



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119613319 A

(43) 申请公布日 2025.03.14

(21) 申请号 202411802400.4

(22) 申请日 2021.06.14

### (30) 优先权数据

- 2008964.5 2020.06.12 GB
- 2008961.1 2020.06.12 GB
- 2008968.6 2020.06.12 GB
- 2019241.5 2020.12.07 GB
- 2101640.7 2021.02.05 GB
- 2101634.0 2021.02.05 GB
- 2102100.1 2021.02.15 GB
- 2102095.3 2021.02.15 GB
- 2105049.7 2021.04.08 GB
- 2105047.1 2021.04.08 GB
- 2105462.2 2021.04.16 GB

### (62) 分案原申请数据

- 202180055398.7 2021.06.14

(71) 申请人 贝克利心理科技有限公司

地址 英国牛津

(72) 发明人 科斯莫·费尔丁-梅伦

蒂莫西·梅森

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 凌翠 郑霞

### (51) Int. Cl.

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

C07C 63/08 (2006.01)

C07C 57/15 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

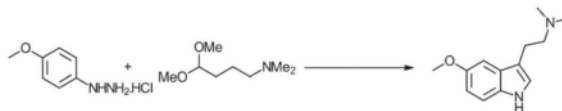
权利要求书1页 说明书91页 附图88页

### (54) 发明名称

包含5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的苯甲酸盐的组合物

### (57) 摘要

本申请涉及包含5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的苯甲酸盐的组合物。一种组合物,包含药理学有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)的药学上可接受的苯甲酸盐。本申请还涉及5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的苯甲酸盐或其结晶形式在制备用于治疗抑郁的药物的用途。



1. 一种合成5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5-MeO-DMT)苯甲酸盐的方法。
2. 一种合成5-MeO-DMT苯甲酸盐的结晶形式的方法。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述结晶形式的特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述方法包括5-MeO-DMT游离碱与苯甲酸反应。
5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述方法包括5-甲氧基吲哚与草酰氯反应,然后所得的产物与二甲胺反应。
6. 根据权利要求4所述的方法,其中所述结晶形式的特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。
7. 一种5-MeO-DMT苯甲酸盐的结晶形式。
8. 一种5-MeO-DMT苯甲酸盐的结晶形式,其中所述结晶形式符合XRPD的型式B、型式C、型式D、型式E、型式F或型式G。
9. 一种制备粉末药物组合物的方法,所述药物组合物包含5-MeO-DMT苯甲酸盐的结晶形式,其中所述方法包括喷雾干燥5-MeO-DMT苯甲酸盐的溶液。
10. 一种合成5-MeO-DMT盐酸盐的结晶形式的方法。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述方法包括5-MeO-DMT游离碱与盐酸反应。
12. 一种5-MeO-DMT盐酸盐的结晶形式。
13. 一种合成5-MeO-DMT富马酸盐的结晶形式的方法。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述方法包括5-MeO-DMT游离碱和富马酸反应。
15. 根据权利要求7、8或12所述的结晶形式在制备用于治疗抑郁的药物的用途。

## 包含5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的苯甲酸盐的组合物

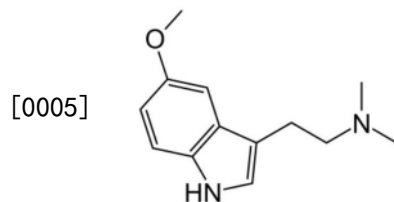
[0001] 本申请是申请日为2021年6月14日,申请号为202180055398.7,发明名称为“包含5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的苯甲酸盐的组合物”的申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及5-甲氧基-N,N-二甲基色胺的药学上可接受的盐。特别地,但不排他性地,本发明涉及其制剂和作为药物的用途。

### 发明背景

[0004] 5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)是色胺类的药理活性化合物,并且具有化学式:



[0006] 5MeODMT是自然界中发现的精神活性/迷幻物质,并且据信主要通过血清素受体起作用。5MeODMT还据信对5-HT<sub>2</sub>亚型和5-HT<sub>1A</sub>亚型具有高亲和力,和/或抑制单胺再吸收。

[0007] 然而,5MeODMT未被很好地了解,并且这种化合物的用途尚未被很好地探索。此外,5MeODMT不容易处理,并且在配制它以用于在药学上有用的组合物中有效递送方面存在挑战。

[0008] 在本领域中对于5MeODMT的改善的制剂和用途仍然存在需求。

### 发明概述

[0010] 如本文公开的,提供了一种组合物,该组合物包含药学有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)的药学上可接受的盐。

[0011] 在实施方案中,盐阴离子是芳基羧酸根。在实施方案中,芳基羧酸根被一个至三个R基团取代。

[0012] 在实施方案中,一个或更多个R基团独立地选自:炔基,羰基,醛,卤代甲酰基,烷基,卤化物,羟基,烷氧基,碳酸酯,羧酸酯,羧基,烷氧羰基(carboalkoxy),甲氧基,氢过氧基(hydroperoxy),过氧基,醚,半缩醛,半缩酮,缩醛,缩酮,原酸酯,亚甲基二氧基,原碳酸酯,羧酸酐,甲酰胺,仲胺、叔胺或季胺,伯酮亚胺或仲酮亚胺,伯醛亚胺或仲醛亚胺,酰亚胺,叠氮基,偶氮基,氰酸酯,异氰酸酯,硝酸酯,脒,异脒,亚硝基氧基,硝基,亚硝基,肟,吡啶基,氨基甲酸酯,巯基,硫化物,二硫化物,亚磺酰基,磺酰基,亚磺基,磺基,硫氰酸酯,异硫氰酸酯,硫代羰基(carbonothioyl),硫代甲S-酸(carbothioic S-acid),硫代甲O-酸(carbothioic O-acid),硫酯,硫代羰基酯(thionoester),二硫代羧酸,碳二硫基,膦基,膦酰基,磷酸酯,二羟硼基(borono),硼酸酯,亚二羟硼基(borino)或亚硼酸酯(borinate)。

[0013] 在实施方案中,一个或更多个R基团独立地选自:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烯

基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>炔基,并且其中这些中的每一个可以任选地被一个至三个如先前描述的R基团取代。

[0014] 在本发明的第一方面中,提供了一种组合物,该组合物包含药学有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)的药学上可接受的苯甲酸盐。

[0015] 本发明提供了5MeODMT盐的改善的制剂和用途。

[0016] 在实施方案中,所述组合物包含在0.05mg至100mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0017] 在实施方案中,所述组合物包含在0.1mg至50mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0018] 在实施方案中,所述组合物包含在0.5mg至25mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0019] 在实施方案中,所述组合物包含在0.5mg至10mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0020] 在实施方案中,所述组合物包含在1mg至10mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0021] 在实施方案中,所述组合物包含在1mg至8mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0022] 在实施方案中,所述组合物包含在3mg至15mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0023] 在实施方案中,所述组合物包含在0.005mg至100mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0024] 在实施方案中,所述组合物包含在0.001mg至100mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0025] 在实施方案中,所述组合物包含在0.0005mg至100mg的范围内的剂量量的5MeODMT。

[0026] 活性剂的水平可以根据例如需要适合特定的患者组(例如老年人)或正在治疗的状况所要求的进行调整。

[0027] 在实施方案中,所述组合物以选自以下的剂型被配制:口服剂型、透皮剂型、可吸入剂型、静脉内剂型或直肠剂型。

[0028] 有利的是能够以不同的形式递送活性剂,例如以适合特定的患者组(例如老年人)或正在治疗的状况。

[0029] 在实施方案中,所述组合物以选自以下的剂型被配制:片剂、胶囊、颗粒剂、粉末、自由流动的粉末、可吸入粉末、气溶胶、雾化剂型、蒸发(vaping)剂型、含服剂型、舌下剂型、唇下剂型、可注射剂型或栓剂剂型。

[0030] 在实施方案中,所述粉末适合于经由药物分配器通过吸入施用,所述药物分配器选自储器干粉吸入器、单位剂量干粉吸入器、预计量的多剂量干粉吸入器、鼻吸入器或加压的计量的剂量吸入器。

[0031] 在实施方案中,所述粉末包含颗粒,所述颗粒具有小于2000 $\mu\text{m}$ 、1000 $\mu\text{m}$ 、500 $\mu\text{m}$ 、250 $\mu\text{m}$ 、100 $\mu\text{m}$ 、50 $\mu\text{m}$ 或1 $\mu\text{m}$ 的中值直径。

[0032] 在实施方案中,所述粉末包含颗粒,所述颗粒具有大于500 $\mu\text{m}$ 、250 $\mu\text{m}$ 、100 $\mu\text{m}$ 、50 $\mu\text{m}$ 、1 $\mu\text{m}$ 或0.5 $\mu\text{m}$ 的中值直径。

[0033] 在实施方案中,所述粉末包含颗粒,并且其中所述粉末具有d<sub>10</sub>=20 $\mu\text{m}$ -60 $\mu\text{m}$ 、和/或d<sub>50</sub>=80 $\mu\text{m}$ -120 $\mu\text{m}$ 、和/或d<sub>90</sub>=130 $\mu\text{m}$ -300 $\mu\text{m}$ 的粒度分布。

[0034] 粉末的性质可以被调整以适合需求。例如,如果被制成用于鼻吸入,那么颗粒可以被调整为比如果粉末将被配制成明胶胶囊的情况细得多,或者如果粉末将被压实成片剂则再次不同。

[0035] 在实施方案中,5MeODMT盐是无定形的或结晶的。

[0036] 在实施方案中,5MeODMT盐呈多晶型结晶形式,任选地5MeODMT盐是多晶型物A。

[0037] 在实施方案中,5MeODMT盐是苯甲酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐、卤化物盐、氟化物盐、氯化物盐、溴化物盐、碘化物盐、草酸盐或三氟甲磺酸盐,任选地所述盐是氯化物盐、苯甲酸盐或富马酸盐。

[0038] 在实施方案中,5MeODMT盐被配制用于粘膜递送的组合物。在实施方案中,5MeODMT盐是苯甲酸盐。

[0039] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合如以XRPD衍射图为特征的类型A。

[0040] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐的特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用 $1.5406 \text{ \AA}$ 的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0041] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐的特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0042] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐的特征在于如图6或图7中大体上图示出的在XRPD衍射图中的峰。

[0043] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐的特征在于傅里叶变换红外光谱学 (FTIR) 光谱中在约 $3130\text{cm}^{-1}$ 、 $1540\text{cm}^{-1}$ 、 $1460\text{cm}^{-1}$ 、 $1160\text{cm}^{-1}$ 和 $690\text{cm}^{-1}$ 处的带。

[0044] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐的特征在于如图93中大体上图示出的批次FP2的FTIR光谱。

[0045] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的类型B。

[0046] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的类型B: XRPD衍射图中在 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $20^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 之间的峰。

[0047] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合如通过以下大体上图示出的类型B: 如图24中大体上图示出的批次P1、R1和Q1的XRPD衍射图。

[0048] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合如通过以下大体上图示出的类型B: 如图28中大体上图示出的批次R2的XRPD衍射图。

[0049] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合如通过以下大体上图示出的类型B: 如图38或图39中大体上图示出的批次A1和B1的XRPD衍射图。

[0050] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的类型B形式: 如图93中大体上图示出的批次C2的FTIR光谱。

[0051] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的类型C形式: DSC温度记录图 (DSC thermograph) 中具有 $108^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度的次宽吸热峰。

[0052] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的类型C: 如图65中大体上图示出的DSC温度记录图。

[0053] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的类型C形式: 如图66中大体上图示出的DSC温度记录图。

[0054] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的类型C。

[0055] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的类型C: XRPD衍射图中在 $10.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0056] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下大体上图示出的类型C: 如图68中大体上图示出的批次A1的XRPD衍射图。

- [0057] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式C形式:如图93中大体上图示出的批次C1的FTIR光谱。
- [0058] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的型式D。
- [0059] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下大体上图示出的型式D:图73或图74中的XRPD衍射图。
- [0060] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式D:在DSC温度记录图中在118°C处的吸热事件。
- [0061] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式D形式:在DSC温度记录图中在118.58°C处的吸热事件。
- [0062] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的型式E。
- [0063] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于如通过以下大体上图示出的型式E:图77或图78中批次D的XRPD衍射图。
- [0064] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于如通过以下表征的型式E形式:DSC温度记录图中具有110.31°C和113.13°C的峰值温度的主双峰吸热事件。
- [0065] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于如通过以下表征的型式E:DSC温度记录图中具有119.09°C的峰值温度的次要吸热事件。
- [0066] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于如通过以下表征的型式E形式:如图79中大体上图示出的DSC温度记录图。
- [0067] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于如通过以下大体上图示出的型式E:图80中的XRPD衍射图。
- [0068] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于XRPD的型式F。
- [0069] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的型式F:如图84中大体上图示出的批次F(再现)的XRPD衍射图。
- [0070] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的型式F:如图85中大体上图示出的批次F(再现)的XRPD衍射图。
- [0071] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的型式F:如图89中大体上图示出的批次F(再现)的XRPD衍射图。
- [0072] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式F形式:DSC温度记录图中在90°C、106°C和180°C处的吸热事件。
- [0073] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式F形式:DSC温度记录图中在90.50°C、106.65°C和180.35°C处的吸热事件。
- [0074] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的型式G。
- [0075] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐符合通过以下表征的型式G:如图87中大体上图示出的批次K的XRPD衍射图。
- [0076] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐对应于通过以下表征的型式G形式:DSC温度记录图中119.61°C的吸热事件。
- [0077] 在实施方案中,所述组合物包含5MeODMT苯甲酸盐,该5MeODMT苯甲酸盐符合XRPD的型式A至型式G中的两种或更多种的混合物。
- [0078] 对于所述盐,剂量量是当服用所述盐时递送的游离碱的等剂量。因此,100mg剂量

量的5MeODMT对应于117mg的盐酸盐(即两者提供相同摩尔量的活性物质)。所需的盐的较大质量是由于氯化氢盐的较大分子式重量(即游离碱为218.3g/mol,相比之下盐为254.8g/mol)。类似地,对于5MeODMT的氘化形式或氙化形式(也被认为在本发明的范围内),由于这些同位素化合物的增加的分子式重量,可以预期质量的略微增加。

[0079] 无定形物质和结晶物质通常示出不同的化学/物理性质,例如在溶剂中改善的溶出速率,或改善的热稳定性。类似地,不同的多晶型物还可以示出不同的和有用的化学/物理性质。

[0080] 在实施方案中,所述组合物包含一种或更多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0081] 在实施方案中,所述组合物包含以下中的一种或更多种:粘膜粘附增强剂、渗透增强剂、阳离子聚合物、环糊精、紧密连接调节剂、酶抑制剂、表面活性剂、螯合剂和多糖。

[0082] 在实施方案中,所述组合物包含以下中的一种或更多种:壳聚糖、壳聚糖衍生物(诸如N,N,N-三甲基壳聚糖(TMC)、正丙基-(四丙基)-N,N-二甲基壳聚糖、正丁基-(四丁基)-N,N-二甲基壳聚糖和正己基(四己基)-N,N-二甲基壳聚糖、壳聚糖氯化物)、 $\beta$ -环糊精、产气荚膜梭状芽孢杆菌(*clostridium perfringens*)肠毒素、小带闭锁毒素(ZOT)、人类中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂(ER143)、牛磺胆酸钠、脱氧胆酸钠、月桂基硫酸钠、甘氨酸胆酸盐、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸(oleyl acid)、油醇、癸酸钠盐、DHA、EPA、二棕榈酰磷脂酰胆碱、大豆卵磷脂、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine)、十二烷基麦芽糖苷、十四烷基麦芽糖苷、EDTA、乳糖、纤维素和柠檬酸。

[0083] 在实施方案中,本文公开的组合物用于作为药物使用。在实施方案中,本文公开的组合物用于在通过疗法对人类或动物受试者治疗的方法中使用。

[0084] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗以下的方法:

[0085] 由中枢神经系统的功能障碍引起的状况,

[0086] 由周围神经系统的功能障碍引起的状况,

[0087] 受益于睡眠调节的状况(诸如失眠),

[0088] 受益于镇痛药的状况(诸如慢性疼痛),

[0089] 偏头痛,

[0090] 三叉神经自主神经性头痛(诸如短暂持续的单侧神经痛样头痛伴结膜充血和流泪(SUNCT)和短暂持续的神经痛样头痛伴颅自主神经症状(SUNA)),

[0091] 受益于神经发生的状况(诸如中风、创伤性脑损伤、帕金森氏痴呆),

[0092] 受益于抗炎治疗的状况,

[0093] 抑郁,

[0094] 难治性抑郁,

[0095] 焦虑,

[0096] 物质使用障碍,

[0097] 成瘾障碍,

[0098] 赌博障碍,

[0099] 进食障碍,

[0100] 强迫症,或

[0101] 躯体变形障碍,

- [0102] 任选地,状况是SUNCT和/或SUNA。
- [0103] 通过采用本发明可以有益地改善上文状况的治疗。
- [0104] 在实施方案中,治疗方法是治疗以下的方法:酒精相关疾病和障碍、进食障碍、冲动控制障碍、尼古丁相关障碍、烟草相关障碍、甲基苯丙胺相关障碍、苯丙胺相关障碍、大麻属相关障碍、可卡因相关障碍、致幻剂使用障碍、吸入剂相关障碍、苯并二氮杂草滥用或依赖相关障碍和/或阿片类药物相关障碍。
- [0105] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗烟草成瘾的方法。在实施方案中,该方法是减少烟草使用的方法。在实施方案中,所述治疗方法是治疗尼古丁成瘾的方法。在实施方案中,该方法是减少尼古丁使用的方法。
- [0106] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗酒精滥用和/或酒精成瘾的方法。在实施方案中,所述治疗方法是减少酒精使用的方法。
- [0107] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗或预防大量药物使用的方法。
- [0108] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗或预防大量药物使用的方法,包括但不限于酒精、烟草、尼古丁、可卡因、甲基苯丙胺、其他兴奋剂、苯环利定(phencyclidine)、其他致幻剂、大麻、镇静剂、镇定剂、安眠药和阿片剂。本领域普通技术人员将理解,大量使用或滥用物质并不一定意味着受试者依赖该物质。
- [0109] 在实施方案中,所述治疗方法是治疗上文状况中的多于一种的方法,例如,所述治疗方法可以是治疗抑郁和焦虑的方法。
- [0110] 在实施方案中,所述组合物每年一次或更多次被施用。
- [0111] 在实施方案中,所述组合物每月一次或更多次被施用。
- [0112] 在实施方案中,所述组合物每周一次或更多次被施用。
- [0113] 在实施方案中,所述组合物每日一次或更多次被施用。
- [0114] 在实施方案中,所述组合物以避免诸如快速抗药反应(tachyphylaxis)的频率被施用。
- [0115] 在实施方案中,所述组合物与补充治疗一起和/或与另外的活性剂一起被施用。
- [0116] 在实施方案中,另外的活性剂是迷幻化合物,任选地色胺。
- [0117] 在实施方案中,另外的活性剂是麦角酸二乙基酰胺(LSD)、赛洛西宾(psilocybin)、赛洛新(psilocin)或其前药。
- [0118] 在实施方案中,另外的活性剂是抗抑郁化合物。
- [0119] 在实施方案中,另外的活性剂选自SSRI、SNRI、TCA或其他抗抑郁化合物。
- [0120] 在实施方案中,另外的活性剂选自西酞普兰(Celexa,Cipramil)、艾司西酞普兰(Lexapro,Cipralext)、氟西汀(Prozac,Sarafem)、氟伏沙明(Luvox,Faverin)、帕罗西汀(Paxil,Seroxat)、舍曲林(Zoloft,Lustral)、去甲文拉法辛(Desvenlafaxine)(Pristiq)、度洛西汀(Cymbalta)、左旋米那普仑(Fetzima)、米那普仑(Ixel,Savella)、文拉法辛(Effexor)、维拉佐酮(Viibryd)、伏硫西汀(Trintellix)、奈法唑酮(Dutonin,Nefadar,Serzone)、曲唑酮(Desyrel)、瑞波西汀(Edronax)、替尼沙秦(Lucelan,Metatone)、维洛沙秦(Vivalan)、安非他酮(Wellbutrin)、阿米替林(Elavil,Endep)、氧阿米替林(Amioxid,Ambivalon,Equilibrin)、氯米帕明(Anafranil)、地昔帕明(Norpramin,Pertofrane)、二苯西平(Noveril,Victoril)、二甲他林(Istonil)、度硫平(Prothiaden)、多塞平(Adapin,

Sinequan)、丙米嗪(Tofranil)、洛非帕明(Lomont,Gamanil)、美利曲辛(Dixeran, Melixeran,Trausabun)、Nitroxazepine(Sintamil)、去甲替林(Pamelor,Aventyl)、诺昔替林(Agedal,Elronon,Nogedal)、奥匹哌醇(Insidon)、哌泊非嗪(Azafen/Azaphen)、普罗替林(Vivactil)、曲米帕明(Surmontil)、阿莫沙平(Asendin)、马普替林(Ludiomil)、米安色林(Tolvon)、米氮平(Remeron)、司普替林(Tecipul)、异卡波肼(Marplan)、苯乙肼(Nardil)、反苯环丙胺(Tranlycypromine)(Parnate)、司来吉兰(Eldepryl,Zelapar, Emsam)、卡罗沙酮(Surodil,Timostenil)、美曲吡啶(Inkazan)、吗氯贝胺(Aurorix, Manerix)、吡啶啉(Pirazidol)、托洛沙酮(Humoryl)、阿戈美拉汀(Valdoxan)、艾司氯胺酮(Spravato)、氯胺酮(Ketalar)、坦度螺酮(Sediel)、噻奈普汀(Stablon,Coaxil)、氨磺必利(Solian)、阿立哌唑(Abilify)、依匹哌唑(Rexulti)、鲁拉西酮(Latuda)、奥氮平(Zyprexa)、喹硫平(Seroquel)、利培酮(Risperdal)、三氟拉嗪(Stelazine)、丁螺环酮(Buspar)、Lithium(Eskalith,Lithobid)、莫达非尼(Provigil)、甲状腺素(T4)、三碘甲状腺氨酸(T3)。

[0121] 在实施方案中,另外的活性剂选自Celexa(西酞普兰)、Cymbalta(度洛西汀)、Effexor(文拉法辛)、Lexapro(艾司西酞普兰)、Luvox(氟伏沙明)、Paxil(帕罗西汀)、Prozac(氟西汀)、Remeron(米氮平)、Savella(米那普仑)、Trintellix(伏硫西汀)、Vestra(瑞波西汀)、Viibryd(维拉佐酮)、Wellbutrin(安非他酮)、Zoloft(舍曲林)。

[0122] 在实施方案中,补充治疗是心理疗法。

[0123] 在实施方案中,提供了一种组合物,所述组合物包含药学有效量的5MeODMT的药学上可接受的苯甲酸盐,用于在治疗难治性抑郁的方法中使用。

[0124] 在实施方案中,提供了一种鼻吸入组合物,包含药学有效量的5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)的药学上可接受的结晶多晶型苯甲酸盐,用于在治疗难治性抑郁的方法中使用。

[0125] 在实施方案中,该多晶型物对应于XRPD的型式A。

[0126] 在实施方案中,该组合物包含5MeODMT苯甲酸盐的两种或更多种多晶型物。

[0127] 在实施方案中,提供了一种组合物,所述组合物包含药学有效量的5MeODMT的药学上可接受的苯甲酸盐,用于在治疗抑郁的方法中使用。

[0128] 在实施方案中,提供了一种组合物,所述组合物包含药学有效量的5MeODMT的药学上可接受的苯甲酸盐,用于在治疗PTSD的方法中使用。

[0129] 在实施方案中,提供了一种组合物,所述组合物包含药学有效量的5MeODMT的药学上可接受的苯甲酸盐,用于在治疗成瘾障碍/物质滥用障碍的方法中使用。

[0130] 在实施方案中,提供了一种鼻吸入组合物,所述鼻吸入组合物包含药学有效量的5MeODMT的药学上可接受的苯甲酸盐,用于在治疗难治性抑郁的方法中使用。

[0131] 通过采用本发明连同一些补充治疗可以有益地改善上文状况的治疗;此外,这些治疗可能比需要每日治疗或甚至每日多次治疗的一些其他治疗更不规律地发生。

[0132] 仅为了简洁起见,多种形式的5MeODMT苯甲酸盐在下文中可以被称为‘型式(pattern)#’,其中#是指针对此形式获得的对应的XRPD图。例如,‘型式A’可以被用作缩写,以指代产生XRPD的型式A的5MeODMT苯甲酸盐的形式。同样,‘型式B’可以被用作缩写,以指代产生XRPD的型式B的5MeODMT苯甲酸盐的形式,等等。

[0133] 现在将参考以下和附图进一步描述本发明,在附图中:

### 附图简述

[0135] 图1是用于合成5MeODMT的示意性路线。

[0136] 图2是用于合成5MeODMT的另外的示意性路线。

[0137] 图3是用于制备5MeODMT的粉末形式的示意性路线。

[0138] 图4是蛞蝓粘膜刺激 (slug mucosal irritation, SMI) 测试的概述。(A) 蛞蝓和测试项目之间的第一个15分钟接触期。(B) 将蛞蝓转移到新的培养皿中的湿纸巾上持续1小时。(C) 蛞蝓和测试项目之间的第二个15分钟接触期。(D) 将蛞蝓转移到新的培养皿中的湿纸巾上持续1小时。(E) 蛞蝓和测试项目之间的第三个15分钟接触期。

[0139] 图5是示出按照实施例9中详述的实验,5MeODMT的苯甲酸盐与盐酸盐相比具有更高的渗透的图。

[0140] 图6示出了在粒度减小之前5MeODMT苯甲酸盐的XRPD衍射图。

[0141] 图7示出了在粒度减小之后5MeODMT苯甲酸盐的XRPD衍射图。

[0142] 图8示出了相互叠加的图6和图7的XRPD衍射图。

[0143] 图9示出了5MeODMT苯甲酸盐的DSC温度记录图。

[0144] 图10示出了5MeODMT苯甲酸盐的TGA温度记录图。

[0145] 图11示出了5MeODMT苯甲酸盐的组的TGA/DSC温度记录图。

[0146] 图12示出了5MeODMT苯甲酸盐的动态蒸汽吸附 (DVS) 等温线。

[0147] 图13示出了在 $\times 4$ 放大倍数时5MeODMT苯甲酸盐 (A) 和暗场 (B) 的光学显微照片。

[0148] 图14示出了在 $\times 4$ 放大倍数时5MeODMT苯甲酸盐 (A) 和暗场 (B) 的另外两张光学显微照片。

[0149] 图15示出了在 $\times 10$ 放大倍数时5MeODMT苯甲酸盐 (A) 和暗场 (B) 的光学显微照片。

[0150] 图16示出了在 $\times 10$ 放大倍数时5MeODMT苯甲酸盐 (A) 和暗场 (B) 的另外的光学显微照片。

[0151] 图17示出了5MeODMT盐酸盐 (批次20/20/126-FP) 的DVS等温线。

[0152] 图18示出了5MeODMT盐酸盐 (批次20/45/006-FP) 的DVS等温线。

[0153] 图19示出了两个不同批次的5MeODMT苯甲酸盐的XRPD图比较。

[0154] 图20示出了另一批次的5MeODMT苯甲酸盐的DSC温度记录图。

[0155] 图21示出了多个批次的5MeODMT苯甲酸盐的另外的XRPD表征。

[0156] 图22示出了5MeODMT苯甲酸盐批次C1、D1和E1的DSC温度记录图结果。

[0157] 图23示出了5MeODMT苯甲酸盐批次C1、D1和E1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的TGA温度记录图结果。

[0158] 图24示出了5MeODMT苯甲酸盐P1 (甲苯)、Q1 (氯苯) 和R1 (苯甲醚) 相对于型式A的XRPD图的XRPD图比较。

[0159] 图25示出了5MeODMT批次P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。

[0160] 图26示出了5MeODMT批次P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图扩展。

[0161] 图27示出了5MeODMT批次P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的TGA温度记录图。

[0162] 图28示出了5MeODMT苯甲酸盐批次R1和R2 (热循环的悬浮液) 与参考型式A XRPD衍射图相比的XRPD图比较。

- [0163] 图29示出了5MeODMT苯甲酸盐批次P2、Q2和R2以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。
- [0164] 图30示出了5MeODMT苯甲酸盐批次P2、Q2和R2以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图扩展。
- [0165] 图31示出了5MeODMT苯甲酸盐批次P2、Q2和R2以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的TGA温度记录图。
- [0166] 图32示出了经由5MeODMT苯甲酸盐的反溶剂介导的结晶分离的样品的XRPD图叠加。
- [0167] 图33示出了5MeODMT苯甲酸盐批次F1和参考型式A形式/材料的XRPD图叠加。
- [0168] 图34示出了由冷却分离的5MeODMT苯甲酸盐样品和型式A参考的XRPD图叠加。
- [0169] 图35示出了由粒度减小后冷却分离的5MeODMT苯甲酸盐样品和型式A参考的XRPD图叠加。
- [0170] 图36示出了来自除了A1和B1之外的5MeODMT苯甲酸盐的反向添加反溶剂驱动的结晶的所有样品的XRPD图比较。
- [0171] 图37示出了5MeODMT苯甲酸盐F3与已知的型式A参考的XRPD图比较。
- [0172] 图38示出了5MeODMT苯甲酸盐A1和B1的XRPD图比较。
- [0173] 图39示出了5MeODMT苯甲酸盐A1、Q1的XRPD图和参考型式A的图。
- [0174] 图40示出了5MeODMT苯甲酸盐B1、Q1的XRPD图和参考型式A的图。
- [0175] 图41示出了从甲醇和甲苯中分离的5MeODMT苯甲酸盐样品A1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。
- [0176] 图42示出了从异丙醇和甲苯中分离的5MeODMT苯甲酸盐B1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。
- [0177] 图43示出了从异丙醇和甲苯中分离的5MeODMT苯甲酸盐B1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图扩展。
- [0178] 图44示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051E；粒度减小的21-01-051E和型式A参考的XRPD比较。
- [0179] 图45示出了由猝灭熔体获得的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051B的XRPD。
- [0180] 图46示出了通过冻干获得的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C的XRPD。
- [0181] 图47示出了在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051B、在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C和型式A参考的XRPD比较。
- [0182] 图48示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051E；粒度减小的21-01-051E和型式A参考的XRPD比较。
- [0183] 图49示出了从丙酮浓缩物分离的(051A)和由冻干分离的(051C和051D)5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051C和21-01-051D以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图比较。
- [0184] 图50示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C和在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图比较。
- [0185] 图51示出了大规模冻干材料5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D的DSC温度记录图，其中温度标记(temperature stamp)对应于热台显微镜学图像。
- [0186] 图52示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在 $30.02^{\circ}\text{C}$ 时的显微照片图像。
- [0187] 图53示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在 $54.21^{\circ}\text{C}$ 时的显微照片图像。
- [0188] 图54示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在 $74.21^{\circ}\text{C}$ 时的显微照片图像。
- [0189] 图55示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在 $114.23^{\circ}\text{C}$ 时的显微照片图像。

- [0190] 图56示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在120.14℃时的显微照片图像。
- [0191] 图57示出了从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的XRPD图比较。
- [0192] 图58示出了从在 $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲苯中的无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054M与批次20-37-64(型式A)的XRPD图比较。
- [0193] 图59示出了分类为型式A的从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的选择品的DSC温度记录图比较。
- [0194] 图60示出了分类为型式A的从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的DSC温度记录图扩展比较,突出了从苯甲醚中分离的固体批次21-01-054Q中的事件。
- [0195] 图61示出了扩展的DSC温度记录图扩展,突出了从苯甲醚中分离的批次21-01-054Q中的事件。
- [0196] 图62示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1风干2分钟、批次21-01-049B1型式B和批次20-37-64型式A的XRPD图比较。
- [0197] 图63示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1-风干1小时和批次21-01-060A1-风干2分钟的XRPD图比较。
- [0198] 图64示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1-风干2分钟、批次21-01-060A1-风干1小时和批次21-01-049B1型式B的XRPD图比较。
- [0199] 图65示出了从IPA/甲苯中立即分离并且风干持续1小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的DSC温度记录图。
- [0200] 图66示出了从IPA/甲苯中立即分离并且风干持续1小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的DSC温度记录图扩展。
- [0201] 图67示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1风干20小时、批次21-01-060A1风干2分钟和批次21-01-049B1型式B参考的XRPD图比较。
- [0202] 图68示出了在3小时平衡之后分离然后风干持续2min的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1和立即分离然后风干持续2分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的XRPD图比较。
- [0203] 图69示出了在3小时平衡之后分离然后风干持续20小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1和在3小时平衡之后分离然后风干持续2分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1以及批次21-01-049B1型式B的XRPD图比较。
- [0204] 图70示出了从暴露于溶剂蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058固体的XRPD图比较。
- [0205] 图71示出了从暴露于溶剂蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058K与批次20-37-64型式A的XRPD图比较。
- [0206] 图72示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058B、批次21-01-058F、批次21-01-058K和批次21-01-062G的DSC温度记录图比较。
- [0207] 图73示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次20-37-64型式A、批次21-01-049B1型式B和批次21-01-060B1型式C(风干20小时)的XRPD图比较。
- [0208] 图74示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次21-01-049B1型式B和批次21-

01-060B1型式C (风干20小时)的XRPD图比较。

[0209] 图75示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次21-01-049B1型式B和批次21-01-060B1型式C (风干20小时)的XRPD图扩展比较。

[0210] 图76示出了由使苯甲醚蒸汽暴露于无定形形式分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D的DSC温度记录图。

[0211] 图77示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D和21-01-060B1 (风干2分钟)的XRPD图比较。

[0212] 图78示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D和21-01-060B1 (风干2分钟)的XRPD图扩展比较。

[0213] 图79示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。

[0214] 图80示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C和21-01-064D的XRPD图比较。

[0215] 图81示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C和21-01-064D的XRPD图扩展比较。

[0216] 图82示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图。

[0217] 图83示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图比较。

[0218] 图84示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F和21-01-073F再现的XRPD图比较。

[0219] 图85示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F再现、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图比较。

[0220] 图86示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F再现、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图扩展比较。

[0221] 图87示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K、21-01-049B1型式B和20-37-64的XRPD图比较。

[0222] 图88示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078的XRPD。

[0223] 图89示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078的DVS等温线图。

[0224] 图90示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078 (DVS后)和20-37-64的XRPD图比较。

[0225] 图91示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式 (20-20-150FP2)、型式B形式 (21-01-071C2)和型式C形式 (21-01-071C1)的FTIR叠加。

[0226] 图92示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式 (20-20-150FP2)、型式B形式 (21-01-071C2)和型式C形式 (21-01-071C1)在 $450\text{cm}^{-1}$ 至 $2000\text{cm}^{-1}$ 的FTIR叠加。

[0227] 图93示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式 (20-20-150FP2)、型式B形式 (21-01-071C2)和型式C形式 (21-01-071C1)在 $450\text{cm}^{-1}$ 至 $2000\text{cm}^{-1}$ 的FTIR叠加;光谱分离。

[0228] 图94示出了5MeODMT苯甲酸盐、媒介物和丙米嗪的强迫游泳测试结果,不动时间 (Time Immobile)。

[0229] 图95示出了5MeODMT苯甲酸盐、媒介物和丙米嗪的强迫游泳测试结果,不动的潜伏期 (Latency to Immobility)。

[0230] 图96示出了雄性比格犬的5MeODMT组平均血浆浓度 (ng/mL) —第2组 (HCl盐)和第4组 (苯甲酸盐) —剂量水平 (0.4mg/kg);其中第2组和第4组的平均血浆浓度随着给药时间大体上相同。

## 发明详述

[0232] 图1示出了由4-甲氧基苯肼盐酸盐与(N,N)-二甲基氨基丁醛二甲基缩醛反应的5MeODMT的一步合成。

[0233] 图2示出了5MeODMT的三步合成。第一步骤涉及5-甲氧基吡啶与草酰氯的反应。所得到的产物用二甲胺胺化,并且然后用氢化铝锂还原。

[0234] 图3示出了使用喷雾干燥工艺形成5MeODMT的粉末形式的示意性路线。

### 实施例

[0235] 实施例1:以一步合成5MeODMT(游离碱)

[0236] 该反应的示意性表示在图1中示出。

[0237] 使肼(1.0当量)、二乙缩醛(1.2当量)和含水硫酸(0.1当量)在65°C-75°C一起加热持续18小时。添加MTBE(10体积),随后使用12%苛性碱(约1.1当量)调节至约pH 10。将层分离,并且用MTBE(10体积)反萃取含水级分。将合并的有机级分用水(10体积)洗涤两次,然后在真空下蒸发至干燥。收率100%。

[0238] 实施例2:以三步合成5MeODMT(游离碱)

[0239] 该反应的示意性表示在图2中示出。

[0240] 步骤1-在添加草酰氯(1.5当量)之前,将甲基叔丁基醚(MTBE)(15体积)添加到反应容器中并冷却至-20°C至-30°C,使温度维持在不超-20°C。向反应容器中添加5-甲氧基吡啶(1.0当量)在THF(1体积)中的溶液,使温度维持在不超-20°C。允许反应加温至0°C-5°C并搅拌持续至少1小时,确保不超过2%的起始材料吡啶残留。

[0241] 将反应冷却至-20°C至-30°C之间,并且添加甲醇(1体积)和MTBE(1体积)的溶液,使温度维持在不超-20°C。允许反应经不少于30分钟加温至0°C-5°C,并且搅拌持续至少1小时。

[0242] 过滤并且用冷却至0°C-5°C的MTBE洗涤固体。将洗涤的过滤的固体和甲醇(20体积)添加到反应容器中。加热至60°C-65°C,并且搅拌持续不超过30分钟。经不少于2小时冷却至0°C-5°C,并且搅拌持续不少于2小时。过滤并且用冷却至0°C-5°C的MTBE洗涤固体。将所获得的固体在不超40°C干燥持续不少于12小时。收率95%。

[0243] 步骤2-将步骤1中获得的化合物(1.0当量)与盐酸二甲胺(3.0当量)和甲醇(2体积)一起添加到反应容器中。向反应中添加在甲醇中的25% NaOMe(3.5当量),使温度维持在不超30°C。加温并搅拌持续不少于5小时,确保不超过0.5%的来自步骤1的起始材料残留。经不少于2小时将温度调节至0°C-5°C,然后经不少于1小时添加水(5体积),并在0°C-5°C搅拌持续不少于1小时。

[0244] 过滤并且用冷却至0°C-5°C的水洗涤固体,并且将所获得的固体在不超40°C干燥持续不少于12小时。收率85%。

[0245] 步骤3-将步骤2中获得的化合物(1.0当量)添加到反应容器中。向反应中添加在THF(8体积)中的于THF中的1M LiAlH<sub>4</sub>(1.5当量),维持不超过40°C。在回流加热持续不少于4小时,确保不超过2%的来自步骤2的起始材料残留。

[0246] 调节至0°C-5°C,并且经不少于30分钟添加在THF(0.75体积)中的水(0.25体积),维持不超过10°C。然后添加15%苛性碱(0.25体积),使温度维持在不超10°C。添加水(0.65体积),使温度维持在不超10°C。添加THF(0.25体积)作为容器冲洗,并且将内容物

在0℃-5℃搅拌持续不少于30分钟。添加硫酸钠(100wt %),并且将内容物在0℃-5℃搅拌持续不少于30分钟。

[0247] 过滤并且用甲苯(2×10体积)洗涤固体,并且保持液体分离。将THF液体重新装载到清洁的容器中,并且在真空下蒸馏至最小体积。装载甲苯液体并在真空下蒸馏至约10体积。然后添加水(5体积)并搅拌持续不少于15分钟。停止、沉降并去除水层至废物。装载4% HCl至在1-2之间的pH(约4体积)并搅拌持续不少于15分钟。停止、沉降并去除有机层至废物。装载MTBE(15体积)。装载15% 苛性碱至在11-13之间的pH(约0.9体积)。搅拌持续不少于15分钟。停止、沉降并去除水层至废物。装载水(5体积)。搅拌持续不少于15分钟。停止、沉降并去除水层至废物。

#### [0248] 实施例3:5MeODMT盐酸盐的合成

[0249] 将5MeODMT(游离碱)溶解在甲苯(1.0体积至2.5体积)中。然后添加异丙醇(IPA)(2.5体积),随后添加在IPA中的1.25M HCl(1.0当量),并且经1小时将温度调节至0℃-5℃。

[0250] 如果没有沉淀/结晶发生,则经30分钟添加甲苯(6.25体积)。然后将混合物在0℃-5℃搅拌持续2小时。将所得到的固体过滤,用甲苯(3.8体积)洗涤。将固体在环境温度在真空下干燥。收率58%。

#### [0251] 实施例4:5MeODMT苯甲酸盐的合成

[0252] 将5MeODMT(游离碱)溶解在甲苯(1当量)中,并且经20分钟的时间段添加在甲苯(10体积)中的苯甲酸(1当量),并且在室温搅拌持续2小时。将所得到的沉淀/结晶过滤,并且用甲苯(2.5体积)洗涤并在室温在真空下干燥。

[0253] 将乙酸异丙酯(IPAc)(15.8体积)添加到上文获得的固体中,并且将温度升高至约73℃,直到固体溶解。允许溶液经2小时冷却至0℃-5℃,并且在搅拌的情况下维持该温度持续1小时。将所得到的苯甲酸盐过滤并且在室温真空干燥。收率68%。

#### [0254] 实施例5:5MeODMT富马酸盐的合成

[0255] 在40℃-45℃经15分钟将5MeODMT(游离碱)添加到富马酸(0.5当量)在IPA中的溶液中。将所得到的溶液在室温冷却并且搅拌持续16小时。然后将溶液在搅拌的情况下冷却至0℃-5℃持续2小时。将所得到的沉淀/结晶过滤,并且用甲苯(2.5体积)冲洗。收率68%。

#### [0256] 实施例6:5MeODMT粉末

[0257] 用于制备5MeODMT(或其盐)的粉末形式的示意性路线在图3中示出。

[0258] 该工艺中的三个主要步骤是:

[0259] 1. 喷雾干燥包含感兴趣的物质(例如5MeODMT或其盐,包括任何赋形剂)的溶液。这可以经由雾化喷嘴来完成,诸如用旋转雾化器、压力雾化器、双流体喷嘴、超声波雾化器、四流体喷嘴。这样做是为了形成能够产生在期望的粒度范围内的共形成的颗粒的液滴。

[0260] 2. 对雾化的液滴进行干燥(例如用氮气,任选地在高温)。

[0261] 3. 从气流中分离和收集干燥的颗粒(例如,使用旋风分离器来捕获所需要的尺寸级分)。

#### [0262] 实施例7:蛞蝓粘膜刺激测定

[0263] 蛞蝓粘膜刺激(SMI)测定最初是在制药技术实验室(Laboratory of Pharmaceutical Technology)(UGent)处开发的,以预测药物制剂和成分的粘膜刺激效能。该测试利用了陆生蛞蝓葡萄牙蛞蝓(Arion lusitanicus)。蛞蝓的体壁是包括不同层的粘

膜表面。包含具有纤毛的细胞、具有微绒毛的细胞和粘液分泌细胞的外部单层柱状上皮覆盖上皮结缔组织。放置在刺激性物质上的蛞蝓将产生粘液。另外,可以诱导组织损伤,这导致蛋白质和酶从粘膜表面释放。若干项研究已经示出,SMI测定是用于评价药物制剂和成分的局部耐受性的有用工具。已经开发了在刺激(粘液产生)和组织损伤(蛋白质和酶的释放)之间进行区分的分类预测模型。此外,关于眼用制品的若干项研究已经示出,增加的粘液产生与刺痛感、瘙痒感和烧灼感的增加的发生率有关。在2010年,建立了临床试验以评价若干种稀释的洗发剂的刺痛感和烧灼感。将5%的洗发剂稀释液或人造泪液滴注在眼睛中,并且由参与者在滴注之后多达30min的若干个时间点期间以5分制对不适进行评分。在SMI测定中使用刺痛、瘙痒和烧灼(SIB)方案测试相同的洗发剂。该研究示出,增加的粘液产生与在人眼刺激测试中的刺痛感和烧灼感的增加的发生率有关。使用若干种OTC鼻制剂、等渗盐水和高渗盐水证明了该测定可靠地预测鼻刺激以及刺痛感和烧灼感的相关性。

[0264] 此外,使用针对眼睛刺激的参考化学品(ECETOC眼睛参考数据库)对该测试进行验证。这些研究已经示出,SMI测定可以被用作体内眼睛刺激测试的替代方法。此外,一项具有四个参与实验室的多中心预验证研究示出,SMI测定是一种相关的、易于转移和可再现的替代方法,以预测化学品的眼睛刺激效能。

[0265] 该测定的目的是评估下文定义的测试项目的刺痛、瘙痒或烧灼的可能性。使用针对粘液产生获得的目标值,可以通过包括四个类别(无、轻度、中度和重度)的预测模型来估计测试项目的刺痛、瘙痒或烧灼的可能性。

[0266] 对照项目:

[0267] • 阴性对照-名称:磷酸盐缓冲盐水(PBS)

[0268] • 阳性对照-名称:在PBS中的1% (w/v) 苯扎氯铵

[0269] 测试项目:

[0270] 化合物1

[0271] 名称:在PBS中的10% (w/v) 富马酸二钠

[0272] CASRN:17013-01-3

[0273] 批次:KBSJ-P0

[0274] 描述:无色溶液

[0275] 储存条件:室温(在实验当天复配)

[0276] 化合物2

[0277] 名称:在PBS中的10% (w/v) 磷酸二氢钠

[0278] CASRN:7558-80-7

[0279] 批次:2A/220991

[0280] 描述:无色溶液

[0281] 储存条件:室温(在实验当天复配)

[0282] 化合物3

[0283] 名称:在PBS中的10% (w/v) 乙酸钠

[0284] CASRN:127-09-3

[0285] 批次:5A/233258

[0286] 描述:无色溶液

- [0287] 储存条件:室温(在实验当天复配)
- [0288] 化合物4
- [0289] 名称:在PBS中的10% (w/v) 柠檬酸钠
- [0290] CASRN:68-04-2
- [0291] 小瓶批次:5A/241516
- [0292] 描述:无色溶液
- [0293] 储存条件:室温(在实验当天复配)
- [0294] 测试系统:蛞蝓(葡萄牙蛞蝓);每个治疗组3只蛞蝓。在Gent和Aalter(比利时)沿线的当地花园中收集的葡萄牙蛞蝓的亲代蛞蝓在实验室中在适应室(18°C-20°C)中繁殖。这些蛞蝓被饲养在塑料容器中,并且用莴苣、黄瓜、胡萝卜和商业狗粮喂养。
- [0295] 测试设计:进行了单项研究。治疗时间为15分钟,在同一天3次。
- [0296] 蛞蝓的准备:
- [0297] 在实验开始之前两天,从培养物中分离出重量在3g和6g之间的蛞蝓。仔细地检查体壁的肉眼可见的损伤的迹象。只有具有清晰结节和足部表面没有示出损伤迹象的的蛞蝓被用于测试目的。将蛞蝓放置在衬有用PBS润湿的纸巾的塑料盒中,并且保持在18°C-20°C。每日使用微量移液器用300 $\mu$ l PBS润湿蛞蝓的体壁。
- [0298] 测试程序:
- [0299] 通过每日3次将每个治疗组3只蛞蝓放置在培养皿中100 $\mu$ L的测试项目上持续15min $\pm$ 1min,评价测试项目的刺痛、瘙痒或烧灼效能。在每个15-min接触期之后,将蛞蝓转移到新鲜培养皿中在用1mL PBS润湿的纸巾上持续60min,以防止干燥。该测试程序的概述可以在图4中看到。
- [0300] 粘液产生:
- [0301] 通过在每个15-min接触期之前和之后称重具有测试项目的培养皿来测量在每个接触期期间产生的粘液的量。粘液产生以体重的%表示。在每个15-min接触之前和之后,对蛞蝓进行称重。
- [0302] 分类预测模型
- [0303] 基于SMI测定的终点,使用分类预测模型估计测试项目的刺痛、瘙痒或烧灼效能。
- [0304] 测试结果的评价是基于在与测试项目的3次重复接触期期间粘液产生的总量。
- [0305] 对于每只蛞蝓,通过将每个接触期期间产生的粘液的重量除以在该接触期开始之前蛞蝓的体重,粘液产生以体重的%表示。针对每只蛞蝓计算总粘液,并且然后计算每个治疗组的平均值。表1中示出的分类预测模型用于对化合物进行分类。
- [0306] 表1分类的截止值\鼻粘膜不适的效能

|        | 以%计的总粘液产生<br>(n=3 的平均值) | 刺痛、瘙痒和烧灼(SIB) |
|--------|-------------------------|---------------|
| [0307] | < 5.5%                  | 无             |
|        | ≥ 5.5%且< 10%            | 轻度            |
|        | ≥ 10%且< 17.5%           | 中度            |
|        | ≥ 17.5%                 | 重度            |

## [0308] 验收标准

[0309] 在测试被认为有效之前,必须满足以下标准:

[0310] -阴性对照应被分类为不引起刺痛、瘙痒和烧灼(总粘液产生&lt;

[0311] 5.5%)

[0312] -阳性对照项目应被分类为引起重度刺痛、瘙痒和烧灼(总粘液产生≥17.5%)

## [0313] 刺激可能性

[0314] 表2在每个15-min接触期(CP)期间产生的粘液(MP)的量和产生的粘液的总量

| 制剂          | MP CP1 <sup>1</sup><br>(%) | MP CP2 <sup>1</sup><br>(%) | MP CP3 <sup>1</sup><br>(%) | 总 MP <sup>1</sup><br>(%) | SIB 类别 <sup>2</sup> |
|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| NC - PBS    | -0.2 ± 0.3                 | -0.6 ± 0.1                 | 0.3 ± 0.6                  | -0.5 ± 0.7               | 无                   |
| PC - 1% BAC | 9.2 ± 1.5                  | 8.4 ± 1.2                  | 5.9 ± 3.1                  | 23.4 ± 3.6               | 重度                  |
| 富马酸二钠, 10%  | 5.0 ± 2.5                  | 4.7 ± 1.7                  | 3.6 ± 0.8                  | 13.3 ± 1.8               | 中度                  |
| 磷酸二氢钠, 10%  | 3.3 ± 0.9                  | 5.6 ± 0.3                  | 6.2 ± 1.3                  | 15.2 ± 1.8               | 中度                  |
| 乙酸钠, 10%    | 3.3 ± 0.2                  | 3.9 ± 0.4                  | 3.9 ± 0.2                  | 11.0 ± 0.8               | 中度                  |
| 柠檬酸钠, 10%   | 4.2 ± 0.5                  | 4.2 ± 0.3                  | 4.1 ± 1.1                  | 12.5 ± 1.4               | 中度                  |

[0316] NC: 阴性对照; PC: 阳性对照; BAC: 苯扎氯铵

[0317] <sup>1</sup>平均值±SD, n=3[0318] <sup>2</sup>无: 总MP<5.5%; 轻度: 5.5%≤总MP<10%; 中度: 10%≤总MP<17.5%; 重度: 总MP≥17.5%

[0319] 在每个15-min接触期期间产生的粘液的平均量和总粘液产生(总MP)在表2中呈现。根据SMI测试的分类预测模型, 阴性对照(未经治疗的蛞蝓)不在蛞蝓中诱导反应(平均总MP<5.5%)。在另一方面, 阳性对照(DDWM/SLS 80/20)在每个接触期期间诱导高粘液产生(平均总MP≥17.5%), 导致分类为重度刺痛、瘙痒和烧灼(SIB)反应。满足验收标准并且实验被认为是有效的。

[0320] 总共测试了4种不同的溶液。在每个15-min接触期期间产生的粘液的量在10%和17.5%之间, 指示中度SIB反应。测试项目可以根据增加的总粘液产生进行排序: 乙酸钠(10%w/v)<柠檬酸钠(10%w/v)<富马酸二钠(10%w/v)<磷酸二氢钠(10%w/v)。

## [0321] 数值数据

| 治疗         | 平行测定 | MP CP1 | MP CP2 | MP CP3 | 总 MP  |
|------------|------|--------|--------|--------|-------|
| NC         | 1    | -0.32  | -0.59  | 0.97   | 0.06  |
|            | 2    | -0.44  | -0.57  | -0.32  | -1.33 |
|            | 3    | 0.14   | -0.70  | 0.35   | -0.21 |
| PC         | 1    | 8.08   | 7.91   | 9.29   | 25.28 |
|            | 2    | 10.82  | 9.71   | 5.23   | 25.77 |
|            | 3    | 8.59   | 7.49   | 3.17   | 19.25 |
| 富马酸二钠, 10% | 1    | 7.83   | 3.56   | 3.14   | 14.53 |
|            | 2    | 4.39   | 6.64   | 3.11   | 14.14 |
|            | 3    | 2.87   | 3.84   | 4.47   | 11.17 |
| 磷酸二氢钠, 10% | 1    | 4.33   | 5.34   | 7.41   | 17.07 |
|            | 2    | 2.93   | 5.69   | 6.40   | 15.02 |
|            | 3    | 2.74   | 5.83   | 4.89   | 13.46 |
| 乙酸钠, 10%   | 1    | 3.47   | 4.24   | 4.10   | 11.80 |
|            | 2    | 3.44   | 3.93   | 3.81   | 11.18 |
|            | 3    | 3.06   | 3.43   | 3.69   | 10.17 |
| 柠檬酸钠, 10%  | 1    | 4.16   | 4.01   | 3.78   | 11.95 |
|            | 2    | 4.75   | 4.03   | 5.33   | 14.12 |
|            | 3    | 3.68   | 4.55   | 3.25   | 11.48 |

[0323] 表3在每个15-min接触期(CP)期间产生的粘液(MP)的量和产生的粘液的总量

| 制剂          | MP CP1 <sup>1</sup><br>(%) | MP CP2 <sup>1</sup><br>(%) | MP CP3 <sup>1</sup><br>(%) | 总 MP <sup>1</sup><br>(%) | SIB 类别 <sup>2</sup> |
|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| NC - PBS    | -0.2 ± 0.3                 | -0.6 ± 0.1                 | 0.3 ± 0.6                  | -0.5 ± 0.7               | 无                   |
| PC - 1% BAC | 9.2 ± 1.5                  | 8.4 ± 1.2                  | 5.9 ± 3.1                  | 23.4 ± 3.6               | 重度                  |
| 富马酸二钠, 10%  | 5.0 ± 2.5                  | 4.7 ± 1.7                  | 3.6 ± 0.8                  | 13.3 ± 1.8               | 中度                  |
| 磷酸二氢钠, 10%  | 3.3 ± 0.9                  | 5.6 ± 0.3                  | 6.2 ± 1.3                  | 15.2 ± 1.8               | 中度                  |
| 乙酸钠, 10%    | 3.3 ± 0.2                  | 3.9 ± 0.4                  | 3.9 ± 0.2                  | 11.0 ± 0.8               | 中度                  |
| 柠檬酸钠, 10%   | 4.2 ± 0.5                  | 4.2 ± 0.3                  | 4.1 ± 1.1                  | 12.5 ± 1.4               | 中度                  |

[0325] NC: 阴性对照; PC: 阳性对照; BAC: 苯扎氯铵

[0326] <sup>1</sup>平均值 ± SD, n=3

[0327] <sup>2</sup>无: 总MP < 5.5%; 轻度: 5.5% ≤ 总MP < 10%; 中度: 10% ≤ 总MP < 17.5%; 重度: 总MP ≥ 17.5%

[0328] 表4在每个30-min接触期(CP)期间产生的粘液(MP)的量和产生的粘液的总量(代码00E04)

| 治疗       | CP1 30-min | CP2 30-min | 总 MP        |
|----------|------------|------------|-------------|
| PBS      | -1.0 ± 0.6 | -1.1 ± 0.8 | -2.2 ± 0.6  |
| BAC (1%) | 13.2 ± 4.2 | 18.6 ± 9.8 | 31.8 ± 12.6 |
| 草酸钠(1%)  | 4.5 ± 1.3  | 6.6 ± 1.0  | 11.1 ± 2.0  |

[0330] 表5在每个60-min接触期(CP)期间产生的粘液(MP)的量和产生的粘液的总量

| 治疗                      | 第 1 天      | 第 2 天      | 总 MP       |
|-------------------------|------------|------------|------------|
|                         | CP1 60-min | CP2 60-min |            |
| [0331] PBS              | -0.2 ± 0.7 | -0.7 ± 0.5 | -0.9 ± 0.5 |
| BAC (1% CP1 & 3.5% CP2) | 21.9 ± 4.8 | 9.7 ± 3.2  | 31.6 ± 2.5 |
| 草酸钠(1% CP1 & 3.5% CP2)  | 11.2 ± 3.9 | 16.0 ± 4.0 | 27.1 ± 2.3 |

[0332] 表6在60-min接触期 (CP) 期间产生的粘液 (MP) 的量

| 治疗         | CP1 60-min |
|------------|------------|
| [0333] PBS | -0.2 ± 1.0 |
| BAC (1%)   | 15.0 ± 1.9 |
| 苯甲酸钠(1%)   | 2.6 ± 0.3  |
| 苯甲酸钠(10%)  | 6.9 ± 1.2  |

[0334] 结果

[0335] 将60-min治疗的总MP (历史数据) 与SIB方案的总MP (3×15-min治疗; 当前数据) 进行比较。在下表中, 提出了从最低SIB反应到最高SIB反应的排序:

| [0336] 化合物 | 浓度  | 治疗时间              | 总MP (% 体重) |
|------------|-----|-------------------|------------|
| 苯甲酸钠       | 1%  | 60-min            | 2.6        |
| 苯甲酸钠       | 10% | 60-min            | 6.9        |
| 乙酸钠        | 10% | 45-min (3×15-min) | 11.0       |
| 柠檬酸钠       | 10% | 45-min (3×15-min) | 12.5       |
| 富马酸二钠      | 10% | 45-min (3×15-min) | 13.3       |
| 磷酸二氢钠      | 10% | 45-min (3×15-min) | 15.2       |
| 草酸钠        | 1%  | 60-min            | 11.2       |

[0337] 草酸钠看起来是最具刺激性的盐, 因为1%的浓度导致接触1小时之后11.2%的总MP。苯甲酸钠是刺激性最小的盐。

[0338] 实施例8: 另外的蛞蝓粘膜刺激 (SMI) 测试

[0339] 已知5MeODMT作为游离碱化合物对粘膜衬里 (mucosal lining) 是高度刺激性的; 因此, 它通常被制备为用于吹入的盐。由于易于结晶, 5MeODMT的盐酸 (HCl) 盐是最常用的。然而, 已知的是, 5MeODMT的HCl盐对粘膜衬里仍然有相当大的刺激性。

[0340] 遵循上文指示苯甲酸钠是所研究的盐中刺激性最小的盐的结果; 根据先前描述的方法 (实施例7的方法), 对5MeODMT苯甲酸盐和常见的5MeODMT HCl盐进行另外的SMI测试。该SMI测试的结果在下文示出:

| [0341] 化合物  | 浓度 (w/v) | 总MP (% 体重) |
|-------------|----------|------------|
| 5MeODMT苯甲酸盐 | 10%      | 7.38       |
| 5MeODMT HCl | 10%      | 10.27      |
| 苯扎氯铵 (阳性对照) | 10%      | 17.56      |
| PBS (阴性对照)  | 10%      | -0.77      |

[0342] 与在测试中评分为‘中度’的5MeODMT HCl相比,5MeODMT苯甲酸盐产生‘轻度’刺激。

[0343] 实施例9:渗透数据

[0344] 使用绵羊鼻上皮来研究鼻药物吸收是本领域技术人员熟知的技术。

[0345] 本申请人已经研究了5MeODMT苯甲酸盐和5MeODMT HCl的渗透。在水中制备对应于1.25%浓度的给药溶液,并且将其应用于绵羊鼻上皮。苯甲酸盐和盐酸盐的渗透的平均累积( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )在下表中示出(平均值 $\pm$ SD,n=5):

| 时间 (min)                                            |                   | 0.0            | 10.0           | 20.0           | 30.0           | 40.0             | 50.0             | 60.0             | 75.0             | 90.0             |
|-----------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| [0346] 累积量<br>( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )<br>(SD) | 5-MeO-DMT<br>苯甲酸盐 | 0.00<br>(0.00) | 0.20<br>(0.35) | 3.46<br>(3.07) | 9.30<br>(6.46) | 15.46<br>(10.00) | 21.51<br>(11.42) | 27.30<br>(13.73) | 33.34<br>(14.80) | 39.77<br>(14.81) |
|                                                     | 5-MeO-DMT<br>盐酸盐  | 0.00<br>(0.00) | 0.33<br>(0.52) | 3.30<br>(3.51) | 8.26<br>(6.70) | 13.33<br>(8.58)  | 18.77<br>(10.75) | 23.43<br>(11.38) | 29.52<br>(12.77) | 35.36<br>(13.29) |

[0347] 在应用在水中制备的1.25%给药溶液后,每单位面积渗透通过绵羊鼻上皮的5MeODMT苯甲酸盐和5MeODMT盐酸盐的累积量(平均值 $\pm$ SD,n=5)可以在图5中看到。

[0348] 如可以清楚地看到的,苯甲酸盐具有较高的穿过上皮的渗透。

[0349] 在上文测试中获得的以上数据示出,5MeODMT苯甲酸盐比常用的HCl盐给出更高的渗透和更小的粘膜刺激;并且因此,这种性质的组合使得苯甲酸盐成为粘膜递送的理想候选物。例如,吸入时可能需要较少的5MeODMT苯甲酸盐来提供与HCl盐相同的益处,并且苯甲酸盐是不太刺激性的,并且因此提供了协同益处。较少量的化合物也使吸入更容易完成。

[0350] 实施例10:对中枢神经系统功能的影响

[0351] 在以下实施例中,BPL-5ME0是指5-甲氧基-N,N-二甲基色胺(5MeODMT)。

[0352] 在以下实施例中,使用5MeODMT的盐酸盐。

[0353] 以下实施例(10-14)总结了申请人发起的安全性药理学研究,以评估BPL-5ME0对CNS、心血管系统和呼吸系统功能的影响。研究设计是基于国际协调理事会(International Council for Harmonisation, ICH) S7A/B指南,并且按照GLP法规进行。

[0354] 在单次鼻内施用后,在雄性Sprague-Dawley大鼠中使用功能观察组合(Functional Observational Battery, FOB)评估BPL-5ME0对CNS功能的药理作用(ITR研究15951)。

[0355] 通过单剂量鼻内施用至两个鼻孔来施用测试项目和对照/媒介物项目,如表7中示出的。

[0356] 表7:研究15951的实验设计

| 组编号      | 组名称 a | 剂量水平<br>(mg/kg) | 剂量浓度<br>(mg/mL) | 剂量体积 c<br>( $\mu\text{L}/\text{kg}$ ) | 雄性动物的数量 |
|----------|-------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---------|
| [0357] 4 | 对照 b  | 0               | 0               | 75 右鼻孔+75<br>左鼻孔                      | 6       |
| 3        | 低剂量   | 1.5             | 10              |                                       | 6       |
| 2        | 中剂量   | 3               | 20              |                                       | 6       |
| 1        | 高剂量   | 10              | 66.67           |                                       | 6       |

[0358] a进行FOB的观察者不知道施用至动物的特定治疗。

[0359] b对照动物被施用于水中的0.1%羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0360] c无论它们的体重如何,所有动物的剂量体积都不超过25 $\mu$ L/鼻孔。

[0361] 所监测的参数包括死亡率和临床体征。使用FOB在6个时间点评估一般行为变化:在给药之前,以及在给药后15分钟、1小时、2小时、4小时和24小时。在每个场合,FOB以4个阶段进行:当动物在它们的居住笼中时,当处理动物时,当动物在开阔的场地中自由移动时,以及当它们接受不同的刺激以进行反应性评价时。在上文详述的每个场合,还测量了体温和神经肌肉强度。

[0362] 根据如表8中示出的神经系统的功能域对FOB检查进行分组。

[0363] 表8:神经系统的功能域及相关观察

| 域              | 所进行的行为观察                                                                                                                       |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 行为             | 居住笼/箱中的姿势和活动<br>易于从笼/箱中取出<br>处理反应性<br>唤醒<br>用后腿直立(rearing)<br>探索活动<br>触摸响应<br>异常的或刻板的行为                                        |
| 神经学(感觉运动)/神经肌肉 | 视力测试<br>触摸响应<br>听觉测试<br>尾部夹紧响应<br>眨眼响应<br>屈肌反射<br>伸肌推力反射<br>耳廓反射<br>本体感受定位<br>翻正反应<br>后肢足张开<br>不自主运动(诸如惊厥和震颤)<br>步态<br>前肢和后肢握力 |
| 自主神经系统         | 流泪<br>流涎<br>瞳孔对光的响应<br>眼睑闭合<br>排便<br>排尿<br>立毛<br>眼球突出                                                                          |

[0364]

[0365]

| 域 | 所进行的行为观察 |
|---|----------|
|   | 体温       |

[0366] 不存在治疗相关的死亡率/发病率。短暂的BPL-5ME0相关临床体征在给药后立即被注意到,并且主要由在所有剂量组减少的活动、躺在笼底、浅的/增加的呼吸和扩大的瞳孔组成。在3mg/kg和10mg/kg剂量,在一些动物中观察到震颤、流涎和喘息,并且在10mg/kg,

在一只动物中注意到抽搐。

[0367] 在FOB的行为域中,以1.5mg/kg、3mg/kg和10mg/kg的剂量单次鼻内施用BPL-5ME0导致在给药后15分钟短暂的活动减少,躺在笼底以及减少的用后腿直立。所有行为参数在给药后1小时与对照动物相当。

[0368] 在FOB的神经学(感觉运动)/神经肌肉域中,以1mg/kg、5mg/kg和10mg/kg单次鼻内施用BPL-5ME0导致在所有剂量水平短暂的步态变化(运动困难)。所有神经学(感觉运动)/神经肌肉参数在给药后1小时与对照动物相当。

[0369] 在自主神经系统域中,以1mg/kg、5mg/kg和10mg/kg单次鼻内施用BPL-5ME0与在所有剂量水平上注意到的流涎、立毛、增加的呼吸、扩大的瞳孔和体温的变化相关。所有自主神经系统参数在给药后2小时与对照动物相当。

[0370] 总之,以1.5mg/kg、3mg/kg和10mg/kg的剂量单次鼻内施用BPL-5ME0导致短暂的临床体征,与行为参数、神经学(感觉运动)/神经肌肉参数和自主神经系统参数的可观察到的变化一致,这些可观察到的变化在给药后1小时或2小时内完全消退。

[0371] 实施例11:对心血管功能的影响

[0372] 体外研究

[0373] 使用膜片钳技术在表达hERG基因的稳定转染的人类胚肾(HEK-293)细胞中评估了5MeODMT对hERG钾通道电流( $I_{Kr}$ ),即快速激活、延迟的整流心脏钾电流的体外影响(CRL研究1020-5458)。该测定被用作评估QT间期延长的潜在风险的筛查。

[0374] 研究以2个阶段进行:第1阶段评估了hERG在30 $\mu$ M 5MeODMT的选定浓度的起始和稳态抑制;如果来自第1阶段的结果示出20%或更多的抑制,则第2阶段评估浓度响应。30 $\mu$ M的初始浓度是基于在犬中的探索性剂量范围发现研究的结果选择的,其中鼻内施用2.5mg/kg BPL-5ME0导致平均 $C_{最大}$ 为803ng/mL(3.67 $\mu$ M)的5MeODMT。第1阶段中使用的30 $\mu$ M的溶液提供了超过该浓度的8倍裕度。

[0375] 在第1阶段中,在无蛋白质的灌注液中的30 $\mu$ M浓度的5MeODMT将hERG钾离子电流抑制了77.8% $\pm$ 7.4%(n=3)。因此,使用在无蛋白质的灌注液中浓度为1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和35 $\mu$ M的5MeODMT(对应于0.2 $\mu$ g/mL、0.6 $\mu$ g/mL、2.0 $\mu$ g/mL和7.2 $\mu$ g/mL的未结合的药物物质)进行第2阶段。

[0376] 在第2阶段中,5MeODMT以浓度依赖性方式抑制hERG钾离子通道电流,如表9中呈现的。

[0377] 表9:5MeODMT(在无蛋白质的灌注液中)对hERG钾离子通道电流的平均百分比抑制

|                                      | 5MeODMT 的浓度( $\mu$ M) |                   |                    |                   |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                                      | 1                     | 3                 | 10                 | 35                |
| [0378] 平均值 $\pm$ SD %抑制<br>(n=3 个细胞) | 5.03 $\pm$ 1.95%      | 23.77 $\pm$ 6.10% | 52.72 $\pm$ 2.61 % | 82.22 $\pm$ 1.91% |

[0379] 5MeODMT对hERG钾通道电流的计算的 $IC_{50}$ 为8.69 $\mu$ M(95%置信限5.78 $\mu$ M-13.06 $\mu$ M),相比之下,阳性对照特非那定(terfenadine)对hERG钾通道电流的计算的 $IC_{50}$ 为12.8nM(95%置信限6.8nM-24.3nM)。

[0380] 体内研究

[0381] 在清醒的雄性比格犬中,在单次鼻内施用后,通过遥测技术监测BPL-5ME0对心血管功能(动脉血压和ECG)的药理学作用。

[0382] 最高剂量水平是基于来自犬的鼻内最大耐受剂量(MTD)毒性研究(研究62958)的结果选择的,其中每日一次持续5个连续日的每日重复给药2.5mg/kg/天的BPL-5ME0是勉强可耐受的,并且与中度至重度的不协调、发声、流涎、颤抖、转圈、打喷嚏、活动减少和呼吸吃力的短暂临床观察结果相关,这些临床观察结果在给药后60分钟内消退。因此,针对该研究选择的最高剂量为1.2mg/kg/天。0.4mg/kg/天的最低剂量是基于14mg/天的最大临床剂量的考虑,其中选择0.8mg/kg/天的中剂量(mid-dose)来提供剂量-响应评估。

[0383] BPL-5ME0和对照/媒介物通过鼻内滴注到两个鼻孔来施用,每个环节总共4只犬。根据拉丁方(Latin-square design)设计,每只犬接受4次施用(对照/媒介物和3个剂量水平的BPL-5ME0),使得每只犬以独特的顺序接受多种施用,如表10。每个连续剂量之间允许至少2天的清除期。

[0384] 表10:用于犬心血管研究的拉丁方设计

| 测试环节     | 治疗     |        |        |                    |        |
|----------|--------|--------|--------|--------------------|--------|
|          | 1001A  | 1002A  | 1003A  | 1004A <sup>a</sup> | 1104A  |
| [0385] 1 | 对照/媒介物 | 低剂量    | 中剂量    | 高剂量                | -      |
| 2        | 高剂量    | 对照/媒介物 | 低剂量    | 中剂量                | -      |
| 3        | 中剂量    | 高剂量    | 对照/媒介物 | -                  | 低剂量    |
| 4        | 低剂量    | 中剂量    | 高剂量    | -                  | 对照/媒介物 |

[0386] a由于低植入物组合(battery),在给药用于测试环节3之前用动物1104A替换动物1004A。

[0387] 低剂量、中剂量、高剂量分别为0.4mg/kg/天、0.8mg/kg/天和1.2mg/kg/天。标称剂量水平是指5MeODMT盐形式的游离碱。

[0388] 施用至每只动物的剂量体积为7 $\mu$ L/kg/鼻孔。没有动物超过100 $\mu$ L/鼻孔的剂量体积。

[0389] 对照/媒介物为在水中的0.1%羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0390] 在开始给药之前至少1.5小时和给药后持续至少24小时的遥测技术记录时间段内,连续记录动脉血压和脉搏率、ECG(心率[HR]、RR、PR、QT和QTcV间期以及QRS复合持续时间)、体温和自发活动的遥测技术信号。从插入股动脉中的发送器导管获得收缩压、舒张压和平均动脉血压以及脉搏率。从生物电位导联、遥测技术发送器以导联II配置获得ECG。

[0391] 在研究期间,还监测了所有动物的死亡率和临床体征。记录体重仅用于一般健康状况检查和剂量计算目的。

[0392] 在研究期间没有死亡且没有BPL-5ME0相关的临床体征。

[0393] 在对照组和治疗组之间,P-QRS-T波形的形态保持正常,并且在ECG中未观察到节律异常或传导异常。在所有剂量水平和对照媒介物之间,在给药后约0分钟和150分钟之间平均的平均HR的%变化存在微小差异。虽然在此时间段期间在对照媒介物中平均HR的平均%增加增加了3.7%,但与基线相比,在BPL-5ME0的低剂量水平、中剂量水平和高剂量水平的情况下观察到的增加分别为7.6%,10.3%和17.2%。然而,动脉血压似乎没有示出任何足以对HR具有任何影响的明显差异。未观察到其他发现。平均HR在所有剂量水平的情况

下观察到的增加是非不利的、可逆的,并且没有示出典型的剂量关系。

[0394] 总之,以0.4mg/kg/天、0.8mg/kg/天和1.2mg/kg/天的剂量向两个鼻孔单次鼻内滴注BPL-5ME0是耐受良好的,并且不对清醒的雄性比格犬的心血管系统产生任何影响。

[0395] 实施例12:吸收和药代动力学

[0396] 在雄性大鼠和雌性大鼠的14天鼻内毒理学(ITR报告700041)中,5MeODMT的血浆浓度随着施用的剂量的变化而增加。在给药后2分钟至5分钟( $T_{\text{最大}}$ )内达到峰值( $C_{\text{最大}}$ )浓度,其中表观 $t_{1/2}$ 范围为从6.8分钟至9.4分钟。与第1天相比,在第14天的值呈下降趋势。没有明显的性别差异,并且在重复给药的情况下没有累积的迹象。

