

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-521412

(P2024-521412A)

(43)公表日 令和6年5月31日(2024.5.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 5 Z	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	C 0 7 D 471/04 C S P	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全41頁)

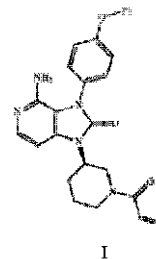
(21)出願番号 特願2023-575800(P2023-575800)	(71)出願人 500034653 ジェンザイム・コーポレーション アメリカ合衆国02141マサチューセ ッツ州ケンブリッジ・ウォーター・スト リート450
(86)(22)出願日 令和4年6月2日(2022.6.2)	(74)代理人 100127926 弁理士 結田 純次
(85)翻訳文提出日 令和6年1月31日(2024.1.31)	(74)代理人 100140132 弁理士 竹林 則幸
(86)国際出願番号 PCT/CN2022/096779	(74)代理人 100216105 弁理士 守安 智
(87)国際公開番号 WO2022/257845	(72)発明者 ミンファ・チェン 中華人民共和国ジャンス215123. スーチョウ・スーチョウ・インダストリ アル・パーク・シンファー・ストリート2
(87)国際公開日 令和4年12月15日(2022.12.15)	
(31)優先権主張番号 202110652005.2	
(32)優先日 令和3年6月11日(2021.6.11)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	
(31)優先権主張番号 202110690510.6	
(32)優先日 令和3年6月22日(2021.6.22)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	
(31)優先権主張番号 202111326112.2	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トレブルチニブの結晶形並びにその製造方法及び使用

(57)【要約】

本発明は、トレブルチニブ (tolebrutinib) (本明細書以後では「化合物I」と呼ばれる) の新規な結晶形、その製造方法、該結晶形を含有する医薬組成物、並びにBTK阻害薬及び多発性硬化症を処置するための薬物におけるその使用に関する。提供されるトレブルチニブの結晶形は、先行技術と比較して1つ又はそれ以上の改善された特性を有し、そして将来の薬物の最適化及び開発にとって高い価値がある。



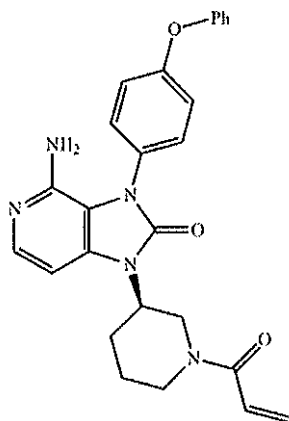
【化1】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $4.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む、化合物 I

【化 1】



化合物 I

10

20

の結晶形。

【請求項 2】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 1 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 3】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 1 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 4】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 2 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 5】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、実質的に図 1 に示されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 6】

化合物 I の固体をアルコール溶媒中に加えて懸濁液を形成し、攪拌し、そして分離して固体を得、該固体を高温真空乾燥して結晶形を得ることを含む、請求項 1 に記載の結晶形を製造する方法。

【請求項 7】

上記アルコール溶媒は C 1 ~ C 4 のアルコールであり、そして攪拌の温度は 0 ~ 5 0 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $4.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む、化合物 I の結晶形。

【請求項 9】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 8 に記載の化合物 I の結晶形。

30

40

50

【請求項 10】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 8 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 11】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $10.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $23.1^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 9 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 12】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、実質的に図 6 に示されるとおりである、請求項 8 に記載の化合物 I の結晶形。 10

【請求項 13】

化合物 I の固体をアセトン中に加えて懸濁液を形成し、次いで攪拌して結晶形を得ることを含む、請求項 8 に記載の結晶形を製造するための方法。

【請求項 14】

攪拌の温度は $0 \sim 50$ である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.0^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む、化合物 I の結晶形。

【請求項 16】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $23.3^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 15 に記載の化合物 I の結晶形。 20

【請求項 17】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 15 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 18】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、2 値 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$ に少なくとも 1 つの特性ピークを含む、請求項 16 に記載の化合物 I の結晶形。 30

【請求項 19】

CuK 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンが、実質的に図 11 に示されるとおりである、請求項 15 に記載の化合物 I の結晶形。

【請求項 20】

化合物 I の固体をエーテル溶媒又は芳香族炭化水素溶媒中に加えて懸濁液を形成し、 $-20 \sim -5$ で攪拌して結晶形を得ることを含む、請求項 15 に記載の結晶形を製造するための方法。

【請求項 21】

上記エーテル溶媒は C5 のエーテルであり、そして芳香族炭化水素溶媒は、C9 の芳香族炭化水素溶媒であり、上記攪拌の温度は -20 である、請求項 20 に記載の方法。 40

【請求項 22】

治療有効量の、請求項 1 に記載の結晶形、又は請求項 8 に記載の結晶形、又は請求項 15 に記載の結晶形、又は該結晶形のいずれか 2 つの任意の混合物、又は 3 つの該結晶形の任意の混合物；及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 23】

BTK 阻害薬の製造のための、請求項 1 に記載の結晶形、又は請求項 8 に記載の結晶形、又は請求項 15 に記載の結晶形、又は該結晶形のいずれか 2 つの任意の混合物、又は 3 つの該結晶形の任意の混合物の使用。

【請求項 24】

多発性硬化症の処置のための薬物の製造のための、請求項 1 に記載の結晶形、又は請求項 8 に記載の結晶形、又は請求項 15 に記載の結晶形、又は該結晶形のいずれか 2 つの任意の混合物、又は 3 つの該結晶形の任意の混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本開示は、化学結晶学の分野に関し、特にトレブルチニブ (T o l e b r u t i n i b) の結晶形、その製造方法及び使用に関する。

【背景技術】

10

【0002】

背景

多発性硬化症 (MS) は、世界中で 100 万人より多くの人々が患う神経疾患である。これは若年及び中年の成人における神経障害の最も一般的な原因であり、そして対象及びその家族に対して重度の身体的、心理的、社会的及び経済的な影響を有する。MS は、身体の免疫系の異常な応答が中枢神経系 (CNS) に向けられる免疫介在性プロセスを含む。疾患の過程では、神経細胞のミエリン鞘に硬化、すなわち、病変又は瘢痕が現れ、電気シグナルの伝達を妨害する。硬化は時間が経つにつれて蓄積し、そして MS 患者が経験する衰弱性の症状を生じる。

【0003】

20

免疫調節薬は MS 治療の頼みの綱であった。2017 年の臨床試験からの結果 (非特許文献 1) は、B リンパ球を標的とする薬剤の有効性を実証した。

【0004】

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 経路は、B リンパ球及び CNS 小膠細胞を含む骨髄系細胞におけるシグナル伝達に不可欠である。これらの細胞型の各々が MS の病態生理に関与していた。さらに、BTK シグナル伝達は、B 細胞の抗体分泌形質細胞への成熟にとって極めて重要であるので、BTK 阻害は細胞性免疫及び体液性免疫の両方を調節し得る。従って、BTK シグナル伝達の阻害剤は、免疫系の両方の側面を標的とする二重機構を表す。

【0005】

30

従って、神経炎症の原因である抗原誘導 B 細胞活性化を阻害し、かつ脳及び脊髄における神経炎症に関連付けられる非適応性小膠細胞を調節することができる、BTK を阻害する化合物は、現在利用可能な治療と比較した場合に、再発性多発性硬化症 (RMS) の処置において優れた利益をもたらす有用なものであるかもしれない。

【0006】

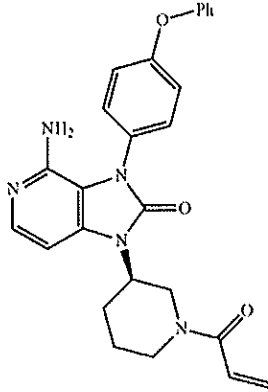
経口選択的 BTK 阻害剤であるトレブルチニブは、RMS 患者において安全性及び有効性を示した。

【0007】

トレブルチニブの化学名は、(R) - 1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 (3H) - オン (本明細書以下では化合物 I と呼ばれる) であり、そして構造は以下：

40

【化 1】



化合物 I

10

のように示される。

【0008】

結晶形は、その構成要素が高秩序微細構造で配置され、全方向に広がる結晶格子を形成する固体物質である。結晶多形は、化合物が1つより多くの結晶形で存在する現象を指す。化合物は、1つ又はそれ以上の結晶形で存在し得るが、それらの存在及び特徴を確実に予測することはできない。薬物物質の異なる結晶形は異なる物理化学的特性を有し、これは薬物のインピボでの溶解及び吸収に影響を及ぼし得、そしてさらに薬物の臨床有効性にある程度影響を及ぼす。特に、いくつかの難溶性の経口固体又は半固体投薬形態については、結晶形は製剤の性能に決定的であり得る。さらに、結晶形の物理化学的特性は、製造プロセスにとって非常に重要である。したがって結晶多形は、薬物研究及び薬物品質管理の重要な部分である。

