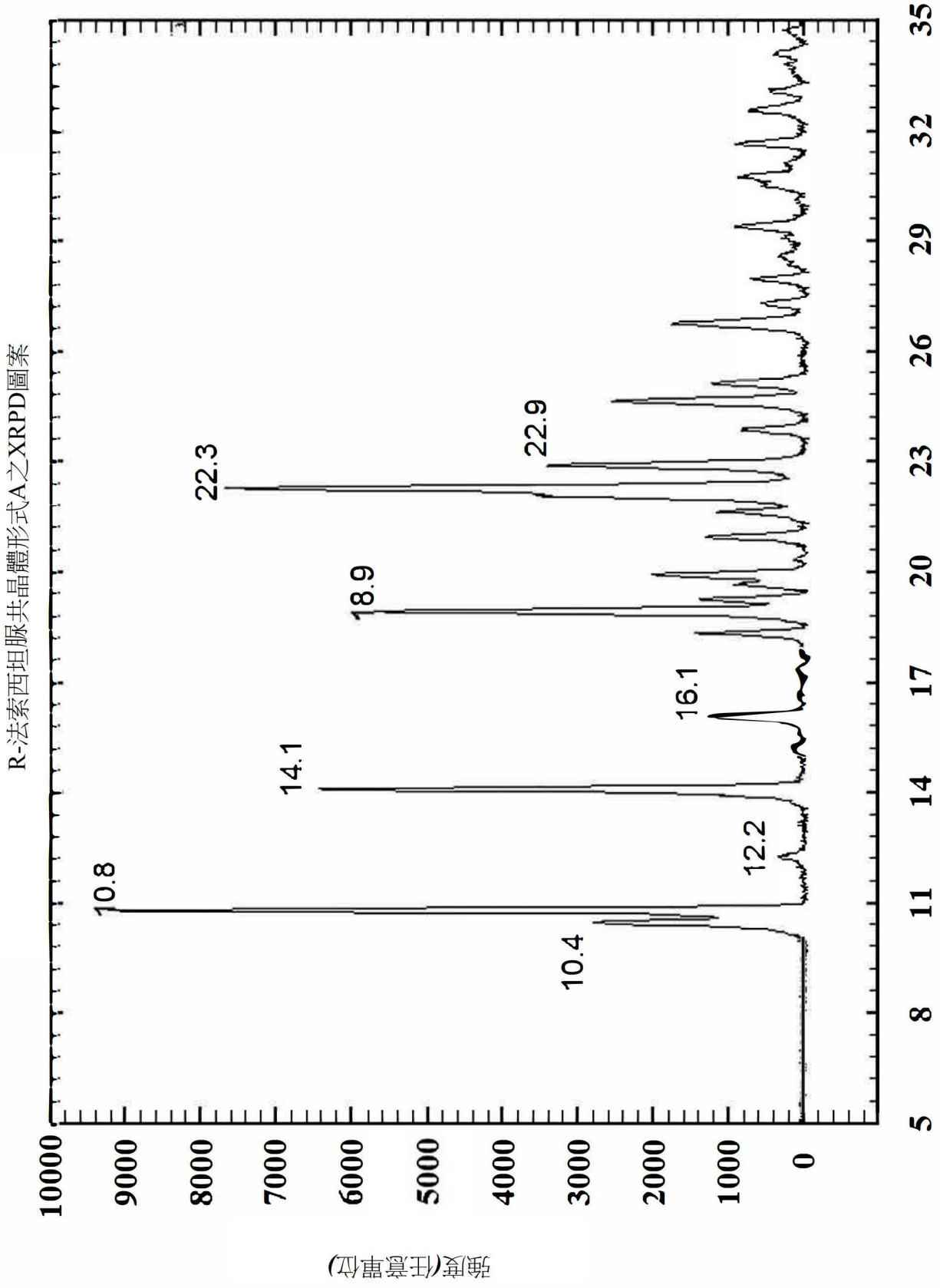
【圖41】


XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖案
②=R-法索西坦單水合物形式II之模擬XRPD圖案
③= R-法索西坦單水合物形式I之模擬XRPD圖案
④=R-法索西坦脲共晶體形式B之XRPD圖案
⑤= R-法索西坦脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
①
②
③
④
⑤
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

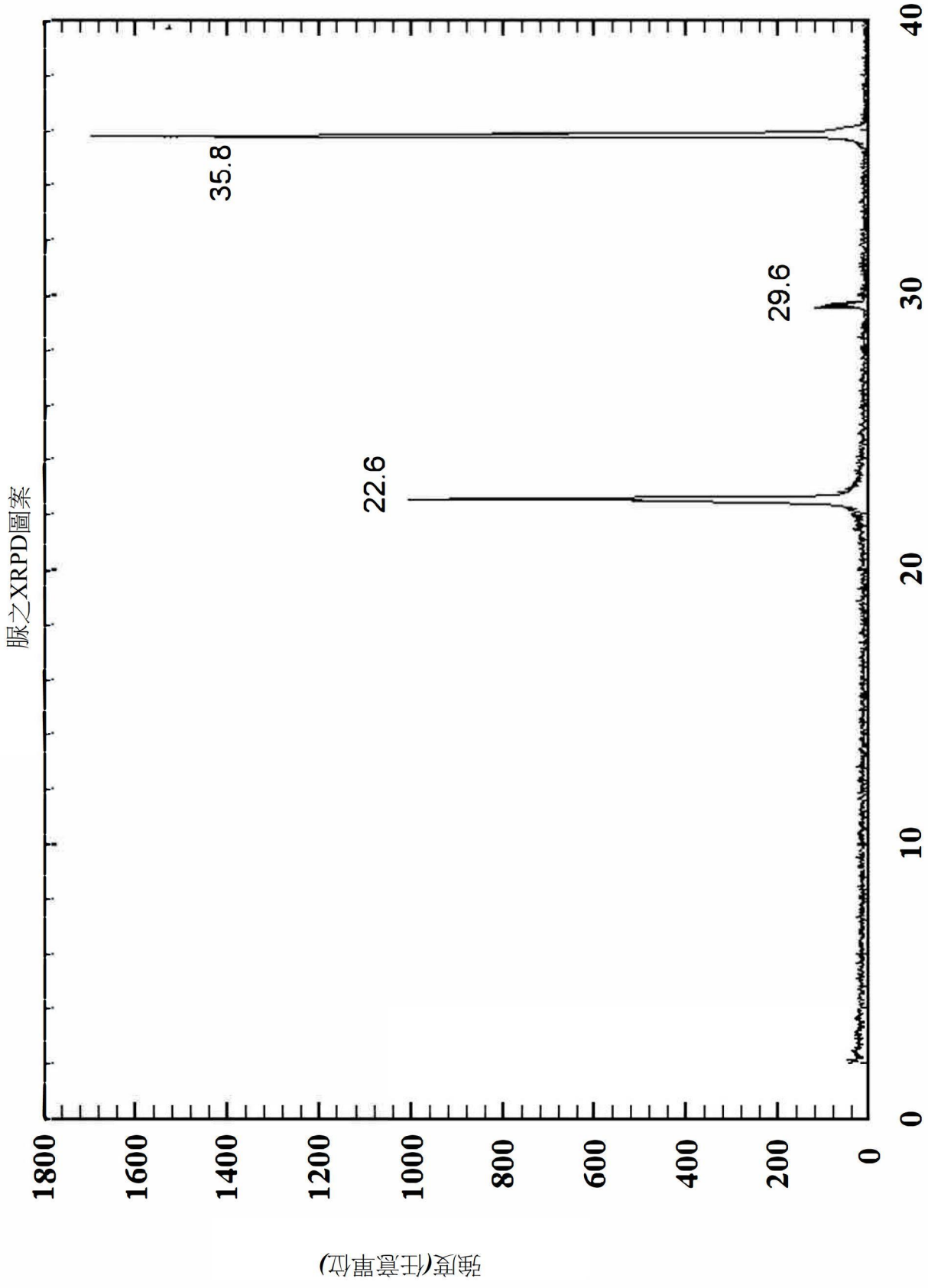
【圖42】


XRPD圖案之重疊圖
①
②
③
110
90
70
50
30
10
強度(任意單位)
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ(°)

【圖43】

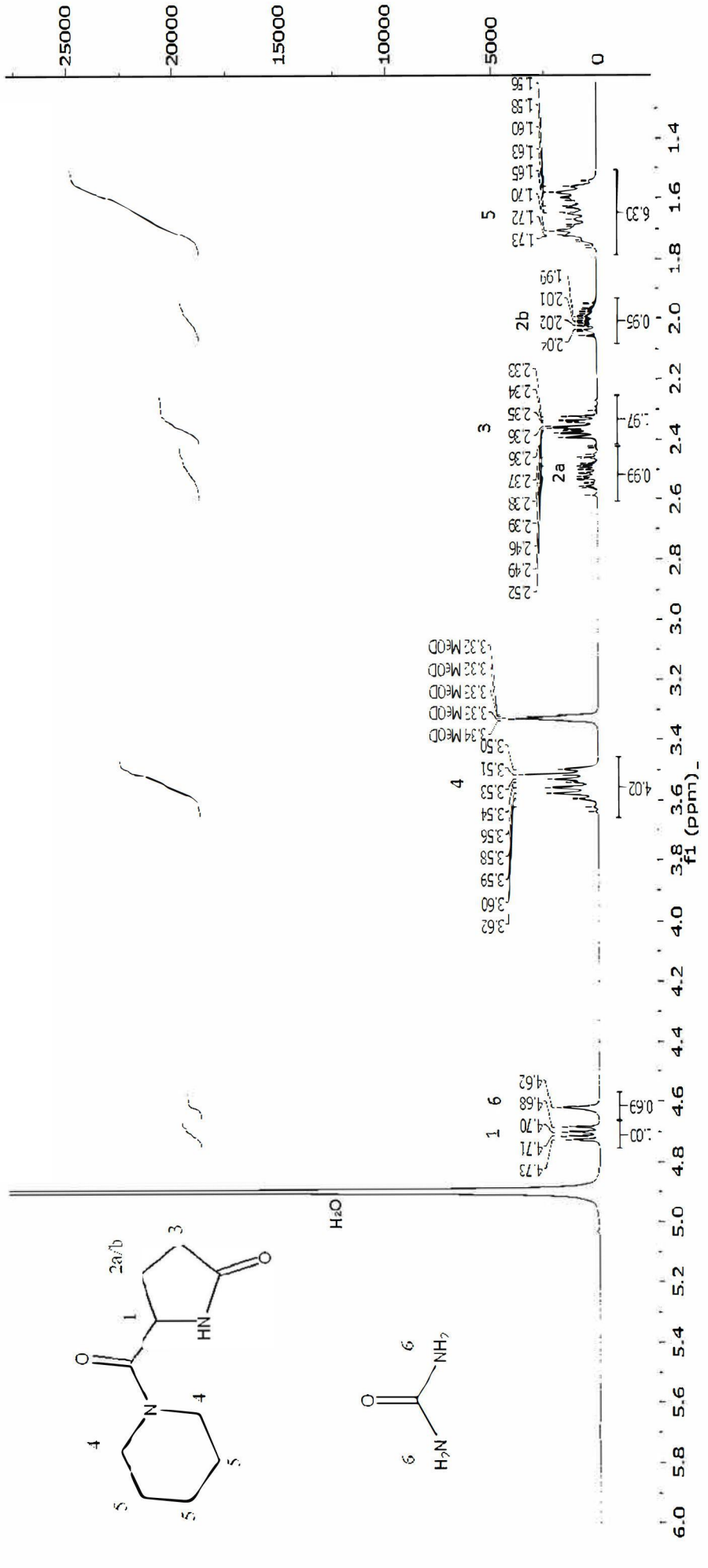

R-法索西坦脲共晶體形式A之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
10.8
10.4
12.2
14.1
16.1
18.9
22.3
22.9
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖44】

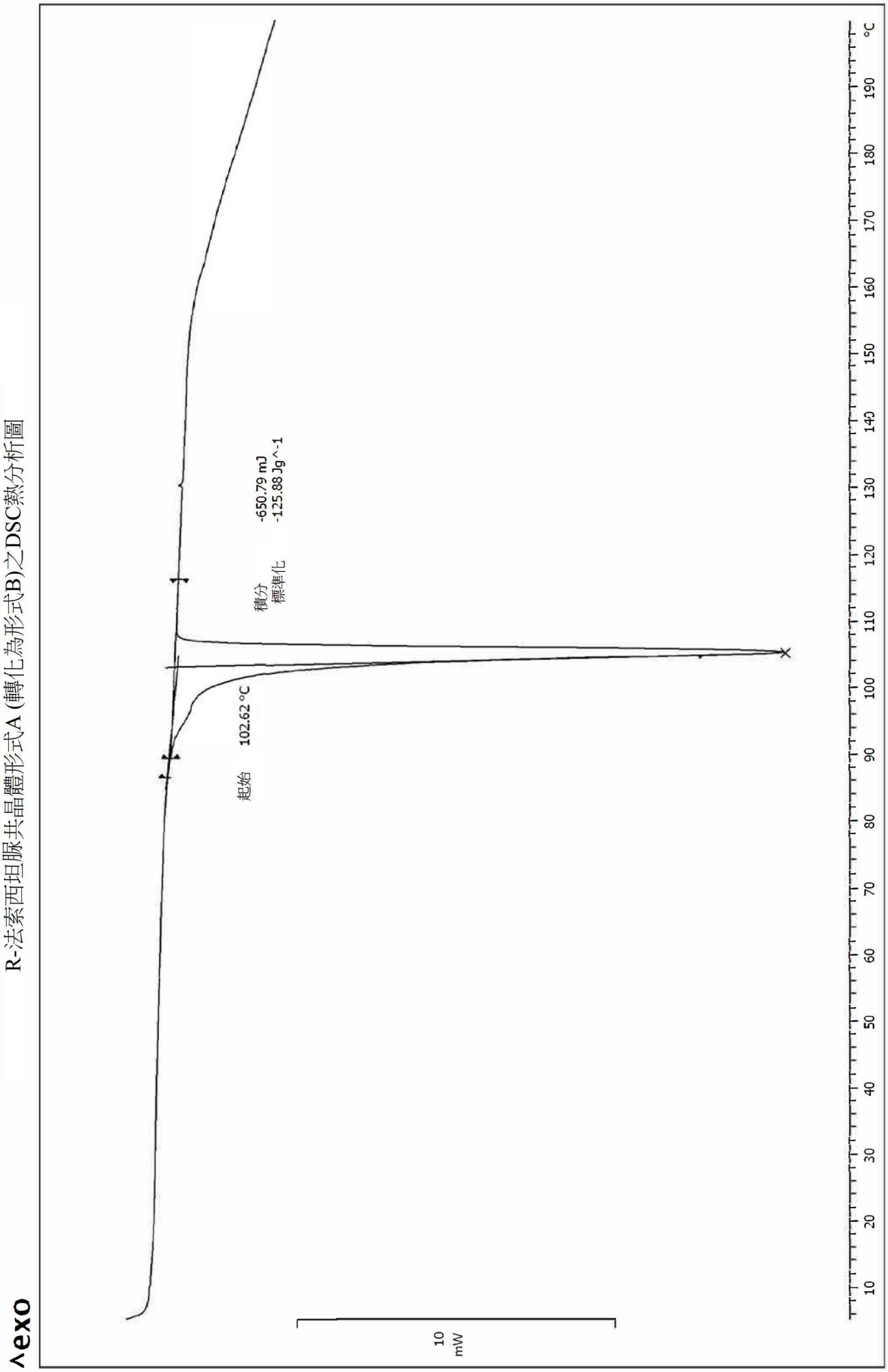

脲之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
35.8
29.6
22.6
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
0
10
20
30
40

【圖45】

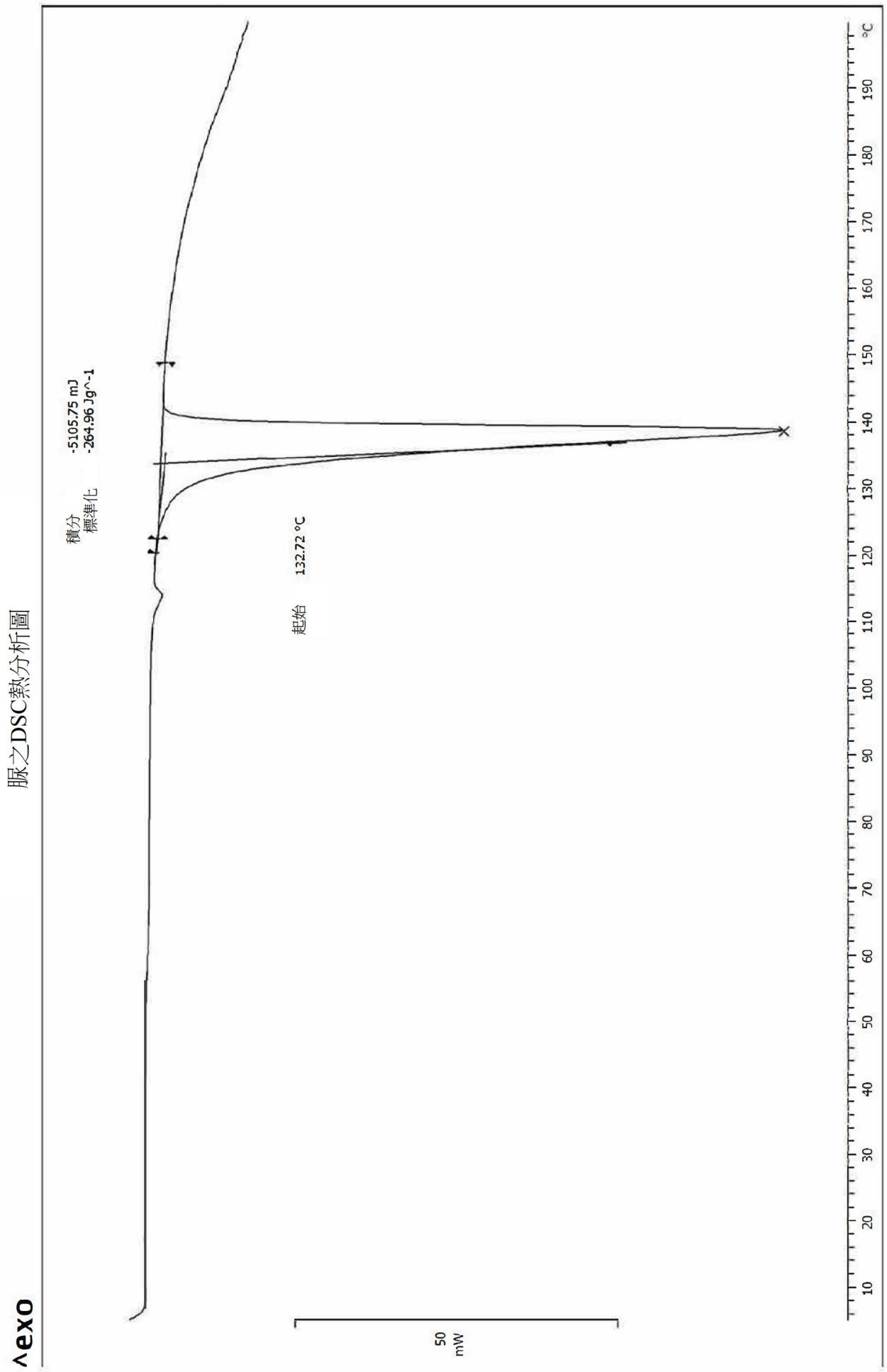
溶解之R-法索西坦脲共晶體之^{1}H-NMR光譜



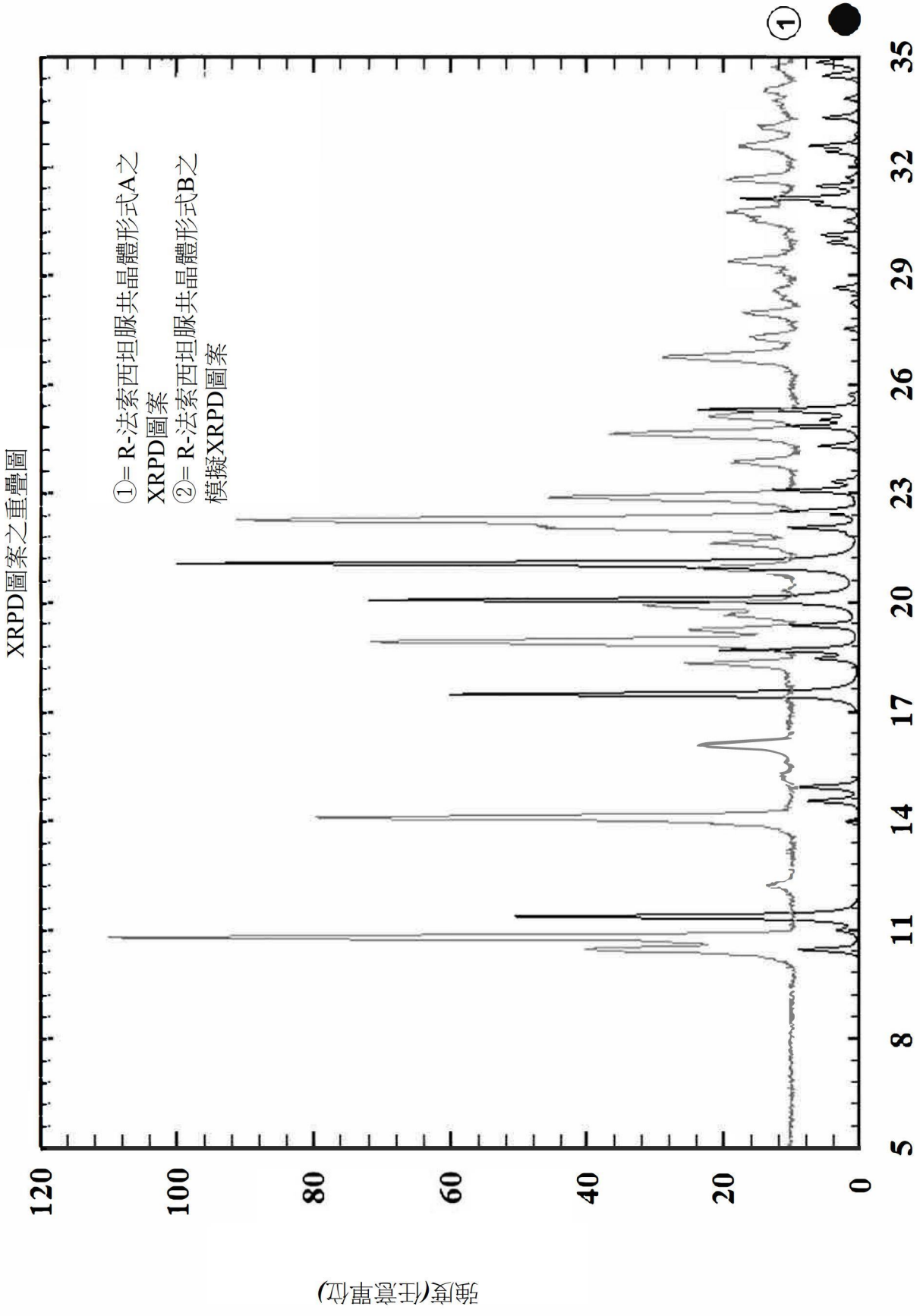
【圖46】


R-法索西坦脲共晶體形式A (轉化為形式B)之DSC熱分析圖
^exo
10
mW
積分
標準化
-650.79 mJ
-125.88 Jg^-1
起始
102.62 °C
STARe SW 9.10
°C

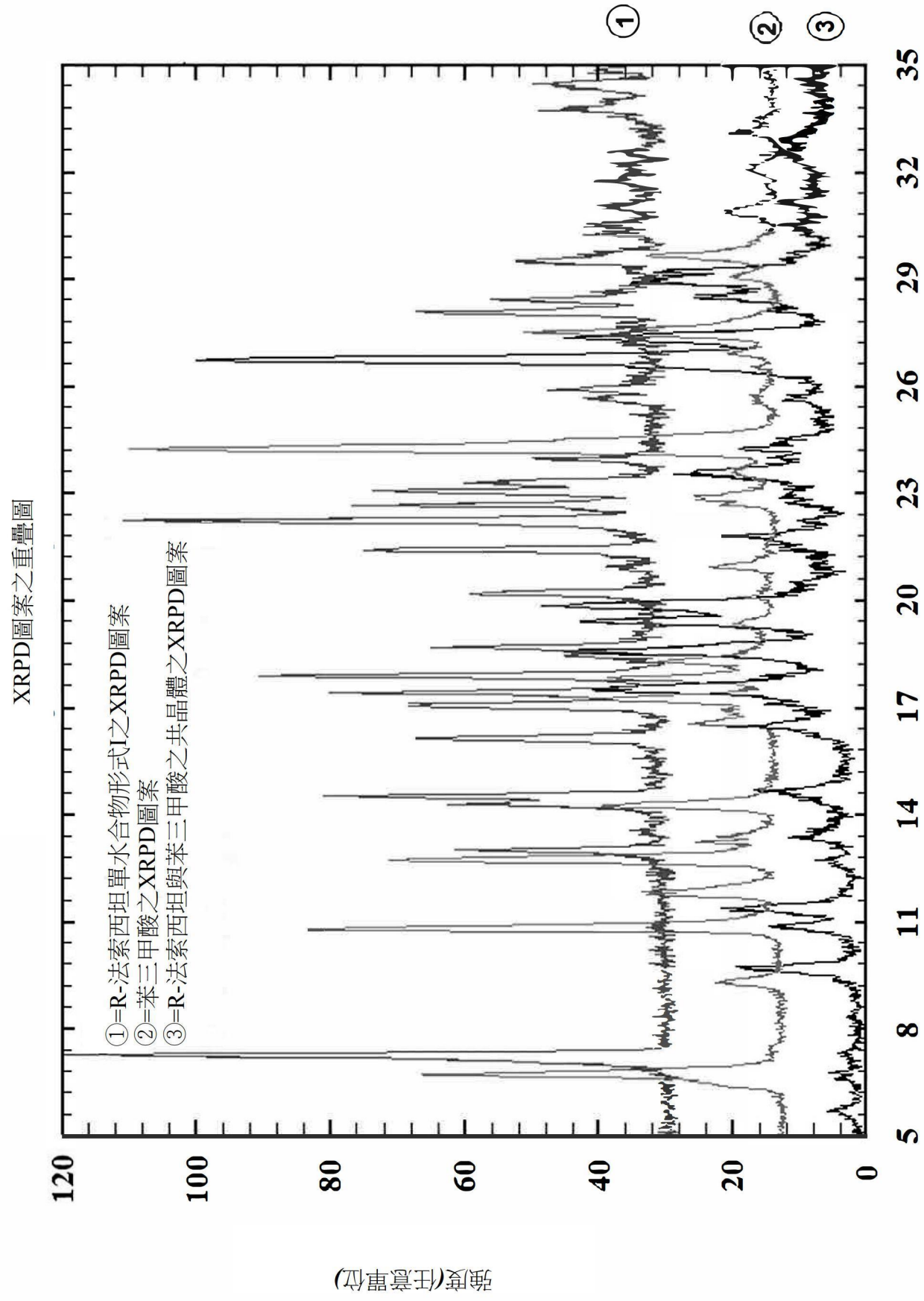
【圖47】


脲之DSC熱分析圖
^exo
積分 -5105.75 mJ
標準化 -264.96 Jg^-1
起始 132.72 °C
50 mW
STARe SW 9.10
°C

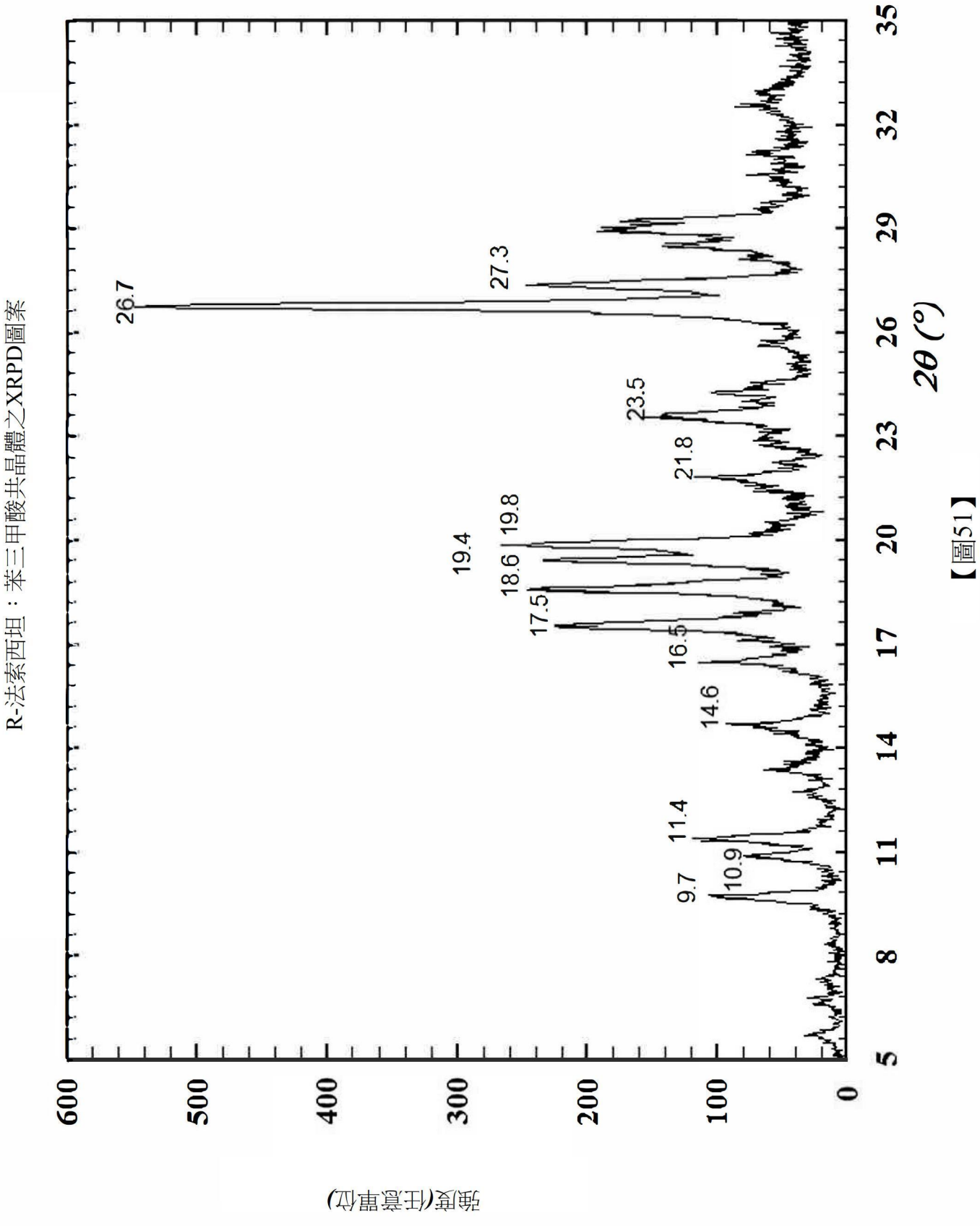
【圖48】


XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦脲共晶體形式A之XRPD圖案
②= R-法索西坦脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
①
強度(任意單位)
2θ (°)
0
20
40
60
80
100
120
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

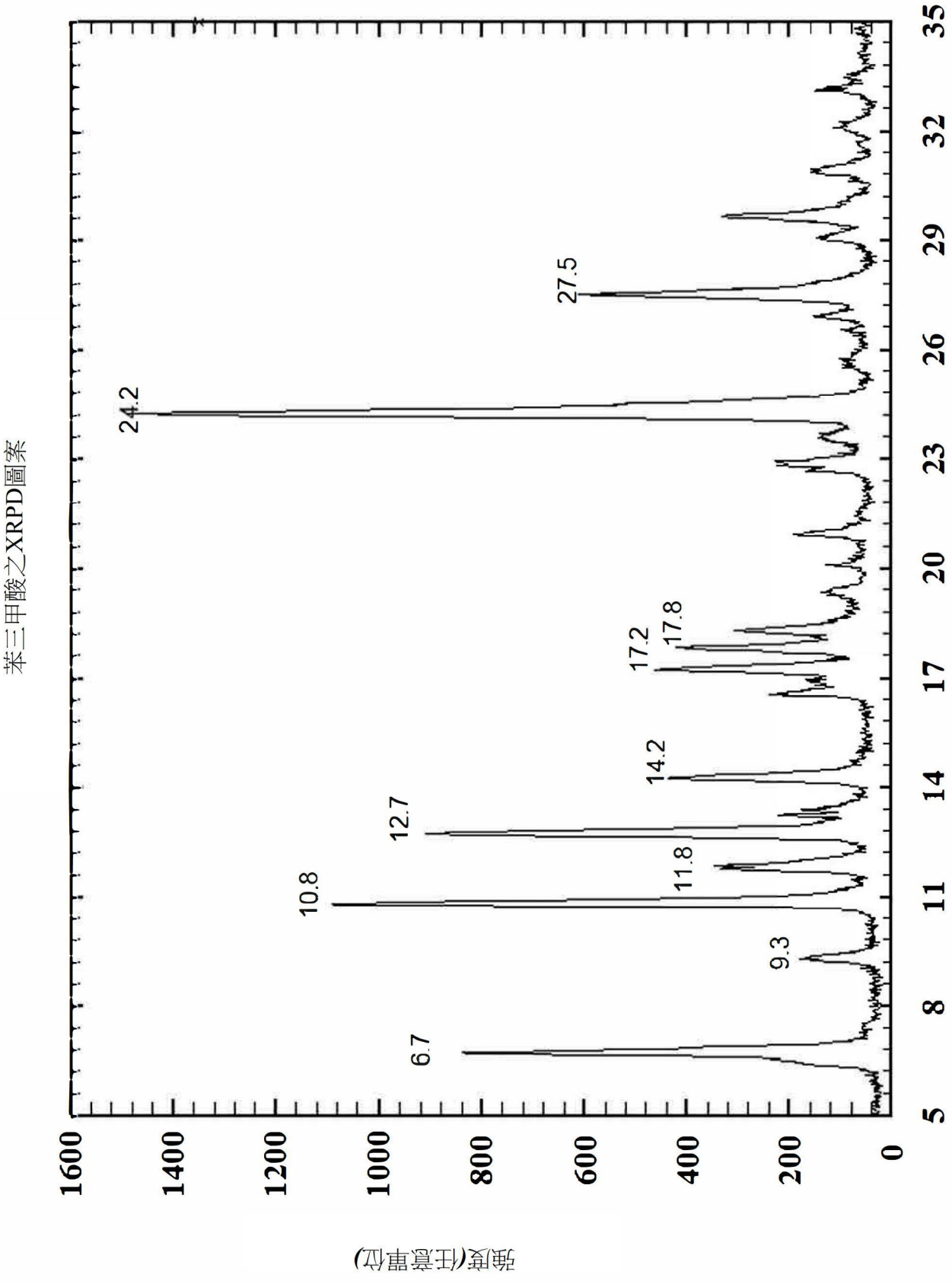
【圖49】


XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
②=苯三甲酸之XRPD圖案
③=R-法索西坦與苯三甲酸之共晶體之XRPD圖案
①
②
③
120
100
80
60
40
20
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖50】

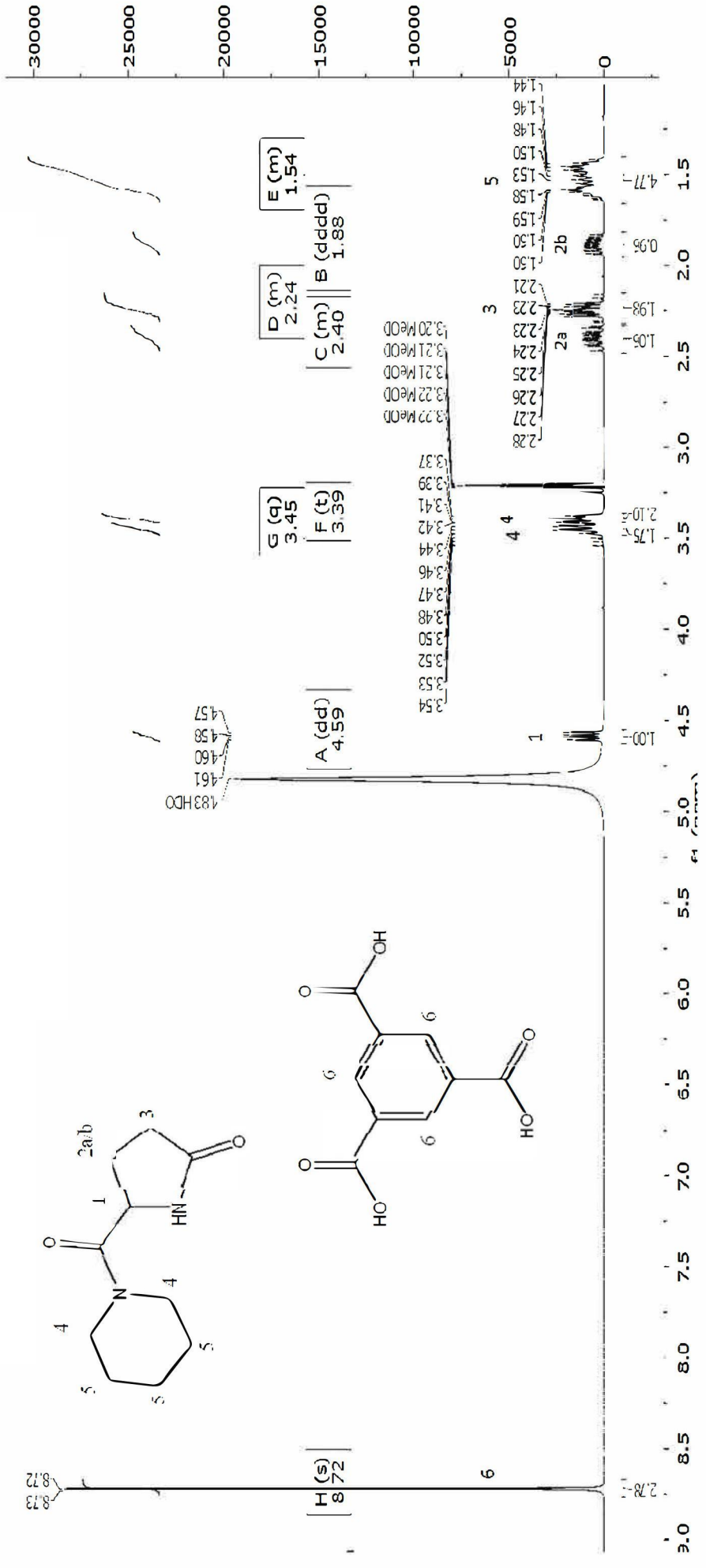

R-法索西坦：苯三甲酸共晶體之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
100
200
300
400
500
600
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
26.7
27.3
23.5
21.8
19.8
19.4
18.6
17.5
16.5
14.6
11.4
10.9
9.7

【圖51】

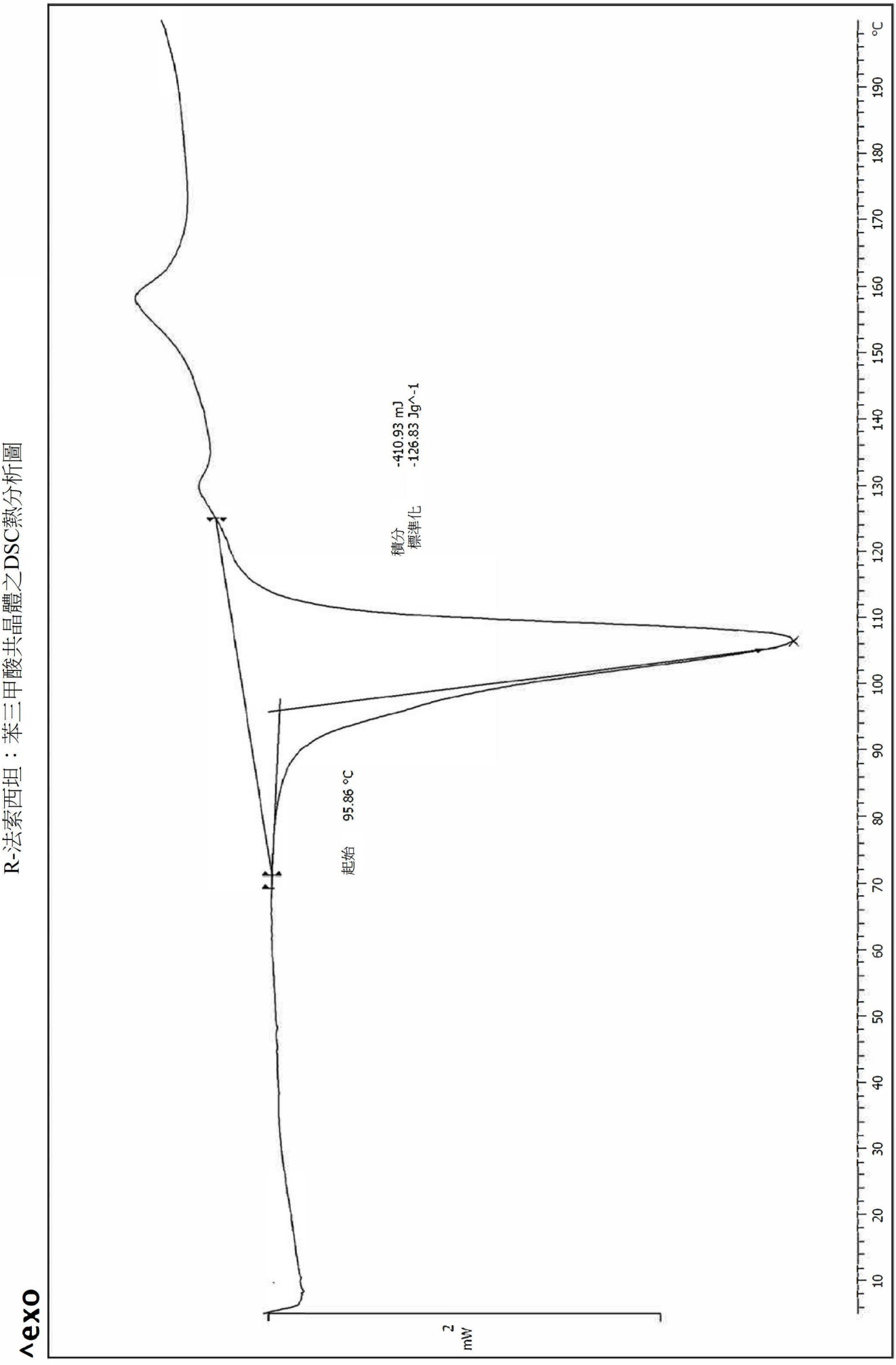

苯三甲酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
6.7
9.3
10.8
11.8
12.7
14.2
17.2
17.8
24.2
27.5
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖52】

