

發明專利說明書

公告本

(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：97106137

※ 申請日期：97.2.21

※IPC 分類：~~C07C~~ A61K^{31/137} (2006.01,

C07C^{215/64} (2006.01,

A61P^{25/00} (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

含(-)-O-去甲基泛拉弗辛(VENLAFAXINE)之固體形式及其用途

SOLID FORMS COMPRISING (-)-O-DESMETHYLVENLAFAXINE

AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商塞普瑞柯有限公司

SEPRACOR INC.

代表人：(中文/英文)

馬修 P 布利斯查克

BLISCHAK, MATTHEW P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州馬伯吉市水牛路84號

84 WATERFORD DRIVE, MARLBOROUGH, MA 01752, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 希茲史蓋
SIZENSKY, MICHAEL
2. 哈洛德 S 威金森
WILKINSON, HAROLD S.
3. 約翰 史諾尼恩
SNOONIAN, JOHN
4. 諾曼 金
KIM, NORMAN
5. 雪朗 M 賴琳
LAUGHLIN, SHARON M.
6. 羅傑 P 貝克
BAKALE, ROGER P.
7. 凱文 普蘭基特
PLUNKETT, KEVIN
8. 派翠克 莫索
MOUSAW, PATRICK

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 加拿大 CANADA
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年02月21日；60/902,950

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本文提供包含適用於治療、預防及管理各種病狀及疾病之化合物的固體形式。詳言之，本發明提供包含具有治療、預防及管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之效用的(-)-O-去甲基泛拉弗辛(venlafaxine)(包括其鹽)之固體形式：情感障礙，諸如抑鬱症、雙極症及躁狂症、注意力不足症、注意力不足過動症，帕金森氏症(Parkinson's disease)，癲癇症，腦功能障礙，肥胖症及體重增加，失禁，癡呆及相關病症。

六、英文發明摘要：

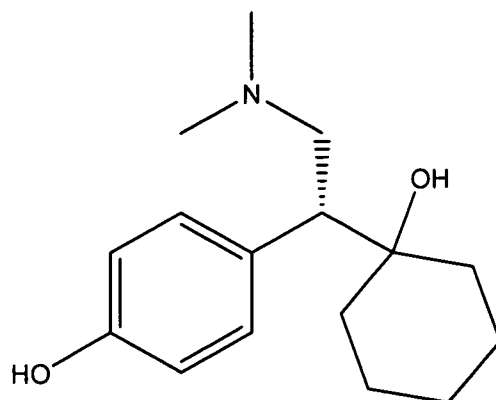
Solid forms comprising a compound useful in the treatment, prevention and management of various conditions and diseases are provided herein. In particular, the invention provides solid forms comprising (-)-O-desmethylvenlafaxine, including salts thereof, having utility for the treatment, prevention and management of conditions and disorders including, but not limited to, affective disorders such as depression, bipolar and manic disorders, attention deficit disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, Parkinson's disease, epilepsy, cerebral function disorders, obesity and weight gain, incontinence, dementia and related disorders.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包含立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛(venlafaxine)(包括其鹽)之固體形式，包含該等固體形式之組合物、製備該等固體形式之方法及其用於治療各種疾病及/或病症之方法。

【先前技術】

各醫藥化合物均具有最佳治療血藥濃度及致死濃度。化合物之生物可用性決定藥物調配物中獲得理想血液含量所必需之劑量濃度。若藥物可結晶成生物可用性不同之兩種或兩種以上晶體形式，則最適劑量將視調配物中所存在之晶體形式而定。一些藥物展示較窄的治療濃度與致死濃度之間的界限。舉例而言，3-棕櫚酸氯黴素(CAPP)是一種已知以至少三種多晶型晶體形式及一種非晶形式結晶之廣效性抗生素。最穩定形式A已有銷售。此多晶型與另一形式B之間的生物活性差異為8倍，因此若由於處理及/或儲存期間之變化而無意地投與形式B則產生致死過劑量該化合物之可能性。因此，諸如美國食品與藥品管理局(United States Food and Drug Administration)之管理機構已開始嚴格控制固體劑型中活性組份之多晶型含量。一般而言，對於以多晶型形式存在之藥物，若待銷售任何非純的、熱力學較佳多晶型者，管理機構可能需要逐批監測。因此，由於醫療與商業原因生產及銷售熱力學最穩定多晶型形式的，大體上不含其他動力學有利多晶型的純藥物變為重要

的。

藥劑之新固體形式可促進治療疾病之調配物之發展。舉例而言，在醫藥技術中已知化合物之鹽的固體形式影響(例如)該化合物之溶解度、溶解速率、生物可用性、化學及物理穩定性、流動性、易處理性及可壓縮性，以及基於該化合物之藥品的安全性及功效(例如參見Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R.及Stowell, J.G. (1999) Solid-State Chemistry of Drugs, 第2版, SSCI, Inc.: West Lafayette, IN)。

因此，鑑別具有最佳物理及化學特性之包含化合物之鹽或游離鹼的固體形式將促進該化合物作為藥物之發展。適用物理及化學特性包括：可再現性製備、無吸濕性、水溶性、對可見光及紫外光之穩定性、在溫度及濕度之加速穩定性條件下之低降解速率、異構形式之間的低異構化速率及向人類長期投藥之安全性。結晶性通常為適宜的，儘管在一些情況下增強之解離概況可經由製備非晶形式達成。

O-去甲基泛拉弗辛，化學名稱為1-[2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基]環己醇，是化合物泛拉弗辛之代謝物，泛拉弗辛之鹽酸鹽目前可以商標名Effexor[®]購得。Effexor[®]為泛拉弗辛之(+)與(-)鏡像異構物之外消旋混合物，已表明其可用於治療抑鬱症。外消旋O-去甲基泛拉弗辛已在美國專利第4,535,186號中以反丁烯二酸鹽例示，且在美國專利第6,673,838號及第7,001,920號中分別揭示琥珀酸鹽及甲酸鹽。立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其醫藥學上可接受之鹽已在美國專利第6,342,533 B1號、第6,441,048 B1

號及第6,911,479 B2號中揭示。

已發現並非所有包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛(包括其鹽)之固體形式同樣適用，如由所列之上述特性所評估。因此，本發明解決需要用於(例如)製造及調配物之包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之改良固體形式的問題。

【發明內容】

本發明提供包含具有治療、預防或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之特定效用的(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽之包括非晶形式及晶體形式的新穎固體形式：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群(Gilles de la Tourette Syndrome)，希-德症候群(Shy-Drager syndrome)，阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，帕金森氏症(Parkinson's disease)，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群(Lennox syndrome)，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's

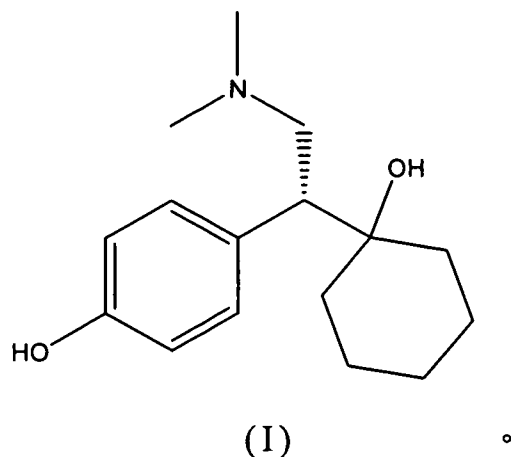
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症。

在某些實施例中，該等固體形式為本發明之鹽的晶體形式，包括多晶型。本發明亦涵蓋包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽的水合晶體形式與無水晶體形式。不欲由任何特定理論限制，據信該等固體形式之儲存穩定性、可壓縮性、容積密度或溶解特性係有利於(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽的製造、調配物及生物可用性。在某些實施例中，本發明提供包含該等固體形式之醫藥組合物及其用於治療、預防及/或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之方法：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-

IV)中所述之精神病症。

在某些實施例中，本發明之化合物及組合物係用於治療、預防及/或管理上述病狀及病症，同時降低或避免包括(但不限於)以下之不良反應：持續性高血壓、頭痛、虛弱、出汗、噁心、便秘、嗜眠、口乾、眩暈、失眠、神經質、焦慮、視力模糊及男性異常射精/性高潮或陽痿。

該等固體形式係自(-)-O-去甲基泛拉弗辛製備，(-)-O-去甲基泛拉弗辛係在美國專利第6,342,533 B1號、第6,441,048 B1號及第6,911,479 B2號中描述，該等專利之全文以引用的方式併入本文中。(-)-O-去甲基泛拉弗辛具有以下結構(I)：



在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛之結晶鹽。在其他實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛之結晶鹽酸鹽。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛之結晶鹽酸鹽具有出乎意外的極佳特性，此在下文中詳細描述。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之多晶型。在某些實施例中，本發明提供

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之溶劑合物。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之溶劑合物的多晶型。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之水合物。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之水合物的多晶型。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛之非晶形鹽。在某些實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛之非晶形鹽酸鹽。

在某些實施例中，本發明提供包含本發明之晶體形式、結晶鹽形式、鹽之多晶型形式、鹽之溶劑合物形式、鹽之水合物形式或非晶形鹽形式及/或醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑的醫藥組合物。在某些實施例中，本發明另外提供治療、預防及/或管理一或多種以下病狀或病症之方法：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，

諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症，其中該等方法包含向需要該治療、預防及/或管理之受檢者(例如人類)投與治療及/或預防有效量之本發明之固體形式。本發明亦提供治療、預防及/或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之方法：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡眠病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症，該等方法包含向需要該治療、預防及/或管理之受檢者(例如人類)投與預防有效量之本發明之固體形式。

在某些實施例中，本發明提供製備、分離及/或表徵本發明之固體形式之方法。

在某些實施例中，本發明之新穎固體形式適用作製備用於動物或人類之調配物的活性醫藥成份。在某些實施例中，本發明涵蓋此等固體形式作為最終藥品之用途。在某些實施例中，本發明之包括晶體形式、非晶形式及最終藥品的固體形式適用於(例如)治療、預防或管理上文所列之病狀及病症。

【實施方式】

5.1 定義

如本文中所使用之術語(-)-O-去甲基泛拉弗辛意謂化學名稱為(-)-1-[2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基]環己醇之化合物。

如本文中所使用之術語"醫藥學上可接受之鹽"係指自醫藥學上可接受之相對無毒性之酸(包括無機酸及有機酸)製備之鹽。合適酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、檸檬酸、二氫磷酸、乙烯磺酸、反丁烯二酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、異丁酸、羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、碳酸氫鹽、磷酸一氫鹽、硫酸氫鹽、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、鄰苯二甲酸、丙酸、辛二酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸(包括對甲苯磺酸、間甲苯磺酸及鄰甲苯磺酸)及其類似物(例如參見Berge等人，J. Pharm. Sci., 66:1-19

(1977)；Stahl及Wermuth，Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley VCH, (2002))。亦包括其他相對無毒性之具有酸特徵之化合物之鹽，該等化合物包括胺基酸，諸如精胺酸及其類似物；及其他化合物，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、糖精及其類似物。尤其較佳者為鹽酸、氫溴酸、甲烷磺酸及硫酸，且極佳者為鹽酸鹽。酸加成鹽可藉由使中性形式之該等化合物與足量的所需酸在無溶劑情況下或於合適惰性溶劑中接觸來獲得。作為固體，鹽可以晶體及/或非晶形變體形式存在。

下文所述之特定鹽包括本發明之(-)-O-去甲基泛拉弗辛之"鹽酸鹽"及"HCl鹽"。鹽酸鹽或HCl鹽為使用鹽酸形成之酸加成鹽。

除非另外規定，否則本文中所使用之術語"固體形式"及相關術語係指包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之晶體形式及非晶形式，且特定言之包括包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之鹽的晶體形式及非晶形式。

本文中所使用之術語"結晶"及相關術語當用於描述物質、組份或產物時意謂該物質、組份或產物如由X-射線繞射測定為結晶。例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990)；The United States Pharmacopeia，第23版，1843-1844 (1995)。

本文中之術語"晶體形式"及相關術語係指所給物質之各種結晶變體，包括(但不限於)多晶型、溶劑合物、水合

物、共晶體及其他分子錯合物，以及鹽、鹽之溶劑合物、鹽之水合物、鹽之其他分子錯合物及其多晶型。物質之晶體形式如此項技術中已知可藉由多種方法獲得。該等方法包括(但不限於)熔融再結晶、熔融冷卻、溶劑再結晶、限定空間中再結晶(諸如在奈米孔或毛細管中再結晶)、表面或模板上再結晶(諸如在聚合物上再結晶)、在添加劑(諸如共晶體抗衡分子)存在下再結晶、去溶劑化、脫水、快速蒸發、快速冷卻、緩慢冷卻、氣相擴散、昇華、研磨及溶劑滴式研磨。

本文中之術語"多晶型"、"多晶形式"及相關術語係指由相同分子或離子組成之兩種或兩種以上晶體形式。不同多晶型可具有不同物理特性，諸如熔融溫度、熔化熱、溶解度、溶解速率及/或振動光譜，此差異係由於晶格中分子或離子之排列或構形(例如參見Byrn, S.R., Pfeiffer, R.R.及Stowell, J.G. (1999) Solid-State Chemistry of Drugs, 第2版, SSCI, Inc.: West Lafayette, IN)。多晶型所展現之物理特性之差異影響以下醫藥參數：諸如儲存穩定性、可壓縮性及密度(在調配物及產品製造中重要)及溶解速率(生物可用性中之重要因素)。穩定性差異可由化學反應性變化(例如，差異的氧化作用使得劑型在包含一種多晶型時比包含另一多晶型時褪色迅速)或機械變化(例如，在儲存時隨著動力學有利多晶型轉化為熱力學更穩定多晶型錠劑粉碎)或兩者(例如，一種多晶型之錠劑更易於在高濕度下分解)產生。由於溶解度/溶解差異，在極端情況下，一些多晶

轉變可能引起效能缺乏或在另一極端情況下產生毒性。此外，晶體之物理特性在處理中亦可能是重要的，例如一種多晶型可能更可形成溶劑合物或可能難以過濾及洗除雜質(亦即，多晶型之間的粒子形狀及粒度分布可能不同)。

如本文中所使用之術語"溶劑合物"及"溶劑化"係指含有溶劑之物質的晶體形式。術語"水合物"及"水合"係指其中溶劑為水的溶劑合物。"溶劑合物之多晶型"係指對於特定溶劑合物組合物而言存在一種以上晶體形式。類似地，"水合物之多晶型"係指對於特定水合物組合物而言存在一種以上晶體形式。

如本文中所使用之術語"去溶劑化溶劑合物"係指可藉由自溶劑合物移除溶劑來製備之物質的晶體形式。

如本文中所使用之術語"等結構家族"係指具有共同結構相似性(包括晶格中類似晶面間距)之物質的一系列兩種或兩種以上晶體形式。(晶格之更詳細說明可見於Stout及Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan Co., New York (1968)之第2章及第3章)。由於其共同結構相似性，晶體形式之等結構家族之成員通常具有類似但未必相同之X射線粉末繞射圖案。等結構家族可基於中性分子、鹽或分子錯合物之物質。該系列可由該物質之溶劑合物(包括水合物)及去溶劑化溶劑合物晶體形式組成。晶體形式之等結構家族之溶劑化成員通常在晶格中含有一或多種包括水之溶劑。晶格中之溶劑可為用於製備晶體形式之結晶溶劑。典型結晶溶劑包括水及所有類別之有

機及其他類型實驗室溶劑，包括(但不限於)：醇，諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、第二丁醇、第三丁醇、羥基苯基、甘油及其類似物；含羰基溶劑，諸如丙酮、甲基乙基酮、甲酸、乙酸、乙酸乙酯、乙酸丁酯、N,N-二甲基甲醯胺及其類似物；烴，諸如戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯、二甲苯及其類似物；鹵化溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及其類似物；及含有其他雜原子及/或官能基之實驗室溶劑，諸如乙腈、四氫呋喃、乙醚、二異丙醚、二硫化碳、二甲亞碲、1,4-二噁烷、硝基苯、硝基甲烷、吡啶及其類似物。

本文中所使用之術語"非晶形"、"非晶形式"及相關術語意謂所考慮之材料、物質、組份或產物如由X-射線繞射測定非結晶。物質之非晶形式如此項技術中已知可藉由多種方法獲得。該等方法包括(但不限於)加熱、熔融冷卻、快速熔融冷卻、溶劑蒸發、快速溶劑蒸發、去溶劑化、昇華、研磨、低溫研磨及凍乾。

表徵晶體形式及非晶形式之技術包括(但不限於)熱重量分析(TGA)、差示掃描熱量測定(DSC)、X射線粉末繞射測定法(XRPD)、單晶X射線繞射測定法、例如紅外(IR)及拉曼(Raman)光譜法之振動光譜法、固態NMR、光學顯微法、熱台光學顯微法、掃描電子顯微法(SEM)、電子晶體學及定量分析、粒度分析(PSA)、表面積分析、溶解度研究及溶解研究。

如本文中所使用且除非另外規定，否則術語"約"當與組

合物或劑型之成份之劑量、量或重量%相關使用時，意謂由一般熟習此項技術者辨別之提供等效於特定劑量、量或重量%所獲得之藥理學作用的劑量、量或重量%。特定言之，當用於本文中時，術語"約"涵蓋在特定劑量、量或重量%之15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%內的劑量、量或重量%。

如本文中所使用且除非另外規定，否則術語"約"當與經提供以描述特定固體形式之數值或值範圍(例如，諸如描述熔融、脫水、去溶劑化或玻璃轉移之特定溫度或溫度範圍；質量變化，諸如隨溫度或濕度而變之質量變化；(例如)以質量或百分比計之溶劑或水份含量；或諸如IR或拉曼光譜法或XRPD分析中之峰位置)相關使用時，表明該值或值範圍可能在一般熟習此項技術者認為合理之程度上偏離而仍描述特定固體形式。特定言之，術語"約"當用於本文中時表明數值或值範圍可與所述值或值範圍相差20%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%而仍描述特定固體形式。

如本文中所使用且除非另有所述，否則術語"立體異構純"意謂含包化合物之一種立體異構物且大體上不含該化合物之其他立體異構物之組合物。舉例而言，具有一個對掌性中心的化合物之立體異構純組合物應大體上不含該化合物之反向鏡像異構物。具有兩個對掌性中心的化合物之立體異構純組合物應大體上不含該化合物之其他非對映

異構物。在某些實施例中，立體異構純化合物包含大於約80重量%該化合物之一種立體異構物及小於約20重量%該化合物之其他立體異構物，大於約90重量%該化合物之一種立體異構物及小於約10重量%該化合物之其他立體異構物，大於約95重量%該化合物之一種立體異構物及小於約5重量%該化合物之其他立體異構物，大於約97重量%該化合物之一種立體異構物及小於約3重量%其他立體異構物，或大於約99重量%該化合物之一種立體異構物及小於約1重量%該化合物之其他立體異構物。

如本文中所使用且除非另有所述，否則術語"對映異構純"意謂具有一個對掌性中心的化合物之立體異構純組合物。

如本文中用於描述化合物之術語"大體上不含其(+)"立體異構物"意謂該化合物係由顯著大於其(-)立體異構物之光學對映體(亦即其(+)"立體異構物)之比例的(-)立體異構物組成。在本發明之某些實施例中，術語"大體上不含其(+)"立體異構物"意謂該化合物係由至少約90重量%之其(-)立體異構物及約10重量%或少於10重量%之其(+)"立體異構物組成。在本發明之某些實施例中，術語"大體上不含其(+)"立體異構物"意謂該化合物係由至少約95重量%之其(-)立體異構物及約5重量%或少於5重量%之其(+)"立體異構物組成。在某些實施例中，術語"大體上不含其(+)"立體異構物"意謂該化合物係由至少約99重量%之其(-)立體異構物及約1重量%或少於1重量%之其(+)"立體異構物組成。在某些實

施例中，術語"大體上不含其(+)-立體異構物"意謂該化合物係由約100重量%其(-)-立體異構物組成。以上百分比係以該化合物之組合立體異構物之總量計。術語"大體上光學純(-)-O-去甲基泛拉弗辛"、"光學純(-)-O-去甲基泛拉弗辛"及"O-去甲基泛拉弗辛之(-)-異構物"均係指大體上不含其(+)-立體異構物的(-)-O-去甲基泛拉弗辛。術語"大體上光學純(-)-O-去甲基泛拉弗辛"、"光學純(-)-O-去甲基泛拉弗辛"及"O-去甲基泛拉弗辛之(-)-異構物"均係指大體上不含其(+)-立體異構物的(-)-O-去甲基泛拉弗辛。

如本文中所使用之"純"結晶或非晶形式(亦即，大體上不含其他結晶或非晶形式)含有小於約10重量%之一或多種其他結晶或非晶形式，小於約5重量%之一或多種其他結晶或非晶形式，小於約3重量%之一或多種其他結晶或非晶形式，或小於約1重量%之一或多種其他結晶或非晶形式。

如本文中所使用且除非另有所述，否則"大體上不含"一化合物之組合物意謂該組合物含有小於約20重量%，小於約10重量%，小於約5重量%，小於約3重量%，或小於約1重量%之該化合物。

如本文中所使用且除非另外規定，否則術語"治療"係指根除或改善疾病或病症，或一或多種與該疾病或病症相關之症狀。在某些實施例中，該等術語係指由向患有該疾病或病症之受檢者投與一或多種預防或治療劑而產生之最小化該疾病或病症之擴散或惡化。在一些實施例中，該等術

語係指在特定疾病之症狀發作之後，在有或無其他額外活性劑之情況下投與本文中所提供之化合物。

如本文中所使用且除非另外規定，否則術語"預防"係指預防疾病或病症或其一或多種症狀之發作、復發或擴散。在某些實施例中，該等術語係指在症狀發作之前，在有或無其他額外活性化合物之情況下，以本文中所提供之化合物治療或將其投與(尤其)向處於本文中所提供之疾病或病症危險中之患者。該等術語涵蓋抑制或減少特定疾病之症狀。在某些實施例中，具有疾病家族病史之患者尤其為預防療法之候選者。此外，具有復發症狀病史之患者亦為預防之潛在候選者。在此方面，術語"預防"可與術語"預防性治療"互換使用。

如本文中所使用且除非另外規定，否則術語"管理"係指預防或減緩疾病或病症或其一或多種症狀之進展、擴散或惡化。通常，受檢者自預防及/或治療劑獲得之有益作用不能使疾病或病症治癒。在此方面，術語"管理"涵蓋治療患有特定疾病之患者以期預防或最小化該疾病之復發。

如本文中所使用之術語"情感障礙"包括抑鬱症、注意力不足症、注意力不足過動症、雙極症及躁狂病狀及其類似病症。術語"注意力不足症" (ADD)及"注意力不足過動症" (ADHD)或注意力不足/過動病症 (AD/HD)係根據可見於Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版，American Psychiatric Association (1997)(DSM-IV™)中之公認含義在本文中使用。

如本文中所使用之術語"治療抑鬱症之方法"意謂減輕以下抑鬱症之症狀：包括(但不限於)情感變化、強烈憂愁感、絕望、智力減退、注意力不集中、悲觀擔心、興奮及自我貶低。亦可減輕身體變化，包括失眠症、厭食症、體重減輕、活力及性慾降低及異常激素晝夜節律。

如本文中所使用之術語"治療、預防或管理肥胖症或體重增加之方法"意謂減輕體重，或預防或減輕超重、增重或肥胖症；所有此等通常均係由於大量消耗食物。

如本文中所使用之術語"治療、預防或管理可由抑制神經元單胺再吸收改善之病症的方法"意謂預防或減輕與異常神經元單胺含量相關之疾病病況之症狀；該等症狀經由神經元單胺再吸收抑制而減少。再吸收受本發明之化合物或組合物抑制的單胺包括(但不限於)去甲腎上腺素(或正腎上腺素)血清素及多巴胺。可由神經元單胺再吸收抑制治療之病症包括(但不限於)帕金森氏病症及癲癇症。

如本文中所使用之術語"治療、預防或管理帕金森氏症之方法"意謂預防或減輕帕金森氏症之症狀，其包括(但不限於)人類目的性運動失能緩增、震顫、運動徐緩、姿態僵硬及紊亂。

如本文中所使用之術語"治療、預防或管理腦功能障礙之方法"意謂預防或減輕與涉及智力缺損之腦功能障礙相關之疾病病況，其包括(但不限於)老年癡呆症、阿茲海默氏型癡呆、記憶喪失、健忘/健忘症候群、意識障礙、昏迷、注意力降低、語言障礙、帕金森氏症、雷諾克斯症候

群、孤獨症、過動症候群及精神分裂症。由包括(但不限於)以下之腦血管疾病引起之病症亦在腦功能障礙之含義內：腦梗死、腦出血、腦動脈硬化、腦靜脈血栓形成、頭部損傷及其類似疾病，且其中症狀包括意識障礙、老年癡呆症、昏迷、注意力降低、語言障礙及其類似症狀。

術語"強迫症"、"藥品濫用"、"經前症候群"、"焦慮症"、"進食障礙"及"偏頭痛"係以與此項技術中其公認含義一致之方式在本文中使用的。例如參見DSM-IV™。術語"治療、預防或管理之方法"、"治療之方法"、"預防之方法"及"管理之方法"當與此等病症相關使用時意謂改善、預防或減輕與此等病症相關之症狀及/或作用。不受任何理論限制，治療、預防或管理某些此等病症可與活性成份作為血清素吸收抑制劑之活性相關。

如本文中所使用之術語"治療、預防或管理失禁之方法"意謂預防或減輕失禁之症狀，其包括不自主排便或排尿，及便或尿滴漏或洩漏，其可能由一或多種原因所致，該等原因包括(但不限於)改變括約肌控制之病變、認知功能喪失、膀胱過度漲尿、反射亢進及/或不自主尿道舒張、與膀胱相關之肌肉無力或神經異常。

如本文中所使用且除非另外規定，否則化合物之"治療有效量"為在治療或管理疾病或病症，或延緩或最小化一或多種與該疾病或病症相關之症狀中足以提供治療效益之量。化合物之治療有效量意謂單獨或與其他治療組合之治療劑在治療或管理疾病或病症中提供治療效益之量。術語

"治療有效量"可涵蓋改良總體治療、降低或避免疾病或病症之症狀或病因，或增強另一治療劑之治療功效的量。

如本文中所使用且除非另外規定，否則化合物之"預防有效量"為足以預防疾病或病症或預防其復發之量。化合物之預防有效量意謂單獨或與其他藥劑組合之治療劑在預防疾病中提供預防效益之量。術語"預防有效量"可涵蓋改良總體預防或增強另一預防藥劑之預防功效的量。

如本文中所使用之術語"組合物"意欲涵蓋包含特定成份(且以規定量(若表明))之產品，以及直接或間接由規定量之特定成份之組合所產生的任何產品。"醫藥學上可接受"意謂稀釋劑、賦形劑或載劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受體無害。

術語"治療及/或預防有效量"係指本發明之固體形式將引發研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫工作者所追尋的組織、系統、動物或人類之生物或醫療反應或足以預防所治療疾病之一或多種症狀之發展或將其減輕至某種程度之量。

術語"受檢者"在本文中定義為包括動物，諸如哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠及其類似物。在特定實施例中，受檢者為人類。

在某些實施例中，本發明提供包含前藥形式之(-)-O-去甲基泛拉弗辛之化合物。本文所述之化合物之前藥為化合物之易於在生理條件下經歷化學變化而提供該化合物的結

構改質形式。此外，前藥可藉由離體環境中之化學或生化法轉化為該化合物。舉例而言，前藥在置於具有合適酶或化學試劑之經皮貼片儲集層中時可緩慢轉化為化合物。由於在一些情況中前藥可能比該化合物或母藥易於投與，故其通常為適用的。舉例而言，其可藉由經口投與而具有生物可用性，而母藥卻並非如此。前藥亦可具有相對於母藥於醫藥組合物中改良之溶解度。許多種前藥衍生物在此項技術中已知，諸如依靠水解分裂或氧化活化前藥之前藥衍生物。前藥之一實例為(但不限於)以胺基甲酸酯("前藥")形式投與，但隨後代謝水解為酚(活性實體)之化合物。其他實例包括化合物之肽基衍生物。

在某些實施例中，本發明之化合物亦可在一或多種原子上含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可以放射性及/或非放射性同位素標記，諸如氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)、碳-13(^{13}C)或碳-14(^{14}C)。放射性標記化合物適用作治療劑，例如癌症治療劑；研究試劑，例如結合檢定試劑；及診斷劑，例如活體內顯像劑。本發明之化合物的所有同位素變體，無論放射性還是非放射性的，均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

5.2 本發明之實施例

在某些實施例中，本發明係關於包含立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽之包括其溶劑化及水合形式及非晶形式之固體形式，及包含單獨或與其他活性成份組合之該等固體形式之組合物，其用於治療、預防及/或管理包括

(但不限於)以下之病狀及病症之方法：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁、慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症。不欲受任何特定理論約束，該等固體形式之儲存穩定性、可壓縮性、密度或溶解特性係有利於本發明之製造、調配物及生物可用性。

在一實施例中，該病狀或病症為情感障礙。在另一實施例中，該病狀或病症為抑鬱症。在另一實施例中，該病狀或病症為焦慮症。在另一實施例中，該病狀或病症為腦功能障礙。在另一實施例中，該病狀或病症為肌肉纖維疼痛。在另一實施例中，該病狀或病症為疼痛。在另一實施例中，該病狀或病症為神經性疼痛。

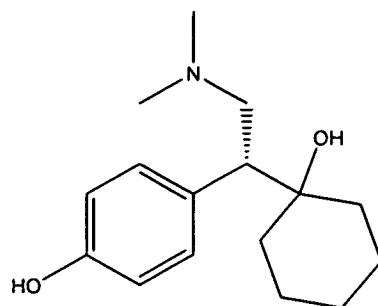
在某些實施例中，本發明之固體形式為特徵在於適合於臨床及治療劑型之物理特性(例如穩定性、溶解度及溶解速率)之固體形式。本發明之某些固體形式之特徵在於適合於製造固體劑型之物理特性，例如晶體形態、可壓縮性及硬度。該等特性可如本文所述及此項技術中已知使用諸如X-射線繞射、顯微法、IR光譜法及熱分析技術測定。

5.2.1 立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛之鹽

在一實施例中，本發明提供具有治療、預防或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之效用的(-)-O-去甲基泛拉弗辛之特定醫藥學上可接受之鹽：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神

病症。

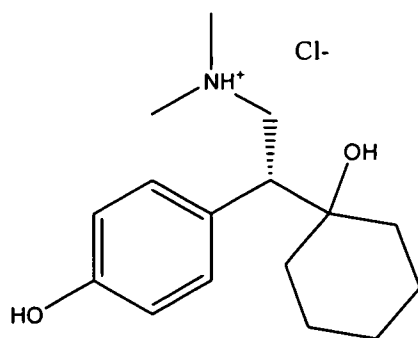
在某些實施例中，本發明提供立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛之鹽酸鹽。如上所示，(-)-O-去甲基泛拉弗辛具有通式(I)：



(I)

在(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽中，酸係根據式HCl。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛之較佳鹽酸鹽為由式(II)提供之單鹽酸鹽：



(II)

本發明之各鹽可自立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛製劑或自(-)-O-去甲基泛拉弗辛之加成鹽製備。(-)-O-去甲基泛拉弗辛可根據熟習此項技術者清楚瞭解之任何方法合成或獲得。在較佳實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛係根據

詳細描述於以下實例，美國專利第 6,342,533 B1 號、第 6,441,048 B1 號及第 6,911,479 B2 號中之方法製備，所有該等專利之全文以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，可使藉由任何方法所製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛與適當酸在無溶劑情況下或於合適溶劑中接觸以產生本發明之鹽。舉例而言，可使(-)-O-去甲基泛拉弗辛與鹽酸接觸以產生本發明之鹽酸鹽。

在一些實施例中，可使藉由此項技術中已知之任何方法製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛加成鹽與適當酸在無溶劑情況下或於合適溶劑中接觸以產生本發明之鹽。舉例而言，可使(-)-O-去甲基泛拉弗辛環己基苯基乙醇酸鹽與鹽酸接觸以產生本發明之鹽酸鹽。

如下所示，包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之某些形式與包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之其他形式相比顯示優良穩定性、溶解度及吸濕性。

5.2.2 包含立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽之固體形式

本發明亦提供包含具有治療、預防或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之特定效用的立體異構純(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽之晶體形式：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症、經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症

候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症。在某些實施例中，本發明之固體形式為包含上述(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式。

在某些實施例中，本發明之晶體形式可自(-)-O-去甲基泛拉弗辛製劑製備。舉例而言，可將(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽溶解且隨後結晶以產生本發明之晶體形式。在本發明之特定實施例中，可使(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽自諸如下述之特定溶劑混合物結晶以產生本發明之晶體形式。

在一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽((-)-1-[2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基]環己醇鹽酸鹽)之形式A晶體形式。在特定實施例中，形式A為(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之晶體形式。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A晶體形式之樣品具有介於樣品總質量之約4%與約8%之間範圍內的水份含量。在某些實施例中，形式A具有樣品總質量之約6%的水份含

量，其等於每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛約1莫耳當量水。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由卡爾費休滴定法(Karl Fisher titration)檢測時，形式A具有約5.7質量%之水份含量。在其他實施例中，形式A具有類似於圖1之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約110°C之間形式A發生相當於樣品總質量之約5.6%的重量損失。在某些實施例中，形式A具有類似於圖2之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式A具有起始溫度在約93°C下之吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖3之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A晶體形式具有類似於圖8之X射線粉末繞射圖案，其係使用形式A上所獲得之單晶X-射線繞射結構資料對Cu K α 輻射進行模擬。在某些實施例中，本發明之特定形式A晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.7、14.5、19.1、21.4、23.0、25.5、27.3° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式A晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.7、14.5、19.1、21.4、23.0、25.5、27.3° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式A晶體形式既具有樣品總質量之約5.7%的水份含量，又具有使用Cu K α 輻射在約12.7、14.5、

19.1、21.4、23.0、25.5、27.3° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在本發明之某些實施例中，形式A具有類似於圖4之紅外光譜。在本發明之某些實施例中，形式A具有類似於圖5之拉曼光譜。在某些實施例中，當根據能夠測定單位晶胞參數之方法(例如單晶X-射線繞射)在約150 K下分析時，形式A具有以下近似單位晶胞參數： $a=6.78\text{\AA}$ ； $b=9.29\text{\AA}$ ； $c=27.65\text{\AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=90^\circ$ ； $\gamma=90^\circ$ ； $V=1741.39\text{\AA}^3$ 。在某些實施例中，形式A以空間群 $P2_12_12_1$ 結晶。

不受特定理論限制，已發現(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A晶體形式具有極佳吸濕性。舉例而言，不受特定理論限制，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式A在樣品相對濕度自5%增加至90%之後增加<1%質量。此外，形式A隨相對濕度而變之質量增加係可逆的，以致(例如)樣品在相對濕度自90%降低至5%之後減少約1%質量。在某些實施例中，本文中所提供之形式A晶體形式具有類似於圖6之吸濕等溫線。

此外，不受特定理論限制，已發現(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A晶體形式亦具有極佳穩定性。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式A之任何方法製備。在某些實施例中，形式A可藉由自含有一或多種諸如(但不限於)以下溶劑之溶劑系統中結晶(-)-O-去甲基泛拉弗辛之鹽酸鹽來製備：水、丙酮、乙腈、乙醇、異丙醇、甲

醇、甲基乙基酮、甲基第三丁基醚、庚烷、己烷、甲苯及其混合物。在某些實施例中，形式A可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之另一晶體或非晶形式，例如經由溶劑介導及/或水介導之形式轉化過程進行晶體形式轉化來獲得。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式B晶體形式，其在晶格中含有溶劑四氫呋喃(THF)。在某一實施例中，THF係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.25莫耳當量THF之近似比率存在。按照質量，此等於形式B樣品總質量約6%之THF含量。在某一實施例中，形式B之THF含量介於形式B樣品總質量之約4%至約8%之範圍內。在某些實施例中，形式B具有類似於圖9之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約180°C之間形式B發生相當於樣品總質量之約5.7%的重量損失。在某些實施例中，形式B晶體形式具有類似於圖10之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式B具有起始溫度為約176°C之吸熱線及起始溫度為約199°C之另一吸熱線。在某些實施例中，形式B具有峰值溫度在約160°C下之另一吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖11之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，本發明之形式B晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約13.1、14.7、18.8、21.1、

24.2、26.3、29.4° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式B晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約13.1、14.7、18.8、21.1、24.2、26.3、29.4° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式B晶體形式既具有樣品總質量之約6%的THF含量，又具有使用Cu K α 輻射在約13.1、14.7、18.8、21.1、24.2、26.3、29.4° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，形式B具有類似於圖12之紅外光譜。在某些實施例中，本發明之形式B晶體形式具有類似於圖13之拉曼光譜。在本發明之某一實施例中，形式B具有類似於圖14之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式B在相對濕度自5%增加至95%時展現約25%之質量增加，隨後在相對濕度自95%降低至5%時展現約26%之質量減少。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式B之任何方法製備。在某些實施例中，形式B可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於THF中之溶液結晶來製備。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式C晶體形式，其在晶格中含有一或多種溶劑乙酸乙酯、乙醚及水。在一特定實施例中，乙酸乙酯係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.2莫耳當量之乙酸乙

酯的近似比率存在。按照質量，此等於形式C樣品總質量約6%之乙酸乙酯含量。在一特定實施例中，乙醚係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.2莫耳當量之乙醚的近似比率存在。按照質量，此等於形式C樣品總質量約5%之乙醚含量。在一特定實施例中，乙酸乙酯、乙醚與水之組合含量介於形式C樣品總質量之約3%至約8%之範圍內。在某些實施例中，形式C具有類似於圖15之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約110°C之間形式C發生相當於樣品總質量之約5.1%的重量損失。在某些實施例中，形式C晶體形式具有類似於圖16之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式C具有起始溫度為約84°C之吸熱線，峰值溫度在約136°C下之另一吸熱線及起始溫度在約167°C下之另一吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖17之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式C晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約5.8、11.7、14.7、18.8、21.0、21.2° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式C晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約5.8、11.7、14.7、18.8、21.0、21.2° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式C晶體形式具有等於樣品總質量之約3%與約8%之間的乙酸乙酯、乙醚與

水之組合含量，及使用 Cu K α 輻射在約 5.8、11.7、14.7、18.8、21.0、21.2° 2 θ 之 1、2、3、4、5 或 6 個 X 射線粉末繞射圖案位置處的主要 X 射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，形式 C 晶體形式具有類似於圖 18 之紅外光譜。在某些實施例中，本發明之形式 C 晶體形式具有類似於圖 19 之拉曼光譜。在本發明之某些實施例中，形式 C 具有類似於圖 20 之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式 C 在相對濕度自 5% 增加至 95% 時展現約 27% 之質量增加，隨後在相對濕度自 95% 降低至 5% 時展現約 27% 之質量減少。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 C 可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式 C 之任何方法製備。在某些實施例中，形式 C 可藉由自 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於乙酸乙酯、乙醚、水、兩種或兩種以上此等溶劑之混合物或其類似物中之溶液結晶來製備。

在另一實施例中，本發明提供 (-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式 D 晶體形式，其在晶格中含有異丙醇 (IPA) 及/或水。在本發明之一實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 D 晶體形式之樣品具有介於樣品總質量之約 2% 與約 8% 之間範圍內的組合 IPA 與水含量。在某些實施例中，形式 D 晶體形式具有類似於圖 21 之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約 25°C 至約 150°C 之範圍內形式 D 發生相當於樣品總質量之約 5.6% 的重量損失。在某些實施例中，形

式D晶體形式具有類似於圖22之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定時，形式D具有起始溫度在約85°C下之吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖23之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式D晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約2.4、5.7、6.0、15.9、19.1、19.8、20.3° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式D晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約2.4、5.7、6.0、15.9、19.1、19.8、20.3° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式D晶體形式既具有介於樣品總質量之約2%與約8%之間範圍的組合IPA與水含量，又具有使用Cu K α 輻射在約2.4、5.7、6.0、15.9、19.1、19.8、20.3° 2 θ 之1、2、3、4、5、6或7個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式D之任何方法製備。在某些實施例中，形式D可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於IPA中之溶液結晶來製備。

在一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式E晶體形式，其在晶格中含有甲基第三丁基醚(MTBE)及/或水。在本發明之一實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E晶體形式之樣品具有介於樣品總質

量之約4%與約10%之間範圍的組合MTBE與水含量。在某些實施例中，形式E晶體形式具有樣品總質量約6%之MTBE含量，其等於每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛約0.2莫耳當量之MTBE。在某些實施例中，形式E具有類似於圖24之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C至約180°C之範圍內形式E發生相當於樣品總質量之約5.9%的重量損失。在某些實施例中，形式E具有類似於圖25之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式E具有起始溫度在約93°C下之吸熱線，隨後起始溫度在約167°C下之吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖26之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式E晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約5.8、11.9、13.0、14.4、18.5、20.9° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式E晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約5.8、11.9、13.0、14.4、18.5、20.9° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式E晶體形式既具有樣品總質量之約4%與約10%之間範圍內的溶劑含量，又具有使用Cu K α 輻射在約5.8、11.9、13.0、14.4、18.5、20.9° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式E晶體形式具有類似

於圖 27 之紅外光譜。在某些實施例中，本發明之形式 E 晶體形式具有類似於圖 28 之拉曼光譜。在本發明之某些實施例中，形式 E 具有類似於圖 29 之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式 E 在相對濕度自 5% 增加至 95% 時展現約 4.7% 之淨質量增加，隨後在相對濕度自 95% 降低至 5% 時展現約 5.8% 之質量減少。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 E 可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式 E 之任何方法製備。在某些實施例中，形式 E 可藉由將包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之固體形式溶解於溶劑或含有(例如)甲醇與水的溶劑混合物中，隨後接著藉由添加諸如甲基第三丁基醚之反溶劑產生結晶來製備。

在一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式 F 水合晶體形式。在本發明之一實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 F 晶體形式之樣品具有介於樣品總質量之約 4% 與約 8% 之間範圍內的水份含量。在某些實施例中，形式 F 晶體形式具有樣品總質量約 6% 之水份含量，其等於每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛約 1 莫耳當量之水。在本發明之某些實施例中，形式 F 具有類似於圖 30 之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約 25°C 至約 125°C 之範圍內形式 F 發生相當於樣品總質量之約 5.8% 的重量損失。在本發明之某些實施例中，形式 F 具有類似於圖 31 之

差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式F具有起始溫度在約89°C下之吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F晶體形式具有類似於圖32之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F晶體形式具有類似於圖33之X射線粉末繞射圖案，其係使用形式F上所獲得之單晶X-射線繞射結構資料對Cu K α 輻射進行模擬。本發明之特定形式F晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約14.4、16.0、17.4、19.0、25.5、26.8° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式F晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約14.4、16.0、17.4、19.0、25.5、26.8° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式F晶體形式既具有樣品總質量約6%之水份含量，又具有使用Cu K α 輻射在約14.4、16.0、17.4、19.0、25.5、26.8° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式F晶體形式具有類似於圖34之紅外光譜。在某些實施例中，本發明之形式F晶體形式具有類似於圖35之拉曼光譜。在本發明之某些實施例中，形式F具有類似於圖36之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式F在相對濕度自5%增加至95%時展現約32%之質量增加，隨後在相對濕度自95%降低至5%時展現約

33%之質量減少。在某些實施例中，當根據能夠測定單位晶胞參數之方法(例如單晶X-射線繞射)在約173 K下分析時，形式F具有以下近似單位晶胞參數： $a=9.29\text{\AA}$ ； $b=6.82\text{\AA}$ ； $c=13.91\text{\AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=92.58^\circ$ ； $\gamma=90^\circ$ ； $V=879.95\text{\AA}^3$ 。在某些實施例中，形式F以空間群 $P2_1$ 結晶。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式F之任何方法製備。在某些實施例中，形式F可藉由將包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之固體形式溶解於含有(例如)甲醇與水的溶劑混合物中，隨後接著藉由添加諸如甲基第三丁基醚之反溶劑產生結晶來製備。

在一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式G晶體形式。在本發明之一實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式G晶體形式之樣品具有介於樣品總質量之0%與6%之間範圍內的水份含量。在某些實施例中，形式G晶體形式具有樣品總質量約3%之水份含量，其等於每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛約半莫耳當量之水。在某些實施例中，形式G具有類似於圖38之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C至約125°C之範圍內形式G發生相當於樣品總質量之約3.0%的重量損失。在某些實施例中，形式G具有類似於圖39之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式G具有起始溫度為約91°C之吸熱

線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式G晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖40之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式G晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.6、15.1、16.7、18.8、21.0、25.3° 2 θ 處的X射線粉末繞射圖案特徵峰。在某些實施例中，本發明之形式G晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.6、15.1、16.7、18.8、21.0、25.3° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在某些實施例中，本發明之形式G晶體形式既具有樣品總質量之約0至6%之水份含量，又具有使用Cu K α 輻射在約12.6、15.1、16.7、18.8、21.0、25.3° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射峰。在本發明之某些實施例中，形式G具有類似於圖41之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式G在相對濕度自5%增加至90%時展現約3%之質量增加。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，形式G在相對濕度自5%增加至95%時展現約23%之質量增加，且在相對濕度自95%降低至5%時展現約22%之質量減少。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式G可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式G之任何方法製備。在某些實施例中，形式G係藉由經合適乾燥劑(諸如P₂O₅)乾燥本發明之上述及下文實例中之形式A晶體形式來製備。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式H晶體形式，其在晶格中含有溶劑丙酮。在一特定實施例中，丙酮係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.2莫耳當量之丙酮的近似比率存在。按照質量，此等於形式H樣品總質量約4%之丙酮含量。在某一實施例中，形式H之丙酮含量介於形式H樣品總質量之約2%至約6%之範圍內。在某些實施例中，形式H具有類似於圖42之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約180°C之間形式H發生相當於樣品總質量之約3.7%的重量損失。在某些實施例中，形式H晶體形式具有類似於圖43之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式H具有峰值溫度在約180°C下之吸熱線。在某些實施例中，形式H具有峰值溫度在約154°C下之另一吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式H晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖44之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式H晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.1、14.6、18.7、21.1、26.3° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式H晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.1、14.6、18.7、21.1、26.3° 2 θ 之1、2、3、4或5個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式H晶體形式既具有樣品總質量約4%之丙酮含量，又具有使用Cu K α 輻射在約12.1、

14.6、18.7、21.1、26.3° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式H可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式H之任何方法製備。在某些實施例中，形式H可藉由在高溫下攪拌(-)-O-去甲基泛拉弗辛之形式A晶體形式於丙酮中之漿液，隨後過濾來獲得。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式I晶體形式，其在晶格中含有溶劑異丙醇。在一特定實施例中，異丙醇係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.2莫耳當量之異丙醇的近似比率存在於形式I中。按照質量，此等於形式I樣品總質量約4%之異丙醇含量。在某一實施例中，形式I之異丙醇含量介於形式I樣品總質量之約2%至約6%之範圍內。在某些實施例中，形式I具有類似於圖45之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約180°C之間形式I發生相當於樣品總質量之約4.2%的重量損失。在某些實施例中，形式I晶體形式具有類似於圖46之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式I具有峰值溫度在約178°C下之吸熱線。在某些實施例中，形式I具有峰值溫度在約158°C下之另一吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式I晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖47之X射線粉末繞射圖

