

拾壹、圖式：

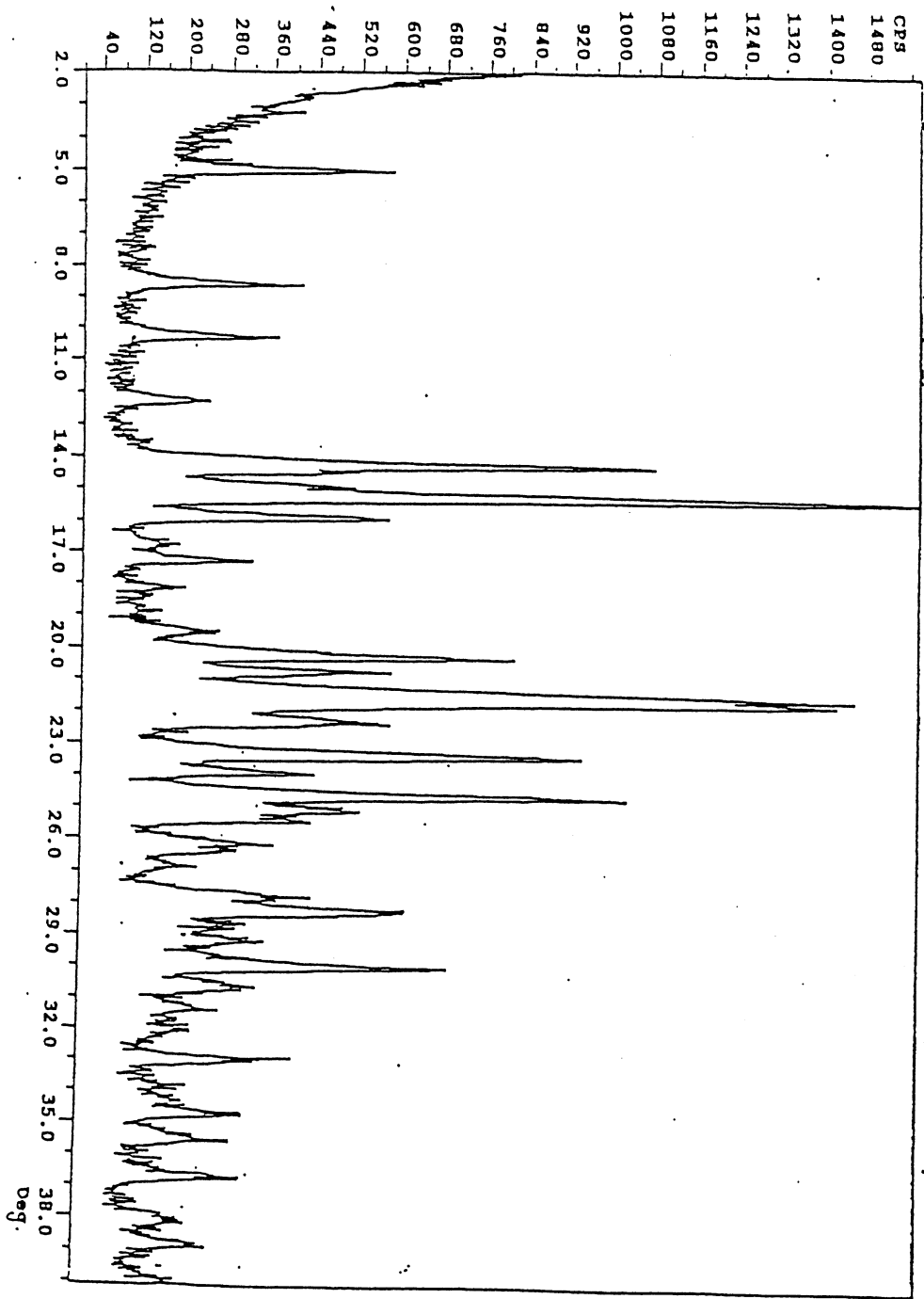
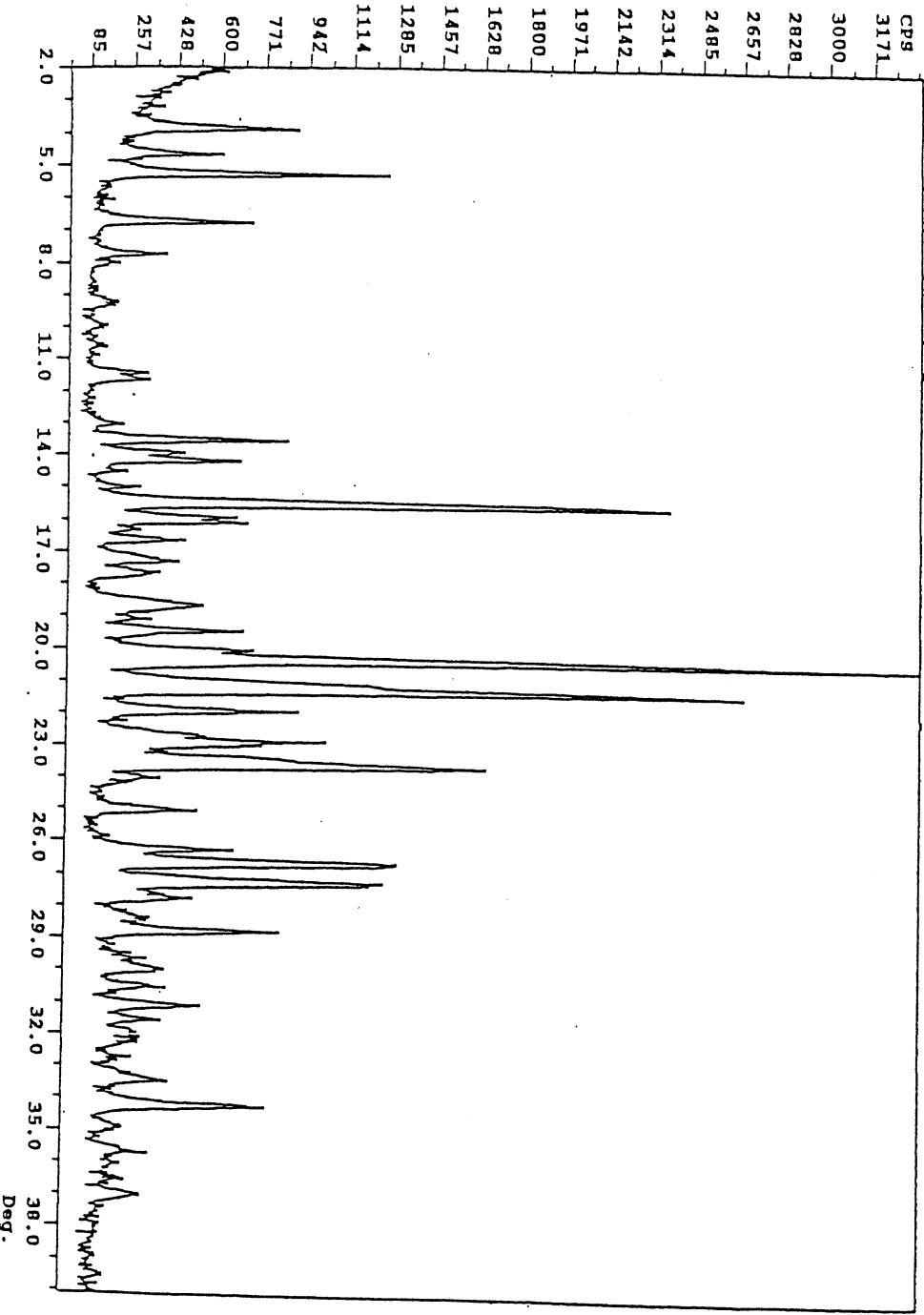


