202245790

(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 202245790 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：111105875 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/56 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K9/20 (2006.01) *C07J43/00 (2006.01)*
A61P25/22 (2006.01) *A61P25/24 (2006.01)*

(30)優先權：2021/02/18 美國 63/150,782

(71)申請人：美商普雷西斯精密藥品股份有限公司 (美國) PRAXIS PRECISION MEDICINES, INC. (US)
美國

(72)發明人：奈維爾 多里斯 NEVILLE, DORIS (US) ；哈夏許 阿瑪德 HASHASH, AHMAD (US) ；漢森 卡爾 HANSEN, KARL (US) ；陳 約翰 CHAN, JOHANN (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：28 共 104 頁

(54)名稱

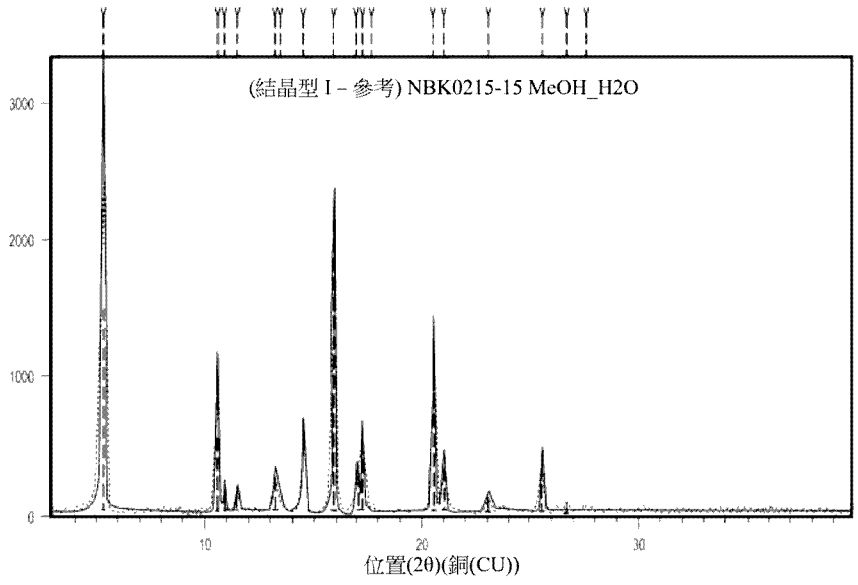
ＧＡＢＡ－Ａ正向異位調節劑的半檸檬酸鹽及其結晶型

(57)摘要

本發明揭露化合物 1 之半檸檬酸鹽、其結晶型、其製備方法、其醫藥組合物及其使用方法。

Disclosed herein are hemi-citrate salts of Compound 1, crystalline forms thereof, methods of their preparation, pharmaceutical compositions thereof, and methods of their use.

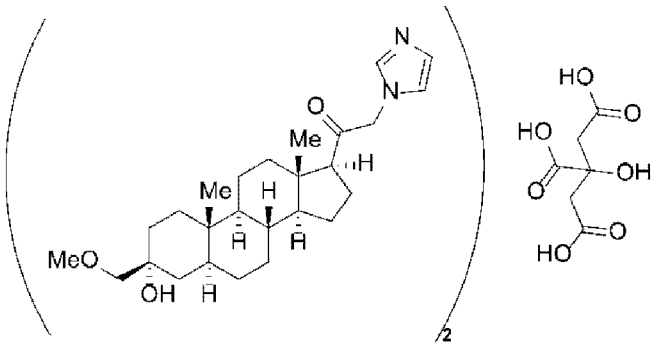
指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：

TW 202245790 A



化合物1

【發明摘要】

【中文發明名稱】 GABA-A正向異位調節劑的半檸檬酸鹽及其結晶型

【英文發明名稱】 HEMI-CITRATE SALTS OF GABA-A POSITIVE ALLOSTERIC MODULATOR AND CRYSTALLINE FORM THEREOF

【中文】

本發明揭露化合物1之半檸檬酸鹽、其結晶型、其製備方法、其醫藥組合物及其使用方法。

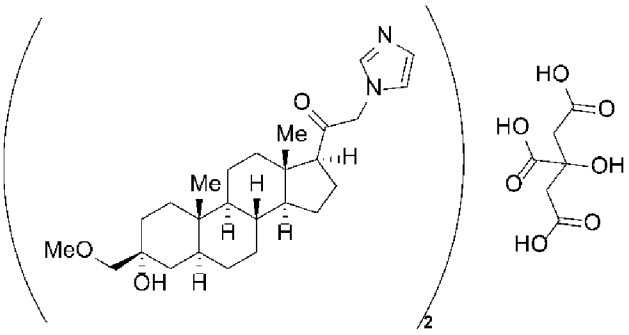
【英文】

Disclosed herein are hemi-citrate salts of Compound 1, crystalline forms thereof, methods of their preparation, pharmaceutical compositions thereof, and methods of their use.

【指定代表圖】　　圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



化合物1

【發明說明書】

【中文發明名稱】　GABA-A正向異位調節劑的半檸檬酸鹽及其結晶型

【英文發明名稱】　HEMI-CITRATE SALTS OF GABA-A POSITIVE ALLOSTERIC MODULATOR AND CRYSTALLINE FORM THEREOF

【技術領域】

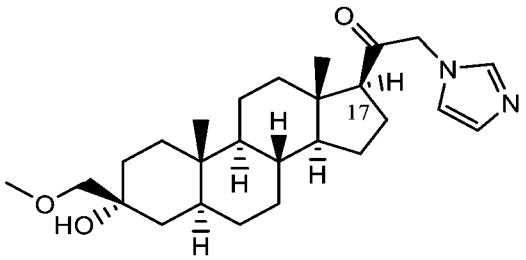
相關申請案的交叉引用

【0001】 本申請案主張於2021年2月18日提交之美國臨時專利申請案第63/150,782號之優先權，其係以全文引用方式併入本文中。

【0002】 本揭露係有關3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮的半檸檬酸鹽、其結晶型、及製備此鹽類及結晶型與其醫藥組合物的方法、以及其使用方法。

【先前技術】

【0003】 3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮(化合物1)是一種合成的神經活性類固醇。其主要分子標靶為γ-氨基丁酸A型(GABA-A)受體，其作為通道功能的正向異位調節劑(PAM)。化合物1之結構式如下所示。



【0004】 神經活性類固醇GABA-A PAMs，已經被證實在癲癇、產後憂鬱症和重度憂鬱症中具有臨床療效。

【0005】 化合物1之合成描述於美國申請案公開號第2004/0034002號和2009/0118248號；化合物1游離鹼之結晶型描述於美國申請案公開號第2006/0074059號；含有化合物1之醫藥組合物描述於美國申請案公開號第

2009/0131383號；及化合物1之鹽之結晶多形體描述於美國申請案公開號第2020/0071350號，出於所有目的，上述所有資訊均透過引用併入本文。

【0006】 化合物1在下消化道的pH值中，溶解度低，可能會限制化合物1的口服生物可用率。為了增加的溶解度，如美國申請案公開號第2020/0071350號中所述，開發和測試了化合物1的各種鹽類形式和這些鹽類的結晶多形體。如在美國申請案公開號第2020/0071350號中所揭露，化合物1之單檸檬酸鹽被確認，具有良好的整體特性，包括更好的穩定性、改良的結晶特性及增加的溶解。化合物1之單檸檬酸鹽係含有莫耳比為1:1的3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮與檸檬酸鹽。

【0007】 儘管如此，事實證明配製化合物1之單檸檬酸鹽的製劑是具挑戰性的，特別是用於口服投與的錠劑(「單檸檬酸鹽錠劑」)。對於成功的治療應用，重要的是在整個製造和藥物加工過程以及儲存、運輸和最終用於治療的期間，活性化合物的物理化學特性是已知的或是可以被合理預測。雖然有部分治療用化合物，可以表現理想的治療特質，但不一定能將這些治療性特性轉譯成合適的醫藥組合物，因為治療用化合物可能有不良的物理化學特性，例如不良的化學或加工特性。

【0008】 因此，需要改良化合物1鹽類的製劑和製備方法，其中該化合物1鹽類具有所需的治療效用及物理化學特性。

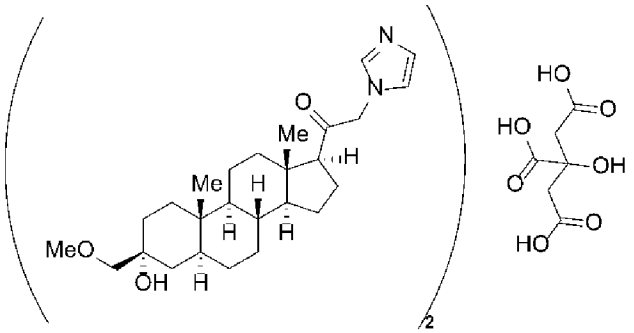
【發明內容】

【0009】 本揭露係提供一種化合物1之半檸檬酸鹽、其結晶型、以及製造和使用此鹽類及結晶型之方法。本揭露亦提供了包含有化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物。

【0010】 根據本揭露，已發現化合物1之半檸檬酸鹽的形式，相對於其他鹽類形式展現出驚人的改良特性，包括美國申請案公開號第2020/0071350號中所述之單檸檬酸鹽。此類改良的特性，包括但不限於改良的化學及物理穩定

性、更長的保存期限、改良的加工特性及更好的溶出曲線。此外，如本文所述，相較於其他鹽類形式，包括單檸檬酸鹽類，化合物1之半檸檬酸鹽類更適合用於開發口服製劑，特別是錠劑的劑型。

【0011】在一態樣中，本揭露提供一種實質上純的化合物1之半檸檬酸鹽，其中3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕酮-20-酮與檸檬酸鹽的之莫耳比約為2:1。在一些實施例中，本揭露係提供一種具有下式之化合物1之實質上純的半檸檬酸鹽：



。

【0012】在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽實質上不含化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽係含有小於約5重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為水合物。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為通道水合物。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽具有約0重量%至5重量%之含水量。

【0013】在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為單水合物。在其他實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽的每個化合物1分子係包括少於一個水分子。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為脫水水合物。在其他實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為無水。在一些實施例中，本文所揭露之化合物1之半檸檬酸鹽為倍半水合物。

【0014】在一些實施例中，本揭露係提供一種化合物1之半檸檬酸鹽的結晶型。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型如本文所揭露之結晶型I。在一些實施例中，結晶型I之含水量為約4.4重量%，且在一些實施例中，

該結晶型I係展現在約65.2±2.0 °C有第一峰值且在約126.3±2.0 °C有第二峰值之差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖。在一些實施例中，該結晶型I係展現在25至125 °C的溫度範圍內重量損失約0.0%至4.4%之熱重分析法(TGA)溫譜圖。

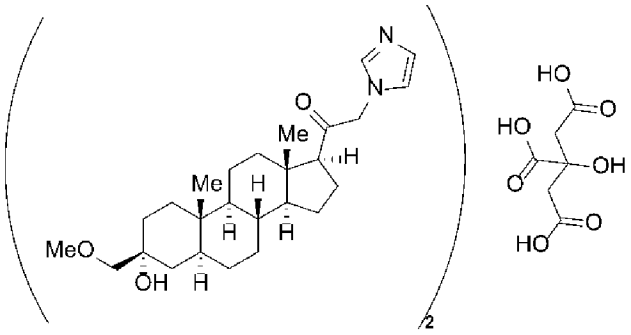
【0015】 在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型I為通道水合物IA型。在一些實施例中，結晶型IA係展現包含有以下繞射角2θ之波峰中之至少一者的X射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、10.6±0.2、14.5±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2、17.6±0.2、21.0±0.2及25.5±0.2，並且在一些實施例中，結晶型IA係展現包含有以下繞射角2θ之波峰中之至少三者的X射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、10.6±0.2、14.5±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2、17.6±0.2、20.5±0.2、21.0±0.2及25.5±0.2。在一些實施例中，結晶型IA係展現包含有以下繞射角2θ之波峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、14.5±0.2及25.5±0.2。在一些實施例中，結晶型I係展現實質上相似於**圖1** (結晶型IA)的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0016】 在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型I為通道水合物IB型。在一些實施例中，結晶型I係展現實質上相似於**圖2** (結晶型IB)的XRPD圖。在一些實施例中，結晶型IB係展現包含有以下繞射角2θ之波峰中之至少一者的XRPD圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、21.0±0及25.5±0.2，並且在一些實施例中，該結晶型IB係展現包含有以下繞射角2θ之波峰中之至少三者的X射線粉末繞射(XRPD)圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、20.3±0.2、21.0±0及25.5±0.2。在一些實施例中，結晶型IB係展現包含有以下繞射角2θ之波峰的X射線粉末繞射(XRPD)圖：5.4±0.2、14.5±0.2及25.5±0.2。已發現即使在高濕度的環境中，結晶型IB具有驚人的穩定性，且並不容易回復為具有增加水合的形式(例如結晶型IA)。

【0017】 在某些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽由與以下實質上相似之晶胞參數所定義：a= 34.7 Å, b = 8.3 Å, c = 31.7 Å, α = 90°, β = 108.5°, γ = 90°，空間群C2和分子/不對稱單元2，其中結晶型在約173K。

【0018】在某些態樣中，本文揭露一種醫藥組合物，其包含化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型I，其中結晶型IB與結晶型IA之重量比大於約5：1、大於約10：1、大於約20：1、大於約50：1或大於約100：1。在某些實施例中，本揭露之醫藥組合物係包含化合物1之半檸檬酸鹽的通道水合物結晶型IB，且實質上不含化合物1之半檸檬酸鹽結晶型IA。

【0019】本揭露進一步提供了一種醫藥組合物，其包含具有下列化學式的化合物1之半檸檬酸鹽：



及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該組合物實質上不含化合物 1 之單檸檬酸鹽。在特定實施例中，醫藥組合物為口服劑型，例如錠劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含化合物 1 之半檸檬酸鹽的通道水合物 IA 型。在其他實施例中，醫藥組合物包括化合物 1 之半檸檬酸鹽的通道水合物結晶型 IB。在其他實施例中，醫藥組合物包括化合物 1 之半檸檬酸鹽之通道水合物結晶型 IA 以及結晶型 IB 的混合物。在某些實施例中，在將醫藥組合物在約 40°C 與 75%相對濕度下儲存約 6 個月後，化合物 1 之半檸檬酸鹽在該組合物中之化學純度至少約 98%，且在某些實施例中，該組合物在約 40°C 與 75%相對濕度下儲存約 6 個月後，以該組合物中之化合物 1 總重量計，該醫藥組合物包含不超過約 0.5 重量%之化合物 1 的 C-17 差向異構物。

【0020】在一些實施例中，本揭露係提供包含有化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)之醫藥組合物，其中該潤滑劑佔該醫藥組合物小於約4重量%，諸如小於約3重量%、小於約2.5重量%或小於約2重量%。在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.5重量%至約3重量%，諸如約1重量%至約2重量%之潤

滑劑(如硬脂酸鎂)，(例如約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%或約3重量%的硬脂酸鎂)。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含聚乙烯聚吡咯烷酮。且在某些實施例中，醫藥組合物中之聚乙烯聚吡咯烷酮為約3%至約8重量%。在某些實施例中，醫藥組合物包含約25重量%的化合物1之半檸檬酸鹽，約2重量%之硬脂酸鎂，以及約7重量%的聚乙烯聚吡咯烷酮。

【0021】 在一些實施例中，本揭露係提供一種包含有化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物，且其在接觸酸性溶液時不會膠凝或沈澱。不受限於理論，化合物1之半檸檬酸鹽被認為在酸性介質中的穩定性，最小化化合物1之非預期膠凝，該膠凝可能導致生物可用率降低。

【0022】 在一些實施例中，本揭露係提供包含有約20重量%至約30重量%(例如約20重量%、22重量%、25重量%、27重量%、28重量%、29重量%或約30重量%)之化合物1之半檸檬酸鹽以及約1重量%至3重量%、約1.5重量%至2.5重量%或約1.75重量%至2.25重量%之硬脂酸鎂的醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物中之化合物1半檸檬酸鹽為通道水合物結晶型IA。在其他實施例中，醫藥組合物中之化合物1半檸檬酸鹽為通道水合物結晶型IB。在一些實施例中，醫藥組合物中之化合物1半檸檬酸鹽為通道水合物結晶型IA及通道水合物結晶型IB的混合物。在某些實施例中，該醫藥組合物含有小於5重量%之化合物1的單檸檬酸鹽。

【0023】 在一些實施例中，本文所揭露之醫藥組合物被配製成口服遞送，且在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑。在一些實施例中，本揭露係提供包含有化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的錠劑，其中該錠劑的拉伸強度為至少約1.7兆帕斯卡(megapascals, MPa)。在一些實施例中，錠劑具有約1.7 MPa至4.5 MPa的拉伸強度。在一些實施例中，錠劑具有約1.7 MPa至約3.5 MPa的拉伸強度。在一些實施例中，錠劑的崩解時間小於約2.5分鐘。

【0024】 在另一態樣中，本揭露係提供一種製備化合物1之半檸檬酸鹽的方法。在一些實施例中，該方法包含：(a)將化合物1之單檸檬酸鹽溶解於C_1-C_2

醇中，以製作溶液；以及(b)添加溶液至水中，以製作化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，該方法包含：(a)將化合物1之單檸檬酸鹽懸浮於水中；以及(b)分離化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，該方法進一步包含分離和乾燥化合物1之半檸檬酸鹽。本文亦揭露根據本文所揭露之方法所製備的化合物1之半檸檬酸鹽。

【0025】 又在另一態樣中，本揭露係提供投與化合物1之半檸檬酸鹽的方法。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為口服給藥。本揭露亦提供治療疾病、病症或病狀之方法，其包含向有需要的患者投與有效治療量之化合物1之半檸檬酸鹽。在某些實施例中，該疾病、病症或病狀是選自癲癇、產後憂鬱症、重度憂鬱症、躁鬱症、難治型憂鬱症和焦慮症。

【圖式簡單說明】

【0026】 可結合附圖參考以下說明而理解本申請案。

【0027】 **圖1**係顯示在約90%相對濕度下(結晶型IA)(高濕度形態)，化合物1半檸檬酸鹽之I型通道水合物的X射線粉末繞射(XRPD)圖。

【0028】 **圖2**係顯示在約5%相對濕度下(結晶型IB)(低濕度形態)，化合物1半檸檬酸鹽之I型通道水合物的XRPD圖。

【0029】 **圖3**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型之差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖及熱重分析法(TGA)溫譜圖。

【0030】 **圖4**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型的動態水分吸附法(DVS)等溫線圖。

【0031】 **圖5**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型(結晶型IA)之倍半水合物的偏光顯微鏡(PLM)影像。

【0032】 **圖6**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型的XRPD圖，其顯示了半製品在測試前(下方圖案，MeOH_H_2O)與經DVS之後在室溫下(上方圖案)的圖。

【0033】 **圖7**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型的XRPD圖，其顯示了半製品在測試前(下方圖案，MeOH_H_2O)與經DVS之後在40 ºC下(上方圖案)的圖。

【0034】 **圖8**係提供得自單晶X射線繞射(SCXRD)方案的化合物1半檸檬酸鹽I型的不對稱晶胞。以50%的信賴區間顯示熱橢球體。為清楚顯示，已省略氫原子。

【0035】 **圖9**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型中之溶劑-陰離子交互作用，及氫鍵交互作用中的供體-受體距離。

【0036】 **圖10**係顯示化合物1半檸檬酸鹽I型在不同的相對濕度(RH)(5% RH、10% RH、20% RH、30% RH、80% RH及90% RH)程度下的XRPD圖。為便於比較，也顯示了化合物1單檸檬酸無水物(「結晶型IV」)、化合物1單檸檬酸鹽(「結晶型A；風乾」)、從甲醇及水再結晶之化合物1半檸檬酸鹽(「結晶型I；MeOH/H_2O」)、及化合物1的游離鹼之XRPD圖。

【0037】 **圖11**係顯示化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)(底部)、化合物1半檸檬酸鹽(結晶型I)(中間)及化合物1單檸檬酸鹽無水物(結晶型IV)(頂部)之XRPD圖的比較。

【0038】 **圖12**為在40ºC/75%相對濕度的密封瓶中，含有化合物1半檸檬酸鹽(結晶型I；在「1個月」及「2個月」中左邊的柱狀體)或化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A；在「1個月」及「2個月」中右邊的柱狀體)之錠製劑中之化合物1之降解產物C17差向異構物量隨著時間變化的比較圖。

【0039】 **圖13**為顯示含有化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的酸化錠製劑中之化合物1隨著時間變化的釋放百分比圖。錠劑係以初始狀態使用或保存在40ºC/75%相對濕度2週、1個月或2個月。

【0040】 **圖14**為顯示含有化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)的酸化錠製劑中之化合物1隨著時間變化的釋放百分比圖。錠劑係以初始狀態使用或儲存在40ºC/75%相對濕度2週、1個月或2個月。

【0041】 **圖15**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之壓實拉伸強度(MPa)隨平均沖壓力(MPa)的變化圖。

【0042】 **圖16**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之壓實拉伸強度(MPa)隨噴射固相比率值的變化圖。

【0043】 **圖17**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之平均沖壓力(MPa)隨噴射固相比率值的變化圖。

【0044】 **圖18**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之頂出力(kN)隨平均沖壓力(MPa)的變化圖。

【0045】 **圖19**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之噴射固相比率隨固相比率的變化圖。

【0046】 **圖20**為顯示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的三種調配混合物在壓錠期間之脫出力(N)隨平均沖壓力(MPa)的變化圖。

【0047】 **圖21**係顯示化合物1單檸檬酸鹽結晶型A及化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的降伏壓力圖。

【0048】 **圖22**係顯示化合物1單檸檬酸鹽結晶型A及化合物1半檸檬酸鹽結晶型I之降伏壓力結果的比較圖。

【0049】 **圖23**係顯示化合物1單檸檬酸鹽結晶型A及化合物1半檸檬酸鹽結晶型I之附著力隨壓實沖壓力的變化圖。

【0050】 **圖24**係顯示如實例14中所述的化合物1單檸檬酸鹽結晶型A及化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的頂出力圖。

【0051】 **圖25**係顯示如實例14中所述進行測試之化合物1單檸檬酸鹽結晶型A及化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的推力/脫出力圖。

【0052】 **圖26**為顯示具有不同硬脂酸鎂量之化合物1單檸檬酸鹽錠製劑中所生成之C17差向異構物隨時間的變化圖。

【0053】 **圖27**為顯示如實例14中所述，將20毫克化合物1單檸檬酸鹽錠製劑及20毫克化合物1半檸檬酸鹽錠製劑的可成錠性透過拉伸強度(MPa)隨上沖壓力(MPa)的變化作圖所測得之變化圖。

【0054】 **圖28**為顯示如實例14中所述，將20毫克化合物1單檸檬酸鹽錠製劑及20毫克化合物1半檸檬酸鹽錠製劑的分選指數透過分選指數(TS/AS)隨拉伸強度(MPa)的變化作圖所測得之變化圖。

【實施方式】

I. 定義

【0055】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術術語、標記法及其他技術及科學術語意欲具有與一般熟習所主張標的物所屬技術者通常所理解相同的含義。在一些情況下，出於清楚起見及/或方便參考，在本文中定義具有通常所理解含義之術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與此項技術中通常所理解存在實質性差異。

【0056】 在本發明通篇，所主張之標的物的各種態樣均以範圍型式呈現。應瞭解，範圍型式之描述僅為了方便及簡潔起見且不應解釋為對所主張之標的物範疇的不靈活限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及該範圍內之個別數值。舉例而言，在提供值的範圍的情況下，應理解爲，除非上下文另有明確規定，否則在該範圍的上限和下限與該範圍內的任何其他所述的或介於中間的值之間的每個中間值均應達到下限單位的十分之一，其被涵蓋在本揭露的範圍內，但受所述範圍內任何明確排除的限制。在所述範圍包括一個或兩個限值的情況下，排除那些所包括的限值中的一個或兩個的範圍也包括在本揭露中。在一些實施例中，針對一個特徵提供了兩個相反的和開放的範圍，在這樣的描述中，設想在本文中提供這兩個範圍的組合。例如，在一些實施例中，描述一個特徵大於約10個單位，並且描述(例如在另一個句子中)該特徵小於約20個單位，因此，本文描述了約10個單位至約20個單位的範圍。

