



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I542596 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：101116290

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07H7/06 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

G01N25/04 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/09 美國

61/483,887

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：阮明 NGUYEN, MINH (US)；柯爾 艾維 COLLIER, EDWIN A. (GB)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 200829259A

US 2009/0143316A1

Martin Viertelhaus et. al., "Piracetam Co-Crystals with OH-Group Functionalized Carboxylic Acids", Cryst. Growth Des., 2009, 9 (5), pp 2220-2228.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：6 共 43 頁

(54)名稱

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸及檸檬酸共晶體
L-PROLINE AND CITRIC ACID CO-CRYSTALS OF (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-FLUOROPHENYL)THIOPHEN-2-YL)METHYL)-4-METHYLPHENYL)-6-(HYDROXYMETHYL)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOL

(57)摘要

本發明係有關於(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的L-脯胺酸與檸檬酸共晶體、含有該共晶體的醫藥組成物，以及其在如第二型糖尿病和 X 症候群等血糖相關疾病治療上的應用。

The present invention is directed to L-proline and citric acid co-crystals of (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-((5-(4-fluorophenyl)thiophen- 2-yl)methyl)-4-methylphenyl)-6-(hydroxymethyl)tetra hydro-2H-pyran-3, 4, 5-triol, pharmaceutical compositions containing said co-crystals and their use in the treatment glucose-related disorders such as Type 2 diabetes mellitus and Syndrome X.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 101/116290

※申請日： 101. 5. 8

※IPC 分類：

C07H 7/06 (2006.01)

G01N 23/20 (2006.01)

G01N 2564 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之 L-脯胺酸及檸檬酸共晶體

L-PROLINE AND CITRIC ACID CO-CRYSTALS OF
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-FLUOROPHENYL)THIOPHEN-2-YL)METHYL)-4-METHYLPHENYL)-6-(HYDROXYMETHYL)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOL

二、中文發明摘要：

本發明係有關於(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 L-脯胺酸與檸檬酸共晶體、含有該共晶體的醫藥組成物，以及其在如第二型糖尿病和 X 症候群等血糖相關疾病治療上的應用。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to L-proline and citric acid co-crystals of
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorophenyl)thiophen-

2-yl)methyl)-4-methylphenyl)-6-(hydroxymethyl)tetra
hydro-2H-pyran-3,4,5-triol, pharmaceutical
compositions containing said co-crystals and their use
in the treatment glucose-related disorders such as
Type 2 diabetes mellitus and Syndrome X.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案主張於 2011 年 5 月 9 日所申請美國臨時申請案 61/483,887 的權利，其整體以引用方式併入本文。

本發明係有關於 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 L-脯胺酸與檸檬酸共晶體、含有該共晶體的藥物組成物，以及其在如第二型糖尿病和 X 症候群等血糖相關疾病治療上的應用。

【先前技術】

糖尿病係用於說明有血糖升高存在的醫學名詞。患有糖尿病的人無法產生胰島素、產生的胰島素過少或對胰島素無反應，導致血中葡萄糖的增加。最常見的糖尿病類型為第二型糖尿病，過去係指成年發病型糖尿病 (adult onset diabetes) 或非胰島素依賴性糖尿病 (non-insulin dependent diabetes) (NIDDM)，佔成年人糖尿病中的 >90%。然而，隨年輕族群體重過重或肥胖的增加，第二型糖尿病在青少年及孩童中變得普遍。糖尿病亦可指妊娠糖尿病、第一型糖尿病或自體免疫糖尿病，過去係指幼年發病型糖尿病 (juvenile onset diabetes) 及第 1.5 型糖尿病，亦指成年遲發型自體免疫糖尿病 (latent-autoimmune diabetes in adults) 或 LADA。糖

尿病亦可能因為不良膳食習慣或缺少身體活動(例如，久坐生活型態(sedentary lifestyle))、基因突變、胰臟受損、藥物(例如，愛滋病療法)或化學品(例如，類固醇)暴露或疾病(例如，囊腫纖維化、唐氏症、庫欣氏症候群)而發生。兩種導致糖尿病之罕見的遺傳缺陷類型係被稱為年輕人成年型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young)(MODY)及非典型糖尿病(ADM)。

第二型糖尿病(非胰島素依賴性糖尿病或NIDDM)是涉及葡萄糖代謝調控異常及胰島素抗性的代謝疾病，以及涉及眼、腎、神經及血管之長期併發症。第二型糖尿病通常在成年(中年或之後)時出現，且描述為身體無法製造足夠胰島素(胰島素分泌異常)或其無法有效使用胰島素(標的器官及組織對胰島素作用之抗性)。尤其，罹有第二型糖尿病的患者具有胰島素相對性缺乏。也就是說，雖然這些患者的血漿胰島素量的絕對數值是正常至高量，但低於針對存在的血漿葡萄糖量之預期量。

下列為第二型糖尿病臨床徵象或症狀特徵：持續升高之血漿葡萄糖濃度或高血糖症；多尿症；多渴症及/或多食症；慢性微血管併發症，例如視網膜病變、腎病變及神經病變；以及大血管併發症，例如高血脂症及高血壓，其可造成失明、末期腎臟病、截肢及心肌梗塞。

X症候群又名胰島素抗性症候群(IRS)、代謝症候群或代謝X症候群，是一種疾病症，為包括葡萄

糖失耐、高胰島素血症及胰島素抗性、高三酸甘油酯血症、高血壓及肥胖症之第二型糖尿病及心血管疾病發生的風險因子。

第二型糖尿病的診斷包括症狀評估及測量尿液與血液中的葡萄糖。測定血糖量對於精確診斷是必要的。更具體而言，空腹血糖值測定為採用之標準方式。然而，口服耐糖試驗(OGTT)被認為較空腹血糖值靈敏。第二型糖尿病與口服耐糖(OGT)不良有關。OGTT 因此可協助診斷出第二型糖尿病，但一般並非糖尿病診斷必要手段(EMANCIPATOR K, 1999 年 11 月發表於 Am J Clin Pathol 期刊第 112(5) 卷 665 至 674 頁; Decision Resources 公司 2000 年 3 月發表的第二型糖尿病)。OGTT 能夠適用來評估胰腺 β 細胞分泌功能和胰島素敏感性，此有助於第二型糖尿病的診斷和疾病的嚴重程度或進展評估(例如 CAUMO, A. 等人發表於 J Clin Endocrinol Metab 期刊 2000 年第 85(11) 卷 4396 至 4402 頁)。尤其，OGTT 極有助於確認未被診斷為糖尿病之具有多重邊界型空腹血糖值的病患之高血糖症程度。此外，OGTT 在必須明白確認或反駁可能的異常糖代謝診斷時，可助於測試具有第二型糖尿病症狀病患。

因此，空腹血糖值低於診斷為第二型糖尿病所需之值、但在 OGTT 時血漿葡萄糖反應在正常與糖尿病之間的個體，則診斷為葡萄糖耐受不良(impaired glucose tolerance)。葡萄糖耐受不良被認為糖尿病病發的徵兆，且葡萄糖耐受不良(依照

OGTT所定義者)是發展成第二型糖尿病的有力預測因子(HAFFNER, S.M.發表於 Diabet MED 期刊 1997年 8 月號 14 增刊 3: S12 至 8 頁)。

第二型糖尿病是一種漸進性疾病，其與胰臟功能的降低和/或其他與胰島素相關之隨血漿葡萄糖量增加而惡化的過程有關。因此，第二型糖尿病通常有一段長期的糖尿病發病階段，而不同病理生理機制可能導致病態的高血糖和葡萄糖耐受不良，例如糖尿病發病階段時葡萄糖利用率和效益、胰島素作用和/或生產胰島素的異常(GOLDBERG, R.B.發表於 Med Clin North Am 期刊 1998 年 7 月第 82(4)卷 805 至 821 頁)。

糖尿病發病階段時的葡萄糖失耐情況亦可能與腹部肥胖、胰島素抗性、高脂血症、高血壓傾向有關，也就是 X 症候群(GROOP L 等人發表於 Am J Hypertens 期刊 1997 年 9 月 10(9 PT 2):172S 至 180S 頁；HAFFNER, S.M.發表於 J Diabetes Complication 期刊 1997 年 3 月至 4 月第 11(2)卷 69 至 76 頁；BECK-NIELSEN, H., 等人發表於 Diabet Med, 期刊 1996 年 9 月 13(69 增刊): S78 至 84 頁)。

因此，碳水化合物代謝缺陷是第二型糖尿病和葡萄糖耐受不良發病的關鍵(DIUNNEEN, S.F., 發表於 Diabet Med 期刊 1997 年 8 月 14 增刊 3: S19 至 24 頁)。事實上，從葡萄糖耐受不良確定和空腹血糖不良連續到確定第二型糖尿病的情況存在

(RAMLO-HALSTED, B.A.等人發表於 Prim Care 期刊 1999 年 12 月第 26(4)卷 771 至 789 頁)。

對於有第二型糖尿病發病風險的個體著重在降低病理性高血糖症或葡萄糖耐受不良的早期介入，可避免或延遲朝向第二型糖尿病及相關併發症和/或 X 症候群之進程。因此，藉由有效治療口服葡萄糖耐受不良和/或血糖值升高，吾人可預防或抑制第二型糖尿病或 X 症候群疾病之疾病進展狀態。

