



(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 202432128 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：112149541 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/075 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/13 (2006.01) *A61P43/00 (2006.01)*
A61K9/14 (2006.01) *A61K9/16 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/20 美國 63/433,824

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：卡德羅恩 瑪莉蓮 CALDERONE, MARILYN (FR)；維露堤 卡羅萊 VIAULT, CAROLINE (FR)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：90 項 圖式數：18 共 98 頁

(54)名稱

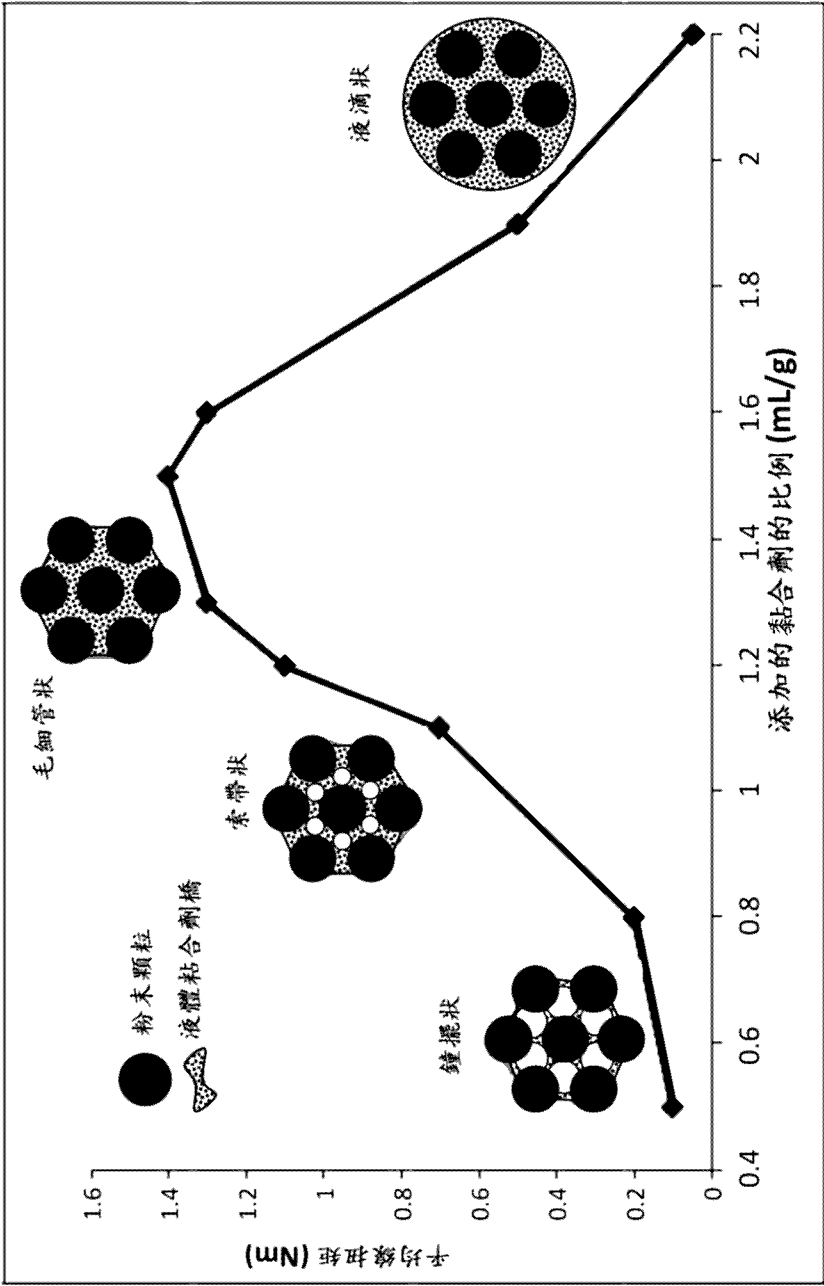
(R)-1-(1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮之藥品調配物

(57)摘要

本公開文本涉及治療性布魯頓酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑領域。描述了(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的醫藥調配物。

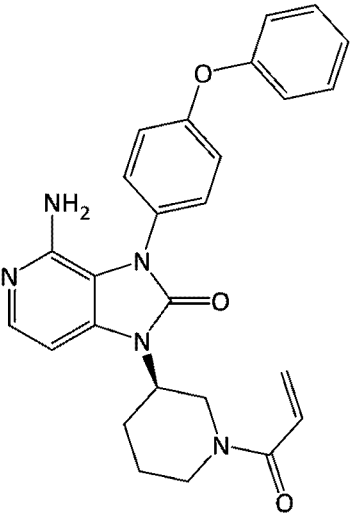
This disclosure relates to the field of therapeutic Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Pharmaceutical formulations of (R)-1-(1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one are described.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



。



【發明摘要】

【中文發明名稱】(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮之藥品調配物

【英文發明名稱】 DRUG FORMULATIONS OF
(R)-1-(1-ACRYLOYLPYRIDIN-3-YL)-4-AMINO-3-(4-PHENOXYPHENYL)-1H-IMIDAZO[4,5-C]PYRIDIN-2(3H)-ONE

【中文】

本公開文本涉及治療性布魯頓酪胺酸激酶（BTK）抑制劑領域。描述了(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的醫藥調配物。

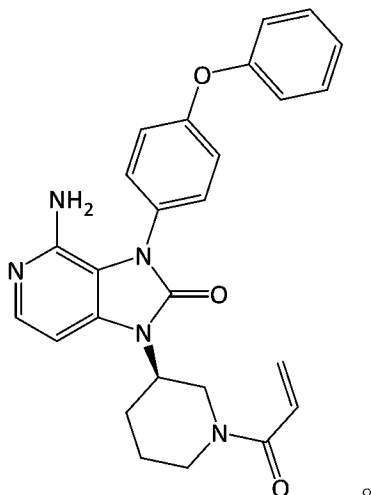
【英文】

This disclosure relates to the field of therapeutic Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors. Pharmaceutical formulations of (R)-1-(1-acryloylpyridin-3-yl)-4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2(3H)-one are described.

【指定代表圖】圖1。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 (R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮之藥品調配物

【英文發明名稱】 DRUG FORMULATIONS OF
(R)-1-(1-ACRYLOYLPYRIDIN-3-YL)-4-AMINO-3-(4-PHENOXYPHENYL)-1H-IMIDAZO[4,5-C]PYRIDIN-2(3H)-ONE

【技術領域】

【0001】 本公開文本涉及(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的醫藥調配物、製備所述調配物的方法及其使用方法。

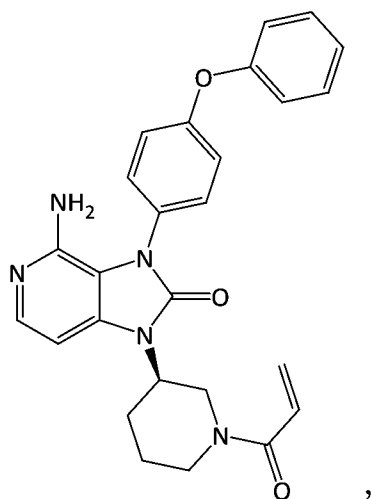
【先前技術】

【0002】 作為Tec家族非受體酪胺酸激酶成員的BTK對B細胞受體下游的B細胞信號傳導至關重要。它在B細胞和其他造血細胞諸如單核細胞、巨噬細胞和肥大細胞中表現。它在維持B細胞庫的B細胞功能的各個方面發揮作用（參見Gauld S. B.等人, B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2. 2002）。B細胞在類風濕性關節炎（參見Perosa F., 等人, CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med*. 267:260-77. 2010和Dörner T, 等人 Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther*. 125:464-75. 2010和

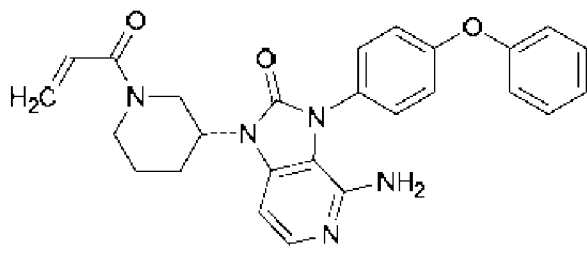
Honigberg, L.,等人, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008) 和其他自身免疫性疾病, 如系統性紅斑狼瘡和癌症(參見 Shlomchik M. J.,等人, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306. 1994 ; Honigberg L. A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:13075-80. 2010 ; 和 Mina-Osorio P, 等人, Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* 65: 2380-91. 2013) 中發揮作用。

【0003】 BTK抑制劑也潛在地用於治療過敏性疾病(參見Honigberg, L.等人, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008)。注意, 所述不可逆抑制劑會抑制小鼠的由IgE抗原複合物誘導的被動皮膚過敏反應(PCA)。這些發現與BTK突變肥大細胞和敲除小鼠的發現一致, 並且表明BTK抑制劑可用於治療氣喘, 氣喘是一種IgE依賴性氣道過敏性疾病。

【0004】 下文描繪的化合物(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(以下也稱為「化合物1」), 是一種BTK抑制劑:



其也稱為「托萊布替尼（tolebrutinib）」，以及具有以下結構的 4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-1-(丙-2-烯醯)哌啶-3-基]-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-酮：



【0005】 評估一種化合物是否適合作為治療劑的一個因素是，所述化合物是否可以以適合大規模製造和分離的方式合成，並且產物浪費和雜質最少。在審查實驗室規模的方法是否適合於製備商業生產所需的較大量時經常考慮該因素。例如，化合物 (1) 和製備它的方法披露於美國專利號9,688,676的實例3中，抄錄如下：

【0006】 向100-mL圓底燒瓶中放置(R)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（150 mg，0.37 mmol，1.00當量）、DCM-CH₃OH（6 mL）、TEA（113 mg，1.12 mmol，3.00當量）。隨後逐滴添加丙-2-烯醯氯（40.1 mg，0.44 mmol，1.20當量），伴隨在0°C下攪拌5 min。將

所得溶液在0°C下攪拌2 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物施加到具有二氯甲烷/甲醇（30：1）的矽膠柱上。將粗產物（100 mg）通過製備型HPLC用以下條件（柱：XBridge Prep C18 OBD柱，5 µm，19*150 mm；移動相：水（含0.05% TFA）和ACN（在8 min內25.0% ACN一直到45.0%））純化。如上面所提到的，該合成提供了100 mg粗化合物 (1)，必須將其通過柱層析純化，得到54.5 mg純化的化合物 (1)，其可以具有下文所述的晶型1。

【0007】 要實現的另一個期望方面是，作為治療劑的化合物可以以易於被人體吸收並且還耐儲藏的形式投予。用於準備治療的藥物活性物質應盡可能地純，並且應保證其在各種環境條件下長期儲存的穩定性。這些特性有助於預防醫藥組成物中出現非計畫中的降解產物，所述降解產物可能具有潛在毒性或者僅僅導致所述組成物的效力降低。

【0008】 醫藥化合物的大規模生產的主要憂慮在於，活性物質應具有穩定的結晶形態以確保一致的加工參數和藥物品質。如果使用不穩定的晶型，晶體形態可能在製造和/或儲存期間改變，導致品質控制問題和調配物不規則。這種變化可以影響製造方法的再現性並且因此導致最終調配物不符合對醫藥組成物之調配物推行的高品質和嚴格要求。在這方面，一般應考慮到，對醫藥組成物的固態進行的任何可以改善其物理和化學穩定性的改變都比穩定性較低形式的相同藥物具有顯著優勢。

【0009】 當化合物從溶液或漿料中結晶時，它可以以不同的空間晶格排列結晶，該特性稱為「多晶型現象」。每種晶型都是一種「多晶型物」。雖然給定物質的多晶型物具有相同的化學組成，但它們關於一種或多種物理特性（如

溶解度、解離、真密度、溶出度、熔點、晶形、壓實表現、流動特性和/或固態穩定性)可能彼此不同。

【發明內容】

【0010】 因此，本公開文本試圖解決現有技術的缺陷。本文公開了錠劑，所述錠劑包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；至少一種稀釋劑；至少一種黏合劑；至少一種崩解劑；和至少一種潤滑劑。

【0011】 本文還公開了治療有需要的患者中的由BTK介導的疾病或病症的方法，所述方法包括向患者投予錠劑，所述錠劑包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）的化合物。

【0012】 本文還公開了藥物遞送形式（如錠劑）用於治療涉及BTK受體介導的疾病的用途，所述藥物遞送形式包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）的化合物。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1示出了扭矩隨水量/混合重量變化的圖示。

【0014】 圖2示出了造粒曲線的表示，其中扭矩作為造粒時間之函數。

【0015】 圖3示出了安慰劑批次1以及配方A批次1和2的潤濕曲線（wetting curves）的比較。

【0016】 圖4示出了安慰劑批次1和2以及配方A批次3的潤濕曲線的比較。

【0017】 圖5示出了配方A批次1、2和3的潤濕曲線的比較。

【0018】 圖6示出了配方B批次2的潤濕曲線。

【0019】 圖7示出了配方B批次2在添加不同百分比水的情況下的潤濕曲線和造粒。

【0020】 圖8示出了配方B批次1和2的潤濕曲線和造粒曲線的比較。

【0021】 圖9A、圖9B和圖9C示出了配方B批次2和配方C批次2的潤濕曲線和造粒曲線的比較圖示。

【0022】 圖10示出了配方C批次1和2的潤濕曲線和造粒曲線的比較圖示。

【0023】 圖11示出了配方E批次1、配方C批次3、配方D批次1和配方E批次2的潤濕曲線和造粒。

【0024】 圖12A、圖12B和圖12C分別示出了配方E批次1、配方C批次3和配方E批次2的粒徑分佈百分比作為篩之函數的圖示。

【0025】 圖13示出了配方E批次1、配方C批次3和配方D批次1的蜘蛛網狀圖示。

【0026】 圖14示出了配方E批次2的10 mg劑量強度錠劑的硬度曲線和崩解時間作為時間之函數。

【0027】 圖15示出了配方E批次2的60 mg劑量強度錠劑的硬度曲線和崩解時間作為時間之函數。

【0028】 圖16示出了配方E批次1、配方C批次3和配方D批次1的60 mg劑量強度核心錠劑的比較。

【0029】 圖17示出了配方E批次1的核心和膜衣的10 mg劑量強度錠劑的比較。

【0030】 圖18示出了配方E批次1的核心和膜衣的60 mg劑量強度錠劑的比較。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0031】 本申請要求2022年12月20日提交的美國臨時申請號63/433,824的優先權，所述申請出於任何目的通過引用以其整體併入本文。

【0032】 現在將詳細參考某些實施例，其實例在附圖中說明。雖然本公開文本提供了說明性的實施例，但是應該理解，它們並不旨在將本發明限制於那些實施例。相反，本公開文本旨在覆蓋可以包括在由所附申請專利範圍定義的本公開文本內的所有替代物、修改和等同物。

【0033】 本文使用的章節標題僅出於組織的目的，而不應被解釋為以任何方式限制所希望的主題。在通過引用併入的任何文獻與本說明書中定義的任何術語矛盾的情況下，以本說明書為準。雖然結合各實施例描述了本發明傳授內容，但是並不旨在本傳授內容限於這些實施例。相反，如本領域技術人員將理解的，本發明傳授內容涵蓋各種替代物、修改和等同物。

I. 定義

【0034】 除非另外說明，否則在說明書和申請專利範圍中使用的以下術語是出於本公開文本的目的而定義並且具有以下含義：

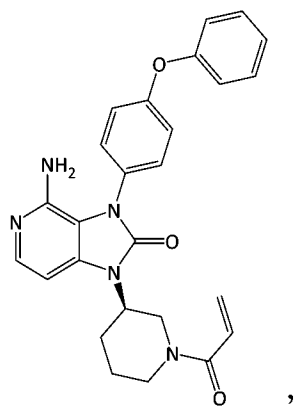
【0035】 冠詞「一個/一種 (a)」和「一個/一種 (an)」在本公開文本中用於指一個/一種或多於一個/一種（即，至少一個/一種）所述冠詞的語法賓語。舉例來說，「一個要素」意指一個要素或多於一個要素。

【0036】 術語「約」在本公開文本中用於指示並涵蓋所指示的值以及高於和低於該值的範圍。在某些實施例中，術語「約」指示指定值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 。某些實施例中，在適用的情況下，術語「約」表示一個或多個指定值 $\pm$ 該一個或多個值的一個標準差。

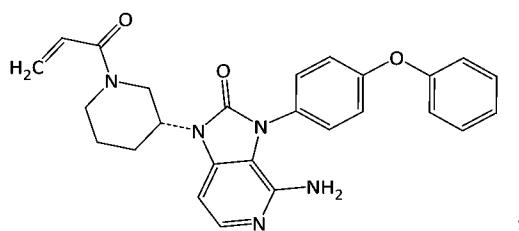
【0037】 除非另外指示，否則術語「和/或」在本公開文本中用於意指「和」或「或」。

【0038】 術語「製品」和「套組」作為同義詞使用。

【0039】 如本文所用，「BTK抑制劑」、「BTK抑制劑化合物」、「式(1)的化合物」、「化合物(1)」、「托萊布替尼」和「所述化合物」是指具有以下結構的(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮：



其也稱為具有以下結構的 4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-1-(丙-2-烯醯基)哌啶-3-基]-1,3-二氫-2H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2-酮：



和/或其醫藥上可接受的鹽。

【0040】 「醫藥上可接受的載劑」或「醫藥上可接受的賦形劑」意指可用於製備通常是安全、無毒並且既不是生物學上也不是其他方面所不希望的醫藥組成物的載劑或賦形劑，並且包括對於獸醫用以及人類藥物用途可接受的載劑或賦形劑。如在說明書和申請專利範圍中使用的「醫藥上可接受的載劑/賦形劑」包括一種和多於一種這樣的賦形劑。

【0041】 如本文所用，術語「結晶的」或「結晶固體形式」是指基本上不含任何無定形固態形式的固體形式。

【0042】 在一些實施例中，「基本上不含」意指少於約10% w/w、少於約9% w/w、少於約8% w/w、少於約7% w/w、少於約6% w/w、少於約5% w/w、少於約4% w/w、少於約3% w/w、少於約2.5% w/w、少於約2% w/w、少於約1.5% w/w、少於約1% w/w、少於約0.75% w/w、少於約0.50% w/w、少於約0.25% w/w、少於約0.10% w/w或少於約0.05% w/w的化合物的其他晶型和無定形化合物。在一些實施例中，「基本上不含」意指檢測不到量的化合物的其他晶型和無定形化合物。

【0043】 如本文所用，術語「基本上純的」或「基本結晶」意指與所有形式的化合物的總重量相比，晶型按重量計含有至少90%，例如至少95%，如至少97%並且甚至至少99%所指示的晶型。

【0044】 可替代地，將理解「基本上純的」或「基本結晶」意指與所有形式的化合物的總重量相比，晶型按重量計含有少於10%，例如少於5%，如少於3%並且甚至少於1%的雜質（包括其他多晶形的、溶劑化的或無定形的形式）。

【0045】 如本文所用，術語「無定形」是指在其分子位置沒有長程有序的固體材料。無定形固體通常是過冷液體，其中分子以隨機方式排列，使得沒有明確的排列（例如，分子堆積）並且沒有長程有序。例如，無定形材料是一種固體材料，其X射線粉末繞射圖中沒有一個或多個尖銳的特徵信號（即，由XRPD確定不是結晶的）。相反，其繞射圖中出現一個或多個寬峰（例如，暈圈（halo））。寬峰是無定形固體的特徵。

【0046】 如本文所用，術語「基本無定形」是指在其分子位置具有很少或沒有長程有序的固體材料。例如，基本無定形材料具有小於15%的結晶度（例如，小於10%的結晶度或小於5%的結晶度）。「基本無定形」包括描述符「無定形」，其是指沒有（0%）結晶度的材料。

【0047】 疾病的「治療（treating或treatment）」包括：

- (1) 預防疾病，例如使可能暴露於疾病或易患疾病但尚未經歷或顯示出疾病症狀的哺乳動物不出現疾病的臨床症狀；
- (2) 抑制疾病，例如阻止或減少疾病或其臨床症狀的發展；或者
- (3) 緩解疾病，例如引起疾病或其臨床症狀的消退。

【0048】 「視需要的（optional）」或「視需要地（optionally）」意指隨後描述的事件或情形可以發生但不一定發生，並且所述描述包括事件或情形發生的情況和它沒有發生的情況。

【0049】 「治療有效量」意指BTK抑制劑化合物在投予於哺乳動物用於治療疾病時，足以影響對所述疾病的這種治療的量。「治療有效量」將根據化合物、疾病及其嚴重程度和待治療的哺乳動物的年齡、體重等而變化。

【0050】 在詳細描述本傳授內容之前，應理解本公開文本不限於具體的組成物或方法步驟，因為這些可以變化。

【0051】 應當注意，除非上下文另外清楚地指明，否則如在本說明書和所附申請專利範圍中使用的，單數形式「一個/一種（a）」、「一個/一種（an）」和「所述」包括複數指示物。因此，例如，提及「綴合物」包括多種綴合物，並且提及「一個細胞」包括多個細胞等。

【0052】 數值範圍包括限定範圍的數位。考慮到有效數字和與測量相關的誤差，應將測量值和可測量值理解為近似值。另外，使用「包含（comprise）」、「包含（comprises）」、「包含（comprising）」、「含有（contain）」、「含有（contains）」、「含有（containing）」、「包括（include）」、「包括（includes）」和「包括（including）」並非旨在是限制性的。應理解，前面的發明內容和具體實施方式都僅是示例性和解釋性的，並不是對本傳授內容的限制。

【0053】 除非在上述說明書中特別指出，否則本說明書中列舉「包含」各種組分的實施例也被設想為「由所列舉的組分組成」或「基本上由所列舉的組分組成」；本說明書中列舉「由各種組分組成」的實施例也被設想為「包含所列舉的組分」或「基本上由所列舉的組分組成」；並且本說明書中列舉「基本

上由各種組分組成」的實施例也被設想為「由所列舉的組分組成」或「包含所列舉的組分」（這種可互換性不適用於在申請專利範圍中使用這些術語）。

【0054】 如本文所用的術語「或其組合（or a combination thereof）」和「或其組合（or combinations thereof）」是指所述術語之前列出的術語的任何和所有排列和組合。例如，「A、B、C或其組合」旨在包括以下中的至少一項：A、B、C、AB、AC、BC或ABC，並且如果順序在特定上下文中是重要的，則還有BA、CA、CB、ACB、CBA、BCA、BAC或CAB。繼續此例子，明確包括的是含有一項（item或term）或多項的重複的組合，如BB、AAA、AAB、BBC、AAABCCCC、CBBAAB、CABABB等。熟練技術人員應理解，除非另外從上下文中是明顯的，否則典型地對任何組合中的項目（item）或術語（term）的數量沒有限制。

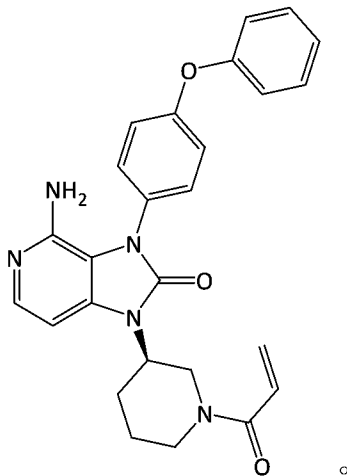
【0055】 除非上下文另有要求，否則「或」在包含性意義上使用，即等同於「和/或」。

II. BTK 抑制劑化合物

【0056】 BTK抑制劑化合物可以根據例如美國專利號9,688,676 B2（特別是第62列第8行至第65列第32行，以及第67列第28行至第69列的內容，該專利通過引用併入本文）中描述的方法和方案來製備。

【0057】 提供(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的化合物的以下製備，以使本領域技術人員能夠製備BTK抑制劑化合物。合成途徑不應被視為限制本公開文本的範圍，而僅僅是說明性的和代表性的。

【0058】 (R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的示例性合成：



【0059】 向100 mL圓底燒瓶中放置(R)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（150 mg，0.37 mmol，1.00當量）、DCM-CH₃OH（6 mL）、TEA（113 mg，1.12 mmol，3.00當量）。隨後逐滴添加丙-2-烯醯氯（40.1 mg，0.44 mmol，1.20當量），伴隨在0°C下攪拌5 min。將所得溶液在0°C下攪拌2 h。將所得混合物在真空下濃縮。將殘餘物施加到具有二氯甲烷/甲醇（30：1）的矽膠柱上。將粗產物（100 mg）通過製備型HPLC在以下條件（柱：XBridge Prep C₁₈ OBD柱，5 μm，19*150 mm；移動相：水（含0.05% TFA）和ACN（在8 min內25.0% ACN一直到45.0%））下純化。獲得54.5 mg呈白色固體的(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮的產物。LC-MS m/z: 465.2 (M+1)。

