



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201143761 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100111502

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/165 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/07 美國

61/352,377

(71)申請人：特立克公司 (美國) TELIK, INC. (US)

美國

(72)發明人：盧姆 羅伯特 T LUM, ROBERT T. (US)；帕瑞特 史帝芬 D PARENT, STEPHAN D. (US)；喬春生 QIAO, CHUNSHENG (CN)；史高 史蒂文 R SCHOW, STEVEN R. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 53 頁

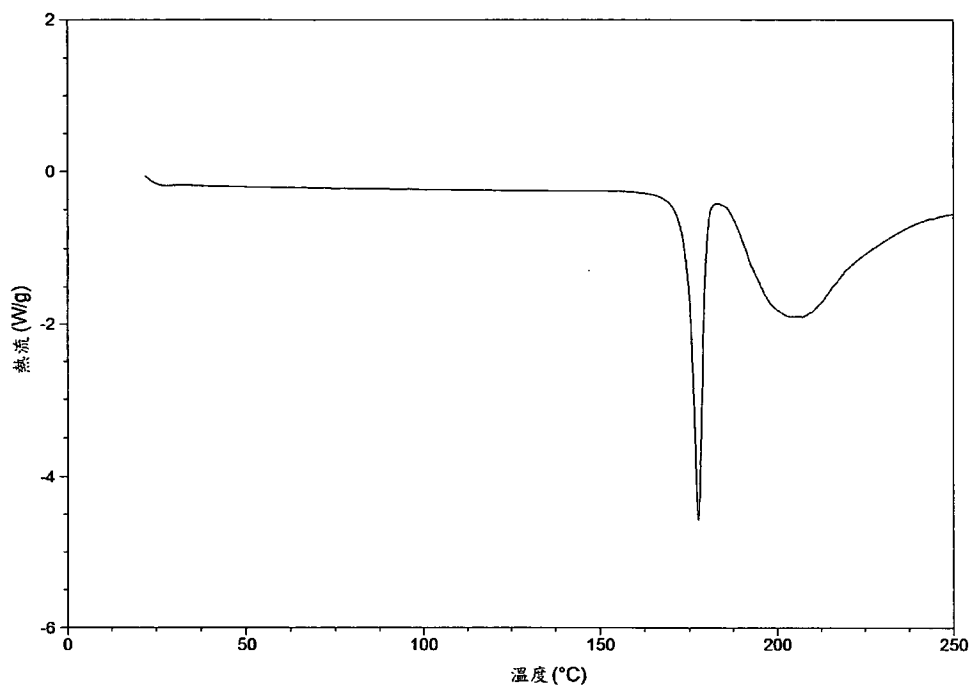
(54)名稱

艾札悌歐絲貼特 (E z a t i o s t a t) 錠劑調配物

TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT

(57)摘要

本文揭示一種包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑之約 75 至約 82 wt%。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201143761 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：100111502

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K31/165 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/07 美國

61/352,377

(71)申請人：特立克公司 (美國) TELIK, INC. (US)

美國

(72)發明人：盧姆 羅伯特 T LUM, ROBERT T. (US)；帕瑞特 史帝芬 D PARENT, STEPHAN D. (US)；喬春生 QIAO, CHUNSHENG (CN)；史高 史蒂文 R SCHOW, STEVEN R. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 53 頁

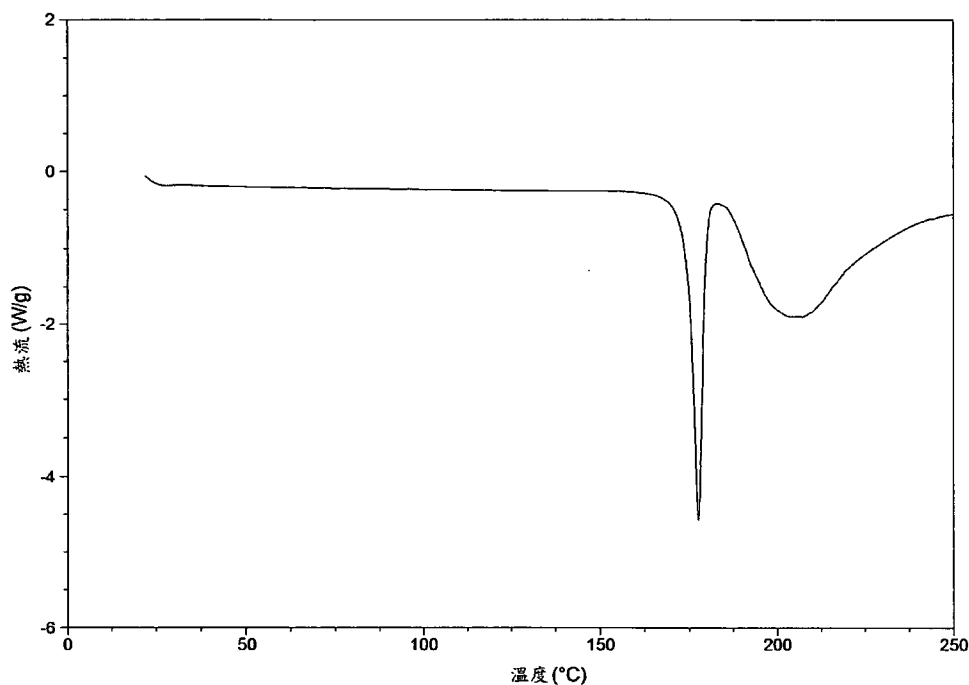
(54)名稱

艾札悌歐絲貼特 (E z a t i o s t a t) 錠劑調配物

TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT

(57)摘要

本文揭示一種包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑之約 75 至約 82 wt%。



六、發明說明：

【相關申請案之交叉申請】

本申請案根據 35 USC 119(e)規定主張 2010 年 6 月 7 日申請之美國臨時申請案第 61/352,377 號之權益，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含艾札悌歐絲貼特 (ezatiostat) 鹽酸鹽之錠劑。

【先前技術】

艾札悌歐絲貼特及其鹽揭示於美國專利第 5,763,570 號中。艾札悌歐絲貼特之 IUPAC 化學名稱為 (2S)-2-胺基-5-[[[(2R)-3-苯甲基硫基-1-[[[(1R)-2-乙氧基-2-側氧基-1-苯基乙基]胺基]-1-側氧基丙-2-基]胺基]-5-側氧基戊酸乙酯。

已揭示艾札悌歐絲貼特鹽及特定言之鹽酸鹽可形成為結晶非溶劑合物，稱為形式 D，其揭示於美國申請案第 13/041,136 號中，該申請案的內容以全文引用的方式併入本文中。

艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽 (USAN) 之分子量為 566.1，商標為 Telintra®，且 CAS 登記號為 286942-97-0。已在使用脂質體調配物之第 I-IIa 期研究 (美國專利第 7,029,695 號) 中評估艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽用於骨髓發育不良症候群 (MDS) 之治療，如美國血液學學會 2005 年年度會議 (2005 Annual Meeting of the American Society for Hematology) (摘要編號 2250 (Abstract #2250)) 及 Raza 等人, *Journal of*

Hematology & Oncology, 2:20 (2009 年 5 月 13 日線上公開) 所報導；且亦在使用錠劑調配物之第 I 期研究中評估，如美國血液學學會 2007 年年度會議 (摘要編號 1454) 及 Raza 等人, *Blood*, 113:6533-6540 (2009 年 4 月 27 日線上預先公開) 所報導，及在 Quddus 等人, *Journal of Hematology & Oncology*, 3:16 (2010 年 4 月 23 日線上公開) 報導之單個患者案例中評估。本申請案中提及之專利及公開案的全部揭示內容以引用的方式併入本申請案中。

用於治療 MDS 之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之臨床錠劑調配物採用含有 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的錠劑。如此採用時，錠劑尺寸及該錠劑被典型地年老之患者吞咽之能力成為問題。典型地，錠劑採用多種醫藥學上可接受之賦形劑，該等賦形劑之範圍可高達錠劑總重量之 90 wt% 以上。當賦形劑含量如此高時，較少關注錠劑尺寸分級，因為調整賦形劑之量可降低錠劑重量，且因此減小其尺寸。

在具有大分子量及所要量之活性的艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的情形中，錠劑尺寸分級為適於向人類患者 (尤其老年患者) 經口傳遞的程度，須佔藥物的約 75 至 82 wt%。此又對製備適合錠劑造成顯著困難。舉例而言，除了適合地尺寸分級之外，含有此大量活性藥物之錠劑亦須滿足包括以下之醫藥特徵：流動特徵、顆粒密度、顆粒壓縮性、製造期間的適合完整性、運輸及儲存、適當存放期及攝取時的適合崩解性質。鑒於此等錠劑中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之重量百分比，因此用於製備醫藥學上適用之錠劑的賦形

劑之量受到嚴格限制。

因此，儘管需要允許含有約 75 至約 82 wt% 藥物之適當尺寸錠劑的艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑，但形成具有大量活性藥物之錠劑的能力格外成為問題。

【發明內容】

本發明係針對可使用 75 至 82 wt% 藥物來製備艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的醫藥學上可接受之錠劑，同時仍保留錠劑所需之所有性質之驚奇且意外的發現。

因此，在一具體實例中，本發明係針對醫藥學上可接受之錠劑，其包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%。

在本發明之另一具體實例中，錠劑含有約 100 mg 至約 1250 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽，且採用一或多種粒內賦形劑及一或多種粒外賦形劑。

在本發明之另一具體實例中，粒內賦形劑包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉、羥丙甲纖維素中之一或多者。在另一具體實例中，粒內賦形劑包含此等組分中每一者之混合物。粒內賦形劑之總量以錠劑總重量計為約 17 至約 21 wt%，且較佳為約 19 至約 20 wt%。

在一較佳具體實例中，粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇的量以錠劑總重量計在約 13 至約 15 wt% 且較佳在約 13.5 至約 14.5 wt% 範圍內。甘露糖醇充當粒內聚結物中之稀釋劑。

在一較佳具體實例中，粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉的量以錠劑總重量計在約 1.5 至約 3.5 wt%且較佳在約 2 至約 3 wt%範圍內。交聯羧甲纖維素鈉充當粒內聚結物中之崩解劑。

在一較佳具體實例中，粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素的量以錠劑總重量計在約 2 至約 4 wt%且較佳在約 2.5 至約 3.5 wt%範圍內。羥丙甲纖維素充當粒內聚結物中之黏合劑。

根據下文之實施例，將粒內賦形劑混合物與藥物摻合以提供內聚聚結物。使此聚結物形成為顆粒，其接著與粒外賦形劑混合物組合、摻合且形成為錠劑。在一具體實例中，粒外賦形劑包括硬脂酸鎂及交聯羧甲纖維素鈉。

在一較佳具體實例中，粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉的量以錠劑總重量計在約 1 至 4 wt%且較佳在約 1.5 至約 3.5 wt%且甚至更佳在約 2 至約 3 wt%範圍內。交聯羧甲纖維素鈉充當所形成錠劑中之崩解劑。

在一較佳具體實例中，粒外賦形劑混合物中所採用之硬脂酸鎂的量以錠劑總重量計在約 0.5 至約 1.5 wt%且較佳在約 1 wt%範圍內。硬脂酸鎂充當所形成錠劑中之潤滑劑。

如上文所用，錠劑之總重量係基於藥物之量、粒內賦形劑之量及粒外賦形劑之量。錠劑中水的量可忽略。視情況而言，可向錠劑塗覆包衣。出於測定本文所述重量百分比之目的，任何該包衣均不包括於錠劑重量中。視情況選用之包衣包括醫藥學上可接受之包衣賦形劑。較佳地，該