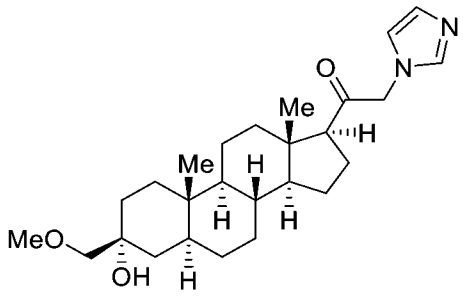
【0057】 緊接在數值之前的術語「約」是指一個範圍(例如，該值的的正負10%)。例如，「約50」可表示45至55，「約25,000」可表示22,500至27,500等，除非本揭露之上下文中有另外說明，或與該解釋不一致。例如，在像是

「約49、約50、約55、...」之數值列表中，「約50」是指在前後的值之間，延伸小於一半間隔之範圍，例如，大於49.5至小於52.5。此外，應根據本文提供的術語「約」的定義來理解短語「小於約」某一值或「大於約」某一值。同樣地，當在一系列數值或一個範圍的數值(例如，「約10、20、30」或「約10-30」)時，術語「約」分別是指該一系列中的所有值，或是該範圍的端值。

【0058】 如本文所用，術語「非質子性溶劑(aprotic solvent, aprotic solvent或nonprotic solvent)」是指在強鹼性反應物存在下不易去質子化的有機溶劑或有機溶劑混合物。非質子溶劑之非限制性例包括醚、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲醯胺、N-甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、乙腈、二甲基亞碸、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、甲基異丁基酮、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、甲基乙基酮(MEK)、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、環丁碸、N,N-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯、或六甲基磷醯胺、二乙氧基甲烷、四氫呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、二乙醚、四氫吡喃、二異丙醚、二丁醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚、叔丁基甲醚等。

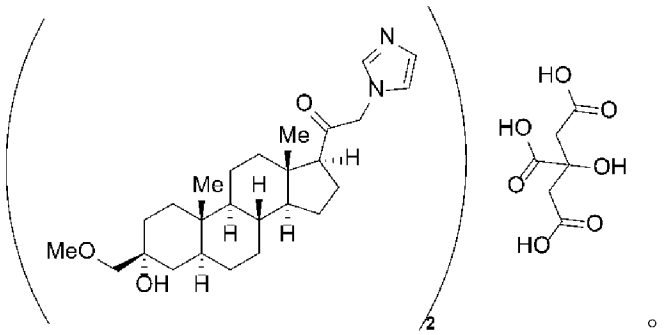
【0059】 如本文所用，術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑及稀釋劑，意指材料、組合物或載體，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或封裝材料，其涉及從一個器官或人體的某部分，承載或運輸藥劑至另一個器官或人體的另一部分。

【0060】 如本文所用，術語「化合物1」是指以下化學式之3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮：



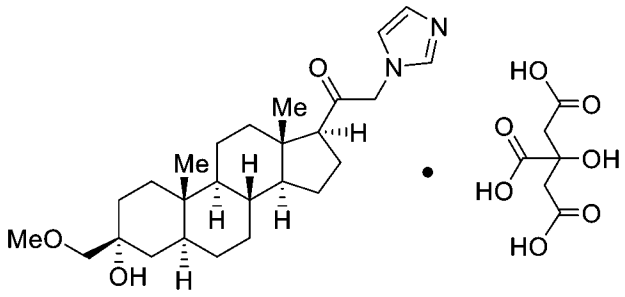
。化合物 1 可為任何形態，包括非晶形、結晶型、鹽類、游離鹼、水合型、無水型及/或溶劑化。

【0061】 術語「化合物1半檸檬酸鹽」及「化合物1之半檸檬酸鹽」在本文中可互換使用，且指具有下式之化合物1具有莫耳比約2：1的3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮及檸檬酸：



。

【0062】 術語「化合物1半檸檬酸鹽」及「化合物1之半檸檬酸鹽」在本文中可互換使用，且指具有下式之化合物1具有莫耳比約1：1的3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮及檸檬酸：



。化合物1之單檸檬酸鹽先前已在如美國申請案公開號第2020/0071350號中揭露，其全部內容透過引用併入本文。如本文所用，化合物1單檸檬酸鹽之「結晶型A」係指美國申請案公開案第2020/0071350號中所揭露的化合物1單檸檬酸鹽結晶型A。

【0063】 如本文所用，術語「同素異形體」是指化學物質的結晶型式。多晶形的特徵為化合物在保持相同結構式的同時結晶成不同晶型的能力(即化合物中的共價鍵在不同結晶型中是相同的)。藥物的多晶形在化學上與該藥物的任何其他結晶多晶型物相同，但其結晶型不同，其可影響一或多種物理特性，例如穩定性、溶解度、熔點、堆積密度、流動性等，或生物可用率等醫藥學特性。

【0064】 如本文所用，術語「通道水合物」指化合物能將不同數量的水分子結合到其晶格中的結晶型。因此，水分子可藉由晶格包含有空隙體積或通道而結合。在某些實施例中，該通道水合物可含有0%至5重量%的水，且在某些實施例中，含水量的變化(例如，脫水)為完全可逆的。在某些實施例中，通道水合物可以是倍半水合物，且於某些實施例中，該通道水合物可以是脫水的。藥物的結晶通道水合物，可能與相同藥物的任何其他結晶通道水合物相同或相似的晶體結構，但其物理特性可能不同，例如穩定性、溶解度、熔點、推機密度、流動性等，或生物可用率等醫藥學特性。

【0065】 除非有另外說明，否則在本揭露中的術語「病症(disorder)」可以與術語疾病(disease)、病症(condition)或身體不適(illness)互換使用。

【0066】 術語「有效量」及「治療有效量」在本揭露中可互換使用，指投與患者時能實現預期結果的化合物或鹽類、溶劑或酯類之量。舉例而言，化合物1之半檸檬酸鹽之有效劑量為降低患者之疾病、病症或病狀(例如憂鬱症)之至少一種症狀所需的劑量。「有效量」或「治療有效量」的實際量，將根據不同條件而變化，包括(但不限於)病症的嚴重程度、患者的體重和健康、及投與途徑。訓練有素的醫療人員可使用醫學領域中已知的方法確定適當的劑量。

【0067】 如本文所用，除非上下文有另外明確說明，否則術語「在一些實施例中」、「在其他實施例中」或類似用詞係指本揭露所有態樣的實施例。

【0068】 術語「異構物」指具有相同化學式，但可能具有不同立體化學式、結構式或原子之特殊排列的化合物。異構物的例子包括立體異構物、非對

映異構物、對映異構物、構象異構物、旋轉異構物、幾何異構物和阻轉異構物。

【0069】 術語「波峰」指樣本使用標準X射線粉末繞射收集技術，所得到的X射線粉末繞射圖(或圖案)，其中波鋒顯著可與基線區分開來。舉例而言，波峰可以是X射線粉末繞射圖中的線，其強度是X射線粉末繞射圖中最大峰強度的至少約10%。

【0070】 如本文所用，用語「醫藥學上可接受的」指合理的醫療判斷範圍內，適合用於人類及動物組織，相較於合理的益處/風險比，無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題和併發症，之化合物、組合物及/或劑型。

【0071】 如本文所用，術語「質子性溶劑」指溶劑或溶劑混合物可作為酸，用於質子化任何未反應、具高度鹼性的中間產物。質子性溶劑的非限制性例子包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2 -丁醇、異丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二甘醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二甘醇單甲醚、二甘醇單乙醚 、環己醇、苯甲醇、苯酚、甘油等。

【0072】 當酸共形成物在約23°C(即室溫)下為固體時，且化合物1與酸共同形成物之間不存在或部分質子轉移時，會生成共同形成物和化合物1的共晶體。如本文所用，術語「鹽類」係涵蓋化合物1之共晶形式。

【0073】 如本文所用，術語「實質上相似的」意謂分析光譜，如XRPD圖、差示掃描量熱法溫譜圖等，與參考光譜相當類似。例如，熟習此項技術者可藉由評估及比較波峰的位置及其強度的整體形態，來辨識兩個實質上相似的XRPD圖。

【0074】 如本文所用，關於患者的術語「治療」係指改善患者病症中至少一種症狀。治療可以是改善，或至少部分改善病症。

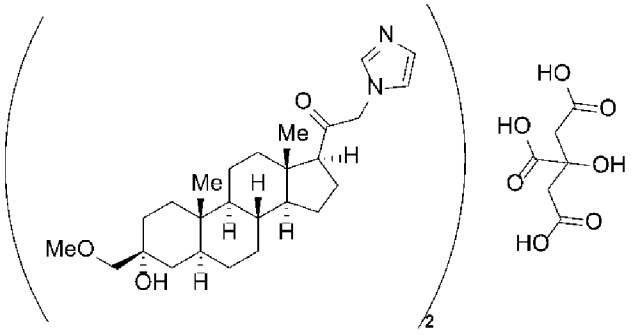
【0075】 如本文所用，術語「治療效果」，指藉由方法及/或組合物所產生的預期或有益作用。例如，當該方法減輕患者的憂鬱症至少一種症狀時，該治療憂鬱症的方法提供了治療效果。

【0076】 如本文所用，符號「≤」意指「不大於」或「等於或小於」；「＜」意指「小於」；「≥」意指「不小於」或「等於或大於」；且「＞」意指「大於」。此外，本文使用的純度或雜質含量之數值不僅包含精確數值，也包括接近數字的近似範圍。例如，用語「99.0%之純度」表示約99.0%之純度。

II. 化合物 1 之半檸檬酸鹽

【0077】 本揭露係有關於化合物1之鹽類。在一些實施例中，該鹽類為化合物1的半檸檬酸鹽，其中3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮與檸檬酸的莫耳比為約2：1(「化合物1半檸檬酸鹽」)。

【0078】 在一些實施例中，本揭露係提供一種具有下式之化合物1之實質上純的半檸檬酸鹽：



。

【0079】 在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽實質上不含化合物1之單檸檬酸鹽。化合物1之單檸檬酸鹽係含有莫耳比為1:1的3α-羥基-3β-甲氧基甲基-21-(1'-咪唑基)-5α-孕烷-20-酮與檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽實質上不含如申請公開案第2020/0071350號中所揭露的化合物1之單檸檬酸鹽結晶型，包括像是，實質上不含化合物1之單檸檬酸鹽結晶型A及/或實質上不含化合物1之單檸檬結晶型C。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽包含小於約15重量%、小於約14重量%、小於約13重量%、小於約12重量%、小於約11重量%、小於約10重量%、小於約9重量%、小於約8重量%、小於約7重量%、

小於約6重量%、小於約5重量%、小於約4重量%、小於約3重量%、小於約2重量%、小於約1重量%或小於約0.5重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約5重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約4重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約3重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約2重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約1重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有小於約0.5重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有不超過約1%、不超過約0.9%、不超過約0.8%、不超過約0.7%、不超過約0.6%、不超過約0.5%、不超過約0.4%、不超過約0.3%、或不超過約0.2重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1檸檬酸鹽含有不超過約0.2重量%的化合物1之單檸檬酸鹽。

【0080】在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽為本文所述之結晶型I。在本揭露的一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型I為水合物。在一些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I為通道水合物，例如含水量約0重量%至約5重量%的通道水合物，例如約0重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%、約4.75重量%或約5重量%。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為含水量約5重量%之通道水合物。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為通道水合物，含水量約小於5重量%。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為通道水合物，含水量約小於4重量%。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為通道水合物，含水量約小於3重量%。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為通道水合物，含水量約小於2重量%。在一些實施例中，化合物1結晶型I之半檸檬酸鹽為通道水合物，含水量約小於1重量%。在本

揭露之一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽結晶型I是倍半水合物。在其他實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I為單水合物。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I為脫水水合物。

【0081】 在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I為通道水合物，其在室溫及約20-90%相對濕度下的含水量為約2重量%與約4重量%之間，諸如約2重量%、約2.5重量%、約2.25重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%或約4重量%的含水量。在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I為通道水合物，其在40°C及約20-90%相對濕度下的含水量為約3重量%與約5重量%之間，諸如約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%或約5重量%的含水量。在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之結晶型I是結晶型IA，且於本揭露之一些實施例中，化合物1之結晶型I為結晶型IB。

【0082】 在一些實施例中，包括通道水合物的結晶型透過X射線粉末繞射圖(XRPD)的晶格平面間隔來定性。X射線粉末繞射圖通常由波峰強度與波峰位置作圖來表示，即以度為單位的繞射角2θ (2-theta)。可以根據波峰位置及其相對強度，來選擇X射線粉末繞射圖的特徵峰，以便將特定晶體結構與同一化合物的其他結晶型區分開來。相對於最強波峰的波峰強度百分比可以表示為I/Io。

【0083】 熟習此項技術者認識到，對於相同化合物的給定晶型，X射線粉末繞射圖的峰位置和/或強度的測量值將在誤差範圍內有所不同。2θ度的值是允許適當的誤差範圍。一般而言，誤差範圍以「±」表示。例如，約「8.716±0.3」的度數2θ表示從約8.716+0.3，即約9.016到約8.716-0.3，即約8.416的範圍。根據樣品製備技術，應用於儀器的校正技術、人為操作變化等，熟習此項技術者認識到，X射線粉末繞射圖的適當誤差範圍可為約±0.7；±0.6；±0.5；±0.4；±0.3；±0.2；±0.1；±0.05；或更小。

【0084】 實例章節中描述了用於XRPD分析方法和設備的其他細節。

【0085】 在一些實施例中，結晶型係藉由差示掃描量熱法(DSC)定性。DSC溫譜圖通常以瓦特/克(「W/g」)為單位的標準化熱流與以攝氏度為單位的測量樣本溫度的圖表來表示。通常評估差示掃描量熱法溫譜圖的初始和結束(開始)溫度、波峰溫度和熔化熱。DSC溫譜圖的峰特徵值通常用作特徵峰，以區分此結晶結構和其它晶體結構。

【0086】 熟習此項技術者認識到，對於相同化合物的給定結晶形式，DSC溫譜圖的測量值將在誤差範圍內變化。以攝氏度表示的單峰特徵值的值允許有適當的誤差範圍界限。一般而言，誤差範圍以「±」表示。例如，約「53.09±2.0」的單峰特徵值表示約53.09+2(即約55.09)到約53.09-2(即約51.09)的範圍。取決於樣品製備技術，應用於儀器的校準技術，人為操作的變化等，本領域中熟習此項技術者認識到，單峰特徵值的適當的誤差範圍可為±2.5；±2.0；±1.5；±1.0；±0.5；或更小。

【0087】 實例章節描述了用於差示掃描量熱法的分析方法和設備的其他細節。

【0088】 在本揭露之一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為結晶。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為結晶型I(「化合物1半檸檬酸鹽(結晶型I)」)。化合物1半檸檬酸鹽結晶型I被發現可以以多種水合狀態存在，一定程度上由環境的相對濕度決定。這些不同水合型態之化合物1半檸檬酸鹽展現不同物理性質，其中一些在開發醫藥組合物中可為有利的，如下文所述。此外，不同水合形式可顯示不同的XRPD圖。例如，**圖1**顯示在90%相對濕度下化合物1半檸檬酸鹽之通道水合物結晶型IA的XRPD圖。如實施例1中所討論的，此高水合形式被認定為化合物1半檸檬酸鹽的倍半水合物，並且在本文中稱為化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA。在某些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA包含選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或所有波峰：5.3±0.2、10.6±0.2、14.5±0.2、

15.9±0.2、17.2±0.2、17.6±0.2、20.5±0.2、21.0±0.2 和 25.5±0.2度2θ。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA在約90%相對濕度下係展現包含有選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或所有波峰的XRPD圖：5.3±0.2、10.6±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2及20.5±0.2度2θ。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA在約90%相對濕度下係展現包含有在5.3±0.2、14.5±0.2及25.5±0.2度2θ的波峰之XRPD圖。在某些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA具有與**圖1**實質上相同的XRPD圖。

【0089】 在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在高百分比相對濕度下係展現包含有選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或所有波峰的XRPD圖：5.2±0.2、10.6±0.2、14.4±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2、20.5±0.2、22.9±0.2及25.5±0.2度2θ。在這類實施例中，高百分比相對濕度係大於約30%、大於約40%、大於約50%、大於約60%、大於約70%、大於約80%或大於約90%相對濕度；或相對濕度約30%與約99%之間、約30%與約95%之間、約30%與約90%之間、約40%與約99%之間、約40%與約95%之間、約40%與約90%之間、約50%與約99%之間、約50%與約95%之間、約50%與約90%之間、約60%與約99%之間、約60%與約95%之間，約60%與約90%之間、約70%與約99%之間、約70%與約95%之間、或約80%與約90%之間。

【0090】 在一些實施例中，本揭露之化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA係展現包含有**表1**所示之波峰的XRPD圖。可以透過高度計算每個峰的相對強度百分比。

表 1. 在 90%相對濕度下化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IA 之 XRPD 圖。

編號	位置 [°2Th.]	FWHM 左側 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	d-間距[Å]	高度[cts]
1	5.25578	0.15744	3897.915	16.8146	25098.18

編號	位置 [°2Th.]	FWHM 左側 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	d-間距[Å]	高度[cts]
2	8.776926	0.13776	109.5061	10.0752	805.8238
3	9.394155	0.31488	3.8454	9.41457	12.37993
4	10.55384	0.13776	1936.461	8.38253	14249.86
5	10.82057	0.0984	694.3102	8.17649	7152.921
6	11.45403	0.11808	477.89	7.72568	4102.764
7	13.15718	0.11808	944.378	6.7292	8107.641
8	13.46031	0.0984	274.1543	6.57833	2824.391
9	14.44271	0.17712	3395.246	6.133	19432.5
10	15.13749	0.0984	29.013	5.85304	298.8974
11	15.86345	0.15744	7721.828	5.58679	49719.88
12	16.21107	0.13776	1245.639	5.46776	9166.303
13	16.89059	0.13776	2492.92	5.24929	18344.69
14	17.18388	0.13776	3387.591	5.16035	24928.31
15	17.56941	0.13776	528.7267	5.04798	3890.748
16	18.4523	0.11808	57.5493	4.80839	494.0703
17	18.90822	0.11808	14.8909	4.69346	127.8407
18	19.74767	0.0984	138.5363	4.4958	1427.228
19	20.44583	0.13776	10963.77	4.34384	80679.24
20	20.91627	0.13776	3515.663	4.24719	25870.75
21	22.13471	0.0984	23.5194	4.01607	242.3019
22	22.90237	0.13776	993.2428	3.88317	7308.989
23	23.67076	0.11808	152.8218	3.75883	1312
24	24.12029	0.17712	127.8292	3.68978	731.6232
25	25.45671	0.15744	4453.208	3.49903	28673.64
26	26.15485	0.11808	246.4866	3.40719	2116.128
27	26.61792	0.25584	451.9395	3.34896	1790.758
28	27.40742	0.15744	525.1628	3.25426	3381.457
29	28.00035	0.11808	11.8285	3.18668	101.55
30	28.53804	0.13776	244.5173	3.12785	1799.332
31	29.41477	0.11808	69.2903	3.03659	594.8685
32	29.79816	0.13776	90.5917	2.99839	666.6381
33	30.07974	0.17712	380.799	2.97096	2179.481
34	30.58038	0.23616	90.3382	2.92345	387.7842
35	31.42192	0.21648	274.1865	2.84705	1283.965
36	32.05774	0.15744	220.9114	2.79202	1422.421
37	32.73671	0.15744	12.7834	2.73565	82.31068
38	33.2967	0.17712	154.3966	2.69091	883.6799
39	34.12024	0.11808	62.1183	2.62782	533.2959
40	34.79246	0.1968	351.038	2.57857	1808.232
41	35.95503	0.17712	279.1031	2.49782	1597.431

編號	位置 [°2Th.]	FWHM 左側 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	d-間距[Å]	高度[cts]
42	36.349	0.13776	114.5345	2.47165	842.8262
43	37.24761	0.1968	45.3004	2.41406	233.3468
44	38.10058	0.15744	134.9359	2.36195	868.8351
45	38.50546	0.23616	114.1878	2.33805	490.1606

【0091】 如**圖10**所示，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA可以在低於90%的相對濕度下持續存在。例如，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA可能是在約30%至約90%的相對濕度下主要的結晶型。因此，在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA在約30%相對濕度、約40%相對濕度、約50%相對濕度、約60%相對濕度、約70%相對濕度、約80%相對濕度，及/或約90%相對濕度下，係展現實質上與**圖1**相似的的XRPD圖。

【0092】 如**圖10**進一步所示，XRPD圖的波峰在相對濕度低於約30%下向右移動，表示存在化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB。例如，在20%或更低的相對濕度下，新的通道水合物可能成為主要結晶型，不同於化合物1半檸檬酸鹽的通道水合物結晶型IA。**圖2**顯示化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型I在極低相對濕度(5%)下之XRPD圖。低水合形式在本文中稱為化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB係展現包含有選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個或所有波峰的XRPD圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、20.3±0.2、21.0±0.2和25.5±0.2度2θ。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB係展現包含有選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或所有波峰的XRPD圖：10.9±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、20.3±0.2和21.0±0.2度2θ。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB在約5%相對濕度下係展現包含有在5.4±0.2、14.5±0.2及25.5±0.2的波峰之XRPD圖。

【0093】在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB在低百分比相對濕度下係展現包含有選自以下所組成之群之至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或所有波峰的XRPD圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.4±0.2、20.3±0.2、23.5±0.2和25.5±0.2度2θ。在此類實施例中，低百分比相對濕度係小於約30%、小於約25%、小於約20%、小於約15%、小於約10%或小於約5%相對濕度；或相對濕度約1%與約30%之間、約5%與約30%之間、約10%與約30%之間、約15%與約30%之間、約20%與約30%之間、或約25%與約30%之間。

【0094】在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB係展現包含有**表2**所示之波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB係展現實質上與**圖2**中所繪示者相同之XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB之含水量小於5重量%，諸如小於3重量%、小於2重量%、小於1重量%或0重量%。

表 2. 在約 5%相對濕度下化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IB 之 XRPD 圖。

編號	位置 [°2Th.]	FWHM 左側 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	d-間距[Å]	高度[cts]
1	5.401141	0.11808	1688.551	16.36239	14496.49
2	8.323991	0.31488	29.903	10.62238	96.27089
3	9.762059	0.15744	20.0433	9.06057	129.0566
4	10.86104	0.11808	2676.698	8.14612	22979.89
5	11.25084	0.13776	504.3272	7.86474	3711.199
6	11.81664	0.13776	207.7799	7.48941	1528.993
7	13.62526	0.13776	1716.723	6.49906	12632.88
8	14.49067	0.13776	1805.433	6.11281	13285.67
9	14.83302	0.13776	1092.784	5.97249	8041.484
10	15.44259	0.15744	859.3604	5.73808	5533.313
11	16.32522	0.15744	10236.99	5.42978	65914.71
12	17.14861	0.13776	3660.487	5.17089	26936.47
13	17.45461	0.13776	2867.912	5.08092	21104.14
14	17.73467	0.0984	237.1892	5.00131	2443.571
15	18.31781	0.15744	42.7261	4.84339	275.1078
16	18.96523	0.31488	32.9761	4.67948	106.1644
17	20.31092	0.15744	9496.987	4.37238	61149.9

編號	位置 [°2Th.]	FWHM 左側 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	d-間距[Å]	高度[cts]
18	20.94755	0.17712	4759.29	4.24092	27239.52
19	21.94565	0.1968	701.8529	4.05024	3615.313
20	23.53577	0.13776	590.8894	3.78008	4348.186
21	23.78408	0.11808	85.9848	3.74117	738.1938
22	24.45675	0.15744	195.8492	3.63978	1261.048
23	25.4773	0.1968	4269.918	3.49625	21994.77
24	26.37809	0.15744	509.0292	3.37886	3277.575
25	26.81156	0.13776	587.1546	3.32521	4320.702
26	26.97866	0.13776	574.6087	3.30499	4228.38
27	27.40378	0.1968	868.4664	3.25468	4473.556
28	27.78476	0.1968	247.1422	3.21091	1273.054
29	28.1297	0.17712	69.6186	3.17232	398.4579
30	28.7959	0.15744	168.5303	3.10043	1085.145
31	29.27839	0.11808	16.222	3.05042	139.2682
32	30.30535	0.15744	211.142	2.94935	1359.517
33	30.87199	0.11808	302.5924	2.8965	2597.806
34	31.18179	0.15744	187.8597	2.86842	1209.605
35	31.78271	0.21648	297.2563	2.81555	1391.997
36	32.34203	0.15744	75.2186	2.76812	484.3233
37	33.01845	0.25584	467.8059	2.71295	1853.626
38	33.90832	0.15744	12.5301	2.64376	80.67947
39	34.70195	0.25584	287.1756	2.58509	1137.9
40	35.38442	0.15744	276.8927	2.53678	1782.877
41	36.3065	0.25584	294.3483	2.47444	1166.321
42	38.16241	0.0984	80.2342	2.35827	826.5886

