

發明專利說明書

102. 10. 15

民國 102 年 10 月 修正 Pin 2

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：094114255

※申請日期：094 年 05 月 03 日

※IPC 分類：

C07D 213/56

A61K 31/4192, (附加)

A61P 31/14 (附加)

一、發明名稱：

(中) 塔適那偉 (a t a z a n a v i r) 硫酸氫鹽之製法及其新穎的形式
 (英) Process for preparing atazanavir bisulfate and novel forms

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 百時美－施貴寶愛爾蘭控股公司
 (英) BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND
 代表人：(中) 1. 伯契爾 丹尼爾
 (英) 1. BURCHELL, DANIEL
 地 址：(中) 瑞士巴爾諾伊霍夫街 6 號
 (英) Neuhofstrasse 6, CH-6340 Baar, Switzerland
 國籍：(中英) 愛爾蘭 IRELAND

三、發明人：(共 6 人)

1. 姓 名：(中) 金秀真
 (英) KIM, SOOJIN
 國 籍：(中) 美國
 (英) U.S.A.
2. 姓 名：(中) 布魯斯 洛茲
 (英) LOTZ, BRUCE T.
 國 籍：(中) 美國
 (英) U.S.A.
3. 姓 名：(中) 瑪麗 梅利
 (英) MALLEY, MARY F.
 國 籍：(中) 美國
 (英) U.S.A.
4. 姓 名：(中) 傑克 郭究塔斯

國籍：(英) GOUGOUTAS, JACK Z.
(中) 美國
(英) U.S.A.

102. 10. 15

5. 姓名：(中) 瑪莎 大維德費許
(英) DAVIDOVICH, MARTHA
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓名：(中) 蘇西 喜威特
(英) SRIVASTAVA, SUSHIL K.
國籍：(中) 印度
(英) INDIA

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【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 | ； 2005/05/02 | ； 11/119,558 | <input type="checkbox"/> 無主張優先權 |
| 2. 美國 | ； 2004/05/04 | ； 60/568,043 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |
| 3. 美國 | ； 2004/09/07 | ； 60/607,533 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |

五、中文發明摘要

發明之名稱：塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之製法
及其新穎的形式

本發明係提供一種製備 HIV 蛋白酶抑制劑塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之方法，其中，塔適那偉游離鹼與小於約 15 重量% 游離鹼之量的濃硫酸反應，於反應混合物中加入塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體，以及當硫酸氫鹽晶體形成時，於多重步驟中，根據立方方程式，在提高速率的情況下加入額外濃硫酸以形成塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體。

本發明亦提供一種製備 C 型塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽的方法。亦提供一種新穎形式之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽，其係為 E3 形式且其係為由乙醇中形成之高度結晶狀之硫酸氫鹽的三乙醇溶劑化物。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

PROCESS FOR PREPARING ATAZANAVIR BISULFATE AND NOVEL FORMS

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

A process is provided for preparing the HIV protease inhibitor atazanavir bisulfate wherein a solution of atazanavir free base is reacted with concentrated sulfuric acid in an amount to react with less than about 15% by weight of the free base, seeds of Form A crystals of atazanavir bisulfate are added to the reaction mixture, and as crystals of the bisulfate form, additional concentrated sulfuric acid is added in multiple stages at increasing rates according to a cubic equation, to effect formation of Form A crystals of atazanavir bisulfate.

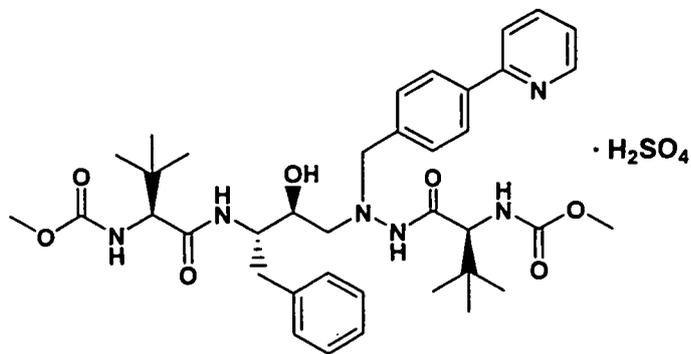
A process is also provided for preparing atazanavir bisulfate as Pattern C material. A novel form of atazanavir bisulfate is also provided which is Form E3 which is a highly crystalline triethanolate solvate of the bisulfate salt from ethanol.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (1) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

九、發明說明

相關申請案的資料

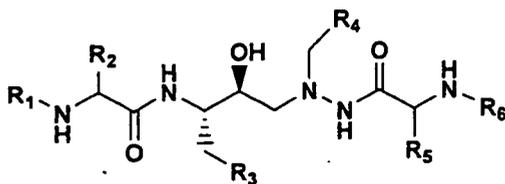
本案由美國臨時申請案 60/568043(2004 年 5 月 4 日申請)與 60/607533(2004 年 9 月 7 日申請)取得優先權，其揭示內容併為本文參考資料。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備 HIV 蛋白酶抑制劑塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之方法及其新穎形式。

【先前技術】

美國專利 5849911 號 (Fässler et al.) 揭示一系列 HIV 蛋白酶抑制劑 (其包括塔適那偉 (atazanavir))，其具有以下結構：



式中：

R₁ 係為低烷氧羰基，

R₂ 係為第二或第三級低烷基或低烷硫基 - 低烷基，

R₃ 係為經或未經一或多個低烷氧基取代之苯基，或 C₄-C₈ 環烷基，

R₄ 係為苯基或環己基，其分別在第 4-位置上為具有

(2)

5-8 個環原子且包含 1-4 個選自氮原子，氧原子，硫原子，亞磺醯 (-SO-) 和磺基 (-SO₂-) 之雜原子且未經取代或經低烷基或苯基-低烷基取代的不飽和雜環基所取代 (經由環碳原子結合)，

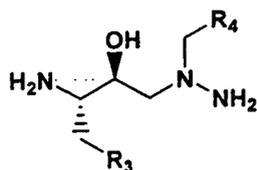
R₅ 係與 R₂ 不相關的而具有 R₂ 所述定義之一，以及

R₆ 係與 R₁ 不相關的而為烷氧羰基，

或其鹽類，唯其先決條件是至少存在一鹽類形成基團，其包括各種藥學上可接受之酸加成鹽。

多種製備塔適那偉 (atazanavir) 的方法曾被提出，其包括製備一種其中 R₁ 和 R₆ 以及 R₂ 和 R₅ 分別為相同基團的化合物，其中，以下結構式所示之二胺基化合物：

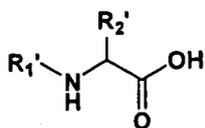
(a)



和以下結構式所示之酸或其反應性酸衍生物縮合反應，

應，

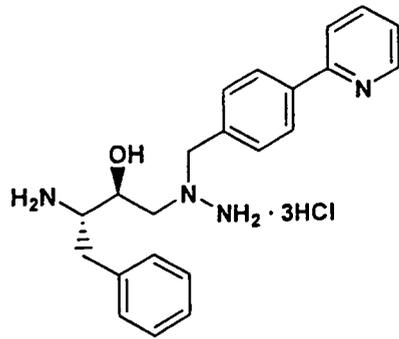
(b)



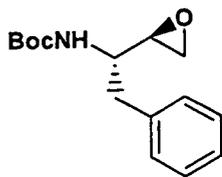
式中，R₁' 和 R₂' 係分別如 R₁ 和 R₆ 以及 R₂ 和 R₅ 定義。

在使用以上方法形成塔適那偉 (atazanavir) 中，具有以下結構之二胺基化合物 (a)

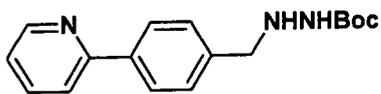
(3)



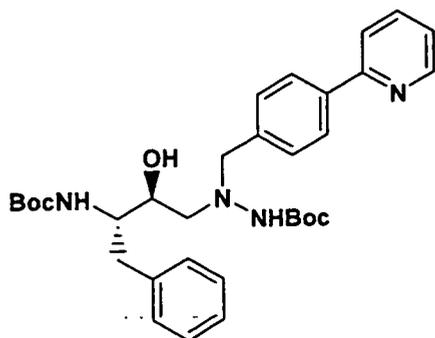
係由環氧化物：



與 (hydrazinocarbamate)：

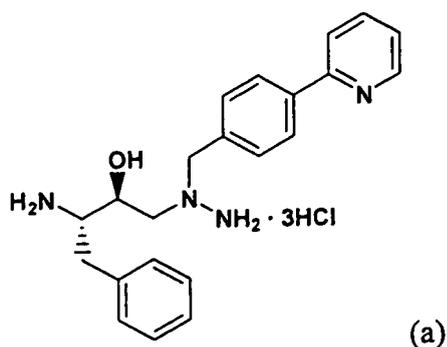


於異丙醇存在下偶合反應而形成經保護二胺：

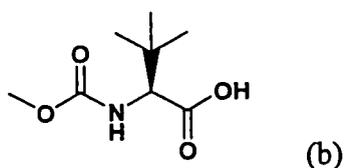


(4)

其在諸如四氫呋喃之溶劑存在下，用氫氨酸處理而形成二胺 (a)



分離此二胺且用於其後之偶合步驟中而和酸 (b)：

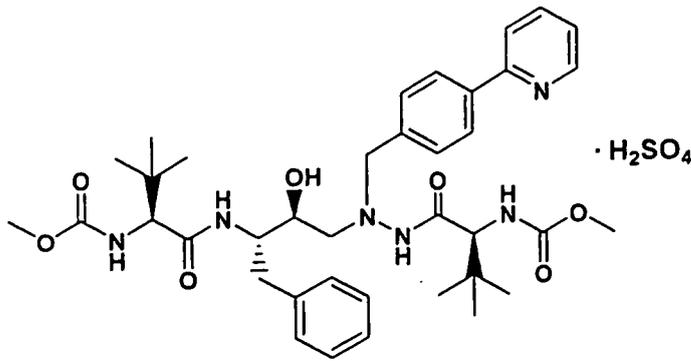


或其反應性酯反應，其係使用諸如，O-(1,2-二氫-2-氧絡-1-吡啶基)-N,N,N¹, N¹-四甲基糖醛基-四氟基-硼酸鹽 (TPTU) 之偶合劑。

吾人已知二胺游離鹼係為不穩定的，因此，不宜於用以製備塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼。

美國專利 6087383 號 (Singh et al.) 揭示被稱為塔適那偉 (atazanavir) 之以下結構式所示氮雜肽 HIV 蛋白酶抑制劑：

(5)



(亦被稱為塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽或塔適那偉 (atazanavir) 硫酸鹽)。

Singh et al.之實例 3 說明 Type-II 形式晶體 (其係為水合收濕的結晶形式) 與 Type-I 形式晶體 (其為無水/溶劑化的結晶形式) 塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽的製備。

【發明內容】

本發明之簡要說明

本發明係提供塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽，其包括 C 型物質 (Pattern C material) 及 E3 形式 (Form E3)。E3 形式 (Form E3) 為較佳。

此外，本發明還提供新穎形式之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體 (大量藥物，其係為美國專利 6087383 號 (Singh et al.) 之實例 3 中的 Type-I 形式晶體) 之製法。由本發明方法製得之 A 形式晶體具有實際所需之一致顆粒大小與平均顆粒大小而用於轉化成 C 型物質 (部分結晶物質)，其和各種賦形劑一起調製成藥物。

本發明之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體的製法係採用經改良立方結晶技術，其中，硫酸係於根據

(6)

立方方程式(如下所述)，在提高速率下加入且包括令塔適那偉(atazanavir)游離鹼於有機溶劑(其中，塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽實質上係為不可溶的)所形成的溶液與小於約 15 重量%(宜為約 12 重量%)塔適那偉(atazanavir)游離鹼之量的第一部份濃硫酸反應，於反應混合物中加入塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽 A 形式晶體之晶種，當塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽晶體形成時，於多重步驟中，根據立方方程式，在提高速率的情況下加入額外濃硫酸以形成 A 形式晶體。

此外，本發明還提供衍生自並包括塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽且被稱為 C 型物質之塔適那偉(atazanavir)形式的製法。C 型係由懸浮 A 形式晶體於水中後加以乾燥而製得。或者，C 型物質可藉由使塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽之 A 形式晶體置約 95% RH(水蒸氣)以上之相當高濕度下至少 24 小時而形成。C 型物質亦可由濕式粒化塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽或塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽與賦形劑之混合物，接著乾燥而形成。

於較佳體系中，A 形式晶體係與調配賦形劑，其諸如一或多種膨脹劑(例如，乳糖)，一或多種崩散劑(例如，克斯波非酮(crospovidone))混合，隨之濕式粒化而直接形成 C 型物質與賦形劑之混合物。

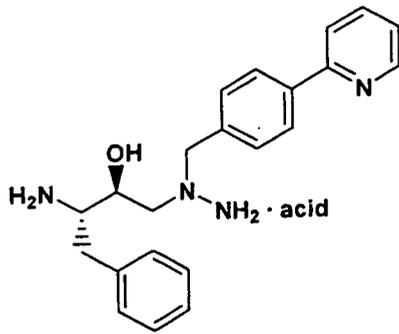
此外，本發明還提供塔適那偉(atazanavir)的新穎形式，亦即，E3 形式(Form E3)，其係為塔適那偉

(7)

(atazanavir) 硫酸氫鹽三乙醇溶劑化物之高度結晶形式。

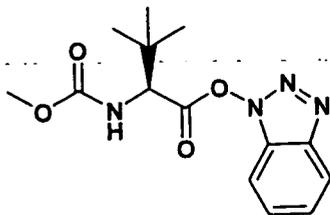
E3 形式係由淤漿化塔適那偉游離鹼於乙醇中，用濃硫酸處理該淤漿及用乙醇潮濕 E3 晶體接種所得溶液，用庚烷(或其他溶劑，諸如，甲苯或己烷)處理該混合物，過濾與乾燥而製成。