典型的葡萄糖疾病(包括第二型糖尿病及 X 症候群)治療著重在盡可能維持血糖值接近正常，以及包括節食及運動，且於必要時，以抗糖尿病劑、胰島素或其組合治療。無法藉由膳食管理控制的第二型糖尿病係以口服性抗糖尿病劑治療，其包括但不限於磺醯脲類(sulfonylureas)(例如但不限於第一代：氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)；第二代：格列苯脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)；以及第三代：格列美脲(glimepiride))、雙胍類(biguanides)(例如：二甲雙胍(metformin))、噻唑烷二酮類(thiazolidinediones)(例如：羅格列酮(rosiglitazone)、匹格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone))、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如：阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、美格替耐類(meglitinides)(例如：瑞格列奈(repaglinide))、其他胰島素敏感性化合物及/或其他抗肥胖劑(例如：奧利斯特(orlistat)或西布曲明(sibutramine))。針對 X

症候群，抗糖尿病劑另與治療伴隨共病的藥理學藥劑結合(例如：用於高血壓之抗高血壓藥物、用於高血脂症之降血脂劑)。

第一線療法通常包括二甲雙胍及磺醯脲類以及噻唑烷二酮類。二甲雙胍單一藥物治療為第一線選擇，特別針對第二型糖尿病且為肥胖及/或血脂異常之病患。對二甲雙胍缺乏適當反應，則常接著以二甲雙胍併以磺醯脲類、噻唑烷二酮類或胰島素進行治療。磺醯脲單一藥物治療(包括所有世代的藥物)也是常用第一線選擇。另一個第一線療法選擇可為噻唑烷二酮類。對口服抗糖尿病單一藥物治療無適當反應的病患，則施以這些藥劑的組合。當無法只以口服抗糖尿病維持血糖控制時，則使用胰島素療法作為單一藥物治療或併以口服抗糖尿病劑。這些相同策略，視情況下，併以其他策略(例如：抗高血壓)可用於 X 症候群之治療。

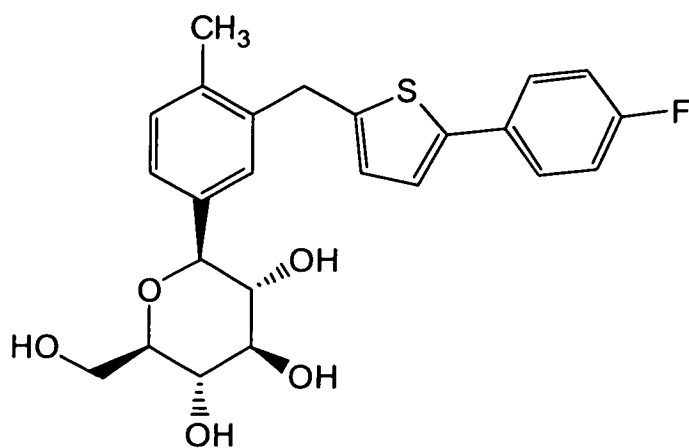
除了抗糖尿病劑，治療可包括併以抗肥胖劑之附加治療，例如奧利斯特(orlistat)，其為胰脂酶抑制劑，預防脂肪分解和吸收；或是西布曲明(sibutramine)，其為食慾抑制劑與腦中血清素、正腎上腺素及多巴胺之再吸收抑制劑。其他可能的附加抗肥胖劑包括但不限於經由腎上腺素機轉作用之食慾抑制劑，例如苺非他明(benzphetamine)、苯甲嗎啉(phenmetrazine)、苯丁胺(phentermine)、安非拉酮(diethylpropion)、馬咧啉(mazindol)、西布曲明(sibutramine)、苯丙醇胺或麻黃鹼；經由血清基能機

轉作用之食慾抑制劑，例如喹哌嗪(quipazine)、氟西丁(floxetine)、舍曲林(sertraline)、氟苯丙胺(fenfluramine)或右旋氟苯丙胺(dexfenfluramine)；經由多巴胺機轉作用之食慾抑制劑，例如變嗎啡鹼(apomorphine)；經由組織胺性機轉作用之食慾抑制劑(例如組織胺類似物、H3 受體調節劑)；如 β -3 腎上腺素促效劑之能量消耗增進劑，以及解偶聯蛋白質功能刺激劑；瘦素及瘦素類似物；神經胜肽 Y 拮抗劑；黑細胞促素皮促素(melanocortin)-1、3 及 4 受體調節劑；膽囊收縮素促效劑；類升糖素胜肽-1(GLP-1)類似物與同功異構物(例如，唾液素(Exendin))；雄性激素(例如，去氫表雄固酮及衍生物，如本膽烷醇二酮(etiocholandione)、睪固酮、同化類固醇(例如，氧雄龍(oxandrolone))及類固醇荷爾蒙；甘丙胺素受體拮抗劑；細胞介素劑，例如睫狀神經營養因子(ciliary neurotrophic factor)；澱粉酶抑制劑；腸體制素(enterostatin)促效劑/類似物；食慾素(orexin)/下丘腦泌素(hypocretin)拮抗劑；尿促皮素(urocortin)拮抗劑；鈴蟾肽(bombesin)促效劑；蛋白質激酶 A 調節劑；促皮質素釋放因子類似物；古柯鹼-及安非他命-調控之轉錄因子類似物；降鈣素基因相關胜肽類似物；以及脂肪酸合成酶抑制劑。

仍有針對如血糖值升高的血糖相關疾病、第二型糖尿病、X 症候群及其類似者提供有效治療之需要。也仍有針對血糖相關疾病並減緩或預防第二型糖尿病進程和/或疾病發生提供有效治療之需要。

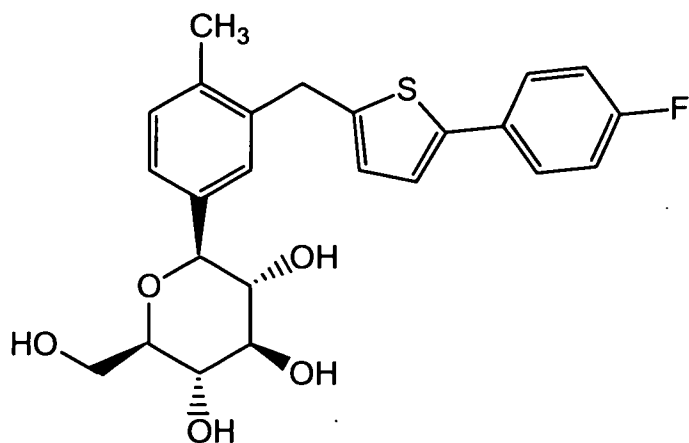
【發明內容】

本發明係關於一種式(I-X)化合物的 L-脯胺酸
共晶體



(I-X)。

本發明更進一步關於一種該式(I-X)化合物的檸
檬酸共晶體



(I-X)。

較佳地，本發明之該式(I-X)化合物的 L-脯胺酸
和檸檬酸共晶體為結晶。本發明係進一步關於適用

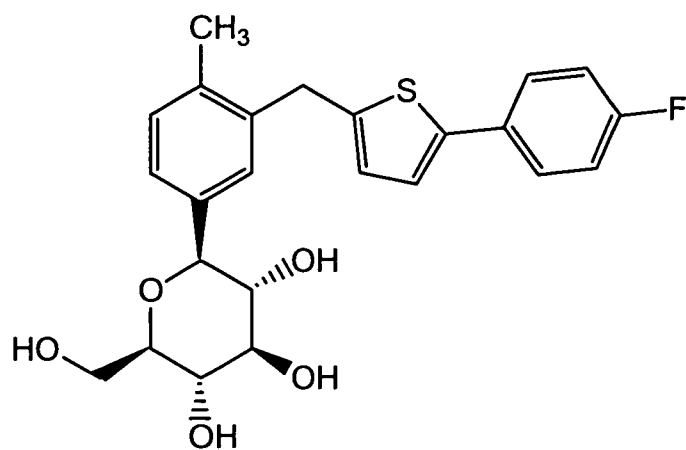
於一種式(I-X)化合物之共晶體製備的方法，如此處所更詳細描述之內容。

本發明的說明例是一種藥物組成物，其包含一種藥學可接受的載體和如本文所述之該式(I-X)化合物的一種共晶形成劑。本發明的說明例是一種藥物組成物，其係利用混和如本文所述之該式(I-X)化合物的一種共晶形成劑和一種藥學可接受的載體所製成。本發明的說明例是適用於製造藥物組成物的一種方法，其包含混和如本文所述之該式(I-X)化合物的一種共晶形成劑和一種藥學可接受的載體。

本發明係進一步關於適用於血糖相關疾病的治療和/或預防方法，該方法包含施予其之有需要的受試者如本文所述之該式(I-X)化合物的一種結晶共晶體。

【實施方式】

本發明係關於一種式(I-X)化合物的共晶體



(I-X)

