

本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1998/06/11 60/088, 981

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

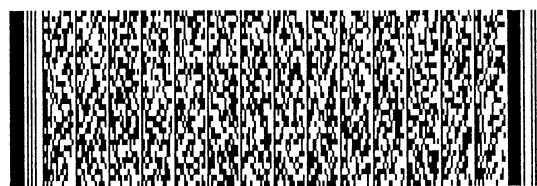
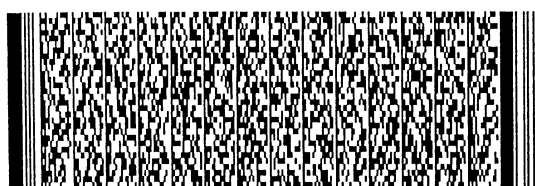
發明範圍

本發明係關於一種製成結晶型之有效反轉錄酶抑制劑依菲佛瑞恩茲。結晶型依菲佛瑞恩茲有數種物理型，其命名為第1, 2, 3, 4和5型，而其特徵是由X-光粉末繞射法和差示掃描熱量法定出。本發明之醫藥組合物和方法可用於治療人類免疫不全病毒(HIV)。

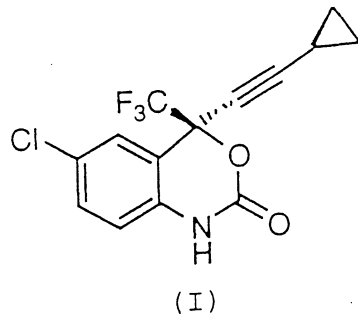
發明背景

反轉錄作用是反轉錄酶病毒複製常見的特徵。病毒複製需要編有病毒密碼之反轉錄酶，藉由病毒RNA基因組的反轉錄作用而產生病毒序列的DNA複製品。因為抑制編有病毒密碼之反轉錄酶會干擾病毒複製，所以反轉錄酶是感染反轉病毒進行化療時臨床上有關的標靶。

依菲佛瑞恩茲是能有效治療一種引起人類免疫系統進行性破壞之反轉病毒而開始形成AIDS之人類免疫不全病毒(HIV)的化合物。核苷為主的抑制劑，如疊氮胸腺核苷，和非核苷為主的抑制劑經顯示能藉由抑制HIV反轉錄酶而有效地治療。苯并噁吡啶酮，例如依菲佛瑞恩茲據發現是一種有效的非核苷為主之HIV反轉錄酶的抑制劑。依菲佛瑞恩茲係以式(I)代表之化學學名(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮聞名：



五、發明說明 (2)



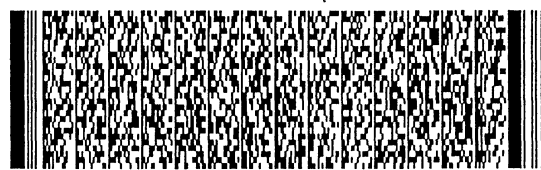
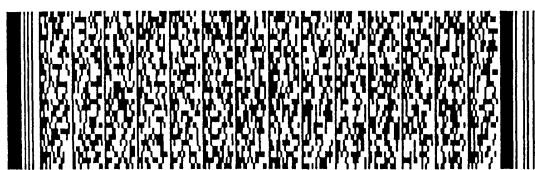
依菲佛瑞恩茲不只是相當強效的反轉錄酶抑制劑，也能有效地對抗HIV反轉錄酶抗性。由於(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并吡啶-2-酮做為反轉錄酶抑制劑的重要性，所以製造、純化和調配上具有化學和物理優勢之結晶型是有必要的。

前述疾病的治療或預防是藉由對需要此種治療或預防的人類或動物體施予醫療有效量之依菲佛瑞恩茲而完成。依菲佛瑞恩茲可用做單獨化合物、作為醫藥組合物成份，或與其它抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素和疫苗聯合完成治療。化合物能以固態或液態劑量型式經腸或非經腸施用。

先前並不曉得依菲佛瑞恩茲存在著安定的結晶型多晶型態。因此，製造藥物時需要有安定結晶型態以及值得信賴和可重現的步驟。

發明摘要

本發明一方面係針對結晶型依菲佛瑞恩茲。其相關方面



五、發明說明 (3)

包括新穎結晶型依菲佛瑞恩茲，命名為第1型、第2型、第3型、第4型和第5型。這些型態是藉由差示掃描熱量法(DSC)和X-光粉末繞射法分析定出特徵及分辨彼此。

本發明另一方面包括結晶型依菲佛瑞恩茲之醫藥組合物和其五種型態。本發明之結晶型產物可調配成一般的固體醫藥劑量型態或藉由結合醫療有效量之結晶型藥物與醫藥上可接受之載體製成液體劑量型態使用。結晶型產物可以與其它抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗結合的醫藥組合物施用。

本發明另一方面涵蓋一種抑制反轉錄酶的方法，其中包括施予足以導致反轉錄酶與有效抑制量之活性藥物物質接觸的結晶型依菲佛瑞恩茲。

本發明在特殊方面包括一種治療反轉病毒感染，如人類免疫不全病毒和包含病毒複製之疾病的方法，其中包括施予醫療有效量含本發明之新穎結晶型依菲佛瑞恩茲的醫藥組合物。

本發明還有一方面係提供一種治療HIV感染的新穎方法，其中包括對有需要的宿主施予醫療上有效之第1、2、3、4或5型依菲佛瑞恩茲組合物與一種或多種選自含HIV反轉錄酶抑制劑和HIV蛋白酶抑制劑之化合物。

圖之簡短說明

本發明係參考下列附圖加以說明。

圖1顯示第1型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-2-酮之粉末X-光繞射



五、發明說明 (6)

6.0 ± 0.2、6.3 ± 0.2、10.3 ± 0.2、10.8 ± 0.2、
14.1 ± 0.2、16.8 ± 0.2、20.0 ± 0.2、20.5 ± 0.2、
21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的特徵，以及具有由差示
掃描熱量圖表現在約 138 °C 至約 140 °C 有峰值之另一特徵。

在另一個更佳具體實施例中，第 1 型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由 X-光粉末繞射圖型表現本質上與圖 1 一致的特徵，以及具有由差示掃描熱量圖表現在約 138 °C 至約 140 °C 有峰值之另一特徵。

在第二個具體實施例中，本發明敘述一種含醫療有效量之第 1 型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

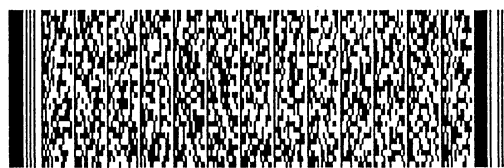
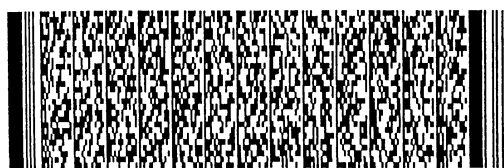
在一個較佳具體實施例中，醫藥組合物係包在膠囊或壓縮藥片劑量型式內，其中第 1 型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約 1 毫克至約 1000 毫克。

在一個更佳具體實施例中，醫藥組合物是包在膠囊或壓縮藥片劑量型式內，其中第 1 型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約 50 毫克至約 200 毫克。

在另一個更佳具體實施例中，內含於膠囊或壓縮藥片的醫藥組合物和劑量型式之總乾燥重量相比，含有重量比約 10% 以上的崩解劑。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是呈液體型態。

在一個更佳具體實施例中，液體型式包括重量比約 0.1% 至約 15% 的第 1 型結晶型依菲佛瑞恩茲，以及含重量比約



五、發明說明 (7)

50%至約99%之中等鏈長脂肪酸之多元醇酯的液體賦形劑。

在甚佳的具體實施例中，組合物係包在軟凝膠膠囊內，其中中等鏈長脂肪酸的多元醇酯基本上包括C₈至C₁₀脂肪酸三酸甘油酯。

在另一個更佳具體實施例中，液體型態包括重量比約0.1%至約15%的第1型結晶型依菲佛瑞恩茲，而且含重量比約50%至約99%中等鏈長脂肪酸之多元醇酯的液體賦形劑包含重量比範圍約0.1%至約50%的增甜劑。

在另一個更佳具體實施例中，呈液體型態之醫藥組合物包括重量比約0.1%至約10%的第1型結晶型依菲佛瑞恩茲，以及植物油重量比約50%至約99%的賦形劑。

在甚佳的具體實施例中，醫藥組合物係包在軟凝膠膠囊內，其中植物油是大豆油或花生油。

在另一個更佳具體實施例中，呈液體型態之醫藥組合物包括重量比約0.1%至約10%的第1型結晶型依菲佛瑞恩茲，而且植物油重量比約50%至約99%的液體賦形劑包含重量比範圍約1.0%至約50%的增甜劑。

在第三個具體實施例中，膠囊或壓縮藥片之醫療劑量型態包括：

- (a) 醫療有效量之第1型結晶型依菲佛瑞恩茲；
- (b) 界面活性劑；
- (c) 崩解劑；
- (d) 結合劑；和
- (e) 潤滑劑。



五、發明說明 (8)

在較佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約50毫克至約200毫克，界面活性劑是十二烷基硫酸鈉，崩解劑是羥基乙酸澱粉鈉，結合劑是乳糖，而且潤滑劑是硬脂酸鎂。

在第四個具體實施例中，本發明敘述一種利用編入病毒密碼之反轉錄酶抑制病毒複製的方法，其中包括提供足以導致HIV反轉錄酶與能有效抑制和活性藥物物質接觸之第1型結晶型依菲佛瑞恩茲的量。

在一個較佳具體實施例中，化合物係提供人類或動物體於體內抑制HIV反轉錄酶之用。

在第五個具體實施例中，本發明敘述一種治療人類免疫不全病毒感染的方法，其中包括對有需要此種治療的宿主施予醫療有效量之第1型結晶型依菲佛瑞恩茲。

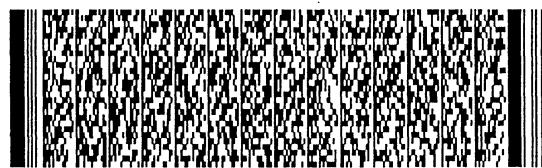
在較佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是以每劑約1至約1000毫克的劑量施用。

在更佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是以每劑約50至約200毫克的劑量施用。

在第六個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是由依菲佛瑞恩茲經碳氫化合物溶劑再結晶作用而製成。

在第七個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是由以下步驟製備，包括：

- 1) 由適宜溶劑中再結晶出依菲佛瑞恩茲；
- 2) 分離結晶；和
- 3) 使結晶乾燥至適當溫度，以生成實質上質純型之第1



五、發明說明 (9)

型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在更佳的具體實施例中，適宜的溶劑為庚烷或四氫呋喃和庚烷的混合物，結晶係藉由過濾作用分離出來，適當溫度是約70°C至約95°C，而實質上質純是指純度90%以上。

在第八個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是藉由加熱第2型、第3型、第4型或第5型依菲佛瑞恩茲或其混合物而製備出來。

在第九個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是藉由攪拌溶有第2型依菲佛瑞恩茲、第3型依菲佛瑞恩茲或其混合物之碳氫化合物溶劑的漿狀物而製備出來。

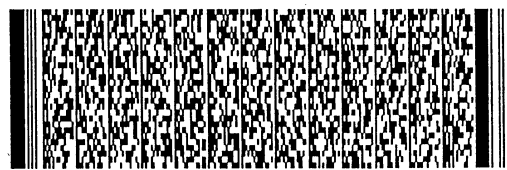
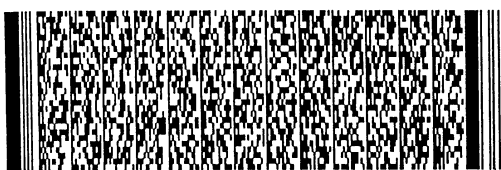
在第十個具體實施例中，本發明敘述第2型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在一個較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲是呈實質上質純型。

在另一個較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖2顯示一致的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現在約116°C至約119°C有峰值



五、發明說明 (10)

之特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現實質上與圖6一致之特徵。

在一個更佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含：
6.8 ± 0.2、9.2 ± 0.2、12.3 ± 0.2、16.2 ± 0.2、
21.4 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.1 ± 0.2和28.0 ± 0.2之 2θ 值的特徵，以及具有由差示掃描熱量圖表現在約116°C至約119°C有峰值之另一特徵。

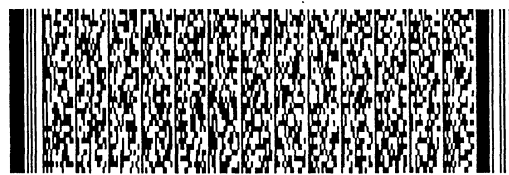
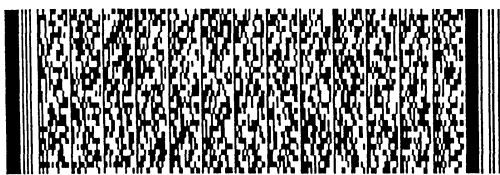
在另一個更佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖2一致的特徵，以及具有由差示掃描熱量圖表現在約116°C至約119°C有峰值之另一特徵。

在第十一個具體實施例中，本發明敘述一種含醫療有效量之第2型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

在較佳具體實施例中，醫藥組合物係包在膠囊或壓縮藥片劑量型式內，其中第2型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約1毫克至約1000毫克。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是呈液體型態，其中第2型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約0.1%至約15%。

在第十二個具體實施例中，本發明敘述一種藉由編入病毒密碼之反轉錄酶抑制病毒複製的方法，其係包括提供足



五、發明說明 (11)

以導致HIV反轉錄酶與有效抑制量之活性藥物物質接觸的第2型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在第十三個具體實施例中，本發明敘述一種治療病毒疾病，例如人類免疫不全病毒和其它徵狀的方法，其係包括對有需要此種治療或預防的宿主施予醫療有效量之第2型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在較佳具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲係以每劑約1至約1000毫克的劑量施用。

在第十四個具體實施例中，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲是由依菲佛瑞恩茲的飽和烷溶液中經快速結晶步驟製備而成。

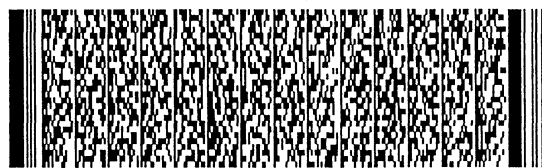
在較佳具體實施例中，快速結晶作用包括：

- 1) 在適當溫度下使依菲佛瑞恩茲溶解於適宜溶劑內生成飽和溶液；
- 2) 過濾飽和溶液；和
- 3) 快速冷卻飽和溶液產生第2型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在更佳具體實施例中，適宜溶劑是庚烷，適當溫度是約70℃至80℃，而且快速冷卻飽和溶液包括飽和溶液與冷界面接觸。

在第十五個實施例中，本發明敘述實質上質純型的第3型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在另一個較佳具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含：
7.1 ± 0.2、7.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2、13.8 ± 0.2、



五、發明說明 (12)

20.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2θ 值的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖3顯示一致的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現在約108°C至約110°C有峰值的特徵。

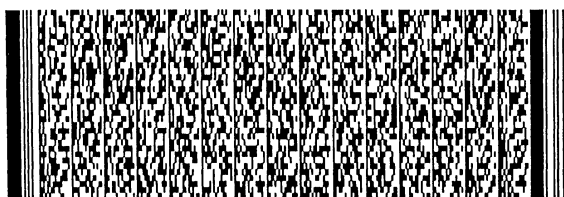
在另一個較佳具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現實質上與圖7顯示一致的特徵。

在更佳的具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含：

7.1 ± 0.2、7.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2、13.8 ± 0.2、
20.9 ± 0.2、23.3 ± 0.2、27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2θ 值的特徵，而且具有由差示掃描熱量圖定出在約108°C至約110°C有峰值的另一個特徵。

在另一個更佳的具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖3顯示一致的特徵，而且具有由差示掃描熱量圖定出在約108°C至約110°C有峰值的另一個特徵。

在第十六個具體實施例中，本發明敘述含醫療有效量之第3型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。



五、發明說明 (13)

在較佳具體實施例中，醫藥組合物是包在膠囊或壓縮藥片劑量形式內，其中第3型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約1毫克至約1000毫克。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是呈液體形式，其中第3型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約0.1%至約15%。

在第十七個具體實施例中，本發明敘述一種藉由編入病毒反轉錄酶而抑制病毒複製的方法，其中包括提供足以造成HIV反轉錄酶與有效抑制量之活性藥物物質接觸的第3型結晶型依菲佛瑞恩茲的量。

在第十八個具體實施例中，本發明敘述一種治療人類免疫不全病毒感染的方法，其中包括對需要此種治療或預防的宿主施予醫療有效量之第3型結晶型依菲佛瑞恩茲。

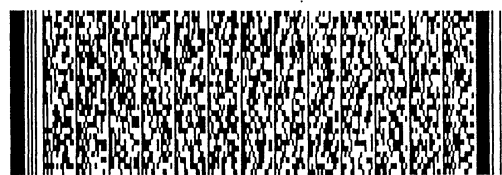
在一個較佳的具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲是以每劑約1至約1000毫克的劑量施用。

在第十九個具體實施例中，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲是藉由攪拌溶有第1型依菲佛瑞恩茲，第2型依菲佛瑞恩茲或其混合物之碳氫化合物溶劑的漿狀物的步驟而製備出來，並分離出結晶。

在一個較佳具體實施例中，碳氫化合物是庚烷，而且結晶是藉由過濾作用分離出來。

在第二十個具體實施例中，本發明敘述第4型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲



五、發明說明 (14)