[0397] 在雄性犬和雌性犬的14天鼻内毒理学研究(ITR报告62959)中,5MeODMT的血浆浓度随着施用的剂量的变化而增加。在给药后3分钟至14分钟( $T_{\text{最大}}$ )内达到峰值浓度,其中表观消除半衰期范围为从19分钟至95分钟。这些值在第1天和第14天没有显著差异。没有明显的性别差异,并且在重复给药的情况下没有累积的迹象。

[0398] 数据示出,在大鼠(5mg/kg、20mg/kg、75mg/kg)和犬(0.4mg/kg、0.8mg/kg、1.5mg/kg和2.5mg/kg)中研究的剂量范围内,暴露通常剂量依赖性地增加,但并非始终以剂量比例的方式增加,因为一些增加在不同剂量之间大于或小于剂量比例。这些结果并不指示MAOA介导的代谢在这些物种中研究的剂量时饱和,如先前在小鼠中看到的。

[0399] 实施例13:毒理学

[0400] 用BPL-5ME0完成的毒理学程序由非关键的单次/重复剂量鼻内研究组成,以确定MTD,以便帮助选择在雄性和雌性Sprague Dawley大鼠和比格犬中关键的14天GLP鼻内毒理学的最高剂量。使用鼻内施用途径,因为这是临床施用途径。所选择的物种是基于来自自己发表的文献的信息、初步PK信息、来自测试实验室的历史对照信息的可用性以及这些物种作为鼻内施用的适当替代物的标准使用和接受度。关键的14天研究的实验设计包括对全身暴露的评估(毒代动力学)和14天恢复期,以评估任何不良或延迟的响应的可逆性。在关键研究中,持续14个连续日的每日一次给药意图提供足够的全身暴露,以表征具有非常短的半衰期的药物物质的毒性潜力。

[0401] 1. 非关键的单次/重复剂量和耐受性研究

[0402] a. 大鼠中的最大耐受剂量,随后是7天的重复剂量毒理学(研究700040)

[0403] 这项非GLP研究的目的是确定在大鼠中鼻内滴注后BPL-5ME0的最大耐受剂量和毒性概况。本研究由2部分组成。第一部分(剂量递增阶段)的目的是确定在向Sprague-Dawley大鼠单次鼻内施用后BPL-5ME0的MTD。第1部分中使用的剂量为15mg/kg、30mg/kg、50mg/kg、65mg/kg和75mg/kg。每个后续剂量在从前一剂量开始起至少24小时后被施用。每个剂量组存在2只雄性和2只雌性。第二部分(主要研究阶段)的目的是确定在向Sprague-Dawley大鼠每日一次鼻内施用持续7个连续日后BPL-5ME0在75mg/kg的MTD时的毒性。

[0404] 收集和分析的所有剂量制剂样品都在标称浓度的89.2%和101.3%之间,并且因此满足准确性的验收标准(它们的标称浓度的 $100\% \pm 15\%$ )。使用非GLP HPLC-UV测定进行分析。

[0405] 所有雌性组在这两个部分中都接受了其目标剂量。然而,因为最大可行负载剂量不超过 $25\mu\text{L}$ /鼻孔,无论体重如何,在 $30\mu\text{L}$ 时针对雄性的平均达到的剂量仍分别为99.3%、90.0%、88.2%和89.6%,并且被认为是可接受的。

[0406] 在第I阶段期间,进行对死亡率、临床体征和体重的评估。在给药之后观察所有动物持续14天,随后在第15天它们被执行安乐死,并且经历肉眼尸检(gross necropsy)检查。尸检由外部检查以及详细的内部检查组成,所述外部检查包括参考所有临床记录的病变。

[0407] 以高达75mg/kg的剂量水平单次鼻内施用5MeODMT是耐受的。在任何剂量不存在死亡率和明显的病理学发现。雌性体重增加在75mg/kg时略有抑制。观察到一系列临床体征,并且包括不协调、浅的或增加的呼吸、打喷嚏、流涎、活动减少、立毛、阴茎周围有白色糊状物质(对于雄性)、上睑下垂、躺在笼底以及对触摸敏感、和颤抖。这些发现的发生率和严重程度随着所施用的剂量的变化而演变,并且是短暂的,其中大多数在给药后1小时内消退。基于临床体征和最大可行体积/剂量,判断75mg/kg为MTD,并且该剂量被选择用于第2阶段。

[0408] 在第2阶段期间,进行对死亡率、临床体征和体重的评估。在给药后,在第8天所有动物被执行安乐死,并且经历尸检检查。尸检由外部检查以及详细的内部检查组成,所述外部检查包括参考所有临床记录的病变。研究计划的特定组织/器官被收集并保留,然后在动物被执行安乐死后立即修剪和保存,但这些组织/器官没有用显微镜进一步检查。

[0409] 以75mg/kg鼻内施用5MeODMT持续7个连续日是耐受的。不存在死亡率。两种性别的体重增加都略有抑制。与第I阶段的临床体征类似的短暂临床体征包括不协调、瞳孔扩大、增加的或浅的呼吸、喘息、打喷嚏、流涎、颜色苍白、活动减少、躺在笼底、立毛、阴茎周围有白色糊状物质(对于雄性)、阴茎勃起(对于雄性)、触摸冰冷、部分或完全闭上眼睛、对触摸敏感、和颤抖。这些体征在这一阶段的最后几个给药日期间在严重程度和发生率方面通常不太明显,并且每日在给药后在施用后1小时内消退。值得注意的宏观观察限于2只/10只动物的肺的深色/浅色区域;然而,在不存在组织病理学检查的情况下,不可以排除这些发现的可能的测试项目关系。

[0410] b. 犬中的最大耐受剂量,随后是7天的重复剂量毒理学(研究62958)

[0411] 这项研究的目的是确定在犬中鼻内滴注后测试项目5MeODMT(作为盐酸盐)的最大耐受剂量和毒性。为了支持这些目的,该研究由2个单独的阶段组成。

[0412] 通过鼻内滴注至一只雄性犬和一只雌性犬多至5个剂量水平来一次性施用测试项目,直到如表11中描述的确最高耐受剂量(MTD)。

[0413] 表11:在研究62958中在剂量递增阶段中施用的剂量

| 给药日 <sup>a</sup> | 组名称 | 总剂量水平 <sup>b</sup><br>(mg/kg) | 剂量浓度(mg/mL) | 剂量体积<br>( $\mu$ L/kg) | 动物数量 |    |
|------------------|-----|-------------------------------|-------------|-----------------------|------|----|
|                  |     |                               |             |                       | 雄性   | 雌性 |
| 第1天              | 剂量1 | 2                             | 100         | 10 右鼻孔+10<br>左鼻孔      | 1    | 1  |
| 第7天              | 剂量2 | 4                             | 200         |                       |      |    |
| 第10天             | 剂量3 | 5 <sup>d</sup>                | 250         |                       |      |    |
| 第14天             | 剂量4 | 3                             | 150         |                       |      |    |
| 第17天             | 剂量5 | 3.5                           | 175         |                       |      |    |

[0415] a每个后续剂量在剂量之间最少3天的清除期后被施用。

[0416] b剂量水平是指BPL-5ME0盐形式的游离碱。

[0417] c目标剂量浓度是基于10kg的估计的体重计算的。

[0418] d这些动物以5mg/kg的较高剂量水平被给药。

[0419] 对死亡率或体重不存在BPL-5ME0相关的影响。雄性在第1天(剂量1)和第9天(剂量

2) 以及雌性在第4天(剂量1)和第9天(剂量2),在施用后观察到食物摄取的略微减少。观察到一系列临床体征,并且包括啃咬笼丝、扩大的瞳孔、呼吸变化、不协调、活动减少、发声、流涎、阴茎勃起(对于雄性)和颤抖。在以3.5mg/kg/天的最后一个递增剂量之后,雄性动物在给药之后不久出现惊厥,其持续8分钟。所有临床体征在给药之后一小时内消失,除了活动减少、扩大的瞳孔和躺在笼底之外,这些临床体征在给药后1小时或之后几分钟在很少的情况下出现。测试项目的MTD被认为是2.5mg/kg。

[0420] 在第2阶段(剂量确认)中,通过鼻内滴注每日一次持续5个连续日并且然后在第6天和第7天每日两次(间隔最少4小时)以MTD向一只雄性犬和一只雌性犬施用BPL-5ME0。在第2阶段期间,进行对死亡率、临床体征、体重和食物消耗的评估。在第1天和第7天收集一系列血液样品,以便使用LC/MS/MS方法确定5MeODMT的血浆浓度。在最后一次给药后,在第8天所有动物被执行安乐死,并且经历尸检检查。尸检由外部检查以及详细的内部检查组成,所述外部检查包括参考所有临床记录的病变。研究计划的特定组织/器官在尸检后被收集并保存,但没有用显微镜进一步检查。

[0421] 对死亡率或体重不存在测试项目相关的影响。对于雄性动物在第7天观察到食物摄取的略微减少,并且对于雌性动物在第5天和第7天观察到食物摄取的略微减少。观察到一系列临床体征,并且包括肌肉僵硬、啃咬笼丝、扩大的瞳孔、呼吸变化、活动减少、不协调、发声、流涎、阴茎勃起(对于雄性)和颤抖。所有临床体征在给药之后一小时内消失,除了活动减少、扩大的瞳孔和躺在笼底之外,这些临床体征在给药后1小时或之后几分钟在很少的情况下出现。所有观察结果都被认为是短暂的。

[0422] 在第1天和第7天进行毒代动力学评估;最大BPL-5ME0血浆浓度( $C_{\text{最大}}$ )范围为从541ng/mL至803ng/mL,并且在两种性别中在给药后2分钟至15分钟内达到( $T_{\text{最大}}$ )。在两种性别中,剂量归一化的AUC范围为从2980min\*kg\*ng/mL/mg至7320min\*kg\*ng/mL/mg。在 $T_{\text{最大}}$ 之后,在两种性别中,BPL-5ME0血浆浓度在从19.1分钟至34分钟的估计的 $t_{1/2}$ 时下降。在任一情况下,任何测量的毒代动力学参数均没有性别差异。在7天的治疗期内,当每日通过鼻内滴注施用,BPL-5ME0没有累积。

[0423] 2. 关键研究

[0424] a. 大鼠中的14天的重复剂量鼻内毒性研究,随后是14天的恢复期(研究700041)

[0425] 该GLP研究的目的是确定在Sprague Dawley大鼠中鼻内滴注持续14个连续日后BPL-5ME0的毒性和毒代动力学(TK)概况,并且评估在14天的恢复期后任何变化的持久性、延迟出现或可逆性。

[0426] 每日一次通过鼻内滴注持续14个连续日来向大鼠组施用BPL-5ME0和对照/媒介物,如表12中描述的。

[0427] 表12:在大鼠中在14天的重复剂量研究中施用的剂量

| 组编号    | 组名称 | 总剂量水平 <sup>b</sup><br>(mg/kg/天) | 剂量浓度<br>(mg/mL) | 剂量体积 <sup>d</sup><br>( $\mu$ L/kg) | 动物数量                     |    |    |    |       |    |   |
|--------|-----|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|--------------------------|----|----|----|-------|----|---|
|        |     |                                 |                 |                                    | 主要                       |    | 恢复 |    | 毒代动力学 |    |   |
|        |     |                                 |                 |                                    | 雄性                       | 雌性 | 雄性 | 雌性 | 雄性    | 雌性 |   |
| [0428] | 1   | 媒介物对照 <sup>a</sup>              | 0               | 0                                  | 75<br>右鼻孔<br>+ 75<br>左鼻孔 | 10 | 10 | 5  | 5     | 3  | 3 |
|        | 2   | 低剂量                             | 5               | 33.3                               |                          | 10 | 10 | -  | -     | 6  | 6 |
|        | 3   | 中剂量                             | 20              | 133.3                              |                          | 10 | 10 | -  | -     | 6  | 6 |
|        | 4   | 高剂量                             | 75              | 500                                |                          | 10 | 10 | 5  | 5     | 6  | 6 |

[0429] a媒介物对照动物被施用于水中的0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0430] b标称剂量水平是指5MeODMT盐形式的游离碱。

[0431] c施用至每只动物的剂量体积为75 $\mu$ L/kg/鼻孔。

[0432] d无论它们的体重如何,所有动物的剂量体积都不超过25 $\mu$ L/鼻孔。

[0433] 监测动物的死亡率、临床体征、呼吸测量值、体重、食物消耗和体温。在预定的时间点对所有动物进行检眼镜检查 (Ophthalmoscopic examination) 和呼吸功能测试。在终止时评价临床病理学评估 (血液学、凝血、临床化学和尿液分析)。在治疗之后的最多8小时,在第1天和第14天从来自TK动物的颈静脉收集血液样品,用于血浆中5MeODMT浓度的生物分析和随后毒代动力学参数的计算。在给药后,在第15天主要动物被执行安乐死,并且经历完整的尸检检查。恢复的动物被观察持续另外的14天,并且然后在第28天被执行安乐死并且经历完整的尸检检查。TK动物在最后一次血液收集之后被执行安乐死,并且在没有进一步检查的情况下被丢弃。在终末安乐死时,针对所有主要研究动物和恢复研究动物,对选定的组织/器官进行称重,并且进行包括鼻甲 (4个切片) 和脑 (7个切片) 的一组标准组织的显微镜评价。

[0434] 在给药后,在第15天主要组中的动物被执行安乐死,并且经历尸检检查。恢复组的动物被观察持续14天,并且然后在第28天被执行安乐死并且经历尸检检查。对于毒代动力学,在治疗期的第1天和第14天,在治疗之后2分钟、5分钟、10分钟、15分钟和30分钟以及1.0小时、3.0小时和8小时,从毒代动力学组 (3只大鼠/性别/时间点) 的所有大鼠中收集一系列8份血液样品 (每份约0.5mL)。对于毒代动力学组中的对照大鼠 (3只大鼠/性别),在第1天和第14天的给药后15分钟的时间点仅收集1份样品。

[0435] 毒性是基于以下监测的参数:死亡率/发病率、临床观察结果、体重/体重增加、食物消耗、检眼镜检查、临床病理学 (血液学、凝血、化学和尿液分析)、尸检观察结果、选定的器官重量以及包括鼻腔的4个横断面 (cross level) 和7个脑切片的一整套标准组织的显微镜检查。

[0436] 结果

[0437] 所有样品都满足准确性的验收标准 (它们的标称浓度的100%  $\pm$  10%)。

[0438] 所有动物都在没有任何重大事故的情况下给药,并且没有注意到打喷嚏。所有组在第1天至第10天接受它们的目标剂量。因为最大可行负载剂量不超过25 $\mu$ L/鼻孔 (由于有限的鼻表面积),一旦体重超过333g,所有组的雄性动物在第11天至第14天接受略微较低的剂量水平。这被认为对研究数据没有影响,因为差异是可忽略不计的。

- [0439] 在该研究的进程中没有死亡率发生。
- [0440] 观察到的临床体征如下：
- [0441] 第2组(低剂量)
- [0442] 雄性动物和雌性动物两者均表现出不协调、颤抖、流涎、活动减少、躺在笼底和对触摸敏感。对于在第3天的一只雌性动物，还观察到增加的呼吸。
- [0443] 第3组(中剂量)
- [0444] 雄性动物和雌性动物两者均表现出不协调、颤抖(或震颤)、增加的或浅的呼吸、瞳孔扩大、流涎、活动减少、部分闭上眼睛、躺在笼底和对触摸敏感。雄性动物还表现出阴茎勃起。
- [0445] 第4组(高剂量)
- [0446] 雄性动物和雌性动物两者均表现出不协调、颤抖(或震颤)、增加的或浅的呼吸、瞳孔扩大、流涎、活动减少、部分闭上眼睛、躺在笼底和对触摸敏感。雄性动物还表现出阴茎勃起。
- [0447] 记录了中剂量组和高剂量组的增加的呼吸，然而，使用体积描记器测量的呼吸值证明，呼吸率实际上存在降低。
- [0448] 对于所有组，所有上文的临床体征都被认为是短暂的。
- [0449] 在第1天至第14天之间，对于两种性别观察到轻微的、总体上剂量依赖性的体重增加抑制。食物消耗没有变化，这可以归因于在以剂量水平 $\leq 75\text{mg/kg/天}$ 持续14天的情况下治疗。
- [0450] 在第14天，对于所有经治疗的雄性动物，在给药后15分钟和30分钟观察到轻微的体温升高，对于在第14天的雌性，对于所有时间点(直到给药后2小时)，在一个或所有治疗组中观察到体温升高。体温的这些升高在中剂量组(20mg/kg/天)和高剂量组(75mg/kg/天)中更加明显。
- [0451] 当与治疗前或对照组相比时，在给药后20分钟的时间点观察到呼吸率的降低，这导致每分钟呼吸量(respiratory minute volume)的减少。潮气量值与给药前值或对照值相当。没有无意地对第2组雌性动物进行在第1天的给药后20分钟的呼吸测量。这被认为对研究数据没有影响，因为数据可以从同一组中的雄性动物中推断出来。性别之间没有显著性。
- [0452] 不存在由以剂量水平 $\leq 75\text{mg/kg}$ 天施用BPL-5ME0持续14天引起的不良眼效应。
- [0453] 所有其他临床观察结果、体重变化、食物消耗变化和体温变化都被认为是与BPL-5ME0无关的，因为它们都是偶发的，与治疗前体征或对照动物相当，并且与剂量无关。
- [0454] 当与对照组相比时，在中剂量组和高剂量组中在两种性别中，血小板、中性粒细胞、单核细胞和嗜碱性粒细胞计数略有增加，然而这些值仍在历史范围内。在第28天，将所有这些值与对照组中的值进行比较。
- [0455] 血液学参数的所有变化，包括达到统计学显著性的变化，都不归因于BPL-5ME0的施用，因为它们都是较小的(在正常生理范围内)，与对照值相当，和/或与剂量无关。
- [0456] 当与对照组相比时，在中剂量组(20mg/kg/天)和高剂量组(75mg/kg/天)中，两种性别的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)增加。在第28天的所有凝血值(coagulation value)与对照组相当。凝血参数的所有其他变化都不

归因于BPL-5ME0的施用,因为它们是比较小的(在正常生理范围内),与对照值相当,和/或与剂量无关。

[0457] 临床化学参数和尿液分析参数没有变化,这可以归因于以剂量水平 $\leq 75\text{mg/kg/天}$ 持续14天的BPL-5ME0施用。参数的所有变化,包括达到统计学显著性的那些临床化学参数的变化,都不归因于BPL-5ME0的施用,因为它们是比较小的(在正常生理范围内),与对照值相当,和/或与剂量无关。

[0458] 与对照值相比,在雄性动物中观察到的胸腺重量(绝对重量和相对于终末体重)存在降低,如表13中示出的。

[0459] 表13:雄性动物的胸腺重量与对照组的比较

| 组(仅雄性)         | 胸腺                  |                        |
|----------------|---------------------|------------------------|
|                | 平均绝对重量 <sup>a</sup> | 相对于体重的平均值 <sup>a</sup> |
| [0460] 对照(第1组) | 0.6028              | 0.1756                 |
| 第2组            | -4                  | -6                     |
| 第3组            | 18                  | -16                    |
| 第4组            | -31                 | -28                    |

[0461] a对于对照组,报告以克计的器官重量,对于其他组,示出与对照值相比的百分比。

[0462] 器官重量参数的所有变化,包括达到统计学显著性的变化,都不归因于BPL-5Me0的施用,因为它们是比较小的,与对照值相当,和/或与剂量无关。

[0463] 在任一主要恢复组中,在大鼠中没有与用BPL-5ME0治疗相关的显微镜发现。

[0464] 对于主要组中的动物,在主要大鼠的鼻腔切片1、2、3和4中注意到与用BPL-5ME0治疗相关的显微镜发现。

[0465] 在鼻腔1、2、3和4的呼吸上皮、移行上皮(transitional epithelium)和/或嗅觉上皮中注意到一系列最小至轻度的变化。与雌性相比,变化的发生率和严重程度在雄性中更大,并且与BPL-5ME0的剂量成比例。

[0466] 在给药75mg/kg/天的BPL-5ME0的大鼠(第4组)中观察到的显微镜变化包括:鼻腔1、2、3和/或4中呼吸上皮的最小至轻度的变性(degeneration)、增生和鳞状化生(squamous metaplasia),最小单核浸润和/或腔渗出物;鼻腔1中移行上皮的最小增生;以及鼻腔2、3和/或4中嗅觉上皮的最小至轻度的变性和/或最小单核浸润和侵蚀。在给药5mg/kg/天和/或20mg/kg/天的BPL-5ME0的雄性大鼠和/或雌性大鼠(第2组和第3组)中注意到鼻腔2和3的嗅觉上皮的最小变性。在给药20mg/kg/天的BPL-5ME0的雄性大鼠和/或雌性大鼠(第3组)中注意到鼻腔1和2的呼吸上皮的最小变性。

[0467] 对于恢复组中的动物,在恢复大鼠的鼻腔切片1、2、3和4中注意到与用BPL-5ME0治疗相关的显微镜发现。在鼻腔1、2、3和/或4的呼吸上皮和嗅觉上皮中注意到最小至轻度的变化。与雌性相比,变化的发生率和严重程度在雄性中更大。显微镜变化包括鼻腔1和2中的呼吸上皮的最小至轻度的变性以及鼻腔2、3和4中的嗅觉上皮的最小变性,指示在14天的恢复期后上皮变性的不完全但进行性的持续逆转。在14天的恢复期后,先前在主要大鼠的鼻腔中注意到的所有其他显微镜变化存在完全逆转,包括上皮增生、鳞状化生、单核浸润、侵蚀和腔渗出物的逆转。

[0468] 在主要组和恢复组两者中的其他显微镜发现被认为是与程序相关的或偶然的,因

为它们与剂量无关,具有低的发生率或严重程度,和/或因为它们还在对照动物中看到。

[0469] 毒代动力学

[0470] 在剂量范围内,在第1天和第14天暴露于5MeODMT (基于从给药时间至最后一个可定量浓度的血浆药物浓度-时间曲线下的面积 $[AUC_{0-T_{最后}}]$ 值)通常剂量依赖性地增加(除了如下文陈述的第4组),但并非始终以剂量比例的方式增加,因为一些增加在不同剂量之间大于或小于剂量比例。此外,在第14天,与雌性第3组(20mg/kg/天)相比,雌性第4组(75mg/kg/天)的暴露减少。

[0471] 性别比率范围在0.4和6.2之间,但是因为性别比率在剂量组和场合之间随机变化,因此认为不存在性别相关的差异。

[0472] 零星地范围从0.3至2.9(第14天/第1天)的累积比率(基于 $AUC_{0-T_{最后}}$ )表明,当通过在Sprague Dawley大鼠中以高达75mg/kg/天的剂量鼻内滴注每日一次施用持续14个连续日(2周)时,5MeODMT不累积。

[0473] 第2组、第3组和第4组的平均毒代动力学参数在表14中呈现。

[0474] 表14:来自研究700041的平均毒代动力学参数

| 组      | 剂 量<br>(mg/kg/<br>天) | 参 数                                                                  | 第 1 天                    |                          | 第 14 天                 |                          |
|--------|----------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
|        |                      |                                                                      | 雄性                       | 雌性                       | 雄性                     | 雌性                       |
| 2      | 5                    | $T_{最大}(h)$                                                          | 0.0833                   | 0.166                    | 0.0833                 | 0.0333                   |
|        |                      | $AUC_{0-T_{最后}} [SE]$<br>( $AUC_{INF\_obs}$ )<br>( $h \cdot ng/mL$ ) | 39.9<br>[7.35]<br>(40.1) | 53.2<br>[15.9]<br>(53.7) | 114<br>[13.8]<br>(115) | 63.8<br>[4.55]<br>(64.0) |
|        |                      | $C_{最大} [SE] (ng/mL)$                                                | 191<br>[45.6]            | 186<br>[98.7]            | 627 [102]              | 645 [106]                |
|        |                      | $t_{1/2} (h)$                                                        | 0.137                    | 0.150                    | 0.142                  | 0.113                    |
| 3      | 20                   | $T_{最大}(h)$                                                          | 0.0333                   | 0.0833                   | 0.0333                 | 0.0833                   |
|        |                      | $AUC_{0-T_{最后}} [SE]$<br>( $AUC_{INF\_obs}$ )<br>( $h \cdot ng/mL$ ) | 420<br>[62.1]<br>(421)   | 198<br>[15.2]<br>(198)   | 133<br>[57.2]<br>(133) | 169<br>[21.2]<br>(169)   |
|        |                      | $C_{最大}[SE] (ng/mL)$                                                 | 4190<br>[1040]           | 679 [162]                | 1200<br>[857]          | 795 [115]                |
|        |                      | $t_{1/2} (h)$                                                        | 0.125                    | 0.140                    | 0.143                  | 0.147                    |
| 4      | 75                   | $T_{最大}(h)$                                                          | 0.0333                   | 0.0333                   | 0.0333                 | 0.0333                   |
|        |                      | $AUC_{0-T_{最后}} [SE]$<br>( $AUC_{INF\_obs}$ )<br>( $h \cdot ng/mL$ ) | 1030<br>[114]<br>(1040)  | 228<br>[49.7]<br>(228)   | 391 [228]<br>(392)     | 155<br>[53.8]<br>(156)   |
|        |                      | $C_{最大}[SE] (ng/mL)$                                                 | 7010<br>[1010]           | 1310<br>[802]            | 3290<br>[2510]         | 870 [361]                |
| [0475] |                      | $t_{1/2}(h)$                                                         | 0.133                    | 0.156                    | 0.116                  | 0.130                    |

[0476] 缩写: $AUC_{0-T_{最后}}$  = 从给药时间至最后一个可定量浓度的血浆药物浓度-时间曲线下的面积; $AUC_{INF\_obs}$  = 从给药时间外推至无穷大的血浆药物浓度-时间曲线下的面积; $C_{最大}$  = 最大血浆浓度; $h$  = 小时; $SE$  = 平均值的标准误差; $t_{1/2}$  = 终末消除半衰期; $T_{最大}$  = 达到最大血

浆浓度的时间。

[0478] 结论

[0479] 以剂量水平 $\leq 75\text{mg/kg/天}$ 鼻内施用BPL-5ME0持续14个连续日是耐受的,其中对死亡率、眼科学、临床化学、显微镜发现和尿液分析没有BPL-5ME0相关的影响。对于两种性别,观察到轻微的剂量依赖性体重增加抑制。短暂的临床体征包括不协调、颤抖(或震颤)、增加的或浅的呼吸、瞳孔扩大、流涎、活动减少、部分闭上眼睛、躺在笼底和对触摸敏感。雄性动物还表现出阴茎勃起。对于两种性别,观察到轻微的剂量依赖性体温升高。

[0480] 在给药后20分钟时间点观察到呼吸率的降低,这导致每分钟呼吸量的减少。在中剂量组和高剂量组中,在两种性别中,血小板、中性粒细胞、单核细胞和嗜碱性粒细胞计数略有增加。在中剂量组(20mg/kg/天)和高剂量组(75mg/kg/天)中,对于主要动物的两种性别,APTT增加。在雄性动物中观察到的胸腺重量(绝对重量和相对于终末体重)存在降低。在涉及呼吸上皮、嗅觉上皮和移行上皮的鼻腔1、2、3和/或4中注意到显微镜变化。与雌性相比,发现的发生率和严重程度在雄性中更大,并且与BPL-5ME0的剂量成比例,具有在14天的恢复期后不完全但进行性的持续逆转。

[0481] NOAEL被报告为5mg/kg的最低剂量。

[0482] b. 犬中14天的重复剂量鼻内毒性研究,随后是14天的恢复期(研究62959)

[0483] 该GLP研究(研究62959)的目的是确定在比格犬中鼻内滴注持续14个连续日后BPL-5ME0的毒性和TK概况,并且评估在14天的恢复期后任何变化的持久性、延迟出现或可逆性。

[0484] 每日一次通过鼻内滴注持续14个连续日向犬组施用BPL-5ME0和对照/媒介物,如表15中描述的。

[0485] 表15:在犬中在14天的重复剂量研究中施用的剂量

| 组编号      | 组名称                | 总剂量水平<br>(mg/kg/天) <sup>b</sup> | 剂量浓度<br>(mg/mL)       | 剂量体积 <sup>d</sup><br>( $\mu\text{L/kg}$ ) <sup>e</sup> | 动物数量 |    |    |    |
|----------|--------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|------|----|----|----|
|          |                    |                                 |                       |                                                        | 主要   |    | 恢复 |    |
|          |                    |                                 |                       |                                                        | 雄性   | 雌性 | 雄性 | 雌性 |
| [0486] 1 | 媒介物对照 <sup>a</sup> | 0                               | 0                     | 10 右鼻孔+10 左鼻孔                                          | 3    | 3  | 2  | 2  |
| 2        | 低剂量                | 0.4                             | 20                    |                                                        | 3    | 3  | -  | -  |
| 3        | 中剂量                | 0.8                             | 40                    |                                                        | 3    | 3  | -  | -  |
| 4        | 高剂量                | 2.5 & 1.5 <sup>c</sup>          | 125 & 75 <sup>c</sup> |                                                        | 3    | 3  | 2  | 2  |

[0487] a媒介物对照动物被施用于水中的0.1%羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0488] b剂量水平是指5MeODMT盐形式的游离碱。

[0489] c重复(replicate)A高剂量动物在第1天以2.5mg/kg的剂量水平给药之后示出肌肉僵硬(强直)、心动过速、呼吸急促、体温过高和攻击性的重度临床体征。对于重复B和重复C,剂量水平随后在第1天降低至1.5mg/kg。重复A在第2天至第14天接受1.5mg/kg。

[0490] d施用至每只动物的剂量体积为10 $\mu\text{L/kg}$ /鼻孔。

[0491] e无论它们的体重如何,所有动物的剂量体积都不超过100 $\mu\text{L}$ /鼻孔。

[0492] 进行对死亡率、临床体征、嗅觉反射、体重、食物消耗、眼科学和心电图的评估。此

外,在治疗前和在终止时,还评价了临床病理学评估(血液学、凝血、临床化学和尿液分析)。在第1天和第14天,在相对于治疗的多达8个时间点,从所有动物的颈静脉收集血液样品,用于血浆中测试项目浓度的分析和随后毒代动力学参数的计算。在给药后,在第15天主要动物被执行安乐死,并且经历完整的尸检检查。恢复的动物被观察持续另外的14天(无测试物品),并且然后在第28天被执行安乐死并且经历完整的尸检检查。所有主要研究动物和恢复研究动物经历完整的尸检检查,保留了选定的组织/器官,并且进行对一组标准组织的显微镜评价。

[0493] 对于毒代动力学,在治疗期的第1天和第14天中的每一天,在治疗之后2分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟和60分钟以及3小时和8小时,来自所有经治疗的动物的颈静脉收集一系列8份血液样品。对于第1组,在第1天和第14天在给药后15分钟仅采集一个样品,以便确认媒介物对照组的动物中不存在BPL-5ME0。分析血液样品的血浆中的BPL-5ME0浓度并且用于随后TK参数的计算。

[0494] 结果

[0495] 收集和分析的所有剂量制剂样品都满足准确性的验收标准(它们的标称浓度的 $100\% \pm 10\%$ )。

[0496] 以高达 $1.5\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ 的剂量水平每日一次持续14个连续日向比格犬的两个鼻孔每日鼻内施用BPL-5ME0不引起任何死亡率。高剂量动物最初以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 给予犬的子集,并且在第1天在给药之后示出肌肉僵硬(强直)、心动过速、呼吸急促、体温过高和攻击性的重度临床体征,并且该剂量超过MTD。高剂量随后在第2天降低至 $1.5\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ,并且该剂量是耐受的。所有治疗组中的动物都表现出不协调、发声、瞳孔扩大、活动减少或增加、增加的呼吸、啃咬笼丝、过度舔鼻子或嘴唇以及转圈的短暂临床观察结果。此外,在中剂量组和高剂量组中观察到眼睛分泌物和颤抖。对于高剂量雄性动物也记录了阴茎勃起。所有这些临床体征都被认为是加重的药理学表现,在给药的10分钟至30分钟内发生,并且在90分钟内消退。

[0497] 当与对照组相比时,第3组雌性的 $1/3$ 、第4组雄性的 $1/5$ 和第4组雌性的 $4/5$ 的甘油三酯水平增加,这些数据在表16中呈现。不存在其他治疗相关的临床病理学发现。

[0498] 表16:与对照组相比的第14天甘油三酯值的平均值 $\pm$ SD

| 组          | 剂量( $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ) | 甘油三酯( $\text{mmol}/\text{L}$ ) |                 |
|------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
|            |                                      | 雄性 <sup>a</sup>                | 雌性 <sup>a</sup> |
| [0499] 第1组 | 对照                                   | $0.38 \pm 0.13$                | $0.34 \pm 0.12$ |
| 第2组        | 0.4                                  | $0.40 \pm 0.11$                | $0.46 \pm 0.61$ |
| 第3组        | 0.8                                  | $0.44 \pm 0.07$                | $0.47 \pm 0.22$ |
| 第4组        | $2.5 \ \& \ 1.5^b$                   | $0.42 \pm 0.16$                | $0.69 \pm 0.24$ |

[0500] 缩写:SD=标准偏差

[0501] a对于对照组,提及对照值,对于其他组,示出与对照值相比的百分比。

[0502] b重复A高剂量动物在第1天以 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量水平给药之后示出肌肉僵硬(强直)、心动过速、呼吸急促、体温过高和攻击性的重度临床体征。对于重复B和重复C,剂量水平随后在第1天降低至 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ 。重复A在第2天至第14天接受 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ 。

[0503] 临床化学参数的所有其他变化,包括达到统计学显著性的变化,都不归因于BPL-

5ME0的施用,因为它们是比较小的(在正常生理范围内),与对照值相当,和/或与剂量无关。

[0504] 在嗅觉反射、食物消耗、体重、眼效应或ECG方面没有变化,这可以明确归因于用BPL-5ME0以剂量水平 $\leq 1.5\text{mg/kg/天}$ 持续14天的治疗。所有体重变化都不归因于测试项目的施用,因为它们是比较小的并且在毒理学上不相关。所有食物消耗变化,包括具有统计学显著性的变化,都不归因于测试项目的施用,因为它们是比较小的并且在毒理学上不相关。

[0505] 动物在第1天在 $2.5\text{mg/kg/天}$ 的剂量水平示出体温过高。在第14天,对于高剂量组在两种性别中在给药后15分钟和30分钟观察到短暂的体温升高。所有其他体温变化都不归因于测试项目的施用,因为它们是比较小的并且在毒理学上不相关。

[0506] 主要动物的组织病理学检查结果包括胸腺淋巴细胞在 $0.8\text{mg/kg/天}$  (1只雄性)和 $1.5\text{mg/kg/天}$  (3只雄性)的剂量水平的最小至中度降低的细胞性,这被确定为应激相关的。在 $0.8\text{mg/kg/天}$  (1只雌性)和 $1.5\text{mg/kg/天}$  (2只雄性)的剂量水平发现的鼻腔中呼吸上皮的最小上皮化生以及在 $1.5\text{mg/kg/天}$  (1只雄性/1只雌性)的剂量水平观察到的鼻腔中嗅觉上皮的最小至轻度单核细胞浸润被认为是由BPL-5ME0引起的刺激迹象,但不是不利的。

[0507] 在14天的恢复期之后安乐死的动物中,在 $1.5\text{mg/kg/天}$ 的剂量水平(1只雌性),仅鼻腔中嗅觉上皮的最小单核细胞浸润仍然存在,但当与终末安乐死的动物相比时处于更低的严重程度,指示恢复。不再观察到胸腺淋巴细胞的减少的细胞性。

[0508] 毒代动力学

[0509] 在第1天和第14天,在从对照(第1组)动物收集的任何样品中未检测到BPL-5ME0。

[0510] 第2组、第3组和第4组的平均毒代动力学参数在下表中呈现。

[0511] 来自研究62959的平均毒代动力学参数

| 组 | 剂 量<br>(mg/kg/<br>天)   | 参 数                                                                       | 第 1 天          |           | 第 14 天         |                |
|---|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|----------------|----------------|
|   |                        |                                                                           | 雄性             | 雌性        | 雄性             | 雌性             |
| 2 | 0.4                    | T <sub>最大</sub> (h)                                                       | 0.0942         | 0.194     | 0.111          | 0.0942         |
|   |                        | AUC <sub>0-T<sub>最后</sub></sub><br>(AUC <sub>INF_obs</sub> )<br>(h*ng/mL) | 77.9<br>(80.9) | 104 (106) | 70.6<br>(77.7) | 86.4<br>(95.9) |
|   |                        | C <sub>最大</sub> (ng/mL)                                                   | 343            | 242       | 285            | 196            |
|   |                        | t <sub>1/2</sub> (h)                                                      | 0.571          | 0.312     | 0.429          | 0.706          |
| 3 | 0.8                    | T <sub>最大</sub> (h)                                                       | 0.111          | 0.139     | 0.111          | 0.0833         |
|   |                        | AUC <sub>0-T<sub>最后</sub></sub><br>(AUC <sub>INF_obs</sub> )<br>(h*ng/mL) | 152 (160)      | 261 (265) | 298 (322)      | 248 (279)      |
|   |                        | C <sub>最大</sub> (ng/mL)                                                   | 300            | 328       | 411            | 244            |
|   |                        | t <sub>1/2</sub> (h)                                                      | 0.595          | 0.730     | 1.32           | 1.59           |
| 4 | 2.5 & 1.5 <sup>a</sup> | T <sub>最大</sub> (h)                                                       | 0.146          | 0.111     | 0.223          | 0.0898         |
|   |                        | AUC <sub>0-T<sub>最后</sub></sub><br>(AUC <sub>INF_obs</sub> )<br>(h*ng/mL) | 277 (280)      | 263 (271) | 260 (287)      | 165 (167)      |
|   |                        | C <sub>最大</sub> (ng/mL)                                                   | 561            | 348       | 464            | 379            |
|   |                        | t <sub>1/2</sub> (h)                                                      | 0.718          | 0.848     | 0.816          | 0.725          |

[0512]

[0513] 缩写： $AUC_{0-T_{最后}}$  = 从给药时间至最后一个可定量浓度的血浆药物浓度-时间曲线下的面积； $AUC_{INF\_obs}$  = 从给药时间外推至无穷大的血浆药物浓度-时间曲线下的面积； $C_{最大}$  = 最大血浆浓度；h = 小时； $t_{1/2}$  = 终末消除半衰期； $T_{最大}$  = 达到最大血浆浓度的时间。

[0514] a重复A高剂量动物在第1天以2.5mg/kg的剂量水平给药之后示出肌肉僵硬(强直)、心动过速、呼吸急促、体温过高和攻击性的重度临床体征。对于重复B和重复C,剂量水平随后在第1天降低至1.5mg/kg。重复A在第2天至第14天接受1.5mg/kg。

[0515] 在剂量范围内,在第1天和第14天暴露于BPL-5MEO(基于 $AUC_{0-T_{最后}}$ 值)通常剂量依赖性地增加(除了如下文陈述的第4组之外),但并非始终以剂量比例的方式增加,因为一些增加在不同剂量之间大于或小于剂量比例。此外,在第14天,与第3组(0.8mg/kg/天)相比,第4组(1.5mg/kg/天)的暴露减少。

[0516] 除了在第14天,在任何测量的毒代动力学参数中没有明显的性别相关的差异,其中与第4组雌性相比, $T_{最大}$ 在第4组雄性中发生得稍晚。除了第4组 $T_{最大}$ 之外,性别比率(雄性/雌性)在第1天和第14天零星地范围从0.5至1.7。

[0517] 零星地范围从0.6至2.0(第14天/第1天)的累积比率(基于 $AUC_{0-T_{最后}}$ )表明,当通过在比格犬中以高达1.5mg/kg/天的剂量鼻内滴注每日一次施用持续14个连续日(2周)时,BPL-5MEO不累积。

[0518] 结论

[0519] 基于在注意到的所有变化都被认为是非不良的或与夸大的药理作用有关的情况下检查的参数,当通过鼻内施用进行给药持续14个连续日随后是14天的恢复期时,BPL-5MEO的已报告的NOAEL被认为是1.5mg/kg/天,对应于421ng/mL的 $C_{最大}$ 和213(220)h\*ng/mL的 $AUC_{0-T_{最后}}$ ( $AUC_{INF\_obs}$ )(两种性别的组合)。

[0520] 毒代动力学考量

[0521] 基于来自犬中的另一项正在进行的研究的初步数据,已经观察到犬中的血液取样部位可能影响测量的血浆暴露。来自颈静脉的样品可能导致比来自头静脉的样品更高的表观暴露水平,这可能是由于局部经粘膜施用途径(也在科学文献(Illum,2003;Sohlberg,2013)中报告)。因此,第1阶段单一递增剂量研究的剂量递增标准是基于对临床标准、安全性因素和暴露的评估。已经指定14mg的最大剂量。下表总结了用BPL-5MEO进行的大鼠和犬的毒性研究中的临床观察结果。这些临床体征被认为与BPL-5MEO的药理学活性有关,并且证实发现对两种物种的严重程度的剂量相关的增加,通常在犬中以0.4mg/kg至1.5mg/kg和在大鼠中以1.5mg/kg至5mg/kg范围从轻度到中度。

[0522] 申请人赞助的动物研究中的临床观察结果的总结

[0523]

| 犬(HED)                                                                    |                                                                                                                                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0.4mg/kg<br>(14mg)                                                        | 0.8mg/kg<br>(26mg)                                                                                                             | 1.5mg/kg <sup>a</sup><br>(50mg)                                                                                                                           | 2.5mg/kg<br>(83mg)                                                                                                                           | 3.0 – 5.0mg/kg<br>(100 – 166mg)                                                                                                                  |
| 流涎<br>瞳孔扩大<br>不协调<br>发声<br>活动减少<br>活动增加<br>增加的呼吸<br>啃咬笼丝<br>过度舔舐<br>转圈    | 瞳孔扩大<br>流涎<br>过度舔舐<br>不协调<br>发声<br>活动减少<br>活动增加<br>增加的呼吸<br>啃咬笼丝<br>转圈<br>眼睛分泌物<br>颤抖<br>摇头<br>轻微震颤<br>(1.0mg/kg) <sup>b</sup> | 瞳孔扩大<br>流涎<br>过度舔舐<br>扩大的瞳孔<br>发声<br>呼吸急促<br>增加的呼吸<br>心动过速<br>肌肉强直<br>阴茎勃起<br>抽搐<br>腹皮绷急<br>张开姿势<br>躺在笼底<br>不协调的<br>转圈<br>摇头<br>震颤<br>肌阵挛性抽搐 <sup>b</sup> | 流涎<br>瞳孔扩大<br>转圈<br>肌肉僵硬<br>活动减少<br>增加的呼吸<br>腹泻<br>弓背<br>阴茎勃起<br>过度梳毛<br>过度恐惧<br>对刺激过敏<br>攻击性<br>心动过速<br>翻正反射丧失<br>体温过高(单剂<br>量)<br>颤抖<br>震颤 | 瞳孔扩大<br>流涎<br>过度舔舐<br>扩大的瞳孔<br>发声<br>吃力呼吸<br>啃咬笼子<br>舌头在外面<br>弓背<br>阴茎勃起<br>震颤<br>颤抖<br>平躺<br>活动减少<br>不协调的<br>攻击性<br>转圈<br>对刺激没有响应<br>体温过高<br>惊厥 |
| 大鼠(HED)                                                                   |                                                                                                                                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                  |
| 1.5mg/kg<br>(14mg)                                                        | 3.0mg/kg<br>(29mg)                                                                                                             | 5.0mg/kg <sup>a</sup><br>(48mg)                                                                                                                           | 10mg/kg<br>(96mg)                                                                                                                            | 20 - 75mg/kg<br>(194 - 726mg)                                                                                                                    |
| 流涎<br>立毛<br>增加的呼吸<br>扩大的瞳孔<br>活动减少<br>用后腿直立减少<br>少<br>平躺<br>体温过低(单剂<br>量) | 流涎<br>立毛<br>增加的呼吸<br>喘息<br>扩大的瞳孔<br>活动减少<br>用后腿直立减少<br>少<br>平躺<br>体温过低(单剂<br>量)<br>不协调的<br>震颤                                  | 流涎<br>立毛<br>增加的呼吸<br>扩大的瞳孔<br>轻度体温过高<br>(重复剂量)<br>不协调的<br>颤抖<br>活动减少<br>平躺<br>对触摸敏感                                                                       | 流涎<br>立毛<br>活动减少<br>增加的或浅的呼<br>吸<br>喘息<br>平躺<br>用后腿直立减少<br>少<br>体温过低(单剂<br>量)<br>抽搐<br>震颤                                                    | 增加的呼吸<br>浅的呼吸<br>瞳孔扩大<br>流涎<br>活动减少<br>部分闭上眼睛<br>躺在笼底<br>对触摸敏感<br>阴茎勃起<br>体温过高<br>不协调的<br>颤抖(或震颤)                                                |

[0524] 缩写:HED=人类等效剂量(对于60kg的人类)

[0525] a=对于两种物种在14天的毒理学研究中确定的NOAEL。

[0526] b=初步数据,正在进行的研究(在1.0mg/kg=33mg HED观察到轻微震颤)

[0527] 注意:这些体征具有短的持续时间,并且通常在两种物种中在一小时至两小时内消退。

[0528] 实施例14:遗传毒性

[0529] 遵循ICH S2(R1)指南,经由生物信息学(in silico)(计算分析)评价5MeODMT的遗传毒性潜力以用于结构警报,并且在GLP测定中在体外评价5MeODMT的遗传毒性潜力以评估

诱变和致裂潜力。

[0530] 经由生物信息学

[0531] 使用两种计算分析方法Derek Nexus和Leadscope Genetox统计模型,评价了5MeODMT、其主要活性代谢物蟾蜍色胺和已鉴定的药物物质杂质MW234的潜在诱变性和/或致癌性的定量结构活性关系。来自两项分析的评价没有确定任何与5MeODMT或蟾蜍色胺相关的结构警报,也没有确定可能的或确定的药物物质杂质MW234。

[0532] 体外诱变性

[0533] 在GLP细菌回复突变测试(Ames测试)中针对以下评价了5MeODMT的诱变潜力:在鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)测试菌株TA98、TA100、TA1535和TA1537以及大肠杆菌(*Escherichia coli*)测试菌株WP2uvrA的选定基因座诱导回复突变的能力。用浓度为每板1.6 $\mu$ g、5 $\mu$ g、16 $\mu$ g、50 $\mu$ g、160 $\mu$ g、500 $\mu$ g、1600 $\mu$ g和5000 $\mu$ g的5MeODMT连同媒介物/阴性对照和适当的阳性对照一起处理这些菌株。在不存在和存在外源性代谢活化系统苯巴比妥/5,6-苯并黄酮诱导的大鼠肝S9微粒体酶混合物(S9混合物)的情况下,使用预孵育方法以一式三份进行测定。

[0534] 在1600 $\mu$ g/板的浓度,在所有鼠伤寒沙门氏菌(*S. typhimurium*)菌株中观察到轻微的细胞毒性。尽管在不存在S9混合物的情况下在5000 $\mu$ g/板观察到较高水平的细胞毒性,但在这些菌株中存在S9混合物的情况下,细胞毒性仍然是轻微的。在不存在或存在S9混合物的情况下在大肠杆菌(*E. coli*)菌株中未注意到细胞毒性。

[0535] 总体而言,在不存在和存在S9的任一情况下在鼠伤寒沙门氏菌测试菌株TA1535、TA100、大肠杆菌WP2uvrA中使用5MeODMT,或者在存在S9混合物的情况下使用TA1537和TA98,未观察到每板的回复体菌落数量的增加( $\geq 2 \times$ 的媒介物/阴性值)。三个例外是在大肠杆菌WP2uvrA中在不没有S9的情况下观察到的在1600 $\mu$ g/板时2.1倍增加,在具有S9的情况下在鼠伤寒沙门氏菌TA1537中在50 $\mu$ g/板时2.0倍增加,以及在具有S9的情况下在鼠伤寒沙门氏菌TA1535中在1600 $\mu$ g/板时2.1倍增加。然而,这些值不被认为是生物学相关的,因为这些值在实验室的历史媒介物/阴性对照范围内并且与剂量无关。

[0536] 在不存在S9混合物的情况下,经5MeODMT处理的鼠伤寒沙门氏菌菌株中的两种菌株TA1537和TA98在160 $\mu$ g/板和500 $\mu$ g/板时示出略高于媒介物值/阴性值的两倍的回复体菌落计数数量,其中在TA1537中倍数增加为2.3倍和2.7倍并且在TA98中倍数增加为2.2倍和2.4倍。在这些菌株中观察到的增加的菌落计数仍在实验室的历史媒介物/阴性对照范围内,并且与总体剂量无关;因此,它们不满足阳性结果的标准。然而,因为在2个相邻剂量水平在TA98和TA1537中观察到增加并且这2个菌株在相同浓度水平示出回复体菌落计数的类似的增加趋势,因此结果被判断是模棱两可的。因此,在不存在S9混合物的情况下,对这2种菌株重复细菌回复突变测试,以便研究这些模棱两可的结果。重复测试使用每板15 $\mu$ g、30 $\mu$ g、60 $\mu$ g、120 $\mu$ g、250 $\mu$ g、500 $\mu$ g、1000 $\mu$ g和2000 $\mu$ g的较窄的浓度范围。来自重复测试的结果示出,在高达2000 $\mu$ g/板的最大剂量的测试的所有浓度水平,对于两种经5MeODMT处理的菌株,每板回复体菌落数量没有增加。因此,得出的结论是,在鼠伤寒沙门氏菌测试菌株TA 1537和TA98的第一次测试中观察到的小幅增加不是生物学相关的。

[0537] 总之,细菌回复突变测定的结果指示,在不存在或存在大鼠肝S9微粒体代谢活化系统的任一情况下,5MeODMT没有诱导任何测试的细菌菌株的回复体菌落数量的任何增加。

5MeODMT在细菌回复突变测试中没有诱变潜力。阳性对照和阴性对照的预期的响应证实了测定的灵敏度和有效性。

[0538] 体外致裂性

[0539] 在使用中国仓鼠卵巢 (CHO) -K1细胞的GLP体外微核测试中使用流式细胞术评价5MeODMT的致裂潜力。用高达1mM的推荐上限 (对应于约300 $\mu$ g/mL) 的9种浓度的5MeODMT以一式两份处理指数生长的细胞:1.25 $\mu$ g/mL、2.5 $\mu$ g/mL、5.0 $\mu$ g/mL、10 $\mu$ g/mL、20 $\mu$ g/mL、40 $\mu$ g/mL、80 $\mu$ g/mL、150 $\mu$ g/mL和300 $\mu$ g/mL。同时进行用媒介物/阴性对照和阳性对照的处理。存在3种处理方案:在不存在或存在外源性代谢活化系统苯巴比妥/5,6-苯并黄酮大鼠肝S9微粒体酶混合物 (S9混合物) 的任一情况下4小时的短暴露,以及在不存在S9混合物的情况下被视为确认阶段的26小时的延长暴露。

[0540] 在整个处理期中,在高达300 $\mu$ g/mL的最大剂量水平的经5MeODMT处理的细胞中未观察到细胞毒性或沉淀。在所有处理方案中,体外微核测试的结果指示,在不存在或存在大鼠肝S9微粒体代谢活化系统的任一情况下,5MeODMT未诱导微核细胞或亚二倍体细胞的任何增加。总之,5MeODMT在使用CHO-K1细胞的体外微核测试中没有示出染色体损伤潜力。阳性对照和阴性对照的预期的响应证实了测定的灵敏度和有效性。

[0541] 生殖和发育毒性

[0542] 尚未进行生殖和发育毒性研究。在大鼠和犬的14天的关键GLP鼻内毒性研究中,不存在全身暴露于BPL-5ME0对生殖组织的不利影响的证据。

[0543] 实施例15:制剂

[0544] BPL-5ME0已经按照良好生产规范 (GMP) 标准合成,并且预填充到Aptar Unidose鼻内液体递送系统装置中。该装置允许单次固定剂量的BPL-5ME0被鼻内施用。使用标准的单个单位剂量鼻泵装置将液体预填充并施用。制剂中使用的赋形剂是水、0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 和氢氧化钠 (NaOH)。将使用两种浓度的制剂,70mg/mL (针对剂量水平低于7mg) 和140mg/mL (针对剂量水平高于7mg)。

[0545] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT盐酸盐的组合物,其中所述组合物包含:

[0546] -水;

[0547] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);

[0548] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及

[0549] -70mg/ml 5MeODMT。

[0550] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐的组合物,其中所述组合物包含:

[0551] -水;

[0552] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);

[0553] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及

[0554] -70mg/ml 5MeODMT。

[0555] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT盐酸盐的组合物,其中所述组合物包含:

[0556] -水;

[0557] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);

[0558] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及

[0559] -140mg/ml 5MeODMT。

- [0560] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐的组合物,其中所述组合物包含:
- [0561] -水;
- [0562] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);
- [0563] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及
- [0564] -140mg/ml 5MeODMT。
- [0565] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT盐酸盐的鼻内组合物,其中所述组合物包含:
- [0566] -水;
- [0567] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);
- [0568] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及
- [0569] -70mg/ml 5MeODMT。
- [0570] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐的鼻内组合物,其中所述组合物包含:
- [0571] -水;
- [0572] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);
- [0573] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及
- [0574] -70mg/ml 5MeODMT。
- [0575] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT盐酸盐的鼻内组合物,其中所述组合物包含:
- [0576] -水;
- [0577] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);
- [0578] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及
- [0579] -140mg/ml 5MeODMT。
- [0580] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐的鼻内组合物,其中所述组合物包含:
- [0581] -水;
- [0582] -0.1%羟丙基甲基纤维素 (HPMC);
- [0583] -0.1%氢氧化钠 (NaOH);以及
- [0584] -140mg/ml 5MeODMT。
- [0585] 在实施方案中,所述组合物包含25mg/mL-400mg/mL;25mg/mL-300mg/mL;25mg/mL-200mg/mL;25mg/mL-100mg/mL;25mg/mL-50mg/mL;50mg/mL-400mg/mL;50mg/mL-300mg/mL;60mg/mL-400mg/mL;60mg/mL-300mg/mL;150mg/mL-400mg/mL;150mg/mL-300mg/mL;200mg/mL-300mg/mL;200mg/mL-400mg/mL;30mg/mL-100mg/mL;300mg/mL-400mg/mL;300mg/mL-500mg/mL;45mg/mL-75mg/mL;50mg/mL-70mg/mL;55mg/mL-65mg/mL;或50mg/mL-60mg/mL的5MeODMT。
- [0586] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT的组合物鼻内液体递送系统。
- [0587] 在实施方案中,提供了5MeODMT的组合物单个单位剂量胶囊。
- [0588] 在实施方案中,提供了包含在液体介质中的剂量量50mg/ml-150mg/ml的5MeODMT的鼻内组合物,其中所述5MeODMT被配制为5MeODMT的苯甲酸盐(5MeODMT苯甲酸盐)。
- [0589] 在实施方案中,5MeODMT苯甲酸盐作为液体介质中的悬浮液或乳液存在。
- [0590] 在实施方案中,提供了鼻内液体递送系统,其包含:

[0591] -作为在液体介质中的悬浮液或乳液的70mg/ml至140mg/ml的5MeODMT苯甲酸盐。

[0592] 实施例16:施用

[0593] BPL-5ME0由研究团队的经训练的成员使用单个单位剂量泵喷雾器被施用至受试者。该单位仅包含1个喷雾器,因此在使用之前不应进行测试。当坐下来时,受试者被要求擤它们的鼻子以清理鼻道。一旦装置的尖端被放置到鼻孔中,诊所工作人员将按下活塞来释放剂量。

[0594] 在实施方案中,提供了一种用于施用5MeODMT的方法,该方法包括将5MeODMT作为鼻内喷雾剂施用至人类受试者,其中人类受试者已经遵循患者准备参数,该患者准备参数包括在即将施用之前擤他们的鼻子以清理他们的鼻道。

[0595] 在实施方案中,人类受试者坐着。

[0596] 在实施方案中,提供了一种用于将5MeODMT递送至人类受试者的脑的方法,该方法包括将5MeODMT作为鼻内喷雾剂施用至人类受试者,其中人类受试者已经遵循患者准备参数,该患者准备参数包括在即将施用之前擤他们的鼻子以清理他们的鼻道。

[0597] 实施例17:5MeODMT苯甲酸盐的X射线粉末衍射(XRPD)

[0598] 在用研钵和研杵进行粒度减小之前和之后获得5MeODMT苯甲酸盐的XRPD图。这降低了主要衍射的强度,并且揭示了苯甲酸盐的XRPD图在粒度减小之前倾向于优选的取向,这随着材料的习性和粒度的变化而变化。在粒度减小之前和之后的苯甲酸盐的XRPD图可以分别在图6和图7中看到。彼此叠加的在粒度减小之前和之后的苯甲酸盐的XRPD图可以在图8中看到。

[0599] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0600] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0601] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0602] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用 $1.5406 \text{ \AA}$ 的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0603] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用 $1.5406 \text{ \AA}$ 的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0604] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 和 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用 $1.5406 \text{ \AA}$ 的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0605] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0606] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 和 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。



[0617] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0618] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0619] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 处的峰。

[0620] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用1.5406 Å的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0621] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用1.5406 Å的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0622] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于XRPD衍射图中在 $9.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $11.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $16.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $21.0^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $22.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $24.7^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 和 $30.5^{\circ}2\theta \pm 0.3^{\circ}2\theta$ 处的峰,如通过使用1.5406 Å的x射线波长的x射线粉末衍射测量的。

[0623] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于如图6、图7或图8中大体上图示出的XRPD衍射图中的峰。

[0624] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于如图6中大体上图示出的XRPD衍射图中的峰。

[0625] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于如图7中大体上图示出的XRPD衍射图中的峰。

[0626] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于如图8中大体上图示出的XRPD衍射图中的峰。

[0627] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0628] -如先前或随后描述的XRPD衍射图中的峰;

[0629] -如先前或随后描述的DSC温度记录图中的吸热事件;

[0630] -如先前或随后描述的TGA温度记录图中的分解起始;

[0631] -如先前或随后描述的DVS等温线概况;以及

[0632] -如先前或随后描述的结晶结构。

[0633] 实施例18:5MeODMT苯甲酸盐的热分析

[0634] 5MeODMT苯甲酸盐的差示扫描量热法(DSC)温度记录图包含具有123.34°C的起始温度、124.47°C的峰值和134.72J/g的焓的一个吸热。不存在其他热事件。以10°C/min获得的DSC温度记录图可以在图9中看到。

[0635] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间的起始温度。

[0636] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间的起始温度,如图9中大体上图示出的。

[0637] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度。

[0638] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度,如图9中大体上图示出的。

[0639] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度。

[0640] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度,如图9中大体上图示出的。

[0641] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有124°C的起始温度。

[0642] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有124°C的起始温度,如图9中大体上图示出的。

[0643] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间的起始温度和和122°C和128°C之间的峰值。

[0644] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间的起始温度和和122°C和128°C之间的峰值,如图9中大体上图示出的。

[0645] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间的起始温度和和124°C和126°C之间的峰值。

[0646] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间的起始温度和和124°C和126°C之间的峰值,如图9中大体上图示出的。

[0647] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C

和127℃之间的起始温度和在124℃和126℃之间的峰值以及在-130J/g和-140J/g之间的焓。

[0648] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120℃和130℃之间、在121℃和129℃之间、在122℃和128℃之间、在123℃和127℃之间的起始温度和在124℃和126℃之间的峰值以及在-130J/g和-140J/g之间的焓,如图9中大体上图示出的。

[0649] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120℃和130℃之间、在121℃和129℃之间、在122℃和128℃之间、在123℃和127℃之间的起始温度和和124℃和126℃之间的峰值以及在-130J/g和-135J/g之间的焓。

[0650] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于DSC温度记录图中的吸热事件具有在120℃和130℃之间、在121℃和129℃之间、在122℃和128℃之间、在123℃和127℃之间的起始温度和和124℃和126℃之间的峰值以及在-130J/g和-135J/g之间的焓,如图9中大体上图示出的。

[0651] 5MeODMT苯甲酸盐的热重分析(TGA)温度记录图揭示了,分解起始为约131℃,其超过了在约125℃时的熔融。以10℃/min获得的TGA温度记录图在图10中可以看到。

[0652] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于TGA温度记录图中在128℃和135℃之间、在129℃和134℃之间、在130℃和133℃之间或在130℃和132℃之间的分解起始。

[0653] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于TGA温度记录图中在128℃和135℃之间、在129℃和134℃之间、在130℃和133℃之间或在130℃和132℃之间的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0654] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于TGA温度记录图中131℃的分解起始。

[0655] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于如图10中大体上图示出的TGA温度记录图中的131℃的分解起始。

[0656] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0657] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120℃和130℃之间、在121℃和129℃之间、在122℃和128℃之间、在123℃和127℃之间、在124℃和126℃之间的起始温度;以及

[0658] -TGA温度记录图中在128℃和135℃之间、在129℃和134℃之间、在130℃和133℃之间或在130℃和132℃之间的分解起始。

[0659] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0660] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120℃和130℃之间、在121℃和129℃之间、在122℃和128℃之间、在123℃和127℃之间、在124℃和126℃之间的起始温度,如图9中大体上图示出的;以及

[0661] -TGA温度记录图中在128℃和135℃之间、在129℃和134℃之间、在130℃和133℃之间或在130℃和132℃之间的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0662] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0663] -DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度;以及

[0664] -TGA温度记录图中131°C的分解起始。

[0665] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0666] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度和和124°C和126°C之间的峰值;以及

[0667] -TGA温度记录图中在128°C和135°C之间、在129°C和134°C之间、在130°C和133°C之间或在130°C和132°C之间的分解起始。

[0668] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0669] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度和和124°C和126°C之间的峰值,如图9中大体上图示出的;以及

[0670] -TGA温度记录图中在128°C和135°C之间、在129°C和134°C之间、在130°C和133°C之间或在130°C和132°C之间的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0671] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0672] -DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度、124°C的峰值;以及

[0673] -TGA温度记录图中131°C的分解起始。

[0674] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0675] -DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度、124°C的峰值,如图9中大体上图示出的;以及

[0676] -TGA温度记录图中131°C的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0677] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0678] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度,在124°C和126°C之间的峰值和在-130J/g和-140J/g之间的焓;以及

[0679] -TGA温度记录图中在128°C和135°C之间、在129°C和134°C之间、在130°C和133°C之间或在130°C和132°C之间的分解起始。

[0680] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0681] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度,在124°C和126°C之间的峰值和在-130J/g和-140J/g之间的焓,如图9中大体上图示出的;以及

[0682] -TGA温度记录图中在128°C和135°C之间、在129°C和134°C之间、在130°C和133°C之间或在130°C和132°C之间的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0683] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0684] -DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度、124°C的峰值和-135J/g的焓;以及

[0685] -TGA温度记录图中131°C的分解起始。

[0686] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在于以下中的一种或更多种:

[0687] -DSC温度记录图中的吸热事件具有123°C的起始温度、124°C的峰值和-135J/g的焓,如图9中大体上图示出的;以及

[0688] -TGA温度记录图中131°C的分解起始,如图10中大体上图示出的。

[0689] 以10°C/min获得的组合的TGA/DSC温度记录图可以在图11中看到。

[0690] 实施例19:5MeODMT苯甲酸盐的动态蒸汽吸附(DVS)

[0691] 5MeODMT苯甲酸盐的DVS概况揭示了在湿度范围内可逆的水吸收/损失,并且没有滞后。从0%至90%的水吸收/损失是渐进的且总计为约0.20%的最大值,并且是固体润湿的结果。不存在由于5MeODMT苯甲酸盐暴露于可变湿度的形式/变体(version)变化的证据。DVS等温线可以在图12中看到。

[0692] 发现5MeODMT盐酸盐批次20/20/126-FP的DVS等温线(图17)在从70%RH开始的第一吸附循环后经历显著的水分吸收。在70%RH-80%RH之间观察到约23% $w/w$ 的吸收,而观察到从0%RH-70%RH的小于0.3% $w/w$ 的水分吸收。在第二解吸循环开始之前,观察到另外的20% $w/w$ 的水分吸收,直到并当保持在90%RH时。随后的吸附循环和解吸循环遵循类似的概况,在操作之间具有与原始解吸步骤不匹配的一些观察到的滞后。这些返回到高于在0%RH记录的最小质量约6% $w/w$ -9% $w/w$ ,这指示水分的显著保留。在完成DVS循环后,注意到输入材料已经完成潮解。

[0693] 进行了批次20/45/006-FP(相同的结晶变体)的改变的DVS等温线,以检查从60%RH及以上开始的材料行为。2个循环DVS,其中解吸从40%RH-0%RH开始并且以10%RH的间隔从0%RH-60%RH吸附,随后是递增的5%RH增加至65%RH、70%RH、75%RH、80%RH并且最后增加至85%RH。这是为了获得针对这些升高的水平的湿度的材料的深度分析(in-depth profiling)。

[0694] 注意到在0%RH-70%RH之间的第一解吸-吸附概况中没有显著的水分吸收/损失(图18),随后是从70%RH-75%RH的约0.46% $w/w$ 的增加。从75%RH-80%RH观察到另外的约7%的吸收,然后从80%RH-85%RH观察到约40%的吸收。在DVS分析后分离材料时观察到固体的完全潮解,这可能在高于80%RH时发生。

[0695] 温度和湿度是药物的加工和储存中的重要因素。DVS为评价药物制剂的稳定性提供了一种通用且灵敏的技术。

[0696] DVS概况示出,5MeODMT的苯甲酸盐的稳定性显著高于盐酸盐的稳定性,并且因此是作为药物组合物开发的更有前景的盐。

[0697] 因此,在本发明的实施方案中提供了5MeODMT的稳定性增加的组合物,其中所述组

合物包含苯甲酸盐。还提供了具有增加的稳定性的5MeODMT的组合物,其中所述组合物包含苯甲酸盐。

[0698] 因此,在实施方案中,提供了5MeODMT苯甲酸盐的药物组合物,该药物组合物与5MeODMT盐酸盐的药物组合物相比具有增加的保质期。

[0699] 在实施方案中,提供了5MeODMT苯甲酸盐的药物组合物,其中所述组合物与包含5MeODMT的盐酸盐的组合物相比具有降低的粘膜刺激性。

[0700] 在实施方案中,提供了5MeODMT苯甲酸盐的药物组合物,其中所述组合物与包含5MeODMT的盐酸盐的组合物相比具有改善的穿过鼻上皮的渗透。

[0701] 在实施方案中,药物组合物可以是鼻吸入组合物。

[0702] 有利的是,5MeODMT苯甲酸盐在其保质期内保持低/一致的水分含量,保留其被一致地配制的能力,并且保留其以自由流动的粉末形式被吸入的能力。

[0703] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在於如图12中大体上图示出的DVS等温线概况。

[0704] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在於以下中的一种或更多种:

[0705] -DSC温度记录图中的吸热事件具有在120°C和130°C之间、在121°C和129°C之间、在122°C和128°C之间、在123°C和127°C之间、在124°C和126°C之间的起始温度,任选地在124°C和126°C之间的峰值和任选地在-130J/g和-140J/g之间的焓,如图9中大体上图示出的;

[0706] -TGA温度记录图中在128°C和135°C之间、在129°C和134°C之间、在130°C和133°C之间或在130°C和132°C之间的分解起始,如图10中大体上图示出的;以及

[0707] -如图12中大体上图示出的DVS等温线概况。

[0708] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT苯甲酸盐,其特征在於以下中的一种或更多种:

[0709] -如图9中大体上图示出的具有123°C的起始温度,任选地124°C的峰值和任选地-135J/g的焓的DSC温度记录图中的吸热事件;

[0710] -TGA温度记录图中131°C的分解起始,如图10中大体上图示出的;以及

[0711] -如图12中大体上图示出的DVS等温线概况。

[0712] 本领域技术人员将理解,先前或随后描述的实施方案中的一种或更多种的定义特征可以与一种或更多种其他实施方案的定义特征互换。

[0713] 实施例20:5MeODMT苯甲酸盐的光学显微镜学

[0714] 使用Olympus BX53M偏振光显微镜和Olympus SC50数字摄像机进行光学显微镜学检查,所述Olympus SC50数字摄像机用于使用成像软件Olympus Stream Basic版本2.4进行图像捕获。每月针对外部经纬线格网1.5/0.6/0.01mm DIV验证图像比例尺。

[0715] 将少量的每个样品放置到载玻片上,并且如果需要则使用矿物分散油分散。以适当的放大倍数观察样品并且记录多种图像。

[0716] 获得了5MeODMT苯甲酸盐的光学显微照片。该材料包括范围为从400微米至1000微米的大的菱形/三角形晶体。还存在附着到大晶体的小晶体。一些从10微米起的小晶体是机械磨损的结果,但其他已经通过结晶而形成。还存在包括多种习性的的大聚集体。图13至图16

示出了5MeODMT苯甲酸盐在多种放大倍数的多种光学显微照片。

[0717] 实施例21:5MeODMT苯甲酸盐的进一步表征。

[0718] 研究了5MeODMT苯甲酸盐至多态性的倾向,并且这种倾向被认为是低的,有具有两种不同的XRPD图的分离的固体。

[0719] 在溶剂中的5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡诱导了不被认为是溶剂化物的形式或变体变化。

[0720] 5MeODMT苯甲酸盐的反溶剂介导的结晶研究没有提供任何指示形式或变体变化的固体。

[0721] 5MeODMT苯甲酸盐的受控冷却结晶研究没有提供任何指示形式或变体变化的固体。

[0722] 5MeODMT苯甲酸盐的反向反溶剂介导的结晶研究确实诱导了形式或变体变化。

[0723] 已经确定了5MeODMT苯甲酸盐的两种变体,据信型式A形式(参见实施例17,在下文中该形式被称为型式A)变体和第二型式B形式是亚稳定的。

[0724] 在一系列溶剂中的5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡研究从大多数溶剂中返回XRPD的型式A。平衡溶剂甲苯、氯苯和苯甲醚诱导了5MeODMT苯甲酸盐的形式或变体变化,并且被定义为XRPD的型式B。可以基于TGA排除溶剂化物的形成。

[0725] 5MeODMT苯甲酸盐的反溶剂介导的结晶研究提供了与XRPD的型式A一致的固体,指示没有形式或变体变化。

[0726] 5MeODMT苯甲酸盐的受控冷却结晶研究提供了与XRPD的型式A一致的固体,指示没有形式或变体变化。

[0727] 5MeODMT苯甲酸盐的反向反溶剂介导的结晶研究从大多数混合物中返回型式A形式。甲醇:甲苯和IPA:甲苯混合物产生被认为是型式B形式的材料,与经由溶剂平衡分离的型式B形式固体相比具有改善的特性。

[0728] XRPD检查(图19)揭示了5MeODMT苯甲酸盐的粉末型式,该粉末型式与先前XRPD检查中发现的型式一致(参见实施例17,型式A形式)。

[0729] DSC检查(图20)揭示了具有122.95°C的起始和在124.41°C的峰值的一个尖锐的吸热,这与型式A形式相匹配(参见实施例18,其中起始是123.34°C并且峰值在124.47°C)。

[0730] 多个批次的5MeODMT苯甲酸盐的另外的XRPD检查可以在图21中看到,匹配型式A。

[0731] 5MeODMT苯甲酸盐批次C1、D1和E1的DSC检查揭示了具有123.76°C至123.88°C的峰值温度的常见的吸热事件(图22)。C1、D1和E1的TGA分析揭示了在主要分解之前可忽略不计的重量损失(图23)。

[0732] P1(甲苯)、Q1(氯苯)和R1(苯甲醚)的XRPD图揭示了被称为‘型式B’的新的衍射型式。这些样品包含在 $18.5^{\circ}2\theta$ 和 $20^{\circ}2\theta$ 之间的3种常见的衍射(图24)。

[0733] 型式A形式的一系列样品:对C1(IPA:庚烷[1:1])、D1(3-甲基-1-丁醇:庚烷[1:1])和E1(TBME)进行了热表征。

[0734] 样品P1、Q1和R1的DSC检查揭示了具有123.73°C至124.40°C的峰值温度的主要常见吸热事件和在113.01°C和115.27°C之间的次要常见吸热-放热事件。

[0735] 样品R1包含在次要吸热-放热事件和主要吸热之间的具有117.24°C的峰值温度的独特吸热事件。

[0736] TGA检查揭示了样品P1和Q1的可忽略不计的重量损失。对于样品R1,在分解之前存在0.293%重量的重量减少。P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图可以在图25中看到。5MeODMT苯甲酸盐批次P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的DSC温度记录图扩展可以在图26中看到。

[0737] 5MeODMT苯甲酸盐批次P1、Q1和R1以 $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的TGA温度记录图可以在图27中看到。

[0738] 样品P2、Q2和R2(热循环的悬浮液)的XRPD检查揭示了P2和Q2已经转化为型式A形式。然而,R2保持为型式B形式,但是具有与型式B一致的较大衍射。批次R1和R2(热循环的悬浮液)的XRPD衍射图与参考型式A XRPD衍射图的比较可以在图28中看到。

[0739] P2的DSC检查揭示了,仅存在型式A形式的主要吸热事件特征,具有 $124.48^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度(图29-图31)。

[0740] DSC揭示了,样品Q2的次要吸热-放热较小,具有 $113.41^{\circ}\text{C}$ 和 $114.32^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度,但主要吸热不受影响,具有 $124.23^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度(图29-图31)。