(也知為(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇)。尤其，本發明係關於一種式(I-X)化合物的L-脯胺酸共晶體，以及一種式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體。在本發明一實施例中，該式(I-X)化合物的L-脯胺酸共晶體為結晶。在本發明另一實施例中，該式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體為結晶。

式(I-X)化合物展現對鈉離子依賴型葡萄糖運輸蛋白(sodium-dependent glucose transporter)，例如SGLT2，的抑制活性。式(I-X)化合物係可根據Nomura, S.等人揭露於2005年10月20日所公開之美國專利公報第US 2005/0233988 A1號中的方法，其以引用方式併入本文。

本發明係進一步關於適用於血糖相關疾病(較佳為第二型糖尿病)的治療和/或預防方法，該方法包含施予其之有需要的受試者如本文所述之該式(I-X)化合物的一種共晶體。

當用於本文時，符號「*」表示存在有一立體異構中心(stereogenic center)。

若根據本發明之化合物具有至少一個掌性中心，則其可因此存在為鏡像異構物。若該化合物具有兩個或更多個掌性中心，則其可額外存在為非鏡像異構物。已理解的是所有此類異構物及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。較佳地，其中該化合物以鏡像異構物形式存在，該鏡像異構物以鏡像異構物過量值大於或等於約80%，更佳以鏡像異構物

過量值大於或等於約 90%，又更佳以鏡像異構物過量值大於或等於約 95%，又更佳以鏡像異構物過量值大於或等於約 98%，最佳以鏡像異構物過量值大於或等於約 99%情況下存在。同樣的，其中該化合物以非鏡像異構物形式存在，該非鏡像異構物以非鏡像異構物過量值大於或等於約 80%，更佳以非鏡像異構物過量值大於或等於約 90%，又更佳以非鏡像異構物過量值大於或等於約 95%，又更佳以非鏡像異構物過量值大於或等於約 98%，最佳以非鏡像異構物過量值大於或等於約 99%情況下存在。

此外，一些本發明化合物一些晶形為多形體，此亦意欲涵蓋於本發明範圍內。此外一些本發明之化合物與水或一般有機溶劑形成溶劑合物(與水即水合物)，這些溶劑合物也涵蓋於本發明範圍內。

當用於本文時，除非另有註明，否則術語「**單離形式**」是指該化合物係以分離自帶有其他化合物(一或多種)、溶劑系統或生物環境的任何固體混合物之形式存在。在本發明一實施例中，該式(I-X)化合物的 L-脯胺酸共晶體是以單離形式存在。在本發明另一實施例中，該式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體是以單離形式存在。

當用於本文時，除非另有註明，否則術語「**實質純形式**」是指在單離結晶形式中雜質莫耳%低於約 5 莫耳%，較佳低於約 2 莫耳%，更佳低於約 0.5 莫耳%，最佳低於約 0.1 莫耳%。在本發明一實施例中，該式(I-X)化合物的 L-脯胺酸共晶體是以實質純

形式存在。在本發明另一實施例中，該式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體是以實質純形式存在。

本發明係進一步關於適用於血糖相關疾病的治療和/或預防方法(較佳為預防疾病進展)，其包含施予其之有需要的受試者治療有效量的如本文所述之該式(I-X)化合物的一種共晶體。

本發明之方法係關於「血糖相關疾病」之治療和/或預防(包括延遲進展或發作)。當用於本文時，術語「**血糖相關疾病**」應定義為任何特徵為或疾病發生為血糖量升高之結果的疾病。血糖相關疾病應包括糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、傷口癒合延遲、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血液中脂肪酸量升高、血液中葡萄糖量升高、高血脂症、肥胖、高甘油三酯血症、X 症候群、糖尿病併發症、動脈粥狀硬化或高血壓。特別是，「血糖相關疾病」係糖尿病(第一型和第二型糖尿病等等)、糖尿病併發症(如：糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變)、肥胖症或餐後高血糖症。

在本發明的一實施例中，該血糖相關疾病係選自於由糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、傷口癒合延遲、胰島素抗性、高血糖症、高胰島素血症、血液脂肪酸量升高、高血脂症、肥胖、高三酸甘油酯血症、X 症候群、糖尿病併發症、動脈粥狀硬化及高血壓所組成的群組。

在本發明的另一實施例中，血糖相關疾病係選自於由第一型糖尿病、第二型糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、肥胖及餐後高血糖症所組成的群組。在本發明的另一實施例中，該血糖相關疾病係選自於由第一型糖尿病、第二型糖尿病、糖尿病視網膜病變、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、肥胖及傷口癒合延遲所組成的群組。在本發明的另一實施例中，該血糖相關疾病係選自於由血糖控制不良、第二型糖尿病、X 症候群、妊娠糖尿病、胰島素抗性及高血糖症所組成的群組。在本發明的另一實施例中，該血糖相關疾病係第二型糖尿病。

在另一實施例中，該血糖相關疾病係選自於由血糖值升高、前期糖尿病、口服葡萄糖耐受不良、血糖控制不良、第二型糖尿病、X 症候群(亦稱為代謝症候群)、妊娠糖尿病、胰島素抗性及高血糖症所組成的群組。

血糖相關疾病的治療可包含降低血糖值、改善血糖控制、降低胰島素抗性和/或預防血糖相關疾病的發生(舉例而言，預防罹有口服葡萄糖耐受不良或血糖值升高病患的第二型糖尿病發生)。

當用於本文時，「X 症候群」、「代謝症候群」和「代謝症候群 X」是指一種疾病，其表現出進展成第二型糖尿病和心血管疾病的危險因素，而其特徵在於胰島素抗性和高胰島素血症，並可能伴隨著以

下一個以下症狀：(a)葡萄糖失耐；(b)第二型糖尿病；(c)高血脂症；(d)高血壓和(e)肥胖。

當用於本文時，除非另有說明，術語「治療」及其相似詞語包括對於一受試者或病患(較佳的，哺乳動物；更佳的，人類)的管理及照護，以達到防治疾病、病況或疾病的目的，以及包括投予本發明之化合物以預防症狀或併發症的發作、減輕症狀或併發症或消除疾病、病況或疾病。

當用於本文時，除非另有註明，否則術語「預防」是包括：(a)減少一或多個症狀發生的頻率；(b)減少一或多個症狀發生的嚴重程度；(c)延遲或避免其他症狀的進展；和/或；(d)延遲或避免疾病或病況的進展。

熟諳此藝者將可理解，其中，本發明係關於預防方法，其之有需要的受試者(即有預防需要之受試者)應包括任何受試者或病患(較佳的，哺乳動物；更佳的，人類)，其經歷或呈現至少一種欲預防之疾病、疾病或病況的症狀。另外，其之有需要的受試者可能另外係未呈現任何欲預防之疾病、疾病或病況症狀之受試者(較佳的，哺乳動物；更佳的，人類)，但已被醫師、臨床醫師或其他醫學專家認為有發生該疾病、疾病或病況的風險。例如：由於該受試者的病史包括但不限於家族病史、易罹病的素質、並存(共病)的疾病或病況、遺傳檢定及類似者，該受試者可能被認為會發生失調、疾病或病況的風險(並因此需要預防或預防性治療)。

當用於本文時，術語「**受試者**」係指動物，較佳的，哺乳動物；最佳的，人類，為治療、觀察或試驗對象。較佳的，該對象已經歷及/或顯示出至少一種要被治療及/或預防之疾病、異常或病況的症狀。

當用於本文時，術語「**治療有效量**」意指為研究人員、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所認為在一組織系統、動物或人類中引起，包括正在接受治療之疾病或失調症狀減輕的生物或藥效反應之活性化合物或藥劑量。

欲投藥之最佳劑量可由熟悉該項技藝者迅速決定，並可依例如投藥模式、製劑強度、投藥模式以及疾病狀況進展而變化。除此之外，與正在接受治療之特定病患相關的因素，包括，病患年齡、體重、膳食和用藥時間，將使劑量需要調整。

熟悉該項技術領域者將明瞭，在使用合適、已知及普遍接受的細胞及/或動物模式之體內及體外兩種試驗，係可預測一試驗化合物或協同療法以治療或預防一特定疾病的能力。熟諳此藝者將進一步明瞭，包括針對健康病患和/或罹有特定疾病病患之人體首次使用(first-in-human)的劑量範圍和效能試驗的人體臨床試驗，可根據臨床和醫學領域中之習知方法完成。

當用於本文時，術語「**組成物**」意欲涵蓋一包含特定含量之特定成分的產物，以及由特定含量之特定成分的組合所直接或間接形成之任何產物。

為提供更簡明敘述，本文中某些量化表示係以從約 X 數量至約 Y 數量之範圍表示。應可理解的是，其中當敘述一個範圍時，該範圍並不限定於所敘述的上限與下限，而是包括從約 X 數量到約 Y 數量之整個範圍，或任何其中的數量或範圍。

為提供更簡明敘述，本文給定的某些量化表達未以術語「約」限定。應可理解的是，不論是否明確地使用術語「約」，本文中每個給定之數量意在指涉實際給定數值，也指該領域具通常技術者根據該給定數值可合理推及之近似值，包括由實驗和/或測量條件測得之給定數值的近似值。