是實質上質純型。

在另一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的特徵。

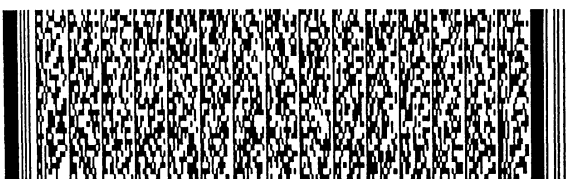
在另一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖4顯示一致的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現在約 95°C 至約 100°C 有峰值的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現實質上與圖8顯示一致的特徵。

在一個更佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的特徵，而且具有由差示掃描熱量圖表現在約 95°C 至約 100°C 有峰值的另一個特徵。

在另一個更佳的具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現實質上與圖4顯示一致



五、發明說明 (15)

的特徵，而且具有由差示掃描熱量圖定出在約95°C至約100°C有峰值的另一個特徵。

在第二十一個具體實施例中，本發明敘述一種含醫療有效量之第4型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

在一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是包在膠囊或壓縮藥片形式內，其中第4型結晶型依菲佛瑞恩茲的治療有效量是約1毫克至約1000毫克。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是呈液體形式，其中第4型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約0.1%至約15%。

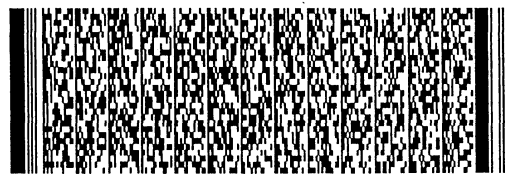
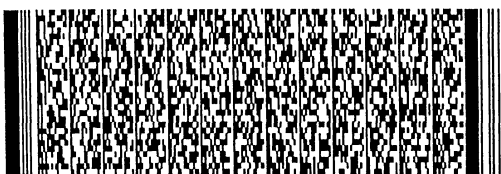
在第二十二個具體實施例中，本發明敘述一種藉由編入病毒反轉錄酶而抑制病毒複製的方法，其中包括提供足以造成HIV反轉錄酶與有效抑制量之活性藥物物質接觸的第4型結晶型依菲佛瑞恩茲的量。

在第二十三個具體實施例中，本發明敘述一種治療人類免疫不全病毒感染的的方法，其中包括對需要此種治療或預防的宿主施予醫療有效量之第4型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在一個較佳具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲是以每劑約1至約1000毫克的劑量施用。

在第二十四個具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲是由混合溶劑系統中再結晶製備出來。

在第二十五個具體實施例中，第4型結晶型依菲佛瑞恩茲是由下列步驟製備出來，包括：



五、發明說明 (18)

造成HIV反轉錄酶與有效抑制量之活性藥物物質接觸的第5型結晶型依菲佛瑞恩茲的量。

在第二十九個具體實施例中，本發明敘述一種治療人類免疫不全病毒感染的的方法，其中包括對需要此種治療或預防的宿主施予醫療有效量之第5型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在一個較佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲是以每劑約1至約1000毫克的劑量施用。

在第三十個具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲是由混合溶劑系統中再結晶而製備出來。

在第三十一個具體實施例中，本發明敘述一種治療HIV感染的方法，其中包括對需要該治療之宿主一起施予醫療有效量之：

(a) 第1, 2, 3, 4 或5型結晶型依菲佛瑞恩茲；和

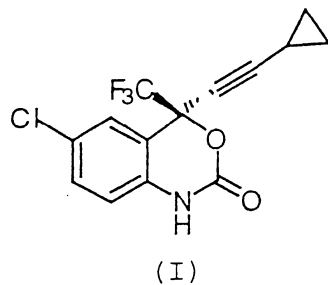
(b) 至少一個化合物選自含HIV反轉錄酶抑制劑和HIV蛋白酶抑制劑之基團。

在第三十二個具體實施例中，本發明敘述一種含醫療有效量之第1型、第2型、第3型、第4型、第5型或其混合物與醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

依菲佛瑞恩茲係以下式(I)代表之化學學名(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔啉-2-酮聞名：

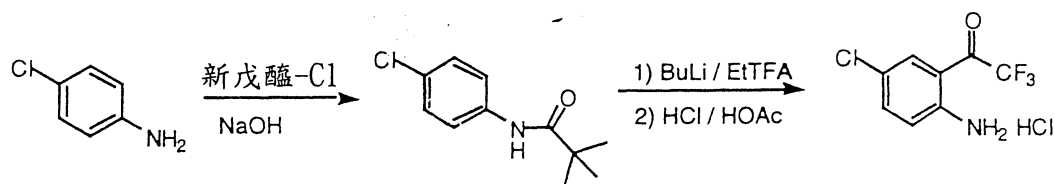


五、發明說明 (19)



(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并咪唑-2-酮的合成作用可經由使用市售4-氯苯胺而完成。在氫氧化物存在下與新戊醯氯反應後生成相應的醯胺，以烷基鋰和乙基三氟乙酸處理後，接著用礦酸酸化，生成三氟酮的鹽類(流程圖1)。

流程圖1

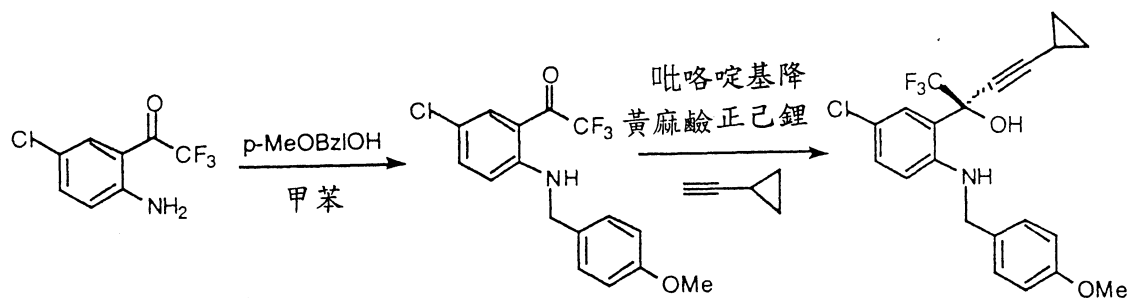


游離基在酸存在下接著與苄化醇反應生成苄胺，其係於掌型誘發劑存在下與環丙基乙炔基鋰烷基化生成掌型醇(流程圖2)。

流程圖2

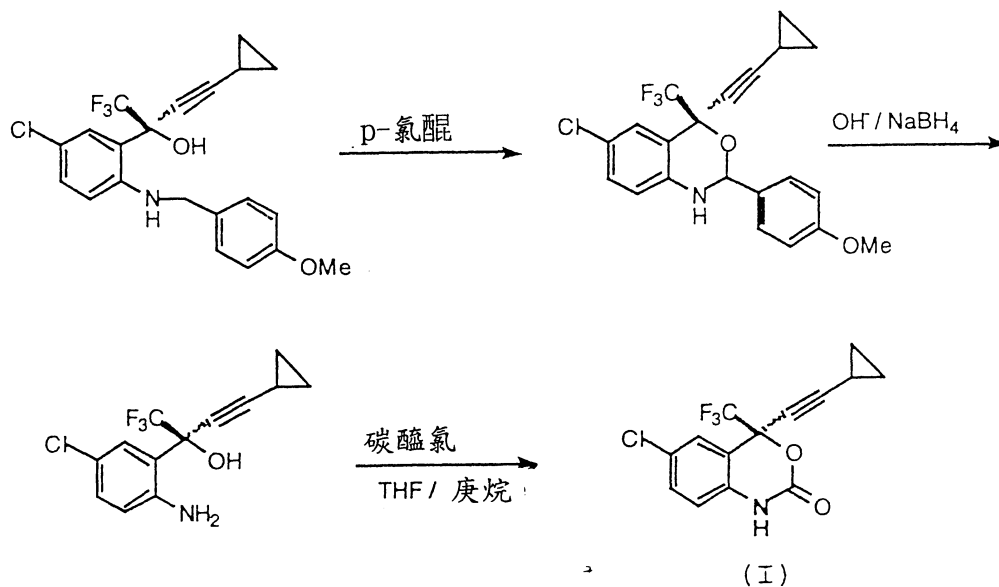


五、發明說明 (20)



烯丙基甲醇進行分子內環化作用氧化成羰胺。去除羰基，而游離胺經環化生成式(I)代表之活性藥物物質(流程圖3)。

流程圖3



合成製備依菲佛瑞恩茲的方法進一步揭示於通常指定的美國專利申請書第60/032,980號，其係於此處併入本文中參考。

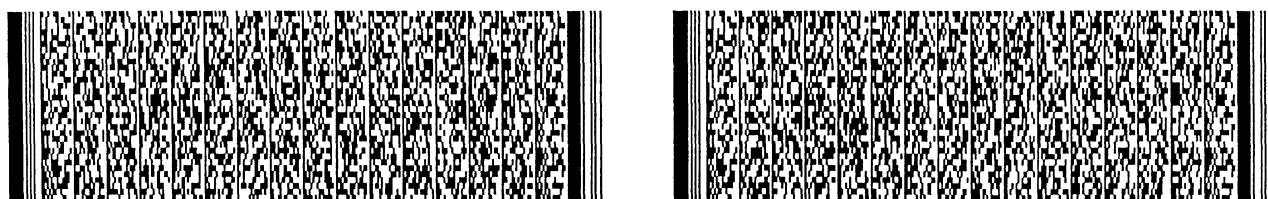


五、發明說明 (21)

五種型態經確認命名為第1型、第2型、第3型、第4型與第5型。各型彼此間可利用X-光粉末繞射法(XRD)和差示掃描熱量法(DSC)加以區別。各型能於上述條件下分離出實質上質純型出來。此外，可由本文教導的步驟互換型態。

第1型是熱力學上最安定的型態。其熔點約 138°C 至約 140°C ，是四種型態中最高的。由於其安定性較高，所以通常用於藥物配方。所有其它型態在約 60°C 至約 110°C 下乾燥期間可轉變為第1型。轉變和乾燥最好是於減壓下約 70°C 至約 110°C 的乾燥機烤箱內完成。約 75°C 至約 85°C 時則更佳。第5型於減壓下藉由加熱至約 95°C 會轉變為第1型。第2和第3型在約 65°C 至約 75°C 下利用碳氫化合物漿狀物也可以轉變為第1型。庚烷是此轉變作用中最佳的碳氫化合物。然而，因為第4型在約 70°C 下是不溶的，所以在這些條件下無法轉變為第1型。當飽和溶液在約 60°C 至約 75°C 時種入晶種，而且維持約此溫度直到第1型開始結晶為止，第1型會直接由庚烷中結晶出來。

第2型可由快速結晶作用獲得。快速結晶作用在約 70°C 至約 80°C 時會伴隨著出現依菲佛瑞恩茲之飽和庚烷溶液的過濾作用，而結晶作用最好發生在溶液與較冷表面接觸之際。由差示掃描熱量法觀察到第2型的熔點約 116°C 至約 119°C ，因此具有極佳安定性。其針狀結晶通常比其它型態者大。第2型不含製造依菲佛瑞恩茲時許多步驟常見的雜質。因此第2型對於製造而售依菲佛瑞恩茲時，關於二次純化之產量和因藥物專利申請書無法通過而分批回收而

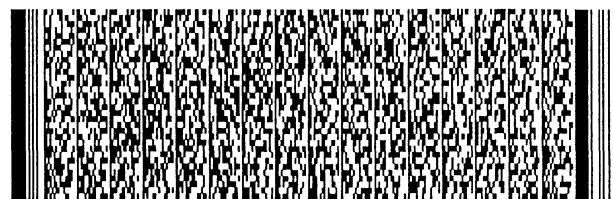
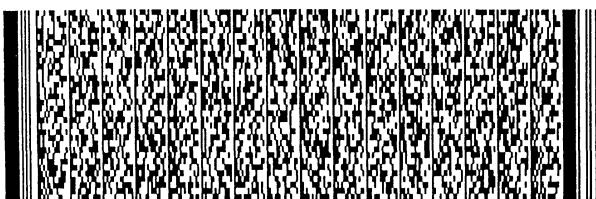


五、發明說明 (23)

物質上會導致步驟優勢。此外，第4型具有較佳結晶形狀，因此特別適用於調配。當加入環狀醚例如四氫呋喃(THF)生成溶有約4至約6% THF之碳氫化合物(v/v)溶劑組合物時，結晶可獲自第1型或第2型的碳氫化合物漿狀物。庚烷是最佳碳氫化合物。由溶有約5% THF之庚烷溶液中可直接結晶出第4型。依菲佛瑞恩茲溶於THF/庚烷混合物的溶解度通常很高，所以為了獲得最大產量，最好遵循某些步驟。一旦第4型結晶出來，最好將溶劑改變為庚烷而使THF濃度降低為約低於1%。第4型也獲自甲基環己烷之飽和溶液的結晶作用。由直鏈庚烷再結晶通常會形成第4、1、2或其混合物。因為第4型是由碳氫化合物/THF混合物中結晶出依菲佛瑞恩茲時最常見的結果，所以第4型在市售藥物製造上是以濕濾餅型態分離出來。第4型藉由乾燥結晶至約80°C到約100°C費時約12至約24小時，而最好於真空乾燥機內，可以轉變為第1型。由第4型大量製備第1型，最好進行加熱第4型濕濾餅至約30°C到約50°C，以去除大部份溶劑，其後升高溫度至約80°C到約100°C而完成轉變。

由差示掃描熱量觀察第5型熔點約108°C至約110°C。第5型經確定是40°C以下熱力學上最安定的結晶型。第5型是高度結晶，而且具有優先去除雜質的額外特性，因此有步驟上的優勢。結晶可由THF/庚烷稀釋溶液中再結晶而獲得。結晶可獲自其中已分離出第1型或第4型的溶液。

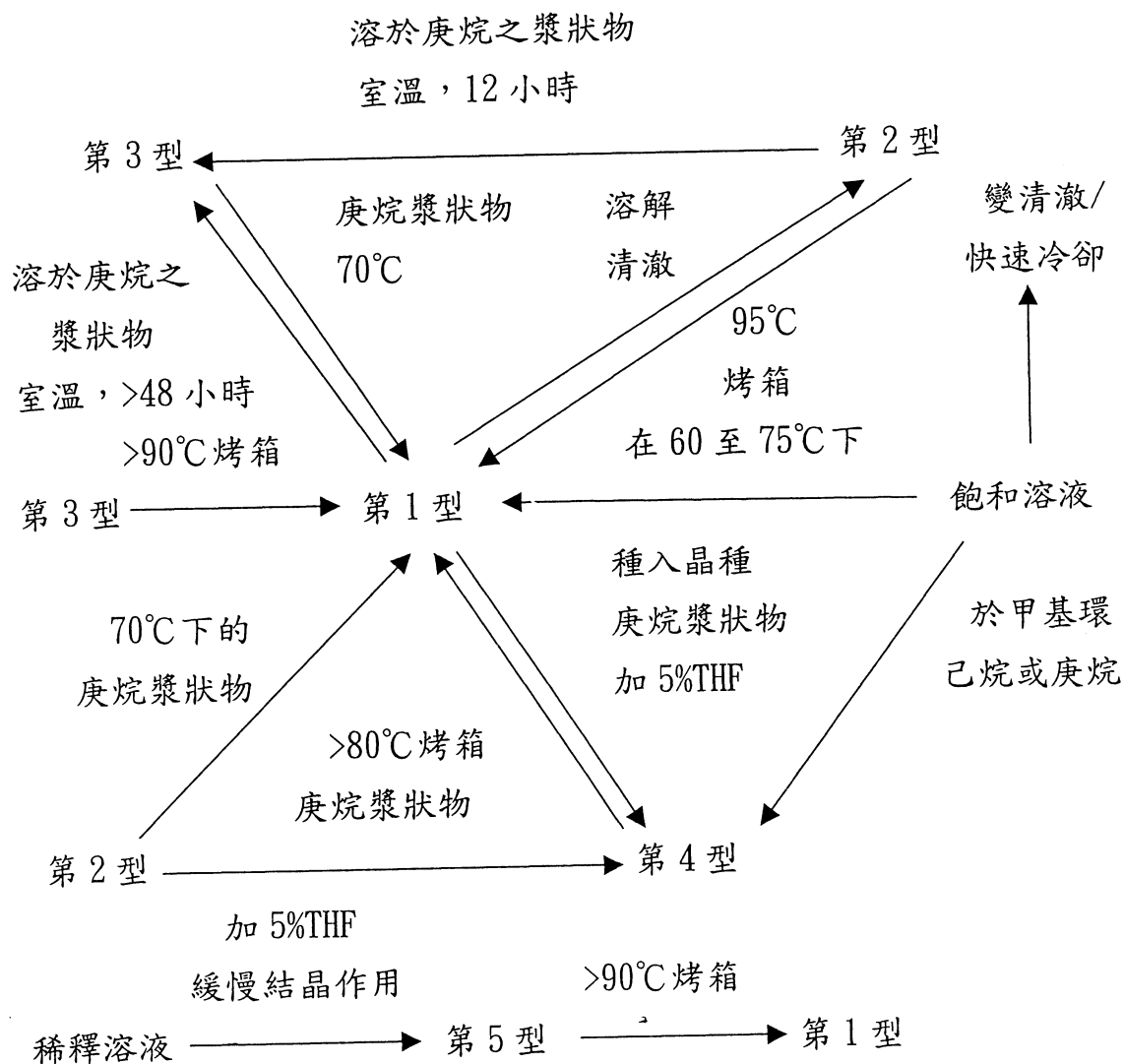
本發明中可能的型態轉變可藉由參考流程圖4而進一步



五、發明說明 (24)

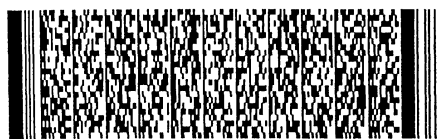
獲得了解。

流程圖 4



定義

本文使用之縮寫如下：「THF」係欲指四氫呋喃，本文使用之「GC」係欲指氣體層析法，「DMSO」係欲指二甲基



五、發明說明 (25)