本發明又提供塔適那偉(atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體的製法，其包括製備以下結構式所示之三胺鹽：



(宜為 HCl (3 莫耳)鹽)

及在不分離該三胺鹽的情況下，令該三胺鹽與活性酯，其宜為以下結構式所示：



在鹼與有機溶劑存在下反應以形成塔適那偉(atazanavir)游離鹼溶液，其未予以分離即經由如本文中

(8)

所述之改良立方結晶技術轉化成塔適那偉硫酸氫鹽。

此外，本發明還提供一種新穎塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽組成物，其包含塔適那偉硫酸氫鹽之 A 形式晶體或 C 型物質及其藥學上可接受載體。藥學上可接受載體包括填料，結合劑，崩散劑，潤滑劑及其他傳統賦形劑。本發明之各種形式塔適那偉硫酸氫鹽可利用多種技術特徵化，其操作係為熟習此藝之士所習之。不同形式可使用單晶 X 射線衍射法 (其係根據在固定分析溫度下，每一形式之單一晶體的單位晶胞測量值) 予以特徵化而加以區別。單位晶胞之詳細說明見於 Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), 第三章，其併為本文之參考資料。或者是，原子在晶格內之獨特空間排列可根據原子份數座標予以特徵化。另一晶體結構之特徵化方法係利用粉末 X 射線衍射分析法；其中，實測衍射圖形與代表純粉末物質之對照圖形 (均於相同分析溫度下進行) 相比較，實驗形式之測量值係以一系列之 2θ 值特徵化。可使用其他特徵化各形式之方法，其諸如，固相核磁共振 (SSNMR)，熱差掃描分析 (DSC)，與熱重量分析 (TGA)。可綜合使用這些參數以特徵化各種形式。

A 形式晶體可利用實際上等於以下所示之單位細胞參數予以特徵化：

晶胞尺寸 (cell dimension)：

$$a = 9.86(5) \text{ \AA}$$

$$b = 29.245(6) \text{ \AA}$$

$$c = 8.327(2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 93.56(2)^\circ$$

$$\beta = 114.77(3)^\circ$$

$$\gamma = 80.49(3)^\circ$$

空間群 1

分子/不對稱單元 2

其中所述晶體形式係在約 + 22°C。

A 形式具有實際上如表 3 中所列之原子份數座標和實際上如附圖 2 中所示之晶體結構的特徵。

A 形式具有實際上如附圖 1 中所示之對照及實測粉末 X-射線衍射圖案的特徵。

A 形式具有實際上如附圖 3 中所示於約 165.6°C 開始之吸熱峯的熱差掃描分析溫度紀錄(DSC)特徵。

A 形式具有實際上如附圖 4 中所示於高達約 100°C - 150°C 下之可忽略重量減少的熱重量分析(TGA)曲線圖特徵。

A 形式具有實際上如表 4 中所示固態 NMR(SSNMR)化學位移以及實際上如附圖 5 中所示光譜的特徵。

A 形式具有實際上如表 5 中所列原子份數座標的特徵。

A 形式具有於 25°C, 25-75% RH 範圍內之約 0.1% 重量增加的濕度-吸收等溫線特徵。

(10)

在本發明之另一目的中，C 型具有實際上如附圖 8 中所示之在約 125°C 下，重量減少為約 2.4% 以及在高達約 190°C 下，重量減少為約 4.4% 的熱重量分析曲線特徵。

根據本發明，E3 形式具有如表 5 中所示之結晶數據特徵，其實際上等於以下所列：

$$a = 10.749(5) \text{ \AA}$$

$$b = 13.450(4) \text{ \AA}$$

$$c = 9.250(2) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 98.33(2)^\circ$$

$$\beta = 95.92(3)^\circ$$

$$\gamma = 102.82(3)^\circ$$

空間群 P1

分子/不對稱單元 1

當晶體形式係在約 -23°C 下之時。

在本發明之不同目的中，E3 形式具有實際上如表 6 中所示之原子份數座標特徵。

在本發明之不同目的中，E3 形式具有實際上如附圖 9 中所示之對照及實測粉末 X-射線衍射圖案的特徵。

在本發明之不同目的中，E3 形式具有實際上如附圖 11 中所示之通常在約 89.4°C 至約 96.6°C 範圍內吸熱的熱差掃描分析溫度紀錄(DSC)特徵。

在本發明之不同目的中，E3 形式具有實際上如表 8 中所示之在約 150°C 下，重量減少為約 14.7% 的熱重量分析曲線特徵。

(11)

在本發明之不同目的中，E3 形式具有實際上如附圖 10 中所示之晶體結構特徵。

本發明之詳細說明

本發明至少一部份提供不同形式(亦即，E3 形式和 C 型)的塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽新穎物質，尤其是藥學上可接受之形式。如本文中所述的，"藥學上可接受"一詞係指在合理藥學判斷範圍內，適供與人類及動物之組織接觸而無過度毒性，刺激，過敏性反應，或與合理受益/風險比值相稱之其他併發症問題的化合物，物質與組成物。在某些較佳體系中，游離鹼 I 及其鹽類之晶體形式係為實際上純粹形式。如本文中所述的，"實際上純粹"一詞係指純度大於約 90%，其包括，例如，約 91%，約 92%，約 93%，約 94%，約 95%，約 96%，約 97%，約 98%，約 99%，和約 100% 的化合物。

如本文中所述的，"多形體(polymorph)"一詞係指具有相同化學組成但形成此晶體之分子，原子和/或離子之空間排列不同的晶體形式。

如本文中所述的，"溶劑化物"一詞係指分子，原子和/或離子還含有併入晶體結構內之溶劑分子的晶體形式。溶劑化物中之溶劑分子可為規則或不規則排列。溶劑化物可包含化學劑量和/或非化學劑量的溶劑分子。例如，具有非化學劑量溶劑分子之溶劑化物可源自於溶劑從溶劑化物之部分損失。

(12)

晶體形式之樣品可為實際上純態均一性，其代表存在主要數量之單一晶體形式和任意微量之一或多種其他晶體形式。樣品中存在之一種以上晶體形式可藉由諸如粉末 X-射線衍射 (PXRD) 或固態核磁共振光譜 (SSNMR) 技術測定。例如，比較實測 PXRD 圖案與仿造 PXRD 圖案下，存在一額外峯代表樣品中之一種以上晶體形式。仿造 PXRD 圖案可由單晶 X-射線數據計算出。見於 Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livemore, California, UCRL-7196 (April 1963). 較理想的是，晶體形式具有實際上純態均一性，其係證諸於實測 PXRD 圖案內，全部峯面積之小於 10%，宜小於 5%，更宜為小於 2% 出自於仿造 PXRD 圖案中不存在之額外峯。最理想的是實測 PXRD 圖案內，全部峯面積小於 1% 出自於仿造 PXRD 圖案中不存在之額外峯的實際上純態均一性晶體形式。

晶體形式之製法係為此藝中習知的。晶體形式可由多種方法製得，其包括，例如，從適當溶劑再結晶，昇華，從熔體成長，從其他態固態轉形，從其他超臨界流體結晶，以及噴氣式噴灑。晶體形式從溶劑混合物結晶或再結晶之技術包括，例如，蒸發溶劑，降低溶劑混合物之溫度，晶體接種分子和 / 或鹽類之超臨界溶劑混合物，冷凍乾燥溶劑混合物，以及加抗溶劑 (antisolvent) 至溶劑混合物中。

(13)

藥物之晶體，包括多形體，製法，和藥物晶體之特徵論述於 *Solid-State Chemistry of Drug*, S. R. Byrn, R.R. Pfeiffer, 以及 J.G. Stowell, 第二版，SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)。

就使用溶劑之結晶技術而言，溶劑之選擇通常決定於一或多種因素上，其諸如化合物之溶解度，結晶技術，和溶劑之蒸汽壓力。可綜合使用溶劑，例如，化合物可溶於第一溶劑中而得溶液，隨後加入抗溶劑以降低化合物於溶液中之溶解度而形成結晶。抗溶劑係為一種化合物於其內之溶解度低的溶劑。適供製備晶體之溶劑包括極性和非極性溶劑。

在製備晶體之一方法中，塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽經懸浮和/或攪拌於適當溶劑中以形成淤漿，其可經加熱以促其溶解。如本文中所述的，"淤漿"一詞係指塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽或其鹽類之飽和溶液，其亦可包含額外數量之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽或其鹽類以獲得於給定溫度下之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽或其鹽類和溶劑的不均勻混合物。此一方面之適當溶劑包括，例如，極性非質子性溶劑，和極性質子性溶劑，和二或多種如本文中揭示之溶劑的混合物。

可將晶種加至任何結晶混合物中以促其結晶。如熟習此藝之士所顯見的，接種係被用為一種控制特定結晶形式成長的方法或為一種控制晶體產物之顆粒大小分布的方法。因此，所需晶種數量的計算係決定於可用晶種之大小

(14)

和平均產物顆粒之合宜大小，其係如 " Programmed cooling of batch crystallizers, " J. W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science* (1971) 26:369-377 中所論述。一般而言，需要小尺寸晶種以有效控制批體中晶體的成長。小尺寸晶種可由篩選，輾磨，或微粒化大晶體而得。必須小心以避免輾磨或微粒化晶體時導致晶體形式變成不要之晶體形式(亦即，變成無定形或其他多晶型物)。

於真空下過濾經冷卻混合物，分離後之固體用適當溶劑(諸如，冷的再結晶溶劑)洗滌，隨之於氮氣流下乾燥而得所要晶體形式。分離出之晶體利用適當光譜學或分析技術(諸如，SSNMR, DSC, PXRD, 等)分析以確定形成產物之較理想晶體形式。所得晶體形式之產量通常為大於約 70 重量%，但宜為大於 90 重量%分離產率(以結晶過程中原先所用之塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽重量為基準)。必要時，一同輾磨產物禍使其通過篩網以去除成塊產物。

晶體形式可直接由製備塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽最後步驟之反應介質製得。此可藉由在最後步驟中使用塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽可從其中結晶的溶劑或溶劑混合物而達成。另一可行方法是為利用蒸餾或溶劑添加技術製得晶體形式。適供此一目的的溶劑包括任何本文中提及之溶劑，其包括極性質子溶劑(諸如，乙醇)，以及極性非質子溶劑(諸如，丙酮)。

經由一般指引，反應混合物可經過濾以移除任何不想要之不純物，無機鹽，等，隨之使用反應或結晶溶劑洗

(15)

滌。所得溶液可經濃縮以移除過量溶劑或氣態成份。若使用蒸餾法，最後收集之蒸餾液數量可能因製法要件(其包括，例如，容器大小，攪拌能力，等)而異。經由一般指引，反應混合物於進行溶劑取代前，可經蒸餾至原來體積之十分之一。根據標準製法技術，可取樣及分析反應以測定反應程度和產物之重量%。必要時，可添加或移除額外反應溶劑以使反應濃度最佳化。較理想的是，最後濃度經調節至約 50 重量%，於此情況下通常形成淤漿。

較合宜的是直接將溶劑加至反應容器中而不蒸餾反應混合物。宜供此一目的的溶劑係為如上溶劑交換中論及之最後參與晶格的溶劑。雖然最後濃度可能因所要純度，回收，等因素而異，但溶液中之游離鹼(I)最後濃度宜為約 4% 至約 7%。反應混合物可於添加溶劑後加以攪拌且同時加以溫熱。舉例而言，反應混合物可於溫熱至約 70°C 之同時加以攪拌約 1 小時。反應宜趁熱過濾及用反應溶劑，添加溶劑或其混合物洗滌。可添加晶種於任何結晶溶液中以使其開始結晶。

本文述及之各種形式可使用一般熟習此藝之士習知之各種分析技術予以區分。此等技術包括，但不限於固態核磁共振光譜(SSNMR)光譜，粉末 X-射線衍射(PXRD)，熱差掃描分析溫度紀錄(DSC)，和/或熱重量分析圖形(TGA)。

一般熟悉此藝之士將了解 X-射線衍射圖形會有一實驗誤差存在，該誤差係依所用測量條件而定。通常習知的

(16)

是 X-射線衍射圖案中之強度依所用測量條件和晶體之形狀或形態而起伏不定。吾人還需了解相對強度亦依實驗條件而異，因此，強度之確實大小不需考慮在內。此外，傳統 X-射線衍射圖案中，衍射角度之測量誤差通常為約 0.2% 或更小，宜為約 0.1% (如本文中所論述)，而此一程度之實驗誤差必須視為屬於前述衍射角度所致因此之故，吾人須知本發明之晶體形式並不限於具有完全等於本文所揭示附圖中之 X-射線衍射圖案的晶體形式。任何具有實質上等於附圖所示 X 射線衍射圖案之晶體形式均在本發明範疇內。確定 X 射線衍射圖案之實質上相同性的能力係在一般習知此藝之士之能力範圍內。

如本文中所用之有關 A 形式和 E3 形式中的 " 形式 " 一詞係指均勻晶體結構。

如本文中所用之有關 C 型中的 " 型 " 一詞係指特有的 X 射線衍射圖案。

如本文中所用之 " 塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 " 一詞係指塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽以及塔適那偉 (atazanavir) 硫酸鹽。

施行本發明之製備塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體的方法時係採用經改良之立方技術，其係將適那偉 (atazanavir) 游離鹼溶於有機溶劑 (其中，塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽實質上係為不可溶的且其包括丙酮、丙酮與 N-甲基吡咯烷酮混合物、乙醇、乙醇與丙酮混合物等) 中而得塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼濃度在約

(17)

