



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201328725 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101135312

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K9/28 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,525

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：吉兒 丹尼爾 GIERER, DANIEL SCOTT (US)；摩卡多 詹姆士 MORGADO, JAMES ERIC (US)；墨菲 布萊頓 MURPHY, BRENDAN JOHN (US)；塞門斯 戴瑞爾 SIMMONS, DARYL MICHAEL (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：14 共 113 頁

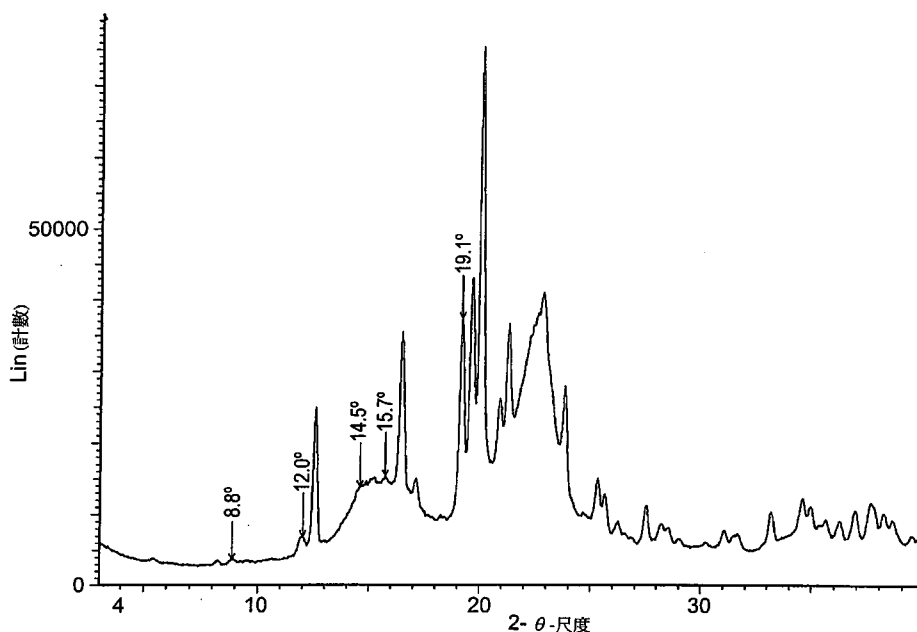
(54)名稱

N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基硫烷基] 苯甲醯胺之藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF N-METHYL-2-3-((E)-2-PYRIDIN-2-YL-VINYLL)-1H-INDAZOL-6-YLSULFANYL-BENZAMIDE

(57)摘要

本發明關於防止阿西替尼(axitinib)降解(包括光降解)之藥學組成物，其含有阿西替尼(已知為 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基硫烷基]-苯甲醯胺或 6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基硫烷基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙烯基]吡唑)或其晶型，以及該等組成物之治療用途。本發明也關於阿西替尼之新穎光降解產物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201328725 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：101135312

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K9/28 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,525

(71)申請人：輝瑞股份有限公司(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：吉兒 丹尼爾 GIERER, DANIEL SCOTT (US)；摩卡多 詹姆士 MORGADO, JAMES ERIC (US)；墨菲 布萊頓 MURPHY, BRENDAN JOHN (US)；塞門斯戴瑞爾 SIMMONS, DARYL MICHAEL (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：14 共 113 頁

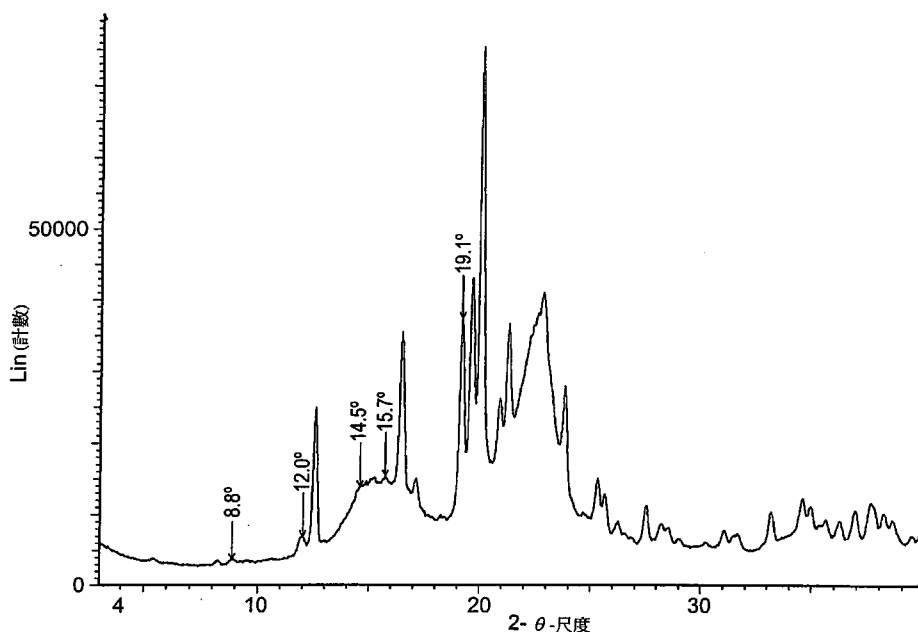
(54)名稱

N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基硫烷基]苯甲醯胺之藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF N-METHYL-2-3-((E)-2-PYRIDIN-2-YL-VINYLL)-1H-INDAZOL-6-YLSULFANYL-BENZAMIDE

(57)摘要

本發明關於防止阿西替尼(axitinib)降解(包括光降解)之藥學組成物，其含有阿西替尼(已知為 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基硫烷基]-苯甲醯胺或 6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基硫烷基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙烯基]吡唑)或其晶型，以及該等組成物之治療用途。本發明也關於阿西替尼之新穎光降解產物。



# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101135312

A61K9/28 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

※申請日：101年09月26日

※IPC分類：A61K47/02 (2006.01)

C07D401/06 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吲唑-6-基硫烷基]苯甲醯胺之藥學組成物

Pharmaceutical compositions of N-methyl-2- 3-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1H-indazol-6-ylsulfanyl -benzamide

## 二、中文發明摘要：

本發明關於防止阿西替尼(axitinib)降解(包括光降解)之藥學組成物，其含有阿西替尼(已知為 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吲唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或 6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基氫硫基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙烯基]吲唑)或其晶型，以及該等組成物之治療用途。本發明也關於阿西替尼之新穎光降解產物。

## 三、英文發明摘要：

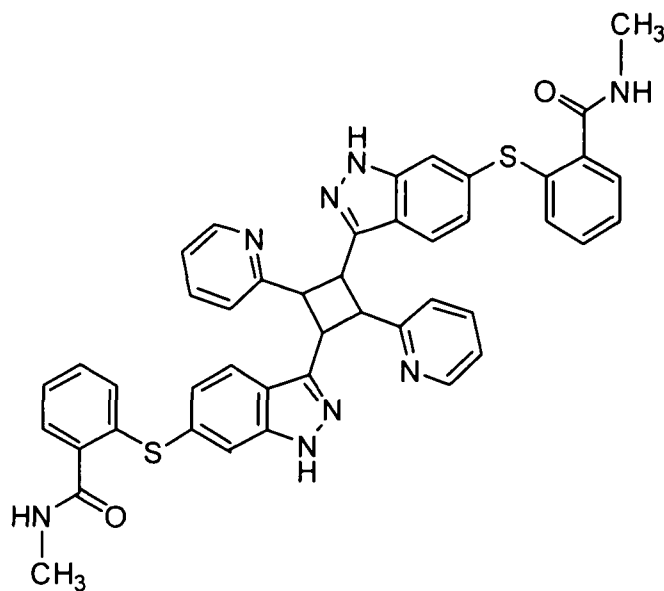
The present invention relates to pharmaceutical compositions containing axitinib, which is known as *N*-methyl-2-[3-((*E*)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1*H*-indazol-6-ylsulfanyl]-benzamide or 6-[2-(methylcarbamoyl)phenylsulfanyl]-3-*E*-[2-(pyridin-2-yl)ethenyl]indazole, or crystalline forms thereof, that protect axitinib from degradation, including photodegradation, as well as the therapeutic use of such compositions. The present invention also relates to novel photodegradants of axitinib.

四、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

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

相關申請案的交互參照

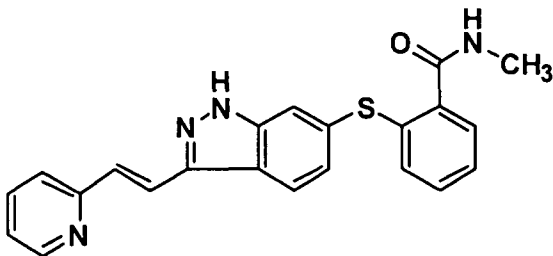
本申請案主張 2011 年 9 月 30 日申請的美國臨時專利申請案序號 61/541,525 之優先權利益，特此以全文引用方式納入該專利申請案之內容。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於含有阿西替尼(axitinib)之藥學組成物，該阿西替尼已知為 6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基氫硫基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙烯基]吡唑或 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺，或其晶型，其防止阿西替尼降解，包括光降解，以及該等組成物之治療用途。本發明也關於阿西替尼之新穎光降解產物。

### 【先前技術】

下列結構式之化合物，N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或 6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基氫硫基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙烯基]吡唑：



已知為阿西替尼或 AG-013736。

阿西替尼是一種血管內皮生長因子(VEGF)受體 1、2 及 3 的有效及選擇性抑制劑。這些受體涉及病理血管生成、腫瘤生長及癌細胞轉移。阿西替尼已顯示有效抑制 VEGF 媒介的內皮細胞的增殖及殘存。目前臨床試驗正在進行阿西替尼用於治療各種癌症(包括肝癌、黑色素瘤、中皮瘤、非小細胞肺癌、攝護腺癌、腎細胞癌、軟組織肉瘤及固態腫瘤之用途的研究。Inlyta<sup>®</sup>(阿西替尼)在美國、歐洲、日本及其他司法管轄區已被批准用於腎細胞癌的治療。

阿西替尼以及其藥學上可接受的鹽係描述於美國專利第 6,534,524 號中。製造阿西替尼之方法係描述於美國專利第 6,884,890 及 7,232,910 號中、於美國公開第 2006-0091067 及 2007-0203196 號及於國際公開第 WO 2006/048745 號中。阿西替尼之劑型係描述於美國公開第 2004-0224988 號中。阿西替尼之多晶型(polymorphic form)及藥學組成物也描述於美國公開第 2006-0094763、2008-0274192 及 2010-0179329 號中。特此以引用方式納入上列專利及專利申請案。

在藥物開發過程中，發現：活性藥物成分(阿西替尼)，對包括光降解之降解是高度敏感的。成功的藥物開發需要病人得到最佳劑量的活性藥物成分。成功的藥物調配物或組成物遞送最佳劑量的活性藥物成分並具有足夠的貯藏期限以允許成功的分布於這些需要治療的患者。

雖然熟習該項技術者已知：錠劑塗層的成分可防止活

性藥物成分的光降解，但難以預測塗層賦形劑將提供足夠的光保護。在阿西替尼之調配物開發期間，發現：習知塗層賦形劑沒有使阿西替尼防光。因此，為了成功地開發阿西替尼，有需要光穩定性藥學組成物。

我們現已驚訝且意外地發現一種含有阿西替尼之光穩定性藥學組成物。

## 【發明內容】

### 發明概述

下述各具體實例可與本文中所述之不抵觸與其結合之具體實例的任何其他具體實例結合。

一些具體實例關於一種藥學組成物（“組成物 A”），其包含核心及塗層，該核心包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，且該塗層包含金屬氧化物。

另外具體實例關於上述藥學組成物，其中該塗層進一步包含填料、聚合物，塑化劑、或不透明劑、或其組合。

額外具體實例關於上述藥學組成物的具體實例之任一者，其中該塗層進一步包含著色劑。

額外具體實例關於上述藥學組成物的具體實例之任一者，其中該金屬氧化物包含氧化鐵。

另外具體實例關於上述藥學組成物的具體實例之任一者，其中該塗層係選自由 Opadry II 紅色<sup>®</sup>、Opadry II 黃色<sup>®</sup>、及 Opadry II 灰色<sup>®</sup>組成之群組。

更多具體實例關於上述藥學組成物的具體實例之任一者，其中該塗層為 Opadry II 紅色<sup>®</sup>。

額外具體實例關於上述藥學組成物，其中該組成物為錠劑。

一些具體實例關於上述藥學組成物，其中該組成物為膜衣錠。

一些具體實例關於上述藥學組成物，其中該組成物為膠囊。

更多具體實例關於上述藥學組成物，其中該組成物為乾填充膠囊。

另外具體實例關於上述藥學組成物，其中該組成物為微球填充膠囊。

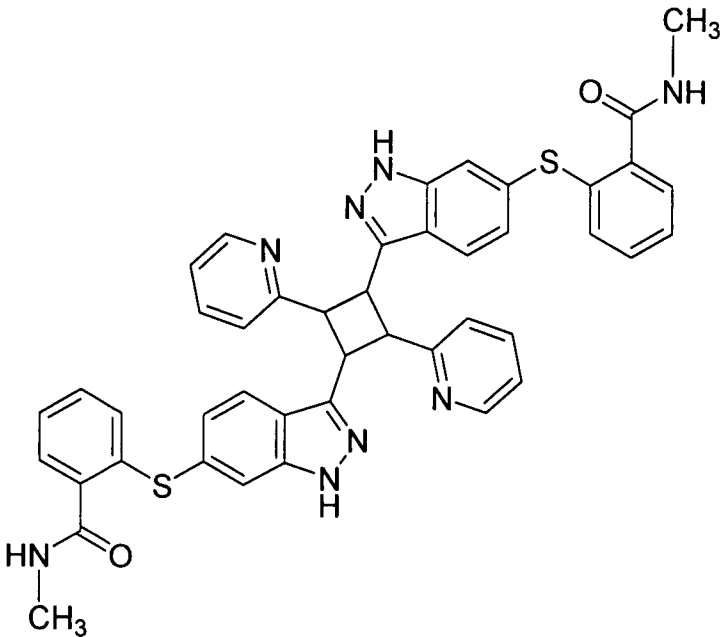
額外具體實例關於上述藥學組成物，其中該塗層包含約 4 重量百分比的該組成物。

額外具體實例關於上述藥學組成物，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺具有 D(v, 0.5)NMT 25 微米的平均粒子。

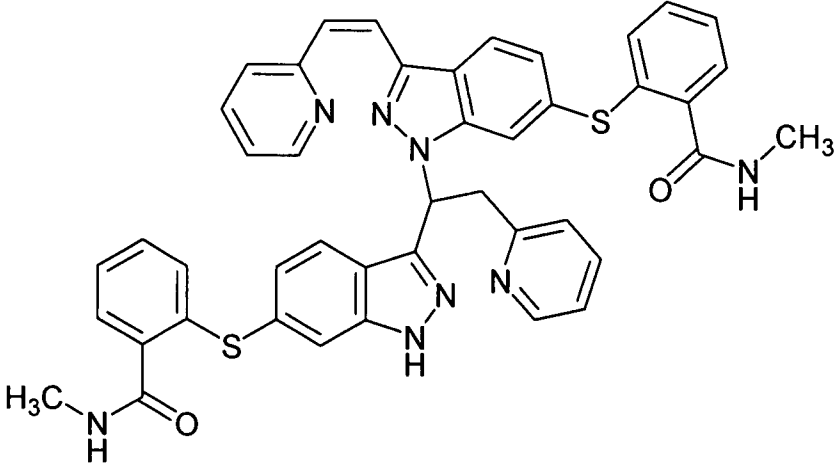
另外具體實例關於上述藥學組成物，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺具有 D(v, 0.9)NMT 81 微米的平均粒子。

一些具體實例關於一種藥學組成物(“組成物 B”)，其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，其中該藥學組成物包含至少一種選自由下列所組成之群組的化

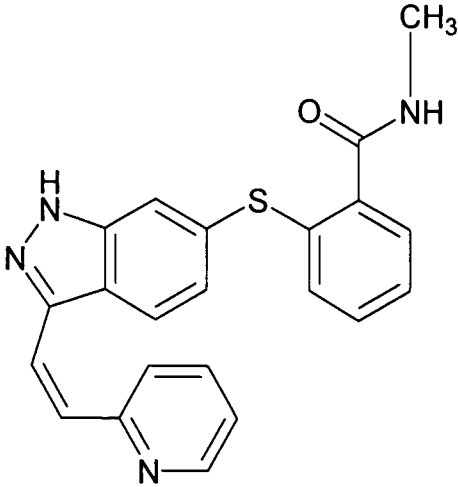
合物：



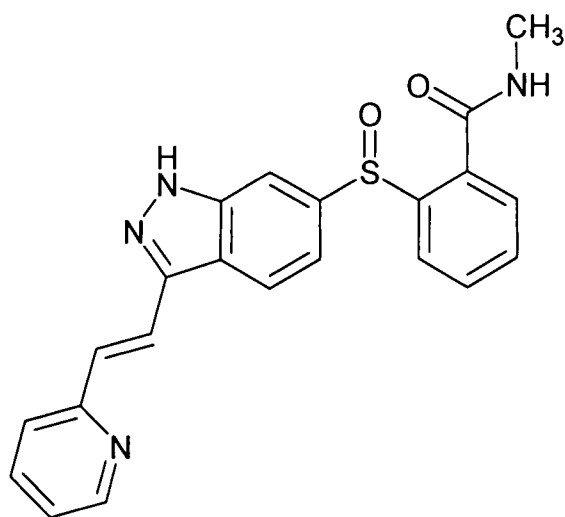
；



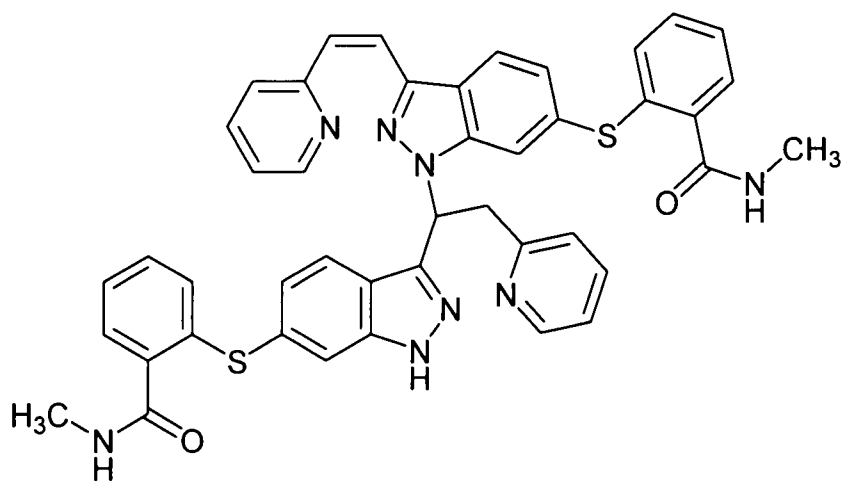
；

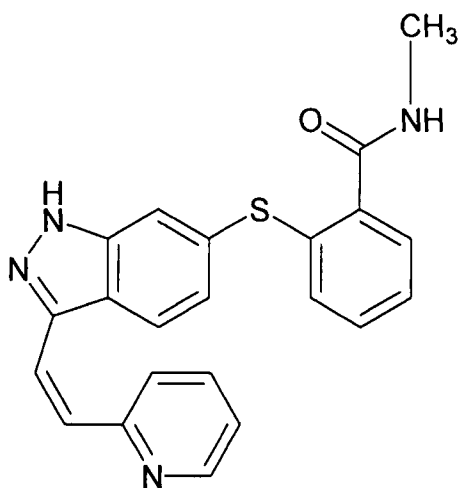


； 及

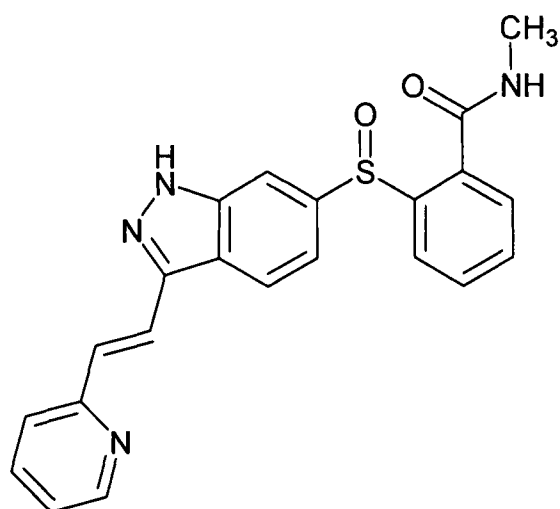


額外具體實例關於一種藥學組成物(“組成物 C”), 其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2 吡啶-2-基-乙 烯基)-1H-吲唑-6-基 氫 硫 基]-苯 甲 醯 胺 或 其 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 和 賦 形 劑, 其 中 該 藥 學 組 成 物 包 含 至 少 一 種 選 自 由 下 列 所 組 成 之 群 組 的 化 合 物:



