



(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 I570108 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：102119003

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07D213/81 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/30 美國

61/653,037

(71)申請人：馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：貝克 艾西爾 BECKER, AXEL (DE)；賽爾 克里斯多夫 SAAL, CHRISTOPH (DE)；可漢 克雷曼 KUEHN, CLEMENS (DE)；邦克史東 唐納德 BANKSTON, DONALD (US)；波馬 馬可 POMA, MARCO (IT)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/045514A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：41 共 72 頁

(54)名稱

N－（（S）－2，3－二羥基－丙基）－3－（2－氟－4－碘－苯基胺基）－異菸鹼醯胺之固態形式

SOLID STATE FORMS OF N-((S)-2,3-DIHYDROXY-PROPYL)-3-(2-FLUORO-4-iodo-PHENYL AMINO)-ISONICOTINAMIDE

(57)摘要

本發明係關於 N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之固態形式，其製備方法，及其醫療用途。

The invention relates to solid state forms of N-((S)-2,3-Dihydroxy-propyl)-3-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-isonicotinamide, processes for their preparation, and medical uses thereof.

指定代表圖：

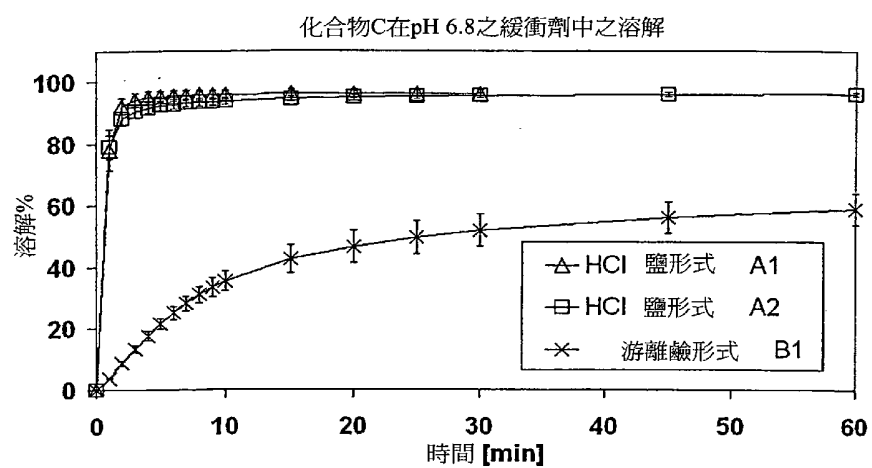
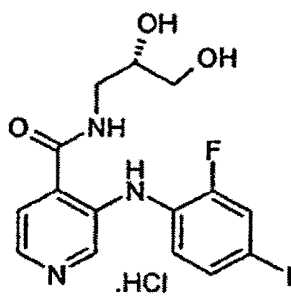


圖41

特徵化學式：



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】

N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之固態形式

SOLID STATE FORMS OF N-((S)-2,3-DIHYDROXY-PROPYL)-3-(2-FLUORO-4-iodo-PHENYLAMINO)-ISONICOTINAMIDE

【技術領域】

本發明係關於N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之固態形式，其製備方法，及其醫療用途。

【先前技術】

WO 2006/045514，第76頁，實例115揭示N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺(文後簡稱為化合物C)，其作為激酶抑制劑以治療癌症之用途，及其製造法。然而，化合物C之固態形式未在WO 2006/045514中揭示，或在本發明日期之前，未以其他方式以申請者所知的最佳程度公開揭示。然而，在未利用固態形式下，不可能呈錠劑提供醫藥活性成分，錠劑為在製造、包裝、穩定性及患者順服性方面選擇之劑型。

因此，為了促進作為藥物之化合物C之開發，極需要提供該化合物之至少一種固態形式。

【發明內容】

出人意料地，本專利申請案之發明者首次成功地提供多種C之固態形式，其不僅為晶型，而且穩定，即不會在錠劑製造及儲存之條件下轉化成其他形式。

在一個具體態樣中，本發明係關於C之單鹽酸鹽晶型A1及A2。

在另一具體態樣中，本發明係關於C之游離鹼晶型B1及B2。

晶型係例如藉由文後在實驗章節所示之x射線粉末繞射法、單晶繞射法、FT IR光譜法、FT拉曼光譜法(FT Raman spectroscopy)、差示掃描量熱法(DSC)及熱解重量分析(TGA)分析特徵。

所有形式係藉由高結晶度、缺乏吸濕性及高熱穩定性分析特徵。而且，相比形式B1及B2，形式A1及A2顯示更高的溶解度及更快的溶解動力學。

而且，本發明係關於包括本發明之固態形式以及至少一種醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物。

「醫藥組合物」意指一或多種活性成分，及構成載劑之一或多種惰性成分，以及直接地或間接地來自於任何兩或多種成分之組合、絡合或集合，或來自一或多種成分之離解，或來自一或多種成分之其他類型的反應或相互作用的任何產物。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明之化合物與醫藥上可接受的載劑而製得之任何組合物。

本發明之醫藥組合物可另外包括作為醫藥活性成分之一或多種其他化合物。

儘管在任何指定情形下之最適宜的途徑取決於所治療病症之性質及嚴重性及活性成分之性質，醫藥組合物包括適合經口、直腸、局部、腸胃外(包括皮下、肌內及靜脈內)、眼(眼內)、肺(鼻或頰吸入)，或鼻投與的組合物。其可合宜地以單位劑型存在及藉由藥學技術中任何已知的方法製備。

在一個態樣中，該等化合物及醫藥組合物用於治療癌症諸如腦、肺(包括非小細胞肺癌)、結腸、結腸直腸、表皮樣、扁平細胞、膀胱、胃、胰腺、胸、頭和頸、腎、腎臟、肝、卵巢、前列腺、子宮、食管、睪丸、婦科(包括子宮內膜)、甲狀腺癌、黑素瘤(包括

NRAS或BRAF突變黑素瘤)，以及血液惡性腫瘤諸如急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓性白血病、骨髓細胞白血病、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤，或任何其他類型的實體瘤或液體瘤。較佳而言，待治療之癌症係選自結腸、肺、胸及血液腫瘤類型。

因此，本發明亦係關於文中揭示之化合物C之固態形式用於治療上述疾病的用途。

以上定義之抗癌治療可呈單一療法應用或可涉及除文中揭示之化合物C之固態形式之外的常規手術或放射療法或藥用療法。該藥用療法(例如化療或靶向療法)可包括一或多種，但較佳一種以下抗腫瘤藥：

烷基化試劑：

諸如六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、亞硝脲氮芥(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮烯唑胺(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosilate)、環己亞硝脲(lomustine)、苯丙胺酸氮芥(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、嘧啶亞硝脲(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、硫替派(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、甲氮芥(mechlorethamine)、卡巴醌(carboquone)、阿普淨醌(apaziquone)、福莫司汀(fotemustine)、格魯福莫司汀(glufosfamide)、帕里福莫司汀(palifosfamide)、雙溴丙基哌嗪(pipobroman)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uranmustine)；

鉑化合物：

諸如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、依鉑(eptaplatin)、米鉑水合物(miriplatine hydrate)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、樂鉑

(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、皮卡鉑(picoplatin)、沙鉑(satraplatin)；

DNA改變劑：

諸如胺柔比星(amrubicin)、比山群(bisantrene)、地西他濱(decitabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、甲基苄肼(procarbazine)、曲貝替定(trabectedin)、克羅拉濱(clofarabine)、安吡啶(amsacrin)、溴他利星(brostallicin)、匹善重(pixantrone)、拉羅司汀(laromustine)；

拓撲異構酶抑制劑：

諸如依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、丙亞胺(razoxane)、索布佐生(sobuzoxane)、替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)、胺蒽非特(amonafide)、貝洛替康(belotecan)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、雷羅星(voreloxin)；

微管調節劑：

諸如卡巴他塞(cabazitaxel)、多西他賽(docetaxel)、艾日布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、紫杉醇(paclitaxel)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、去乙醯長春醯胺(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、福他布林(fosbretabulin)、特西他賽(tesetaxel)；

抗代謝物：

諸如天冬醯胺酶(asparaginase)、阿紮胞苷(azacitidine)、左亞葉酸鈣(calcium levofolinate)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、胺甲蝶呤(methotrexate)、耐拉濱(nelarabine)、培美曲唑(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、鳥嘌呤(thioguanine)、卡

莫 氟 (carmofur) 、 去 氧 氟 尿 苷 (doxifluridine) 、 艾 西 拉 濱 (elacytarabine) 、 雷替曲塞(raltitrexed) 、 沙帕他濱(sapacitabine) 、 替加氟(tegafur) 、 三甲曲沙(trimetrexate) ；

抗癌抗生素：

諸如爭光黴素(bleomycin) 、 放線菌素(dactinomycin) 、 阿黴素(doxorubicin) 、 表柔比星(epirubicin) 、 伊達比星(idarubicin) 、 左旋四咪唑(levamisole) 、 米替福新(miltefosine) 、 絲裂黴素C(mitomycin C) 、 羅密帝辛(romidepsin) 、 鏈脲黴素(streptozocin) 、 伐蘆比星(valrubicin) 、 淨司他丁(zinostatin) 、 佐柔比星(zorubicin) 、 阿黴素(daunorubicin) 、 普卡霉素(plicamycin) 、 阿柔比星(aclarubicin) 、 培洛霉素(peplomycin) 、 吡柔比星(pirarubicin) ；

激素/拮抗劑：

諸如阿巴瑞克(abarelix) 、 阿比特龙(abiraterone) 、 比卡魯胺(bicalutamide) 、 布舍瑞林(buserelin) 、 二甲甾酮(calusterone) 、 氯三芳乙烯(chlorotrianisene) 、 地加瑞克(degarelix) 、 地塞米松(dexamethasone) 、 雌二醇(estradiol) 、 氟考龍(flucortolone) 、 氟炔甲基甾丸素(fluxymesterone) 、 氟他胺(flutamide) 、 氟維司群(fulvestrant) 、 戈舍瑞林(goserelin) 、 組胺瑞林(histrelin) 、 亮丙瑞林(leuporelin) 、 甲地孕酮(megestrol) 、 米托坦(mitotane) 、 那法瑞林(nafarelin) 、 諾龍(nandrolone) 、 尼魯米特(nilutamide) 、 奧曲肽(octreotide) 、 氫化潑尼松(prednisolone) 、 雷洛昔芬(raloxifene) 、 他莫昔芬(tamoxifen) 、 α 促甲狀腺激素(thyrotropin alfa) 、 托瑞米芬(toremifene) 、 曲洛司坦(trilostane) 、 曲普瑞林(triptorelin) 、 己烯雌酚(diethylstilbestrol) 、 阿考比芬(acolbifene) 、 達那唑(danazol) 、 德舍瑞林(deslorelin) 、 環硫雄醇(epitiostanol) 、 奧特尼爾(orteronel) 、 恩扎塔米(enzalutamide) ；

芳香化酶抑制劑：

諸如胺基苯乙吡啶酮 (aminoglutethimide)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、法屈唑 (fadrozole)、來曲唑 (letrozole)、睪內酯 (testolactone)、福美司坦 (formestane)；

小分子激酶抑制劑：

諸如克里唑蒂尼 (crizotinib)、達沙替尼 (dasatinib)、埃羅替尼 (erlotinib)、伊馬替尼 (imatinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、尼羅替尼 (nilotinib)、帕唑帕尼 (pazopanib)、瑞格菲尼 (regorafenib)、魯里替尼 (ruxolitinib)、索拉非尼 (sorafenib)、舒尼替尼 (sunitinib)、凡德他尼 (vandetanib)、威羅菲尼 (vemurafenib)、博舒替尼 (bosutinib)、吉非替尼 (gefitinib)、阿西替尼 (axitinib)、阿法替尼 (afatinib)、阿裡色替 (alisertib)、達拉菲尼 (dabrafenib)、達可替尼 (dacomitinib)、迪拉克尼 (dinaciclib)、多維替尼 (dovitinib)、恩扎他林 (enzastaurin)、尼特達尼 (nintedanib)、樂瓦替尼 (lenvatinib)、利里法尼 (linifanib)、林司替尼 (linsitinib)、馬斯替尼 (masitinib)、米多他林 (midostaurin)、莫特塞尼 (motesanib)、來那替尼 (neratinib)、奧蘭替尼 (orantinib)、哌立福新 (perifosine)、普納替尼 (ponatinib)、拉多替尼 (radotinib)、里格色替 (rigosertib)、替吡法尼 (tipifarnib)、替凡替尼 (tivantinib)、替沃扎尼 (tivozanib)、曲美替尼 (trametinib)、匹馬色替 (pimasertib)、丙胺酸布瑞法尼 (brivanib alaninate)、西地尼布 (cediranib)、阿帕替尼 (apatinib)、S-蘋果酸卡贊替尼 (cabozantinib S-malate)、來那度胺 (carfilzomib)、依布替尼 (ibrutinib)、埃克替尼 (icotinib)；

光敏劑：

諸如甲氧沙林 (Methoxsalen)、卟吩姆鈉 (porfimer sodium)、他拉泊芬 (talaporfin)、替莫泊芬 (temoporfin)；

抗體：

諸如阿來組單抗(alemtuzumab)、貝西索單抗(besilesomab)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、西妥昔單抗(cetuximab)、地諾單抗(denosumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、奧夫土木單抗(ofatumumab)、盤尼圖單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、凱妥昔單抗(catumaxomab)、依洛珠單抗(elotuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、伐樂單抗(farletuzumab)、莫加單抗(mogamulizumab)、奈西木單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、阿托珠單抗(obinutuzumab)、奧托珠單抗(ocaratuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、拉姆單抗(ramucirumab)、利羅單抗(rilotumumab)、司妥昔單抗(siltuximab)、托珠單抗(tocilizumab)、扎魯木單抗(zalutumumab)、扎木單抗(zanolimumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、昂拉妥珠單抗(onartuzumab)、皮妥珠單抗(pertuzumab)、雷妥莫單抗(racotumomab)、塔巴單抗(tabalumab)；

細胞介素：

諸如阿地白介素(aldesleukin)、 α -干擾素(interferon alfa)、 α 2a-干擾素(interferon alfa2a)、 α 2b-干擾素(interferon alfa2b)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、奧普瑞白介素(oprelvekin)；

藥物共軛物：

諸如地尼白介素(denileukin diftitox)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、碘苳胍I123 (iobenguane I123)、松龍苯芥(prednimustine)、曲妥珠單抗(trastuzumab emtansine)、雌氮芥(estramustine)、吉妥單抗奧佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿柏西普(aflibercept)、貝辛白介素(cintredekin besudotox)、依多曲肽(edotreotide)、英妥珠單抗奧佐米星(inotuzumab ozogamicin)、他那莫單抗(naptumomab estafenatox)、s

奧妥珠單抗(oportuzumab monatox)、鎳(99mTc)阿西莫單抗(technetium (99mTc) arcitumomab)、維他利德(vintafolide)；

疫苗：

諸如斯普賽丙爾(sipuleucel)、維特斯朋(vitespen)、艾米派目-S(emepepimut-S)、萬可伐(oncoVAX)、林多皮母(rindopepimut)、塔伐(troVax)、斯替目伐(stimuvax)；

其他：

阿曲諾英(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、波替單抗(bortezomib)、依維莫司(everolimus)、伊班麟酸(ibandronic acid)、咪喹莫特(imiquimod)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多糖(lentinan)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、帕米麟酸(pamidronic acid)、培加帕酶(pegaspargase)、噴托他丁(pentostatin)、西普魯塞(sipuleucel)、西佐糖(sizofiran)、他米巴羅汀(tamibarotene)、馱瑞塞爾(temsirolimus)、沙利度胺(thalidomide)、維甲酸(tretinoin)、維斯莫吉(vismodegib)、唑來麟酸(zoledronic acid)、沙利度胺、伏立諾他(vorinostat)、塞來昔布(celecoxib)、西侖吉肽(cilengitide)、恩提諾司他(entinostat)、依他硝唑(etanidazole)、干阿提斯皮(ganetespib)、伊屈諾昔(idronoxil)、依尼帕尼(iniparib)、伊薩佐米(ixazomib)、氯尼達明(lonidamine)、尼莫唑(nimorazole)、帕比司他(panobinostat)、派樂亭(peretinoin)、普利肽新(plitidepsin)、泊馬立米(pomalidomide)、普羅噠唑(procodazol)、利達弗利(ridaforolimus)、他喹莫德(tasquinimod)、特羅斯塔(telotristat)、胸腺法新(thymalfasin)、替拉扎明(tirapazamine)、托舍多特(tosedostat)、曲貝德生(trabedersen)、百士欣(ubenimex)、伐司扑達(alspodar)、今又生(gendicine)、溶鏈菌(picibanil)、裡奧來辛(reolysin)、鹽酸瑞他黴素(retaspimycin hydrochloride)、特巴那尼(trebananib)、維魯尼新(virulizin)。

在實際應用中，根據常規醫藥複合技術，本發明之化合物可作為活性成分與醫藥上的載劑以密切混合物組合。取決於投與例如經口或腸胃外(包括靜脈內)所要求的製劑的形式，該載劑可採取多種形式。在製備口服劑型之組合物時，可應用任何適用的醫藥介質，諸如水、二元醇、油、酒精、調味劑、防腐劑、著色劑等。在口服液體製劑的情形下，可應用任何適用的醫藥介質，諸如懸浮液、酏劑及溶液；或載劑諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。在口服固體製劑的情形下，組合物可採取諸如粉末、硬及軟膠囊及錠劑的形式，其中固體口服製劑相比液體製劑更佳。

因為錠劑及膠囊便於投與，其代表最有利的口服單位劑型，在該情形下，顯然利用固體醫藥載劑。若需要，可藉由標準含水或非含水技術包覆錠劑。該等組合物及製劑應包含至少0.1%的活性化合物。該等組合物中之活性化合物的百分比當然可變化及可合宜地介於該單位之約2重量%至約60重量%之間。該治療上適用之組合物中之活性化合物的含量為使獲得有效劑量者。活性化合物亦可呈例如液體滴劑或噴霧經鼻內投與。

錠劑、丸片、膠囊等亦可包含黏合劑諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米淀粉或明膠；賦形劑諸如磷酸二鈣；崩解劑諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸；潤滑劑諸如硬脂酸鎂；及增甜劑諸如蔗糖、乳糖或糖精。當單位劑型為膠囊時，其可包含除以上類型之物質之外的液體載劑諸如脂肪油。

