



(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 I882000 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：109129627

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 28 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/454 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

(30) 優先權：2019/08/30 美國

62/893,822

(71) 申請人：瑞士商赫爾辛保健公司 (瑞士) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)

瑞士

日商小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：谷口幸司 TANIGUCHI, KOJI (JP)；飯田香 IIDA, KAORI (JP)；林明日香 HAYASHI, ASUKA (JP)；戴古特 艾勒諾 DE GROOT, ELEANOR (US)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

(56) 參考文獻：

CN 1420878A

CN 103857669A1

審查人員：吳敏翠

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 24 頁

(54) 名稱

製備具有經改良之安定性的阿拉莫林 (ANAMORELIN) 錠劑之方法

(57) 摘要

用於減少阿拉莫林鹽酸鹽之成品劑型中雜質形成的方法，包括用於改良此類安定性之調配物及用於控制雜質形成之分析技術。

Methods for reducing the formation of impurities in finished dosage forms of anamorelin hydrochloride, including formulations for improving such stability and analytical techniques for controlling impurity formation.



I882000

【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備具有經改良之安定性的阿拉莫林(ANAMORELIN)錠劑之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF MANUFACTURING ANAMORELIN TABLETS HAVING
IMPROVED STABILITY

【中文】

用於減少阿拉莫林鹽酸鹽之成品劑型中雜質形成的方法，包括用於改良此類安定性之調配物及用於控制雜質形成之分析技術。

【英文】

Methods for reducing the formation of impurities in finished dosage forms of anamorelin hydrochloride, including formulations for improving such stability and analytical techniques for controlling impurity formation.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備具有經改良之安定性的阿拉莫林(ANAMORELIN)錠劑之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF MANUFACTURING ANAMORELIN TABLETS HAVING
IMPROVED STABILITY

【技術領域】

發明領域

【0001】 本揭示內容係關於阿拉莫林鹽酸鹽、具有經改良之安定性的阿拉莫林鹽酸鹽之調配物、製備此類調配物之方法、使用此類調配物之治療方法及減少及控制雜質形成之方法。

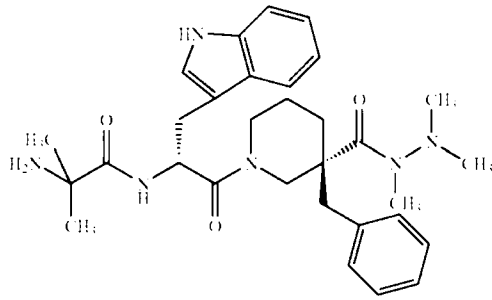
【先前技術】

發明背景

【0002】 阿拉莫林係一種合成的口服活性化合物，其最初在二十世紀九十年代作為生長激素促泌素合成，當前正研發用於治療癌症相關之惡病質。阿拉莫林之游離鹼在化學上確定為：

- (3R)1-(2-甲基丙胺醯基-D-色胺醯基)-3-(苯基甲基)-3-哌啶甲酸 1,2,2 三甲基醯肼，
- 3-{(2R)-3-[(3R)-3-苯甲基-3-[(三甲基胍基)羰基]哌啶-1-基]-2-[(2-甲基丙胺醯基)胺基]-3-側氧基丙基}-1H-吡啶，或
- 2-胺基-N-[(1R)-2-[(3R)-3-苯甲基-3-(N,N',N'-三甲基胍基羰基)哌啶-1-基]-1-(1H-吡啶-3-基甲基)-2-側氧基乙基]-2-甲基丙醯胺，

且具有以下化學結構：



【0003】 Ono Pharmaceuticals (Osaka Japan)及 Helsinn Healthcare (Lugano Switzerland)正研發一種呈鹽酸鹽形式之商業劑型。

【0004】 Ankersen 等人之 WO 01/34593 描述一種製備阿拉莫林之反丁烯二酸鹽的方法，其中鹽酸鹽作為實例 1 之步驟(j)中的中間物產生。Lorimer 等人之 WO 2006/016995 描述一種用於製備阿拉莫林之游離鹼之晶體形式的方法。Kuwabe 等人之 WO 2013/158874 描述一種在控制氫離子含量及低殘餘溶劑下產生阿拉莫林鹽酸鹽之方法。Mann 等人之 WO 2016/036598 描述使用阿拉莫林鹽酸鹽治療癌症惡病質之方法。使用阿拉莫林之其他方法描述於 Polvino 等人之 WO 2010/099522 及 Polvino 等人之 WO 2008/100448 中。

【0005】 儘管前述研發，但仍然需要防止形成阿拉莫林鹽酸鹽之不必要降解物的方法，特別是當具有過量氫離子之阿拉莫林鹽酸鹽調配成醫藥學上可接受之劑型時。控制阿拉莫林雜質 A 之形成變得尤其重要，阿拉莫林雜質 A 係相對於阿拉莫林具有 1.53 之 HPLC 響應因子之阿拉莫林鹽酸鹽之類似物及降解物。

【發明內容】

發明概要

【0006】 意外地發現，某些製錠賦形劑在與阿拉莫林鹽酸鹽一起壓縮成錠劑時，可改良阿拉莫林鹽酸鹽之安定性，且此等賦形劑防止阿拉莫林鹽酸鹽降解成雜質 A。不希望受任何理論束縛，咸信此等賦形劑在與阿拉莫林鹽酸鹽緊密混合時，在物理上或化學上將鹽酸鹽與阿拉莫林游離鹼分子隔絕且藉此防止