[0741] 样品R2的DSC检查揭示了,次要吸热-放热中的吸热事件具有 $111.53^{\circ}\text{C}$ 和 $113.49^{\circ}\text{C}$ 的两个峰值,随后是具有 $114.39^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度的放热,次要事件与R1相比大得多,并且第二次次要吸热事件不存在(图29-图31)。

[0742] TGA检查揭示了样品P2和Q2的可忽略不计的重量损失。对于样品R2,在分解之前存在0.583%的重量减少。重量损失的增加对应于由DSC揭示的次要事件的大小的增加(图29-图31)。

[0743] 5MeODMT苯甲酸盐在温度调制的情况下的溶剂介导的平衡揭示了除了溶剂甲苯、氯苯和苯甲醚之外,该盐对变体或形式变化是稳定的。从这些溶剂中分离的固体具有不同的XRPD图和热事件,指示盐的变体或形式变化。可以基于TGA排除溶剂化物的形成。

[0744] 在实施方案中,提供了如上文描述的结晶的5MeODMT苯甲酸盐。

[0745] 5MeODMT苯甲酸盐的反溶剂添加驱动的结晶

[0746] 在各种溶剂和溶剂混合物中的型式A形式在热调制的情况下的平衡鉴定了一系列潜在合适的溶剂和反溶剂。进行了对5MeODMT苯甲酸盐从溶液中的反溶剂驱动的结晶的研究。

[0747] 将5MeODMT苯甲酸盐 $6 \times 220\text{mg}$ 在 $50^{\circ}\text{C}$ 溶解在6种溶剂中(在下表中详述),并且储备溶液通过 $0.45\mu\text{m}$ 注射器式过滤器澄清。将包含50mg的5MeODMT苯甲酸盐的每种溶液的等分试样装载到4个结晶管。

[0748] 5MeODMT苯甲酸盐的THF和乙腈溶液在澄清后结晶。将所有结晶管加热至 $55^{\circ}\text{C}$ 以提供溶液,并且冷却至 $50^{\circ}\text{C}$ 。样品经由搅拌器珠以400rpm搅拌持续实验的持续时间。

[0749] 将2.5体积的多种反溶剂(在下表中详述)装载到溶液和混合物,然后在 $50^{\circ}\text{C}$ 平衡持续30分钟并且重复反溶剂添加。

[0750] 将混合物经约1.5小时冷却至 $25^{\circ}\text{C}$ 并且平衡持续17小时。

[0751] 经由isolute分离悬浮液,并且真空干燥持续1分钟以去除过量的溶剂。将isolute转移到 $50^{\circ}\text{C}$ 的真空烘箱持续24小时。

[0752] 将剩余的溶液加热至 $50^{\circ}\text{C}$ ,并且装载5体积的反溶剂。将混合物平衡持续30分钟,并且然后重复。装载10体积的另外的反溶剂,平衡持续30分钟,经1.5小时冷却至 $25^{\circ}\text{C}$ 并且平衡持续30分钟。

[0753] 经由isolute分离悬浮液,并且真空干燥以去除过量的溶剂,并且然后在50℃的真空烘箱中干燥持续24小时。

[0754] 在N<sub>2</sub>流下于25℃将剩余的溶液减少至约0.25mL体积。装载20体积的反溶剂并且将混合物平衡持续30分钟。

[0755] 在实施方案中,提供了如上文描述的结晶的5MeODMT苯甲酸盐。

[0756]

| ID | 溶剂          | 反溶剂  | 2.5 体积;<br>50℃;<br>30 min | 5 体积;<br>50℃;<br>30 min | 25℃;<br>18 小时 | 10 体积;<br>50℃;<br>30 min | 20 体积;<br>50℃;<br>30 min | 20 体积;<br>25℃;<br>30 min | 减少的;<br>20 体积;<br>30 min |
|----|-------------|------|---------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| A1 |             | 甲苯   | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| A2 | MeOH        | 庚烷   | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| A3 | 200.07mg/mL | TBME | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| A4 |             | DI 水 | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       |
| B1 |             | 甲苯   | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| B2 | IPA         | 庚烷   | 溶液                        | 溶液                      | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| B3 | 50.08mg/mL  | TBME | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| B4 |             | DI 水 | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       |
| C1 |             | 甲苯   | 悬浮液                       | 悬浮液                     | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| C2 | THF         | 庚烷   | 悬浮液                       | 悬浮液                     | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| C3 | 200.35mg/mL | TBME | 悬浮液                       | 悬浮液                     | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| C4 |             | DI 水 | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       |
| D1 |             | 甲苯   | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      |
| D2 | 2-MeTHF     | 庚烷   | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | N/a                      |
| D3 | 50.02mg/mL  | TBME | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 悬浮液                      | N/a                      |
| D4 |             | DI 水 | 溶液                        | 溶液                      | 溶液            | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       | 溶液                       |
| E1 |             | 甲苯   | 溶液                        | 溶液                      | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| E2 | 丙酮          | 庚烷   | 悬浮液                       | 悬浮液                     | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |
| E3 | 100.22mg/mL | TBME | 溶液                        | 溶液                      | 悬浮液           | N/a                      | N/a                      | N/a                      | N/a                      |

[0757]

|           |                     |      |    |     |    |    |    |    |    |
|-----------|---------------------|------|----|-----|----|----|----|----|----|
| <b>E4</b> |                     | DI 水 | 溶液 | 溶液  | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
| <b>F1</b> | MeCN<br>100.25mg/mL | 甲苯   | 溶液 | 溶液  | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
| <b>F2</b> |                     | 庚烷   | 溶液 | 溶液  | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
| <b>F3</b> |                     | TBME | 溶液 | 溶液  | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
| <b>F4</b> |                     | DI 水 | 溶液 | 溶液  | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
|           |                     |      | 溶液 | 悬浮液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
|           |                     |      | 溶液 | 悬浮液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
|           |                     |      | 溶液 | 悬浮液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
|           |                     |      | 溶液 | 悬浮液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 | 溶液 |

[0758] 尽管最初建议水是潜在合适的反溶剂,但利用水作为反溶剂未能提供悬浮液。

[0759] 所有含THF、丙酮和MeCN的混合物(不包括水)通过用10体积的反溶剂冷却至25℃

来提供悬浮液。所有其他混合物(不包括水)需要增加的反溶剂装载或显著的溶液体积减少和反溶剂添加来提供悬浮液。

[0760] 所有分离和干燥的固体样品的XRPD检查是如图32和图33中示出的型式A。从反溶剂介导的结晶中分离的5MeODMT苯甲酸盐固体的XRPD表征与型式A一致。这意味着在所研究的条件下,不存在5MeODMT苯甲酸盐的形式/变体变化。

[0761] 5MeODMT苯甲酸盐的受控冷却结晶研究

[0762] 来自5MeODMT苯甲酸盐的初始平衡研究和第一基于反溶剂的研究两者的观察结果确定了用于在提供饱和溶液的温度溶解5MeODMT苯甲酸盐的潜在合适的溶剂,该饱和溶液然后可以经历受控的逐渐冷却操作。

[0763] 将 $25\text{mg} \pm 0.5\text{mg}$ 的5MeODMT苯甲酸盐在 $50^\circ\text{C}$ 溶解在最小体积的溶剂中(在下表中详述)。将溶液通过 $0.45\mu\text{m}$ 特氟隆注射器式过滤器澄清到预热的结晶管中,并且经60小时从 $50^\circ\text{C}$ 冷却至 $-10^\circ\text{C}$ (1小时 $1^\circ\text{C}$ 冷却速率)并且在 $-10^\circ\text{C}$ 保持持续50小时(无搅拌)。

[0764] 若干种结晶在结晶管的底部上包含大的灰白色晶体(在下表中详述)。将晶体直接从结晶管转移到XRPD样品架,并且在分析之前使之向大气开放持续约1小时。

[0765] 将剩余的混合物在环境温度以 $400\text{rpm}$ 搅拌,向大气开放以允许经18小时部分溶剂蒸发。

| ID       | 溶剂                 | 溶解度<br>( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 在冷却和减少的情况下的观察结果             |                                      | XRPD |
|----------|--------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|------|
|          |                    |                                           | $-10^\circ\text{C}$ ; 50 小时 | 体积减少的;<br>$25^\circ\text{C}$ ; 18 小时 |      |
| [0766] A | MeOH               | 250                                       | 溶液                          | 溶液                                   | N/a  |
| B        | IPA                | 42                                        | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| C        | THF                | 83                                        | 溶液                          | 悬浮液                                  | TBD  |
| D        | 2-MeTHF            | 31.25                                     | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| E        | 丙酮                 | 62.5                                      | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| [0767] F | MeCN               | 50                                        | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| G        | MEK                | 62.5                                      | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| H        | 硝基甲烷               | 125                                       | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| I        | 3-甲基-1-丁醇          | 31.25                                     | 微晶                          | N/a                                  | 型式 A |
| J        | 氯苯                 | 12.5                                      | 溶液                          | 悬浮液                                  | -    |
| K        | iPrOAc             | 12.5                                      | 溶液                          | 悬浮液                                  | -    |
| L        | MeOH:TBME<br>(1:1) | 125                                       | 溶液                          | 固体                                   | -    |

[0768] 在溶液冷却后分离的固体样品(观察到为相对大的颗粒)的XRPD检查揭示了优选取向的证据(图34)。

[0769] 经由使用研钵和研杵的粒度减小来减小样品的粒度。随后的通过XRPD的再检查揭示了所有固体都是型式A(图35)。

[0770] 迄今为止从5MeODMT苯甲酸盐的单一溶剂介导的结晶中分离的5MeODMT苯甲酸盐固体的XRPD表征与型式A一致。这意味着在所研究的条件下,不存在5MeODMT苯甲酸盐的形式或变体变化。

[0771] 在实施方案中,提供了如上文描述的结晶的5MeODMT苯甲酸盐。

[0772] 5MeODMT苯甲酸盐的反向添加反溶剂驱动的结晶

[0773] 5MeODMT苯甲酸盐的第一反溶剂驱动的结晶揭示了一系列合适的溶剂/反溶剂混合物。利用相对渐进的反溶剂添加和从高温冷却,仅提供被分类为XRPD的型式A的固体。在将热储备溶液反向添加到冷反溶剂中的情况下再检查合适的溶剂/反溶剂混合物,以潜在地快速沉淀5MeODMT苯甲酸盐的新的和/或亚稳定的固体形式变体。

[0774] 将 $165\text{mg} \pm 0.5\text{mg}$ 的5MeODMT苯甲酸盐装载到小瓶A至F,并且在 $50^\circ\text{C}$ 溶解在最少量的溶剂中,如下表中详述的。

[0775] 将1ml的反溶剂装载到结晶管,然后冷却至 $-10^\circ\text{C}$ 并且以400rpm搅拌。

[0776] 将约50mg的5MeODMT苯甲酸盐的储备溶液的等分试样直接装载到反溶剂。

[0777] 所有结晶管在添加5MeODMT苯甲酸盐溶液的5分钟内提供悬浮液。

[0778] 立即在真空中经由isolute来分离悬浮液,然后转移到真空烘箱并且在 $50^\circ\text{C}$ 干燥持续18小时。

[0779] 表-溶剂、反溶剂和观察结果的总结

| ID | 溶剂      | 反溶剂  | 在向冷反溶剂装载温的饱和溶液后的观察结果 | XRPD |
|----|---------|------|----------------------|------|
| A1 | MeOH    | 甲苯   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式B  |
| A2 |         | 庚烷   | 在1分钟内的悬浮液。           | N/a  |
| A3 |         | TBME | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| B1 | IPA     | 甲苯   | 在5分钟内的悬浮液。           | 型式B  |
| B2 |         | 庚烷   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| B3 |         | TBME | 在5分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| C1 | THF     | 甲苯   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| C2 |         | 庚烷   | 在添加后的悬浮液             | 型式A  |
| C3 |         | TBME | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| D1 | 2-MeTHF | 甲苯   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| D2 |         | 庚烷   | 在添加后的悬浮液             | 型式A  |
| D3 |         | TBME | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| E1 | 丙酮      | 甲苯   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| E2 |         | 庚烷   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| E3 |         | TBME | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| F1 | MeCN    | 甲苯   | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |
| F2 |         | 庚烷   | 在添加后的沉淀物             | 型式A  |
| F3 |         | TBME | 在1分钟内的悬浮液。           | 型式A  |

[0781] 大多数分离的固体(除了A1和B1之外)的XRPD检查与型式A一致(参见图36和图37)。

[0782] 固体A1和B1的XRPD检查彼此一致,但是与型式A不一致(图38、图39)。

[0783] 批次A1和B1与5MeODMT苯甲酸盐批次Q1共享衍射(先前确定为形式B的型式)。然而,经更仔细检查,观察到Q1与型式A共享衍射。因为批次Q1与批次A1和批次B1两者以及型式A共享衍射。

- [0784] 批次A1和批次B1的衍射型式被认为是型式B的特征。
- [0785] 样品A1的DSC温度记录图(图41)揭示了具有约110°C的起始和在113.98°C的主要峰值的吸热事件,随后是具有114.72°C的起始和在116.42°C的峰值的放热,随后是具有123.00°C的起始和在123.72°C的峰值的第二吸热。
- [0786] 样品B1的DSC检查(图42和图43)揭示了与A1类似的DSC温度记录图,但是第一吸热事件更大,与 $90\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ 相比为 $108\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ ,并且仅包含109.00°C和110.32°C的2个峰值温度,而不是A1中存在的3个峰值温度。紧随其后的放热事件更小,与 $41\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ 相比为 $17\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ 。B1的第二主要吸热也较小,与A1的 $80\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ 相比处于 $38\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$ 。
- [0787] 在实施方案中,提供了如上文描述的结晶的5MeODMT苯甲酸盐。
- [0788] 在实施方案中,提供了结晶的5MeODMT盐,其特征在于如任何一个附图中大体上图示出的DSC温度记录图中的吸热或放热事件。
- [0789] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐型式A形式的组合物。
- [0790] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐型式B形式的组合物。
- [0791] 在实施方案中,提供了包含5MeODMT苯甲酸盐型式A形式和5MeODMT苯甲酸盐型式B形式的混合物的组合物。
- [0792] 实施例22:无定形5MeODMT苯甲酸盐的产生
- [0793] 在真空中快速浓缩
- [0794] 将101.55mg的5MeODMT苯甲酸盐溶解在4mL的THF中,并且澄清到100mL圆底烧瓶中。将溶液在真空中于40°C以200rpm浓缩。液体从烧瓶中蒸发,在烧瓶周围产生浓缩的澄清无色液体残余物。
- [0795] 将残余物溶解在4ml的丙酮中,在真空中于40°C以200rpm浓缩。液体从烧瓶中蒸发,在烧瓶周围产生浓缩的澄清无色液体残余物。小晶体在烧瓶的内部是可见的,这些晶体在18小时之后被分离,提供21-01-051A。
- [0796] 熔体的猝灭
- [0797] 通过TGA将5MeODMT苯甲酸盐在125°C保持持续5分钟,然后经3分钟冷却至环境温度,提供21-01-051B。立即分析样品,以及在密封容器中保持20小时之后分析样品。
- [0798] 冻干
- [0799] 将200mg的5MeODMT苯甲酸盐溶解在10ml的去离子水中,并且通过 $0.45\mu\text{m}$ 尼龙过滤器澄清到500mL圆底烧瓶中,然后冷冻成薄层。将烧瓶转移到真空并且平衡至环境温度,提供蓬松的白色固体21-01-051C。
- [0800] 固体经约1小时转化为胶。立即分析样品,以及在密封容器中保持20小时之后分析样品。
- [0801] 用于无定形固体平衡的冻干
- [0802] 如上文描述的用溶解在25ml中的800mg的5MeODMT苯甲酸盐重复冻干,提供21-01-051D。将固体加热至60°C持续10分钟,然后冷却,产生21-01-051E。立即分析样品。
- [0803] 图44示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051E、粒度减小的21-01-051E和型式A参考的XRPD比较。
- [0804] 图45示出了由猝灭熔体获得的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051B的XRPD。
- [0805] 图46示出了通过冻干获得的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C的XRPD。

[0806] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-051B和21-01-051C的XRPD图与型式A一致,指示无定形形式在环境温度和压力在密封容器中转化为型式A形式。

[0807] 通过丙酮浓缩分离的固体5MeODMT苯甲酸盐21-01-051A的XRPD图与型式A形式一致。在真空中快速浓缩没有产生无定形变体。

[0808] XRPD图揭示了5MeODMT苯甲酸盐21-01-051B和21-01-051C具有无定形‘光晕(halo)’,指示猝灭熔融材料和冻干产生无定形5MeODMT苯甲酸盐。

[0809] 图47示出了在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051B、在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C和型式A参考的XRPD比较。

[0810] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-051E的XRPD图与型式A一致,指示无定形形式在60°C持续10分钟转化为型式A形式。

[0811] 图48示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051E、粒度减小的21-01-051E和型式A参考的XRPD比较。

[0812] DSC检查揭示了通过冻干获得的无定形5MeODMT苯甲酸盐21-01-051C和21-01-051D,包含具有在65.63°C和70.84°C之间的峰值温度的放热事件,随后是宽吸热肩部,导致吸热事件具有在120.20°C和121.22°C之间的峰值温度。主要吸热事件与型式A形式材料相比低约3°C。

[0813] 图49示出了从丙酮浓缩物(051A)和由冻干(051C和051D)分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051A、21-01-051C和21-01-051D以10°C·min<sup>-1</sup>的DSC温度记录图比较。

[0814] DSC检查揭示了在20小时后5MeODMT苯甲酸盐21-01-051C不再包含放热事件,并且在约123°C的吸热事件更尖锐并与型式A形式一致。

[0815] 图50示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C和在20小时之后的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051C以10°C·min<sup>-1</sup>的DSC温度记录图比较。

[0816] 无定形5MeODMT苯甲酸盐可以通过水溶液和猝灭的熔体的冻干来产生。

[0817] 无定形5MeODMT苯甲酸盐将在静置时转化为型式A形式材料。

[0818] 在一种实施方案中,提供了无定形5MeODMT苯甲酸盐。在一种实施方案中,提供了包含无定形5MeODMT苯甲酸盐的组合物。

[0819] 在一种实施方案中,提供了包含如上文或下文详述产生的无定形5MeODMT苯甲酸盐的组合物。

[0820] 实施例23:无定形5MeODMT苯甲酸盐的进一步表征

[0821] 通过DSC和热台显微镜学对无定形5MeODMT苯甲酸盐的热检查揭示了结晶事件和吸热熔融。吸热熔融与型式A形式的DSC温度记录图不一致。

[0822] 无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的溶剂介导的平衡从除苯甲醚以外的所有溶剂中提供了根据XRPD和DSC的型式A。产生了新的变化。

[0823] 通过冻干产生的无定形5MeODMT苯甲酸盐21-01-051D(21-01-051)通过热台显微镜学以5°C·min<sup>-1</sup>的加热速率来检查,以用于与无定形固体的DSC温度记录图进行确证。

[0824] 最初,5MeODMT苯甲酸盐是一种粘性半透明胶(图52),其在加热至54.21°C时粘度降低并且展开成更薄的均匀层(图53)。在54.21°C时,液体开始结晶(图53),其到74.21°C时接近完成(图54)。新形成的晶体在114.24°C时开始熔融(图55),其到120.14°C时接近完成(图56)。

[0825] 热台显微镜学检查证实了DSC温度记录图中的事件(图51);在约65°C时的结晶放热和在约115°C时的熔融吸热。

[0826] 图51示出了大规模冻干材料5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D的DSC温度记录图,其中温度标记对应于热台显微镜学图像。

[0827] 图52示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在30.02°C时的显微照片图像。

[0828] 图53示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在54.21°C时的显微照片图像。

[0829] 图54示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在74.21°C时的显微照片图像。

[0830] 图55示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在114.23°C时的显微照片图像。

[0831] 图56示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-051D在120.14°C时的显微照片图像。

[0832] 无定形5MeODMT苯甲酸盐在热操纵的情况下的溶剂介导的平衡

[0833] 在一系列溶剂中搅拌无定形变体的固体的行为可以导致溶解和结晶成更有序且更加能量稳定的固体。以这种方式,可以潜在地产生固体的替代晶体形式用于比较和评价。

[0834] 将 $24 \times 25 \text{mg} \pm 2 \text{mg}$ 的无定形5MeODMT苯甲酸盐21-01-51D转移到结晶管并且装载0.125mL溶剂,如下表中详述的。将混合物在25°C以300rpm搅拌持续30分钟。将0.125mL的溶剂装载到相关混合物,并且平衡持续18小时。

[0835] 将混合物加热至55°C持续8小时,然后经1小时冷却至25°C,然后以300rpm平衡持续18小时,在每次操纵后的观察结果在下表中详述。

[0836] 将悬浮液转移到Isolute管以用于分离,并且在真空下干燥持续2min,然后在真空中于50°C干燥持续24小时。

[0837] 从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的固体的XRPD检查揭示了所有粉末型式与型式A一致(图57和图58)。

[0838] 图57示出了从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的XRPD图比较。

[0839] 图58示出了从在 $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲苯中的无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054M与批次20-37-64(型式A)的XRPD图比较。

[0840] 分类为型式A的5MeODMT苯甲酸盐固体的选择品的DSC检查揭示了具有在121.88°C和123.39°C之间的起始温度和123.66°C和124.11°C之间的峰值温度的主要吸热事件。这种吸热是型式A形式的特征(图59)。

[0841] 从苯甲醚中分离的5MeODMT苯甲酸盐21-01-054Q固体包含在主要吸热事件内具有111.64°C和116.92°C的峰值温度的事件(图60,图61)。这与在苯甲醚中平衡后分离的5MeODMT苯甲酸盐20-37-64-R1的DSC温度记录图一致,尽管不太明显。

[0842] 图59示出了分类为型式A形式的从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的选择品的DSC温度记录图比较。

[0843] 图60示出了分类为型式A形式的从无定形5MeODMT苯甲酸盐在热调制的情况下的平衡中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-054固体的选择品的DSC温度记录图扩展比较,突出了从苯甲醚中分离的固体批次21-01-054Q中的事件。

[0844] 图61示出了扩展的DSC温度记录图扩展,突出了从苯甲醚中分离的批次21-01-054Q中的事件。

[0845] 实施例24:型式C

[0846] 需要另外的5MeODMT苯甲酸盐型式B形式材料以用于进一步表征。采用将5MeODMT苯甲酸盐/IPA溶液装载到冷甲苯的程序。

[0847] 将250mg的5MeODMT苯甲酸盐20/20/150FP2溶解在5ml的IPA中,并且加热至50℃并澄清。将2×2ml的澄清的溶液、100mg的5MeODMT苯甲酸盐在-10℃装载到4ml的甲苯,并且以750rpm搅拌。

[0848] 在添加后,两种混合物均保持为澄清无色溶液。

[0849] 在30分钟之后,已经在管A中形成固体。固体21-01-060A立即经由isolute分离并且在真空中干燥持续2分钟。取出部分21-01-060A1用于XRPD分析,将部分21-01-060A2在真空中于50℃干燥持续20小时。

[0850] 在50分钟之后,已经在管B中形成固体,并且允许在-10℃平衡并以750rpm搅拌持续3小时。固体21-01-060B立即经由isolute分离并且在真空中干燥持续2分钟。取出部分21-01-060B1用于XRPD分析,将剩余部分21-01-060B2在真空中于50℃干燥持续20小时。

| 样品         | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 A1 和 21-01-060 A2 | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 B1 和 21-01-060 B2 |
|------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| 管          | 21-01-060 A                              | 21-01-060 B                              |
| 来源         | 在-10℃将盐/IPA 溶液反向反溶剂添加到甲苯中                |                                          |
| 形成悬浮液的时间   | 30 分钟                                    | 50 分钟                                    |
| 作为悬浮液留下的时间 | 约 0 分钟                                   | 3 小时                                     |
| 分析         | 在风干 0 小时之后收集的 XRPD 图                     |                                          |
|            | 在风干 1 小时之后收集的 XRPD 图和 DSC 温度记录图          | 无                                        |
|            | 在风干 20 小时之后收集的 XRPD 图和 DSC 温度记录图         |                                          |
|            | 在真空中于 50℃干燥 20 小时之后收集的 XRPD 图和 DSC 温度记录图 |                                          |

[0851] 将样品21-01-060A1和21-01-060B1在环境条件下风干持续20小时,并且通过XRPD和DSC来评估。

[0852] 紧接在分离之后,通过XRPD分析21-01-060A1。这揭示了与型式A或型式B不一致的新的衍射型式。这被称为型式C。

[0853] 在环境条件下风干另外的1小时后,重新获得21-01-060A1 (风干2min) 的XRPD图(图62)。与21-01-060A1 (风干2min) 相比,在21-01-060A1 (风干1小时) 的XRPD中存在另外的衍射,这表明转化为型式B形式(图63)。

[0854] 图62示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1风干2分钟、批次21-01-049B1型式B和批次20-37-64型式A的XRPD图比较。

[0855] 图63示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1-风干1小时和批次21-01-060A1-风干2分钟的XRPD图比较。

[0856] 图64示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1-风干2分钟、批次21-01-060A1-风干1小时和批次21-01-049B1型式B的XRPD图比较。

[0857] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-060A1 (风干1小时) 的DSC温度记录图(图65和图66)揭示了具有108℃的峰值温度的次宽吸热峰,这被认为是型式C形式固体的特征。

[0859] 随后是具有112.35℃的峰值温度的放热,这被认为是型式C形式向型式A形式的转化,因为主要吸热具有124.12℃的峰值温度,这是型式A形式的特征。

[0860] 图65示出了从IPA/甲苯中立即分离并且风干持续1小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的DSC温度记录图。

[0861] 图66示出了从IPA/甲苯中立即分离并且风干持续1小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的DSC温度记录图扩展。

[0862] 在总共20小时的风干后,获得5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的XRPD图。这揭示了型式(图67)与SPS5520 21-01-049B1型式B一致,但包含指示型式C的衍射,诸如 $10.3^{\circ}2\theta$ (图67)。

[0863] 图67示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1风干20小时、批次21-01-060A1风干2分钟和批次21-01-049B1型式B参考的XRPD图比较。

[0864] 由反向反溶剂添加,平衡持续3小时,然后分离并在环境温度风干产生的5MeODMT苯甲酸盐21-01-060B1

[0865] 紧接在分离之后,通过XRPD分析固体。这揭示了与21-01-060A1型式C一致的衍射型式(图68)。

[0866] 在风干20小时后重新获得XRPD图(图69),并且揭示了固体仍然是型式C,但包含在 $17.2^{\circ}2\theta$ 和 $19.5^{\circ}2\theta$ 处的衍射,指示型式B。

[0867] 图68示出了在3小时平衡之后分离然后风干持续2min的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1和立即分离然后风干持续2分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1的XRPD图比较。

[0868] 图69示出了在3小时平衡之后分离然后风干持续20小时的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1和在3小时平衡之后分离然后风干持续2分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B1以及批次21-01-049B1型式B的XRPD图比较。

[0869] 实施例25:溶剂蒸汽扩散对无定形5MeODMT苯甲酸盐的影响的研究

[0870] 使无定形固体经历溶剂蒸汽被认为是一种低能量工艺,用于诱导固体的形式或变体变化,以便从无定形固体产生亚稳定变体和/或溶剂化物,用于比较和评价。

[0871] 将497.44mg的5MeODMT苯甲酸盐溶解在10mL的去离子水中,并且澄清到500mL圆底烧瓶中并冻干,如先前详述的。将 $12 \times 25$ mg的所产生的蓬松白色固体装载到HPLC小瓶并且放置在具有约2mL的溶剂的密封容器中。所采用的溶剂和观察结果在下表中详述。

[0872] 在平衡持续7天后,将固体直接转移到XRPD样品架并且通过XRPD进行分析。通过XRPD和型式A形式固体的选择品收集所有显著样品的DSC。

| ID | 溶剂       | 观察结果 |         |                 |
|----|----------|------|---------|-----------------|
|    |          | 在装载后 | 1天后     | 7天后             |
| A  | 甲醇       | 灰白色胶 | 白色不透明固体 | 黄色溶液            |
| B  | 乙酸乙酯     | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| C  | 丙酮       | 灰白色胶 | 白色不透明固体 | 在澄清溶液上方附着到玻璃的固体 |
| D  | 苯甲醚      | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| E  | TBME     | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| F  | THF      | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| G  | 甲苯       | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| H  | 1,4-二氧六环 | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| I  | DCM      | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 在澄清溶液上方附着到玻璃的固体 |
| J  | 庚烷       | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| K  | 乙腈       | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |
| L  | 水        | 灰白色胶 | 灰白色胶    | 灰白色团聚体          |

[0874] 除了分别从苯甲醚和甲苯中分离的21-01-058D和21-01-058G之外,所有样品的XRPD图(图70)与型式A形式材料一致(图71)。

[0875] 图70示出了从暴露于溶剂蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058固体的XRPD图比较。

[0876] 图71示出了从暴露于溶剂蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058K与批次20-37-64型式A的XRPD图比较。

[0877] 型式A形式固体的选择品的DSC温度记录图比较(图72)揭示了具有在123.69°C和124.14°C之间的峰值温度的吸热事件,这指示型式A形式并且证实了XRPD数据。

[0878] 批次21-01-058G的DSC温度记录图(根据XRPD,不是型式A形式)展示了在主要吸热之前的次要吸热事件并且在下文详细说明。

[0879] 图72示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058B、批次21-01-058F、批次21-01-058K和批次21-01-062G的DSC温度记录图比较。

#### [0880] 实施例26:型式D

[0881] 由无定形5MeODMT苯甲酸盐暴露于苯甲醚蒸汽持续7天分离的固体5MeODMT苯甲酸盐21-01-058D

[0882] 从暴露于苯甲醚蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D的XRPD揭示了独特的粉末型式(图73和图74)。21-01-058D的衍射与型式C类似,但在强度和位置方面不同(图75)。

[0883] 图73示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次20-37-64型式A、批次21-01-049B1型式B和批次21-01-060B1型式C(风干20小时)的XRPD图比较。

[0884] 图74示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次21-01-049B1型式B和批次21-01-060B1型式C(风干20小时)的XRPD图比较。

[0885] 图75示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D、批次21-01-049B1型式B和批次21-01-060B1型式C(风干20小时)的XRPD图扩展比较。

[0886] 从暴露于苯甲醚蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D的DSC温度记录图(图76)揭示了具有118.58℃的峰值温度的吸热事件。这证实了XRPD数据,确认新变体已经被分离。

[0887] 图76示出了由使苯甲醚蒸汽暴露于无定形形式分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D的DSC温度记录图。

[0888] 暴露于苯甲醚蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐提供苯甲醚半溶剂化物,在本文中指定为型式D形式。型式D形式的XRPD图与型式C甲苯半溶剂化物类似,但在峰位置上具有差异。

[0889] 通过XRPD和DSC观察到,暴露于甲苯蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐提供了主要为型式A形式的混合形式变体,具有型式C形式甲苯半溶剂化物的一些证据。

[0890] 暴露于所有其他溶剂蒸汽的无定形5MeODMT苯甲酸盐根据XRPD和DSC排他性地返回型式A。

| 样品 | 溶剂       | XRPD         | DSC                     | <sup>1</sup> H NMR |
|----|----------|--------------|-------------------------|--------------------|
| A  | 甲醇       | N/A -到第7天的溶液 |                         |                    |
| B  | 乙酸乙酯     | 型式A          | 在123.69℃时吸热             | NC                 |
| C  | 丙酮       | 型式A          | NC                      | NC                 |
| D  | 苯甲醚      | 型式D          | 在118.58℃时吸热             | 1:0.47的盐与苯甲醚的比例    |
| E  | TBME     | 型式A          | NC                      | NC                 |
| F  | THF      | 型式A          | 在123.84℃时吸热             | NC                 |
| G  | 甲苯       | 主要是型式A和一些型式C | 在114.39℃时吸热 在124.14℃时吸热 | 1:0.04的盐与甲苯的比例     |
| H  | 1,4-二氧六环 | 型式A          | NC                      | NC                 |
| I  | DCM      | 型式A          | NC                      | NC                 |
| J  | 庚烷       | 型式A          | NC                      | NC                 |
| K  | 乙腈       | 型式A          | 在123.85℃时吸热             | NC                 |
| L  | 水        | 型式A          | NC                      | NC                 |

[0891] 实施例27:型式E

[0893] 经由将5MeODMT苯甲酸盐的异丙醇溶液反向反溶剂添加到甲苯中来分离5MeODMT苯甲酸盐型式C形式,该固体被认为是半溶剂化物,该半溶剂化物当去溶剂化时提供型式B形式。已经通过5MeODMT苯甲酸盐在苯甲醚和氯苯中的平衡获得型式B形式。型式B形式可以从苯甲醚和氯苯半溶剂化物中获得,因此向氯苯和苯甲醚的反向反溶剂添加被认为提供了与甲苯一样的半溶剂化物。

[0894] 将650mg的5MeODMT苯甲酸盐20/20/150FP2装载到具有13ml的IPA的样品小瓶,并且加热至50℃。澄清溶液通过0.45μm尼龙注射器式过滤器来澄清。

[0895] 将4ml的反溶剂装载到结晶管,并且在经由搅拌器珠以750rpm搅拌的情况下冷却至-10℃,如在下表中详述的。

[0896] 将2ml的处于50℃的IPA储备溶液装载到4ml的处于-10℃的冷反溶剂。

[0897] 观察结果在下表中详述,其中立即分离B、D和F。

[0898] 将管A、C和E平衡持续3小时,然后分离。

[0899] 将悬浮液转移到isolute柱,并且在真空中干燥持续NMT 60秒,并且在向大气开放4小时和44小时后立即进行分析。

[0900] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-064E在风干持续60秒之后是潮湿的。

| 管 | 反溶剂 | 形成悬浮液的时间 | 在悬浮液形成之后的平衡期 |
|---|-----|----------|--------------|
| A | 甲苯  | 3.5 小时   | 3 小时         |
| B | 甲苯  | 3 小时     | 0 小时         |
| C | 氯苯  | 3.5 小时   | 3 小时         |
| D | 氯苯  | 3.5 小时   | 0 小时         |
| E | 苯甲醚 | 3.5 小时   | 3 小时         |
| F | 苯甲醚 | 3 小时     | 0 小时         |

[0901] [0902] 在通过在-10℃向氯苯中添加浓缩的IPA溶液而提供的悬浮液的形成之后立即分离5MeODMT苯甲酸盐21-01-064D。

[0903] XRPD揭示了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D的衍射型式类似于21-01-060B1(风干2分钟)型式C(图77)。与型式C相比,包括19°2θ和20°2θ的若干种衍射略高或略低,这不是样品呈现的结果(图78)。

[0904] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D是新的衍射型式,并且在本文中被定义为型式E。

[0905] 图77示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D和21-01-060B1(风干2分钟)的XRPD图比较。

[0906] 图78示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D和21-01-060B1(风干2分钟)的XRPD图扩展比较。

[0907] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D的DSC温度记录图揭示了具有110.31℃和113.13℃的峰值温度的主双峰吸热事件(图79),随后是具有119.09℃的峰值温度的次要吸热事件。

[0908] 图79示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D以10℃·min<sup>-1</sup>的DSC温度记录图。

[0909] 在平衡之后立即分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D的<sup>1</sup>HNMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了氯苯的盐与溶剂的比例为1:0.512并且IPA的盐与溶剂的比例为1:0.013。

[0910] 分离的盐是氯苯半溶剂化物。

[0911] 在21-01-064D的DSC温度记录图中,不存在约123℃时的型式A形式吸热的证据(图79),因为认为残余的氯苯抑制了5MeODMT苯甲酸盐的结晶。

[0912] 在通过在-10℃向氯苯中添加浓缩的IPA溶液而提供的悬浮液的3小时平衡后分离5MeODMT苯甲酸盐21-01-064C。

[0913] XRPD揭示了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C的衍射型式与21-01-064D型式E一致(图80)。

[0914] 图80示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C和21-01-064D的XRPD图比较。

[0915] 图81示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C和21-01-064D的XRPD图扩展比较。

[0916] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C的DSC温度记录图揭示了具有111.39°C、113.22°C和114.35°C的峰值温度的主要吸热事件(图82)。

[0917] 21-01-064C的DSC温度记录图类似于21-01-064D的温度记录图。

[0918] 图82示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C以10°C·min<sup>-1</sup>的DSC温度记录图。

[0919] 在3小时平衡后分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了氯苯的盐与溶剂的比例为1:0.506并且IPA的盐与溶剂的比例为1:0.004。

[0920] 分离的盐是氯苯半溶剂化物。

[0921] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C(风干4小时)的XRPD揭示了与21-01-064C型式E一致的衍射型式。

[0922] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C(风干44小时)的XRPD揭示了与21-01-064C和21-01-064C(风干4小时)型式E一致的衍射型式。

[0923] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064F的XRPD揭示了与21-01-058D型式D一致的衍射型式,21-01-058D型式D来自无定形5MeODMT苯甲酸盐在苯甲醚中的蒸汽扩散研究,但是更加结晶并且不包含型式A的次要衍射特征。

[0924] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-064E的XRPD揭示了与21-01-064F型式D一致的衍射型式。

[0925] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-064E(风干4小时)的XRPD揭示了与21-01-064E型式D一致的衍射型式。

[0926] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-064E(风干44小时)的XRPD揭示了与21-01-064E型式D一致的衍射型式,但是在18.3°2θ处具有另外的衍射,这被认为是型式B的指示。

[0927] 实施例28:型式B至型式E的另外的讨论

[0928] 型式B

[0929] 下文是总结了具有主要型式B形式组成和晶体学特性的5MeODMT苯甲酸盐的批次的表。

[0930]

| 样品名称                      | 评论                                 | 结晶特性     | 根据 <sup>1</sup> H NMR 的组成 |
|---------------------------|------------------------------------|----------|---------------------------|
| 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-049 A1 | 将甲醇溶液添加到冷甲苯中,然后分离并在真空中于 50°C 干燥    | 型式 B 和 C | 1:0.03 甲苯<br>0 MeOH       |
| 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-049 B1 | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中,然后分离并在真空中于 50°C 干燥 | 型式 B     | 1:0.01 甲苯<br>0 IPA        |

|        |                                             |                                            |          |                          |
|--------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|--------------------------|
| [0931] | <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-047 J</b>             | 由冷却饱和的氯苯溶液结晶并在真空中于 50℃干燥                   | 型式 B 和 A |                          |
|        | <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 A1 (风干 20 小时)</b> | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，然后立即分离并风干持续 20 小时          | 型式 B 和 C | 1:0.04 甲苯<br>1:0.20 IPA  |
|        | <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 A2</b>            | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，然后立即分离并在真空中于 50℃干燥         | 型式 B     | 1:0.007 甲苯<br>1:0.09 IPA |
|        | <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 B2</b>            | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，平衡持续 3 小时，然后分离并在真空中于 50℃干燥 | 型式 B 和 C | 1:0.05 甲苯<br>1:0.07 IPA  |

[0932] 下文是总结了主要型式B热特性的表。

| 样品名称                                        | 在 101℃ 时的宽放热 | 在 109.5℃ 时的吸热 | 在 110.5℃ 时的吸热 | 在 113℃ 时的吸热 | 在 113.4℃ 时的放热 | 在 114℃ 时的吸热 | 在 114.1℃ 时的放热 | 在 117.8℃ 时的放热 | 在 124℃ 时的吸热 |
|---------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|---------------|-------------|
| <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-049 A1</b>            |              |               | Y             | Y           |               | Y           |               | Y             | Y           |
| <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-049 B1</b>            |              |               | Y             |             |               | Y           |               | Y             | Y           |
| <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-047 J</b>             |              | Y             |               | Y           |               |             | Y             |               | Y           |
| <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060 A1 (风干 20 小时)</b> | Y            |               |               |             | Y             |             |               |               | Y           |
| <b>5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-060</b>               |              |               | Y             |             |               | Y           |               | Y             | Y           |

|        |                                          |  |   |  |  |  |  |          |          |
|--------|------------------------------------------|--|---|--|--|--|--|----------|----------|
| [0934] | A2                                       |  |   |  |  |  |  |          |          |
|        | 5MeODMT<br>T 苯甲酸<br>盐<br>21-01-060<br>B2 |  | Y |  |  |  |  | Y        | Y        |
|        |                                          |  |   |  |  |  |  | 型式 B 的特性 | 型式 A 的特性 |

[0935] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-049B1经由将IPA溶液反向反溶剂添加到甲苯中,立即分离,然后在真空中于50℃干燥来产生。XRPD揭示了被定义为型式B的衍射型式。DSC检查确定了在与甲苯的沸点一致的110℃时的吸热事件,随后是吸热事件,紧接着是指示型式B形式到型式A形式的熔融结晶的放热事件,然后是指示型式A形式材料的熔融的吸热事件。1H NMR揭示了少量的残余的甲苯和无IPA。

[0936] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A2通过与049B1相同的方法产生,除了以更大的规模,并且根据XRPD和DSC提供相同的产物,但是根据1H NMR包含残余的IPA。

[0937] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-049A1通过与049B1相同的方法产生,除了它最初溶解在甲醇中,XRPD揭示了粉末型式与型式B一致,具有一些型式C。1H NMR揭示了1:0.03的盐与甲苯的比例。DSC检查揭示了与049B1类似的温度记录图,但是在110℃时的第一吸热事件更大,并且随后的型式B形式的吸热熔融是双峰的并且峰值处于较低的温度。随着型式B形式的熔融,型式A形式结晶,并且如所预期的熔融。

[0938] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060B2通过与060A2相同的方法产生,但在分离和在真空中干燥之前平衡持续3小时。XRPD揭示了型式B与一些型式C的混合物。1H NMR揭示了1:0.05的盐与甲苯的比例。DSC检查揭示了与049A1类似的温度记录图(型式B形式和型式C形式的混合物),但型式B形式熔融吸热事件不是双峰的。在110℃时的吸热事件被认为是呈甲苯半溶剂化物形式的样品中甲苯的略微增加的量的结果。

[0939] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-060A1(风干20小时)通过与060A2相同的方法产生,但被风干而不是在真空中于50℃干燥。XRPD揭示了型式B和型式C的混合物。1H NMR揭示了1:0.04的盐与甲苯的比例。然而,060A1包含比其他样品多得多的IPA(1:0.2而不是1:0.05)。这可能改变了在样品的DSC检查期间的吸热事件,但存在型式A形式熔融吸热事件。

[0940] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-047J通过在50℃从氯苯中结晶并且在真空中于50℃干燥来产生。XRPD揭示了样品是型式B和一些型式A的混合物。DSC检查揭示了吸热事件类似于被认为是甲苯的损失吸热事件,这被认为指示氯苯的损失。型式B形式的熔融吸热比049B1更早发生,但型式A形式的结晶是非常放热的并且伴随着型式A形式的熔融。

[0941] 5MeODMT苯甲酸盐型式B形式材料在其熔融然后结晶为型式A形式时包含特征性的吸热-放热事件,型式B形式通过半溶剂化物的去溶剂化产生,因此残余的半溶剂化物的吸热事件特性存在于所有分离的样品中。

[0942] 对于那些包含处于低水平的甲苯的固体,这被认为是盐的半溶剂化物变体,热特性将通过甲苯的损失而改变。

[0943] 型式C

[0944] 下文是总结了具有主要型式C组成和晶体学特性的5MeODMT苯甲酸盐的批次的表。

| 样品名称                                              | 评论                                        | 结晶特性     | 根据 <sup>1</sup> H NMR 的组成 |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|---------------------------|
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-060 A1<br>(风干 1 小时)         | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，然后分离并风干持续 1 小时            | 型式 C 和 B |                           |
| [0945] 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-060 B1<br>(风干 20 小时) | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，平衡持续 3 小时，然后分离并风干持续 20 小时 | 型式 C 和 B | 1:0.43 甲苯<br>1:0.12 IPA   |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 A                       | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，平衡持续 3 小时，然后分离            | 型式 C     | 1:0.49 甲苯<br>1:0.004 IPA  |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 A (风                    | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，平衡持续 3 小时，然后分离并风干持续 4 小时  | 型式 C 和 B |                           |

|                                                   |                                           |          |                         |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|-------------------------|
| 干 4 小时) (以<br>2.5 °C .min <sup>-1</sup> 的<br>DSC) |                                           |          |                         |
| [0946] 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 A (风<br>干 44 小时) | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，平衡持续 3 小时，然后分离并风干持续 44 小时 | 型式 C 和 B |                         |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 B                       | 将 IPA 溶液添加到冷甲苯中，然后分离                      | 型式 C     | 1:0.5 甲苯<br>1:0.006 IPA |

[0947] 下文是总结了主要型式C形式热特性的表。

[0948]

| 样品名称                                                                                    | 在 105°C 和 113°C 之间的放热 | 在 111.0°C 时的吸热 | 在 111.3°C 时的吸热 | 在 112.1°C 时的吸热 | 在 112.4°C 时的放热 | 在 113.3°C 时的吸热 | 在 113.6°C 时的放热 | 在 115.0°C 时的吸热 | 在 115.5°C 时的吸热 | 在 117.8°C 时的吸热 | 在 120.2°C 时的吸热 | 在 122.0°C 时的吸热 | 在 124°C 时的吸热 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-060<br>A1 (风干 1<br>小时)                                         | P                     |                |                |                | Y              |                |                |                |                |                |                |                | Y            |
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-060<br>B1 (风干 20<br>小时)                                        |                       |                | Y              |                |                |                |                |                | Y              | Y              | Y              |                |              |
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-064<br>A                                                       |                       |                | Y              |                |                | Y              |                | Y              | Y              |                | Y              |                |              |
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-064<br>A (风干 4<br>小时) (以<br>2.5 °C·min <sup>-1</sup><br>的 DSC) | Y                     |                |                |                |                | Y              | Y              |                |                |                |                |                | Y            |
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-064<br>A (风干 44<br>小时)                                         |                       | Y              | Y              |                |                |                |                | Y              |                |                |                | Y              |              |
| 5MeODMT<br>苯甲酸盐<br>21-01-064<br>B                                                       |                       |                | Y              | Y              |                |                | Y              | Y              |                |                |                | Y              |              |
|                                                                                         |                       |                |                |                | 型式 B 的特性       |                |                |                |                |                |                |                | 型式 A 的特<br>性 |

[0949] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064B通过将IPA溶液反向反溶剂添加到甲苯中来产生。XRPD揭示了型式C,其根据<sup>1</sup>H NMR由1:0.5的盐与甲苯的比例支持,指示甲苯半溶剂化物。DSC检查揭示了具有111.3°C和112.1°C的峰值温度的双峰吸热事件,这指示型式B混合

物中在111°C时的吸热事件是残余的型式C的结果。存在指示型式B形式的吸热事件,这表明向型式B形式然后向型式A形式的转变。

[0950] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064A通过与064B相同的方法产生,但在分离之前平衡持续3小时。XRPD和<sup>1</sup>H NMR揭示了与064B相同的特性。然而,DSC检查揭示了具有115.0°C的峰值温度的不同的主要多峰吸热事件。

[0951] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064A(风干44小时)和21-01-060B1(风干20小时)与064A类似地产生,但风干持续更长时间。XRPD揭示了两者的型式C和型式B的混合物,<sup>1</sup>H NMR揭示了060B1中的甲苯比064A中的少,这被认为是风干的结果,这支持根据XRPD在样品中存在型式B形式。DSC检查揭示了对于两者具有111.3°C的峰值温度的吸热事件,随后是多个独特的吸热事件。

[0952] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064A(风干4小时)通过风干064A来产生。XRPD揭示了型式C与一些型式B的混合物。DSC检查揭示了在105°C和113°C之间的宽放热事件,随后是指型式C形式的弱吸热事件和指示型式B形式的吸热事件。加热速率的变化是热行为变化的原因,因为21-01-064A(风干44小时)样品的DSC温度记录图与21-01-064A类似。型式C形式的转变在检查期间原位发生。

[0953] 5MeODMT苯甲酸盐21-01-060A1(风干1小时)通过与064A相同的方法产生,但立即分离。XRPD揭示了型式C和一些型式B的混合物。DSC检查揭示了指示具有在约109°C时的次要放热事件的型式B形式的温度记录图。

[0954] 5MeODMT苯甲酸盐型式C形式是甲苯半溶剂化物,其除了在110°C和115°C之间的熔融外没有特征性的吸热事件。5MeODMT苯甲酸盐的甲苯半溶剂化物的XRPD图与5MeODMT苯甲酸盐的XRPD图不同。去溶剂化可以在环境条件下发生,并且认为产生型式B形式。

[0955] 热特性将受到在DSC检查期间甲苯的损失的影响。

[0956] 型式D

[0957] 下表是主要型式D形式组成和晶体学特性的总结。

| 样品名称                                         | 评论                                           | 结晶特性     | 根据 <sup>1</sup> H NMR 的组成 |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------|---------------------------|
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-058 D                  | 无定形形式暴露于苯甲醚蒸汽                                | 型式 D 和 A | 1:0.47 苯甲醚                |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E                  | 将 IPA 溶液添加到冷苯甲醚中, 平衡持续 3 小时, 然后分离            | 型式 D     | 1:1.04 苯甲醚<br>1:0.11 IPA  |
| [0958] 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E (风干 4 小时) | 将 IPA 溶液添加到冷苯甲醚中, 平衡持续 3 小时, 然后分离并风干持续 4 小时  | 型式 D     |                           |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E (风干 44 小时)       | 将 IPA 溶液添加到冷苯甲醚中, 平衡持续 3 小时, 然后分离并风干持续 44 小时 | 型式 D 和 B |                           |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 F                  | 将 IPA 溶液添加到冷苯甲醚中, 然后分离                       | 型式 D     | 1:0.503 苯甲醚<br>1:0.01 IPA |

[0959] 下表示出了主要型式D形式热特性的总结。

| 样品名称                                         | 在 111.2 °C 时的吸热 | 在 117.8 °C 时的吸热 | 在 118.6 °C 时的吸热 | 在 119.2 °C 时的吸热 |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-058 D                  |                 |                 | Y               |                 |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E                  | Y               |                 |                 |                 |
| [0960] 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E (风干 4 小时) | Y               | Y               |                 |                 |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 E (风干 44 小时)       | Y               | Y               | Y               |                 |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 F                  |                 |                 | Y               | Y               |

[0961] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064F通过将IPA溶液反向反溶剂添加到苯甲醚中并立即分离来产生。XRPD揭示了与型式D一致的衍射型式,其根据<sup>1</sup>H NMR由苯甲醚的1:0.503的比例支持,指示半溶剂化物。DSC检查揭示了具有118.61°C和119.21°C的峰值温度的双峰吸热事件。

[0962] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064E通过将IPA溶液反向反溶剂添加到苯甲醚中,然后在分离之前平衡持续3小时来产生。XRPD揭示了型式D,但这没有得到<sup>1</sup>H NMR的支持,<sup>1</sup>H NMR揭示了1:1.04的盐与苯甲醚的比例,分离的固体在分离之后是潮湿的。DSC检查揭示了具有113.51°C和161.93°C的峰值温度的非常差地定义的宽吸热事件,在113.51°C时的吸热事件被认为是根据XRPD存在的半溶剂化物的熔融随后是苯甲醚的蒸发的结果。由于溶剂含

量, DSC温度记录图不被认为代表型式D形式。

[0963] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-058D通过将无定形式暴露于苯甲醚蒸汽来产生。XRPD揭示了型式D衍射和一些型式A衍射的混合物, 这由<sup>1</sup>H NMR支持, <sup>1</sup>H NMR揭示了1:0.47的盐与苯甲醚的比例, 指示苯甲醚半溶剂化物。DSC检查揭示了具有118.6°C的峰值温度的吸热事件, 这与从064F收集的数据一致。然而, 型式A形式的熔融在DSC温度记录图中没有揭示, 这可能被样品中存在的释放的苯甲醚溶剂所改变。

[0964] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064E (风干4小时) 通过风干064E持续4小时来产生。XRPD揭示了型式D。DSC检查以2.5°C·min<sup>-1</sup>进行, 目的是解析在064E的温度记录图中观察到的双峰吸热事件。DSC检查揭示了具有111.24°C的峰值温度的次要吸热事件, 该吸热事件与在064E中观察到的宽吸热事件一致。该吸热的较好分辨率被认为是较慢加热速率的结果, 或者是由于通过风干去除了残余的苯甲醚。随后是具有117.90°C的峰值温度的主要吸热事件, 这与058D和064F一致。

[0965] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064E (风干44小时) 通过风干064E (风干4小时) 持续另外的40小时来产生。XRPD揭示了型式D衍射与一些型式B衍射的混合物。DSC检查揭示了与064E (风干4小时) 一致的温度记录图。型式B形式含量在DSC温度记录图中不明显, 这被认为是由样品中存在的释放的苯甲醚溶剂引起的, 类似于058D。

[0966] 5MeODMT苯甲酸盐型式D形式是苯甲醚半溶剂化物, 并且已经直接由无定形式暴露于苯甲醚蒸汽以及将IPA溶液反向反溶剂添加到冷苯甲醚中而产生。尚未确定特征性的热行为, 尽管在118°C附近的吸热事件是常见的, 并且没有重结晶为型式B形式或型式A形式被认为是由于残余的苯甲醚的存在。

[0967] 型式E

[0968] 下表是主要型式E形式组成和晶体学特性的总结。

| 样品名称                                            | 评论                                          | 结晶特性 | 根据 <sup>1</sup> H NMR 的组成 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------|---------------------------|
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 C                     | 将 IPA 溶液添加到冷氯苯中, 平衡持续 3 小时, 然后分离            | 型式 E | 1:0.506 氯苯<br>1:0.04 IPA  |
| [0969] 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 C<br>(风干 4 小时) | 将 IPA 溶液添加到冷氯苯中, 平衡持续 3 小时, 然后分离并风干持续 4 小时  | 型式 E |                           |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 C<br>(风干 44 小时)       | 将 IPA 溶液添加到冷氯苯中, 平衡持续 3 小时, 然后分离并风干持续 44 小时 | 型式 E |                           |
| 5MeODMT 苯甲酸盐<br>21-01-064 D                     | 将 IPA 溶液添加到冷氯苯中, 然后分离                       | 型式 E | 1:0.512 氯苯<br>1:0.01 IPA  |

[0970] 下表是主要型式E形式的热特性的总结, 在123.7°C时的吸热事件是型式A的特性。

| [0971] | 样品名称                                  | 放热                  |                |                |                |                |                |                |                |                |
|--------|---------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|        |                                       | 在 105°C 和 115°C 之间的 | 在 110.3°C 时的吸热 | 在 111.3°C 时的吸热 | 在 113.1°C 时的吸热 | 在 114.3°C 时的吸热 | 在 115.1°C 时的吸热 | 在 115.8°C 时的吸热 | 在 119.1°C 时的吸热 | 在 123.7°C 时的吸热 |
|        | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-064 C              |                     |                | Y              | Y              | Y              |                |                |                |                |
|        | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-064 C (风干 4 小时)    | Y                   |                |                |                | Y              |                |                |                | Y              |
| [0972] | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-064 C (风干 44 h 小时) |                     |                |                |                |                | Y              | Y              |                |                |
|        | 5MeODMT 苯甲酸盐 21-01-064 D              |                     | Y              |                | Y              |                |                |                | Y              |                |

[0973] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064D通过将IPA溶液反向反溶剂添加到氯苯中来产生。XRPD揭示了型式E,这由<sup>1</sup>H NMR支持,<sup>1</sup>H NMR揭示了1:0.506的盐与氯苯的比例,指示氯苯半溶剂化物。DSC检查揭示了具有111.3°C和113.1°C的峰值温度的双峰吸热事件,随后是具有119.1°C的峰值温度的次要吸热事件。

[0974] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C通过将IPA溶液反向反溶剂添加到冷氯苯中,然后在分离之前平衡持续3小时来产生。XRPD揭示了型式E,这由<sup>1</sup>H NMR支持,<sup>1</sup>H NMR揭示了1:0.512的盐与氯苯的比例,指示半溶剂化物。DSC检查揭示了具有111.3°C、113.1°C和114.3°C的峰值温度的三峰吸热事件。在064D和064C的DSC温度记录图之间存在相似性,但在119.1°C时的吸热事件在064C中不存在并且064D没有揭示三峰吸热事件。DSC温度记录图中的差异是值得注意的,因为XRPD图是相同的并且<sup>1</sup>H NMR揭示半溶剂化物。

[0975] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C(风干4小时)通过风干064C持续4小时来产生。XRPD揭示了型式E。DSC检查以2.5°C·min<sup>-1</sup>进行并且揭示了宽放热事件,随后是在114.3°C时的次要吸热事件,但与在064C中的相同吸热事件相比弱得多。随后是在123.7°C时的主要吸热事件,这指示型式A形式。DSC温度记录图类似于先前的2.5°C·min<sup>-1</sup>DSC检查,并且在DSC检查期间产生型式A形式。

[0976] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064C(风干44小时)通过风干064C(风干4小时)持续另外的40小时来产生。XRPD揭示了型式E。DSC检查揭示了具有115.1°C和115.8°C的峰值温度的双峰吸热事件。064C(风干44小时)的吸热事件类似于064C,但峰值处于略微较高的温度。

[0977] 5MeODMT苯甲酸盐型式E形式是一种氯苯半溶剂化物,除了在110°C和117°C之间的多峰吸热事件外没有明确的热特性。类似地,对于苯甲醚半溶剂化物,型式A形式和型式B形式不从熔体中重结晶。氯苯半溶剂化物在向环境条件开放时看起来不去溶剂化,并且在44小时内不去溶剂化。

[0978] 实施例29:半溶剂化物

[0979] 根据XRPD和<sup>1</sup>H NMR光谱学以及TGA, 悬浮液在-10℃在反溶剂(甲苯、苯甲醚和氯苯)中的平衡提供了预期的半溶剂化物。

[0980] 半溶剂化物的部分去溶剂化被认为提供了在DSC温度记录图中观察到的多峰吸热事件, 这是改变组成和所应用的加热速率的结果。

[0981] 半溶剂化物在真空中于50℃去溶剂化持续22小时提供了根据XRPD、DSC的型式B形式材料, 然而, 一些残余的半溶剂化物保留在所有样品中。

[0982] 半溶剂化物的DSC温度记录图类似于从IPA/反溶剂中分离的半溶剂化物的DSC温度记录图, 但具有微小的差异, 这被认为是它们如何被制备的结果。

[0983] 将5MeODMT苯甲酸盐的甲苯半溶剂化物和氯苯半溶剂化物在真空中于50℃干燥持续67小时提供了型式A形式, 但苯甲醚半溶剂化物提供了主要型式B形式。

[0984] 在-10℃将5MeODMT苯甲酸盐/IPA溶液添加到甲苯中然后风干持续5分钟当以1g输入进行时提供了甲苯半溶剂化物。

[0985] 将5MeODMT苯甲酸盐甲苯半溶剂化物在50℃干燥持续24小时提供了型式B形式。

[0986] 5MeODMT苯甲酸盐批次20/53/057-FP和20/20/123FP展示出大的六边形/菱形板(在长度上约500μm至1mm)和一些较小的板的类似颗粒习性, 该颗粒习性展示出在板表面上的积聚以及可能由于磨损而导致的破碎的细颗粒和板的明显证据。

[0987] 这与批次20/20/150FP2 T=0和20/20/154FP不同, 批次20/20/150FP2T=0和20/20/154FP展示出不规则板的积聚的、锯齿状簇(在长度上约250μm至600μm)和指示颗粒磨损的破碎的不规则板和微晶(一些在长度上<20μm)的类似颗粒习性。

[0988] 各批次之间粒度和习性的显著差异被认为对固体的分离、流动性和动力学溶解速率有影响, 突出了受控结晶的重要性。

[0989] 实施例30: 型式F和型式G

[0990] 5MeODMT苯甲酸盐苯甲酸甲酯半溶剂化物(型式F形式)已经由澄清的5MeODMT苯甲酸盐苯甲酸甲酯溶液从50℃至-10℃的受控冷却分离出来。

[0991] 5MeODMT苯甲酸盐2-氯甲苯半溶剂化物(型式G形式)已经由澄清的5MeODMT苯甲酸盐2-氯甲苯溶液从80℃至-10℃的受控冷却分离出来。

[0992] 在 $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲苯中的平衡没有提供如从单取代的芳香族溶剂预期的半溶剂化物。在异丙苯中的平衡提供了型式B形式, 这指示异丙苯半溶剂化物。

[0993] 无定形5MeODMT苯甲酸盐的DVS检查揭示了约2%的重量损失, 指示组分的消除并且确认未分离出5MeODMT苯甲酸盐的稳定水合物。

[0994] 型式A形式是5MeODMT苯甲酸盐的最稳定的变体并且是热力学上有利的产物, 除非当从少量选择的溶剂中分离时, 这提供了相应的半溶剂化物。

[0995] 稳定性研究揭示了当在真空中于50℃干燥时所有型式向型式A形式的转化。然而, 型式B形式已经示出当在约20℃向大气开放持续多达12天时是稳定的。型式C形式当在约20℃向大气开放时在24小时内经历了向型式B形式的部分转化, 但在另外的11天内未能从型式B/型式C混合变体进行任何进一步转化。

[0996] 型式A、型式B和型式C的FTIR光谱总体上是类似的, 尽管在型式A形式中存在一些独特的带, 并且没有以其他方式由型式B形式和型式C形式存在和共享的带。

[0997] 使用扩展的溶剂选择的受控冷却结晶研究

[0998] 5MeODMT苯甲酸盐的初始冷却结晶研究揭示了,从除了氯苯之外的大多数溶剂中分离出型式A形式,这与型式B形式一致。扩展了溶剂的范围,重点是酯类和芳香族化合物。

[0999] 将50mg±1mg的5MeODMT苯甲酸盐批次20/20/150FP2装载到结晶管A-L。在50℃装载最少的溶剂以提供澄清溶液,如下表中详述的。结晶管I、J、K和L在50℃以12.5mg·ml<sup>-1</sup>保持为悬浮液,并且因此加热至80℃以提供澄清溶液。

[1000] 将溶液在50℃澄清到结晶管中,并且以10℃·hr<sup>-1</sup>的速率冷却至-10℃,然后在-10℃平衡持续12小时,然后在-10℃以400rpm搅拌持续30分钟,这为除了样品I之外的所有样品提供了流动的悬浮液,样品I仍然是溶液。在-10℃以400rpm搅拌持续3小时的情况下的另外的平衡提供了稀悬浮液。所有样品经由isolute柱分离,并且在表征之前风干持续5分钟。

[1001] 从苯甲酸甲酯中分离的样品F在风干持续5分钟之后为粘稠的白色糊状物,并且使其在XRPD样品架上风干持续另外的30分钟,然后提供干燥粉末。

| 结晶管      | 溶剂         | 在℃时的溶解度 mg·ml <sup>-1</sup> | 观察结果                         |
|----------|------------|-----------------------------|------------------------------|
| A        | 乙酸甲酯       | 在 50 时为 33.3                | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| B        | 乙酸正丙酯      | 在 50 时为 20                  | 在短暂搅拌后提供流动的悬浮液的平衡后的澄清溶液      |
| C        | 乙酸异丙酯      | 在 50 时为 16.7                | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| D        | 乙酸异丁酯      | 在 50 时为 12.5                | 在短暂搅拌后提供流动的悬浮液的平衡后的澄清溶液      |
| [1002] E | 甲酸乙酯       | 在 50 时为 40                  | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| F        | 苯甲酸甲酯      | 在 50 时为 50                  | 在短暂搅拌后提供流动的悬浮液的平衡后的澄清溶液      |
| G        | 丙酸甲酯       | 在 50 时为 40                  | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| H        | 4-甲基-2-戊酮  | 在 50 时为 25                  | 在短暂搅拌后提供流动的悬浮液的平衡后的澄清溶液      |
| I        | 异丙苯        | 在 80 时为 12.5                | 在搅拌持续 3 小时后提供流动的悬浮液的平衡后的澄清溶液 |
| J        | 甲苯         | 在 80 时为 12.5                | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| [1003] K | 2-氯甲苯      | 在 80 时为 12.5                | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |
| L        | α,α,α-三氟甲苯 | 在 80 时为 12.5                | 晶体在受控冷却期间生长,然后搅拌以形成流动的悬浮液    |

[1004] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073B、21-01-073C、21-01-073D、21-01-073E、21-01-073G、21-01-073H和21-01-073L分别从乙酸正丙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、甲酸乙酯、丙酸甲酯、4-甲基-2-戊酮和α,α,α-三氟甲苯中分离。

[1005] 这些样品的XRPD揭示了与5MeODMT苯甲酸盐批次20-37-64型式A一致的粉末型式。

[1006] 型式A材料的选择的DSC温度记录图揭示了具有范围从123.07℃至124.17℃的峰值温度和约140J·g<sup>-1</sup>的焓的常见的吸热事件,这是型式A形式的特征。在受控冷却后分离然

后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073B、21-01-073E、21-01-073H和21-01-073L的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了,盐的化学计量为1:1,并且还揭示了盐与溶剂的比例范围从1:0.0155至1:0.027。

[1007] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A由乙酸甲酯溶液从50°C至-10°C的受控冷却分离,然后风干持续5分钟。

[1008] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A的XRPD揭示了衍射型式与5MeODMT苯甲酸盐批次20-37-64型式A一致(图83),但有更强的在21°2θ和24.6°2θ处的特征衍射。强度的差异可能是优选取向的结果。

[1009] 图83示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图比较。

[1010] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A的DSC温度记录图揭示了具有123.58°C的峰值温度的吸热事件,这是型式A形式的特征。

[1011] 在受控冷却后分离然后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073A的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了1:0.033的乙酸甲酯的盐与溶剂的比例。5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F由苯甲酸甲酯溶液从50°C至-10°C的受控冷却分离,然后风干持续5分钟。在风干持续5分钟之后,样品为糊状物,进一步风干持续30分钟提供潮湿的粉末。

[1012] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F的XRPD揭示了具有无定形光晕的XRPD图(图84)。样品在进一步风干之后再现。5MeODMT苯甲酸盐21-01-073F(再现)的XRPD揭示了与初始测量一致的衍射型式,但具有减少的无定形光晕(图85)。衍射型式展示出与型式A和型式B两者的一些相似性(图86),但是独特的衍射的存在和特征性的型式A衍射和型式B衍射的缺乏指示这种材料是独特的固体形式变体,在本文中被确定为型式F形式。

[1013] 图84示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F和21-01-073F再现的XRPD图比较。

[1014] 图85示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F再现、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图比较。

[1015] 图86示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F再现、21-01-049B1型式B和20-37-64型式A的XRPD图扩展比较。

[1016] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F(再现)的DSC温度记录图揭示了具有90.50°C的峰值温度的宽吸热事件,这随后是具有106.65°C的峰值温度的小吸热事件。这随后是具有180.35°C的峰值温度的宽且浅的吸热事件。

[1017] 在将样品储存在密封容器中持续24小时之后,重复DSC检查。DSC温度记录图揭示了具有95.33°C的峰值温度的主要吸热事件,随后是具有102.70°C的峰值温度的放热事件。这随后是具有113.77°C的峰值温度的吸热事件。

[1018] 在受控冷却后分离然后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073F的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了1:0.59的盐与溶剂的比例。在风干之后,糊状稠度指示存在苯甲酸甲酯,在风干30分钟后视觉上潮湿的粉末指示,残余的苯甲酸甲酯仍然存在。然而,由于与接近1:0.5的化学计量和5MeODMT苯甲酸盐与芳香族溶剂形成半溶剂化物的倾向组合的独特的衍射型式和DSC温度记录图,该样品被认为是苯甲酸甲酯半溶剂化物。

[1019] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073I由5MeODMT苯甲酸盐异丙苯溶液从50℃至-10℃的受控冷却分离,然后风干持续5分钟。

[1020] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073I的XRPD揭示了衍射型式与SPS5520 21-01-049B1型式B一致。

[1021] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073I的DSC温度记录图揭示了具有109.24℃的峰值温度和在约100℃时的宽肩的吸热事件。这随后是具有111.35℃的峰值温度的放热事件,然后是具有120.31℃的峰值温度的吸热事件。这随后是具有146.19℃的峰值温度的宽放热事件。这种热概况类似于历史型式B样品,尽管最终熔融后的放热是已知的。

[1022] 在受控冷却后分离然后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073I的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了1:0.035的盐与溶剂的比例。

[1023] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073J由5MeODMT苯甲酸盐甲苯溶液从50℃至-10℃的受控冷却分离,然后风干持续5分钟。

[1024] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073J的XRPD揭示了衍射型式与5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064A型式C一致。

[1025] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073J的DSC温度记录图揭示了具有110.00℃、115.03℃和120.60℃的峰值温度的吸热事件。DSC温度记录图类似于先前分离的型式C形式材料5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-071C1,尽管次要峰是不同的,这被认为是样品制备的结果。

[1026] 在受控冷却后分离然后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073J的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了1:0.473的盐与溶剂的比例,证实了型式C形式的甲苯半溶剂化物的分离。

[1027] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K由5MeODMT苯甲酸盐2-氯甲苯溶液从50℃至-10℃的受控冷却分离,然后风干持续5分钟。

[1028] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K的XRPD揭示了独特的衍射型式(图87)并且在本文中被确定为型式G。

[1029] 图87示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K、21-01-049B1型式B和20-37-64的XRPD图比较。

[1030] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K的DSC温度记录图揭示了具有111.28℃和119.61℃的峰值温度的吸热事件。

[1031] 在受控冷却后分离然后风干持续5分钟的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073K的<sup>1</sup>H NMR光谱揭示了盐的化学计量为1:1,并且还揭示了1:0.516的盐与溶剂的比例,因此型式G形式被认为对应于2-氯甲苯半溶剂化物。

[1032] 下表是从该受控冷却实验中分离的样品和所提供的XRPD图的总结。

| 样品       | 溶剂                           | XRPD 图 | DSC                     | 根据 <sup>1</sup> H NMR 的组成 |
|----------|------------------------------|--------|-------------------------|---------------------------|
| A        | 乙酸甲酯                         | A      | N/C                     | 1:0.033 溶剂                |
| B        | 乙酸正丙酯                        | A      | A                       | 1:0.027 溶剂                |
| C        | 乙酸异丙酯                        | A      | N/C                     | N/C                       |
| D        | 乙酸异丁酯                        | A      | N/C                     | N/C                       |
| E        | 甲酸乙酯                         | A      | A                       | 1:0.016 溶剂                |
| [1033] F | 苯甲酸甲酯                        | F      | 95.33°C                 | 1:0.59 溶剂                 |
| G        | 丙酸甲酯                         | A      | N/C                     | N/C                       |
| H        | 4-甲基-2-戊酮                    | A      | A                       | 1:0.016 溶剂                |
| I        | 异丙苯                          | B      | 109.24 °C +<br>120.31°C | 1:0.035 溶剂                |
| J        | 甲苯                           | C      | 120.60°C                | 1:0.473 溶剂                |
| K        | 2-氯甲苯                        | G      | 119.61°C                | 1:0.516 溶剂                |
| L        | $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟甲苯 | A      | A                       | 模糊的                       |

[1034] 实施例31:经由冻干产生的无定形5MeODMT苯甲酸盐的DVS检查

[1035] 将150mg的5MeODMT苯甲酸盐20/20/150FP2溶解在5ml的去离子(DI)水中,提供澄清溶液。将溶液澄清到500ml圆底烧瓶中,在丙酮/干冰浴中旋转圆底烧瓶以将溶液冷冻在烧瓶周围的薄层中。将冰在真空中在环境温度升华,提供蓬松的白色固体。将固体从圆底烧瓶中取出并转移到DVS仪器。在该转移期间,固体塌陷成粘性胶。

[1036] 通过DVS从40%RH,并且在0%RH和90%RH之间循环两次来检查样品。

[1037] 在冻干后和DVS检查后对一部分样品收集XRPD。

[1038] 在DVS分析之前5MeODMT苯甲酸盐的XRPD揭示了预期的无定形衍射型式(图88)。图88示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078的XRPD。

[1039] DVS检查展示出在第一解析循环期间从研究开始约1.4%的初始重量减少(图89),这远低于5MeODMT苯甲酸盐一水合物所需要的5wt%。尽管RH在第一吸附期间增加到70%RH,但重量减少继续。在第一吸附循环中在80%RH和90%RH,存在小的重量增加。在此之后,在第二解吸循环中重量减少到最小值,在随后的吸附循环中,重量没有变化直到50%RH,在50%RH和90%RH之间存在0.2%的重量增加。

[1040] 图89示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078的DVS等温线图。

[1041] 在90%RH的DVS检查之后5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078的XRPD揭示了与型式A一致的衍射型式(图90)。

[1042] 图90示出了5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-078(DVS后)和20-37-64的XRPD图比较。

[1043] 无定形5MeODMT苯甲酸盐是不稳定的,并且在所研究的所有条件下经历向型式A形式的转变。在环境条件下,据信无定形变体从大气中吸收水分,水分在转化为型式A形式后从样品中消除。这样的转化不被认为是经由水合物,因为没有观察到5MeODMT苯甲酸盐水合物的证据。可选择地,当实际上一些水分仍结合至固体时,冻干过程可能似乎是完整的。在将冻干容器排空至大气压时,低密度、体积大的固体收缩,截留水分以提供胶,然后将胶作

为无定形胶排出并转化为更稳定、有序的类型A形式变体。

[1044] 实施例32:5MeODMT苯甲酸盐型式A、型式B和型式C的FTIR光谱学

[1045] 图91示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式(20-20-150FP2)、型式B形式(21-01-071C2)和型式C形式(21-01-071C1)的FTIR叠加。

[1046] 图92示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式(20-20-150FP2)、型式B形式(21-01-071C2)和型式C形式(21-01-071C1)在 $450\text{cm}^{-1}$ 至 $2000\text{cm}^{-1}$ 的FTIR叠加。

