

公告本

發明專利說明書

102年6月27日修正替換頁

中文說明書替換頁(102年6月)

(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：096146154

※ 申請日期：96.12.4

※IPC 分類：C07C 51/41

C07C 59/190

A61K 31/192

一、發明名稱：(中文/英文)

脂氧素(LIPOXIN) A₄類似物之結晶鉀鹽CRYSTALLINE POTASSIUM SALT OF LIPOXIN A₄ ANALOGS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳知識產權公司

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

代表人：(中文/英文)

約格 湯麥爾

THOMAIER, JOERG

凱 坎普曼

KAMPMANN, KAI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國蒙爾海姆市阿弗雷德-諾貝爾街10號

ALFRED-NOBEL-STR. 10, D 40789 MONHEIM, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 堤洛 哈客

HAAG, TILO

2. 丹賈 葛洛司貝區

GROSSBACH, DANJA

3. 加布立爾 溫特

WINTER, GABRIELE

4. 邁可 山得

SANDER, MICHAEL

5. 沃夫岡 貝克曼

BECKMANN, WOLFGANG

6. 克勞斯 巴特爾

BARTEL, KLAUS

7. 克力斯坦 丁特

DINTER, CHRISTIAN

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

3. 德國 GERMANY

4. 德國 GERMANY

5. 德國 GERMANY

6. 德國 GERMANY

7. 德國 GERMANY

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；2006年12月04日；60/872,830

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】

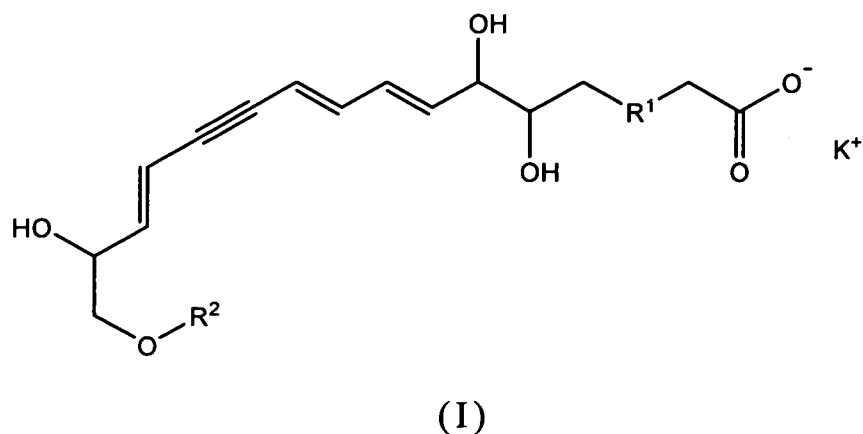
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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。

五、中文發明摘要：

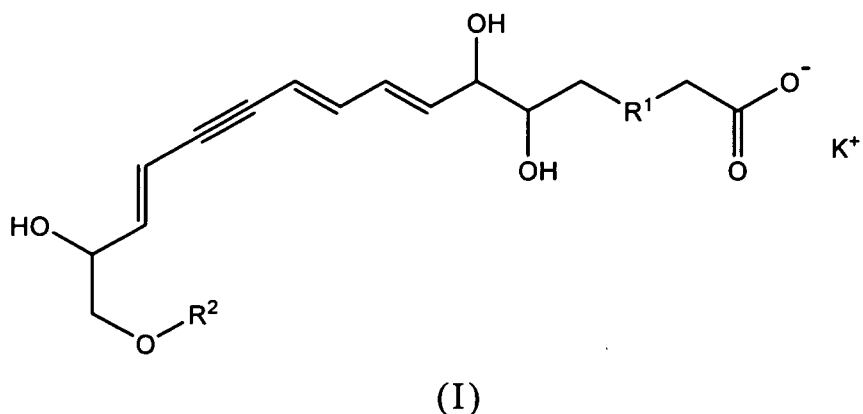
本發明係針對式(I)之脂氧素(lipoxin)A₄類似物之結晶鉀



製備該等結晶鉀鹽之方法，使用其治療以炎症為特徵之疾病病況之方法，及包含該等結晶鉀鹽之醫藥組合物。

六、英文發明摘要：

This invention is directed to the crystalline potassium salt of a lipoxin A₄ analog of Formula (I):



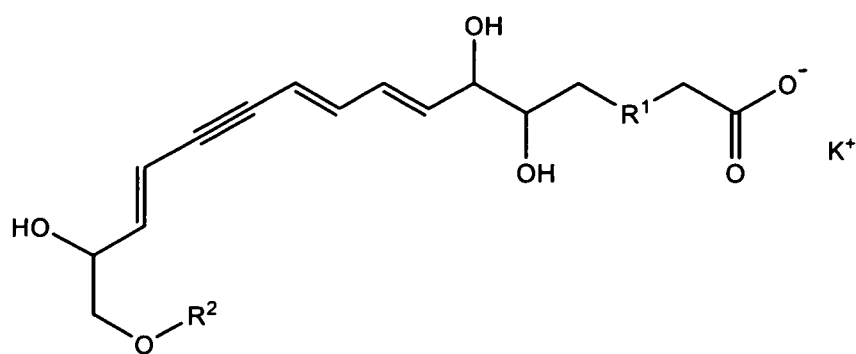
processes for preparing the crystalline potassium salts, methods for using them to treat disease-states characterized by inflammation, and pharmaceutical compositions comprising such crystalline potassium salts.

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：

(I)

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於脂氧素A₄類似物之結晶鉀鹽，其在治療以炎症為特徵之疾病病況中之用途，及含有該等類似物之結晶鉀鹽之醫藥組合物及其製備方法。

【先前技術】

脂氧素連同白三烯、前列腺素及凝血脂素構成一群統稱為類廿烷酸之具有生物學活性之氧化脂肪酸。類廿烷酸全部係經由酶之花生四烯酸級聯，自膜磷脂重新合成。自其最初在1984年發現以來，顯而易見作為結構獨特種類之類廿烷酸之脂氧素具有有效消炎性質，此暗示其可具有治療潛能 (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), 第53卷, 第107-137頁; O'Meara, Y.M.等人, *Kidney Int.* (增刊) (1997), 第58卷, 第S56-S61頁; Brady, H.R.等人, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* (1996), 第5卷, 第20-27頁; 及 Serhan, C.N., *Biochem. Biophys. Acta.* (1994), 第1212卷, 第1-25頁)。特別受關注的為脂氧素對抗除諸如血小板活化因子、fMLP(甲醯基-Met-Leu-Phe)肽、免疫複合物及TNF α 之其他發炎劑外之白三烯的促發炎功能之能力。脂氧素因此為有效的抗嗜中性白血球劑，其抑制多型嗜中性白血球(PMN)向藥性、同型凝集、黏著、越過內皮細胞及上皮細胞之遷移、趨邊/血球滲出及組織浸潤(Lee, T. H., 等人, *Clin. Sci.* (1989), 第77卷, 第195-203頁; Fiore, S., 等人, *Biochemistry* (1995), 第34卷, 第16678-16686頁;

Papayianni, A., 等人, *J. Immunol.* (1996), 第 56 卷, 第 2264-2272 頁; Hedqvist, P., 等人, *Acta. Physiol. Scand.* (1989), 第 137 卷, 第 157-572 頁; Papayianni, A., 等人, *Kidney Intl.* (1995), 第 47 卷, 第 1295-1302 頁)。另外, 脂氧素能夠下調內皮 P-選擇素表現及對於 PMN 之黏著力 (Papayianni, A., 等人, *J. Immunol.* (1996), 第 56 卷, 第 2264-2272 頁), 支氣管及血管平滑肌收縮、系膜細胞收縮及黏著力 (Dahlen, S.E., 等人, *Adv. Exp. Med. Biol.* (1988), 第 229 卷, 第 107-130 頁; Christie, P.E., 等人, *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), 第 145 卷, 第 1281-1284 卷; Badr, K.F., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989), 第 86 卷, 第 3438-3442 頁; 及 Brady, H.R., 等人, *Am. J. Physiol.* (1990), 第 259 卷, 第 F809-F815 頁) 及嗜伊紅血球向藥性及去顆粒作用 (Soyombo, O., 等人, *Allergy* (1994), 第 49 卷, 第 230-234 頁)。

脂氧素, 尤其脂氧素 A₄ 之該獨特消炎概況已引起對開發其作為用於治療發炎性或自體免疫病症及肺部及呼吸道炎症之治療劑之潛能的興趣。顯示顯著發炎性滲入之該等病症及炎症特別受關注, 且包括(但不限於)諸如克羅恩氏病 (Crohn's disease) 之發炎性腸疾病、諸如牛皮癬之皮膚疾病、類風濕性關節炎及諸如哮喘之呼吸病症。

與其他內源性類廿烷酸一樣, 天然存在脂氧素為不穩定產物, 其快速代謝且失活 (Serhan, C.N., *Prostaglandins* (1997), 第 53 卷, 第 107-137 頁)。其已限制脂氧素研究領