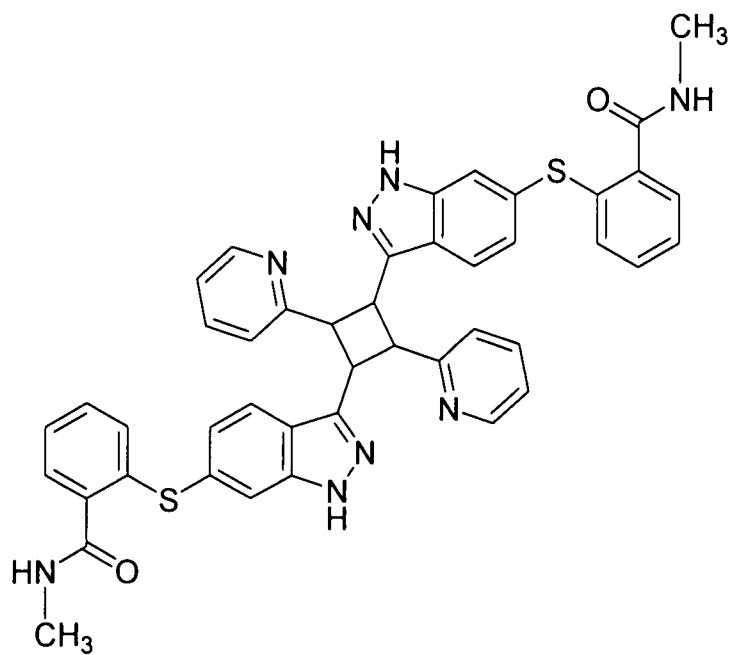


； 及

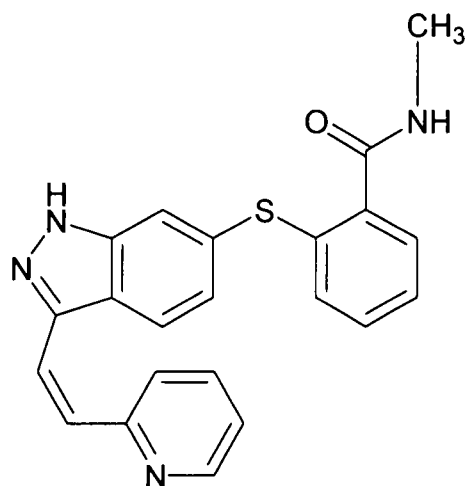


。

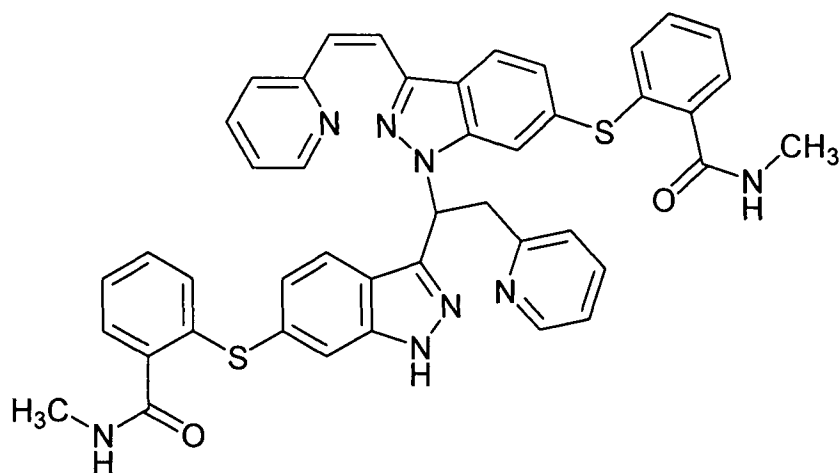
另外具體實例關於一種藥學組成物(組成物 D'')，其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吲唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，其中該藥學組成物包含至少一種選自由下列所組成之群組的化合物：



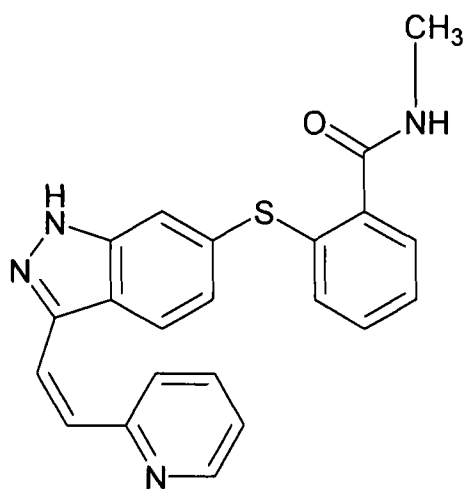
及



更多具體實例關於一種藥學組成物(“組成物 E”), 其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑, 其中該藥學組成物包含至少一種選自由下列所組成之群組的化合物:



及



一些具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含低於約 5 重量百分比的該至少一種化合物。

更多具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含低於約 2 重量百分比的該至少一種化合物。

更多具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含低於約 1 重量百分比的該至少一種化合物。

另外具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或

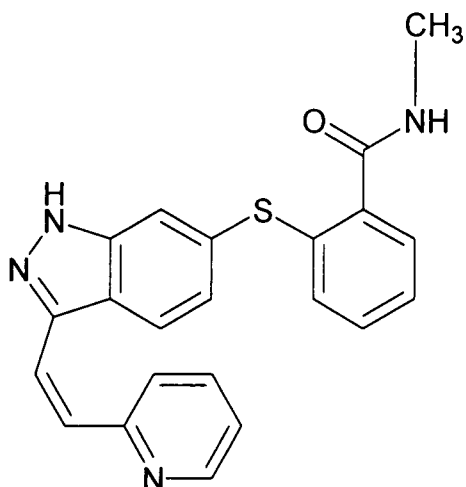
組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含從約 0.01% 重量百分比至約 5 重量百分比的該至少一種化合物。

額外具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含從約 0.05% 重量百分比至約 5 重量百分比的該至少一種化合物。

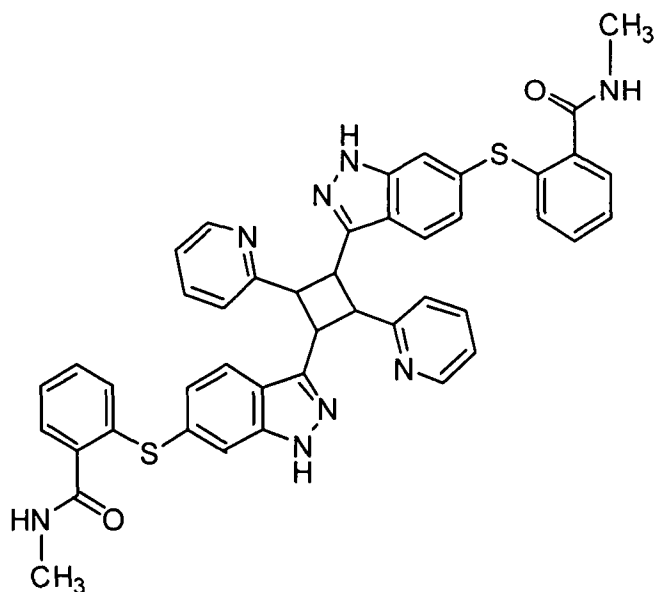
額外具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含從約 0.01% 重量百分比至約 2 重量百分比的該至少一種化合物。

更多具體實例關於組成物 B、組成物 C、組成物 D 或組成物 E 之任一者，其中該藥學組成物包含從約 0.05% 重量百分比至約 2 重量百分比的該至少一種化合物。

一些具體實例關於一種藥學組成物，其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，其中該藥學組成物包含低於約 1.0 重量百分比的化合物，該化合物為

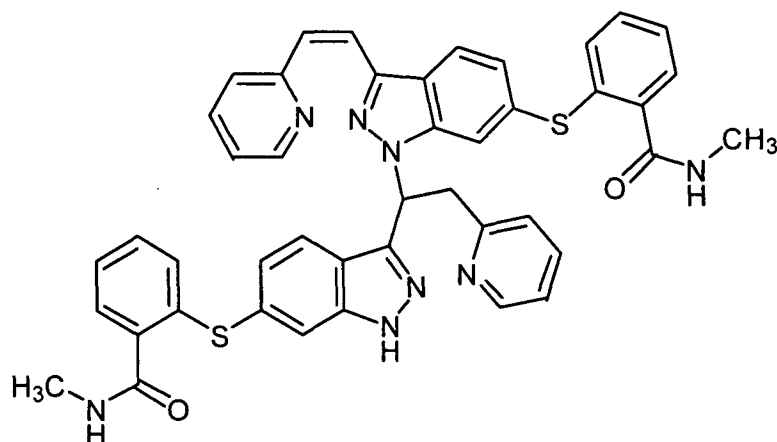


另外具體實例關於一種化合物，其係為



或其藥學上可接受的鹽。

額外具體實例關於一種化合物，其係為



或其藥學上可接受的鹽。

更多具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

- a. 約 89 重量百分比至約 97 重量百分比的至少一種填料；
- b. 約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；
- c. 約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及
- d. 約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

一些具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 92 重量百分比至約 97 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的崩解劑；

d.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的潤滑劑；及

c.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 3 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 87 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 1 重量百分比至約 9 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 3 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 90 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 5 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 87 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 1 重量百分比至約 9 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 5 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 90 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 87 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 1 重量百分比至約 9 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 90 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填充料；

b.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的崩解劑；

c.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的潤滑劑；及

d.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維素；

b.約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 55 重量百分比至約 70 重量百分比的微晶型纖維

素；

b.約 28 重量百分比至約 36 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 3 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維素；

b.約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 3 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 55 重量百分比至約 70 重量百分比的微晶型纖維

素；

b.約 28 重量百分比至約 36 重量百分比的乳糖一水合

物；

c.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的硬脂酸鎂；

及

e.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 5 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維

素；

約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合

物；

b.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

維素鈉；

c.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；

及

d.約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 5 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 55 重量百分比至約 70 重量百分比的微晶型纖維

素；

b.約 28 重量百分比至約 36 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

額外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維素；

b.約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

另外具體實例關於組成物 A，其中該藥學組成物包含約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 55 重量百分比至約 70 重量百分比的微晶型纖維

素；

b.約 28 重量百分比至約 36 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該塗層。

一些具體實例另外關於與前述組成物 A 相關的具體實例之任一者，其中該塗層包含以該塗層的總重量計從約 5 重量百分比至約 20 重量百分比的氧化鐵。

額外具體實例另外關於與前述組成物 A 相關的具體實例之任一者，其中該塗層包含以該塗層的總重量計約 7 重量百分比的氧化鐵。

另外具體實例另外關於與前述組成物 A 相關的具體實例之任一者，其中該塗層包含以該塗層的總重量計約 9 重量百分比的氧化鐵。

更多具體實例另外關於與前述組成物 A 相關的具體實例之任一者，其中該塗層包含以該塗層的總重量計約 18 重量百分比的氧化鐵。

一些具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>a</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之 2 $\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-

2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺：8.8 ± 0.1、12.0 ± 0.1、14.5 ± 0.1、15.7 ± 0.1 及 19.1 ± 0.1。

更多具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺：154.2 ± 0.2、143.3 ± 0.2、121.3 ± 0.2 及 27.8 ± 0.2。

更多具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列表示為波數(公分 $^{-1}$ )的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺：791 ± 2、806 ± 2、850 ± 2、1194 ± 2、1242 ± 2、1280 ± 2、1309 ± 2 及 3054 ± 2。

額外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ )測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖：8.8 ± 0.1 及 15.7 ± 0.1 及包含下列以 ppm 表示之  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振：154.2 ± 0.2、143.3 ± 0.2、121.3 ± 0.2 及 27.8 ± 0.2 之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

另外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-

((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺  
 為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值  
 的粉末 X 射線繞射圖： $8.8 \pm 0.1$  及  $15.7 \pm 0.1$  及包含表示  
 為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜： $791 \pm$   
 $2$ 、 $806 \pm 2$ 、 $850 \pm 2$ 、 $1194 \pm 2$ 、 $1242 \pm 2$ 、 $1280 \pm 2$ 、  
 $1309 \pm 2$  及  $3054 \pm 2$  之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-  
 2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

額外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-  
 ((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺  
 為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值  
 的粉末 X 射線繞射圖之晶型 XXV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡  
 啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $5.1 \pm$   
 $0.1$ 、 $8.0 \pm 0.1$ 、 $10.1 \pm 0.1$  及  $10.7 \pm 0.1$ 。

一些具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-  
 ((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺  
 為具有包含下列以 ppm 表示之  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共  
 振之晶型 XXV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-  
 吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $128.8 \pm 0.2$ 、 $123.7 \pm 0.2$ 、  
 $120.5 \pm 0.2$  及  $25.4 \pm 0.2$ 。

更多具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-  
 ((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺  
 為具有包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 的拉曼位移之任何一  
 者的拉曼光譜之晶型 XXV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-  
 乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $766 \pm 2$ 、 $822 \pm$

2、866 ± 2、962 ± 2、989 ± 2、1212 ± 2、1238 ± 2、1350 ± 2、1637 ± 2 及 3067 ± 2。

另外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>a</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖：5.1 ± 0.1 及 10.7 ± 0.1 及包含下列以 ppm 表示之 <sup>13</sup>C 化學位移的固態核磁共振之晶型 XXV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺：128.8 ± 0.2、123.7 ± 0.2、120.5 ± 0.2 及 25.4 ± 0.2。

額外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>a</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖：5.1 ± 0.1 及 10.7 ± 0.1 及包含表示為波數 (公分<sup>-1</sup>) 的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜：766 ± 2、822 ± 2、866 ± 2、962 ± 2、989 ± 2、1212 ± 2、1238 ± 2、1350 ± 2、1637 ± 2 及 3067 ± 2 之晶型 XXV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

一些具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>a</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺：11.5 ±

0.1、 $11.9 \pm 0.1$ 、 $14.8 \pm 0.1$  及  $15.6 \pm 0.1$ 。

更多具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $142.6 \pm 0.2$ 、 $133.7 \pm 0.2$ 、 $121.4 \pm 0.2$  及  $119.8 \pm 0.2$ 。

更多具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $835 \pm 2$ 、 $1234 \pm 2$ 、 $1564 \pm 2$  及  $3058 \pm 2$ 。

一些具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖： $11.5 \pm 0.1$  及  $11.9 \pm 0.1$  及包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振： $142.6 \pm 0.2$ 、 $133.7 \pm 0.2$ 、 $121.4 \pm 0.2$  及  $119.8 \pm 0.2$  之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

另外具體實例關於組成物 A，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值

的粉末 X 射線繞射圖： $11.5 \pm 0.1$  及  $11.9 \pm 0.1$  及包含下列表示為波數 (公分<sup>-1</sup>) 的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜： $835 \pm 2$ 、 $1234 \pm 2$ 、 $1564 \pm 2$  及  $3058 \pm 2$  之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

一些具體實例關於組成物 A 的具體實例之任一者，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約 1%，按照出版於 1996 年 11 月之 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

一些具體實例關於組成物 A 的具體實例之任一者，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約 0.05%，按照出版於 1996 年 11 月之 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

一些具體實例關於組成物 A 的具體實例之任一者，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約

0.01%，按照出版於 1996 年 11 月之 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

一些具體實例關於一種治療個體中異常細胞生長之方法，包含將某量的組成物 A 的具體實例之任一者投予至個體，其有效治療異常細胞生長。

更多具體實例關於治療異常細胞生長之方法，其中該異常細胞生長為癌。

額外具體實例關於治療癌之方法，其中該癌係選自由肝癌、黑色素瘤、中皮瘤、非小細胞肺癌、攝護腺癌、腎細胞癌、軟組織肉瘤及固態腫瘤組成之群組。

#### 發明之詳細說明

如使用於本文中，“cc”表示立方公分，“cP”表示以厘泊表示之黏度，“FCT”表示膜衣錠，“FT”表示傅立葉轉換，術語“等級”是指品質或純度標準，“HPLC”表示高效液相層析法，“HDPE”表示高密度聚乙烯，“HPMC”表示羥丙基甲基纖維素，“ICH”表示人類用藥品註冊技術要求國際協調會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)，“mgW”表示毫克重量，“N/A”表示不適用，“No.”表示編號，“開放”表示開放淺玻璃盤，“PSI”表

示每平方英寸之磅數，“PXRD”表示粉末 X 射線繞射，“PTFE”表示聚四氟乙烯，“QT”表示夸脫，“tab”表示錠劑，“SFC”表示超臨界流體層析法，“SSNMR”表示固態核磁共振，“TLC”表示薄層層析法，“UV”表示紫外線，“w/w”表示重量/重量，及“w/w%”表示重量/重量百分比。

如使用於本文中，“活性藥學成分”或“API”為藥學組成物、調配物、藥物產品或單位劑型中之生物活性物質。具體來說，阿西替尼為本發明藥學組成物或藥物產品中之活性藥學成分。

如使用於本文中，“藥物產品”係指經調配之活性藥學成分。例如，藥物產品可指含有活性藥學成分和賦形劑之錠劑或膠囊。具體來說，藥物產品為本發明之藥學組成物。術語“藥物產品”及“藥學組成物”可交替使用。

如使用於本文中，“有效”量係指足以產生疾病症狀的嚴重程度減少、無疾病症狀期間的頻率及持續時間增加或預防由於疾病痛苦的損害或無力之化合物、試劑、物質、調配物或組成物的量。該量可為單次劑量或根據多劑量方案，單獨或與其他化合物、試劑或物質組合。一般技藝人士將能夠根據該等因素如個體大小、個體症狀的嚴重程度、及所選擇之特定組成物或投予途徑決定該等量。

詞句“藥學上可接受的鹽(類)”，如使用於本文中，除非另有指明，否則包括可存在於阿西替尼中之鹼基的鹽類。阿西替尼性質為鹼且能夠與各種無機或有機酸類形成各式各樣的鹽類。該等可用以製備阿西替尼之藥學上可接

受的酸加成鹽之酸類為彼等形成非毒性酸加成鹽者，例如，含有藥理學上可接受的陰離子之鹽類，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽 (gentisinate)、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽 [即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)] 鹽類。阿西替尼除了上述的酸之外可與各種胺基酸形成藥學上可接受的鹽類。

術語“個體”，如使用於本文中，可為人或非人類哺乳動物 (例如，兔、大鼠、小鼠、馬、猴、以及其他低級靈長目、等等)。

術語“治療 (treaing)”，如使用於本文中，除非另有指明，否則表示逆轉、減輕、抑制該術語適用之疾病或病況的進展，或預防該疾病或病況，或上述疾病或病況之一或多種症狀。術語“治療 (treatment)”，如使用於本文中，除非另有說明，係指如剛定義於上之“治療 (treaing)”的治療行為。

“單位劑型”，如使用於本文中，係指適合於欲治療個體之本發明調配物的物理上獨立單位。然而，應理解：該本發明組成物的每天總使用量將由由主治醫師在可靠的醫學判斷範圍內決定。對於任何特定個體的具體有效劑量含

量將取決於多種因素，包括所要治療的疾病及疾病的嚴重程度；所使用之特定組成物、個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投予的時間、治療的期間；與本發明的組成物結合使用或同時使用之藥物及/或額外的療法，及在醫學領域中眾所周知的類似因素。

本發明之藥學上可接受的組成物或藥學組成物可為適合於口服投予之固體藥學組成物或調配物。固體調配物可為錠劑或膠囊，諸如硬殼膠囊。在一具體實例中，該錠劑為膜衣錠。膠囊可為乾填充或微球填充膠囊。

藥學組成物包含阿西替尼或其藥學上可接受的鹽和賦形劑。在一具體實例中，該阿西替尼具有含量均勻度是可以接受的平均粒子大小。阿西替尼之適當粒子大小可為  $D(v, 0.5)NMT$  25 微米或  $D(v, 0.9)NMT$  81 微米。 $D(v, 0.5)NMT$  25 微米表示 50%之粒子小於 25 微米及 50%較大。 $D(v, 0.9)NMT$  81 微米表示 90%之粒子小於 81 微米及 10%較大。

在一具體實例中，本發明關於一種光穩定性藥學組成物，其包含阿西替尼或其藥學上可接受的鹽。在另一具體實例中，本發明關於一種光穩定性藥學組成物，其包含阿西替尼和賦形劑，或其藥學上可接受的鹽。

在另一具體實例中，本發明關於一種光穩定性藥學組成物，其包含核心及塗層，該核心包含阿西替尼或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，且該塗層包含金屬氧化物。

本發明之藥學組成物包括核心及塗層。該核心包括阿

西替尼或其藥學上可接受的鹽和賦形劑。該藥學上可接受的核心賦形劑可包括填料、崩解劑及潤滑劑。

適當填料或稀釋劑在該技藝中為已知的。適當填料包括延展性填料及脆性填料。例如，適當填料包括(但並不限於)乳糖(一水合物、噴霧乾燥的一水合物、無水等等)、乳糖醇(actitol)澱粉、糊精、葡萄糖、矽酸、蔗糖、山梨糖醇、糖精鈉、乙醯磺胺酸鉀、木糖醇、阿斯巴甜、甘露醇、聚乙烯基吡咯啉酮、低分子量羥丙基纖維素、微晶型纖維素，矽化微晶型纖維素、低分子量羥丙基甲基纖維素、低分子量羧甲基纖維素、乙基纖維素、適當無機鈣鹽諸如磷酸二鈣、藻酸鹽、明膠、聚環氧乙烷、阿拉伯膠、矽酸鋁鎂、及聚甲基丙烯酸酯類或其組合。在一具體實例中，填料包括選自由微晶型纖維素及乳糖一水合物、或其組合所組成之群組。該填料包含以該組成物的總重量計從約 87 重量百分比至約 97 重量百分比的該組成物。在一具體實例中，該填料包含以該組成物的總重量計從約 89 重量百分比至約 97 重量百分比的該組成物。在另一具體實例中，該填料包含以該組成物的總重量計從約 92 重量百分比至約 97 重量百分比的該組成物。在另一具體實例中，該填料包含以該組成物的總重量計從約 87 重量百分比至約 95 重量百分比的該組成物。在另一具體實例中，該填料包含以該組成物的總重量計從約 90 重量百分比至約 95 重量百分比的該組成物。

適當崩解劑為該項技藝中已知的。適當崩解劑包括

(但並不限於)澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、聚維酮、甲基纖維素、微晶型纖維素、低烷基-取代之羥丙基纖維素、澱粉、預凝膠化澱粉及藻酸鈉、或其組合。在一具體實例中，該崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉。該崩解劑包含從約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該組成物，以該組成物的總重量計。在一具體實例中，該崩解劑包含以該組成物的總重量計從約 2 重量百分比至約 4 重量百分比的該組成物。