圖 1



2

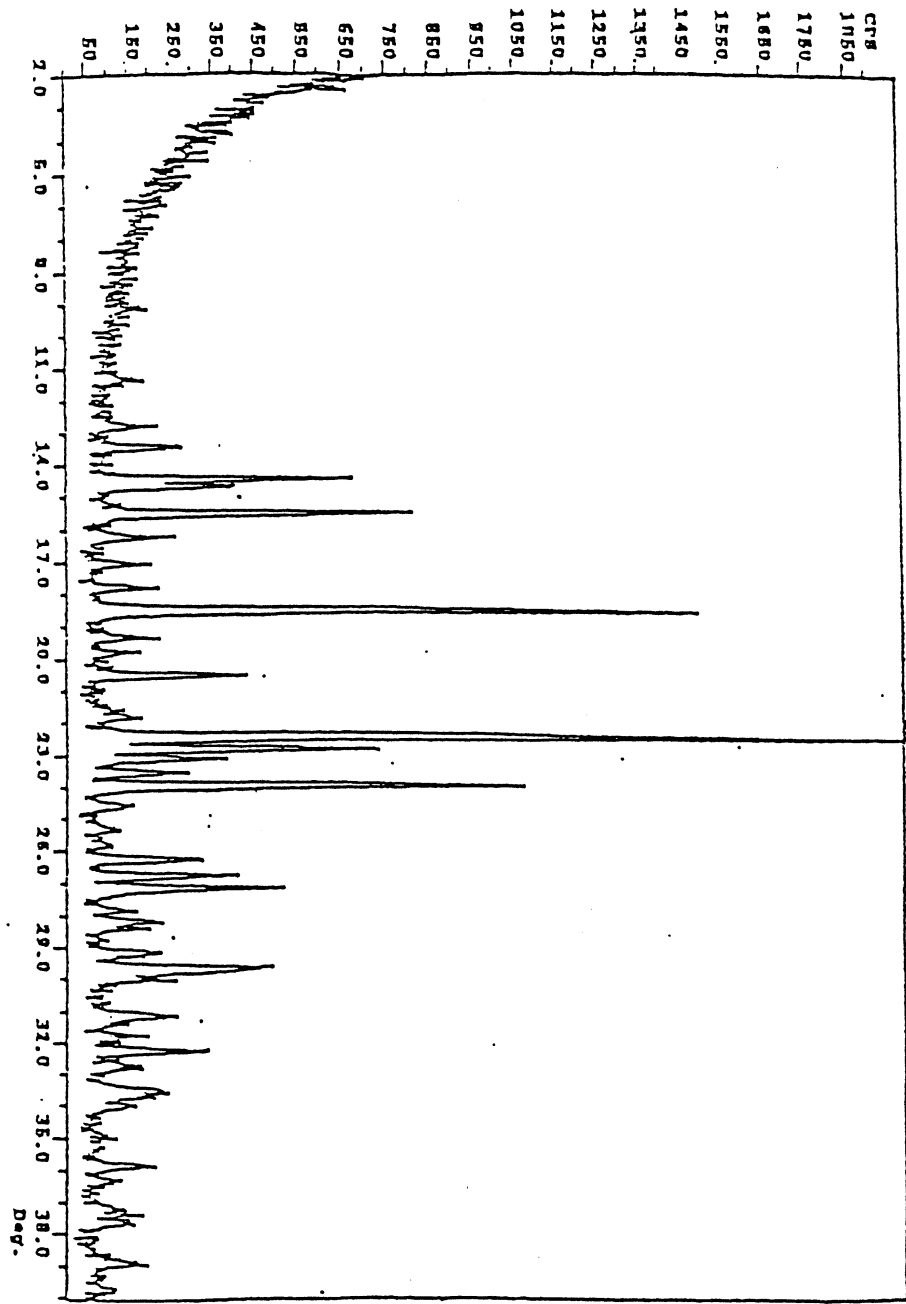


圖 3

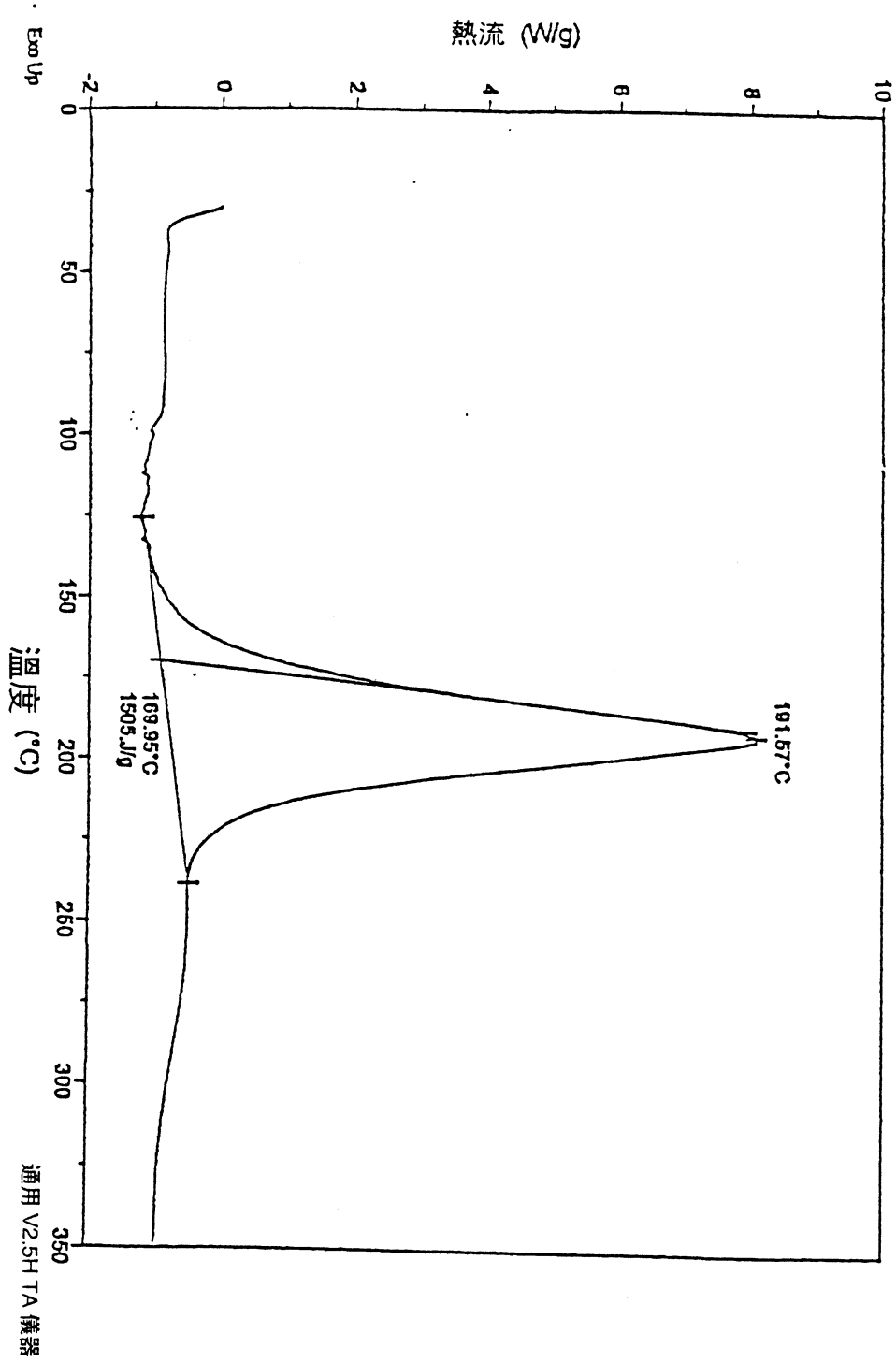


圖 4

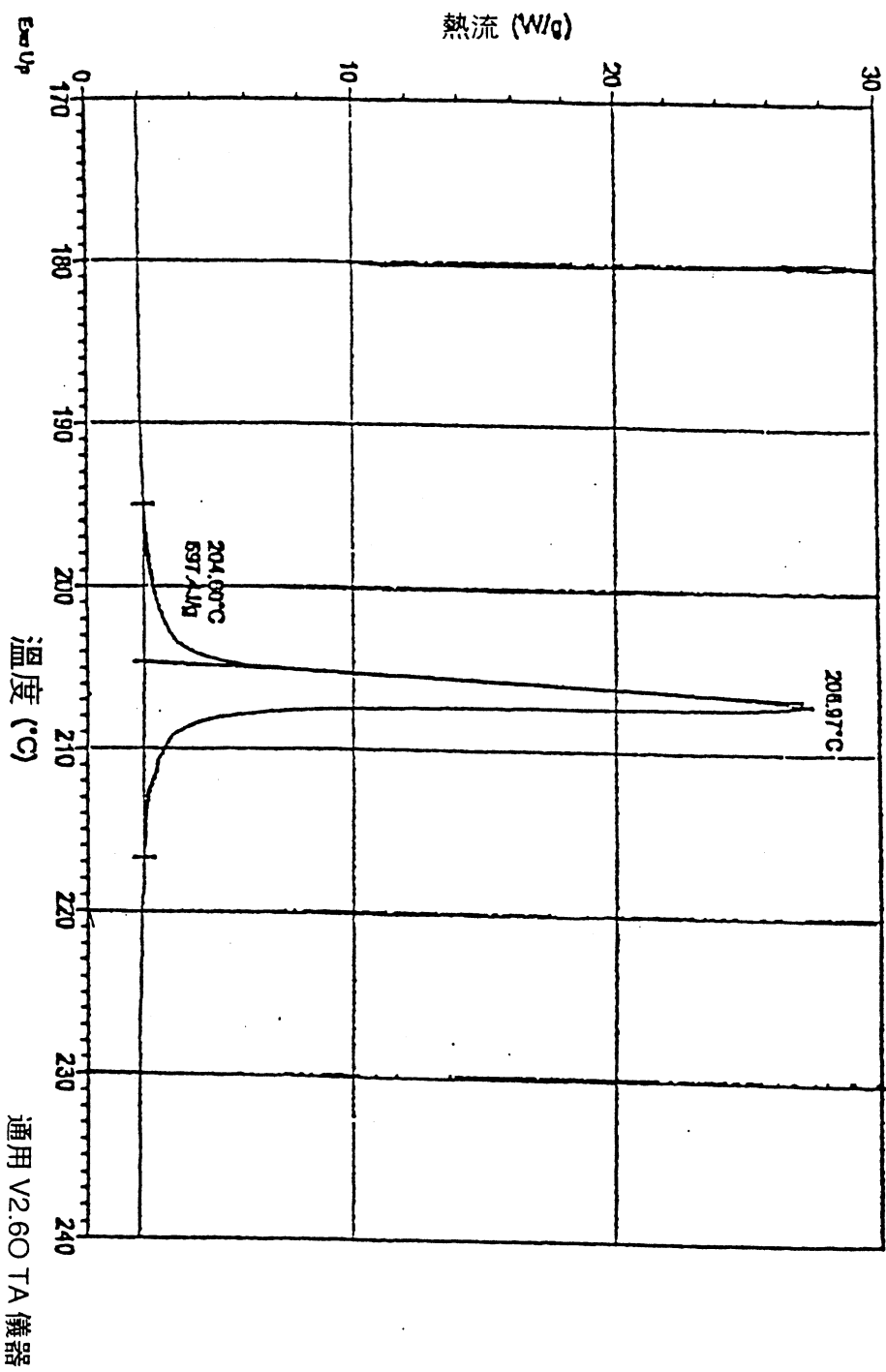


圖 5

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92/34038

※申請日期：92/12/13

※IPC 分類：

C07H 19/06,

A61K 31/7068,

A61P 31/14

壹、發明名稱：(中文/英文)

無水結晶疊氮胞嘧啶半硫酸鹽衍生物

ANHYDROUS CRYSTALLINE AZIDO CYTOSINE HEMISULFATE
DERIVATIVE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 泰倫斯 約瑟夫 寇諾里

CONNOLLY, TERRENCE JOSEPH

2. 約瑟夫 阿姆斯壯 馬丁

MARTIN, JOSEPH ARMSTRONG

3. 安東尼 普林斯

PRINCE, ANTHONY

4. 凱夏 沙馬

SARMA, KESHAB

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州山景市西米德菲路777號64室

777 WEST MIDDLEFIELD ROAD, APT. 64, MOUNTAIN VIEW, CA
95051, U.S.A.

2. 英國哈特佛郡哈潘登市西康門區裘恩斯路10號

10 THE CHOWNS, WEST COMMON, HARPENDEN,
HERTFORDSHIRE AL5 2BN, ENGLAND

3. 美國加州洛斯歐圖市農園路36號

36 FARM ROAD, LOS ALTOS, CA 94024, U.S.A.

4. 美國加州桑尼佛市達芬波特巷517號

517 DAVENPORT COURT, SUNNYVALE, CA 94087, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2.-3. 均英國 UNITED KINGDOM

4. 印度 INDIA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ **本案申請前已向下列國家(地區)申請專利：**