【0095】 在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB在約5%相對濕度下係展現實質上與**圖2**相似的XRPD圖。

【0096】 在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在90%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在80%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在30%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在20%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在10%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的

XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在5%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在90%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在80%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在30%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在20%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在10%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在5%相對濕度(RH)下係展現包含有**表4**所示波峰中至少三個最強峰或至少五個最強峰的XRPD圖。

【0097】 在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係展現包含有在(1) 5.3至5.5度2θ之間、(2) 10.6至11度2θ之間、及(3)15.9至16.3度2θ之間的波峰之XRPD圖。

【0098】 在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I之含水量約4.4重量%，且展現峰值在約65.2ºC（誤差範圍約±2.5ºC，諸如約±2.0˚C、約±1.5˚C、約±1.0˚C、約±0.5˚C或更小）之差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I之含水量約3.70重量%，且展現峰值在約71ºC（誤差範圍約±2.5ºC，諸如約±2.0˚C、約±1.5˚C、約±1.0˚C、約±0.5˚C或更小）之差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖。在一些實施例中，結晶化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係展現峰值在約126.3ºC（誤差範圍約±2.5ºC，諸如約±2.0˚C、約±1.5˚C、約±1.0˚C、約±0.5˚C或更小）之DSC溫譜圖。在一些實施例中，結晶化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係展現實質上與**圖3**相似的DSC溫譜圖。

【0099】在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係展現實質上與**圖3**相似的TGA溫譜圖。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I之TGA溫譜圖係展現在約25ºC至約125ºC的溫度範圍內（諸如約25ºC至約100ºC的溫度範圍內）重量損失約0.0%至4.4%之TGA溫譜圖。

【0100】在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係展現實質上與**圖4**相似的DVS等溫線圖。在一些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在25ºC於約20%至約80% RH下係展現出約1.2%(以重量計)的重量水分吸附。在一些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在25ºC於約95%至約0% RH下係展現約4.3%的水分重量損失。在一些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在40ºC於約20%至約80%相對濕度下係展現出約1.8%(以重量計)的重量水分吸附。在一些實施方案中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在40ºC於約95%至約0% RH下係展現約5.4%的水分重量損失。在一些實施例中，水分的損失是完全可逆的。

【0101】在本揭露之一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在室溫和約20-90%相對濕度下的含水量為約2重量%與約4重量%之間，諸如約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%或約4%重量%的含水量。在本揭露之一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在40 °C和約20-90%相對濕度下的含水量為約3重量%與約5重量%之間，諸如約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%或約5重量%的含水量。

【0102】在一些實施例中，該化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係由與下列實質上相似之晶胞參數所定義：a = 34.7 Å；b = 8.3 Å；c = 31.7 Å；α = 90º；β = 108.5º；γ = 90º；空間群*C2*；分子/不對稱單元2，其中結晶型在約173 K。

III. 化合物 1 之半檸檬酸鹽的製備方法

【0103】化合物1之半檸檬酸鹽(及其通道水合物)可藉由例如將化合物1游離鹼與檸檬酸混合於一適宜溶劑中來製備以提供化合物1鹽(在適宜溶劑中之懸浮液)。在一些實施例中，混合約1:0.5比例之化合物1游離鹼與檸檬酸。在一些

實施方案中，該適宜溶劑係選自四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及甲基第三丁基醚。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽(及其通道水合物)可藉由緩慢蒸發、緩慢冷卻或將反溶劑添加到化合物1游離鹼和檸檬酸的混合物中來製備。

【0104】在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽(及其通道水合物)由化合物1之單檸檬酸鹽製備。

【0105】在一些實施例中，製備化合物1之半檸檬酸鹽的方法包含：(a)將化合物1之單檸檬酸鹽溶解於C_1-C_3醇中；及(b)將步驟(a)之溶液添加至水以得到化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，該方法進一步包含步驟(c)分離及乾燥化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，本方法用於製備化合物1之半檸檬酸鹽的結晶型。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型為結晶型I，包括如本文所揭露之結晶型IA或結晶型IB。

【0106】在一些實施例中，C_1-C_3醇為甲醇、乙醇或異丙醇。在一些實施例中，C_1-C_3醇為甲醇或乙醇。在一些實施例中，C_1-C_3醇為甲醇。在一些實施例中，C_1-C_3醇為水活性大於約0.75的醇。

【0107】在一些實施例中，化合物1之單檸檬酸鹽溶解於C_1-C_2醇中。在一些實施例中，C_1-C_2醇為甲醇。在一些實施例中，C_1-C_2醇為乙醇。

【0108】在一些實施例中，製備化合物1之半檸檬酸鹽的方法包含：(a)將化合物1之單檸檬酸鹽懸浮於水中；及(b)分離化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，該方法進一步包含乾燥化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，本方法用於製備化合物1之半檸檬酸鹽的結晶型。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型為結晶型I，包括如本文所揭露之結晶型IA或結晶型IB。

【0109】在一些實施例中，本揭露提供其他製備化合物1之半檸檬酸鹽的結晶型之方法。舉例而言，在一些實施例中，將化合物1之半檸檬酸鹽在一適宜溶劑中懸浮足夠長的時間以得到化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型懸浮液。

【0110】在一些實施例中，將化合物1之半檸檬酸鹽溶解於一適宜溶劑中以得到溶液，且從該溶液中沉澱出化合物1的半檸檬酸鹽的結晶型。在一些實

施例中，藉由將化合物1之半檸檬酸鹽與一適宜溶劑之混合物加熱來溶解化合物1之半檸檬酸鹽。在一些實施例中，藉由將溶液冷卻以從該溶液中沉澱出化合物1之半檸檬酸鹽的結晶型。在一些實施例中，藉由向該溶液添加反溶劑(亦即，降低溶液中之化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型的溶解度的溶劑)而從該溶液沈澱出化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型。在一些實施例中，藉由將一部份的適宜溶劑從溶液中蒸發，而從該溶液中沈澱出化合物1之半檸檬酸鹽之結晶型。在一些實施例中，半檸檬酸鹽之結晶型為結晶型I，包括(例如)本文所揭露之結晶型IA或結晶型IB。在一些實施例中，該適宜溶劑包含水。

【0111】在一些實施例中，該適宜溶劑包含非質子性溶劑。在一些實施例中，該非質子性溶劑包含選自以下之至少一種溶劑：二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1*H*)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲醯胺、N-甲基乙醯胺、N-甲基甲醯胺、乙腈、二甲亞碸、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、甲乙酮(MEK)、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、環丁碸、N,N-二甲基丙醯胺、四甲基脲、硝基甲烷、硝基苯、六甲基磷醯胺、二乙氧基甲烷、四氫呋喃、甲苯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、二乙基醚、四氫吡喃、二異丙醚、二丁醚、乙二醇二甲基醚、乙二醇二乙基醚、二乙二醇二甲基醚、二乙二醇二乙基醚、三乙二醇二甲基醚、苯甲醚和叔丁基甲基醚。在一些實施例中，非質子性溶劑為丙酮。在一些實施例中，非質子性溶劑為乙酸乙酯。在一些實施例中，非質子性溶劑為乙腈。

【0112】在一些實施例中，該適宜溶劑包含質子性溶劑。在一些實施例中，該質子性溶劑包含選自以下之至少一種溶劑：水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二甘醇、1-、2-或3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二甘醇單甲醚、二甘醇單乙醚、環己醇、苯甲醇、苯酚、及甘油。在一些實施例中，該質子性溶劑包含2-丙醇和水的混合物。

【0113】在一些實施例中，該適宜溶劑為單一溶劑。在一些實施例中，該溶劑為溶劑混合物。在一些實施例中，該適宜溶劑為質子性溶劑與非質子性溶劑的混合物。

【0114】在某些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽在製備之後被分離。化合物1半檸檬酸鹽之分離，可使用如過濾、傾析、離心或任何其他合適的分離技術或技術的方法來完成。

【0115】在某些實施例中，經分離後的化合物1半檸檬酸鹽選擇性地用液體，例如反溶劑、乙腈、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、甲乙酮、丙酮、四氫呋喃或它們的混合物來洗滌。

【0116】在一些實施例中，以上實施例製備之化合物1之半檸檬酸鹽實質上是純的。舉例而言，在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽之化學純度為至少約99.9%、約99.8%、約99.7%、約99.6%、約99.5%、約99.4%、約99.3%、約99.2%、約99.1%、約99.0%、約98%、約97%、約96 %，或約 95%的純度。化學純度可使用熟習此項技術者已知的方法測定(例如，使用適宜溶劑及偵測210 nm波長管柱的HPLC層析法)。在一些實施例中，實質上的純度基於重量百分比而測定。在一些實施例中，實質上的純度基於曲線下面積而測定。

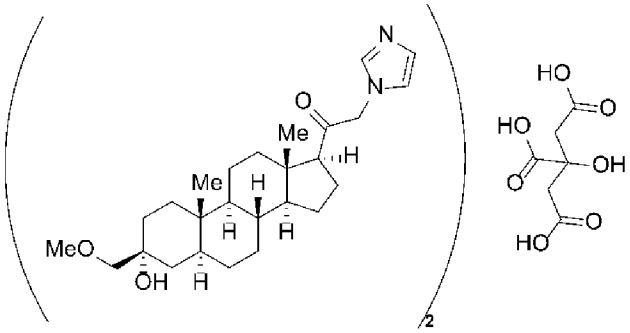
【0117】在一些實施例中，以上實施例製備之化合物1之半檸檬酸鹽為結晶。在某些實施例中，由上述實施例製備之化合物1之結晶半檸檬酸鹽為實質上純的。舉例而言，在一些實施例中，化合物1之結晶半檸檬酸鹽的多晶型純度為至少約約99.9%、約99.8%、約99.7%、約99.6%、約99.5%、約99.4%、約99.3% , 約 99.2%, 約 99.1%, 約 99.0%, 約 98%, 約 97%, 約 96%, 約 95%, 約 94%, 約 93%, 約 92%, 約 91%, 約 90%, 約 85%、約80%、約75%、約70%、約65%、約60%、約55%或約50%的純度。可以使用熟習此項技術者已知的方法來測定多晶型物的純度(包括，除其他外，X射線粉末晶體學，如Shah, B.等人，Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in

pharmaceutical solids, J. Pharm. Sci. 2006, 95(8)，第1641-1665頁中所述，其通過引用整體併入本文)。

【0118】在一些實施例中，與化合物1游離鹼初始材料的差向異構體純度相比，透過上述實施例製備的化合物1的半檸檬酸鹽在一個或多個位置上富含差向異構體。例如，在一些實施方案中，化合物1的半檸檬酸鹽可包含至少約8:1、約9:1、約10:1、約11:1、約12:1、約13:1、約14:1、約15:1或約20:1之化合物1 17-β:17α 差向異構體。在一些實施例中，化合物1的半檸檬酸鹽可包含至少約8:1、約9:1、約10:1、約11:1、約12:1、約13:1、約14:1、約15:1或約20:1之化合物1的3α-羥基:3β-羥基。在其他實施例中，藉由本文中描述之方法製備之化合物1之半檸檬酸鹽的差向異構體純度，與化合物1游離鹼初始材料的差向異構體純度實質上相同。

IV. 醫藥組合物

【0119】在一態樣中，本揭露提供了一種醫藥組合物，其包含如本文所揭露之具有下式之化合物1之半檸檬酸鹽：

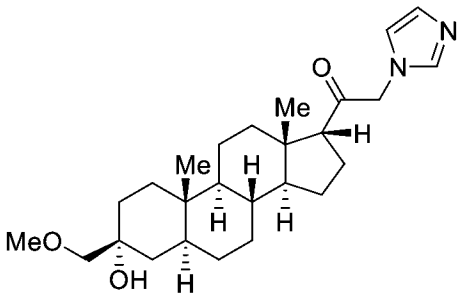


及醫藥學上可接受的賦形劑。在一些實施例中，組合物實質上不含化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有小於約 15 重量%、小於約 14 重量%、小於約 13 重量%、小於約 12 重量%、小於約 11 重量%、小於約 10 重量%、小於約 9 重量%、小於約 8 重量%、小於約 7 重量%、小於約 6 重量%、小於約 5 重量%、小於約 4 重量%、小於約 3 重量%、小於約 2 重量%、小於約 1 重量%或小於約 0.5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有小於約 5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有小於

約 1 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有小於約0.5%重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有不超過約1%、不超過約 0.9%、不超過約 0.8%、不超過約 0.7%、不超過約 0.6%、不超過約 0.5%、不超過約 0.4%、不超過約 0.3%、不超過約 0.2%、或不超過約 0.1重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有不超過約 0.2%重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，組合物含有不超過約 0.1重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。

【0120】在一些實施例中，組合物中化合物1的半檸檬酸鹽的化學純度為至少約99%、至少約98.0%、至少約97.0%、至少約96.0%、至少約95.0%、在組合物儲存於約40°C和約75%相對濕度約六個月後，透過HPLC分析測定至少約94.0%、至少約93.0%、至少約92.0%、至少約91.0%或至少約90.0%的純度。在一些實施例中，在組合物儲存於約40°C和約75%相對濕度約六個月後，透過HPLC分析測定，組合物中化合物1之半檸檬酸鹽之化學純度至少約98.0%。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為本文所揭露之結晶型I。

【0121】在一些實施例中，在組合物儲存於約40°C和約75%相對濕度約六個月後，組合物包含不超過約1重量%、不超過約0.9重量%、不超過約0.8重量%、不超過約0.7重量%、不超過約0.6重量%、不超過約0.5重量%、不超過0.45重量%、不超過約0.4重量%、不超過約0.35重量%、不超過約0.3重量%、不超過約0.25重量%、不超過約0.2重量%、不超過約0.15重量%、或不超過約0.1重量%的化合物1之C-17差向異構物。在一些實施例中，在組合物儲存於約40°C和約75%相對濕度約六個月後，包含不超過約0.5重量%的化合物1之C-17差向異構物。化合物1之C-17差向異構物由下式描述：



。

【0122】在本揭露之一些實施例中，本文所揭露之組合物中的化合物1半檸檬酸鹽為通道水合物。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽的含水量為約0重量%至約5重量%，例如約0重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%、約4.75重量%或約5重量%。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽的含水量為約5重量%。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽之含水量小於約5重量%、小於約4重量%、小於約3重量%、小於約2重量%或小於約1重量%。在本揭露的一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為倍半水合物。

【0123】在本揭露之一些實施例中，本文所揭露組合物中的化合物1半檸檬酸鹽在室溫及約20-90%相對濕度下的含水量為約2重量%與4重量%之間，諸如約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%或約4重量%的含水量。在本揭露之一些實施例中，該化合物1半檸檬酸鹽在40°C及相對濕度約20-90%下的含水量為約3重量%與5重量%之間，諸如約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%或約5重量%的含水量。

【0124】本文所揭露之組合物可藉由任何適當的途徑投與，包括但不限於經口、非經腸、經直腸、外用及局部。組合物可呈液體、半液體或固體形式，且可使用熟習此項技術者已知的方法，以適合各種投與途徑的方式配製。

【0125】在一些實施例中，本揭露之組合物係配製用於口服給藥。口服給藥的劑型包括例如固體劑型(例如錠劑、膠囊、丸劑、顆粒劑等)和液體劑型(例如口服溶液、口服懸浮液、糖漿等)。在一些實施例中，本揭露之組合物係配製成錠劑的形式。

【0126】在一些實施例中，本揭露之醫藥組合物係包含治療有效量的化合物1之半檸檬酸鹽或其溶劑及醫藥學上可接受的賦形劑。在某些實施例中，該醫藥組合物包含有效劑量的化合物1之半檸檬酸鹽。在某些實施例中，醫藥組合物包含治療有效量的化合物1之半檸檬酸鹽。在某些實施例中，醫藥組合物包含預

【0127】在一些實施例中，本揭露之醫藥組合物包含化合物1之半檸檬酸鹽結晶型IA。在一些實施例中，本揭露之醫藥組合物包含化合物1之半檸檬酸鹽結晶型IB。在一些實施例中，本揭露之醫藥組合物包含化合物1之半檸檬酸鹽結晶型IA與結晶型IB之混合物。在某些實施例中，組合物中的化合物1之半檸檬酸鹽結晶型IB的含量大於結晶型IA。

【0128】本揭露提供了醫藥組合物，包含化合物1之半檸檬酸鹽和一種或多種醫藥學上可接受的賦形劑或載體，包括惰性固體稀釋劑和填充劑，稀釋劑，包括無菌水溶液和各種有機溶劑，滲透增強劑、助溶劑和佐劑。醫藥組合物可單獨投與或與其他治療劑組合投與。此類組合物以醫藥技術中所熟知的方式製備(參見，例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace出版公司, Philadelphia, Pa. 第17版(1985)；及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker公司，第3版(G. S. Banker & C. T. Rhodes編)。

【0129】本揭露之醫藥組合物可藉由投與具有類似效用的任何可接受的給藥方式，以單一劑量或多劑量投與，例如，在通過引用併入本文的那些專利和專利申請中描述的，包括直腸、口腔、鼻內和經皮路徑，通過動脈內注射、靜脈內、腹膜內、腸胃外、肌肉內、皮下、口服、局部、作為吸入劑，或通過浸染或塗層的裝置，例如支架，或動脈插入的圓柱形聚合物。

【0130】根據本揭露，口服給藥為投與化合物的較佳途徑。可經由膠囊或腸溶錠等投與。在製備包括至少一種本文所述化合物的醫藥組合物時，活性成分通常由賦形劑稀釋，及/或以膠囊、藥囊、紙或其他容器形式密封於此類容器中。當賦形劑作為稀釋劑時，可呈現固體、半固體或液體材料(如上所述)形式，其充當活性成分之媒介、載體或介質。因此，組合物可以是錠劑、丸劑、粉末、喉片、藥囊、扁膠囊、酏劑、懸浮液、乳化液、溶液、糖漿、氣溶膠（為固體或溶於液體介質）、軟膏的形式，例如，最多約10重量%的活性化合物、軟和硬明膠膠囊、無菌注射溶液和無菌包裝粉末。

【0131】一些合適的賦形劑例子，包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素、無菌水、糖漿和甲基纖維素。製劑可另外包括潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鎂和礦物油；潤濕劑；乳化劑和懸浮劑；防腐劑，例如羥基苯甲酸甲酯和羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；和調味劑。

【0132】本揭露之組合物可經調配以在投與患者之後提供化合物1之半檸檬酸鹽的快速、持續或延遲釋放。用於口服給藥的控制釋放藥物傳遞系統，包括滲透壓幫浦系統和含有聚合物塗層的儲庫或藥物-聚合物基質製劑的溶解系統。控制釋放系統的實例在美國專利 第3,845,770號；4,326,525號；4,902,514號；及5,616,345號。

【0133】組合物較佳地係以單位劑型配製。術語「單位劑型」是指適合於人類個體及其他哺乳動物的物理離散單位，每個單位含有預定量的活性物質，經計算可產生所需的治療效果，並與合適的醫藥賦形劑（例如， 錠劑、膠囊或安瓿）。化合物一般以醫藥有效劑量投與。

【0134】較佳地，對於口服給藥，每個劑量單位（例如，錠劑）含有約5毫克至約120毫克的化合物1的半檸檬酸鹽。在一些實施例中，每個劑量單位（例如，錠劑）含有約5毫克、約10毫克、約15毫克、約20毫克、約25毫克、約30毫克、約35毫克、約40毫克、約45毫克、約50毫克、約55毫克、約60毫

克、約65毫克、約70毫克、約75毫克、約80毫克、約85毫克、約90毫克、約95毫克、約100毫克、約105毫克、約110毫克、約115毫克或約120毫克的化合物1半檸檬酸鹽。

【0135】在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽在口服劑型（例如，錠劑）中，含有約20重量%至約40重量%。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽在口服劑型（例如，錠劑）中，含有約25重量%至約35重量%。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽在口服劑型（例如，錠劑）中，含有約20重量%至約25重量%(例如，約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%或約25重量%)。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽在口服劑型（例如，錠劑）中，含有約25重量%至約30重量%(例如，約25重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%或約30重量%)。

【0136】為了製備固體組合物如錠劑，將主要活性成分與藥物賦形劑混合，以形成含有化合物1之半檸檬酸鹽的均勻混合物的固體預製劑組合物。當將這些預製劑組合物稱為均質時，是指活性成分均勻地分散在整個組合物中，使得組合物可以容易地細分成，同樣有效的單位劑型，例如，片劑、丸劑和膠囊。

【0137】包含如本文所揭露的化合物的錠劑或丸劑，可以以膜衣或其他方式複合以提供具有延長作用優點的劑型，或保護免受胃的酸性環境所影響。例如，錠劑或丸劑可以包含內部劑型和外部劑型成分，為後者包覆前者的形式。這兩種成分可以被腸溶層隔開，腸溶層用於防止在胃中崩解，並使內部成分完整地進入十二指腸或延遲釋放。多種材料可用於此類腸溶層或包衣，此類材料包括多種酸性高分子，以及酸性高分子與如蟲膠、鯨蠟硬脂醇和乙酸纖維素等材料的混合物。

【0138】化合物1之鹽類，包括如化合物1之單檸檬酸鹽可具有黏性，因此可能不易於開發口服製劑的組合物。化合物1之鹽類結晶型可能容易沾黏於金屬表面，這可能是擴大製程的重大問題。為了克服此問題，通常需有大量潤

滑劑(例如硬脂酸鎂)來開發製劑。已發現，相較於化合物1的其他鹽類結晶型包括單檸檬酸鹽結晶型，化合物1之半檸檬酸鹽的黏著度顯著降低。因此，組合物中之潤滑劑(例如硬脂酸鎂)使用量可以顯著減少。重要的是，已發現硬脂酸鎂會降低化合物1的化學穩定性，尤其當大量存在於組合物時。具體而言，包含化合物1或其醫藥學上可接受鹽類的錠劑中，較大量的潤滑劑(例如硬脂酸鎂)可能會增加儲存時C17-差向異構物的形成。舉例而言，如**圖26**所示，硬脂酸鎂似乎在化合物1單檸檬酸鹽錠劑的C17差向異構物形成中扮演重要的角色。因此，減少與化合物1之半檸檬酸鹽相容的硬脂酸鎂量，可以降低不良的雜質(如C-17差向異構物)形成。

【0139】 此外，降低硬脂酸鎂含量，使得製備錠劑所需的壓縮力降低。高壓縮力通常會導致錠劑的孔隙率降低，進而減緩錠劑崩解和可能的溶解。

【0140】 在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約4重量%，諸如小於約3.75重量%、小於約3.5重量%或小於約3.25重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約3重量%，諸如小於約2.75重量%、小於約2.5重量%或小於約2.25重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約2重量%，諸如小於約1.75重量%、小於約1.5重量%或小於約1.25重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約1.5%重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約1重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於約2重量%至約4重量%。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的潤滑劑百分比小於

約1.5重量%至約3重量%。可根據本揭露使用的特定潤滑劑的實例包括，但不限於，硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸、滑石、二氧化矽和脂肪（例如植物脂）。在一些實施例中，本文所揭露的醫藥組合物中潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0141】在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約4重量%。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約3重量%。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約2.5重量%。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約2.2重量%。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約2重量%，諸如小於約1.75重量%、小於約1.5重量%或小於約1.25重量%。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約1重量%。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約0.5重量%至約4重量%的硬脂酸鎂。在其他實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的醫藥組合物，其中該醫藥組合物中的硬脂酸鎂百分比小於約1重量%。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約0.5重量%至約3重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約0.5重量%至約2重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約0.5重量%至約3重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約1重量%至約3重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約1重量%至約2重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，該醫藥組合物包含約1重量%至約1.5重量%的硬脂酸鎂。

