



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I538909 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：104101710

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D263/57 (2006.01)

A61K31/423 (2006.01)

A61K9/14 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/16 美國

61/535,551

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：拉保丁爾 理查 弗雷德瑞克 LABAUDINIERE, RICHARD FREDERIC (US) ; 歐

尼爾 麥可 亨利 O'NEILL, MICHAEL HENRY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7214695

Mark Ratner et. al., "Spotlight focuses on protein-misfolding therapies", Nature Biotechnology, 2009, 27, 10, p.874.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：3 項 圖式數：12 共 48 頁

(54)名稱

甲狀腺素運載蛋白解離抑制劑之固態形式

SOLID FORMS OF A TRANSTHYRETIN DISSOCIATION INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於 6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑之 N-甲基-D-葡萄糖胺(葡甲胺)鹽之固態形式，及其製備方法。本發明亦係關於包含至少一種固態形式之醫藥組合物，及此等固態形式及組合物之治療或預防用途。

The present invention relates to solid forms of the N-methyl-D-glucamine (meglumine) salt of 6-carboxy-2-(3,5-dichlorophenyl)-benzoxazole and to methods for their preparation. The invention is also directed to pharmaceutical compositions containing at least one solid form and to the therapeutic or prophylactic use of such solid forms and compositions.

指定代表圖：

I538909

TW I538909 B

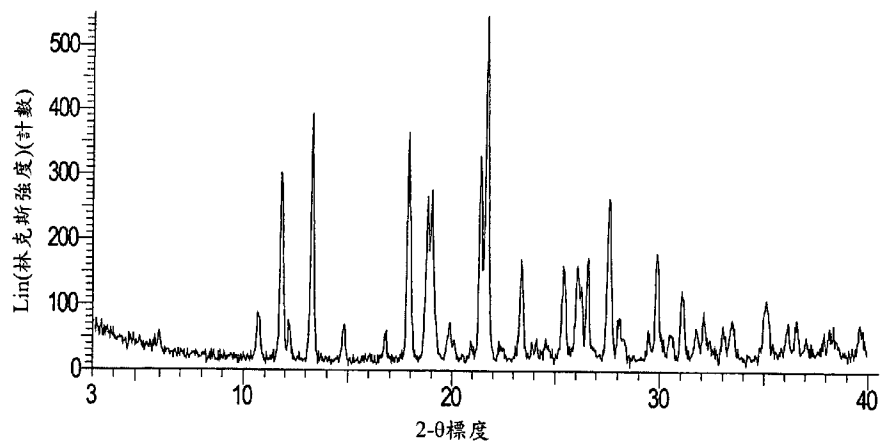
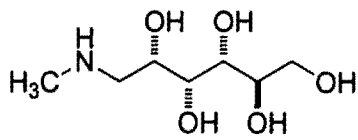
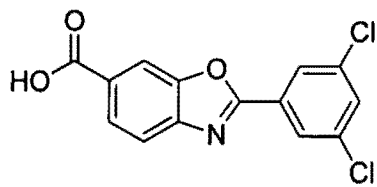


圖 1A

特徵化學式：



公告本

發明摘要

※ 申請案號 :

/ 04101710 (由 101133893 分割)

※ 申請日 :

/ 01.9.14

※ IPC 分類 :

C07D 263/57 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

【發明名稱】

甲狀腺素運載蛋白解離抑制劑之固態形式

SOLID FORMS OF A TRANSTHYRETIN DISSOCIATION
INHIBITOR

【中文】

本發明係關於6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑之N-甲基-D-葡萄糖胺(葡甲胺)鹽之固態形式，及其製備方法。本發明亦係關於包含至少一種固態形式之醫藥組合物，及此等固態形式及組合物之治療或預防用途。

【英文】

The present invention relates to solid forms of the N-methyl-D-glucamine (meglumine) salt of 6-carboxy-2-(3,5-dichlorophenyl)-benzoxazole and to methods for their preparation. The invention is also directed to pharmaceutical compositions containing at least one solid form and to the therapeutic or prophylactic use of such solid forms and compositions.

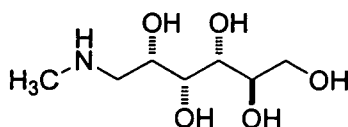
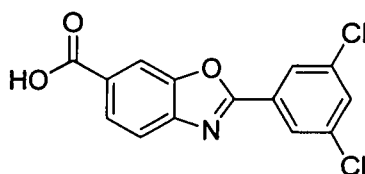
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1A）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

甲狀腺素運載蛋白解離抑制劑之固態形式

SOLID FORMS OF A TRANSTHYRETIN DISSOCIATION
INHIBITOR

【技術領域】

本發明係關於6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑之N-甲基-D-葡萄糖胺(葡甲胺)鹽之固態形式，及其製備方法。本發明亦係關於包含至少一種固態形式之醫藥組合物，及此等固態形式及組合物之治療或預防用途。

【先前技術】

本發明係關於6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺(亦稱為「化合物1」)之固態形式，其係用於治療哺乳動物之甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病，諸如，老年全身性澱粉樣變性(SSA)、家族性澱粉樣多神經病(FAP)及家族性澱粉樣心肌病(FAC)。本發明亦係關於包括此等固態形式之組合物，及使用此等組合物治療哺乳動物(尤其人類)之甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病之方法。

羧基-2-苯基-苯并噁唑(諸如，6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑)及其鹽描述於U.S.專利第7,214,695號及7,214,696號；以及U.S.專利申請公開案第2010/0120919號(全部以全文引用的方式併入本文中)中。本文亦揭示製備羧基-2-苯基-苯并噁唑以及包含其之醫藥組合物之方法。

化合物1穩定蛋白甲狀腺素運載蛋白(TTR)，其解離與TTR澱粉樣變性病(即，化合物1防止天然TTR四聚體解離成單體，導致TTR澱粉

樣纖維形成受到抑制)密切相關，且正在研製以用於治療甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病。

固態形式受到醫藥工業及尤其彼等涉及合適劑型研製的工業關注。若固態形式在臨床或穩定性研究期間不能保持恒定，則所用或所研究之確切劑型之區塊間不相當。當化合物用於臨床研究或商品時，亦需以高純度生產所選擇固態形式之化合物之方法，因為存在雜質可能產生非所需的毒物學效應。特定固態形式亦可具有增強的熱力學穩定性，或者更易於以高純度大批量製備，且因此更適合含於醫藥調配物中。特定固態形式可呈現其他有利物理特性，諸如，無吸濕傾向、過濾能力、改良的溶解度及由於晶格能量不同而增強的溶解速率。

本文包含說明本發明情況之背景技術論述。此不應視為承認所引用任何材料在任何技術方案之優先權日前在任何國家已經公開或為人所知，或作為常識之一部分。

【發明內容】

雖然已確認化合物1之多種固態形式，但每種固態形式可藉由若干不同分析參數(單獨或組合)唯一地識別，諸如(但不限於)：粉末X-射線繞射圖案峰，或者二或更多個峰之組合；固態NMR¹³C化學位移，或者二或更多個化學位移之組合；拉曼位移峰，或者二或更多個拉曼位移峰之組合；以及紅外位移峰，或者二或更多個紅外位移峰之組合，或其組合。

本發明之一態樣提供6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑 葡甲胺(表示為化合物1)之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在繞射角(2 θ) 10.7 $\pm$ 0.2、11.8 $\pm$ 0.2及13.3 $\pm$ 0.2處之峰之粉末X-射線繞射圖案。在另一實施例中，化合物1之結晶形式具有包含在繞射角(2 θ) 10.7 $\pm$ 0.2、11.8 $\pm$ 0.2、13.3 $\pm$ 0.2及14.8 $\pm$ 0.2處之峰之粉末X-射線繞射圖案。在另一實施例中，化合物1之結晶形式具有包含在繞射角(2 θ) 10.7 $\pm$ 0.2、

11.8±0.2、13.3±0.2、14.8±0.2及21.7±0.2處之峰之粉末X-射線繞射圖案。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有在與圖1A中所示大體相同之繞射角(2 θ)下包含峰之粉末X-射線繞射圖案。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有大體上與圖2A中所示相同之粉末X-射線繞射峰位置。本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有大體上與圖2B中所示相同之粉末X-射線繞射峰位置。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有大體上與圖3A中所示相同之粉末X-射線繞射峰位置。本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有大體上與圖3B中所示相同之粉末X-射線繞射峰位置。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在1625±2、1596±2及1548±2處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。在另一實施例中，化合物1之結晶形式具有包含在1625±2、1616±2、1596±2及1548±2處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。在另一實施例中，化合物1之結晶形式具有包含在1625±2、1616±2、1596±2、1574±2及1548±2處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有在與圖4A中所示大體相同的位置包含拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有在與圖5A中所示大體相同的位置包含拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具

有在與圖6A中所示大體相同的位置包含拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在 1581 ± 2 、 1273 ± 2 、 1010 ± 2 、 906 ± 2 及 873 ± 2 處之紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含大體與圖7A中所示相同的紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有包含在 1547 ± 2 、 1264 ± 2 、 936 ± 2 、 861 ± 2 及 632 ± 2 處之紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有包含大體與圖8A中所示相同的紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有包含在 1547 ± 2 、 1262 ± 2 、 935 ± 2 、 862 ± 2 及 802 ± 2 處之紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有包含大體與圖9A中所示相同的紅外位移峰(cm^{-1})之紅外光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在 112.6 ± 0.2 、 133.9 ± 0.2 及 171.5 ± 0.2 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有在大體上與圖10A中所示相同的位置包含 ^{13}C 化學位移之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有包含在 118.5 ± 0.5 、 136.3 ± 0.5 及 159.9 ± 0.5 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該液晶形式具有在大體上與圖11A中所示相同的位置包含 ^{13}C 化學位移之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有包含在 135.4 ± 0.5 、 143.4 ± 0.5 及 161.0 ± 0.5 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該非晶形式具有在大體上與圖12A中所示相同的位置包含 ^{13}C 化學位移之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在 $1625\text{ cm}\pm 2$ 處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜；及包含在 133.9 ± 0.2 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之結晶形式，其中該結晶形式具有包含在 $1625\text{ cm}\pm 2$ 處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜；及包含在 171.5 ± 0.2 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之液晶形式，其中該結晶形式具有包含在 $1573\text{ cm}\pm 2$ 處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜；及包含在 136.3 ± 0.2 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

本發明之另一態樣提供化合物1之非晶形式，其中該結晶形式具有包含在 $1573\text{ cm}\pm 2$ 處之拉曼位移峰(cm^{-1})之拉曼光譜；及包含在 143.4 ± 0.2 處之 ^{13}C 化學位移(ppm)之固態NMR光譜。

在特定實施例中，本發明係關於化合物1之任何上述結晶形式，其中該形式為非吸濕性及無水的。

在特定實施例中，本發明係關於化合物1之任何上述結晶形式，其中該形式包含複數個化合物1小微晶。

在特定實施例中，本發明係關於化合物1之任何上述結晶形式，

其中該形式包含複數個化合物1針狀晶體。

在另一態樣中，本發明預期如本文所述化合物1之任何一種固態形式可在任何其他固態形式或其混合物存在下存在。因此，在一實施例中，本發明提供如本文所述化合物1之結晶形式、液晶形式或非晶形式，其中該結晶形式、液晶形式或非晶形式係以固態形式存在，包含小於95重量%、小於90重量%、小於80重量%、小於70重量%、小於60重量%、小於50重量%、小於40重量%、小於30重量%、小於20重量%、小於10重量%、小於5重量%、小於3重量%或小於1重量%之化合物1之任何其他物質形式。例如，在一實施例中為化合物1之固態形式，包含化合物1之結晶形式，其具有上述粉末X-射線繞射圖案、拉曼光譜、IR光譜及/或NMR波譜中任一者，其中該固態形式包含小於95重量%、小於90重量%、小於80重量%、小於70重量%、小於60重量%、小於50重量%、小於40重量%、小於30重量%、小於20重量%、小於10重量%、小於5重量%、小於3重量%或小於1重量%之化合物1之任何其他物質形式。

在特定實施例中，本發明係關於化合物1之任何上述形式，其中該形式為實質上純的(即，實質上純的結晶形式、實質上純的液晶形式或實質上純的非晶形式)。

本發明之另一態樣係提供包含如本文所述化合物1之結晶形式、液晶形式或非晶形式之醫藥組合物。在另一態樣中，本發明提供包含本文所述之化合物1之結晶形式、液晶形式或非晶形式或醫藥組合物之口服劑型。例如，在一實施例中，口服劑型為錠劑、丸劑或膠囊。例如，在一實施例中，口服劑型為錠劑或膠囊。