阿拉莫林降解成雜質 A。

【0007】 因此，在第一主要實施例中，本發明提供一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法及由此製備之錠劑，該方法包含：(a)將阿拉莫林鹽酸鹽及選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及無水磷酸氫鈣之醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合混合以形成混合物；及(b)將該混合物壓縮成錠劑。

【0008】 其他實施例係關於雜質 A 之發現，及藉由控制雜質 A 製備阿拉莫林鹽酸鹽劑型之方法。因此，在第二主要實施例中，本發明提供一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法及由此製備之錠劑，該方法包含：(a)將阿拉莫林鹽酸鹽及防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段混合以形成混合物；(b)將該混合物壓縮成錠劑；(c)將該等錠劑中之一或多個中的雜質 A 自阿拉莫林鹽酸鹽分離；(d)定量該一或多個錠劑中雜質 A 之量；及(e)任選地在步驟(b)之後六個月或一年重複步驟(c)及(d)。

【0009】 其他實施例係關於雜質 A 本身。因此，在第三主要實施例中，本發明提供從阿拉莫林鹽酸鹽分離之雜質 A。

【0010】 其他實施例係關於阿拉莫林鹽酸鹽錠劑本身。因此，在第四主要實施例中，本發明提供一種錠劑，其包含阿拉莫林鹽酸鹽作為活性成分，其進一步包含選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及無水磷酸氫鈣之醫藥學上可接受之載劑。

【0011】 在第五主要實施例中，本發明提供一種錠劑，其包含作為活性成分之阿拉莫林鹽酸鹽及防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段。

【0012】 其他實施例係關於使用本發明之錠劑治療癌症惡病質的阿拉莫林鹽酸鹽的用途。因此，在第六主要實施例中，本發明提供一種用於改善有需要之患者之癌症惡病質的一或多種症狀的方法，其包含向該患者投與根據本發明

之錠劑中的治療有效量之阿拉莫林鹽酸鹽，其中：(a)該患者之特徵在於身體質量指數小於 25，癌症疲勞量表上之評分為 20 至 28，或用抗癌藥物治療之癌症患者之生活品質調查表(QOL-ACD)評分為 65 至 80；及(b)該等症狀係選自由瘦體質量、食慾、體重、疲勞及生活品質組成之群。

【0013】本發明之其他優勢將部分地闡述於下文描述中，且部分將自描述顯而易見，或可藉由本發明之實踐而獲知。本發明之優勢將藉助於隨附申請專利範圍中所特定指出之要素及組合來實現及獲得。應瞭解，前文一般描述與以下詳細描述僅為示例及解釋而非限制所主張之本發明。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

術語之定義及使用

【0014】如本說明書及以下權利要求書中使用，以下術語具有以下含義及用法：

除非上下文以另外方式明確指明，否則單數形式「一種(a/an)」及「該」包括多個參考物。

【0015】詞語「包含(comprise)」及該詞語之變化形式，諸如「包含(comprising)」及「包含(comprises)」意謂「包括但不限於」，且不意欲排除例如其他添加物、組分、整數或步驟。當要素描述為包含多個組分、步驟或條件時，應瞭解，要素亦可描述為包含此類多個組分、步驟或條件的任何組合，或「由多個組分、步驟或條件或組合組成」或「基本上由多個組分、步驟或條件或組合組成」。

【0016】當參考諸如國際協調會議(International Conference on Harmonization, 「ICH」)之標準製定組織或諸如癌症疲勞量表之測試方法進行測試方法時，應瞭解，該等方法根據截至相關主題之最早優先權日期大量方法

進行。當本文中需要醫藥測試時，應瞭解，測試根據截至相關主題之最早優先權日期之大量 ICH 指導文件、截至相關主題之最早優先權日期之大量美國藥典 (United States Pharmacopoeia, USP) 方法或截至相關主題之最早優先權日期之大量美國材料試驗學會 (American Society of Testing and Materials, ASTM) 方法進行。

【0017】「癌症疲勞量表」係指由 Toru Okuyama 等人描述之臨床結果評估：Development and Validation of the Cancer Fatigue Scale: A Brief, Three-Dimensional, Self-Rating Scale for Assessment of Fatigue in Cancer Patients. 第 19 卷 第 1 期 2000 年 1 月 Journal of Pain and Symptom Management。

【0018】「用抗癌藥物治療之癌症患者之生活品質調查表」或「QOL-ACD」係指由 T. Matsumoto 公開之臨床結果評估：The quality of life questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs (QOL-ACD): validity and reliability in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer. Quality of Life Research: an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation, 2002 年 7 月 31 日, 11(5):483-493。

【0019】當藉由分開指定範圍之下端與範圍的下端或指定特定數值來給出範圍時，應瞭解，範圍可由選擇性地組合下端變數、上端變數及特定數值中之任一者(數學上可能的)來限定。以相同的方式，當範圍界定為自一個終點橫跨至另一終點時，將瞭解範圍亦涵蓋兩個終點之間但不包括兩個終點的跨度。