案。本發明之特定形式I晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約13.0、14.6、18.7、21.0、23.5、26.2° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式I晶體形式使用Cu K α 輻射在約13.0、14.6、18.7、21.0、23.5、26.2° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式I晶體形式既具有樣品總質量約4%之異丙醇含量，又具有使用Cu K α 輻射在約13.0、14.6、18.7、21.0、23.5、26.2° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式I可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式I之任何方法製備。在某些實施例中，形式I可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於異丙醇中之溶液沈澱，隨後過濾來獲得。在某些實施例中，形式I可藉由快速蒸發(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之異丙醇溶液來獲得。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式J晶體形式，其在晶格中含有溶劑乙腈。在一特定實施例中，乙腈係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽0.2莫耳當量之乙腈的近似比率存在於形式J中。按照質量，此等於形式J樣品總質量約3%之乙腈含量。在某一實施例中，形式J之乙腈含量介於形式J樣品總質量之約1%至約5%之範圍內。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式J晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖

48之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式J晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.2、14.7、16.9、18.8、21.0、23.7° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式J晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.2、14.7、16.9、18.8、21.0、23.7° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式J晶體形式既具有樣品總質量約3%之乙腈含量，又具有使用Cu K α 輻射在約12.2、14.7、16.9、18.8、21.0、23.7° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式J可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式J之任何方法製備。在某些實施例中，形式J可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於乙腈中之溶液沈澱，隨後過濾來獲得。在某些實施例中，形式J可藉由使(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A在乙腈中形成漿液，隨後過濾來獲得。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式K晶體形式，其在晶格中含有溶劑乙醇。在某一實施例中，形式K之乙醇含量小於形式K樣品總質量之約13%，其為每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽小於約1莫耳當量之乙醇。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式K晶體形式具有類似於圖49之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽

酸鹽之形式K晶體形式具有類似於圖50之X射線粉末繞射圖案，其係根據本文所述之方法使用對於形式K所獲得之單晶X-射線繞射結構資料對Cu K α 輻射進行模擬。本發明之特定形式K晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.1、13.1、14.6、18.7、21.0、21.2° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式K晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.1、13.1、14.6、18.7、21.0、21.2° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式K晶體形式既具有小於樣品總質量之約13%的乙醇含量，又具有使用Cu K α 輻射在約12.1、13.1、14.6、18.7、21.0、21.2° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，當根據能夠測定單位晶胞參數之方法(例如單晶X-射線繞射)在約173 K下分析時，形式K具有以下近似單位晶胞參數： $a=30.06\text{\AA}$ ； $b=7.74\text{\AA}$ ； $c=21.21\text{\AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=134.50^\circ$ ； $\gamma=90^\circ$ ； $V=3517.7\text{\AA}^3$ 。在某些實施例中，形式K以空間群C2結晶。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式K可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式K之任何方法製備。在某些實施例中，形式K可藉由自(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽於乙醇/丙酮溶劑系統中之溶液來獲得。

在另一實施例中，本發明提供(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之形式L晶體形式，其在晶格中含有溶劑2-甲基-四

氫呋喃。在一特定實施例中，2-甲基-四氫呋喃係以每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽介於0.1與0.3莫耳當量之間的2-甲基-四氫呋喃的近似比率存在於形式L中。按照質量，此等於介於形式L樣品總質量之約3%至8%之間的2-甲基-四氫呋喃含量。在某一實施例中，形式L之2-甲基-四氫呋喃含量介於形式L樣品總質量之約1%至約10%之範圍內。在某些實施例中，形式L具有類似於圖51之熱重量分析熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由熱重量分析檢測時，在約25°C與約125°C之間形式L發生相當於樣品總質量之約2%的重量損失，且在約25°C與約180°C之間發生相當於樣品總質量之約7%的重量損失。在某些實施例中，形式L晶體形式具有類似於圖52之差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由差示掃描熱量測定檢測時，形式L具有起始溫度在約166°C下之吸熱線。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式L晶體形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖53之X射線粉末繞射圖案。本發明之特定形式L晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.0、13.0、14.5、18.8、21.0、23.4° 2 θ 處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式L晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約12.0、13.0、14.5、18.8、21.0、23.4° 2 θ 之1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案位置處的主要X射線粉末繞射圖案峰。在某些實施例中，本發明之形式L晶體形式既具有介於樣品總質量之約1%與約10%之間的2-甲基-四氫呋喃

含量，又具有使用 Cu K α 輻射在約 12.0、13.0、14.5、18.8、21.0、23.4° 2 θ 之 1、2、3、4、5 或 6 個 X 射線粉末繞射圖案位置處的主要 X 射線粉末繞射圖案峰。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 L 可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備形式 L 之任何方法製備。在某些實施例中，形式 L 可藉由使 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 在 2-甲基-四氫呋喃中形成漿液，隨後過濾來獲得。

在另一實施例中，本發明提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之晶體形式，其為晶體形式之等結構家族成員。晶體形式之特定等結構家族成員與該家族之其他成員在諸如晶格中晶面間距之特徵方面共有某一結構相似性。特定等結構家族成員中之結構相似性產生此等晶體形式之一些共同特徵，例如，包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族成員具有類似 X 射線粉末繞射圖案。既定晶體形式之等結構家族之各成員在晶格中含有一或多種類型有機溶劑及/或水，或者可為去溶劑化溶劑合物。既定包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族成員之晶格中所包含的較佳溶劑包括常用有機實驗室溶劑及水。在其他實施例中，本發明提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族之去溶劑化溶劑合物成員。去溶劑化溶劑合物係藉由自晶格移除一或多種類型溶劑及/或水來形成；因此，去溶劑化溶劑合物晶體形式在晶格中不具有實質量的溶劑或水。溶劑移

除可包括乾燥、加熱及/或真空法，以及熟習此項技術者清楚瞭解之其他方法。

在一實施例中，本發明提供屬於等結構家族1之包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式。在本發明之某些實施例中，等結構家族1之成員係選自由形式B、形式C、形式H、形式I、形式J、形式K及形式L組成之群。在本發明之某一實施例中，晶體形式之等結構家族1之成員具有使用Cu K α 輻射在約5.8、13.0、14.6、18.7、21.1、26.3° 2 θ 處的X射線粉末繞射圖案特徵峰。在本發明之某些實施例中，包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族1的成員具有使用Cu K α 輻射在約5.8、13.0、14.6、18.7、21.1及26.3° 2 θ 之位置處的1、2、3、4、5或6個X射線粉末繞射圖案特徵峰。包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族1的成員之晶格中所包含之溶劑包括(但不限於)四氫呋喃、乙酸乙酯、乙醚、丙酮、異丙醇、乙腈、乙醇、水及其組合。在本發明之某些實施例中提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族1之成員，其為去溶劑化溶劑合物晶體形式。在某些實施例中，屬於等結構家族1之去溶劑化溶劑合物可藉由自等結構家族1之任何溶劑化或水合晶體形式成員之晶格中移除上述溶劑中之任一者來製備。在某些實施例中，將溶劑乙酸乙酯、乙醚及/或水經由加熱自形式C(本文所述之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之晶體形式)之晶格中移除以產生等結構家族1之去溶劑化溶劑合物成員。在

某些實施例中，等結構家族1成員之去溶劑化溶劑合物具有使用Cu K α 輻射類似於圖54之XRPD圖案。

在另一實施例中，本發明提供屬於等結構家族2之包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽之晶體形式。在本發明之某些實施例中，等結構家族2之成員係選自由形式E及形式L組成之群。在本發明之某些實施例中，等結構家族2之成員的晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約11.9、13.0、14.4、18.5及20.9° 2 θ 處的X射線粉末繞射圖案特徵峰。在本發明之其他實施例中，等結構家族2成員之(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式具有使用Cu K α 輻射在約11.9、13.0、14.4、18.5及20.9° 2 θ 之位置處的1、2、3、4或5個X射線粉末繞射圖案特徵峰。包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式之等結構家族2的成員之晶格中之所包含之溶劑包括(但不限於)甲基第三丁基醚、2-甲基-四氫呋喃、水及其組合。本發明之某些實施例包括等結構家族2之成員的去溶劑化溶劑合物晶體形式。在某些實施例中，等結構家族2之成員的去溶劑化溶劑合物晶體形式係藉由使等結構家族2之成員的晶體形式去溶劑化及/或脫水來形成。

在某些實施例中，本發明提供包含具有治療、預防或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之特定效用的(-)-O-去甲基泛拉弗辛及其鹽之非晶形式：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，

強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症。本發明之非晶形式可如本文所述在製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛之後製備。特定實施例包括包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之游離鹼或鹽的非晶形式。在某些實施例中，本發明之非晶形式為含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之醫藥學上可接受之鹽的非晶形式。

在一實施例中，本發明提供一種(-)-O-去甲基泛拉弗辛單鹽酸鹽((-)-1-[2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基]環己醇單鹽酸鹽)之非晶形式。在本發明之某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式具有類似於圖55之熱重量分析熱分析圖。在本發明之某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式具有類似於圖56之調製差示掃描熱量測定熱分析圖。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由調製差示掃描熱量測定檢測時，

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式具有約24°C之玻璃轉移溫度。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式具有使用Cu K α 輻射類似於圖57之X射線粉末繞射圖案。本發明之非晶形式之特定實施例具有使用Cu K α 輻射所量測在約2.5至40.0° 2 θ 之範圍內不含尖銳繞射峰之X射線粉末繞射圖案。在某些實施例中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式具有類似於圖58之動態氣相吸附等溫線。在某些實施例中，當根據本文所述之方法藉由動態氣相吸附檢測時，本發明之鹽酸鹽之非晶形式在相對濕度自5%增加至95%時展現約36%之質量增加，隨後在相對濕度自95%降低至5%時展現約32%之質量減少。

(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式可藉由熟習此項技術者基於本文之教示清楚瞭解的製備非晶形式之任何方法製備。在本發明之特定實施例中，將(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式溶解於溶劑或包括諸如乙腈、異丙醇、乙酸乙酯、乙醇、甲醇或其類似物之溶劑的溶劑混合物中，隨後將其蒸發以產生本發明之非晶形式。在某些實施例中，將包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之固體形式溶解於合適溶劑(例如水)中，隨後進行凍乾程序以產生本發明之非晶形式。在某些實施例中，將(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之水合物、溶劑合物或無水晶體形式(諸如形式A)加熱至之高於其脫水、去溶劑化之溫度或熔融溫度以產生本發明之非晶形式。

本發明之某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛或

其鹽之固體形式之混合物(包括物理混合物及/或固溶體)。

某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之固體形式之混合物。某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之非晶形式與一或多種(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之結晶形式的混合物。某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之兩種或兩種以上、三種或三種以上、四種或四種以上、五種或五種以上、或六種或六種以上固體形式且包含約0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之非晶形式的混合物。某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之兩種或兩種以上、三種或三種以上、四種或四種以上、五種或五種以上、或六種或六種以上晶體形式的混合物，例如包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A與形式F的混合物。某些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之兩種或兩種以上、三種或三種以上、四種或四種以上、五種或五種以上、或六種或六種以上晶體形式且包含約0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或99.9%之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之一種形式(例如形式A)的混合物。某些實施例提供(-)-O-去甲基

泛拉弗辛 HCl 鹽之晶體形式之固溶體，其中經混合物分析展現包含晶體形式特定等結構家族(例如等結構家族 1)成員之兩種或兩種以上、三種或三種以上、四種或四種以上、五種或五種以上、或六種或六種以上晶體形式的特徵性結構特徵(例如，晶格參數、XRPD 峰位置及/或一或多種結晶溶劑)。

5.2.3 組合物

本發明提供治療、預防或管理包括(但不限於)以下之病狀及病症之醫藥組合物：情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群；意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第 4 版(DSM-IV)中所述之精神病症。該等組合物包含一或多種本發明之晶體形式及/或

非晶形式及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。在某些實施例中，本發明之醫藥組合物包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽之純晶體或非晶形式。舉例而言，本發明之醫藥組合物可包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之純形式A單水合物。

用於投與本發明之結晶或非晶形式之醫藥組合物可便利地以單位劑型存在且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。所有方法均包括使活性成份與構成一或多種配合劑之載劑結合之步驟。一般而言，醫藥組合物係藉由均勻且精細地使活性成份與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者結合，且隨後(若必要)使產物成型為所需調配物來製備。結晶或非晶形式係以足以對待治療、預防或管理之病程、病狀或疾病產生所需效果之量包括於醫藥組合物中。

可使用任何合適投藥途徑向患者提供治療及/或預防有效劑量之本發明之活性成份。舉例而言，本發明包含適合於向患者經口、經黏膜(例如，經鼻、舌下、經陰道、經頰或經直腸)、非經腸(例如，皮下、靜脈內、快速注射、肌肉內或動脈內)或經皮投與之單次單位劑型。劑型之實例包括(但不限於)：錠劑、囊片、膠囊(諸如硬明膠膠囊或軟彈性明膠膠囊)、扁囊劑、口含錠、含片、分散液、栓劑、軟膏劑、泥敷劑(泥罨劑)、糊劑、粉末、敷料劑、乳膏劑、硬膏劑、溶液、貼片、氣溶膠(例如，經鼻噴霧劑或吸入劑)、凝膠劑；適合於向患者經口或經黏膜投與之液體劑型，包括懸浮液(例如，水性或非水性液體懸浮

液、水中油乳液或油中水液體乳液)、溶液及酞劑；適合於向患者非經腸投與之液體劑型；及可經復水以提供適合於向患者非經腸投與之液體劑型的無菌固體(例如，結晶或非晶形固體)。

在實際用途中，可根據習知醫藥混合技術將活性成份與醫藥載劑組合成精細混合物。載劑可視投藥所需之製劑形式而採用多種形式。在製備口服劑型之組合物時，任何常用醫藥介質均可用作載劑，諸如在口服液體製劑(諸如，懸浮液、溶液及酞劑)或氣溶膠情況下之水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物；或諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑之載劑可用於口服固體製劑之情況下，較佳不使用乳糖。舉例而言，合適載劑包括散劑、膠囊及錠劑，其中固體口服製劑優於液體製劑。

本發明之劑型的組成、形狀及類型通常將視其用途而變化。舉例而言，用於疾病之急性治療的劑型可含有比用於相同疾病之慢性治療的劑型多之量的一或多種所含活性成份。類似地，非經腸劑型可含有比用於治療相同疾病之口服劑型少之量的一或多種所含活性成份。本發明所涵蓋之特定劑型將彼此不同的此等及其他方式將易於為熟習此項技術者清楚瞭解。例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing, Easton PA (1990)。

5.2.3.1 口服劑型

適用於經口投與之本發明之醫藥組合物可以離散劑型存

在，諸如(但不限於)錠劑、咀嚼錠、囊片、膠囊及液體(例如調味糖漿劑)。該等劑型含有預定量之活性成份，且可藉由熟習此項技術者熟知之藥劑學方法來製備。通常參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack Publishing, Easton PA (1990)。

本發明之典型口服劑型係藉由根據習知醫藥混合技術將活性成份與至少一種賦形劑組合成精細混合物來製備。賦形劑可視投藥所需之製劑形式而採用多種形式。

由於錠劑及膠囊易於投與，故其代表最有利之口服單位劑型，在該情況下使用固體賦形劑。若需要，可藉由標準水性或非水性技術包衣錠劑。該等劑型可由任何藥劑學方法製備。一般而言，醫藥組合物及劑型係藉由將活性成份與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且精細混合，且(必要時)隨後使產物成型為所需外觀來製備。

崩解劑或潤滑劑可用於本發明之醫藥組合物及劑型中。生產本發明之醫藥組合物或劑型除治療藥物成份外可能需要賦形劑或添加劑，其包括(但不限於)稀釋劑、黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑、甜味劑及其類似物或其混合物。藉由併入此等及其他添加劑，可製備多種劑型(例如，錠劑、膠囊、囊片、口含錠及其類似物)。此等劑型包括(例如)硬明膠膠囊、囊片、糖衣錠劑、延緩作用之腸溶衣錠劑、複壓錠劑、延長作用之錠劑、溶液用錠劑、發泡錠劑、頰內及舌下錠劑、口含錠及其類似物。

因此，本發明之醫藥組合物之單位劑型或劑量調配物

(諸如，口含錠、錠劑或膠囊)可藉由將所需量之各活性成份與如下所述醫藥學上相容量之一或多種醫藥學上相容或可接受之賦形劑組合以產生包含所需量之各活性成份之單位劑量調配物來形成。劑型或劑量調配物可藉由此項技術中熟知之方法形成。

錠劑由於向患者提供之優點(例如，劑量精確、體積小、可攜帶、味覺刺激性少以及易於投與)與向製造商提供之優點(例如，製備簡單且經濟、穩定以及包裝、運輸及配藥便利)之原因而通常為較佳劑型。錠劑為含有治療藥物之有或無合適添加劑之固體醫藥劑型。

錠劑通常係藉由模製，藉由壓縮或藉由一般公認之錠劑成型方法製備。相應地，壓縮錠劑通常藉由大規模生產方法來製備而模製錠劑通常涉及小規模操作。舉例而言，存在三種錠劑製備之通用方法：(1)濕式造粒法；(2)乾式造粒法；及(3)直接壓縮。此等方法為熟習此項技術者所熟知。例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版及第18版，Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980及1990)。亦參見U.S. Pharmacopeia XXI、U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. (1985)。

根據本發明可製備各種錠劑調配物。此等錠劑調配物包括以下錠劑劑型，諸如糖衣錠劑、薄膜衣錠劑、腸溶衣錠劑、複壓錠劑、延長作用錠劑及其類似物。糖衣錠劑(SCT)為含有糖衣之壓縮錠劑。該等包衣可著色且有利掩蓋具有令人不悅之味道或氣味之藥物及保護對氧化作用敏

感之材料。薄膜衣錠劑(FCT)為經水溶性材料之薄層或薄膜覆蓋之壓縮錠劑。可使用具有成膜特性之多種聚合物。薄膜衣賦予與糖衣相同之一般特徵，並具有大大降低包衣操作所需時間之額外優點。腸溶衣錠劑亦適用於本發明。腸溶衣錠劑(ECT)為經在胃液中耐溶但在腸中崩解之物質包衣之壓縮錠劑。腸溶衣可用於含有在胃中被滅活或破壞之藥物的錠劑，可用於刺激黏膜者或可用作延緩藥物釋放之方法。

複壓錠劑(MCT)為藉由一個以上壓縮循環製備之壓縮錠劑，諸如分層錠劑或壓縮-包衣錠劑。分層錠劑係藉由在先前壓縮之顆粒上再壓縮錠劑顆粒來製備。可重複該操作以產生具有兩層、三層或三個以上層之多層錠劑。通常，需要特殊壓錠機來製備分層錠劑。例如參見美國專利第5,213,738號，其全文以引用的方式併入本文中。

壓縮-包衣錠劑為複壓錠劑之另一形式。該等錠劑，亦稱為乾燥-包衣錠劑，係藉由將先前壓縮之錠劑饋入製錠機中，且在預先形成之錠劑周圍壓縮另一顆粒層來製備。此等錠劑具有壓縮錠劑之所有優點，亦即開槽、組合文字標記、崩解速度等，同時保持糖衣錠劑遮蔽核心錠劑中藥物味道之特徵。壓縮-包衣錠劑亦可用於分隔不相容之藥物。此外，其可用於向核心錠劑提供腸溶衣。兩種類型之錠劑(亦即，分層錠劑及壓縮-包衣錠劑)均可用於(例如)本發明之延長作用劑型之設計。

本發明之延長作用錠劑形式之醫藥組合物或單位劑型可

含經調配以一定方式釋放藥物以提供藥物歷經一段時間之壓縮錠劑。存在多種包括延緩作用錠劑之錠劑類型，其中在投藥之後一段時間間隔內阻止藥物釋放或阻止藥物釋放直至特定生理條件存在。可形成向胃腸液週期性釋放完整劑量之藥物的反覆作用錠劑。而且，可形成向胃腸液連續釋放增加之所含藥物的延長釋放錠劑。

為使用可用設備在壓力下在有或無賦形劑之情況下將本發明之醫學物質或治療成份製成固體劑型(例如錠劑)，結晶或非晶形式之材料必須具有多種物理特徵。此等特徵可包括(例如)自由流動、(粉末形式)在壓實之後凝聚，及易於自加工工具釋放之能力。由於許多材料不具有或僅具有一些此等特性，因此已研發調配及製備錠劑之方法以賦予待壓縮成錠劑或類似劑型之材料此等所需特徵。

如已提到，除藥物或治療成份外，錠劑及類似劑型可含有多種稱為賦形劑或添加劑之材料。此等添加劑係根據其在諸如錠劑、囊片、膠囊、口含錠或其類似物之劑型之調配物中所發揮之作用分類。一組添加劑包括(但不限於)黏合劑、稀釋劑(填充劑)、崩解劑、潤滑劑及界面活性劑。在一實施例中，稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑並不相同。

黏合劑係用於自錠劑成份混合物提供自由流動粉末以使材料在於製錠機上使用時可流動。黏合劑亦向錠劑提供黏結性。黏合劑過少將產生流動問題且產生不能保持完全性之錠劑，而黏合劑過多可不利地影響藥物或活性成份自錠

劑釋放(溶解速率)。因此，應將足量黏合劑併入錠劑中以提供自由流動之錠劑成份混合物，而不會不利地影響藥物成份自錠劑溶解之速率。在低劑量錠劑的情況下，在某種程度上使用合適的稱為壓縮助劑之稀釋賦形劑可消除對於優良可壓縮性之需要。所使用之黏合劑量視調配物類型及投藥模式而變化，且易於由一般熟習此項技術者辨別。

適合於與根據本發明製備之劑量調配物一起使用之黏合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉，明膠，天然及合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃耆膠、瓜爾膠，纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉)，聚乙烯吡咯啉酮(聚乙烯吡咯酮)，甲基纖維素，預凝膠化澱粉，羥基丙基甲基纖維素(例如第2208號、第2906號、第2910號)，微晶纖維素或其混合物。合適形式之微晶纖維素可包括(例如)以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103及AVICEL-PH-105出售之材料(可自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., U.S.A.購得)。

填充劑或稀釋劑係用於賦予粉末(例如，錠劑或膠囊中)一定體積以產生可接受之尺寸的錠劑、膠囊或其他所需劑型。通常，治療成份係藉由與其一起併入稀釋劑而形成合適尺寸之適宜劑型。如同黏合劑一樣，可能發生藥物與填充劑黏結且影響生物可用性。因此，應使用足量填充劑以達成所需稀釋比而不會不利地影響藥物成份自含有填充劑

之劑型釋放。此外，應使用與劑型之治療成份在物理上及化學上相容之填充劑。所使用填充劑之量視調配物類型及投藥模式而變化，且易於由一般熟習此項技術者辨別。填充劑之實例包括(但不限於)乳糖、葡萄糖、蔗糖、果糖、滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預凝膠化澱粉或其混合物。

崩解劑係用於使劑型(例如錠劑)在曝露於水性環境時崩解。崩解劑過多將產生可能在瓶中由於大氣濕度而崩解之錠劑。過少可能不足以發生崩解且可能因此改變藥物或活性成份自劑型釋放之速率及程度。因此，應使用足量崩解劑(既非過少亦非過多而不利地改變藥物成份之釋放)來形成根據本發明製備之劑型。所使用之崩解劑量係基於調配物類型及投藥模式而變化，且易於由熟習此項技術者辨別。崩解劑之實例包括(但不限於)瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、泊拉可林鉀(polacrillin potassium)、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預凝膠化澱粉、黏土、其他海藻膠、其他纖維素、膠或其混合物。

在需要在投與受檢者之後(例如)在受檢者胃中相當迅速地溶解之劑型時，可使用超崩解劑，諸如(但不限於)交聯羧基甲基纖維素鈉或羥基乙酸澱粉鈉。如本文中所使用之術語"超崩解劑"意謂引起藥物或活性成份在經口投與之後在胃中快速崩解之崩解劑。使用超崩解劑可有助於藥物或

活性成份之快速吸收，此可使作用更迅速起效。

對於錠劑劑型而言，必須避免劑型成份黏著於製造機器(例如製錠機)之衝頭。舉例而言，當藥物積聚在衝頭表面上時，錠劑表面可能變得有凹痕且因此不可接受。而且，藥物或賦形劑以此方式黏附在自模具移除錠劑時需要不必要的高脫模力。過度脫模力可產生高破損率且增加生產成本，更不必說模具上之過度磨損及破裂。實際上，可藉由濕式聚集或藉由使用高含量潤滑劑(例如硬脂酸鎂)來減少黏附。此外，選擇具有優良抗黏著特性之藥物鹽及/或賦形劑亦可最小化此等問題。

如已提到，潤滑劑係用於增強製錠粉末混合物對於製錠機之流動及用於防止在錠劑壓縮之後錠劑黏附於模具中。潤滑劑過少將不能製備令人滿意之錠劑，且過多可能產生具有不透水性疏水性包衣之錠劑，該包衣可因為潤滑劑通常為諸如硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及其類似物之疏水性物質而形成。此外，不透水性疏水性包衣可抑制錠劑崩解及藥物成份溶解。因此，應使用足量潤滑劑而使壓縮錠劑易於自模具釋放卻不形成不利地干擾藥物成份所需之崩解及/或溶解的不透水性疏水性包衣。

適於與本發明一起使用之潤滑劑之實例包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如，花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸

鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂或其混合物。其他潤滑劑包括(例如)Syloid矽膠(AEROSIL 200, 由Baltimore, Md.之W.R. Grace Co.製造)、合成二氧化矽之凝結氣溶膠(由Piano, Tex.之Degussa Co.銷售)、CAB-O-SIL(由Boston, Mass.之Cabot Co.銷售之熱解二氧化矽產品)或其混合物。

界面活性劑係用於劑型中以改良潤濕特徵且/或增強溶解，且尤其適用於含有難溶或不溶之藥物或活性成份的醫藥組合物或劑型中。界面活性劑之實例包括(但不限於)聚氧化乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯，諸如可以TWEEN(例如，吐溫20及吐溫80)購得之彼等，聚乙二醇，聚氧乙烯硬脂酸酯，聚乙烯醇，聚乙烯吡咯啉酮，諸如泊洛沙姆(poloxamer)(例如，可以PLURONIC購得)之聚(氧化乙烯)/聚(氧化丙烯)嵌段共聚物，及來源於相繼向乙二胺添加氧化丙烯及氧化乙烯之四官能嵌段共聚物，諸如保麗視明(Poloxamine)(例如，可以TETRONIC (BASF)購得)，葡聚糖，卵磷脂，磺基琥珀酸鈉之二烷基酯，諸如阿洛索OT(Aerosol OT)，月桂基硫酸鈉，烷基芳基聚醚磺酸酯或醇，諸如TRITON X-200或泰洛沙泊(tyloxapol)，對異壬基苯氧基聚(縮水甘油)(例如Olin-10G或Surfactant 10-G (Olin Chemicals))或其混合物。其他醫藥學上可接受之界面活性劑在此項技術中熟知，且詳細地描述於Handbook of Pharmaceutical Excipients，第4版，Pharmaceutical Press, London, UK and American Pharmaceutical Association, Washington, DC (2003)中。

與本發明之醫藥組合物或劑型一起使用之其他類別之添加劑包括(但不限於)抗結塊或抗黏著劑、抗菌防腐劑、包衣劑、著色劑、乾燥劑、調味劑及香料、增塑劑、增稠劑、甜味劑、緩衝劑、保濕劑及其類似物。

抗結塊劑之實例包括(但不限於)矽酸鈣、矽酸鎂、二氧化矽、膠體二氧化矽、滑石或其混合物。

抗菌防腐劑之實例包括(但不限於)氯化苯甲烴銨溶液、苄索氯銨(benzethonium chloride)、苯甲酸、苯甲醇、對羥基苯甲酸丁酯、十六烷基氯化吡錠、氯丁醇、甲酚、脫氫乙酸、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、羥基苯基、苯基乙醇、乙酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸鉀、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉、脫氫乙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸、泰莫索(thimerosol)、瑞香草酚或其混合物。

與本發明一起使用之著色劑之實例包括(但不限於)醫藥學上可接受之染料及色澱顏料、焦糖、紅氧化鐵、黃氧化鐵或其混合物。乾燥劑之實例包括(但不限於)氯化鈣、硫酸鈣、矽膠或其混合物。

可使用之調味劑包括(但不限於)阿拉伯膠、黃蓍膠、杏仁油、大茴香腦、大茴香油、苯甲醛、葛縷子、頁蒿子油、小豆蔻油、小豆蔻籽、複方豆蔻酊、櫻桃汁、肉桂、肉桂油、丁香油、可可、芫荽油、聖草、聖草流浸膏、乙酸乙酯、乙基香草醛、桉樹油、小茴香油、甘草、純甘草浸膏、甘草流浸膏、熏衣草油、檸檬油、薄荷腦、水楊酸甲酯、麩胺酸單鈉、肉豆蔻油、橙花油、橙花水、橙油、

甜橙皮酊、複方橙皮酊、胡椒薄荷、薄荷油、薄荷酊、松葉油、玫瑰油、濃玫瑰水、綠薄荷、留蘭香油、瑞香草酚、吐魯香脂酊、香草、香草蘭酊及香蘭素或其混合物。

甜味劑之實例包括(但不限於)阿斯巴甜糖、葡萄糖結合劑、甘露糖醇、糖精、糖精鈣、糖精鈉、乙醯磺胺酸鉀、三氯蔗糖(Splenda(R)牌)、山梨糖醇、山梨糖醇溶液或其混合物。

與本發明一起使用之例示性增塑劑包括(但不限於)蓖麻油、二乙醯化單甘油酸酯、鄰苯二甲酸二乙酯、甘油、單乙醯化單甘油酸酯及二乙醯化單甘油酸酯、聚乙二醇、丙二醇及三乙酸甘油酯或其混合物。合適增稠劑包括(但不限於)阿拉伯膠、瓊脂、阿冷酸(alamic acid)、單硬脂酸鋁、膨潤土、膨潤土乳漿、卡波姆934(carbomer 934)、羧基甲基纖維素鈣、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鈉12、角叉菜膠、纖維素、微晶纖維素、明膠、瓜爾膠、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(第2208號、第2906號、第2910號)、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、果膠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、矽膠、膠體二氧化矽、海藻酸鈉、黃蓍膠及三仙膠或其混合物。

可用於本發明之緩衝劑包括(但不限於)氫氧化鎂、氫氧化鋁及其類似物或其混合物。保濕劑之實例包括(但不限於)甘油、其他保濕劑或其混合物。

本發明之劑型可另外包括一或多種以下藥劑：(1)溶解延遲劑，諸如石蠟；(2)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；

(3)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；(4)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(5)抗氧化劑，諸如水溶性抗氧化劑(例如，抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物)、油溶性抗氧化劑(例如，抗壞血酸棕櫚酸酯、羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物)；及(6)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

本發明之劑型，諸如錠劑或囊片，可視情況經包衣。惰性包衣劑通常包含分散於合適溶劑中之惰性成膜劑，且可另外包含其他醫藥學上可接受之佐劑，諸如著色劑及增塑劑。合適惰性包衣劑及包衣方法在此項技術中熟知，其包括(但不限於)水性或非水性薄膜包衣技術或微囊封。成膜或包衣劑之實例包括(但不限於)明膠、醫藥冰衣、蟲膠、蔗糖、二氧化鈦、巴西棕櫚蠟、微晶蠟；纖維素，諸如可視情況交聯的甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羧基甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、羥基丙基甲基纖維素(例如第2208號、第2906號、第2910號)、羥基丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素(例如第200731號、第220824號)、羥基乙基纖維素、甲基羥基乙基纖維素、乙基纖維素，及羧基甲基纖維素鈉；乙烯樹脂，諸如聚乙烯吡咯啉酮、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯；二醇，諸如聚乙二醇；丙烯酸樹脂，諸如甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯-甲基丙烯酸酯共聚物及丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物；

及其他碳水化合物聚合物，諸如麥芽糖糊精及聚右旋糖，或其混合物。所使用之包衣劑及載劑媒劑(水性或非水性)之量視調配物類型及投藥模式而變化，且易於由一般熟習此項技術者辨別。

成膜聚合物衣料可視情況藉由使用以下數種類型設備之一塗覆於本發明之錠劑或囊片(例如膠囊狀錠劑)：諸如習知包衣盤、Accelacota、High-Cola或Worster空氣懸浮管柱。該設備通常具有一排空系統以移除粉塵及溶劑或水蒸氣而有助於快速乾燥。可將噴霧槍或其他合適霧化設備引入包衣盤中以提供有助於迅速及均勻覆蓋錠劑床之噴霧模式。通常，將熱或冷乾燥空氣以連續或交替方式與噴霧循環一起在錠劑床之上引入以加速乾燥薄膜包衣溶液。

包衣溶液可藉由在連續或間歇噴霧乾燥循環中使用正壓氣動位移或蠕動泵系統來噴霧。視包衣盤之乾燥效率而定選擇特定類型之噴霧塗覆。在大多數情況下，噴霧衣料直至錠劑均勻包衣至所需厚度且達成錠劑之所需外觀。可塗覆許多不同類型之包衣，諸如腸溶衣、緩釋包衣或用於速效錠劑之迅速溶解型包衣。迅速溶解型包衣較佳係用於使活性成份更迅速釋放，從而加速起效。塗覆於(例如)錠劑之成膜聚合物包衣之厚度可不同。然而，較佳該厚度模擬明膠膠囊之外觀、感覺(觸覺及口感)及功能。在需要較迅速或延緩釋放治療劑的情況下，熟習此項技術者將易於基於諸如以下之特徵識別所使用之薄膜類型及厚度(若存在)：活性成份所需血液含量、釋放速率、活性成份之溶

解度及劑型之所需效能。

適用於包衣最終劑型(諸如錠劑)之多種成膜劑包括(例如)甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素(PHARMACOAT 606 6 cps)、聚乙烯吡咯啉酮(聚乙烯吡咯啉酮)、乙基纖維素(ETHOCEL 10 cps)、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸酯之各種衍生物、鄰苯二甲酸乙酸纖維素或其混合物。

製備方法及待併入劑型(諸如錠劑或囊片)之賦形劑或添加劑經選擇以賦予錠劑調配物所需物理特徵同時使其易於製造(例如迅速壓縮錠劑)。製造之後，劑型較佳應具有多種其他特徵，例如，對於錠劑而言，該等特徵包括外觀、硬度、崩解能力及均勻性，其受製備方法與存在於錠劑調配物中之添加劑兩者影響。

此外，應注意本發明之醫藥組合物之錠劑或其他劑型在整個存放期內在正常處理及儲存條件下應保持其初始尺寸、形狀、重量及顏色。因此，例如，容器底過多的粉末或固體粒子，錠劑表面之裂痕或碎裂，或錠劑表面或容器壁上出現晶體提示未經包衣錠劑之物理不穩定性。因此，應對錠劑進行輕微、均勻及可再現之搖動及翻轉以確保錠劑具有足夠物理穩定性。錠劑硬度可藉由可購得之硬度測試器測定。此外，活性成份之活體外可用性不應隨時間明顯變化。

本發明之醫藥組合物之錠劑及其他劑型(諸如，糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑)可視情況經刻痕或經製備具有包衣及外殼，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中所熟知之其他

包衣。

在一實施例中，需要在本發明之醫藥組合物及劑型中使用包括難溶或不溶於水之ARB的潤滑劑。

5.2.3.2 非經腸劑型

可藉由包括(但不限於)以下之多種途徑向患者投與非經腸劑型：皮下、靜脈內(包括快速注射)、肌肉內及動脈內。由於非經腸劑型之投藥通常繞過患者對污染物之天然防禦，因此其較佳為無菌的或在向患者投與之前能夠被滅菌。非經腸劑型之實例包括(但不限於)注射備用溶液、備妥溶解或懸浮於醫藥學上可接受之媒劑中用於注射之乾燥產品、注射備用懸浮液及乳液。

可用於提供本發明之非經腸劑型之合適媒劑為熟習此項技術者所熟知。實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

增加一或多種本文中所揭示之活性成份(亦即本發明之化合物)之溶解度的化合物亦可併入本發明之非經腸劑型中。

5.2.3.3 經皮、局部及經黏膜劑型

本發明之經皮、局部及經黏膜劑型包括(但不限於)眼用

溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳膏劑、洗劑、軟膏劑、凝膠劑、溶液、乳液、懸浮液或熟習此項技術者已知之其他形式。例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版及第18版，Mack Publishing, Easton PA (1980及1990)；及Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第4版，Lea & Febiger，Philadelphia (1985)。經皮劑型包括"儲集型"或"基質型"貼片，其可施用於皮膚上且敷戴一段特定時間以使所需量之活性成份滲入。

● 可用於提供本發明所涵蓋之經皮、局部及經黏膜劑型的合適賦形劑(例如載劑及稀釋劑)及其他材料為熟習醫藥技術者所熟知，且視既定醫藥組合物或劑型將施用之特定組織而定。

視待治療之特定組織而定，可在使用本發明之活性成份治療之前、同時或之後使用其他組份。舉例而言，滲透增強劑可用於幫助向組織傳遞活性成份。

● 醫藥組合物或劑型之pH值，或醫藥組合物或劑型所施用之組織之pH值亦可經調節以改良一或多種活性成份之傳遞。類似地，溶劑載劑之極性、其離子強度或滲透壓可經調節以改良傳遞。亦可將諸如硬脂酸鹽之化合物添加至醫藥組合物或劑型中以有利地改變一或多種活性成份之親水性或親脂性從而改良傳遞。在此方面，硬脂酸鹽可充當調配物之脂質媒劑，充當乳化劑或界面活性劑，及充當傳遞增強劑或滲透增強劑。活性成份之不同晶體或非晶形式可用於進一步調節所得組合物之特性。

5.2.3.4 穩定性增強之組合物

特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成份而定。舉例而言，某些活性成份之分解可能因某些賦形劑(諸如乳糖)或當受潮時加速。包含一級胺或二級胺之活性成份尤其對該加速分解敏感。本發明涵蓋含有少量(若存在)乳糖或其他單糖或二糖之醫藥組合物及劑型。如本文中所使用之術語"無乳糖"意謂所存在之乳糖量(若存在)不足以實質上增加活性成份之降解速率。

本發明之無乳糖組合物可包含此項技術中所熟知及列於(例如)U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥學上相容且醫藥學上可接受之量的活性成份、黏合劑/填充劑及潤滑劑。較佳無乳糖劑型包含活性成份、微晶纖維素、預凝膠化澱粉及硬脂酸鎂。

本發明另外涵蓋包含活性成份之無水醫藥組合物及劑型，因為水可能促進某些化合物之降解。舉例而言，在醫藥技術中普遍接受添加水(例如5%)作為模擬長期保存以測定諸如儲存期或調配物隨時間之穩定性之特徵的方法。例如參見Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, New York, NY, 第379-80頁(1995)。實際上，水及熱加速某些化合物之分解。因此，由於在製造、處理、包裝、儲存、運輸及使用調配物期間經常遇到水份及/或濕氣，故水對於調配物可具有極顯著作用。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或低水份含量之成份及低水份或低濕度條件來製備。若預期在製造、包裝及/或儲存期間與水份及/或濕氣有實質接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成份的醫藥組合物及劑型較佳為無水的。

無水醫藥組合物應製備及儲存使其保持無水性質。因此，較佳使用已知防止受潮之材料包裝無水組合物以使其可包括於合適配方套組中。合適包裝之實例包括(但不限於)密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條帶包裝。

本發明另外涵蓋包含一或多種降低活性成份分解速率之化合物的醫藥組合物及劑型。在本文中稱為"穩定劑"之該等化合物包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH值緩衝液或鹽緩衝液。

如同賦形劑之量及類型，劑型中活性成份之量及特定類型可視諸如(但不限於)投與患者之途徑的因素而不同。

5.2.3.5 延緩釋放劑型

本發明之活性成份可藉由一般熟習此項技術者所熟知之控釋方法或傳遞裝置投與。實例包括(但不限於)描述於以下美國專利中之彼等：第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號；及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號及第5,733,566號，各專利以引用的方式併入本

文中。該等劑型可使用例如以下之物質用以提供一或多種活性成份之緩釋或控釋：羥丙基甲基纖維素、Eudragit L-100、巴西棕櫚蠟、硬脂酸鎂、Methocel K4M CR、Surelease、Kollidon SR、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、脂質體、微球體或其組合以提供不同比例之所需釋放概況。一般熟習此項技術者已知之合適控釋調配物(包括本文所述之調配物)可易於經選擇用於本發明之化合物。因此，本發明涵蓋適於控釋之適合於經口投與之單次單位劑型，諸如(但不限於)錠劑、膠囊、明膠膠囊及囊片。

所有控釋醫藥產品具有以下共同目標：與由其非控制對應物相比改良所達成之藥物療法。理論上，在醫療中使用經最佳設計之控釋製劑的特徵在於使用最少藥物在最少時間內治癒或控制病狀。控釋調配物之優點包括延長藥物活性、降低劑量頻率及增加患者順應性。此外，控釋調配物可用於影響作用起效時間或其他特徵(諸如藥物之血液含量)且可因此影響副(例如不良)作用之發生。

大多數控釋調配物經設計而最初釋放一定量藥物(活性成份)使得迅速產生所需治療作用，且逐步及連續地釋放其他量之藥物以歷經延長時段保持此治療或預防作用之水準。為使體內保持此藥物之恆定含量，藥物必須自劑型中以替換身體中代謝及排泄之藥物量之速率釋放。活性成份之控釋可受多種條件刺激，該等條件包括(但不限於)pH值、溫度、酶、水或其他生理條件或化合物。本發明之某

些實施例提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛(包括其鹽)之延緩釋放型調配物。在某些實施例中，該包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛(包括其鹽)之延緩釋放調配物具有有利的(例如減緩之)(-)-O-去甲基泛拉弗辛(包括其鹽及衍生物)溶解概況。在某些實施例中，該調配物包含如下文實例部分中所提供之"預混合調配物"及"最終調配物"中所述之成份。

5.2.3.6 套組

在某些情況下，本發明之活性成份較佳並非同時或藉由相同投藥途徑投與患者。因此，本發明涵蓋當醫師使用時可簡化向患者投與適當量之活性成份之套組。

本發明之典型套組包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥、溶劑合物、水合物、籠形物或立體異構物之單次單位劑型，及可與本發明之化合物組合使用之另一藥劑之單次單位劑型。本發明之套組可另外包含用於投與活性成份之裝置。該等裝置之實例包括(但不限於)注射器、滴液袋、貼片及吸入器。

本發明之套組可另外包含可用於投與一或多種活性成份之醫藥學上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成份係以必須經復水以便非經腸投與之固體形式提供，則套組可包含具有合適媒劑之密封容器，該媒劑中可溶解活性成份形成適合於非經腸投與之無微粒無菌溶液。醫藥學上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：注射用水USP；水性媒劑，諸如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水

混溶性媒劑，諸如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸異丙酯及苯甲酸苯甲酯。

本發明另外參考以下非限制性實例定義。熟習此項技術者將清楚瞭解在不背離本發明之精神及範疇的情況下可對材料與方法實踐許多改變。

本發明之醫藥組合物及方法可另外包含如本文所示之通常用於治療、預防或管理上述病理學病狀之其他治療活性化合物。

5.2.4 使用方法

在某些實施例中，在治療、預防及/或管理本文所述之病狀中使用光學純或大體上光學純之(-)-O-去甲基泛拉弗辛或其鹽與泛拉弗辛本身相比產生更清晰之劑量相關功效定義、減弱之不良反應及因此改良之治療指數。

在某些實施例中，本發明提供治療、防止或管理一或多種疾病、病症或病狀之方法，其係藉由向需要該治療、預防及/或管理之受檢者(例如人類)投與治療及/或預防劑量之本文所述之包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛之固體形式，例如包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之晶體形式，其中該等疾病、病症或病狀包括(但不限於)情感障礙，諸如抑鬱症，雙極症及躁狂症，注意力不足症，注意力不足過動症，焦慮症，恐慌症，社交焦慮症，創傷後壓力症，經前煩躁不安症，邊緣性人格障礙，肌肉纖維疼痛，畏曠症，

強迫症，神經性厭食症及貪食症，肥胖症，體重增加，妥瑞症候群，希-德症候群，阿茲海默氏症，帕金森氏症，癲癇症，發作性睡病，戒煙，藥物渴求，神經介導性功能障礙，包括慢性及神經性疼痛之疼痛，腦功能障礙，老年癡呆症，記憶喪失，健忘/健忘症候群，意識障礙，昏迷，語言障礙，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，偏頭痛，肥胖症及體重增加，失禁，慢性疲勞症候群，睡眠呼吸暫停症，諸如潮熱之絕經期血管舒縮症狀，可由抑制神經元單胺吸收改善之病症，相關病症及 American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中所述之精神病症。

在急性或慢性疾病管理中，(-)-O-去甲基泛拉弗辛(本文中亦稱為"活性成份")之預防或治療劑量之量值將隨待治療病狀之嚴重程度及投藥途徑而變化。劑量及某些實施例中之劑量頻率亦將根據個別患者之年齡、體重、反應及既往病史而變化。在本發明之某些實施例中，對於本文所述之病狀推薦之日劑量範圍在每日約10 mg至約1000 mg之範圍內。在某些實施例中，所推薦之日劑量係以單次每日一次劑量形式(例如)在早晨給予。在某些實施例中，所推薦之日劑量係以全天分次劑量形式與食物一起服用給予。在某些實施例中，日劑量範圍為每日約50 mg至約500 mg。在某些實施例中，日劑量範圍介於每日約75 mg與約300 mg之間。在某些實施例中，日劑量範圍為每日約50 mg至約

200 mg。在某些實施例中，日劑量範圍為每日約25 mg至約250 mg。在管理患者時，應以較低劑量開始治療，該劑量可能為約50 mg至約75 mg，且視患者整體反應而定增加至(若必要)高達每日約250 mg至約325 mg，以單次劑量或分次劑量形式。若劑量增加，則較佳分隔至少4日以約75 mg之間隔進行。

由於自血流中消除(-)-O-去甲基泛拉弗辛視腎及肝功能而定，因為推薦在患有中度肝臟損傷之患者中總日劑量減少至少50%，且在患有輕度至中度腎損傷之患者中總日劑量減少25%。對於進行血液透析之患者而言，推薦總日劑量減少5%且拒給劑量直至透析治療完成。由於對於與單胺氧化酶抑制劑同時或之後不久服用泛拉弗辛之患者已報導某些不良反應，因此推薦不向目前正服用該等抑制劑之患者投與(-)-O-去甲基泛拉弗辛。一般而言，共同投與本發明之化合物與其他藥物(尤其是其他血清素吸收抑制劑)應小心進行。例如參見 von Moltke 等人，*Biol. Psychiat.*, 41:377-380 (1997)；及 Sinclair, J. 等人，*Rev. Contemp. Pharmacother.*, 9:333-344 (1998)。