在一實施例中，本發明提供包含本文所述之化合物1之任何固態形式或醫藥組合物之錠劑。例如，在一實施例中，錠劑包含約1至約10 mg化合物1之結晶形式。進一步，例如，錠劑包含約1至約5 mg化

合物1之結晶形式。甚至進一步，例如，錠劑包含約1 mg化合物1之結晶形式。甚至進一步，例如，錠劑包含約2 mg、約3 mg、約4 mg或約5 mg化合物1之結晶形式。

在一實施例中，本發明提供包含本文所述之化合物1之任何固態形式或醫藥組合物之軟膠囊。例如，在一實施例中，軟膠囊包含約1至約10 mg化合物1之結晶形式。進一步，例如，軟膠囊包含約1至約5 mg化合物1之結晶形式。甚至進一步，例如，軟膠囊包含約1 mg化合物1之結晶形式。甚至進一步，例如，軟膠囊包含約2 mg、約3 mg、約4 mg或約5 mg化合物1之結晶形式。

本發明之另一態樣提供一種製備呈結晶形式之化合物1之方法，該方法包括加熱6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑，及逐滴地添加N-甲基-D-葡萄糖胺水溶液。例如，在一實施例中，該加熱係在合適溶劑存在下進行。在一實施例中，該溶劑包括2-丙醇及水。

本發明之另一態樣提供一種製備呈液晶形式之化合物1之方法，該方法包括將結晶化合物1溶於水中，冷凍所得溶液，及冷凍乾燥所得冷凍溶液。

本發明之另一態樣提供一種製備呈非晶形式之化合物1之方法，該方法包括於容器中加熱結晶化合物1，直至其熔化，接著將該容器置於液氮中。例如，在一實施例中，該容器為鋁鍋，而該加熱係在200°C熱板上進行。

本發明之另一態樣提供一種治療哺乳動物甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病(諸如，老年全身性澱粉樣變性(SSA)、家族性澱粉樣多神經病(FAP)及家族性澱粉樣心肌病(FAC))之方法，該方法包括向哺乳動物投與治療有效量之本文所述之化合物1之任何固態形式或任何醫藥組合物。在特定實施例中，所投與固態形式為結晶形式。在特定實施例中，所投與固態形式為液晶形式。在特定實施例中，所投與固態形式

為非晶形式。

【圖式簡單說明】

圖1描繪(a)在Bruker D8繞射儀上進行之結晶化合物1之XRPD圖案及(b)相應峰列表。

圖2描繪(a)在Bruker D8繞射儀上進行之液晶化合物1之XRPD圖案，而(b)顯示其加工版本。

圖3描繪(a)在Bruker D8繞射儀上進行之非晶化合物1之XRPD圖案，而(b)顯示其加工版本。

圖4描繪(a)在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行之結晶化合物1之拉曼光譜及(b)相應峰列表。

圖5描繪(a)在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行之液晶化合物1之拉曼光譜及(b)相應峰列表。

圖6描繪(a)在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行之非晶化合物1之拉曼光譜及(b)相應峰列表。

圖7描繪(a)在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行之結晶化合物1之紅外光譜及(b)相應峰列表。

圖8描繪(a)在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行之液晶化合物1之紅外光譜及(b)相應峰列表。

圖9描繪(a)在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行之非晶化合物1之紅外光譜及(b)相應峰列表。

圖10描繪(a)在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行之結晶化合物1之 ^{13}C 固態NMR光譜及(b)相應峰列表。化學位移參考在29.5 ppm處之固相金剛烷外部樣品。

圖11描繪(a)在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行之液晶化合物1之 ^{13}C 固態NMR光譜及(b)相應峰列表。化學位移係參考在29.5 ppm處之固相金剛烷外部樣品。

圖12描繪(a)在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行之非晶化合物1之 ^{13}C 固態NMR光譜及(b)相應峰列表。化學位移係參考在29.5 ppm處之固相金剛烷外部樣品。

【實施方式】

已發現，化合物1可以結晶形式、二維有序液晶形式或非晶形式存在。此等形式可在調配產品中使用以治療甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病。每種形式具有優於其他形式之特性，諸如，生物可用性、穩定性及可製造性。在本發明之一態樣中，已發現一種化合物1之結晶形式，其可能比液晶形式或非晶形式更適於批量製備及加工。本文描述以高純度生產化合物1之結晶形式之方法。本發明之另一目的係提供一種製備化合物1之每種固態形式、實質上不含化合物1之其他固態形式之方法。此外，本發明之一目的係提供包含如上所述呈不同固態形式之化合物1之醫藥調配物，及藉由投與此等醫藥調配物治療甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病之方法。

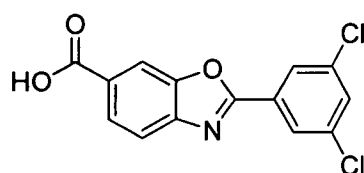
定義

除非另有說明，否則如本文所用之術語「治療」意為對施用此術語之病症或病狀、或此病症或病狀之一或多種症狀之進展進行逆轉、

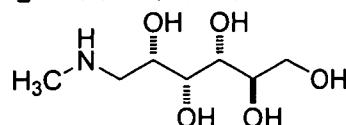
緩解、抑制，或對其等進行預防。除非另有說明，否則如本文所用之術語「處理」係指如上剛定義之「治療」之行為。

如本文所用，甲狀腺素運載蛋白或TTR為55 kDa同源四聚體，特徵為2,2,2對稱，二聚體-二聚體界面具有兩個相同的漏斗狀結合位點，其中甲狀腺激素(T4)可在血漿及CSF中結合。TTR通常結合至低於1當量全視黃醇結合蛋白。TTR為在生理條件下四聚合之127-殘留蛋白。TTR在血清中充當甲狀腺素之第三轉運體，並在腦脊髓液中充當主要載體。TTR亦經由與視黃醇結合蛋白之締合轉運視黃醇。TTR在低pH下形成澱粉狀蛋白。

如本文所用，「6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑」可由下列化學結構表示：



如本文所用，「葡甲胺」可由下列化學結構表示：



如本文所用，就特定結晶形式、液晶形式或非晶形式而言，術語「實質上純的」意為該結晶形式或非晶形式包含小於10重量%，較佳小於5重量%，較佳小於3重量%，較佳小於1重量%之化合物之任何其他物質形式。

如本文所用，就X-射線繞射峰位置而言，術語「大體上相同」意為考慮到典型峰位置及強度差異。例如，熟習此項技術者將瞭解，峰位置(2 θ)將呈現一些變化，通常達0.1至0.2度，及取決於測量繞射之裝置。另外，熟習此項技術者將瞭解，相對峰強度將呈現裝置間差異，及由於結晶度、較佳取向、較佳樣品表面及其他熟習此項技術者已知之因素所引起之差異，且僅應視為定性測量。類似地，就固態

NMR光譜及拉曼光譜而言，如本文所用之「大體上相同」同樣意欲涵蓋與此等分析技術相關之差異，其係熟悉此項技術者已知的。例如，就定義良好的峰而言，固態NMR所測量之 ^{13}C 化學位移通常將具有達0.2 ppm之差異，而就寬線而言甚至更大，然而拉曼及紅外位移通常將具有約 2 cm^{-1} 之差異。

術語「多晶型」指同一化合物之不同結晶形式，且包括(但不限於)同一化合物之其他固態分子形式，包括水合物(例如，結晶結構中存在結合水)及溶劑化物(例如，除水外之結合溶劑)。

術語「液晶」指任何二維有序的固體物質。在一些實例中，非晶固體可由已知技術表徵，包括X-射線粉末繞射(XRPD)結晶學、固態核磁共振(ssNMR)光譜學、差示掃描量熱法(DSC)或此等技術之某些組合。如下所示，液晶固體產生漫射XRPD圖案，通常包括一或兩個寬峰(即，具有約 $5^\circ 2\theta$ 或更大底寬之峰)。

術語「非晶」指任何三維無序之固體物質。在一些實例中，非晶固體可由已知技術表徵，包括X-射線粉末繞射(XRPD)結晶學、固態核磁共振(ssNMR)光譜學、差示掃描量熱法(DSC)或此等技術之某些組合。如下所示，非晶固體產生漫射XRPD圖案，通常包括一或兩個寬峰(即，具有約 $5^\circ 2\theta$ 或更大底寬之峰)。

術語「結晶」指任何三維有序之固體物質，其與非晶固體物質相比較，產生獨特XRPD圖案，具有清晰定義峰。

術語「溶劑化物」描述一種分子複合物，其包含藥物物質及化學計量或非化學計量之一或多種溶劑分子(例如，乙醇)。當溶劑與藥物緊密結合時，所得複合物將具有不依賴於濕度之明確定義的化學計量。然而，當溶劑微弱結合時(如通道溶劑化物及吸濕化合物)，溶劑含量將取決於濕度及乾燥狀態。在此等情況中，複合物通常將係非化學計量的。

術語「水合物」係描述一種溶劑化物，其包含藥物物質及化學計量或非化學計量之水。

術語「粉末X-射線繞射圖案」或「PXRD圖案」指實驗觀測到的繞射圖或由此產生之參數。粉末X-射線繞射圖案係由峰位置(橫座標)及峰強度(縱座標)表徵。

術語「 2θ 值」或「 2θ 」指基於X-射線繞射實驗之實驗裝置之峰位置(以度計)，且係繞射圖案中一常用橫座標單位。實驗裝置規定，若反射係繞射，當入射光束與某一晶格平面成角 θ (θ)時，則反射光束記錄為角 2θ (2θ)。應瞭解，文中關於特定固態形式之特定 2θ 值的引述意指使用如本文所述X-射線繞射實驗條件所測量之 2θ 值(以度計)。例如，如本文所述， $\text{CuK}\alpha_1$ (波長1.54056 Å)係用作輻射源。

術語「醫藥組合物」指一種組合物，其包含本文所述化合物1之一或多種固態形式及其他化學組分，諸如，生理上/醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、媒劑及/或賦形劑。醫藥組合物之目的係便於將化合物投與至生物體，諸如，人類或其他哺乳動物。

術語「醫藥上可接受之」、「載劑」、「稀釋劑」、「媒劑」或「賦形劑」指可包含在特定藥劑中以形成醫藥組合物之物質(或多種物質)，且可為固體或液體。固體載劑之實例為乳糖、蔗糖、滑石粉、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸以及諸如此類。液體載劑之實例為糖漿、花生油、橄欖油、水以及諸如此類。類似地，載劑或稀釋劑可包括此項技術中已知之延遲或定時釋放物質，諸如，只有單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或者與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯以及諸如此類一起。

化合物1之固態形式

化合物1之固態形式可由以下之一或多者表徵：粉末X-射線繞射圖案(即，各種繞射角(2θ)處之X-射線繞射峰)，固態核磁共振(NMR)

光譜圖、拉曼光譜圖案、紅外光譜圖、水溶解性、在國際協調會(ICH)高強度光條件下之光穩定性、以及物理及化學儲存穩定性。例如，化合物1之結晶形式、二維有序液晶形式及非晶形式(下文所述)各自藉由其粉末X-射線繞射圖案中峰之位置及相對強度表徵。

利用配備有Cu輻射源、固定狹縫(發散度=1.0 mm，反散射=0.6 mm，及接收=0.6 mm)及閃爍計數偵測器之Bruker D8繞射儀收集化合物1之固態形式之粉末X-射線繞射圖案。在 θ - θ 測角器中以Cu波長 $K\alpha_1=1.54056 \text{ \AA}$ ，採用0.040度之步長及2.0秒之步進時間，收集自3.0至40.0度 $2\text{-}\theta$ 數據。分別將X射線管電壓及電流強度設定為40 kV及40 mA。樣品係置於鎳盤(Gasser & Sons, Inc. Commack, NY)中製備，並在收集數據期間旋轉。利用Bruker DIFFRAC Plus軟體(2.6版)收集並分析數據。峰值搜尋後進行PXRD數據歸檔(.raw)。一般而言，使用臨限值1及寬度值0.3進行初步峰分佈判別。肉眼檢查自動分佈判別結果，以確保有效性，並視需要進行手動調整。此外，若合適的話，手動分配光譜內峰值。