III. 錠劑調配物

【0060】 提供了一種包含化合物1或其醫藥上可接受的鹽的錠劑。

【0061】 在一些實施例中，提供的錠劑包含：至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；至少一種稀釋劑；至少一種黏合劑；至少一種崩解劑；和至少一種潤滑劑。

【0062】 在一些實施例中，該錠劑進一步包含至少一種助流劑。

【0063】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0064】 在一些實施例中，該至少一種稀釋劑選自乳糖單水合物和微晶纖維素。在一些實施例中，該至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約70%至約90%的總量存在。在一些實施例中，該至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約50%至約70%的總量存在於粒內核心中。在一些實施例中，該至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約10%至約30%的總量存在於粒外部分中。

【0065】 在一些實施例中，該至少一種黏合劑是羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素）。在一些實施例中，該至少一種黏合劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【0066】 在一些實施例中，該至少一種崩解劑為交聯聚乙炔基N-吡咯啶酮（交聯聚維酮）。在一些實施例中，該至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。在一些實施例中，該至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於粒內核心中。在一些實施例中，該至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於粒外部分中。

【0067】 在一些實施例中，該至少一種潤滑劑是硬脂酸鎂。在一些實施例中，該至少一種潤滑劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。在一些實施例中，該至少一種潤滑劑按重量計以約0.35%的總量存在。

【0068】 在一些實施例中，該至少一種助流劑是滑石。在一些實施例中，該至少一種助流劑按重量計以範圍從約1%至約5%的總量存在。

【0069】 在一些實施例中，該粒內核心包含至少一種稀釋劑、至少一種黏合劑和至少一種崩解劑。

【0070】 在一些實施例中，該粒外部分包含至少一種稀釋劑、至少一種崩解劑和至少一種潤滑劑。

【0071】 在一些實施例中，化合物1以至少50%晶型存在，如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、99.5%或100%結晶。

【0072】 在一些實施例中，化合物1以約0.9 mg至約125 mg的量存在。在一些實施例中，化合物1以約1 mg、約2.5 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg和約125 mg的量存在。在一些實施例中，化合物1以約10 mg的量存在。在一些實施例中，化合物1以約60 mg的量存在。在一些實施例中，化合物1以約120 mg的量存在。在一些實施例中，化合物1按重量計以約5%至25%的量存在。

【0073】 在一些實施例中，該錠劑進一步包含至少一個包衣層（coating layer）。在一些實施例中，該包衣層包含聚乙二醇聚乙醇醇接枝共聚物（macrogl polyvinyl alcohol grafted copolymer），視需要地還包含滑石與二氧化鈦。在一些實施例中，該包衣層包含羥丙基甲基纖維素。在一些實施例中，該包衣層還包

含二氧化鈦和聚乙二醇（macrogol polyethylene glycol）中的至少一種。在一些實施例中，該包衣層還包含共聚維酮和二氧化鈦中的至少一種。

【0074】 在一些實施例中，其中該錠劑包含：按重量計約15%至約45%的乳糖單水合物、按重量計約35%至約60%的微晶纖維素、按重量計約1%至約5%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約1%至約5%的交聯聚維酮以及按重量計約0.1%至約3%的硬脂酸鎂。

【0075】 在一些實施例中，錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約20%至約40%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約5%至25%的量存在。

【0076】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約30%至約40%的乳糖單水合物、按重量計約40%至約50%的微晶纖維素、按重量計約1%至約3%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約2%至約4%的交聯聚維酮以及按重量計約0.1%至約1%的硬脂酸鎂。

【0077】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約20%至約30%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約10%至20%的量存在。

【0078】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約35.0%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.5%的硬脂酸鎂。

【0079】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0080】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約28.8%的乳糖單水合物、按重量計約55.8%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0081】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計34.8%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約10%的量存在。

【0082】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約23.5%的乳糖單水合物、按重量計約56.2%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0083】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計35.2%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重

量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0084】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約35.2%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0085】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0086】 在一些實施例中，該錠劑包含：按重量計約32.2%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮、按重量計約0.4%的硬脂酸鎂；以及按重量計約3.0%的滑石。

【0087】 在一些實施例中，該錠劑包含粒內核心和粒外部分。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。在一些實施例中，該粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，該粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。在一些實施例中，化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0088】 在一些實施例中，錠劑還包含膜衣劑。在一些實施例中，相對於錠劑的總重量，膜衣以約2%至約5%的量存在。在一些實施例中，相對於錠劑的總重量，膜衣以約3%的量存在。

【0089】 在一些實施例中，乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約40 : 60。在一些實施例中，乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約50 : 50。在一些實施例中，乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約60 : 40。

【0090】 在一些實施例中，包衣層包含聚乙二醇聚乙醇醇接枝共聚物、滑石、二氧化鈦、1型單辛酸癸酸甘油酯/甘油單酯/甘油二酯/脂肪酸甘油、黃色氧化鐵、部分水解的聚乙醇醇和紅色氧化鐵。

【0091】 在一些實施例中，包衣層包含羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、聚乙二醇（macrogol polyethylene glycol）、黃色氧化鐵和紅色氧化鐵。

【0092】 在一些實施例中，包衣層包含羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、二氧化鈦、聚乙二醇、黃色氧化鐵、靛藍胭脂紅鋁色澱（indigo carmine aluminum lake）和辛酸/癸酸甘油三酯。

【0093】 本公開文本還涉及一種治療有需要的患者中的由BTK介導的疾病或病症的方法，該方法包括向患者投予錠劑，該錠劑包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；至少一種稀釋劑；至少一種黏合劑；至少一種崩解劑；和至少一種潤滑劑。

【0094】 本公開文本還涉及錠劑用於治療涉及BTK受體介導的疾病的用途，該錠劑包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；至少一種稀釋劑；至少一種黏合劑；至少一種崩解劑；和至少一種潤滑劑。

【0095】 稀釋劑是用於在遞送之前稀釋目的化合物的化學化合物。稀釋劑也可以用於穩定化合物，因為它們可以提供更穩定的環境。溶解於緩衝溶液（其

也可以提供pH控制或維持)中的鹽在本文領域中用作稀釋劑，包括但不限於磷酸鹽緩衝鹽水溶液。在一些實施例中，稀釋劑增加組成物的體積以有助於壓縮或產生足夠的均勻共混物體積用於膠囊填充。此類化合物包括例如乳糖；澱粉；甘露醇；山梨醇；右旋糖；微晶纖維素，如Avicel[®]；磷酸氫鈣；二水合磷酸二鈣；磷酸三鈣；磷酸鈣；無水乳糖；噴霧乾燥乳糖；預糊化澱粉；可壓縮糖，如Di-Pac[®] (Amstar)；羥丙基甲基纖維素；乙酸羥丙基甲基纖維素硬脂酸酯；基於蔗糖的稀釋劑；糖粉 (confectioner's sugar)；一水合硫酸二氫鈣；二水合硫酸鈣；三水合乳酸鈣；葡萄糖結合劑 (dextrates)；穀物水解固形物；直鏈澱粉；粉狀纖維素；碳酸鈣；甘胺酸；高嶺土；甘露醇；氯化鈉；肌醇；膨潤土等。

【0096】 在一些實施例中，錠劑包括至少一種選自以下的稀釋劑：甘露醇、乳糖單水合物、無水乳糖、微晶纖維素、澱粉、山梨醇、右旋糖、磷酸氫鈣、二水合磷酸氫鈣、磷酸三鈣、磷酸鈣、預糊化澱粉、可壓縮糖、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素乙酸硬脂酸酯、蔗糖基稀釋劑、糖粉、一水合硫酸二氫鈣、二水合硫酸鈣、三水合乳酸鈣、葡萄糖結合劑、穀物水解固形物、直鏈澱粉、粉狀纖維素、碳酸鈣、甘胺酸、高嶺土、氯化鈉、肌醇和膨潤土。

【0097】 黏合劑賦予黏性，並且包括例如海藻酸及其鹽；纖維素衍生物，如羧甲基纖維素、甲基纖維素 (例如，Methocel[®])、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素 (例如，Klucel[®])、乙基纖維素 (例如，Ethocel[®]) 和微晶纖維素 (例如，Avicel[®])；微晶右旋糖；直鏈澱粉；矽酸鎂鋁；多醣酸；膨潤土；明膠；聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物；交聯聚維酮；聚維酮；澱粉；預糊化澱粉；黃芪膠 (tragacanth)；糊精；糖，如蔗糖 (例如，Dipac[®])、

葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇（例如，Xylitab[®]）和乳糖；天然或合成樹膠，如阿拉伯膠、黃芪膠、isapol樹皮的印度樹膠黏液；聚乙烯吡咯啶酮（例如，Polyvidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10）；落葉松阿拉伯半乳聚糖；Veegum[®]；聚乙二醇；聚環氧乙烷；蠟；海藻酸鈉等。

【0098】 本領域技術人員將理解，賦形劑的選擇可取決於在壓縮之前用於製備錠劑的方法、該方法是否涉及共混、乾法造粒或濕法造粒。例如，乾法造粒可以涉及壓實以形成乾顆粒，然後稍後添加賦形劑。濕法造粒可以涉及形成增重相和造粒相，即特定的賦形劑被添加到特定相中，然後一旦發生相的混合，就進行乾燥以獲得顆粒。如果選擇濕法造粒，可以選擇特定的賦形劑以促進該方法（包括使用黏合劑）。當然，如本領域技術人員將理解的，可以對其進行修改（如稍後添加材料）。

【0099】 在一些實施例中，該至少一種黏合劑選自海藻酸、羧甲基纖維素、甲基纖維素（例如，Methocel[®]）、羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素、HPMC）、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素（例如，Klucel[®]）、乙基纖維素（例如，Ethocel[®]）、微晶纖維素（例如，Avicel[®]）、微晶右旋糖、直鏈澱粉、矽酸鎂鋁、明膠、聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物；交聯聚維酮、聚維酮、澱粉、預糊化澱粉、黃芪膠、糊精、蔗糖（例如，Dipac[®]）、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇（例如，Xylitab[®]）、乳糖；阿拉伯膠、黃芪膠、isapol樹皮的印度樹膠黏液；聚乙烯吡咯啶酮（例如，Polyvidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10）、落葉松阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、聚環氧乙烷和海藻酸鈉。

【0100】 崩解劑有助於劑型在與胃腸液接觸時的溶出和分散二者。崩解試劑或崩解劑促進錠劑和顆粒的崩解，並因此影響原料藥的釋放。崩解試劑的例子包括澱粉，例如，天然澱粉（如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉）、預糊化澱粉（如National 1551）或澱粉乙醇酸鈉（如Promogel[®]或Explotab[®]）；纖維素，如木製品、甲基結晶纖維素（例如，Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH 102、Avicel[®] PH105、Elceme[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]和Solka-Floc[®]）、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素或交聯纖維素（如交聯羧甲基纖維素鈉（Ac-Di-Sol[®]）、交聯羧甲基纖維素或交聯羧甲纖維素）；交聯澱粉（如澱粉乙醇酸鈉）；交聯聚合物，如交聯聚乙烯基N-吡咯啉酮（交聯聚維酮）、交聯聚乙烯吡咯啉酮；海藻酸鹽，如海藻酸或海藻酸的鹽如海藻酸鈉；黏土，如Veegum[®] HV（矽酸鎂鋁）；樹膠，如瓊脂、瓜爾膠、槐豆膠、刺梧桐膠、果膠或黃芪膠；澱粉乙醇酸鈉；膨潤土；天然海綿；表面活性劑；樹脂，如陽離子交換樹脂；柑橘渣；月桂基硫酸鈉；月桂基硫酸鈉與澱粉的組合等。

【0101】 在一些實施例中，該至少一種崩解劑選自澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲纖維素鈉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預糊化澱粉、甲基結晶纖維素、甲基纖維素、交聯羧甲纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、交聯羧甲纖維素、交聯聚維酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、海藻酸、海藻酸鈉、矽酸鎂鋁、瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆、刺梧桐膠、果膠、黃芪膠、膨潤土、柑橘渣和月桂基硫酸鈉。

【0102】 潤滑劑是防止、減少或抑制材料黏附或摩擦的化合物。示例性潤滑劑包括例如硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、硬脂醯富馬酸鈉、烴（如礦物油）、或氫化植物油（如氫化大豆油）、高級脂肪酸及其鹼金屬和鹼土金屬鹽（如鋁、

鈣、鎂、鋅）、硬脂酸、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇（例如，PEG4000）或甲氧基聚乙二醇（如Carbowax[®]）、油酸鈉、苯甲酸鈉、山嶺酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸鎂或月桂基硫酸鈉、膠體二氧化矽（如Sylloid[®]、Cab-O-Sil[®]）、澱粉（如玉米澱粉）、矽油、表面活性劑等。

【0103】 在一些實施例中，該至少一種潤滑劑選自硬脂酸鎂、硬脂酸、氫氧化鈣、滑石、硬脂醯富馬酸鈉、礦物油、氫化大豆油、硬脂酸鋁、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、甘油、滑石、蠟、硼酸、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、聚乙二醇、甲氧基聚乙二醇、油酸鈉、苯甲酸鈉、山嶺酸甘油酯、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、膠體二氧化矽、玉米澱粉、矽油和表面活性劑。

【0104】 在一些實施例中，該錠劑包含至少一種助流劑。在一些實施例中，該助流劑是二氧化矽或滑石。

【0105】 在一些實施例中，錠劑可以包括一種或多種pH調節劑和/或緩衝劑，例如，酸，如乙酸、檸檬酸、延胡索酸、馬來酸、酒石酸、蘋果酸、乳酸、磷酸和鹽酸；鹼，如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉和三羥甲基胺基甲烷；以及緩衝液，如檸檬酸鹽、碳酸氫鈉、氯化銨等。用作鹼的此類緩衝液可以具有除了鈉之外的其他反荷離子，例如鉀、鎂、鈣、銨或其他反荷離子。以使組成物的pH維持在可接受範圍內所需的量包括此類酸、鹼和緩衝液。

【0106】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種消泡劑，以減少加工過程中可能導致水性分散體凝結、成品膜中出現氣泡或通常損害加工的起泡沫。示例性消泡劑包括矽乳劑或脫水山梨醇倍半油酸酯。

【0107】 在一些實施例中，錠劑還可以以使組成物的重量滲透壓莫耳濃度達到可接受的範圍所需的量包括至少一種鹽。此類鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子和氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子的那些鹽；合適的鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉和硫酸銨。

【0108】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種抗氧化劑，如非硫醇抗氧化劑，例如丁羥甲苯（BHT）、抗壞血酸鈉、抗壞血酸或其衍生物和生育酚或其衍生物。在某些實施例中，抗氧化劑在需要時增強化學穩定性。也可以添加其他試劑如檸檬酸或檸檬酸鹽或EDTA來減緩氧化。

【0109】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種防腐劑以抑制微生物活性。合適的防腐劑包括含汞物質，如硼酸苯汞（merfen）和硫柳汞；穩定的二氧化氯；以及四級銨化合物，如苯紮氯銨、十六烷基三甲基溴化銨和氯化十六烷基吡啶（cetylpyridinium chloride）。

【0110】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種分散劑和/或黏度調節劑。分散劑和/或黏度調節劑包括通過液體介質或造粒方法或共混方法控制藥物的擴散和均勻性的材料。在一些實施例中，這些試劑也有助於包衣或溶蝕基質的有效性。示例性擴散促進劑/分散劑包括，例如，親水性聚合物、電解質、Tween[®]60或80、聚乙烯吡咯啉酮（PVP；商業上稱為Plasdone[®]）、三乙醇胺、聚乙烯醇（PVA）、乙烯基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物（S630）、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚與環氧乙烷和甲醛的聚合物（也稱為泰洛沙泊）、泊洛沙姆（例如，Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®]，它們是環氧乙烷和環氧丙烷的嵌段共聚物）；和泊洛沙胺（例如，Tetronic 908[®]，也稱為Poloxamine 908[®]，其是通過將環氧丙

烷和環氧乙烷依序加到乙二胺上得到的四官能嵌段共聚物（BASF公司，帕西波尼，新澤西州）、聚乙烯吡咯啉酮K12、聚乙烯吡咯啉酮K17、聚乙烯吡咯啉酮K25或聚乙烯吡咯啉酮K30、聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物（S-630）、聚山梨醇酯-80、樹膠（如黃芪膠和阿拉伯膠、瓜爾膠、黃原膠類（包括黃原膠））、聚乙氧基化脫水山梨醇單月桂酸酯、聚乙氧基化脫水山梨醇單月桂酸酯和卡波姆。特別可用於脂質體分散體和自乳化分散體的分散劑是二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼、來自蛋的天然磷脂醯膽鹼、來自蛋的天然磷脂醯甘油、膽固醇和肉豆蔻酸異丙酯。通常，在粉末填充的明膠膠囊調配物中使用約10%至約70%的黏合劑水準。無論是直接壓錠、濕法造粒、輥壓還是使用其他賦形劑（如填充劑，其本身可以作為適度的黏合劑），錠劑調配物中的黏合劑使用水準各不相同。本領域熟練的配方師可以確定調配物的黏合劑水準，但是錠劑調配物中高達90%、更典型地高達70%的黏合劑使用水準是常見的。

【0111】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種溶蝕促進劑。溶蝕促進劑包括控制胃腸液中特定材料的溶蝕的材料。溶蝕促進劑通常是本領域普通技術人員已知的。示例性溶蝕促進劑包括例如親水性聚合物、電解質、蛋白質、肽和胺基酸。

【0112】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種填充劑，該至少一種填充劑包括諸如葡萄糖結合劑、右旋糖酐、蔗糖、木糖醇、乳糖醇等的化合物。

【0113】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種調味劑和/或甜味劑，例如阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸鉀（acesulfame K）、阿力甜、茴香、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞奶油漿果、黑醋栗、奶油糖果、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃奶油巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘賓治、柑橘奶油、

棉花糖 (cotton candy)、可可、可樂、冷櫻桃、冷柑橘、甜蜜素、甜蜜素、桉樹、丁香酚、果糖、果汁賓治、姜、甘草酸鹽、甘草 (glycyrrhiza/licorice) 糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益壽糖、檸檬、酸橙、檸檬奶油、甘草酸單鉍、麥芽酚、楓樹、棉花糖 (marshmallow)、薄荷醇、薄荷奶油 (mint cream)、混合漿果、新橙皮苷DC、紐甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷 (peppermint)、胡椒薄荷奶油 (peppermint cream)、粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黃樟素、留蘭香、留蘭香奶油、草莓、草莓奶油、甜葉菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀 (acesulfame potassium)、索馬甜 (talin)、木糖醇、三氯蔗糖、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇異果甜蛋白 (thaumatin)、什錦水果 (tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野櫻桃、冬青、木糖醇或這些調味成分的任何組合，例如茴香-薄荷醇、櫻桃-茴香、肉桂-橙、櫻桃-肉桂、巧克力-薄荷 (mint)、蜂蜜-檸檬、檸檬-酸橙、檸檬-薄荷 (mint)、薄荷醇-桉樹、橙-奶油、香草-薄荷 (mint) 及其混合物。

【0114】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種增溶劑，該至少一種增溶劑包括諸如三醋精、檸檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、多庫酯鈉、維生素E TPGS、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N-羥乙基吡咯啉酮、羥丙基環糊精 (例如Captisol®)、乙醇、正丁醇、異丙醇、膽固醇、膽鹽、四氫呋喃聚乙二醇醚、二乙二醇單乙醚和異山梨醇二甲醚等化合物。在一個實施例中，增溶劑是維生素E TPGS和/或Captisol®或β-羥丙基環糊精。

【0115】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種助懸劑，該至少一種助懸劑包括諸如乙基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、聚山梨醇酯-80、羥乙基纖維素、樹膠 (例如黃芪膠和阿拉伯膠、瓜爾膠、黃原膠類 (包括黃原

膠))、聚乙氧基化脫水山梨醇單月桂酸酯、聚乙氧基化脫水山梨醇單油酸酯等化合物。

【0116】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種表面活性劑，該至少一種表面活性劑包括諸如多庫酯鈉、Tween 20、60或80、三醋精、維生素E TPGS、脫水山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、膽汁鹽、單硬脂酸甘油酯、環氧乙烷和環氧丙烷的共聚物（例如，Pluronic[®]（BASF））等化合物。一些其他表面活性劑包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油（例如，聚氧乙烯（60）氫化蓖麻油）以及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚（例如辛基酚聚醚10、辛基酚聚醚40）。在一些實施例中，可以包括表面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。

【0117】 在一些實施例中，錠劑還可以包括至少一種潤濕劑，該至少一種潤濕劑包括諸如油酸、單硬脂酸甘油酯、脫水山梨醇單油酸酯、脫水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯、聚氧乙烯脫水山梨醇單月桂酸酯、多庫酯鈉、油酸鈉、多庫酯鈉、三醋精、Tween 80、維生素E TPGS、鉍鹽等化合物。

【0118】 本文公開的藥物製劑可以通過以下方式獲得：將至少一種本文所述的固體賦形劑與本文所述的化合物1混合，視需要地研磨所得混合物，並且（如果需要）在添加合適的賦形劑之後加工顆粒混合物以獲得錠劑。

【0119】 本文公開的藥物製劑還包括由明膠製成的膠囊以及由明膠和增塑劑（如甘油或山梨醇）製成的軟密封膠囊。膠囊也可以由羥丙甲纖維素（即羥丙基甲基纖維素）製成。膠囊可以含有活性成分，視需要地活性成分與填充劑（如乳糖）、黏合劑（如澱粉）和/或潤滑劑（如滑石或硬脂酸鎂）以及視需

要的穩定劑的混合物。在軟膠囊中，活性化合物可以溶解或懸浮在合適的液體（如脂肪油、液體石蠟、脂質、增溶劑或液體聚乙二醇）中。此外，可以添加穩定劑。用於口服投予的所有調配物的劑量均應當適用於這種投予。

【0120】 這些調配物可以通過常規藥理學技術製造。常規藥理學技術包括例如以下方法中的一種或組合：(1) 乾混，(2) 直接壓錠（direct compression），(3) 碾磨，(4) 乾法或非水性造粒，(5) 濕法造粒，(6) 熔融，或 (7) 擠出。參見例如，Lachman等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 第3版 (1986)。其他方法包括例如噴霧乾燥、鍋包衣、熔融造粒、造粒、流化床噴霧乾燥或包衣（例如，wurster包衣）、切向包衣、頂部噴霧、製片、擠出、擠出/滾圓等。

【0121】 應當理解，在本文所述的固體劑型中使用的賦形劑之間有相當大的重疊。因此，以上列出的添加劑應當被認為僅僅是示例性的而非限制性的可以包括在本文所述的固體劑型中的賦形劑類型。這種賦形劑的類型和量可以由本領域技術人員根據所希望的具體特性容易地確定。

【0122】 除了增塑劑之外，著色劑、表面活性劑、防黏劑、消泡劑、潤滑劑（例如，巴西棕櫚蠟或PEG）和其他添加劑可以添加到包衣中，以溶解或分散包衣材料，並且改善包衣性能和包衣產物。

【0123】 在一些實施例中，將錠劑包裝在泡罩包裝中。泡罩包裝可以由任何適當的材料製成。例子包括在成型膜和硬化鋁箔（作為封蓋）中的聚乙烯基-聚氯三氟乙烯。

IV. 液體調配物

【0124】 可以通過將錠劑添加至水中並將錠劑壓碎以將其分散在水中來製備液體懸浮液。

【0125】 在一些實施例中，可以提供包括壓碎錠劑的液體懸浮液的注射器。注射器可用於連接到胃管並將其排空到胃管中。

V. 治療方法

【0126】 本文提供了治療由BTK介導的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的BTK抑制劑化合物或其醫藥上可接受的鹽，該BTK抑制劑化合物包含(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮。在一些實施例中，治療有效量是約1至約125 mg。在一些實施例中，受試者是哺乳動物。在一些實施例中，哺乳動物是人。在一些實施例中，受試者在治療前具有以下的一種或多種症狀：(i) 多發性硬化（MS），包括復發形式的MS、非復發性繼發進展型多發性硬化（NRSPMS）和原發進展型多發性硬化（PPMS）；(ii) 重症肌無力（MG）；或 (iii) 髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體疾病（MOGAD），並且該治療減少或消除該一種或多種症狀。在一些實施例中，受試者患有由MS、MG或MOGAD引起的發炎、疼痛、活動性喪失和肌肉無力。