- 1.美國；2002年12月09日；60/431,885
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.美國；2002年12月09日；60/431,885
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

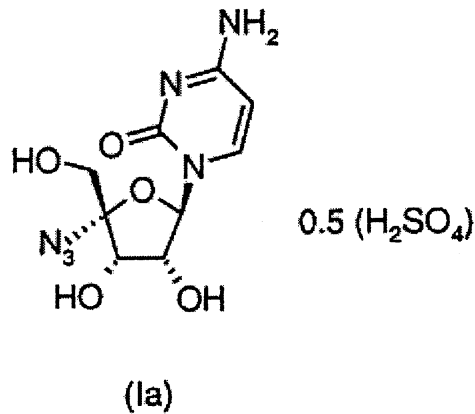
☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

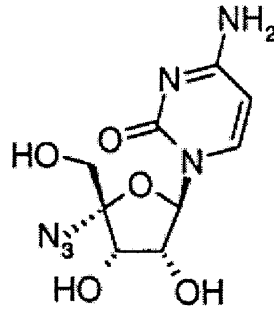
本發明係關於1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶Ia之半硫酸鹽，其具有改良之安定性及物理特性，此便利了式I之化合物及其多晶型結晶形態之製造、加工及調配。本發明還關於用以製備式Ia化合物之多晶型結晶形態之方法。



【先前技術】

化合物1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶I為一種有效的抗病毒劑。(美國專利申請案10/167,106，2002年6月11日提出；J. G. Moffatt, In Nucleoside Analogs；R.T. Walker、E. DeClercq及F. Eckstein, 編著，紐約Plenum出版社，1979，第144頁；H. Maag等人，J. Med. Chem. 1992 35:1440-1451)。儘管對於有效藥物來說生物活性為絕對必要條件(sine non qua)，但是該化合物必須能被大規模製造，且該化合物之物理特性可顯著

影響所調配之活性組份之效能及成本。儘管游離鹼I具有有效的抗病毒活性，但是其應用受到其熱不安定性、不良結晶性及吸濕性之限制，該等特性產生複雜的加工及調配問題。



(I)

酸性及鹼性化合物之鹽可改變或改良母體化合物之物理特性。然而，由於不存在用於預測鹽類對劑型母體化合物之性能之影響的可靠方法，因此該等成鹽藥劑必須藉由藥劑師憑經驗來鑒別。不幸的是不存在可能可以簡化選擇程序之有效篩選技術 (G. W. Radebaugh 與 L. J. Ravin Preformulation. In, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; A. R. Gennaro編著; Mack Publishing Co. Easton, PA, 1995; 第1456-1457頁)。

不同多晶型形態的鹽時常出現於醫藥上有效之化合物中。多晶型現象為任何元素或化合物晶化成多於一種的獨特結晶物種之能力。對於相同化合物之不同多晶型形態而言，包括溶解度、熔點、密度、硬度、結晶形狀及安定性之物理特性可極為不同。

多晶型形態可藉由散射技術(例如，x-射線繞射粉末圖

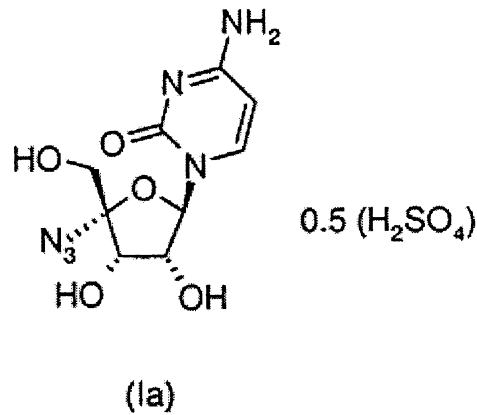
案)、光譜法(例如,紅外線(infa-red), ^{13}C 核磁共振光譜法)及熱技術(例如,差示掃描量熱法或差示熱分析法)表徵。本發明之化合物最佳以根據此項技術中已知得程序所確定的x-射線粉末繞射圖案來表徵。關於該等技術之論述可參看J. Haleblain, J. Pharm. Sci. 1975 64: 1269-1288, 及J. Haleblain及W. Mc Crone, J. Pharm. Sci. 1969 58: 911-929。儘管在不同批的半硫酸鹽Ia之x-射線粉末繞射圖案中峰值強度可輕微變化,但該等峰值及峰值位置均為一特定多晶型形態之特徵。

必須解決的問題為鑒別出適宜之鹽,該鹽(i)在製造過程中具有充分的化學安定性,(ii)被有效地製備、純化及回收,(iii)於醫藥上可接受之溶劑中提供可接受之溶解度,(iv)受到控制(例如,流動性及顆粒尺寸)及調配時,產生可忽略之分解或物理及化學特性之改變,(v)於調配時展現可接受之化學安定性。此外,極需含有高莫耳百分比之活性組份的鹽,因為其將必須調配及施用以產生治療有效劑量之材料的量降至最低。該等通常互相矛盾之要求使得對適宜之鹽的鑒別成為一複雜且重要的問題,有技能的醫藥科學家在可進行藥物研製之前必須鄭重地解決該問題。

【發明內容】

本發明係關於1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶(Ia)的半硫酸鹽結晶形態,製備(Ia)之多晶型結晶形態及包含該半硫酸鹽(Ia)之醫藥組合物之方法,及使用半硫酸鹽(Ia)來治療由C型肝炎病毒(Hepatitis

C Virus)所引發的疾病之方法。



【實施方式】

令吾人驚奇的是，已發現與游離鹼相比，式I之半硫酸鹽明顯更加安定，此外，式I之半硫酸鹽為與其他鹽相比具有優良特性的無水非吸濕結晶鹽。已分離並鑒別出式I之半硫酸鹽的三種新的無水多晶型形態：形態A、形態B及形態C。在存在濕氣時，形態A及B轉化為形態C。

在本發明之一實施例中，提供1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶(Ia)之半硫酸鹽及其溶劑化物。

在本發明之另一實施例中，提供如申請專利範圍第1項之化合物之多晶型結晶形態(形態A)，其具有一如圖1所示之X射線繞射圖案。

在另一實施例中，提供一種用於藉由自陳化乙醇硫酸溶液(aged solution ethanol sulfuric acid)使該化合物(I)晶化來製備Ia之形態A多晶型結晶形態之程序。