[1047] 图93示出了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式(20-20-150FP2)、型式B形式(21-01-071C2)和型式C形式(21-01-071C1)在 $450\text{cm}^{-1}$ 至 $2000\text{cm}^{-1}$ 的FTIR叠加;光谱分离。

[1048] FTIR的检查揭示了与型式B形式和型式C形式相比,型式A形式展示出许多显著不同强度的带。在约 $3130\text{cm}^{-1}$ 、 $1540\text{cm}^{-1}$ 、 $1460\text{cm}^{-1}$ 、 $1160\text{cm}^{-1}$ 和 $690\text{cm}^{-1}$ 处观察到这样的显著的带,而型式B和型式C中存在的**关键缺失(或显著降低的强度)带**包括在约 $3230\text{cm}^{-1}$ 和 $1640\text{cm}^{-1}$ 处观察到的带。

[1049] 与型式A形式的FTIR相比时,型式B形式和型式C形式展示出在其FTIR方面彼此之间小得多的差异。

[1050] 这是预期的:当认为型式C形式半溶剂化物稍微容易地去溶剂化以提供型式B形式时,导致与诱导型式B形式转化为型式A形式所需要的能量(即;在真空中在升高的温度干燥)相比晶格相对小的变化,相比于简单去溶剂化在更大的程度上重组晶格。

[1051] 实施例33:型式B和型式C的稳定性

[1052] 将5MeODMT苯甲酸盐型式C形式在真空中于 $50^\circ\text{C}$ 干燥持续24小时历史上通常提供型式B形式,并且已知型式B形式在 $90^\circ\text{C}$ 转变为型式A形式,如通过热台显微镜学观察到的。研究了型式A形式和型式B形式在大气条件下和在真空中于 $50^\circ\text{C}$ 的稳定性,以确定形式之间的关系。

[1053] 将5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-071C1型式C形式和批次21-01-071C2型式B形式装载到XRPD样品架和样品小瓶,并且使其向大气开放持续12天。

[1054] 将5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-071C1型式C形式在真空中于 $50^\circ\text{C}$ 干燥持续5天。

[1055] 定期地进行XRPD。对其中观察到衍射型式的显著差异的样品进行DSC和 $^1\text{H}$  NMR光谱学。

[1056] 下表示出了在稳定性测试期间根据XRPD的固体形式转化的总结。

| 样品                           | 干燥方法                                            | 在整个干燥过程中的 XRPD 图 |       |       |       |       |       |       |       |        |  |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--|
|                              |                                                 | 第 0 天            | 第 1 天 | 第 2 天 | 第 3 天 | 第 4 天 | 第 5 天 | 第 6 天 | 第 8 天 | 第 12 天 |  |
| [1057]<br>21-01-071 C1, 型式 C | 在 $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 时向大气开放 | C                | C+B   | n/c   | n/c   | C+B   | n/c   | C+B   | C+B   | C+B    |  |
|                              | 在 $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 时向大气开放 | B                | B     | n/c   | n/c   | B     | n/c   | B     | B     | B      |  |
|                              | 在真空中于 $50^\circ\text{C}$                        | C                | B     | B+A   | A+B   | n/c   | A     | n/c   | n/c   | n/c    |  |

[1058] 实施例34:5MeODMT苯甲酸盐型式A形式、型式B形式和型式C形式在溶剂中的竞争

## 平衡

[1059] 研究了5MeODMT苯甲酸盐型式A形式、型式B形式和型式C形式之间的关系,以确定热力学上稳定的变体和层次结构(hierarchy)。在包括IPA和甲苯的多种溶剂中在型式A形式和型式B形式以及型式A形式和型式C形式之间进行竞争平衡。鉴于型式A形式的熔点为124°C和在所进行的大多数研究期间的普遍性,预期型式A形式是最稳定的形式。

[1060] 将15mg的5MeODMT苯甲酸盐20/20/150FP2型式A形式装载到所有结晶管。将30mg的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-071C2型式B形式装载到AB结晶管。将30mg的5MeODMT苯甲酸盐甲苯半溶剂化物批次21-01-071C1型式C形式装载到AC结晶管。将0.5ml的溶剂装载到结晶管,如下表中详述的。将悬浮液在20°C±2°C以100rpm搅拌持续24小时。经由isolute柱分离悬浮液,并且风干持续5分钟并且通过XRPD和DSC表征。

| [1061] | 固体混合物                              | 溶剂      | ID  | 固体形式表征的总结 |                   |
|--------|------------------------------------|---------|-----|-----------|-------------------|
|        |                                    |         |     | XRPD      | DSC               |
| [1062] | 型式 A<br>(15mg) +<br>型式 B<br>(30mg) | IPA     | AB1 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | 甲苯      | AB2 | 型式 C      | 在 122°C 时吸热       |
|        |                                    | iPrOAc  | AB3 | 型式 A      | 在约 124°C 时吸热+次要事件 |
|        |                                    | MeCN    | AB4 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | MEK     | AB5 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | 2-MeTHF | AB6 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        | 型式 A<br>(15mg) +<br>型式 B<br>(30mg) | IPA     | AC1 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | 甲苯      | AC2 | 型式 C      | 在 123°C 时吸热+次要事件  |
|        |                                    | iPrOAc  | AC3 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | MeCN    | AC4 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | MEK     | AC5 | 已明确的型式 A  | 在 124°C 时吸热       |
|        |                                    | 2-MeTHF | AC6 | 型式 A      | 在 124°C 时吸热       |

[1063] 所有样品的XRPD揭示了大多数给出型式A。

[1064] 从MEK分离的样品AC5揭示了在8.8°2θ处的另外的衍射,然而这被认为是通过由于该样品的衍射之间更好的分辨率而导致的在9°2θ处的衍射的分裂引起的。

[1065] 大多数型式A形式样品的DSC温度记录图揭示了具有范围从123.74°C至124.22°C的峰值温度的吸热事件,这指示型式A形式。

[1066] 从乙酸异丙酯中分离的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-079AB3的DSC温度记录图揭示了在109°C和115°C之间的一系列事件,然后是具有115.69°C的峰值温度的次要吸热事件。这随后是指示型式A形式的具有123.85°C的峰值温度的主要吸热事件。

[1067] 次要吸热事件被认为是由于型式B形式经由平衡不完全转化为型式A形式。

[1068] 均在甲苯中平衡的5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-079AB2和21-01-079AC2两者的XRPD揭示了与5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-064A甲苯半溶剂化物型式C形式一致的衍射型式。

[1069] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-079AB2的DSC温度记录图揭示了具有114.96°C和121.92°C的峰值温度的双峰吸热事件。热特性与包括5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-073J的先前分离的型式C样品类似。

[1070] 5MeODMT苯甲酸盐批次21-01-079AC2的DSC温度记录图揭示了具有110.11°C的峰

值温度的次要吸热事件,随后是在110.73°C和113.23°C之间叠加的吸热事件和放热事件。这随后是具有122.82°C的峰值温度的吸热事件,该吸热事件与当从型式B形式重结晶时型式A形式的熔融相当。

[1071] 型式A形式/型式B形式混合物和型式A形式/型式C形式混合物两者在先前未观察到产生半溶剂化物的溶剂中的竞争平衡展示出向型式A形式的转化。预期所有其他半溶剂化物将在这些溶剂中转化为型式A形式。

[1072] 型式A形式/型式B形式和型式A形式/型式C形式两者在甲苯中的竞争平衡展示出向型式C形式的转化。预期5MeODMT苯甲酸盐在具有形成半溶剂化物的倾向的溶剂(通常是芳香族溶剂)中的平衡将提供特定的5MeODMT苯甲酸盐半溶剂化物,而不是其他热力学上稳定的型式A形式固体形式变体。

[1073] 实施例35:5MeODMT盐的施用

[1074] 参与者/患者/受试者的物理环境在许多迷幻体验的特征中是非常重要的。空间应该是私人的,这意味着不应该有被他人侵入的机会。理想地,来自外部(例如走廊、街道等)的声音将是最小的。给药环节应该在感觉像起居室或书房的室内进行,而不是在临床环境中进行。艺术品、植物、花卉、软家具、柔和的灯光和相关的装饰品应该用于创造舒适和放松的美感。应该避免具有任何特定宗教肖像、意识形态内涵或唤起负面情绪的倾向的艺术品。给药室还可以为参与者和治疗师提供舒适的家具,治疗师可以坐在参与者的任一侧。在5MEODMT的影响下的参与者可能表现出自发运动或以其俯卧位从床或沙发上滑下。因此,重要的是确保附近没有参与者可能落在其上的尖锐的或硬的物体。另外,枕头可能是有用的以在身体上支持在体验期间移动的参与者。治疗师可以通过在他们的手和参与者的身体之间放置枕头来为参与者提供身体支持。

[1075] 音乐可能伴随着体验,所以给药室应该配备有立体声音响。该室应该保护参与者免受室外世界的景象和声音的影响,并且参与者不应该具有任何理由担心被除治疗师以外的任何人观察或打扰。

[1076] 该空间还可以包含:

[1077] -在发生不太可能的医学并发症情况下做出响应所必需的安全程序工具和医疗装置。应该让参与者了解这些程序和设备,但应尽可能地将它们隐藏起来。

[1078] -在环节室(session room)或附近针对学习材料和文件的安全且上锁的空间。

[1079] -用于将5MEODMT储存在环节室或附近的经批准的保险箱。

[1080] -音频和视频录制设备:如果在研究方案中允许,则参与者将已经同意被录制,并且应该了解设备,但设备应该被放置成尽可能不引人注目。参与者可以随时要求停止录制。

[1081] 物理空间

[1082] 该空间可以足够大,以容纳两名治疗师的椅子、立体声音响设备和用于储存参与者的所有物的储藏柜以及治疗师在白天期间可能需要的任何额外供应。该空间可以容纳床或沙发,参与者可以在床或沙发上在舒适的枕头环境的情况下坐起来或躺下。该空间可以是至少100<sup>2</sup>英尺或10<sup>2</sup>公尺,使得参与者不会感到局促或身体上离治疗师太近。参与者应该具有探索各种姿势的空间,包括坐在地板上或不受限制地伸展其身体。浴室应该直接从环节室或附近可进入。

[1083] 音乐

[1084] 5MEODMT环节可以使用预设的自然声音播放列表来创建平静的气氛。这些自然声音被认为是一种背景元素,有助于淹没室外的任何噪音,并且保持参与者专注于他们的体验。不指示参与者以任何特定的方式倾听声音,但可以要求参与者专注于它,作为一种在环节之前或之后根植其感官和放松的方式。

[1085] 药物停用

[1086] 药物停用对于参与者来说可能具有挑战性。参与者应停用所有禁忌的药物并且在治疗师的准备环节1 (Prep-1) 之前完成清除期。包括治疗师的研究团队成员可以在此之前根据需要在清除期期间向参与者提供支持性的登记电话,但不应开始准备环节1,直到清除完成并且参与者确认打算继续该疗法。

[1087] 准备环节

[1088] 这种治疗模式包括与治疗师的三次60-90分钟的准备环节。这些在5MEODMT环节之前7天、4天和1天进行。准备环节被设计成经由远程医疗进行,但如果可能的话,也可以当面进行。

[1089] 准备环节1

[1090] 以下议题可以在第一准备环节中涵盖。

[1091] 去了解参与者

[1092] 治疗师将花费一些准备环节时间去了解参与者。治疗师可能会问关于以下的开放式问题:

[1093] -他们如何发现这种治疗和他们的期望是什么;

[1094] -关于生活状况、工作、学校和重要关系的当前生活状况;

[1095] -对他们自己的抑郁的了解;

[1096] -参与者感觉可能相关的关键生活事件。

[1097] 治疗师应该倾听参与者如何谈论他们自己以及他们与其抑郁的关系,他们与治疗师和学习环境的关系如何,并且保持协调与参与者建立信任感和融洽关系。应注意到难以与治疗师形成信任关系的临床印象或任何其他可能干扰参与者参与治疗的能力的临床因素,并且与研究团队讨论。尽管在准备环节阶段中,治疗师可能会更多地了解参与者,这可能是研究排除的原因。

[1098] 建立治疗师的角色

[1099] 5MEODMT辅助疗法治疗模式中的治疗师与研究参与者形成一种关系,这种关系成为5MDE (5MeODMT的主观体验) 发生的容器的一部分。这种关系的这种形成是治疗师部分有意为之的,并且其特征在于治疗师建立透明度和信任,对患者的健康以及对患者的关系和情感安全性承担临床责任。治疗关系被理解为5MDE的治疗用途的集合和设置的关键组分。这种关系的交流和建立在整个治疗过程中在治疗师的行为和言谈举止中既是明确的(公开的) 又是含蓄的(隐蔽的)。

[1100] 解释治疗模式,其中参与者作为其过程中的积极参与者。

[1101] 治疗师应在第一准备环节中向参与者解释该研究性学习中使用的治疗模式。解释应包括:

[1102] 实际方面:

[1103] -将与治疗师发生多少次会面,以及持续多长时间。

- [1104] -这种疗法被认为通过以下运转：
- [1105] -为体验创建安全的容器,使得参与者知道期待什么,并且可以完全投入到他们的体验中,
- [1106] -帮助参与者关注并探索他们自己对体验的响应,
- [1107] -促进参与者自己决定他们如何将他们的见解付诸于其生活实践的过程。
- [1108] 治疗师的角色是：
- [1109] -在整个环节中支持参与者,参与一系列活动以引出参与者的独特体验和见解,促进参与者在其中生活中实施由此产生的变化的过程。
- [1110] -疗法是：
- [1111] -不是全面深入参与者的个人历史,并非是去解决具体的问题或参与CBT、心理动力学解释、获得一般建议或接受参与者可能熟悉的其他干预的地方。
- [1112] 建立身体、情感和和心理/关系安全性
- [1113] 从第一准备环节开始,治疗师建立身体、情感和和心理安全性的环境。治疗师解释5MEODMT的安全性以及与该环节的参与者身体健康相关的安全程序。关于情感安全性,治疗师声明所有情感体验都是受欢迎的,没有不欢迎参与者分享的体验领域。安全性还可以通过治疗师的平静的令人安心的存在来建立,这并不总是需要使用语言。
- [1114] 不禁止使用自我表露,但应该非常谨慎地使用。参与者可以通过询问治疗师的个人信息来寻求安全性。如果治疗师选择表露,则其应该简短并且在参与者分享为什么该个人信息对他们重要的条件下。
- [1115] 心理/关系安全性通过向参与者保证他们关于使用触摸的意愿将得到尊重来建立。此外,参与者应得到安抚,如果他们选择不参与5MDE体验,则他们可以在任何点这样做,一直到药物施用,并且这将得到尊重,并且如果他们做出此选择,则治疗环节仍将对他们来说是可用的。
- [1116] 治疗师可以使用以下技术来与参与者建立安全性：
- [1117] 询问引起疑惑、犹豫或担忧的表达的开放式问题：
- [1118] 您有什么问题要问我？
- [1119] 关于5MeODMT您还想知道什么？
- [1120] 在.....的情况下您将发现什么是有帮助？
- [1121] 如果您觉得.....,我怎么能为您提供帮助？
- [1122] 鼓励并参与全范围的参与者的情绪和体验,而不是试图修复或解决它们：
- [1123] 参与者对5MEODMT体验表示怀疑:我很感谢您与我分享此疑惑。
- [1124] 鉴于您此时出现在这里,您对此有何看法？
- [1125] 参与者对5MDE体验表示恐惧:关于您的恐惧以及对于您来说它如何表现出来,您还能告诉我什么?当您体验这种情况时,我怎么能对您有所帮助？
- [1126] 使用肯定来建立重视参与者的时间和努力的环境：
- [1127] 我真的很感谢您投入到这种治疗中的时间以及您参与研究的意愿。
- [1128] 您的体验对您来说是独一无二的并且我很高兴有机会看到您经历这个过程。
- [1129] 预期的潜在主观药物效应(统一,“感觉像要死了”,“空虚”)
- [1130] 与参与者讨论“非普通意识状态”的概念可能是有帮助的。在过去,“改变的意识状

态”通常与由迷幻化合物产生的体验相关。然而,随着情绪或感觉的转变,或者当人们从清醒的警觉转变为感到疲劳和昏昏欲睡时,每日都会经历意识的改变。“非普通意识状态”强调体验的质量,这种体验通常不会是日常发生的,但仍然可以在人类经验中。

[1131] 治疗师可以通过询问参与者关于他们的5MEODMT效应的现有知识来开始这一对话,并且倾听关于它的具体期望或想法。治疗师鼓励对体验持开放态度,鼓励参与者探索他们可能具有的类型/想法,并且对将无法想象这将是什么样子的可能性持开放态度。参与者可能基于媒体、使用5MEODMT或其他迷幻剂的先前体验或其他类型的非普通意识状态而具有特定的期望。对于治疗师来说,对参与者可能体验的事情提供平衡的描述是重要的。

[1132] 不同的人对“不知道”某事将是什么样子或者“不知道”期待什么具有不同的舒适程度。治疗师可以探索参与者对未知的舒适程度,他们与未来在任何情况下都不完全可知的想法的关系,以及他们通常如何与此相关。在患有抑郁的参与者中,可能对未知有深深的恐惧,对在未来预期的事情的期望(更多是负面体验),导致感到恐惧和抑郁的反馈回路。治疗师应该在准备期间引出并探索这一领域。

[1133] 常见的5MeODMT体验:治疗师还应该介绍一些关键项目和已知发生在5MEODMT下的通常报告的体验。这些包括统一的感觉、要死亡的感觉以及进入或体验“空虚”(物质现实的缺失)的感觉。一些参与者可能具有现有的精神、哲学或宗教信仰体系,他们将通过现有的精神、哲学或宗教信仰体系来解释这些体验或赋予这些体验含义。治疗师应该询问这一点,并且根据参与者自己的解释和说法进行工作,而不是对这些是正确的还是错误的表示立场。

[1134] 社会支持和社交媒体

[1135] 参与者的社会支持可以在准备环节期间进行评估,并且由治疗师确定以足以在整个改变过程中支持患者,特别是在失望或显著的症状减轻的情况下。在参与者在研究之外具有心理治疗师的情况下,研究治疗师在参与者的允许的情况下可以与参与者的治疗师打电话,以描述研究的性质和治疗方法并且回答治疗师可能具有的任何问题。研究治疗师还可以教育任何与参与者关系密切并且关于研究的性质、5MEODMT体验和期望什么有疑问的朋友或家庭成员。治疗师应该与参与者讨论社会支持,包括让参与者为他们的朋友和家人可能具有的各种反应做好准备。

[1136] 治疗师可能建议参与者在社交媒体上围绕他们的体验发布时要谨慎,以免引发过多的公众评论。在5MEODMT施用之前,可以讨论和解决不足的社会支持或社交媒体以可能破坏治疗过程的方式的使用。

[1137] 准备环节2

[1138] 以下议题可以在第二准备环节中涵盖。

[1139] 药物体验准备:信任、屈服(放弃)、接受、超越。

[1140] 对被认为有利于积极和临床上有用的体验的迷幻体验存在若干种关键态度。参与者越能对他们的体验表现出放松的立场,他们就越不可能挣扎、无意地创造压力和痛苦的循环,该循环提高了对消极方面和解释的关注。治疗师可以以有意地产生信任的态度、屈服于体验、并放手尝试控制体验的目的教育参与者。治疗师可以鼓励参与者发展欢迎和接受他们可能具有的所有体验(作为他们的5MEODMT体验的一部分)的态度。治疗师可以向参与者建议,体验的所有方面(感觉、感受和思想)都可以是受欢迎的。先前对迷幻剂的研究已经

证明,被体验吸收的能力可以有助于神秘体验的效能。

#### [1141] 药物施用

[1142] 治疗师应该解释,在环节的当天,研究团队的成员将短暂进入室中以施用研究药物。治疗师应该解释参与者的定位,例如他们将在床或沙发上处于坐姿,研究团队成员将在一个鼻孔中插入鼻喷雾剂装置,并且他们将被要求允许治疗师之后立即帮助他们躺在床上或沙发上。

#### [1143] 包括界限、触摸的使用、安全性等的环节程序

[1144] 治疗师将解释环节的过程。该环节由给药的定时和给药室的物理环境所包含。当参与者进入室中并在环节开放时与治疗师互动时,环节开始。环节开放是一个正式的时刻,其中参与者和治疗师一起坐在室里,所有的准备都已经做好,并且播放列表开始。如果参与者愿意参与呼吸练习,则治疗师可以引导参与者选择的呼吸练习,并且要求参与者思考他们在准备环节中选择的价值观,或任何其他对他们重要的价值观或意图。一旦参与者发出信号表示他们准备好了,研究团队的成员将向参与者施用鼻喷雾剂。信任 and 安全性不仅口头交流,而且这可以通过治疗师在参与者面前如何保持他们自己非语言地交流。如果治疗师过度焦虑或恐惧,则这可能被参与者感觉到。重要的是,治疗师在整个给药环节中处于中心,特别是在参与者表达强烈的情感、不寻常的躯体表达或寻求支持时。

#### [1145] 躯体变化和一个人对他们的身体的感觉的转变

[1146] 一些参与者可能体验到他们的身体的强化意识,诸如更强烈地感觉到他们的心率或他们的太阳穴中的身体感受。其他参与者可能意识到他们的身体的刺痛、变化或感知到的呼吸困难,或其他不寻常的生理体验。对于治疗师来说,重要的是要传达这些感知的变化是正常的,并且不应该成为专注或恐惧的焦点。如果这些感受出现,则应该鼓励参与者与治疗师交流这些感受,如果他们愿意的话。治疗师应该安抚参与者,这些感受是预期的并且有这些感受是正常的。治疗师可以告知并提醒参与者,天然存在的5MEODMT已经在其他环境中被消耗持续数百年,没有迹象表明它在身体上是有害的并且这些变化是预期的且将很快消退。

#### [1147] 讨论期望和意图

[1148] 期望可以被定义为对未来的事物将是如何的心理表现和信念。有时期望可以被明确地识别,并且有时它们是次感知的(subperceptual),被认为是理所当然的。这两种期望对治疗都可以是重要的。治疗师应该询问明确的期望,并且鼓励参与者承认并将这些搁置一旁,使得他们不参与将他们的体验与期望进行比较。治疗师也在倾听通过疗法可能进入意识的次感知期望。意图是与行为或体验相关的方式。在5MEODMT治疗中,治疗师引出并理解参与者的意图可以是重要的,因为这些意图可能有很大变化并且可能被认为是理所当然的。治疗师要让参与者参与识别和设定他们意图的过程,使得这些意图是明确的并且之后可以在整合中进行参考。意图的目的是它将被识别并且然后被放弃,知道它可以是5MED的一部分。

#### [1149] 急性效应复发

[1150] 一些在非临床情况下使用5MEODMT的个体已经报告在之后的日子里再次体验到5MEODMT的主观效应。在这些病例中,没有监测所使用的剂量、纯度和其他因素。在受控临床研究的情况下这些再活化发生的可能性是未知的,但估计可能性较小。尽管如此,对于参与

者重要的是,将意识到这一现象。再活化的体验通常被报告为是令人愉快的、短暂的(持续片刻至几分钟),并且不以足以干扰一个人的生活的频率发生。这些再活化被一些人认为是整合过程的一部分。如果参与者注意到某些活动触发了再活化,诸如某些冥想状态、兴奋剂或其他药物,并且参与者发现这些再活化令人不愉快,则应该建议参与者避免这样的触发。在疗法中处理5MEODMT体验作为整合的一部分也可以是有帮助的。

[1151] 讨论触摸的使用

[1152] 这种模式中的治疗师可以参与两种类型的触摸:治疗性触摸和出于安全性原因的触摸。在准备期间,治疗师应该解释和定义每一种。治疗性触摸是意图出于治疗目的而与参与者联系、抚慰参与者或以其他方式与参与者交流的触摸。它始终是完全经过同意的,非性的,并且参与者被鼓励在任何时候拒绝或停止治疗性触摸。出于安全性原因的触摸可以包括通过伸出手臂来支撑行走困难的参与者,或者当在急性药物作用下时阻止患者离开室。这种触摸是事先同意的,始终是非性的,并且限于特定的安全性问题。治疗师应该讨论这两种触摸,并且在环节之前与参与者建立界限。

[1153] 环节之后的准备(期待什么,做什么,留出时间进行整合)

[1154] 参与者应该被鼓励在其环节日之后花些时间休息并整合他们的体验。研究治疗师应该要求参与者在环节日之后计划休息时间,至少是整个的环节日和环节日之后的那天。治疗师应该解释在5MeODMT的急性效应已经消失之后,他们将一起在室中呆一段时间。这段时间将让参与者在急性效应之后重新适应他们的体验。他们将被要求分享他们可以回忆起的关于他们的体验和他们的任何反应的内容。他们将被要求分享他们不想分享的任何事情,并且也欢迎将他们的体验保密。他们可以选择写下或画出他们的体验,美术用品和书写用品将是可用的。在治疗师的支持下,他们可能被鼓励花费一些时间继续保持他们的体验,持续约一个小时。然后,他们将在回家之前与研究团队会面,以进行安全性评估。一旦在家,他们被鼓励休息并且继续保持体验和他们的可能从中具有的见解、想法或新的理解。参与者应该被提醒,除非他们愿意,否则他们不需要与其他人分享他们的体验,并且被鼓励继续以他们发现最有帮助的方式关注该体验。参与者应该避免重返工作岗位,避免开车、饮酒、药物使用,或者在一天的剩余时间内成为儿童或受供养者的唯一照料者。

[1155] 治疗师教导给药环节的呼吸练习

[1156] 当有压力时,呼吸变得更短且更浅,并且当放松时,呼吸变得更长且更慢。运转呼吸是调制和调节一个人的精神状态的方式。治疗师可以教导并且与参与者一起练习两种呼吸技巧。这些被设计成帮助参与者放松他们的身心,耐受紧张或不舒服的体验,并且通过他们自己的练习发展自主性。这些不用于在5MeODMT的急性效应期间使用,但是可以在给药之前和之后使用。

[1157] 当教导练习时,治疗师引出参与者对每种练习的个人响应,以评估使用它的适用性。呼吸练习包括:平衡呼吸、膈式呼吸和计数呼吸。

[1158] 准备环节3

[1159] 带有提示的价值观卡片分类

[1160] 治疗方案可以使用定制的个人价值观卡片分类来帮助所述治疗专注于在自我感觉中的转变。这是通过以下来完成的:在环节之前询问人们如何与他们选择的价值观相关联,以及他们之后如何与这些价值观相关联,吸引对转变、变化的关注,并且将这些用作参

与者可能期望做出的变化种类的指南。它被用作引发关于参与者的自我感觉、关于自我的信念以及在整个疗法中这些感觉/信念的变化的对话的方式。治疗师可以在第三准备环节中使参与者参与卡片分类练习,使得其在给药环节之前1-2天进行。

[1161] 价值观卡片分类使用说明是:

[1162] 1.将五张锚卡片按从1-5的顺序从左到右按最不重要到最重要的顺序放置在参与者面前。

[1163] 2.将100张价值观卡片洗牌;将2张空白卡片分开。

[1164] 3.指导参与者使用以下脚本对卡片进行分类:“我在你面前放置了五张标题卡片一对我来说不重要,对我来说有点重要,对我来说重要,对我来说非常重要,对我来说最重要。我将要给你一叠100张个人价值观卡片。我希望你查看每张卡片并且将它放置在五张标题卡片中的一张下面。还存在两张空白卡片。如果有你想包含的价值观,则将它写在卡片上并且将其放在你想放的一堆里。我希望你将所有100张卡片分类,但是你是否使用另外的两张卡片是任选的。你有什么问题吗?”

[1165] 4.当参与者完成分类时,感谢他们并邀请他们查看“最重要”类别,从桌子上移除其他卡片。

[1166] 5.阅读以下内容:“对于第二项任务,我希望你专注于你放在“最重要”类别中的最高价值观上,并且选出前五张。”

[1167] 6.当参与者已经选择了他们的前五张卡片时,感谢他们,阅读以下内容:“对于第三项任务,我希望你专注于你选择的前五个价值观上,并且按从最重要到最不重要的顺序排列它们。”

[1168] 7.当参与者指示他们完成排序时,检查以确保您了解卡片是如何分类的(升序或降序)。指向第#1点并且说:“我想确保我具有该权利—这是你的第一价值观吗?”

[1169] 8.在评分表、日志上或通过给卡片拍照来记录价值观。参与者也应该记录他们的卡片选择。

[1170] 汇报和讨论:

[1171] 接下来,邀请参与者使用以下开放式提示中的几个或取决于您的工作环境的类似提示参与每个价值观的结构化讨论:

[1172] -你选择了\_\_\_\_\_作为#\_\_价值观?

[1173] -请告诉我更多关于\_\_\_\_\_对你意味着什么?

[1174] -在你的生活中,\_\_\_\_\_已经以哪些方式表现?

[1175] -在你的生活中,你希望以哪些方式更多地看到\_\_\_\_\_?

[1176] -你对\_\_\_\_\_的决定与否与此价值观有何关系?

[1177] -你希望在你的生活中具有多少\_\_\_\_\_?

[1178] -你怎么知道\_\_\_\_\_在你的生活中是增加了还是减少了?

[1179] -\_\_\_\_\_与你正在尝试做出(或考虑做出)的改变有什么关系?

[1180] 邀请参与者在之后用剩余的卡片记下他们对相同问题的回答。在之后的环节中,检查价值观并重新审视这些问题可能是有帮助的,查看答案如何变化,以及参与者当前如何与他们的价值观相关联。

[1181] 助理治疗师

[1182] 环节可以由治疗师与助理治疗师进行,使得第二个人可以在参与者安全性的任何不良事件或身体并发症的情况下提供帮助。将出席环节的助理应该在准备环节3中被介绍,并且被包括在对话中,使得他们了解参与者。

[1183] 环节特定的治疗任务

[1184] 治疗师应该旨在根据下文图表完成上文概述的治疗任务,同时考虑到一些变化将基于个体参与者的需求发生。

|        |                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 准备环节 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 去了解参与者</li> <li>- 建立治疗师的角色</li> <li>- 解释治疗方法/模式,其中参与者作为其过程中的积极参与者</li> <li>- 建立身体、情感和心里/关系安全性</li> <li>- 预期的潜在主观药物效应(统一,“感觉像要死了”,“空虚”)</li> <li>- 社会支持和社交媒体</li> </ul>                |
| 准备环节 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 药物特异性准备: 信任、屈服(放弃)、接受、超越。</li> <li>- 药物施用</li> <li>- 包括界限、触摸的使用、安全性等的环节程序</li> <li>- 讨论期望和意图</li> <li>- 讨论触摸的使用</li> <li>- 环节之后的准备(期待什么,做什么,留出时间进行整合)</li> <li>- 教导和练习呼吸练习</li> </ul> |
| 准备环节 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 带有提示的价值观卡片分类</li> <li>- 如果需要,在环节之后继续对家庭作业进行价值观卡片分类查询的说明。</li> <li>- 确认环节的计划,并且审查参与者具有的任何问题。</li> <li>- 如果需要,助理治疗师加入环节进行介绍</li> </ul>                                                  |

[1185] 5MeODMT体验环节

[1187] 治疗师在该环节期间(包括体验前的时间和体验后的时间)与参与者一起出席。这是唯一必须当面进行的环节。治疗中心和治疗师应该安排约3个小时用于该环节,包括体验前的时间和体验后的时间。这不包括分配给环节之前的参与基线测量和入选确认的时间。当地监管机构的批准将决定参与者在5MEODMT施用后必须接受观察的最短时间长度。

[1188] 体验前(约30分钟)

[1189] 在参与者已经完成所有入选确认和随机化程序并获准参与之后,治疗师、助理治疗师和参与者一起在室内审查该室和安全程序的所有方面。治疗师应该将参与者介绍给施用5MEODMT的团队成员,以创造熟悉感。治疗师介绍任何助理治疗师,并且审查所述室和存在的设备的安全性能。参与者有时间询问任何问题。治疗师将询问对情况的任何响应,以及参与者对他们的环节感觉如何。参与者不应被治疗师仓促给药。治疗师将要求参与者在给药之前参与一段时间的放松。参与者将被要求躺下,闭上其眼睛,听音乐,并且如果愿意,在治疗师的指导下参与至少一项呼吸练习。当参与者安顿下来并感到舒适时,治疗师将启动环节开放。这种实践有助于包含和强调体验的特殊性。治疗师将联系研究团队的成员到所述室并施用5MEODMT。团队成员应知道不要破坏该室的宁静气氛。参与者当吹入5MEODMT时应处于坐姿,因为效应可能被迅速地感觉到,参与者应转换到卧姿并保持俯卧持续5MEODMT的效应的持续时间。

**[1190] 体验(约60分钟)**

[1191] 预期急性效应的开始在施用之后将非常快速的出现。治疗师应知道施用的时间,如此他们可以知道参与者关于预期的持续时间进程的响应。一些参与者可能想知道他们体验了5MEODMT的效应多长时间,并且如果被询问,分享该信息是合适的。参与者很大一部分时间可能是非语言的,专注于内心,并参与他们的体验。对于治疗师来说,重要的是要留心注意参与者,但不干扰参与者的体验,除非明显参与者正在寻求治疗师的支持。当参与者正在经历他们的体验时,治疗师被鼓励参与自我调节技术。这可能是呈缓慢的有意吸气和呼气的形式,或者任何其他帮助治疗师根植和自我调节的活动。这既是为了治疗师的权益,也是为了参与者的权益,因为处于高度非普通状态的参与者可能特别适应或注意到他们的治疗师的焦虑。在选择口头互动时治疗师跟随参与者的领导是最佳的,因为5MEODMT体验看起来正在消退。治疗师可能急于询问参与者他们的体验,但优选的是等到参与者准备好他们自己分享。参与者可能希望保持一段时间的沉默,即使在明显的急性5MEODMT效应消失之后。治疗师用友好的微笑和受欢迎的非语言行为和参与者打招呼是合适的,并且允许参与者在他们感觉准备好时带头分享。

**[1192] 体验后(约90分钟)**

[1193] 治疗师将鼓励参与者在5MEODMT的急性效应已经消失并且参与者再次意识到他们在治疗室中的周围环境和情况之后保持他们的体验持续至少一小时的时间段。保持体验意味着继续以感觉最适合于参与者的方式将注意力引向它,而不是转而参与分心、娱乐或日常生活的关注。在此时间期间,治疗师将邀请参与者描述他们的体验(如果他们选择描述),并且如果参与者没有准备好,则治疗师将尊重不描述的选择。如果参与者确实描述了他们的体验,则治疗师将倾听并鼓励参与者表达他们想要分享的任何内容,而不解释或试图赋予含义。治疗师进行简单地倾听,鼓励参与者描述他们关于体验所能描述的内容。治疗师还为参与者提供休息和听音乐的选择,或者写下或画出他们期望的体验的任何方面。在该时间段结束时,治疗师将与参与者核实他们感觉准备好结束该环节,将参与环节结束,并且联系研究团队进行退出评估。

**[1194] 整合环节**

[1195] 整合环节的关键原则是帮助参与者专注于他们对他们自己的感知的转变,以及当这些转变与他们的抑郁相关时这些转变的影响。为了本研究的目的,自我被广义地定义为叙事或历史上的自我,在整个体验中移动的连贯的“我”的感觉,以及一个人可能使用的自我认同。关键是要记住,自我或“我”的感觉反映在体验者的自我体验和对体验对象的体验两者中,因此描述在表面上可能是对外部世界的感知的变化,但反映了内部过程的转变。为此,以下治疗任务将指导整合环节。

[1196] 这些环节的结构化不如准备环节,以适应参与者响应的变化。存在三项任务:第一项应该在所有环节处进行,第二项和第三项可以在如果参与者准备好并愿意和当参与者准备好并愿意时引入和参与。任务是:

**[1197] 倾听和聆听参与者的体验**

[1198] 治疗师询问关于参与者的体验的开放式问题,并且以非判断性的好奇心倾听参与者的描述。治疗师仅要求参与者专注于5MDE和相关材料,使得他们在一起的时间专注于治疗。治疗师应将询问专注于参与者的体验,要求他们调谐到他们能够识别的三种类型的自

我感觉的任何方面。

[1199] 重新引入价值观并讨论与每个价值观的关系

[1200] 治疗师将从准备中重新引入在价值观卡片分类中确定的价值观,并且如果在整合环节中适当和在整合环节中适当时将讨论带回给他们。绝不要求参与价值观的结构化讨论,但它用作框架,在需要的地方将环节的焦点引向参与者自我感觉的转变。

[1201] 治疗师可能例如要求重新引入以下价值观:

[1202] 治疗师:在你的5MDE之前,我们讨论了你所持有的一系列价值观,以及你与这些价值观中的每一种的关系如何。我希望将我们的注意力拉回到这一点上,并且询问关于这些关系的方式可能如何转变的一些细节。例如,你把“家庭”指定为对你来说重要的一件事,但你担心你感觉不够好,以至于无法出席家庭关系。你说你因为每天晚上在你的车库的临时办公室的你的电脑上工作而与你的家人隔离了很多。你现在与“家庭”价值观的关系如何?

[1203] 在对话中,治疗师可以例如通过询问参与者在该领域中注意到了什么来继续专注于参与者在与他的“家庭”价值观的关系如何方面的转变。

[1204] 创造参与者可以行动的方式,以增强他们与他们所选择的价值观的关系;将在他们的生活中价值观导向的行动确定为整合实践。整合可以被理解为体现或实践一个人所拥有的见解的过程。在整合环节中的至少一个中,治疗师最早感觉参与者可以参与该阶段,则治疗师应引入确定他们在他们的生活中可以采取的价值观导向的行动作为整合实践的想法。解释如上文的概念,治疗师可以邀请参与者回忆他们确定的价值观(或对他们重要的任何其他价值观),回忆他们的5MEODMT环节的见解或体验,并创造性地思考他们可能有意地尝试以不同方式做的事情,以便基于这些见解和体验在他们与的价值观的关系中实现积极的改变。

[1205] 项目:

[1206] 1.一种将5MeODMT或其药学上可接受的盐施用至被诊断患有抑郁的患者的方法,所述方法包括:

[1207] • 患者停止使用任何改变情绪的物质或任何其他可能影响血清素能功能的物质、药物或制品;

[1208] • 患者放松,诸如患者被指示躺下、闭上其眼睛、和听音乐和/或参与由治疗师指导的一项或更多项呼吸练习;

[1209] • 任选地,由患者例如在坐下时通过擤他们的鼻子来清理他们的鼻道;

[1210] • 5MeODMT的施用,任选地通过经由吹入,并且任选地其中患者在5MeODMT的作用的持续时间内处于俯卧位。

[1211] 2.根据项目1所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之前已经停止使用单胺氧化酶(MAO)抑制剂,CYP2D6抑制剂,选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI),血清素-去甲肾上腺素再吸收抑制剂(SNRI),三环抗抑郁药(TCA),lithium,抗精神病药,曲普坦类,曲马多,5-羟色氨酸,可能包含5-HTP、圣约翰草(St John's Wort)和任何苯并二氮杂萘类的草药制品。

[1212] 3.根据项目1或项目2所述的方法,其中5MeODMT经由Aptar Unidose(UDS)液体递送系统被施用。

[1213] 4.根据项目1、项目2或项目3所述的方法,其中5MeODMT是苯甲酸盐,任选地是苯甲酸盐的多晶型物。

- [1214] 5. 根据项目1至4中任一项所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之前参与至少一个心理支持环节。
- [1215] 6. 根据项目5所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之前参与至少三个心理支持环节。
- [1216] 7. 根据项目6所述的方法,其中患者参与三个心理支持环节,其中这些环节在施用5MeODMT之前7天、4天和1天进行。
- [1217] 8. 根据项目5至7中任一项所述的方法,其中心理支持环节的长度为60分钟-90分钟。
- [1218] 9. 根据项目5至8中任一项所述的方法,其中至少一个治疗意图在心理支持环节期间被讨论。
- [1219] 10. 根据项目5至9中任一项所述的方法,其中自我指导的询问和体验处理在心理支持环节期间被实践。
- [1220] 11. 根据项目1至10中任一项所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之后参与至少一个心理支持环节。
- [1221] 12. 根据项目11所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之后参与至少三个心理支持环节。
- [1222] 13. 根据项目11或项目12所述的方法,其中患者参与三个心理支持环节,其中这些环节在施用5MeODMT之后1天、4天和7天进行。
- [1223] 14. 根据项目11至13中任一项所述的方法,其中心理支持环节的长度为60分钟-90分钟。
- [1224] 15. 根据项目1至14中任一项所述的方法,其中5MeODMT在具有大体上非临床外观的室中被施用至患者。
- [1225] 16. 根据项目15所述的方法,其中所述室包括软家具。
- [1226] 17. 根据项目15或16所述的方法,其中所述室使用柔和的颜色进行装饰。
- [1227] 18. 根据项目15至17中任一项所述的方法,其中所述室包括高分辨率音响系统。
- [1228] 19. 根据项目15至18中任一项所述的方法,其中所述室包括用于患者和治疗师的食物和饮料。
- [1229] 20. 根据项目15至19中任一项所述的方法,其中所述室包括用于储存5MeODMT的经批准的保险箱。
- [1230] 21. 根据项目15至20中任一项所述的方法,其中所述室是隔绝的,使得患者免受室外世界的景象和声音的影响。
- [1231] 22. 根据项目15至21中任一项所述的方法,其中所述室不包含具有任何特定宗教肖像、意识形态内涵的任何艺术品或装饰,或可能引起患者负面情绪的其他这样的艺术品或装饰。
- [1232] 23. 根据项目15至22中任一项所述的方法,其中所述室包括床或沙发。
- [1233] 24. 根据项目23所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之后躺在床上或沙发上持续约0.5小时-8小时或其大部分时间。
- [1234] 25. 根据项目1至24中任一项所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之后听音乐持续约0.5小时-8小时或其大部分时间。

[1235] 26. 根据项目1至25中任一项所述的方法,其中患者在施用5MeODMT之后戴眼罩持续约0.5小时-8小时或其大部分时间。

[1236] 27. 根据项目1至26中任一项所述的方法,其中治疗师在施用5MeODMT之后向患者提供心理支持持续约0.5小时-8小时。

[1237] 28. 根据项目1至27中任一项所述的方法,其中治疗师使用引导意象和/或呼吸练习来使患者平静和/或集中患者的注意力。

[1238] 29. 根据项目1至28中任一项所述的方法,其中治疗师提供与患者的令人安心的身体接触。

[1239] 30. 根据项目29所述的方法,其中治疗师握住患者的手、手臂或肩膀。

[1240] 31. 根据项目1至30中任一项所述的方法,其中治疗师鼓励患者进行自我指导的询问和体验处理。

[1241] 32. 根据项目31所述的方法,其中治疗师提醒患者至少一个治疗意图。

[1242] 33. 根据项目1至32中任一项所述的方法,其中治疗师建议患者进行以下中的一种或更多种:

[1243] (1) 接受焦虑的感觉,

[1244] (2) 允许体验自然地展开,

[1245] (3) 避免心理上抵抗体验,

[1246] (4) 放松,和/或

[1247] (5) 探索患者自己的心理空间。

[1248] 34. 根据项目1至33中任一项所述的方法,其中治疗师不发起与患者的对话。

[1249] 35. 根据项目34所述的方法,其中如果患者发起对话,则治疗师响应患者。

[1250] 36. 根据项目5至35中任一项所述的方法,其中心理支持被远程地提供给患者。

[1251] 37. 根据项目36所述的方法,其中心理支持经由数字系统或电子系统被提供。

[1252] 38. 根据项目37所述的方法,其中数字系统或电子系统是移动电话应用程序。

[1253] 39. 根据项目38所述的方法,其中数字系统或电子系统是网站。

[1254] 实施例36:小鼠强迫游泳测试

[1255] 该研究旨在评估三种剂量的5MeODMT苯甲酸盐在小鼠强迫游泳测试(FST)中的作用。强迫游泳测试是行为绝望的模型,并且对多种类别的抗抑郁药物的检测灵敏。

[1256] 养殖

[1257] 圈养和适应

[1258] 在测试开始之前,动物接受了测试设施的72小时的适应期。将动物每笼4只圈养在铺有1/4" bed-o' cob的聚碳酸酯笼中。更换笼子,并且根据标准操作程序提供富集。将动物维持在12小时光/12小时暗循环,其中所有实验活动发生在动物的光循环期间。所有动物使用程序均按照加拿大动物护理委员会(Canadian Council on Animal Care, CCAC)的原则进行。

[1259] 食物和水

[1260] 经认证的啮齿动物饮食(LabDiet® 5001)被随意提供。动物在实验开始之前或之后没有禁食。水在具有不锈钢吸管的玻璃瓶中被随意提供。

[1261] 研究设计

## [1262] 测试受试者

[1263] 来自Charles River实验室(St.Constant, Quebec, 加拿大)的雄性CD-1小鼠用作该研究中的测试受试者。动物在测试时通常重25g-30g。

## [1264] 事件的时间表

| 研究日      | 关键事件   | 程序                                                         |
|----------|--------|------------------------------------------------------------|
| -8       | 动物到达   | 对动物设施的适应                                                   |
| -7 到-1   | 每日观察   | 每日健康观察                                                     |
| [1265] 0 | 强迫游泳测试 | 体重和观察<br>用 5-MeO DMT 苯甲酸盐、丙米嗪和媒介物给药<br>FST 前行为测试<br>强迫游泳测试 |

## [1266] 治疗组

[1267] 将动物随机分配到以下治疗组中：

| 组        | 治疗                         | 途径 | 预处理时间 | 组大小  |
|----------|----------------------------|----|-------|------|
| A        | 媒介物                        | SC | 3 小时  | N= 8 |
| [1268] B | 5-MeO DMT 苯甲酸盐 (0.5 mg/kg) | SC | 3 小时  | N= 8 |
| C        | 5-MeO DMT 苯甲酸盐 (1.5 mg/kg) | SC | 3 小时  | N= 8 |
| D        | 5-MeO DMT 苯甲酸盐 (5 mg/kg)   | SC | 3 小时  | N= 8 |
| E        | 丙米嗪(30 mg/kg)              | IP | 3 小时  | N= 8 |

## [1269] FST前行为测试

[1270] 在第0天,除了强迫游泳测试之外,还评价了动物的5-HT(血清素)综合症的体征。在给药后的两个时间点将动物暴露于活动室持续10分钟:(1) 给药后5-15分钟,和(2) 给药后2.5小时。

## [1271] 强迫游泳测试

[1272] 雄性CD-1小鼠接受适当剂量的媒介物、测试物品或阳性对照(上文总结的治疗)。在适当的预处理时间后,将动物轻轻地放置到填充有水(20°C-25°C)的高玻璃圆筒中。在一段时间的剧烈活动之后,每只小鼠都采取了一种可容易识别的特征性不动姿势。游泳测试涉及对不动的持续时间进行评分。在6分钟的测试环节中,记录第一次不动的潜伏期(以秒计)。还测量了在测试的最后4分钟期间的不动的持续时间(以秒计)。从0分钟-2分钟的活动或不活动不被记录。

## [1273] 测试物品

[1274] 5-MeODMT苯甲酸盐

[1275] BEW:1.59(苯甲酸盐形式)

[1276] MW:340.40g/mol

[1277] 剂量:0.5mg/kg、1.5mg/kg、5mg/kg(校正至基数的剂量)

[1278] 施用途径,剂量体积:SC.,10mL/kg

[1279] 预处理时间:3小时

[1280] 媒介物:0.9%盐水

- [1281] 丙米嗪  
 [1282] BEW:1.13  
 [1283] MW:280.415g/mol  
 [1284] 剂量:30mg/kg(校正至基数的剂量)  
 [1285] 施用途径,剂量体积:IP.,10mL/kg  
 [1286] 预处理时间:3小时  
 [1287] 媒介物:0.9%盐水  
 [1288] 结果

[1289] 在给药后3小时,在6分钟的测试环节中,与媒介物治疗的小鼠相比,低剂量的5MeODMT苯甲酸盐(0.5mg/kg和1.5mg/kg)在减少不动的持续时间和增加不动的潜伏期方面有积极的趋势(不动时间2分钟-6分钟,媒介物:190.4秒±7.7秒-5MeODMT苯甲酸盐:133.2秒±24.9秒(0.5mg/kg)、137.6秒±17.0秒(1.5mg/kg)、156.8秒±18.7秒(5mg/kg)-丙米嗪46.8秒±16.6秒,图94。不动的潜伏期,媒介物:95.5秒±4.6秒-5MeODMT苯甲酸盐121.8秒±22.0秒(0.5mg/kg)、120.9秒±13.3秒(1.5mg/kg)、85.0秒±9.5秒(5mg/kg),丙米嗪268.6秒±30.3秒,图95)。

[1290] 实施例37:研究5MeO-TOX-PK-DOG

[1291] 该毒代动力学研究的目的是评估和比较测试项目5MeODMT-HCl(在0.1%metolose的媒介物中,第2组)和5MeODMT-苯甲酸盐(在0.2%metolose+0.01% BZK的媒介物中,第4组)的毒代动力学概况。

[1292] 在第1天,将媒介物或活性测试项目制剂以活性组中0.4mg/kg的剂量水平(对应于游离碱)鼻内地施用至雄性比格犬。在施用后,在以下时间点从每只犬收集一系列血液样品:给药前(0分钟)、给药后2分钟、5分钟、8分钟、10分钟、15分钟、30分钟和60分钟以及2小时和8小时。使用经过验证的方法分析血浆样品以用于定量每个样品中5MeODMT的浓度。

[1293] 在第1天从对照动物收集的任何样品中未检测到5MeODMT(未示出)。第2组和第4组的峰值血浆暴露水平( $C_{最大}$ )分别在16.4ng/mL和35.4ng/mL被报告(参见下表)。图96呈现了平均血浆浓度的时间-进程图,其示出了HCl和苯甲酸盐制剂之间广泛可比较的TK概况。

[1294] 在第1天第2组和第4组中5MeODMT的平均 $C_{最大}$ 值

| 组<br>名称                                                      | 天 | 剂量水平<br>(mg/kg) | $C_{最大}$<br>(ng/mL) |      |   |
|--------------------------------------------------------------|---|-----------------|---------------------|------|---|
|                                                              |   |                 | 平均值                 | SE   | N |
| <b>第2组</b><br>5MeODMT- HCl<br>+ 0.1%Metolose                 | 1 | 0.4             | 16.4                | 1.37 | 3 |
| <b>第4组</b><br>5MeODMT 苯甲酸盐<br>+ 0.2% Metolose<br>+ 0.01% BZK | 1 | 0.4             | 35.4                | 16.6 | 3 |

[1295]

[1296] 还参见图96,其示出了雄性比格犬的5MeODMT组平均血浆浓度(ng/mL) —第2组(5MEODMT HCl盐制剂)和第4组(5MEODMT苯甲酸盐制剂) —剂量水平(0.4mg/kg);其中第2组和第4组的平均血浆浓度随着给药时间大体上相同。

[1297] 实施例38:另外的实施方案

[1298] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或者如先前或随后描述的XRPD图。

[1299] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或者如先前或随后描述的XRPD衍射图中的一个或更多个峰。

[1300] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的DSC温度记录图中的一个或更多个吸热事件。

[1301] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的TGA温度记录图。

[1302] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的DVS等温线概况。

[1303] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的结晶外观。

[1304] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的粒度分布。

[1305] 在一种实施方案中,提供了通过以下表征的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物:如在任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的FITR光谱。

[1306] 在一种实施方案中,提供了如先前或随后描述地产生的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物。在一种实施方案中,提供了如先前或随后描述的产生5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物的方法。

[1307] 在一种实施方案中,提供了包含如先前或随后描述的5MeODMT苯甲酸盐的多晶型物的组合物。

[1308] 在一种实施方案中,提供了被表征为以下的5MeODMT苯甲酸盐溶剂化物:如任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的。

[1309] 在一种实施方案中,提供了被表征为以下的5MeODMT苯甲酸盐半溶剂化物:如任何一个附图中大体上图示出的或如先前或随后描述的。

[1310] 在一种实施方案中,提供了任何先前或随后描述的5MeODMT苯甲酸盐形式在任何先前或随后描述的治疗方法中的用途。

[1311] 本文公开了如本文描述的组合物用于制造用于治疗以下中的任一种的药物中的用途:由中枢神经系统的功能障碍引起的状况、由周围神经系统的功能障碍引起的状况、受益于睡眠调节的状况(诸如失眠)、受益于镇痛药的状况(诸如慢性疼痛)、偏头痛、三叉神经自主神经性头痛(诸如短暂持续的单侧神经痛样头痛伴结膜充血和流泪(SUNCT)和短暂持续的神经痛样头痛伴自主神经症状(SUNA))、受益于神经发生的状况(诸如中风、创伤性脑损伤、帕金森氏痴呆)、受益于抗炎治疗的状况、抑郁、难治性抑郁、焦虑、物质使用障碍、成瘾障碍、赌博障碍、进食障碍、强迫症或躯体变形障碍。

[1312] 本文公开了在患者中通过施用如本文描述的组合物治疗以下中的任一种的方法：由中枢神经系统的功能障碍引起的状况、由周围神经系统的功能障碍引起的状况、受益于睡眠调节的状况（诸如失眠）、受益于镇痛药的状况（诸如慢性疼痛）、偏头痛、三叉神经自主神经性头痛（诸如短暂持续的单侧神经痛样头痛伴结膜充血和流泪（SUNCT）和短暂持续的神经痛样头痛伴自主神经症状（SUNA））、受益于神经发生的状况（诸如中风、创伤性脑损伤、帕金森氏痴呆）、受益于抗炎治疗的状况、抑郁、难治性抑郁、焦虑、物质使用障碍、成瘾障碍、赌博障碍、进食障碍、强迫症或躯体变形障碍。