【0020】當在本文中使用时，術語「約」將補償醫藥行業允許且此行業之產品所固有的變化性，諸如因製造變化及時間誘導之產品劣化所致之產品強度差異。

【0021】「阿拉莫林鹽酸鹽」係指呈大約 1:1 比率之阿拉莫林與鹽酸之鹽，對應於 6.08% 之氯離子。氯離子含量較佳小於分子之 6.3% 或 6.2%，且較佳在 5.7% 至 6.3% 或 5.8% 至 6.2% 範圍內。或者，氯離子可略微莫耳過量，在此情況下，

氯離子含量可在 6.1%至 6.3%或 6.1%至 6.2%範圍內。本發明之方法及調配物中可使用由此等範圍中之任一者界定的阿拉莫林鹽酸鹽。

【0022】「雜質 A」係指當根據實例 3 中所述之條件量測時，相對於阿拉莫林具有 1.53 之 HPLC 響應因子的阿拉莫林鹽酸鹽之降解物/類似物。或者，當藉由根據實例 3 中所述之條件量測，阿拉莫林鹽酸鹽之滯留時間為 1 分鐘時，「雜質 A」具有 0.34 之 HPLC 相對滯留時間。

【0023】「防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段」對應於微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及無水磷酸氫鈣之組合，其在與阿拉莫林鹽酸鹽緊密混合且壓縮成足以產生醫藥學上可接受之立即釋放錠劑及滿足其所述功能之硬度的錠劑時以預防有效量存在。預防不需要 100%預防，但其需要 0.5:1 至 10:1 或本文描述之任一更特定比率之重量比的手段:阿拉莫林鹽酸鹽，其能夠實現與本文中之實例中針對此類比率報導之安定性同等的安定性。「預防有效量」意謂在與阿拉莫林鹽酸鹽組合成緊密混合物且壓縮成錠劑時足以減少阿拉莫林鹽酸鹽尤其降解成雜質 A 之降解速率的量。在較佳實施例中，預防有效量足以防止在 40°C 及 75%之相對濕度下儲存 6 個月之後以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計超過約 0.1%或 0.05%雜質 A 形成。

【0024】或者，「防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段」可表示為「防止在 40°C 及 75%之相對濕度下儲存 6 個月之後雜質 A 形成增加 200%的醫藥學上可接受之載劑手段」或「防止在 40°C 及 75%之相對濕度下儲存 6 個月之後雜質 A 形成增加 100%的醫藥學上可接受之載劑手段」，在此情況下手段將與能夠產生此類結果之調配物對應。

【0025】術語「賦形劑」及「載劑」在本文中同義使用。

論述

【0026】本發明可基於若干主要實施例定義，該等實施例可進一步基於本

文中之討論定義或修改，以產生額外實施例。因此，在第一主要實施例中，本發明提供一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法及由此製備之錠劑，該方法包含：(a)將阿拉莫林鹽酸鹽及選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及無水磷酸氫鈣之醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合混合以形成混合物；及(b)將該混合物壓縮成錠劑。

【0027】 在第二主要實施例中，本發明提供一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法及由此製備之錠劑，該方法包含：(a)將阿拉莫林鹽酸鹽及防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段混合以形成混合物；(b)將該混合物壓縮成錠劑；(c)將該等錠劑中之一或多個中的雜質 A 從阿拉莫林鹽酸鹽分離；(d)定量該一或多個錠劑中雜質 A 之量；及(e)任選地在步驟(b)之後六個月或一年重複步驟(c)及(d)。

【0028】 在第三主要實施例中，本發明提供從阿拉莫林鹽酸鹽分離之雜質 A。

【0029】 在第四主要實施例中，本發明提供一種錠劑，其包含阿拉莫林鹽酸鹽作為活性成分，其進一步包含選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂及無水磷酸氫鈣之醫藥學上可接受之載劑。

【0030】 在第五主要實施例中，本發明提供一種錠劑，其包含作為活性成分之阿拉莫林鹽酸鹽及防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段。

【0031】 在第六主要實施例中，本發明提供一種用於改善有需要之患者之癌症惡病質的一或多種症狀的方法，其包含向該患者投與根據本發明之錠劑中的治療有效量之阿拉莫林鹽酸鹽，其中：(a)該患者之特徵在於身體質量指數小於 25，癌症疲勞量表上之評分為 20 至 28，或用抗癌藥物治療之癌症患者之生活品質調查表(QOL-ACD)評分為 65 至 80；及(b)該等症狀係選自由瘦體質量、食慾、體重、疲勞及生活品質組成之群。

錠劑特徵

【0032】 當與阿拉莫林鹽酸鹽一起壓縮成錠劑時發現改良阿拉莫林鹽酸鹽之安定性的較佳載劑係選自微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂、無水磷酸氫鈣、單水合乳糖、D-甘露糖醇、玉米澱粉、低取代羥基丙基纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、交聯聚維酮、部分預糊化玉米澱粉、硬脂酸及硬脂醯反丁烯二酸鈉。可基於本發明之教示及醫藥調配技術之公共常識調配及製備錠劑，以產生醫藥學上可接受及醫藥學上安定之產物。

【0033】 錠劑可以僅包含此等較佳載劑之一或此等較佳載劑之任何組合。因此，在一個子實施例中，錠劑包含此等較佳載劑中之兩種或更多種。在另一子實施例中，錠劑包含此等較佳載劑中之三種或更多種。在另一子實施例中，錠劑包含此等較佳載劑中之四種或更多種。

