



(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 202037597 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：109106564

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D489/12 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/03/10 美國

62/131,114

(71)申請人：美商羅德科技公司 (美國) RHODES TECHNOLOGIES (US)

美國

(72)發明人：杭特利 希 HUNTLEY, C. FREDERICK M. (US)；卡泰斯托 艾瑞克 KATAISTO, ERIK WAYNE (US)；瑞斯克 賀吉 REISCH, HELGE A. (DE)；夏瑪 亞奇安納 SHARMA, ARCHANA (US)；史迪密斯特 加克 STYMIEST, JAKE L. (CA)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：6 共 168 頁

(54)名稱

用於製備丁基原啡因之方法

(57)摘要

本發明提供丁基原啡因之乙酸鹽，及其無水物、溶劑合物、水合物及其結晶型，其中該等丁基原啡因之乙酸鹽基本上不含雜質。本發明進一步提供製備該等乙酸鹽之方法、由該等乙酸鹽製備的丁基原啡因游離鹼、由該游離鹼製備之其他鹽及基本上不含雜質的其醫藥組成物。

The present disclosure provides acetate salts of buprenorphine, and its anhydrides, solvates, hydrates, and crystalline forms thereof, where the acetate salts of buprenorphine are essentially free of impurities. The disclosure further provides method of preparing the acetate salts, buprenorphine free base prepared from the acetate salts, other salts prepared from the free base, and pharmaceutical compositions thereof essentially free of impurities.

指定代表圖：

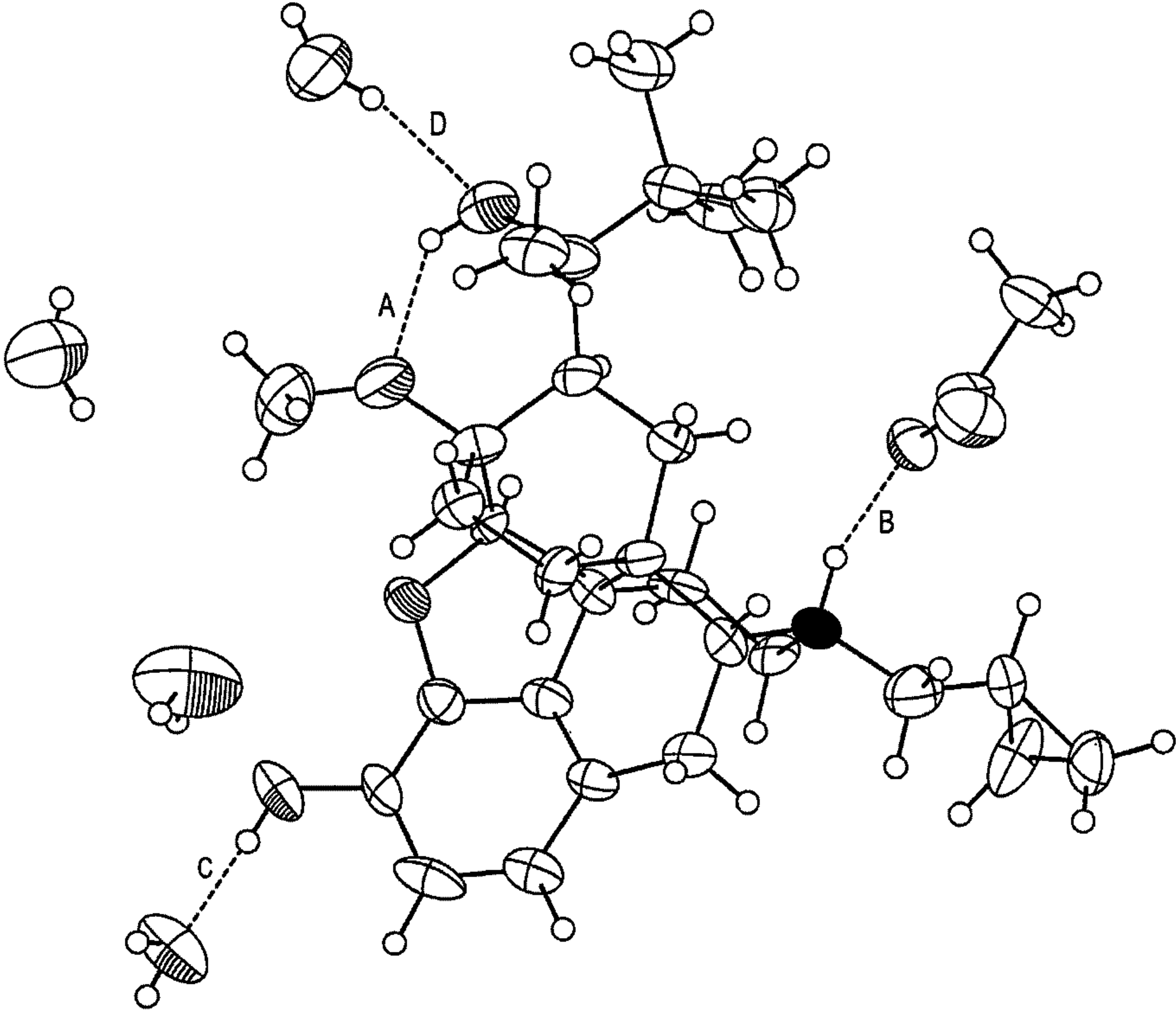


圖 1

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備丁基原啡因之方法

METHODS FOR PREPARING BUPRENORPHINE

【中文】

本發明提供丁基原啡因之乙酸鹽，及其無水物、溶劑合物、水合物及其結晶型，其中該等丁基原啡因之乙酸鹽基本上不含雜質。本發明進一步提供製備該等乙酸鹽之方法、由該等乙酸鹽製備的丁基原啡因游離鹼、由該游離鹼製備之其他鹽及基本上不含雜質的其醫藥組成物。

【英文】

The present disclosure provides acetate salts of buprenorphine, and its anhydrides, solvates, hydrates, and crystalline forms thereof, where the acetate salts of buprenorphine are essentially free of impurities. The disclosure further provides method of preparing the acetate salts, buprenorphine free base prepared from the acetate salts, other salts prepared from the free base, and pharmaceutical compositions thereof essentially free of impurities.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備丁基原啡因之方法

METHODS FOR PREPARING BUPRENORPHINE

【技術領域】

[0001] 本發明提供丁基原啡因之乙酸鹽，及其無水物、溶劑合物、水合物及其結晶型，其中該等丁基原啡因之乙酸鹽基本上不含雜質。本發明進一步提供製備該等乙酸鹽之方法、由該等乙酸鹽製備的丁基原啡因游離鹼、由該游離鹼製備之其他鹽及基本上不含雜質的其醫藥組成物。

【先前技術】

[0002] 丁基原啡因為用於治療類鴉片成癮及控制中度疼痛之類鴉片。用於合成丁基原啡因之傳統方法使用蒂巴因或東罌粟作為起始材料。此等已知之丁基原啡因合成方法典型地引起高於根據人用藥品註冊技術要求國際協調會(「ICH」)之準則可接受之含量的雜質含量。可以不可接受之含量存在於丁基原啡因製劑中之雜質的實例包括(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(丁-3-烯-1-基)-6-((*S*)-2-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-八氫-4*a*,7-乙橋-4,12-甲橋苯并呋喃并[3,2-*e*]異喹啉-9-醇及

(4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(環丙基甲基)-6-((*S*)-2-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-八氫-4*a*,7-乙橋-4,12-甲橋苯并呋喃并[3,2-*e*]異喹啉-7,9-二醇。例如美國專利第 8,492,547 號中所揭示之一些純化方法(諸如層析)可提供具有可接受之雜質含量的丁基原啡因，但具有相關較高成本或難於以商業規模應用。因此，對用於製備含有可接受含量之雜質的丁基原啡因之替代路徑存在需要。

【發明內容】

[0003] 本發明之一態樣係關於丁基原啡因之乙酸鹽。

[0004] 本發明之另一態樣係關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物。

[0005] 本發明之另一態樣係關於丁基原啡因之乙酸鹽的結晶型。

[0006] 本發明之另一態樣係關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物之結晶型。

[0007] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因之乙酸鹽的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因游離鹼與包含乙酸之溶液在溶解容器中接觸以形成摻合物，其中該摻合物在約 40℃ 至約 80℃ 之溫度下；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加試劑至步驟(a)或(b)中所產生之摻合物中以

沈澱丁基原啡因之乙酸鹽；及

(d) 分離步驟(c)中所沈澱之丁基原啡因之乙酸鹽。

[0008] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽與溶液及鹼性材料接觸以形成摻合物；

(b) 在約 20℃ 至約 90℃ 之溫度下攪動步驟(a)之摻合物以提供丁基原啡因游離鹼；

(c) 分離步驟(b)之丁基原啡因游離鹼；及

(d) 視情況重複步驟(a)至(c)一或多次。

[0009] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含在足以移除乙酸及水之壓力、溫度下及一段時間內處理丁基原啡因之乙酸鹽，藉此提供丁基原啡因游離鹼。

[0010] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽溶解於溶液中以形成摻合物；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加鹼性材料至步驟(a)或(b)中之摻合物中以形成第二摻合物；

(d) 添加反溶劑至步驟(c)中所產生之第二摻合物中以形成丁基原啡因游離鹼的沈澱物；及

(e) 分離步驟(d)之沈澱物。

[0011] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 加熱丁基原啡因之乙酸鹽及水溶液的摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(b) 過濾步驟(a)之摻合物。

[0012] 本發明之另一態樣係關於一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽混入溶劑中以形成摻合物；

(b) 使該摻合物在回流溫度下回流且以氣相移除呈乙酸形式之乙酸鹽；

(c) 冷卻該摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(d) 分離丁基原啡因游離鹼。

[0013] 丁基原啡因乙酸鹽水合物或含有丁基原啡因乙酸鹽水合物之組成物適用於治療或預防：疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快(下文中各自為「病狀」)。

【圖式簡單說明】

[0014] 圖 1 顯示具有所選氫鍵之丁基原啡因乙酸鹽四水合物之熱橢圓體表示。

[0015] 圖 2 顯示在單位晶胞內丁基原啡因乙酸鹽四水合物之堆疊圖。

[0016] 圖 3 顯示丁基原啡因乙酸鹽四水合物晶體之組分的棍表示，包括所用之原子編號方案。

[0017] 圖 4 顯示使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射獲得之丁基原啡因乙酸鹽四水合物的 X 射線粉末繞射(「XRPD」)圖案。

[0018] 圖 5 顯示在 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率下丁基原啡因乙酸鹽四水合物之差示掃描熱量測定掃描。

[0019] 圖 6 顯示在丁基原啡因乙酸鹽四水合物之差示掃描熱量測定掃描中的過渡區域之積分比率測定。

【實施方式】

[0020] 本發明包括以下：

[0021] (1) 丁基原啡因之乙酸鹽。

[0022] (2) 以上(1)之丁基原啡因之乙酸鹽，其包含水合物。

[0023] (3) 以上(2)之丁基原啡因之乙酸鹽，其中該水合物包含每個丁基原啡因之乙酸鹽分子 1 至 6 個水分子。

[0024] (4) 以上(3)之丁基原啡因之乙酸鹽，其中該水合物為四水合物。

[0025] (5) 以上(1)至(4)中任一者之丁基原啡因之經純化乙酸鹽。

[0026] (6) 以上(5)之丁基原啡因之經純化乙酸鹽，其為丁基原啡因之基本上純的乙酸鹽。

[0027] (7) 以上(1)至(6)中任一者之丁基原啡因之乙酸鹽的結晶型。

[0028] (8) 以上(4)之丁基原啡因之乙酸鹽的結晶型。

[0029] (9) 以上(8)之結晶型，其特徵在於藉由暴露於 $\text{CuK}\alpha$ 輻射獲得的 X 射線粉末繞射圖案包含實質上等於至少在 16.21 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰，且具有實質上等於在 8.77、10.31 或 18.47 處之峰的至少一個在 2θ 角處之額外峰。

[0030] (10) 以上(8)之結晶型，其特徵在於藉由暴露於 $\text{CuK}\alpha$ 輻射獲得的 X 射線粉末繞射圖案包含實質上等於至少在 8.77、10.31、16.21、18.47 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰，且具有實質上等於在 6.38、11.93 或 19.40 處之峰的至少一個在 2θ 角處之額外峰。

[0031] (11) 以上(8)之結晶型，其特徵在於藉由暴露於 $\text{CuK}\alpha$ 輻射獲得的 X 射線粉末繞射圖案包含實質上等於至少在下表中的彼等位置處之峰的在繞射角處之峰：

位置[° 2θ]
6.38
8.77
10.31
11.93
16.21
18.47
18.70
19.40

[0032] (12) 以上(8)之結晶型，其具有當使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射量測時實質上與圖 4 中所示之 X 射線粉末繞射圖案相同的 X 射線粉末繞射圖案。

[0033] (13) 以上(8)至(12)中任一者之結晶型，其中該結晶型在約 50℃ 至約 140℃ 下展現具有至少一個峰位置之第一過渡區域，如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10℃ /分鐘之加熱速率下所量測。

[0034] (14) 以上(8)至(13)中任一者之結晶型，其中該結晶型在約 217℃ 至約 225℃ 下展現具有峰位置之第二過渡區域，如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10℃ /分鐘之加熱速率下所量測。

[0035] (15) 以上(14)之結晶型，其展現約 7 至約 8 之在約 50℃ 至約 140℃ 下之第一過渡區域相對於在約 217℃ 至約 225℃ 下之第二過渡區域的積分比率，其中該等積分係分別在約 35℃ 至約 180℃ 及約 203℃ 至約 233℃ 之溫度範圍內測定。

[0036] (16) 以上(15)之結晶型，其中該結晶型展現約 7.1 至約 7.8 之積分比率。

[0037] (17) 以上(8)至(16)中任一者之結晶型，其特徵在於其為單斜晶體。

[0038] (18) 以上(17)之結晶型，其中單位晶胞參數為 $a = 10.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ， $b = 10.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$ 。

[0039] (19) 以上(17)之結晶型，其中單位晶胞參數為 $a = 10.52 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ， $b = 10.92 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.44 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 。

[0040] (20) 以上(17)至(19)中任一者之結晶型，其中空間群為 $P2_1$ 。

[0041] (21) 一種醫藥組成物，其包含以上(1)至(6)中任一者之丁基原啡因之乙酸鹽或以上(7)至(20)中任一者之結晶型，及醫藥學上可接受之載劑。

[0042] (22) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(1)至(6)中任一者之丁基原啡因之乙酸鹽、以上(7)至(20)中任一者之結晶型或以上(21)之醫藥組成物。

[0043] (23) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(1)至(6)中任一者之丁基原啡因之乙酸鹽、以上(7)至(20)中任一者之結晶型或以上(21)之醫藥組成物。

[0044] (24) 一種用於製備丁基原啡因之乙酸鹽的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因游離鹼與包含乙酸之溶液在溶解容器中接觸以形成摻合物，其中該摻合物在約 40℃ 至約 80℃ 之溫度下；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加試劑至步驟(a)或(b)中所產生之摻合物中以沈澱丁基原啡因之乙酸鹽；及

(d) 分離步驟(c)中所沈澱之丁基原啡因之乙酸鹽。

[0045] (25) 以上(24)之方法，其中在步驟(a)中，丁基原啡因游離鹼與相對於該游離鹼的起始質量約 2 質量當量至約 6 質量當量之包含乙酸之溶液接觸。

[0046] (26) 以上(24)之方法，其中丁基原啡因游離鹼與相對於該游離鹼的起始質量約 3 質量當量至約 5 質量當量之包含乙酸之溶液接觸。

[0047] (27) 以上(24)至(26)中任一者之方法，其中該包含乙酸之溶液為水溶液。

[0048] (28) 以上(27)之方法，其中該水溶液具有相對於該水溶液之重量約 40 wt%至約 70 wt%之乙酸。

[0049] (29) 以上(27)之方法，其中該水溶液具有相對於該水溶液之重量約 45 wt%至約 60 wt%之乙酸。

[0050] (30) 以上(24)至(29)中任一者之方法，其中在步驟(a)中，該摻合物在約 40°C 至約 80°C 之溫度下持續一段時間，使得大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。

[0051] (31) 以上(30)之方法，其中在步驟(a)中，該摻合物在約 45°C 至約 75°C 之溫度下持續一段時間，使得大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。

[0052] (32) 以上(30)之方法，其中在步驟(a)中，該摻合物在約 50°C 至約 70°C 之溫度下持續一段時間，使得大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。

[0053] (33) 以上(24)至(32)中任一者之方法，其中在步驟(a)中，攪動該摻合物以加速丁基原啡因游離鹼的溶解。

[0054] (34) 以上(24)之方法，其中步驟(a)之摻合物在步驟(b)中在過濾裝置中過濾。

[0055] (35) 以上(34)之方法，其中在步驟(b)中，添

加至該過濾裝置中的步驟(a)之摻合物在約 40℃至約 80℃之溫度下。

[0056] (36) 以上(34)之方法，其中在步驟(b)中，添加至該過濾裝置中的步驟(a)之摻合物在約 45℃至約 75℃之溫度下。

[0057] (37) 以上(34)至(36)中任一者之方法，其中使用額外體積之包含乙酸之溶液來沖洗該溶解容器、該過濾裝置或該溶解容器及該過濾裝置。

[0058] (38) 以上(37)之方法，其中該額外體積之該包含乙酸之溶液相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量為約 0.1 質量當量至約 2.0 質量當量。

[0059] (39) 以上(37)之方法，其中該額外體積之該包含乙酸之溶液相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量為約 0.3 質量當量至約 0.5 質量當量。

[0060] (40) 以上(37)至(39)中任一者之方法，其中該額外體積之溶液為乙酸水溶液。

[0061] (41) 以上(40)之方法，其中該額外體積之該包含乙酸之溶液為包含相對於該溶液之重量以約 40 wt%至約 70 wt%存在之乙酸的水溶液。

[0062] (42) 以上(24)至(41)中任一者之方法，其中在步驟(c)中，該試劑選自反溶劑、種晶及其組合。

[0063] (43) 以上(42)之方法，其中該試劑包含反溶劑。

[0064] (44) 以上(43)之方法，其中該反溶劑包含水。

[0065] (45) 以上(43)或(44)之方法，其中相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.2 質量當量至約 8.0 質量當量之反溶劑添加至步驟(a)或(b)之摻合物中。

[0066] (46) 以上(43)至(45)中任一者之方法，其中該反溶劑在步驟(a)或步驟(b)之摻合物的溫度之約 10°C 內添加。

[0067] (47) 以上(46)之方法，其中該反溶劑在步驟(a)或步驟(b)之摻合物的溫度之約 5°C 內之溫度下添加。

[0068] (48) 以上(42)之方法，其中該試劑包含種晶。

[0069] (49) 以上(48)之方法，其中該種晶包含丁基原啡因之乙酸鹽。

[0070] (50) 以上(49)之方法，其中相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量約 0.1 wt%至約 5.0 wt%之種晶添加至步驟(a)或(b)之摻合物中。

[0071] (51) 以上(48)至(50)中任一者之方法，其中當添加種晶時步驟(a)或(b)之摻合物在約 40°C至約 80°C之溫度下。

[0072] (52) 以上(51)之方法，其中當添加種晶時步驟(a)或(b)之摻合物在約 55°C至約 65°C之溫度下。

[0073] (53) 以上(42)之方法，其中添加第一量之反溶劑，接著添加種晶。

[0074] (54) 以上(53)之方法，其中添加種晶之後添加第二量之反溶劑。

[0075] (55) 以上(53)或(54)之方法，其中該第一量之

反溶劑相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量為約 0.2 質量當量至約 2.0 質量當量。

[0076] (56) 以上(53)至(55)中任一者之方法，其中相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量添加約 0.1 wt%至約 5.0 wt%之種晶。

[0077] (57) 以上(54)至(56)中任一者之方法，其中該第二量之反溶劑相對於步驟(a)中丁基原啡因游離鹼的起始質量為約 1.0 質量當量至約 6.5 質量當量。

[0078] (58) 以上(24)至(57)中任一者之方法，其進一步包含在添加該試劑之後且在步驟(d)中分離丁基原啡因之乙酸鹽之前冷卻該摻合物至約 30°C或更低之溫度。

[0079] (59) 以上(24)至(57)中任一者之方法，其進一步包含在步驟(c)之沈澱之後且在步驟(d)中分離丁基原啡因之乙酸鹽之前添加共溶劑至該摻合物中。

[0080] (60) 以上(59)之方法，其中該共溶劑選自甲醇、乙醇、異丙醇及其組合。

[0081] (61) 以上(59)之方法，其中該共溶劑為異丙醇。

[0082] (62) 以上(59)至(61)中任一者之方法，其進一步包含在添加該共溶劑之後且在步驟(d)中分離丁基原啡因之乙酸鹽之前冷卻該摻合物至約 30°C或更低之溫度。

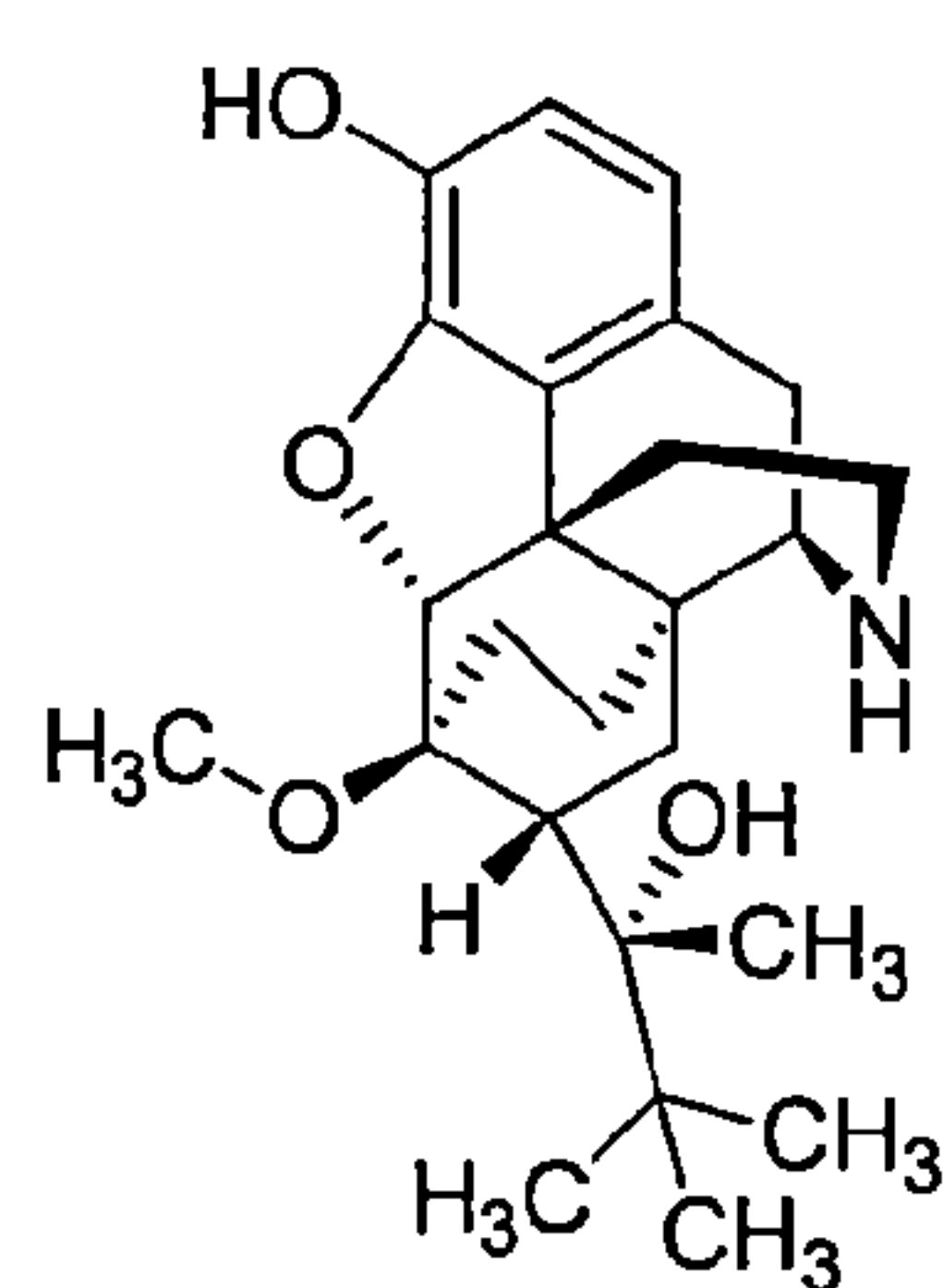
[0083] (63) 以上(24)至(62)中任一者之方法，其中步驟(d)中之分離藉由過濾實現。

[0084] (64) 以上(24)至(63)中任一者之方法，其進一

步包含用包含水及醇之成漿溶液使獲自步驟(d)之分離的丁基原啡因之乙酸鹽成漿，及自其過濾該乙酸鹽。

[0085] (65) 一種丁基原啡因乙酸鹽產品，其獲自以上(24)至(64)中任一者之方法。

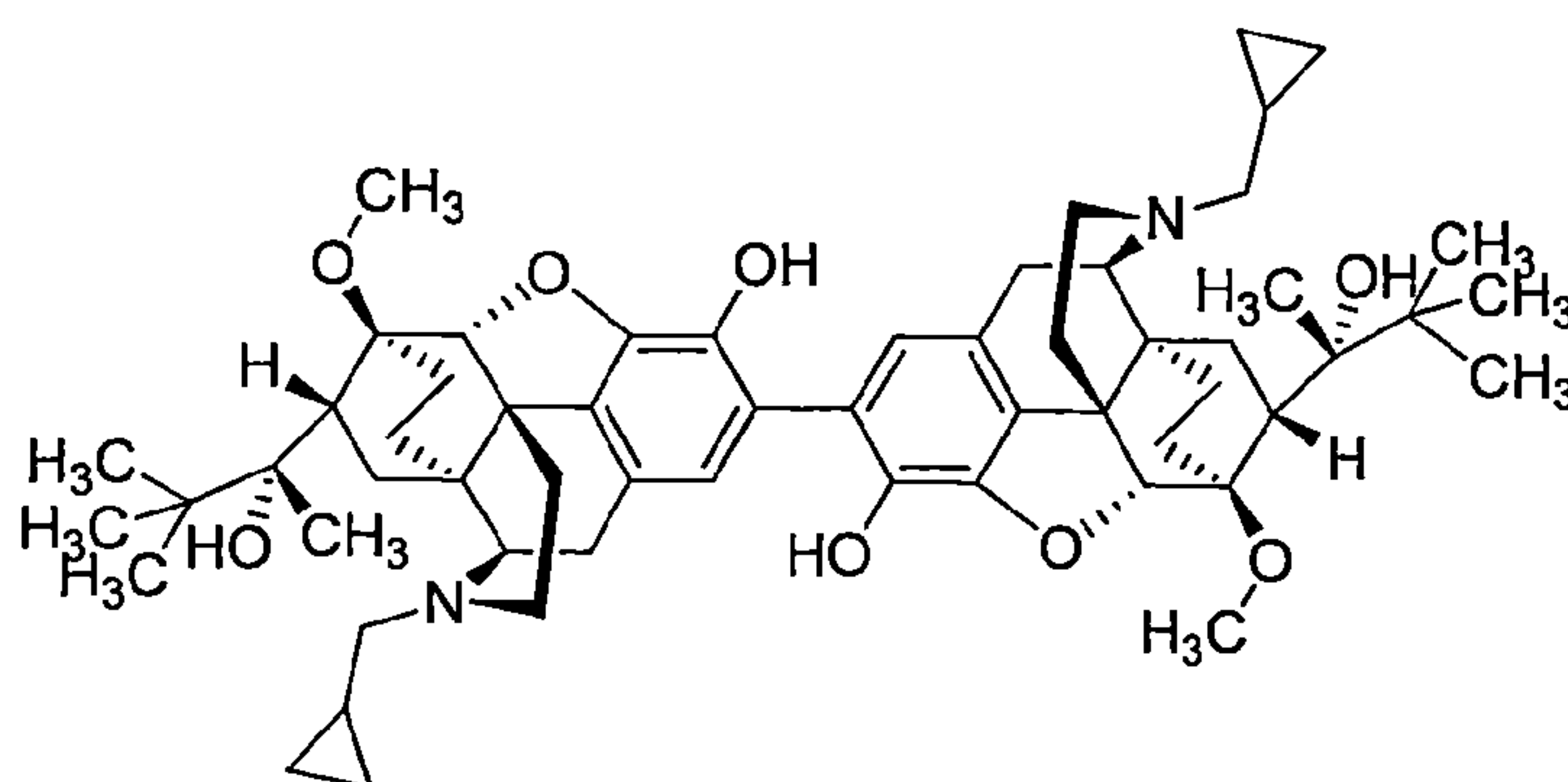
[0086] (66) 以上(65)之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(10)化合物：



(10)

或其鹽。

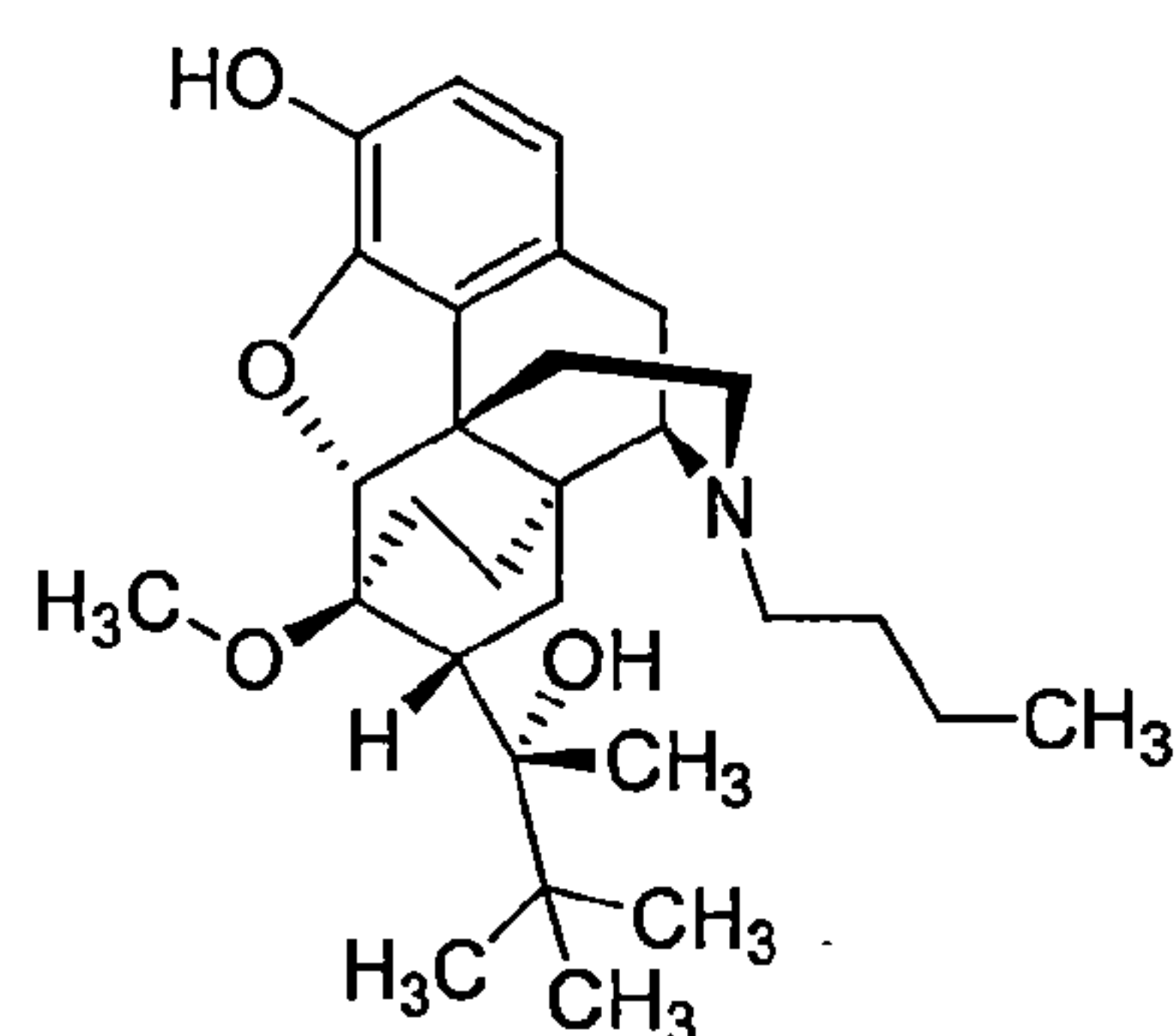
[0087] (67) 以上(65)或(66)之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(11)化合物：



(11)

或其鹽。

[0088] (68) 以上(65)至(67)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(12)化合物：

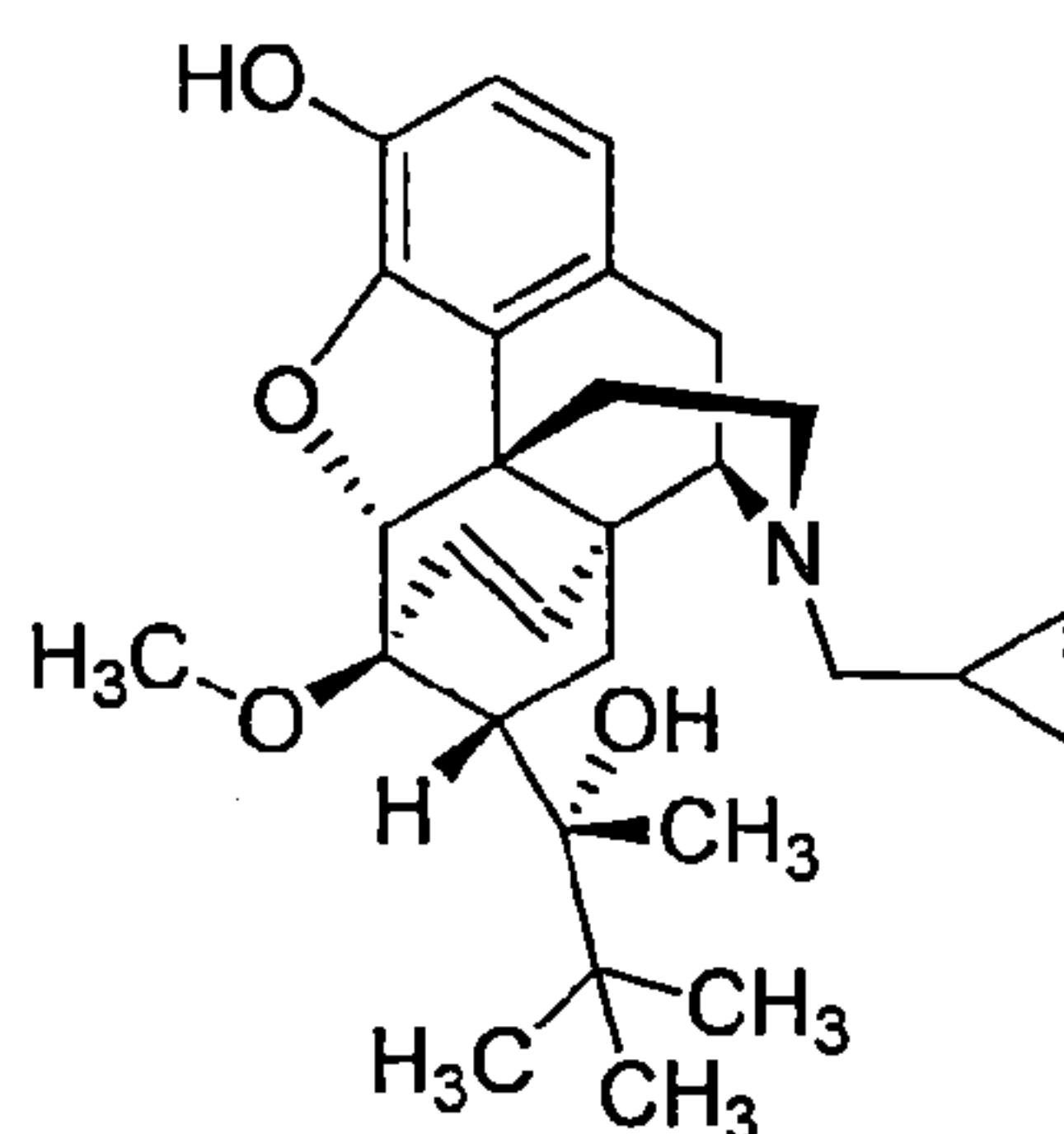


(12)

或其鹽。

[0089] (69) 以上(68)之產品，其中該產品包含約 0.08 wt%或更少之由式(12)化合物表示的雜質或其鹽。

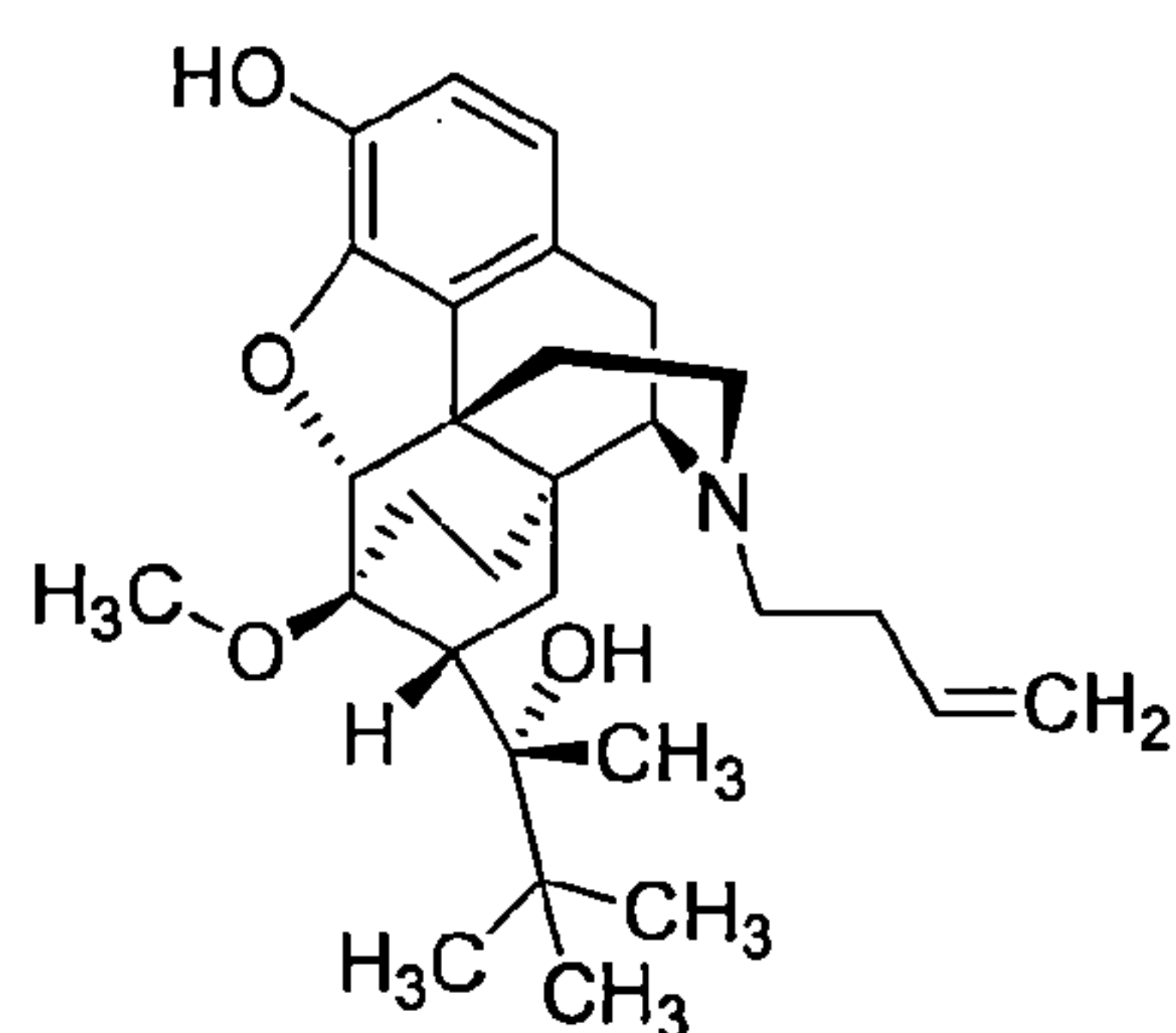
[0090] (70) 以上(65)至(69)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(14)化合物：



(14)

或其鹽。

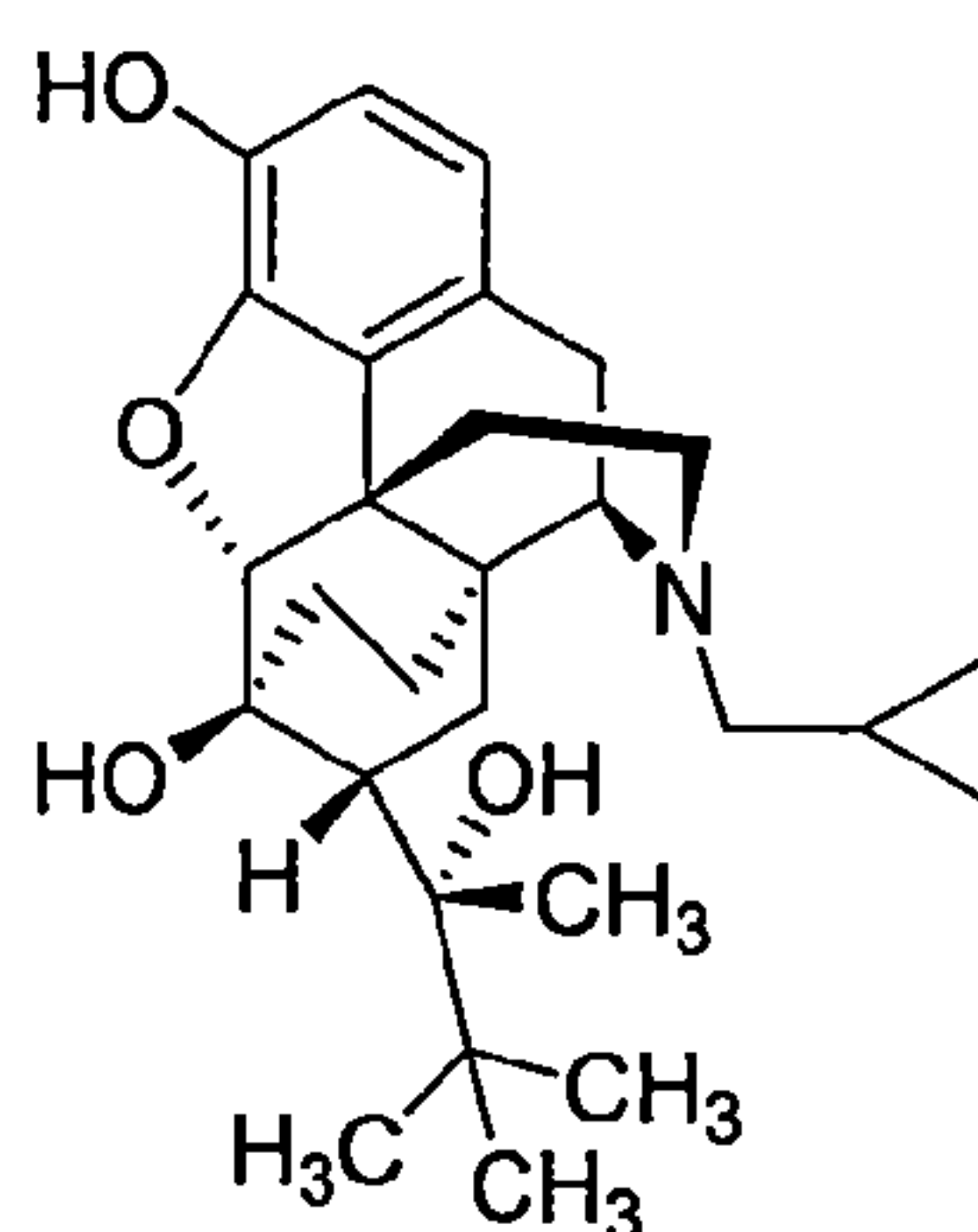
[0091] (71) 以上(65)至(70)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(13)化合物：



(13)

或其鹽。

[0092] (72) 以上(65)至(71)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(15)化合物：



(15)

或其鹽。

[0093] (73) 一種醫藥組成物，其包含以上(65)至(72)中任一者之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0094] (74) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、

成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(65)至(72)中任一者之產品或以上(73)之醫藥組成物。

[0095] (75) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(65)至(72)中任一者之產品或以上(73)之醫藥組成物。

[0096] (76) 一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽與溶液及鹼性材料接觸以形成摻合物；

(b) 在約 20°C 至約 90°C 之溫度下攪動步驟(a)之摻合物以提供丁基原啡因游離鹼；

(c) 分離步驟(b)之丁基原啡因游離鹼；及

(d) 視情況重複步驟(a)至(c)一或多次。

[0097] (77) 以上(76)之方法，其中在步驟(a)中，丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中該乙酸鹽的起始質量至少約 1 質量當量之該溶液接觸。

[0098] (78) 以上(76)或(77)之方法，其中步驟(a)之該溶液包含水及醇。

[0099] (79) 以上(78)之方法，其中該溶液包含水中約 30 wt%至約 70 wt%之醇。

[0100] (80) 以上(78)之方法，其中該溶液包含水中約 40 wt%至約 60 wt%之醇。

[0101] (81) 以上(78)至(80)中任一者之方法，其中該

醇選自甲醇、乙醇、異丙醇及其組合。

[0102] (82) 以上(81)之方法，其中該醇為異丙醇。

[0103] (83) 以上(76)之方法，其中該鹼性材料選自氫氧化物、碳酸鹽、醇鹽、氫化物、磷酸鹽、硼酸鹽、氧化物、氰化物、矽酸鹽、胺及其組合。

[0104] (84) 以上(76)之方法，其中丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數約 0.5 莫耳當量至約 20 莫耳當量之鹼性材料接觸。

[0105] (85) 以上(84)之方法，其中丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數約 1 莫耳當量至約 10 莫耳當量之鹼性材料接觸。

[0106] (86) 以上(76)至(85)中任一者之方法，其中步驟(a)之該摻合物在步驟(b)中攪動持續約 1 小時至約 36 小時。

[0107] (87) 以上(86)之方法，其中攪動步驟(b)耗時約 2 小時至約 8 小時。

[0108] (88) 以上(86)或(87)之方法，其中在步驟(b)中，該摻合物在約 25°C 至約 90°C 之溫度下攪動。

[0109] (89) 以上(88)之方法，其中在步驟(b)中，該摻合物在約 30°C 至約 45°C 之溫度下攪動。

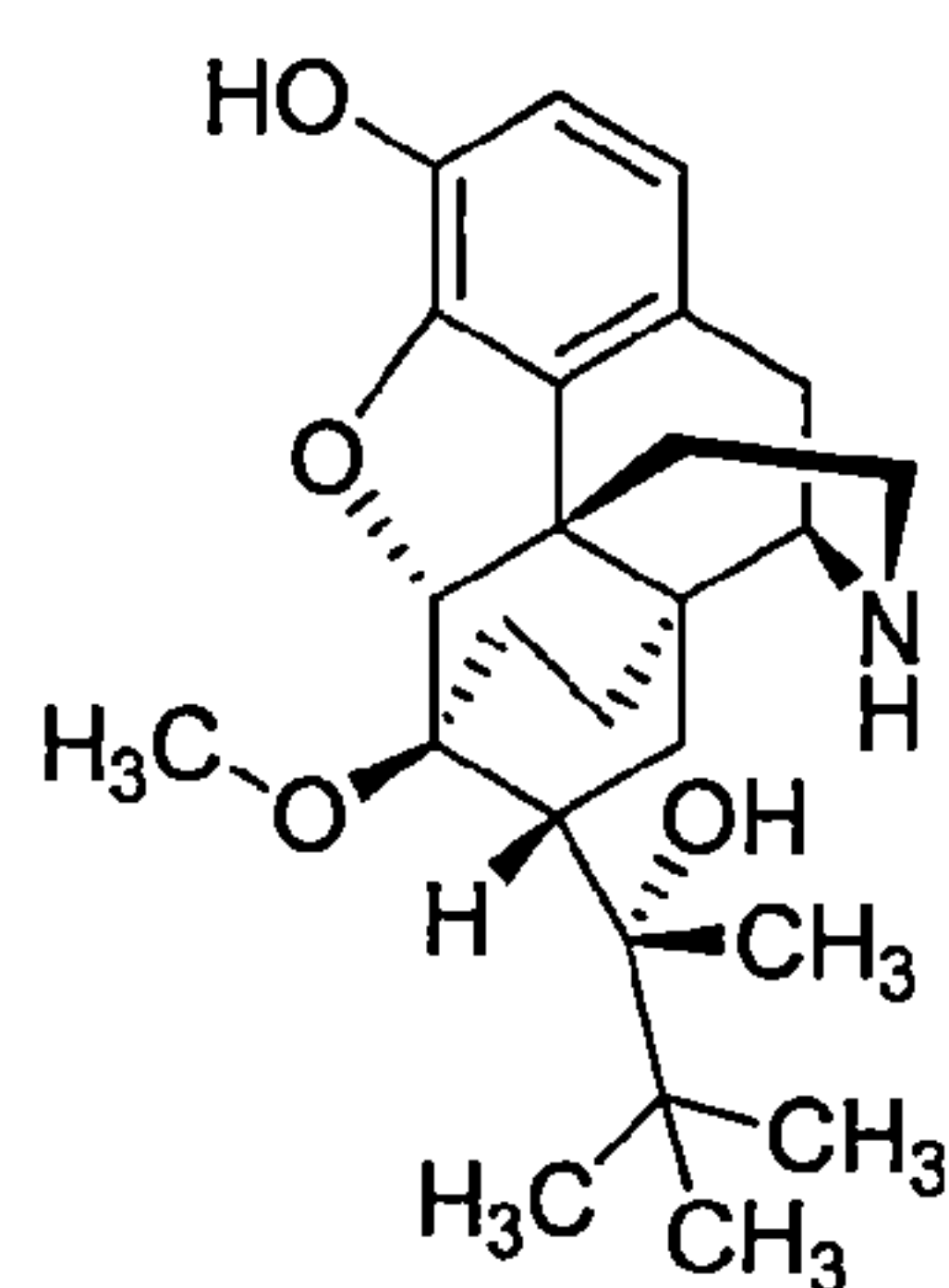
[0110] (90) 以上(76)至(89)中任一者之方法，其中步驟(c)中之分離藉由過濾實現。

[0111] (91) 以上(76)至(90)中任一者之方法，其進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使步驟(c)的丁基原啡因游

離鹼成漿之步驟，及自其過濾該游離鹼。

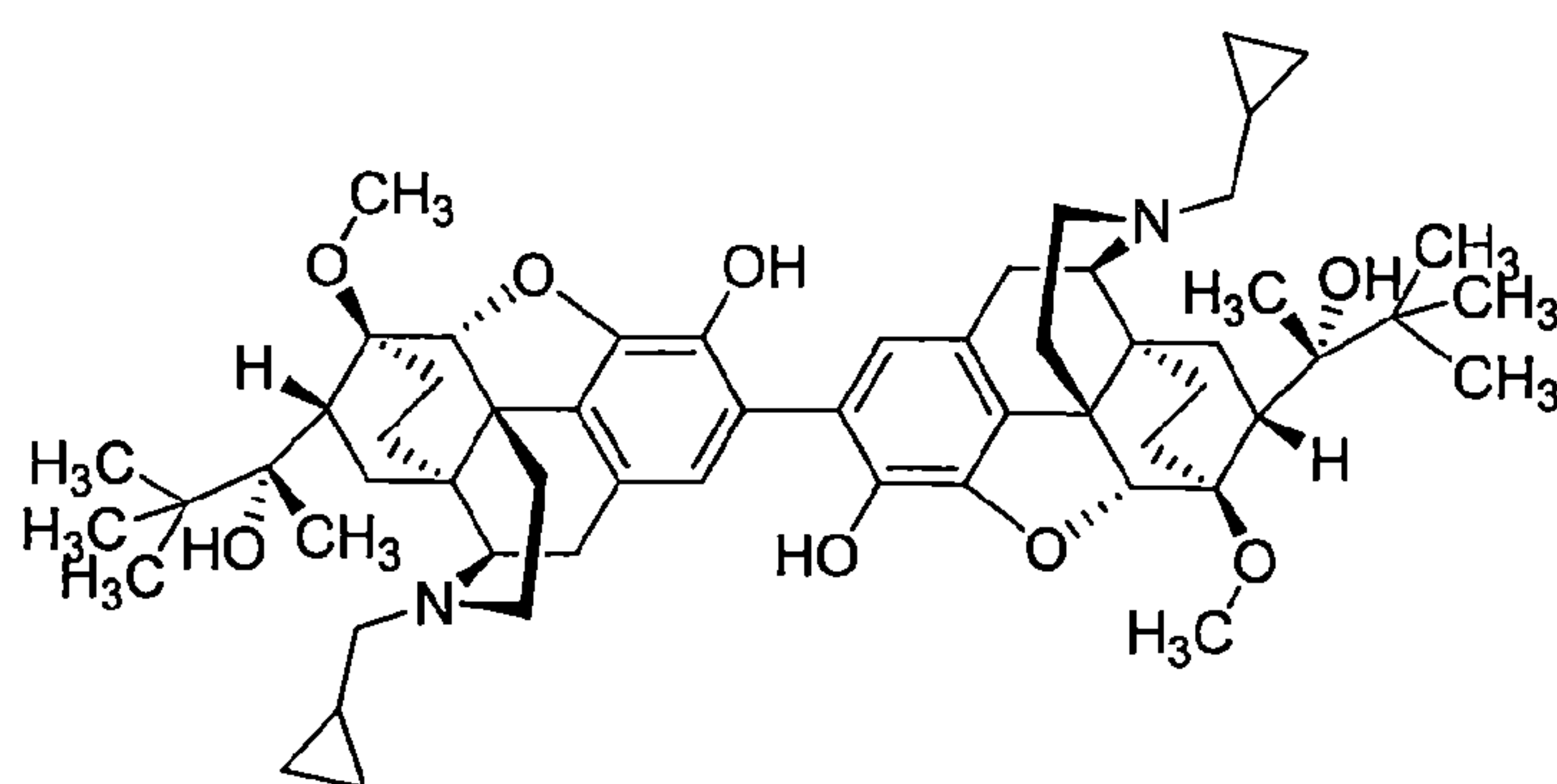
[0112] (92) 一種丁基原啡因游離鹼產品，其獲自以上(76)至(91)中任一者之方法。