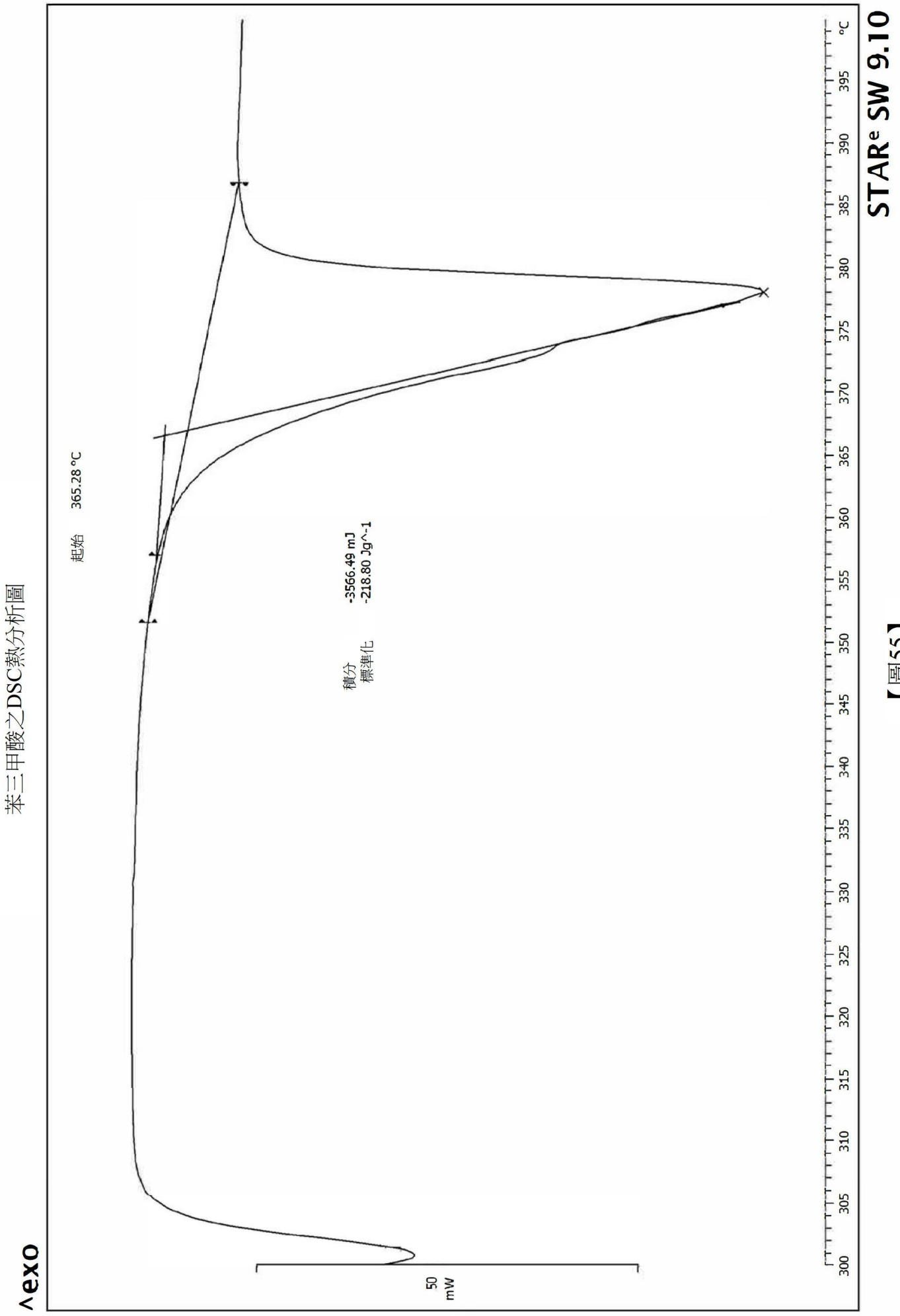
溶解之R-法索西坦：苯三甲酸共晶體之^{1}H-NMR光譜



【圖53】

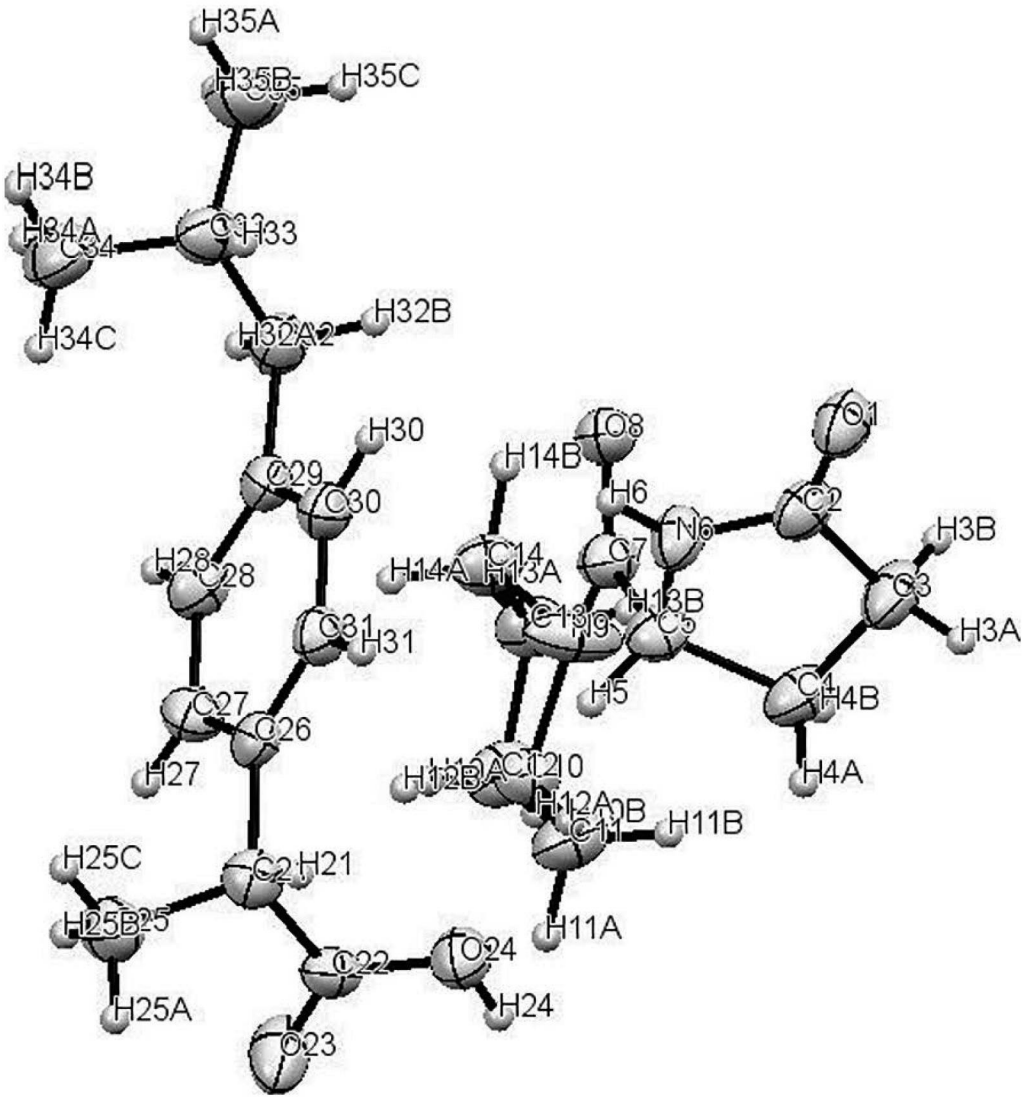

R-法索西坦：苯三甲酸共晶體之DSC熱分析圖
exo
2
mW
起始 95.86 °C
積分 -410.93 mJ
標準化 -126.83 Jg^-1
STARe SW 9.10
°C
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190

【圖54】

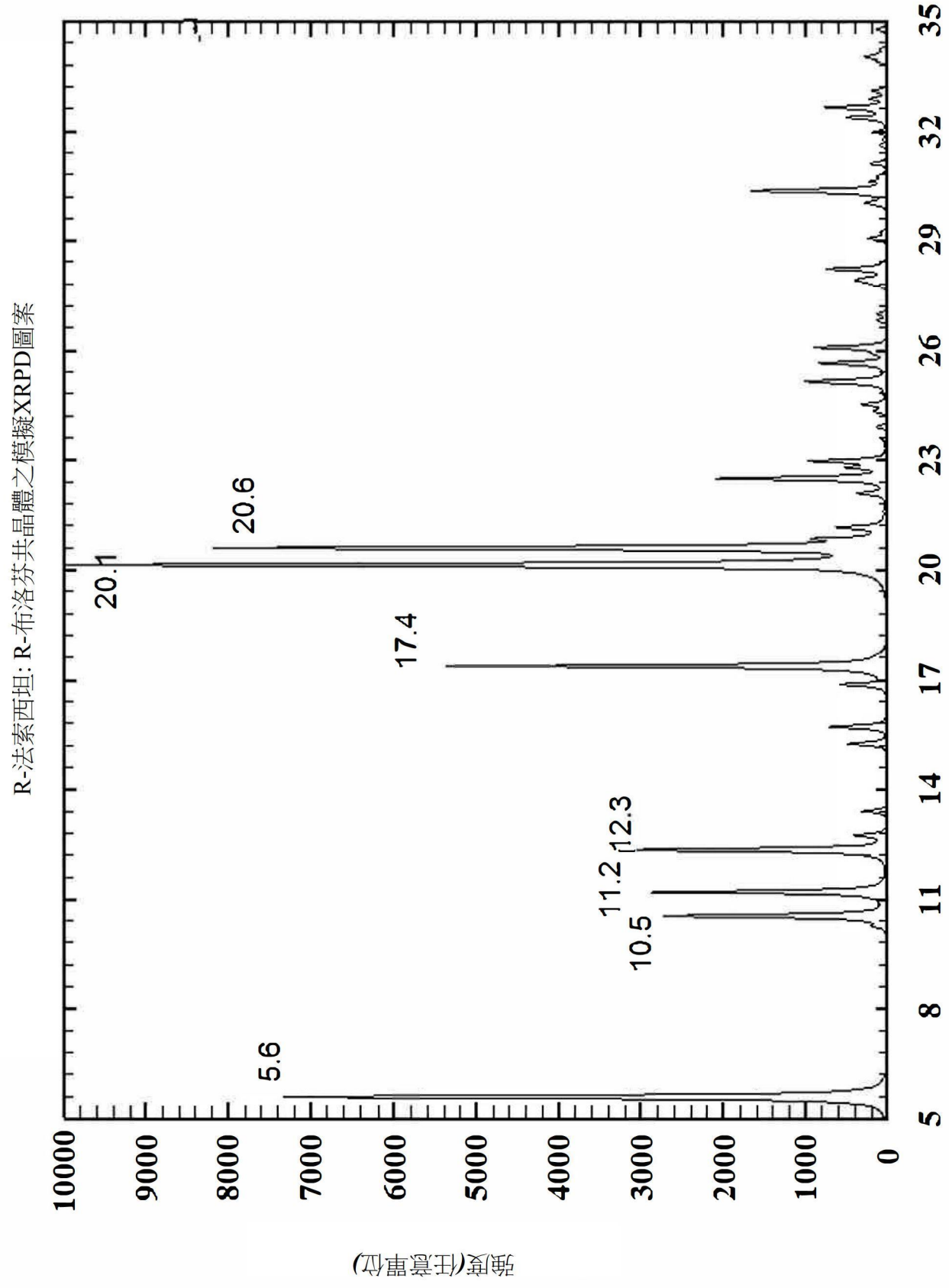

苯三甲酸之DSC熱分析圖
^exo
50
mW
起始 365.28 °C
積分 -3566.49 mJ
標準化 -218.80 Jg^-1
STARe SW 9.10
°C
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395

【圖55】

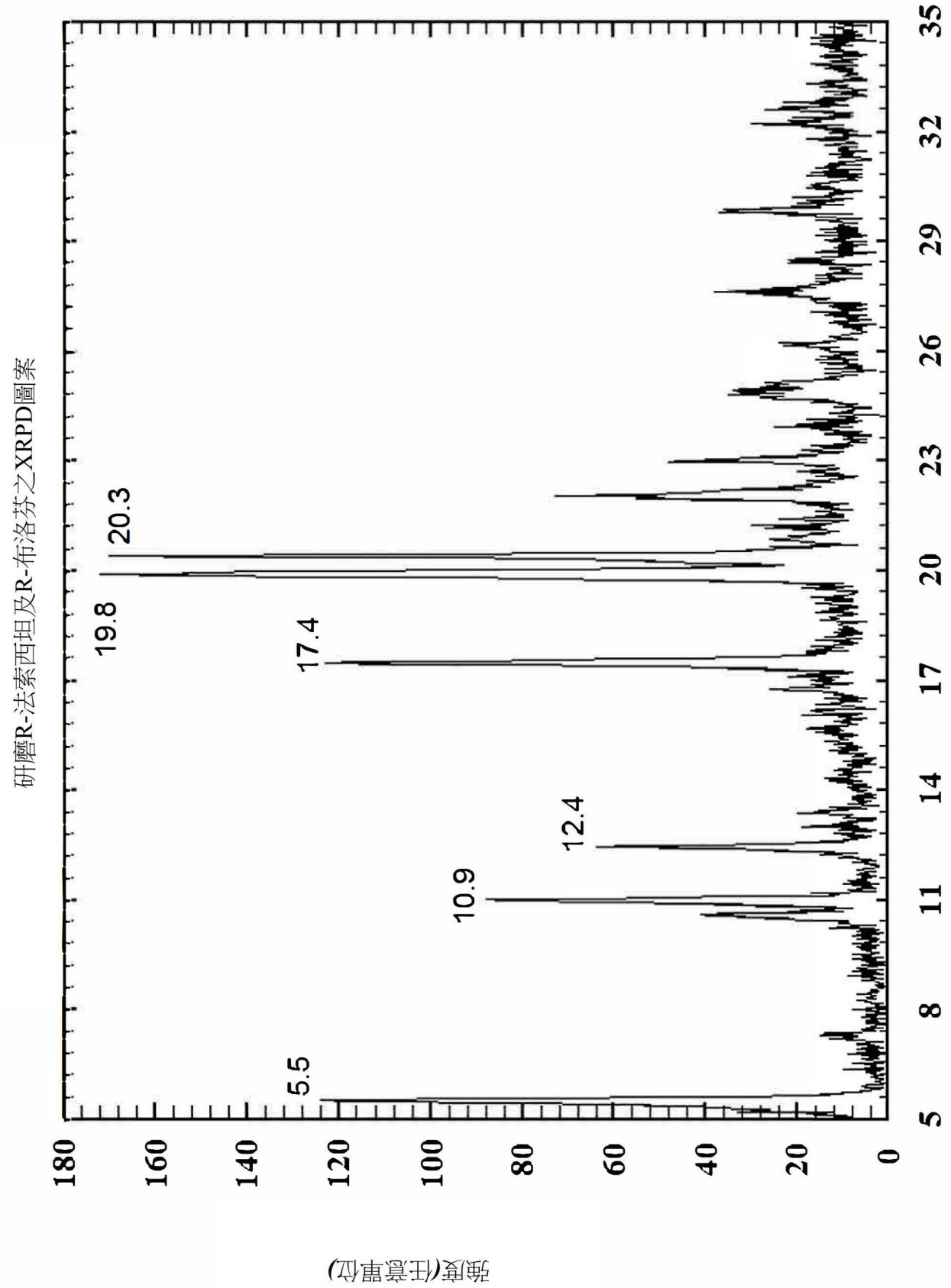
R-法索西坦：R-布洛芬共晶體之ORTEP



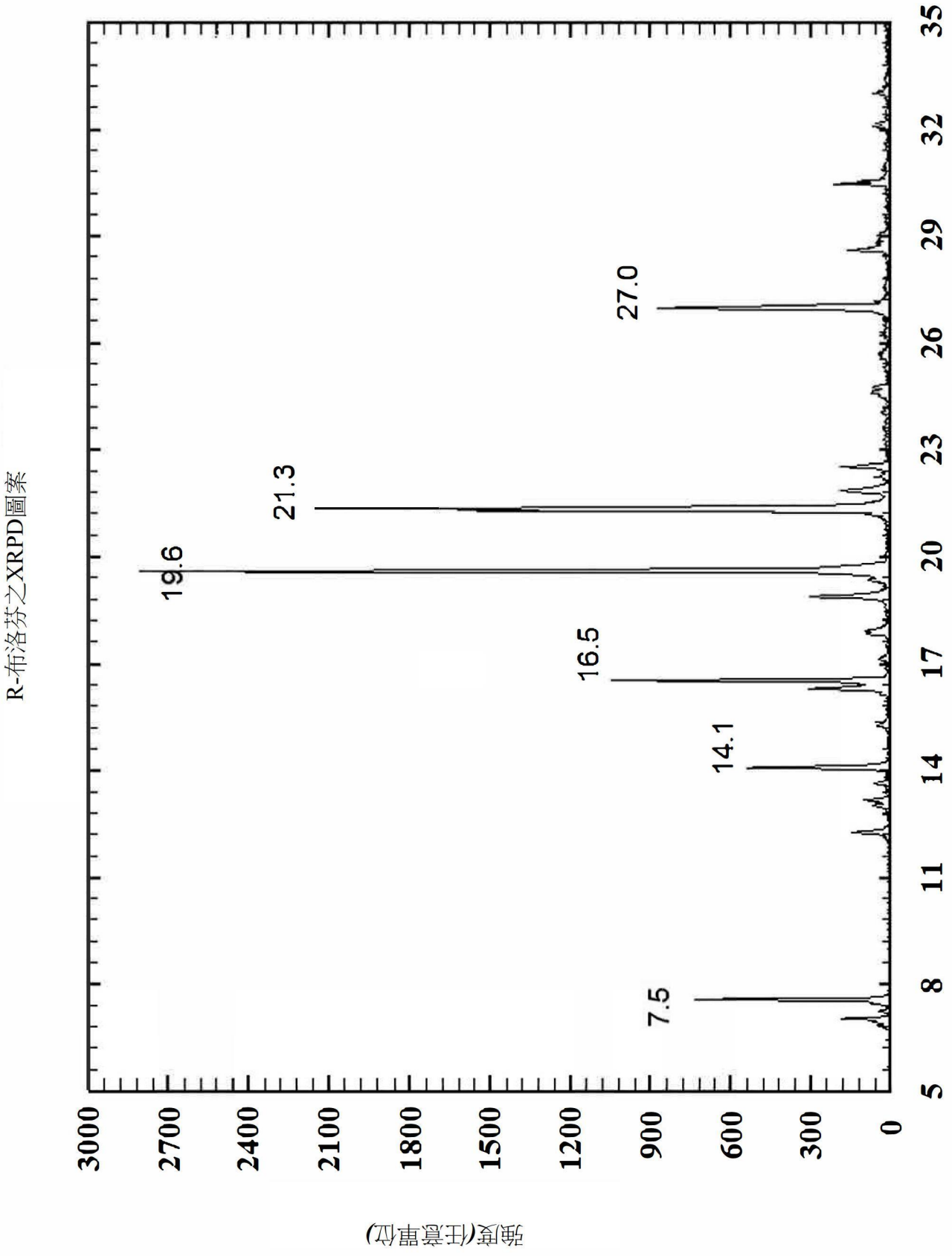
【圖56】


R-法索西坦: R-布洛芬共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.6
10.5
11.2
12.3
17.4
20.1
20.6
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

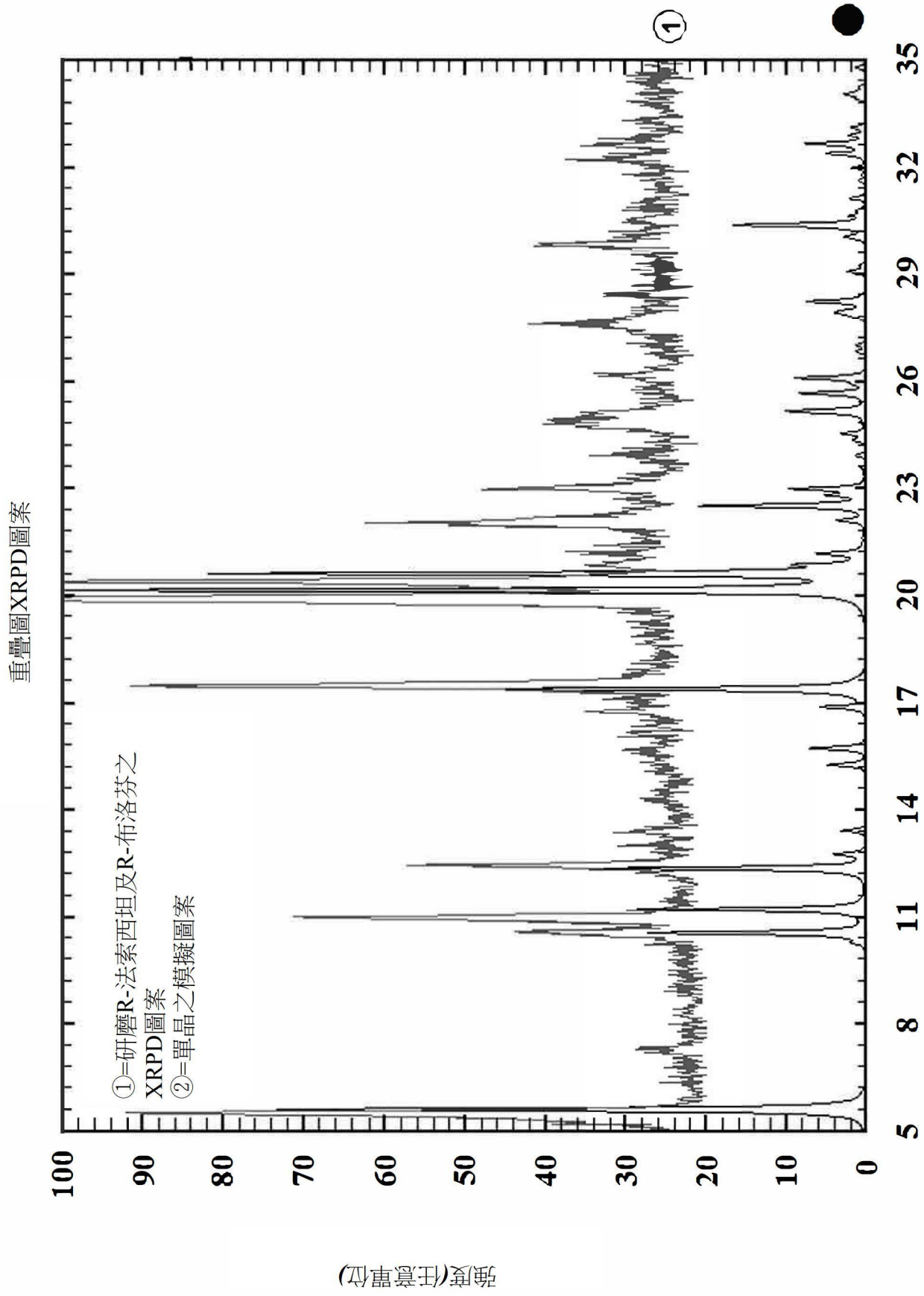
【圖57】


研磨R-法索西坦及R-布洛芬之XRPD圖案
20.3
19.8
17.4
12.4
10.9
5.5
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖58】

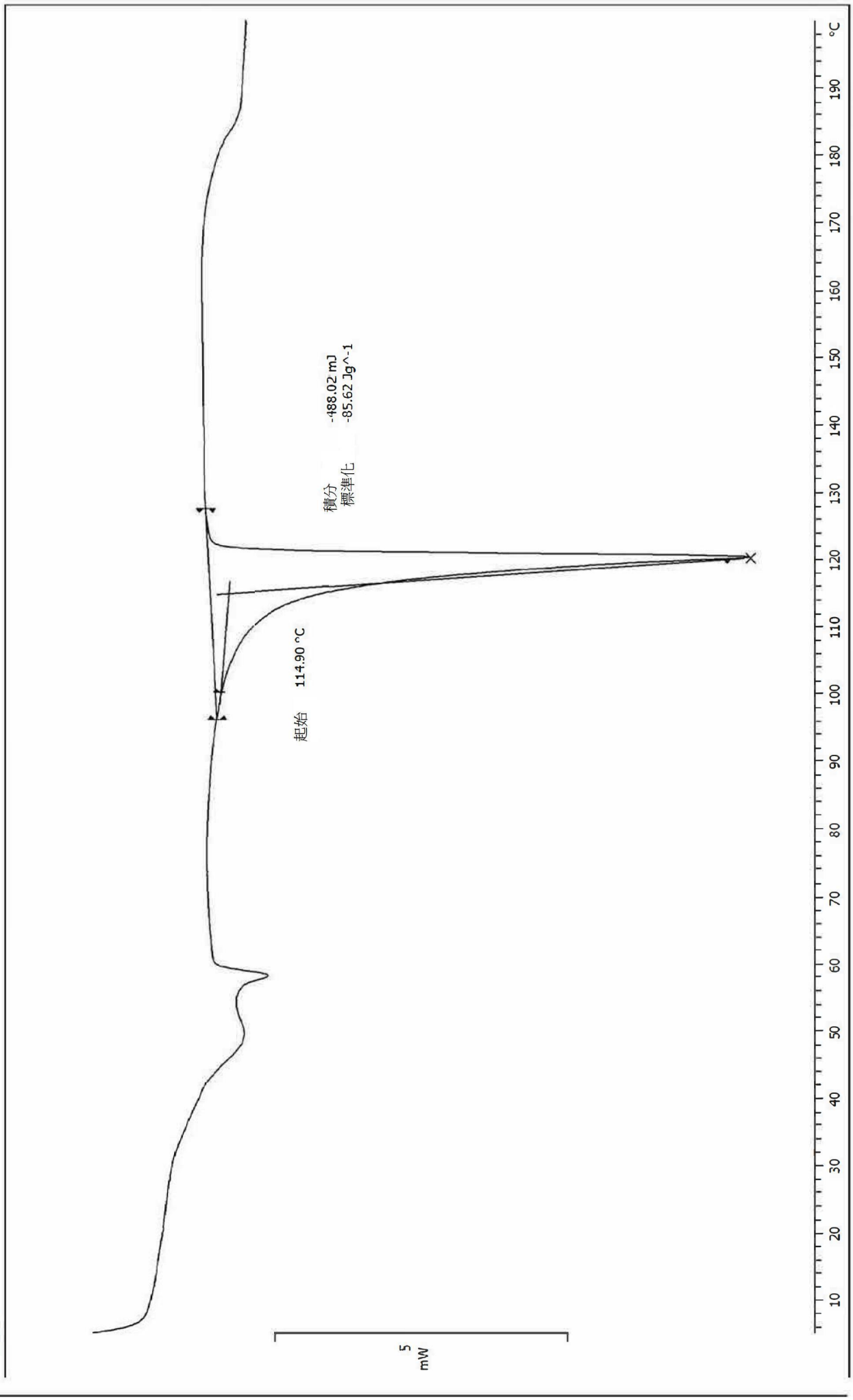

R-布洛芬之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
7.5
14.1
16.5
19.6
21.3
27.0
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖59】


重疊圖XRPD圖案
①=研磨R-法索西坦及R-布洛芬之XRPD圖案
②=單晶之模擬圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②

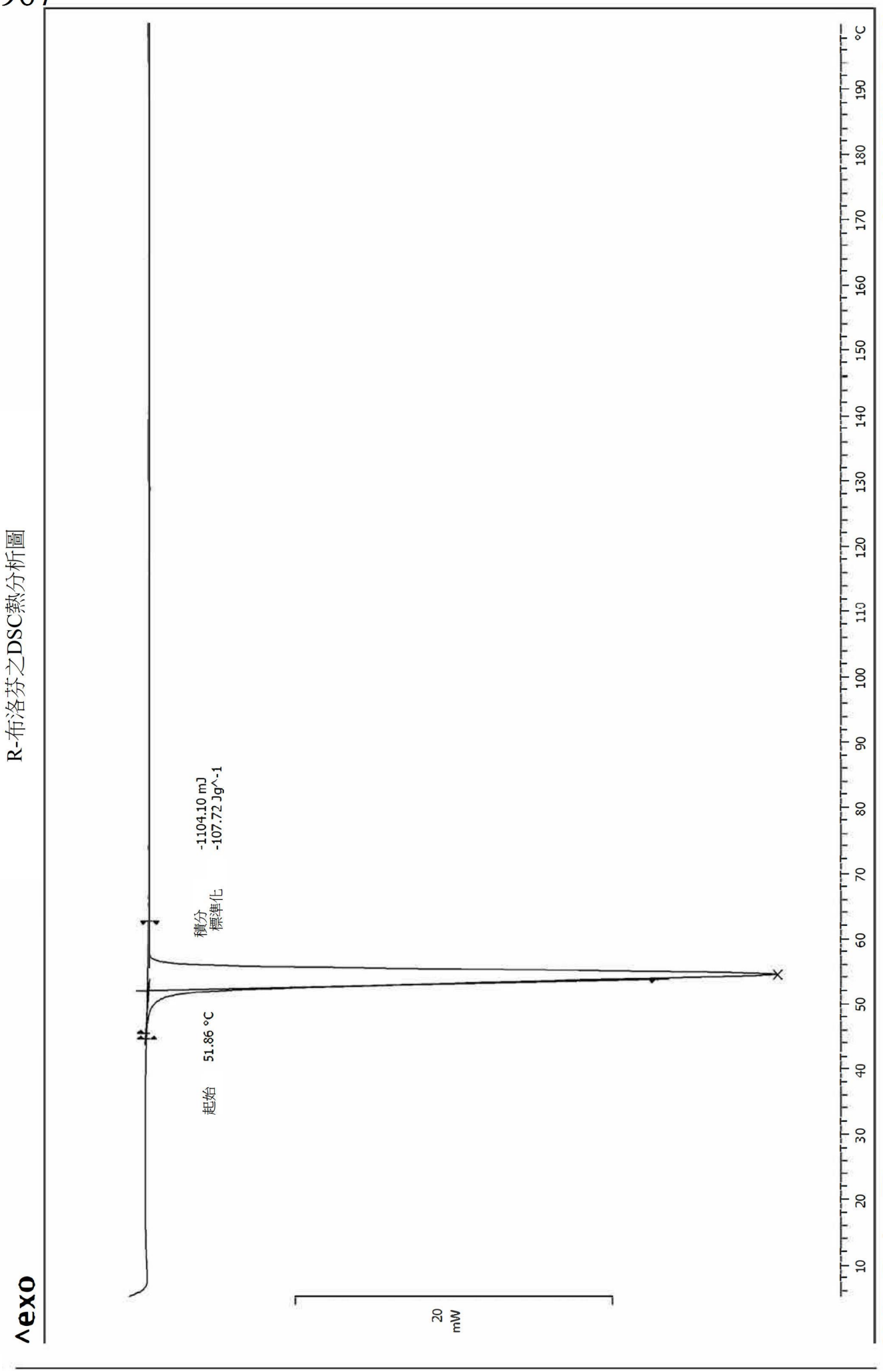
【圖60】

研磨R-法索西坦及R-布洛芬之DSC熱分析圖



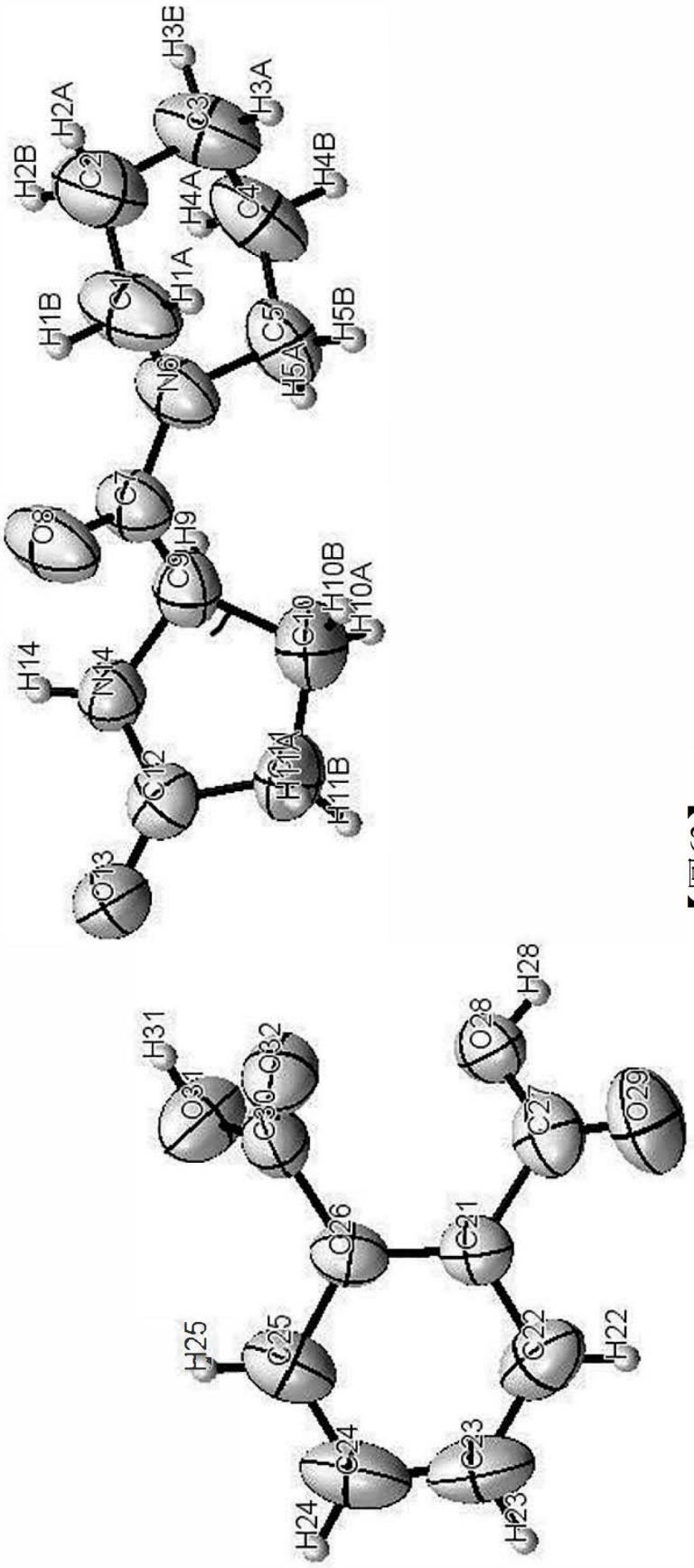
【圖61】

R-布洛芬之DSC熱分析圖

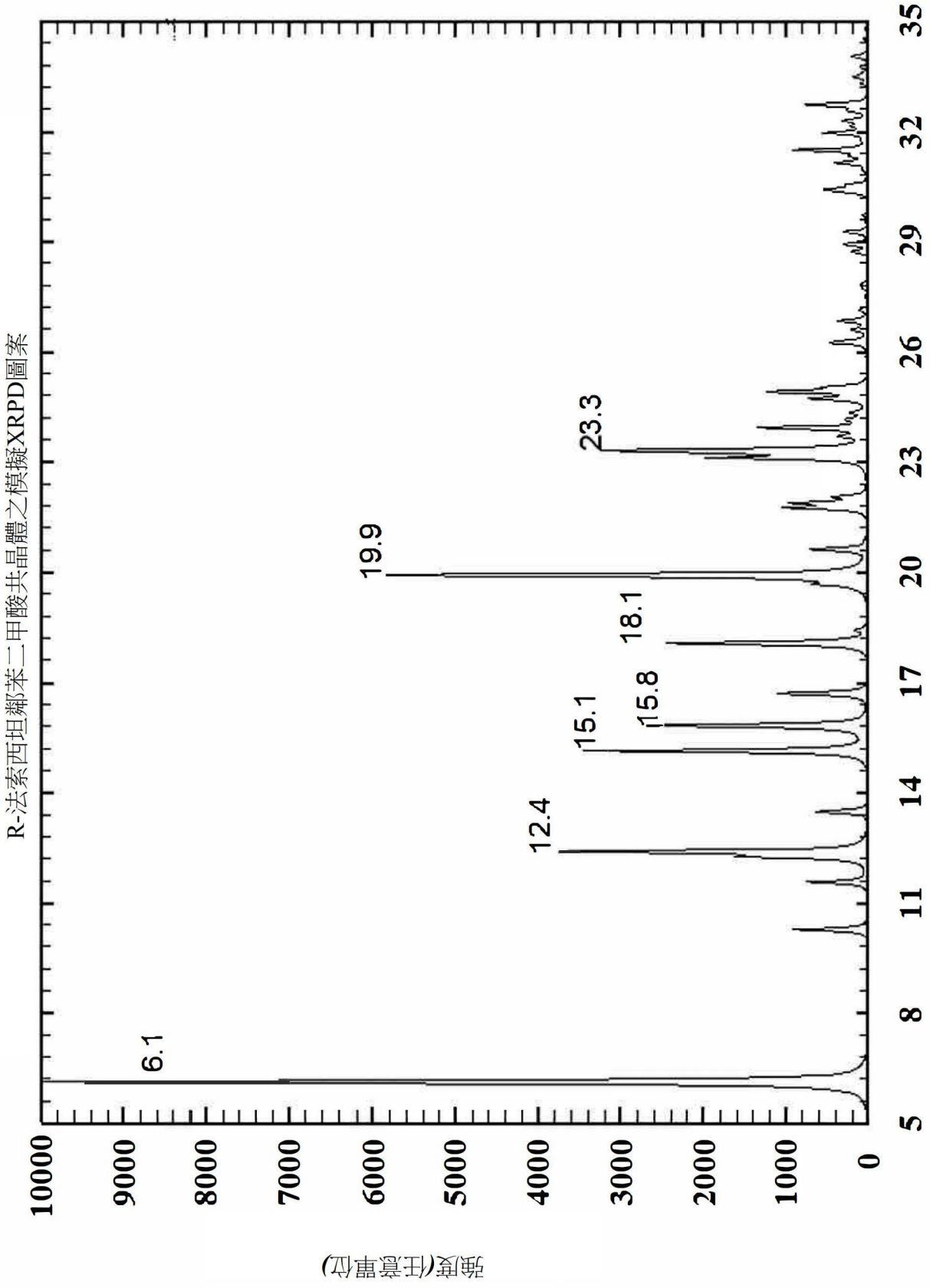


【圖62】

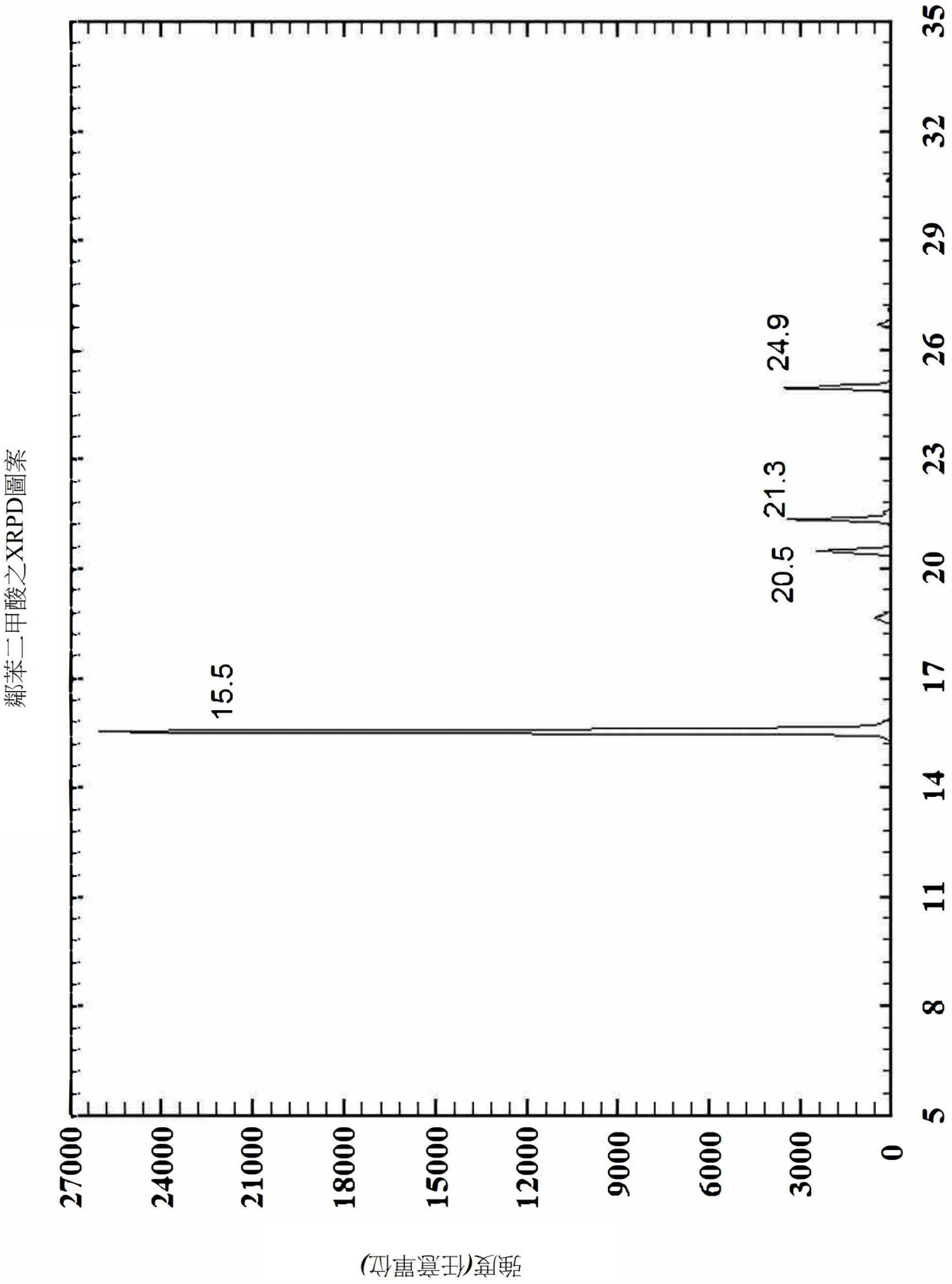
R-法索西坦鄰苯二甲酸共晶體之ORTEP



【圖63】

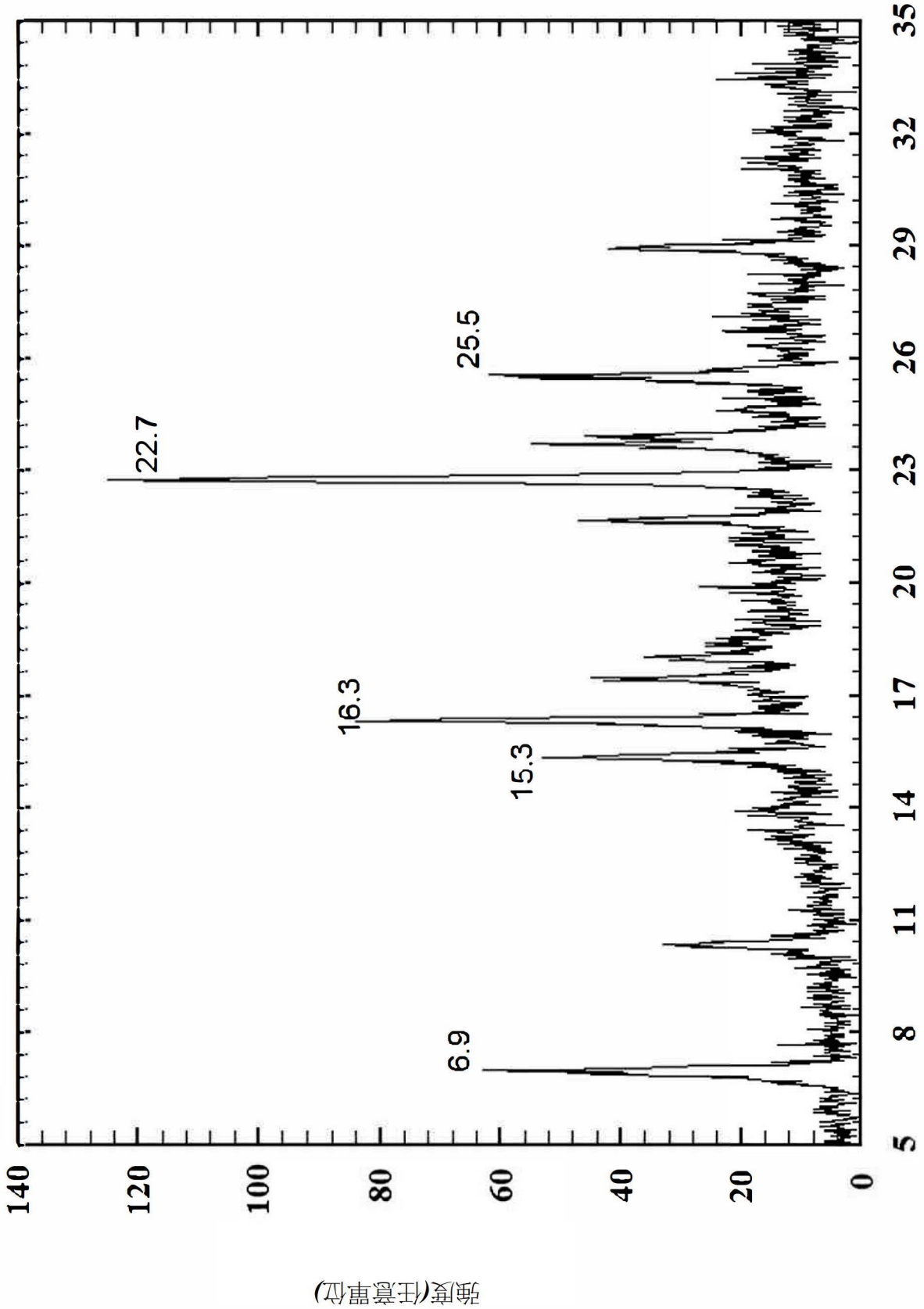

R-法索西坦鄰苯二甲酸共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
6.1
12.4
15.1
15.8
18.1
19.9
23.3
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖64】