多種術語"該足以減輕情感障礙之量"、"該足以減輕抑鬱症之量"、"該足以減輕注意力不足症之量"、"該足以減輕強迫症之量"、"該足以預防或減輕藥品濫用之量"、"該足以預防或減輕經前症候群之量"、"該足以預防或減輕焦慮症之量"、"該足以預防或減輕進食障礙之量"、"該足以預防或減輕或預防偏頭痛之量"、"該足以減輕帕金森氏症

之量"、"該足以減輕癲癇症之量"、"該足以減輕肥胖症或體重增加之量"、"足以達成體重減輕之量"、"該足以使人類體重減輕之量"、"該足以減輕疼痛之量"、"該足以減輕癡呆之量"、"該足以減輕可由抑制神經元單胺再吸收改善之該等病症之量"、"該足以減輕腦功能障礙之量"、"該足以減輕精神病症之量"，其中該等病症係選自由以下病症組成之群：老年癡呆症，阿茲海默氏型癡呆，記憶喪失，健忘/健忘症候群，意識障礙，昏迷，注意力降低，語言障礙，帕金森氏症，雷諾克斯症候群，孤獨症，過動症候群，精神分裂症，及腦血管疾病，諸如腦梗死、腦出血、腦動脈硬化、腦靜脈血栓形成、頭部損傷，精神病症，包括描述於American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，第4版(DSM-IV)中之精神病症及其類似病症，"該足以治療、防止或管理失禁之量"，其中該失禁包括(但不限於)大便失禁、壓力性失禁、尿失禁、運動性尿失禁、急迫性失禁、反射性失禁、被動性失禁及溢流性失禁，由上述劑量及劑量頻率進度涵蓋。類似地，與泛拉弗辛相關之足以減輕以上各病症但不足以引起不良反應之量亦由上述劑量及劑量頻率進度涵蓋。

本發明另外參考以下非限制性實例定義。熟習此項技術者將清楚瞭解在不背離本發明之目的及利益的情況下可對材料與方法實踐許多改變。

6. 實例

6.1 材料及程序

可自商業來源(諸如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA))獲得以下所使用之試劑及溶劑。使用 NMR、MS 及 HPLC 進行常規化學分析。顯著 NMR 峰係以化學位移列表且以多重性(s, 單峰; d, 雙重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; brs, 寬單峰)及質子數目標記。質譜資料係相對於母離子質量 M 提供。HPLC 資料係以純度 % 提供。

藉由以下兩種方法中之一獲得 X 射線粉末繞射 (XRPD) 資料。在某些實驗中, 使用配備有具有 120° 之 2θ 範圍的 CPS(彎曲位置敏感)偵測器之 Inel XRG-3000 繞射計執行 XRPD 分析。使用 Cu-K α 輻射在 0.03° 2θ 之解析度下在約 2.5° 2θ 處開始收集實時資料。分別將管電壓及安培數設定為 40 kV 及 30 mA。將狹縫設定為 5 mm $\times$ 130 μ m 或 160 μ m。將樣品藉由將其包裝於薄壁玻璃毛細管中而經製備用於分析。將各毛細管安放於經馬達化以使毛細管在資料獲取期間旋轉之測角計頭上。將樣品分析 5 或 10 分鐘。使用矽參考標準執行儀器校準。

在其他實驗中, 使用 Shimadzu XRD-6000 X 射線粉末繞射計使用 Cu-K α 輻射執行 XRPD 分析。該儀器裝備有一長細焦點 X 射線管。分別將管電壓及安培數設定為 40 kV 及 40 mA。將發散狹縫及散射狹縫設定為 1° 且將接收狹縫設定為 0.15 mm。藉由 NaI 閃爍偵測器偵測繞射輻射。以 $3^\circ/\text{min}$ (0.4 秒/ 0.02° 步距) 自 2.5 至 40° 2θ 使用 θ - 2θ 連續掃描。分析

矽標準以檢驗儀器對準。使用 XRD-6000 v. 4.1 收集及分析資料。將樣品藉由將其置於矽樣品固持器中而經製備用於分析。

使用 TA Instruments 2920 差示掃描量熱計執行 DSC。將樣品置於鋁 DSC 盤中，且精確記錄重量。除非另作說明，否則將盤蓋上蓋且隨後壓緊。將樣品管在 25°C 下平衡且在氮吹洗下以 10°C /min 之速率加熱至高達 350°C 之最終溫度。使用鈰金屬作為校準標準。

在配備有冷凍冷卻系統(RCS)之 TA Instruments 2920 差示掃描量熱計上獲得調製 DSC (MDSC) 資料。將樣品置於鋁 DSC 盤中，且精確記錄重量。將盤蓋上蓋且隨後壓緊。使用 $\pm 0.80^\circ\text{C}$ 之調製振幅及 60 秒鐘週期以 2°C /min 之基本加熱速率自 -20°C 加熱至 120°C 來獲得 MDSC 資料。分別使用鈰金屬及藍寶石作為校準來標準校準溫度及熱容量。自可逆熱流與溫度關係曲線中之步階變化之半高/拐折獲得所報導之玻璃轉移溫度。

使用 TA Instruments 2950 熱重量分析器執行 TGA 分析。將各樣品置於鋁樣品盤中且插入 TGA 爐中。常規熱重量分析之條件包括將爐在 25°C 下平衡，隨後在氮下以 10°C /min 之速率加熱至高達 350°C 之最終溫度。若包括非常規分析，諸如在加熱之前未平衡，在不同速率下加熱及加熱至低於 350°C 之溫度，則對此程序進行改變。使用鎳及 Alumel™ 作為校準標準。

使用安放於 Leica DM LP 顯微鏡上之 Linkam 熱台 (型號

FTIR 600)執行熱台顯微法。使用20倍物鏡及具有正交偏光鏡之 λ 板觀察樣品。將樣品置於蓋玻片上，且隨後將另一蓋玻片置於樣品上。在加熱該台時以目視觀察各樣品。使用具有SPOT Software v. 3.5.8之SPOT Insight™彩色數位相機捕獲圖像。使用USP熔點標準校準熱台。

在連接於配備有Ever-Glo中/遠IR源、溴化鉀(KBr)分光鏡及氘化硫酸三甘胺酸(DTGS)偵測器之Magna 560® FT-IR分光光度計(Thermo Nicolet)的TA Instruments 2050 TGA分析器上獲得TG-IR分析。在90 cc/min及10 cc/min之氮流下操作TGA儀器以分別用於吹洗及平衡。將各樣品置於鉑樣品盤中，插入TGA爐中，由該儀器精確稱重，且將爐以20 °C/min之速率自20°C加熱至200°C或250°C。首先啟動TGA儀器，隨後立即啟動FT-IR儀器。各IR光譜表現在4 cm⁻¹之光譜解析度下收集之32次疊加掃描(co-added scan)。在開始實驗之前收集本底掃描。使用聚苯乙烯執行波長校準。TGA校準標準為鎳及Alumel™。由搜尋高解析度Nicolet TGA氣相光譜庫鑑別揮發物。

在VTI SGA-100氣相吸附分析器上收集水份吸附/解吸附資料。在5%至95%相對濕度(RH)之範圍內以10% RH間隔在氮吹洗下收集吸附及解吸附資料。對於某些樣品，在吸附循環中增加90% RH之階段。在分析之前不乾燥樣品。分析所用之平衡準則為在5分鐘內重量變化小於0.0100%，若不滿足重量準則，則最大平衡時間為3小時。資料未經樣品初始水份含量之修正。使用NaCl及PVP作為校準標

準。

在配備有 Ever-Glo 中 / 遠 IR 源、延長範圍之溴化鉀 (KBr) 分光鏡及氘化硫酸三甘胺酸 (DTGS) 偵測器之 Magna-IR 860® FT-IR 分光光度計 (Thermo Nicolet) 上獲得 IR 光譜。將具有鍺 (Ge) 晶體之衰減全反射 (ATR) 附件 (Thunderdome™, ThermoSpectra-Tech) 用於資料獲取。各光譜表現在 4 cm^{-1} 之光譜解析度下收集之 256 次疊加掃描。使用空氣獲得本底資料集。藉由對此等兩資料集彼此作比來獲得 $\text{Log } 1/R$ (R =反射比) 光譜。使用聚苯乙烯執行波長校準。

在某些實驗中，在連接於 Magna 860® FT-IR 分光光度計 (Thermo Nicolet) 之拉曼附件模組上獲得 FT-拉曼光譜。此模組使用 1064 nm 之激發波長及砷化銦鎵 (InGaAs) 偵測器。使用約 0.7 W 之 Nd:YVO₄ 雷射功率照射樣品。樣品係藉由將材料置於玻璃管或毛細管中，隨後將其置於附件中之塗金管或毛細管固持器中而經製備用於分析。使用 Happ-Genzel 切趾，在 4 cm^{-1} 之光譜解析度下收集總共 256 次樣品掃描。使用硫及環己烷執行波長校準。

在其他實驗中，在 FT-Raman 960 光譜計 (Thermo Nicolet) 上獲得 FT-拉曼光譜。此模組使用 1064 nm 之激發波長及砷化銦鎵 (InGaAs) 偵測器。使用約 1 W 之 Nd:YVO₄ 雷射功率照射樣品。樣品係藉由將材料置於玻璃管或毛細管中，隨後將其置於附件中之塗金管或毛細管固持器中而經製備用於分析。使用 Happ-Genzel 切趾，在 4 cm^{-1} 之光譜解析度下收集總共 256 次樣品掃描。使用硫及環己烷執行波長校

準。

使用 Mettler Toledo DL39 Karl Fischer 滴定器執行水份測定之電量卡爾費休(KF)分析。將約 14-32 mg 樣品置於含有 Hydranal-Coulomat AD 之 KF 滴定容器中且混合 60 秒鐘以確保溶解。隨後藉助於發生器電極滴定樣品，該電極藉由電化氧化： $2\text{I}^- \Rightarrow \text{I}_2 + 2\text{e}$ 產生碘。獲得三次重複以確保再現性。

6.2 實例 1：合成

使用三種不同合成方法獲得本發明之化合物。第一種方法包含分離(-)-泛拉弗辛，隨後選擇性去甲基化。第二種方法包含將(±)-O-去甲基泛拉弗辛之外消旋混合物分離為其光學純組份。第三種方法包含合成(±)-O-苯甲基-O-去甲基泛拉弗辛，分離所得光學純組份，及將該等組份去苯甲基化。

6.2.1 泛拉弗辛之合成及離析

6.2.1.1 1-[氟基-(4-甲氧基苯基)甲基]環己醇

將 4-甲氧基苯甲基腈 (53.5 g, 0.36 mol) 於 400 mL THF 中之溶液冷卻至 -78°C ，隨後緩慢添加 2.0 M 二異丙基醯胺鋰之 THF 溶液 (200 mL, 0.40 mol)，同時保持反應溫度低於 -65°C 。將反應液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。以一定速率添加環己酮 (39.5 g, 0.40 mol) 以使反應溫度不升至超出 -65°C 。添加之後，將反應液在 -78°C 下攪拌 2 小時，將其倒入 1 L 含有冰的 NH_4Cl 飽和水溶液中。將混合物攪拌 15 分鐘且以乙酸乙酯 (4×200 mL) 萃取。將組合之乙酸乙酯層以水 (3×

100 mL)、鹽水(1×100 mL)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。將乙酸乙酯在真空中蒸發以產生無色固體，將其以己烷濕磨。將沈澱物過濾，以己烷洗滌，且在真空中乾燥以產生無色固體(72.0 g, 80.7%產率)。 ^1H (CDCl_3): δ 7.30及6.90 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 1.55 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 159.8, 130.8, 123.8, 120.0, 114.1, 72.9, 55.5, 49.5, 34.9, 25.3, 21.6。

6.2.1.2 1-[2-胺基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]環己醇

將1-[氰基(4-甲氧基苯基)甲基]環己醇(40.0 g, 0.16 mol)及1 L甲醇饋入配備有機械攪拌器及熱電偶之3 L、三頸燒瓶中。向所得攪拌溶液中添加氯化鈷(42.4 g, 0.32 mol)且攪拌反應液直至獲得透明深藍色溶液。以小份添加氫硼化鈉(62.0 g, 1.63 mol)，同時保持反應溫度低於35°C。添加氫硼化鈉後即形成深黑色沈澱物並劇烈釋放出氣體。完成添加之後，將漿液在室溫下攪拌2小時。TLC檢測表明起始材料完全消失。將反應液在冰/水中冷卻且緩慢添加1 L 3 N HCl。保持反應溫度低於25°C。在完成添加之後將反應液攪拌30分鐘。仍觀察到少量黑色沈澱物。將甲醇在真空中移除隨後以乙酸乙酯(3×300 mL)萃取水層。將水層在冰/水中冷卻且藉由緩慢添加濃 NH_4OH (約600 mL)鹼化(pH試紙)。保持反應溫度低於25°C。將反應液以乙酸乙酯(4×200 mL)萃取。將組合之乙酸乙酯層以水(3×100 mL)、鹽水(1×100 mL)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。將乙酸乙酯在真空中蒸發以產生黃色膠狀物(34.0 g, 83.6%產率)。 ^1H (CDCl_3):

δ 7.20及6.85 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (t, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.40 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 158.4, 132.6, 130.6, 113.7, 73.7, 56.7, 55.3, 42.4, 37.3, 34.5, 26.0, 21.9。

6.2.1.3 (±)-泛拉弗辛

將1-[2-胺基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]環己醇(33.0 g, 0.13 mol)溶解於88%甲酸(66.0 g, 55 mL, 1.43 mol)及水(330 mL)中，隨後添加37%含水甲醛(44.4 g, 41 mL, 1.48 mol)。將所得溶液回流20小時，冷卻至室溫且濃縮至150 mL，以3 N HCl調節至pH 2.0，且以乙酸乙酯(約6×50 mL)萃取直至移除粉紅色雜質。將水層在冰/水中冷卻且藉由緩慢添加50% NaOH鹼化。將水層以乙酸乙酯萃取(3×75 mL)。將組合之乙酸乙酯層以水(3×25 mL)、鹽水(1×25 mL)洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。將乙酸乙酯在真空中蒸發以產生黃色膠狀物，其緩慢轉變為淺黃色固體(34.0 g, 92.6%產率)。 ^1H (CDCl_3): δ 7.05及6.80 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (t, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.35 (s, 6 H), 2.30 (dd, 1H), 1.30 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 158.4, 132.9, 130.3, 113.5, 74.4, 61.4, 55.3, 51.8, 45.6, 38.2, 31.3, 26.2, 21.8, 21.5. MS (277, M^+)。

6.2.1.4 泛拉弗辛之酒石酸鹽

泛拉弗辛鹽酸鹽係自泛拉弗辛游離鹼藉由添加適當溶劑中之鹽酸或根據美國專利第4535186號製備。

將2.50 kg 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽、16.8 kg乙酸乙酯與14.0 kg 1 N NaOH(水溶

液)之混合物攪拌 15 min。停止攪拌且移除下層。將有機層以 3.5 kg 水洗滌兩次。添加 7.9 kg 乙酸乙酯中之 2.4 kg 甲醇及 1.78 kg 二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸。將混合物在回流(約 65°C)下攪拌 15 min 且冷卻至 55°C。向溶液中加入晶種 0.750 kg 乙酸乙酯中之 43 g (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)環己醇-半-D-二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽。使漿液在 55°C 下老化 15 分鐘，經 110 分鐘冷卻至 30°C。隨後將混合物經 1 小時冷卻至 0°C 且過濾。將濾餅以 0.23 kg 甲醇與 2.3 kg 乙酸乙酯之混合物洗滌兩次且在真空中在 40-50°C 下乾燥以產生 1.53 kg (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)環己醇-半-D-二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽 (99.1% ee)。¹H NMR (DMSO-D₆): δ 0.80-1.6 (m, 10H), 2.35 (s, 9H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.81 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.31 (d, 4H, J=8.3 Hz), 7.85 (d, 4H, J=8.3 Hz)。

6.2.1.5 (-)-泛拉弗辛

將 50 mL 冷 2 N NaOH 添加至 (R)-(-)-泛拉弗辛二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸鹽 (5.3 g, 8.0 mmol) 中且將水層以乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。將組合之乙酸乙酯層以冷 2 N NaOH (1×25 mL) 及水洗滌直至水性洗滌液呈中性。將乙酸乙酯層乾燥 (Na₂SO₄)，將乙酸乙酯蒸發以產生無色固體狀之 (-)-泛拉弗辛 (2.2 g，定量產率)，e.e. (HPLC): >99.95。¹H、¹³C 及 MS 資料如 (±)-泛拉弗辛。

6.2.2 (-)-O-去甲基泛拉弗辛之合成及離析

6.2.2.1 (±)-O-去甲基泛拉弗辛

將二苯基磷(3.0 g, 16.1 mmol)於20 mL THF中之溶液冷卻至-10℃，隨後以一定速率緩慢添加1.6 M n-BuLi之THF溶液(12.7 mL, 20.2 mmol)以使反應溫度不升至超出0℃。將反應液在0℃下攪拌30分鐘。在0℃下緩慢添加(±)-泛拉弗辛(1.0 g, 3.6 mmol)於10 mL THF中之溶液。將反應液在0℃下攪拌15分鐘且使其溫至室溫且攪拌1小時。隨後將其回流隔夜。將反應液冷卻至室溫且緩慢倒入30 mL冷3 N HCl中，同時保持溫度低於15℃。攪拌10分鐘之後，將水層以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。藉由緩慢添加固體NaHCO₃將水層調節至pH 6.8-6.9。隨後將其藉由添加NaCl飽和且以乙酸乙酯(6×30 mL)萃取。將組合之乙酸乙酯層乾燥(Na₂SO₄)，將乙酸乙酯在真空中蒸發以產生無色固體。將固體以冷乙酸乙酯濕磨，過濾，以冷乙酸乙酯洗滌以產生無色固體(0.700 g, 73.8%產率)。¹H (DMSO, d₆): 9.30 (br s, 1H); 7.10及6.80 (q, 4H), 5.60 (br s, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.50 (dd, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 155.5, 131.7, 130.1, 114.4, 72.6, 60.4, 51.6, 45.3, 37.2, 32.4, 25.7, 21.2. MS: (264, M+1)。

6.2.2.2 (-)-O-去甲基泛拉弗辛

(-)-O-去甲基泛拉弗辛係自(-)-泛拉弗辛藉由遵循上述程序製備。(-)-O-去甲基泛拉弗辛：無色固體，[α]_D = -35.2 (c=0.25, EtOH)，純度% (HPLC): >99% e.e. (HPLC): >99%。¹H、¹³C及MS資料如(±)-O-去甲基泛拉弗辛。

6.2.2.3 直接自泛拉弗辛DTTA獲得之(-)-O-去甲基 泛拉弗辛

(-)-O-去甲基泛拉弗辛亦可自(-)-泛拉弗辛-半-DTTA鹽藉由遵循如下所述之程序直接製備。

6.2.2.4 (-)-泛拉弗辛

將1.95 kg (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)環己醇-半-D-二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽、12.03 kg MTBE與5.85 kg 1 M NaOH(水溶液)之混合物攪拌15分鐘。停止攪拌且移除下層。將有機層以5.46 kg水洗滌兩次。將有機層濃縮至5 L。添加3.90 kg無水四氫呋喃且將混合物蒸餾至4.5 L之體積以產生於THF中之溶液形式的(-)-泛拉弗辛。

藉由向22.9 kg四氫呋喃與2.2 kg二苯基膦之混合物中添加6.2 kg正丁基鋰(1.6 M, 15% wt)產生二苯基磷化鋰之溶液。將(-)-泛拉弗辛之THF溶液添加至二苯基磷化鋰中。將混合物在50°C下攪拌且保持直至反應完成(約24 hr)。將混合物冷卻至22°C，添加11.95 kg DI水及3.94 kg 6 N HCl。將混合物攪拌15分鐘，停止攪拌且移除並丟棄上部有機相。將水層以7.98 kg二氯甲烷洗滌兩次。使用濃氫氧化銨將水層之pH值調節至9.5。且添加19.4 kg 2-甲基四氫呋喃。將混合物加熱至65°C且移除水相。將有機層在65°C下以8 kg水洗滌且將有機層濃縮至4.5 L。添加14.3 kg乙酸乙酯且將混合物在45-55°C下攪拌30分鐘。將混合物在0°C下攪拌30 min。過濾漿液且將濾餅以2.8 kg乙酸乙酯洗滌

兩次。將固體在真空(>28 in Hg)中在40-50℃下乾燥以產生0.903 kg (R)-O-去甲基-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇(99.3% ee)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.80-1.8 (m, 10H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (dd, 1H, J=12.5, 6.5), 2.73 (dd, 1H, J=8.5, 6.5 Hz), 2.99 (dd, 1H, J=12.5, 8.5), 5.42 (br.s 1H), 6.65 (d, 2H, J=8.5 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.5 Hz), 9.16 (br. s, 1H)。

6.2.2.5 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽

將80.4 g (R)-O-去甲基-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇饋入裝備有頂置式機械攪拌器之1 L圓底燒瓶中。添加326.0 g 甲醇及80.3 g 15% w/w鹽酸水溶液。將溶液在20℃下攪拌15分鐘且添加至1,797 g已加熱(40℃)之甲基第三丁基醚(MTBE)中。將混合物在40℃下攪拌20分鐘且冷卻至20℃。將混合物在20℃下攪拌1小時且加入於21 mL MTBE中之漿液形式之1.6 g (R)-O-去甲基-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽單水合物晶種。將5 L燒瓶之內容物在20℃下混合2小時以形成漿液。將1.6 L MTBE添加至5 L燒瓶中且在20℃下攪拌2小時。將混合物在介質燒結漏斗上過濾以分離產物且將濾餅以MTBE洗滌兩次(2×241.0 g)。將濾餅在真空下於介質燒結漏斗上乾燥1小時以產生86.3 g (R)-O-去甲基1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽單水合物。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.80-1.70 (10H, m), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=9.3, 3.7 Hz), 3.46 (1H, br.t), 3.63

(1H, br.d), 4.52 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 9.43 (1H, br.s), 9.50 (1H, s)。

6.2.3 (-)-O-去甲基泛拉弗辛之離析

(-)-O-去甲基泛拉弗辛係經由離析(±)-O-去甲基泛拉弗辛合成。

將 1.0 g (±)-O-去甲基泛拉弗辛、0.89 g (24 mmol)(R)-1-苯基-1-環己基-1-羥基乙酸、7.9 g 乙醇及 1.05 g 水饋入 25 mL 燒瓶中。將混合物在 75°C 下攪拌 30 min 且冷卻至室溫。將所得固體過濾收集且以乙醇洗滌。將固體乾燥以產生 790 mg (R)-1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇 (R)-1-苯基-1-環己基-1-羥基乙酸鹽 (99.42% ee)。¹H NMR (CDCl₃): δ 4。

6.2.3.1 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽

將 (R)-1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇 (R)-1-苯基-1-環己基-1-羥基乙酸鹽 (2.0 g, 4 mmol) 溶解於 甲醇 (5.4 mL) 及 15% (w/w) 水中之 HCl (1.05 g) 中。將 甲醇/鹽酸 溶液在 35-40°C 下在攪拌下添加至 甲基-第三丁基醚 (MTBE) (32 mL) 中。添加 甲醇/鹽酸 溶液之後，將混合物在 35-40°C 下攪拌 60 min 且冷卻至室溫。向混合物中加入晶種 (-)-O-去甲基泛拉弗辛單水合物，且在 20°C 下攪拌 3 小時。將固體過濾收集且以 MTBE (20 mL) 洗滌。將固體乾燥以產生 730 mg 1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽。分析固體 (5.49% 水，雜質 <0.05%，DSC 101.38)，¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.80-1.70 (10H, m), 2.60

(3H, s), 2.64 (3H, s), 3.00 (1H, dd, $J=9.3, 3.7$ Hz), 3.46 (1H, br.t), 3.63 (1H, br.d), 4.52 (1H, s), 6.75 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 9.43 (1H, br.s), 9.50 (1H, s)。

根據概述於 *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 3593 中之程序製備(R)-1-苯基-1-環己基-1-羥基乙酸，該文獻以引用的方式併入本文中。

6.2.4 O-苯甲基-O-去甲基泛拉弗辛之合成及離析

(-)-O-去甲基泛拉弗辛係藉由合成及離析(±)-O-去甲基泛拉弗辛來製備。

6.2.4.1 (±)-O-苯甲基-O-去甲基泛拉弗辛

將 150 g 2-(4-苯甲基氧基)苯基-N,N-二甲基乙醯胺、945 g (1062 mL) THF 饋入 5 L 夾套反應器中。添加 550 mL 異丙基氯化鎂(於四氫呋喃中 2.0 M)且將混合物攪拌 1 h。將 115 g 環己酮添加至反應器中且混合 1 h。將 360 g RedAl(雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉-於甲苯中 65% w/w)添加至反應器中且攪拌 16 h。當反應完成時，將混合物添加至 2005 g 22% w/w 檸檬酸水溶液中。將 420 g (600 mL) 庚烷饋入反應器中且攪拌 15 min。停止攪拌且移除頂層。添加 250 g 50% NaOH 以調節 pH 值至 9-10，隨後攪拌。將 1114 g (1500 mL) MTBE 添加至反應器中。將混合物溫至 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 以將固體溶解。停止攪拌且移除底層。將有機層以 750 g 水在 45°C 下洗滌兩次。藉由蒸餾移除 750 mL MtBE 且添加 750 mL 甲醇。藉由蒸餾移除約 750 mL MTBE/甲醇且添加 300 g 甲醇及 300 g 水。將漿液冷卻至 0°C 且攪拌 30 min。過濾漿液且

將固體以 375 g (4:1 甲醇:水)洗滌。將固體乾燥以產生 161 g 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇。

6.2.4.2 (-)-O-苯甲基-O-去甲基泛拉弗辛-半-D-DTTA 鹽

將 160 g 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇、100 g D-二-對甲苯甲醯基酒石酸、1.6 L 丙酮、150 g 水添加至 5 L 反應器中且加熱至 50°C。將混合物在 50°C 下攪拌 15 分鐘且冷卻至 0°C。將混合物在 0°C 下攪拌 120 分鐘且過濾。將濾餅以 600 mL 丙酮洗滌且在真空中在 40-50°C 下乾燥以產生 114.3 g (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇-D-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸鹽。

6.2.4.3 (-)-O-苯甲基-O-去甲基泛拉弗辛

將 190 g (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇-D-二-對甲苯甲醯基酒石酸鹽、703 g MTBE 及 870 g 1 N NaOH 饋入 5 L 燒瓶中。將混合物在 45°C 下攪拌，移除水層且將有機層以水(475 g×2)洗滌。將 MTBE 層蒸餾至 450 mL，添加 703 g 甲醇且將混合物蒸餾至 450 mL。將漿液以 450 g 水稀釋且將混合物冷卻至 0°C。將混合物過濾且以 435 mL 甲醇/水洗滌以在乾燥後產生 112 g (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.8-1.6 (10H, m), 2.12 (6H, s), 2.41 (1H, dd, J=6.9, 12.3 Hz), 2.77 (1H, t, J=6.9 Hz), 2.94 (1H, dd, J=7.9, 12.3 Hz), 5.05 (2H, s), 5.23 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.3-7.5 (5H, m)。

6.2.4.4 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽

將 19.5 g (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇、400 mg 10% 碳載鈀、58 mL 甲醇、4.5 mL 37 wt% 鹽酸水溶液及 6.8 g 水饋入氫化容器中。使混合物與 50 psi 氫反應 3 日。將所得混合物過濾且將催化劑以 14 mL 甲醇洗滌。將組合之濾液及母液添加至 40°C 下之 434 mL MTBE 中。將混合物冷卻至 20°C 且加入晶種 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽單水合物。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h 且添加 290 mL MTBE。將混合物攪拌 2 h，過濾且以 MTBE (2×70 mL) 洗滌以在乾燥後產生 14.4 g 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽單水合物。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.80-1.70 (10H, m), 2.60 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=9.3, 3.7 Hz), 3.46 (1H, br.t), 3.63 (1H, br.d), 4.52 (1H, s), 6.75 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.43 (1H, br.s), 9.50 (1H, s)。固態分析證實此物質為形式 A 晶體形式。

在另一實施例中，將 1.0 kg (R)-1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-苯甲基氧基苯基)乙基)環己醇、20 g 10% 碳載鈀、1.76 kg 乙醇及 550 g 20 wt% 鹽酸饋入氫化容器中。使混合物與氫反應直至所有起始材料已消耗。將所得混合物過濾且將催化劑以 380 g 乙醇洗滌。將組合之濾液及母液添加至 40°C 下之 4.96 kg MtBE 中。將混合物冷卻至 20°C 且加入晶種 20 g 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽單水合物。將混合物在 40°C 下攪拌 2 h 且經 8 小時添加 6.06 kg

MtBE。將混合物攪拌 2 h 且冷卻至 0°C。將漿液過濾，以 1.67 kg MtBE：乙醇(5.4:1)及 1.66 kg MtBE 洗滌以在乾燥後產生 1.1 kg 1-(2-(二甲基胺基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽單水合物。所得產物經證實為形式 A。

此等實例提供 (-)-O-去甲基泛拉弗辛之多種例示性合成方法。合成 (-)-O-去甲基泛拉弗辛之替代方法為熟習此項技術者所清楚瞭解。

6.3 實例 2：效能及特異性測定

適用於測定本發明化合物之效能及特異性的數種方法係揭示於文獻中。例如參見 Haskins, J. T. 等人，Euro. J. Pharmacol. 115:139-146 (1985)。在一些實施例中，已發現尤其適用之方法係由 Muth, E. A. 等人，Biochem. Pharmacol. 35:4493-4497 (1986) 及 Muth, E. A. 等人，Drug Develop. Res. 23:191-199 (1991) 揭示，兩者均以引用的方式併入本文中。

6.3.1 受體結合

本發明之化合物的受體結合測定較佳藉由 Muth 等人揭示之方法及使用概括於美國專利第 6,342,533 B1 號、第 6,441,048 B1 號及第 6,911,479 B2 號中之方案執行。

所使用之組織勻漿較佳為小腦以外之全腦(組織胺-1 及鴉片劑結合)、皮質(α_1 腎上腺素能受體結合、單胺吸收)及紋狀體(多巴胺-2 及蕁毒鹼膽鹼能受體結合)。

6.3.2 突觸體吸收研究

此等研究可使用如 Muth 等人，Biochem. Pharmacol. 35:4493-4497 (1986) 中所述之 Wood, M. D. 及 Wyllie, M. G.

J. Neurochem. 37:795-797 (1981)之改良方法來執行。簡言之，藉由使用垂直轉子進行蔗糖密度梯度離心自新鮮大鼠腦組織製備P2球粒。為進行吸收研究，將所有組份溶解於以下緩衝液中：135 mM NaCl，5 mM KCl，1.2 mM MgCl₂，2.5 mM CaCl₂，10 mM葡萄糖，1 mM抗壞血酸，20 mM Tris (pH值7.4)，在使用之前通氣O₂ 30 min。將各種濃度之測試藥物與0.1 μM [³H]多巴胺或0.1 μM [³H]正腎上腺素(130,000 dpm/管)及0.1 μM [[¹⁴C]血清素(7,500 dpm/管)在37°C下於0.9 ml緩衝液中預培育5 min。將十分之一毫升之突觸體製備物添加至各管中且在37°C下再培育4 min。隨後藉由添加2.5 ml緩衝液將反應終止，之後將混合物在真空下使用乙酸纖維素過濾器(0.45 μM微孔尺寸)過濾。隨後將過濾器在閃爍計數器中計數，且結果表示為吸收皮莫耳數/毫克蛋白質/分鐘。藉由log [Na⁺依賴性吸收百分比]對log[測試藥物濃度]之線性回歸計算吸收抑制之IC₅₀值。

6.3.3 利血平(Reserpine)誘發之低溫症之逆轉

可根據Askew, B. Life Sci. 1:725-730 (1963)之改進方法執行逆轉雄性CF-1小鼠(20-25 g, Charles River)中利血平誘發之低溫症。隨後將懸浮或溶解於0.25%於水中之Tween80®中之測試化合物以數種劑量腹膜內投與18 hr前已經45.0 mg/kg利血平皮下處理之雄性小鼠(8隻/劑量)。媒劑對照組係與藥物組同時進行。以0.01 ml/g之體積投與測試化合物、媒劑及利血平。將利血平藉由添加少量(約4滴)

濃乙酸溶解，且隨後藉由添加蒸餾水達到適當體積。以2 cm深度之Yellow Springs Instruments熱敏探示器記錄直腸溫度。在利血平預處理之後18 hr及投與測試化合物或媒劑之後以每小時間隔歷時3 hr進行量測。

所有時段之直腸溫度均經重複量測之雙因子變異數分析，隨後與對照值進行Dunnett對比以確定拮抗利血平誘發之低溫症的最低有效劑量(MED)。

6.3.4 大鼠松果體去甲腎上腺素低敏感性之誘導

合適大鼠為雄性Sprague-Dawley大鼠(250-300 g, Charles River)，其應在整個所有實驗期間保持於連續光照中以削弱松果腺中 β -腎上腺素能受體密度之日變化且保持對去甲腎上腺素促效劑穩定的超敏反應(Moyer, J. A.等人, Soc. Neurosci. Abstract 10:261 (1984))。連續光照曝露2日之後，隨後大鼠每日注射兩次生理食鹽水或測試化合物(10 mg/kg i.p.)歷時5日(總共9次注射)。另一組大鼠應每日接受兩次生理食鹽水注射歷時4日，隨後在第5日單次注射測試化合物(10 mg/kg i.p.)。最後注射測試化合物或生理食鹽水之後1小時，向動物投與0.1%抗壞血酸(對照)或異丙基腎上腺素(於0.1%抗壞血酸中之2 μ mol/kg i.p.)。2.5分鐘後將大鼠削首，此時初步實驗展示松果腺中異丙基腎上腺素誘發之環狀AMP含量增加最大(Moyer, J. A.等人, Mol. Pharmacol. 19:187-193 (1981))。將松果腺移出且在30秒鐘內使其在乾冰上冷凍以最小化削首後cAMP濃度之任何增加。

在放射免疫檢定 cAMP 之前，將松果腺置於 1 ml 冰冷 2.5% 高氯酸中且超音波處理約 15 秒鐘。隨後將超音波處理物在 4°C 下在 49,000 g 下離心 15 min，且隨後移出所得上清液，以過量 CaCO_3 中和且在 4°C 下在 12,000 g 下離心 10 min。經中和提取物之 cAMP 含量可使用 ^{125}I -標記抗原及抗血清藉由標準放射免疫檢定量測 (New England Nuclear Corp., Boston, Mass.; Steiner, A. L. 等人 J. Biol. Chem. 247:1106-1113 (1972))。所有未知樣品均應雙重複檢定且與在 2.5% 高氯酸溶液中製備之已經 CaCO_3 中和之 cAMP 標準溶液對比。結果表示為 pmol cAMP/松果體，且藉由變異數分析以及隨後 Student-Newman-Keuls 檢驗執行統計分析。

6.3.5 單一單位電生理學

使用如先前 LC. Haskins, J. T. 等人，Eur. J. Pharmacol. 115:139-146 (1985) 中所述之單管玻璃微電極量測經水合三氯乙醛麻醉之大鼠中藍斑 (LC) 或中縫背核 (DR) 之個別神經元之衝動頻率。使用 König, J. F. R. 及 Klippel, R. A. The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem Baltimore: Williams 及 Wilkins (1963) 之立體定向，應將電極端經由液壓微型驅動器自藍斑上方 1.00 mm 點處放低 (AP 耳桿連線後 2.00 mm 及中線旁開 1.03 mm)。經由側向尾靜脈套管靜脈內投與藥物。應在各大鼠中僅研究一種細胞以避免殘餘藥效。

6.4 實例 3：口服調配物

本發明之醫藥組合物可以多種方法投與，包括口服。

6.4.1 硬明膠膠囊劑型

本發明之醫藥組合物之合適膠囊形式之成份可見於美國專利第 6,342,533 B1 號、第 6,441,048 B1 號及第 6,911,479 B2 號中。

將活性成份(光學純(-)-O-去甲基泛拉弗辛或其醫藥學上可接受之鹽)篩分且與所列賦形劑摻合。使用此項技術中熟知之合適機器及方法將混合物填充至適當尺寸之兩部分硬明膠膠囊中。參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 16 版或第 18 版，各者之全文以引用的方式併入本文中。可藉由改變填充重量及(若必要)改變膠囊尺寸以相適來製備其他劑量。可形成上述穩定硬明膠膠囊調配物中之任一者。

6.4.2 壓縮錠劑劑型

本發明之醫藥組合物之壓縮錠劑形式之成份可見於美國專利第 6,342,533 B1 號、第 6,441,048 B1 號及第 6,911,479 B2 號中。

將活性成份經由合適篩子篩分且與賦形劑摻合直至形成均勻摻合物。篩檢乾摻合物且將其與硬脂酸鎂摻合。隨後將所得粉末摻合物壓縮成所需形狀及尺寸之錠劑。可藉由改變活性成份與賦形劑之比率或改變錠劑重量來製備其他強度之錠劑。

6.4.3 膠囊調配物之實例

	50 mg	100 mg
	(mg/膠囊)	(mg/膠囊)
(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽單水合物	60.34	120.68
微晶纖維素(Avicel PH102)	60.00	19.02
乳糖，無水	160.16	103.40
羥基乙酸澱粉鈉(Primojel)	18.00	15.60
硬脂酸鎂	1.50	1.30
總質量	300.0	260.0

6.4.4 延緩釋放調配物

已檢測數種延緩釋放調配物。發現添加較多 Methocel K4M CR降低溶解速率。使用下述調配物製備錠劑。

預混合顆粒

成份	預混合配方
SEP-227162-01	605
Avicel pH 102	60.5
Surelease (15% w/w)	21.42

最終調配物

成份	調配物A (mg)	調配物B (mg)	調配物C (mg)
預混合物	687.00	687.00	687.00
Methocel K4M CR	30.25	60.5	121.00
硬脂酸鎂	7.00	7.00	8.00
錠劑重量	724.25	754.50	816.00

6.5 實例4：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式A的結晶及表徵

6.5.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛之

游離鹼。根據以下程序自下述(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式B製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A：將3.09公克(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽(形式B)樣品置於70×50 mm結晶平皿中且在40°C /75% RH下儲存3日。隨後將樣品在真空中在環境溫度下乾燥2日。

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A晶體形式藉由包括以下各項技術之分析技術根據前述分析參數表徵：熱重量分析、差示掃描熱量測定、X射線粉末繞射、水份吸附、紅外光譜法及拉曼光譜法。

6.5.1.1 形式A之單晶X射線繞射資料

適合於單晶X-射線繞射之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A晶體係藉由溶劑/反溶劑技術自水/2-甲基-四氫呋喃溶劑系統製備。使用Nonius κ CCD繞射計以Mo K α 輻射($\lambda=0.71073\text{\AA}$)執行單晶X射線繞射分析。使用DENZO/SCALEPACK (Otwinowski及Minor, Methods Enzymol. 276:307 (1997))獲得精確鑲嵌度(mosaicity)。使用程式XPREP (Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, (2002))測定空間群。使用DENZO-SMN (Otwinowski 及 Minor, Methods Enzymol. 276:307 (1997))執行資料整合。使用SCALEPACK (Otwinowski及Minor, Methods Enzymol. 276: 307 (1997))應用、獲得經驗吸收修正。藉由直接法使用SIR2004(Burla等人, J. Appl. Cryst., 36: 1103 (2003))解析其結構, 且使用SHELX97 (Sheldrick, University of Göttingen, Germany, (1997))在LINUX PC上執行精化。(-)-O-去甲基泛拉弗辛分

子之絕對構型係使用來自用相同(-)-O-去甲基泛拉弗辛起始材料獲得之另一晶體形式(下述形式F)之結構解析之資訊推斷而得。資料收集及結構參數詳情如表I所示。

自(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A晶體形式之單晶結構解析所得之不對稱單元的ORTEP圖係如圖7所示(ORTEP-3 for Windows, v. 1.05. Farrugia, J. Appl. Cryst., 30:565 (1997))。該圖中所示之不對稱單元含有一個(-)-O-去甲基泛拉弗辛陽離子、一個氯陰離子及一個水分子。

表 1. (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A的晶體資料及資料收集參數。

化學式	C ₁₆ H ₂₈ ClNO ₃	
化學式量	317.85	
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)	
單位晶胞尺寸	a=6.7797(2) Å	α=90°
	b=9.2896(4) Å	β=90°
	c=27.6496(15) Å	γ=90°
體積	1741.39(13) Å ³	
Z	4	
d _{calc} , g cm ⁻³	1.212	
晶體尺寸, mm	0.46×0.13×0.04	
溫度, K	150	
輻射(波長, Å)	Mo K _α (0.71073)	
單色器	石墨	
線性絕對係數, mm ⁻¹	0.226	
所用吸收修正	經驗 ^a	
透射因子: min, max	0.916, 0.992	
繞射計	Nonius κ CCD	
h、k、l範圍	-8至7, -11至11, -33至34	
2θ範圍, 度	4.38-52.21	

鑲嵌度，度	0.38
所用程式	SHELXTL
F_{000}	688.0
加權	
$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0000P)^2+1.9052P]$ 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
收集之資料	11326
獨特資料	2273
R_{int}	0.155
精化所用資料	2273
R-因子計算所用截止值	$F_o^2 > 2.0 (F_o^2)$
$I > 2.0\sigma(I)$ 之資料	2018
變數數目	208
最終循環中之最大位移/esd	0.00
$R(F_o)$	0.071
$R_w(F_o^2)$	0.105
適合優度	1.225
絕對結構測定	Flack參數(0.1(2))

使用 PowderCell 2.3 (Kraus及Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany, (1999))以及形式A之單晶資料的原子座標、空間群及單位晶胞參數對Cu輻射產生模擬X射線粉末繞射圖案，參見圖8。形式A之實驗X射線粉末繞射圖案與自單晶X射線繞射資料模擬之圖案相匹配。XRPD峰位置之細微位移係由因溫度差異單位晶胞參數之細微變化所致：計算X射線粉末繞射圖案係自150 K下所收集之單晶資料產生，而實驗粉末圖案係在環境溫度下收集。通常在單晶分析中使用在低溫下收集資料以改良資料之品質。

6.6 實例5：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B的結晶及表徵

6.6.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式B。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將5.07 g (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽溶解於400 mL 40°C下之四氫呋喃中。將溶液冷卻至25°C且添加10.6 mL 2.0 M於乙醚中之HCl。將混合物冷卻至0°C且過濾。將濾餅以20 mL THF洗滌且在真空中在環境溫度下乾燥以產生6.09 g 1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽之形式B。

6.6.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式B晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析、水份吸附、紅外光譜法及拉曼光譜法。

6.7 實例6：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的結晶及表徵

6.7.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式C。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將0.18 g (-)-O-去甲基泛拉弗辛與0.35 mL 37 wt%鹽酸水溶液在60°C下混合1 h。將混合物冷卻至0°C，過濾且以乙酸乙酯洗滌。將固體在真空中在環境溫度下乾燥以產生0.22 g 1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽。

6.7.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式C晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析、水份吸附、紅外光譜法及拉曼光譜法。

6.8 實例7：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D的結晶及表徵

6.8.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式D。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將如實例4所述獲得之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A (42.8 mg)稱量至小瓶中且添加0.5 mL IPA。樣品經超音波處理且變得極濃。藉由真空過濾分離固體且將樣品在通風櫃中風乾。乾燥1日之後，將樣品儲存在環境條件下歷時4日，此時執行XRPD分析。

6.8.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式D晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定及熱重量分析。

6.9 實例8：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的結晶及表徵

6.9.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式E。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將

0.35 mL 37 wt%鹽酸水溶液添加至5.0 g於25 mL甲醇中之(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將所得溶液在25°C下攪拌20分鐘。將甲醇/鹽酸溶液在攪拌下在25°C下添加至300 mL甲基-第三丁基醚中。添加甲醇/鹽酸溶液之後，將混合物在25°C下攪拌2小時且隨後過濾收集固體且將其以20 mL MTBE洗滌。將固體在環境溫度下風乾以產生5.4 g 1-(2-(二甲基氨基)-1-(4-羥基苯基)乙基)環己醇鹽酸鹽之形式E。

6.9.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式E晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析、水份吸附、紅外光譜法及拉曼光譜法。

6.10 實例9：(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCL鹽之形式F的結晶及表徵

6.10.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A (19.47 mg)稱量至小瓶中且添加3 mL乙酸乙酯。超音波處理之後殘留固體。將樣品置於設為75°C之加熱板上，且使用設為350 rpm之電磁攪拌器攪拌。在75°C下攪拌約2.5小時之後，將樣品以注射器濾至溫的1-打蘭小瓶中。(過濾之前，將過濾器、注射器及小瓶在加熱板上與樣品一起加熱。)將樣品蓋上蓋，置於試驗台頂，且使其冷卻至環境溫度。將樣品真空過濾且經分析為形式F。

6.10.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式F晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析、水份吸附、紅外光譜法及拉曼光譜法。

6.10.2.1 形式F之單晶X射線繞射資料

藉由氣相擴散技術製備適合於單晶X-射線繞射之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式F晶體。將3毫升2-丁酮添加至7.71 mg如上所獲得之形式A。並非所有固體均溶解。將樣品濾至1打蘭小瓶中。將小瓶置於20 mL含有甲苯之閃爍小瓶中。隨後將較大小瓶蓋上蓋，且使樣品平衡。分離形式F之單晶且解析其結構。

使用Bruker D8 APEX II CCD密封管繞射計以Cu K α 輻射($\lambda=1.54178\text{\AA}$)執行單晶X射線繞射分析。資料收集、標定指數及初始晶胞精化均使用軟體APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, (2005))進行。幀整合及最終晶胞精化係使用軟體SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA (2003))進行。藉由程式XPREP (SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)測定空間群。使用SADABS (Blessing, Acta Cryst., A51: 33 (1995))應用經驗吸收修正。藉由直接法使用SHELXS-97 (Sheldrick, University of Göttingen, Germany, (1997))解析其結構。使用SHELXTL (v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)在PC上執行精化。藉由評估Flack因子

推斷 (-)-O-去甲基泛拉弗辛分子之絕對構型 (Flack 及 Bernardinelli , Acta Cryst., A55: 908 (1999) 及 J. Appl. Cryst., 33:1143 (2000))。資料收集及結構參數詳情如表 2 所示。

自 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 F 晶體形式之單晶結構解析所得之不對稱單元的 ORTEP 圖係如圖 37 所示 (ORTEP-3 for Windows, v. 1.05. Farrugia, J. Appl. Cryst., 30:565 (1997))。該圖中所示之不對稱單元含有一個 (-)-O-去甲基泛拉弗辛陽離子、一個氯陰離子及一個水合水。