適當潤滑劑也為該項技藝中已知的。適當潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、富馬酸硬脂酯鈉，及硬脂酸鎂與硫酸月桂酯鈉的混合物，或其組合。在一具體實例中，該潤滑劑包括硬脂酸鎂。該潤滑劑包含以該組成物的總重量計從約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的以重量計之組成物。在一具體實例中，該潤滑劑包含以該組成物的總重量計從約 0.25 重量百分比至約 3 重量百分比的以重量計之組成物。

本發明之適當塗層或塗層賦形劑包括金屬氧化物。在一具體實例中，該金屬氧化物塗層或塗層賦形劑包括氧化鐵。該金屬氧化物(諸如氧化鐵)包含以塗層調配物或組成物的總重量計從約 5 重量百分比至約 20 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該金屬氧化物(諸如氧化鐵)包含以塗層組成物的總重量計約 7 重量百分比，約 9 重量百分比或約 18 重量百分比的以重量計之該塗

層。在一具體實例中，該金屬氧化物(諸如氧化鐵)包含以塗層組成物的總重量計約 7 重量百分比，約 9.5 重量百分比或約 17.5 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該金屬氧化物(諸如氧化鐵)包含以塗層組成物的總重量計從約 7 重量百分比的以重量計之該塗層。

在一具體實例中，該塗層或塗層賦形劑包括金屬氧化物(諸如氧化鐵)且可另外包括聚合物、塑化劑、不透明劑、稀釋劑或填料、及著色劑。

在一具體實例中，本發明之塗層為水性塗層。本發明之塗層或水性塗層包含聚合物、塑化劑、不透明劑、藥學上可接受的稀釋劑或填料及隨意著色劑。

適當聚合物為該項技藝中已知的。適當聚合物包括(但不限於)纖維素類諸如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素，甲基羥乙基纖維素、甲基纖維素、及羧甲基纖維素鈉。聚合物之另外例子包括乙烯基類諸如聚乙烯基吡咯啉酮。在一具體實例中，該聚合物為羥丙基甲基纖維素。該聚合物包含以塗層組成物的總重量計從約 25 重量百分比至約 30 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該聚合物包含以塗層組成物的總重量計約 28 重量百分比的以重量計之該塗層。

適當塑化劑為該項技藝中已知的。適當塑化劑包括(但並不限於)多元醇類諸如甘油及聚乙二醇類及乙酸酯類諸如三乙酸甘油酯或三乙酸甘油基酯(其被已知為甘油三乙酸酯)及檸檬酸三乙酯。在一具體實例中，該塑化劑為

甘油三乙酸酯。該塑化劑包含以塗層組成物的總重量計從約 5 重量百分比至約 10 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該塑化劑包含以塗層組成物的總重量計約 8 重量百分比的以重量計之該塗層。

適當不透明劑為該項技藝中已知的。適當不透明劑包括(但不限於)金屬氧化物，諸如二氧化鈦或氧化鐵，及滑石。在一具體實例中，該不透明劑為二氧化鈦及氧化鐵。在一具體實例中，該不透明劑為二氧化鈦。在一具體實例中，該不透明劑為氧化鐵。該不透明劑包含以塗層組成物的總重量計從約 4 重量百分比至約 25 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該不透明劑包含以塗層組成物的總重量計從約 4 重量百分比至約 20 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該不透明劑包含以塗層組成物的總重量計約 24 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該不透明劑包含以塗層組成物的總重量計約 6 重量百分比，約 14 重量百分比或約 17 重量百分比的以重量計之該塗層。在一具體實例中，該不透明劑包含以塗層組成物的總重量計從約 17 重量百分比的以重量計之該塗層。

適當填料或稀釋劑在該技藝中為已知的。適當填料包括延展性填料及脆性填料。例如，適當填料包括(但並不限於)乳糖(一水合物、噴霧乾燥的一水合物、無水及等等)、乳糖醇(lactitol)、澱粉、糊精、葡萄糖、矽酸、蔗糖、山梨糖醇、糖精鈉、乙醯磺胺酸鉀、木糖醇、阿斯巴

甜、甘露醇、聚乙烯基吡咯啉酮、低分子量羥丙基纖維素、微晶型纖維素、矽化微晶型纖維素、低分子量羥丙基甲基纖維素、低分子量羧甲基纖維素、乙基纖維素、適當無機鈣鹽諸如磷酸二鈣、藻酸鹽、明膠、聚環氧乙烷、阿拉伯膠、矽酸鋁鎂、及聚甲基丙烯酸酯類或其組合。在一具體實例中，該填料為乳糖一水合物。該填料包含以塗層組成物的總重量計約 40 重量百分比的以重量計之該塗層。

隨意地，本發明的組成物可包括著色劑或助流劑。該等著色劑可從許多商業供應商獲得且為熟習該項技術者眾所周知的。在一具體實例中，該著色劑為金屬氧化物，諸如氧化鐵。適當助流劑為該項技藝中已知的。適當助流劑包括(但並不限於)二氧化矽、滑石及玉米澱粉。

在某些具體實例中，用於膜衣錠之塗層包括覆膜系統，其含有填料、聚合物、塑化劑、不透明劑及有顏色的氧化鐵。適當覆膜系統為 Opadry<sup>®</sup> II 完全覆膜系統 (Colorcon)。在一具體實例中，該塗層係選自由 Opadry<sup>®</sup> II 紅色、Opadry<sup>®</sup> II 黃色、及 Opadry<sup>®</sup> II 灰色所組成之群組。在另一具體實例中，該塗層為 Opadry<sup>®</sup> II 紅色。

Opadry<sup>®</sup> II 紅色、Opadry<sup>®</sup> II 黃色及 Opadry<sup>®</sup> II 灰色覆膜系統的組成物係顯示於下表 1 中。

表 1. Opadry® II 紅色、Opadry® II 黃色及 Opadry® II 灰色組成物

成分	功能	Opadry® II 紅色 (紅色氧化鐵) (w/w%)	Opadry® II 黃色 (黃色氧化鐵) (w/w%)	Opadry® II 灰色 (黑色氧化鐵) (w/w%)
乳糖一水合物	脆性填料	40.000	40.000	40.000
HPMC 2910/ 羥丙甲纖維素 (Hypromellose) 15 cP	聚合物	28.000	28.000	28.000
甘油三乙酸酯/ 三乙酸甘油酯	塑化劑	8.000	8.000	8.000
二氧化鈦	不透明劑	17.090	6.384	14.500
氧化鐵	光保護	6.910	17.616	9.500

本發明之塗層或塗層賦形劑包含以該組成物的總重量計從約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該組成物。本發明之塗層或塗層賦形劑包含以該組成物的總重量計從約 1 重量百分比至約 9 重量百分比的該組成物。在一具體實例中，本發明之塗層包含以該組成物的總重量計從約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的該組成物。在一具體實例中，本發明之塗層包含以該組成物的總重量計從約 4 重量百分比的該組成物。

在一具體實例中，阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物係顯示於下表 2 中。

表 2. 阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物

成分	功能	mg/錠	w/w%	kg/批
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	1.000	1.000	0.750
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	63.250	63.250	47.437
乳糖一水合物	脆性填料	32.000	32.000	24.000
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	3.000	3.000	2.250
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.250	0.250	0.188
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	0.500	0.500	0.375
核心總計(mgW)		100.000	100.000	75.000
Opadry® II 紅色 <sup>4</sup>	塗層	4.000	4.000	3.000
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A	17.000
錠劑總計(mgW)		104.000		78.000

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於上表 1 中。

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

在本發明組成物的具體實例中，應理解的是：爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。將確定阿西替尼(於游離鹼形式或其藥學上可接受的鹽)之效力，以便計算出阿西替尼(於游離鹼形式或其藥學上可接受的鹽)的精確重量，其係爲達到在該組成物中阿西替尼的游離鹼形式之所要 mg 所需要的。

在一具體實例中，阿西替尼 3 mg 晶型 XLI 紅色膜衣

錠之組成物係顯示於下表 3 中。

表 3. 阿西替尼 3 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物

成分	功能	mg/錠	w/w%	kg/批
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	3.000	2.857	2.143
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	64.458	61.389	46.041
乳糖一水合物 <sup>2</sup>	脆性填料	33.600	32.000	24.000
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	3.150	3.000	2.250
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.264	0.251	0.189
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	0.528	0.503	0.377
核心總計(mgW)		105.000	100.000	75.000
Opadry® II 紅色 <sup>4</sup>	塗層	4.200	4.000	3.000
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A	17.000
錠劑總計(mgW)		109.200		78.000

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於上表 1 中。

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

在一具體實例中，該阿西替尼 5 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物係顯示於下表 4 中。

表 4. 阿西替尼 5 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物

成分	功能	mg/錠	w/w%	kg/批
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	5.000	2.857	2.143
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	107.430	61.389	46.041
乳糖一水合物 <sup>2</sup>	脆性填料	56.000	32.000	24.000
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	5.250	3.000	2.250
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.440	0.251	0.189
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	0.880	0.503	0.377
核心總計(mgW)		175.000	100.000	75.000
Opadry® II 紅色 <sup>4</sup>	塗層	7.000	4.000	3.000
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A	17.000
錠劑總計(mgW)		182.000		78.000

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於上表 1 中。

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

在一具體實例中，阿西替尼 7 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物係顯示於下表 5 中。

表 5. 阿西替尼 7 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之組成物

成分	功能	mg/錠	w/w%	kg/批
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	7.000	2.857	1.000
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	150.403	61.389	21.486
乳糖一水合物 <sup>2</sup>	脆性填料	78.400	32.000	11.200
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	7.350	3.000	1.050
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.616	0.251	0.088
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	1.231	0.503	0.176
核心總計(mgW)		245.000	100.000	35.000
Opadry® II 紅色 <sup>4</sup>	塗層	9.800	4.000	1.400
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A	7.933
錠劑總計(mgW)		254.800		36.400

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於上表 1 中。

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

本發明之藥學組成物或固體調配物可使用在製藥工業中常用的設備藉由習知乾式造粒、直接壓縮、濕式造粒、藥物成層或液體填充製造方法製造。

在一具體實例中，本發明之藥學組成物或固體調配物可使用在製藥工業中常用的設備藉由習知乾式造粒製造方法製造，該方法包括摻合、研磨、摻合潤滑、碾壓及研磨、摻合潤滑、壓縮及水基覆膜。

在一具體實例中，本發明之藥學組成物可使用下述方法製造。

#### 摻合及乾式造粒

步驟 1.將微晶型纖維素、阿西替尼、交聯羧甲基纖維素鈉及乳糖一水合物進料至適當擴散混合器中並摻合。

步驟 2.通過適當篩選磨機將來自步驟 1 之摻合物研磨進入適當擴散混合器。

隨意步驟 3.隨意將來自步驟 2 之摻合物進料至適當擴散混合器，然後摻合。

步驟 4.將硬脂酸鎂(約三分之一)進料至來自步驟 2 或步驟 3 之適當擴散混合器，然後摻合。

步驟 5.使用乾式造粒機將來自步驟 4 之摻合物乾式造粒。

步驟 6.使用適當篩選磨機將來自步驟 5 之壓縮摻合物研磨進入適當擴散混合器。

隨意步驟 7.隨意將來自步驟 6 之摻合物進料至適當擴散混合器，然後摻合。

步驟 8.將硬脂酸鎂(約三分之二)進料至來自步驟 6 之適當擴散混合器，然後摻合。

#### 核心錠的製備

步驟 9.在壓錠機上壓縮來自步驟 8 之粒化摻合物並壓縮成核心錠。

#### 膜衣錠的製備

步驟 10.將純化水加至容器中。用螺旋槳式混合器混合內容物，同時添加適當塗層賦形劑並混合直到固體被良好地分散且無塊狀物。

隨意步驟 11.將純化水加至容器中。用螺旋槳式混合器混合內容物，同時添加 Opadry<sup>®</sup>透明 (YS-2-19114-A)並混合直到固體完全溶解。

步驟 12.將適當鍋負載的來自步驟 9 之錠劑核心進料至適當平鍋塗布機中。

步驟 13.用以適當速度旋轉之塗布平鍋，塗敷來自步驟 10 之塗料懸浮液直到達成適當含量之塗層。

隨意步驟 14.用以適當速度旋轉之塗布平鍋，塗敷來自隨意步驟 11 之塗料懸浮液直到達成適當含量之塗層。

在一具體實例中，根據下述步驟製備阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠。

步驟 1.將微晶型纖維素、阿西替尼、交聯羧甲基纖維素鈉及乳糖一水合物進料至適當擴散混合器中並摻合。

步驟 2.通過適當篩選磨機研磨來自步驟 1 之摻合物進入擴散混合器。

步驟 3.將硬脂酸鎂(約三分之一)進料至來自步驟 2 之擴散混合器，然後摻合。

步驟 4.使用乾式造粒機將來自步驟 3 之摻合物乾式造粒。

步驟 5.使用適當篩選磨機將來自步驟 4 之壓縮摻合物研磨進入擴散混合器。

步驟 6.將硬脂酸鎂(約三分之二)進料至來自步驟 5 之擴散

混合器，然後摻合。

步驟 7. 在壓錠機上壓縮來自步驟 6 之粒化摻合物並壓縮成錠劑。

步驟 8. 將純化水加至容器中。用螺旋槳式混合器混合內容物，同時添加 Opadry® II 紅色並混合直到固體被良好地分散且無塊狀物。

步驟 9. 將適當鍋負載的來自步驟 7 之錠劑核心進料至適當平鍋塗布機中。

步驟 10. 用以適當速度旋轉之塗布平鍋，塗敷來自步驟 8 之塗料懸浮液直到達成適當含量之塗層。

在一具體實例中，根據以上剛描述之用於阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠的步驟製備阿西替尼 3 mg、5 mg 及 7 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠，除了 5 mg 錠劑係以二部分覆膜之外。

或者，本發明之活性藥學成分和賦形劑可充入硬殼膠囊中，也已知為乾填充膠囊或微球填充膠囊。膠囊調配物及製造方法類似於錠劑核心調配物及製造方法。硬殼膠囊可由明膠及水或羥丙基甲基纖維素、水及膠凝劑(結冷膠(gelatin gum)或角叉菜膠(carageenan))組成。該等膠囊組成物不利用水性塗層。包封藥學組成物包含約 2.0 重量百分比至約 10 重量百分比的崩解劑，約 0.1 重量百分比至約 0.5 重量百分比的助流劑、約 0.25 重量百分比至約 5.0 重量百分比的潤滑劑及約 81.0 重量百分比至約 96 重量百分比的稀釋劑或填料。

本發明之藥學組成物可調配成單位劑型。該等調配物為一般技藝人士已知的。在一具體實例中，本發明提供一種藥學組成物，其包含呈錠劑之固體單位劑型。在另一具體實例中，本發明提供一種藥學組成物，其包含呈微球或乾填充膠囊之單位劑型。在一些具體實例中，單位劑型含有 1 mg、3 mg、5 mg、7 mg 或 10 mg 的阿西替尼。在一些具體實例中，單位劑型含有 1 mg、5 mg、或 10 mg 的阿西替尼。在一些具體實例中，單位劑型含有 1 mg 或 5 mg 的阿西替尼。在一些具體實例中，單位劑型包含含有 1 mg 或 5 mg 的阿西替尼之錠劑。在一些具體實例中，單位劑型含有介於 1 mg 及 10 mg 之間(包括首尾)的阿西替尼。

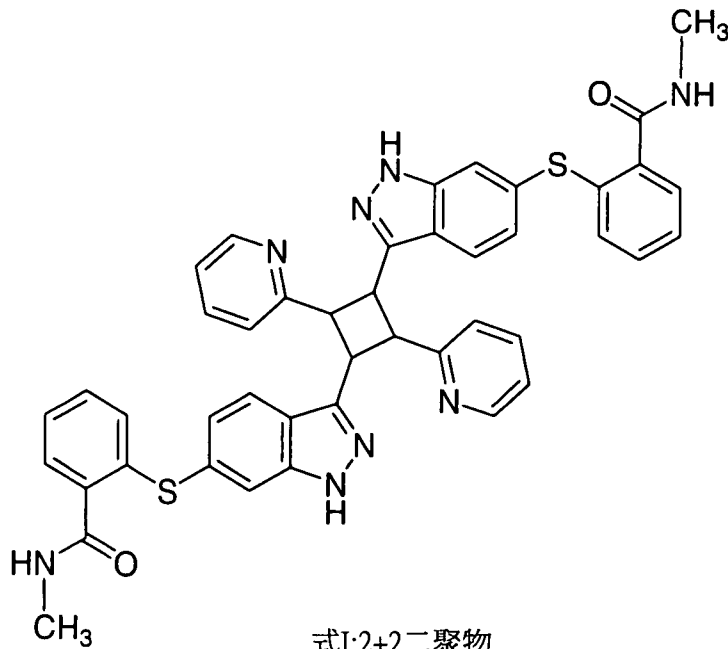
在一些具體實例中，當阿西替尼或其藥學上可接受的鹽以從約 1 毫克至約 25 毫克的每日劑量投予，隨意以分劑量一天兩次給予時，獲得滿意的結果。總每天劑量預計為從約 1 mg 至約 10 mg，一天兩次，較佳從約 5 至約 10 mg，一天兩次。此劑量方案可調整以提供最佳的治療反應。例如，可每天投予幾個分開劑量或根據治療情況的緊急情況所指示而比例減少或增加劑量。

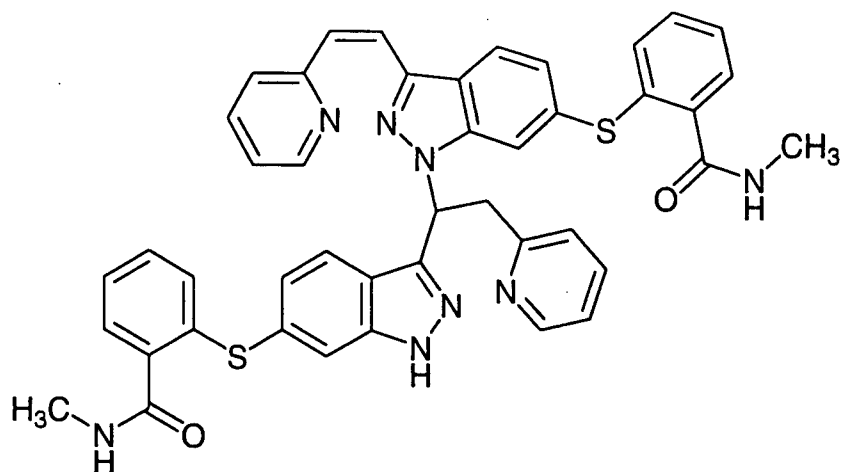
一具體實例關於治療個體中異常細胞生長之方法，其包含將某量之根據本發明藥學組成物投予至個體。在一具體實例中，該異常細胞生長為癌。在另一具體實例中，該癌為肝癌、黑色素瘤、中皮瘤、非小細胞肺癌、攝護腺癌、腎細胞癌、軟組織肉瘤及固態腫瘤。

本發明之藥學組成物提供防止阿西替尼之降解，包括光降解及氧化降解。在一具體實例中，本發明之藥學組成物提供防止阿西替尼之光降解。

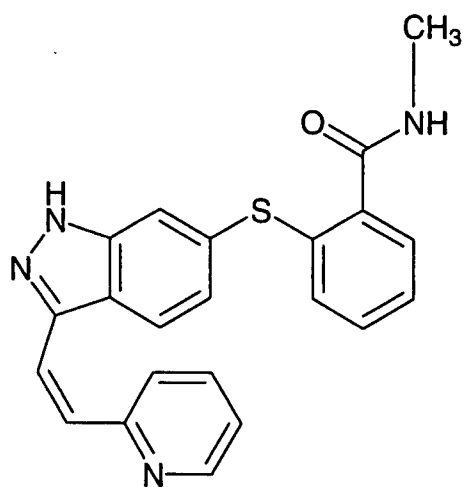
本發明之藥學組成物在整個長期儲存中提供防止阿西替尼之降解。長期儲存可為至少 9 個月，至少有 12 個月，至少有 24 個月或至少 36 個月。在一具體實例中，長期儲存可為至少 36 個月。

本發明藥學組成物之降解產物包括光降解產物及氧化降解產物。該等光降解產物包括如下所示之式 I、式 II 及式 III 的化合物。式 I 化合物可已知為 2+2 二聚物，式 II 化合物可稱為非對稱二聚物，及式 III 化合物可稱為順式異構物。氧化降解產物包括式 IV 化合物，其可稱為亞砜衍生物。

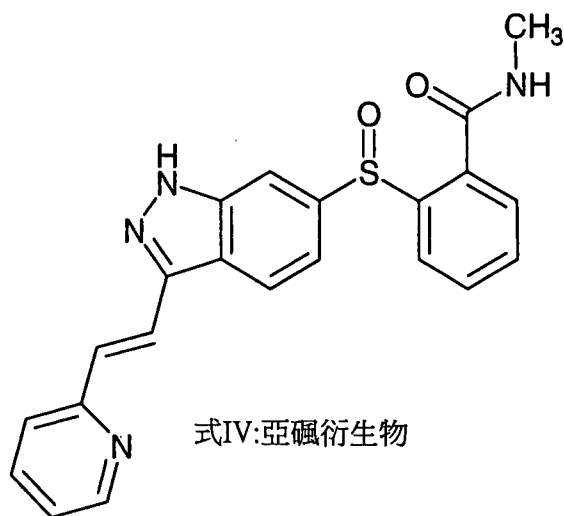




式II:不對稱二聚物



式III:順式-異構物



式IV:亞砜衍生物

2+2 二聚物及順式異構物為包含阿西替尼晶型 IV 及賦形劑 XXV 的藥學組成物之主要光降解產物。非對稱二聚物及順式異構物為包含阿西替尼晶型 XLI 的藥學組成物之主要光降解產物。