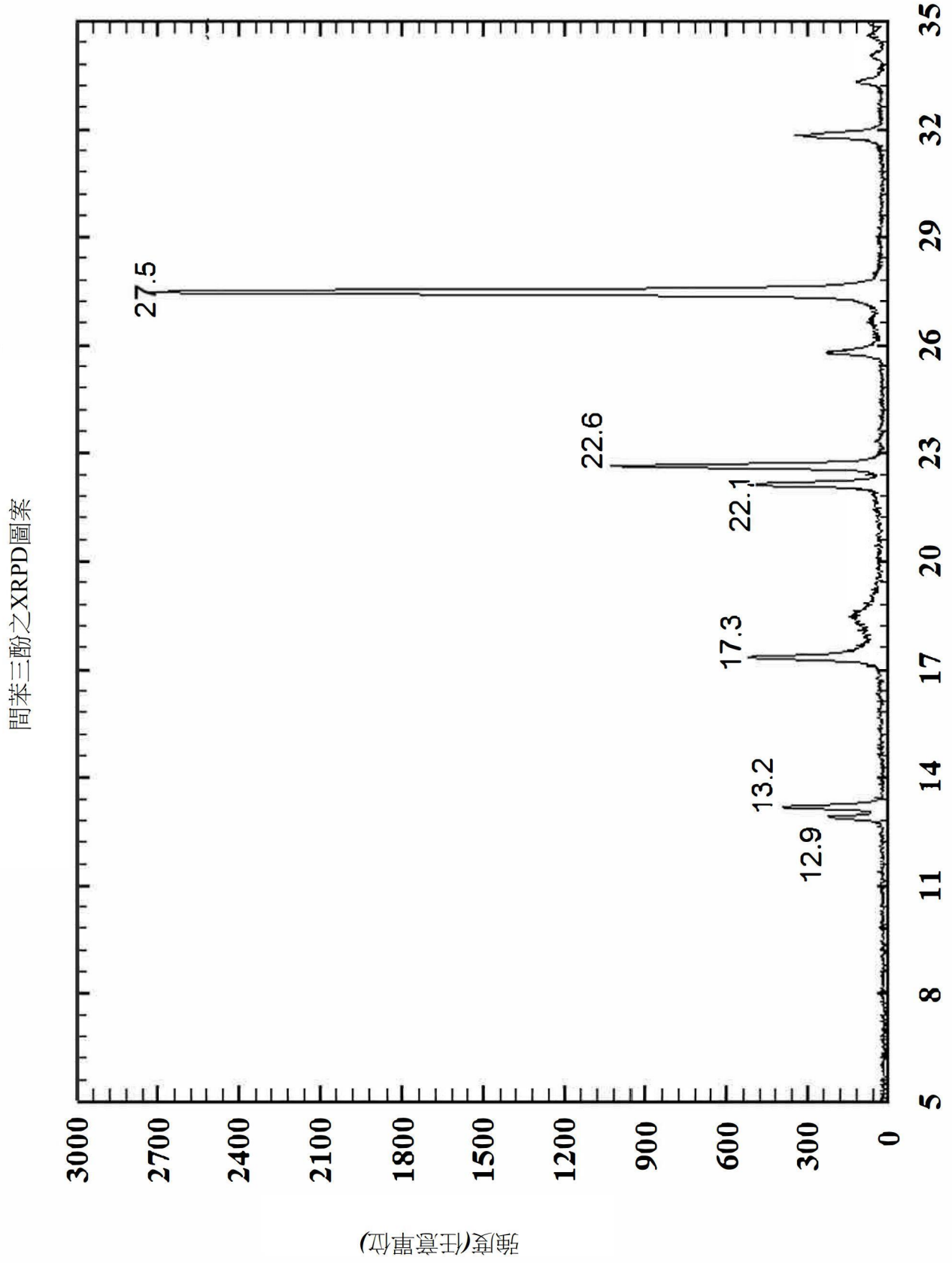

鄰苯二甲酸之XRPD圖案
15.5
20.5
21.3
24.9
2θ (°)
強度(任意單位)
27000
24000
21000
18000
15000
12000
9000
6000
3000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖65】

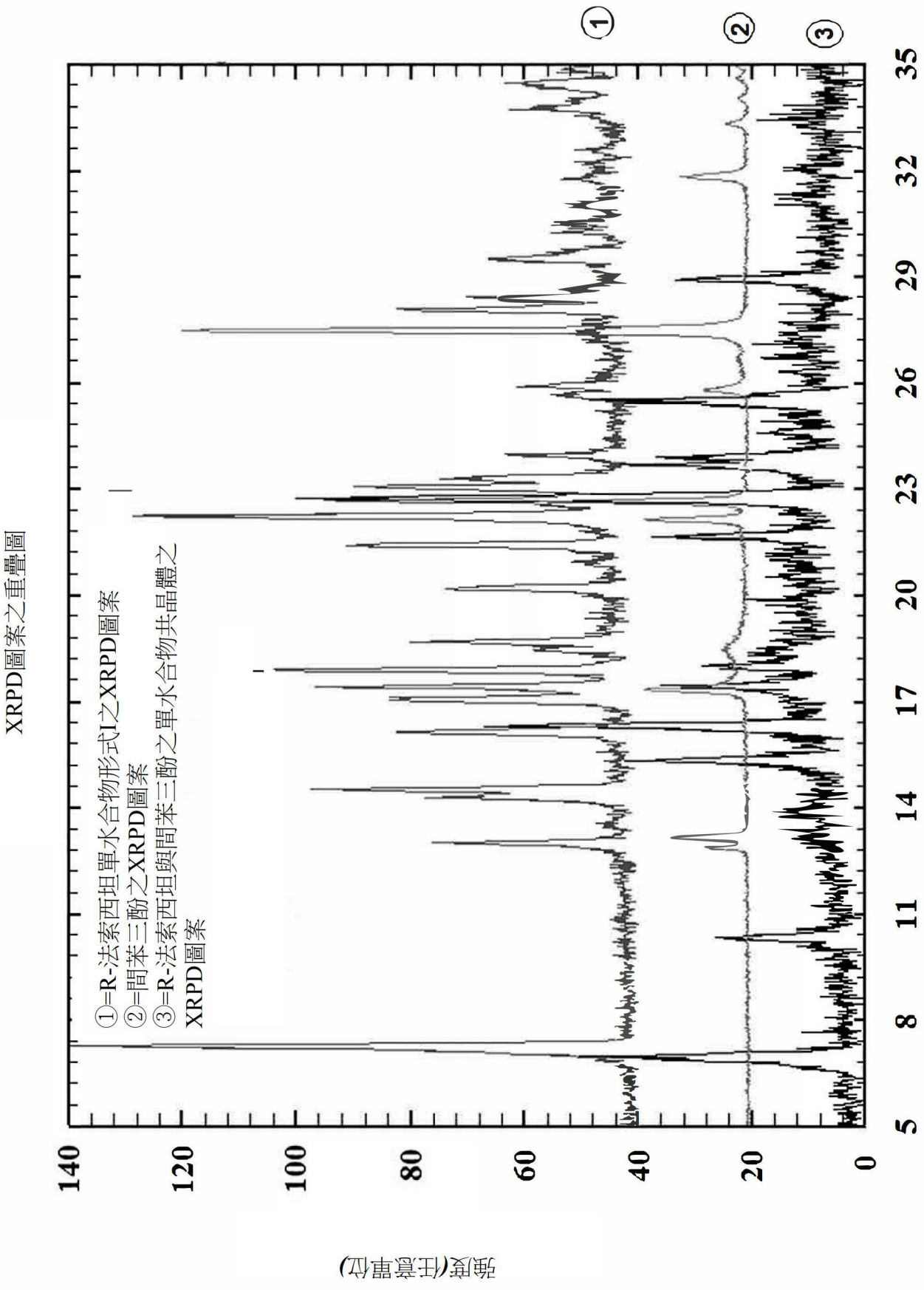
R-法索西坦與間苯三酚之單水合物之XRPD圖案



【圖66】

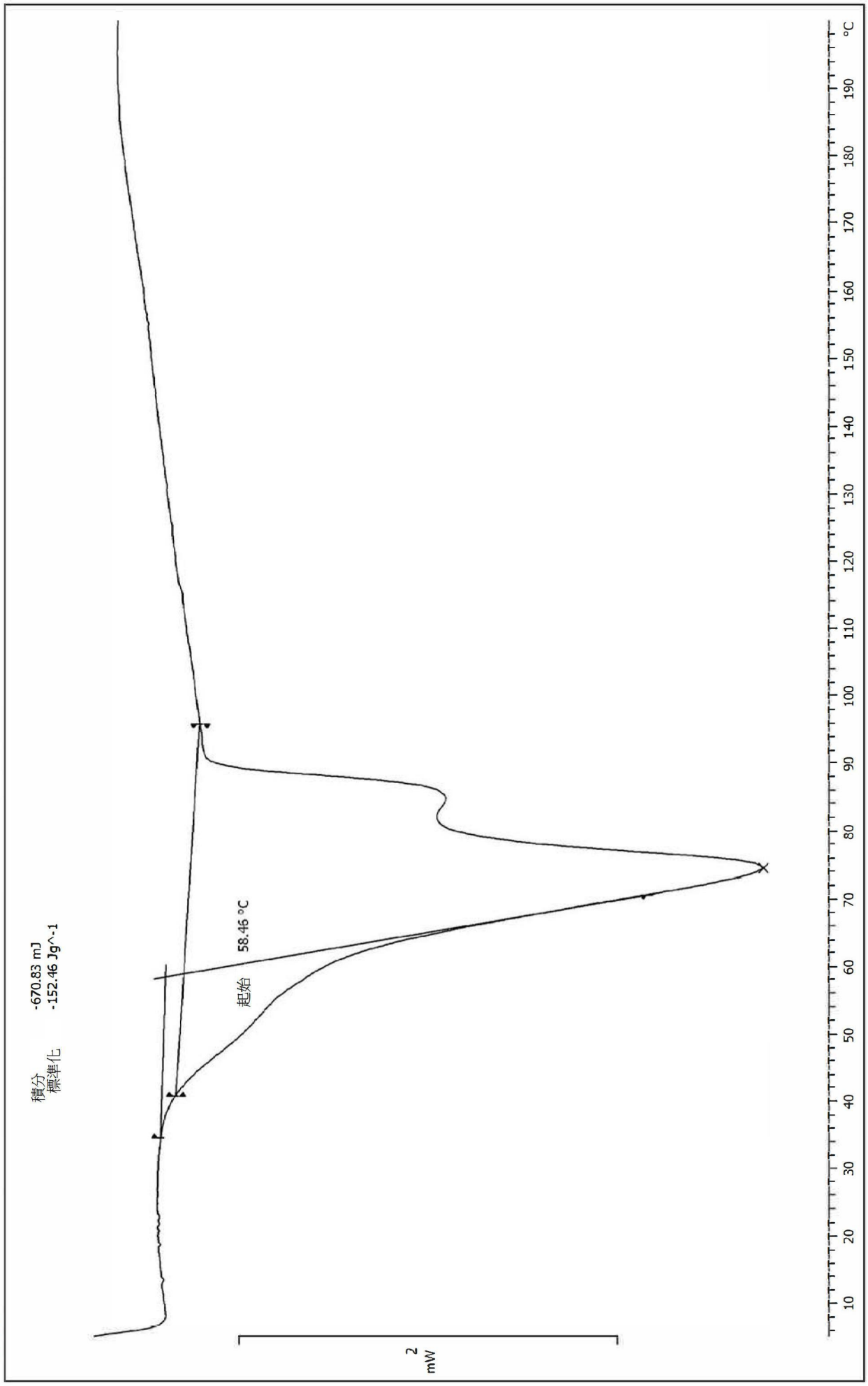

間苯三酚之XRPD圖案
強度(任意單位)
3000
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
27.5
22.6
22.1
17.3
13.2
12.9

【圖67】

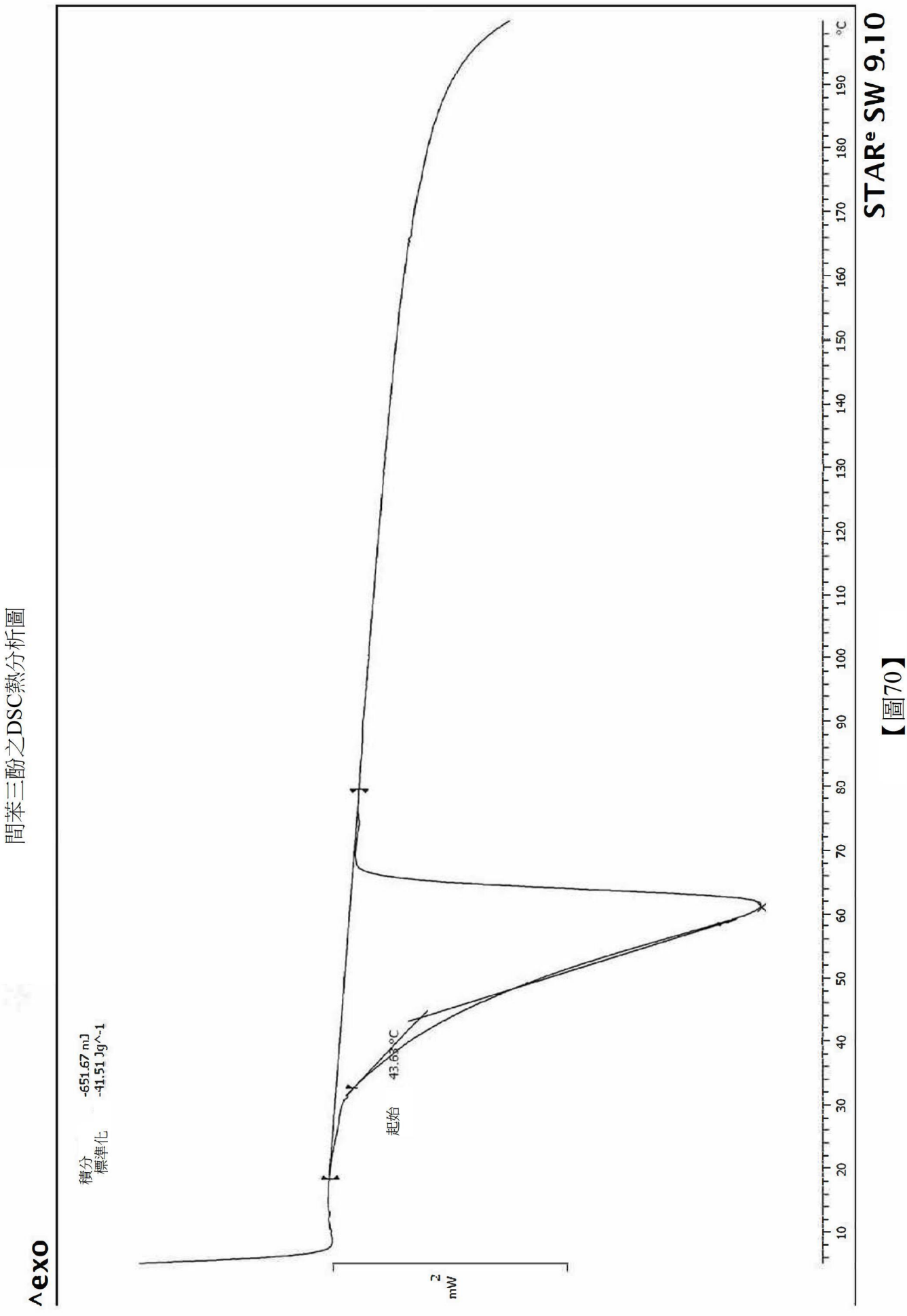

XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
②=間苯三酚之XRPD圖案
③=R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
20
40
60
80
100
120
140
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②
③

【圖68】

R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之DSC熱分析圖

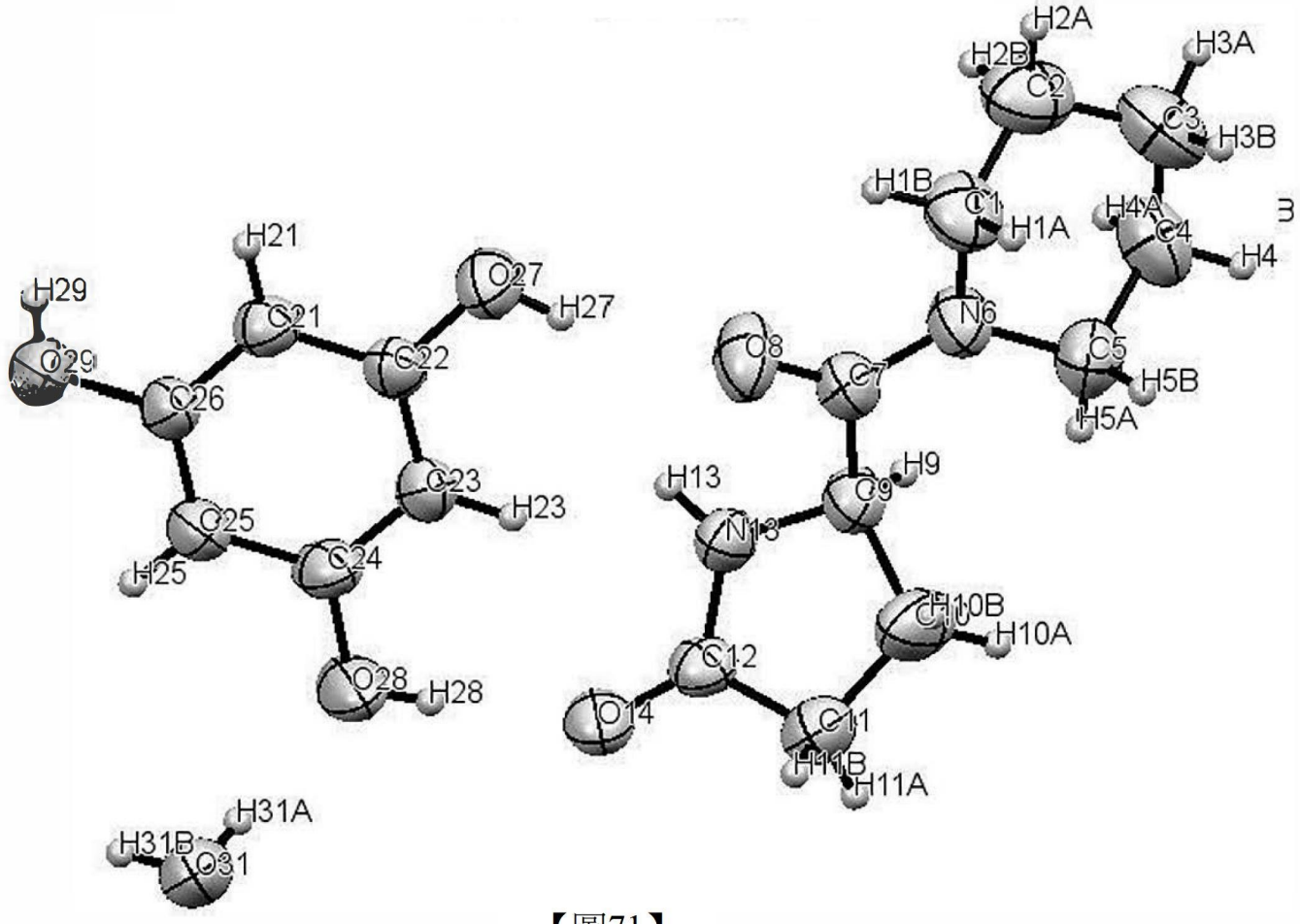


【圖69】

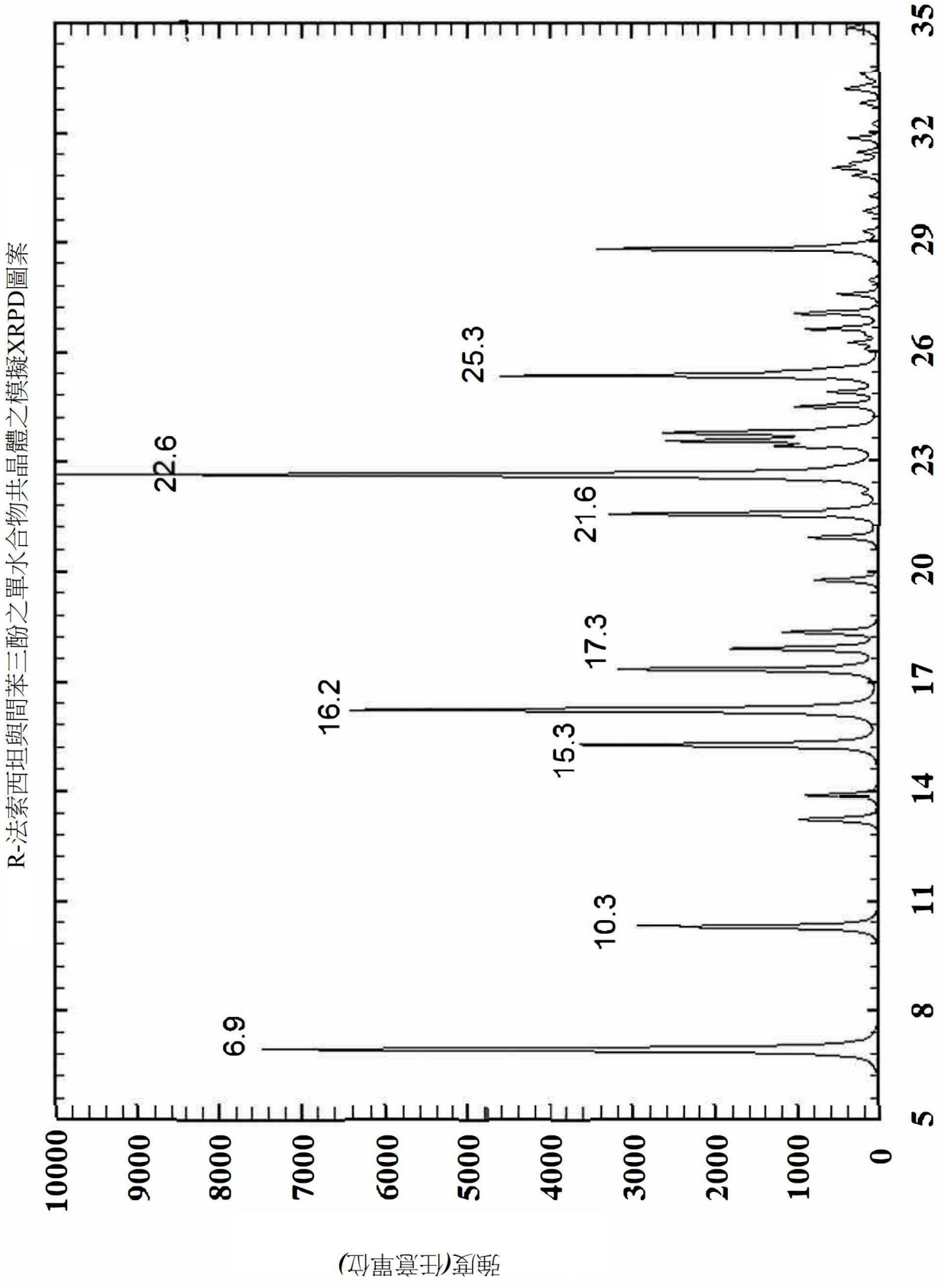

間苯三酚之DSC熱分析圖
^exo
積分 -651.67 mJ
標準化 -41.51 Jg^-1
起始 43.66 °C
2 mW
STARe SW 9.10
°C

【圖70】

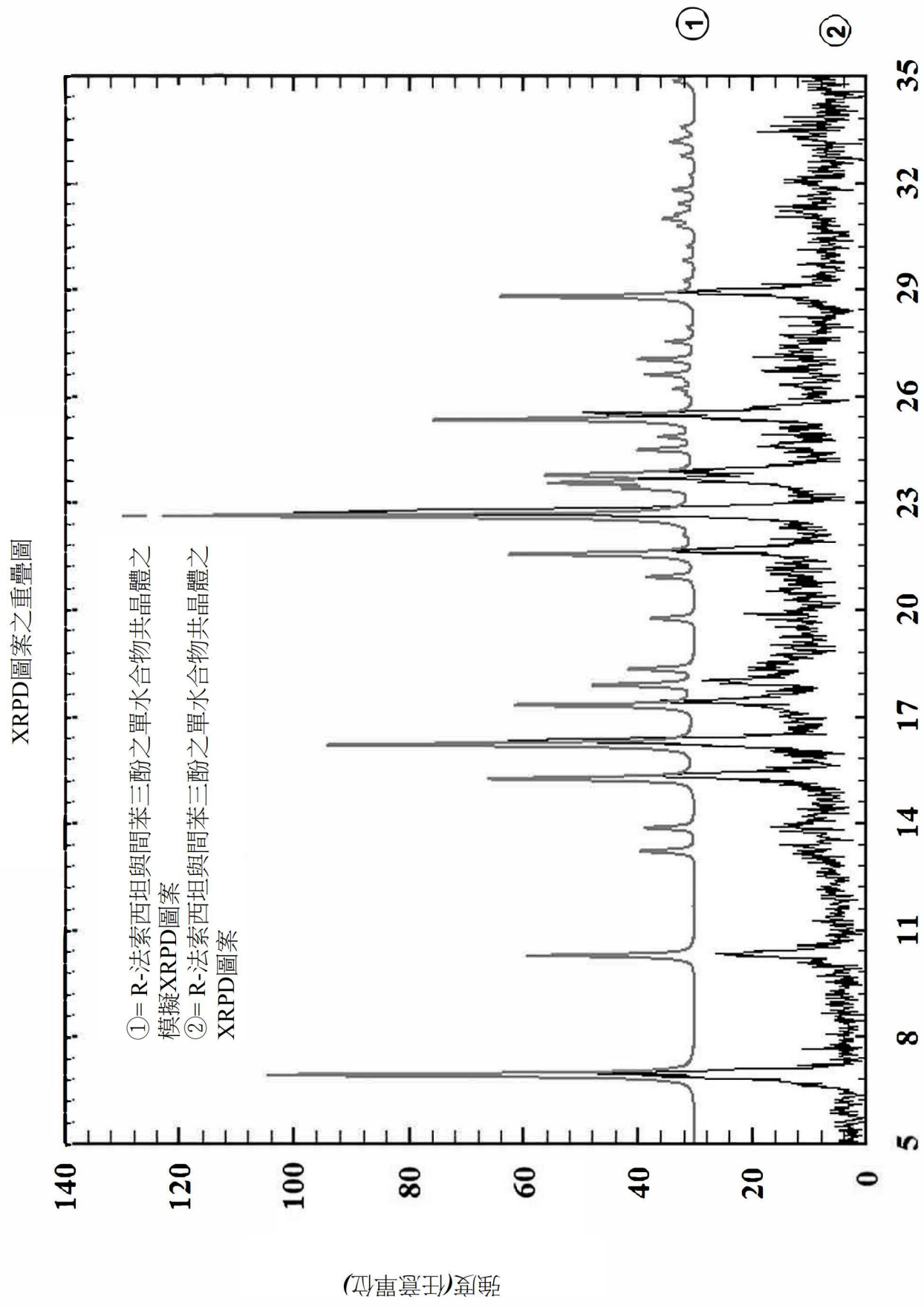
R·法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之ORTEP



【圖71】

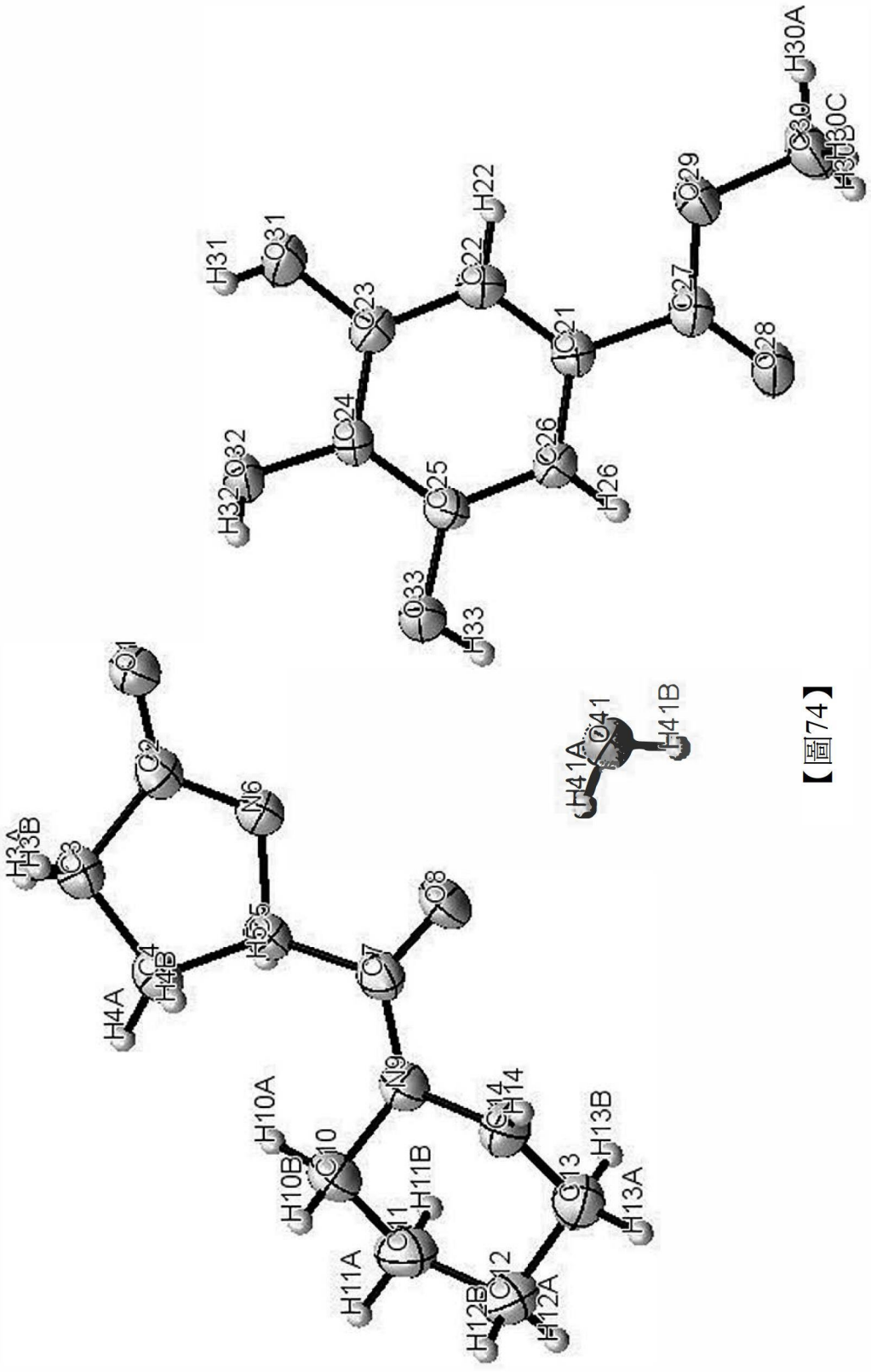

R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
6.9
10.3
15.3
16.2
17.3
21.6
22.6
25.3
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖72】

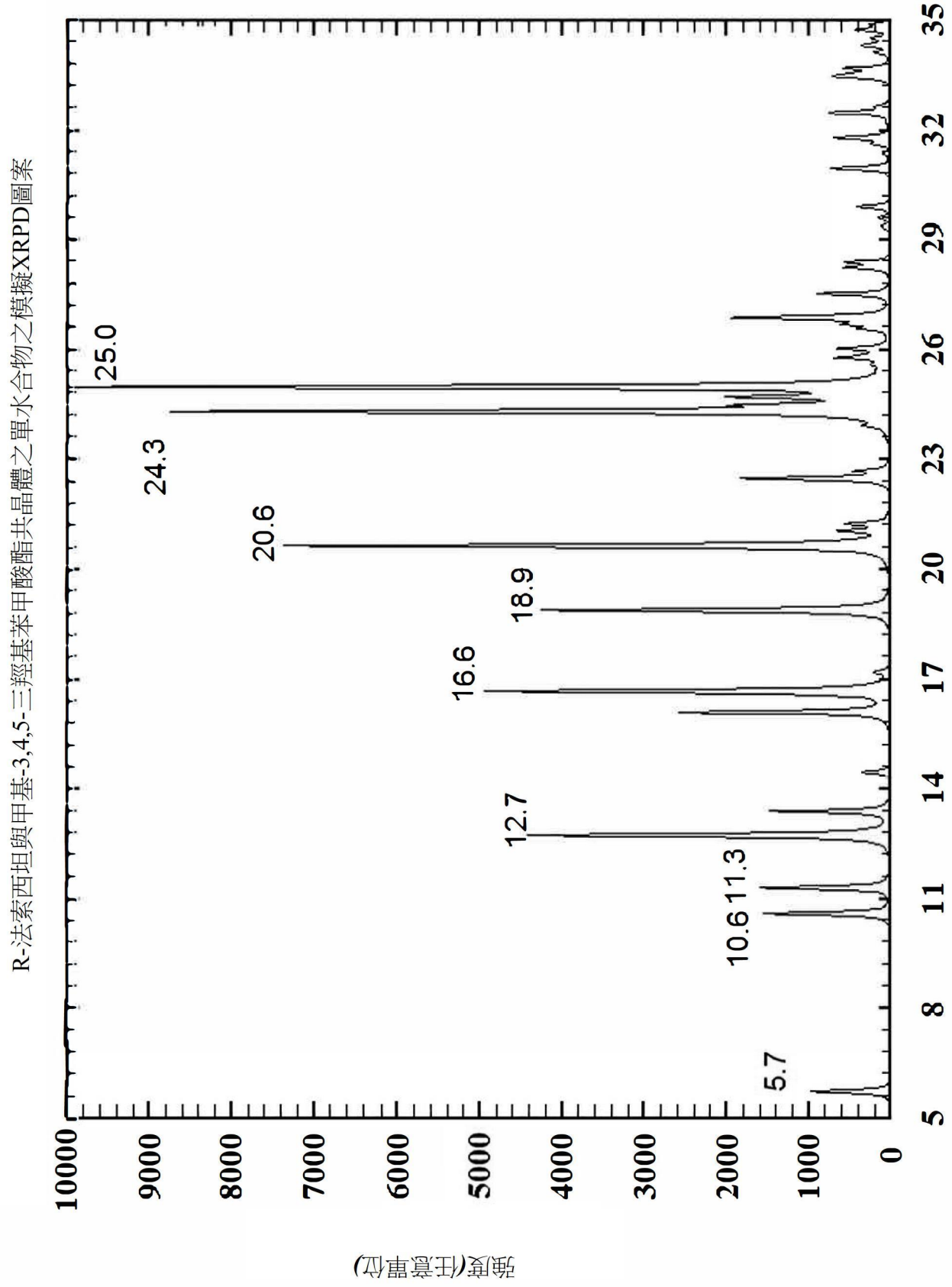

XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之模擬XRPD圖案
②= R-法索西坦與間苯三酚之單水合物共晶體之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
①
②
0
20
40
60
80
100
120
140
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖73】

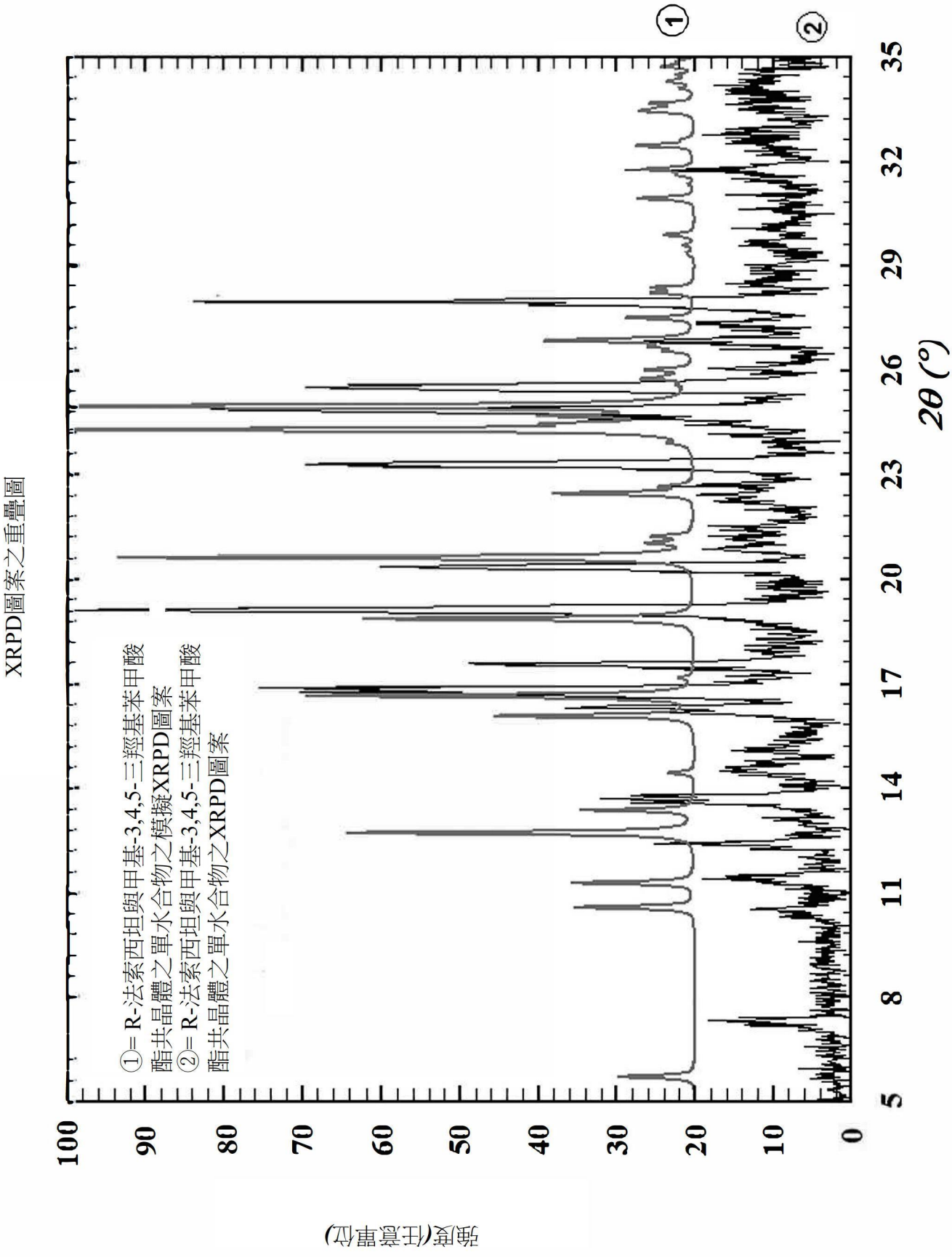
R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之ORTEP



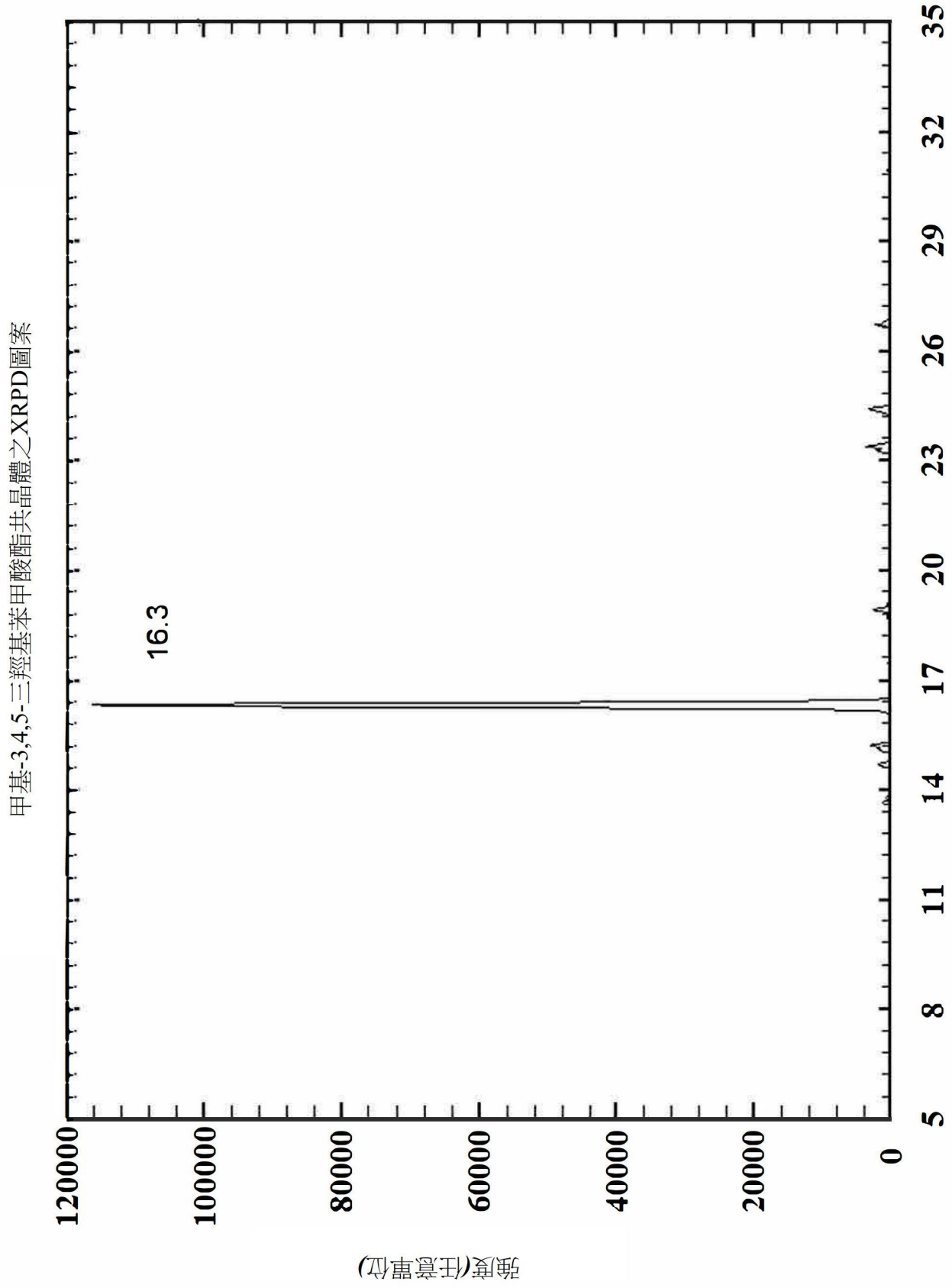
【圖74】


R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之模擬XRPD圖案
25.0
24.3
20.6
18.9
16.6
12.7
11.3
10.6
5.7
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖75】

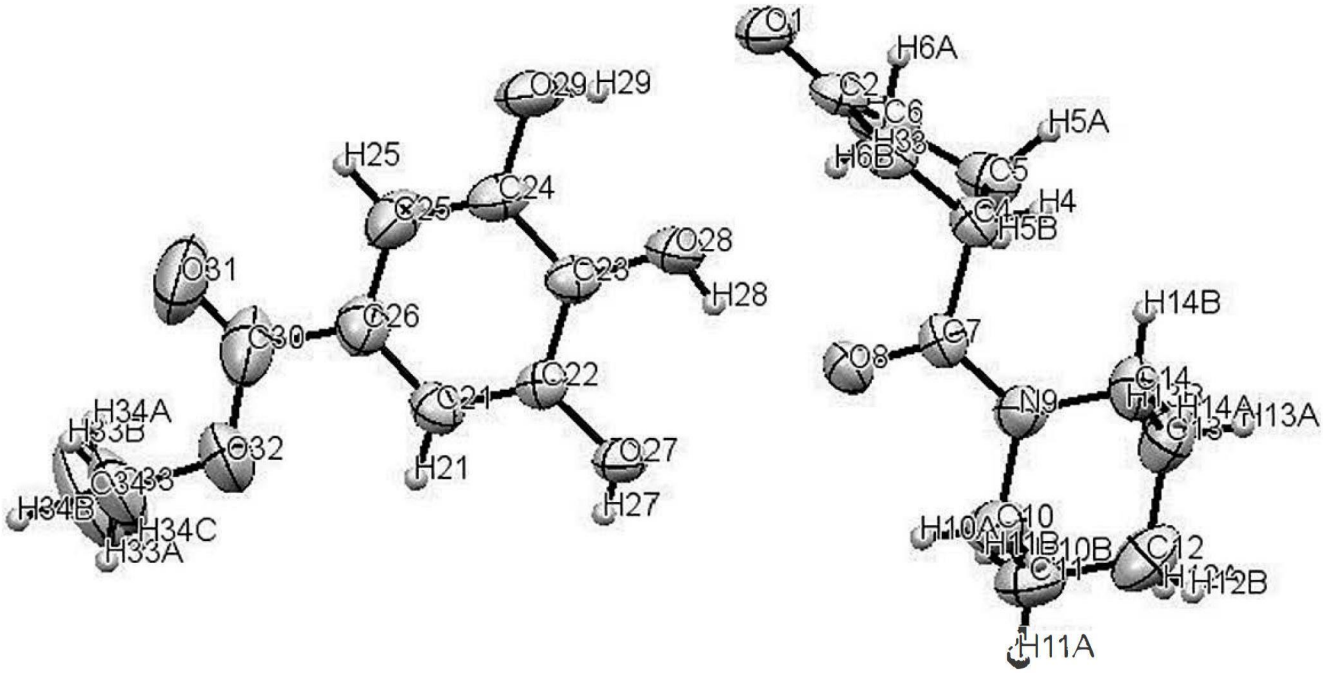

XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之模擬XRPD圖案
②= R-法索西坦與甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
①
②