[0113] (93) 以上(92)之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(10)化合物：



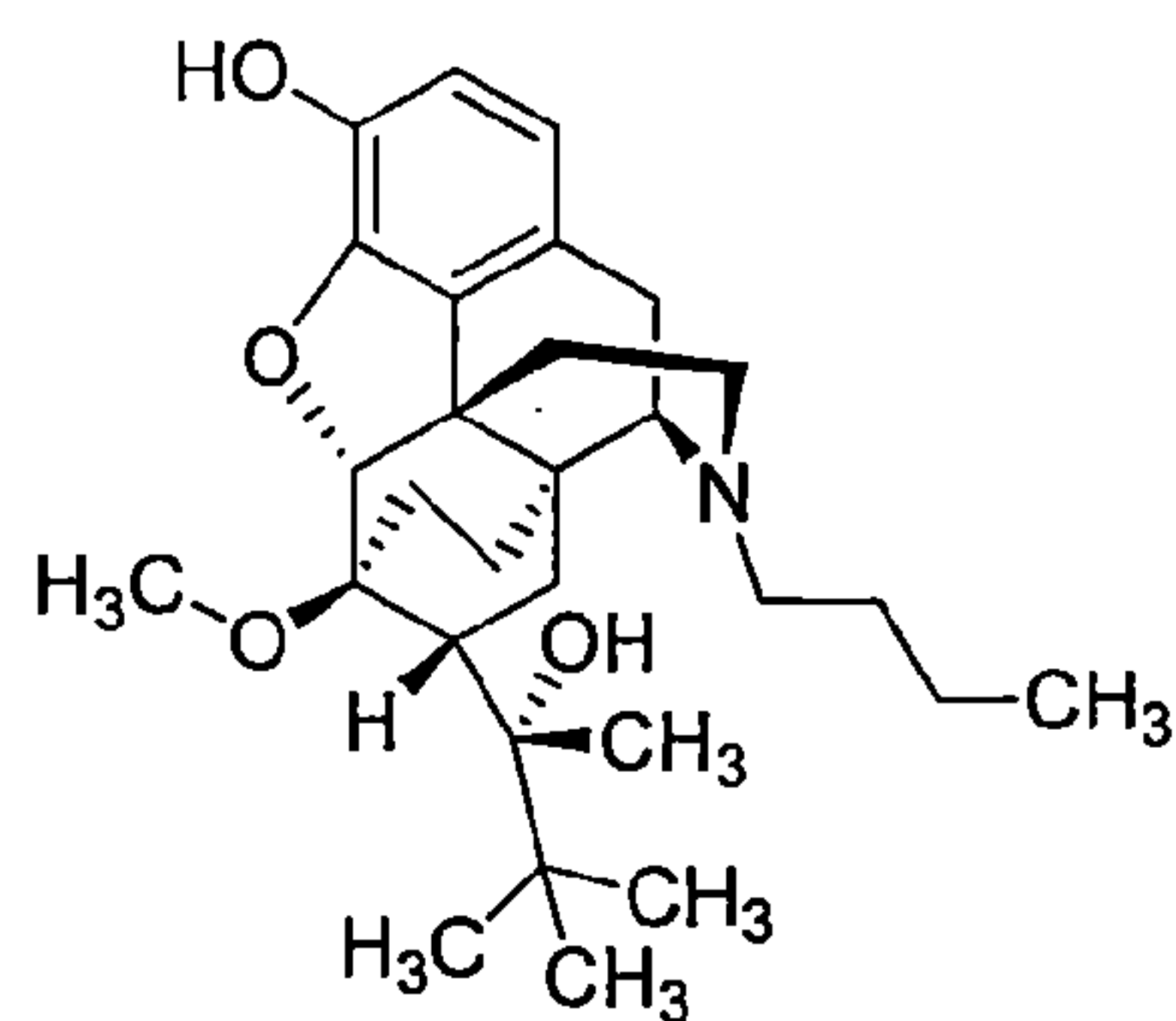
(10)。

[0114] (94) 以上(92)或(93)之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(11)化合物：



(11)。

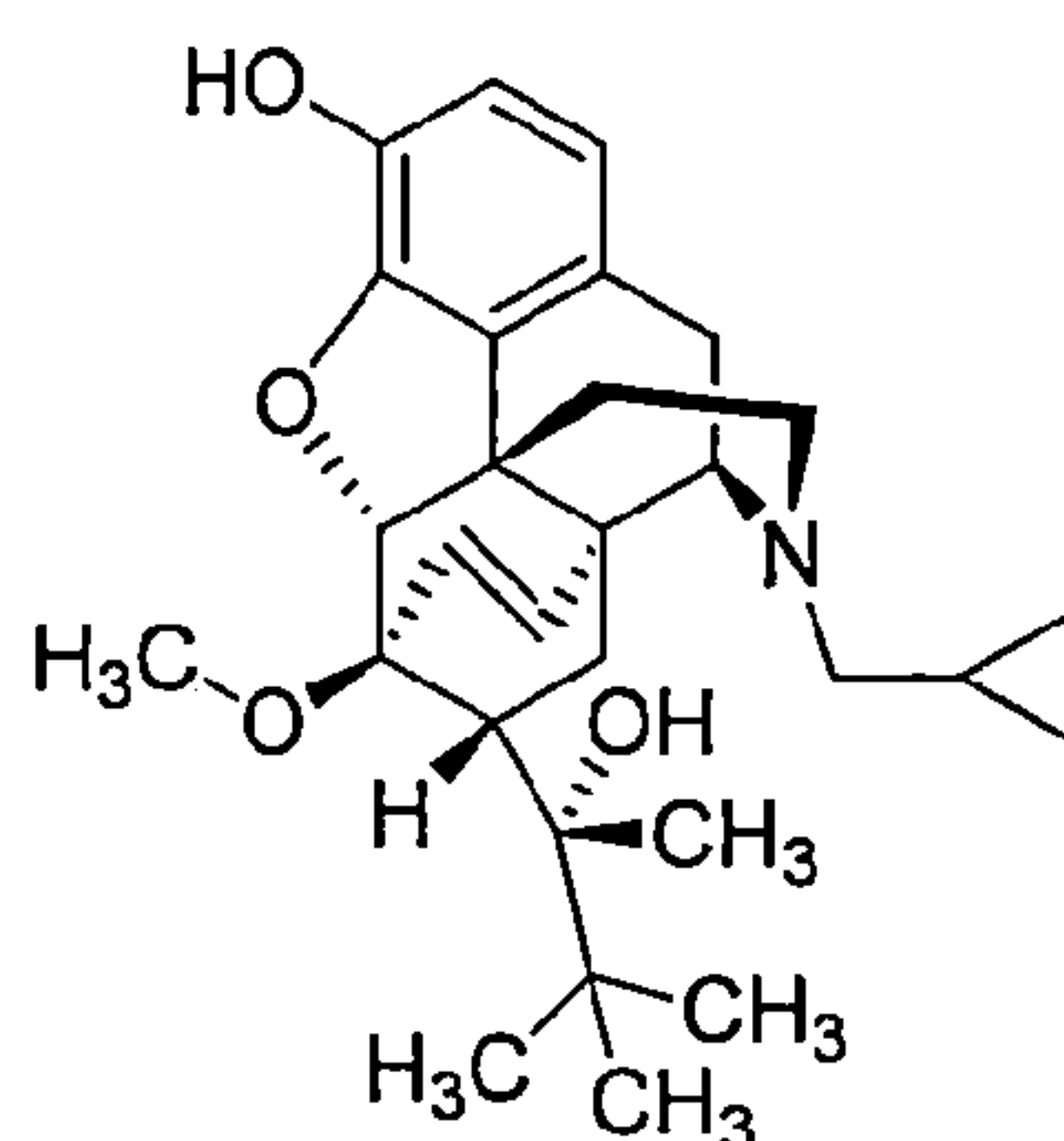
[0115] (95) 以上(92)至(94)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(12)化合物：



(12)。

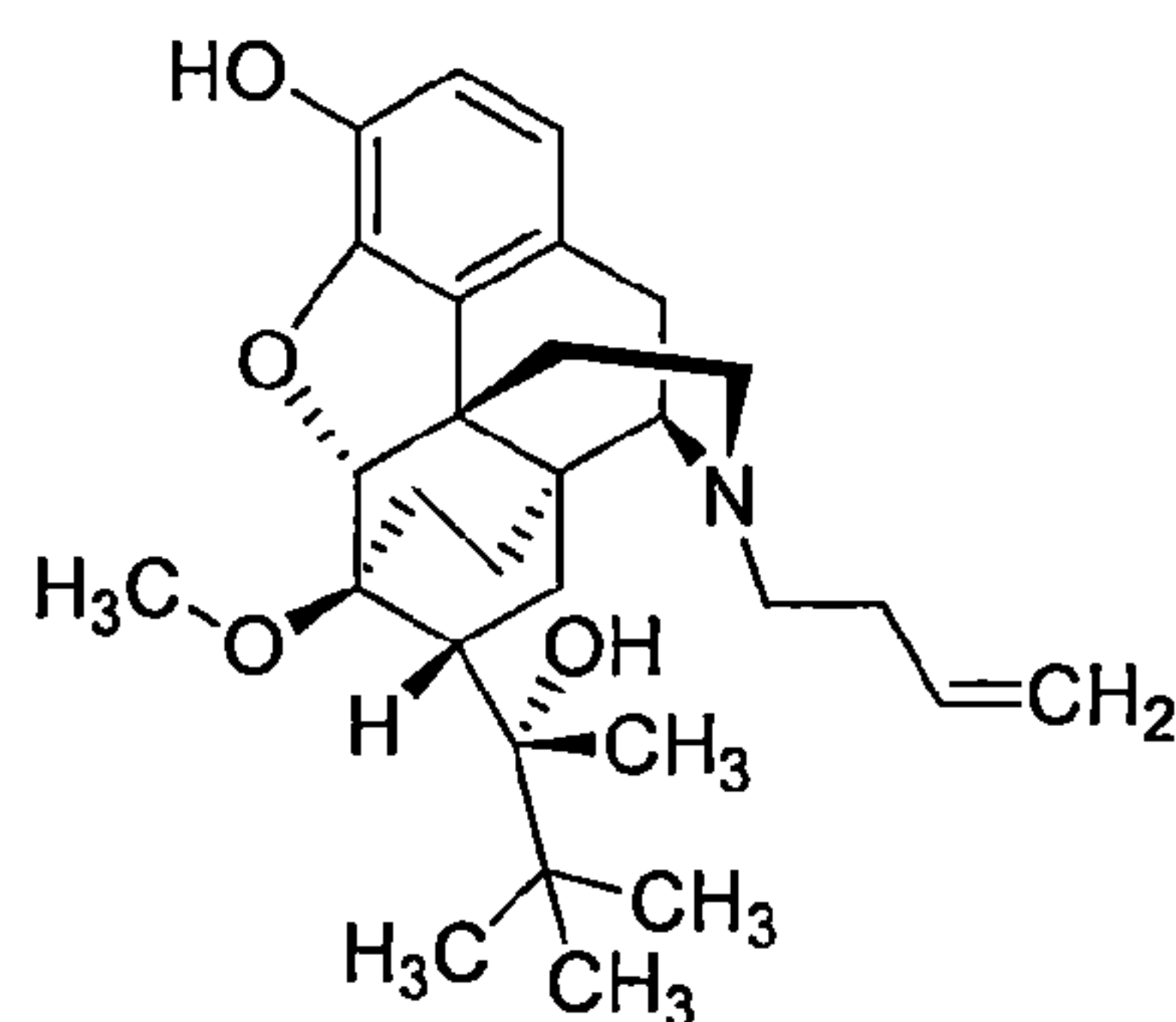
[0116] (96) 以上(95)之產品，其中該產品包含約 0.08 wt%或更少之由式(12)化合物表示的雜質。

[0117] (97) 以上(92)至(96)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(14)化合物：



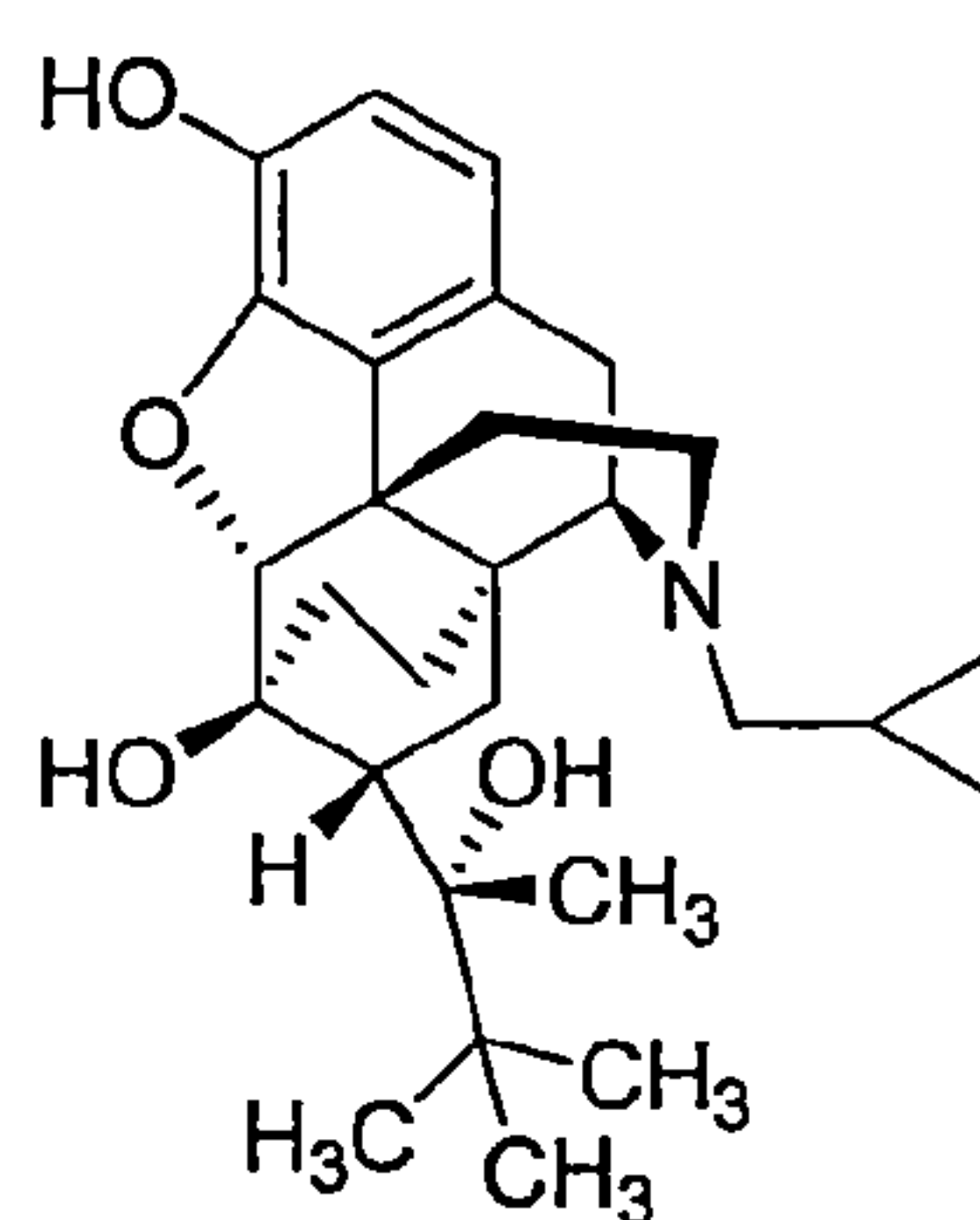
(14)。

[0118] (98) 以上(92)至(97)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(13)化合物：



(13)。

[0119] (99) 以上(92)至(98)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(15)化合物：



(15)。

[0120] (100) 一種醫藥組成物，其包含以上(92)至(99)中任一者之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0121] (101) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(92)至(99)中任一者之產品或以上(100)之醫藥組成物。

[0122] (102) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(92)至(99)中任一者之

產品或以上(100)之醫藥組成物。

[0123] (103) 一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含在足以移除乙酸之壓力、溫度下及一段時間內處理丁基原啡因之乙酸鹽。

[0124] (104) 以上(103)之方法，其中該壓力為約 100 托至約 200 托之次大氣壓。

[0125] (105) 以上(104)之方法，其中該溫度為至少約 30°C 且該時間為至少約 1 小時。

[0126] (106) 以上(105)之方法，其中該溫度為至少約 50°C。

[0127] (107) 以上(105)之方法，其中該溫度為至少約 65°C。

[0128] (108) 以上(103)至(107)中任一者之方法，其中該處理持續至少約 5 小時。

[0129] (109) 以上(108)之方法，其中該處理持續至少約 10 小時。

[0130] (110) 以上(103)至(109)中任一者之方法，其進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使丁基原啡因游離鹼成漿，及自其過濾該游離鹼。

[0131] (111) 以上(103)之方法，其中該壓力為約 620 托至約 780 托之大氣壓。

[0132] (112) 以上(111)之方法，其中該溫度為約 65°C 至約 100°C。

[0133] (113) 以上(111)或(112)之方法，其中該處理

持續至少約 7 小時。

[0134] (114) 以上(111)至(113)中任一者之方法，其中該處理持續足夠久以形成基本上純丁基原啡因游離鹼。

[0135] (115) 以上(103)至(114)中任一者之方法，其中最終丁基原啡因游離鹼產品中之乙酸以小於約 0.5 wt% 存在。

[0136] (116) 一種丁基原啡因游離鹼產品，其獲自以上(103)至(115)中任一者之方法。

[0137] (117) 一種醫藥組成物，其包含以上(116)之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0138] (118) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(116)之產品或以上(117)之醫藥組成物。

[0139] (119) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(116)之產品或以上(117)之醫藥組成物。

[0140] (120) 一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽溶解於溶液中以形成摻合物；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加鹼性材料至步驟(a)或(b)中之摻合物中以形成第二摻合物；

(d) 添加反溶劑至步驟(c)中所產生之第二摻合物中以形成丁基原啡因游離鹼的沈澱物；及

(e) 分離步驟(d)之沈澱物。

[0141] (121) 以上(120)之方法，其中步驟(a)之該溶液包含有機溶劑。

[0142] (122) 以上(121)之方法，其中該有機溶劑包含醇。

[0143] (123) 以上(122)之方法，其中該有機溶劑包含選自由甲醇、乙醇及異丙醇組成之群之醇。

[0144] (124) 以上(120)至(123)中任一者之方法，其中步驟(d)之該反溶劑包含水溶液。

[0145] (125) 以上(120)至(124)中任一者之方法，其中丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始質量至少約 3 質量當量之該溶液接觸。

[0146] (126) 以上(120)至(125)中任一者之方法，其進一步包含在約 20°C 至約 90°C 之溫度下混合步驟(a)之該摻合物，使得實質上所有丁基原啡因之乙酸鹽均溶解。

[0147] (127) 以上(126)之方法，其中在步驟(a)中，該摻合物在至少約 40°C 之溫度下。

[0148] (128) 以上(126)之方法，其中在步驟(a)中，該摻合物在至少約 50°C 之溫度下。

[0149] (129) 以上(120)至(128)中任一者之方法，其中步驟(a)之該摻合物在步驟(b)中過濾。

[0150] (130) 以上(120)至(129)中任一者之方法，其

中在步驟(c)中，相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數約 1.0 莫耳當量至約 20 莫耳當量之鹼添加至步驟(a)或(b)中產生之摻合物中。

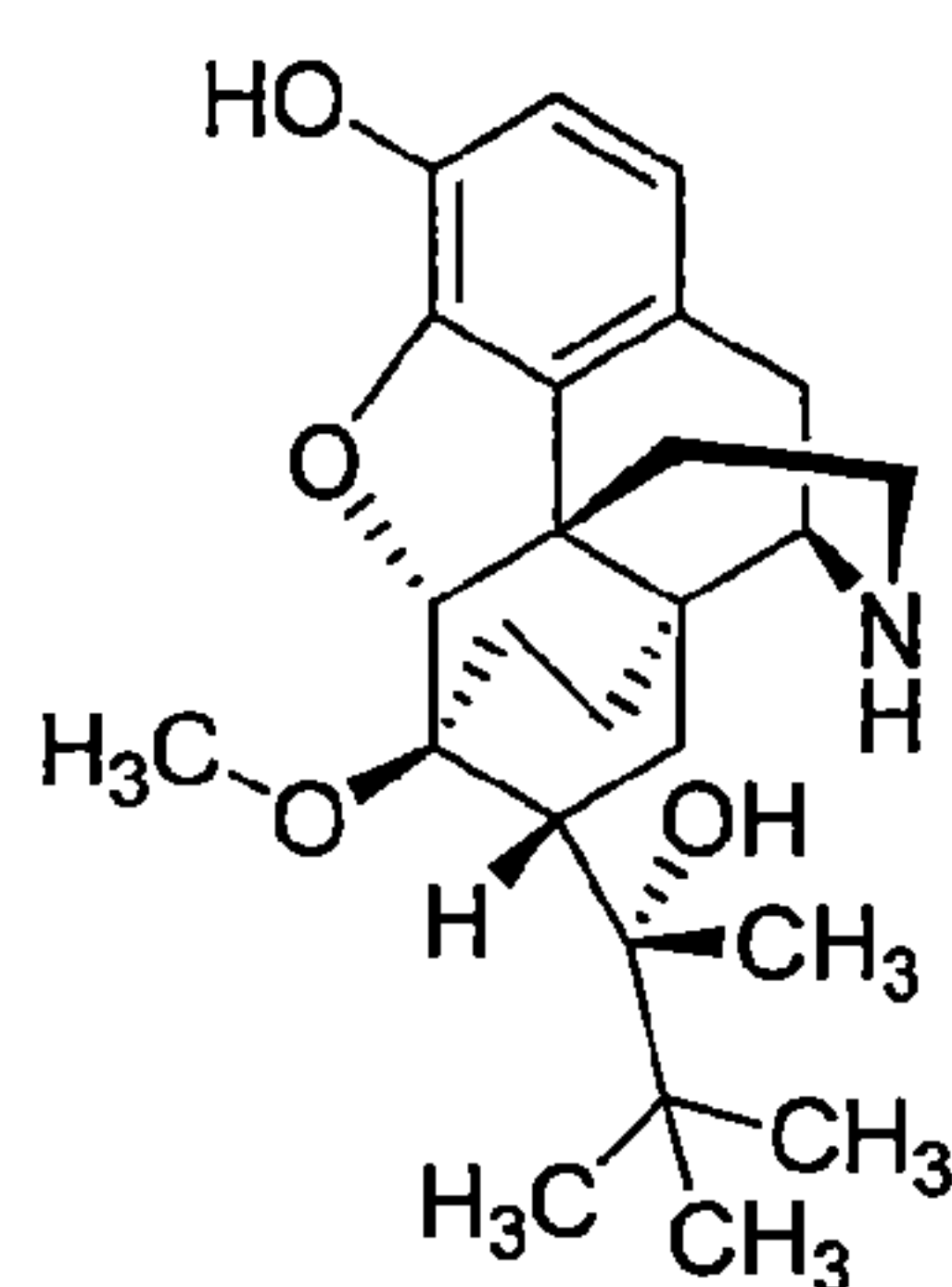
[0151] (131) 以上(120)至(130)中任一者之方法，其中在步驟(d)中，相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始質量至少約 3 質量當量之反溶劑添加至步驟(c)中產生之第二摻合物中。

[0152] (132) 以上(120)至(131)中任一者之方法，其中步驟(e)中之分離藉由過濾實現。

[0153] (133) 以上(120)至(132)中任一者之方法，其進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使獲自步驟(e)之分離的游離鹼成漿，及自其過濾該游離鹼。

[0154] (134) 一種丁基原啡因游離鹼產品，其獲自以上(120)至(133)中任一者之方法。

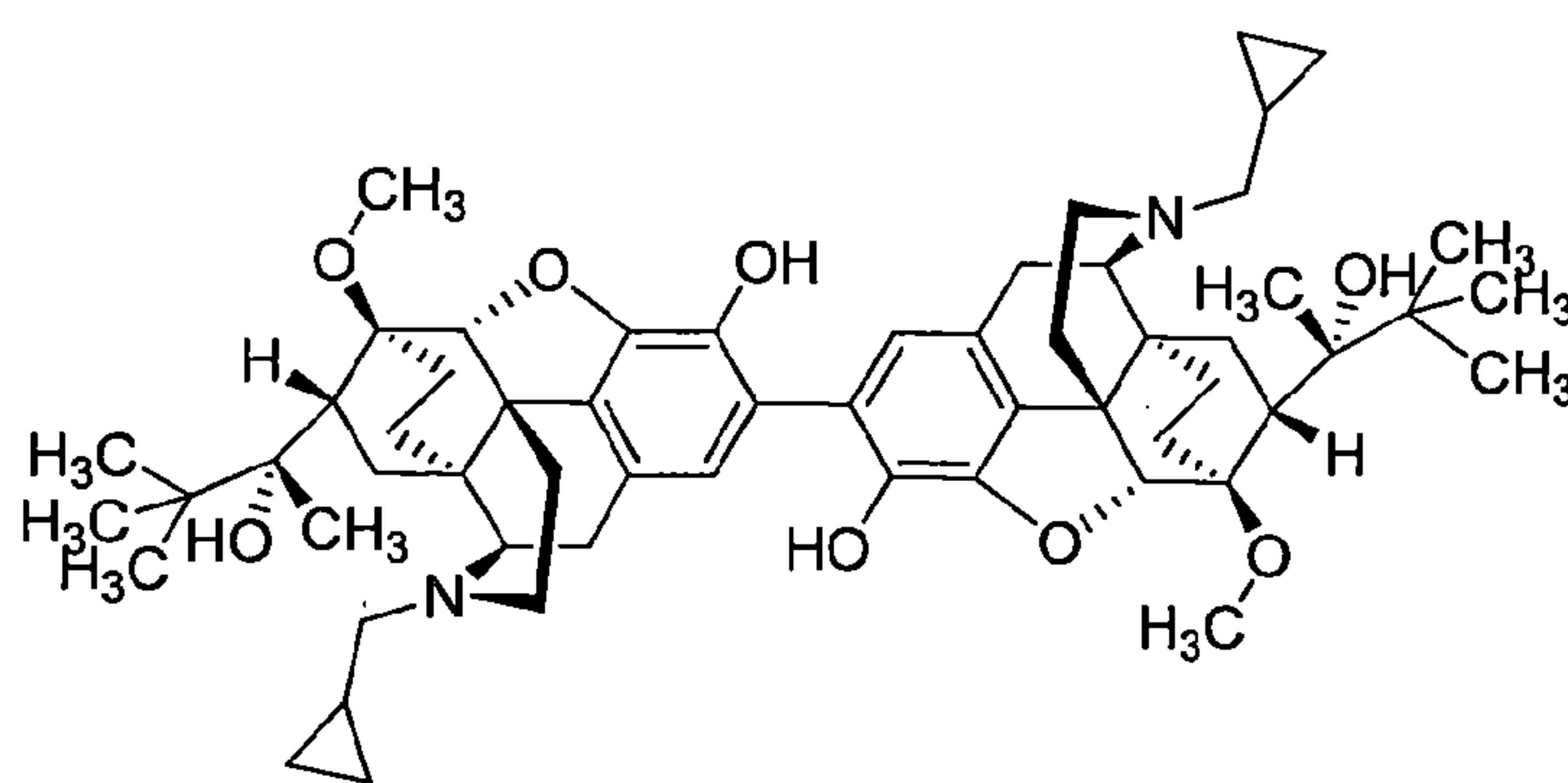
[0155] (135) 以上(134)之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(10)化合物：



(10)。

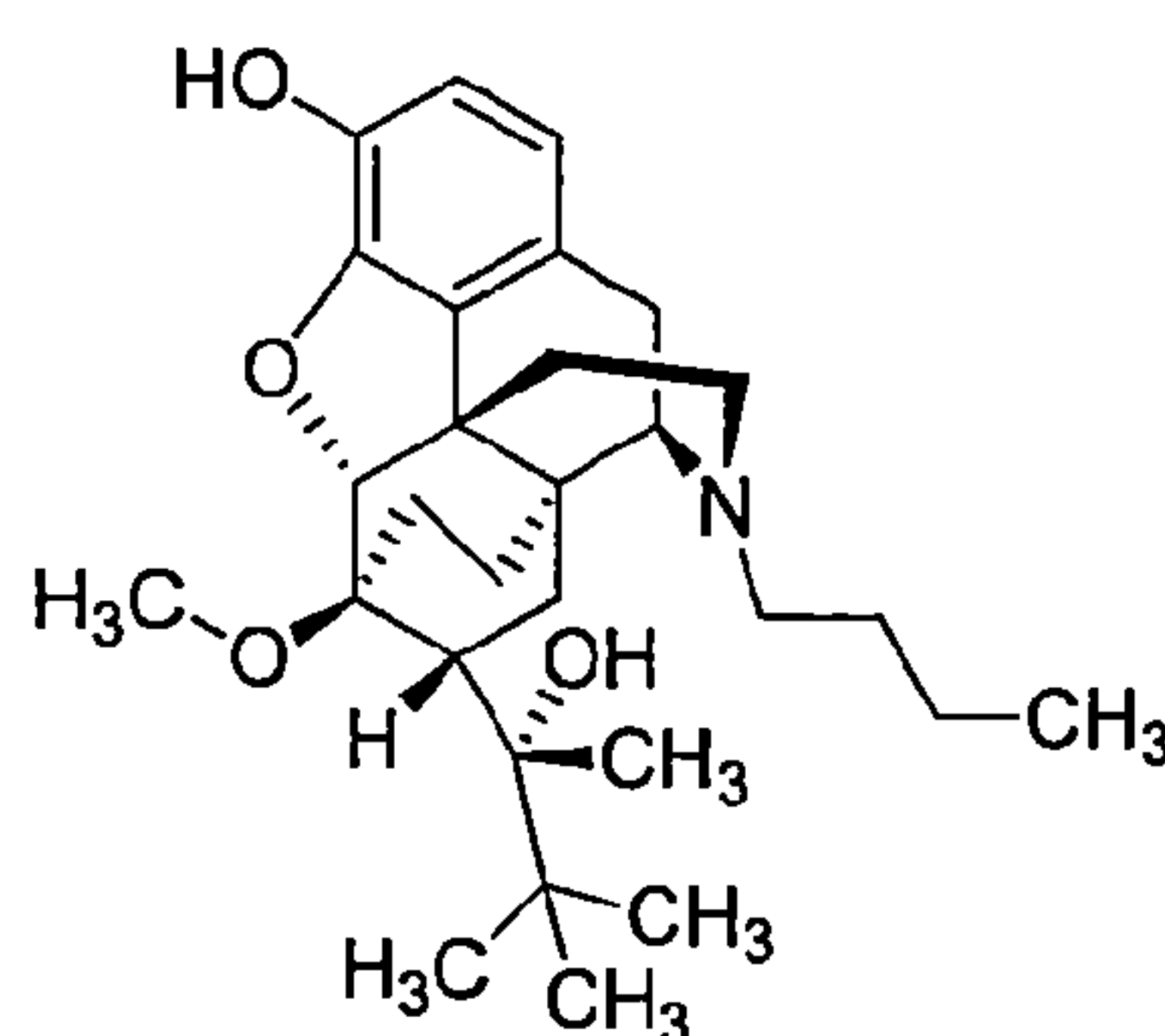
[0156] (136) 以上(134)或(135)之產品，其中該產品

包含約 0.10 wt%或更少之式(11)化合物：



(11)。

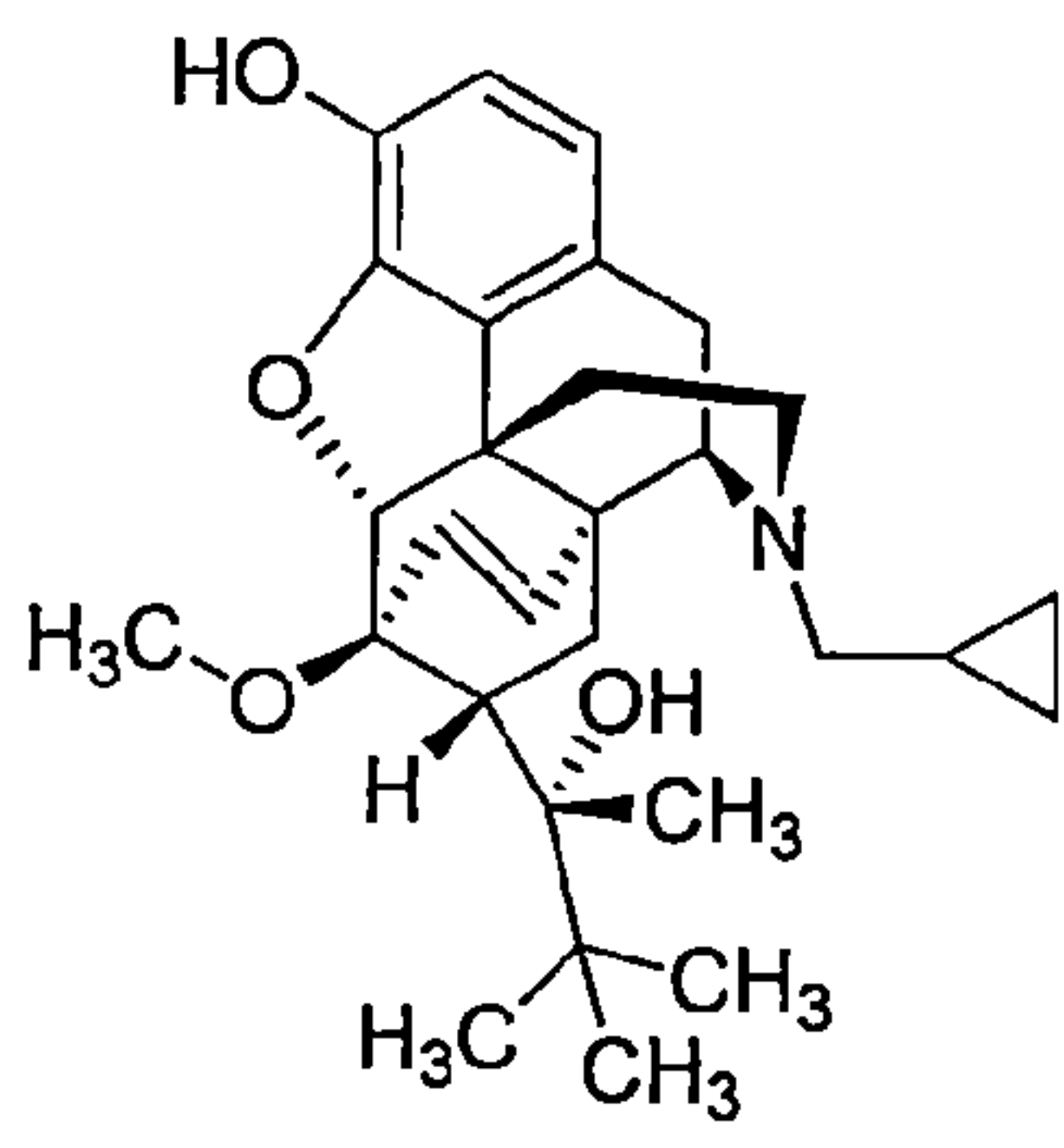
[0157] (137) 以上(134)至(136)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(12)化合物：



(12)。

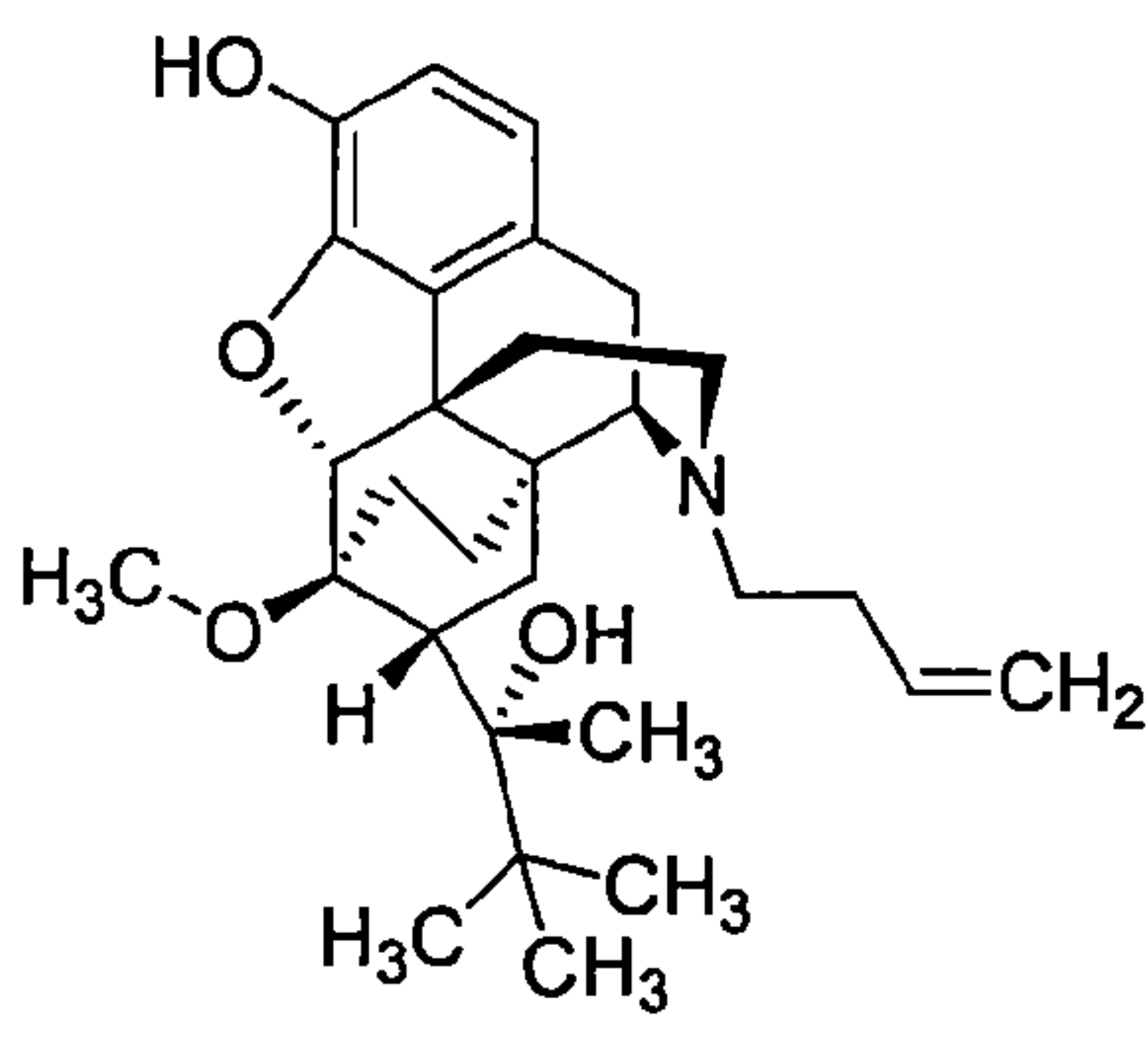
[0158] (138) 以上(137)之產品，其中該產品包含約 0.08 wt%或更少之式(12)化合物。

[0159] (139) 以上(134)至(138)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(14)化合物：



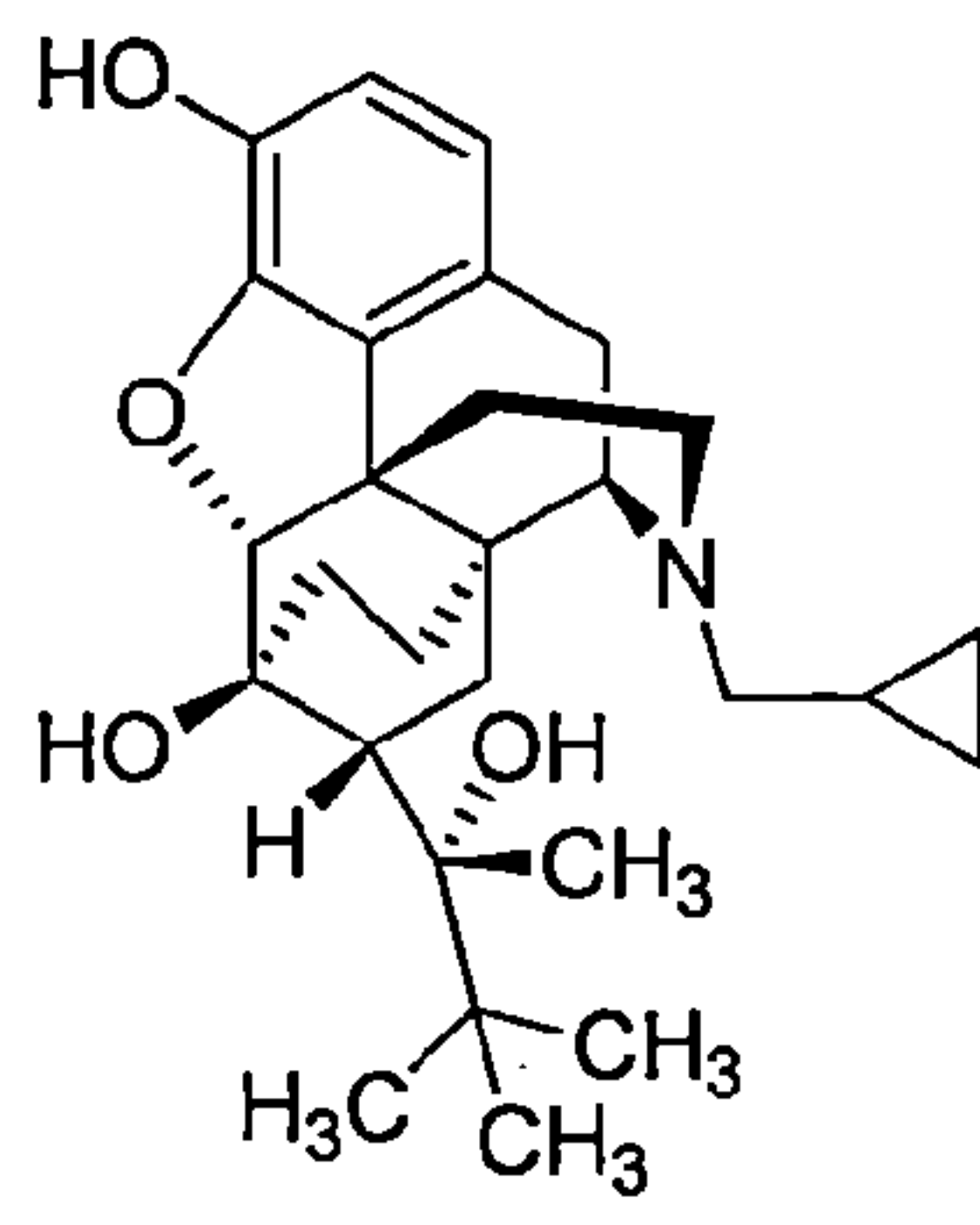
(14)。

[0160] (140) 以上(134)至(139)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(13)化合物：



(13)。

[0161] (141) 以上(134)至(140)中任一者之產品，其中該產品包含約 0.10 wt%或更少之式(15)化合物：



(15)。

[0162] (142) 一種醫藥組成物，其包含以上(134)至(141)中任一者之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0163] (143) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(134)至(141)中任一者之產品或以上(142)之醫藥組成物。

[0164] (144) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(134)至(131)中任一者之產品或以上(142)之醫藥組成物。

[0165] (145) 一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 加熱丁基原啡因之乙酸鹽及水溶液的摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(b) 過濾步驟(a)之摻合物。

[0166] (146) 以上(145)之方法，其中該水溶液基本上由水組成。

[0167] (147) 以上(145)之方法，其中該水溶液包含水及醇之混合物。

[0168] (148) 以上(147)之方法，其中該醇為異丙醇。

[0169] (149) 以上(145)至(148)中任一者之方法，其中該加熱為達約 70°C 至約 90°C 之溫度。

[0170] (150) 以上(145)或(146)之方法，該方法進一步包含用第二水溶液洗滌步驟(b)之固體過濾產物。

[0171] (151) 以上(145)至(150)中任一者之方法，該方法進一步包含乾燥步驟(b)之固體過濾產物的步驟。

[0172] (152) 一種丁基原啡因游離鹼產品，其獲自以上(145)至(151)中任一者之方法。

[0173] (153) 一種醫藥組成物，其包含以上(152)之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0174] (154) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(152)之產品或以上(153)之醫藥組成物。

[0175] (155) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(152)之產品或以上(153)之醫藥組成物。

[0176] (156) 一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽混入溶劑中以形成摻合物；

(b) 使該摻合物在回流溫度下回流且以氣相移除呈乙酸形式之乙酸鹽；

(c) 冷卻該摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(d) 分離丁基原啡因游離鹼。

[0177] (157) 以上(156)之方法，其中步驟(d)的分離包含過濾步驟(c)之沈澱之丁基原啡因游離鹼。

[0178] (158) 以上(156)或(157)之方法，其中該溶劑包含有機溶劑。

[0179] (159) 以上(158)之方法，其中該有機溶劑包含庚烷。

[0180] (160) 一種丁基原啡因游離鹼產品，其獲自以上(156)至(159)中任一者之方法。

[0181] (161) 一種醫藥組成物，其包含以上(160)之產品及醫藥學上可接受之載劑。

[0182] (162) 一種用於治療疼痛、便秘、藥物濫用、成癮病症、嘔吐、呼吸抑制或欣快之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(160)之產品或以上(161)之醫藥組成物。

[0183] (163) 一種用於治療疼痛之方法，該方法包含向有需要之動物投予有效量的以上(160)之產品或以上(161)之醫藥組成物。

4.1 定義

[0184] 如本文所用，以下術語意欲具有以下含義。

[0185] 如本文所用之「結晶型」係指無水結晶型、部分結晶型、結晶型混合物、水合物結晶型及溶劑合物結晶型。

[0186] 如本文所用之「多晶型物」、「多晶型」及相關術語係指兩種或兩種以上基本上由相同分子及/或離子組成之晶型且包括(但不限於)其他固態分子形式，諸如

水合物及溶劑合物。不同多晶型物可由於晶體晶格中之分子及/或離子的配置或構形而具有不同物理特性，諸如熔融溫度、溶解熱、溶解度、溶解特性及/或振動譜。物理特性之差異可影響醫藥參數，諸如儲存穩定性、可壓縮性及密度(在調配物及產品製造中重要)以及溶解速率(生物可用性方面之重要因素)。

[0187] 如本文所用之「溶劑合物」係指化合物、分子、原子、離子或其鹽之結晶型，其進一步含有併入至結晶結構中的溶劑分子。溶劑合物中之溶劑分子可以規則配置或以無序配置存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之量的溶劑分子。例如，具有非化學計量之量的溶劑分子之溶劑合物可由於溶劑合物之部分溶劑損失產生。

[0188] 如本文所用之「水合物」係指化合物、分子、原子、離子或其鹽之結晶型，其進一步含有呈三維配置之一或多個水分子。其可包括非化學計量水合物或化學計量水合物，諸如半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物，或其中水/化合物或其鹽之比率不必要為整數而為例如介於 0.5 至 10.0 範圍內的任何值之水合物。在一些實施例中，水合物具有 1 至 8 之水/化合物或其鹽之比率。在一些實施例中，水合物具有 1 至 5 之水/化合物或其鹽之比率。在一些實施例中，水合物具有 3 至 5、例如 3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9 或 5.0 之水/化合物或其鹽之比

率。

[0189] 「無水」、「無水物」及相關術語係指無水或實質上不含水之化合物、分子、原子、離子或鹽。在一些實施例中，「無水」或「無水物」係指以重量計小於約 1.0 wt% 水之水含量。

[0190] 如本文所用之「摻合物」係指混合物之組合要素，與該組合之相態(例如完全地液體或漿液或併行地液體及固體)無關。

[0191] 如本文所用之「接種」係指添加結晶材料至摻合物(例如溶液)中，以起始再結晶或結晶。

[0192] 如本文所用之「反溶劑」係指其中化合物不良地溶解至不可溶之溶劑或液體。反溶劑可用於例如使溶解化合物自溶液中沈澱出。反溶劑之一實例可為水(參見實例 2)。

[0193] 關於化合物或組成物，如本文所用之「經純化」意謂既定化合物之純度。例如，當化合物為組成物之主要組分，亦即製劑之至少 50 wt% 時，該既定化合物為「經純化」。因此，「經純化」涵蓋製劑之至少約 50 wt%、至少約 60 wt%、至少約 65 wt%、至少約 70 wt%、至少約 75 wt%、至少約 80 wt%、至少約 85 wt%、至少約 90 wt%、至少約 92 wt%、至少約 94 wt%、至少約 96 wt%、至少約 97 wt%、至少約 98 wt%、至少約 98.5 wt%、至少約 99.0 wt% 或至少約 99.5 wt% 為所關注化合物。

[0194] 關於化合物或組成物，如本文所用之「基本上純」意謂製劑之至少 98 wt% 為所關注化合物。在一些實施例中，當製劑之至少 99 wt% 為所關注化合物時，化合物或組成物為「基本上更純」。

[0195] 關於第一化合物或含有第一化合物之組成物，如本文所用之「基本上不含」另一化合物意謂該另一化合物以不大於所關注之第一化合物的量之 1 wt% 之量存在。

[0196] 如本文所用之「結晶(Crystallizing)」、「結晶(crystallize)」、「結晶(crystallization)」及相關術語係指形成自溶液沈澱之固體晶體的過程，其中「晶體」係指固體材料，其中組分化合物、鹽或其溶劑合物以規則模式配置，該模式在所有三個空間維中延伸。

[0197] 除非另外規定，否則如本文所用之「沈澱(Precipitating)」、「沈澱(precipitate)」、「沈澱(precipitation)」及相關術語涵蓋「結晶(crystallizing)」、「結晶(crystallize)」及「結晶(crystallization)」。在一些實施例中，本文所述之沈澱物為無水的。在一些實施例中，沈澱物為無水及結晶組分之混合物。在一些實施例中，本文所述之沈澱物為結晶的。

[0198] 如本文所用之「臨限量」、「臨限極限」及相關術語係指如最新版本之 ICH 準則中或由諸如美國食品與藥物管理局(「FDA」)及歐洲藥物管理局(「EMA」)之管理機構所陳述在原料藥及劑型中雜質、尤其有機雜質之

報告、鑑定及容許極限，且可獲自最新版本之 FDA 或 EMA 專論。

[0199] 「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷之範疇內適合投予至人類或動物而無過度毒性、刺激、過敏反應或與合理效益/風險比一致的其他問題併發症之彼等化合物、材料、組成物及/或劑型。

[0200] 如本文所用之「鹽」係指包含至少一種陰離子(例如乙酸之陰離子)及至少一種陽離子(例如由於藉由布倫斯特酸(例如磷酸)使丁基原啡因游離鹼質子化而產生的丁基原啡因陽離子)之化合物。鹽可為酸與鹼(例如布倫斯特酸與布倫斯特鹼，或路易斯酸與路易斯鹼)之間的中和反應之結果。在其固體形式中，鹽可藉由沈澱形成或可具有結晶結構。術語「鹽」涵蓋所揭示之化合物的所有鹽。

[0201] 如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」係指可由化合物或藉由本發明之方法製備的任何醫藥學上可接受之鹽，包括由酸及鹼官能基(諸如丁基原啡因之氮基)形成之鹽。說明性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異烟鹼酸烟、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽

(亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。術語「醫藥學上可接受之鹽」亦包括由具有酸性官能基(諸如羧酸官能基)之化合物及醫藥學上可接受之無機或有機鹼製備的鹽。適合之鹼包括(但不限於)諸如鈉、鉀、銻及鋰之鹼金屬的氫氧化物；諸如鈣及鎂之鹼土金屬的氫氧化物；諸如鋁及鋅之其他金屬的氫氧化物；氨及有機胺，諸如未經取代或羥基取代之單烷基胺、二烷基胺或三烷基胺；二環己胺；三丁胺；吡啶；甲基吡啶；*N*-甲基-*N*-乙胺；二乙胺；三乙胺；單-(2-羥基-(C₁-C₃)烷基胺)、雙-(2-羥基-(C₁-C₃)烷基胺)或參-(2-羥基-(C₁-C₃)烷基胺)，諸如單-(2-羥基乙基)胺、雙-(2-羥基乙基)胺或參-(2-羥基乙基)胺、2-羥基-第三丁胺或參-(羥基甲基)甲胺；*N,N*-二-[(C₁-C₃)烷基]-*N*-(羥基-(C₁-C₃)烷基)-胺，諸如 *N,N*-二甲基-*N*-(2-羥基乙基)胺或三-(2-羥基乙基)胺；*N*-甲基-D-葡萄糖胺；及胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸及其類似物。

[0202] 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、乙醯丙酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、鈉鹽、鉀鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽或富馬酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、乙醯丙酸鹽、乙酸鹽或硫酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為乙醯丙酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為硫酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。在一些實施例中，醫藥學上

可接受之鹽為鉀鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為對甲苯磺酸鹽。多種醫藥學上可接受之鹽可藉由根據本發明之指導使該化合物與適當酸反應或鑑於本發明藉由多種已知方法中之任一者製備。

[0203] 如本文關於治療劑所用之「有效量」係指投予至動物之本發明試劑或化合物的量，其提供治療效應。

[0204] 如本文所用之「治療(Treatment of)」、「治療(treating)」及相關術語包括藉由投予有效量之本發明試劑或化合物來改善、減少、減慢或停止病狀或其症狀。在一些實施例中，治療包括抑制、例如降低病狀或其症狀之發作的總體頻率。

[0205] 如本文所用之「預防(Prevention of)」、「預防(preventing)」及相關術語包括藉由投予有效量之本發明試劑或化合物來避免病狀或其症狀之發作。

[0206] 如本文所用之「病症」包括(但不限於)本文所定義之病狀。

[0207] 如本文所用之「動物」包括(但不限於)人類或非人類動物，諸如伴侶動物或家畜，例如牛、猴、狒狒、黑猩猩、馬、綿羊、豬、雞、火雞、鵪鶉、貓、犬、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。在一個實施例中，動物為人類。

[0208] 術語「 C_{max} 」表示在給藥時間間隔期間獲得之最大血漿濃度。

[0209] 術語「生物可用性」針對本發明目的定義為藥物(例如丁基原啡因)自劑型(例如單位劑型)吸收之相關

程度。生物可用性亦稱為「AUC」（亦即，血漿濃度對時間曲線下面積）。

[0210] 術語「莫耳當量」針對本發明目的定義為「X」之莫耳數相對於「Y」之莫耳數。例如，相對於Y，5莫耳當量之X表示若使用1莫耳Y，則使用5莫耳X。相對於Y，1莫耳當量之X表示若使用1莫耳Y，則使用1莫耳X。

[0211] 術語「質量當量」針對本發明目的定義為「X」之質量量相對於「Y」之質量量。例如，相對於Y，4質量當量之X表示若使用1 g Y，則使用4 g X。相對於Y，1質量當量之X表示若使用1 kg Y，則使用1 kg X。

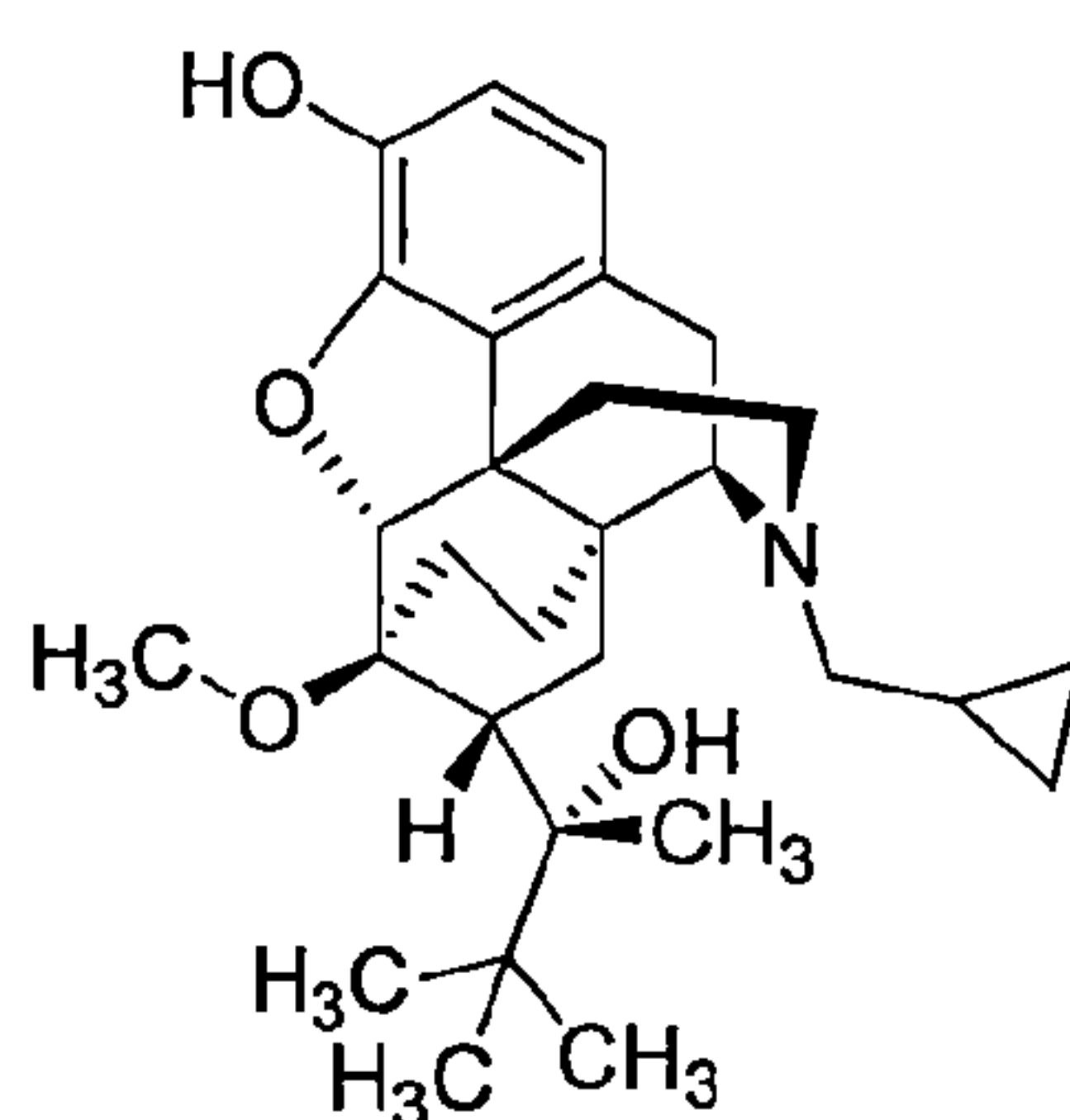
[0212] 除非本文另外清楚指示，否則如本文所用之冠詞「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」係指一個或超過一個由該冠詞後之術語指定的物質。例如，「式(1)化合物」涵蓋一或多個分子之式(1)化合物。

[0213] 若關於所描繪之化學結構及化學名稱的一致性存在疑問，則以化學結構為主。

[0214] 除非本文另外特定排除，否則預期為清晰起見而描述於各別實施例之內容脈絡中的多種本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中。相反地，除非本文另外特定排除，否則為簡潔起見而描述於單一實施例之內容脈絡中的多種本發明特徵亦可分別地及/或以任何適合之子組合提供。

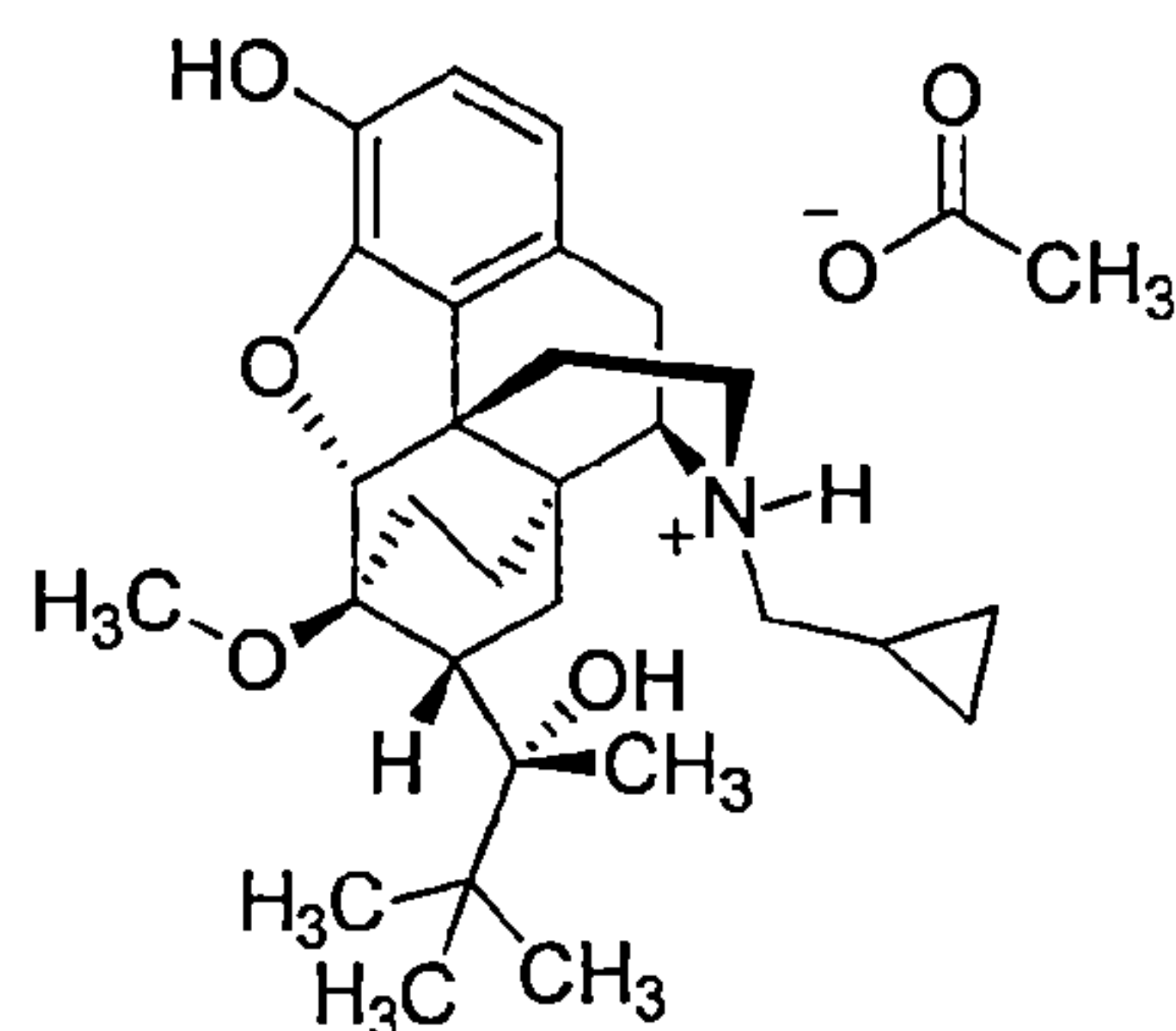
4.2 丁基原啡因乙酸鹽及相應水合物

[0215] 在一些態樣中，本發明提供丁基原啡因之新鹽。詳言之，本發明之新鹽相對於丁基原啡因之其他已知鹽呈現優良特性及特徵，例如本文實例 1 中所揭示。詳言之，本發明提供丁基原啡因之乙酸鹽。丁基原啡因，亦即 (4*R*,4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-3-(環丙基甲基)-6-((*S*)-2-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-八氫-4*a*,7-乙橋-4,12-甲橋苯并呋喃并[3,2-*e*]異喹啉-9-醇，具有式(1)之化學結構：



(1)。

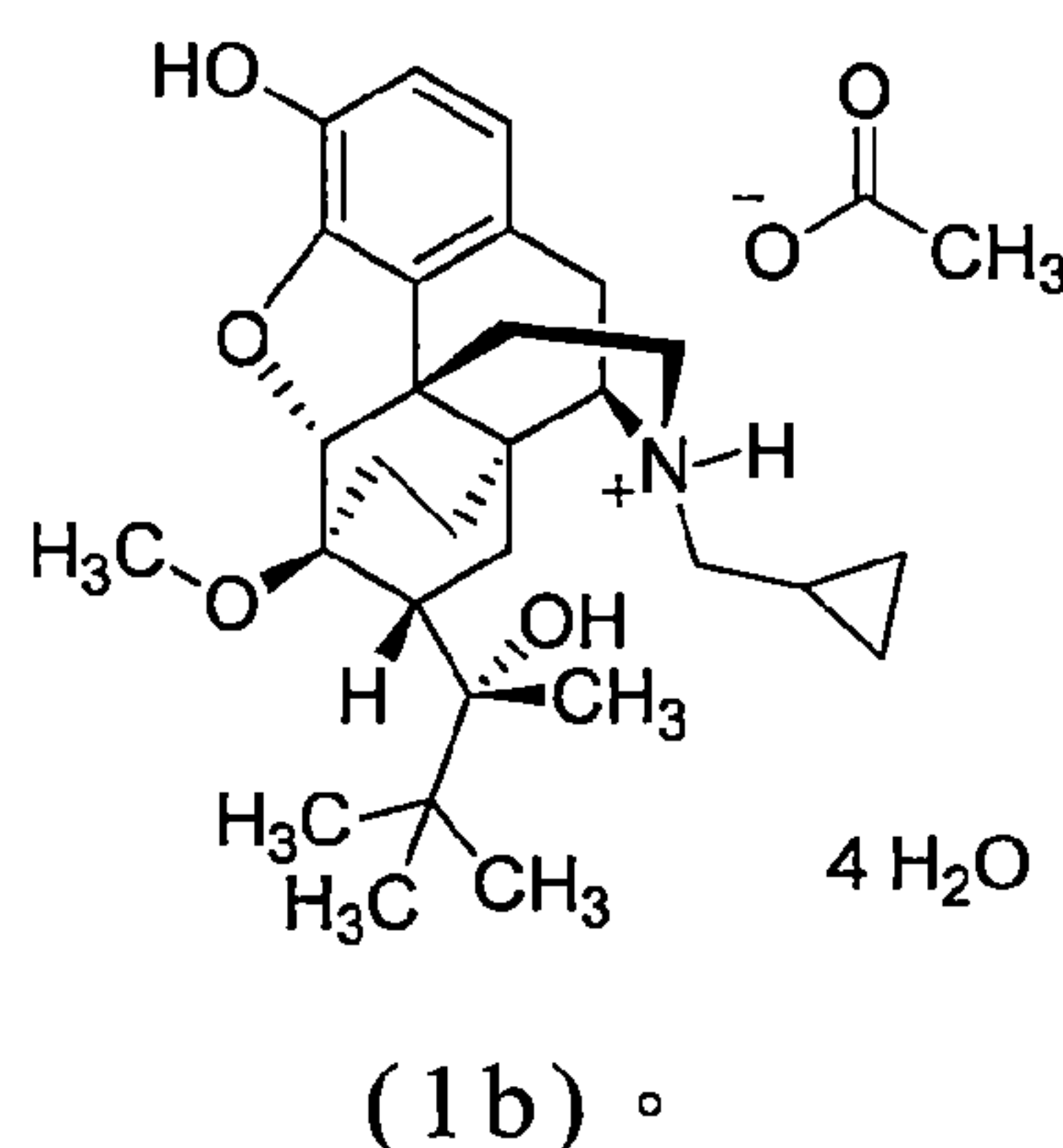
丁基原啡因之單-乙酸鹽可如式(1a)所示加以描繪：



(1a)。

[0216] 在一些實施例中，本發明提供式(1a)之乙酸鹽的多晶型物。在一些實施例中，式(1a)之乙酸鹽的多晶型物可為無水物、溶劑合物或水合物。

[0217] 在一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽為包含每個乙酸鹽分子 1 至 6 個水分子之水合物。在一些實施例中，式(1a)之各乙酸鹽可與 1、2、3、4、5 或 6 個水分子締合。在特定實施例中，式(1a)之各乙酸鹽與 4 個水分子締合且在本文中稱為四水合物，其可由式(1b)描繪：



[0218] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽分子與水分子之化學計量經計算為針對既定樣品之平均值。例如，關於丁基原啡因乙酸鹽水合物之既定樣品，化學計量平均為每個丁基原啡因乙酸鹽分子約 4 個水分子。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽水合物具有每個丁基原啡因乙酸鹽分子約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、約 4.0、約 4.1、約 4.2、約 4.3、約 4.4 或約 4.5 個水分子之平均值。

[0219] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽為無水

形式。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽無水物「實質上不含」水。實質上不含水之製劑可具有每個丁基原啡因乙酸鹽分子小於 0.40 個水分子，諸如約 0.30 個水分子或更少、約 0.20 個水分子或更少、約 0.10 個水分子或更少、約 0.05 個水分子或更少、約 0.02 個水分子或更少或約 0.01 個水分子或更少之平均化學計量。在一些實施例中，實質上不含水之丁基原啡因乙酸鹽無水物具有以重量計小於約 1.0 wt%、小於約 0.7 wt%、小於約 0.5 wt%、小於約 0.4 wt%或小於約 0.2 wt%之水。

[0220] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽呈經純化丁基原啡因乙酸鹽之形式。在一些實施例中，經純化丁基原啡因乙酸鹽為製劑重量之至少約 50 wt%、至少約 60 wt%、至少約 65 wt%、至少約 70 wt%、至少約 75 wt%、至少約 80 wt%、至少約 85 wt%、至少約 90 wt%、至少約 92 wt%、至少約 94 wt%、至少約 96 wt%或至少約 97 wt%。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽呈如本文所定義之基本上純丁基原啡因乙酸鹽之形式，例如製劑重量之至少約 98 wt%或在另一實施例中至少約 98.5 wt%。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽呈如本文所定義之基本上更純丁基原啡因乙酸鹽之形式，例如製劑重量之至少約 99.0 wt%或在另一實施例中至少約 99.5 wt%。

[0221] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽為丁基原啡因乙酸鹽之結晶型，諸如丁基原啡因乙酸鹽之無水物、水合物或溶劑合物的結晶型。在一些實施例

中，丁基原啡因乙酸鹽為丁基原啡因乙酸鹽之水合物的結晶型，其中該水合物可具有每個乙酸鹽分子一定數目之水分子，諸如每個乙酸鹽分子 1、2、3、4、5 或 6 個水分子。在一些實施例中，結晶型為上文所示之式(1b)中所描繪的四水合物。

[0222] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 CuK α 輻射所獲得之 X 射線粉末繞射(「XRPD」)圖案，該圖案包含實質上等於表 1 中之彼等峰的一或多個在繞射角處之峰。

表 1

位置[°2 Θ]	相對強度[%]
6.38	10
8.77	32
10.31	24
11.93	19
16.21	100
18.47	25
18.70	53
19.40	14

[0223] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 CuK α 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於 6.38、8.77、10.31、11.93、16.21、18.47、18.70 及 19.40 的一或多個在 2 Θ 角處之峰。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 CuK α 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 16.21 及 18.70 處之峰的在 2 Θ 角處之峰，且具有

實質上等於在 8.77、10.31 或 18.47 處之峰中之至少一個的至少一個在 2θ 角處之額外峰。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 16.21 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰，且具有實質上等於在 8.77、10.31 或 18.47 處之峰中之至少兩個的至少兩個在 2θ 角處之額外峰。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 8.77、10.31、16.21、18.47 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰。

[0224] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 8.77、10.31、16.21、18.47 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰，且具有實質上等於在 6.38、11.93 或 19.40 處之峰中之至少一個的至少一個在 2θ 角處之額外峰。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 8.77、10.31、16.21、18.47 及 18.70 處之峰的在 2θ 角處之峰，且具有實質上等於在 6.38、11.93 或 19.40 處之峰中之至少兩個的至少兩個在 2θ 角處之額外峰。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案，該圖案包含實質上等於至少在 6.38、8.77、10.31、11.93、16.21、18.47、18.70 及 19.40 處之峰的在 2θ 角處

之峰。

[0225] 應瞭解，不同設備及/或條件可導致產生略微不同之 XRPD 數據。例如，可存在峰之位置及/或相對強度的變化。尤其，由於結晶顆粒在 XRPD 峰中之堆疊效應，XRPD 峰之強度可由於粒徑及形狀而變化。該等堆疊效應為此項技術中已知的且通常稱為「較佳定向」效應。樣品中之較佳定向會影響多個 XRPD 峰之強度，使得與由完全隨機樣品預期之強度相比，一些峰較強而其他峰不太強。XRPD 強度變化可由於不同粒徑及形狀而發生。此項技術中亦承認，XRPD 峰之位置受繞射儀中樣品所處之精確高度及繞射儀之零點校準影響。樣品之表面平坦度亦可具有微小影響。因此，所呈遞之 XRPD 數據不應被視為絕對值。

[0226] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射所獲得之 XRPD 圖案實質上與圖 4 中所示之 XRPD 圖案相同。若第一 XRPD 峰具有在第二 XRPD 峰之 $\pm 0.2^\circ$ 內的 2θ 角，則第一峰被視為與第二峰具有相同 2θ 角，亦即第一峰實質上等於第二峰。

[0227] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於差示掃描熱量測定（「DSC」）過渡型態。DSC 量測隨溫度而變之樣品熱流，其中典型加熱速率（亦即，溫度改變）為約 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於在約 50°C 至約 180°C 、或約 50°C 至約 140°C 、或約 80°C 至約 130°C 、或約 90°C 至約

130°C、或約 90°C 至約 120°C、或約 95°C 至約 115°C 下具有至少一個峰位置之過渡，如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/分鐘之加熱速率下所量測。

[0228] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於在約 217°C 至約 225°C、或約 218°C 至約 223°C、或約 219°C 至約 223°C 下具有峰位置之過渡，如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/分鐘之加熱速率下所量測。

[0229] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於在約 50°C 至約 180°C、或約 50°C 至約 140°C、或約 80°C 至約 130°C、或約 90°C 至約 130°C、或約 90°C 至約 120°C、或約 95°C 至約 115°C 下具有至少一個峰位置之過渡及在約 210°C 至約 225°C、或約 217°C 至約 225°C、或約 218°C 至約 223°C、或約 219°C 至約 223°C 下具有峰位置之另一過渡，如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/分鐘之加熱速率下所量測。

[0230] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於具有至少一個在約 50°C 至約 180°C 下具有峰位置之峰的第一過渡區域(區域 1)，及具有在約 210°C 至約 225°C 下具有峰位置之峰的第二過渡區域(區域 2)，如上文所論述且如藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/分鐘之加熱速率下所量測。

[0231] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於當藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/

分鐘之加熱速率下量測時，DSC 型態實質上與圖 5 中所示之 DSC 型態相同。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於當藉由熱流差示掃描熱量測定儀在約 10°C/分鐘之加熱速率下量測時，DSC 型態實質上與圖 6 中所示之 DSC 型態相同。

[0232] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於約 7.0 至約 8.0 之第一過渡區域(區域 1)相對第二過渡區域(區域 2)之積分(曲線下面積)比率，亦即區域 1/區域 2。在一些實施例中，關於丁基原啡因乙酸鹽之區域 1/區域 2 的近似積分比率為約 7.1 至約 7.9。在一些實施例中，關於丁基原啡因乙酸鹽之區域 1/區域 2 的近似積分比率為約 7.1 至約 7.7。在一些實施例中，關於第一過渡區域(區域 1)在約 35°C 至約 180°C 之溫度範圍內且關於第二過渡區域(區域 2)在約 203°C 至約 233°C 之溫度範圍內測定針對過渡區域之積分值。

[0233] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於約 11.1 wt% 至約 13.0 wt%、或約 11.5 wt% 至約 12.6 wt%、或約 11.8 wt% 至約 12.5 wt%、或約 12.0 wt% 至約 12.3 wt% 之水含量，如藉由卡耳費雪滴定(Karl Fischer titration)所量測。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於約 12.3 wt%、約 12.25 wt% 或約 12.0 wt% 之水含量。在一些實施例中，前述水含量針對丁基原啡因乙酸鹽四水合物，亦即式(1b)化合物。

[0234] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶

型的特徵在於以下一或多者：

- (1) 表 1 中所示之 XRPD 峰 2θ 中的至少一者；
- (2) 實質上類似於圖 4 之 XRPD 圖案；
- (3) 實質上類似於圖 5 或圖 6 之 DSC 型態；
- (4) 約 7.0 至約 8.0 之過渡區域 1/區域 2 之 DSC 積分比率；及
- (5) 約 11.1 wt%至約 13.0 wt%之水含量。

[0235] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型的特徵在於以上特徵(1)至(5)中之兩者、三者、四者或全部。

[0236] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型經表徵為單斜晶體，諸如下文表 4 中所呈遞之晶體表徵數據中所述。在一些實施例中，該結晶型之特徵在於單斜空間群 $P2_1$ 。在一些實施例中，該結晶型具有之單位晶胞參數為 $a = 10.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ， $b = 10.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$ 。在一些實施例中，該結晶型具有之單位晶胞參數為 $a = 10.52 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ， $b = 10.92 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.44 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型為空間群 $P2_1$ 之單斜晶體，其具有之單位晶胞參數為 $a = 10.5 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ， $b = 10.9 \pm 0.5 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.4 \pm 0.5 \text{ \AA}$ 。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶型為空間群 $P2_1$ 之單斜晶體，其具有之單位晶胞參數為 $a = 10.52 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ， $b = 10.92 \pm 0.05 \text{ \AA}$ ，且 $c = 14.44 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 。

[0237] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽之結晶

型具有表 5 中所陳述之相同或相等的部分原子配位($\times 10^4$)及相等的各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

[0238] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型展現高穩定性。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型在長期穩定性條件下(亦即，在 65%相對濕度下 25℃)保留約 95.0 面積%或更大純度、約 96.0 面積%或更大純度、約 97.0 面積%或更大純度、約 98.0 面積%或更大純度、約 98.5 面積%或更大純度、約 99.0 面積%或更大純度、約 99.1 面積%或更大純度、約 99.2 面積%或更大純度、約 99.3 面積%或更大純度、約 99.4 面積%或更大純度、約 99.5 面積%或更大純度、約 99.6 面積%或更大純度、約 99.7 面積%或更大純度、約 99.8 面積%或更大純度或約 99.9 面積%或更大純度。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型在加速穩定性條件下(亦即，在 75%相對濕度下 40℃)保留約 95.0 面積%或更大純度、約 96.0 面積%或更大純度、約 97.0 面積%或更大純度、約 98.0 面積%或更大純度、約 98.5 面積%或更大純度、約 99.0 面積%或更大純度、約 99.1 面積%或更大純度、約 99.2 面積%或更大純度、約 99.3 面積%或更大純度、約 99.4 面積%或更大純度、約 99.5 面積%或更大純度、約 99.6 面積%或更大純度、約 99.7 面積%或更大純度、約 99.8 面積%或更大純度或約 99.9 面積%或更大純度。(參見下文關於在穩定性測試條件下測定面積%雜質之方法的實例 7。) 一般而言，為了被視為未受水分影響，ICH 準則及美國藥典及

EMA 專論要求藥物化合物應在 $75\% \text{ RH} \pm 5\%$ (「RH」 = 相對濕度)下 $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 之加速儲存條件下穩定持續 6 個月之最短時期且在 $60\% \text{ RH} \pm 5\%$ 下 $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 或 $65\% \text{ RH} \pm 5\%$ 下 $30^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 之長期(亦即，持續 12 個月之最短時期)儲存條件下穩定。

[0239] 在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型展現高光穩定性。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型當暴露於持續 UV 光(例如，來自在 21.9 W/m^2 下之 TL 20W/12RS UV 燈泡(Philips Lighting)的 UV 光)持續長達 3 個月時保留約 99.0 面積%或更大純度、約 99.1 面積%或更大純度、約 99.2 面積%或更大純度、約 99.3 面積%或更大純度、約 99.4 面積%或更大純度、約 99.5 面積%或更大純度、約 99.6 面積%或更大純度、約 99.7 面積%或更大純度、約 99.8 面積%或更大純度或約 99.9 面積%或更大純度。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型當暴露於可見光(例如，來自在 27 K 勒克司下之 F24T12/CW/HO 螢光燈泡(Philips Lighting)的可見光)持續長達 3 個月時保留約 99.0 面積%或更大純度、約 99.1 面積%或更大純度、約 99.2 面積%或更大純度、約 99.3 面積%或更大純度、約 99.4 面積%或更大純度、約 99.5 面積%或更大純度、約 99.6 面積%或更大純度、約 99.7 面積%或更大純度、約 99.8 面積%或更大純度或約 99.9 面積%或更大純度。

[0240] 已發現，本發明之丁基原啡因乙酸鹽中存在

或不存在之雜質的身份與由彼丁基原啡因乙酸鹽製備之丁基原啡因游離鹼中存在或不存在之雜質的身份相同。例如，若式(12)化合物(參見章節 4.3)存在於本發明之丁基原啡因乙酸鹽中，而式(18)化合物(參見章節 4.3)在其中不存在，則式(12)化合物將存在於由彼丁基原啡因乙酸鹽製備之丁基原啡因游離鹼中，而式(18)化合物將在其中不存在。亦已發現，存在於本發明之丁基原啡因乙酸鹽中的各雜質之量約與存在於由彼丁基原啡因乙酸鹽製備之丁基原啡因游離鹼中的彼雜質之量相同。例如，若 0.080%之式(12)化合物存在於本發明之丁基原啡因乙酸鹽中，則約 0.080% ($\pm 20\%$ ，亦即約 0.064%至約 0.096%)之式(12)化合物將存在於由彼丁基原啡因乙酸鹽製備之丁基原啡因游離鹼中。因此，本發明之丁基原啡因乙酸鹽中一或多種雜質之身份及量的表徵一般亦提供關於由彼丁基原啡因乙酸鹽製備之丁基原啡因游離鹼的雜質表徵，且反之亦然。

4.3 用於製備丁基原啡因乙酸鹽之方法及藉由該等方法製造之丁基原啡因乙酸鹽

[0241] 在另一態樣中，本發明提供用於製備極純丁基原啡因乙酸鹽之方法。在本發明之驚人發現中，以下文所述之程序製備的丁基原啡因乙酸鹽提供中間物，經由該中間物可在相對溫和條件下以極高產率獲得極高純度之丁基原啡因，該丁基原啡因實質上不含雜質。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽為基本上純的。在一些實施例中，

丁基原啡因乙酸鹽為基本上更純的。在一些實施例中，丁基原啡因乙酸鹽基本上不含雜質。在一些實施例中，一種用於製備丁基原啡因之乙酸鹽的方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因游離鹼與包含乙酸之溶液在溶解容器中接觸以形成摻合物，其中該摻合物在約 40°C 至約 80°C 之溫度下；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加試劑至步驟(a)或(b)中所產生之摻合物中以沈澱丁基原啡因之乙酸鹽；及

(d) 分離步驟(c)中所沈澱之丁基原啡因之乙酸鹽。

[0242] 在一些實施例中，在該方法之步驟(a)中，丁基原啡因游離鹼與相對於丁基原啡因游離鹼之起始質量約 2.0 質量當量至約 6.0 質量當量、或約 3.0 質量當量至約 5.0 質量當量、或約 3.5 質量當量至約 4.5 質量當量之乙酸溶液接觸。

[0243] 在一些實施例中，用於步驟(a)中之乙酸溶液為乙酸水溶液。該乙酸水溶液含有至少充足濃度之乙酸以由化學計量方式形成所有丁基原啡因游離鹼起始材料之乙酸鹽。在一些實施例中，水溶液中之乙酸以相對於水溶液之重量約 40 wt% 至約 70 wt%、或約 45 wt% 至約 60 wt%、或約 45 wt% 至約 55 wt%、或約 47 wt% 至約 55 wt%、或約 49 wt% 至約 53 wt% 存在。

[0244] 在一些實施例中，在該方法之步驟(a)中，供應至溶解容器之乙酸溶液在約 40°C 至約 80°C、或約 45°C

至約 75°C、或約 50°C至約 70°C、或約 55°C至約 65°C之溫度下。在一些實施例中，在該方法之步驟(a)中，乙酸溶液為乙酸水溶液且當供應至溶解容器時在約 40°C至約 80°C、或約 45°C至約 75°C、或約 50°C至約 70°C、或約 55°C至約 65°C之溫度下。

[0245] 在一些實施例中，在該方法之步驟(a)中，該摻合物在約 40°C至約 80°C、或約 45°C至約 75°C、或約 50°C至約 70°C、或約 55°C至約 65°C之溫度下持續一段時間，使得至少大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。在一些實施例中，該摻合物加熱至規定溫度範圍內之溫度，或在一些實施例中，在規定溫度範圍內之溫度下的溶液添加至丁基原啡因游離鹼中以製備該摻合物。關於已溶解之大部分之丁基原啡因游離鹼，在一個實施例中，當至少約 30 wt%之丁基原啡因游離鹼已溶解時，大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。在其他實施例中，當至少約 50 wt%、至少約 60 wt%或至少約 75 wt%之丁基原啡因游離鹼已溶解時，大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。對應於「大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解」之量可由所得丁基原啡因乙酸鹽之產率如下測定：若在添加甚至更大量之丁基原啡因游離鹼後所測定的丁基原啡因乙酸鹽之產率保持相對恆定(在 5%內)，則在添加該甚至更大量之丁基原啡因游離鹼之前大部分之丁基原啡因游離鹼已溶解。在一些實施例中，攪動步驟(a)之摻合物以加速丁基原啡因游離鹼之溶解。該摻合物之攪動可藉由多種技術，包括攪拌、音波處

理或震蕩來實現。

[0246] 在一些實施例中，步驟(a)之摻合物可視情況根據步驟(b)藉由使用例如過濾裝置來過濾。過濾可用過濾裝置在適合溫度下，包括在約 40°C 至約 80°C、或約 45°C 至約 75°C、或約 50°C 至約 70°C、或約 55°C 至約 65°C 之溫度下進行。在一些實施例中，在步驟(b)中，添加至該過濾裝置中的步驟(a)之摻合物在約 40°C 至約 80°C 之溫度下或在約 45°C 至約 75°C 之溫度下。在一些實施例中，使用額外體積之乙酸溶液來沖洗溶解容器及過濾裝置。此額外體積之乙酸溶液可為相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.1 質量當量至約 2.0 質量當量、或約 0.1 質量當量至約 1.1 質量當量、或約 0.2 質量當量至約 1.5 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 1.1 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 1.0 質量當量、或約 0.3 質量當量至約 0.5 質量當量。

[0247] 在一些實施例中，該額外體積之乙酸溶液為乙酸水溶液。在一些實施例中，乙酸水溶液可具有相對於水溶液之重量約 40 wt% 至約 70 wt%、或約 45 wt% 至約 60 wt%、或約 45 wt% 至約 55 wt%、或約 47 wt% 至約 55 wt%、或約 49 wt% 至約 53 wt% 之量的乙酸。

[0248] 在一些實施例中，在任何前述方法及其變化形式之步驟(c)中，步驟(c)之試劑選自反溶劑、種晶及其組合。

[0249] 在一些實施例中，步驟(c)之試劑包含反溶

劑。適用於起始丁基原啡因乙酸鹽之沈澱且產生具有所需特徵(例如降低之產物雜質含量)之產物的任何反溶劑均可使用。在一些實施例中，反溶劑包含水。在一些實施例中，相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.2 質量當量至約 8.0 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 4.0 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 2.0 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 1.0 質量當量、或約 0.6 質量當量至約 0.9 質量當量、或約 0.7 質量當量至約 0.8 質量當量之反溶劑添加至步驟(a)或(b)之摻合物中。一般而言，反溶劑在足以實現丁基原啡因乙酸鹽之沈澱的溫度下添加。在一些實施例中，反溶劑在以上步驟(a)或步驟(b)之摻合物的溫度之約 10°C 內或約 5°C 內，尤其在約 45°C 至約 75°C、或約 50°C 至約 70°C、或約 50°C 至約 65°C、或約 55°C 至約 65°C 下添加。

[0250] 在一些實施例中，反溶劑在約 0.5 小時至約 3.0 小時、或約 0.5 小時至約 2.5 小時、或約 1.0 小時至約 2.0 小時之一段時期內添加。

[0251] 在一些實施例中，反溶劑以單一部分添加。在其他實施例中，反溶劑以多個部分，亦即逐份添加。例如，反溶劑可在步驟(c)中以 2、3、4、5、6、7、8、9、10 個或 10 個以上不同部分添加。各部分中反溶劑之個別量可相同或不同。反溶劑之部分可在步驟(c)期間以明確界定之時間間隔添加。例如，在步驟(c)進展時，反溶劑之個別部分可約每 0.1 小時至 4.0 小時、或約每 0.5 小時添

加。或者，當丁基原啡因乙酸鹽之形成速率降低時，反溶劑之個別部分可在步驟(c)期間時常添加。

[0252] 在其他實施例中，反溶劑在步驟(c)期間持續添加。在另一實施例中，持續添加藉由自加料漏斗緩慢滴加反溶劑至摻合物中來實現。在另一實施例中，持續添加藉由用反溶劑填充配備有機械驅動柱塞之皮下注射器且經由皮下注射針添加反溶劑至摻合物中來實現。在另一實施例中，持續添加藉由用機械泵添加反溶劑至摻合物中來實現。

[0253] 用於進行反溶劑之逐份及持續添加之方法為此項技術中已知的。例如，美國專利第 2,191,786 號、第 2,583,420 號、第 3,355,486 號、第 3,749,646 號、第 4,217,787 號、第 6,486,692 號及第 6,994,827 號揭示其中一種試劑增量式添加至摻合物中之容器，該等專利藉此以引用之方式併入。增量式添加在此項技術中已知為在一段有限的時期內計量進料，與所有反溶劑同時添加至容器中形成對比。該術語增量式添加包括使用持續流添加、使用可變流添加、使用各別部分間歇地添加及其他相關方法。參見美國專利第 4,217,287 號(第 2 欄，第 56-62 行)。

[0254] 在一些實施例中，步驟(c)之試劑包含種晶。詳言之，該種晶包含丁基原啡因乙酸鹽。該種晶可足量添加以起始丁基原啡因乙酸鹽自摻合物中之溶液沈澱。在一些實施例中，相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.1 wt%至約 10 wt%、或約 0.1 wt%至約 9 wt%、或約 0.1 wt%

至約 8 wt%、或約 0.1 wt%至約 7 wt%、或約 0.1 wt%至約 6 wt%、或約 0.1 wt%至約 5 wt%、或約 0.1 wt%至約 4 wt%、或約 0.1 wt%至約 3 wt%、或約 0.1 wt%至約 2 wt%、或約 0.1 wt%至約 1 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.8 wt%、或約 0.3 wt%至約 0.7 wt%、或約 0.4 wt%至約 0.6 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.5 wt%之種晶添加至步驟(a)或(b)之摻合物中。在一些實施例中，相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.2 wt%至約 9 wt%、或約 0.5 wt%至約 9 wt%、或約 1 wt%至約 5 wt%、或約 2 wt%至約 4 wt%之種晶添加至步驟(a)或(b)之摻合物中。

[0255] 在一些實施例中，種晶在起始乙酸鹽之沈澱的適合溫度下添加。在一些實施例中，當添加種晶時，步驟(a)或(b)之摻合物在約 40°C至約 80°C、或約 45°C至約 75°C、或約 50°C至約 70°C、或約 50°C至約 65°C、或約 53°C至約 63°C、或約 56°C至約 63°C、或約 58°C至約 62°C、或約 59°C至約 61°C之溫度下。

[0256] 在一些實施例中，在步驟(c)中，用於沈澱丁基原啡因乙酸鹽之試劑包含反溶劑及種晶之組合。在一些實施例中，第一量之反溶劑在種晶之添加之前、之後或併行地添加。此後可進一步視情況為第二量之反溶劑的添加。在一些實施例中，反溶劑之第一量為相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.2 質量當量至約 2.0 質量當量、或約 0.35 質量當量至約 0.80 質量當量、或約 0.5 質量當量至約 1.0 質量當量、或約 0.6 質量當量至約 0.9 質量當

量、或約 0.65 質量當量至約 0.75 質量當量。在一些實施例中，當種晶與反溶劑組合使用時，添加相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.1 wt%至約 10 wt%、或約 0.1 wt%至約 9 wt%、或約 0.1 wt%至約 8 wt%、或約 0.1 wt%至約 7 wt%、或約 0.1 wt%至約 6 wt%、或約 0.1 wt%至約 5 wt%、或約 0.1 wt%至約 4 wt%、或約 0.1 wt%至約 3 wt%、或約 0.1 wt%至約 2 wt%、或約 0.1 wt%至約 1 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.8 wt%、或約 0.3 wt%至約 0.7 wt%、或約 0.4 wt%至約 0.6 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.5 wt%之種晶。在一些實施例中，反溶劑之第二、視情況選用量為相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 1.0 質量當量至約 8.0 質量當量、或約 0.1 質量當量至約 6.5 質量當量、或約 4.0 質量當量至約 6.5 質量當量、或約 5.0 質量當量至約 6.5 質量當量、或約 5.6 質量當量至約 6.1 質量當量、或約 5.75 質量當量至約 6.00 質量當量、或約 5.8 質量當量至約 6.0 質量當量。在一些實施例中，在第二、視情況選用量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度約與步驟(a)中摻合物之溫度相同。在一些實施例中，在第二、視情況選用量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度與步驟(a)中摻合物之溫度不同。在一些實施例中，在第二、視情況選用量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度約與在第一量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度相同。在一些實施例中，在第二、視情況選用量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度與在第一量之反溶劑的添加期間摻合物之溫度不同。

[0257] 在一些實施例中，當用種晶起始沈澱時，摻合物可保持在添加晶種時摻合物的溫度下持續長達 48 h、長達 36 h、長達 24 h、長達 12 h、長達 6 h、長達 5 h、長達 4 h、長達 3 h、長達 2 h、長達 1 h 或長達 0.5 h。

[0258] 在一些實施例中，關於任何前述方法，該方法可進一步包含在添加試劑之後且在步驟(d)中分離丁基原啡因之乙酸鹽之前冷卻步驟(c)之摻合物至約 30°C 或更低、約 25°C 或更低、約 20°C 或更低、約 15°C 或更低或約 10°C 或更低之溫度。在一些實施例中，溶液冷卻至約 5°C 至約 30°C、或約 5°C 至約 25°C、或約 5°C 至約 20°C、或約 10°C 至約 20°C 之溫度。

[0259] 在一些實施例中，關於任何前述方法，該方法可進一步包含在步驟(c)之沈澱之後但在步驟(d)中之分離之前添加共溶劑至摻合物中。在一些實施例中，可使用任何提供或增強產物(例如以降低產物雜質含量)或過程(例如以減少起泡)之所需特性之共溶劑。在一些實施例中，該共溶劑為醇，例如選自甲醇、乙醇、異丙醇(「IPA」)及其組合。在一些實施例中，共溶劑為 IPA。

[0260] 在一些實施例中，所添加之共溶劑的量為相對於步驟(a)中游離鹼之起始質量約 0.6 質量當量至約 0.8 質量當量、或約 0.75 質量當量至約 0.65 質量當量、或約 0.73 質量當量至約 0.67 質量當量。在一些實施例中，所添加之共溶劑的溫度為約 50°C 至約 70°C、或約 52°C 至約 68°C、或約 55°C 至約 65°C。

[0261] 在一些實施例中，在添加共溶劑之後且在步驟(d)中分離丁基原啡因之乙酸鹽之前，該方法可進一步包含冷卻摻合物至約 30°C 或更低、約 25°C 或更低、約 20°C 或更低、約 15°C 或更低或約 10°C 或更低之溫度。在一些實施例中，溶液冷卻至約 5°C 至約 30°C、或約 5°C 至約 25°C、或約 5°C 至約 20°C、或約 10°C 至約 20°C 之溫度。在一些實施例中，冷卻速率為約 1°C/h 至約 20°C/h、或約 4°C/h 至約 15°C/h、或約 5°C/h 至約 12°C/h、或約 6°C/h 至約 10°C/h。

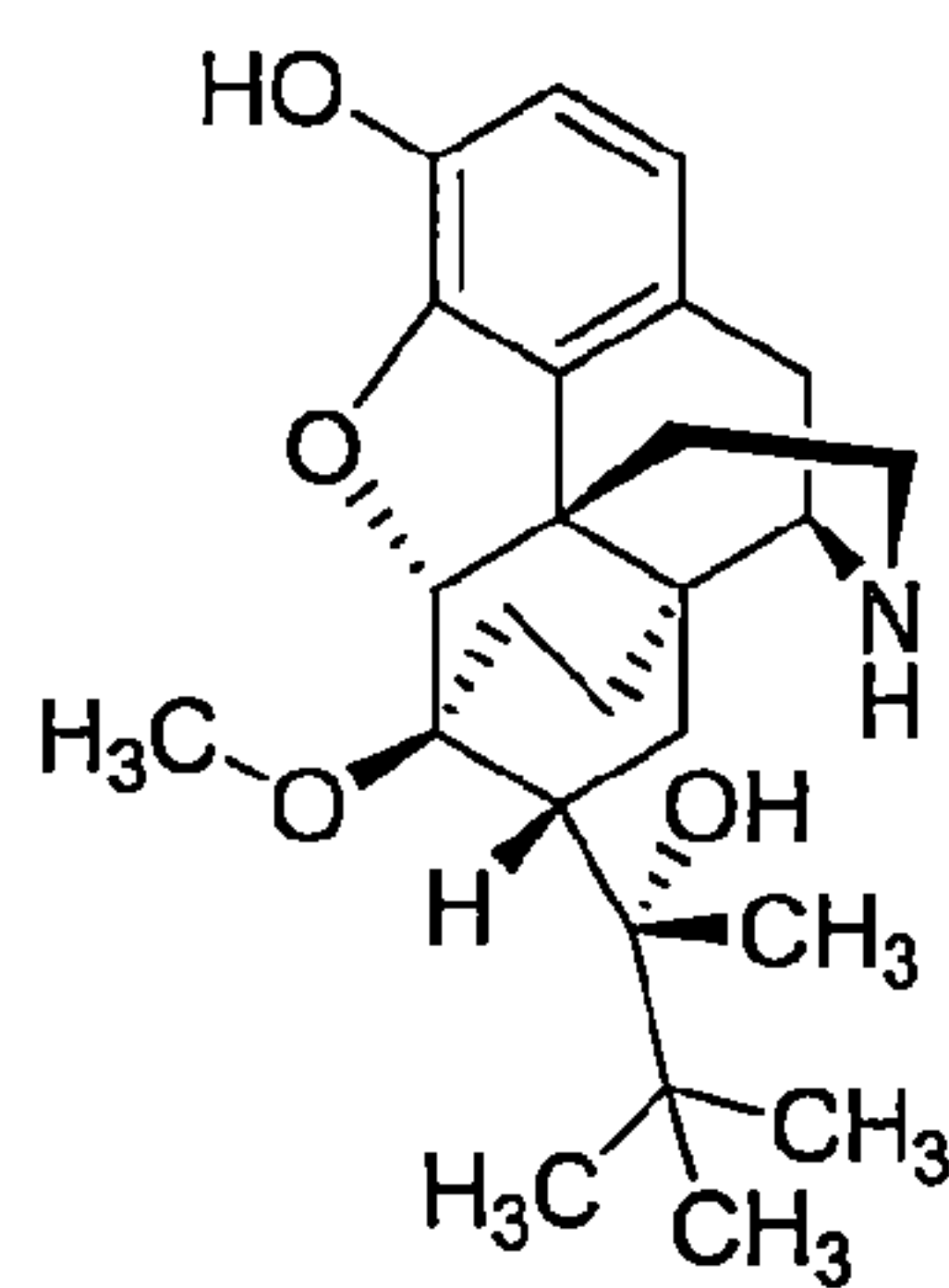
[0262] 在步驟(c)中丁基原啡因乙酸鹽之沈澱之後，該方法進一步包含分離丁基原啡因乙酸鹽之步驟(d)。在一些實施例中，步驟(d)中之分離藉由過濾、離心、濕磨或傾析來實現。

[0263] 在一些實施例中，該方法進一步包含使用成漿溶液使獲自步驟(d)之丁基原啡因乙酸鹽成漿。在一些實施例中，該成漿溶液包含諸如 IPA 之醇，或水及醇，諸如水及 IPA。可過濾漿液以提供丁基原啡因乙酸鹽之製劑。

[0264] 如上文所論述，藉由上述任何方法製備之丁基原啡因乙酸鹽及其多晶型基本上不含雜質，且因此在一些實施例中產生基本上純的丁基原啡因乙酸鹽。在丁基原啡因合成期間產生之一些雜質具有類似於丁基原啡因之化學特性，這趨向於使最終產物之純化變難。如上文所註，已發現丁基原啡因乙酸鹽且詳言之藉由本文所揭示之方法

製備的丁基原啡因乙酸鹽具有較低雜質含量，且在一些實施例中基本上不含雜質。不受理論束縛，鹹信雜質之減少在結晶丁基原啡因乙酸鹽之沈澱期間發生；鹹信非所需雜質在丁基原啡因乙酸鹽的分離之後保留在步驟(c)之摻合物中的溶液中。因此，在另一態樣中，本發明提供藉由本文所述之任何方法製備之丁基原啡因乙酸鹽，及特定言之式(1b)化合物，各具有有利地改良之雜質型態。

[0265] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質：

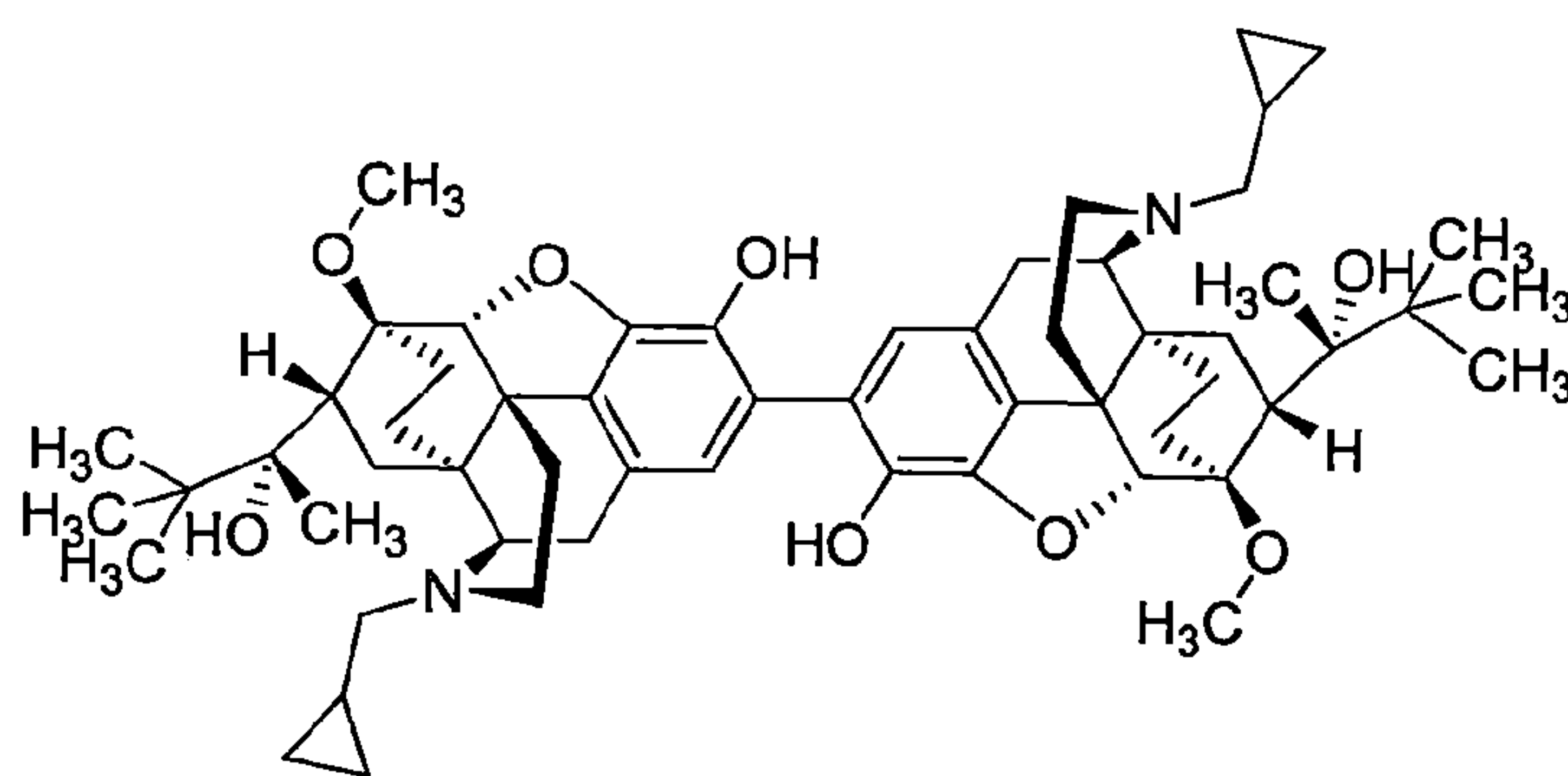


(10)