HPLC、SFC、TLC 為可用以檢測降解產物(包括光降解產物及氧化降解產物)的技術。

一適當 HPLC 分析的例子為梯度溶析逆相液體層析法，其可用以從降解產物及調配物賦形劑分離阿西替尼。樣品及標準品的阿西替尼之峰面積反應及滯留時間的比較提供阿西替尼之定量分析及鑑定測試。本發明之降解產物係藉由彼等相對於阿西替尼之滯留時間鑑定並藉由面積百分比定量。

該分析可用該項技藝中所熟知的設備、方法及試劑進行。例如，該分析可利用適當液體層析。適當液體層析可包括泵、恆流遞送、紫外線(UV)偵檢器、注射器或自動取樣器、及/或管柱加熱器。適當液體層析可包括能夠在約 205 nm 及約 400 nm 之間操作的 UV 偵檢器、能夠製造約 1 至約 100 微升注射之注射器或自動取樣器，及/或能夠維持溫度為 25°C 之管柱加熱器。適當液體層析也可包括積分器/數據獲取系統。分析可利用 HPLC 管柱。適當管柱為 Waters Symmetry C<sub>18</sub>，5 微米 4.6 mm ID x 150 mm 長度管柱。分析可利用樣品過濾器。適當樣品過濾器為具有 0.45 μm PTFE 膜(PALL Life Sciences，零件編號 4219T)之 Acrodisc® CR 25 mm 注射過濾器。分析可利用分析天平。

適當分析天平可能夠測量到 $\pm 0.01$  mg。分析可利用超音波浴。適當超音波浴為 Branson Ultrasonic Cleaner 3210R-MT。分析可利用往復式機械振動器。適當往復式機械振動器為 IKA Labortechnik HS501 振動器。分析也可利用琥珀體積玻璃製品及自動取樣器瓶。

已知：阿西替尼，作為活性藥學成分，可以多結晶或多晶型存在。阿西替尼之晶型包括晶型 IV、晶型 XXV 及晶型 XLI。阿西替尼 API 之晶型 IV 係描述於美國公開號 2006-0094763 中。阿西替尼 API 之晶型 XXV 及 XLI 係描述於美國公開號 2010-0179329 中。此等晶型可調配於藥物產品(諸如本發明之藥學組成物)中。各晶型就性質諸如生物可用度、穩定性及可製造性而言可具有超越其他形式的優點。

本發明之藥學組成物含有 API、阿西替尼或其藥學上可接受的鹽。阿西替尼之各晶型，如調配於本發明之藥學組成物或藥物產品中，可以下列之一或多者示性：粉末 X 射線繞射圖(即，於各種繞射角( $2\theta$ )之 X 射線繞射峰)、固態核磁共振(NMR)光譜、拉曼光譜、水溶解度、在 ICH 高強度光條件下之光穩定性、及物理和化學儲存穩定性。

在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI 各自以在彼等粉末 X 射線繞射圖中之峰的位置示性。所調配之阿西替尼的多晶型之粉末 X 射線繞射圖各自不同。例如，藉由使用粉末 X 射線繞射在藥物產品中的阿西替尼之晶型 IV、XXV 及 XLI 可彼此及與

其他所調配之阿西替尼的多晶型區別。本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之特性粉末 X 射線繞射峰的檢測能夠獨特鑑定在藥物產品或藥學組成物中的阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI。

使用利用銅輻射之 Siemens D5000 繞射計 ( $\text{Cu K}_{\alpha 1}$ ，波長：1.54056 Å) 產生阿西替尼藥學組成物之粉末 X 射線繞射圖。該儀器配備線型聚焦 X 射線管。將管電壓及電流強度分別設定於 38 kV 及 38 mA。將發散狹縫及散射狹縫設定於 1 mm，並將接收狹縫設定於 0.6 mm。藉由 Sol-X 能量分散 X 射線偵檢器檢測經繞射的  $\text{Cu K}_{\alpha 1}$  輻射。藉由在小瑪瑙研鉢及杵研磨中輕磨製備用於分析之錠劑。然後將粉末樣品放在石英支架中。使用以 0.2  $2\theta$  度/分鐘 (12 秒/0.04  $2\theta$  度步驟) 自 3.0 至 4.0  $2\theta$  度進行  $\theta$ - $2\theta$  連續掃描。使用 BRUKER AXS DIFFRAC PLUS 軟體 2.0 版收集數據並分析。分析鋁氧標準物以檢查儀器校準。然後藉由將樣品放在石英支架中製備樣品。應注意，Bruker 儀器係購自西門子 (Siemens)；因此，Bruker D5000 儀器基本上與 Siemens D5000 相同。使用 Eva Application 9.0.0.2 軟體來觀察並評定 PXRD 光譜。通常，使用 1 之臨限值及 0.3 之寬度值進行初步峰判定。以目測方式檢查自動判定之輸出以確保有效性並在需要時進行人工調節。此外，如適用在光譜範圍內人工判定峰。藥物產品或藥學組成物中的阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI 的特性峰值概述於下表 4、5 及 6。

爲了在如用於本文中報導之量測的 Bruker 系統之 Bragg-Brentano 儀器上執行 X 射線繞射量測，通常將樣品放入具有空腔之支架中。藉由玻璃載片或等效物擠壓樣品粉末，以確保隨機表面及適當樣品高度。接著將樣品支架放入儀器中。入射 X 射線束對準樣品，起初與支架平面成小角度，接著經由不斷增加入射光束與支架平面之間的角度之弧線而移動。

與該等 X 射線粉末分析相關之測量差異可由各種因素引起，包括：(a)樣品製備誤差(例如樣品高度)；(b)儀器誤差(例如平坦樣品誤差)；(c)校準誤差；(d)操作員誤差(包括測定峰位置時存在之誤差)；及(e)材料性質(例如較佳位向及透明度誤差)。校準誤差及樣品高度誤差通常導致所有峰沿同一方向偏移。當使用平坦支架時，樣品高度之小差異將導致 PXRD 峰位置之大位移。系統性研究顯示：使用典型 Bragg-Brentano 組態之 Shimadzu XRD-6000，1 mm 樣品高度差導致高達 1 度 ( $2\theta$ ) 之峰位移 (Chen 等人，*J Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 26:63(2001))。此等位移可由 X 射線繞射圖鑑別且可藉由補償位移(對所有峰位置值均應用系統校正因子)或再校準儀器來消除。如上所述，藉由應用系統校正因子使峰位置一致而可能矯正各種機器之測量。通常，此校正因子將使由 Bruker 測量之峰位置與期望峰位置一致且可在 0 至 0.2  $2\theta$  度範圍內。

熟習此項技術者應瞭解：峰位置 ( $2\theta$ ) 將顯示一些裝置間變異性，通常約 0.1  $2\theta$  度。因此，當報導峰位置 ( $2\theta$ )

時，熟習此項技術者將認知：該等數字意欲涵蓋該裝置間變異性。此外，當本發明之晶型描述為具有與既定圖中所示基本上相同之粉末 X 射線繞射圖時，術語“基本上相同”亦意欲涵蓋繞射峰位置中之該裝置間變異性。

粉末 X 射線繞射峰列表範圍內之反射強度一般以相對於樣品光譜範圍內最大強度反射表示。熟習此項技術者應瞭解：API PXRD 峰列表範圍內之反射的相對峰強度將顯示裝置間變異性以及由於一些因素諸如在 X-射線束中晶體的較佳位向效果、所要分析的材料之純度、或樣品之結晶度的變異性。藥物產品樣品內之 API 反射的相對強度可由於上述因素以及由於進行調配之額外因素而改變。因為大多數的藥物產品調配物典型地由賦形劑組成，所以在 X-射線束中賦形劑晶體的較佳位向效果、藥物產品樣品內之結晶賦形劑材料的純度、藥物產品樣品內之賦形劑的結晶度、藥物產品內之各賦形劑的負載、及藥物產品內之 API 負載也可引起反射之相對強度在藥物產品 PXRD 峰列表範圍內改變。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 IV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 1 中所示之 PXRD 圖形。根據 2 $\theta$  度及相對強度表示之 PXRD 圖形係顯示於表 6 中。

表 6

角(2 $\theta$ 度)	相對強度
8.8	5
12.0	9
14.5	18
15.7	20
19.1	50

在本發明之藥學組成物中的晶型 IV 阿西替尼可以包含下列使用 CuK $\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的任何一者或多者之粉末 X 射線繞射圖確定： $8.8 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $15.7 \pm 0.1$  及  $19.1 \pm 0.1$ 。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XXV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 2 中所示之 PXRD 圖形。根據  $2\theta$  度及相對強度表示之 PXRD 圖形係顯示於表 7 中。

表 7

角(2 $\theta$ 度)	相對強度
5.1	8
8.0	5
10.1	5
10.7	6

在本發明之藥學組成物中的晶型 XXV 阿西替尼可以包含下列使用 CuK $\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的任何一者或多者之粉末 X 射線繞射圖確定： $5.1 \pm 0.1$ 、 $8.0 \pm$

0.1、 $10.1 \pm 0.1$  及  $10.7 \pm 0.1$ 。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XLI，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 3 中所示之 PXRD 圖形。根據  $2\theta$  度及相對強度表示之 PXRD 圖形係顯示於表 8 中。

表 8

角( $2\theta$ 度)	相對強度
11.5	9
11.9	11
14.8	23
15.6	23

在本發明之藥學組成物中的晶型 XLI 阿西替尼可以包含下列使用  $\text{CuK}\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的任何一者或多者之粉末 X 射線繞射圖確定： $11.5 \pm 0.1$ 、 $11.9 \pm 0.1$ 、 $14.8 \pm 0.1$  及  $15.6 \pm 0.1$ 。

在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼 API 之多晶型 IV 及阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI 各自使用  $^{13}\text{C}$  SSNMR 光譜法示性。所調配之阿西替尼的多晶型之  $^{13}\text{C}$  固態光譜各自不同。例如，藉由使用  $^{13}\text{C}$  SSNMR 在藥物產品中的阿西替尼之型 IV、XXV 及 XLI 可彼此及與其他所調配之阿西替尼的多晶型區別。本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之特性  $^{13}\text{C}$  固態光譜的檢測能夠獨特鑑定在藥物產品或藥學組成物中的阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI。

阿西替尼 API 之晶型 IV 的  $^{13}\text{C}$  固態光譜收集如下。將約 80 mg 的樣品緊密裝入 4 mm  $\text{ZrO}_2$  轉子。光譜係在位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率) NMR 光譜計內之 Bruker-Biospin 4 mm CPMAS 探針上於環境溫度及壓力下收集。裝填轉子定向於魔角且以 15.0 kHz 旋轉。使用質子去偶交叉極化魔角自旋 (CPMAS) 實驗收集  $^{13}\text{C}$  固態光譜。將交叉極化接觸時間設定為 2.0 ms。施用約 90 kHz 之質子去偶場。用 30 秒再循環延遲收集 550 次掃描。使用結晶型金剛烷外部標準品作為碳光譜參考，將其高磁場共振設為 29.5 ppm。

在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之晶型 IV、XXV 及 XLI 的  $^{13}\text{C}$  固態光譜收集如下。用研鉢及研杵輕輕地研磨本發明之膜衣錠。將約 300 mg 的研磨樣品緊密裝入 7 mm  $\text{ZrO}_2$  轉子。光譜係在位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率) NMR 光譜計內之 Bruker-Biospin 7 mm 交叉極化魔角自旋 (CPMAS) 探針上於環境溫度及壓力下收集。裝填轉子定向於魔角且以 7.0 kHz 旋轉。使用具有自旋邊峰全抑制 (TOSS) 之質子去偶 CPMAS 實驗收集  $^{13}\text{C}$  固態光譜。將交叉極化接觸時間設定為 2.0 ms。施用約 76 kHz 之質子去偶場。阿西替尼晶型 IV 調配物的光譜係以 22.5 秒循環延遲之 6800 次掃描而獲得。阿西替尼晶型 XXV 調配物的光譜係以 110 秒循環延遲之 1,536 次掃描而獲得。阿西替尼晶型 XLI 調配物的光譜係以 220 秒循環延遲之 768 次掃描而獲得。將循環延遲調整

至對應 API 參考的質子縱向弛豫時間之約 1.25 倍。使用結晶型金剛烷外部標準品作為碳光譜參考，將其高磁場共振設為 29.5 ppm。

使用 Bruker-BioSpin TopSpin 第 2.1 版軟體進行自動峰篩選。峰篩選區被定義為不包括賦形劑共振。目視檢查自動峰篩選之輸出，以確保有效性及如有必要人工進行之調整。從峰列表中人工刪除在  $^{13}\text{C}$  CPMAS TOSS 實驗中不抑制之自旋邊峰強度。

CPMAS 碳光譜範圍內之化學位移的強度可表示為相對於樣品光譜範圍內之最大強度化學位移的峰高。熟習該項技術者將理解：活性藥學成分固態 NMR 峰列表範圍內之化學位移的相對強度可由於一些因素諸如 CPMAS 實驗參數的實際設定、樣品的熱歷史、所要分析的材料之純度及樣品之結晶度而改變。藥物產品樣品內之活性藥學成分化學位移的相對強度可由於上述因素以及由於進行調配之額外因素而改變。熟習該項技術者也應理解：CPMAS 強度不一定是定量。因為大多數的藥物產品調配物典型地由賦形劑組成，藥物產品樣品內之賦形劑材料的純度、藥物產品樣品內之賦形劑的結晶度、藥物產品內之各賦形劑的負載、以及藥物產品內之活性藥學成分負載也可導致化學位移的相對強度在藥物產品固態 NMR 峰列表範圍內改變。

阿西替尼 API 之晶型 IV 其特徵在於圖 4 中所示之固態 NMR 光譜。阿西替尼 API 之晶型 IV 的  $^{13}\text{C}$  化學位移係

顯示於表 9 中。

表 9

$^{13}\text{C}$ 化學位移 [ppm]	相對強度
170.0	46
154.3	34
146.8	31
143.2	60
142.0	61
136.9	23
133.5	33
131.9	48
129.5	88
126.2	80
121.2	100
119.6	46
27.7	41
26.1	36

藥物產品中的阿西替尼之晶型 IV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 5 及 6 中所示之固態 NMR 光譜。藥物產品中的阿西替尼之晶型 IV 的  $^{13}\text{C}$  化學位移係顯示於表 10 中。

表 10

$^{13}\text{C}$ 化學位移[ppm]	相對強度
170.0	1
154.2	1
143.3	2
142.1	3
133.4	1
126.3 <sup>a</sup>	4
121.3	4
27.8	2

(a) 峰肩。

在本發明之藥學組成物中的晶型 IV 阿西替尼可以包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的任何一者或多者之固態核磁共振確定：170.0 ± 0.2、154.2 ± 0.2、143.3 ± 0.2、142.1 ± 0.2、133.4 ± 0.2、126.3 ± 0.2、121.3 ± 0.2 及 27.8 ± 0.2。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XXV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 7 及 8 中所示之固態 NMR 光譜。藥物產品中的阿西替尼之晶型 XXV 的  $^{13}\text{C}$  化學位移係顯示於表 11 中。

表 11

<sup>13</sup> C 化學位移 [ppm]	相對強度
167.4	1
157.7	1
144.9	1
140.9	1
129.7 <sup>a</sup>	3
128.8	5
127.3 <sup>a</sup>	2
123.7	2
120.5	2
116.5	1
25.4	1

## (a) 峰肩

在本發明之藥學組成物中的晶型 XXV 阿西替尼可以包含下列以 ppm 表示的 <sup>13</sup>C 化學位移的任何一者或多者之固態核磁共振確定：167.4 ± 0.2、157.7 ± 0.2、144.9 ± 0.2、140.9 ± 0.2、129.7 ± 0.2、128.8 ± 0.2、127.3 ± 0.2、123.7 ± 0.2、120.5 ± 0.2、116.5 ± 0.2 及 25.4 ± 0.2。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XLI，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 9 及 10 中所示之固態 NMR 光譜。藥物產品中的阿西替尼之晶型 XLI 的 <sup>13</sup>C 化學位移係顯示表 12 中。

表 12

$^{13}\text{C}$ 化學位移 [ppm] <sup>a</sup>	相對強度 <sup>b</sup>
142.6	4
136.8	2
136.2	2
133.7	3
132.1	2
121.4	3
119.8	2

在本發明之藥學組成物中的晶型 XLI 阿西替尼可以包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的任何一者或多者之固態核磁共振確定：142.6 ± 0.2、136.8 ± 0.2、136.2 ± 0.2、133.7 ± 0.2、132.1 ± 0.2、121.4 ± 0.2 及 119.8 ± 0.2。

在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼 API 之多晶型 IV 及阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI 各自使用拉曼光譜示性。所調配之阿西替尼的多晶型之拉曼光譜各自不同。例如，藉由使用拉曼光譜在藥物產品中阿西替尼之晶型 IV、XXV 及 XLI 可彼此及與其他所調配之阿西替尼的多晶型區別。在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之特性拉曼光譜偵測能夠獨特鑑定在藥物產品或藥學組成物中的阿西替尼之多晶型 IV、XXV 及 XLI。

使用連接至配備 KBr 分光鏡及 d-TGS KBr 偵檢器的 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之 Nicolet NXR FT-拉曼配件收集阿西替尼 API 之晶型 IV 的拉曼光譜。光譜計配備 1064

nm Nd : YVO<sub>4</sub> 雷射及液態氮冷卻的銻偵檢器。獲得數據之前，使用聚苯乙烯進行儀器性能及校準驗證。在光譜收集期間旋轉之玻璃 NMR 管中分析樣品。使用 0.5 W 的雷射功率及 400 合加掃描收集光譜。收集的範圍為 3700-300 cm<sup>-1</sup> 處。將所有光譜使用 2 cm<sup>-1</sup> 解析度及 Happ-Genzel 變跡函數 (Apodization) 記錄 API 光譜。記錄各樣品的單一光譜，其係為峰篩選前正規化強度。

使用 Thermo Nicolet Omnic 7.3a 軟體將峰進行人工識別。篩選在峰最大值之峰位置且該等峰只如此確定，如果各側有斜坡；則不包括峰的肩部。兩個峰位置及相對強度值係記錄在淨 API 的峰表。峰位置已經使用標準實務四捨五入到最接近的整數 (0.5 向上捨入，0.4 捨去尾數)。使用下列分區將淨 API 之相對強度值分組成強 (S)、中 (M) 及弱 (W)：強 (1-0.75)；中 (0.74-0.3) 及弱 (0.29 及以下)。

使用連接至配備 KBr 分光鏡及 d-TGS KBr 偵檢器的 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之 Nicolet NXR FT-拉曼配件收集在本發明之藥物產品或藥學組成物內的阿西替尼之晶型 IV、XXV 及 XLI 的拉曼光譜。光譜計配備 1064 nm Nd : YVO<sub>4</sub> 雷射及液態氮冷卻的銻偵檢器。在靜態錠劑支架中分析錠劑樣品，實驗期間沒有進行樣品的旋轉。使用 0.5 W 的雷射功率及 100 合加掃描收集光譜。收集的範圍為 3700-300 cm<sup>-1</sup> 處。使用 4 cm<sup>-1</sup> 解析度及 Happ-Genzel 變跡函數 (Apodization) 記錄光譜。

記錄各樣品的單一光譜，其係為峰篩選前正規化強

度。使用 Thermo Nicolet Omnic 7.3a 軟體將峰進行人工識別。篩選在峰最大值之峰位置且該等峰只如此確定，如果各側有斜坡；則不包括峰的肩部。API 峰強度將隨錠劑強度及組成物而改變。峰位置已經使用標準實務四捨五入到最接近的整數(0.5 向上捨入，0.4 捨去尾數)。使用下列分區將藥物產品之相對強度值分組成強(S)、中(M)及弱(W)：強(1-0.75)；中(0.74-0.3)及弱(0.29 及以下)。

將如該項技術人士所理解的，活性藥學成分拉曼峰列表範圍內之譜帶的相對強度可因為一些因素諸如所利用之實驗參數、所使用之拉曼光譜計的類型(FT 對色散型)、激發源的強度、欲分析之粒子大小及材料的位向、欲分析之材料的純度、以及樣品之結晶度而改變。藥物產品樣品範圍內之活性藥學成分拉曼光譜帶的相對強度可由於上述因素以及由於進行調配之額外因素而改變。因為大多數的藥物產品調配物由賦形劑組成，所以藥物產品樣品內之結晶賦形劑材料的純度、藥物產品樣品內之賦形劑的結晶度、藥物產品內之各賦形劑的負載、賦形劑的特性，以及藥物產品內之活性藥學成分負載也可導致拉曼光譜帶的相對強度在藥物產品拉曼峰列表範圍內改變。

阿西替尼 API 之晶型 IV 其特徵在於圖 11 中所示之拉曼光譜。藥物產品中的阿西替尼之拉曼光譜帶，以波數表示，係顯示於表 13 中。

表 13

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
302	W
318	W
329	W
338	W
378	W
391	W
418	W
428	W
437	W
470	W
484	W
515	W
579	W
591	W
607	W
629	W
644	W
656	W
690	W
705	W
762	W
792	W
807	W
813	W
822	W
841	W
851	W
856	W

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
865	W
884	W
910	W
930	W
945	W
955	W
997	W
1043	W
1053	W
1059	W
1066	W
1089	W
1096	W
1128	W
1137	W
1150	W
1161	W
1181	W
1195	W
1215	W
1242	W
1264	W
1281	W
1302	W
1309	W
1350	W
1413	W
1436	W
1459	W
1472	M

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
1493	W
1560	W
1589	W
1646	S
2804	W
2897	W
2934	W
3010	W
3027	W
3054	W
3075	W
3124	W

藥物產品中的阿西替尼之晶型 IV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 12 中所示之拉曼光譜。藥物產品中的阿西替尼之拉曼光譜帶，以波數表示，係顯示於表 14 中。

表 14

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
690	W
791	W
806	W
850	W
997	W
1194	W
1242	W
1280	W
1309	W
1560	M
1589	W
1645	S
3054	W