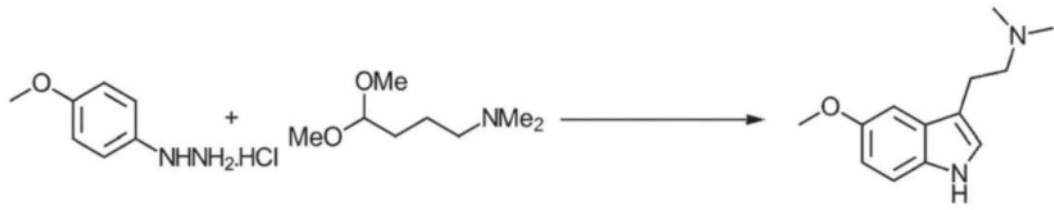


图1

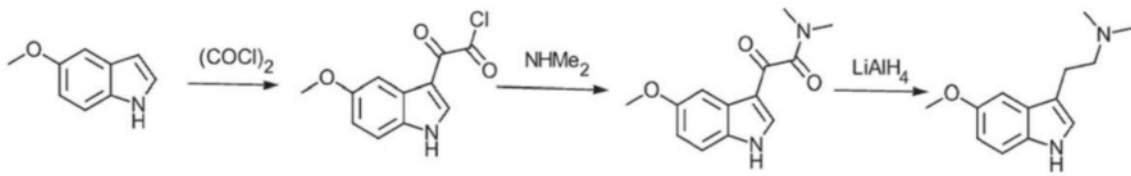


图2

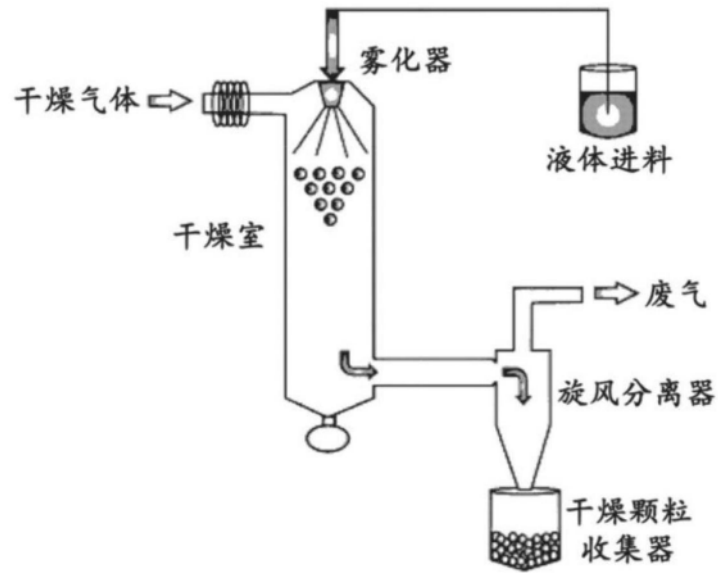


图3

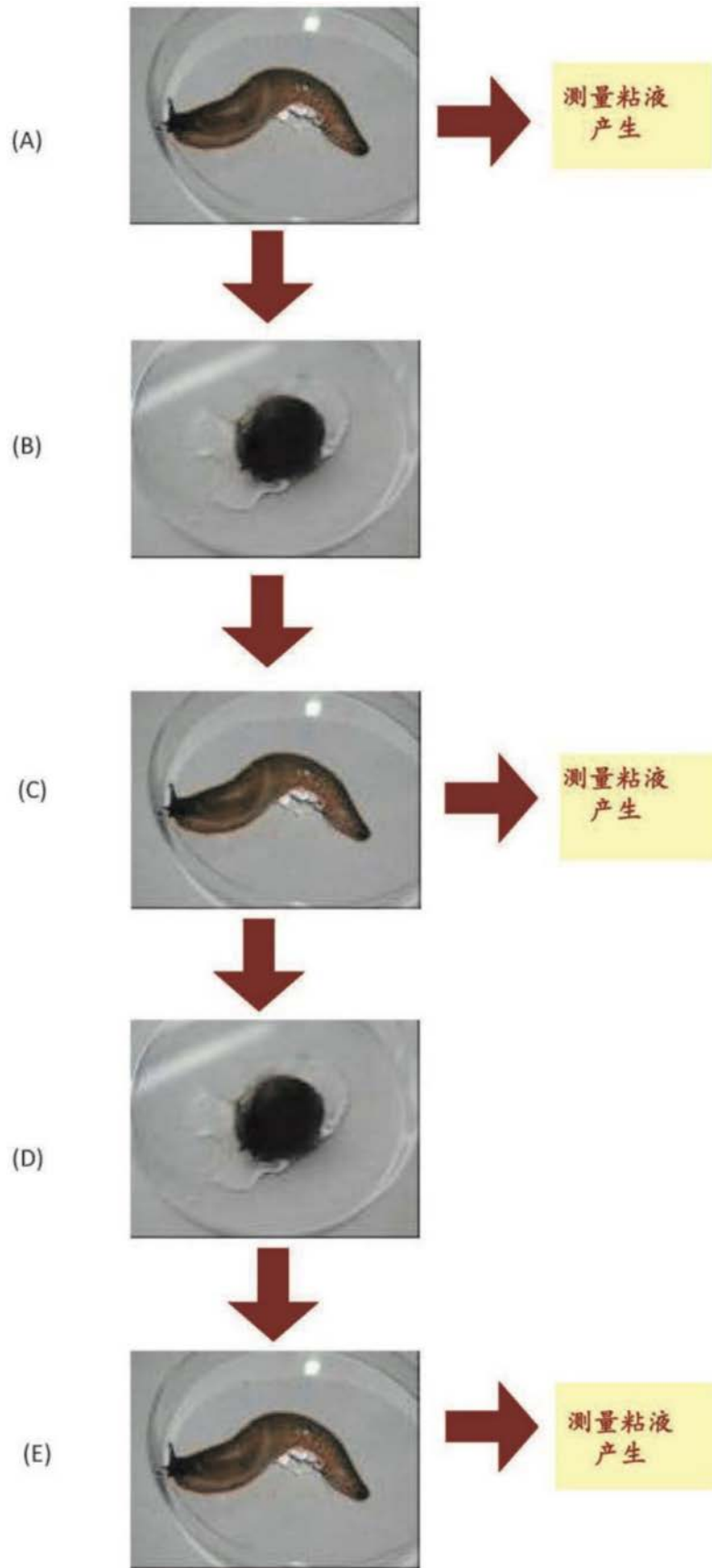


图4

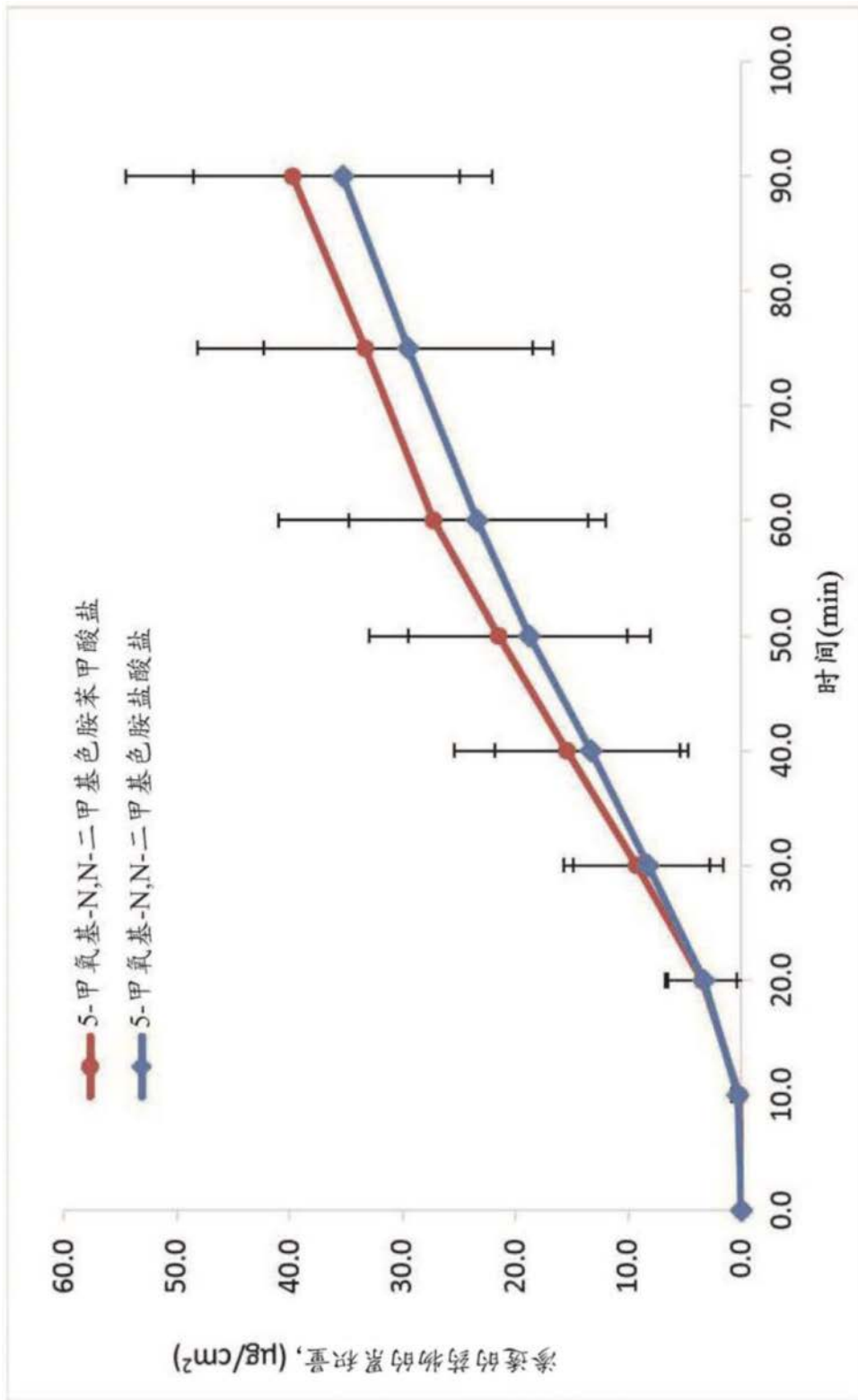


图5

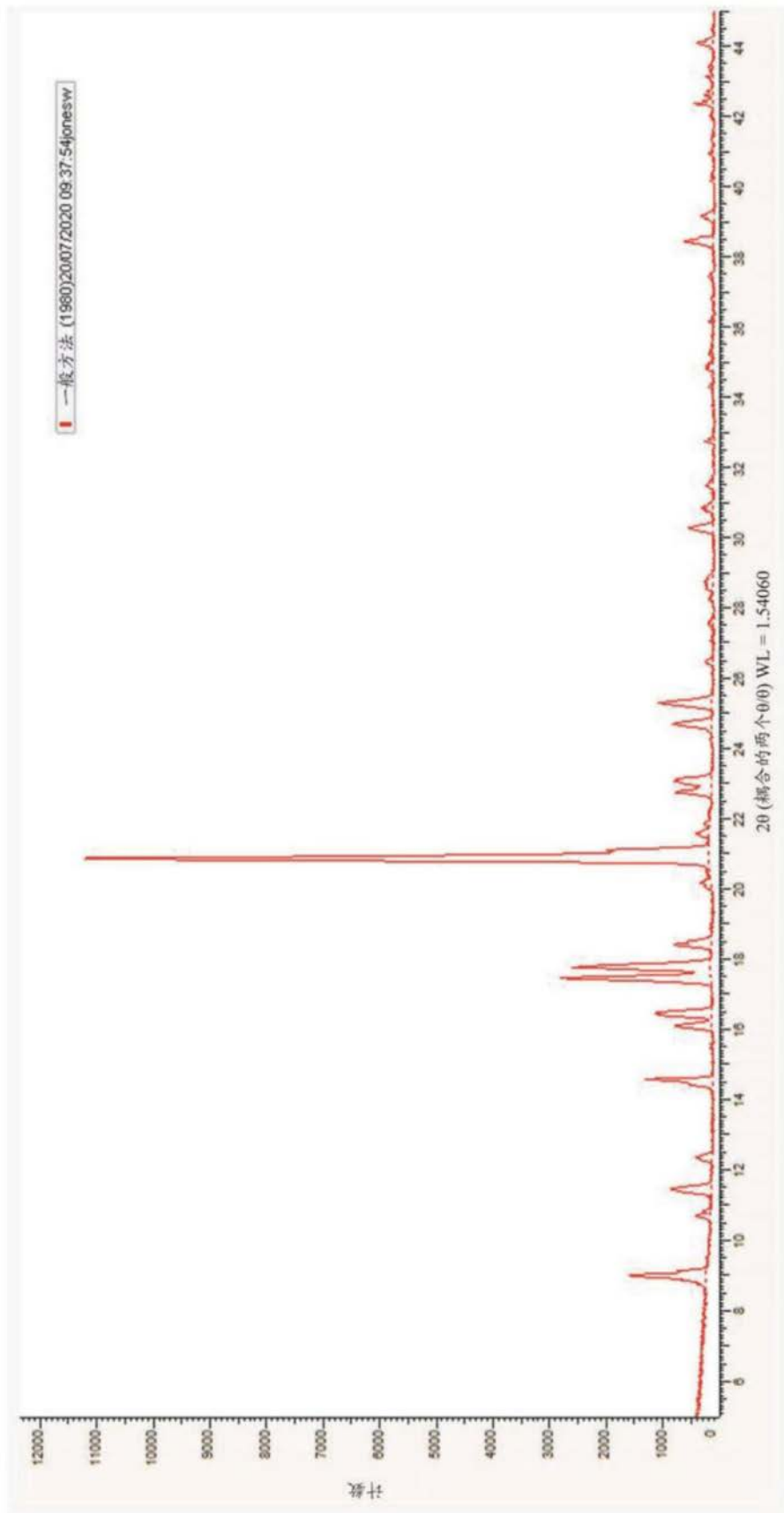


图6

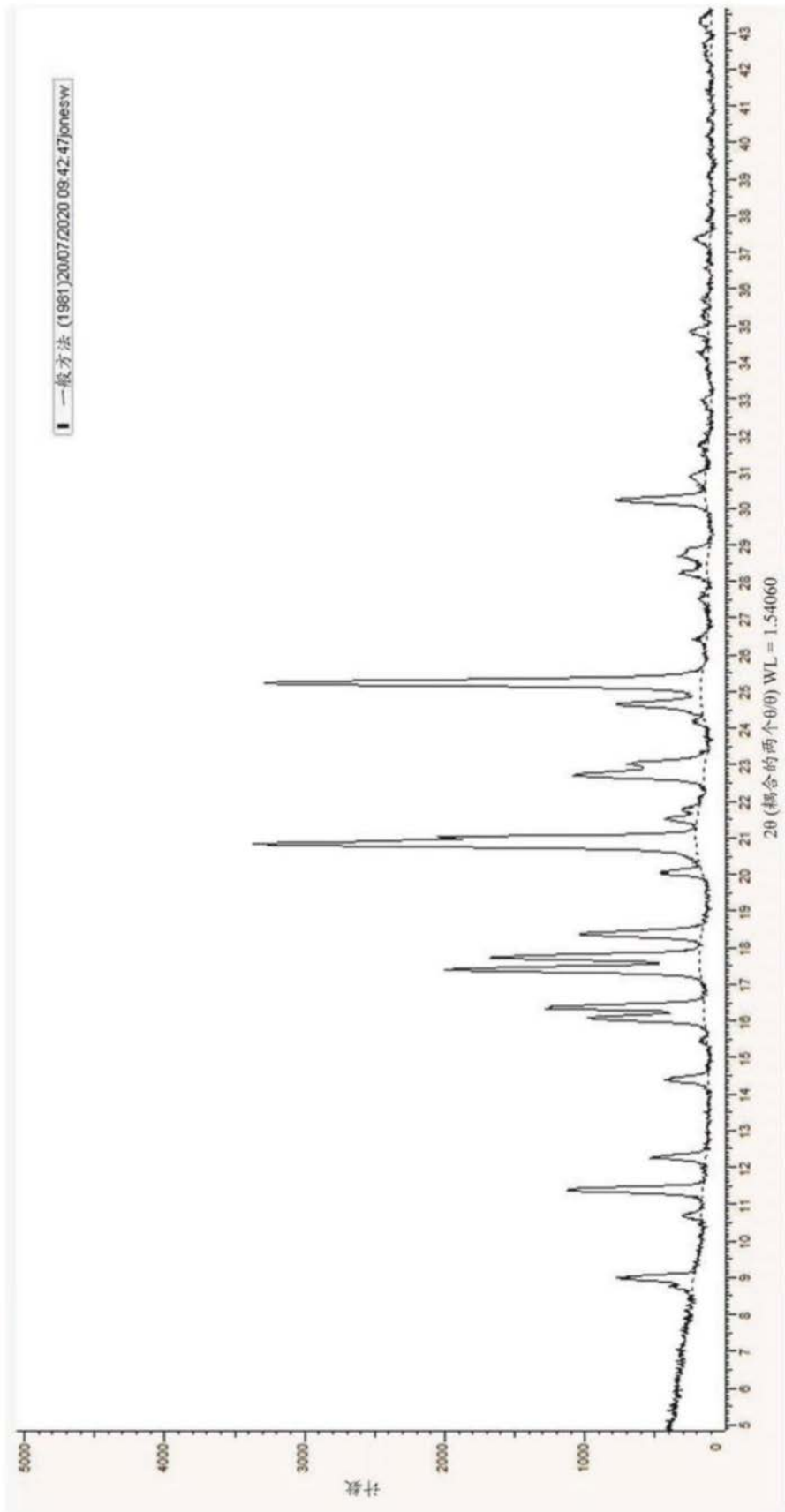


图7

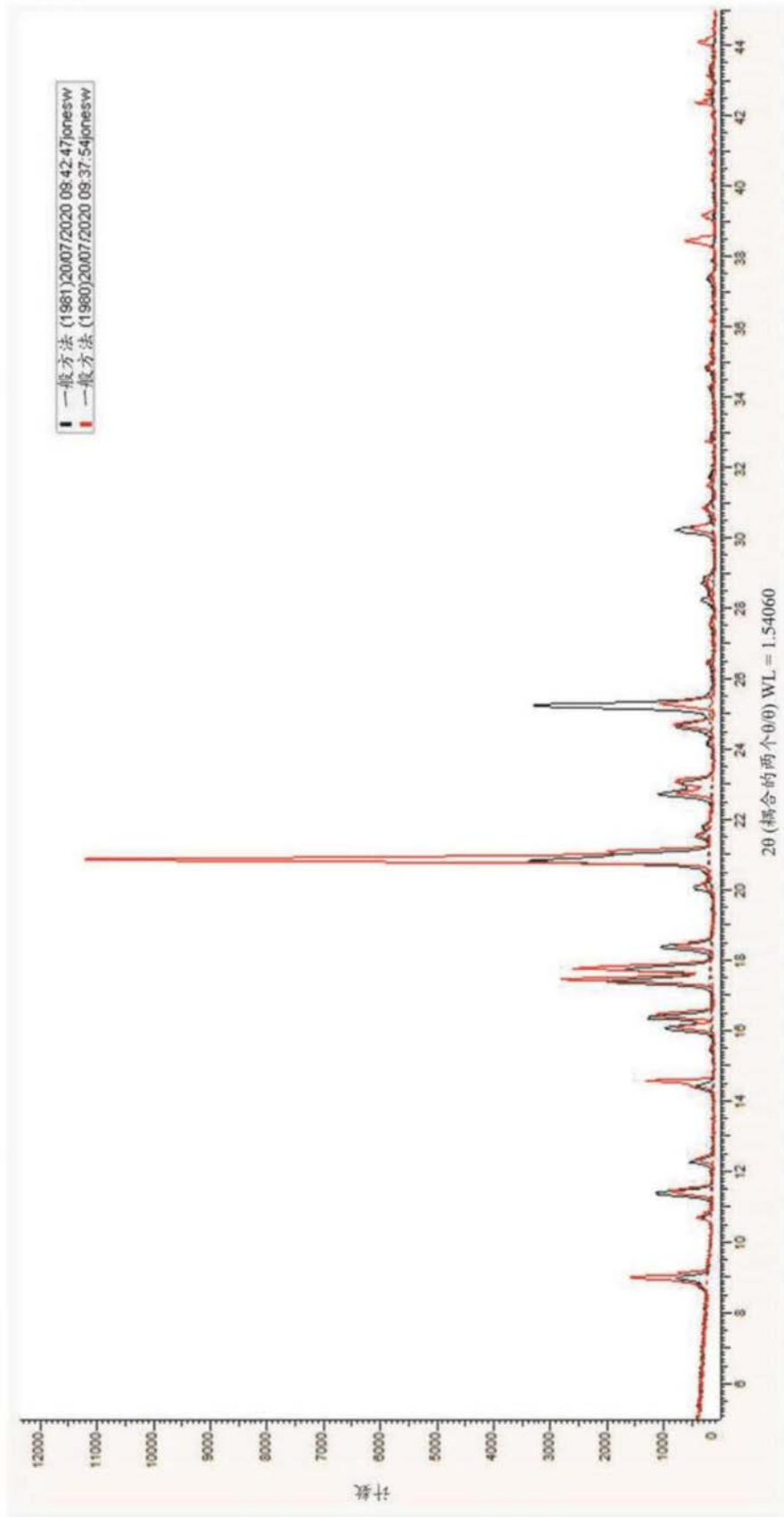


图8

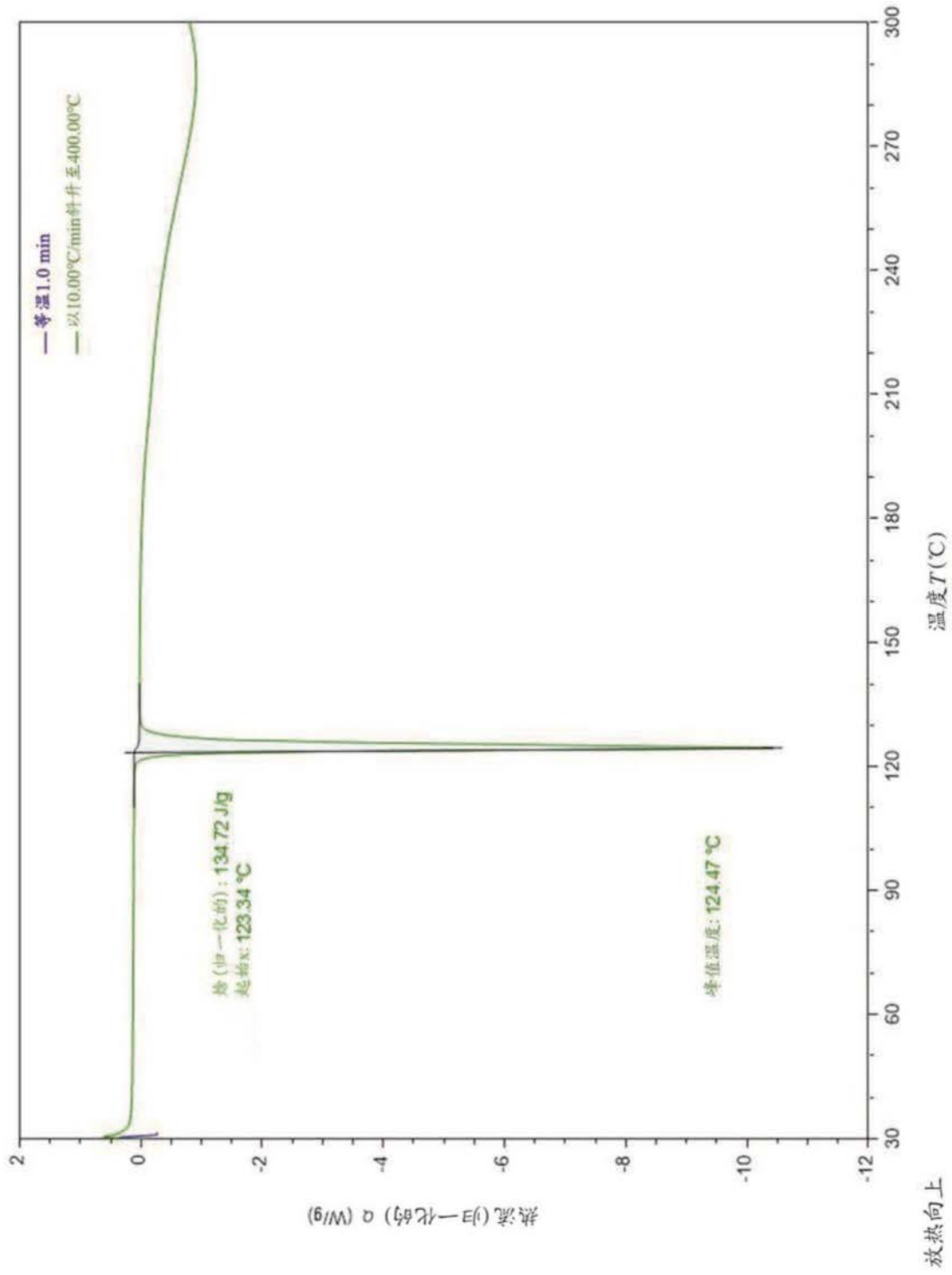


图9

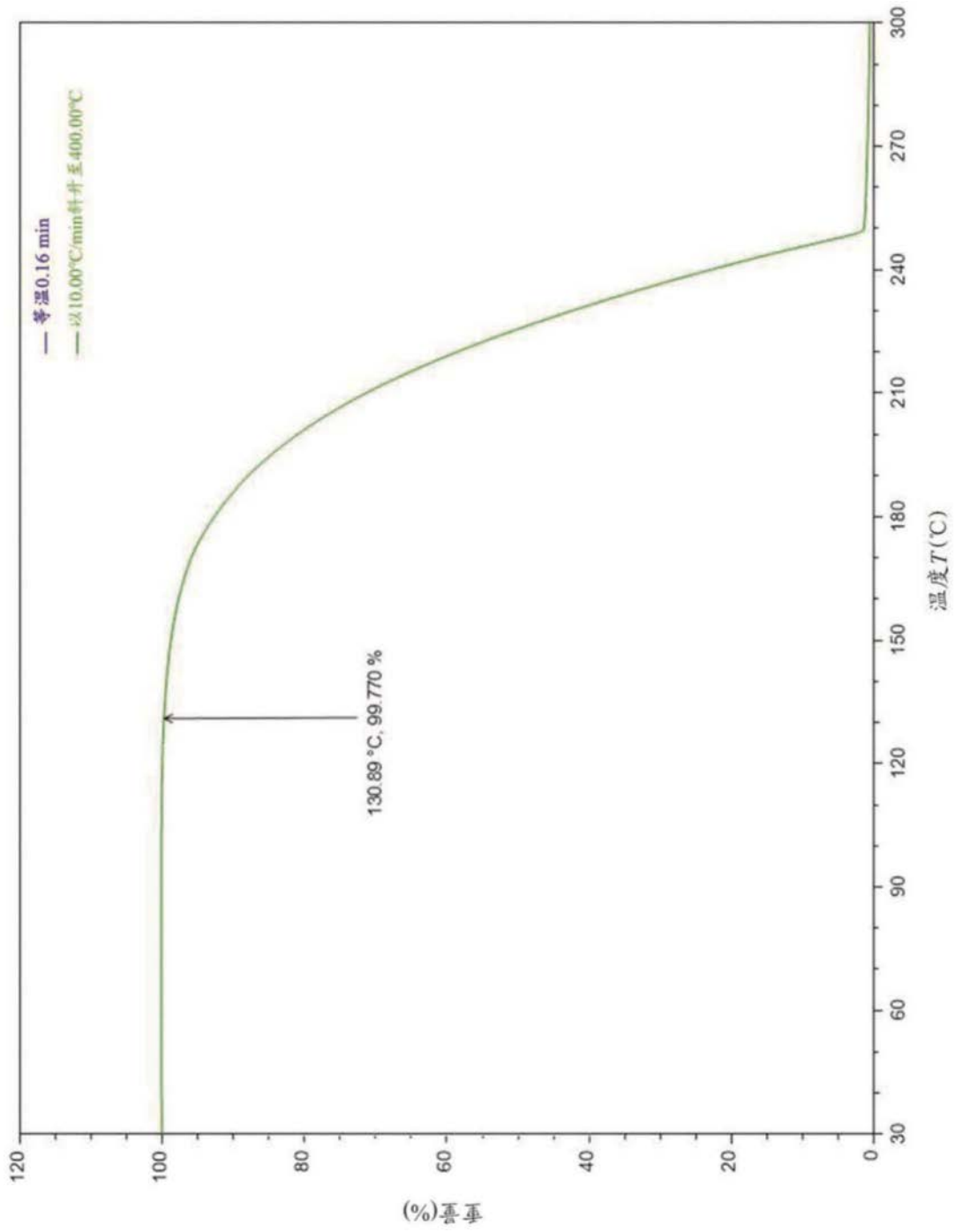


图10

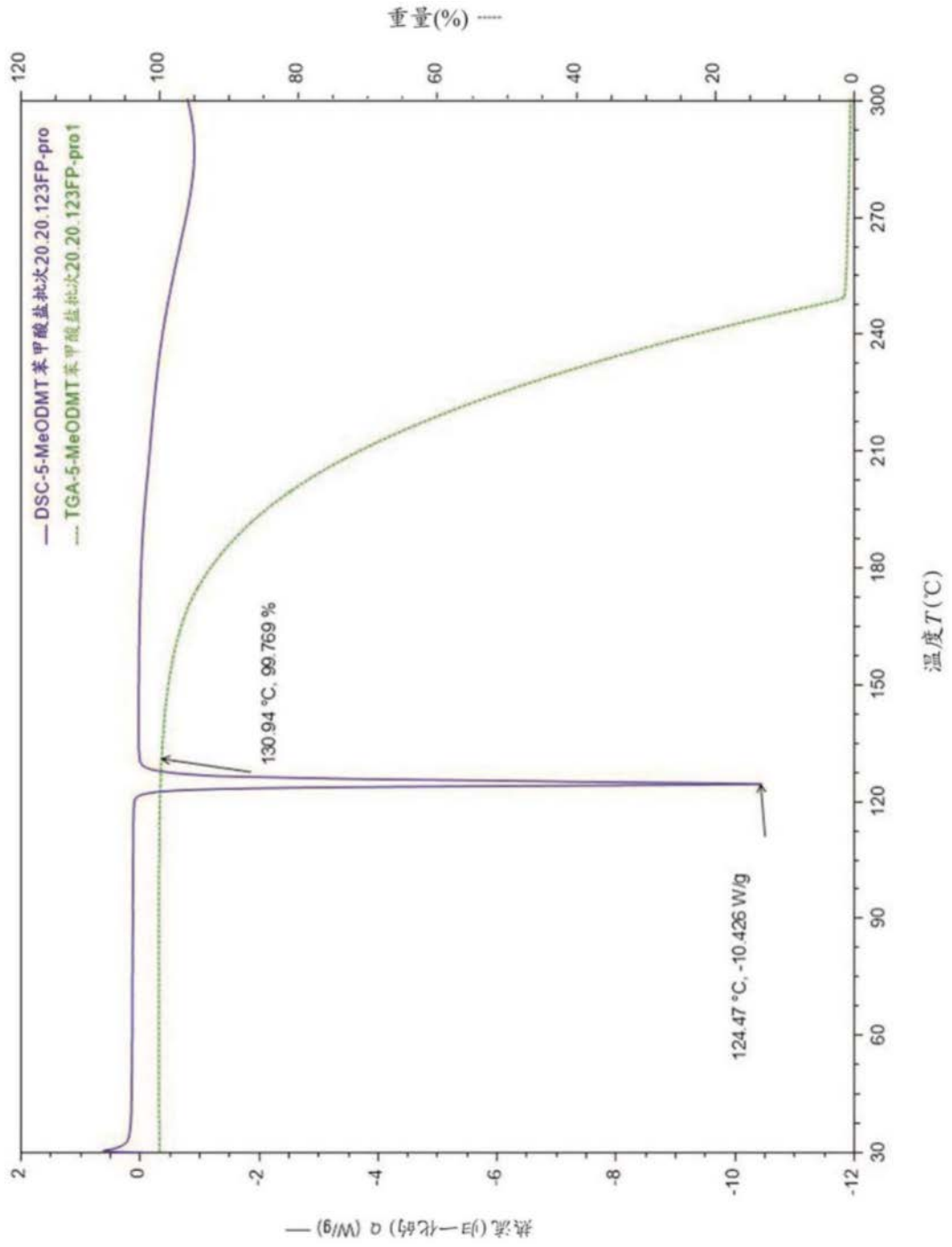


图11

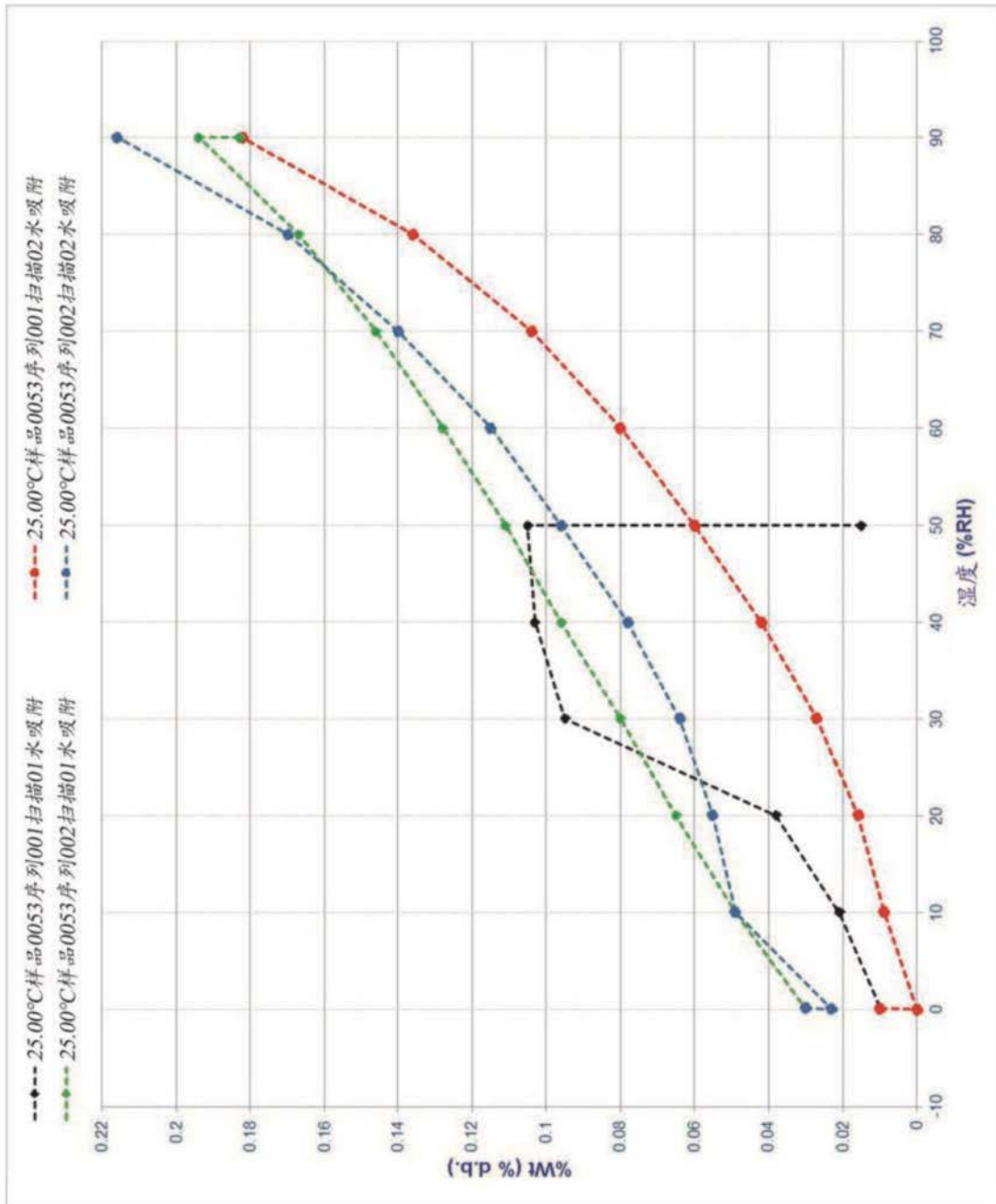
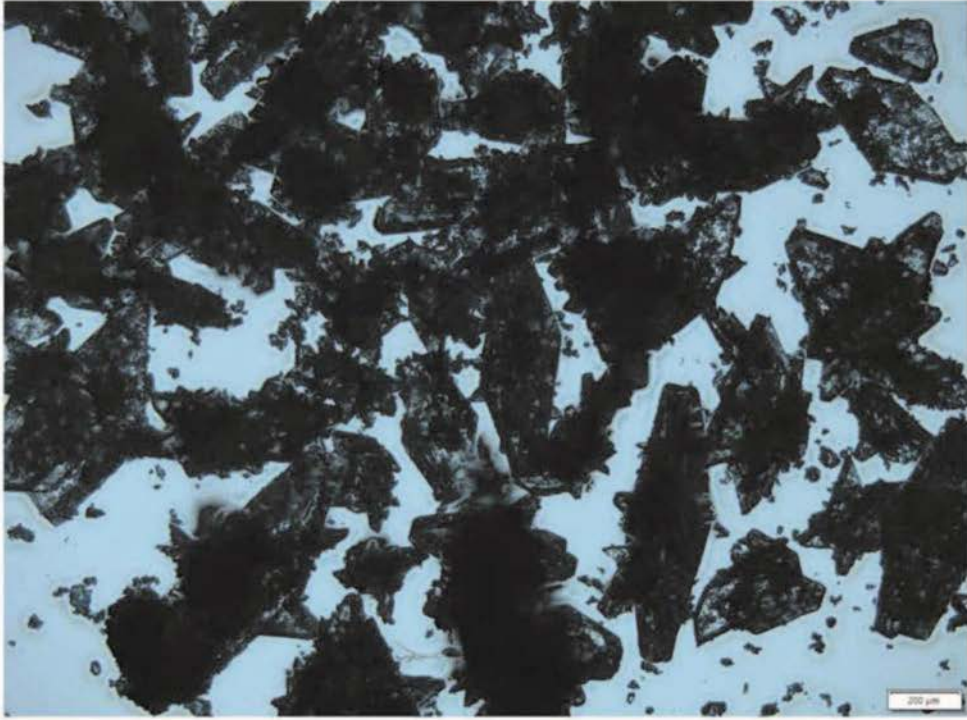


图12

(A)



(B)

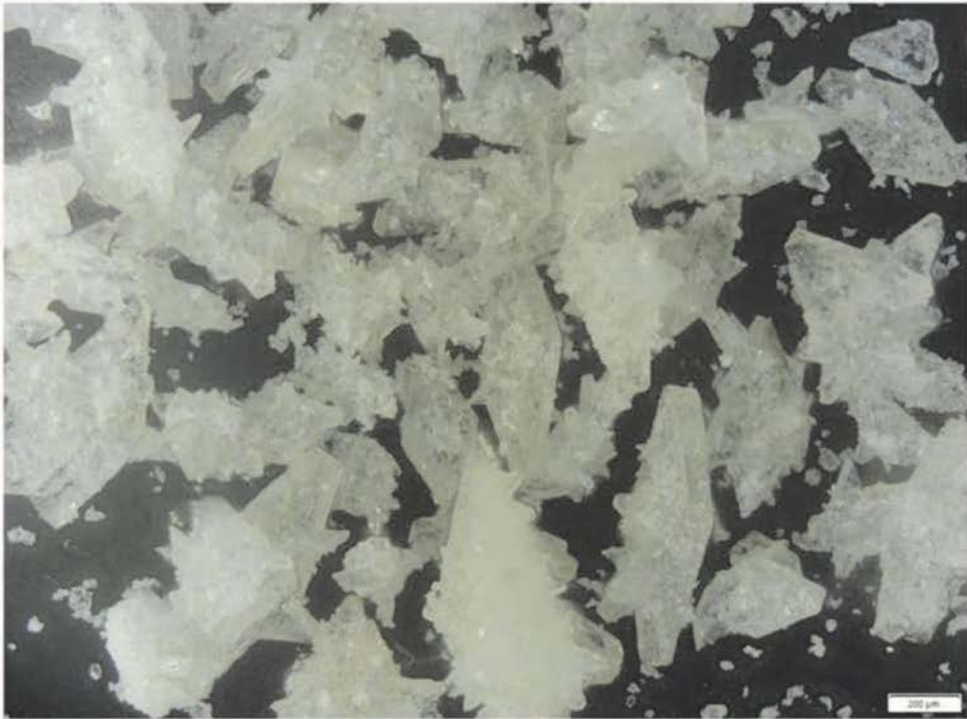
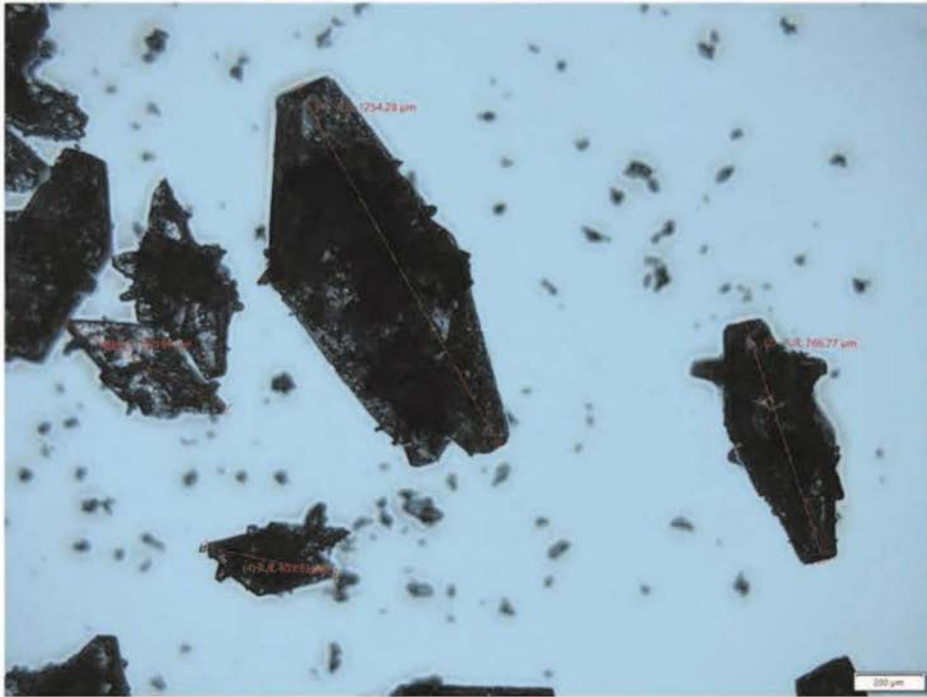


图13

(A)



(B)

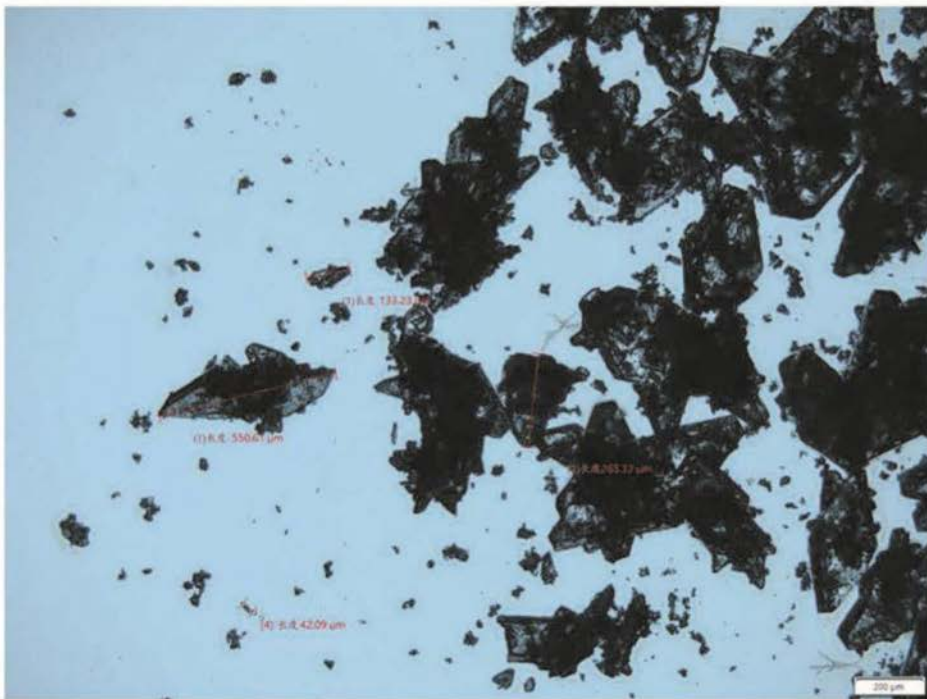
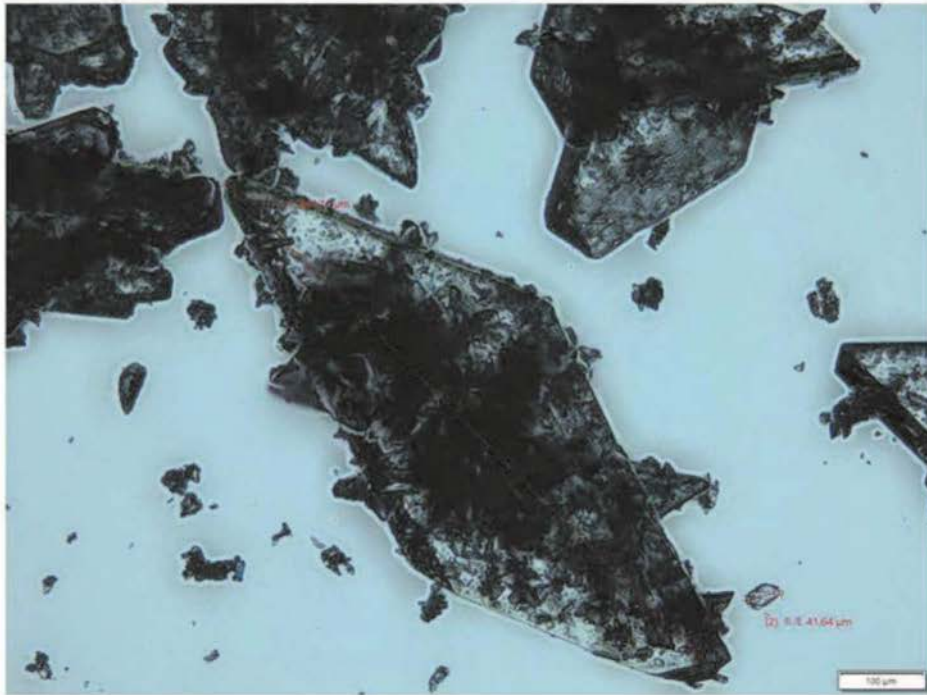


图14

(A)



(B)

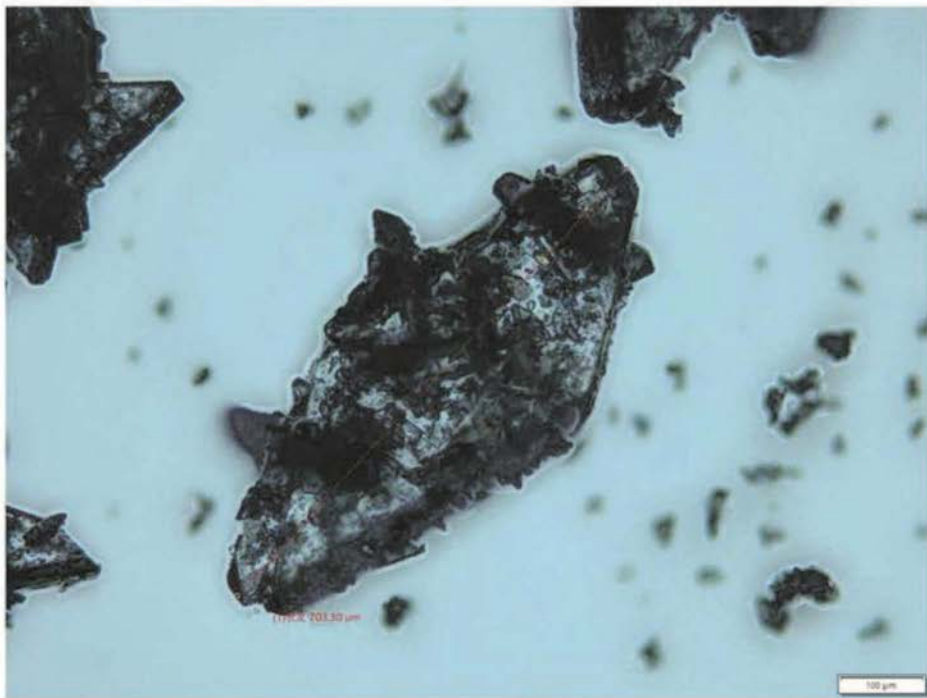


图15

(A)



(B)