域的發展，尤其限制關於脂氧素之消炎概況之活體內藥理評估的發展。已頒予針對具有脂氧素A₄之活性部位，但具有更長組織半衰期之化合物的若干美國專利。參見(例如)，美國專利第5,441,951號及第5,648,512號。該等化合物保留脂氧素A₄受體結合活性及天然脂氧素之有效的活體外及活體內消炎性質(Takano, T., 等人, *J. Clin. Invest.* (1998), 第101卷, 第819-826卷; Scalia, R., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1997), 第94卷, 第9967-9972頁; Takano, T., 等人, *J. Exp. Med.* (1997), 第185卷, 第1693-1704頁; Maddox, J.F., 等人, *J. Biol. Chem.* (1997), 第272卷, 第6972-6978頁; Serhan, C.N., 等人, *Biochemistry* (1995), 第34卷, 第14609-14615頁)。

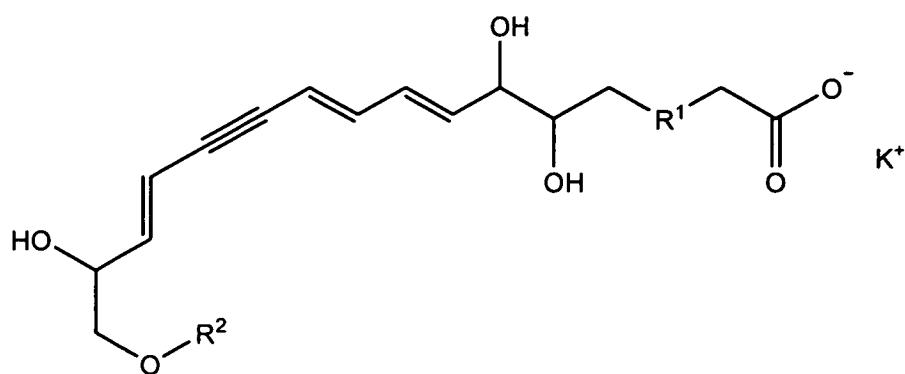
本發明所關注之脂氧素A₄類似物揭示於美國專利第6,831,186號及美國專利申請公開案第2004/0162433號中。

此項技術中公認的為，結晶而非非晶形之固體醫藥物質為尤其有利的。通常，在藉由自溶液結晶形成結晶固體期間，獲得結晶產物之純化。結晶固態形式可極良好地加以表徵且通常展示與非晶相比較更高之穩定性。藉由使用結晶固體作為藥物或藥品之成分，避免非晶相之可能的再結晶，包括藥物或藥品之特徵之改變。因此，存在對揭示於美國專利第6,831,186號及美國專利申請公開案第2004/0162433號中之脂氧素A₄類似物之穩定結晶固態形式的需要。

【發明內容】

本發明係針對脂氧素A₄類似物之有效、選擇性及代謝上及化學上穩定之結晶鉀鹽，及其在治療哺乳動物(尤其人類)之諸如發炎性或自體免疫病症及肺部或呼吸道炎症之以炎症為特徵之疾病病況中的用途。

因此，在一態樣中，本發明係針對式(I)之脂氧素A₄類似物之結晶鉀鹽：



(I)

其中：

R¹為 -O-、-S(O)_t- (其中 t 為 0、1 或 2)，或直鏈或分支鏈伸烷基鏈；且

R²為芳基(視需要經一或多個選自烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基及鹵烷氧基之取代基取代)或芳烷基(視需要經一或多個選自烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基及鹵烷氧基之取代基取代)；

且其中式(I)化合物為單一立體異構體或立體異構體之任何混合物。

本發明涵蓋式(I)之鉀鹽之所有結晶形式。

本發明之鹽在應力測試條件下顯示極好穩定性。

在另一態樣中，本發明係針對製備式(I)之結晶鉀鹽之方法，該方法包含i)將於適合溶劑中之鉀鹼連同於適合溶劑中之相應於式(I)的鉀鹽之游離酸混合；ii)視需要冷卻所得懸浮液；iii)自所得懸浮液分離所得晶體；iv)視需要用適合溶劑洗滌所分離之晶體；及v)乾燥所分離之晶體，以得到結晶鉀鹽。

在一實施例中，本發明之方法包含製備酸及鹼之適合溶液，即添加適當量之水以誘導具有高結晶度之晶體之形成。

在一實施例中，本發明之方法包含將鹽受控乾燥至所要求水合狀態，該狀態為二水合物、單水合物或脫水狀態。

在一實施例中，本發明之方法係針對製備式(I)之鉀鹽之結晶無水物形式，該方法包含在適合溶劑中分解鉀鹽(I)之水合物或水合物之混合物。

在另一態樣中，本發明係針對醫藥組合物，其包含治療有效量之如上所述之式(I)的結晶鉀鹽，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中，本發明係針對如上所述之式(I)之結晶鉀鹽用於製造供治療哺乳動物用之藥劑的用途，該哺乳動物具有以炎症為特徵之疾病病況，諸如發炎性或自體免疫病症或肺部或呼吸道炎症。

在另一態樣中，本發明係針對治療哺乳動物(尤其人類)之以炎症為特徵之疾病病況的方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上所述之式(I)的結晶

鉀鹽。疾病病況可為(例如)發炎性或自體免疫病症或肺部或呼吸道炎症。

【實施方式】

A. 定義

本文中引用之所有參考文獻，包括美國專利、美國公開專利申請案及期刊文章，係以引用之方式全部併入本文中。

如本文中所使用，除非上下文另外清楚指定，否則單數形式"一"及"該"包括複數指示物。舉例而言，"一種化合物"係指該等化合物之一或多者，而"該酶"包括一種特定酶以及其他家族成員及其為熟習此項技術者已知之等效物。

除非另外指示，否則本文中之所有百分比均以體積計。

此外，如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，除非規定與此相反，否則以下術語具有所指示之含義：

"烷基"係指直鏈或分支鏈烴鏈基，其僅僅由碳及氫原子組成，不含有不飽和性，具有1至8個碳原子，且由單鍵與分子之其餘部分連接，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)及其類似基團。

"伸烷基鏈"係指直鏈或分支鏈二價烴鏈，其僅僅由碳及氫組成，不含有不飽和性且具有1至8個碳原子，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、正伸丁基及其類似基團。

"烷氧基"係指具有式-OR_a之基團，其中R_a為如上文所定義之烷基。

"芳基"係指苯基或萘基。除非另外說明，否則芳基可視需要經一或多個選自由烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基或鹵烷氧基組成之群之取代基取代。除非另外在說明書中特定說明，否則應瞭解，該取代可在芳基之任何碳上發生。

"芳烷基"係指具有式- R_aR_b 之基團，其中 R_a 為如上文所定義之烷基且 R_b 為如上文所定義之芳基，例如苄基及其類似基團。芳基可如上所述視需要經取代。

"鹵基"係指溴基、氯基、碘基或氟基。

"鹵烷基"係指如上文所定義之烷基，其經一或多個如上文所定義之鹵基取代，例如，三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基(1,3-二氟異丙基)、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基(1,3-二溴異丙基)及其類似基團。

"鹵烷氧基"係指具有式- OR_c 之基團，其中 R_c 為如上文所定義之鹵烷基，例如，三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、3-溴-2-氟丙氧基、1-溴甲基-2-溴乙氧基及其類似基團。

如本文中所使用，"市售"之化合物可自標準化學供應商及其他商業來源獲得，包括(但不限於)：Acros Organics(Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee WI，包括Sigma Chemical及Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park UK)、Avocado Research(Lancashire U.K.)、BDH Inc.(Toronto, Canada)、Bionet(Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester PA)、Crescent

Chemical Co.(Hauppauge NY) 、 Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company(Rochester NY) 、 Fisher Scientific Co.(Pittsburgh PA) 、 Fisons Chemicals (Leicestershire UK) 、 Frontier Scientific(Logan UT) 、 ICN Biomedicals, Inc.(Costa Mesa CA) 、 Key Organics(Cornwall U.K.) 、 Lancaster Synthesis(Windham NH) 、 Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.) 、 Parish Chemical Co.(Orem UT) 、 Pfaltz & Bauer, Inc.(Waterbury CN) 、 Polyorganix(Houston TX) 、 Pierce Chemical Co.(Rockford IL) 、 Riedel de Haen AG(Hannover, Germany) 、 Spectrum Quality Product, Inc.(New Brunswick, NJ) 、 TCI America (Portland OR) 、 Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD)及 Wako Chemicals USA, Inc.(Richmond VA)。

"哺乳動物"包括人類及馴養動物，諸如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔及其類似物。

如本文中所使用，"熟習此項技術者已知之方法"可從各種參考書及資料庫中找到。詳細描述適用於製備本發明之化合物之反應物的合成，或對描述製備之文章提供參考之適合參考書及論文，包括(例如)"Synthetic Organic Chemistry"，John Wiley & Sons, Inc., New York；S. R. Sandler等人，"Organic Functional Group Preparations,"第2版，Academic Press, New York, 1983；H. O. House, "Modern Synthetic Reactions"，第2版，W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972；T. L. Gilchrist，

"Heterocyclic Chemistry"，第2版，John Wiley & Sons, New York, 1992；J. March，"Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure"，第4版，Wiley-Interscience, New York, 1992。特定及類似反應物亦可從由美國化學學會(American Chemical Society)之化學文摘服務社製備之已知化學物索引中找到，該等索引可在大多數公眾及大學圖書館以及經由在線資料庫得到(可連接 American Chemical Society, Washington, D.C., www.acs.org 得到更多細節)。已知但並非在目錄中市售之化學物可由定製化學合成商製備，其中許多標準化學供應商(諸如，上文所列之彼等標準化學供應商)提供定製合成服務。