各種其他物質可呈包衣存在或用以調整劑量單位之物理形式。例如，錠劑可經蟲膠、糖或兩者包覆。除活性成分之外，糖漿或酏劑可包含作為增甜劑之蔗糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑諸如櫻桃或橘子調味劑。

本發明之化合物亦可經腸胃外投與。該等活性化合物之溶液或懸浮液可在適宜與界面活性劑諸如羥基丙基纖維素混合的水中製備。分散液亦可在甘油、液體聚乙二醇及含於油中之其混合物中製備。在儲存及應用之一般條件下，該等製劑包含防腐劑以預防微生物之生長。

適合可注射應用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於無菌可注射溶液或分散液之臨時配製的製劑的無菌粉末。在所有情形中，形式必須無菌及必須在存在容易注射能力的程度上為流體。其必須在製造及儲存之條件下為穩定及必須抗微生物諸如細菌及真菌之污染作用而保存。載劑可為包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適當的混合物，及植物油之溶劑或分散液介質。

可應用任何適宜的投與途徑以向哺乳動物(尤其人類)提供有效劑量之本發明的化合物。例如，可使用經口、直腸、局部、腸胃外、眼、肺、鼻等。劑型包括錠劑、口含錠、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏劑、軟膏、氣霧劑等。較佳地經口投與本發明之化合物。

取決於所用之特定化合物、投與模式、正治療病症及正治療病症之嚴重性，可改變所用活性成分的有效劑量。熟習此項技術者容易確定該劑量。

當治療本發明之化合物所指示之炎症、退化性疾病或過度增生性疾病時，在以約0.01毫克至約100毫克/千克體重之每日劑量投與，較佳地以單次每日劑量投與本發明之化合物時一般可獲得滿意的結果。對於大多數大型哺乳動物，總每日劑量為約0.1毫克至約1000毫克，較佳約0.2毫克至約50毫克。在70 kg成人的情形下，總每日劑量一般為約0.2毫克至約200毫克。可調整該劑量方案以提供最佳的治療反應。

【圖式簡單說明】

圖1：形式A1之粉末X射線繞射圖

圖2：形式A1之單晶結構

圖3：形式A1之FTIR光譜

圖4：形式A1之FT拉曼光譜

圖5：形式A1之DSC掃描

圖6：形式A1之TGA掃描

圖7：形式A1之水蒸氣吸附等溫線(25℃)

圖8：形式A2之粉末X射線繞射圖

圖9：形式A2之晶體結構(由粉末數據計算得)

圖10：形式A2之FTIR光譜

圖11：形式A2之FT拉曼光譜

圖12：形式A2之DSC掃描

圖13：形式A2之TGA掃描

圖14：形式A2之水蒸氣吸附等溫線(25℃)

圖15：形式A-NF3之粉末X射線繞射圖

圖16：形式A-NF6之粉末X射線繞射圖

圖17：形式A-NF9之粉末X射線繞射圖

圖18：形式A-NF10之粉末X射線繞射圖

圖19：形式A-NF11之粉末X射線繞射圖

圖20：形式B1之粉末X射線繞射圖

圖21：形式B1之晶體結構(由粉末數據計算得)

圖22：形式B1之FTIR光譜

圖23：形式B1之FT拉曼光譜

圖24：形式B1之DSC掃描

圖25：形式B1之TGA掃描

圖26：形式B1之水蒸氣吸附等溫線(25℃)

圖27：形式B2之粉末X射線繞射圖

圖28：形式A2之晶體結構(由粉末數據計算得)

圖29：形式B2之FTIR光譜

圖30：形式B2之FT拉曼光譜

圖31：形式B2之DSC掃描(形態類型1)

圖32：形式B2之TGA掃描(形態類型1)

圖33：形式B2之DSC掃描(形態類型2)

圖34：形式B2之TGA掃描(形態類型2)

圖35：形式B2之水蒸氣吸附等溫線(25℃)

圖36：形式B-S1之粉末X射線繞射圖

圖37：形式B-S2之粉末X射線繞射圖

圖38：化合物C固態形式在pH 1.2下之溶解

圖39：化合物C固態形式在pH 3.0下之溶解

圖40：化合物C固態形式在pH 5.0下之溶解

圖41：化合物C固態形式在pH 6.8下之溶解

簡寫

在本申請案中可出現的一些簡寫如下：

命名	
API	活性醫藥成分
DI	去離子
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砜
DSC	差示掃描量熱法

FTIR	傅立葉變換紅外光譜法
h	小時
HPLC	高壓液相層析法
M	莫耳(濃度單位)
MTBE	甲基第三丁基醚
N	當量(濃度單位)
NMP	N-甲基吡咯啉酮
PBS	經磷酸鹽緩衝之鹽溶液
PTFE	聚四氟乙烯
RT	室溫(~23°C)
TGA	熱解重量分析
THF	四氫呋喃
USP	美國藥典

實例

以下所列工作實例旨在說明本發明之特定實施例，及不欲以任何方式限制本說明書或請求項的範圍。

單鹽酸鹽形式意指化合物C與HCl之化學計量比介於0.8:1與1.2:1之間，較佳介於0.9:1與1.1:1之間。最佳比為1:1。

1. 單鹽酸鹽形式A1

1.1 形式A1之特徵分析

1.1.1 X射線粉末繞射法

按照歐洲藥典第6版第2.9.33章中所述之標準技術，在RT獲得形式A1之X射線粉末繞射圖，其係如圖1所示。

表I提供來自於該圖之特徵性X射線峰的列表：

序號	$^{\circ}2\theta(\text{Cu-K}\alpha_1\text{輻射}) \pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	15.9
3	16.8
4	18.5
5	19.1
6	19.5
7	20.1
8	21.1
9	22.6
10	23.0
11	24.4
12	24.9
13	25.2
14	25.7
15	27.1
16	28.4
17	29.2
18	29.6

表II列出來自表I之最顯著的X射線峰：

序號	$^{\circ}2\theta (\text{Cu-K}\alpha_1\text{輻射}) \pm 0.2^{\circ}$
1	5.5
2	16.8
3	18.5

4	19.1
5	22.6
6	23.0
7	24.9
8	25.2
9	28.4
10	29.2

藉由樣本定向細分，最具特徵性的峰係在表III、IV及V中列出：

表III-0kl定向

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.5
2	16.8
3	19.5
4	23.0

表III - h0l定向

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.5
2	18.5
3	19.1
4	28.4
5	29.6

表III - hk0定向

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	15.9
2	19.1
3	24.9

因此，在一個較佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表I提供之特徵峰的晶型A1。

在一個更佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表II提供之特徵峰的形式A1。

在一個同樣較佳的態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有一或多個表III、IV及V提供之特徵峰的形式A1。

1.1.2 X射線單晶繞射法

此外，獲得有關形式A1之單晶X射線結構數據，由此計算晶體中之A分子的空間排列，其係如圖2所示。

形式A1以具有 $a = 9.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 16.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 及 $\beta = 104.4 \pm 0.5^{\circ}$ ($\alpha = \gamma = 90^{\circ}$)之晶格參數之對掌性單斜空間群 $P2_1$ 結晶。從單晶結構可明瞭形式A1代表無水形式。

在一個具體態樣中，本發明係關於特徵在於該等晶體參數之化合物C的單鹽酸鹽的晶型。

1.1.3 振動光譜法

藉由紅外線及拉曼光譜法可進一步分析形式A1之特徵。按照歐洲藥典第6版第2.02.24及2.02.48章中所述之標準技術獲得FT-拉曼及FT-IR光譜。為了測量FT-IR及FT-拉曼光譜，使用布魯克(Bruker)Vector 22及布魯克RFS 100光譜儀。利用布魯克OPUS軟體，基線校正FT-IR光譜及FT-拉曼光譜。

利用KBr丸粒作為樣本製備技術獲得FT-IR光譜。圖3顯示FT-IR

光譜，由此獲得以下譜帶位置。

形式A1 IR譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)

3108 cm^{-1} (m)、 2935 cm^{-1} (m)、 2772 cm^{-1} (m)、 1655 cm^{-1} (s)、
 1539 cm^{-1} (s)、 1493 cm^{-1} (s)、 1380 cm^{-1} (m)、 1269 cm^{-1} (s)、 1118 cm^{-1}
 (m)、 1036 cm^{-1} (m)、 808 cm^{-1} (m)、 773 cm^{-1} (m)

*「s」 = 強(透射率 $\leq 50\%$)，「m」 = 中等 ($50\% < \text{透射率} \leq 70\%$)，「w」 = 弱 (透射率 $> 70\%$)

圖4顯示FT-拉曼光譜，由此獲得以下譜帶位置。

形式A1拉曼譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)：

3065 cm^{-1} (w)、 1628 cm^{-1} (m)、 1599 cm^{-1} (s)、 1503 cm^{-1} (m)、
 1319 cm^{-1} (m)、 1267 cm^{-1} (m)、 1230 cm^{-1} (m)、 1089 cm^{-1} (m)

*「s」 = 強(相對拉曼強度 ≥ 0.2)，「m」 = 中等 ($0.2 > \text{相對拉曼強度} \geq 0.1$)，「w」 = 弱 (相對拉曼強度 < 0.1)

1.1.4 其他分析方法

可顯示形式A1為結晶無水形式，其可進一步藉由下列物理性質分析特徵：

-離子層析法顯示約7.9重量% Cl之氯離子含量，其相當於1.05:1之酸:鹼莫耳比。

-形式A1之熱行為顯示 $>160^\circ\text{C}$ 之重疊的熔化/分解過程，其中在高達該溫度下，無顯著的重量損失。圖5及6顯示DSC及TGA分佈。利用Mettler-Toledo DSC 821，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式A1之DSC掃描。利用Perkin-Elmer Pyris TGA 1，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式A1之TGA掃描。

-水蒸氣吸附行為顯示在整個相對濕度範圍0-98% RH中， <0.1 重量%之不顯著的水吸收程度。根據Ph. Eur.標準(第5.11章)，形式A1可s

歸類為不吸濕性。圖7顯示形式A1之水蒸氣吸附等溫線(25°C)，其係在來自SMS之DVS-1系統上獲得。

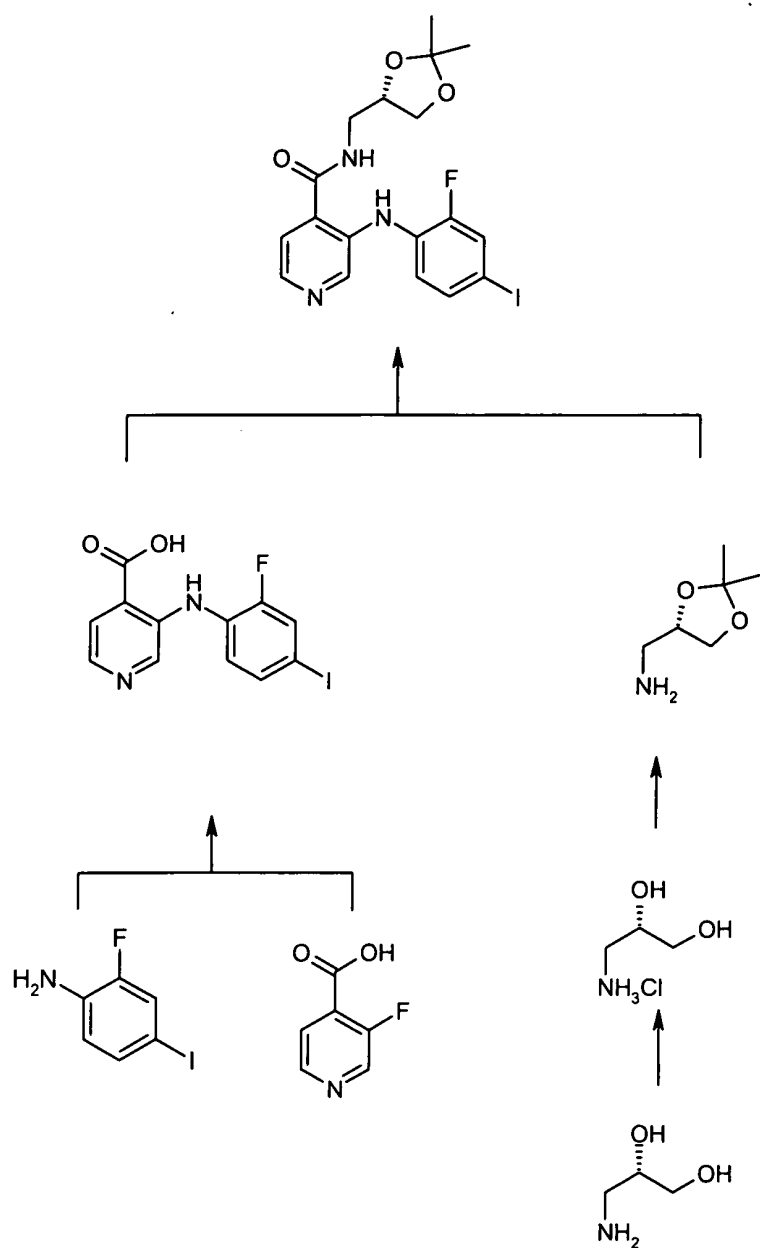
-形式A1在37°C之DI水中之溶解度測定為約2.8 mg/mL，形式A1在37°C 0.1 N HCl中在37°C下之溶解度測定為約44 mg/mL(參見實例9)。

-利用含於不同緩衝劑體系中之形式A1在37°C下進行之活性醫藥成分的溶解研究顯示在1.2至6.8之pH範圍中之快速及完全的溶解(參見實例10)。

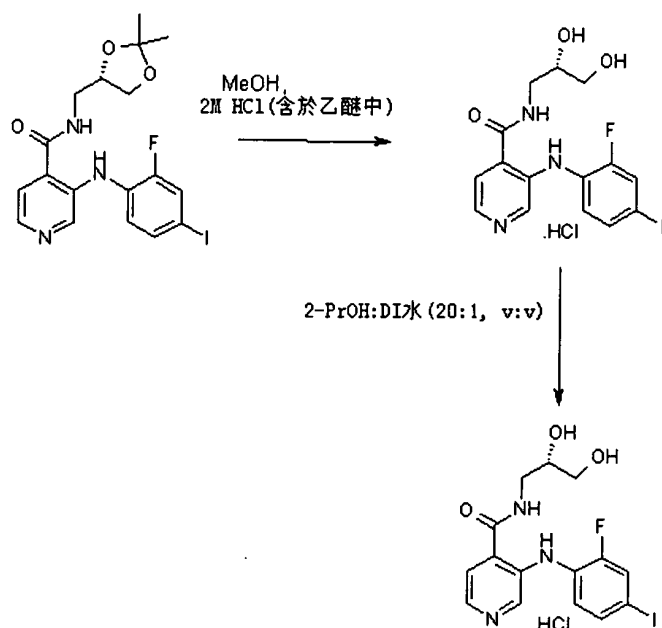
總之，形式A1顯示極佳的固態性質(極佳的結晶度、不吸濕性、足夠的熱穩定性)，相比游離鹼，顯著改進水溶解度(參見實例9)。

1.2 A1之製法

獲得經縮丙酮保護之C的一般反應流程圖：



由經縮丙酮保護之C獲得HCl鹽形式A1的反應流程圖：



1.2.1 方法1

將含於甲醇(20.0 vol)中之呈游離鹼之經縮丙酮保護的化合物 C(1.0 wt)的溶液透過0.7 μ m玻璃微纖維濾紙而澄清化。在16至25℃下，將含於乙醚(5.3 vol)中之經澄清化的約2 M鹽酸添加至甲醇性溶液中。在16至25℃下，攪拌混合物60至90分鐘及過濾。利用4:1之甲醇/乙醚的澄清混合物(1.0 vol)洗滌濾餅及歷時60至90分鐘在墊上抽乾。將濾餅轉移至適宜的容器及加入澄清丙-2-醇(20.0 vol)及澄清水(1.0 vol)。將混合物加熱至75至85℃及在75至85℃攪拌30至50分鐘。歷時60至90分鐘將混合物冷卻至0至5℃及在0至5℃下老化20至30分鐘及過濾。利用澄清丙-2-醇(1.0 vol)洗滌濾餅及在氮氣下，在過濾器上抽乾長達24小時以產生化合物C鹽酸鹽之預摻合物。將預摻合物形式 A1 (1.0重量%)及丙-2-醇(3.0 vol)之混合物加入適宜的燒瓶中及在16至25℃下攪拌60至90分鐘。過濾混合物及利用丙-2-醇(1.0 vol)洗滌濾餅及在氮氣下，在過濾器上抽乾長達24小時。將濾餅轉移至乾燥托盤及在高達40℃下，真空乾燥直到丙-2-醇含量為 ≤ 0.2 重量%以產生形式 A1。

1.2.2 方法2

將約800 g形式A2(參見實例2)分散於16 L 2-丙醇及0.8 L水中，及加熱至80℃。在80℃保持反應混合物3小時，及緩慢冷卻至室溫。然後，在室溫下保持分散液3小時，及接著進一步冷卻至0℃。隨後過濾分散液，及獲得之過濾殘質在40℃下真空乾燥整夜。

1.2.3 方法3

將約25 mg化合物C單鹽酸鹽分散於0.3 mL DMF中，及加熱至50℃。接著在約1 h內將所得溶液冷卻至RT，產生黃色晶體。

2.單鹽酸鹽形式A2

2.1形式A2之特徵分析

2.1.1 X射線粉末繞射法

按照歐洲藥典第6版第2.9.33章中所述之標準技術，在RT獲得形式A2之X射線粉末繞射圖，其係如圖8所示。

表VI提供來自於該圖之特徵性X射線峰的列表：

序號	2θ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^\circ$
1	5.4
2	9.6
3	11.3
4	13.5
5	16.0
6	16.4
7	16.7
8	17.8
9	18.4
10	18.6
11	19.2

12	20.2
13	20.9
14	21.6
15	22.9
16	23.3
17	23.9
18	24.4
19	25.0
20	26.0
21	26.7
22	27.5
23	27.9

表VII列出來自表VI之最顯著的X射線峰：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.4
2	9.6
3	18.4
4	18.6
5	20.9
6	21.6
7	23.9
8	24.4
9	25.0
10	26.0

藉由樣本定向細分，最具特徵性的峰係在表VIII及IX中列出：

表VIII - h0l定向

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	18.4
2	18.6
3	19.2
4	20.2
5	21.6

表IX - hk0定向

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	9.6
2	11.3
3	17.8
4	23.9
5	25.0

因此，在一個較佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表VI提供之特徵峰的晶型A2。

在一個更佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表VII提供之特徵峰的形式A2。

在一個同樣較佳的態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有一或多個表VIII及IX提供之特徵峰的形式A2。