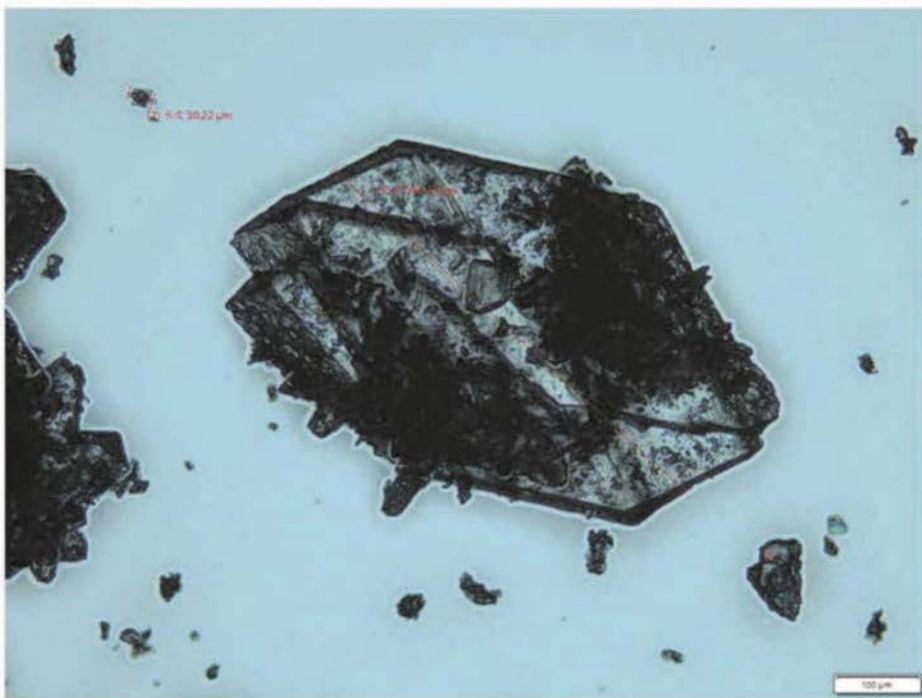


图16

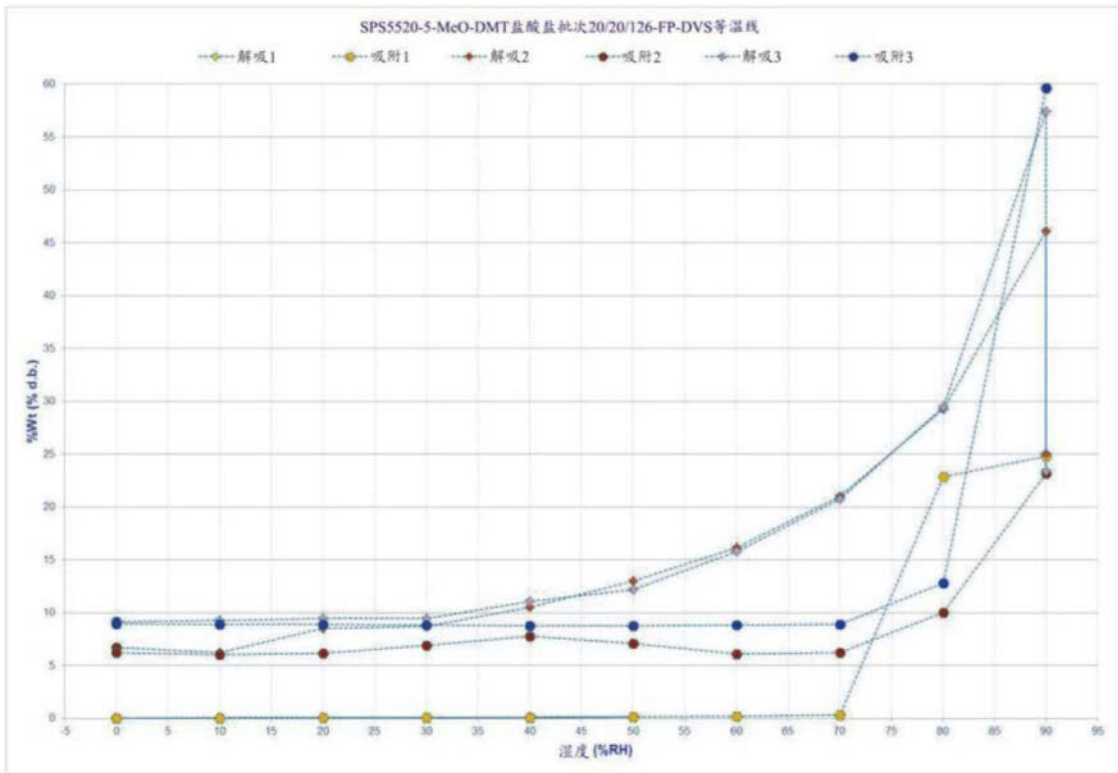


图17

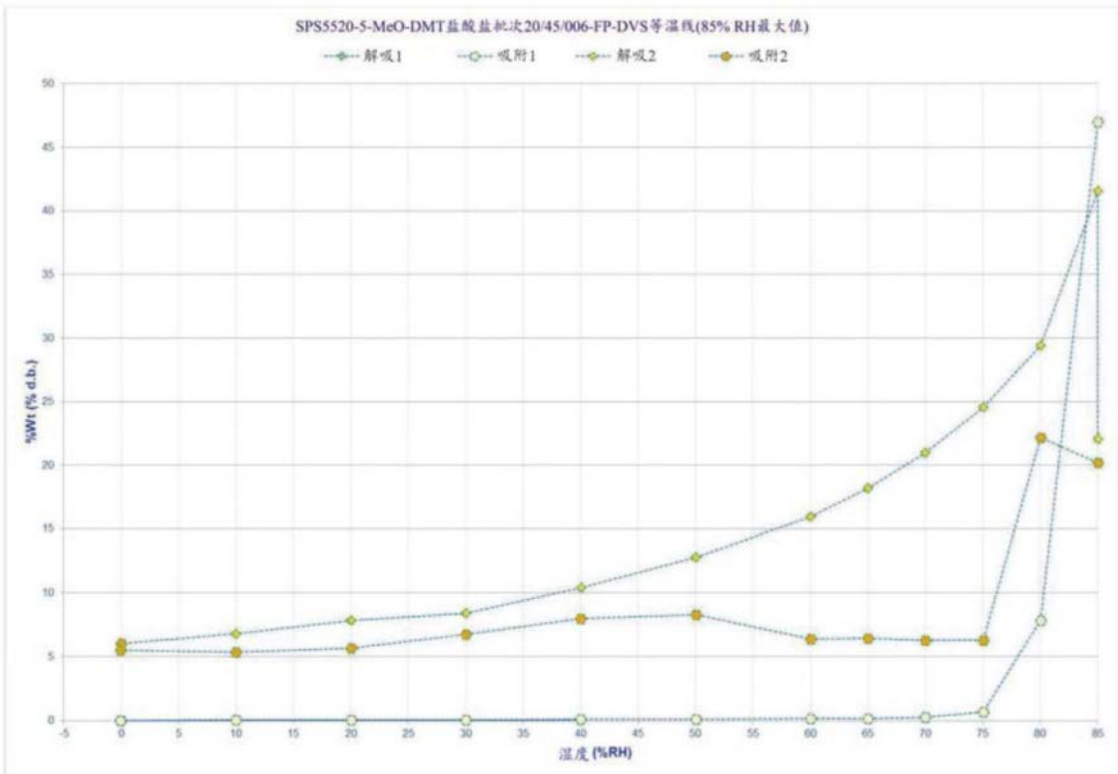


图18

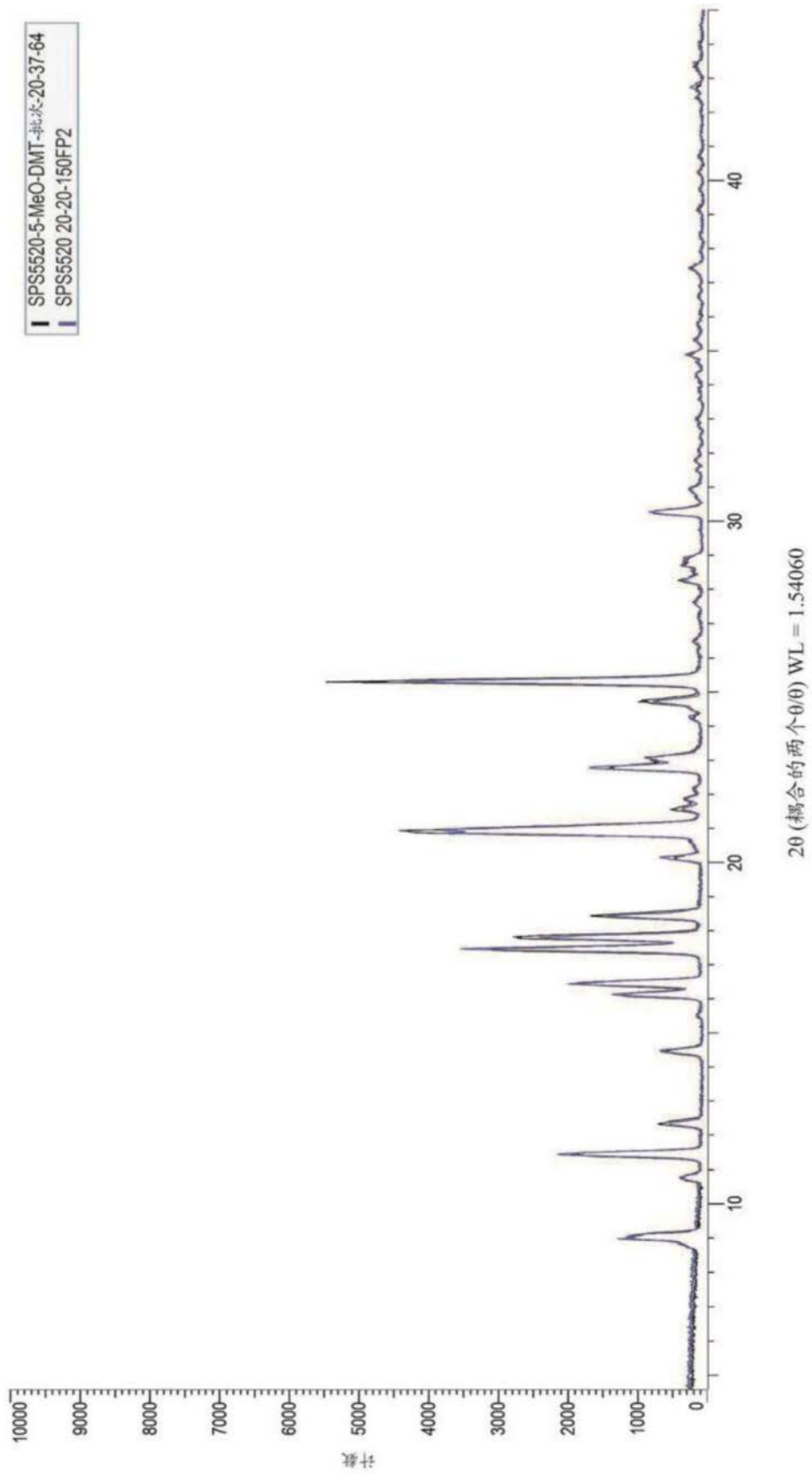


图19

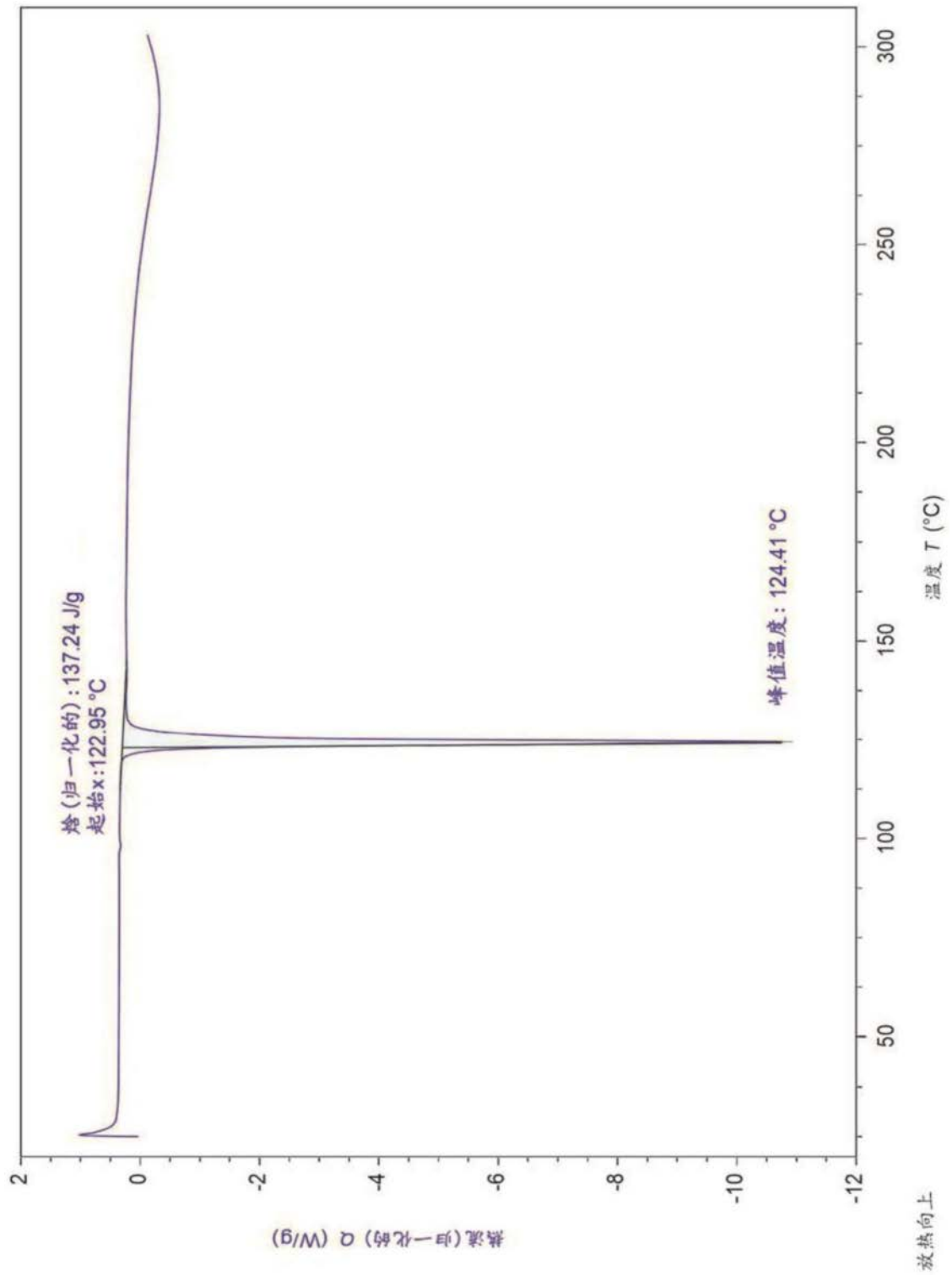


图20

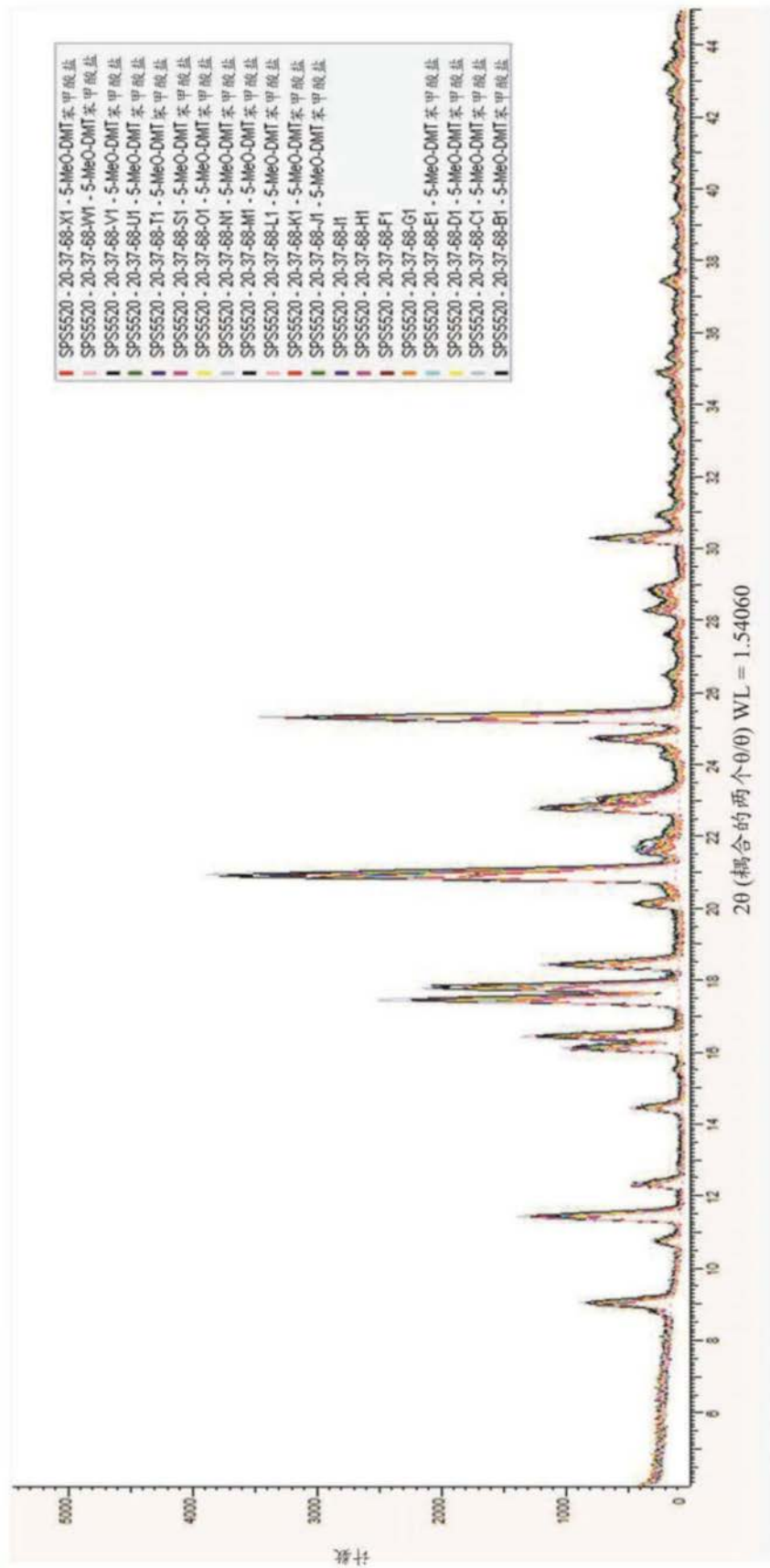


图21

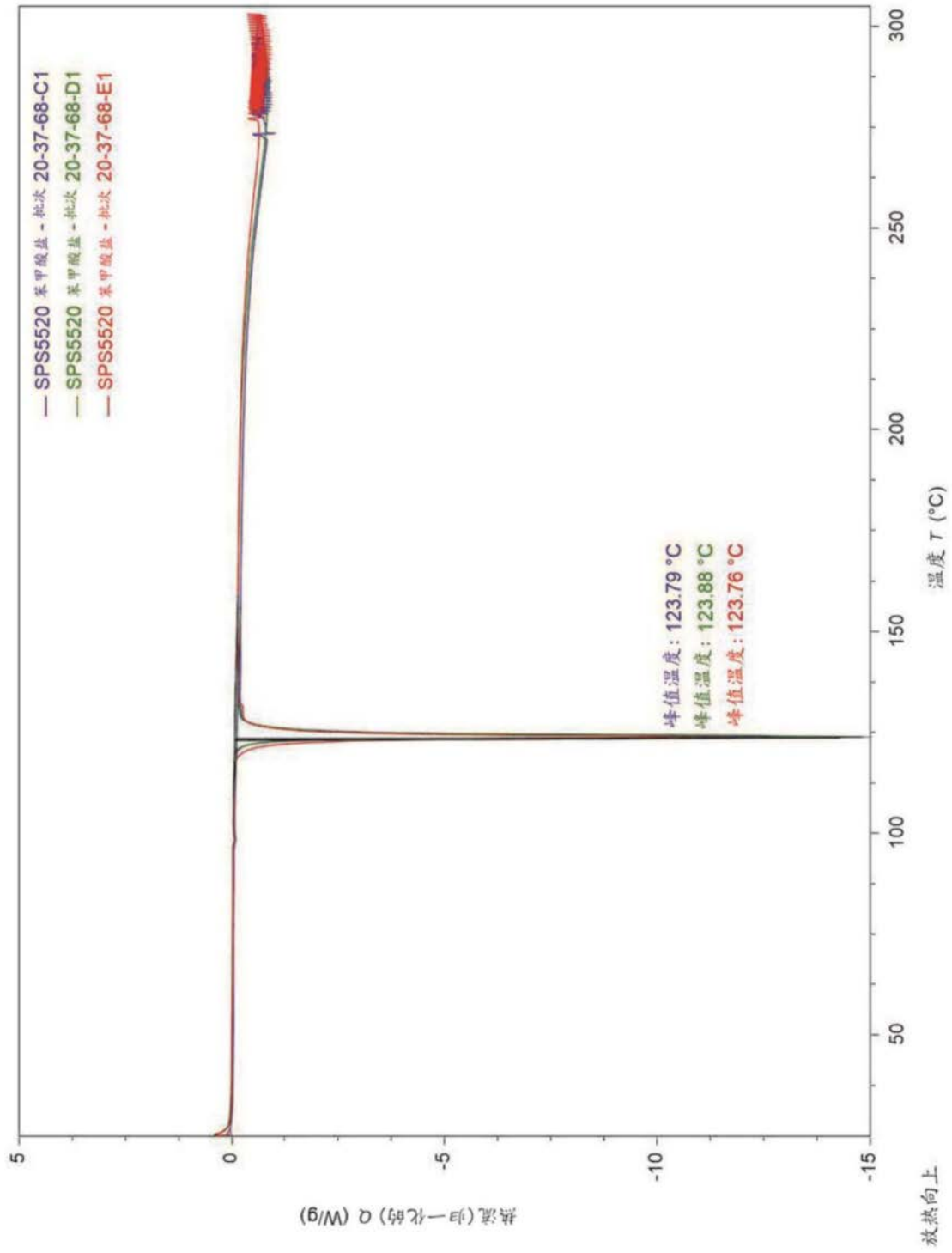


图22

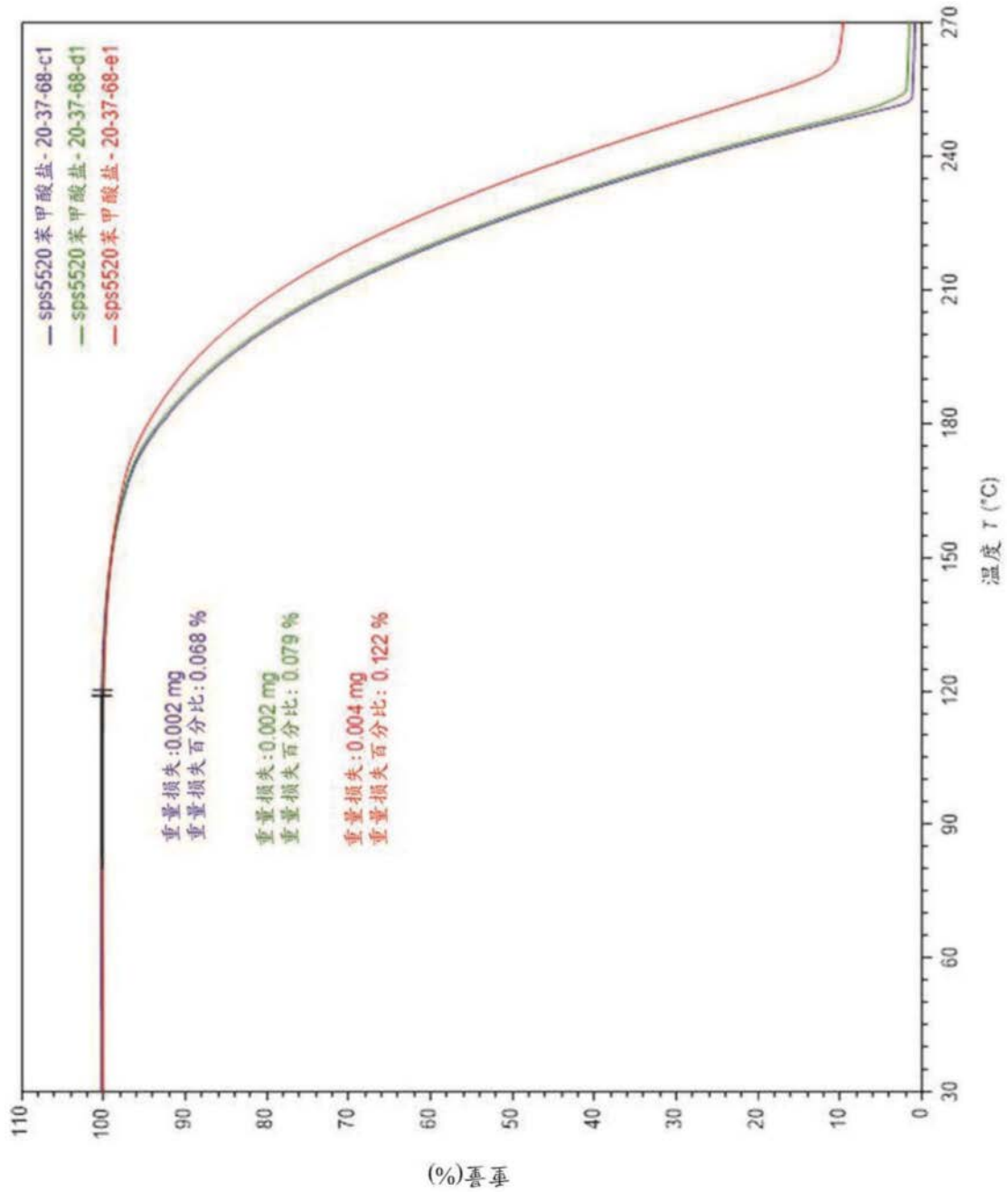


图23

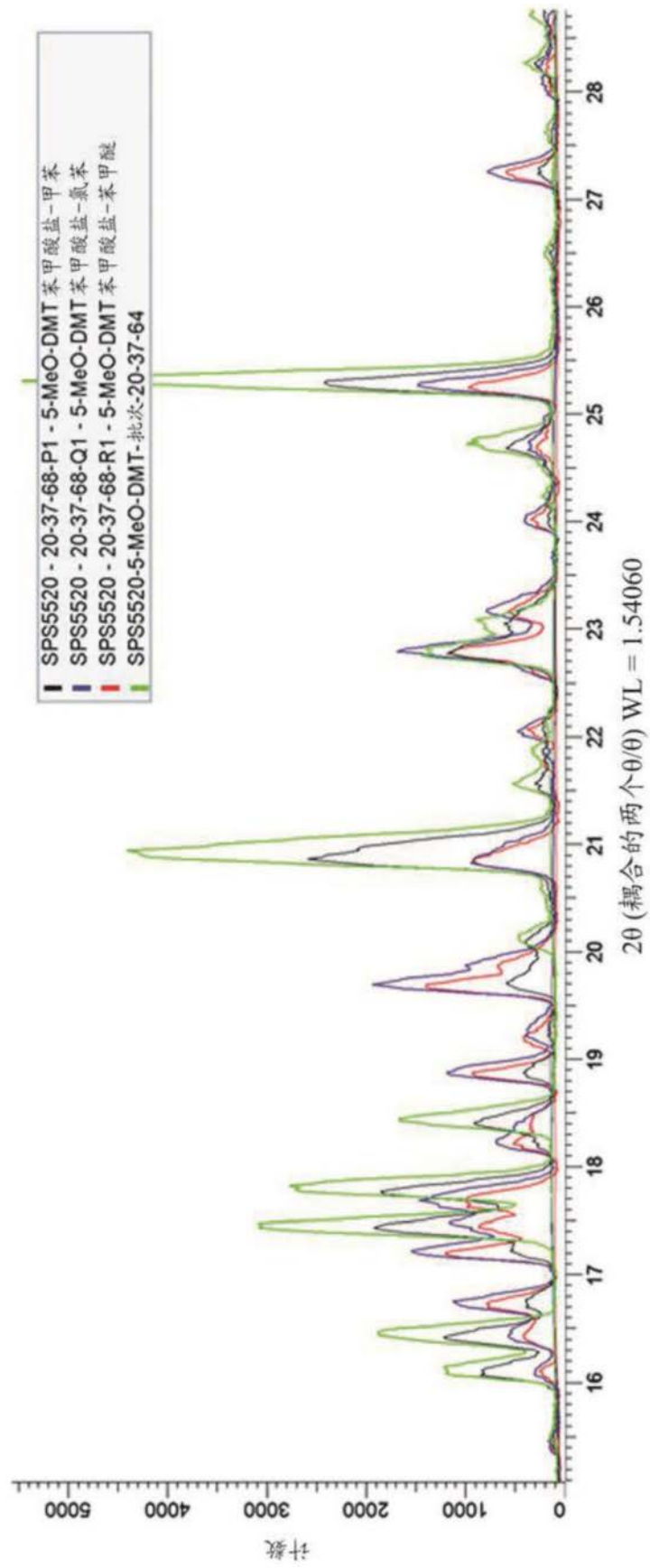


图24

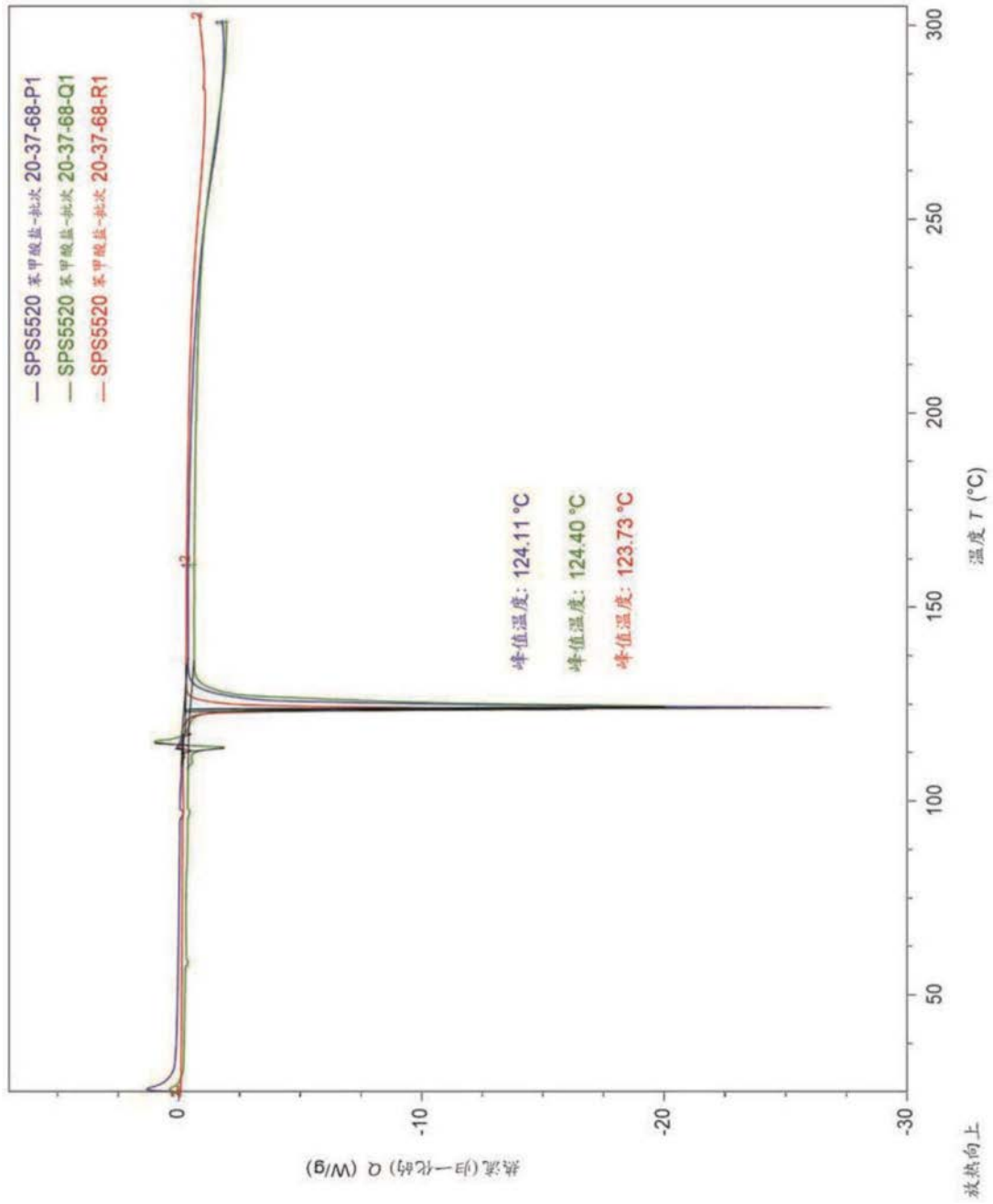


图25

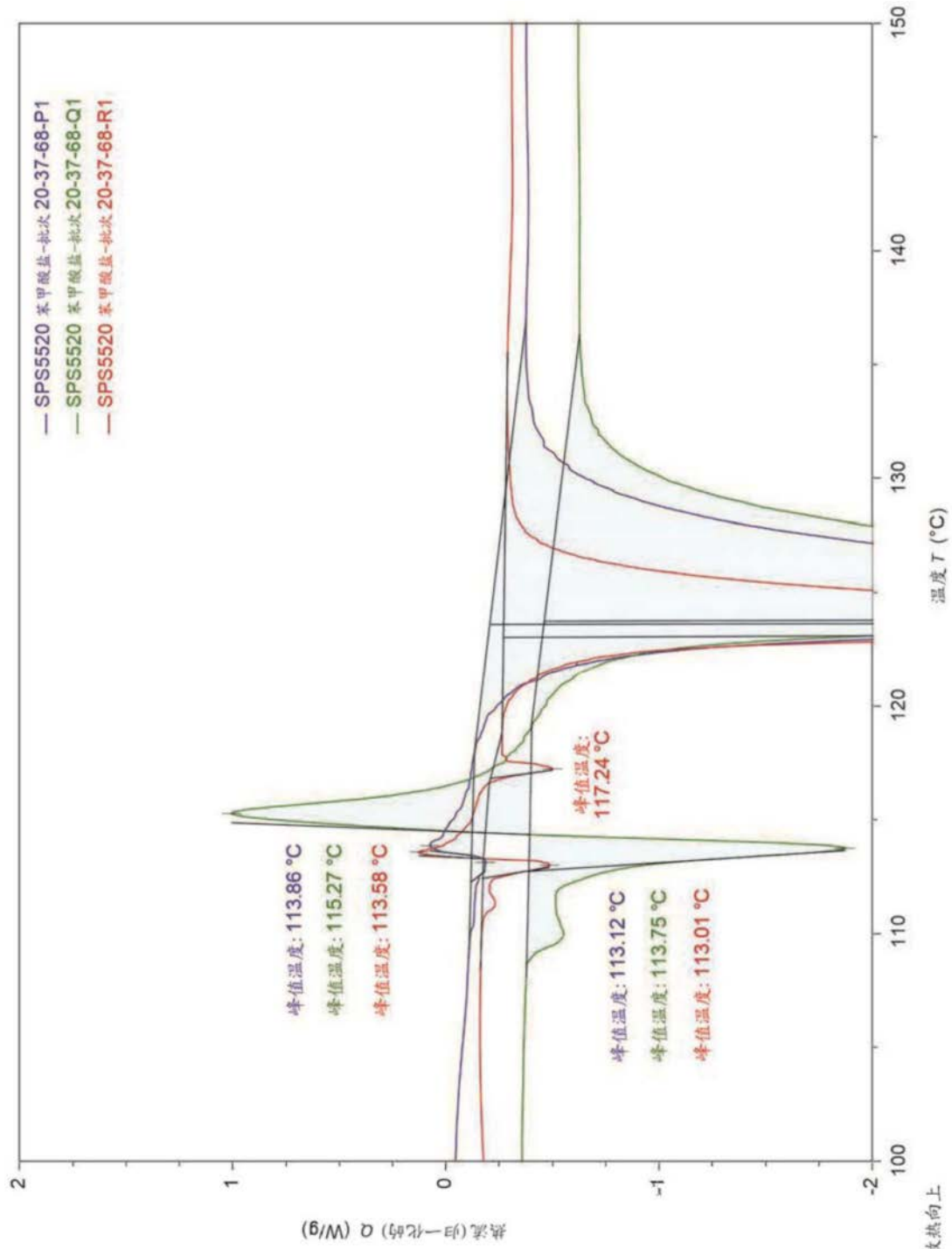


图26

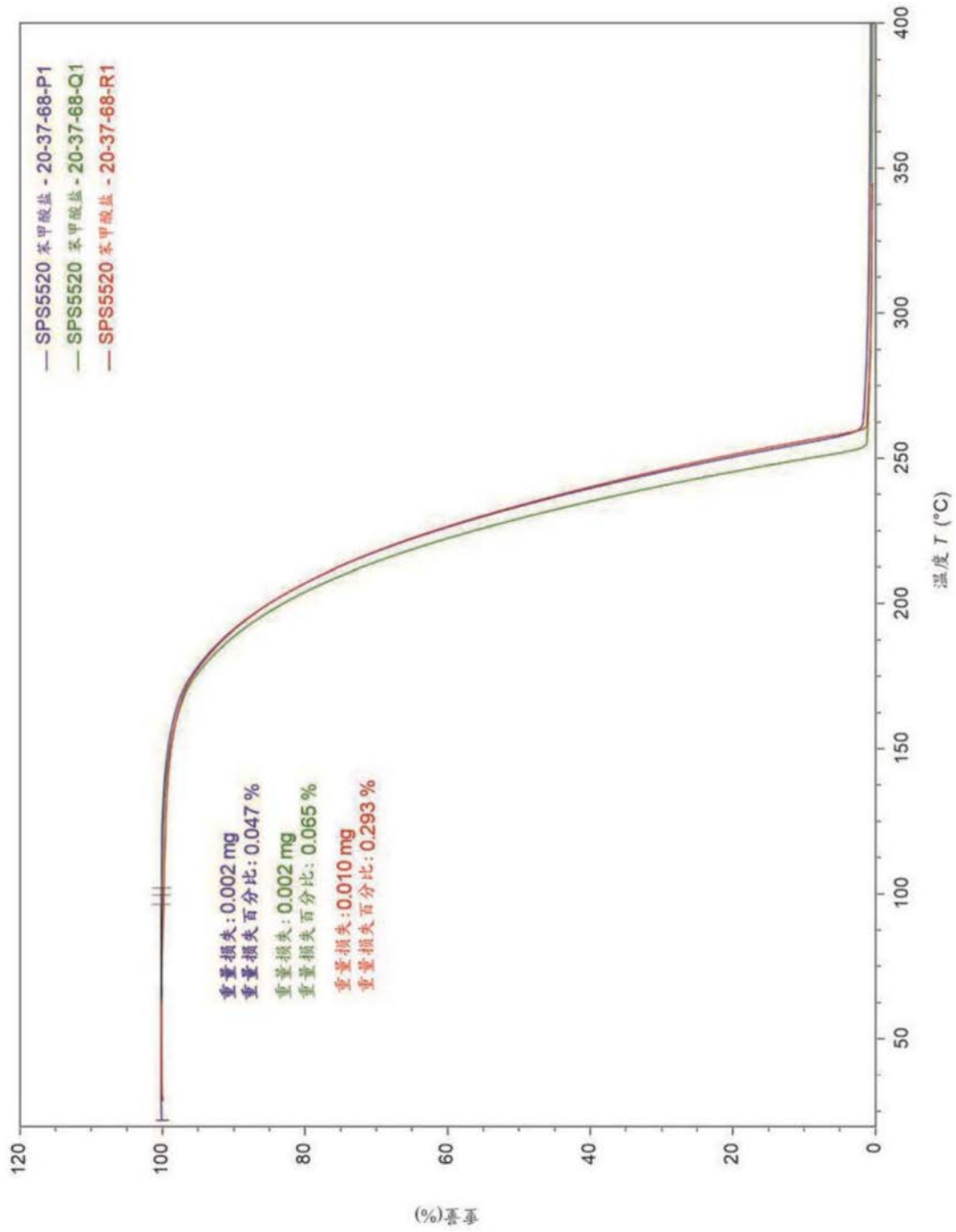


图27

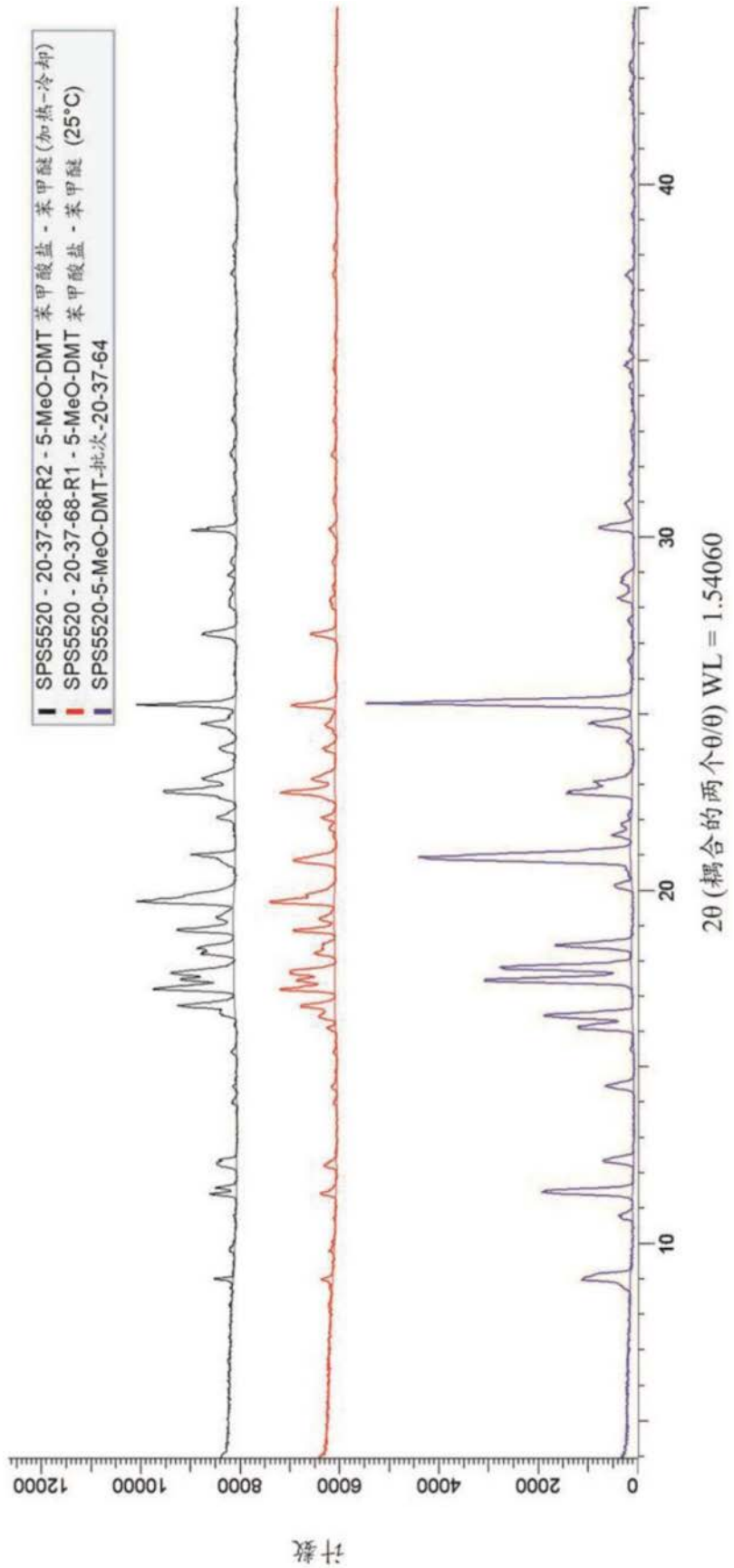


图28

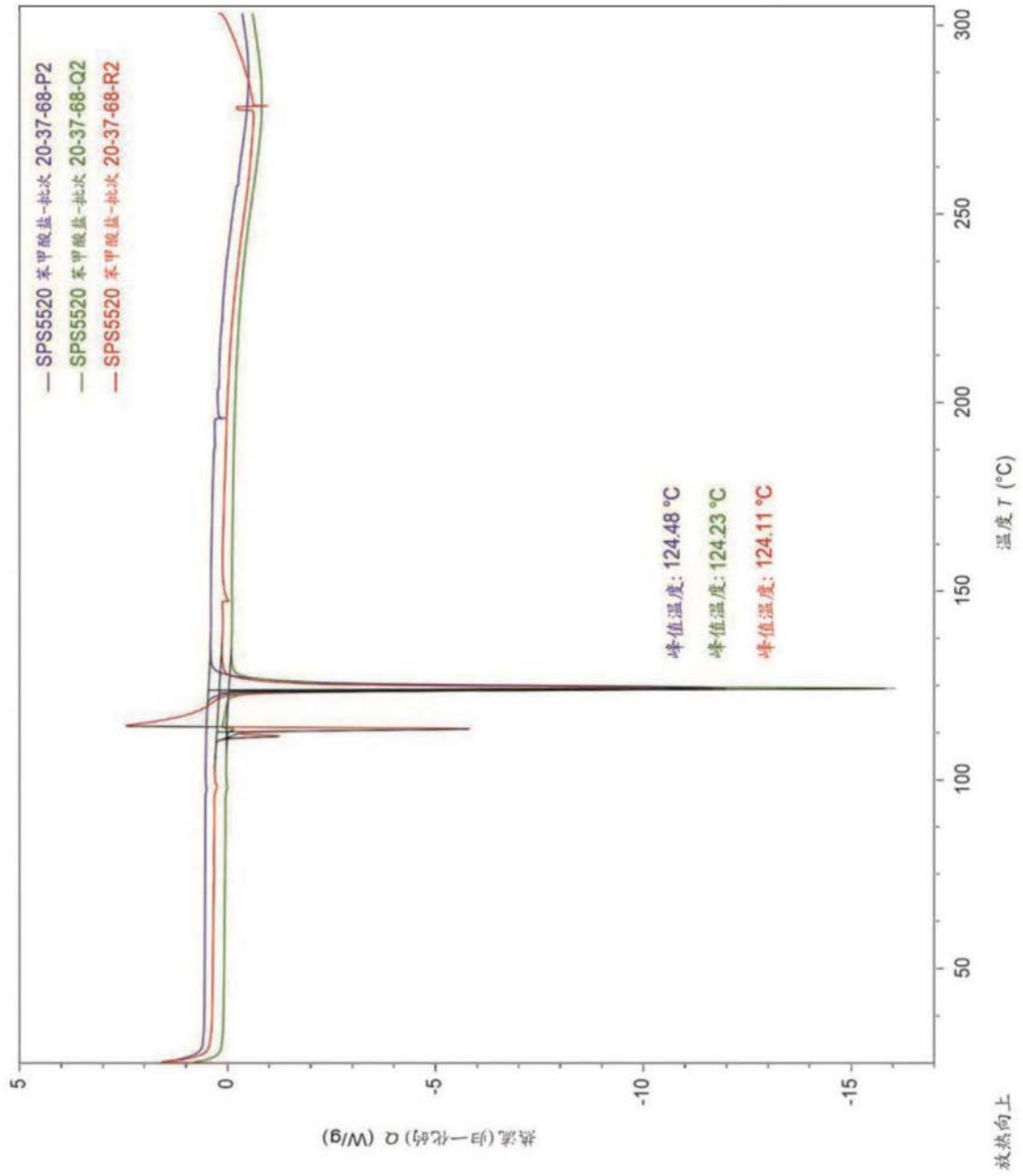


图29

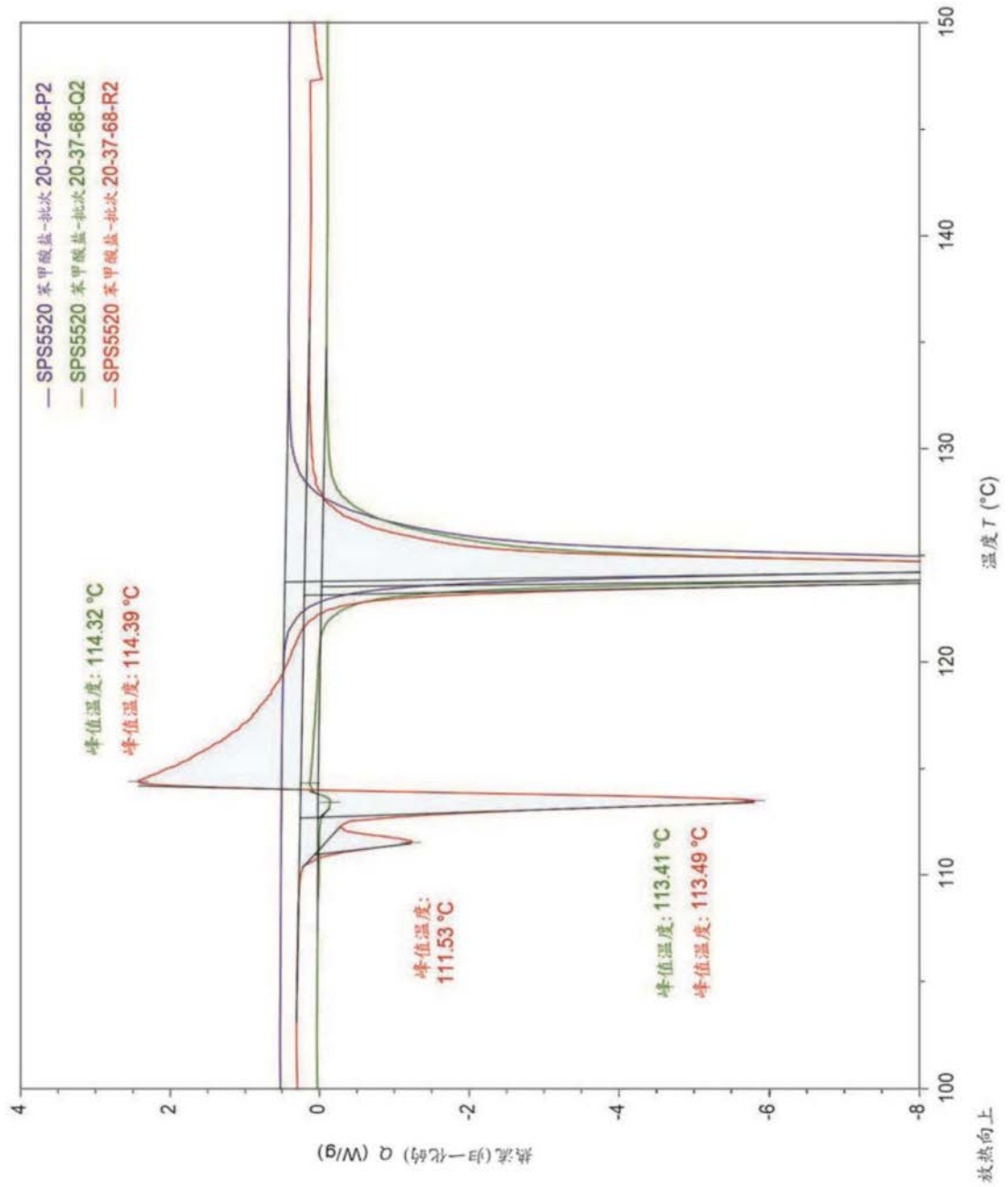


图30

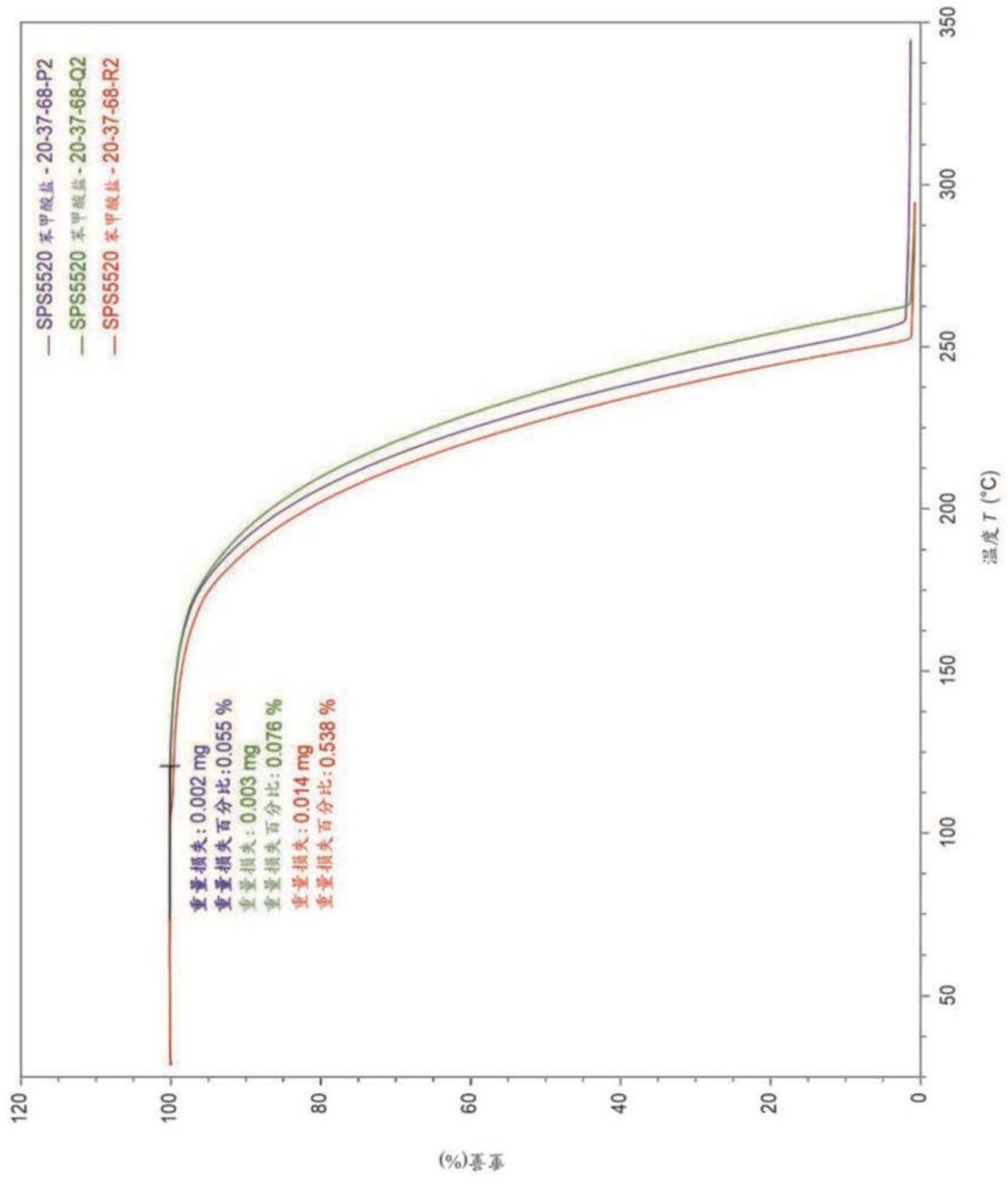


图31

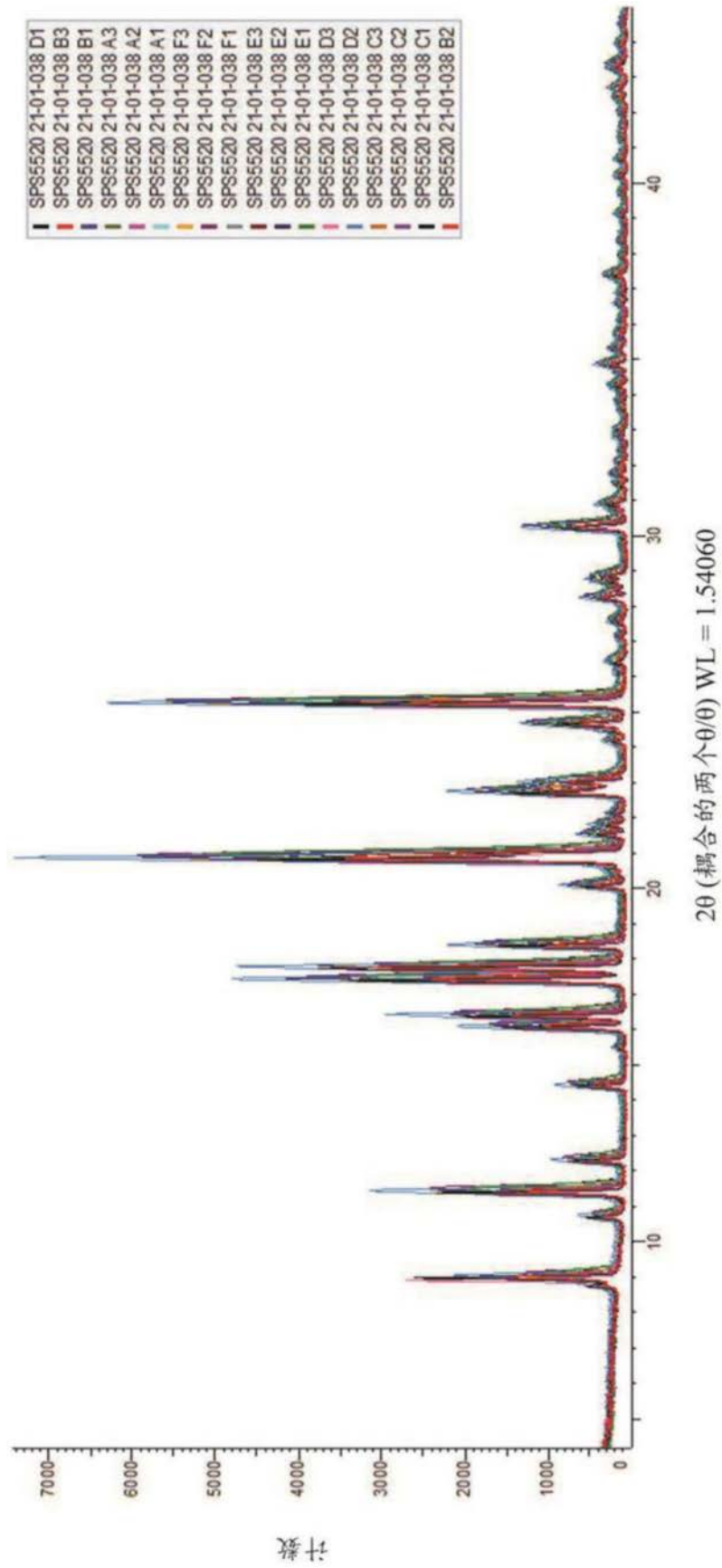


图32

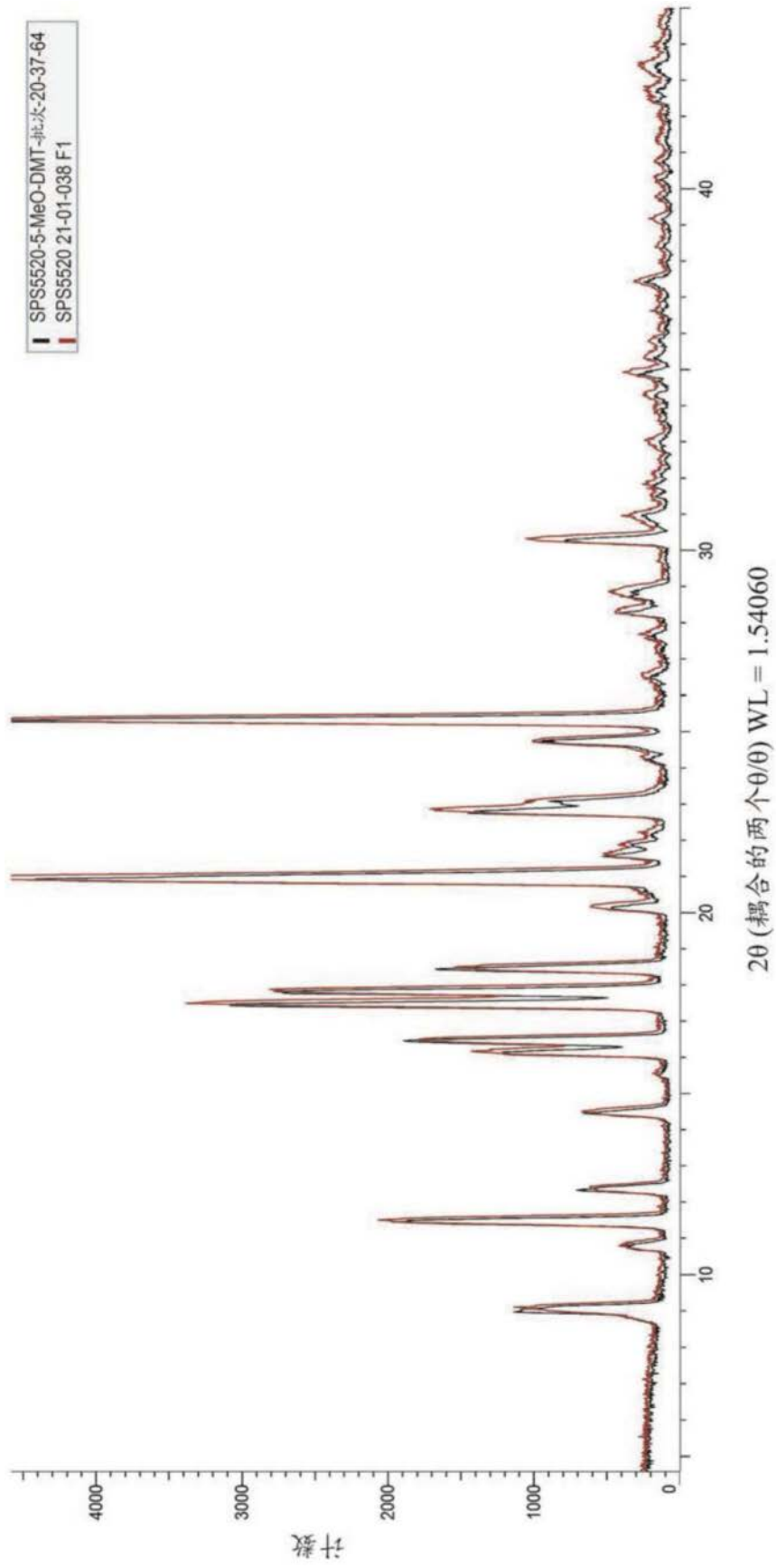


图33

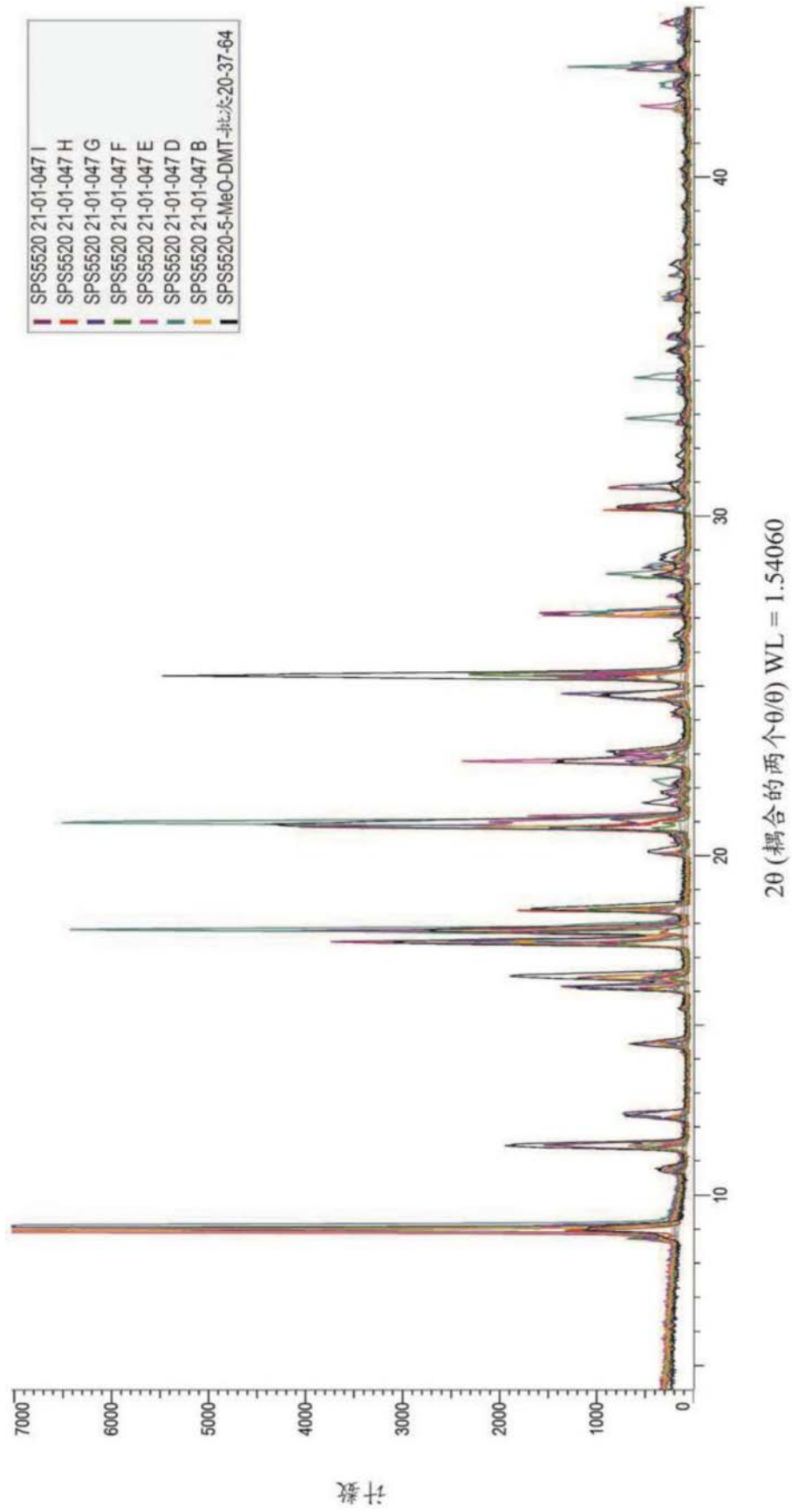


图34

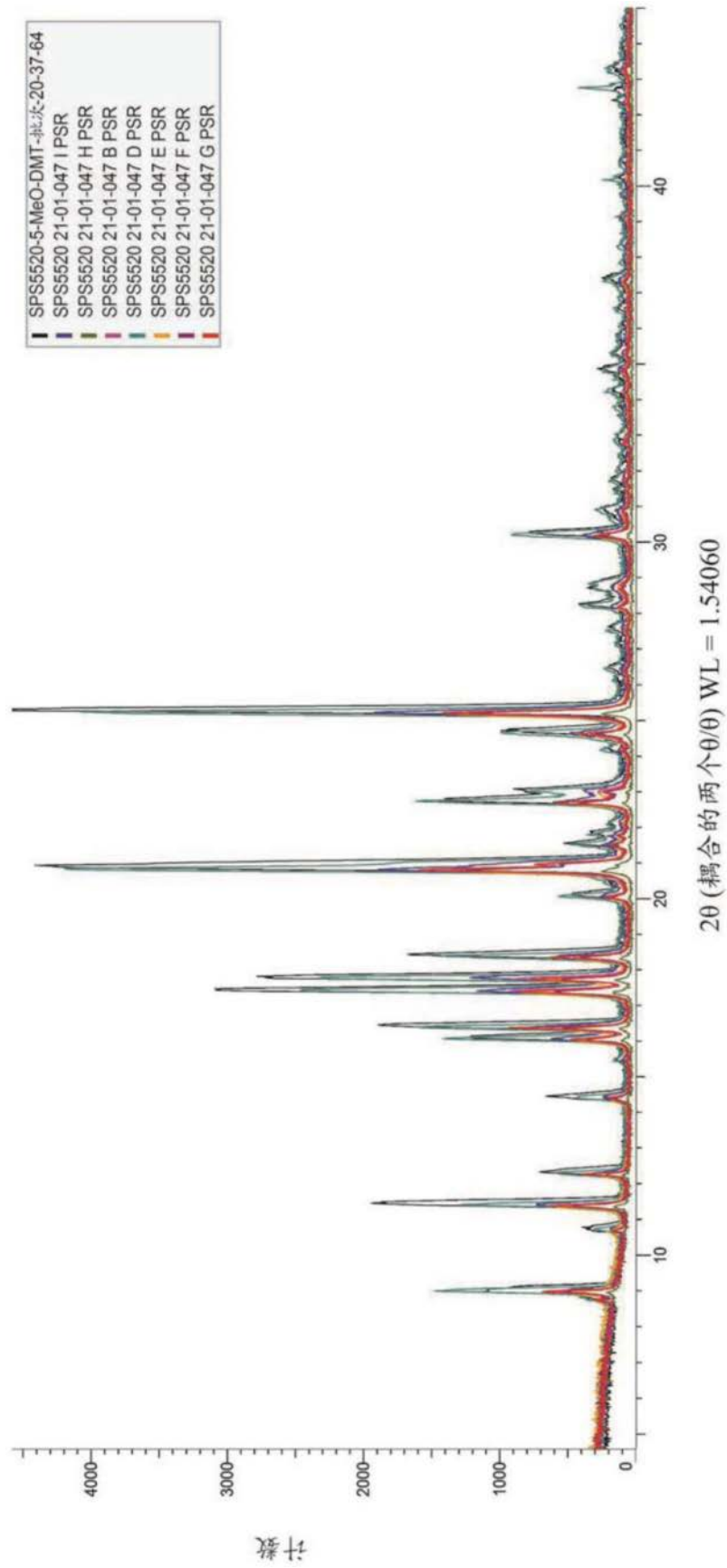


图35

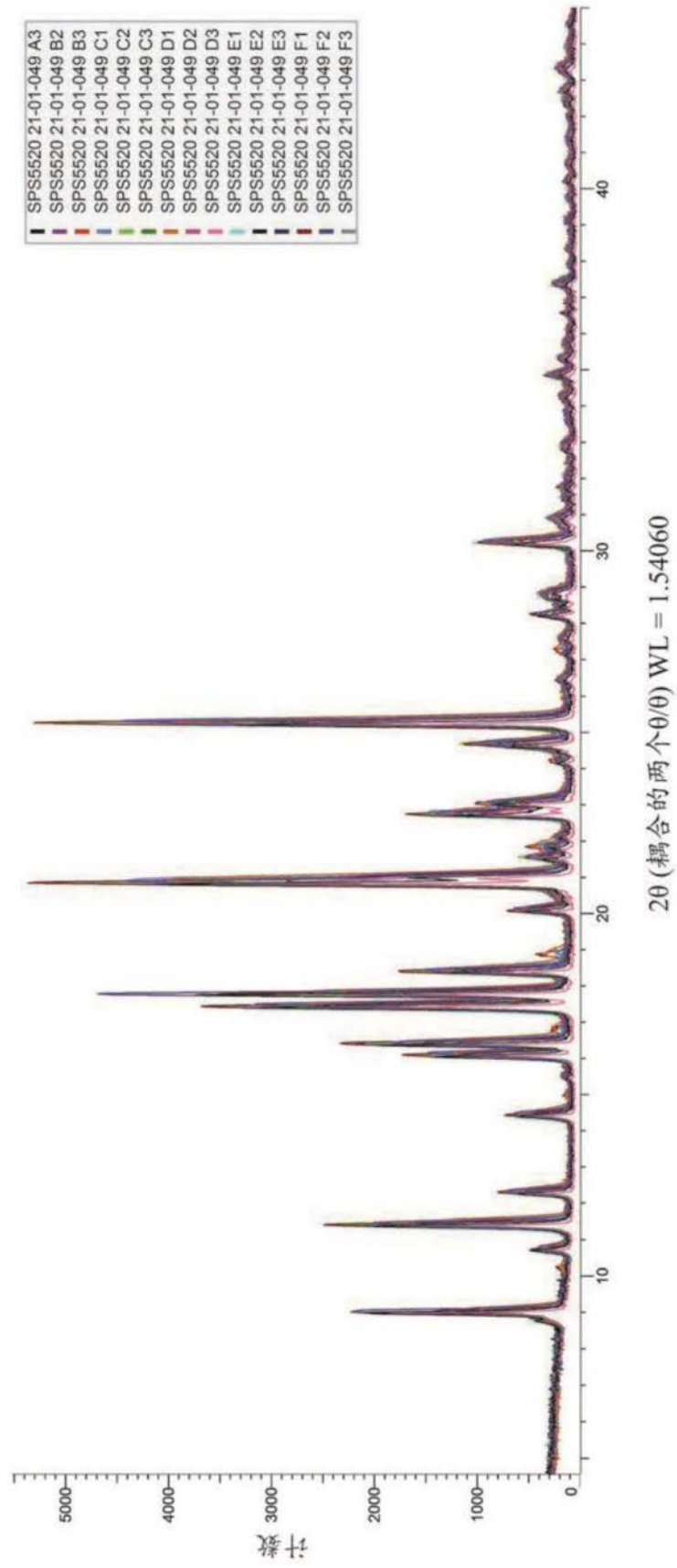


图36

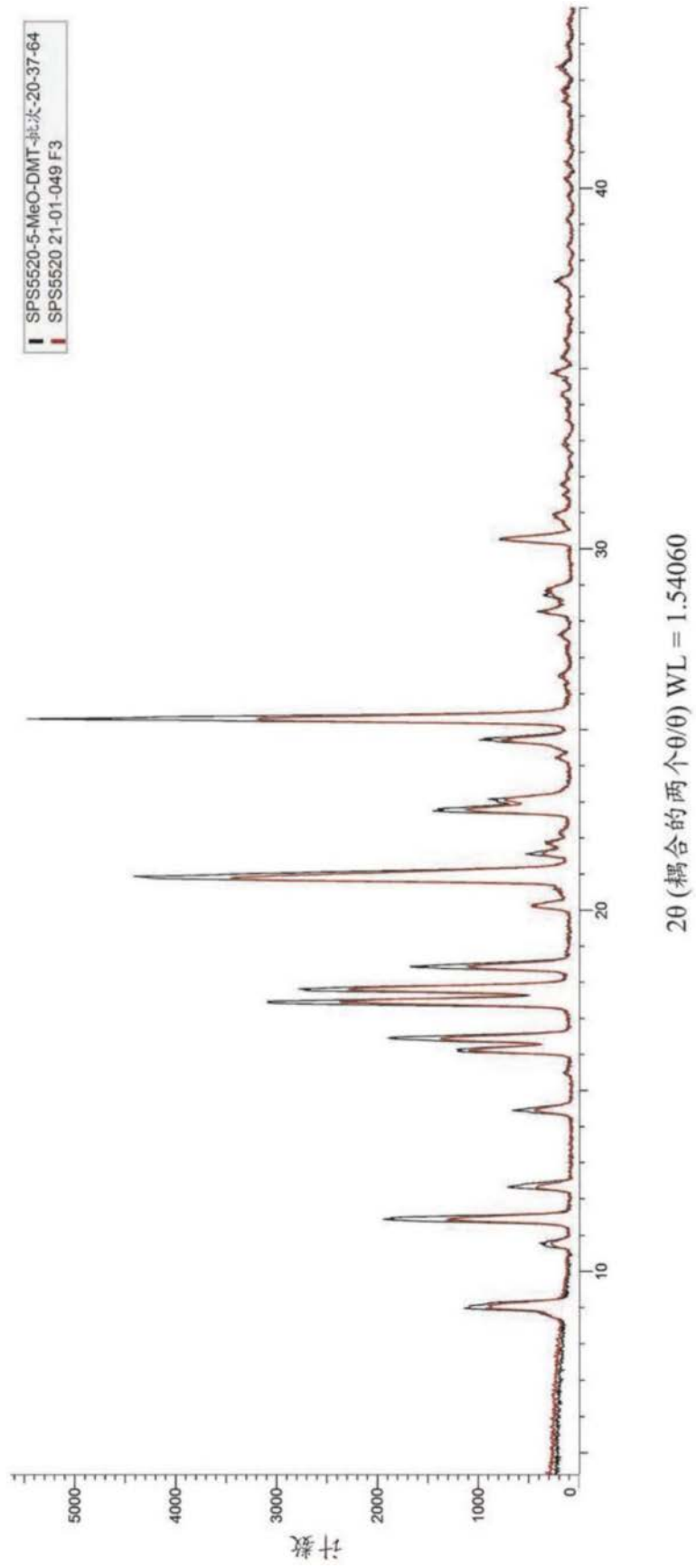


图37

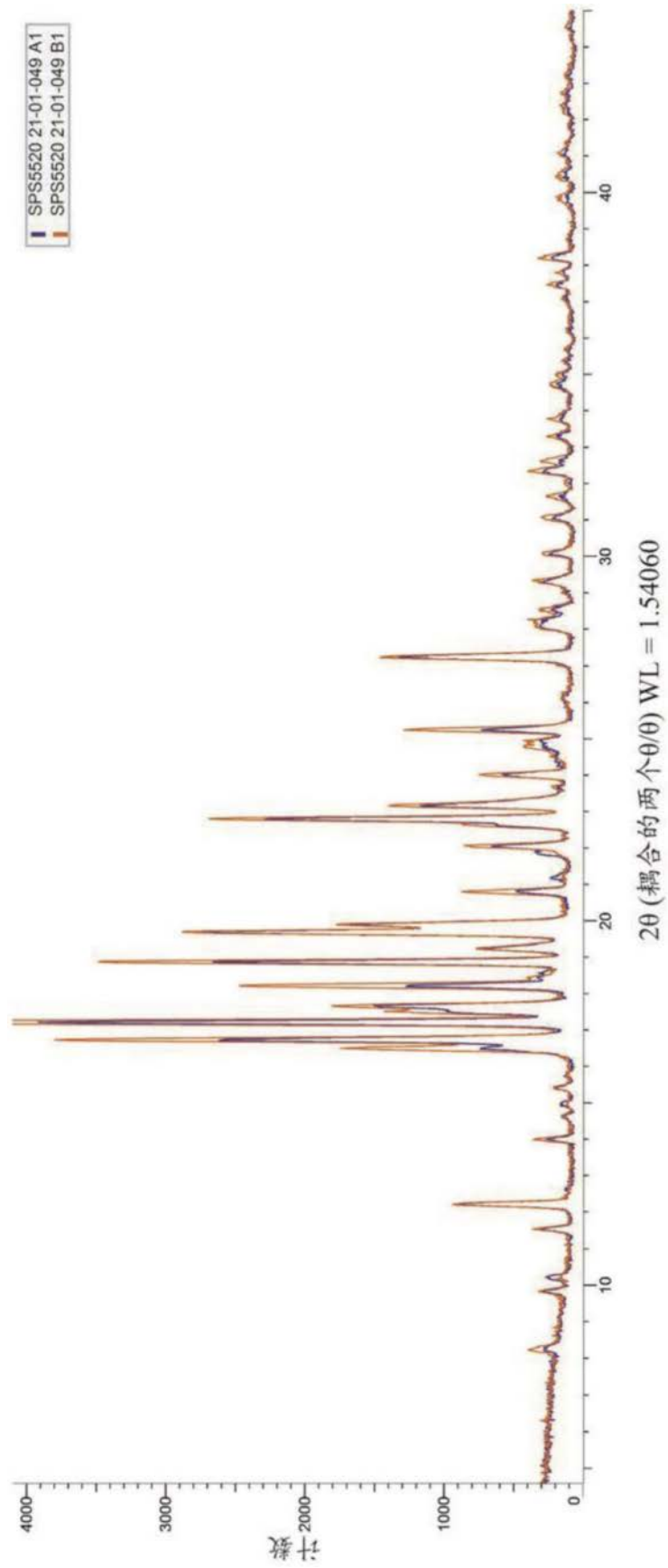


图38

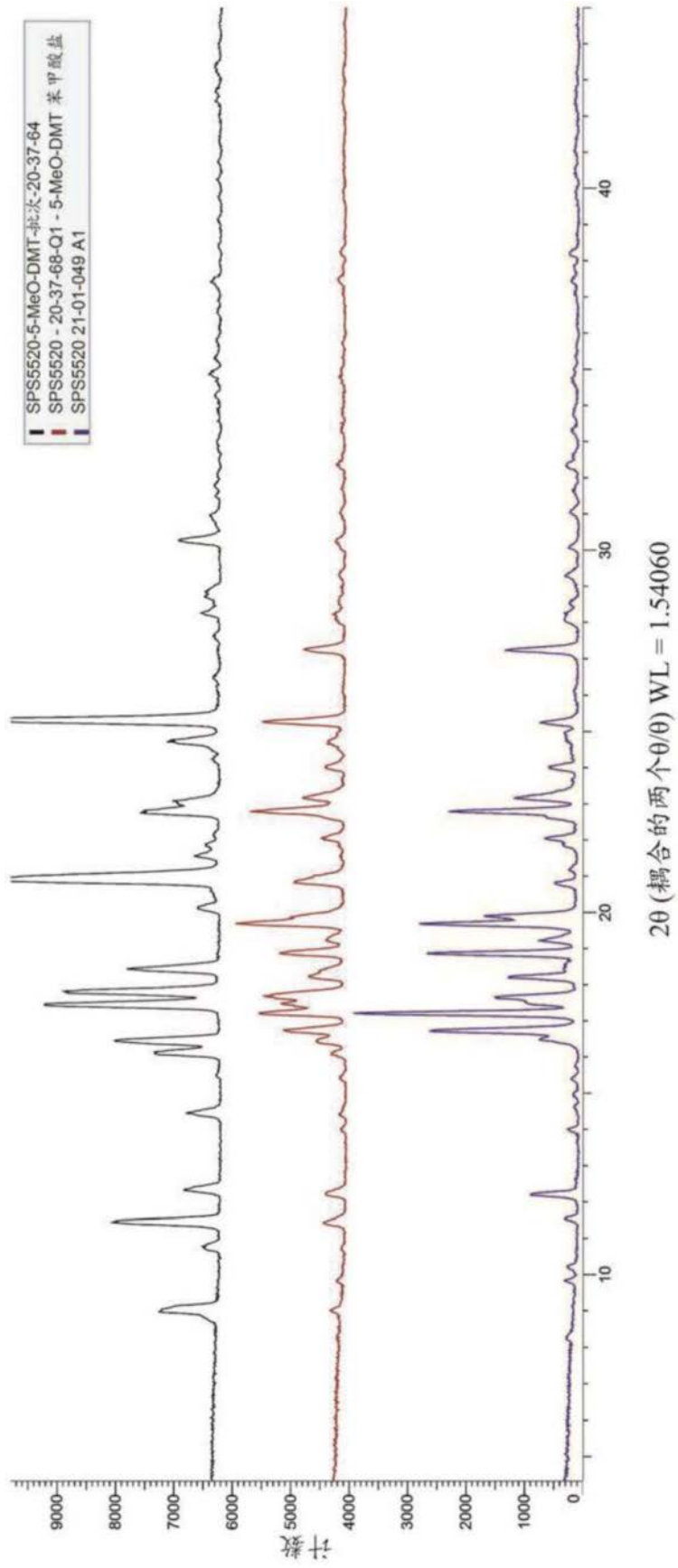


图39

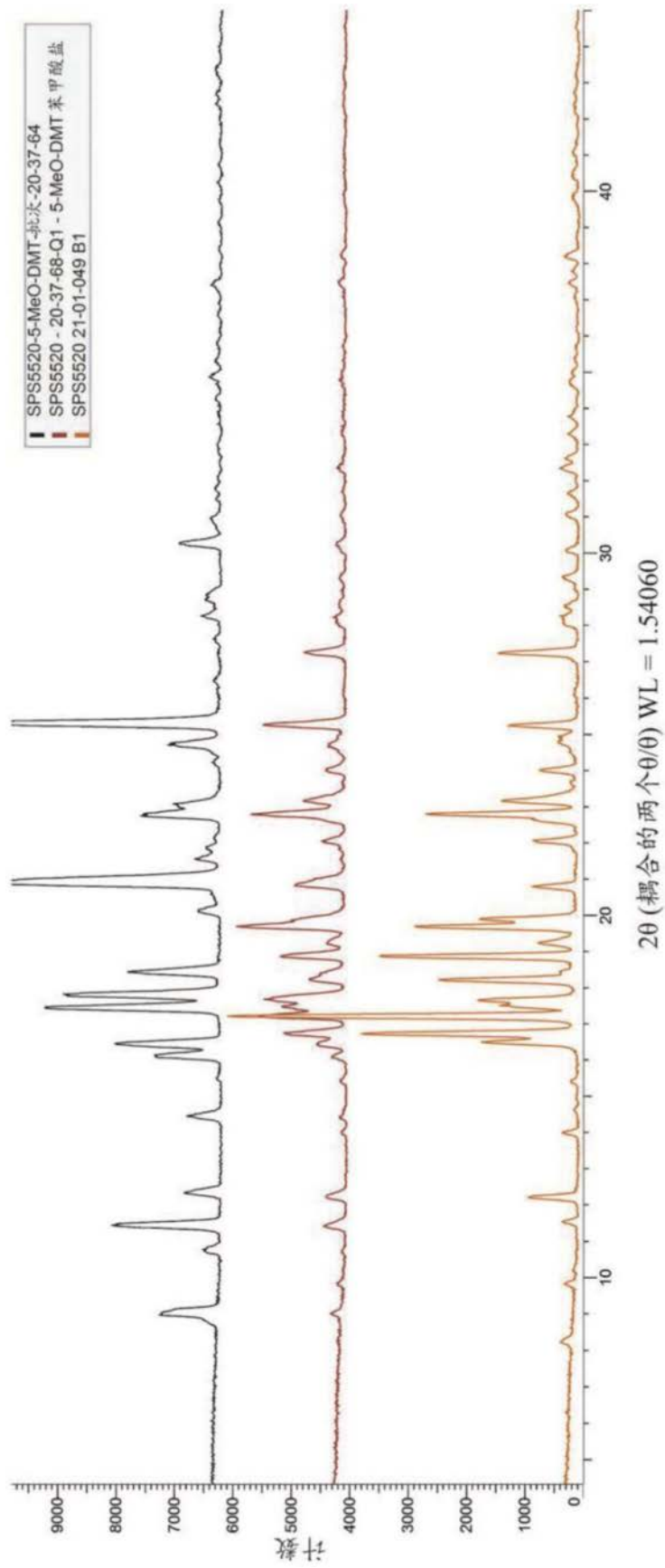


图40

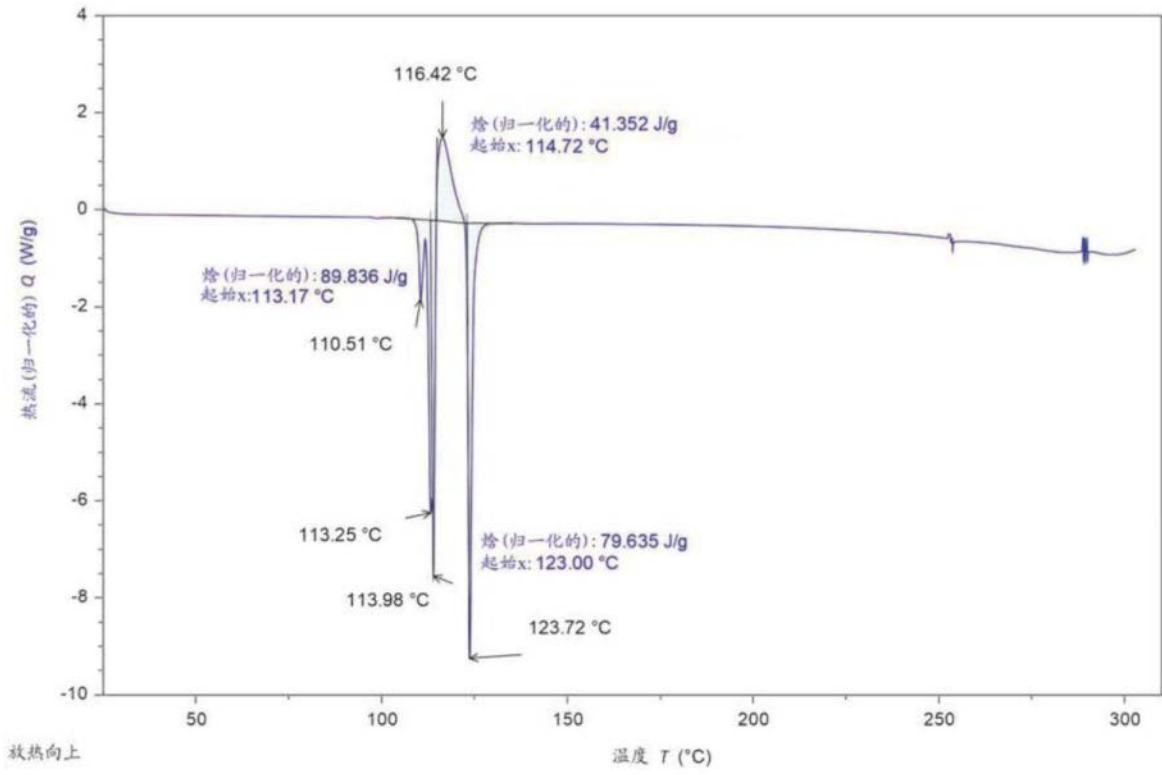


图41

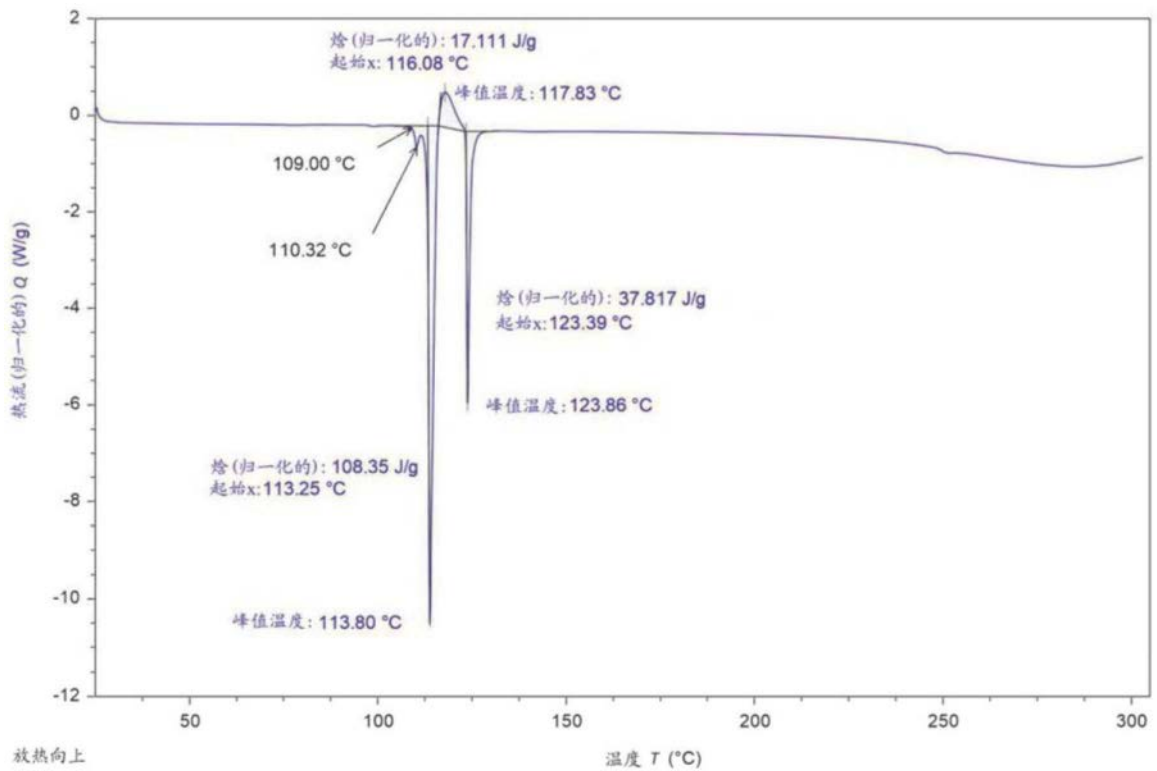


图42

