

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97133348

007D403/06

※ 申請日期： 97. 8. 29

※IPC 分類：A61K³¹/496

(2006.01)

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

共結晶體及包含彼之醫藥組合物

CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
COMPRISING THE SAME

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 L 奈斯比

NESBITT, STEPHEN L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02139, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 張越剛

ZHANG, YUEGANG

2. 派翠克 R 康納利

CONNELLY, PATRICK R.

3. 史提夫 強斯頓

JOHNSTON, STEVE

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年08月30日；60/969,023

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案主張於2007年8月30日申請之美國專利申請案第60/969,023號之優先權，該申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

C型肝炎病毒("HCV")感染係引人注目之人類醫學問題。HCV經證實係大部分非A型、非B型肝炎之致病因子，據估計全球範圍內人類患病率為3% [A. Alberti等人，"Natural History of Hepatitis C," *J. Hepatology*, 31(增刊1)，第17-24頁(1999)]。僅在美國就有近4百萬個體可能受到感染 [M.J. Alter等人，"The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States", *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 23，第437-455頁(1994)；M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," *J. Hepatology*, 31(增刊1)，第88-91頁(1999)]。

首次暴露於HCV後，僅有約20%受感染個體形成急性臨床肝炎，而其他個體似乎可自發解除感染。然而，在幾乎70%之情形中，該病毒引起可持續數十年之慢性感染 [S. Iwarson，"The Natural Course of Chronic Hepatitis," *FEMS Microbiology Reviews*，14，第201-204頁(1994)；D. Lavanchy，"Global Surveillance and Control of Hepatitis C," *J. Viral Hepatitis*，6，第35-47頁(1999)]。此通常會導致肝臟炎症復發及逐漸惡化，而此經常會導致更嚴重之疾病狀態，例如，硬化及肝細胞癌 [M.C. Kew, "Hepatitis C

and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, 第 211-220 頁 (1994); I. Saito 等人, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 第 6547-6549 頁 (1990)]。遺憾的是, 尚無對減弱慢性 HCV 進展廣泛有效之治療。

HCV 基因組編碼 3010-3033 個胺基酸之聚蛋白 [Q.L. Choo, 等人, "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 第 2451-2455 頁 (1991); N. Kato 等人, "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 第 9524-9528 頁 (1990); A. Takamizawa 等人, "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers", *J. Virol.*, 65, 第 1105-1113 頁 (1991)]。據推測 HCV 非結構 (NS) 蛋白為病毒複製提供基本催化機構。NS 蛋白係藉由聚蛋白之蛋白水解離獲得 [R. Bartenschlager 等人, "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions", *J. Virol.*, 67, 第 3835-3844 頁 (1993); A. Grakoui 等人, "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites", *J. Virol.*, 67, 第 2832-2843 頁 (1993); A.

Grakoui 等人，"Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products"，*J. Virol.*，67，第 1385-1395 頁，(1993)；L. Tomei 等人，"NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein"，*J. Virol.*，67，第 4017-4026 頁(1993)]。

HCV NS 蛋白 3 (NS3) 為病毒複製及感染性所必需 [Kolykhalov, *J. Virology*，第 74 卷，第 2046-2051 頁，2000 "Mutations at the HCV NS3 Serine Protease Catalytic Triad abolish infectivity of HCV RNA in Chimpanzees"]。吾人已知黃熱病毒 NS3 蛋白酶之突變可降低病毒感染性 [Chambers, T.J 等人，"Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein"，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，87，第 8898-8902 頁(1990)]。已表明 NS3 之起始 181 個胺基酸(病毒聚蛋白之第 1027-1207 個殘基)含有可加工 HCV 聚蛋白所有 4 個下游位點之 NS3 絲胺酸蛋白酶結構域 [C. Lin 等人，"Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics"，*J. Virol.*，68，第 8147-8157 頁(1994)]。

HCV NS3 絲胺酸蛋白酶及其相關輔因子 NS4A 可幫助加工所有病毒酶，且因此認為係病毒複製所必需。該加工似乎與人類免疫缺陷病毒天冬胺醯蛋白酶(其亦涉及病毒酶加工)所實施之加工類似。可抑制病毒蛋白加工之 HIV 蛋白

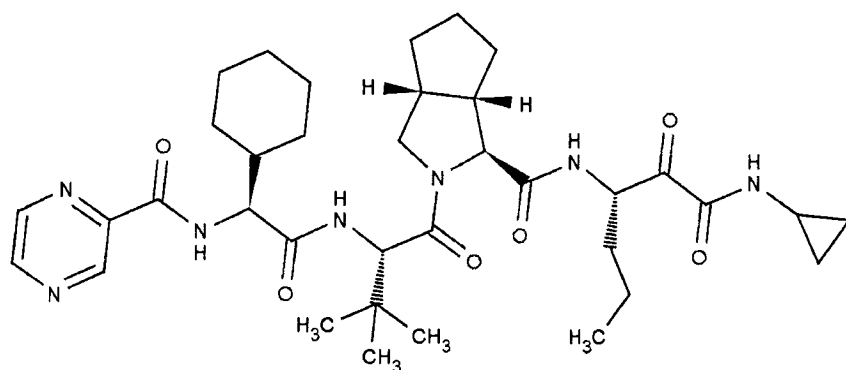
酶抑制劑係人類強效抗病毒劑，此表明擾亂病毒生命週期之此階段可產生醫藥活性劑。因此，HCV NS3絲胺酸蛋白酶亦係具吸引力之藥物發現靶點。

直至最近，HCV疾病之唯一確認療法係干擾素治療。然而，干擾素具有顯著副作用[M. A. Wlaker等人，"Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress"，*DDT*, 4，第518-29頁(1999)；D. Moradpour等人，"Current and Evolving Therapies for Hepatitis C"，*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11，第1199-1202頁(1999)；H. L. A. Janssen等人，"Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis"，*J. Hepatol.*, 21，第241-243頁(1994)；P.F. Renault等人，"Side Effects of Alpha Interferon"，*Seminars in Liver Disease*, 9，第273-277頁(1989)]且僅可使部分(約25%)病例長期得以緩解[O. Weiland，"Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection"，*FEMS Microbiol. Rev.*, 14，第279-288頁(1994)]。最近引入之聚乙二醇形式干擾素(PEG-INTRON®及PEGASYS®)及利巴韋林(ribavirin)與干擾素(REBETROL®)組合療法僅可微小改進好轉率且僅部分降低副作用。而且，對有效抗HCV疫苗之期望仍不確定。

因此，需要更有效之抗HCV療法。該等抑制劑作為蛋白酶抑制劑(具體而言作為絲胺酸蛋白酶抑制劑，且更具體而言作為HCV NS3蛋白酶抑制劑)具有治療潛力。具體而

言，該等化合物可用作抗病毒劑，具體而言用作抗HCV劑。

結構如下所示之HCV抑制劑VX-950係此一所需化合物。VX-950闡述於PCT公開案第WO 02/18369號中，其全文以引用的方式併入本文中。



【發明內容】

一般而言，本發明係關於包含HCV抑制劑VX-950及共結晶體形成劑之共結晶體、以及含有VX-950共結晶體之組合物。共結晶體形成劑可為藥理學上惰性之賦形劑，其可經由形成共結晶體、晶籠化合物、或其他結晶固體形式而改變固體藥物之結晶體形式。其涵蓋於本文所用"共晶形式"之含義中。在某些情形下，VX-950與共結晶體形成劑可一起形成結晶組合物，亦即共結晶體。與其游離形式相比，特定VX-950共結晶體由於其可具有改良溶解、更高水溶性、或更高固態物理穩定性而比非晶形VX-950分散體具有優勢。特定VX-950共結晶體可提供質量減少的劑型且因此可降低服藥負擔，乃由於VX-950共結晶體相對於非晶形式亦表現更高之體積密度。而且，VX-950共結晶體可提供相

對於非晶形式之製備優勢，製備非晶形式需噴霧乾燥、熔融擠出、凍乾、或沈澱。

在一個態樣中，本發明提供之 VX-950 共結晶體含有 VX-950 及作為共結晶體形成劑化合物之 2,4-二羥基苯甲酸。在某些實施例中，共結晶體中 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約 5:1 至約 1:5 範圍內(例如，約 1:1)。在某些實施例中，該共結晶體具有位於約 7.6、8.5、9.6、及 11.9°2- θ (各具有約 $\pm 0.3^\circ 2-\theta$ 之標準偏差)處之四個 X-射線粉末繞射峰的至少兩個。在某些實施例中，在 DSC 溫度自動記錄曲線中該共結晶體具有位於約 150.81°C(標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$)處之峰。

在另一態樣中，本發明提供之 VX-950 共結晶體含有 VX-950 及作為共結晶體形成劑化合物之 2,5-二羥基苯甲酸。在某些實施例中，共結晶體中 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約 5:1 至約 1:5 範圍內(例如，約 1:1)。在某些實施例中，該等共結晶體各具有位於約 8.3、9.6、11.7、及 17.1°2- θ (各具有約 $\pm 0.3^\circ 2-\theta$ 之標準偏差)處之四個 X-射線粉末繞射峰的至少兩個。在某些其他實施例中，在 DSC 溫度自動記錄曲線中該等共結晶體具有位於約 163.48°C(標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$)處之峰。

在又一態樣中，本發明提供包含 VX-950 及作為共結晶體形成劑化合物之 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之共結晶體。在某些實施例中，共結晶體中 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之莫耳比率在約 5:1 至約 1:5 範圍內(例如，約 1:1)。在

某些實施例中，該等共結晶體各具有位於約7.8、8.6、11.4及11.9° 2- θ (各具有約 $\pm 0.3^\circ$ 2- θ 之標準偏差)處之四個X-射線粉末繞射峰的至少兩個。在某些實施例中，在DSC溫度自動記錄曲線中該等共結晶體各具有位於約178.09°C(標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$)處之峰。