"可選"或"視需要"或"可為"意謂隨後描述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情況發生之狀況及其不發生之狀況。舉例而言，"視需要經取代之芳基"意謂芳基可能經取代或可能不經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代之芳基。

"多晶型物"係指本發明之同一化學化合物之結晶狀態。其中，"化學化合物"涉及分子或離子(鹽)或分子及離子(鹽)之混合物。固體以非晶形或結晶形式存在。若呈結晶形式時，分子系統地定位於3維晶格位置。當化合物自溶液或漿液結晶時，其可以不同空間晶格排列結晶，即稱為"多態現象"之性質，不同晶體形式個別地稱為"多晶型物"。指定物質之不同多晶型形式之間可在諸如以下之一種或多種物理性質方面而彼此不同：溶解性及溶解、真密度、晶

體形狀、壓實行爲、流動性質及/或固態穩定性。若化學物質出現兩種(或兩種以上)多晶型形式時，不穩定形式在指定溫度下足夠時段後，通常會轉化成更具熱力學穩定性之形式。熱力學不穩定形式稱為"介穩"形式。形成更穩定形式之轉變過程緩慢至足供評估其甚至用於藥物用途形式之性質。因此，可發現介穩形式在正常儲存條件下顯示足夠化學及物理穩定性，而容許其以商業形式使用。在該狀況下，儘管穩定性較低，但介穩形式可顯示優於穩定形式之彼等性質之理想性質，諸如增強之溶解性或更佳之口服生物可用性。

"溶劑合物"係指包含一或多個本發明化合物分子與一或多個溶劑分子或非化學計量含量之溶劑的聚集體。溶劑可為水，在該狀況下，溶劑合物稱為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，式(I)之脂氧素A₄類似物之鉀鹽可以水合物形式存在，水合物包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物、具有其非化學計量水含量之脫水水合物及其類似物，以及相應溶劑合物形式。式(I)之鉀鹽可為真溶劑合物，而在其他狀況下，鹽可僅僅保留外源水或為水加上一些外源溶劑之混合物。

關於多晶型物及溶劑合物、其表徵及性質，及用於藥物及藥品之相關性之討論可參見(例如)Byrn, S等人"藥物之固態化學(Solid State Chemistry of Drugs)"，SSCI(1999)，；及關於鹽、其製備及性質之討論可參見Stahl, P及Wermuth, C"醫藥用鹽類手冊(Handbook of Pharmaceutical

Salts)"，Wiley (2002)。

如本文中所使用，用於進行合成步驟之"適合條件"已於本文中明確提供或可參考針對合成有機化學中所使用之方法之出版物而辨別。上文陳述之詳細描述適用於製備本發明化合物的反應物合成法的參考書及論文，亦將提供用於根據本發明進行合成步驟之適合條件。

"適合溶劑"係指與反應組分及反應條件相容之任何溶劑。該術語涵蓋一種溶劑或溶劑之混合物，且包括(但不限於)有機溶劑及水。適合溶劑為熟習此項技術者已知的或可參考針對合成有機化學中所使用之方法之出版物而辨別。

"治療有效量"係指當投予有需要之哺乳動物(尤其人類)時足以治療如下文所定義以炎症為特徵之疾病病況之本發明鉀鹽用量。構成"治療有效量"之本發明鉀鹽用量將視鹽、其溶劑合物形式、待治療之疾病病況及其嚴重性、待治療之哺乳動物之年齡及其類似因素而變化，但照例可由熟習此項技術者確定。

如本文中所使用之"治療"涵蓋治療哺乳動物，較佳為人類之以炎症為特徵之疾病病況，諸如發炎性或自體免疫病症或肺部或呼吸道炎症，且包括：

- (i) 預防哺乳動物出現病症或炎症，尤其當該哺乳動物有罹患該病症傾向但尚未診斷罹患該病症時；
- (ii) 抑制病症或炎症，亦即，遏止其發展；或
- (iii) 減輕病症或炎症，亦即，使病症或炎症消退。

式(I)之鉀鹽具有3個不對稱中心，其產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，根據絕對立體化學，其可定義為(R)-或(S)-或(D)-或(L)-。本發明意欲包括所有該等可能之異構體以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成纖維或對掌性試劑來製備，或使用習知技術，諸如使用對掌性管柱之HPLC來拆分。本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或具有幾何不對稱性之其他中心，且除非另外規定，否則化合物應包括E及Z幾何異構體。同樣地，亦欲包括所有互變異構形式。

"立體異構體"係指由以相同鍵鍵結之相同原子組成，但具有不同三維結構之化合物，其為不可互換的。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物，且包括"對映異構體"，其係指分子彼此為不可疊置之鏡像的兩種立體異構體。

B. 本發明之結晶鉀鹽

已知，鹽之形成可顯著增加醫藥劑相對於其游離酸之穩定性，且鹽之穩定性因不同鹽形成劑而不同。亦已知，結晶鹽形式可比非晶形鹽形式穩定。

因此，以尋找式(II)之酸之適合穩定結晶鹽為目標進行研究：



定。

在一實施例中，本發明係針對如發明內容中所揭示及定義之式(I)之結晶鉀鹽。

在另一實施例中，本發明係針對式(I)之結晶鉀鹽，其中 R^1 為-O-，且 R^2 為視需要經一或多個選自氟基、氯基及碘基之取代基取代之苯基。

在另一實施例中，本發明之化合物為式(I)之結晶鉀鹽，其中 R^1 為-O-，且 R^2 為4-氟苯基。

在另一實施例中，本發明之化合物係選自以下各者：

2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

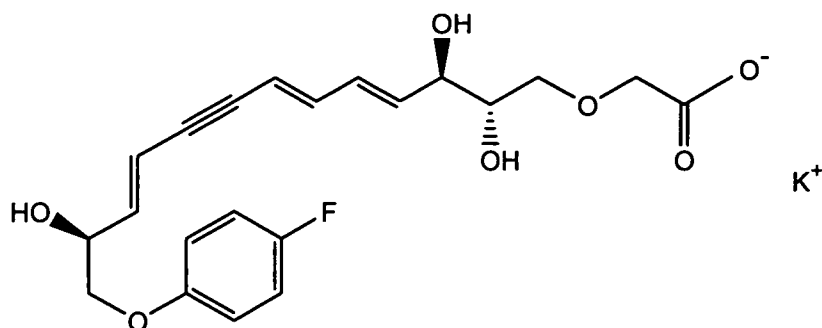
2-((2*R*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；

2-((2*S*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀；及

2-((2*R*,3*S*,4*E*,6*E*,10*E*,12*R*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥

基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀。

在另一態樣中，本發明係針對結晶鉀鹽為 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸鉀(Ia)之結晶鉀鹽：



(Ia)

C. 鹽篩選：

以下更詳細地描述鹽篩選檢定：

材料：

研究許多無機陽離子以確定其形成酸(IIa)之穩定結晶鹽之能力，該鹽包括鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽、鋁鹽、鎂鹽、鋰鹽及鋅鹽。

研究若干有機胺，包括 *N*-甲基葡糖胺、二乙醇胺、乙二胺、膽鹼、離胺酸及精胺酸。

除上述各者外，研究式(IIa)之酸與多價無機陽離子及有機酸形成之複鹽。

測試參數：

一般而言，鹽篩選檢定包括以下不同測試參數之變化性：

i) 所利用之陽離子化合物類型(例如，呈碳酸鹽、氫

氧化物、甲醇鹽、乙醇鹽)。

ii) 所利用之溶劑類型。

iii) 特定添加或除去水(以輔助水合物或無水物之形成)。

iv) 所利用之結晶類型(冷卻結晶、反溶劑結晶或蒸發結晶及其組合)。

v) 篩選類型(手動篩選以及高產量篩選)。

結果：

驚人地發現，僅在使用鉀化合物作為鹼之狀況下，可能形成懸浮液且分離酸(IIa)之結晶鹽。用其他陽離子進行之實驗產生不具有固相，具有油相之溶液，或產生非晶形固體。亦未形成複鹽。又，高產量篩選不產生酸(IIa)之其他結晶鹽。

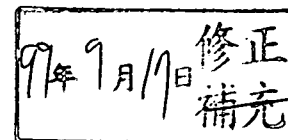
D. 式(Ia)之鉀鹽之固態形式

式(Ia)之結晶鉀鹽形成3種明確定義之結晶形式：一種無水物及兩種水合物。另外，獲得兩種脫水水合物形式(脫水形式I及脫水形式II)，且在某些研究中偵測到非晶形相。未偵測到溶劑合物。本發明涵蓋式(I)及(Ia)之鉀鹽之所有結晶形式。

鉀鹽(Ia)之不同固態形式可由X射線粉末繞射(XRPD)圖中映像(reflection)之峰位置來區分。結晶鉀鹽(Ia)之無水物、單水合物及二水合物之最強映像在下表1中給出。

表 1

無水物、單水合物及二水合物之X射線粉末繞射數據-

最強映像之 d 值， 2θ -值(鎳單色化 $\text{CuK}\alpha_1$ -輻射)