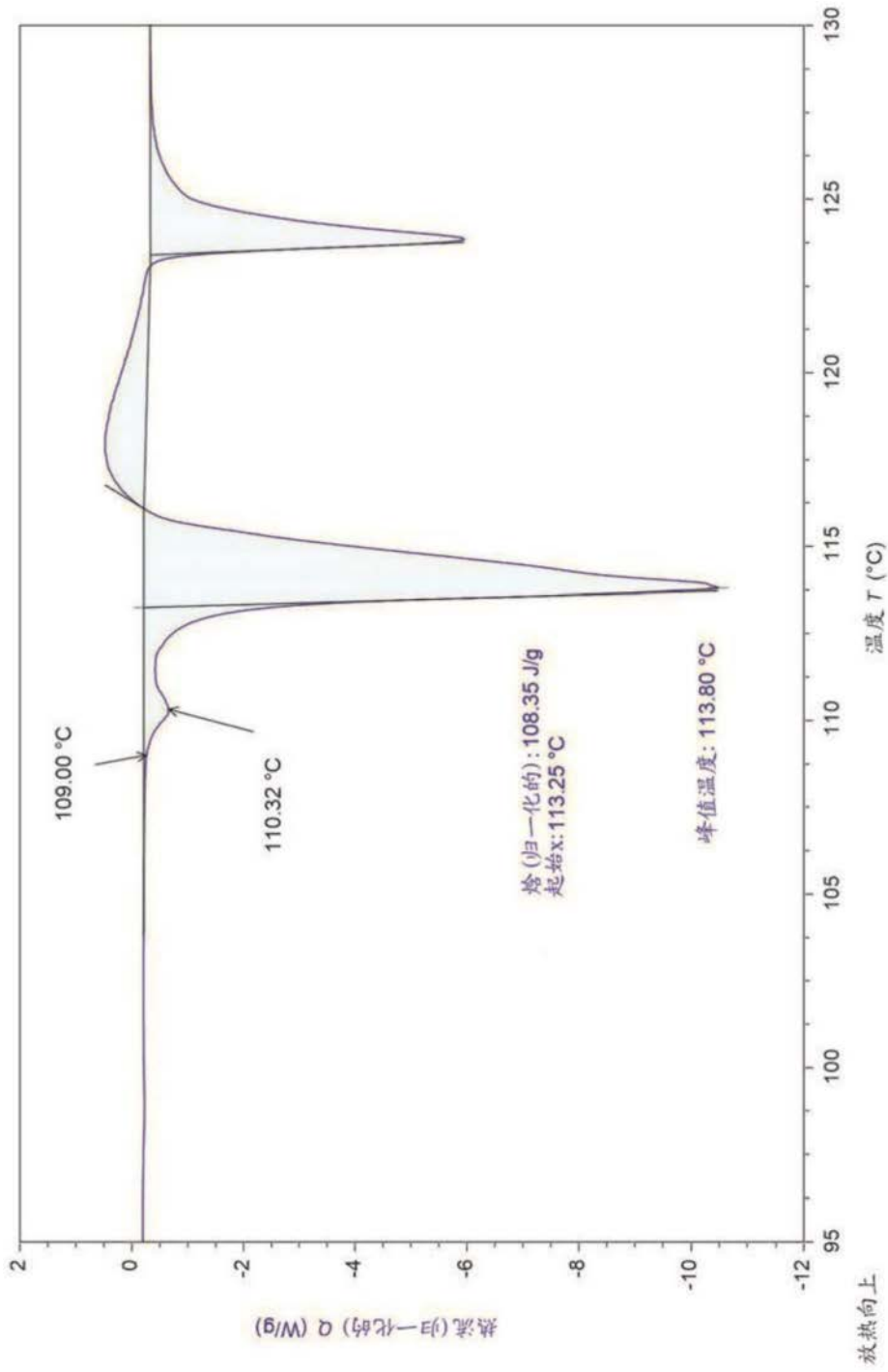


图43

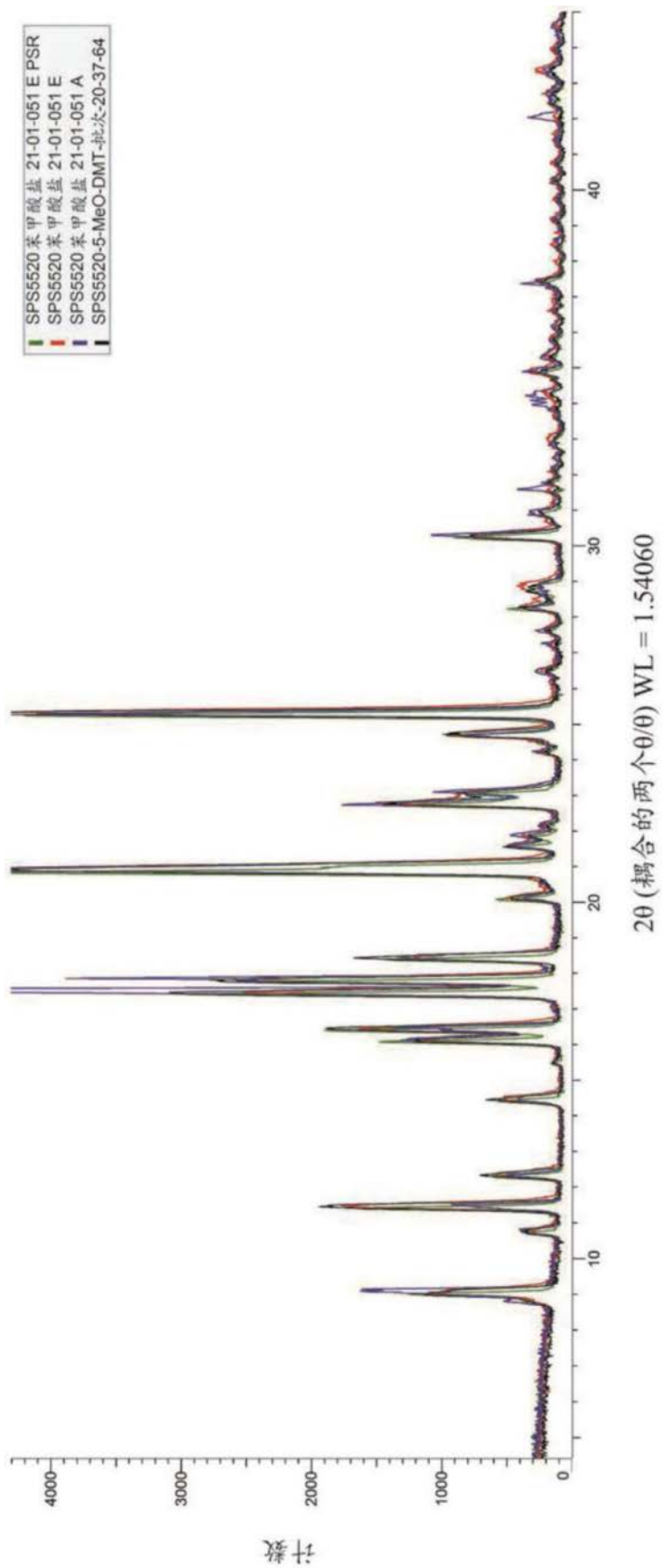


图44

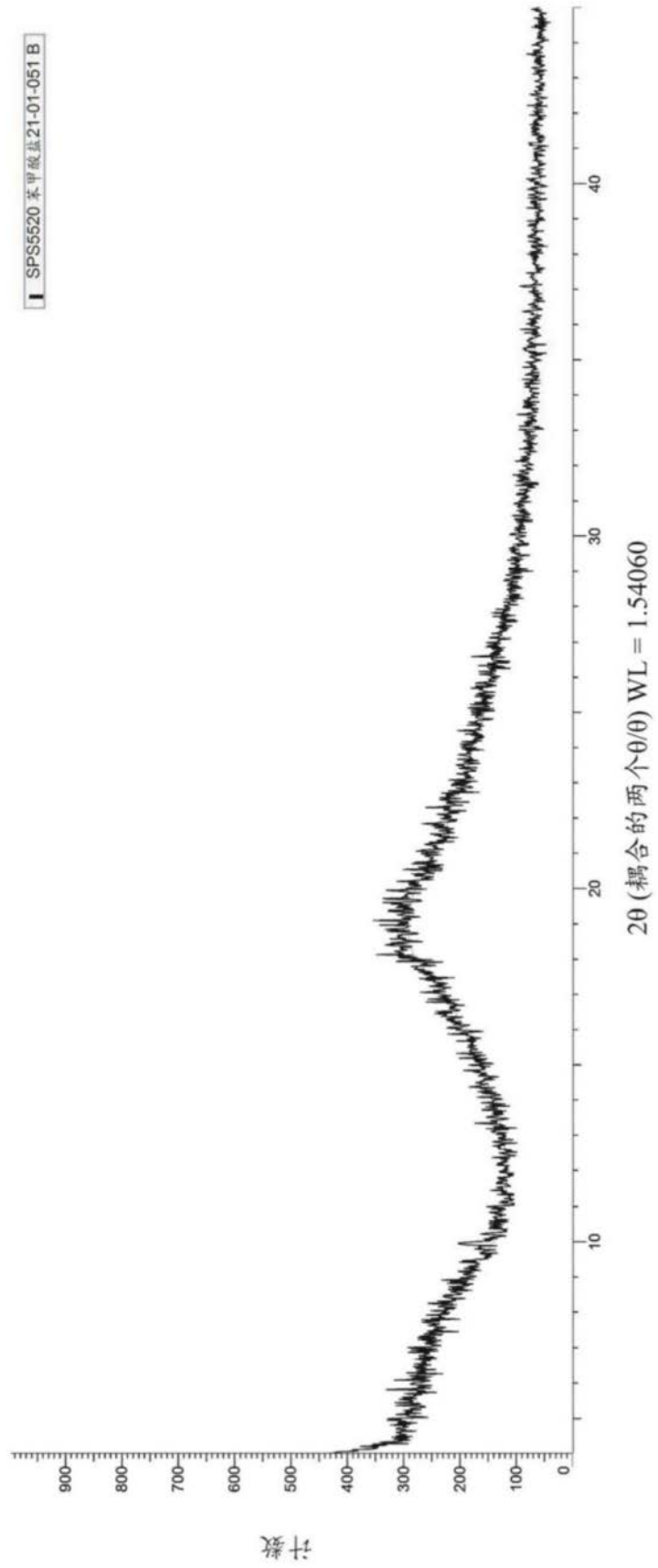


图45

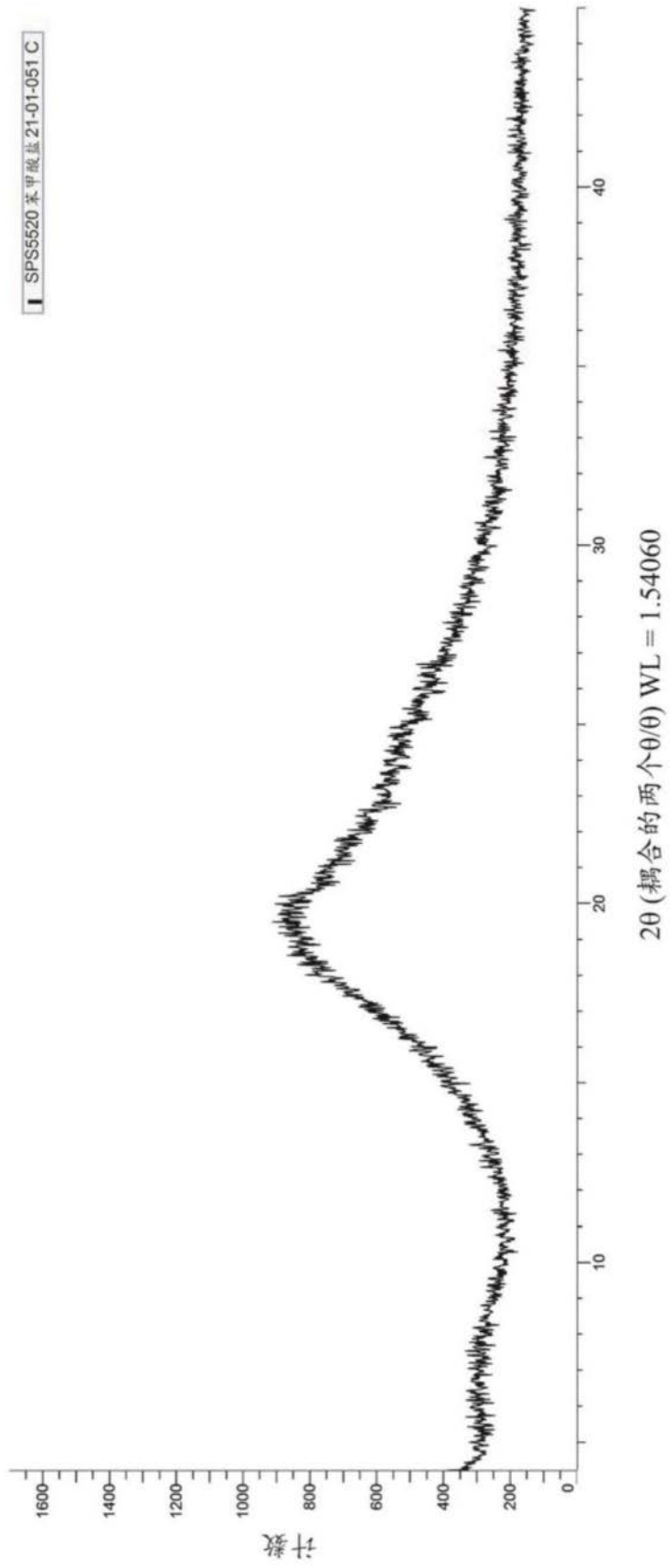


图46

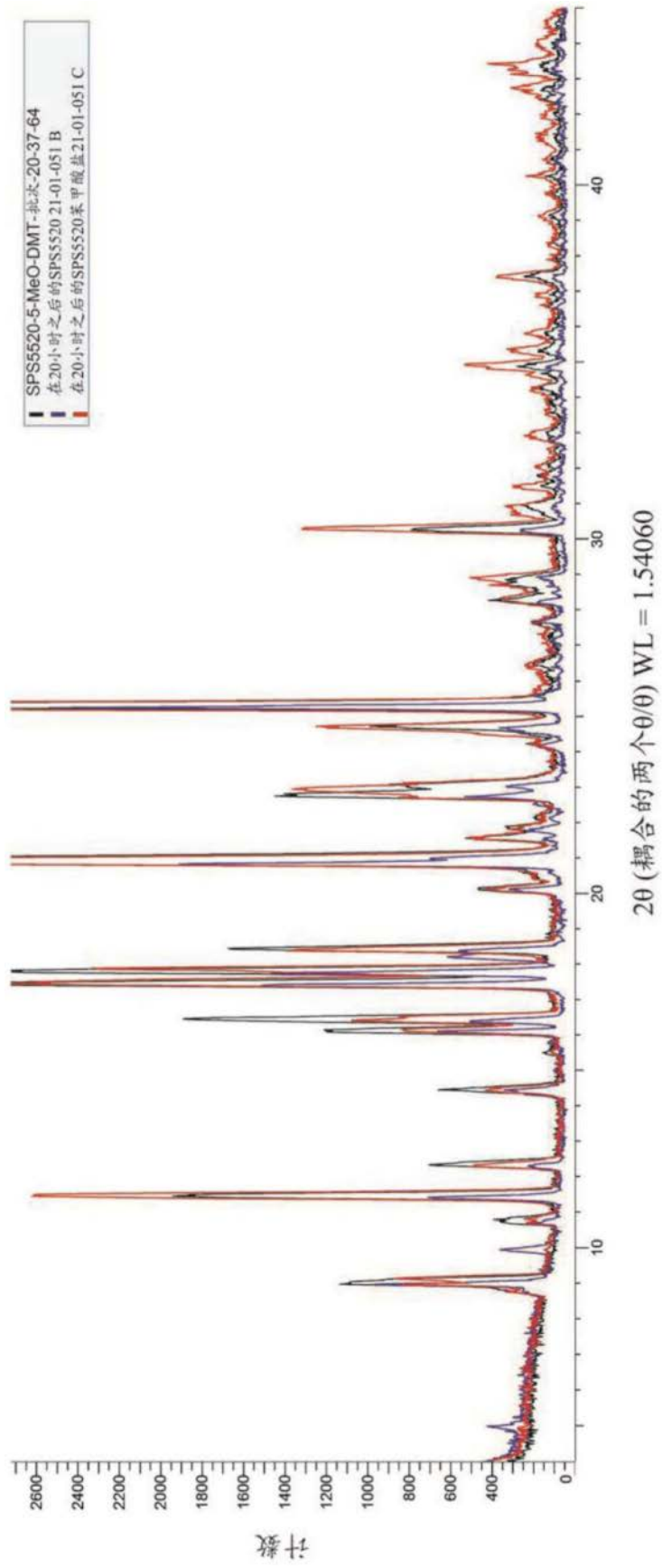


图47

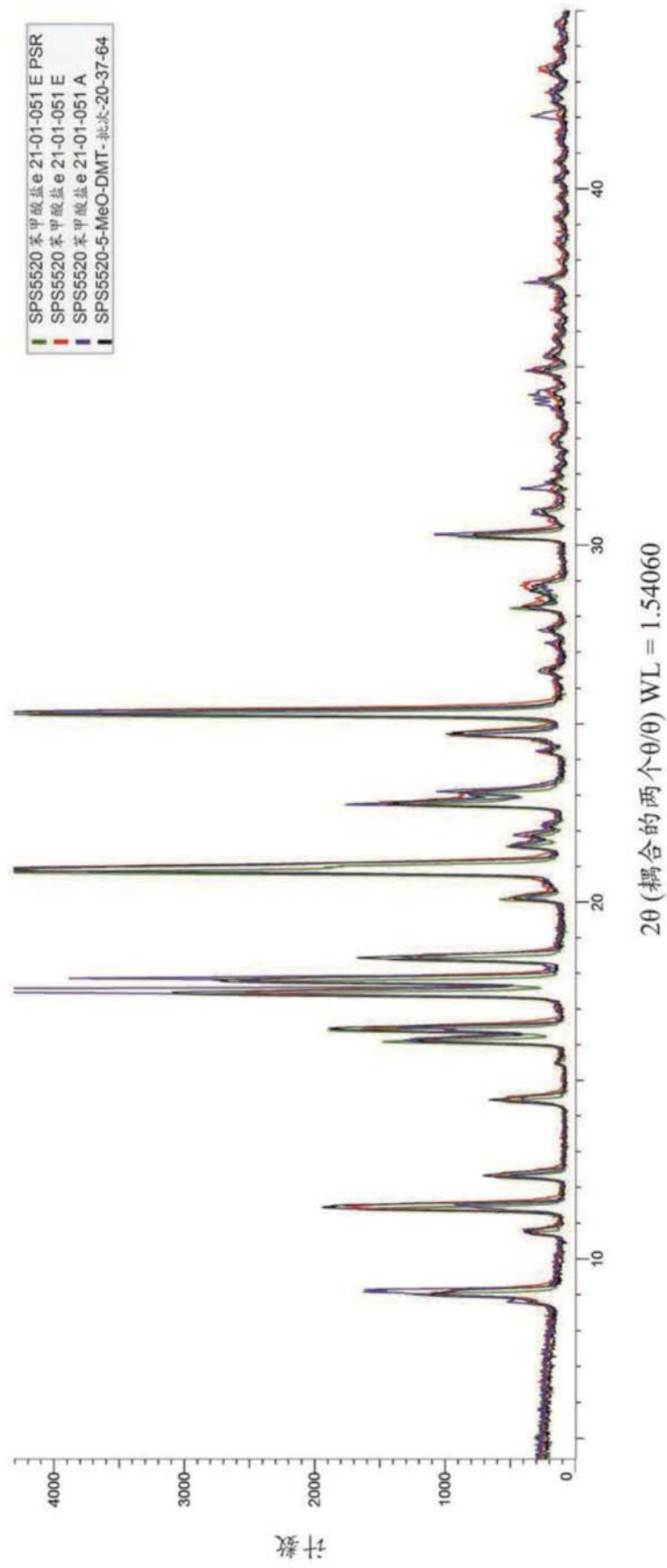


图48

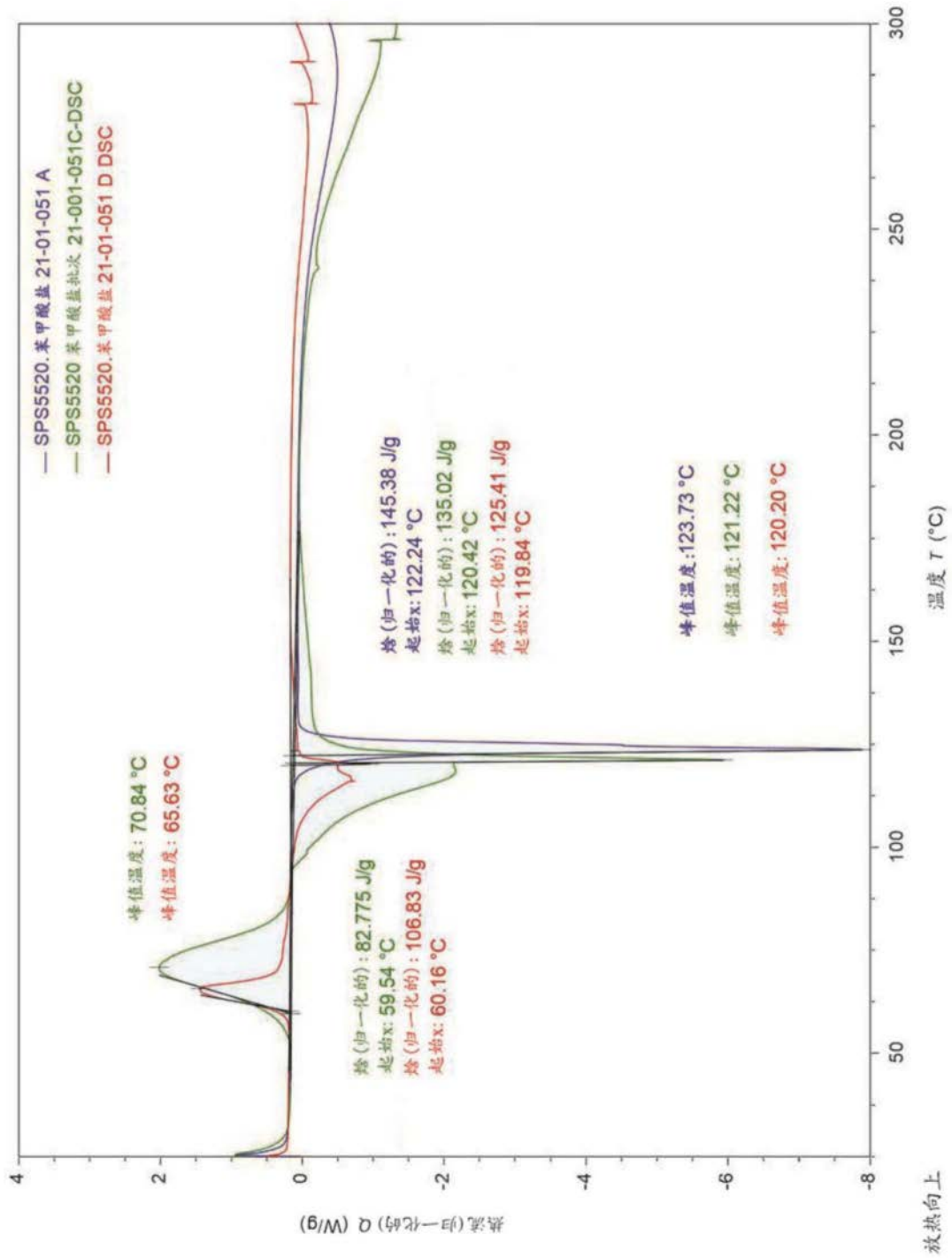


图49

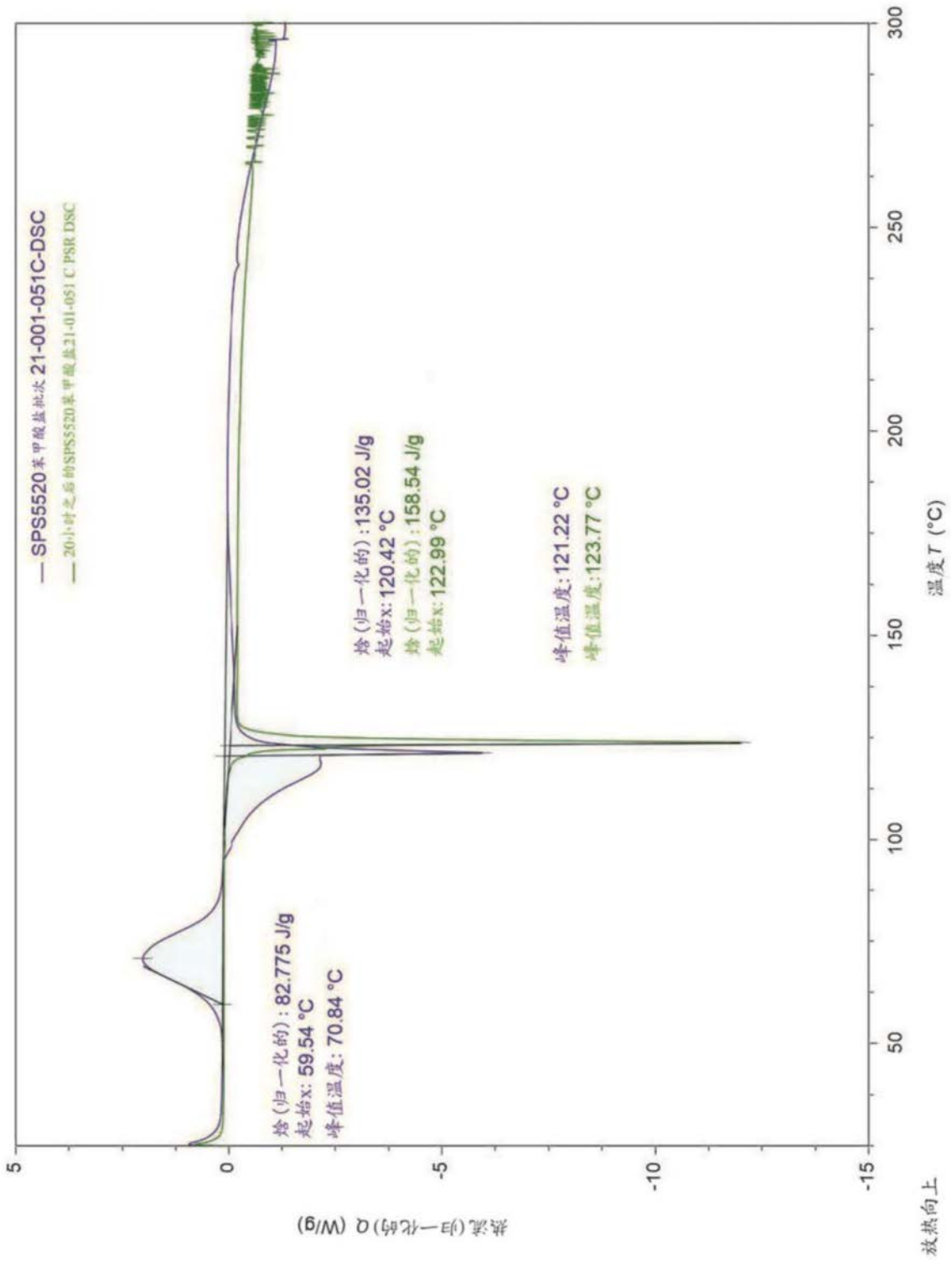


图50

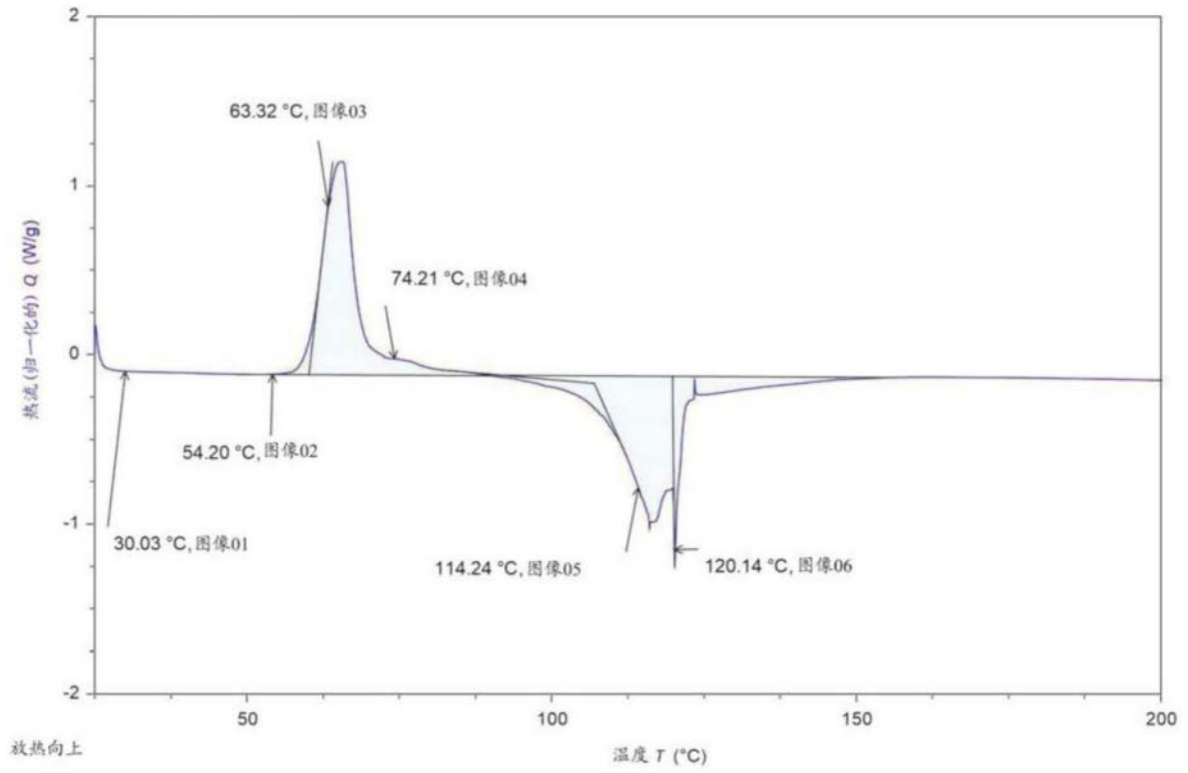


图51



图52

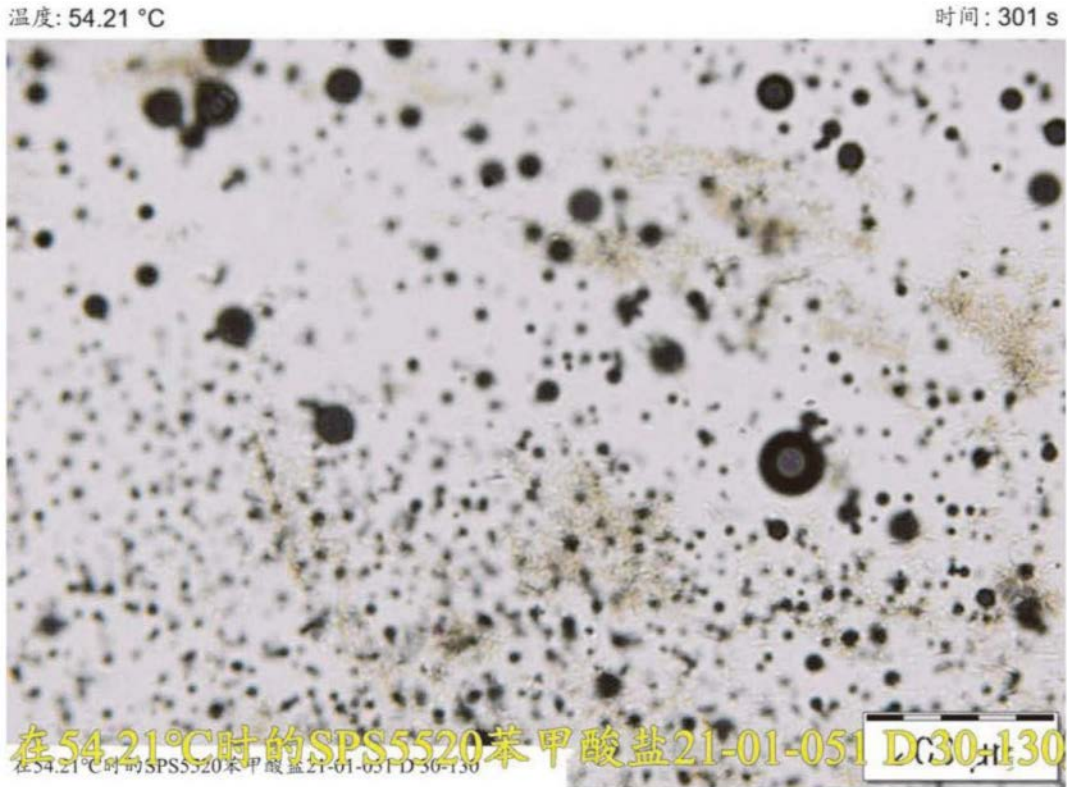


图53

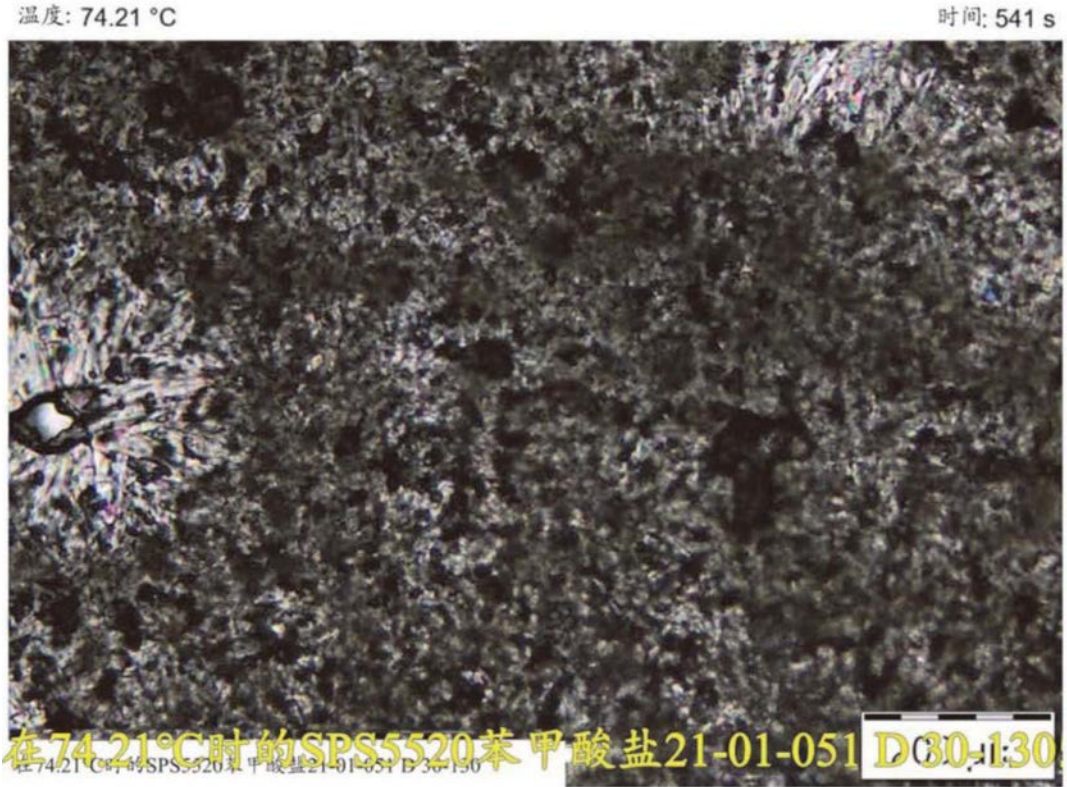


图54

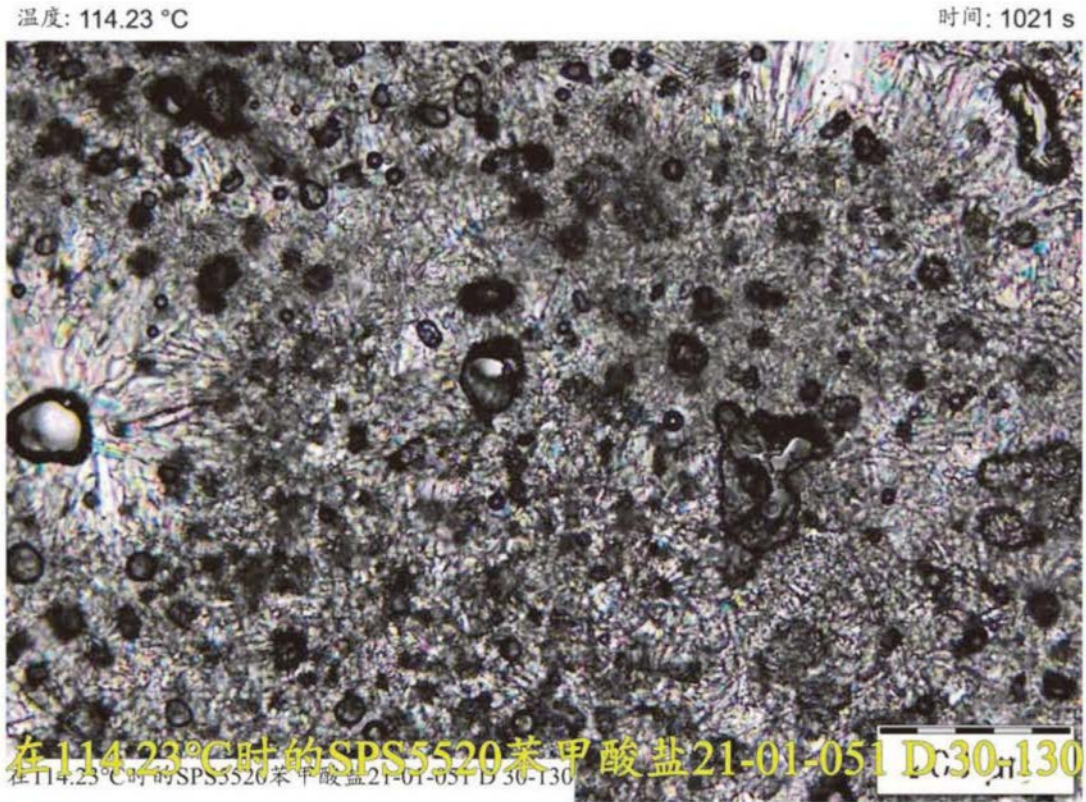


图55

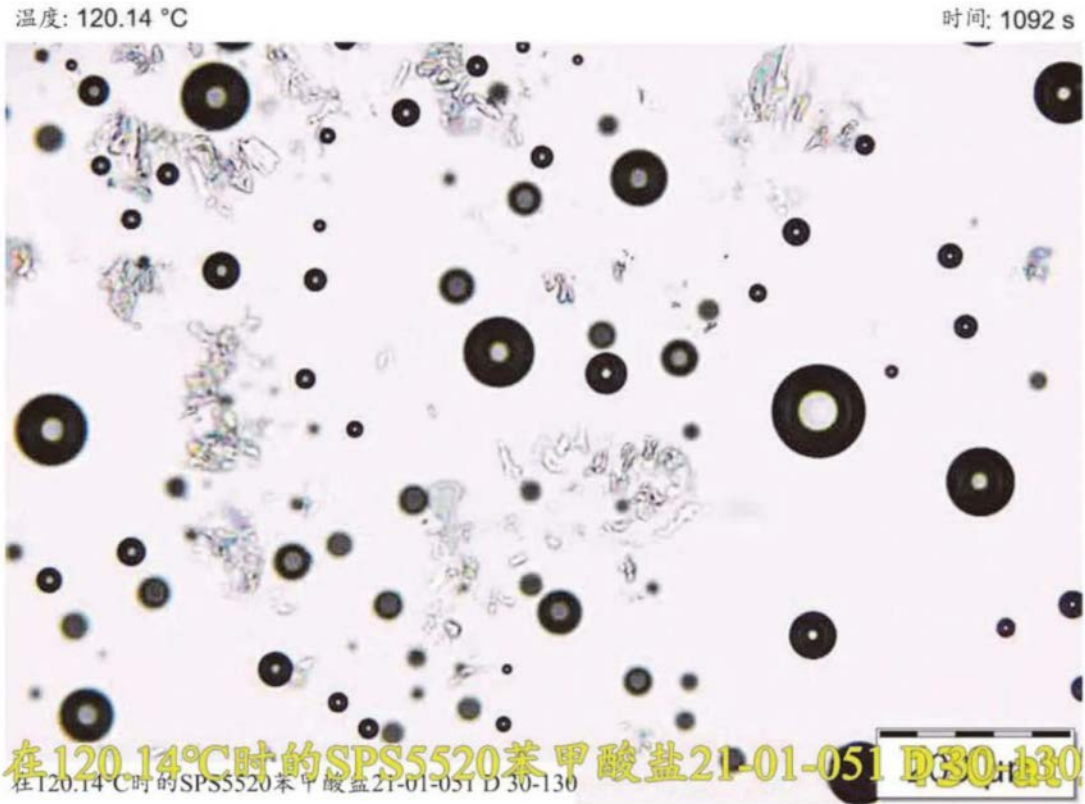


图56

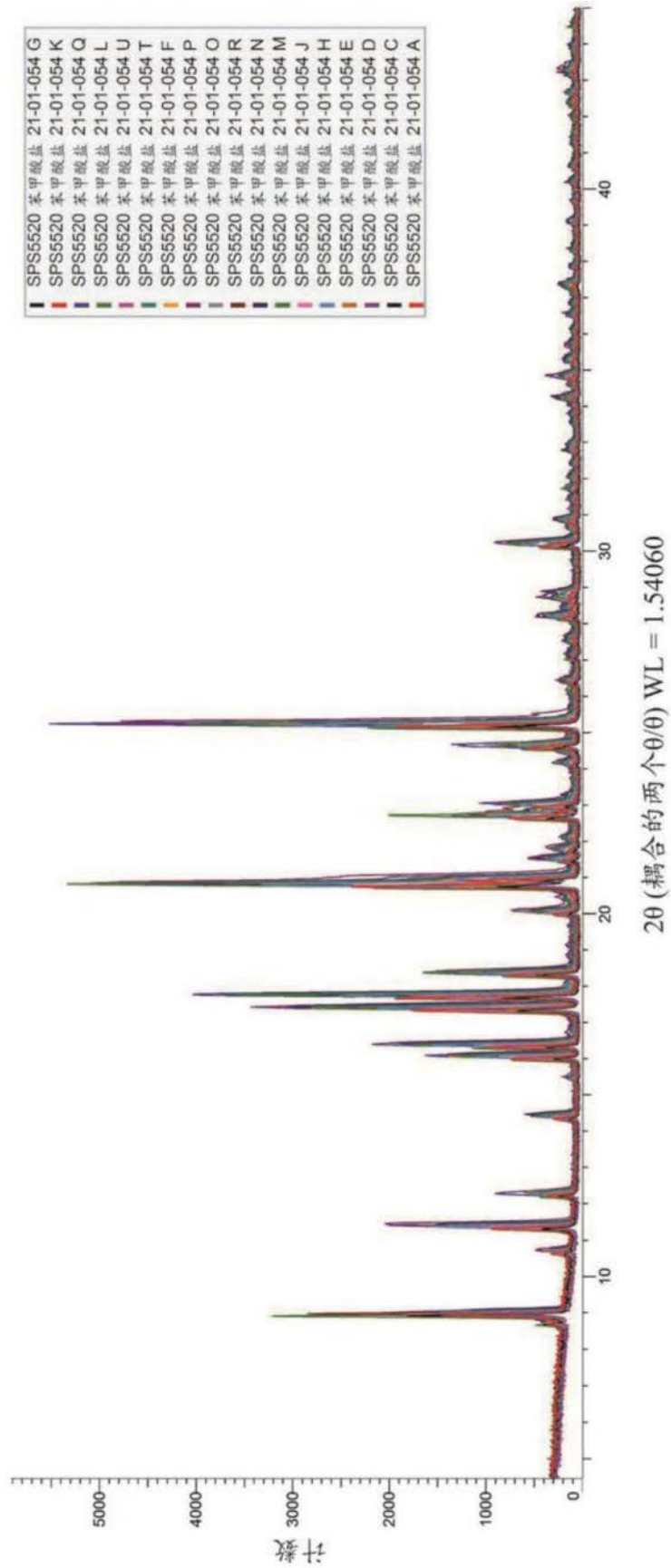


图57

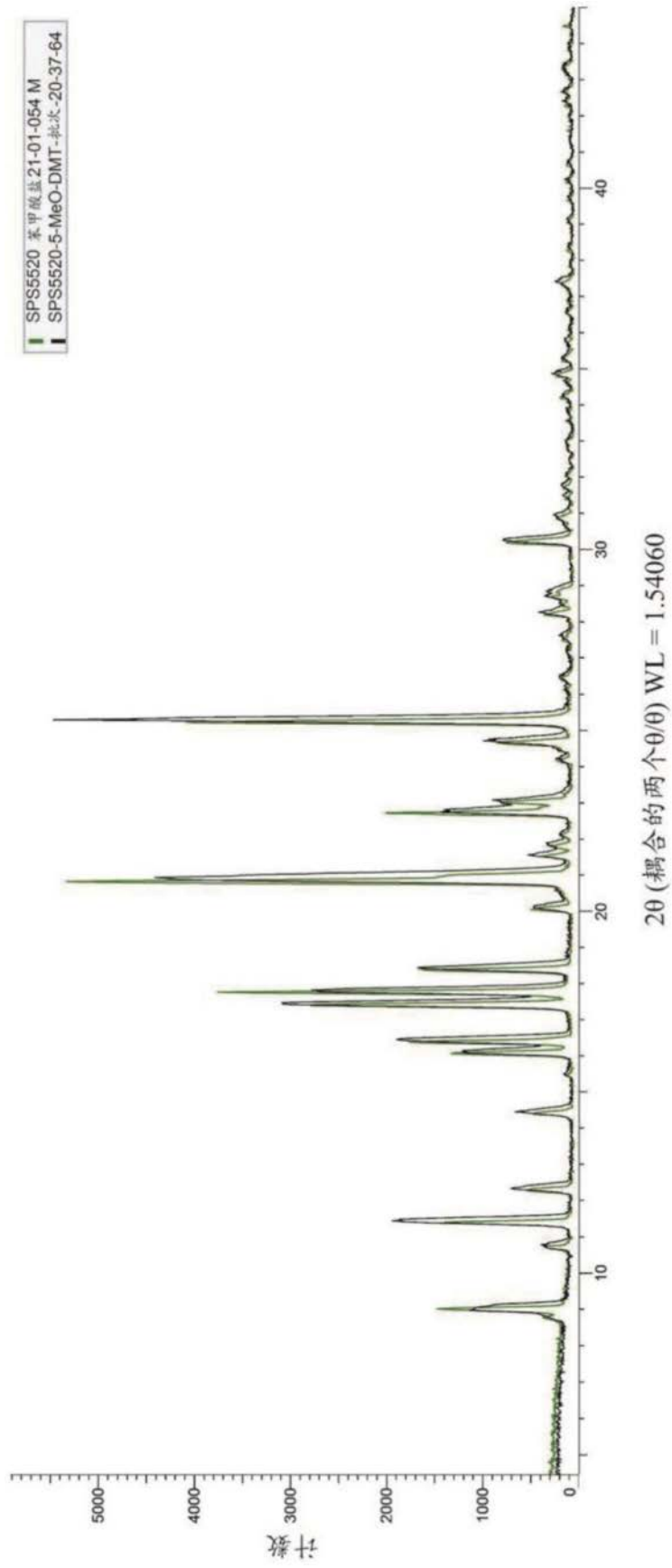


图58

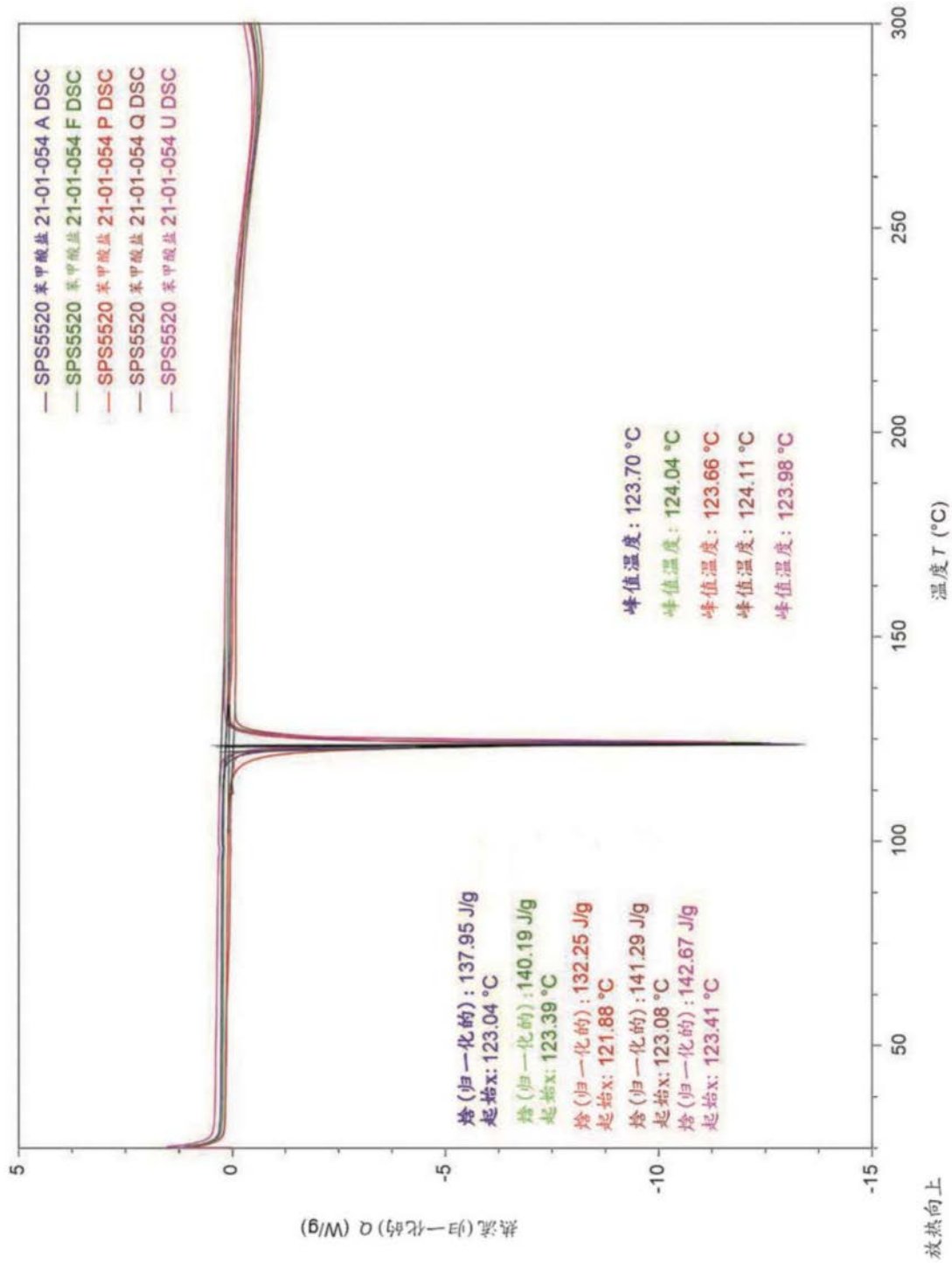


图59

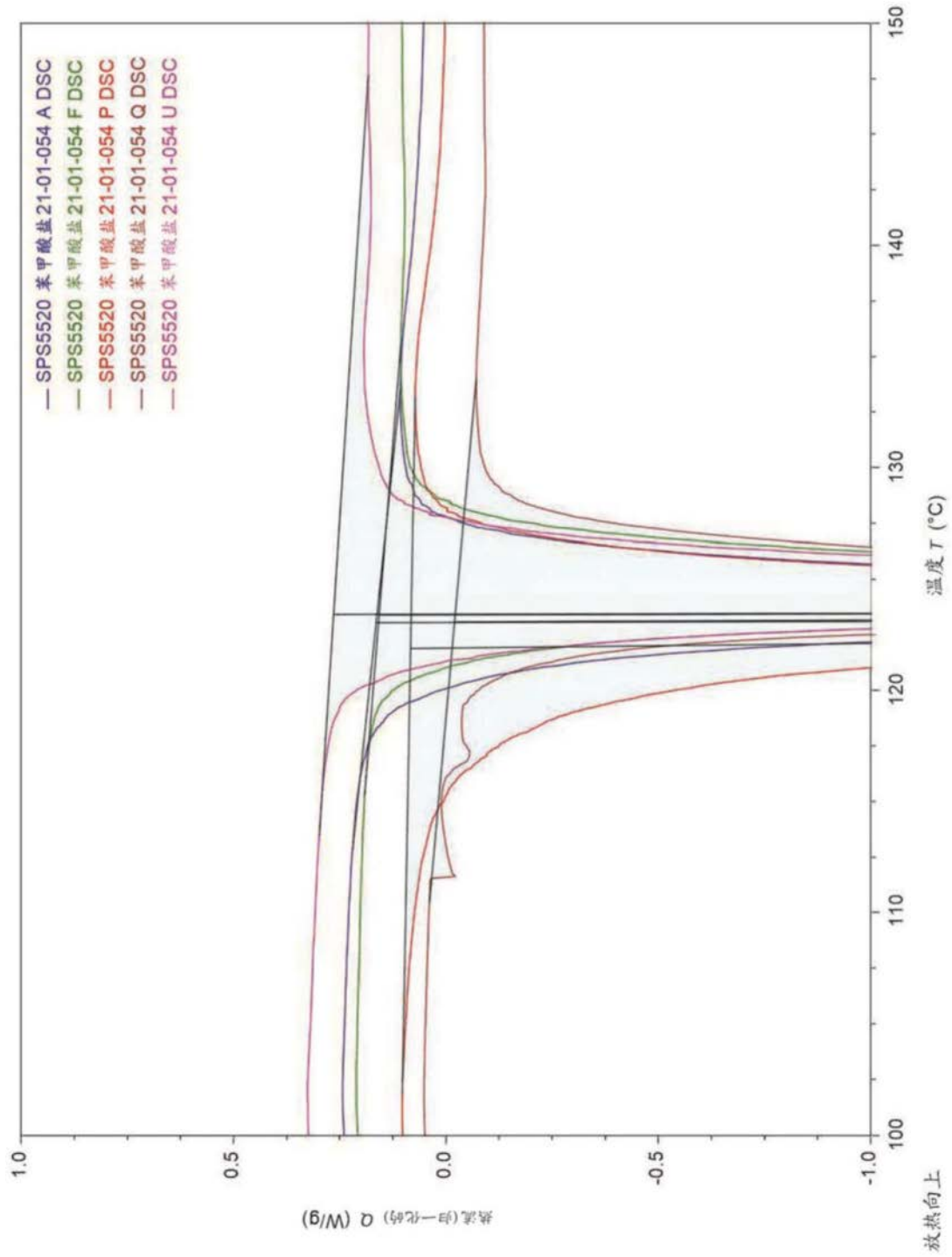


图60

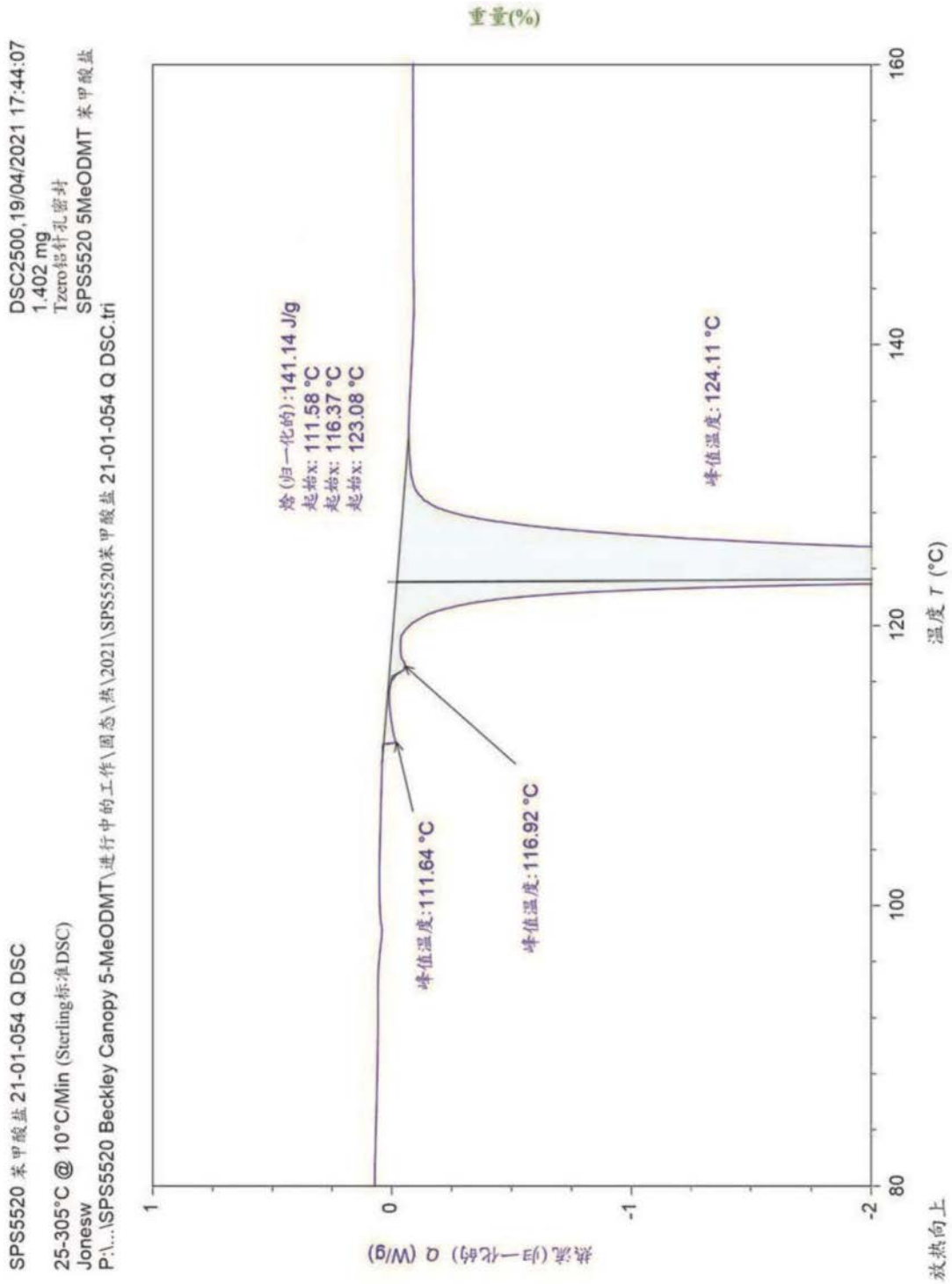


图61

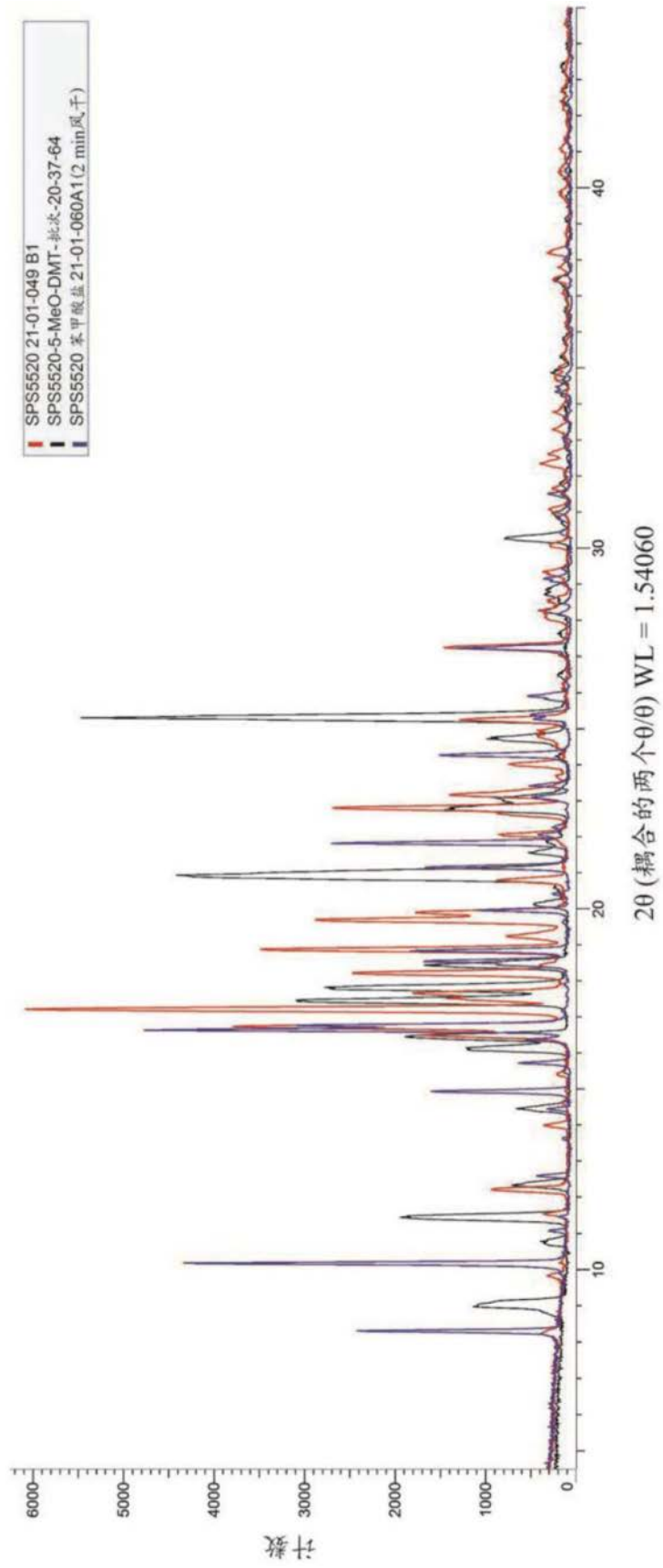


图62

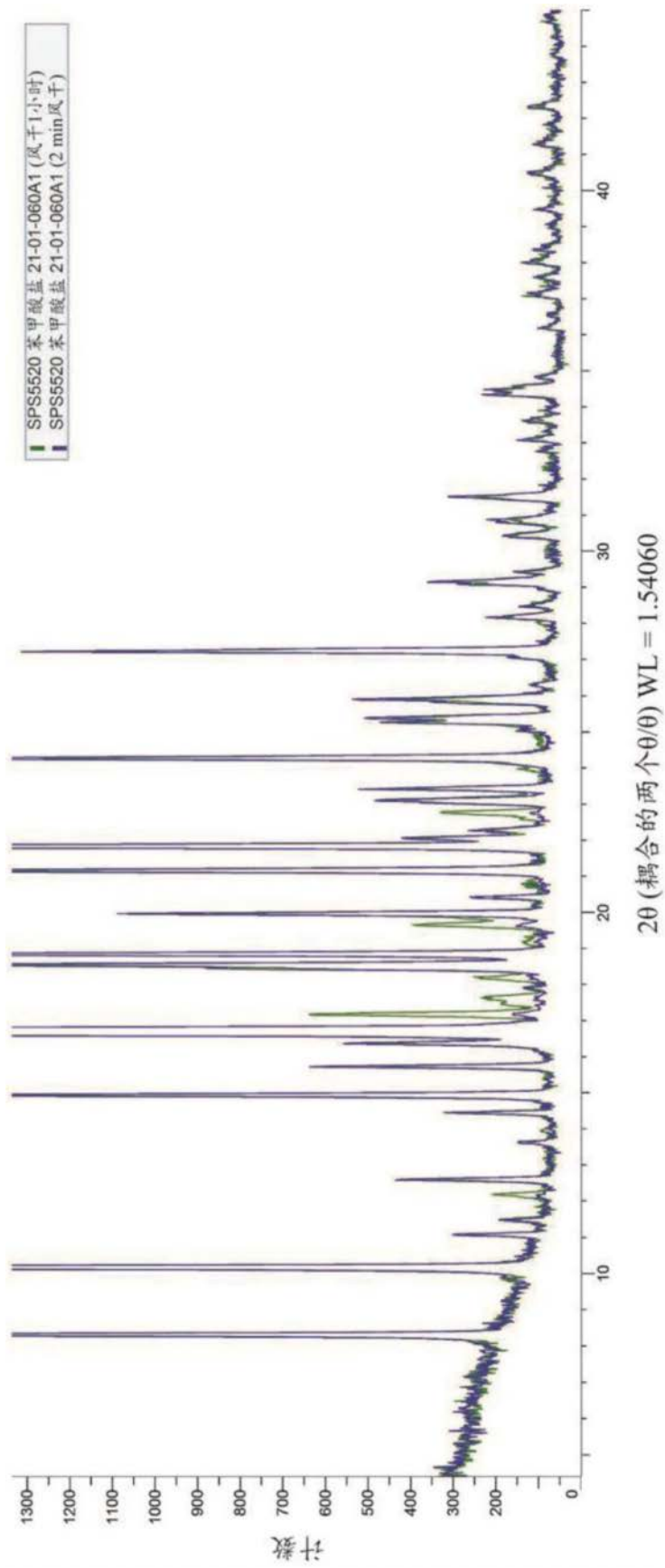


图63

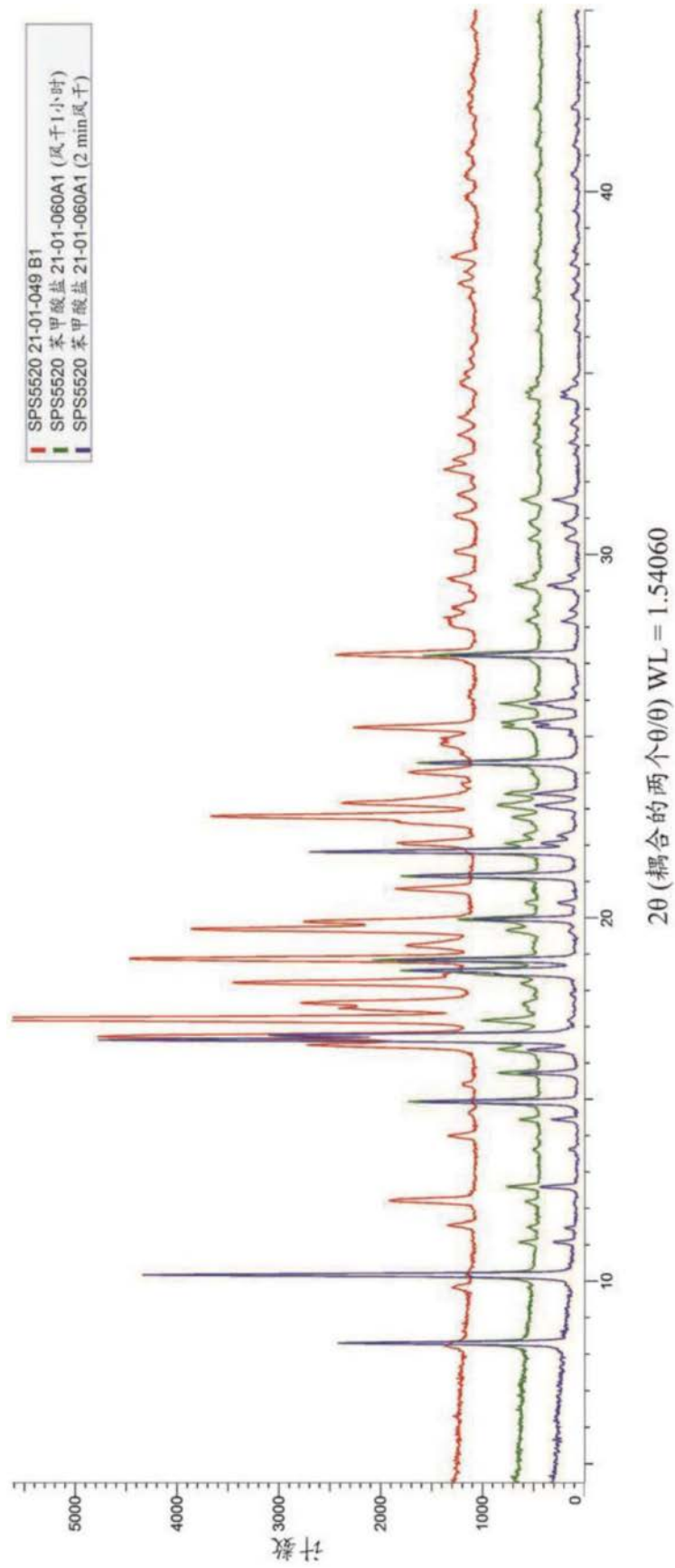


图64

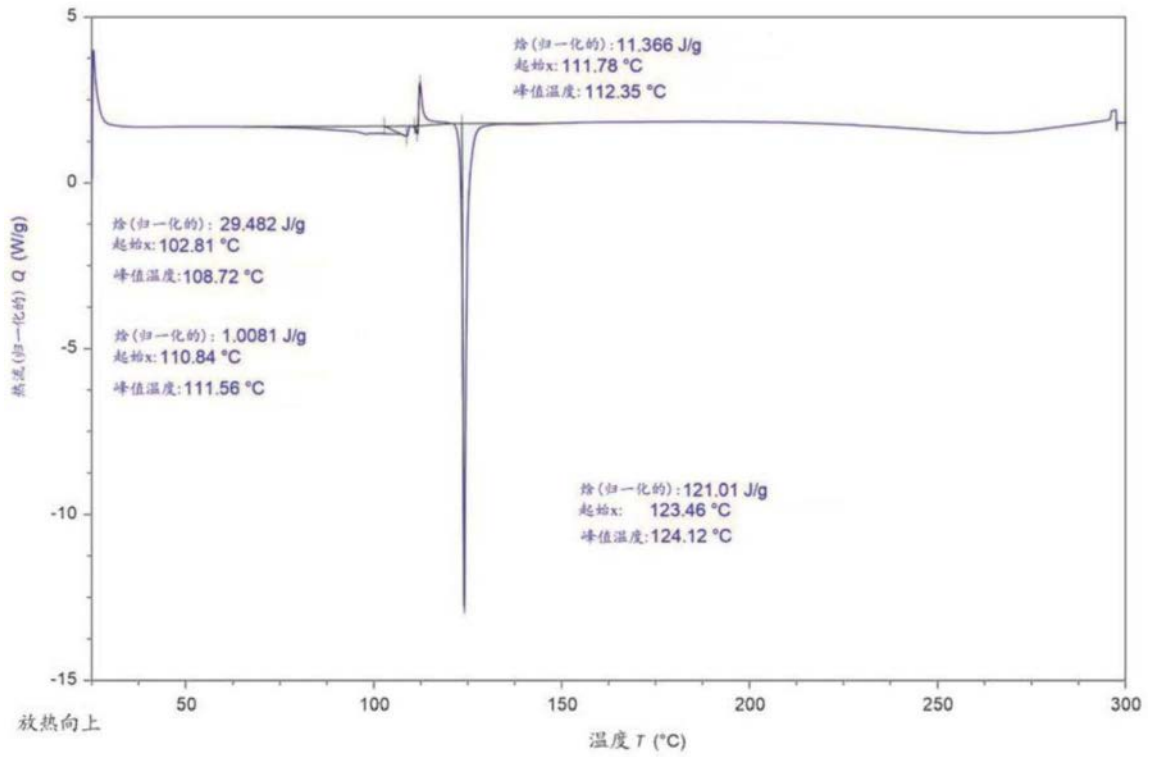


图65

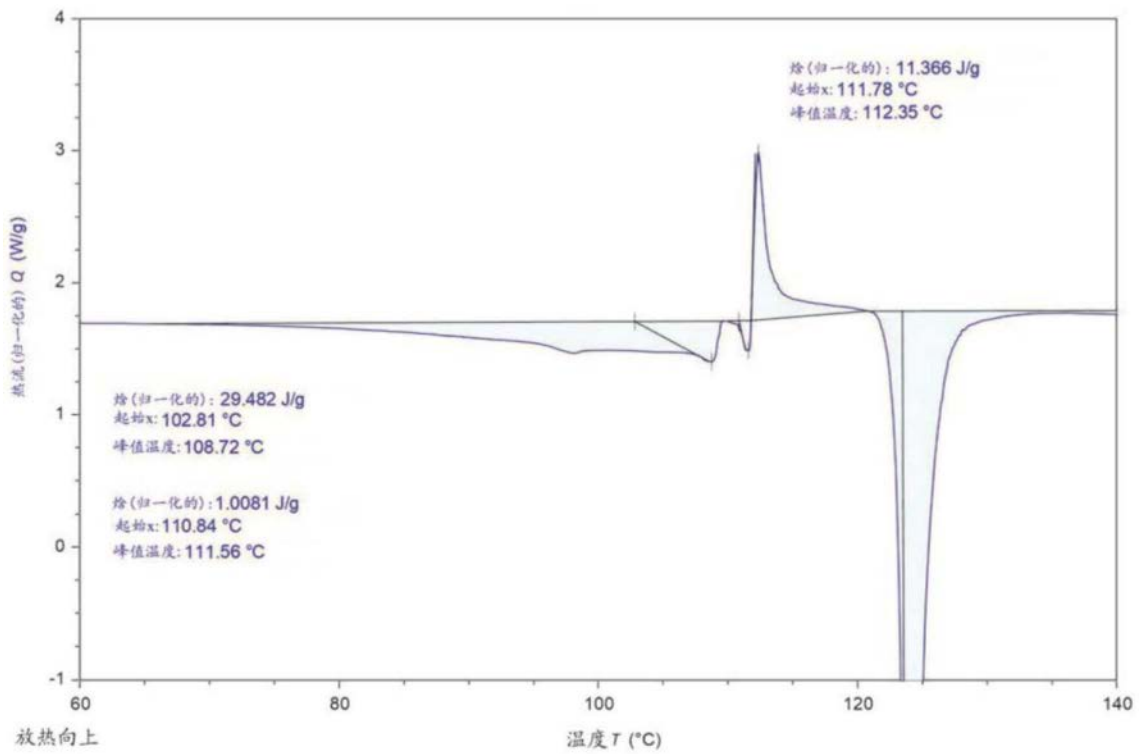


图66

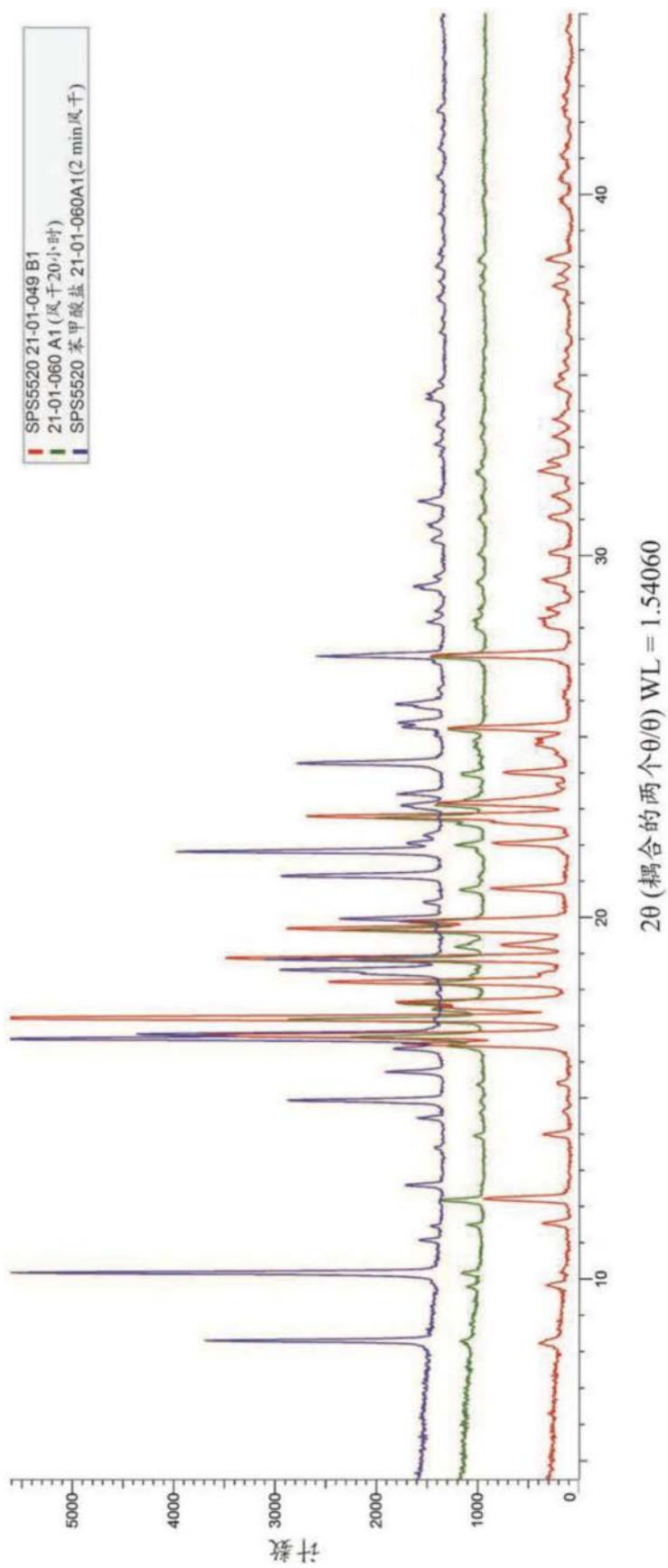


图67

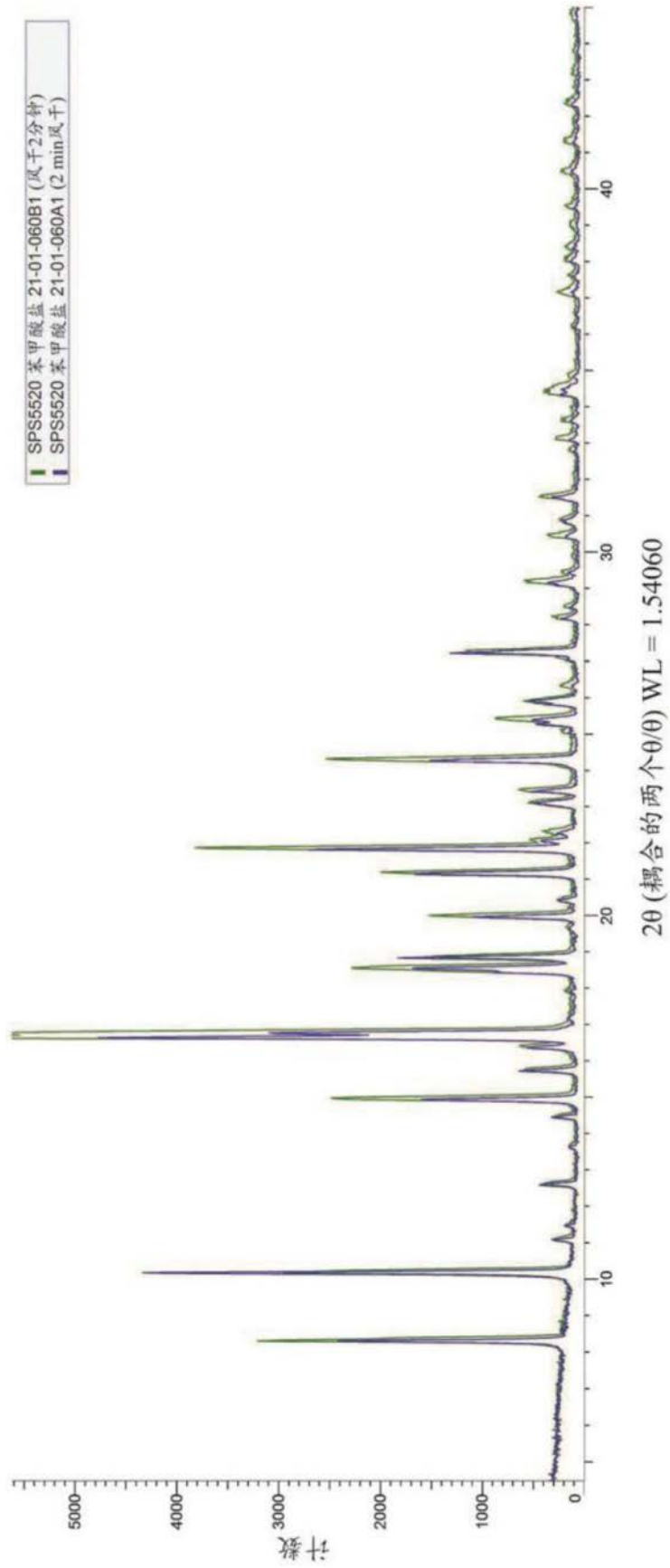


图68

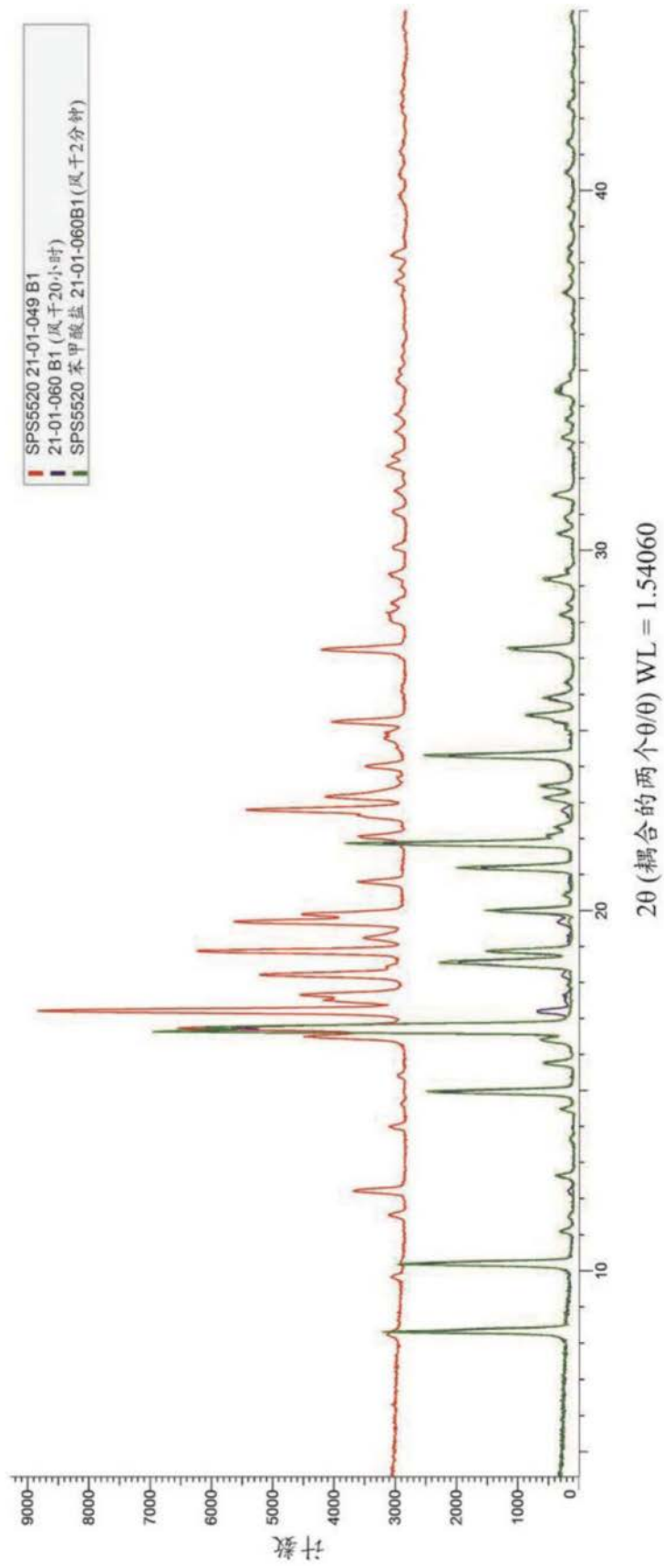


图69

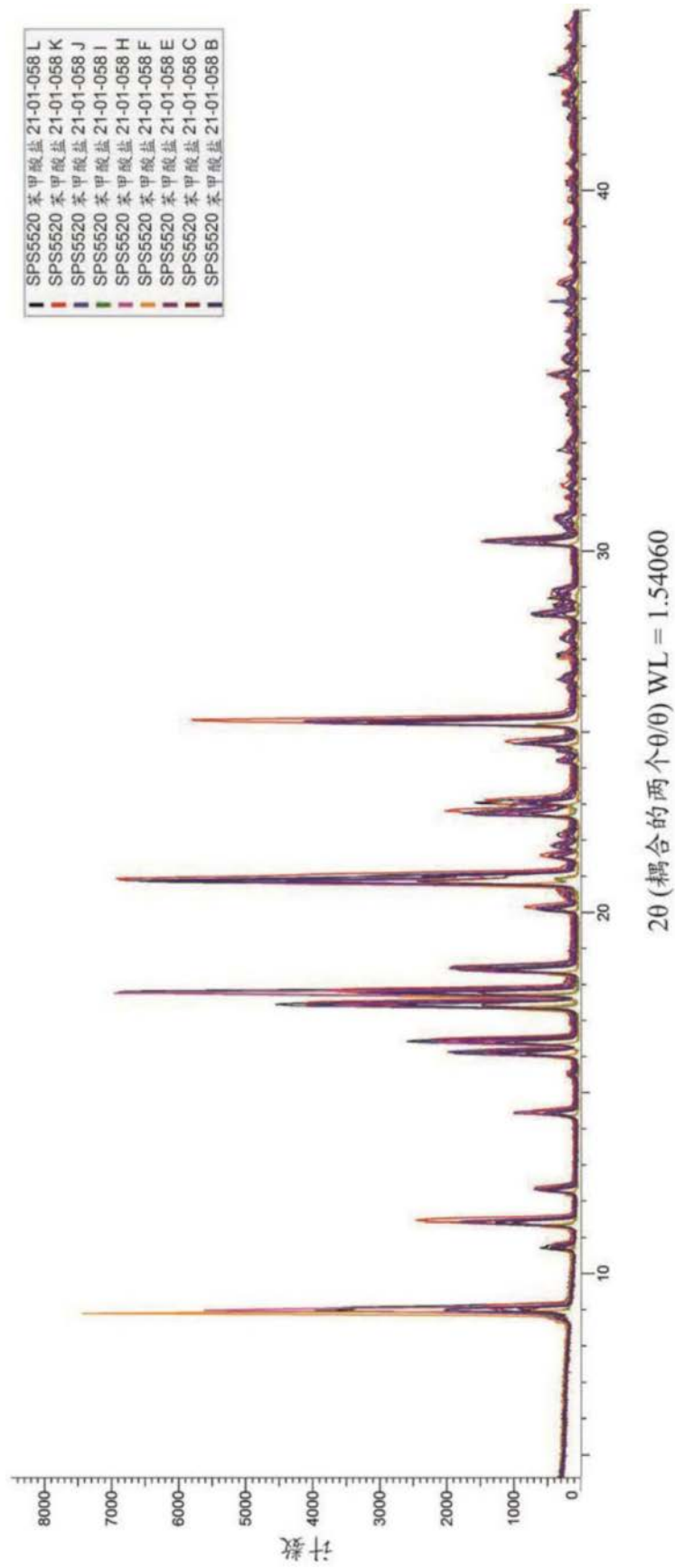