【圖76】

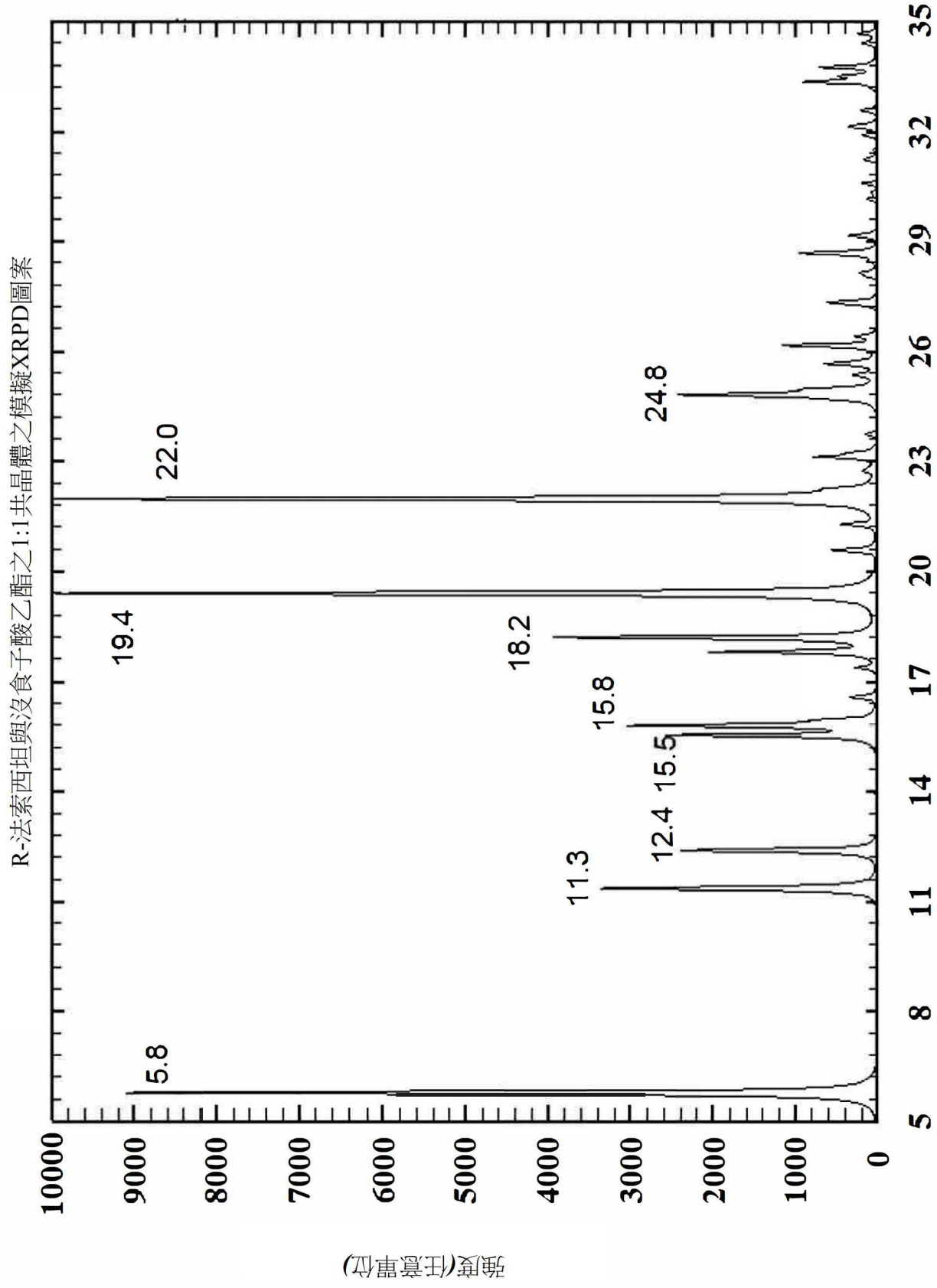

甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之XRPD圖案
16.3
強度(任意單位)
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)

【圖77】

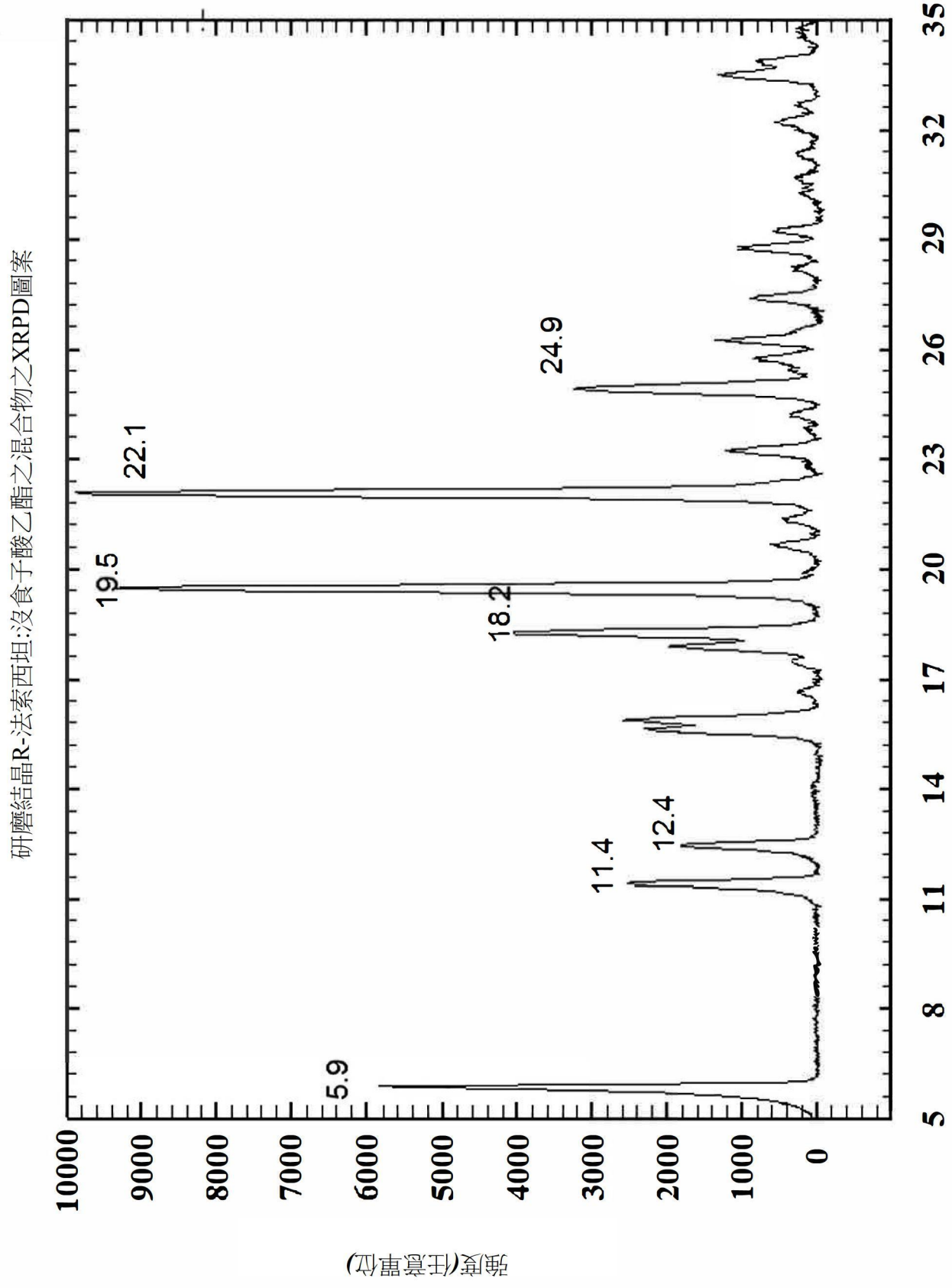
R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體之ORTEP



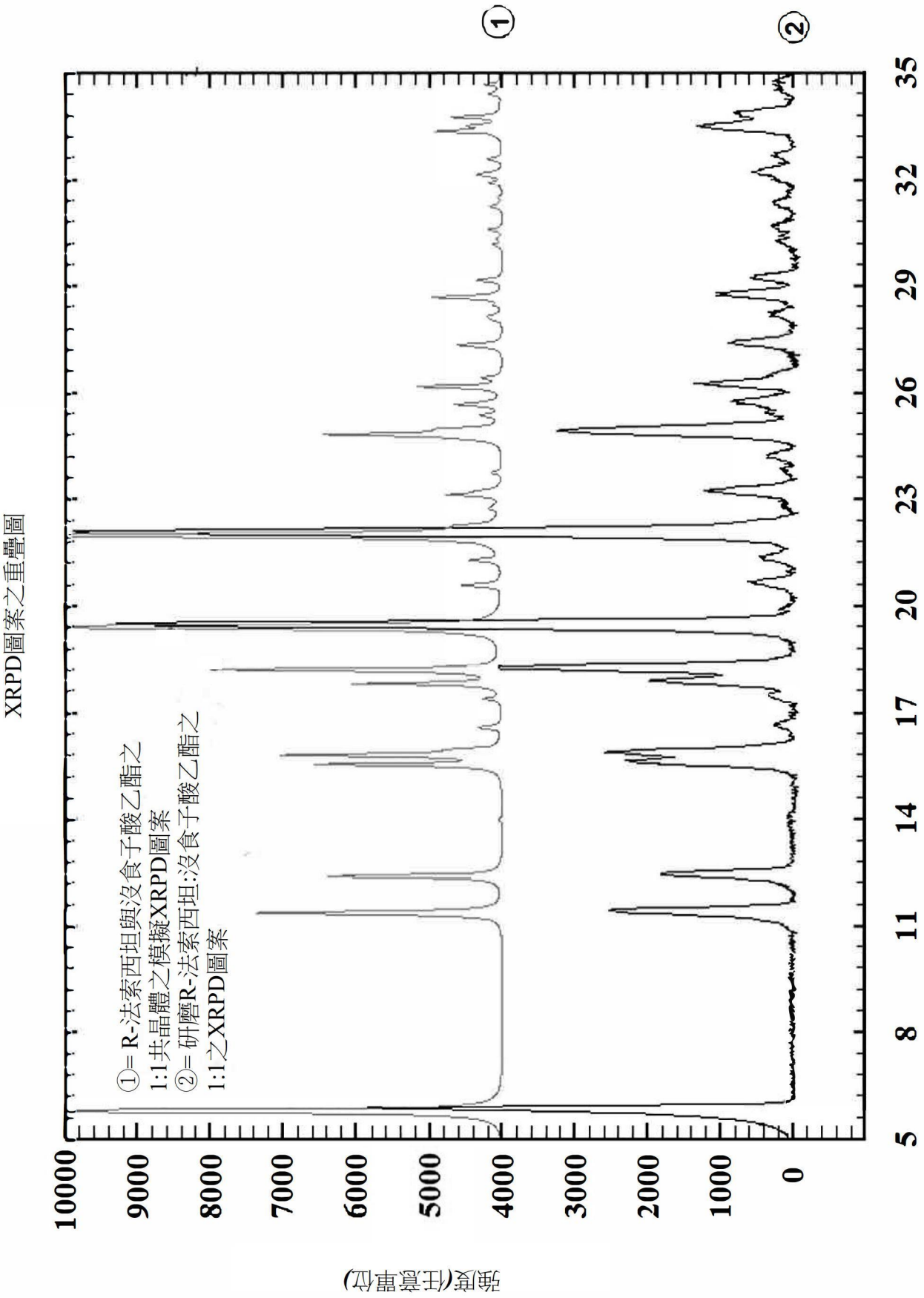
【圖78】


R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.8
19.4
22.0
18.2
24.8
15.8
15.5
12.4
11.3
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

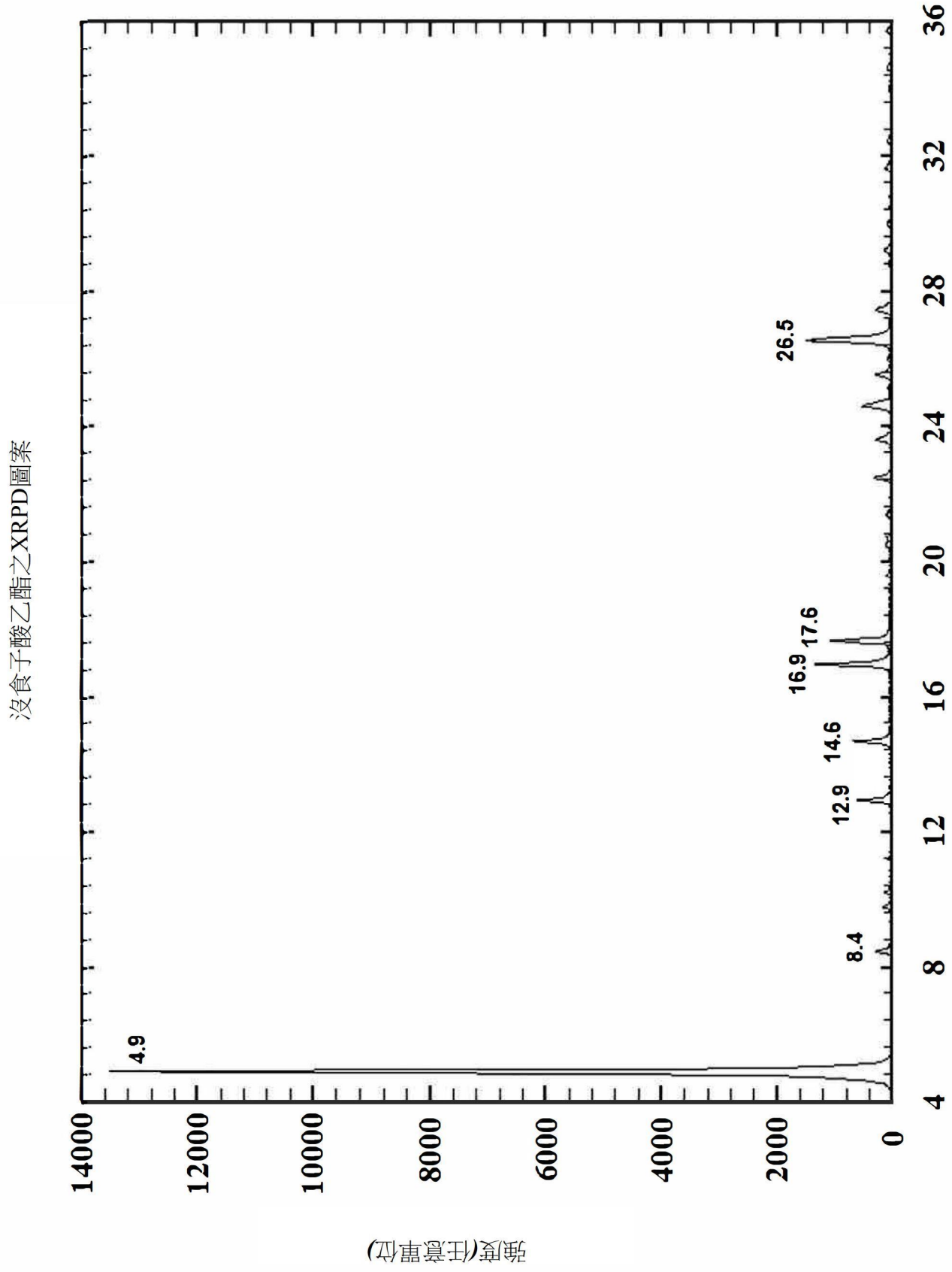
【圖79】


研磨結晶R-法索西坦:沒食子酸乙酯之混合物之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.9
11.4
12.4
18.2
19.5
22.1
24.9
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

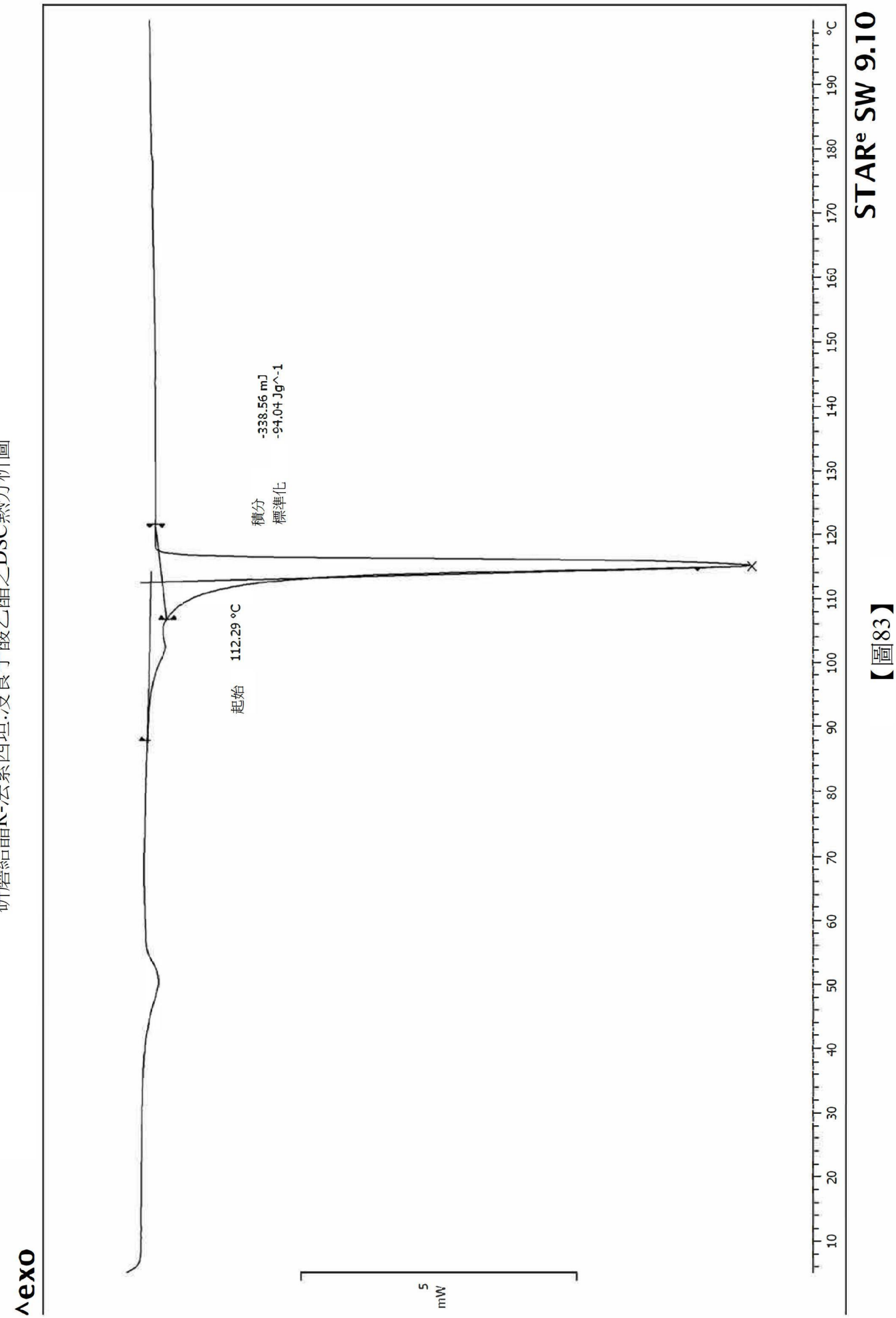
【圖80】


XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:1共晶體之模擬XRPD圖案
②= 研磨R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1之XRPD圖案
①
②
強度(任意單位)
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)

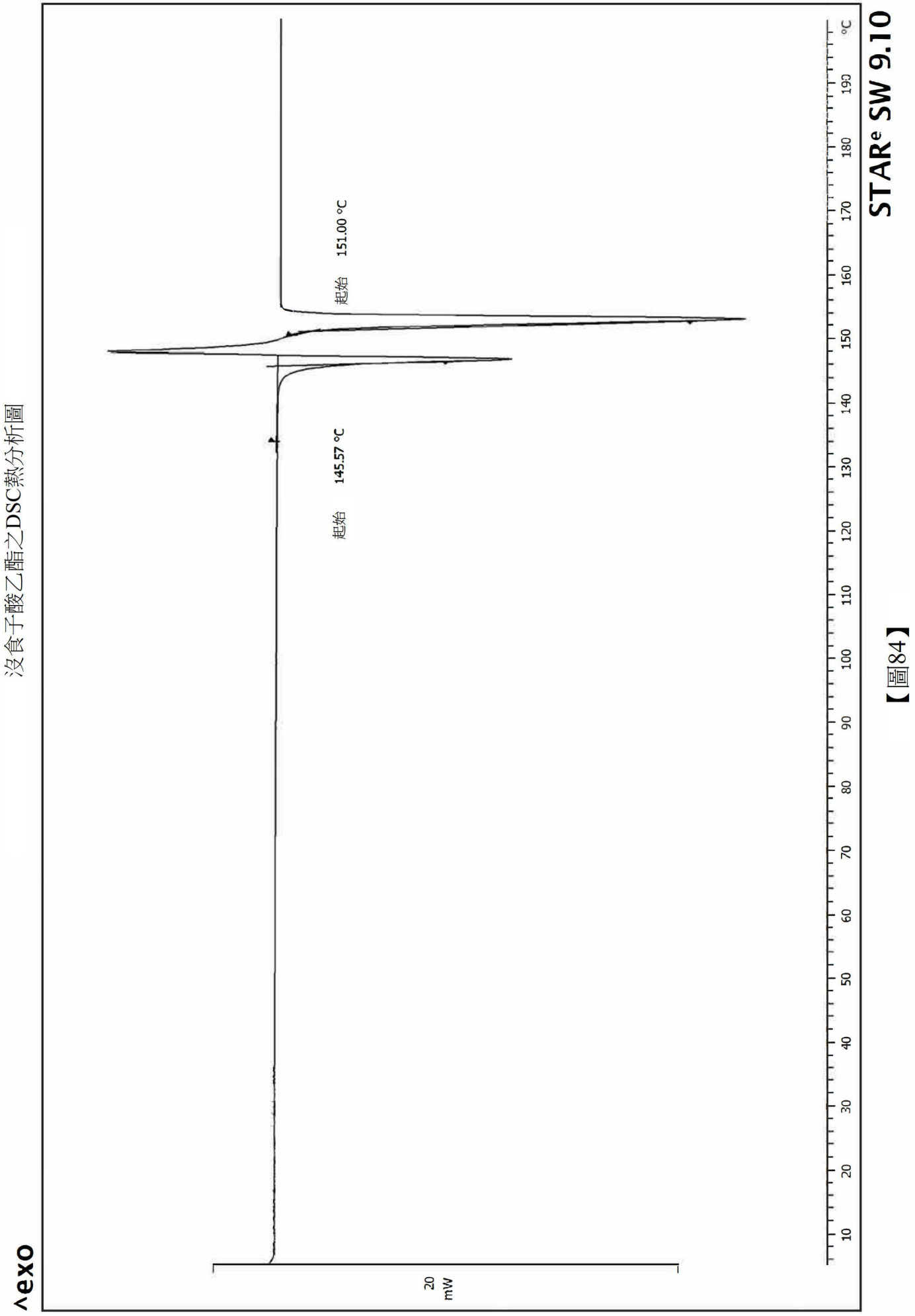
【圖81】


沒食子酸乙酯之XRPD圖案
強度(任意單位)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
2θ (°)
4.9
8.4
12.9
14.6
16.9
17.6
26.5

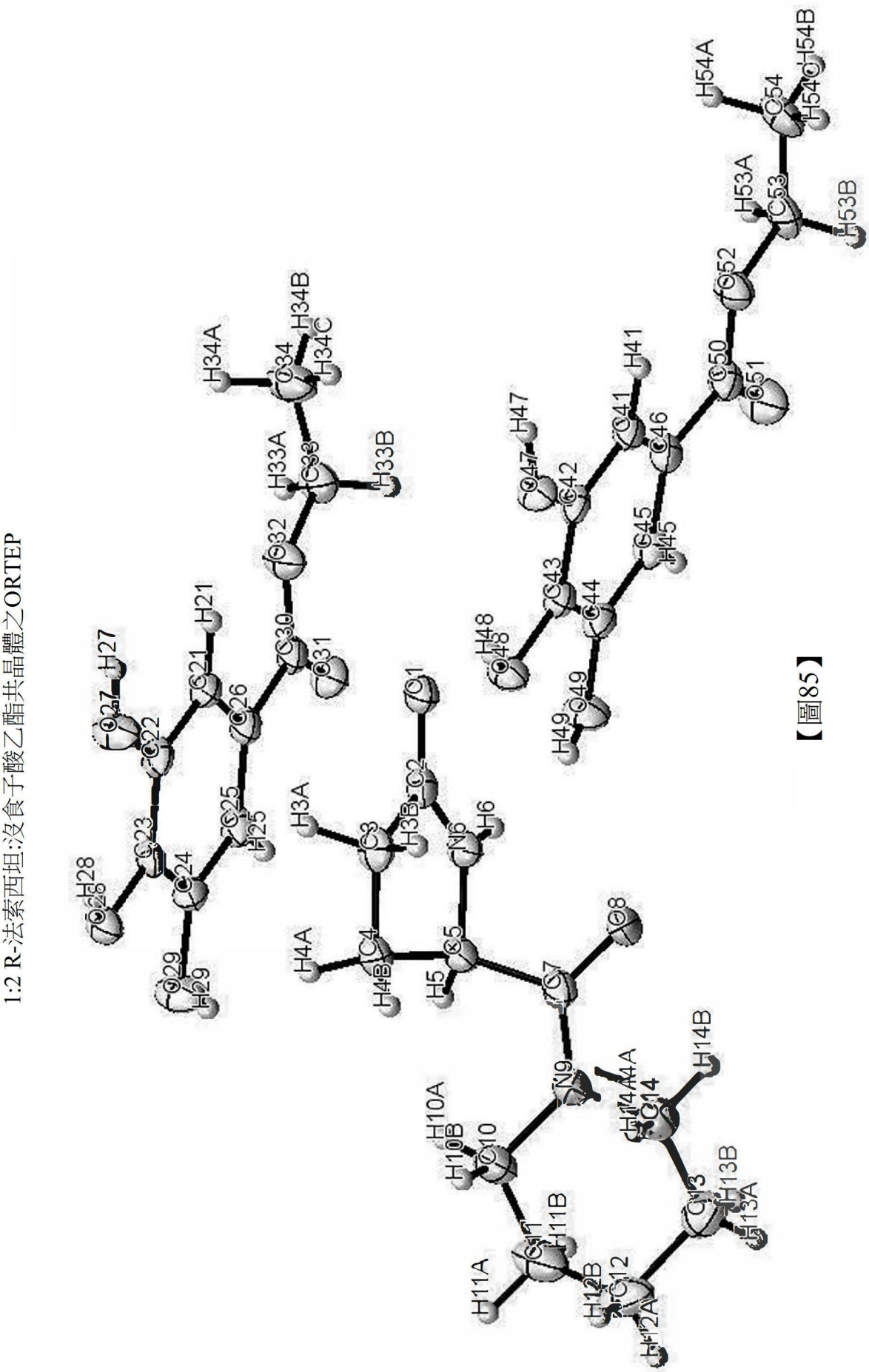
【圖82】


研磨結晶R-法索西坦:沒食子酸乙酯之DSC熱分析圖
exo
5
mW
起始 112.29 °C
積分 -338.56 mJ
標準化 -94.04 Jg^-1
STARe SW 9.10
°C

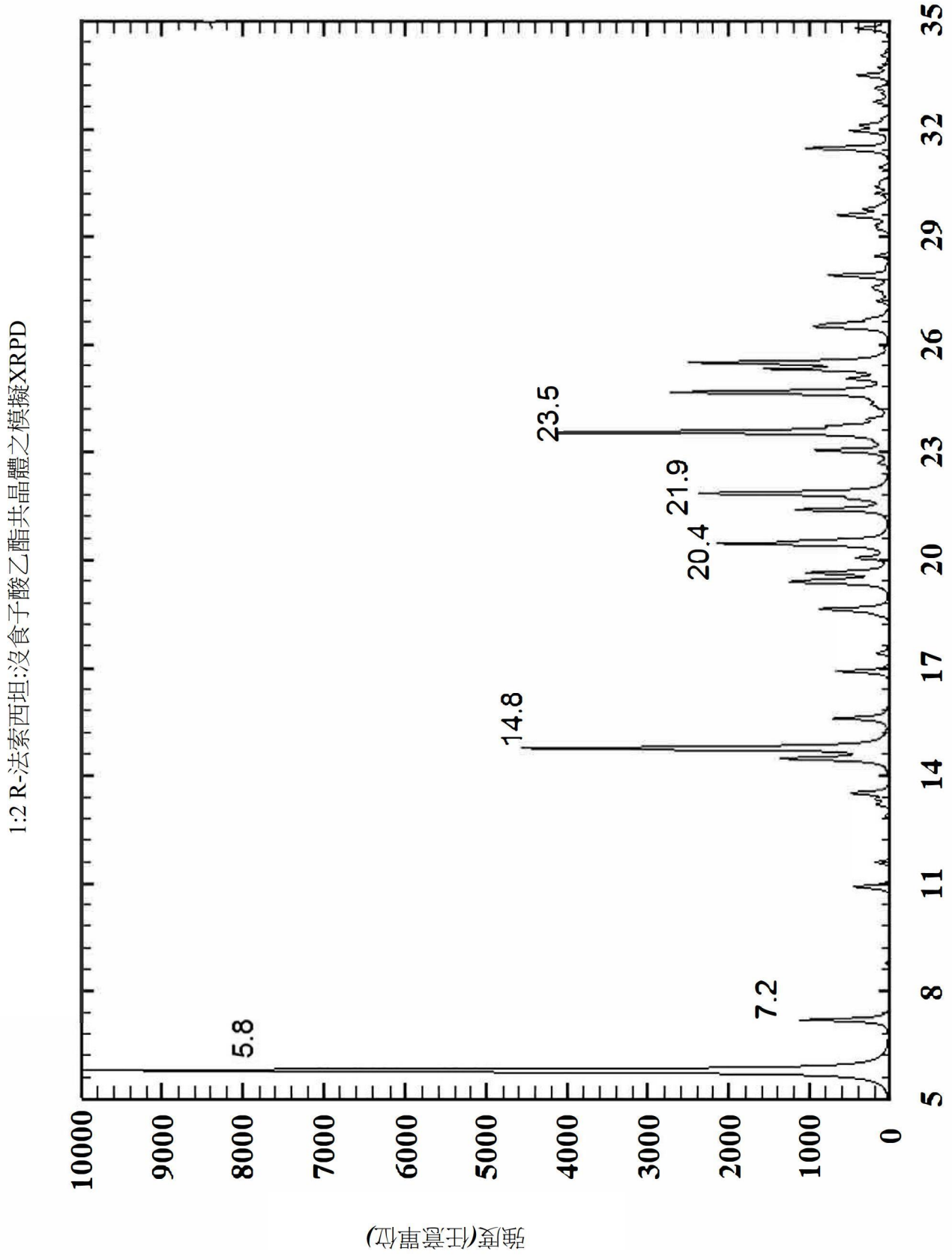
【圖83】



【圖84】

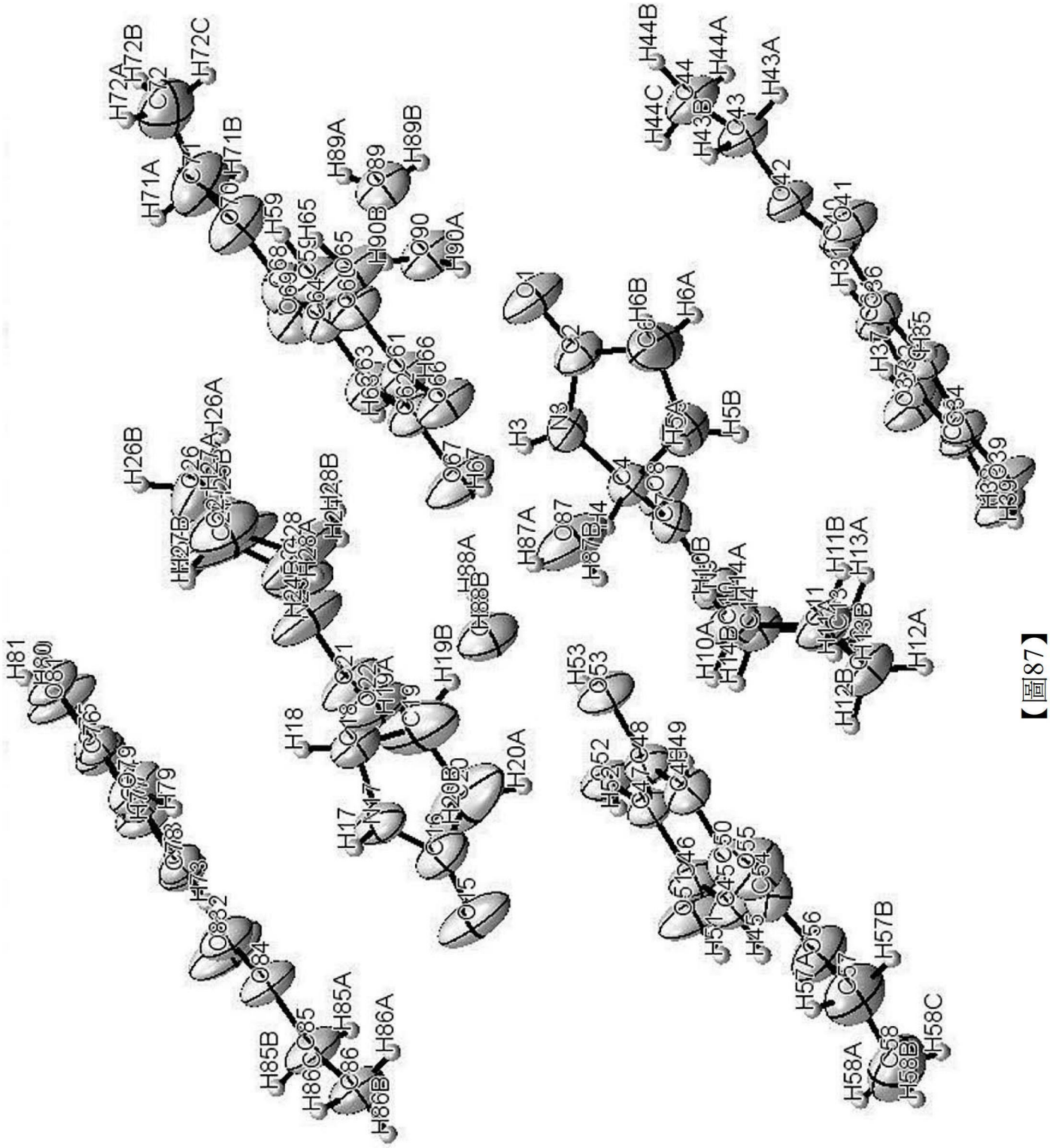

1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之ORTEP
H54A
O54
H54C
H54B
H53A
C53
H53B
O52
C50
O51
H41
C41
C46
H47
O47
C42
C45
H45
O48
C43
C44
H48
O49
H49
O1
C2
H3A
C3
H3B
N6
H6
H4A
C4
H4B
C5
H5
C7
O8
N9
H14A
H14B
O14
H10A
H10B
O10
C11
H11B
H11A
H12B
C12
H12A
C13
H13B
H13A

【圖85】

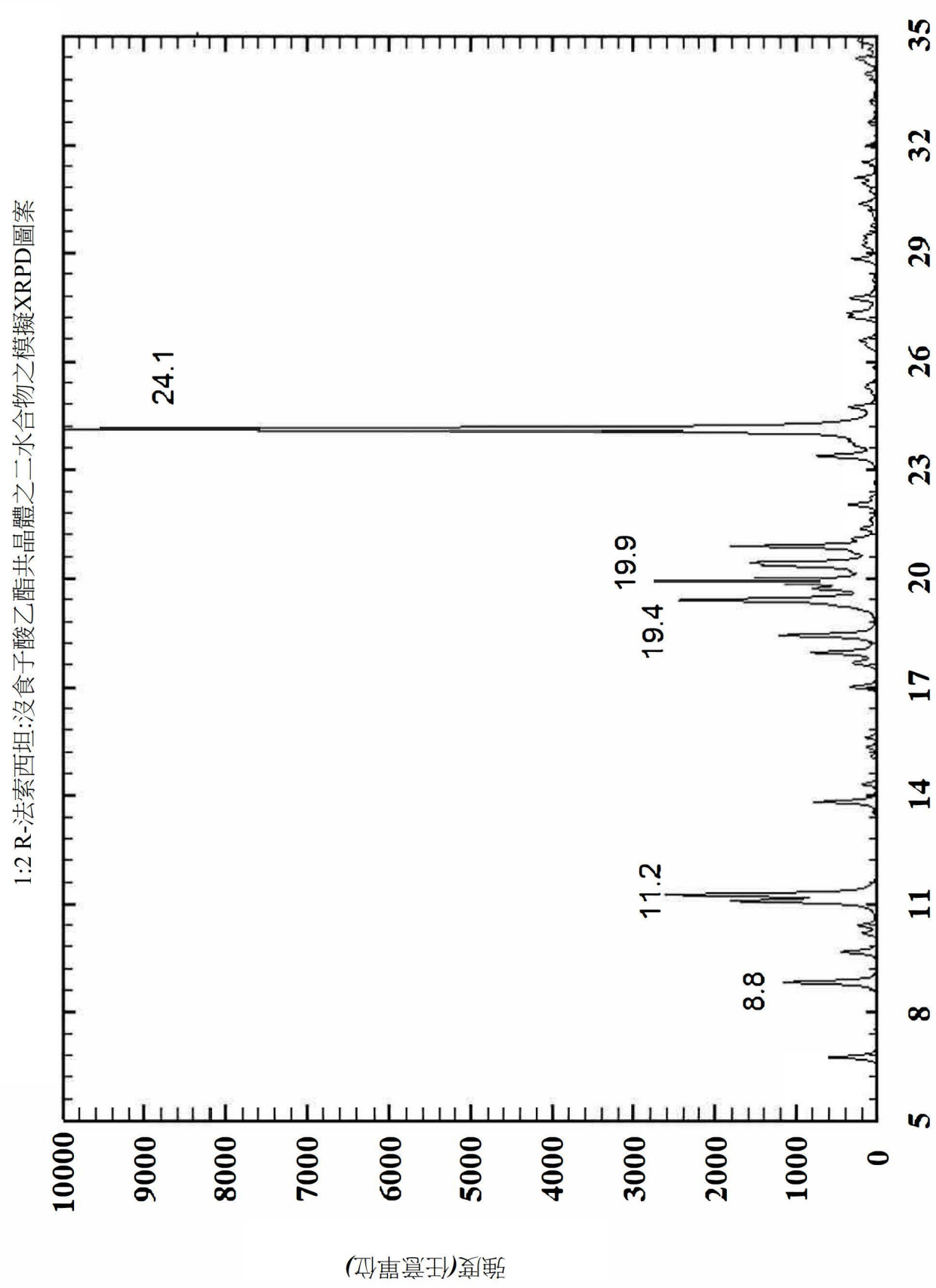

1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之模擬XRPD
強度(任意單位)
2θ (°)
5.8
7.2
14.8
20.4
21.9
23.5
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖86】

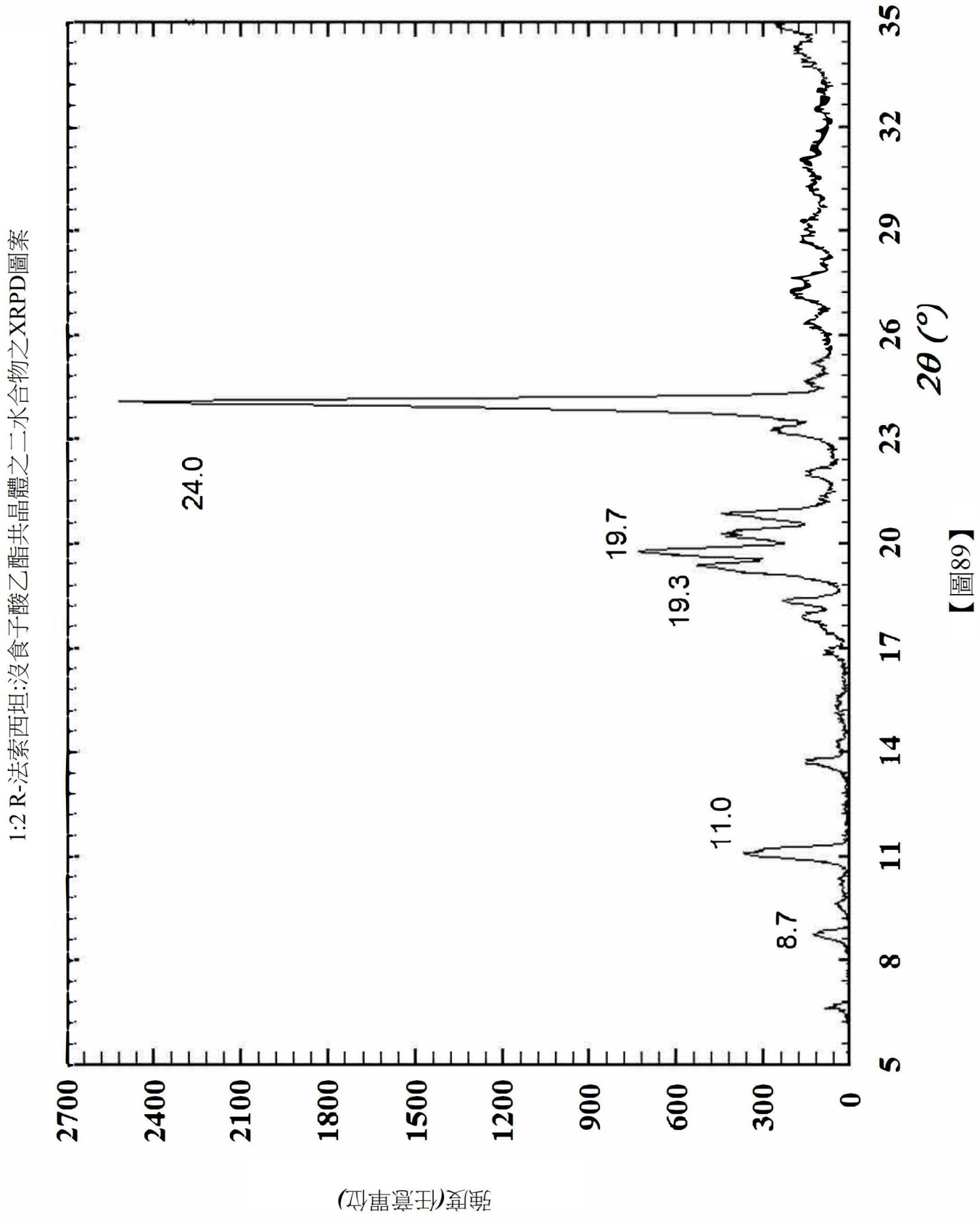
二水合物1:2 R-法索西坦與沒食子酸乙酯共晶體之ORTEP



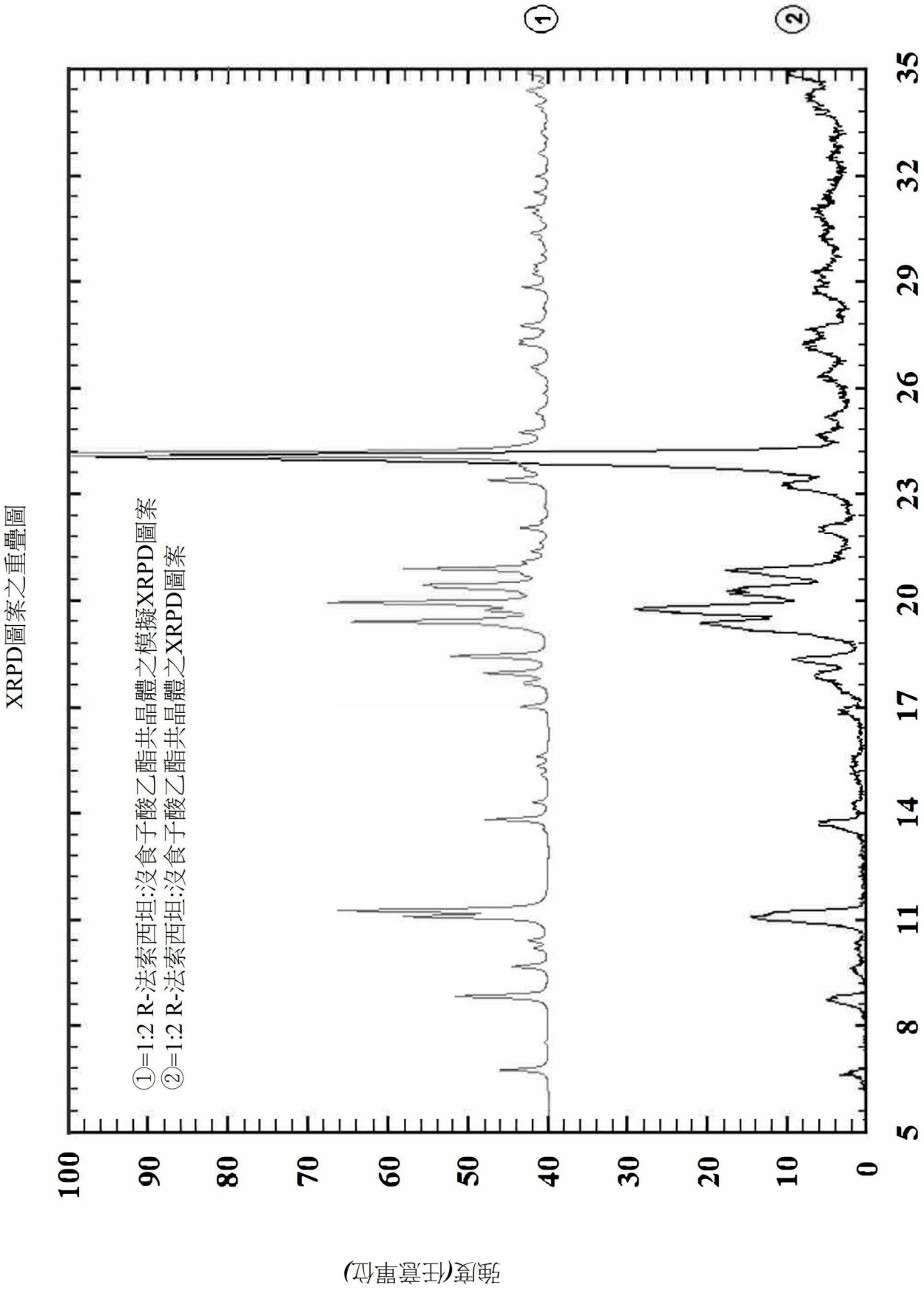
【圖87】


1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之模擬XRPD圖案
24.1
19.9
19.4
11.2
8.8
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖88】