下述敘述將詳述適當溶劑、鹼、反應溫度與其他反應參數及成份之例子。熟悉該項技術領域者將明瞭下述實例並無意，也非用以限制後述申請專利範圍中所提出之本發明。

熟諳此藝者將明瞭其中本發明的反應步驟係可在各種溶劑或溶劑系統中進行，該反應步驟係亦可在一合適的溶劑或溶劑系統混合物中進行。

若根據本發明化合物的製備方法提供立體異構物的混合物，則這些異構物可透過傳統技術如製備型層析法來分離。該化合物可製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可透過鏡像選擇合成(enantiospecific synthesis)或解析法(resolution)來製備。舉例來說，化合物可藉由標準技術，例如以光學活性酸(例如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸)藉由鹽形成而形成

非鏡像異構物對，接著分段結晶與游離鹼再生，而解析為其成分的鏡像異構物。該化合物亦可藉由形成非鏡像異構物的酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除該掌性助劑(chiral auxiliary)而解析。或者，該化合物可使用掌性 HPLC 管柱解析。

此外，掌性 HPLC 配合一標準品，可用於測定百分比鏡像異構物過量值(%ee)。該鏡像異構物過量值係以下式計算：

$$[(R \text{ 莫耳} - S \text{ 莫耳}) / (R \text{ 莫耳} + S \text{ 莫耳})] \times 100\%$$

其中 R 莫耳和 S 莫耳是混合物中的 R 和 S 莫耳分數，致使 R 莫耳+S 莫耳=1。該鏡像異構物過量值係可選擇性依照以下方式，從所需的鏡像異構物和所製備混合物的特定自轉計算而得：

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100。$$

本發明係關於一種式(I-X)化合物的 L-脯胺酸共晶體，較佳是式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體。本發明係進一步關於一種式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體，較佳是式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體。

結晶 L-脯胺酸和檸檬酸共晶體的製備：

式(I-X)化合物的 L-脯胺酸和檸檬酸共晶體係當作共晶體篩選一部分製備而成。簡言之，將約 15 毫克的式(I-X)化合物、連同約 1 莫耳當量的共晶體成形劑(分別為 L-脯胺酸或檸檬酸)和 10 微升溶劑(選自於丙酮、乙醇、醋酸異丙酯、甲苯、水)，一起添加到 48 孔研磨塊的各孔中。針對各共晶體成形劑(5 溶劑和 1 乾孔)進行 6 個個別實驗。讓孔經歷 10 分鐘的球形磨子研磨，然後立即以 pXRD 進行分析。

讓式(I-X)化合物(約 1 克)和溶於丙酮中的 L-脯胺酸以化學計量 1:1 比例混合成泥漿狀，額外製備成式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體。

讓式(I-X)化合物(約 1 克)和溶於醋酸異丙酯中的檸檬酸以化學計量 1:1 比例進行熱結晶，額外製備成式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體。

L-脯胺酸和檸檬酸共晶體的物理和化學穩定性：

針對式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體進行物理穩定性測試，讓置於 10 毫升血清樣品瓶內約 10 毫克的共晶體存放在以下條件中：(a) 5°C，密封；(b) 25°C/60% RH，開啟；(c) 40°C，密封；(d) 40°C/75% RH，開啟；(e) 60°C，密封；和(f) 80°C，密封；在 1 天、1 週、2 週和 4 週時收集穩定性的數據。發現式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體在所有這些條件下，長達 4 週仍是物性穩定狀態，沒有可見的顏色變化。

在 1 天、1 週、2 週和 4 週時所採樣進行物理穩定性測試的式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體樣品，再進一步進行化學穩定性/降解測試。式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體(約 10 毫克)係以 50:50 的水：乙腈溶液(10 毫升)進行稀釋，然後進一步稀釋 10 倍以適用於高效液相層析測量。在 1 天、1 週、2 週和 4 週時的所有結晶 L-脯胺酸共晶體樣品均顯示化學穩定。在各時間點皆未觀察到降解的波峰，且測量%面積維持一致。

針對式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體進行類似的物理穩定性測試，讓置於 10 毫升血清樣品瓶內約 10 毫克的共晶體存放在以下條件中：(a) 5°C，密封；(b) 25°C /60% RH，開啟；(c) 40°C，密封；(d) 40°C /75% RH，開啟；(e) 60°C，密封；和(f) 80°C，密封；在 1 天、1 週、2 週和 4 週時收集穩定性的數據。發現式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體在這些條件下，長達 4 週仍是物性穩定狀態，不過觀察到存放在 25°C /60% RH 時、存放在 40°C /75% RH 時和存放在 60°C 或 80°C 時有少量的降解(依波峰基準為 <0.3%)。

在 1 天、1 週、2 週和 4 週時所採樣進行物理穩定性測試的式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體樣品，再進一步進行化學穩定性/降解測試。式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體(約 10 毫克)係以 50:50 的水：乙腈溶液(10 毫升)進行稀釋，然後進一步稀釋 10 倍以適用於高效液相層析測量。在 1 天、1 週、

2 週和 4 週時的所有存放在 5°C 密封和 40°C 密封下的結晶 L-脯胺酸共晶體樣品均顯示化學性穩定。觀察到存放在 25°C/60% RH、開啟和存放在 60°C、密封樣品於 1 週、2 週和 4 週時有少量的降解波峰；不過這些樣品的波峰純度仍維持在 >99%。也觀察到存放在 40°C/75% RH、開啟和 80°C、密封樣品於 1 週、2 週和 4 週時有非常少量的降解波峰；不過這些樣品的波峰純度仍維持在 >99%。

pXRD、DSC、TGA 和 DVS 的測量：

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體和式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係進一步透過粉末 X 光繞射(pXRD)、熱示差掃描分析儀(DSC)、熱重分析法(TGA)和動態氣相吸附/脫附(DVS)。

pXRD：要獲得粉末 X 光繞射的圖案，會使用到搭載 GADDS™ (總面積繞射偵測系統)的 Bruker AXS D8 DiscoverX 光繞射儀、位在 15.05 釐米距離處當作各系統校正的 Bruker AXS HI-STAR 面積偵測器、銅源(Cu/K_{α} 1.54056 Å)、自動的 XYZ 台和 0.5 毫米的準直儀。將樣品壓製成顆粒形式，然後固定在 XYZ 台上。繞射圖案係在大氣條件下、功率設定為 40 千伏和 40 毫安、於反射模式下且樣品維持固定時獲得。每一樣品的曝光時間約 1 分鐘。得到的繞射圖案進行空間重映射步驟，以便認定面積偵測器的幾何針墊變形，然後在階段尺寸 0.02 度時、正規法設定成分箱正規化下，沿著 χ 從 -118.8 積分

到 -61.8 度並沿著 2-theta 從 2.1 積分到 37 度。除了使用 Jade 軟體外，另外使用 EVA 軟體檢視 Bruker 機器上所獲得的繞射圖案。

DSC：將一等分樣品置入鋁密封樣品盤內秤重。將樣品盤裝入配備有自動進樣器的儀器(TA 儀器公司的 Q1000 熱示差掃描分析儀)。使用一個空的鋁密封盤當作參照，將樣品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之速率從 T_{\min} (通常是室溫)個別加熱到 T_{\max} (通常 300°C)，因而獲得熱分析圖。使用乾燥氮氣作為樣品沖洗氣體，並將其流速設定成 50 毫升/分鐘。利用儀器提供之分析軟件觀察和分析熱轉移。

TGA：將一等分樣品轉移到白金樣品盤內。將樣品盤裝在裝載台，然後使用控制軟體自動裝入儀器(TA 儀器公司的 Q500 熱重分析儀)。在流動的乾燥氮氣條件下，讓樣品沖洗流速為 60 毫升/分鐘且剩餘沖洗流速為 40 毫升/分鐘，將樣品以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 速率從 T_{\min} (通常是室溫)個別加熱到 T_{\max} (通常 300°C)而獲得熱分析圖。使用儀器所提供的分析軟體檢視和分析熱轉換(如重量變化)。

DVS：在 DVS-1 儀器(賓州阿倫敦的 Surface Measurement Systems 公司)上進行濕度吸附的鑑定。在每種情況下，讓樣品經歷從室溫到對濕度(RH) 0%的乾燥曲線，接著經歷 25°C 、10% RH 階段下兩個週期的吸附(從 0% RH 至 90% RH)和脫附(從 0% RH~90% RH)。在每個階段中，在該方法中儀器移

往下一階段前，先讓樣品能夠於特定% RH 下平衡並因而穩定所增加或所失去的重量。

結晶 L-脯胺酸共晶體特性：

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係藉由粉末 X 光繞射(pXRD)圖案鑑定；比較共晶體的圖案與和共晶體成分的 pXRD 圖案，更特定言之，比較式(I-X)化合物的 pXRD 和 L-脯胺酸的 pXRD。

接附於本文的圖 1 說明 L-脯胺酸(上方，藍色掃描)、式(I-X)化合物(底部，黑色掃描)和式(I-X)化合物之結晶 L-脯胺酸共晶體(中間，紅色掃描)的代表性測得 pXRD 圖案。