20

【0009】

化合物 I の白色固体は特許文献 1 に開示される。本開示の発明者らは、製造プロセスを繰り返し、化合物 I の無定形物質を得た。さらに、本開示の発明者らは、得られた無定形物質を調べ、そしてその結果は、化合物 I の無定形物質が不十分な安定性、強い吸湿性及び容易な分解性のような不利な点を有し、そして薬剤用途に適していないということを示す。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献 1】WO 2016 196840 A 1

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献 1】Hauser *ら*, *N Engl J Med*. 2017; 376 (3): 221 - 34

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

先行技術の不利益を克服するために、化合物 I を含有する薬物の開発のための製薬の基準を満たす新しい結晶形の必要がまだある。本開示の発明者らは、驚くべきことに、溶解性、吸湿性、精製能、安定性、接着性、圧縮性、流動性、インピトロ及びインピボでの溶解、バイオアベイラビリティなどの側面において利点を有する化合物 I の結晶形を得た。特に、本開示の化合物 I の結晶形は、良好な安定性、より低い吸湿性及び分解性がほとんど無いことのような利点を有し、これは先行技術に存在する問題を解決し、かつ化合物 I を含有する薬物の開発のために非常に重要である。

50

【課題を解決するための手段】

【0013】

要旨

本開示は、化合物 I の新規な結晶形、その製造方法及び使用、並びに該新規な結晶形を含有する医薬組成物を提供する。

【0014】

本開示の目的に従って、化合物 I の結晶形 C S I I (本明細書では以後フォーム C S I I と呼ばれる) が提供される。

【0015】

本明細書において提供される一態様において、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $4.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む。

10

【0016】

さらに、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ に 1 つ又は 2 つ又は 3 つの特性ピークを含む。好ましくは、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む。

【0017】

さらに、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に 1 つ又は 2 つ又は 3 つの特性ピークを含む。好ましくは、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$ に特性ピークを含む。

20

【0018】

本明細書において提供される別の態様において、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、2 値 $4.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ に 1 又は 2 又は 3 又は 4 又は 5 又は 6 又は 7 又は 8 又は 9 又は 10 の特性ピークを含む。

30

【0019】

いかなる限定も意味しないが、フォーム C S I I の C u K 放射線を使用した粉末 X 線回折パターンは、実質的に図 1 に示されるとおりである。

【0020】

いかなる限定も意味しないが、フォーム C S I I の T G A 曲線は、実質的に図 2 に示されるとおりであり、これは 26 から 100 に加熱された場合に約 0.1% の重量減少を示す。

【0021】

いかなる限定も意味しないが、フォーム C S I I の D S C 曲線は実質的に図 3 に示されるとおりであり、これはおよそ 131 (開始温度) に吸熱ピークを示す。このピークは溶融吸熱ピークである。

40

【0022】

いかなる限定も意味しないが、フォーム C S I I は無水物である。

【0023】

本開示の目的に従って、フォーム C S I I を製造するための方法も提供される。この方法は：

化合物 I の固体をアルコール溶媒中に加えて懸濁液を形成し、特定の温度で攪拌し、そして分離して固体を得、該固体を高温真空乾燥により特定の時間の間乾燥してフォーム C S I I を得ること；

50

を含む。

【0024】

さらに、該アルコール溶媒は、好ましくはC1～C4のアルコールであり、より好ましくはエタノールであり；該温度は好ましくは0～50であり、より好ましくは50であり；該攪拌時間は好ましくは1日より長く；該高温真空乾燥の温度は、好ましくは50～75であり；該乾燥時間は3時間より長い。

【0025】

本開示の目的に従って、本開示は、化合物IのフォームCSIII（本明細書以下ではフォームCSIIIと呼ばれる）を提供する。

【0026】

本明細書において提供される一態様において、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値4.2°±0.2°、11.1°±0.2°及び21.7°±0.2°に特性ピークを含む。

10

【0027】

さらに、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値20.6°±0.2°、21.0°±0.2°及び22.2°±0.2°に1つ又は2つ又は3つの特性ピークを含む。好ましくは、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値20.6°±0.2°、21.0°±0.2°及び22.2°±0.2°に特性ピークを含む。

【0028】

さらに、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値10.4°±0.2°、17.7°±0.2°及び23.1°±0.2°に1つ又は2つ又は3つの特性ピークを含む。好ましくは、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値10.4°±0.2°、17.7°±0.2°及び23.1°±0.2°に特性ピークを含む。

20

【0029】

本明細書において提供される別の態様において、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2θ値4.2°±0.2°、11.1°±0.2°、21.7°±0.2°、20.6°±0.2°、21.0°±0.2°、22.2°±0.2°、10.4°±0.2°、17.7°±0.2°、23.1°±0.2°、8.4°±0.2°、13.3°±0.2°、16.3°±0.2°、24.2°±0.2°、及び25.4°±0.2°に1又は2又は3又は4又は5又は6又は7又は8又は9又は10又は11又は12又は13又は14の特性ピークを含む。

30

【0030】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIIIのCuK放射線を使用した粉末X線回折パターンは、実質的に図6に示されるとおりである。

【0031】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIIIのTGA曲線は、実質的に図7に示されるとおりであり、これは26から100に加熱された場合に約0.5%の重量減少を示す。

40

【0032】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIIIのDSC曲線は、実質的に図8に示されるとおりであり、これはおよそ133（開始温度）に吸熱ピークを示す。このピークは溶融吸熱ピークである。

【0033】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIIIは無水物である。

【0034】

本開示の目的に従って、フォームCSIIIを製造するための方法も提供される。この方法は：

化合物Iの固体をアセトン中に加えて懸濁液を形成し、攪拌してフォームCSIIIを得

50

ること；
を含む。

【0035】

さらに、該攪拌の温度は好ましくは0～50 であり、より好ましくは5 である。

【0036】

本開示の目的に従って、本開示は、化合物IのフォームCSIV（本明細書以下ではフォームCSIVと呼ばれる）を提供する。

【0037】

本明細書において提供される一態様において、フォームCSIVのCuK 放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2 値8.5°±0.2°、18.6°±0.2°及び 10
22.0°±0.2°に特性ピークを含む。

【0038】

さらに、フォームCSIVのCuK 放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2
値12.9°±0.2°、19.1°±0.2°及び23.3°±0.2°に1つ又は2
つ又は3つの特性ピークを含む。好ましくは、フォームCSIVのCuK 放射線を使用
した粉末X線回折パターンは、2 値12.9°±0.2°、19.1°±0.2°及び
23.3°±0.2°に特性ピークを含む。

【0039】

さらに、フォームCSIVのCuK 放射線を使用した粉末X線回折パターンは、2
値13.2°±0.2°、13.8°±0.2°及び21.1°±0.2°に1つ又は2 20
つ又は3つの特性ピークを含む。好ましくは、フォームCSIVのCuK 放射線を使用
した粉末X線回折パターンは、2 値13.2°±0.2°、13.8°±0.2°及び
21.1°±0.2°に特性ピークを含む。

【0040】

本明細書において提供される別の態様において、フォームCSIVのCuK 放射線
を使用した粉末X線回折パターンは、2 値8.5°±0.2°、18.6°±0.2°、
22.0°±0.2°、12.9°±0.2°、19.1°±0.2°、23.3°±0
.2°、13.2°±0.2°、13.8°±0.2°、21.1°±0.2°、7.7
°±0.2°、17.2°±0.2°及び26.7°±0.2°に1又は2又は3又は4
又は5又は6又は7又は8又は9又は10又は11又は12の特性ピークを含む。 30

【0041】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIVのCuK 放射線を使用した粉末X線
回折パターンは、実質的に図11に示されるとおりである。

【0042】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIVのDSC曲線は、実質的に図13に示
されるとおりであり、これはおよそ144 （開始温度）に吸熱ピークを示す。このピー
クは溶融吸熱ピークである。

【0043】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIVのTGA曲線は、実質的に図14に示
されるとおりであり、これは29 から120 まで加熱された場合に約0.2%の重量 40
減少を示す。

【0044】

いかなる限定も意味しないが、フォームCSIVは無水物である。

【0045】

本開示の目的に従って、フォームCSIVを製造するための方法も提供される。この方
法は：

化合物Iの固体をエーテル溶媒又は芳香族炭化水素溶媒中に加えて懸濁液を形成し、-2
0 ～5 で攪拌して、本発明のフォームCSIVを得ること；
を含む。

【0046】

さらに、該エーテル溶媒は、好ましくはC5のエーテルであり、より好ましくはメチルtert-ブチルエーテルであり；該芳香族炭化水素溶媒は、好ましくはC9の芳香族炭化水素溶媒であり、より好ましくはイソプロピルベンゼンであり；該攪拌温度は好ましくは-20である。