等賦形劑包括聚乙二醇與羥丙甲纖維素之組合作為包衣劑。

如下文實施例中所提供，已驚奇地發現本發明之錠劑為醫藥學上可接受的，儘管此等錠劑中採用極高百分比之藥物。

【實施方式】

本發明係針對包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑。然而，在更詳細描述本發明之前，將首先定義以下術語。

如本文中所使用，術語「包含」欲意謂組合物及方法包括所列舉的要素，但不排除其他要素。「基本上由……組成」當用於定義組合物及方法時意謂排除其他對出於所述目的的組合具有任何本質意義的要素。因此，基本上由如本文所定義的要素組成的組合物將不排除不會顯著影響所主張本發明的基本及新穎特徵的其他物質或步驟。「由……組成」意謂排除超過痕量的其他成分的要素及實質性方法步驟。由該等過渡術語（transition term）中每一者所定義的具體實例均在本發明的範圍內。

術語「約」在用於例如溫度、時間、量及濃度的數值符號（包括範圍）之前時，表示可變化（+）或（-）15%、10%、5%或1%的近似值。

除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一」及「該」及其類似術語包括複數個指示物。因此，例如，提及「一化合物」包括單一化合物及複數種不同化合物。

艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之「結晶非溶劑合物」為艾札

梯歐絲貼特鹽酸鹽的結晶固體形式，諸如結晶形式 D。形式 D 晶格實質上不含結晶溶劑。然而，存在之任何溶劑不包括於晶格中且隨機分佈於晶格外部。因此，成塊形式 D 晶體可在晶格外部含有少量一或多種溶劑，諸如其合成或結晶中所用之溶劑。如上文所用，「實質上不含」及「少量」係指溶劑較佳以小於 10,000 百萬分率 (ppm)，或更佳小於 500 ppm 存在。

「表徵」係指獲得可用於鑑別化合物之固體形式，例如鑑別固體形式是否為非晶形或結晶且其是否未溶劑化或溶劑化的資料。表徵固體形式之方法涉及分析關於多晶型形式收集之資料，以便允許一般技術人員區別一種固體形式與含有相同物質之其他固體形式。通常可使用溶液態技術（諸如 ^{13}C NMR 或 ^1H NMR）測定固體形式之化學特性。儘管此等方法可幫助鑑別物質及溶劑合物之溶劑分子，但該等溶液態技術本身可能不提供關於固態之資訊。然而，存在可用於提供關於固態結構之資訊及在多晶型固體形式之間進行區分的固態分析技術，諸如單晶 X 射線繞射、X 射線粉末繞射 (XRPD)、固態核磁共振 (SS-NMR)、及紅外及拉曼 (Raman) 光譜法、及諸如差示掃描熱量測定 (DSC)、熱重量分析術 (TG)、熔點及高溫載台顯微術之熱技術。

為了「表徵」化合物之固體形式，可例如收集關於化合物固體形式之 XRPD 資料且比較該等形式之 XRPD 峰。舉例而言，當僅比較兩種固體形式 (I 及 II) 且形式 I 圖在

形式 II 圖中未出現峰的角度處顯示峰，則彼化合物之彼峰區別形式 I 與形式 II 且進一步用於表徵形式 I。區別形式 I 與其他已知形式之峰的集合為可用於表徵形式 I 之峰的集合。一般技術人員將認識到，通常存在多種表徵固體形式的方式，包括使用相同分析技術之多種方式。亦可（但並非必需）使用其他峰來表徵多達且包括整個繞射圖之形式。儘管整個 XRPD 圖中的所有峰均可用於表徵該種形式，但可使用且典型地使用彼資料之子集來表徵該形式。

XRPD 圖為 x-y 曲線圖，其中繞射角（典型地 $^{\circ} 2\theta$ ）在 x 軸上且強度在 y 軸上。可使用此圖中之峰表徵結晶固體形式。與任何資料量測值一樣，XRPD 資料中存在變化。資料通常僅由峰的繞射角表示，而不是包括峰的強度，因為峰強度可能對樣品製備（例如粒徑、水分含量、溶劑含量及較佳影響靈敏度之方向作用）特別敏感，因此在不同條件下製備之相同物質之樣品可能產生略微不同的圖案；此可變性一般大於繞射角的可變性。繞射角可變性亦可能對樣品製備敏感。可變性之其他來源來自儀器參數及原始 X 射線資料之處理：不同 X 射線儀器使用不同參數操作且此等參數可能導致相同固體形式的略微不同之 XRPD 圖，且類似地，不同套裝軟體不同地處理 X 射線資料，且此亦導致可變性。醫藥技術的一般技術者已知可變性之此等及其他來源。由於可變性之該等來源， $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 之可變性一般歸屬於 XRPD 圖中之繞射角。

在使用來自長細焦距 X 射線管之 Cu K α 輻射在 40 kV、

40 mA 下操作之 Shimadzu XRD-6000 X 射線粉末繞射儀上進行 X 射線粉末繞射 (XRPD) 分析。發散及散射狹縫設為 1° 且接收狹縫設為 0.15 mm。繞射輻射藉由 NaI 閃爍偵測器偵測。使用以 $3^\circ/\text{min}$ ($0.4 \text{ 秒}/0.02^\circ$ 步長) 自 $2.5^\circ - 40^\circ 2\theta$ 之 θ - 2θ 連續掃描。分析矽標準物以檢查儀器之對準。收集資料且使用 XRD-6000 v. 4.1 軟體進行分析。

亦在 PANalytical X'Pert PRO PW3040 繞射儀上，使用 Optix 長細焦距管產生之 $\text{Cu K}\alpha$ 輻射 (45 kV , 40 mA) 進行高解析度 XRPD 分析。使用橢圓形分級多層鏡聚焦 X 射線穿過試樣，該試樣夾在 $3 \mu\text{m}$ 膜之間，在傳輸幾何形狀中分析，且旋轉以使方向統計最佳。使用光束截捕器及氬氣淨化使空氣散射背景最小；平行狹縫 (Soller slit) (發散狹縫， 0.5° ；散射狹縫 0.25°) 用於入射及繞射光束以使軸向發散最小。使用與試樣相距 240 mm 定位之對掃描位置敏感之 X'Celerator 偵測器，在 $1.01^\circ - 39^\circ 2\theta$ 之掃描範圍上，使用 $1.2^\circ/\text{min}$ 之掃描速度 (步長 $0.017^\circ 2\theta$) 收集繞射圖。分析矽標準物以檢查儀器之對準。收集資料且使用 X'Pert PRO Data Collector v. 2.2b 軟體進行分析。使用 Match v.2.4.0 軟體 (SSCI) 進行艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物 XRPD 圖的標定指數及 Pawley 改進，且使用 ChekCell v. 11/01/04 檢驗。使用 DASH v. 3.1 軟體 (Cambridge Crystallographic Data Center) 進行結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物 XRPD 圖之標定指數及 Pawley 改進。

在裝備有 Anton Paar HTK 1200 高溫載台之 Shimadzu

XRD-6000 繞射儀上進行變數-溫度 XRPD (VT-XRPD) 分析。樣品封裝於陶瓷固持器中且自 2.5° 至 $40^{\circ} 2\theta$ 以 $3^{\circ}/\text{min}$ (0.4 秒/ 0.02° 步長) 進行分析。在各 XRPD 掃描期間，溫度保持恆定。使用香草精及磺胺吡啶標準物進行溫度校準。分析矽標準物以檢查儀器對準；收集資料且使用 XRD-6000 v. 4.1 軟體進行分析。

在 TA Instruments Q100 或 2920 差示掃描熱量測定儀上進行差示掃描熱量測定 (DSC) 分析，該熱量測定儀使用鈦作為參考物質進行校準。樣品置於具有無捲縮蓋子的標準鋁 DSC 盤中，且精確記錄重量。樣品單元在 25°C 下平衡且在氮氣淨化下以每分鐘 10°C 之速度加熱至最終溫度為 250°C 。DSC 資料之可變性受樣品製備及尤其加熱速率影響。

在室溫下，在 Varian^{UNITY} INOVA-400 光譜儀 (拉莫耳頻率 (Larmor frequency): $^{13}\text{C} = 100.542 \text{ MHz}$, $^1\text{H} = 399.800 \text{ MHz}$) 上進行固態 NMR (SS-NMR) ^{13}C 交叉偏振魔角旋轉 (CP/MAS) 分析。樣品封裝於 4 mm PENCIL 型氧化鋁轉子中且在 12 kHz 下在魔角下旋轉。使用相調節 SPINAL-64 高功率 ^1H 去耦，在擷取時間期間使用 $2.2 \mu\text{s}$ (90°) 之 ^1H 脈衝寬度、2 ms 之傾斜振幅交叉偏振接觸時間、30 ms 擷取時間、掃描之間 5 s 延遲、具有 2700 個資料點之 45 KHz 之光譜寬度、及 200 個輔助添加掃描來擷取光譜。使用 Varian VNMR 6.1C 軟體以 32768 個點及 10 Hz 之指數線性加寬因子處理自由感應衰減 (FID) 以改良訊雜比。使用 VNMR 線性預測演算法反預測 FID 之前三個資料點以產生平坦基

線。光譜峰之化學位移外部參考 176.5 ppm 處的甘胺酸之羧基碳共振。此實驗中 SS-NMR 峰之可變性視為 ± 0.2 ppm。

在 Mettler Toledo DL39 Karl Fischer 滴定器上進行用於水測定之卡費雪分析(Karl Fischer analyse)。將約 10 - 15 mg 樣品置於含有約 100 mL Hydranal[®] - Coulomat AD 試劑之 KF 滴定容器中且混合 60 秒以確保溶解。接著藉助於藉由電化學氧化產生碘之產生器電極滴定溶解之樣品。

在 TA Instruments 2050 型熱解重量 (TG) 分析器上進行熱解重量 (TG-IR) 分析，該分析器接到裝備有 Ever-Glo 中/遠紅外線源、溴化鉀分光鏡及氘化硫酸三甘胺酸偵測器之 Thermo Nicolet Magna[®] 560 傅立葉轉換 (Fourier transform) 紅外 (FT-IR) 分光光度計。儀器在 90 mL/min (淨化) 及 10 mL/min (平衡) 之氬氣流下操作。樣品置於鉑樣品盤中，插入至 TG 爐中，藉由儀器精確稱重，且以 20°C/min 之速率自環境溫度加熱。首先開始 TG 儀器，緊接著 FT-IR 儀器。每 12.86 秒收集 IR 光譜；且各 IR 光譜表示在 4 cm^{-1} 之光譜解析度下收集之 32 個輔助添加掃描。收集背景掃描，隨後開始實驗。使用聚苯乙烯進行波長校準。TG 校準標準物為鎳及 Alumel[™]。

在安裝於 Leica DM LP 顯微鏡上之 Linkam FTIR 600 高溫載台上進行高溫載台顯微術分析。使用具有交叉偏振器及 λ 補償器之 20 倍物鏡觀測樣品。接著將蓋玻片置於樣品上。在載台加熱時目視觀測各樣品。使用具有 SPOT 軟體 v. 3.5.8 之 SPOT Insight[™] 彩色數位相機捕捉影像。高溫載

台使用 USP 熔點標準物進行校準。

術語「未經歷多晶型轉變」係指當藉由 XRPD 或 HPLC 或另一同等敏感技術分析時，當在高達約 40°C 下暴露於至多約 75% 相對濕度持續至多約 6 個月時，結晶形式無可觀測之多晶型轉變。