表 2 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 F 的晶體資料及資料收集參數。

經驗式	$C_{16}H_{28}ClNO_3$	
化學式量	317.85	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	單斜	
空間群	P2(1)	
單位晶胞尺寸	$a=9.2881(2) \text{ Å}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=6.8185(2) \text{ Å}$	$\beta=92.580(1)^\circ$
	$c=13.9085(3) \text{ Å}$	$\gamma=90^\circ$
體積	$879.95(4) \text{ Å}^3$	
Z	2	
密度(計算)	1.200 Mg/m^3	
吸收係數	1.996 mm^{-1}	
F(000)	344	
晶體尺寸	$0.43 \times 0.25 \times 0.18 \text{ mm}^3$	
資料收集之 θ 範圍	$8.07 \text{ 至 } 65.77^\circ$	
指數範圍	$-10 \leq h \leq 10, -6 \leq k \leq 6, -16 \leq l \leq 15$	
收集之反射	3464	

獨立反射	1722 [R(int)=0.0131]
$\theta=65.77^\circ$ 之完整性	76.1%
吸收修正	根據等效物之半經驗法
最大及最小透射率	0.7152及0.4807
精化方法	F^2 之全矩陣最小平方
資料/約束/參數	1722/1/194
F^2 之適合優度	1.034
最終R指數[$I>2\sigma(I)$]	$R_1=0.0265$, $wR_2=0.0714$
R指數(所有資料)	$R_1=0.0268$, $wR_2=0.0716$
絕對結構參數	0.034(13)
最大差異峰及洞	0.129及-0.185 e. $\text{\AA}^{-3}$

使用 PowderCell 2.3 (Kraus及Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany, (1999))及形式F之單晶資料的原子座標、空間群及單位晶胞參數對Cu輻射產生模擬X射線粉末繞射圖案，參見圖33。形式F之實驗X射線粉末繞射圖案與自單晶X射線繞射資料模擬之圖案相匹配。強度之差異可能係由較佳取向所致。較佳取向為晶體(通常為板狀或針狀)以非隨機方式對準之趨勢。較佳取向影響X射線粉末繞射圖案中之峰強度。峰位置之細微位移可能係由實驗溫度差異所致：實驗粉末圖案係在環境溫度下收集，而單晶資料係在173 K下收集。以與形式A之實體混合物形式分離之某些形式F樣品在XRPD圖案中展現形式A之特徵峰，而其在模擬形式F XRPD圖案中不存在。

6.11 實例10：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式G的結晶及表徵

6.11.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式G。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。將根據實例4製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛之形式A晶體形式(31.50 mg)置於20 mL閃爍小瓶中，該閃爍小瓶係未封蓋置於環境溫度下之P₂O₅腔室中。3日之後，將含有樣品之腔室置於70°C烘箱中。樣品置於烘箱中10日之後執行分析表明樣品為形式G。

6.11.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式G晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析及水份吸附。

6.12 實例11：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式H的結晶及表徵

6.12.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式H。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。藉由在設為55°C之加熱板上於丙酮中將(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A調漿來製備形式H。使用設為300 rpm之電磁攪拌器在加熱板上之半打蘭小瓶中攪拌樣品。在各情況下，使用0.5 mL丙酮。一樣品含有42.13 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽，且在分離形式H之前調漿3日。第二樣品在1日之後過濾，且含有48.13 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽。未規定調漿時間之第三樣品含有41.91 mg (-)-

O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽。由此獲得之固體經表徵為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式H晶體形式。

6.12.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式H晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定及熱重量分析。

6.13 實例 12：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式I的結晶及表徵

6.13.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式I。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。自異丙醇中沈澱形式I。一樣品係藉由使用超音波將46.01 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A溶解於0.5 mL異丙醇中來製備。在1打蘭小瓶中製備樣品。約10-15分鐘之後觀察到沈澱。將固體藉由真空過濾分離。第二樣品係使用對於第一樣品所述之程序製備，其例外之處在於溶解25.86 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A。約10分鐘之後觀察到此第二樣品之沈澱。合成之後，分離固體且其表徵為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式I晶體形式。

6.13.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式I晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射、差示掃描熱量測定及熱重量

分析。

6.14 實例 13：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 J 的 結晶及表徵

6.14.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 J。根據實例 1 製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。藉由在設為 55°C 之加熱板上於乙腈中將形式 A 調漿歷時約 1 日來製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 J。將(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 A (43.66 mg) 稱量至 1 打蘭小瓶中且添加 0.5 mL 乙腈。超音波處理之後殘留固體。使用設為 300 rpm 之電磁攪拌器在加熱板上攪拌樣品。1 日之後，傾析溶劑。由此獲得之固體經表徵為(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 J 晶體形式。

6.14.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 J 晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X 射線粉末繞射及 NMR 光譜法。如使用 NMR 光譜法所觀察，形式 J 樣品中存在每莫耳(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽約 0.2 莫耳乙腈。

6.15 實例 14：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 K 的 結晶及表徵

6.15.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 K。根據實例 1 製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。

由氣相擴散實驗使用乙醇作為溶劑及使用丙酮作為反溶劑來製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式K。藉由將0.3 mL乙醇添加至22.20 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式A來製備樣品。將樣品溶解且濾至1打蘭小瓶中。將小瓶置於20 mL含有丙酮之閃爍小瓶中。隨後將較大小瓶蓋上蓋，且使樣品平衡。自此實驗中分離單晶。由此獲得之晶體經表徵為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式K晶體形式。

6.15.2 表徵

將根據上述程序製備之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式K晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X射線粉末繞射及單晶X-射線繞射。

6.15.2.1 形式K之單晶X射線繞射資料

藉由上述技術製備適合於單晶X-射線繞射之(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式K晶體。使用Bruker D8 APEX II CCD密封管繞射計以Cu K α 輻射($\lambda=1.54178\text{\AA}$)執行單晶X射線繞射分析。資料收集、標定指數及初始晶胞精化均使用軟體APEX II (Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA, (2005))進行。幀整合及最終晶胞精化係使用軟體SAINT (v. 6.45A, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA (2003))進行。藉由程式XPREP (SHELXTL v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)測定空間群。使用SADABS (Blessing, Acta Cryst., A51:33 (1995))應用實驗吸收修正。藉由直接法使用SHELXS-97 (Sheldrick, University of Göttingen,

Germany, (1997))解析其結構。使用 SHELXTL (v. 6.12, Bruker AXS, Inc., Madison, WI, USA)在PC上執行精化。藉由評估 Flack 因子推斷 (-)-O-去甲基泛拉弗辛分子之絕對構型 (Flack及 Bernardinelli, Acta Cryst., A55: 908 (1999)及 J. Appl. Cryst., 33:1143 (2000))。資料收集及結構參數詳情如表 3 所示。

形式 K 晶體結構之不對稱單元之全部內容物包括兩個 (-)-O-去甲基泛拉弗辛陽離子、兩個氯陰離子及一個部分佔據、高度無序之乙醇分子。由於乙醇分子並未完全佔據，因此形式 K 稱為部分乙醇溶劑合物。

表 3. (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 K 的晶體資料及資料收集參數。

經驗式	$C_{16}H_{26}ClNO_2 \cdot 0.14(C_2H_6O)$	
化學式量	306.33	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶系	單斜	
空間群	C2	
單位晶胞尺寸	$a=30.056(3)$ Å	$\alpha=90^\circ$
	$b=7.7375(8)$ Å	$\beta=134.502(4)^\circ$
	$c=21.208(4)$ Å	$\gamma=90^\circ$
體積	$3517.7(8)$ Å ³	
Z	8	
密度(計算)	1.157 Mg/m ³	
吸收係數	1.944 mm ⁻¹	
F(000)	1322	
晶體尺寸	0.53×0.08×0.06 mm ³	
資料收集之 θ 範圍	7.37 至 44.67°	
指數範圍	$-27 \leq h \leq 25$, $-7 \leq k \leq 7$, $-19 \leq l \leq 19$	

收集之反射	2985
獨立反射	2063 [R(int)=0.0413]
$\theta=44.67^\circ$ 之完整性	92.1%
吸收修正	根據等效物之半經驗法
最大及最小透射率	0.8923及0.4256
精化方法	F^2 之全矩陣最小平方
資料/約束/參數	2063/2/378
F^2 之適合優度	1.060
最終R指數[$I>2\sigma(I)$]	R1=0.0518, wR2=0.1391
R指數(所有資料)	R1=0.0800, wR2=0.1571
絕對結構參數	0.01(4)
最大差異峰及洞	0.464及-0.545 e.Å ⁻³

使用 PowderCell 2.3 (Kraus及Nolze, Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin, Germany, (1999))及形式K之單晶資料的原子座標、空間群及單位晶胞參數對Cu輻射產生模擬X射線粉末繞射圖案，參見圖50。形式K之實驗X射線粉末繞射圖案與自單晶X射線繞射資料模擬之圖案相匹配。強度之差異可能係由較佳取向所致。峰位置之細微位移可能係由實驗溫度差異所致：實驗粉末圖案係在環境溫度下收集，而單晶資料係在173 K下收集。

6.16 實例 15：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式L的結晶及表徵

6.16.1 結晶

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛結晶為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之形式L。根據實例1製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛。由2-甲基-四氫呋喃中環境溫度下延長之調漿來製備形式L。

藉由將 20 mL 2-甲基-四氫呋喃添加至 38.75 mg (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 A 來製備樣品。將 20 mL 閃爍小瓶用於實驗，且緩慢添加 2-甲基-四氫呋喃。添加溶劑之後出現固體，且將樣品蓋上蓋且置於環境溫度下之轉輪上。在輪上 97 日之後，將形式 L 之樣品移出，真空過濾且進行分析。由此獲得之固體經表徵為 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 L 晶體形式。

6.16.2 表徵

將根據上述程序製備之 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 L 晶體形式藉由諸如以下各項技術之技術根據上述分析參數表徵：X 射線粉末繞射、差示掃描熱量測定、熱重量分析及 NMR 光譜法。如使用 NMR 光譜法所觀察，形式 L 樣品中存在每莫耳 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽約 0.13 與 0.14 莫耳之間的 2-甲基-四氫呋喃。

6.17 實例 16：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之去溶劑化溶劑合物形式的製備及表徵。

6.17.1 製備

如上所述製備 (-)-O-去甲基泛拉弗辛 HCl 鹽之形式 C。根據上述程序，將形式 C 在 TGA 爐中加熱至 100°C，且觀察到重量損失 5.4%。將物質自爐中移出，分析證實該物質為去溶劑化溶劑合物。

6.17.2 表徵

將去溶劑化溶劑合物藉由 X 射線粉末繞射分析。去溶劑化溶劑合物之 X 射線粉末繞射圖案中之峰位置類似於形式

C起始材料中之XRPD峰位置。此資料連同TGA重量損失資料表明溶劑排出形式C之晶格而保持去溶劑化溶劑合物形式之形式C的結構特徵。

6.18 實例 17：(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式的製備及表徵

6.18.1 製備

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛製備為(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之非晶形式。製備(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之水溶液，將其過濾及冷凍。隨後將樣品置於真空下之凍乾機上且冷凍乾燥直至已移除所有溶劑。

6.18.2 表徵

藉由X射線粉末繞射及調製差示掃描熱量測定表徵所得產物。XRPD資料證實該物質為非晶形式。基於調製差示掃描熱量測定資料，(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl鹽之非晶形式的玻璃轉移溫度為約24°C。

6.19 實例 18：包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之延緩釋放調配物之組合物

將(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl與Avicel在垂直製粒機內混合。將Pharmacoat 606緩慢添加至摻合物中。隨後將濕物質在45°C下盤式乾燥2小時，且隨後使半乾摻合物穿過使用篩孔尺寸0109在2000 rpm下之Fitzmill。將粒子再次放回乾燥器中。將乾燥顆粒經由14號網篩檢且使14號篩上之保留者穿過Fitzmill。將經研磨之粒子與經精細篩檢之粒子混合。預混合調配物概括於表4中。使用此預混合物產生

最終調配物，其概括於表 5 中。

表 4. 預混合調配物

成份	量(mg)
API：(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl形式A	605
Avicel 105	60.5
Pharmacoat 606 (8%溶液)	11.5

表 5. 最終調配物

成份	配方
預混合物	677 mg
硬脂酸鎂	8 mg
Methocel K4M CR	60.5 mg

在另一實施例中，將 API 及 Avicel 添加至高剪切製粒機中且簡單摻合。伴隨高剪切過程操作逐滴添加 Surelease 懸浮液。將濕顆粒自高剪切製粒機中移出，在流化床乾燥器中乾燥，將其與 Methocel 及硬脂酸鎂摻合，且在合適製錠機上壓縮。

表 6. 預混合調配物

成份	量(mg)
API：(-)-O-去甲基泛拉弗辛HCl形式A	484
Avicel pH 102	320
Surelase懸浮液20% w/w(乾燥重量/懸浮液重量)	<u>80/400</u>
總共	884

表 7. 基質錠劑

50 mg錠劑

成份	量(mg)
預混合物	110.5
硬脂酸鎂	1.5
Methocel K15M CR	<u>213.0</u>
總共	325.0

100 mg錠劑

成份	量(mg)
預混合物	221.0
硬脂酸鎂	3.0
Methocel K 15M CR	<u>276.0</u>
總共	500.0

150 mg錠劑

成份	量(mg)
預混合物	331.5
硬脂酸鎂	4.5
Methocel K15M CR	<u>164.0</u>
總共	500.0

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均以引用的方式併入本文中，如同各個別公開案或專利申請案特別及個別表明以引用的方式併入一般。儘管為出於清晰理解之目的已經由說明及舉例相當詳細地描述以上發明，但一般熟習此項技術者根據本發明之教示將易於清楚瞭解在不背離隨附申請專利範圍之精神或範疇之情況下可對其進行某些變化及修改。

【圖式簡單說明】

圖 1 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 2 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 3 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 4 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的紅外光譜；

圖 5 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的拉曼光譜；

圖 6 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品的吸濕等溫線；

圖 7 提供藉由包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品上之單晶 X-射線繞射獲得的形式 A 之晶體結構之不對稱單元；

圖 8 提供自在包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 A 的樣品上獲得之單晶 X 射線繞射資料模擬之 X 射線粉末繞射圖案；

圖 9 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 B 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 10 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 B 的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 11 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 B 的樣

品的X射線粉末繞射圖案；

圖 12提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B的樣品的紅外光譜；

圖 13提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B的樣品的拉曼光譜；

圖 14提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式B的樣品的吸濕等溫線；

圖 15提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 16提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 17提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的X射線粉末繞射圖案；

圖 18提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的紅外光譜；

圖 19提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的拉曼光譜；

圖 20提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式C的樣品的吸濕等溫線；

圖 21提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 22提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 23提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式D的樣

品的X射線粉末繞射圖案；

圖24提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖25提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖26提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的X射線粉末繞射圖案；

圖27提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的紅外光譜；

圖28提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的拉曼光譜；

圖29提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式E的樣品的吸濕等溫線；

圖30提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖31提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖32提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F的樣品的X射線粉末繞射圖案；

圖33提供自在包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F的樣品上獲得之單晶X射線繞射資料模擬之X射線粉末繞射圖案；

圖34提供包含(-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式F的樣品的紅外光譜；

圖 35 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 F 的樣品的拉曼光譜；

圖 36 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 F 的樣品的吸濕等溫線；

圖 37 提供藉由包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 F 的樣品上之單晶 X-射線繞射獲得的形式 F 之晶體結構之不對稱單元；

圖 38 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 G 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 39 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 G 的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 40 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 G 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 41 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 G 的樣品的吸濕等溫線；

圖 42 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 H 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 43 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 H 的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 44 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 H 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 45 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 I 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 46 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 I 的樣

品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 47 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 I 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 48 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 J 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 49 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 K 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 50 提供自在包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 K 的樣品上獲得之單晶 X 射線繞射資料模擬之 X 射線粉末繞射圖案；

圖 51 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 L 的樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 52 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 L 的樣品的差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 53 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之形式 L 的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 54 提供包含屬於 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之等結構家族 1 之去溶劑化溶劑合物的樣品的 X 射線粉末繞射圖案；

圖 55 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式之樣品的熱重量分析熱分析圖；

圖 56 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式之樣品的調製差示掃描熱量測定熱分析圖；

圖 57 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式

之樣品的X射線粉末繞射圖案；

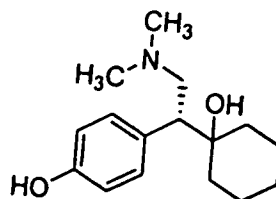
圖 58 提供包含 (-)-O-去甲基泛拉弗辛鹽酸鹽之非晶形式之樣品的吸濕等溫線。

十、申請專利範圍：

103年5月27日修正本

公告本

1. 一種立體異構純質式(I)化合物之鹽酸鹽之結晶形式：



(I)，

其含有水，且其具有包含在 12.7、14.5、19.1、21.4、23.0、25.5、27.3° 2 θ 處之尖峰之 X 射線粉末繞射圖案。

2. 如請求項 1 之結晶形式，其中水與鹽酸鹽之莫耳比為 1:1。
3. 如請求項 1 之結晶形式，其中水係以基於該結晶形式總質量之 4 重量%與 8 重量%之間之量存在。
4. 如請求項 3 之結晶形式，其中水係以基於該結晶形式總質量之 6 重量%之量存在。
5. 如請求項 1 之結晶形式，當自 25°C 加熱至 110°C 時，其具有基於該結晶形式總質量之 4%與 8%之間之熱重量分析重量損失。
6. 如請求項 5 之結晶形式，其中該重量損失係 5.6%。
7. 如請求項 1 之結晶形式，其具有起始溫度在 50°C 與 125°C 之間之差示掃描熱量測定吸熱線。
8. 如請求項 7 之結晶形式，其中該起始溫度為 93°C。
9. 如請求項 1 之結晶形式，其在 150 K 下測量時具有以下近似單位晶胞參數： $a=6.78\text{\AA}$ ； $b=9.29\text{\AA}$ ； $c=27.65\text{\AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=90^\circ$ ； $\gamma=90^\circ$ 。

10. 如請求項1之結晶形式，其係以空間群 $P2_12_12_1$ 結晶。
11. 如請求項1之結晶形式，當將該結晶形式之相對濕度自5%增加至90%時，其獲得少於1%之質量。
12. 如請求項1之結晶形式，其係藉由自至少一種溶劑中結晶出式(I)化合物之鹽酸鹽或由式(I)化合物之鹽酸鹽之另一結晶或非晶形形式之轉化作用製備。
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之結晶形式及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。
14. 如請求項13之醫藥組合物，其係用於治療、預防或管理選自抑鬱症、疼痛、焦慮症、失禁及絕經期血管舒縮症狀之疾病。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該疾病係抑鬱症。
16. 如請求項14之醫藥組合物，其中該疾病係疼痛。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該疼痛為慢性疼痛。
18. 如請求項14之醫藥組合物，其中該疾病係焦慮症。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其中該焦慮症係強迫症。
20. 如請求項14之醫藥組合物，其中該疾病係失禁。
21. 如請求項20之醫藥組合物，其中該失禁為大便失禁、溢流性尿失禁、被動性尿失禁、反射性尿失禁、壓力性尿失禁、急迫性尿失禁或運動性尿失禁。
22. 如請求項14之醫藥組合物，其中該疾病係絕經期血管舒縮症狀。
23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該絕經期血管舒縮症狀係潮熱。

24. 如請求項14之醫藥組合物，其中該立體異構純質之式(I)化合物之鹽酸鹽之量係不足以引起與投予外消旋泛拉弗辛(venfaxine)相關之不良反應。
25. 如請求項14之醫藥組合物，其係投予以提供每日10 mg至1000 mg之O-去甲基泛拉弗辛(venlafaxine)之量。
26. 一種如請求項1至12中任一項之結晶形式之用途，係用於製造治療、預防或管理抑鬱症、疼痛、焦慮症、失禁或及絕經期血管舒縮症狀之藥劑。
27. 如請求項26之用途，其中該疾病係抑鬱症。
28. 如請求項26之用途，其中該疾病係疼痛。
29. 如請求項28之用途，其中該疼痛為慢性疼痛。
30. 如請求項26之用途，其中該疾病係焦慮症。
31. 如請求項30之用途，其中該焦慮症係強迫症。
32. 如請求項26之用途，其中該疾病係失禁。
33. 如請求項32之用途，其中該失禁為大便失禁、溢流性尿失禁、被動性尿失禁、反射性尿失禁、壓力性尿失禁、急迫性尿失禁或運動性尿失禁。
34. 如請求項26之用途，其中該疾病係絕經期血管舒縮症狀。
35. 如請求項34之用途，其中該絕經期血管舒縮症狀係潮熱。
36. 如請求項26之用途，其中該立體異構純質之式(I)化合物之鹽酸鹽之量係不足以引起與投予外消旋泛拉弗辛(venfaxine)相關之不良反應。

37. 如請求項 26 之用途，其中該藥劑係投予以提供每日 10 mg 至 1000 mg 之式 (I) 化合物 (O-去甲基泛拉弗辛 (venlafaxine)) 之量。

十一、圖式：

公告本

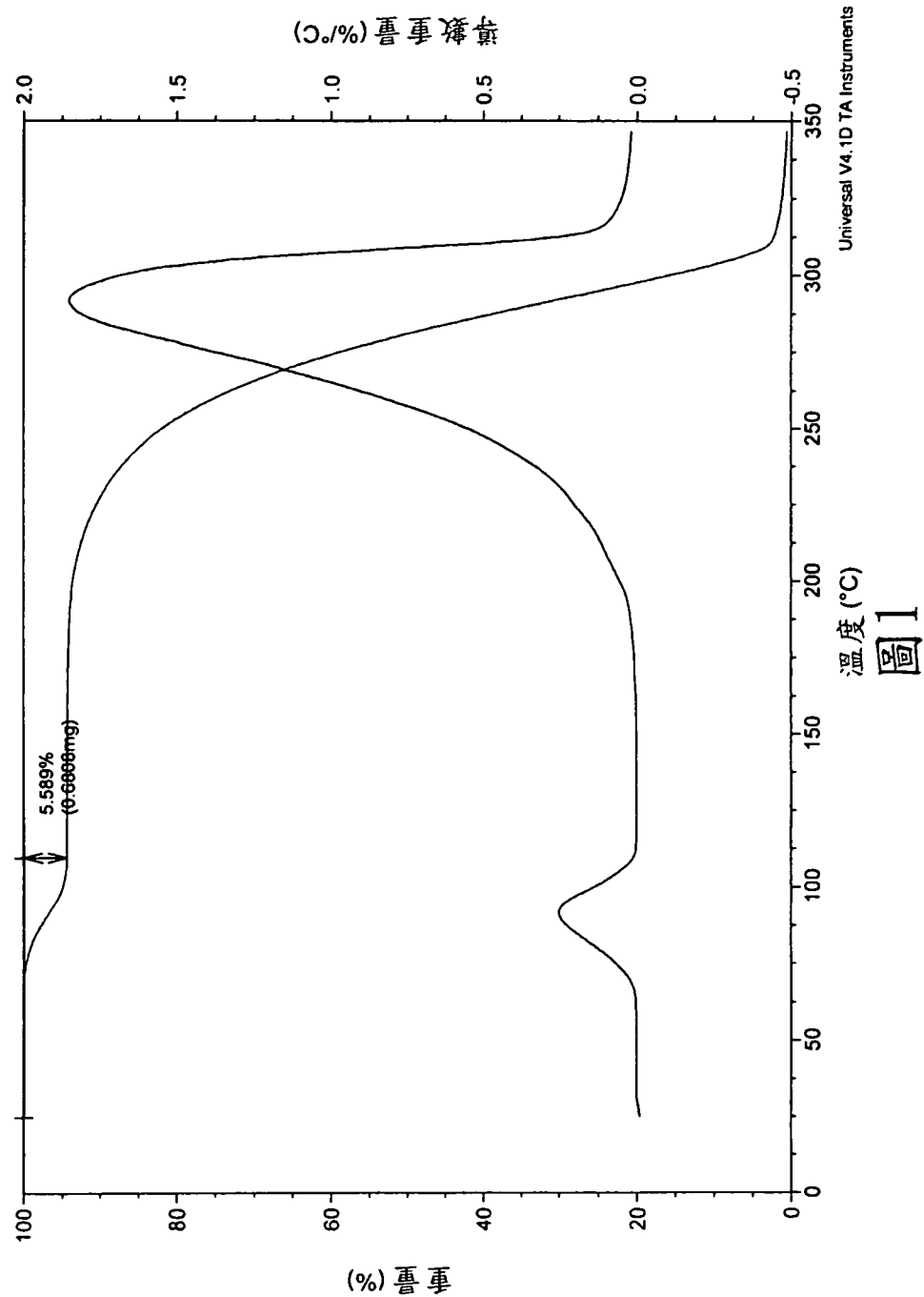


圖1

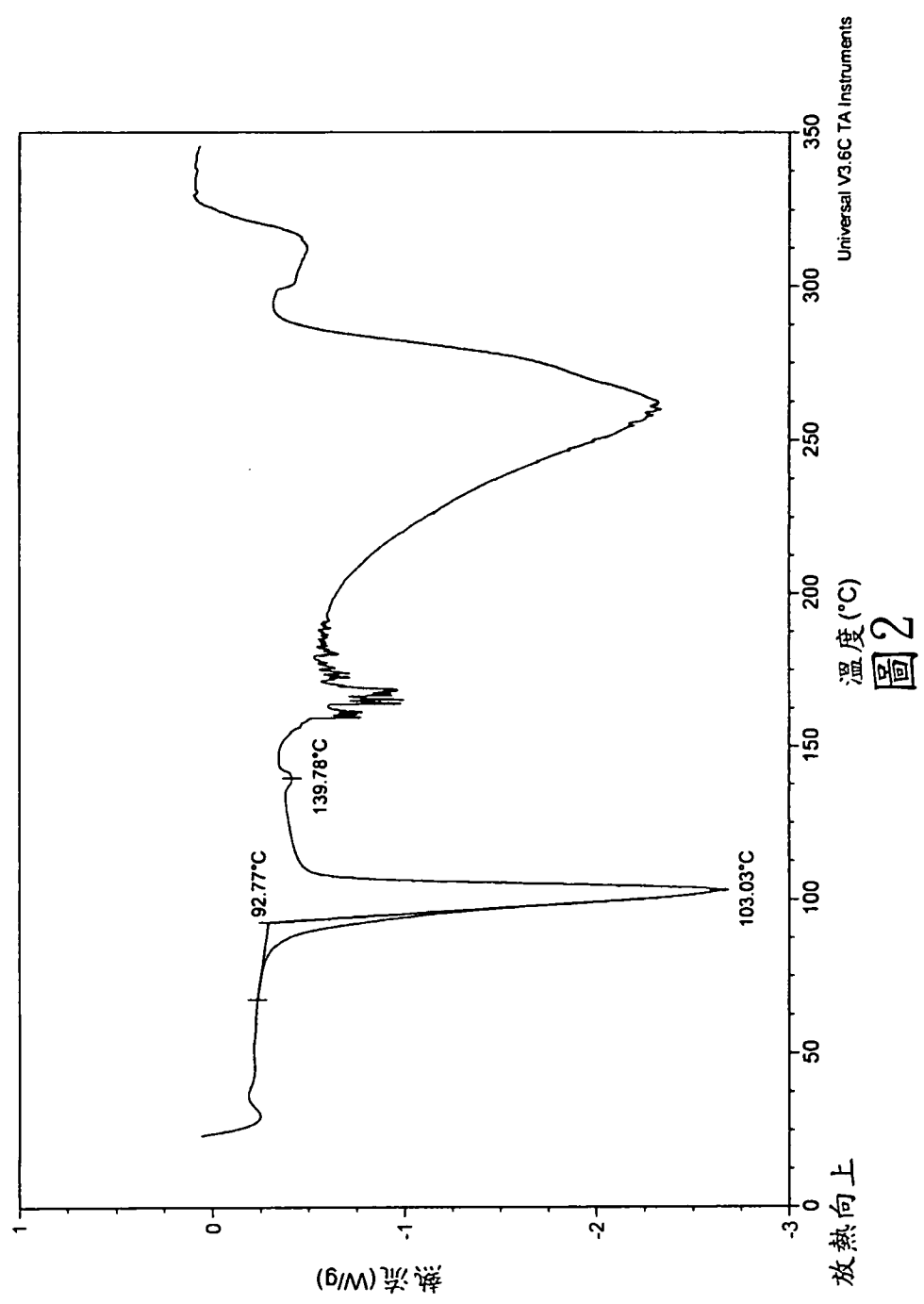


圖2

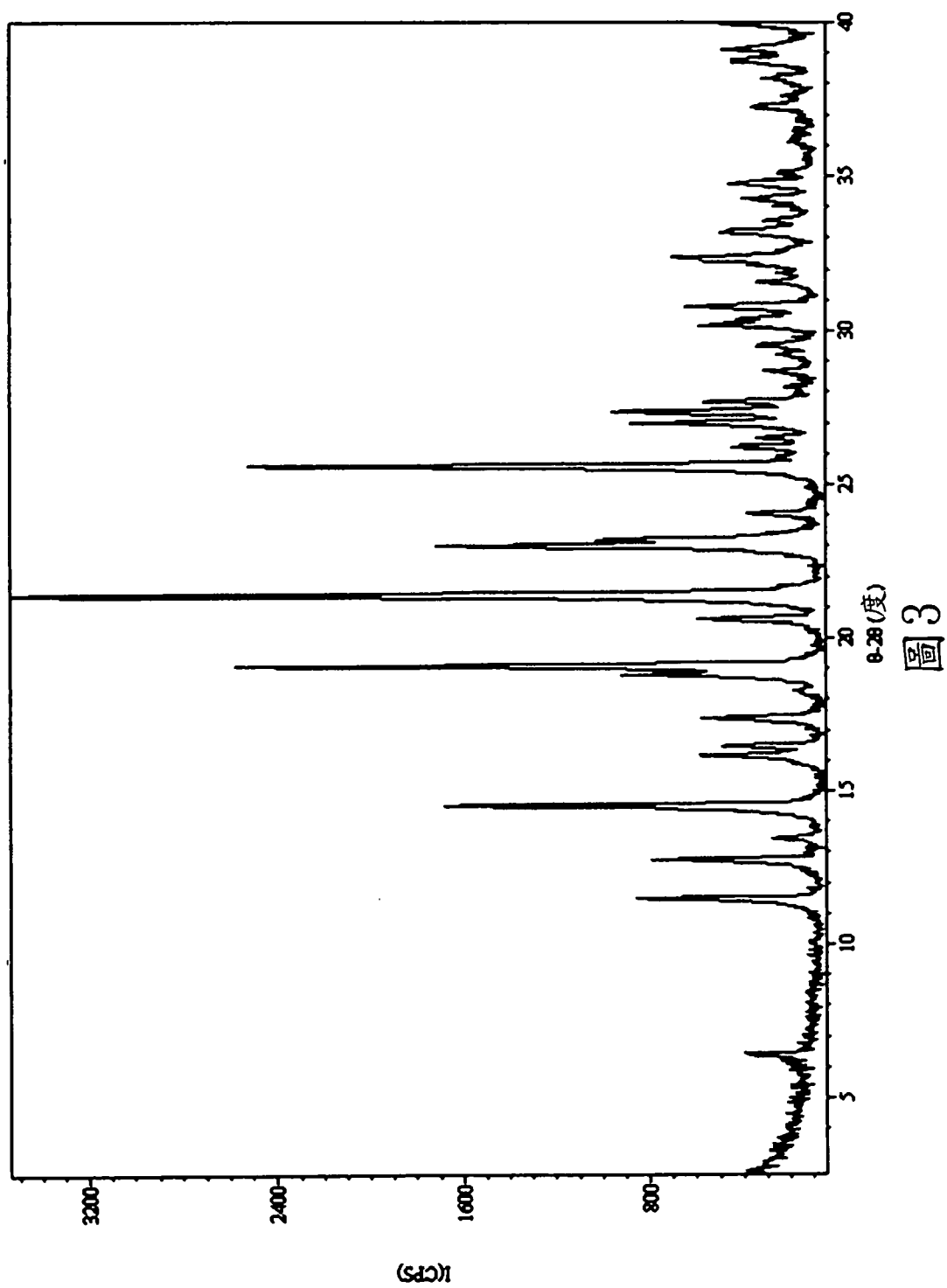


圖3

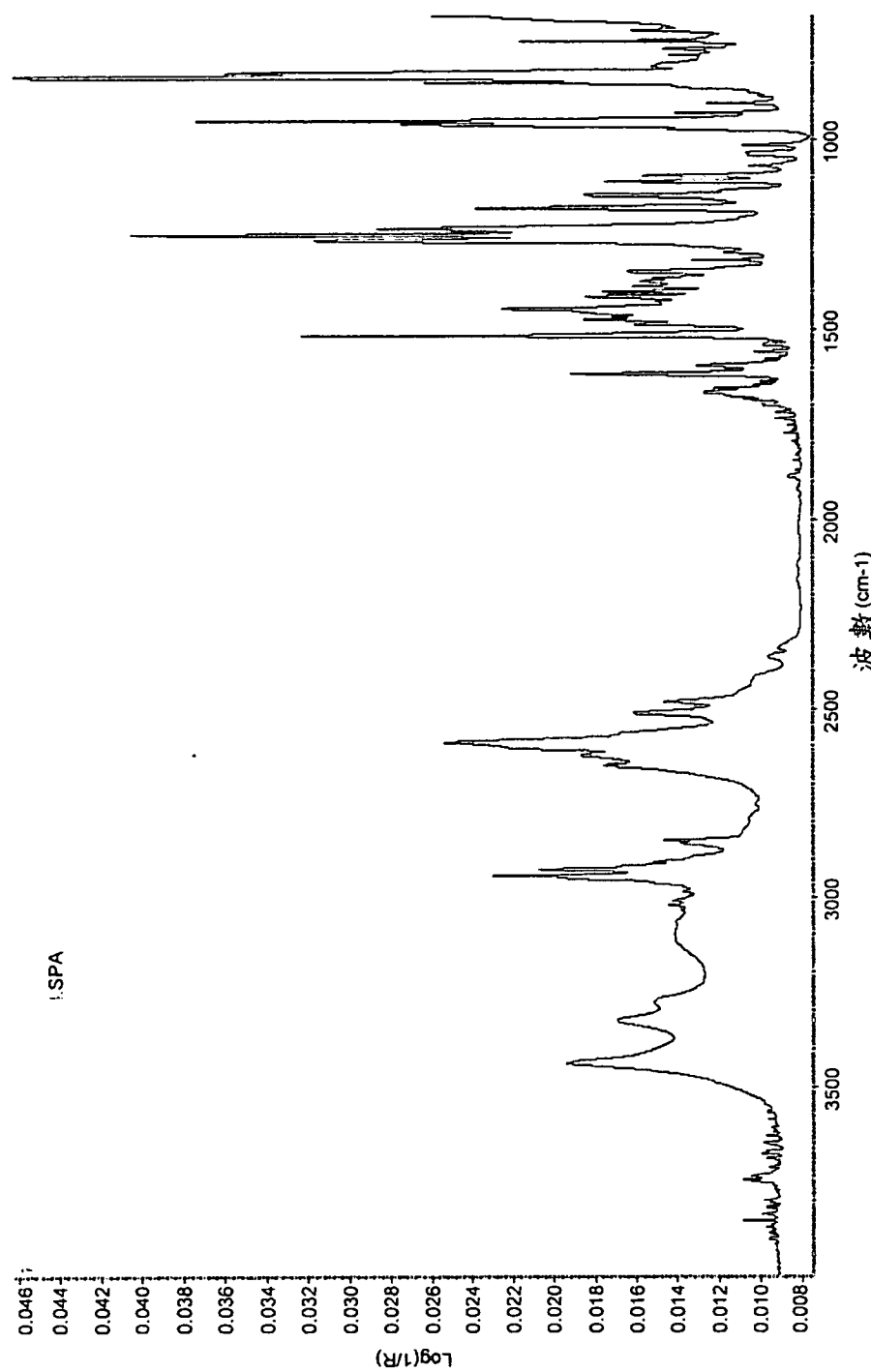
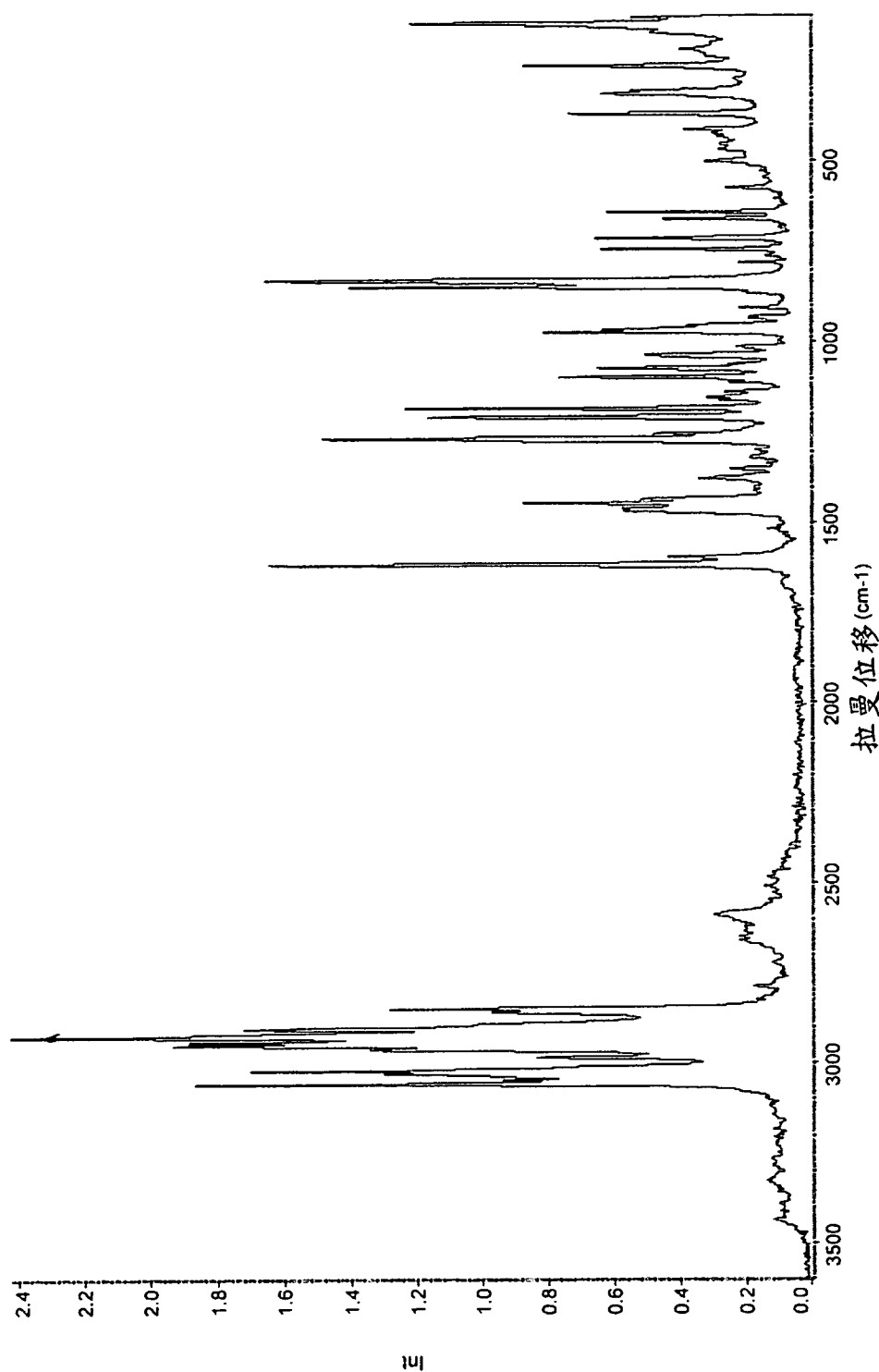


圖4



拉曼位移 (cm⁻¹)

圖5

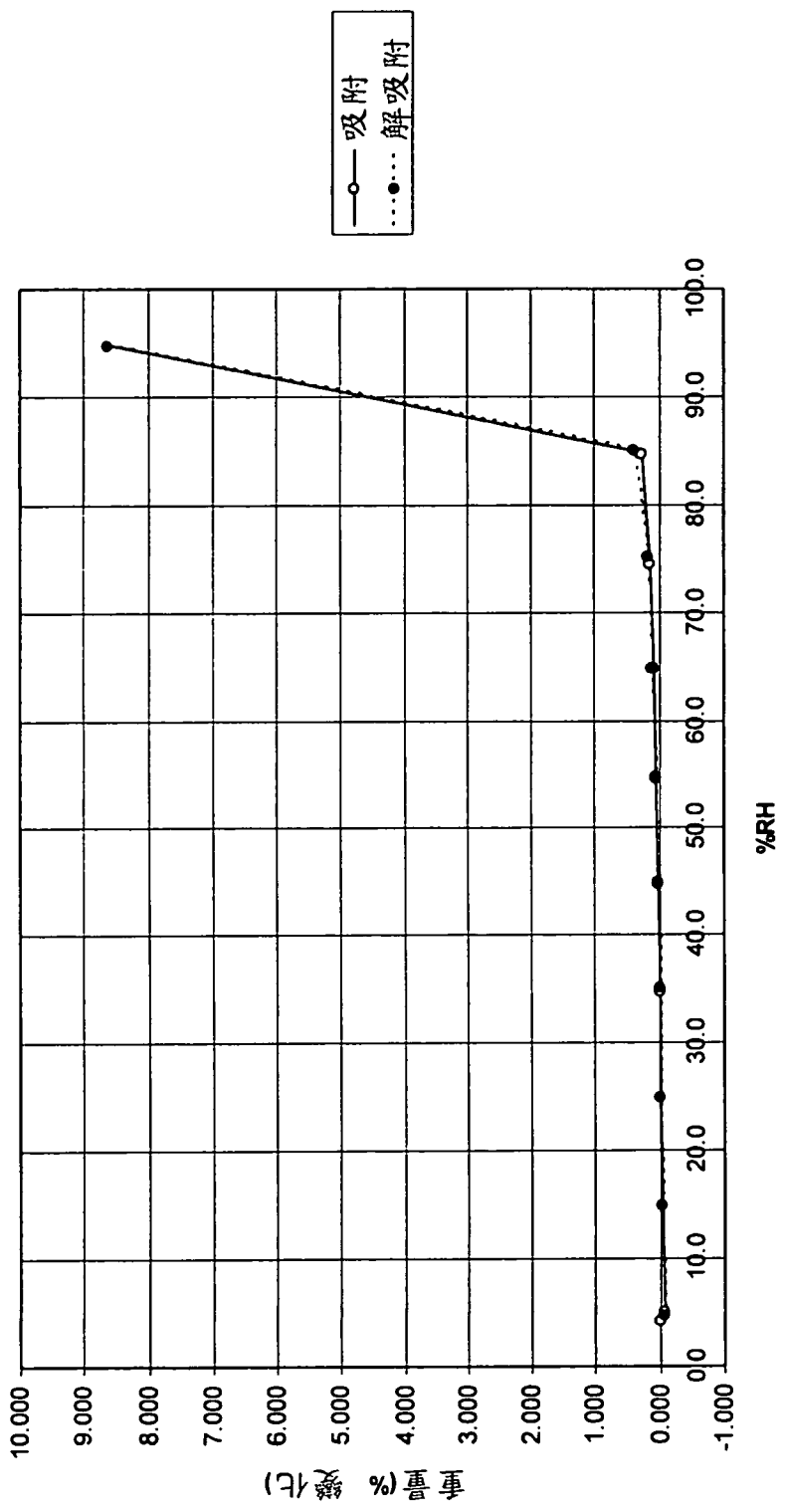
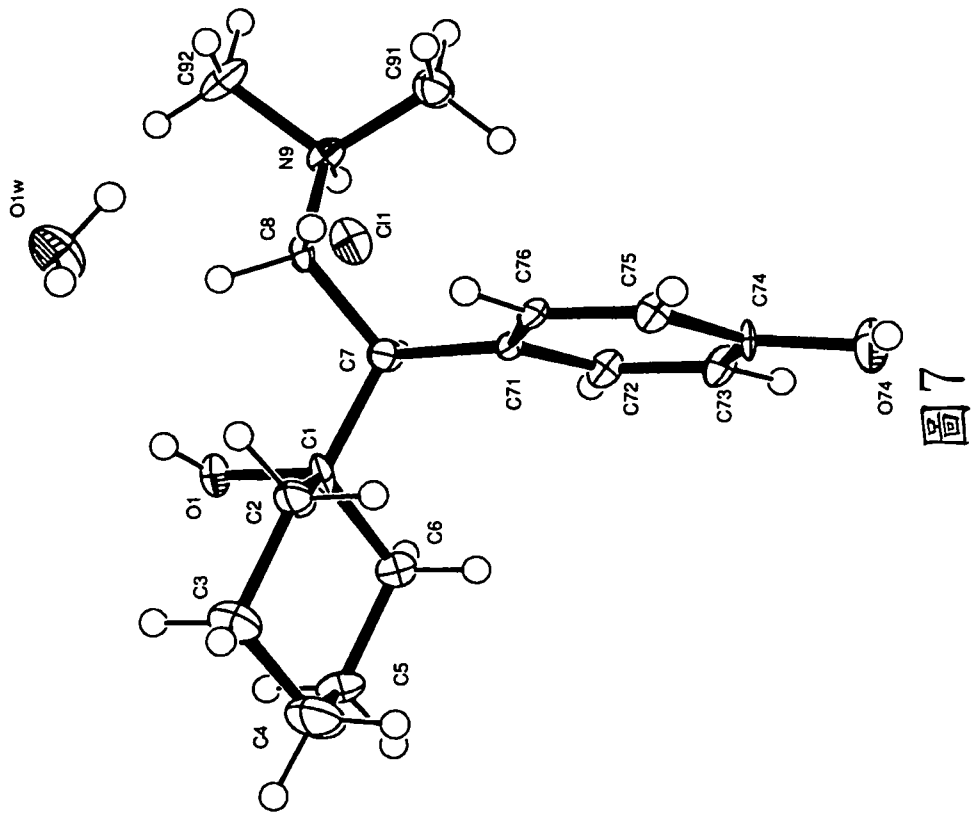