亞

颯，「TMEDA」係欲指N,N,N',N'-四甲基乙二胺。

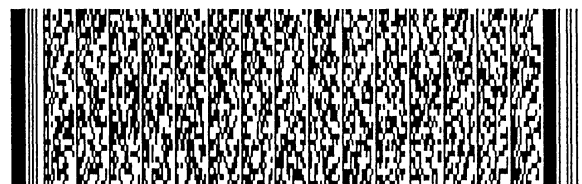
本文使用之「碳氫化物」一詞指的是烷溶劑。實施例包括但不僅限於如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷和其類似之溶劑。本發明中較佳之混合溶劑系統是含四氫呋喃和碳氫化合物之混合溶劑系統。

本文使用之「漿狀物」一詞係欲指依菲佛瑞恩茲的飽和溶液與額外量的依菲佛瑞恩茲生成依菲佛瑞恩茲和溶劑之不均相溶液。

本發明敘述實質上質純的第1型依菲佛瑞恩茲，第2型依菲佛瑞恩茲，第3型依菲佛瑞恩茲，第4型依菲佛瑞恩茲與第5型依菲佛瑞恩茲。本文使用「實質上質純」指的是純度大於90%的化合物，包括90，91，92，93，94，95，96，97，98，99與100%。

當溶解時，依菲佛瑞恩茲會喪失其結晶構造，所以因此指的是依菲佛瑞恩茲溶液。然而，本發明所有型態可用於製備其中藥物是溶解或懸浮的液體配方。此外，結晶型依菲佛瑞恩茲會摻入固體型態內。

醫療有效量之結晶型依菲佛瑞恩茲與醫藥上可接受的載體結合產生本發明之醫藥組合物。「醫療有效量」是指當單獨施藥或與其它治劑施用時，能有效預防、壓抑或減緩疾病或狀況或疾病或狀況進行的量。本文敘述之化合物的組合最好是協合性結合。舉例來說，Chou和Talalay，酵素調節的優點22：27-55(1984)，敘述當與化合物協同施



五、發明說明 (26)

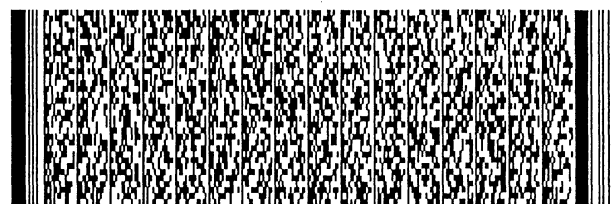
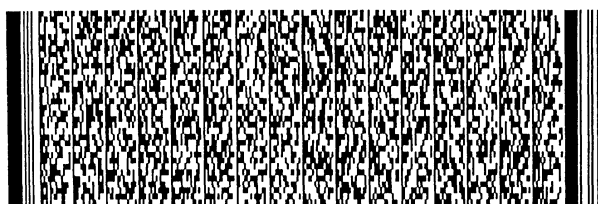
藥之效果(在此例中，HIV複製的抑制作用)比當以單一治劑單獨施用化合物時其加成效果大即發生協合作用。一般而言，協合效果在化合物的次適宜濃度時說明最清楚。協合作用能降低細胞毒性，增加抗病毒效果，或與單獨成份相比之協同的一些其它優秀效果。

本發明之化合物可用於抑制HIV反轉錄酶，治療由人類免疫不全病毒(HIV)引起的感染和治療因而發生的病理情況，例如後天免疫不全症候群(AIDS)。治療AIDS或治療由HIV引起的感染係定義包括，但不限於治療和預防範圍廣泛的HIV感染狀態：AIDS、ARC(與AIDS有關的併發症)，有徵狀和無徵狀，與急性或可能經由輸血、體液交換、膽汁、意外扎針碰觸HIV，或手術期間碰觸血液。

關於這些目的，本發明化合物可以口服、經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或灌流技術)，藉由吸入噴霧、直腸，以含一般無毒性之醫藥上可接受的佐劑和賦形劑的劑量單元配方給藥，而該些一般熟於醫藥藝者熟悉所有的使用劑量型態。

本文敘述之依菲佛瑞恩茲結晶型態可調配成醫藥組合物，並可用於如美國專利第5,519,021號敘述的醫療和預防方法上，其係於此處併入本文為參考。這些方法包括指導本發明型態與一種或多種可用於治療AIDS的治劑，例如其它HIV反轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素、抗感染劑或疫苗組合使用。

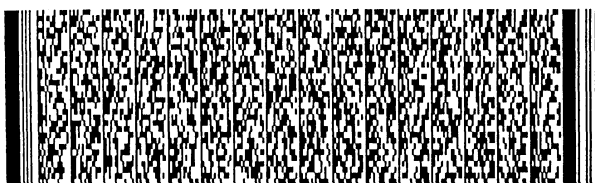
本文使用之「HIV反轉錄酶抑制劑」係欲指HIV反轉錄酶



五、發明說明 (27)

的核苷酸和非核苷酸抑制劑(RT)。核苷酸RT抑制劑實施例包括，但不限於AZT、ddC、ddI、d4T和3TC。非核苷酸RT抑制劑實施例包括，但不限於迪拉瓦錠(delavirdine) (Pharmacia與Upjohn U90152S)、內瓦瑞平(nevirapine) (Boehringer Ingelheim)、Ro 18,893 (Roche)、茁瓦錠(trovirdine)(Lilly)、MKC-442 (Triangle)、HBY 097 (Hoechst)、ACT(韓國研究機構)、UC-781(Rega機構)、UC-782(Rega機構)、RD4-2025(Tosoh 有限公司)與MEN 10979(Menarini Farmaceutici)。

本文使用之「HIV蛋白酶抑制劑」係欲指抑制HIV蛋白酶之化合物的實施例包括，但不限於撒奎那瓦(saquinavir) (Roche, Ro31-8959)、利多那瓦(ritonavir)(Abbott, ABT-538)、般遜那瓦(indinavir)(Merck, MK-639)、安普那瓦(amprenavir)(Vertex/Glaxo Wellcome)、尼菲那瓦(nelfinavir)(Agouron, AG-1343)、帕里那瓦(palinavir)(Boehringer Ingelheim)、BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb)、GS3333(Gilead Sciences)、KNI-413(日本能量)、KNI-272(日本能量)、LG-71350(LG化學)、CGP-61755(Ciba-Geigy)、PD 173606(Parke Davis)、PD 177298(Parke Davis)、PD 178390(Parke Davis)、PD 178392(Parke Davis)、U-140690(Pharmacia與Upjohn)與ABT-378。其它實施例包括環狀蛋白酶抑制劑，揭示於WO 93/07128，WO 94/19329，WO 94/22840和PCT申請書第US96/03426號。



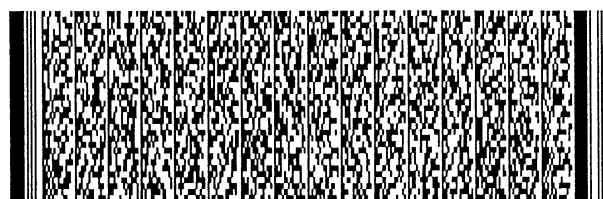
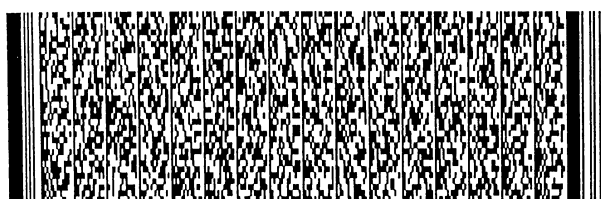
五、發明說明 (28)

本發明之依菲佛瑞恩茲結晶型態可以以口服劑量施藥，例如藥片、膠囊(其中每個包括持久釋放或定時釋放的配方)、藥丸、粉末、顆粒、醃劑、酞劑、懸浮液、糖漿和乳劑。

適宜施藥的固體劑量型式(醫藥組合物)一般每劑量單位含有約1毫克至約1000毫克結晶型依菲佛瑞恩茲。

口服施用固體型態例如藥片或膠囊時，結晶型依菲佛瑞恩茲能與非毒性醫藥上可接受之惰性載體，例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨醇和其類似物一起施用。

最好除了活性成份外，本文中固體劑量型式包含一些額外成份指的是「賦形劑」。這些賦形劑包括其它稀釋劑、結合劑、潤滑劑、glidants和崩解劑。也可以摻入著色劑。本文使用之「稀釋劑」是大量加進配方中供壓縮製造實用性大小之藥片的治劑。稀釋劑的實施例有乳糖和纖維素。本文使用之「結合劑」是用來增加黏結至粉末物質之品質以確保藥片經壓縮後仍會維持緻密，以及改善粉末自由流動的品質。典型之結合劑實施例包括乳糖、澱粉和各種糖。本文使用之「潤滑劑」具有數種功能，包括預防藥片與壓縮儀器的黏結，與壓縮或包入膠囊前改善顆粒流動。潤滑劑是最常見的疏水物質的例子。超量使用潤滑劑會導致配方中崩解作用減少和/或延緩藥物物質解離。本文使用之「Glidants」是會改善顆粒物質流動特性之物質。Glidants實施例包括滑石和膠體聚矽氧烷二氧化物。



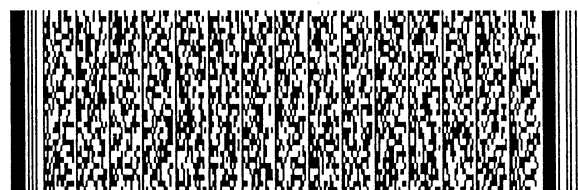
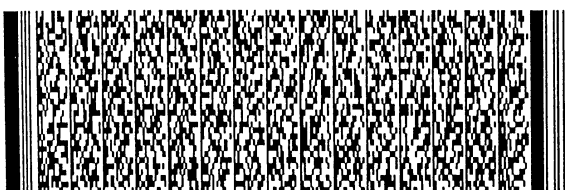
五、發明說明 (29)

本文使用之「崩解劑」是添加到配方中促進施藥後固體劑量形態分開或崩解的物質或物質之混合物。作為崩解劑的物質包括澱粉、黏土、纖維素、藻酸銨、樹膠和交聯聚合物。一群崩解劑指的是「超級崩解劑」通常以低濃度使用於固體劑量型式，一般與劑量單元總重量相比，其重量比為1%至10%。Croscarmellose、Crospovidone和羥基乙酸澱粉鈉分別代表交聯纖維素、交聯聚合物與交聯澱粉的實施例。羥基乙酸澱粉鈉在30秒內會膨脹為7至12倍因此而有效地崩解內含的顆粒作用。

用於本發明中的崩解劑最好是選自含改良型澱粉、croscarmallose sodium、羧基甲基纖維素鈣和crospovidone。本發明更佳的崩解劑是改良型澱粉，例如羥基乙酸澱粉鈉。

較佳載體包括含本文敘述之固體醫藥劑量型式的膠囊或經壓縮的藥片。較佳的膠囊或經壓縮之藥片型式通常包括醫療有效量之依菲佛瑞恩茲和一種或多種與膠囊內含物總重或藥片總重相比，其數量為重量比約10%以上的崩解劑。

較佳之膠囊配方含有數量為每膠囊約5至約1000毫克存在的依菲佛瑞恩茲。較佳之經壓縮藥片配方含有數量為每藥片約5毫克至約800毫克之依菲佛瑞恩茲。更佳的配方為每膠囊或每藥片含有約50至約200毫克。最好，膠囊或經壓縮之藥片的醫藥劑量型式包括醫療有效量的第1，2，3或4型依菲佛瑞恩茲；界面活性劑；崩解劑；結合劑；潤



五、發明說明 (30)

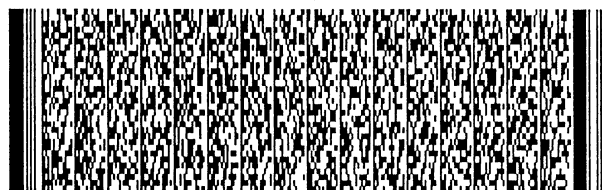
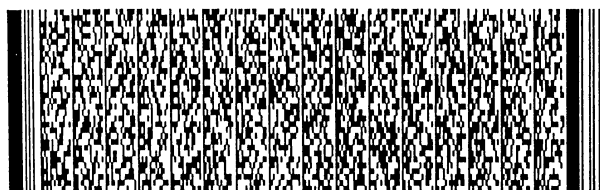
滑劑；和隨意添加的醫藥上可接受的賦形劑，如稀釋劑、glidants和其類似物；其中崩解劑係選自改良澱粉；croscarmallose sodium，羧基甲基纖維鈣和crospovidone。

一般而言，口服施用的液體醫藥組合物含有能於重量比(wgt)約0.1至約15%之變化範圍內的HIV反轉錄酶抑制劑。總合物中藥物物質成份範圍由重量比約1至約10%則更佳。

液體型態供口服施用時，結晶型依菲佛瑞恩茲能與任何口服、無毒性醫藥上可接受的惰性載體，如乙醇、甘油、水和其類似物結合。在較佳液體組合物中，液體賦形劑基本上包含中等鏈長脂肪酸之多元醇酯。此中等鏈長脂肪酸之多元醇酯係欲包括甘油、丙二醇或其它鏈斷開之多元醇，如聚乙二醇，與其中該酸鏈長為6和12個碳原子之中等鏈長脂肪酸反應之酯和混合酯。特佳之組合物是由椰油分餾市售之 C_8 - C_{10} 脂肪酸的三甘油酯或二甘油酯。本文中市售產物有以「Miglyol」和「Captex 300」之商標名販售，據悉具有約68% C_8 脂肪酸(辛酸)三甘油酯和約28% C_{10} 脂肪酸(癸酸)三甘油酯與少量 C_6 和 C_{14} 脂肪酸三甘油酯之一般組合物。

中等鏈長脂肪酸之多元醇酯成份，當調配本發明之組合物以活性劑的溶劑賦形劑出現時，其於組合物中出現的重量比範圍為約50%至約99%，但重量比為70%至99%更佳。

最好含多元醇酯之液態組合物會包含增甜劑，其係可用



五、發明說明 (31)

於降低中等鏈長脂肪酸酯之油味，因而是製造更可口之組合物的重要方法。

增甜劑可選自糖，例如蔗糖、甘露糖醇、山梨醇、木糖、乳糖等，或糖替代物，例如cyclamate、糖精、aspartame等。若選用糖替代物作為增甜劑，本發明中使用的量實質上會比若使用糖時少。慮及此點，能用於組合物中的增甜劑範圍為重量比0.1至50%，而範圍為重量比0.5至30%更佳。

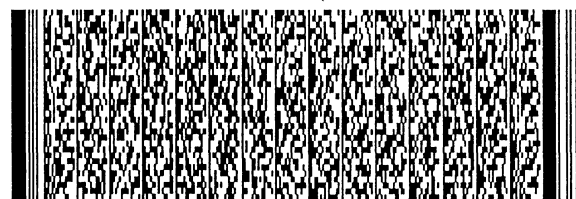
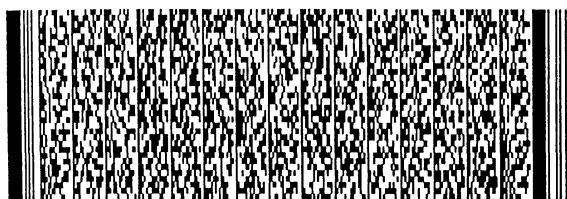
更佳之增甜劑為糖，而特別是蔗糖。據發現，所使用之粉末狀蔗糖顆粒大小對於最終組合物之物理外觀和其味道的最終接受度有明顯影響。使用較佳之蔗糖成份的顆粒大小時，其範圍為200至低於325個美國標準篩網的篩孔。

在其它較佳液態醫藥組合物中，依菲佛瑞恩茲是與液體賦形劑結合，其係選自含橄欖油、花生油、大豆油、玉米油、紅花油、葵花油、canola油或核桃油等級的植物油。這些植物油可購自該些熟於此藝者知道的一些來源。

植物油成份在調配本發明組合物時是作為活性劑之溶劑賦形劑，而且存在於組合物中的重量比範圍為50至99%，而重量比70%至99%更佳。

最好含植物油之醫藥組合物也包含可用於減少植物油的油味之增甜劑，因而是製造更可口之組合物的重要方法。

液態組合物也包含一般常用於調配醫藥組合物的其它成份。此種成份的實施例之一為卵磷脂。在本發明組合物中使用重量比0.05至1%的範圍內作為乳化劑，而重量比0.1



五、發明說明 (32)

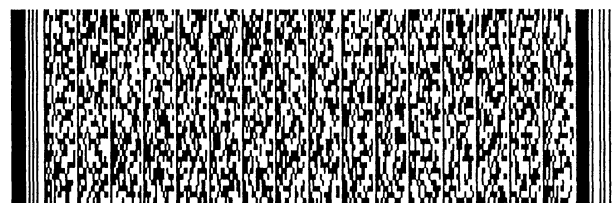
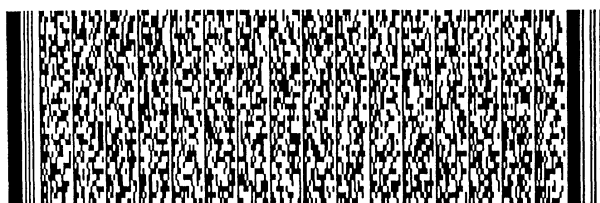
至0.5%更佳之卵磷脂，可用於改善活性藥物治劑之吸收。可使用之成份的其它實施例有抗菌防腐劑，例如苯甲酸或對羥基二甲苯；懸浮劑，如膠體聚矽氧烷二氧化物；抗氧化劑；局部口服麻醉劑；增香劑；與著色劑。