或其鹽。

[0266] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約

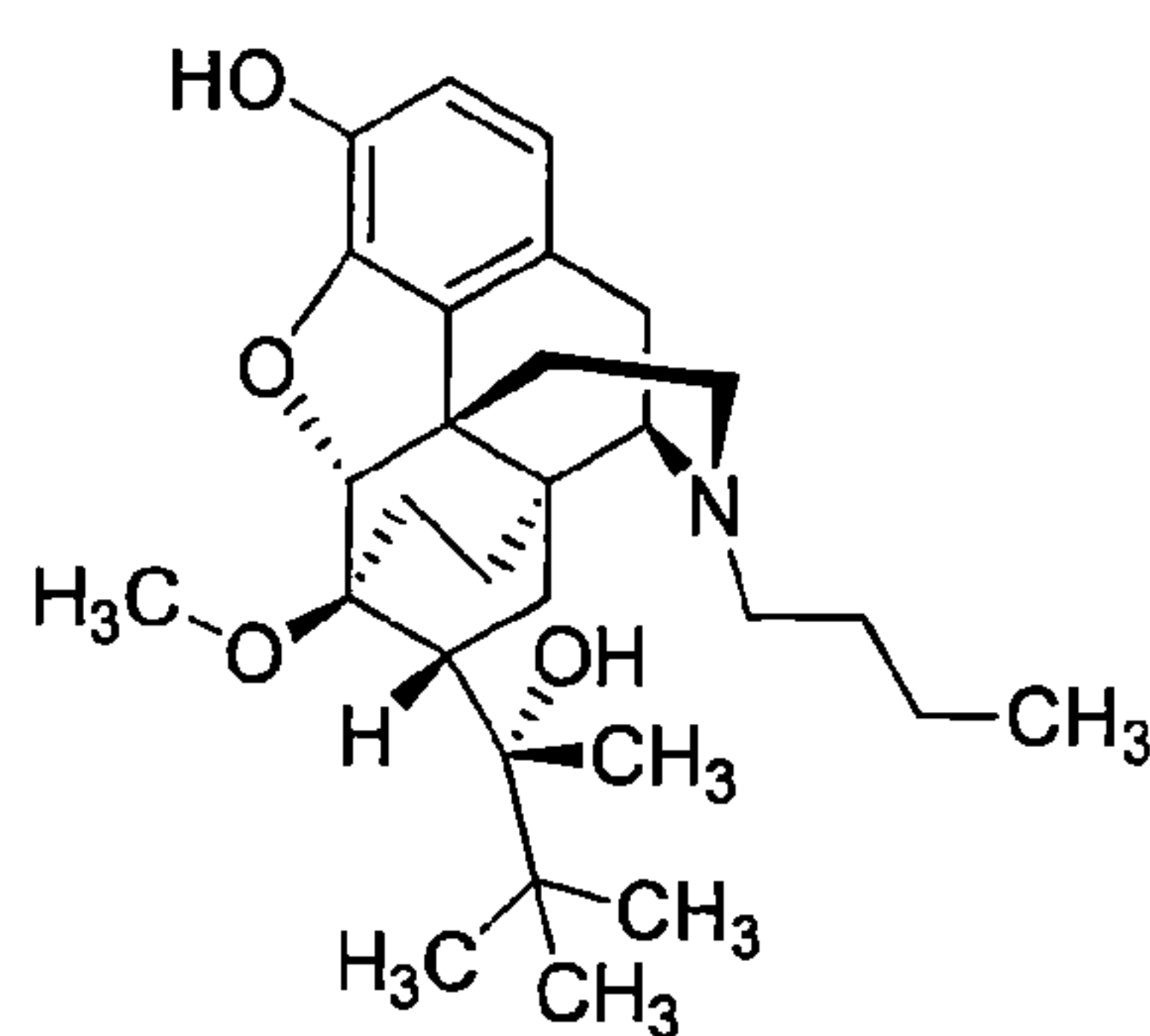
0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質：



(11)

或其鹽。

[0267] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質：

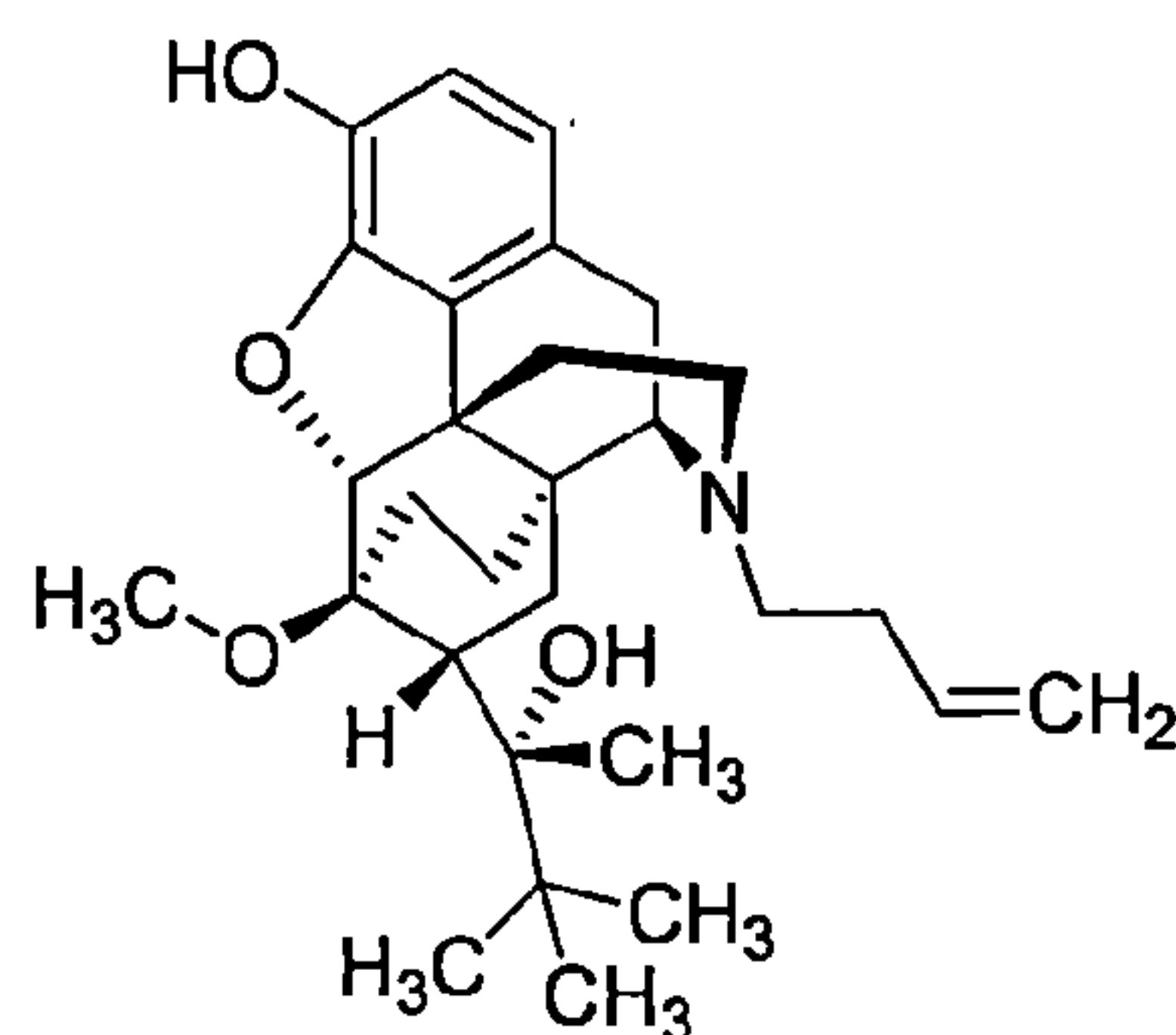


(12)

或其鹽。

[0268] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸

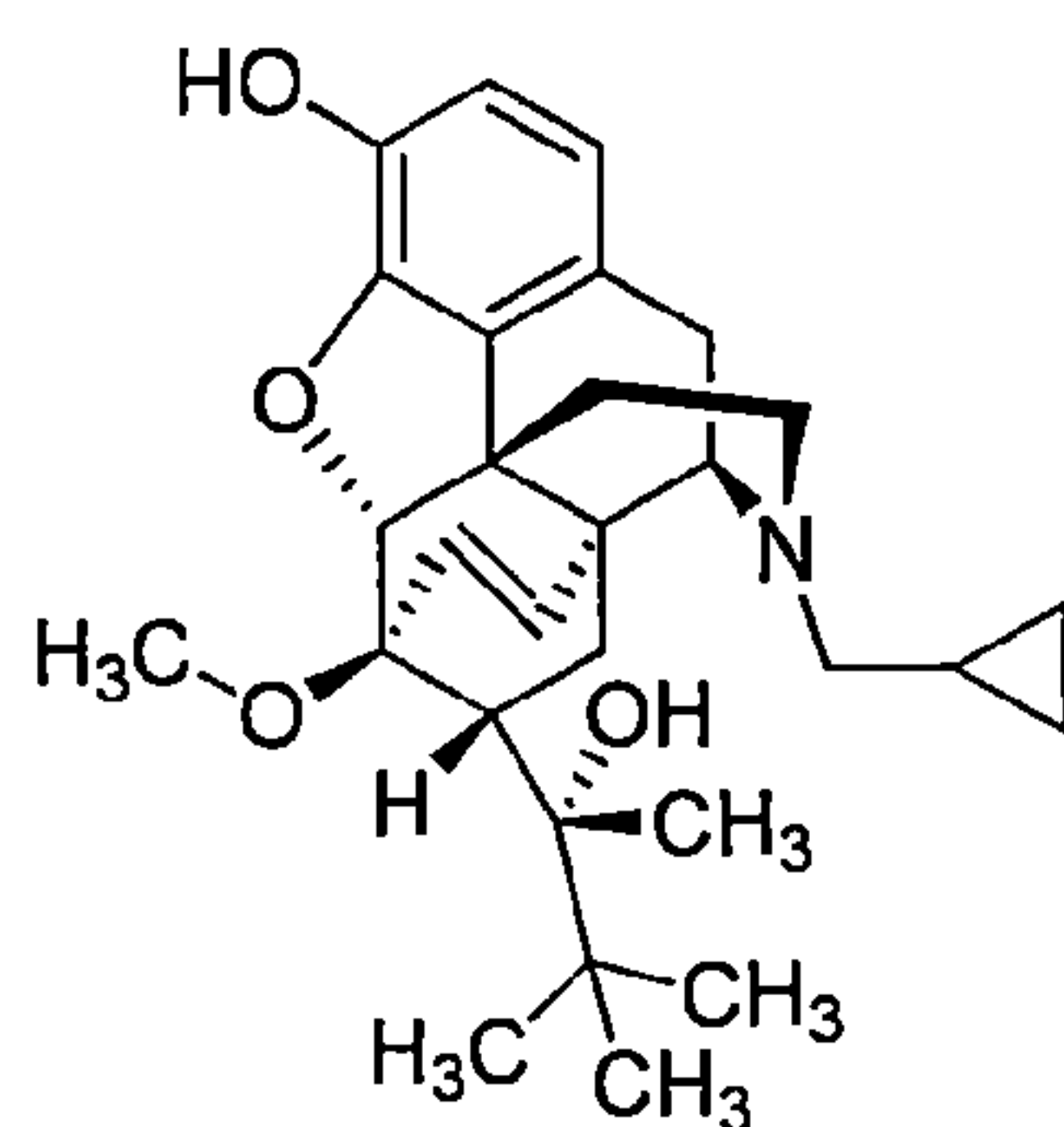
鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質：



(13)

或其鹽。

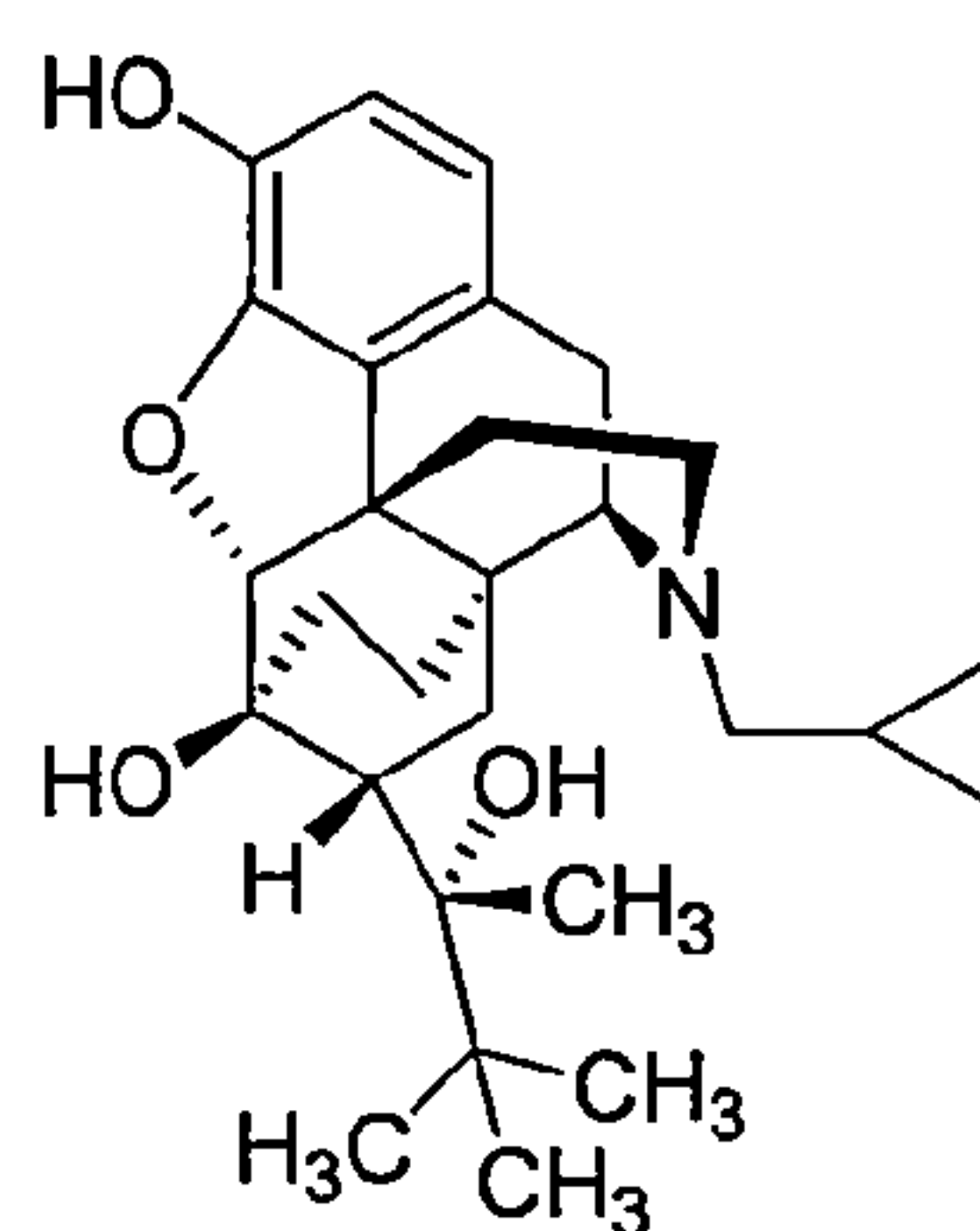
[0269] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質：



(14)

或其鹽。

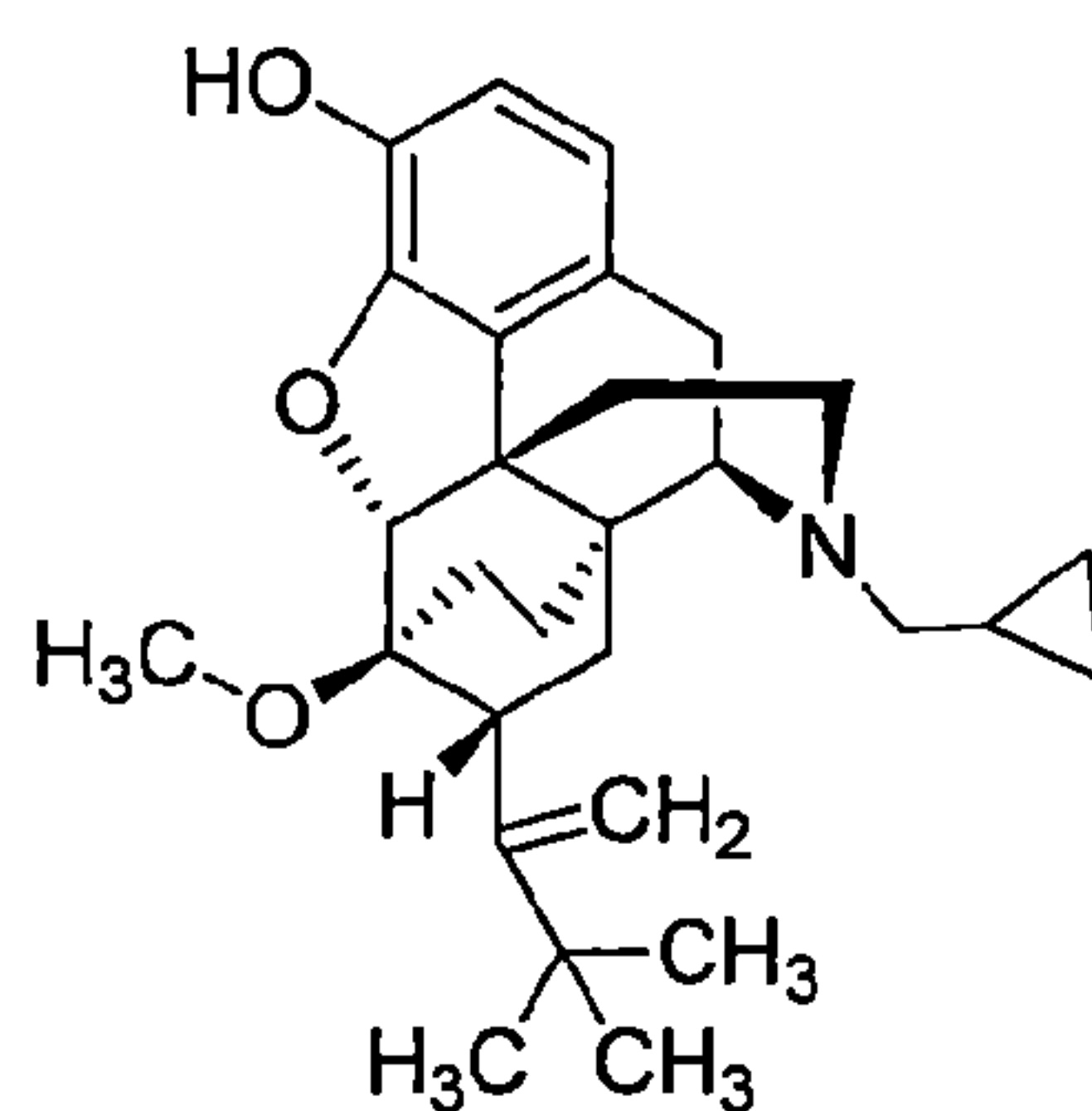
[0270] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質：



(15)

或其鹽。

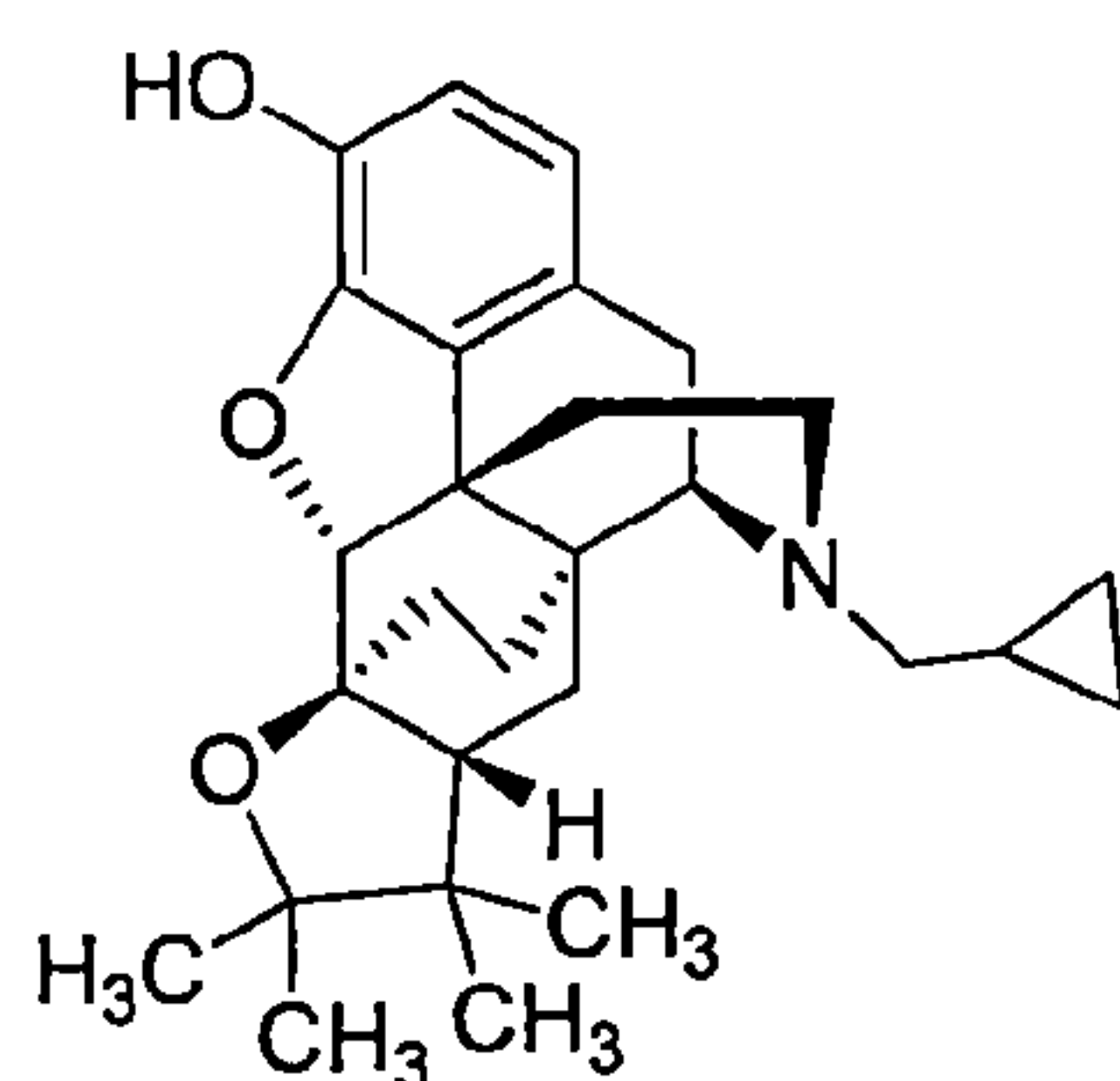
[0271] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(16)化合物表示之雜質：



(16)

或其鹽。

[0272] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(17)化合物表示之雜質：

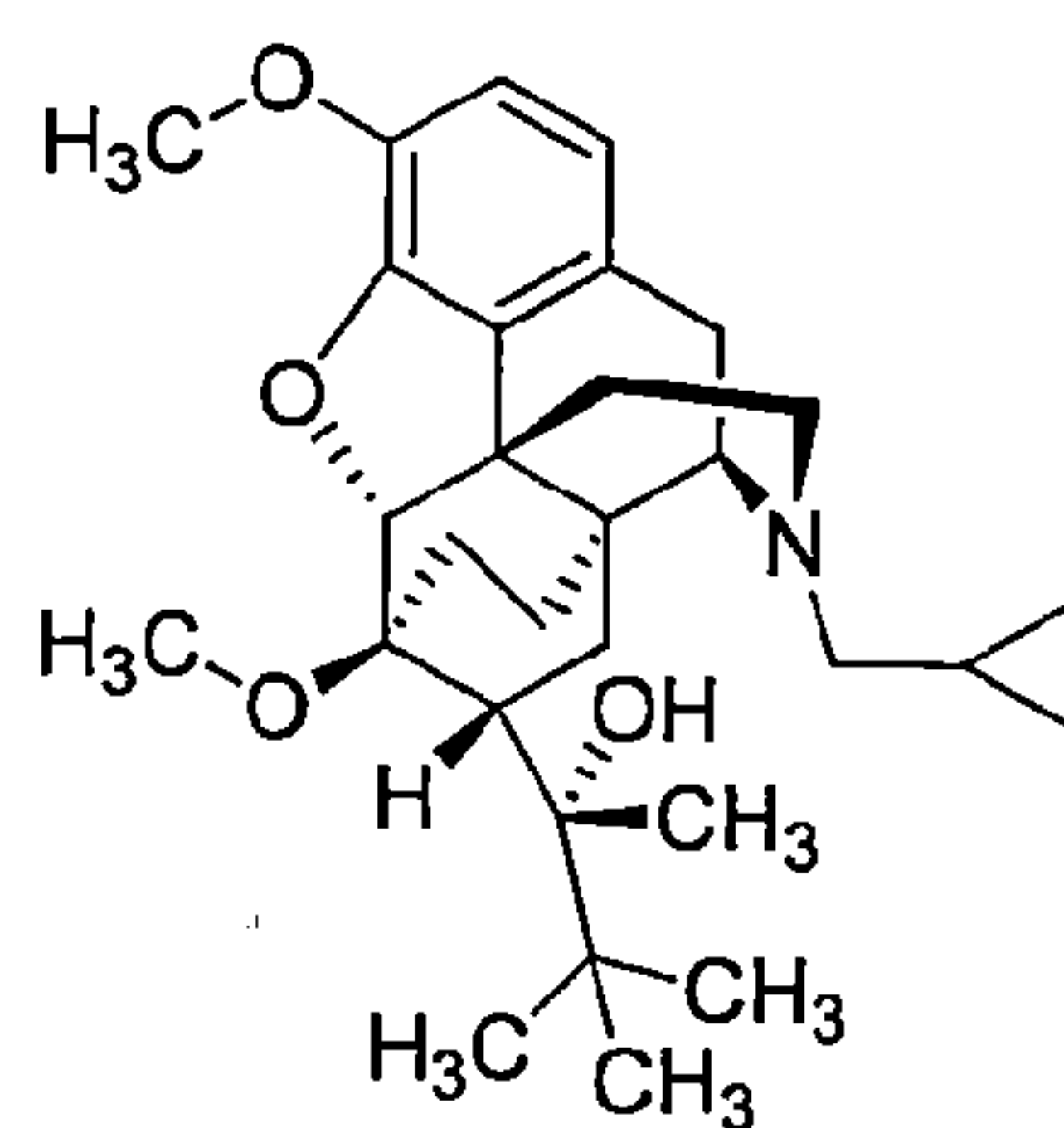


(17)

或其鹽。

[0273] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約

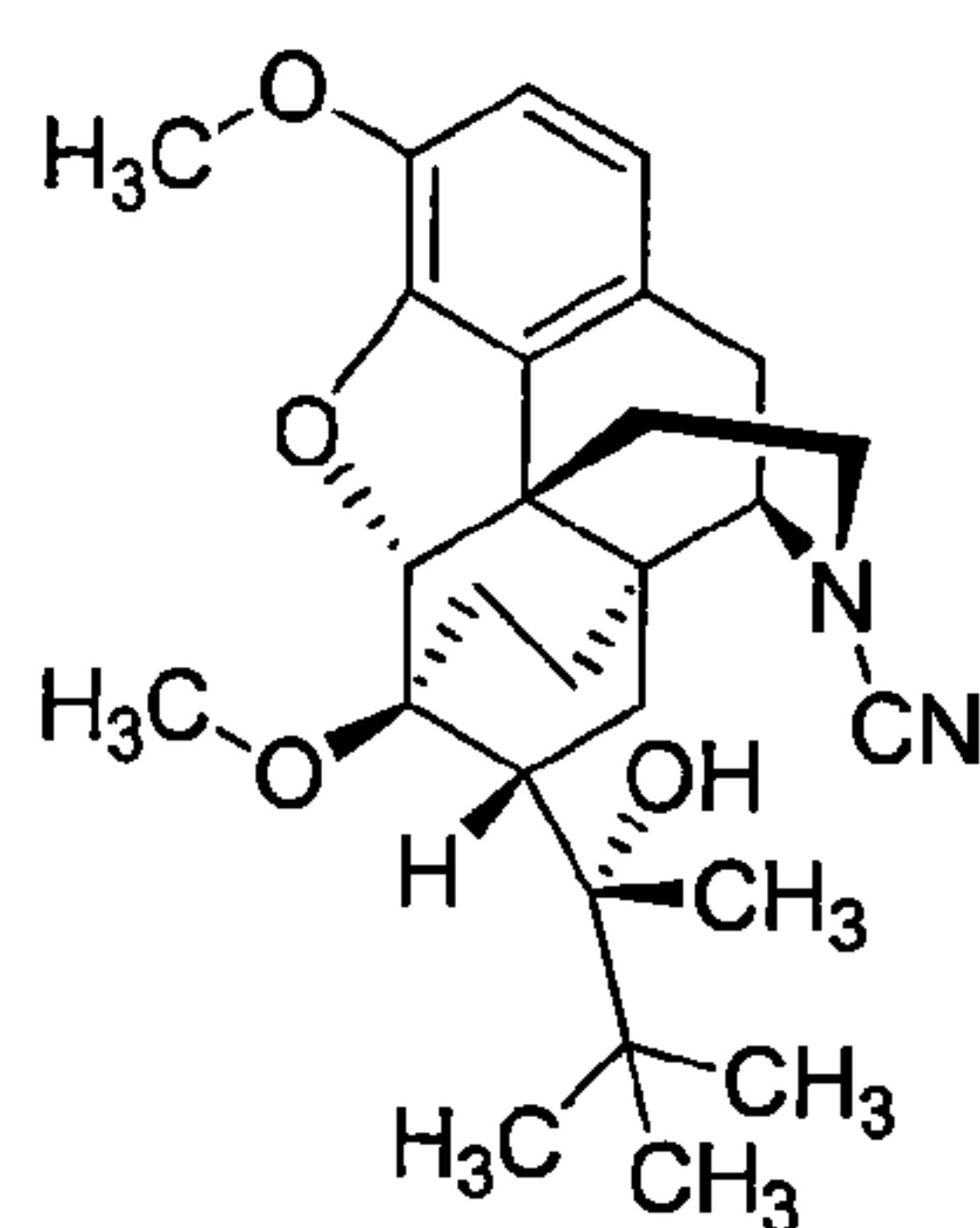
0.05 wt%或更少之由式(18)化合物表示之雜質：



(18)

或其鹽。

[0274] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(19)化合物表示之雜質：



(19)

或其鹽。

[0275] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，基

基本上不含雜質。在一些實施例中，雜質之總量(包括式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量)為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、約 0.20 wt%或更少、約 0.15 wt%或更少或約 0.10 wt%或更少。

[0276] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因乙酸鹽製劑，包括其無水物、溶劑合物、水合物及結晶型，基本上不含雜質。在一些實施例中，雜質之總量(包括式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)及(19)化合物之雜質之組合含量)為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、約 0.20 wt%或更少、約 0.15 wt%或更少或約 0.10 wt%或更少。

4.4 丁基原啡因游離鹼、丁基原啡因鹽及其製備方法

[0277] 如上文所論述，丁基原啡因乙酸鹽及其溶劑合物、水合物、無水物及結晶型允許分離存在於本發明丁基原啡因製劑中之雜質，且因此提供用於製備具有增加之純度的丁基原啡因(包括其游離鹼及其他鹽形式)之合成中間物。藉由使用本發明方法，可製備基本上不含雜質之丁

基原啡因，包括其游離鹼、鹽形式、溶劑合物、水合物、無水物及結晶型。

[0278] 因此，在另一態樣中，本發明提供一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含在足以移除乙酸相對離子之條件下處理丁基原啡因之乙酸鹽，藉此提供丁基原啡因游離鹼(及乙酸)。在一些實施例中，該處理步驟充分地移除乙酸鹽相對離子以產生基本上純之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，保留於丁基原啡因游離鹼製劑中之乙酸鹽的量小於約 0.10 wt%、小於約 0.09 wt%、小於約 0.08 wt%、小於約 0.07 wt%、小於約 0.06 wt%或小於約 0.05 wt%。

[0279] 第一種用於由丁基原啡因之乙酸鹽、例如由丁基原啡因乙酸鹽四水合物製備丁基原啡因游離鹼的方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽與溶液及鹼性材料接觸以形成摻合物；

(b) 在約 20°C 至約 90°C 之溫度下攪動步驟(a)之摻合物以提供丁基原啡因游離鹼；

(c) 分離步驟(b)之丁基原啡因游離鹼；及

(d) 視情況重複步驟(a)至(c)一或多次。

[0280] 在此第一種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，在步驟(a)中，丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中乙酸鹽之起始質量至少約相同質量(亦即，約 1 質量當量)之溶液接觸。在一

些實施例中，在步驟(a)中，丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中乙酸鹽之起始質量約 1.0 質量當量至約 6.0 質量當量、或約 2.0 質量當量至約 5.0 質量當量、或約 2.0 質量當量至約 4.0 質量當量、或約 3.0 質量當量至約 4.0 質量當量之溶液接觸。丁基原啡因之乙酸鹽至少部分地溶解於溶液中；然而，丁基原啡因游離鹼相對不溶於其中且可沈澱。在一些實施例中，步驟(a)之溶液包含水及醇。在一些實施例中，該水及醇溶液包含水中約 30 wt%至約 70 wt%之醇、或水中約 40 wt%至約 60 wt%之醇、或水中約 50 wt%至約 60 wt%之醇。在一些實施例中，該醇選自甲醇、乙醇、IPA 及其組合。在一些實施例中，該醇為 IPA。在一些實施例中，該水及醇溶液包含水中約 30 wt%至約 70 wt%之 IPA、或水中約 40 wt%至約 60 wt%之 IPA、或水中約 50 wt%至約 60 wt%之 IPA。

[0281] 在此第一種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，步驟(a)中所用之鹼性材料可為適用於製備丁基原啡因游離鹼的任何鹼。在一些實施例中，該鹼性材料選自氫氧化物、碳酸鹽、醇鹽、氫化物、磷酸鹽、硼酸鹽(諸如硼砂)、氧化物(諸如 CaO)、氰化物(諸如 KCN)、矽酸鹽(諸如偏矽酸鈉)、胺(諸如三乙胺、吡啶或 4-二甲基胺基吡啶)及其類似物，及其組合。在一些實施例中，該鹼性材料包含氫氧化物。在一些實施例中，該鹼性材料包含氫氧化銨。在一些實施例中，該鹼性材料為氫氧化銨水溶液。

[0282] 在一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數約 0.5 莫耳當量至約 20 莫耳當量、或約 1 莫耳當量至約 20 莫耳當量、或約 1 莫耳當量至約 10 莫耳當量之鹼性材料接觸。

[0283] 在一些實施例中，在步驟(b)中，攪動摻合物可藉由任何適當方法，諸如藉由震蕩、攪拌或音波處理摻合物來進行。在一些實施例中，在步驟(b)中，攪動摻合物持續足以移除乙酸相對離子之時間。在一些實施例中，步驟(a)之摻合物在步驟(b)中攪動持續約 1 h 至約 36 h、或約 1 h 至約 24 h、或約 2 h 至約 20 h、或約 2 h 至約 8 h、或約 3 h 至約 7 h、或約 4 至約 6 h。在一些實施例中，在步驟(b)中，摻合物在約 25°C 至約 90°C、或約 25°C 至約 60°C、或約 30°C 至約 45°C 之溫度下攪動。

[0284] 在此第一種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法中，步驟(b)中形成之游離鹼在步驟(c)中例如藉由沈澱分離。任何用於分離丁基原啡因游離鹼的適合方法均可使用。在一些實施例中，步驟(c)中之分離藉由過濾或藉由離心實現以獲得分離之沈澱物。

[0285] 在一些實施例中，該用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法視情況進一步包含步驟(d)，亦即重複步驟(a)至(c)一或多次。在步驟(d)之一些實施例中，重複步驟(a)至(c)一次、兩次、三次或至少三次。

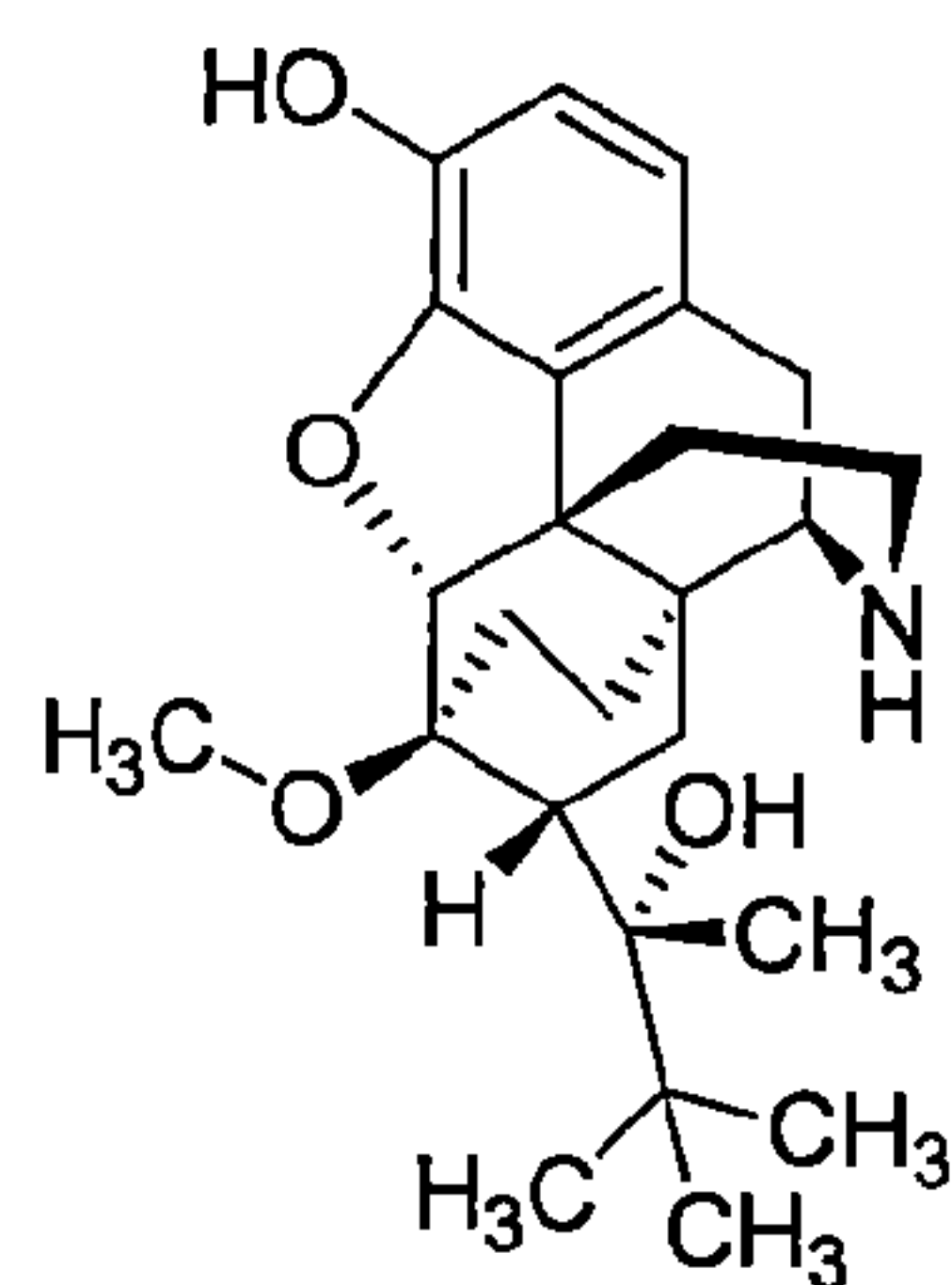
[0286] 在一些實施例中，可隨後加工步驟(c)中分離

之游離鹼。因此，在一些實施例中，該用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法可進一步包含用成漿溶液使步驟(c)的分離之固體產物成漿之步驟。在一些實施例中，該成漿溶液包含水及醇混合物。在一些實施例中，該成漿溶液包含水中之IPA，其中該醇以約5 wt%至約40 wt%、或約5 wt%至約30 wt%、或約10 wt%至約30 wt%存在。游離鹼可接著自漿液分離，諸如藉由過濾或藉由離心。在一些實施例中，成漿溫度為約5°C至約40°C、或約10°C至約35°C、或約15°C至約35°C。

[0287] 在此第一種方法之一些實施例中，在進行該第一種方法之後，最終丁基原啡因之游離鹼製劑中的乙酸以小於約0.7 wt%、小於約0.5 wt%、小於約0.3 wt%、小於約0.2 wt%或小於約0.1 wt%存在。

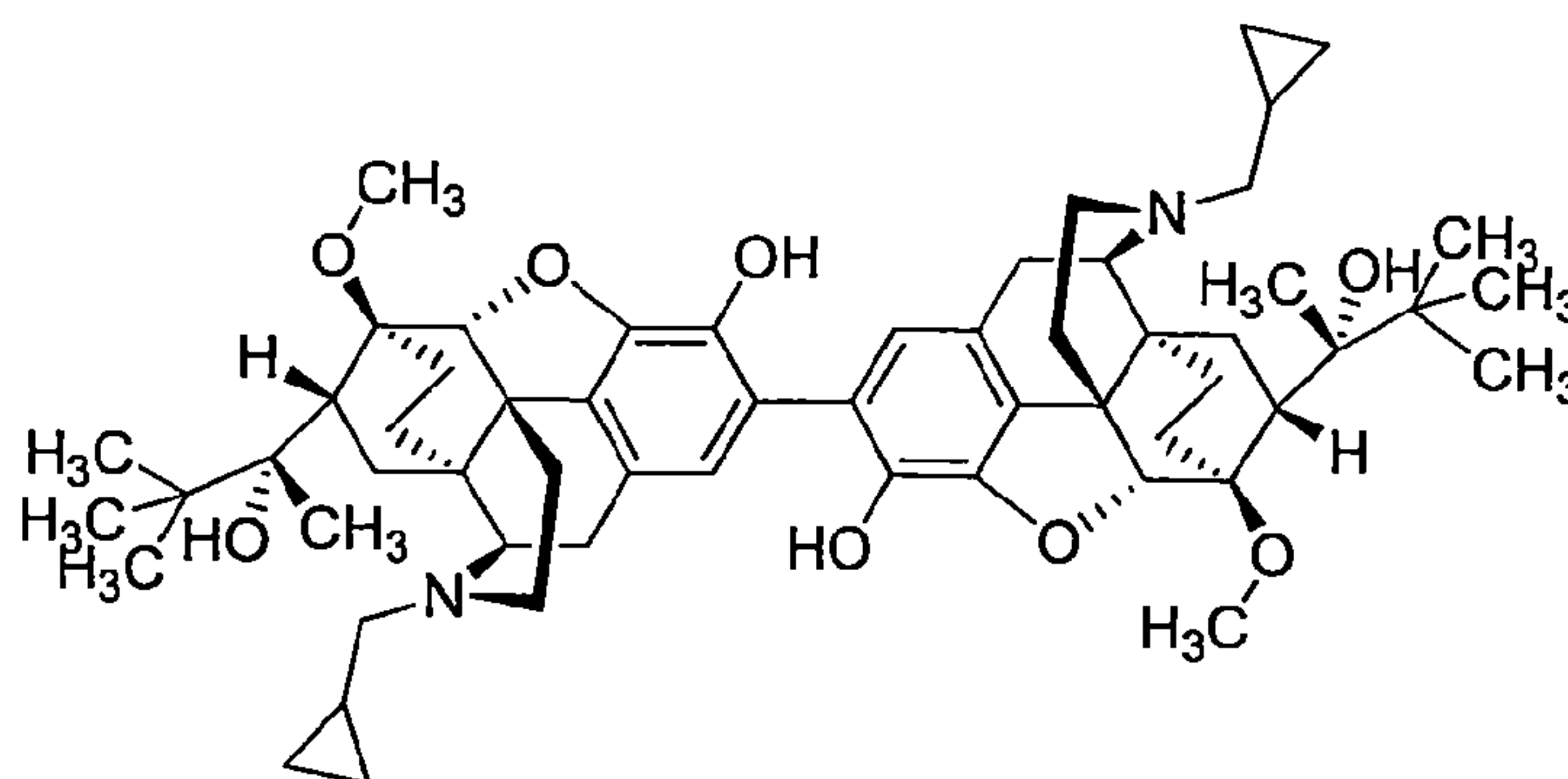
[0288] 在另一態樣中，本發明提供藉由該第一種方法或藉由上文所述之其任何變化形式製備之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼基本上不含雜質。

[0289] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約0.10 wt%或更少、約0.09 wt%或更少、約0.08 wt%或更少、約0.07 wt%或更少、約0.06 wt%或更少、或約0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質：



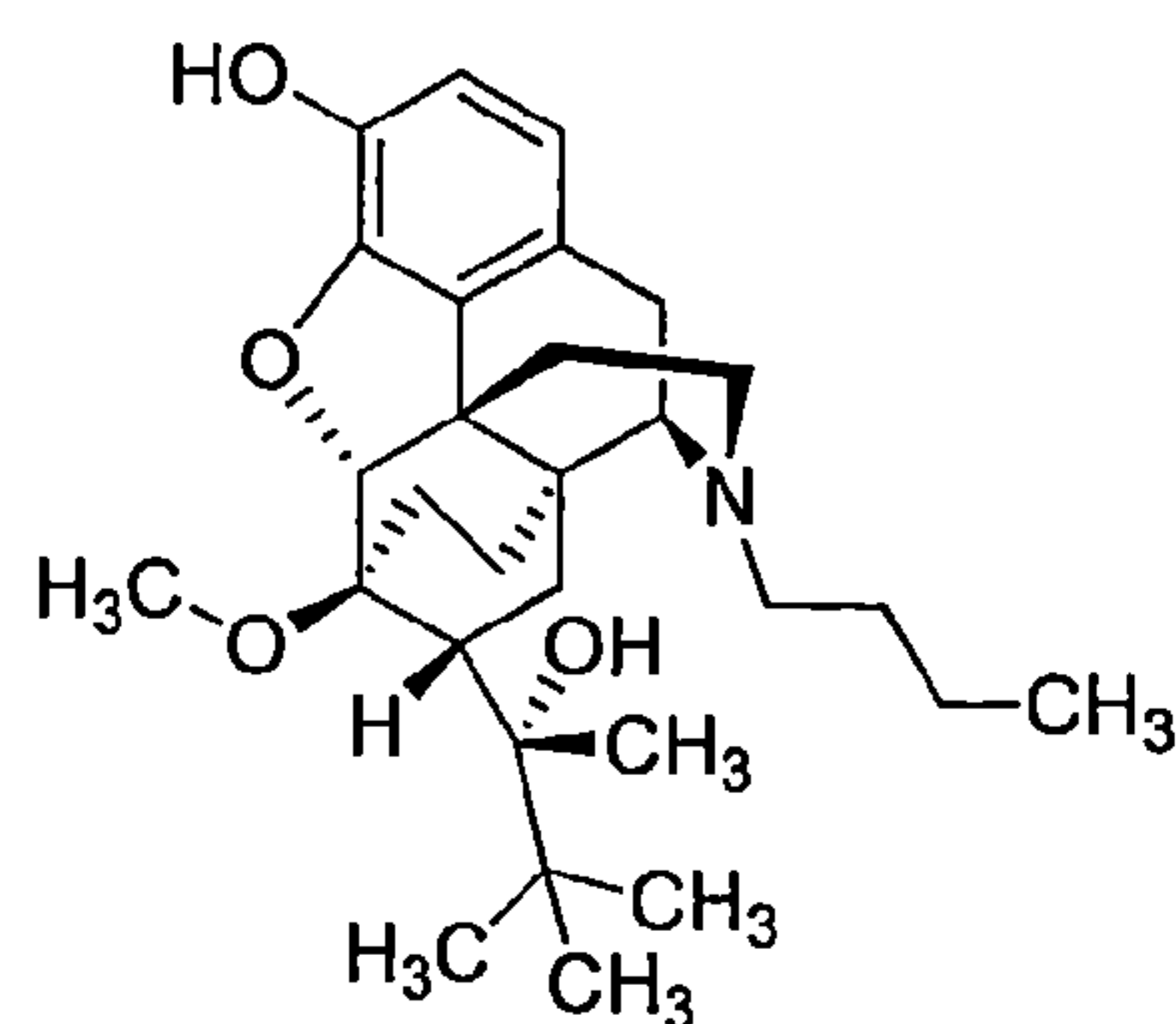
(10)。

[0290] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質：



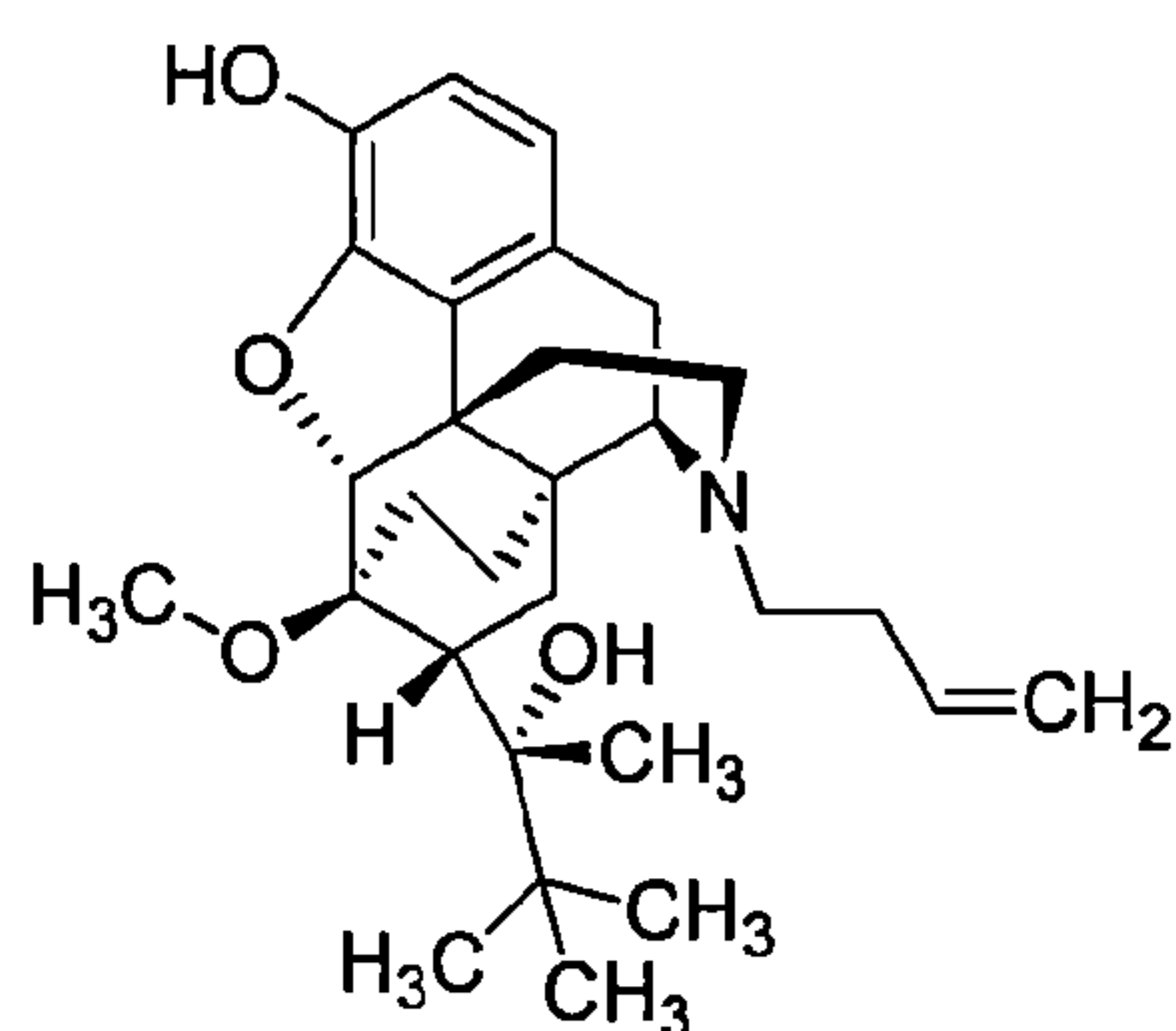
(11)。

[0291] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質：



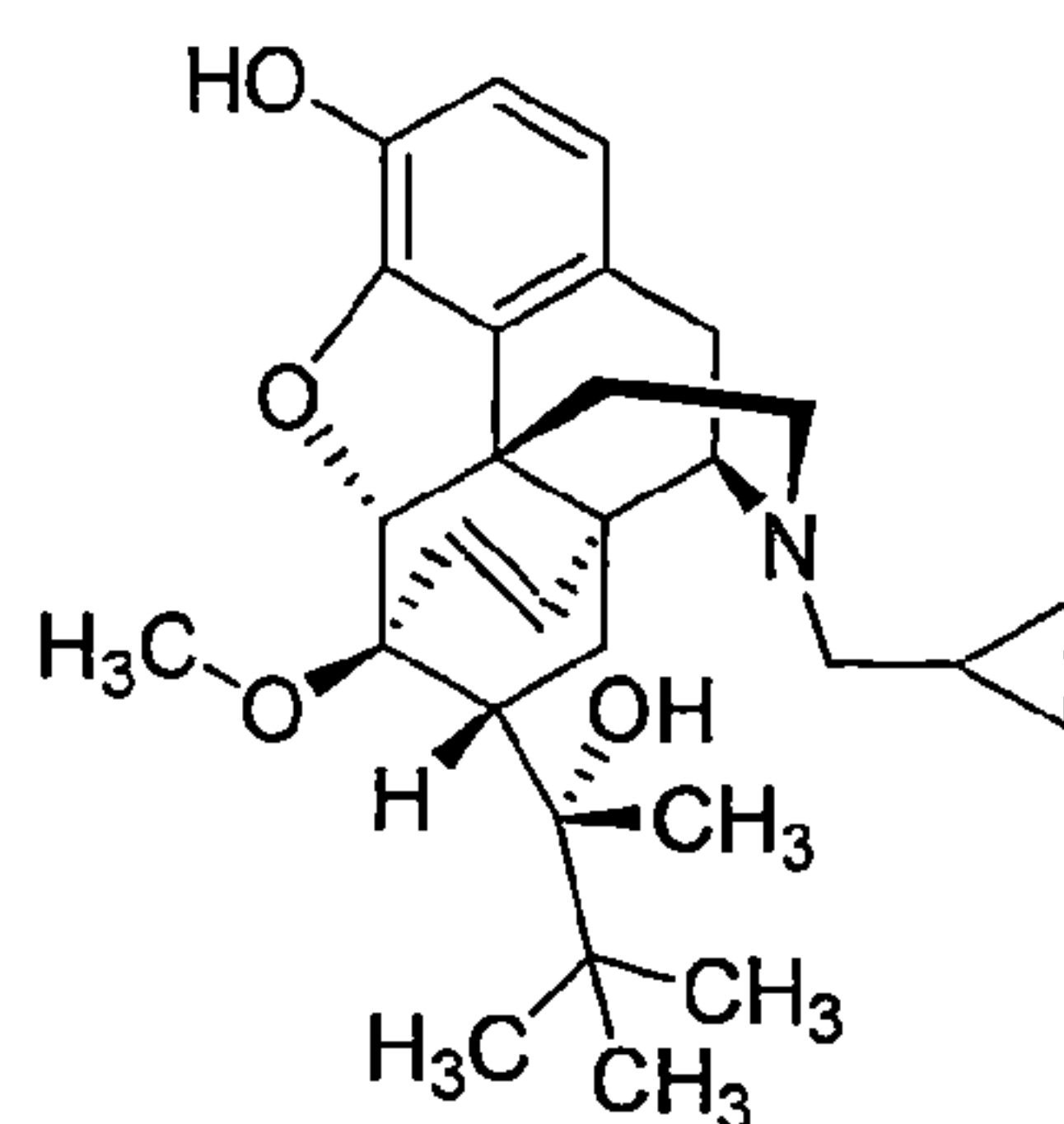
(12)。

[0292] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質：



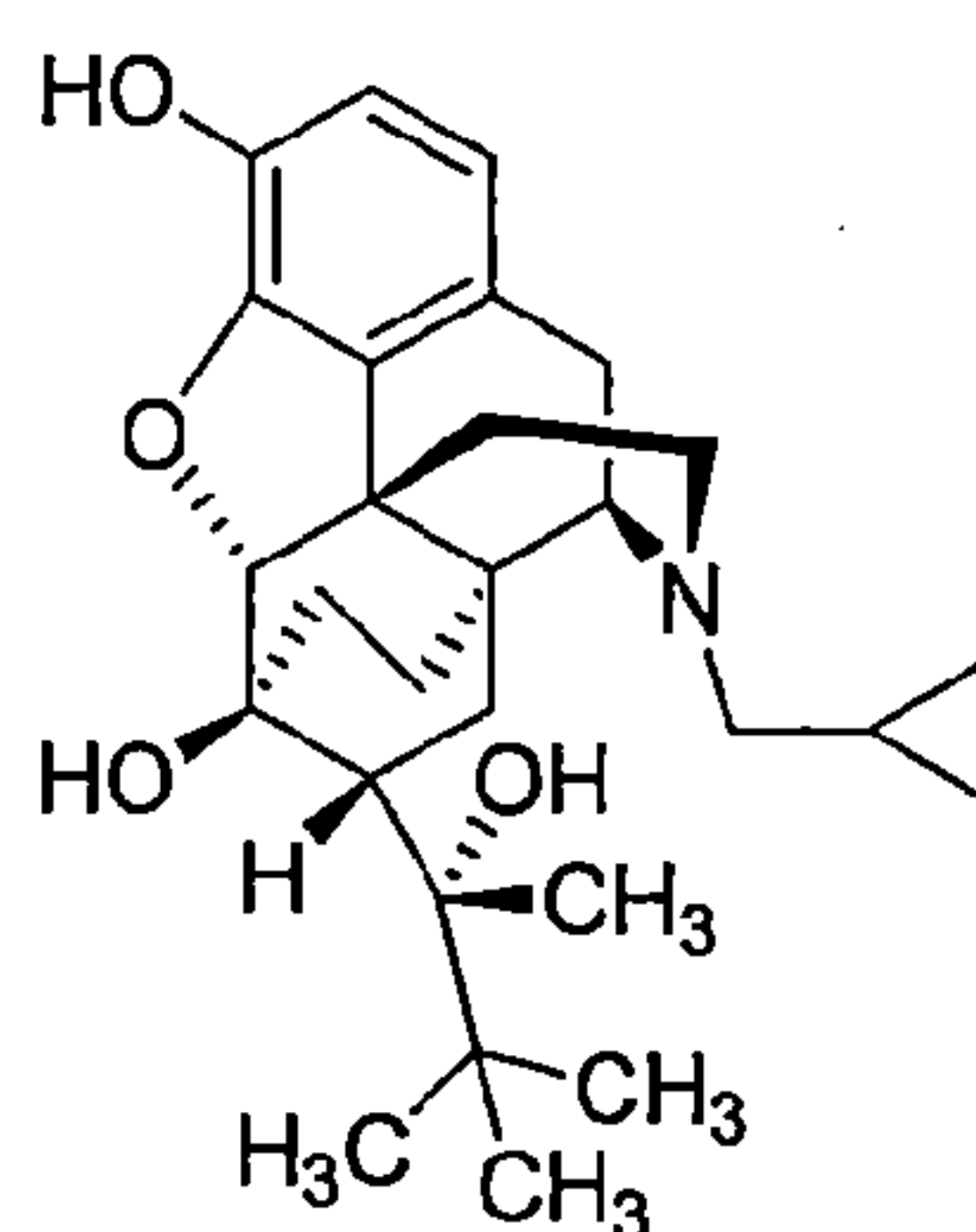
(13)。

[0293] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質：



(14)。

[0294] 在一些實施例中，藉由該第一種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質：



(15)。

[0295] 在一些實施例中，關於藉由該第一種方法製備之丁基原啡因之游離鹼製劑，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更