在一實施例中，式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係藉由其粉末 X 光繞射圖案鑑定，包含如下表 1 中所列的波峰。

表 1：式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體

No.	位置 [$^{\circ}2\theta$]	晶格面距 [Å]	相對強度 [%]
1	3.76	23.50	92
2	9.52	9.29	49
3	10.99	8.05	22
4	16.99	5.22	24
5	17.84	4.97	100
6	18.63	4.76	92
7	19.93	4.46	26
8	20.88	4.25	20
9	21.96	4.05	44
10	23.42	3.80	43
11	25.92	3.44	23
12	26.77	3.33	30

較佳地，式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係藉由其 pXRD 圖案來鑑定，其包括一個相對強度大於或等於約 25%、較佳具有一個相對強度大於或等於約 40%的波峰。

在本發明另一實施例中，式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係藉由以下 pXRD 波峰 $^{\circ}2\theta$ 鑑定：3.74、9.50、10.98、17.78、18.62、21.94、23.43 和 26.82；如圖 2 中所說明的波峰選定 pXRD 圖譜所示。

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係進一步藉由熱示差掃描分析儀(DSC)鑑定，以 10 $^{\circ}$ C/分鐘速率從 25 $^{\circ}$ C 測量到 300 $^{\circ}$ C，然後發現在 188 $^{\circ}$ C 表現出尖銳的熔點、180 $^{\circ}$ C 時有個肩峰。

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係進一步藉由熱重分析法(TGA)鑑定，以 10 $^{\circ}$ C/分鐘速率從 25 $^{\circ}$ C 測量到 300 $^{\circ}$ C，然後發現高達 180 $^{\circ}$ C 時出現達到 1%的重量損失(相信是因殘留溶劑損失所造成)，接著高達 280 $^{\circ}$ C 時又再有 25%的重量損失，相當於 1 莫耳當量的 L-脯胺酸損失。

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體係進一步藉由動態氣相吸附(DVS)鑑定，在 25 $^{\circ}$ C 時從 0% RH 測量至 90% RH(2 個完整週期)。發現式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體是吸濕的，雖然直到% RH 達到 40%時仍未觀察到重量增加。在 40% RH 和 90% RH 間，共晶體的重量增加 12%，而在測量週期的脫附部分期間則是重量損失(有些遲滯現象)。

DVS 操作後(0% RH 時單離者)所收集的 pXRD 顯示就此樣品而言未觀察到有不可逆形式的轉換。

結晶檸檬酸共晶體特性：

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係藉由粉末 X 光繞射(pXRD)圖案鑑定；比較共晶體圖案與和共晶體成分的 pXRD 圖案，更特定言之，比較式(I-X)化合物的 pXRD 和檸檬酸的 pXRD。

接附於本文的圖 3 說明檸檬酸(上方，藍色掃描)、式(I-X)化合物(底部，黑色掃描)和式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體(中間，紅色掃描)的代表性測得 pXRD 圖案。

在一實施例中，式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係藉由其粉末 X 光繞射圖案鑑定，包含如以下表 2 中所列的波峰。

表 2：式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體

No.	位置 [2θ]	晶格面距 [Å]	相對強度[%]
1	4.23	20.88	100
2	9.15	9.67	7
3	12.40	7.14	5
4	14.72	6.02	4
5	16.51	5.37	24
6	17.68	5.02	8
7	18.94	4.69	8
8	19.70	4.51	43
9	20.65	4.31	7
10	22.36	3.97	6
11	23.09	3.85	8
12	23.63	3.76	10

13	25.65	3.47	9
----	-------	------	---

較佳地，式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係藉由其 pXRD 圖案鑑定，其包括一個相對強度大於或等於約 5%、更佳具有一個相對強度大於或等於約 10%的波峰。

在本發明另一實施例中，式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係藉由以下 pXRD 波峰 $^{\circ}2\theta$ 鑑定：約 4.2、9.16、12.39、16.54、17.69、19.70、23.63 和 25.66；如圖 4 中所說明的波峰選定 pXRD 圖譜所示。

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係進一步藉由熱示差掃描分析儀(DSC)鑑定，以 10 $^{\circ}$ C/分鐘速率從 25 $^{\circ}$ C 測量到 300 $^{\circ}$ C，然後發現在 156 $^{\circ}$ C 表現出單一尖銳的熔點。

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係進一步藉由熱重分析法(TGA)鑑定，以 10 $^{\circ}$ C/分鐘速率從 25 $^{\circ}$ C 測量到 300 $^{\circ}$ C，然後發現高達 155 $^{\circ}$ C 時出現不顯著的 0.38% 的重量損失。此重量損失相信是因殘留溶劑損失所造成，而非水合形式存在的跡象。

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體係進一步藉由動態氣相吸附(DVS)來鑑定，在 25 $^{\circ}$ C 時從 0% RH 測量至 90% RH(2 個完整週期)。發現式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體是非吸濕的，從 0% 至 80% RH 觀察到重量緩步增加 0.5%，而在脫附時再度損失掉重量。DVS 操作後(0% RH 時單離者)所收集的 pXRD 顯示就此樣品而言未觀察到形式的轉換。

本發明進一步包含醫藥組成物，其包含本文所述之任何式(I-X)化合物的結晶共晶體和一藥學可接受載體。含有一個或多個此處所述的本發明化合物作為活性成份的醫藥組成物可根據傳統製藥合成技術，藉由將該化合物與一藥學上可接受的載體混合而製備。該載體可能有各種各樣的型式，取決於所欲的給藥途徑(例如口服、腸外等等)。因此對於像是懸浮液、醃劑及溶液的液體口服製劑，合適的載體及添加劑包括水、乙二醇、油類、醇類、風味劑、防腐劑、安定劑、著色劑及類似者；對於像是粉末、膠囊和片劑的固體口服製劑，合適的載體及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、破碎劑及類似者。固體口服製劑也可利用像是糖或是腸溶衣的物質塗覆，以調控吸收的主要位置。對於腸胃外注射給藥，該載體通常由無菌水以及其他可加入以增加溶解度或保存性的其他成份所組成。可注射懸浮液或溶液也可利用含水載體以及適當的添加劑製備。

為了製備本發明的醫藥組成物，一個或多個作為活性成份的本發明化合物根據傳統製藥合成技術，嫻熟地與一藥學上載體混合，其載體可為各種不同型式，取決於所欲的給藥製劑的型式，例如口服或腸胃外注射如肌肉注射。製備成口服劑型的組成物，可採用任何常用藥學媒介(pharmaceutical media)。因此，對於像是懸浮液、醃劑及溶液的液體口服製劑，合適的載體及添加劑包括水、乙二醇、

油類、醇類、風味劑、防腐劑、著色劑及類似者；對於像是粉末、膠囊、膜衣錠、膠囊錠和片劑的固體口服製劑，合適的載體及添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、破碎劑及類似者。片劑及膠囊因為它們於給藥上的便利性而代表最為有益的口服劑量單位型式，於該例中固體藥學載體被明顯地採用。若有需要，片劑可以透過標準技術以糖包覆或以腸衣包覆。用於腸胃外注射，該載劑將通常含有無菌水，而其他成分(例如，為了增進溶解度或為了保存)可包括在內。注射型懸浮液亦可被製備，於該例中可採用適當的液體載體、懸浮劑與類似者。此處之醫藥組成物可包含，每劑量單位(例如片劑、膠囊、粉末、注射、茶匙量(teaspoonful)與類似者)所需以投遞如上述一有效劑量之一活性成分的數量。此處之醫藥組成物可含有每劑量單位(例如片劑、膠囊、粉末、注射、栓劑、茶匙量與類似者)從約 0.1 至約 1000 毫克或該範圍內任何劑量，而可投遞劑量從約 0.01 至約 500 毫克/公斤/天或該範圍內任何劑量，較佳情況為從約 0.5 至約 100 毫克/千克/天或該範圍內任何劑量。然而該劑量可根據病患需求、正在治療之病況的嚴重性以及所用化合物而改變。可利用每日投與或週期後(post-periodic)投劑的使用方式。

較佳這些組成物為諸如片劑、丸劑(pills)、膠囊、粉末、顆粒劑、無菌注射溶液或懸浮液、定量噴霧劑(metered aerosol)或液體噴霧劑(liquid

sprays)、滴劑(drops)、安瓿(ampoules)、自動注射器裝置(autoinjector devices)或栓劑的單位劑量型式；用於口服注射，鼻內(intranasal)、舌下(sublingual)或直腸(rectal)的給藥，或用於藉著吸入(inhalation)或通氣(insufflation)的給藥。或者，該組成物可存在為一適用於每周一次或每月一次之投與方式的形式；例如該活性化合物之不溶性鹽(如該癸酸鹽)可用於提供一用於肌肉注射之儲槽式製劑。為了製備如片劑等固體組成物，該主要有效成分與一藥學上載劑，如傳統製錠成分(tableting ingredients)如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠(gums)，以及其他藥學上稀釋劑如水混合以形成一固體前處方組成物(solid preformulation composition)，該固體前處方組成物含有本發明之化合物，或其藥學上可接受鹽類之均質化混合物(homogeneous mixture)。在稱這些預製劑組成物為同相時，係意指該活性成分係均勻分散在整個組成物中，所以該組成物可輕易進一步細分為均等之有效劑量形式，如錠劑、丸劑與膠囊。此固體前處方組成物繼而被細分為上述類型的單位劑量型式，其含有 0.01 至約 1,000 mg 或其內任何劑量或範圍之本發明的活性成分。該新穎組成物之片劑或丸劑可包覆或合成以提供可供延長作用之優點的劑量型式。例如，該片劑或丸劑可含有一內劑量以及一外劑量組份，後者為一包覆前者之套膜(envelope)的型式。這二種組分可被一腸衣層(enteric

layer)所分隔，該腸衣層在胃中作為抗崩解並允許內組分完整地通過十二指腸或延緩釋放。各種不同的材料可用於此腸衣層或塗膜，此類材料包括一些帶有如蟲膠、鯨蠟醇或乙酸纖維素之原料的聚合酸。