在另一態樣中，本發明提供各含有VX-950、選自由2,4-二羥基苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、及3-甲氧基-4-羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑、及選自由乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、或其混合物組成之群之溶劑的組合物。在某些實施例中，VX-950、共結晶體形成劑、及溶劑可一起呈結晶形式(亦即形成共結晶體)。由於存在溶劑，因此共結晶體可為溶劑合物。在某些其他實施例中，該溶劑為乙腈與二氯甲烷之混合物(例如，體積比約1:1)。在某些實施例中，VX-950與4-胺基水楊酸之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內(例如，約1:1)。在某些實施例中，VX-950與溶劑之莫耳比率在約1:0.05至約1:1範圍內(例如，約1:0.34或約1:0.5)。

除其他用途外，該等組合物可用於治療涉及或與HCV相關之疾病。因此，各含有適宜莫耳比率之VX-950及上文確定之共結晶體形成劑之醫藥組合物亦在本發明範疇內。該醫藥組合物可視情況含有溶劑(例如，乙腈、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、或丙酮)以形成溶劑合物。而且，該醫藥組合物可進一步含有醫藥上可接受之稀釋劑、溶劑、賦形劑、載劑、或增溶劑。

製備上述共結晶體之方法亦在本發明範疇內。該方法可包括以下步驟：(a) 提供 VX-950，(b) 提供一種選自由 2,4-二羥基苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、及 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑(視情況於溶劑中，例如於乙醇、乙腈、二氯甲烷，或其混合物中以形成溶劑合物)，(c) 研磨、加熱、共昇華、共熔、或在溶液中使 VX-950 與共結晶體形成劑在結晶條件下接觸以形成固相共結晶體，及(d) 視情況分離步驟(c) 所形成之共結晶體。

調節上述共結晶體之所關注化學或物理性質之方法亦在本發明範疇內。該方法可包括以下步驟：(a) 測量 VX-950 及一種選自由 2,4-二羥基苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、及 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑的所關注化學或物理性質，(b) 測定 VX-950 與共結晶體形成劑之莫耳份數，該莫耳份數會產生所關注化學或物理性質之期望調節，及(c) 以步驟(b)中所測定之莫耳份數製備共結晶體。

本發明之組合物及共結晶體可用於治療涉及或與 HCV 相關之疾病。因此，治療該等疾病之方法亦在本發明範疇內，該方法包含向需要之個體投予治療有效量之本發明共結晶體或本發明組合物。

本發明之組合物及共結晶體亦可用作製備其他共結晶體之籽晶，該等其他共結晶體含有可能與 VX-950 相同或不同之活性成份，以及亦可能與 2,4-二羥基苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、及 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸組成之群相同或不同

之共結晶體形成劑。舉例而言，可將少量本發明共結晶體放入含有所欲活性成份及共結晶體形成劑之溶液中，並靜置混合物以使其他共結晶體可由現有共結晶體形成並長出。

此外，本發明之組合物及共結晶體可用作研究工具。舉例而言，其可用於研究不同形式及條件下VX-950之藥理學性質(例如生物利用度、代謝、及功效)，或用於開發具有最佳遞送及吸收之多種VX-950調配物。

【實施方式】

製備及表徵共結晶體之方法文獻報導已甚多。參見，例如，Trask等人，*Chem. Commun.*, 2004, 890-891；及O. Almarsson與M.J. Zaworotko，*Chem. Commun.*, 2004, 1889-1896。一般而言，該等方法亦適用於製備及表徵本發明共結晶體。

此外，可使用以下特定方法來確定適用於製備共結晶體、尤其本發明共結晶體之共結晶體形成劑。

可在數毫克尺度範圍內在96-孔板中實施VX-950可能共結晶體形成劑之初級確定或篩選。XRPD結果與已知結晶VX-950繞射圖案之視覺比較可用於篩選新穎結晶體形式及/或改變的結晶體晶格尺寸(其可指示在結晶體中納入共結晶體形成劑)。該初級篩選已確定草酸、4-胺基水楊酸、及水楊酸等為用於與VX-950形成共結晶體之可能候選者。

初級篩選結果可用於建模工作以為VX-950確定額外共結晶體形成劑。舉例而言，由於物理及化學性質更佳，因

此4-胺基水楊酸可在經由分子建模為VX-950確定其他可能共結晶體形成劑中用作先導分子。具體而言，可使用Quanta軟體包(Accelrys公司，San Diego, CA)建立4-ASA模型並與藉由單結晶體x-線繞射獲得之VX-950單分子結構複合。可將4-ASA分子手工置於圍繞VX-950之不同位置以在兩個分子之間形成最大數目之氫鍵。使4-ASA分子之位置坐標能量最小化而VX-950分子保持固定。可使用Quanta提供之採用基牛頓-拉斐遜(adopted-basis Newton-Raphson)方法使用預設設置及距離依賴電介質來進行能量最小化。AutoNom軟體(MDL Information Systems, GmbH)可用於將FDA之EAFUS (Everything Added to Food, US)及GRAS (Generally Regarded As Safe)列示中之化學化合物名稱轉化成SMILES格式之2D結構以產生結構數據庫。隨後可搜索數據庫以尋找符合以4-ASA確定之藥效團的新穎共結晶體形成劑。可接受藥效團具有與VX-950及4-ASA類似之局部能量最小值。

亦可使用DSC來篩選共結晶體形成劑。藉由DSC篩選時，DSC過程中展示固相相互作用(亦即形成低共熔熔體)迹象之共結晶體形成劑與VX-950之物理混合物或許更可能形成共結晶體。為檢測VX-950與共結晶體形成劑之相互作用，該等組份可以1:1之莫耳比率摻和並以10°C為增量進行自室溫至(例如)300°C之DSC溫度斜坡方法。選擇展示新穎熱事件(亦即吸熱)且溫度不同於純組份之吸熱的摻合物。當除新穎熱轉變外亦觀察到一個起始組份熱轉變時，則可

調節 VX-950 與共結晶體形成劑之間之莫耳比率以期僅產生該新穎熱轉變。可將所觀察之轉變溫度隨組成變化進行繪製以得到該二元混合物之相圖。隨後可將在 DSC 上產生新穎熱轉變之 VX-950 與共結晶體形成劑之組合按比例增大以如上所述大量生產(例如，若干克)。

可藉由(例如)使用球磨、溶劑蒸發、有及無溶劑下熔融、漿料轉化、摻和、昇華、或建模大量生產(亦即按比例增大)具有新穎熱轉變之 VX-950 與共結晶體形成劑之混合物。若干該等方法詳細闡述如下。可藉由諸如 XRPD、TGA、及 DSC 等已知方法來分析或表徵如此製備之產物，且其在水性介質中之溶解度及穩定性亦可藉由業內已知之方法量測。

球磨：將等莫耳量 VX-950 及共結晶體形成劑與適宜溶劑混合。隨後使用球磨設備(例如，Retsch MM200 (GlenMills 公司，Clifton, NJ))以 15 Hz 之頻率將該混合物碾磨 3 小時。隨後將該混合物置於由燒結剛玉製成之碾磨室內。碾磨後，將材料置於螺帽閃爍瓶中(開蓋)並在室溫下真空乾燥。可實施 XRPD 及 DSC 分析以表徵所得混合物。

在反應塊中熔融：在有或無溶劑下將等莫耳量 VX-950 與共結晶體形成劑混合。隨後將該混合物置於合蓋反應塊(例如，Radleys Discovery Technologies (Essex, UK) 之 RR98072 型)中並加熱至由 DSC 所確定之新穎熱轉變溫度。隨後將該混合物於轉變溫度下保持一段時間，然後打開反

應塊並將所得混合物於環境溫度下冷卻。

溶劑蒸發：將 VX-950 與潛在共結晶體形成劑分別溶解於揮發性溶劑或溶劑混合物(例如，50:50 甲苯:乙腈)中。可藉由攪拌及超聲輔助溶解直至獲得澄清溶液。隨後在螺帽閃爍瓶中以期望莫耳比率混合 VX-950 溶液與共結晶體形成劑溶液。將瓶開蓋置於減壓下並使溶劑蒸發至乾燥，通常需經數天時間。獲得固體(結晶)物質並進行分析。

如上所述，本發明共結晶體可藉由業內已知之方法進行分析以表徵固體或結晶物質。表徵方法之實例包括熱重分析法(TGA)、差示掃描熱量測定(DSC)、X-射線粉末繞射(XRPD)、溶解度分析、動態蒸氣吸附、紅外廢氣分析、及懸浮液穩定性。TGA 可用於研究共結晶體樣品中殘餘溶劑之存在，並用於確定各共結晶體樣品發生分解之溫度。DSC 可用於尋找在共結晶體樣品中隨溫度變化發生之熱轉變並測定各共結晶體樣品之熔點。XRPD 可用於共結晶體之結構表徵。可實施溶解度分析以反映各共結晶體樣品物理狀態之改變。且懸浮液穩定性分析可用於測定溶劑中共結晶體樣品之化學穩定性。詳細闡述若干該等方法。

X-射線粉末繞射(XRPD)：XRPD 可藉由記錄其起始圖案並監測圖案隨時間之變化而用於表徵材料之物理形式。可在室溫下藉由(例如)使用裝備密封管源及 Hi-Star 面積檢測器之 Bruker D8 Discover 繞射儀(Bruker AXS, Madison, WI, USA)以反射模式獲得 XRPD 圖案。可在(例如)40 kV 及 35 mA 下運行銅靶 X 射線管(Siemens)。可使用由 Bruker 提供之

石墨單色光鏡及0.5 mm準直器來產生平行、單色光束(CuK α , $\lambda=1.5418$ Å)。樣品與檢測器之間的距離可為大約30 cm。可將樣品置於Si零背景晶圓(例如, 購自The Gem Dugout, State College, PA)上, 隨後定位晶圓並使其位於XYZ平臺中央。可使用用於Windows NT、4.1.16版之GADDS軟體(Bruker AXS, Madison, WI, USA)獲得數據。可以2個不同2 θ 角(8°及26°2- θ)以120秒/訊框之暴露時間記錄兩個訊框。在暴露過程中, 樣品以1 mm之振幅在X及Y方向上振動。隨後以0.02° 2- θ 之步長在3°-41° 2- θ 範圍對數據進行積分併合並於一個連續圖案中。可使用剛玉板(NIST標準1976)來校準儀器。