通常將樣品置於具有凹槽之固持器中，以於Bragg-Brentano儀器(如本文所報導用於測量之Bruker系統)上進行X-射線繞射測量。藉由玻璃載片或等效物擠壓樣品粉末，以確保隨機之表面及合適樣品高度。然後將樣品固持器置於儀器中。將入射X-射線束對準樣品，起初相對於固持器平面成小角度，接著以不斷增加入射光束與固持器平面間角度之弧度移動。與此X-射線粉末分析相關之測量差異源於各種因素，包括：(a)樣品製備誤差(例如，樣品高度)；(b)儀器誤差(例如，平坦樣本誤差)；(c)校準誤差；(d)操作誤差(包括彼等在確定峰位置時出現之誤差)；及(e)物質本質(例如，較佳取向及透明度誤差)。校準誤差及樣品高度誤差通常導致所有峰依同一方向移動。當使用平坦固持器時，樣品高度之細微差異將導致PXRD峰位置大幅度位移。系統

研究顯示，使用典型 Bragg-Brentano 組態之 Shimadzu XRD-6000，1 mm 之樣品高度差異將導致峰移動達 1 度 (2θ) 之多 (Chen 等人, *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 26:63 (2001))。此等位移可從 X-射線繞射圖中看出，並可藉由補償位移(將系統校正係數應用於所有峰位置值)或重新校正儀器而消除。如上所述，可藉由應用系統校正係數矯正各種機器之測量值，以使峰位置保持一致。一般而言，此校正係數將使 Bruker 所測量之峰位置與預期峰位置保持一致，且可能於 0 至 0.2 度 (2θ) 範圍內。

熟習此項技術者將瞭解，峰位置 (2θ) 將呈現某種程度之裝置間差異，通常達 0.1 至 0.2 度 (2θ)。因此，有峰位置 (2θ) 之處，熟習此項技術者將瞭解，此等數值意欲涵蓋此裝置間差異。此外，將本發明結晶形式描述為具有與指定圖中所顯示大體上相同之粉末 X-射線繞射峰位置時，術語「大體上相同」亦意欲涵蓋此繞射峰位置之裝置間差異。另外，熟習此項技術者將瞭解，相對峰強度將呈現裝置間差異，及由於結晶度、較佳取向、較佳樣品表面及其他熟習此項技術者已知之因素所引起之差異，且僅應視為定性測量。

本發明固態形式亦可由拉曼光譜學表徵。拉曼光譜係使用與 FT-IR 工作臺相連之 Nicolet NXR FT-拉曼附件收集。光譜儀配備有 1064 nm Nd:YVO₄ 雷射及液氮冷卻式鍺偵測器。使用聚苯乙烯進行儀器檢測及校準驗證，然後採集數據。在玻璃 NMR 管中分析樣品，玻璃 NMR 管在光譜收集期間旋轉。利用 0.5 W 雷射功率及 400 座標加法掃描收集光譜。收集範圍為 3700-50 cm^{-1} 。採用 2 cm^{-1} 分辨率及 Happ-Genzel 切趾記錄光譜。使用 Thermo Nicolet Omnic 7.4 軟體人工識別峰值。挑選最大峰值的峰位置。利用以下標準將相對強度值分為強 (S)、中 (M) 及弱 (W)：強 (1.00-0.50)；中 (0.49-0.10) 及弱 (0.09 及更低)。

本發明固態形式亦可使用紅外(IR)光譜學表徵。IR光譜係利用配備有KBr分光器及d-TGS KBr偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀得到。使用Specac Golden Gate Mk II單反射金剛石ATR附件進行取樣。使氮淨化裝置與IR工作臺及ATR附件連接。當收集大氣背景時，Golden Gate ATR砧座位於上部。藉由Golden Gate砧座將粉末樣品壓向金剛石窗。當砧座被完全壓入樣品中時，對樣品施加約50 cN·m之轉矩。利用256座標加法掃描以2 cm⁻¹之分辨率收集光譜。收集範圍為4000-525 cm⁻¹。採用Happ-Genzel切趾。ATR技術不需要製備額外樣品。利用Thermo Nicolet Omnic 7.4軟體人工識別峰值。挑選最大峰值的峰位置。利用以下標準將強度值分為強(S)、中(M)及弱(W)：強(1.00-0.50)；中(0.49-0.40)及弱(0.39及更低)。區域2400-1900 cm⁻¹內之特徵存在於所有由Golden Gate d-ATR收集之光譜中，所以在此區域內之峰值並非用於固態形式鑒別，且並不包含於峰列表中(Ferrer, N.; Nogués-Carulla, J.M. *Diamond and Related Materials* 1996, 5, 598-602。Thongnopkun, P.; Ekgasit, S. *Diamond and Related Materials* 2005, 14, 1592-1599。Pike Technologies Technical Note: *Pike Reflections*, Winter 2002, Vol. 7/1；www.piketech.com)。

本發明之不同形式亦可使用固態NMR光譜學表徵。

結晶形式及非晶形式之¹³C固態光譜可如下收集。將約80 mg樣品緊實地填入4 mm ZrO₂轉子中。在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz (¹H頻率) NMR光譜儀內之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上收集光譜。使填充轉子以魔角定位，並以15.0 kHz旋轉。直接利用氮氣流將樣品冷卻至25°C。利用質子解耦交叉極化魔角旋轉法(CPMAS)實驗收集¹³C固態光譜。將交叉極化接觸時間設定為2.0 ms。在採集期間施加約100 kHz之質子解耦場。收集2048次掃描，循環延遲為6.5秒。使用外部標準之結晶金剛烷參照光譜，將其

高磁場共振設定為29.5 ppm。利用Bruker-BioSpin TopSpin 3.0版軟體自動進行峰挑選。一般而言，使用臨限值10進行初步峰篩選。肉眼檢查自動峰挑選結果，以確保有效性，並視需要進行手動調整。

液晶形式之 ^{13}C 固態光譜可如下收集。將約10 mg樣品聚集在4 mm ZrO_2 轉子中。在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz (^1H 頻率) NMR光譜儀內之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上收集光譜。使填充轉子以魔角定位，並以6.0 kHz旋轉。直接利用氮氣流將樣品冷卻至25°C。利用質子解耦交叉極化魔角旋轉法(CPMAS)實驗收集 ^{13}C 固態光譜，該試驗採用旋轉邊帶總抑制(total suppression of spinning side-bands)(TOSS)。將交叉極化接觸時間設定為2.0 ms。在採集期間施加約85 kHz之質子解耦場。收集10240次掃描，循環延遲為3秒。使用外部標準之結晶金剛烷參照光譜，將其高磁場共振設定為29.5 ppm。利用Bruker-BioSpin TopSpin 3.0版軟體自動進行峰挑選。一般而言，使用臨限值10進行初步峰篩選。肉眼檢查自動峰挑選結果，以確保有效性，並視需要進行手動調整。

熟習此項技術者亦將瞭解，指定化合物之結晶形式不僅可以單一多晶型之實質上純的形式存在，亦可以包含二或更多種不同多晶型或非晶形式之結晶形式存在。若固態形式包含二或更多種多晶型，則X-射線繞射圖案將具有本發明個別多晶型中每一種之峰特徵。例如，包含兩種多晶型之固態形式將具有結合兩種X-射線繞射圖案之粉末X-射線繞射圖，該等兩種X-射線繞射圖案與實質上純的固態形式相一致。例如，化合物1之固態形式可包含第一及第二固態形式，其中該固態形式包含至少10重量%之第一多晶型。在另一實例中，固態形式包含至少20重量%之第一多晶型。甚至其他實例包含至少30重量%、至少40重量%或至少50重量%之第一多晶型。熟習此項技術者將瞭解，若干個別多晶型及非晶形式可以變化量多次組合。

結晶形式

化合物1之結晶形式為完全結晶、非吸濕性、無水的、單葡甲胺鹽形式，可如實例1所述製備。重要的是，此形式具有優於化合物1之游離酸及其他固態形式之優勢。例如，該結晶形式相對於游離酸(在無緩衝水中 <11 ug/mL)具有改良的溶解度(在無緩衝水中 >3.4 mg/mL)。此外，與本文所述的其他固態形式相比較，結晶形式具有改良的加工特性，因為其係非吸濕性。

化合物1之結晶形式係由圖1A所示之PXRD圖表徵，其係在配備有Cu輻射源、固定狹縫(發散度=1.0 mm，反散射=0.6 mm，及接收=0.6 mm)及閃爍計數偵測器之Bruker D8繞射儀上測量。圖1B顯示結晶形式之PXRD圖案，其係以度(2 θ)及相對強度 $\geq 10.0\%$ 之相對強度表示。相對強度可隨晶體尺寸及形態而改變。

化合物1之結晶形式亦係藉由圖4A所示的拉曼光譜圖表徵，其係在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行。圖4B顯示化合物1之結晶形式之拉曼光譜峰。

化合物1之結晶形式亦係藉由圖7A中所示的紅外光譜圖表徵，其係在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行。圖7B顯示化合物1之結晶形式之紅外光譜峰。

化合物1之結晶形式亦係藉由圖10A中所示的固態NMR光譜圖表徵，其係在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行。圖10B顯示化合物1之結晶形式之¹³C化學位移。

液晶形式

化合物1之液晶形式可如實例2所述製備。

化合物1之液晶形式係由圖2A及2B所示之PXRD圖表徵，其係在配備有Cu輻射源、固定狹縫(發散度=1.0 mm，反散射=0.6 mm，及接

收=0.6 mm)及閃爍計數偵測器之Bruker D8繞射儀上測量。

化合物1之液晶形式亦係由圖5A中所示之拉曼光譜圖表徵，其係在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行。圖5B顯示化合物1之液晶形式之拉曼光譜峰。

化合物1之液晶形式亦係由圖8A中所示之紅外光譜圖表徵，其係在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行。圖8B顯示化合物1之液晶形式之紅外光譜峰。

化合物1之液晶形式亦係由圖11A中所示之固態NMR光譜圖表徵，其係在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行。圖11B顯示化合物1之液晶形式之¹³C化學位移。

非晶形式

化合物1之非晶形式可如實例3所述製備。

化合物1之非晶形式係由圖3A及3B所示之PXRD圖表徵，其係在配備有Cu輻射源、固定狹縫(發散度=1.0 mm，反散射=0.6 mm，及接收=0.6 mm)及閃爍計數偵測器之Bruker D8繞射儀上測量。

化合物1之非晶形式亦係由圖6A中所示之拉曼光譜圖表徵，其係在配備有1064 nm Nd:YVO₄雷射及液冷式鍺偵測器之Nicolet NXR FT-拉曼光譜儀上進行。圖6B顯示化合物1之非晶形式之拉曼光譜峰。

化合物1之非晶形式亦係由圖9A中所示之紅外光譜圖表徵，其係在配備有KBr分光器及d-TGS KBR偵測器之Nicolet 6700 FTIR光譜儀上進行。圖9B顯示化合物1之非晶形式之紅外光譜峰。

化合物1之非晶形式亦係由圖12A所示之固態NMR光譜圖表徵，其係在位於wide-bore Bruker-Biospin Avance III 500 MHz NMR光譜儀中之Bruker-Biospin 4 mm CPMAS探針上進行。圖12B顯示化合物1之非晶形式之¹³C化學位移。

醫藥組合物

可將本發明活性劑(即，本文所述化合物1之固態形式)調配於適於哺乳動物醫療用途之醫藥組合物中。可採用任何合適投與途徑以提供患者有效劑量之化合物1之任何固態形式。例如，可採用經口或非經腸調配物以及諸如此類。劑型包括膠囊、錠劑、分散液、懸浮液以及諸如此類，例如，腸溶衣型膠囊及/或錠劑、含化合物1之腸溶衣型丸劑之膠囊及/或錠劑。在所有劑型中，可將化合物1之固態形式與其他合適組分混合。組合物宜以單位劑型呈現，且可藉由製藥技術中已知之任何方法製備。本發明醫藥組合物包含治療有效量之活性劑及一或多種惰性、醫藥上可接受之載劑，以及視情況之任何其他治療成分、穩定劑或其類似物。從可與調配物之其他成分相容且對其接受者不具過分毒性的意義上來說，載劑需係醫藥上可接受的。組合物可進一步包含稀釋劑、緩衝劑、黏合劑、崩解劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)、調味劑、掩味劑、無機鹽(例如，氯化鈉)、抗菌劑(例如，氯化苄二甲胺)、甜味劑、抗靜電劑、表面活性劑(例如，聚山梨酸酯，諸如，「TWEEN 20™」及「TWEEN 80™」以及Pluronic® F68及F88，可自BASF得到)、山梨糖醇酐酯、脂質(例如，磷脂，諸如，卵磷脂及其他磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、脂肪酸及脂肪酸酯、類固醇(例如，膽固醇))及螯合劑(例如，EDTA、鋅及其他合適陽離子)。其他適於本發明組合物之醫藥賦形劑及/或添加劑列於Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19th ed., Williams & Williams, (1995)中，及「Physician's Desk Reference」, 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)中，及「Handbook of Pharmaceutical Excipients」, 3rd. Ed., Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000中。可將本發明活性劑調配於組合物中，包括彼等適於經口、直腸、局部、經鼻、經眼或非經腸(包括腹膜內、靜脈內、皮下