「乾燥劑」係指在適度良好密封容器中在其位置附近引起或維持乾燥狀態的物質。乾燥劑可吸收或吸附水，或藉由兩者之組合起作用。乾燥劑亦可藉由其他原理起作用，諸如與水分子化學鍵結。預封裝之乾燥劑可用於移除將使產品降解之過量濕氣。乾燥劑之非限制性實例包括矽膠、硫酸鈣、氯化鈣、蒙脫石黏土及分子篩。

「室溫」係指 $(22 \pm 5)^\circ\text{C}$ 。

「儲存」係指儲存結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。在一較佳具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含非溶劑合物形式 D 或包括形式 D 之組合物，使得不超過約 10%、更佳不超過約 5%、更佳不超過約 3%、或最佳不超過約 1% 非溶劑合物形式 D 轉變成另一化合物。

本發明之方法

錠劑製備

下文製備之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑較佳為含有 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之經改良膠囊形包衣錠劑。

錠劑中所用之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽可呈水合或結晶無水形式（儘管說明書及申請專利範圍中之重量及重量百分比係以無水艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽計）。

結晶無水形式之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽可藉由將水合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽加熱至超過約 125°C 之溫度（所需溫度取決於初始水合程度：每分子艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽含有約 5 分子水的多水合物為約 130°C ，至艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物為約 153°C ）獲得，或可藉由使水合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽在環境溫度下在甲基第三丁基醚中漿液化或在諸如 60°C 之高溫下在己烷中漿液化獲得。若艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽在其合成結束時結晶，則可藉由將粗水合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽溶解於約 5.6 倍其重量之乙醇中，加熱至約 65°C - 70°C ，過濾，以少量（例如初始艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之約 2 wt%）結晶無水艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽接種，冷卻至約 40°C ，添加艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽重量之約 13.5 倍的乙酸乙酯，逐漸冷卻至約 20°C - 25°C ，接著冷卻至 -5°C - 0°C ，接著過濾，以乙酸乙酯洗滌，且乾燥，來獲得結晶無水艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。此結晶無水形式之熔點為約 166°C ，且特徵為近似單位晶胞尺寸為 $a = 64.2 \pm 0.2 \text{ \AA}$ 、 $b = 18.3 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 、 $c = 5.1 \pm 0.1 \text{ \AA}$ 之斜方空間群（ $P2_12_12$ 或 $P2_12_12_1$ ）。

各錠劑含有在含有甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉、羥丙甲纖維素、硬脂酸鎂之調配物中的艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽，且視情況經羥丙甲纖維素與聚乙二醇 400 之混合物（亦稱為 Opadry[®] Clear）塗佈。在處理期間移除粒化及塗佈期間使用之純水。艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑之定量組成提供於表 1 中。

表 1 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑之定量組成

成分及級別	最終組成百分比 (w/w)	每錠劑之量 (mg)
		500 mg 錠劑
藥物		
艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽	76.9	500
粒內賦形劑		
甘露糖醇，USP	14.1	91.5 16.23 19.5 可忽略 ^a
交聯羧甲纖維素鈉，NF	2.5	
羥丙甲纖維素，USP	3.0	
純水，USP	可忽略 ^a	
粒外賦形劑		
交聯羧甲纖維素鈉，NF	2.5	16.3
硬脂酸鎂，NF	1.0	6.5
核心錠劑總計	100	650
視情況選用之包衣賦形劑		
羥丙甲纖維素，USP	3 ^b	19.5
聚乙二醇 400，NF		

成分及級別	最終組成百分比 (w/w)	每錠劑之量 (mg)
		500 mg 錠劑
400，NF		
純水，USP	可忽略 ^a	可忽略 ^a
包衣錠劑總計	NA	670

^a 在處理期間移除水。

^b 組合包衣賦形劑之 3 wt%。

NA = 不適用。

艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑中之非活性成分及彼等成分之級別列於表 2 中。亦提供各成分之基本原理。對於粒內賦形劑，甘露糖醇充當稀釋劑，交聯羧甲纖維素鈉充當崩解劑，羥丙甲纖維素充當黏合劑且純水充當粒化流體。

粒外賦形劑包括作為崩解劑之交聯羧甲纖維素鈉及作為潤滑劑之硬脂酸鎂。包衣劑由羥丙甲纖維素及聚乙二醇 400 組成。此等兩種組合賦形劑以稱為 Opadry® Clear 之產品形式使用。

非活性成分符合根據 USP 及國家處方集（National Formulary，NF）之當前藥典專論要求且提供於下表 2 中。

表 2 艾札悌歐絲貼特 HCl 錠劑中之非活性成分

粒內賦形劑		
非活性成分	級別	功能
甘露糖醇	USP	稀釋劑
交聯羧甲纖維素鈉	NF	崩解劑
羥丙甲纖維素 ^a	USP	黏合劑
純水 ^b	USP	粒化流體
粒外賦形劑		
非活性成分	級別	功能
交聯羧甲纖維素鈉	NF	崩解劑
硬脂酸鎂	NF	潤滑劑

包衣賦形劑		
非活性成分	級別	功能
羥丙甲纖維素 ^{a,c}	USP	包衣劑
聚乙二醇 400 ^c	NF	包衣劑
純水 ^b	USP	溶劑

^a 羥丙甲纖維素亦稱為羥丙基甲基纖維素（HPMC）。

^b 在處理期間移除水。

^c 羥丙甲纖維素及聚乙二醇 400 為 Opadry® Clear 中之成分。

藉由乾式摻合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽及粒內賦形劑，

添加水且濕式篩分顆粒來製造艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑。顆粒接著在流體化床乾燥器中乾燥，且研磨乾燥顆粒。經研磨乾燥顆粒與粒外賦形劑在 V 摻合機中摻合。在摻合物壓縮成錠劑後，其以 Opadry® Clear 溶液包覆薄膜衣。錠劑之一般製造法論述於實施例 2 中。

艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑封裝於白色高密度聚丙烯（HDPE）瓶中，在感應式密封墊片（induction seal）上具有白色 HDPE 外蓋及聚丙烯（PP）內蓋。各瓶含有 50 粒錠劑或 150 粒錠劑，濃度為 500 mg。含有矽膠乾燥劑之小罐已置於錠劑瓶中以減少水分及改良穩定性（存放期）。

艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽錠劑可儲存於 2°C-30°C 下。當與乾燥劑一起儲存於 25°C 及 60% 相對濕度下時，本發明之錠劑的存放期至少為 48 個月。當如此製備時，本發明之錠劑適於尤其包括適合尺寸之醫藥用途且具有可接受之硬度、溶解及存放期。

在一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，該錠劑進一步包含薄膜衣。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，其中該錠劑包含約 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

在另一具體實例中，錠劑包含較佳約 750 mg、更佳約 1 gm、

且甚至更佳約 1.25 gm 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，其中該錠劑與乾燥劑一起儲存於容器中。

結晶非溶劑合物

當用於治療人類時，重要的是結晶治療劑（如艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽）隨時間且在各個藥劑製造批次之間保持其多晶型及化學穩定性、溶解度及其他物理化學性質。若物理化學性質隨時間及在批次之間變化，則投予治療有效劑量變得成問題且可能導致毒性副作用或無效治療，尤其在指定多晶型物在使用前分解成活性較低、非活性或毒性化合物之情況下。因此，重要的是選擇穩定、製造具可重現性且具有利於用作治療劑之物理化學性質的結晶劑之形式。

已發現艾札悌歐絲貼特鹽及特定言之鹽酸鹽可形成為結晶非溶劑合物，本文稱為形式 D。令人驚奇的是，此非溶劑合物相較於溶劑合物結晶形式 A、B、C、E 及 F 顯示優良穩定性及其他物理化學性質。因此，在一態樣中，本發明提供包含結晶艾札悌歐絲貼特非溶劑合物鹽及特定言之鹽酸鹽（結晶形式 D）之錠劑。在一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物不經歷多晶型轉變。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為如差示掃描熱量測定所量測在 $(177 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ 處具有吸熱峰。

在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為如差示掃描熱量測定所量測在低於 $(177 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處的吸熱峰的溫度下實質上不存在熱事件。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為在 $(2.7 \pm 0.2)^\circ 2\theta$ 處具有 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為在 $(6.3 \pm 0.2)^\circ 2\theta$ 處具有 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為實質上類似於圖 3 及圖 4 之 X 射線粉末繞射圖 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為實質上類似於圖 5 之固態 ^{13}C 核磁共振光譜。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之至少兩個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之至少三個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之至少一個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之至少兩個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體

實例中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^{\circ} 2\theta$ (各 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$) 之至少三個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。

在一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D。在另一具體實例中，該錠劑含有約 100 mg 至約 1250 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒內賦形劑係選自甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素中之一或多者。在另一具體實例中，粒內賦形劑包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素之混合物。在另一具體實例中，粒內賦形劑佔錠劑的約 17 至約 21 wt%。在另一具體實例中，粒內賦形劑佔錠劑的約 19 至約 20 wt%。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒內賦形劑包含甘露糖醇且甘露糖醇之量在錠劑的約 13 至約 15 wt% 範圍內。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒內賦形劑包含交聯羧甲纖維素鈉且交聯羧甲纖維素鈉之量在錠劑的約 1.5 至約 3.5 wt% 範圍內。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒內賦形劑包含羥丙甲纖維素且羥丙甲纖維素之量在錠劑的約 2 至約 4 wt% 範圍內。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt% 且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中錠劑包含粒內賦形劑，該粒內賦形劑包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素，其中粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇的量為錠劑的約 13.5 至約 14.5 wt%，粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為錠劑的約 2 至約 3 wt%，且粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素之量為錠劑的約 2.5 至約 3.5 wt%。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠

劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒外賦形劑包含交聯羧甲纖維素鈉及/或硬脂酸鎂中之一或多者。在另一具體實例中，粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為錠劑的約 1.5 至約 3.5 wt%。在另一具體實例中，粒外賦形劑混合物中所採用之硬脂酸鎂之量為錠劑的約 0.5 至約 1.5 wt%。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt% 且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中粒外賦形劑係選自交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一或多者，其中粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉的量為錠劑的約 2 至約 3 wt% 且硬脂酸鎂之量為錠劑的約 1 wt%。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中該錠劑進一步包含薄膜衣。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中該錠劑包含約 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。在另一具體實例

中，錠劑包含較佳約 750 mg、更佳約 1 gm、且甚至更佳約 1.25 gm 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

在另一具體實例中，本發明提供包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑之醫藥學上可接受之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑的約 75 至約 82 wt%，且艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D，其中該錠劑與乾燥劑一起儲存於容器中。

在一方法具體實例中，本發明提供製備固體結晶非溶劑合物形式 D 之方法。

在另一方法具體實例中，本發明提供儲存結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之方法，使得形式 D 之形態隨其存放期保持穩定且實際上保持長期穩定。在此方法之一態樣中，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物在無水環境中（例如藉由使用乾燥劑或真空條件以保持無水環境）。

鑑別非溶劑合物形式 D

自先前已知之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物形式 A 開始，對艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽進行固體形式篩選。採用熱力學及動力學結晶技術。自結晶試驗收集固體樣品後，在顯微鏡下檢驗其雙折射及形態學。藉由包括上文所述者之各種技術表徵固體樣品。如下文所述使用多種不同結晶技術。