【0127】 在一些實施例中，患有MS的受試者在過去一年內具有至少一次記錄的復發，和/或在過去兩年內具有至少兩次記錄的復發，和/或在過去一年內並且在篩選之前在MRI掃描上具有至少一次活動性Gd增強腦損傷。

【0128】 在一些實施例中，投予約5-10 mg、10-15 mg、15-20 mg、20-25 mg、25-30 mg、30-35 mg、35-40 mg、40-45 mg、45-50 mg、50-55 mg、55-60 mg、

60-65 mg、65-70 mg、70-75 mg、75-80 mg、80-85 mg、85-90 mg、90-95 mg、95-100 mg、100-105 mg、105-110 mg、110-115 mg、115-120 mg或120-125 mg的劑量。在一些實施例中，劑量為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg或約125 mg。在一些實施例中，劑量為約5 mg。在一些實施例中，劑量為約10 mg。在一些實施例中，劑量為約20 mg。在一些實施例中，劑量為約30 mg。在一些實施例中，劑量為約60 mg。在一些實施例中，劑量為約120 mg。

【0129】 在一些實施例中，每天投予該劑量。每天劑量可以作為單個劑量遞送或分成多個部分。例如，在一些實施例中，該劑量是一天（例如，約每24小時）投予一次。在一些實施例中，該劑量是每天兩次投予。在一些實施例中，將該劑量細分成兩部分以待每天兩次（例如，約每12小時）投予。在一些實施例中，將該劑量細分成三部分以待每天三次（例如，約每8小時）投予。在一些實施例中，將該劑量細分成四部分以待每天四次（例如，約每6小時）投予。

【0130】 在一些實施例中，將該劑量口服投予。在一些實施例中，以錠劑的形式投予該劑量。在一些實施例中，該劑量是以丸劑、膠囊、半固體、散劑、緩釋調配物、溶液、混懸劑、酏劑、氣霧劑或任何其他適當的組成物的形式投予。

【0131】 在一些實施例中，向受試者投予BTK抑制劑化合物持續約4、8、12、16、20、24或26週的時間段。在一些實施例中，向受試者投予BTK抑制劑

化合物持續約6、12、18、24、30、36、42或48個月的時間段。在一些實施例中，該劑量是每日一次。

【0132】 在一些實施例中，將BTK抑制劑化合物作為單一療法投予。在一些實施例中，該方法包括投予BTK抑制劑化合物和至少一種另外的治療劑。可以將該另外的治療劑與BTK抑制劑化合物並行或依序投予。

【0133】 投予頻率的確定可以由本領域技術人員（如主治醫生）基於對以下因素的考量來進行：所治療的病症、所治療受試者的年齡、所治療病症的嚴重程度、所治療受試者的一般健康狀態等。在一些實施例中，將BTK抑制劑化合物以用於治療MS、MG或MOGAD的治療有效量投予。治療有效量通常取決於所治療受試者的體重、其身體或健康狀況、要治療的病症的廣泛性、或所治療受試者的年齡、藥物配製方法和/或投予方法（例如，投予時間和投予途徑）。

【0134】 為了清楚和理解的目的，已經通過說明和示例的方式對前述公開文本進行了一些詳細的描述。因此，應當理解，以上描述旨在是說明性的而非限制性的。因此，本公開文本的範圍不應參考以上描述來確定，而是應參考以下所附申請專利範圍以及這些申請專利範圍所述的等同物的全部範圍來確定。

實例

【0135】 提供以下實例以說明某些公開的實施例，並且不應被解釋為以任何方式限制本公開文本的範圍。在下文討論的實例中，如上文所定義的BTK抑制劑也可以可互換地稱為「化合物1」、「所述化合物」、「托萊布替尼」或「所述藥物」。

【0136】 **實例1**：含有化合物1的錠劑的製備。

【0137】 本實例中描述的錠劑調配物的開發涉及用以確定以下的實驗：

- (三) 應使用的活性成分的濃度，
- (三) 在乾混中或者在水性黏合溶液中是否使用羥丙基甲基纖維素（HPMC），
- (三) 應使用的乳糖與微晶纖維素的比率，以及
- (三) 添加二氧化矽或其他測試助流劑（如滑石）的效果。

【0138】 該過程還涉及調整：

- (三) 通過調整繫泊（mooring）溶液的流速來調整潤濕時間
- (三) 繫泊水的體積
- (三) 造粒時間

【0139】 關於IIb期配製，將直接將經乾燥顆粒以整體進行校準與以下兩個步驟進行比較：篩分乾燥顆粒，然後對未旋入的顆粒進行校準。本研究中使用的賦形劑示於表1中。

表 1. 使用的賦形劑

賦形劑	商品名稱	功能	藥典參考
乳糖單水合物 200 目	Pharmatose® 200M	稀釋劑	Ph. Eur.-NF
微晶纖維素 50 µm	Avicel® PH-101	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
微晶纖維素 90 µm	Avicel® PH-102	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	Methocel™ E6	黏合劑	Ph.Eur.-USP
交聯聚維酮 A 型	Kollidon® CL	崩解劑	Ph.Eur.-NF
植物源硬脂酸鎂	Ligamed MF-2-V	潤滑劑	Ph.Eur.-NF
Opadry® QX 321A230043 orange ^a	Opadry® QX 321A230043 orange	膜衣劑	內部專著

^a Opadry® orange QX 321A230043 是由 40.0%聚乙二醇聚乙醇接枝共聚物（Ph. Eur.-NF）、27.5%滑石（Ph. Eur.-USP）、20.2%二氧化鈦（E171）（Ph. Eur.-USP）、4% 1 型單辛酸癸酸甘油酯（Ph. Eur.-NF）/甘油

單酯/甘油二酯（食品化學法典）/脂肪酸甘油、3.8%黃色氧化鐵（E172）（NF）、3.5%部分水解的聚乙烯醇（Ph. Eur.-USP）和 1.0%紅色氧化鐵（E172）（NF）構成。

【0140】 潤濕和造粒研究

【0141】 為了通過限制活性成分的消耗來實現比較潤濕和造粒曲線，並且為了允許快速和有效的實施，在小規模下測試了兩種潤濕和造粒方法，即多次添加方法和可變混合時間方法，如下所述。用安慰劑混合物或含有化合物1的混合物測試了這兩種方法。本研究使用的賦形劑描述於表1中。

【0142】 本研究使用的安慰劑和化合物1調配物的組成百分比分別描述於表2和表3中。

表 2. 安慰劑調配物的組成百分比

組分 安慰劑配方	組成百分比(%)
內部相	
乳糖單水合物	38.833
微晶纖維素 50 µm	34.833
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	2.000
交聯聚維酮 A 型	1.500
外部相	
微晶纖維素 90 µm	20.983
交聯聚維酮 A 型	1.500
硬脂酸鎂	0.350
核心錠劑	100.000

表 3. 化合物 1 調配物的組成百分比

組分	組成百分比(%)		
調配物名稱	配方 A	配方 B	配方 C
乳糖/微晶纖維素的比率	40/60	40/60	60/40
內部相			
化合物 1	10.000	15.00	15.00
乳糖單水合物 200 目	28.833	23.50	35.15
微晶纖維素 50 µm	34.833	35.15	23.5
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	2.000	2.00	2.00
交聯聚維酮 A 型	1.500	1.50	1.50

組分	組成百分比(%)		
調配物名稱	配方 A	配方 B	配方 C
乳糖/微晶纖維素的比率	40/60	40/60	60/40
總內部相	77.166	77.15	77.15
外部相			
微晶纖維素 90 µm	20.983	21.00	21.00
交聯聚維酮	1.500	1.50	1.50
硬脂酸鎂	0.350	0.35	0.35
滑石	-	-	-
最終組成	100.000	100.000	100.000

【0143】 使用Caleva型造粒機以約25 g的規模進行潤濕和造粒測試。安慰劑混合物的規模為1000 g，以及化合物1混合物的規模為75 g或250 g。然後將這些混合物分開以在25 g下進行造粒測試並評估相同初始批次的再現性。

【0144】 如下製備內部相混合物。

【0145】 步驟1：根據表2和表3的組成稱量所有組分。

【0146】 步驟2：前一天在強烈攪拌下製備8%羥丙甲纖維素在去礦質水（demineralized water）中的溶液，並將溶液稀釋至所需的羥丙甲纖維素濃度。當在乾燥混合物中添加羥丙甲纖維素時，不進行該步驟。

【0147】 用於安慰劑混合物的步驟3：將前半部分的乳糖單水合物與微晶纖維素和交聯聚維酮A型一起過篩。然後用後半部分的乳糖單水合物通過0.6 mm網孔的篩子漂洗篩子。

【0148】 用於化合物1混合物的步驟3：將化合物1與前半部分的乳糖單水合物、然後微晶纖維素、羥丙甲纖維素6 mPa.s和交聯聚維酮A型一起過篩。然後用後半部分的乳糖單水合物通過0.6 mm網孔的篩子漂洗篩子。

【0149】 用於安慰劑混合物的步驟4：將步驟3的過篩賦形劑在配備有5 L罐的CMA旋轉混合器中以7 rpm混合10分鐘。

【0150】 用於化合物1混合物的步驟4：將步驟3的過篩賦形劑在Turbula®混合器中以32 rpm混合10分鐘。

【0151】 測試了兩種潤濕和造粒方法，即多次添加方法和可變混合時間方法，如下所述。

【0152】 多次添加方法：向Caleva罐中填充所需量的粉末（ $V_0 = 0.412$ 質量粉末 = 24.7 g），並製備在去礦質水中的4.42% HPMC溶液。該方法使用以下參數：

- 轉子速度 = 50 rpm
- 混合時間 = 30 秒
- 記錄時間（Log Time） = 30 秒
- 運行數 = 33
- 測試持續時間 = 35 分鐘
- 每 60 秒添加 1 mL 的 HPMC 溶液

【0153】 添加的總體積 = 31 mL

【0154】 可變混合時間方法：向Caleva罐中填充所需量的粉末（ $V_0 = 0.412$ 質量粉末 = 24.7 g），並用以不同濃度製備的在去礦質水中的HPMC溶液潤濕。該方法使用以下參數：

- 轉子速度 = 50 rpm
- 混合時間 = 40 秒
- 記錄時間 = 20 秒
- 運行數 = 12
- 攪拌時間 = 10 分鐘

- HPMC 最低為：8%、5.51%、4.42%、3.63%、2.91%，體積被調整為在最終配方中具有 2%的 HPMC。

【0155】 在約50°C下在盤式乾燥器中對約25 g的批料進行顆粒乾燥。

【0156】 通過測試幾批活性成分和不同調配物（如表3中所述的配方A、B和C）以及兩種不同的HPMC引入模式（在潤濕液體A中或在乾燥混合物B中）對化合物1混合物進行測試，如表4A中所述。表4B描述了安慰劑批次。活性藥物成分（API）批次引伸測定（extensometry）描述於表4C中。

表 4A. 不同 HPMC 引入模式下的調配物

	配方A 批次1	配方A 批次2	配方A 批次3	配方B 批次2	配方C 批次2	配方C 批次1	配方B 批次1
內部相規模	24.4 g	24.4 g	24.4 g	24.1 g	24.1 g	25 g	25 g
活性藥物成分(API)批次	3	4	5	2	2	2	2
HPMC 在潤濕液(A)或乾燥混合物(B)中	A	A	A	B	B	B	A
壓縮	N/A	N/A	N/A	Stylcam	N/A	Stylcam	N/A
格式	N/A	N/A	N/A	7X3.8	N/A	7X3.8	N/A
劑量				10 mg		10 mg	
錠劑質量				67 mg		67 mg	

表 4B. 安慰劑批次的描述

	安慰劑批次 1	安慰劑批次 2
內部相規模	24.7 g(內部相 混合物 1000 g)	24.7 g(內部相 混合物 500 g)
HPMC 在潤濕液(A)或乾燥混合物(B)中	A	A
壓縮	N/A	N/A

【0157】 根據圖1和圖2所示的參考潤濕和造粒曲線對結果進行分析。通過繪製葉片功率（扭矩，N.m）隨時間或添加的相對於混合物重量的水量變化的曲線，獲得不同的造粒狀態（鐘擺狀、索帶狀、毛細管狀和液滴狀）。

【0158】 為每種活性成分製備250 g或75 g內部相混合物，並且以25 g規模進行測試以評價重複性（n = 3）。計算潤濕HPMC溶液的濃度以獲得在最終調配物中（大約）2%的HPMC。

【0159】 圖3示出了配方A批次1和批次2混合物的表現等同於具有HPMC水溶液的安慰劑。

【0160】 圖4示出了安慰劑和配方A批次3混合物的表現對於造粒步驟是等同的。

【0161】 圖5示出了表4A中所示的配方A的三個批次的混合物的表現對於其中HPMC在潤濕液體中的造粒步驟是等同的，並且觀察到的造粒平臺處於0.7 g/mL的比率處。對於該步驟，活性成分的粒徑的可變性（範圍為10至120 μm）似乎沒有影響。活性藥物成分（API）的低密度驗證了對目的是使混合物緻密化以進行壓縮的造粒方法的研究。如表4C中所示，發現使用的活性成分批次具有重排差、內聚力差和很少的黏合傾向（脫模壓力）。來自所使用的批次的活性成分是相當塑性的並且彈性非常小。

表 4C. API 批次引伸測定 150 MPa

API 批次	勞埃德堆積密度 (g/cm ³)	重排流動性	彈性 (J/g)	鬆弛性 (%)	塑性 (%) (Dr)	斷裂功 硬度(J/g)	斷裂壓力 內聚力 (Mpa)	脫模壓力 黏滯 (Mpa)
1	0.289	56	2.26	13.1	1.08	9.2	1.50	11.43
2	0.403	36	2.19	8.3	0.81	13.4	2.24	1.61
3	0.290	61	2.66	11.3	0.88	13.5	2.14	1.67
4	0.283	61	2.83	11.7	0.72	10.1	2.03	1.35
5	0.205	68	0.70	5.37	0.63	7.8	1.51	1.70

【0162】 比較批次潤濕性、下降角度：

- API 批次 5：66° +/- 3°
- API 批次 1：69° +/-3°

- API 批次 2 : $67^{\circ} \pm 2^{\circ}$
- API 批次 3 : $90^{\circ} \pm 10^{\circ}$
- API 批次 4 : $77^{\circ} \pm 3^{\circ}$

【0163】 圖6示出了對於表4A的配方B批次2混合物在0.6 mL/g的加水比的比率下觀察到的造粒平臺。它與圖3和圖4所示的結果略有偏差。這種差異是因為與含有10%化合物1的配方A的批次相比，配方B中化合物1的百分比是15%。活性成分的批次即API批次2也是不同的，並且這些特性可以對潤濕和造粒中的表現產生影響。

【0164】 圖7中的曲線的分析導致選擇約45%的水用於錨固。配方B批次2含有等於40/60的乳糖/纖維素比率，用水進行潤濕，並且HPMC在乾燥內部相混合物中。

【0165】 圖8比較了配方B批次1和配方B批次2，其具有相同的配方，包括40/60的乳糖/纖維素比率，但是將HPMC引入配方B批次1中的潤濕溶液中和配方B批次2的乾燥混合物中。由於曲線的斜率是相同的，為了簡化方法和工業實踐的目的，選擇直接在粉末混合物中添加HPMC。

【0166】 圖9A、圖9B和圖9C比較了配方B批次2（乳糖/纖維素比率40/60）和配方C批次2（乳糖/纖維素比率60/40）的曲線。這些圖顯示，對於不同的乳糖/纖維素比率配方，潤濕和造粒曲線並不相似。理想的量對於60/40的乳糖/纖維素比率為約35%，而對於40/60比率為約45%。基於這些結果，選擇60/40的乳糖/纖維素比率以使混合物具有更大的內聚力和壓縮性。該比率的另一個優點是乾燥時間更短，因為需要更少的水。在壓縮步驟過程中評估表現的差異。

【0167】 通過使用相同的方法和35%的水測試配方C批次1和2來評估批次重複性。結果示於圖10中。

【0168】 對於配方B批次2和配方C批次1，製造最終混合物，並在Stylcam上進行壓縮測試，具有Korsch XL100的類比，速度為20 rpm，強制進料和尺寸為7×3.8 mm的刻有「6」的沖頭。核心錠劑的特徵示於表5和表6中。

表 5. 在 Stylcam 上配方 B 批次 2 錠劑 5、7、9 kN 的 10 mg 核心錠劑的特徵

特徵	目標限制	5kN	7kN	8kN
平均質量(mg)	67 mg Min-max	67.0 66.0-68.7	66.8 66.0-67.3	65.0 64.1-66.4
硬度(N) (n = 10)	供參考	89 [77-94]	89 [85-93]	83 [77-87]
厚度(mm) (n = 10)	平均值[min-max]	2.44 [2.41-2.48]	2.41 [2.39-2.41]	2.37 [2.33-2.41]

表 6. 在 Stylcam 上的配方 C 批次 1 錠劑 5、7、9 kN 的 10 mg 核心錠劑的特徵

特徵	目標限制	5kN	7kN	9kN
平均質量(mg)	67 mg Min-max	64.9 63.3-67.3	65.6 64.9-66.2	66.8 66.5-67.1
硬度(N) (n = 10)	供參考	98 [89-104]	105 [102-111]	120 [115-127]
厚度(mm) (n = 10)	平均值[min-max]	2.38 [2.34-2.45]	2.38 [2.33-2.42]	2.41 [2.31-2.46]

【0169】 壓縮概況顯示，與配方C批次1混合物相比，配方B批次2混合物（40/60比率）在8-9 kN力下的硬度下降。

【0170】 基於該實例中描述的調配物的顆粒和最終共混物特性以及壓縮結果，在調配物的製備中使用以下選擇：乳糖/纖維素比率為60/40，並且在乾燥混合物中含有HPMC的化合物1內部相混合物的潤濕步驟期間使用35%的水。

【0171】 實例2：製備含有化合物1的膜衣錠劑的方法。

【0172】 開發了五種錠劑調配物，如表7所示。

表 7. 化合物 1 錠劑的批次比較

組分	組成百分比(%)				
調配物名稱	配方 A	配方 B	配方 C	配方 D	配方 E
乳糖/微晶纖維素的比率	40/60	40/60	60/40	60/40	60/40
內部相					
化合物 1	10.000	15.00	15.00	15.00	15.00
乳糖單水合物 200 目	28.833	23.50	35.15	32.15	35.00
微晶纖維素 50 µm	34.833	35.15	23.5	23.5	23.50
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	2.000	2.00	2.00	2.00	2.00
交聯聚維酮 A 型	1.500	1.50	1.50	1.50	1.50
總內部相	77.166	77.15	77.15	74.15	77.00
外部相					
微晶纖維素 90 µm	20.983	21.00	21.00	21.00	21.00
交聯聚維酮	1.500	1.50	1.50	1.50	1.50
硬脂酸鎂	0.350	0.35	0.35	0.35	0.50
滑石	-	-	-	3.00	-
最終組成	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

【0173】 在1L造粒罐中以300 g的規模製造了具有定性和定量方面不同的調配物的幾個批次，以比較混合物和錠劑的特性。這些是配方E批次1、配方C批次3、配方D批次1和配方E批次2。本研究使用的賦形劑描述於表1中。

【0174】 步驟1：根據表1的錠劑調配物稱量所有組分。

【0175】 步驟2：將化合物1與前半部分的乳糖單水合物、然後微晶纖維素、羥丙甲纖維素6 mPa.s和交聯聚維酮A型一起過篩，然後用後半部分的乳糖單水合物通過開口為0.6 mm的篩子。

【0176】 步驟3：將過篩的成分以高剪切速度裝載入造粒機罐中並混合5 min，至槽底葉片為250 r/min以及切碎機為0 r/min。

【0177】 步驟4：將成分通過以約80 mL/min至約100 mL/min（快速流動）的流速與約35%（w/w）的水混合來潤濕，其中槽底葉片為250 r/min以及切碎機為0 r/min，並以切碎機為1500 r/min的速度造粒約2分鐘。

【0178】 步驟5：將獲得的顆粒在流化空氣床中在60°C的入口溫度和約40 m³/h的空氣流量下乾燥，直到水含量接近造粒前的量，例如，範圍為約23分鐘至約35分鐘，以獲得範圍為約1.48%至約1.94%或範圍為約1.5%至約1.9%的乾燥失重（LOD），相當於初始乾燥混合物。

【0179】 步驟6：將所得顆粒在0.991 mm的開放網格上使用750 rpm的最小轉子速度進行校準。

【0180】 步驟7：將外部相賦形劑（微晶纖維素90 µm和交聯聚維酮）在具有0.6 mm開口的篩子上篩分。

【0181】 步驟8：將外部相賦形劑添加到步驟6中校準的顆粒中，並在摻和機中在10 r/min下混合20分鐘。

【0182】 步驟9：將硬脂酸鎂在具有0.6 mm開口的篩子上過篩。

【0183】 步驟10：將過篩的硬脂酸鎂添加到校準的顆粒中並在6 r/min下混合10分鐘以獲得均勻混合物。

【0184】 步驟11：將潤滑的顆粒在配備有4個沖頭的Korsch XL 100壓片機上壓縮，10 mg劑量強度錠劑為3.8×7 mm，60 mg劑量強度錠劑為12.65×5.75 mm，使用的進料器速度為10 rpm，以及轉檯速度為20 rpm。

【0185】 步驟12：製備30%的Opadry QX膜衣懸浮液。

【0186】 步驟13：對於配方E批次1和2，使用以下參數對10 mg劑量強度和60 mg劑量強度錠劑進行薄膜包衣以實現3%的質量增加：1.2 mm噴嘴，入口溫度為60°C，空氣流量為50 m³/h，預熱時的滾筒速度為2 rpm（其中速度根據錠劑床調節），懸浮液流速為約 <5 g/min，噴霧壓力為1.3巴，以及角壓力為1.3巴。

【0187】 表8示出了在批量製造過程中使用的製造參數。

表 8. 在製造含有化合物 1 的錠劑過程中使用的參數

步驟編號	製造步驟	正在進行的測試和控制	配方 E 批次 1	配方 C 批次 3	配方 D 批次 1	配方 E 批次 2
2 -	篩分	• 網格尺寸(mm)	• 0.6	• 0.6	• 0.6	• 0.6
3 -	混合物	• 速度(r/min)	• 250	• 250	• 250	• 250
		• 持續時間(min)	• 5	• 5	• 5	• 5
		• 殘留水分(%)	• 2.56	• 2.56	• 2.89	• Nr
4 -	濕法造粒	• 速度(r/min)	• 250	• 250	• 250	• 250
		• 持續時間(min)	• 2	• 2	• 2	• 2
		• 水量(%)	• 35	• 35	• 35	• 35
		• 水流速 (ml/min)	• 83	• 86	• 83	• 82
5 -	乾燥	• 入口溫度(°C)	• 60	• 60	• 60	• 60
		• 乾燥結束時的 出口溫度 (°C)	• 38	• 40.5	• 37.7	• 36.3
		• 空氣流量 (m3/h)	• 40	• 40	• 40	• 40
		• 持續時間(min)	• 35	• 35	• 25	• 23
		• 殘留水分(%)	• 1.94	• 1.87	• 1.69	• 1.48
6 -	校準	• 網格孔徑(mm)	• 0.991	• 0.991	• 0.991	• 0.991
7 -	篩分	• 網格尺寸(mm)	• 0.6	• 0.6	• 0.6	• 0.6
8 -	最終共混	• 速度(r/min)	• 20	• 20	• 20	• 20
		• 持續時間(min)	• 10	• 10	• 10	• 10
9	篩分	• 網格尺寸(mm)	• 0.6	• 0.6	• 0.6	• 0.6
10 -	最終共混	• 速度(r/min)	• 6	• 6	• 6	• 6
		• 持續時間(min)	• 10	• 10	• 10	• 10
11 -	壓縮	• 預壓縮力(kN)	• ≤ 1	• ≤ 1	• ≤ 1	• ≤ 1
		• 壓縮力(kN)	• 對於 7×3.8 mm 和 12.65×5.75 mm，5 至 9 kN	• 對於 7×3.8 mm，5 至 8 kN • 對於 12.65× 5.75 格式，7 至 14 kN	• 對於 7×3.8 mm，5 至 9 kN • 對於 12.65 × 5.75 mm 格式，5 至 9 kN	• 對於 7×3.8mm，7 kN • 對於 12.65×5.75 mm 格式，12kN
		• 進料機速度 (r/min)	• 10	• 10	• 10	• 10
		• 轉檯轉速 (r/min)	• 20	• 20	• 20	• 20
13 - 劑量 批次大小	薄膜包衣					10mg
						60mg
						136g
						97 g