【0142】在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及硬脂酸鎂之醫藥組合物，其中該組合物包含約20重量%至約30重量%(例如，約20

重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%或約30重量%)的化合物1之半檸檬酸鹽和約1重量%至約3重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20重量%至約30重量%(例如約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%或約30重量%)的化合物1之半檸檬酸鹽及約1重量%至約2重量%之硬脂酸鎂。在一些實施例中，醫藥組合物包含約20重量%至約30重量%(例如約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%或約30重量%)的化合物1之半檸檬酸鹽及約1重量%至約1.5重量%之硬脂酸鎂。

【0143】 在前述實施例中，潤滑劑(例如硬脂酸鎂)的重量百分比表示醫藥組合物(例如錠劑)中硬脂酸鎂的總量。在一些實施例中，錠劑中的潤滑劑(例如硬脂酸鎂)可以分為在顆粒內部與顆粒外部。舉例而言，在一些實施例中，其中錠劑包含總共約2重量%的硬脂酸鎂，該錠劑的顆粒內部包含約0.5重量%的硬脂酸鎂，且該錠劑的顆粒外部包含約1.5重量%的硬脂酸鎂。在一些實施例中，當錠劑包含總計約2重量%的硬脂酸鎂時，錠劑的顆粒內部包含約1重量%的硬脂酸鎂，且錠劑的顆粒外部包含約1重量%的硬脂酸鎂。在某些實施例中，錠劑的顆粒內部包含不超過1重量%的硬脂酸鎂(例如約0.25%重量%、約0.5重量%、約0.75重量%或約1重量%)。在一些實施例中，劑的顆粒內部包含約0.5重量%至約1重量%的硬脂酸鎂(例如約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%或約1重量%)。

【0144】 在某些實施例中，如本文所述包含化合物1之檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的錠劑，在約40°C及約75%相對濕度下儲存錠劑約6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含小於約3重量%的C17差向異構物。在某些實施例中，如本文所述包含化合物1之檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的錠劑，在約40°C及約75%相對濕度下儲存錠劑約6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，

可包含小於約2重量%的C17差向異構物。在某些實施例中，如本文所述包含化合物1之檸檬酸鹽及硬脂酸鎂的錠劑，在約40°C及約75%相對濕度下儲存錠劑約6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含小於約1重量%的C17差向異構物。在一些實施例中，錠劑在約40°C及約75%相對濕度下儲存6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含小於約0.75重量%的C17差向異構物。在其他實施例中，錠劑在約40°C及約75%相對濕度下儲存6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含小於約0.5重量%的C17差向異構物。在其他實施例中，錠劑在約40°C及約75%相對濕度下儲存6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含小於約0.25重量%的C17差向異構物。在其他實施例中，錠劑在約40°C及約75%相對濕度下儲存6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含約0.25重量%至1重量%的C17差向異構物。在其他實施例中，錠劑在約40°C及約75%相對濕度下儲存6個月後，以該化合物1之半檸檬酸鹽的總重量計，可包含約0.5重量%至1重量%的C17差向異構物。在某些實施例中，該錠劑儲存在有乾燥劑的環境中。在某些實施例中，該錠劑儲存在無乾燥劑的環境中。存在於錠製劑中的差向異構物百分比可以會隨著劑量而有所不同，使得較低劑量的劑型可以比較高劑量的劑型具有更高的差向異構物百分比。

【0145】 本揭露之醫藥組合物(例如，錠劑)也可包含一種或多種崩解劑。合適的崩解劑可包括但不限於聚乙烯聚吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素鈉、低取代羥丙基纖維素、羧甲基澱粉鈉和澱粉。在一些實施例中，崩解劑為聚乙烯聚吡咯烷酮。在一些實施例中，崩解劑(例如，聚乙烯聚吡咯烷酮)在於醫藥組合物的含量約1.5重量%至約10重量%。在一些實施例中，崩解劑(例如，聚乙烯聚吡咯烷酮)在於醫藥組合物的含量約3重量%至約8重量%(例如約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%或約8重量%)。在一些實施例中，醫藥組合物包含顆粒內部和顆粒外部，且崩解劑（例如，聚乙烯聚吡咯烷酮）在

於醫藥組合物的顆粒內部和/或顆粒內部的含量約2重量%至4重量%(例如，約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%或約4重量%)。

【0146】已發現包含除了化合物1之半檸檬酸鹽以外的鹽形式(例如單檸檬酸鹽形式)的錠劑，即使存在足夠量的崩解劑，在攝取後具有延長的崩解速率，這會對溶解和化合物1的吸收速率產生不利影響。不受任何理論的限制，咸信不良崩解速率是由於化合物的黏著性及/或吸濕性，這些特性可能阻礙有效崩解。最後需要更高含量的潤滑劑（例如硬脂酸鎂）來對抗化合物的黏著性及/或吸濕性，這也對崩解時間產生不利影響。另一方面，化合物1的半檸檬酸鹽從包含一種或多種崩解劑（例如，聚乙烯聚吡咯烷酮）的錠劑中快速崩解。

【0147】在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包括化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約3分鐘(參見實例12)。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約2.5分鐘。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約2分鐘。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約1.5分鐘。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約1.5分鐘至約3分鐘。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約2分鐘至約3分鐘。在一些實施例中，當根據美國藥典(USP)第<701>章中描述的方法進行崩解測試時，包含化合物1之半檸檬酸鹽的醫藥組合物（例如，錠劑）的崩解時間小於約2分鐘至約2.5分鐘。在本文所述

的所有實施例中，美國藥典(USP)第<701>章中規定的無盤崩解測試是指美國藥典(USP)第<701>章發佈於2019年4月26日，目標官方日期為2020年5月1日。

【0148】 根據本揭露所形成的錠劑具有適用於放大製程的拉伸強度。在一些實施例中，本揭露提供了包含化合物1之半檸檬酸鹽及潤滑劑（例如，硬脂酸鎂）的錠劑，其中該錠劑的拉伸強度為至少約1.7 兆帕斯卡(MPa)。在一些實施例中，錠劑的拉伸強度為約1.7 MPa至約4.5 MPa。在一些實施例中，錠劑的拉伸強度為約1.7 MPa至約3.5 MPa。在一些實施例中，錠劑的拉伸強度為約2.0 MPa至約3.0 MPa。

【0149】 在一些實施例中，本文所揭露之錠劑包含化合物1之半檸檬酸鹽、硬脂酸鎂及聚乙烯聚吡咯烷酮約10毫克、約20毫克或約40毫克。錠劑中化合物1半檸檬酸鹽的重量應理解為是指游離鹼當量。在一些實施例中，組合物(例如，錠劑)包含化合物1半檸檬酸鹽、微晶纖維素、乳糖單水合物、聚乙烯聚吡咯烷酮、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，錠劑包含以下成分：

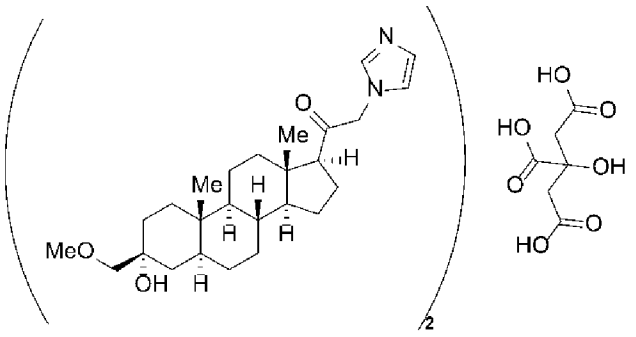
編號	成分	% w/w		
		10 毫克藥錠 [a]	**20 毫克藥錠** [b]	**40 毫克錠劑** [b]
錠劑核心				
	化合物 1 半檸檬酸鹽	12.24	24.48	24.48
	微晶纖維素	18.00	15.00	15.00
	乳糖單水合物	58.76	49.52	49.52
	聚乙烯聚吡咯烷酮	7.00	7.00	7.00
	膠態二氧化矽	2.00	2.00	2.00
	硬脂酸鎂	2.00	2.00	2.00
	總計	100	100	100
塗層錠劑				

[a] 等同於每錠 10.0 毫克化合物 1 游離鹼。
[b] 等同於每錠 20.0 毫克化合物 1 游離鹼。
[c] 等同於每錠 40.0 毫克化合物 1 游離鹼。

V. 使用方法

【0150】在一態樣中，本揭露提供了在有需要的受試者中治療疾病或病症的方法，包括投與受試者治療有效量，如本文所揭露的化合物1之半檸檬酸鹽或其組合物。

【0151】在一些實施例中，本文所揭露之方法中使用的化合物1之半檸檬酸鹽是實質上純的化合物1的半檸檬酸鹽，具有下式：



。

在一些實施例中，本文所揭露之方法中使用的化合物 1 半檸檬酸鹽實質上不含化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 半檸檬酸鹽包含小於約 15 重量%、小於約 14 重量%、小於約 13 重量%、小於約 12 重量%、小於約 11 重量%、小於約 10 重量%、小於約 9 重量%、小於約 8 重量%、小於約 7 重量%、小於約 6 重量%、小於約 5 重量%、小於約 4 重量%、小於約 3 重量%、小於約 2 重量%、小於約 1 重量%或小於約 0.5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 4 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 3 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 2 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 1 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有小於約 0.5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 半檸檬酸鹽含有不超過約 1 重量%、不超過約 0.9 重量%、不超過約 0.8 重量%、不超過約 0.7 重量%、不超過約 0.6 重量%、不超過約 0.5 重量%、不超過約 0.4 重量%、不

超過約 0.3 重量%、不超過約 0.2 重量%或不超過約 0.1 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 檸檬酸鹽含有不超過約 0.2 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物 1 之單檸檬酸鹽為結晶型。在一些實施例中，半檸檬酸鹽實質上不含化合物 1 之單檸檬酸鹽結晶型 A。

【0152】 在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽為水合物，諸如通道水合物。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽的含水量為約0重量%至約5重量%，例如約0重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%、約4.75重量%或約5重量%。在一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽的含水量為約5重量%。在本揭露的一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為倍半水合物。

【0153】 在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽在室溫和約20-90%相對濕度下的含水量為約2重量%與約4重量%之間，諸如約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%、約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%或約4重量%的含水量。在本揭露的一些實施例中，化合物1半檸檬酸鹽在約40 °C和20-90%相對濕度下的含水量為約3重量%與約5重量%之間，諸如約3重量%、約3.25重量%、約3.5重量%、約3.75重量%、約4重量%、約4.25重量%、約4.5重量%、約4.75重量%或約5重量%的含水量。

【0154】 在本揭露的一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為結晶型。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為如本文所揭露的結晶型I。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為結晶型IA，且在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽為結晶型IB。

【0155】 在一些實施例中，可藉由本文所揭露之方法治療疾病或病狀，包括但不限於憂鬱症(包括難治型憂鬱症及產後憂鬱症)、重度憂鬱症、躁鬱症、癲癇及焦慮症。在一些實施例中，疾病或病狀為憂鬱症。在一些實施例

中，疾病或病狀為難治型憂鬱症。在一些實施例中，疾病或病狀為產後憂鬱症。在一些實施例中，疾病或病狀為重度憂鬱症。在一些實施例中，疾病或病狀為躁鬱症。在一些實施例中，疾病或病狀為癲癇。在一些實施例中，疾病或病狀為焦慮症。

【0156】用化合物1及其鹽治療此類疾病之方法揭露於如US2020/0323823及WO2020/180955中，皆透過引用整體併入本文。

VI. 製造物品

【0157】本文還提供了製品，其中製品包含在合適包裝中如本文所述的化合物1的實質上純的半檸檬酸鹽。在一些實施例中，化合物1的半檸檬酸鹽被配製用於口服遞送。在一些實施例中，化合物1之半檸檬酸鹽被配製成錠劑。在前述的一些實施例中，製品進一步包含乾燥劑。在一些實施例中，包裝為乾燥瓶。在一些實施例中，包裝為乾燥泡殼。

【0158】本揭露進一步提供用於進行本文所揭露之方法的套組。套組可包含如本文所述於適當包裝中的化合物1的實質上純的半檸檬酸鹽。在一些實施例中，套組進一步包含乾燥劑。在一些實施例中，包裝為乾燥瓶。在一些實施例中，包裝為乾燥泡殼。在一些實施例中，該套組進一步包括如本文所述的化合物1實質純半水酸鹽之標籤及/或說明，用於治療本文所述的疾病或病症。在一些實施例中，套組可包含化合物之單位劑型。

實例

【0159】本揭露係透過參考以下實例進一步說明。然而，應注意這些實例與上述實施例一樣，是說明性的，不應解釋為以任何方式限製本揭露的範圍。

【0160】「EtOAc」是指乙酸乙酯。「(m)DSC」是指(調整後的)差示掃描量熱法。「ACN」是指乙腈。「AR」是指分析上純的。「DCM」是指二氯甲烷。「DMF」是指二甲基甲醯胺。「DMSO」是指二甲亞碸。「DI」是指經蒸

餾的。「DSC」是指差示掃描量熱法。「DVS」是指動態水分吸附法。「e.q.」是指等效物。「EtOH」是指乙醇。「FaSSIF」是指空腹狀態模擬的腸液。「FeSSIF」是指進食狀態模擬的腸液。「H-NMR」是指質子核磁共振。「IPA」是指異丙醇。「IPAC」是指乙酸乙酯。「IPE」是指異丙醚。「LC」是指低結晶度。「MEK」是指丁酮。「MeOH」是指甲醇。「MIBK」是指甲基異丁酮。「MTBE」是指甲基第三丁基醚。「NMR」是指核磁共振。「PLM」是指偏光顯微鏡。「RH」是指相對濕度。「RRT」是指相對保留時間。「RT」是指室溫。「RT(min)」是指保留時間。「SGF」是指模擬的胃液。「TGA」是指熱重分析。「THF」是指四氫呋喃。「UPLC」是指超高效液相層析法。「XRPD」是指X射線粉末繞射儀或X射線粉末繞射。

[0161] 在一些實例中，本文所述的化合物1半檸檬酸鹽(或半檸檬酸鹽的結晶型)中的化合物1與檸檬酸的比率，藉由離子層析法(IC)測定，使用方法如下：25微升將10.0微克/毫升的樣品或標準品以1.0毫升/分鐘的流速注入Dionex IonPac AG18管柱，並透過Thermo ICS-2100電導度偵測器進行檢測。ASRS-4mm抑制器設定為38mA且管柱溫度為30°C。溶析層析為15 mM KOH，總運行時間為20分鐘。

[0162] X射線粉末繞射法使用Panalytical X'Pert Powder XRPD在Si零背景盤上進行。使用X'Pert HighScore進行分析，以及使用XPert DataViewer製圖。資料收集的X射線粉末繞射參數如下：

	反射模式的參數
X射線波長	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426
X光管設定	Kα 2/Kα 1 強度比：0.50
發散狹縫	45 kV, 40 mA
掃描模式	自動
掃描範圍(2θ)	連續
單步大小(2θ)	3°-40°
掃描速度(°/s)	0.0131
實驗時間	0.16
	~4 分鐘

[0163] 單晶X射線分析如下進行。將所選的晶體浸入MiTeGen LV5油性低溫，並以隨機方向安裝在紫膚薄膜MiTeGen冷凍環上，然後冷於173K的Oxford Cryostream 800液態氮流中。在Bruker D8 VENTURE上測量X光強度數據(μS microfocusX射線源，Cu Kα, λ = 1.54178Å, PHOTON CMOS偵測器)繞射儀。收集策略由Bruker Apex III軟體優化，粗架與Bruker SAINT軟體套件整合。使用多掃描法(SADABS)數據對吸收效應進行了校正。使用SHELX軟體套件獲得結構精確化和解決方案，並使用PLATON軟體套件進行補充數據分析。使用Mercury軟體製圖。

[0164] 偏光顯微鏡(PLM)的照片是在室溫下，使用Nikon DS-Fi2有色式顯微鏡拍攝。

[0165] 使用TA Instruments的TA Discovery 550收集熱重分析數據。使用鎳參考標準校正熱重分析。差示掃描量熱法是使用TA Instruments的TA Q2000 DSC。差示掃描量熱法用銦參考標準校正。使用TA Universal Analysis軟體進行數據分析。用於數據收集的參數如下：

參數	TGA	DSC
方法	線性	線性
樣品盤	鋁盒，開放式	鋁，開放式盤
加熱速率	10°C/分鐘	25°C – 所需溫度
程序	RT – 300 °C	10°C/分鐘
沖洗氣	N_2	N_2

[0166] 動態水分吸附法透過表面測量系統(SMS)DVS Intrinsic測量。動態水分吸附法數據收集的參數如下：

參數	數值
溫度	25 °C
樣本品	10-20 mg
氣體與流速	N_2，200 毫升/分鐘
dm/dt	0.002%/分鐘
最小 dm/dt 穩定持續時間	10 分鐘
最大平衡時間	180 分鐘
相對濕度範圍	40%RH-95%RH-0%RH-95%RH
相對濕度級距大小	10% (40%RH-95%RH-0%RH-95%RH)

〔0167〕 在Bruker 500 MHz磁鐵上收集^{1}H-NMR。如熟習此項技術者所認識到的，^{1}H-NMR共振的相對ppm偏移和積分值，可能根據各種樣品因素而變化，包括於d_6-DMSO中的含水量、樣品中的離子濃度等。因此，以下實施例中報告的^{1}H-NMR值不應視為排除/或結晶型的特徵。

〔0168〕 透過Agilent 1290 UPLC(檢測波長：210 nm)以0.8毫升/分鐘的流速將0.5微升的樣品或標準品注入Waters Acquity UPLC Shield RP18管柱來收集超高壓液相分析儀數據。管柱用由0.1%H_3PO_4水溶液組成的移動相A來平衡。移動相B為乙腈(ACN)。溶析分析法程序如下，再平衡一分鐘後進行重新平衡，總運行時間為6分鐘：

時間(分鐘)	A(%)	B(%)
0	90	10
4	10	90
5	10	90

〔0169〕 本文所述的結晶型透過偏振光顯微鏡來定性。在一些實施例中，本文所述的結晶型表現出代表結晶度的雙折射性。

實例1：化合物1之半檸檬酸鹽

製備

〔0170〕 化合物1之半檸檬酸鹽可使用以下例示方法由化合物1來製備。

化合物 1 半檸檬酸鹽(結晶型 I)：

【0171】 在室溫下，製備化合物1單檸檬酸鹽(650g)的甲醇(1.95L)溶液。使用攪拌棒在3公升的錐形燒瓶中，完全溶解約需要5分鐘，得到淡黃色溶液。將水(7.8 L)加入配備有機械式攪拌器、添加漏斗及熱電偶的12公升圓底燒瓶。在約30分鐘內，透過添加漏斗加入化合物1單檸檬酸鹽甲醇溶液到攪拌中的水溶液，保持溫度在20-25˚C，在開始加入甲醇溶液後，半檸檬酸鹽幾乎立即開始沉澱。將懸浮液在20-25°C熟成約30分鐘。漿液通過具有中等孔隙率玻璃料的2公升布氏漏斗過濾。將收集的固體材料在過濾器上乾燥24小時。產率為約70%。

【0172】 所得固體確認為化合物1半檸檬酸鹽結晶型I。透過電位滴定法測定，化合物1與檸檬酸的比例為2:1。高濕度結晶型(結晶型IA)和低濕度結晶型(結晶型IB)的XPRD圖係分別顯示於**圖1**和**圖2**中；DSC和TGA係顯示於**圖3**中；而DVS係顯示於**圖4**中。

【0173】 化合物1半檸檬酸鹽結晶型I係經^{1}H-NMR在氘代DMSO中分析，得到以下化學位移：^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 68.5, 18.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.81 – 2.55 (m, 3H), 2.51 (d_6-DMSO), 2.06 (dd, *J* = 20.6, 10.9 Hz, 2H), 1.76 – 0.84 (m, 22H), 0.79 – 0.65 (m, 4H), 0.58 (s, 3H)。

化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 的 X 射線粉末繞射、熱重分析、差示掃描量熱法及動態水分吸附法的分析

【0174】 如**圖5**所示，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I具有薄片形態，易堆疊。結晶型I的熱重分析(**圖3**)指出在室溫和約100°C之間，重量損失為4.4%，表明為倍半水合物半檸檬酸鹽(即結晶型IA)。DSC顯示去溶劑化吸熱的初始溫度為26.0°C，波峰為65.2°C。與脫水相的熔化相關的第二個吸熱（初始溫度為121.5°C）（ΔH: 15.20 J/g)隨後是溫度繼續升高而快速分解(**圖3**)。因為脫水的起始溫度低，在室溫和40°C下測量DVS以預測40°C下結晶相的穩定度。在室溫

下，樣品在20%和80%相對濕度之間顯示出1.2%的吸水率，指出樣品有輕度的吸濕性。在95%至20%相對濕度之間觀察到1.5%的重量減少，在20%至0%相對濕度之間觀察到2.9%的重量減少，在整個循環中總計減少4.3%。隨著相對濕度的增加，這種損失似乎是完全可逆的。40°C動態水分吸附法顯示在20%至80%相對濕度下的吸水率為1.8%，在95%與20%相對濕度之間損失2.2%的水，在20%至0%相對濕度之間損失3.2%，總共損失5.4%。這種損失是完全可逆的。這表示化合物1半檸檬酸鹽結晶型I有輕度的吸濕性，並且晶格中的水比化合物1單檸檬酸鹽晶格中的水更鬆散地結合。在使用DVS測量吸濕性後，收集XRPD圖與原始材料比較，發現可以良好的對應到室溫樣本經DVS之後的溫度循環圖形(**圖6**)。在40°C測量的DVS循環顯示XRPD圖波峰在2θ值14°與18°之間有些微變化(**圖7**)。

化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 的單晶 X 射線結構

【0175】 適用於X射線繞射的化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的單晶，選自透過將水緩慢擴散到飽合甲醇溶液中產生的樣品。

【0176】 為了結構品質和最小化溶劑損失，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA的單晶結構是在-100°C下收集(**圖8**及**圖9**)。化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA在C2單斜空間群中結晶(*參見*表3)。晶胞中附帶的水分降低API-檸檬酸氫鍵形成的機會，減少了這些交互作用在結構中的影響。氫鍵結網絡難以完全地評估，因為兩種檸檬酸鹽的其中一種存在於對稱中心，而其本身並不對稱，產生一種不易被解析的無序形式。水分子未被解析的可能性使這更加複雜。該區域中的一些氧原子很容易區分為一部份的無序檸檬酸和溶劑。雖然API-檸檬酸鹽交互作用的數量少得多，但也更強，透過原子間距離測量，推斷接觸更可能是離子性，而不是靜電交互作用或凡得瓦力。

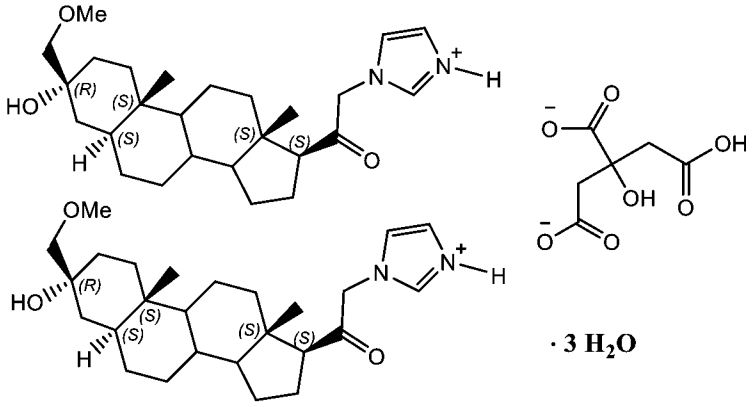
表 3. 化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 的結晶學細節。