【0047】

本開示の目的に従って、本開示は、化合物Iの他の結晶形、又は塩を製造するための、フォームCSII、フォームCSIII、フォームCSIV、又は該結晶形のいずれか2つの任意の混合物、又は3つの結晶形の任意の混合物の使用を提供する。

【0048】

本開示の目的に従って、治療有効量の、フォームCSII、フォームCSIII、フォームCSIV、又は3つの該結晶形の任意の混合物、及び薬学的に許容しうる賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

10

【0049】

さらに、BTK阻害薬の製造のための、フォームCSII、フォームCSIII、フォームCSIV、又はいずれか2つの該結晶形の任意の混合物、又は3つの結晶形の任意の混合物の使用が、本開示により提供される。

【0050】

さらに、多発性硬化症の処置のための薬物の製造のための、フォームCSII、フォームCSIII、フォームCSIV、又はいずれか2つの該結晶形の任意の混合物、又は3つの結晶形の任意の混合物の使用が、本開示により提供される。

20

【0051】

技術的効果

本開示のフォームCSII原薬は、以下の予期せぬ利点を有する：

(1)本開示のフォームCSII原薬は、先行技術よりも良好な安定性を有する。

【0052】

先行技術の固体の化学純度は、光を当てて25 / 60%RH、40 / 75%RH、60 / 75%RH、及び80 の条件下で貯蔵された場合、有意に減少する。詳細には、40 / 75%RHで6か月間貯蔵した後、純度は3.46%減少し、そして認定された基準値を超える不純物の数は4に増加する。60 / 75%RHで1か月のみの貯蔵の後、純度は6.3%超減少し、そして認定された基準値を超える不純物の数は4に増加する。先行技術の固体の化学的安定性は、医薬基準を大きく下回る。

30

【0053】

本開示のフォームCSII原薬の結晶状態は、25 / 60%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも6か月変化しない。化学純度は99.8%より高く、そして結晶形は、貯蔵の間、実質的に変化しないままである。これらの結果は、本開示のフォームCSII原薬が、薬物貯蔵に適切な長期の条件下で良好な安定性を有するというを示す。

【0054】

一方で、フォームCSII原薬の結晶状態は、40 / 75%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも6か月間変化しない。フォームCSII原薬の結晶状態は、60 / 75%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも1か月変化しない。化学純度は99.8%より高く、そして貯蔵の間、実質的に変化しないままである。フォームCSII原薬の化学純度は、80 の条件下で貯蔵された場合、少なくとも2日間、実質的に変化しないままである。

40

【0055】

光源の全照度が 1.2×10^6 lux-hr以上であり、かつ近紫外ランプのエネルギーが200W-hr/m²エネルギー以上である条件下では、少なくとも1週間純度の変化はない。これらの結果は、フォームCSII原薬が、加速された、高温及び照明条件下でより良好な安定性を有するというを示す。

【0056】

様々な季節、地域気候及び環境などにより引き起こされる高温及び高湿度条件は、原薬

50

及び製剤の貯蔵、輸送及び製造プロセスに影響を及ぼす。原薬の貯蔵、輸送、及び製造プロセスの間、必然的に光条件の影響があり、従って、加速された高温及び照明条件下での良好な安定性は、薬物開発にとって非常に重要である。フォームCSII原薬は、加速された高温及び照明条件下で良好な安定性を有し、このことは、結晶転移に起因する薬物品質に対する影響、又は薬物貯蔵の間の純度の減少を避けるために有益である。

【0057】

さらに、フォームCSII原薬の不純物含有量は、安定性調査の過程の間ずっと、認定された基準値を超えず、医薬品開発の要件を満たすことができた。

【0058】

原薬の良好な物理的及び化学的安定性は、製造及び貯蔵の間に結晶転移が起こらず、かつ実質的に不純物が生成されないということを確実にする。フォームCSIIは、良好な物理的及び化学的安定性を有し、原薬及び製剤の一貫して管理可能な品質を確実にし、結晶転移又は不純物生成により引き起こされる品質変化、バイオアベイラビリティ変化、毒性及び副作用を最小にする。

10

【0059】

さらに、フォームCSIIの結晶形は、製剤を形成するために賦形剤と混合された後変化せず、フォームCSII製剤が製造プロセスの間安定であることを示し、このことは薬物の製造のために有利である。

【0060】

さらに、フォームCSIIは、機械的力下で良好な物理的安定性を有する。フォームCSIIは、原薬の粉碎後に変化しないままである。製造プロセスの間に原薬を粉碎又は微粉碎することがしばしば必要となり、そして良好な物理的安定性は、製造プロセスの間の原薬の減少した結晶化度及び結晶転移の危険性を低減することができる。

20

【0061】

(2) 先行技術と比較して、本開示のフォームCSIIはより低い吸湿性を有する。試験結果は、フォームCSIIの重量増加が先行技術の1/6だけであることを示す。80%RHでのフォームCSIIの重量増加は0.60%であり、フォームCSIIがわずかに吸湿性であることを示す。先行技術の固体の80%RHでの重量増加は3.69%であり、先行技術が吸湿性であることを示す。

【0062】

一態様において、高い吸湿性は、化学的分解及び多形転移を引き起こす傾向があり、これは原薬の物理的及び化学的安定性に直接影響を及ぼす。さらに、高い吸湿性は、原薬の流動性を減少させ、それにより原薬の加工に影響を及ぼす。

30

【0063】

別の態様において、高い吸湿性を有する原薬は、製造及び貯蔵の間、低湿度環境を必要とし、これにより製造に厳しい必要条件が課され、そしてより高い費用を強いる。より重要なことには、高い吸湿性は、製剤中の活性薬剤成分の含有量の変動を引き起こす可能性があるため、製剤の品質に影響を及ぼす。

【0064】

より低い吸湿性を有する本開示により提供されるフォームCSIIは、製造及び貯蔵条件に対する要求が厳しくなく、これにより製造、貯蔵及び品質管理の費用を減少させ、そして強い経済的価値を有する。

40

【0065】

本開示のフォームCSII原薬は、以下の予期せぬ利点を有する：

(1) 本開示のフォームCSII原薬は、先行技術よりも良好な安定性を有する。光を当てて25 / 60%RH、40 / 75%RH、60 / 75%RH、及び80の条件下で貯蔵された場合、先行技術の固体の化学的純度は有意に減少する。特に、40 / 75%RHで6か月間貯蔵した後、純度は3.46%減少し、そして認定された基準値を超える不純物の数は4に増加する。60 / 75%RHで1か月だけの貯蔵後に、純度は6.3%超減少し、そして認定された基準値を超える不純物の数は4に増加する。先

50

行技術の固体の化学的安定性は、医薬基準を大きく下回る。

【0066】

本開示のフォームCSIII原薬の結晶状態は、25 / 60%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも6か月間変化しない。化学純度は99.9%より高く、そして結晶形は、貯蔵の間に実質的に変化しないままである。これらの結果は、本開示のフォームCSIII原薬が薬物貯蔵に適切な長期の条件下で良好な安定性を有するということを示す。

【0067】

一方で、フォームCSIII原薬の結晶状態は、40 / 75%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも6か月間変化しない。フォームCSIII原薬の結晶状態は、60 / 75%RHの条件下で貯蔵された場合、少なくとも1か月間変化しない。化学純度は99.8%より高く、かつ貯蔵の間に実質的に変化しないままである。フォームCSIII原薬の化学純度は、80 の条件下で貯蔵された場合、少なくとも2日間実質的に変化しないままである。

10

【0068】

光源の全照度が $1.2 \times 10^6 \text{ lux} \cdot \text{hr}$ 以上であり、かつ近紫外ランプのエネルギーが $200 \text{ W} \cdot \text{hr} / \text{m}^2$ エネルギー以上である条件下では、少なくとも1週間純度の変化はない。これらの結果は、フォームCSIII原薬が、加速された高温及び照明条件下でより良好な安定性を有するということを示す。様々な季節、地域気候及び環境などにより引き起こされる高温及び高湿度条件は、原薬及び製剤の貯蔵、輸送及び製造プロセスに影響を及ぼす。原薬の貯蔵、輸送、及び製造プロセスの間、必然的に光条件の影響があり、従って、加速された高温及び照明条件下での良好な安定性は、薬物開発にとって非常に重要である。フォームCSIII原薬は、加速された高温及び照明条件下で良好な安定性を有し、このことは、結晶転移に起因する薬物品質に対する影響、又は薬物貯蔵の間の純度の減少を避けるために有益である。