由形式A2之粉末X射線數據計算X射線結構數據，其係如圖9所示。

形式A2以具有 $a = 32.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ($\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$)之晶格參數(在301 K下測量)之對掌性斜方晶空間群

P2₁2₁2結晶。從單晶結構可明瞭形式A2代表無水形式。

在一個具體態樣中，本發明係關於特徵在於該等晶體參數之化合物C的單鹽酸鹽的晶型。

2.1.2 振動光譜法

藉由紅外線及拉曼光譜法可進一步分析形式A2之特徵。按照歐洲藥典第6版第2.02.24及2.02.48章中所述之標準技術獲得FT-拉曼及FT-IR光譜。爲了測量FT-IR及FT-拉曼光譜，使用布魯克Vector 22及布魯克RFS 100光譜儀。利用布魯克OPUS軟體，基線校正FT-IR光譜及FT-拉曼光譜。

利用KBr丸粒作爲樣本製備技術獲得FT-IR光譜。圖10顯示FT-IR光譜，由此獲得以下譜帶位置。

形式A2 IR譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)

3086 cm^{-1} (s)、2931 cm^{-1} (s)、2724 cm^{-1} (s)、1663 cm^{-1} (s)、1544 cm^{-1} (s)、1492 cm^{-1} (s)、1383 cm^{-1} (s)、1282 cm^{-1} (s)、1035 cm^{-1} (s)、810 cm^{-1} (s)、782 cm^{-1} (m)

*「s」 = 強(透射率 $\leq 50\%$)，「m」 = 中等 ($50\% < \text{透射率} \leq 70\%$)，「w」 = 弱 (透射率 $> 70\%$)

圖11顯示FT-拉曼光譜，由其可得出以下譜帶位置：

形式A2拉曼譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)：

3077 cm^{-1} (w)、1631 cm^{-1} (s)、1607 cm^{-1} (s)、1513 cm^{-1} (m)、1326 cm^{-1} (m)、1282 cm^{-1} (s)、1226 cm^{-1} (m)、1082 cm^{-1} (w)

*「s」 = 強(相對拉曼強度 ≥ 0.2)，「m」 = 中等 ($0.2 > \text{相對拉曼強度} \geq 0.1$)，「w」 = 弱 (相對拉曼強度 < 0.1)

2.1.3 其他分析方法

可顯示形式A2爲結晶無水形式，其可進一步藉由下列物理性質分析特徵：

-離子層析法顯示約7.8重量% Cl之氯離子含量，其相當於1.03:1之酸:鹼莫耳比。

-形式A2之熱行為顯示 $>160^{\circ}\text{C}$ 之重疊的熔化/分解過程，其中在高達該溫度下，無顯著之重量損失。圖12及13顯示DSC及TGA分佈。利用Mettler-Toledo DSC 821，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式A2之DSC掃描。利用Mettler-Toledo TGA 851，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式A2之TGA掃描。

-水蒸氣吸附行為僅顯示低的水吸收程度，具有完全可逆的吸附/解吸附性能。根據Ph. Eur.標準(第5.11章)，形式A2可歸類為不吸濕性。圖14顯示形式A2之水蒸氣吸附等溫線(25°C)，其係在來自SMS之DVS-1系統上獲得。

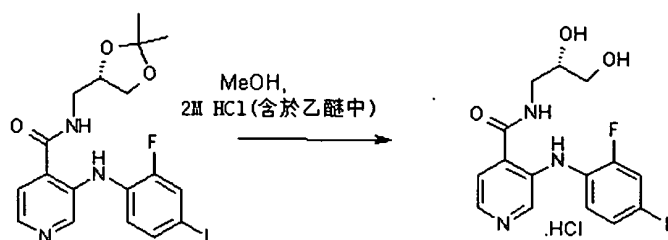
-形式A2在 37°C 之DI水中之溶解度測定為約2.5 mg/mL，形式A2在 37°C 0.1 N HCl中在 37°C 下之溶解度測定為約 >20 mg/mL(參見實例9)。

利用含於不同緩衝劑體系中之形式A2在 37°C 下進行之活性醫藥成分的溶解研究顯示在1.2至6.8之pH範圍中之快速及完全的溶解(參見實例10)。

總之，形式A2顯示良好的固態性質(良好的結晶度、微吸濕性、足夠的熱穩定性)，相比游離鹼，顯著改進水溶解度(參見實例9)。

2.2 A2之製法

由經縮丙酮保護之A獲得HCl鹽形式A2的反應流程圖：



2.2.1 方法1

將約350 g呈游離鹼之經縮丙酮保護之化合物C分散於7 L乾甲醇中，及添加約1.86 L 2 N HCl溶液(含於乙醚中)。由所得溶液沉澱出黃色固體。攪拌反應混合物約4小時直到觀察到完全反應。過濾分散液，利用乙醚洗滌，及真空乾燥24小時。

2.2.2 方法2

在RT，將約145 mg呈游離鹼之經縮丙酮保護之化合物C分散於1.5 mL甲醇中，及在RT下添加約1.5 mL 1.25 N HCl溶液(含於甲醇中)。由所得溶液沉澱出黃色固體。攪拌反應混合物約14小時，然後添加2 mL MTBE。過濾分散液，利用MTBE洗滌，及在40°C 真空乾燥4小時。

2.2.3 方法3

在RT，將約145 mg呈游離鹼之經縮丙酮保護之化合物C分散於1.5 mL甲醇中，及在RT下添加約1.5 mL 1.25 N HCl溶液(含於甲醇中)。由所得溶液沉澱出黃色固體。攪拌反應混合物約6小時，然後添加2 mL 2-丙醇。過濾分散液，利用2-丙醇洗滌，及在40°C 真空乾燥。

2.2.4 方法4

將約45 mg化合物C單鹽酸鹽溶於0.5 mL DMSO中。在RT下可完全蒸發溶劑，產生黃色-橘色晶體。

3. 化合物C單鹽酸鹽之溶劑化物

除了上述形式A1及A2之外，亦識別一系列C單鹽酸鹽的溶劑化物形式，不進一步分析其物理性質特徵。

3.1 二噁烷溶劑化物形式A-NF3

由圖15所示之形式NF3的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表X：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α , 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.2
2	8.1
3	14.7
4	16.2
5	17.8
6	18.8
7	19.6
8	20.1
9	20.8
10	21.6
11	22.3
12	22.9
13	23.2
14	24.2
15	25.2
16	25.4
17	30.0

3.2 乙酸溶劑化物形式A-NF6

由圖16所示之形式A-NF6的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表

XI：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α , 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.5
2	8.0

3	9.0
4	13.6
5	15.7
6	16.1
7	18.0
8	20.6
9	21.2
10	21.7
11	24.0
12	25.3
13	26.6
14	28.1
15	28.5
16	29.7
17	29.9

3.3 NMP溶劑化物形式A-NF9

由圖17所示之形式A-NF9的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表

XII：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	8.6
4	10.1
5	11.6

6	15.1
7	16.0
8	19.0
9	20.3
10	21.0
11	21.5
12	23.4
13	24.2
14	24.8
15	25.1
16	25.4
17	25.9
18	27.4
19	29.4

3.4 NMP溶劑化物形式A-NF10

由圖18所示之形式A-NF10的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表

XIII：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	10.0
4	16.7
5	18.8
6	20.1

7	20.7
8	21.2
9	21.6
10	22.1
11	22.9
12	23.5
13	24.8
14	25.2
15	25.5
16	26.0
17	26.6

3.5 NMP溶劑化物形式A-NF11

由圖19所示之形式A-NF11的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表

XIV：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	4.3
2	8.0
3	10.1
4	11.6
5	15.2
6	19.0
7	20.3
8	20.6
9	21.0
10	21.5

11	22.0
12	22.4
13	23.5
14	24.3
15	24.8
16	25.1
17	25.4
18	25.9
19	27.4
20	29.4

4. 游離鹼形式B1

4.1 形式B1之特徵分析

4.1.1 X射線粉末繞射法

按照歐洲藥典第6版第2.9.33章中所述之標準技術，在301 K獲得形式B1之粉末X射線繞射圖，其係如圖20所示。

表XV提供來自於該圖之特徵性X射線峰的列表：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm 0.2^{\circ}$
1	7.0
2	14.0
3	17.1
4	18.3
5	19.0
6	19.2
7	20.6
8	21.2

9	21.6
10	22.1
11	23.1
12	24.2
13	25.1
14	25.4
15	26.2
16	27.3
17	27.9
18	29.0
19	29.3

表XVI列出來自表X之最顯著的X射線峰：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	7.0
2	14.0
3	18.3
4	19.0
5	20.6
6	21.2
7	24.2
8	25.1
9	25.4
10	27.9

因此，在一個較佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表XV提供

之特徵峰的晶型B1。

在一個更佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表XVI提供之特徵峰的形式B1。

由形式B1之粉末X射線數據計算X射線數據結構，其係如圖21所示。

形式B1以具有在301 K下 $a = 20.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 5.0 \pm 0.1 \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 之晶格參數的對掌性斜方晶空間群 $P2_12_12_1$ 結晶。從單晶結構可明瞭形式B1代表無水形式。

在一個具體態樣中，本發明係關於特徵在於該等晶體參數之化合物C的游離鹼的晶型。

4.1.2 振動光譜法

藉由紅外線及拉曼光譜法可進一步分析形式B1之特徵。按照歐洲藥典第6版第2.02.24及2.02.48章中所述之標準技術獲得FT-拉曼及FT-IR光譜。爲了測量FT-IR及FT-拉曼光譜，使用布魯克Vector 22及布魯克RFS 100光譜儀。利用布魯克OPUS軟體，基線校正FT-IR光譜及FT-拉曼光譜。

利用KBr丸粒作爲樣本製備技術獲得FT-IR光譜。圖22顯示FT-IR光譜，由此獲得以下譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)：

3329 cm^{-1} (s)、 2935 cm^{-1} (w)、 1638 cm^{-1} (s)、 1604 cm^{-1} (s)、 1585 cm^{-1} (s)、 1555 cm^{-1} (s)、 1516 cm^{-1} (s)、 1422 cm^{-1} (s)、 1398 cm^{-1} (m)、 1337 cm^{-1} (s)、 1228 cm^{-1} (m)、 1098 cm^{-1} (m)、 1071 cm^{-1} (m)、 1028 cm^{-1} (s)

*「s」 = 強(透射率 $\leq 50\%$)，「m」 = 中等 ($50\% < \text{透射率} \leq 70\%$)，「w」 = 弱 (透射率 $> 70\%$)

圖23顯示FT-拉曼光譜，由其得出下列譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)：

S

3081 cm^{-1} (w)、2918 cm^{-1} (w)、1604 cm^{-1} (s)、1553 cm^{-1} (m)、1323 cm^{-1} (m)、1253 cm^{-1} (m)、1228 cm^{-1} (m)、1134 cm^{-1} (w)、1077 cm^{-1} (m)、935 cm^{-1} (w)、785 cm^{-1} (w)、630 cm^{-1} (w)、529 cm^{-1} (w)

* 「s」 = 強(相對拉曼強度 ≥ 0.1)，「m」 = 中等 ($0.1 >$ 相對拉曼強度 ≥ 0.02)，「w」 = 弱 (相對拉曼強度 < 0.02)

4.1.3 其他分析方法

可顯示形式B1為結晶無水形式，其可進一步藉由下列物理性質分析特徵：

-形式B1之熱行為顯示在約165°C下之熔化峰，其中在高達該溫度下，僅損失極少的重量。圖24及25分別顯示DSC及TGA分佈。利用Mettler-Toledo DSC 821，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式B1之DSC掃描。利用Mettler-Toledo TGA 851，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得形式B1之TGA掃描。

-水蒸氣吸附行為顯示在整個相對濕度(RH)範圍0-80%中， <1 重量%之低的水吸收程度。根據Ph. Eur.標準，形式A1可歸類為微吸濕性。圖26顯示形式B1之水蒸氣吸附等溫線(25°C)。在來自SMS之DVS-1系統上獲得水蒸氣吸附等溫線。

-來自利用形式B1及B2含於不同溶劑中之二相混合物在室溫及50°C下進行之溶劑介導之競爭性漿液轉化實驗，清楚地顯示形式B1以消耗形式B2呈固態殘質產生，因此確認形式B1呈熱力上更穩定的游離鹼形式(參見實例6)。

-在USP磷酸鹽緩衝劑(pH 7.4)中在37°C下之溶解度測定為約50 $\mu\text{g/mL}$ (參見實例7)。

總之，形式B1顯示極佳的固態性質(良好的結晶度、僅微吸濕性、足夠的熱穩定性)，對於固體劑量調配物而言，其為有利的性

質。

而且，形式B1可視為游離鹼之熱力上穩定的晶型。

4.2 B1之製法

4.2.1 方法1

在RT下，將約260 g化合物C鹽酸鹽鹽分散於6.5 L水中，及攪拌5分鐘。在添加約598 mL NaOH水溶液(1 N)之後，形成稠懸浮液。進一步攪拌懸浮液約10分鐘，然後添加約2.6 L乙酸乙酯。在RT下，進一步攪拌分散液20分鐘，及隨後過濾及利用約260 mL水洗滌兩次。接著在40°C 真空乾燥所得過濾殘質整夜。

4.2.2 方法2

在RT下，將約20 mg化合物C形式B1分散於1 mL 2-丙醇中。將分散液加熱至60°C，產生澄清溶液，其進一步在0.2 μ m針筒過濾器中過濾。接著將澄清溫溶液依0.1°C/min冷卻至4°C，產生含有晶體之分散液。藉由從母液過濾分離出晶體，及在環境條件下敞開放置以蒸發殘留溶劑。

4.2.3 方法3

在RT下，將約20 mg化合物C形式B1分散於1 mL正丁醇中。將分散液加熱至60°C，產生澄清溶液，其進一步在0.2 μ m針筒過濾器中過濾。接著將澄清溫溶液依0.1°C/min冷卻至4°C，產生含有晶體之分散液。藉由從母液過濾分離出晶體，及在環境條件下敞開放置以蒸發殘留溶劑。

4.2.4 方法4

在RT，將約20 mg化合物C形式B1分散於2 mL甲基乙基酮中。將分散液加熱至60°C，產生澄清溶液，其進一步在0.2 μ m針筒過濾器中過濾。接著將澄清溫溶液依0.1°C/min冷卻至4°C，產生含有晶體之分散液。藉由從母液過濾分離出晶體，及在環境條件下敞開放置以蒸發

殘留溶劑。

5. 游離鹼形式B2

5.1 形式B2之特徵分析

5.1.1 X射線粉末繞射法

按照歐洲藥典第6版第2.9.33章中所述之標準技術，在301 K獲得形式B2之粉末X射線繞射圖，其係如圖27所示。

表XVII提供來自於該圖之特徵性X射線峰的列表：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	5.8
2	8.7
3	10.9
4	11.6
5	15.6
6	15.9
7	17.4
8	18.2
9	18.8
10	19.2
11	19.8
12	20.2
13	20.7
14	21.3
15	22.3
16	22.9

17	23.3
18	23.6
19	24.6
20	25.0
21	26.0
22	30.0

表XVII列出來自表XVI之最顯著的X射線峰：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α_1 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	8.7
2	15.9
3	17.4
4	18.2
5	18.8
6	19.2
7	21.3
8	22.3
9	23.3
10	26.0

因此，在一個較佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表XVII提供之特徵峰的晶型B2。

在一個更佳態樣中，本發明係關於在 2θ 角具有表XVIII提供之特徵峰的形式B2。

由形式B2之X射線粉末數據計算X射線結構數據，其係如圖28所示。

形式B2以具有在301 K下 $a = 11.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 92.2 \pm 0.5^\circ$ 、 $\beta = 101.3 \pm 0.5^\circ$ 、 $\gamma = 102.9 \pm 0.5^\circ$ 之晶格參數的對掌性三斜空間群P1中結晶。從晶體結構可明瞭形式B2代表無水形式。

在一個具體態樣中，本發明係關於特徵在於該等晶體參數之化合物C的游離鹼的晶型。

5.1.2 振動光譜法

藉由紅外線及拉曼光譜法可進一步分析形式B2之特徵。按照歐洲藥典第6版第2.02.24及2.02.48章中所述之標準技術獲得FT-拉曼及FT-IR光譜。爲了測量FT-IR及FT-拉曼光譜，使用布魯克Vector 22及布魯克RFS 100光譜儀。利用布魯克OPUS軟體，基線校正FT-IR光譜及FT-拉曼光譜。

利用KBr丸粒作爲樣本製備技術獲得FT-IR光譜。圖29顯示FT-IR光譜，如下給出譜帶位置。

形式B2 IR譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)

3287 cm^{-1} (m)、 2893 cm^{-1} (w)、 1646 cm^{-1} (m)、 1603 cm^{-1} (s)、 1586 cm^{-1} (s)、 1554 cm^{-1} (s)、 1518 cm^{-1} (s)、 1422 cm^{-1} (m)、 1401 cm^{-1} (m)、 1333 cm^{-1} (s)、 1227 cm^{-1} (m)、 1106 cm^{-1} (m)、 1062 cm^{-1} (m)、 1023 cm^{-1} (m)

*「s」 = 強(透射率 $\leq 50\%$)，「m」 = 中等 ($50\% < \text{透射率} \leq 70\%$)，「w」 = 弱 (透射率 $> 70\%$)

圖30顯示FT-拉曼光譜，由其可得出以下譜帶位置。

形式B2拉曼譜帶位置($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ，相對強度*)：

3074 cm^{-1} (w)、 2915 cm^{-1} (w)、 1607 cm^{-1} (s)、 1555 cm^{-1} (m)、 1322 cm^{-1} (m)、 1255 cm^{-1} (m)、 1228 cm^{-1} (m)、 1137 cm^{-1} (m)、 1079 cm^{-1} (m)、 941 cm^{-1} (w)、 787 cm^{-1} (w)、 630 cm^{-1} (w)、 527 cm^{-1} (w)

* 「s」 = 強(相對拉曼強度 ≥ 0.1)，「m」 = 中等 ($0.1 >$ 相對拉曼強度 ≥ 0.02)，「w」 = 弱 (相對拉曼強度 < 0.02)