經驗公式	$C_{74}H_{125}N_{12}O_{46}$		
式量	3246.85		
溫度	173(2) K		
波長	1.54178 Å		
晶系	單斜晶		
空間群	C2		
晶胞大小	a = 34.74(2) Å	α = 90°.	
	b = 8.3419(19) Å	β = 108.45(3)°.	
	c = 31.710(18) Å	γ = 90°.	
體積	8717(8) Å³		
Z	2		
密度(計算後)	1.237 Mg/m³		
吸收係數	0.781 mm⁻¹		
F(000)	3494		
結晶尺寸	0.697 x 0.360 x 0.004 mm³		
數據收集的 θ 範圍	2.681 to 68.780°.		
指數範圍	-42<= h<= 41, -10<= k<= 9, -38<= l<= 38		
反射集合	15787		
獨立反射	15782 [R(int) = 0.0770]		
θ 完整性 = 67.679°	99.9 %		
吸收校正	等晶物的半經驗法		
最大和最小穿透率	0.7531 及 0.6472		
細化方法	F^2全矩陣最小平方		
數據/限制/參數	15782 / 1 / 1066		
F^2適合度檢定	2.507		
最終 R 指數[I>2sigma(I)]	R1 = 0.1262, wR2 = 0.3404		
R 指數(所有數據)	R1 = 0.1473, wR2 = 0.3562		
絕對結構參數	0.18(9)		
吸光係數	n/a		
最大繞射峰及孔	2.802 和 -0.701 e.Å^{-3}		

實例 2：化合物 1 半檸檬酸鹽倍半水合物結晶型 IA 的 X 射線結晶學特徵

[0177] 若干溶液樣品(含有如丙酮、水、THF、2MeTHF等溶劑)交付進行單晶分析。在室溫下儲存幾天之後，觀測到在棒狀/長板狀晶體觀察到裂紋，並且在裂紋晶體表面還觀察到小結晶顆粒的生成。藉由加熱溶液樣品後，自然冷卻至室溫進行再結晶，即可形成具有良好X射線繞射品質的大單晶體。在223K和173K下進行數據收集，其中結晶使用低溫繞射控溫系統來降低晶體衰減。在若干新鮮製備的晶體上收集資料集，這些晶體一致地給出相同的晶胞參數，但檸檬酸的晶體結構在此數據集中沒有被解析。篩選晶體的制產物在分解從含水丙酮中分離出的化合物1純結晶型的晶體結構。

【0178】 化合物半檸檬酸鹽倍半水合物(即結晶型IA)的晶體結構，是從甲醇水溶液中生成的塊狀晶體中解析出來的。該結構先在C2空間群中得到解決和部分精確化；然而，由於在解析高度複雜無序的檸檬酸額外困難，該結構隨後在P1空間群中得到解決和精確化。



化合物 1 半檸檬酸倍半水合物

$C_{26}H_{40}N_2O_3 \cdot 0.5C_6H_8O_7 \cdot 1.5H_2O$

551.71 克/莫耳

實例 3：化合物 1 之半檸檬酸鹽在各種相對濕度程度下的 XRPD 分析

【0179】 在90%相對濕度、80%相對濕度、30%相對濕度、20%相對濕度、10%相對濕度及5%相對濕度下，收集化合物1半檸檬酸鹽結晶型I的X射線粉末繞射數據(**表4**)。

【0180】 該圖案顯示該系統從90%到30%相對濕度保持不變，但顯示從30%到20%的變化持續到5%相對濕度(**圖10**)。這些結果指出在90%至30%相對濕度下，低於30%的化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA通道水合物變換為化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB通道水合物。為便於比較，**圖10**也顯示了化合物1單檸檬酸無水物(「結晶型IV」)、化合物1單檸檬酸鹽(「結晶型A；風乾」)、從甲醇及水再結晶之化合物1半檸檬酸鹽(「結晶型I；MeOH/H_2O」)、及化合物1的游離鹼之XRPD圖。

【0181】 觀察到的偏移係與經DVS之後所觀察到XRPD偏移相似，如**圖6**及**圖7**所示。

實例 4：化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IA 和化合物 1 單檸檬酸鹽(結晶型 A)的 XRPD 圖比較

【0182】 化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA的晶體XRPD圖係顯示於**圖11**(中間圖案)中，與化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)(底部圖案)及化合物1單檸檬酸鹽無水物(「結晶型IV」)(上方圖案)之XRPD圖堆疊。比較每個XRPD圖後顯示，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA具有明顯和獨特的型態，容易與化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)和化合物1單檸檬酸鹽無水物區分開來。

實例 5：化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IA 和化合物 1 單檸檬酸鹽(結晶型 A)中氫鍵交互作用的比較

【0183】 化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA及化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)具有高度依賴氫鍵交互作用的立體構型。適當的氫鍵交互作用列於**表5**中(化合物1單檸檬酸鹽結晶型A)及**表6**(化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA)。化合物1單檸檬酸鹽(結晶型A)表現出一組非常獨特的分子間交互作用，在檸檬酸鹽的網絡中分離出兩個水分子，隨後在一個方向上與API分子形成氫鍵交互作用，同時在另一個方向上與檸檬酸陰離子之間形成直接交互作用。API作為這些檸檬酸-水組件之間的橋接基團，而形成二維假聚合物薄片 。相比之下，化合物1檸檬酸鹽結晶型IA中的氫鍵網絡主要為檸檬酸鹽陰離子與水分子之間的一組交互作用，但檸檬酸鹽陰離子本身在一個方向上形成假聚合物鏈。不同於化合物1單檸檬酸鹽結晶型A，化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA中的水分子與API分子自由交互作用。此外，化合物1單檸檬酸鹽結晶型A顯示一個檸檬酸與相鄰API分子之間可被視為離子交互作用的單組交互作用，而化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA中每一檸檬酸有兩組(在不對稱晶胞中，3個API比1.5個檸檬酸陰離子)。這說明了半檸檬酸的性質。水的交互作用明顯較不一致，而水-API氫鍵的存在消除了額外檸檬酸鹽-API交互作用的機會。然而，似乎檸檬酸陰離子在化合物1半檸檬酸Ｔ結晶型IA中位於一個特殊的位置，但與該位置的對稱性不匹配，導致明顯的無序。

因為它富含氫原子，在該區域產生了一定程度的不確定性，這可能歸因於檸檬酸的吸向，或溶解結晶基質的水分子。

實例 6：化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 及化合物 1 單檸檬酸鹽(結晶型 A)的穩定性比較

〔0184〕 如圖12所示，當使用相同製劑成分及製程而製錠劑劑型時，化合物1之半檸檬酸鹽儲存於密封瓶中1或2個月，產生的降解產物(即C17-雄向異構物)低於化合物1之單檸檬酸鹽，因此化學穩定性更高。

〔0185〕 還觀察到化合物1半檸檬酸鹽比化合物1單檸檬酸鹽更不易受到錠劑溶解減慢的影響(圖13及圖14)。在所有條件下(初始錠劑及錠劑儲存在開放盤40°C/75%相對濕度中，2週、1個月或2個月)，化合物1半檸檬酸鹽的酸化製劑隨時間釋放出的化合物1，比化合物1單檸檬酸鹽的相同酸化製劑釋放出的化合物1還要多。

實例 7：化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 穩定性評估

〔0186〕 化合物1半檸檬酸鹽結晶型的穩定性可根據為測試新藥和下文提到的製品，而制定的國際醫藥法規協合組織指南來評估。

試驗	儲存條件	最短時間段評估的時間
長期	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH 或 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12個月
中期	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	6個月
加速	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6個月

表 4. 化合物 1 半檸檬酸鹽(結晶型 I)在各種相對濕度程度下的 XRPD 數據。

	90%相對濕度		80%相對濕度		30%相對濕度		20%相對濕度		10%相對濕度		5%相對濕度	
編號	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]
1	5.25578	3897.915	5.25364	4082.398	5.266093	3657.605	5.375748	2361.765	5.386465	1968.416	5.401141	1688.551
2	8.776926	109.5061	8.056305	9.5159	8.756164	143.3484	8.165826	8.4159	5.610637	83.3197	8.323991	29.903
3	9.394155	3.8454	8.773242	138.8209	9.431435	14.841	8.395389	18.8985	8.287765	35.6705	9.762059	20.0433
4	10.55384	1936.461	10.55617	2094.083	10.57834	1882.741	9.784048	10.5572	10.83709	2907.168	10.86104	2676.698
5	10.82057	694.3102	10.83021	795.0296	10.85946	747.3224	10.81375	2776.144	11.20042	454.4205	11.25084	504.3272
6	11.45403	477.89	11.46409	575.6929	11.47348	600.7789	11.13311	469.2535	11.78885	239.9092	11.81664	207.7799
7	13.15718	944.378	11.90238	17.3905	13.19431	923.8081	11.74763	321.8161	12.22337	4.6549	13.62526	1716.723
8	13.46031	274.1543	13.15926	979.2921	13.47106	633.0511	13.52134	1787.245	13.57646	1761.133	14.49067	1805.433
9	14.44271	3395.246	13.46074	477.2969	14.46127	3188.636	14.43512	1542.191	14.45193	1832.73	14.83302	1092.784
10	15.13749	29.013	14.43999	3630.561	15.90281	8440.064	14.71641	953.4994	14.78283	1128.868	15.44259	859.3604
11	15.86345	7721.828	15.14585	34.5328	16.23391	823.5547	15.4736	656.6685	15.43224	766.2203	16.32522	10236.99
12	16.21107	1245.639	15.86629	9298.573	16.93713	2228.914	16.25521	10677.09	16.28978	10765.37	17.14861	3660.487
13	16.89059	2492.92	16.21048	632.8954	17.21175	3753.326	17.10802	3414.799	17.11187	3316.73	17.45461	2867.912
14	17.18388	3387.591	16.89491	2231.896	17.57132	562.1981	17.34248	2353.879	17.40949	2795.477	17.73467	237.1892
15	17.56941	528.7267	17.19055	3483.502	18.4912	73.2217	18.3154	54.8927	17.68377	271.0192	18.31781	42.7261
16	18.4523	57.5493	17.57398	506.5786	18.93487	33.288	18.893	29.1229	18.30946	63.5757	18.96523	32.9761
17	18.90822	14.8909	17.69523	330.4736	19.79427	172.4166	20.32552	10275.56	18.93132	39.5802	20.31092	9496.987
18	19.74767	138.5363	18.45297	62.9695	20.48044	11680.28	20.91095	4896.085	20.29402	11581.9	20.94755	4759.29
19	20.44583	10963.77	18.91175	26.196	20.95775	3910.216	21.7133	613.5786	20.91053	4857.332	21.94565	701.8529
20	20.91627	3515.663	19.78162	199.158	22.00052	36.3992	22.37064	53.0638	21.83584	752.9349	23.53577	590.8894
21	22.13471	23.5194	20.45234	12682.42	22.97318	1039.773	23.33327	893.6135	22.49741	23.7501	23.78408	85.9848
22	22.90237	993.2428	20.92265	3592.329	23.72271	159.0558	23.67968	101.5554	23.43324	962.284	24.45675	195.8492
23	23.67076	152.8218	21.89951	102.4172	24.18204	67.7551	24.30746	232.0618	23.72526	116.0355	25.4773	4269.918
24	24.12029	127.8292	22.91401	1023.459	24.62805	31.0077	24.81256	248.9079	24.42496	310.0784	26.37809	509.0292
25	25.45671	4453.208	23.65024	174.983	25.49959	4851.517	25.47541	5104.938	24.82337	341.4671	26.81156	587.1546
26	26.15485	246.4866	24.06997	145.7549	26.21774	414.1629	26.27661	216.8089	25.45332	4555.557	26.97866	574.6087
27	26.61792	451.9395	24.63344	37.1932	26.64808	392.8486	26.8532	1116.245	26.32945	481.1248	27.40378	868.4664
28	27.40742	525.1628	25.46223	4603.289	27.44674	565.1327	27.26723	882.5504	26.85587	1404.08	27.78476	247.1422
29	28.00035	11.8285	26.14945	309.7147	27.70352	164.6202	27.67652	260.4958	27.32787	1038.444	28.1297	69.6186

	90%相對濕度		80%相對濕度		30%相對濕度		20%相對濕度		10%相對濕度		5%相對濕度	
編號	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]	位置 [°2Th.]	面積 [cts*°2Th.]
30	28.53804	244.5173	26.62663	334.3533	27.99374	55.1947	28.69715	257.6613	27.70261	242.4791	28.7959	168.5303
31	29.41477	69.2903	27.41412	629.567	28.54171	234.9409	29.18789	17.0451	28.08986	62.7632	29.27839	16.222
32	29.79816	90.5917	27.66693	136.8292	29.18525	43.5986	30.13401	70.2304	28.76799	133.0645	30.30535	211.142
33	30.07974	380.799	28.00192	44.0067	29.57679	83.7045	30.49973	170.649	29.21218	34.9906	30.87199	302.5924
34	30.58038	90.3382	28.53867	315.8568	29.84152	34.5656	30.93054	887.7217	30.22927	234.4297	31.18179	187.8597
35	31.42192	274.1865	29.45239	101.1159	30.17733	456.2776	31.53406	198.3334	30.86095	509.4183	31.78271	297.2563
36	32.05774	220.9114	30.08549	379.0046	30.5437	115.6036	32.14749	58.9208	31.10324	236.3852	32.34203	75.2186
37	32.73671	12.7834	30.91577	13.5557	31.44589	239.0532	32.85396	349.2543	31.69981	261.9831	33.01845	467.8059
38	33.2967	154.3966	31.42107	309.643	32.11121	345.9201	33.76973	34.9405	32.28387	77.2013	33.90832	12.5301
39	34.12024	62.1183	32.04198	323.4128	33.35208	204.0598	34.33409	57.7399	32.92348	371.5478	34.70195	287.1756
40	34.79246	351.038	33.337	193.5834	34.10974	48.2761	34.72472	87.6282	33.98694	10.2039	35.38442	276.8927
41	35.95503	279.1031	34.0932	67.9349	34.91999	279.3274	35.46402	438.8012	34.36732	38.227	36.3065	294.3483
42	36.349	114.5345	34.78987	361.2348	35.52107	21.1928	36.25755	259.7429	34.664	170.1422	38.16241	80.2342
43	37.24761	45.3004	35.95896	276.0121	35.86875	331.8804	37.04583	21.5503	35.39156	467.8397		
44	38.10058	134.9359	36.37035	153.5554	36.02313	247.7466	37.68336	78.6212	35.70448	99.5928		
45	38.50546	114.1878	36.88341	16.1998	36.58399	137.4985	37.99438	120.2486	36.29356	267.6727		
46			37.15437	30.4599	37.006	32.4608	38.36948	14.7068	37.1244	17.4204		
47			38.08284	148.3765	37.61789	27.3213	38.97605	63.0784	37.73706	91.3297		
48			38.54368	155.6004	38.03393	112.1298			38.0881	154.3818		
49			39.61413	25.2194	38.59162	277.8933			39.14735	34.22		
50					39.71819	25.9034						

表 5. 化合物 1 半檸檬酸鹽(結晶型 A)中氫鍵交互作用距離。[1]

原子對 (檸檬酸1)	供體-受體距離 (Å)	原子對 (檸檬酸2)	供體-受體距離 (Å)
O104-O201	2.518	O114-O211	2.541
O105-O211	2.728	O115-O201	2.755
O102-O201	2.614	O112-O211	2.633
O101-O28	2.730	O101-O59	2.735
O101-N3	3.013	O111-N34	3.179
O102-N3	2.773	O112-N34	2.665
O107-O59	2.854	O117-O28	2.689
O201-O211	3.006		

[1] 1-99 之間的數字表示 API 分子中的原子，100-199 表示檸檬酸鹽分子中的原子，200+表示水分子中的原子。檸檬酸鹽-API 交互作用以粗體突出顯示。

表 6. 化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 之氫鍵交互作用距離 [1]

原子對 (檸檬酸1)	供體-受體距離 (Å)	原子對 (檸檬酸2)	供體-受體距離 (Å)
O104-O201	2.518	O114-O211	2.541
O105-O211	2.728	O115-O201	2.755
O102-O201	2.614	O112-O211	2.633
O101-O28	2.730	O101-O59	2.735
O101-N3	3.013	O111-N34	3.179
O102-N3	2.773	O112-N34	2.665
O107-O59	2.854	O117-O28	2.689
O201-O211	3.006		

[1] 1-99 之間的數字表示 API 分子中的原子，100-199 表示檸檬酸鹽分子中的原子，200+表示水分子中的原子。檸檬酸鹽-API 交互作用以粗體突出顯示。

實例 8：化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IA 與化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 IB 的轉換

[0187] 化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA如實例1製備。在過濾期間(結晶前)製備的化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA的濕餅在60℃氮全真空(N_2/30 Hg中)下乾燥18小時。化合物1半檸檬酸鹽結晶型IA在乾燥時轉換成化合物1半檸檬酸鹽結晶型IB。

實例 9：凝膠實驗

【0188】 在錠劑溶解實驗中，指出在某些條件下化合物1之單檸檬酸鹽有顯著的凝膠化。然而，化合物1之半檸檬酸鹽在相似條件下不易發生凝膠化。為了確認這些發現，進行了對照實驗，化合物1的游離鹼、單檸檬酸鹽和半檸檬酸鹽以0.5毫克/毫升和10毫克/毫升之間的濃度溶解在水性介質中。溶解實驗在0.1N氯化氫、水或pH 7.4緩衝溶液作為水性介質中進行。

【0189】 化合物1的半檸檬酸鹽在濃度高達10毫克/毫升的任何水性介質中皆不凝膠化。另一方面，化合物1的單檸檬酸鹽在濃度為5毫克/毫升的0.1N氯化氫介質中快速膠凝，但在水或pH 7.4緩衝溶液中不膠凝。化合物1的游離鹼在濃度低至1毫克/毫升的0.1N氯化氫中快速膠凝，但在水或pH 7.4緩衝溶液中不膠凝。

實例 10：化合物 1 半檸檬酸鹽三種顆粒製劑的壓錠研究

【0190】 本實例的目的是使用壓實模擬器製備模擬碾壓顆粒，研究3種原型調配混合物。所有壓實測試都在Phoenix液壓壓實模擬器上進行。評估的製劑批次見**表7**。

表 7：製劑批次

	批次#1	批次#2	批次#3
	%w/w		
顆粒內部材料			
化合物 1 半檸檬酸鹽	25	25	25
乳糖單水合物(Fast Flo 316)	50.5	50.5	50.5
聚乙烯聚吡咯烷酮	3	3	3
Aerosil 200	1	1	1
硬脂酸鎂	0.5	0.5	0.5
顆粒外部材料			
Avicel PH 102	15.5	15	14.5
聚乙烯聚吡咯烷酮	3	3	3

Aerosil 2001	1	1	1
硬脂酸鎂	0.5	1	1.5
核心總計	100	100	100

【0191】 使用壓實模擬器將化合物1的半檸檬酸鹽的顆粒內部混合物壓製成顆粒，混合成3種最終製劑。這3種製劑在高速壓錠時，均表現出良好的強度，並達到可行製劑所需的1.7 MPa。

方法論：

顆粒內部混合物的生產

【0192】 藉由使用Turbula T2混合器在容器中混合成分來製備60克顆粒內部混合物。將化合物1的半檸檬酸鹽和賦形劑以每分鐘30轉混合10分鐘，加入過篩的硬脂酸鎂再混合2分鐘。顆粒內部混合物的成分如**表8**所示。

表 8：顆粒內部混合物的成分

材料	% w/w	重量（公克）
化合物 1（半檸檬酸鹽）	31.25	18.75
乳糖單水合物(Fast Flow 316)	63,12	37.87
聚乙烯聚吡咯烷酮(Polyplassdone XL-10)	3.75	2.25
Aerosil 200	1.25	0.75
硬脂酸鎂	0.63	0.38

【0193】 測定真實密度以計算固相比率。目的是製備具有標稱0.6固相比率的顆粒。

氦氣比重瓶測定法測定真實密度

【0194】 所使用的設備為Micromeritics AccuPyc II 1340，測試參數如下所列。檢測重複進行(假設達到＜2%的目標變異數)。

比重瓶尺寸	3.5 公分 ^{3}
沖洗次數	5
沖洗壓力	19.5 psig

運行次數	10
規定填充壓力	19.5 psig
平衡率	0.02 psig
機轉精度	是
滿量程百分比	0.05%

模擬 Gerteis 滾壓機

【0195】 目標是在模擬滾壓機的條件下壓縮初始粉末混合物。結果可用於瞭解材料的可壓縮性，並且可評估製造需求。

【0196】 確定沖壓設定檔以複製Gerteis滾筒壓實機。模擬基於直徑250毫米的滾軸，以每分鐘4轉運行。方法是參考A. Zinchuk等人，Int. J. Pharm. 269 (2004) 403-415, 使用下式

$$D = R \sin(\omega t)$$

其中：D 為位移；R 為滾軸的半徑(毫米)；ω 為滾軸旋轉頻率(秒$^{-1}$)；t 為時間(秒)。

關鍵測試參數－壓縮

【0197】 壓縮的關鍵測試參數如下。

參數	數值
器具	10 毫米平面 B 型沖頭和模具
設定檔 1	Gerteis 模擬設定檔 (Gerteis RC 125R 4rpm.UPB)
設定檔持續時間	2.018 秒模擬每分鐘 4 轉
模具潤滑	內部潤滑
填充壓塊重量	300 毫克
目標壓縮範圍	固相比率 0.6 目標
使用的送料斗	#2

使用的設備

【0198】 本研究所使用的設備如下：

測量項目	設備
壓縮力	壓實模擬器稱重傳感器(50KN)
沖壓頭位移	內部線性可變差動變壓器

壓塊硬度/抗壓強度	Hollands C50 硬度計(26 毫米/秒測試速度)
壓塊重量	Mettler Toledo MS204S 天秤
頂出力	壓縮模擬器下負荷室

選擇 Slugging 的設定

【0199】 選擇標稱最小沖壓分離值作為起點(例如，3毫米)。計算得到的固相比率。調整沖壓頭之間的最小距離，以確定達到目標固相比率的壓塊所需的設定。使用填充深度為7.3毫米，填充重量為300毫克，沖壓分離度為4.3毫米。製造足夠的壓塊以完成製劑。每10個壓塊檢查一次壓縮參數，以確保固相比率達標。固相比率的平均值為0.597SF。

研磨

【0200】 使用Krupps迷你咖啡研磨機研磨模擬的帶狀物/壓塊。顆粒通過1.0毫米篩子篩選，並且重新研磨任何過大的碎片 。

3 種調配混合物的高速壓錠

製造錠劑生產所需的混合物

【0201】 使用過篩製備的顆粒製造如下表9中所示的小調配混合物。

表 9：小調配混合物

材料	混合物 1 (克)	混合物 2 (克)	混合物 3 (克)
顆粒間混合物	8.0003	8.0000	8.0000
Avicel PH 102	1.5500	1.5001	1.4501
Polyplasdone XL-10	0.3001	0.2998	0.2998
Aerosil 200	0.0997	0.1003	0.0999
硬脂酸鎂	0.05	0.10	0.15

【0202】 使用Turbula T2混合器將製劑混合10分鐘，加入過篩的硬脂酸鎂混合2分鐘。

關鍵測試參數

參數	數值

器具	10 毫米圓形平面 B
設定檔 1 – 速度 1	單端正弦波，10mS 停留/300 毫米/秒平均速度
模具潤滑	製劑內潤滑
單個位移數量	7
重複次數	3
填充壓塊重量	300 毫克
目標壓縮力範圍	5-25 千牛頓
目標壓塊特性	最低 1.7 MPa 的抗拉伸力
使用的送料斗	#2

測定填充重量

【0203】 材料表現出良好的流動性，因此使用送料斗來填充模具。藉由實驗來確定生產壓塊所需的下沖壓頭的起始位置（即深度）。必要時透過測試來調整，以確保盡可能接近地達到300毫克。

設定檔

【0204】 沖壓頭移動的設定檔被編程到壓實模軟體中，並定義了沖壓頭的移動。使用單端正弦波。正弦波的底部用平坦部分延長，以達到10毫秒的目標停留時間。選擇高速代表預期的製造條件。

選擇壓塊的目標厚度

【0205】 選擇標稱的最小沖頭分離值作為起點(例如 3.0毫米)。記錄產生的峰值力和壓碎強度。調整沖壓頭之間的最小距離，紀錄結果並繪製結果，以估計設定值以達到所需力的範圍。製作了更多的壓塊，獲得不同厚度的壓塊。由此，選擇測試條件以包括指定力的範圍或經由過度壓縮來測繪材料。目的是繪製該製劑的可行範圍。