【0034】 然而，基於本文中提供之實例，可選擇避免使用甘露糖醇及 HPC 或其醫藥學同等物。因此，在一個實施例中，本發明之調配物省略糖醇，諸如甘露糖醇。在另一實施例中，本發明之調配物省略甘露糖醇、山梨糖醇及/或木糖醇。在再一實施例中，本發明之調配物省略甘露糖醇。在其他實施例中，本發明之調配物省略 HPC 及/或 HPMC。

【0035】 錠劑較佳包含較佳載劑中之一種或組合，呈足以防止阿拉莫林鹽酸鹽在儲存期間降解成雜質 A 的量(「預防有效量」)。此「預防有效量」可進一步根據調配物中較佳賦形劑或較佳賦形劑之組合相對於阿拉莫林鹽酸鹽之量描述。因此，較佳賦形劑中之任一者可呈以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01 至約 20 重量份之量使用。或者，較佳賦形劑中之任一者可呈以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.5 至約 10 重量份之量使用。作為另一替代例，較佳賦形劑中之任一者可呈以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 1 至約 6 重量份之量使用。作為另一替

代例，較佳賦形劑中之任一者可呈以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01、0.1、1、5、10 或 20 重量份之量使用。

【0036】預防有效量亦可基於調配物中存在之除安定化功能之外，亦足以發揮習知製錠功能之較佳賦形劑，如稀釋劑、崩解劑、滑動劑或潤滑劑之量定義。因此，在多個態樣中，微晶纖維素、無水磷酸氫鈣、單水合乳糖、D-甘露糖醇或玉米澱粉獨立地存在(亦即，僅存在載劑中之一者)或組合存在，呈相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 1 至約 10 重量份之量。在其他態樣中，交聯羧甲基纖維素鈉以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.1 至約 2 重量份之量存在。在其他態樣中，二氧化矽以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，硬脂酸鎂以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，低取代羥基丙基纖維素以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，羥基乙酸澱粉鈉以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，羧甲基纖維素鈣以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，羧甲基纖維素以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，交聯聚維酮以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，部分預糊化玉米澱粉以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，硬脂酸以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。在其他態樣中，硬脂醯反丁烯二酸鈉以相對於一重量份阿拉莫林鹽酸鹽約 0.01 至約 0.2 重量份之量存在。應瞭解此等較佳賦形劑中之任一者可單獨存在，或與另一較佳賦形劑以此等重量份組合存在。

【0037】在其他實施例中，預防有效量係基於錠劑中較佳載劑之整個組合相對於阿拉莫林鹽酸鹽之重量。因此，在一個態樣中，錠劑中較佳載劑之總和

為以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01 至約 20 重量份。在一替代態樣中，錠劑中較佳載劑之總和為以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.5 至約 10 重量份。在另一替代態樣中，錠劑中較佳載劑之總和為以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 1 至約 6 重量份。再一次，錠劑不需要包括所有較佳賦形劑，但彼等存在之賦形劑較佳總和滿足前述重量份。

【0038】 在另一子實施例中，錠劑藉由其安定性定義。因此，在多個子實施例中，本發明之錠劑定義為如下錠劑，其中雜質 A 基本上未產生，或以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月至 6 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.3% 或 0.05%，較佳 0.1% 或 0.05%。

【0039】 錠劑可進一步根據其硬度定義。因此，在本發明之任一實施例中，錠劑可具有約 40 至約 200 牛頓之硬度。可替代地或另外，在本發明之任一實施例中，醫藥學上可接受之載劑可與該阿拉莫林鹽酸鹽一起在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下壓縮。

【0040】 在本發明之任一實施例中，阿拉莫林鹽酸鹽及較佳載劑將緊密混合。亦即，其將各均勻分散在整個錠劑中。

【0041】 錠劑可包覆包衣或未包覆，但在一較佳實施例中，錠劑使用傳統包衣賦形劑包覆。

【0042】 在另一態樣中，錠劑之特徵在於其製備方法，且包含藉由本文所描述之任一方法製備的錠劑。

載劑手段

【0043】 本發明之錠劑亦可根據用於實現意外之安定性的手段描述。此手段在本文中稱為「防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段」或簡稱為「載劑手段」。本發明之任一實施例中所述之錠劑將包含預防有效量之阿拉莫林鹽酸鹽及此類載劑手段。如本文之錠劑特徵及製造方法部分中提到，此等較佳

賦形劑在與阿拉莫林鹽酸鹽緊密混合且壓縮成錠劑時最有效。一種示例性壓縮力為約 0.5 至約 15 kN。一種示例性錠劑硬度為約 40 至約 200 牛頓。

【0044】 因此，在一個態樣中，醫藥學上可接受之載劑手段與該阿拉莫林鹽酸鹽一起呈緊密混合物，且在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下與該阿拉莫林鹽酸鹽一起壓縮。

【0045】 在另一態樣中，醫藥學上可接受之載劑在與該阿拉莫林鹽酸鹽一起呈緊密混合物，且壓縮至約 40 至約 200 牛頓之硬度。

【0046】 在又一態樣中，錠劑包含以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01 至約 20、約 0.5 至約 10 或約 1 至約 6 重量份的該等醫藥學上可接受之載劑手段或該等醫藥學上可接受之載劑手段中的一者或組合。

【0047】 如先前所提及，咸信此等較佳賦形劑藉由化學或物理上將鹽酸鹽與阿拉莫林部分隔離來防止雜質 A 形成。因此，在一個態樣中，醫藥學上可接受之載劑手段作為 HCl 螯合劑。