無水物 d (Å)	單水合物 d (Å)	二水合物 d (Å)
26.68	26.47	27.09
13.39	13.27	13.49
7.24	8.44	8.49
4.30	5.78	5.38
4.25	5.32	4.33
4.10	4.32	4.16
3.99	4.07	4.12
3.87	4.03	4.06
3.69	3.98	4.00
3.11	3.90	3.70
	3.81	3.66
	3.62	3.42
	3.60	3.29
	3.20	3.24

式 (Ia) 之結晶鉀鹽之無水物形式在約 $d=26.7$ Å 及在約 $d=3.7$ Å 處顯示特徵峰。

式 (Ia) 之結晶鉀鹽之單水合物形式在約 $d=26.5$ Å，在約 $d=4.3$ Å 及在約 $d=4.0$ Å 處顯示特徵峰，而式 (Ia) 之結晶鉀鹽之二水合物形式在約 $d=27.1$ Å，在約 $d=4.2$ Å 及在約 $d=4.1$ Å 處顯示特徵峰。式 (Ia) 之結晶鉀鹽之單水合物及二水合物 (97% RH) 的 X 射線粉末繞射 (XPRD) 圖於圖 2 中給出。

式 (Ia) 之結晶鉀鹽之脫水形式 I 及脫水形式 II 的 XRPD 圖展示，兩種脫水形式之峰位置在批次之間因溶劑殘餘不同而略有不同。因此，不能給出作為兩種形式之特徵之精確 d -

值， 2θ -值及相對強度。然而，其在約 $d=24.6 \text{ \AA}$ 與約 $d=27.1 \text{ \AA}$ 之間顯示特徵峰。式(Ia)之結晶鉀鹽之脫水形式I及脫水形式II的X射線粉末繞射(XPRD)圖於圖3中給出。

熟習此項技術者應瞭解，所獲得之X射線繞射圖可能具有量測誤差，其視所使用之量測條件而定。詳言之，通常已知X射線繞射圖中之強度可視材料之晶體常態及所使用之量測條件而波動。另外應瞭解，相對強度亦可視實驗條件而變化，且因此，不應考慮精確強度級。另外，習知X射線繞射圖在指定溫度下之繞射角 θ 之量測誤差通常為約 $\pm 0.1^\circ$ ，且在涉及上述繞射角時應考慮該度數之量測誤差。因此，當本文中提及X射線粉末繞射圖案而使用時，術語"約"意謂本發明之晶體形式不限於提供完全等同於本文中所揭示之隨附圖式所述之X射線繞射圖的X射線繞射圖之晶體形式。提供大體上等同於隨附圖式中所揭示之彼等X射線繞射圖之X射線繞射圖的任何晶體形式在本發明之範疇內。確定化合物之多晶型形式是否相同(即使X射線繞射圖不完全相同)之能力係在熟習此項技術者之能力範圍內。

鉀鹽(Ia)之水合物之IR-光譜展示，其在 1214 cm^{-1} 及 1127 cm^{-1} 處具有特徵IR帶。

結晶鉀鹽(Ia)之水含量決定其固態形式(無水物、單水合物、二水合物、脫水形式I或脫水形式II)。鹽之實際水含量係由周圍相對濕度及溫度決定。

單水合物及二水合物以及脫水形式II彼此之轉變為可逆的。無水物經由單水合物轉變成二水合物。該轉變為不可

逆的。二水合物藉由脫水轉變成脫水形式II。脫水形式I亦轉變成單水合物及二水合物。未觀察到單水合物或二水合物轉變成脫水形式I。

單水合物向二水合物形式之轉變及相反情況快速發生，且明確定義在25℃下及在40℃下。其藉由動力學蒸汽吸附研究來展示。舉例而言，在單水合物在25℃及0%相對濕度下預乾燥期間，自單水合物釋放4.0%之水。其引起脫水形式II之形成。在20%與40%相對濕度之間，吸收1莫耳之水，引起單水合物之形成。單水合物在至多大致50%相對濕度下為穩定的，且隨後，藉由在50%與60%相對濕度之間吸收第二莫耳之水而轉變成二水合物。二水合物在至多98%相對濕度下在25℃下為穩定形式。在40%與50%相對濕度之間的解吸循環期間，發生向單水合物之轉變。所形成之單水合物在至多10%相對濕度下為存在的。在0%與10%相對濕度之間，發生單水合物至脫水形式II之脫水。相應吸附等溫線於圖1中給出。在兩次循環之間未觀察到顯著差異。

在45%與55%相對濕度之間，使用對於相對濕度之較小步長，再次研究關於單水合物及二水合物之轉變之吸濕性。該研究展示，在25℃下，兩種水合物之間的平衡係在48%與50%相對濕度之間。在40℃下，在單水合物與二水合物之間的可逆轉變係在57%與59%相對濕度之間，比在25℃下大致高10%。在40℃下，在0%與10%相對濕度之間的單水合物之解吸範圍之更詳細研究展示，解吸發生在

2%與3%相對濕度之間。

又，鉀鹽(Ia)之無水物形式向水合物形式之轉變係藉由在25°C下之動力學蒸汽吸附研究來展示。在至多40%相對濕度下，無水物為穩定的。在40%與60%相對濕度之間，吸附大致2莫耳之水，引起二水合物之形成。

在室溫下(在20°C與25°C之間)，使用鉀單色化 $\text{CuK}\alpha_1$ -輻射($\lambda=1.5406\text{ \AA}$)，以透射模式進行XRPD之數據收集。具有銅陽極之X射線管係由40 kV及30 mA來操作。2 θ 掃描係使用具有0.08°之角分辨率之小線性位置敏感偵測器，在 $3^\circ\leq 2\theta\leq 35^\circ$ 與 $2^\circ\leq 2\theta\leq 35^\circ$ (步寬0.5°)或 $7^\circ\leq 2\theta\leq 35^\circ$ (步寬0.5°)(若使用孔板)之間執行。將樣本封閉在由雙面膠帶保持在一起之2個聚乙酸酯膜之間，或在2個鋁箔之間以避免量測期間濕度之影響。數據獲取及評估係使用STOE WinX^{pow}套裝軟體執行。

使用漫反射技術記錄IR光譜。用溴化鉀，以比率1:100稀釋樣本。

在自動吸水分析器中進行吸濕性研究之數據收集。將大致20 mg之結晶鉀鹽(Ia)的所研究之固態形式暴露於具有預定及恆定相對濕度之連續氮流。吹掃氣速率設定在200 cm^3/min 。就基本檢定而言，在25°C下量測2次完全循環(吸附/解吸)。在0%相對濕度下開始量測，以移除表面水。一旦達到恆定質量，即自動設定下一濕度。在用於啟始如本文中陳述之第一步驟之標準下，在0%與90%相對濕度之間以10%為步長研究水吸附/解吸。另外，研究在約98%相對

濕度下之吸附。使用 DVSWin 軟體獲取數據。另外，在 40°C 下進行研究且為更詳細評估單水合物/二水合物平衡，縮短有關區域中之步長(各步長等於 1% 相對濕度)。

E. 鉀鹽 (Ia) 之固態形式之化學穩定性

本發明之式 (Ia) 之鉀鹽的無水物及單水合物以及本發明之鉀鹽 (Ia) 之脫水形式 I 的化學穩定性係藉由比較在 40°C/75%RH 下之應力下，經 4 週時期之穩定性來評估。結果展示於下表 2 中。

表 2

	鉀鹽， 無水物*； 40°C/75% RH	鉀鹽， 單水合物**； 40°C/75% RH	鉀鹽， 脫水形式 I； 40°C/75% RH	週
HPLC-純 度 [%]	99.6	99.7	97.8	0
	99.7	99.6	97.1	2
	99.7	99.7	95.3	4

* 在測試期間，以無水物開始，在測試結束時，其很可能為鉀鹽 (Ia) 之脫水形式

** 在測試期間，以單水合物物開始，在測試結束時，其很可能為鉀鹽 (Ia) 之二水合物形式

鉀鹽 (Ia) 之所有 3 種形式為充分穩定的；然而，鉀鹽 (Ia) 之無水物及單水合物不展示降解跡象。

F. 製備式 (I) 及 (Ia) 之鉀鹽

式 (II) 化合物 (亦即酸) 詳細描述於美國專利第 6,831,186 號及美國專利申請公開案第 2004/0162433 號中，該等專利之相關揭示內容以引用之方式全部併入本文中。

製備結晶鉀鹽之方法藉由使用式(Ia)之鹽來例示，但可用以製備其他式(I)化合物之結晶鉀鹽。一般而言，製備結晶鉀鹽(Ia)之方法係基於用鹼來中和酸(IIa)。所得混合物形成懸浮液，隨後視需要冷卻該懸浮液。自懸浮液分離晶體，且將其乾燥以產生結晶鉀鹽(Ia)之所要水合物形式。

更特定言之，將酸(IIa)溶於諸如乙醇之適合溶劑中。隨後，將諸如甲醇鉀或氫氧化鉀之鉀鹼溶於諸如乙醇之適合溶劑中。將鉀鹼之溶液添加至酸(IIa)之溶液中或反之亦然。

加至酸(III)之溶液之鉀鹼劑量係藉由此項技術中已知之方法，諸如經由濕潤pH-試紙量測所得混合物pH-來控制。在一實施例中，通常在達到6至15之pH值時停止添加鉀鹼溶液，通常在達到7至14之pH值時停止，當前較佳實施例中，在達到8至13之pH值時停止。