圖6



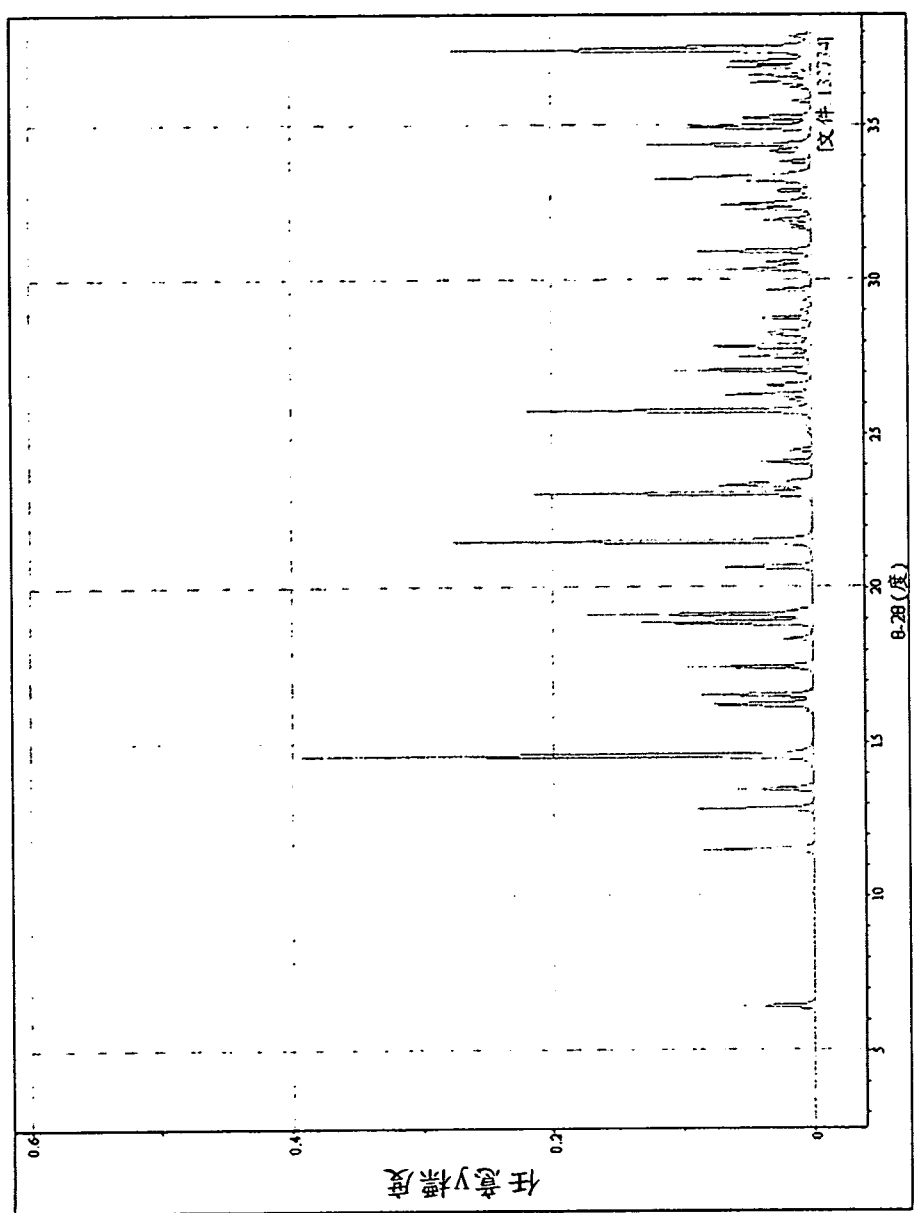
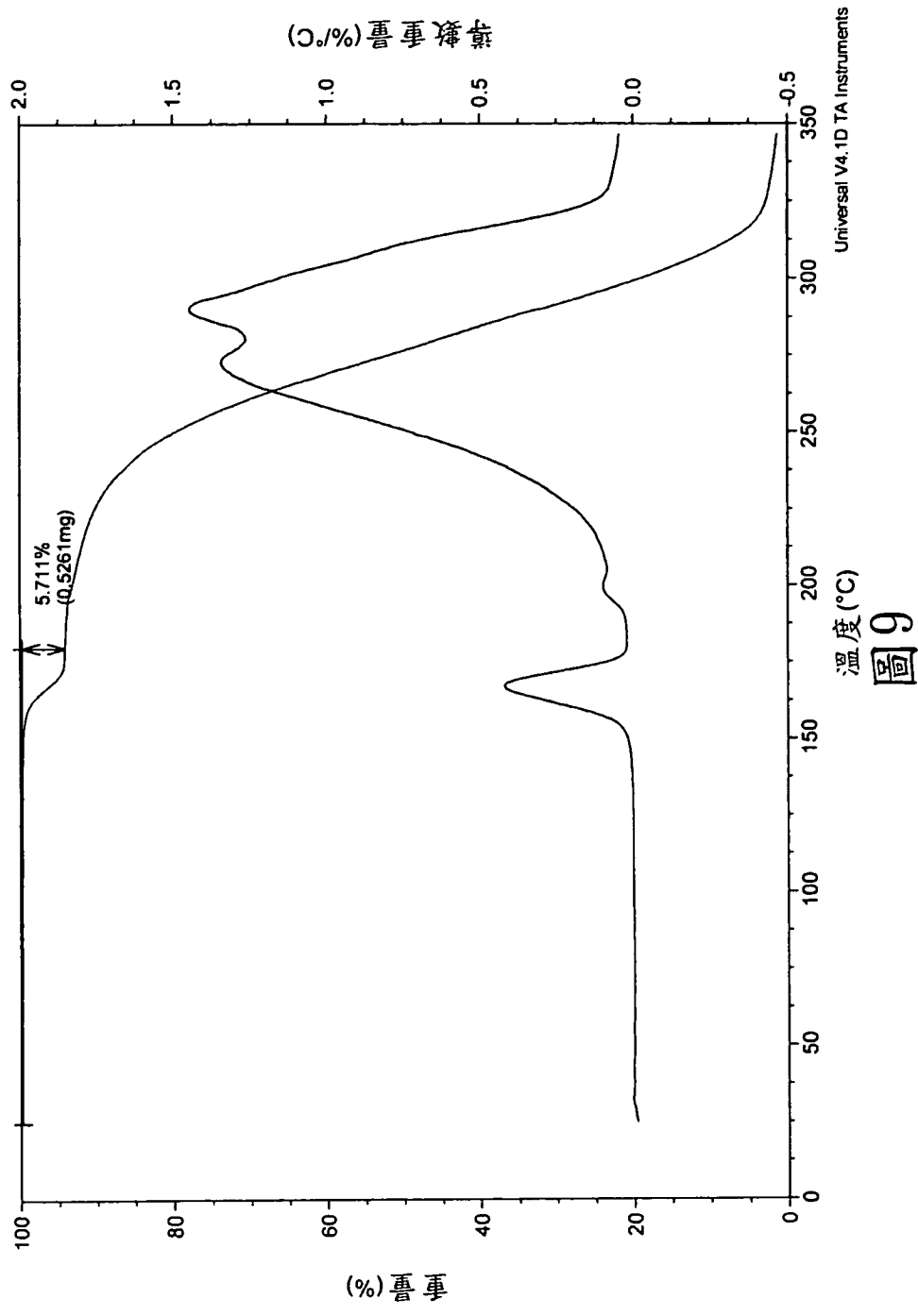