快速蒸發：在各種溶劑中製備溶液且在等分試樣添加之間進行音波處理以幫助溶解。如目視觀測所判斷，混合物達到完全溶解後，溶液經 0.2 μm 耐綸過濾器過濾。經過

濾溶液在室溫下在敞開小瓶中蒸發，且藉由過濾分離形成之固體且乾燥。

緩慢蒸發：如針對上文之快速蒸發技術所述製備溶液，且使經過濾之溶液在室溫下在覆蓋有以針孔穿孔之鋁箔的小瓶中蒸發。藉由過濾分離形成之固體且乾燥。

緩慢冷卻：在高溫下在各種溶劑中製備飽和溶液，且趁熱經 0.2 μm 耐綸過濾器過濾至敞開小瓶中。覆蓋小瓶，且使其緩慢冷卻至室溫，且注意有或無固體存在。若不存在固體，或若判斷固體之量對於 XRPD 分析而言過小，則將小瓶置於冰箱中隔夜。同樣，注意有或無固體存在，且若不存在，則將小瓶置於冰箱中隔夜。藉由過濾分離形成之固體且乾燥。

緊急冷卻：在高溫下在各種溶劑或溶劑系統中製備飽和溶液，且趁熱經 0.2 μm 耐綸過濾器過濾至敞開小瓶中。覆蓋小瓶且直接置於冰箱中。注意有或無固體存在。藉由過濾分離形成之固體且乾燥。

反溶劑結晶：在高溫下在各種溶劑中製備溶液且經 0.2 μm 耐綸過濾器過濾。藉由在低於室溫之溫度下向適當反溶劑中添加經過濾溶液誘導固體形成。藉由過濾分離所得固體且乾燥。

漿液化：藉由向指定溶劑中添加足夠固體來製備漿液，使得存在未溶解固體。接著在所選溫度下，在密封小瓶中攪拌混合物。此後，藉由過濾分離固體且乾燥。

應力實驗：在不同溫度及/或相對濕度（RH）環境下對

固體施加應力持續量測時間。藉由將樣品置於含有飽和鹽溶液之密封室內達成特定 RH 值。藉由自應力環境移除後即刻進行 XRPD 來分析樣品。

除了鑑別為形式 A 之起始物質外，鑑別出 5 種其他固體形式。在 5 種其他形式中，僅確認一種（形式 D）具有未溶劑化結構，亦即結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物。測得其他四種形式為水合物、其他溶劑合物或不穩定形式。

非溶劑合物形式 D 及其性質

在一具體實例中，本發明提供結晶艾札悌歐絲貼特鹽非溶劑合物，及特定言之鹽酸鹽非溶劑合物（結晶形式 D）。在另一具體實例中，本發明提供包含結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之組合物。較佳地，結晶形式 D 實質上不含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的溶劑化多晶型物。「實質上不含」艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的溶劑化多晶型物係指結晶形式 D，其排除艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽的溶劑化多晶型物至形式 D 晶體適於人類投予之程度。在一具體實例中，結晶形式 D 含有至多約 5%、更佳約 3% 且仍更佳約 1% 的一或多種艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之溶劑化多晶型物。如本文所用，溶劑合物亦包括水合物形式。

即使在無乾燥劑下於 40°C 及 75% RH 下儲存 6 個月時，亦可獲得具有該高多晶型純度之非溶劑合物形式 D，此部分歸因於非溶劑合物令人驚奇的穩定性，及其對轉化為溶劑合物形式之抗性。參看下表 5。相反，溶劑合物形式 E 僅在

錠劑製造期間即幾乎全部轉變為形式 B 晶體，其接著在無乾燥劑下在 40°C 及 75% RH 下儲存 3 個月內轉變成形式 B 與非溶劑合物形式 D 之混合物。參看下表 6。溶劑合物形式 A 亦為多晶型不穩定的，在製造期間轉化成形式 A 與 D 之混合物。參看下表 7。

非溶劑合物形式 D 不僅多晶型穩定，而且其相較於多晶型物 A、B 及 E 亦對化學降解更穩定。參看下表 5-7 中名稱為「總雜質」之列。在錠劑製造期間自形式 E 獲得之多晶型形式 B 最不穩定，以非溶劑合物形式 D 的兩倍降解速率降解。當在乾燥劑存在下儲存時，形式 D 之穩定性提高更多。因此，在另一具體實例中，本發明提供結晶非溶劑合物形式 D，其在乾燥劑存在下暴露於約 25°C 之溫度長達約 6 個月時，不會顯示雜質的實質性形成。如本文所用，「在乾燥劑存在下」係指乾燥劑與非溶劑合物形式 D 一起置於密閉容器中。密閉容器可（但無需）密封使得周圍之空氣不能進入該密閉容器中。

如本文所用，「雜質」係指以下一或多者：TLK 236，艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之另一多晶型形式，包括（但不限於）形式 A、B、C、E 或 F，及除艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物以外的可藉由 HPLC 鑑別的任何其他化合物。TLK 236 為艾札悌歐絲貼特部分水解產生之單酯，其中苯基甘胺酸部分保持酯化。「不顯示雜質的實質性形成」係指僅形成至多約 1.5% 或更佳至多約 1% 雜質。

出於另一觀點，晶體形式 D 為所要形式，在篩選時令

人驚奇地未鑑別出其他非溶劑合物形式，非溶劑合物形式 D 在儲存或處理時不會轉化成另一非溶劑合物多晶型物。且如上文所述，非溶劑合物形式 D 對於轉化成溶劑合物形式（諸如 A、B 或 E）而言穩定。

在另一態樣中，本發明提供儲存方法，包含在乾燥劑存在下儲存結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D。在一具體實例中，乾燥劑為非晶形矽酸鹽。在另一具體實例中，乾燥劑為 Sorb-It 矽膠。在一具體實例中，非溶劑合物形式 D 儲存長達 3 個月、長達 6 個月、長達 9 個月、長達 1 年、長達 1.5 年、長達 2 年、長達 3 年或長達 4 年。在另一具體實例中，非溶劑合物形式 D 儲存於高達約 5°C 之溫度下。在另一具體實例中，非溶劑合物形式 D 儲存於高達約 25°C 之溫度下。在另一具體實例中，非溶劑合物形式 D 儲存於高達約 40°C 之溫度下。

此外，作為錠劑之部分，當在 0.1 莫耳濃度 HCl（其為胃液之便利模型）中量測時，非溶劑合物形式 D 顯示高於多晶型形式 E（其在製錠時轉化為形式 B）或 B 的水溶液溶解速率。不受理論約束，較高溶解速率與胃液中較大量的活性劑有關，此又與活性劑之較高生體可用率有關。需要高生體可用率以便例如且不限於降低經口投予之諸如艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之藥劑的患者間藥物暴露可變性。因此，對於治療用途，非溶劑合物形式 D 預期優於形式 B 或 E。在一具體實例中，本發明提供包括結晶形式 D 之組合物，其顯示至少約 5 mg/mL 至約 20 mg/mL、約 10 mg/mL

至約 15 mg/mL、約 5 mg/mL 至約 15 mg/mL、或約 15 mg/mL 至約 20 mg/mL 的水溶性。可在多種水性溶劑中量測水溶性，包括（但不限於）水、0.9% NaCl 水溶液、注射用 5% 右旋糖、磷酸鹽緩衝生理食鹽水、及 pH 值小於約 5 的一般水溶液。該等溶劑可包括適合緩衝液及其他鹽。

製備非溶劑合物形式 D

在另一態樣中，本發明提供製備本文提供之固體結晶非溶劑合物之方法。在一具體實例中，該方法包含在室溫下使艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽在甲基第三丁基醚中漿液化。在另一具體實例中，該方法包含在約 60°C 下使艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽在己烷中漿液化。在另一具體實例中，該方法包含在高於約 155°C 直至低於分解溫度且較佳不高於約 180°C 的溫度下加熱艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物形式 A 持續足以使單水合物轉化為非溶劑合物形式 D 的時間。基於本發明，該等轉變可由熟練技術人員例如藉由監測 DSC 結果容易地進行。

在另一態樣中，艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物亦藉由將粗水合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽溶解於約 5.6 倍其重量之乙醇中，加熱至約 (65 - 70) °C，過濾，以少量（例如初始艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之約 2 重量%）艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物接種，冷卻至約 40°C，添加約 13.5 倍艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物重量之乙酸乙酯，逐漸冷卻至約 (20 - 25) °C，接著冷卻至 (-5 - 0) °C，接著過濾，以乙酸乙酯洗滌，且乾燥來獲得。

表徵艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之結晶形式

結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之特徵為其化學組成，亦即存在艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽及不存在水或其他結晶溶劑，及物質之結晶性質（與非晶形物質相反，存在結晶所特有之 XRPD 圖）。另外其可便利地藉由諸如 DSC、XRPD 及 SS-NMR 之方法進行表徵。其亦可藉由其他方法進行表徵。此等方法包括用於水測定之分析（典型地藉由卡費雪分析），其中應發現無或僅少量水 - 顯著小於水合物（諸如單水合物）之預期值；及 TG 或 TG-IR 分析，其中發現無或僅少量損失 - 顯著小於結晶溶劑損失之預期值。

藉由 DSC，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為 $(177 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰，其對應於結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之熔融。若結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物不含其他形式之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽，則 DSC 圖之特徵將亦在於在低於 $(177 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處之吸熱峰的溫度下實質上不存在熱事件；但存在少量其他形式（諸如艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物）將導致在較低溫度下存在少量熱事件。如本文所用，「實質上不存在熱事件」係指與熔融及再結晶有關之吸熱及放熱。

在一具體實例中，本發明提供包含特徵為如差示掃描熱量測定（DSC）所量測在 $(177 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處具有吸熱峰的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為如差示掃描熱量測定所量測在低於

(177 ± 2) °C 處的吸熱峰的溫度下實質上不存在熱事件的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。參看圖 6，其圖示說明形式 A、D 及 E 之比較 DSC，且顯示在低於結晶非溶劑合物形式 D 的 (177 ± 2) °C 處的吸熱峰的溫度下實質上不存在熱事件。

在 XRPD 下，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物特徵為具有軸長度為約 18.28 Å 及 64.23 Å 且夾角為 90° 之矩形平面 (2-維) 單位晶胞的主導區；且系統消光指示平面晶胞具有 p2gg 對稱性。僅兩個 3 維空間群與觀測之主導區晶胞及手性分子之單個非對映異構體的有序填充一致：此等空間群為斜方空間群 ($P2_12_12$ 或 $P2_12_12_1$)，近似單位晶胞尺寸為 $a = 64.23$ Å、 $b = 18.28$ Å、 $c =$ 短 ($P2_12_12$)，或 $a =$ 短、 $b = 18.28$ Å、 $c = 64.23$ Å ($P2_12_12_1$)。應注意， $P2_12_12$ 允許置換 a 與 b 軸，且 $P2_12_12_1$ 允許置換所有三個軸。與主導區無關之最小角特徵為接近 $17.5^\circ 2\theta$ ，指示短軸為約 5.1 Å (最佳匹配指數解與約 5.08 Å 一致，但存在高於 $17^\circ 2\theta$ 之峰解析度不足以決定性確定短軸長度及空間群)。如下文實施例中進一步論述，XRPD 圖將顯示此單位晶胞特有之峰。

在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為選自 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 $12.7^\circ 2\theta$ (各 $\pm 0.2^\circ 2\theta$) 之至少一個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供結晶非溶劑合物形式 D，其特徵為在 $(2.7\pm 0.2)^\circ 2\theta$ 處具有 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射)。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為在 $(6.3\pm 0.2)^\circ 2\theta$ 處具有 X 射線粉末繞射峰

(Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為選自 2.7°、6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9.6°、11.0°及 12.7 °2 θ (各 $\pm$ 0.2 °2 θ) 之至少兩個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為選自 2.7°、6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9.6°、11.0°及 12.7 °2 θ (各 $\pm$ 0.2 °2 θ) 之至少三個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為選自 2.7°、6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9.6°、11.0°及 12.7 °2 θ (各 $\pm$ 0.2 °2 θ) 之至少一個 X 射線粉末繞射峰 (Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。

在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為實質上類似於圖 3 及圖 4 之 X 射線粉末繞射圖 (Cu K α 輻射) 的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。在另一具體實例中，本發明提供包含特徵為實質上類似於圖 5 之固態 ¹³C 核磁共振光譜的結晶非溶劑合物形式 D 之錠劑。

治療性使用艾札悌歐絲貼特之方法揭示於美國臨時專利申請案 61/352,371、61/352,373 及 61/352,374 中，其各自在 2010 年 6 月 7 日申請；該等申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

熟習此項技術者顯而易知，可在不悖離本發明之範疇下對上文關於物質及方法之實例作出許多修改。

實施例

以下實施例描述包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑的

製備，以及艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之製備、表徵及性質。除非另外說明，否則所有溫度以攝氏度（℃）為單位且以下縮寫具有以下定義：

DSC	=	差示掃描熱量測定
NA	=	不適用
Q	=	每單位時間之溶解百分比
RH	=	相對濕度
RSD	=	相對標準差
RRT	=	相對滯留時間
SS-NMR	=	固態核磁共振
TG-IR	=	熱解重量紅外分析
XRPD	=	X 射線粉末繞射
VT-XRPD	=	可變溫度 X 射線粉末繞射

實施例 1.調配艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽

藉由各自以 3.3:1 比率混合艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽與賦形劑混合物 1 及 2 製備包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之兩種不同調配物。特定言之，藉由混合 75 mg 賦形劑混合物 1 與 250 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽製備調配物 1，而藉由混合 75 mg 賦形劑混合物 2 與 250 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽製備調配物 2。表 3 提供賦形劑混合物 1 及 2 中所用之不同成分。

表 3 用於艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽調配物之賦形劑混合物

成分	賦形劑混合物 1 (mg)	賦形劑混合物 2 (mg)
微晶纖維素 (Avicel PH 112)	88.25	
甘露糖醇顆粒 (Mannogem 顆粒 2080)		88.25
交聯羧甲纖維素鈉	32.5	
交聯聚維酮		32.5
聚維酮 K-29/32		19.5
HPMC E5 Premium	19.5	
膠態二氧化矽	3.25	3.25
硬脂酸鎂	6.5	6.5

實施例 2. 用於製備包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑的一般方法

按需要分配及研磨所需量之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽、甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素。混合物接著在高剪切粒化機中乾式摻合。添加適量純水且接著粒化混合物。濕式篩選顆粒且在流體化床乾燥器中乾燥。研磨經乾燥顆粒且顆粒接著與適量交聯羧甲纖維素鈉在 V 摻合機中摻合。接著，混合物與硬脂酸鎂在 V 摻合機中摻合。摻合物壓縮成錠劑且以 Opadry® Clear 溶液塗佈。包衣錠劑分配至瓶中，應用感應式密封墊片，且將瓶蓋上蓋子且標記。表 4 顯示四個不同批次錠劑之各種參數。

表 4 錠劑之壓縮參數

參數		藥品批號			
		1	2	3	4
壓縮壓力 (kN)		7.1	15.5	13.2	13.5
錠劑重量 目標：650 mg 範圍： 618 - 683 mg	平均值	654.2	652.5	655.8	653.2
	範圍	624 - 681	645 - 659	651 - 665	648 - 660
	平均值	654.0	653.2	651.1	651.5
	範圍	628 - 682	650 - 657	648 - 655	648 - 655
	平均值	652.2	653.2	651.8	651.2
	範圍	635 - 667	649 - 657	647 - 657	648 - 654
錠劑硬度 目標：12 kP 範圍：8 - 16 kP	平均值	11.1	11.5	12.1	13.0
	範圍	8.3 - 15.3	10.6 - 12.0	10.7 - 13.8	11.0 - 14.3
	平均值	11.3	10.6	10.5	11.4
	範圍	9.3 - 12.5	9.6 - 11.0	9.8 - 11.3	10.5 - 12.5
	平均值	11.4	10.5	11.3	12.3
	範圍	9.2 - 13.6	10.2 - 11.0	10.6 - 12.2	10.5 - 13.3
錠劑厚度 目標：6.50 mm 範圍： 5.50 - 7.00 mm	平均值	6.47	5.95	6.04	6.08
	範圍	6.32 - 6.61	5.92 - 6.05	6.00 - 6.07	6.04 - 6.20
	平均值	6.45	5.95	6.02	6.09
	範圍	6.39 - 6.53	5.94 - 5.97	5.99 - 6.10	6.07 - 6.11
	平均值	6.41	5.95	5.96	6.01
	範圍	6.38 - 6.50	5.92 - 6.00	5.94 - 5.99	5.99 - 6.02
脆度 規格：NMT 0.8%	開始	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
	結束	0.2%	0.2%	0.3%	0.2%
崩解 規格：NMT 15 min.	開始	0:02:34	0:09:53	0:08:23	0:07:15
	結束	0:02:48	0:10:50	0:11:46	0:07:48

實施例 3. 藉由漿液化製備艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物

在室溫下向甲基第三丁基醚中添加過量艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物，使得存在未溶解固體。接著在室溫下在密封小瓶中攪拌混合物 4 天，接著藉由抽吸過濾分離固體。固體之 XRPD 分析確認分離之固體為艾札悌歐絲貼特

鹽酸鹽非溶劑合物。

在 60℃下向己烷中添加過量艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物，使得存在未溶解固體。接著在 60℃下在密封小瓶中攪拌混合物 4 天，接著藉由抽吸過濾分離固體。固體之 XRPD 分析確認分離之固體為艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物。

實施例 4. 藉由加熱製備結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物

如上文段落中所論述，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物之 DSC 顯示圖 1 之圖案。高溫載台顯微術顯示初始熔融，隨後在 153℃下再結晶，且最終在 166℃下熔融。VT-XRPD（其中 XRPD 圖在加熱期間在 28℃、90℃及 160℃下，及在預先加熱之物質冷卻後在 28℃下獲得）顯示加熱期間在 28℃及 90℃下存在艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物，及在預先加熱之物質冷卻後在 160℃及 28℃下存在結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物。此舉確認在約 153/156℃下之轉變為艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物形式 A 轉化為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D，且約 177℃（高溫載台顯微術中 166℃）下的最終 DSC 吸熱峰係歸因於結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之熔融。此藉由 TG-IR 物質之 XRPD 進一步確認，其中加熱至約 160℃之前及之後在室溫下獲得之 XRPD 圖顯示加熱之前的物質為形式 A 而加熱之後的物質為形式 D 非溶劑合物。藉由再結晶製備之結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之

DSC 顯示圖 2 之圖案，其中僅有之吸熱峰位於約 177°C ，隨後在約 $(205 - 215)^{\circ}\text{C}$ 處具有寬吸熱。因此，當在上文所述之條件下量測時，在約 177°C （例如 $(177 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ ）處存在 DSC 吸熱峰視為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物所特有，且在低於此之溫度下實質上不存在熱事件認為指示不存在其他形式之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

實施例 5. 藉由結晶製備結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物

在室溫下向反應器中添加 61.5 Kg 粗艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽，隨後添加 399 公升 (L) 乙醇，且此混合物加熱至 68°C 直至完全溶解艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽，過濾，接著冷卻至 65°C ，且檢查澄清度及不存在結晶。將約 1.3 Kg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 懸浮於 9 L 乙酸乙酯中，且將約一半此懸浮液添加至乙醇溶液中。混合物冷卻至 63°C ，且另一半懸浮液添加至混合物中。所得混合物逐漸冷卻至 45°C ，添加 928 L 乙酸乙酯，且混合物冷卻至 26°C ，且在約彼溫度下保持約 5 小時，接著冷卻至 -2°C 。過濾含有結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之混合物，且殘餘物以 65 L 經冷卻 $(0 - 5^{\circ}\text{C})$ 乙酸乙酯洗滌 2 次。結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物在 30°C 下乾燥 48 小時，接著冷卻至室溫且篩分。藉由 DSC 及 XRPD 分析物質確認其身分為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物，且卡費雪分析顯示水含量為 0.1%。

形式 D 之 XRPD 顯示圖 3 中之圖案。形式 D 之高解析

度 XRPD 顯示圖 4 中之圖案。主峰在 2.7° 、 5.0° 、 5.5° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 10.1° 、 11.0° 、 12.0° 、 12.7° 、 13.3° 、 13.8° 、 14.8° 、 15.1° 、 15.6° 、 16.1° 、 16.6° 、 17.3° 、 17.5° 、 17.8° 、 18.0° 、 18.4° 、 18.7° 、 19.0° 、 19.5° 、 20.0° 、 20.5° 、 21.3° 、 21.7° 、 22.1° 、 22.3° 、 23.0° 、 23.2° 、 23.5° 、 23.8° 、 24.4° 、 24.9° 、 25.4° 、 25.7° 、 26.4° 、 26.7° 、 27.2° 、 27.6° 、 27.8° 、 28.0° 及 29.3° 2θ 處。本文所列之小於約 15° 2θ 處之此等峰展示彼此良好分離且即使在較低解析度下亦容易辨別。小角度峰（諸如 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 12.7° 2θ 處之峰）尤其適用於表徵結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物；且可使用至少一個，較佳至少兩個，更佳至少三個此等峰。詳言之， 2.7° 及 7.3° 2θ 處之峰（尤其 2.7° 2θ 處之峰）可視為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物所特有。

結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物之 SS-NMR 分析顯示圖 5 中之圖案，與艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物明顯區別。

總之，結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 特徵為其化學組成，亦即存在艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽且不存在水或其他結晶溶劑，及物質之結晶性質（與非晶形物質相反，存在結晶所特有之 XRPD 圖）。此外，僅在 $(177 \pm 2)^\circ\text{C}$ 處存在 DSC 吸熱峰，或存在一或多個低角度 XRPD 峰（尤其 2.7° 2θ 處之峰，單獨或與一或多個低於 15° 2θ 之其他峰一起，諸如 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 及 12.7° 2θ

處之峰，尤其諸如 $7.3^{\circ} 2\theta$ 處之峰及視情況一或多個所列之其他峰)，較佳亦不存在指示艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物或其他形式之艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之峰，視為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物所特有。當在上文所述之條件下量測時，實質上與圖 3 或圖 4 相同的 XRPD 圖亦視為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物所特有。

實施例 6. 形式 D 非溶劑合物在無乾燥劑存在下的多晶型及物理化學穩定性

此實施例證明非溶劑合物形式 D 優於溶劑合物形式 A、B 及 E 之穩定性及溶解性。製備形式 A、D 及 E 之錠劑且在無乾燥劑存在下儲存於 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 下長達 6 個月，且在開始、及 3 個月及 6 個月間隔時測定錠劑的各種性質。如上文所述，在製錠期間，形式 E 簡單地轉化為形式 B。結果示於下表中。

表 5 當儲存於 $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$ 下時，形式 D 非溶劑合物在無乾燥劑存在下之多晶型及物理化學穩定性