少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0296] 在一些實施例中，關於藉由該第一種方法製備之丁基原啡因之游離鹼製劑，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0297] 或者，丁基原啡因游離鹼可藉由利用諸如藉由加熱、在約大氣壓下蒸發、在次大氣壓下蒸發或其任何組合之方法移除乙酸相對離子而由丁基原啡因之乙酸鹽製備。

[0298] 或者，第二種用於由丁基原啡因之乙酸鹽、例如由丁基原啡因乙酸鹽四水合物製備丁基原啡因游離鹼的方法包含在足以移除乙酸及水之壓力、溫度下及一段時間內處理丁基原啡因之乙酸鹽，藉此提供丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，該處理在至少約 30°C之溫度下歷經足以移除乙酸及水之一段時間。在一些實施例中，該處理持續至少 1 h。

[0299] 在此第二種方法之一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽在次大氣壓下，例如在約 50 托至約 250 托、

或約 75 托至約 225 托、或約 100 托至約 200 托、或約 125 托至約 175 托之壓力下進行處理。在一些實施例中，該處理在約 150 托下進行。

[0300] 在此第二種方法之一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽在約大氣壓下，例如在約 620 托至約 780 托、或約 670 托至約 780 托、或約 700 托至約 780 托、或約 740 托至約 780 托、或約 750 托至約 770 托、或約 755 托至約 765 托之壓力下進行處理。在一些實施例中，該處理在約 760 托之大氣壓下進行。

[0301] 在此第二種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽在至少約 45°C、至少約 50°C 或至少約 65°C 之溫度下進行處理。在此第二種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，處理溫度為約 50°C 至約 110°C、或約 50°C 至約 105°C、或約 60°C 至約 100°C、或約 65°C 至約 100°C。

[0302] 在此第二種方法之一些實施例中，在處理溫度下之加熱持續至少約 5 h、至少約 6 h、至少約 7 h、至少約 9 h、至少約 10 h、至少約 12 h，或持續足夠久以形成基本上純之丁基原啡因游離鹼。

[0303] 在一些實施例中，此第二種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法進一步包含用成漿溶液使游離鹼成漿及自其過濾固體游離鹼。在一些實施例中，該成漿溶液包含水及醇，如上文關於第一種方法所

揭示。

[0304] 在此第二種方法之一些實施例中，最終丁基原啡因之游離鹼製劑中的乙酸以小於約 0.7 wt%、小於約 0.5 wt%、小於約 0.3 wt%、小於約 0.2 wt%或小於約 0.1 wt%存在。

[0305] 在另一態樣中，本發明提供藉由該第二種方法或藉由上文所述之其任何變化形式製備之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼製劑基本上不含雜質。

[0306] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質。

[0307] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質。

[0308] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質。

[0309] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質。

[0310] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質。

[0311] 在一些實施例中，藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質。

[0312] 在一些實施例中，關於藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0313] 在一些實施例中，關於藉由該第二種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)

及(15)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0314] 第三種用於由丁基原啡因之乙酸鹽、例如由丁基原啡因乙酸鹽四水合物製備丁基原啡因游離鹼的方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽溶解於溶液中以形成摻合物；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加鹼性材料至步驟(a)或(b)中之摻合物中以形成第二摻合物；

(d) 添加反溶劑至步驟(c)中所產生之第二摻合物中以形成丁基原啡因游離鹼的沈澱物；及

(e) 分離步驟(d)之沈澱物。

[0315] 在此第三種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，步驟(a)之摻合物包含有機溶劑。在一些實施例中，該有機溶劑包含醇。在一些實施例中，該有機溶劑包含選自甲醇、乙醇及異丙醇之醇。在一些實施例中，該醇選自甲醇、乙醇及異丙醇。在一些實施例中，該醇為 IPA。在一些實施例中，丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽

的起始質量至少約 3.0 質量當量之該溶液接觸。

[0316] 在此第三種方法之一些實施例中，在步驟(a)中，摻合物在約 20°C 至約 90°C 之溫度下。在一些實施例中，在步驟(a)中，摻合物在至少約 20°C、至少約 40°C、至少約 50°C、至少約 55°C 或至少約 60°C 之溫度下。摻合物可藉由多種方法，諸如藉由加熱摻合物或藉由使用在規定溫度範圍內之溫度下的溶液而處於在規定溫度範圍內之溫度下。在一些實施例中，混合摻合物直至實質上所有丁基原啡因乙酸鹽均溶解於溶液中。

[0317] 在此第三種方法之一個實施例中，當至少約 80.0 wt%、至少約 85.0 wt%、至少約 90.0 wt%、至少約 95.0 wt%、至少約 98.0 wt%、至少約 99.0 wt%、至少約 99.5 wt%、至少約 99.8 wt% 或至少約 99.9 wt% 之丁基原啡因乙酸鹽溶解時，實質上所有丁基原啡因乙酸鹽均溶解。

[0318] 在此第三種方法之一些實施例中，步驟(a)之摻合物在步驟(b)中過濾。過濾步驟(b)移除未溶解固體。

[0319] 在此第三種方法之一些實施例中，在步驟(c)中，相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數約 1.0 莫耳當量至約 20.0 莫耳當量、或約 1.0 莫耳當量至約 5.0 莫耳當量、或約 1.0 莫耳當量至約 2.0 莫耳當量、或約 1.0 莫耳當量至約 1.2 莫耳當量之鹼性材料添加至步驟(a)或(b)中產生之摻合物中。

[0320] 在此第三種方法之一些實施例中，用於步驟(c)中之鹼性材料可為適用於製備丁基原啡因游離鹼的任何

鹼。在一些實施例中，該鹼性材料選自氫氧化物、碳酸鹽、醇鹽、氫化物、磷酸鹽、硼酸鹽(諸如硼砂)、氧化物(諸如 CaO)、氰化物(諸如 KCN)、矽酸鹽(諸如偏矽酸鈉)、胺(諸如三乙胺、吡啶或 4-二甲基胺基吡啶)及其類似物，及其組合。在一些實施例中，該鹼性材料包含氫氧化物。在一些實施例中，該鹼性材料包含氫氧化銨。在一些實施例中，該鹼性材料為氫氧化銨水溶液。

[0321] 在此第三種方法之一些實施例中，在步驟(d)中，相對於步驟(a)中乙酸鹽的起始質量至少約 3.0 質量當量之反溶劑添加至步驟(c)中產生之第二摻合物中以便提供丁基原啡因游離鹼之沈澱物。

[0322] 在該第三種方法之一些實施例中，反溶劑基本上由水組成。在一些實施例中，反溶劑包含水及醇之混合物。在一些實施例中，在水及醇之混合物中，該醇包含 IPA。在一些實施例中，在水及醇之混合物中，該醇為 IPA。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 95:5 至約 50:50 水:醇、或以體積計約 90:10 至約 60:40 水:醇、或以體積計約 85:15 至約 70:30 水:醇。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 80:20 水:醇。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 95:5 至約 50:50 水:IPA、或以體積計約 90:10 至約 60:40 水:IPA、或以體積計約 85:15 至約 70:30 水:IPA。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 80:20 水:IPA。

[0323] 在該第三種方法之一些實施例中，用於步驟

(d)中形成丁基原啡因游離鹼之沈澱物的最短時間為約 0.1 h。在一些實施例中，用於形成丁基原啡因游離鹼之沈澱物的時間為約 0.1 h 至約 10.0 h、或約 0.1 h 至約 6.0 h、或約 0.2 h 至約 5.0 h、或約 0.1 h 至約 3.0 h、或約 0.3 h 至約 3.0 h、或約 0.5 h 至約 3.0 h。

[0324] 視情況，在該第三種方法之一些實施例中，種晶在步驟(d)中添加。詳言之，該種晶包含丁基原啡因游離鹼。該種晶可足量添加以起始丁基原啡因游離鹼自第二摻合物中沈澱或輔助該沈澱。在一些實施例中，相對於步驟(a)中乙酸鹽之起始質量約 0.1 wt%至約 10 wt%、或約 0.1 wt%至約 9 wt%、或約 0.1 wt%至約 8 wt%、或約 0.1 wt%至約 7 wt%、或約 0.1 wt%至約 6 wt%、或約 0.1 wt%至約 5 wt%、或約 0.1 wt%至約 4 wt%、或約 0.1 wt%至約 3 wt%、或約 0.1 wt%至約 2 wt%、或約 0.1 wt%至約 1 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.8 wt%、或約 0.3 wt%至約 0.7 wt%、或約 0.4 wt%至約 0.6 wt%、或約 0.2 wt%至約 0.5 wt%之種晶添加至步驟(d)之第二摻合物中。在一些實施例中，相對於步驟(a)中乙酸鹽之起始質量約 0.2 wt%至約 9 wt%、或約 0.5 wt%至約 9 wt%、或約 1 wt%至約 5 wt%、或約 2 wt%至約 4 wt%之種晶添加至步驟(d)之第二摻合物中。

[0325] 在一些實施例中，種晶在起始丁基原啡因游離鹼之沈澱的適合溫度下添加。在一些實施例中，當添加種晶時，步驟(d)之第二摻合物在約 40°C至約 80°C、或約

45°C至約 75°C、或約 50°C至約 70°C、或約 50°C至約 65°C之溫度下。

[0326] 在此第三種方法之一些實施例中，在步驟(d)中製備的丁基原啡因游離鹼在步驟(e)中分離。在一些實施例中，該分離藉由過濾實現。在一些實施例中，步驟(e)中之分離在至少約 70°C、至少約 65°C、至少約 60°C、至少約 50°C或至少約 40°C之溫度下執行。

[0327] 在一些實施例中，此第三種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法進一步包含用成漿溶液使獲自步驟(e)之游離鹼成漿的步驟。在一些實施例中，該成漿溶液包含水或水及醇之混合物。在一些實施例中，該醇包含 IPA。在形成此漿液之後，游離鹼可例如藉由過濾或藉由離心自漿液分離。

[0328] 在此第三種方法之一些實施例中，最終丁基原啡因之游離鹼製劑中的乙酸以小於約 0.7 wt%、小於約 0.5 wt%、小於約 0.3 wt%、小於約 0.2 wt%或小於約 0.1 wt%存在。

[0329] 在另一態樣中，本發明提供藉由該第三種方法或藉由上文所述之其任何變化形式製備之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼製劑基本上不含雜質。

[0330] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約

0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質。

[0331] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質。

[0332] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質。

[0333] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質。

[0334] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質。

[0335] 在一些實施例中，藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%

或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質。

[0336] 在一些實施例中，關於藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0337] 在一些實施例中，關於藉由該第三種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0338] 第四種用於由丁基原啡因之乙酸鹽、例如由丁基原啡因乙酸鹽四水合物製備丁基原啡因游離鹼的方法包含：

(a) 加熱丁基原啡因之乙酸鹽及水溶液的摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(b) 過濾步驟(a)之摻合物以自沈澱物提供丁基原啡因

游離鹼。

[0339] 在此第四種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，該水溶液基本上由水組成。在此第四種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，該水溶液包含水及醇之混合物。在一些實施例中，在水及醇之混合物中，該醇包含 IPA。在一些實施例中，在水及醇之混合物中，該醇為 IPA。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 95:5 至約 50:50 水:醇、或以體積計約 90:10 至約 60:40 水:醇、或以體積計約 85:15 至約 70:30 水:醇。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 80:20 水:醇。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 95:5 至約 50:50 水:IPA、或以體積計約 90:10 至約 60:40 水:IPA、或以體積計約 85:15 至約 70:30 水:IPA。在一些實施例中，該水及醇混合物為以體積計約 80:20 水:IPA。

[0340] 在此第四種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，摻合物加熱至約 70°C 至約 90°C 之溫度。

[0341] 在一些實施例中，該第四種方法進一步包含用第二水溶液洗滌步驟(b)之固體過濾產物一或多次。該第二水溶液可如上文為水或水及醇之混合物。

[0342] 在一些實施例中，該第四種方法進一步包含乾燥步驟(b)之固體過濾固體產物之步驟。

[0343] 在此第四種方法之一些實施例中，最終丁基

原啡因之游離鹼製劑中的乙酸以小於約 0.7 wt%、小於約 0.5 wt%、小於約 0.3 wt%、小於約 0.2 wt%或小於約 0.1 wt%存在。

[0344] 在另一態樣中，本發明提供藉由該第四種方法或藉由上文所述之其任何變化形式製備之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼基本上不含雜質。

[0345] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質。

[0346] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質。

[0347] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質。

[0348] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%

或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質。

[0349] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質。

[0350] 在一些實施例中，藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質。

[0351] 在一些實施例中，關於藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0352] 在一些實施例中，關於藉由該第四種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%

或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0353] 第五種用於由丁基原啡因之乙酸鹽、例如由丁基原啡因乙酸鹽四水合物製備丁基原啡因游離鹼的方法包含：

(a) 使丁基原啡因之乙酸鹽混入溶劑中以形成摻合物；

(b) 使該摻合物在回流溫度下回流且以氣相移除呈乙酸形式之乙酸鹽；

(c) 冷卻該摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；
及

(d) 分離丁基原啡因游離鹼。

[0354] 在此第五種用於由丁基原啡因之乙酸鹽製備丁基原啡因游離鹼的方法之一些實施例中，步驟(d)之分離包含過濾步驟(c)的沈澱之丁基原啡因游離鹼。

[0355] 在此第五種方法之一些實施例中，該溶劑包含有機溶劑。在一些實施例中，該有機溶劑可選自己烷、庚烷、IPA、甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、異丁醇、第三丁醇、乙腈、乙酸乙酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、環己烷、甲苯、四氫呋喃及其兩者或兩者以上之任何混合物。

[0356] 在該第五種方法之任何以上實施例中，乙酸

之移除可使用與蒸餾頭或 Dean-Stark 分水器組合之冷凝器進行。

[0357] 在此第五種方法之一些實施例中，最終丁基原啡因之游離鹼製劑中的乙酸以小於約 0.7 wt%、小於約 0.5 wt%、小於約 0.3 wt%、小於約 0.2 wt%或小於約 0.1 wt%存在。

[0358] 在另一態樣中，本發明提供藉由該第五種方法或藉由上文所述之其任何變化形式製備之丁基原啡因游離鹼。在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼基本上不含雜質。

[0359] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質。

[0360] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質。

[0361] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物

表示之雜質。

[0362] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質。

[0363] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質。

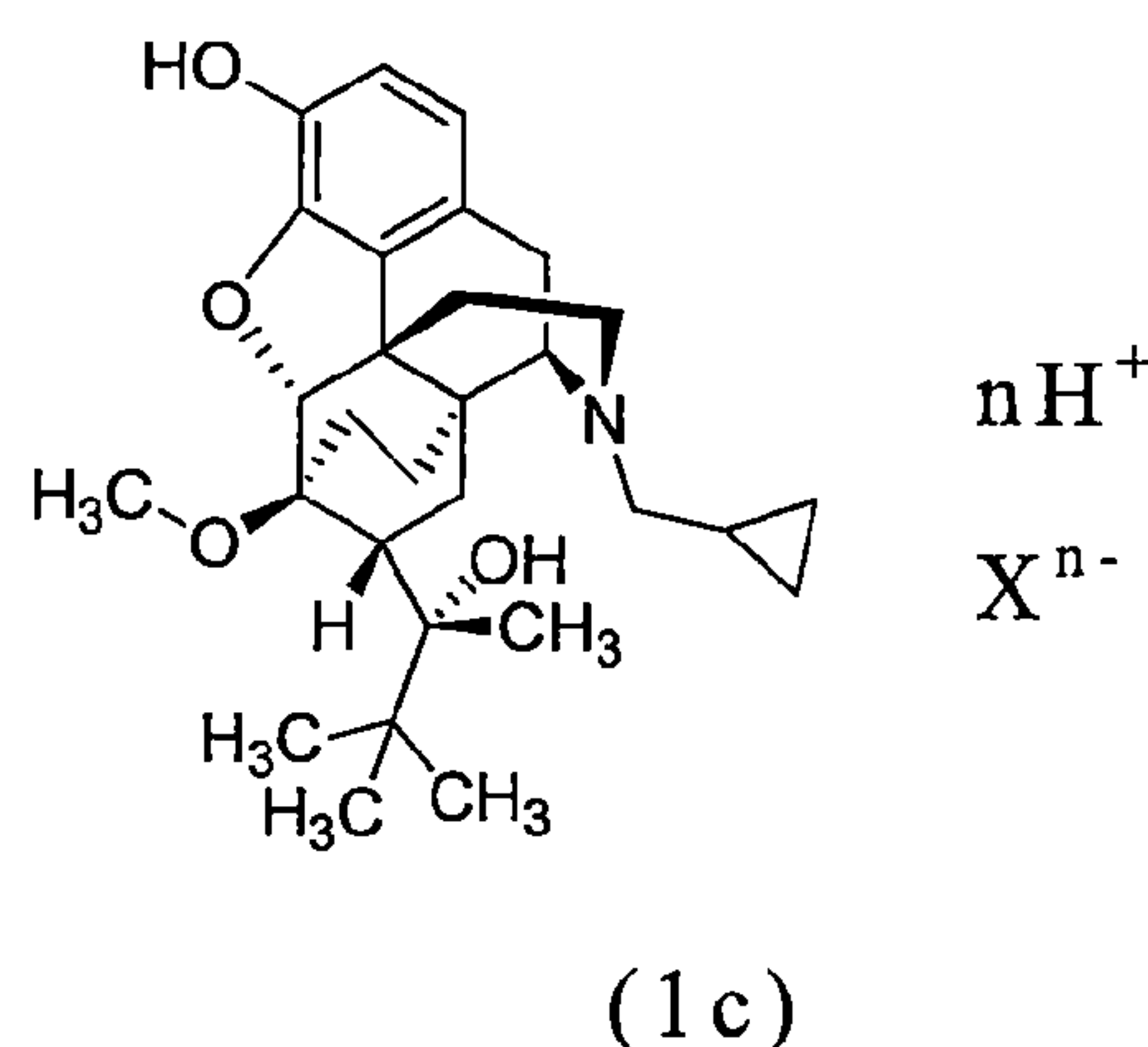
[0364] 在一些實施例中，藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質。

[0365] 在一些實施例中，關於藉由該第五種方法製備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0366] 在一些實施例中，關於藉由該第五種方法製

備之丁基原啡因游離鹼，式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0367] 在另一態樣中，本發明進一步提供由該游離鹼製備之其他丁基原啡因鹽，其中該游離鹼如本文所述由丁基原啡因之乙酸鹽製備。因此，在一些實施例中，該丁基原啡因鹽可由式(1c)，



或其溶劑合物表示；

其中 X^{n-} 為陰離子且 n 為 1、2 或 3。在某些實施例中， X^{n-} 為選自由 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、戊酸酯基、乙酸酯基、袂康酸酯基、水楊酸酯基、巴比妥酸酯基、丁二酸酯基、酒石酸酯基、馬來酸酯基、富馬酸酯基、檸檬酸酯基、甲烷磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟乙酸酯基、草酸

酯基、過氯酸酯基、 NO_3^- 、 HSO_4^- 、 SO_4^{2-} 、 H_2PO_4^- 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $[(\text{NH}_4)\text{HPO}_4]^-$ 、 $[(\text{NH}_4)_2\text{PO}_4]^-$ 及 HCOO^- 組成之群之陰離子。在另一實施例中， X^{n-} 為 Cl^- 。

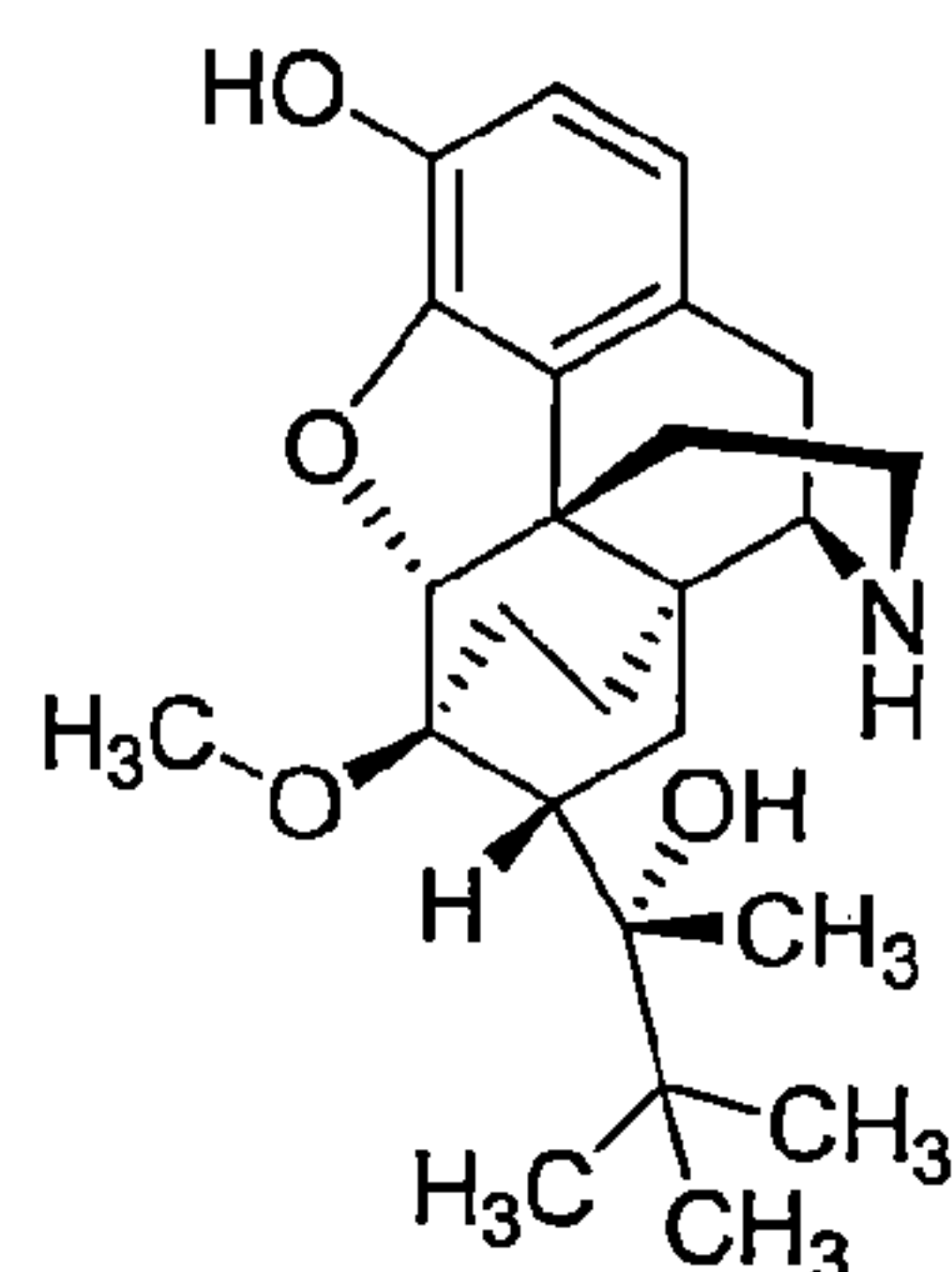
[0368] 式(1c)之鹽可藉由添加酸 $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ 至丁基原啡因游離鹼中來獲得。

[0369] 在一些實施例中，酸 $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ 選自由 HCl 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 及 HCOOH 組成之群。在另一實施例中，該酸 $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ 為 HCl 。

[0370] 在一些實施例中，添加至丁基原啡因游離鹼中的酸之量基於存在於組成物中之游離鹼的總莫耳當量為約 0.5 莫耳當量至約 10 莫耳當量。在一些實施例中，酸之量為約 1 莫耳當量至約 6 莫耳當量。在一些實施例中，酸之量為約 2 莫耳當量至約 3 莫耳當量。在一些實施例中，酸之量為約 2.2 莫耳當量至約 2.6 莫耳當量。

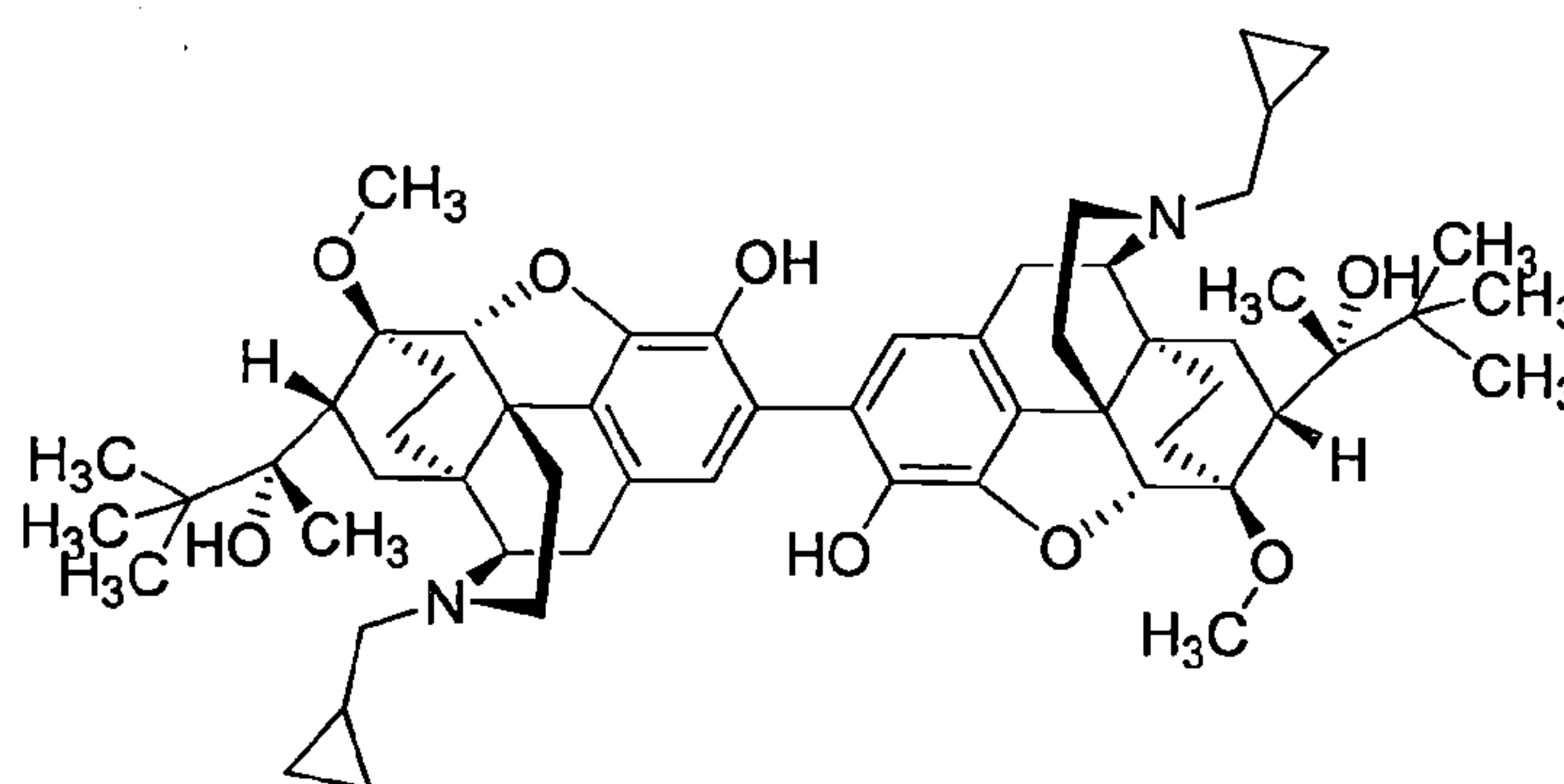
[0371] 在一些實施例中，式(1c)之鹽可為無水物、溶劑合物或水合物。在一些實施例中，式(1c)之鹽為無水物。在一些實施例中，式(1c)之鹽為水合物且該水合物為單水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物。在一些實施例中，該水合物為四水合物。

[0372] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)化合物表示之雜質：



(10)。

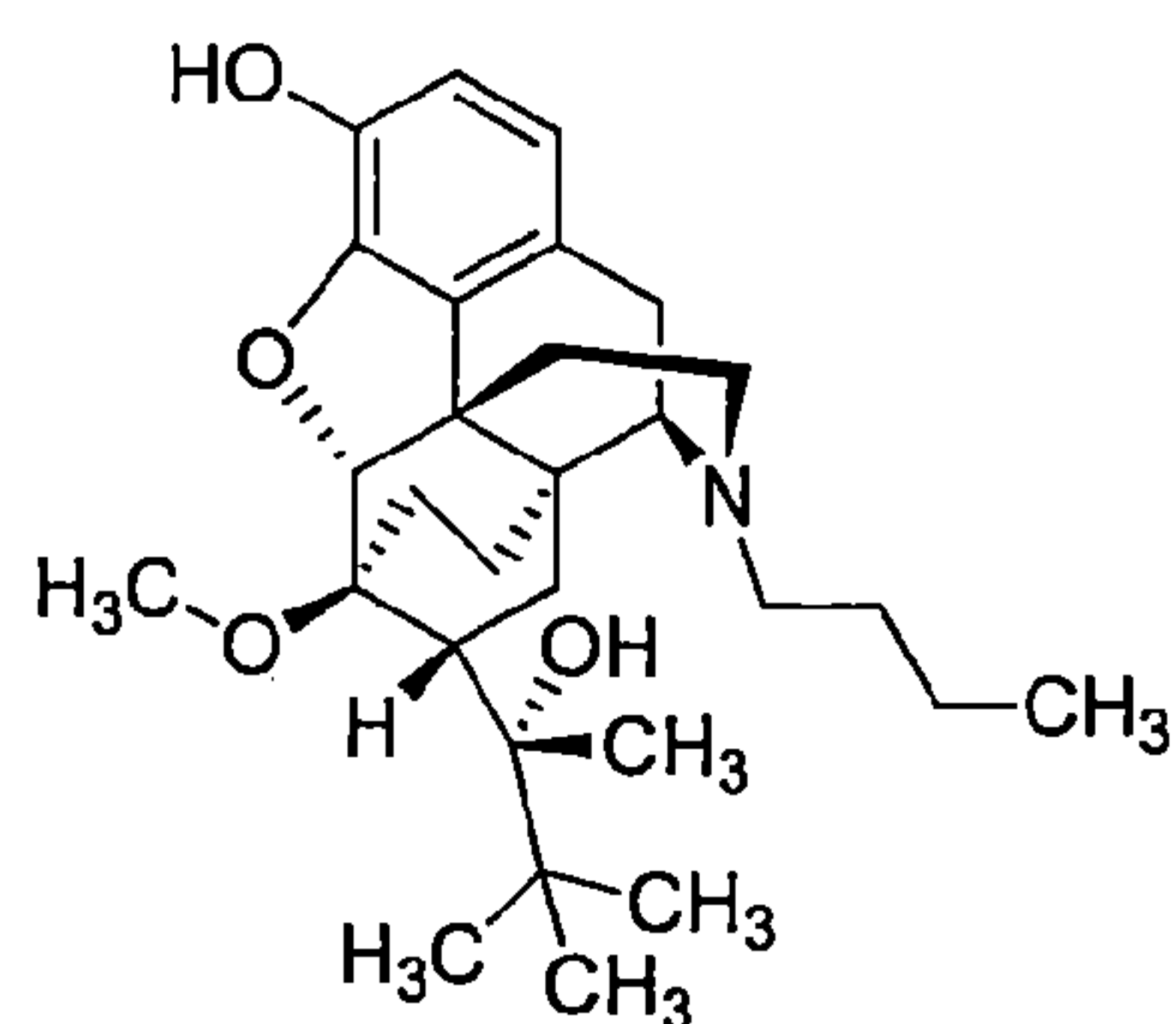
[0373] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)化合物表示之雜質：



(11)。

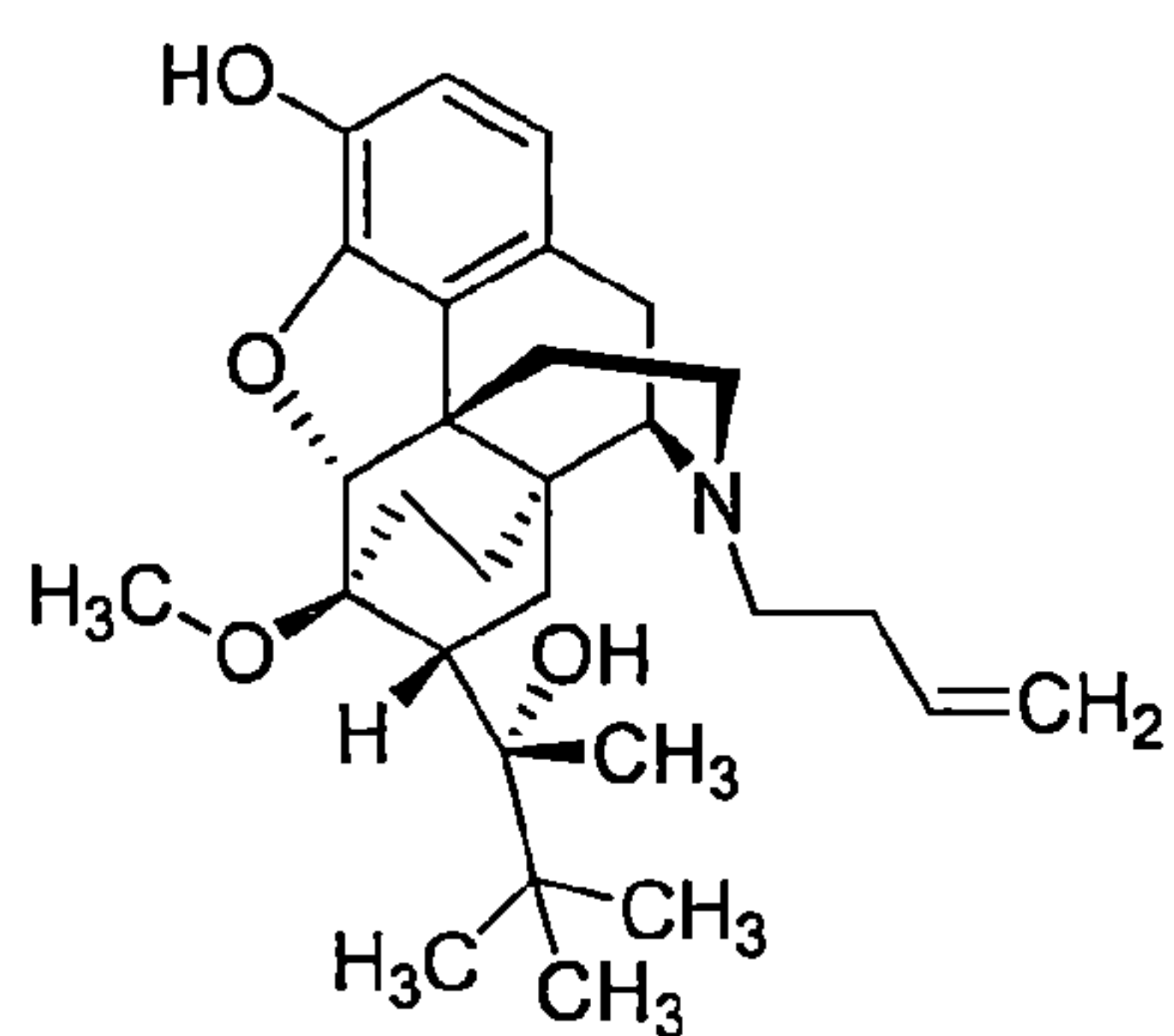
[0374] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物

表示之雜質：



(12)。

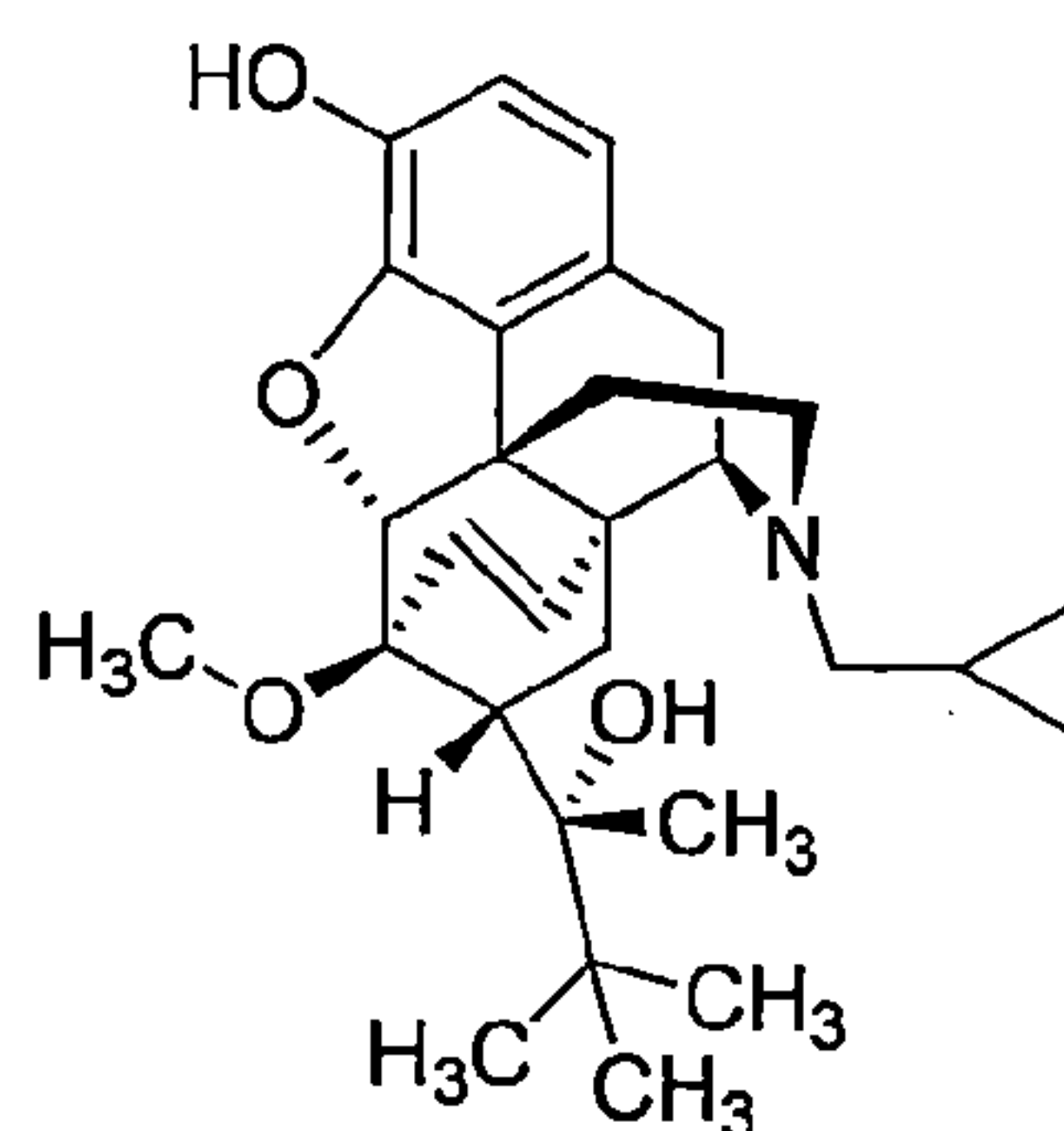
[0375] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質：



(13)。

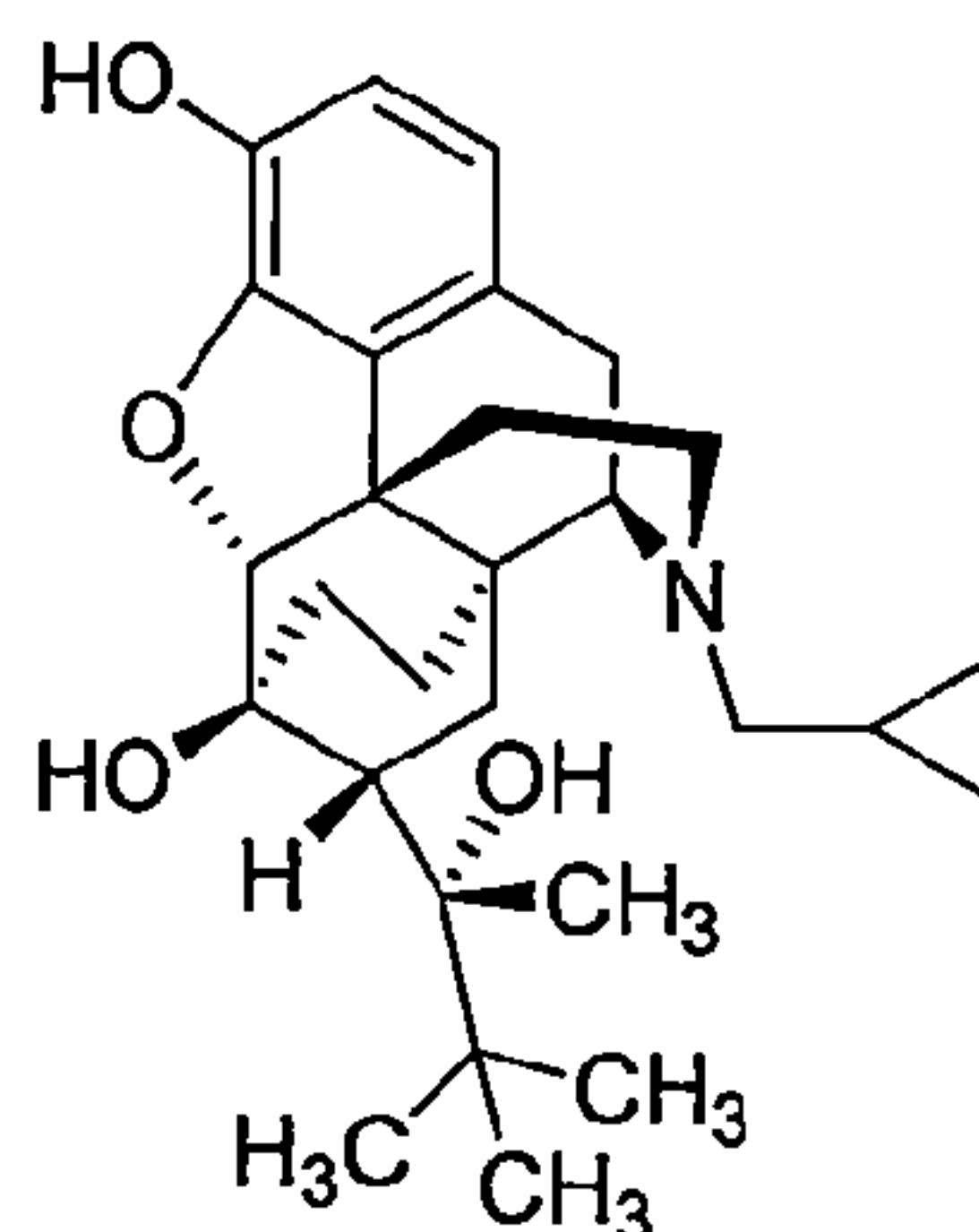
[0376] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物

表示之雜質：



(14)。

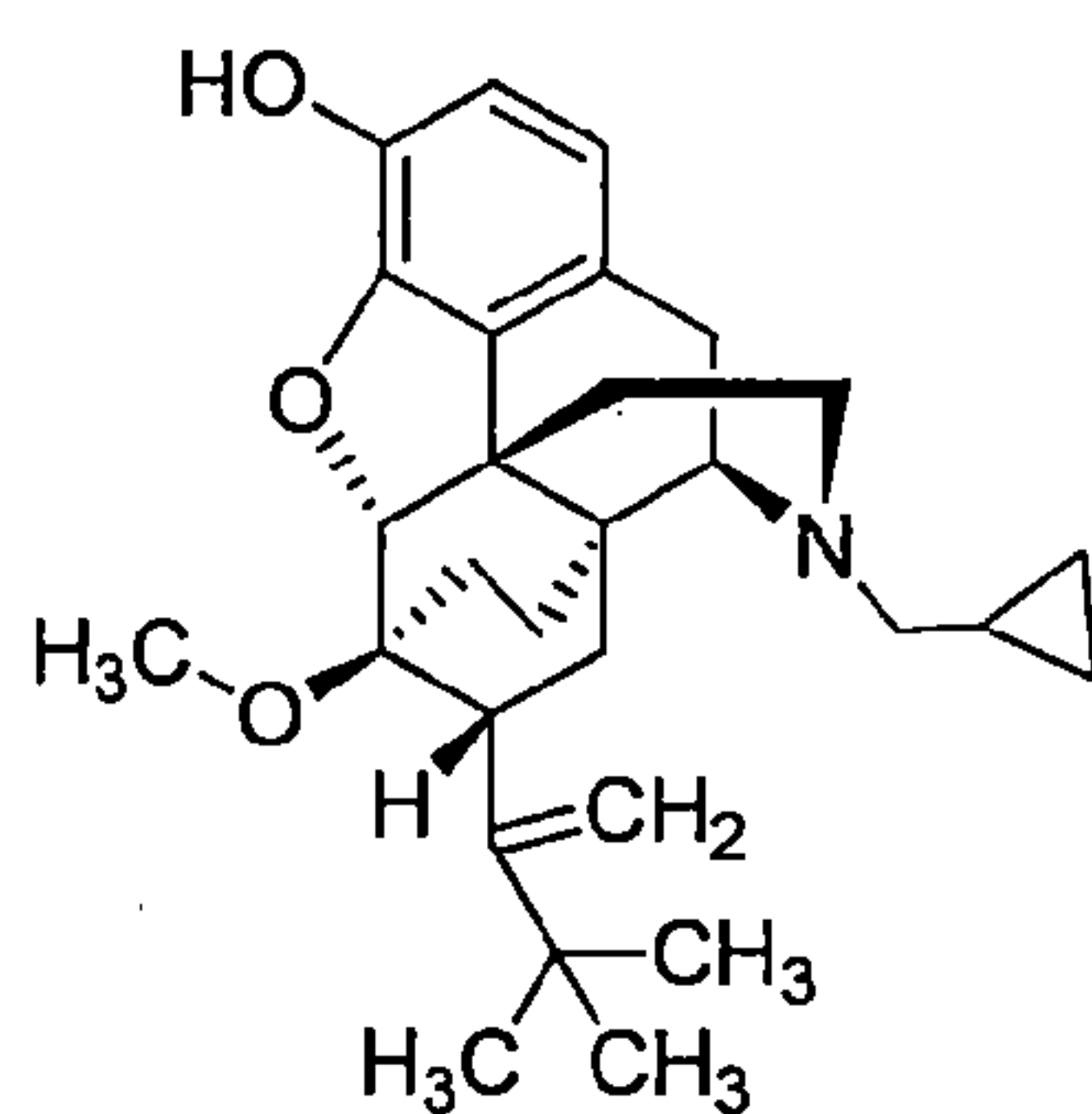
[0377] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質：