製備方法

【0048】 所揭示之醫藥錠劑可藉由熟知之製藥技術中之任一者製備。藥物之調配論述於例如以下中：*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975；Lieberman 等人編輯, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及 Kibbe 等人編輯, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (第 3 版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999。然而，在一個較佳實施例中，錠劑根據本發明之主要實施例中之一者產生。

【0049】 在一個態樣中，較佳在本文之錠劑特徵部分中論述之任一重量比下的阿拉莫林鹽酸鹽與本文中論述之較佳載劑中之一種或組合的緊密混合物以預防有效量較佳在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下壓縮成錠劑。在另一態樣中，較佳在本文之錠劑特徵部分中論述之重量比下的阿拉莫林鹽酸鹽與本文載劑手段

部分中論述之載劑手段的緊密混合物以預防有效量較佳在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下壓縮成錠劑。亦可根據已知醫藥製備技術採用除本文中論述之較佳載劑以外的習知賦形劑。錠劑亦可根據此項技術中熟知之方法藉由一或多種包衣賦形劑包覆。

【0050】 因此，在多個子實施例中，藉由混合阿拉莫林鹽酸鹽及較佳載劑中之兩種或更多種、三種或更多種或四種或更多種來實施製備方法。在其他子實施例中，醫藥學上可接受之載劑手段包含較佳載劑中之兩種或更多種、三種或更多種或四種或更多種。

【0051】 以類似方式，可藉由混合以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01 至約 20 重量份、約 0.5 至約 10 重量份或約 1 至約 6 重量份之較佳載劑中的一種或組合來實施製備方法。相反，醫藥學上可接受之載劑手段可包含以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.01 至約 20 重量份、約 0.5 至約 10 重量份或約 1 至約 6 重量份之該較佳載劑中的一種或組合。

【0052】 在任何情況下，較佳載劑或醫藥學上可接受之載劑手段較佳以足以防止雜質 A 形成之量存在。根據在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 6 個月之後產生的雜質 A 之量，適合百分比在以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計 0.5% 至 0.001%、0.2% 至 0.001% 及 0.1% 至 0.001% 範圍內。然而，適合百分比較佳在 0.15% 至 0.001%、0.10% 至 0.001% 或 0.07% 至 0.001% 範圍內。或者，劑型之安定性可根據在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 6 個月之後產生的雜質 A 之增加量量測。因此，在替代實施例中，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 6 個月之後產生的雜質 A 之百分比小於 t_0 時雜質 A 之百分比的 3X，小於 t_0 時雜質 A 之百分比的 2X，或小於 t_0 時雜質 A 之百分比的 1.5X。

【0053】 一旦製成，較佳根據本文所述之 HPLC 方法，較佳自阿拉莫林鹽酸鹽分離雜質 A，且較佳根據本文所述之方法分析錠劑之雜質 A。因此，當在

本發明之方法中分離雜質 A 時，較佳藉由使一或多種錠劑溶解於有機溶劑中且藉由高效液相層析法將阿拉莫林鹽酸鹽與雜質 A 分開來分離雜質 A。

分析方法

【0054】本發明錠劑之意外安定性及純度主要歸因於雜質 A 之發現、經由 HPLC 自阿拉莫林分離雜質 A 及使用 HPLC 量測給定錠劑中雜質 A 之量之方法。因此，在一個實施例中，本發明提供一種控制阿拉莫林錠劑中雜質形成之方法，其藉由 HPLC 量測雜質 A 濃度。在另一實施例中，本發明提供從阿拉莫林鹽酸鹽分離之雜質 A。在一個實施例中，雜質 A 存在於非極性有機溶劑中。在另一實施例中，雜質 A 存在於包含水、三氟乙酸及乙腈之溶液中。

【0055】在另外其他實施例中，本發明提供在製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑期間及在製備錠劑之後在界定之安定性程序中分析雜質 A 之方法。舉例而言，可分析來自給定批次之錠劑在製備批次之後六個月或一年的雜質 A。雜質 A 為在高效液相層析法期間相對於阿拉莫林鹽酸鹽具有 1.53 之響應因子的阿拉莫林鹽酸鹽之類似物或降解物。在期 HPLC 間雜質 A 展示 1.53 之響應因子之條件在本文實例 3 中更具體詳述。

治療方法

【0056】如先前所提及，本發明進一步包含使用本發明之錠劑之治療方法。在多個子實施例中，瘦體質量藉由雙能 x 射線吸光測定法(DEXA)估計，疲勞藉由癌症疲勞量表量測，且生活品質藉由針對條目 7 至 11 (「身體狀況」、條目 8 (「您的食慾好嗎?」)、條目 9 (「您的用餐愉快嗎」))及條目 11 (「您的體重有減輕嗎?」)之 QOL-ACD 評分來量測。在其他子實施例中，患者患有 III 或 IV 期非小細胞肺癌(NSCLC)或晚期胃腸道(結腸直腸、胃或胰臟)癌。