API 多晶型形式		多晶型形式 D		
時間點		初始	3 個月	6 個月
描述	白色至灰白色 圓形錠劑	白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑	褐色圓形錠劑
檢定 (HPLC)	93.0 -107.0% 標記聲明	101.4	100.3	96.5
溶解	Q = 70%標記聲明，在 45 分鐘 內溶解	在 45 分鐘時，個別 結果：37、50、32、 73、54、57	在 45 分鐘時，個別 結果：95、93、96、 67、98、81	在 45 分鐘時，個別 結果：68、95、73、 80、71、100
		平均值 = 51	平均值 = 88	平均值 = 81
		RSD% = 29.1	RSD% = 13.6	RSD% = 16.3
水含量	$\leq 5.0\%$	0.9	0.8	0.8

X 射線繞射	報導結果	多晶型物 D	多晶型物 D	多晶型物 D
個別雜質	RRT = 0.59/0.62	ND	ND	0.08
	RRT = 0.74	0.21	0.21	0.20
	RRT = 0.80	ND	ND	ND
	RRT = 0.81	ND	ND	ND
	RRT = 0.83	ND	0.07	0.09
	RRT = 0.86	ND	ND	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.35	1.33	2.07
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND
	RRT = 0.96	0.18	0.19	0.23
	RRT = 0.99	ND	ND	ND
總雜質		0.7	1.9	2.7

表 6 當儲存於 40°C/75% RH 下時，形式 E 在無乾燥劑存在下之多晶型及物理化學穩定性

API 多晶型形式		多晶型形式 E		
時間點		初始	3 個月	6 個月
描述	白色至灰白色 圓形錠劑	白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑	褐色圓形錠劑
檢定 (HPLC)	93.0 - 107.0% 標記聲明	93.7	90.3	84.6
溶解	Q = 70%標記聲明，在 45 分鐘 內溶解	在 45 分鐘時，個別 結果：47、49、43、 45、47、47	在 45 分鐘時，個別 結果：47、31、27、 30、23、42	在 45 分鐘時，個別 結果：17、18、18、 21、26、16
		平均值 = 46	平均值 = 33	平均值 = 19
		RSD% = 4.3	RSD% = 26.9	RSD% = 19.4
水含量	≤5.0 %	3.5	2.3	2.3

X 射線繞射	報導結果	多晶型物 B	多晶型物 B 及 D	多晶型物 B 及 D
個別雜質	RRT = 0.59/0.62	ND	0.07	0.15
	RRT = 0.74	0.38	0.42	0.51
	RRT = 0.80	ND	0.16	0.41
	RRT = 0.81	ND	0.14	0.17
	RRT = 0.83	0.34	0.31	0.16
	RRT = 0.86	ND	0.06	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.42	3.45	4.66
	RRT = 0.94	ND	0.08	ND
	RRT = 0.96	0.20	0.19	0.24
	RRT = 0.99	0.12	0.20	ND
總雜質		1.5	5.1	6.3

表 7 當儲存於 40°C/75% RH 下時，形式 A 在無乾燥劑存在下之多晶型及物理化學穩定性

API 多晶型形式		多晶型形式 A		
時間點		初始	3 個月	6 個月
描述	白色至灰白色 圓形錠劑	白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑
檢定 (HPLC)	93.0 - 107.0%標 記聲明	97.2	94.1	91.5
溶解	Q = 70%標記聲 明，在 45 分鐘 內溶解	在 45 分鐘時，個別 結果：12、12、11、 12、12、11	在 45 分鐘時，個別 結果 88、49、64、 81、77、83	在 45 分鐘時，個別 結果 79、83、73、 80、25、86

		平均值 = 12	平均值 = 74	平均值 = 71
		RSD% = 4.0	RSD% = 19.7	RSD% = 32.5
水含量	≤5.0 %	2.1	1.7	1.9
X 射線繞射	報導結果	多晶型物 A 及 D	多晶型物 A 及 D	多晶型物 A 及 D
個別雜質	RRT = 0.59/0.62	ND	ND	0.07
	RRT = 0.74	0.13	0.16	0.15
	RRT = 0.80	ND	0.08	0.14
	RRT = 0.81	ND	0.07	0.05
	RRT = 0.83	0.46	0.10	ND
	RRT = 0.86	ND	ND	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.45	1.99	2.92
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND
	RRT = 0.96	0.16	0.16	0.21
	RRT = 0.99	ND	0.07	ND
總雜質		1.2	2.7	3.5

實施例 7. 形式 D 非溶劑合物在乾燥劑存在下的多晶型及物理化學穩定性

如此實施例中所證明，當在乾燥劑存在下儲存時，非溶劑合物形式 D 之穩定性進一步改良。非溶劑合物形式 D 之錠劑與及不與乾燥劑（Sorb-It Cannister，1 公克）一起

封裝。50 個錠劑封裝於在感應式密封墊片上具有螺旋帽蓋的圓形白色 1500 mL 瓶中。藉由 HPLC 檢定雜質。當與乾燥劑一起在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月時，未觀測到總雜質增加。當在 40°C/75% RH 下與乾燥劑一起儲存 3 個月時，總雜質僅增加 0.3%。當在 40°C/75% RH 下在無乾燥劑下儲存 3 個月時，總雜質仍增加 1.1%。如下表中所示，乾燥劑之存在似乎進一步增強非溶劑合物形式 D 之穩定性。儘管在初始測試時以及與乾燥劑一起在 25°C/60% RH 下 3 個月後，來自一個批次之含有多晶型物 D 之錠劑的溶解速率低於規定 (<70%)，但後續批次滿足所需規格。

表 8 在乾燥劑存在下，形式 D 非溶劑合物之多晶型及物理化學穩定性

時間點		初始	3 個月	3 個月	3 個月
儲存		NA	40°C/75% RH, 無乾燥劑	25°C/60% RH, 有乾燥劑	40°C/75% RH, 有乾燥劑
描述	白色至灰白色圓形錠劑	白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑	白色圓形錠劑	灰白色圓形錠劑
檢定 (HPLC)	93.0 - 107.0%標記聲明	101.4	100.3	99.7	100.8
溶解	Q = 70%標記聲明，在 45 分鐘內溶解	在 45 分鐘時，個別結果：37、50、32、73、54、57	在 45 分鐘時，個別結果：95、93、96、67、98、81	在 45 分鐘時，個別結果：36、57、43、29、53、59	在 45 分鐘時，個別結果：87、52、84、97、77、59
		平均值 = 51	平均值 = 88	平均值 = 46	平均值 = 76
		RSD% = 29.1	RSD% = 12.0	RSD% = 12.2	RSD% = 17.1
水含量	≤5.0 %	0.9	0.8	0.5	0.6
X 射線繞射	報導結果	多晶型物 D	多晶型物 D	多晶型物 D	多晶型物 D
個別雜質	RRT = 0.74/0.72	0.21	0.18	0.16	0.16

	RRT = 0.83	ND	0.08	ND	0.09
TLK 236	RRT = 0.88	0.35	1.3	0.34	0.53
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND	0.06
	RRT = 0.96	0.18	0.18	0.19	0.19
總雜質		0.7	1.8	0.7	1.0

儘管本發明已結合特定具體實例及實施例進行了描述，但一般技術人員考慮技術能力及本發明將顯而易知，具體揭示之物質及方法的等效物將亦適用於本發明；且該等等效物欲包括於以下申請專利範圍中。

【圖式簡單說明】

圖 1 為艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽單水合物形式 A 之 DSC 圖。

圖 2 為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 之 DSC 圖。

圖 3 為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 之 XRPD 圖。

圖 4 為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 之高解析度 XRPD 圖。

圖 5 為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽非溶劑合物形式 D 之 SS-NMR 譜。

圖 6 為結晶艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽多晶型 A、D 及 E 之比較 DSC 圖。

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100111502

※申請日：100. 4 /

※IPC 分類：

A61k 31/65 (2006.01)

A61k 9/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

艾札悌歐絲貼特(Ezatiostat)錠劑調配物

TABLET FORMULATION OF EZATIOSTAT

二、中文發明摘要：

本文揭示一種包含艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽之錠劑，其中艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔錠劑之約 75 至約 82 wt%。

三、英文發明摘要：

Disclosed herein are tablets comprising ezatiostat hydrochloride wherein the ezatiostat hydrochloride comprises from about 75 to about 82 percent by weight of the tablet.

七、申請專利範圍：

1.一種醫藥學上可接受之錠劑，其包含艾札悌歐絲貼特（ezatiostat）鹽酸鹽、粒內賦形劑及粒外賦形劑，其中該艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽佔該錠劑的約 75 至約 82 wt%。

2.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽包含結晶形式 D。

3.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 100 mg 至約 1250 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

4.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑係選自由甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素組成之群。

5.如申請專利範圍第 4 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑包含甘露糖醇、交聯羧甲纖維素鈉及羥丙甲纖維素之混合物。

6.如申請專利範圍第 5 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑佔該錠劑的約 17 至約 21 wt%。

7.如申請專利範圍第 6 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑之總量為該錠劑的約 19 至約 20 wt%。

8.如申請專利範圍第 7 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇之量在該錠劑的約 13 至約 15 wt%範圍內。

9.如申請專利範圍第 7 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量

在該錠劑的約 1.5 至約 3.5 wt%範圍內。

10.如申請專利範圍第 7 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素之量在該錠劑的約 2 至約 4 wt%範圍內。

11.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇之量為該錠劑的約 13.5 至約 14.5 wt%，該粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為該錠劑的約 2 至約 3 wt%，且該粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素之量為該錠劑的約 2.5 至約 3.5 wt%。

12.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒外賦形劑係選自交聯羧甲纖維素鈉及硬脂酸鎂中的一或多者。

13.如申請專利範圍第 12 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為該錠劑的約 1.5 至約 3.5 wt%。

14.如申請專利範圍第 12 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒外賦形劑混合物中所採用之硬脂酸鎂之量為該錠劑的約 0.5 至約 1.5 wt%。

15.如申請專利範圍第 12 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為該錠劑的約 2 至約 3 wt%且硬脂酸鎂之量為該錠劑的約 1 wt%。

16.如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，

其中該粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇之量為該錠劑的約 13.5 至約 14.5 wt%，該粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為該錠劑的約 2 至約 3 wt%，且該粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素之量為該錠劑的約 2.5 至約 3.5 wt%；且

此外，其中該粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量在該錠劑的約 2 至約 3 wt% 範圍內且該粒外混合物中所採用之硬脂酸鎂之量為該錠劑的約 1 wt%。

17. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑進一步包含薄膜衣。

18. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

19. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 750 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

20. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 1 g 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

21. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 1.25 g 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

22. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑與乾燥劑一起儲存於容器中。

八、圖式：

(如次頁)

其中該粒內賦形劑混合物中所採用之甘露糖醇之量為該錠劑的約 13.5 至約 14.5 wt%，該粒內賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量為該錠劑的約 2 至約 3 wt%，且該粒內賦形劑混合物中所採用之羥丙甲纖維素之量為該錠劑的約 2.5 至約 3.5 wt%；且

此外，其中該粒外賦形劑混合物中所採用之交聯羧甲纖維素鈉之量在該錠劑的約 2 至約 3 wt% 範圍內且該粒外混合物中所採用之硬脂酸鎂之量為該錠劑的約 1 wt%。

17. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑進一步包含薄膜衣。

18. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 500 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

19. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 750 mg 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

20. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 1 g 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

21. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑包含約 1.25 g 艾札悌歐絲貼特鹽酸鹽。

22. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥學上可接受之錠劑，其中該錠劑與乾燥劑一起儲存於容器中。