在本發明組合物中視情況選擇此等成份和其使用量是熟於此藝者熟悉的範圍內，而由下文提供的工作實施例中甚至更容易了解。

結晶型依菲佛瑞恩茲也能與可溶聚合物偶合成為目標物的藥物載體。此種聚合物包括聚乙炔基吡咯啉嘧喃共聚物、聚羥基丙基異丁烯醯胺-酚、聚羥基乙基-天冬醯胺酚或聚環氧乙烷-經十六烷醯基殘基取代之聚離胺酸。此外，結晶型依菲佛瑞恩茲可與一種可用於達到受控釋放藥物之生物降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚甘醇酸、聚乳酸和聚甘油醇酸之共聚物、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚乙縮醛、聚二氫基嘧喃、聚氰基丙烯酸酯和交聯或水凝膠之兩親的阻斷共聚物。

結晶型依菲佛瑞恩茲之凝膠膠囊包含依菲佛瑞恩茲和本文敘述之液態或固態組合物。凝膠膠囊也包含粉末狀載體，如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸和類似物。相似的稀釋劑能用於製造壓縮藥片。藥片和膠囊能製為持久釋放產物以提供數小時內持續釋放藥劑。藥片可以是包裹糖衣或薄膜以遮蓋任何不舒服的味道以及保護藥片在大氣或腸內時會在胃腸道選擇性分解。

一般而言，水、適宜的油、鹽水、右旋糖(葡萄糖)水溶



五、發明說明 (33)

液和有關係的糖溶液及甘醇，例如丙二醇或聚乙二醇是經腸溶液之適宜載體。經腸溶液之溶液是藉由將結晶型依菲佛瑞恩茲溶解於載體中，而若有需要，則添加緩衝物質製備而成。可單獨或結合使用的抗氧化劑如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸是適宜的安定劑。也可使用檸檬酸和其鹽與EDTA鈉。經腸溶液也包含防腐劑，如benzalkonium chloride、甲基-或丙基-paraben與氯丁醇。

適宜之醫藥載體記載於Remington's醫藥科學，Mack出版公司，其係本發明範圍之標準參考書。施用本發明之化合物的有效醫藥劑量型式說明如下：

膠囊

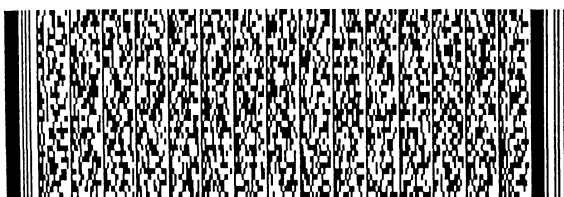
大量單位膠囊可以利用將100毫克粉末狀活性成份、150毫克乳糖、50毫克纖維素和6毫克硬脂酸鎂裝入每一片兩片式硬凝膠膠囊而製備出來。

軟凝膠膠囊

將活性成份溶於易消化的油，如大豆油、棉籽油或橄欖油製備出混合物，並藉由正位移泵將其注入凝膠形成含100毫克活性成份之軟凝膠膠囊。繼而應沖洗膠囊和乾燥。

藥片

大量藥片可利用傳統步驟製備，因此劑量單位為100毫克活性成份、0.2毫克膠體聚矽氧烷二氧化物、5毫克硬脂酸鎂、275毫克微結晶纖維素、11毫克澱粉和98.8毫克乳糖。經適當塗被後能增加可食性或延緩吸收。



五、發明說明 (34)

懸浮液

懸浮水溶液能製備成供口服施藥之用，因此每5毫升含25毫克細碎的活性成份、200毫克羧基甲基纖維鈉、5毫克苯甲酸鈉、1.0克山梨醇溶液，U.S.P.，與0.025毫克香草。

注射液

適合注射施藥的經腸組合物可藉由攪拌重量比1.5%的活性成份溶於體積比10%的丙二醇和水中製備而成。此溶液係經常用技術滅菌。

鼻噴霧劑

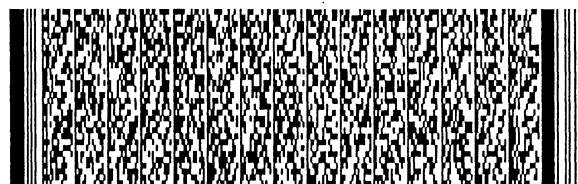
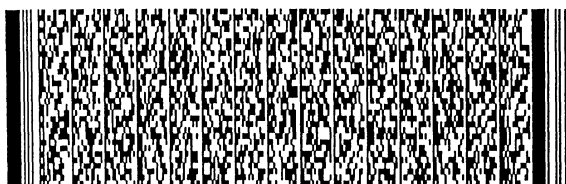
製備成水溶液，因而使得每1毫升含10毫克活性成份、1.8毫克甲基paraben、0.2毫克丙基paraben與10毫克甲基纖維素。此溶液係散佈於1毫升小瓶內。

肺吸氣器

將活性成份溶於多乙氧基醚80製備成均質混合物，使活性成份最終濃度為每容量10毫克，且容量中多乙氧基醚80的最終濃度為重量比1%。混合物係散佈於每罐內，在罐上做成活門形，於壓力下添加所需量之二氯四氟乙烷。

成份(a)和(b)的組合

本發明之第1型、第2型、第3型、第4型、第5型治療劑成份(a)可單獨以任何劑量型式，如該些上述者，而也能以如上述之各種組合施藥。在以下敘述中，成份(b)據了解會具有前述之一或多種治劑。因此，若成份(a)和(b)是同時或單獨治療，每個成份(b)的治劑也可以同時或單獨



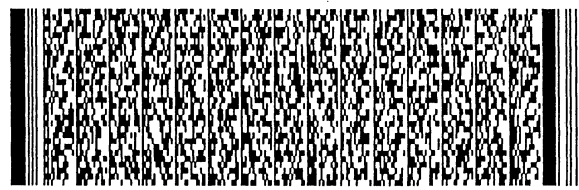
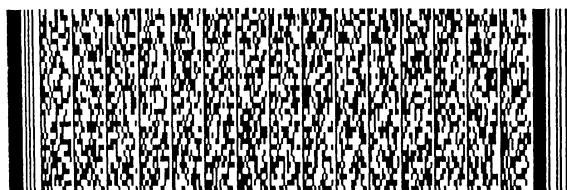
五、發明說明 (35)

治療。

本發明之成份(a)和(b)可一起調配成單一劑量單位(即,一起結合於一個膠囊、藥片、粉末或液體等)做為結合產物。當成份(a)和(b)未一起調配成單一劑量單位時,成份(a)可以在成份(b)加入的同時或任何次序下施藥;例如本發明之成份(a)可以先施藥,接著成份(b)施藥,或以相反順序施藥。若成份(b)含有一種以上的治劑,如一種RT抑制劑和一種蛋白酶抑制劑時,這些治劑可以一起或以任何順序施藥。當未同時施藥時,最好成份(a)和(b)的施藥最好在1小時內完成。最好成份(a)和(b)的施藥路徑是口服。本文使用之口服治劑、口服抑制劑、口服化合物或類似者是指可以經口施藥的化合物。雖然最好成份(a)和成份(b)皆以相同路徑施藥(即,例如皆口服)或劑量型式,若有需要,彼等各可由不同路徑(即,例如組合產物中一種成份以口服施藥,而另一種成份以靜脈內施藥)或劑量型式施藥。

如熟於此藝之開業醫師所了解的,本發明之聯合治療治劑會因各種因子,例如特殊治劑之藥理動力學特性和其型式與施藥路徑、年齡、受檢者之健康和體重、症狀的性質和程度、同時治療的種類、治療次數和如上述之所需效果而異。

根據本文敘述,本發明之成份(a)和(b)的適當劑量能很容易地由熟於此藝之開業醫師確定。藉由普通指導,一般每種成份每天的劑量是約100毫克至約1.5克。若成份(b)

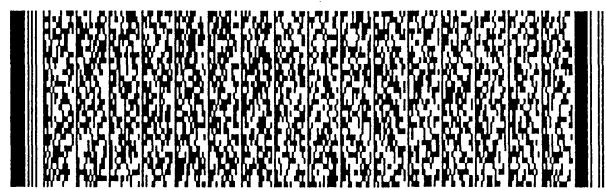


五、發明說明 (36)

代表一種以上化合物時，則一般成份(b)的每種治劑每天劑量為約100毫克至約1.5克。藉由普通指導，當成份(a)和成份(b)之化合物一起施藥時，由一起使用之協合作用效果來看，每種成份的劑量會比單獨施用成份作為單一治劑治療HIV感染時一般劑量低約70-80%。

雖然活性成份是以單一劑量單元化合，但仍可調配成本發明之化合產物，使得物質與活性成份之接觸減到最小。為了減少接觸，例如當該產物以口服施藥時，有一種活性成份可以是有腸溶衣的。藉由腸溶衣，活性成份中有一種可能不只會減少化合活性成份間的接觸，也可能在腸胃道中控制這些成份之一的釋放，使這些化合物之一不會釋放到胃而釋放至腸。本發明另一個具體實施例中，口服施藥是希望提供其中一種活性成份係塗上可持久釋放物質之化合產物能在整個腸胃道中進行持久釋放，而也減少化合活性成份與物質之接觸。此外，持久釋放的成份也能是有腸溶衣的，所以此成份之釋放只發生在小腸。仍有另一個方法會包括調配其中一個成份塗上持久和/或腸內釋放聚合物之化合產物，其它成份也塗上一層聚合物，像低黏度級的羥基丙基甲基纖維素或其它本藝中已知之適當物質，以進一步分離出活性成份。聚合物塗層是用來作為形成與其它成份互相作用之額外阻擋層。在每一種配方中，成份(a)和(b)之間係藉由塗層或其它物質防止接觸，成份(b)的各個治劑間的接觸也要避免。

本發明之化合產物的劑量型式有一種活性成份是能呈



五、發明說明 (37)

藥片形式的腸溶衣，因此使得腸內塗層成份和其它活性成份化合在一起後壓縮成藥片，或是使得腸內塗層成份壓縮成一個藥片層，而其它活性成份壓縮成另外一層。為了進一步分開兩層，視情況可以加入一或多個安慰劑層使得安慰劑層是介於活性成份層之間。另外，本發明之劑量型式能以膠囊形式，其中一種活性成份係壓縮成藥片或以許多小藥片、粒子、顆粒或non-perils的形式，接著塗上腸溶衣。這些腸溶衣的小藥片、粒子、顆粒或non-perils繼而與其它活性成份的粒化作用一起置於膠囊或壓縮成膠囊。

這些方式和其它減少本發明化合物成份間接觸的方法，不論是以單一劑量形式施藥或以分開形式但同時或一同地以相同方法施藥，根據本文所揭示，該些熟於此藝者皆會很容易地了解。

可用於治療HIV感染之醫藥套組，包括裝在一種或多種無菌容器內，含成份(a)之化合物和一種或多種成份(b)之化合物的治療有效量之醫藥組合物，也隸屬本發明範圍內。容器的消毒作用可利用該些熟於此藝者已知之傳統消毒方法完成。成份(a)和成份(b)可以在相同的無菌容器或個別無菌的容器內。物質的無菌容器會包含個別容器或一個或多個需要多部份的容器。成份(a)和成份(b)可以是分開的，或在物質上化合成單一劑量形式或如上述之單元。若有需要，此套組另包括一種或多種不同傳統醫藥套組成份，例如一種或多種醫藥上可接受的載體，供混合成份之額外小瓶等，該些熟於此藝者皆會很容易地了解。指令，



五、發明說明 (38)

如傳單或標籤，指示施用成份的量、施藥指導和/或化合成份的指導也包含於本套組內。

很明顯地，按照上述教導，本發明可能有許多改良和變化。因此要了解在附錄申請專利的範圍內，本發明除了本文特別記載外，以其它方式也可進行。

分析方法X-光粉末繞射法

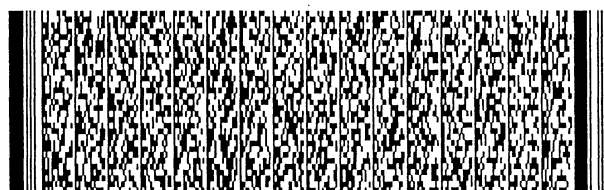
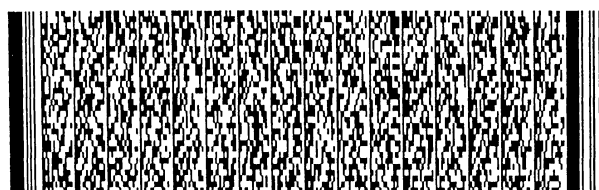
依菲佛瑞恩茲之X-光粉末繞射法資料獲自飛利浦3720型自動粉末繞射儀。樣本是整批模式以PW 1775型多重位置樣本交換儀操作。繞射儀裝有可變的隙縫(θ -補償隙縫)、閃爍計數器和石墨單色儀。放射物是CuK α (40 kV, 30 mA)。在室溫下收集2至60度 2θ 的數據；梯段大小0.02度；計數時間為每梯段0.5秒。在玻璃檢體支架上製備不含溶液之粉末狀物質薄層之樣本。

差示掃描熱量法

依菲佛瑞恩茲之熱性質利用TA儀器DSC 910以差示掃描熱量法定出特性，藉由TA儀器熱分析2100分析數據。樣本置於封口的鋁鍋內，以空鋁鍋作為參考值進行分析。25°C至200°C的溫度範圍內，以每分鐘5°C或每分鐘10°C的速率加熱。以標準的鈹校正儀器。

實施例

以下實施例係教導(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并嘔咩-2-酮之製備。



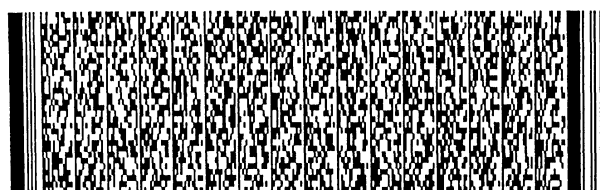
五、發明說明 (39)

實施例 1：N-(4-氯苯基)-2,2-二甲基丙醯胺之製備

將4-氯苯胺(52.7公斤, 413莫耳)溶解於第三-丁基甲基醚(180公斤)、30%氫氧化鈉水溶液(61.6公斤, 463莫耳)和水(24.2公斤)之混合物中, 接著冷卻至15°C。費時1小時, 將三甲基乙醯氯(52.2公斤, 448莫耳)加進所生成的漿狀物內, 使溫度維持在40°C以下。在30°C下攪拌30分鐘後, 使漿狀物冷卻至-10°C並維持2小時。利用過濾作用收集產物, 以90/10水/甲醇(175公斤)溶液沖洗, 接著於真空下乾燥生成85公斤(97%產量)結晶狀固體標題化合物: 熔點152-153°C; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=9$ Hz, 2H) 7.28 (d, $J=9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) d 176.7, 136.6, 129.1, 128.9, 121.4, 39.6, 27.6。

實施例 2：4-氯-2-三氟乙醯苯胺, 氫氯化物水合物之製備

將N-(4-氯苯基)-2,2-二甲基丙醯胺(36.7公斤, 173莫耳)裝進溶有TMEDA(20.2公斤, 174莫耳)之無水第三-丁基甲基醚(271.5公斤)溶液內, 冷卻至-20°C。將溶有2.7N正-丁鎂的己烷(101.9公斤, 393莫耳)加進冷漿狀物內, 同時保持溫度低於5°C。溶液在0至5°C下老化2小時後冷卻至-15°C以下, 再快速與乙基三氟乙酯(34.5公斤, 243莫耳)反應。30分鐘後, 便所生成的溶液在3 N HCl(196升, 589莫耳)中驟冷並保持溫度低於25°C。去除水相後, 藉由蒸餾約200升溶劑而濃縮有機溶液。加入乙酸(352公斤)



五、發明說明 (41)

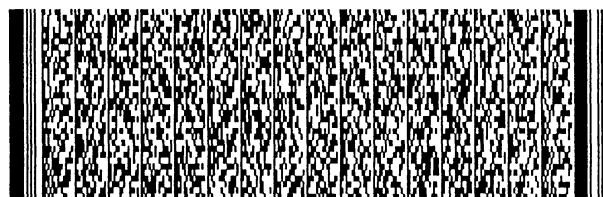
Hz, 1H), 4.43 (d, J=6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.5, 159.2, 151.9, 137.4, 130.8, 128.9, 128.4, 119.9, 117.0, 114.5, 114.4, 111.3, 55.3, 46.6。

實施例 3a : (1R, 2S)-吡咯啉基去甲麻黃鹼之合成

將(1R, 2S)-去甲麻黃鹼(68.6公斤, 454莫耳)加進水(144公斤)、碳酸鉀(144公斤, 1043莫耳)和正-丁醇(227公斤)之混合物內。混合物加熱至 90°C , 而且費時2小時加入1,4-二溴丁烷(113.4公斤, 525莫耳)。反應經回流5小時後冷卻至 40°C 。加入水(181公斤)並於 30°C 下分離各相。將12 N HCl(54.3公斤, 543莫耳)加進有機相內。加熱溶液至回流, 並於200至300毫米下去除150升餾液。在 70°C 下加入甲苯(39.5公斤), 使所生成的漿狀物冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 以進行結晶作用。收集產物, 以甲苯(每次39公斤)沖洗兩次, 而且氮氣清洗下乾燥, 生成83.6公斤成氫氯化物鹽的標題化合物。將氫氯化物鹽裝填入甲苯(392公斤)和水(42公斤)內, 並以30% NaOH(約55公斤, 414莫耳)處理至pH 12以上。去除下層水相後, 利用蒸餾140升溶劑部份濃縮有機溶液, 生成重量比20%溶有標題化合物之甲苯。所計算的產量為50公斤(75%)。分析樣本係由真空下標題化合物的甲苯溶液經濃縮後由庚烷中再結晶而獲得: 熔點 $46-48^\circ\text{C}$ 。