在本發明之另一實施例中，提供具有如圖2所示之X射線

散射圖案之Ia多晶型結晶形態(形態B)。

在另一實施例中，提供一種用於藉由自異丙醇/水(85:15)及硫酸使(I)晶化來製備Ia之形態B多晶型結晶形態之程序。

在本發明之另一實施例中，提供具有如圖3所示之X射線繞射圖案之Ia多晶型結晶形態(形態C)。

在另一實施例中，提供一種用於藉由在硫酸之存在下自異丙醇/水(60:40)使I晶化來製備該Ia之形態C多晶型結晶形態之程序。在本發明之另一實施例中，以硫酸將該異丙醇/水再結晶溶液自約pH值5調節至約pH值3。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於藉由向需要治療之患者施用醫療有效劑量之Ia之形態A多晶型物之化合物來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於藉由向需要治療之患者施用醫療有效劑量之Ia之形態B多晶型物之化合物來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於藉由向需要治療之患者施用醫療有效劑量之Ia之形態C多晶型物之化合物來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於藉由向需要治療之患者以1及100毫克/公斤患者體重/日(mg/kg/body weight of the patient/day)之劑量施用治療有效劑量之化合物Ia來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在本發明之另一實施例中，提供一種用於藉由結合免疫系統調節劑向需要治療之患者施用治療有效劑量之化合物

Ia來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在本發明之另一實施例中，提供一種藉由結合干擾素或化學衍生之干擾素向需要治療之患者施用治療有效劑量之化合物Ia來治療一由C型肝炎病毒所引發的疾病之方法。

在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含摻合有至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之I的半硫酸鹽。

該核苷I為潛在熱不安定之有機疊氮化物。對I進行之差示掃描量熱法(DSC)測定界定無熔合吸熱。記錄了一較大的放熱分解峰值、約150°C之起始溫度、198°C時之峰值加熱率，所記錄之熱函(enthalpy)為-1053J/g。

與母體化合物I及各種其他鹽相比，半硫酸鹽Ia之所有多晶型形態均展現更佳的熱安定性。對Ia之形態A之差示掃描量熱法測定展現了開始於約185°C之放熱分解。Ia之形態B展現了開始於約189°C之放熱分解。Ia之形態C展現了開始於約210°C之放熱分解。

對游離鹼I之加速率量熱法(ARC)測定(絕熱量熱法條件)記錄了較大的分解放熱量，其具有102°C之修正起始溫度、388°C之絕熱溫度上升及-194Cal/g之熱函。相比之下，半硫酸鹽Ia之形態C展現152°C之修正放熱分解起始溫度、265°C之絕熱溫度上升及-132Cal/g之熱函，此實質上減輕了生產及加工期間分解作用帶來的風險。

該半硫酸鹽亦提供如表格1所示的改良之物理特性及加工特徵。當於高溫或高溫及高相對濕度下進行加速安定性測試時，未觀測到化學純度或多晶型形態之改變。該半硫

酸鹽為具有高體積密度之結晶材料，其與游離鹼相比其更易於處理，如其增加之回收率及改良之流動性可證明。亦已發現與游離鹼相比該半硫酸鹽具有更小的吸濕性。當將於高相對濕度下儲存Ia時，未觀測到重量增加。由於其非吸濕性質，無水結晶I半硫酸鹽在較長時期內保持最佳的物理外觀及加工特性。藥物劑型之物理外觀中的改良增加了醫師及患者之接受度並提高了治療成功之可能性。

表格 1

形態 C 半硫酸鹽 Ia 之物理特性

條件	時間	外觀	重量增加	多晶型物	檢定
93%RH	4週	白色粉末	0%	形態 C	99.9
60°C	1週	白色粉末	N/A	形態 C	99.9
	2週	白色粉末	N/A	N/A	99.9
	4週	白色粉末	N/A	形態 C	99.9
40°C / 75% RH	1週	白色粉末	N/A	形態 C	99.9
	2週	白色粉末	N/A	N/A	99.9
	4週	白色粉末	N/A	形態 C	99.9

RH=相對濕度；N/A=未檢定

該半硫酸鹽提供該活性組份之少許額外分子量，且因此該鹽具有較高百分比的母體化合物，此使必須施用至患者之活性組份的量降至最低。由於核苷通常展現較低的生物利用度，此為本發明之化合物提供額外之優勢。

本文所使用之術語"一(a或an)"實體表示一種(個)或多種(個)該實體，例如，化合物表示一種或多種化合物或至少一種化合物。同樣，本文中的術語"一"、"一種(個)或多種(個)"及"至少一種(個)"可被交替使用。

本文所使用之術語"半硫酸鹽"意為其中對於每莫耳當量

硫酸存在兩莫耳當量游離鹼鹽。

本文所使用之術語"溶劑化物"意為本發明之化合物或該化合物之鹽，其還包括化學計量或非化學計量之藉由非共價分子間力結合之溶劑。

本文所使用之術語"水合物"意為本發明之化合物或其鹽，其還包括化學計量或非化學計量之由非共價分子間力結合之水。藉由使一個或多個水分子與一種物質化合以形成水合物，水可於該物質中保持其H₂O的分子狀態，該化合物作用可形成一水合物或多水合物。

本文所使用之術語"絡合物(clathrate)"意為晶格形態之本發明之化合物或其鹽，該晶格包含可使一賓分子(guest molecule)(例如，溶劑或水)截留於其中的多個間隙(例如，通道)。

本文所使用之術語"多晶型物"或"結晶形態"意為其中化合物可以不同結晶堆積排列方式晶化之結晶結構，所有該等結晶堆積排列方式具有相同的元素組合。不同結晶形態通常具有不同的x-射線繞射圖案、紅外光譜圖、熔點、密度、硬度、晶形、光學及電特性、安定性及溶解度。再結晶溶劑、結晶速率、儲存溫度及其他因素可導致一種結晶形態處於優勢地位。

本文所使用之術語"免疫調節劑"意為參與或能夠修正或調節免疫功能之治療劑，可帶來免疫調整、調節或增強之藥劑。

本文所使用之術語"干擾素"意為能夠干擾細胞之病毒感

染以及抑制正常及轉化細胞之增殖、調整細胞分化並調節免疫系統的蛋白質族。四種主要抗原型干擾素(α 、 β 、 γ 及 ω)藉由其生產之細胞源(cellular source)被界定。I型干擾素(干擾素 α 、 β 及 ω)相互競爭至I型干擾素受體之細胞黏合(cellular binding)，因此共用該多亞基(multi-subunit)細胞表面受體之至少部分組份，而II型干擾素(干擾素 γ)之受體為獨特實體。可以與本發明化合物相組合之療法來施用自然存在的及重組體干擾素。在美國專利第4,897,471號(Y. Stabinsky)中已描述了一種用於干擾素之共有序列(consensus sequence)。