(15)。

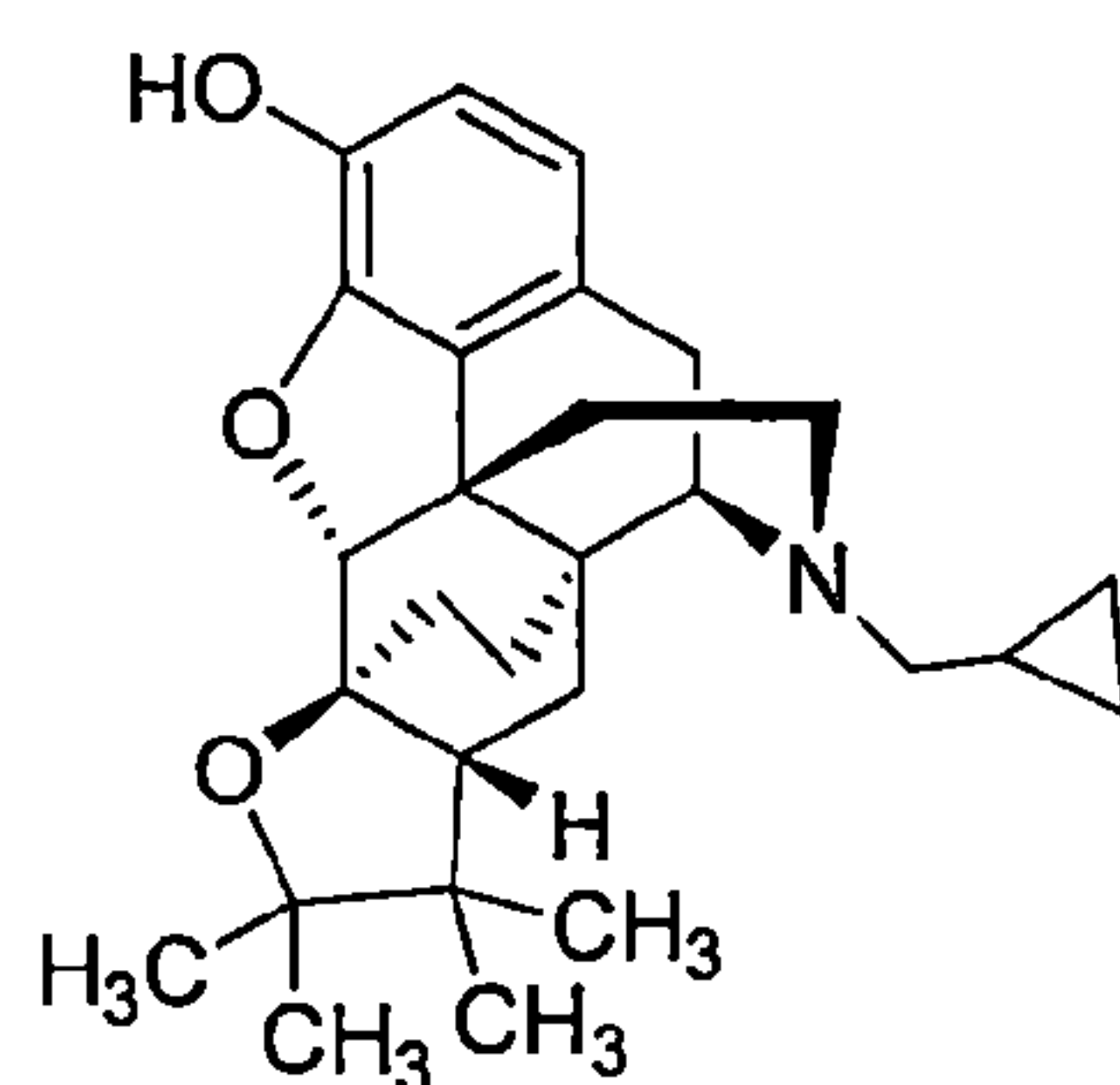
[0378] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(16)化合物

表示之雜質：



(16)。

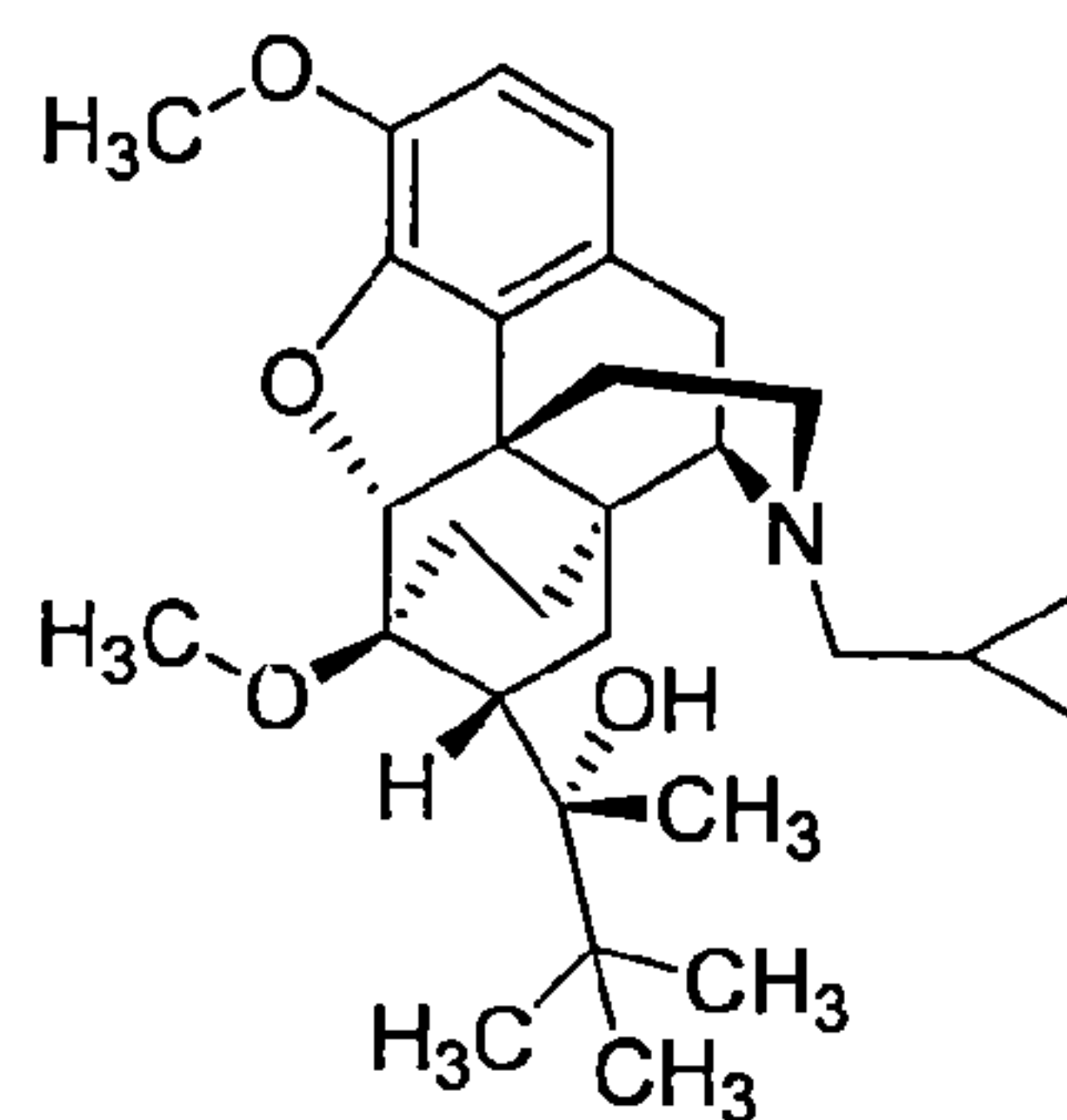
[0379] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(17)化合物表示之雜質：



(17)。

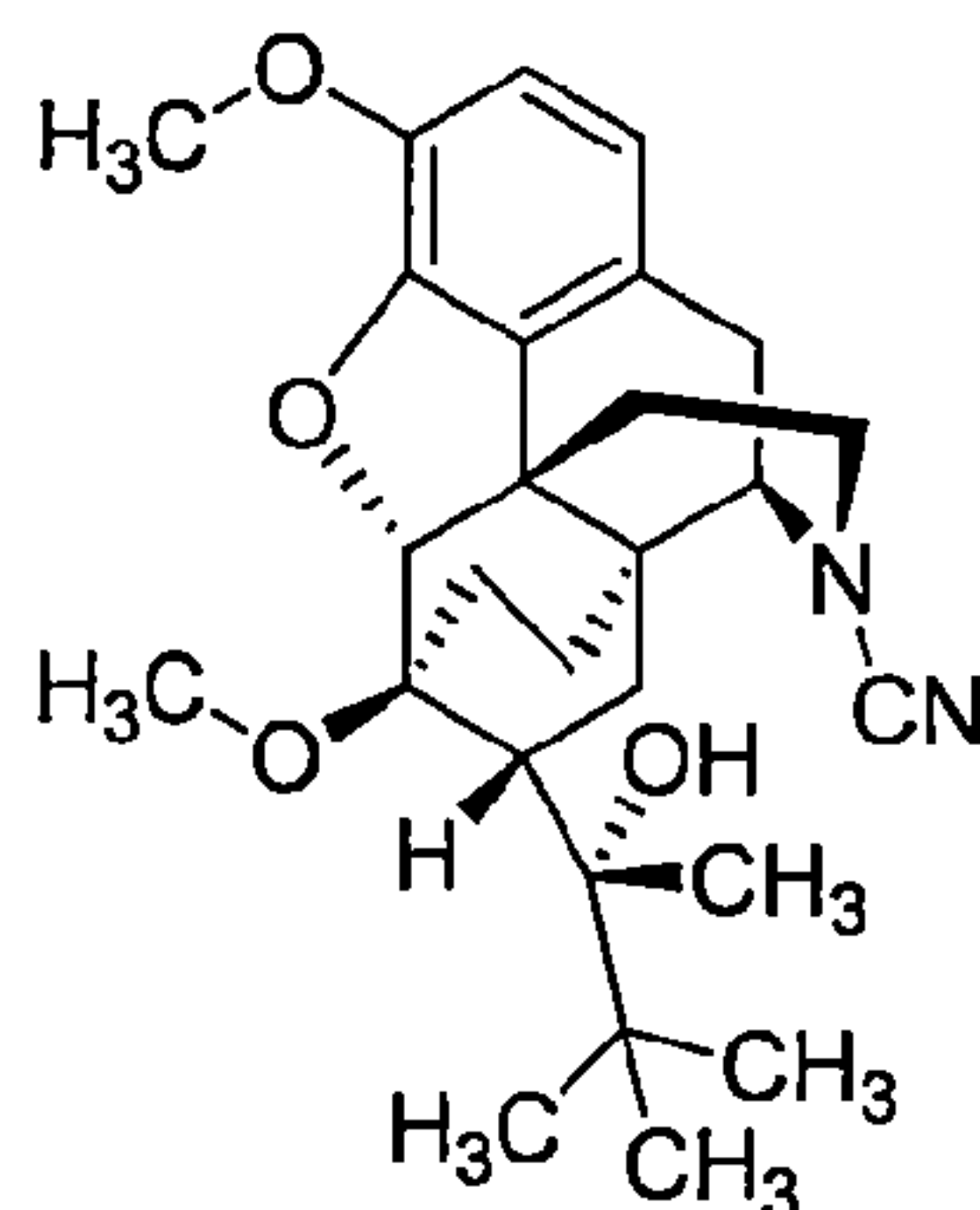
[0380] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(18)化合物

表示之雜質：



(18)。

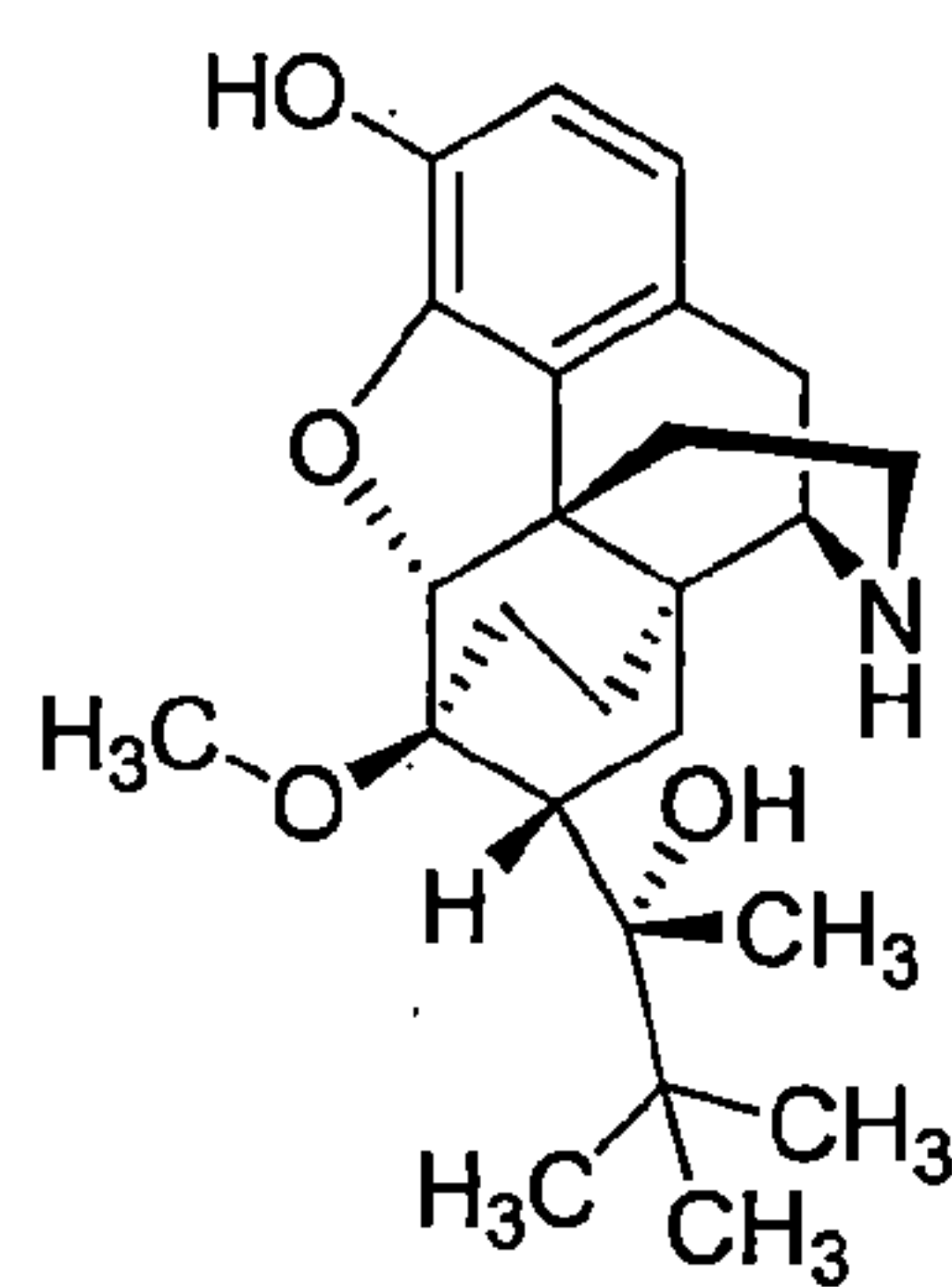
[0381] 在一些實施例中，藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(19)化合物表示之雜質：



(19)。

[0382] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(10)

化合物表示之雜質：

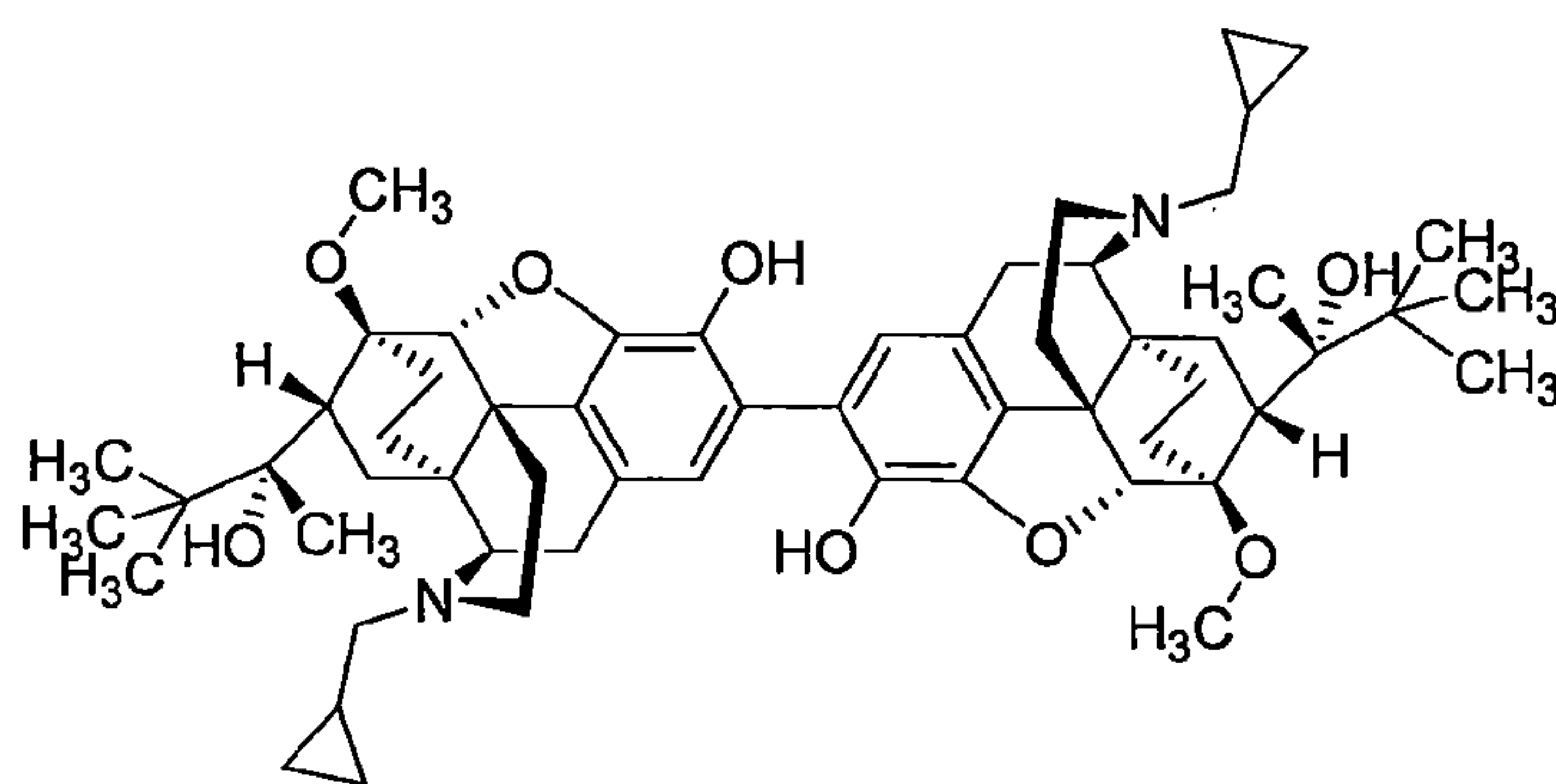


(10)

或其鹽。

[0383] 在一些實施例中，由藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(11)

化合物表示之雜質：

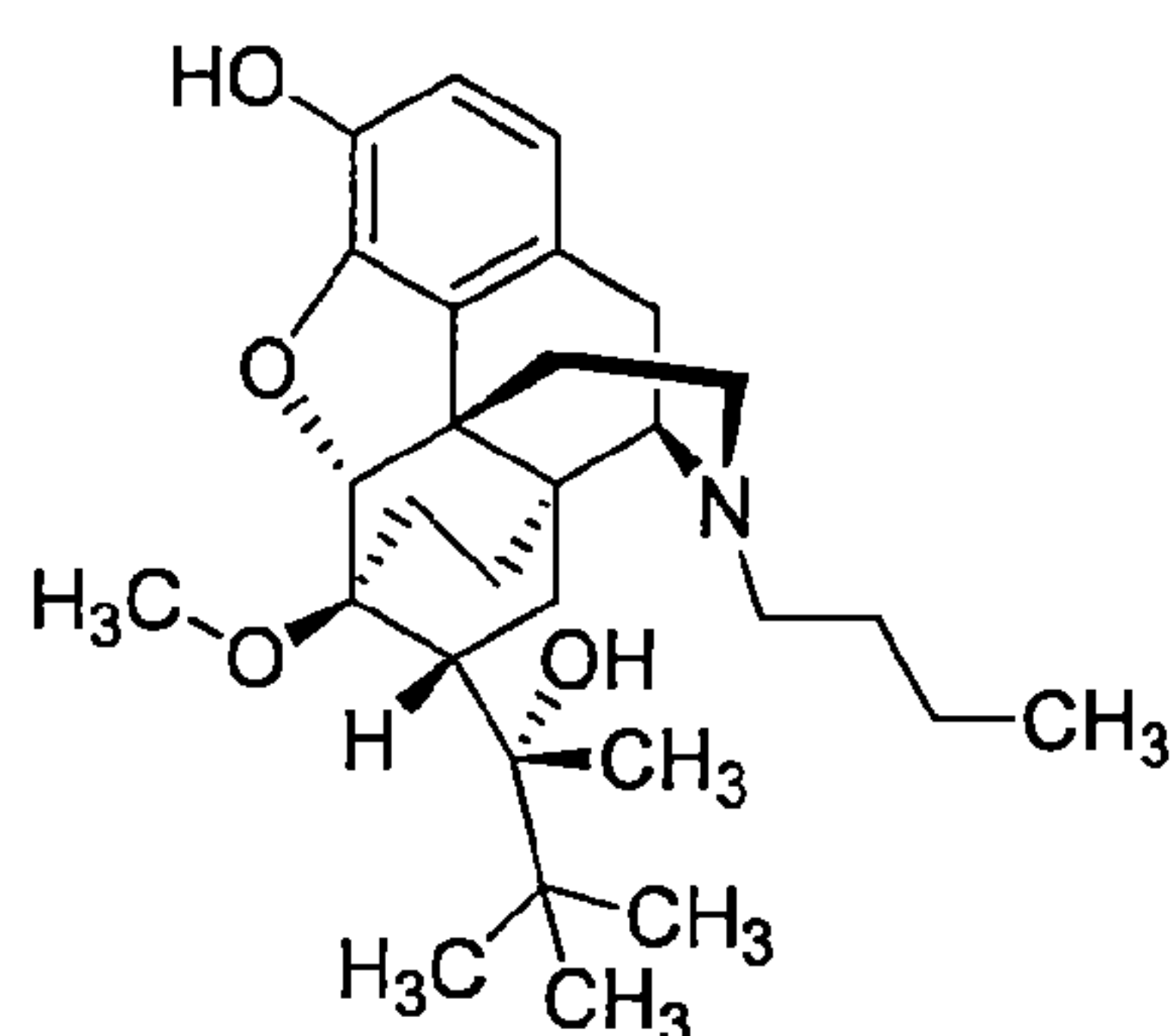


(11)

或其鹽。

[0384] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備

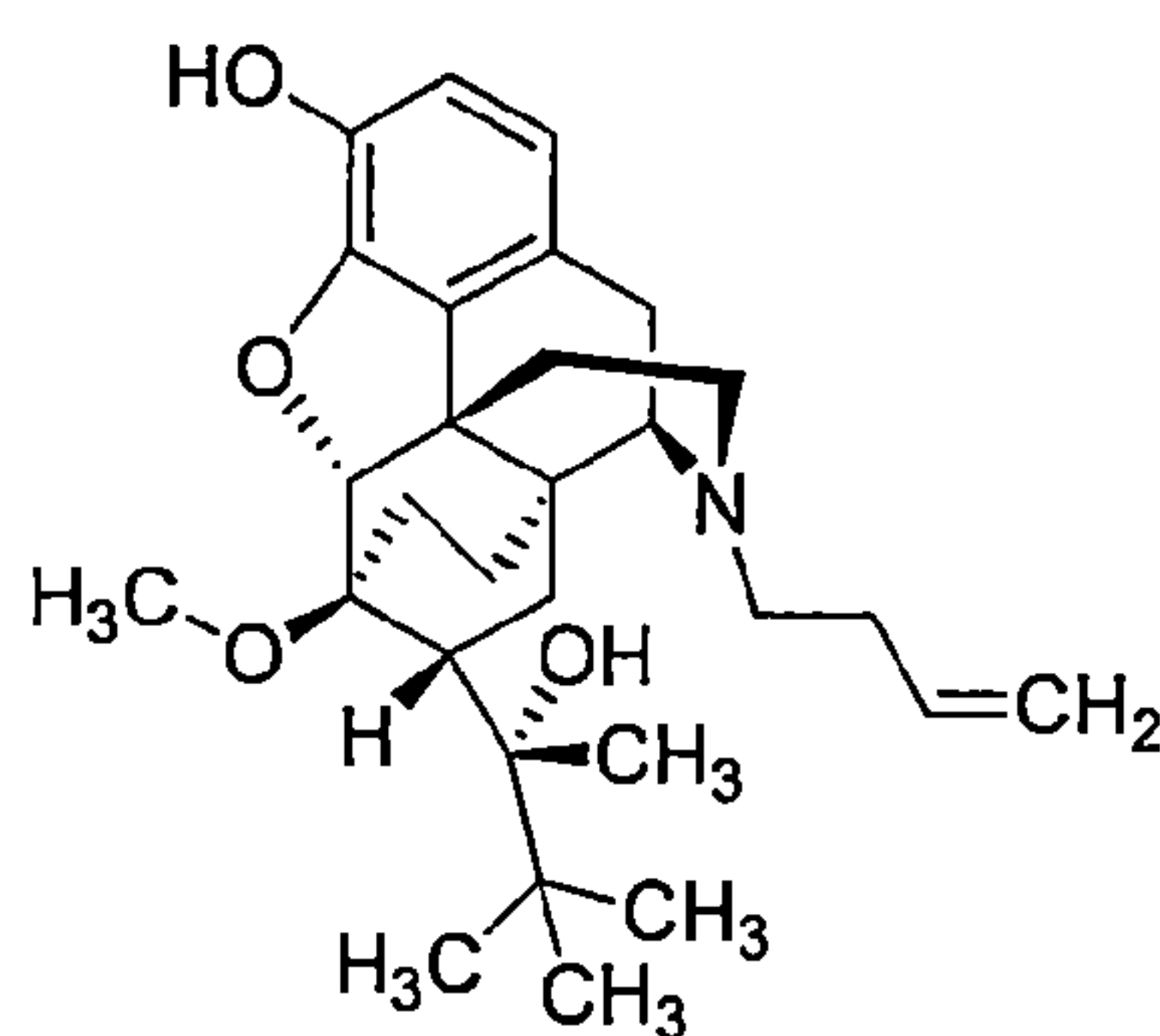
之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(12)化合物表示之雜質：



(12)

或其鹽。

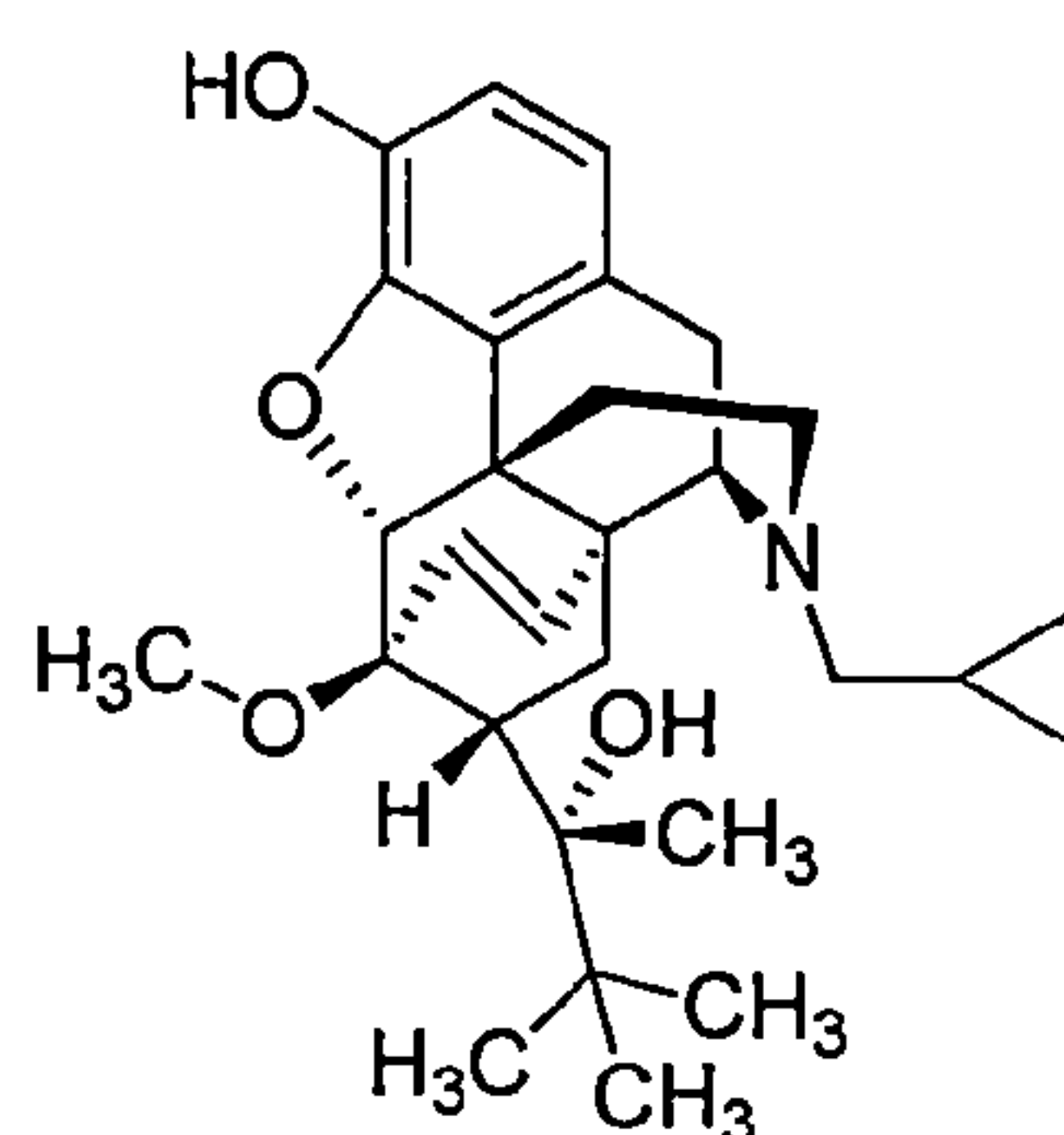
[0385] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(13)化合物表示之雜質：



(13)

或其鹽。

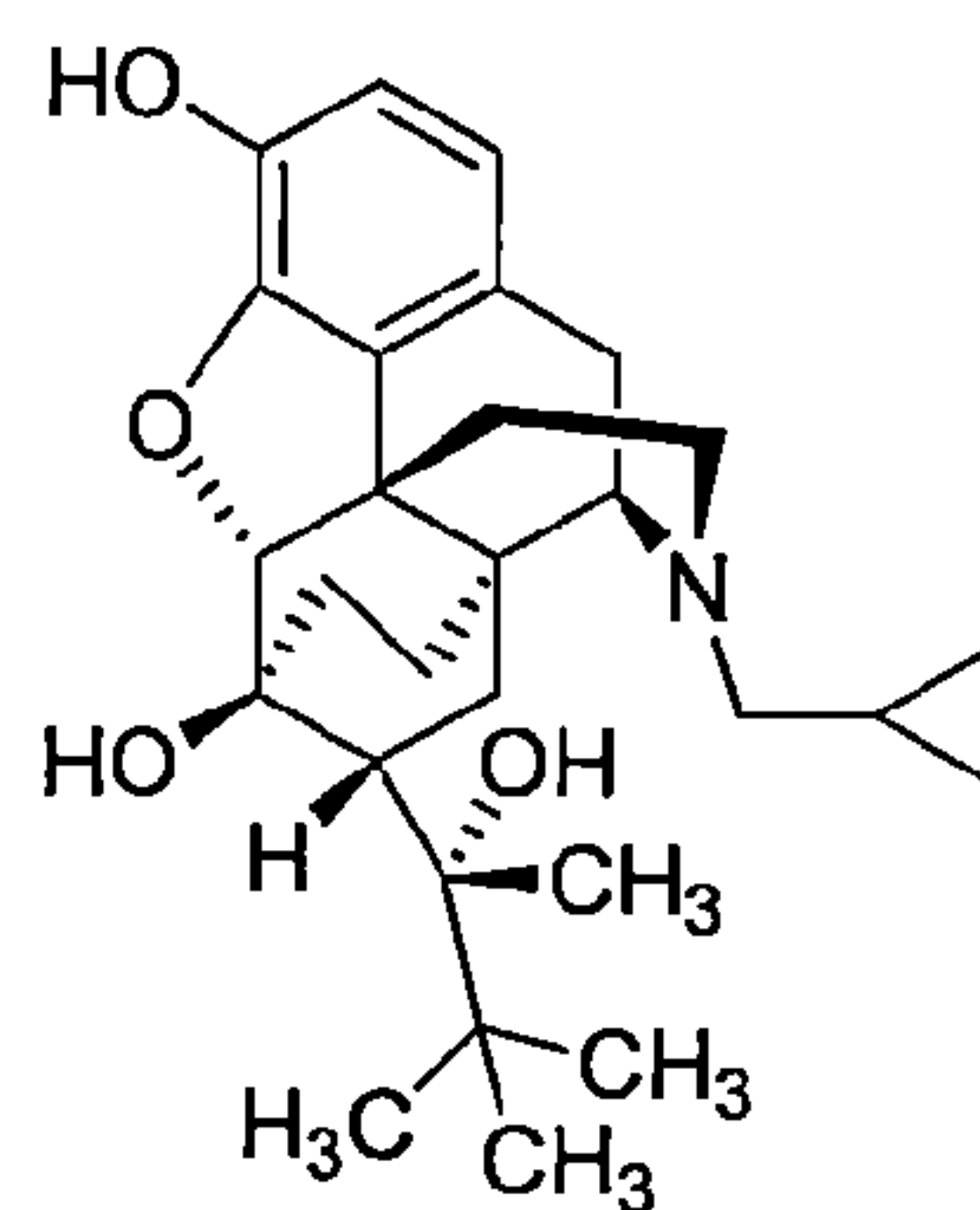
[0386] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(14)化合物表示之雜質：



(14)

或其鹽。

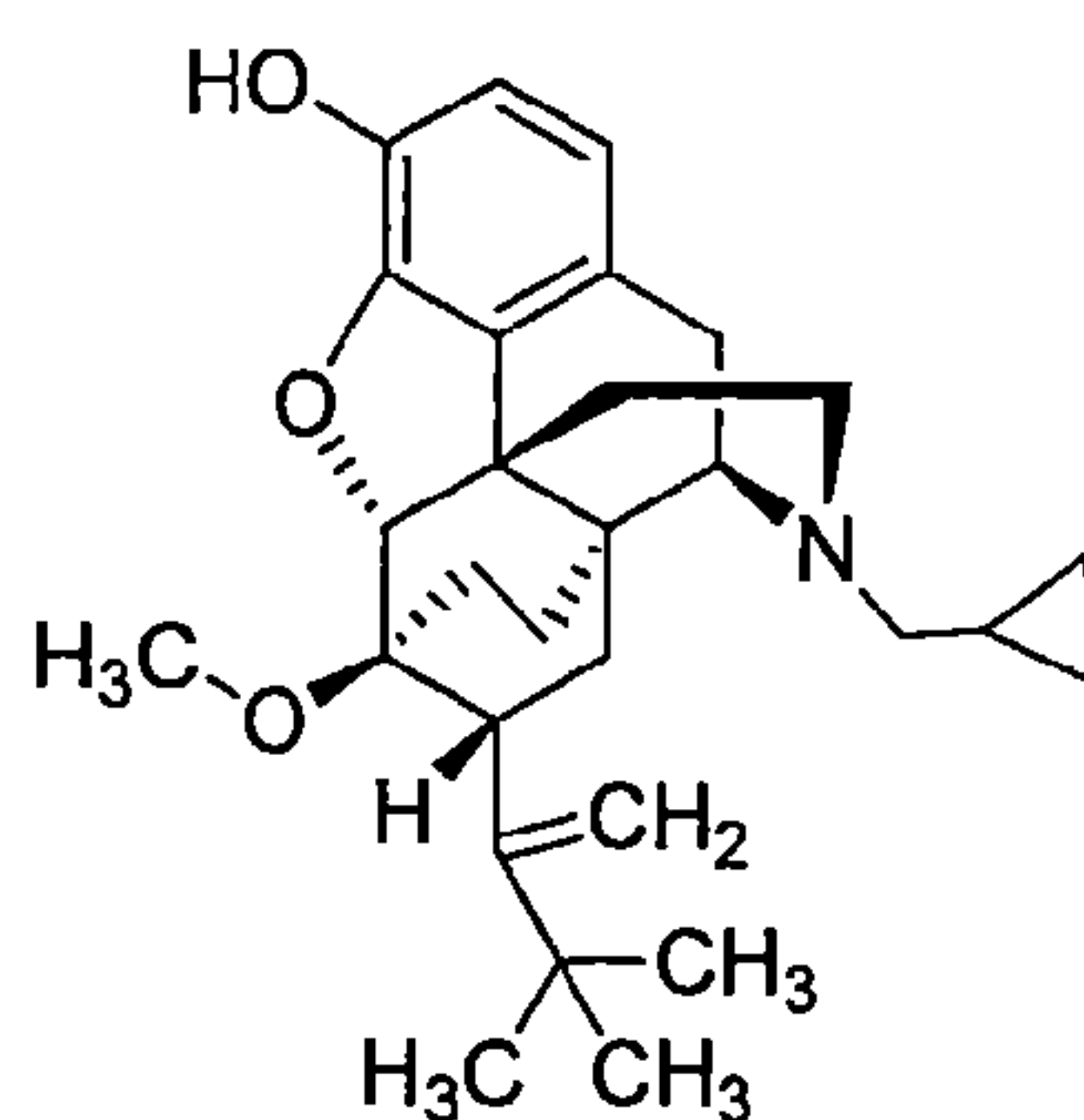
[0387] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(15)化合物表示之雜質：



(15)

或其鹽。

[0388] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(16)化合物表示之雜質：

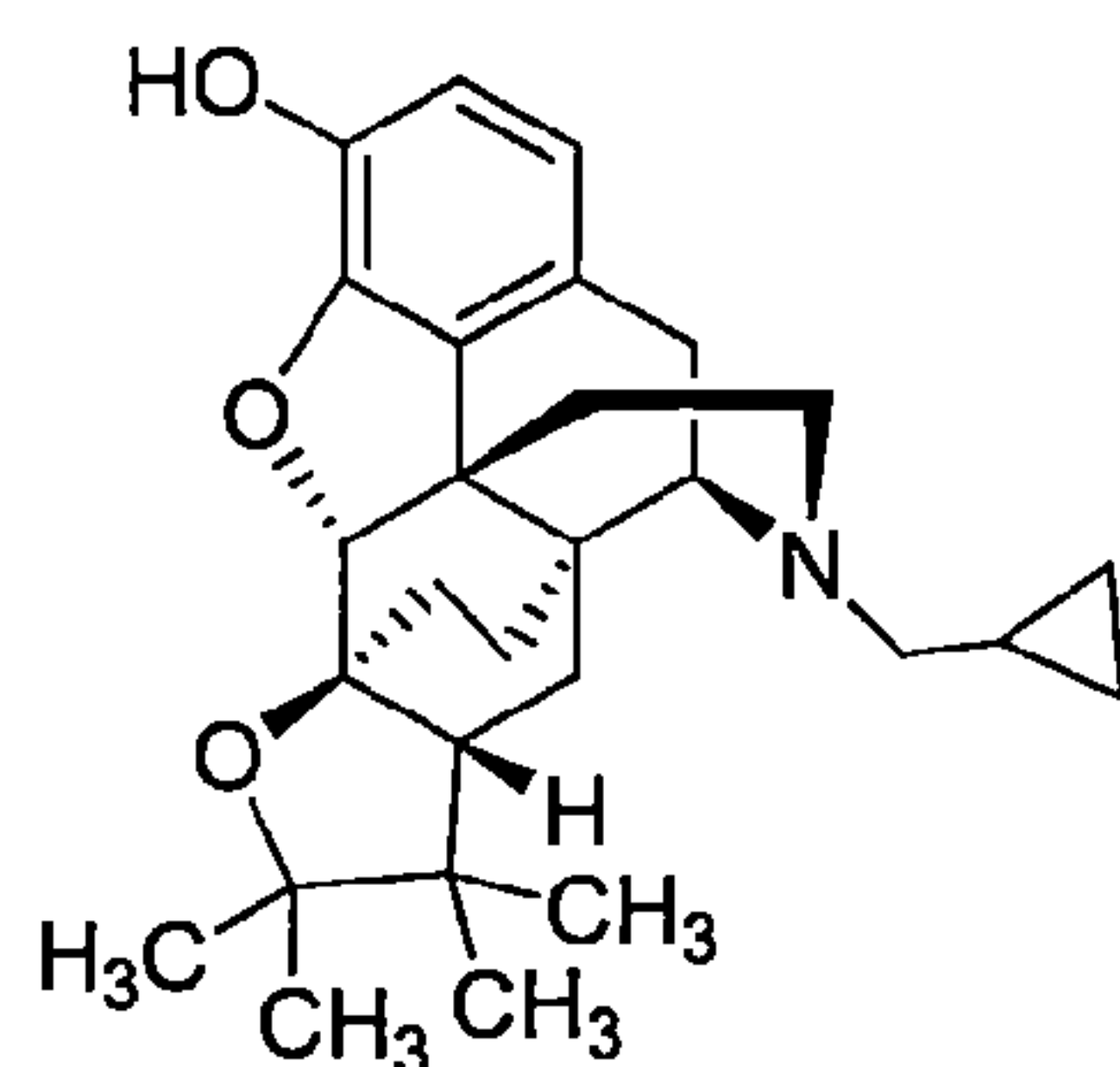


(16)

或其鹽。

[0389] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(17)

化合物表示之雜質：

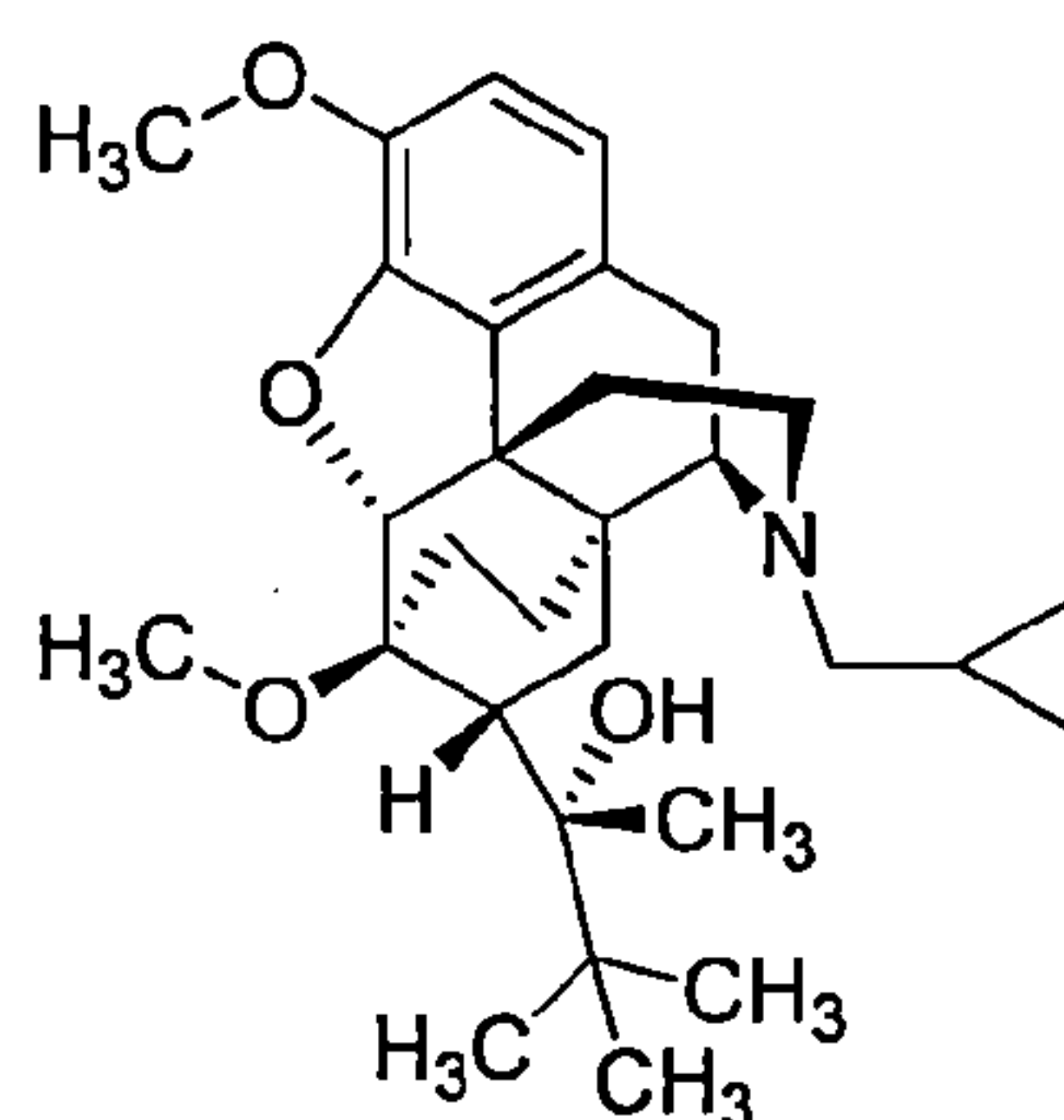


(17)

或其鹽。

[0390] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約 0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(18)

化合物表示之雜質：

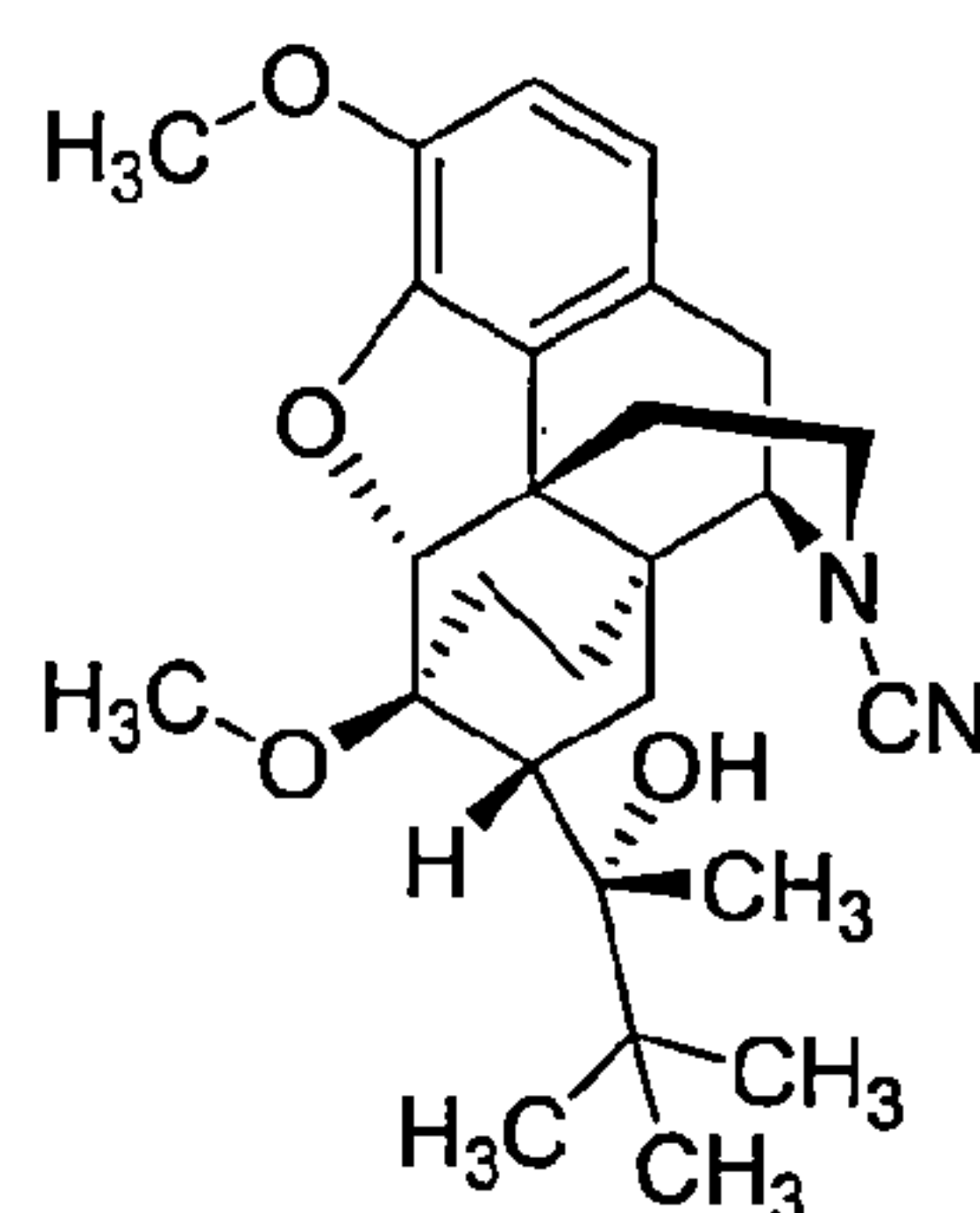


(18)

或其鹽。

[0391] 在一些實施例中，由藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼製備的鹽包含約 0.10 wt%或更少、約

0.09 wt%或更少、約 0.08 wt%或更少、約 0.07 wt%或更少、約 0.06 wt%或更少、或約 0.05 wt%或更少之由式(19)化合物表示之雜質：



(19)

或其鹽。

[0392] 在一些實施例中，由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備之鹽及醫藥組成物基本上不含雜質。在一些實施例中，關於藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備的鹽，可存在之式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)及(19)化合物之雜質之組合含量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、或約 0.20 wt%或更少。

[0393] 在一些實施例中，關於藉由任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備的鹽，包括式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)及(19)化

合物之雜質之組合含量的雜質總量為約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%或更少、約 0.20 wt%或更少、約 0.15 wt%或更少或約 0.10 wt%或更少。

[0394] 在一些實施例中，關於藉由任何前述方法製備之丁基原啡因之游離鹼及自其製備的鹽，包括可存在之式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)及(19)化合物之雜質及本文中未特定鑑定的任何其他一或多種雜質之組合含量的雜質總量為約 0.75 wt%或更少、約 0.70 wt%或更少、約 0.65 wt%或更少、約 0.60 wt%或更少、約 0.55 wt%或更少、約 0.50 wt%或更少、約 0.45 wt%或更少、約 0.40 wt%或更少、約 0.35 wt%或更少、約 0.30 wt%或更少、約 0.25 wt%、約 0.20 wt%或更少、約 0.15 wt%或更少或約 0.10 wt%或更少。

[0395] 在一些實施例中，關於藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備的鹽及醫藥組成物，式(10)至(19)化合物、尤其式(10)至(15)化合物之特定雜質之量處於或低於由美國藥典(「USP」)、FDA、EMA 或 ICH 專論/準則關於丁基原啡因所規定的臨界含量(或臨界極限)。在一些實施例中，藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備的鹽及醫藥組成物具有下表 2 中所陳述之所有雜質的量，該量處於或低於表 2 中所提供之臨

界極限或臨界值(以 wt%計)之水平。

表 2

雜質 (ICH/EMA 指示)	所量測之雜 質含量 ¹	臨界極限 ²	臨界值(EMA) ²
式(10)化合物 (雜質 B)	ND	< 0.10%	NMT 0.20%
式(11)化合物 (雜質 G)	ND	NMT 0.10%	NMT 0.15%
式(12)化合物 (雜質 H)	0.05%	NMT 0.10%	NMT 0.25%
式(13)化合物 (雜質 A)	ND	NMT 0.20%	NMT 0.20%
式(14)化合物 (雜質 J)	0.07%	NMT 0.10%	NMT 0.20%
式(15)化合物 (雜質 E)	ND	< 0.10%	未提供
式(16)化合物 (雜質 F)	ND	NMT 0.10%	NMT 0.20%
式(17)化合物 (雜質 I)	NT	未提供	未提供
式(18)化合物 (雜質 D)	ND	< 0.10%	未提供
式(19)化合物 (雜質 C)	ND	< 0.10%	未提供
本文中未特定鑑定的 雜質	0.00%	NMT 0.10%	NMT 0.10%
總雜質	0.12%	NMT 0.65%	NMT 0.70%

¹ ND =未偵測，NT =未測試 ² NMT =不超過

[0396] 在一些實施例中，藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼及自其製備的鹽及醫藥組成物之特徵在於關於上文表 2 中所陳述之所有雜質的經量測雜質型態，該型態處於或低於表 2 中所提供之經量測雜質型態之水