步驟編號	製造步驟	正在進行的測試和控制	配方 E 批次 1	配方 C 批次 3	配方 D 批次 1	配方 E 批次 2
13 -	薄膜包衣	• 噴嘴直徑 • 噴霧壓力和角 壓力(巴) • 懸浮液流速 (g/min) • 滾筒速度(rpm) • 入口溫度(°C) • 出口溫度(°C) • 入口空氣流量 (m3/h) • 錠劑床溫度 (°C) • 質量增加(%) • 持續時間(min) 目視檢查				• 1.2 • 1.3, 1.3 • 5 • 12-14 • 60 • 42-45 • 50 • 35-39 • >3% • 10min 均勻、光滑、清晰的雕刻
						• 1.2 • 1.3, 1.3 • 2.4-4.6 g/min • 10 • 60 • 46—49 • 50 • 40-43 • >3% • 15min 均勻、光滑、清晰的雕刻

“只有配方E批次2是薄膜包衣的。

【0188】 測試和評價程式

【0189】 對步驟10中製備的最終混合物進行以下測試：

- 用熱平衡器在 95°C 下對 1 g 混合物進行 20 分鐘測試以乾燥失重(Ph. Eur. 2.2.32) 得出的殘留水分。
- 對 3 個樣品測試混合物的均勻性：高、中、低。
- 根據沉降前和 10、500 和 1250 次沉降後 250 mL 標刻度樣本中獲得的 100 g 粉末的體積確定堆積密度（m/V，以 g/mL 計）（Ph. Eur. 2.9.34）。
- 壓縮性指數（或卡爾指數）（%）根據以下公式計算： $100 \times [(V_0 - V_f)/V_0]$ ， V_0 為表觀未壓實體積，以及 V_f 為導致粉末沉降直到獲得恒

定體積的最終體積。豪斯納指數根據以下公式計算： V_0/V_f 。根據 Ph. Eur. 2.9.36，普遍接受的流動性量表呈現於表 9 中。

- 對 100 g 粉末測試流動（Ph. Eur. 2.9.16）。
- 在 Flodex 裝置上，對於 50 g 粉末，根據樣品可以流過的最小孔口直徑經 3 次連續測試來確定通過孔口（mm）的流動指數（Ph. Eur. 2.9.36）。
- 對 25 g 粉末進行篩分法粒徑分佈測試（Ph. Eur. 2.9.38），其採用開孔尺寸為 850、425、250、180、150、106.75、< 75 μm 的篩子。

結果表示為未保留在篩上的粉末的百分比（w/w）。

表 9. 流動性量表

壓縮性指數(%)	流動性	豪斯納指數
1-10	優異	1.00-1.11
11-15	良好	1.12-1.18
16-20	非常好	1.19-1.25
21-25	尚可	1.26-1.34
26-31	中等	1.35-1.45
32-37	非常差	1.46-1.59
>38	極差	>1.60

【0190】 對步驟11中製備的核心錠劑進行以下測試：

- 對 10 個被壓縮的錠劑測試平均質量
- 壓縮過程中對 20 個錠劑測試質量均勻度（Ph. Eur. 2.9.5）
- 在壓縮過程中在 10 個縱向壓縮方向上測試硬度（Ph. Eur. 2.9.8）
- 在壓縮歷程過程中對 10 個錠劑測量厚度
- 對不少於 6.5 g 的錠劑在壓縮開始、中間和結束時以 25 r/min 持續 4 分鐘和 30 分鐘後進行脆碎度測試（Ph. Eur. 2.9.7）
- 在壓縮開始、中間和結束時對 10 個錠劑進行解聚（Ph. Eur. 2.9.1）

- 根據本實例所述方法對 6 個錠劑進行溶出度測試。

【0191】 對步驟13中製備的膜衣錠劑進行以下測試：

- 對 10 個被壓縮的錠劑測試平均質量
- 壓縮過程中對 20 個錠劑測試質量均勻度（Ph. Eur. 2.9.5）
- 在壓縮過程中對 10 個長度取向的錠劑測試硬度（Ph. Eur. 2.9.8）
- 對 10 個被壓縮的錠劑測量厚度
- 對不少於 6.5 g 的錠劑在壓縮開始、中間和結束時以 25 r/min 持續 4 分鐘和 30 分鐘後進行脆碎度測試（Ph. Eur. 2.9.7）
- 在壓縮開始、中間和結束時對 10 個錠劑進行解聚（Ph. Eur. 2.9.1）
- 根據本實例所述方法對 6 個錠劑進行溶出度測試。

【0192】 應用了以下評價標準：

- 根據定義的參數進行過程監測
- 造粒狀態：索帶狀/毛細管狀
- 校準顆粒的特性：密度、粒徑
- 最終混合物的特性：流動、密度、粒徑
- 卡爾指數值和豪斯納比率的分析
- 最終混合物的良好壓縮性
- 在薄膜包衣階段，在美學方面，控制如下：均勻的顏色、光滑的表面、鮮明的雕刻
- 核心錠劑和膜衣錠劑的特徵：質量均勻度、厚度、硬度、脆碎度和崩解時間。

【0193】 對含有化合物1的膜衣錠劑的分析結果：含量均勻度和溶出曲線（根據常釋型曲線）。

【0194】 溶出方法

【0195】 溶出方法的操作條件如下：

【0196】 溶出度：第I階段6片 + 第II階段6片

【0197】 根據USP <711> 和Ph. Eur. 2.9.3進行溶出度分析

- a. 裝置：
 - i. 2 型託盤設備
 - ii. 可見 UV 分光光度計
- b. 溶出條件：
 - 轉速：75 rpm 持續 30 分鐘，然後從 30 分鐘（完成）至 45 分鐘 150 rpm
 - 介質：檸檬酸和檸檬酸三鈉溶液，pH = 3.5
 - 體積：900 mL
 - 浴溫：37°C
 - 採樣：每 5 分鐘至 45 分鐘
 - Wavelogger：300 nm
 - 測試的單位數量：最少 6 個單位（「第 I 階段」）到 24 個單位（「第 III 階段」）（如有必要）

【0198】 結果

表 10. 含有化合物 1 的批次的比較

組分	組成百分比(%)
----	----------

調配物名稱	配方 C 批次 3	配方 D 批次 1	配方 E 批次 1	配方 E 批次 2 ^a
乳糖/微晶纖維素的比率	60/40	60/40	60/40	60/40
活動性批次#	2	2	2	4
硬脂酸鎂%	0.35	0.35	0.5	0.5
滑石%	0	3	0	0
內部相規模	300 g	288 g	299 g	299 g

^a 劑量為 10 mg（批次大小 136g）和 60 mg（批次大小：97g）的錠劑用橙色膜衣劑 QX 進行薄膜包衣

【0199】 基於載入至15%化合物1且具有優化比率為60/40的乳糖/纖維素的調配物C，進行研究以確定改變硬脂酸鎂的百分比或向調配物中添加滑石對造粒混合物和錠劑的特性的影響。膠體二氧化矽的添加也被考慮用於改善流動的目的，但是沒有進行關於膠體二氧化矽的研究。

【0200】 初步簡化和優化了所應用的方法：

- 潤濕懸浮液（水）的流速為約 100 ml/min 快速
- 水的百分比是 35%
- 切碎機的速度為快速 1500 rpm
- 乾顆粒直接用配備有 0.991mm 網格的校準器進行全面校準

【0201】 對於這些批次，最終的顆粒和混合物要麼被部分表徵，要麼沒有被適當地記錄或表徵。對於某些批次，執行了不良的採樣，因此沒有描述資料，因為它們不可解釋。

【0202】 為了比較，在該實例中僅呈現了在7kN或12kN的力下製造的10 mg和60 mg錠劑的表徵。

【0203】 根據實例2的方法和表8中所述的過程參數，用35%水進行造粒步驟。

【0204】 如圖11所示，潤濕曲線調配物E批次1、調配物C批次3和調配物D批次1重疊。對於調配物E批次2，曲線略有不同。造粒2分鐘後功率更低，並且造粒成本更慢，這在擴大規模時可能是優選的以便掌控該步驟。所分析的差異與活性成分的批次有關。在方法優化研究中研究了活性成分的物理品質的影響。

【0205】 如表11所示，乾燥時間在23與35分鐘之間變化，以獲得1.48%與1.94%之間的LOD，相當於初始乾燥混合物。考慮溫度和濕度資料，乾燥條件是類似的。

【0206】 表12和圖12A、圖12和圖12C描述了最終混合物的特徵描述。

表 11. 含有化合物 1 的批次的乾燥參數

批次	API 批次	持續 時間 (min)	產 物 (°C)	T°進 氣口 (°C)	T°出 氣口 (°C)	HR 輸 入 (g/kg)	HR 輸 出 (g/kg)	DP 過 濾器 (Pa)	DP 產 物 (Pa)	LOD(%) 初始最終
配方 E 批次 1	2	35	50.0	60	38.6	11.7	13.0	Nr	Nr	2.56 1.94
配方 C 批次 3	2	35	51	60	40.5	8	8.9	22	915	2.56 1.87
配方 D 批次 1	2	25	49.4	60	37.7	12	13.2	0	932	2.89 1.69
配方 E 批次 2	4	23	48.3	60	36	8.7	9.7	11	714	無 1.48

表 12. 含有化合物 1 的批次的最終混合物的特徵

批次	流動性(Copley)	靜止角(°C)	V 10-V500	卡爾指數(%), V10	豪斯納比率, V10
配方 E 批次 1	18 秒(尚可) 漏斗: 6 秒(良好)	32.4(良好)	10(良好)	12(良好)	1.14(優異)
配方 C 批次 3	20	32.6(良好)	21(良好)	25(尚可)	1.33(尚可)
配方 D 批次 1			NR ⁰		
配方 E 批次 2	24(差)	32.7(良好)	20(良好)	22(尚可)	1.28(尚可)

^a NR：未進行或未登記

【0207】 表13示出了所表徵的批次具有類似的D10、D50和D90值。

表 13. 通過篩分分析比較的含有化合物 1 的批次的粒徑

批次	D10，μm	D50，μm	D90，μm	跨度
配方 E 批次 1	78	167	244	0.99
配方 C 批次 3	37	155	245	1.34
配方 E 批次 2	48	159	261	1.35

【0208】 對批次調配物E批次1、調配物C批次3、調配物D批次1和調配物E批次2的最終混合物進行了引伸測定概況分析。結果示於圖13和表14中。

【0209】 150MPa下的引伸測定概況的綜合分析表明，這些批次具有以下特徵：

- 恰當的密度（約 0.47g / cm3）/良好的重排（< 25%），導致 3 種調配物易於流動。
- 斷裂時相當塑性的化合物（Dr > 0.6）
- 可接受的彈性，因為它低於 2.4 J/g 的限值，
- 配方 E 批次 1/配方 C 批次 3 的粉末內聚力良好（Prd 為 2.44 和 2.46 MPa > 2 MPa），而配方 D 批次 1 的粉末內聚力稍差（Prd 為 1.71 Mpa < 2 Mpa）
- 良好的脫模，因為 < 2 MPa：預計不會有重大黏合風險

【0210】 綜上所述，基於在150 MPa下的引伸測定特性，調配物E批次1和調配物C批次3這2種調配物是類似的，並且含有滑石的調配物D批次1由於內聚力的顯著損失而稍差。

表 14. 含有化合物 1 的批次的壓縮、斷裂和脫模參數

批次	壓縮				斷裂			脫模
	勞埃德ρ 密度 ρ	重排 流動性 CT	彈性 Tes (J/g)	鬆弛性 (%)	塑性 Drd (%)	斷裂功 硬度 Trds	斷裂壓力 內聚力 Prd	脫模壓力黏滯 Pe (MPa)
配方E 批次1	0.4707	18.88	0.4275	8.6981	1.11	21.0801	2.44	0.37
配方C 批次3	0.4847	17.70	0.4317	10.3423	1.01	19.6969	2.46	0.38
配方D 批次1	0.4720	22.93	0.4823	8.5537	1.01	14.5523	1.71	0.70

表 15. 10 mg 核心錠劑的特徵，7 kN 錠劑

特徵	目標限制	配方 E 批次 1	配方 C 批次 3	配方 D 批次 1	配方 E 批次 2
平均質量(mg)	67 mg ± 5 mg	67.6 ± 1.4	65.9± 1.6	68.8± 2.0	68.0± 2.1
質量均勻度(n = 20)	平均值(%)	99.8	97.2	102.3	未掃描
	CV(%)	4.6	2.4	0.8	
	Goes	11.1	6.9	未填寫	
硬度(N)(n = 10)	供參考	90 ± 8	83 ± 7	73 ± 4	72 ± 12.0
厚度(mm)(n = 10)	平均值	2.43	2.37	2.47	2.46
	[min-max]	[2.42-2.44]	[2.34-2.39]	[2.45-2.49]	[2.42-2.52]
4 分鐘後的脆碎度(%)	≤1	N/A	0.31	N/A	N/A
30 分鐘後的脆碎度(%)	≤1		0.77		
解聚(最大持續時間，min)	<15	3 min 27	2 min 03	1 min 35	2 min 24

表 16. 60 mg 核心錠劑的特徵，7 kN 錠劑

特徵	目標限制	配方 E 批次 1 7kN	配方 C 批次 3 7kN	配方 D 批次 1 7kN	配方 E 批次 2 12kN
平均質量(mg)	400 mg ± 20 mg 平均值[min-max]	404.3 [399.9-406.9]	404.4 [401.4-406.8]	406.3 [401.5-409.4]	392 [384-399]
質量均勻度(n = 20)	平均值(%)	100.9	98.7	101.1	97.25
	CV(%)	0.5	1.6	0.6	0.85
	Goes		3.7		
硬度(N)(n = 10)	供參考	184 [175-193]	220 [210-232]	194 [181-203]	261 [252-277]
	平均值[min-max]	6.16 [6.18-6.22]	6.10 [6.08-6.11]	6.19 [6.15-6.25]	5.67 [5.59-5.81]
4 分鐘後的脆碎度(%)	≤1	0,09	0,23	0	NR ⁰

特徵	目標限制	配方 E 批次 1 7kN	配方 C 批次 3 7kN	配方 D 批次 1 7kN	配方 E 批次 2 12kN
大約 30 分鐘後的脆碎度(%)	≤1	0.24	0.68	0	
崩解(最大持續時間，min)	<15	0min31	1min06	1min37	2min10

^a NR：未實現

【0211】 10 mg和60 mg錠劑具有所需的特徵。在研究結束時，基於造粒步驟、混合和壓縮產物的結果，考慮擴大規模和加工性選擇60/40的乳糖/纖維素比率和0.5%硬脂酸鎂。該調配物對應於配方E批次1和2。

【0212】 表17A-表17C示出了使用該方法製備的錠劑的組成。

表 17A. 含有化合物 1 的 10 mg 和 60 mg 劑量強度錠劑（配方 E）的組成

組分	組成百分比(%)	單位組成 10 mg	單位組成 60 mg
粒內			
托萊布替尼(SAR442168)	15.00	10.00	60.00
乳糖單水合物 200 目	35.00	23.45	140.00
微晶纖維素 50 μm	23.50	15.75	94.00
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	2.00	1.00	6.00
交聯聚維酮 A 型	1.50	1.35	8.00
總粒內	77.00		
粒外			
微晶纖維素 90 μm	21.00	14.10	84.00
交聯聚維酮	1.50	1.00	6.00
硬脂酸鎂	0.50	0.35	2.00
核心錠劑組成物	100.000	67 mg	400 mg
成膜			
Opadry® QX 321A230043 Orange ^a	3.00	2.00	12.00
膜衣錠劑組成物		69 mg	412mg

^a Opadry® orange QX 321A230043 是由 40.0%聚乙二醇聚乙醇接枝共聚物（Ph. Eur.-NF）、27.5%滑石（Ph. Eur.-USP）、20.2%二氧化鈦（E171）（Ph. Eur.-USP）、4% 1 型單辛酸癸酸甘油酯（Ph. Eur.-NF）/甘油單酯/甘油二酯（食品化學法典）/脂肪酸甘油、3.8%黃色氧化鐵（E172）（NF）、3.5%部分水解的聚乙烯醇（Ph. Eur.-USP）和 1.0%紅色氧化鐵（E172）（NF）構成。

表 17B. 含有化合物 1 的 60 mg 劑量強度錠劑（配方 E）的組成

組分	單位量(mg/錠劑)	百分比(w/w)	功能	參考標準 ^a
粒內				
化合物 1	60.0	15.0	原料藥	內部專著
乳糖單水合物	140.0	35.0	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
微晶纖維素 50 µm	94.0	23.5	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	8.0	2.0	黏合劑	Ph.Eur.-USP
交聯聚維酮 A 型	6.0	1.5	崩解劑	Ph.Eur.-NF
純化水 ^b	q.s.	-	造粒溶劑	Ph.Eur.-USP
粒外				
微晶纖維素 90 µm	84.0	21.0	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
交聯聚維酮 A 型	6.0	1.5	崩解劑	Ph.Eur.-NF
硬脂酸鎂 ^c	2.0	0.5	潤滑劑	Ph.Eur.-NF
核心錠劑質量	400.0	100.0		
薄膜包衣				
即用型橙色膜衣劑 ^d	12.0	3.0	膜衣劑	內部專著
純化水 ^b	q.s	q.s.	膜衣溶劑	Ph.Eur.-USP
膜衣錠劑質量	412.0	-		

- a. 當它參考藥典時，這意味著應用該藥典的當前版本。
- b. 在製造過程中去除。
- c. 來自植物來源。
- d. 使用 Aquarius™ Prime Orange BAP313104。Aquarius™ Prime Orange BAP313104 由 62.50%羥丙甲纖維素 2910（Ph. Eur.-USP）、19.45%二氧化鈦（E171）[CI 77891]（Ph. Eur.-USP）、12.50%聚乙二醇（macrogol - polyethylene glycol）（Ph. Eur.-USP）、4.32%黃色氧化鐵（E172）[CI 77492]（NF）和 1.23%紅色氧化鐵（E172）[CI 77491]（NF）構成。

表 17C. 含有化合物 1 的 120 mg 劑量強度錠劑（配方 E）的組成

組分	單位量(mg/錠劑)	百分比(w/w)	功能	參考標準 ^a
粒內				
化合物 1	120.0	15.0	原料藥	內部專著

組分	單位量(mg/錠劑)	百分比(w/w)	功能	參考標準 ^a
乳糖單水合物	280.0	35.0	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
微晶纖維素 50 µm	188.0	23.5	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
羥丙甲纖維素 6 mPa.s	16.0	2.0	黏合劑	Ph.Eur.-USP
交聯聚維酮 A 型	12.0	1.5	崩解劑	Ph.Eur.-NF
純化水 ^b	q.s.	-	造粒溶劑	Ph.Eur.-USP
粒外				
微晶纖維素 90 µm	168.0	21.0	稀釋劑	Ph.Eur.-NF
交聯聚維酮 A 型	12.0	1.5	崩解劑	Ph.Eur.-NF
硬脂酸鎂 ^c	4.0	0.5	潤滑劑	Ph.Eur.-NF
核心錠劑質量	800.0	100.0		
膜衣				
即用型綠色膜衣劑 ^d	24.0	3.0	膜衣劑	內部專著
純化水 ^b	q.s	q.s.	膜衣溶劑	Ph.Eur.-USP
膜衣錠劑質量	824.0	-		

- a. 當它參考藥典時，這意味著應用該藥典的當前版本。
- b. 在製造過程中去除。
- c. 來自植物來源。
- d. 使用 Aquarius™ Preferred HSP BPP316076 Green。Aquarius™ Preferred HSP BPP316076 Green 由 34.50%羥丙甲纖維素 2910（Ph. Eur.-USP）、28.00%共聚維酮 NF（Ph. Eur.）、18.36%二氧化鈦（E171）（Ph. Eur.-USP）、9.50%聚乙二醇（Ph. Eur.-USP）、3.48%黃色氧化鐵（E172）（NF）、3.16% FD & C Blue 2 號靛藍胭脂紅鋁色澱 E132 和 3.00%辛酸/癸酸甘油三酯 NF（Ph. Eur.）構成。

【0213】 實例3：10 mg和60 mg劑量的小規模薄膜包衣測試

【0214】 根據實例2的程式並使用表18中所述的過程參數對配方E批次2

進行薄膜包衣。

表 18. 配方 E 批次 2 的 10 mg 膜衣錠劑的特徵

特徵	目標限制	配方 E 批次 2
平均質量(mg)	69 mg ± 5 mg	69.6 ± 1

特徵	目標限制	配方 E 批次 2
硬度(N)(n = 10)	供參考[min-max]	76 [62-93]
厚度(mm)(n = 10)	平均值[min-max]	2.51 [2.47-2.56]
解聚(最大持續時間，min)	< 15	3 min 56

表 19. 配方 E 批次 2 的 60 mg 膜衣錠劑的特徵

特徵	目標限制	配方 E 批次 2
平均質量(mg)	412 mg ± 21 mg	405.1 ± 4.2 mg
硬度(N)(n = 10)	供參考 平均值[min-max]	282 [264-300]
厚度(mm)(n = 10)	平均值[min-max]	5.65 [5.63-5.69]
解聚(最大持續時間，min)	< 15	3 min 45
含水量(%，KF)		3.9
含量均勻度	Pi	97.25% CV：0.85%

【0215】 考慮顏色的均勻性、光滑的外觀和沒有缺陷，兩批次的膜衣錠劑均具有合適的蓋倫特徵以及良好的膜衣品質。在壓縮步驟與薄膜包衣步驟之間，10 mg和60 mg兩種劑量的硬度和崩解時間均有所增加。

【0216】 通過以下方式進行研究：對T0膜衣錠劑的這些批次進行表徵，然後每天進行持續三天：將錠劑在環境溫度和濕度下儲存在壓縮室中的開口小瓶中。顯現觀察到硬度值和崩解時間隨時間降低，而達到兩種劑量的平臺。

【0217】 圖14和圖15示出了配方E批次2的10 mg和60 mg劑量強度錠劑的硬度曲線和解聚時間。

【0218】 **實例4**：含有化合物1的10 mg和60 mg劑量強度錠劑的溶出

【0219】 如圖16所示，60 mg劑量強度錠劑的溶出曲線與配方E批次1、配方C批次3、配方D批次1和配方E批次2的錠劑的溶出曲線是可比的。滑石的添加和硬脂酸鎂的量對溶出度沒有影響，並且在20分鐘之前達到80%釋放。

【0220】 配方E批次1的10 mg和60 mg劑量強度錠劑的溶出度示於圖17和圖18中。

【0221】 核心錠劑與膜衣錠劑的曲線的對比顯示出無論錠劑的劑量是10 mg還是60 mg，橙色Opadry®QX膜衣劑的曲線都是相似的。

【0222】 本公開文本包括例如以下實施例中的任一個或組合：

【0223】 實施例1：一種錠劑，所述錠劑包含至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；至少一種稀釋劑；至少一種黏合劑；至少一種崩解劑；和至少一種潤滑劑。

【0224】 實施例2：根據實施例1所述的錠劑，所述錠劑進一步包含至少一種助流劑。

【0225】 實施例3：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0226】 實施例4：根據實施例3所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑選自乳糖單水合物和微晶纖維素。

【0227】 實施例5：根據實施例4所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約70%至約90%的總量存在。

【0228】 實施例6：根據實施例5所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約50%至約70%的總量存在於所述粒內核心中。

【0229】 實施例7：根據實施例5或6所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約10%至約30%的總量存在於所述粒外部分中。

【0230】 實施例8：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中所述至少一種黏合劑是羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素）。

【0231】 實施例9：根據實施例8所述的錠劑，其中所述至少一種黏合劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【0232】 實施例10：根據實施例3所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑是交聯聚乙烯吡咯酮（交聯聚維酮）。實施例11：根據實施例10所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑以按重量計約0.1%至約5%的總量存在。

【0233】 實施例12：根據實施例11所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於所述粒內核心中。

【0234】 實施例13：根據實施例11或12所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於所述粒外部分中。

【0235】 實施例14：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中所述至少一種潤滑劑是硬脂酸鎂。

【0236】 實施例15：根據實施例14所述的錠劑，其中所述至少一種潤滑劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【0237】 實施例16：根據實施例2所述的錠劑，其中所述至少一種助流劑是滑石。