5.1.3 其他分析方法

可顯示形式B2為結晶無水形式，其可進一步藉由下列物理性質分析特徵：

-形式B2之熱行為可區分為兩種不同的形態類型，亦即其取決於各自的形式B2樣本之顆粒性質：

a) 形態類型1顯示在約145°C下之熔化峰，其與在約155°C下之即時再結晶重疊，及在約165°C下之再結晶相B1之後續熔化。在高達初始相之熔化溫度下，僅觀察到少量的重量損失。

b) 形態類型2顯示在約137°C下至形式B1之放熱相變，及在約166°C下之所形成相之後續熔化。在高達相變溫度下，僅觀察到少量的重量損失。

-在利用Mettler-Toledo DSC 821，在50 mL/min之氮氣淨化氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得如圖31及32顯示之形式B2類型1之DSC掃描。在利用Mettler-Toledo TGA 851，在50 mL/min之氮氣清除氣體下，依5 K/min之加熱速率，獲得如圖32及34顯示之形式B2類型2之TGA掃描。

-水蒸氣吸附行為顯示在相對濕度(RH)範圍0-80% RH中~1重量%之低水吸收程度，及在升高之RH下略微增加的水吸收。根據Ph. Eur. 標準，形式B2可歸類為微吸濕性。以下顯示形式B2之水蒸氣吸附等溫線(25°C)。在來自SMS之DVS-1系統上獲得水蒸氣吸附等溫線。

-在USP磷酸鹽緩衝劑(pH 7.4)中在37°C下之溶解度測定為約70 µg/mL(參見實例7)。

總之，形式B2顯示良好的固態性質(結晶度、微吸濕性、足夠的熱穩定性)，對於固體劑量調配物，其為有利的性質。

S

5.2 B2之製法

5.2.1 方法1

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約1 mL甲苯:乙醇(1:1，v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 μm 針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勺將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.2 方法2

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約1 mL甲苯:乙醇(1:1，v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 μm 針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勺將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.3 方法3

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約2.5 mL甲苯:丙酮(1:1，v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 μm 針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勺將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.4 方法4

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約4 mL甲苯:甲基乙基酮(1:1，v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 μm 針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勺將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.5 方法5

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約8.5 mL甲苯:乙酸乙酯(1:1，v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 μm 針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勺將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.6 方法6

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約10.5 mL甲苯:氯仿(1:1, v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 µm針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勻將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.7 方法7

在50°C，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約2.5 mL甲苯:二噁烷(1:1, v:v)之二元混合物中。將溶液透過0.2 µm針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在50°C下敞開放置直到完成溶劑混合物之全部蒸發。利用刮勻將所得晶體緩和地分散於粉末中。

5.2.8 方法8

在環境條件(約23°C)下，將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於約4 mL甲苯(1:1, v:v)中。將溶液透過0.2 µm針筒過濾器過濾入4 mL玻璃小瓶中，及在環境條件下敞開放置直到完成溶劑之全部蒸發。利用刮勻將所得晶體緩和地分散於粉末中。

6. 利用形式B1 + B2之二元相混合物之溶劑介導的競爭性漿液轉化實驗

將約10 mg化合物C(游離鹼)晶型B1及約5 mg化合物C(游離鹼)晶型B2分散於含於4 mL玻璃小瓶中之200-1000 µL溶劑中。將經PTFE塗佈之磁性攪拌棒插入分散液中，及利用包含隔膜之螺帽緊密地密封小瓶。在環境條件(~23°C)及50°C下分別利用磁性攪拌器攪拌分散液5天。接著在沃特曼(Whatman)濾紙中真空過濾分散液，及藉由X射線繞射法分析收集之過濾殘質的最初使用之物質的同一性。

以下概括來自競爭性漿液轉化實驗的結果。

二元混合物 B1:B2 (約 2:1 , wt/wt) , 其 在如下各者中漿液化 5天	RT	50°C
水	B1	B1
2-丙醇	B1	B1
乙醇	B1	B1
THF	B1	B1
丙酮	B1	B1
乙腈	B1	B1
乙酸乙酯	B1	B1
MTBE	B1	B1
氯仿	B1	B1
正己烷	B1	B1

可清楚地看出，形式B1在以含有B2之混合物開始的所有競爭性漿液轉化實驗中呈固態殘質產生，此清楚地顯示形式B1在介於RT與50°C之間呈更穩定的形式。

7.形式B1及B2在水中之熱動力學溶解度的測定

將約17 mg化合物C(游離鹼)晶型B1溶於含於沃特曼Uniprep非針筒過濾器小瓶中之2 mL USP磷酸鹽緩衝劑(pH 7.4)，呈兩重複製備。

將17 mg化合物C(游離鹼)晶型B2溶於含於Whatman Uniprep非針筒過濾器小瓶中之2 mL USP磷酸鹽緩衝劑(pH 7.4)，呈兩重複製備。

在37°C攪拌所有分散液24小時。接著，經由Uniprep小瓶之內部過濾器過濾分散液，及藉由HPLC分析澄清濾液的化合物C的溶解數量。

藉由X射線繞射法，分析固態殘質的最初使用之物質的同一性。

以下概括來自溶解度測定的結果。

研究形式	溶解度($\mu\text{g/mL}$)	固態殘質
游離鹼形式B1	#1 : 49 #2 : 56	#1 + #2 : 游離鹼形式B1
游離鹼形式B2	#1 : 71 #2 : 67	#1 + #2 : 游離鹼形式B1

儘管形式B2之兩份製劑在於PBS緩衝劑中長期漿液化時經歷相轉化為形式B1，可清楚地看出，形式B2相比形式B1表現增加的超飽和溶解度。

8. 化合物C之游離鹼的溶劑化物

除了上述形式B1及B2之外，亦識別一系列C之游離鹼的溶劑化物形式，在物理性質方面不進一步對其分析特徵。

8.1 乙酸溶劑化物形式B-S1

由圖36所示之形式B-S1的粉末X射線繞射圖，獲得下列峰-表XIX：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu- $K\alpha_1$ 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	8.0
2	18.9
3	20.2
4	20.9
5	21.4
6	21.6
7	22.2

8	23.2
9	23.3
10	23.7
11	24.1
12	24.4
13	24.6
14	24.8
15	25.4
16	26.5
17	26.6

8.2 二噁烷溶劑化物形式B-S2

由圖37所示之形式B-S2的X射線粉末繞射圖，獲得下列峰-表

XX：

序號	$^{\circ}2\theta$ (Cu-K α , 輻射) $\pm$ 0.2 $^{\circ}$
1	4.0
2	5.8
3	8.7
4	15.4
5	15.7
6	17.4
7	17.9
8	18.8
9	19.0
10	19.6

11	20.8
12	21.2
13	21.7
14	21.9
15	22.4
16	23.0
17	23.7
18	24.2
19	25.4
20	27.1
21	27.3

9. HCl鹽形式相對於游離鹼之溶解度測定

將約10 mg化合物鹽酸鹽鹽形式A1分散於含於沃特曼Uniprep非針筒過濾器小瓶中之2 mL DI水。將約10 mg化合物鹽酸鹽鹽形式A2分散於含於沃特曼Uniprep非針筒過濾器小瓶中之2 mL DI水。將約10 mg化合物C游離鹼形式分散於含於沃特曼Uniprep非針筒過濾器小瓶中之2 mL DI水。

在37°C下攪拌所有分散液24小時。接著，經由Uniprep小瓶之內部過濾器過濾分散液，及藉由HPLC分析澄清濾液的化合物C的溶解數量。

藉由X射線繞射法，分析固態殘質的最初使用之物質的同一性。

以下概括來自溶解度測定的結果。

化合物	溶解度(mg/mL)	固態殘質
HCl鹽形式A1	2.8 (水)	游離鹼形式B1
	43.6 (0.1 N HCl)	HCl鹽形式A1
HCl鹽形式A2	2.5 (水)	游離鹼形式B1

	>20 (0.1 N HCl)	未獲得殘質
游離鹼形式B1	<0.1 (水)	游離鹼形式B1
	17.5 (0.1 N HCl)	HCl鹽形式A1

這兩種鹽酸鹽形式在0.1 N HCl及DI水中均表現比游離鹼顯著更高的溶解度。

10. HCl鹽形式相對於游離鹼之溶解度研究

分別精確地稱量約10 mg形式A1、A2或B1，在渦旋混合器中與2 g玻璃珠粒摻合。接著將摻合物放置在流通槽系統(Flow-Through-Cell system)之粉末槽中。在37°C，歷時30-60分鐘，以16 mL/min之恆定流率進行溶解研究。在第一段10分鐘以1分鐘間隔、在10-30分鐘以5分鐘間隔及在30-60分鐘以15分鐘間隔收集通過流通槽之溶解介質之流出份。藉由HPLC分析各流出份中之API溶解程度。在利用HCl鹽形式於pH 5.0及pH 6.8下之溶解實驗中，在HPLC分析之前添加硫酸，使所收集之溶解流出份中的最初澄清溶液中隨時間沉澱出的游離鹼流出份再次溶解。所有實驗均呈三重複製劑進行，以來自三重複製劑之平均值記錄結果，及以來自三重複製劑之單一標準偏差記錄誤差桿。圖38、39、40及41顯示來自API溶解研究的結果。

pH 1.2：

在30分鐘之後獲得下列溶解度%：

HCl鹽形式A1：100%

HCl鹽形式A2：99%

游離鹼形式B1：100%

pH 3.0：

在30分鐘之後獲得下列溶解度%：

HCl鹽形式A1：100%

HCl鹽形式A2：100%

游離鹼形式B1：83%

pH 5.0：

在30分鐘之後獲得下列溶解度%：

HCl鹽形式A1：97%

HCl鹽形式A2：98%

游離鹼形式B1：57%

pH 6.8：

在30分鐘之後獲得下列溶解度%：

HCl鹽形式A1：96%

HCl鹽形式A2：96%

游離鹼形式B1：52%

化合物C(包括任何鹽及溶劑化物)之所有固態形式，及文中所述之所有製造方法亦包括於本發明中並為其標的。

【符號說明】

無

發明摘要

公告本

※ 申請案號：102119003

※ 申請日：102.5.29

※IPC 分類：C07D213/81 (2006.01)
A61K31/44 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】

N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之
固態形式

SOLID STATE FORMS OF N-((S)-2,3-DIHYDROXY-PROPYL)-3-
(2-FLUORO-4-iodo-PHENYLAMINO)-ISONICOTINAMIDE

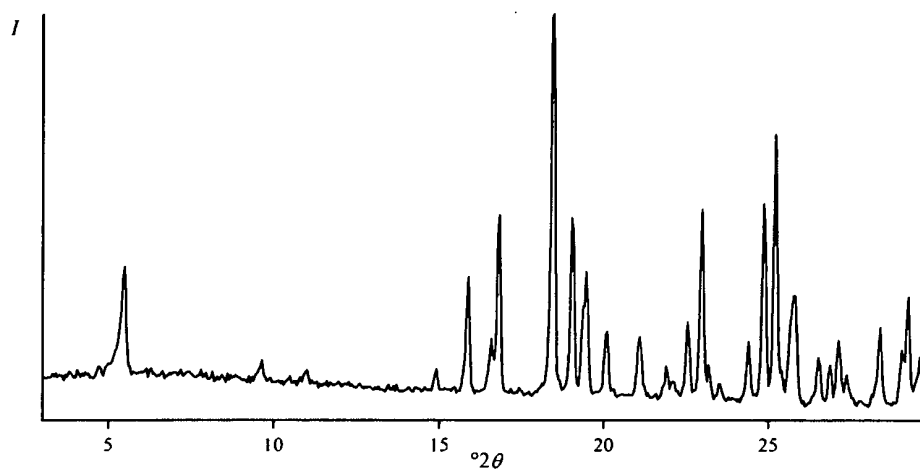
【中文】

本發明係關於N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-
異菸鹼醯胺之固態形式，其製備方法，及其醫療用途。

【英文】

The invention relates to solid state forms of N-((S)-2,3-Dihydroxy-propyl)-3-(2-fluoro-4-
iodo-phenylamino)-isonicotinamide, processes for their preparation, and medical uses
thereof.

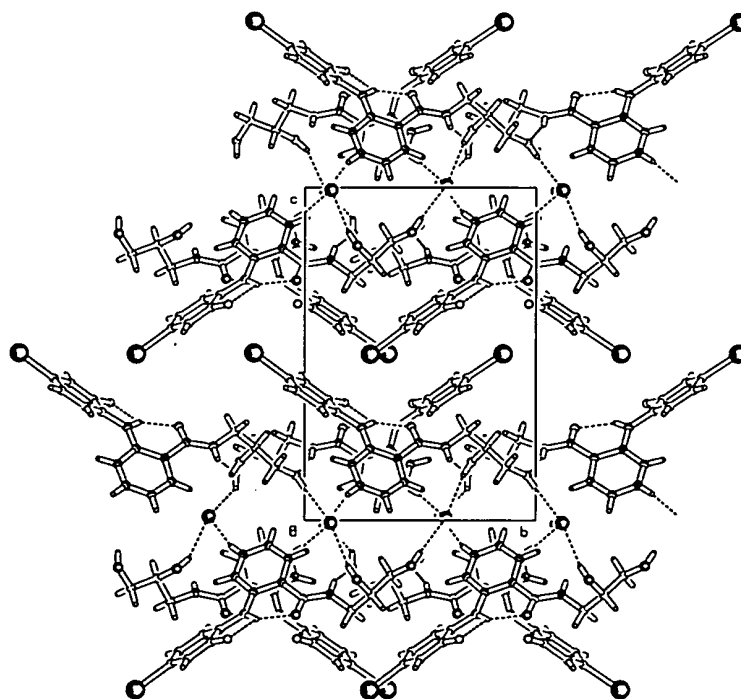
圖式



形式A1之粉末X射線繞射圖

(Cu-K α_1 輻射, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, Stoe StadiP 611 KL 繞射儀)

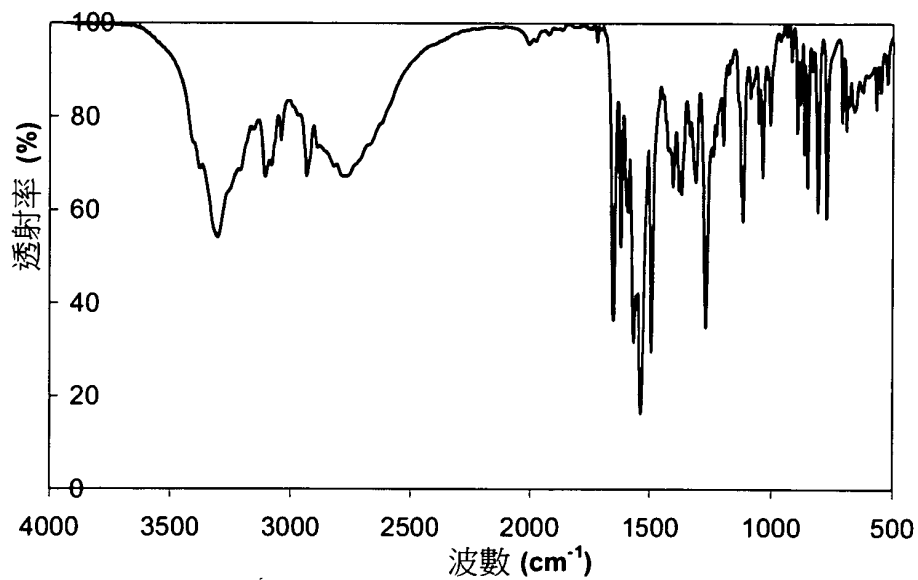
圖1



沿a軸所觀察之形式A1之單晶結構

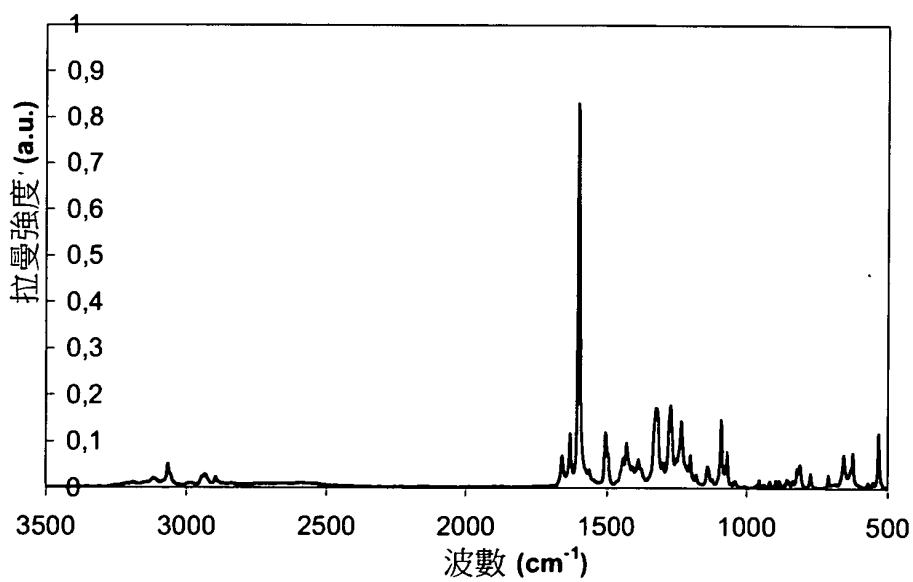
(來自Oxford Diffraction之裝配有石墨單色器及CCD偵測器的XCalibur繞射儀，其利用在301 K下之Mo K α 輻射)