鉀鹽(Ia)之脫水形式I係藉由除去反應混合物中之水來獲得。舉例而言，其可藉由使用無水溶劑及藉由添加甲醇鉀形成鹽來達成。

另外，鉀鹽(Ia)之脫水形式I可藉由將結晶鉀鹽(Ia)之單水合物形式懸浮於諸如乙腈之有機溶劑中而獲得。藉由乾燥或熱處理時，不會觀察到單水合物形式或二水合物形式直接轉變為脫水形式I。

為避免在結晶步驟期間形成鉀鹽(Ia)之當前較不期望之脫水水合物形式(I)，結晶之溶劑至少含有一些水。通常，最終反應混合物含有至少約0.01%之水，通常約0.5%至約

99.9%之水且在當前較佳實施例中，約1%至約30%之水。因此，舉例而言，在一實施例中，酸(IIa)-溶劑溶液將至少含有一些水。通常，酸(IIa)-溶劑溶液含有至少約0.01%之水，通常約0.5%至約99.9%之水且在當前較佳實施例中，約1%至約30%之水。同樣地，在一實施例中，鉀鹼-溶劑溶液將至少含有一些水。通常，鉀鹼-溶劑溶液含有至少約0.01%之水，通常約0.5%至約99.9%之水且在當前較佳實施例中，約1%至約30%之水。所得反應混合物將至少含有一些水。所得混合物形成懸浮液，其視需要在固體/液體分離及視需要使用適合溶劑進行洗滌步驟之前冷卻。通常，洗滌溶劑含有至少約0.01%之水，通常約0.5%至約99.9%之水且在當前較佳實施例中，約1%至約30%之水。隨後，接著進行乾燥步驟。

所分離晶體之乾燥程序限定所製備之結晶鉀鹽之水合物形式(單水合物或二水合物或脫水水合物)，且因此在希望獲得鉀鹽(Ia)之所要單水合物或二水合物時應加以良好控制。又，乾燥程序避免鉀鹽(Ia)之較不為所要之脫水形式(II)的形成，該形式係藉由產物之過度乾燥獲得。該方法之最佳化描述於下文部分G中。

鉀鹽(Ia)之脫水形式II亦可藉由以熱處理(通常在100°C以下之溫度下)使水合物脫水，或藉由在0%相對濕度下儲存來形成。二水合物經由單水合物之脫水產生脫水形式II。

一般而言，製備鉀鹽(Ia)之無水物形式之方法係基於在較高溫度下，在適合溶劑中，歷時一定時段鉀鹽之水合物

形式的分解。自懸浮液分離晶體，且隨後將其乾燥以產生鉀鹽(Ia)之無水物形式。

更特定言之，鉀鹽(Ia)之水合物在諸如1,4-二噁烷之適合溶劑中分解。將懸浮液攪拌且加熱至接近溶劑之沸點，歷時一般約0.1至約10小時，通常約1至約8小時，且較佳約2至約6小時。隨後，將懸浮液冷卻降溫且分離晶體，且視需要用諸如1,4-二噁烷之適合溶劑洗滌，之後乾燥晶體以產生鉀鹽(Ia)之無水物形式。

G. 式(Ia)之鉀鹽之乾燥方法的最佳化

呈較佳結晶水合物形式之鉀鹽(Ia)之形成係藉由改變乾燥條件來最佳化。

藉由對濕潤濾餅之XRPD分析發現，鉀鹽之二水合物形式係在結晶步驟中形成。在乾燥過程中，濾餅(亦即，鉀鹽之二水合物形式)失去其水分。但當鉀鹽之二水合物形式失去其水且轉變成單水合物形式時，單水合物形式可隨後繼續轉變成較不為所要之脫水形式II。

如自展示脫水物-單水合物轉變為快速之DVS數據顯而易見例如經由真空乾燥腔室之習知乾燥方法將不產生二水合物。亦存在將單水合物過度乾燥成脫水形式II之潛在危險。

因此，乾燥方法經最佳化以產生二水合物或單水合物，且安全地避免過度乾燥成脫水形式II。

最佳化乾燥方法使用極好調節及控制之吹掃氣流。經由吹掃氣(諸如 N_2)之相對濕度及乾燥器內部之壓力及溫度的

特定控制及設定，乾燥步驟係在與所要水合物形式之穩定域相關之溫度及濕度條件下進行。按照該方法，可獲得鉀鹽(Ia)之特定水合物形式。

又，研究顯示，使用吹掃氣適用於保證足夠之乾燥時間且避免液體在乾燥器中之凝聚。除上述吹掃氣外，本發明可使用任何適當吹掃氣，該等氣體為熟習此項技術者已知或可在不進行不當實驗下確定。

除使用真空乾燥腔室外，本發明乾燥式(I)及(Ia)之鉀鹽之過程中可使用任何乾燥方法或裝置，其包括(但不限於)混合乾燥器(例如，槳式乾燥器或錐形乾燥器)、接觸乾燥器、對流乾燥器、輻射乾燥器及其類似物，其為已知的或可由熟習此項技術者鑑別。

H. 本發明之結晶鉀鹽之效用

式(I)之結晶鉀鹽具有與天然脂氧素A₄之生物活性相似之生物活性，但對化學及代謝降解之抵抗力增強。因此，式(I)之結晶鉀鹽適用於治療哺乳動物，尤其人類之發炎性或自體免疫病症。詳言之，式(I)之結晶鉀鹽適用於抑制由嗜中性白血球、嗜伊紅血球、T淋巴細胞、NK細胞或促進發炎性、免疫或自體免疫疾病發病之其他免疫細胞介導的急性或慢性炎症或發炎性或自體免疫反應。式(I)之結晶鉀鹽亦適用於治療增生性病症，其包括(但不限於)與發炎或免疫反應之紊亂相關之彼等增生性病症，諸如癌症。式(I)之結晶鉀鹽亦適用作癌症發病機制中血管生成反應之抑制劑。

因此，式(I)之結晶鉀鹽可用以治療哺乳動物(尤其人類)之以下發炎性或自體免疫病症：過敏性反應(anaphylactic reaction)、過敏性反應(allergic reaction)、過敏性接觸性皮炎、過敏性鼻炎、化學及非特異性刺激性接觸性皮炎、蕁麻疹、異位性皮炎、牛皮癬、與克羅恩氏病相關之瀉管、囊炎、敗血性或內毒素性休克、出血性休克、休克樣症候群、由癌症之免疫療法誘發之毛細管滲漏症候群、急性呼吸窘迫症候群、創傷性休克、免疫及病原體誘發之肺炎、免疫複合物介導之肺部損傷及慢性阻塞性肺疾病、發炎性腸疾病(包括潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及手術後外傷)、胃腸道潰瘍、與缺血-再灌注損傷相關之疾病(包括急性心肌缺血及心肌梗塞、急性腎衰竭、缺血性腸疾病及急性出血性或缺血性中風)、免疫複合物介導之絲球體腎炎、自體免疫疾病(包括胰島素依賴性糖尿病、多發性硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎及全身性紅斑性狼瘡症)、急性及慢性器官移植排斥反應、移植動脈硬化及纖維化、心血管病症(包括高血壓、動脈粥樣硬化、動脈瘤、嚴重下肢缺血、周邊動脈阻塞性疾病及瑞諾氏症候群(Reynaud's syndrome))、糖尿病之併發症(包括糖尿病性腎病變、神經病變及視網膜病變)、眼睛病症(包括黃斑退化及青光眼)、神經退化性病症(包括中風之延遲神經退化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦炎及HIV癡呆)、發炎性及神經病變性疼痛(包括關節炎性疼痛)、牙周疾病(包括齒齦炎)、耳朵感染、偏

頭痛、良性前列腺肥大、癌症(包括(但不限於)白血病及淋巴瘤、前列腺癌、乳癌、肺癌、惡性黑色素瘤、腎癌瘤、頭頸部腫瘤及結腸直腸癌)。

式(I)之結晶鉀鹽亦適用於治療由用於治療實體腫瘤之表皮生長因子(EGF)或表皮生長因子受體(EGFR)激酶之抑制劑誘發的毛囊炎。臨床試驗已顯示毛囊炎(表現為臉、胸及上背部之嚴重痤瘡樣皮疹之毛囊炎症)為限制該等治療劑量之主要副作用。該毛囊炎與嗜中性白血球之浸潤相關，暗示由活性嗜中性白血球分泌之產物為炎症之病因。式(I)之結晶鉀鹽抑制嗜中性白血球或嗜伊紅血球介導之炎症，且因此適用於治療該毛囊炎，進而改善所治療之癌症患者之生活品質，而且允許增加EGF抑制劑或EGFR激酶抑制劑之劑量或延長治療之持續時間，產生所要抑制劑之改良功效。

式(I)之結晶鉀鹽亦適用於治療肺部及呼吸道炎症，包括(但不限於)哮喘、慢性支氣管炎、細支氣管炎、阻塞性細支氣管炎(包括伴有器質化肺炎之該等阻塞性細支氣管炎)、呼吸道之過敏性炎症(包括鼻炎及竇炎)、嗜伊紅血球性肉芽腫、肺炎、肺部纖維化、結締組織疾病之肺部表現、急性或慢性肺損傷、慢性阻塞性肺部疾病、成人呼吸窘迫症候群及以嗜伊紅血球浸潤為特徵之其他肺部非感染性發炎性病症。舉例而言，式(I)之結晶鉀鹽適用於抑制：嗜伊紅血球介導之肺部或組織炎症；嗜中性白血球介導之肺部炎症；淋巴細胞介導之肺部炎症；細胞激素及趨化因