或肌肉注射)投與之組合物。

調配物中活性劑之量將隨各種因素變化，包括劑型、待治療之病狀、目標患者群及其他考慮因素，且通常將由熟習此項技術者輕易決斷。治療有效量將係抑制甲狀腺素運載蛋白(TTR)解離(即，防止天然TTR四聚體解離成單體)之必要量。組合物通常將包含約0.001重量%至約99重量% 活性劑，較佳約0.01%至約5重量%活性劑，及更佳約0.01 %至2重量%活性劑，且亦將取決於該組合物中所含賦形劑/添加劑之相對量。

本發明醫藥組合物係以根據習知步驟藉由組合治療有效量之活性劑(作為活性組分)與一或多種合適醫藥載劑所製備之習知劑型投與。此等步驟可涉及混合造粒及壓縮或溶解組分，視所需製劑。

所採用醫藥載劑可為固體或液體。固體載劑實例包括乳糖、蔗糖、滑石粉、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸以及諸如此類。液體載劑實例包括糖漿、花生油、橄欖油、水以及諸如此類。類似地，載劑可包括此項技術中已知之延遲或定時釋放物質，諸如，只有單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或者與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯以及諸如此類一起。

可採用各種醫藥形式。因此，若使用固體載體，則製劑可被壓成片，置於硬膠囊中，呈粉劑或丸劑形式，或者呈口含錠或含片形式。固體載劑之量雖可變，但通常將為約25 mg至約1 g。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳劑、軟膠囊、於安瓶或小瓶中之無菌可注射液或懸浮液，或者非水性液體懸浮液形式。

可將活性劑之醫藥上可接受之鹽溶於有機或無機鹼之水性溶液(諸如，0.3 M葡甲胺溶液)中，以得到穩定水溶性劑型。若無法獲得可溶性鹽形式，則可將活性劑溶於合適共溶劑或共溶劑組合中。合適共溶劑之實例包括(但不限於)醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨酸酯

80、丙三醇以及諸如此類，濃度為總體積之0-60%。組合物亦可呈於合適水性媒劑(諸如，水或等滲鹽水或葡萄糖溶液)中之活性劑鹽形式之溶液形式。

應瞭解，本發明組合物中所用化合物1之實際劑量將隨所使用的特定固態形式、所調配的特定組合物、投與模式及特定位置及宿主以及所治療疾病變化。熟習此項技術者使用習知劑量測定試驗基於藥劑之實驗數據可確定用於指定病狀組之最優劑量。就經口投與而言，通常採用之日劑量實例為約0.001至約1000 mg/kg體重，更佳約0.001至約50 mg/kg體重，以合適間隔重複療程。前藥之投與通常係以與完全活化型重量值化學上等效之重量值用藥。在本發明實踐中，最合適投與途徑及治療劑量之量級將取決於待治療疾病之本質及嚴重性。劑量及用藥頻率亦可隨個別患者之年齡、體重及反應變化。一般而言，合適口服劑型可涵蓋0.5 mg至100 mg之活性組分總日劑量之劑量範圍，以單次劑量或同等分次劑量投與。此調配物中化合物1之較佳量為約0.5 mg至約20 mg，諸如，約1 mg至約10 mg或約1 mg至約5 mg。

本發明組合物可以用於製備醫藥組合物之眾所周知之方式製造，例如，使用習知技術，諸如，混合、溶解、造粒、乳化、囊封、包埋或冷凍乾燥。醫藥組合物可以習知方式調配，使用一或多種生理上可接受之載劑，載劑可選自有助於將活性化合物加工成藥用製劑之賦形劑及助劑。

就經口投與而言，化合物1之固態形式可藉由組合活性劑與此項技術中已知之醫藥上可接受之載劑而調配。此等載劑能夠使本發明化合物調配成錠劑、丸劑、膠囊、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液以及諸如此類，以利於待治療患者口服。口服醫藥製劑可如下獲得：使用與活性劑混合之固體賦形劑，視情況研磨所得混合物，及添加合適助劑，接著處理顆粒混合物。合適賦形劑包括：填料，諸如，糖，包括乳

糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇；及纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或聚乙烯吡咯啉酮(PVP)。若需要，可添加崩解劑，諸如，交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(諸如，海藻酸鈉)。

可口服之醫藥製劑包括由明膠製成之插入配合膠囊，以及由明膠及增塑劑(諸如，丙三醇或山梨糖醇)製成之密封軟膠囊。插入配合膠囊可包含與填料(諸如，乳糖)、黏合劑(諸如，澱粉)及/或潤滑劑(諸如，滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況之穩定劑混合之活性組分。在軟膠囊中，活性劑可溶於或懸浮於合適液體(諸如，脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。此外，可加入穩定劑。所有口服調配物應呈適於此投與之劑量。就頰部投與而言，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或含片形式。

就投與至眼部而言，活性劑係於醫藥上可接受之眼部媒劑中遞送，致使化合物與視角面接觸足夠長的時間，進而允許化合物滲入眼角膜及內部區域，包括(例如)前房、後房、玻璃體、眼房液、玻璃體液、角膜、虹膜/睫狀體、水晶體、脈絡膜/視網膜及鞏膜。醫藥上可接受之眼部媒劑可為(例如)軟膏、植物油或囊封材料。本發明活性劑亦可直接注入玻璃體及眼房液或結膜下。

或者，活性組分可呈粉末形式，以於使用前使用合適媒劑(例如，無菌無熱原水)復水。亦可將化合物調配成直腸或陰道組合物，諸如，(例如)含習知栓劑基質(諸如，可可油或其他甘油酯)之栓劑或留置灌腸劑。

除上述調配物之外，亦可將固態形式調配成長效製劑。此等長效製劑可藉由(例如，皮下或肌肉)植入或藉由肌肉注射投與。因此，例如，固態形式可與合適聚合或疏水物質(例如，於可接受油中形成乳

液)或離子交換樹脂調配，或調配成難溶性衍生物(例如，難溶性鹽)。

此外，化合物1之固態形式可使用緩釋系統(諸如，含治療劑之固態疏水聚合物之半通透基質)遞送。各種緩釋物質已經確定，且為熟習此項技術者所知。

醫藥組合物亦可包含合適固體-或凝膠相載劑或賦形劑。此等載劑或賦形劑之實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及聚合物(諸如，聚乙二醇)。

本申請人已發現，6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑可單獨與水性媒劑(諸如，水、磷酸鹽緩衝劑及鹽酸)接觸，形成凝膠。不希望受理論約束，此凝膠之形成似乎會在口服時妨礙此等化合物之溶解及/或生物可用性，導致(例如)胃壓實及個體血漿藥物濃度與所投與劑量不成比例。本申請人已發現，化合物1(6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺)之固態形式之醫藥組合物出人意料地可相對地防止凝膠形成及胃壓實，且可具有相對較高的溶解性及生物可用性，且可與所投與劑量成比例地遞送藥物。另外，在某些實施例中，化合物1之醫藥組合物可對加速老化條件(諸如，高溫及高濕度)具穩定性。因此，亦考慮將本文醫藥組合物用於或進一步組合任何習知調配物或與水或其他水性媒劑相接觸之投與途徑或方法(例如，以多種非經腸投與形式時，與血液或其他體液接觸(例如，靜脈內投與、移入植以及諸如此類時與血液接觸)、與黏膜接觸(例如，經陰道或直腸投與之栓劑，用於肺投與之乾粉氣霧劑，施與黏膜之經皮貼片或含片，以及諸如此類))。在此等投與途徑中，某些醫藥組合物之益處(諸如，防止凝膠形成、較大溶解性及生物可用性、劑量比例性、貯存穩定性等等可能有益。

例如，在某些實施例中，醫藥組合物包含化合物1之固態形式及平均分子量介於約100與約1000之間之聚乙二醇，特徵在於醫藥組合

物中之固態形式與固態形式本身相比較，在水中可分散性更高，或在與水接觸時更不易形成凝膠。在某些實施例中，聚乙二醇之分子量為約400。

在某些實施例中，本發明係關於上述任何醫藥組合物，其中該組合物包含PEG 400、Span™ 80及/或聚山梨酸酯80。

在某些實施例中，本發明係關於上述任何醫藥組合物，其中該化合物1之固態形式為結晶形式。在某些實施例中，本發明係關於上述任何醫藥組合物，其中該化合物1之固態形式為液晶形式。在某些實施例中，本發明係關於上述任何醫藥組合物，其中該化合物1之固態形式為非晶形式。

製品

可將化合物1之固態形式包裝成包含包裝材料、於包裝材料中之如本文所提供之化合物1之固態形式(其有效調整TTR折疊，或用於治療、預防或改善一或多種TTR所介導疾病或病症，或者與TTR錯誤折疊相關之疾病或病症之症狀)及標記(表明化合物1之固態形式係用於調整TTR折疊，或用於治療、預防或改善一或多種TTR所介導疾病或病症，或者與TTR錯誤折疊相關之疾病或病症之症狀)之製品。

本文所提供之製品包含包裝材料。用於包裝藥品之包裝材料係為熟習此項技術者所知。參見，例如，U.S.專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。藥用包裝材料之實例包括(但不限於)薄膜包裝、瓶子、管、吸入器、泵、袋囊、小瓶、容器、注射器、瓶子及任何適於所選調配物及預期投與及治療模式之包裝材料。可用於任何將TTR錯誤折疊視為病症或病因之介體或貢獻者之疾病或病症之各種治療。

在某些實施例中，本發明係關於上述任何製品，其中該化合物1之固態形式為結晶形式。在某些實施例中，本發明係關於上述任何製

品，其中該化合物1之固態形式為液晶形式。在某些實施例中，本發明係關於上述任何製品，其中該化合物1之固態形式為非晶形式。

活體外生物試驗

可採用多種活體外試驗來評估固態形式穩定甲狀腺素運載蛋白四聚體，或防止纖維形成之能力。該等試驗可包括纖維形成測定、血漿選擇性測定、確定甲狀腺素運載蛋白化合物複合物之三維結構(例如，藉由X-射線晶體學)、甲狀腺素運載蛋白四聚體解離或纖維形成之動力學及藉由(例如)離心法或量熱法確定甲狀腺素運載蛋白化合物相互作用之化學計量及能力學。U.S.專利第7,214,695號及第7,214,696號；以及U.S.專利申請公開案第2010/0120919號提供示例性活體外測定之細節(所有案子之全文以引用的方式併入本文中)。

本發明固態形式之使用方法

化合物1之固態形式係用於穩定蛋白甲狀腺素運載蛋白(TTR)，其解離與TTR澱粉樣變性病(即，防止天然TTR四聚體解離成單體，導致TTR澱粉樣纖維形成受到抑制)密切相關，因此為哺乳動物(包括人類)之甲狀腺素運載蛋白澱粉樣疾病提供治療。

至少一些澱粉樣疾病似乎係由超過20種非同源蛋白或蛋白片段中任何一者之沉積，最終形成纖維狀交錯 β 折疊(cross- β -sheet)四級結構所導致。由正常折疊蛋白(如甲狀腺素運載蛋白)形成澱粉樣纖維需蛋白錯誤折疊來產生組裝勝任型(assembly-competent)中間體。甲狀腺素運載蛋白(TTR)澱粉狀蛋白生成過程似乎導致老年全身性澱粉樣變性(SSA)、家族性澱粉樣多神經病(FAP)及家族性澱粉樣心肌病(FAC)。SSA與野生型TTR之沉積有關，而FAP及FAC係由超過80種TTR變體中之一者之澱粉狀蛋白生成所導致。參見，例如，Colon, W.; Kelly, J. W. *Biochemistry* 1992, 31, 8654-60；Kelly, J. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996, 6, 11-7；Liu, K.等人 *Nat. Struct. Biol.* 2000, 7, 754-7；