差示掃描熱量測定(DSC)：DSC可用於檢測樣品中隨溫度變化發生之熱轉變且可用於測定結晶物質之熔點。其可(例如)使用經鈹校準之MDSC Q100差示掃描量熱儀(TA Instruments, New Castle, DE)來實施。可在以單針孔鉗壓之鋁盤中製備樣品, 並使樣品大小為(例如)大約2 mg。每次運行預先平衡至25°C, 隨後以10°C/分鐘之斜坡至300°C。VX-950在熔融時降解, 降解起始於約240°C。可藉由Thermal Advantage Q SeriesTM軟體收集數據並藉由Universal Analysis軟體(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

熱重分析法(TGA)：TGA可用於研究樣品中殘餘溶劑之存在, 並可用於確定樣品發生分解之溫度。舉例而言, Model Q500熱重分析儀(TA Instruments, New Castle, DE)

可用於TGA量測。樣品重量可在約3-8 mg範圍內，並以約10°C/分鐘之速率加熱至最終溫度，例如300°C。數據可藉由(例如)Thermal Advantage Q Series™軟體進行收集並藉由Universal Analysis軟體(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

傅立葉(Fourier)變換紅外(FT-IR)光譜法：FT-IR可用於研究不同莫耳比率之VX-950與共結晶體形成劑摻合物中的氫鍵。例如，可使用Nexus 670光譜儀(Thermo Electron公司，Madison, WI)在4000-625 cm^{-1} 上自KBr圓粒獲得紅外透射光譜。

溶解度測定：溶解度可以VX-950等效量表述。可對其進行量測以反映該物質之物理狀態變化，並可用於監測達成提高VX-950溶解度目的之過程。具體而言，可將一等份物質置於水性介質中並使目標溶解度為10 mg/mL。在設定時間點，回收等份上清液，經由0.45微米過濾器(例如，Millex；Millipore、Billerica、MA)過濾並使用HPLC(例如，Agilent 1100；Palo Alto, CA)分析。在150 mm×4.6 mm、3.5 μm 粒徑(P/N 186001144)之XTerra® Phenyl管柱(Waters公司，Milford, MA)上等度過柱樣品，將檢測器設定於(例如)270 nm且流速為1 mL/min。流動相含有60:40 (v/v)比率之磷酸鉀緩衝液(10 mM, pH =7.0)與甲醇。藉由比較層析峰面積與使用已知濃度標準品產生之校準曲線來測定VX-950濃度。

熱台顯微鏡檢查：顯微圖像可使用(例如)帶有偏振膜、

SLMPlan 50x無限遠校正物鏡、C-5050數位攝像機、及帶有可變溫度控制器之Instec熱台的Olympus BX51共焦顯微鏡拍攝。實驗程序由不同溫度步驟間之線性加熱斜坡組成，在該等溫度步驟過程中允許樣品平衡數分鐘。在整個斜坡中手工收集數位圖像以捕捉發生之任何轉變。

有效量之本發明共結晶體或組合物各包括VX-950及一種共結晶體形成劑(例如4-羥基苯甲酸、4-胺基水楊酸(與乙腈)、苯丙胺酸、蘇胺酸、己二酸、琥珀酸乙酯、果仁糖(praline)、4-羥基苯甲酸甲酯、鄰胺基苯甲酸、d-生物素、或酒石酸)，其可用於治療涉及或與HCV相關之疾病。有效量係賦予所治療個體(例如患者)治療效果所需之量。VX-950及共結晶體形成劑之共結晶體之有效量介於約0.1 mg/kg至約150 mg/kg之間(例如約1 mg/kg至約60 mg/kg)。如業內熟習此項技術者所認知，有效劑量亦視投予途徑、賦形劑使用、及與其他治療(包括使用其他治療劑及/或療法)共同使用之可能性而變化。

可藉由任何允許遞送化合物VX-950之方法(例如經口、靜脈內、或非經腸)向需要之個體(例如細胞、組織、或患者(包括動物或人類))投予本發明之共結晶體或醫藥組合物。舉例而言，其可經由丸劑、錠劑、膠囊、氣溶膠、栓劑、用於吸入或注射或用作眼或耳滴劑之液體調配物、營養補充品、及局部用(topical)製劑來投予。

醫藥組合物可包括稀釋劑、溶劑、賦形劑及載劑，例如水、林格(Ringer)溶液、等張鹽水、5%葡萄糖、及等張氯

化鈉溶液。在另一實施例中，該醫藥組合物可進一步包括增溶劑，例如環糊精。適宜稀釋劑、溶劑、賦形劑、載劑、及增溶劑之其他實例可見於例如 U.S. Pharmacopeia 23/National Formulary 18, Rockville, MD, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., (1995)；Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Baltimore MD, Williams & Wilkins, (1995)；Gennaro AR., Remingtons: *The Science and Practice of Pharmacy*, Easton PA, Mack Publishing Co., (1995)；Wade, A., Weller, P.J., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*，第2版，Washington DC, American Pharmaceutical Association, (1994)；Baner GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics*，第3版，New York, Marcel Dekker, Inc., (1995)；Ranade VV, Hollinger MA, *Drug Delivery Systems*, Boca Raton, CRC Press, (1996)。

該等醫藥組合物亦可包括該共結晶體於等張鹽水、5%葡萄糖或其他熟知醫藥上可接受之賦形劑中的水溶液。可使用增溶劑(例如環糊精、或熟習此項技術者所熟知之其他增溶劑)作為醫藥賦形劑來遞送治療化合物 VX-950。關於投予途徑，該等共結晶體或醫藥組合物可經口、經鼻內、經皮、經皮內、經陰道、經耳內、經眼內、經口腔、經直腸、經黏膜投予，或經由吸入、或靜脈內投予。該等組合物可經由氣球導管靜脈內遞送。該等組合物可投予給動物(例如，哺乳動物(如人類、非人類靈長類)、馬、狗、

牛、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、倉鼠、沙鼠、雪貂、蜥蜴、爬行動物、或鳥類)。

亦可藉由使用可植入裝置植入(例如，外科手術)來遞送本發明之共結晶體或醫藥組合物。可植入裝置之實例包括但不限於支架、遞送幫浦、血管過濾器、及可植入控釋組合物。可使用任何可植入裝置遞送作為本發明共結晶體或醫藥組合物中活性成份之化合物 VX-950，條件係 1) 裝置、化合物 VX-950 及包括該化合物之任何醫藥組合物生物相容，及 2) 該裝置可遞送或釋放有效量化合物以賦予所治療患者治療效果。

業內已知可經由支架、遞送幫浦(例如，微型滲透幫浦)、及其他可植入裝置來遞送治療劑。參見(例如)Hofma 等人公開於 *Current Interventional Cardiology Reports*, 2001, 3: 28-36 中之 "Recent Developments in Coated Stents"，其全部內容(包括其中所引用之參考文獻)併入本文中。可植入裝置(例如支架)之其他描述可見於美國專利第 6,569,195 號及第 6,322,847 號、以及 PCT 國際申請案編號 WO 2004/044405、WO 2004/018228、WO 2003/229390、WO 2003/228346、WO 2003/225450、WO 2003/216699、WO 03/0204168、WO 2008/098255 A2、WO 2008/027872 A2、WO 2008/027871 A2、WO 2007/140320 A2、WO 2006/124823 A2、WO 2007/128969 A2、WO 2007/030478 A2、及 WO 2005/120393 A2，以上各申請案(以及本文所引用之其他公開案)之全文併入本文中。

以下闡述製備及表徵本發明共結晶體之實例，其僅係闡釋性而非以任何方式進行限制。

實例1. 藉由球磨方法製備

VX-950及等莫耳等效量之共結晶體形成劑(例如，2,4-二羥基苯甲酸或3-甲氧基-4-羥基苯甲酸)可與溶劑(例如，甲基乙基酮或乙酸乙酯)混合。隨後可使用 Wig-L-Bug設備(例如，Retsch MM200(GlenMills公司，Clifton, NJ))以15 Hz之頻率將該等組份碾磨10分鐘。碾磨後，將批料(例如)在真空爐內於75°C下乾燥2小時以得到本發明之共結晶體。

實例2. 藉由熔融方法製備

在有或無溶劑下，將 VX-950與等莫耳等效量之共結晶體形成劑(例如，2,4-二羥基苯甲酸或3-甲氧基-4-羥基苯甲酸)(例如)藉由渦流混合5分鐘。隨後將混合物置於具有閉合蓋之反應塊(例如，購自Radley Discovery Technologies之RR 98072)內並加熱至吸熱溫度。在吸熱溫度下將混合物保持30分鐘，且隨後打開蓋將所得混合物於環境溫度下冷卻，且若使用溶劑，則將溶劑移除以得到本發明之共結晶體。

實例3. 藉由溶劑蒸發方法製備

2,4-二羥基苯甲酸：將200 mg VX-950與80 mg 2,4-二羥基苯甲酸(Sigma Chemicals公司，St. Louis, MO, USA)填充於20 mL玻璃瓶中。隨後向瓶中添加100 μ L二氯甲烷及100 μ L乙腈。蓋上含有混合物的小瓶並使用磁力攪拌棒於室溫

下以 600 rpm 將混合物攪拌 16 小時。分離結晶固體並藉由濾紙移除其表面液體，從而得到 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸之共結晶體。