平。

[0397] 在一些實施例中，藉由上文任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼藉由根據本發明中之準則使丁基原啡因游離鹼與適當酸反應或鑑於本發明藉由多種已知方法中之任一者轉化為其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，藉由上文任何前述方法製備之丁基原啡因游離鹼藉由使丁基原啡因游離鹼與 HCl 反應而轉化為丁基原啡因鹽酸鹽。在一個實施例中，藉由上文任何方法製備之丁基原啡因游離鹼藉由使丁基原啡因游離鹼與乙醯丙酸反應而轉化為丁基原啡因之乙醯丙酸鹽。

4.5 醫藥組成物

[0398] 在另一態樣中，本發明進一步提供根據本文所述方法製備之丁基原啡因化合物之醫藥組成物，該等丁基原啡因化合物包括相應鹽、溶劑合物、水合物及結晶型，及尤其丁基原啡因的醫藥學上可接受之鹽。

[0399] 因此，在一些實施例中，本發明之醫藥組成物包含丁基原啡因之乙酸鹽。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物包含丁基原啡因之鹽酸鹽。在一些實施例中，本發明之醫藥組成物包含丁基原啡因之乙醯丙酸鹽。在一些實施例中，該醫藥組成物包含呈無水形式之丁基原啡因。在一些實施例中，該醫藥組成物包含丁基原啡因之水合物。在一些實施例中，該醫藥組成物包含丁基原啡因乙酸鹽之水合物。在一些實施例中，該醫藥組成物包含丁基

原啡因乙酸鹽四水合物。

[0400] 在一些實施例中，該醫藥組成物包含藉由如本文中、尤其本發明之章節 4.3 中及實例中所述之任何用於製備式(1)化合物、其水合物及結晶型之前述方法製備的丁基原啡因、其水合物或其特定結晶型。

[0401] 在一些實施例中，該醫藥組成物包含具有本文所述之雜質含量、包括關於如本文所述之式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物之雜質含量之丁基原啡因、其水合物或其特定結晶型。

[0402] 在一些實施例中，該醫藥組成物包含藉由本發明方法製備之丁基原啡因游離鹼。

[0403] 在一些實施例中，該醫藥組成物包含具有本文所述之雜質含量、包括關於如本文所述之式(10)、(11)、(12)、(13)、(14)及(15)化合物中的一或多者之雜質含量之丁基原啡因游離鹼。

[0404] 如本文進一步描述，本發明之丁基原啡因化合物及組成物可單獨或與其他治療劑組合使用以治療有需要之動物的病狀。因此，在一些實施例中，該醫藥組成物經調配以含有本發明之丁基原啡因化合物而無其他治療劑。在其他實施例中，該醫藥組成物經調配以含有本發明之丁基原啡因化合物(第一治療劑)及一或多種其他治療劑(例如，一或多種第二治療劑)。

[0405] 本發明之醫藥組成物可採用溶液、懸浮液、乳液、錠劑、丸劑、球粒、多微粒、膠囊、含液體之膠

囊、含粉末之膠囊、含珠粒或多微粒之膠囊、口含錠、立即釋放口服調配物、控制釋放調配物、持續釋放調配物、栓劑、氣溶膠、噴霧劑、用於吸入之調配物、經皮遞送系統(例如貼片、氣溶膠、噴霧劑、凝膠、油膏、軟膏)、眼內調配物、經黏膜遞送器件(例如用於齒齦、頰、鼻內、直腸、陰道或舌下遞送)之形式或適合使用之任何其他形式。在一些實施例中，該組成物呈膠囊形式(參見例如美國專利第 5,698,155 號)。適合之醫藥賦形劑的其他實例描述於以引用之方式併入本文中之 Radebough 等人，「Preformulation,」第 1447-1676 頁 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 2 卷 (Gennaro 編，第 19 版，Mack Publishing, Easton, PA, 1995)中。

[0406] 在一些實施例中，本發明之醫藥組成物較佳地包含適合量之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑以提供藉由特定路徑適當投予至動物的形式。該等醫藥賦形劑可選自稀釋劑、懸浮劑、增溶劑、黏合劑、崩解劑、緩衝劑、助流劑、防腐劑、著色劑、抗氧化劑、潤滑劑及其類似物。醫藥賦形劑可為液體，諸如水或油，包括石油、動物、植物或合成起源之彼等油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。醫藥賦形劑可為生理食鹽水、阿拉伯膠、明膠、澱粉糊、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、脲及其類似物。另外，可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。在一較佳實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑當投予至動物時為無菌的。當醫藥組成物經靜

脈內投予時，水為尤其適用之賦形劑。生理食鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液亦可用作液體賦形劑，尤其用於可注射溶液。適合之醫藥賦形劑亦包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及其類似物。必要時，該等組成物亦可含有少量濕潤劑、乳化劑或 pH 緩衝劑。可用於調配特定劑型之醫藥學上可接受之載劑及賦形劑的特定實例描述於 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986) 中。

[0407] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物或醫藥組成物經調配用於經皮投予，諸如藉由使用經皮貼片。經皮貼片可包含例如含於貯器或基質中之本發明之丁基原啡因化合物，及黏著劑，該黏著劑允許該經皮器件黏附於皮膚且亦允許本發明之丁基原啡因化合物自該經皮器件傳遞通過動物的皮膚。在另一實施例中，經皮貼片可包含例如含於貯器或基質中之包含本發明之丁基原啡因化合物的醫藥組成物，及黏著劑，該黏著劑允許該經皮器件黏附於皮膚且亦允許該醫藥組成物自該經皮器件傳遞通過動物的皮膚。

[0408] 適合之經皮調配物描述於美國專利第 6,264,980 號、第 6,344,211 號、第 RE41,408 號、第 RE41,489 號及第 RE41,571 號；美國專利申請公開案第 2010/0119585 號及第 2014/0363487 號；及國際專利公開

案第 WO 2013/088254 號、第 WO 2014/090921 號及第 WO 2014/195352 號中，各案以引用之方式併入本文中。適合之經皮調配物包含丁基原啡因(例如丁基原啡因游離鹼)不可滲透襯底層及在該丁基原啡因不可滲透襯底層上之壓敏性黏著劑層。該壓敏性黏著劑層為皮膚接觸層。該壓敏性黏著劑層包含基於至少一種聚合物之壓敏性黏著劑、止痛有效量之丁基原啡因游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽，及羧酸。該羧酸以足以使得該止痛有效量之丁基原啡因溶解於該羧酸中以形成混合物且使得該羧酸-丁基原啡因混合物在該壓敏性黏著劑層中形成分散沈積物之量存在。該羧酸選自油酸、亞油酸、亞麻酸、乙醯丙酸及其混合物。在一個實施例中，該羧酸為乙醯丙酸。在另一實施例中，該壓敏性黏著劑基於聚矽氧烷。在另一實施例中，該壓敏性黏著劑基於聚矽氧烷且該羧酸為乙醯丙酸。

[0409] 在一些實施例中，丁基原啡因在經皮系統中投予以提供例如約 24 小時之給藥時間間隔、約 3 天之給藥時間間隔或約 7 天之給藥時間間隔。在一些實施例中，經皮丁基原啡因系統可經調配以例如以約 0.001 mcg/h 至約 50 mcg/h、或約 0.01 mcg/h 至約 40 mcg/h、或約 0.05 mcg/h 至約 30 mcg/h、或約 0.1 mcg/h 至約 20 mcg/h 或約 0.5 mcg/h 至約 10 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。在一些實施例中，經皮丁基原啡因系統可經調配以例如以約 0.001 mcg/h 至約 5 mcg/h、或約 0.01 mcg/h 至約 4 mcg/h、或約 0.05 mcg/h 至約 3 mcg/h、或約 0.1 mcg/h 至

約 2 mcg/h 或約 0.5 mcg/h 至約 1 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。在一些實施例中，經皮丁基原啡因系統可經調配以例如以約 50 mcg/h、約 40 mcg/h、約 30 mcg/h、約 20 mcg/h、約 10 mcg/h、約 5 mcg/h、約 4 mcg/h、約 3 mcg/h、約 2 mcg/h、約 1 mcg/h、約 0.5 mcg/h、約 0.1 mcg/h、約 0.05 mcg/h、約 0.01 mcg/h 或約 0.001 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。

[0410] 在一些實施例中，醫藥組成物經調配用於口服投予。欲經口遞送之本發明之醫藥組成物可例如呈錠劑、膠囊、囊形片、囊片、口含錠、水溶液或油性溶液、懸浮液、顆粒劑、散劑、乳液、糖漿、快速溶解錠劑(諸如用於舌下遞送)、快速溶解條(諸如用於經頰遞送)或酏劑的形式。當丁基原啡因或其他(例如第二)治療劑併入至經口錠劑中時，該等錠劑可經壓縮、經錠劑濕磨、包覆腸溶包衣、包覆糖衣、包覆膜衣、經多次壓縮或經多次分層。

[0411] 經口投予之醫藥組成物可含有一或多種額外試劑，諸如甜味劑，諸如果糖、阿斯巴甜糖或糖精；調味劑，諸如薄荷油、冬青油或櫻桃；著色劑；及防腐劑，及穩定劑，以提供穩定的醫藥學上可口之劑型。用於製備固體經口劑型之技術及組成物描述於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman 等人編，第 2 版，Marcel Dekker, Inc., 1989 及 1990) 中。用於製備錠劑(經壓縮及經模製)、膠囊(硬及軟明膠)及丸劑之技術及組成物亦描述於 King, 「Tablets, Capsules, and Pills,」 第 1553-1593 頁

Remington's Pharmaceutical Sciences (Osol 編, 第 16 版, Mack Publishing, Easton, PA, 1980)中。液體經口劑型可包括水性及非水性溶液、乳液及懸浮液。用於製備液體經口劑型之技術及組成物描述於 *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman 等人編, 第 2 版, Marcel Dekker, Inc., 1996 及 1998)中。

[0412] 當丁基原啡因或第二治療劑經調配用於藉由注射(例如持續輸注或快速注射)非經腸投予時, 該調配物可呈油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式, 且該等調配物可進一步包含醫藥學上必需之添加劑, 諸如一種或多種緩衝劑、穩定劑、懸浮劑、分散劑及其類似物。當本發明之調配物欲非經腸注射時, 其可例如呈等張無菌溶液之形式。該調配物亦可呈適用於以可注射調配物形式復原之散劑(例如凍乾)形式。

[0413] 在一些實施例中, 本發明之醫藥組成物適用於靜脈內投予。典型地, 該等組成物包含無菌等張水性緩衝液。必要時, 該等組成物亦可包括增溶劑。用於靜脈內投予之醫藥組成物可視情況包括局部麻醉劑, 諸如苯佐卡因或丙胺卡因, 以減輕注射位點處之疼痛。一般而言, 各成分分別地或在單位劑型中混合在一起供應, 例如呈指示活性劑之量的密封容器(諸如安瓿或藥囊)中之凍乾乾粉或無水濃縮物。在本發明之醫藥組成物欲藉由輸注投予時, 其可例如用含有無菌醫藥級水或生理食鹽水之輸注瓶分配。當本發明之醫藥組成物藉由注射投予時, 可提供無菌

注射用水或生理食鹽水之安瓿，使得各成分可在投予之前混合。

[0414] 當本發明之醫藥組成物欲藉由吸入投予時，其可調配成乾燥氣溶膠，或水溶液或部分水溶液。

[0415] 在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可在微脂粒、詳言之脂質體中遞送(參見 Langer, 「New Methods of Drug Delivery,」 *Science* 249:1527-1533 (1990) (下文「Langer」)及 Treat 等人, 「Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials,」 第 317-327 頁及第 353-365 頁 *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* (1989))。

[0416] 在一些實施例中，本發明之醫藥組成物可以立即釋放形式遞送。在其他實施例中，本發明之醫藥組成物可在控制釋放系統或持續釋放系統中遞送。控制釋放或持續釋放醫藥組成物可具有與藉由其非控制或非持續釋放對應物實現之結果相比改良藥物療法之共同目標。控制釋放或持續釋放組成物之優勢包括藥物之延長活性、降低之劑量頻率及增加之順應性。另外，控制釋放或持續釋放組成物可有利地影響作用開始時間或其他特徵，諸如丁基原啡因及/或另一治療劑之血液含量，且可因此減少不利副作用之發生。

[0417] 控制釋放或持續釋放組成物可具有立即釋放組分，該組分最遲釋放一定量之丁基原啡因或另一治療劑

以迅速地產生所需治療或預防效應，且接著逐漸地且持續地釋放其他量之丁基原啡因或另一治療劑以在一段延長時期內維持治療或預防效應之水平。為了維持丁基原啡因及/或另一治療劑在體內之恆定含量，該醫藥組成物可經調適以在一定速率下自該劑型釋放活性成分，該速率將置換自體內代謝且排泄之活性劑之量。活性成分之控制或持續釋放可藉由多種條件中之任一者觸發，該等條件包括(但不限於) pH 改變、溫度改變、酶之濃度或可用性、水之濃度或可用性或其他生理學條件或化合物。

[0418] 可經調適以根據本發明使用之控制釋放及持續釋放構件可選自此項技術中已知之彼等構件。實例包括(但不限於)美國專利第 3,845,770 號、第 3,916,899 號、第 3,536,809 號、第 3,598,123 號、第 4,008,719 號、第 5,674,533 號、第 5,059,595 號、第 5,591,767 號、第 5,120,548 號、第 5,073,543 號、第 5,639,476 號、第 5,354,556 號及第 5,733,566 號中所述之彼等構件，各專利以引用之方式併入本文中。該等劑型可用於提供一或兩種活性成分之控制釋放或持續釋放，使用例如羥基丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、多微粒、脂質體、微球或其組合以由不同比例提供所需釋放型態。此項技術中已知之適合之控制釋放或持續釋放調配物(包括本文所述之彼等調配物)可容易地經調適以與本發明之活性成分一起使用。亦參見 Goodson, 「Dental Applications,」 *Medical Applications*

of Controlled Release, 第 2 卷, *Applications and Evaluation*, Langer 及 Wise 編, CRC Press, 第 6 章, 第 115-138 頁 (1984)。由 Langer 在回顧中論述之其他控制釋放或持續釋放系統可經調適以根據本發明使用。在一些實施例中, 可使用泵, 例如 Saudek 等人, 「A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery,」 *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)。在一些實施例中, 可植入聚合材料, 例如 Langer 等人, 「Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review,」 *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983)。

[0419] 當在呈錠劑或丸劑之經口劑型中時, 本發明之醫藥組成物可包覆包衣以延遲胃腸道中之崩解及吸收, 藉此提供靶向胃腸道之特定部分的釋放, 或在一段延長時期內提供持續作用。圍繞滲透活性驅動化合物(滲透劑)之選擇性可滲透膜亦可適用於經口投予之組成物。在此等後面平臺中, 來自圍繞膠囊之環境的流體由驅動化合物吸收, 該驅動化合物膨脹以使試劑經由該劑型之壁中的孔口移位。該等遞送平臺可提供如與立即釋放調配物之加樣型態相對比基本上零階遞送型態。亦可使用時間延遲材料, 諸如甘油單硬脂酸酯或甘油硬脂酸酯。經口組成物較佳地包括尤其選自例如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素及碳酸鎂之醫藥級標準賦形劑。

[0420] 在一些實施例中，該劑型可進一步包含至少一種聚合物。聚合物之實例包括(但不限於)包含式 $(C_6H_{12}O_5)_n$ (其中 n 為 3 至 7,500) 之麥芽糊精聚合物、聚(氧化烯)(諸如聚(氧化乙烯)及聚(氧化丙烯))、鹼金屬羧基烷基纖維素(其中鹼金屬為鈉或鉀且烷基為甲基、乙基、丙基或丁基)及乙烯-丙烯酸、乙烯-甲基丙烯酸或乙烯-乙基丙烯酸共聚物。

[0421] 在一些實施例中，該聚合物選自由聚氧化烯及羧基烷基纖維素組成之群。聚氧化烯可為選自由聚甲醛、聚氧化乙烯(「PEO」)及聚氧化丙烯組成之群的成員。羧基烷基纖維素可為選自由鹼金屬羧基烷基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鉀、羧基乙基纖維素鈉、羧基甲基纖維素鋰、羧基乙基纖維素鈉、羧基烷基羧基烷基纖維素、羧基甲基羧基乙基纖維素、羧基乙基羧基乙基纖維素及羧基甲基羧基丙基纖維素組成之群的成員。

[0422] 在一些實施例中，該劑型中之 PEO 聚合物為高分子量 PEO，亦即在一實施例中具有至少 0.5 百萬之分子量且在另一實施例中具有至少 1 百萬直至 15 百萬之分子量。PEO 分子量藉由例如以引用之方式併入本文中的美國專利第 8,075,872 號第 6 欄第 5-14 行中所揭示之流變學量測來測定。高分子量 PEO 聚合物在 25°C 下具有使用型號 RVF Brookfield 黏度計(軸編號 2/旋轉速度 2 rpm)對 5 wt% 水溶液量測之 4500 cP 至 17600 cP、使用規定黏度計(軸編號 1 或 3/旋轉速度 10 rpm)對 2 wt% 水溶液量測之

400 cP 至 4000 cP 或使用規定黏度計(軸編號 2/旋轉速度 2 rpm)對 1 wt.%水溶液量測之 1650 cP 至 10000 cP 的黏度。

[0423] 含有聚氧化烯、特定言之 PEO 且更特定言之高分子量 PEO 之劑型(各具有至少 500 N 之斷裂強度)為有利的，因為由於其賦予例如錠劑之硬度，該劑型無法在藥物濫用者可獲得之習知粉碎構件(諸如研鉢及研杵)中磨碎。此實際上排除了經口或非經腸、尤其靜脈內或經鼻濫用。防開啓不可磨碎劑型揭示於例如美國專利第 8,075,872 號、第 8,114,383 號、第 8,192,722 號及第 8,309,060 號中，該等專利以引用之方式併入本文中。

[0424] 在一些實施例中，選擇該劑型中之羧基烷基纖維素聚合物以便向開啓之劑型賦予凝膠樣品質，藉此由於該凝膠樣稠度經由擾亂或妨礙自開啓的劑型獲得快速高愉悅感而降低該劑型中本發明之丁基原啡因化合物濫用的潛力。例如，當與黏膜接觸時，該凝膠樣稠度藉由使吸收(例如鼻孔中)降至最低而防止開啓的劑型之濫用或由於賦予開啓的劑型之高黏度而提供在注射開啓的劑型方面之實質困難(例如，歸因於在投予時推動開啓的劑型通過注射器或疼痛之困難)。

[0425] 羧基烷基纖維素膠凝劑可在一個實施例中以重量計約 1:40 至約 40:1、或在另一實施例中以重量計約 1:1 至約 30:1 或在另一實施例中以重量計約 2:1 至約 10:1 之膠凝劑:本發明之丁基原啡因化合物比率添加至調配物中，使得在該劑型經開啓、溶解於水性液體中(約 0.5

mL 至約 10 mL 且較佳地約 1 mL 至約 5 mL 該水性液體中)之後該劑型形成黏性凝膠，使所得混合物在一個實施例中具有至少約 10 cP 之黏度且在另一實施例中具有至少約 60 cP 之黏度。在另一實施例中，在該劑型經開啓、溶解於水性液體中(約 0.5 mL 至約 10 mL 且較佳地約 1 mL 至約 5 mL 該水性液體中)且接著加熱(例如，至大於約 45°C)之後，羧基烷基纖維素膠凝劑使該劑型形成黏性凝膠，使所得混合物在一個實施例中具有至少約 10 cP 之黏度且在另一實施例中具有至少約 60 cP 之黏度。含有膠凝劑之防開啓劑型揭示於例如美國專利第 7,842,307 號、第 8,337,888 號、第 8,524,275 號、第 8,529,948 號及第 8,609,683 號中，該等專利以引用之方式併入本文中。

4.6 使用方法

[0426] 本發明之丁基原啡因化合物適用於人類及獸醫學。如本文進一步描述，該等丁基原啡因化合物適用於治療或預防有需要之動物的病狀。當投予至動物時，該等丁基原啡因化合物可作為包含一或多種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑之組成物的組分投予。該等組成物可藉由任何便利路徑投予且亦與第二治療活性劑一起投予。投藥可為全身性或局部。

[0427] 在一些實施例中，投予方法包括(但不限於)皮內、肌肉內、腹膜內、非經腸、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、經口、舌下、腦內、陰道內、經皮(例如經由貼

片)、經直腸、藉由吸入、經黏膜或經表面(尤其至耳、鼻、眼或皮膚)。該投予方法留待從業者判斷。在一些情況下，投予將導致丁基原啡因化合物釋放至血流中。在其他情況下，投予將導致丁基原啡因化合物之僅局部釋放。

[0428] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及醫藥組成物可用於治療已知使用單獨或與其他治療劑組合之丁基原啡因治療的病狀。在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及醫藥組成物可用於治療選自疼痛及藥物成癮之病狀。另外，本發明之丁基原啡因化合物可與其他類鴉片組合使用以幫助減輕不利的類鴉片副作用，諸如呼吸抑制、胃腸蠕動病症(例如便秘)、欣快及其類似副作用。

[0429] 因此，在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥學上可接受之組成物可用於治療或預防動物之急性疼痛或慢性疼痛。可使用丁基原啡因治療或預防之疼痛的實例包括(但不限於)癌症疼痛、神經痛、分娩疼痛、心肌梗塞疼痛、胰臟疼痛、結腸疼痛、手術後疼痛、頭痛、肌肉疼痛、關節炎疼痛及與包括齦炎及牙周炎在內的牙周疾病相關之疼痛。

[0430] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥學上可接受之組成物亦可用於治療或預防動物中與發炎或與發炎性疾病相關的疼痛。該疼痛可在身體組織存在發炎之處產生，該發炎可為局部發炎反應及/或全身性發炎。例如，該等丁基原啡因化合物可用於治療或預

防與發炎性疾病相關之疼痛，該等發炎性疾病包括(但不限於)：器官移植排斥；由包括(但不限於)心臟、肺、肝臟或腎移植之器官移植引起的複氧損傷(參見 Grupp 等人，「Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts,」 *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999))；關節之慢性發炎性疾病，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與增加的骨再吸收有關之骨病；發炎性腸病，諸如回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群及克羅恩氏病；發炎性肺病，諸如哮喘、成人呼吸窘迫症候群及慢性阻塞性氣道疾病；眼睛發炎性疾病，包括角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎及眼內炎；齒齦之慢性發炎性疾病，包括齦炎及牙周炎；肺結核；麻瘋；腎發炎性疾病，包括尿毒癥性併發症、絲球體腎炎及腎病變；皮膚發炎性疾病，包括硬化性皮炎、牛皮癬及濕疹；中樞神經系統之發炎性疾病，包括神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化、AIDS 相關神經退化及阿爾茲海默氏病、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌萎縮性側索硬化及病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾病，包括第 I 型及第 II 型糖尿病；糖尿病性併發症，包括(但不限於)糖尿病性白內障、青光眼、視網膜病、腎病(諸如微白蛋白尿及進行性糖尿病性腎病)、多發性神經病、單神經病、自主神經病、足壞疽、動脈粥樣硬化性冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、非酮症高血糖性高滲性昏

迷、足潰瘍、關節問題及皮膚或黏膜併發症(諸如感染、脛斑點、念珠菌感染或糖尿病性脂性漸進性壞死)；免疫-複合體性脈管炎及全身性紅斑狼瘡(SLE)；發炎症心臟病，諸如心肌病、缺血性心臟病、高膽固醇血症及動脈粥樣硬化；以及可具有顯著發炎組分之各種其他疾病，包括先兆子癇、慢性肝臟衰竭、腦及脊髓創傷及癌症。本發明之丁基原啡因化合物亦可用於抑制、治療或預防與發炎症疾病相關之疼痛，該發炎症疾病可例如為身體之全身性發炎，例如革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克或由癌症化學療法誘導的回應於促發炎症細胞因子之休克，例如與促發炎症細胞因子相關之休克。該休克可例如由作為癌症治療投予之化學治療劑誘導。

[0431] 本發明之丁基原啡因化合物或其醫藥學上可接受之組成物亦可用於治療或預防或神經損傷相關之疼痛(亦即，神經痛)。慢性神經痛為具有未知病因之異質疾病狀態。在慢性神經痛中，疼痛可藉由多種機制介導。此類型之疼痛一般由周邊或中樞神經組織之損傷引起。症候群包括與脊髓損傷相關之疼痛、多發性硬化、皰疹後神經痛、三叉神經痛、幻痛、灼痛及反射性交感神經失養症以及下背部疼痛。慢性疼痛與急性疼痛之區別在於對於慢性神經痛承受者，該異常痛覺可描述為自發疼痛、持續淺表灼傷及/或深部酸痛。該疼痛可藉由熱、冷及機械痛覺過敏或藉由熱、冷或機械異常疼痛引起。

[0432] 慢性神經痛可藉由周邊感覺神經之損傷或感

染引起。其包括(但不限於)由周邊神經創傷、疱疹病毒感染、糖尿病、灼痛、神經叢撕脫傷、神經瘤、截肢及脈管炎所致之疼痛。神經痛亦可藉由慢性酒精中毒、人類免疫缺乏病毒感染、甲狀腺功能低下、尿毒癥或維生素缺乏所致之神經損壞引起。中風(脊髓或腦)及脊髓損傷亦可誘導神經痛。癌症相關神經痛可由相鄰神經、腦或脊髓之腫瘤生長壓迫引起。此外，包括化學療法及輻射療法在內之癌症治療可引起神經損傷。神經痛包括(但不限於)藉由神經損傷引起之疼痛，諸如糖尿病患者所經歷之疼痛。

[0433] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥組成物可用於治療或預防與骨關節炎相關之疼痛。骨關節炎(OA)亦稱為骨關節病、退化性關節炎或退化性關節病，為一組涉及關節(包括關節軟骨及軟骨下骨)之退化的機械異常。使用本發明之丁基原啡因化合物可治療或可預防之 OA 的實例包括(但不限於)關節疼痛、關節強硬、關節觸痛、關節鎖緊及關節積水。

[0434] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥組成物可用於治療或預防藥物成癮或藥物濫用之病狀，尤其另一類鴉片之藥物成癮或藥物濫用。在一些實施例中，丁基原啡因與另一類鴉片併行地投予，其中丁基原啡因當以相對低劑量投予時可用於預防、最小化、抑制、改善或逆轉由該另一類鴉片引起之欣快。

[0435] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥組成物可用於治療或預防類鴉片激動劑之藥物

成癮或藥物濫用之病狀，該等類鴉片激動劑選自可待因、芬太尼、海洛因、氫可酮、二氫嗎啡酮、美沙酮、嗎啡、鴉片、氧可酮、氧嗎啡酮、曲馬多(tramadol)及前述任一者之混合物。

[0436] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物及其醫藥組成物可以相對低劑量使用以治療、改善、最小化或預防尤其由其他類鴉片引起之呼吸抑制病狀，該等其他類鴉片尤其諸如嗎啡、氧可酮、氫可酮、二氫嗎啡酮、氧嗎啡酮及芬太尼，如美國專利第 8,946,253 號中所揭示，該專利以引用之方式併入本文中。

[0437] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物或其醫藥組成物可以相對低劑量使用以治療、改善、最小化或預防腸蠕動病症之病狀，諸如降低之胃蠕動、延遲之胃排空、便秘、胃氣脹及絞痛。詳言之，本發明之丁基原啡因化合物或其醫藥組成物可用於治療由諸如嗎啡、氧可酮、氫可酮及芬太尼之其他類鴉片引起的腸蠕動病症之病狀(例如類鴉片誘導之便秘)。

[0438] 丁基原啡因化合物或其醫藥學上可接受之組成物有效治療或預防任何本文所述之病狀的量可由標準臨床技術測定。欲使用之精確劑量將取決於投予路徑及病狀嚴重性，且可根據各動物之情形根據醫學從業者之判斷測定。然而，適合之有效劑量可在一些實施例中介於約 0.01 mg/kg 體重至約 2500 mg/kg 體重範圍內。在一些實施例中，有效劑量介於約 0.01 mg/kg 體重至約 100 mg/kg 體重

之丁基原啡因化合物；在另一實施例中約 0.02 mg/kg 至約 50 mg/kg 體重；且在另一實施例中約 0.025 mg/kg 至約 20 mg/kg 體重之範圍內。

[0439] 在一些實施例中，有效劑量約每 24 h、約每 12 h、約每 8 h、約每 6 h 或約每 4 h 投予直至該病狀中止。

[0440] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以小於約 500 mg、小於約 400 mg、小於約 350 mg、小於約 300 mg、小於約 250 mg、小於約 200 mg、小於約 150 mg、小於約 100 mg、小於約 90 mg、小於約 80 mg、小於約 70 mg、小於約 60 mg、小於約 50 mg、小於約 40 mg、小於約 30 mg、小於約 20 mg、小於約 10 mg、小於約 9 mg、小於約 8 mg、小於約 7 mg、小於約 6 mg、小於約 5 mg、小於約 4 mg、小於約 3 mg、小於約 2 mg、小於約 1 mg、小於約 0.9 mg、小於約 0.8 mg、小於約 0.7 mg、小於約 0.6 mg、小於約 0.5 mg、小於約 0.4 mg、小於約 0.3 mg、小於約 0.2 mg 或小於約 0.1 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0441] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以約 1 mg 至約 500 mg、或約 1 mg 至約 400 mg、或約 1 mg 至約 350 mg、或約 1 mg 至約 300 mg、或約 1 mg 至約 250 mg、或約 1 mg 至約 200 mg、或約 1 mg 至約 150 mg、或約 1 mg 至約 100 mg、或約 1 mg 至約 90 mg、或約 1 mg 至約 80 mg、或約 1 mg 至約 70 mg、或約 1 mg 至

約 60 mg、或約 1 mg 至約 50 mg、或約 1 mg 至約 40 mg、或約 1 mg 至約 30 mg 之劑量投予丁基原啡因。

[0442] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以約 30 mg 至約 500 mg、或約 30 mg 至約 400 mg、或約 30 mg 至約 350 mg、或約 30 mg 至約 300 mg、或約 30 mg 至約 250 mg、或約 30 mg 至約 200 mg、或約 30 mg 至約 150 mg、或約 30 mg 至約 100 mg、或約 30 mg 至約 90 mg、或約 30 mg 至約 80 mg、或約 30 mg 至約 70 mg、或約 30 mg 至約 60 mg、或約 30 mg 至約 50 mg、或約 30 mg 至約 40 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0443] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以約 0.1 mg 至約 30 mg、或約 0.2 mg 至約 30 mg、或約 0.3 mg 至約 30 mg、或約 0.4 mg 至約 30 mg、或約 0.5 mg 至約 30 mg、或約 0.6 mg 至約 30 mg、或約 0.7 mg 至約 30 mg、或約 0.8 mg 至約 30 mg、或約 0.9 mg 至約 30 mg、或約 2 mg 至約 30 mg、或約 3 mg 至約 30 mg、或約 4 mg 至約 30 mg、或約 5 mg 至約 30 mg、或約 6 mg 至約 30 mg、或約 7 mg 至約 30 mg、或約 8 mg 至約 30 mg、或約 9 mg 至約 30 mg 或約 10 mg 至約 30 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0444] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以約 3 mg 至約 500 mg、或約 3 mg 至約 400 mg、或約 3 mg 至約 350 mg、或約 3 mg 至約 300 mg、或約 3 mg 至約 250 mg、或約 3 mg 至約 200 mg、或約 3 mg 至約 150

mg、或約 3 mg 至約 100 mg、或約 3 mg 至約 90 mg、或約 3 mg 至約 80 mg、或約 3 mg 至約 70 mg、或約 3 mg 至約 60 mg、或約 3 mg 至約 50 mg、或約 3 mg 至約 40 mg、或約 3 mg 至約 30 mg、或約 3 mg 至約 20 mg 或約 3 mg 至約 10 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0445] 在一些實施例中，經口劑型可經調配以例如以約 0.1 mg 至約 3 mg、或約 0.2 mg 至約 3 mg、或約 0.3 mg 至約 3 mg、或約 0.4 mg 至約 3 mg、或約 0.5 mg 至約 3 mg、或約 0.6 mg 至約 3 mg、或約 0.7 mg 至約 3 mg、或約 0.8 mg 至約 3 mg、或約 0.9 mg 至約 3 mg、或約 1 mg 至約 3 mg、或約 2 mg 至約 3 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0446] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物經舌下投予。丁基原啡因化合物可經調配於舌下調配物中以提供例如約 4 小時之給藥時間間隔、約 6 小時之給藥時間間隔、約 8 小時之給藥時間間隔、約 12 小時之給藥時間間隔或約 24 小時之給藥時間間隔。

[0447] 在一些實施例中，該舌下調配物可經調配以例如以約 0.001 mg 至約 10 mg、或約 0.01 mg 至約 8 mg、或約 0.05 mg 至約 6 mg、或約 0.1 mg 至約 5 mg 或約 0.5 mg 至約 4 mg、或約 1 mg 至約 2 mg 之劑量投予本發明之丁基原啡因化合物。

[0448] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物在經皮系統中投予以提供例如約 24 小時之給藥時間間

隔、約 3 天之給藥時間間隔或約 7 天之給藥時間間隔。

[0449] 在一些實施例中，該經皮系統可經調配以例如以約 0.001 mcg/h 至約 50 mcg/h、或約 0.01 mcg/h 至約 40 mcg/h、或約 0.05 mcg/h 至約 30 mcg/h、或約 0.1 mcg/h 至約 20 mcg/h 或約 0.5 mcg/h 至約 10 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。

[0450] 在一些實施例中，該經皮系統可經調配以例如以約 0.001 mcg/h 至約 5 mcg/h、或約 0.01 mcg/h 至約 4 mcg/h、或約 0.05 mcg/h 至約 3 mcg/h、或約 0.1 mcg/h 至約 2 mcg/h 或約 0.5 mcg/h 至約 1 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。

[0451] 在一些實施例中，該經皮系統可經調配以例如以約 50 mcg/h、約 40 mcg/h、約 30 mcg/h、約 20 mcg/h、約 10 mcg/h、約 5 mcg/h、約 4 mcg/h、約 3 mcg/h、約 2 mcg/h、約 1 mcg/h、約 0.5 mcg/h、約 0.1 mcg/h、約 0.05 mcg/h、約 0.01 mcg/h 或約 0.001 mcg/h 之速率投予丁基原啡因。

[0452] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口、經皮、經黏膜或皮下)投予以在穩態下提供例如約 0.001 mg/kg 至約 1 mg/kg、或約 0.005 mg/kg 至約 0.5 mg/kg 或約 0.05 mg/kg 至約 0.1 mg/kg。在其他實施例中，丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口、經皮、經黏膜或皮下)投予以在穩態下提供例如約 1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.05

mg/kg、約 0.005 mg/kg 或約 0.001 mg/kg。在丁基原啡因與另一治療劑組成物使用時，可投予本發明之丁基原啡因化合物持續任何適合時間，例如持續使用另一試劑之療法的完全持續時間，或持續使用另一試劑之療法的完全持續時間之一部分。

[0453] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口、經皮、經黏膜或皮下)投予以在第一次投予後或在穩態下提供例如約 0.001 ng/mL 至約 15 ng/mL、或約 0.005 ng/mL 至約 12 ng/mL、或約 0.05 ng/mL 至約 10 ng/mL、或約 0.05 ng/mL 至約 1 ng/mL、或約 0.05 ng/mL 至約 0.5 ng/mL、約 0.5 ng/mL 至約 8 ng/mL、或約 1.0 ng/mL 至約 5 ng/mL、或約 2 ng/mL 至約 4 ng/mL 之 $C_{\max}$ 。

[0454] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口或經皮或皮下)投予以在第一次投予後或在穩態下提供例如約 0.001 ng/mL、約 0.01 ng/mL、約 0.1 ng/mL、約 1 ng/mL、約 2 ng/mL、約 3 ng/mL、約 4 ng/mL 或約 5 ng/mL 之 $C_{\max}$ 。

[0455] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口、經皮、經黏膜或皮下)投予以在第一次投予後或在穩態下提供例如小於約 5 ng/mL、小於約 4 ng/mL、小於約 3 ng/mL、小於約 2 ng/mL、小於約 1 ng/mL、小於約 0.1 ng/mL、小於約 0.01 ng/mL、小於約 0.001 ng/mL 或小於約 0.0001 ng/mL 之 $C_{\max}$ 。

[0456] 在一些實施例中，本發明之丁基原啡因化合物可藉由任何路徑(例如經口、經皮、經黏膜或皮下)投予以在第一次投予後或在穩態下提供例如約 0.01 ng/mL.h 至約 100 ng/mL.h、或約 0.1 ng/mL.h 至約 75 ng/mL.h、或約 1.0 ng/mL.h 至約 50 ng/mL.h、或約 5.0 ng/mL.h 至約 40 ng/mL.h、或約 10 ng/mL.h 至約 30 ng/mL.h 之 AUC。

[0457] 在一些實施例中，本文所揭示之穩態或第一次投予 AUC 及 C_{max} 值可藉由任何適合投予路徑獲得，諸如經皮、經黏膜、舌下、經頰、經口、皮下、肌肉內或非經腸。丁基原啡因之儲槽注射可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投予。在該等調配物中，丁基原啡因之釋放可藉由具有適合之聚合或疏水材料(例如聚乳酸乙醇酸)、離子交換樹脂或來自微溶性衍生物(例如微溶性鹽)之調配物控制。在一些實施例中，儲槽注射提供約 1 天至約 3 個月、或約 3 天、約 7 天、約 10 天、約 14 天、約 21 天、約 1 個月、約 6 周或約 2 個月之給藥時間間隔。

[0458] 在一些實施例中，該用於治療或預防有需要之動物的病狀之方法可進一步包含向所投予之動物共投予本發明之丁基原啡因化合物或組成物(亦即第一治療劑)、第二治療劑。在一些實施例中，該第二治療劑以有效量投予。

[0459] 本發明之組成物藉由包含摻合本發明之丁基原啡因化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥

學上可接受之載劑或賦形劑的方法製備。摻合可使用已知用於摻合化合物及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的方法實現。在一個實施例中，由乙酸鹽製備之丁基原啡因以有效量存在於該組成物中。

[0460] 貫穿本發明，當提及丁基原啡因游離鹼、丁基原啡因之乙酸鹽、丁基原啡因乙酸鹽之水合物、丁基原啡因乙酸鹽四水合物及/或各種雜質之 wt%時，該 wt%係經由 HPLC 純度，例如藉由本文中所陳述之實例 7 的方法來測定。

[0461] 陳述以下實例以輔助理解本發明且該等實例不應被視為特定地限制本文所述且所主張之發明。將在熟習此項技術者之範圍內的本發明之該等變化(包括現在已知或以後開發之所有相等物之取代)及配方改變或實驗設計改變應視為在併入本文中之本發明的範疇內。

5. 實例

[0462] 本發明之各種特徵及實施例在以下代表性實例中說明，該等實例意欲為說明性而非限制性的。

實例 1：使用丁基原啡因游離鹼之酸篩選實驗

[0463] 丁基原啡因游離鹼可被視為有機胺/酚，其可用酸或鹼處理以形成其相應銨鹽或酚鹽。其可能歸因於在產物之鹽與所關注之雜質之間的物理屬性(例如溶解度)差異而有利於形成用於純化目的之該類鹽。經純化之鹽可接

著用鹼(或關於酚鹽用酸)處理以再生所需之丁基原啡因游離鹼。

[0464] 經由鹽酸鹽純化丁基原啡因。研究丁基原啡因游離鹼至其鹽酸鹽及返回游離鹼之轉化。在任何所研究之條件下均未觀察到式(12)化合物或式(14)化合物之顯著清除。

[0465] 為了進一步擴展經由鹽形成純化丁基原啡因游離鹼之研究，研究其他酸。此等酸包括乙酸、甲酸、三氟乙酸、磷酸、酒石酸、甲苯磺酸、丙酸及甲烷磺酸。關於此等其他酸之篩選，研究僅雜質式(12)化合物之移除。

[0466] 用於酸篩選實驗之程序。在 20 mL 閃爍小瓶中，丁基原啡因游離鹼(1.0 g)溶解或懸浮於水、有機溶劑或混合之有機及水性溶劑中，隨後添加酸。若必需實現溶解，則該混合物在餅塊加熱系統中加熱直至 80°C 且使其緩慢冷卻至約 25°C 之溫度。若觀察到結晶材料，亦即丁基原啡因鹽，則過濾固體，用水洗滌，且在次大氣壓下在烘箱中在 80°C 下乾燥約 16 小時且測定相對於初始 1.0 g 丁基原啡因游離鹼進料之回收%。表 3 概述結果。關於在約 20°C 之溫度下為固體之酸，亦即酒石酸及甲苯磺酸水合物，提供所用酸之質量而非酸體積。

表 3：使用丁基原啡因游離鹼之酸篩選實驗

酸	溶劑	最終酸:溶劑 組成 (mL:mL)	回收%	觀察結果
乙酸	水	2.5:15	80	形成晶體
乙酸	水	4:24	74	第一重複實驗，形成晶體
乙酸	水	4:24	82	第二重複實驗，形成晶體
乙酸	水	4:24	78	第三重複實驗，形成晶體
三氟乙酸	水	2:2	--	未結晶，在 25°C 下形成油
磷酸(85%)	水	1:3	--	在冷卻時未結晶，在 25°C 下保留於溶液中
酒石酸(0.32 g)	水及 IPA	(1:4 水:IPA)	--	未結晶
對甲苯磺酸水合物(0.41 g)	水及 IPA	(1:4 水:IPA)	--	未結晶，渾濁溶液
硫酸	水	1:3	--	未溶解，在 0°C-65°C 下分解
甲酸	IPA	1:5	--	未結晶
甲酸	水	3:12	61	形成晶體
丙酸	水	3:12	--	未結晶，形成油
甲烷磺酸	水	4:4	--	未結晶
甲烷磺酸(1 mL)	水及 IPA	1:(1:6 水:IPA)	--	未結晶

[0467] 乙酸或甲酸導致形成晶體；其他酸之添加無法形成可過濾鹽。然而，為了在使用乙酸或甲酸時實現丁

基原啡因鹽之結晶，發現所用水之體積應約與用於促進丁基原啡因游離鹼之溶解的酸之體積相同。其後，添加較大量之水引起丁基原啡因鹽之結晶。例如，關於上文表 3 中實現 80%回收之乙酸的添加，最初添加 2.5 mL 乙酸及 2.5 mL 水，使得丁基原啡因游離鹼可能溶解。其後，在約 25°C 之溫度下，添加額外 12.5 mL 之水引起丁基原啡因乙酸鹽之結晶。

[0468] 另外，僅兩種含有乙酸或甲酸之水性混合物提供式(12)化合物之雜質的有希望清除(高達 40%)。丁基原啡因之相應鹽的回收在乙酸之水性混合物中(78.5%，四次測定之平均值)高於甲酸中(61%)。在兩種情形下，丁基原啡因之相應鹽以結晶固體形式分離。其他酸提供呈無法經由過濾分離之油或膠狀物之丁基原啡因之相應鹽(若存在)。有趣地，發現自乙酸:水分離之固體在次大氣壓下在高溫(例如 85°C)下乾燥時產生丁基原啡因游離鹼。不受理論束縛，鹹信此發現表明乙酸與丁基原啡因之間的略弱締合且該現象發展成藉由涉及乙酸水溶液之純化製程進行的丁基原啡因游離鹼之有利分離(參見例如以下實例 2 和 8)。關於乙酸:水溶劑系統之重複酸篩選測定證實，自乙酸:水結晶導致式(12)化合物之有利的增加之清除。

實例 2：丁基原啡因乙酸鹽之製備

[0469] 為了製備丁基原啡因乙酸鹽，將丁基原啡因游離鹼(100 g，214 mmol)溶解於 1:1 乙酸:水(vol:vol，370

mL)中。在乙酸-水溶液之添加期間的溫度維持於 60°C 下。仍在 60°C 下，該混合物接著經精緻過濾，亦即經過濾以移除非產物相關不溶性雜質(例如灰塵)。溶解設備接著用 0.4 體積之含 51 wt% 乙酸之水沖洗且組合沖洗液及濾液。

[0470] 結晶：在 60°C 下，約 0.75 體積(75 mL)之水(反溶劑)以 8 mL/min 之速率添加至組合濾液中。所得摻合物接種 0.5 g 丁基原啡因乙酸鹽晶體。溶液在 60°C 下保持 0.5 h，且接著在 60°C 之溫度下以約 15 mL/min 之速率添加約 5.9 體積(588 mL)之水(反溶劑)。其後，在 60°C 之溫度下添加約 0.9 體積(88 mL)之 IPA 且混合物以 8°C/h 之速率冷卻至 20°C 以提供沈澱物。

[0471] 丁基原啡因乙酸鹽之分離：來自結晶步驟之沈澱物經過濾且用 2.5 體積之含 17 wt% IPA 之水洗滌。沈澱物接著在 20°C 下用含 17 wt% IPA 之水洗滌第二次。

實例 3：藉由單晶 X 射線分析測定丁基原啡因乙酸鹽四水合物晶體結構

[0472] 藉由實質上等於實例 2 之方法但經修改以促進尺寸更大晶體之生長的方法獲得之具有 0.24 mm×0.10 mm×0.05 mm 之適當尺寸的無色菱形 $[\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_4]^+[\text{CH}_3\text{COO}]^-\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 單晶安裝於 MICROMOUNT 上且位於 R-AXIS RAPID X 射線繞射儀(Rigaku Americas, Woodlands, TX)中心。

[0473] 在約 25°C 之溫度下在配備有密封管銅來源(λ

= 1.54187 Å)及 Spider 曲面成像板偵測儀之上述繞射儀上獲取繞射數據。記錄在倒易空間中分離之四幀以提供定向矩陣及初始晶胞參數。獲得最終晶胞參數且基於完整數據集進行精算。使用 5°振蕩步進及針對各幀之 300 s 暴露以 0.81 Å 解析度獲得倒易空間之繞射數據集。使用 CRYSTALCLEAR 軟體實現強度之整合及晶胞參數之精算。在數據收集之後晶體之觀察結果及在所記錄的圖像上繞射環之外觀指示晶體在繞射實驗期間經歷緩慢分解。

[0474] 使用具有 OLEX2.SOLVE 結構解決程式 (Puschmann 等人, 「[MS45-P09] Olex2 - a complete package for molecular crystallography,」 *Acta Cryst.* A69:s679 (2013))之 OLEX2 (Dolmanov 等人, 「Olex2: a complete structure solution, refinement and analysis program,」 *J Appl Cryst.* 42:339-341 (2009))由電荷翻轉方法解析結構, 且用 OLEX2.REFINE 精算套裝 (Bourhis 等人, 「The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected,」 *Acta Cryst.* A71:1-17 (2014))使用 Gauss-Newton 全矩陣最小化進行精算。

[0475] 基於系統性缺乏及強度統計學, 解析結構且在非中心對稱單斜 $P2_1$ 空間群中精算。藉由用於解析結構之電荷翻轉方法發現非氫原子且使用各向異性原子位移參數進行精算。氫原子位於經計算位置中且用各向同性原子位移參數進行精算。該結構在單位晶胞中具有兩個丁基原

啡因陽離子及兩個乙酸陰離子以及八個水分子，使得一個丁基原啡因陽離子、一個乙酸陰離子以及四個水分子獨立對稱。

[0476] 晶體中該等分子之堆疊藉由丁基原啡因陽離子與乙酸陰離子之間之強庫倫相互作用以及丁基原啡因陽離子、乙酸陰離子以及水分子之間的九個不同氫鍵(「HB」)測定。

[0477] 三個強 HB 存在於結構中。一個 HB (圖 1 中由「A」表示)為丁基原啡因之脂族羥基(含有圖 3 中標記為「O23」之氧原子)與甲氧基之氧原子(圖 3 中標記為「O21」)之間的分子內氫鍵；分子內 HB 長度為 2.569 Å。另一 HB (圖 1 中由「B」表示)為在丁基原啡因之氮陽離子之氫(HB 供體，圖 3 中標記為「N1」)與乙酸陰離子之一個氧原子(HB 受體，圖 3 中標記為「O42B」)之間形成的分子間 HB；分子間 HB 長度為 2.681 Å。第三個 HB (圖 1 中由「C」表示)為水分子氧(圖 3 中標記為「O1」)與酚基(HB 供體，含有圖 3 中標記為「O11」之氧原子)之間的另一分子間 HB。此鍵之長度為 2.591 Å，指示強相互作用。

[0478] 乙酸陰離子亦牽涉於與相鄰水分子之其他 HB 的形成中。此三種相互作用之 HB 距離為 2.735 Å (乙酸陰離子與含有 O1 之水分子)、2.743 Å (亦與來自另一水分子之含有 O1 的水分子)及 2.778 Å (乙酸陰離子與含有圖 3 中標記為「O4」之氧原子的水分子之氫)。

[0479] 丁基原啡因之脂族羥基亦用作 HB 受體，與用作 HB 供體之相鄰水分子(含有 O4)形成圖 1 中由「D」表示之 HB。此相互作用之 HB 長度為 2.802 Å，顯著長於分子內氫鍵 A。

[0480] 酚基亦牽涉於兩種分子內氫鍵之形成(均與相鄰水分子)中。該兩種氫鍵之一(先前在圖 1 中鑑定為「C」之具有氧原子 O1 的 HB)與由圖 3 中標記為「O2」之氧原子形成的 HB (3.007 Å)相比顯著較短(2.591 Å)且因此較強。

[0481] 所有四個水分子均牽涉於不同氫鍵之形成中；其中三個為飽和的，亦即各形成三種 HB——兩個作為供體且一個作為受體。一個水分子(含有圖 3 中標記為「O3」之氧原子)牽涉於僅一種 HB 之形成(與另一含有 O2 之水分子)中。不受理論束縛，鹹信含 O3 之水分子將在脫水製程期間最易離開晶體晶格，該水分子為四個水分子之最鬆散結合。

[0482] 水分子 1 (含有 O1)與兩個乙酸陰離子形成兩種 HB 且接受來自丁基原啡因之酚系羥基的 HB。水分子 2 (含有 O2)與兩個其他水分子形成兩種 HB 且一個作為具有酚系羥基之供體。水分子 3 (含有 O3)作為供體與另一水分子(含有 O2)僅形成一種 HB。水分子 4 (含有 O4)與乙酸陰離子形成一個氫鍵，該氫鍵具有丁基原啡因之脂族羥基且接受來自另一水分子(含有 O2)之 HB。

[0483] 在約 25°C 之溫度下晶相之密度經計算為

1.2535 g/cm³。

[0484] 表 4 概述了關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物之一些單晶 X 射線分析測定。圖 2 顯示在單位晶胞內丁基原啡因乙酸鹽四水合物之堆疊圖。

表 4¹

經驗式	C ₃₁ H ₅₃ NO ₁₀
(丁基原啡因游離鹼經驗式)	(C ₂₉ H ₄₁ NO ₄)
式量	599.76 g/mol
(丁基原啡因游離鹼式量)	(467.64 g/mol)
晶系	單斜
空間群	P2 ₁
a	10.5190 Å [4]
b	10.9258 Å [4]
c	14.4421 Å [10]
α	90°
β	106.812° [8]
γ	90°
體積	1588.87 Å ³ [15]
Z	2
μ	0.760 mm ⁻¹
F(000)	654.2
輻射	Cu Kα (λ = 1.54187 Å)
關於數據收集之 2θ 範圍	6.4°至 143.42°
下標範圍	-10 ≤ h ≤ 12 -13 ≤ k ≤ 13 -17 ≤ l ≤ 17
所收集之反射	22679
單獨反射	5921 {R _{int} = 0.0674, R _σ = 0.1220}
數據/約束/參數	5921/0/398
在 F ² 上之擬合良度	1.002
最終 R 下標 {I > 2σ (I)}	R ₁ = 0.0880 wR ₂ = 0.2120
最終 R 下標{所有數據}	R ₁ = 0.1595 wR ₂ = 0.2925
最大差異峰/孔	0.48 e Å ⁻³ /-0.50 e Å ⁻³
Flack 參數	-0.0 [4]

¹ 在方括號內之各數字為所報導之值的最終數位之估

計標準差(「ESD」)。例如，關於所報導之單位晶胞參數，a 軸長度為 10.5190 Å，ESD 為 ± 0.0004 Å。

[0485] 所分析之丁基原啡因乙酸鹽四水合物之單晶具有表 5 中所陳述之部分原子配位($\times 10^4$)及相等的各向同性位移參數($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。圖 3 顯示丁基原啡因乙酸鹽四水合物晶體之組分的棍表示，包括表 5 中所用之原子編號方案。