【0238】 實施例17：根據實施例16所述的錠劑，其中所述至少一種助流劑按重量計以範圍從約1%至約5%的總量存在。

【0239】 實施例18：根據實施例3所述的錠劑，其中所述粒內核心包含至少一種稀釋劑、至少一種黏合劑和至少一種崩解劑。

【0240】 實施例19：根據實施例3或18所述的錠劑，其中所述粒外部分包含至少一種稀釋劑、至少一種崩解劑和至少一種潤滑劑。

【0241】 實施例20：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以至少50%晶型存在，如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、99.5%或100%結晶。

【0242】 實施例21：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以範圍從約0.9 mg至約125 mg的量存在。

【0243】 實施例22：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約1 mg、約2.5 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、和約125 mg的量存在。

【0244】 實施例23：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約10 mg的量存在。

【0245】 實施例24：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約60 mg的量存在。

【0246】 實施例25：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約120 mg的量存在。

【0247】 實施例26：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約5%至25%的量存在。

【0248】 實施例27：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，所述錠劑還包含至少一個包衣層。

【0249】 實施例28：根據實施例27所述的錠劑，其中所述包衣層包含聚乙二醇聚乙醇醇接枝共聚物，視需要地還包含滑石與二氧化鈦。

【0250】 實施例29：根據實施例27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維素。

【0251】 實施例30：根據實施例29所述的錠劑，其中所述包衣層還包含二氧化鈦和聚乙二醇中的至少一種。

【0252】 實施例31：根據實施例29所述的錠劑，其中所述包衣層還包含共聚維酮和二氧化鈦中的至少一種。

【0253】 實施例32：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約15%至約45%的乳糖單水合物、按重量計約35%至約60%的微晶纖維素、按重量計約1%至約5%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約1%至約5%的交聯聚維酮以及按重量計約0.1%至約3%的硬脂酸鎂。

【0254】 實施例33：根據實施例32所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0255】 實施例34：根據實施例33所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約20%至約40%的微晶纖維素。

【0256】 實施例35：根據實施例33所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。

【0257】 實施例36：根據實施例33所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【0258】 實施例37：根據實施例33所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【0259】 實施例38：根據實施例32-37中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約5%至25%的量存在。

【0260】 實施例39：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約30%至約40%的乳糖單水合物、按重量計約40%至約50%的微晶纖維素、按重量計約1%至約3%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約2%至約4%的交聯聚維酮以及按重量計約0.1%至約1%的硬脂酸鎂。

【0261】 實施例40：根據實施例39所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0262】 實施例41：根據實施例40所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約20%至約30%的微晶纖維素。

【0263】 實施例42：根據實施例40所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。

【0264】 實施例43：根據實施例40所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【0265】 實施例44：根據實施例40所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【0266】 實施例45：根據實施例39-44中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約10%至20%的量存在。

【0267】 實施例46：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約35.0%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.5%的硬脂酸鎂。

【0268】 實施例47：根據實施例46所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0269】 實施例48：根據實施例47所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【0270】 實施例49：根據實施例47所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【0271】 實施例50：根據實施例47所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0272】 實施例51：根據實施例47所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0273】 實施例52：根據實施例46-51中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0274】 實施例53：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約28.8%的乳糖單水合物、按重量計約55.8%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0275】 實施例54：根據實施例53所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0276】 實施例55：根據實施例54所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計34.8%的微晶纖維素。

【0277】 實施例56：根據實施例54所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【0278】 實施例57：根據實施例54所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0279】 實施例58：根據實施例54所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0280】 實施例59：根據實施例53-58中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約10%的量存在。

【0281】 實施例60：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約23.5%的乳糖單水合物、按重量計約56.2%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0282】 實施例61：根據實施例60所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0283】 實施例62：根據實施例61所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計35.2%的微晶纖維素。

【0284】 實施例63：根據實施例61所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【0285】 實施例64：根據實施例61所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0286】 實施例65：根據實施例61所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0287】 實施例66：根據實施例60-65中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0288】 實施例67：根據實施例1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約35.2%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮以及按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【0289】 實施例68：根據實施例67所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0290】 實施例69：根據實施例68所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【0291】 實施例70：根據實施例68所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【0292】 實施例71：根據實施例68所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0293】 實施例72：根據實施例68所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0294】 實施例73：根據實施例67-72中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0295】 實施例74：根據實施例2所述的錠劑，其中所述錠劑包含：按重量計約32.2%的乳糖單水合物、按重量計約44.5%的微晶纖維素、按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素、按重量計約3.0%的交聯聚維酮、按重量計約0.4%的硬脂酸鎂；以及按重量計約3.0%的滑石。

【0296】 實施例75：根據實施例74所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【0297】 實施例76：根據實施例75所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【0298】 實施例77：根據實施例75所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【0299】 實施例78：根據實施例75所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0300】 實施例79：根據實施例75所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【0301】 實施例80：根據前述實施例中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【0302】 實施例81：根據實施例32-80中任一項所述的錠劑，所述錠劑還包含膜衣劑。

【0303】 實施例82：根據實施例81所述的錠劑，其中相對於所述錠劑的總重量，所述膜衣以約2%至約5%的量存在。

【0304】 實施例83：根據實施例82所述的錠劑，其中相對於所述錠劑的總重量，所述膜衣以約3%的量存在。

【0305】 實施例84：根據實施例53-66中任一項所述的錠劑，其中乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約40 : 60。

【0306】 實施例85：根據實施例46-52和67-79中任一項所述的錠劑，其中乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約60 : 40。

【0307】 實施例86：根據實施例27所述的錠劑，其中所述包衣層包含聚乙二醇聚乙烯醇接枝共聚物、滑石、二氧化鈦、1型單辛酸癸酸甘油酯/甘油單酯/甘油二酯/脂肪酸甘油、黃色氧化鐵、部分水解的聚乙烯醇和紅色氧化鐵。

【0308】 實施例87：根據實施例27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、聚乙二醇、黃色氧化鐵和紅色氧化鐵。

【0309】 實施例88：根據實施例27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、二氧化鈦、聚乙二醇、黃色氧化鐵、靛藍胭脂紅鋁色澱和辛酸/癸酸甘油三酯。

【0310】 實施例89：一種治療有需要的患者中的由BTK介導的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述患者投予根據實施例1至88中任一項所述的錠劑。

【0311】 實施例90：根據實施例1-88中任一項所述的錠劑用於治療涉及BTK受體介導的疾病的用途。

【符號說明】 無。

【生物材料寄存】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種錠劑，所述錠劑包含：

至少一種選自(R)-1-(1-丙烯醯基哌啶-3-基)-4-胺基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮（化合物1）及其醫藥上可接受的鹽的化合物；

至少一種稀釋劑；

至少一種黏合劑；

至少一種崩解劑；以及

至少一種潤滑劑。

【請求項2】 如請求項1所述的錠劑，進一步包含至少一種助流劑。

【請求項3】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項4】 如請求項3所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑選自乳糖單水合物和微晶纖維素。

【請求項5】 如請求項4所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約70%至約90%的總量存在。

【請求項6】 如請求項5所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約50%至約70%的總量存在於所述粒內核心中。

【請求項7】 如請求項5或6所述的錠劑，其中所述至少一種稀釋劑按重量計以範圍從約10%至約30%的總量存在於所述粒外部分中。

【請求項8】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中所述至少一種黏合劑是羥丙基甲基纖維素（羥丙甲纖維素）。

【請求項9】 如請求項8所述的錠劑，其中所述至少一種黏合劑按重量計以範

圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【請求項10】 如請求項3所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑為交聯聚乙烯基N-吡咯啉酮（交聯聚維酮）。

【請求項11】 如請求項10所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【請求項12】 如請求項11所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於所述粒內核心中。

【請求項13】 如請求項11或12所述的錠劑，其中所述至少一種崩解劑按重量計以範圍從約0.5%至約3%的總量存在於所述粒外部分中。

【請求項14】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中所述至少一種潤滑劑是硬脂酸鎂。

【請求項15】 如請求項14所述的錠劑，其中所述至少一種潤滑劑按重量計以範圍從約0.1%至約5%的總量存在。

【請求項16】 如請求項2所述的錠劑，其中所述至少一種助流劑是滑石。

【請求項17】 如請求項16所述的錠劑，其中所述至少一種助流劑按重量計以範圍從約1%至約5%的總量存在。

【請求項18】 如請求項3所述的錠劑，其中所述粒內核心包含至少一種稀釋劑、至少一種黏合劑和至少一種崩解劑。

【請求項19】 如請求項3或18所述的錠劑，其中所述粒外部分包含至少一種稀釋劑、至少一種崩解劑和至少一種潤滑劑。

【請求項20】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以至少50%晶型存在，如至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少96%、

至少97%、至少98%、至少99%、99.5%或100%結晶。

【請求項21】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以範圍從約0.9 mg至約125 mg的量存在。

【請求項22】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約1 mg、約2.5 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、和約125 mg的量存在。

【請求項23】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約10 mg的量存在。

【請求項24】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約60 mg的量存在。

【請求項25】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1以約120 mg的量存在。

【請求項26】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約5%至25%的量存在。

【請求項27】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，所述錠劑進一步包含至少一個包衣層。

【請求項28】 如請求項27所述的錠劑，其中所述包衣層包含聚乙二醇聚乙醇醇接枝共聚物（macrogol polyvinyl alcohol grafted copolymer），視需要地還包含滑石與二氧化鈦。

【請求項29】 如請求項27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維

素。

【請求項30】 如請求項29所述的錠劑，其中所述包衣層還包含二氧化鈦和聚乙二醇（macrogol polyethylene glycol）中的至少一種。

【請求項31】 如請求項29所述的錠劑，其中所述包衣層還包含共聚維酮（copovidone）和二氧化鈦中的至少一種。

【請求項32】 如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約15%至約45%的乳糖單水合物，

按重量計約35%至約60%的微晶纖維素，

按重量計約1%至約5%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約1%至約5%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.1%至約3%的硬脂酸鎂。

【請求項33】 如請求項32所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項34】 如請求項33所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約20%至約40%的微晶纖維素。

【請求項35】 如請求項33所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。

【請求項36】 如請求項33所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【請求項37】 如請求項33所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【請求項38】 如請求項32至37中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計

以約5%至25%的量存在。

【請求項39】 如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約30%至約40%的乳糖單水合物，

按重量計約40%至約50%的微晶纖維素，

按重量計約1%至約3%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約2%至約4%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.1%至約1%的硬脂酸鎂。

【請求項40】 如請求項39所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項41】 如請求項40所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約20%至約30%的微晶纖維素。

【請求項42】 如請求項40所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約15%至約25%的微晶纖維素。

【請求項43】 如請求項40所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【請求項44】 如請求項40所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約0.5%至約2.5%的交聯聚維酮。

【請求項45】 如請求項39至44中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約10%至20%的量存在。

【請求項46】 如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約35.0%的乳糖單水合物，

按重量計約44.5%的微晶纖維素，

按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約3.0%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.5%的硬脂酸鎂。

【請求項47】 如請求項46所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項48】 如請求項47所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【請求項49】 如請求項47所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【請求項50】 如請求項47所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項51】 如請求項47所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項52】 如請求項46至51中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【請求項53】 如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約28.8%的乳糖單水合物，

按重量計約55.8%的微晶纖維素，

按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約3.0%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【請求項54】 如請求項53所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部

分。

【請求項55】如請求項54所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計34.8%的微晶纖維素。

【請求項56】如請求項54所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【請求項57】如請求項54所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項58】如請求項54所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項59】如請求項53至58中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約10%的量存在。

【請求項60】如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約23.5%的乳糖單水合物，

按重量計約56.2%的微晶纖維素，

按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約3.0%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【請求項61】如請求項60所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項62】如請求項61所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計35.2%的微晶纖維素。

【請求項63】如請求項61所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計

21.0%的微晶纖維素。

【請求項64】如請求項61所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項65】如請求項61所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項66】如請求項60至65中任一項所述的錠劑，其中化合物1按重量計以約15%的量存在。

【請求項67】如請求項1所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約35.2%的乳糖單水合物，

按重量計約44.5%的微晶纖維素，

按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約3.0%的交聯聚維酮，以及

按重量計約0.4%的硬脂酸鎂。

【請求項68】如請求項67所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項69】如請求項68所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【請求項70】如請求項68所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【請求項71】如請求項68所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項72】如請求項68所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約

1.5%的交聯聚維酮。

【請求項73】 如請求項67至72中任一項所述的錠劑，其中化合物**1**按重量計以約15%的量存在。

【請求項74】 如請求項2所述的錠劑，其中所述錠劑包含：

按重量計約32.2%的乳糖單水合物，

按重量計約44.5%的微晶纖維素，

按重量計約2.0%的羥丙基甲基纖維素，

按重量計約3.0%的交聯聚維酮，

按重量計約0.4%的硬脂酸鎂；以及

按重量計約3.0%的滑石。

【請求項75】 如請求項74所述的錠劑，其中所述錠劑包含粒內核心和粒外部分。

【請求項76】 如請求項75所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計23.5%的微晶纖維素。

【請求項77】 如請求項75所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計21.0%的微晶纖維素。

【請求項78】 如請求項75所述的錠劑，其中所述粒內核心包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項79】 如請求項75所述的錠劑，其中所述粒外部分包含按重量計約1.5%的交聯聚維酮。

【請求項80】 如前述請求項中任一項所述的錠劑，其中化合物**1**按重量計以約15%的量存在。

【請求項81】 如請求項32至80中任一項所述的錠劑，所述錠劑還包括膜衣劑。

【請求項82】 如請求項81所述的錠劑，其中相對於所述錠劑的總重量，所述膜衣以約2%至約5%的量存在。

【請求項83】 如請求項82所述的錠劑，其中相對於所述錠劑的總重量，所述膜衣以約3%的量存在。

【請求項84】 如請求項53至66中任一項所述的錠劑，其中乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約40 : 60。

【請求項85】 如請求項46至52和67至79中任一項所述的錠劑，其中乳糖與粒內微晶纖維素的比率為按重量計約60 : 40。

【請求項86】 如請求項27所述的錠劑，其中所述包衣層包含聚乙二醇聚乙醇醇接枝共聚物、滑石、二氧化鈦、1型單辛酸癸酸甘油酯/甘油單酯/甘油二酯/脂肪酸甘油、黃色氧化鐵、部分水解的聚乙醇醇和紅色氧化鐵。

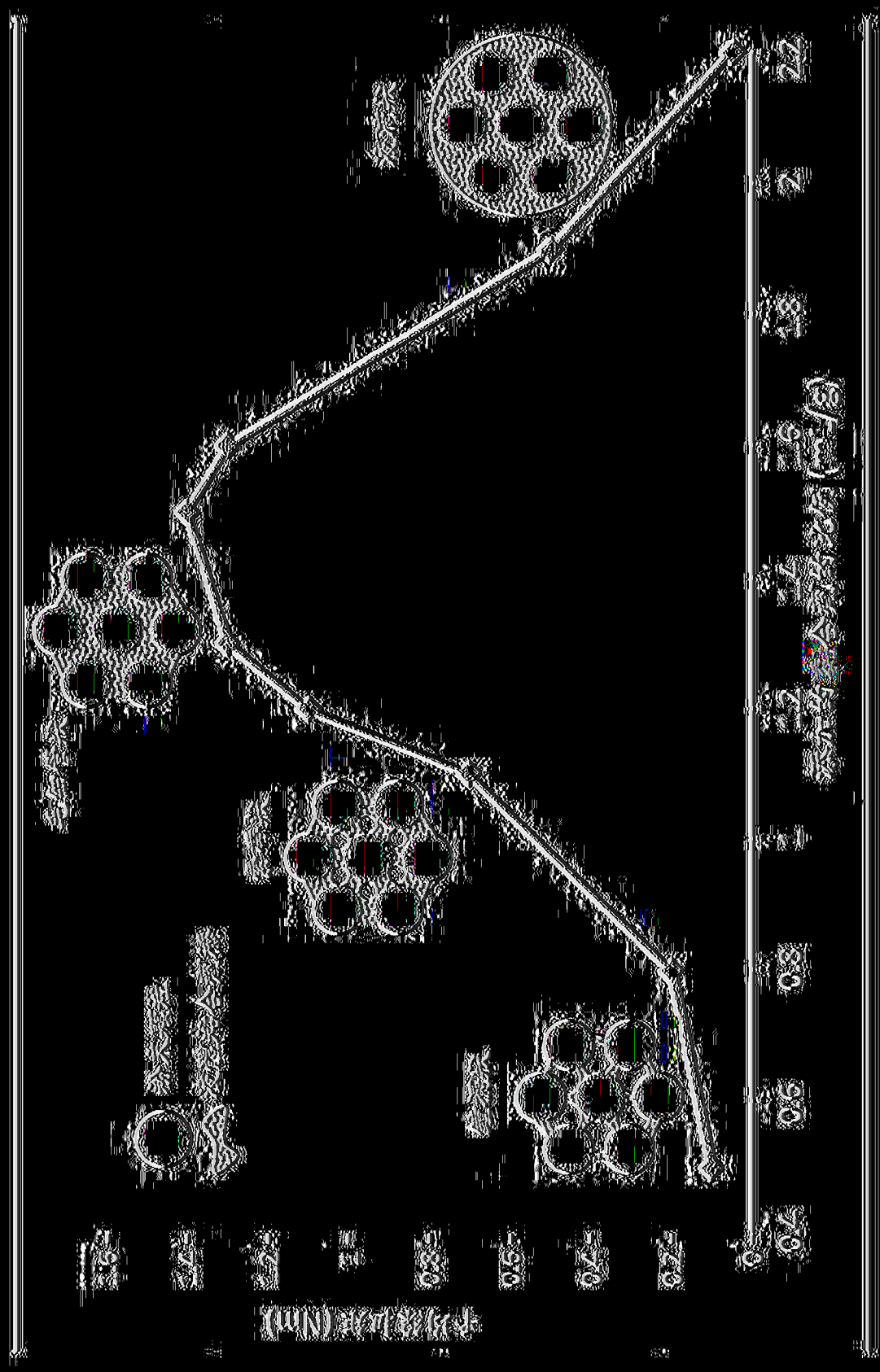
【請求項87】 如請求項27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維素、二氧化鈦、聚乙二醇、黃色氧化鐵和紅色氧化鐵。

【請求項88】 如請求項27所述的錠劑，其中所述包衣層包含羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、二氧化鈦、聚乙二醇、黃色氧化鐵、靛藍胭脂紅鋁色澱（indigo carmine aluminum lake）和辛酸/癸酸甘油三酯。

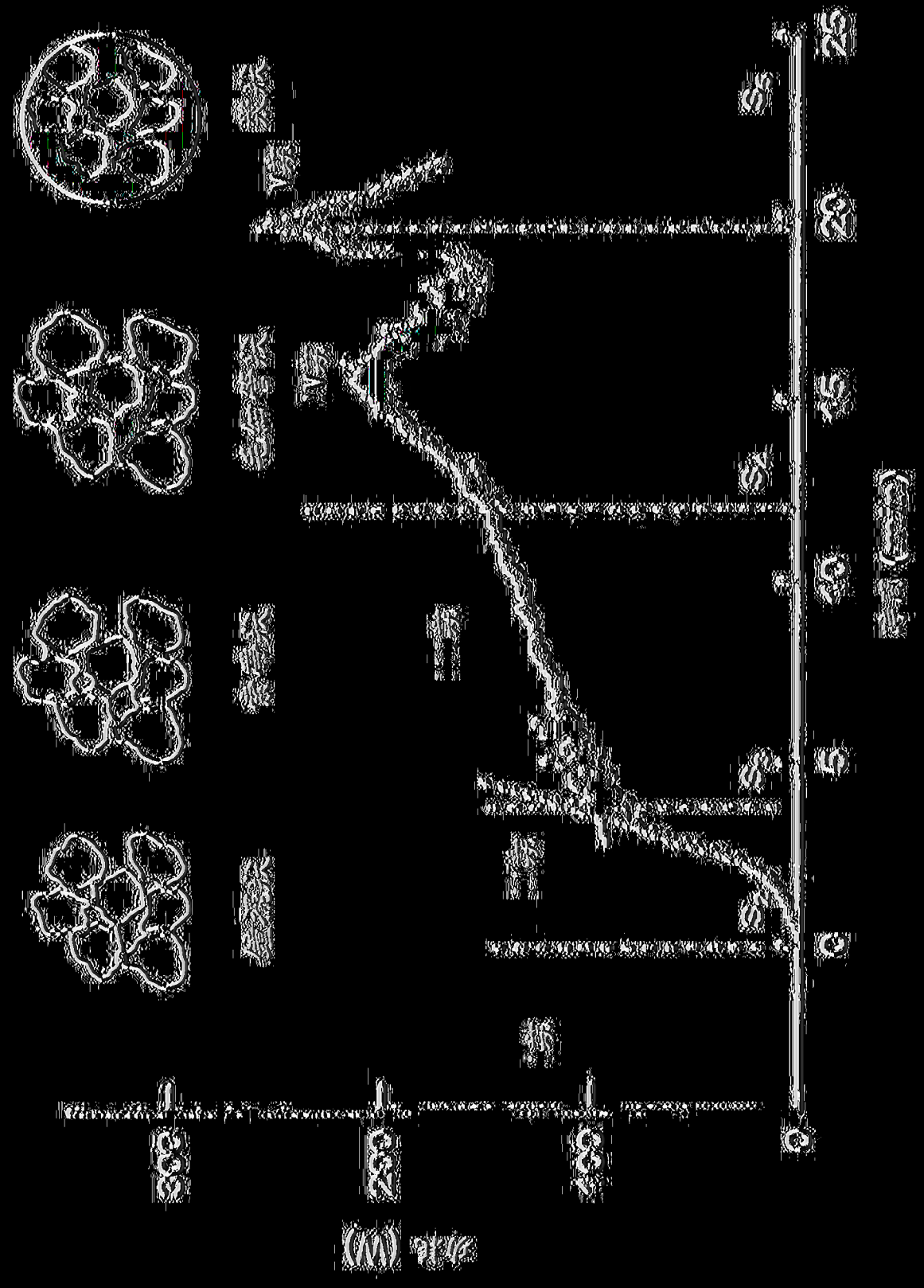
【請求項89】 一種治療有需要的患者中的由BTK介導的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述患者投予如請求項1至88中任一項所述的錠劑。