圖2



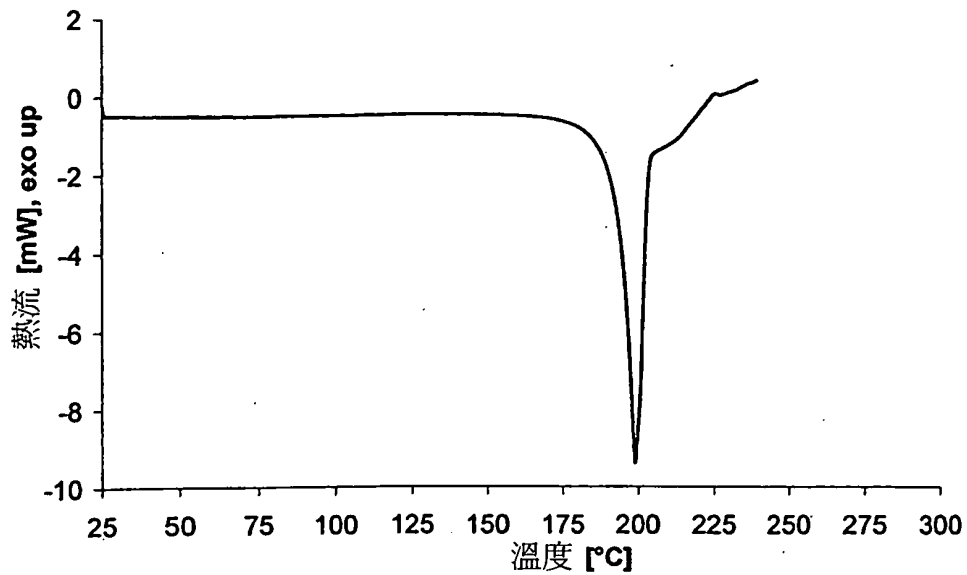
形式A1之FTIR光譜

圖3



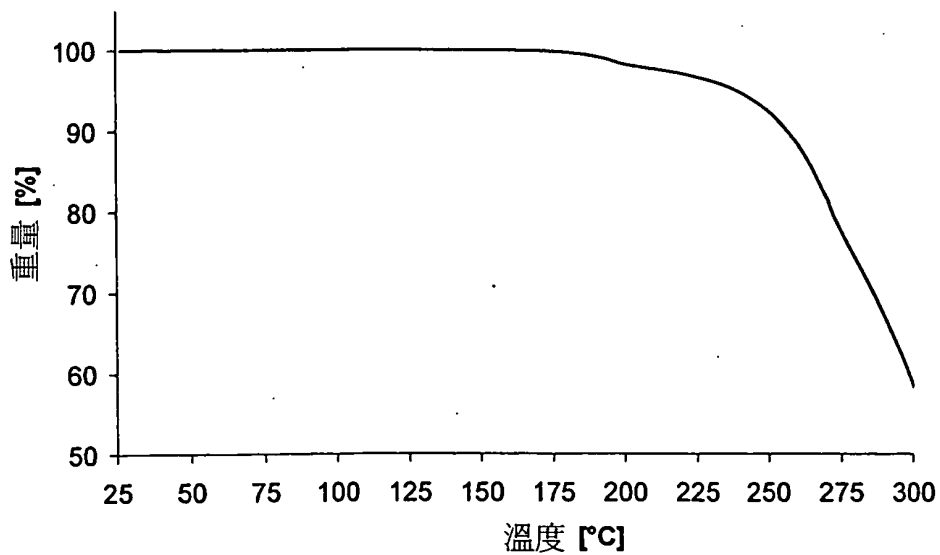
形式A1之FT拉曼光譜

圖4



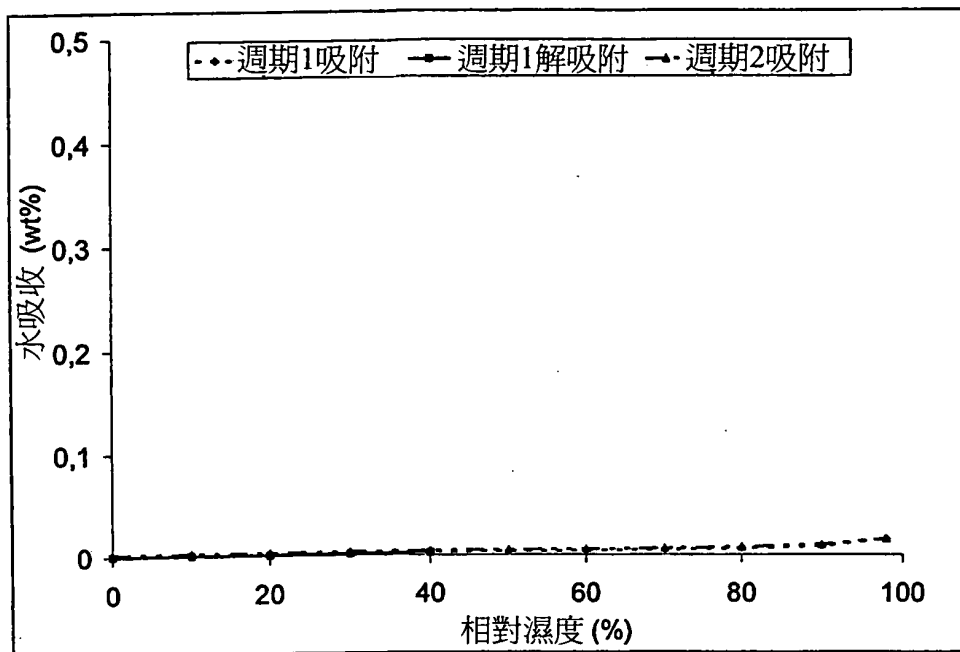
形式A1之DSC掃描

圖5



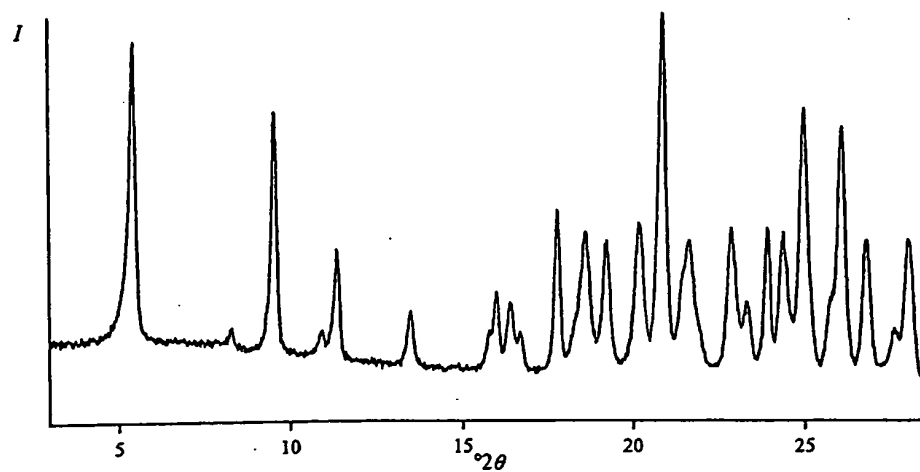
形式A1之TGA掃描

圖6



形式A1之水蒸氣吸附等溫線(25°C)

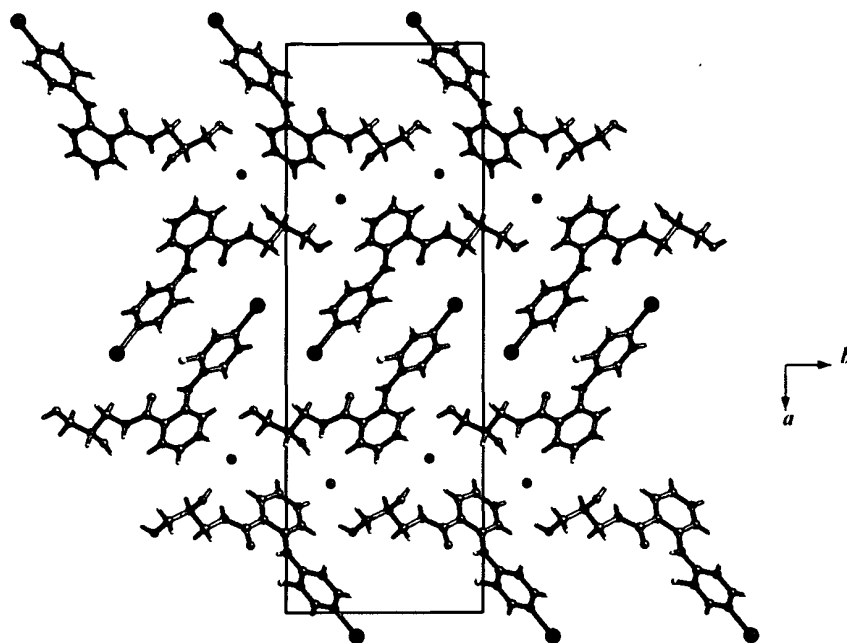
圖7



形式A2之粉末X射線繞射圖

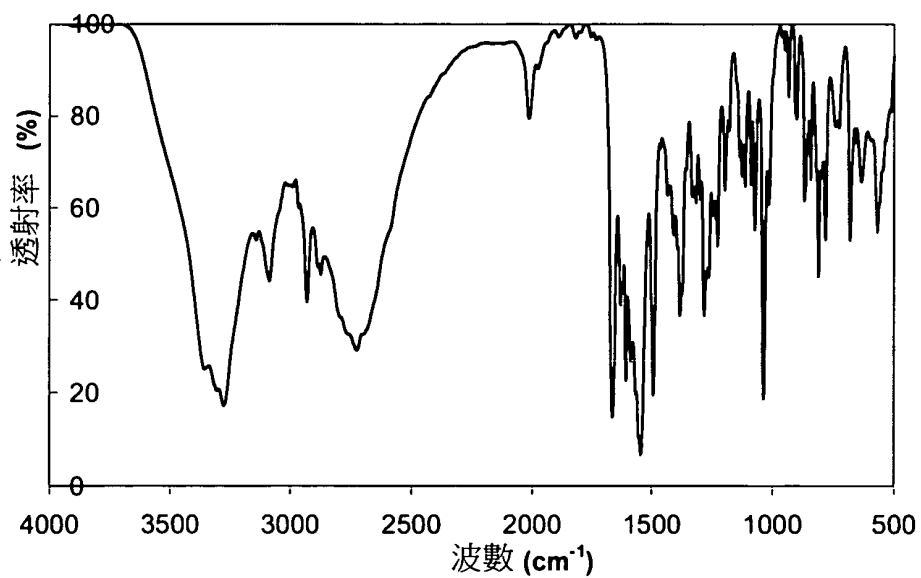
(Cu-K α_1 輻射, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, Stoe StadiP 611 KL 繞射儀)

圖8



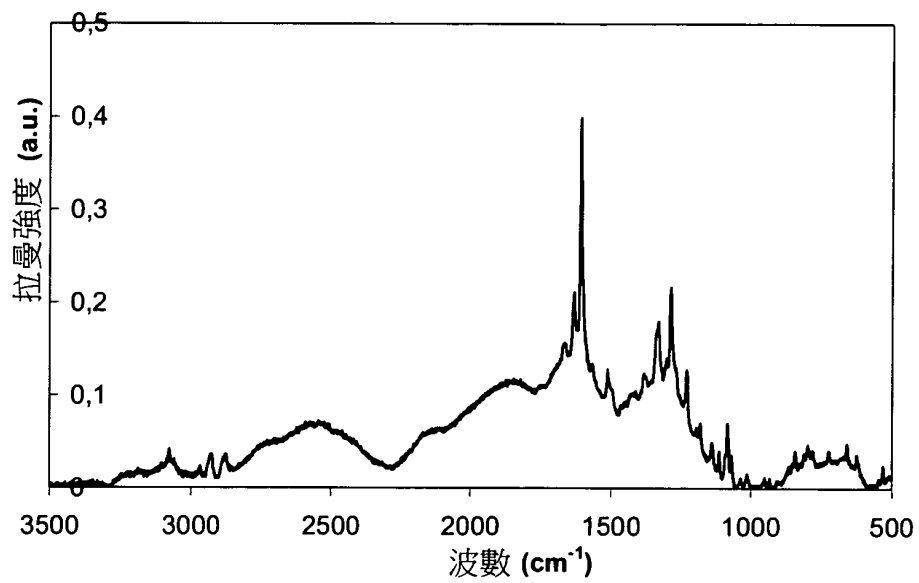
沿c軸所觀察之形式A2之晶體結構(由粉末數據計算)

圖9



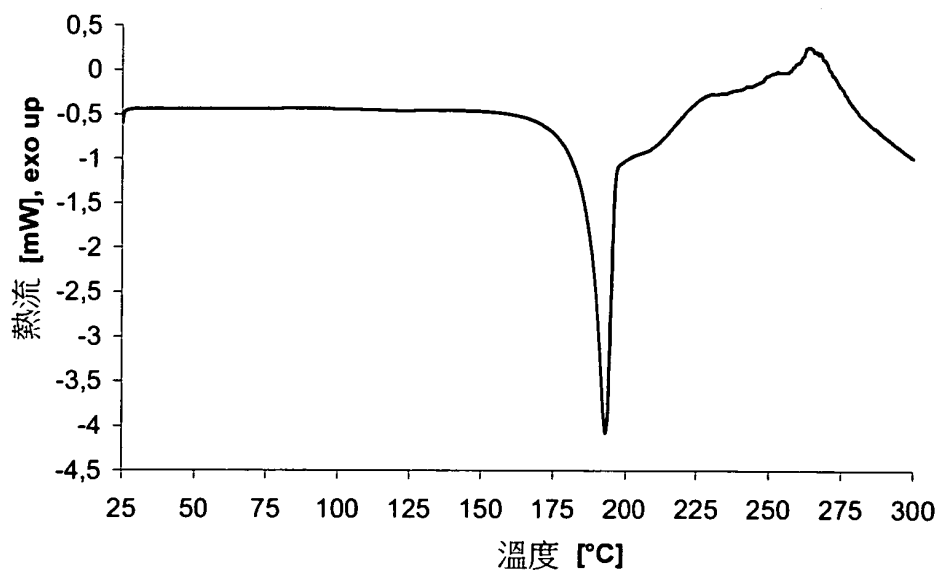
形式A2之FTIR光譜

圖10



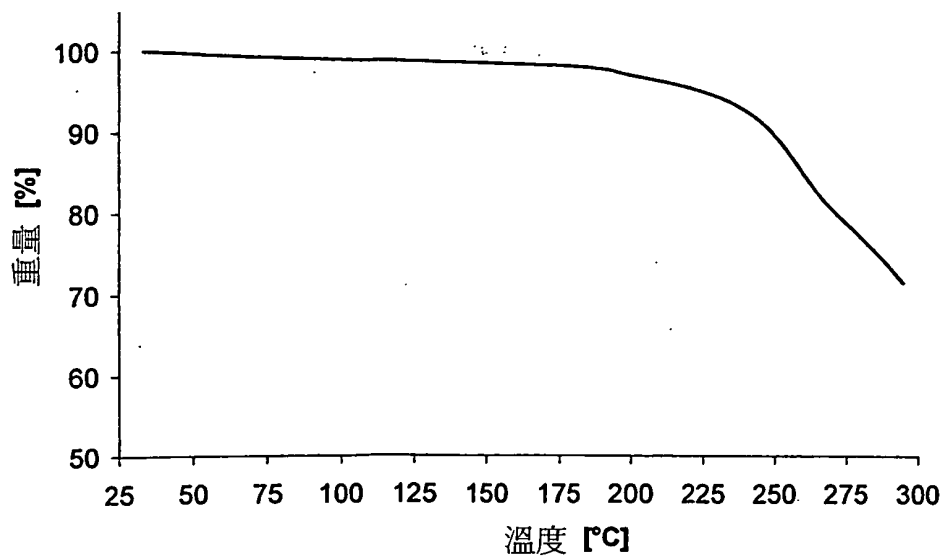
形式A2之FT拉曼光譜

圖11



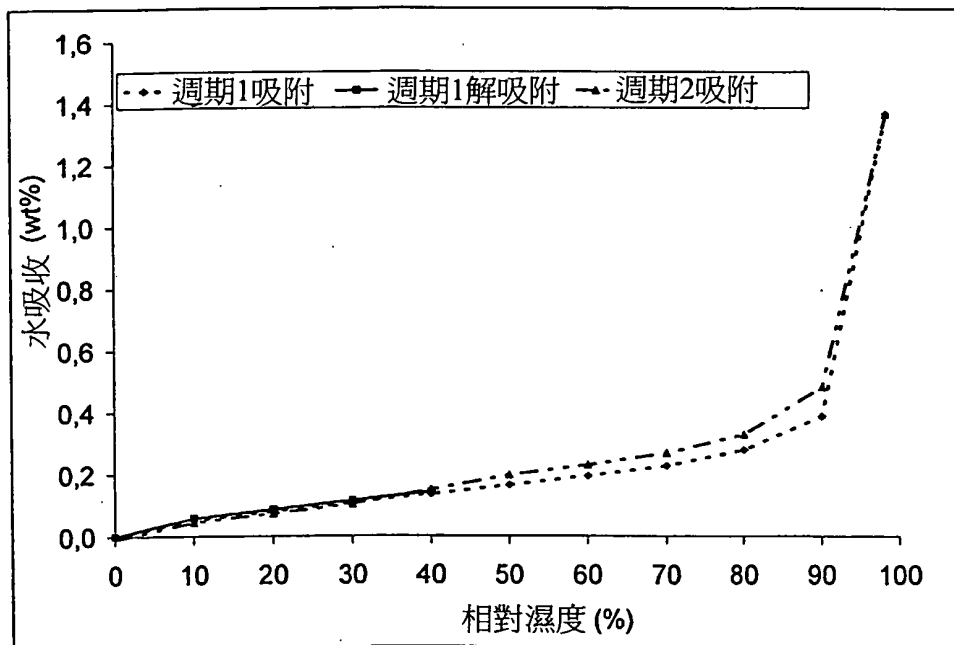
形式A2之DSC掃描

圖12



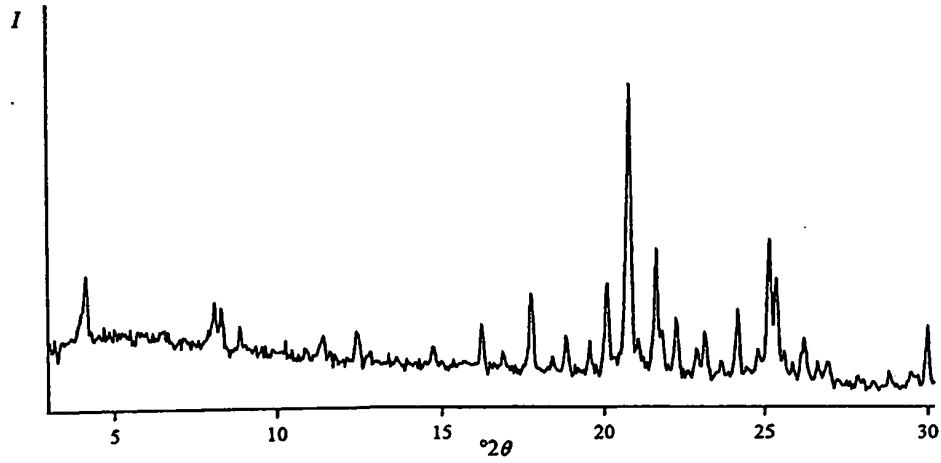
形式A2之TGA掃描

圖13



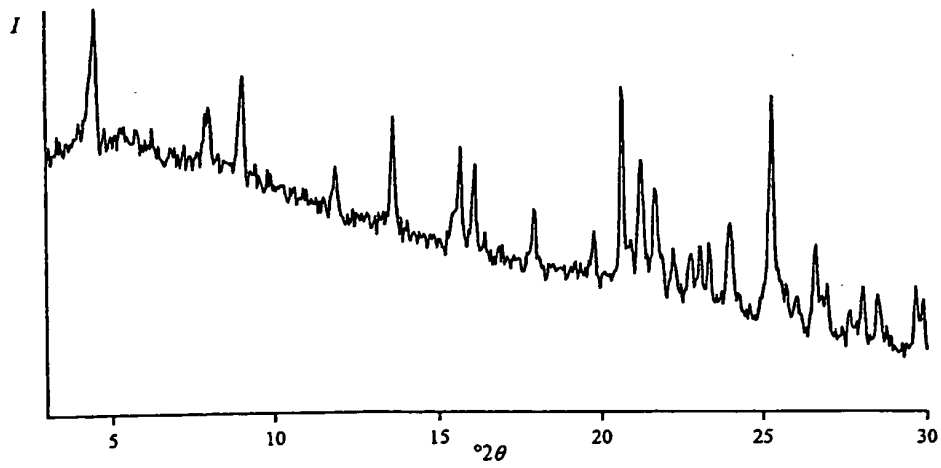
形式A2之水蒸氣吸附等溫線(25°C)