3-甲氧基-4-羥基苯甲酸：將 200 mg VX-950 與 80 mg 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸 (Sigma Chemicals 公司，St. Louis, MO, USA) 填充至 20 mL 玻璃瓶中。隨後向瓶中添加 100 μ L 二氯甲烷及 100 μ L 乙腈。蓋上含有混合物的小瓶並使用磁力攪拌棒於室溫下以 600 rpm 將混合物攪拌 72 小時。分離結晶固體並藉由濾紙移除其表面液體，從而得到 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之共結晶體。

2,5-二羥基苯甲酸：將 200 mg VX-950 與 80 mg 2,5-二羥基苯甲酸 (Sigma Chemicals 公司，St. Louis, MO, USA) 填充於 20 mL 玻璃瓶中。隨後向瓶中添加 100 μ L 二氯甲烷及 100 μ L 乙腈。蓋上含有混合物的小瓶並使用磁力攪拌棒於室溫下以 600 rpm 將混合物攪拌 16 小時。分離結晶固體並藉由濾紙移除其表面液體，從而得到 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸之共結晶體。

實例 4. 單晶繞射

可藉由使用取自母液並載於玻璃纖維上之單晶，在 Bruker APEX II CCD 繞射儀上使用 Cu K α 輻射於 100K 下實施共結晶體單晶繞射。在氮氣流系統中將結晶體冷卻至 100K 並繞 ω 軸以 4 ϕ 角度拍攝振動照片。將數據利用 APEX 軟體加索引、積分、並按比例縮放。可使用 SHELX-TL 包得出並改進結構。

實例5. 熱重分析法(TGA)

使用 Q500 型熱重分析儀(TA Instruments, New Castle, DE, USA)實施各樣品之 TGA，該熱重分析儀使用 Thermal Advantage Q Series™ 軟體 (version 2.2.0.248)、Thermal Advantage Release 4.2.1 (TA Instruments-Water LLC) 連同以下組件：QAdv.exe version 2.2 build 248.0；RhDII.dII version 2.2 build 248.0；RhBase.dII version 2.2 build 248.0；RhComm.dII version 2.2 build 248.0；TaLicense.dII version 2.2 build 248.0；及 TGA.dII version 2.2 build 248.0 進行控制。而且，所用之分析軟體係用於 Windows 2000/XP 之 Universal Analysis 2000 軟體 (第 4.1 D 版內部標號 4.1.0.16)(TA Instruments)。

對於所有實驗，實施 TGA 之基本程序包括將一等份樣品 (約 3-8 mg) 轉移於鉑製樣品盤中 (盤：零件編號 952018.906, TA Instruments)。將盤置於加載臺上且隨後使用控制軟體自動載入 Q500 熱重分析儀中。藉由在乾燥氮氣流 (壓縮氮氣，等級 4.8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, USA)) 下以 10°C/分鐘單獨加熱樣品跨越溫度範圍 (一般自室溫至 400°C) 獲得溫度自動記錄曲線，樣品吹掃流速為 90 L/分鐘且平衡吹掃流速為 10 L/分鐘。觀察熱轉變 (例如重量變化) 並使用儀器提供之分析軟體進行分析。

如圖 2 所示，自大約 210°C 起，VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸 (莫耳比率為 1) 共結晶體之 TGA 譜圖展示持續重量損失。

如圖 5 所示，自大約 155°C 起，VX-950 與 3-甲氧基-4-羥

基苯甲酸(莫耳比率為1)共結晶體之TGA譜圖展示持續重量損失。

如圖8所示，自大約165°C起，VX-950與2,4-二羥基苯甲酸共結晶體之TGA譜圖展示持續重量損失。

實例6. 差示掃描熱量測定(DSC)

使用MDSC Q100差示掃描量熱儀(TA Instruments)實施DSC分析，其使用Thermal Advantage Q Series™軟體(version 2.2.0.248)、Thermal Advantage Release 4.2.1連同以下組件：QAdv.exe version 2.2 build 248.0；RhDII.dII version 2.2 build 248.0；RhBase.dII version 2.2 build 248.0；RhComm.dII version 2.2 build 248.0；TaLicense.dII version 2.2 build 248.0；及DSC.dII version 2.2 build 248.0進行控制。而且，所用之分析軟體係用於Windows 2000/XP之Universal Analysis 2000軟體(version 4.1 D build 4.1.0.16)(TA Instruments)。用鈹校準儀器。

對於所有DSC分析，將一等份樣品(大約2 mg)稱入鋁製樣品盤(盤：零件編號900786.901；且蓋：零件編號900779.901，TA Instruments)中。藉由以單針孔鉗壓密封樣品盤並使之於30°C下平衡，且隨後載入裝備自動取樣器之Q100差示掃描量熱儀中。藉由在乾燥氮氣流(壓縮氮氣，等級4.8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, USA))下以50°C/分鐘單獨加熱各樣品跨越溫度範圍(一般自室溫至400°C)獲得溫度自動記錄曲線，樣品吹掃流速為60 L/分鐘且平衡吹掃流速為40 L/分鐘。使用以與載有樣品盤相同之

方式製備之空鋁製盤作為參照。觀察熱轉變並使用儀器提供之分析軟體進行分析。

如圖3所示，DSC溫度自動記錄曲線展示VX-950與2,5-二羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體在大約163.48°C下熔融。

如圖6所示，DSC溫度自動記錄曲線展示VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體在大約178.09°C下熔融。

如圖9所示，DSC溫度自動記錄曲線展示VX-950與2,4-二羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體作為乙腈溶劑合物在大約150.81°C下熔融。

實例7. X-射線粉末繞射(XRPD)

在室溫下，藉由使用裝備密封管源及Hi-Star面積檢測器之Bruker D8 Discover繞射儀(Bruker AXS, Madison, WI, USA)以反射模式獲得XRPD圖案。在40 kV及35 mA下運行銅靶X射線管(Siemens)。使用由Bruker提供之石墨單色光鏡及0.5 mm準直器來產生平行、單色光束($\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。樣品與檢測器之間的距離大約為30 cm。將樣品置於Si零背景晶圓(The Gem Dugout, State College, PA)上，隨後定位晶圓並使其位於XYZ平臺中央。使用用於Windows NT、第4.1.16版之GADDS軟體(Bruker AXS, Madison, WI, USA)獲得數據。以2個不同 2θ 角(8° 及 26°)以120秒/訊框之暴露時間記錄兩個訊框。在暴露過程中，樣品以1 mm之振幅在X及Y方向上振動。隨後在 3° - 41° 2θ 範圍內以 0.02° 之

步長對數據進行積分併合並於一個連續圖案中。使用剛玉板(NIST標準1976)來校準儀器。

如圖1所示，VX-950與2,5-二羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體之XRPD圖案在約8.292、9.614、11.675、12.488、12.897、13.120、14.649、17.078、17.514、18.235、19.241、及20.323° 2- θ 處展示峰。

如圖4所示，VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體之XRPD圖案在約7.788、8.640、9.376、9.917、11.410、11.943、12.749、13.166、14.780、16.512、16.909、17.734、18.145、18.823、19.761、20.674、21.702、22.887、23.372、24.042、及24.863° 2- θ 處展示峰。

如圖8所示，VX-950與2,4-二羥基苯甲酸(莫耳比率為1:1)共結晶體之XRPD圖案在約7.581、8.532、9.622、11.859、12.920、14.815、17.291、17.827、18.905、及20.588° 2- θ 處展示峰。

實例8. 溶解度分析

可將一等份本發明共結晶體置於管內且隨後添加水性介質。在設定時間點，回收等份上清液，經由0.45 PTFE微米過濾器(Millex, LCR, Millipore)過濾並進行高效液相層析法(HPLC)分析(Agilent 1100; Palo Alto, CA, USA)。在25°C下將該系統裝備自動取樣器。對於樣品處理，可用乙腈以1:1之v/v比率稀釋一等份共結晶體。等度過柱樣品，將檢測器設定於270 nm，管柱為XTerra® Phenyl管柱150

mm×4.6 mm、3.5 μm 粒徑 (P/N 186001144) (Waters, Milford, MA, USA)。流動相可為比率為60:40 (v/v)之磷酸鉀緩衝液(10 mM, pH=7.0):甲醇。試驗可以1 mL/分鐘之流速進行並在15分鐘內完成。

在環境條件下藉由在振動床上以水將共結晶體平衡24小時，且隨後藉由離心並分離飽和溶液，以此來測定水溶性數據。在室溫下，藉由向模擬液中添加共結晶體並持續攪拌24小時來測定模擬胃液及腸液中之溶解度(進食及禁食兩種情況)。在選定時間點，過濾樣品並藉由HPLC分析濾液。

實例9. 懸浮液穩定性

亦可評價在水性介質懸浮液中本發明共結晶體之物理穩定性。具體而言，可於25℃下以大約6 mg/mL之標稱濃度在(例如)(1) 未經緩衝去離子水及(2) 1% (w/w) 之HPMC溶液(低黏度等級)中將共結晶體粉末製成漿液。隨後可使用磁力攪拌棒及板混合漿液。可(例如)以1、2、6及24小時時間間隔藉由過濾分離固體樣品。

其他實施例

應瞭解，儘管已結合其詳細描述闡述本發明，但上文描述係意欲說明而非限制本發明範疇，本發明之範疇係由隨附申請專利範圍之範疇所界定。其他態樣、優點、及修改皆涵蓋於下述申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1展示VX-950與2,5-二羥基苯甲酸共結晶體之XRPD。

圖 2 展示 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸共結晶體之 TGA 譜圖。

圖 3 展示 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸共結晶體之 DSC 譜圖。

圖 4 展示 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸共結晶體之 XRPD。

圖 5 展示 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸共結晶體之 TGA 譜圖。

圖 6 展示 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸共結晶體之 DSC 譜圖。

圖 7 展示 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸共結晶體之 XRPD。

圖 8 展示 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸共結晶體之 TGA 譜圖。

圖 9 展示 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸共結晶體之 DSC 譜圖。

五、中文發明摘要：

本發明係關於各包含 VX-950 及一種選自由 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸、2,4-二羥基苯甲酸、及 2,5-二羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑的共結晶體及組合物。製備及使用彼之方法亦在本發明範疇內。

六、英文發明摘要：

The invention relates to co-crystals and compositions each comprising VX-950 and a co-crystal former selected from the group consisting of 3-methoxy-4-hydroxybenzoic acid, 2,4-dihydroxybenzoic acid, and 2,5-dihydroxybenzoic acid. Also within the scope of this invention are methods of making and using the same.