八、圖式：

(如次頁)

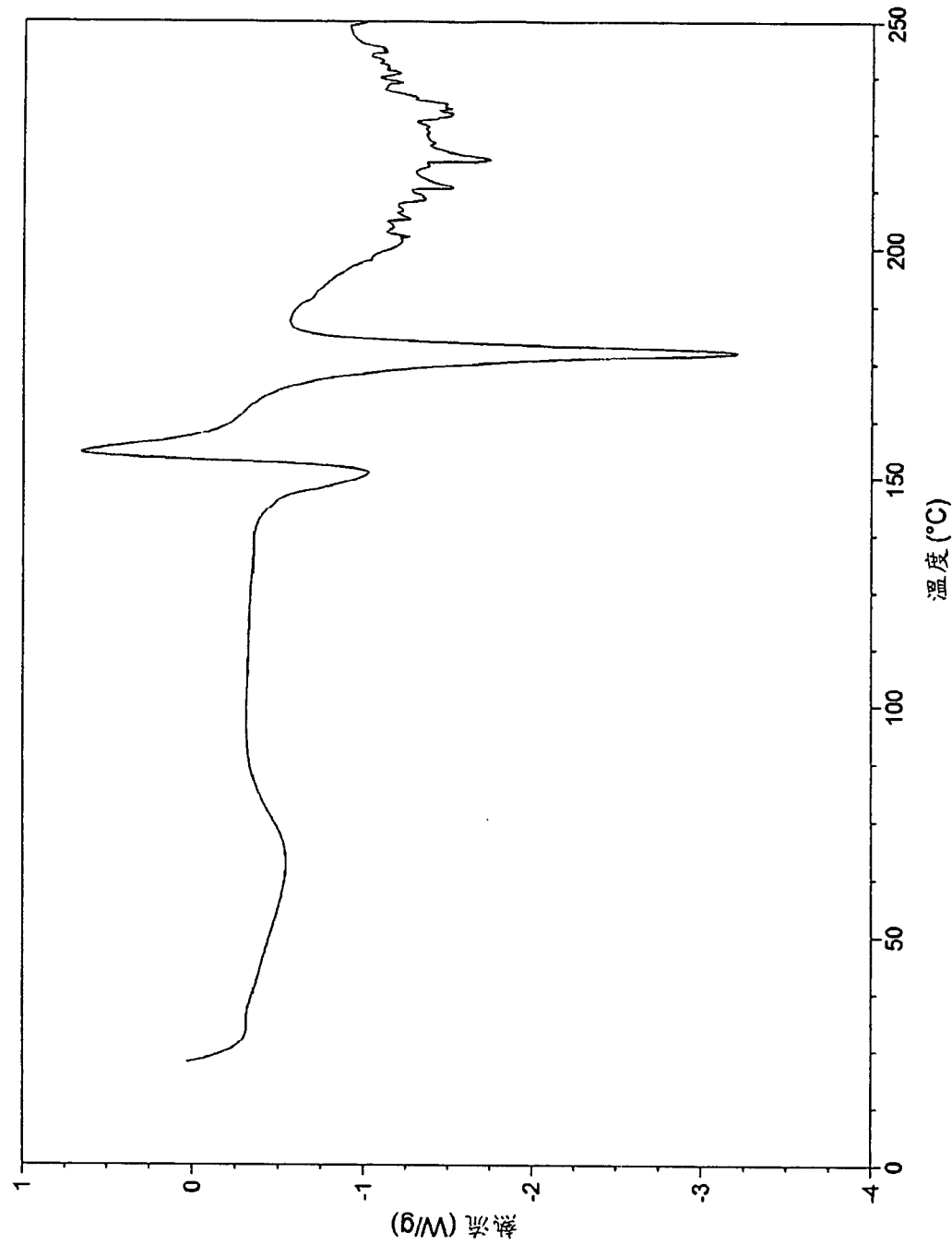


圖 1

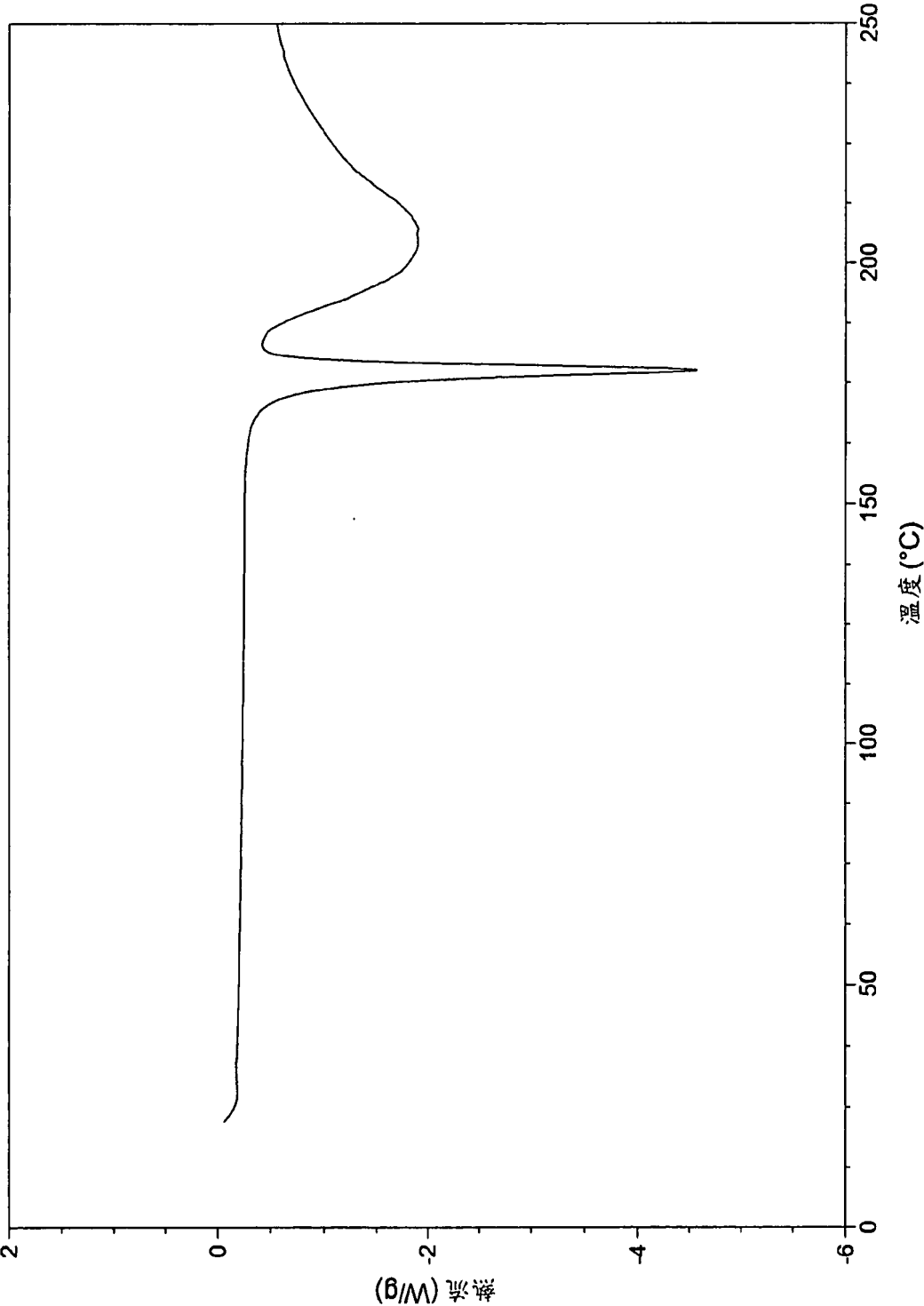


圖2

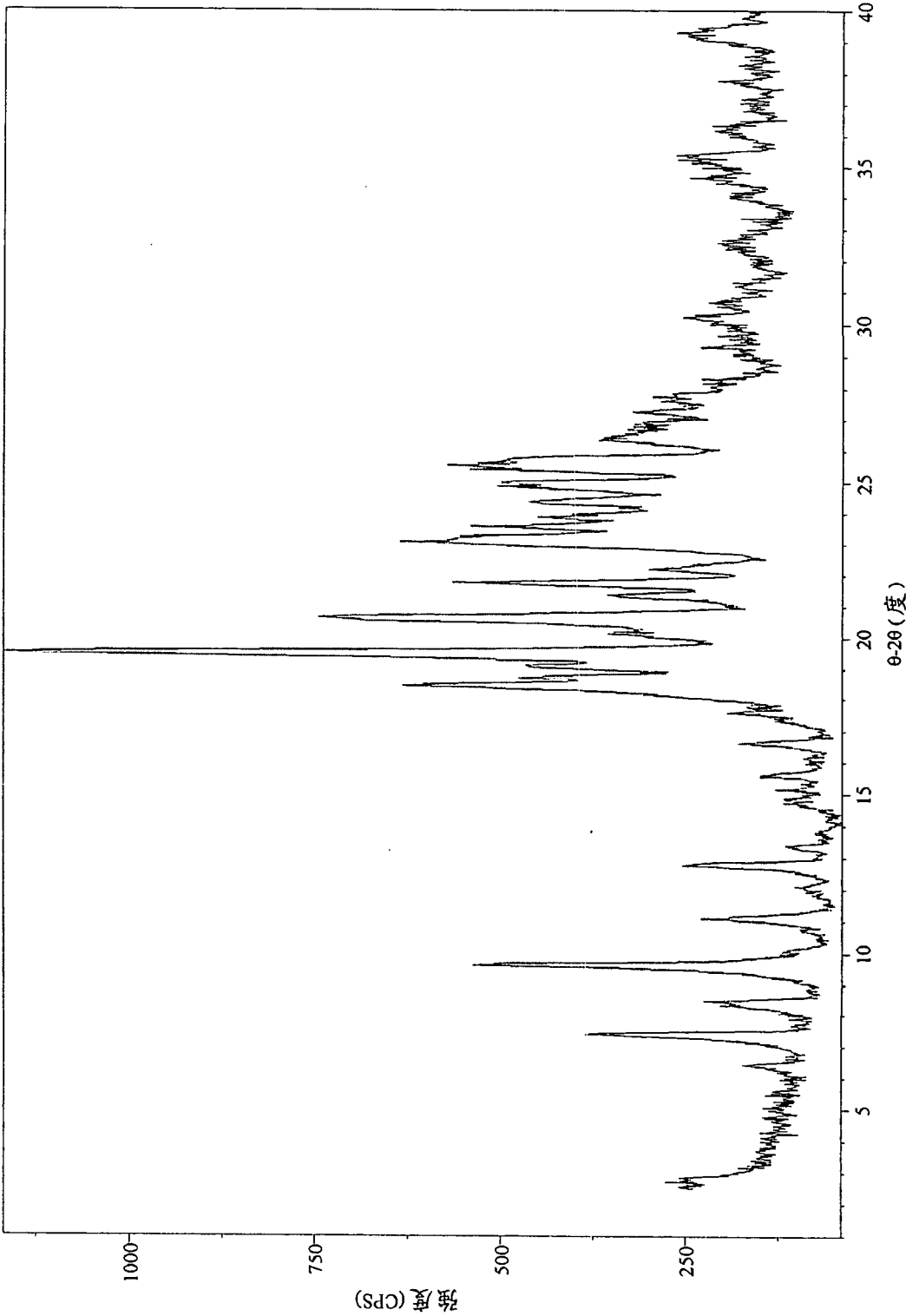


圖3

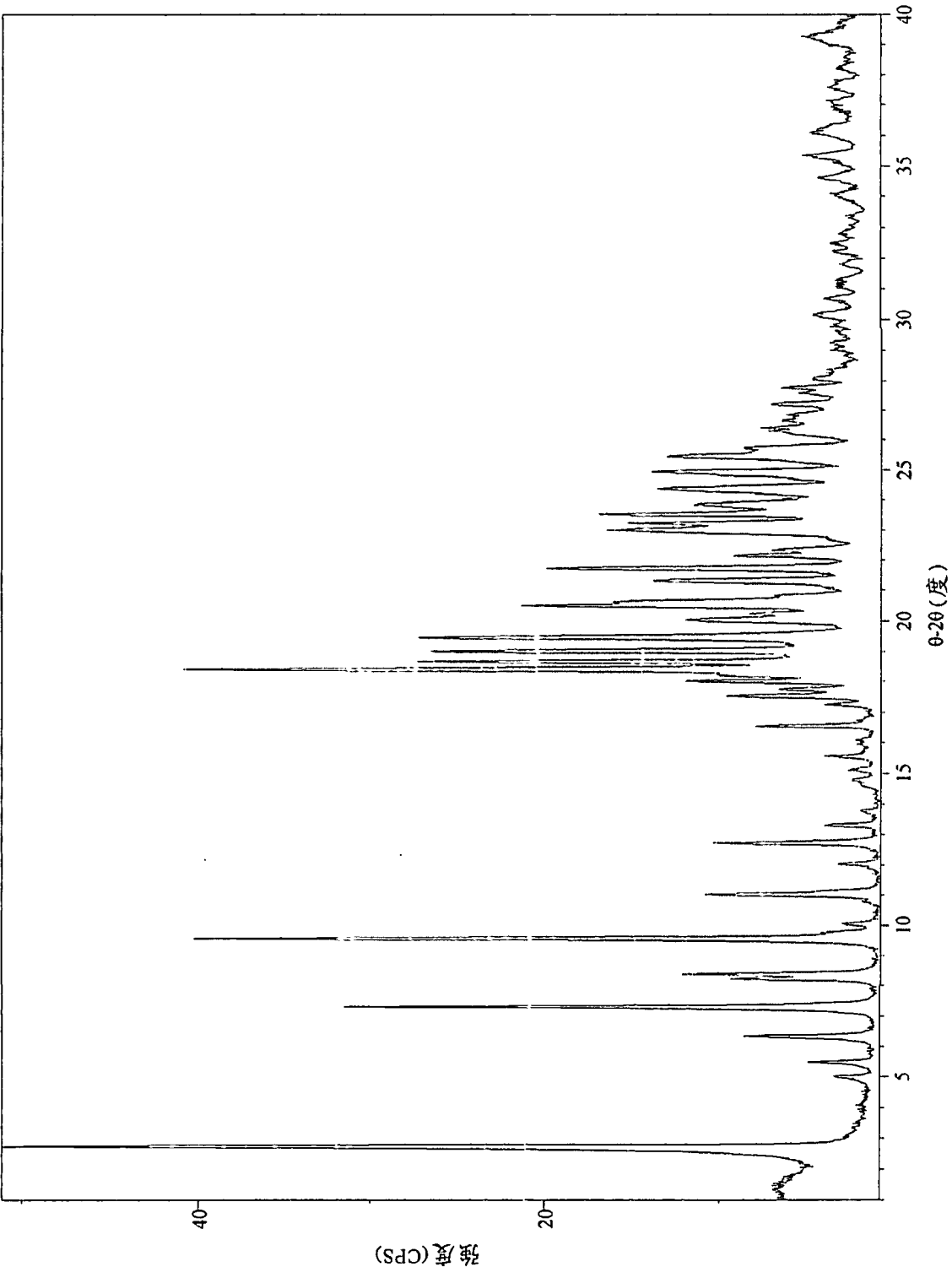


圖4