在本發明之藥學組成物中的晶型 IV 阿西替尼可以包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 之拉曼位移的任何一者或多者之拉曼光譜確定：690  $\pm$  2、791  $\pm$  2、806  $\pm$  2、850  $\pm$  2、997  $\pm$  2、1194  $\pm$  2、1242  $\pm$  2、1280  $\pm$  2、1309  $\pm$  2、1560  $\pm$  2、1589  $\pm$  2、1645  $\pm$  2 及 3054  $\pm$  2。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XXV，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 13 中所示之拉曼光譜。藥物產品中的阿西替尼之拉曼光譜帶，以波數表示，係顯示於表 15 中。

表 15

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
689	W
766	W
822	W
866	W
962	W
989	M
1212	W
1238	W
1350	M
1560	W
1587	M
1637	S
3067	W

在本發明之藥學組成物中的晶型 XXV 阿西替尼可以包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 之拉曼位移的任何一者或多者之拉曼光譜確定：689  $\pm$  2、766  $\pm$  2、822  $\pm$  2、866  $\pm$  2、962  $\pm$  2、989  $\pm$  2、1212  $\pm$  2、1238  $\pm$  2、1350  $\pm$  2、1560  $\pm$  2、1587  $\pm$  2、1637  $\pm$  2 及 3067  $\pm$  2。

藥物產品中的阿西替尼之晶型 XLI，其係如實例 8 中所提供者製備，其特徵在於圖 14 中所示之拉曼光譜。藥物產品中的阿西替尼之拉曼光譜帶，以波數表示，係顯示於表 16 中。

表 16

波數( $\text{cm}^{-1}$ )	相對強度
399	M
692	W
760	W
835	W
995	M
1234	M
1564	M
1588	W
1647	S
3058	W

在本發明之藥學組成物中的晶型 XLI 阿西替尼可以包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 之拉曼位移的任何一者或多者之拉曼光譜確定：399  $\pm$  2、692  $\pm$  2、760  $\pm$  2、835  $\pm$  2、995  $\pm$  2、1234  $\pm$  2、1564  $\pm$  2、1588  $\pm$  2、1647  $\pm$  2 及 3058  $\pm$  2。

### 【實施方式】

#### 實例

提供下列實例以說明本發明。然而，應該理解：本發明並不限定於下列實例中所述之特定條件或細節。

實例 1. Opadry<sup>®</sup> II 藍色、橙色、紅色、黃色及灰色覆膜系統的組成物

Opadry<sup>®</sup> II 藍色及 Opadry<sup>®</sup> II 橙色覆膜系統的組成物

係顯示於下表 17 中。Opadry® II 紅色、Opadry® II 黃色及 Opadry® II 灰色覆膜系統的組成物係顯示於上表 1 中。

表 17. Opadry® II 藍色及 Opadry® II 橙色組成物

成分	Opadry® II 藍色 (w/w%)	Opadry® II 橙色 (w/w%)
乳糖一水合物	40.000	40.000
HPMC 2910/羥丙甲纖維素 15 cP	28.000	28.000
甘油三乙酸酯/三乙酸甘油酯	8.000	8.000
二氧化鈦	21.400	21.400
氧化鐵	N/A	N/A

實例 2. 阿西替尼 1 mg 晶型 IV 藍色、橙色、紅色、黃色及灰色膜衣錠的製備

阿西替尼 1 mg 晶型 IV 藍色、橙色、紅色、黃色及灰色膜衣錠之組成物係顯示於下表 18 中。

表 18

成分	功能	mg/錠	w/w%
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	1.000	1.000
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	63.250	63.250
乳糖一水合物	脆性填料	32.000	32.000
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	3.000	3.000
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.250	0.250
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	0.500	0.500
核心總計(mgW)		100.000	100.000
Opadry® II <sup>4</sup>	塗層	4.000	4.000
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A
錠劑總計(mgW)		104.000	

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於上表 1 及表 17 中

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

根據下述步驟製備阿西替尼 1 mg 晶型 IV 藍色、橙色、紅色、黃色及灰色膜衣錠。

製備 1.阿西替尼 1 mg 晶型 IV 核心錠的製備

在雙殼摻合機中的初步摻合

步驟 1.添加 3161.5 g 微晶型纖維素

步驟 2.添加 51.0 g 阿西替尼晶型 IV

步驟 3.添加 1600.0 g Foremost® NF Fast Flo® 乳糖

(Foremost Farms)

步驟 4. 添加 150.0 g Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer

步驟 5. 在適當擴散混合器中摻合材料

研磨

步驟 1. 透過適當篩選磨機研磨經摻合之材料

摻合

步驟 1. 在適當擴散混合器中摻合材料

最後摻合

步驟 1. 添加 12.5 g 硬脂酸鎂

步驟 2. 在適當擴散混合器中摻合材料

滾壓

步驟 1. 利用適當輥壓機。

研磨

步驟 1. 在適當造粒機中研磨。

摻合

步驟 1. 添加 25.0 g 硬脂酸鎂

步驟 2. 在適當擴散混合器中摻合材料

壓錠

步驟 1. 使用適當壓錠機壓縮成錠劑。

製備 2. 將阿西替尼 1 mg 晶型 IV 藍色、橙色、紅色、黃色及灰色膜衣錠進行覆膜

藉由將純化水加至容器製備 Opadry® II 覆膜系統。用螺旋槳式混合器混合內容物，同時添加 Opadry® II 覆膜系統並混合直到固體被良好地分散且無塊狀物。

在 Vector LDCS 20/30 塗布平鍋中使用 Opadry® II 藍色、Opadry® II 橙色、Opadry® II 紅色、Opadry® II 黃色及 Opadry® II 灰色覆膜系統將核心錠進行覆膜。錠劑覆膜後的目標增重為 4%。

實例 3. Opadry® II 白色及 Opadry® 透明覆膜系統的組成物

Opadry® II 白色及 Opadry® 透明覆膜系統的組成物係顯示於下表 19 中。

表 19

成分	Opadry® II 白色 (w/w%)	Opadry® 透明 (w/w%)
乳糖一水合物	40.000	N/A
HPMC 2910/羥丙甲纖維素 15cP	28.000	90.000
甘油三乙酸酯/三乙酸甘油酯	8.000	10.000
二氧化鈦	24.000	N/A
氧化鐵	N/A	N/A
FD&C 黃色#6/日落黃 FCF 鋁色澱	N/A	N/A
FD&C 藍色#2/靛洋紅鋁色澱	N/A	N/A

實例 4. 阿西替尼 1 mg 晶型 IV 白色膜衣錠的製備

阿西替尼 1 mg 晶型 IV 白色膜衣錠之組成物係顯示於下表 20 中。

表 20

成分	功能	mg/錠	w/w%
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	API	1.000	1.000
微晶型纖維素，等級 102 <sup>1</sup>	延展性填料	63.250	63.250
乳糖一水合物	脆性填料	32.000	32.000
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	3.000	3.000
硬脂酸鎂 <sup>2</sup>	潤滑劑	0.250	0.250
硬脂酸鎂 <sup>3</sup>	潤滑劑	0.500	0.500
核心總計(mgW)		100.000	100.000
Opadry® II <sup>4</sup>	塗層	4.000	4.000
純化水 <sup>5</sup>	溶劑	N/A	N/A
錠劑總計(mgW)		104.000	

<sup>1</sup> 爲了效力將調整所要稱重之阿西替尼的精確量。微晶型纖維素之量將相應地調整。

<sup>2</sup> 呈蔬菜等級，在摻合步驟添加

<sup>3</sup> 呈蔬菜等級，在最後摻合步驟添加

<sup>4</sup> 組成物係提供於表 19 中，不包括 Opadry® 透明

<sup>5</sup> 在加工過程中蒸發且不會出現於最後產物中

如實例 3 製備 1 中所述製備核心錠。在 Vector LDCS 20/30 塗布平鍋中使用如上表 19 中所述之 Opadry® II 白色塗層系統將核心錠進行覆膜。該鍋速爲 20 rpm，溶液的流速爲 5 g/分鐘，排出空氣溫度爲 38-42℃，鍋負載量爲 860 克的錠劑，及空氣壓力爲 20 PSI。錠劑覆膜後的目標增重爲 4%。

實例 5. 1 mg 阿西替尼晶型 IV 藥產物核心及藍色、白色、橙色、紅色、黃色及灰色膜衣錠之光穩定性研究

進行阿西替尼 1 mg 晶型 IV 核心錠、藍色膜衣錠、橙色膜衣錠、紅色膜衣錠、黃色膜衣錠及灰色膜衣錠之光穩定性研究以測定藥物物質及藥物產品之降解傾向。如實例 2 及 4 中所提供者製備試驗錠劑之樣品。

在二種儲存條件(開放碟及封閉瓶)下試驗樣品。關於開放碟樣品，將錠劑均勻地分佈在未加蓋鋁平鍋底部。關於瓶樣品，將錠劑放置在 60 cc 熱感密封之高密度聚乙烯瓶(不透明藍色-白色，具有白色聚丙烯蓋；Chevron Phillips 化學公司)。

也在暴露及對照環境中試驗樣品。將開放碟及封閉瓶樣品直接暴露於光且用作暴露環境。關於對照環境，在曝露之前將錠劑放置在加蓋的鋁平鍋中。

根據“Q1B 新藥物質及產品光穩定性試驗，食品藥物管理局-藥物評估和研究中心，1996 年 11 月”中所述之光穩定性 ICH 指南，Atlas 太陽試驗室用以將樣品暴露於光。該 ICH 指南指出樣品暴應露於提供不低於 1.2 百萬勒時之總照度及不低於 200 瓦特小時/平方米的集成近紫外線能量的光以允許進行藥物物質及藥物產品之間可以直接比較。

使用允許分離、檢測及定量阿西替尼及光降解產物之 HPLC 條件分析樣品。

樣品之主要光降解產物的百分比呈現於下表 21 中。

在製造、處理及儲存過程中沒有努力於使錠劑防止光。因此，在此實驗之前可能形成光降解產物。光降解的證據見於表 21 中，其中，例如，2.89%固體之紅色膜衣具有在 HDPE 瓶中比在黑暗中對照組少的 2+2 二聚物。

關於所有的樣品，結果顯示：大幅減少膜衣錠中的未經塗佈之核心錠內的光降解產物。結果還顯示：4%固體之白色膜衣和 HDPE 瓶一起不足以有效防止光降解。具有藍色膜衣之錠劑直射光曝露後具有高於 0.5%的 2+2 二聚物，如橙色膜衣錠在下低塗層含量。來自 HDPE 瓶之核心錠及在橙色及藍色膜衣錠中光降解產物的量低於在開放平鍋中暴露於光之相同錠劑。此證明：HDPE 瓶提供一些防光。

令人驚訝的是，只有氧化鐵膜衣提供優良防止阿西替尼的光降解。暴露於直射光之氧化鐵紅色、氧化鐵黃色及氧化鐵灰色膜衣錠具有類似於黑暗對照組的 2+2 二聚物之量。此等塗層調配物顯示為有效的而沒有受利於 HDPE 瓶。不含氧化鐵之橙色及藍色膜衣由於彼等之顏色但缺乏阿西替尼之氧化鐵塗層調配物的穩定保護而吸收光。

表 21. 在阿西替尼 1 mg 晶型 IV 核心錠、藍色膜衣錠、白色膜衣錠、橙色膜衣錠、紅色膜衣錠、黃色膜衣錠及灰色膜衣錠中主要光降解產物之百分比

錠劑	塗層量 (%固體)	2+2 二聚物(%)		
		直射光 (開放平鍋)	密封 HDPE 瓶	黑暗對照組 (封閉平鍋)
核心	0.00	32.73	3.16	0.08
藍色 FCT	4.18	5.67	0.40	0.10
	2.95	9.85	0.88	0.19
白色 FCT	4.00	N/A <sup>1</sup>	1.45	0.09
橙色 FCT	4.78	0.32	0.06	0.06
	3.25	4.53	0.10	0.11
紅色 FCT	5.23	0.15	0.12	0.07
	2.89	0.20	0.13	0.21
黃色 FCT	3.56	0.15	0.16	0.08
	3.40	0.09	0.09	0.10
灰色 FCT	4.19	0.12	0.08	0.12
	3.39	0.13	0.09	0.08

<sup>1</sup> 如此實例中所述，在實驗中產生白色膜衣錠之數據；然而，所試驗的樣品只有在封閉 HDPE 瓶中的錠劑及黑暗對照組。

實例 6. 阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠、白色膜衣錠及紅色膜衣錠的製備

Opadry<sup>®</sup> II 白色及 Opadry<sup>®</sup> 透明覆膜系統之組成物係顯示於上表 19 中。Opadry<sup>®</sup> II 紅色覆膜系統之組成物係顯示於上表 1 中。

阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠、白色膜衣錠及紅色

膜衣錠之組成物係提供於下表 22 中。

表 22. 阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 錠劑之組成物

成分	功能	1 mg 錠劑 (mg/錠)	1 mg 錠劑 (mg/錠)	1 mg 錠劑 (mg/錠)
錠劑		核心	白色 FCT	紅色 FCT
阿西替尼晶型 XLI <sup>1</sup>	活性	1.00	1.00	5.00
微晶型纖維素 <sup>2</sup>	延展性填料	63.25	63.25	59.25
乳糖一水合物 <sup>3</sup>	脆性填料	32.0	32.0	32.0
交聯羧甲基纖維素鈉 <sup>4</sup>	崩解劑	3.0	3.0	3.0
硬脂酸鎂 <sup>5</sup>	潤滑劑	0.25	0.25	0.25
硬脂酸鎂 <sup>6</sup>	潤滑劑	0.50	0.50	0.50
核心總計(mgW)		100.0	100.0	100.0
Opadry® II 白色	塗層賦形劑		4.0	
Opadry® II 紅色	塗層賦形劑			4.0
純化水 <sup>7</sup>	溶劑		(22.67)	(22.67)
Opadry® II 透明	塗層賦形劑		0.5	0.5
純化水 <sup>7</sup>	溶劑		(9.50)	(9.50)
錠劑總計(mgW)			104.5	104.5

<sup>1</sup> 根據 100.0% 效力，若效力不同，則將調整微晶型纖維素。

<sup>2</sup> Avicel PH102，FMC BioPolymer

<sup>3</sup> Foremost® NF Fast Flo® 乳糖，Foremost Farms

<sup>4</sup> Ac-Di-Sol，FMC BioPolymer

<sup>5</sup> 植物衍生；Malinkrodt；粒內添加

<sup>6</sup> 植物衍生；Malinkrodt；粒外添加

<sup>7</sup> 揮發物

製備 1.阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠的製備

在 10 L Bin 摻合機中初步摻合

步驟 1.添加 1897.5 g 微晶型纖維素

步驟 2.添加 30.0 g 阿西替尼晶型 XLI

步驟 3.添加 960.0 g Foremost® NF Fast Flo®乳糖 (Foremost Farms)

步驟 4.添加 90.0 g Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer

步驟 5.在適當擴散混合器中摻合材料

研磨

步驟 1.通過適當篩選磨機研磨經摻合之材料

摻合

步驟 1.在適當擴散混合器中摻合材料

最後摻合

步驟 1.添加 7.50 g 硬脂酸鎂

步驟 2.在適當擴散混合器中摻合材料

滾壓

步驟 1.利用適當輥壓機。

摻合

步驟 1.添加 13.0 g 硬脂酸鎂

步驟 2.在適當擴散混合器中摻合材料

壓錠

步驟 1.使用適當壓錠機壓縮成錠劑。

步驟 2.試驗錠劑之硬度、厚度、崩解及脆性

製備 2.阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 白色及紅色膜衣錠之透明塗層的製備

步驟 1.混合溶液：添加 501.67 g 去離子水

步驟 2.混合溶液：添加 26.40 g Opadry® II 透明

步驟 3.混合直到形成溶液。

製備 3.阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 白色膜衣錠之白色膜衣的製備

藉由將純化水加至容器製備 Opadry® II 白色覆膜系統。用螺旋槳式混合器混合內容物，同時添加 Opadry® II 白色並混合直到固體被良好地分散且無塊狀物。

製備 4.阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 紅色膜衣錠之紅色膜衣的製備

步驟 1.混合懸浮液：添加 598.53 g 去離子水

步驟 2.混合懸浮液：添加 105.61 g Opadry® II 紅色

步驟 3.混合  $\geq 45$  分鐘。

製備 5.阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 白色膜衣錠的製備

在適當塗布平鍋中使用 Opadry® II 白色覆膜系統將核心錠進行覆膜。錠劑覆膜後的目標增重為 4%。

製備 6.阿西替尼 1 mg XLI 紅色膜衣錠的製備

在 Vector LDCS 20/30 塗布平鍋中使用 Opadry® II 紅

色覆膜系統將核心錠進行覆膜。錠劑覆膜後的目標增重為 4%。

#### 實例 7. 1 mg 阿西替尼晶型 XLI 藥物產品核心及膜衣錠之光穩定性研究

進行阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠、白色膜衣錠及紅色膜衣錠之光穩定性研究以測定藥物物質及藥物產品之降解傾向。如實例 6 中所提供者製備阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠、白色膜衣錠及紅色膜衣錠之樣品。

在二種儲存條件(開放碟及封閉瓶)下試驗樣品。關於開放碟樣品，將錠劑均勻地分佈在淺玻璃盤的底部。關於瓶樣品，將錠劑放在具有擠壓及旋轉蓋之正方形高密度聚乙烯瓶中。該蓋不是熱密封。

也在暴露及對照環境中試驗樣品。開放碟及封閉瓶樣品直接暴露於光並用作暴露環境。關於對照環境，錠劑在曝光前包裹在鋁箔中。

根據“Q1B 新藥物質及產品光穩定性試驗，食品藥物管理局-藥物評估和研究中心，1996 年 11 月”中所述之光穩定性 ICH 指南將樣品暴露於光。Atlas 太陽試驗 XLS+ 儀器用以將樣品暴露於 UV 光及螢光。光穩定性研究設計成將樣品暴露於相當於螢光的 1xICH 及 5xICH 之暴露。由於光盒的性質，最後曝光相當於 1xICH 及 5xICH 的螢光及 2.5xICH 和 12.5xICH 的 UV。

關於所試驗之樣品配置及光條件參見表 23。

使用允許分離、檢測及定量阿西替尼及光降解產物之 HPLC 條件分析樣品。

樣品之主要光降解產物的百分比呈列於下表 23 中。

關於所有的樣品，結果顯示：大幅減少膜衣錠中的未經塗佈之核心錠內的光降解產物。來自 HDPE 瓶之核心錠及在白色膜衣錠中光降解產物的量低於在開放平鍋中暴露於光之相同錠劑。此證明：HDPE 瓶提供一些防光。

令人驚訝的是，只有氧化鐵紅色膜衣提供優良防止阿西替尼的光降解。暴露於直射光之氧化鐵紅色膜衣錠具有類似於黑暗對照組的 2+2 二聚物之量。此塗層調配物顯示為有效的而沒有受利於 HDPE 瓶。

值得注意的是：由於曝光的性質及缺乏藥物對賦形劑比依賴性，所以 1mg 錠劑所得結果與 5 mg 錠劑所得結果不應有顯著不同。

表 23. 阿西替尼 1 mg 晶型 XLI 核心錠、白色膜衣錠及紅色膜衣錠中之主要光降解產物的百分比

錠劑	儲存	UV/螢光 暴露等值	%順式異構物 平均(n=1)		%非對稱二聚物 平均(n=1)	
			對照組	暴露組	對照組	暴露組
核心	開放	2.5xICH / 1xICH	0.20	1.09	0.23	4.10
	瓶	2.5xICH / 1xICH	≤ 0.05	0.09	≤ 0.05	0.08
白色 FCT	開放	2.5xICH / 1xICH	≤ 0.05	0.67	≤ 0.05	0.87
	瓶	2.5xICH / 1xICH	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
紅色 FCT	開放	2.5xICH / 1xICH	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	瓶	2.5xICH / 1xICH	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
核心	開放	12.5xICH / 5xICH	0.20	1.22	0.23	4.59
	瓶	12.5xICH / 5xICH	≤ 0.05	0.14	≤ 0.05	0.26
白色 FCT	開放	12.5xICH / 5xICH	≤ 0.05	0.98	≤ 0.05	2.53
	瓶	12.5xICH / 5xICH	≤ 0.05	0.07	≤ 0.05	0.10
紅色 FCT	開放	12.5xICH / 5xICH	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	瓶	12.5xICH / 5xICH	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05

實例 8. 用於固態評估之阿西替尼 5 mg 晶型 IV、晶型 XXV 及晶型 XLI 紅色膜衣錠的製備

用於固態評估之阿西替尼 5 mg 晶型 IV、晶型 XXV 及晶型 XLI 紅色膜衣錠的組成物係顯示於下表 24 中。

使用晶型 IV、XXV 及 XLI 製備阿西替尼 5 mg 膜衣錠。根據 API 效力調整 API 負載以製備錠劑調配物中之 5 mg 活性含量。調整微晶型纖維素負載以補償的 API 含量的改變以便維持約 183 毫克的一般錠劑重量。

表 24. 阿西替尼 5 mg 膜衣錠的組成物

成分	晶型 IV (mg/錠)	晶型 XXV (mg/錠)	晶型 XLI (mg/錠)
阿西替尼	5.10 <sup>1</sup>	5.00 <sup>2</sup>	5.00 <sup>2</sup>
微晶型纖維素 <sup>3</sup>	108.86	109.86	108.96
乳糖一水合物 <sup>4</sup>	54.48	54.48	54.48
交聯羧甲基纖維素鈉 <sup>5</sup>	5.25	5.25	5.25
硬脂酸鎂(粒內)	1.32	0.44	0.44
硬脂酸鎂 (粒間)	N/A	0.88	0.88
核心總計	175.00	175.00	175.00
Opadry II <sup>®</sup> 紅色	7.00	7.00	7.00
Opadry I 透明 <sup>6</sup>	0.88	0.88	0.88
錠劑總計 (mg)	182.88	182.88	182.88