子產生，包括介白素-5、介白素-13及嗜伊紅血球趨化因子；脂質介體產生，包括前列腺素E2及半胱胺鹽基白三烯；氣管過度反應性；及氣管及血管炎症。

I. 本發明之結晶鉀鹽之測試

炎症之標誌為嗜中性白血球、嗜伊紅血球及其他發炎性細胞之黏著及越過內皮之轉移。在出現在肺、胃腸道及其他器官中細胞越過極化上皮細胞之遷移可觀察到相似過程。可採用該等過程之細胞培養模型且已用以展示脂氧素A₄及穩定脂氧素A₄類似物抑制人類嗜中性白血球越過人類內皮細胞及上皮細胞，包括人類腸上皮細胞系T₈₄轉移。因此，熟習此項技術者可藉由執行類似Colgan, S.P., 等人, *J. Clin. Invest.* (1993), 第92卷, 第1期, 第75-82頁；及Serhan, C.N., 等人, *Biochemistry* (1995), 第34卷, 第44期, 第14609-14615頁中所述之彼等檢定測試式(I)之結晶鉀鹽抑制人類嗜中性白血球及嗜伊紅血球越過人類內皮細胞及上皮細胞轉移之能力。

氣囊模型及/或小鼠酵母聚糖誘發之腹膜炎模型可用以評估式(I)之結晶鉀鹽在治療發炎反應中之活體內功效。該等模型為以發炎性細胞浸潤至限定區域中為特徵之急性實驗性炎症模型。參見(例如), Ajuebor, M.N., 等人, *Immunology* (1998), 第95卷, 第625-630頁；Gronert, K., 等人, *Am. J. Pathol.* (2001), 第158卷, 第3-9頁；Pouliot, M., 等人, *Biochemistry* (2000), 第39卷, 第4761-4768頁；Clish, C.B., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*

(1999)，第 96 卷，第 8247-8252 頁；及 Hachicha, M.，等人，*J. Exp. Med.* (1999)，第 189 卷，第 1923-30 頁中所述之活體內檢定。

動物模型(亦即活體內檢定)亦可用以測定式(I)之結晶鉀鹽在治療哮喘及肺部及呼吸道之有關病症中之功效。參見(例如)，De Sanctis, G.T. 等人，*Journal of Clinical Investigation* (1999)，第 103 卷，第 507-515 頁；及 Campbell, E.M.，等人，*J. Immunol.* (1998)，第 161 卷，第 12 期，第 7047-7053 頁中所述之檢定。

或者，可藉由使用美國專利第 6,831,186 號及美國專利申請公開案第 2004/0162433 號中所述之檢定測試式(I)之結晶鉀鹽在所主張之使用方法中之功效，該等專利之相關揭示內容以引用之方式全部併入本文中。

J. 本發明之結晶鉀鹽之投與

式(I)之結晶鹽作為單一立體異構體或立體異構體之任何混合物，或作為其環糊精籠形物，或作為溶劑合物或多晶型物，以純形式或以適當醫藥組合物形式投與可經由所接受之發揮相似效用之任何投藥模式或藥劑來進行。因此，投藥可(例如)以固體、半固體、凍乾粉或液體劑型，諸如錠劑、栓劑、丸劑、軟彈性及硬明膠膠囊、粉末、溶液、懸浮液、氣霧劑、貼片或其類似物之形式，較佳以適於簡單投與精確劑量之單位劑型來經口、經鼻、非經腸、肺部、局部、經皮或經直腸投與。組合物將包括作為活性劑之本發明之鉀鹽及習知醫藥載劑或賦形劑，且另外，如此

項技術中通常所知，可包括其他藥用劑、醫藥劑、載劑、佐劑等。

製備該等劑型之實際方法為已知的，或將為熟習此項技術者所顯而易見；例如，參見 **Remington's Pharmaceutical Sciences**，第 18 版 (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。待投與之組合物將在任何情況下含有治療有效量之式(I)之結晶鉀鹽，以用於根據本發明之教示治療以炎症為特徵之疾病病況。

通常，視所欲投藥模式而定，醫藥學上可接受之組合物將含有約 0.1 重量%至約 99.9 重量%之式(I)之結晶鉀鹽及約 99.9 重量%至約 0.1 重量%之適合醫藥賦形劑。

在一實施例中，投藥路徑為使用方便之每日給藥方案口服，該給藥方案可根據待治療之疾病病況之嚴重程度來調整。就該口服投藥而言，含有式(I)之結晶鉀鹽之醫藥學上可接受之組合物係藉由合併一或多種常用醫藥學上可接受之賦形劑來形成。該等組合物採用溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放調配物及其類似物之形式。

較佳地，該等組合物將採用膠囊、囊片或錠劑形式，且因此亦將通常含有稀釋劑、崩解劑、潤滑劑及黏合劑。

式(I)之結晶鉀鹽亦可調配成栓劑，其包含安置於在體內緩慢溶解之載劑(諸如通常以此能力加以使用之彼等載劑)中之活性成分。

液態醫藥學上可投與之組合物可(例如)藉由將本發明之鉀鹽及可選醫藥學上可接受之佐劑溶解、分散(等)於諸如

水、生理食鹽水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇及其類似物之載劑中，進而形成溶液或懸浮液來製備。

若需要，則本發明之醫藥組合物亦可含有次要量之輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH值緩衝劑、抗氧化劑及其類似物。

式(I)之結晶鉀鹽係以治療有效量投與，該治療有效量將視包括以下各者之各種因素而變化：所使用之特定化合物之活性；式(I)之結晶鉀鹽之代謝穩定性及作用持續時間；患者之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；投藥之模式及時間；排泄速率；藥物組合；待治療之特定疾病病況之嚴重性；及經歷療法之主體。

實例

以下實例進一步描述式(Ia)之結晶鉀鹽之製備。式(I)之其他脂氧素A₄類似物之結晶鉀鹽亦可類似地製備。

實例1：藉由在與單水合物之穩定域相關之條件下結晶及乾燥來製備結晶鉀鹽(Ia)之單水合物形式

將 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸(化合物(IIa))(964 g)溶於無水乙醇(3.850 L)與水(0.580 L)之混合物中。在第二燒瓶中，將氫氧化鉀小球(172.2 g)溶於水(0.580 L)與無水乙醇(3.850 L)之混合物中。在20℃下，將氫氧化鉀溶液緩慢添加至起始酸(IIa)之溶液中，直至使用濕潤pH試紙量測到pH值為8.5。將晶種(2.5 g)添加至溶液中。在22℃下90分鐘後，形成種床且在45 min內，將懸浮

液冷卻至 -10°C ，且在該溫度下另外攪拌2小時。隨後，使用具有濾紙之吸濾器過濾冷懸浮液。將所收集之晶體用 1.6 L 之乙醇/水之冷卻混合物 (-10°C ；6.0 重量%之水)洗滌3次，且隨後，在真空乾燥箱中，使用空氣(相對濕度約 30%)作為吹掃氣，在 200 mbar/ 30°C 下乾燥至恆定質量。乾燥過程藉由測定在乾燥過程中取出之若干樣本之水含量(經由 Karl Fischer 滴定)來控制。獲得式 (Ia) 之鉀鹽之結晶單水合物形式 (901 g)。

實例 2：藉由經由微波乾燥器乾燥製備結晶鉀鹽 (Ia) 之單水合物形式

將 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸(化合物 (IIa))(50.05 g)溶於無水乙醇(158.11 g)與水(30.07 g)之混合物中。在第二燒瓶中，將氫氧化鉀小球(12.24 g)溶於水(41.22 g)與無水乙醇(216.15 g)之混合物中。在 20°C 下，將氫氧化鉀溶液(180.21 g)緩慢添加至起始酸(IIa)之溶液中，直至使用濕潤 pH 試紙量測到 pH 值為 8.5。將溶液冷卻降至 0°C 。將晶種懸浮於乙醇中且將所得懸浮液(0.3 g)添加至溶液中。30 min 後，形成種床且在 30 min 內，將懸浮液冷卻至 -12°C ，且在該溫度下另外攪拌1小時。隨後，使用具有濾紙之吸濾器過濾冷懸浮液。用 0.1 L 之乙醇/水之冷卻混合物 (-12°C ；4.0 重量%之水)洗滌所收集之晶體。經由使用 XRPD 分析，濕潤濾墊之樣本展示為二水合物。隨後，在微波乾燥器中開始乾燥過程。乾燥條件：功率=80W，乾

燥器內部之壓力 < 150 mbar。乾燥3.7小時之後，晶體之質量恆定且獲得式(Ia)之鉀鹽之結晶單水合物形式(XRPD分析、熱解重量分析)(38.97 g)。