Westermarck, P.等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990, 87, 2843-5 ; Saraiva, M. J.等人 *J. Clin. Invest.* 1985, 76, 2171-7 ; Jacobson, D. R.等人 *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 466-73 ; Buxbaum, J. N.; Tagoe, C. E. *Ann. Rev. Med.* 2000, 51, 543-569 ; 以及 Saraiva, M. J. *Hum. Mutat.* 1995, 5, 191-6 , 其各自之全文以引用的方式併入本文中。其他TTR澱粉樣疾病包肝臟移植後之心臟澱粉樣變性病、肝臟移植後之周邊神經澱粉樣變性病、軟腦膜澱粉樣變性病、甲狀腺素運載蛋白突變體相關腕隧道症候群、玻璃體沉積及甲狀腺素運載蛋白突變體相關皮膚澱粉樣變性病。

通常可以醫藥組合物形式投與治療有效量之化合物1，以治療由TTR解離之調整或調控所介導之疾病。「有效量」意指當對需此種治療之哺乳動物投與時，足以治療由TTR解離所介導之疾病之製劑量。因此，化合物1之治療有效量係足以調整、調控或抑制TTR解離，致使由此活動所介導之疾病病狀得到減弱或緩解之量。「治療」意指至少減輕哺乳動物(諸如，人類)之疾病病狀，且包括：防止哺乳動物出現疾病病狀，尤其當發現哺乳動物傾向於患有此疾病病狀，但尚未診斷出時；調整及/或抑制疾病病狀；及/或緩解疾病病狀。疾病病狀實例包括老年全身性澱粉樣變性(SSA)、家族性澱粉樣多神經病(FAP)、家族性澱粉樣心肌病(FAC)、肝臟移植後之心臟澱粉樣變性病、肝臟移植後之周邊神經澱粉樣變性病、軟腦膜澱粉樣變性病、甲狀腺素運載蛋白突變體相關腕隧道症候群、玻璃體沉積及甲狀腺素運載蛋白突變體相關皮膚澱粉樣變性病。

實例

以下實例將進一步說明本發明獨特形式(即，結晶形式、二維有序液晶形式及非晶形式)之製備，但不意欲限制如本文所定義或如下所主張之本發明範圍。

實例1 -- 製備結晶化合物1

將6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑游離酸(2.5 g, 8.1 mmol)及2-丙醇 (49 mL)加入100 mL帶有磁攪拌器之2-頸圓底夾套燒瓶中。在攪拌下，將所得漿液加熱至70℃。然後加入水(8.8 mL)。在一單獨15 mL圓底燒瓶中，製備N-甲基-D-葡萄糖胺(1.58 g, 8.1 mmol)於5 mL水中之溶液，並攪拌溶解。然後在2分鐘內將N-甲基-D-葡萄糖胺水溶液轉移至反應燒瓶。此添加結束時，多數(並非全部)固體溶解。攪拌5分鐘並加熱至79℃，得到澄清、淺黃色溶液。使該溶液經Celite™床過濾，冷卻至60℃，接著在2小時內冷卻至10℃。藉由過濾收集所得固體，使用10 mL 2-丙醇清洗。得到3.35 g產物(82%產率)。

實例2 -- 製備化合物1液晶

在室溫下，將結晶化合物1(505 mg)溶解於60 mL水中。將溶液轉移至冷凍乾燥容器，並同時在丙酮/乾冰浴中旋轉冷凍。將容器轉移至台上型冷凍乾燥器，並允許在真空中乾燥約19小時，產生白色固體。

實例3 -- 製備非晶化合物1

將結晶化合物1 (約500 mg)轉移至鋁鍋，並置於200℃熱板上。在1分鐘內熔化，此時將鋁鍋從熱板上移開，並立即置於液氮中。得到玻璃狀固體。

公告本

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包含化合物6-羧基-2-(3,5-二氯苯基)-苯并噁唑葡甲胺(6-carboxy-2-(3,5-dichlorophenyl)-benzoxazole meglumine)之固態形式及平均分子量介於約100與約1000之間之聚乙二醇，其特徵在於該醫藥組合物中之固態形式與固態形式本身相比較，在水中可分散性更高，或在與水接觸時更不易形成凝膠，其中該化合物之固態形式為具有包含在繞射角(2 θ) 10.7 $\pm$ 0.2、11.8 $\pm$ 0.2、及13.3 $\pm$ 0.2處之峰之粉末X-射線繞射圖案之結晶形式。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該聚乙二醇之分子量為約400。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該聚乙二醇係PEG400且其中該組合物進一步包含Span™ 80及/或聚山梨酸酯80。

公告本

圖式

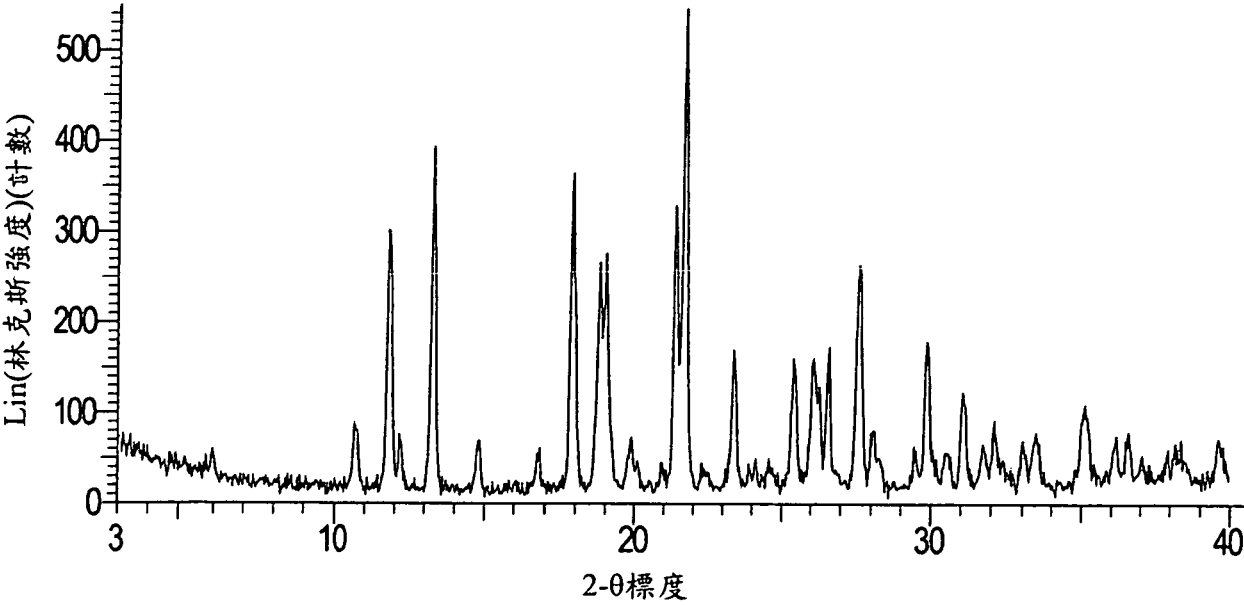


圖 1A

角 (°2-θ)	相對強度 (≥10%)	角 (°2-θ)	相對強度 (≥10%)
5.9	10	28.1	15
10.7	16	29.5	10
11.8	55	29.9	32
12.1	13	30.5	10
13.3	72	31.1	22
14.8	12	31.8	12
16.7	10	32.1	16
17.9	67	33.1	12
18.8	49	33.5	14
19.0	51	35.1	20
19.9	13	36.2	14
21.4	60	36.6	14
21.7	100	38.0	10
23.4	31	38.2	12
25.4	29	38.4	13
26.1	29	39.6	13
26.6	32		
27.6	48		