實施例 3b : 環丙基乙炔之製備

將5-氯-1-戊炔(23.0公斤, 224莫耳)和無水THF(150公

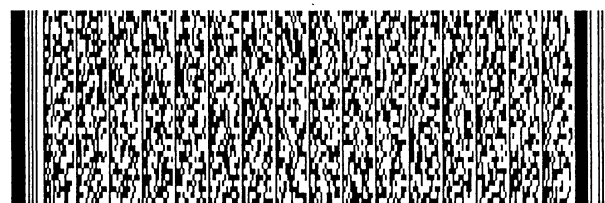
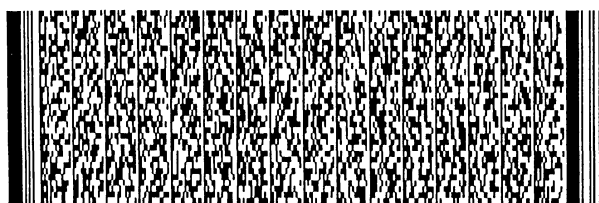


五、發明說明 (42)

斤)之混合物冷卻至 -20°C 。將溶有正-己鋰(2.3當量;重量比30%的158公斤)之己烷以不使溫度上升 5°C 的速率下(約2小時)加進混合物內。在添加正-己鋰的後半段期間,溫度必需仍維持在 -5°C 以上,以避免有機鋰累積及加入時危險的放熱反應。反應在 -5 至 0°C 下老化2小時,直到GC分析顯示至少99%轉化完成。然後加入甲苯(35至40公斤),在真空下濃縮反應直到體積減少至最初體積的 $1/3$ 為止。在整個濃縮過程中加熱混合物類(至 $\sim 40^{\circ}\text{C}$)以維持良好的蒸餾速率。接著將混合物冷卻至 15 至 -20°C ,而且在不使溫度上升 10°C 以上的速率下加進50至60升溶有氯化銨(11至12公斤)的水溶液內。分離出水層後(約70公斤),反應混合物在整個含15公斤3A分子篩孔的塔內循環,直到水含量為 ~ 300 ppm或由Karl Fisher分析決定的較低值為止。所需的有機溶液接著在大氣壓力下經由裝有網棉的管柱內蒸餾,收集溶於THF/甲苯/己烷內的環丙基乙炔溶液。所計算的產量為14.0公斤。

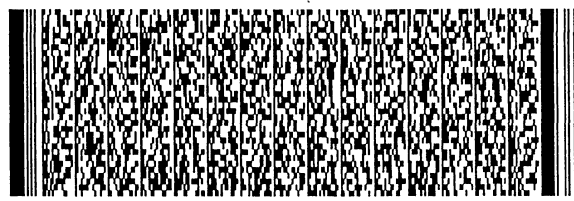
實施例 4 : (S)-5-氯- α -(環丙基乙炔)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-胺基] α -(三氟甲基)苯甲醇

將三苯基甲烷(100克)裝入溶有(1R, 2S)-吡咯啉基去甲麻黃鹼(80公斤, 含60.7莫耳(1R, 2S)-吡咯啉基去甲麻黃鹼)之甲苯溶液內。在真空下濃縮溶液至約最初體積的一半。加入無水THF(35公斤), 而且以設定在 -50°C 的冷卻罐冷卻溶液。當溫度達 -20°C 時, 裝進正-己鋰(重量比33%溶於己烷中, 33.4公斤, 119.5莫耳), 同時維持溫度低於



五、發明說明 (43)

0 °C。將環丙基乙炔溶液(30%於THF/己烷/甲苯;含約4公斤,65莫耳環丙基乙炔)加進所生成的紅色溶液內,同時維持內部溫度低於-20 °C。所生成的溶液在-45至-50 °C下老化1小時。將N-((4'-甲氧基)苄基)-4-氯-2-三氟乙醯基苯胺溶液(43%於THF/甲苯;含約10公斤,28.8莫耳的N-((4'-甲氧基)苄基)-4-氯-2-三氟乙醯基苯胺)加進冷溶液內,同時維持反應溫度低於-40 °C。在-43+/-3 °C下老化混合物1小時後,使反應驟冷加進140公斤1N HCl,預冷至0 °C。有機層以25公斤部份的1N HCl分離和萃取兩次,再以40公斤水分離和萃取兩次,繼而在真空下濃縮至約29升。加入甲苯(47公斤),而且使溶液濃縮至體積28至30升。裝入庚烷(23公斤)而且冷卻混合物並維持在-5 °C 4小時。過濾產物,以10公斤部份的庚烷沖洗兩次,並於真空下乾燥生成10公斤(85%)灰白色固體的標題化合物:熔點163-165 °C; $[\alpha]^{25}_D +8.15^\circ$ (C 1.006, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (brs, 1H), 7.23 (d, J=8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=3, 9 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8 Hz, 2H), 6.59 (d, J=8 Hz, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.84 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 145.5, 130.6, 130.3, 130.2, 128.6, 125.9, 122.0, 121.6, 119.5, 114.8, 114.1, 94.0, 75.2, 74.7, 70.6, 55.3, 48.0, 8.6, 8.5, -0.6; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -80.19。



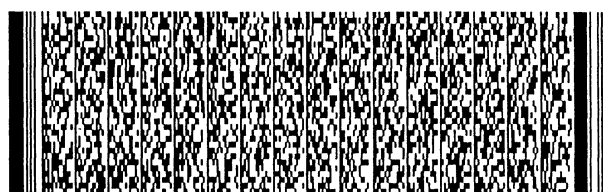
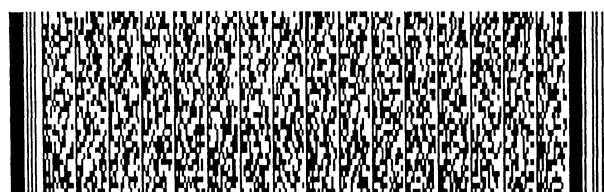
五、發明說明 (44)

實施例 5 : (S)-6-氯-4-(環丙基乙炔基)-1,4-二氫-4-(三氟甲基)-2-(4'-甲氧基苯基)-3,1-苯并噁吡之製備

將鄰位-氯醌(57公斤, 232莫耳)和(S)-5-氯- α -(環丙基乙炔基)-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-胺基]- α -(三氟甲基)苯甲醇(89公斤, 217莫耳)加進乙酸乙酯(32.5公斤)和庚烷(295.5公斤)溶液內。混合物經回流充份攪拌5.5小時後, 以乙酸乙酯(64.1公斤)稀釋而且冷卻至30°C。藉由過濾去除四氯氫醌, 而且以庚烷(104.7公斤)和乙酸乙酯(31公斤)混合物沖洗。濾液經蒸餾作用部份濃縮成260升溶劑後, 以庚烷(177公斤)稀釋並冷卻至-10至-15°C。過濾所生成的漿狀物, 以庚烷(41公斤)沖洗產物, 並於濾紙上乾燥成低於重量比20%的庚烷(藉由乾燥時損失)。由HPLC計算產量為71公斤(80%)。分析樣本係以1N NaOH研製樣本後, 由庚烷/乙酸乙酯中再結晶獲得: 熔點

130-131.7°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 (d, J=9 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.0 (d, J=9 Hz, 2H), 6.85 (d, J=9 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 160.3, 143.8, 129.6, 129.3, 128.9, 125.8, 123.1, 121.7, 118.1, 117.8, 113.8, 93.6, 80.9, 74.1, 70.3, 55.2, 8.5, 8.4, -1.07; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -157.5。

實施例 6 : (S)-5-氯- α -(環丙基乙炔基)-2-胺基- α -(三

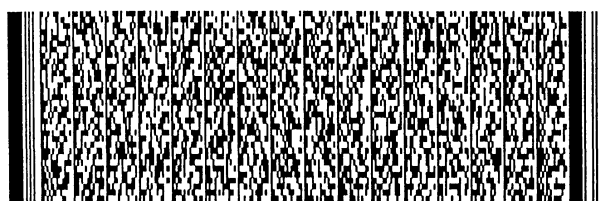


五、發明說明 (45)

氟甲基) 苯甲醇

將粗製的(S)-5-氯-4-(環丙基乙炔基)-1,4-二氫-4-(三氟甲基)-2-(4'-甲氧基苯基)-3,1-苯并呋啶(乾燥重量經計算為71公斤)裝入甲醇(301公斤)、30% NaOH(121公斤)和水(6升)之混合物內。加熱混合物至60°C生成清澈溶液後冷卻至30°C。費時20分鐘以上,將溶有氫硼化鈉(3.2公斤,84.2莫耳)之0.2N NaOH(29升)溶液加進甲醇的溶液內,維持溫度在35°C以下。30分鐘後,過多的氫硼化物以丙酮(5.8公斤)驟冷,而且以水(175升)稀釋溶液後,以醋酸中和至pH 8至9。使所生成的漿狀物冷卻至約0°C,過濾和以水沖洗產物後,於40°C真空下乾燥。粗製產物先在25°C時再次以甲苯(133公斤)和庚烷(106公斤)之混合物攪拌成漿狀,然後冷卻至-10°C以下。過濾產物,以庚烷(41公斤)沖洗,而且在40°C真空下乾燥,生成44.5公斤(88%)灰白/淺黃色結晶狀固體。分析樣本是由第三-丁基甲基醚/庚烷中再結晶:熔點141-143°C; $[\alpha]^{25D} -28.3^{\circ}$ (c 0.106, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=9, 2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.40 (brs, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 0.94-0.78 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.7, 129.4, 129.0, 124.3, 118.4, 118.07, 118.05, 92.3, 72.6, 71.0, 8.2, 8.1, -1.1; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz CDCl_3) δ -80.5。

實施例 7 : (S)-6-氯-4-(環丙基乙炔基)-1,4-二氫-4-(三

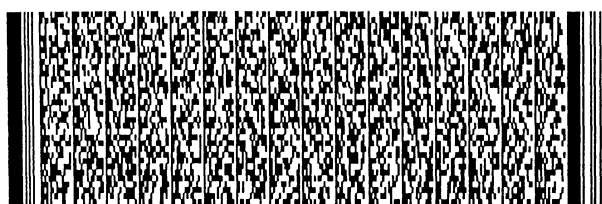


五、發明說明 (46)

氟甲基)-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之製備

在 -10°C 下將(S)-5-氯- α -(環丙基乙炔基)-2-胺基- α -(三氟甲基)苯甲醇(15.7公斤, 54.3莫耳)溶解於庚烷(32公斤)和THF(52公斤)之混合物內。費時1小時在表面下直接餵入碳醯氯(~ 8.0 公斤, 80莫耳), 維持溫度於 0°C 下。使所生成的漿狀物回溫至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 並保持1小時。加入甲醇(6.5公斤, 203莫耳)而且攪拌溶液約30分鐘。加入庚烷(97公斤)而且在減壓下蒸餾 ~ 140 升溶劑。加進庚烷(97公斤)和THF(22公斤), 而且先以5%碳酸氫鈉水溶液(15升)再以水(15升)沖洗溶液。使溶液回溫至 50°C 而且在乾淨的反應器內過濾, 接著以40公斤庚烷潤濕。在減壓下濃縮溶液, 以庚烷(22公斤)稀釋, 冷卻至 -10°C 。過濾產物, 以庚烷(37公斤)沖洗, 並於 $90-100^{\circ}\text{C}$ 下真空中乾燥, 生成16.0公斤(95%)灰白至稍粉紅色固體。HPLC: 99.8面積%; 熔點 $139-141^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -94.1^{\circ}$ (c 0.300, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=2.5, 7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7$ Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.77 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146.23, 134.71, 132.04, 126.93, 126.57, 122.24, 116.83, 114.08, 95.63, 77.62, 65.85, 8.48, 8.44, -1.32; $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO-d_6) δ -81.1。

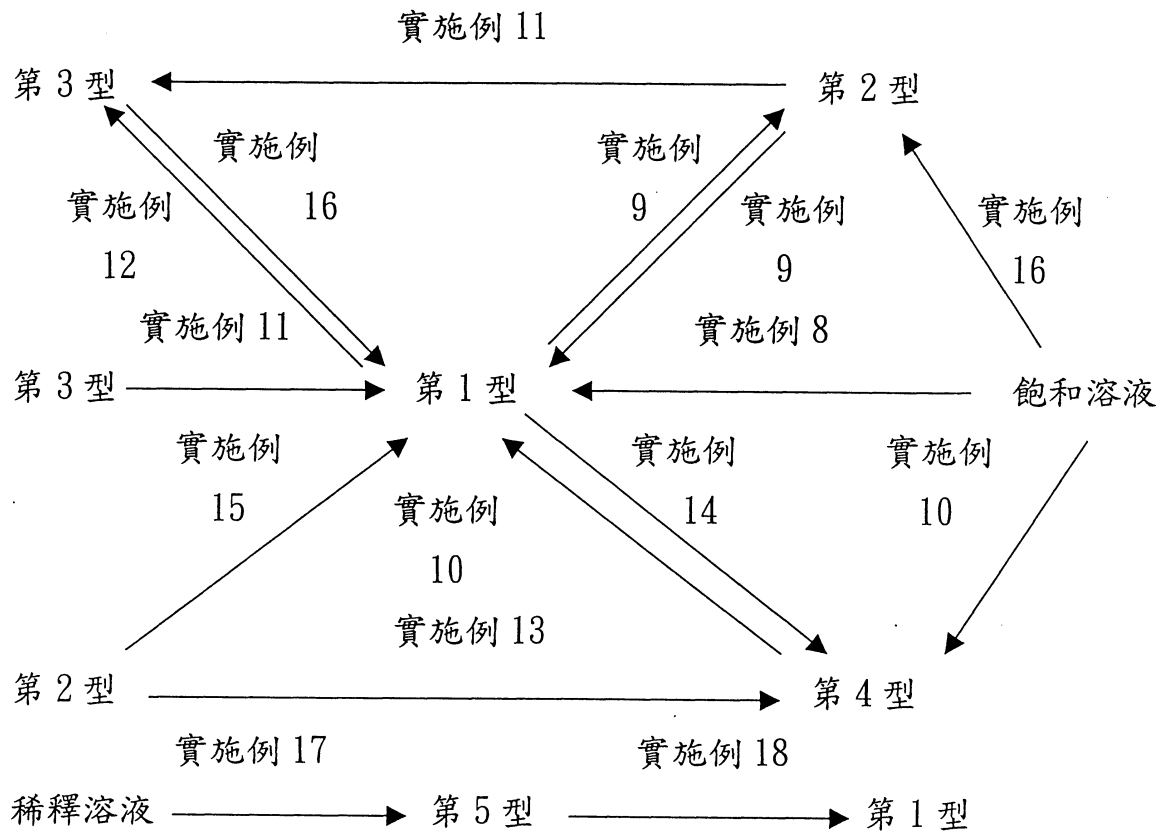
實施例8-16係特別教導本發明各種型式之依菲佛瑞恩茲的製備, 以及完成這些型式間互相轉換的方法(流程圖



五、發明說明 (47)

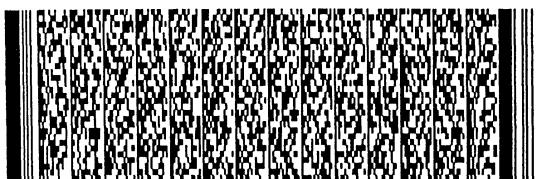
5)。以下實施例係供說明本發明之用，但不應因此而侷限於本發明範圍內。

流程圖5



實施例 8：第I型的直接結晶作用

將依菲佛瑞恩茲(800克，2.5莫耳)溶解於THF(1.2升)和庚烷(6.8升)中。經由#1 Whatman濾紙過濾使溶液變清澈。然後在大氣壓力由蒸餾作用去除THF時，一面則以新鮮庚烷置換使體積維持不變。當THF量<1%時，將溶液冷卻



五、發明說明 (48)

至70°C並種入晶種。另將溶液冷卻而且在64°C下開始結晶作用。樣本由XRD顯示為第I型。另將漿狀物冷卻至30°C且過濾。在65°C真空烤箱下以氮氣清除乾燥濕濾餅，直到乾燥時損失0.36%為止，生成640克產物(80%產量)。

實施例 9：第2型之結晶作用，轉變為第1型

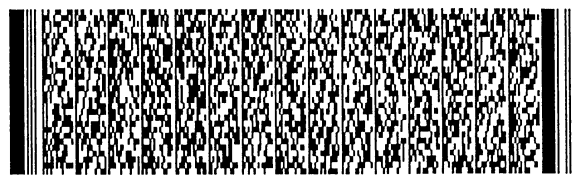
將依菲佛瑞恩茲(450克，1.4莫耳)於庚烷(3.5升)中攪拌為漿狀，而且加熱至回流，直到完全溶解為止。使溶液冷卻至73°C，同時經由#1 Whatman濾紙過濾溶液，並冷卻至6°C。過濾薄漿狀物，而且以300毫升庚烷沖洗濕濾餅。在100°C真空盤烤箱內乾燥濕濾餅(389克)15小時，生成388克(86%產量)第1型。

實施例 10：第4型之結晶作用，轉變為第1型

在60°C下將依菲佛瑞恩茲(32克，0.1莫耳)溶解於390毫升庚烷和20毫升THF中。使溶液冷卻下來，而且在45°C時種入50毫克DMP 266。產生結晶作用後，在真空下去除溶劑，而且以新鮮庚烷置換溶劑。使漿狀物冷卻至0°C且過濾。XRD顯示第IV型。在80°C真空烤箱下乾燥16小時，生成26克第1型(82%產量)。