<sup>1</sup> 根據 98.4%效力。

<sup>2</sup> 根據 100.0%效力。

<sup>3</sup> Avicel PH102, FMC BioPolymer

<sup>4</sup> Foremost<sup>®</sup> NF Fast Flo<sup>®</sup> 乳糖, Foremost Farms

<sup>5</sup> Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer

<sup>6</sup> Colorcon Opadry I 透明 (批號 YS-2-19114-A)

製備 1. 阿西替尼 5 mg 晶型 IV 膜衣錠的製備

藉由將 2488 克微晶型纖維素、116 克阿西替尼晶型 IV、1245 克 Foremost<sup>®</sup> NF Fast Flo<sup>®</sup> 乳糖及 120 克 Ac-Di-Sol 加至適當摻合機並摻合一段適當時間來製備阿西替尼 5 mg 晶型 IV 膜衣錠。通過適當篩選磨機研磨摻合物及然後在適當擴散混合器中摻合。將 10.0 克的粒內硬脂酸鎂加至經研磨之摻合物並在適當擴散混合器中摻合混合物。在適

當造粒機中將摻合物碾壓及然後研磨。然後將經研磨之材料加至具有某量之粒外硬脂酸鎂的適當摻合機並摻合一段適當時間。然後使用適當壓錠機將摻合物壓錠。先用紅色 Opadry® II 將所得錠劑覆膜。目標增重為 4%。然後用 Opadry® I 將所得膜衣錠覆膜。目標增重為 0.5%。

#### 製備 2. 阿西替尼 5 mg 晶型 XXV 膜衣錠的製備

根據上述製備 1 中所述步驟製備阿西替尼 5 mg 晶型 XXV 膜衣錠，除了使用阿西替尼晶型 XXV 代替阿西替尼晶型 IV 之外。

#### 製備 3. 阿西替尼 5 mg 晶型 XLI 膜衣錠的製備

藉由將 1868 克微晶型纖維素、86 克阿西替尼晶型 XLI、934 克 Foremost® NF Fast Flo® 乳糖及 90 克 Ac-Di-Sol 加至適當摻合機並摻合一段適當時間來製備阿西替尼 5 mg 晶型 XLI 膜衣錠。通過適當篩選磨機研磨摻合物及然後在適當擴散混合器中摻合。將 7.5 克的粒內硬脂酸鎂加至經研磨之摻合物並在適當擴散混合器中摻合混合物。在適當造粒機中將摻合物碾壓及然後研磨。然後將經研磨之材料加至具有某量之粒外硬脂酸鎂的適當摻合機並摻合一段適當時間。然後使用適當壓錠機將摻合物壓錠。先用紅色 Opadry® II 將所得錠劑覆膜。目標增重為 4%。然後用 Opadry® I 將所得膜衣錠覆膜。目標增重為 0.5%。

**【圖式簡單說明】**

圖 1 顯示以 Siemens D5000 繞射計進行的阿西替尼晶型 IV 在藥物產品中之加註粉末 X 射線繞射圖，( $\lambda=1.54056$  Å)。

圖 2 顯示以 Siemens D5000 繞射計進行的阿西替尼晶型 XXV 在藥物產品中之加註粉末 X 射線繞射圖，( $\lambda=1.54056$  Å)。

圖 3 顯示以 Siemens D5000 繞射計進行的阿西替尼晶型 XLI 在藥物產品中之加註粉末 X 射線繞射圖，( $\lambda=1.54056$  Å)。

圖 4 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率) NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 IV 之碳交叉極化魔角自旋 (CPMAS) 固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 5 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率) NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 IV 在藥物產品中之碳交叉極化魔角自旋 (CPMAS) 固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 6 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率) NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 IV 在藥物產品中之加註碳交叉極化魔角自旋 (CPMAS) 固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 7 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率)NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 XXV 在藥物產品中之碳交叉極化魔角自旋(CPMAS)固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 8 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率)NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 XXV 在藥物產品中之加註碳交叉極化魔角自旋(CPMAS)固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 9 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率)NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 XLI 在藥物產品中之碳交叉極化魔角自旋(CPMAS)固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 10 顯示以位於寬口 Bruker-Biospin DSX 500 MHz ( $^1\text{H}$  頻率)NMR 光譜計內之 7 mm Bruker-Biospin CPMAS 探針進行的阿西替尼晶型 XLI 在藥物產品中之加註碳交叉極化魔角自旋(CPMAS)固態核磁共振光譜。星號標記的峰為自旋邊峰。

圖 11 顯示以連接至 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之 Nicolet NXR FT-拉曼配件進行的阿西替尼晶型 IV 之傅立葉轉換(FT)-拉曼光譜。

圖 12 顯示以連接至 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之

Nicolet NXR FT-拉曼配件進行的阿西替尼晶型 IV 在藥物產品中之加註傅立葉轉換 (FT)-拉曼光譜。

圖 13 顯示以連接至 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之 Nicolet NXR FT-拉曼配件進行的阿西替尼晶型 XXV 在藥物產品中之加註傅立葉轉換 (FT)-拉曼光譜。

圖 14 顯示以連接至 Nicolet 6700 FTIR 光譜計之 Nicolet NXR FT-拉曼配件進行的阿西替尼晶型 XLI 在藥物產品中之加註傅立葉轉換 (FT)-拉曼光譜。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種藥學組成物，其包含核心和塗層，該核心包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，且該塗層包含金屬氧化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該塗層進一步包含填料、聚合物、塑化劑、或不透明劑、或其組合。

3. 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中該塗層進一步包含著色劑。

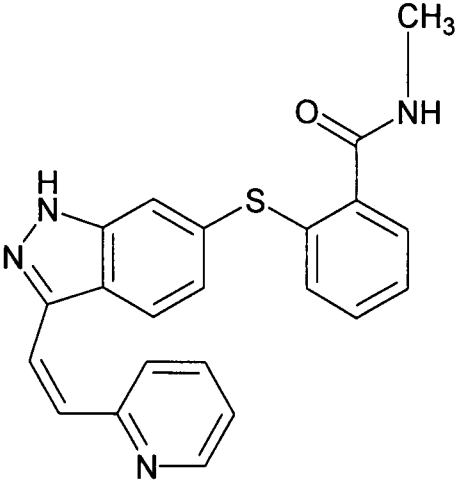
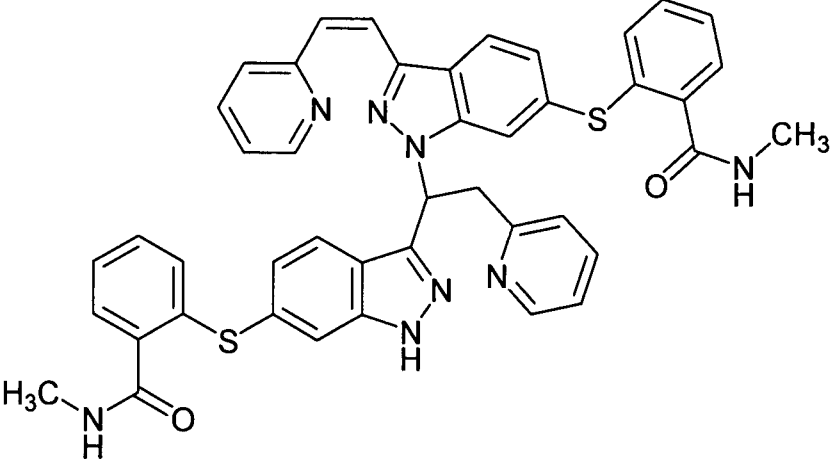
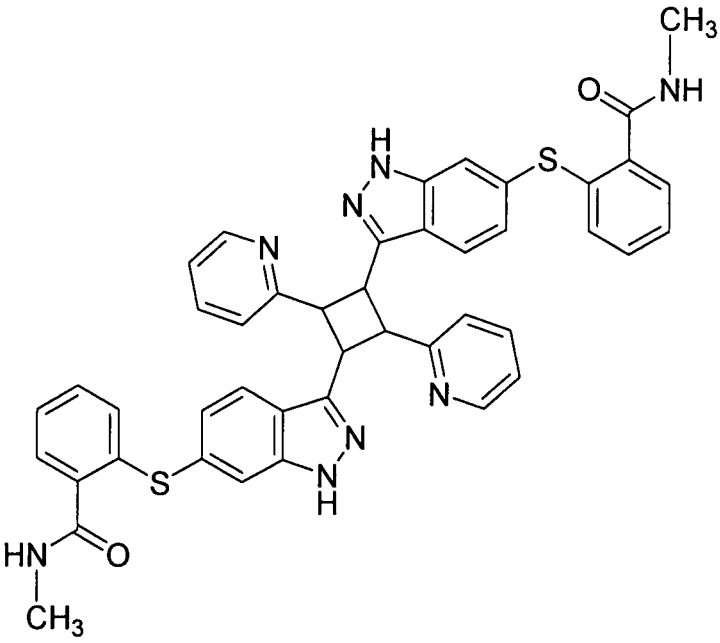
4. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該金屬氧化物包含氧化鐵。

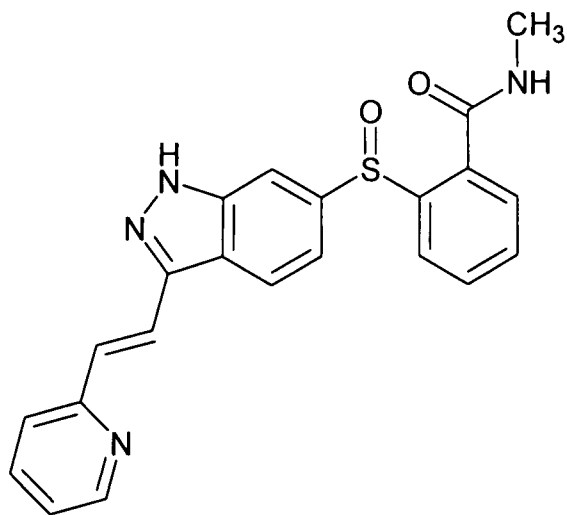
5. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該塗層係選自由 Opadry II 紅色<sup>®</sup>、Opadry II 黃色<sup>®</sup>和 Opadry II 灰色<sup>®</sup>組成之群組。

6. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該塗層為 Opadry II 紅色<sup>®</sup>。

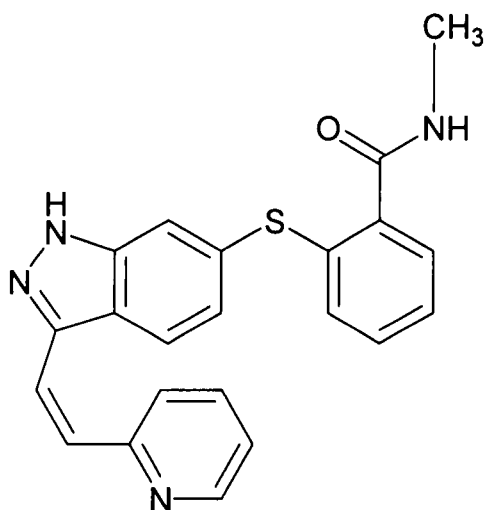
7. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該組成物為膜衣錠。

8. 一種藥學組成物，其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，其中該藥學組成物包含至少一種選自由下列所組成之群組的化合物：

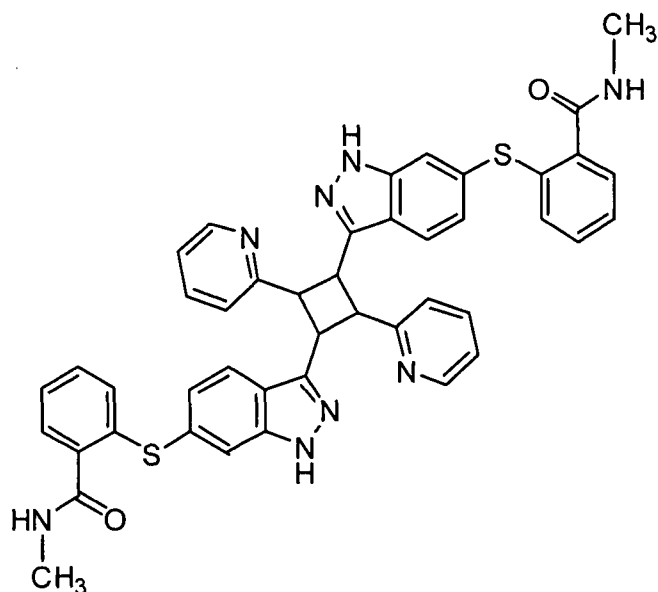




9. 一種藥學組成物，其包含 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吲唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽和賦形劑，其中該藥學組成物包含低於約 1.0 重量百分比的化合物，該化合物為

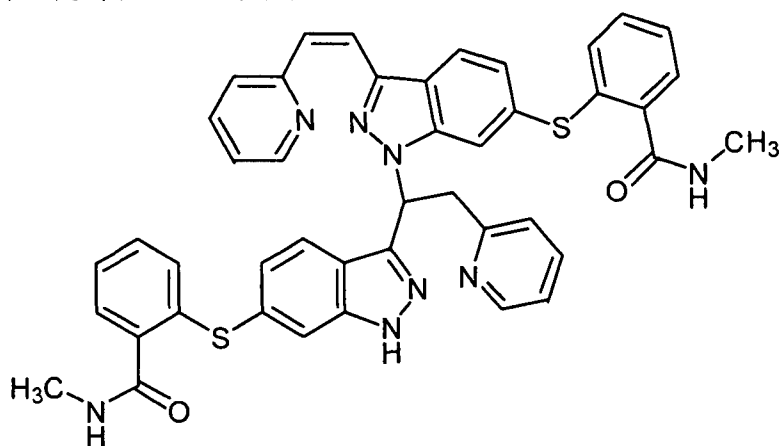


10. 一種化合物，其係為



或其藥學上可接受的鹽。

11. 一種化合物，其係為



或其藥學上可接受的鹽。

12. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡唑-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

- a. 約 89 重量百分比至約 97 重量百分比的至少一種填充料；
- b. 約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；

- c. 約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及
- d. 約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

13. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物包含約 3 mg、約 5 mg 或約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

- a. 約 87 重量百分比至約 95 重量百分比的至少一種填料；
- b. 約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的崩解劑；
- c. 約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的潤滑劑；及
- d. 約 1 重量百分比至約 9 重量百分比的該塗層。

14. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物包含約 1 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

- a. 約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維素；
  - b. 約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合物；
  - c. 約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；
  - d. 約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；
- 及
- e. 約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

15.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物包含約 3 mg、約 5 mg 或約 7 mg 的 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺及以該藥學組成物的總重量計：

a.約 20 重量百分比至約 90 重量百分比的微晶型纖維素；

b.約 10 重量百分比至約 85 重量百分比的乳糖一水合物；

c.約 2 重量百分比至約 5 重量百分比的交聯羧甲基纖維素鈉；

d.約 0.25 重量百分比至約 5 重量百分比的硬脂酸鎂；  
及

e.約 1 重量百分比至約 8 重量百分比的該塗層。

16.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $8.8 \pm 0.1$ 、 $12.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $15.7 \pm 0.1$  及  $19.1 \pm 0.1$ 。

17.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振之晶型 IV N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-

乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 :  $154.2 \pm 0.2$ 、 $143.3 \pm 0.2$ 、 $121.3 \pm 0.2$  及  $27.8 \pm 0.2$ 。

18.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 為 具 有 包 含 下 列 表 示 為 波 數 (公 分<sup>-1</sup>)的 拉 曼 (Raman)位 移 之 任 何 一 者 的 拉 曼 光 譜 之 晶 型 IV N-甲 基 -2-[3-((E)-2-吡 啶 -2-基 -乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 :  $791 \pm 2$ 、 $806 \pm 2$ 、 $850 \pm 2$ 、 $1194 \pm 2$ 、 $1242 \pm 2$ 、 $1280 \pm 2$ 、 $1309 \pm 2$  及  $3054 \pm 2$ 。

19.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 為 具 有 包 含 下 列 使 用 CuK<sub>α</sub> 輻 射 ( $\lambda=1.54056$  Å)測 量 之  $2\theta$  值 的 粉 末 X 射 線 繞 射 圖 :  $8.8 \pm 0.1$  及  $15.7 \pm 0.1$  及 包 含 下 列 以 ppm 表 示 之 <sup>13</sup>C 化 學 位 移 的 固 態 核 磁 共 振 :  $154.2 \pm 0.2$ 、 $143.3 \pm 0.2$ 、 $121.3 \pm 0.2$  及  $27.8 \pm 0.2$  之 晶 型 IV N-甲 基 -2-[3-((E)-2-吡 啶 -2-基 -乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 。

20.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙 烯 基 )-1H-吡 啶 -6-基 氫 硫 基 ]-苯 甲 醯 胺 為 具 有 包 含 下 列 使 用 CuK<sub>α</sub> 輻 射 ( $\lambda=1.54056$  Å)測 量 之  $2\theta$  值 的 粉 末 X 射 線 繞 射 圖 :  $8.8 \pm 0.1$  及  $15.7 \pm 0.1$  及 包 含 下 列 表 示 為 波 數 (公 分<sup>-1</sup>)的 拉 曼 位 移 之 任 何 一 者 的 拉 曼 光 譜 :  $791 \pm 2$ 、 $806 \pm 2$ 、 $850 \pm 2$ 、 $1194 \pm 2$ 、 $1242 \pm 2$ 、 $1280 \pm 2$ 、 $1309 \pm 2$  及  $3054 \pm 2$  之 晶 型 IV N-甲 基 -2-

[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

21.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>α</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056$  Å)測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $11.5 \pm 0.1$ 、 $11.9 \pm 0.1$ 、 $14.8 \pm 0.1$  及  $15.6 \pm 0.1$ 。

22.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列以 ppm 表示的 <sup>13</sup>C 化學位移的固態核磁共振之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $142.6 \pm 0.2$ 、 $133.7 \pm 0.2$ 、 $121.4 \pm 0.2$  及  $119.8 \pm 0.2$ 。

23.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列表示為波數 (公分<sup>-1</sup>)的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺： $835 \pm 2$ 、 $1234 \pm 2$ 、 $1564 \pm 2$  及  $3058 \pm 2$ 。

24.如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用 CuK<sub>α</sub> 輻射 ( $\lambda=1.54056$  Å)測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖： $11.5 \pm 0.1$  及  $11.9 \pm$

0.1 及包含下列以 ppm 表示的  $^{13}\text{C}$  化學位移的固態核磁共振：142.6 ± 0.2、133.7 ± 0.2、121.4 ± 0.2 及 119.8 ± 0.2 之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

25. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺為具有包含下列使用  $\text{CuK}_\alpha$  輻射 ( $\lambda=1.54056 \text{ \AA}$ ) 測量之  $2\theta$  值的粉末 X 射線繞射圖：11.5 ± 0.1 及 11.9 ± 0.1 及包含下列表示為波數 ( $\text{公分}^{-1}$ ) 的拉曼位移之任何一者的拉曼光譜：835 ± 2、1234 ± 2、1564 ± 2 及 3058 ± 2 之晶型 XLI N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺。

26. 如申請專利範圍第 1 至 7 和 12 至 25 項中任一項之藥學組成物，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約 1%，按照出版於 1996 年 11 月之 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

27. 如申請專利範圍第 1 至 7 及 12 和 25 項中任一項之藥學組成物，其中 N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙炔基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約 0.05%，按照出版於 1996 年 11 月之

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

28. 如申請專利範圍第1至7及12至25項中任一項之藥學組成物，其中N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基氫硫基]-苯甲醯胺或其藥學上可接受的鹽之光降解係低於約0.01%，按照出版於1996年11月之International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use guideline, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products 所測量者。