【請求項90】 如請求項1至88中任一項所述的錠劑用於治療涉及BTK受體介導的疾病的用途。

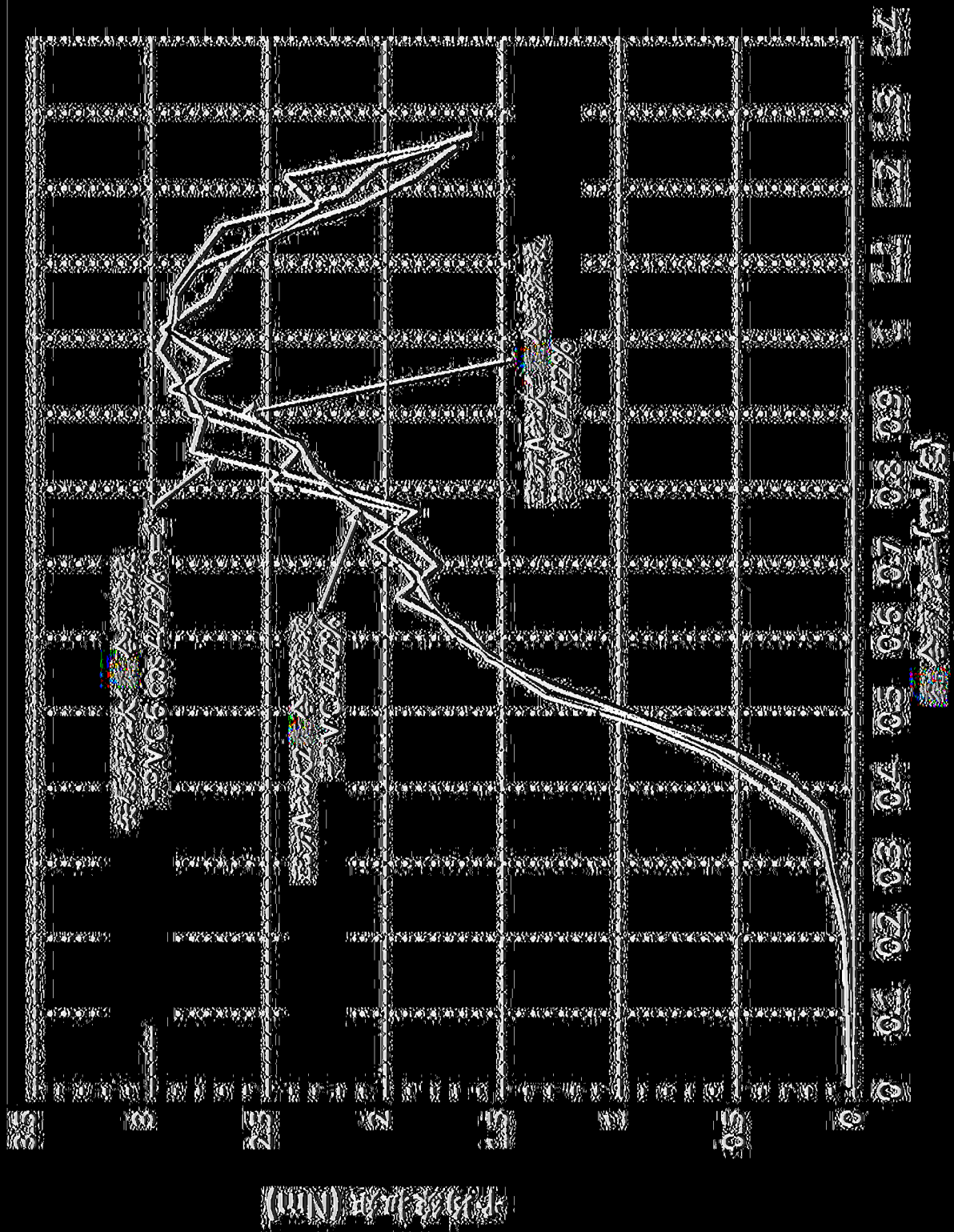
|(發明圖式)|



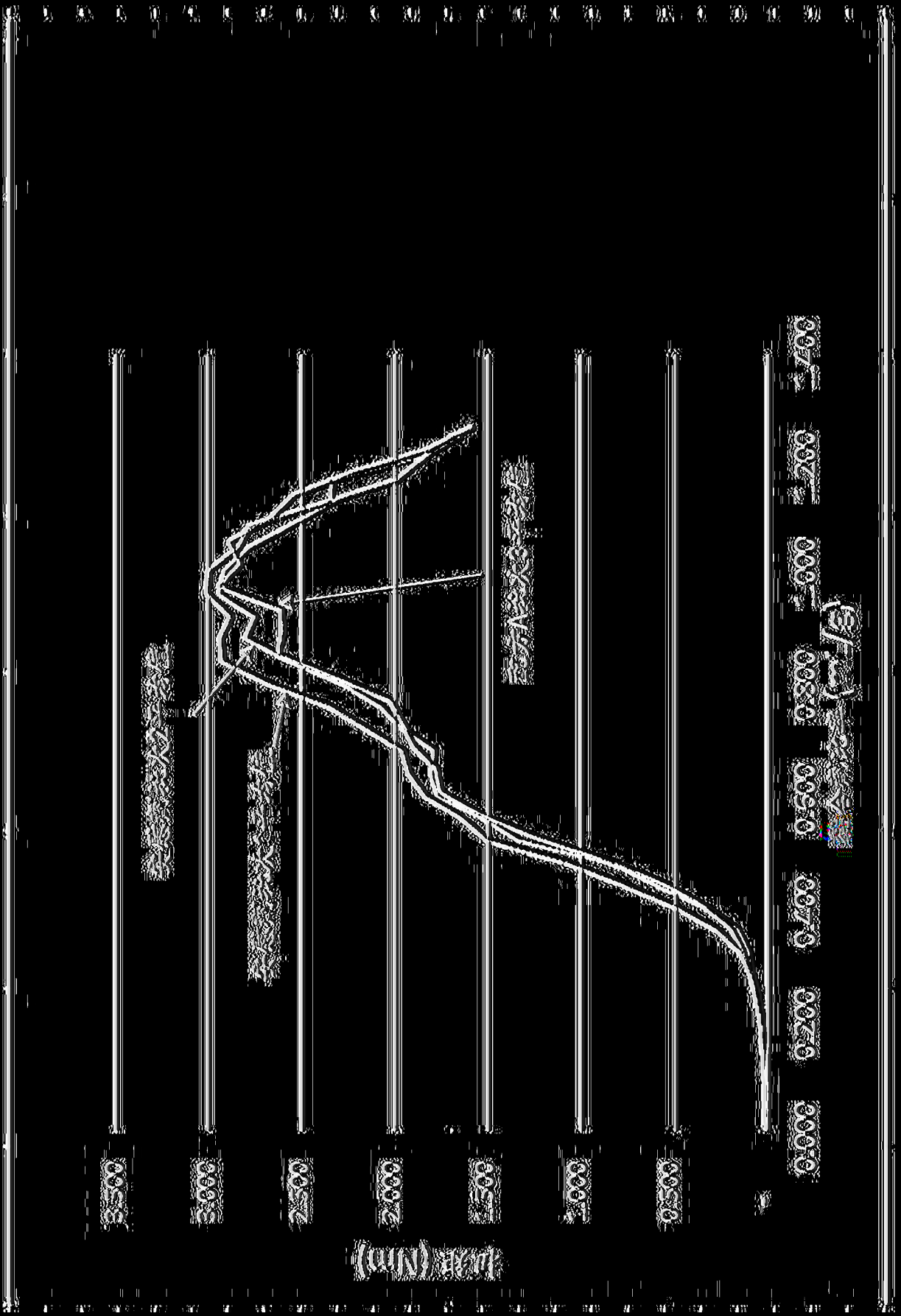
|(圖1)|



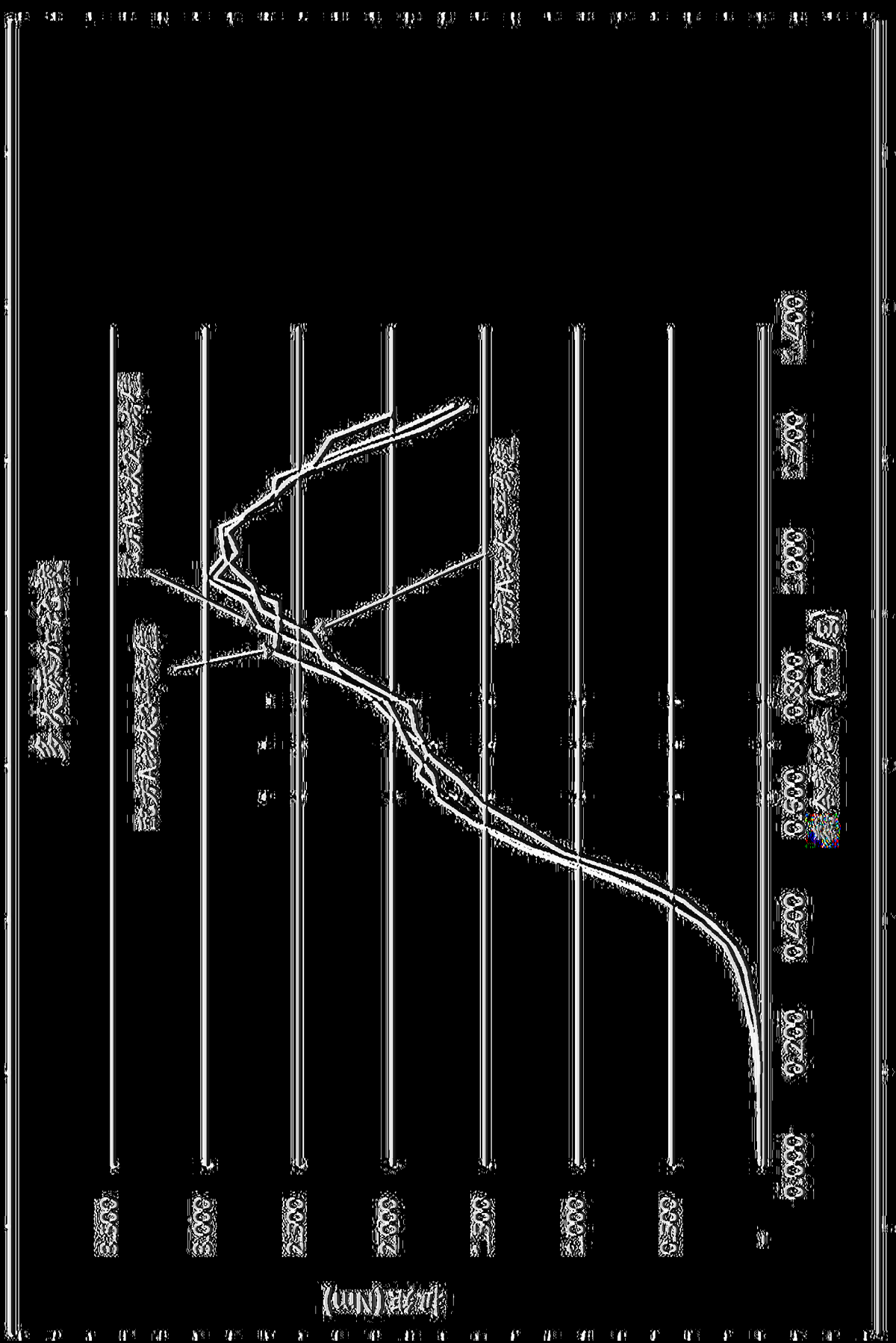
[(同2)]



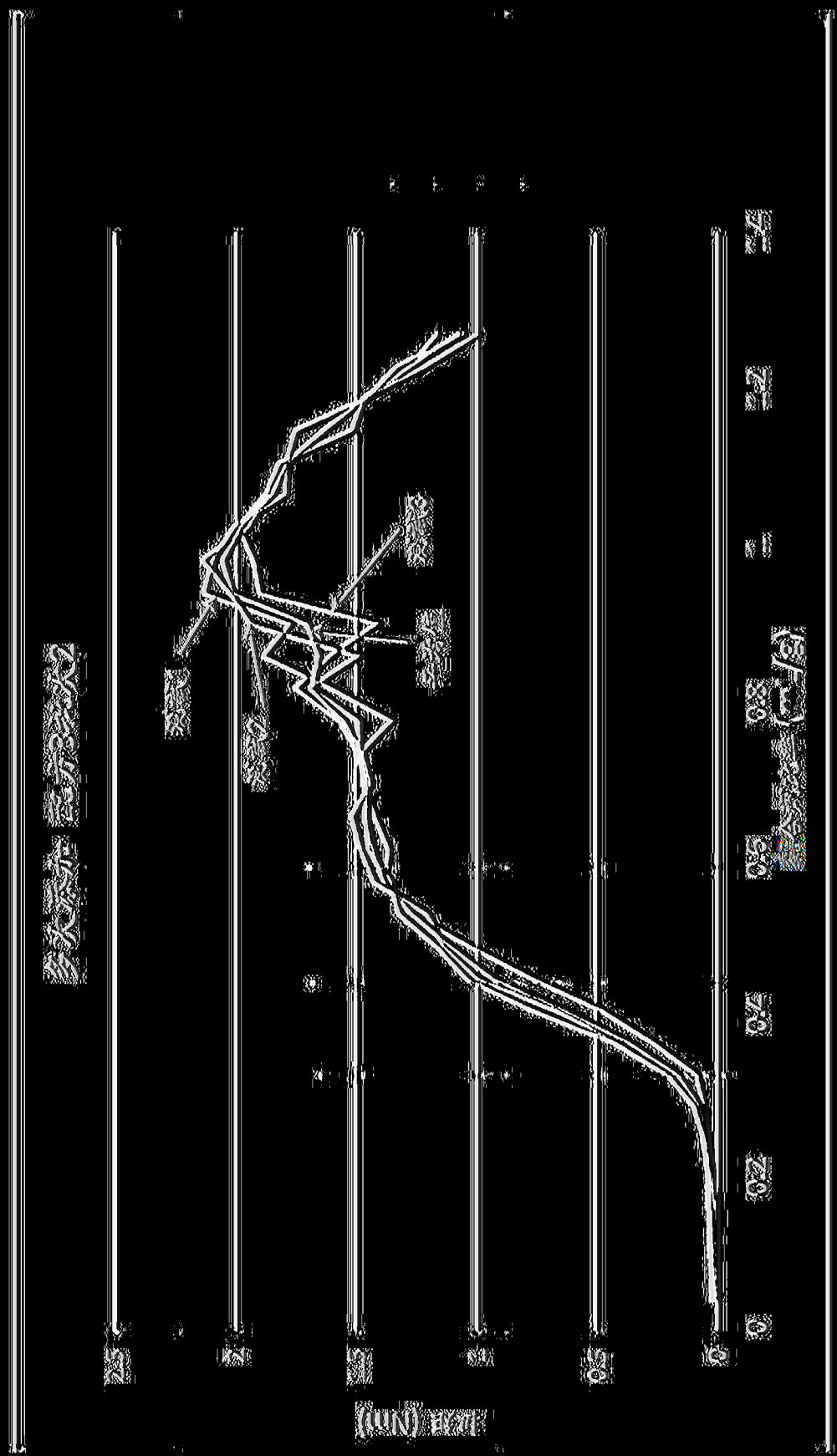
[(圖)3]



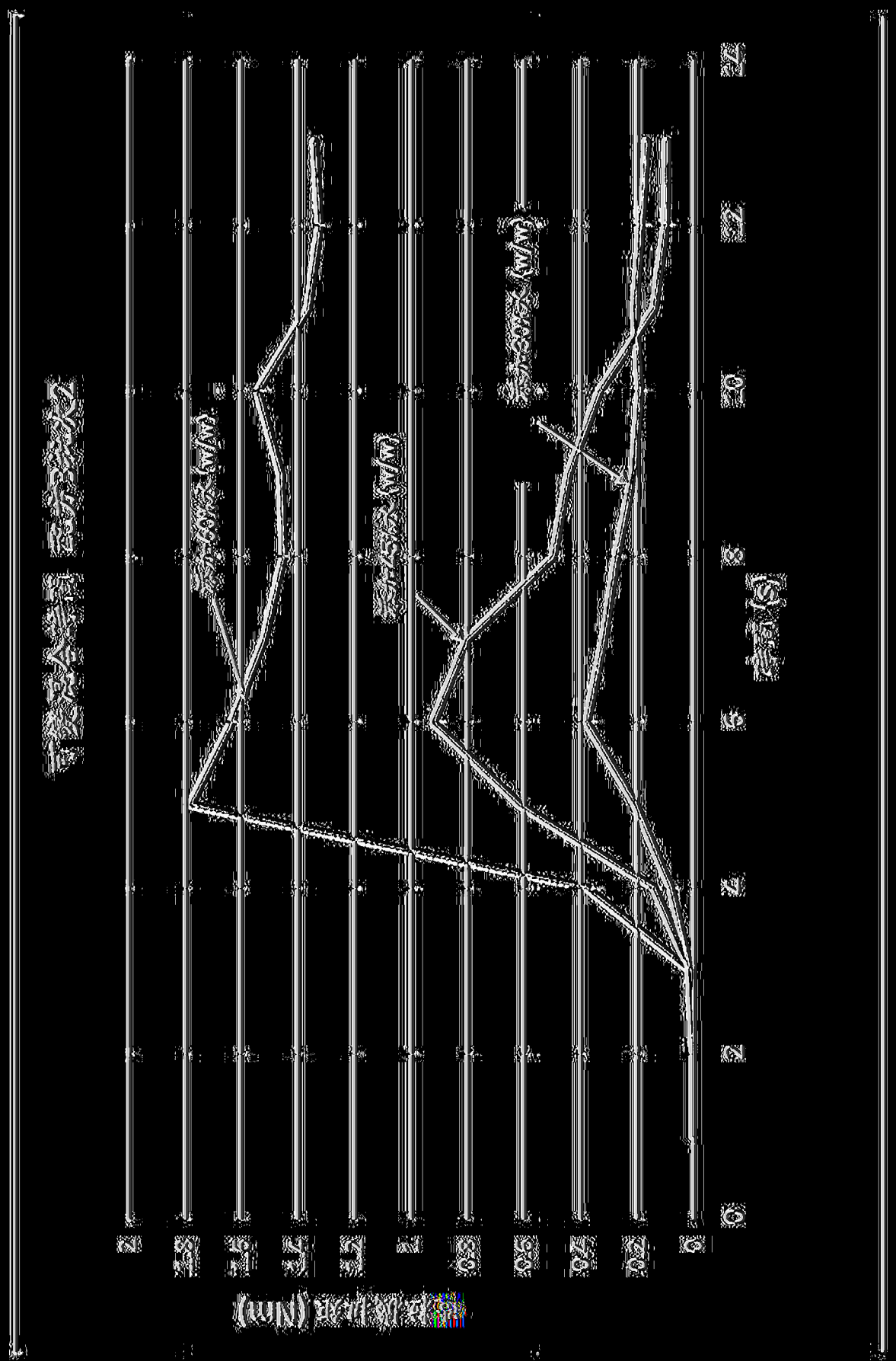
(圖4)



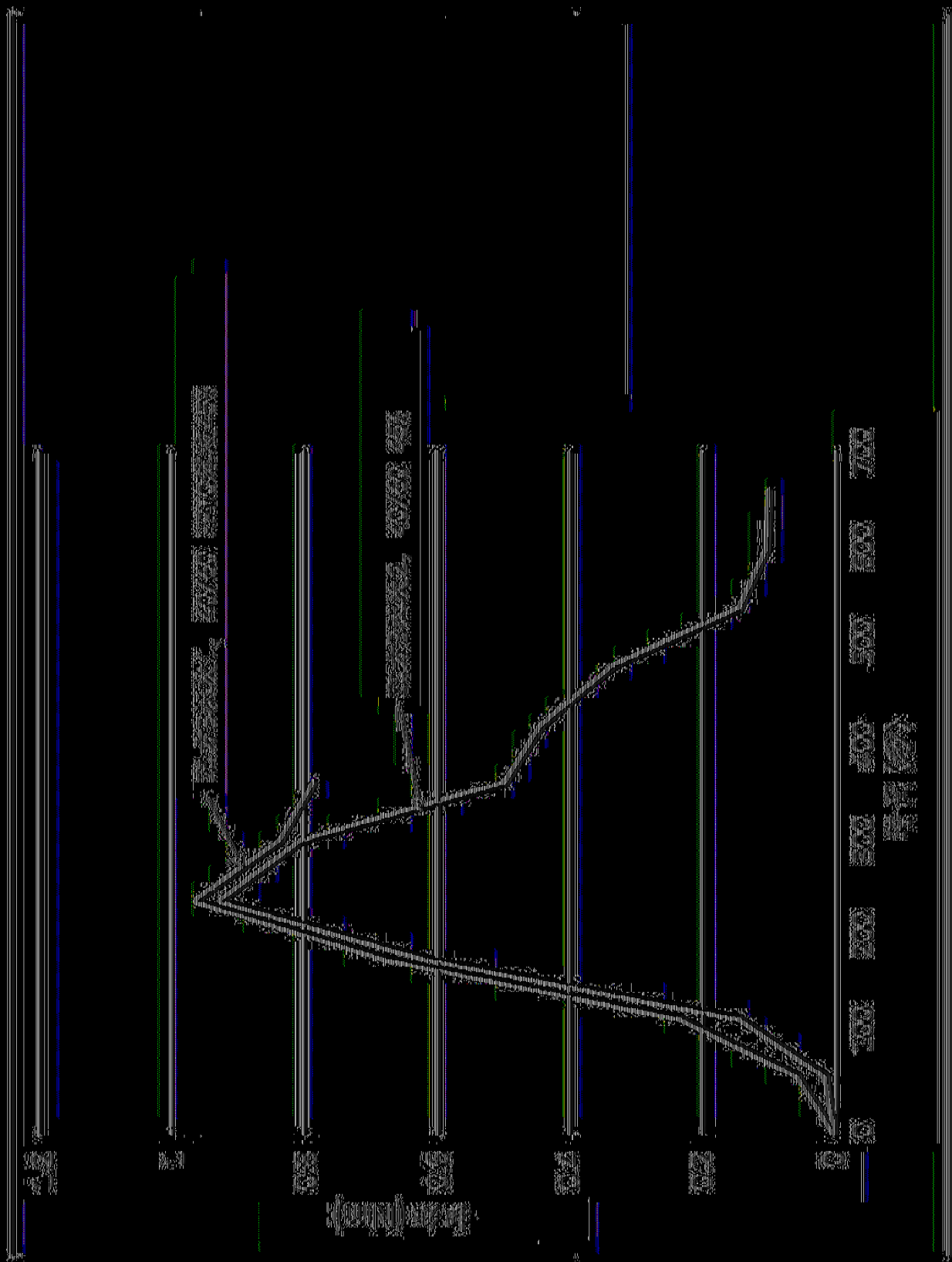
(圖5)



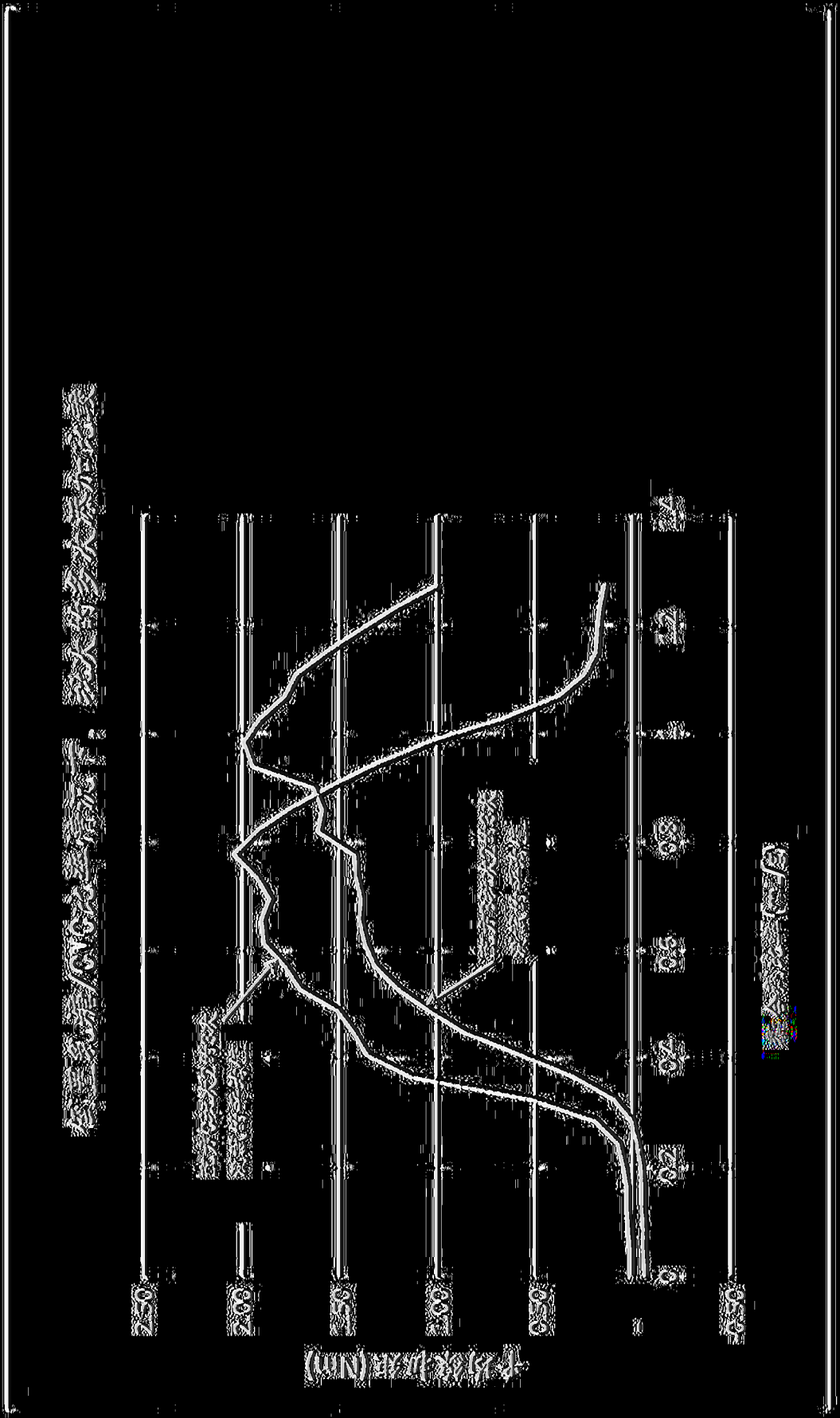
[(同)6]