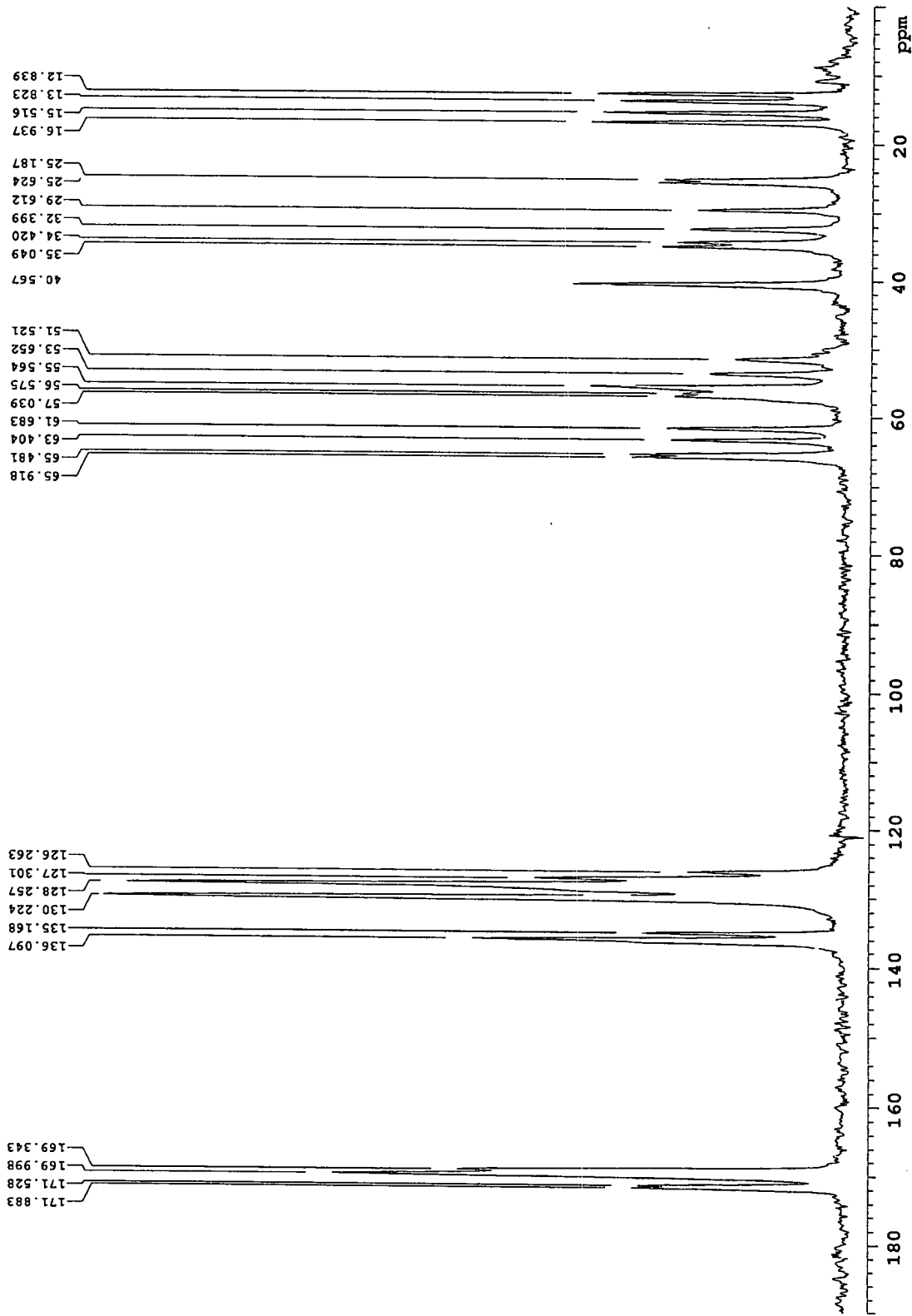


圖5

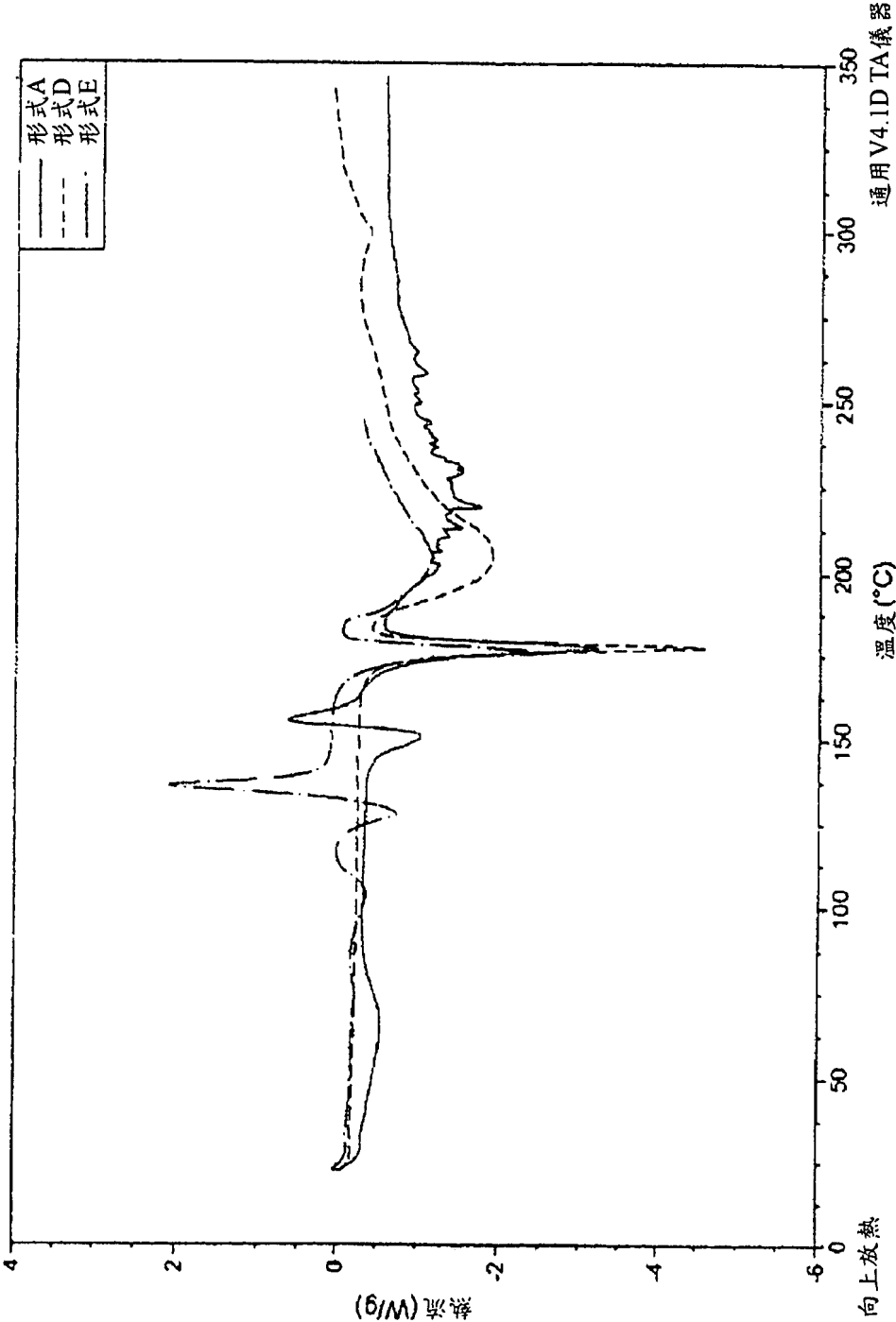


圖6

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖 2。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無