圖8



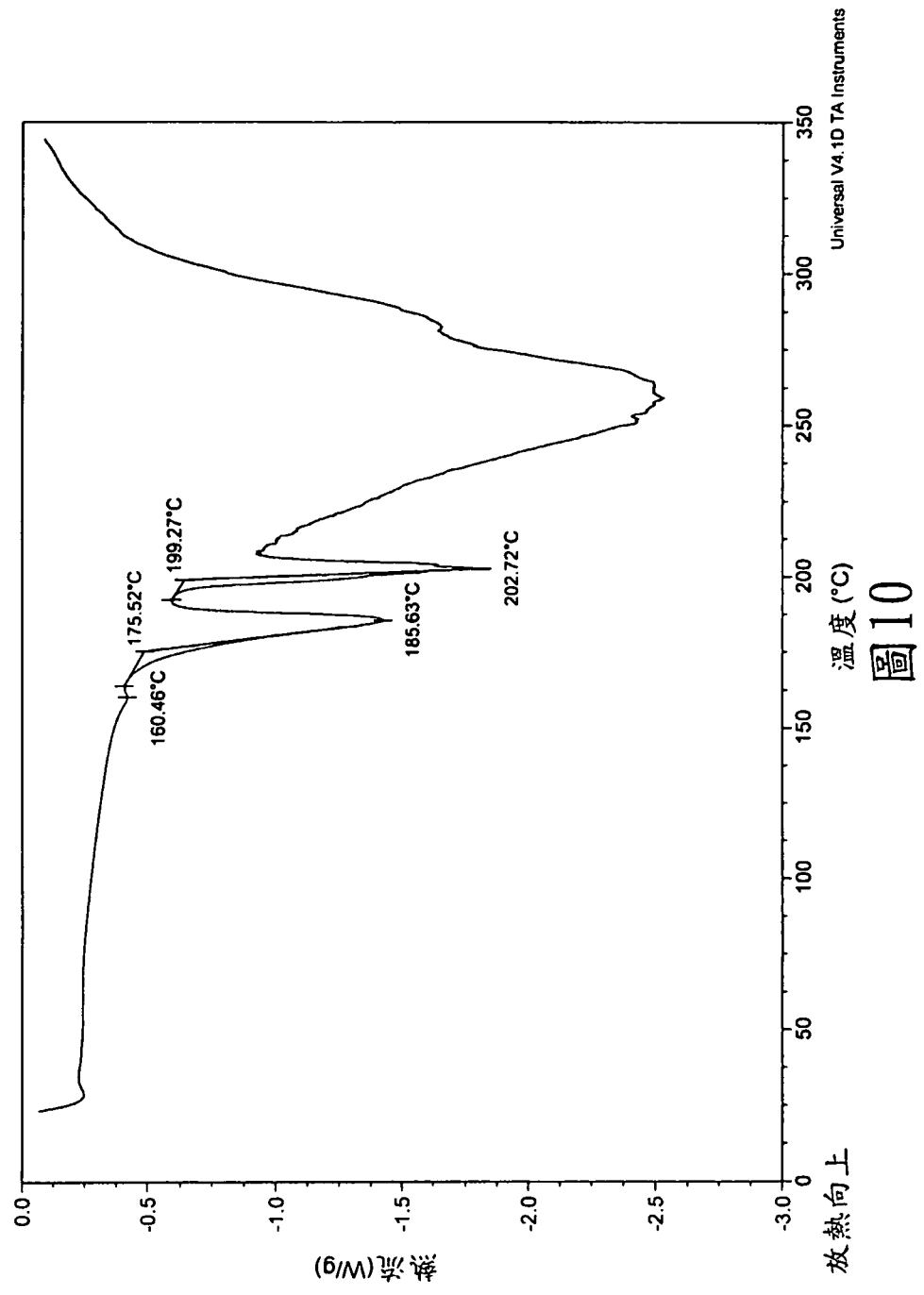


圖10

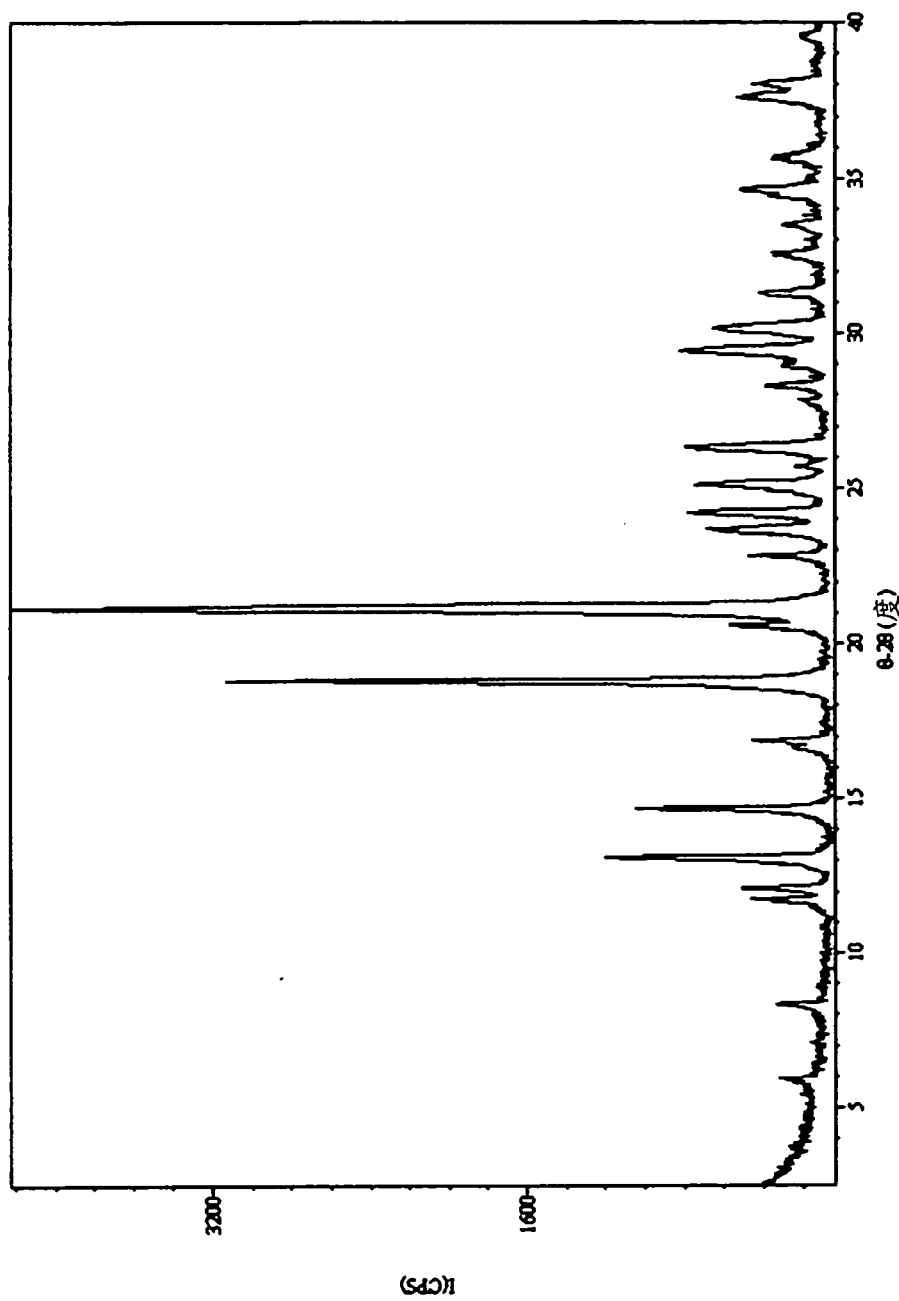


圖 11

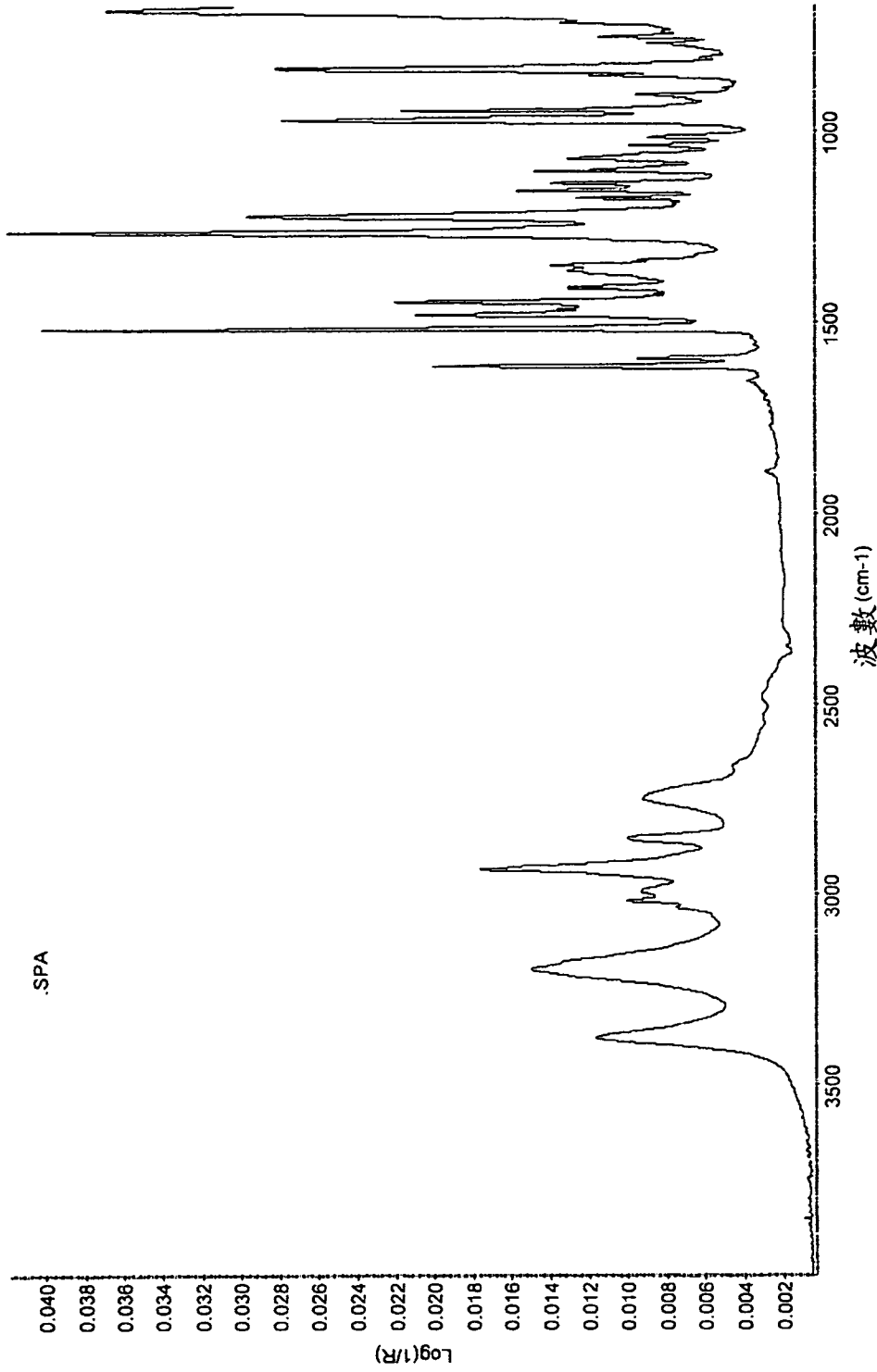


圖12

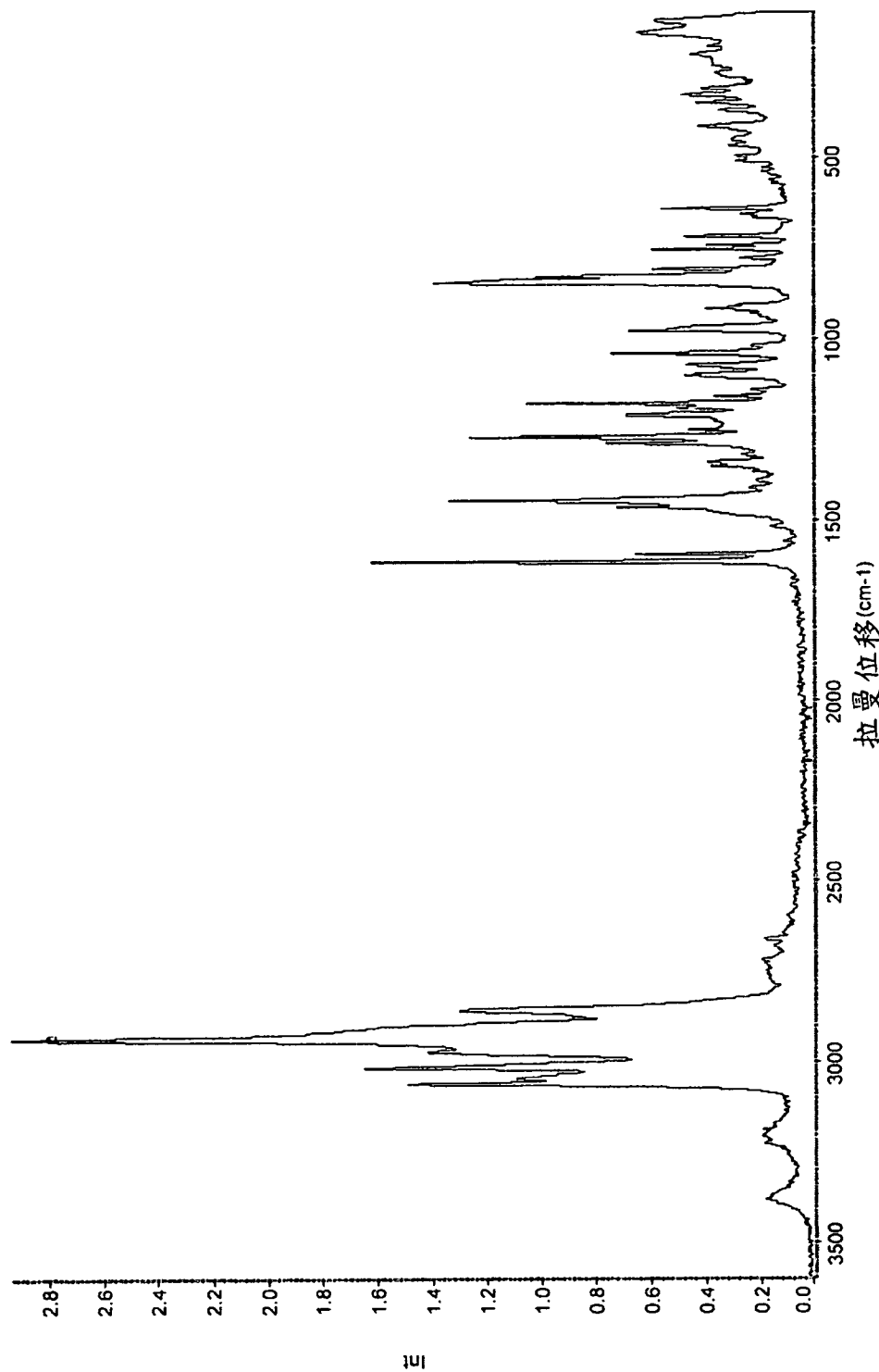


圖13

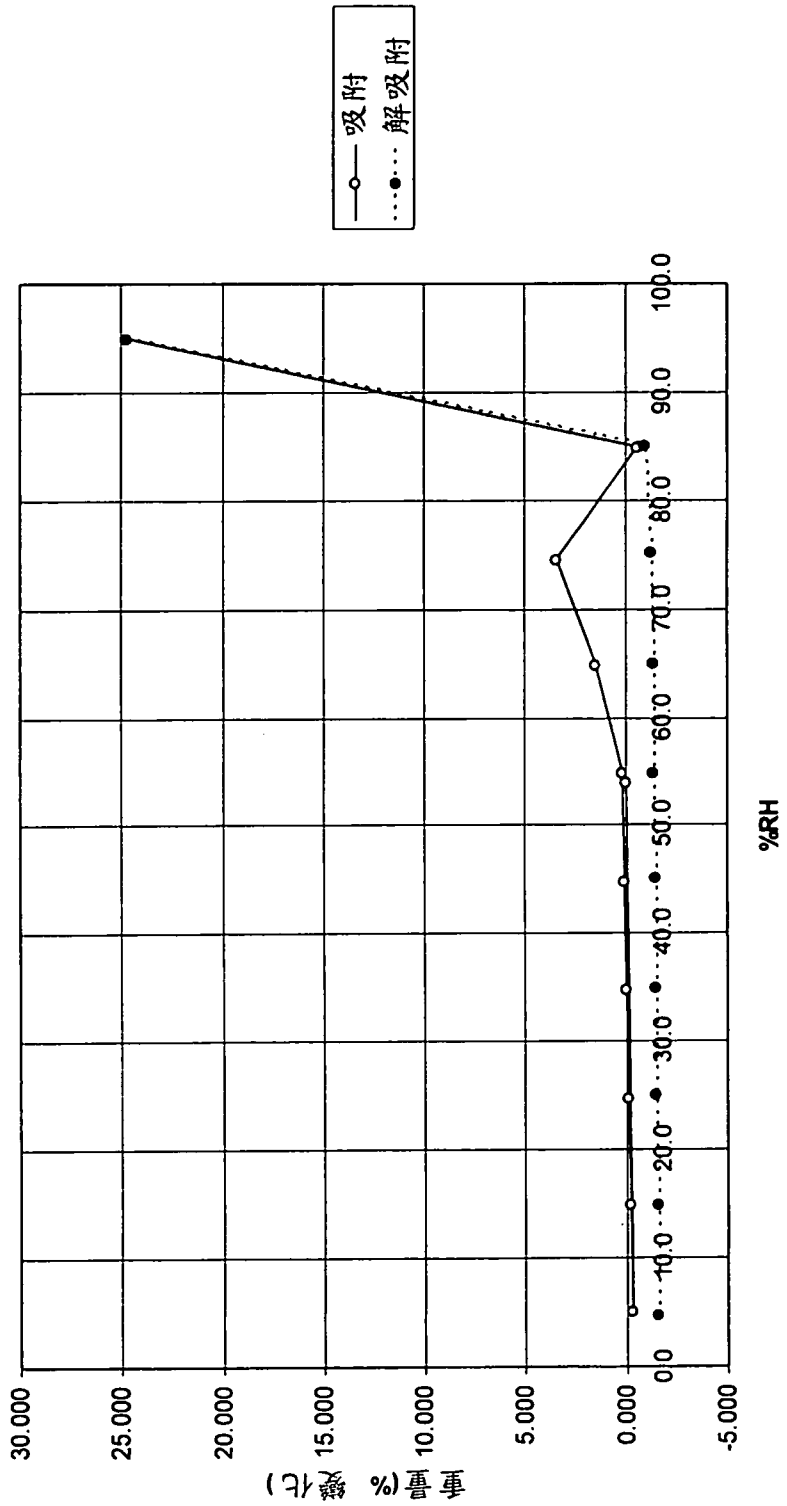


圖14

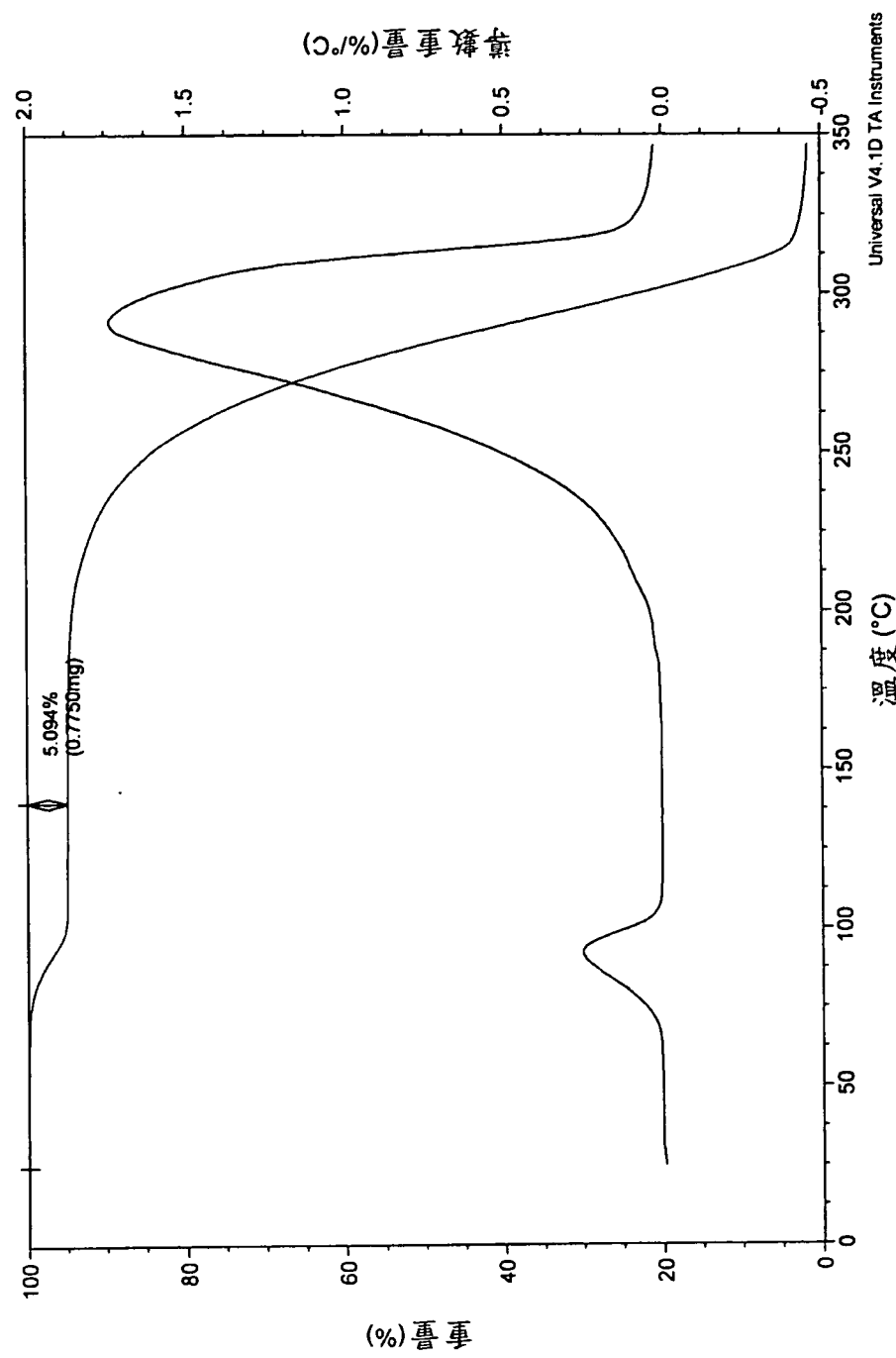


圖15

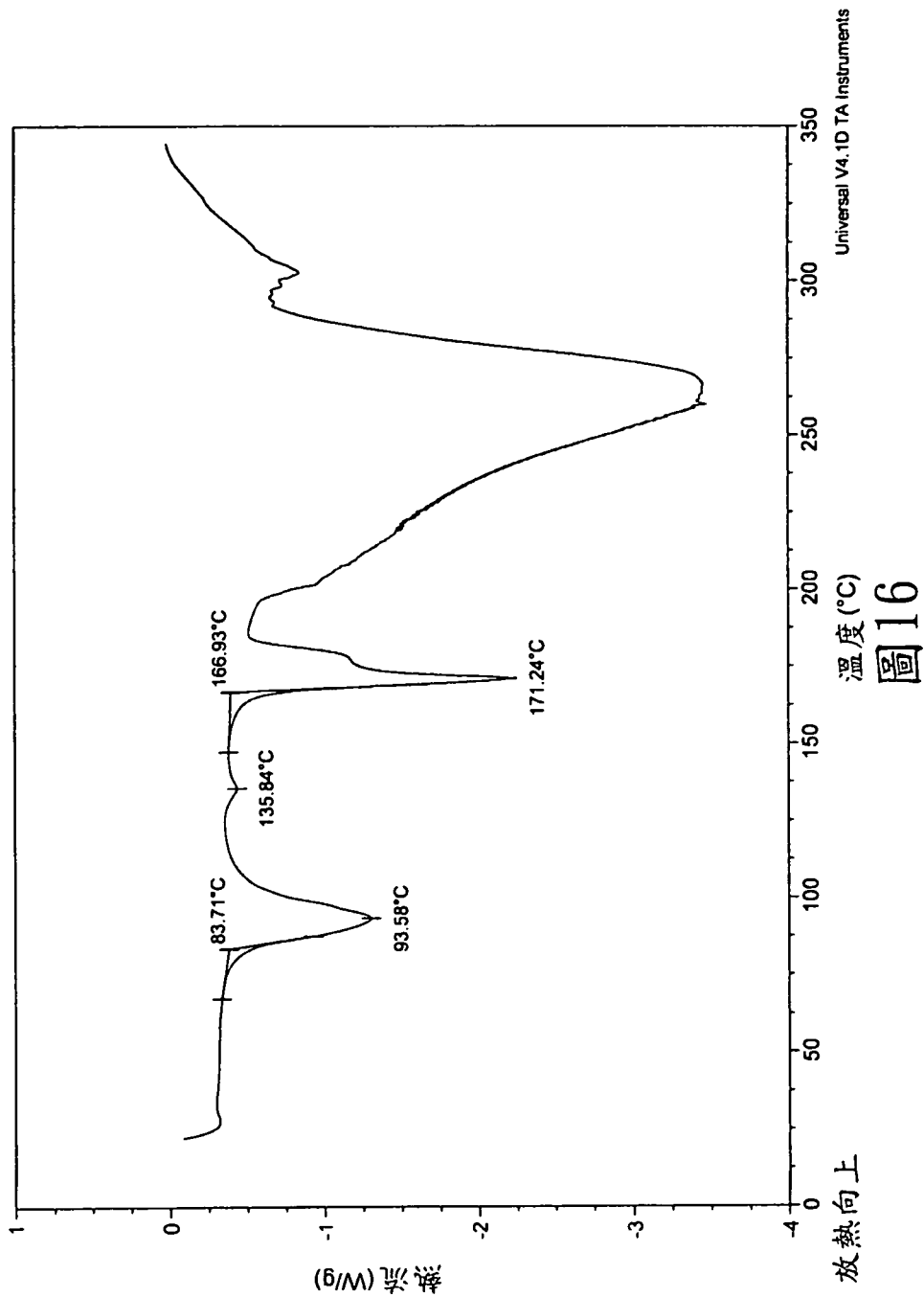


圖16

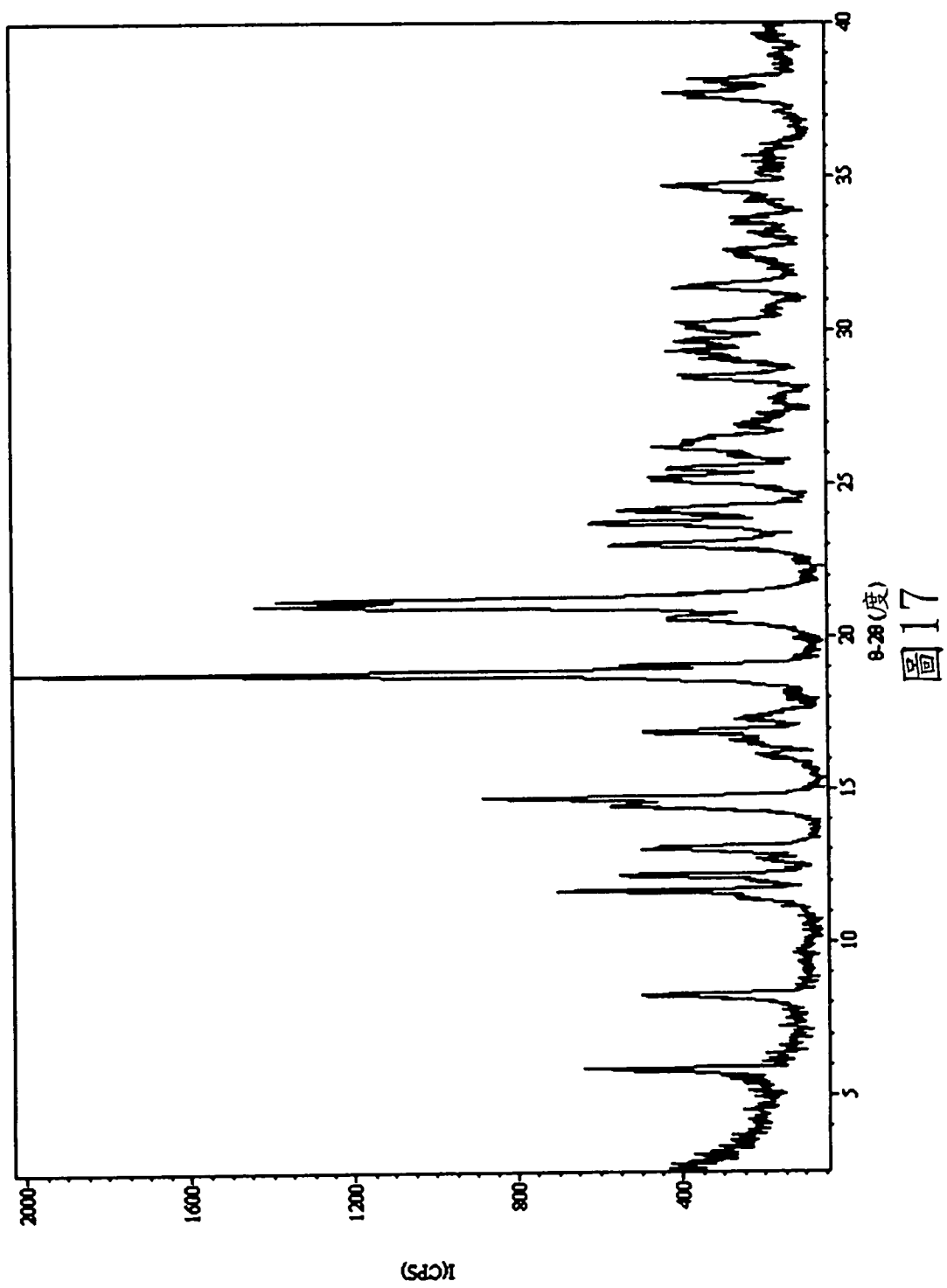


圖 17

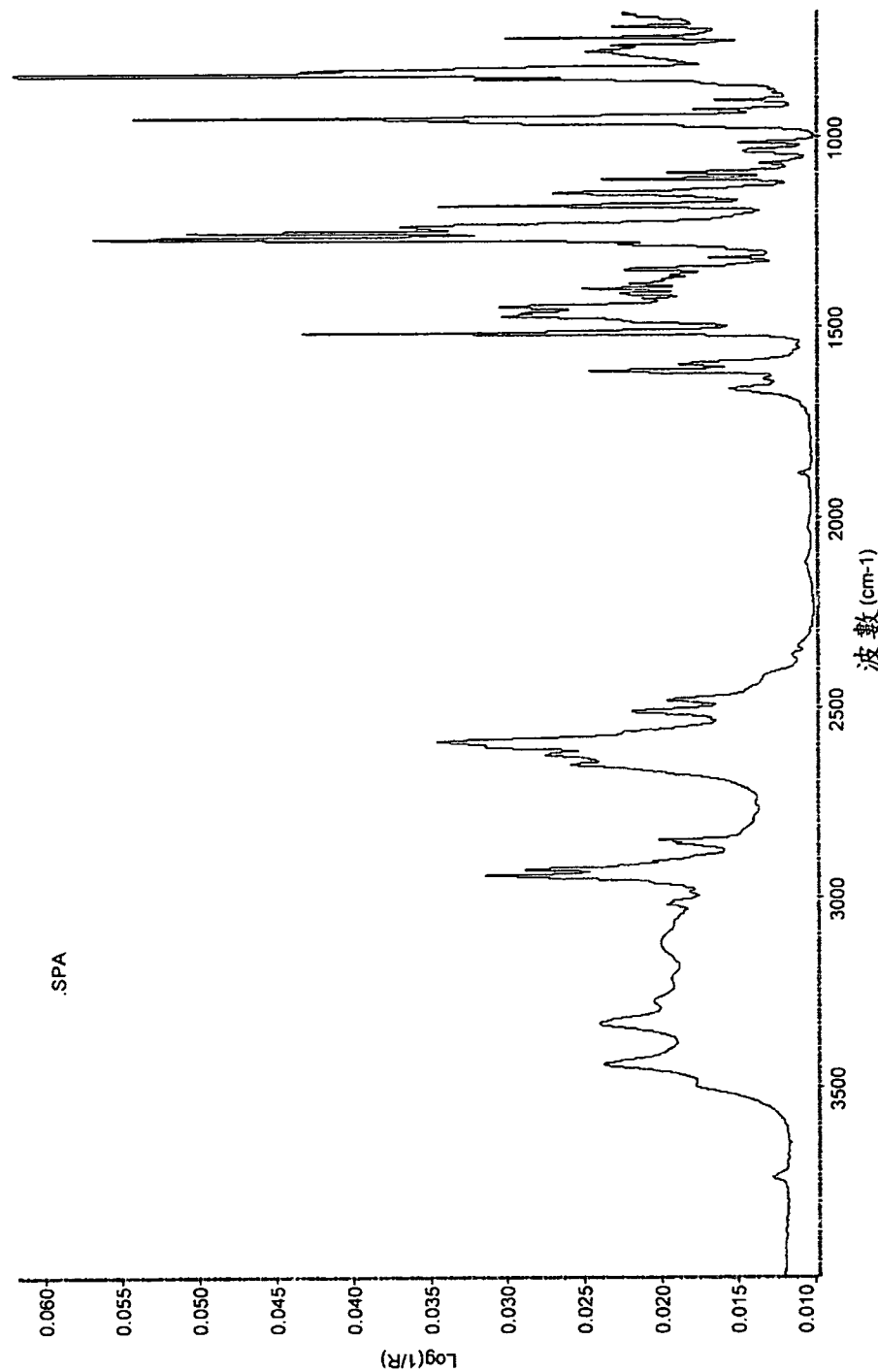


圖18

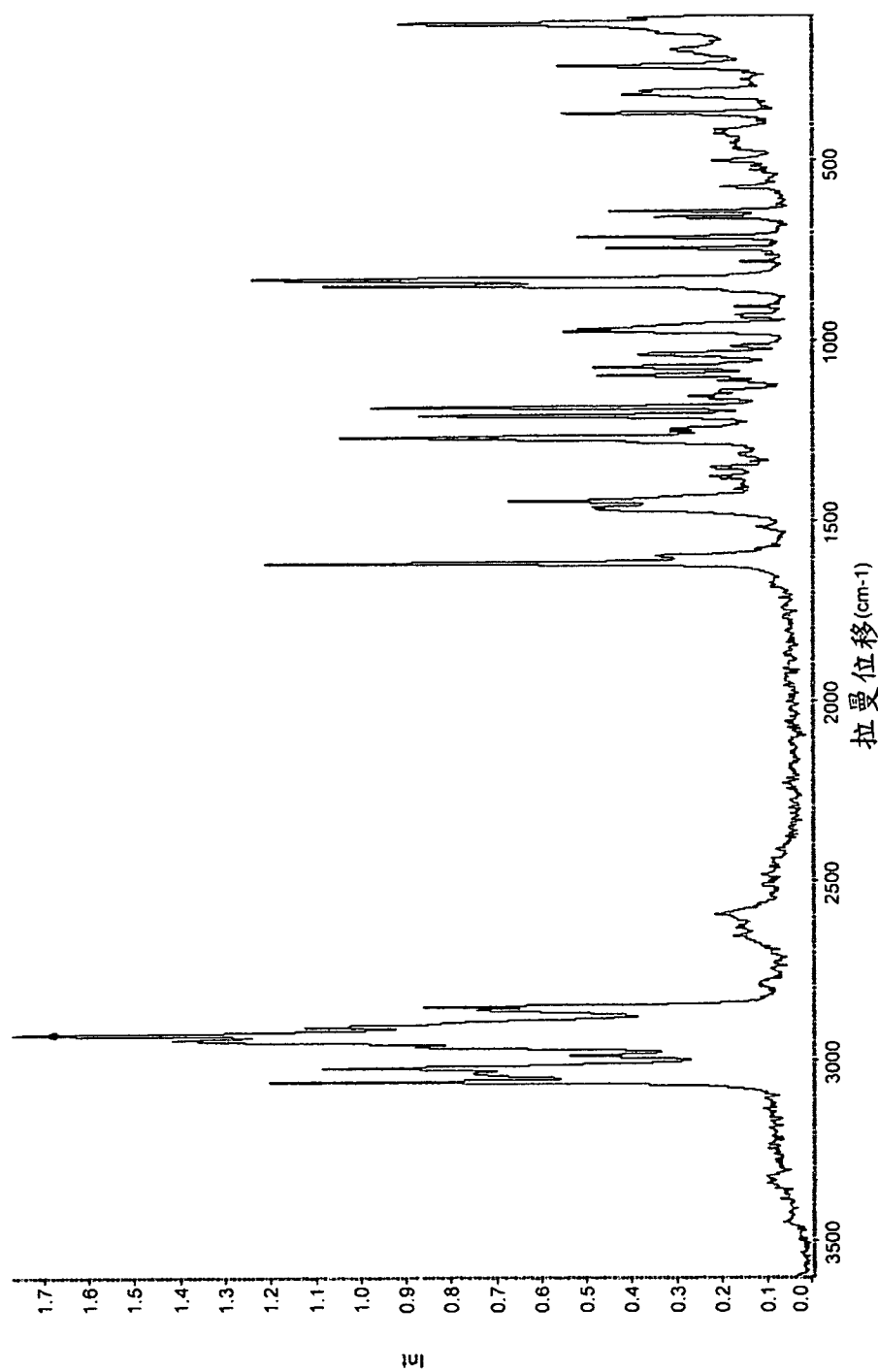


圖19

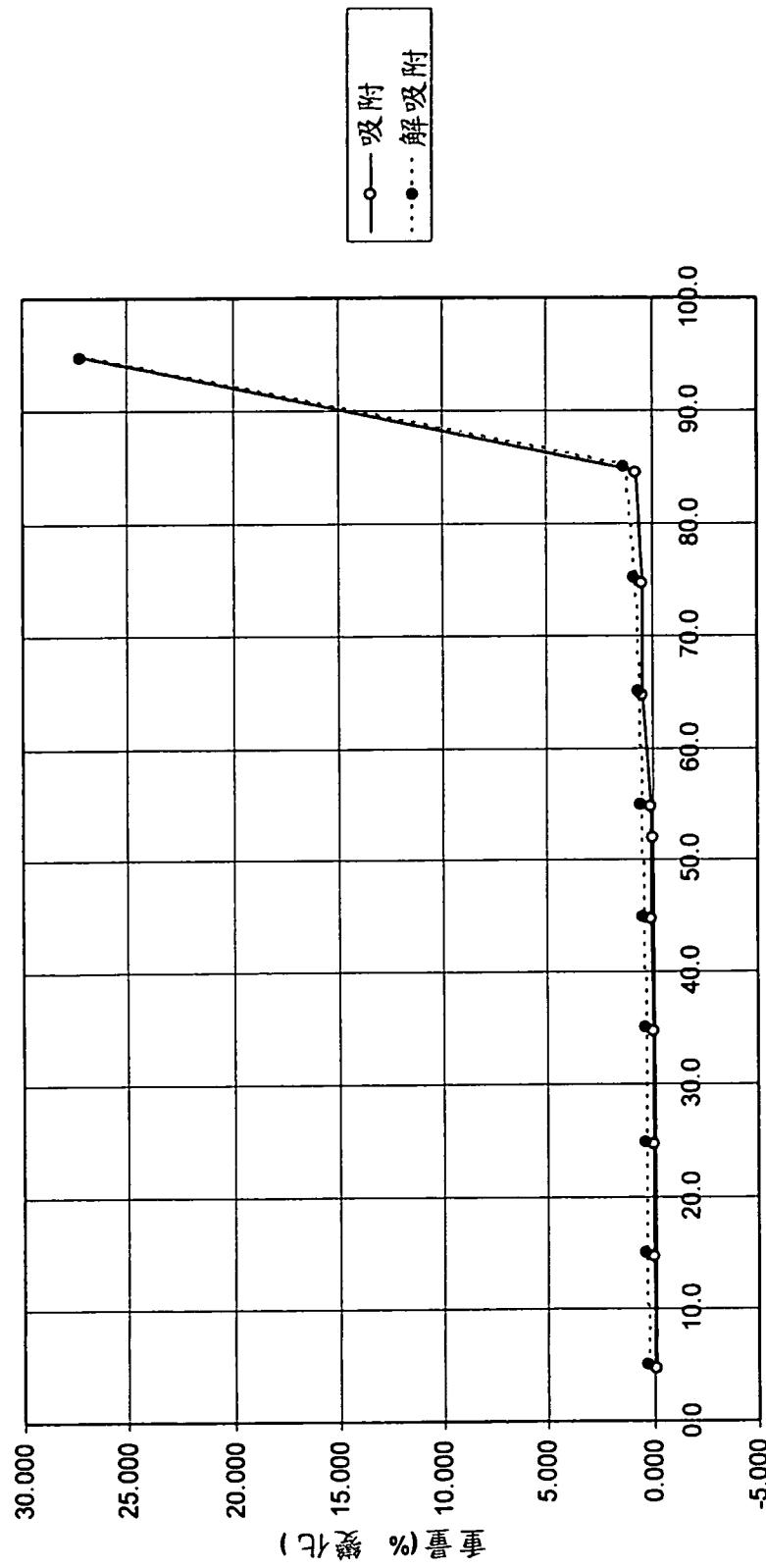


圖 20

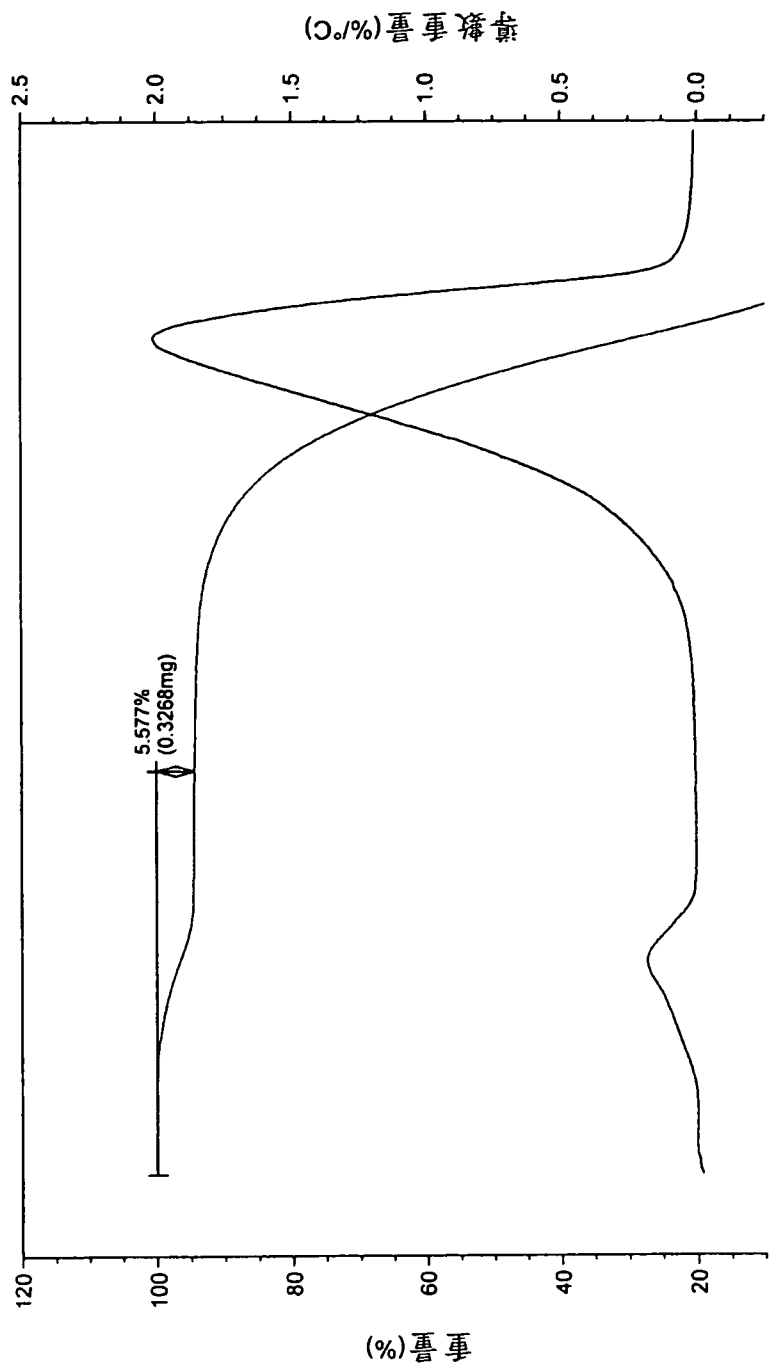


圖21

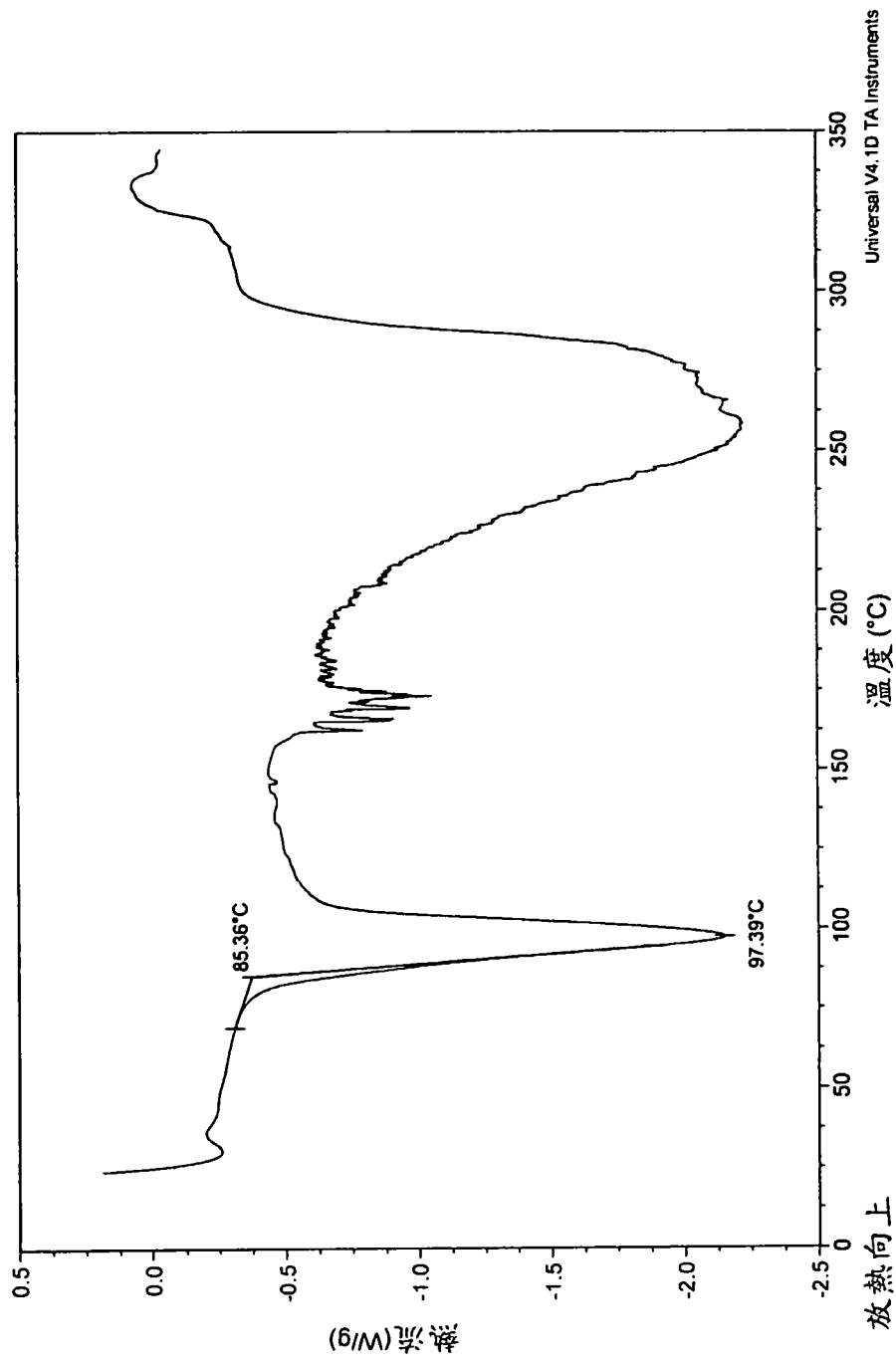


圖 22

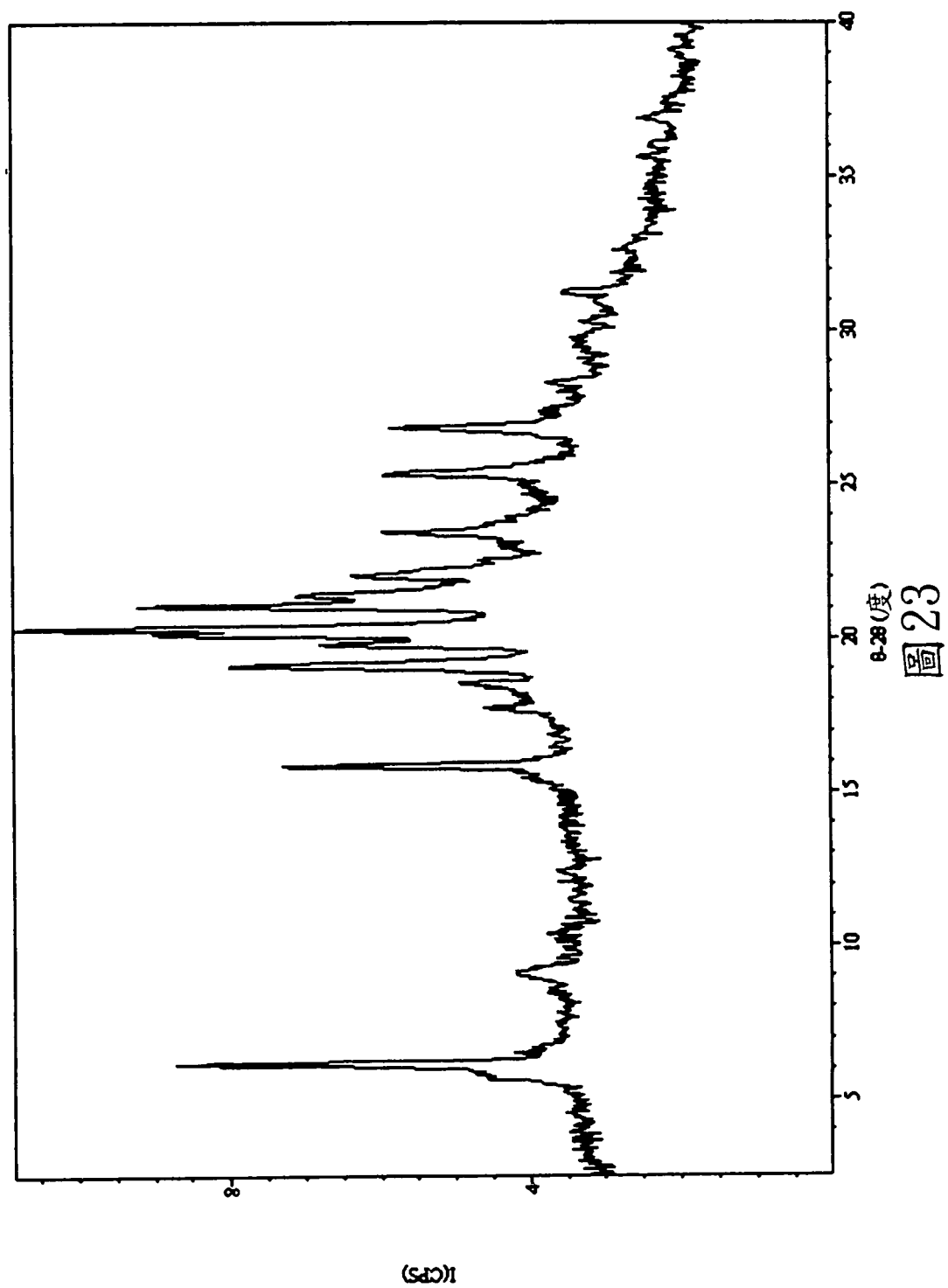


圖23

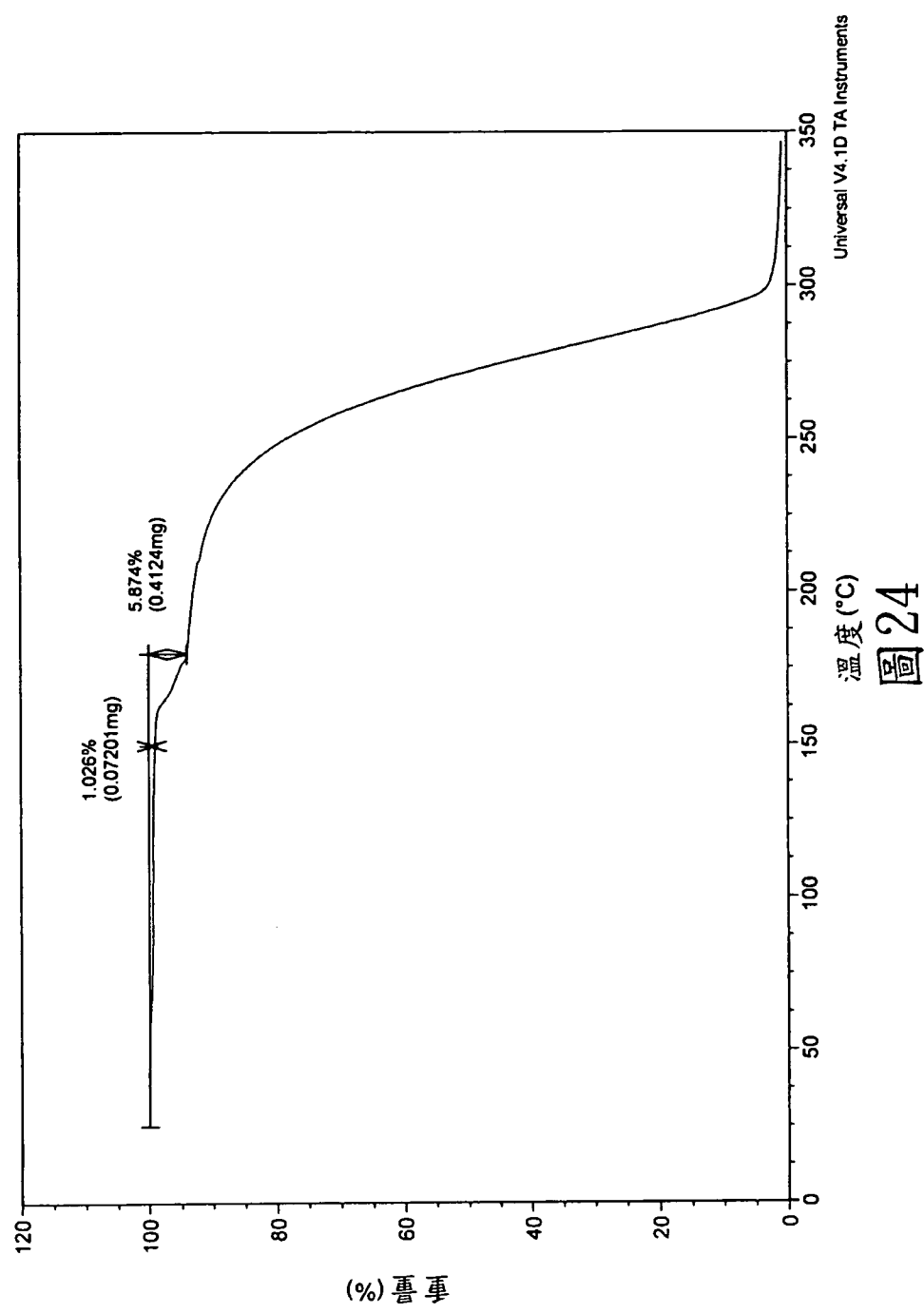


圖24

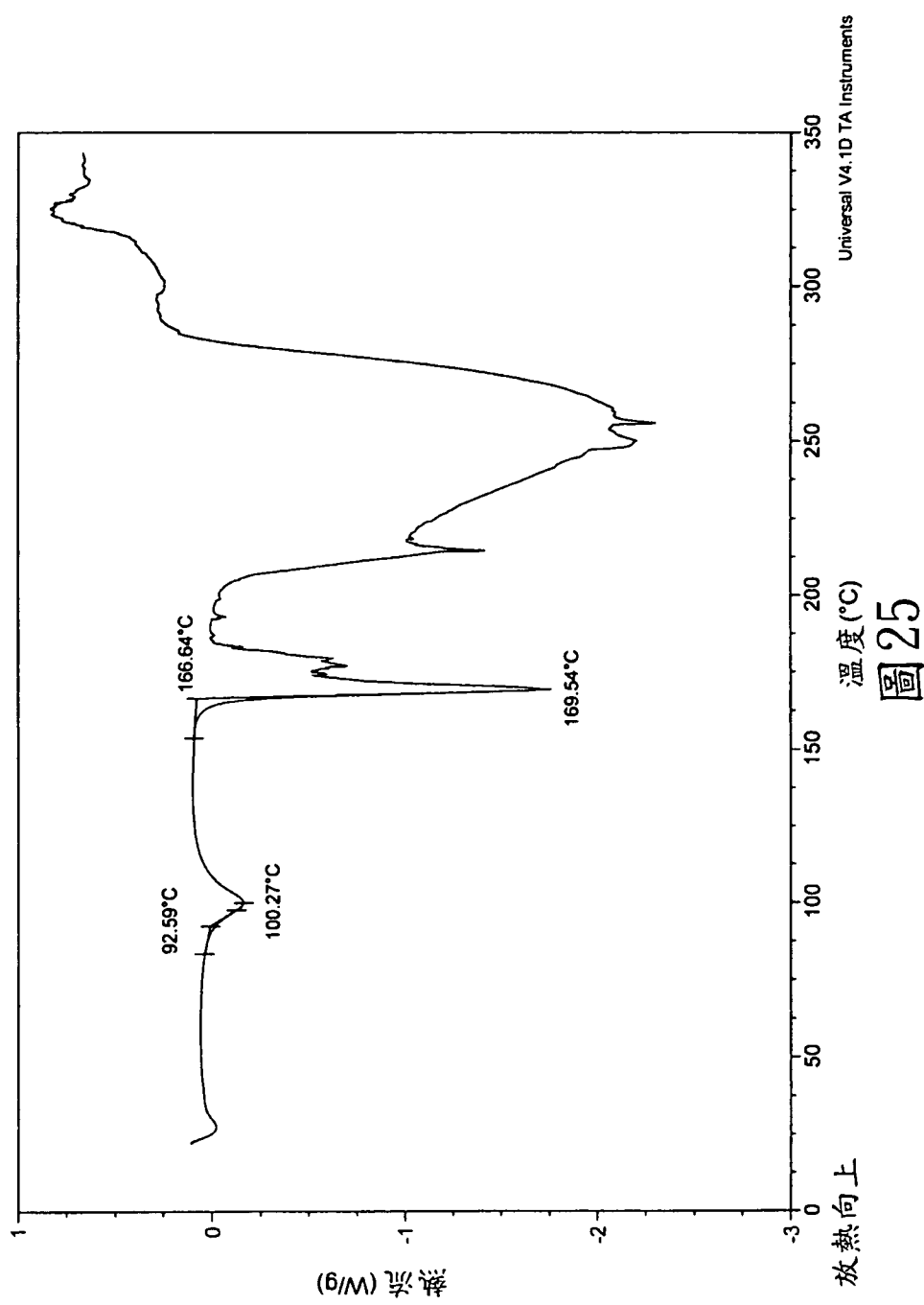


圖25