图70

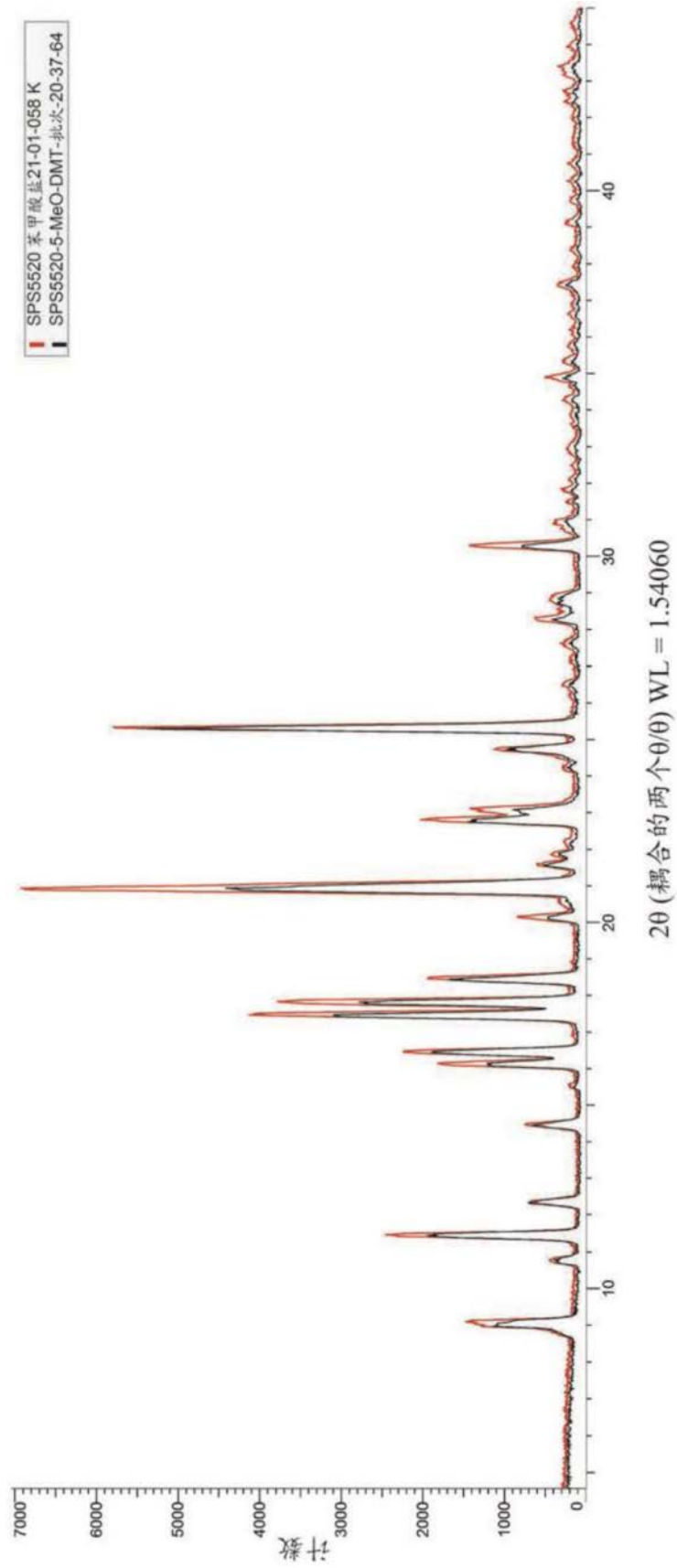


图71

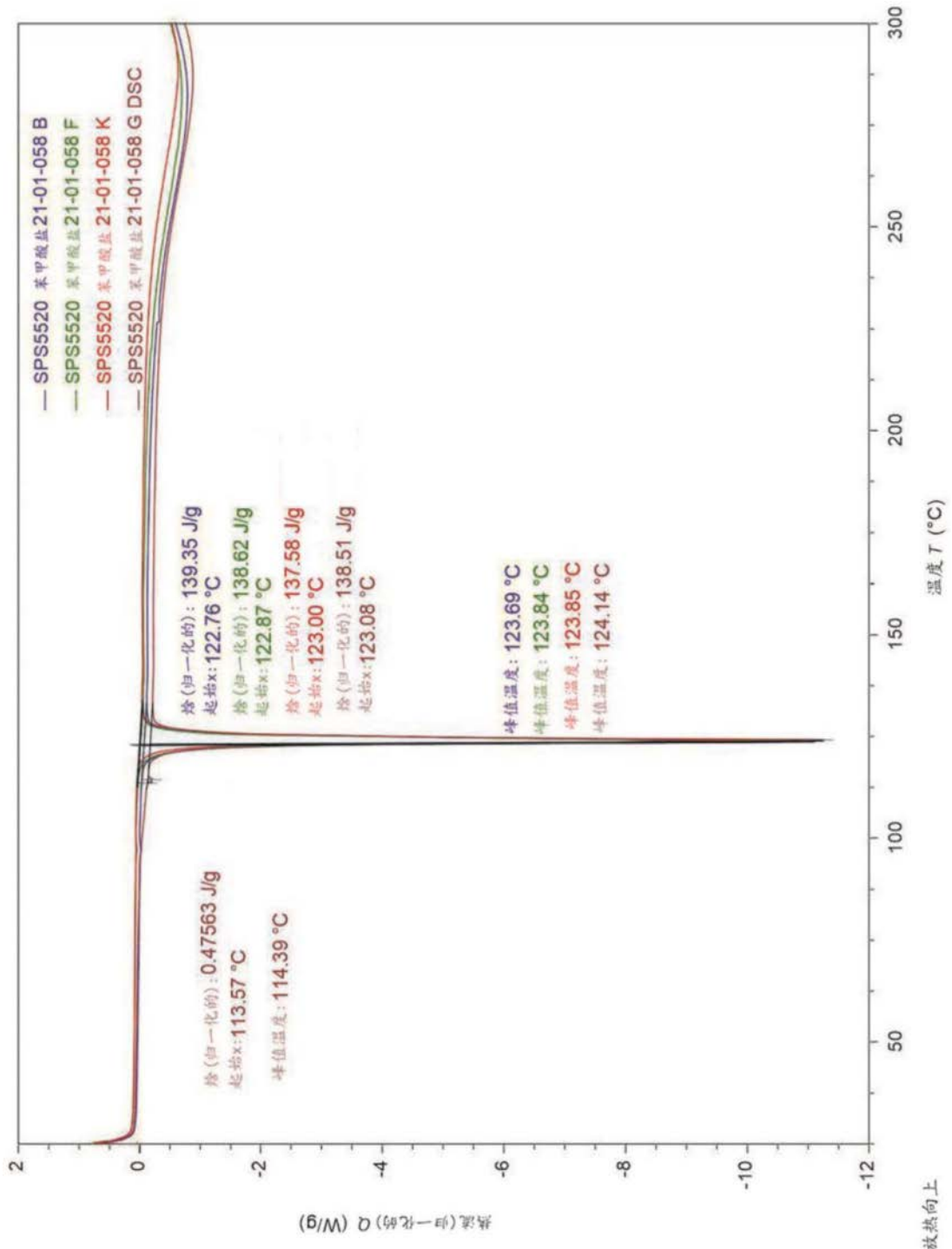


图72

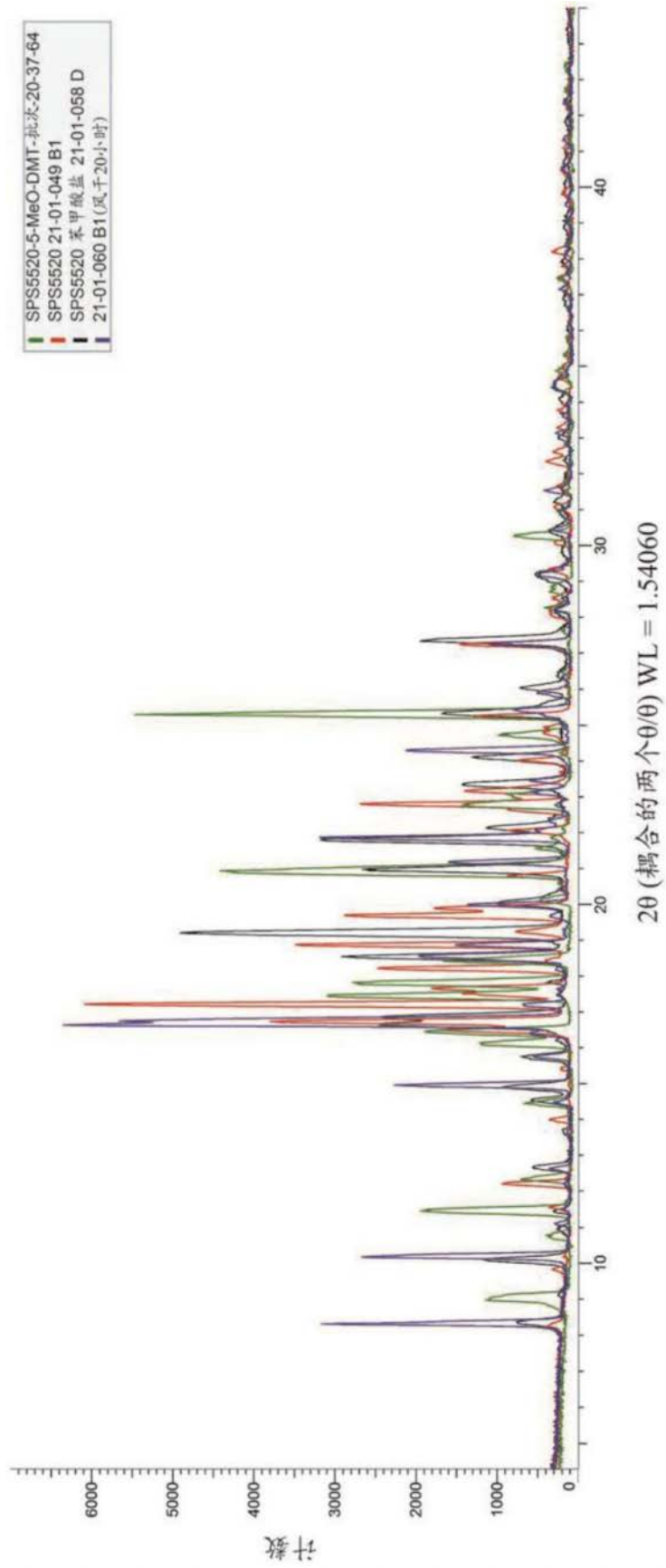


图73

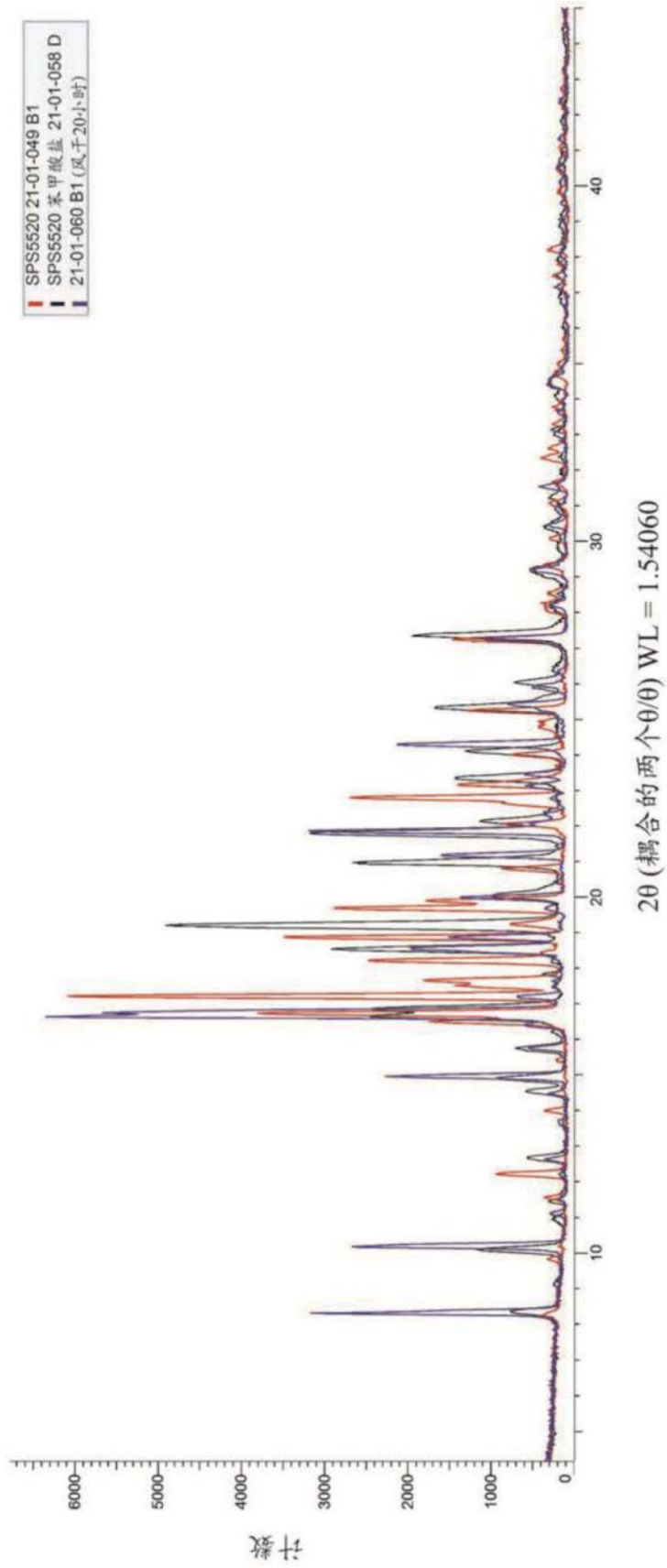


图74

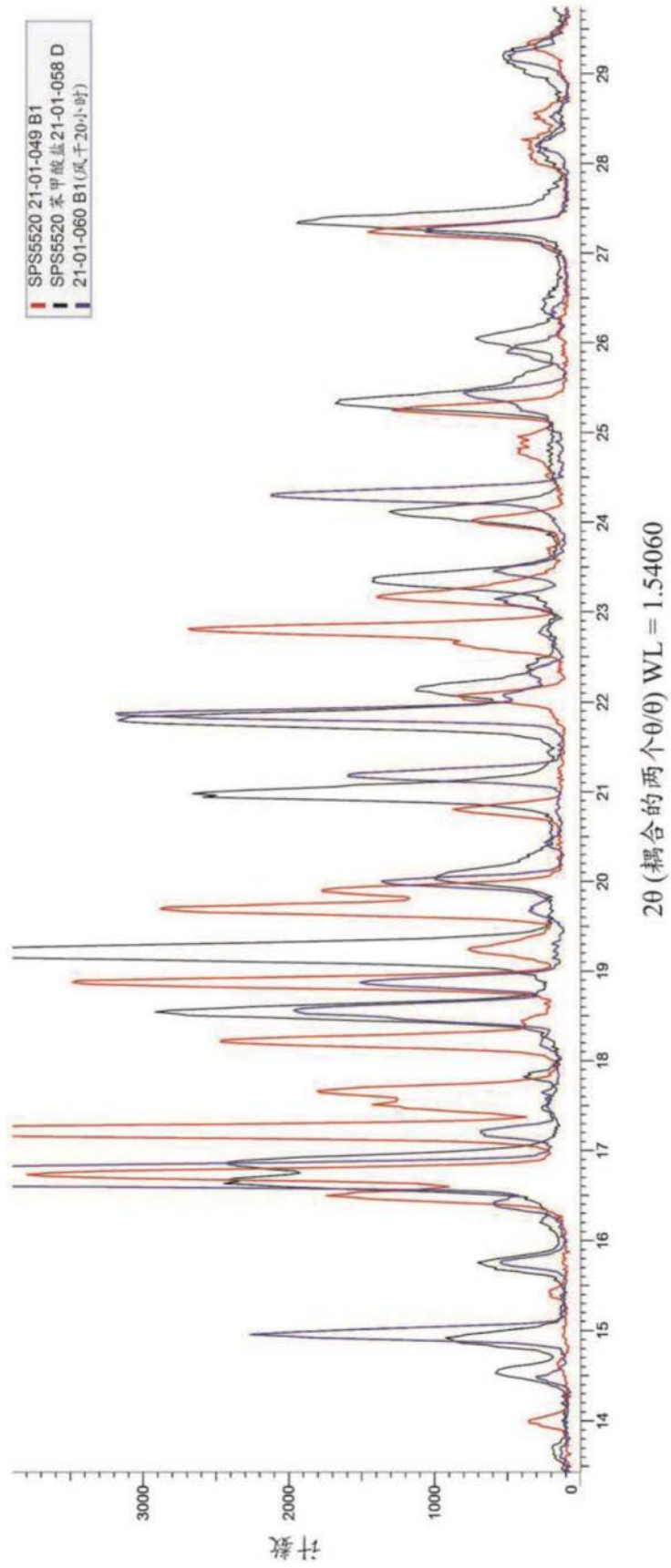


图75

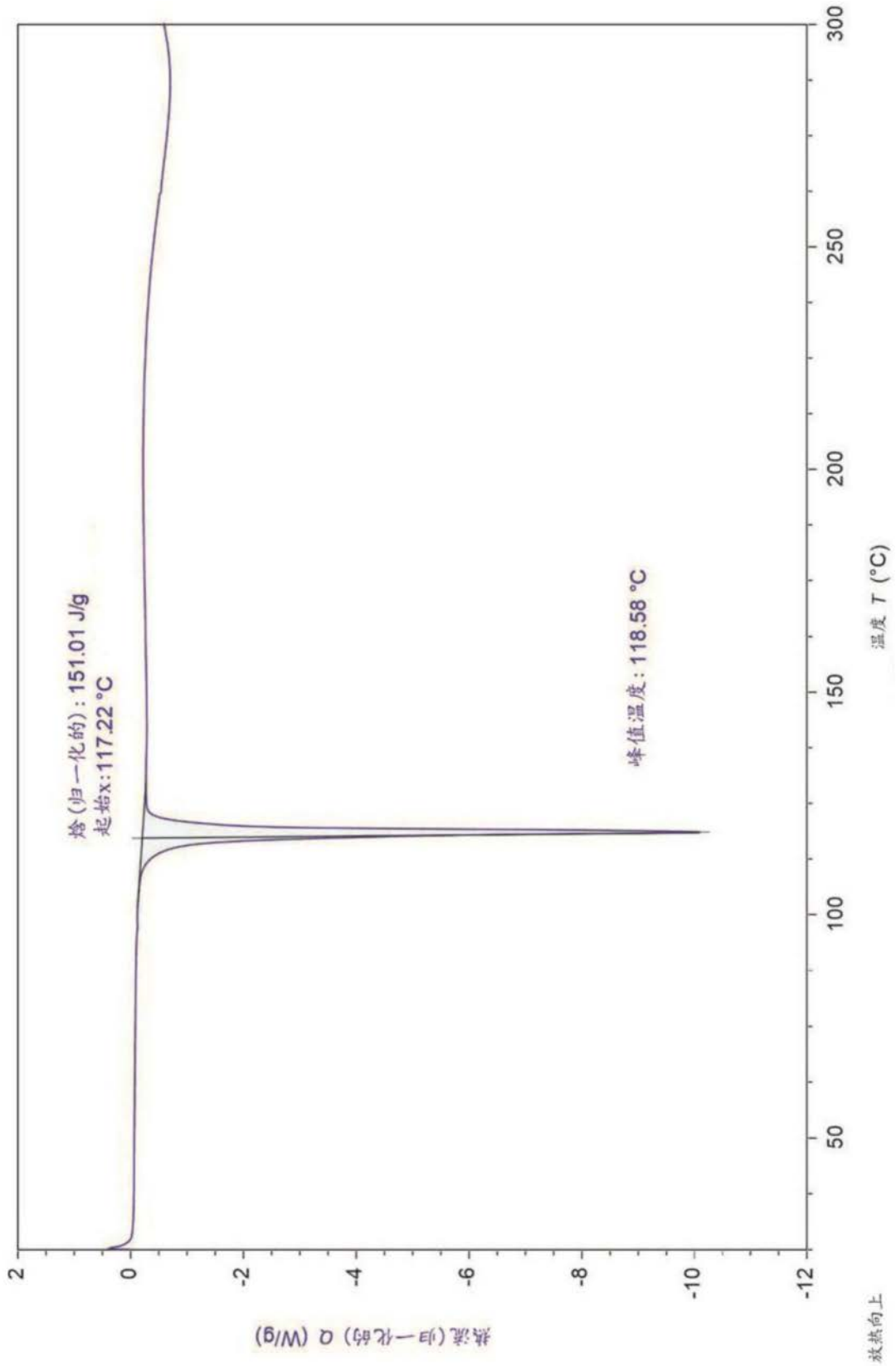


图76

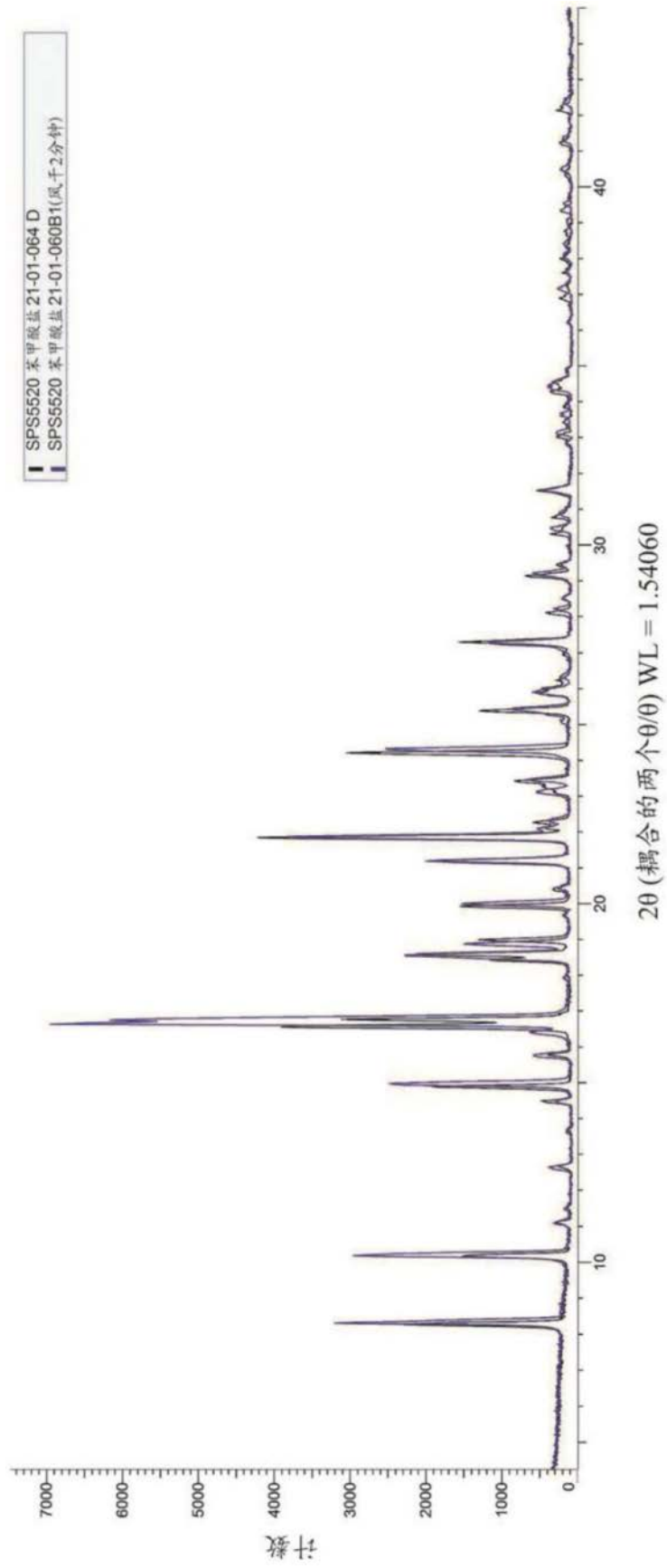


图77

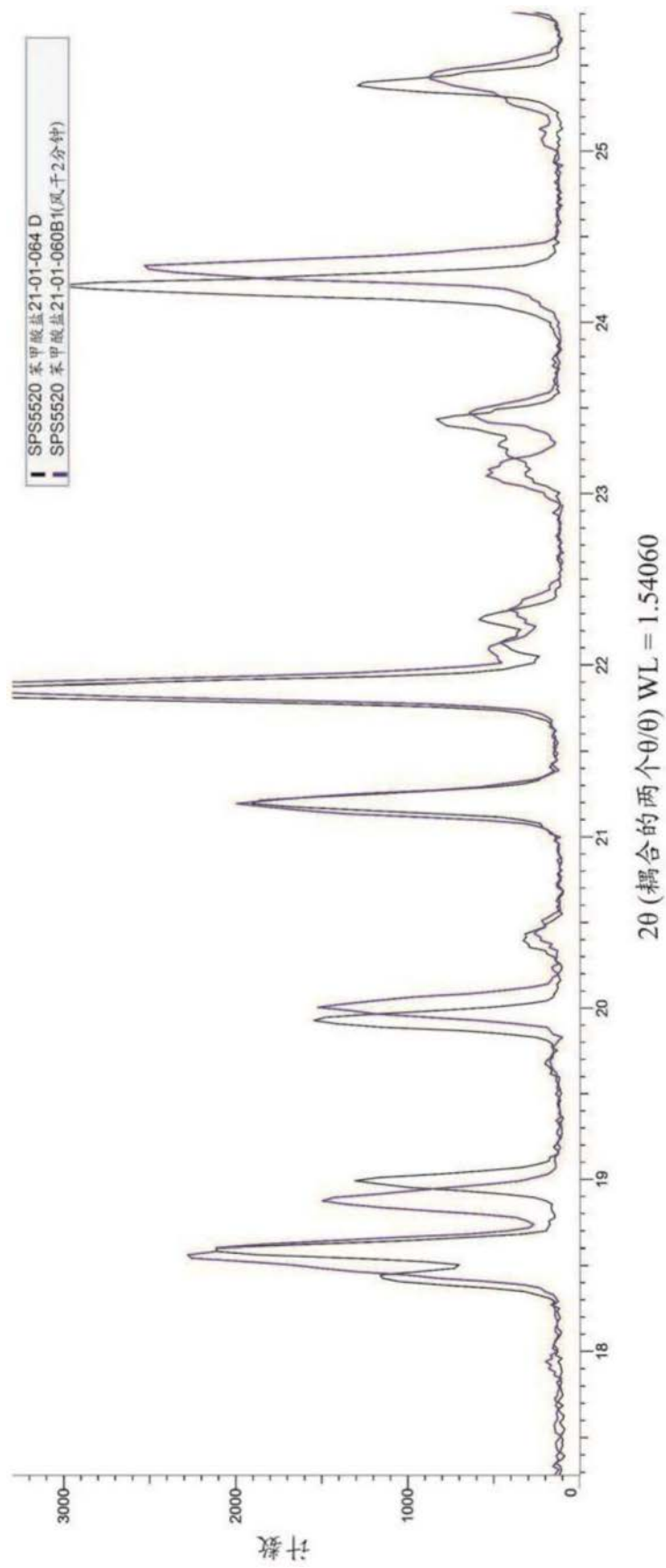


图78

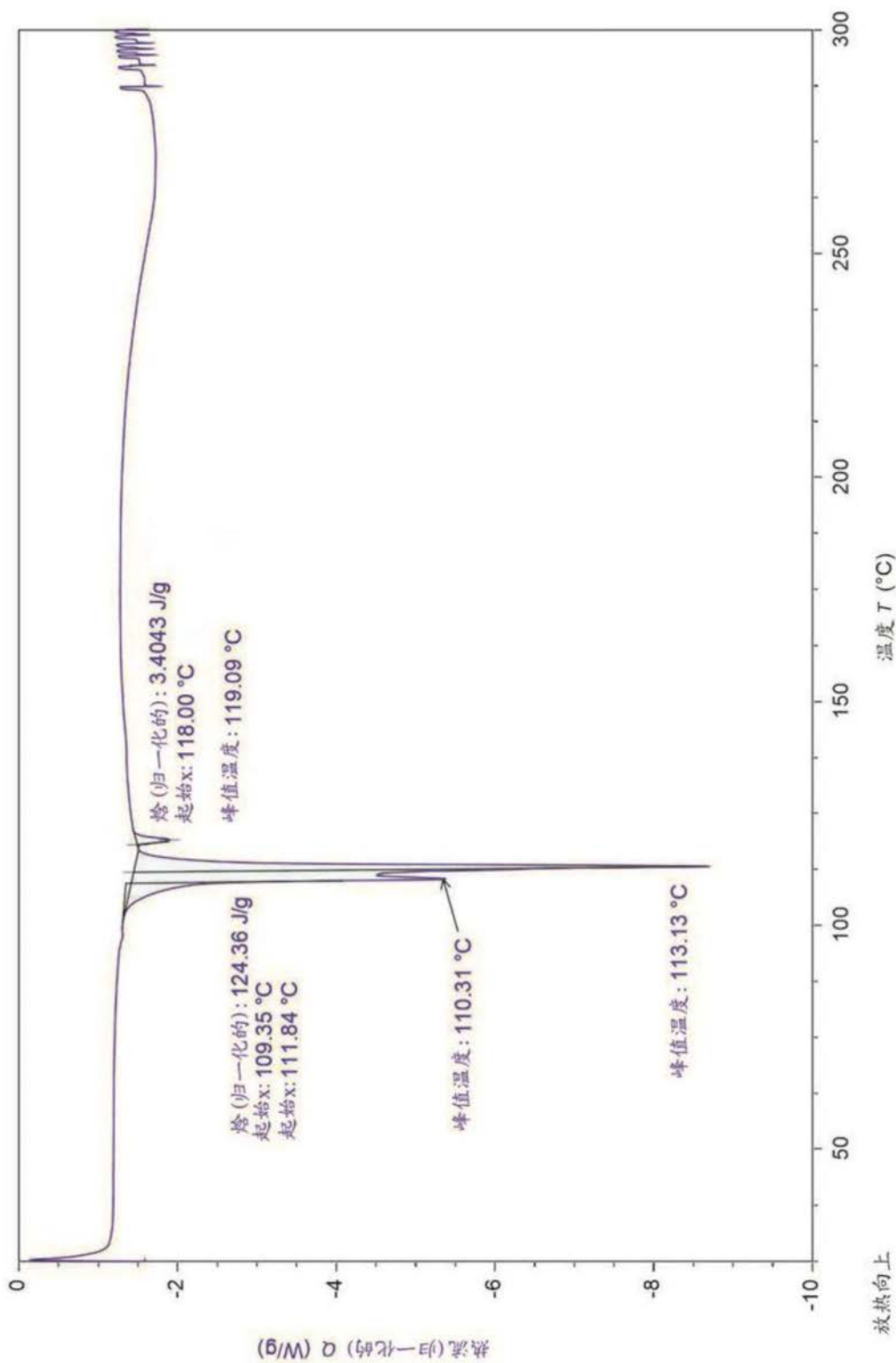


图79

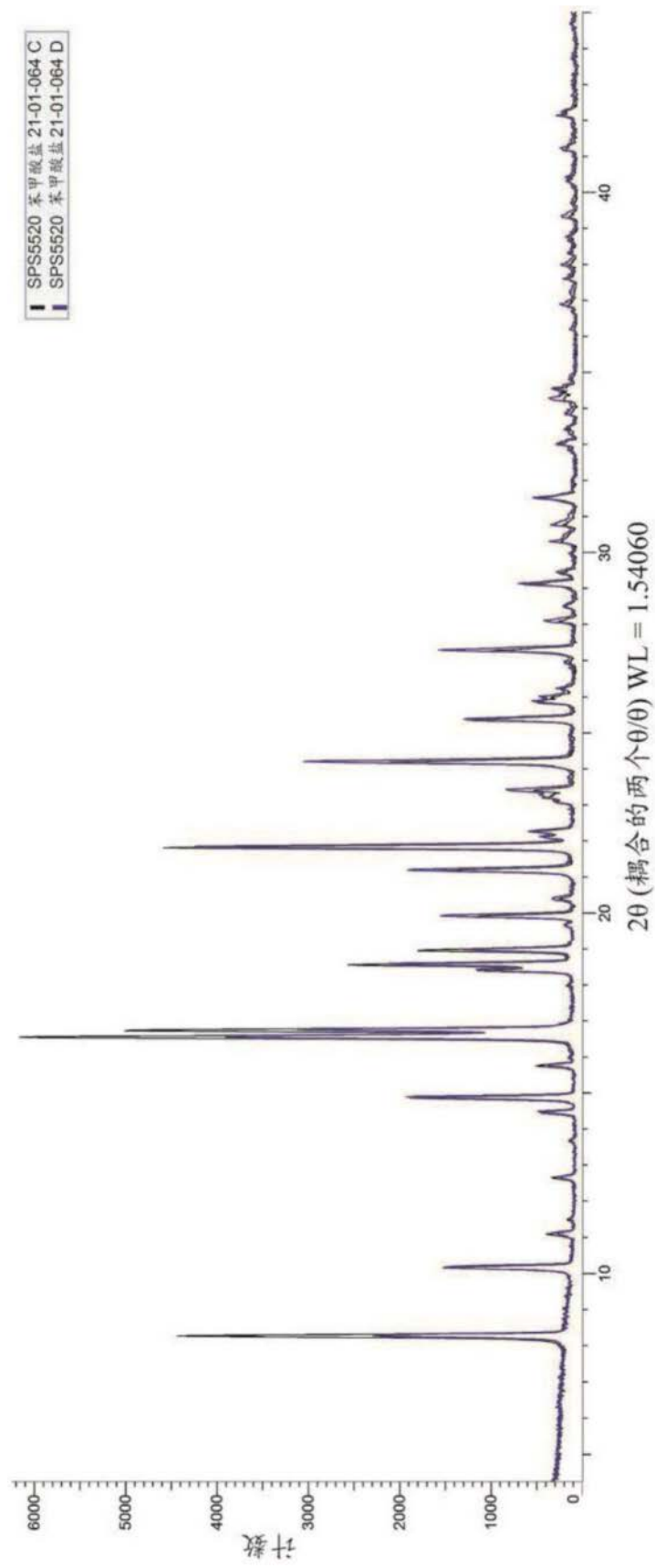


图80

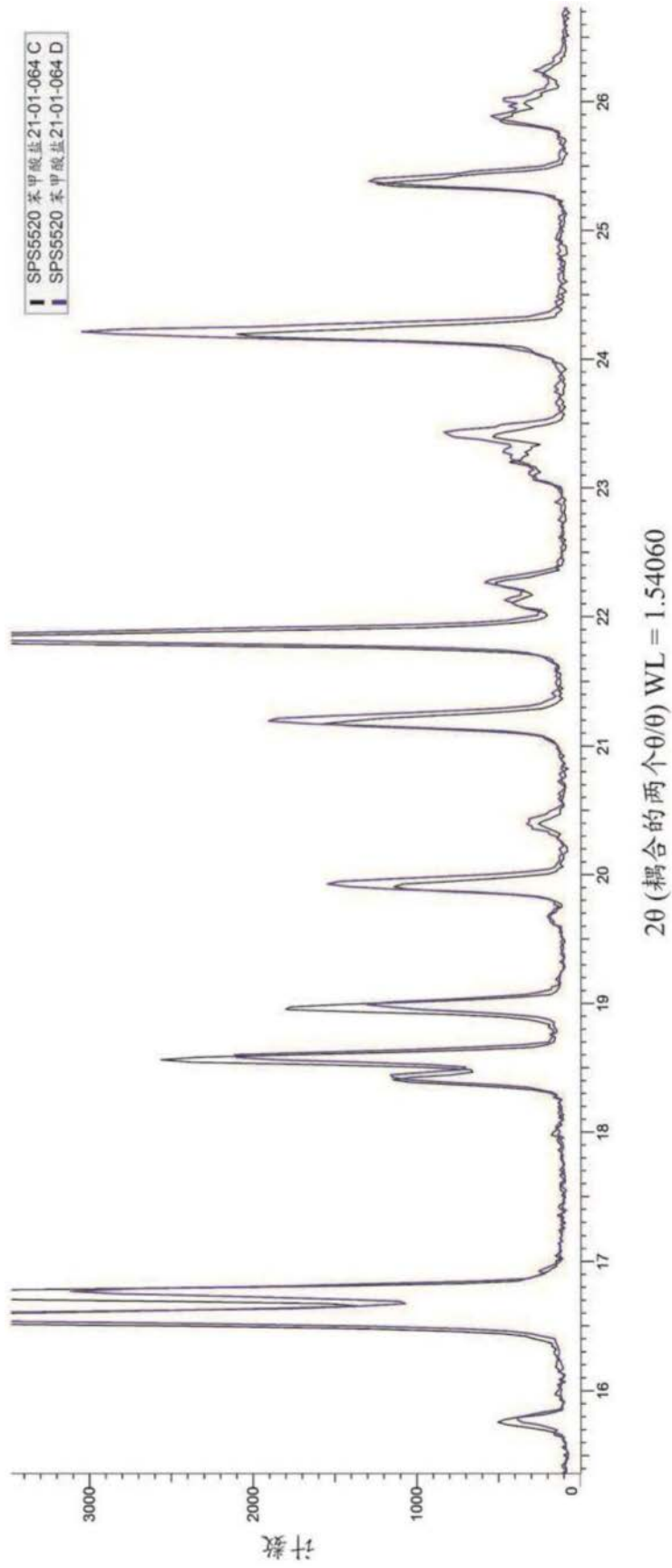


图81

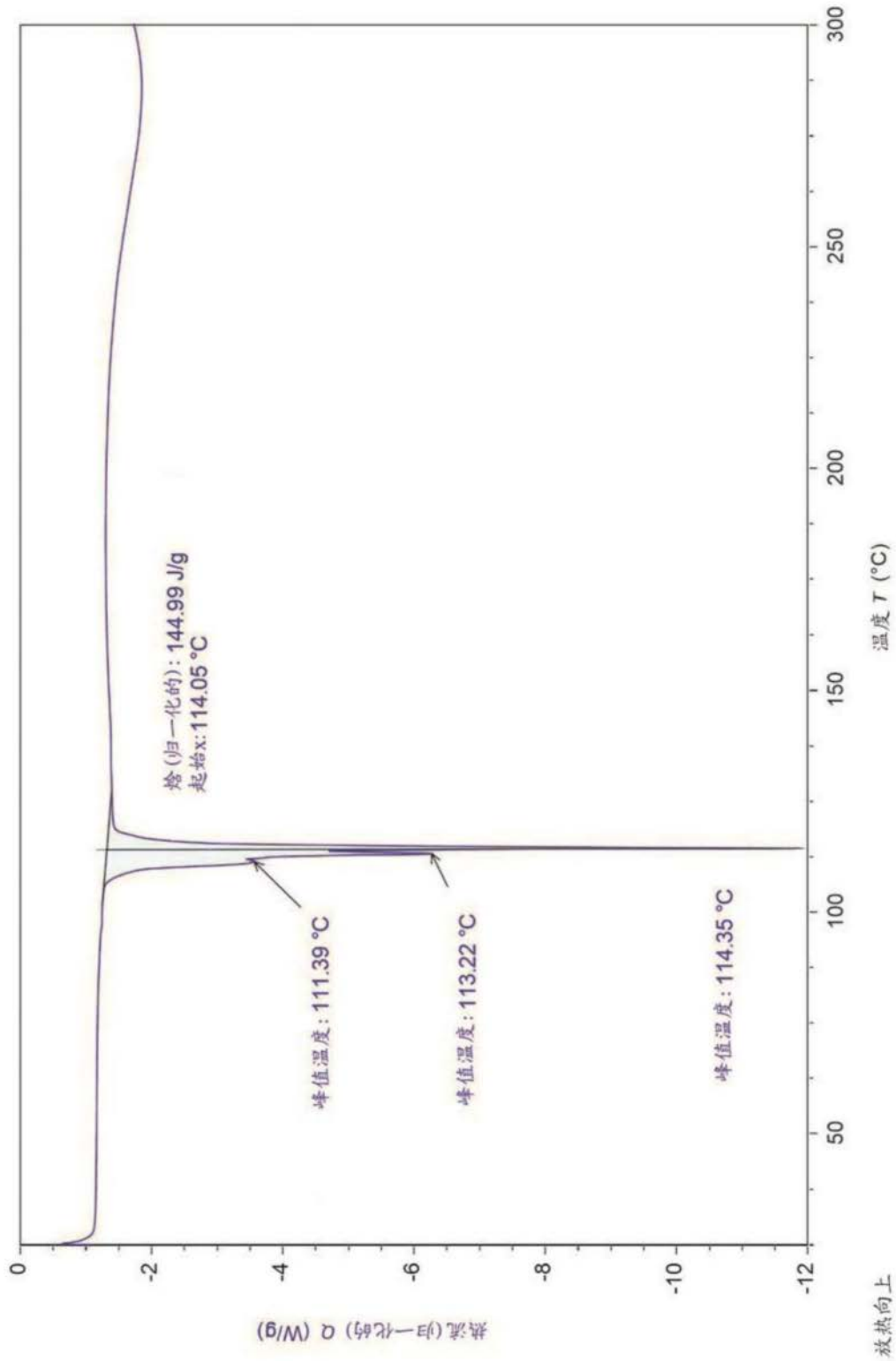


图82

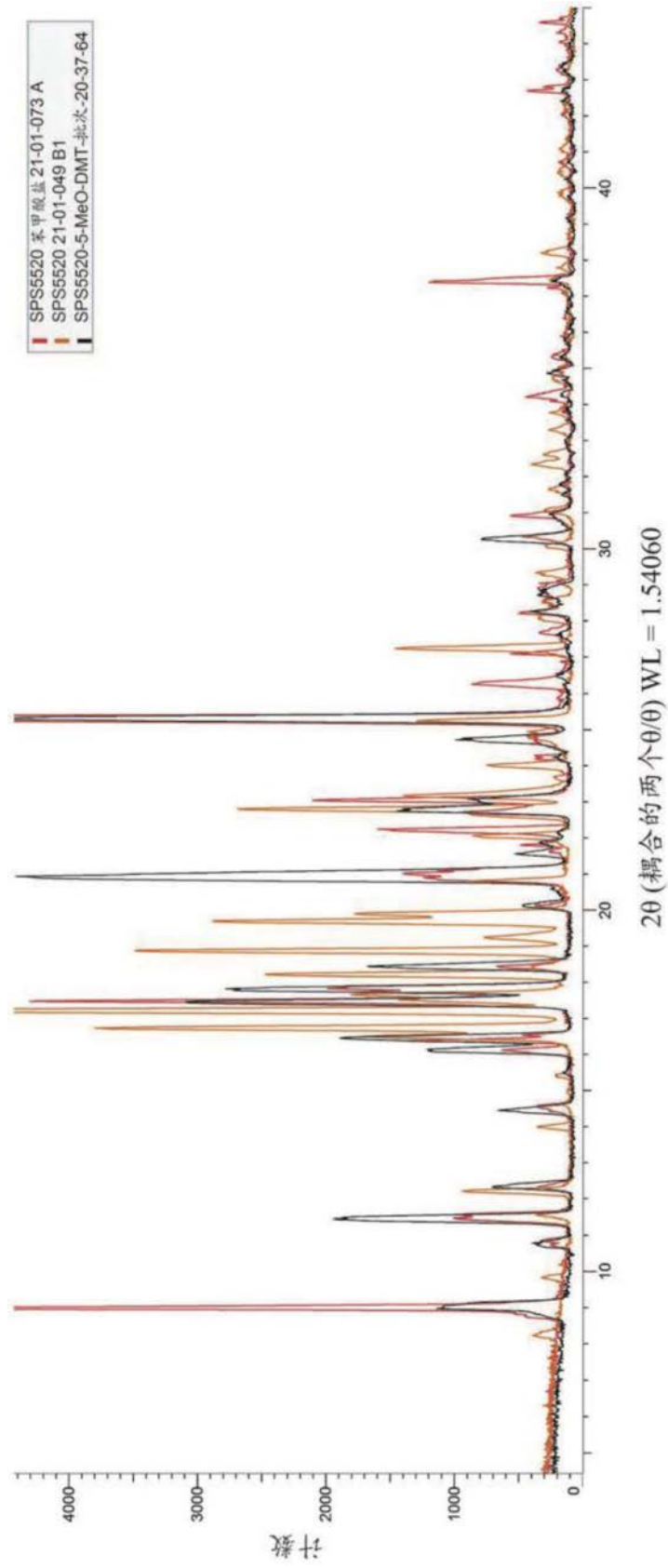


图83

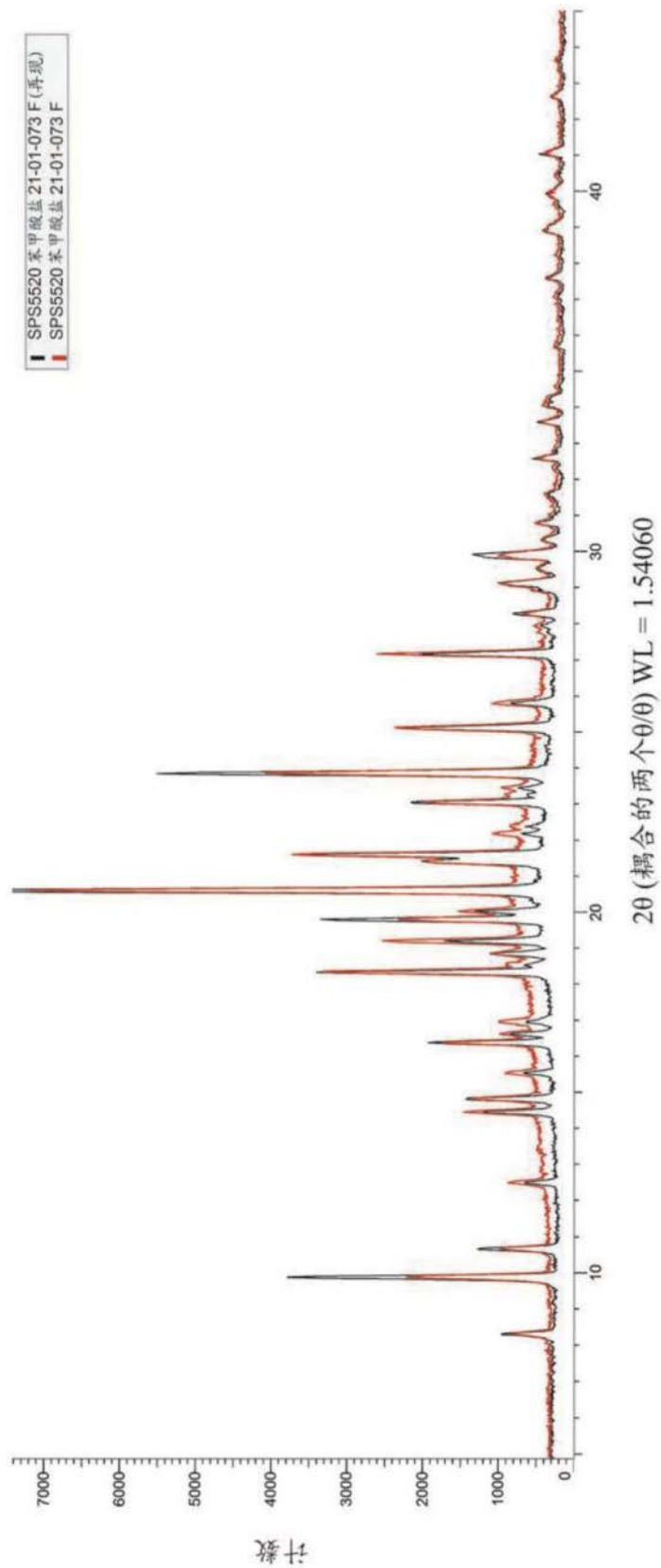


图84

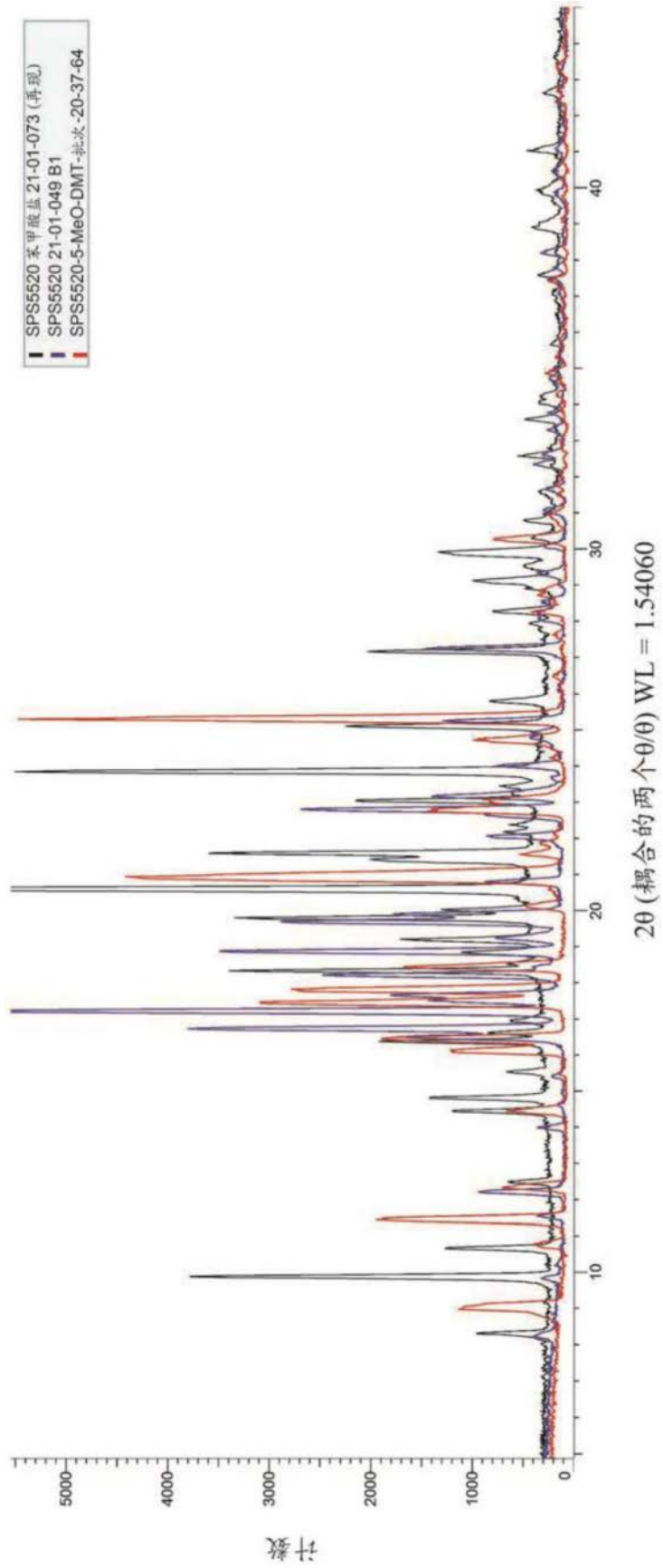


图85

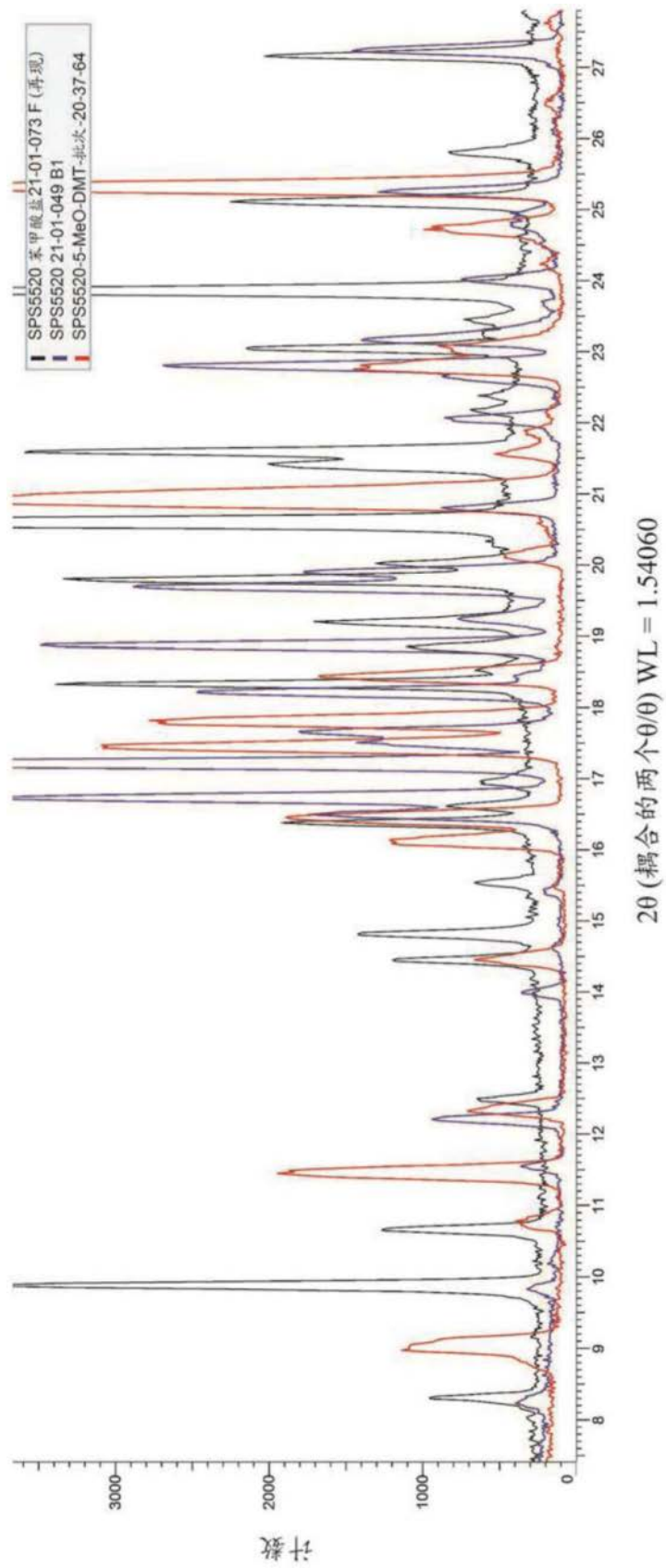


图86

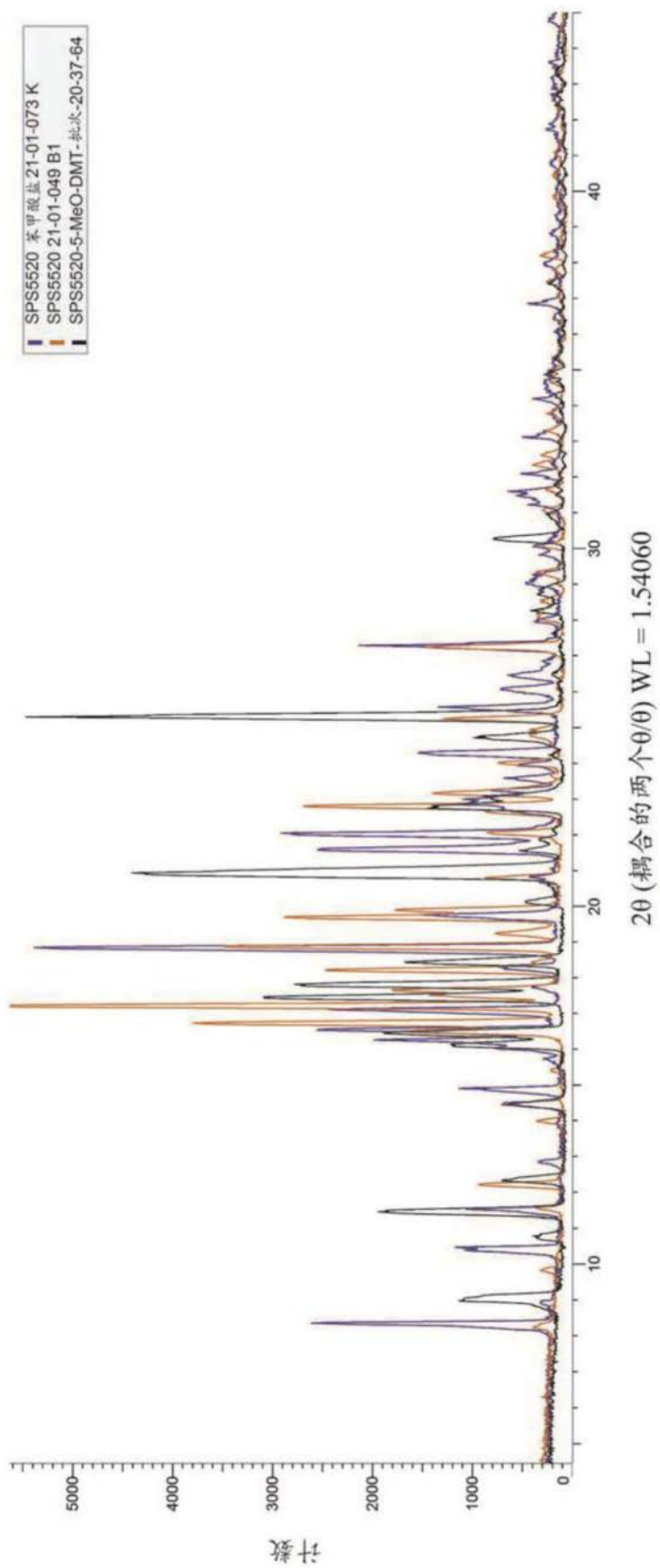


图87

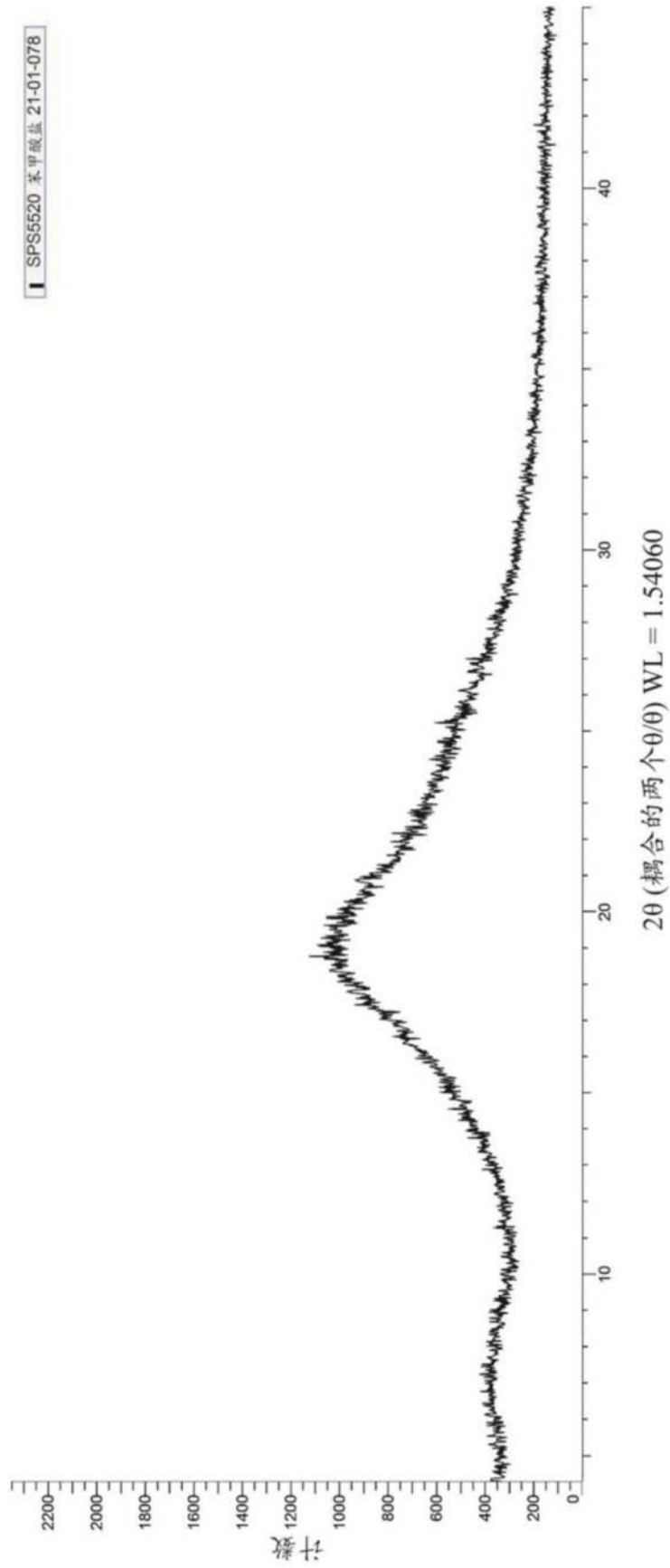


图88

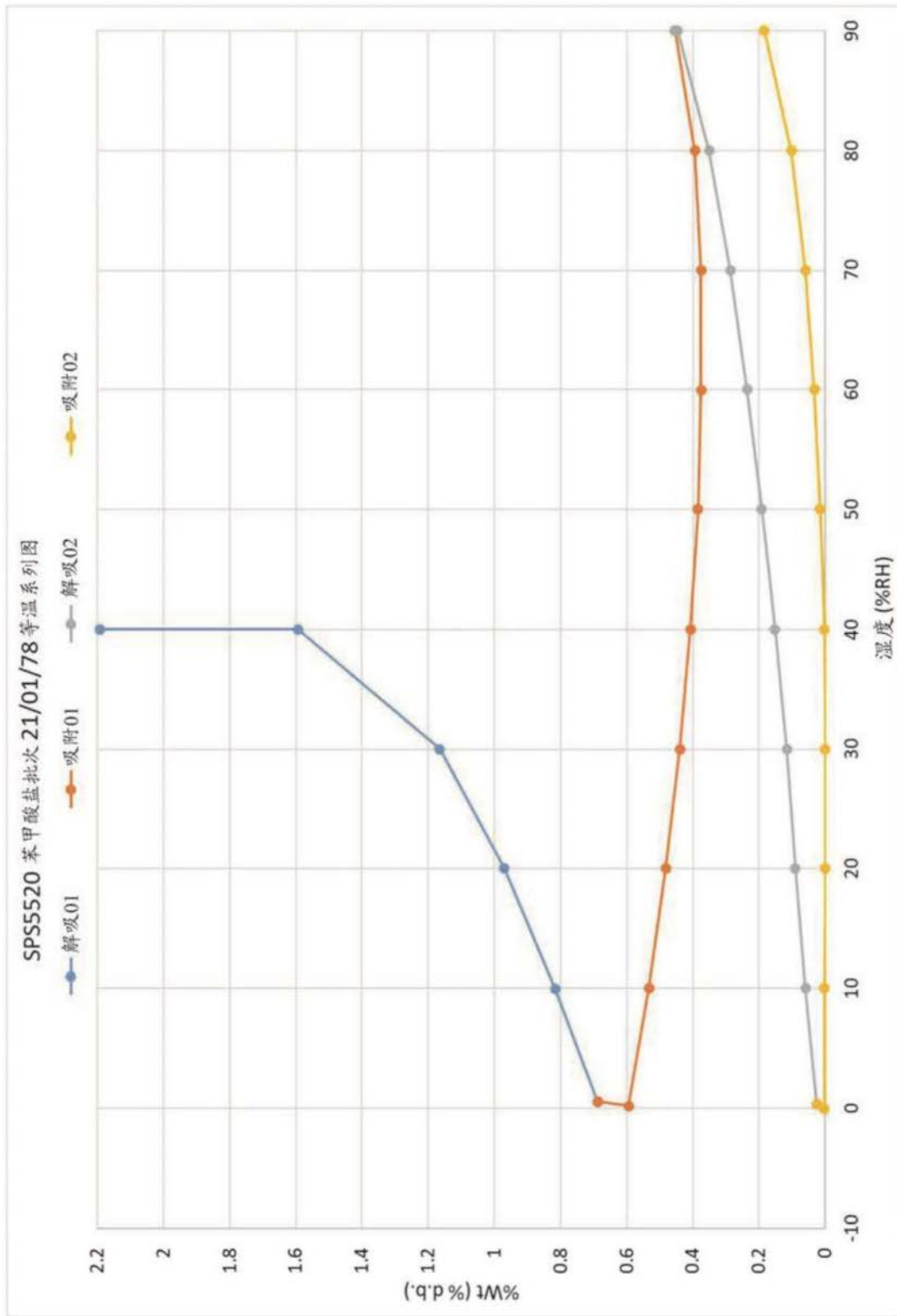


图89

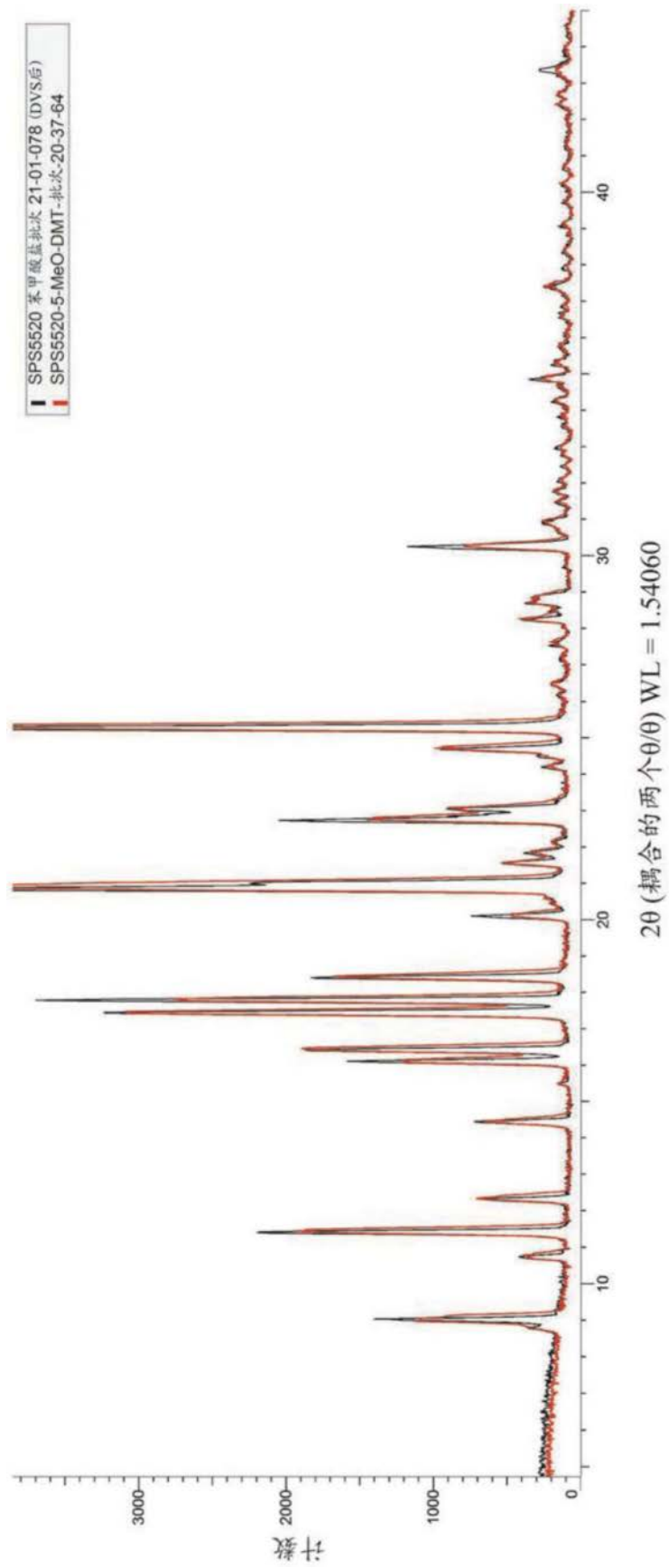


图90

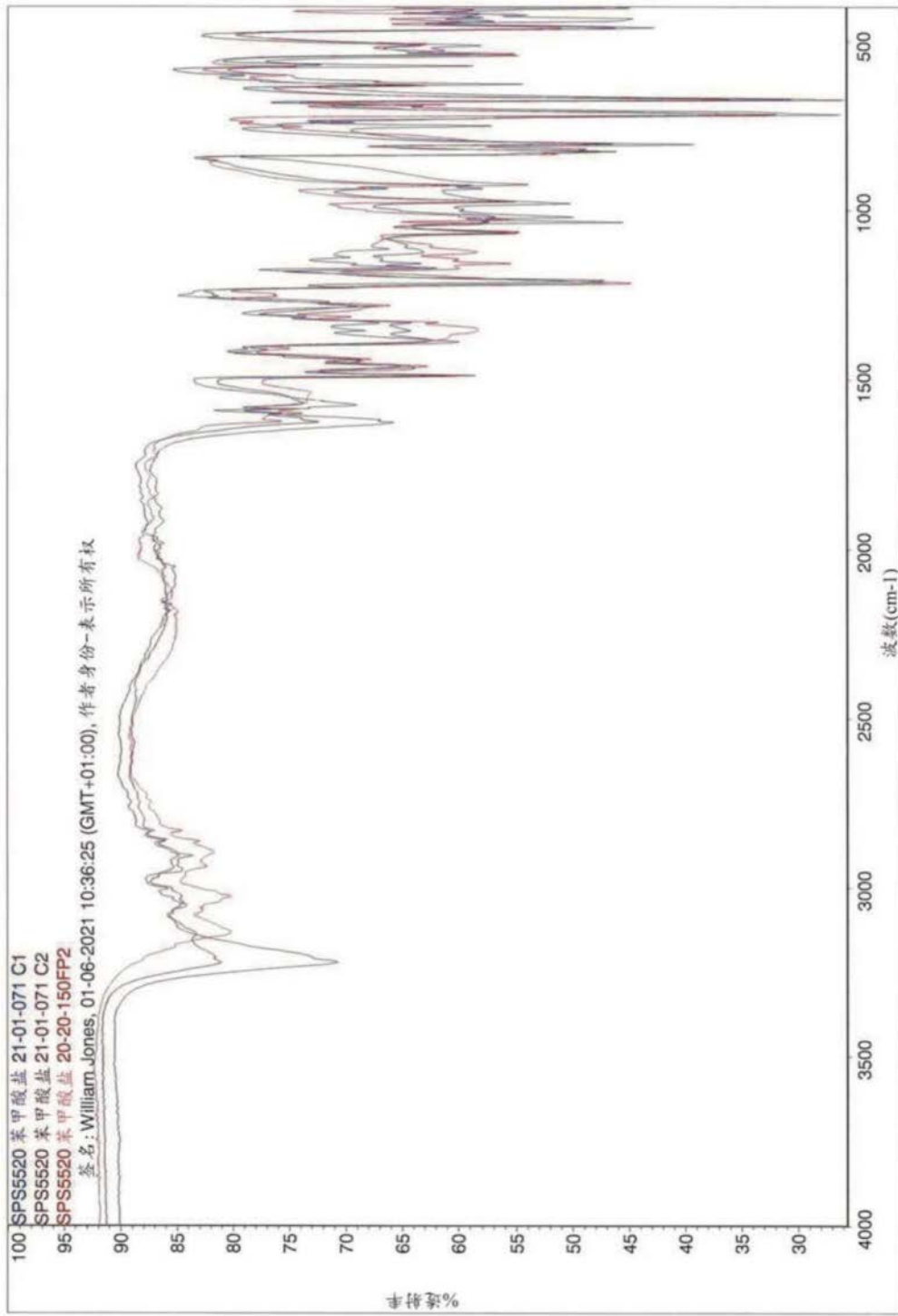


图91

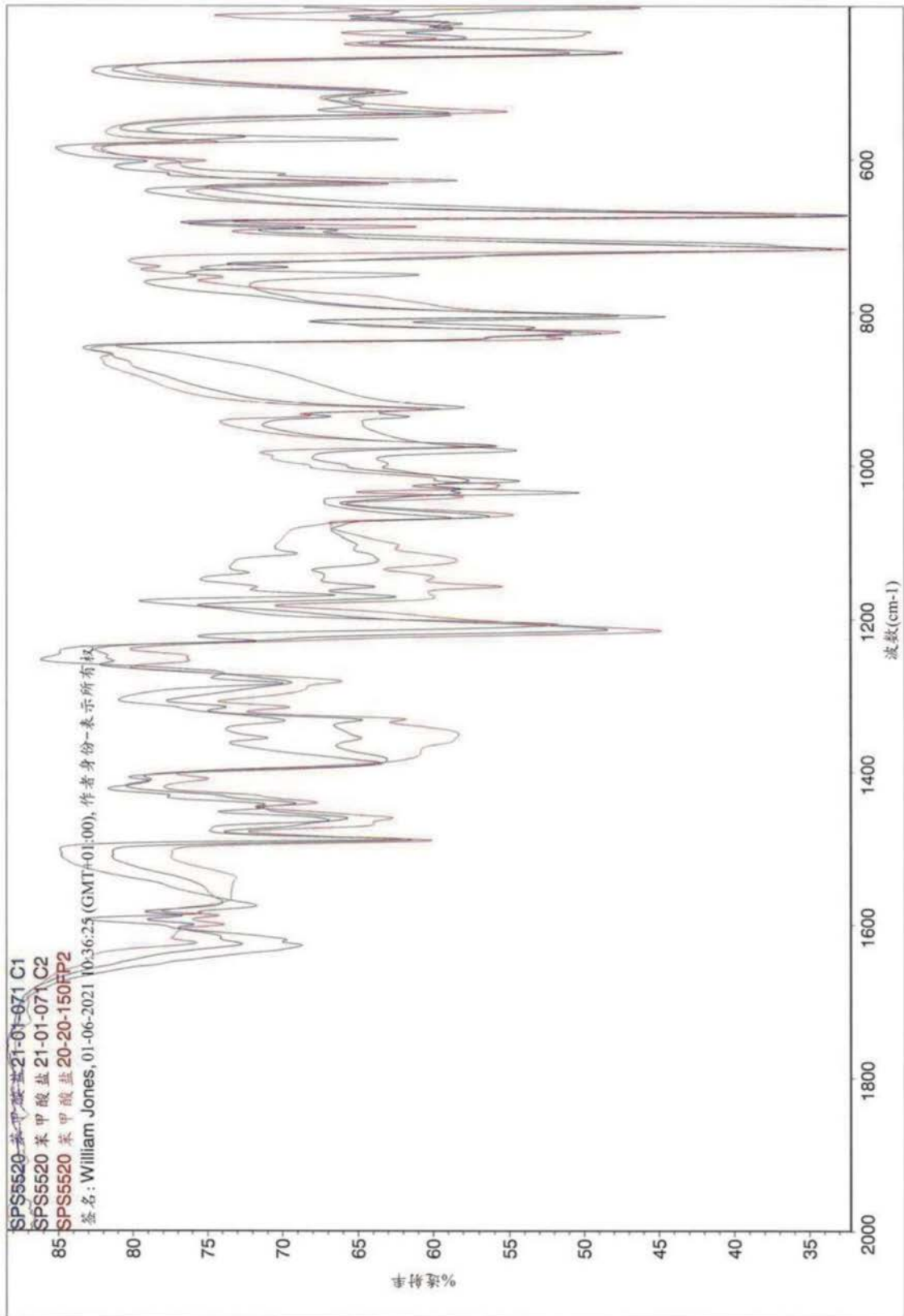


图92

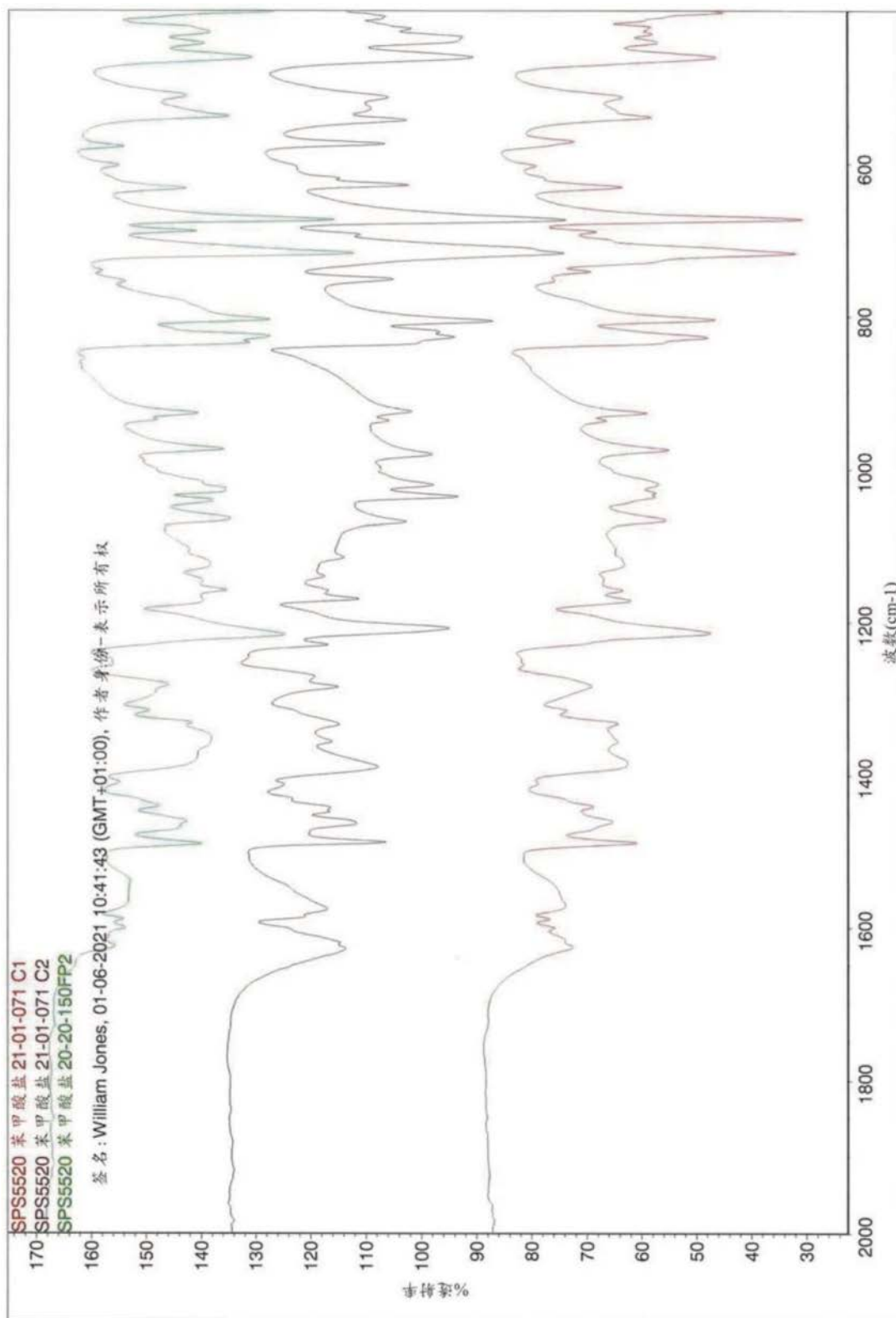


图93

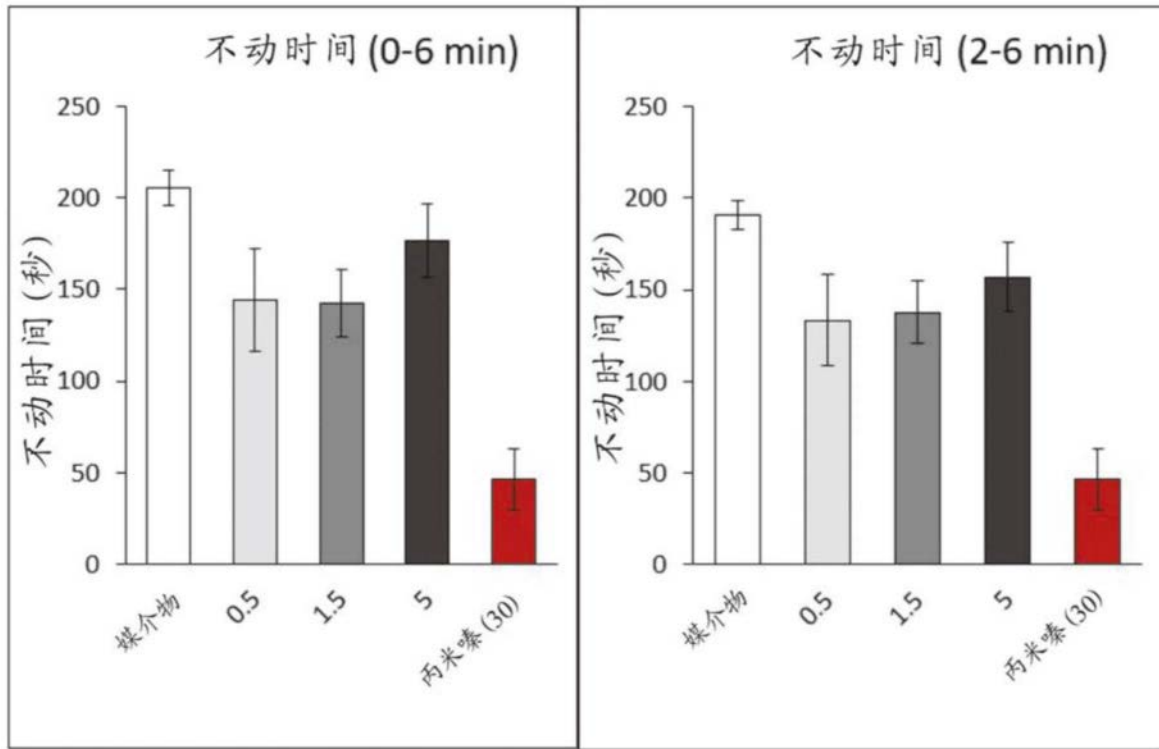


图94

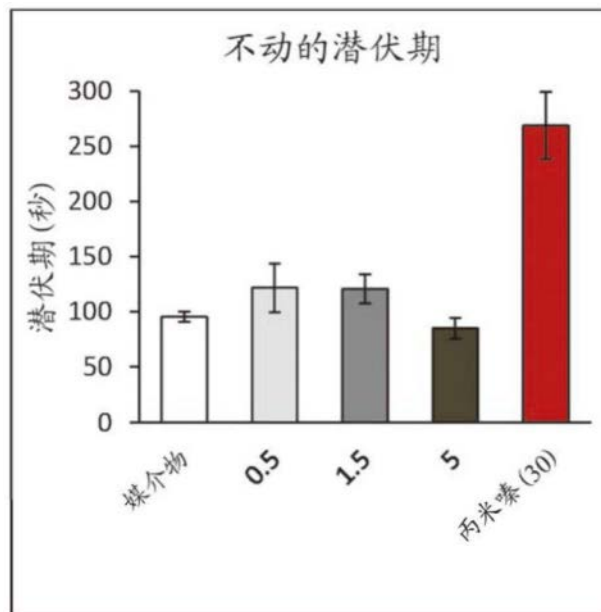


图95

雄性比格犬的5-MeO-DMT组平均血浆浓度(ng/mL)

DL=0.4 mg/kg

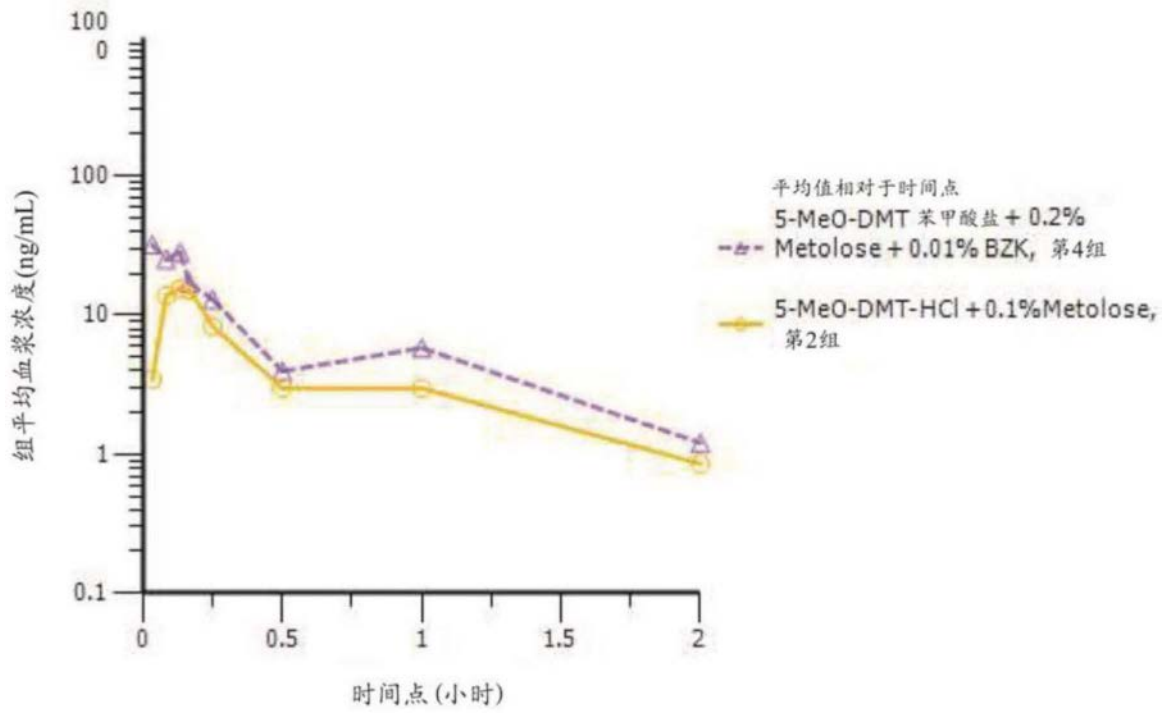


图96