表 5¹

原子	x	y	z	U (當量)
C2	-11486 [7]	-7262 [6]	-8543 [5]	43.4 [18]
C3	-10066 [7]	-7107 [7]	-8580 [5]	45.1 [19]
C4	-9781 [7]	-5849 [6]	-8948 [4]	37.6 [17]
C5	-10116 [7]	-4823 [6]	-8322 [5]	39.5 [17]
C6	-11604 [7]	-5009 [7]	-8404 [4]	40.3 [17]
C7	-12513 [7]	-4872 [6]	-9458 [4]	42.1 [18]
C8	-11892 [7]	-5216 [6]	-10244 [5]	39.5 [17]
C9	-12434 [8]	-4973 [7]	-11209 [5]	46.8 [19]
C10	-11668 [9]	-5073 [7]	-11865 [5]	57 [2]
C11	-10333 [8]	-5303 [6]	-11539 [5]	39.3 [17]
C12	-9791 [7]	-5532 [6]	-10571 [5]	37.6 [16]
C13	-10587 [7]	-5597 [6]	-9966 [4]	37.4 [16]
C15	-8345 [7]	-5742 [7]	-9030 [4]	39.3 [18]
C16	-7708 [7]	-4620 [7]	-8422 [5]	43.8 [18]
C17	-7651 [7]	-5006 [6]	-7370 [4]	38.6 [16]
C18	-9111 [7]	-4865 [7]	-7290 [5]	46.3 [19]
C19	-9930 [7]	-3581 [7]	-8719 [5]	44.2 [19]
C20	-8502 [8]	-3492 [7]	-8790 [5]	48 [2]
C22	-5979 [10]	-3712 [9]	-9069 [7]	84 [3]
C23	-6568 [8]	-4426 [7]	-6512 [5]	48 [2]
C24	-6608 [9]	-3032 [7]	-6492 [6]	58 [2]
C25	-6513 [8]	-5000 [7]	-5492 [5]	49 [2]
C26	-6655 [9]	-6384 [8]	-5559 [6]	65 [3]
C27	-7523 [9]	-4455 [9]	-5026 [6]	66 [3]
C28	-5097 [9]	-4800 [9]	-4793 [6]	68 [3]
C29	-13208 [8]	-6380 [8]	-7886 [6]	58 [2]
C30	-13484 [9]	-7552 [9]	-7434 [5]	61 [3]
C31	-14891 [9]	-7909 [7]	-7589 [6]	57 [2]
C32	-14048 [10]	-8593 [9]	-8062 [8]	78 [3]
N1	-11820 [6]	-6237 [5]	-7983 [4]	42.3 [15]
O11	-9523 [6]	-5289 [5]	-12126 [3]	54.6 [14]
O14	-8470 [5]	-5666 [5]	-10054 [3]	41.0 [12]
O21	-6344 [5]	-4584 [5]	-8494 [4]	53.0 [14]
O23	-5299 [5]	-4806 [6]	-6660 [4]	61.9 [16]
C41	-9924 [9]	-6962 [9]	-4473 [5]	63 [3]
C42	-10551 [8]	-6292 [8]	-5431 [5]	46.5 [19]
O42A	-11102 [6]	-5299 [6]	-5449 [4]	67.4 [17]
O42B	-10479 [5]	-6879 [5]	-6172 [3]	47.6 [13]
O4	-2900 [6]	-3593 [6]	-6509 [5]	74.5 [18]
O2	-7198 [10]	-6922 [8]	-12061 [6]	116 [3]
O3	-4259 [8]	-1514 [8]	-9832 [7]	111 [3]
O1	-10640 [8]	-4111 [5]	-13710 [4]	74.9 [19]

¹ 在方括號內之各數字為所報導之值的最終數位之 ESD。

實例 4：藉由 X 射線粉末繞射測定丁基原啡因乙酸鹽四水合物結構

[0486] 為了進一步表徵丁基原啡因乙酸鹽四水合物之結晶型，藉由 X 射線繞射分析粉末狀化合物。使用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射自丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品獲得之代表性 XRPD 圖案在上文表 1 中提供之繞射角 ($^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}$) 處產生峰且顯示於圖 4 中。

[0487] 該 XRPD 圖案由 X'Pert PRO MPD 繞射儀 (PANalytical Inc., Westborough, MA) 使用使用 OPTIX 長、細焦源產生的 Cu 輻射之入射光束進行收集。橢圓梯度多層鏡用於聚焦 $\text{CuK}\alpha$ X 射線通過該樣品且至偵測儀上。在分析之前，分析矽樣本 (National Institute of Standards and Technology (「NIST」) Standard Reference Material 640d, Gaithersburg, MD) 以驗證所觀察到的 Si 111 峰之位置與 NIST 確認之位置一致。該樣品之樣本夾在 $3\text{ }\mu\text{m}$ 厚膜之間且分析透射幾何學。光束阻擋、短的防散射延伸及防散射刃形邊緣用於使空氣產生之背景降至最低。關於入射及繞射光束之梭拉狹縫用於使來自軸向發散之變寬降至最低。使用位於距樣品 240 mm 處之 X'Celerator 掃描位置敏感性偵測儀 (PANalytical Inc.) 及 X'Pert Data Collector 軟體第 2.2b 版收集繞射圖案。

實例 5：丁基原啡因乙酸鹽四水合物之差示掃描熱量測定分析

[0488] 為了進一步表徵丁基原啡因乙酸鹽四水合物，藉由差示掃描熱量測定(「DSC」)分析該化合物。丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之代表性 DSC 曲線顯示於圖 5 中。

[0489] 以熱流(W/g)對溫度(°C)呈遞之丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之 DSC 具有兩個過渡區域。第一過渡區域為約 50°C至約 180°C。此區域中之一或多個峰為具有一或多個最小值之寬峰且可能表示自所分析之材料樣品損失的水及/或乙酸。第二過渡區域為約 210°C至約 225°C。此區域提供可能代表丁基原啡因鹼之熔融之尖銳過渡。此尖銳過渡亦在丁基原啡因之游離鹼形式之 DSC 中的約相同峰溫度下存在。

[0490] 不同大小之丁基原啡因乙酸鹽四水合物之若干樣品針對不同樣品大小之間的一致性進行分析。使用 10°C/min 之線性加熱勻變至 250°C來執行 DSC 分析。用 Q20 DSC 裝置(TA Instruments, New Castle, DE)測定量測結果。過渡區域(區域 1/區域 2)之積分(曲線下面積)藉由 TA Instruments Universal Analysis 2000 軟體(第 4.5A 版，build 4.5.0.5)針對第一過渡區域在約 35°C至約 180°C之溫度範圍內且針對第二過渡區域在約 203°C至 233°C之溫度範圍內測定。該等過渡區域之積分比率顯示於下表 6 中。關於下文論述之第 2 批次之代表性 DSC 型態顯示於圖 6 中。如自圖 6 可注意，關於此測定，區域 1 自約 35.5°C下之點「A」延伸至約 178°C下之點「B」且區域 2 自約

206℃下之點「C」延伸至約 231℃下之點「D」。

表 6

丁基原啡因乙酸鹽四水合物 DSC 區域之積分比率			
樣品大小 (mg)	區域 1 積分 (J/g)	區域 2 積分 (J/g)	比率(區域 1/區域 2)
2.9	-441.8	-57.5	7.68
6.4	-460.5	-62.5	7.37
6.9	-477.9	-62.8	7.61
13.7	-451.3	-61.7	7.31

[0491] 為了測試丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之間此積分比率之一致性，分析若干不同樣品批次。使用 10℃/min 之線性加熱勻變至 250℃來執行 DSC 分析。結果顯示於表 7 中。

表 7

丁基原啡因乙酸鹽四水合物 DSC 區域之積分比率，不同批次			
批號(mg)	區域 1 積分 (J/g)	區域 2 積分 (J/g)	比率(區域 1/區域 2)
第 1 批次(5.4)	-462.3	-63.1	7.33
第 2 批次(6.9)	-477.9	-62.8	7.61
第 3 批次(6.2)	-450.6	-63.0	7.15
第 4 批次(6.4)	-458.1	-64.3	7.12
第 5 批次(6.9)	-466.0	-63.5	7.34
第 6 批次(7.9)	-473.4	-65.5	7.23

[0492] 兩個區域之積分比率在一系列樣品大小內類似。兩個區域之積分比率在多個丁基原啡因乙酸鹽之樣品內類似。關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之區域 1/區

域 2 的近似積分比率為 7.0 至約 8.0。在另一實施例中，關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之區域 1/區域 2 的近似積分比率為 7.1 至約 7.9。在另一實施例中，關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品之區域 1/區域 2 的近似積分比率為 7.1 至約 7.7。

實例 6：丁基原啡因乙酸鹽四水合物卡耳費雪%水分析

[0493] 藉由卡耳費雪(「KF」)滴定分析量測丁基原啡因乙酸鹽四水合物之 13 個樣品的水含量。KF 分析方法為此項技術中已知的，例如參見 ASTM Standard E203-08 (「Standard Test Method for Water Using Volumetric Karl Fischer Titration」)及 ISO 760:1978 (「Determination of Water - Karl Fischer Method」)。丁基原啡因乙酸鹽四水合物之各樣品之 KF 值的彙編在下文中列表。該表格表示自多種結晶條件產生且在約 25°C 之溫度及約 1 atm 之壓力下乾燥至恆定重量的多種樣品。KF 滴定使用 915 KF Ti-Touch 裝置 (Metrohm USA Inc., Riverview, FL) 由 HYDRANAL Composite 5 Karl Fischer 試劑 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 進行。結果顯示於下表 8 中。13 個測定結果之平均值亦連同針對丁基原啡因乙酸鹽之四水合物計算的理論水重量百分比(12.02 wt%)提供於表 8 中。

表 8

樣品編號	KF 測定 (wt%水)
1	12.52
2	11.80
3	11.83
4	11.84
5	12.47
6	12.39
7	12.76
8	12.94
9	12.28
10	12.50
11	11.98
12	12.02
13	12.18
平均值	12.27
理論	12.02

[0494] 所測試之 13 種不同丁基原啡因乙酸鹽水合物樣品之 wt%水的平均值與此理論值相差僅 0.25 wt %水或僅約 2.1%。

實例 7：HPLC 分析程序

[0495] 使用利用逆相 100 mm×3.0 mm 內徑 GEMINI NX-C18 管柱(3.0 μ m 粒徑) (Phenomenex, Torrance, CA)之 Waters 2695 HPLC (Waters Corp., Milford, MA)。偵測波長為 240 nm。梯度移動相根據表 9 中提供之梯度型態利用在 pH 9.0 下之 20 mM 碳酸氫銨水溶液(「MPA」, 99.5%, Fluka, St. Louis, MO)作為移動相 A 且乙腈(「MPB」, 99.9%, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)作為移動

相 B。

表 9

步驟	距注射之時間(min.)	體積% MPA	體積% MPB
1	0.00	80.0	20.0
2	6.00	50.0	50.0
3	22.00	40.0	60.0
4	35.00	10.0	90.0
5	40.10	80.0	20.0

[0496] 管柱溫度為 40℃，注射體積為 15 μ L，且流動速率為 1.0 mL/min。分析在各注射後約 45 分鐘結束。

[0497] 各丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品如下準備用於 HPLC 分析。一式兩份稱取 100.0 ± 2.0 mg 樣品，記錄重量 (W_s 為各樣品之重量)，且樣品定量地轉移至 100 mL 量瓶中。約 50 mL 甲醇 (99.9%, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 添加至該燒瓶中且摻合物必要時進行音波處理及/或渦旋混合直至所有固體看來均溶解。其後，額外甲醇添加至標記中且溶液充分混合。

[0498] 如下製備標準溶液。工作標準溶液藉由稱取 27.0 ± 1.0 mg 已知純度之 USP 丁基原啡因鹽酸鹽 CIII 參考標準物 (# 1078700, USP, Rockville, MD)，記錄重量 (W_{STD} 為針對純度校正之 USP 標準物的重量) 且將其定量地轉移至 25 mL 量瓶中來製備。約 15 mL 甲醇添加至該燒瓶中且摻合物必要時進行音波處理及/或渦旋混合直至所有固體看來均溶解。其後，額外甲醇添加至標記中且溶

液充分混合。工作標準溶液含有 1.0 mg/mL 丁基原啡因游離鹼之相等物。該工作標準物用於驗證尤其滯留時間、拖尾因子及丁基原啡因峰之可重複性為可接受的。中間標準溶液藉由將 2.5 mL 工作標準溶液吸移至 50 mL 量瓶中，用甲醇稀釋至體積且充分混合來製備。中間標準溶液含有 0.05 mg/mL 丁基原啡因游離鹼之相等物。敏感性標準溶液藉由將 1.0 mL 中間標準溶液吸移至 100 mL 量瓶中，用甲醇稀釋至體積且充分混合來製備。敏感性標準溶液含有 0.0005 mg/mL 丁基原啡因游離鹼之相等物。該敏感性標準物用於驗證 HPLC 訊雜比不小於 10。

[0499] 如下製備系統適用性標準物。向含有 10 mg 材料之歐洲藥典參考標準物「針對系統適用性之丁基原啡因」(# Y0001122, European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, Strasbourg, France)的容器中添加約 2 mL 甲醇。該容器加蓋，震蕩且倒置數次以便對其進行沖洗且溶解所有固體，且溶液轉移至 10 mL 量瓶中。此溶解程序再重複兩次。約 6 mL 溶液進行音波處理持續約 5 min 以確保所有固體溶解，冷卻至約 25°C 之溫度，用甲醇稀釋至體積，且充分混合。系統適用性標準溶液含有 1.0 mg/mL 之丁基原啡因游離鹼連同已知型態之雜質(參見歐洲藥典專論 1180、1181)。該系統適用性標準物用於驗證在雜質峰與丁基原啡因峰之間實現所需解析。

[0500] 清潔 HPLC 管柱且必要時進行沖洗且接著在 40°C 下且在 1.0 mL/min 之流動速率下用 80:20 MPA:MPB

平衡 30 分鐘。其後，遵循表 10 中之注射順序。

表 10

分析物	注射次數
甲醇(空白)	至少 2 次
敏感性標準物	1
系統適用性標準物	1
工作標準物	5 次(用於可重複性，最終 2 次注射用於定量)
甲醇(空白)	1
樣品(歸類至 6 種)	1
工作標準物	2
甲醇(空白)	1

[0501] 關於各樣品峰，藉由儀器軟體測定相應峰面積以提供量 A_s 。藉由對所有峰之面積求和，再次藉由儀器軟體測定總的峰面積 $A_{\text{總}}$ 。若任何峰之面積 $< 0.05 \times A_{\text{總}}$ ，則自 $A_{\text{總}}$ 移除彼峰之面積且重複該過程直至無微量峰之貢獻自 $A_{\text{總}}$ 移除。其後，自針對彼峰之 A_s 與 $A_{\text{總}}$ 的比率測定例如關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物峰之面積%純度(參見例如實例 8 中之表 11-14)且根據等式 1 計算如下：

$$\text{面積\%純度} = \frac{A_s \times 100}{A_{\text{總}}} \quad (\text{等式 1})。$$

[0502] 同樣，關於各雜質峰，自針對彼雜質峰之 A_s 與 $A_{\text{總}}$ 的比率測定關於彼雜質峰之面積%純度(參見例如表 2 及 16)且使用以上等式進行計算。關於丁基原啡因游離鹼之面積%純度(參見例如實例 9 中之表 16)亦以此方式藉

由以丁基原啡因游離鹼樣品置換丁基原啡因四水合物樣品進行測定。

[0503] 在某些情況下，丁基原啡因游離鹼之 wt% 純度係藉由以上所描述之 HPLC 分析程序(參見例如實例 9 中之表 15)來測定。丁基原啡因游離鹼之定量係藉由比較其反應與以上所描述之 USP 丁基原啡因鹽酸鹽 CIII 外部參考標準物之 HPLC 反應來達成。根據如下之等式 2 計算 Wt% 純度：

$$\text{Wt\% 純度} = \frac{A_{S*} \times W_{STD} \times 0.9277 \times 4}{A_{STD} \times W_{S*}} \times 100 \quad (\text{等式 2})$$

其中：

A_{S*} = 樣品中之丁基原啡因游離鹼之峰面積，

A_{STD} = 用於定量之工作標準物之平均峰面積，

W_{S*} = 樣品中之丁基原啡因游離鹼之重量(mg)，及

W_{STD} = 標準物之重量(mg)，針對純度加以修正。

[0504] 在等式 2 中，量「4」為稀釋因子；量「0.9277」為丁基原啡因游離鹼與丁基原啡因鹽酸鹽標準物之分子量比率；且量「100」為用於獲得百分比純度之轉換因子。

[0505] 樣品中之雜質或未知物的定量測定係藉由根據如下之等式 4 計算其在樣品中之 wt% 來達成：

$$\text{Wt\% 雜質/未知物} = \frac{A_{I/U} \times W_{STD} \times 0.9277 \times 4}{A_{STD} \times W_{I/U} \times RRF_{I/U}} \times 100 \quad (\text{等式 3})$$

其中：

$A_{I/U}$ = 樣品中之雜質或未知物之峰面積，

$W_{I/U}$ = 含有雜質或未知物之樣品的重量(mg)，及

$RRF_{I/U}$ = 雜質或未知物之相對反應因子。

[0506] 在等式 3 中，量 A_{STD} 及 W_{STD} 如以上針對等式 2 所定義。相對反應因子，例如 $RRF_{I/U}$ ，係藉由此項技術中已知的方法以慣用方式測定；參見例如 Gordon 等人，「Relative Response Factor for Lamivudine and Zidovudine Related Substances by RP-HPLC with DAD Detection」, *Chem. Materials Res.* 6(12):160-165 (2014)。

[0507] 等式 1、2 及 3 之計算係由與此實例中所使用之 Waters HPLC 儀器一起提供的 EMPOWER 軟體自動執行。

實例 8：丁基原啡因乙酸鹽四水合物之穩定性分析

[0508] 在最初以及老化 1 個月及 3 個月之後分析丁基原啡因乙酸鹽四水合物之樣品。藉由稱取約 300 mg 藉由實例 2 中所描述之方法獲得的丁基原啡因乙酸鹽四水合物樣品至對可見及紫外光透明之穩定性袋(ARMORFLEX，型號 SB4016 - 01，ILC Dover，Frederica，DE)中來製備各測試樣品。使用加熱封袋機密封各袋。在暴露於以下所

規定之穩定性測試條件之一後，移除樣品且藉由如實例 7 中所描述之 HPLC 分析面積%純度。

[0509] 對各老化樣品之一式兩份結果取平均值，得到以下表 11 至 14 中所報導之面積%純度結果。

[0510] 關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物之長期老化穩定性在暗處在 25℃ 及 60%濕度之穩定性腔室條件下測定。在 0、1 及 3 個月之時期檢查樣品。結果顯示於表 11 中。

表 11

長期老化—面積%純度		
初始=第 0 個月	第 1 個月	第 3 個月
99.9%	99.9%	99.9%

[0511] 丁基原啡因乙酸鹽四水合物在長期老化條件下穩定而無劣化，持續長達 3 個月。

[0512] 關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物之加速老化穩定性在暗處在 40℃ 及 75%濕度之穩定性腔室條件下檢查。在 0、1 及 3 個月之時期檢查樣品。結果顯示於表 12 中。

表 12

加速老化—面積%純度		
初始=第 0 個月	第 1 個月	第 3 個月
99.9%	99.9%	99.9%

[0513] 丁基原啡因乙酸鹽四水合物在加速老化條件

下穩定而無劣化，持續長達 3 個月。

[0514] 關於丁基原啡因乙酸鹽四水合物之光穩定性在 Caron 穩定性腔室中在 25℃ 及 60% 濕度之條件下檢查。為了測試 UV 光中之老化穩定性，使樣品持續地暴露於來自在 21.9 W/m² 之強度下的 TL 20W/12RS UV 燈泡 (Philips Lighting) 之 UV 光，持續 0、1 及 3 個月之時期。為了測試可見光中之老化穩定性，使樣品持續地暴露於來自在 27 K 勒克司之強度下的 F24T12/CW/HO 螢光燈泡 (Philips Lighting) 之可見光，持續 0、1 及 3 個月之時期。結果分別顯示於以下表 13 及 14 中。

表 13

在 UV 光存在下之老化—面積%純度		
初始=第 0 個月	第 1 個月	第 3 個月
99.9%	99.9%	99.8%

表 14

在可見光存在下之老化—面積%純度		
初始=第 0 個月	第 1 個月	第 3 個月
99.9%	99.8%	99.8%

[0515] 丁基原啡因乙酸鹽四水合物對 UV 及可見光穩定持續長達 3 個月，僅具有 0.1 面積%純度改變。

實例 9：丁基原啡因游離鹼之製備

[0516] 方法 1：如下由大約 100 g 粗丁基原啡因游離鹼 (「100 g 批料」) 製備經純化之丁基原啡因游離鹼。向

型號 FD100-C22 實驗室過濾乾燥器 (GL Filtration Ltd., Rossington, Doncaster, UK) 中丁基原啡因乙酸鹽四水合物 (約 109 g, 約 182 mmol, 藉由實例 2 中之方法由粗丁基原啡因游離鹼製備) 之濕濾餅中饋入水 (120 mL)、IPA (180 mL) 及氫氧化銨水溶液 (28 wt% 氨水溶液, 19.5 g, 1.7 eq) 之預混合溶液。所得漿液在 35°C 下攪拌 4 小時且過濾。向經分離之濕固體中饋入第二部分之水 (120 mL)、IPA (180 mL) 及氫氧化銨水溶液 (28 wt% 氨水溶液, 19.5 g, 1.7 eq) 之預混合溶液。所得漿液在 35°C 下攪拌 4 小時且過濾。經分離之固體冷卻至約 25°C 之溫度, 在 80:20 水:IPA (200 mL) 中再成漿兩次, 且過濾。固體在過濾乾燥器中在減壓 (150 托) 下在 70°C 下乾燥 8 小時以提供呈經純化白色粉末狀之丁基原啡因游離鹼 (78.3 g, 92% 產率)。

[0517] 藉由按比例放大以上所描述之方法 1, 由大約 65 kg 粗丁基原啡因游離鹼 (「65 kg 批料」) 製備經純化之丁基原啡因游離鹼。

[0518] 由以上製備中之每一者所獲得之經純化丁基原啡因游離鹼藉由實例 7 中所提供之 HPLC 程序分析其組分之 wt% 含量 (經純化之丁基原啡因游離鹼本身的 wt% 純度)。結果示於表 15 中。

表 15

分析物	重量%		
	起始物質	100 g 批料	65 kg 批料
式(13)化合物	ND	ND	ND
式(10)化合物	ND	ND	ND
式(15)化合物	ND	ND	ND
式(14)化合物	0.07%	0.08%	0.07%
式(11)化合物	ND	ND	ND
式(12)化合物	0.10%	0.05%	0.05%
未知雜質	<0.05%	ND	ND
總雜質	0.17%	0.13%	0.12%
分析	99.7%	99.5%	100.1%

[0519] 方法 2：向配備有氮氣質流控制器、真空泵及流體填充之加熱夾套的型號 FD100-C22 實驗室過濾乾燥器中饋入呈固體狀之丁基原啡因乙酸鹽四水合物(109.82 g，藉由實質上與實例 2 中之方法等效的方法製備)。該系統經密封且置於 150 托之減壓下。接著將氮氣流動速率設定為 200 mL/min，向該系統供應 65°C 加熱流體，且在該溫度下保持 30 分鐘。接著，向系統供應經 6 h 時期自 65°C 逐漸地加熱至 95°C 之加熱流體。其後，向系統供應 95°C 加熱流體持續 24 h。固體之批料溫度在 24 小時時期內介於 67°C 與 70°C 之間範圍內。在冷卻至 20°C 之後，所得丁基原啡因游離鹼呈白色固體狀(83.61 g，97%產率)排出。

[0520] 上文所獲得之經純化丁基原啡因游離鹼藉由實例 7 中所提供之 HPLC 程序分析其組分之面積%含量(經純化之丁基原啡因游離鹼本身的面積%純度)。結果顯示於

表 16 中。

表 16

分析物	面積%	
	起始物質	產物
式(10)化合物	ND	0.01
未知雜質	0.40	0.02
式(14)化合物	ND	0.01
丁基原啡因游離鹼	99.41	99.79
未知雜質	0.08	0.07
式(12)化合物	0.08	0.07
未知雜質	ND	0.01
未知雜質	ND	0.01

[0521] 方法 3：向含有固體丁基原啡因乙酸鹽四水合物(約 214 mmol)之溶解容器中饋入 IPA (基於丁基原啡因乙酸鹽四水合物進料為 5 體積)且摻合物加熱至 70°C 以溶解固體。所得溶液使用 0.2 μm 聚丙烯過濾介質進行精緻過濾且饋入至結晶容器中。添加 IPA (2 體積)以沖洗溶解容器，沖洗溶液加熱至 70°C，且接著精緻過濾。所得經過過濾之沖洗溶液亦饋入至結晶容器中且容器內含物始終維持在 60°C 之溫度下。經由加料漏斗將氫氧化銨水溶液(28 wt% 氨水溶液，19.5 g，1.5 eq)饋入至結晶容器中。接著經 20 分鐘時期持續地將反溶劑水(基於丁基原啡因乙酸鹽四水合物進料為 5 體積)添加至結晶容器中，同時維持 60°C 之批料溫度；丁基原啡因游離鹼產物沈澱。使沈澱物成漿持續額外 30 分鐘且漿液在 60°C 之批料溫度下過濾以提供呈固體狀之丁基原啡因游離鹼。固體在 80:20 水:IPA

(2 體積)中再成漿兩次以移除乙酸銨且過濾以提供呈白色固體狀之丁基原啡因游離鹼。固體在真空乾燥烘箱中在次大氣壓(150 托)下在 70°C 下乾燥 8 h 以提供呈白色粉末狀之經純化丁基原啡因游離鹼。幾乎相同實驗具有 93% 產率。

[0522] 方法 4：丁基原啡因乙酸鹽四水合物(1.00 g)在加蓋小瓶中之水(10 mL)中在 80°C 下加熱 3 小時。漿液趁熱過濾，且用 2 mL 溫水(50°C)洗滌兩次。產物丁基原啡因游離鹼在空氣中乾燥(0.61 g，78%產率)。¹H NMR (CD₃OD)確認產物為該游離鹼，具有痕量乙酸。

[0523] 方法 5：丁基原啡因乙酸鹽四水合物(10.53 g)饋入至含有庚烷(60 mL)之燒瓶中，其中該燒瓶配備有 Dean-Stark 分水器。溶液回流 3.5 h；回流溫度介於 86°C 至 99°C 範圍內。該分水器收集 1.85 mL 液體(乙酸及水之理論量為 2.2 mL)。混合物經冷卻，過濾，用庚烷洗滌，且在空氣中乾燥以提供該游離鹼形式(8.00 g，98%產率)。¹H NMR (CD₃OD)確認產物為該游離鹼，具有痕量乙酸。

[0524] 本發明不欲由旨在說明本發明之多個態樣的實例中所揭示之特定實施例限制範疇，且在功能上相等的任何實施例均在本發明之範疇內。實際上，除本文所示及所述之彼等實施例以外本發明之各種修改亦將為熟習此項技術者顯而易知且意欲在所附申請專利範圍之範疇內。

[0525] 此申請案中所引用之所有公開案、專利、專利申請案及其他文獻均以全文引用之方式藉此併入來達成

所有目的，其併入程度就如同各個別公開案、專利、專利申請案或其他文獻個別地經指示以引用之方式併入來達成所有目的一般。

申請專利範圍

1.一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之固體乙酸鹽與溶液及鹼性材料接觸以形成摻合物；

(b) 在20℃至90℃之溫度下攪動步驟(a)之摻合物以提供丁基原啡因游離鹼；

(c) 分離步驟(b)之該丁基原啡因游離鹼；及

(d) 視情況重複步驟(a)至(c)一或多次。

2.如申請專利範圍第1項之方法，其中在步驟(a)中，該丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中該乙酸鹽的起始質量至少1質量當量之該溶液接觸。

3.如申請專利範圍第1項或第2項之方法，其中步驟(a)之該溶液包含水及醇。

4.如申請專利範圍第3項之方法，其中該醇選自甲醇、乙醇、異丙醇及其組合。

5.如申請專利範圍第1項之方法，其中該鹼性材料選自氫氧化物、碳酸鹽、醇鹽、氫化物、磷酸鹽、硼酸鹽、氧化物、氰化物、矽酸鹽、胺及其組合。

6.如申請專利範圍第1項至第2項中任一項之方法，其中步驟(a)之摻合物在步驟(b)中攪動持續1小時至36小時。

7.如申請專利範圍第6項之方法，其中在步驟(b)中，該摻合物在25℃至90℃之溫度下攪動。

8.如申請專利範圍第1項至第2項中任一項之方法，其

進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使步驟(c)的該丁基原啡因游離鹼成漿之步驟，及自其過濾該游離鹼。

9.一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含在足以移除乙酸之壓力、溫度下及一段時間內處理丁基原啡因之固體乙酸鹽。

10.如申請專利範圍第9項之方法，其中該壓力為100托至200托之次大氣壓。

11.如申請專利範圍第10項之方法，其中該溫度為至少30℃且該時間為至少1小時。

12.如申請專利範圍第9項至第11項中任一項之方法，其進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使該丁基原啡因游離鹼成漿，及自其過濾該游離鹼。

13.如申請專利範圍第10項之方法，其中最終丁基原啡因游離鹼產品中之乙酸以小於0.5 wt%存在。

14.一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 使丁基原啡因之固體乙酸鹽溶解於溶液中以形成摻合物；

(b) 視情況過濾步驟(a)之摻合物；

(c) 添加鹼性材料至步驟(a)或(b)中之摻合物中以形成第二摻合物；

(d) 添加反溶劑至步驟(c)中所產生之第二摻合物中以形成該丁基原啡因游離鹼的沈澱物；及

(e) 分離步驟(d)之該沈澱物。

15.如申請專利範圍第14項之方法，其中步驟(a)之該溶液包含醇。

16.如申請專利範圍第14項至第15項中任一項之方法，其中步驟(d)之該反溶劑包含水溶液。

17.如申請專利範圍第14項至第15項中任一項之方法，其中該丁基原啡因之乙酸鹽與相對於步驟(a)中該丁基原啡因之乙酸鹽的起始質量至少3質量當量之該溶液接觸。

18.如申請專利範圍第14項至第15項中任一項之方法，其中在步驟(c)中，相對於步驟(a)中丁基原啡因之乙酸鹽的起始莫耳數1.0莫耳當量至20莫耳當量之鹼性材料添加至步驟(a)或(b)中產生之摻合物中。

19.如申請專利範圍第14項至第15項中任一項之方法，其進一步包含用包含水及醇之成漿溶液使獲自步驟(e)之分離的該游離鹼成漿，及自其過濾該游離鹼。

20.一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 加熱丁基原啡因之固體乙酸鹽及水溶液的摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；及

(b) 過濾步驟(a)之摻合物。

21.如申請專利範圍第20項之方法，其中該水溶液包含水及醇之混合物。

22.一種用於製備丁基原啡因游離鹼的方法，該方法包含：

(a) 使丁基原啡因之固體乙酸鹽混入溶劑中以形成摻合物；

(b) 使該摻合物在回流溫度下回流且以氣相移除呈乙酸形式之該乙酸鹽；

(c) 冷卻該摻合物以提供沈澱之丁基原啡因游離鹼；
及

(d) 分離該丁基原啡因游離鹼。

23.如申請專利範圍第22項之方法，其中該溶劑包含有機溶劑。

24.如申請專利範圍第23項之方法，其中該有機溶劑包含庚烷。

圖式

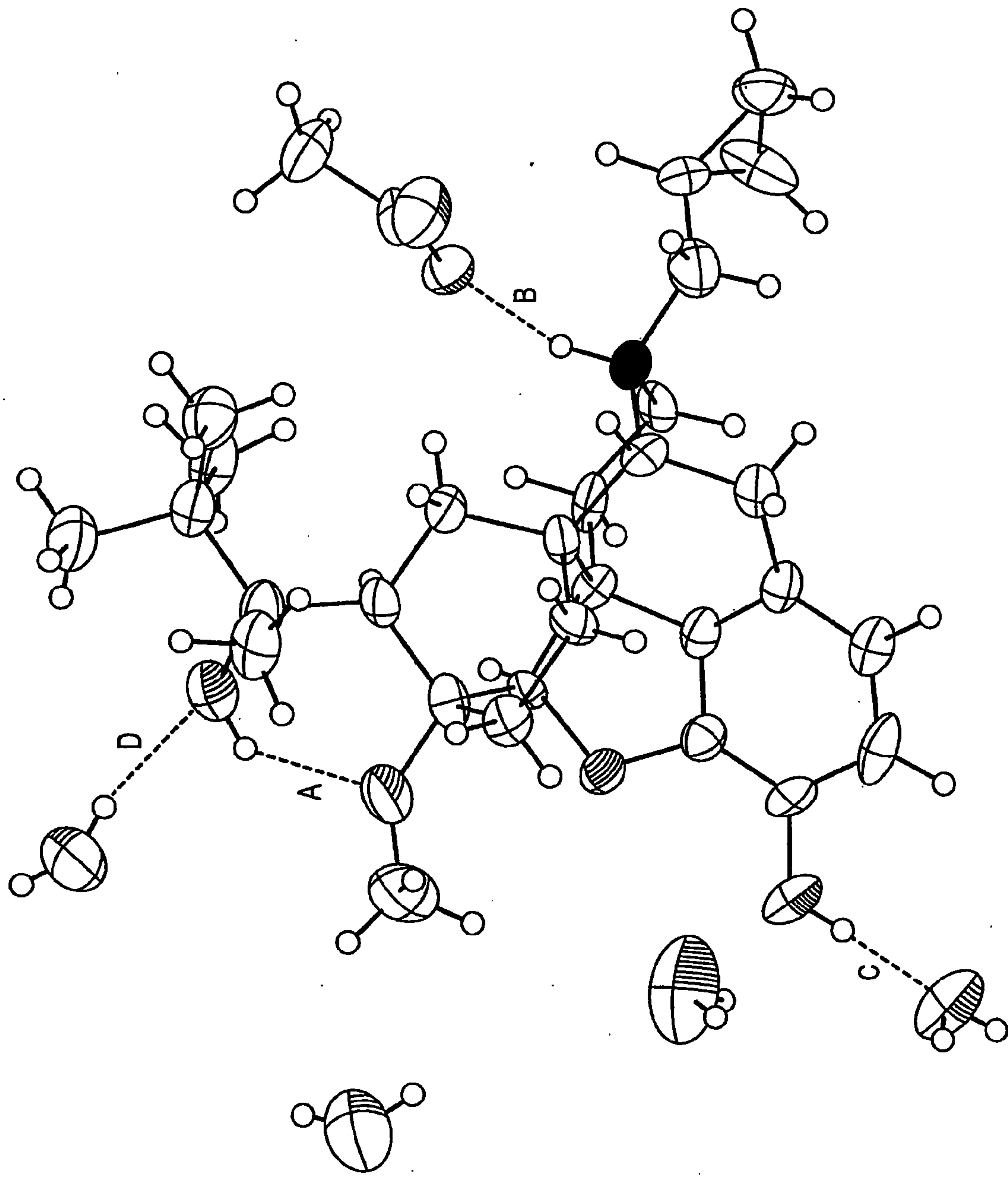


圖 1

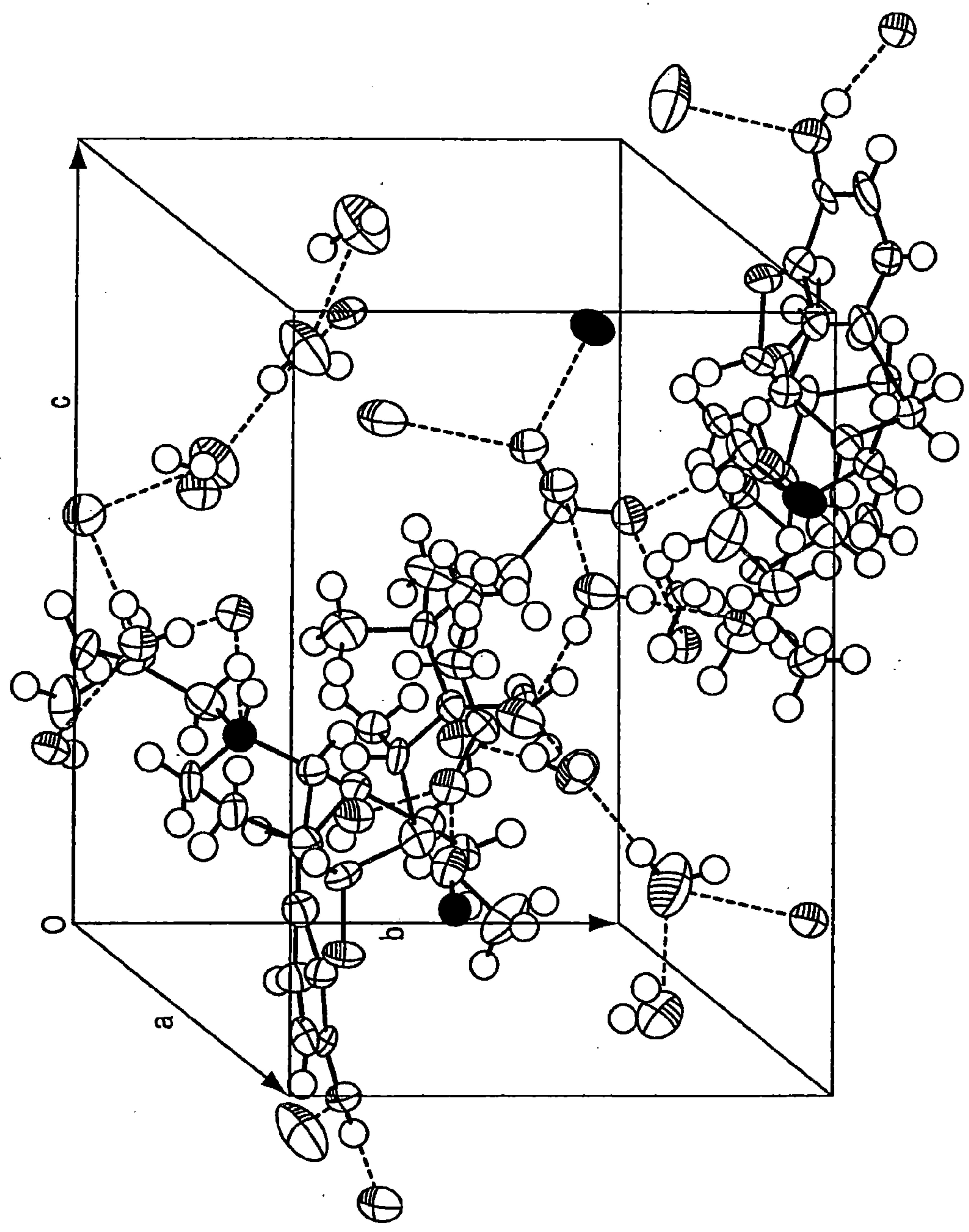


圖 2

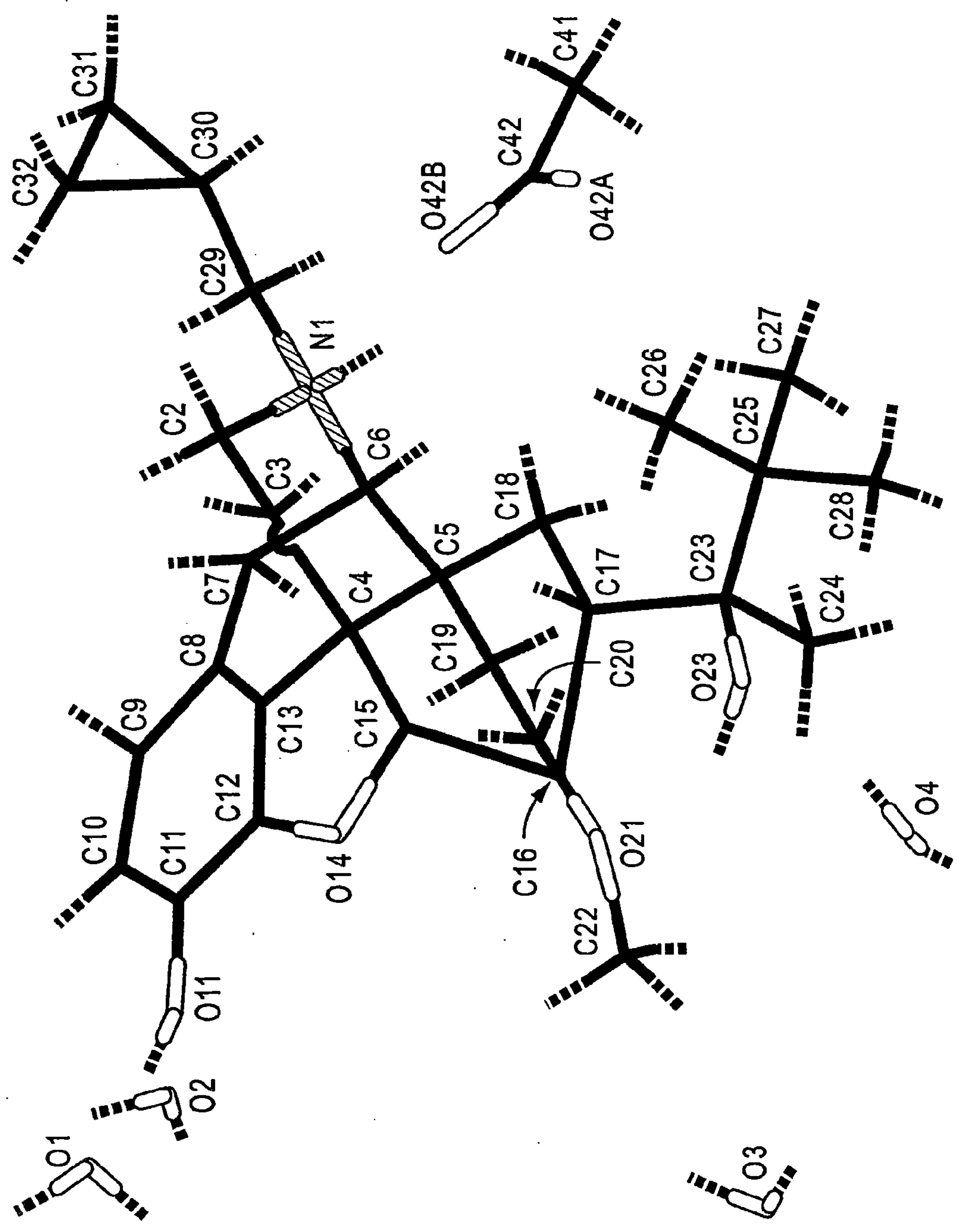


圖 3

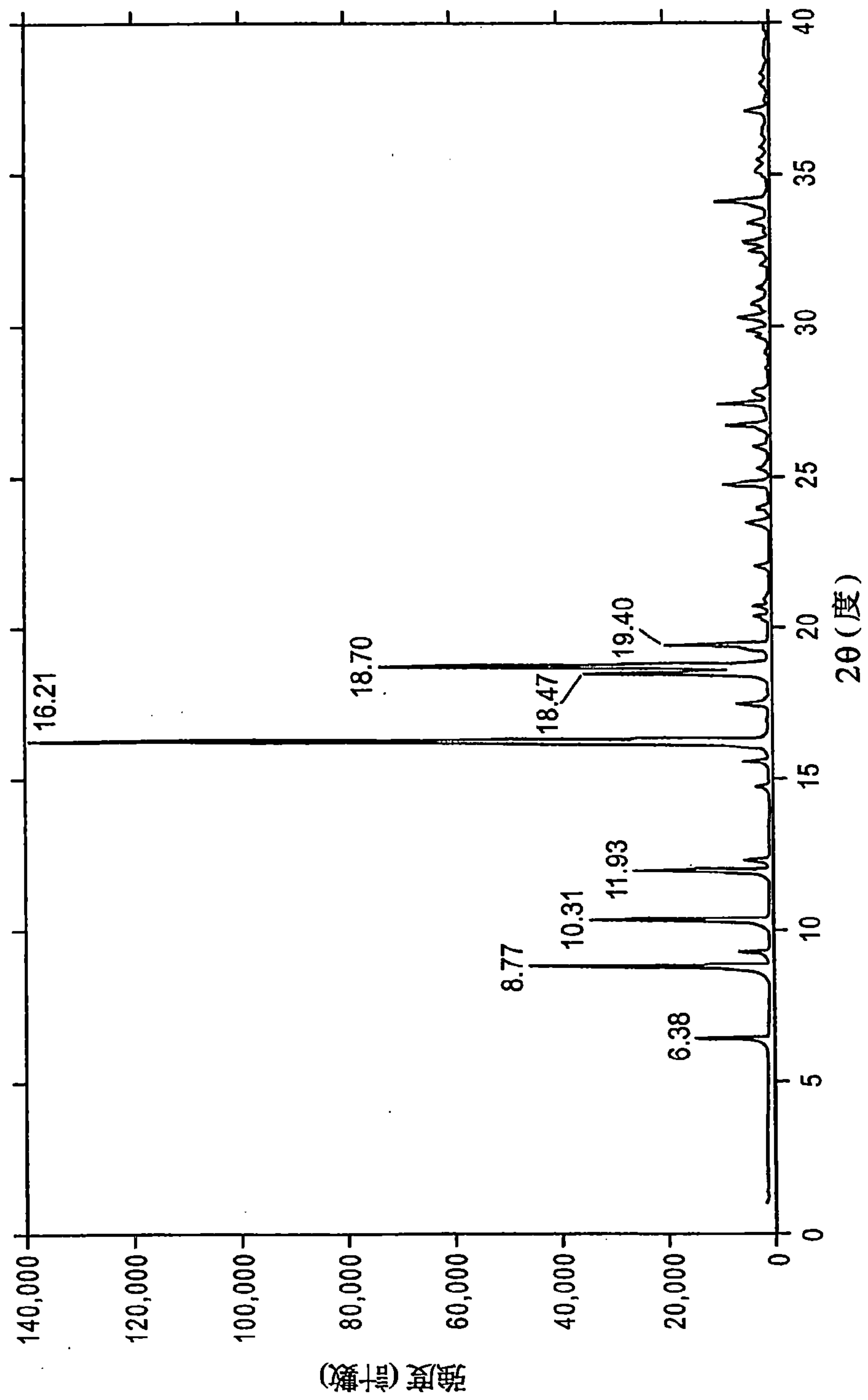


圖 4

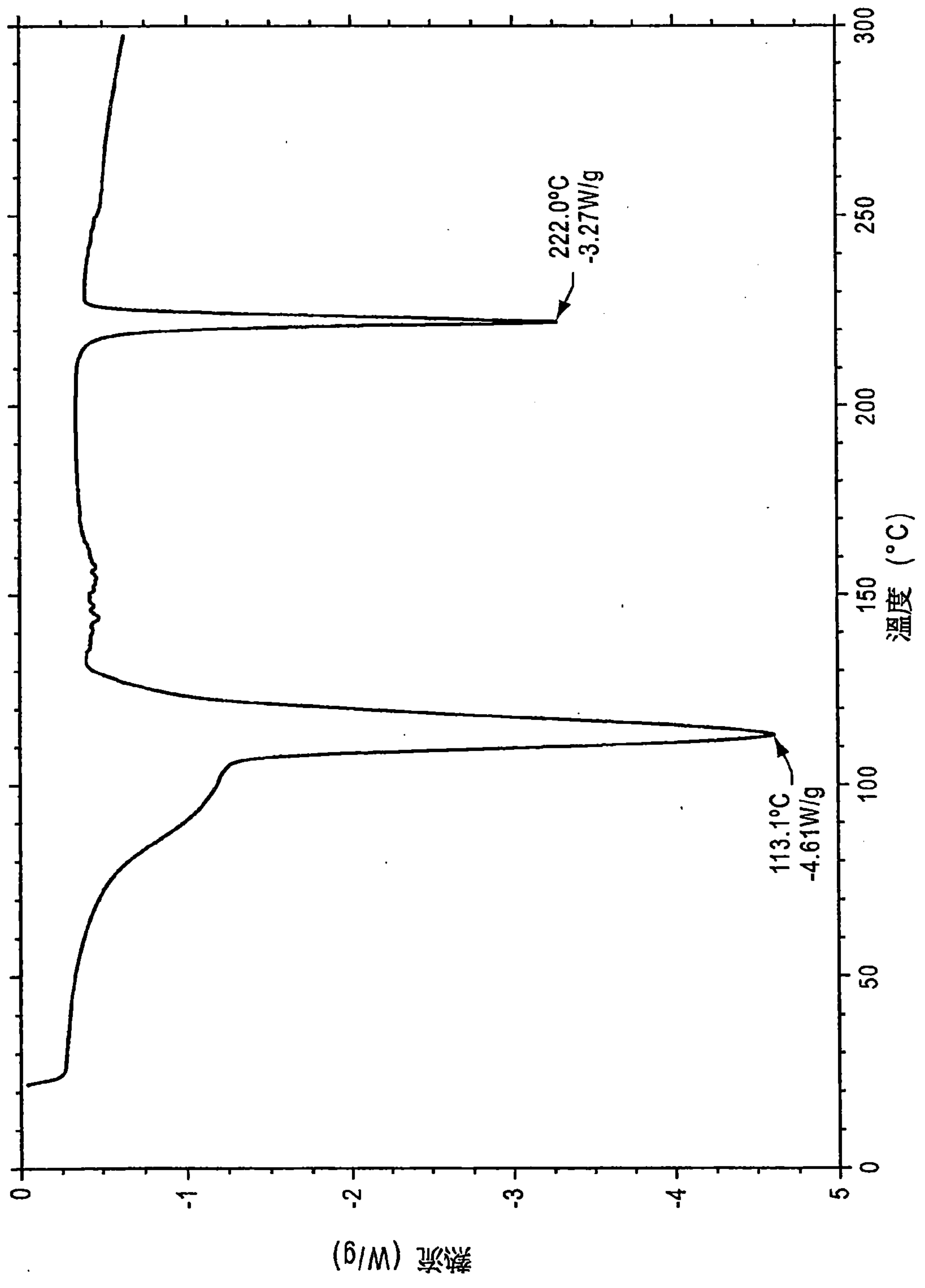


圖 5

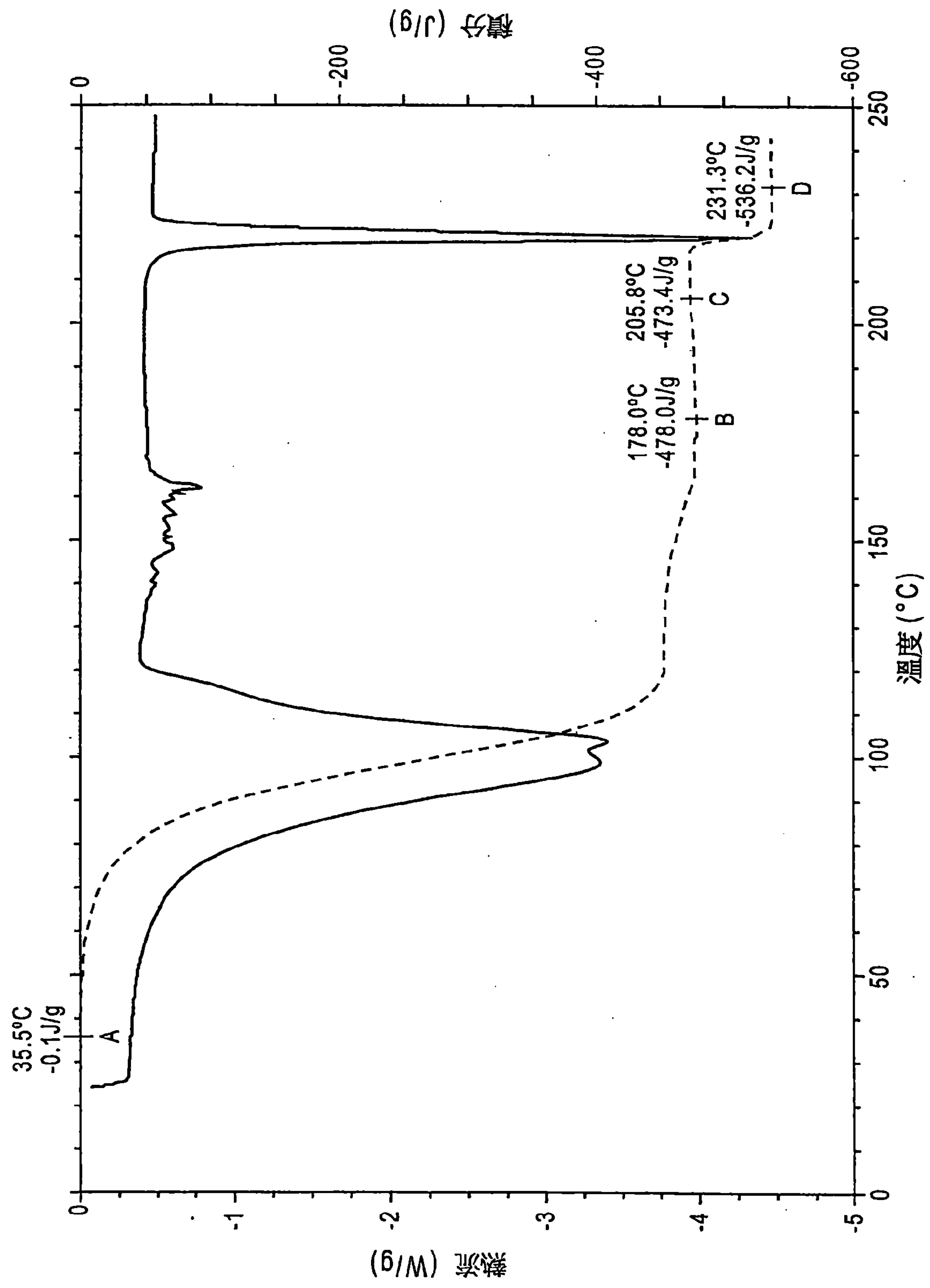


圖 6