實例

【0057】在以下實例中，已努力確保數字(例如量、溫度等)方面的準確度，

但應考慮一些誤差及偏差。提出以下實例以便向一般技術者完整地揭示及描述如何進行及評估本文所主張之方法，且希望其僅示範本發明且不希望限制本發明人視為其發明之範疇。

實例 1. 含有阿拉莫林鹽酸鹽及單一醫藥學上可接受之載劑之錠劑之安定性之評估

【0058】將阿拉莫林鹽酸鹽(批號 A 及批號 B)與不同賦形劑以 1:10 或 1:1 (阿拉莫林鹽酸鹽:賦形劑)之重量比混合且壓縮成含有 50 mg 阿拉莫林鹽酸鹽之錠劑，如表 1 及表 2 中報導。

表 1

	比較調配物 (批號 A)	調配物 1	調配物 2	調配物 3	調配物 4	調配物 5
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 A)	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
微晶纖維素	—	500mg	—	—	—	—
無水磷酸氫鈣	—	—	500mg	—	—	—
交聯羧甲基纖維素鈉	—	—	—	50mg	—	—
二氧化矽	—	—	—	—	50mg	—
硬脂酸鎂	—	—	—	—	—	50mg
總計	50mg	550mg	550mg	100mg	100mg	100mg

表 2

	比較調配物(批號 B)	調配物 a	調配物 b	調配物 c	調配物 d	調配物 e	調配物 f	調配物 g	調配物 h	調配物 i
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 B)	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
單水合乳糖	—	500mg	—	—	—	—	—	—	—	—
D-甘露糖醇	—	—	500mg	—	—	—	—	—	—	—
玉米澱粉	—	—	—	500mg	—	—	—	—	—	—
低取代羥基丙基纖維素	—	—	—	—	50mg	—	—	—	—	—
羥基乙酸澱粉鈉	—	—	—	—	—	50mg	—	—	—	—
羧甲基纖維素鈣	—	—	—	—	—	—	50mg	—	—	—
羧甲基纖維素	—	—	—	—	—	—	—	50mg	—	—
交聯聚維酮	—	—	—	—	—	—	—	—	50mg	—
部分預糊化玉米澱粉	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50mg

總計	50mg	550mg	550mg	550mg	100m g	100m g	100m g	100m g	100m g	100m g
----	------	-------	-------	-------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

【0059】 在封閉瓶中在如 ICH Q1A (R2) 中所述之溫度及相對濕度之加速研究條件下儲存兩個月之後量測此等錠劑之安定性，且與含有 100% 阿拉莫林單鹽酸鹽(50 mg)之錠劑之安定性相比。藉由在實例 3 中報導之 HPLC 條件下量測雜質 A 含量來確定安定性。安定性測試結果報導於表 3 及表 4 中。

表 3

儲存條件		40°C/75% RH			
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	6 個月
50 mg 阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 A)	0.02	0.04	0.07	0.06
	調配物 1	0.02	0.02	0.02	0.02
	調配物 2	0.02	0.02	0.02	0.03
	調配物 3	0.02	N.T.	0.03	0.03
	調配物 4	0.02	0.04	0.04	0.04
	調配物 5	0.02	0.02	0.03	0.03

表 4

儲存條件		40°C/75% RH				
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
50 mg 阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 B)	0.04	0.18	0.25	0.37	0.52
	調配物 a	0.06	0.07	0.08	0.08	0.08
	調配物 b	0.04	0.10	0.17	0.12	0.13
	調配物 c	0.04	0.05	0.07	0.04	0.07
	調配物 d	0.03	0.11	0.12	0.14	0.21
	調配物 e	0.03	0.04	0.05	0.04	0.04
	調配物 f	0.03	0.05	0.06	0.04	0.05
	調配物 g	0.03	0.06	0.08	0.09	0.08
	調配物 h	0.03	0.11	0.05	0.06	0.05
	調配物 i	0.03	0.06	0.08	0.07	0.07

實例 2. 含有阿拉莫林鹽酸鹽及醫藥學上可接受之載劑之錠劑的組合的安定性之評估

【0060】 在與實例 1 相同之實驗中，將醫藥學上可接受之載劑的組合與阿拉莫林鹽酸鹽以三個不同重量比(1:1、1:3 及 1:6)或(1:1、3:2 及 3:1)(阿拉莫林:賦形劑混合物)混合且壓縮混合物以製備含有 50 mg 或 150 mg 阿拉莫林鹽酸鹽之錠

劑，如表 5、表 6 及表 7 中報導。

表 5

	調配物 6	調配物 7	調配物 8	調配物 9	調配物 10	調配物 11
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 A)	50mg	50mg	50mg			
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 B)				50mg	75mg	75mg
微晶纖維素、交聯羧甲基 纖維素鈉、二氧化矽及硬 脂酸鎂之混合物	50mg	150mg	300mg	50mg	50mg	25mg
總計	100mg	200mg	350mg	100mg	125mg	100mg

表 6

	調配物 j	調配物 k	調配物 l
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 B)	50mg	75mg	75mg
單水合乳糖、玉米澱粉、羥基乙酸 澱粉鈉及硬脂酸之混合物	50mg	50mg	25mg
總計	100mg	125mg	100mg

表 7

	調配物 m	調配物 n	調配物 o
阿拉莫林鹽酸鹽(批號 B)	50mg	75mg	75mg
D-甘露糖醇、玉米澱粉、低取代羥基丙基纖 維素及硬脂醯反丁烯二酸鈉之混合物	50mg	50mg	25mg
總計	100mg	125mg	100mg