十、申請專利範圍：

1. 一種共結晶體，其包含 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸。
2. 如請求項 1 之共結晶體，其中 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約 5:1 至約 1:5 範圍內。
3. 如請求項 1 之共結晶體，其中 VX-950 與 2,5-二羥基苯甲酸之莫耳比率係約 1:1。
4. 如請求項 3 之共結晶體，其具有位於約 8.9、9.6、11.7、及 $17.1^{\circ} 2-\theta$ 之四個 X-射線粉末繞射峰的至少兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^{\circ} 2-\theta$ 。
5. 如請求項 3 之共結晶體，其在 DSC 溫度自動記錄曲線 (thermogram) 上約 163.48°C 具有一個峰，標準偏差為約 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。
6. 一種共結晶體，其包含 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸。
7. 如請求項 6 之共結晶體，其中 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約 5:1 至約 1:5 範圍內。
8. 如請求項 6 之共結晶體，其中 VX-950 與 2,4-二羥基苯甲酸之莫耳比率係約 1:1。
9. 如請求項 8 之共結晶體，其具有位於約 7.6、8.5、9.6、及 $11.9^{\circ} 2-\theta$ 之四個 X-射線粉末繞射峰的至少兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^{\circ} 2-\theta$ 。
10. 如請求項 8 之共結晶體，其在 DSC 溫度自動記錄曲線上約 150.81°C 具有一個峰，標準偏差為約 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。
11. 一種共結晶體，其包含 VX-950 與 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸。

12. 如請求項11之共結晶體，其中VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內。
13. 如請求項11之共結晶體，其中VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之莫耳比率係約1:1。
14. 如請求項13之共結晶體，其具有位於約7.8、8.6、11.4、及11.9° 2- θ 之四個X-射線粉末繞射峰的至少兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^\circ$ 2- θ 。
15. 如請求項13之共結晶體，其在DSC溫度自動記錄曲線上約178.09°C具有一個峰，標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。
16. 一種共結晶體，其包含VX-950；一種選自由3-甲氧基-4-羥基苯甲酸、2,4-二羥基苯甲酸、及2,5-二羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑；及一種選自由二氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、及其混合物組成之群之溶劑。
17. 如請求項16之共結晶體，其中該溶劑係乙腈、氯甲烷、或其混合物。
18. 如請求項16之共結晶體，其中該共結晶體形成劑係3-甲氧基-4-羥基苯甲酸。
19. 如請求項18之共結晶體，其中VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內。
20. 如請求項18之共結晶體，其中VX-950與3-甲氧基-4-羥基苯甲酸之莫耳比率係約1:1。
21. 如請求項20之共結晶體，其具有位於約7.788、8.640、11.410、及11.943° 2- θ 之四個X-射線粉末繞射峰的至少

兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^\circ 2-\theta$ 。

22. 如請求項20之共結晶體，其在DSC溫度自動記錄曲線上約 178.09°C 具有一個DSC峰，標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。
23. 如請求項20之共結晶體，其中該溶劑係乙腈與二氯甲烷之混合物。
24. 如請求項16之共結晶體，其中該共結晶體形成劑係2,4-二羥基苯甲酸。
25. 如請求項24之共結晶體，其中VX-950與2,4-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內。
26. 如請求項24之共結晶體，其中VX-950與2,4-二羥基苯甲酸之莫耳比率係約1:1。
27. 如請求項26之共結晶體，其具有位於約 7.581° 、 8.532° 、 9.622° 、及 $11.859^\circ 2-\theta$ 之四個X-射線粉末繞射峰的至少兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^\circ 2-\theta$ 。
28. 如請求項26之共結晶體，其在DSC溫度自動記錄曲線上約 150.81°C 具有一個DSC峰，標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。
29. 如請求項26之共結晶體，其中該溶劑係乙腈與二氯甲烷之混合物。
30. 如請求項16之共結晶體，其中該共結晶體形成劑係2,5-二羥基苯甲酸。
31. 如請求項30之共結晶體，其中VX-950與2,5-二羥基苯甲酸之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內。
32. 如請求項30之共結晶體，其中VX-950與2,5-二羥基苯甲酸之莫耳比率係約1:1。

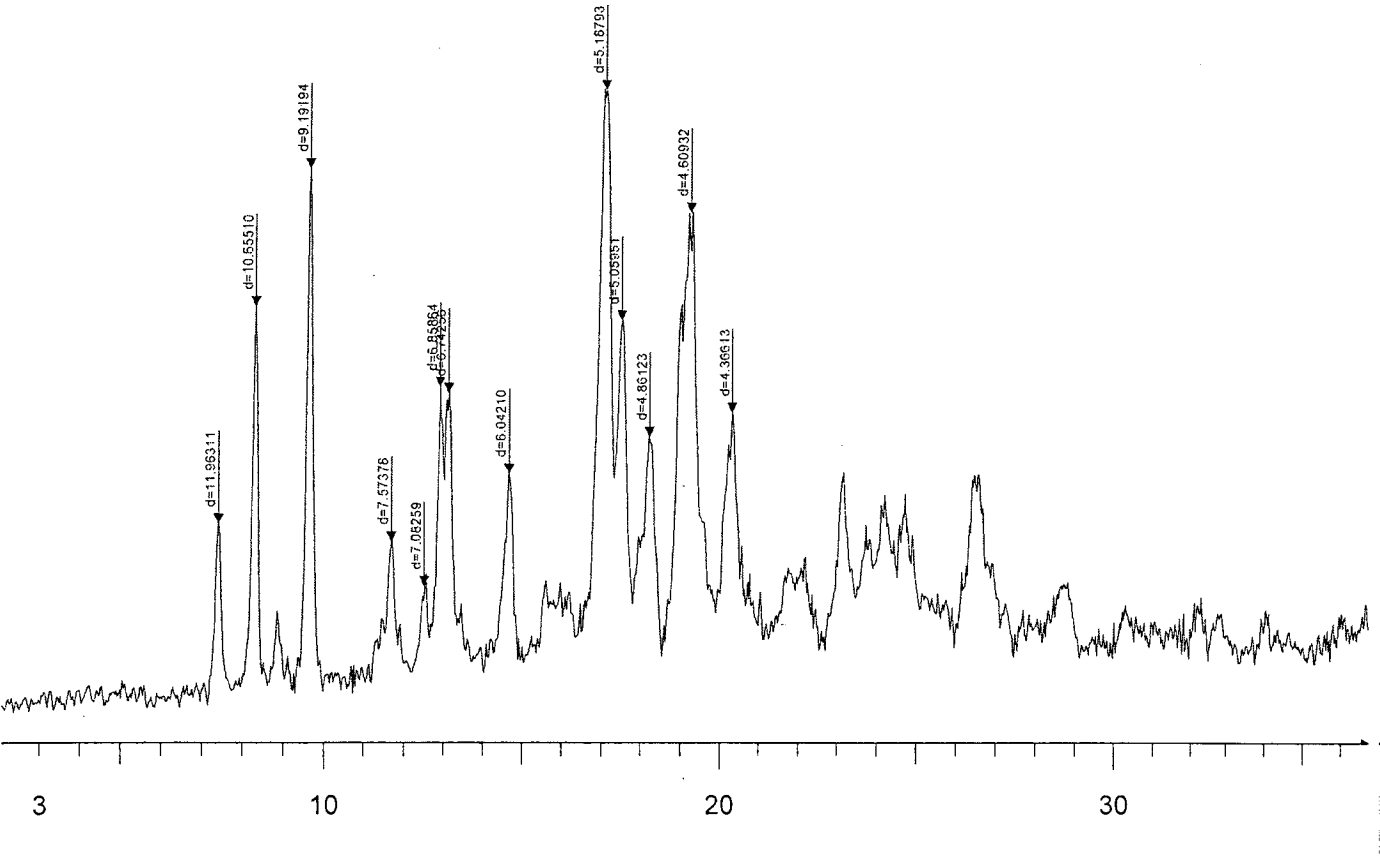
33. 如請求項32之共結晶體，其具有位於約8.292、9.614、11.675、及17.078° 2- θ 之四個X-射線粉末繞射峰的至少兩個，各標準偏差為約 $\pm 0.3^\circ$ 2- θ 。
34. 如請求項32之共結晶體，其在DSC溫度自動記錄曲線上約163.48°C具有一個DSC峰，標準偏差為約 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。
35. 如請求項32之共結晶體，其中該溶劑係乙腈與二氯甲烷之混合物。
36. 一種醫藥組合物，其包含VX-950共結晶體，該VX-950共結晶體包含VX-950及一個選自由3-甲氧基-4-羥基苯甲酸、2,4-二羥基苯甲酸、及2,5-二羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑。
37. 如請求項36之醫藥組合物，其中VX-950與該共結晶體形成劑之莫耳比率在約5:1至約1:5範圍內。
38. 如請求項36之醫藥組合物，其中VX-950與該共結晶體形成劑之莫耳比率係約1:1。
39. 如請求項36之醫藥組合物，其進一步包含醫藥上可接受之稀釋劑、溶劑、賦形劑、載劑、或增溶劑。
40. 一種製備如請求項1-35中任一項之共結晶體之方法，其包含：
- 提供VX-950，
 - 提供一種選自由3-甲氧基-4-羥基苯甲酸、2,4-二羥基苯甲酸、及2,5-二羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑，
 - 研磨、加熱、共昇華、共熔、或在溶液中使VX-950