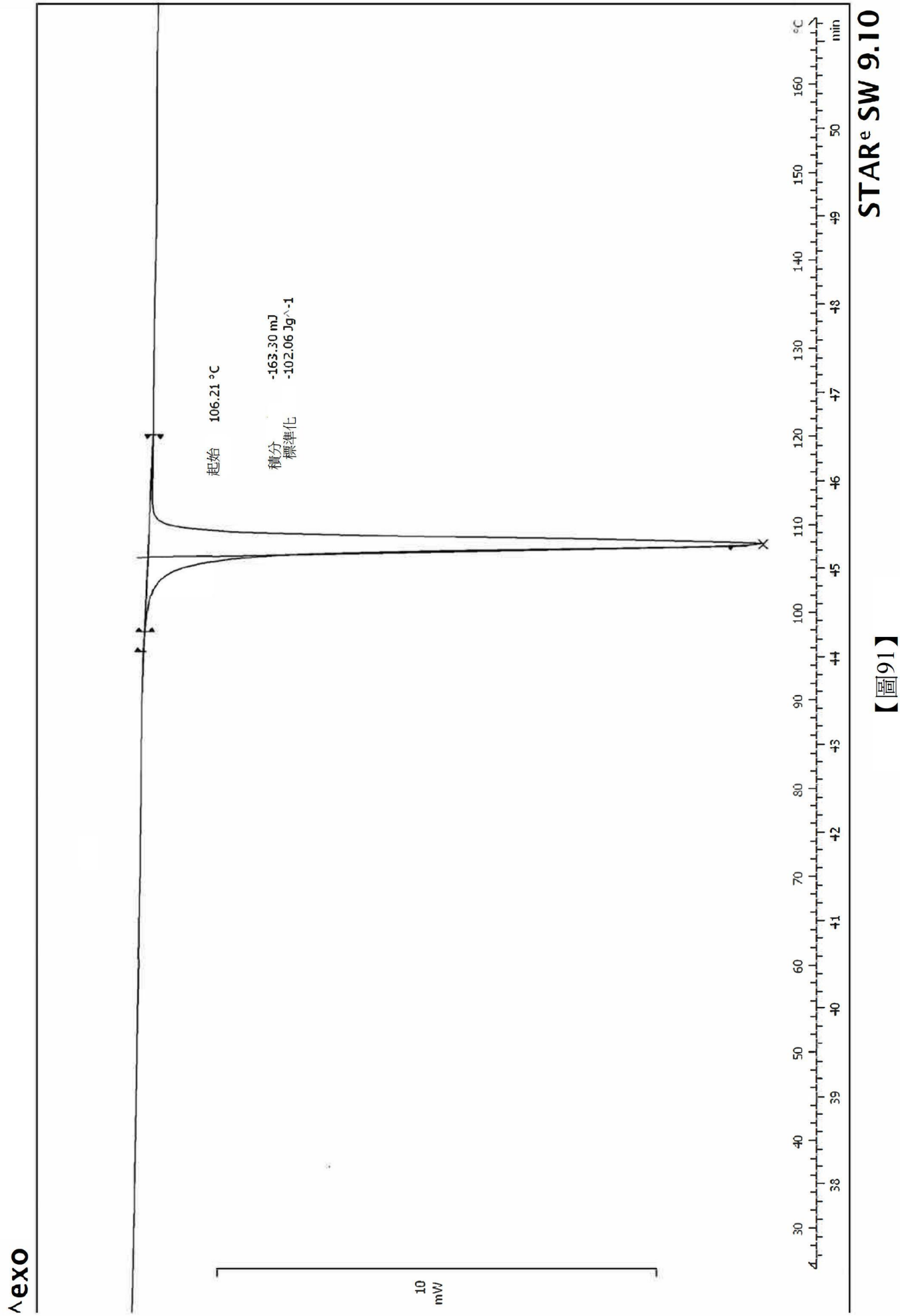

1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之二水合物之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
24.0
19.7
19.3
11.0
8.7
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖89】


XRPD圖案之重疊圖
①=1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之模擬XRPD圖案
②=1:2 R-法索西坦:沒食子酸乙酯共晶體之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
①
②
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

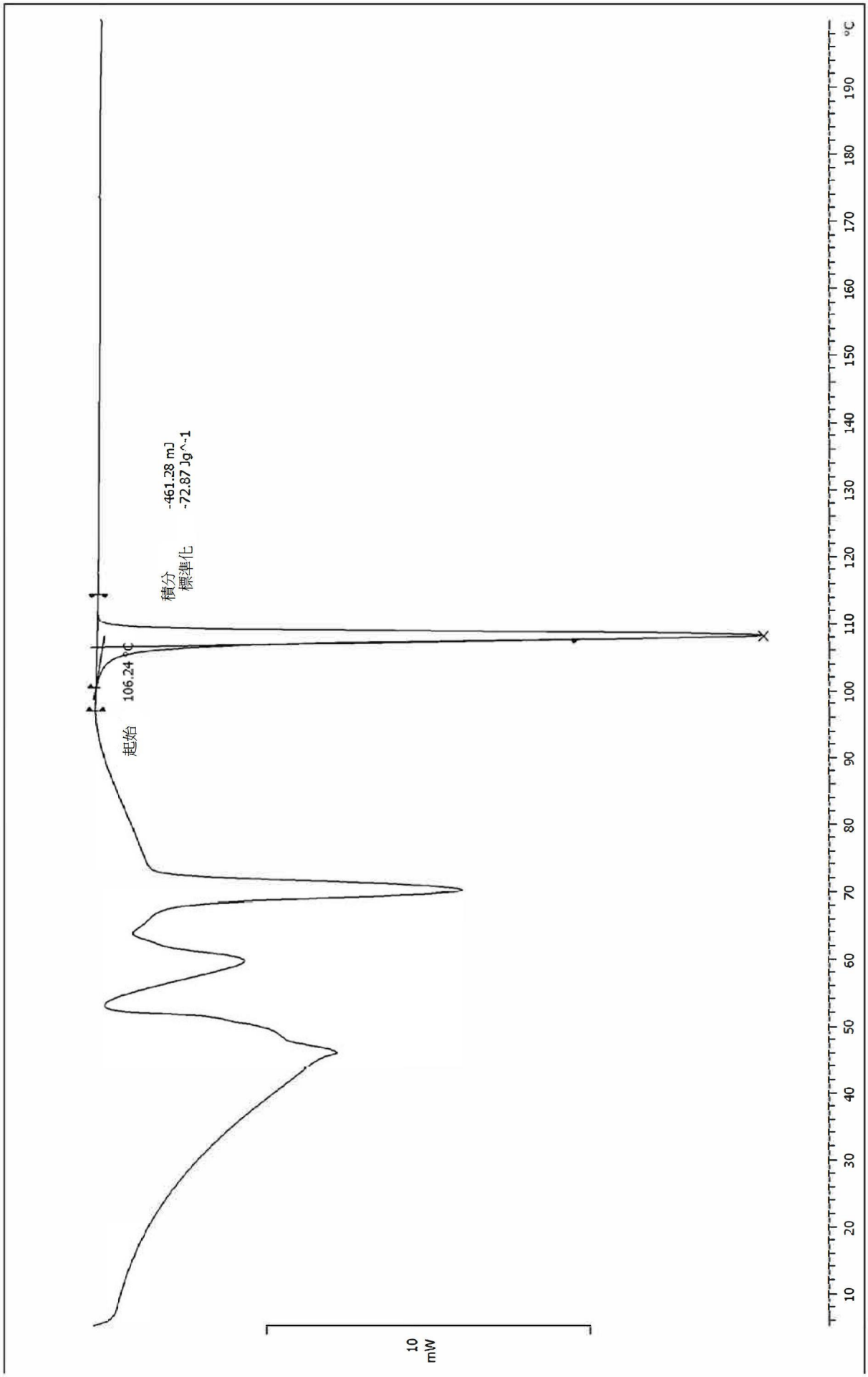
【圖90】

R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物之循環DSC熱分析圖

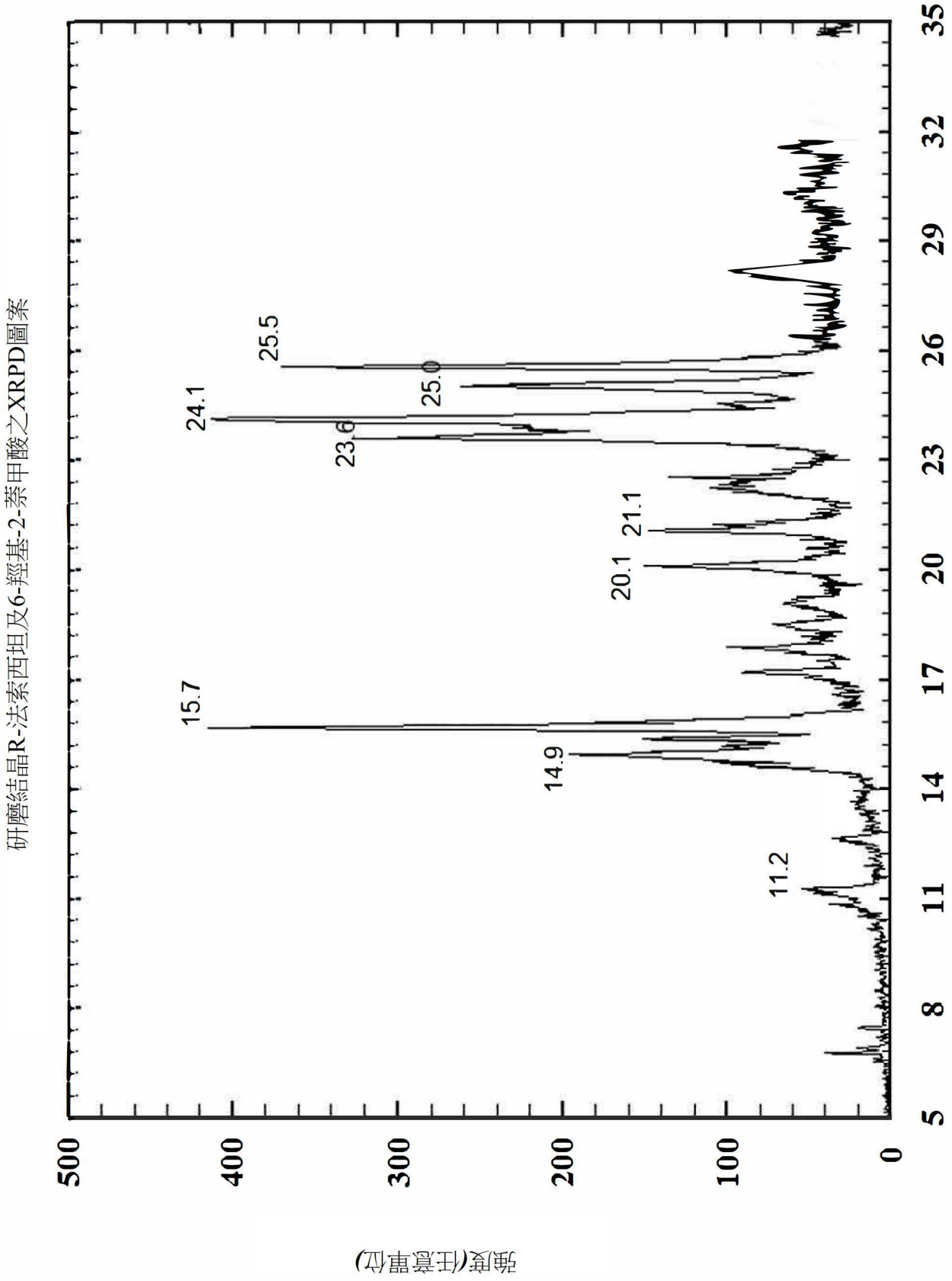


【圖91】

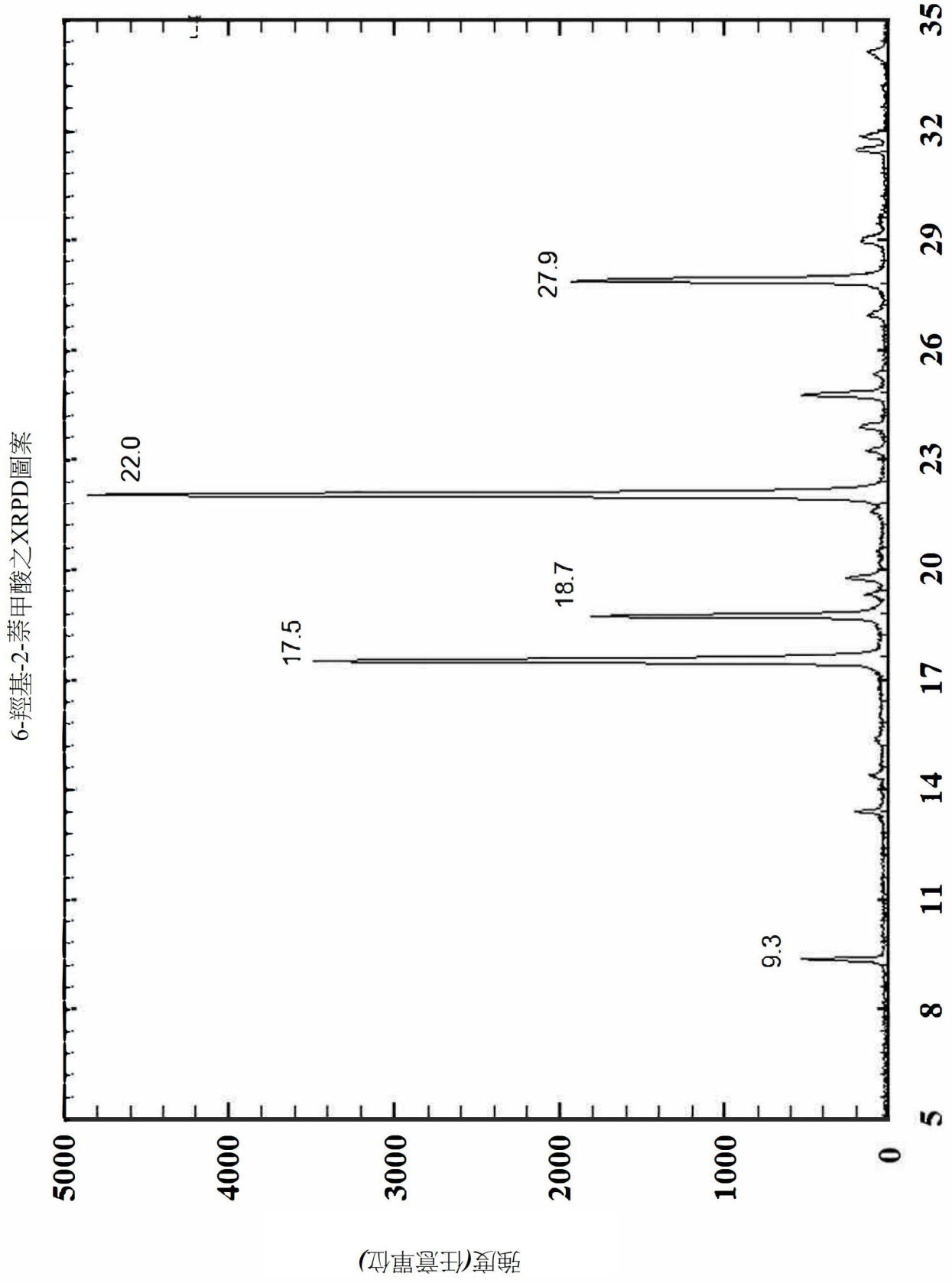
R-法索西坦與沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的DSC熱分析圖



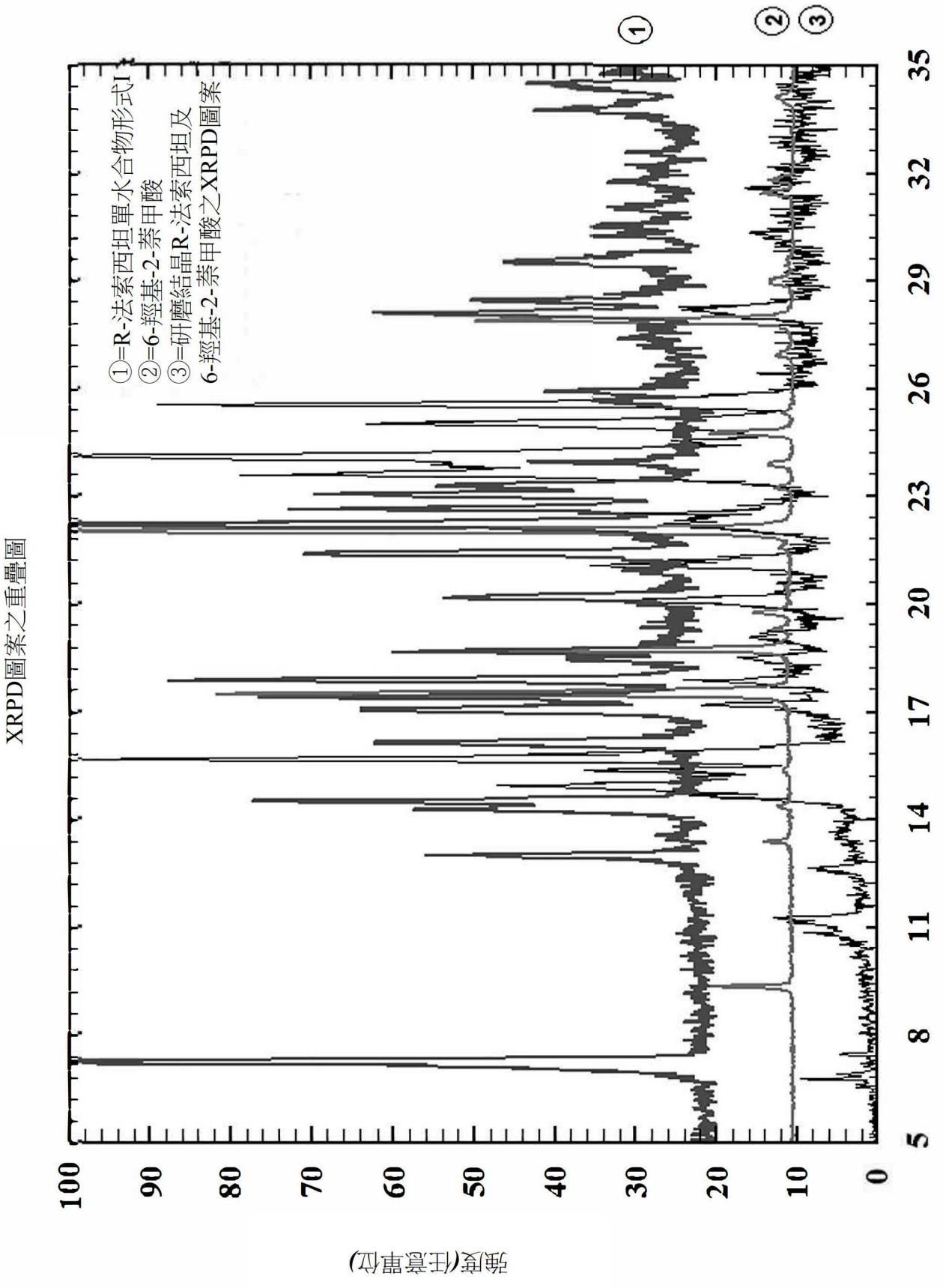
【圖92】


研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
15.7
14.9
11.2
24.1
25.5
23.6
20.1
21.1
0
100
200
300
400
500
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖93】

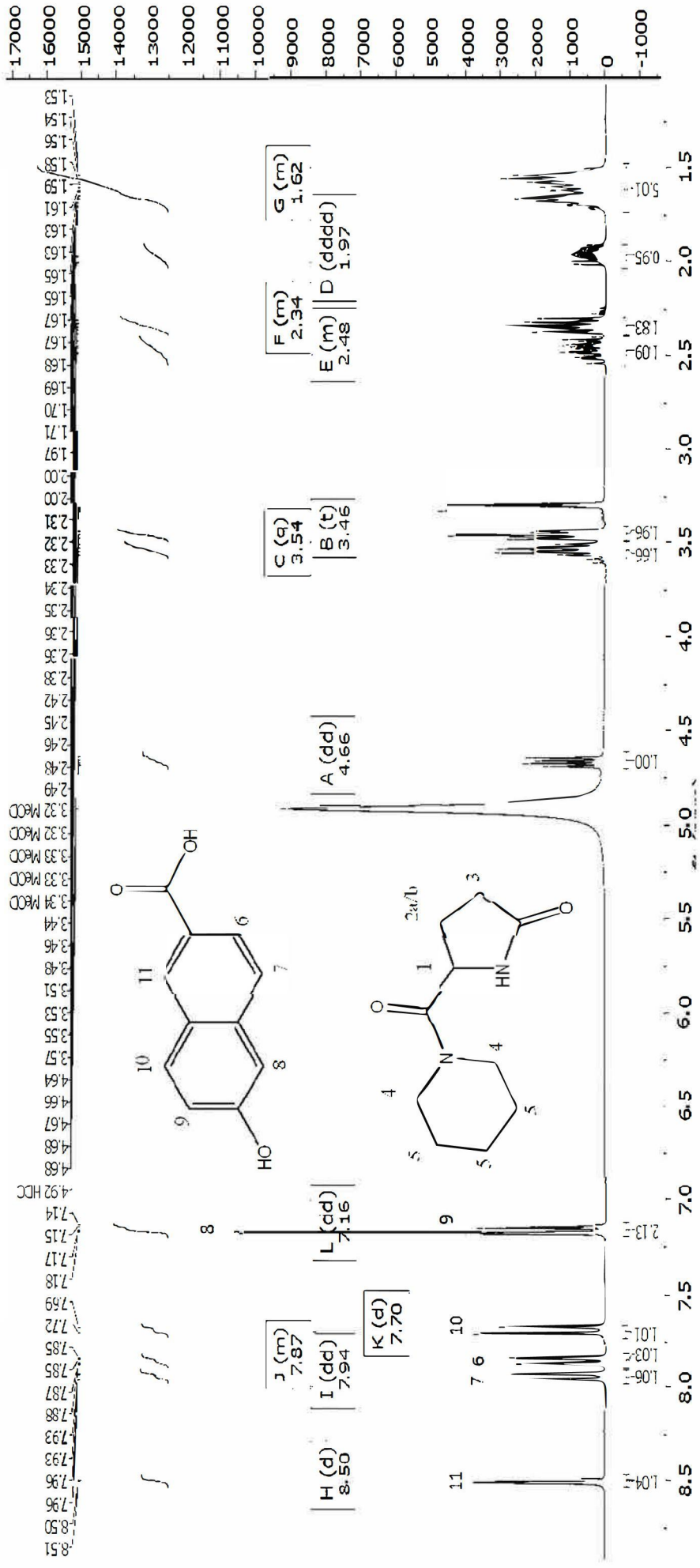

6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
9.3
17.5
18.7
22.0
27.9

【圖94】

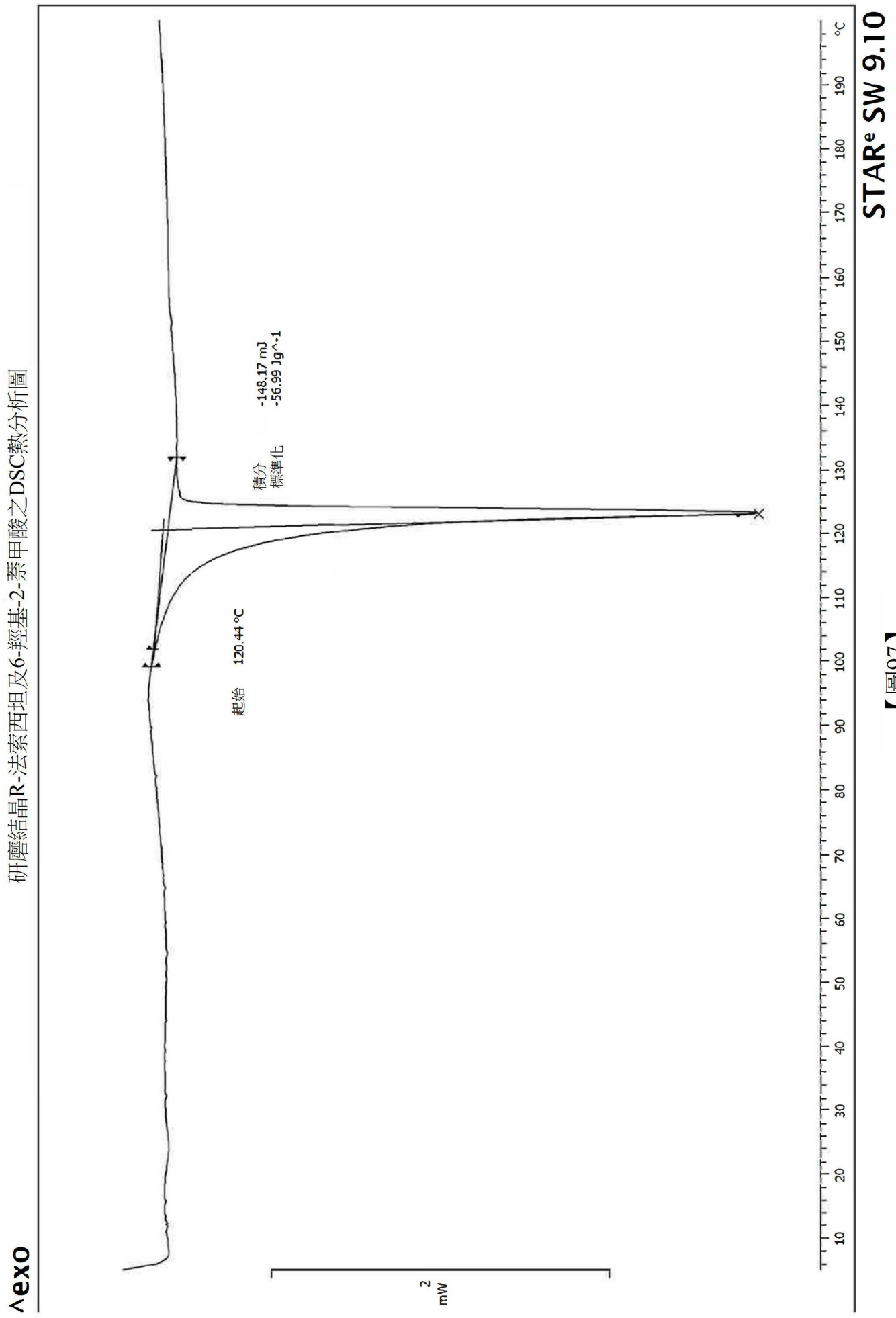

XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦單水合物形式I
②=6-羥基-2-萘甲酸
③=研磨結晶R-法索西坦及
6-羥基-2-萘甲酸之XRPD圖案
①
②
③
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖95】

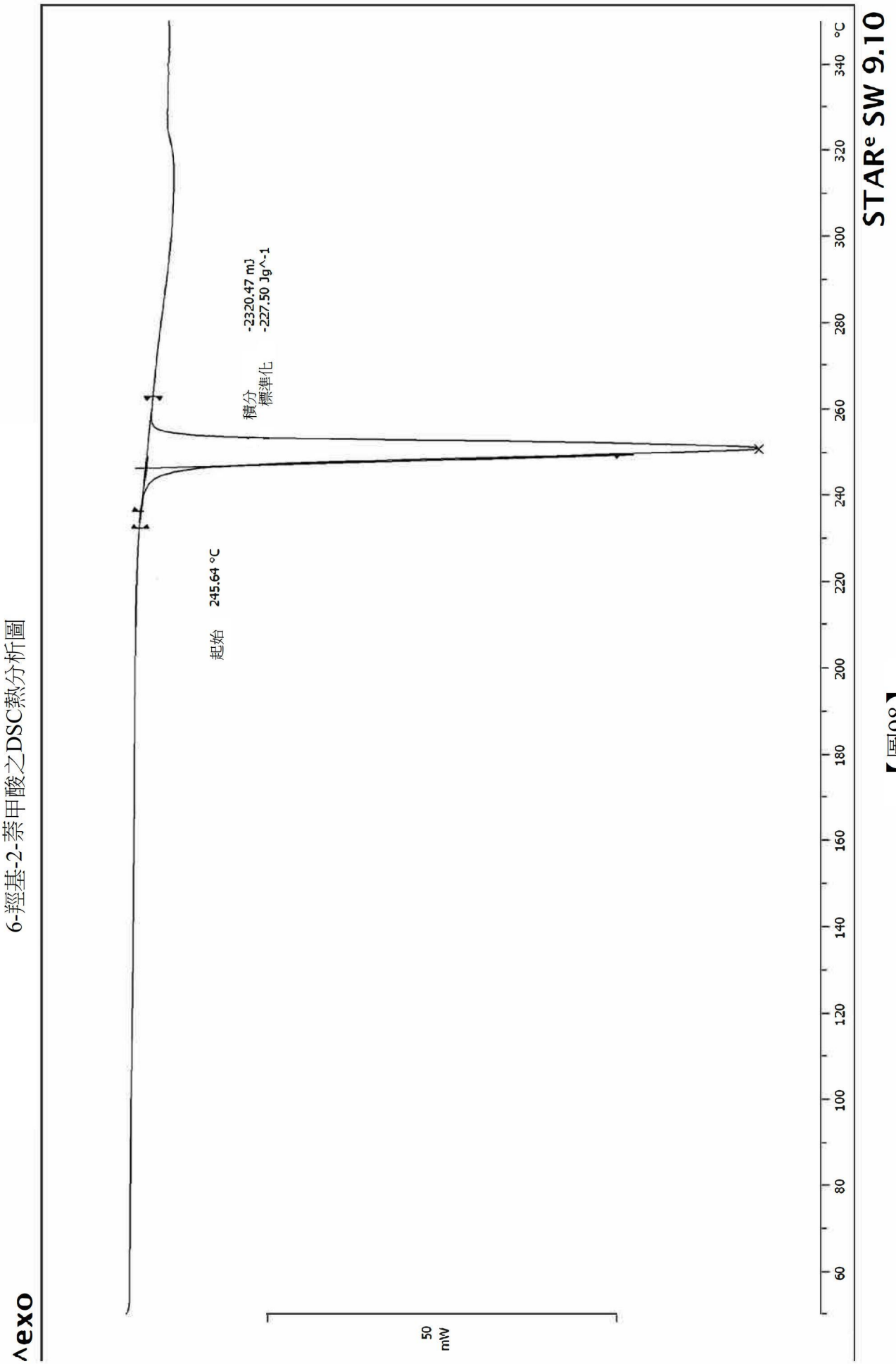
研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之^{1}H-NMR光譜



【圖96】

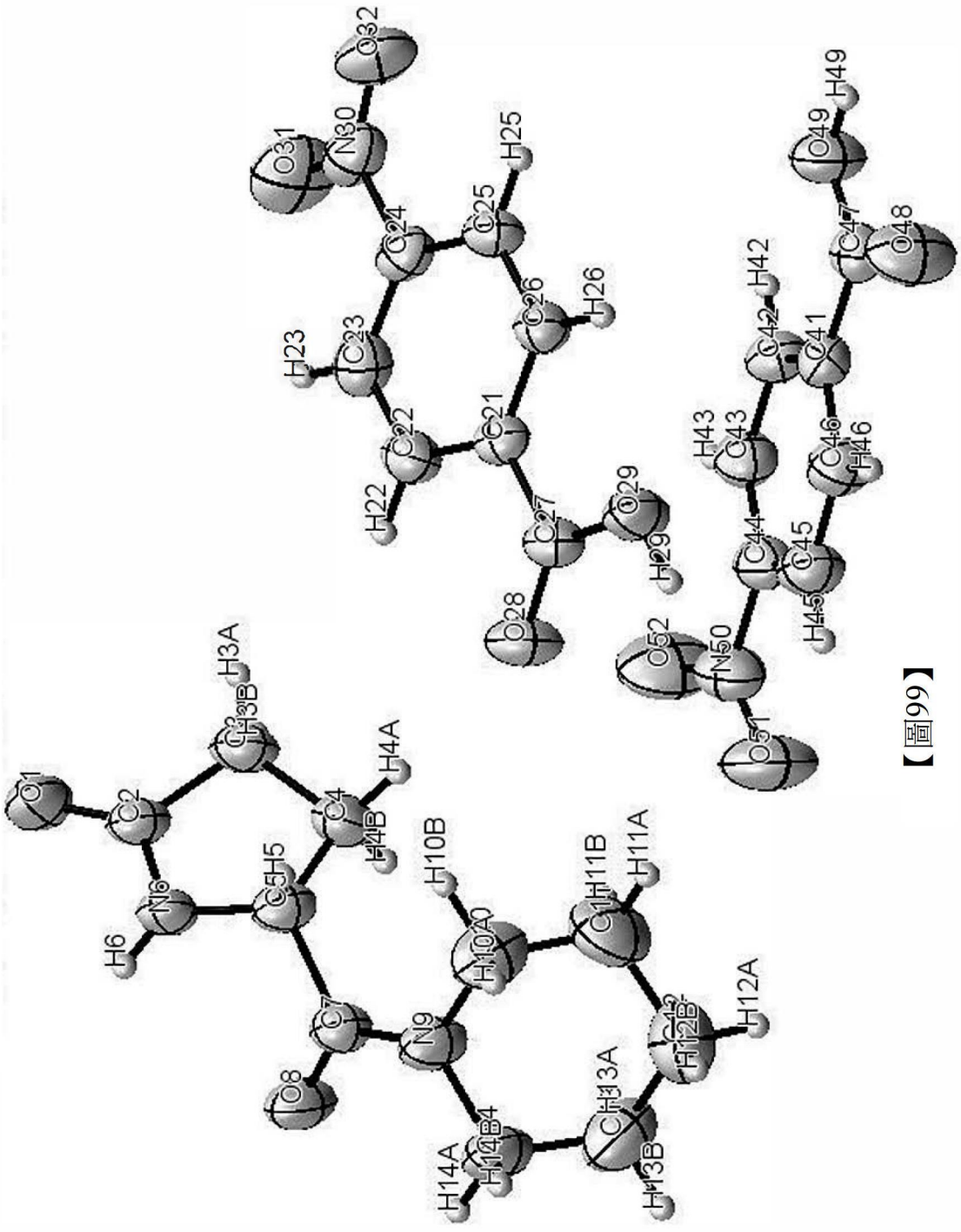

研磨結晶R-法索西坦及6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖
exo
積分 -148.17 mJ
標準化 -56.99 Jg^-1
起始 120.44 °C
2 mW
STARe SW 9.10
°C

【圖97】

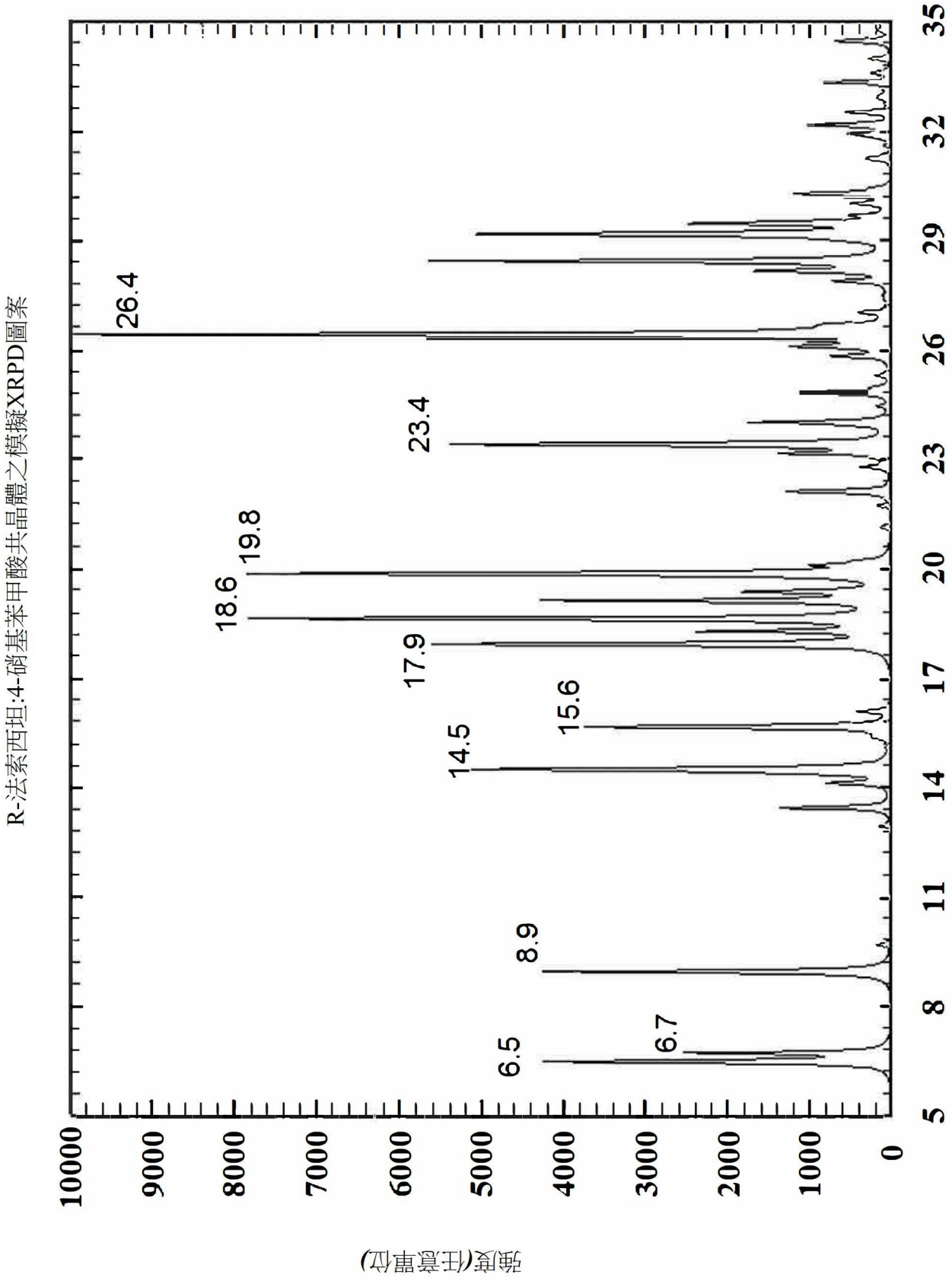

6-羥基-2-萘甲酸之DSC熱分析圖
^exo
50
mW
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340
°C
STARe SW 9.10
起始 245.64 °C
積分 -2320.47 mJ
標準化 -227.50 Jg^-1