6.5-約 9.7 重量%，宜在約 6.9-約 8.1 重量%範圍內之溶液。

塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼溶液於約 35°C 至約 55°C，宜於約 40°C 至約 50°C 範圍內之溫度下加熱，與濃硫酸(含約 95 至 100% 硫酸)以小於約 15 重量%，宜為約 5 至小於約 12 重量%，更宜為約 8 至約 10 重量%塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼之量反應。因此，塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼之起始溶液將先以小於所用硫酸總量之約 15 重量%，宜為約 5 至約 12 重量%的數量進行反應。反應期間，反應混合物維持在約 35°C 至約 55°C，宜在約 40°C 至約 50°C 之溫度範圍內。

反應可持續約 12 分鐘至約 60 分鐘，宜為約 40 分鐘至約 50 分鐘。

反應混合物於維持在約 35°C 至約 55°C，宜在約 40°C 至約 50°C 之溫度範圍內的同時用塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體接種，所用晶種之數量係在約 0.1 重量%至約 80 重量%，宜為約 3 重量%至約 8 重量%(以反應混合物中所存在之塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼重量為基準)範圍內。

持續反應直至開始結晶為止。其後，硫酸係於根據如下所述立方方程式，在提高速率的情況下添加以形成塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽，其在乾燥下產生 A 形式晶體。

所形成之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽的晶體顆粒

(18)

大小與形態係依硫酸之添加速率而定，硫酸之添加速率決定結晶速率。吾人已發現經改良立方結晶技術(酸係根據立方方程式，在提高速率的情況下添加)可提供相對於固定添加速率結晶而言，較大且較明確定義之塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽晶體，其顆粒大小範圍更窄且更細緻。緩慢之初始酸流動速率業經證明促使結晶成長優於二度核化。因此，由於表面積隨著顆粒大小增加而變大，所以，晶種床可接受提高酸流動速率而不引起二度核化。緩慢之初始酸流動速率讓晶體有時間長得更大，提高平均大小。立方結晶提供較不可壓縮之濾餅，其有助於有效的濾餅脫液(deliquoring)和洗滌，以及產生相較於固定添加速率結晶產物而言，含較少硬塊之更易於乾燥產物。

所用之立方結晶方法係為衍生自 Mullin, Crystallixation, 第三版, 1993, Butterworth-Heineman, Pubs. 之一種時間控制結晶法且其係以下列簡化方程式定義：

$$T = T_{\max} - (T_{\max} - T_{\min}) \times \left[\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right]^3 \quad (1)$$

式中：

T_{\max} = 結晶開始時間

T_{\min} = 結晶結束時間

time = 結晶經過時間

time_{total} = 全部結晶時間

(19)

因為塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之結晶係由硫酸之加入速率所控制，因此，方程式 (1) 中，溫度變數為酸所取代。在此方程式中，代表最小體積之變數被移除。

$$V_{\text{time}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{time}}{\text{time total}} \right]^3 \quad (2)$$

式中：

V_{time} = 一段時間內所加入之硫酸體積

V_{total} = 代表饋入 90% 酸之總體積

time = 結晶經過時間

time total = 全部結晶時間或酸饋入之全部時間。

方程式 (2) 被稱為 "立方方程式"。

使用此一說明，藉由控制結晶速率，核化於系統維持在固定低程度過飽合之同時被控制在可接受之限制範圍內。

A 形式晶體係利用附圖 1 和 2 中各別所示之粉末 X 射線衍射圖案 (powder X-ray diffraction pattern) 與結晶結構確認。

如上所示製得之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽的 A 形式晶體或 C 型物質以及 E3 形式係為最終塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽且可用為病人服用之藥物產品。

根據本發明方法，C 型物質可由暴露 A 形式晶體於水中，隨之乾燥而製得。

(20)

根據本發明之另一方法，C 型物質可由暴露 A 形式晶體於大於約 95 %RH，宜為約 95 %RH 至約 100%RH(水蒸氣)中至少 24 小時，宜為約 24 至約 48 小時而製得。

在本發明之另一體系中，C 型物質係由濕式粒化塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 A 形式晶體以產製塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽顆粒，隨之乾燥該顆粒而得。

在施行濕式粒化方法中，塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽將於水中粒化且於約 40°C 至約 80°C，宜在約 50°C 至約 60°C 之溫度範圍內乾燥。乾燥步驟宜進行至少約 2 小時至長達約 20 小時，宜為約 8 至約 10 小時。

C 型物質亦可藉由在傳統藥學賦形劑(例如，一或多種膨鬆劑(宜為乳糖)，一或多種崩散劑(宜為克斯波非酮 (crospovidone)))存在下，濕式粒化塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 A 形式晶體，隨之如上所述地乾燥以形成與賦形劑混合之 C 型物質。

用以調製供治療如下文所述因病毒所致疾病之藥物的塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽係為其 C 型物質，A 形式或 E3 形式，宜為 C 型物質。

E3 形式係由淤漿化塔適那偉游離鹼於乙醇中，用濃硫酸(酸:游離鹼之莫耳濃度比值在約 1:1 至約 1.1:1 範圍內)處理該淤漿，於約 30°C 至約 40°C 下加熱所得混合物，用乙醇潮濕 E3 晶體接種所得溶液，用庚烷(或其他溶劑，諸如，己烷或甲苯)處理該混合物，過濾與乾燥而製得塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 E3 形式(三乙醇溶劑

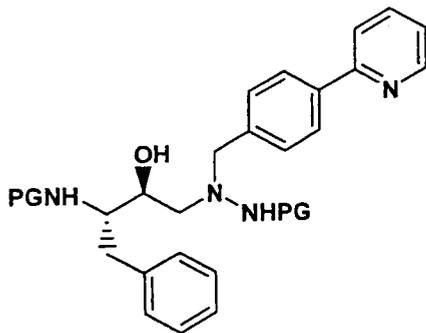
(21)

化物。

接種步驟將採用可使其形成 E3 晶體之數量的晶種，例如，塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 E3 晶種：游離鹼之莫耳濃度比值在約 0.02 : 1 至約 0.04 : 1 範圍內。

E3 形式係藉由如附圖 7 中所示之粉末 X 射線衍射圖案 (powder X-ray diffraction pattern) 和附圖 6 中所示之晶體結構確認。

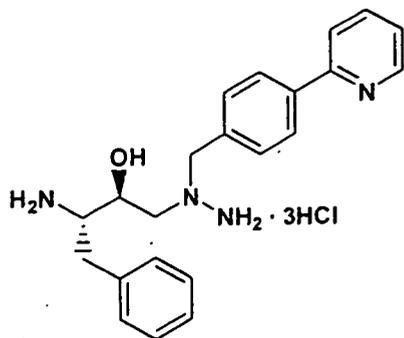
根據本發明，游離鹼形式之塔適那偉 (atazanavir) 係藉由在有機溶劑 (諸如，二氯甲烷，四氫呋喃，或甲醇，其宜為二氯甲烷) 存在下，約 25°C 至約 50°C，宜為約 30°C 至約 40°C 溫度範圍內，用酸 (宜為氫氯酸，其中使用 Boc)，或鹼 (其中使用三氟乙醯基) 處理以下結構式所示之經保護三胺鹽：



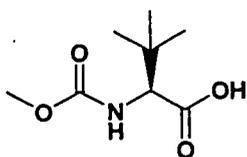
(式中，PG 代表保護基，諸如，第三丁氧羰基 (Boc) 或三氟乙醯基，宜為 Boc)

以形成三胺酸鹽，宜為以下結構式所示之氫氯酸鹽：

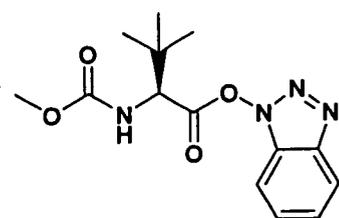
(22)



及在不分離該三胺酸鹽的情況下，令三胺酸鹽與以下結構式所示之酸的活性酯：

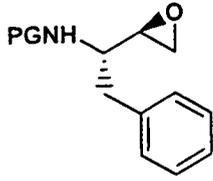


宜為下式所示之活性酯：



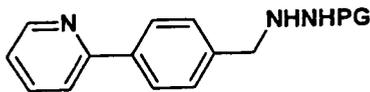
在鹼(諸如， K_2HPO_4 ，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，碳酸鈉，或碳酸鉀，宜為 K_2HPO_4)以及有機溶劑(諸如，二氯甲烷，乙酸乙酯和乙酸丁酯之混合物， CH_3CN 或乙酸乙酯，宜為二氯甲烷)存在下，在約 $25-50^\circ C$ ，宜在約 $30-40^\circ C$ 之溫度範圍內反應以形成塔適那偉(atazanavir)游離鹼。經保護三胺起始物係藉由下式所示環氧化物：

(23)



式中，PG 宜為 Boc，諸如，N-(第三丁氧羰基)-2-(S)-胺基-1-苯基-3(R)-3,4-環氧基丁烷，

與下式所示之胍甲氨酸酯



式中，PG 宜為 Boc 在異丙醇或其他醇類(諸如，乙醇或丁醇)存在下反應而製得。

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽可用以投服至溫血動物(尤其是人類)以供治療或預防和逆轉錄病毒蛋白酶(諸如，HIV-I 或 HIV-II gag 蛋白酶)之抑制有關的疾病(例如，逆轉錄病毒疾病，諸如 AIDS 或其初始階段)。

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽，尤其是 C 型 (C Pattern) 物質，A 形式或 E3 形式，宜為 C 型 (C Pattern) 物質或 A 形式可用於治療由病毒(尤其是逆轉錄病毒)引起疾病(特別是 AIDS 或其初始階段)的方法中，其中，可有效治療前述疾病之治療有效數量塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 C 型物質，A 形式或 E3 形式經投服至罹患所述疾病(特別是 AIDS 或其初始階段)而需此治療之溫血動

(24)

物，例如，人類。投服至溫血動物(例如，體重約為 70 kg 之人類)之較佳劑量係為每天每人約 3mg-約 1.5g，宜為約 50mg-約 600mg，宜分成 1-4 單一劑量，例如，其可為相同數量。通常，兒童服用成人之一半劑量。其宜為經口投藥。

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 C 型 (C Pattern) 物質，A 形式或 E3 形式係供上述藥學用途。包含 C 型 (C Pattern) 物質或 A 形式或 E3 形式之經口投服適當組成物包括片劑，藥粉，膠囊，和酞劑。如可接受藥物使用法要求的，約 10-600mg 活性成分和藥學上可接受賦形劑，載體，佐劑，結合劑，防腐劑，安定劑，香料，等一起摻和於單一劑量形式中。

經口投服之藥學組成物可由綜合活性成分與固態載體，若想要的話，粒化所得混合物，以及若想要或需要的話，在加入適當賦形劑之後，將混合物加工成片劑，錠劑核心，膠囊或要粉以供口服。

膨鬆劑或填料將以約為組成物之 0-95 重量%，宜為約 10-85 重量%的數量存在於藥學組成物中。適供本發明使用之膨鬆劑或填料實例為，但不限於纖維素衍生物(諸如，微晶狀纖維素或木質纖維素)，乳糖，蔗糖，澱粉，預膠化澱粉，葡萄糖，甘醇，果糖，木糖醇，山梨糖醇，玉米澱粉，經改良玉米澱粉，無機鹽類(諸如，碳酸鈣，磷酸鈣，磷酸二鈣，硫酸鈣)，糊精，麥芽糖糊精，可壓縮醣類，及其他膨鬆劑或填料，和/或其二或更多種之混

(25)

合物，宜為乳糖。

結合劑將以約為組成物之 0-20 重量%，宜為約 1-10 重量%的數量存在於藥學組成物中。適供本發明使用之膨鬆劑或填料實例為，但不限於羥丙基纖維素，玉米澱粉，預膠化澱粉，經改良玉米澱粉，聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)(分子量在約 5000-8000 範圍內，宜為約 4000)，羥丙基甲基纖維素 (HPMC)，乳糖，阿拉伯膠，乙基纖維素，纖維素乙酸酯，以及蠟結合劑(諸如，巴西棕櫚蠟，石蠟，鯨蠟，聚乙烯或微晶狀蠟)，以及其他傳統結合劑，和/或其二或更多種之混合物，宜為羥丙基纖維素。

崩散劑將以約為組成物之 0-20 重量%，宜為約 0.25-15 重量%的份量存在於藥學組成物中。適供本發明使用之膨鬆劑或填料實例為，但不限於 croscarmellose sodium，克斯波非酮(crospovidone)，馬鈴薯澱粉，預膠化澱粉，玉米澱粉，澱粉葡糖鈉，微晶狀纖維素或其他已知崩散劑，宜為 croscarmellose sodium。

潤滑劑將以約為組成物之 0.1-4 重量%，宜為約 0.2-2 重量%的份量存在於藥學組成物中。適供本發明使用之潤滑劑實例為，但不限於硬脂酸鎂，硬脂酸鋅，硬脂酸鈣，滑石粉，巴西棕櫚蠟，硬脂酸，棕櫚酸，硬脂基富馬酸鈉或經氫化蔬菜油及脂類，或其他習知製片劑用潤滑劑，和/或其二或更多種之混合物，宜為硬脂酸鎂。

膠囊係為硬式膠囊或為明膠和塑化劑(諸如，甘油或山梨糖醇)製成之軟式密封膠囊。硬式膠囊包含顆粒狀活

(26)

性成分與例如，填料(諸如，乳糖)，結合既(諸如，澱粉，克斯波非酮(crospovidone))和/或助滑劑(諸如，滑石粉或硬脂酸鎂)，以及若需要的話，安定劑。軟式膠囊中，活性成分宜溶入或懸浮於適當油性賦形劑(諸如，脂肪油，石蠟油或液態聚乙二醇)中。其同樣可能加入安定劑或抗菌劑。

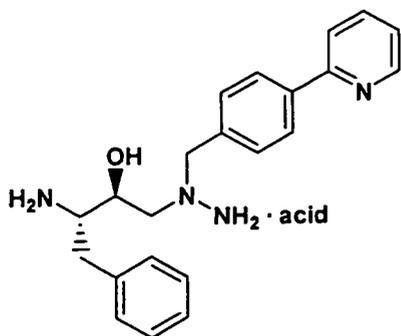
【實施方式】

以下實例示出本發明之較理想體系。

實例 1

1-[4-(吡啶-2-基)苯基]-5(S)-2,5-雙([N-(甲氧基羰基)-L-叔-白胺醯基]胺基)-4(S)-羥基-6-苯基-2-氮雜己烷，硫酸氫鹽(A形式)(塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽-A形式)

A.