圖1

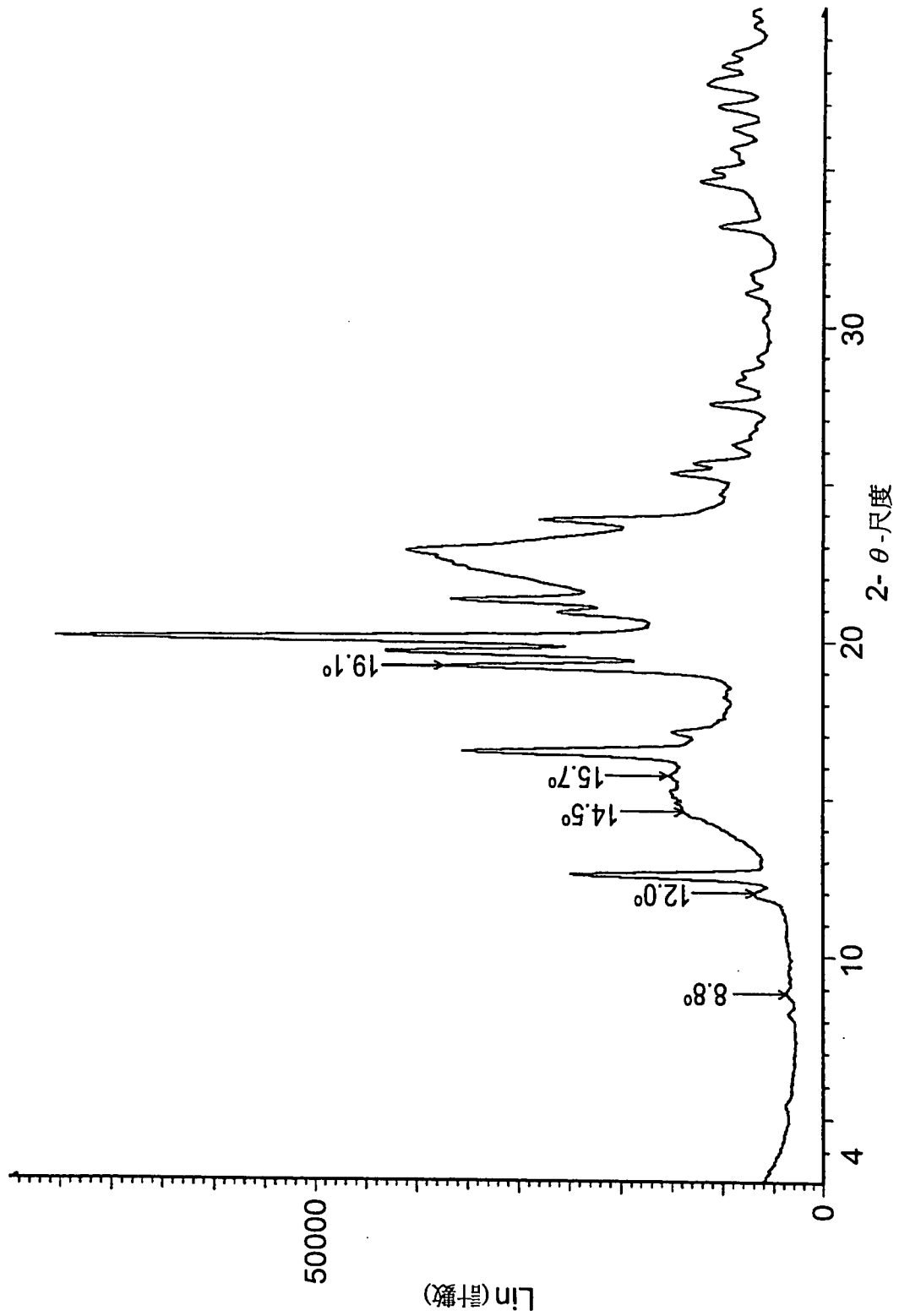


圖2

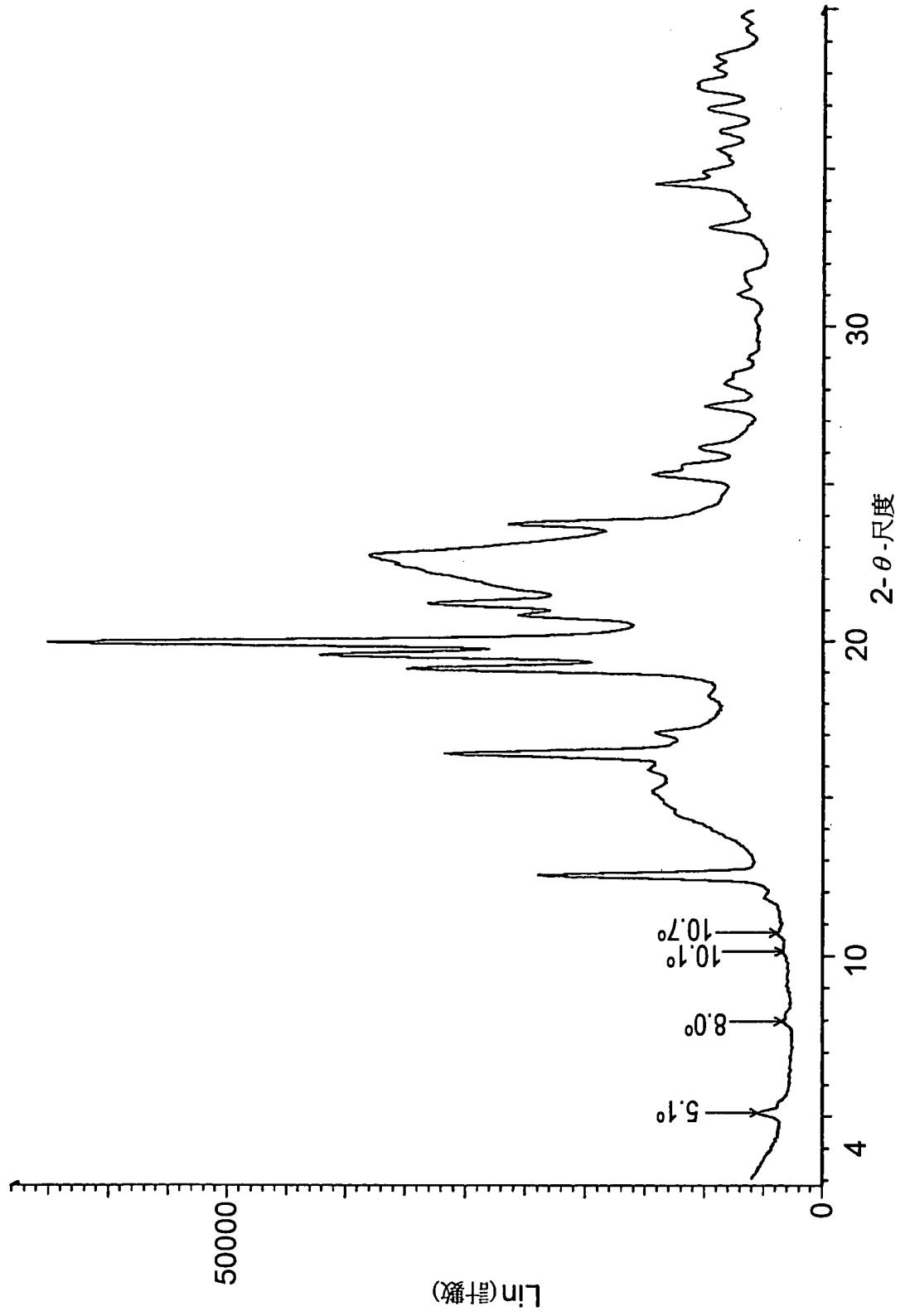


圖3

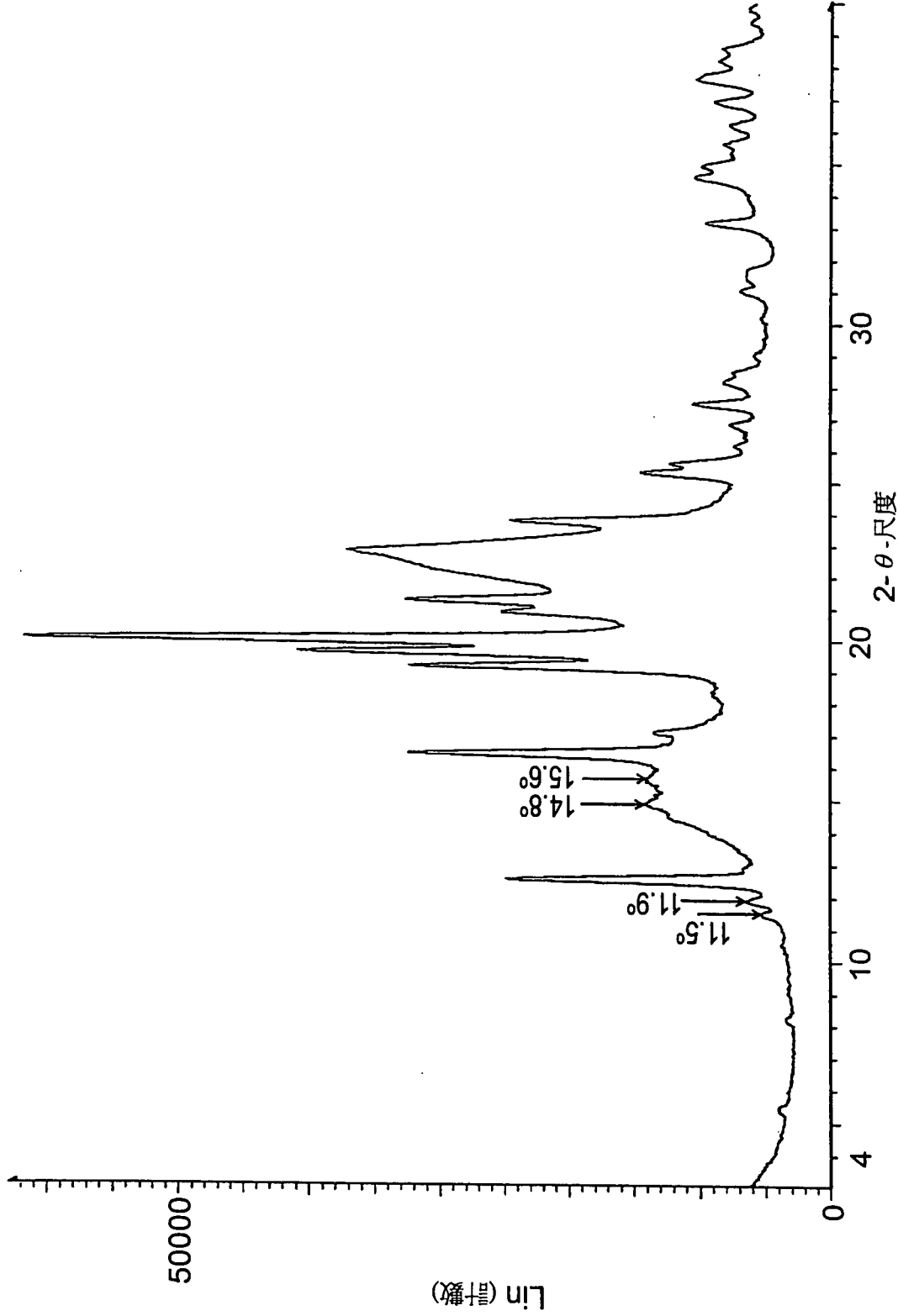


圖4

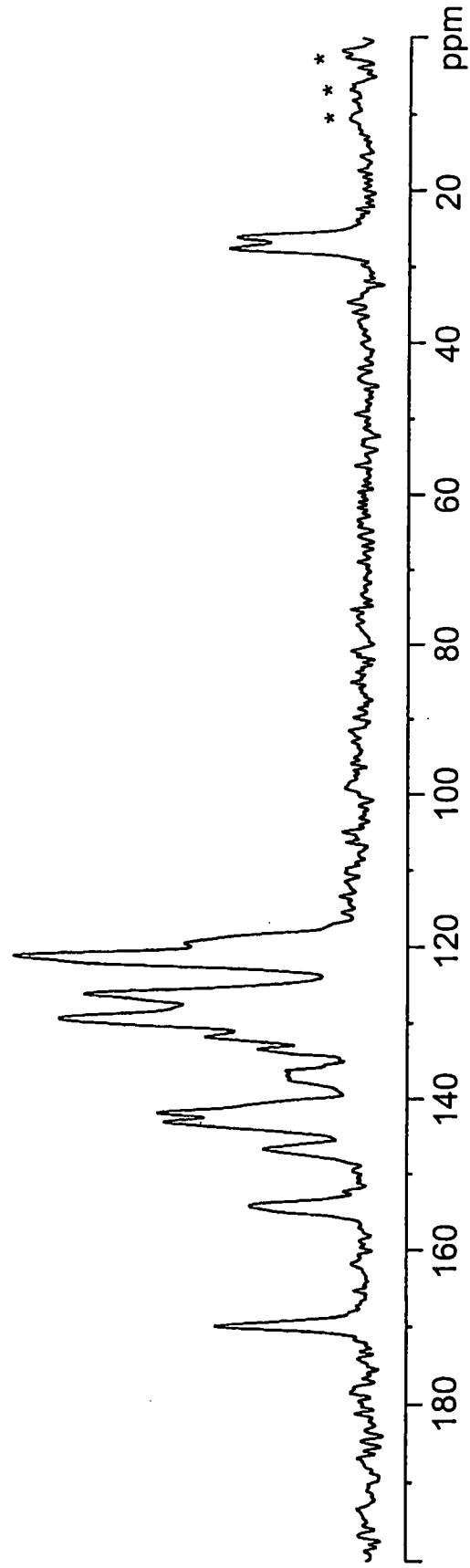


圖5

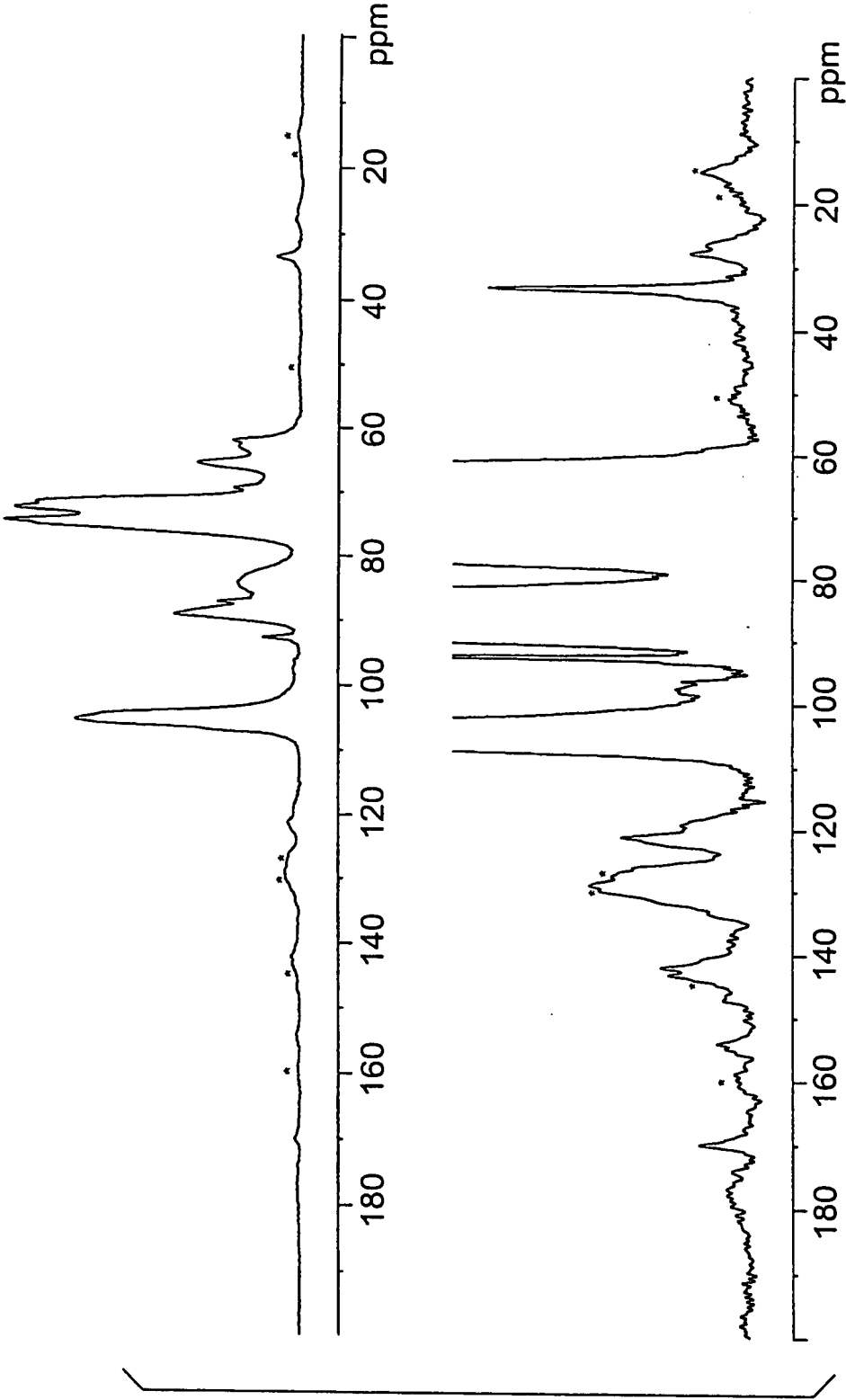


圖6

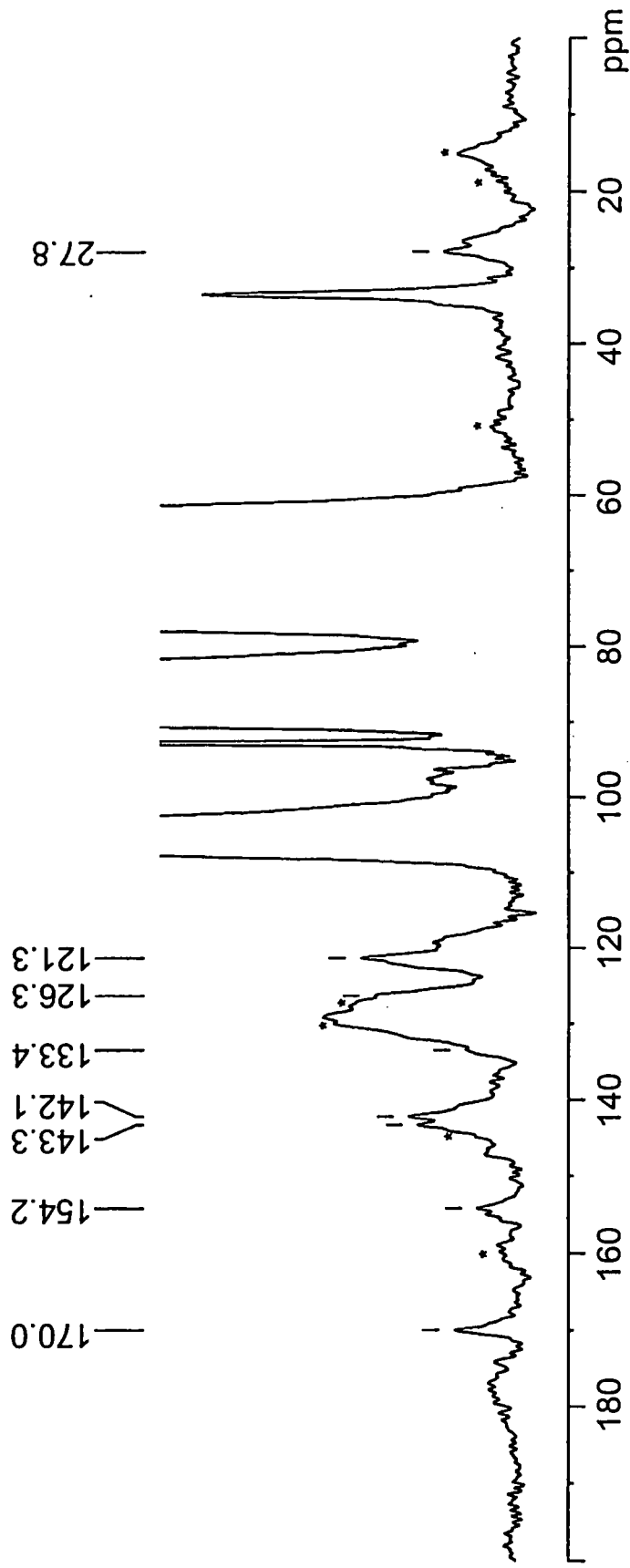
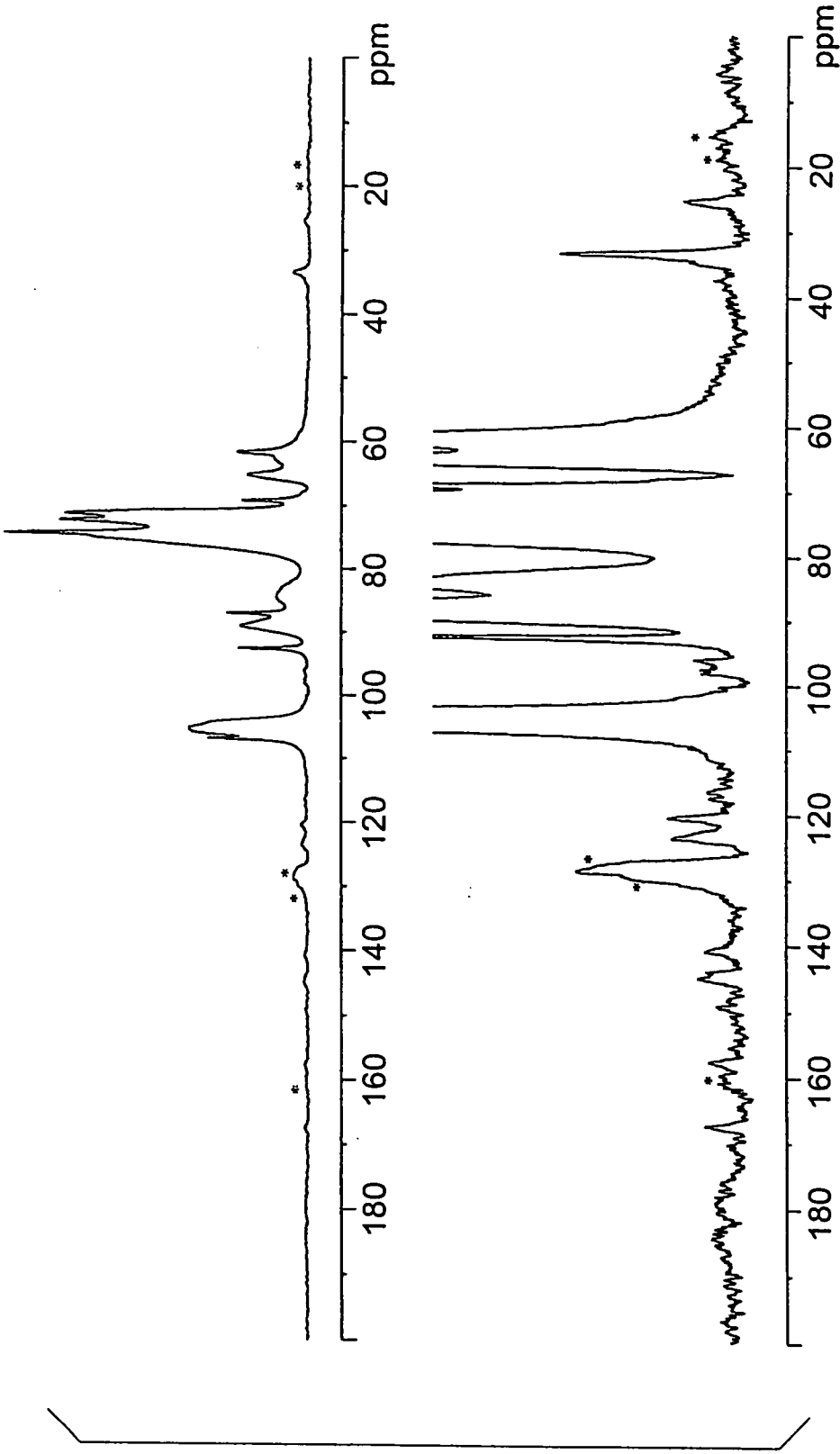