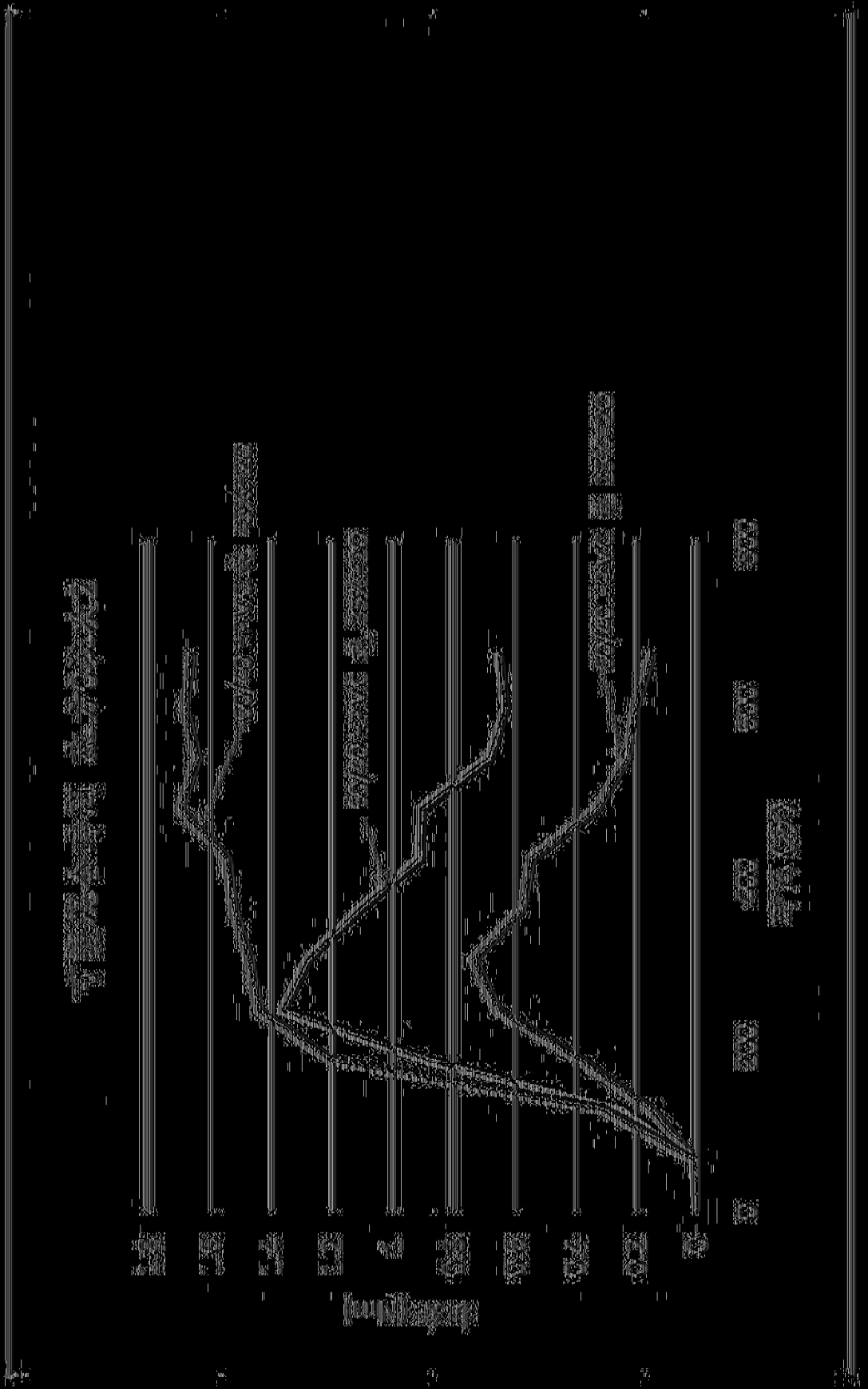
(圖7)



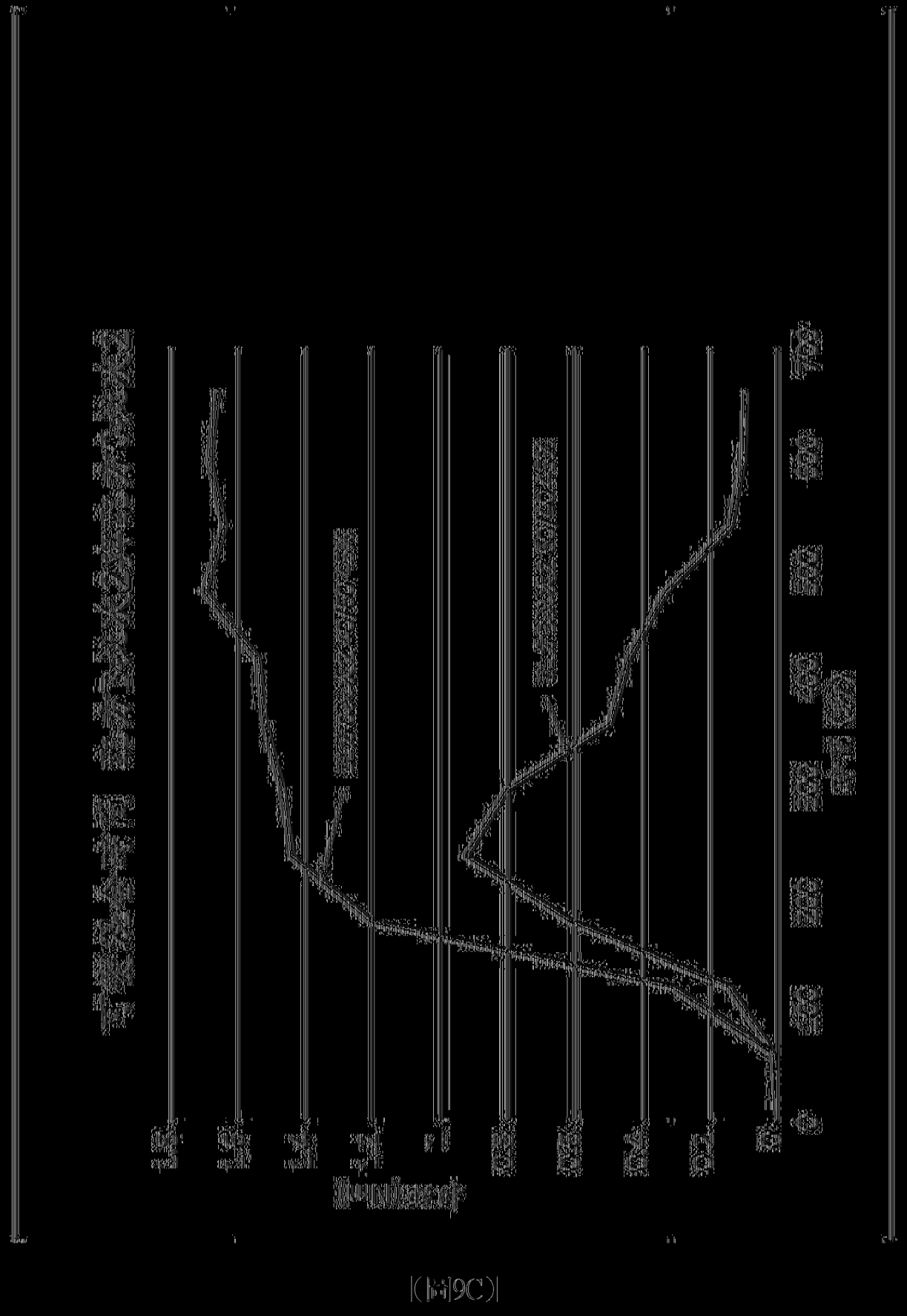
(圖8)

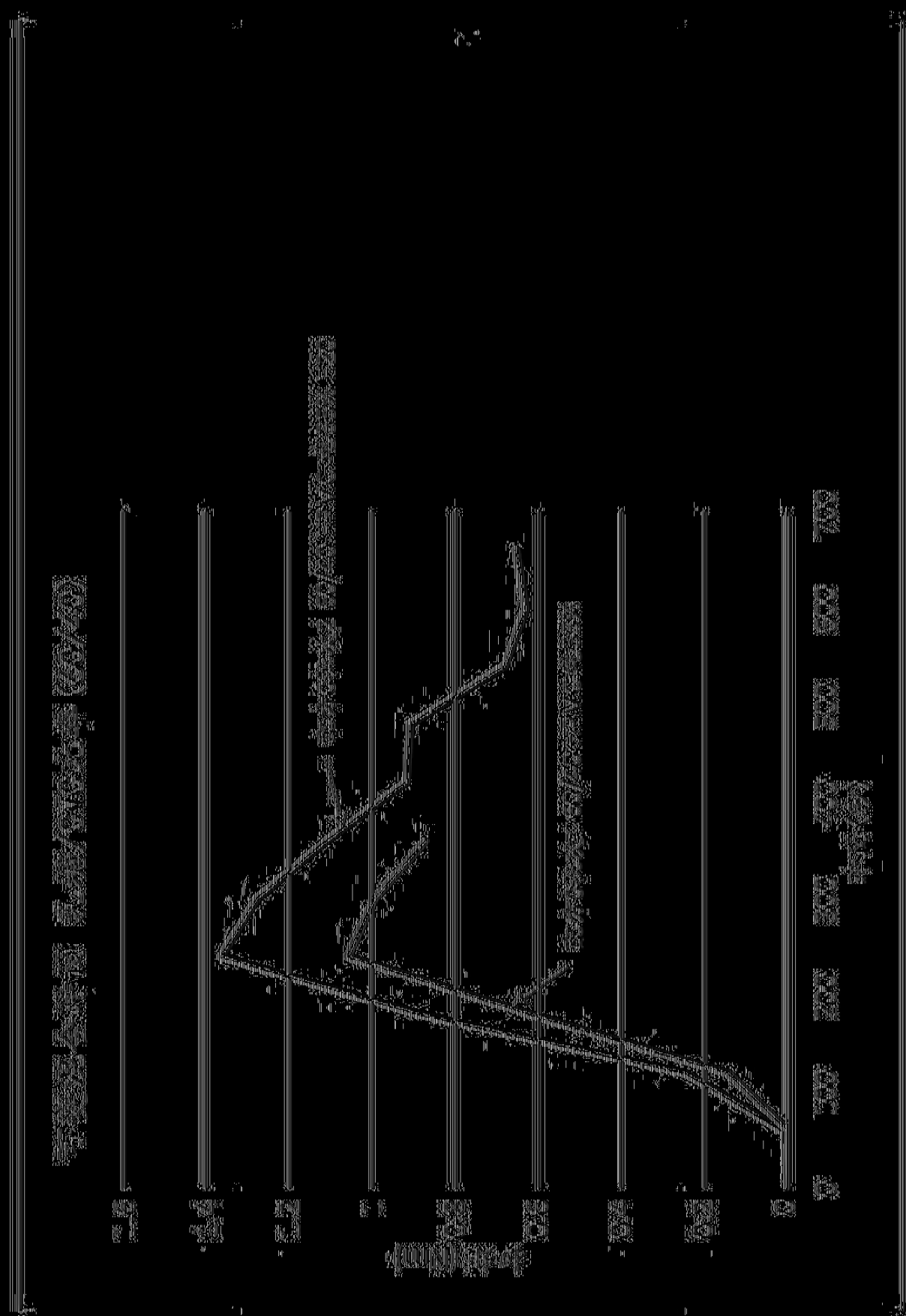


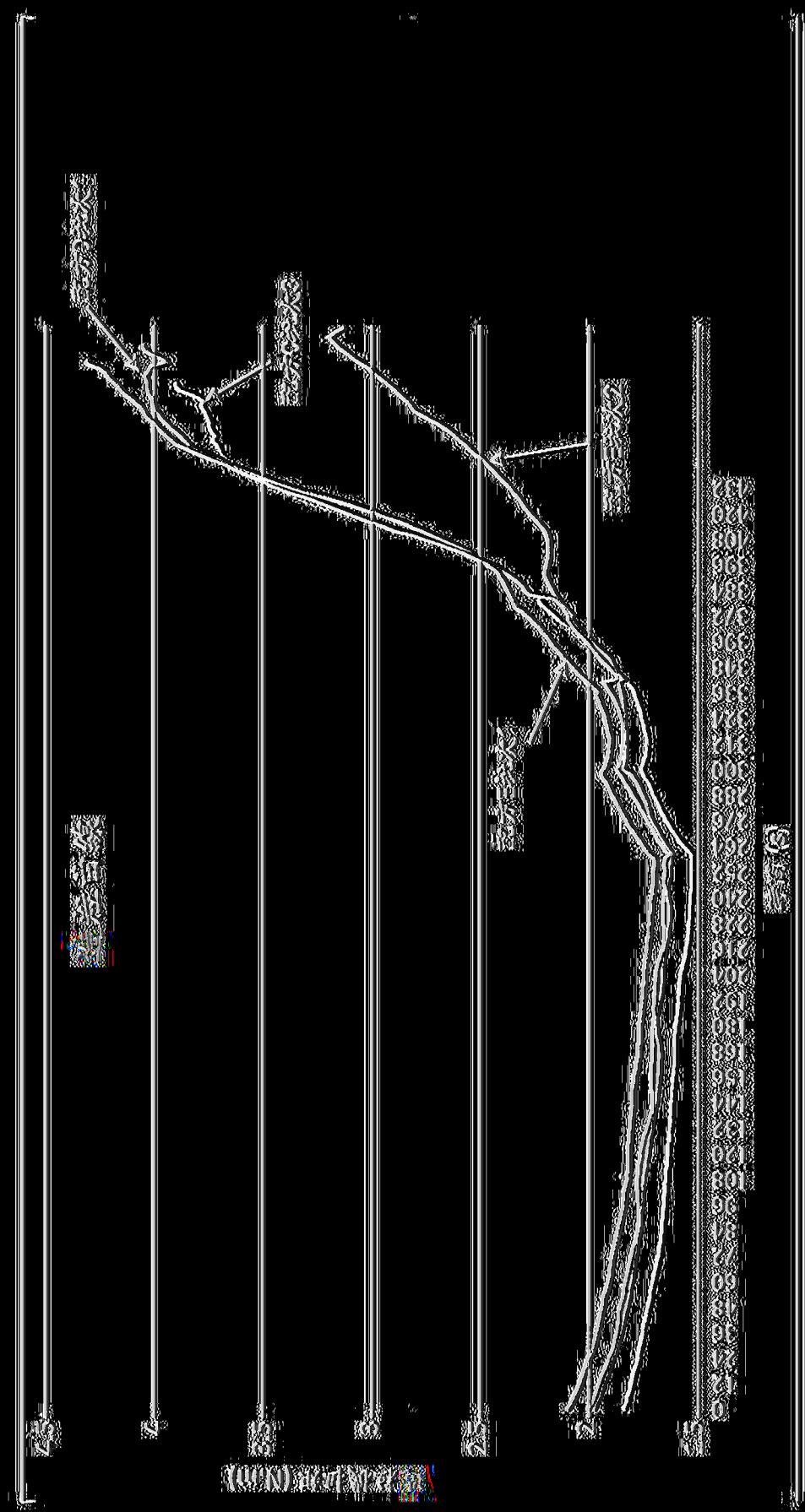
(圖9A)



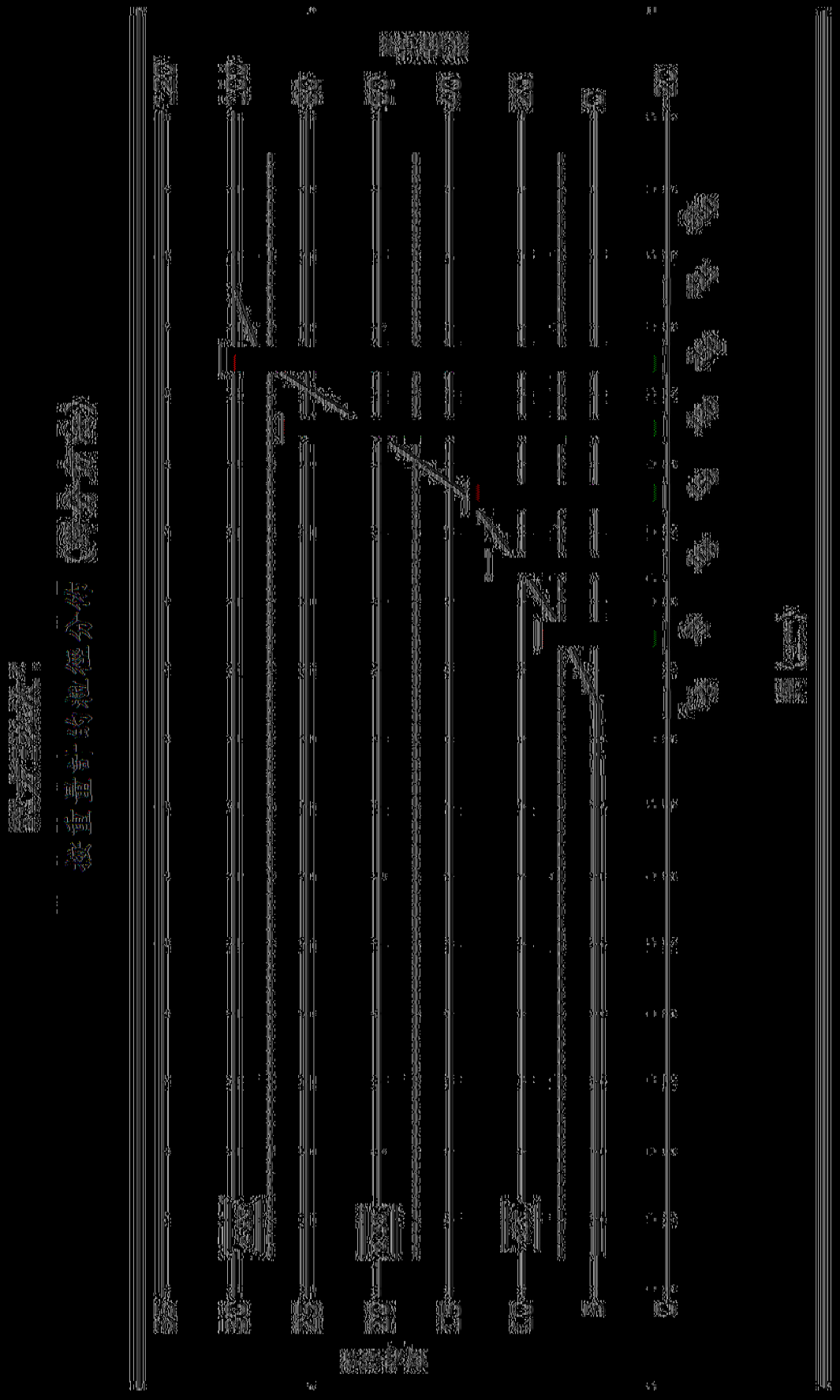
[図9B]



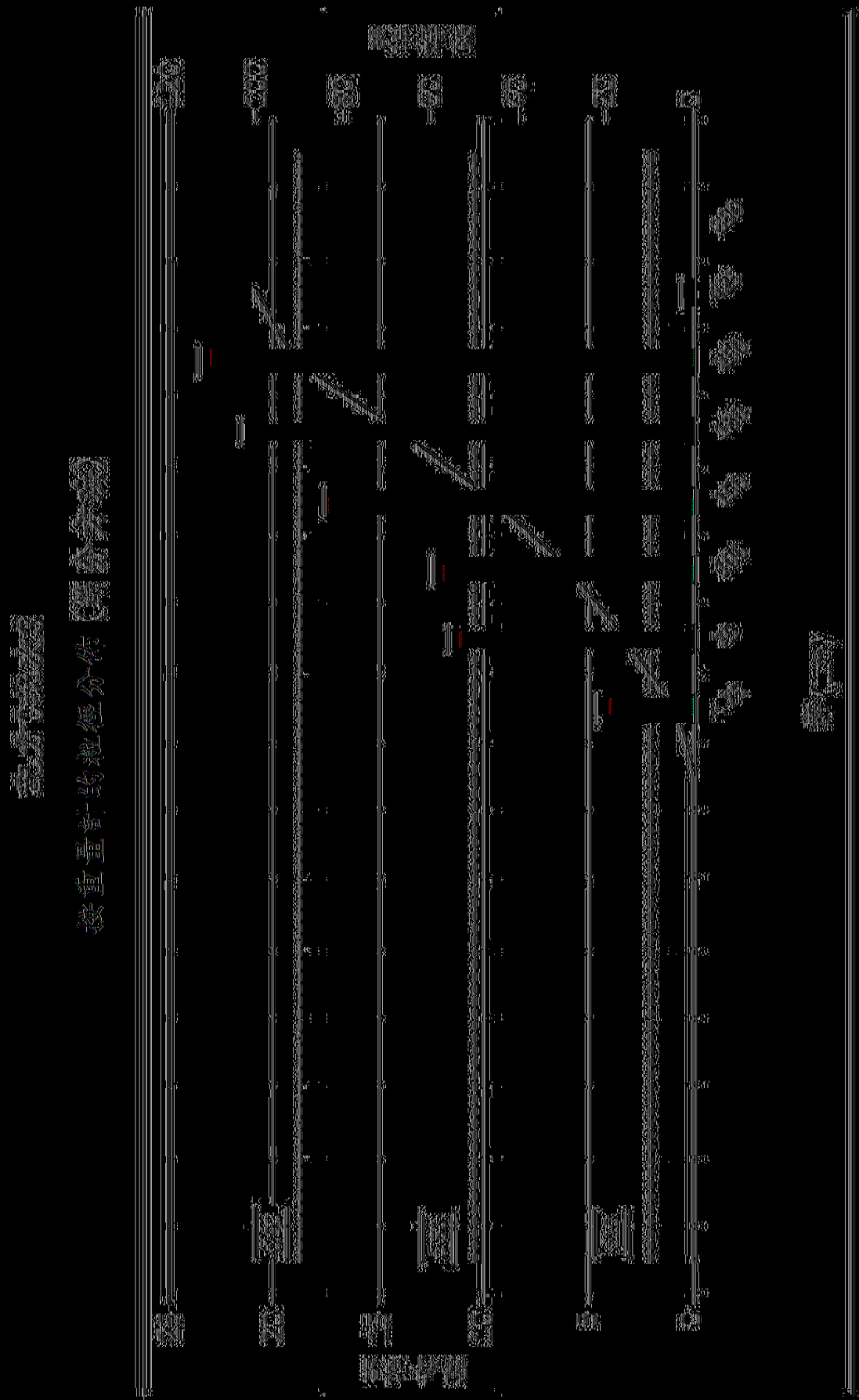

$$|(\mathbb{H}^2_{\mathbb{R}})_{10})|$$



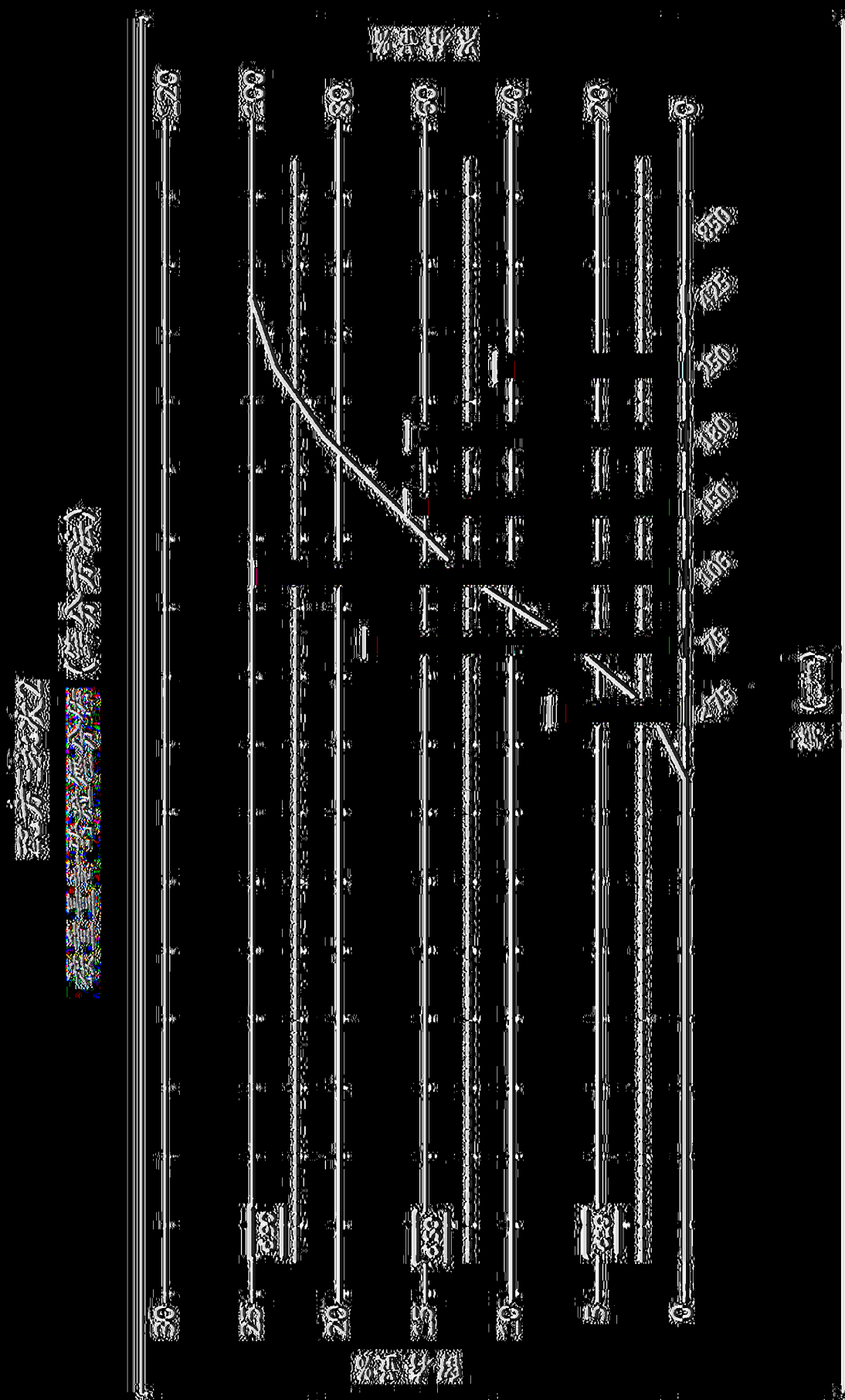
[(圖)11]