圖14



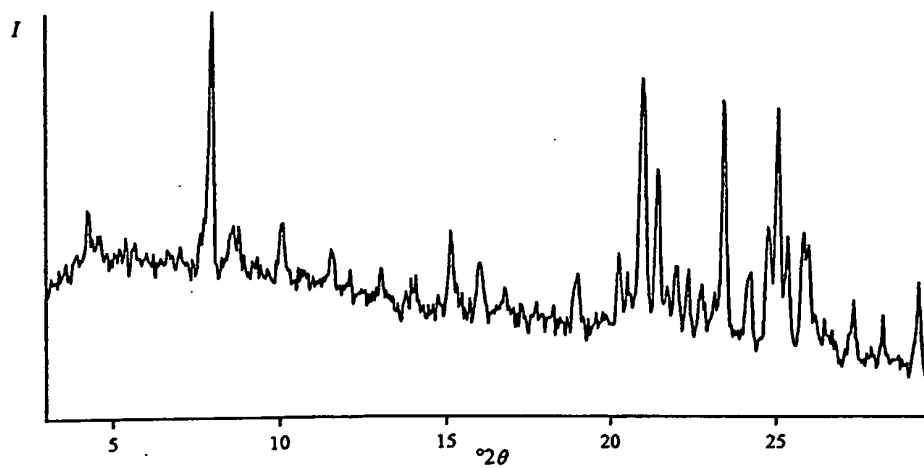
形式A-NF3之粉末X射線繞射圖

圖15



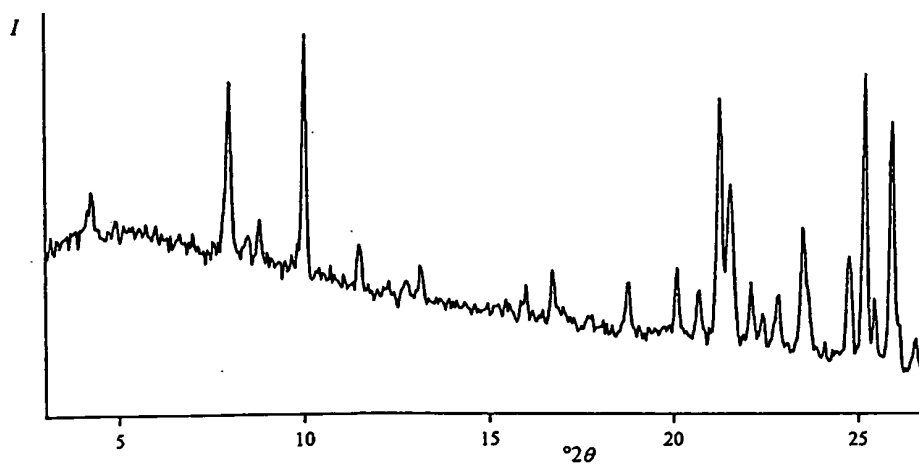
形式A-NF6之粉末X射線繞射圖

圖16



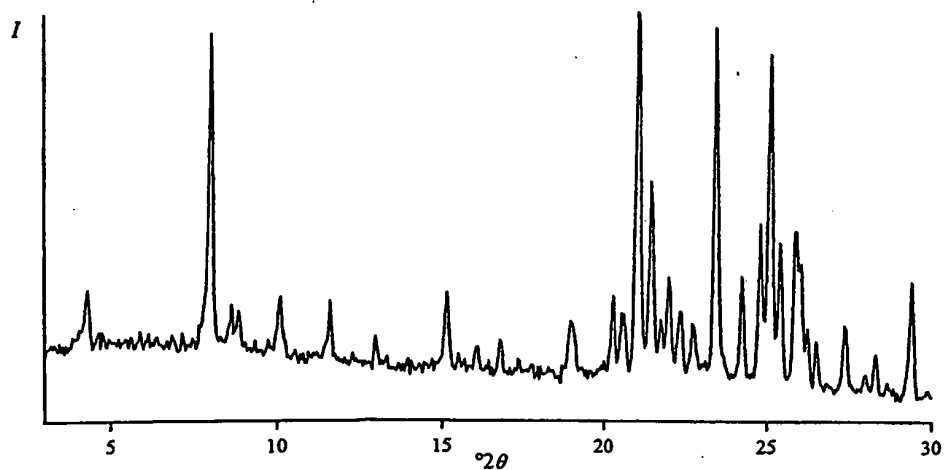
形式A-NF9之粉末X射線繞射圖

圖17



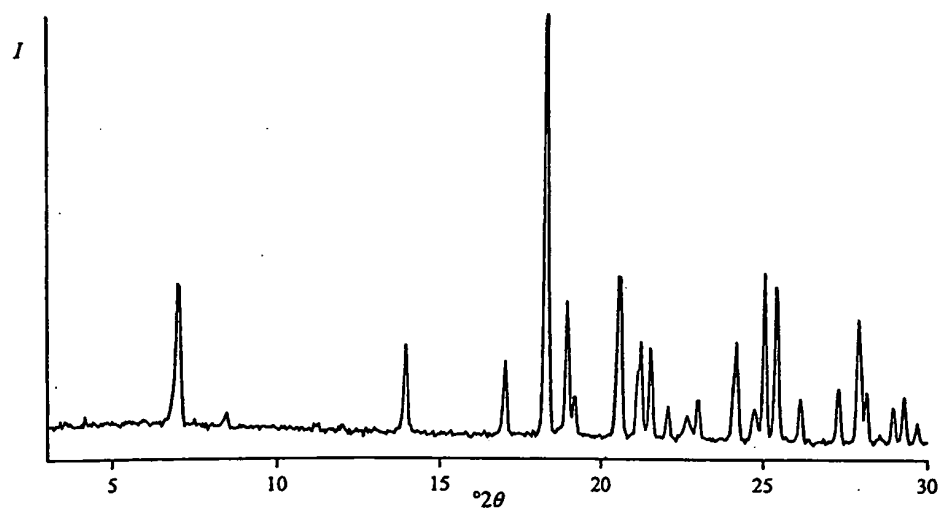
形式A-NF10之粉末X射線繞射圖

圖18



形式A-NF11之粉末X射線繞射圖

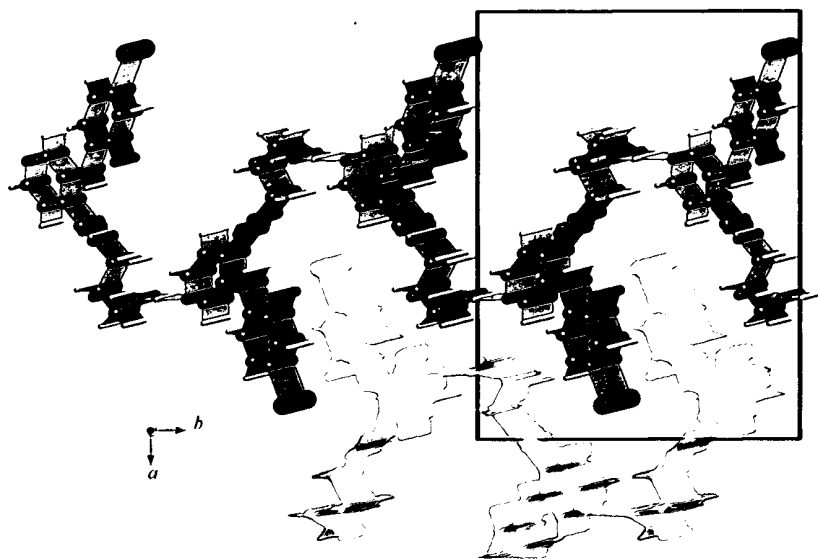
圖19



形式B1之粉末X射線繞射圖

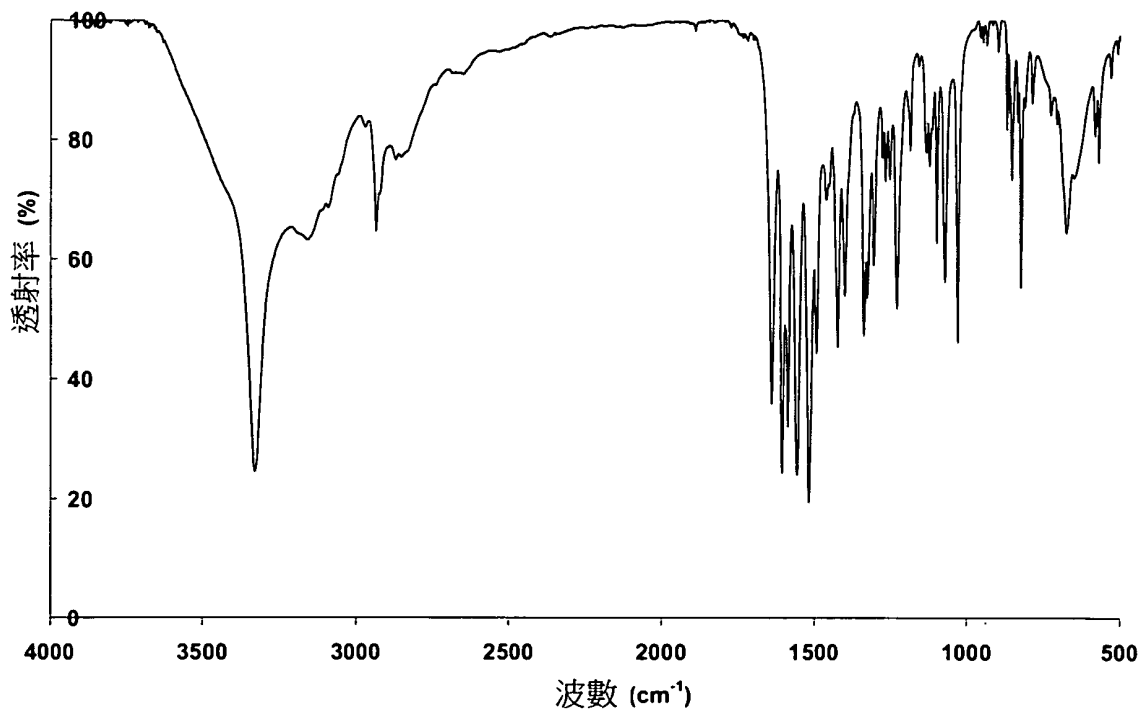
(Cu-K α_1 輻射 , $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, Stoe StadiP 611 KL 繞射儀)

圖20



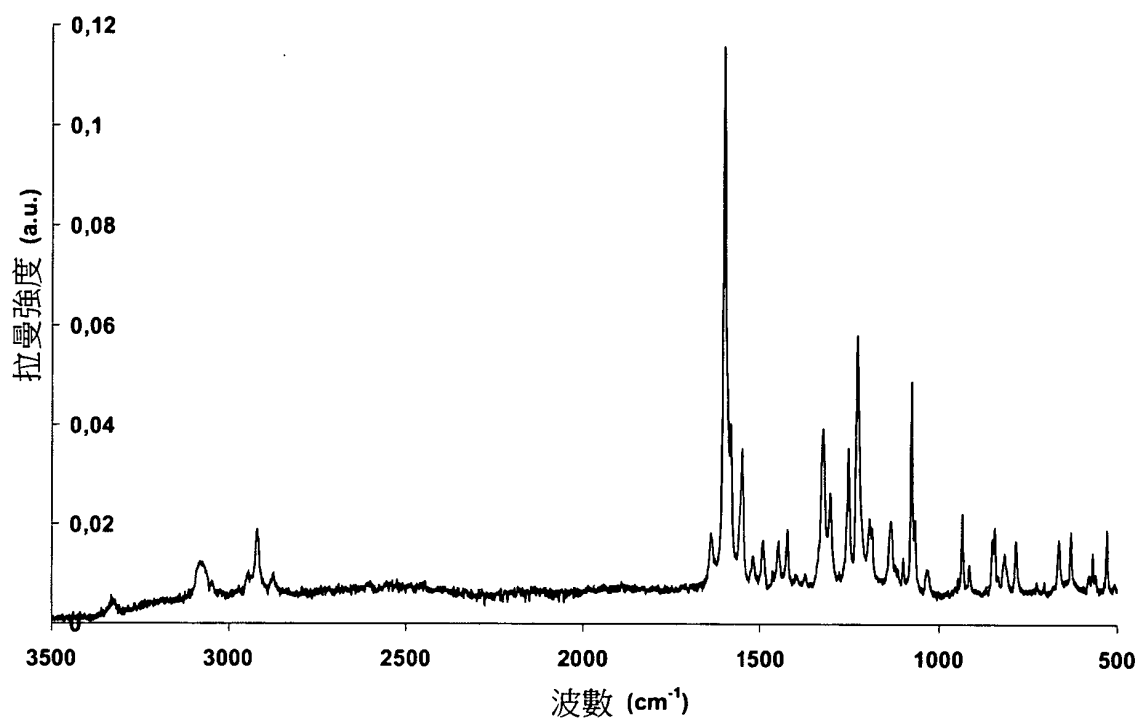
沿c軸之形式B1之晶體結構(由粉末數據計算)