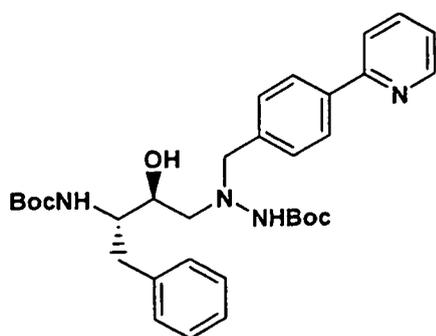


(1-[4-(吡啶-2-基)苯基]-5(S)-2,5-雙(叔-丁氧基羰基)胺基)]-4(S)-羥基-6-苯基-2-氮雜己烷·3HCl(三胺·3HCl鹽))

於裝有機械式攪拌器，氮氣入口和溫度探測器之

(27)

1000 ml 三頸圓底瓶中加入經保護三胺(1-[4-(吡啶-2-基)苯基]-5(S)-2,5-雙(叔-丁氧基羰基)胺基)]-4(S)-羥基-6-苯基-2-氮雜己烷(100g,0.178mol)

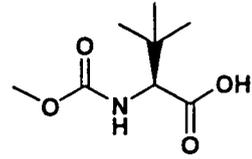
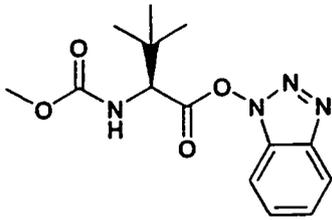


和二氯甲烷(500ml;ml/g 輸入之經保護三胺)(其係如 Z. Xu et al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6,323-328(2002)中所述製得), 所得淤漿於維持在約 5-22 °C 溫度下之同時予以攪拌。以維持反應混合物於 5-30 °C 溫度之速率加入濃硫酸(68ml,0.82mole,4.6eq)。加熱反應混合物且持續攪拌直到利用 HPLC 分析法判定反應完全為止。

加水(70-210ml,0.7-2.1ml/g 輸入之經保護三胺)至反應混合物中且加以攪拌 15 分鐘後, 分離各層。將上層產物(三胺·3HCl 鹽)轉置於加液漏斗中。

(28)

B.



(N-甲氧基羰基-L-叔-白胺酸之活性酯，))

於裝有機械式攪拌器，加液漏斗，氮氣入口和溫度探測器之 3000 ml 三頸圓底瓶中加入 N-甲氧基羰基-L-叔-白胺酸 (77.2g, 0.408mol, 2.30eq.)，1-羥基本並三唑 (HOBT) (60.8g, 0.450mol, 2.53eq.)，和 N-乙基-N'-二甲胺基丙基碳化二醯亞胺 (carbodiimide) (EDAC) (82.0g, 0.430mol, 2.42eq.)，隨後加入二氯甲烷 (880ml, 8.8ml/g 輸入之經保護三胺)，於周溫 (18-25°C) 下攪拌混合物直到完全形成活性酯為止 (利用 HPLC 判定)。

C. 1-[4-(吡啶-2-基)苯基]-5(S)-2,5-雙 ([N-(甲氧基羰基)-L-叔-白胺醯基]胺基)-4(S)-羥基-6-苯基-2-氮雜己烷 (塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼)

將無水磷酸鉀二代鹽 (K_2HPO_4 ; 226g, 1.30mol, 7.30eq. wrt 經保護三胺) 溶入 1130 ml 水中 (11.3ml/g 經保護胺; 5ml/g K_2HPO_4)。

將此 K_2HPO_4 溶液加至 B 部份中製得之活性酯溶液中。於持續攪拌且維持反應溫度在 5-20°C 之同時，在 1.5-2.0 小時內，於此經攪拌活性酯 / K_2HPO_4 溶液中緩慢加入

(29)

A 部分氫氨酸鹽水溶液。

A 部分氫氨酸鹽水溶液加完之後，加熱反應混合物(偶合反應)至 30-40°C 且加以攪拌直到利用 HPLC 分析法判定偶合反應完全為止。冷卻偶合混合物至 15-20°C 並由上廢水層分離出富含產物之有機下層。

富含產物之有機層用 1M NaH_2PO_4 (880ml; pH=1.5; 8.8ml/g 輸入之經保護三胺; 5mol eq.wrt 經保護三胺)洗滌，使各層分離且移除上廢水層。

富含產物之有機層用 0.5N NaOH (800ml; 8 ml/g 輸入之經保護三胺)攪拌直到利用 HPLC 分析法判定富含產物之有機層中所含活性酯各低於 0.3I.I.為止。使各層分離且移除上廢水層。

富含產物之有機層用 5% NaH_2PO_4 (450ml; 4.5ml/g 輸入之經保護三胺; Ph=4.3)洗滌，使各層分離且移除上廢水層。

富含產物之有機層用 10w/v% NaCl (475 ml, 4.75ml/g 經保護三胺)洗滌且移除上廢水層。

標題所示游離鹼之溶液中濃度為 120-150mg/ml，就此製程計算而得之產率為 95-100 mol%。

D. 從二氯甲烷溶劑交換至丙酮/N-甲基吡咯烷酮

於裝有機械式攪拌器，溫度探測器和蒸餾冷凝管之 3000 ml 三頸圓底瓶中的富含 C 部份游離鹼溶液中加入 N-甲基吡咯烷酮(148ml; 1.25ml/g 游離鹼，以製程中定量

(30)

分析為基準)。使用 70°C 或以下之套管溫度濃縮溶液至約 360ml(2.5-3.5ml/g C 部份游離鹼)；於濃縮溶液中加入 500 ml 丙酮(4-5 ml/g C 部份游離鹼)且蒸餾混合物制體積約為 400ml 以下。

重複添加丙酮與蒸餾直到由製程分析顯示二氫甲烷值已達標的終點為止。在結晶體積下，富含產物之有機層中的二氫甲烷含量係為 0.77 v/v%。將丙酮加至游離鹼濃縮溶液中以達 16 ml/g 游離鹼之總溶液。維持槽溫於 40-50°C 以避免游離鹼產生結晶。維持溫度在 40-50°C 之同時，溶液經由 10-微米或以下之濾器過濾磨光。磨光濾器用丙酮(1.25 ml, 1.0 ml/g 游離鹼)清洗，再將清洗液加至富含游離鹼之丙酮/N-甲基吡咯烷酮溶液中而用於下一步驟中。

E. 1-[4-(吡啶-2-基)苯基]-5(S)-2,5-雙([N-(甲氧基羰基)-L-叔-白胺醯基]胺基)-4(S)-羥基-6-苯基-2-氮雜己烷硫酸氫鹽

於維持溫度在於 40-50°C 的同時，從表面下將佔全部饋入量之約 10%(2g)的濃硫酸(19g, 1.10eq) 加至 D 部份游離鹼之丙酮/N-甲基吡咯烷酮溶液中。

反應混合物用 5.0wt%(wrt 係按溶液中之游離鹼計算) 硫酸氫鹽接種。經接種混合物在 40-50°C 下攪拌至少 30 分鐘，在此時間內，硫酸氫鹽開始結晶，此係藉由混合物之不透明度於此時間內增高而得證。

(31)

於維持溫度在於 40-50°C 的同時，將其餘硫酸 (17.8 g) 在約 5 小時內，根據立方方程式定義之下列實驗草案，於五步驟中加入。

根據如上文所述之立方方程式測定每一加入步驟之速率且示於下表中。

表 1

Stage	mL/kg/h	mL(H ₂ SO ₄)/h	g(H ₂ SO ₄)/h	Duration (min)
1	4.62	0.579	1.065	60
2	6.93	0.868	1.597	60
3	16.55	2.073	3.814	60
4	30.26	3.790	6.974	60
5	48.47	6.071	11.171	23

硫酸加完之後，在至少一小時內，攪拌同時，將淤漿冷卻至 20-25°C。在 20-25°C 下攪拌淤漿至少一小時。過濾硫酸氫鹽，如必要時回收母液以促其完全轉化。濾餅用丙酮 (5-10 ml/g 游離鹼；1200 ml 丙酮) 洗滌。硫酸氫鹽於 NMT55°C 及真空下乾燥直到 LOD<1% 以產生結晶物質。

結晶產物利用 PXRD，DSC 和 TGA 圖案以及 SSNMR 光譜分析而發現其係為標題所示 (未經溶劑化) 硫酸氫鹽之 A 形式晶體 (見於附圖 1-5)。

表 2

A 形式之結晶數據表

T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	sg	dcalc	R
+22	9.861(5)	29.245(6)	8.327(2)	93.56(2)	114.77(3)	80.49(3)	2150(2)	2	P1	1.240	0.06

(32)

T = 結晶數據之溫度 (°C)

Z' = 每一不對稱單元之藥物分子數目

表 3

A 形式之份數參數表及其預估標準偏差

Atom	x	y	z	B(A ²)
S1	0.3230(4)	0.5467(1)	0.5608(5)	8.0(1)
O100	0.431(1)	0.5060(3)	0.649(1)	11.1(3)
O102	0.335(1)	0.5498(4)	0.383(1)	12.0(4)
O103	0.360(1)	0.5877(4)	0.655(2)	12.0(4)
O104	0.176(1)	0.5384(4)	0.528(1)	11.8(4)
S51	0.6177(4)	0.4505(1)	0.4003(5)	7.2(1)
O150	0.596(1)	0.4430(4)	0.564(1)	12.5(4)
O152	0.518(1)	0.4921(4)	0.317(1)	13.8(4)
O153	0.588(1)	0.4121(3)	0.289(2)	12.2(4)
O154	0.768(1)	0.4587(4)	0.454(1)	12.1(4)
O4	0.6985(7)	0.1753(3)	0.6456(9)	5.7(2)
O7	0.1687(8)	0.1941(3)	0.3411(9)	6.5(2)
O11	-0.0352(7)	0.2482(3)	0.0308(8)	5.7(2)
O14	0.2280(7)	0.1769(3)	-0.233(1)	6.1(2)
O15	0.0399(8)	0.1335(3)	-0.330(1)	6.4(2)
O17	0.6169(7)	0.2821(3)	0.963(1)	7.1(2)



(33)

Atom	x	y	z	B(A ²)
O18	0.3750(7)	0.2905(3)	0.9136(9)	6.2(2)
N2	0.5015(9)	0.2182(3)	0.902(1)	4.5(2)
N5	0.4642(8)	0.1647(3)	0.6001(9)	4.2(2)
N9	0.2317(9)	0.2788(3)	0.256(1)	5.1(2)
N10	0.1820(9)	0.2760(3)	0.069(1)	4.6(2)
N13	-0.0148(8)	0.2083(3)	-0.280(1)	4.6(2)
N39	-0.087(1)	0.5265(3)	0.272(1)	6.1(3)
C1	0.491(1)	0.2627(4)	0.924(1)	5.5(3)
C3	0.6381(9)	0.1908(3)	0.892(1)	4.0(2)
C4	0.600(1)	0.1764(4)	0.702(1)	4.6(3)
C6	0.420(1)	0.1551(4)	0.403(1)	5.1(3)
C7	0.295(1)	0.1936(4)	0.297(1)	5.1(3)
C8	0.357(1)	0.2400(4)	0.346(2)	5.4(3)
C11	0.051(1)	0.2592(4)	-0.028(1)	4.9(3)
C12	0.024(1)	0.2531(4)	-0.223(1)	4.5(3)
C14	0.094(1)	0.1732(4)	-0.280(1)	4.7(3)
C16	0.146(2)	0.0943(5)	-0.342(2)	10.9(5)
C19	0.616(1)	0.3313(4)	0.996(2)	8.1(4)
C20	0.701(1)	0.1485(4)	1.025(1)	5.8(3)
C21	0.842(1)	0.1219(5)	1.007(2)	7.9(4)
C22	0.583(2)	0.1160(5)	0.997(2)	8.0(4)
C23	0.748(2)	0.1713(5)	1.215(1)	8.2(4)
C24	0.365(1)	0.1079(4)	0.356(2)	6.6(4)
C25	0.484(1)	0.0691(4)	0.470(1)	6.5(3)
C26	0.643(2)	0.0684(5)	0.520(2)	8.4(5)
C27	0.753(2)	0.0293(6)	0.622(2)	11.4(6)
C28	0.709(3)	-0.0044(7)	0.691(3)	15.0(9)
C29	0.553(2)	-0.0032(5)	0.644(2)	14.2(7)
C30	0.441(2)	0.0343(5)	0.534(2)	10.8(4)
C31	0.291(1)	0.3229(4)	0.311(2)	5.7(3)
C32	0.177(1)	0.3650(4)	0.259(1)	5.4(3)
C33	0.224(1)	0.4064(4)	0.262(2)	6.3(3)
C34	0.122(1)	0.4487(5)	0.233(2)	6.9(4)
C35	-0.031(1)	0.4469(4)	0.189(1)	4.8(3)
C36	-0.081(1)	0.4043(4)	0.180(1)	5.6(3)
C37	0.019(1)	0.3629(4)	0.218(1)	5.4(3)
C38	-0.136(1)	0.4918(4)	0.170(1)	5.3(3)
C40	-0.170(1)	0.5683(4)	0.279(2)	7.8(4)
C41	-0.318(2)	0.5736(5)	0.158(2)	9.1(5)
C42	-0.376(2)	0.5403(5)	0.035(2)	9.0(5)
C43	-0.283(1)	0.4964(5)	0.039(2)	8.1(4)
C44	-0.096(1)	0.2937(4)	-0.345(1)	6.2(3)
C45	-0.258(1)	0.2901(5)	-0.366(2)	8.5(4)
C46	-0.085(2)	0.2890(6)	-0.530(2)	10.8(5)