20

【0069】

さらに、フォームCSIII原薬の不純物含有量は、安定性調査の過程の間ずっと、認定された基準値を超えず、医薬品開発の要件を満たすことができた。

【0070】

原薬の良好な物理的及び化学的安定性は、製造及び貯蔵の間に結晶転移が起こらず、かつ実質的に不純物が生成されないということを確認にする。フォームCSIIIは、良好な物理的及び化学的安定性を有し、原薬及び製剤の一貫して管理可能な品質を確認にし、結晶転移又は不純物生成により引き起こされる品質変化、バイオアベイラビリティ変化、毒性及び副作用を最小にする。

30

【0071】

さらに、フォームCSIIIの結晶形は、製剤を形成するために賦形剤と混合された後変化せず、フォームCSIII製剤が製造プロセスの間安定であることを示し、このことは薬物の製造のために有利である。

【0072】

さらに、フォームCSIIIは、機械力下で良好な物理的安定性を有する。フォームCSIIIは、原薬の粉碎後に変化しないままである。製造プロセスの間に原薬を粉碎又は微粉碎することがしばしば必要となり、そして良好な物理的安定性は、製造プロセスの間の原薬の減少した結晶化度及び結晶転移の危険性を低減することができる。

40

【0073】

(2) 先行技術と比較して、本開示のフォームCSIIIはより低い吸湿性を有する。試験結果は、フォームCSIIIの重量増加が先行技術の1/6であることを示す。80%RHでのフォームCSIIIの重量増加は0.66%であり、フォームCSIIIがわずかに吸湿性であることを示す。先行技術の固体の80%RHでの重量増加は3.69%であり、先行技術が吸湿性であることを示す。

【0074】

50

一態様において、高い吸湿性は、化学的分解及び多形転移を引き起こす傾向があり、これは原薬の物理的及び化学的安定性に直接影響を及ぼす。さらに、高い吸湿性は、原薬の流動性を減少させ、それにより原薬の加工に影響を及ぼす。

【 0 0 7 5 】

別の態様において、高い吸湿性を有する原薬は、製造及び貯蔵の間、低湿度環境を必要とし、これにより製造に厳しい必要条件が課され、そしてより高い費用を強いる。より重要なことには、高い吸湿性は、製剤中の活性薬剤成分の含有量の変動を引き起こす可能性があるため、製剤の品質に影響を及ぼす。

【 0 0 7 6 】

より低い吸湿性を有する本開示により提供されるフォーム C S I I I は、製造及び貯蔵条件に対する要求が厳しくなく、これにより製造、貯蔵及び品質管理の費用を減少させ、そして強い経済的価値を有する。 10

【 0 0 7 7 】

本開示のフォーム C S I V 原薬は、以下の予期せぬ利点を有する：

(1) 本開示のフォーム C S I V 原薬は、先行技術よりも良好な安定性を有する。

先行技術の固体の化学純度は、40 / 75 % R H の条件下で2か月貯蔵した場合有意に減少し、純度は2 . 1 8 % 減少する。

【 0 0 7 8 】

本開示のフォーム C S I V 原薬の結晶状態は、25 / 60 % R H の条件下で貯蔵された場合、少なくとも2か月間変化しない。化学純度は99 . 7 % より高く、そして結晶形は貯蔵の間実質的に変化しないままである。これらの結果は、本開示のフォーム C S I V 原薬が、薬物貯蔵に適した長期の条件下で良好な安定性を有することを示す。 20

【 0 0 7 9 】

一方で、フォーム C S I V 原薬の結晶状態は、40 / 75 % R H の条件下で貯蔵された場合、少なくとも2か月間変化しない。これらの結果は、フォーム C S I V 原薬が、加速条件下でより良好な安定性を有することを示す。様々な季節、地域気候及び環境などにより引き起こされる高温及び高湿度条件は、原薬及び製剤の貯蔵、輸送及び製造プロセスに影響を及ぼす。従って、加速された条件下での良好な安定性は、薬物開発にとって非常に重要である。フォーム C S I V 原薬は、加速された条件下で良好な安定性を有し、このことは、結晶転移に起因する薬物品質に対する影響、又は薬物貯蔵の間の純度の減少を避けるために有益である。 30

【 0 0 8 0 】

原薬の良好な物理的及び化学的安定性は、製造及び貯蔵の間に結晶転移が起こらず、かつ実質的に不純物が生成されないということを確認にする。フォーム C S I V は、良好な物理的及び化学的安定性を有し、原薬及び製剤の一貫して管理可能な品質を確認にし、結晶転移又は不純物生成により引き起こされる品質変化、バイオアベイラビリティ変化、毒性及び副作用を最小にする。

【 0 0 8 1 】

さらに、フォーム C S I V の結晶形は、製剤を形成するために賦形剤と混合された後変化せず、フォーム C S I V 製剤が製造プロセスの間安定であることを示し、このことは薬物の製造のために有利である。 40

【 0 0 8 2 】

さらに、フォーム C S I V は、機械力下で良好な物理的安定性を有する。フォーム C S I V は、原薬の粉碎後に変化しないままである。製造プロセスの間に原薬を粉碎又は微粉碎することがしばしば必要となり、そして良好な物理的安定性は、製造プロセスの間の原薬の減少した結晶化度及び結晶転移の危険性を低減することができる。

【 0 0 8 3 】

(2) 先行技術と比較して、本開示のフォーム C S I V はより低い吸湿性を有する。試験結果は、フォーム C S I V の重量増加が先行技術の1 / 15 だけであることを示す。80 % R H でのフォーム C S I V の重量増加は0 . 2 4 % であり、フォーム C S I V がわず 50

かに吸湿性であることを示す。先行技術の固体の 80% RH での重量増加は 3.69% であり、先行技術が吸湿性であることを示す。

【0084】

一態様において、高い吸湿性は、化学的分解及び多形転移を引き起こす傾向があり、これは原薬の物理的及び化学的安定性に直接影響を及ぼす。さらに、高い吸湿性は、原薬の流動性を減少させ、それにより原薬の加工に影響を及ぼす。

【0085】

別の態様において、高い吸湿性を有する原薬は、製造及び貯蔵の間、低湿度環境を必要とし、これにより製造に厳しい必要条件が課され、そしてより高い費用を強いる。より重要なことには、高い吸湿性は、製剤中の活性薬剤成分の含有量の変動を引き起こす可能性があるため、製剤の品質に影響を及ぼす。

10

【0086】

より低い吸湿性を有する本開示により提供されるフォーム C S I V は、製造及び貯蔵条件に対する要求が厳しくなく、これにより製造、貯蔵及び品質管理の費用を減少させ、そして強い経済的価値を有する。

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】図1はフォーム C S I I の X R P D パターンを示す。

【図2】図2はフォーム C S I I の T G A 曲線を示す。

【図3】図3はフォーム C S I I の D S C 曲線を示す。

20

【図4】図4は、フォーム C S I I の貯蔵（上から下に：初期、25 / 60% RH（開放パッケージ）で6か月間貯蔵、40 / 75% RH（開放パッケージ）で6か月間貯蔵、60 / 75% RH（開放パッケージ）で1か月間貯蔵）の前及び後の X R P D パターンを重ねたものを示す。

【図5】図5は、D V S 試験（上から下に：初期、最後）の前及び後のフォーム C S I I の X R P D パターンを重ねたものを示す。

【図6】図6はフォーム C S I I I の X R P D パターンを示す。

【図7】図7はフォーム C S I I I の T G A 曲線を示す。

【図8】図8はフォーム C S I I I の D S C 曲線を示す。

【図9】図9は、フォーム C S I I I の貯蔵（上から下に：初期、25 / 60% RH（開放パッケージ）で6か月間貯蔵、40 / 75% RH（開放パッケージ）で6か月間貯蔵、60 / 75% RH（開放パッケージ）で1か月間貯蔵）の前及び後の X R P D パターンを重ねたものを示す。

30

【図10】図10は、D V S 試験（上から下に：初期、最後）の前及び後のフォーム C S I I I の X R P D パターンを重ねたものを示す。

【図11】図11はフォーム C S I V の X R P D パターンを示す。

【図12】図12はフォーム C S I V の X R P D パターンを示す。

【図13】図13はフォーム C S I V の D S C 曲線を示す。

【図14】図14はフォーム C S I V の T G A 曲線を示す。

【図15】図15は、フォーム C S I V の貯蔵（上から下に：初期、25 / 60% RH（開放パッケージ）で2か月間貯蔵、40 / 75% RH（開放パッケージ）で2か月間貯蔵）の前及び後の X R P D パターンを重ねたものを示す。