【圖98】

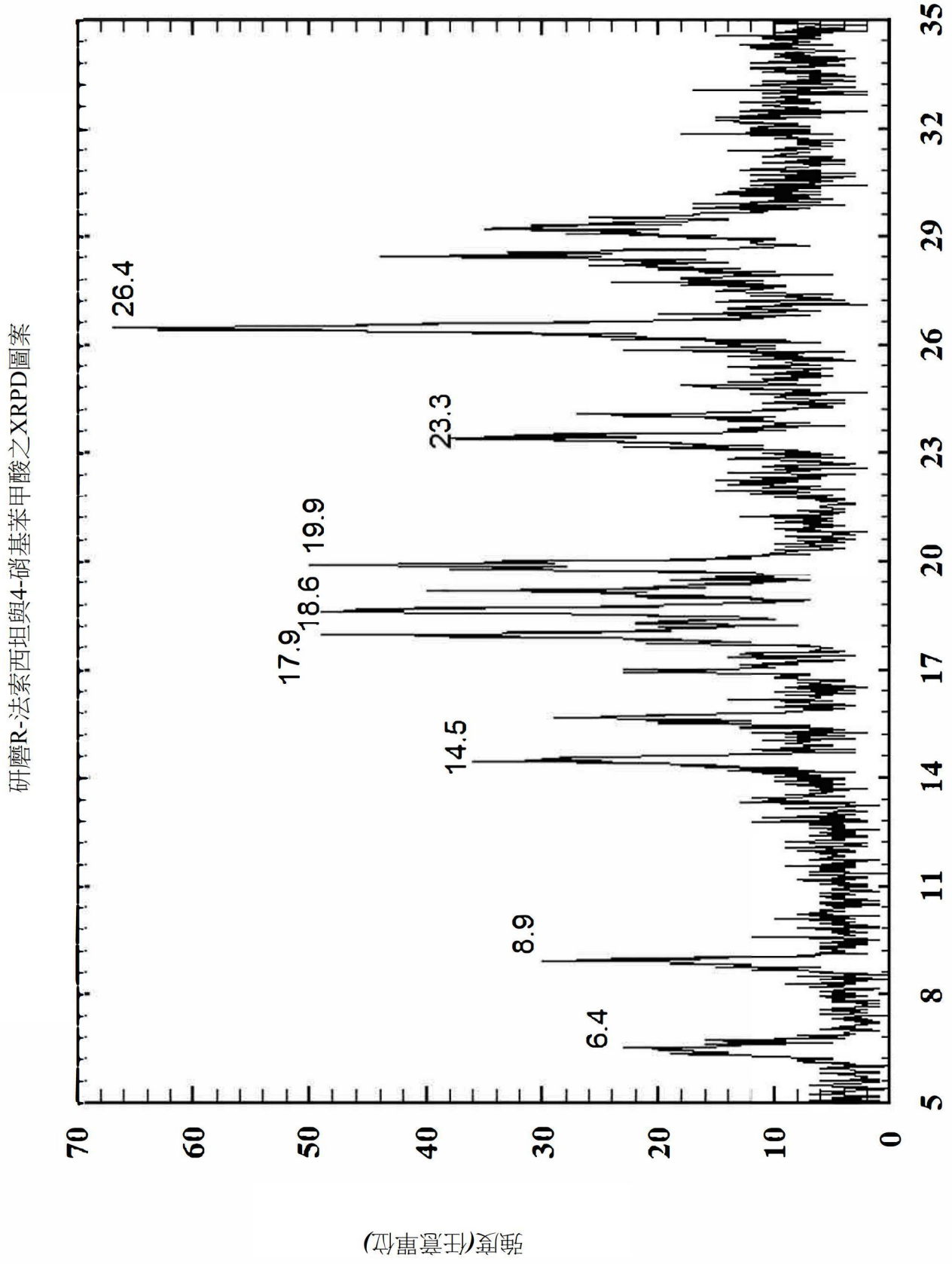
R-法索西坦:4-硝基苯甲酸共晶體之ORTEP



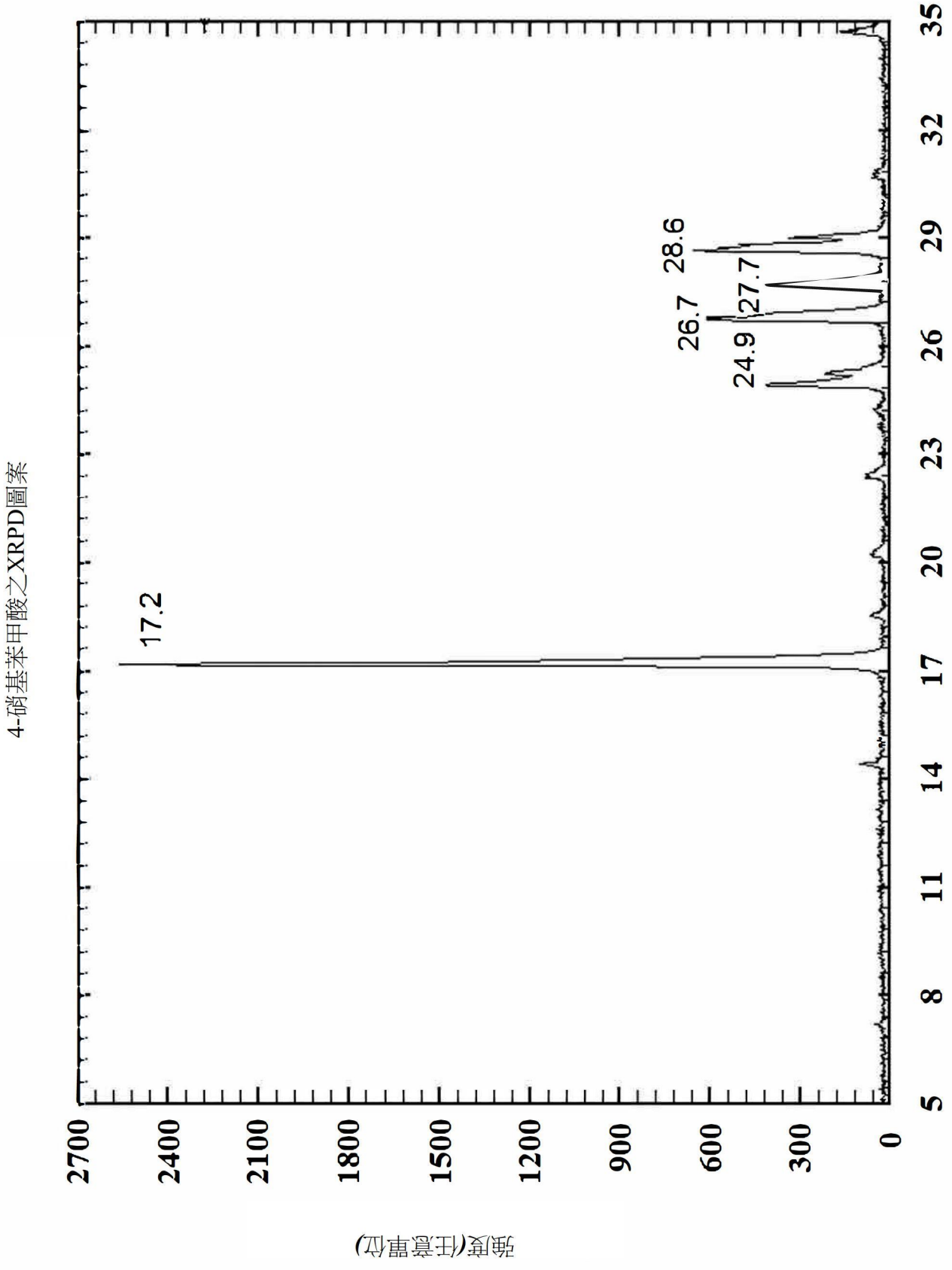
【圖99】


R-法索西坦:4-硝基苯甲酸共晶體之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
26.4
23.4
19.8
18.6
17.9
15.6
14.5
8.9
6.7
6.5
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

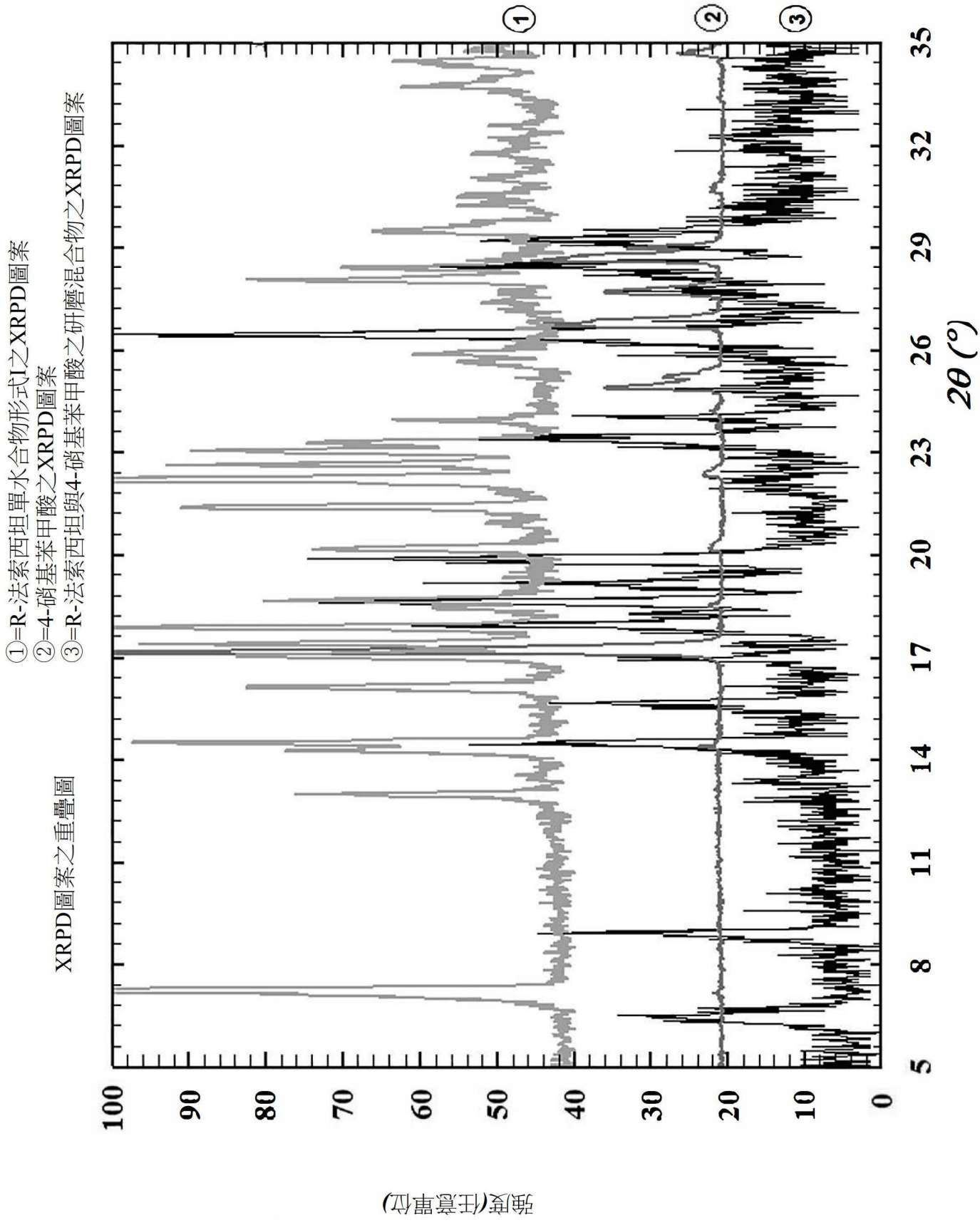
【圖100】


研磨R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
26.4
23.3
19.9
18.6
17.9
14.5
8.9
6.4
0
10
20
30
40
50
60
70
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

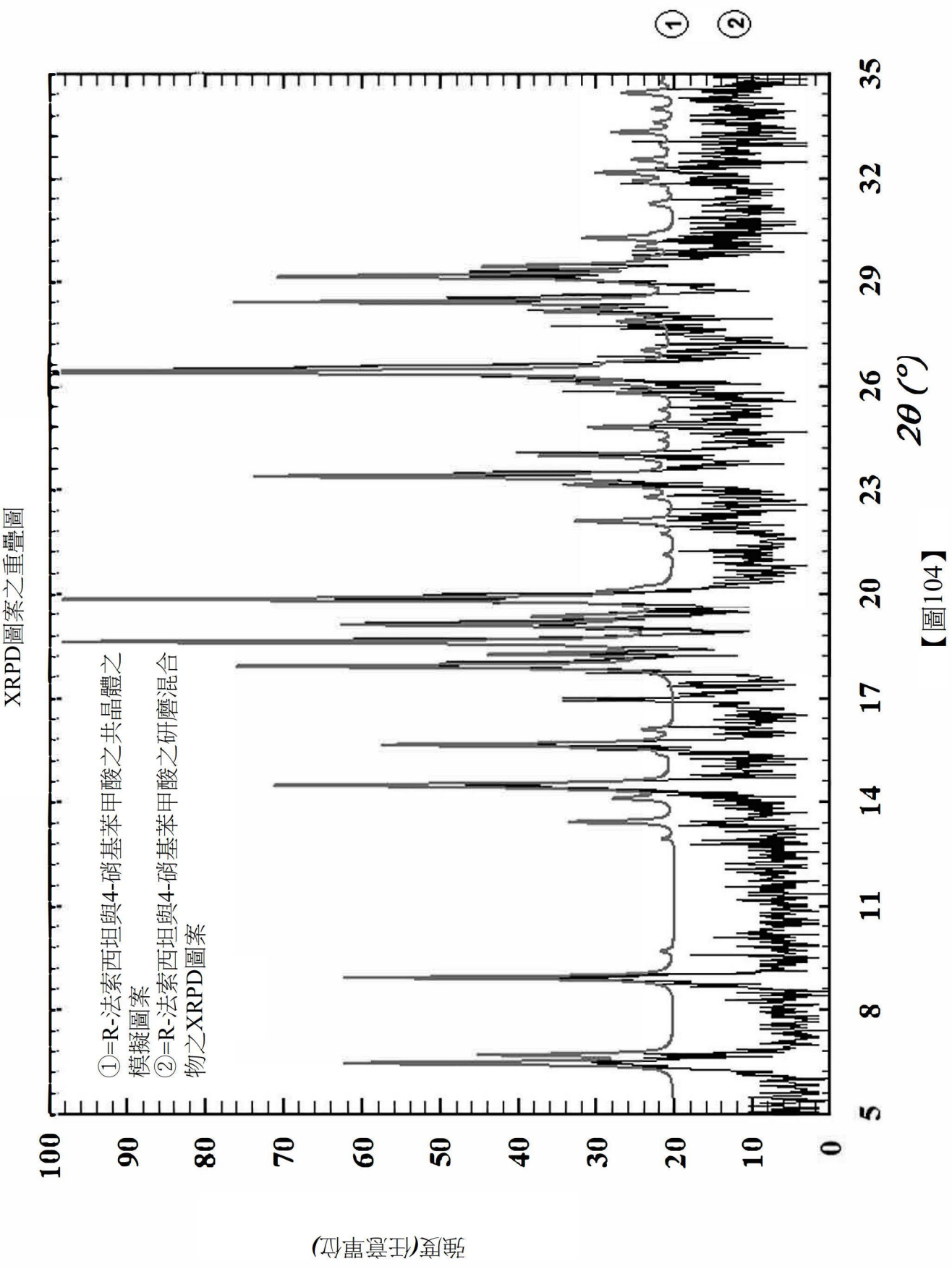
【圖101】


4-硝基苯甲酸之XRPD圖案
17.2
24.9
26.7
27.7
28.6
2θ (°)
強度(任意單位)
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
0
300
600
900
1200
1500
1800
2100
2400
2700

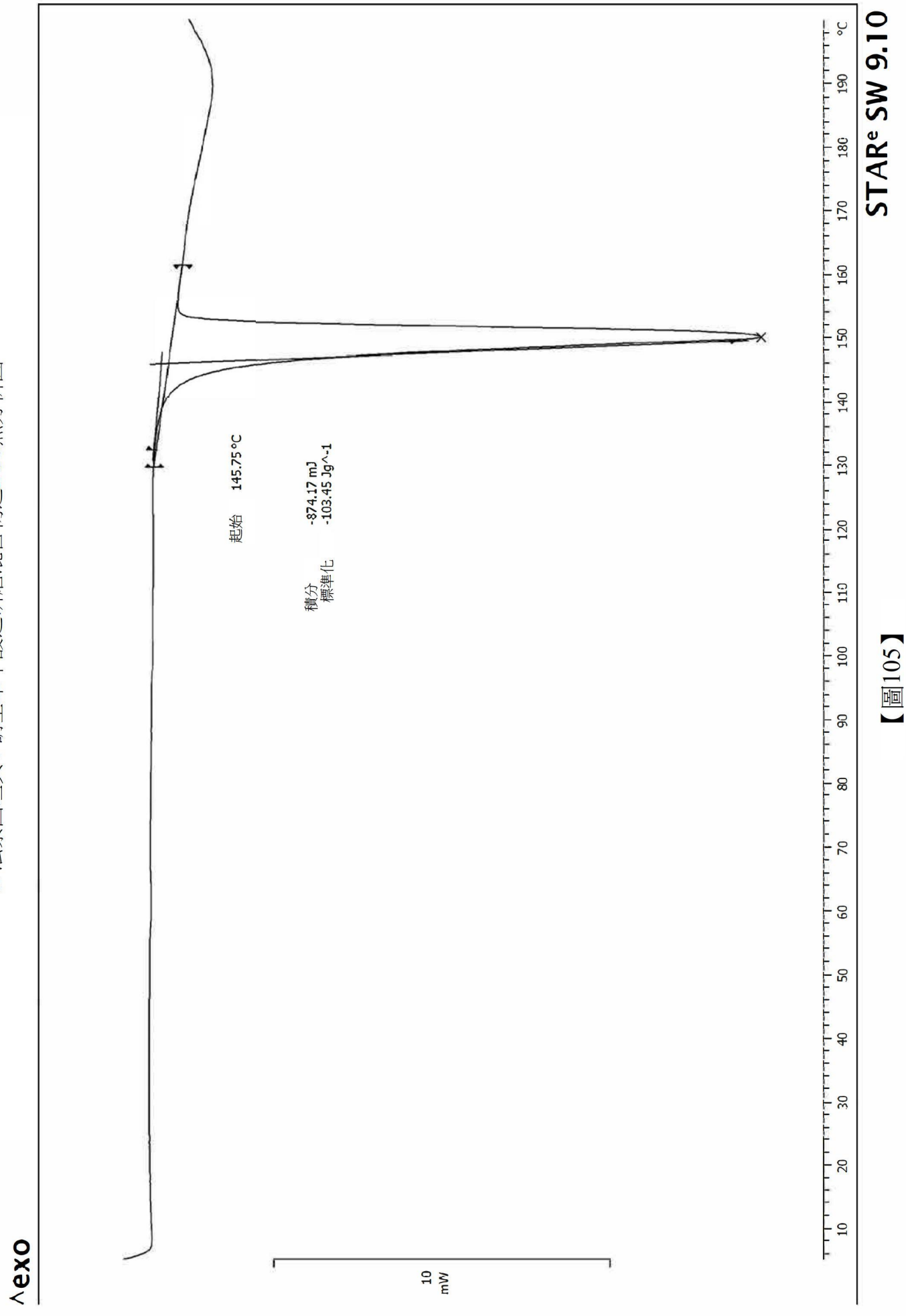
【圖102】


①=R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
②=4-硝基苯甲酸之XRPD圖案
③=R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之XRPD圖案
XRPD圖案之重疊圖
強度(任意單位)
2θ (°)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②
③

【圖103】

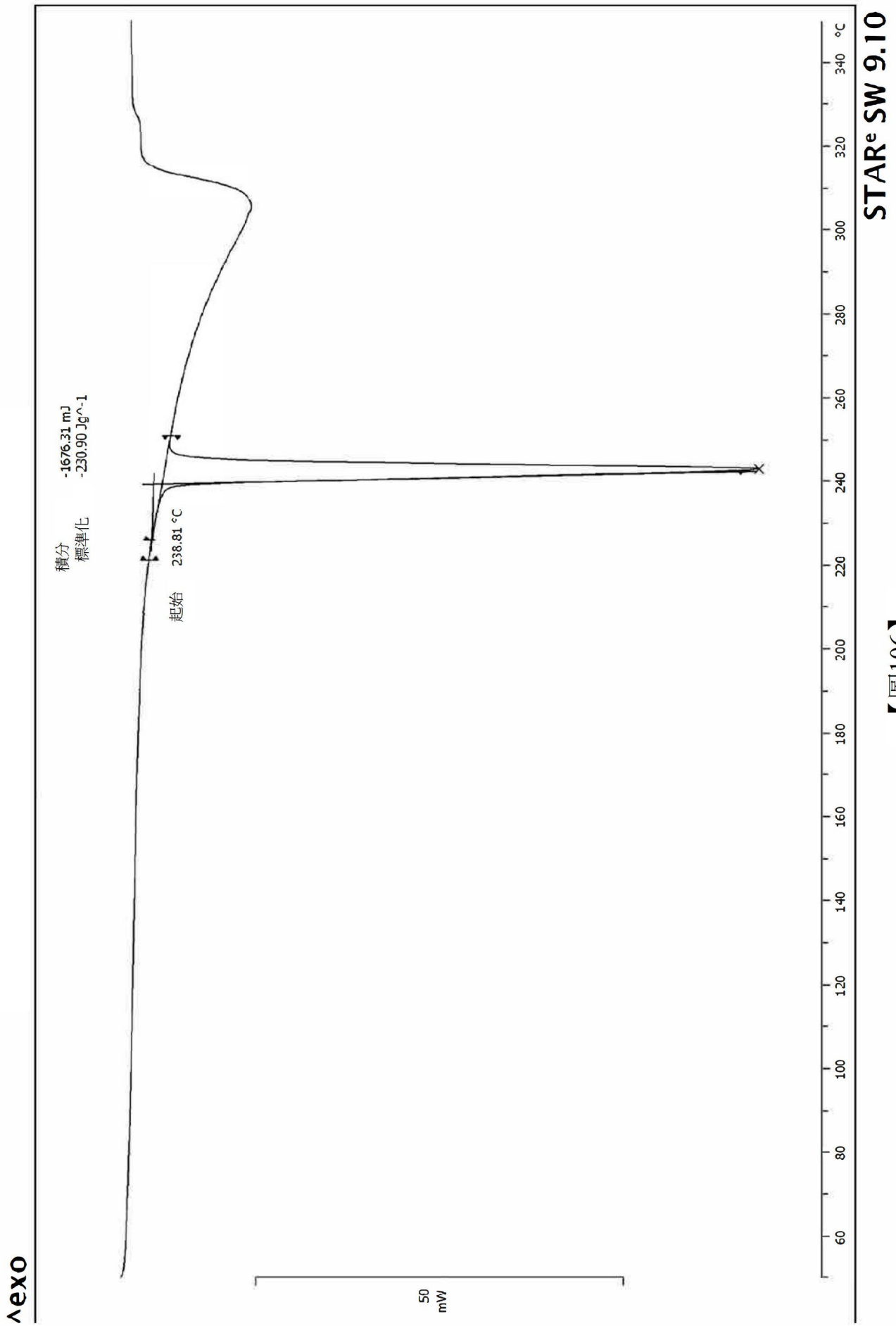

XRPD圖案之重疊圖
①=R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之共晶體之模擬圖案
②=R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之XRPD圖案
①
②
強度(任意單位)
2θ (°)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖104】

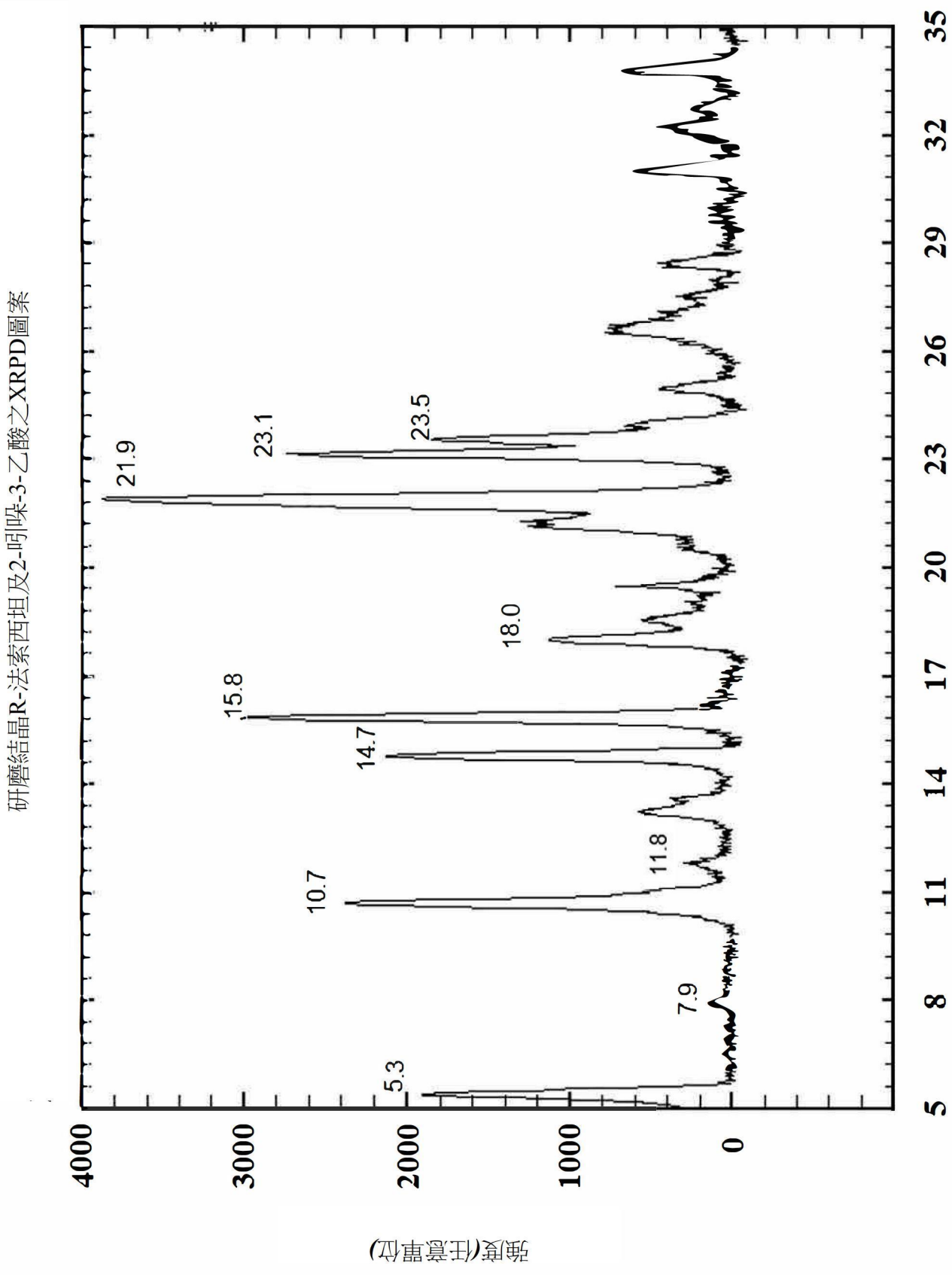

R-法索西坦與4-硝基苯甲酸之研磨混合物之DSC熱分析圖
exo
10
mW
起始 145.75 °C
積分 -874.17 mJ
標準化 -103.45 Jg^-1
STARe SW 9.10
°C

【圖105】

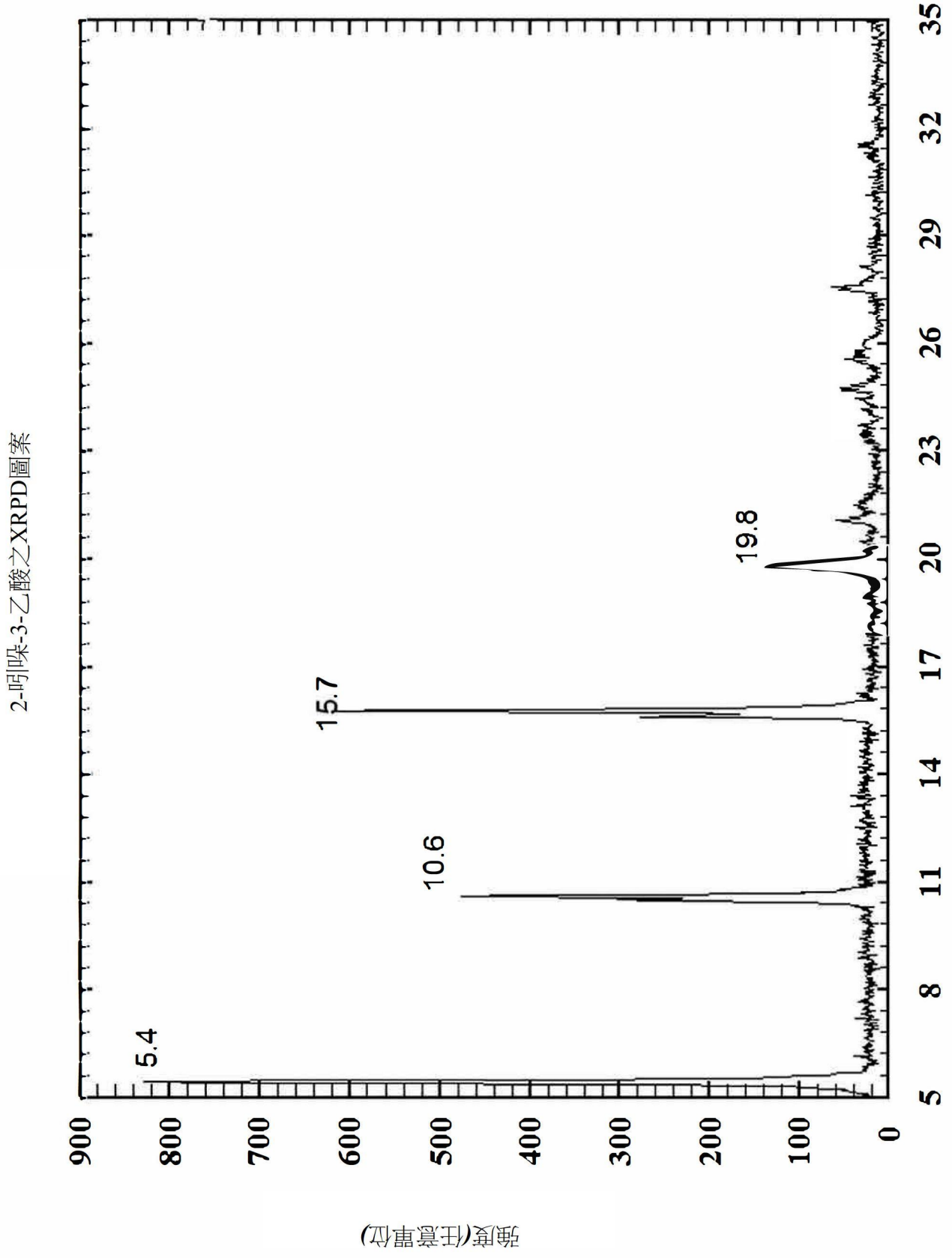
4-硝基苯甲酸之DSC熱分析圖



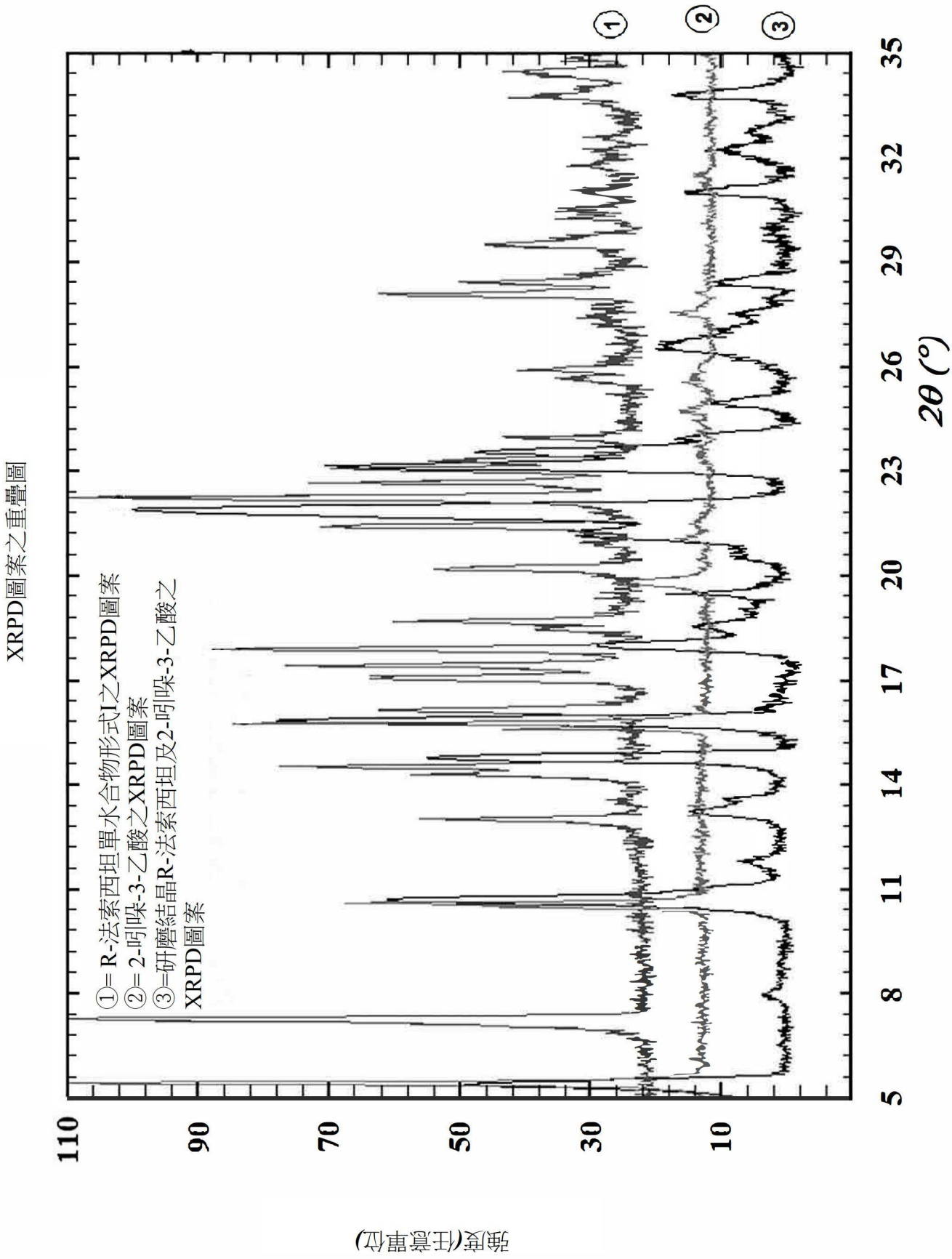
【圖106】


研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
4000
3000
2000
1000
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
5.3
7.9
10.7
11.8
14.7
15.8
18.0
21.9
23.1
23.5

【圖107】

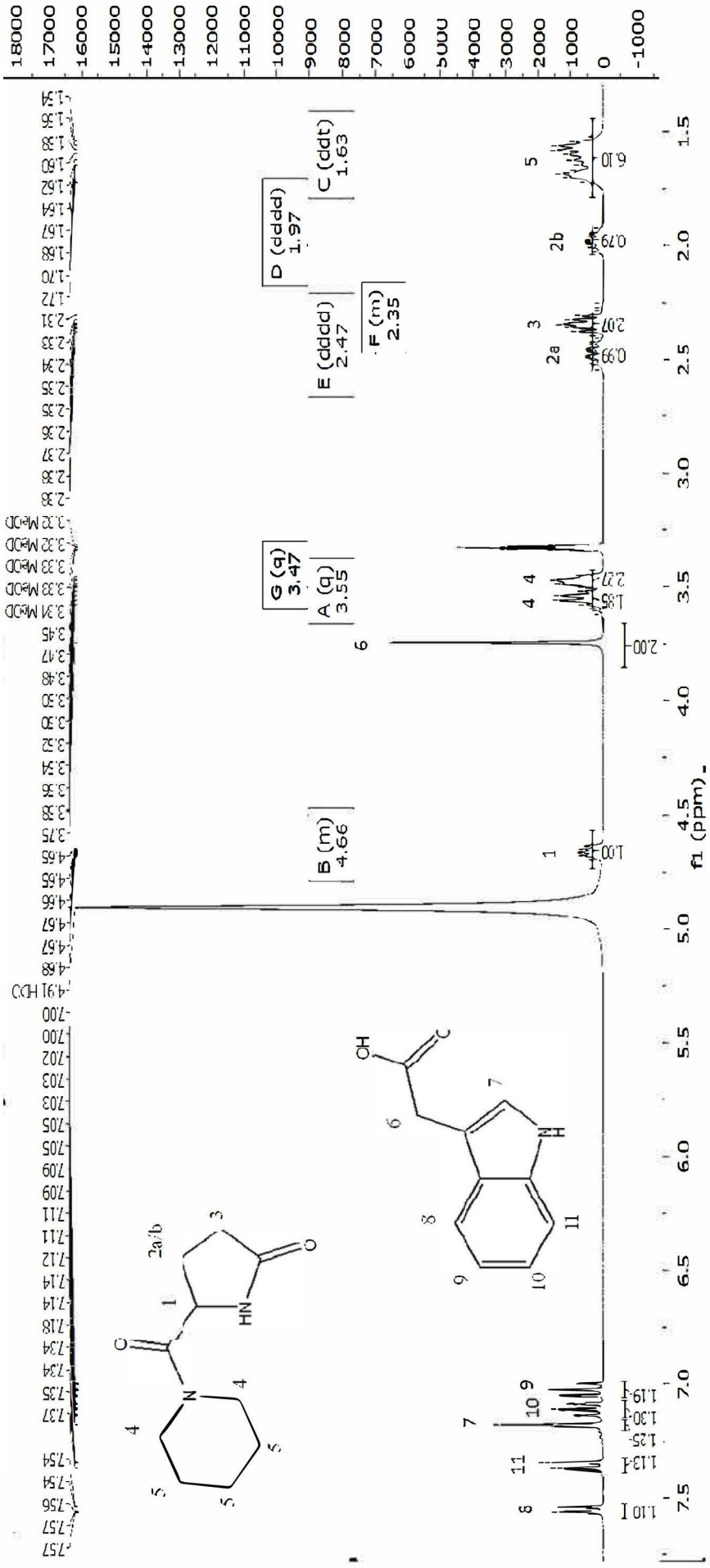

2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
5.4
10.6
15.7
19.8
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖108】


XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦單水合物形式I之XRPD圖案
②= 2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖案
③=研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之XRPD圖案
強度(任意單位)
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
①
②
③