(34)

Atom	x	y	z	B(A ²)
C47	-0.057(2)	0.3393(5)	-0.265(2)	8.9(5)
O54	0.2347(7)	0.8167(3)	0.8392(8)	5.3(2)
O57	0.7713(8)	0.7950(3)	1.0561(9)	5.9(2)
O61	0.9725(7)	0.7436(3)	0.9141(8)	5.3(2)
O64	0.7062(7)	0.8164(3)	0.427(1)	5.9(2)
O65	0.8911(8)	0.8598(2)	0.535(1)	6.1(2)
O67	0.3150(8)	0.7090(3)	1.184(1)	6.4(2)
O68	0.5587(9)	0.6986(3)	1.377(1)	6.6(2)
N52	0.4313(9)	0.7713(3)	1.271(1)	4.9(2)
N55	0.4709(8)	0.8265(3)	1.0332(9)	4.2(2)
N60	0.7555(8)	0.7179(3)	0.728(1)	4.6(2)
N63	0.9491(8)	0.7852(3)	0.601(1)	4.4(2)
N89	1.026(1)	0.4719(3)	0.711(1)	6.0(3)
C51	0.442(1)	0.7247(4)	1.282(1)	5.4(3)
C53	0.296(1)	0.7996(4)	1.141(1)	5.1(3)
C54	0.3347(9)	0.8159(3)	0.989(1)	4.1(3)
C56	0.519(1)	0.8353(4)	0.887(1)	4.7(3)
C57	0.644(1)	0.7959(4)	0.886(1)	4.5(3)
C58	0.587(1)	0.7494(4)	0.854(1)	5.2(3)
C61	0.884(1)	0.7334(4)	0.766(1)	4.2(3)
C62	0.914(1)	0.7392(4)	0.603(1)	4.4(3)
C64	0.839(1)	0.8196(4)	0.513(1)	4.6(3)
C66	0.785(2)	0.8996(5)	0.433(3)	12.1(7)
C69	0.323(1)	0.6588(4)	1.202(2)	8.8(5)
C70	0.237(1)	0.8409(4)	1.232(1)	5.6(3)
C71	0.092(1)	0.8701(5)	1.080(2)	7.6(4)
C72	0.352(1)	0.8744(4)	1.328(2)	7.1(4)
C73	0.187(1)	0.8195(6)	1.362(1)	8.9(4)
C74	0.570(1)	0.8825(4)	0.907(2)	6.4(3)
C75	0.450(1)	0.9206(4)	0.919(1)	6.3(3)
C76	0.296(2)	0.9236(5)	0.813(2)	8.1(4)
C77	0.188(2)	0.9614(6)	0.826(2)	11.2(5)
C78	0.244(2)	0.9942(6)	0.960(2)	15.2(7)
C79	0.405(3)	0.9935(6)	1.062(2)	13.9(7)
C80	0.504(2)	0.9552(4)	1.043(2)	9.3(5)
C81	0.644(1)	0.6672(4)	0.832(2)	6.2(3)
C82	0.762(1)	0.6266(3)	0.839(1)	4.7(3)
C83	0.723(1)	0.5934(4)	0.696(2)	6.1(3)
C84	0.822(1)	0.5547(4)	0.695(2)	5.9(3)
C85	0.967(1)	0.5478(4)	0.828(1)	5.0(3)
C86	1.009(1)	0.5783(4)	0.971(2)	6.6(4)
C87	0.908(1)	0.6184(4)	0.971(2)	6.4(4)
C88	1.076(1)	0.5070(4)	0.827(1)	5.5(3)
C90	1.111(1)	0.4326(4)	0.690(2)	7.4(4)

(35)

Atom	x	y	z	B(A2)
C91	1.258(2)	0.4262(5)	0.792(2)	7.8(4)
C92	1.324(2)	0.4578(5)	0.918(2)	8.7(5)
C93	1.230(1)	0.4994(5)	0.936(2)	6.9(4)
C94	1.038(1)	0.7005(4)	0.584(1)	4.8(3)
C95	1.196(1)	0.7055(4)	0.717(2)	6.7(4)
C96	1.021(2)	0.7049(5)	0.392(2)	8.9(4)
C97	0.998(1)	0.6536(4)	0.614(2)	7.6(4)
N59	0.7084(8)	0.7114(3)	0.866(1)	5.1(2)
H391	0.047	0.523	0.383	6.0*
H891	0.931	0.477	0.646	5.8*
H15'	0.491	0.471	0.600	3.8*
H15''	0.440	0.512	0.322	4.6*

大部分氫原子被省略；僅包括 N9 和酸上之氫原子。

各向同性精製原子係以定義為：

$(4/3) * [a^2 * B(1,1) + b^2 * B(2,2) + c^2 * B(3,3) + ab(\cos \gamma) * B(1,2) + ac(\cos \beta) * B(1,3) + bc(\cos \alpha) * B(2,3)]$ 之各向同性相同取代參數形式表示。

A 形式係以如附圖 3 中所示之通常在約 165.6°C 至約 200.9°C 範圍內吸熱之熱差掃描分析溫度紀錄 (differential scanning calorimetry thermogram) 為特徵。

A 形式亦以在高達約 100°C 至約 150°C 下具有可忽略重量減少之熱重量分析曲線為特徵。

由立方結晶 (其中，硫酸係根據上述立方方程式，在提高速率下加入) 製得之晶體相較於採用固定添加速率結晶製得之晶體而言，顆粒更大且更明確定義，以及具有更狹窄之顆粒大小分布範圍與更小細度。

由立方結晶技術製得之濾餅相較於採用固定添加速率

(36)

結晶製得之濾餅而言較不可壓縮，其有助於濾餅之有效脫液與洗滌且產生均勻產物。

表 4

A 形式之 C-13 SSNMR 化學位移，相對於 TMS(四甲基矽烷)測定

δ/ppm
26.9
27.5
33.9
37.7
49.2
53.5
62.7
63.3
66.0
69.2
69.5
122.6
123.7
125.3
126.1
127.6
128.5
129.4
131.1
134.4
138.8
139.7
140.6
143.2
143.9
149.9
150.3
153.9
159.3
172.0

實例 2

(37)

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 - C 型物質

方法 A :

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 A 形式晶體 (如實例 1 中所述製得) (25.33g) 懸浮於 200 ml 水中且機械攪拌該混合物以產生黏稠凝膠 (其經乾燥)。

經乾燥混合物用湯匙輾磨以產製 C 型物質。C 型物質之粉末 X 射線衍射圖案 (powder X-ray diffraction pattern) 示於附圖 6 中。

方法 B :

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 A 形式晶體在適當混合器-粒化器中用足量之水 (約 40% w/w) 進行濕式粒化。潮濕塊體於烘箱中乾燥。用適當篩網篩選產物。所得產物之 X 射線衍射圖案 (powder X-ray diffraction pattern) 如附圖 6 所示，與 C 型物質相符合。

C 型係以如附圖 7 中所示，通常在約 76.7°C 至約 96.6°C 範圍以及約 156.8°C 至約 165.9°C 範圍內吸熱之熱差掃描分析溫度紀錄 (differential scanning calorimery thermogram) 為特徵。

C 型亦以如附圖 7 中所示，在約 125°C 下之重量減少為 2.4% 以及在約 190°C 下之重量減少為 4.4% 的熱重量分析曲線為特徵。

(38)

實例 3

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 - E3 形式 (三乙醇溶劑化物)

於裝有機械攪拌器，溫度探測器等壓液體添加漏斗中，令塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼 (如實例 1，C 部分中所述製得) (3.0g, 4.26mmol) 淤漿化於乾燥 200 proof 乙醇 (20.25ml, 6.75ml/g 游離鹼) 中。

將濃硫酸 (0.25ml, 0.46mmol, 1.1eq.) 加至維持於 20-25 °C 下之塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼淤漿中。所得溶液 (KF of 0.2 - 1.0% 水) 經磨光過濾 (Whatman# 1 濾紙)，濾液用 2.25ml 絕對乙醇清洗且將清洗液加至經過濾溶液中。加熱溶液至 37°C 且用 10mg 源自 E3 形式晶體之不定形塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 (藉由暴露 E3 形式晶體於周溫下而得) 隨之，攪拌混合物 15 分鐘。於一小時內加入庚烷 (380ml, 8.25ml/g 游離鹼)。所得結晶混合物於 15-25°C 下攪拌 8 小時。在 Büchner 漏斗上過濾結晶之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽。產物濾餅用 184ml (4ml/g 游離鹼) 1:1 乙醇:庚烷洗滌。產物濾餅用 46ml (1ml/g 游離鹼) 庚烷洗滌。所得產物於真空及 40-50°C 下乾燥直到它的 LOD=0.97% 為止。產物之產量為 47.7g (0.0594 mol, 74.3mol%) 塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 E3 形式晶體 (三乙醇溶劑化物)，HPLC HI=100.0 (見附圖 9 和 10)。

(39)

表 5

E3 形式之結晶數據表

T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	V(Å ³)	Z'	sg	dcalc	R
-23	10.749(5)	13.450(4)	9.250(2)	98.33(2)	95.92(3)	102.82(3)	1277(2)	1	P1	1.223	0.06

T = 結晶數據之溫度 (°C)

Z' = 每一不對稱單元之藥物分子數目

表 6

E3 形式之份數參數表及其預估標準偏差

Atom	x	y	z	B(A ²)	Occupany if not equal to 1
S99	0.5568(1)	0.0760(1)	0.5936(1)	3.45(2)	
O1	0.4200(5)	0.5541(4)	0.8496(5)	6.9(1)	
O2	0.2889(5)	0.6016(4)	1.0066(6)	8.1(1)	
O4	0.7004(4)	0.4509(3)	1.0233(4)	4.23(8)	
O8	0.2913(4)	0.2932(3)	1.1074(4)	4.23(8)	
O12	0.1057(4)	0.1088(3)	0.9299(4)	4.16(8)	
O15'	0.329(1)	-0.0602(9)	1.064(1)	4.8(3)*	.3
O15''	0.324(2)	-0.156(1)	1.003(2)	3.2(3)*	.17

大部分氫原子被省略；僅包括 N9 和酸上之氫原子。

各向同性精製原子係以定義為：

$(4/3) * [a^2 * B(1,1) + b^2 * B(2,2) + c^2 * B(3,3) + ab(\cos \gamma) * B(1,2) + ac(\cos \beta) * B(1,3) + bc(\cos \alpha) * B(2,3)]$ 之各向同性相同取代參數形式表示。

E3 形式係以如附圖 11 中所示，通常在約 89.4°C 至約

(40)

96.6°C 範圍內吸熱之熱差掃描分析溫度紀錄(differential scanning calorimetry thermogram)為特徵。

C 型亦以如附圖 11 中所示，在約 150°C 下之重量減少為 14.7% 的熱重量分析曲線為特徵。

實例 4

具有以下組成份之 C 型塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽膠囊調合物係如下所述製得。

成份	原顆粒 ^a (%w/w)	50-mg 膠囊 (mg/膠囊)	100-mg 膠囊 (mg/膠囊)	200-mg 膠囊 (mg/膠囊)
塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽	63.2	56.84 ^b	113.67 ^b	227.34 ^b
乳糖，單水合物，NF	30.4	27.33 ^c	54.69 ^c	109.35 ^c
克斯波非酮(crospovidone)， NF	6.0	5.39	10.79	21.58
硬脂酸鎂，NF	0.4	0.36 ^d	0.72 ^d	1.44 ^d
純化水，USP，或注射用水， USP	q.s. ^e	q.s. ^e	q.s. ^e	q.s. ^e
4 號膠囊	—	各一	—	—
2 號膠囊	—	—	各一	—
0 號膠囊	—	—	—	各一
總填充重量	100.0	89.9	179.9	359.7

a 使用塔適那偉(atazanavir)硫酸氫鹽之膠囊用原顆粒(55.5% w/w 游離鹼)製造 50mg，100mg 和 200mg 膠囊

(41)

b 此一數量係以塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽在 100 % 效力為前提表示，且等於 55.5 % w/w 作為游離鹼。

c 乳糖之數量，水合將依塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽純度和所用硬脂酸鎂數量而變

d 所用硬脂酸鎂數量可為 0.4 % w/w 至 0.8 % w/w

e 此僅供加工處理且藉由乾燥移除

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之原顆粒係如下製得，其中形成 C 型物質。

塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體，乳糖水合物和一部份克斯波非酮 (crospovidone) (3 重量 % 於全部存在之克斯波非酮) 在工廠級混合器中混合。所得摻合物用純水濕式粒化已轉化 A 形式成為 C 型。潮濕顆粒於盤式乾燥器中乾燥及用鏈式磨機篩析。將其餘之克斯波非酮 (crospovidone) 加至經輾磨顆粒中且於 PK V-摻合器中混合。加入硬脂酸鎂且隨之混合直到形成實際上均勻的原顆粒為止。

將適當重量之原顆粒填入膠囊中以產製含塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽之 50mg，100mg 和 200mg 膠囊。

實例 5

具有以下組成份之塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式物質粉末的口服調合物係如下所述製得。

(42)