圖 1B

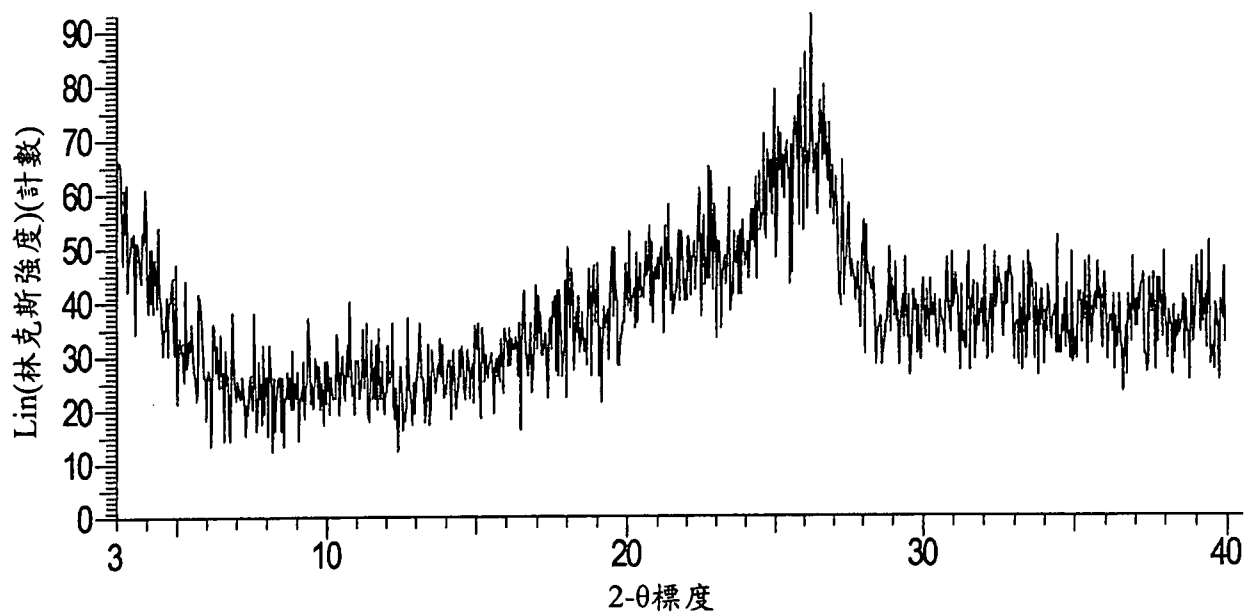


圖 2A

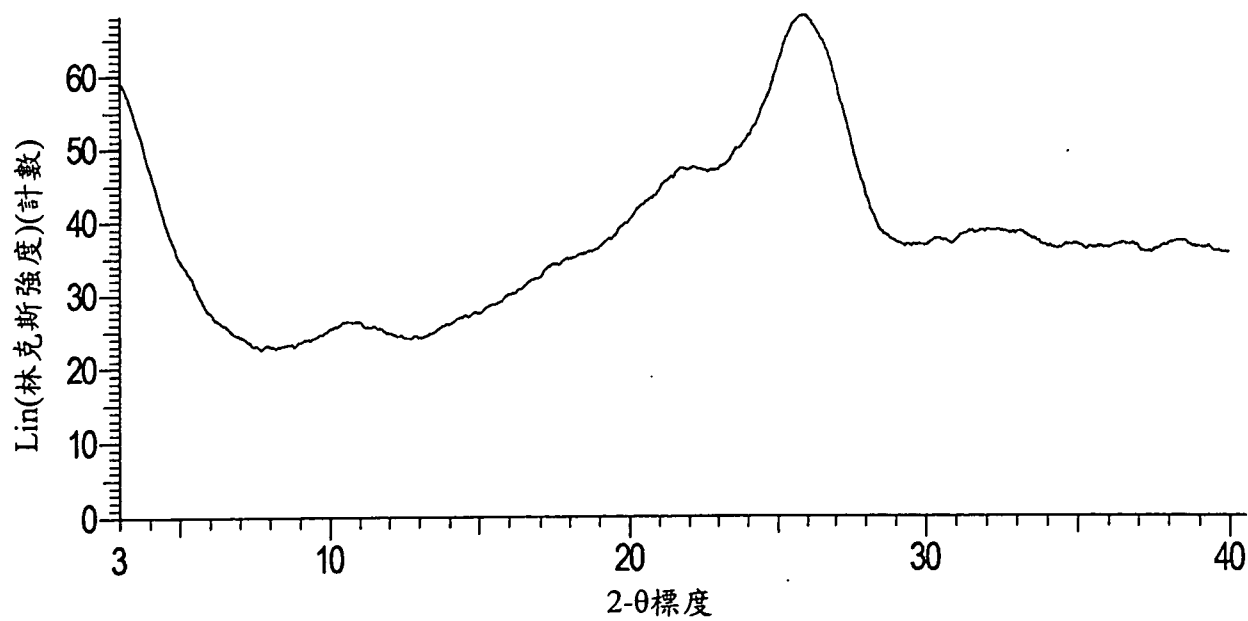


圖 2B

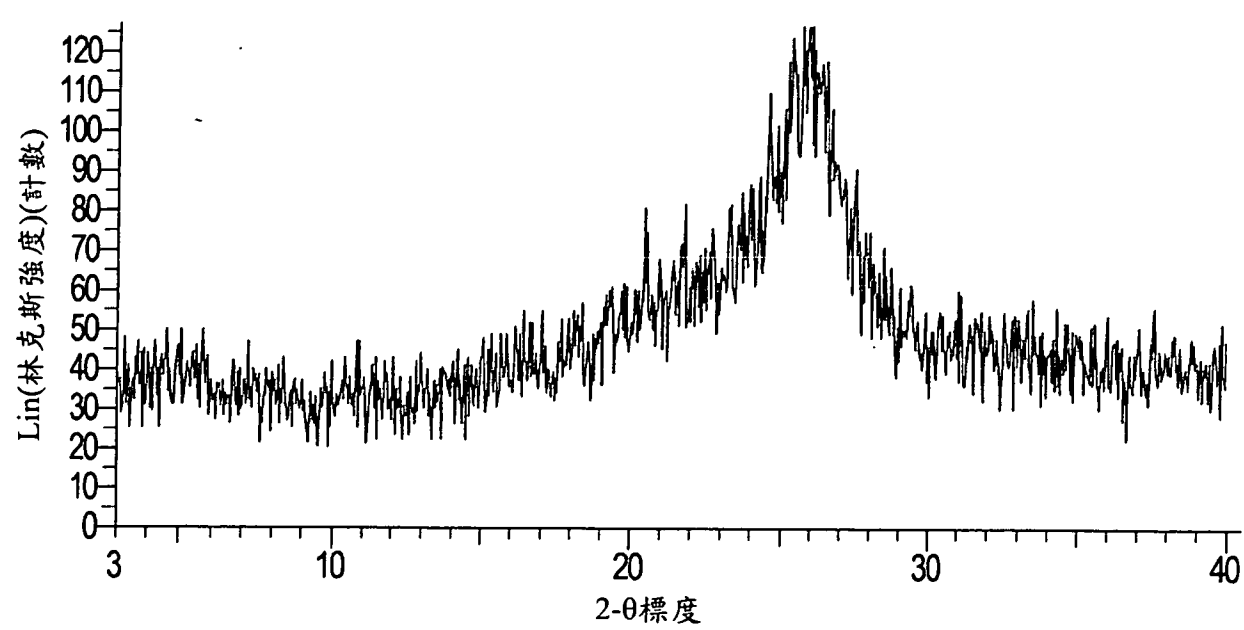


圖 3A

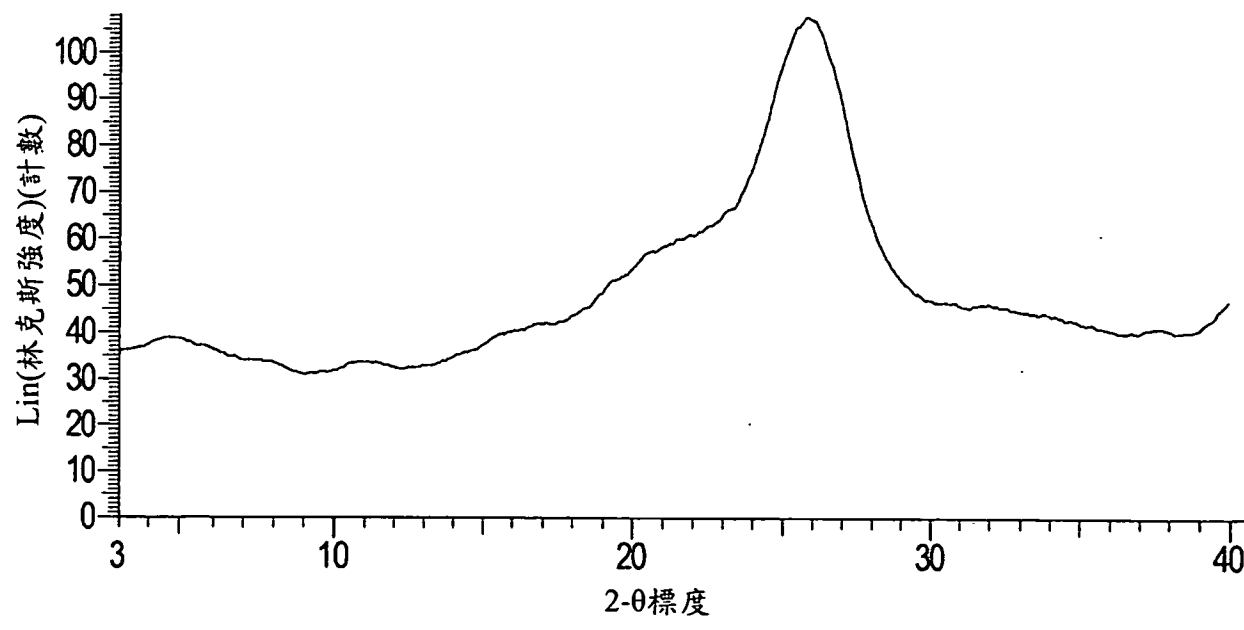
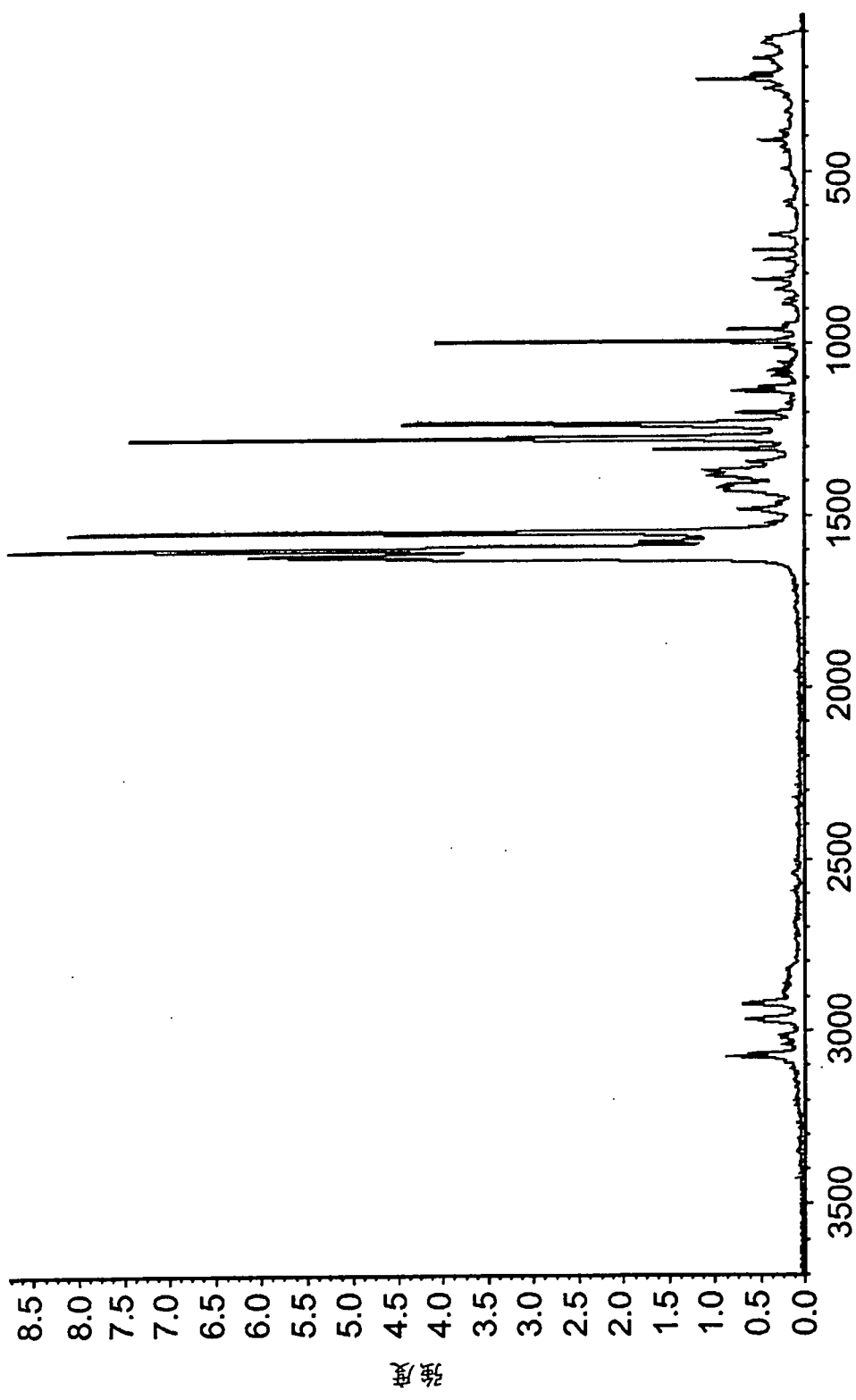


圖 3B



拉曼位移 (cm-1)

圖 4A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3076	M
3067	W
3041	W
3021	W
3012	W
2967	W
2923	W
1625	S
1616	S
1596	S
1574	M
1548	S
1522	W
1483	W
1464	W
1438	W
1428	M
1418	M
1410	M
1395	W
1383	M
1368	M
1344	W
1307	M
1274	S
1232	S
1201	W
1174	W
1138	W
1126	W
1094	W
1079	W
1056	W
1013	W
995	M
984	W

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
959	W
949	W
943	W
887	W
873	W
845	W
815	W
794	W
758	W
729	W
685	W
604	W
588	W
494	W
446	W
429	W
412	W
387	W
353	W
328	W
287	W
262	W
234	M
220	W
175	W
129	W
115	W