圖21



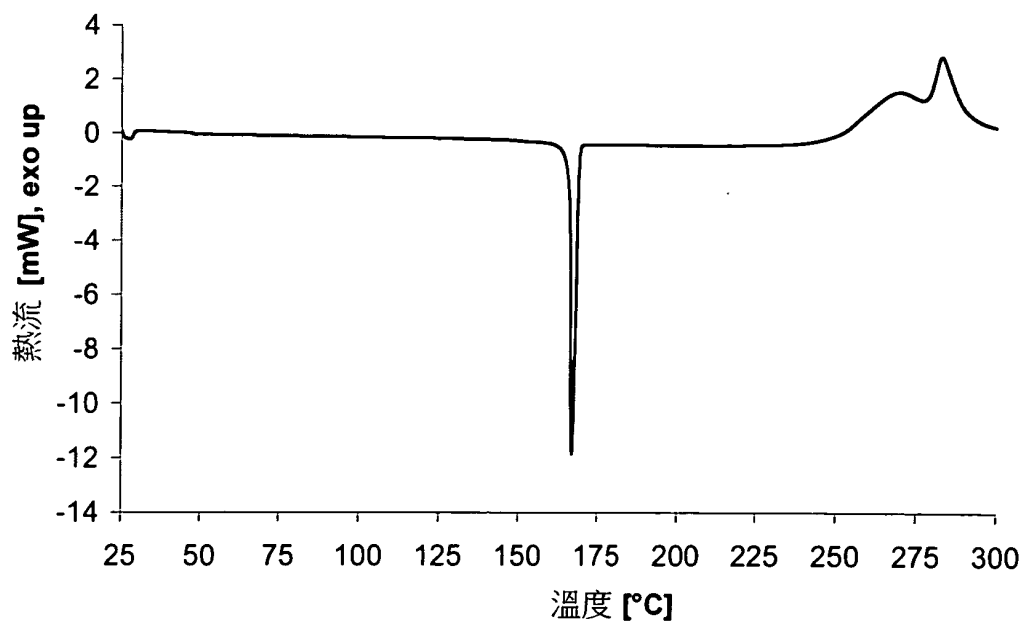
形式B1之FTIR光譜

圖22



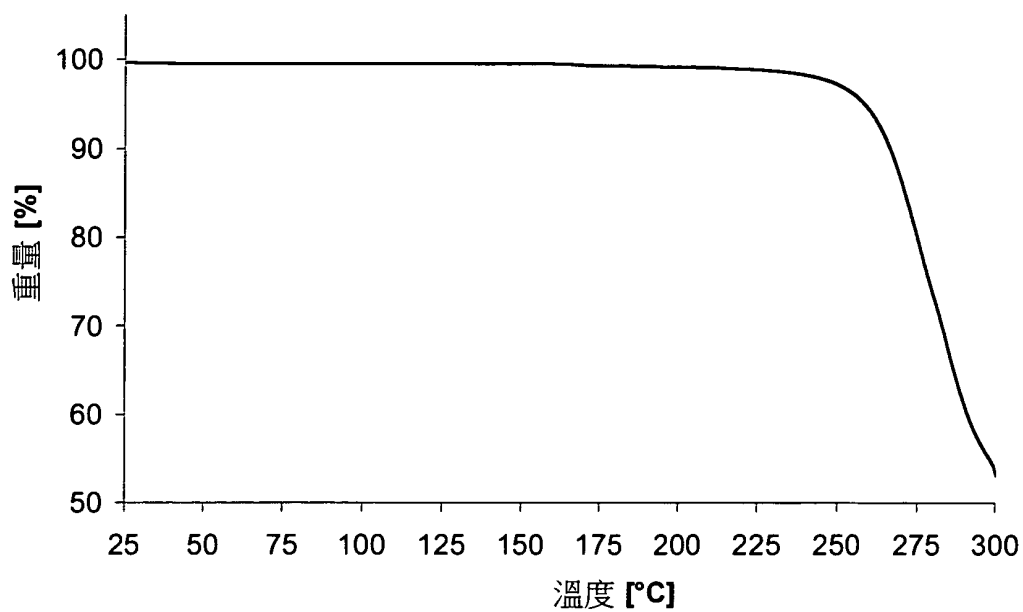
形式B1之FT拉曼光譜

圖23



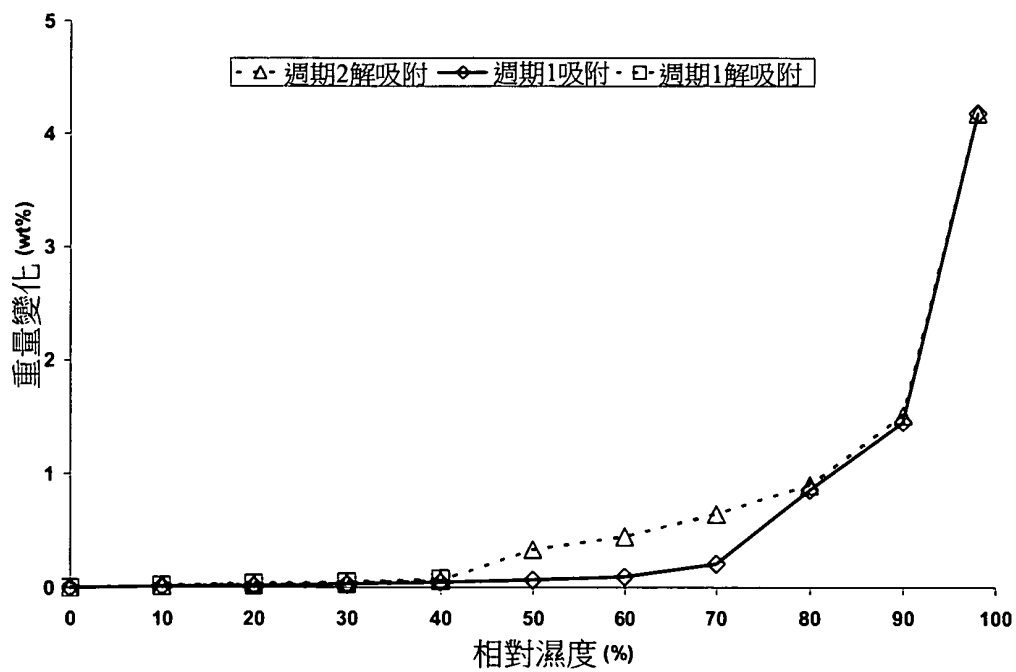
形式B1之DSC掃描

圖24



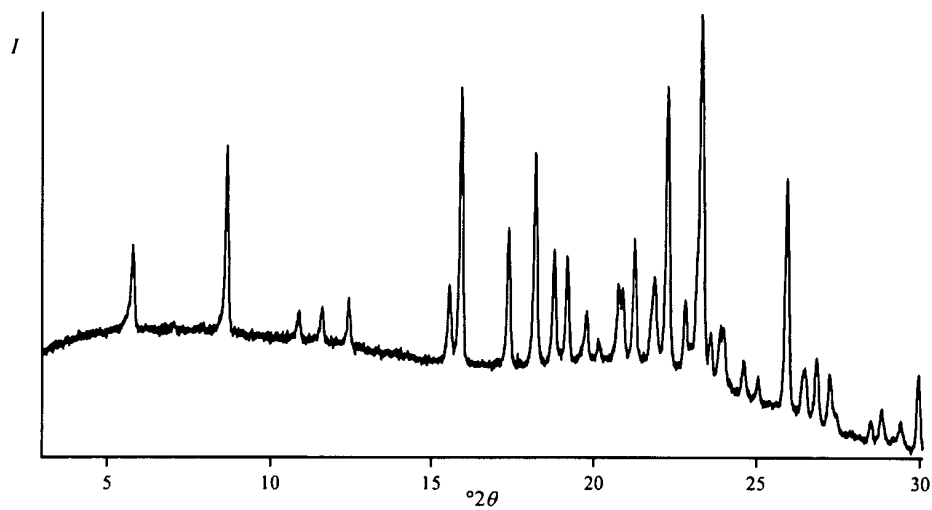
形式A2之TGA掃描

圖25



形式B1之水蒸氣吸附等溫線(25°C)

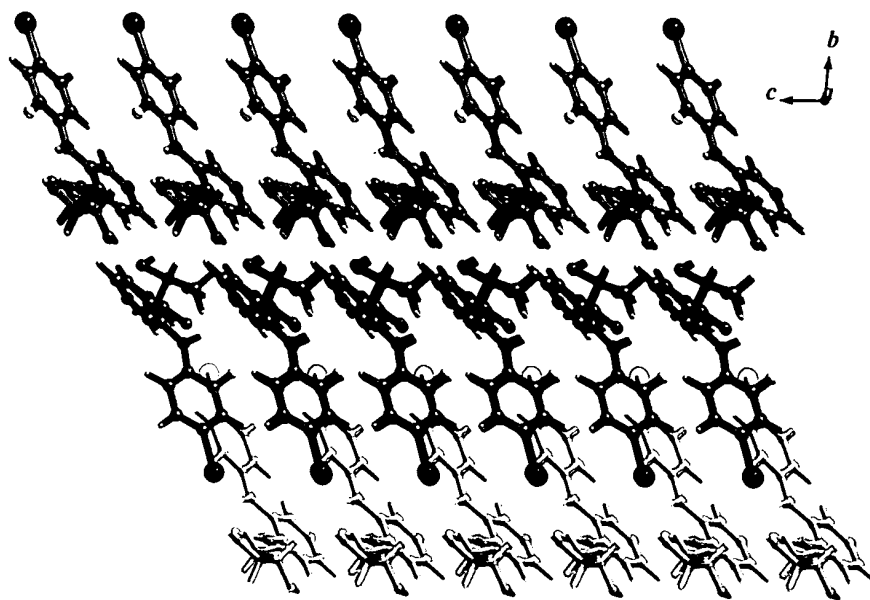
圖26



形式B2之粉末X射線繞射圖

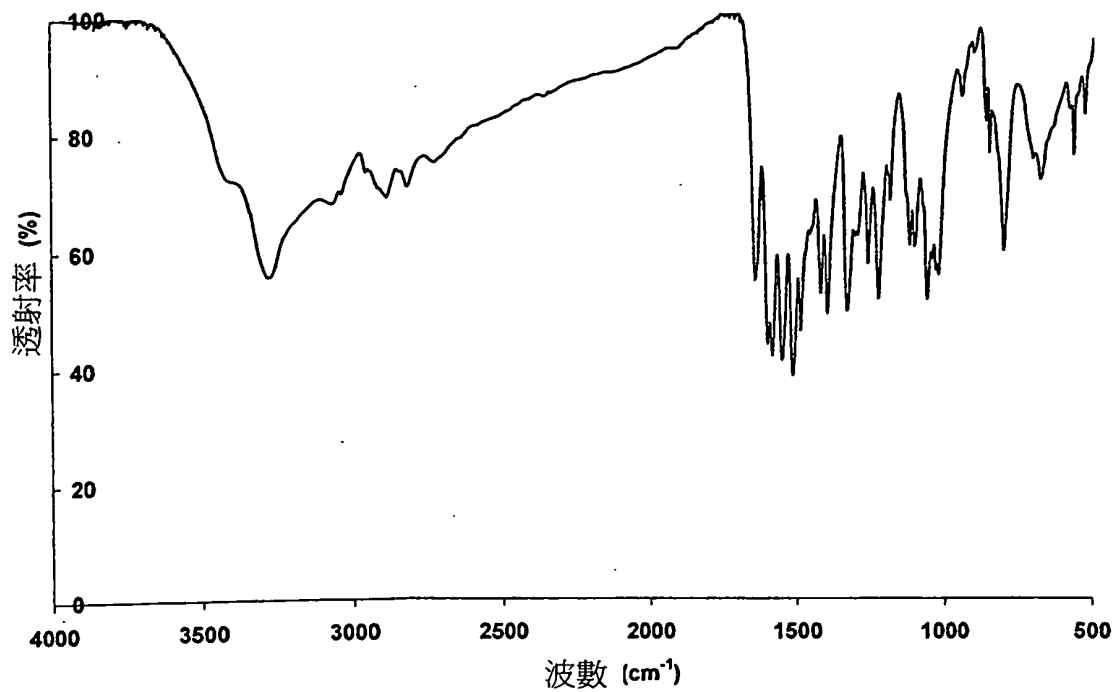
(Cu-K α_1 輻射, $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$, Stoe StadiP 611 KL 繞射儀)

圖27



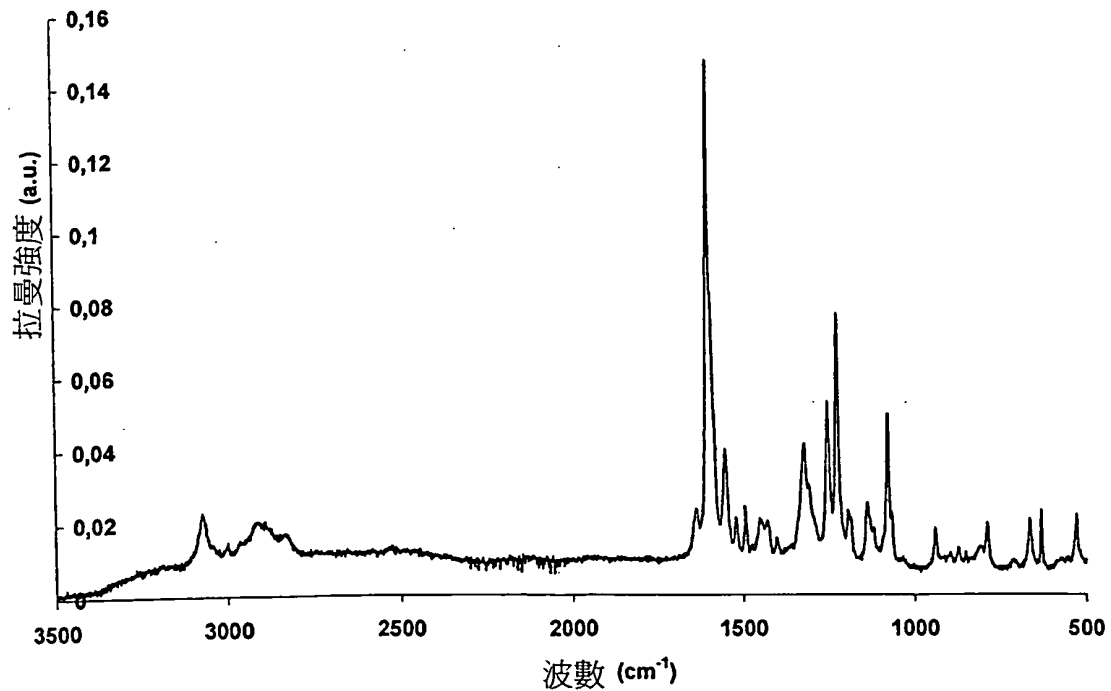
沿a軸觀察之形式A2之晶體結構(由粉末數據計算)

圖28



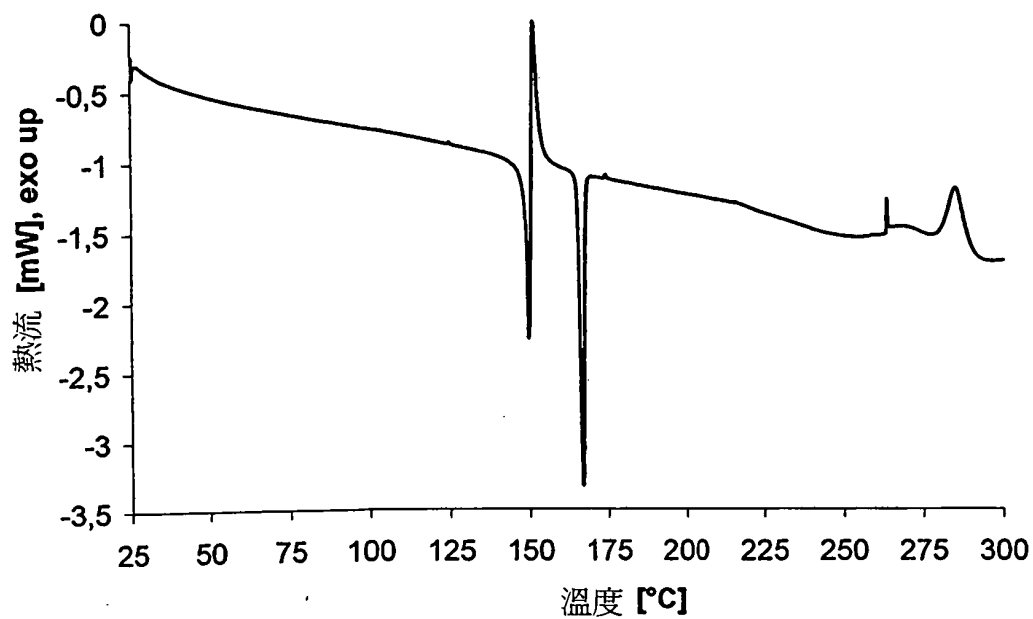
形式B2之FTIR光譜

圖29



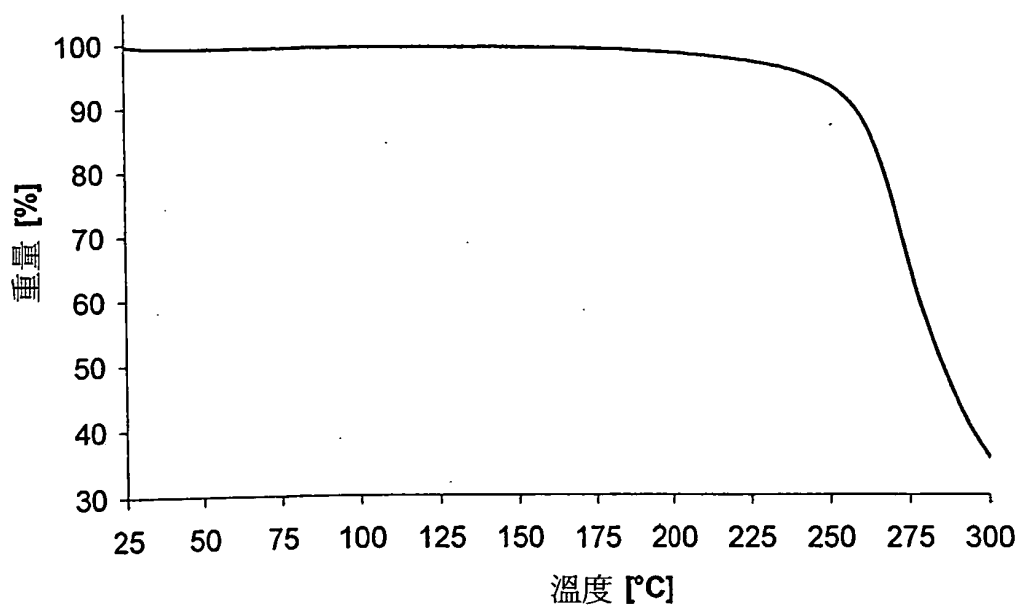
形式B2之FT拉曼光譜

圖30



形式B2之DSC掃描(類型1)

圖31



形式B2之TGA掃描(類型1)