【0206】 對每個設定進行重複以評估各項的再現性。資料使用Phoenix壓實分析軟體，製表並匯出至Excel進行處理。

物理參數

【0207】 彈射後，目視檢查壓塊並註記外觀。將壓塊稱重。有時候，當壓塊被封頂時，上表面會剝離並損失；因此，測量到的重量可能會比實際壓塊重量還小。用手持卡尺測量厚度及直徑。抗壓強度(硬度)以千磅計。抗壓強度被用來衡量壓塊內的黏合強度。拉伸強度(MPa)由抗壓強度計算，用於直接比較不同大小的壓塊。

計算

【0208】 使用的計算如下：

平均力 = 上峰和下峰力(kN)的平均值

圓柱形壓塊的拉伸強度(MPa) = $2P/\pi DT$,

其中　　P = 抗壓強度（硬度）；

　　D = 壓塊直徑(毫米)；及

　　T = 壓塊厚度/高度(毫米)

沖壓壓力 = 平均峰力/沖壓頭面積 (MPa)

壓塊體積 = Pi x (壓塊直徑/2)^2 x 壓塊高度 (毫米 ^{3})

壓塊體積從模具直徑和最小沖壓頭分離來測量。

脫模後的壓塊體積是從壓塊尺寸測量。

壓塊密度 [克/公分 ^{3} = 毫克/毫米 ^{3}] = 壓塊質量 (毫克)/壓塊體積(毫米 ^{3})

固相比率 = 計算密度 (克/公分 ^{3}) / 真實密度 克/公分 ^{3})

可製造性的測量

【0209】 可製造性的測量基於三種不同的壓實測量值之間的關係，即可成錠性、可壓縮性和可壓實性。可成錠性是沖壓壓力與拉伸厂強度的關係； 可壓縮性是沖壓壓力和固相比率之間的關係，而可壓實性是拉伸強度和固相比率之間的關係。

結果

可成錠性

【0210】繪製拉伸強度與沖壓壓力的主要目的是了解材料在整個可壓縮範圍內的表現。力已轉換為壓力以標準化錠劑大小。這樣更容易比較不同尺寸的錠劑。在評估材料的壓縮特性時，要注意幾個關鍵指標。

【0211】亦即，圖的形狀應為乙狀函數。在極低壓實壓力下，粉末會發生顆粒重新排列，並且壓塊太脆弱而無法操作和測試。該製劑接著應該有一個線性區域，在該區域中力和錠劑強度之間存在良好的相關性。此區域對於壓錠非常重要。點應該一致，變異性(發散)，因為這會提供壓錠機上的可重複性和控制。

【0212】應在此線性範圍內達到1.7 MPa的拉伸強度，因為這是錠劑生產所需的最低強度[參考資料: Powder Tech 238 (2013)169-175]。最大拉伸強度在1.0和1.7MPa之間的產品可以生產，但可能需要小心處理。如果製劑無法達到此最小值，則可能不太適合成功的放大製程。

【0213】如**圖15**所示，所有三個最終混合物展現良好的可成錠性，且全部達到大於1.7 MPa拉伸強度。製劑3些微較強。製劑2和3相似。

【0214】在某些時候，所有製劑都會變成「過度壓縮」。當壓縮力超過材料的可壓縮性時發生。該區域可以被視為具有發散和變異性的高原。有時候，力會達到峰值然後下降。過度壓縮的錠劑可能會出現目視上的缺陷，例如封蓋和分層。缺陷可能在內部，只會在硬度測試中表現出強度降低。過度壓縮的發生是在力明顯高於製造所用的力。如果製造發生過度壓縮範圍的力，就會看到封蓋和分層，而降低良率。本品的目標力可對照圖表進行確認，以確保能以成功地在高速下製造。

【0215】 如**圖15**所示，製劑在約250 MPa下過度壓縮。過度壓縮的發生因製劑而異。有證據顯示批次1出現發散，表示開始發生內部變化。其他兩個批次的較不明顯。

【0216】 整體而言，在高速壓錠期間，三種製劑均展現良好強度且達到了可行製劑所需的1.7 MPa。

可壓縮性

【0217】 密度是根據測量重量和頂出後的壓塊尺寸所計算的。固相比率是將壓塊密度除以真實密度來計算，以表示固體與空間的比率。固相比率與拉伸強度之間的關係可用於比較錠劑製造參數及壓塊尺寸。

【0218】 **圖16**中所描繪的結果顯示達到所需壓塊強度的固相比率。固相比率與拉伸強度之間的關係預期與沖壓速度無關(參考資料: Amidon; J. Pharm Sci. 第94卷，3，第165-472頁]。由於壓錠是在頂出後測量的，封頂和損壞的藥片會導致異常值或發散，而難以準確測量。

【0219】 標準錠製劑預計可壓縮至0.8至0.85的固相比率範圍。在批次範圍中，這可達到約1.5 MPa的壓塊強度。目標強度將根據其他品質特徵而定，例如溶解速率和易碎性需求。

【0220】 所用顆粒的固相比率目標為0.6SF。推導曲線形狀，估計此最終製劑可製成的最低固相比率約為0.7SF。不同的顆粒特性可能會獲得不同的結果。

可壓縮性

【0221】 隨著沖壓壓力的增加，體積會降低。由於重量不變，密度將趨向於材料的真實密度。此資訊可用於得知達到所需密度需要的力以及材料之間的差異。

【0222】 如**圖17**所示，該製劑剛好超過0.9SF的最大固相比率。此速度下不可能有更高的固相比率，但壓縮速度較低時是可能的。

【0223】 達到0.8SF時，必須有100 MPa的沖壓壓力，這可透過標準壓片機和沖壓頭設置來實現。

頂出力

【0224】 頂出力是錠劑被頂出時下沖壓頭上的峰值力測量值。力通常不應超過500N以確保壓緊不會損壞模外的途中。頂出過程中的強力會促進封頂和分層，因為它們會促進壓塊內的裂紋擴展。

【0225】 該實驗中，模具沒有外部潤滑，因為潤滑劑包含在調配混合物中。如**圖18**所示，所有製劑的頂出力高於建議程度。製劑1在頂出過程中聽到可聽見吱吱聲，表明有明顯的摩擦。製劑1的頂出力最大。

頂出後密度變化

【0226】 如果彈性恢復率為零，則計算出的壓塊在模具內和壓塊頂出後的密度相同（直線）。如**圖19**所示，壓塊表現出少量的彈性恢復。

【0227】 結果表明彈性恢復相對一致，因此可以被預測。為了達到理想的模外固相比率，需要更小的目標厚度來補償壓塊的彈性恢復。例如，若要作出0.80 SF的壓塊，則目標需要0.85。所有批次均顯示相似的結果。

脫出力

【0228】 當壓塊頂出時，壓塊位於下沖壓頭上，並由機械手臂推入收集槽。稱重傳感器可以讀取從下沖壓頭表面移除壓塊所需的力。非黏性材料(例如，微晶纖維素(Avsl))的基線讀值為約0.25N。

【0229】 如**圖20**所示，三種不同的製劑與下衝壓的交互作用有相似的程度。大約一半的壓塊顯示出與基線相似的脫出力，其他則顯示出輕微的上升。這表明了黏著和分選的風險略有增加；然而，在測試中的任何一種壓塊上並未觀察到黏著的目視證據。

實例 11：化合物 1 半檸檬酸鹽錠劑之工業規模製造

【0230】 製備包含10毫克或20毫克的化合物1之檸檬酸鹽的速釋錠劑。錠劑的成分如**表10**所示。

表 10：放大製程的錠劑

成分	品質標準	功能	每單位數量			
			10毫克錠劑		20毫克錠劑	
			% w/w	毫克/錠劑	% w/w	毫克/錠劑
顆粒內部材料						
化合物1半檸檬酸鹽		活性	12.24	12.24	24.48	24.48
微晶纖維素(MCC)	美國藥典國民處方集歐洲藥典	填充劑	18.00	18.00	15.00	15.00
乳糖單水合物[b]	美國藥典國民處方集歐洲藥典	填充劑	58.76	58.76	49.52	49.52
聚乙烯聚吡咯烷酮(CP)	美國藥典國民處方集歐洲藥典	崩解劑	3.50	3.50	3.50	3.50
膠態二氧化矽(SD)	美國藥典國民處方集歐洲藥典	助滑劑	1.00	1.00	1.00	1.00
硬脂酸鎂	美國藥典國民處方集歐洲藥典	潤滑劑	1.00	1.00	1.00	1.00
顆粒外部材料						
聚乙烯聚吡咯烷酮	美國藥典國民處方集歐洲藥典	崩解劑	3.50	3.50	3.50	3.50
膠狀二氧化矽	美國藥典國民處方集歐洲藥典	助滑劑	1.00	1.00	1.00	1.00
硬脂酸鎂	美國藥典國民處方集歐洲藥典	潤滑劑	1.00	1.00	1.00	2100
膜衣						
Opadry[許] white 03K580000	公司內部	膜衣劑			3.00[c]	3.00
純水[d]	美國藥典	溶劑			--	--

q.s. = 數量充足。

[a] 等同於每錠 20.0 毫克化合物 1 游離鹼。

[b] 根據化合物 1 半檸檬酸鹽的量調整乳糖單水合物的量。
[c] 佔錠劑核心重量的百分比
[d] 水在加工過程中被去除，並且不存在於最終製劑中。

【0231】 化合物1半檸檬酸鹽錠劑使滾壓造造粒製程製造。化合物1半檸檬酸鹽先與微晶纖維素(MCC)、乳糖、羥丙基甲基纖維素(HPMC)及聚乙烯聚吡咯烷酮(CP)及膠體二氧化矽(SD)顆粒混合，混合物藉由通過錐形研磨機來篩分。然後用硬脂酸鎂潤滑粉末混合物以製備顆粒內部粉末混合物。經過潤滑的顆粒內部粉末混合物壓縮成帶狀，該帶狀物使用直通造粒機的滾壓器造粒。

【0232】 然後將顆粒與顆粒外部的CP和SD混合，然後用硬脂酸鎂潤滑以製備最終的粉末混合物。使用旋轉壓片機將最終粉末混合物壓製成錠劑核心，並使用鍋包衣機進行美觀地薄膜包衣。

實例 12：錠劑製造特性評估

【0233】 本實例比較了化合物1單檸檬酸鹽錠劑與化合物1半檸檬酸鹽錠劑的特性。

表 11.

	化合物 1 單檸檬酸鹽錠劑	化合物 1 半檸檬酸鹽錠劑
壓縮力(KN)	12.5	8.5
崩解時間(分鐘：秒)	5:05	2:12
易碎度(%)	0.49	0.43

【0234】 所有崩解試驗均按照美國藥典第<701>章中描述的方法進行，無盤。使用LabIndia DT100 FD/DTT/01模型執行崩解測試。

【0235】 此實例進一步評估化合物1半檸檬酸錠劑的可製造性。下表中列出的所有製劑都含有2%硬脂酸鎂，製劑#5除外，該製劑含有4%的硬

脂酸鎂。據觀察，平均而言，製劑#5需要最高的壓縮力，這是在相同的壓錠速度下達到與其他錠劑相同的錠劑硬度範圍所需的。這表示增加硬脂酸鎂濃度的影響。

表 12. 化合物 1 半檸檬酸錠劑的可製造性

批號	1	2	3	4	5	6	7
所有批次的重力給料機		無膜衣的錠劑					
轉塔速度(每分鐘轉速)		40	40	40	40	40	40
壓縮力(千牛頓)	5.0-8.0	6.3-10.1	6.8-14.3	6-9	14-18	4-5	8.7-10.9
錠劑硬度(牛頓)	63-82	75 (68-92)	66 (62-74)	64-78	62-79	63-79	60-70
拉伸強度(MPa)		2.87	2.53	2.20 - 2.87	2.15 – 2.92	2.11-2.76	
錠劑厚度(毫米)	3.30-3.39	3.34 (3.28-3.38)	3.32 (3.28-3.35)	3.22-3.38	3.21-3.36	3.34-3.45	3.29-3:36
崩解時間(n=6)(最小值：秒)	01:55-03:10	4:40	3:46	01:30 – 02:50	03:15-03:45	01:30-02:15	00:45-01:40
平均重量(毫克)(n=10)		101 (98-105)	101 (98-105)	97-102	98-103	98-103	98-103
%易碎性	0.36	0.45	0.27	0.12	0.18	0.14	0.07

實例 13：藉由 Heckel 分析化合物 1 單檸檬酸鹽結晶型 A 和化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 鹽的壓實特性

【0236】 Heckel測試的目的是在控制條件下壓縮材料以獲得散裝材料的降伏壓力。已知材料重量壓縮於直徑10毫米的模具中，平面沖壓頭以設定的速度移動。沖壓頭上的力以頻繁的間隔來精確測量，同時沖壓頭的位移用來計算粉末的體積。降伏壓力是在低速和快速沖壓速度下計算，以評估材料變形的時間相關分量。

[0237] 材料的真實密度藉由氦氣比重瓶測定法測定。測試的化合物1甲磺磺酸鹽結晶型A批次的真實密度平均值為1.2666克/公分^3，並且測試的化合物1半檸檬酸鹽結晶型批次的真實密度平均值為1.2621克/公分^3。

氦氣比重瓶測定法測定真實密度

[0238] 本研究中使用的設備是Micromeritics AccuPyc II 1340，測試參數與實例10中描述相同。重複進行檢測(假設達到相對變異性<2%)。

壓縮

[0239] 使用直徑10毫米的平面沖壓頭將已知重量的純藥物壓實至理論上的零孔隙率。壓縮模擬器使用以下條件：

器具	10毫米圓形平面
設定檔	V型設定檔
沖壓速度 低速	0.1毫米/秒
沖壓速度 高速	300毫米/秒
模具潤滑	無的，丙酮中的硬脂酸鎂
重複次數	3
彈性校正	無

在壓縮過程中，精準確定沖壓頭的位置，並藉由稱重傳感器測量力，產生主要壓縮參數的記錄。在測試期間每隔一段時間監測溫度和濕度。

[0240] 藉由與實分析軟體程序分析數據，使用Heckel方程式得到降伏壓力(Py)值：

$$\ln\frac{1}{1-D} = kP + A$$

其中 D = 壓塊的相對密度；

P = 施予的壓力；及

K = 線性區域中線的梯度；

[參考資料：R.W. Heckel, Trans. Metall. Soc. AIME 221 (1961)1001-1008]。

應變率敏感度(SRS)

〔0241〕對於某些材料，變形特性隨施加力的速率而變化。這可透過計算應變率敏感度來估計。使用以下方程式，比較高速壓縮時的降伏壓力與低速壓縮時的降伏壓力：

$$\%SRS = \frac{Py\,Fast - Py\,Slow}{Py\,Slow} \times 100$$

〔參考資料：R.J. Roberts 及 R.C. Roc, Chem. Eng. Sci. 42(1987)第 903 頁〕。

結果

化合物 1 單檸檬酸鹽結晶型 A 之壓實結果

〔0242〕化合物1單檸檬酸鹽形式A於慢速(0.1毫米/秒)及高速(300毫米/秒)之壓實結果如表13。慢速運行與高速運行的實驗條件分別為21.6°C/37.1%相對濕度與21.7°C/38.9%相對濕度。

表 13. 化合物 1 單硝酸鹽形式 A 之壓實結果

	慢速 0.1 毫米/秒				高速 300 毫米/秒		
	運行 1	運行 2	運行 3	運行 4	運行 1	運行 2	運行 3
降伏壓力(MPa)	70.114	92.323	85.677	90.406	105.169	111.204	110.483
用於計算的線性區域範圍(MPa)	10-150	10-150	10-150	10-150	10-150	10-150	10-150
上沖壓峰值力(kN)	18.227	22.470	20.499	22.020	14.137	14.545	14.488
頂出力(kN)	0.603	0.426	0.518	0.462	0.740	0.649	0.719
壓實觀察	優良	優良	優良	優良	積屑	積屑	積屑
壓實力(千克力)	15.99	17.94	15.97	16.04	9.75	12.38	5.09

〔0243〕以下是該批化合物1單檸檬酸鹽結晶型A，測試得到的結果及觀測的總結。

降伏壓力慢速(0.1 毫米/秒)	84.63 兆帕(±10.07)
降伏壓力高速(300 毫米/秒)	108.95 兆帕(±3.30)
應變率敏感度	28.7%

【0244】 化合物1半檸檬酸鹽結晶型I在慢速(0.1毫米/秒)及高速(300毫米/秒)之壓實結果如**表14**。慢速運行與高速運行的實驗條件分別為21.9°C/38.9% RH及21.9°C/38.6% RH。

表 14. 化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I 之壓實結果

	慢速 0.1 毫米/秒			高速 300 毫米/秒		
	運行 1	運行 2	運行 3	運行 1	運行 2	運行 3
降伏壓力(MPa)	67.480	73.595	67.397	83.127	80.626	89.401
用於計算的線性區域範圍(MPa)	10-150	10-150	10-150	10-150	10-150	10-150
上沖壓峰值力(kN)	20.607	21.683	19.936	14.028	13.909	14.571
頂出力(kN)	0.416	0.445	0.479	0.747	0.736	0.745
壓實觀察	優良	碎裂	優良	呈帽狀	呈帽狀	呈帽狀
壓實力(千克力)	14.27	14.62	15.11	5.55	4.45	4.89

【0245】 以下是該批次化合物1半檸檬酸鹽結晶型I，測試得到的結果及觀測的總結。

降伏壓力慢速(0.1 毫米/秒)	69.49 MPa(±3.55)
降伏壓力高速(300 毫米/秒)	84.38 MPa(±4.52)
應變率敏感度	21.4%

觀察

【0246】 此2批次化合物1鹽類的降伏壓力比較顯示於**圖21**。如**圖21**中所示，化合物1檸檬酸鹽結晶型A具有84 MPa的慢速降伏壓力，而化合物1半檸檬酸鹽結晶型I具有69 MPa的降伏壓力。這些結果將單檸檬酸鹽材

料分類為具有中等脆性/延展性的壓實特性，並將半檸檬酸鹽材料分類為具有柔軟延展性的壓實特性。

【0247】 兩批次化合物1鹽類的降伏壓力，在快速的加壓速度下增加，單檸檬酸鹽達到109 MPa及半檸檬酸鹽達到84 MPa。降伏壓力結果的比較顯示於**圖22**。

【0248】 應變率敏感度(SRS)測量生產壓縮速度下壓縮行為的任何變化。批次化合物1單檸檬酸鹽結晶型A的應變率敏感度為28.7%，批次化合物1半檸檬酸鹽結晶型I為21.4%。這表明要在快速的條件下達到相同壓縮程度，需要增加相對較大的力，並且該材料預計會在放大時，表現出一些與速度相關的行為變化。

【0249】 應注意的是，Heckel分析是一種對變形的測量方法，而不是對壓實的形成。為了了解停留時間如何影響接合，需要確認壓實強度。以慢速製造的壓實物在邊緣部分碎裂時被整個彈出。化合物1單檸檬酸鹽結晶型A在慢速下之壓碎強度為15.6-18千克力且快速下為5-12.4千克力。對於化合物1半檸檬酸鹽結晶型I批次，慢速下之壓碎強度為14.2-15.2千克力且快速下為4.4-5.6千克力。理想情況下，10毫米的製劑壓實力應為10-12千克力，被認為是低風險的。該材料可提供最終製劑的黏合力，因此理論上具有相對較高的濃度。壓實力和黏合力會在快速的條件下降低。隨著速度的增加，緊密黏合形成的時間較短，並且在移除力後壓塊會膨脹。因此，黏合力受停留時間的影響。在該製劑中，可以增加黏合力，例如添加合適的賦形劑，以降低速度效應並限制積層。

【0250】 也應注意，此測試設計是為了過度壓縮材料；因此，在錠劑相關壓縮力下，強度可能會提高。

【0251】 總之，化合物1顯示出兩批次鹽類之間的壓縮及壓實的一些不同。壓碎力顯示材料可為壓塊提供強度，但由於彈性，強度會快速下降。

實施例 14：化合物 1 單檸檬酸鹽結晶型 A 及化合物 1 檸檬酸鹽結晶型 I 的沖壓附著

【0252】 本研究的目的是研究化合物1的2種不同鹽結晶型對標準工具鋼材之附著。使用儀表黏合沖壓來量化上沖壓表面和新形成的錠劑之間的力。還檢測了粉末的壓縮性並進行了壓實測量，以了解產品品質的關鍵指標。測試在環境室溫下進行。本試驗中使用的製劑混合物如**表15所示**。

表 15. 化合物 1 之製劑。

材料	單檸檬酸 20 毫克	半檸檬酸 20 毫克
化合物 1 單檸檬酸鹽結晶型 A	15.020 公克	
化合物 1 半檸檬酸鹽結晶型 I		12.540 公克
乳糖單水合物(Fast Flow 316)	23.00 公克	24.52 公克
微晶纖維素(Avicel PH102)	8.01 公克	8.99 公克
聚乙烯聚吡咯烷酮(Polyplasdone XL10)	3.00 公克	3.04 公克
膠體二氧化矽(Aerosil 200)	0.52 公克	0.51 公克
硬脂酸鎂	0.5 公克	0.5 公克
總計	50.05 公克	50.10 公克

【0253】 儀錶化的黏著沖壓被設計用來測量上沖壓面與壓實表面之間的力。沖壓尖端與沖壓主體是分開的。此尖端連接到沖壓主體中的力感測器。壓塊以常規的方式壓縮。壓縮後，沖壓尖端保持黏附在黏性表面上，隨著沖壓拉開，感測器就會測量力。將錠劑從表面分開所需的拉力越

大，測量值就越大。測量值以伏特為單位；然而，這可以透過適當校正的放大器轉換為力。K2通道放大器用於50N範圍。

【0254】 使用單端正弦波模擬沖壓動作。在曲線的底部插入了一個暫停，以延長材料與沖壓面接觸的時間段，以最大化黏著度測量的時間。設定檔的持續時間為0.5秒，停留時間為40-45 毫秒。

【0255】 對於壓縮，在開始之前用乙醇清潔工具表面。壓縮十個壓塊，並且評估模具表面。拍攝表面的照片以目測評估黏著程度。

【0256】 沖壓面在開始時用酒精清潔，每組壓縮10個壓塊。在每一組10個之後，清潔沖壓頭與模具並進行LVDT校正。讀值在測試開始時很低，並且隨著表面塗有混合物，預期會達平衡量。一旦確定了第一次運行的設定，可重複該測試以比較不同的製劑參數、溫度或改變沖壓塗層。在壓實過程中使用熱電偶測量壓實模擬器的溫度，以監測壓錠條件。在測試期間每隔一段時間測量室溫和濕度。

【0257】 為確保測試條件固定，同時壓實對照樣本。使用空模具作為基準檢查，以確保沖壓尖端與模具之間沒有摩擦。該設備在沒有粉末的情況下運行，預計作用力實際上為零。微晶纖維素(MCC, Avicel PH102)是一種具有非常低黏著傾向的材料，因此，它作為陰性對照以確定不存在黏著時的低值。甘露醇(Partek 200)是一種對標準鋼具有非常高吸引力的材料，它被用作陽性對照組來檢查設備是否具有高黏著性。

【0258】 **圖23**顯示了黏著力相對於壓實沖壓力的曲線。黏著力是當沖壓頭被拉離錠劑表面時由儀表化的黏著沖壓記錄的力。沖壓頭是2019配置。對照樣品的結果符合預期。微晶纖維素的黏著力低，甘露醇高。空模具的測量值低於1N，可視為基準值。在最低壓縮壓力下，兩種材料相似。隨著壓實壓力的增加，與沖壓頭的交互作用增加，而量測到的黏著力增

加。與化合物1單檸檬酸鹽結晶型A製劑相比，化合物1半檸檬酸鹽結晶型I製劑具有較低的黏著力。

【0259】 **圖24**顯示本研究中的頂出力圖。頂出力是在頂出壓塊時作用在下沖壓頭上的力。所以壓塊的模具以標準鋼製成，僅針對有問題的表面改變上沖壓頭表面。化合物1半檸檬酸鹽結晶型I製劑的頂出力高於化合物1單檸檬酸鹽結晶型A製劑的頂出力。兩者都隨著壓實壓力的增加而增加。在與生產相關的壓實力下，頂出力高於理想值。