圖 4B

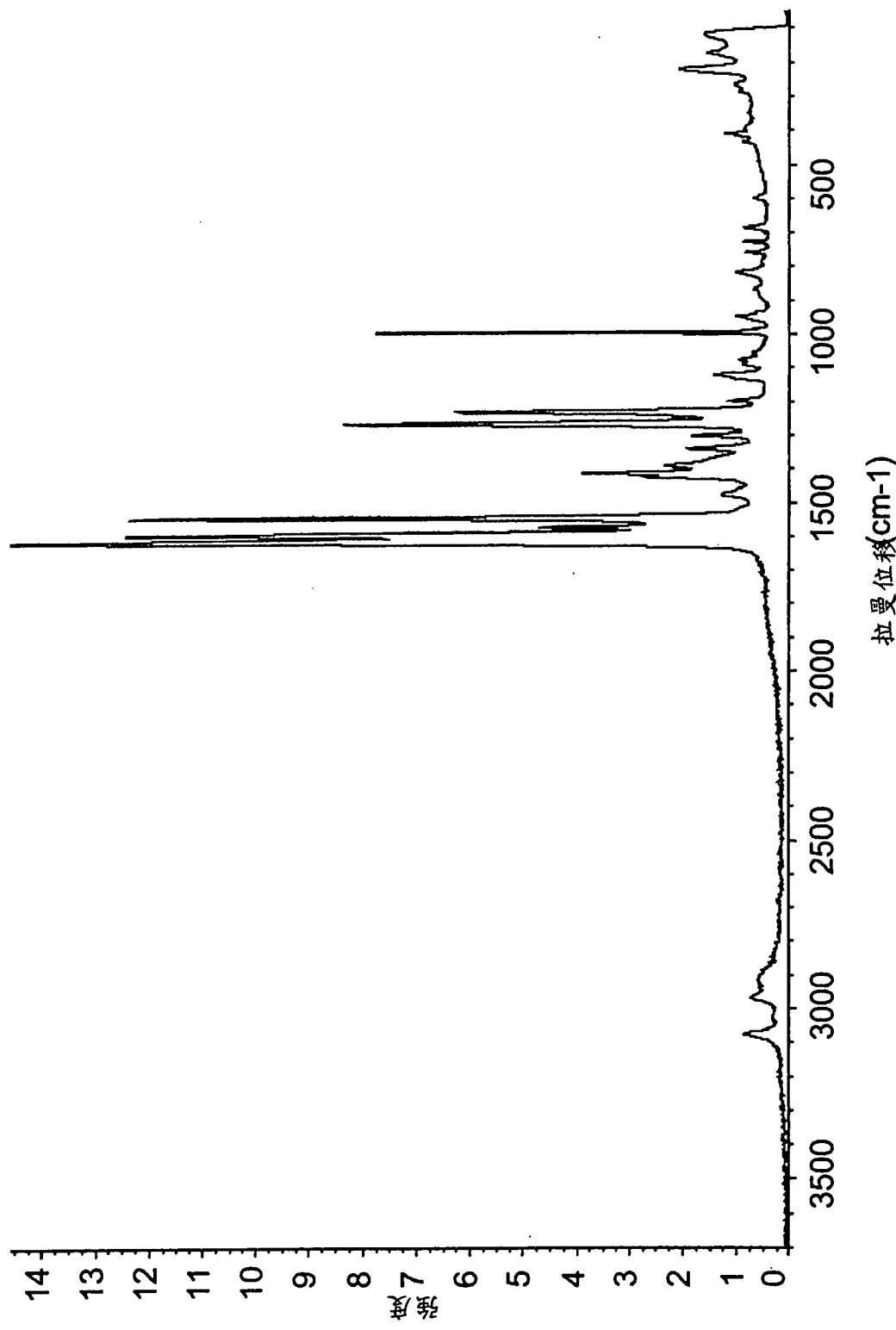
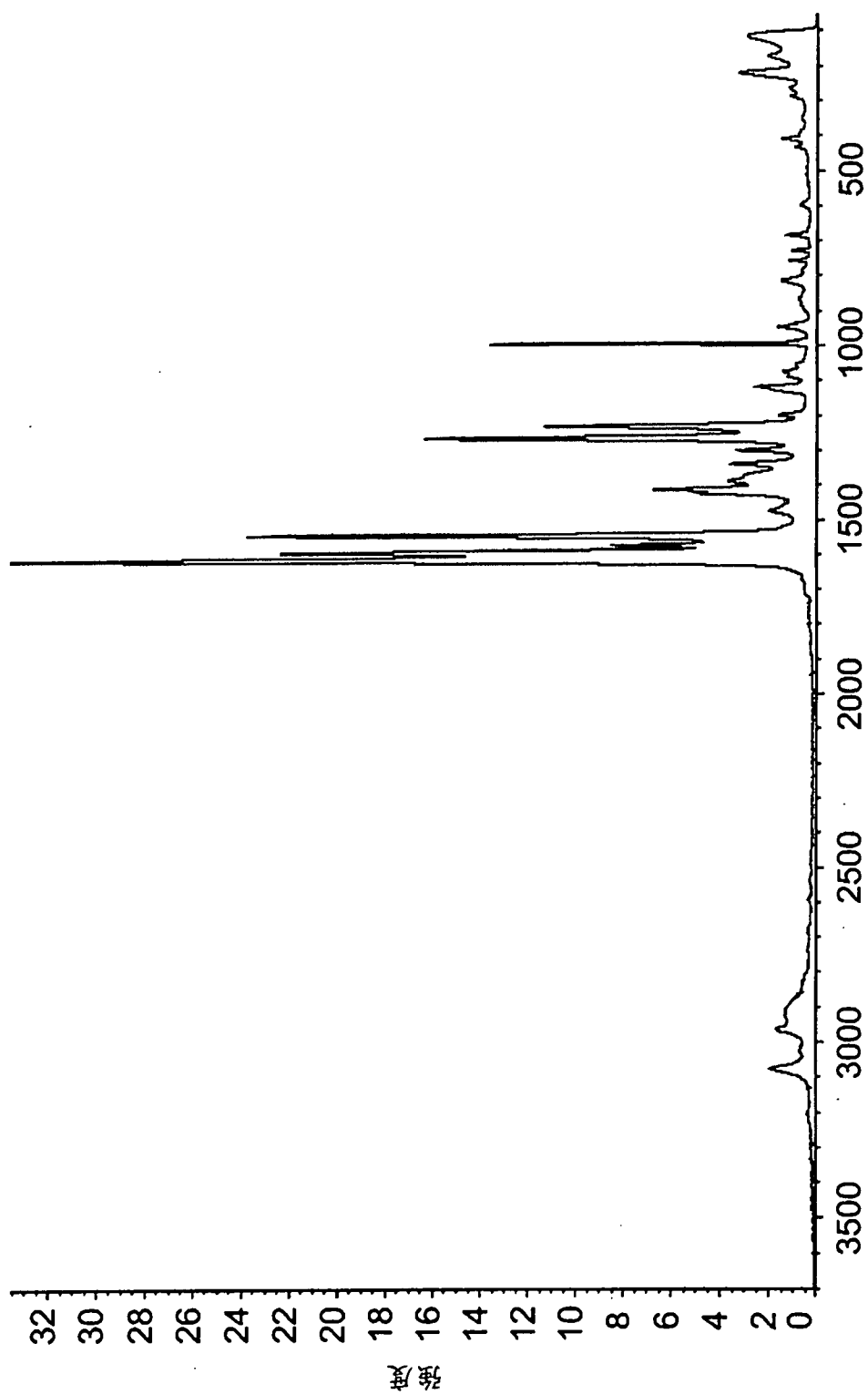


圖 5A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3074	W
3024	W
2968	W
2914	W
1614	S
1595	S
1573	M
1545	S
1477	W
1424	M
1413	M
1390	M
1372	M
1340	M
1301	M
1265	S
1230	M
1198	W
1120	M
1089	W
1075	W
1054	W
994	S
984	W
946	W
936	W
867	W
816	W
785	W
758	W
726	W
685	W
598	W
432	W
409	W
348	W

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
286	W
265	W
218	M
170	M
115	M

圖 5B



拉曼位移 (cm⁻¹)

圖 6A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3075	W
3029	W
2964	W
2912	W
1615	S
1594	S
1573	M
1546	S
1474	W
1423	M
1412	M
1390	M
1374	W
1339	M
1300	M
1264	M
1230	M
1198	W
1119	W
1087	W
1075	W
1056	W
995	M
984	W
946	W
935	W
867	W
814	W
789	W
757	W
728	W
684	W
600	W
431	W
409	W
350	W

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
287	W
264	W
220	M
172	W
115	W

圖 6B

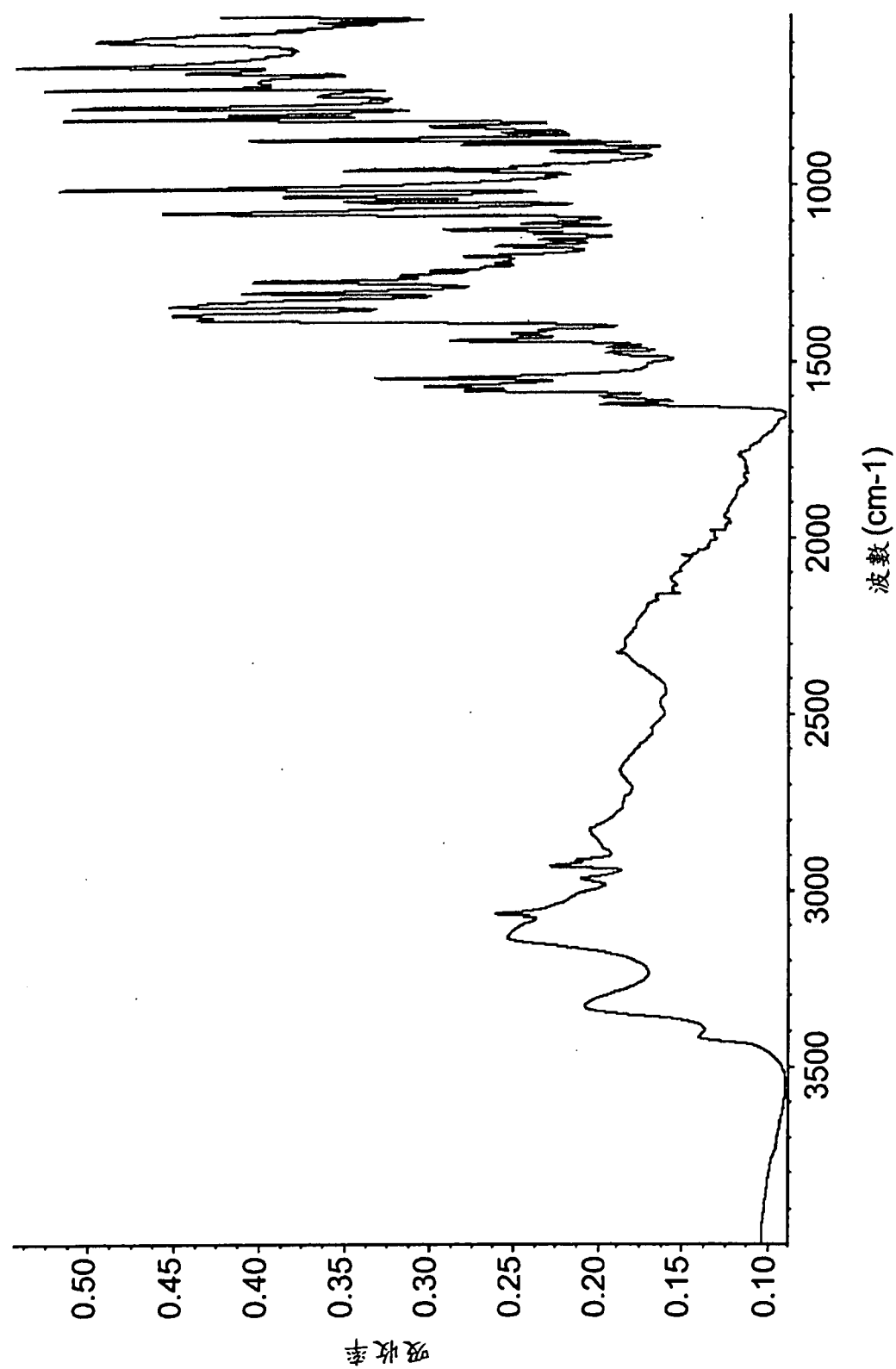


圖 7A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3418	W
3328	W
3131	W
3075	W
3066	W
2966	W
2930	W
2914	W
2828	W
2660	W
2467	W
1620	W
1599	W
1581	W
1570	W
1547	W
1479	W
1474	W
1459	W
1440	W
1420	W
1410	W
1380	M
1367	M
1342	M
1336	M
1305	M
1273	M
1254	W
1241	W
1219	W
1201	W
1172	W
1154	W
1137	W
1125	W

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
1108	W
1077	M
1046	W
1032	W
1010	S
974	W
964	W
958	W
950	W
943	W
906	W
886	W
873	M
855	W
835	W
814	S
802	M
781	S
758	W
749	W
728	S
709	M
683	M
666	S
593	S
564	M
559	W
542	W