實施例 11：第2型之結晶作用，轉變為第3型，轉變為第1型

將依菲佛瑞恩茲(105克，0.33莫耳)於1.2升庚烷中攪拌為漿狀，而且加熱至回流，直到完全溶解為止。使溶液冷卻至75°C，同時經由#1 Whatman濾紙過濾溶液並冷卻。形成薄層漿狀物結晶後，過濾樣本。由X-光粉末繞射法顯



五、發明說明 (49)

示為第2型。在室溫下攪拌漿狀物24小時後，以200毫升庚烷稀釋所生成的厚層漿狀物，在室溫真空下過濾並乾燥生成82.5克(79%)。固體由X-光粉末繞射確認為第3型。在90°C下乾燥5克樣本24小時，而所生成的固體經X-光粉末繞射確認為第1型。

實施例 12：第1型轉變為第3型

在室溫下將第1型依菲佛瑞恩茲(105克，0.33莫耳)於1.0升庚烷中攪拌7天成為漿狀。由XRD顯示樣本中無第1型存在。雖然相對密度稍微不同，但獲得的峰值與開始由第2型獲得的峰值相同。

實施例 13：第2型轉變為第4型

將第2型依菲佛瑞恩茲(50克，0.16莫耳)於580毫升庚烷中攪拌成漿狀。加入THF(7毫升，生成溶於庚烷的1% THF)，加熱至40°C，而經50分鐘後過濾漿狀物樣本，XRD(X-光粉末繞射)仍顯示第2型。分四部份加進THF(28毫升，總共32毫升，生成溶於庚烷的5% THF)。添加最後一部份後，使混合物冷卻至28°C，同時形成非常厚的漿狀物，經XRD確認為第4型。

實施例 14：第1型轉變為第4型

將第1型依菲佛瑞恩茲(10克，0.03莫耳)於90毫升庚烷中攪拌成漿狀。使漿狀物加熱至35°C。加入2毫升部份的THF。總共添加6毫升後(生成的溶液~6% THF)，漿狀物變得非常黏稠。XRD顯示為第4型。

實施例 15：藉由加熱漿狀物至70°C，使第2型轉變為第1

五、發明說明 (50)

型

將第2型依菲佛瑞恩茲(3克, 0.01莫耳)於庚烷(42毫升)中攪拌成漿狀, 加熱至70°C, 而且維持2小時。使漿狀物冷卻至室溫, 並以XRD過濾樣本, 顯示只是第1型。

實施例 16: 藉由加熱漿狀物至70°C, 使第3型轉變為第1型

將第2型依菲佛瑞恩茲(3克, 0.01莫耳)於庚烷(42毫升)中攪拌成漿狀48小時。XRD顯示為第3型。然後將漿狀物加熱至70°C, 而且維持2小時, 冷卻至室溫, 並以XRD過濾樣本, 經XRD顯示為第1型。

實施例 17: 第5型的直接結晶作用

在室溫下將第1型依菲佛瑞恩茲(大約70克)置於1升1% v/v THF/庚烷攪拌為漿狀。未溶解的固體由過濾去除而且在室溫下將第5型晶種種入母液內。結晶緩慢形成後由過濾作用分離出來, 生成0.92克第5型。固體經X-光粉末繞射法確認為第5型。

另將第1型依菲佛瑞恩茲(大約70克)置於1.5升1% v/v THF/庚烷攪拌為漿狀, 而且回溫至40°C。在回溫下(40°C)過濾溶液以去除任何不溶固體, 並於40°C將第5型晶種種入母液內。當溶液冷卻至室溫時, 第5型形成結晶。在室溫下由過濾作用分離出固體(9.43克)。

也將第1型依菲佛瑞恩茲(大約70克)置於1升溫庚烷中攪拌成漿狀, 而且加入10毫升THF調整溶劑比率至1% v/v THF/庚烷。然後於85°C下使漿狀物加熱至全部溶解為止。

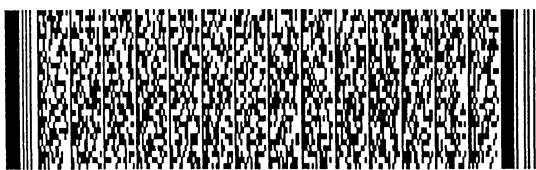


五、發明說明 (51)

當溶液冷卻時，定期種入第5型晶種，直到晶種不再溶解為止(63 °C)，接著使其冷卻至45 °C並過濾。所分離出的固體為第1型。繼而使溶液冷卻至室溫整夜而藉由過濾作用收集第5型結晶(15.41克)。

實施例 18：第5型轉變為第1型

於95 °C真空烤箱中以氮氣清洗使第5型乾燥3天，生成由X-光粉末繞射法確認的第1型。

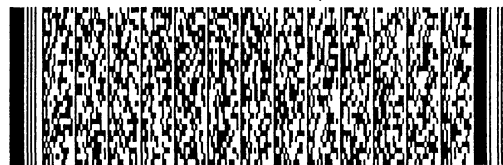
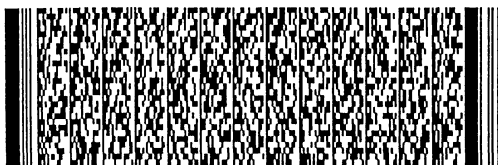


四、中文發明摘要 (發明之名稱：結晶型依菲佛瑞恩茲(EFAVIRENZ))

本發明係關於一種製成結晶型之有效反轉錄酶抑制劑依菲佛瑞恩茲。結晶型依菲佛瑞恩茲有數種物理形式，其命名為第1, 2, 3, 4和5型，而其特徵是由X-光粉末繞射法和差示掃描熱量法定出。本發明之醫藥組合物和方法可用於治療人類免疫不全病毒(HIV)。

英文發明摘要 (發明之名稱：CRYSTALLINE EFAVIRENZ)

The potent reverse transcriptase inhibitor Efavirenz is produced in crystalline form. Crystalline Efavirenz exists in several physical forms which are designated Forms 1, 2, 3, 4 and 5, and are characterized by x-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry. Pharmaceutical compositions and methods are useful for the treatment of the human immunodeficiency virus (HIV).



91年4月3日

修正

I235152

申請日期：88.7.3

案號：88109817

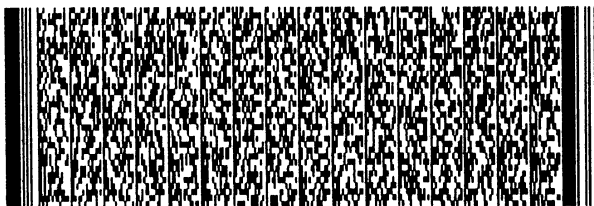
類別：

COTD²⁶⁵/R, ABIC³/F35

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	結晶型依菲佛瑞恩茲(EFAVIRENZ)
	英文	CRYSTALLINE EFAVIRENZ
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 莉莉恩 A. 瑞迪斯卡 2. 麥可 B. 馬林 3. 雪莉 R. 瑞貝爾 4. 詹姆斯 R. 莫爾
	姓名 (英文)	1. LILIAN A. RADESCA 2. MICHAEL B. MAURIN 3. SHELLEY R. RABEL 4. JAMES R. MOORE
	國籍	1. 烏拉圭 2. 美國 3. 美國 4. 美國
	住、居所	1. 美國德來懷州紐瓦克市契爾特漢路203號 2. 美國德來懷州威明頓市鄉村蓋特路28號 3. 美國賓州蘭登伯格市巴特伍德路431號 4. 美國德來懷州紐瓦克市佛林希爾路39號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商必治妥美雅史谷比醫藥公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐澤西州普林斯頓市
	代表人 姓名 (中文)	1. 比萊爾 邱. 佛古森
代表人 姓名 (英文)	1. BLAIR Q. FERGUSON	



五、發明說明 (4)

圖。

圖2顯示第2型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之粉末X-光繞射圖。

圖3顯示第3型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之粉末X-光繞射圖。

圖4顯示第4型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之粉末X-光繞射圖。

圖5顯示第1型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之差示掃描量熱圖。

圖6顯示第2型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之差示掃描量熱圖。

圖7顯示第3型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之差示掃描量熱圖。

圖8顯示第4型結晶型(S)-6-氯-4-環丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氫-2H-3,1-苯并噁吡啶-2-酮之差示掃描量熱圖。



五、發明說明 (5)

本發明之詳細說明

在第一個具體實施例中，本發明係提供第1型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在較佳的具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲是呈質純的型態。

在另一個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的特徵。

在另一個具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現本質上與圖1一致的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲由差示掃描熱量圖表現在約 138°C 至約 140°C 具有峰值之特徵。

在還有一個較佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲由差示掃描熱量圖顯示具有本質上與圖5一致之特徵。

在一個更佳具體實施例中，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含



五、發明說明 (16)

1) 將適宜溶劑加到依菲佛瑞恩茲溶液生成最終溶液；
2) 蒸餾最終溶液至溶劑組合物中依菲佛瑞恩茲結晶成第4型結晶；和

3) 分離出結晶。

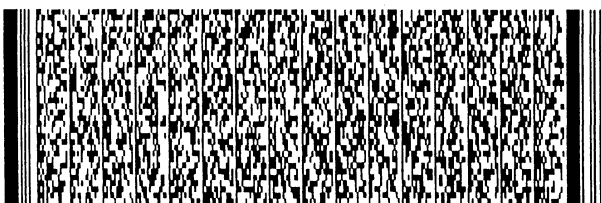
在一個較佳具體實施例中，適宜溶劑為庚烷，溶液包含四氫呋喃和依菲佛瑞恩茲，溶劑組合物是溶有約1至約10%四氫呋喃溶的庚烷，而且經由過濾分離出來。

在第二十六個具體實施例中，本發明敘述第5型結晶型依菲佛瑞恩茲。

在一個較佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲是呈實質上質純型。

在另一個較佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含 10.2 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 和 31.6 ± 0.2 之 2θ 值的特徵。

在另一個較佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖表現在約 108°C 至約 110°C 有峰值的特徵。



五、發明說明 (17)

在另一個更佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由X-光粉末繞射圖型表現包括四個或多個選自含 10.2 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 和 31.6 ± 0.2 之 2θ 值的特徵，而且具有由差示掃描熱量圖定出在約 108°C 至約 110°C 有峰值的另一個特徵。

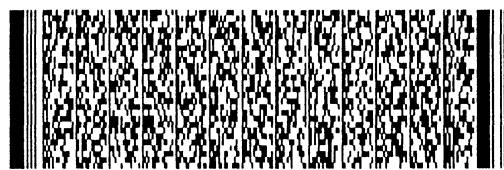
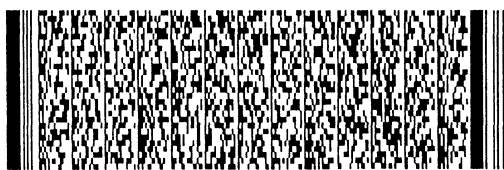
在另一個較佳具體實施例中，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲具有由差示掃描熱量圖定出在約 108°C 至約 110°C 有峰值的特徵。

在第二十七個具體實施例中，本發明敘述含醫療有效量之第5型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。

在一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是包在膠囊或壓縮藥片形式內，其中第5型結晶型依菲佛瑞恩茲之治療有效量是約1毫克至約1000毫克。

在另一個較佳具體實施例中，醫藥組合物是呈液體形式，其中第5型結晶型依菲佛瑞恩茲的醫療有效量是約0.1%至約15%。

在第二十八個具體實施例中，本發明敘述一種藉由編入病毒反轉錄酶而抑制病毒複製的方法，其中包括提供足以

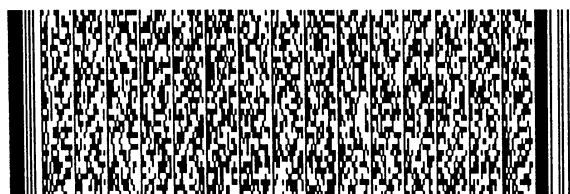


五、發明說明 (22)

言是重要的工具。此外，較大結晶會阻礙許多步驟上的優勢，例如縮短過濾和乾燥時間，與增進漿狀溶液的流動速度。第2型於乾燥機中加熱至約95°C到約100°C 15小時會轉變為第1型。藉由加熱攪拌溶有第2型之庚烷漿狀物至約70°C並維持約2小時，可由第2型製備出第1型。此漿狀物的較佳濃度是每克第2型依菲佛瑞恩茲溶於約12毫升溶劑。第2型在室溫下費時約8至約24小時溶於庚烷形成漿狀物也可以轉變為第3型。藉由將第2型置於庚烷中攪拌成漿狀形成濃度約每克依菲佛瑞恩茲溶於10毫升溶劑，而且加入THF以達到約4至約6毫升THF溶於100毫升庚烷/THF溶液的濃度，使第2型轉變為第4型。

第3型可在約25°C下藉由攪拌第1型或第2型碳氫化合物漿狀物而獲得。庚烷是最佳碳氫化合物。一般而言，第2型轉變為第3型的速度比第1型快。此轉變費時約8小時至約24小時。第1型至第3型的轉變約在48小時內的某1分鐘內發生。由差示掃描熱量觀察第3型的熔點是約108°C至約110°C，而且是室溫下依菲佛瑞恩茲漿狀物溶液中最安定的型態。第3型藉由在約85°C至約90°C下加熱約12至約24小時可轉變為第1型。第3型轉變為第1型也需要加熱濃度約10毫升至14毫升溶劑溶有每克第3型依菲佛瑞恩茲之庚烷漿狀物至約65°C至約75°C，而且維持漿狀物於此溫度下約2小時。

由差示掃描熱量觀察第4型的熔點為約95°C至約100°C。第4型在乾燥後具有最適宜的型態，因此在有關處理結晶

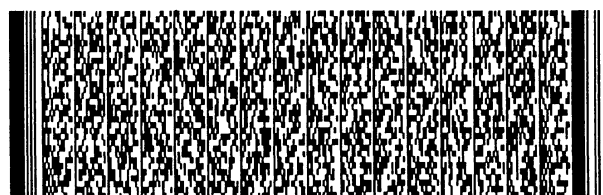
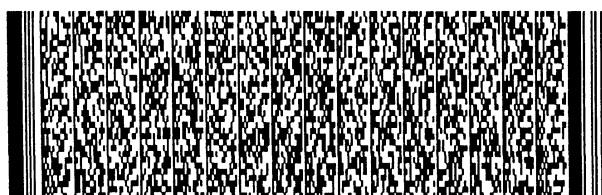


五、發明說明 (40)

同時在100毫米真空下蒸餾325公斤溶劑。冷卻溶液至30°C後，加入12 N HCl(43.4公斤，434莫耳)，再將混合物加熱至65至70°C並維持4小時。將所生成的漿狀物冷卻至5°C，而且藉由過濾作用收集產物，以乙酸乙酯(50.5公斤)沖洗並於真空下乾燥，生成42.1公斤(87%)白色結晶固體標題化合物：熔點159-162度；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.5 (複合物, 2H), 7.1 (d, J=8 Hz, 1H), 7.0 (brs, 3H)；¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -69.5。

實施例 3：N-((4'-甲氧基)苄基)-4-氯-2-三氟乙醯基苯胺之製備

將經30% NaOH(18公斤)調整pH至7.0且溶有氫氯化物水合物(40.0公斤，144莫耳)之甲苯(140公斤)和水(50升)加進4-氯-2-三氟乙醯基苯胺之漿狀物內。去除水相後，加入4-甲氧基醇(20公斤，144莫耳)和TsOH(1.0公斤，5.3莫耳)。加熱溶液至回流，且蒸餾水/甲苯共沸物(30升)。冷卻溶液至室溫，以飽和鹽水(80公斤)沖洗。在真空下濃縮有機溶液至體積35-40升後，以THF(52公斤)稀釋。以HPLC計算溶有標題化合物之甲苯/THF重量百分比為43%。根據HPLC重量%分析產量為47.7公斤(96%)。分析樣本係由真空下去除溶劑並由庚烷中再結晶而獲得：熔點82-84°C；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.74 (d, J=2 Hz, 1H) 7.35 (dd, J=2, 9 Hz), 7.24 (d, J=8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8 Hz, 2H), 6.75 (d, J=9



圖式簡單說明

六、申請專利範圍

1. 一種第2型結晶型依菲佛瑞恩茲，其特徵為具有包含五或更多個選自含： 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。

2. 根據申請專利範圍第1項之第2型結晶型依菲佛瑞恩茲，其特徵為在 116°C 至 119°C 下，具一由差示掃描熱量圖表現之波峰。

3. 一種第5型結晶型依菲佛瑞恩茲，其特徵為具有包含六或更多個選自含： 10.2 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 和 31.6 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。

4. 根據申請專利範圍第3項之第5型結晶型依菲佛瑞恩茲，其特徵為在 108°C 至 110°C 下具一由差示掃描熱量圖表現之波峰。

5. 一種藉由編入病毒密碼之反轉錄酶以抑制病毒複製之醫藥組合物，其包含醫療有效量根據申請專利範圍第1項之第2型結晶型依菲佛瑞恩茲或申請專利範圍第3項之第5型結晶型依菲佛瑞恩茲和醫藥上可接受之載體。

6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其係包在膠囊中或為壓縮藥片劑量型式，其中該醫療有效量係指1毫克至1000毫克之第2或5型結晶型依菲佛瑞恩茲。

7. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其係於體內供動物或人類抑制HIV反轉錄酶。



六、申請專利範圍

8. 一種製備第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型，其係經由加熱第2型結晶型依菲佛瑞恩茲、第3型結晶型依菲佛瑞恩茲、第4型結晶型依菲佛瑞恩茲、或其混合物而製得，其中

第2型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含五或更多個選自含： 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型；

第3型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 7.1 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型；及