實例3：藉由在與二水合物之穩定域相關之條件下結晶及乾燥製備結晶鉀鹽(Ia)之二水合物形式

將 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸(化合物(IIa))(500 mg)溶於乙醇(2 mL)中。將水(0.75 ml)添加至溶液中。攪拌所得澄清溶液。將氫氧化鉀小球(85.3 mg)溶於乙醇(2.84 mL)中。所得溶液為澄清的且不具有固相。將等莫耳量之澄清氫氧化鉀溶液添加至起始酸(IIa)之溶液中。所添加之氫氧化鉀溶液之劑量確定係藉由pH檢查(濕潤pH指示條)來進行。當溶液達到8.5之pH值時，停止添加氫氧化鉀溶液。將攪拌溶液冷卻至-10℃。2小時後，懸浮液為可偵測的。將懸浮液另外攪拌1小時。在預冷離心機中將懸浮液離心且傾析母液。在循環空氣乾燥器中在30℃下乾燥固相。藉由吹掃氣增濕，將循環空氣乾燥器之氣氛調節至70%相對濕度。將吹掃氣流(N₂)連續引入乾燥器中。吹掃氣流交替為乾燥的或經水濕潤的。濕潤N₂流相對於乾燥N₂流之時段係經由考慮乾燥器內部之相對濕度之自動控制技術來調節。使用該技術，可保證在儲存期間，乾燥器內部之相對濕度為70%。乾燥8小時及32小時之後，濕潤濾墊以及乾燥器中固體之樣本(=乾燥產物)之XRPD分析展示，鉀鹽(Ia)為結晶二水合物形式。

實例 4：藉由在二水合物條件下儲存自單水合物形式製備結晶鉀鹽(Ia)之二水合物形式

將鉀鹽(Ia)之單水合物形式(1.697 g)轉移至器皿中。在過程開始時，物質之單水合物形式係藉由XRPD分析及熱解重量分析來確立。取出之樣本質量為127 mg。將器皿轉移至循環空氣乾燥器中。儲存條件為大氣壓力及25°C。類似於實例2將濕潤吹掃氣流(N₂)連續引入乾燥器中。使用該技術，可保證在儲存期間，乾燥器內之相對濕度為70%。約48小時後取出第一樣本(質量=239 mg)且其呈現鉀鹽(Ia)之二水合物形式(XRPD分析、熱解重量分析)。另外24小時後，取出第二樣本(質量=220 mg)。所儲存物質之該樣本亦呈現二水合物形式(XRPD分析、熱解重量分析)。器皿內之剩餘物質=1.168 g之鉀鹽(Ia)之結晶二水合物形式。

實例 5：藉由懸浮於適合溶劑中自單水合物形式製備結晶鉀鹽(Ia)之無水物形式

將鉀鹽(Ia)之單水合物形式(12.42 g)轉移至燒瓶中。物質之單水合物形式係藉由XRPD分析及熱解重量分析來確立。將1,4-二噁烷溶劑(125 mL)添加至燒瓶中，隨後將該燒瓶用可撓性膜密封。將懸浮液經由磁性攪拌子攪動且加熱至95°C歷時6小時，之後將該懸浮液冷卻降至大致室溫且用吸濾器自溶液分離晶體。將濕潤濾餅用50 mL溶劑(1,4-二噁烷，室溫)洗滌，且隨後在真空乾燥箱中在100 mbar及40°C下乾燥。乾燥44小時之後，產生10.851 g之鉀

鹽 (Ia) 之結晶無水物形式 (XRPD 分析、熱解重量分析，殘餘溶劑)。

雖然本發明已參考其特定實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解，可在不脫離本發明之真實精神及範疇下進行各種改變且可以等效物取代。另外，可進行許多修改以使特定情況、材料、物質之組合物、方法、方法步驟適應於本發明之目標、精神及範疇。所有該等修改欲在隨附申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖 1：結晶鉀鹽之吸附等溫線圖。

圖 2：A. 結晶鉀鹽單水合物之 X 射線繞射圖；

B. 結晶鉀鹽二水合物之 X 射線繞射圖。

圖 3：A. 結晶鉀鹽脫水形式 I 之 X 射線繞射圖；

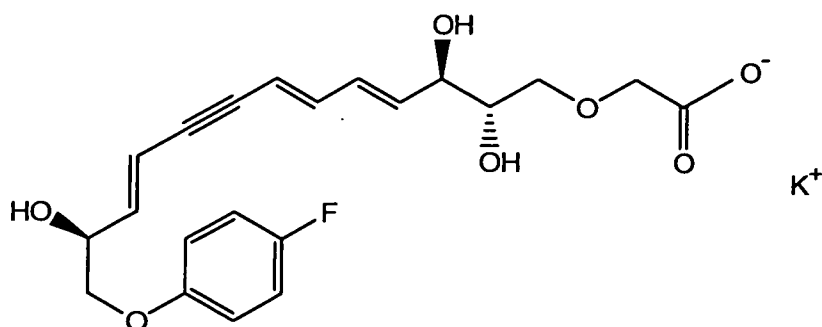
B. 結晶鉀鹽脫水形式 II 之 X 射線繞射圖。

十、申請專利範圍：

公告本

102年6月7日修正對線頁(本)

1. 一種 2-((2*S*,3*R*,4*E*,6*E*,10*E*,12*S*)-13-(4-氟苯氧基)-2,3,12-三羥基十三碳-4,6,10-三烯-8-炔基氧基)乙酸之結晶鉀鹽，



(Ia)

其係：

呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 及約 $d=3.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 、約 $d=4.3\text{\AA}$ 及約 $d=4.0\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式；或

呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 、約 $d=4.2\text{\AA}$ 及約 $d=4.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。

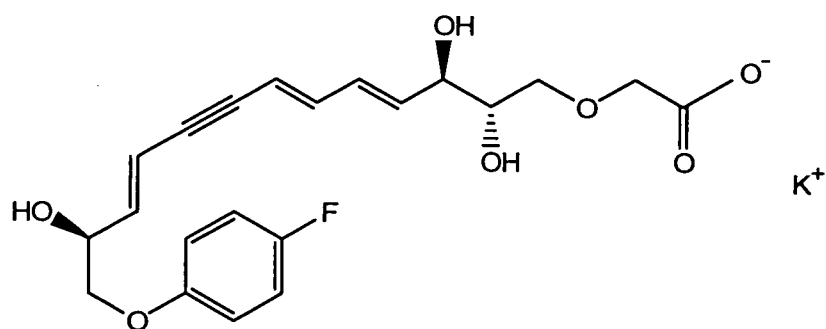
2. 如請求項 1 之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約

$d=26.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式。

3. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 及約 $d=3.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式。
4. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式。
5. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 、約 $d=4.3\text{\AA}$ 及約 $d=4.0\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式。
6. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。
7. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 、約 $d=4.2\text{\AA}$ 及約 $d=4.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。
8. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.47\text{\AA}$ 、約 $d=13.27\text{\AA}$ 、約 $d=8.44\text{\AA}$ 、約 $d=5.78\text{\AA}$ 、約 $d=5.32\text{\AA}$ 、約 $d=4.32\text{\AA}$ 、約 $d=4.07\text{\AA}$ 、約 $d=4.03\text{\AA}$ 、約 $d=3.98\text{\AA}$ 、約 $d=3.90\text{\AA}$ 、約 $d=3.81\text{\AA}$ 、約 $d=3.62\text{\AA}$ 、約 $d=3.60\text{\AA}$ 及約 $d=3.20\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式。
9. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈在約

$d=27.09 \text{ \AA}$ 、約 $d=13.49 \text{ \AA}$ 、約 $d=8.49 \text{ \AA}$ 、約 $d=5.38 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.33 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.16 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.12 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.06 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.00 \text{ \AA}$ 、約 $d=3.70 \text{ \AA}$ 、約 $d=3.66 \text{ \AA}$ 、約 $d=3.42 \text{ \AA}$ 、約 $d=3.29 \text{ \AA}$ 及約 $d=3.24 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。

10. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽其係呈脫水水合物形式I且具有如圖3所示在約 $d=24.6 \text{ \AA}$ 及約 $d=27.1 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖。
11. 如請求項1之結晶鉀鹽，其中該結晶鉀鹽係呈脫水水合物形式II且具有如圖3所示在約 $d=24.6 \text{ \AA}$ 及約 $d=27.1 \text{ \AA}$ 之間具有特徵峰之X射線粉末繞射圖。
12. 一種合成如請求項1之結晶鉀鹽之方法，



(Ia)

該方法包含：

- 1) 將含於適合溶劑中之鉀鹼與含於適合溶劑中之相應於如請求項1之鹽的游離酸混合；
- 2) 視需要冷卻所得懸浮液；
- 3) 自該所得懸浮液分離所得晶體；
- 4) 視需要用適合溶劑洗滌該等所分離之晶體；及

5) 乾燥該等所分離之晶體以得到該結晶鉀鹽(Ia)；

其中該如請求項1之結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 及約 $d=3.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=26.5\text{\AA}$ 、約 $d=4.3\text{\AA}$ 及約 $d=4.0\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式；或