40

【図16】図16は、D V S 試験（上から下に：初期、最後）の前及び後のフォーム C S I V の X R P D パターンを重ねたものを示す。

【発明を実施するための形態】

【0088】

詳細な説明

本開示は、本開示の結晶形の製造及び使用を詳細に記載する以下の実施例によりさらに説明される。本開示の範囲から逸脱することなく材料及び方法の変更を達成することができるということは当業者に明らかである。

50

【0089】

本開示において使用される略語は以下に説明される：

XRPD： 粉末X線回折

DSC： 示差走査熱量測定

TGA： 熱重量分析

DVS： 動的水蒸気吸着測定

¹H NMR： プロトン核磁気共鳴

RH： 相対湿度

UPLC： 超高速液体クロマトグラフィー

LC： 液体クロマトグラフィー

TEA： トリエチルアミン

【0090】

データ収集のために使用された機器及び方法：

本開示における粉末X線回折パターンは、BrukerのX線粉末回折計により取得された。本開示のX線粉末回折法のパラメーターは以下のとおりである：

X線： Cu、K

K₁()：1.54060；K₂()：1.54439

K₂/K₁強度比：0.50

【0091】

本開示におけるTGAデータはTA Q500により取得された。本開示のTGA法のパラメーターは以下のとおりである：

加熱速度：10 /分

パージガス：窒素

【0092】

本開示におけるDSCデータはTA Q2000により取得された。本開示のDSC法のパラメーターは以下のとおりである：

加熱速度：10 /分

パージガス：窒素

【0093】

DVSは、SMS (Surface Measurement Systems Ltd.) Intrinsic DVS機器により測定された。機器制御ソフトウェアはDVS-Intrinsic制御ソフトウェアであった。DVS法についてのパラメーターは以下のとおりである：

温度：25

ガス及び流量：窒素、200 mL /分

RH範囲：0% RH ~ 95% RH

¹H NMRをBruker Avance II DMX 400 MHz NMR分光計から収集した。サンプル1 ~ 5 mgを秤量し、そして重水素化ジメチルスルホキシド0.5 mLに溶解して濃度2 ~ 10 mg / mLの溶液を得た。

【0094】

本開示における関連する物質をUPLCにより検出し、そしてパラメーターを以下に示す。

【0095】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

機器	PDA を備えた Waters ACQUITY UPLC H-Class	
カラム	ACE Excel 3 C18	
移動相	A: H ₂ O 中 0.1% H ₃ PO ₄ (pH4.0、TEA) B: アセトニトリル	
グラジエント	時間 (分)	%B
	0.0	10
	0.3	10
	3.5	45
	9.0	80
	11.0	80
	11.1	10
18.0	10	
実行時間	18.0 分	
停止時間	0.0 分	
注入体積	1 μL	
検出波長	226 nm	
カラム温度	40°C	
サンプル温度	室温	
希釈剤	アセトニトリル中 0.01% TFA	

10

20

【0096】

本開示において、上記「攪拌」は、磁気攪拌又は機械式攪拌のようなこの分野における従来の方法を使用することにより達成され、そして攪拌速度は50～1800 r / 分である。好ましくは、磁気攪拌速度は300～900 r / 分であり、そして機械式攪拌速度は100～300 r / 分である。

30

【0097】

上記「分離」は、遠心分離又はる過のようなこの分野における従来の方法を使用することにより達成される。「遠心分離」の操作は以下のとおりである：分離しようとするサンプルを遠心分離チューブ中に入れ、次いで固体が全てチューブの底に沈むまで速度1000 r / 分で遠心する。

【0098】

上記「乾燥」は、真空乾燥、プラスト乾燥又は風乾のようなこの分野における従来の方法を使用して達成される。乾燥温度は、室温又はそれ以上であり得る。好ましくは、乾燥温度は室温から約60、又は50、又は40 までである。乾燥時間は2～48時間、又は終夜であり得る。乾燥は、ドラフト、通風対流式オープン又は真空オープンで達成される。

40

【0099】

上記「室温」は、特定の温度ではないが、10～30 の温度範囲である。上記「開放パッケージ」は、サンプルをガラスバイアル中に入れて、バイアルをアルミホイルで覆い、そしてホイルに5～10個の穴を開けることである。

【0100】

上記「特性ピーク」は、結晶を識別するために使用される代表的な回折ピークを指し、これらは通常、CuK 放射線を使用して±0.2°の偏差を有し得る。

【0101】

50

本開示において、「結晶」又は「結晶形」は、本明細書において示されるX線回折パターンにより同定される結晶形又は結晶形態を指す。当業者は、実験誤差が、機器条件、サンプル調製及びサンプルの純度に依存することを理解することができる。X線回折パターンにおける回折ピークの相対強度もまた、実験条件によって変わり得る；従って、回折ピーク強度の順位は唯一の因子とも決定的な因子ともみなすことはできない。実際に、粉末X線回折パターンにおける回折ピークの相対強度は、結晶の好ましい配向に関連し、そして本明細書に示される回折ピーク強度は説明のためのものであり、そして同一の回折ピーク強度は必要ではない。従って、当業者には当然のことながら、本開示の結晶形は、本明細書に示される実施例のX線回折パターンと全く同じX線回折パターンを必ずしも有しているわけではない。そのX線回折パターンが同じか又は類似した特性ピークを有するいずれの結晶形も、本開示の範囲内であるべきである。当業者は、パターンの2つのグループが同じ結晶形を反映しているのか又は異なる結晶形を反映しているのかを同定するために、本開示において示されるパターンを未知の結晶形と比較することができる。

10

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示のフォームCSII、フォームCSIII及びフォームCSIVは、純粋であり、かついずれの他の結晶形も実質的に含まない。本開示において、新規な結晶形を記載するために使用される場合の用語「実質的に含まない」は、新規な結晶形中の他の結晶形の含有量が、20%（質量/質量）未満、詳細には10%（質量/質量）未満、より詳細には5%（質量/質量）未満、そしてさらに詳細には1%未満（質量/質量）であることを意味する。

20

【0103】

本開示において、重量、時間、温度などのような測定可能な値に言及する場合の用語「約」は、特定された量の $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、又は $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。

【0104】

別段の定めがない限り、以下の実施例は室温で行われた。

【0105】

本開示によれば、原料として使用される化合物I及び/又はその塩は、固体（結晶又は無定形）、オイル、液体形態又は溶液である。好ましくは、原料として使用される化合物Iは固体である。

30

【0106】

以下の実施例において使用される化合物I及び/又はその塩の原料は、先行技術において公知の方法、例えばWO2016196840A1に開示される方法により製造された。

【0107】

実施例1： フォームCSIIの製造

化合物I固体1000.0mgを秤量して20mLガラスバイアル中に入れ、続いてエタノール10.0mLを加えた。50、500rpmで約7日間磁気攪拌した後、得られた懸濁液を10日間室温で放置した。次いで、固体を吸引ろ過により単離した。50で約3時間真空乾燥し、60で約17時間真空乾燥し、75で約5時間真空乾燥した後、得られた固体は、XPRDで決定して本開示のフォームCSIIであると確認され、そのXRPDパターンは図1に示されるとおりであり、そしてXRPDデータは表2に記載される。

40

【0108】

TGA曲線は図2に示されるとおりであり、これは26から100に加熱された場合に約0.1%の重量減少を示す。

【0109】

DSC曲線は図3に示されるとおりである。これはおよそ131（開始温度）に1つの吸熱ピークを示し、これはフォームCSIIの溶融吸熱ピークである。

【0110】

50

【表 2 - 1】

表 2

回折角 2θ (°)	d 間隔 (Å)	相对強度 (%)
4.12	21.45	19.88
8.22	10.75	8.22
10.20	8.67	76.59
10.75	8.23	21.41
11.25	7.86	58.69
12.32	7.18	3.73
12.70	6.97	4.02
13.53	6.54	7.76
14.57	6.08	2.63
15.50	5.72	10.22
15.72	5.64	17.09
16.54	5.36	26.47
17.77	4.99	29.30
18.97	4.68	2.69
20.48	4.34	52.71
20.66	4.30	46.45
21.19	4.19	17.95
22.62	3.93	100.00
23.35	3.81	12.36
23.61	3.77	12.14
24.65	3.61	21.65
25.13	3.54	16.59
25.64	3.47	12.38
26.28	3.39	3.58

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

26.72	3.34	5.17
27.28	3.27	6.45
29.49	3.03	1.47
30.97	2.89	4.55
31.51	2.84	3.56
32.67	2.74	2.50
33.65	2.66	1.56
34.51	2.60	1.94
35.29	2.54	2.67
36.57	2.46	1.95