第4型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。

9. 一種製備第1型結晶型依佛瑞恩茲之方法，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 $24.8 \pm$



六、申請專利範圍

0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型，其係經由攪拌第2型結晶型依菲佛瑞恩茲、第3型結晶型依菲佛瑞恩茲、或其混合物於烴類溶劑中之漿液而製得，其中

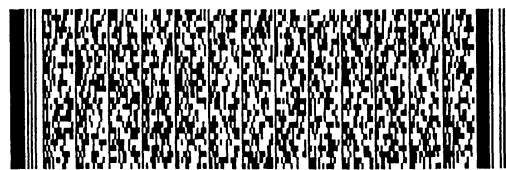
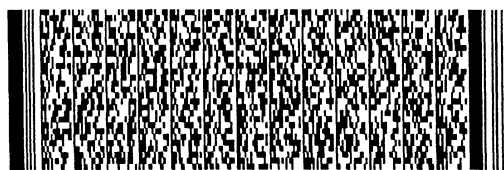
第2型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含五或更多個選自含： 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型；

第3型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 7.1 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。

10. 一種製備第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型，其係包含於 80°C 至 100°C 加熱第4型結晶型依菲佛瑞恩茲，其中

第4型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。

11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中該加熱係於抽氣下進行。



六、申請專利範圍

12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中該加熱係進行12至24小時。

13. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中係先將第4型之濕餅加熱至30℃至50℃以排出溶劑，接著加熱至80℃至100℃。

14. 一種製備第2型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第2型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含五或更多個選自含： 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的 X-光粉末繞射圖型，其係經由依菲佛瑞恩茲之飽和烷類溶液之快速結晶方法而製得。

15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中快速結晶包含：

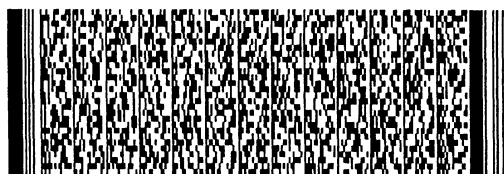
(1) 於合宜溫度將依菲佛瑞恩茲溶於合宜溶劑中，以得飽和溶液；

(2) 過濾該飽和溶液；及

(3) 快速冷卻該飽和溶液以得第2型結晶型依菲佛瑞恩茲。

16. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該合宜溶劑為庚烷，該合宜溫度為70℃至80℃，且該快速冷卻該飽和溶液係包括使該飽和溶液與一冷表面接觸。

17. 一種製備第3型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第3型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 7.1 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 $20.9 \pm 0.$



六、申請專利範圍

2、 23.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2θ 值的 X-光粉末繞射圖型，其係經由攪拌第1型結晶型依菲佛瑞恩茲、第2型結晶型依菲佛瑞恩茲、或其混合物於一烴類溶劑中之漿液，及單離該結晶而製得，其中

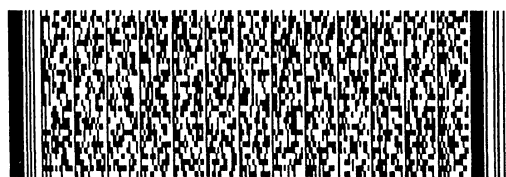
第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型；及

第2型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含五或更多個選自含： 6.8 ± 0.2 、 9.2 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 24.1 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 之 2θ 值的 X-光粉末繞射圖型。

18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中該烴類係庚烷，且該結晶係藉由過濾而單離。

19. 一種製備第5型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第5型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含六或更多個選自含： 10.2 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 19.1 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 24.8 ± 0.2 、 27.4 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 和 31.6 ± 0.2 之 2θ 值的 X-光粉末繞射圖型，其係經由自一混合溶劑系統再結晶依菲佛瑞恩茲而製得。

20. 一種製備第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 。



六、申請專利範圍

2、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型，其包含：

(1) 自 THF/庚烷溶液中結晶第4型結晶型依菲佛瑞恩茲，其中該 THF/庚烷溶液具5%濃度之 THF 而後降至1%濃度 THF；及

(2) 加熱第4型結晶型依菲佛瑞恩茲至 80°C 至 100°C ；其中

第4型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的 X-光粉末繞射圖型。

21. 一種製備第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之方法，第1型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 6.0 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 之 2θ 值的光粉末繞射圖型，其係經由加熱申請專利範圍第1項第2型結晶型依菲佛瑞恩茲、第3型結晶型依菲佛瑞恩茲、第4型結晶型依菲佛瑞恩茲或申請專利範圍第3項第5型結晶型依菲佛瑞恩茲、或其混合物而製得，其中

第3型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 7.1 ± 0.2 、 7.3 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 13.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 27.9 ± 0.2 和 33.5 ± 0.2 之 2



六、申請專利範圍

θ 值的X-光粉末繞射圖型；及

第4型結晶型依菲佛瑞恩茲之特徵為具有包含四或多個選自含： 3.6 ± 0.2 、 6.3 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.5 ± 0.2 、 20.6 ± 0.2 和 24.3 ± 0.2 之 2θ 值的X-光粉末繞射圖型。