圖 7B

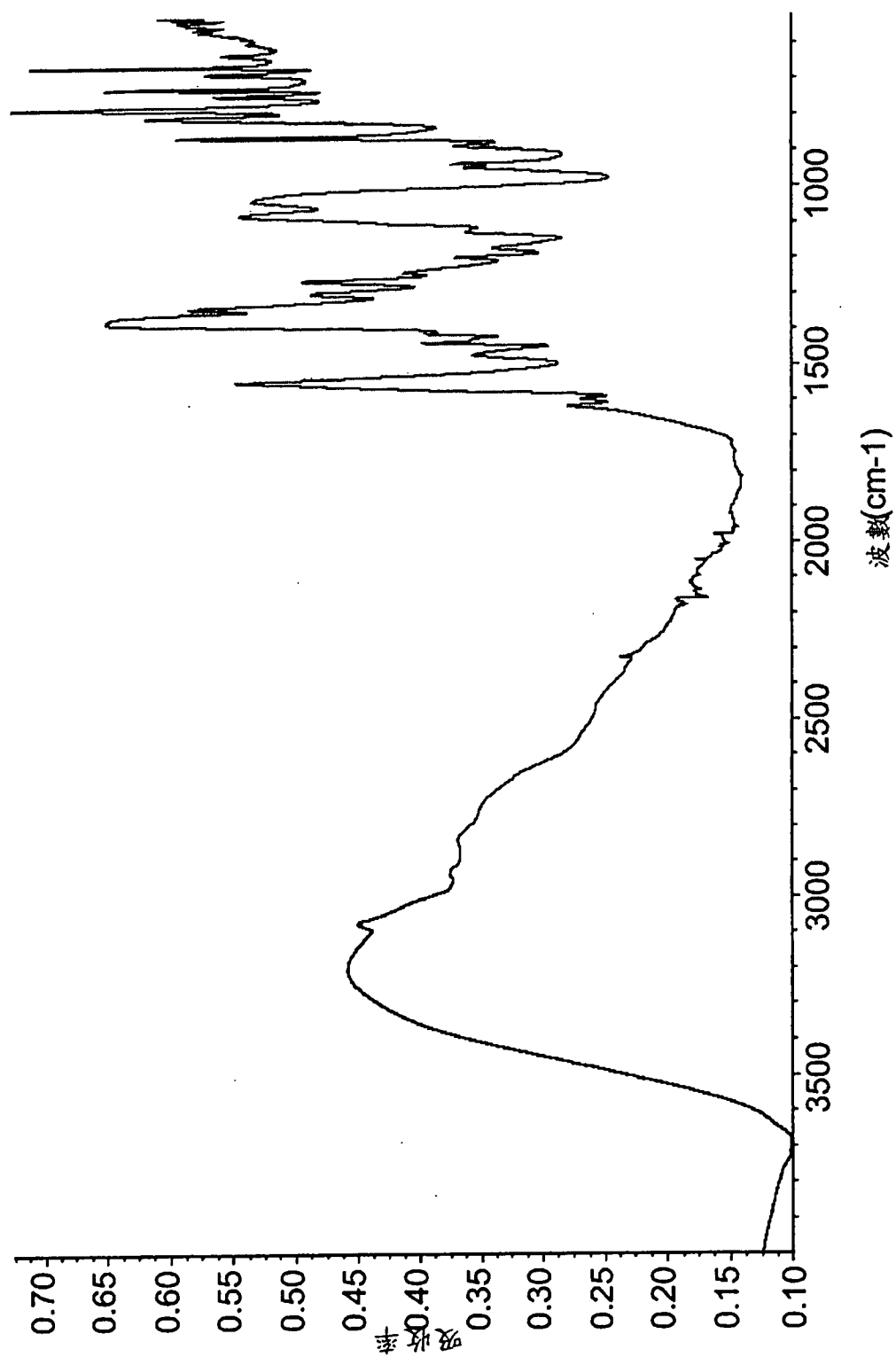


圖 8A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3205	M
3075	M
2932	W
2840	W
1615	W
1595	W
1547	S
1471	W
1438	W
1411	W
1379	S
1339	S
1298	M
1264	M
1240	M
1198	W
1171	W
1127	W
1079	S
1038	S
946	W
936	W
885	W
861	S
806	S
780	S
745	S
725	S
684	S
664	S
632	S

圖 8B

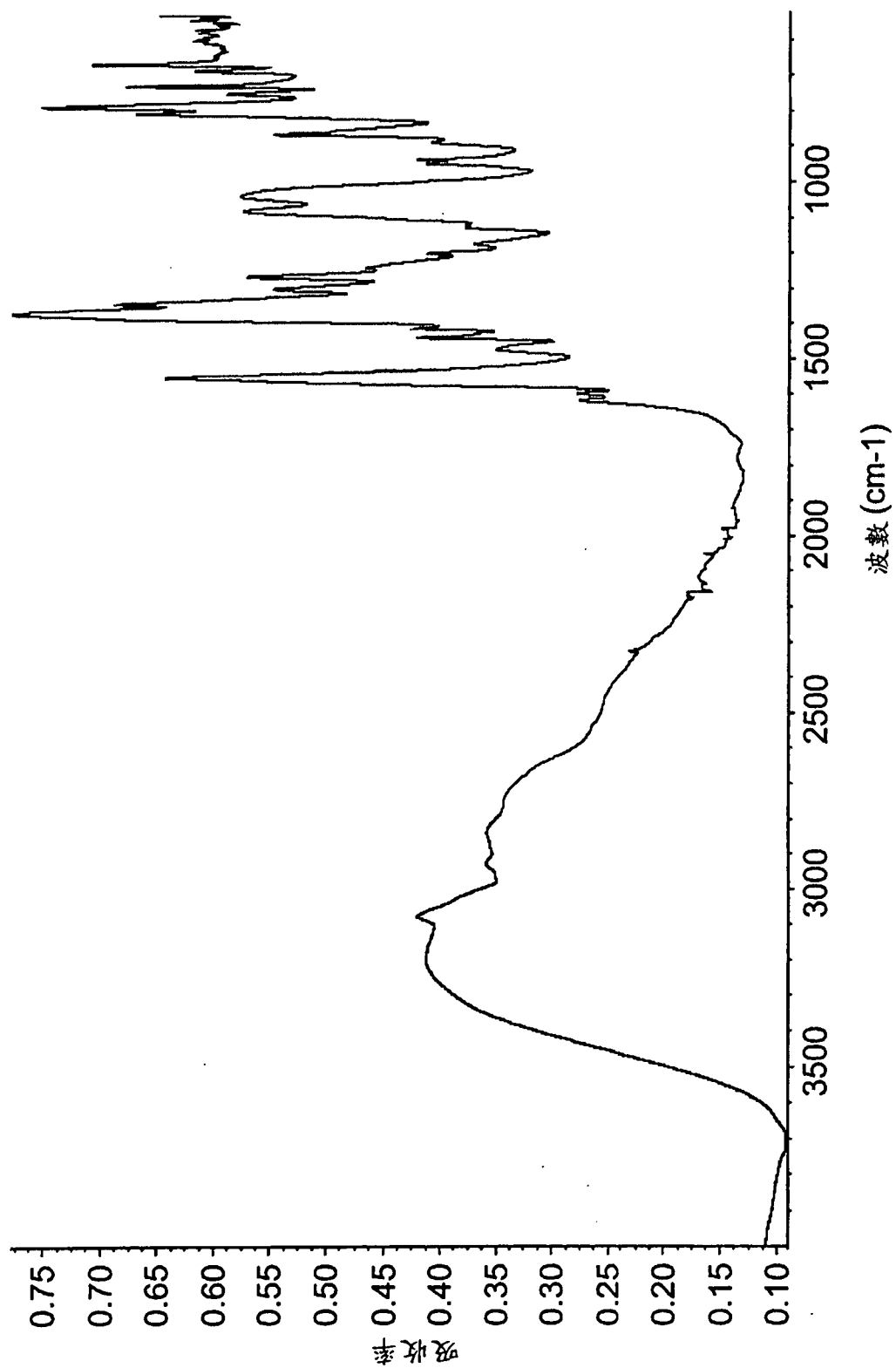


圖 9A

峰 (cm ⁻¹)	相對強度
3189	M
3074	M
2924	W
2838	W
1615	W
1596	W
1547	S
1471	W
1437	M
1410	M
1364	S
1338	S
1297	S
1262	S
1239	M
1198	M
1172	W
1126	W
1118	W
1077	S
1035	S
945	M
935	M
885	M
862	S
802	S
783	S
747	S
725	S
682	S
664	S

圖 9B

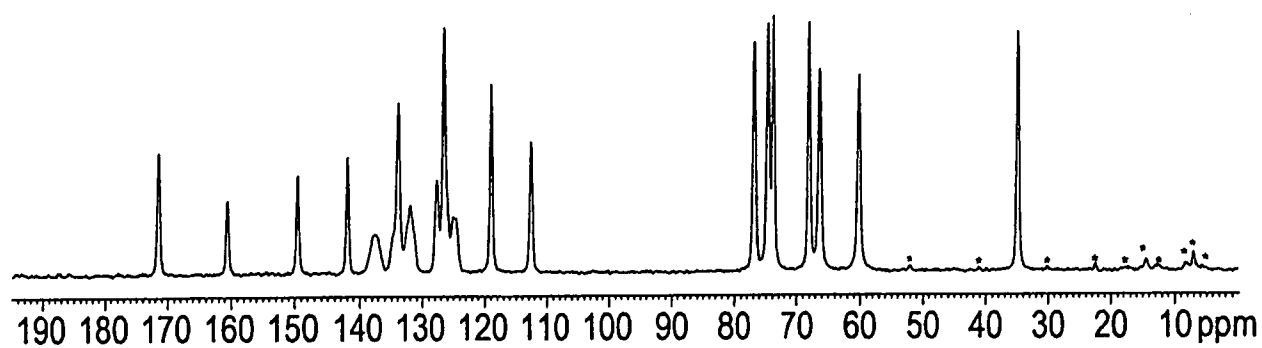


圖 10A

¹³ C化學位移 [ppm]
34.9
60.2
66.3
68.0
73.9
74.7
76.8
112.6
119.0
124.6
125.1
126.6
127.7
132.1
133.9
137.5
142.0
149.6
160.6
171.5

圖 10B

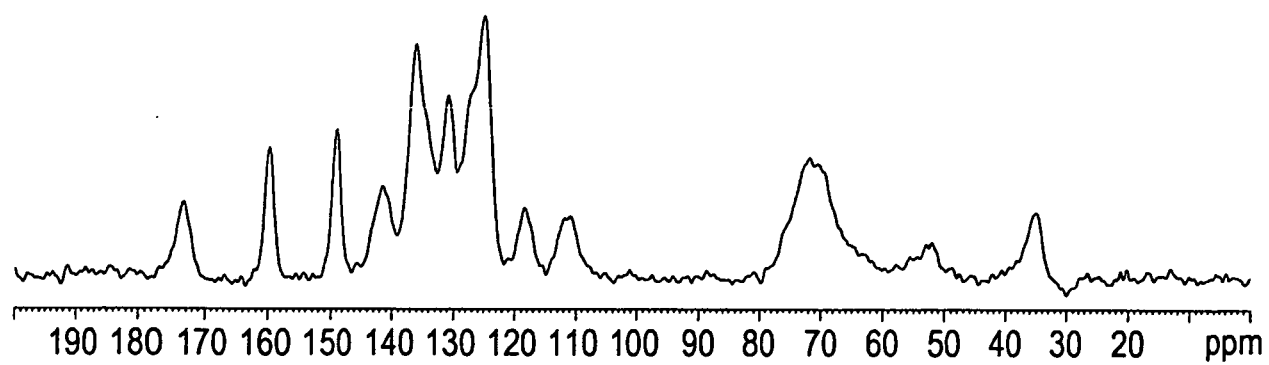


圖 11A

^{13}C 化學位移 [ppm]
35.1
52.5
72.0
111.5
118.5
125.2
127.3
131.1
136.3
141.7
149.1
159.9
173.5

圖 11B

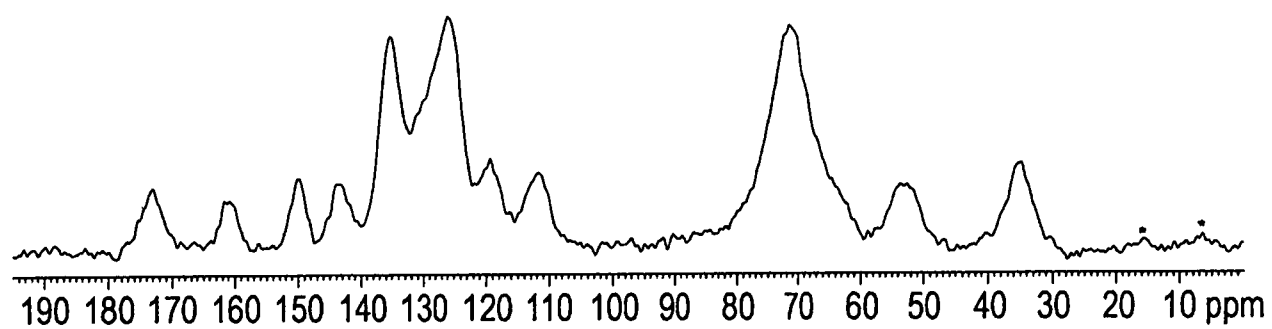


圖 12A

¹³ C化學位移 [ppm]
34.9
53.7
71.6
111.9
119.4
126.1
135.4
143.4
150.0
161.0
173.1

圖 12B