圖32

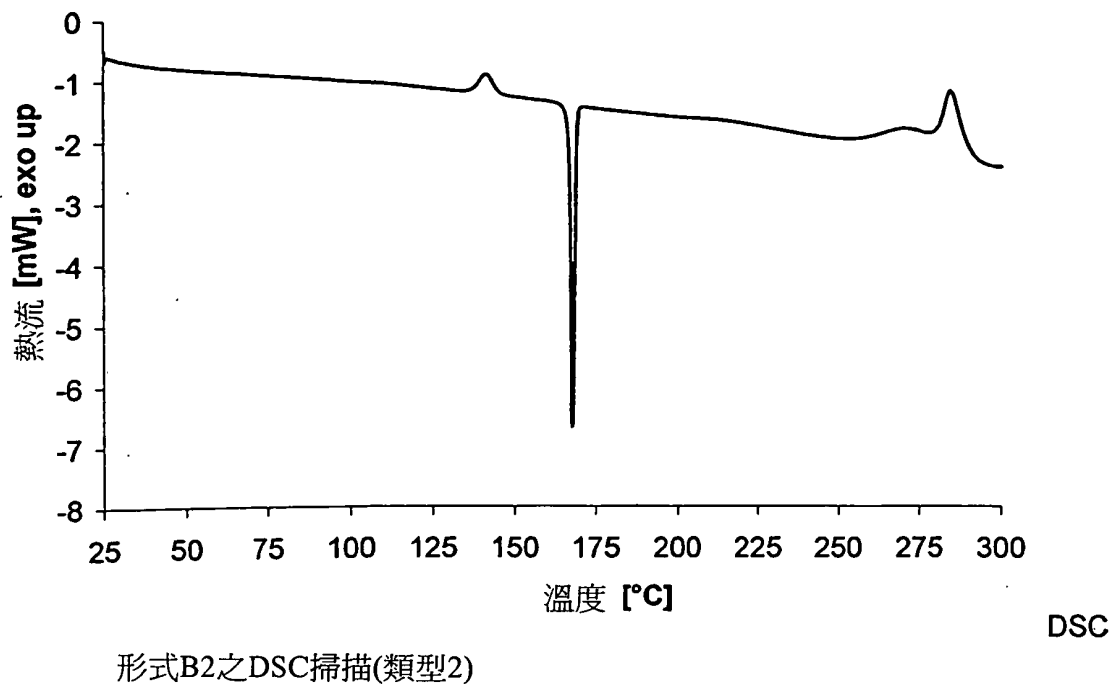


圖33

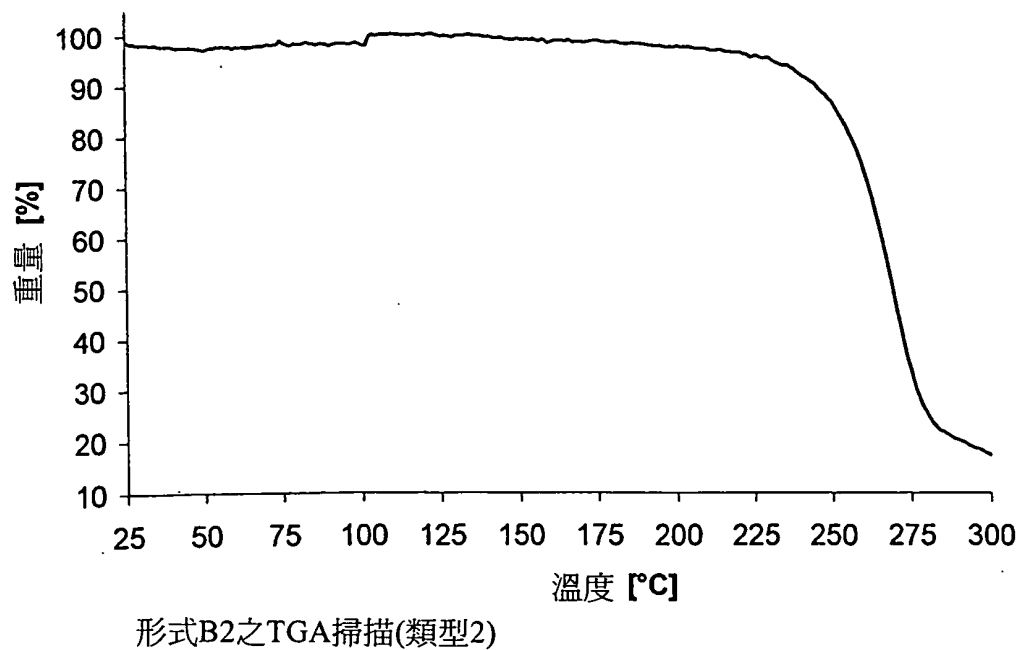
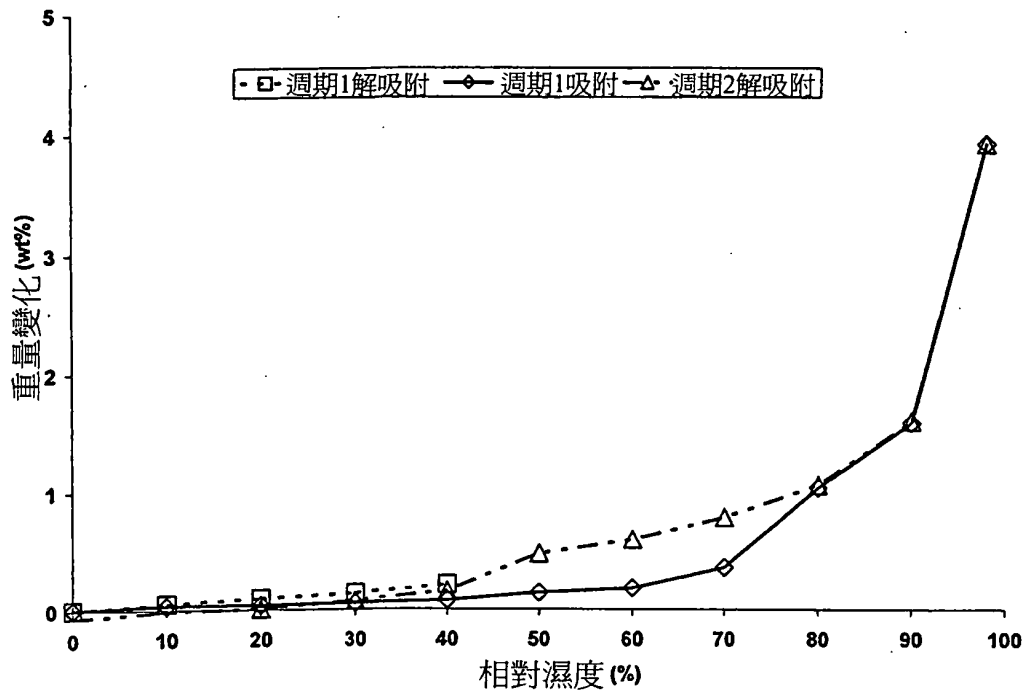
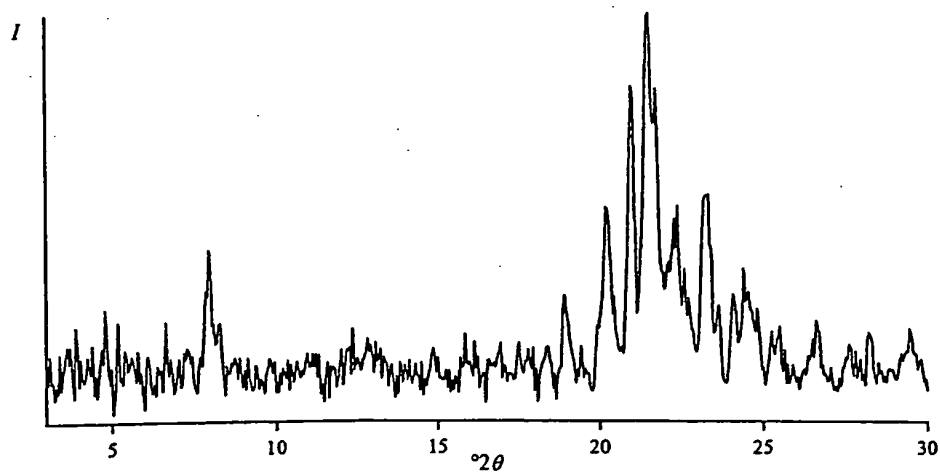


圖34



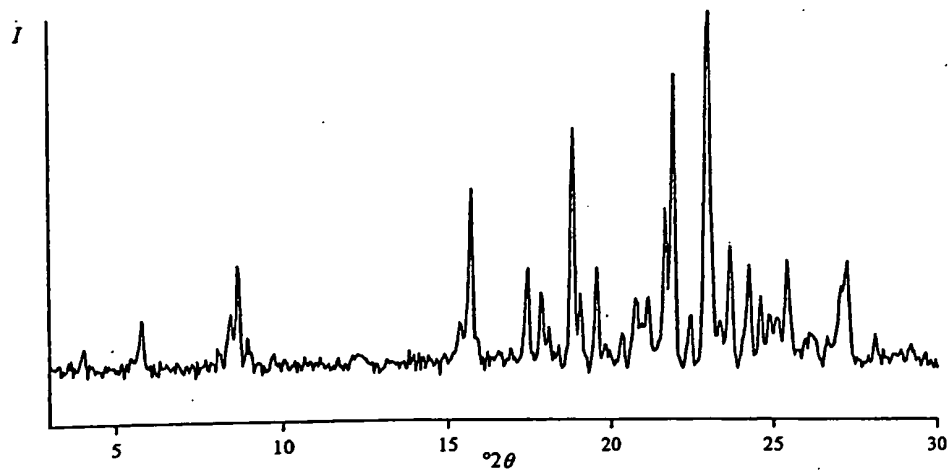
形式B2之水蒸氣吸附等溫線(25°C)

圖35



形式B-S1之粉末X射線繞射圖

圖36



形式B-S2之粉末X射線繞射圖

圖37

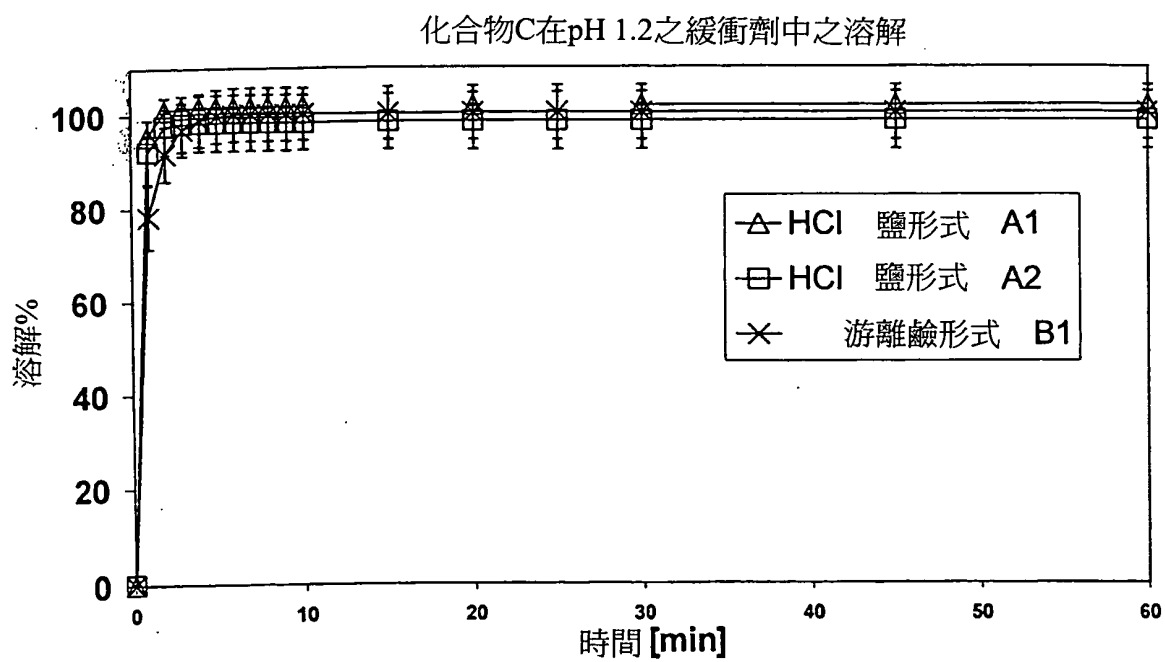


圖38

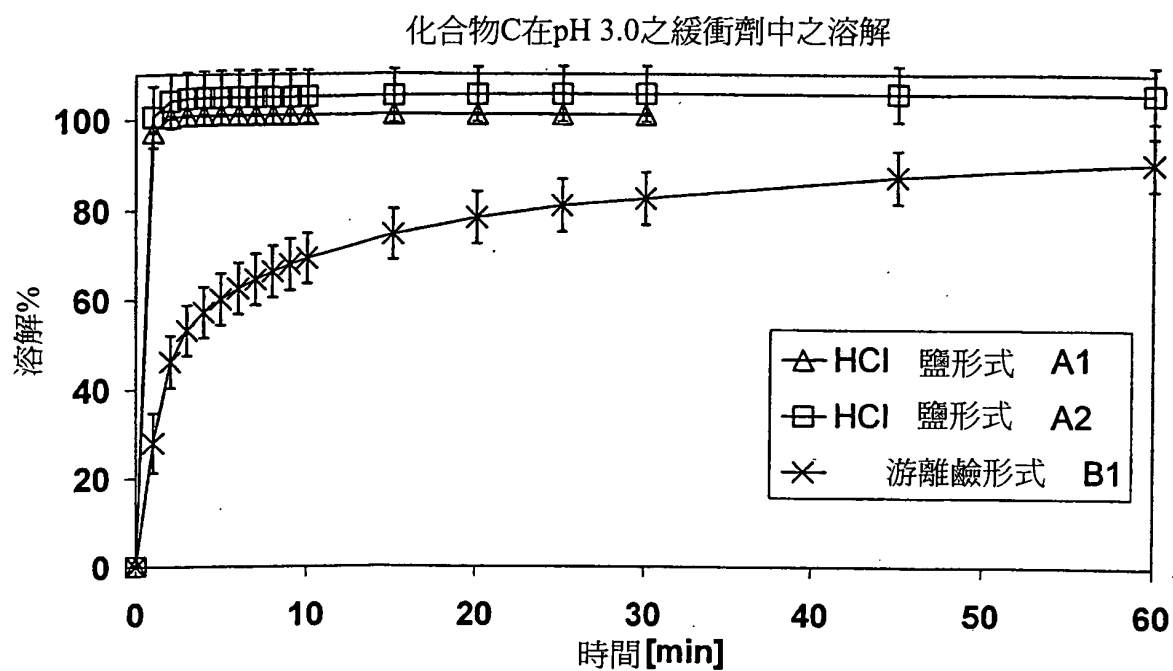


圖39

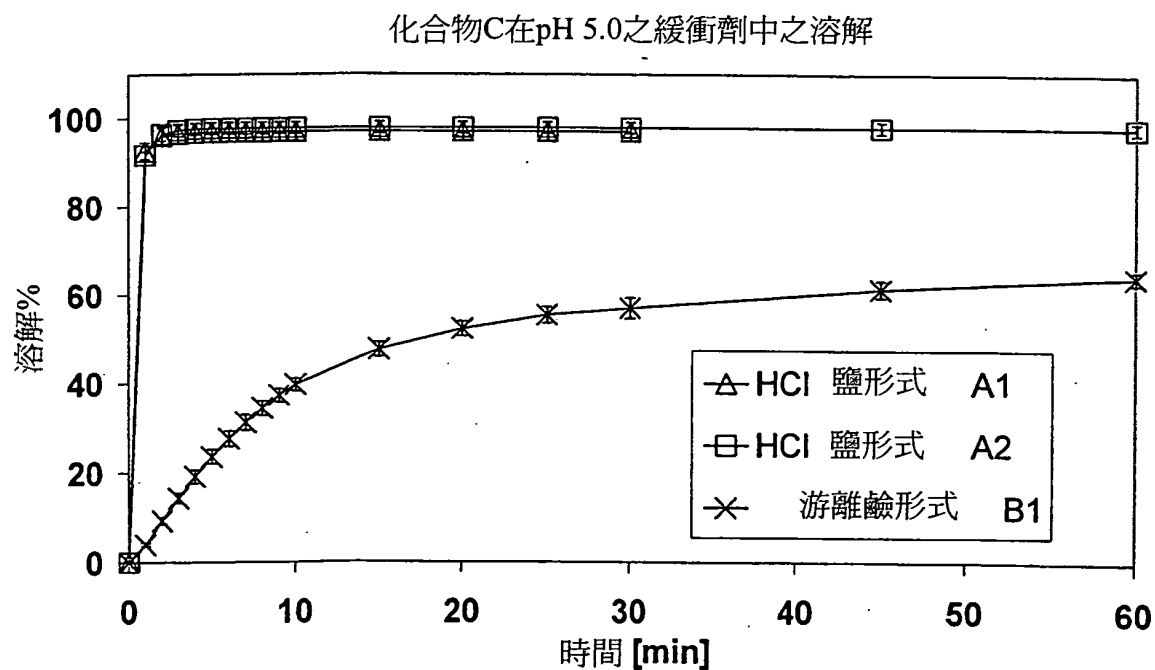


圖40

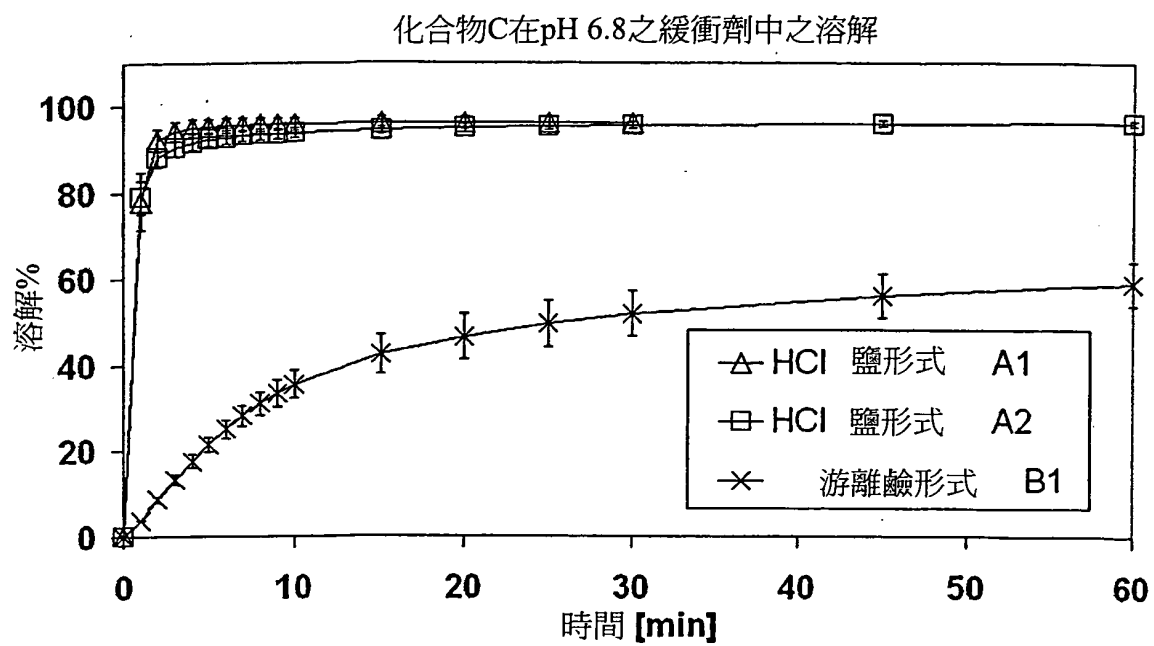


圖41

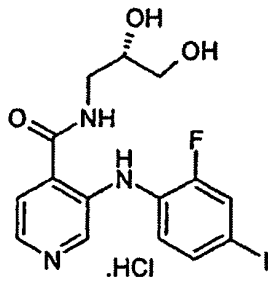
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(41)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】：



申請專利範圍

1. 一種N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之固態形式，或其醫藥上可接受的鹽，其中該固態形式或其醫藥上可接受的鹽為晶型。
2. 如請求項1之固態形式，其中該醫藥上可接受的鹽為單鹽酸鹽。
3. 如請求項1之固態形式，其為N-((S)-2,3-二羥基-丙基)-3-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-異菸鹼醯胺之游離鹼。
4. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A1，其在對應於 5.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 、 29.2 ± 0.2 度之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰。
5. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A1，其在對應於一或多個下列峰列表之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰：
 - a) 5.5 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 度；
 - b) 5.5 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 28.4 ± 0.2 、 29.6 ± 0.2 度；
 - c) 15.9 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 度。
6. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A1，當在301 K下測量時，其具有晶格參數為 $a = 9.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 16.6 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 及 $\beta = 104.4 \pm 0.5^\circ$ ($\alpha = \gamma = 90^\circ$)的空間群P2₁。
7. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A2，其在對應於 5.4 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 度之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰。
8. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A2，其在對應於一或多個

下列峰列表之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰：

a) 18.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 度；

b) 9.6 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 度。

9. 如請求項2之固態形式，其為固態形式A2，當在301 K下測量時，其具有晶格參數為 $a = 32.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 11.2 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ($\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$)的空間群 $P2_12_12$ 。
10. 如請求項3之固態形式，其為固態形式B1，其在對應於 7.0 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 25.1 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 度之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰。
11. 如請求項3之固態形式，其為固態形式B1，當在301 K下測量時，其具有晶格參數為 $a = 20.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 5.0 \pm 0.1 \text{ \AA}$ ($\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$)的空間群 $P2_12_12_1$ 。
12. 如請求項3之固態形式，其為固態形式B2，其在對應於 8.7 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 度之 2θ 角具有特徵性Cu-K α X射線峰。
13. 如請求項3之固態形式，其為固態形式B2，當在301 K下測量時，其具有晶格參數為 $a = 11.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $b = 15.7 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 4.8 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 92.2 \pm 0.5^\circ$ 、 $\beta = 101.3 \pm 0.5^\circ$ 、 $\gamma = 102.9 \pm 0.5^\circ$ 的空間群 $P1$ 。
14. 如請求項1至13中任一項之固態形式，其作為藥物。
15. 如請求項1至13中任一項之固態形式，其用於治療癌症。
16. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至13中任一項之固態形式作為活性成分，以及至少一種醫藥上可接受的載劑。