與該共結晶體形成劑在結晶條件下接觸以形成固相共結晶體，及

d. 視情況分離步驟(c)所形成之共結晶體。

41. 一種調節如請求項1-35中任一項之共結晶體之所關注化學或物理性質的方法，其包含：

- a. 測量 VX-950 及一種選自由 3-甲氧基-4-羥基苯甲酸、2,4-二羥基苯甲酸、及 2,5-二羥基苯甲酸組成之群之共結晶體形成劑之所關注化學或物理性質，
- b. 測定會導致所關注化學或物理性質之期望調節之 VX-950 與該共結晶體形成劑的莫耳份數，及
- c. 製備具有步驟(b)中所測定莫耳份數的共結晶體。



2-θ標度

圖1

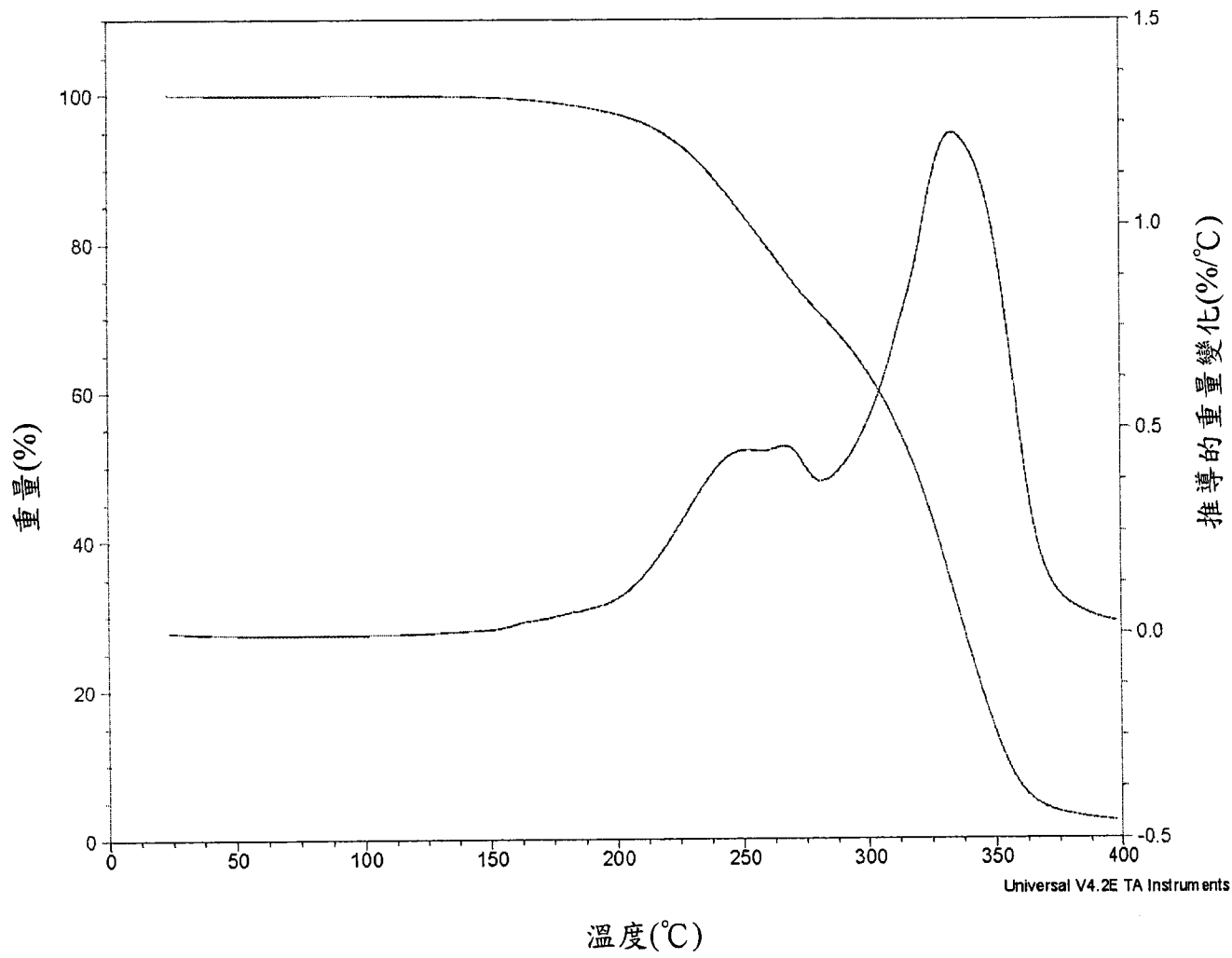


圖2

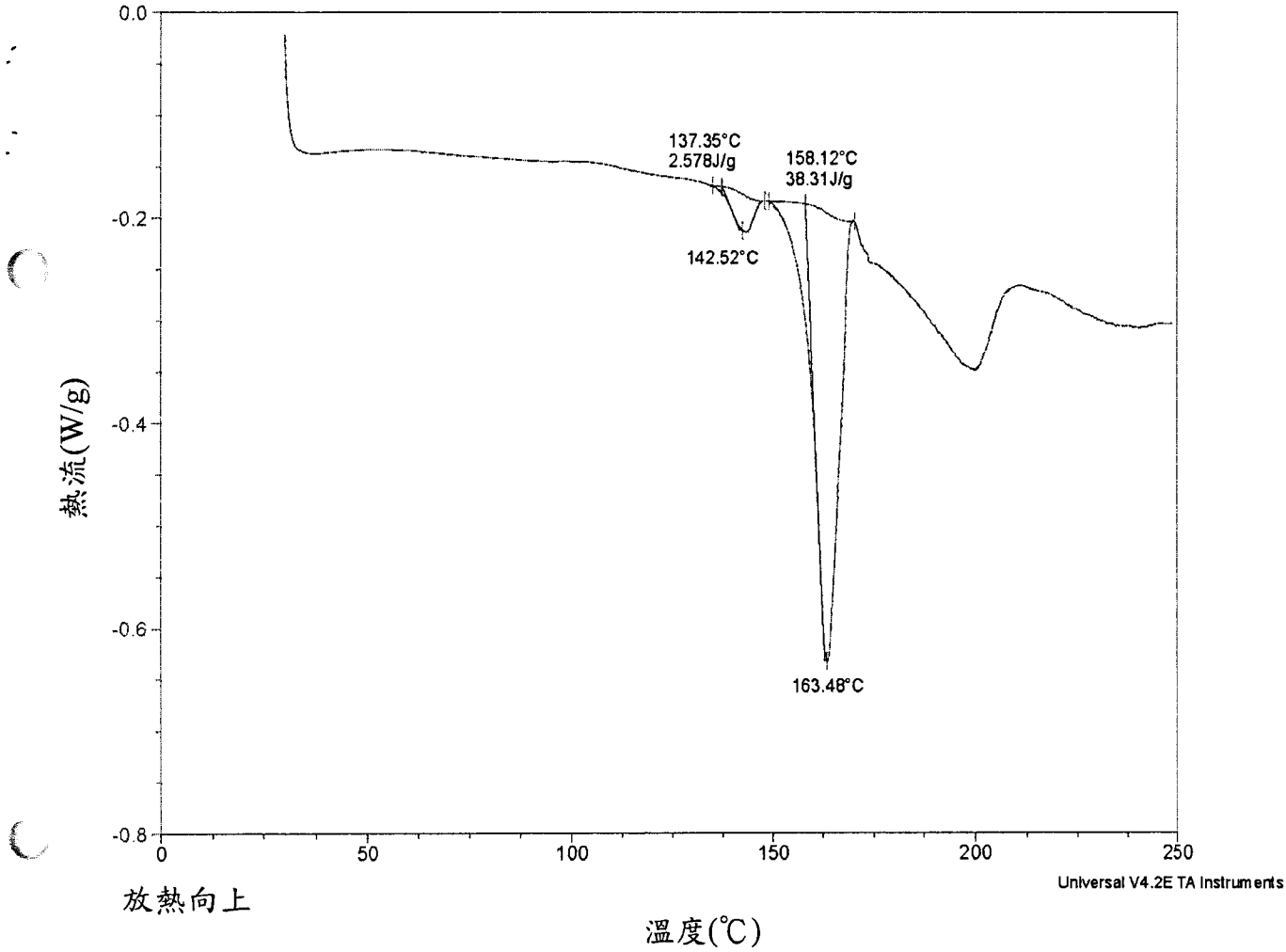


圖3

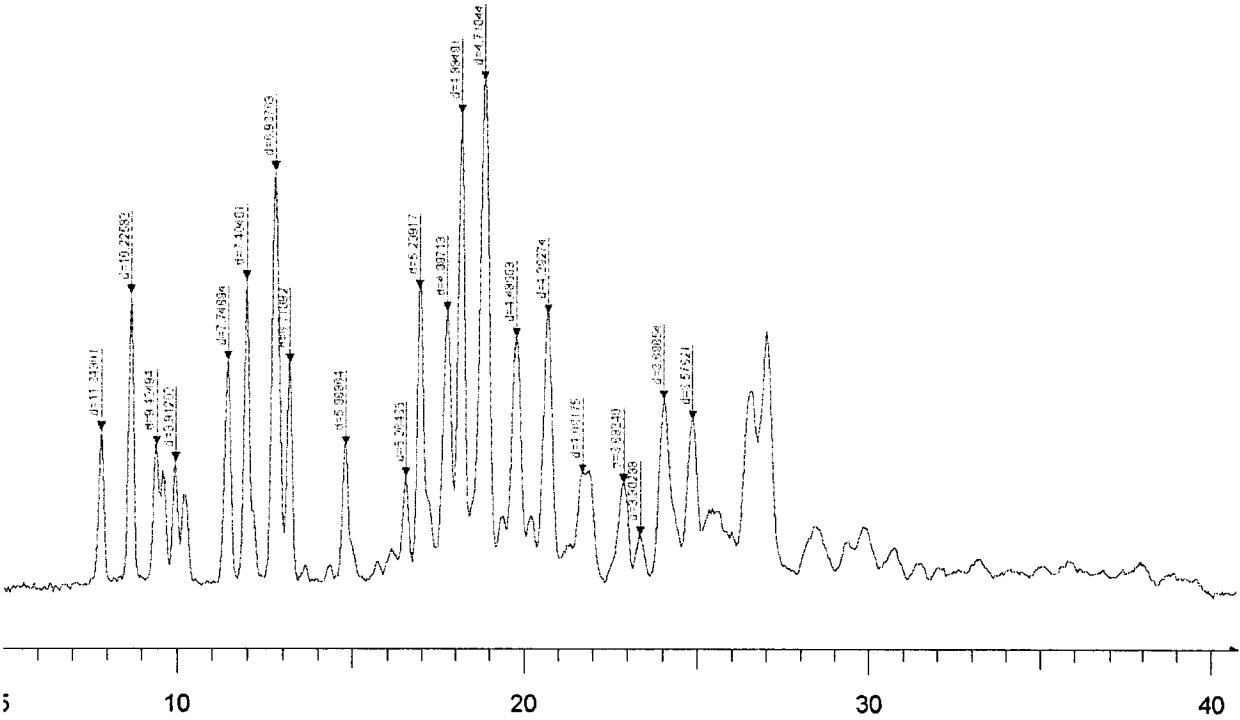


圖4

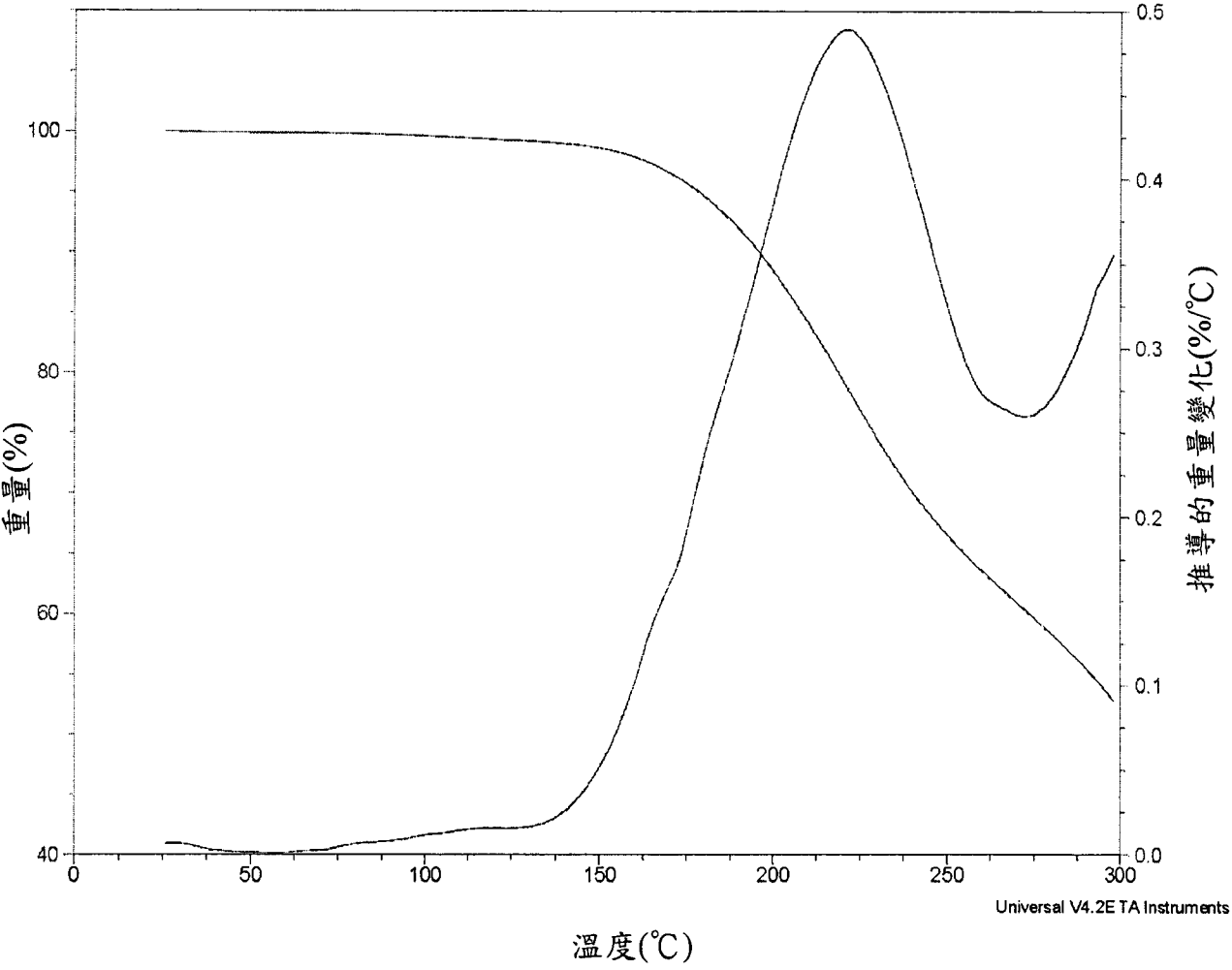


圖5