圖7



8 回

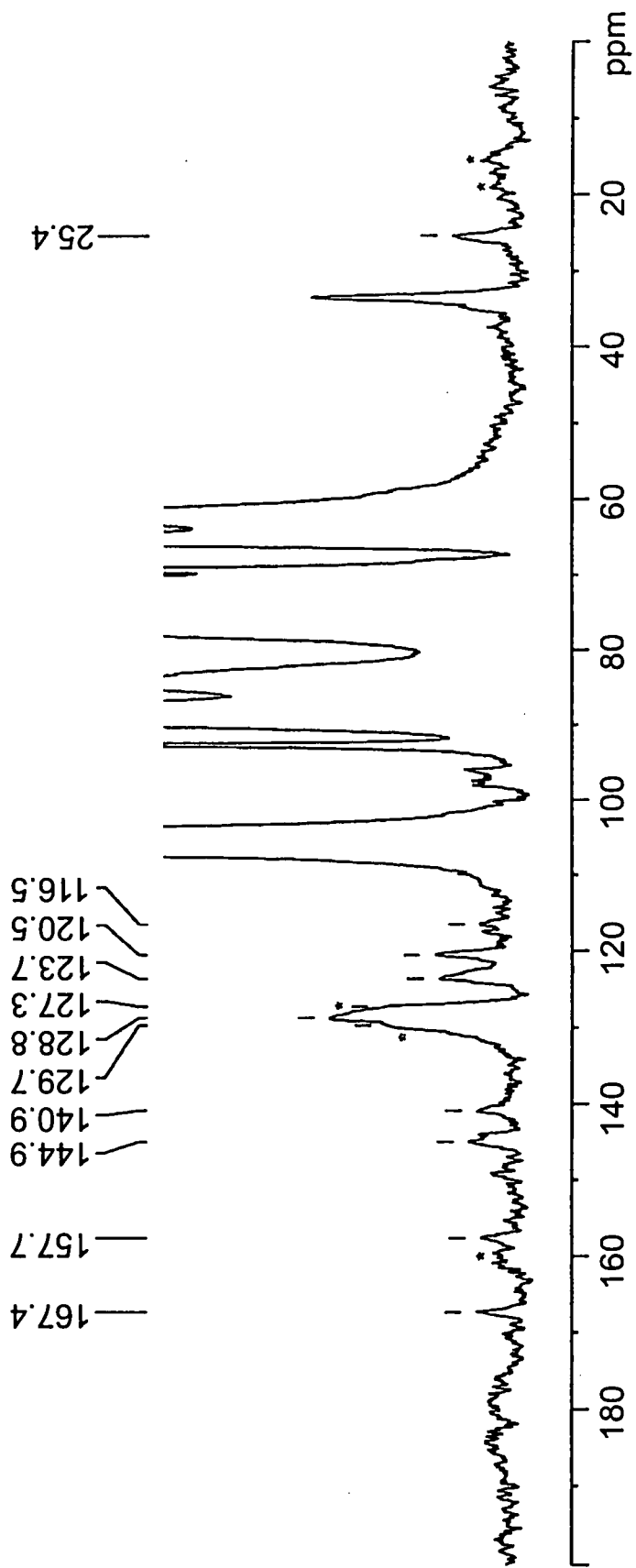


圖9

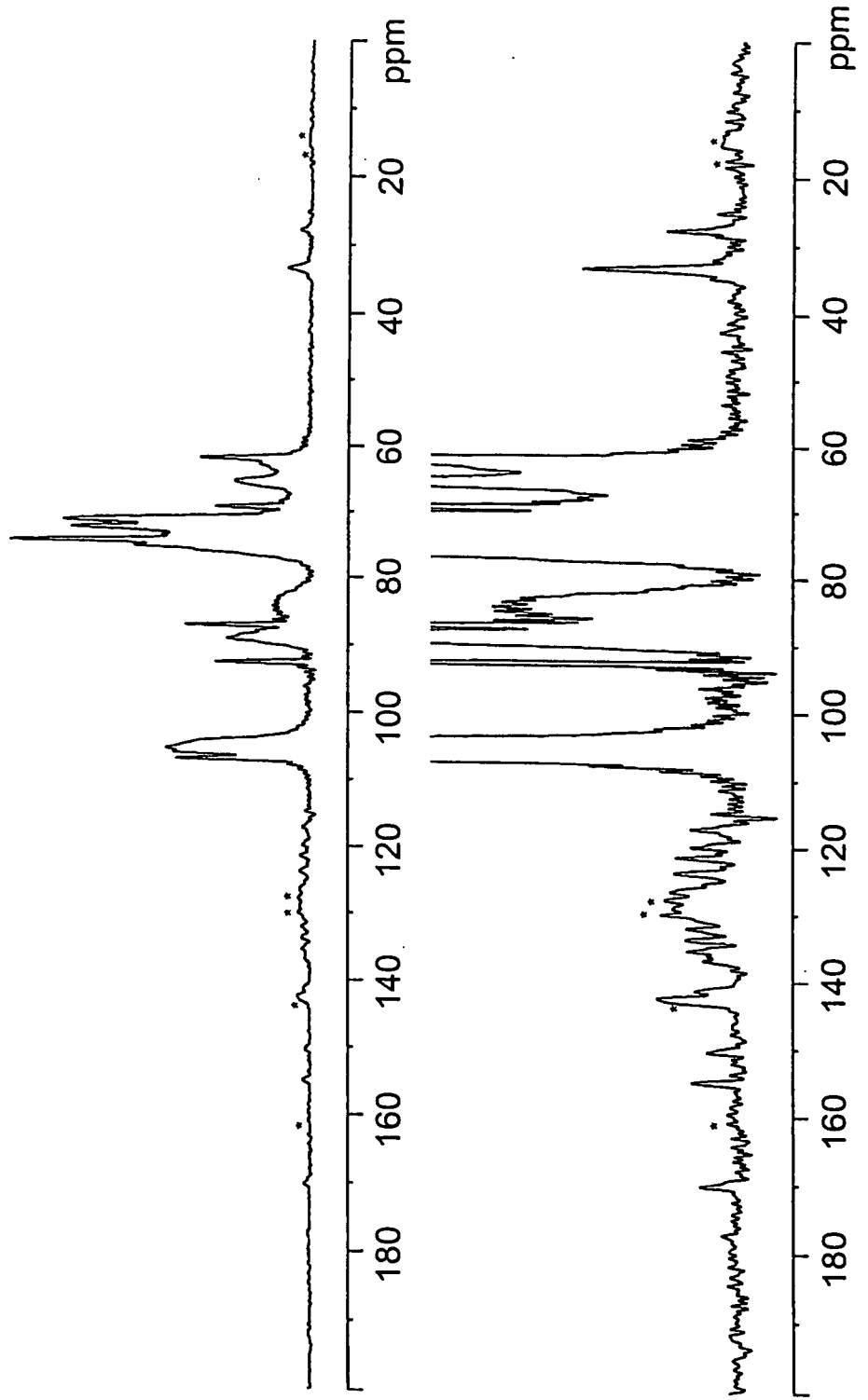


圖10

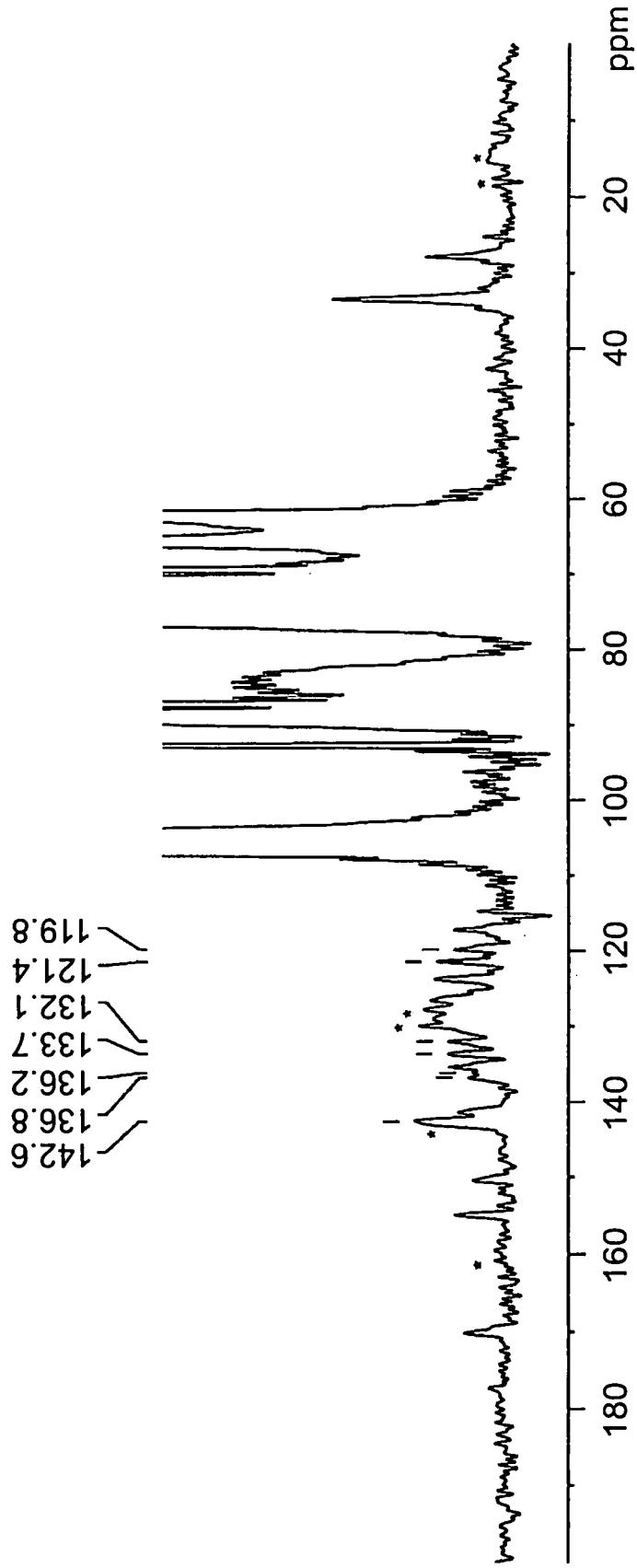


圖11

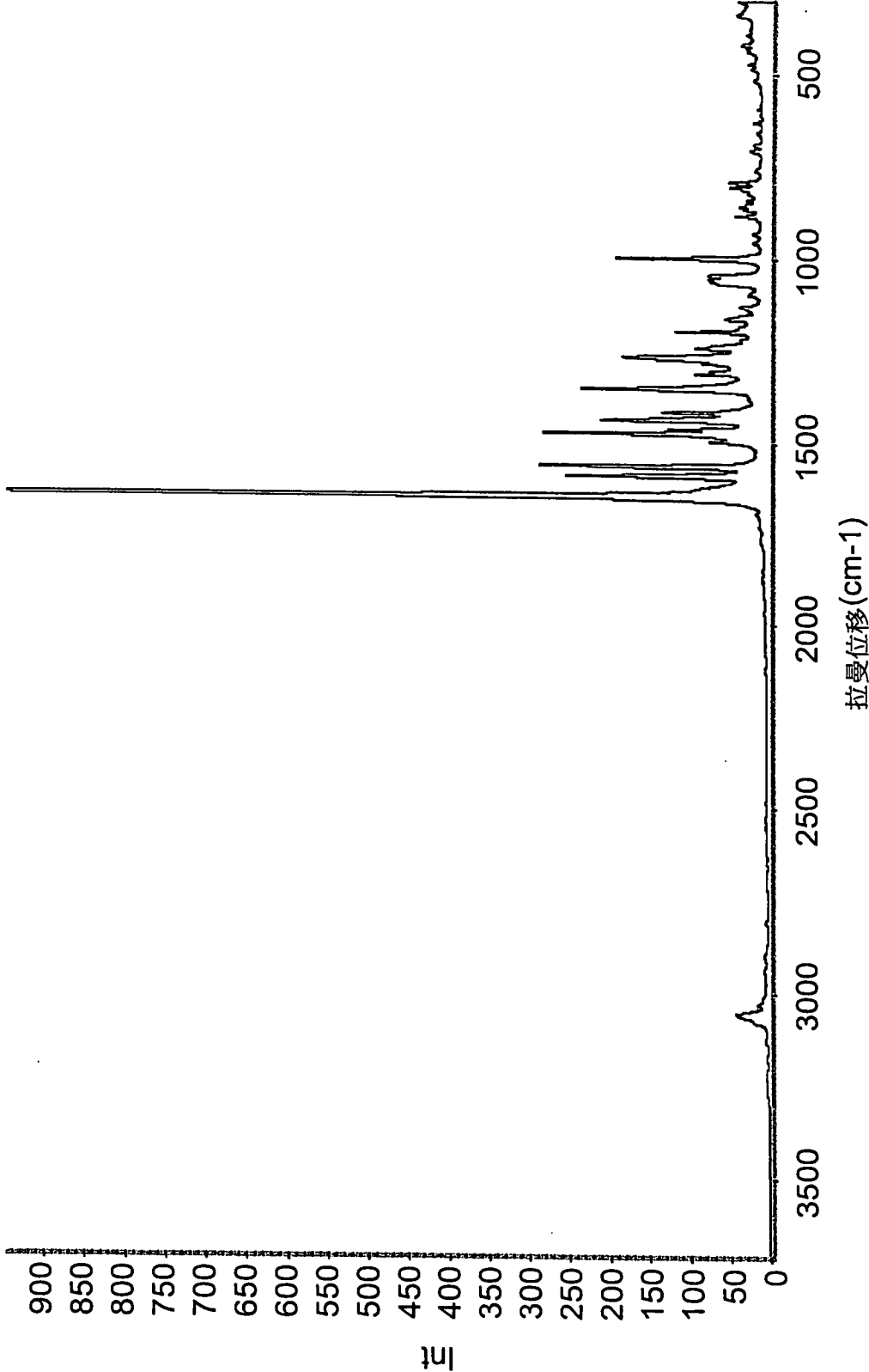


圖12

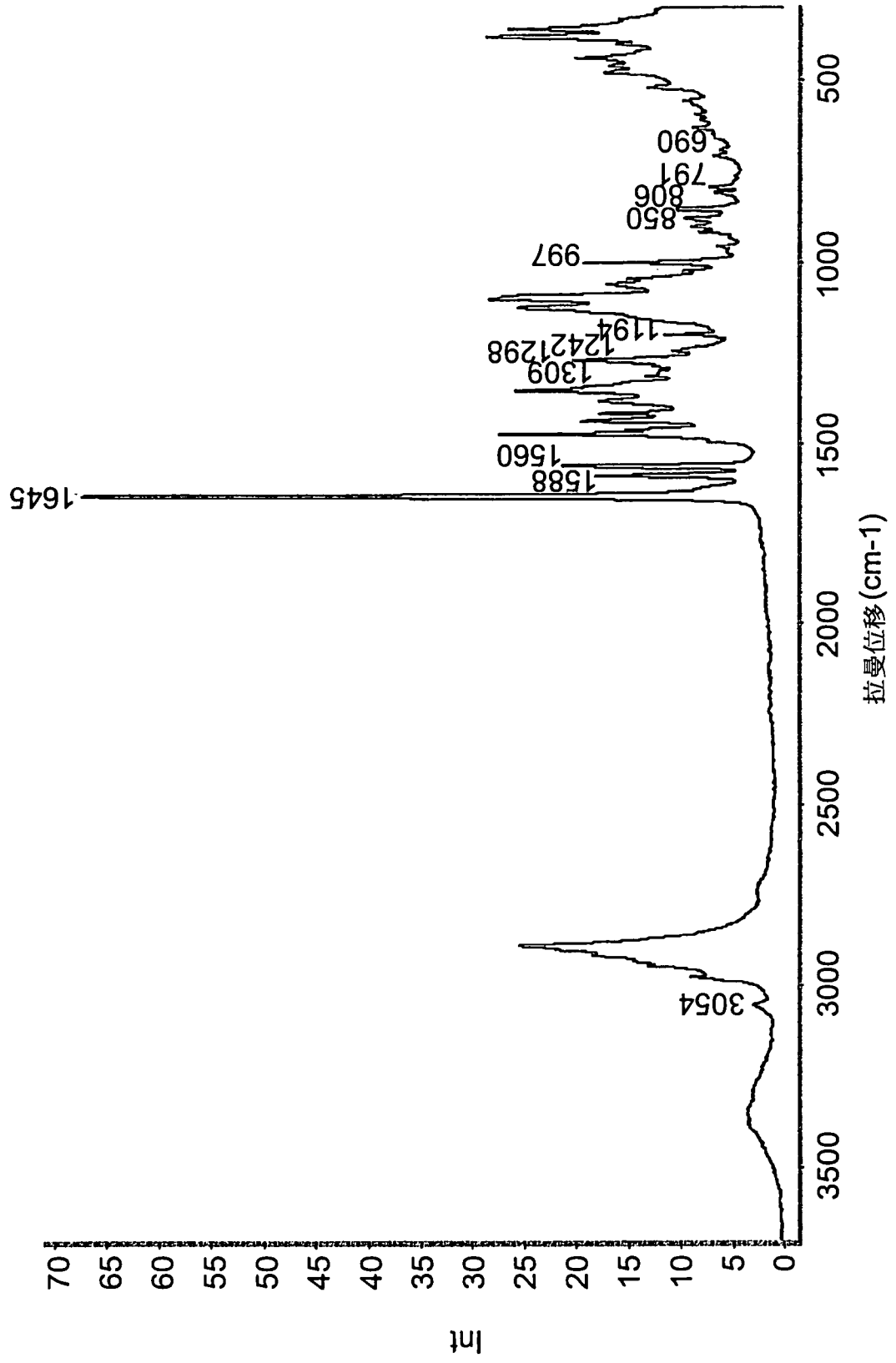


圖13

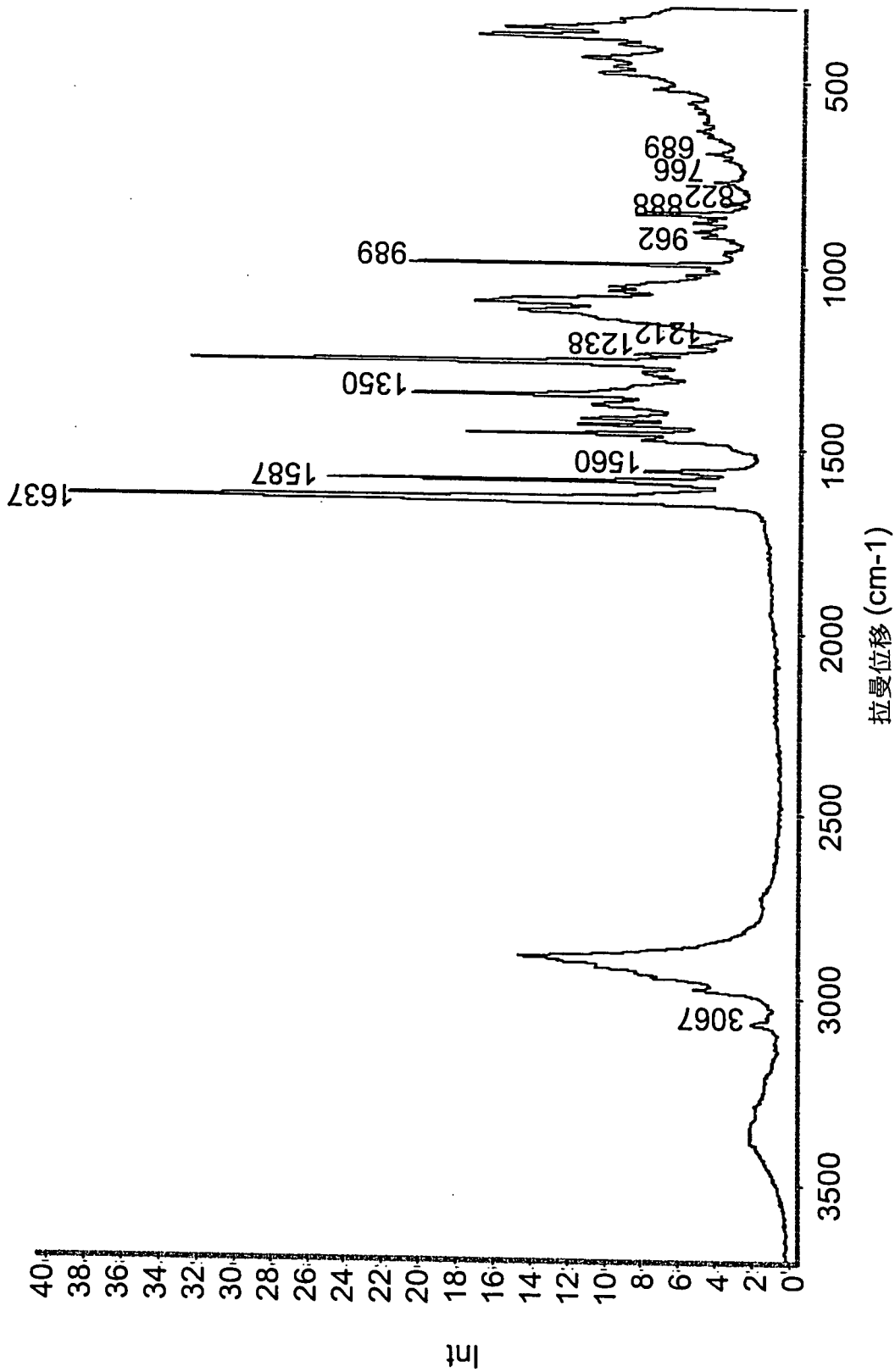


圖14