10

20

【0111】

実施例 2 : フォーム C S I I の NMR キャラクターゼーション

フォーム C S I I の ^1H NMR データは以下のとおりである : ^1H NMR (400 MHz、DMSO) 7.76 (d、 $J = 5.6$ Hz、1H)、7.53 - 7.37 (m、4H)、7.22 (t、 $J = 10.6$ 、4.2 Hz、1H)、7.14 (t、4H)、6.97 (d、 $J = 5.5$ Hz、1H)、6.91 - 6.71 (m、1H)、6.14 (dd、 $J = 16.8$ Hz、1H)、5.69 (dd、1H)、4.81 (s、2H)、4.51 (t、 $J = 13.4$ Hz、1H)、4.15 (dd、 $J = 34.1$ 、12.7 Hz、2H)、3.76 (t、 $J = 12.1$ Hz、0.5H)、3.16 (t、 $J = 12.8$ Hz、0.5H)、2.83 - 2.61 (m、0.5H)、2.46 - 2.30 (m、1H)、2.03 - 1.77 (m、2H)、1.66 - 1.45 (m、1H)。(化合物 I の構造に従って、ピペリジン環上の 1 つの水素のピークは 3.33 - 3.76 ppm に現れる。この水素から分裂した 0.5 H は、水のピークに近いいため水のシグナルに覆われている)。

30

【0112】

実施例 3 : フォーム C S I I の物理的及び化学的安定性

本開示のフォーム C S I I 及び先行技術の無定形形態を秤量し、そしてそれぞれ 25 / 60 % RH、40 / 75 % RH 及び 60 / 75 % RH の条件下で、開放パッケージで貯蔵した。純度及び固体形態を UPLC 及び XRPD により決定した。結果を表 3 に記載し、そして安定性評価のために貯蔵の前と後のフォーム C S I I の重ねた XRPD パターンを図 4 に示す。

40

【0113】

50

【表 3】

表 3

初期固体形態	貯蔵条件	貯蔵期間	固体形態	純度	純度変化	認定基準値を超える不純物の数
フォームCSII	初期	該当なし	フォームCSII	99.86%	該当なし	0
	25°C/60%RH	6か月	フォームCSII	99.89%	+0.03%	0
	40°C/75%RH	6か月	フォームCSII	99.87%	+0.01%	0
	60°C/75%RH	1か月	フォームCSII	99.82%	-0.04%	0
無定形	初期	該当なし	無定形	99.80%	該当なし	1
	25°C/60%RH	6か月	無定形	99.57%	-0.23%	1
	40°C/75%RH	6か月	無定形	96.34%	-3.46%	4
	60°C/75%RH	1か月	無定形	93.48%	-6.32%	4

注：認定基準値は、医薬品規制調和国際会議、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2)）を指す。化合物Iの用量は1日1回60mgである。

【0114】

これらの結果は、フォームCSIIが25 / 60%RH及び40 / 75%RHの条件下で少なくとも6か月間安定であり、かつ固体形態及び純度が基本的に変化しないままであったことを示し、フォームCSIIが長期及び加速条件下の両方で良好な安定性を有することを示す。60 / 75%RH条件下で1か月の貯蔵後に、固体形態及び純度は基本的に変化しないままであり、フォームCSIIがストレス条件下でも同様に良好な安定性を有することを示す。フォームCSIIの不純物含有量は、安定性試験プロセスを通して認定基準値を超えず、医薬品開発の要件を満たす。25 / 60%RH、40 / 75%RH及び60 / 75%RHでの貯蔵後に、先行技術の無定形形態の純度は有意に減少し、これは医薬品開発の要件を大きく下回る。詳細には、40 / 75%RHで6か月間の貯蔵後に、純度は3.46%減少し、そして認定基準値を超える不純物の数は4に増加した。60 / 75%RHで1か月のみの貯蔵後に、純度は6.3%超減少し、そして認定基準値を超える不純物の数は4に増加した。これらの結果は、本開示のフォームCSIIが先行技術の無定形形態と比較した場合に優れた化学的安定性を有することを示す。

【0115】

実施例4：高温でのフォームCSIIの安定性

特定の量の本開示のフォームCSII及び先行技術の無定形形態を秤量し、そして80で2日間貯蔵し、そして貯蔵の前及び後の固体の純度をUPLCにより決定し、結果を表4に示す。

【0116】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

初期固体形態	パッケージ状態	純度変化
フォーム CSII	蓋付きガラスバイアル	+0.01%
無定形	蓋付きガラスバイアル	-1.16%

10

【0117】

これらの結果は、フォーム CSII の化学純度が 2 日間 80 で基本的に変化しないままであったが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件下で観察されたということを示す。本開示のフォーム CSII は、先行技術の無定形形態と比較して高温で優れた安定性を有する。

【0118】

実施例 5： フォーム CSII の光安定性

特定の量の本開示のフォーム CSII 及び先行技術の無定形形態を秤量し、そして中国薬局方の方法に従って、光源の総照度が $1.2 \times 10^6 \text{ lux} \cdot \text{hr}$ 以上であり、かつ近紫外ランプのエネルギーが $200 \text{ W} \cdot \text{hr} / \text{m}^2$ 以上である条件下で、約 1 週間貯蔵し、貯蔵の前及び後の固体の純度を UPLC により測定し、そして結果を表 5 に示す。

20

【0119】

【表 5】

表 5

初期固体形態	貯蔵時間	純度変化
フォーム CSII	1 週間	-0.02%
無定形	1 週間	-0.11%

30

【0120】

これらの結果は、フォーム CSII の化学純度が上記の光条件下で基本的に変化しないままであったが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件下で観察されたということを示す。本開示のフォーム CSII は、先行技術の無定形形態と比較して優れた光安定性を有する。

【0121】

実施例 6： フォーム CSII の吸湿性

特定の量の本開示のフォーム CSII 及び先行技術の無定形形態を、DVS 機器を使用した吸湿性試験のためにサンプリングした。各相対湿度での重量変化を、25 で 0% RH - 95% RH - 0% RH のサイクルの間記録した。

40

【0122】

結果を表 6 に記載し、そして DVS 試験の前と後のフォーム CSII の重ねた XRPD パターンを図 5 に示す。

【0123】

50

【表 6】

表 6

形態	80%RH での重量増加
フォーム CSII	0.60%
先行技術の無定形形態	3.69%

10

【0124】

これらの結果は、フォーム CSII が 80%RH で 0.60% の重量増加というわずかな吸湿性であったが、一方で先行技術の固体は 80%RH で 3.69% の重量増加で吸湿性であったことを示す。フォーム CSII の吸湿性は、先行技術の固体の吸湿性より優れている。さらに、フォーム CSII の結晶状態は DVS 試験の後変化しないままであり、フォーム CSII が良好な安定性を有することを示す。

【0125】

吸湿性の説明及び定義（中国薬局方の 2020 年版における通則 9103 薬物吸湿性試験ガイドライン、実験条件： 25 ± 1 、 $80 \pm 2\%RH$ ）：

潮解性： 溶液を形成するために十分な水が吸収される。

20

非常に吸湿性： 15.0 パーセントに等しいか又は 15.0 パーセントより大きい質量増加。

吸湿性： 15.0 パーセント未満であるが 2.0 パーセントに等しいか又は 2.0 パーセントより大きい質量増加。

わずかに吸湿性： 2.0 パーセント未満であるが 0.2 パーセントに等しいか又は 2.0 パーセントより大きい質量増加。

非吸湿性又はほとんど非吸湿性： 0.2 パーセント未満の質量増加。

（欧州薬局方の第 10 版の 5.11 における吸湿性の定義は中国薬局方と同様である）。

【0126】

実施例 7： フォーム CSII の粉砕安定性

30

フォーム CSII を、乳鉢で 5 分間手動で粉砕した。粉砕の前及び後に XRPD を調べた。結果は、フォーム CSII の結晶状態が粉砕後に変化しないままであることを示し、フォーム CSII が良好な粉砕安定性を有することを示した。

【0127】

実施例 8： フォーム CSII を含む製剤の製造

表 7 及び表 8 における配合及びプロセスに従って、適切な量の本開示のフォーム CSII を用いて錠剤を製造した。XRPD を製剤化の前及び後に試験した。結果は、フォーム CSII の結晶状態が製剤化プロセスの後に変化しないままであることを示す。

【0128】

40

50

【表 7】

表 7

番号	成分	mg/単位	% (質量/質量)
1	化合物 I	20	20
2	微結晶セルロース	69.5	69.5
3	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0	3.0
4	クロスポビドン	6.0	6.0
5	コロイド状二酸化ケイ素	0.5	0.5
6	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
合計		100.0	100.0