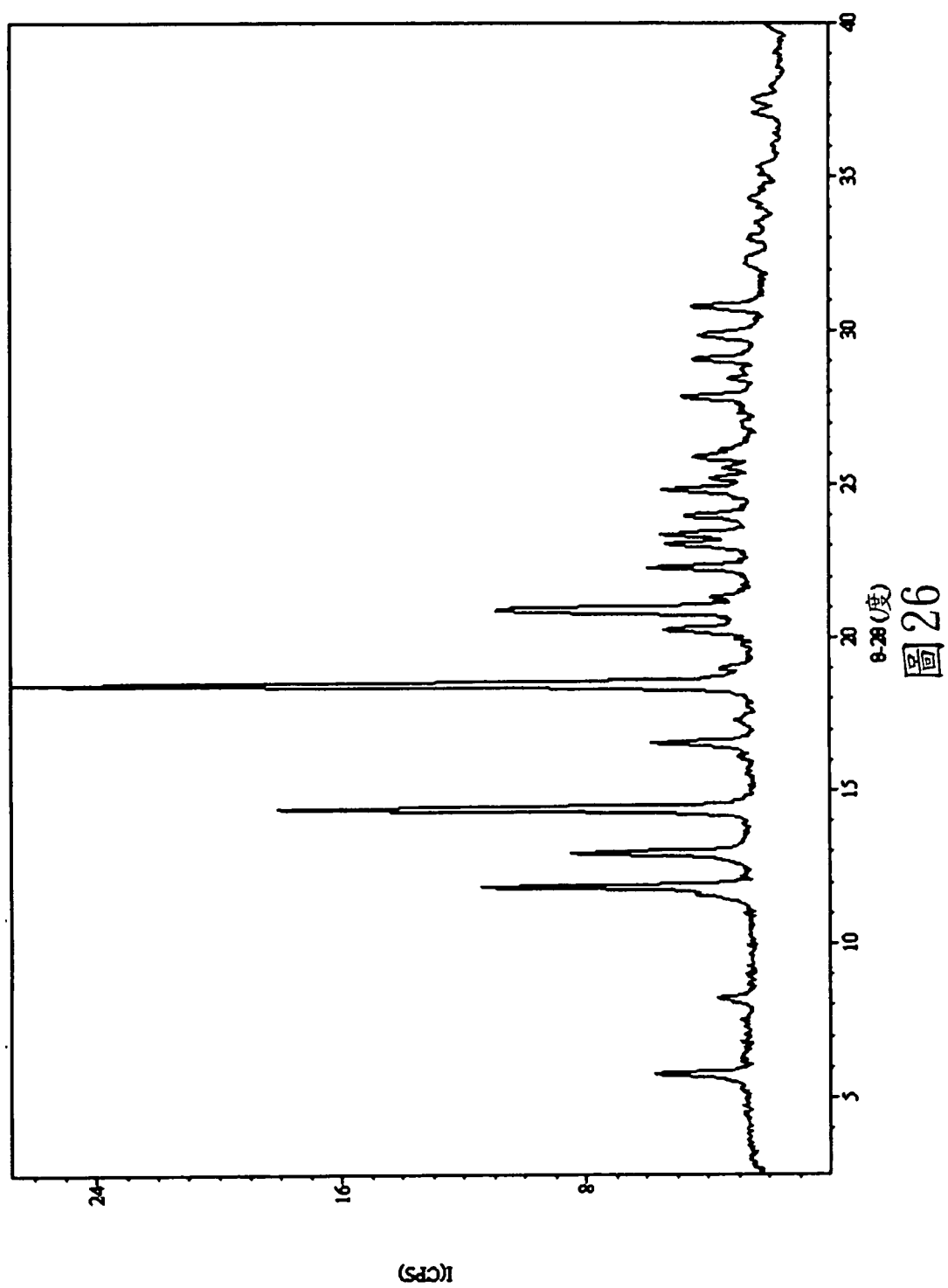


圖26

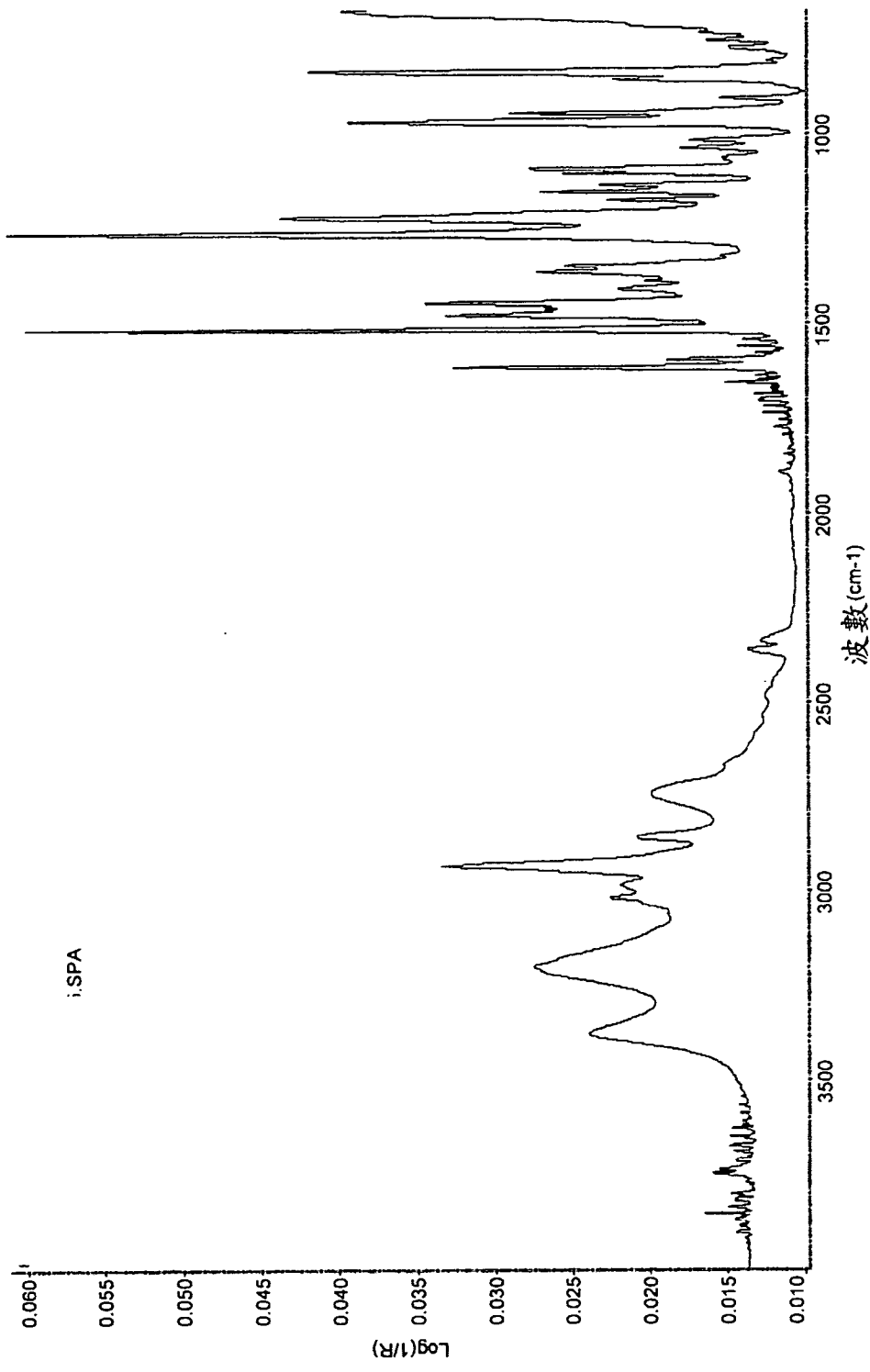


圖 27

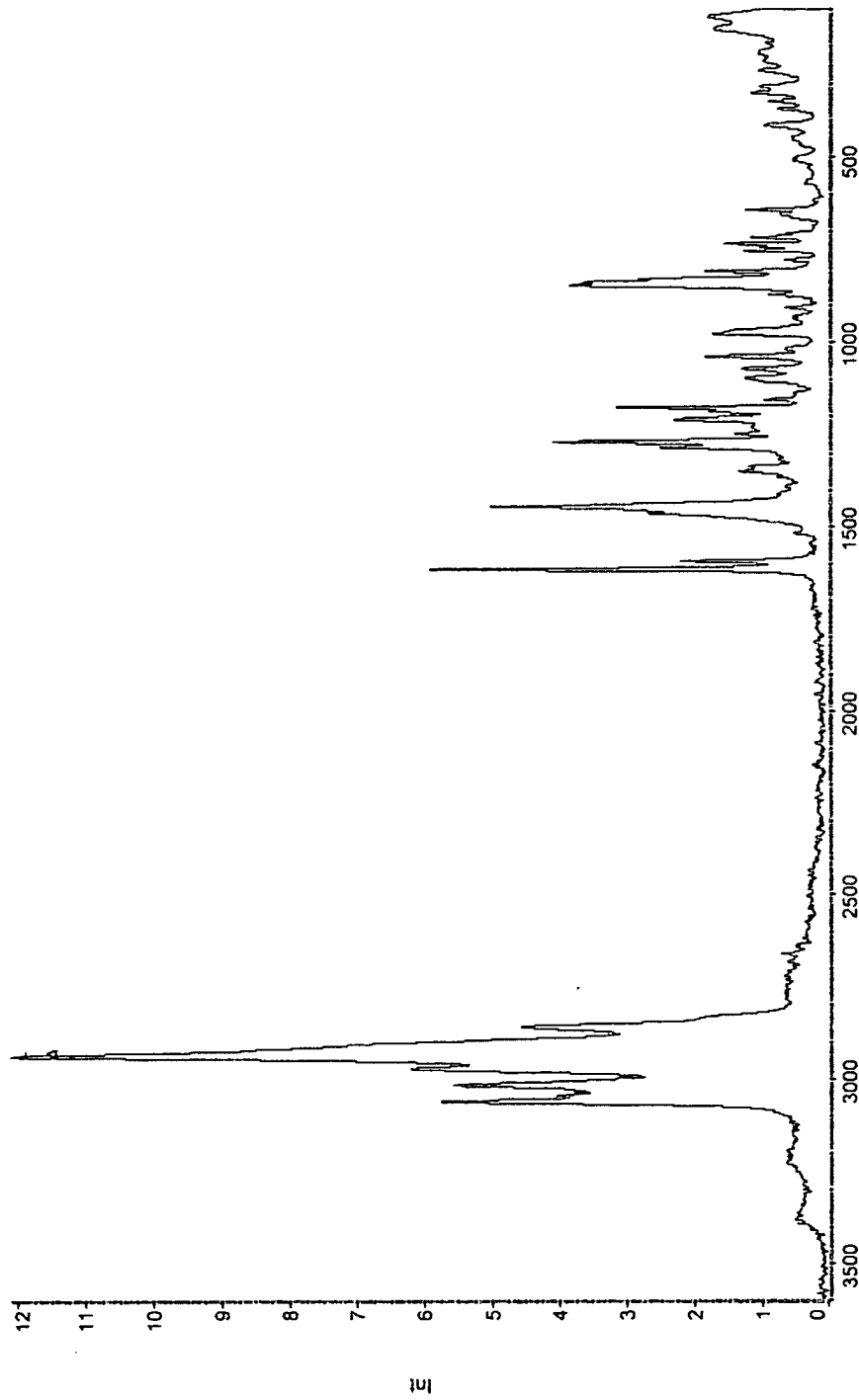


圖28

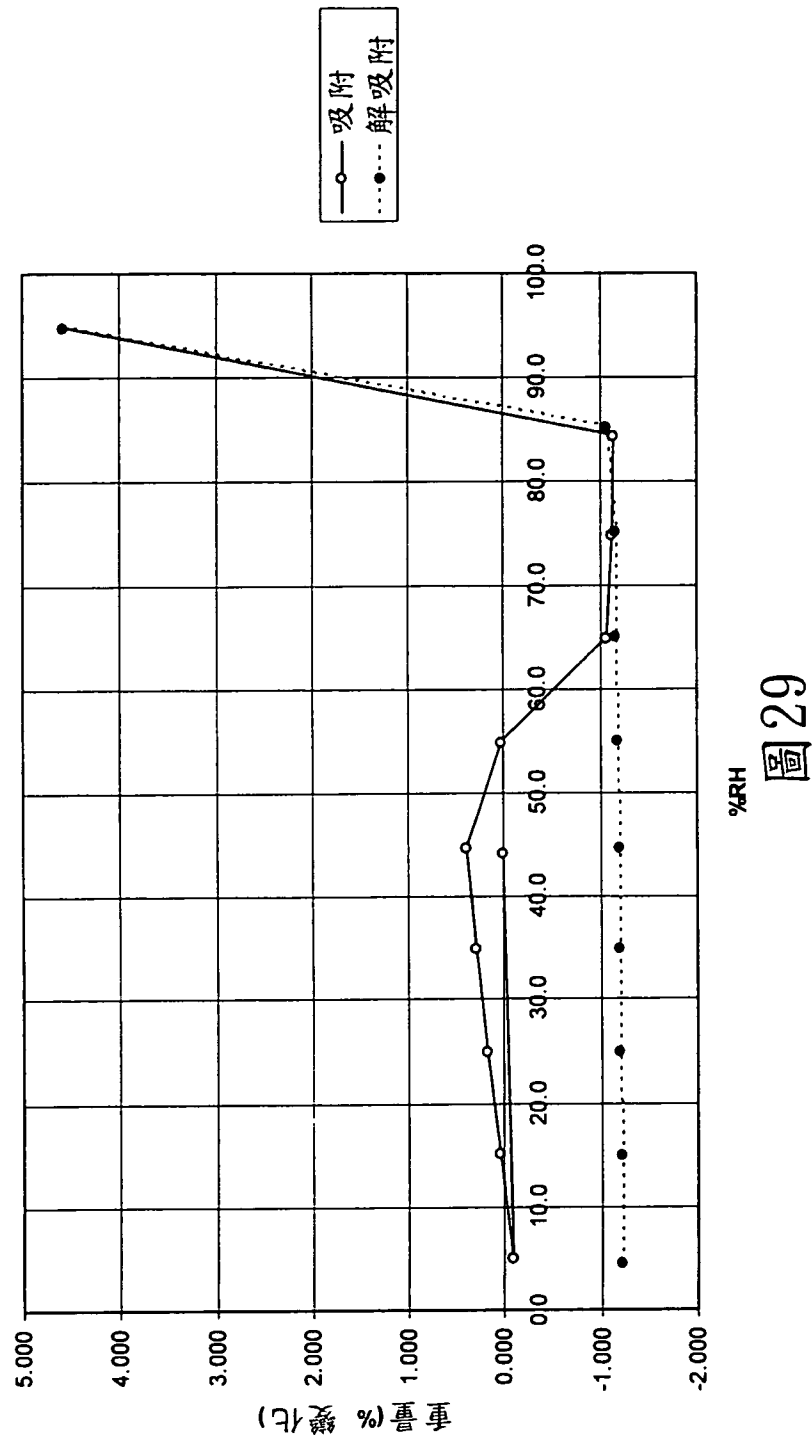


圖 29

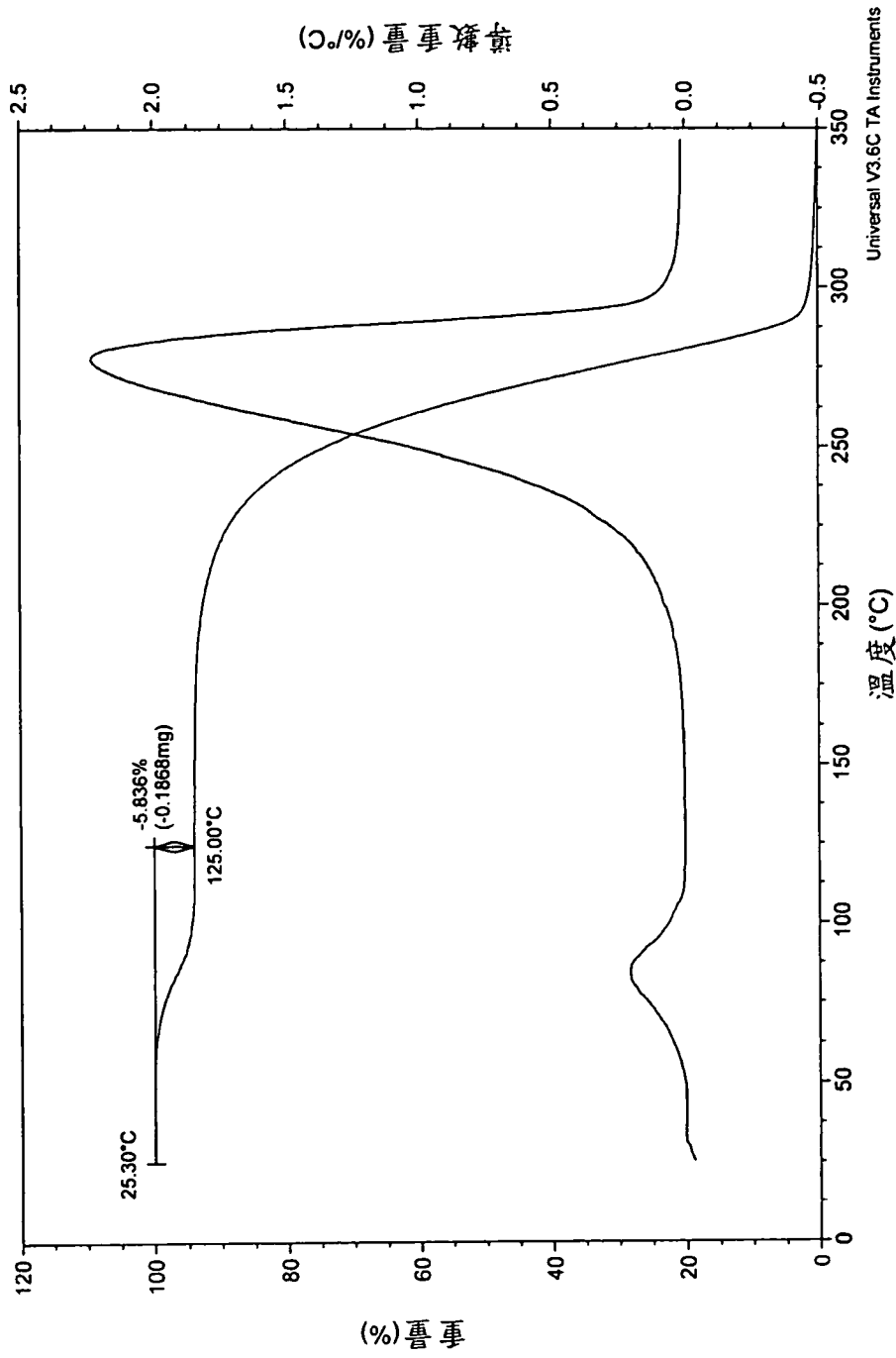


圖30

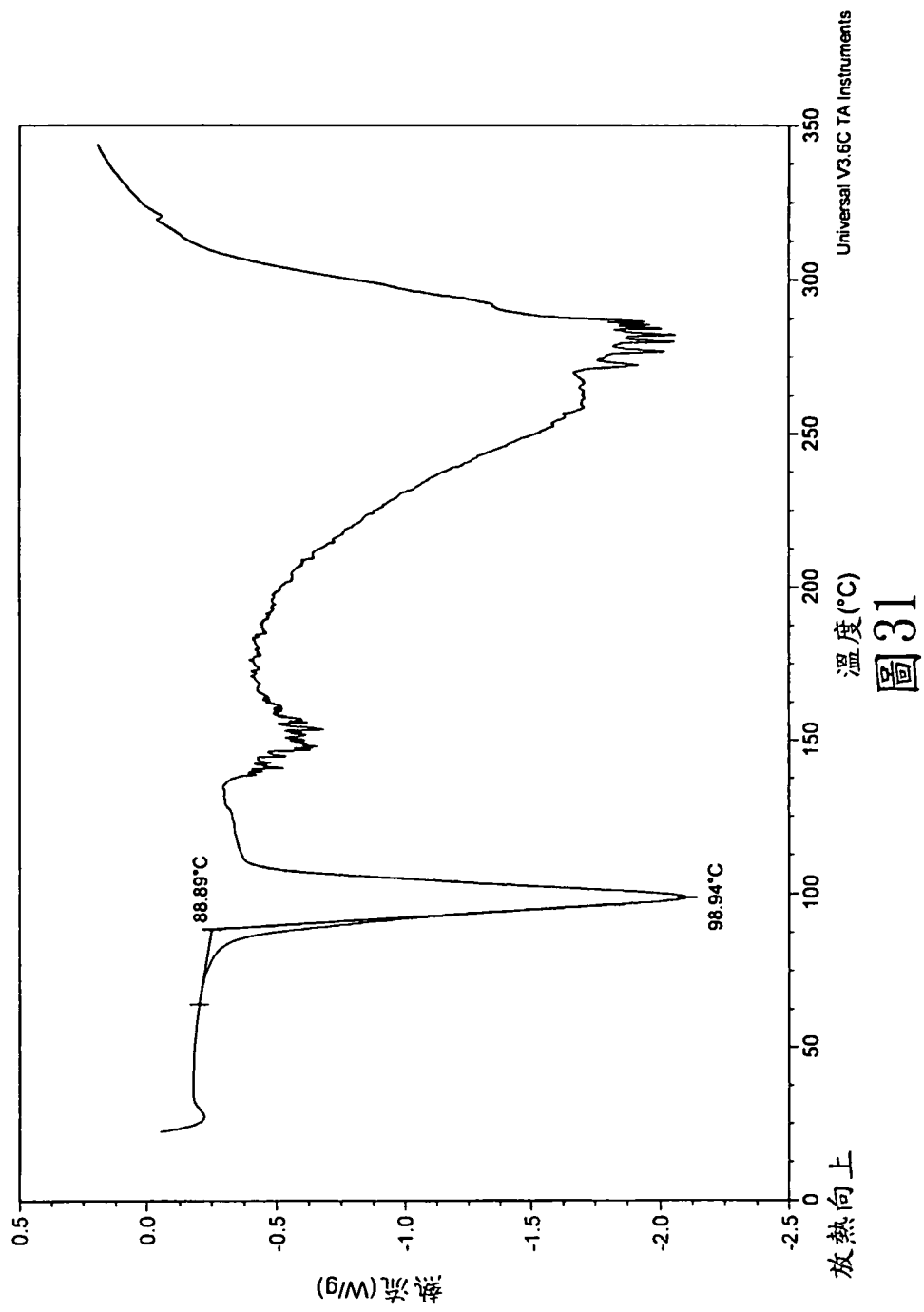


圖31

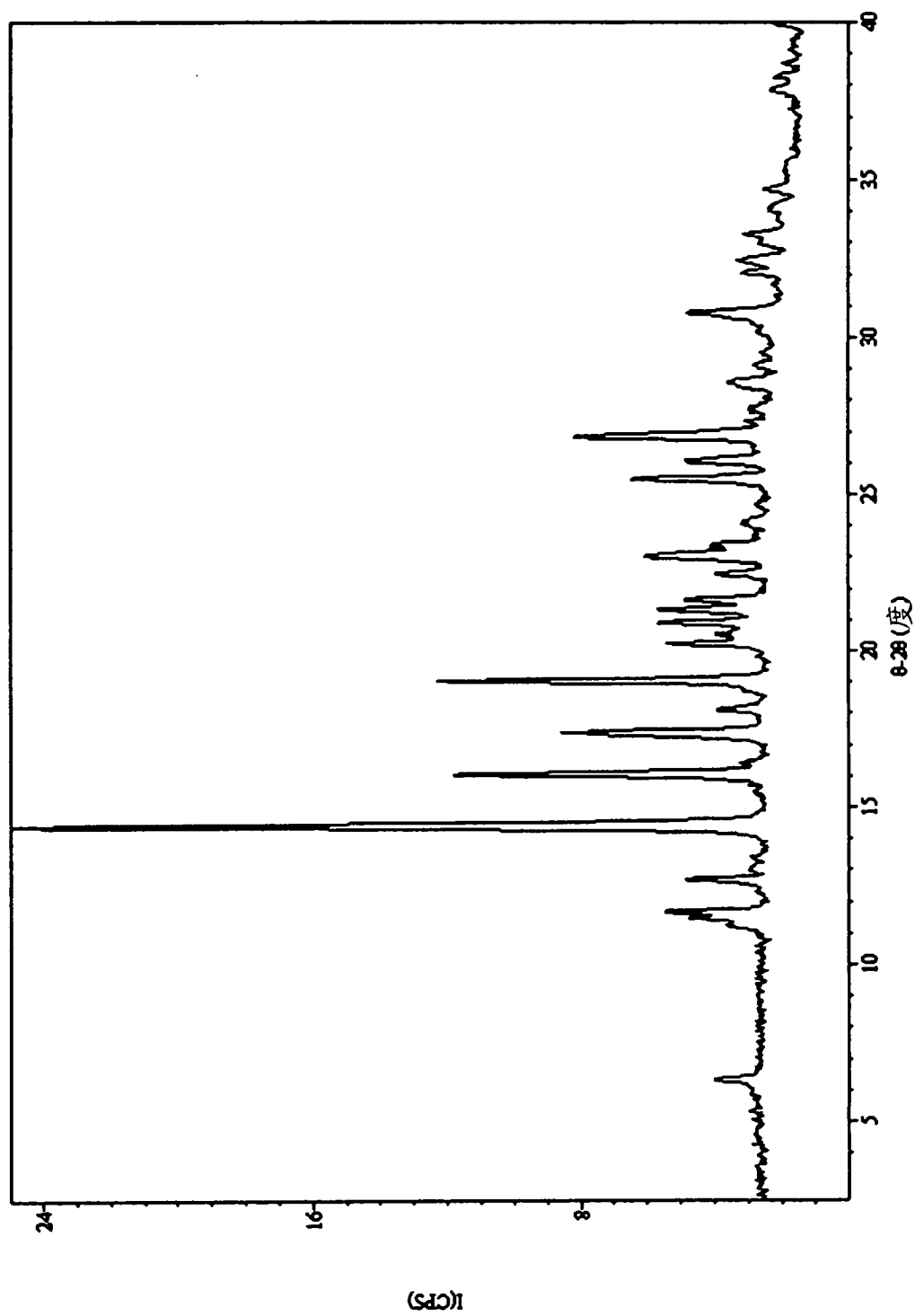


圖32

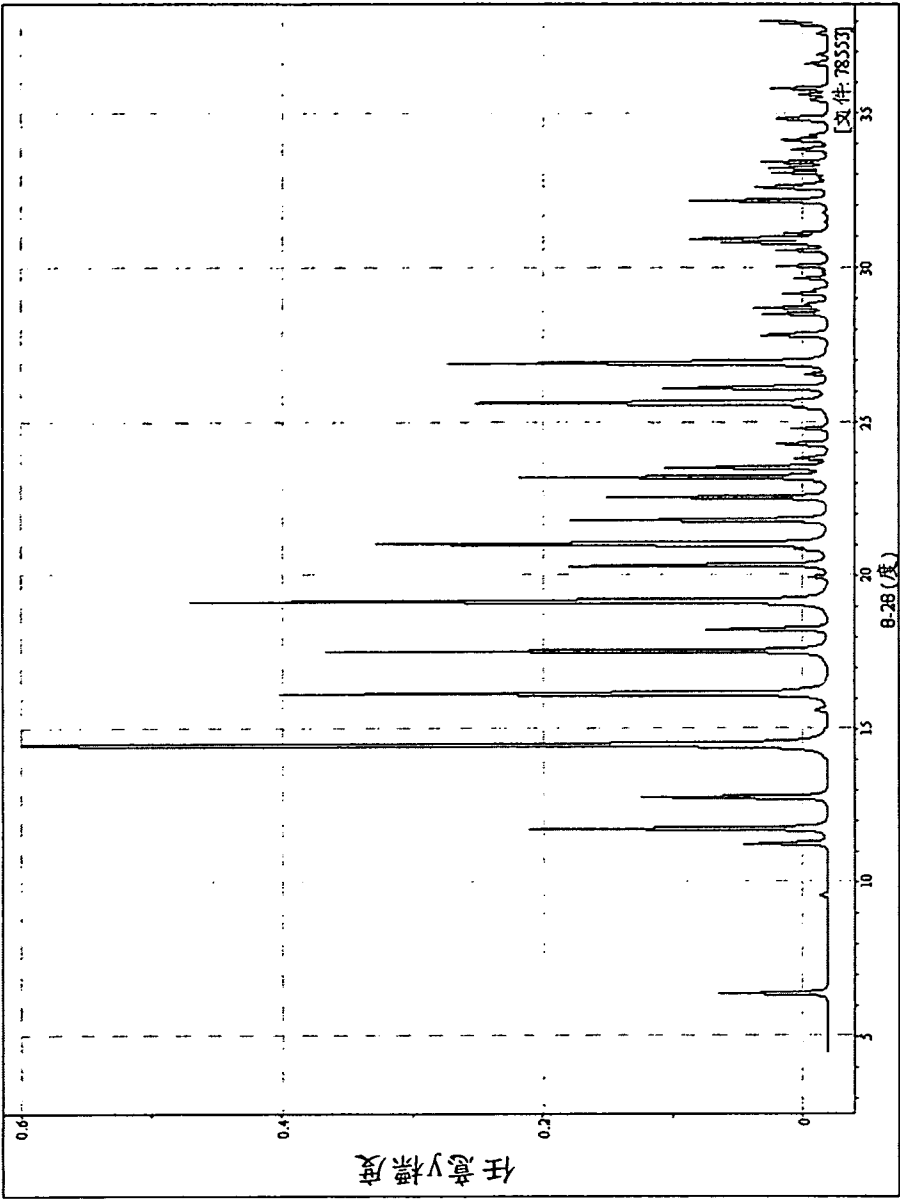


圖 33

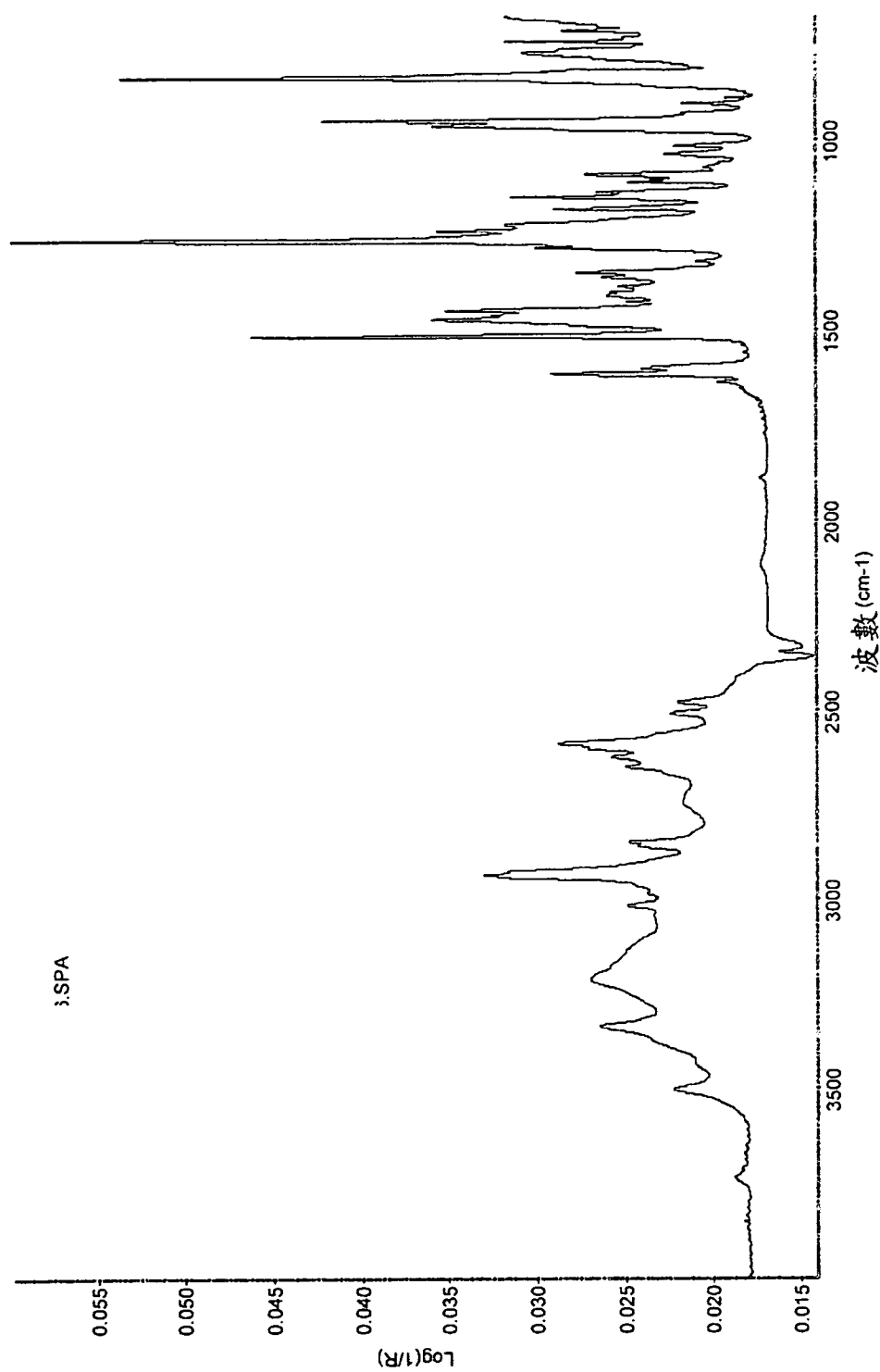


圖 34

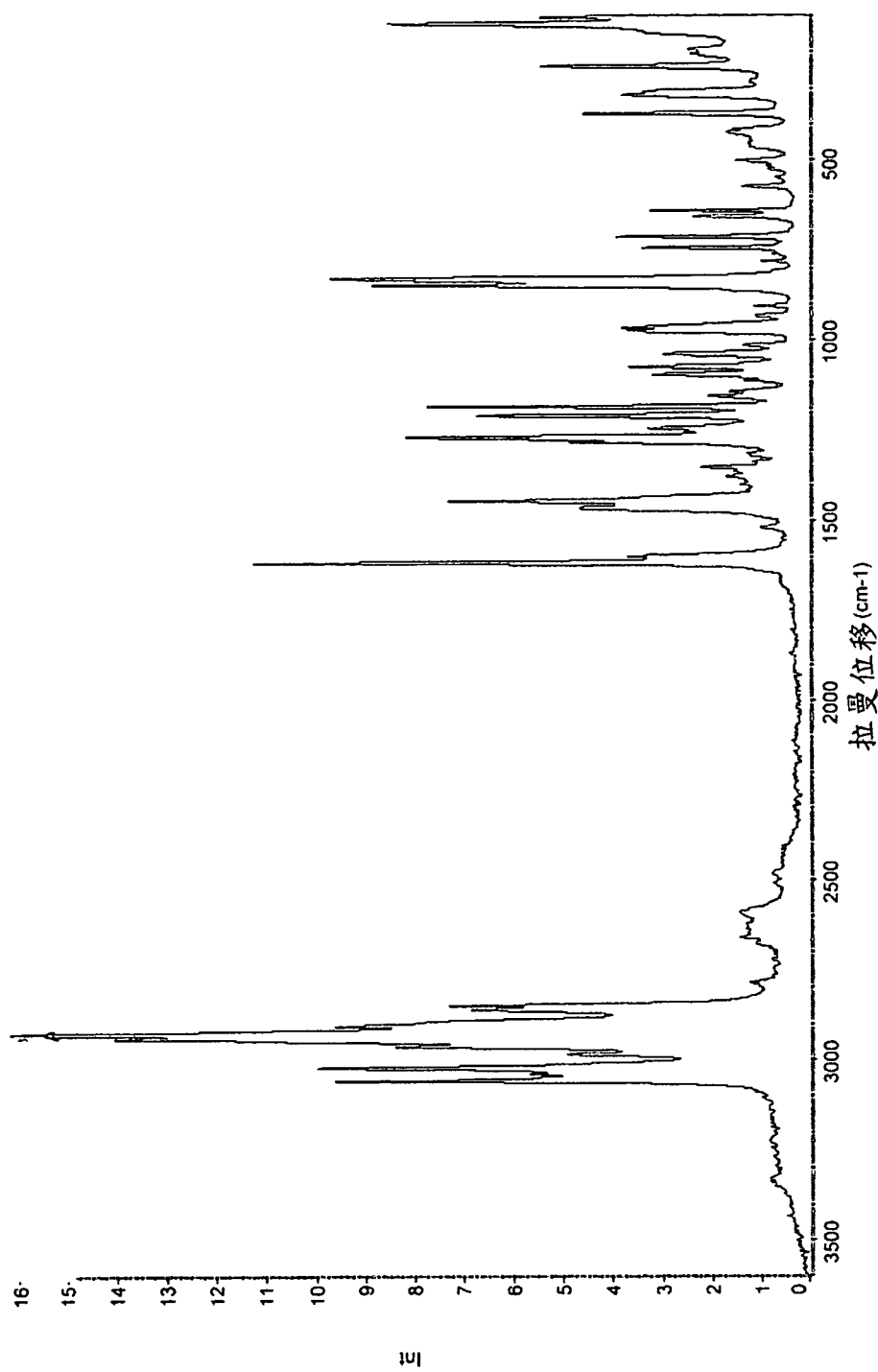


圖35

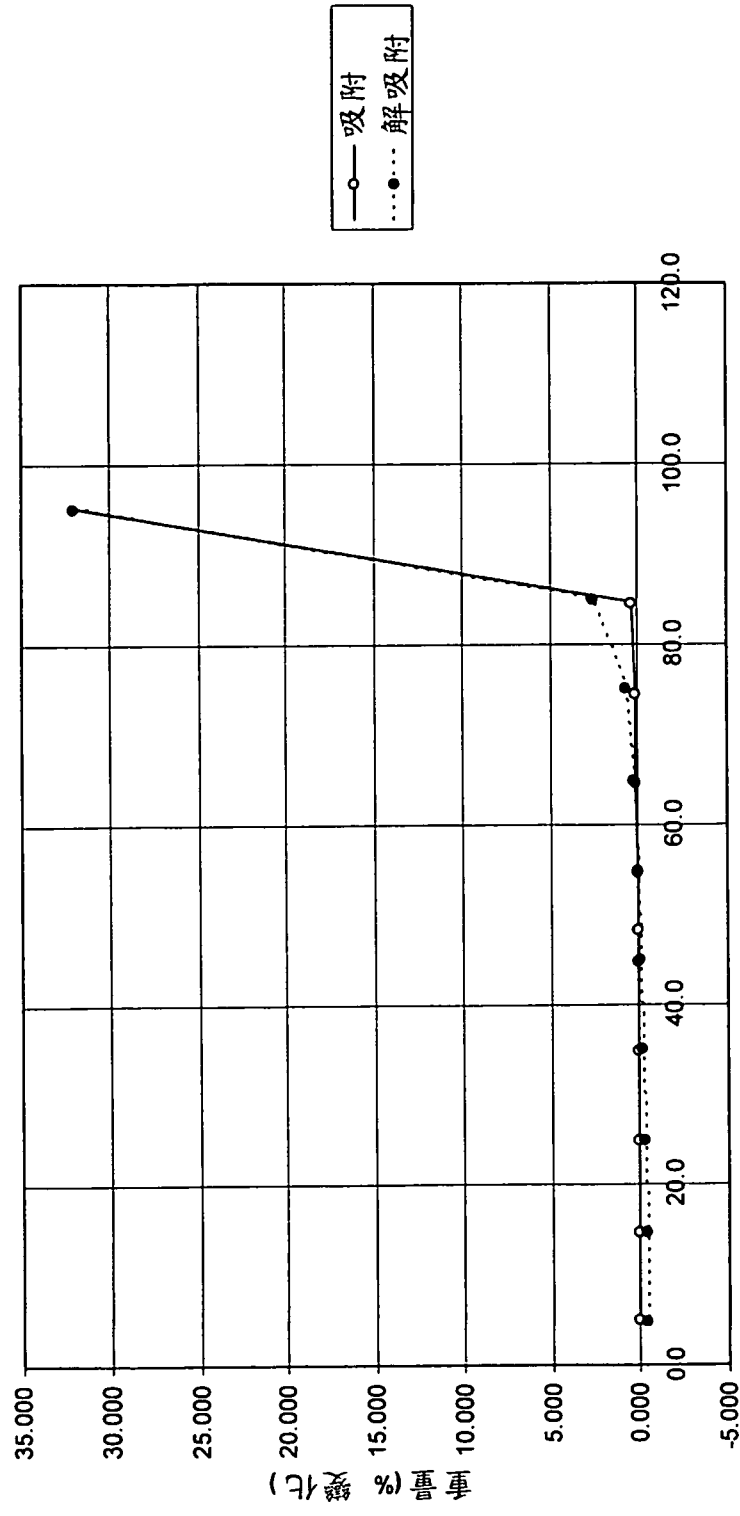
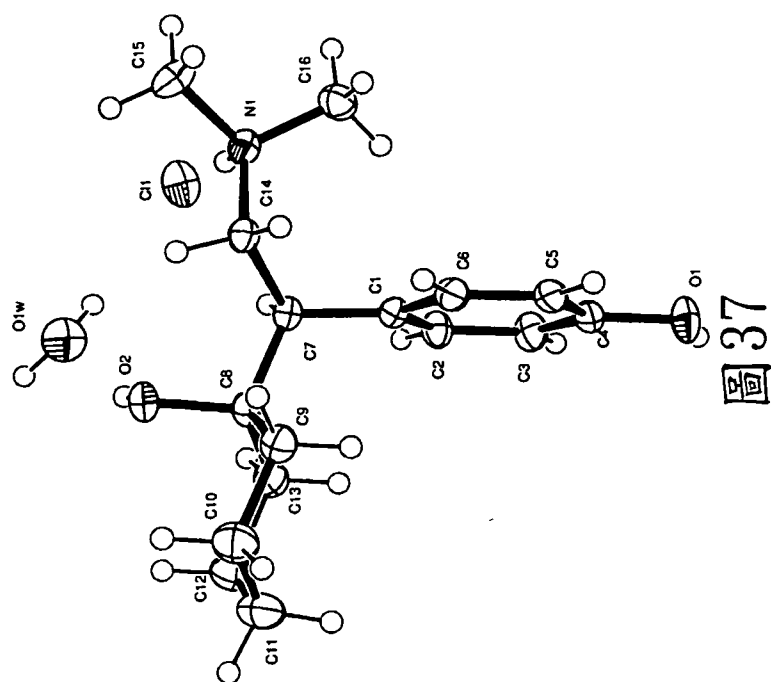
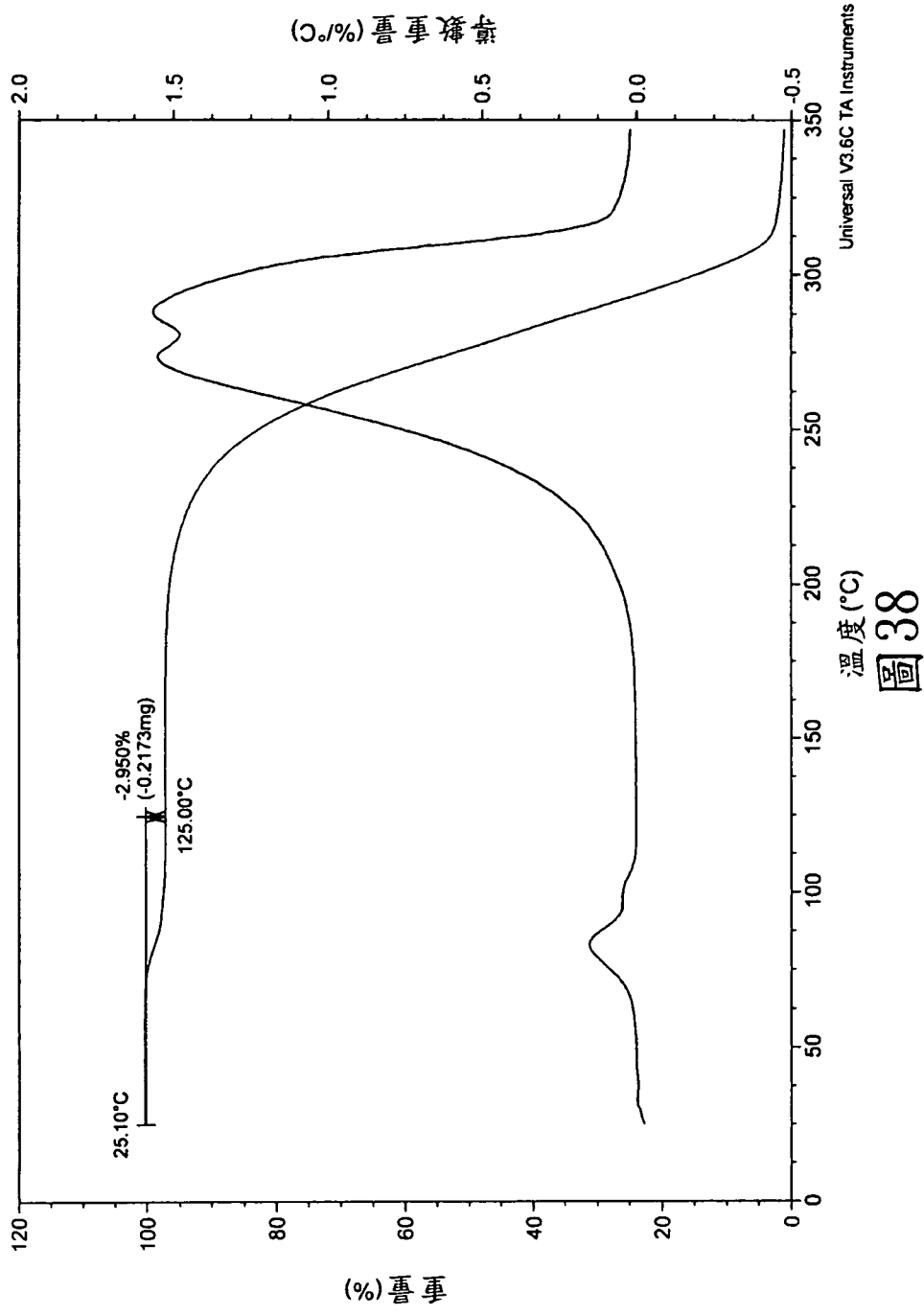


圖36





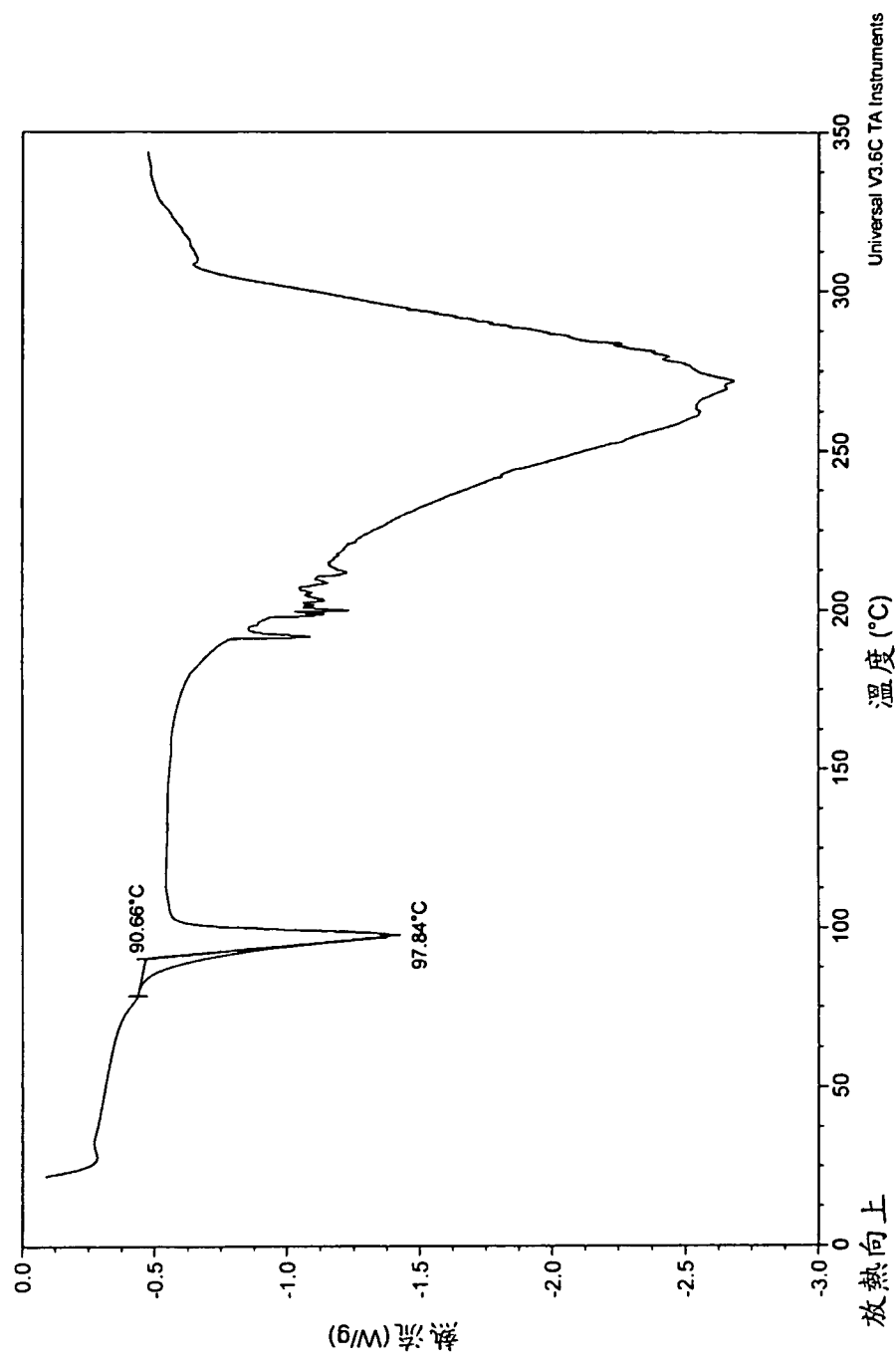
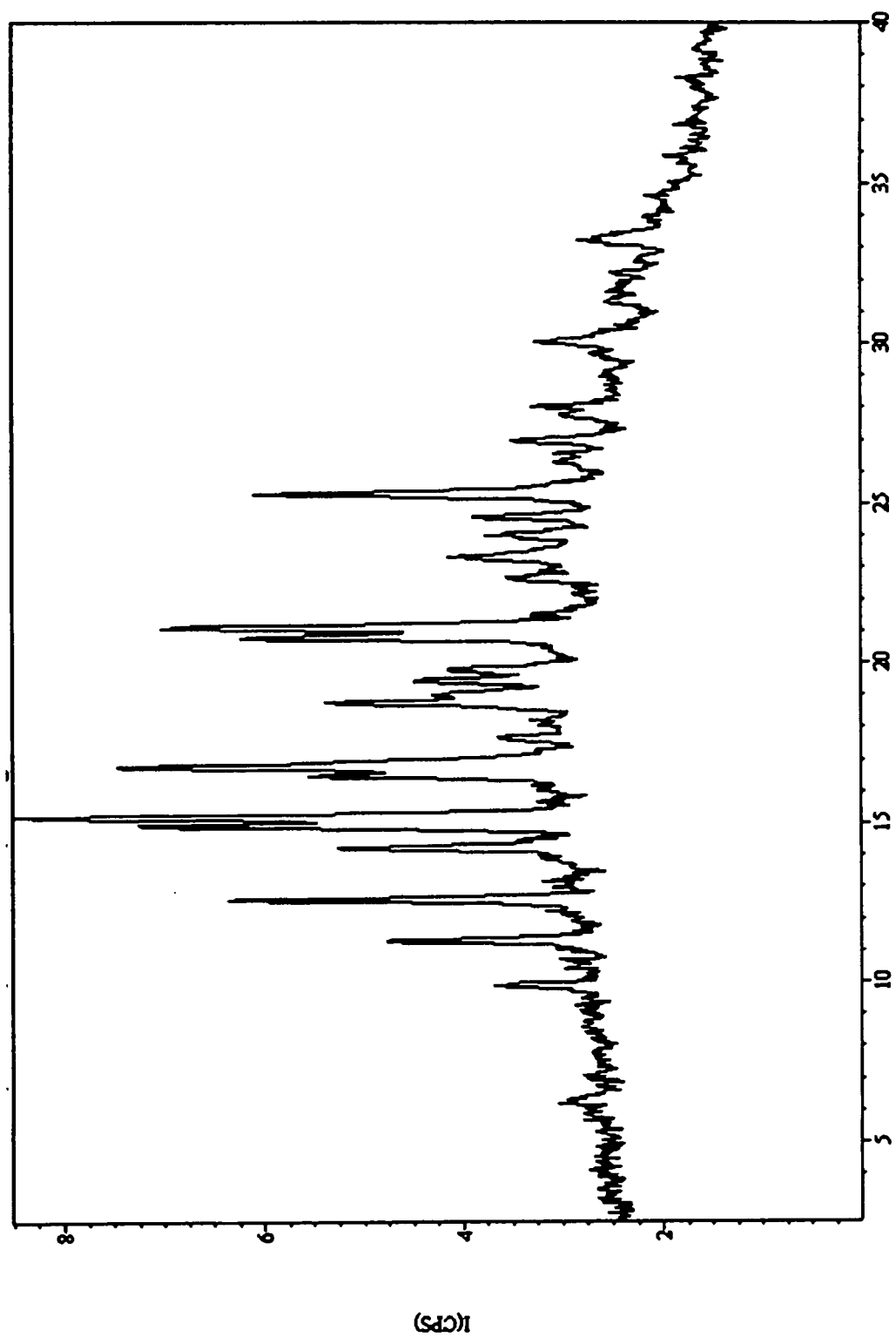


圖39



6-28 (度)

圖 40

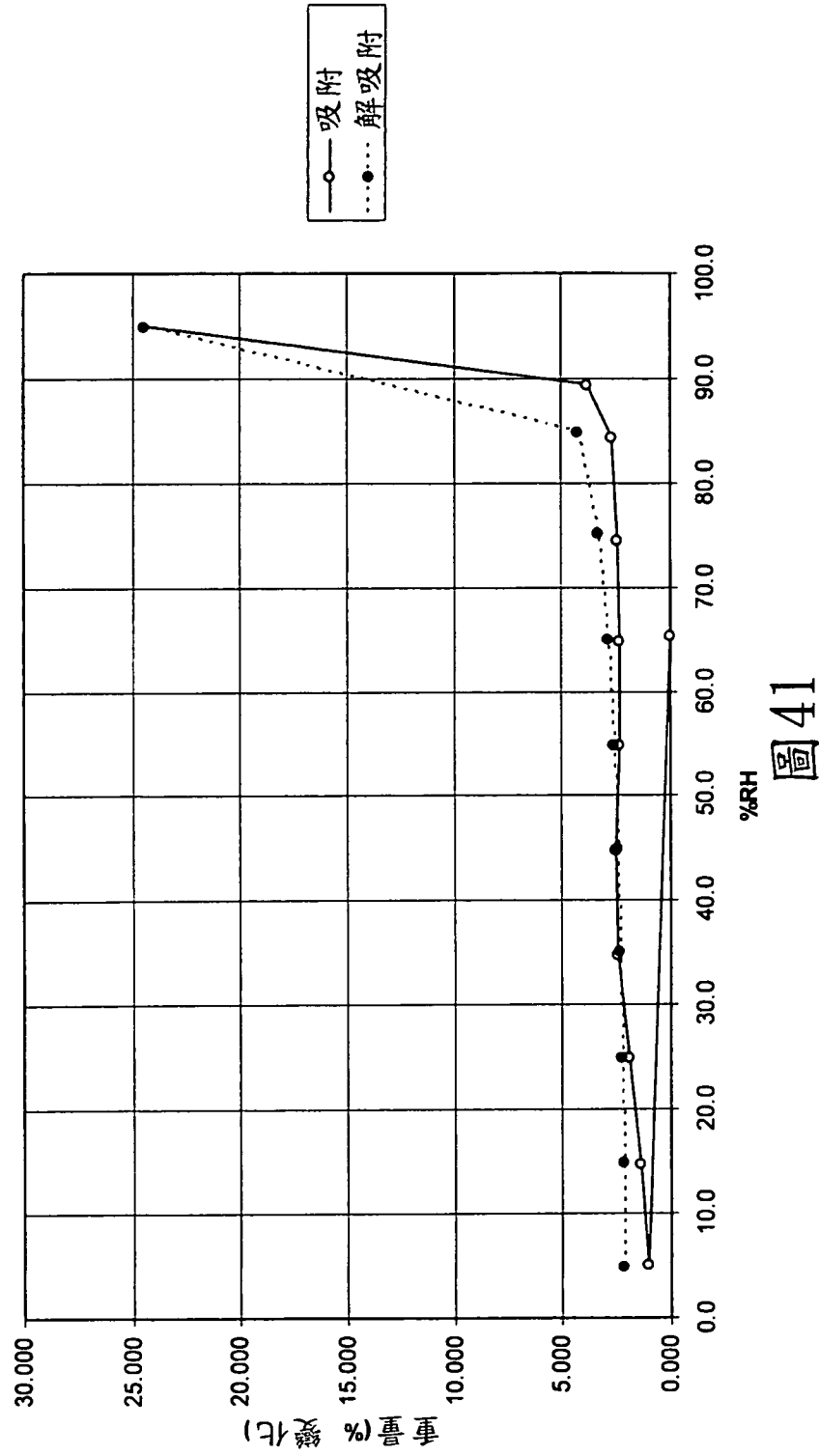
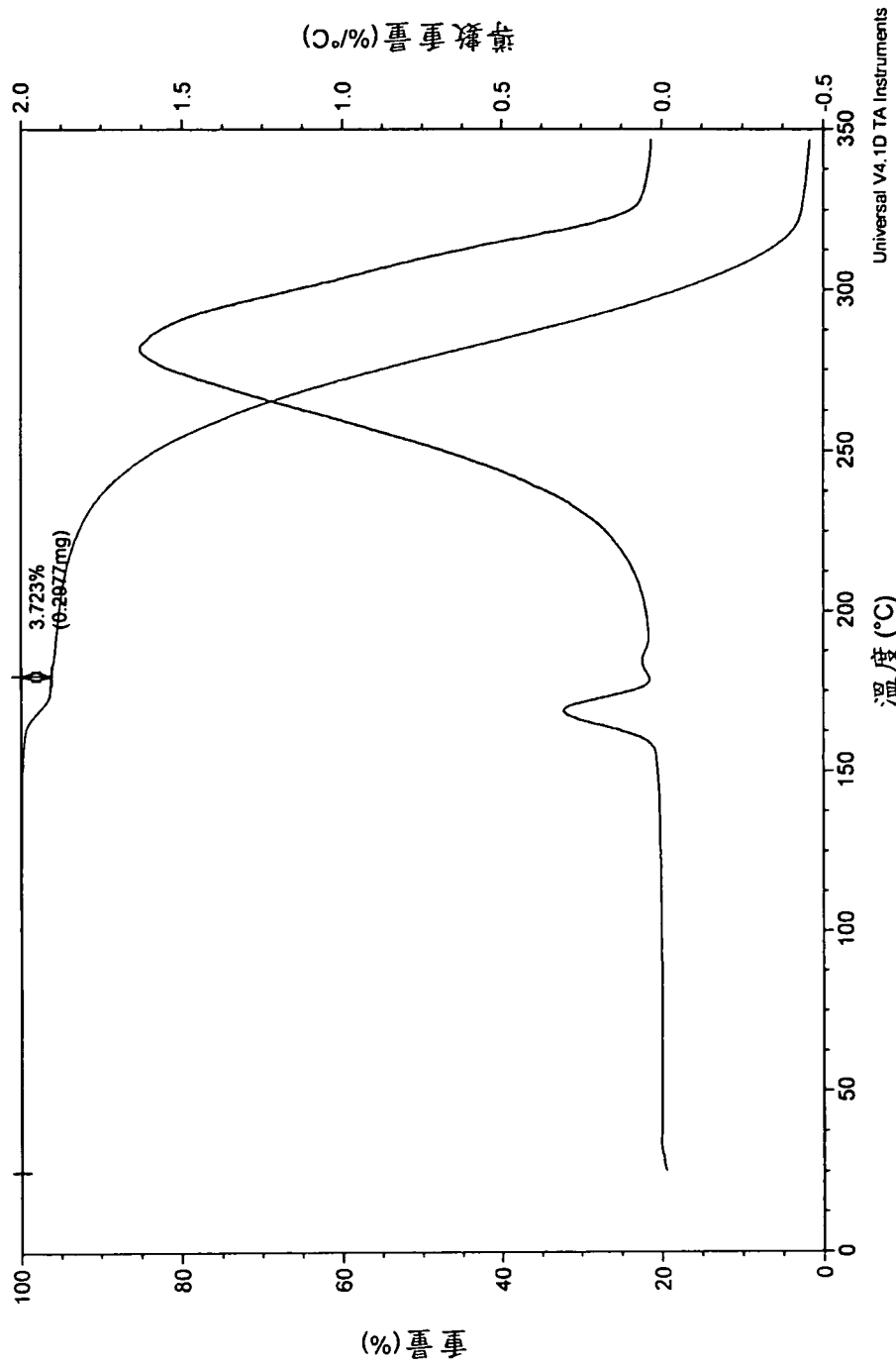