本發明新穎組成物可被併入於其中而用於口服或注射的液體形式包括水溶液、適當調味的糖漿、水性或油性懸浮液，和搭配食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)暨醑劑以及類似醫藥媒介物之適當調味的乳膠。用於水性懸浮液的適當分散劑或懸浮劑，包括合成或天然樹膠諸如黃耆樹膠(tragacanth)、阿拉伯樹膠(acacia)、藻酸鹽、聚葡萄糖(dextran)、羧甲纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯-吡咯啉酮(polyvinyl-pyrrolidone)或明膠。

本發明所述的血糖相關疾病治療方法，也可使用包含本文所定義之任何化合物和藥學上可接受載體的醫藥組成物來進行。該醫藥組成物可含有介於約 0.01 毫克至約 1000 毫克的化合物，或期中之任何數量或範圍；較佳約 0.1 毫克至約 500 毫克的化合物，且其可構成選定施予模式適用的任何形式。載體包括必須且惰性的藥學賦形劑，包括但不限於黏合劑、懸浮劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、防腐劑、染劑及塗膜。適合口服的組合物包括固體形式如藥丸、藥片、錠劑、膠囊(各自包括立即釋放、定時釋放和緩釋製劑)、顆粒和粉末，以及液體形式如溶液、糖漿、醑劑、乳膠和懸浮物。應用於腸胃外給藥之型式包括無菌溶液、乳化劑以及懸浮液。

有利的是，可以用每日單一劑量施予本發明化合物，或可將每日總劑量分成每日兩次、三次或四次的劑量施予。此外，用於本發明之化合物可為一經由適當鼻內載劑之局部用藥的鼻內型式，或經由那些為本技藝中一般技術者習知的經皮皮膚貼劑來施予。為了以一經皮投遞系統的形式來施予，該劑量施予在整個劑量療程中當然將為連續性而非間歇性。

例如，用於以一片劑或膠囊之型式的口服給藥，該活性藥物組分可與一口服、無毒性的藥學上可接受惰性載體如乙醇、甘油、水及類似者結合。再者，當所欲或需要時，適當黏合劑；潤滑劑、崩解劑及著色劑亦可併入混合物中。適當的黏合劑包括但不限定為澱粉、明膠、天然糖如葡萄糖或貝他一乳糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠如阿拉伯樹膠(acacia)、黃耆樹膠(tragacanth)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似者。崩解劑包括但不限定為澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨土(bentonite)、三仙膠(xanthan gum)及類似者。

該液體形成於經適當調味的懸浮劑或分散劑如合成或天然樹膠中，例如黃耆樹膠(tragacanth)、阿拉伯樹膠(acacia)、甲基纖維素及類似者。針對非經腸投與，理想為使用無菌懸浮液與溶液。當理想為使用靜脈投與時，則使用通常含有合適防腐劑之等滲製劑。

要製備本發明的醫藥組成物，作為活性成分的形式(I)化合物係根據習用醫藥複合技術來和藥學載體密切摻合，而該載體可根據所需施予(如口服或靜脈)劑型形式而採取各種形式。合適之藥學上可接受載體係為該項技術領域中所熟知者。對某些這類醫藥上可接受載體的描述可在美國藥學會和英國藥學會出版的 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* 中找到。

醫藥組成物的配方方法已經在眾多出版物中描述過，如 Lieberman 等人編譯的 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded*，第 1 至 3 卷；Avis 等人編譯的 *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*，第 1 至 2 卷；以及 Marcel Dekker 公司出版、Lieberman 等人編譯的 *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*，第 1 至 2 卷。

當需要血糖相關治療之任何時候，本發明式(I-X)化合物的結晶共晶體係可以上述組成物中的任一種及根據相關領域所建立之劑量施予。

該等產物的每日劑量(daily dosage)可在每日每位成人約 0.01 至約 1,000 mg 或其內任何劑量或範圍中的廣泛範圍內變化。針對口服來說，組成物較佳以片劑形式提供，含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 和 500 毫克活性成分，以針對欲進行治療病人的症狀調整劑量。

較佳為式(I-X)化合物結晶共晶體的施予劑量是每天依照體重從約 0.01 毫克/公斤至約 500 毫克/公斤，或每天依照體重從 0.01 毫克/公斤至 200 毫克/公斤，或其中之任何數量或範圍。較佳為該範圍介於每天依照體重約 0.01 至 50 毫克/公斤，或其中之任何數量或範圍，更佳為從約 0.05 毫克/公斤至 10 毫克/公斤，或其中之任何數量或範圍，更佳為每天依照體重從約 1 至約 5 毫克/公斤，或其中之任何數量或範圍。在一實施例中，式(I-X)化合物的結晶共晶體有效量是供應為劑量 10 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克、150 毫克或 300 毫克，或其中之任何數量或範圍。式(I-X)化合物的結晶共晶體係可每天施予 1 至 4 劑。

最佳施予劑量可由熟悉該項技術者迅速決定，並可依特定化合物之使用、施予模式、製劑強度以及病情進程而變化。除此之外，與正在接受治療之特定病患相關的因素，包括病患年齡、體重、膳食和用藥時間，將使劑量需要調整。

熟悉該項技術領域者將明瞭，在體內及體外試驗中皆使用合適、已知及普遍接受的細胞及/或動物模型，將可預測一試驗化合物治療或預防一給定疾病的能力。

熟諳此藝者將進一步明瞭，包括針對健康病患和/或罹有特定疾病病患之人體首次使用(first-in-human)的劑量範圍和效能試驗的人體臨床試驗，可根據臨床和醫學領域中之習知方法完成。

下列實例係提出用以協助了解本發明，意非旨在也不應理解為以任何方式限制文後本發明所提出的申請專利範圍。

實例 1

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體

將式(I-X)化合物(100 毫克)連同 L-脯胺酸(26.30 毫克)(1:1.1 莫耳當量的 API:CCF)、研磨球和丙酮(20 微升)，添加到高速樣品研磨機樣品瓶讓高速樣品研磨機經歷 10 分鐘的研磨。在研磨回收的固體後，利用 pXRD 確認就是預期的式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體。

實例 2

式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體

將式(I-X)化合物(50.18 毫克)連同 L-脯胺酸(13.15 毫克)(1:1.1 莫耳當量的 API:CCF)添加到 4 毫升錐形瓶，接著加入丙酮(2 毫升)。讓加蓋的樣品瓶簡單用加熱槍加熱。快速從溶液中沉澱出白色固體物質，收集並利用 pXRD 確認就是預期的式(I-X)化合物的結晶 L-脯胺酸共晶體。

實例 3

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體

將式(I-X)化合物(100 毫克)連同檸檬酸(43.83 毫克)(1:1.1 莫耳當量的 API:CCF)、研磨球和丙酮(20 微升)添加到高速樣品研磨機樣品瓶。讓高速樣品研磨機經歷 10 分鐘的研磨。在研磨回收的固體後，利

用 pXRD 確認就是預期的式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體。

實例 4

式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體

將式(I-X)化合物(50.72 毫克)連同檸檬酸(21.83 毫克)(1:1.1 莫耳當量的 API:CCF)添加到 4 毫升錐形瓶，接著加入醋酸異丙酯(1 毫升)。讓加蓋的樣品瓶用加熱槍加熱，以完全溶解物體物質。因為冷卻時未觀察到結晶，故將蓋子打開，讓溶劑緩慢蒸發。2 天後(溶劑減少約 20%)，將所需材料的晶種添加到飽和溶液中，白色固體結晶物質即在幾個小時內沉澱出來。單離出的物質利用 pXRD 確認就是預期的式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體。

實例 5

固體口服劑型-前兆實例

作為口服組成物的特定實施例，將依照本文所述製備而成的 100 毫克式(I-X)化合物的結晶 L-脯氨酸共晶體與充分精細分開的乳糖配製以提供 580 至 590 毫克之總量而填充到 O 型尺寸的硬質膠囊內。

實例 6

固體口服劑型-前兆實例

作為口服組成物的特定實施例，將依照本文所述製備而成的 100 毫克式(I-X)化合物的結晶檸檬酸共晶體與充分精細分開的乳糖配製以提供 580 至 590 毫克之總量而填充到 O 型尺寸的硬質膠囊內。

雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，但應理解本發明之實際運用涵括所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇中。

【圖式簡單說明】

圖 1 說明 L-脯胺酸(上方，藍色掃描)、該式(I-X)化合物(底部，黑色掃描)和該式(I-X)化合物之結晶 L-脯胺酸共晶體(中間，紅色掃描)的代表性 pXRD 圖譜。

圖 2 說明針對該式(I-X)化合物之結晶 L-脯胺酸共晶體的一種代表性選定波峰之 pXRD 圖譜。

圖 3 說明檸檬酸(上方，藍色掃描)、該式(I-X)化合物(底部，黑色掃描)和該式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體(中間，紅色掃描)的代表性 pXRD 圖譜。

圖 4 說明針對該式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體的一種代表性選定波峰之 pXRD 圖譜。

圖 5 說明針對該式(I-X)化合物之結晶 L-脯胺酸共晶體的一種代表性 DSC 圖譜。

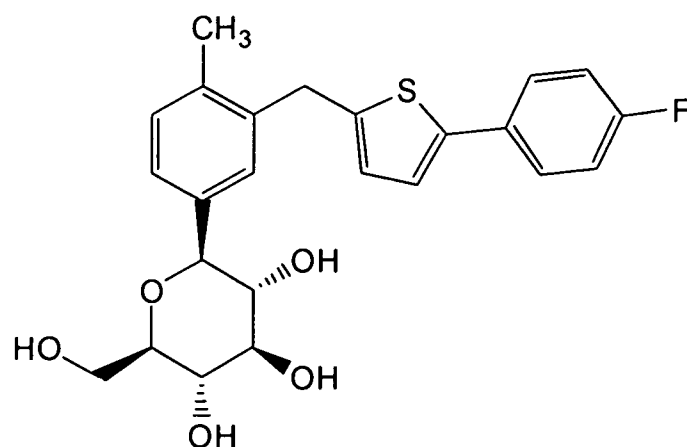
圖 6 說明針對該式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體的一種代表性 DSC 圖譜。

【主要元件符號說明】

無

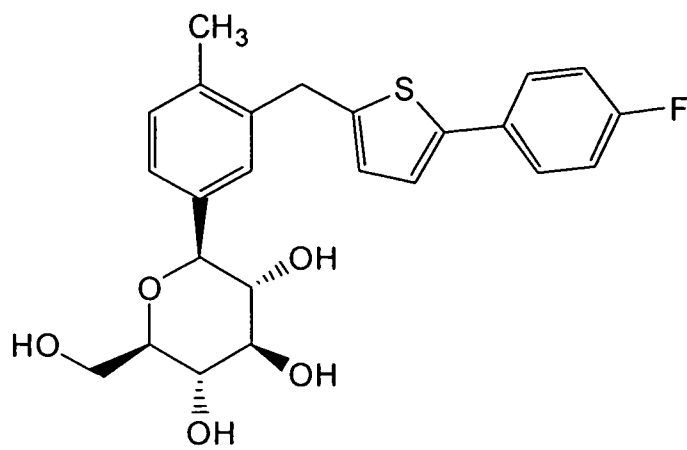
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I-X)化合物的 L-脯胺酸共晶體



(I-X)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 L-脯胺酸共晶體，其中該共晶體是結晶。
3. 如申請專利範圍第 2 項之 L-脯胺酸共晶體，其包含以下 pXRD 波峰 $^{\circ}2\theta$ ：3.74、9.50、10.98、17.78、18.62、21.94、23.43 和 26.82。
4. 如申請專利範圍第 2 項之 L-脯胺酸共晶體，其中該共晶體利用 DSC 測量時顯示一個 188 $^{\circ}\text{C}$ 的熔點。
5. 一種式(I-X)化合物的檸檬酸共晶體



(I-X)。

6. 如申請專利範圍第 5 項之檸檬酸共晶體，其中該共晶體是結晶。
7. 如申請專利範圍第 6 項之檸檬酸共晶體，其包含以下 pXRD 波峰 $^{\circ}2\theta$ ：4.2、9.16、12.39、16.54、17.69、19.70、23.63 和 25.66。
8. 如申請專利範圍第 6 項之檸檬酸共晶體，其中該共晶體利用 DSC 測量時顯示 156 $^{\circ}\text{C}$ 的熔點。