成份	數量 (% w/w)
A 形式塔適那偉 (atazanavir)硫酸氫鹽	3.79
天冬醯苯丙氨酸甲酯, NF	10.00
蔗糖, NF	81.21
柳橙香草香料	5.00

A 形式塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽和天冬醯苯丙氨酸甲酯，柳橙香草香料及蔗糖一起於適當混合器中混合。混合物用鎚式磨機輾磨，隨之二度混合而得均勻混合物。將產物填入高密度聚乙烯瓶中。

【圖式簡單說明】

附圖 1 示出 A 形式之粉末 X-射線衍射圖案 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418\text{\AA}$) 的計算 (仿造) (22°C) 與實測 (在室溫下實驗) 值；

附圖 2 示出 A 形式之晶體結構；

附圖 3 示出 A 形式之熱差掃描分析溫度紀錄 (DSC)；

附圖 4 示出 A 形式之熱重量分析圖形 (TGA)；

附圖 5 示出 A 形式之 C-13 固相 NMR；

附圖 6 示出 C 型之粉末 X-射線衍射圖案 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418\text{\AA}$) 實測 (在室溫下實驗) 值；

附圖 7 示出 C 型之熱差掃描分析溫度紀錄；

(43)

附圖 8 示出 C 型之熱重量分析圖形；

附圖 9 示出 E3 式之粉末 X-射線衍射圖案 ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1.5418\text{\AA}$) 的計算(仿造)(22°C) 與實測(在室溫下實驗)值；

附圖 10 示出 E3 形式之晶體結構；以及

附圖 11 示出 E3 形式之熱差掃描分析溫度紀錄 (DSC)，和 E3 形式之熱重量分析圖形。

十、申請專利範圍

1. 一種製備塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體的方法，其包括令塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼於有機溶劑所形成的溶液(該有機溶劑是丙酮或丙酮與 N-甲基吡咯烷酮的混合物，且塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽於該溶劑中實質上係為不可溶的)與 5 至 15 重量%塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼之量的第一部份濃硫酸反應，於該反應混合物中加入塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體之晶種，當塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽晶體形成時，於多重步驟中，以漸增的速度，加入額外濃硫酸以促使形成塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體，及乾燥該塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼溶液係先與佔所用濃硫酸總量之 8 至 12 重量%的濃硫酸反應。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼與第一部份濃硫酸係於 35 至 55°C 之溫度範圍內進行反應。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼溶液在與硫酸反應之前先經加熱至 35 至 55°C 之溫度範圍。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼與硫酸之反應混合物係經植入 0.1 至 80 重量%(按塔適那偉游離鹼重量計算)A 形式晶體的晶

種。

6. 如申請專利第 1 項之方法，其中，經植入晶種後之反應混合物係於 35 至 55°C 之溫度範圍內加熱。

7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，供塔適那偉游離鹼用之有機溶劑係為丙酮與 N-甲基吡咯烷酮的混合物。

8. 一種製備 C 型 (C Pattern) 塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽物質的方法，其包括使塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體於至少 95%RH 的相當高濕度下至少 24 小時及接著乾燥。

9. 一種製備 C 型 (C Pattern) 塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽物質的方法，其包括：

(a) 使塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼於有機溶劑所形成的溶液 (該有機溶劑是丙酮或丙酮與 N-甲基吡咯烷酮的混合物，且塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽於該溶劑中實質上係為不可溶的) 與 5 至 15 重量 % 塔適那偉 (atazanavir) 游離鹼之量的第一部份濃硫酸反應，於該反應混合物中加入塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體之晶種，當塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽晶體形成時，於多重步驟中，以漸增的速度，加入額外濃硫酸以促使形成塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體，及乾燥該塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體；

(b) 使得自步驟 (a) 的塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體懸浮於水中，及乾燥該懸浮液以形成 C 型 (C

Pattern) 物質；或

(c) 使得自步驟 (a) 的塔適那偉 (atazanavir) 硫酸氫鹽 A 形式晶體置於高於 95%RH 的相當高濕度下至少 24 小時以形成 C 型 (C Pattern) 物質；或

(d) 混合得自步驟 (a) 的 A 形式晶體和一或多種調配賦形劑，及濕式粒化所得混合物以直接形成 C 型物質與賦形劑之混合物。

10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該硫酸係根據下列方程式，在漸增速度的情況下添加：

$$V_{\text{time}} = V_{\text{total}} \times \left(\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right)^3$$

式中

V_{time} = 一段時間內所加入之硫酸體積

V_{total} = 代表饋入 90% 酸之總體積

time = 結晶經過時間

$\text{time}_{\text{total}}$ = 全部結晶時間或酸饋入之全部時間。

11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中該硫酸係根據下列方程式，在漸增速度的情況下添加：

$$V_{\text{time}} = V_{\text{total}} \times \left(\frac{\text{time}}{\text{time}_{\text{total}}} \right)^3$$

式中

V_{time} = 一段時間內所加入之硫酸體積

V_{total} = 代表饋入 90% 酸之總體積

time = 結晶經過時間

time_{total} = 全部結晶時間或酸饋入之全部時間。

圖 1

847445

A型式(硫酸鹽)之實測(上)及仿照(下)粉末X-射線衍射圖案

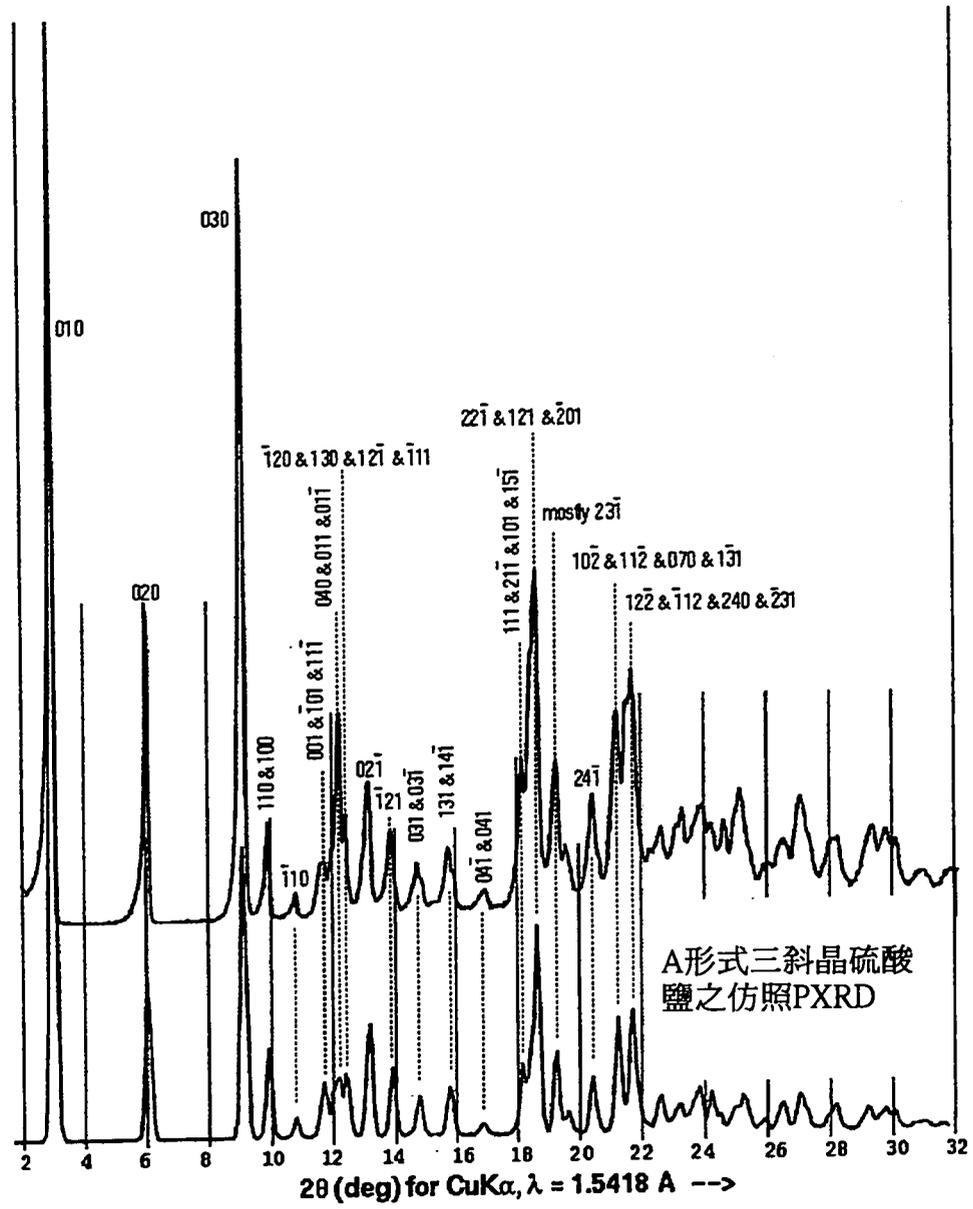


圖2

A形式塔適那偉之晶體構造

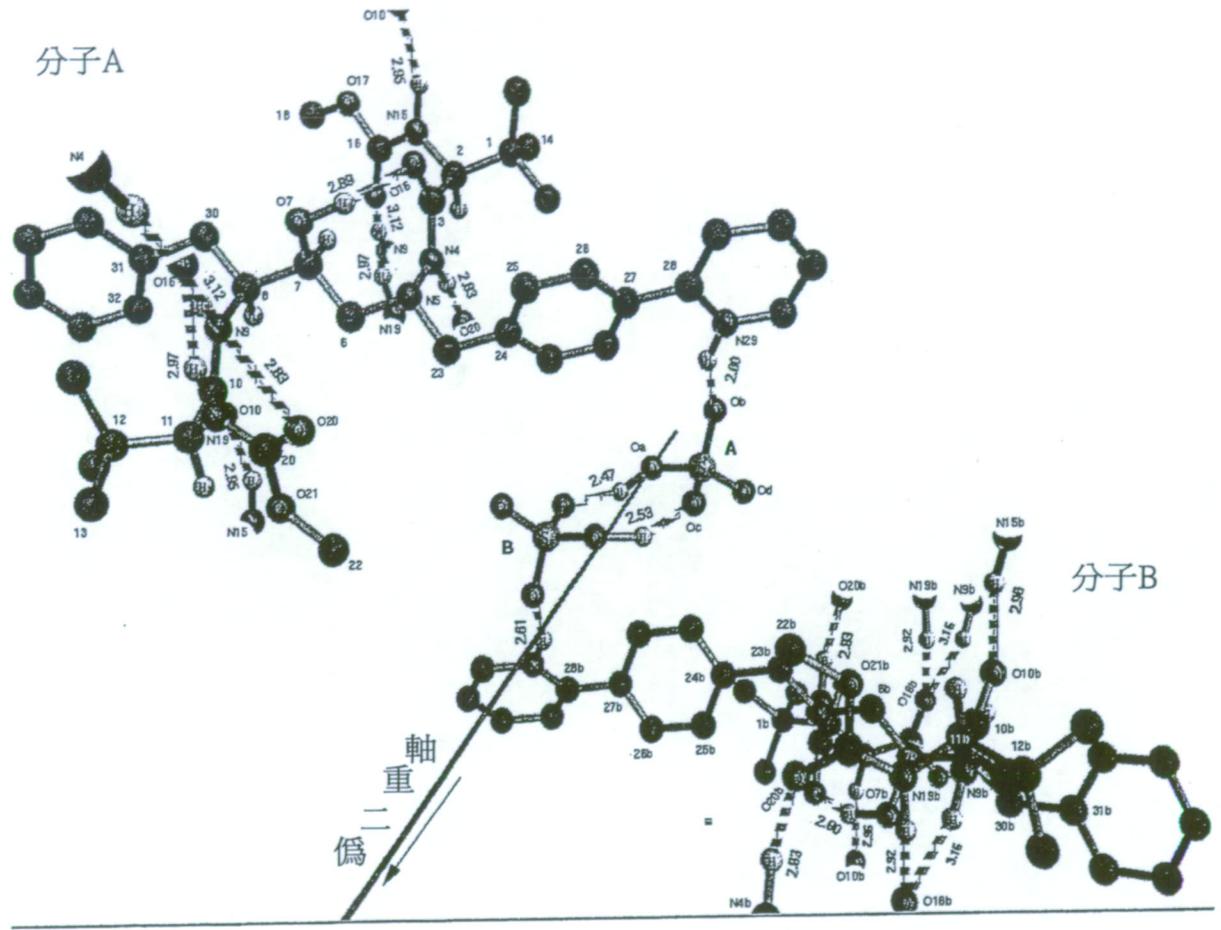
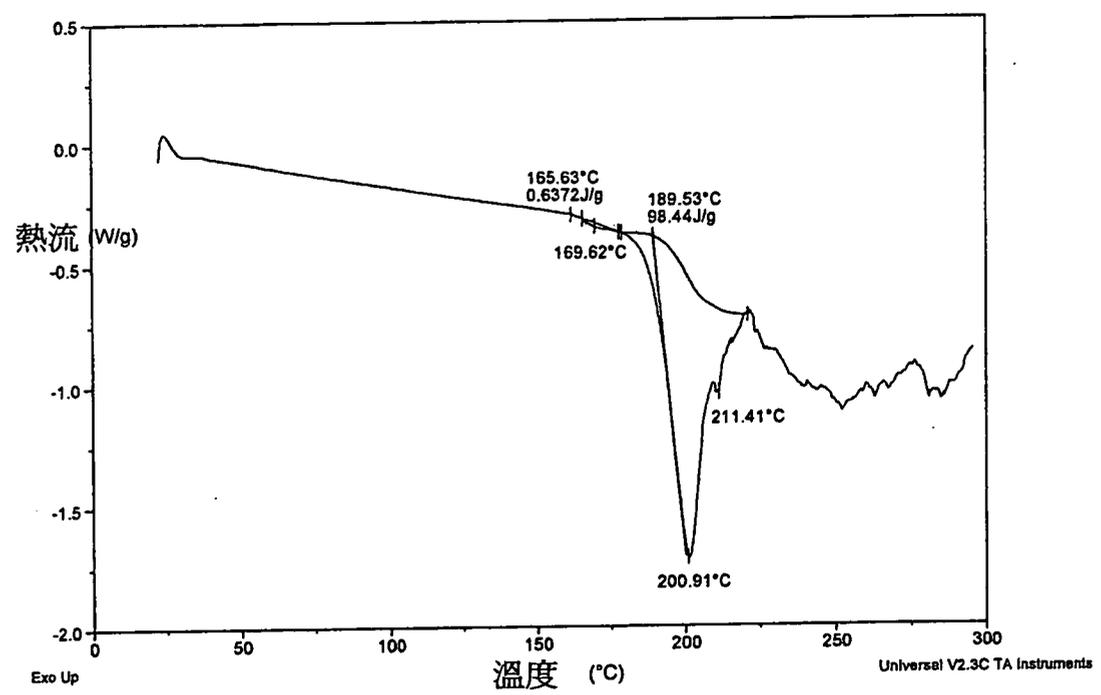