本文所使用之術語"化學衍生之干擾素"表示一種干擾素分子，其被共價鏈接至改變該干擾素之物理及/或藥物動力特性之聚合物。該等聚合物之非限制清單包括：聚烷撐氧均聚物(例如，聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇(PPG))、聚氧乙烯化之多元醇(polyoxyethylenated polyols)、其共聚物及其嵌段共聚物，其限制條件為保持該等嵌段共聚物之水溶性。熟悉此項技術者將瞭解大量用於鏈接該聚合物及干擾素之方法(例如，參看A. Kozlowski及J. M. Harris, J. Control. Release 2001 72(1-3): 217-24; C. W. Gilbert及M. Park-Cho, 美國專利第5,951,974號)。本發明中所考慮之化學衍生之IFN α 之非限制清單包括PEG-干擾素- α -2a(PEGASYS®)及PEG-干擾素-a-2b(PEGINTRON™)。

可藉由調配技術中已知的程序來製備式I之化合物之調配物。給出下列實例(下文)以使熟悉此項技術者更加清晰的

理解及實踐本發明。該等實例不應被看作爲限制本發明之範圍，而僅例示及代表了本發明之範圍。

可以各種口服及腸道外劑型來施用本發明之半硫酸鹽。口服劑型可爲錠劑、糖衣錠劑、糖扁藥劑、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液、糖漿劑或懸浮液。腸道外施藥包括靜脈內、肌肉內、皮內、皮下、十二指腸內或腹膜內施藥。此外，可藉由經皮(transdermal)(其可包括穿透增強劑)、口腔、鼻及栓劑方法來施用本發明之鹽。同樣，可藉由吸入法來施用該鹽。

爲自本發明之化合物製備醫藥組合物，醫藥上可接受之載劑可爲固體或液體。固體形態製劑包括粉劑、錠劑、丸劑、硬及軟明膠膠囊、藥包、糖扁藥劑、栓劑及可分散顆粒。固體載劑可爲一種或多種物質，其亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、丸劑崩解劑或封裝材料。

於粉劑中，該載劑爲細碎固體，其與具有該細碎活性組份相混合。於錠劑中，將該活性組份與具有必要黏合特性之載劑以適宜之比例混合並壓縮爲所要之形狀及尺寸。

用於錠劑、糖衣錠劑、扁藥劑及硬明膠膠囊之適宜之賦形劑爲，例如，乳糖、玉米澱粉及其衍生物、乳糖、玉米澱粉及其衍生物、碳酸鎂、硬脂酸鎂、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、滑石及脂肪酸(例如，硬脂酸)或其鹽。若需要，該等錠劑或膠囊可爲腸溶包衣或持續釋放調配物。用於軟明膠膠

囊之適宜之賦形劑為，例如，植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇。

液體形態製劑包括溶液、懸浮液、留滯灌腸劑(retention enemas)及乳液，例如，水或水/丙二醇溶液。對於腸道外注射，可在水溶液或水/聚乙二醇溶液中調配液體製劑。

可藉由將該活性組份溶解於水並視需要加入適宜之著色劑、調味劑、安定劑及增稠劑，來製備適用於口服之水性溶液。可藉由將該細碎活性組份分散於具有黏性材料(例如，自然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及其他熟知之懸浮劑)之水，來製備適用於口服之水性懸浮液。用於腸內使用的溶液及糖漿劑之適宜賦形劑如水、多元醇、蔗糖、轉化糖及葡萄糖。用於注射溶液之適宜賦形劑如水、鹽水、醇類、多元醇(例如，聚亞烷基二醇、丙三醇或植物油)。

除了活性組份之外，組合物亦可包含著色劑、調味劑、安定劑、緩衝劑、人工及自然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑、防腐劑、潤濕劑、乳化劑、用於調整滲透壓之鹽、掩蔽劑、抗氧劑及其類似物。

因為本發明之化合物為水溶性，所以其可以生理鹽水溶液(例如，緩衝至約7.2至7.5之pH值)來進行靜脈內施用。在該組合物中可使用習知緩衝劑，例如磷酸鹽、重碳酸鹽或檸檬酸鹽。

亦包括固體形態製劑，意欲將其在即將被使用前轉換為用於口服之液體形態製劑。該等液體形態包括溶液、懸浮

液及乳液。

用於製備栓劑之適宜賦形劑包括自然及硬化油、蠟、脂肪酸甘油脂、半液體或液體多元醇。此後將該熔融同質混合物注入適宜尺寸之模具，冷卻，並藉此固化。

Mack Publishing Company, 19th edition Easton, Pennsylvania出版的、E. W. Martin編輯之Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995中描述了適宜之醫藥載劑、賦形劑及其調配物。實例7-9中描述了含有本發明之化合物的代表性醫藥調配物。

所用劑量可在很大範圍內變化，且在各個特定狀態中當然可根據患者之特殊需求及所處理病症之嚴重性來進行調節。典型之製劑將包含自約5%至約95%之活性化合物(w/w)。對於口服而言，在單一療法及/或組合療法中，約0.01與約100毫克/公斤體重/日之間的日劑量應較為適宜。較佳日劑量為約0.1與約300毫克/每公斤體重之間，更佳為1與約100毫克/公斤體重之間，且最佳為1.0與約50毫克/公斤體重/日之間。對用於一特定病症之適當劑量之測定為此項技術之技能所及。通常，治療開始於小於該化合物最佳劑量之較小劑量。此後，藉由小增量來增加劑量，直至達到該種情況下的最佳效果。可將該日劑量作為單劑量或分劑量(通常在每日1及5劑量之間)來施用。

該醫藥製劑較佳為單位劑型。將該製劑以該形態細分為包含適量活性組份之單位劑量。該單位劑型可為封裝製劑，該封裝包含離散量之製劑，例如小瓶或安瓿(ampoule)

中的封裝錠劑、膠囊及粉劑。該單位劑型亦可為膠囊、錠劑、藥包或扁藥劑本身，或者可以是為封裝形態的適宜數目的膠囊、錠劑、藥包或扁藥劑。

該等核苷衍生物或其藥劑可被用於單一療法或組合療法，意即，治療可結合一種或多種額外治療活性物質(例如，免疫系統調節劑(如干擾素、白細胞間介素、腫瘤壞死因子或菌落刺激因子)或消炎劑及/或抗病毒劑)之施藥。當治療為組合療法時，前述施藥可與該等核苷衍生物之施藥同時或相繼進行。本文所使用的同時施藥因此包括在相同時間或不同時間施用該等藥劑。該醫藥組合物可視情況包含此項技術中已知的其他治療活性劑。

本文對治療之參考延伸至對由C型肝炎引發的疾病之預防以及對現有病症之治療，且該對動物之治療包括對人類及其他哺乳動物之治療。此外，如本文所使用的對C型肝炎病毒(HCV)感染之治療亦包括對與C型肝炎病毒(HCV)感染相關聯或由其所引發的疾病或病症或其臨床症狀之治療或預防。

該等核苷衍生物或其藥劑可被用於單一療法或組合療法，意即，治療可結合一種或多種額外治療活性物質(例如，免疫系統調節劑(如干擾素、白細胞間介素、腫瘤壞死因子或菌落刺激因子)或另一種抗病毒劑或消炎劑)之施藥。當治療為組合療法時，前述施藥可與該等4'-經取代之核苷衍生物的施藥同時或相繼進行。本文所使用的同時施藥包括在相同時間或不同時間施用該等藥劑。