八、圖式：

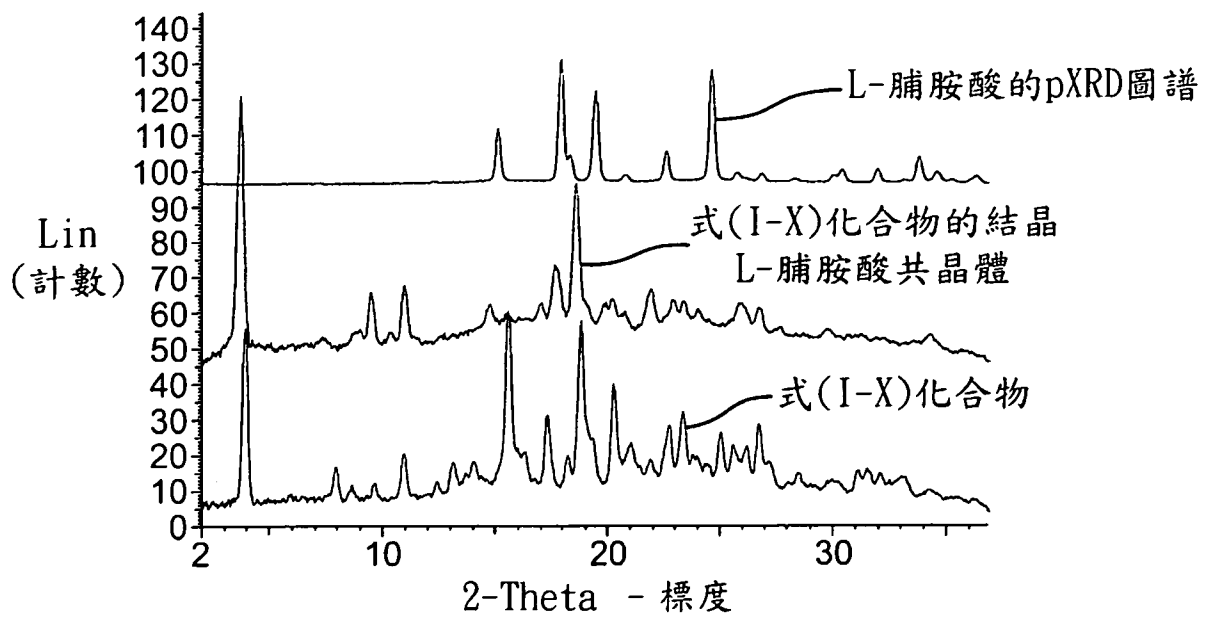


圖1

針對式(I-X)化合物之結晶
L-脯胺酸共晶體的選定波峰之pXRD圖譜

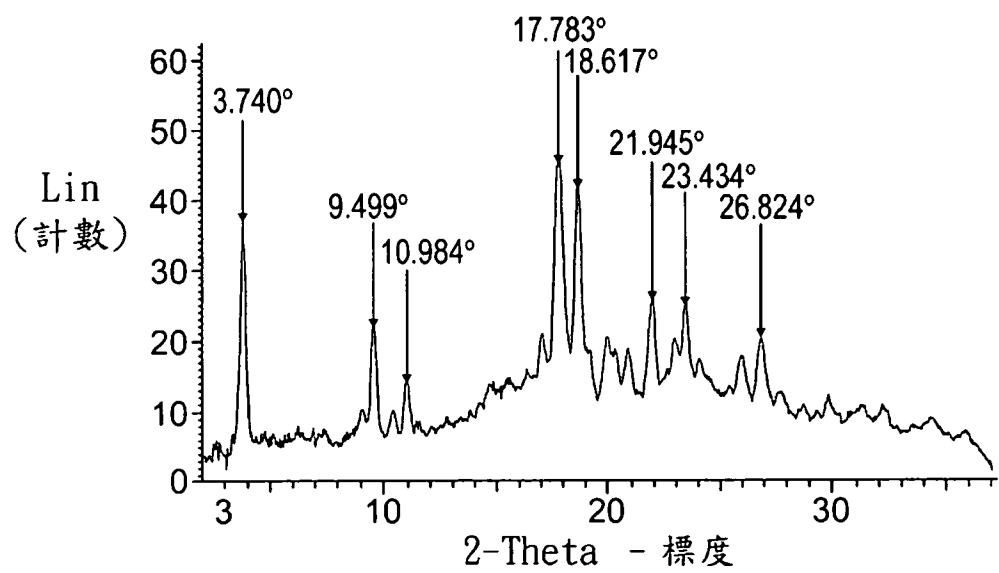


圖2

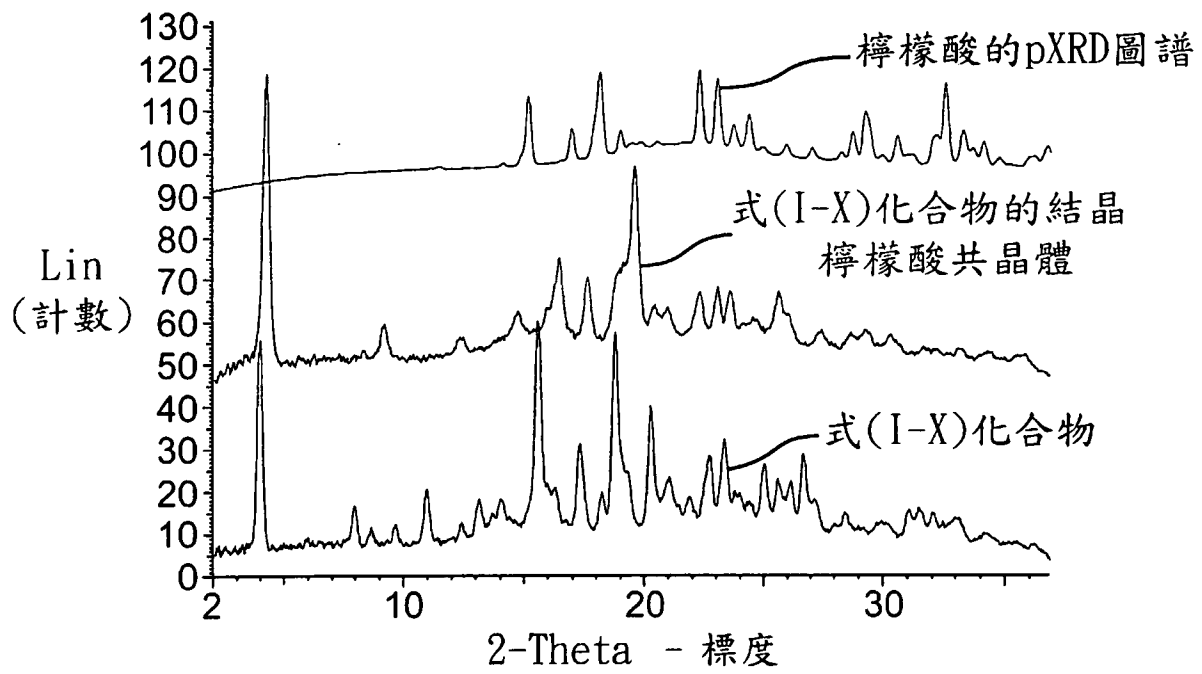


圖3

針對式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體的選定波峰之pXRD圖譜

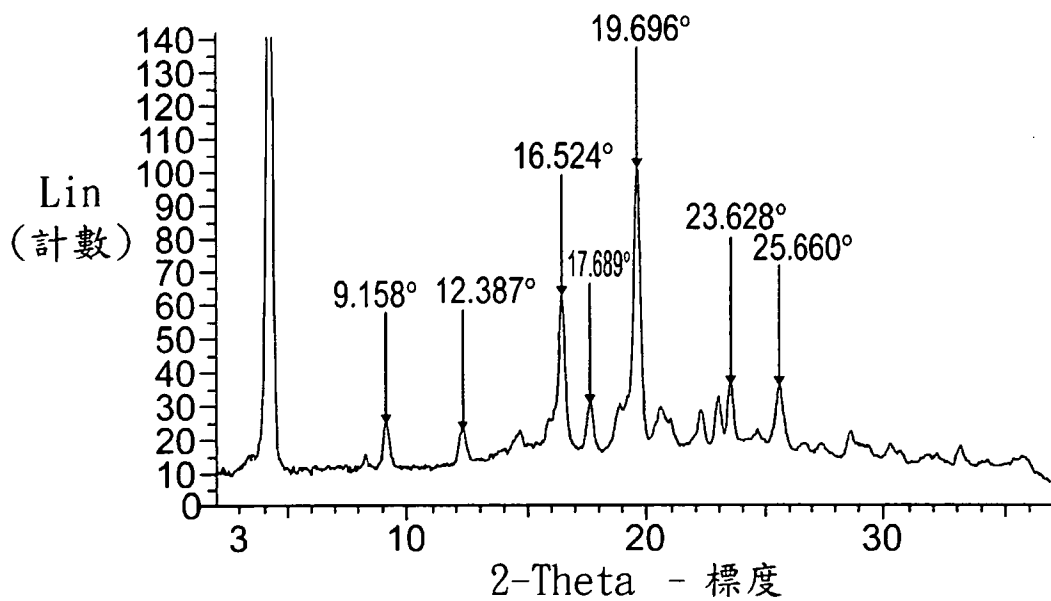


圖4

針對式(I-X)化合物之結晶
L-脯胺酸共晶體的DSC圖譜

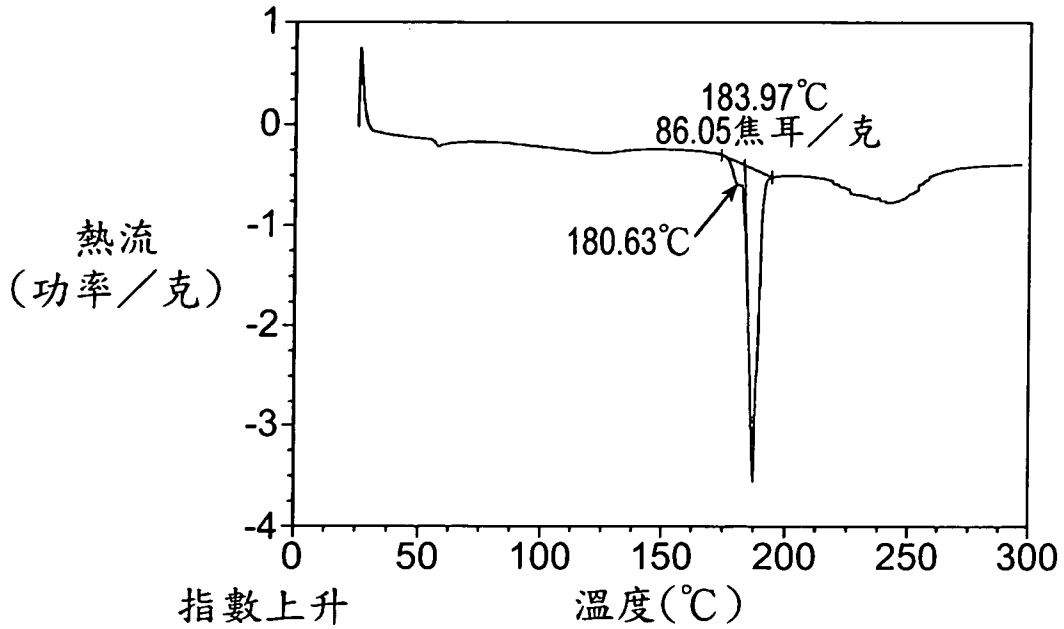


圖5

針對式(I-X)化合物之結晶檸檬酸共晶體的DSC掃描

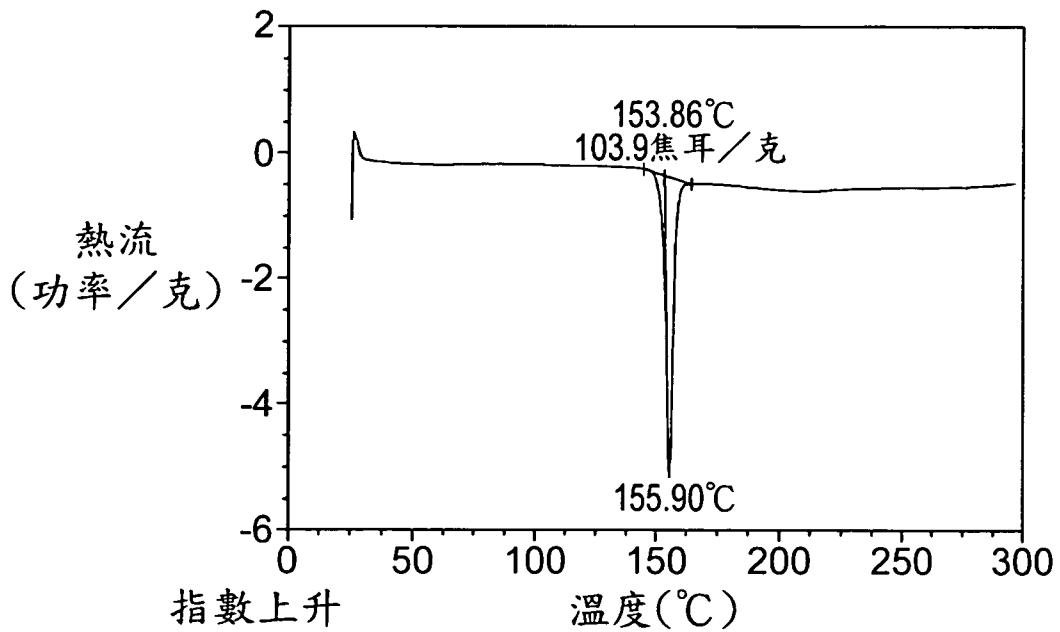


圖6