【0061】 在封閉瓶中在如 ICH Q1A (R2) 中所述之溫度及相對濕度之加速研究條件下儲存兩個月之後量測此等錠劑之安定性，且與實例 1 中所述之比較調配物之安定性相比。藉由在實例 3 中報導之 HPLC 條件下量測雜質 A 濃度來確定安定性。安定性測試結果報導於表 8、表 9、表 10 及表 11 中。

表 8

儲存條件		40°C/75% RH			
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	6 個月
50 mg 阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 A)	0.02	0.04	0.07	0.06
	調配物 6	0.02	0.03	0.03	0.03
	調配物 7	0.02	0.02	0.02	0.02
	調配物 8	0.02	0.00	0.02	0.02

表 9

儲存條件		40°C/75% RH				
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 B)	0.04	0.18	0.25	0.37	0.52
	調配物 9 (未壓縮)	0.03	0.07	0.07	0.07	0.07
	調配物 9	0.03	0.06	0.04	0.04	0.04
	調配物 10	0.03	0.05	0.06	0.04	0.05
	調配物 11	0.00	0.06	0.07	0.08	0.09

表 10

儲存條件		40°C/75% RH				
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 B)	0.04	0.18	0.25	0.37	0.52
	調配物 j (未壓縮)	0.03	0.06	0.04	0.07	0.07
	調配物 j	0.03	0.05	0.04	0.04	0.04
	調配物 k	0.03	0.05	0.06	0.06	0.08
	調配物 l	0.04	0.10	0.15	0.19	0.27

表 11

儲存條件		40°C/75% RH				
儲存時間		初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
阿拉莫林鹽酸鹽中雜質 A 之濃度	比較調配物 (批號 B)	0.04	0.18	0.25	0.37	0.52
	調配物 m (未壓縮)	0.03	0.06	0.04	0.07	0.07
	調配物 m	0.03	0.04	0.04	0.09	0.04
	調配物 n	0.03	0.07	0.07	0.08	0.11
	調配物 o	0.04	0.10	0.17	0.22	0.27

實例 3：分析雜質 A 之 HPLC 方法

【0062】將各樣品溶解於以下移動相 A/移動相 B 混合物(17:3)中以製備各測試樣品。接著藉由 HPLC 在表 5 中所述之條件下測試 10 µg 各測試樣品。藉由自動化整合量測測試樣品之峰面積(A_t)。藉由下式計算阿拉莫林鹽酸鹽及雜質 A 之濃度。

- 類似物濃度(%) = $A_t/A_a \times RRF \times 100$
- A_t ：測試樣品之各峰面積

- Aa：所有峰面積之總和
- RRF：相對反應因子(雜質 A：1.53)

表 12

偵測器	UV 280 nm																													
管柱	Zorbax Bonus RP* (4.6 mm×250 mm，3.5 μm，Agilent)																													
管柱溫度	55 C																													
移動相	移動相 A：0.1% 三氟乙酸水溶液 移動相 B：0.1% 三氟乙酸之乙腈溶液																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">梯度</th> </tr> <tr> <th>時間(分鐘)</th> <th>相 A (%)</th> <th>相 B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>84</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>74</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>69.5</td> <td>30.5</td> </tr> <tr> <td>29</td> <td>69.5</td> <td>30.5</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>64</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>7</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>54</td> <td>7</td> <td>93</td> </tr> </tbody> </table>			梯度			時間(分鐘)	相 A (%)	相 B (%)	0	84	16	12	74	26	26	69.5	30.5	29	69.5	30.5	41	64	36	50	7	93	54	7	93
梯度																														
時間(分鐘)	相 A (%)	相 B (%)																												
0	84	16																												
12	74	26																												
26	69.5	30.5																												
29	69.5	30.5																												
41	64	36																												
50	7	93																												
54	7	93																												
流速	0.85 mL/min																													
運行時間	54 分鐘																													
注射體積	10 μL																													

* 參見 Agilent Zorbax Bonus RP 產品數據表(08/30/2003)

【0063】 在整個本申請案中，提及多個公開案。為更充分地描述本發明所屬領域之目前先進技術，此等公開案之揭示內容藉此以全文引用的方式併入本申請案中。對熟習此項技術者顯而易見的是，可在不背離本發明之範疇或精神下，對本發明進行各種修改及變更。考慮本說明及本文中所揭示之本發明之實踐，熟習此項技術者將顯而易見本發明之其他實施例。意欲本說明書及實例僅視為例示性的，其中本發明之真實範疇及精神由以下申請專利範圍指示。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法，其包含：

a) 將阿拉莫林鹽酸鹽及以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.5 至約 10 重量份的選自以下之醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合混合以形成混合物：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂、無水磷酸氫鈣、單水合乳糖、D-甘露糖醇、玉米澱粉、低取代羥基丙基纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、交聯聚維酮、部分預糊化玉米澱粉、硬脂酸及硬脂醯反丁烯二酸鈉，其中該等醫藥學上可接受之載劑中的該一種或組合以足以防止雜質 A 形成之量存在，其中當藉由根據實例 3 中所述之條件量測，阿拉莫林鹽酸鹽之滯留時間為 1 分鐘時，該雜質 A 具有 0.34 之高效液項層析法(HPLC)相對滯留時間；及

b) 將該混合物壓縮成錠劑。

【請求項2】 如請求項 1 之方法，其包含將阿拉莫林鹽酸鹽及該等醫藥學上可接受之載劑中的兩種或更多種混合。

【請求項3】 如請求項 2 之方法，其包含將阿拉莫林鹽酸鹽及該等醫藥學上可接受之載劑中的三種或更多種混合。

【請求項4】 如請求項 3 之方法，其包含將阿拉莫林鹽酸鹽及該等醫藥學上可接受之載劑中的四種或更多種混合。

【請求項5】 如請求項 4 之方法，其包含將以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 1 至約 6 重量份的該等醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合混合。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中該混合物在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下壓縮成錠劑。