圖式

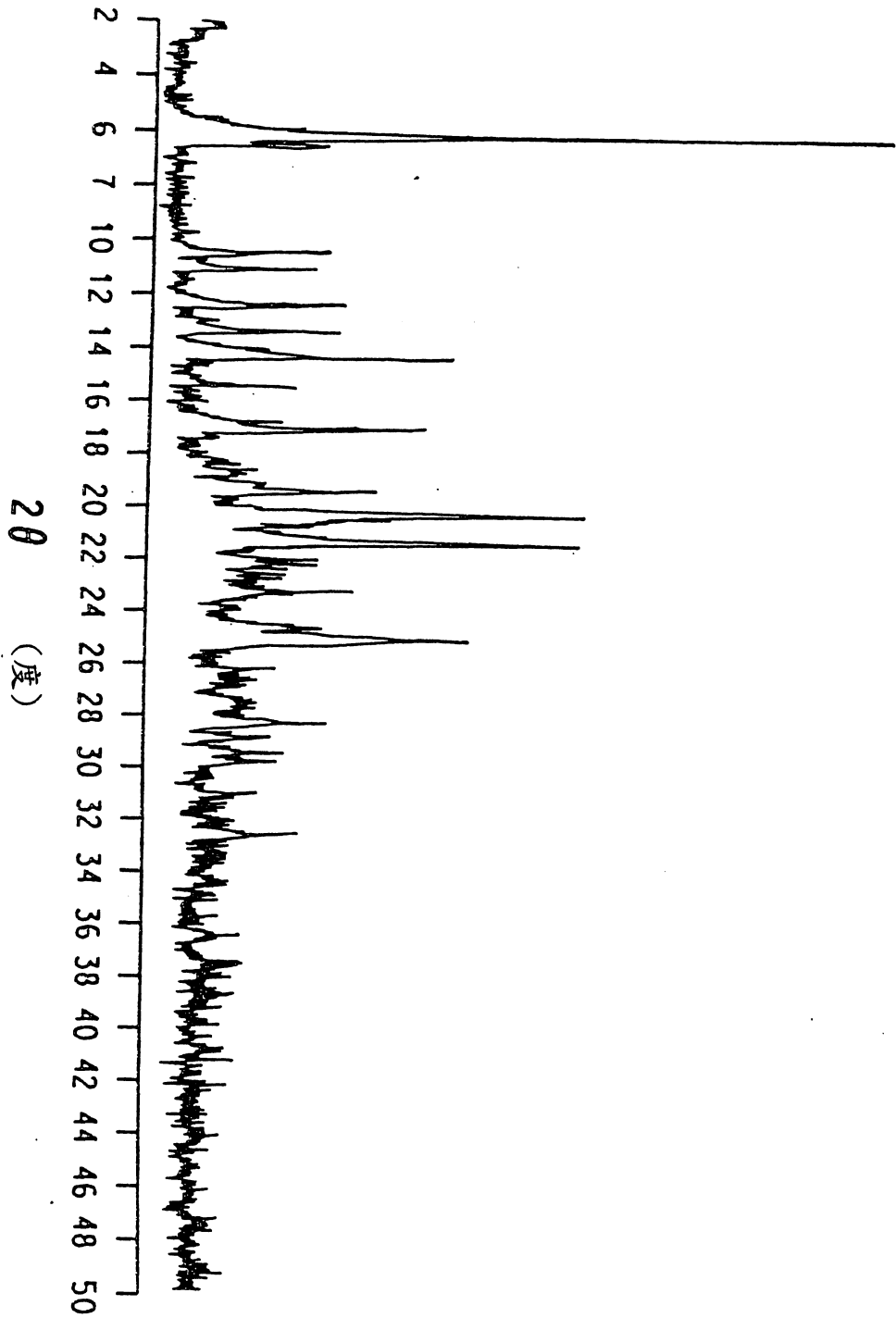


圖 1

圖式

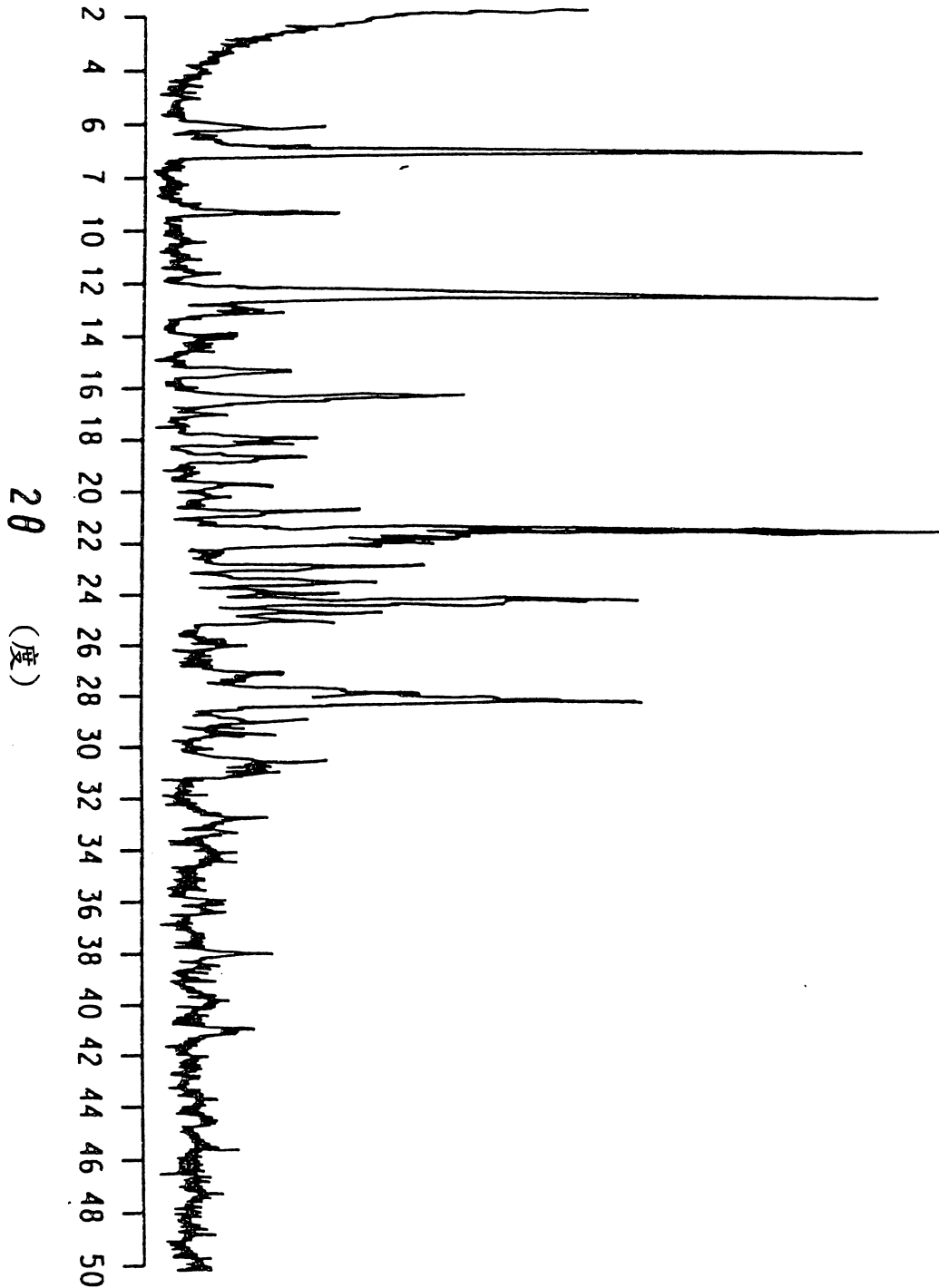


圖 2

圖式

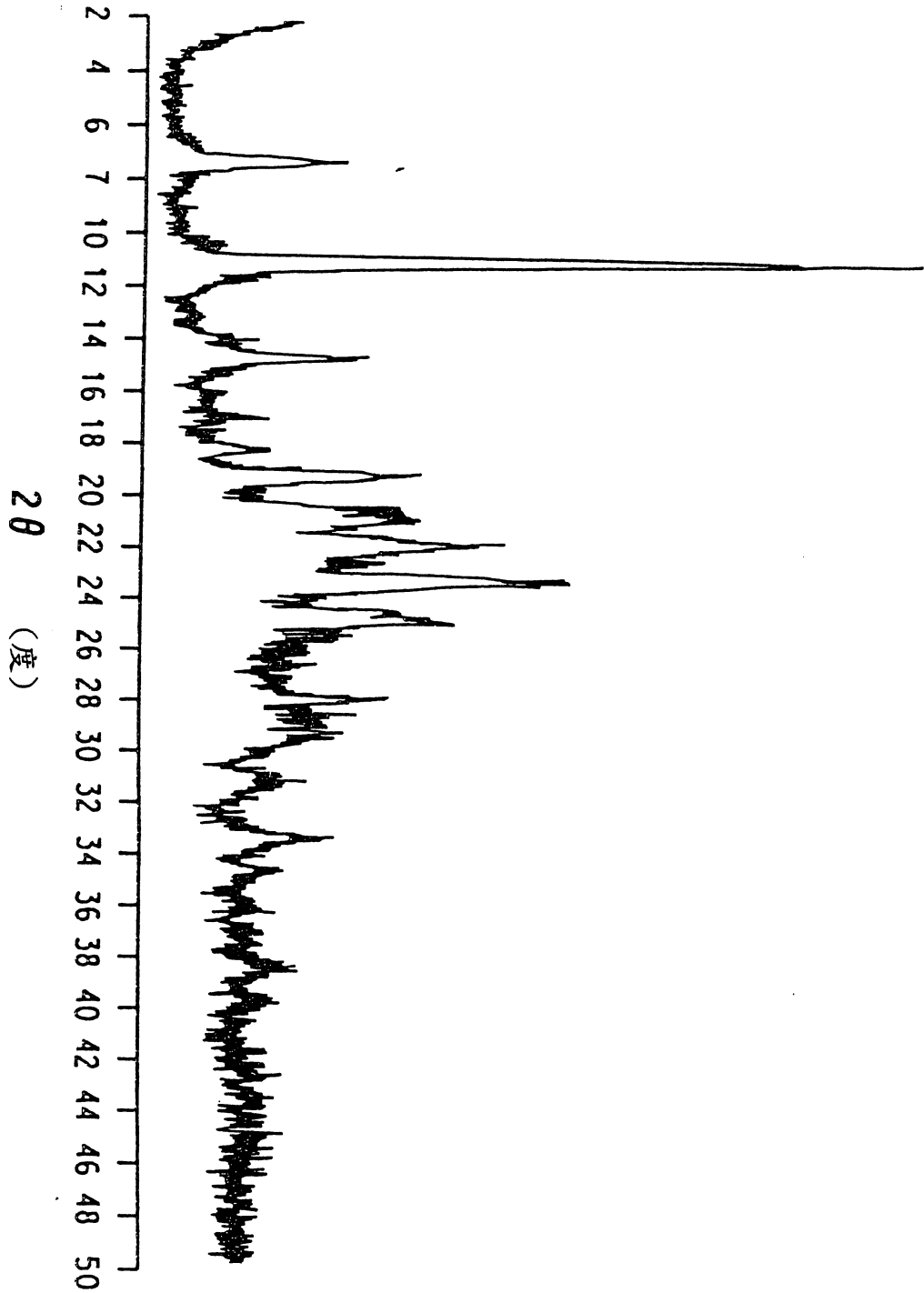


圖 3

圖式

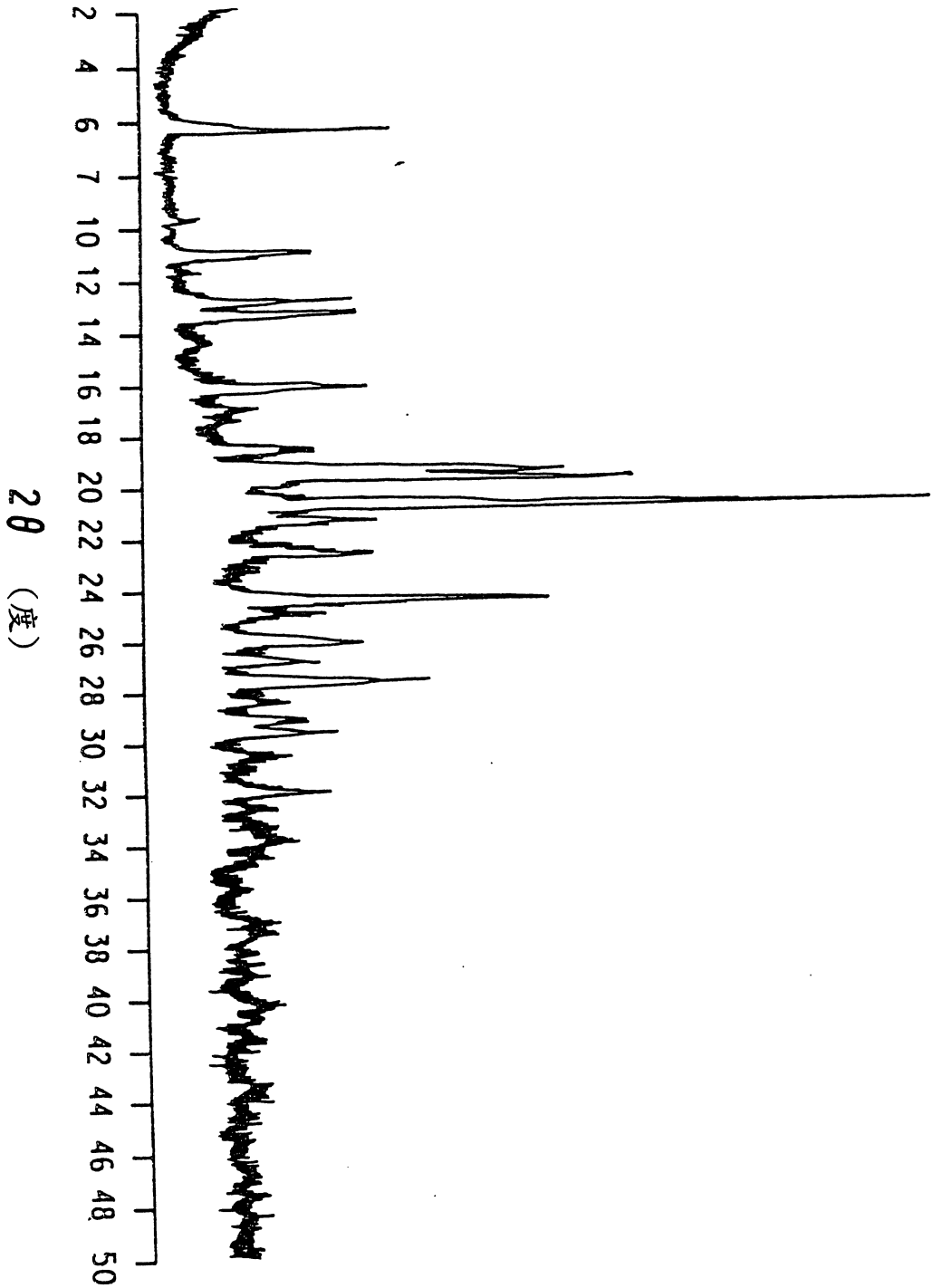


圖 4

圖式

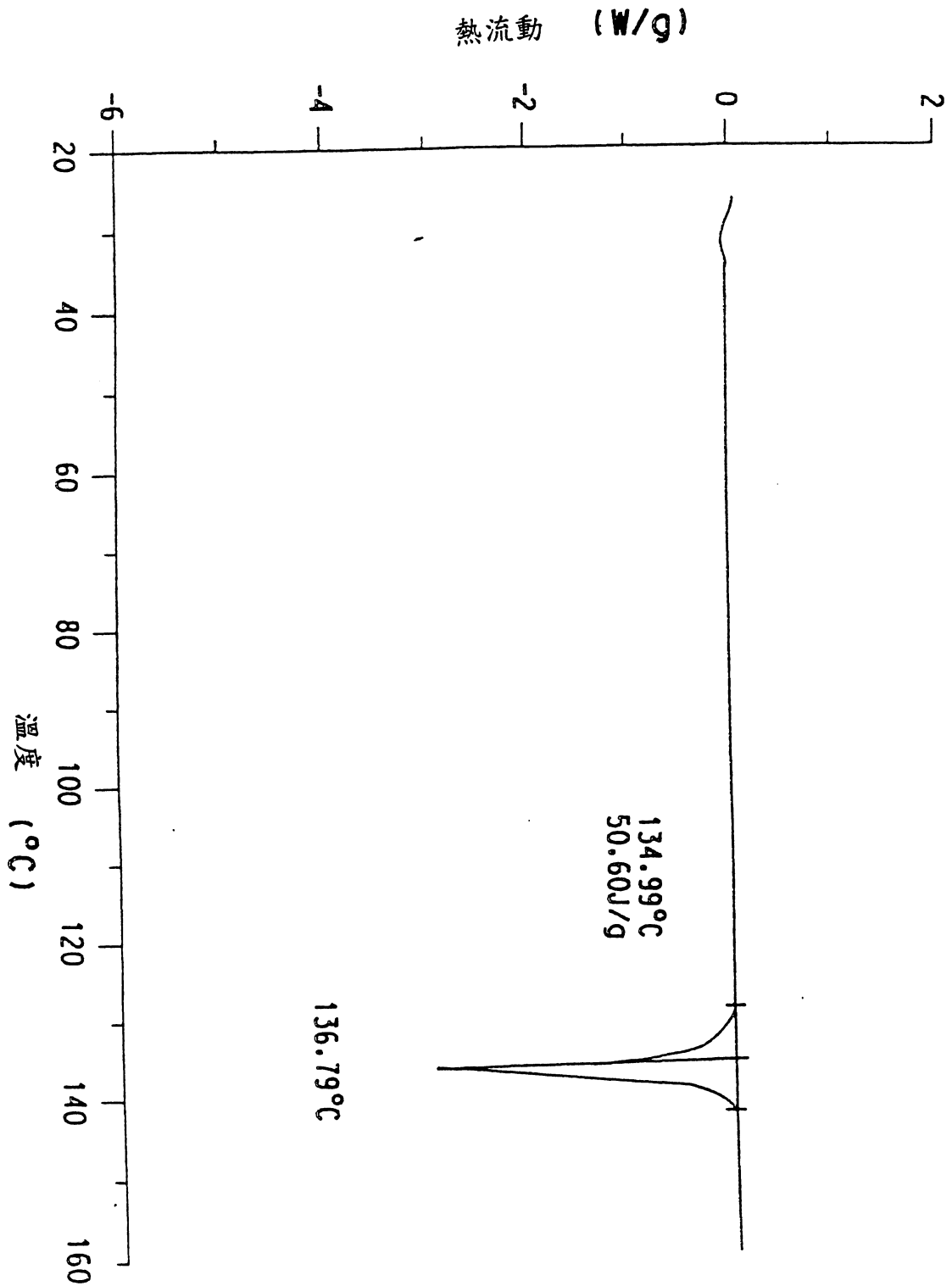


圖 5

圖式

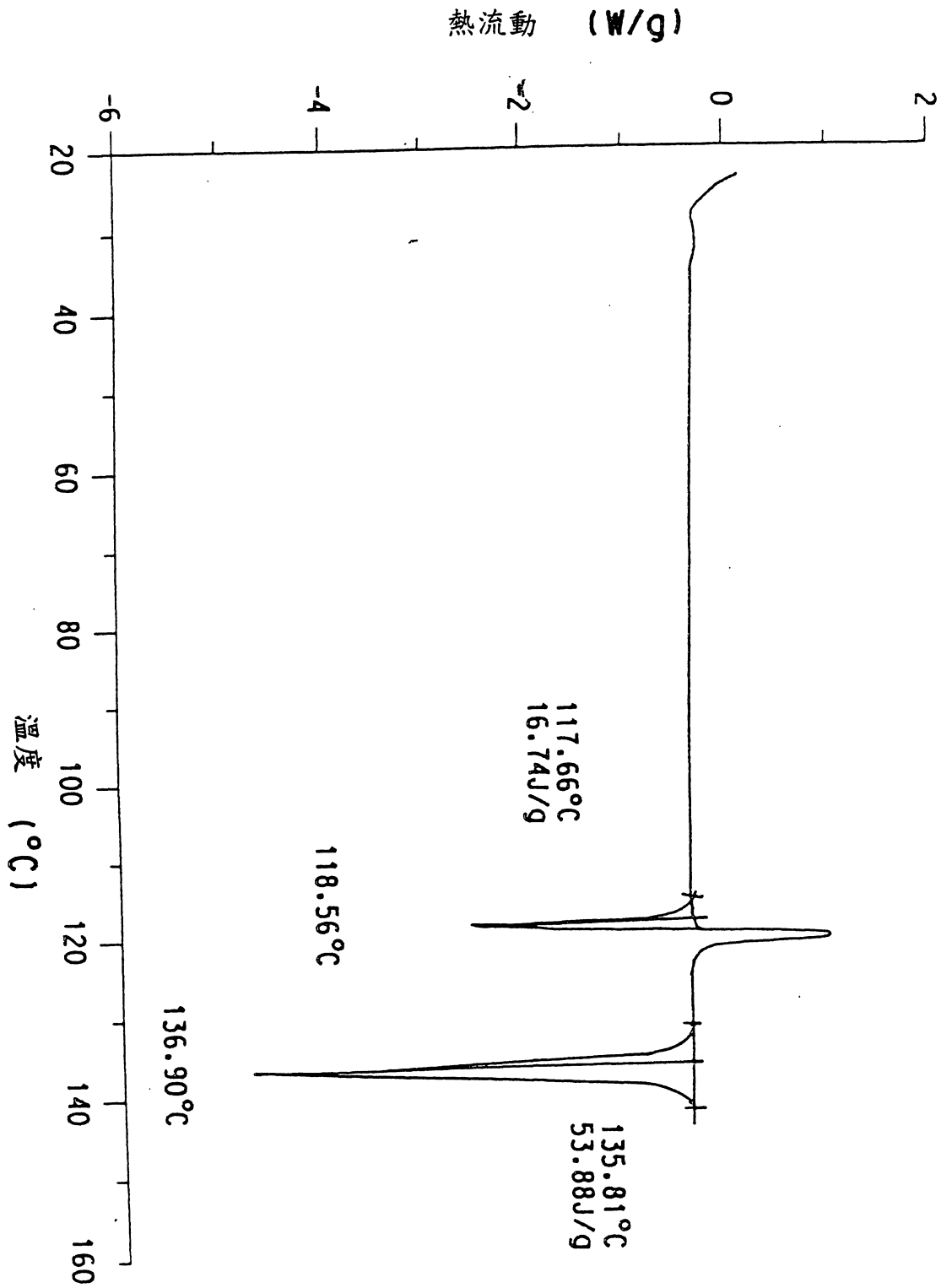


圖 6

圖式

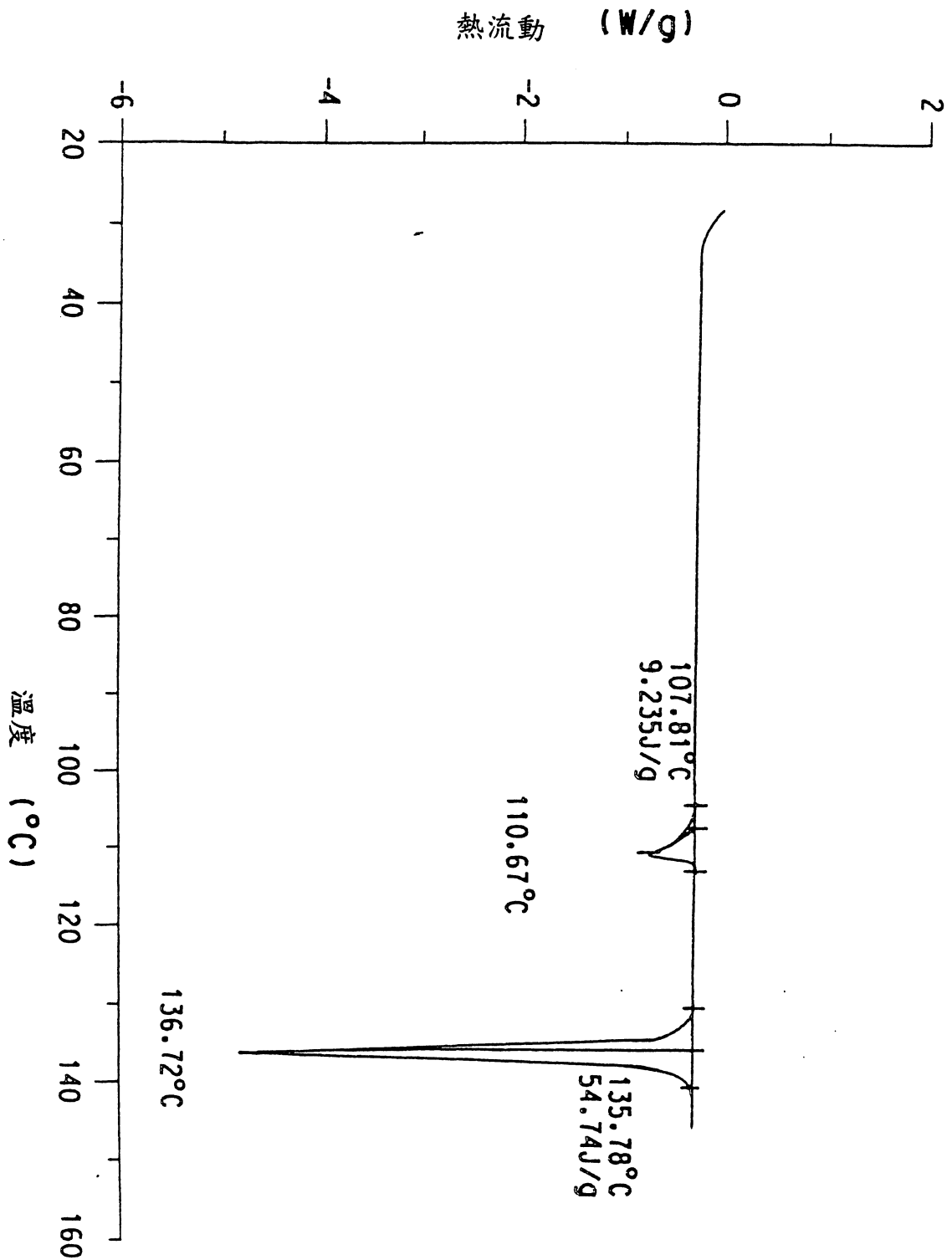


圖 7

圖式

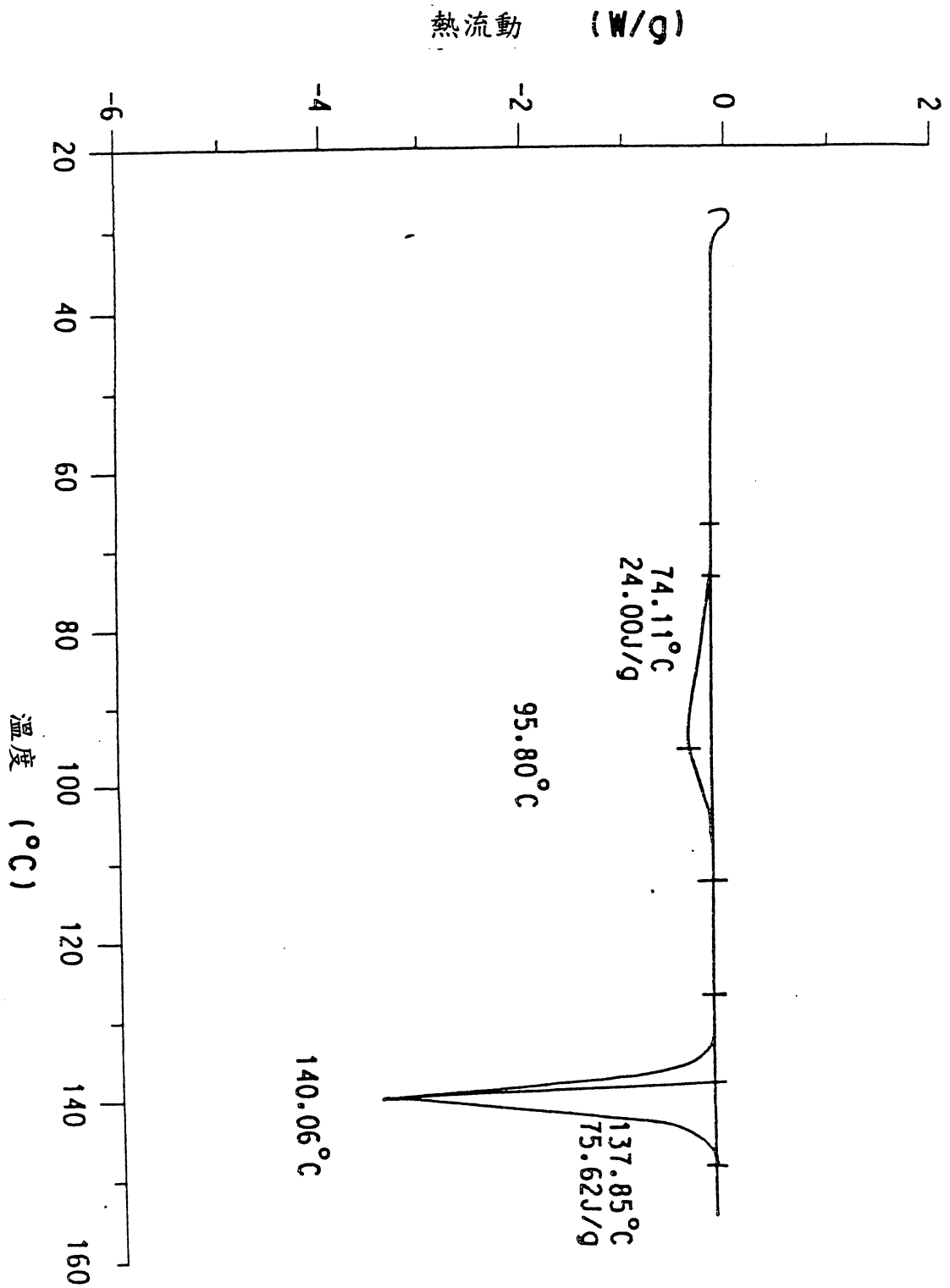


圖 8