應理解，本文對治療之參考延伸至對現有病症之預防及治療，且該對動物之治療包括對人類及其他哺乳動物之治療。此外，本文所使用之對C型肝炎病毒(HCV)感染之治療亦包括對與C型肝炎病毒(HCV)感染相關聯或由其所引發的疾病或病症或其臨床症狀之治療或預防。

美國專利系列號10/167,106中描述了式I之化合物之製備，其內容以引用方式併入本文。

實例1

形態A多晶型物

將游離鹼(2.0克)溶解於50毫升熱(約60°C)乙醇中，且加入溶解於2毫升乙醇之0.18克濃硫酸溶液。將生成之漿料(slurry)於約70°C下陳化3小時，且此後冷卻至室溫。將該沈澱物過濾(極慢過濾)，以乙醇沖洗並在真空中於約70°C下乾燥，以產生2.1克該Ia之形態A多晶型物。差示掃描量熱法測定指示放熱起始於185°C。該多晶型形態產生一如圖1所示之x-射線散射圖案。

實例2

形態B多晶型物

將游離鹼(0.5克)溶解於10毫升溫熱(約40°C)之異丙醇-水(9:1)溶液，且加入溶解於10毫升異丙醇-水(9:1)混合物之1毫升0.875克濃硫酸溶液。將生成之濃稠漿料以10毫升異丙醇-水(9:1)及1毫升水稀釋。將該生成之漿料於週圍溫度下陳化約2小時，並將沈澱之產物過濾，以異丙醇及正己烷沖洗，並藉由應用輕度真空將其乾燥至恒定重量，以產生0.56

克式 Ia 之形態 B 多晶型物。差示掃描量熱法測定指示放熱起始於 189°C。該多晶型形態產生一如圖 2 所示之 x-射線散射圖案。

實例 3

形態 C 多晶型物

將游離鹼(3.0克)溶解於異丙醇(20毫升)及水(10毫升)，並將該溶液加熱至約 60°C。緩慢加入稀(約 10%)硫酸以使 pH 值達到約 3。將生成溶液在約 65-70°C 下陳化 2 小時，同時沈澱緻密結晶。使該漿料冷卻至週圍溫度，過濾，以異丙醇沖洗，並於真空中在約 70°C 下乾燥，以產生 2.8 克式 Ia 之形態 C 多晶型物。差示掃描量熱法測定指示放熱起始於 210°C。該多晶型形態產生一如圖 3 所示之 x-射線散射圖案。

$C_{18}H_{26}N_{12}O_{14}S$ 之計算值: C, 32.44; H 3.93; N, 25.22; S 4.81;

實驗值: C, 32.37; H, 3.90; N, 25.08; S, 4.80。

實例 4

於配備有一密封銅 $K\alpha 1$ 輻照源之 Scintag X1 粉末 x-射線繞射儀上量測該等多晶型結晶樣品之 x-射線粉末繞射圖案。以 3° 每分鐘之速率、4 及 2 微米之入射光線縫隙寬度及 0.5 及 0.2 微米之繞射光束縫隙寬度自 2° 至 40° 2 θ 掃描該等樣品。

實例 5

此實例描述了用於使用差示掃描量熱法(DSC)來測定 Ia 形態 C 及 1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]-胞嘧啶(I)之熱特性的方法。所使用的儀器為具有每分鐘 10° 之加熱速率及每秒鐘 5 毫卡(mcal)之敏感度的

Perkin-Elmer DSC-2，或以5°C /分鐘掃描之TA DSC 2910。

實例 6

表格 1 中展示了於 93% 相對濕度下 Ia 形態 C 之吸濕性。將少量多晶型形態 C 結晶(約 10 毫克)稱重並加入一稱量瓶，並置放入一具有受控相對濕度之腔室中 4 週，並自重量增益計算所吸收的水的百分比。亦於具有一 Zorbax SB-Phenyl 管柱之 276 nm Waters 2690 HPLC 上藉由 HPLC 根據外部標準檢定該樣品。該流動相以 1 毫升/分鐘之梯度進行，其由乙腈/水構成，10 mM 庚烷磺酸及 0.1% 磷酸存在於乙腈與水二者中。該梯度於 30 分鐘內以 10% ACN 至 100% 流動。使用 3.2 版本 Waters Millennium 軟體處理該等資料。亦在 60°C 下及在 40°C / 75% 相對濕度下測定該熱安定性。根據外部標準藉由 HPLC 測定檢定稱重之等分試樣來測定該樣品之純度。該等試驗表明形態 C 多晶型物非吸濕且在檢定期間於 40 及 60 °C 下為熱安定。

實例 7

用於口服之組合物

成份	%wt./wt.
活性成份	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

將該等成份混合並配製成膠囊，各膠囊包含約 100 毫克；一顆膠囊將近似於一份總的日劑量。

實例 8

用於口服之組合物

成份	%wt./wt.
活性成份	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯之羧甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙炔吡咯烷酮)	1.0%

將該等成份組合並使用溶劑(例如，甲醇)粒化。此後，將該調配物乾燥並以適宜之制錠機使其形成錠劑(包含約20毫克之活性化合物)。

實例9

用於口服之組合物

成份	量
活性化合物	1.0克
富馬酸	0.5克
氯化鈉	2.0克
羥苯甲酸甲酯	0.15克
羥苯甲酸丙酯(Propy paraben)	0.05克
粒化糖	25.5克
山梨糖醇(70%溶液)	12.85克
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0克
調味劑	0.035毫升
著色劑	0.5毫克
蒸餾水	足量100毫升

將該等成份混合，以形成用於口服之懸浮液。

以其特定形式或依據用於執行該揭示之功能的方式或用於獲得該揭示之結果的方法或程序來表示的、前述說明書或下文申請專利範圍、或附圖中所揭示的特徵，可視便利獨立或以該等特徵之任意組合而被利用，以便以其各種形態來實現本發明。

已藉由說明或實例描述了前述之發明，用於清晰及理解目的。熟悉此項技術者將瞭解在該等附加之申請專利範圍之範圍內可進行變化及修改。因此，應瞭解，前述說明書意欲為說明性而非限制性。因此，不應參照前述說明書而確定本發明之範圍，而應參照下列附加之申請專利範圍以及該等申請專利範圍所授權的均等物之所有範圍來確定本發明之範圍。