【0260】 **圖25**顯示本研究中測試的製劑的推離/脫出力的圖。當錠劑頂出時，它停留在下沖壓頭表面上，直到手臂將其推入收集槽。該臂裝有一個稱重傳感器，該稱重傳感器記錄取出樣品所用的力。稱重傳感器可以拾取模具台上的碎屑（例如，鬆散的顆粒），所以存在偽陽性的可能性；因此，尋找高頻率升高的結果而非單個事件來表示黏著。使用已知不會黏著的(微晶纖維素)材料進行基準值測量以進行比較。

【0261】 下沖壓頭由標準鋼製成。兩種製劑的脫出力係與基準測量值相似。沒有證據顯示任何一種鹽製劑具有顯著的脫出力。

【0262】 *可成錠性：*關於可成錠性，發現到製劑具有良好的拉伸強度，超過1.7 MPa，因此被認為與拉伸強度相關的可製造性問題的風險較低。如**圖27**所示，化合物1單檸檬酸鹽結晶型A製劑具有比化合物1半檸檬酸鹽結晶型I製劑高的拉伸強度。在更快的速度下，製劑的強度相似；然而，停留時間較長的情況下，觀察到兩種製劑之間的強度存在差異。

【0263】 *分選指數：*測定調配混合物的分選指數。分選指數是黏著力與拉伸強度的比值。在沖壓頭和壓塊之間的接觸面，該區域中的顆粒可以結合壓塊或黏在沖壓頭表面上。如果沖壓頭表面比壓塊更具吸引力，則可能會發生分選。如果壓塊更具吸引力，錠劑將會有更完美、無瑕疵的表面。這兩個因素是並存的，如果沖壓頭的拉力超過壓塊的拉力，就會發生

分選。為降低黏著的風險，可以增加壓塊的抗拉強度或減少對沖頭面的吸引力。拉伸強度可藉由本領域中已知的任何方式增加，包括例如潤滑劑優化、重新配製和/或製程改變。沖壓頭吸引力可藉由本領域中已知的任何方式減少，包括例如潤滑劑優化、選擇塗層的工具和/或控制環境。

【0264】 如**圖28**所示，將分選指數繪製成拉伸強度的函數。一般而言，分選指數越低，黏著的風險就越高。分選指數小於20表示黏著的風險高，而分選指數小於40表示黏著的風險中等，而分選指數大於50表示黏著的風險風險低。如**圖28**所示，在高風險區域(即0-20)有10個20毫克的化合物1單檸檬酸鹽結晶型A混合物製劑的壓塊，而沒有20毫克的化合物1半檸檬酸鹽製劑的壓塊，化合物1半檸檬酸鹽結晶型1混合物在高風險區域。這表明化合物1半檸檬酸鹽結晶型I製劑的黏著風險低於化合物1單檸檬酸鹽結晶型A製劑。

通過引用併入

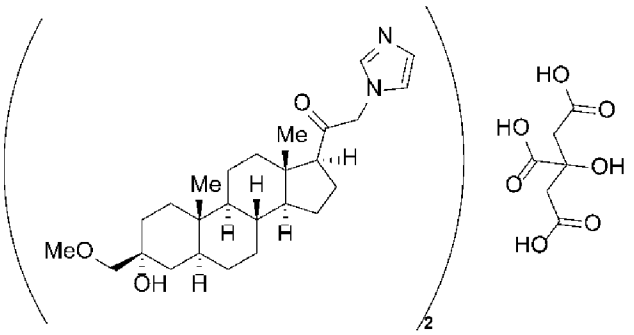
【0265】 本文引用的所有參考文獻、文章、出版物、專利案、專利公開案及專利申請案係出於所有目的通過全文引用方式併入本文中。然而，提及本文中所引用的任何參考文獻、文章、出版物、專利案、專利公開案及專利申請案並非也不應被視為承認或任何形式的建議其構成有效的先前技術或形成世界上任何國家的公知般常識的一部分。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有下式之化合物 1 之實質上純的半檸檬酸鹽：



。

【請求項2】 如請求項 1 之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽含有小於約 5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。

【請求項3】 如請求項 2 之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽實質上不含化合物 1 之單檸檬酸鹽。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽為水合物。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽具有約 0 重量%至約 5 重量%之含水量。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽為倍半水合物。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽為結晶型 I。

【請求項8】 如請求項 7 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 I 的含水量約 4.4 重量%，且展現在約 65.2±2.0 °C 有第一峰值且在約 126.3±2.0 °C 有第二峰值之差示掃描量熱法(DSC)溫譜圖。

【請求項9】 如請求項 7 或 8 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 I 係展現在 25 至 125 °C 的溫度範圍內重量損失約 0.0%至 4.4%之熱重分析法(TGA)溫譜圖。

【請求項10】如請求項 1 至 9 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽為化合物 1 之結晶型 IA。

【請求項11】如請求項 10 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IA 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰中之至少一者的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、10.6±0.2、14.5±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2、17.6±0.2、21.0±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項12】如請求項 10 或 11 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IA 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰中之至少三者的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、10.6±0.2、14.5±0.2、15.9±0.2、17.2±0.2、17.6±0.2、20.5±0.2、21.0±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項13】如請求項 10 至 12 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IA 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰的 X 射線粉末繞射(XRPD)圖：5.3±0.2、14.5±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項14】如請求項 10 至 13 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IA 係展現實質上如圖 1 所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項15】如請求項 1 至 7 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該半檸檬酸鹽為化合物 1 之結晶型 IB。

【請求項16】如請求項 15 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IB 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰中之至少一者的 XRPD 圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、21.0±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項17】如請求項 15 或 16 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IB 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰中之至少三者的 XRPD 圖：5.4±0.2、10.9±0.2、14.5±0.2、16.3±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、20.3±0.2、21.0±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項18】如請求項 15 至 17 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IB 係展現包含有以下繞射角 2θ 之波峰的 XRPD 圖：5.4±0.2、14.5±0.2 及 25.5±0.2。

【請求項19】如請求項 15 至 18 中任一項之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 IB 係展現實質上如圖 2 所示之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖。

【請求項20】如請求項 7 之半檸檬酸鹽，其中該結晶型 I 係由與下列實質上相似之晶胞參數所定義：

a = 34.7 Å，

b = 8.3 Å，

c = 31.7 Å，

α = 90°，

β = 108.5°，

γ = 90°，

空間群 C2，以及

分子/不對稱單元 2，

其中該結晶型在約 173 K。

【請求項21】一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 20 中任一項之半檸檬酸鹽，及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項22】如請求項 21 之醫藥組合物，其中該組合物在約 40°C 與 75%相對濕度下儲存約 6 個月後，化合物 1 在該組合物中之化學純度至少約 98%。

【請求項23】如請求項 21 或 22 之醫藥組合物，其中該組合物在約 40°C 與 75%相對濕度下儲存約 6 個月後，以該組合物中之化合物 1 總重量計，該組合物包含不超過約 0.5 重量%之化合物 1 的 C-17 差向異構物。

【請求項24】如請求項 21 至 23 中任一項之醫藥組合物，其更包含潤滑劑，其中該醫藥組合物中之潤滑劑佔比小於約 4 重量%。

【請求項25】如請求項 24 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中之潤滑劑佔比小於約 3 重量%。

【請求項26】如請求項 24 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中之潤滑劑佔比小於約 2.5 重量%。

【請求項27】如請求項 24 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中之潤滑劑佔比小於約 2 重量%。

【請求項28】如請求項 24 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中之潤滑劑佔比約 1 重量%至約 2 重量%。

【請求項29】如請求項 24 至 28 中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

【請求項30】如請求項 21 至 29 中任一項之醫藥組合物，其更包含聚乙烯聚吡咯烷酮。

【請求項31】如請求項 30 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物中之聚乙烯聚吡咯烷酮佔比約 3 重量%至 8 重量%。

【請求項32】如請求項 21 至 31 中任一項之醫藥組合物，其包含：

約 25 重量%的化合物 1 之半檸檬酸鹽；

約 2 重量%之硬脂酸鎂；及

約 7 重量%之聚乙烯聚吡咯烷酮酮。

【請求項33】如請求項 32 之醫藥組合物，其中該組合物含有小於 5 重量%的化合物 1 之單檸檬酸鹽。

【請求項34】如請求項 21 至 33 中任一項之醫藥組合物，其係配製供口服投遞。

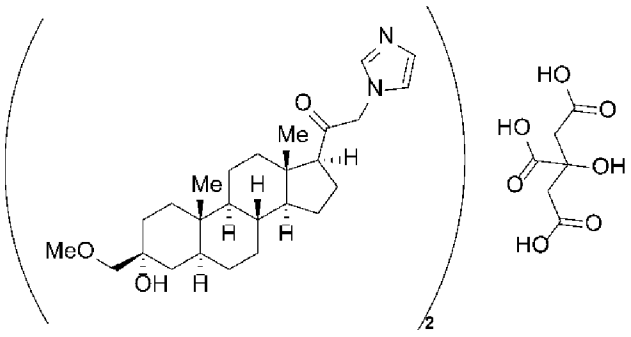
【請求項35】如請求項 34 之醫藥組合物，其為錠劑。

【請求項36】如請求項 35 所述之醫藥組合物，其中該錠劑之拉伸強度至少為 1.7 兆帕斯卡(MPa)。

【請求項37】如請求項 35 之醫藥組合物，其中該錠劑之拉伸強度為約 1.7 MPa 至約 4.5 MPa。

【請求項38】如請求項 35 至 37 中任一項之醫藥組合物，其中該錠劑之崩解時間少於約 2.5 分鐘。

【請求項39】一種製備具有下式的化合物 1 之半檸檬酸鹽之方法：



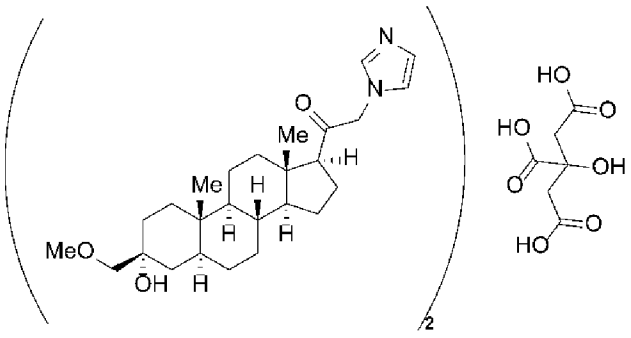
，該方法包含：

(a)將化合物 1 之單檸檬酸鹽溶解於 C_1-C_2 醇中以製備溶液；及

(b)將該溶液添加到水中，以得到化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【請求項40】如請求項 39 之方法，其更包含分離及乾燥化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【請求項41】一種製備具有下式的化合物 1 之半檸檬酸鹽之方法：



，該方法包含：

(a)將化合物 1 之單檸檬酸鹽懸浮於水中；及

(b)分離化合物 1 之半檸檬酸鹽。

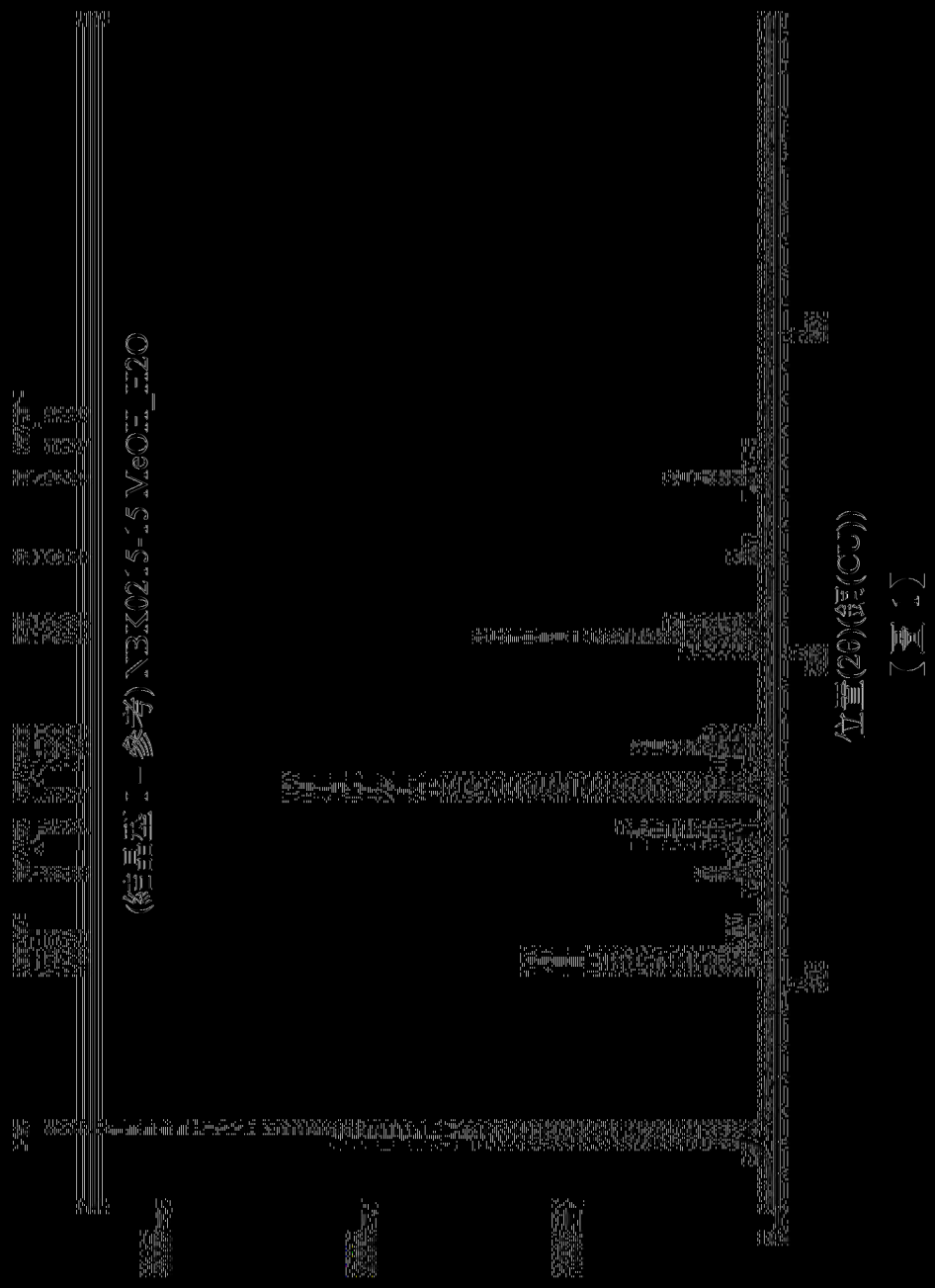
【請求項42】如請求項 41 之方法，其更包含乾燥化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【請求項43】一種根據如請求項 39 至 42 中任一項之方法所製備的化合物 1 之半檸檬酸鹽。

【請求項44】一種治療疾病或病狀之方法，其包含向有需要的患者投與有效治療量之如請求項 21 至 38 中任一項之醫藥組合物，其中該疾病或病狀係選自憂鬱症、癲癇、躁鬱症或焦慮症。

【請求項45】如請求項 44 之方法，其中憂鬱症係選自重度憂鬱症、產後憂鬱症或難治型憂鬱症。

【發明圖式】



（圖 3）

DVS 等溫線圖

目標% P/PO

(圖 4)



(圖 5)


強度(計數)
2θ
圖 1

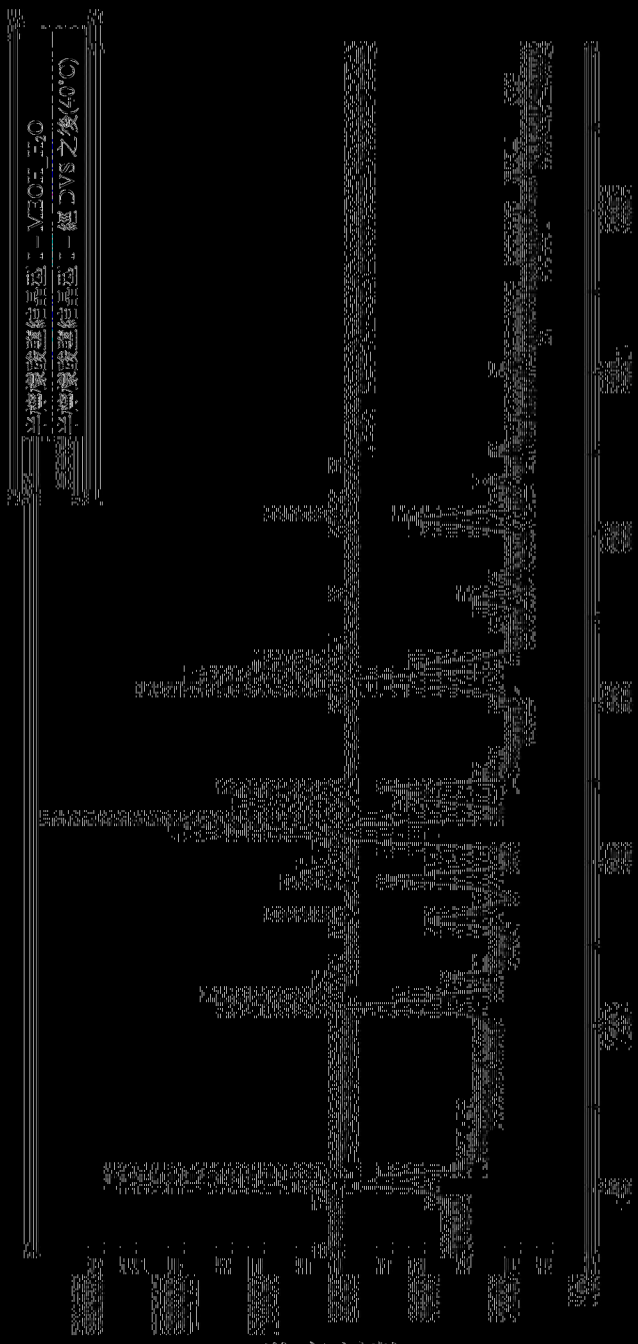

強度(計數)
2θ
(入射)
CuKα1 X線
OF FOCUS
LONG FINE
管球焦点
長焦点



圖 1-8

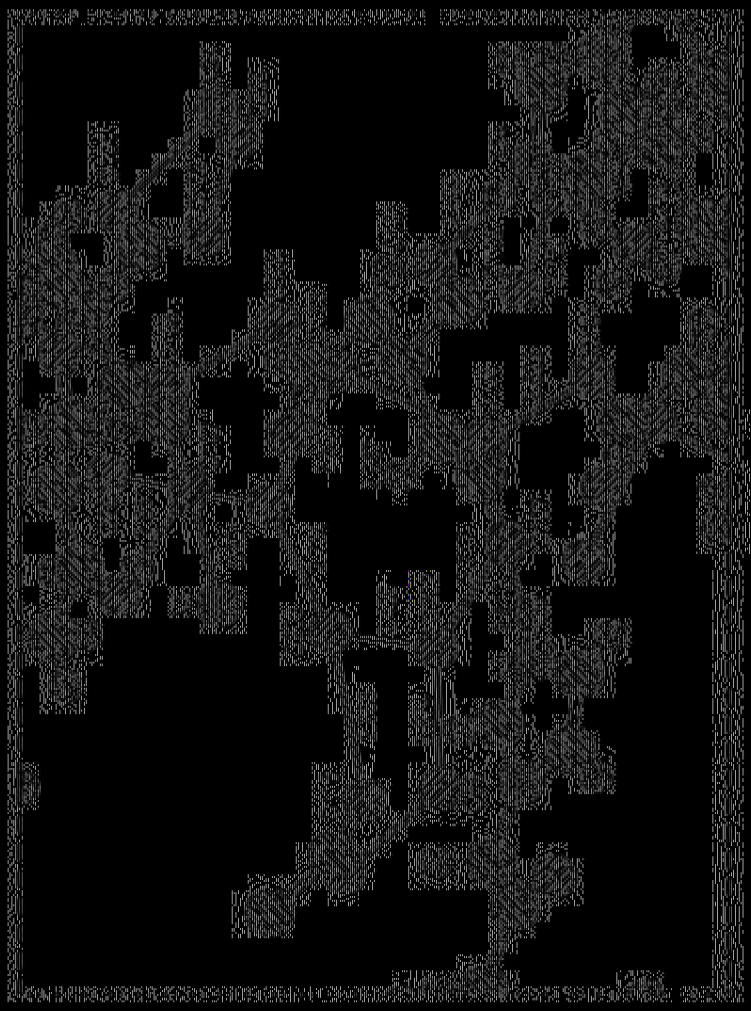
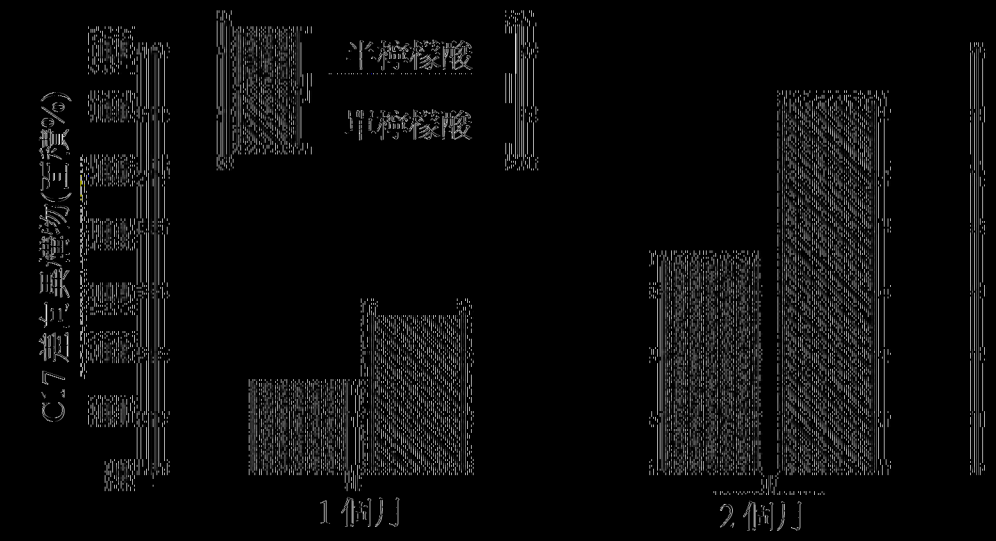


圖 6

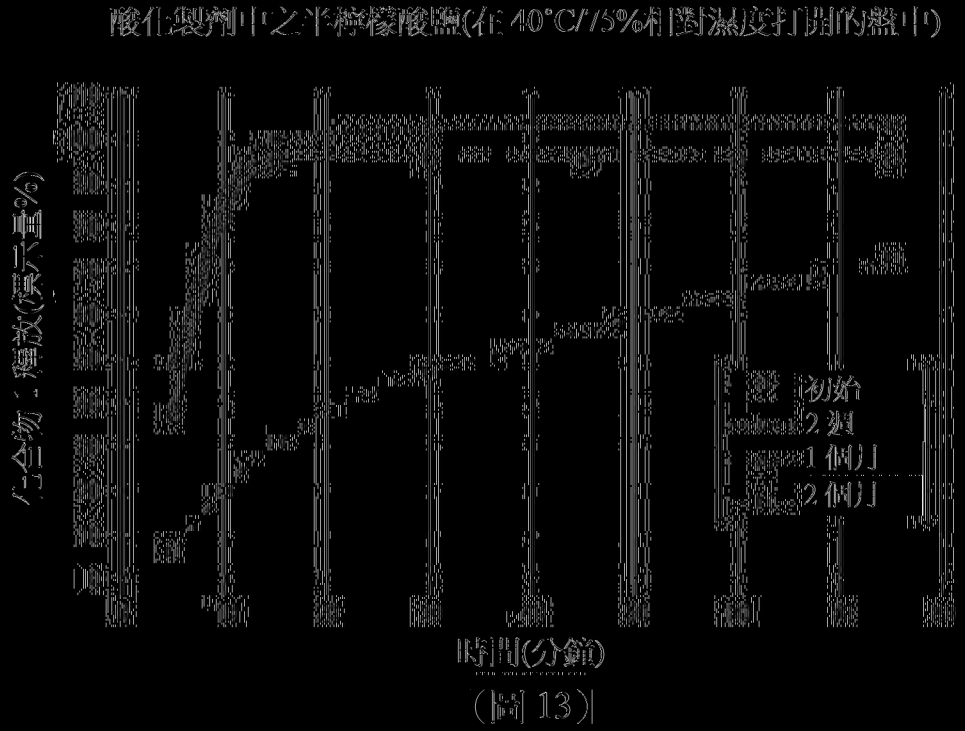
強度(計數)
2θ
[度]