10

【0129】

【表 8】

表 8

段階	手順
混合	処方に従って、番号 1~6 の材料を秤量してガラスバイアル中に入れ、そして 2 分間手動で混合した。
錠剤化	混合された粉末を、φ 9*4 mm の金型を備えた ENERPAC 単発式手動錠剤プレス機により打錠した(錠剤重量:100±10mg ; 圧力: 5±1 KN)。

20

30

【0130】

実施例 9 : フォーム C S I I I の製造

化合物 I の固体 491.9 mg を秤量して 20 mL ガラスバイアル中に入れ、続いてアセトン 5 mL を加えた。得られた懸濁液を室温で約 15 分間攪拌し、次いでアセトン 3 mL を加えた。約 4 日間 5 で攪拌した後、固体を単離した。50 で約 20 時間真空乾燥した後、得られた固体を、XRPD により決定して、本開示のフォーム C S I I I と確認し、これについて XRPD パターンは図 6 に示されるとおりであり、そして XRPD データは表 9 に記載される。

40

【0131】

TGA 曲線は図 7 に示されるとおりであり、これは 26 から 100 に加熱された場合に約 0.5 % の重量減少を示す。

【0132】

DSC 曲線は図 8 に示されるとおりである。これはおよそ 133 (開始温度) に 1 つの吸熱ピークを示し、これはフォーム C S I I I の溶融吸熱ピークである。

【0133】

50

【表 9 - 1】

表 9

回折角 2θ (°)	d 間隔 (Å)	相对強度 (%)
4.21	20.97	17.43
8.41	10.51	12.60
10.43	8.48	30.13
11.05	8.00	100.00
12.62	7.01	2.96
13.26	6.68	15.60
14.40	6.15	3.94
16.27	5.45	26.01
16.57	5.35	11.24
17.74	5.00	31.55
19.08	4.65	9.23
19.51	4.55	6.10
20.62	4.31	48.54
20.95	4.24	50.67
21.69	4.10	22.41
22.22	4.00	43.04
23.10	3.85	27.39
23.82	3.74	14.49
24.19	3.68	20.11
25.05	3.56	17.27
25.41	3.50	28.97
25.97	3.43	6.03
26.50	3.36	2.71
27.25	3.27	6.41
28.14	3.17	3.41

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

29.63	3.01	2.67
31.27	2.86	6.81
32.82	2.73	5.09
34.85	2.57	4.13
35.98	2.50	2.34
37.48	2.40	2.38

10

【0134】

実施例10： フォームCSIIIのNMRキャラクタリゼーション

フォームCSIIIの¹H NMRデータは以下のとおりである：¹H NMR (400 MHz、DMSO) 7.76 (d、J = 5.6 Hz、1H)、7.52 - 7.36 (m、4H)、7.21 (t、1H)、7.14 (t、4H)、6.97 (d、J = 5.5 Hz、1H)、6.90 - 6.72 (m、1H)、6.14 (dd、J = 17.0 Hz、1H)、5.69 (dd、J = 13.6 Hz、1H)、4.81 (s、2H)、4.51 (t、J = 13.5 Hz、1H)、4.14 (dd、J = 33.1、14.1 Hz、2H)、3.76 (t、J = 12.1 Hz、0.5H)、3.16 (t、J = 12.6 Hz、0.5H)、2.82 - 2.59 (m、0.5H)、2.44 - 2.28 (m、1H)、2.11 - 1.75 (m、2H)、1.68 - 1.37 (m、1H)。(化合物Iの構造に従って、ピペリジン環上の1つの水素のピークは 3.33 - 3.76 ppmに現れる。この水素から分裂した0.5Hは、水のピークに近いために水のシグナルに覆われる)。

20

【0135】

実施例11： フォームCSIIIの物理的及び化学的安定性

本開示のフォームCSIII及び先行技術の無定形形態を、秤量してそれぞれ25 / 60% RH、40 / 75% RH及び60 / 75% RHの条件下で開放パッケージにおいて貯蔵した。純度及び固体形態をUPLC及びXRPDにより決定した。結果を表10に記載し、そして安定性評価のために貯蔵の前及び後のフォームCSIIIの重ねたXRPDパターンを図9に示す。

30

【0136】

40

50

【表 1 0】

表 1 0

初期固体形態	貯蔵条件	貯蔵時間	固体形態	純度	純度変化	認定基準値を超える不純物の数
フォームCSIII	初期	該当なし	フォームCSIII	99.91%	該当なし	0
	25°C/60%RH	6か月	フォームCSIII	99.93%	+0.02%	0
	40°C/75%RH	6か月	フォームCSIII	99.91%	0%	0
	60°C/75%RH	1か月	フォームCSIII	99.86%	-0.05%	0
無定形	初期	該当なし	無定形	99.80%	該当なし	1
	25°C/60%RH	6か月	無定形	99.57%	-0.23%	1
	40°C/75%RH	6か月	無定形	96.34%	-3.46%	4
	60°C/75%RH	1か月	無定形	93.48%	-6.32%	4

注：認定基準値は、医薬品規制調和国際会議、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2)) を指す。化合物Iの用量は1日1回60mgである。

【0137】

これらの結果は、フォームCSIIIが25 / 60%RH及び40 / 75%RHの条件下で少なくとも6か月安定であり、かつ固体形態及び純度が基本的に変化しないままであったことを示し、フォームCSIIIが長期及び加速の両方の条件下で良好な安定性を有することを示す。60 / 75%RHの条件下で1か月間貯蔵した後、固体形態及び純度は基本的に変化しないままであり、フォームCSIIIがストレス条件下でも同様に良好な安定性を有することを示す。フォームCSIIIの不純物含有量は、安定性試験プロセスの間中、認定基準値を超えず、これは医薬品開発の要件を満たす。25 / 60%RH、40 / 75%RH及び60 / 75%RHでの貯蔵後に、先行技術の無定形形態の純度は有意に減少し、医薬品開発の要件を大きく下回った。詳細には、40 / 75%RHで6か月間の貯蔵後に、純度は3.46%減少し、そして認定基準値を超える不純物の数は4に増加した。60 / 75%RHで1か月間のみの貯蔵後に、純度は6.3%超減少し、そして認定基準値を超える不純物の数は4に増加した。これらの結果は、本開示のフォームCSIIIが、先行技術の無定形形態と比較した場合に優れた化学的安定性を有することを示す。

【0138】

実施例12：高温でのフォームCSIIIの安定性
 特定の量の本開示のフォームCSIII及び先行技術の無定形形態を、秤量して80で2日間貯蔵し、そして貯蔵の前及び後の固体の純度をUPLCにより決定し、結果を表11に示す。

【0139】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1

初期固体形態	パッケージ状態	純度変化
フォーム CSIII	蓋付きガラスバイアル	+0.04%
無定形	蓋付きガラスバイアル	-1.16%

10

【0 1 4 0】

これらの結果は、フォーム CSIII の化学純度が 80 で 2 日間基本的に変化しないままであるが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件下で観察されたことを示す。本開示のフォーム CSIII は、先行技術の無定形形態と比較して高温で優れた安定性を有する。

【0 1 4 1】

実施例 1 3 : フォーム CSIII の光安定性

特定の量の本開示のフォーム CSIII 及び先行技術の無定形形態を秤量し、そして中国薬局方の方法に従って、光源の総照度が 1.2×10^6 lux - hr 以上であり、かつ近紫外ランプのエネルギーが 200 W - hr / m^2 以上である条件下で約 1 週間貯蔵して、貯蔵の前及び後の固体の純度を UPLC により測定し、そして結果を表 1 2 に示す。

20

【0 1 4 2】

【表 1 2】

表 1 2

初期固体形態	貯蔵時間	純度変化
フォーム CSIII	1 週間	+0.02%
無定形	1 週間	-0.11%

30

【0 1 4 3】

これらの結果は、フォーム CSIII の化学純度が、上記の光条件下で基本的に変化しないままであるが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件下で観察されたことを示す。本開示のフォーム CSIII は、先行技術の無定形形態と比較して優れた光安定性を有する。

【0 1 4 4】

実施例 1 4 : フォーム CSIII の吸湿性

特定の量の本開示のフォーム CSIII 及び先行技術の無定形形態を、DVS 機器を使用した吸湿性試験のためにサンプリングした。各相対湿度での重量変化を、25 で 0% RH - 95% RH - 0% RH のサイクルの間記録した。結果を表 1 3 に記載し、そして DVS 試験の前及び後のフォーム CSIII の重ねた XRPD パターンを図 1 0 に示す。