圖41



Universal V4.1D TA Instruments

圖42

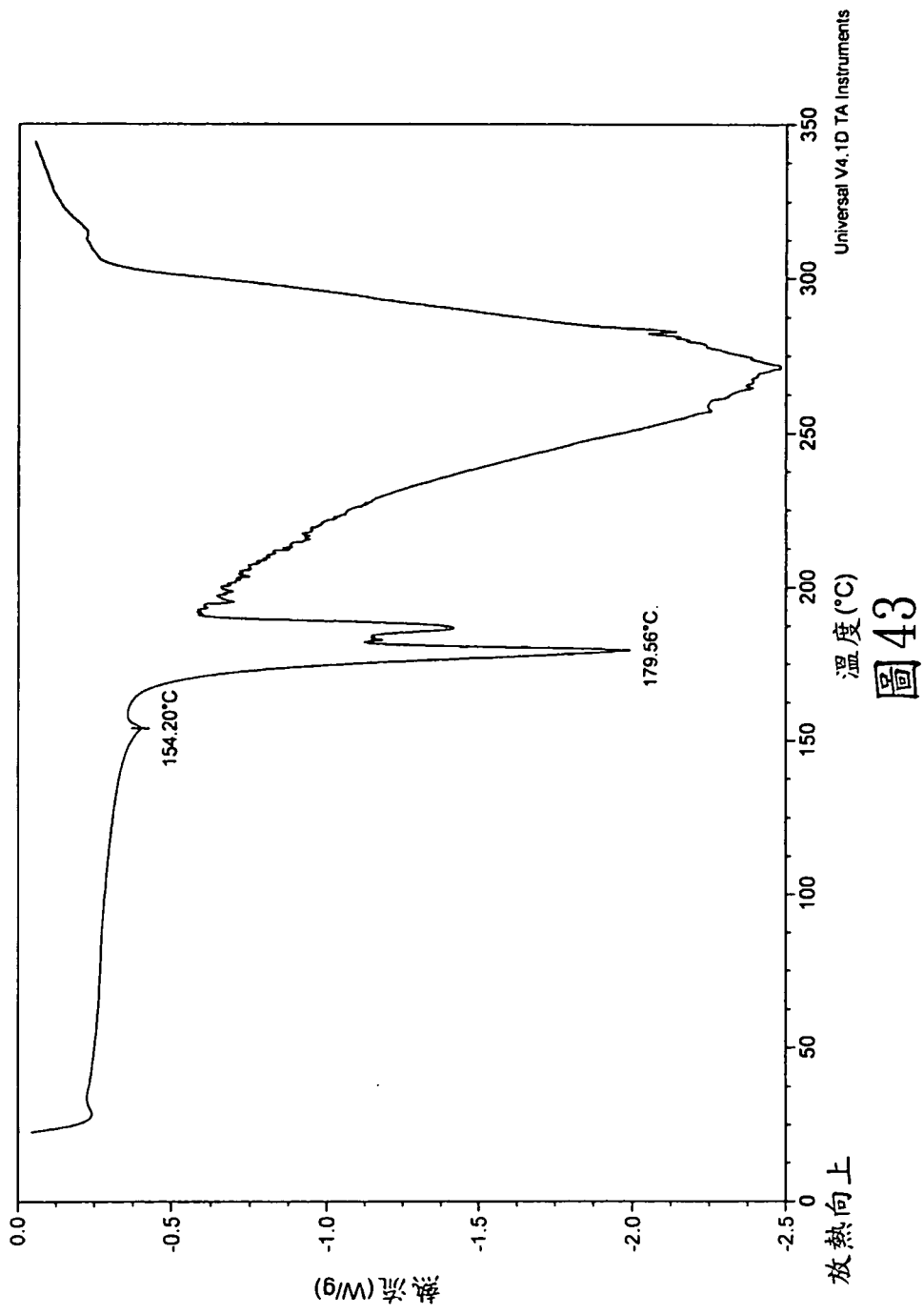


圖 43

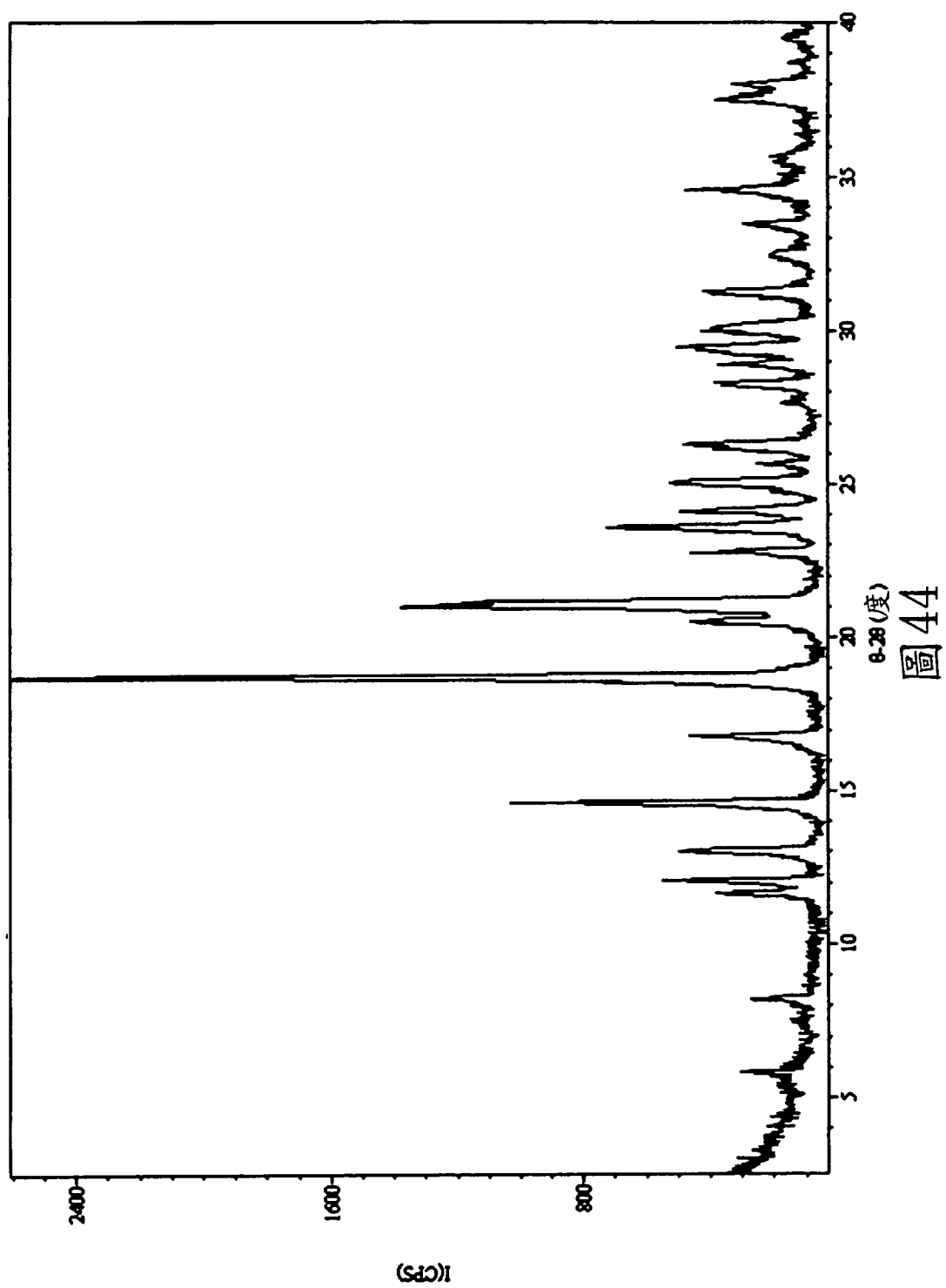


圖 44

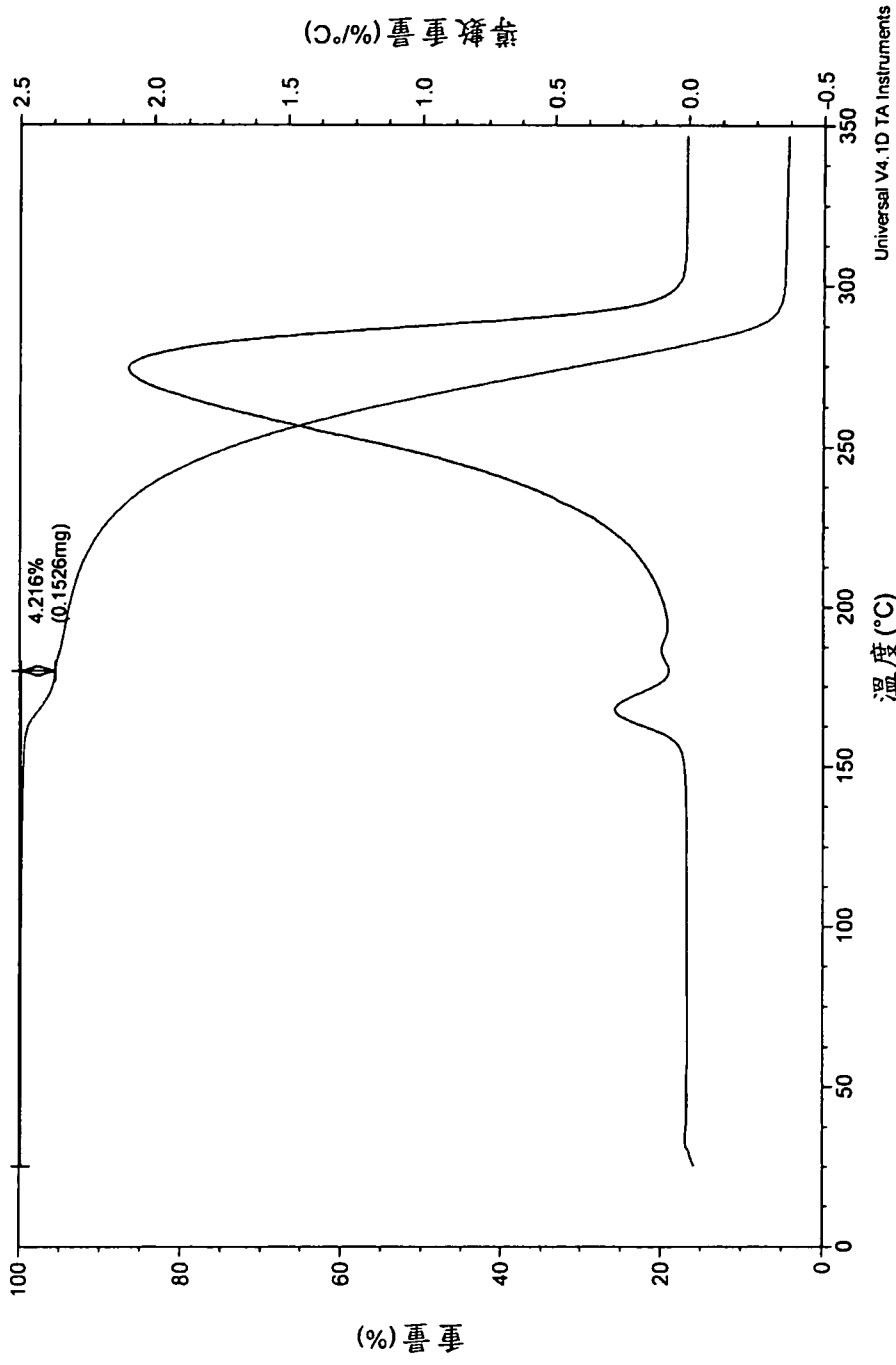


圖45

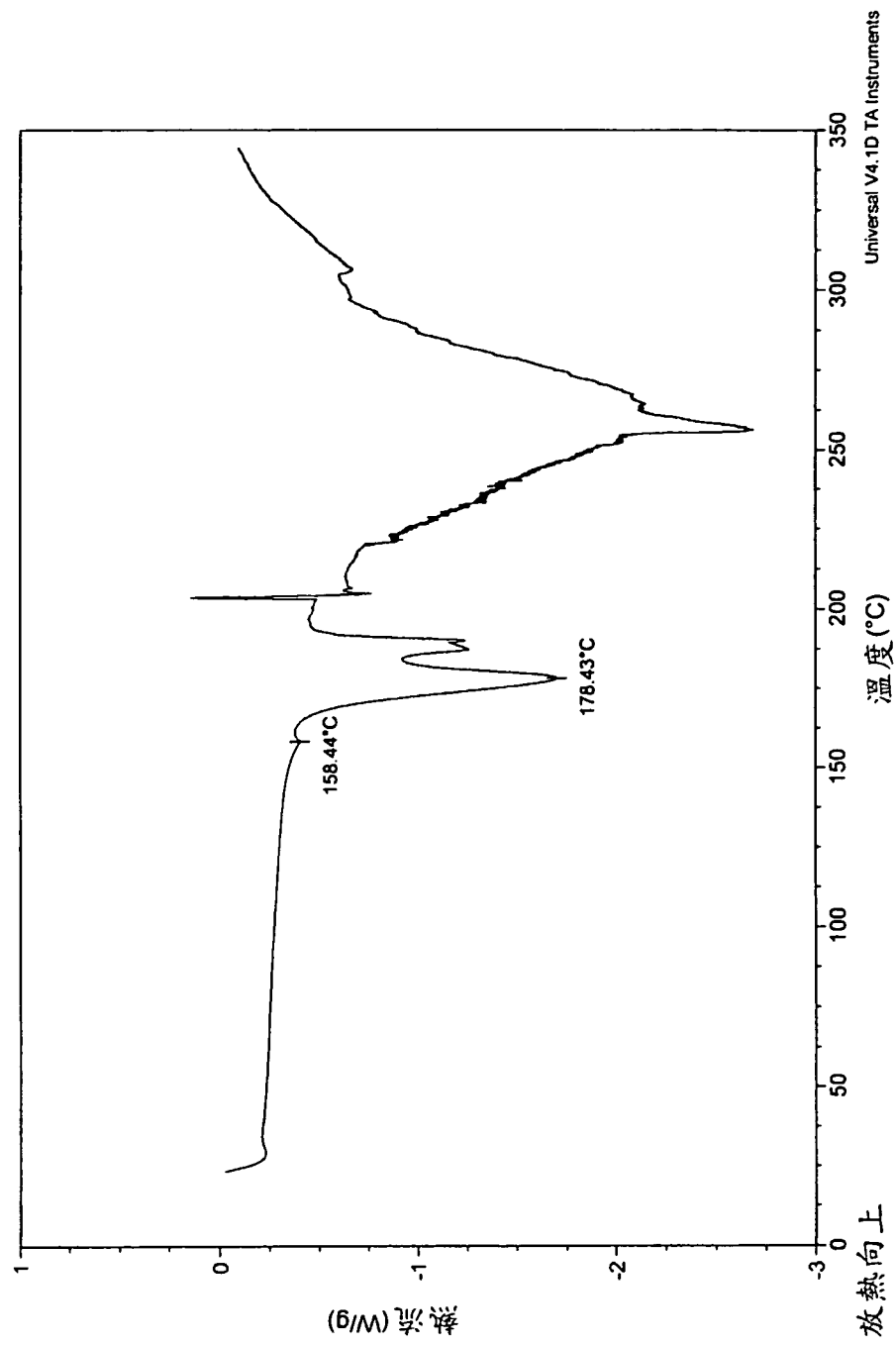


圖46

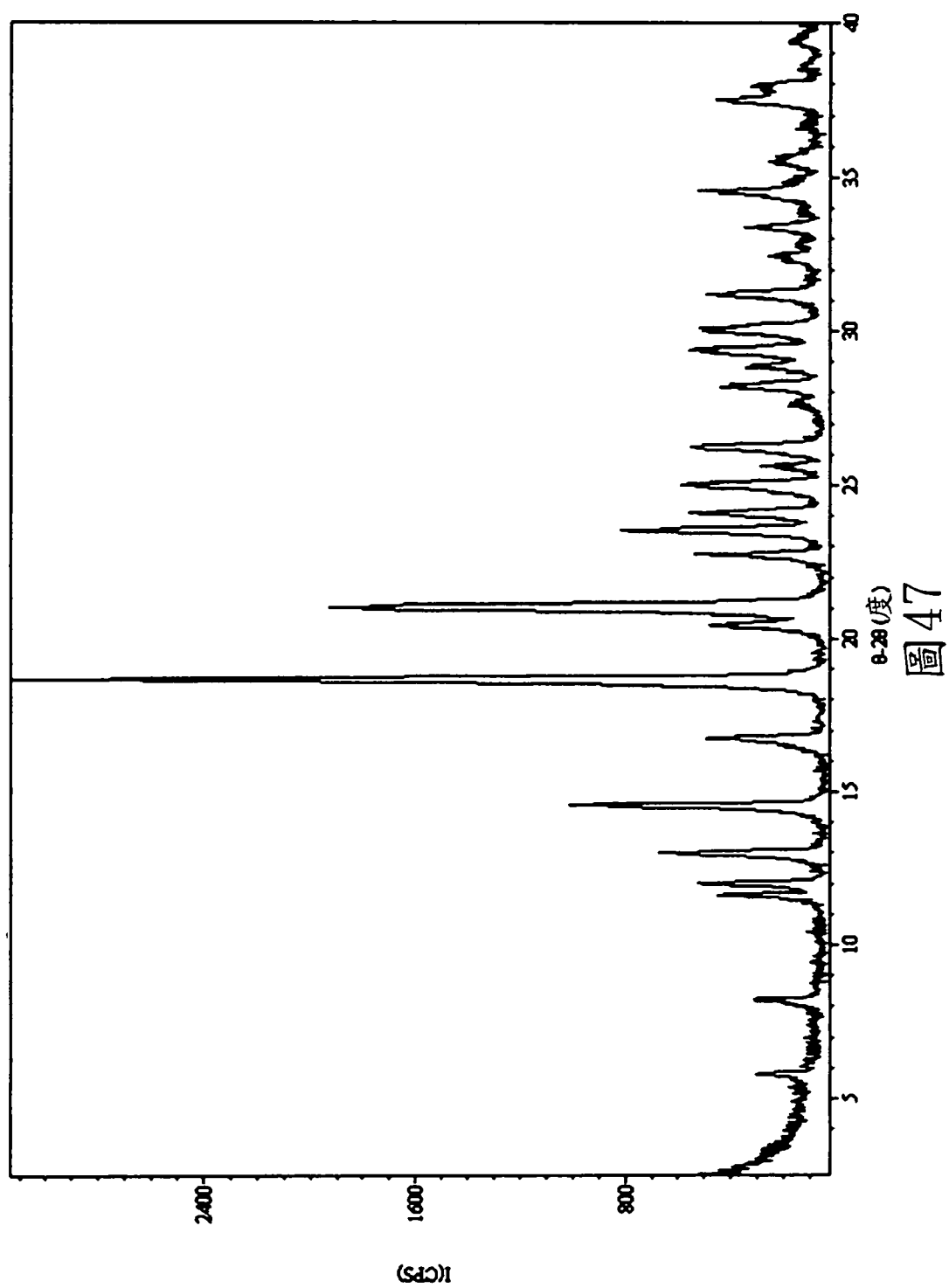


圖 47

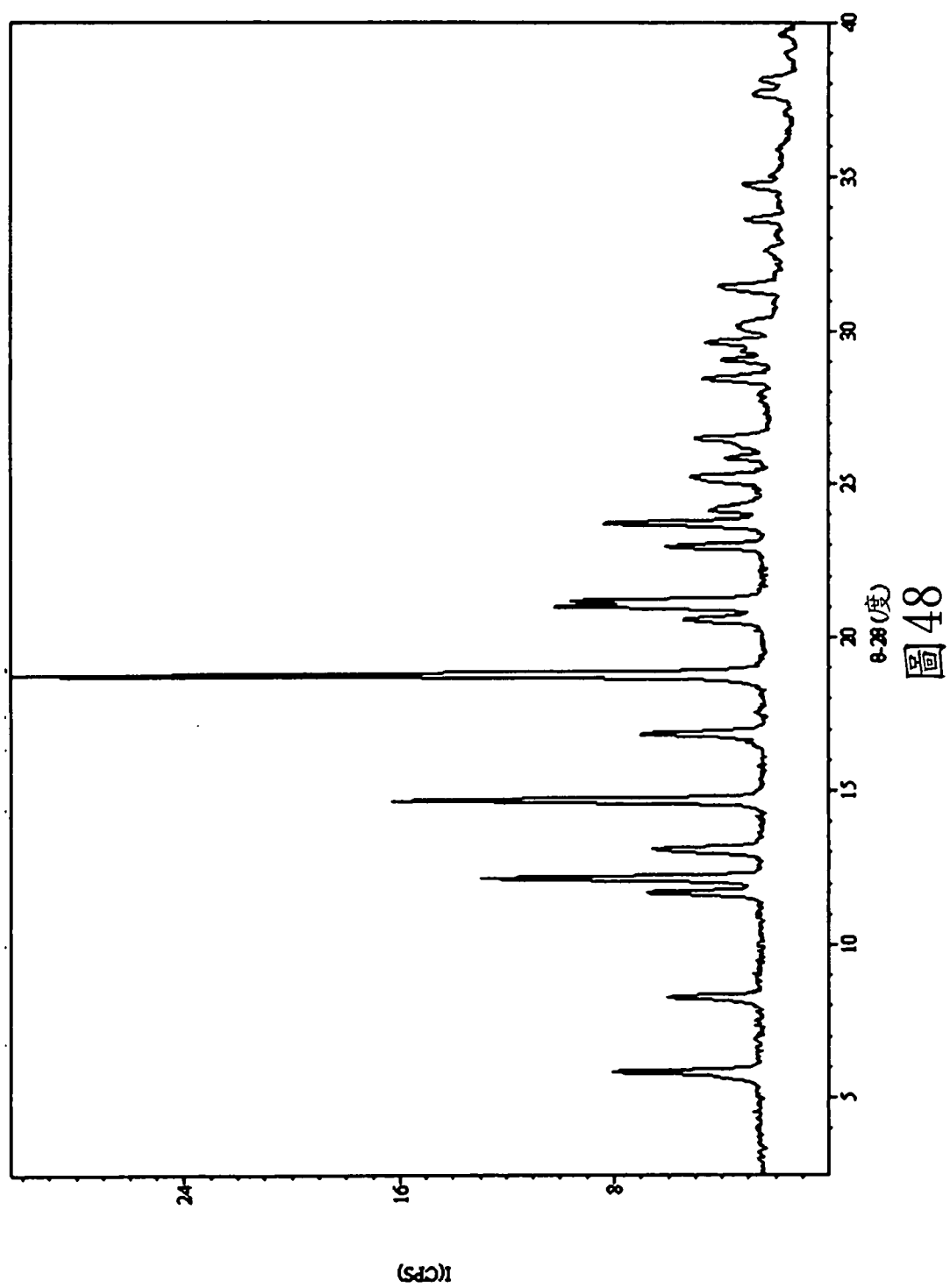


圖 48

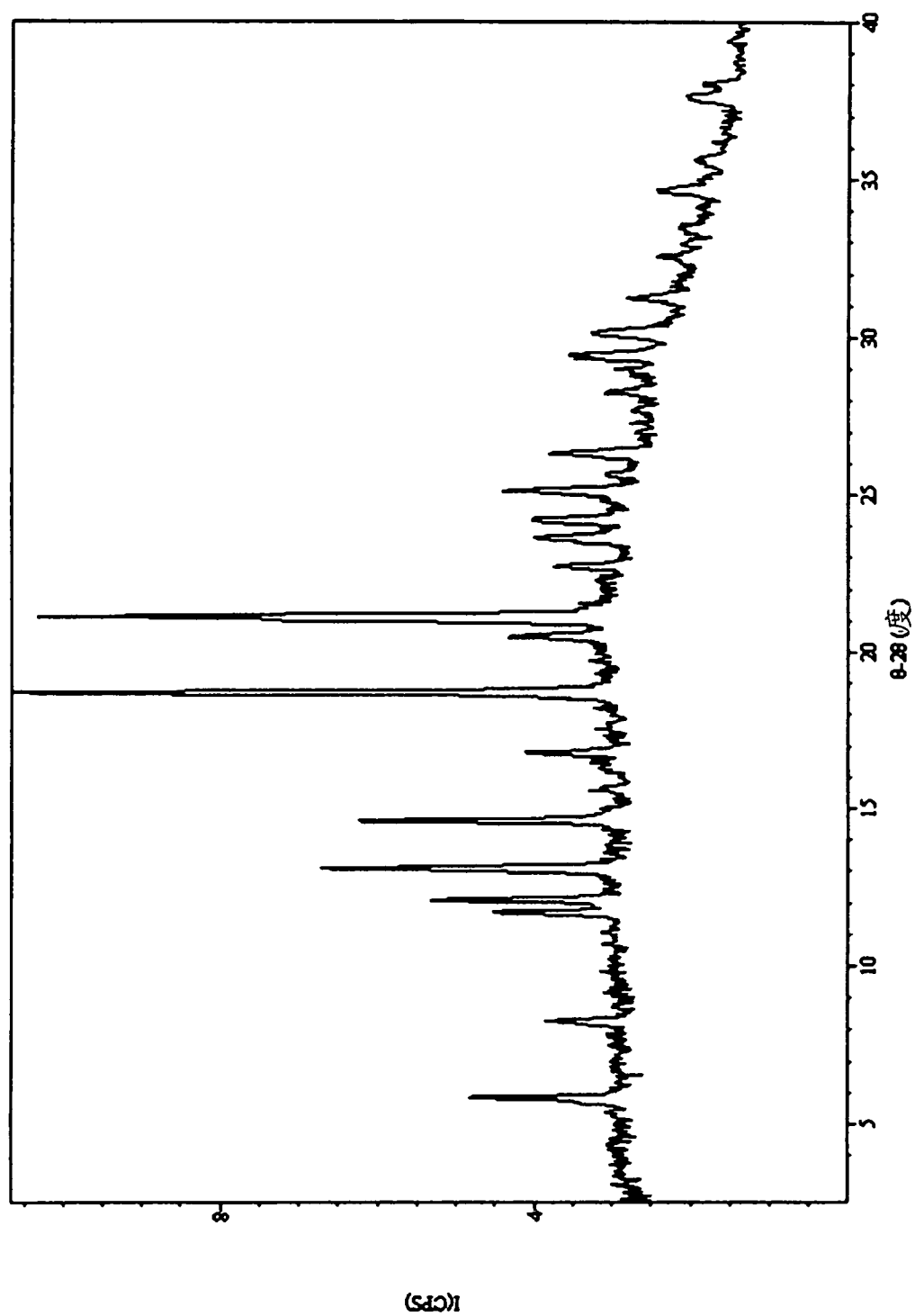


圖49

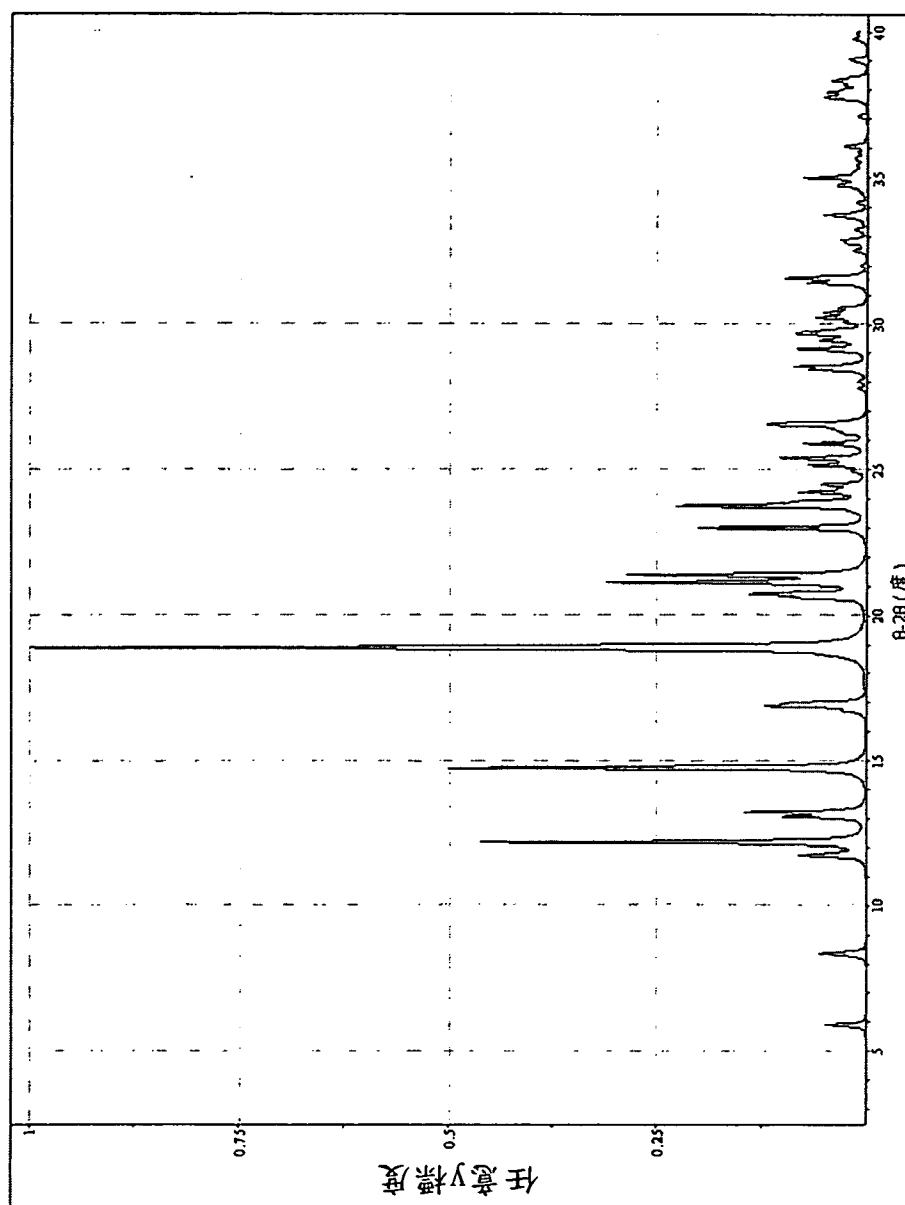


圖50

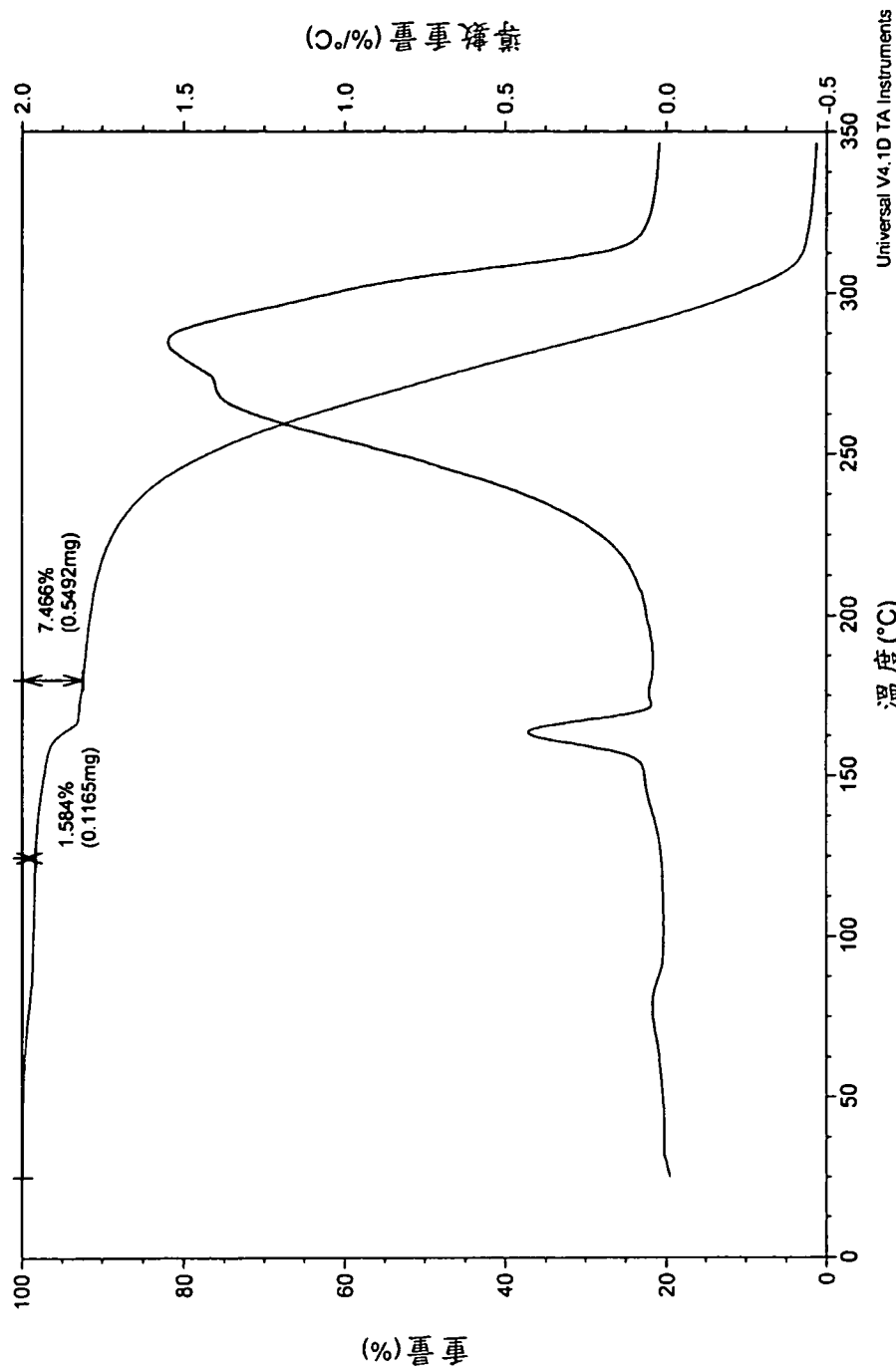


圖51

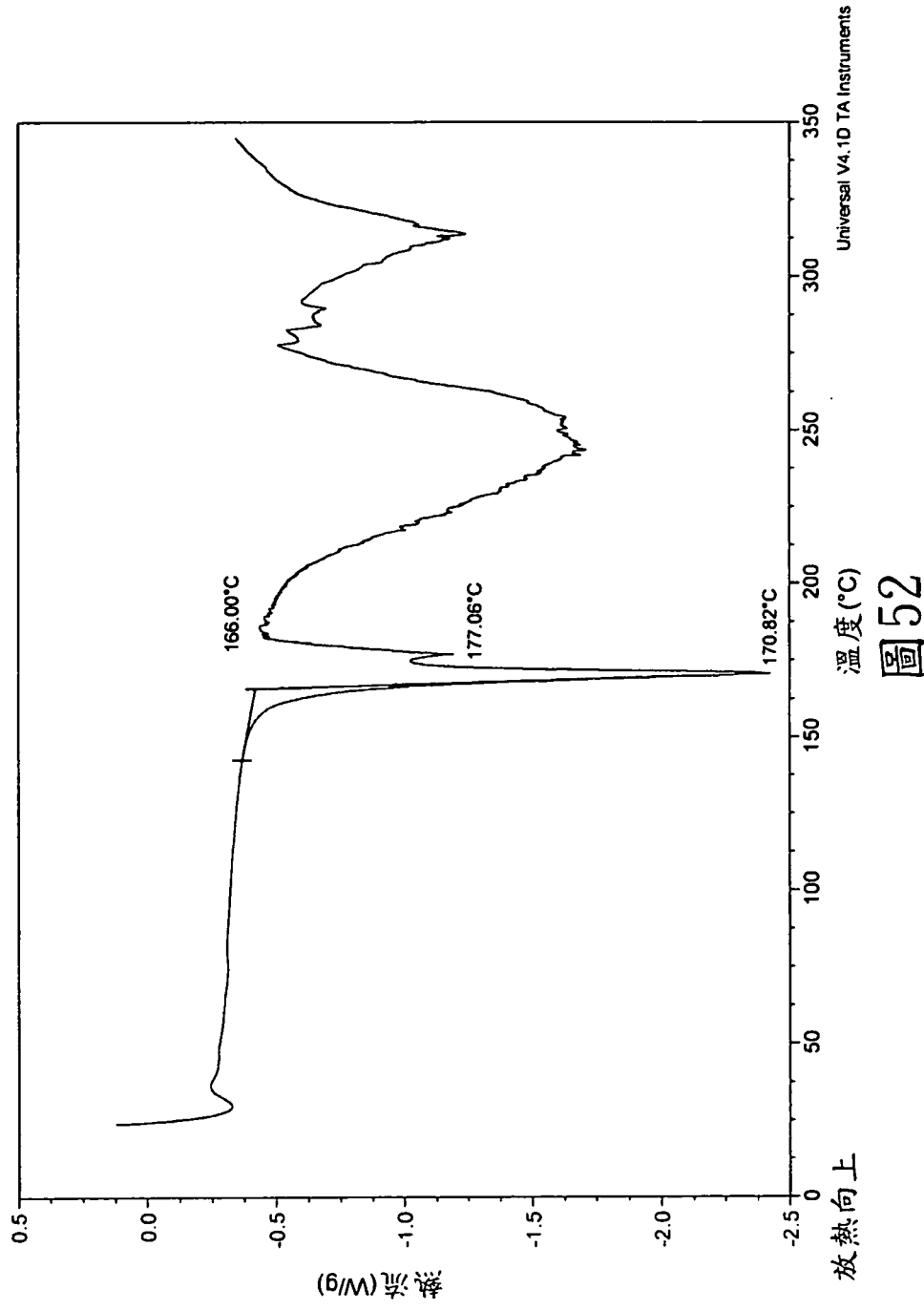


圖52

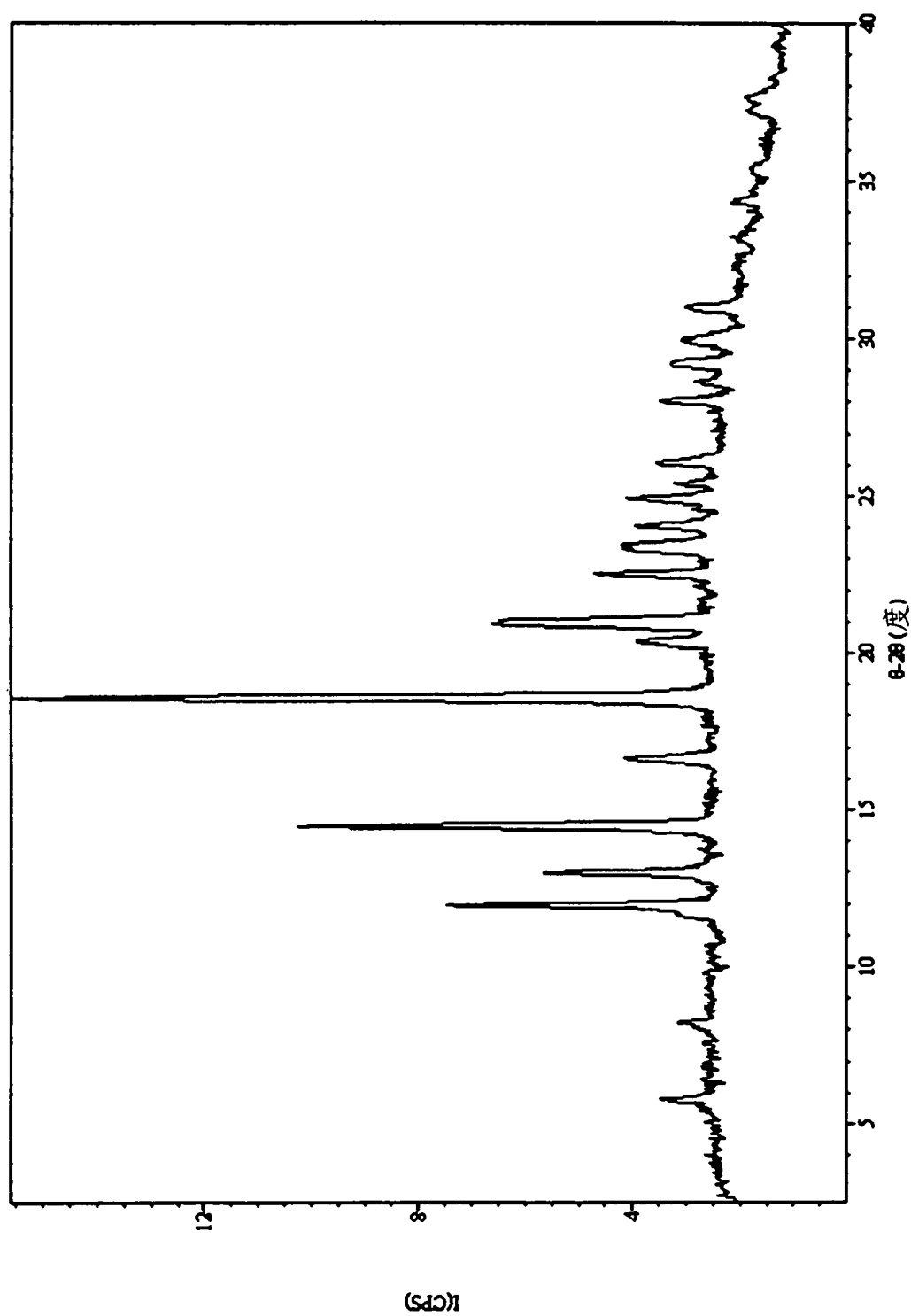
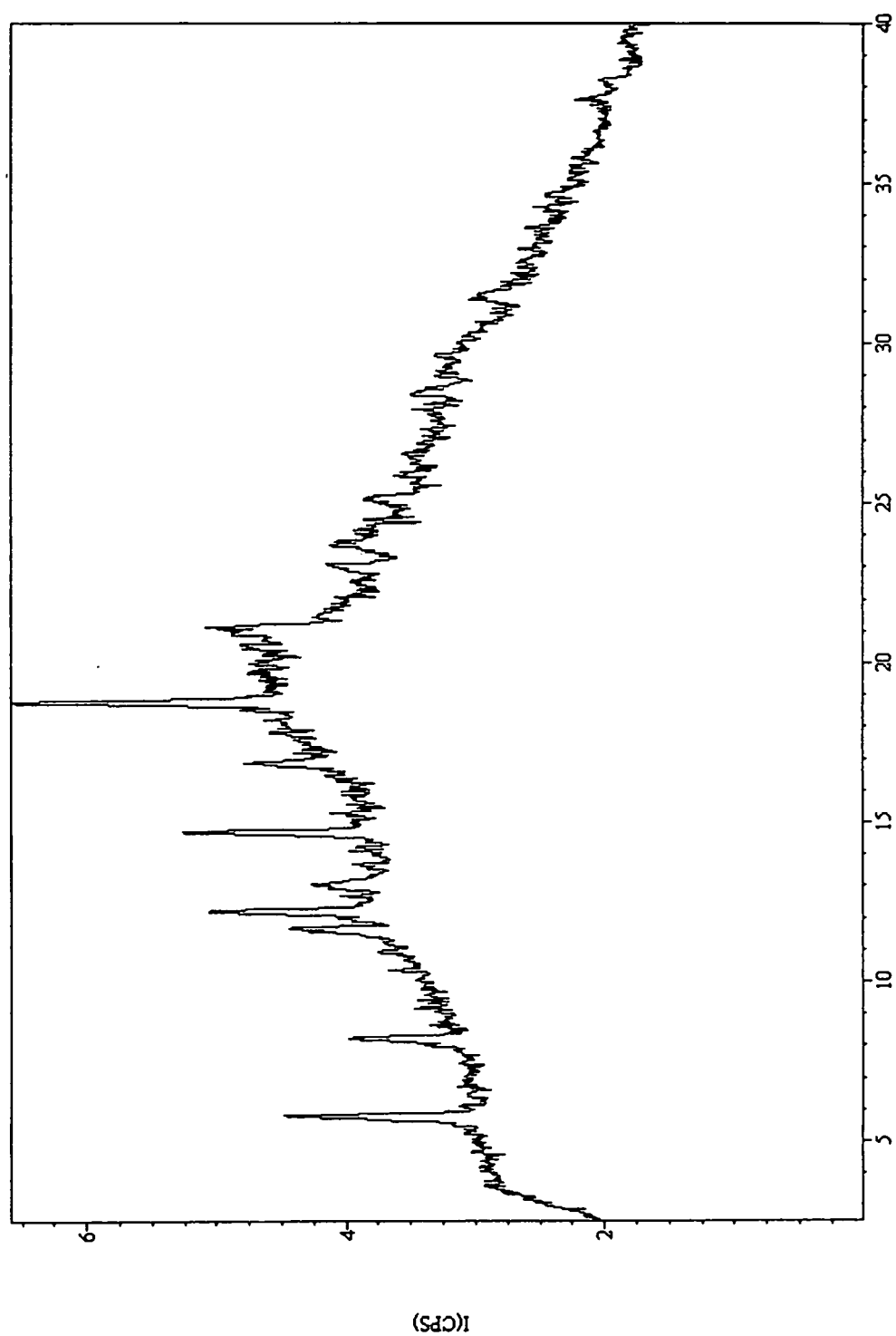
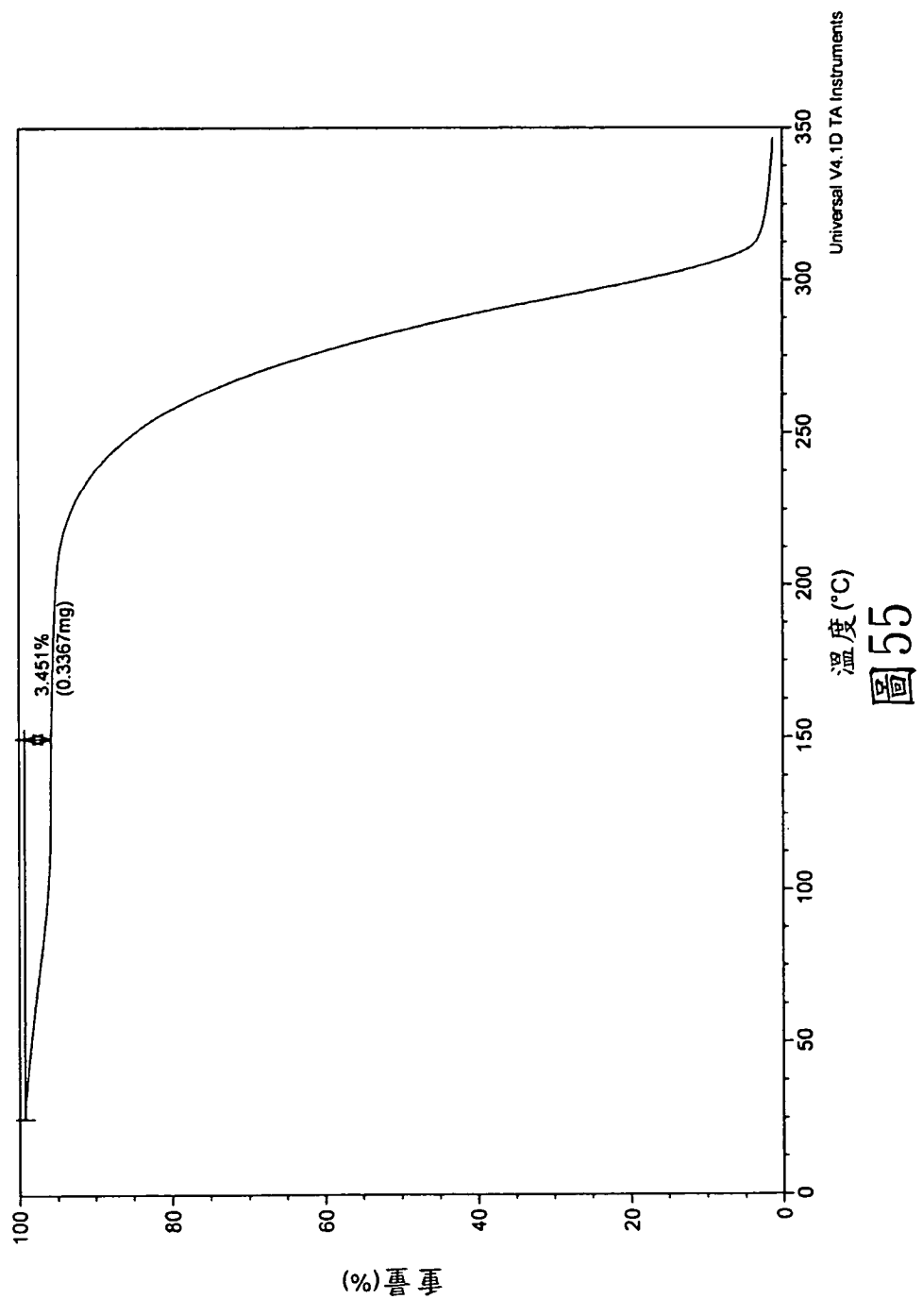


圖 53



8-28 (度)

圖54



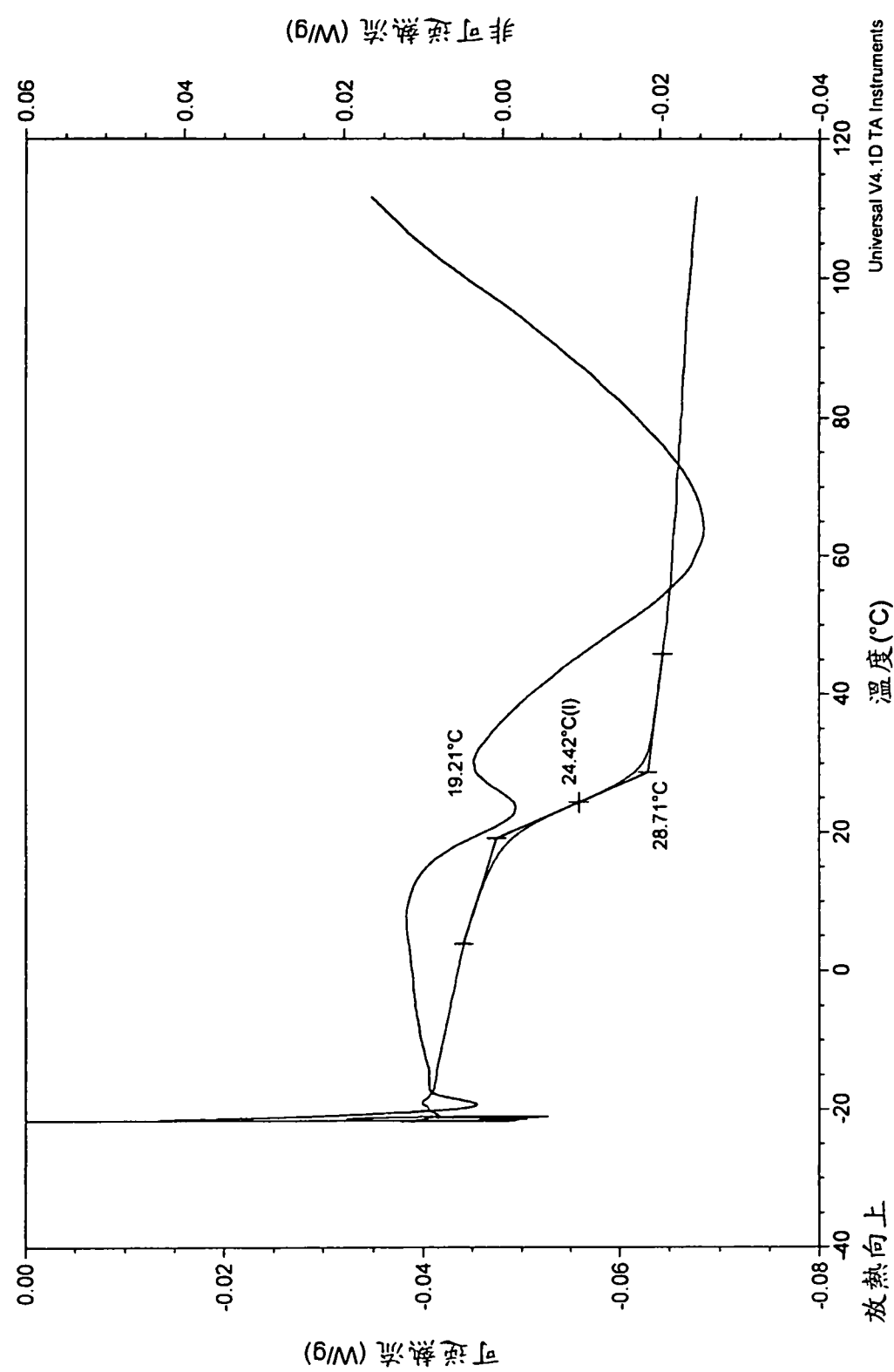


圖56

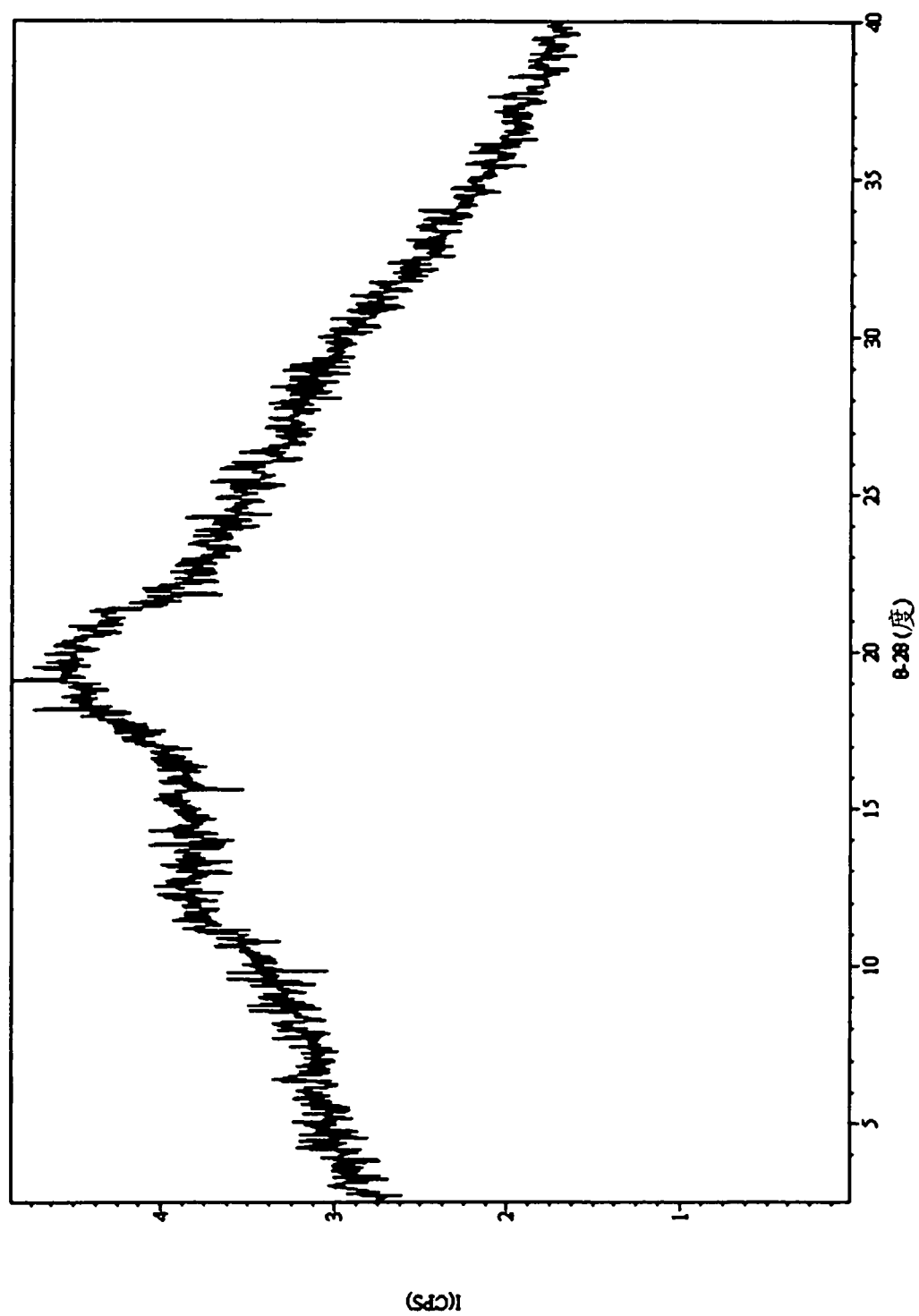


圖57

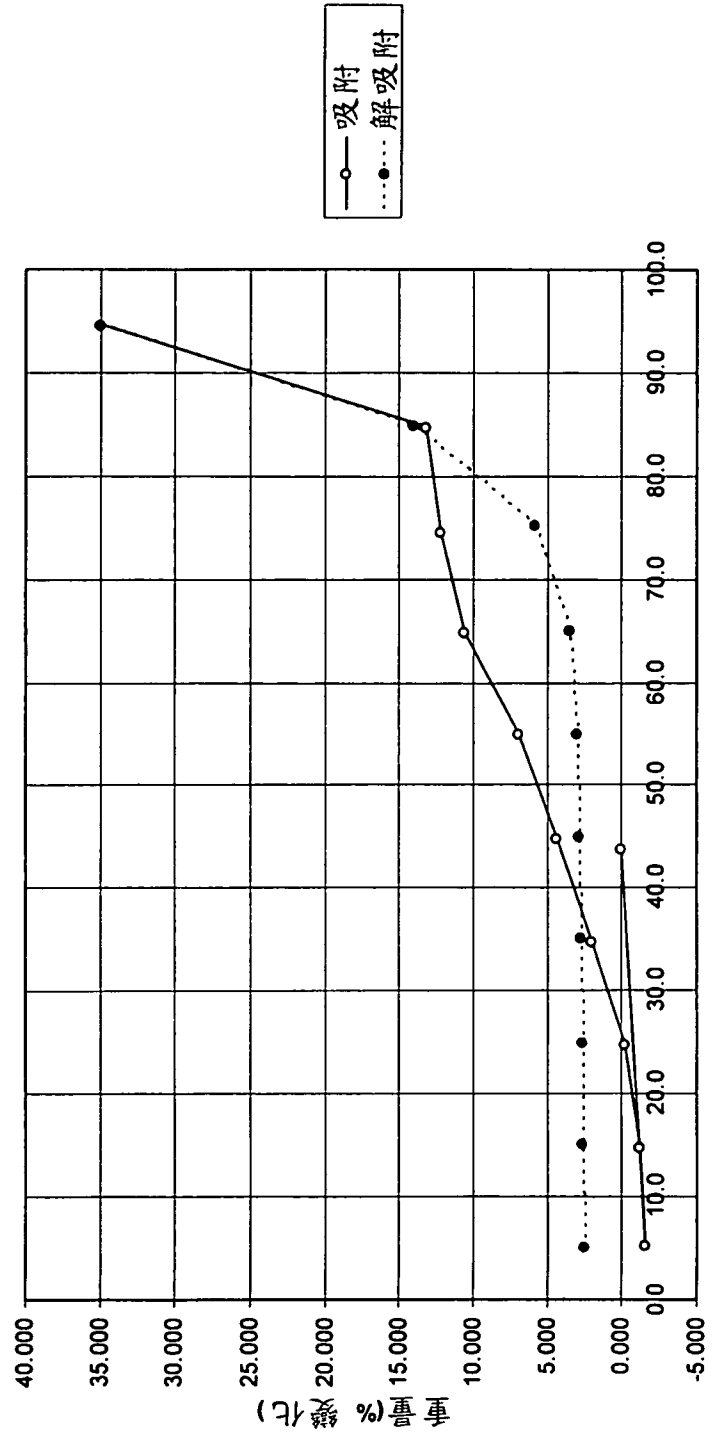


圖58