強度(計數)
2θ
圖1

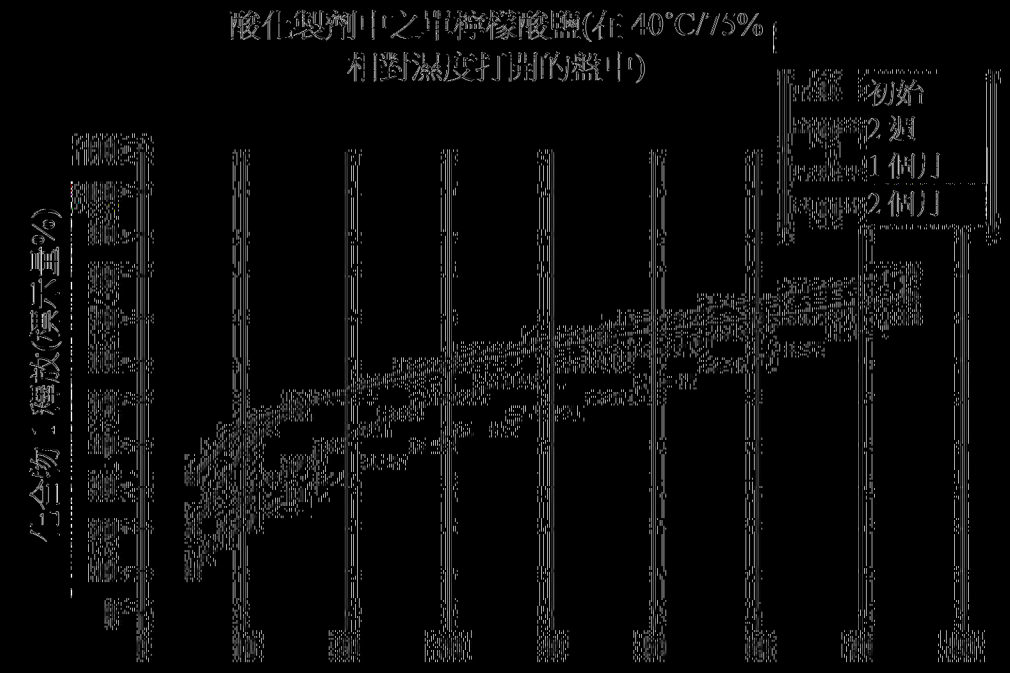
當前製劑中之 C17 表異構物的臨界變化(儲存在 40°C/75% RH 的密封瓶中)



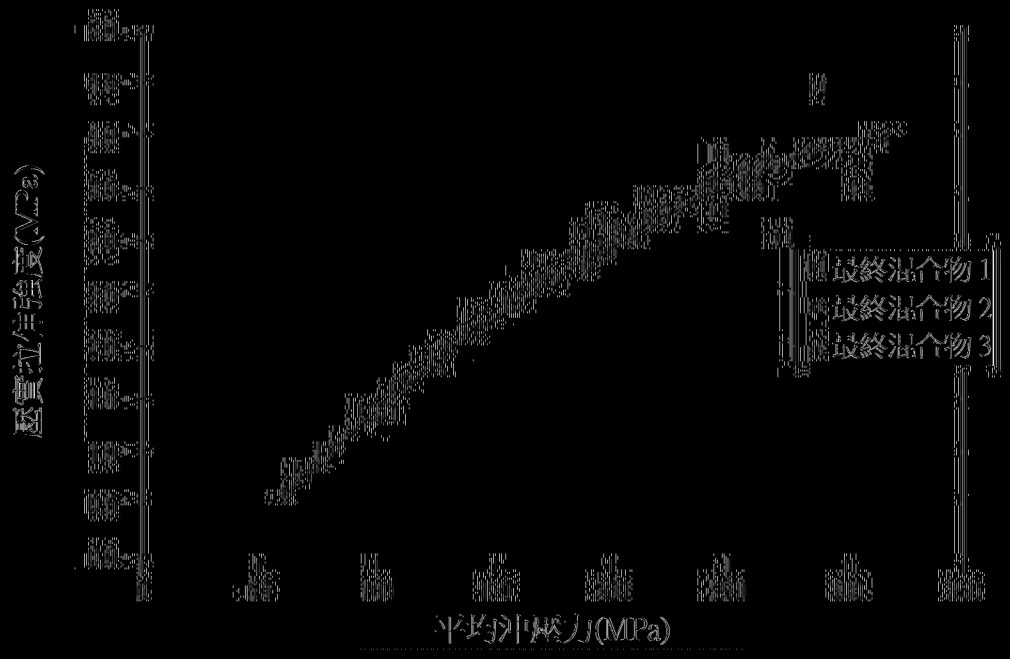
(圖 12)



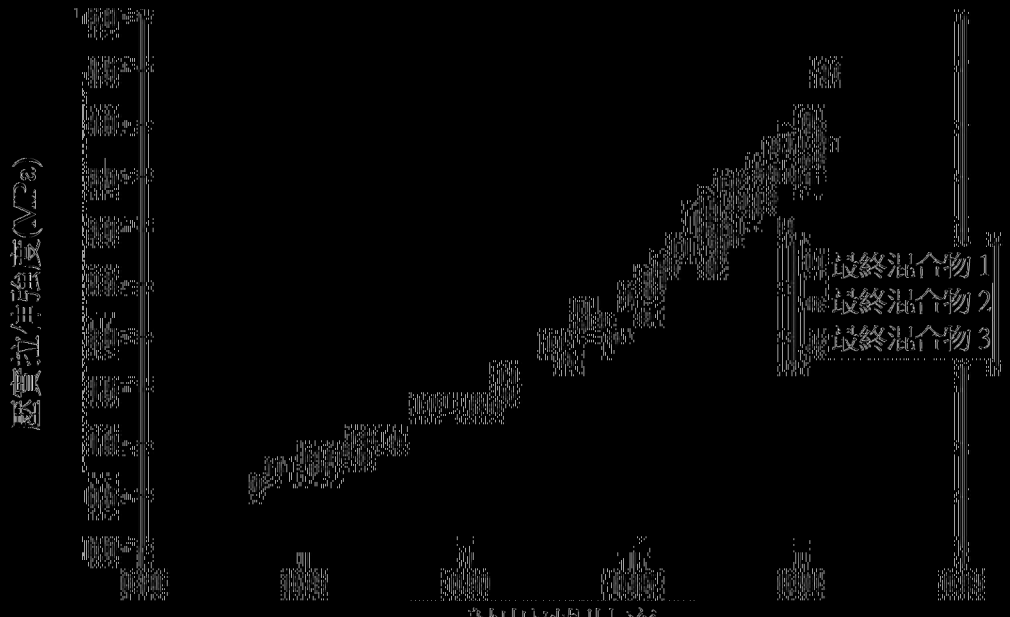
(圖 13)



(圖 14)


最終油介物 1
最終油介物 2
最終油介物 3
平均押出圧力(MPa)

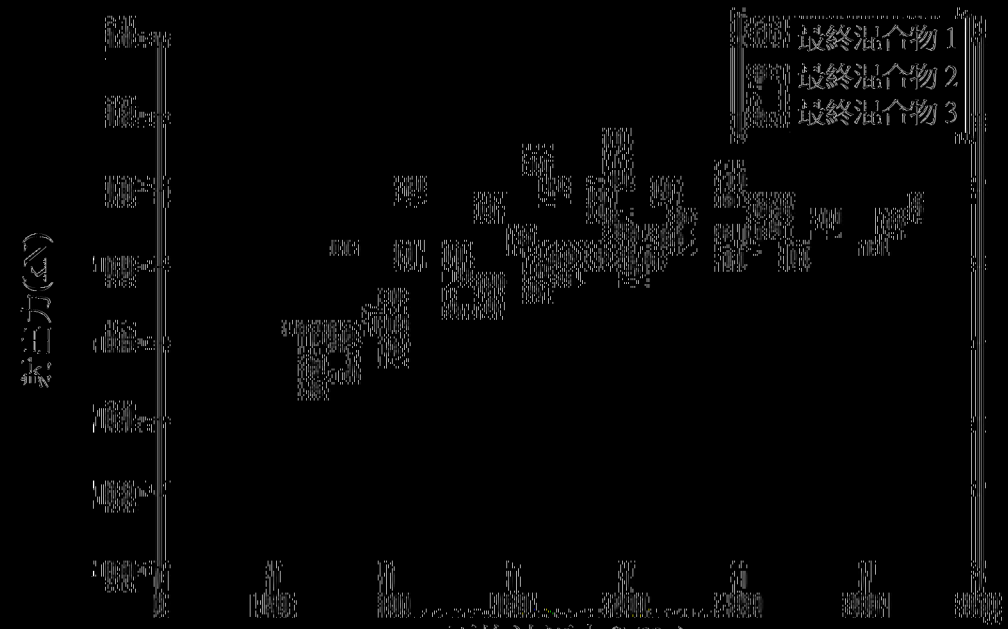
(図 15)


最終油介物 1
最終油介物 2
最終油介物 3
射出面積比率

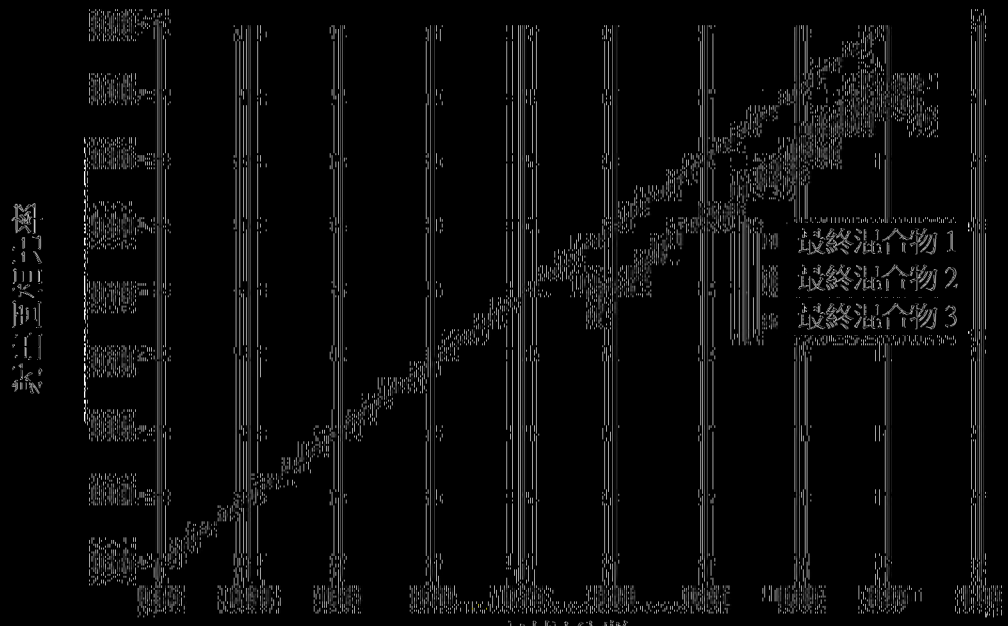
(図 16)


最終混合物 1
最終混合物 2
最終混合物 3
平均剪應力(MPa)

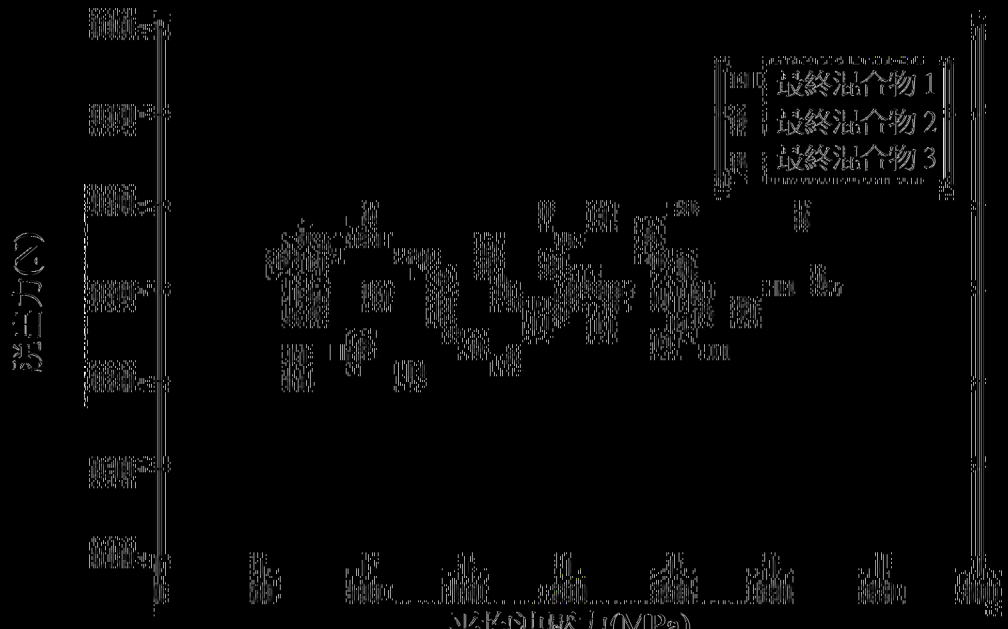
(圖 17)


最終混合物 1
最終混合物 2
最終混合物 3
平均剪應力(MPa)

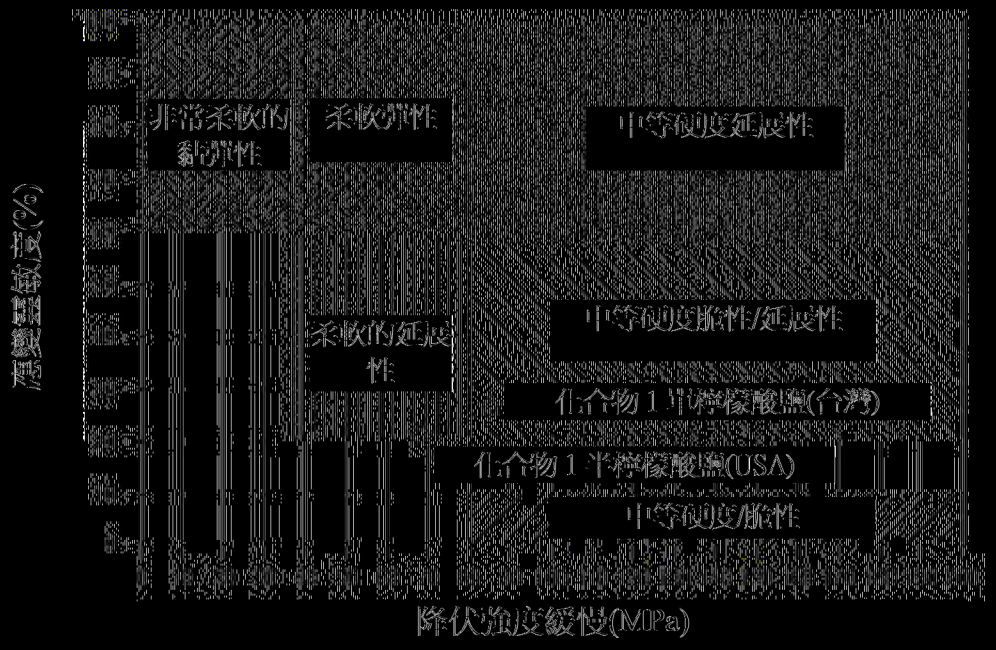
(圖 18)



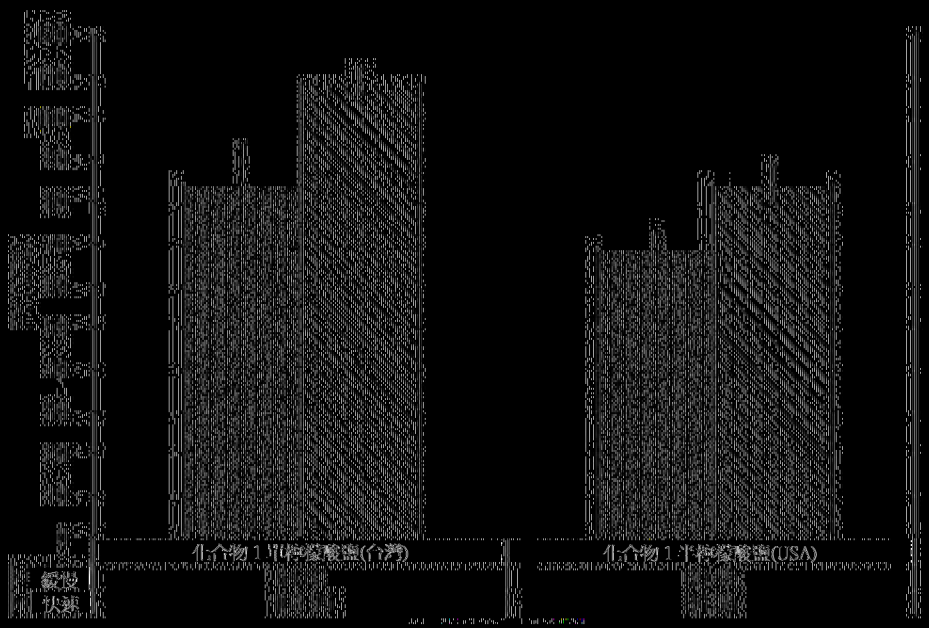
（圖 19）



（圖 20）


非常柔軟的黏彈性
柔軟彈性
中等硬度延展性
柔軟的延展性
中等硬度脆性/延展性
化合物1半檸檬酸鹽(台灣)
化合物1半檸檬酸鹽(USA)
中等硬度/脆性
降伏強度緩慢(MPa)

(圖 21)


化合物1半檸檬酸鹽(台灣)
化合物1半檸檬酸鹽(USA)

(圖 22)



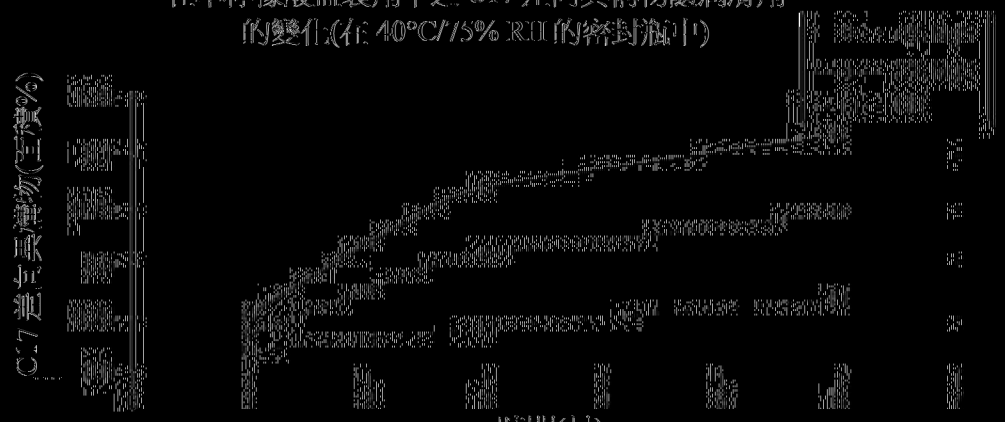
(圖 23)



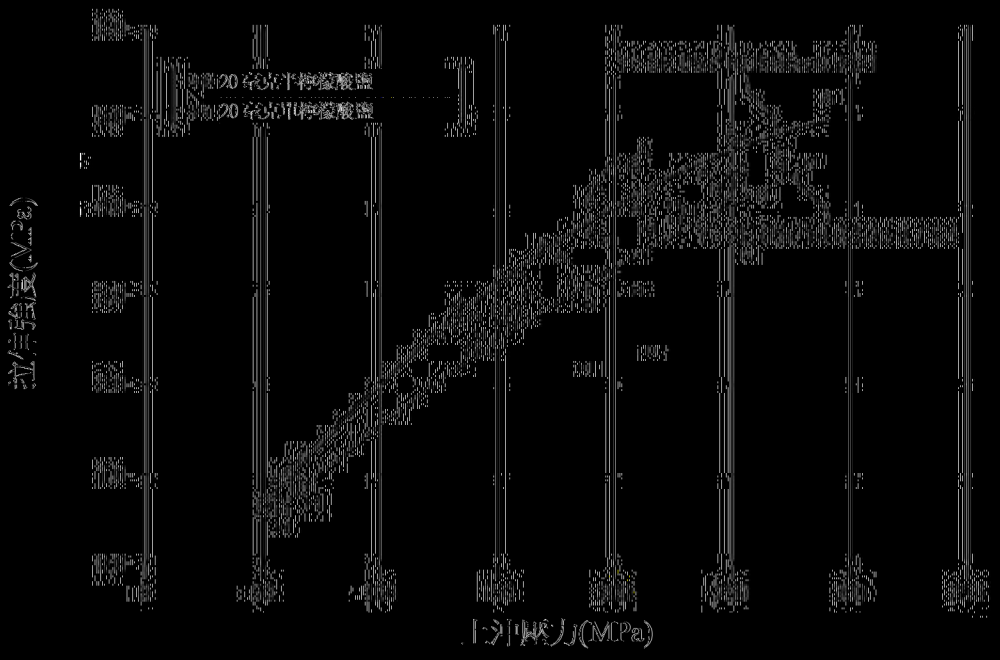
(圖 24)


20 毫克甘孝雄酸鎂
20 毫克甘孝雄酸鎂
控制組
上沖壓力(MPa)

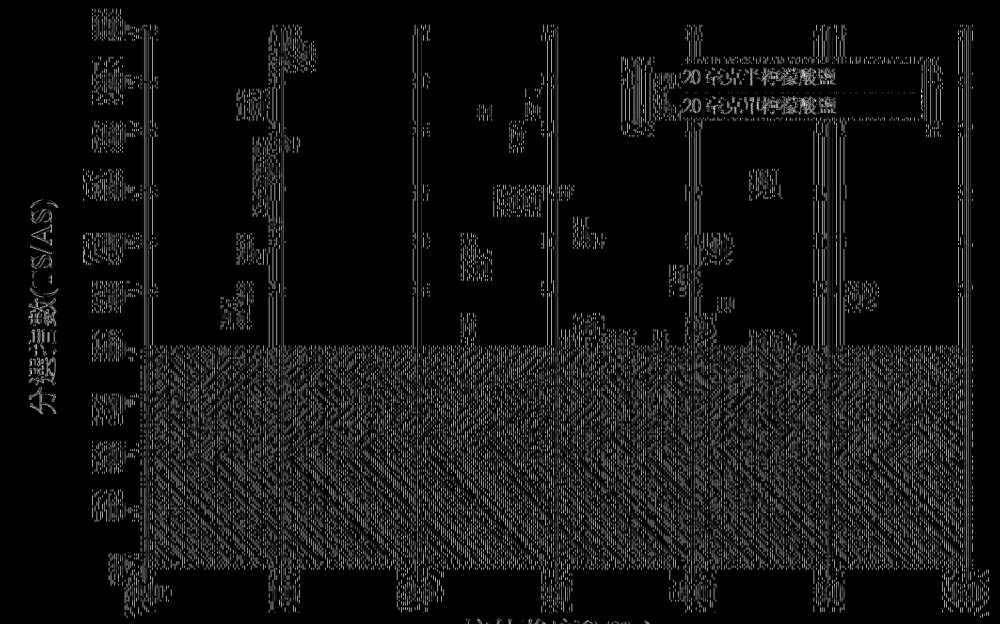
（圖 25）


在甘孝雄酸鎂製劑中之 C17 差向異構物酸潤滑劑
的變化(在 40°C/75% RH 的密封瓶中)
時間(月)

（圖 26）


20 年水平养护龄期
20 年竖向养护龄期
抗折强度(N/23)
上冲深力(MPa)

(图 27)


20 年水平养护龄期
20 年竖向养护龄期
冻融强度(CS/AS)
抗伸强度(MPa)

(图 28)