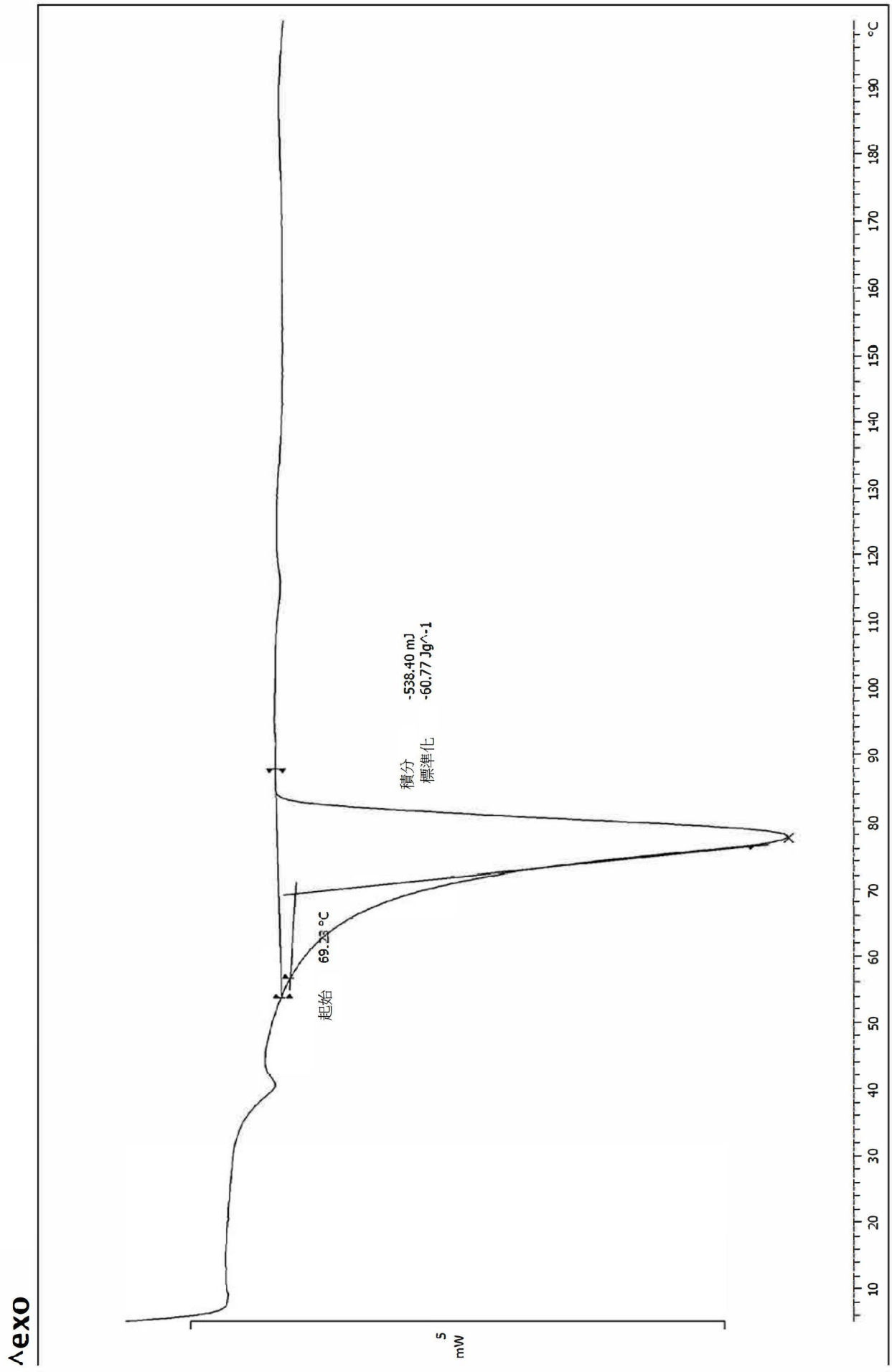
【圖109】

研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之^{1}H-NMR光譜



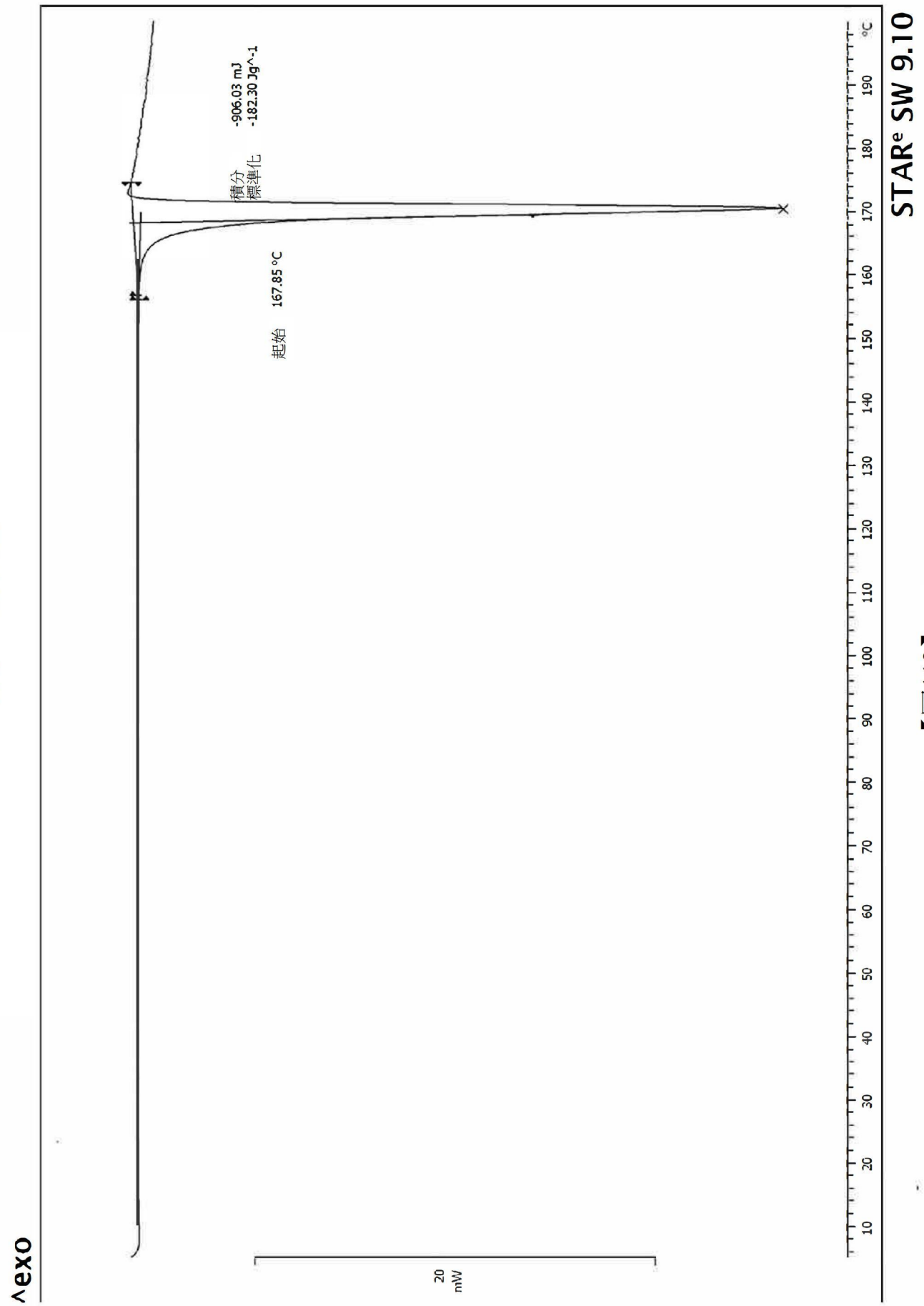
【圖110】

研磨結晶R-法索西坦及2-吲哚-3-乙酸之DSC熱分析圖

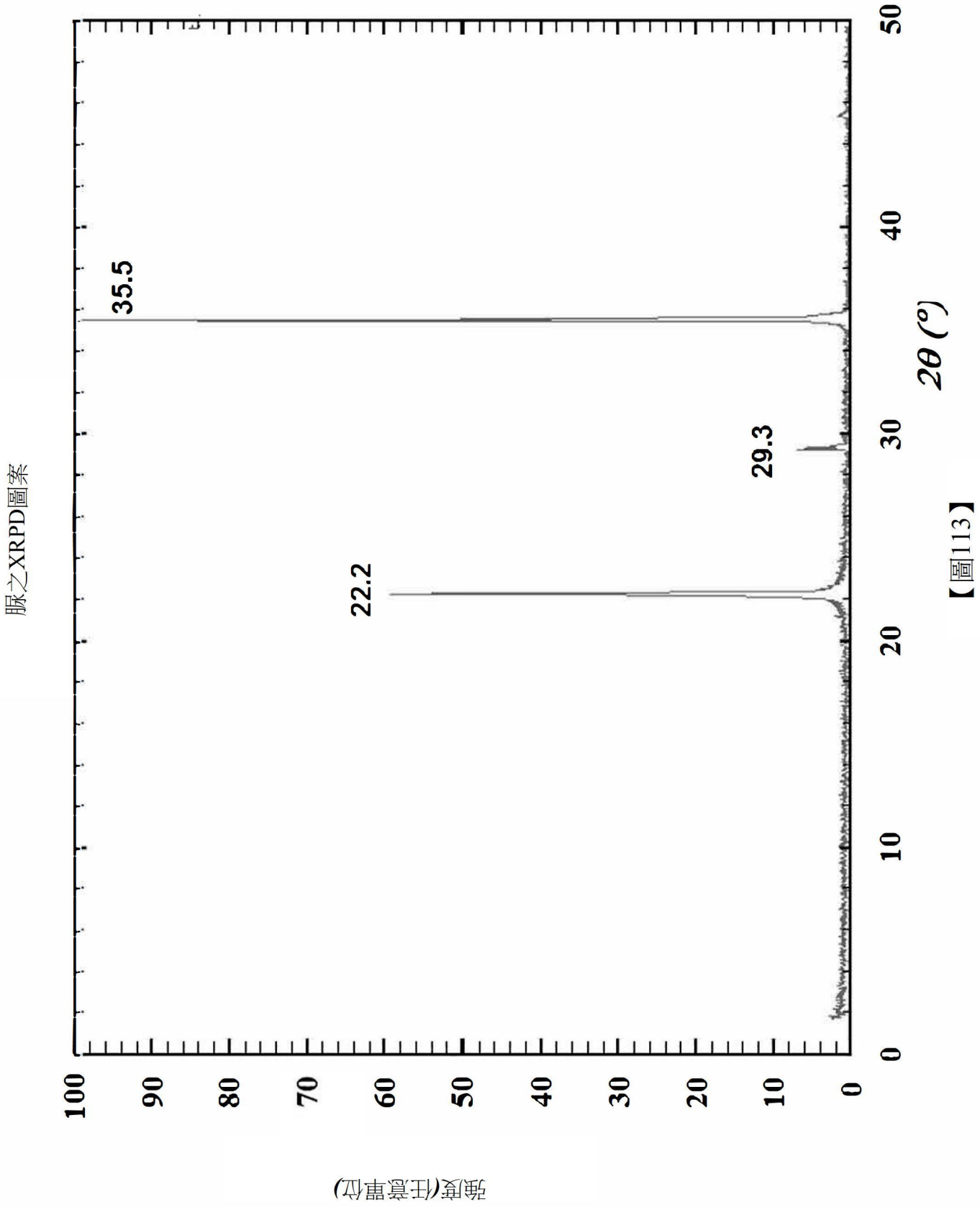


【圖111】

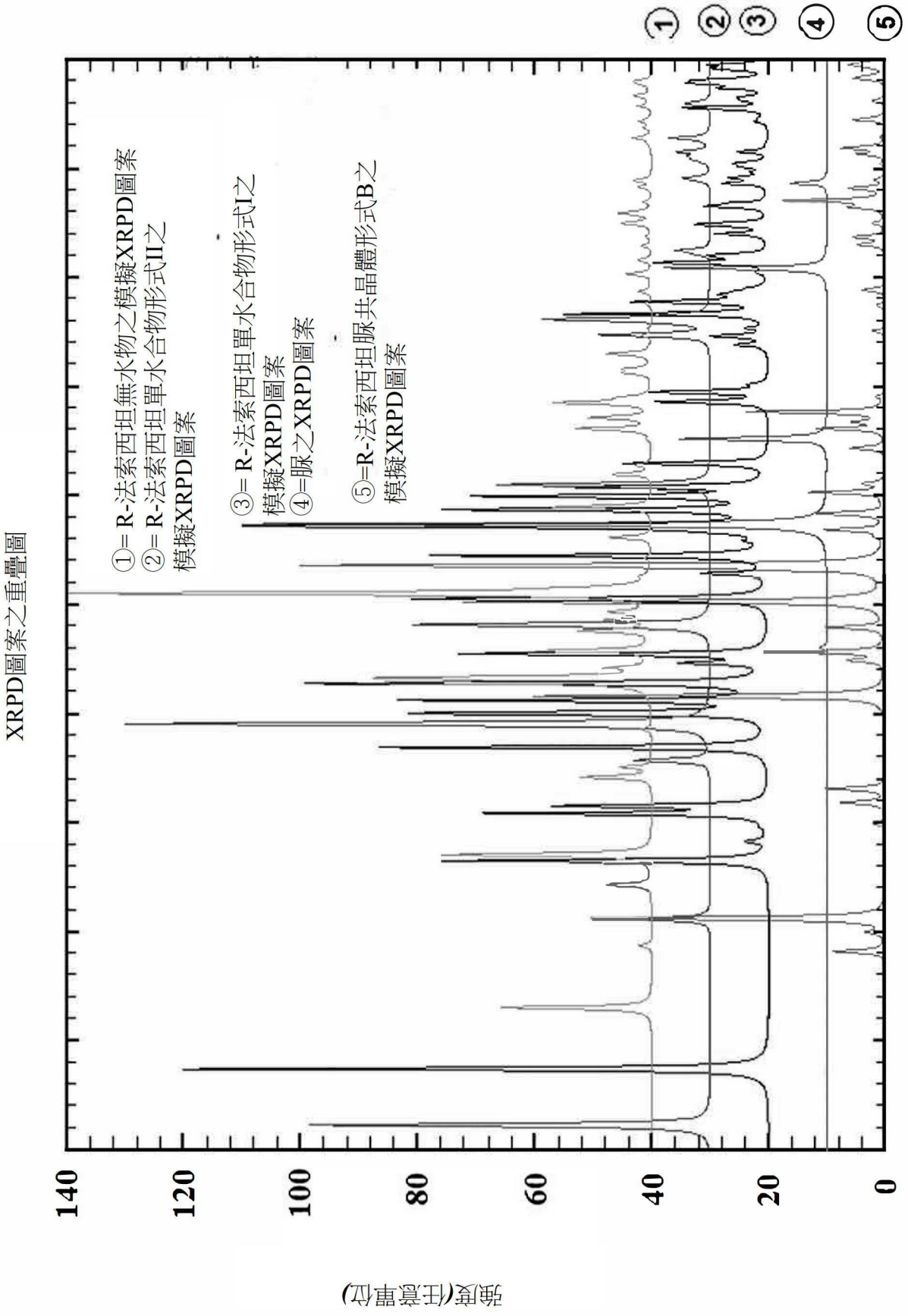
2-吲哚-3-乙酸之DSC熱分析圖



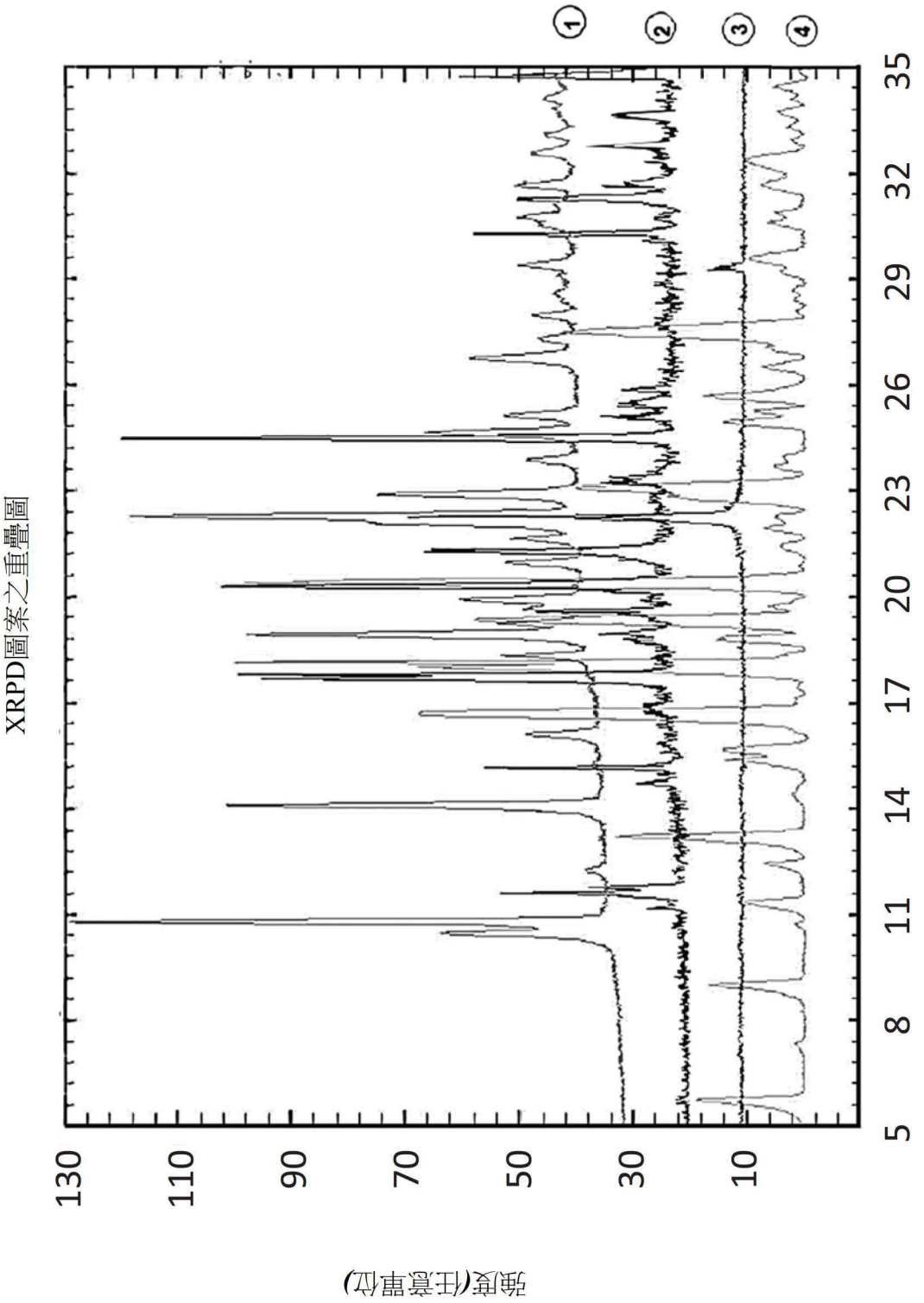
【圖112】


脲之XRPD圖案
35.5
22.2
29.3
2θ (°)
強度(任意單位)
0
10
20
30
40
50
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

【圖113】

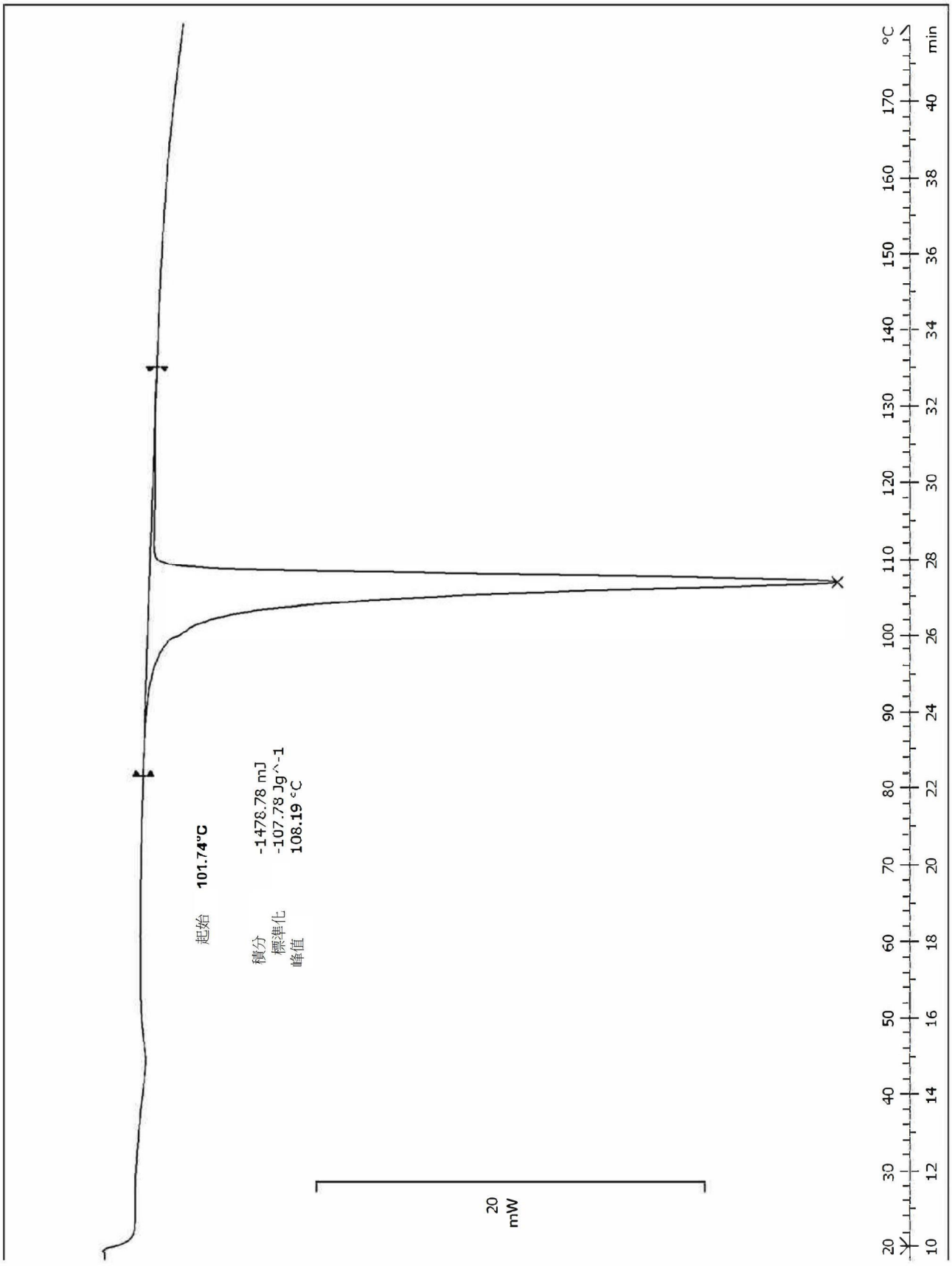

XRPD圖案之重疊圖
①= R-法索西坦無水物之模擬XRPD圖案
②= R-法索西坦單水合物形式II之
模擬XRPD圖案
③= R-法索西坦單水合物形式I之
模擬XRPD圖案
④=脲之XRPD圖案
⑤=R-法索西坦脲共晶體形式B之
模擬XRPD圖案
①
②
③
④
⑤
140
120
100
80
60
40
20
0
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
2θ (°)
強度(任意單位)

【圖114】

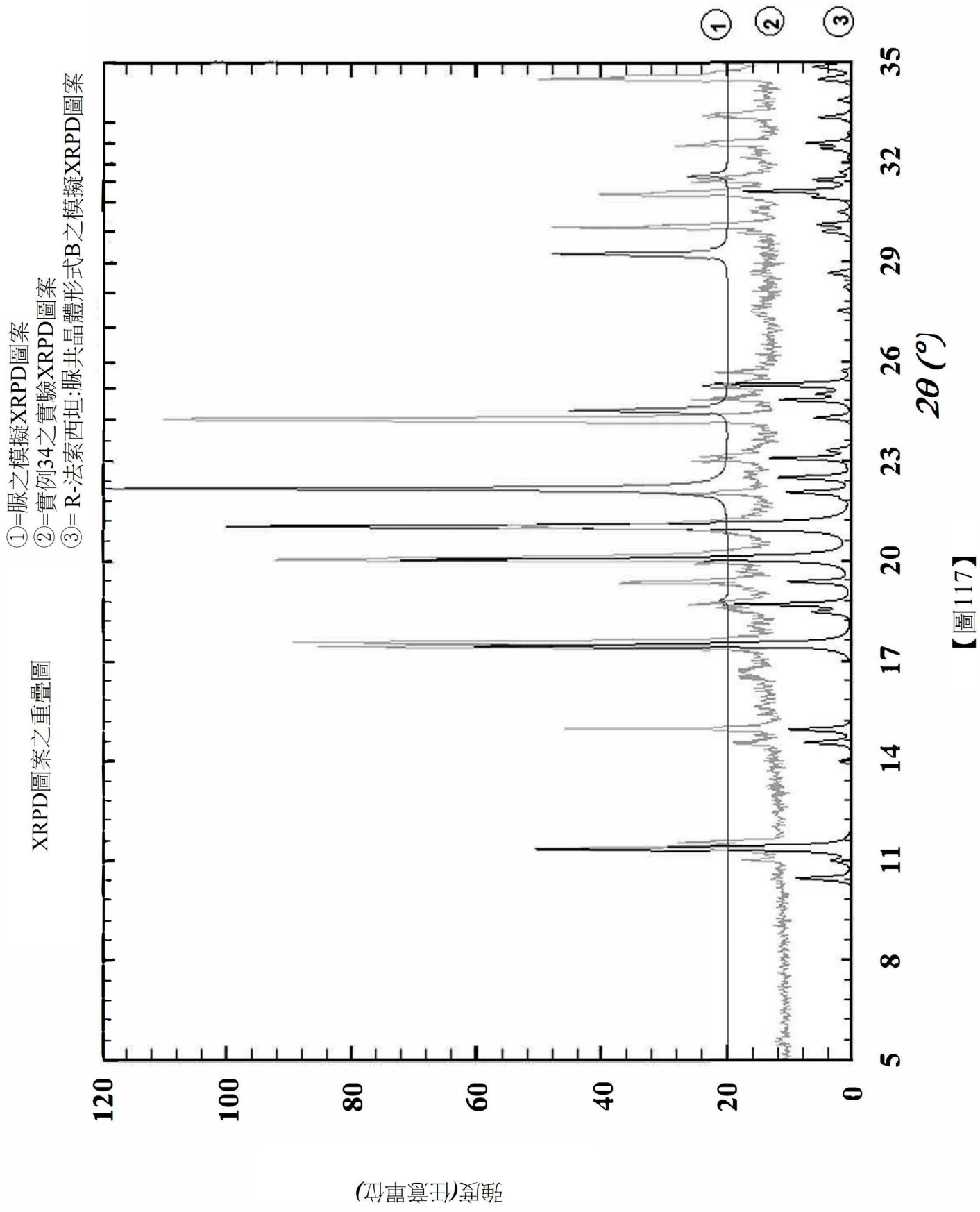

XRPD圖案之重疊圖
強度(任意單位)
2θ(°)
①
②
③
④
130
110
90
70
50
30
10
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35

【圖115】

實例34之R-法索西坦脲共晶體形式B之DSC熱分析圖

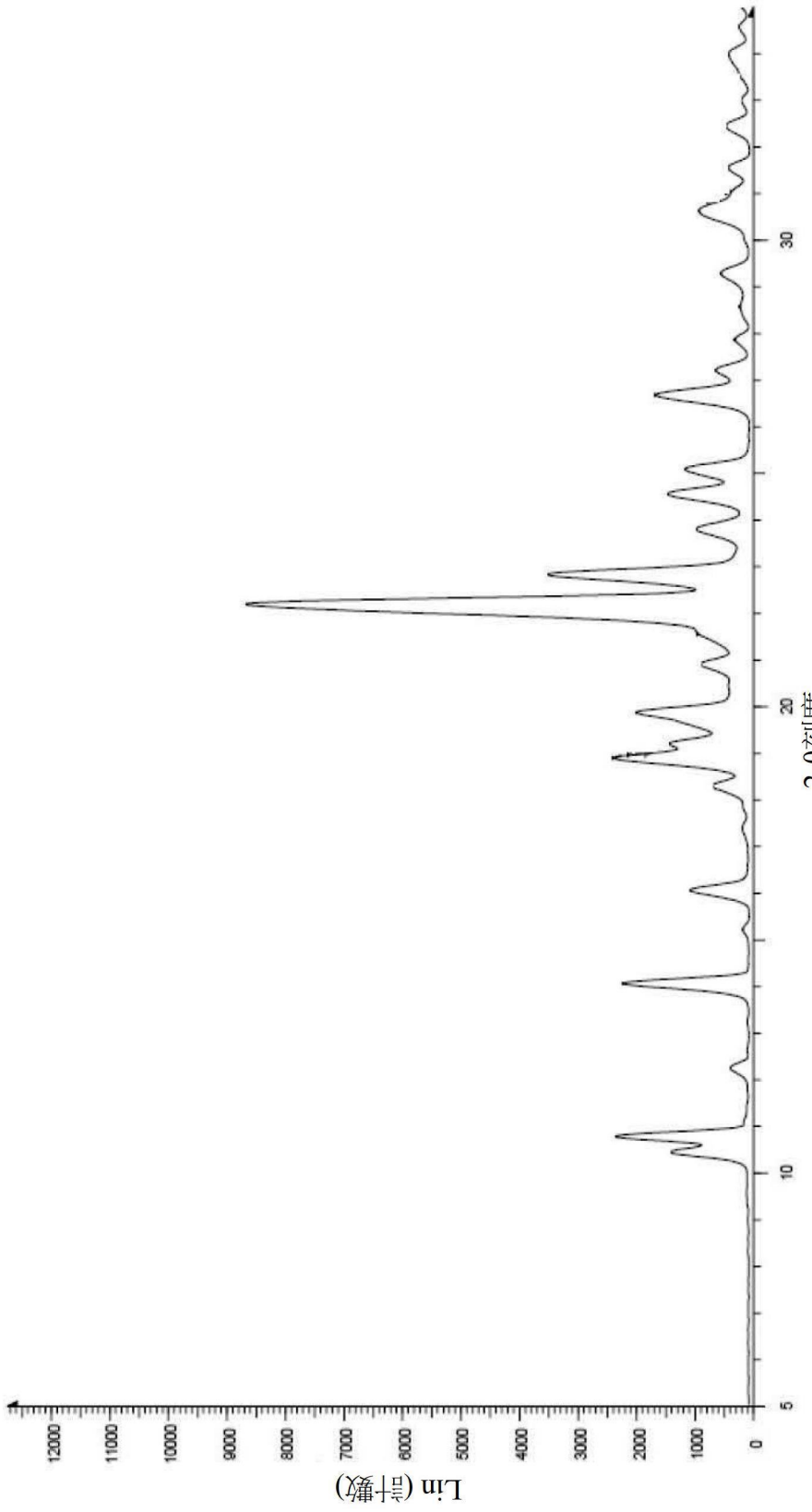


【圖116】


XRPD圖案之重疊圖
①=脲之模擬XRPD圖案
②=實例34之實驗XRPD圖案
③= R-法索西坦:脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
0
20
40
60
80
100
120
5
8
11
14
17
20
23
26
29
32
35
①
②
③

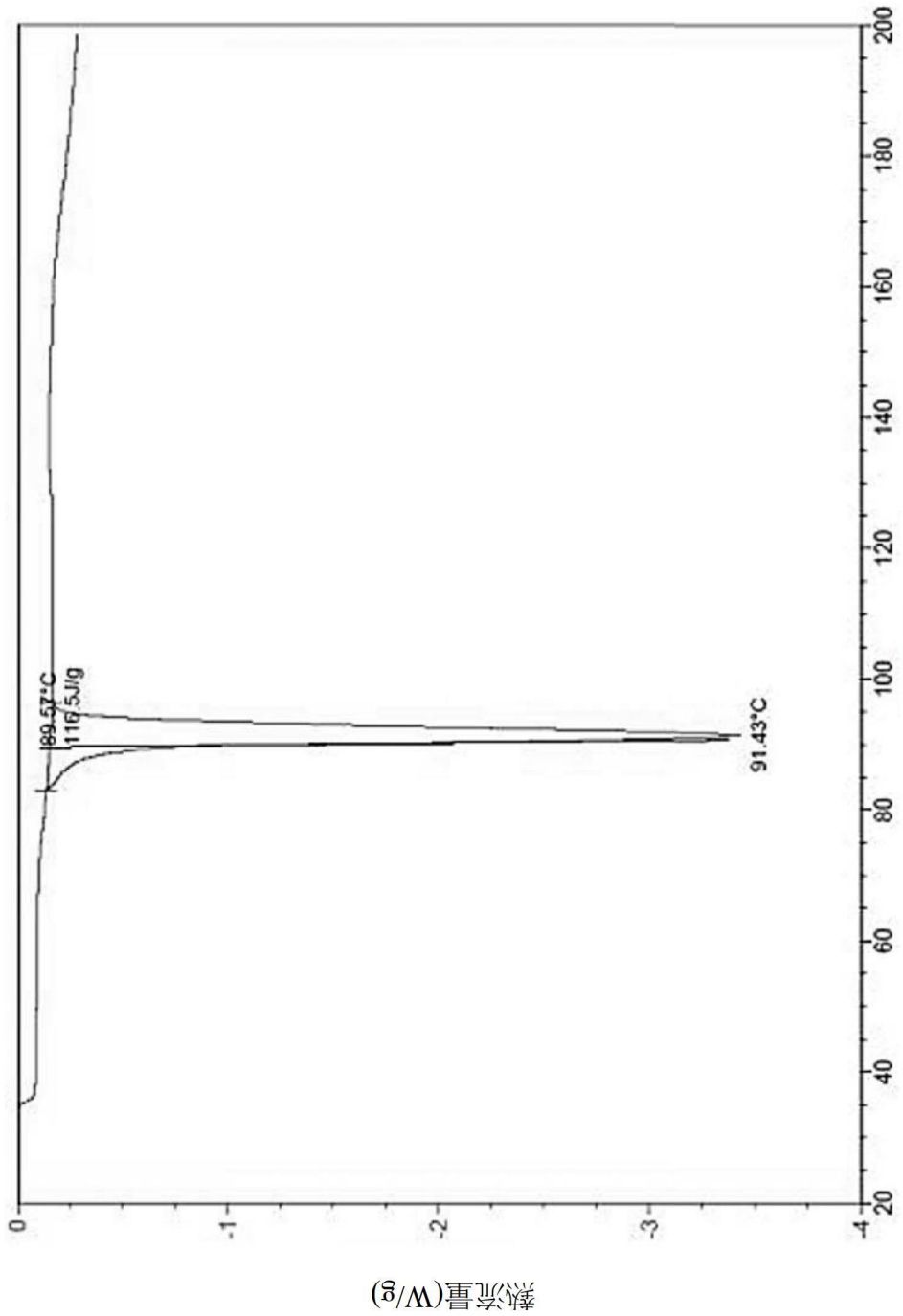
【圖117】

實例36之R-法索西坦:脲共晶體形式A之XRPD圖案

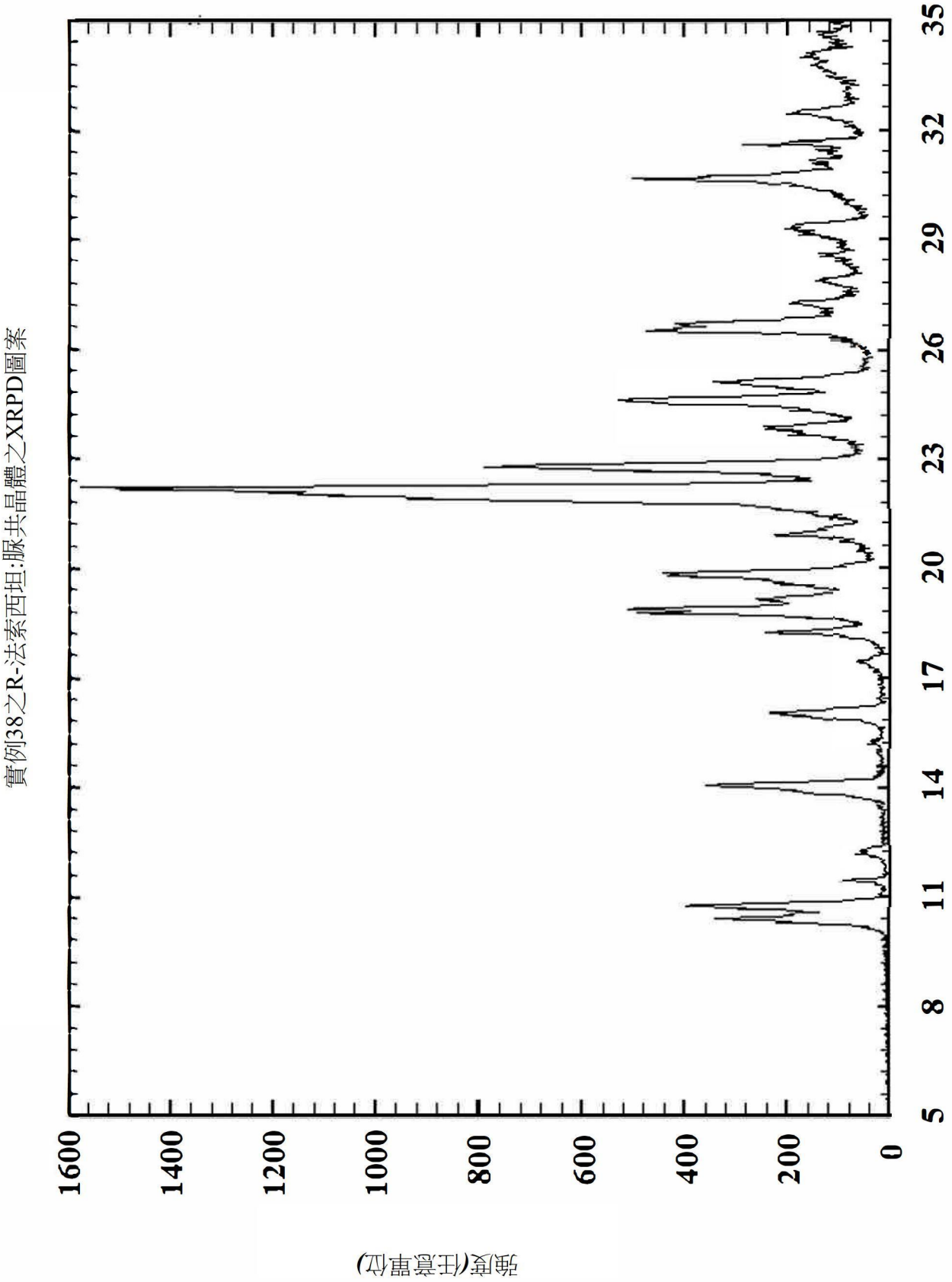


【圖118】

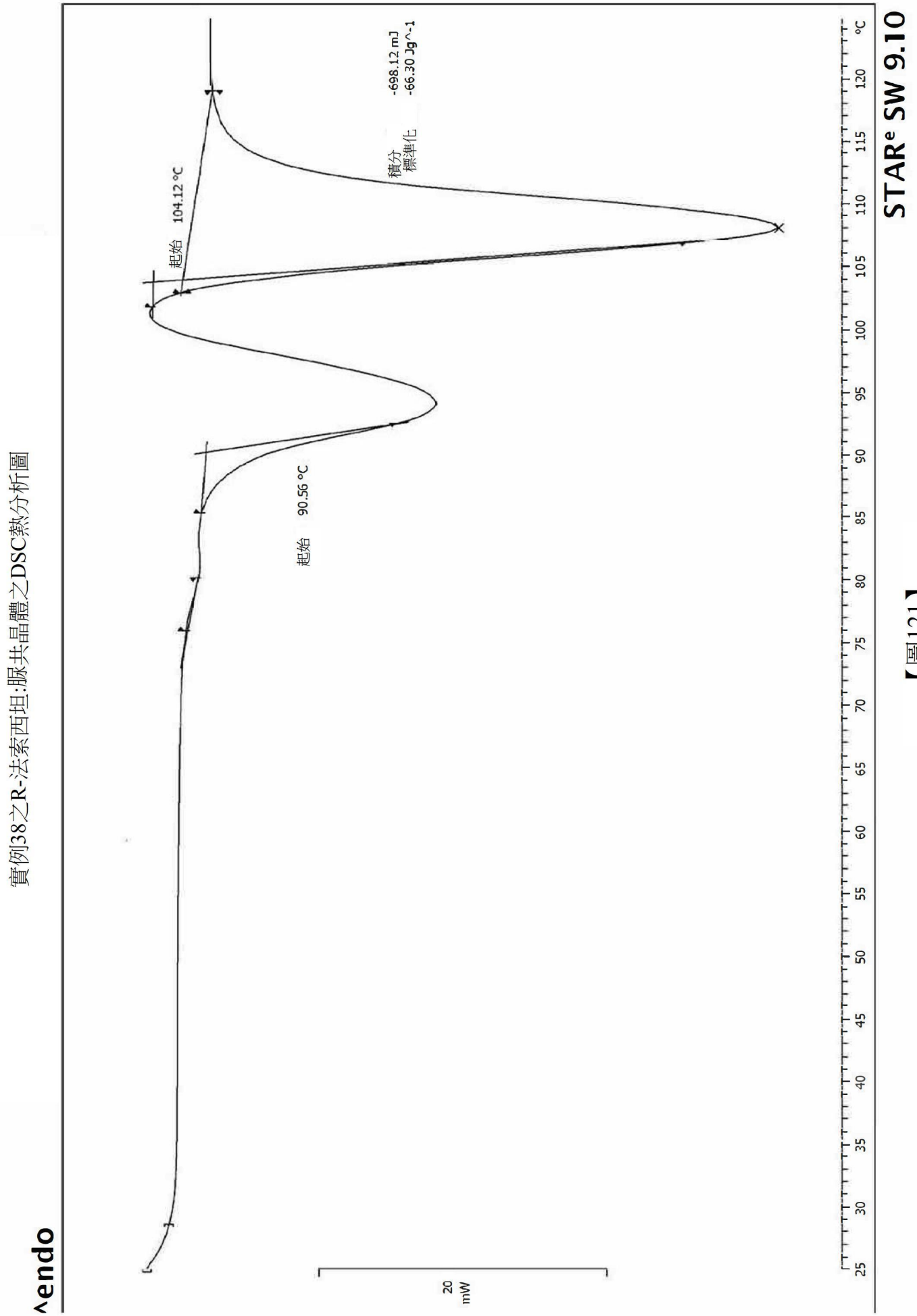
【圖119】


實例36之R-法索西坦:脲共晶體形式A之DSC熱分析圖
89.57°C
116.5J/g
91.43°C
熱流量(W/g)
溫度(°C)
0
-1
-2
-3
-4
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200

實例38之R-法索西坦:脲共晶體之XRPD圖案

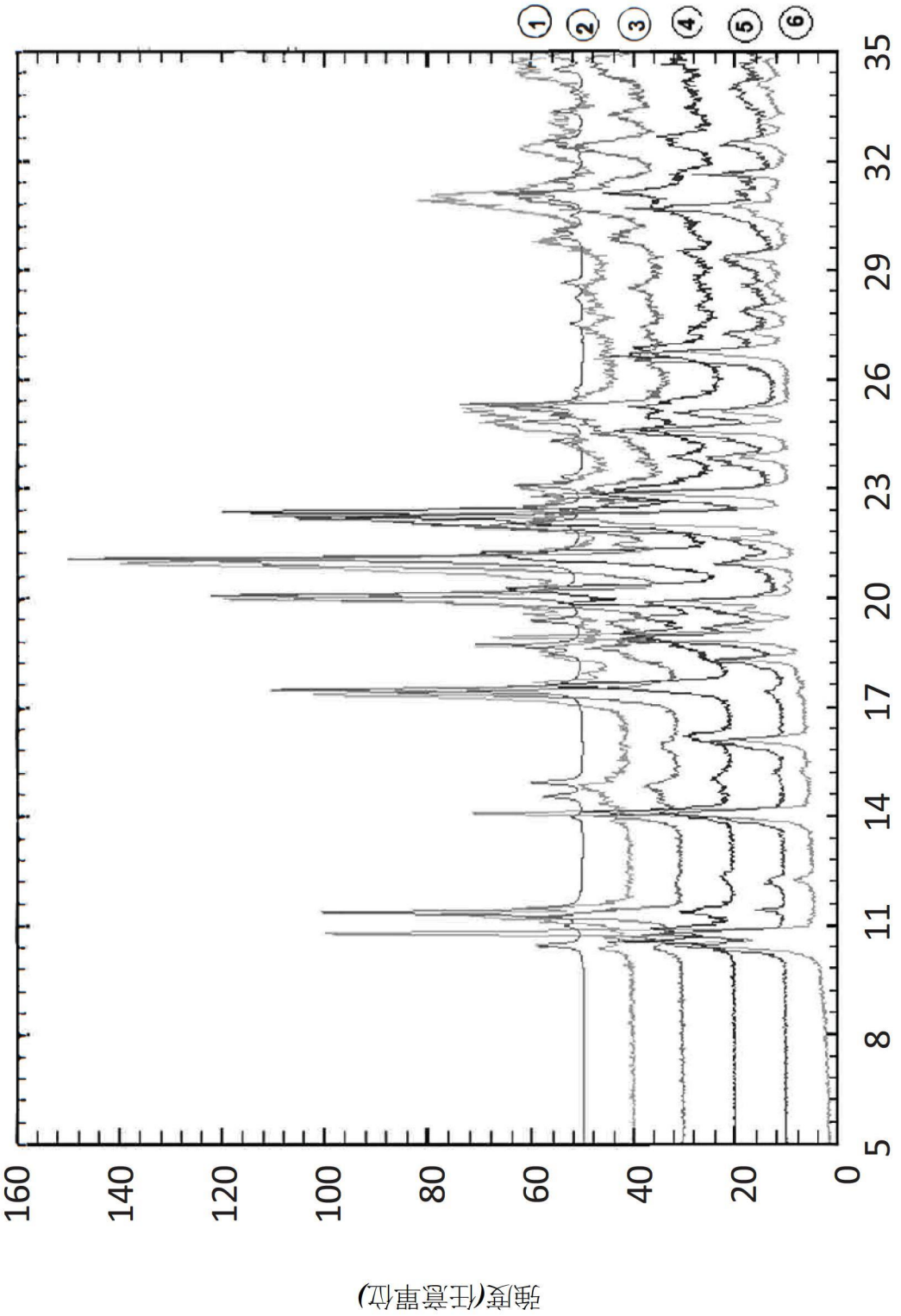


【圖120】


實例38之R-法索西坦:脲共晶體之DSC熱分析圖
^endo
起始 104.12 °C
積分 -698.12 mJ
標準化 -66.30 Jg^-1
起始 90.56 °C
20 mW
25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 °C
STARe SW 9.10

【圖121】

XRPD圖案之重疊圖

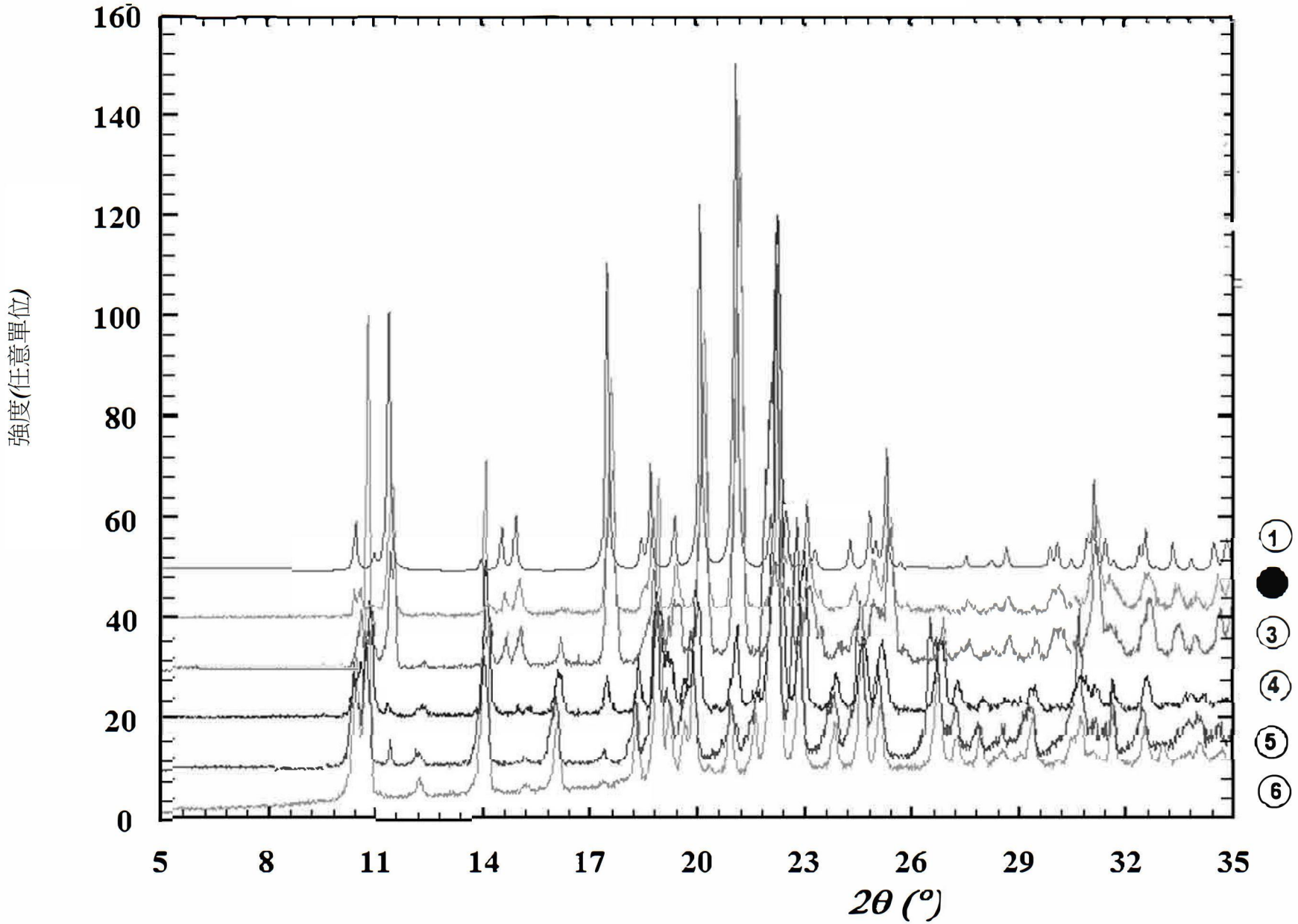


【圖122】

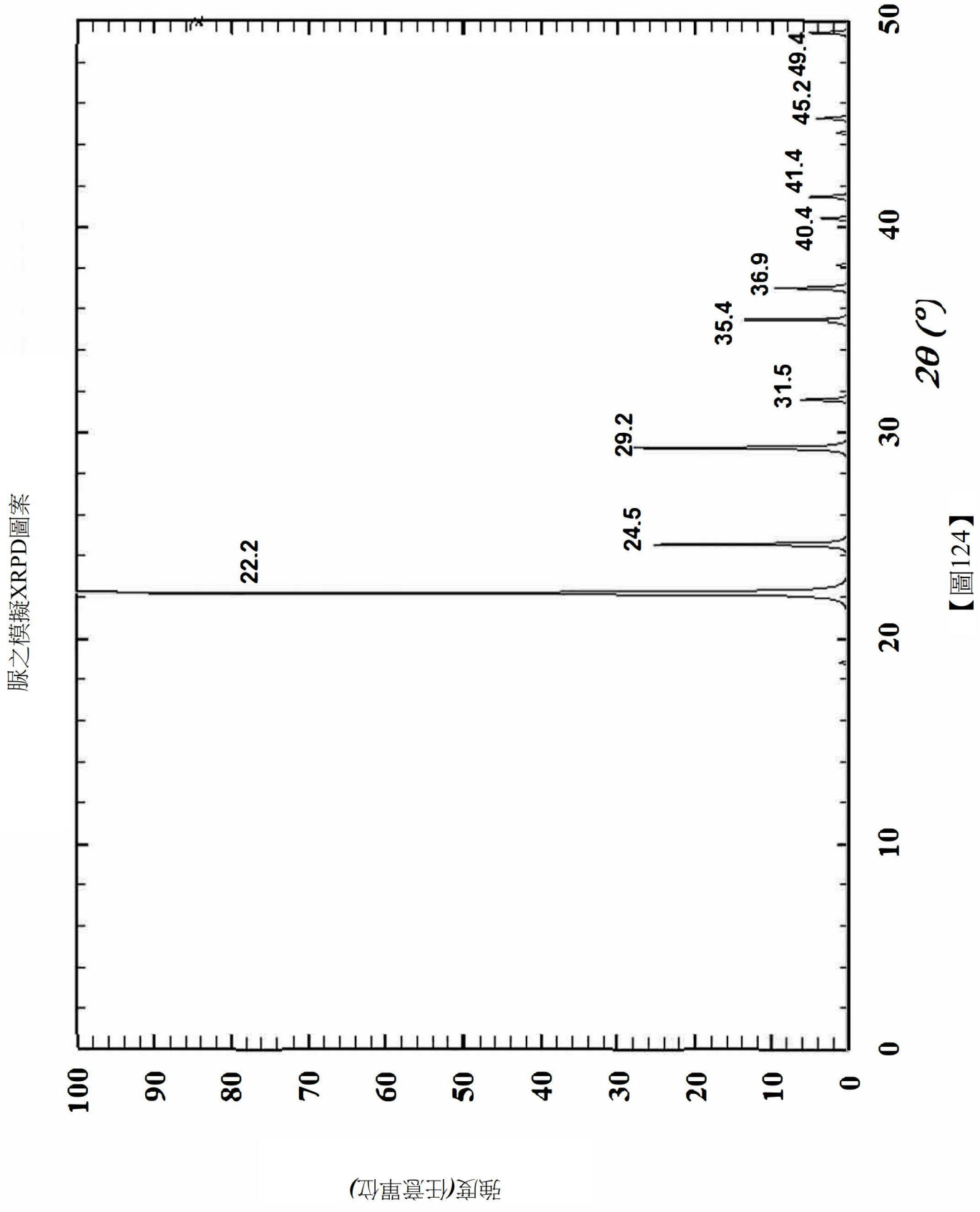
108101852
C218720DA.pdf
表單編號 A0202
第 123頁，共 137頁(發明圖式)