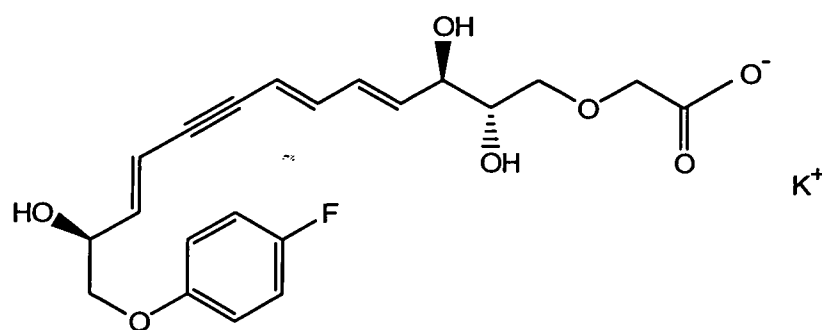
呈在約 $d=27.1\text{\AA}$ 、約 $d=4.2\text{\AA}$ 及約 $d=4.1\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。

13. 如請求項12之方法，其中用於該鉀鹼之該適合溶劑包含有機溶劑及水，且其中用於該游離酸之該適合溶劑包含有機溶劑及水，且其中用於洗滌該等所分離晶體之該適合溶劑包含有機溶劑及水。

14. 如請求項12或13之方法，其中該結晶鉀鹽係呈單水合物、二水合物、脫水水合物、水合物之混合物或水合物與脫水水合物之混合物形式。

15. 如請求項12或13之方法，其中該乾燥步驟係在與該單水合物形式或該二水合物形式之穩定域相關之條件下發生，以分別得到該鉀鹽之該單水合物形式或該脫水形式。

16. 如請求項15之方法，其中該乾燥步驟之條件包含具有與該單水合物形式或該二水合物形式之穩定域相關之特定分壓或水活性之經水濕潤的吹掃氣。
17. 如請求項16之方法，其中該吹掃氣為 N_2 。
18. 如請求項12或13之方法，其中該乾燥步驟經密切監視及控制以產生該所要水合物狀態。
19. 一種合成如請求項1之鉀鹽之結晶無水物的方法



(Ia)

該方法包含：

- 1) 在適合溶劑中分解如請求項1之鉀鹽之水合物或水合物之混合物；
- 2) 視需要加熱所得懸浮液；
- 3) 分離所得晶體；
- 4) 視需要用適合溶劑洗滌該等所分離之晶體；及
- 5) 乾燥該等所分離之晶體以得到該鉀鹽(Ia)之該結晶無水物形式；

且其中該如請求項1之結晶鉀鹽係呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.7\text{\AA}$ 及約 $d=3.7\text{\AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉

末繞射圖表徵的無水物形式；

呈在約 $d=26.5 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=26.5 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.3 \text{ \AA}$ 及約 $d=4.0 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的單水合物形式；

呈在約 $d=27.1 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式；或

呈在約 $d=27.1 \text{ \AA}$ 、約 $d=4.2 \text{ \AA}$ 及約 $d=4.1 \text{ \AA}$ 處具有特徵峰之X射線粉末繞射圖表徵的二水合物形式。

20. 如請求項19之方法，其中用於該鉀鹽之該水合物或水合物之該混合物的該適合溶劑包含有機溶劑，且其中用於洗滌該等所分離晶體之該適合溶劑包含有機溶劑。
21. 如請求項19或20之方法，其中該乾燥步驟在與該無水物形式之穩定域相關之條件下發生。
22. 如請求項21之方法，其中該乾燥步驟之條件包含具有與該無水物形式之穩定域相關之特定分壓或水活性之吹掃氣。
23. 如請求項22之方法，其中該吹掃氣為 N_2 。
24. 如請求項19或20之方法，其中該乾燥步驟經密切監視及控制以產生該無水物。
25. 一種醫藥組合物，其包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑及治療有效量之如請求項1之結晶鉀鹽。



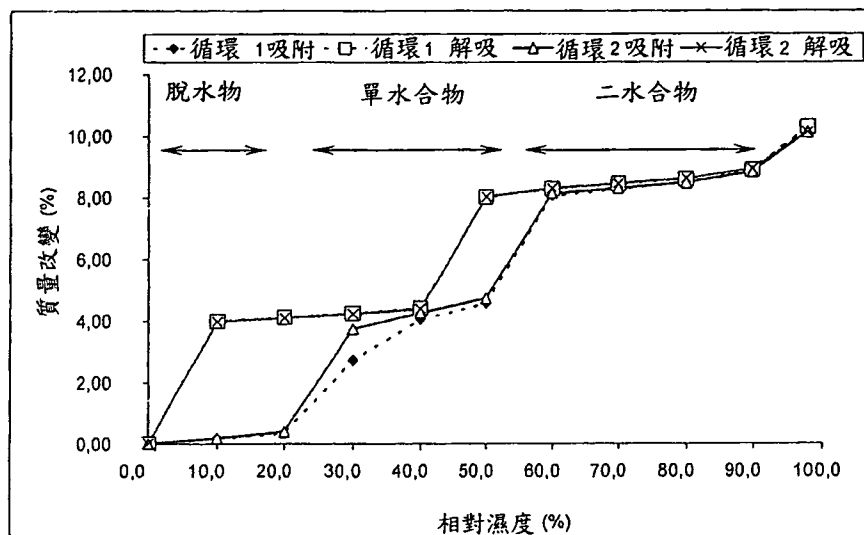


圖1

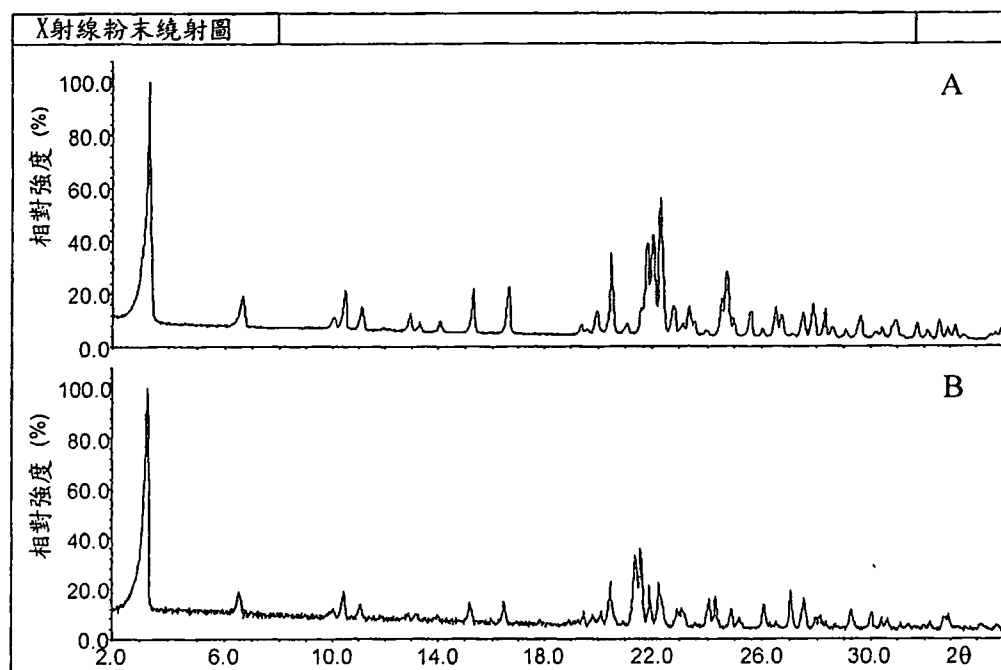


圖2

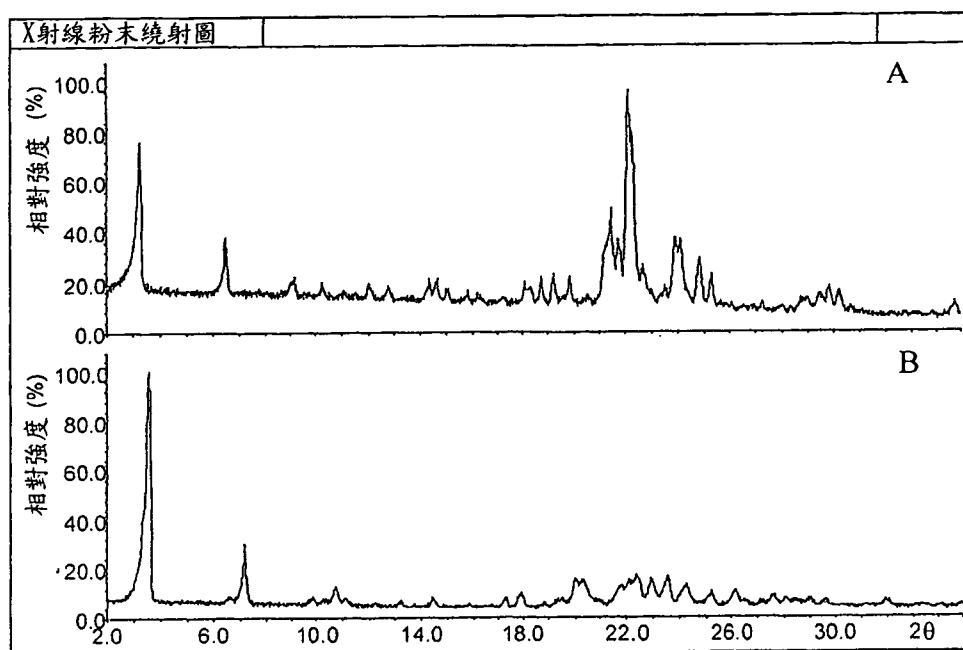


圖3