【請求項7】 如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中該混合物壓縮至約 40 至約 200 牛頓之硬度。

【請求項8】 如請求項 7 之方法，其中以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月至 6 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.1%。

【請求項9】 如請求項 8 之方法，其中以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.05%。

【請求項10】 如請求項 1 之方法，其中在如實例 3 中所述之高效液相層析法期間雜質 A 相對於阿拉莫林鹽酸鹽具有 1.53 之響應因子。

【請求項11】 一種製備阿拉莫林鹽酸鹽錠劑之方法，其包含：

a) 將 1 重量份之阿拉莫林鹽酸鹽及約 0.5 至約 10 重量份之用於防止雜質 A 形成之醫藥學上可接受之載劑手段混合以形成混合物，其中該載劑手段包含選自以下之醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂、無水磷酸氫鈣、單水合乳糖、D-甘露糖醇、玉米澱粉、低取代羥基丙基纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、交聯聚維酮、部分預糊化玉米澱粉、硬脂酸及硬脂醯反丁烯二酸鈉，以及其中當藉由根據實例 3 中所述之條件量測，阿拉莫林鹽酸鹽之滯留時間為 1 分鐘時，該雜質 A 具有 0.34 之 HPLC 相對滯留時間；

b) 將該混合物壓縮成錠劑；

c) 將該等錠劑中之一或多個中的雜質 A 自阿拉莫林鹽酸鹽分離；

d) 定量該一或多個錠劑中之雜質 A 之量；及

e) 任選地在步驟(b)之後六個月或一年重複步驟(c)及(d)。

【請求項12】 如請求項 11 之方法，其中該分離步驟(c)包含使該等錠劑中之一或多個溶解於有機溶劑中，及藉由高效液相層析法將該阿拉莫林鹽酸鹽與該雜質 A 分開。

【請求項13】 如請求項 11 或 12 之方法，其中該醫藥學上可接受之載劑手

段在與該阿拉莫林鹽酸鹽之緊密混合物中作為 HCl 螯合劑。

【請求項14】如請求項 11 之方法，其中該載劑手段包含該等醫藥學上可接受之載劑中的兩種或更多種。

【請求項15】如請求項 14 之方法，其中該載劑手段包含該等醫藥學上可接受之載劑中的三種或更多種。

【請求項16】如請求項 15 之方法，其中該載劑手段包含該等醫藥學上可接受之載劑中的四種或更多種。

【請求項17】如請求項 11 之方法，其包含將約 1 至約 6 重量份之該載劑手段與 1 重量份之阿拉莫林鹽酸鹽混合。

【請求項18】如請求項 11 或 12 之方法，其中該混合物在約 0.5 至約 15 kN 之壓縮力下壓縮成錠劑。

【請求項19】如請求項 11 或 12 之方法，其中該混合物壓縮至約 40 至約 200 牛頓之硬度。

【請求項20】如請求項 11 之方法，其中以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月至 6 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.1%。

【請求項21】如請求項 20 之方法，其中以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.05%。

【請求項22】一種錠劑，其包含阿拉莫林鹽酸鹽作為活性成分，其進一步包含以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 0.5 至約 10 重量份的選自以下之醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合：微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、硬脂酸鎂、無水磷酸氫鈣、單水合乳糖、D-甘露糖醇、玉米澱粉、低取代羥基丙基纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素、交聯聚維酮、部分預糊化玉米澱粉、硬脂酸及硬脂醯反丁烯二酸鈉，其中該等醫藥學上可接受之載

劑中的該一種或組合以足以防止雜質 A 形成之量存在，其中當藉由根據實例 3 中所述之條件量測，阿拉莫林鹽酸鹽之滯留時間為 1 分鐘時，該雜質 A 具有 0.34 之 HPLC 相對滯留時間。

【請求項23】如請求項 22 之錠劑，其包含該等醫藥學上可接受之載劑中的兩種或更多種。

【請求項24】如請求項 23 之錠劑，其包含該等醫藥學上可接受之載劑中的三種或更多種。

【請求項25】如請求項 24 之錠劑，其包含該等醫藥學上可接受之載劑中的四種或更多種。

【請求項26】如請求項 22 之錠劑，其包含以 1 重量份阿拉莫林鹽酸鹽計約 1 至約 6 重量份的該等醫藥學上可接受之載劑中的一種或組合。

【請求項27】如請求項 22 至 26 中任一項之錠劑，其中雜質 A 基本上未產生，或以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月至 6 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.1%。

【請求項28】如請求項 27 之錠劑，其中雜質 A 基本上未產生，或以該阿拉莫林鹽酸鹽之重量計，在 40°C 及 75% 之相對濕度下儲存 2 個月之後產生的雜質 A 之量少於約 0.05%。

【請求項29】如請求項 22 之錠劑，其中在如實例 3 中所述之高效液相層析法期間，雜質 A 相對於阿拉莫林鹽酸鹽具有 1.53 之響應因子。