圖 3

DSC



A形式之DSC

圖 4

TGA

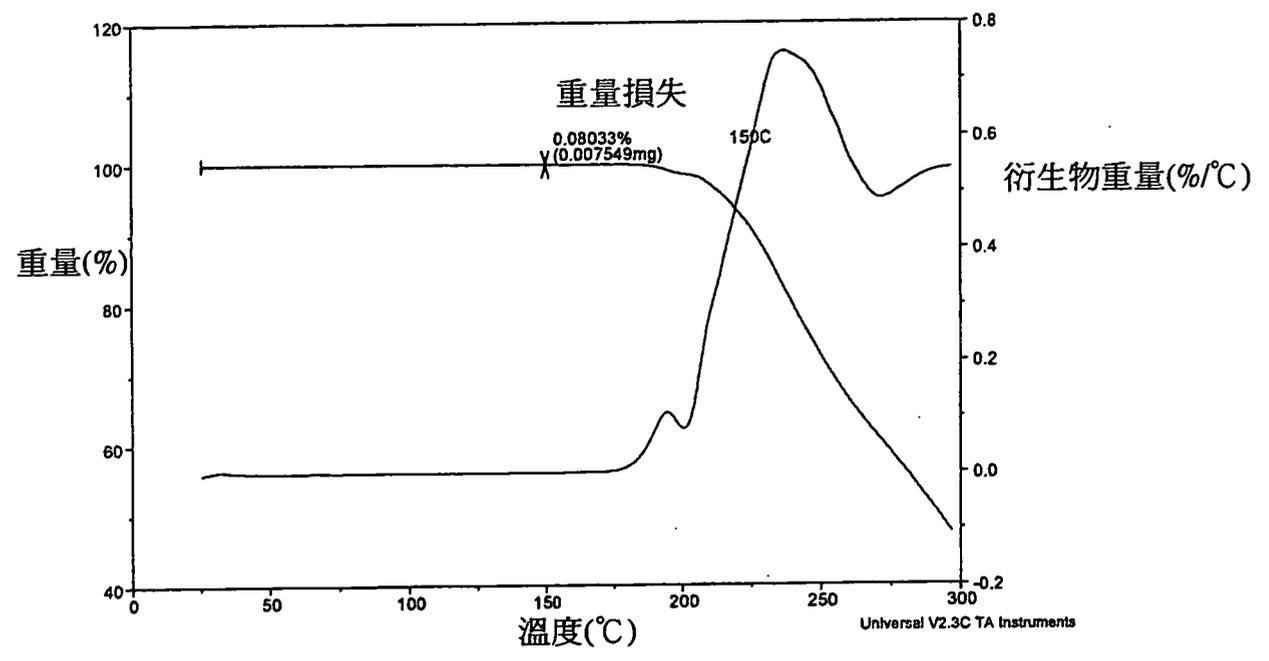
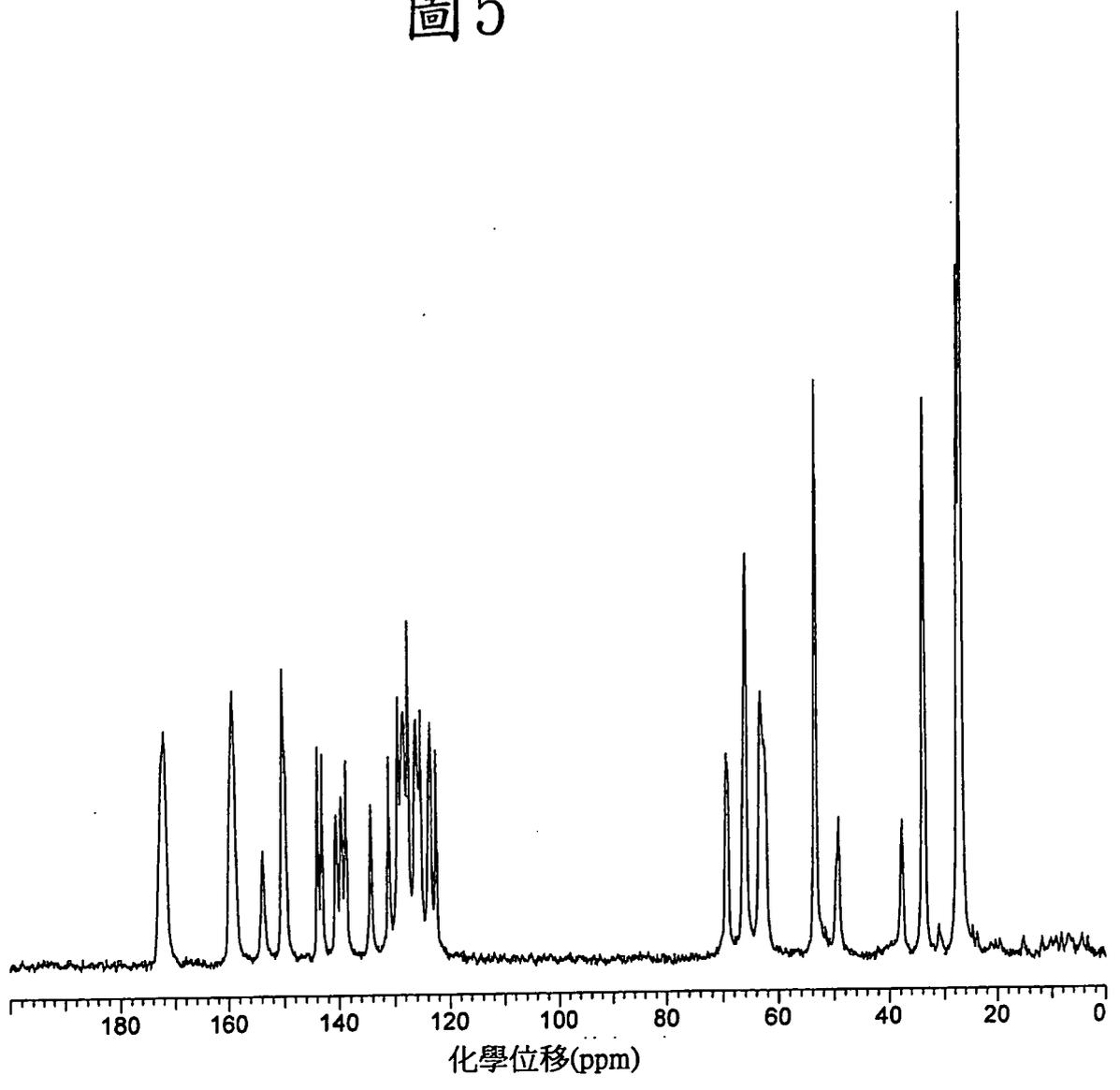


圖5



A形式之C-13 SSNMR

圖 6

C型塔適那偉之粉末X-射線衍射圖案

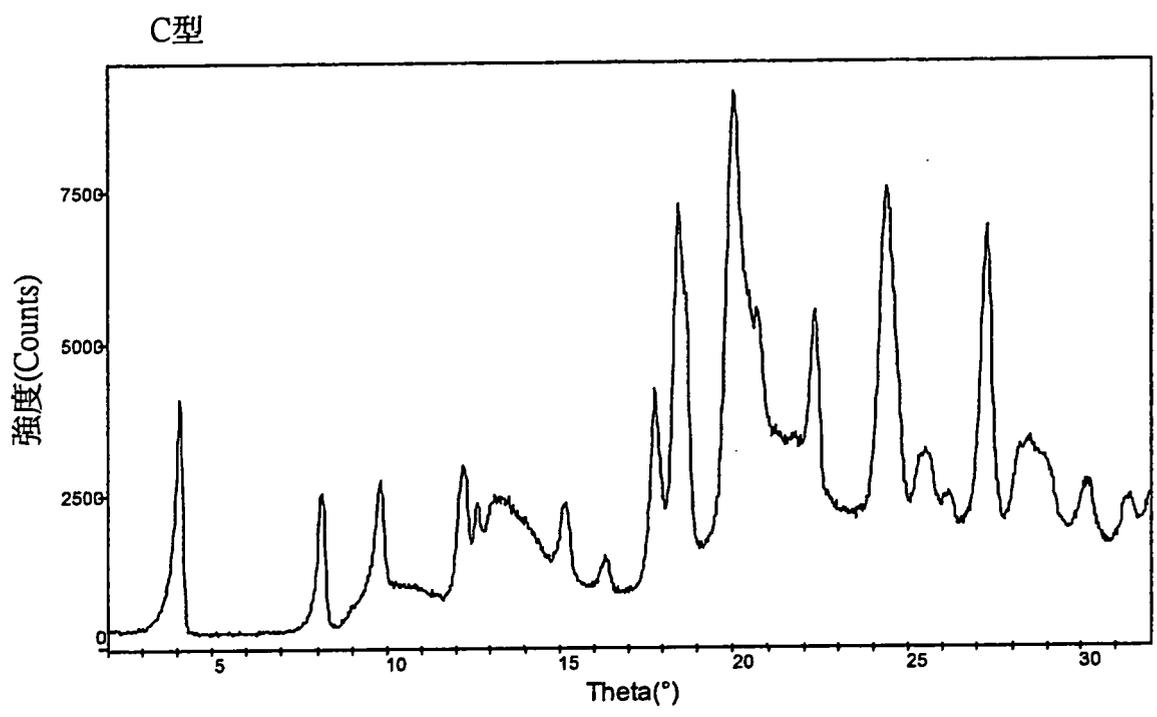
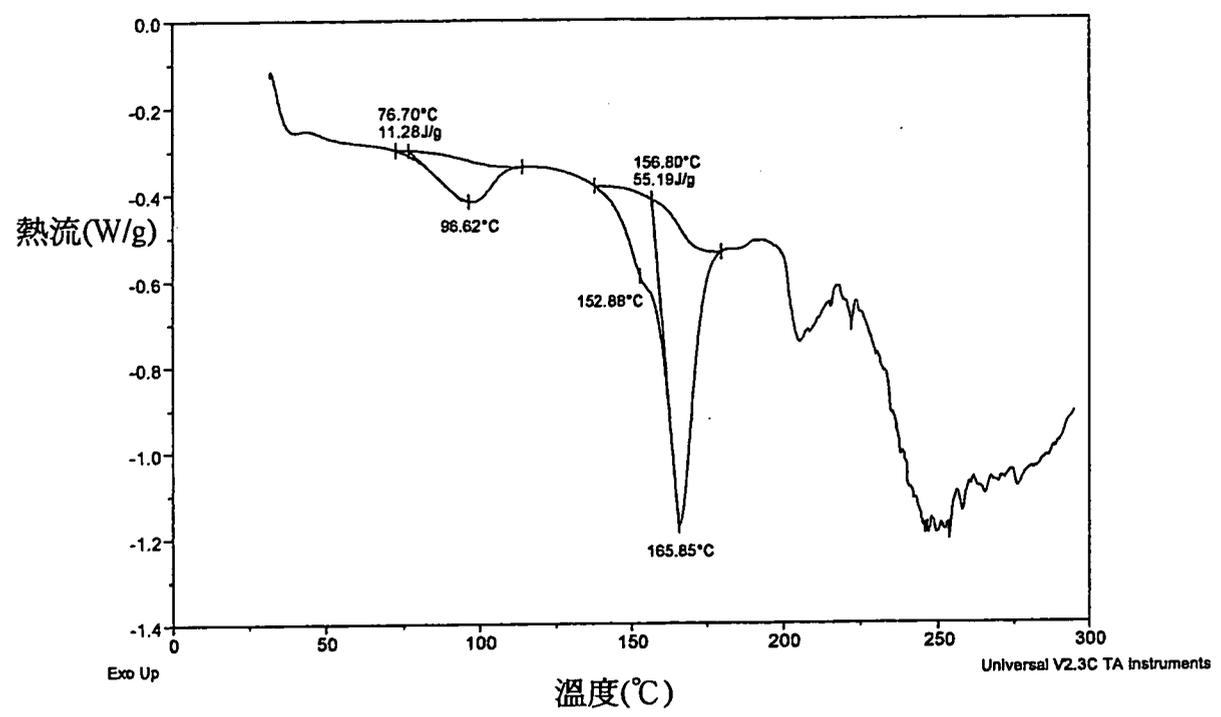