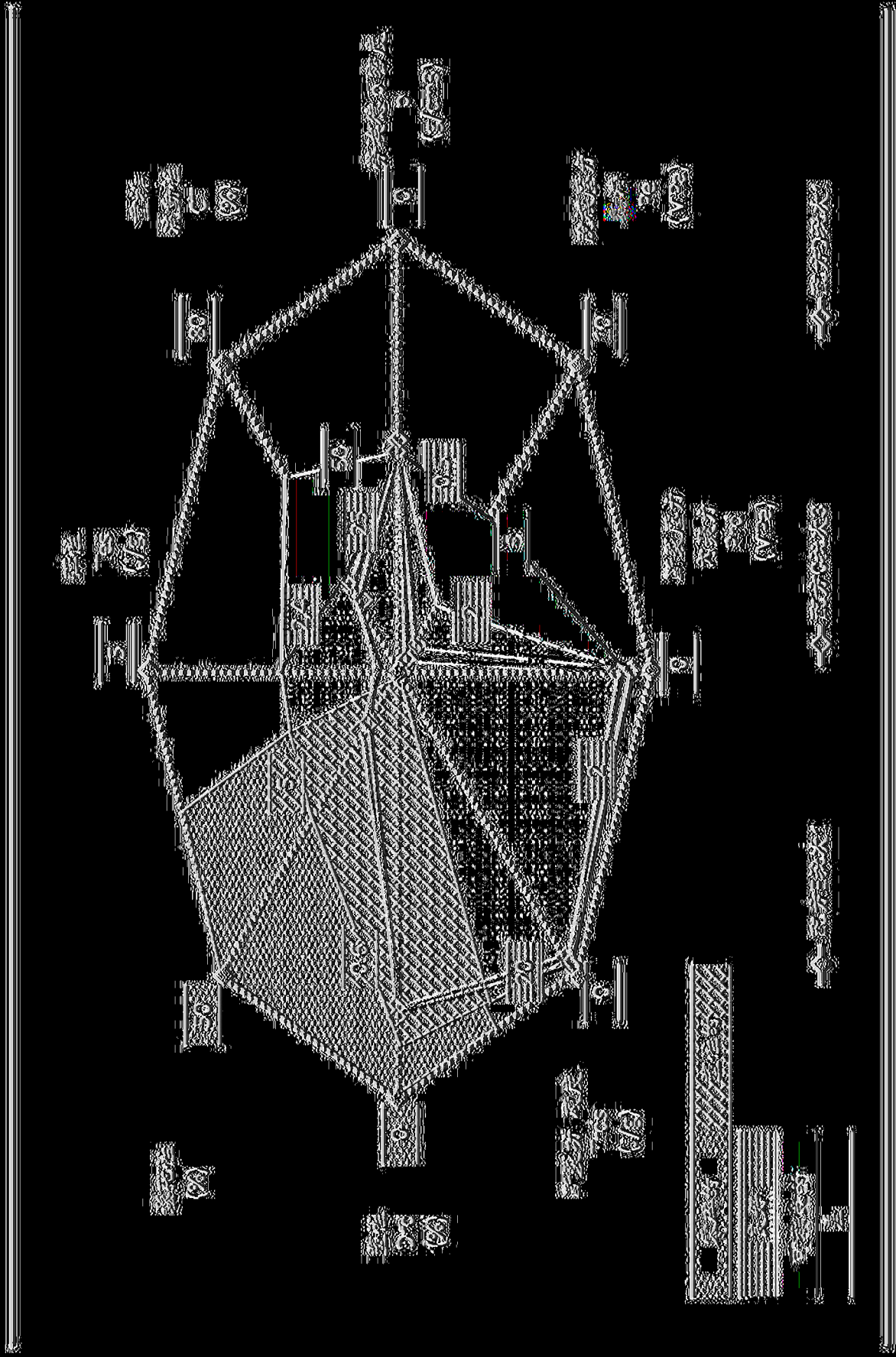


[(圖12A)]

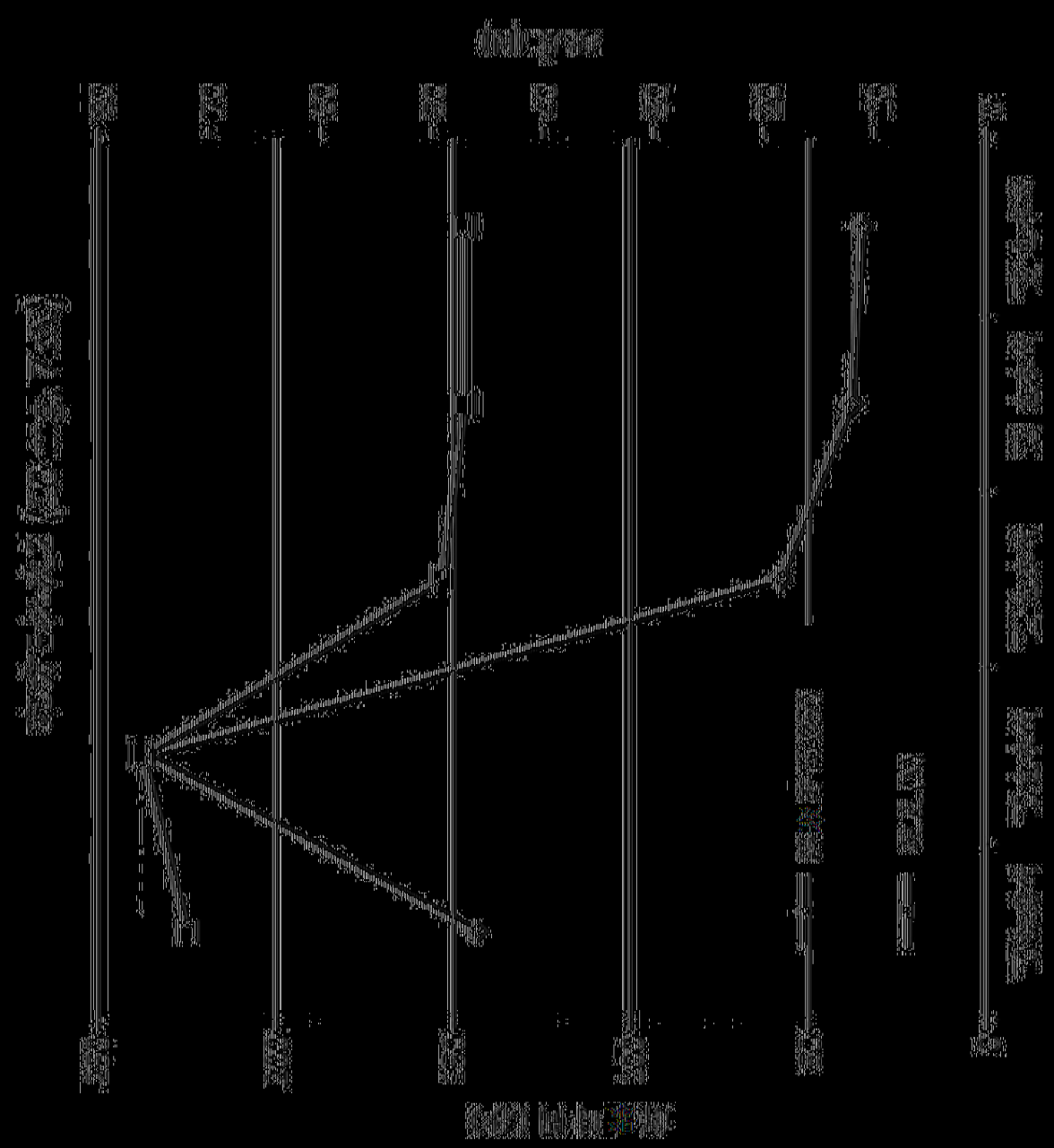


〔圖12B〕

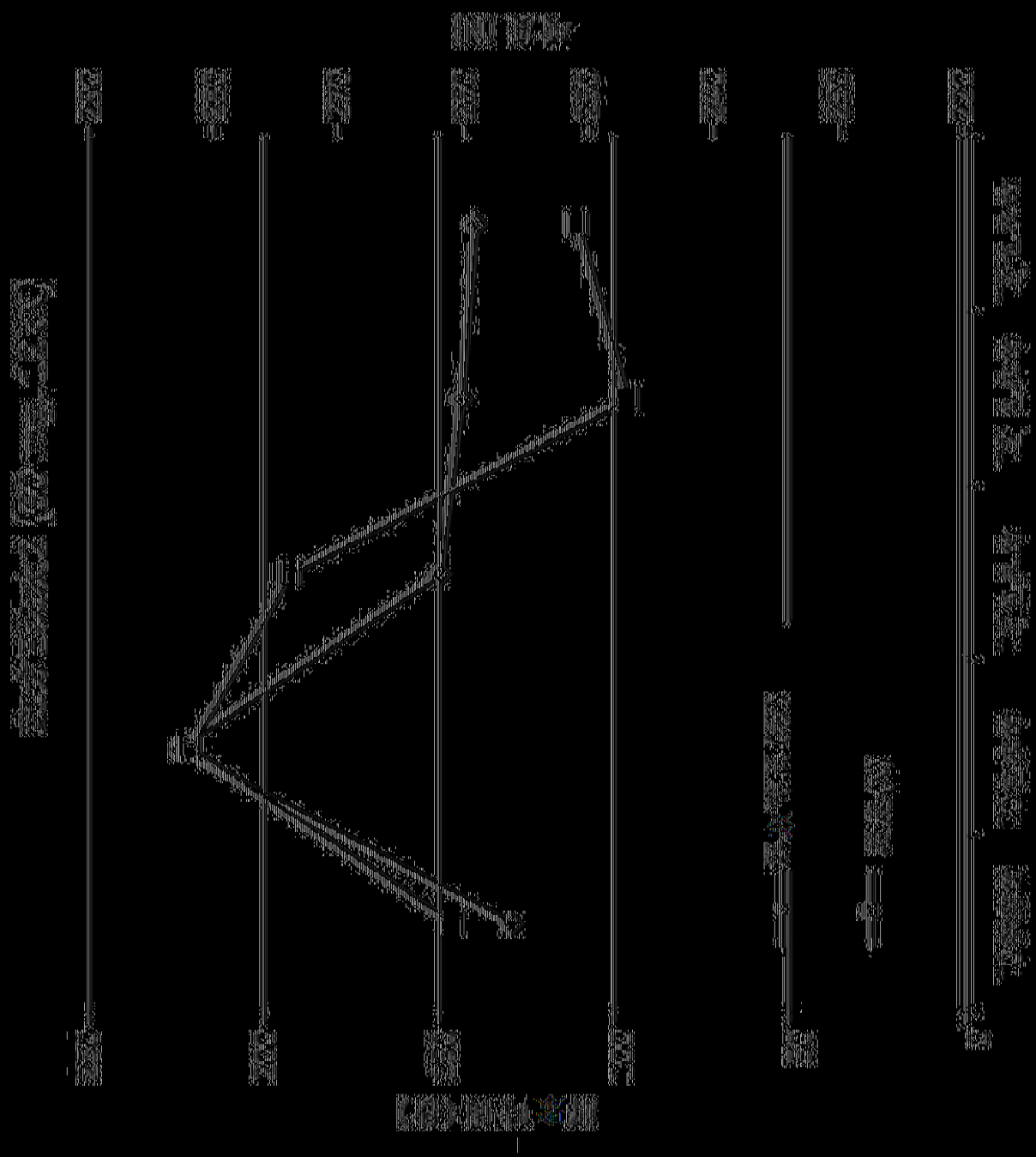
 $|(12\bar{1})_{12C}|$



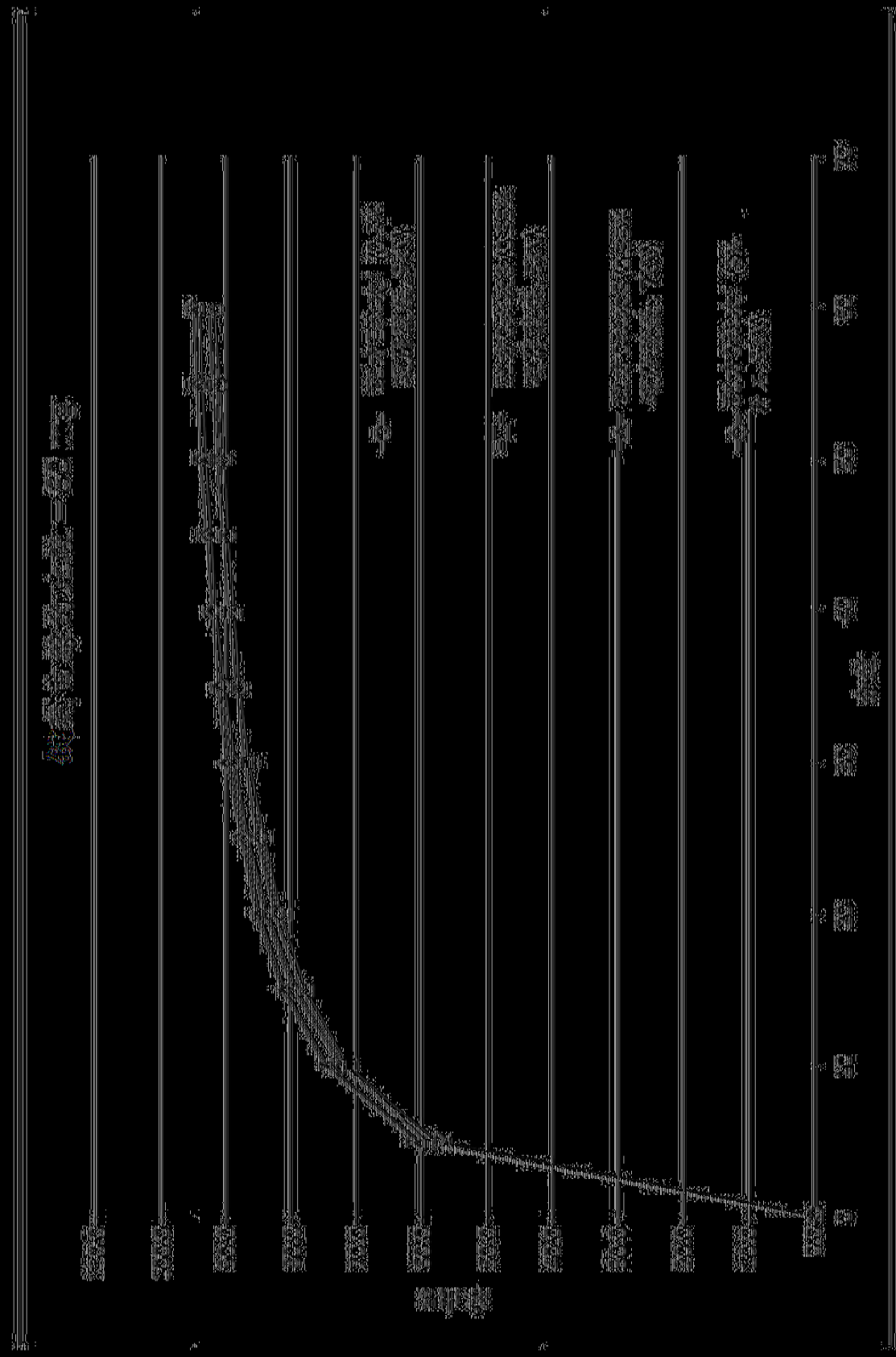
[(圖13)]



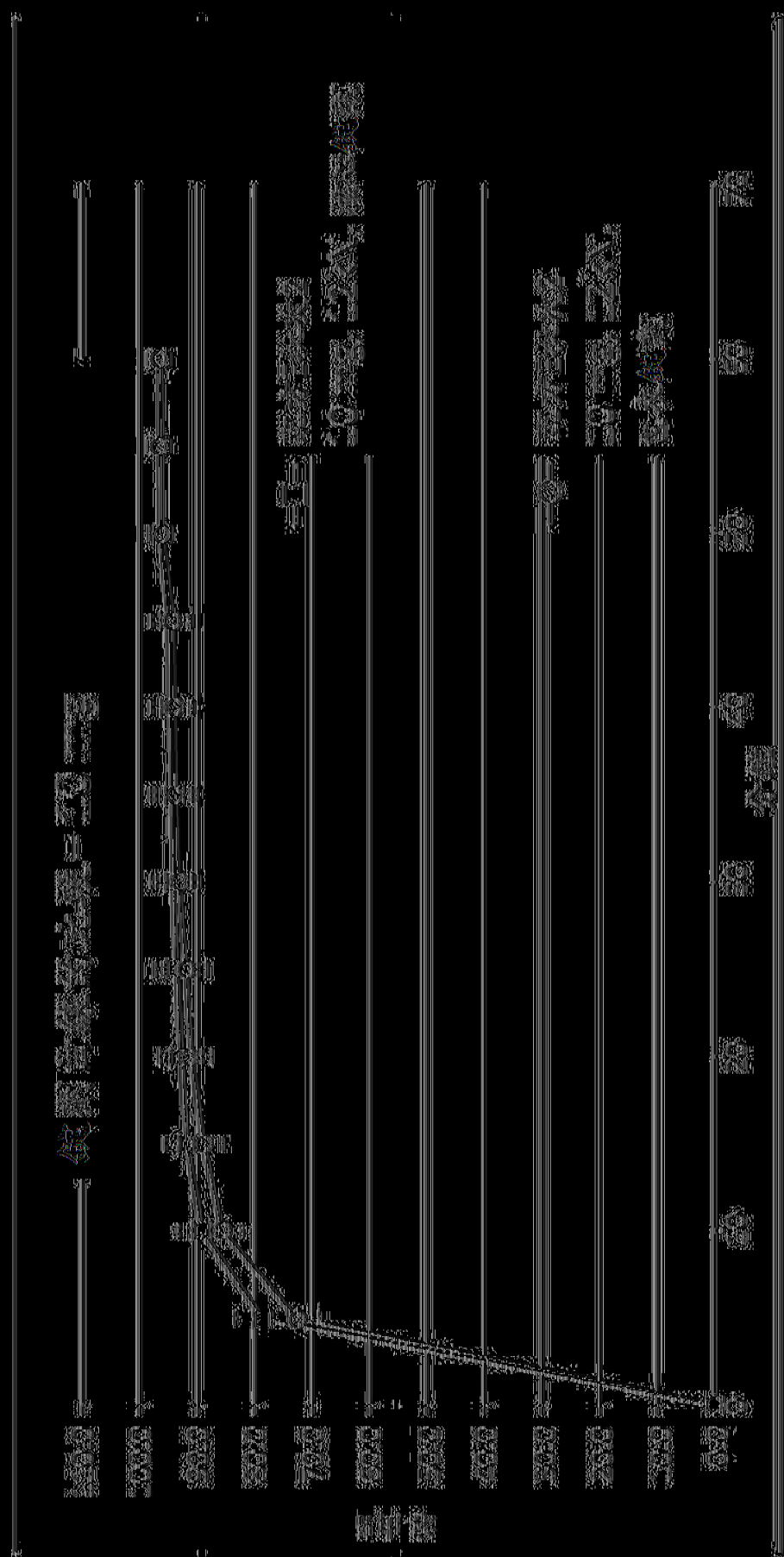
[(圖)14]

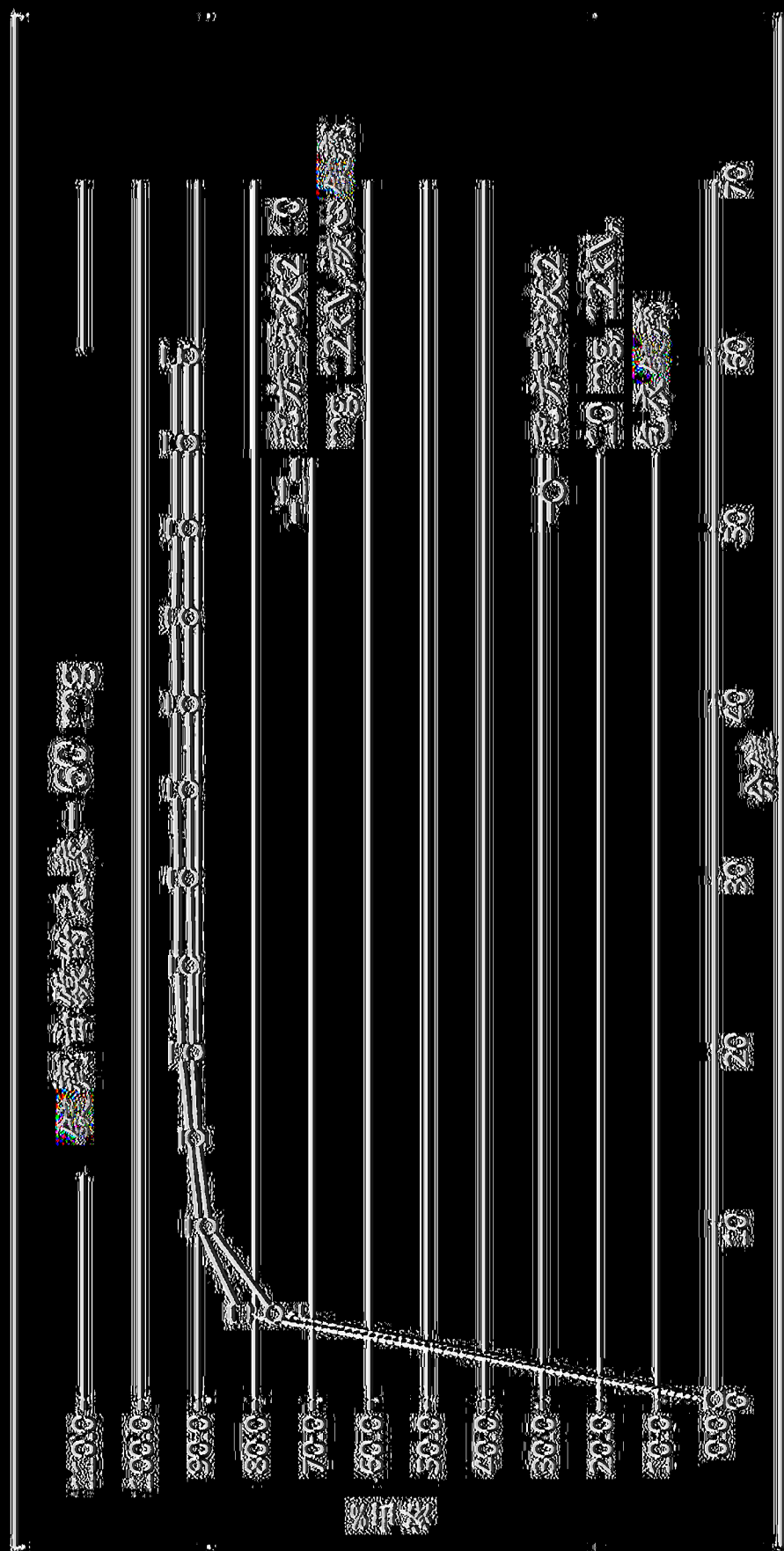


[(圖15)]



[(圖16)]


$$|(\mathbb{R}^n_{\text{reg}})^\vee|$$


$$|(\text{[18]})|$$