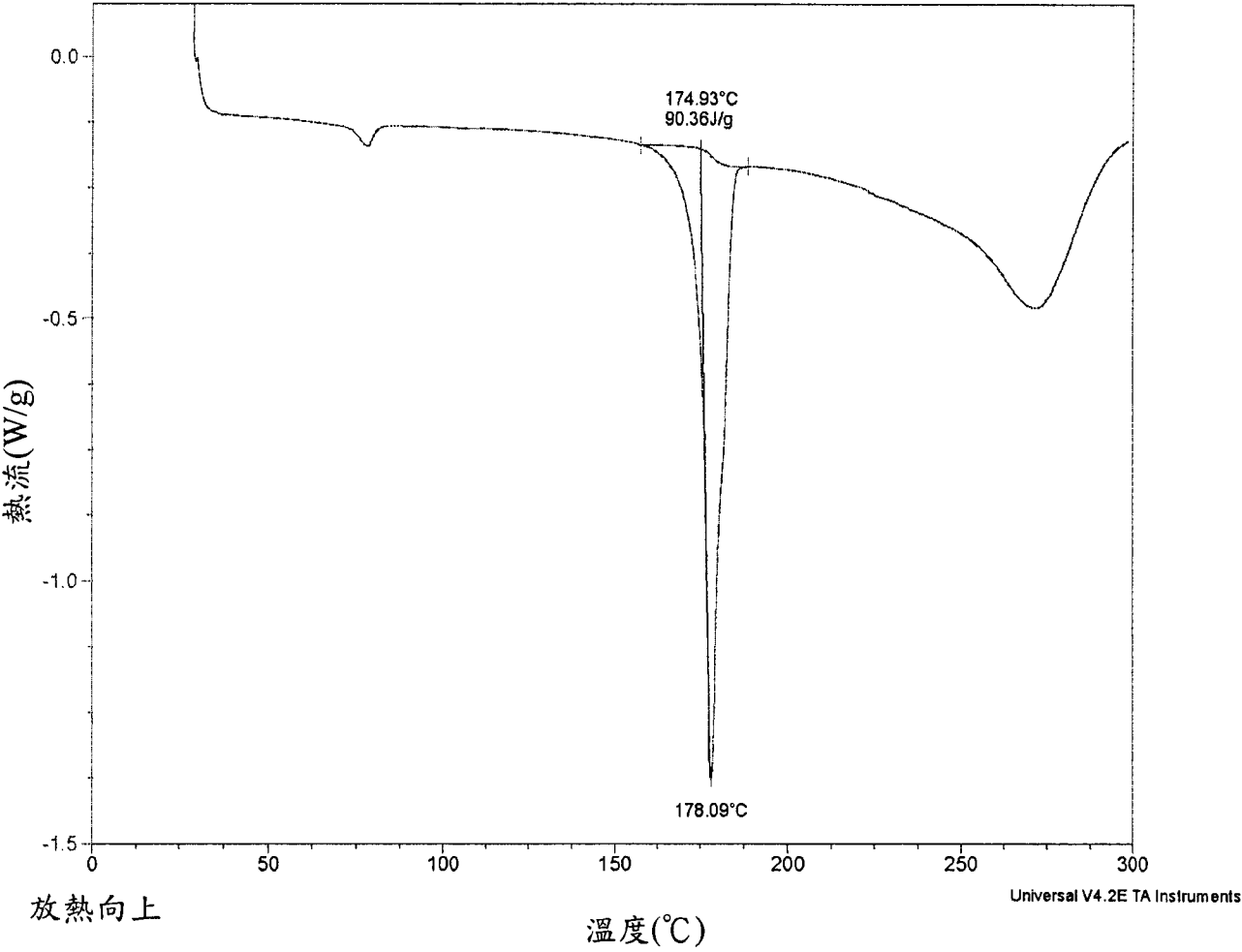


圖6

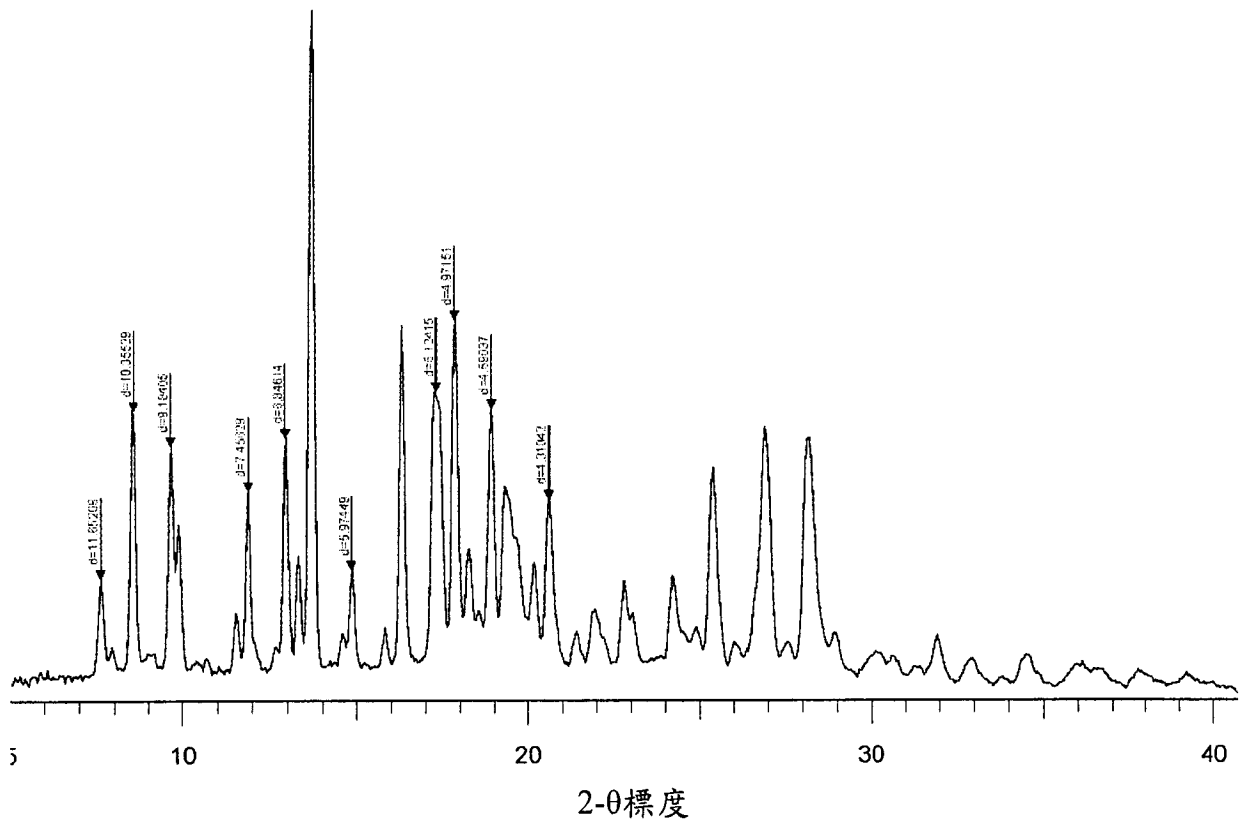


圖7

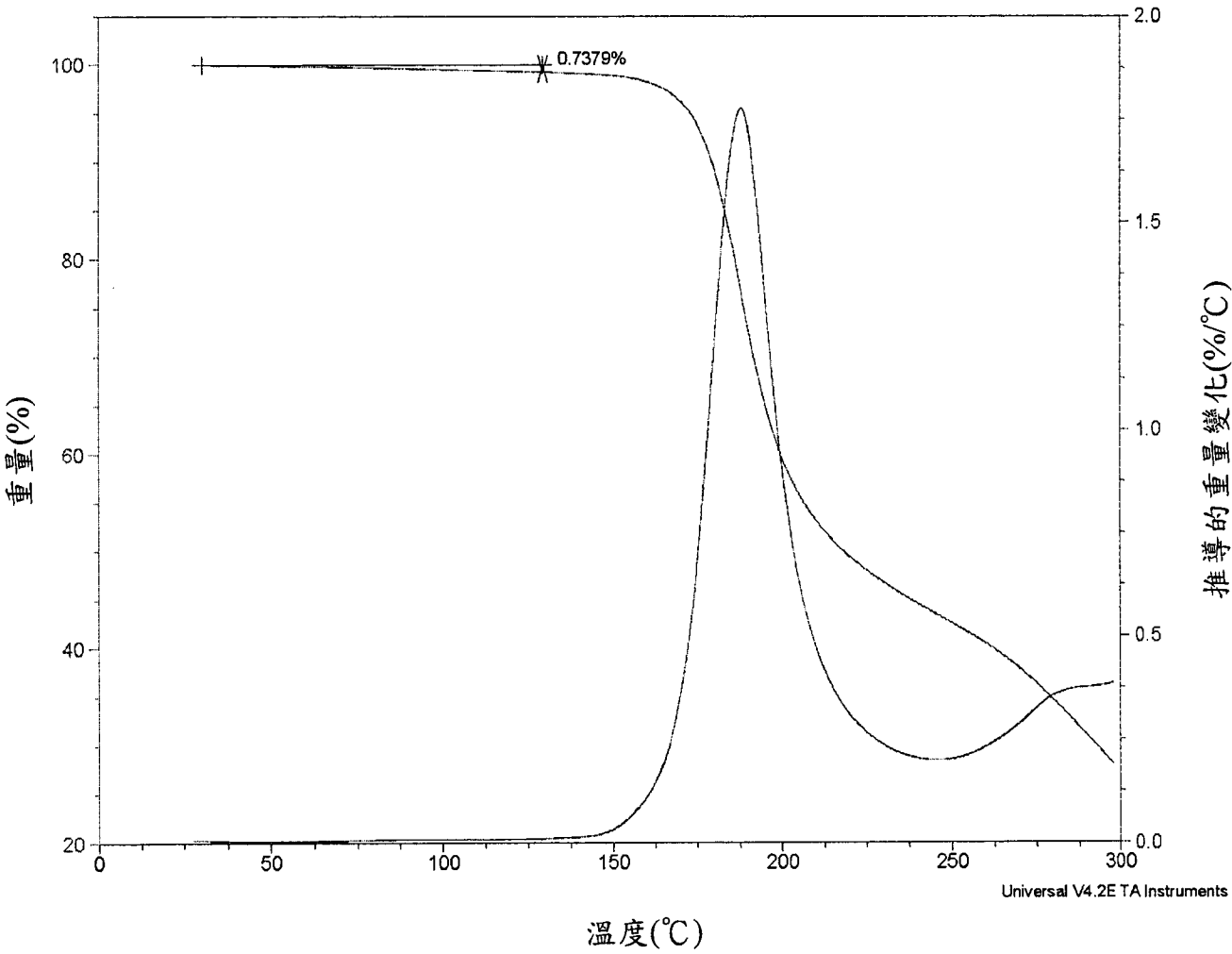


圖8

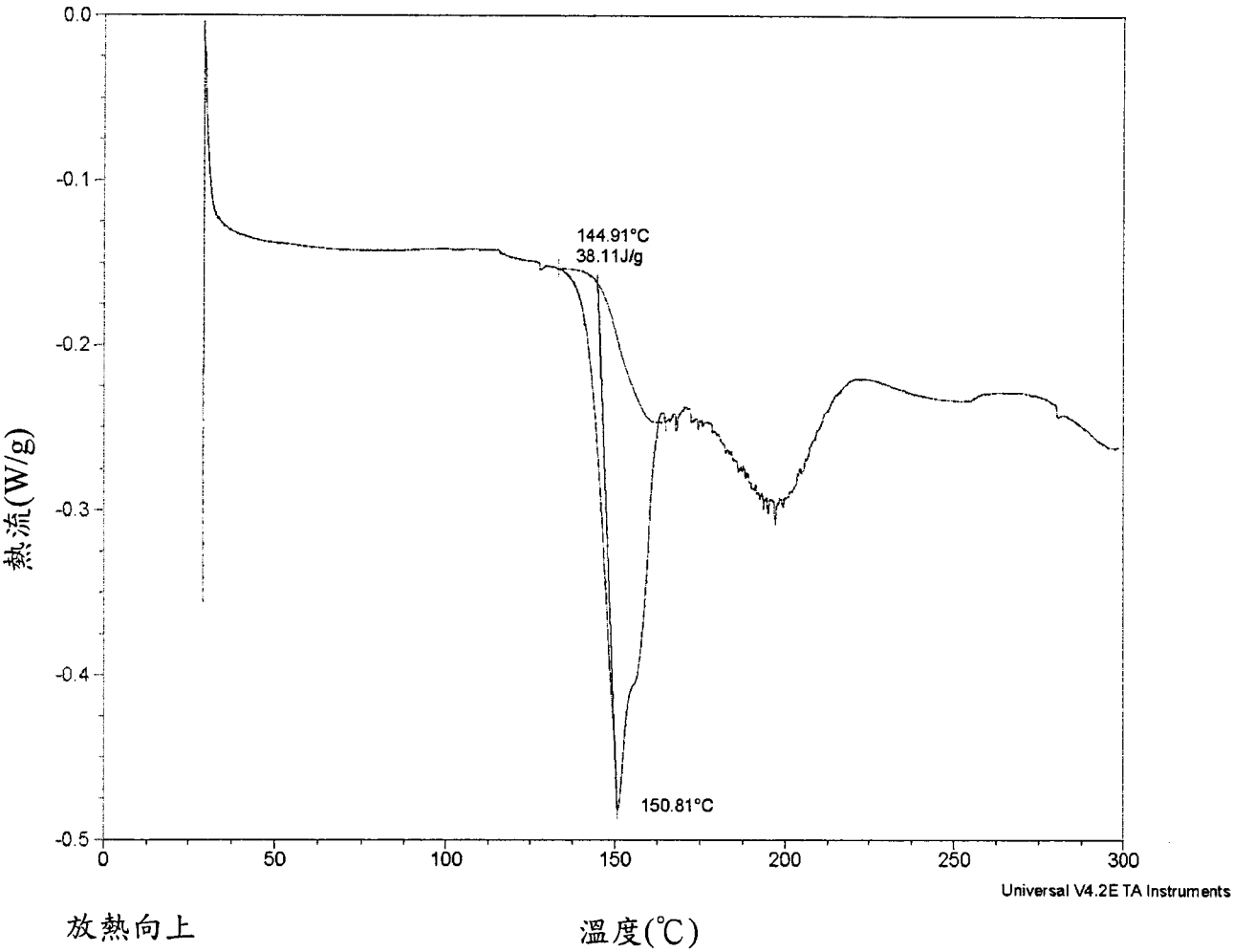


圖9

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：