該申請案中所引用的所有專利、專利申請案及公開案之內容以引用方式併入本文，用於與如同單獨表示各個專利、專利申請案或公開案的相同之所有目的。

【圖式簡單說明】

參照下列附圖，熟悉此項技術者將直接理解本發明之諸多目的及優勢，該等附圖中：

圖1展現Ia之形態A多晶型物的x-射線粉末繞射。

圖2展現Ia之形態B多晶型物的x-射線粉末繞射。

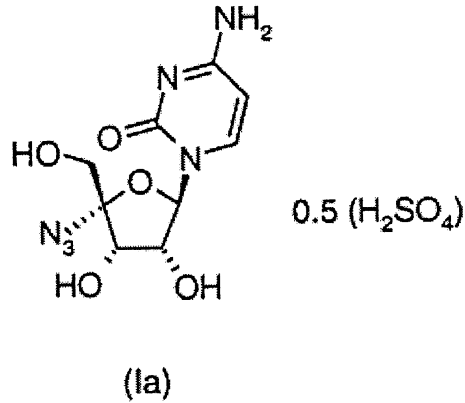
圖3展現Ia之形態C多晶型物的x-射線粉末繞射。

圖4展現用於游離鹼I之差示掃描量熱法測定曲線。

圖5展現用於Ia之形態C多晶型物的差示掃描量熱法測定曲線。

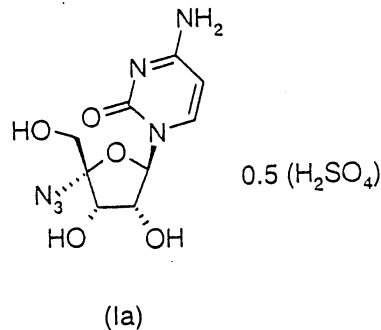
伍、中文發明摘要：

本發明係關於1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶(Ia)之半硫酸鹽，其具有改良之安定性及物理特性，此便利了I及其多晶型結晶形態之製造、加工及調配。



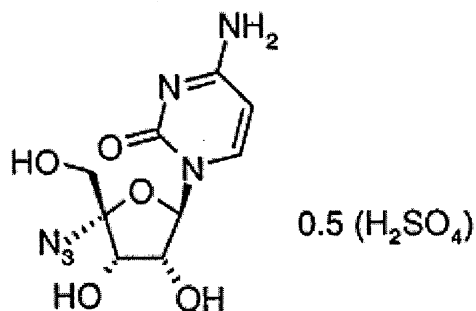
陸、英文發明摘要：

The present invention relates to the hemisulfate salt of 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1(R)-cyclopentyl]cytosine (Ia) with improved stability and physical properties which facilitate manufacturing, handling and formulating I and polymorphic crystalline forms thereof.



拾、申請專利範圍：

1. 一種 1-[4(S)-疊氮基-2(S),3(R)-二羥基-4-(羥甲基)-1(R)-環戊基]胞嘧啶(Ia)之半硫酸鹽，



(Ia)

2. 一種如申請專利範圍第1項之半硫酸鹽之多晶型結晶形態(形態A)，其具有一含基本上如下表所示之D-間距之x-射線粉末繞射軌跡：

D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. 一種如申請專利範圍第1項之半硫酸鹽之多晶型結晶形態(形態B)，其具有一含基本上如下表所示之D-間距之x-射線粉末繞射軌跡：

D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. 一種如申請專利範圍第1項之半硫酸鹽之多晶型結晶形態(形態C)，其具有一含基本上如下表所示之D-間距之x-射線粉末繞射軌跡：

D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. 一種用於製備Ia之形態A多晶型物之方法，該Ia之形態A多晶型物具有基本上如下表所示之D-間距：

D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

該方法包含使該化合物(I)自熟化乙醇硫酸溶液結晶化。

6. 一種用於製備Ia之形態B多晶型物之方法，該Ia之形態B多晶型物具有基本上如下表所示之D-間距：

D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

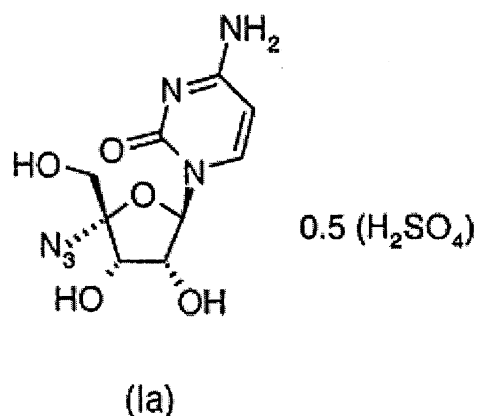
該方法包含使(I)自異丙醇/水(85:15)及硫酸中結晶化。

7. 一種用於製備 Ia 之形態 C 多晶型物之方法，該 Ia 之形態 C 多晶型物具有基本上如下表所示之 D-間距：

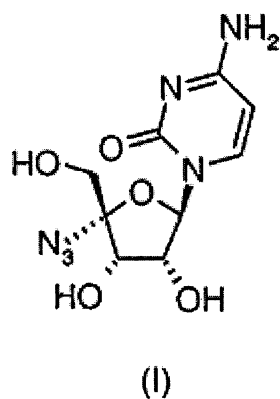
D-間距	I/I ₀ ×100	D-間距	I/I ₀ ×100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

該方法包含在硫酸之存在下使 I 自異丙醇/水(60:40)中結晶化。

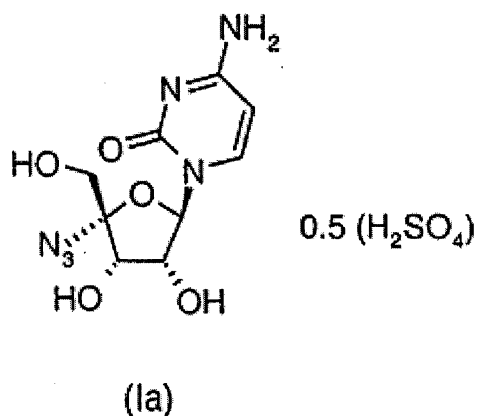
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中以硫酸將該異丙醇/水自約 5 之 pH 值調節至約 3 之 pH 值。
9. 一種用於治療由 C 型肝炎病毒所引發的疾病之醫藥組合物，其包含治療有效量之式 Ia 之化合物，



10. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該化合物為Ia之形態A多晶型物。
11. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該化合物為Ia之形態B多晶型物。
12. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該化合物為Ia之形態C多晶型物。
13. 一種用於治療由C型肝炎病毒所引發的疾病之醫藥組合物，其包含該半硫酸鹽Ia與至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑之混合物。
14. 如申請專利範圍第13項之醫藥組合物，該半硫酸鹽為形態C多晶型物。
15. 如申請專利範圍第13項之組合物，其包含式I之化合物以及醇、水及硫酸之混合物，



16. 如申請專利範圍第15項之組合物，其中該醇為異丙醇。
17. 一種式Ia化合物之用途，其係用於製備治療由C型肝炎病毒所引發的疾病之藥物，



18. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該化合物為Ia之形態A多晶型物。
19. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該化合物為Ia之形態B多晶型物。
20. 如申請專利範圍第17項之用途，其中該化合物為Ia之形態C多晶型物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無 元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