XRPD圖案之重疊圖

①= R-法索西坦脲共晶體形式B之模擬XRPD圖案
②=在-15℃下儲存3天之實例36之XRPD圖案
③=在-15℃下儲存2天之實例36之XRPD圖案
④=在-15℃下儲存1天之實例36之XRPD圖案
⑤=實例36之XRPD圖案
⑥=實例15之R-法索西坦脲共晶體形式A之XRPD圖案

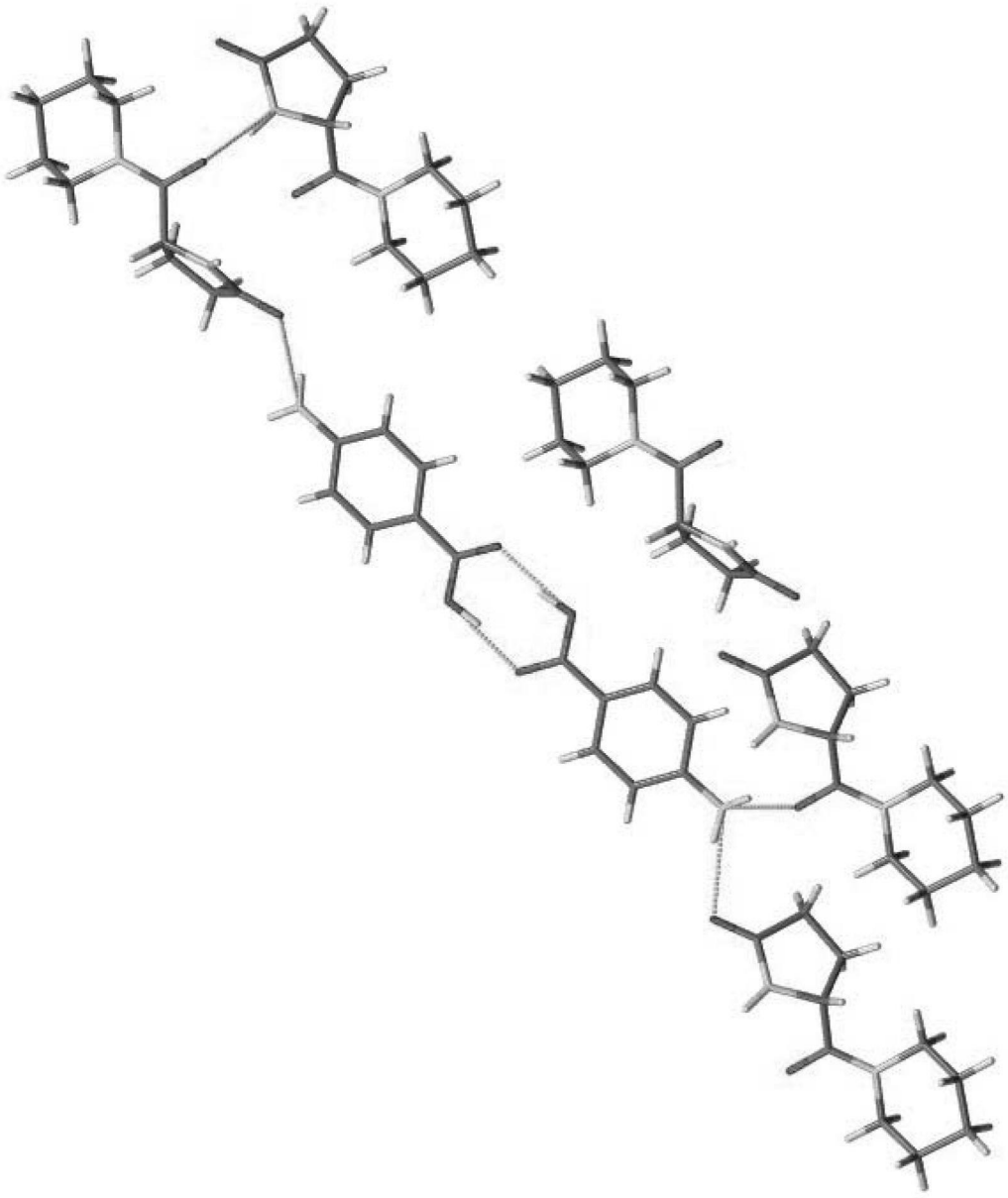


【圖123】


脲之模擬XRPD圖案
強度(任意單位)
2θ (°)
22.2
24.5
29.2
31.5
35.4
36.9
40.4
41.4
45.2
49.4
0
10
20
30
40
50
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

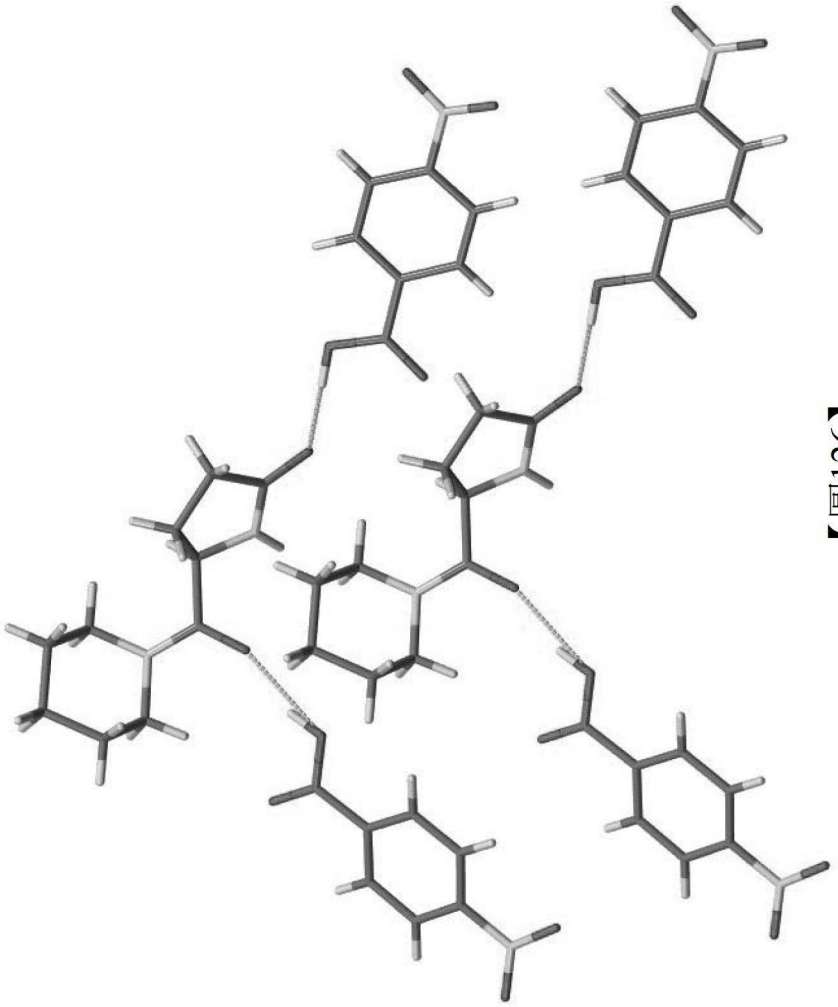
【圖124】

【圖125】



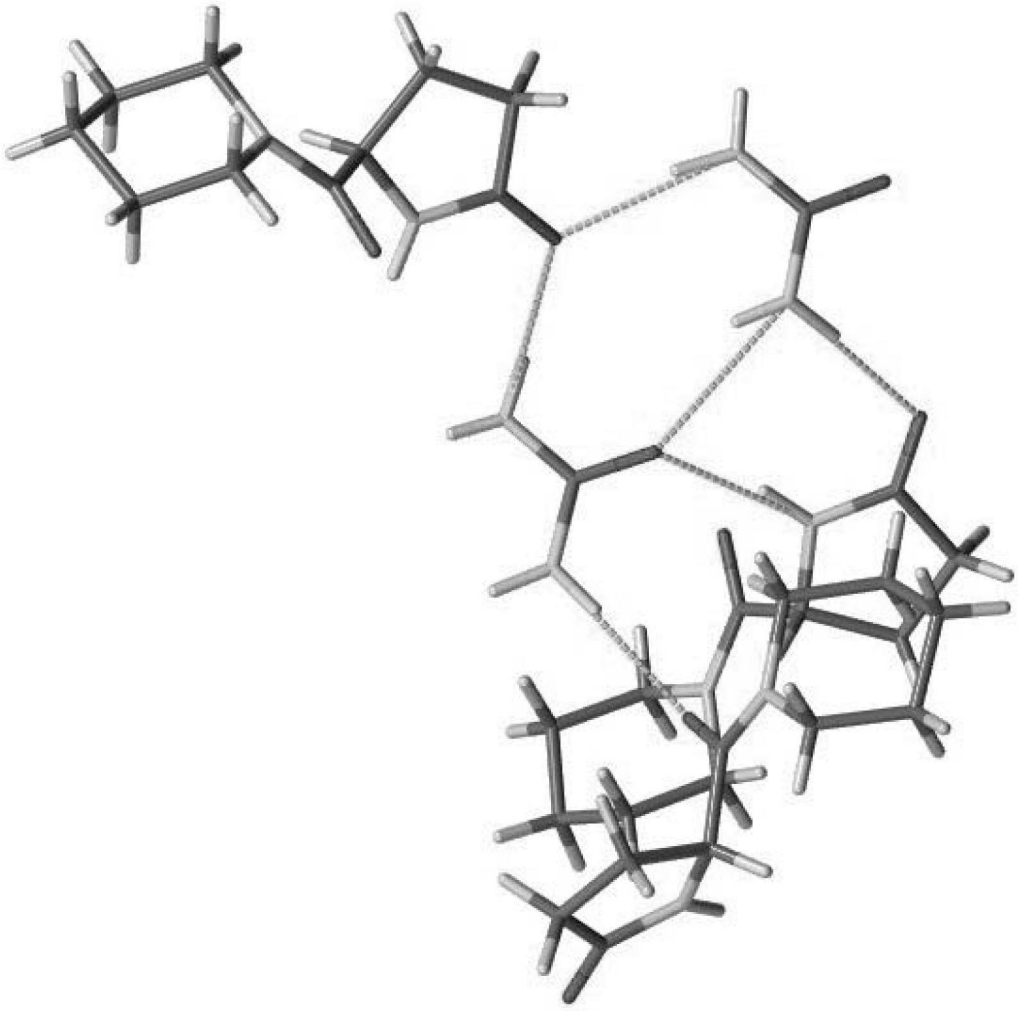
R-法索西坦:PABA共晶體之氫鍵合圖案

R-法索西坦·4-硝基苯甲酸共晶體之氫鍵合圖案

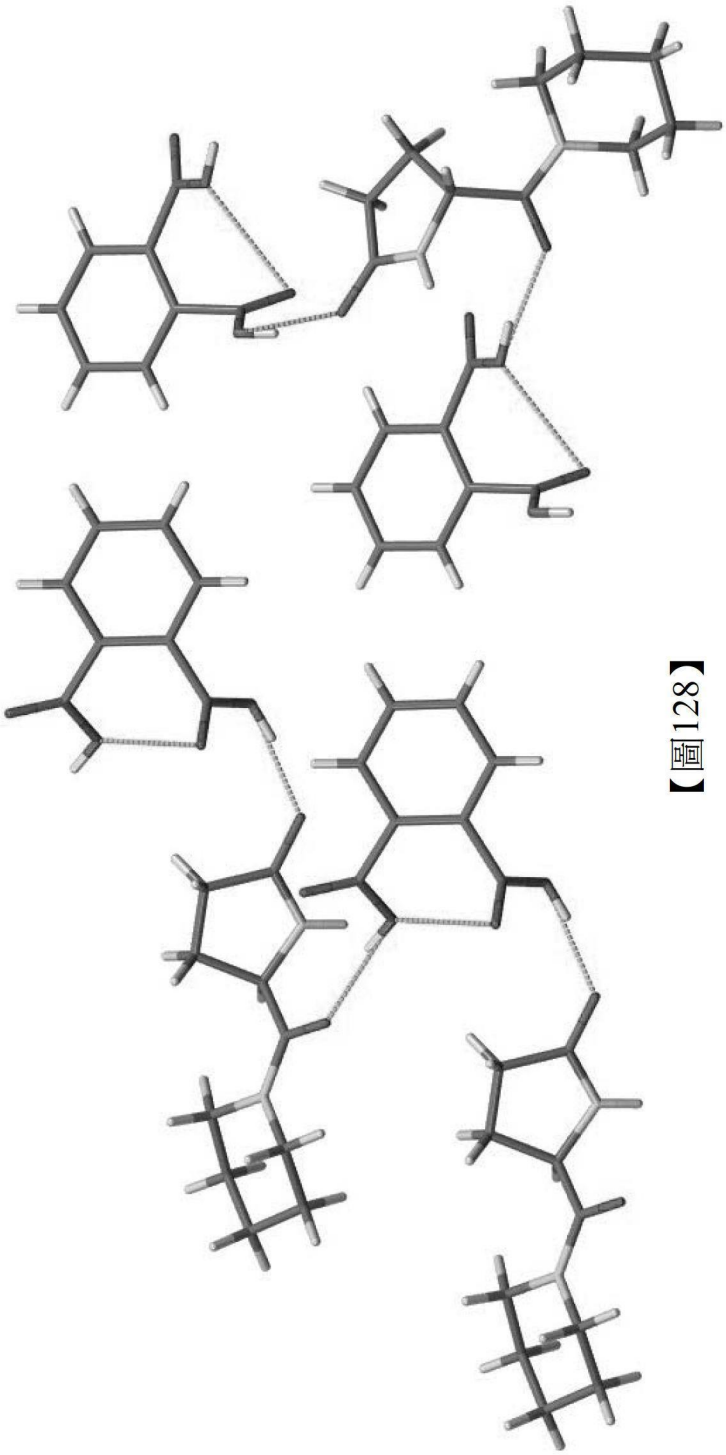


【圖126】

【圖127】



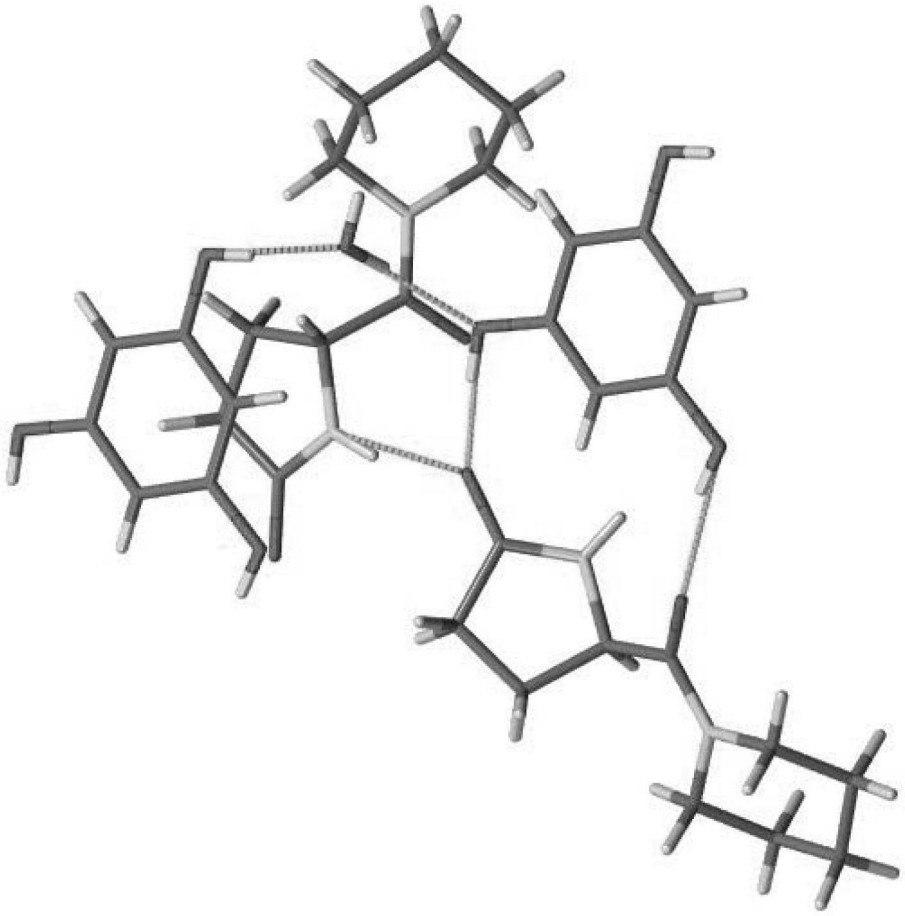
R-法索西坦:脲共晶體形式B之氫鍵合圖案



R-法索西坦·鄰苯二甲酸共晶體之氫鍵合圖案

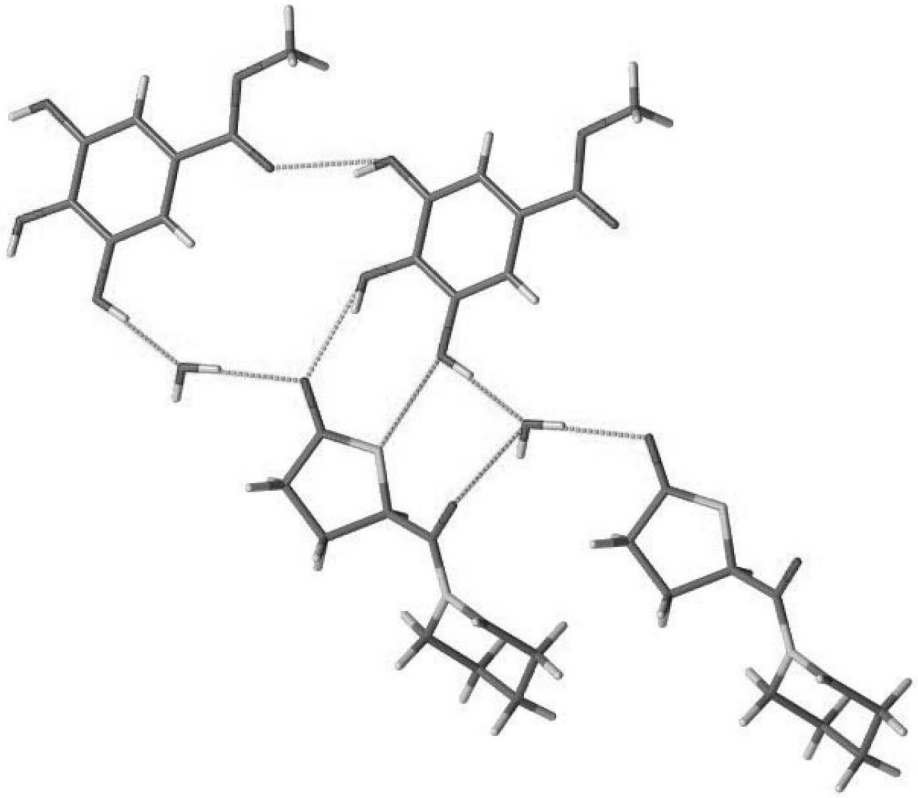
【圖128】

【圖129】



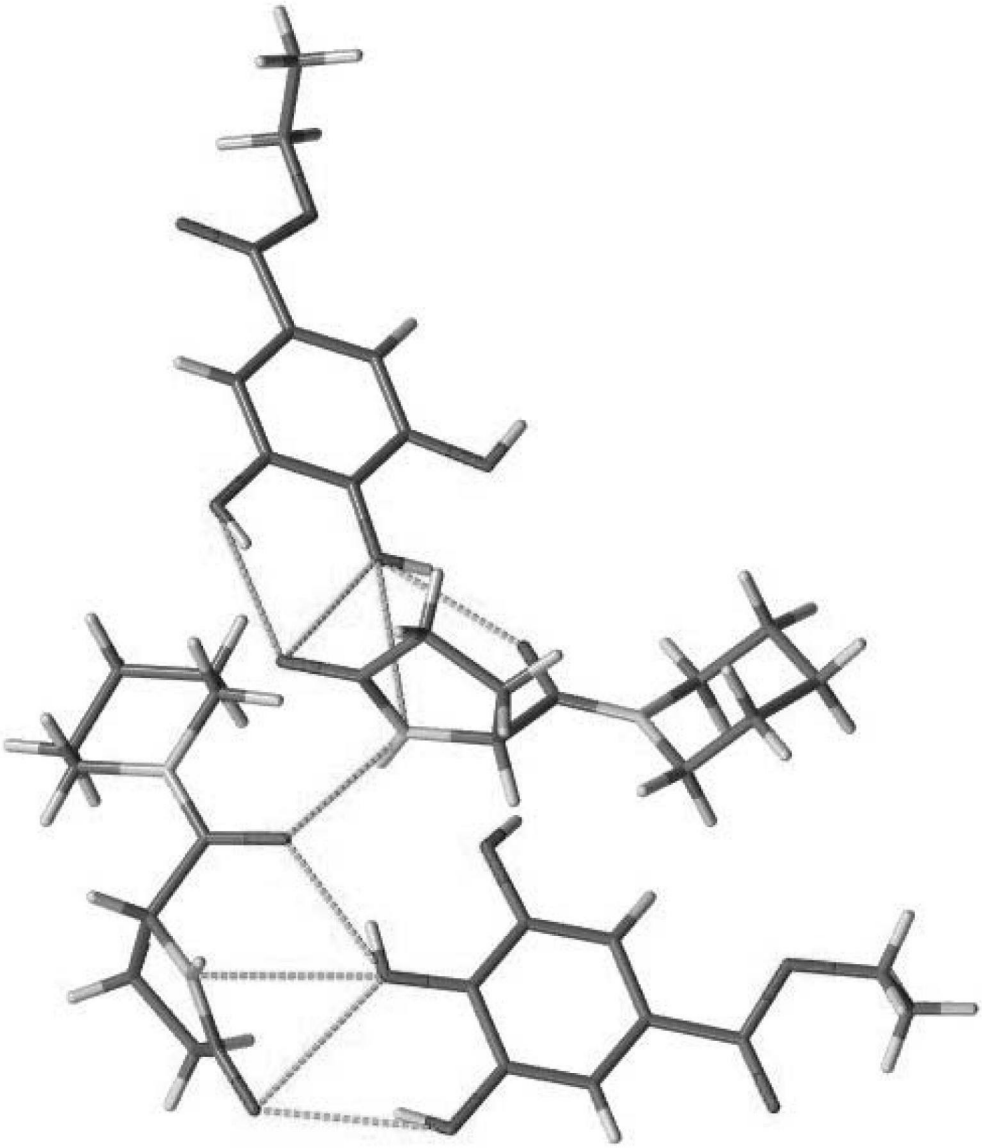
R-法索西坦:間苯三酚共晶體之單水合物之氫鍵合圖案

【圖130】



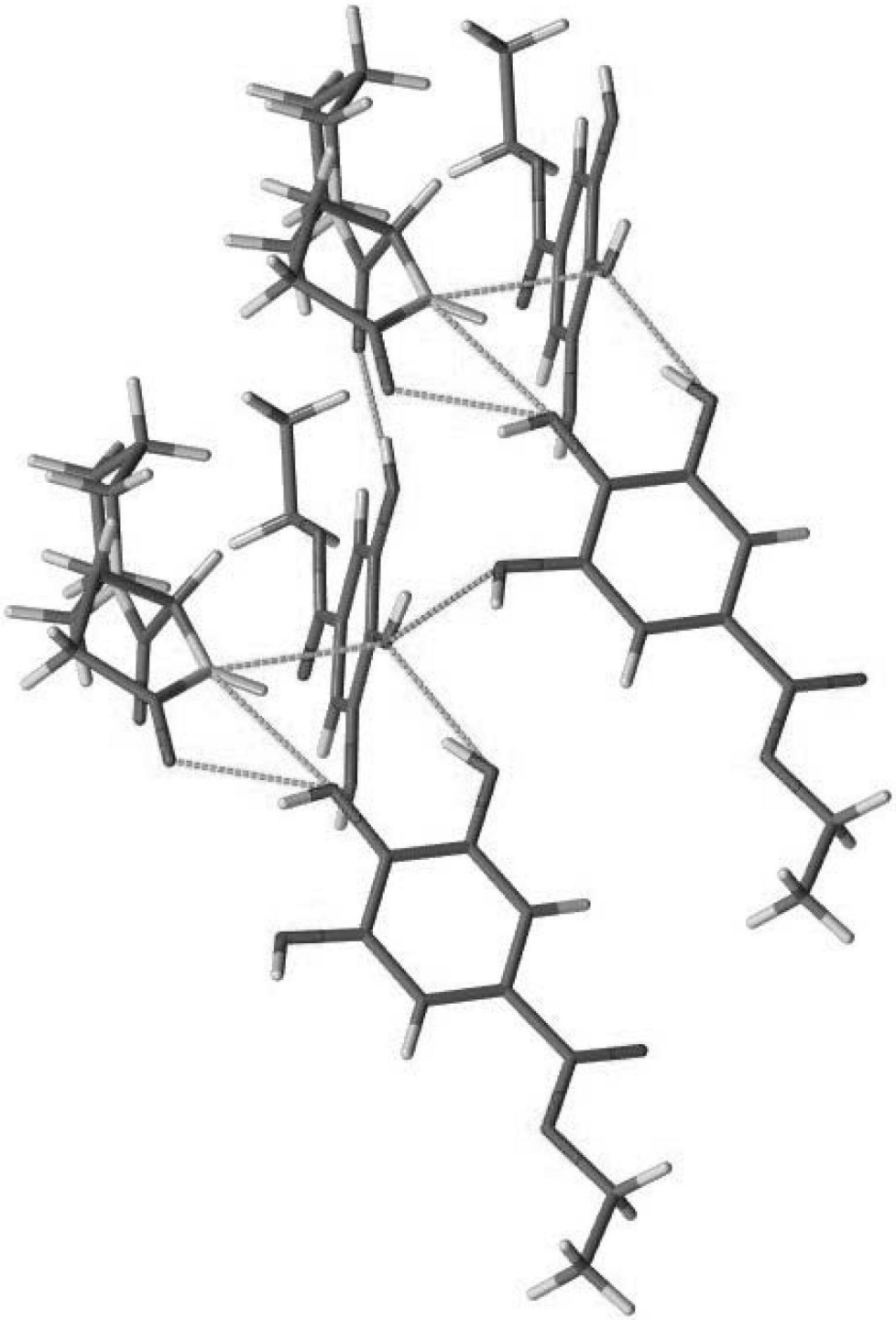
R-法索西坦·甲基-3,4,5-三羥基苯甲酸酯共晶體之單水合物之氫鍵合圖案

【圖131】



R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:1共晶體之氫鍵合圖案

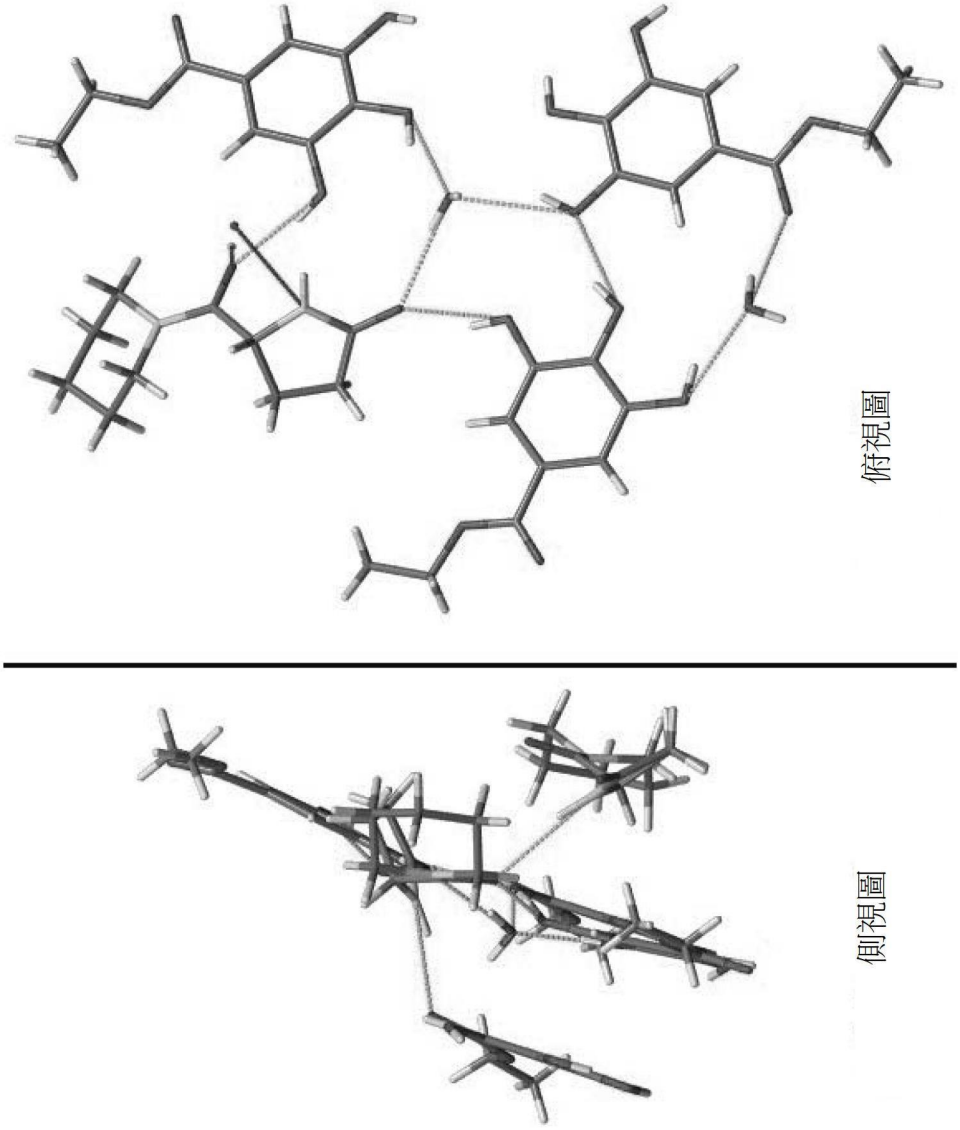
【圖132】



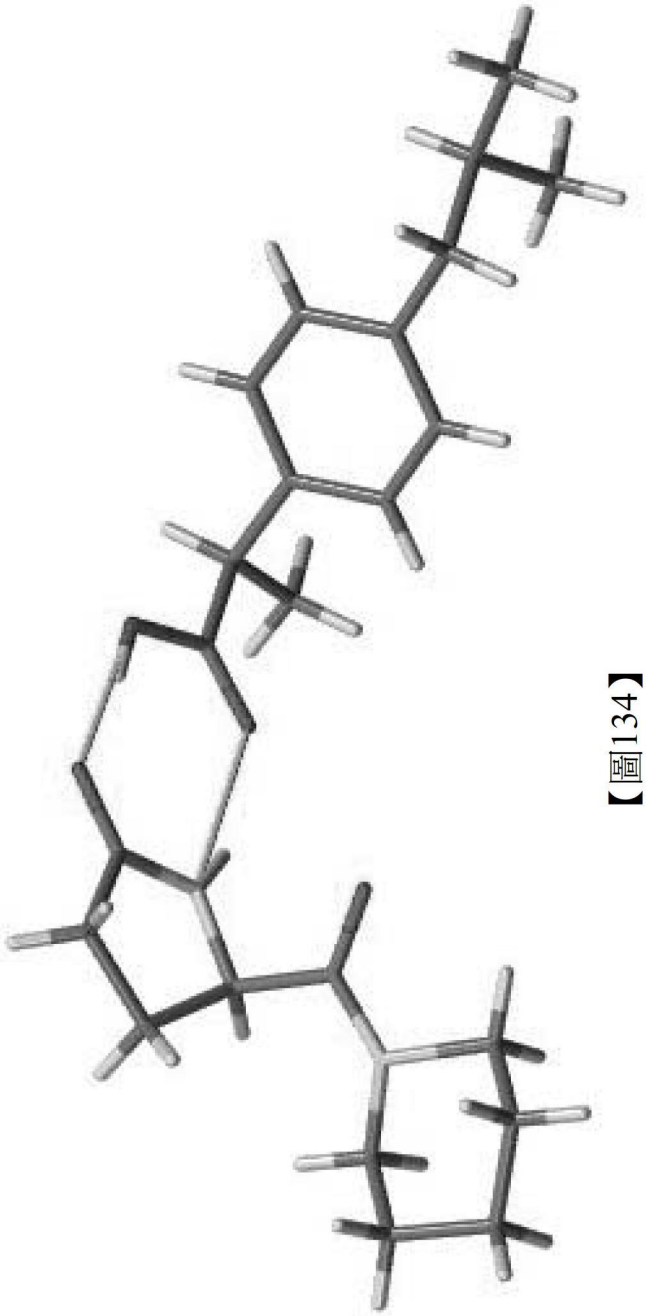
R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之氫鍵合圖案

【圖133】

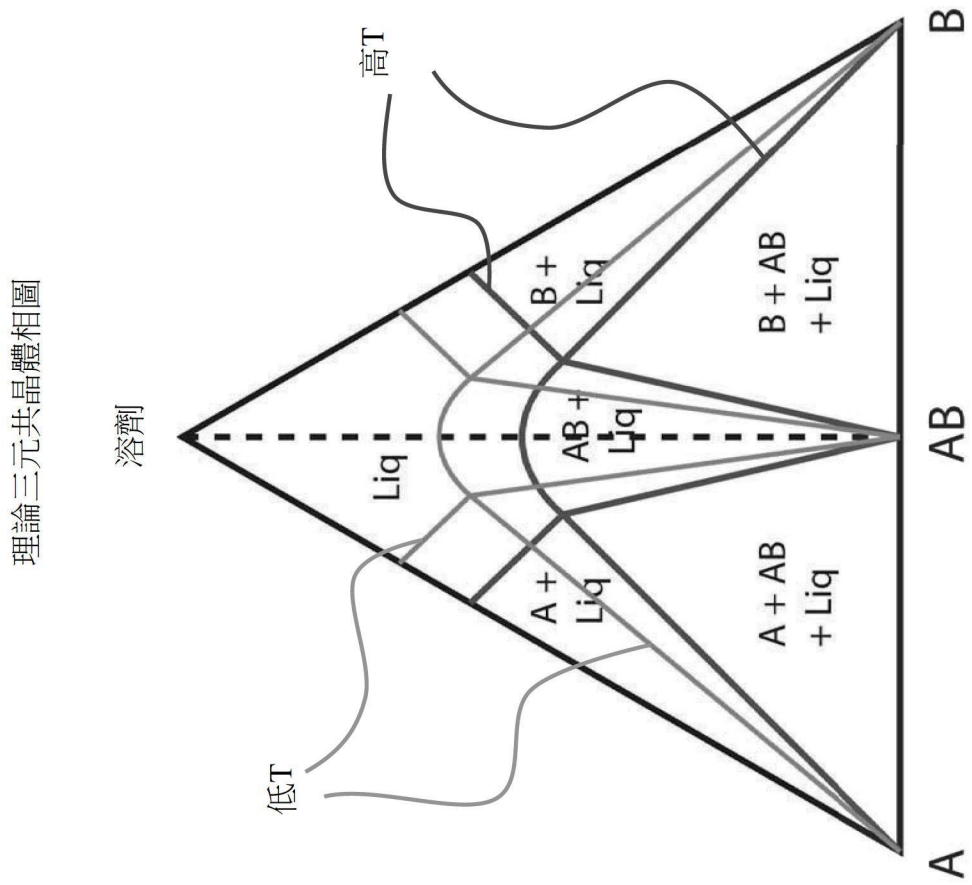
R-法索西坦:沒食子酸乙酯之1:2共晶體之二水合物的氫鍵合圖案



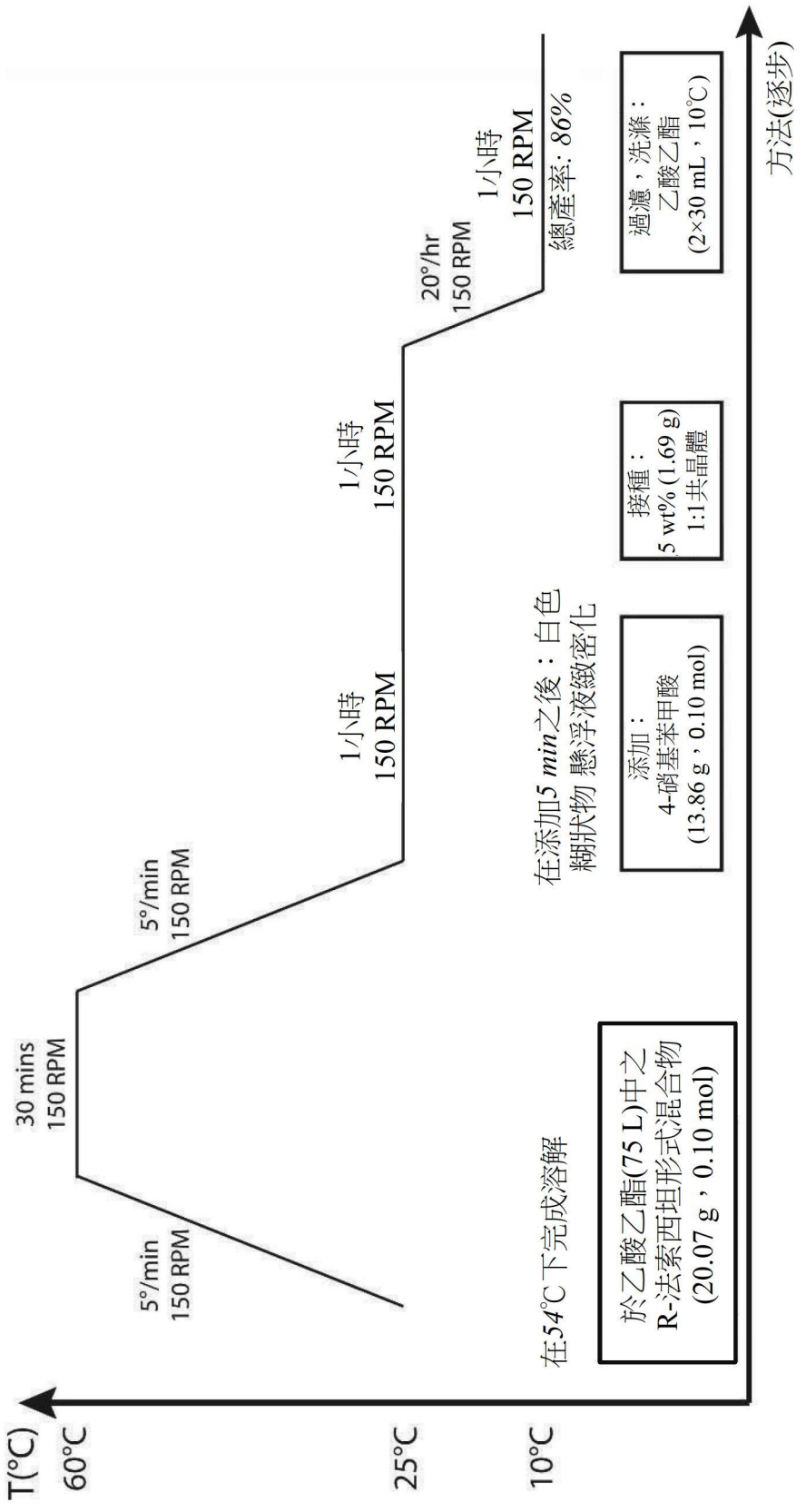
R-法索西坦:R-布洛芬共晶體之氫鍵合圖案



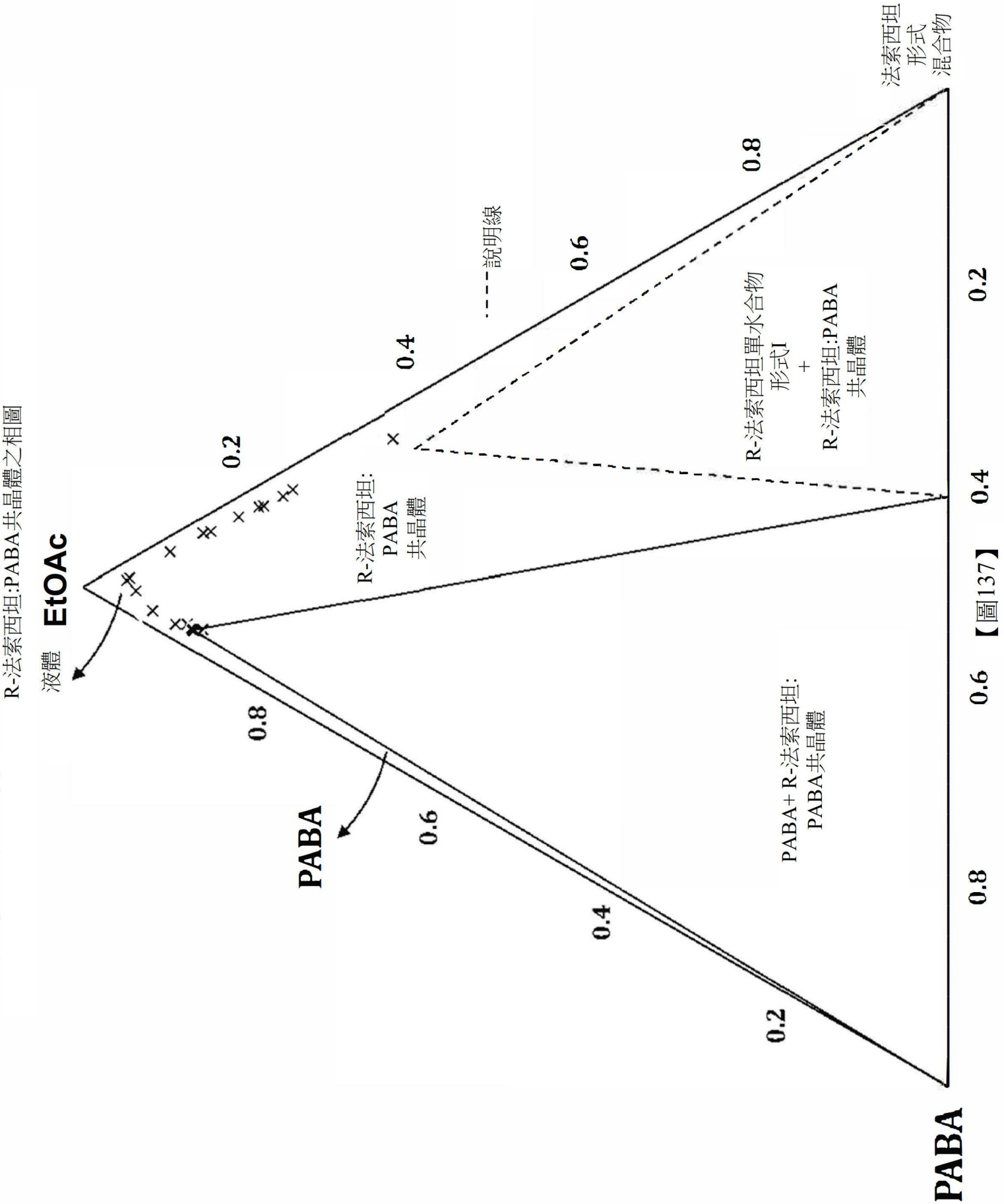
【圖134】



【圖135】


R-法索西坦:PABA之例示性結晶方法
T(°C)
60°C
25°C
10°C
30 mins
150 RPM
5°/min
150 RPM
5°/min
150 RPM
1小時
150 RPM
1小時
150 RPM
20°/hr
150 RPM
1小時
150 RPM
總產率: 86%
在54°C下完成溶解
於乙酸乙酯(75 L)中之
R-法索西坦形式混合物
(20.07 g，0.10 mol)
添加：
4-硝基苯甲酸
(13.86 g，0.10 mol)
在添加5 min之後：白色
糊狀物 懸浮液緻密化
接種：
5 wt% (1.69 g)
1:1共晶體
過濾，洗滌：
乙酸乙酯
(2×30 mL，10°C)
方法(逐步)

【圖136】


R-法索西坦:PABA共晶體之相圖
液體
EtOAc
PABA
法索西坦
形式
混合物
0.2
0.4
0.6
0.8
說明線
R-法索西坦:
PABA
共晶體
R-法索西坦單水合物
形式I
+
R-法索西坦:PABA
共晶體
PABA+ R-法索西坦:
PABA共晶體

【圖137】