圖 7

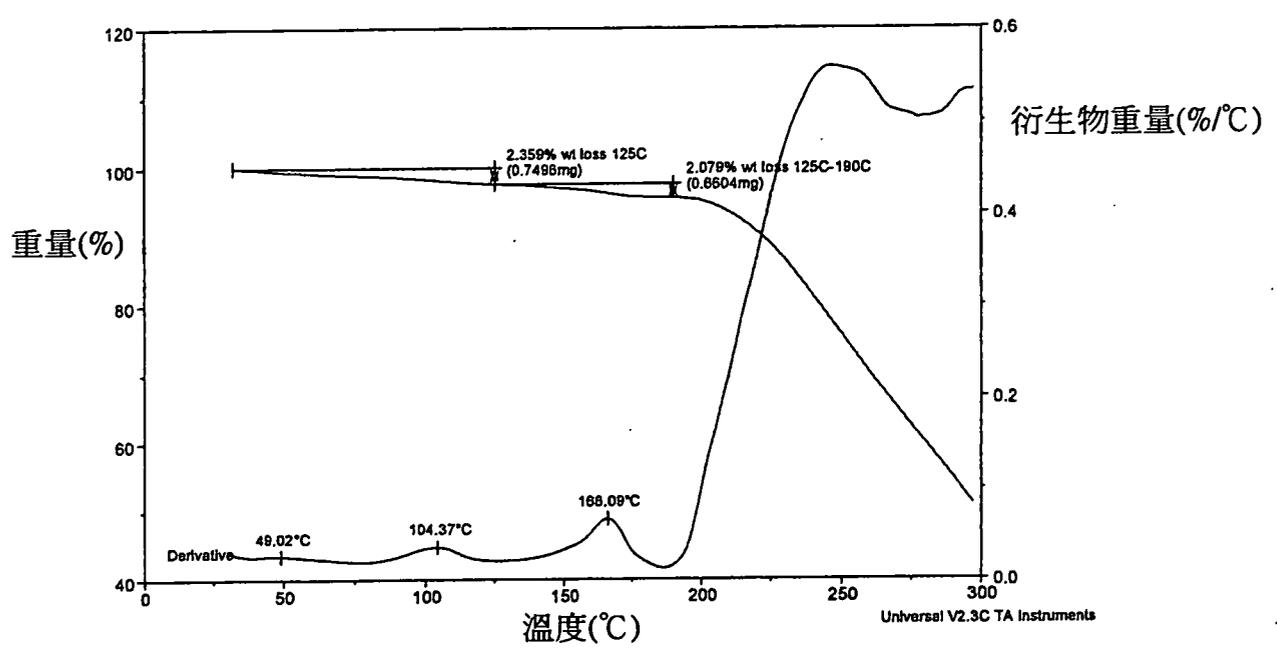
DSC



DSC C型

圖 8

TGA



TGA C型

圖9

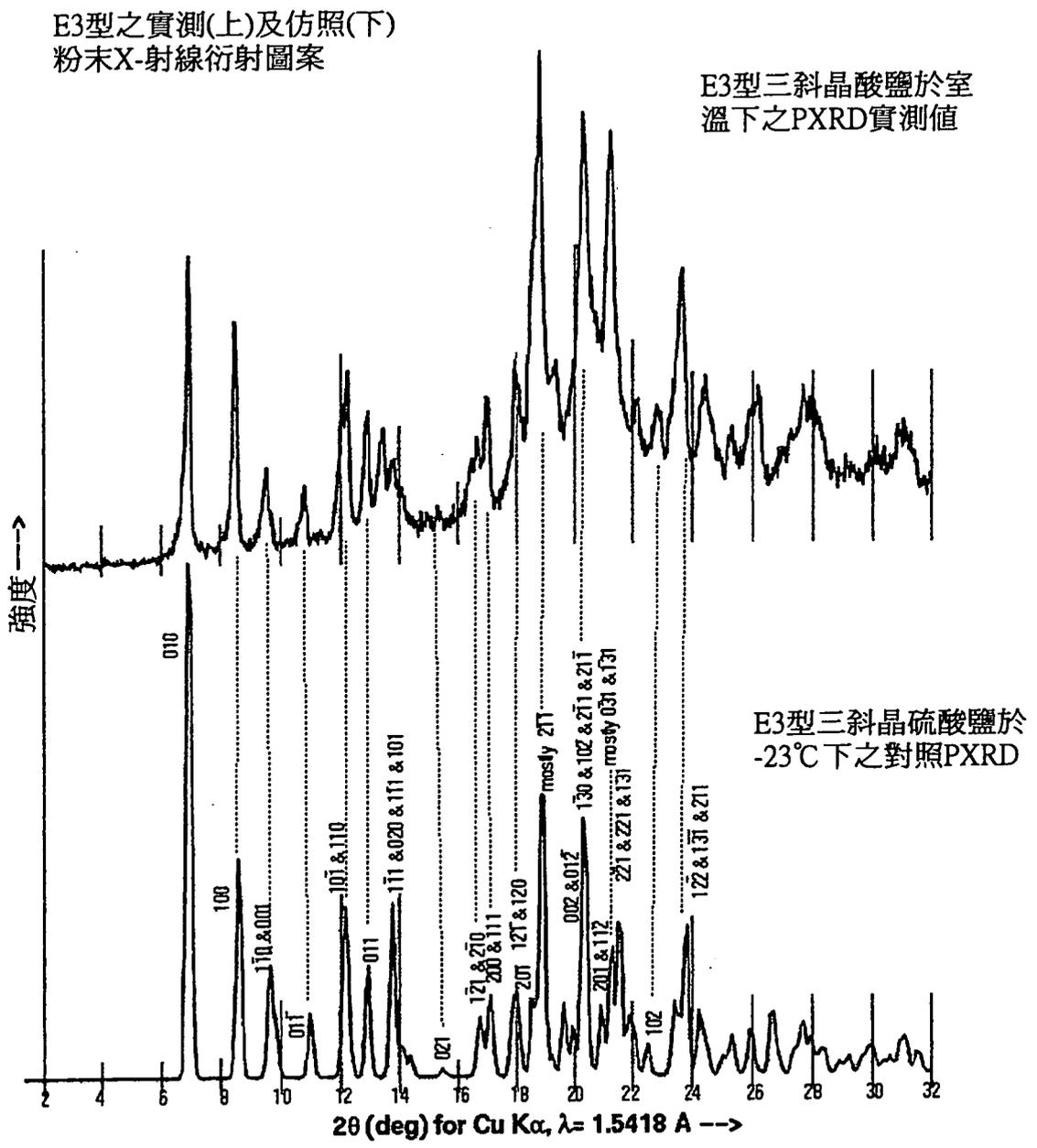


圖 10

E3型塔適那偉之晶體結構

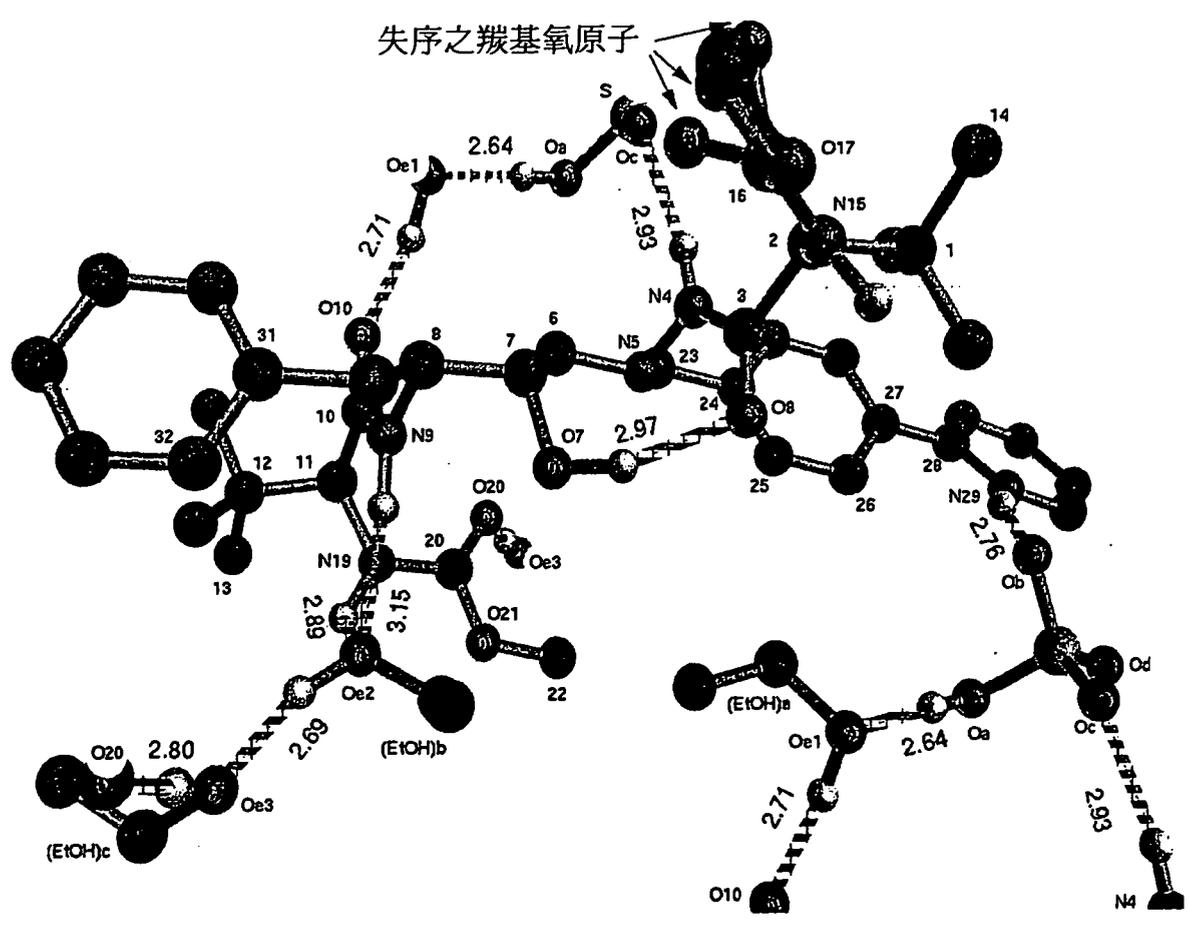
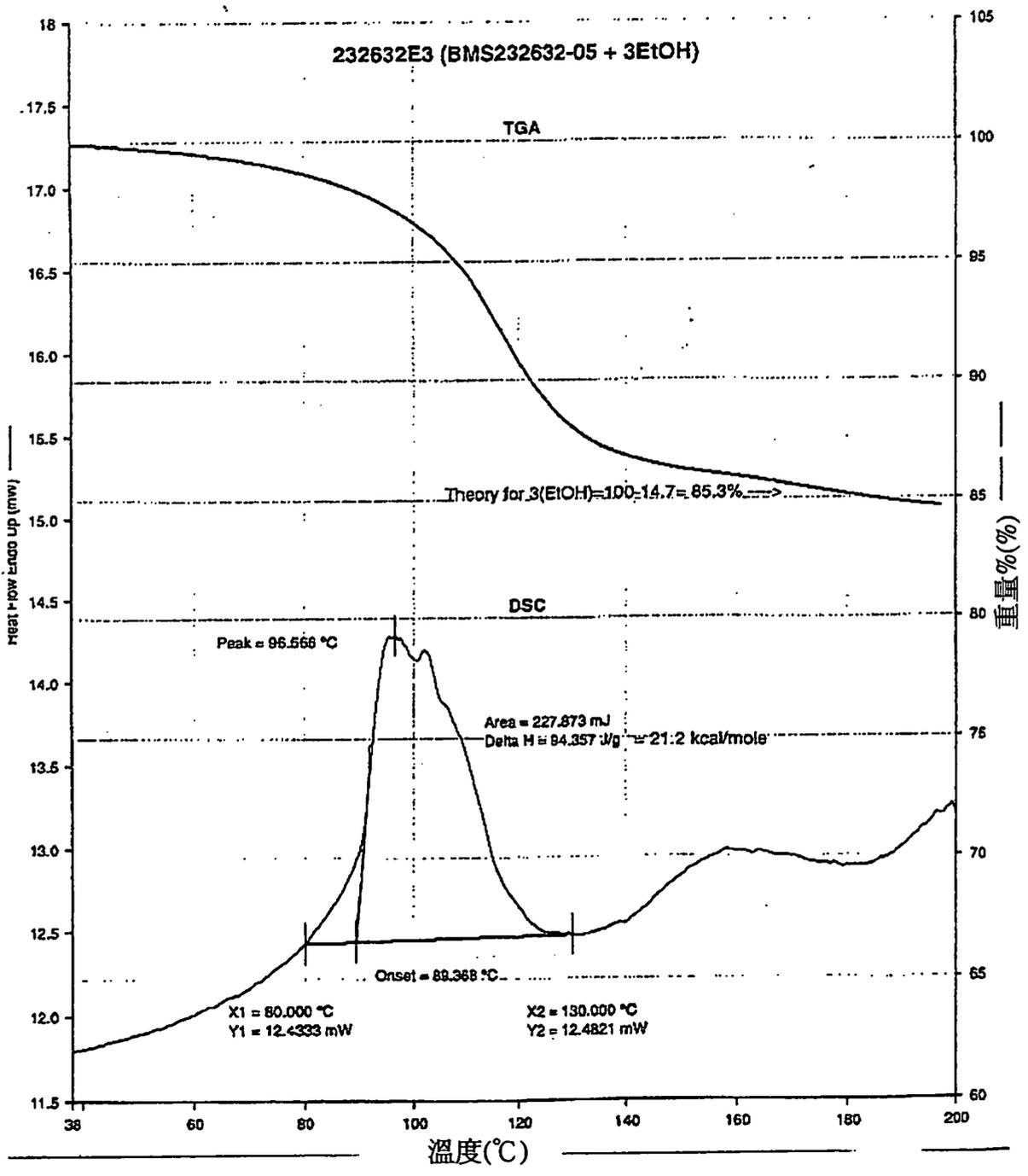


圖 11

熱分析



E3形式之DSC及TGA