40

【0 1 4 5】

50

【表 1 3】

表 1 3

固体形態	80%RH での重量増加
フォーム CSIII	0.66%
先行技術の無定形形態	3.69%

10

【0 1 4 6】

これらの結果は、フォーム CSIII は 80%RH で 0.66% の重量増加があり、わずかに吸湿性であったが、一方で先行技術の固体は 80%RH で 3.69% の重量増加であり、吸湿性であったことを示す。フォーム CSIII の吸湿性は先行技術より優れていた。さらに、フォーム CSIII の結晶状態は DVS 試験後に変化しないままであり、フォーム CSIII が良好な安定性を有することを示す。

【0 1 4 7】

実施例 15： フォーム CSIII 製剤の粉砕安定性

フォーム CSIII を、乳鉢で 5 分間手動で粉砕した。粉砕の前及び後に XRPD を調べた。結果は、フォーム CSIII の結晶状態が粉砕後に変化しないままであることを示し、フォーム CSIII が良好な粉砕安定性を有することを示した。

20

【0 1 4 8】

実施例 16： フォーム CSIII を含む製剤の製造

表 7 及び表 8 における配合及びプロセスに従って、適切な量の本開示のフォーム CSIII を用いて錠剤を製造した。XRPD を製剤化の前及び後に試験した。結果は、フォーム CSIII の結晶状態が製剤化プロセスの後に変化しないままであることを示す。

【0 1 4 9】

実施例 17： フォーム CSIV の製造

化合物 I の固体 11.0 mg を秤量してガラスバイアル中に入れ、続いてメチル tert - ブチルエーテル 0.08 mL を加えて懸濁液を形成した。この懸濁液を -20 で約 23 時間攪拌し、次いで固体の一部を単離した。得られた固体は、XRPD により決定して、本開示のフォーム CSIV であると確認された。次いで、さらにメチル tert - ブチルエーテル 0.08 mL をバイアル中に加えた。室温で約 2 日間攪拌した後、固体を単離した。得られた固体を XRPD により決定して本開示のフォーム CSIV であると確認し、これについての XRPD パターンを図 11 に示し、そして XRPD データを表 14 に記載する。

30

【0 1 5 0】

40

50

【表 1 4 - 1】

表 1 4

回折角 2θ (°)	d 間隔 (Å)	相对湿度 (%)
7.67	11.52	9.38
8.46	10.45	5.92
12.67	6.99	18.31
12.91	6.86	53.50
13.23	6.69	28.96
13.55	6.54	17.05
13.83	6.40	20.08
14.84	5.97	6.62
15.44	5.74	17.23
15.65	5.66	25.58
17.20	5.15	36.78
17.41	5.09	19.37
18.16	4.89	10.35
18.62	4.77	40.46
19.10	4.65	30.25
19.75	4.49	9.11
20.22	4.39	13.92
20.78	4.27	15.87
21.13	4.21	22.64
21.97	4.05	100.00
22.26	3.99	17.61
22.65	3.93	12.38
23.25	3.83	48.16
23.62	3.77	17.01
24.27	3.67	6.04
24.86	3.58	18.52
25.21	3.53	9.81
25.50	3.49	18.08

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

25.98	3.43	13.68
26.43	3.37	15.53
26.68	3.34	26.72
26.97	3.31	14.65
28.49	3.13	1.86
29.95	2.98	14.94
30.87	2.90	2.85
31.70	2.82	3.93
32.44	2.76	3.97
32.93	2.72	6.38
33.63	2.67	1.65
35.22	2.55	2.37
35.83	2.51	2.54
37.64	2.39	2.32
38.68	2.33	1.29

10

20

【0151】

実施例 18： フォーム C S I V の製造

化合物 I の固体 300.0 mg を秤量し、ガラスバイアル中に入れて、続いてイソプロピルベンゼン 4.5 mL を加えた。-20 で約 39 時間攪拌した後、固体をろ過により単離した。22 時間 50 で真空乾燥した後、得られた固体を XRPD により決定して、本開示のフォーム C S I V であると確認し、これについての XRPD パターンを図 12 に示し、そして XRPD データを表 15 に記載する。

30

【0152】

DSC 曲線は図 13 に示されるとおりである。これはおよそ 144 (開始温度) に 1 つの吸熱ピークを示し、これはフォーム C S I V の溶融吸熱ピークである。

【0153】

フォーム C S I V の ^1H NMR データは以下のとおりである： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)、7.53 - 7.39 (m, 4H)、7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)、7.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H)、6.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)、6.92 - 6.74 (m, 1H)、6.14 (dd, 1H)、5.69 (dd, 1H)、4.82 (s, 2H)、4.52 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H)、4.15 (dd, $J = 33.2, 12.0$ Hz, 2H)、3.78 (t, $J = 12.8$ Hz, 0.5H)、3.16 (t, $J = 12.6$ Hz, 0.5H)、2.79 - 2.63 (m, 0.5H)、2.40 - 2.25 (m, 1H)、2.07 - 1.76 (m, 2H)、1.68 - 1.40 (m, 1H)。(化合物 I の構造に従って、ピペリジン環上の 1 つの水素のピークは 3.33 - 3.76 ppm に現れる。この水素から分裂した 0.5 H は、水のピークに近いために水のシグナルに覆われる)。

40

【0154】

50

【表 1 5 - 1】

表 1 5

回折角 2θ (°)	d 間隔 (Å)	相对強度 (%)
7.69	11.49	16.30
8.49	10.42	5.18
10.80	8.20	1.53
12.66	6.99	13.03
12.91	6.86	46.36
13.22	6.70	19.00
13.53	6.54	11.14
13.83	6.40	24.91
14.83	5.97	6.07
15.47	5.73	26.77
17.20	5.15	39.59
17.45	5.08	16.07
18.17	4.88	5.56
18.62	4.77	38.57
19.11	4.64	22.97
19.75	4.49	6.02
20.22	4.39	13.04
20.78	4.27	12.61
21.11	4.21	12.41
21.97	4.05	100.00
22.65	3.93	6.91
23.25	3.83	46.21
23.63	3.77	10.58
24.27	3.67	5.65
24.86	3.58	9.79
25.22	3.53	6.70
25.51	3.49	15.72
25.99	3.43	9.51

10

20

30

40

50

【表 1 5 - 2】

26.68	3.34	20.09
26.96	3.31	12.39
27.95	3.19	2.33
28.48	3.13	1.64
29.96	2.98	9.46
31.69	2.82	1.53
32.19	2.78	2.16
32.91	2.72	4.09
35.22	2.55	1.28
35.80	2.51	1.45
37.59	2.39	2.22
38.65	2.33	0.79

10

20

【0 1 5 5】

実施例 19： フォーム C S I V の T G A 試験

特定の量のフォーム C S I V を T G A 試験のためにサンプリングした。T G A の結果を図 1 4 に示し、これは 2 9 から 1 2 0 まで加熱された場合に重量減少約 0 . 2 % を示す。

【0 1 5 6】

実施例 20： フォーム C S I V の物理的及び化学的安定性

本開示のフォーム C S I V 及び先行技術の無定形形態を秤量し、そしてそれぞれ 2 5 / 6 0 % R H 及び 4 0 / 7 5 % R H の条件下で、開放パッケージにおいて貯蔵した。純度及び固体形態を U P L C 及び X R P D により決定した。結果を表 1 6 に記載し、そして安定性評価のために貯蔵の前及び後のフォーム C S I V の重ねた X R P D パターンを図 1 5 に示す。

30

【0 1 5 7】

40

50

【表 1 6】

表 1 6

初期固体形態	貯蔵条件	貯蔵期間	固体形態	純度	純度変化
フォーム CSIV	初期	該当なし	フォーム CSIV	99.74%	該当なし
	25°C/60%RH	2 か月	フォーム CSIV	99.74%	0.00%
	40°C/75%RH	2 か月	フォーム CSIV	99.75%	+0.01%
無定形	初期	該当なし	無定形	99.80%	該当なし
	40°C/75%RH	2 か月	無定形 s	97.62%	-2.18%

注： 認定基準値は、医薬品規制調和国際会議、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES Q3A (R2)) を指す。化合物 I の用量は 1 日 1 回 60 mg である。

【0158】

結果は、フォーム CSIV が、25 / 60% RH 及び 40 / 75% RH の条件下で少なくとも 2 か月間安定であり、そして固体形態及び純度が基本的に変化しないままであったことを示し、フォーム CSIV が長期及び加速の両方の条件下で良好な安定性を有することを示す。40 / 75% RH での貯蔵後に、先行技術の固体の純度は有意に減少し、純度は 2.18% 減少した。これらの結果は、本開示のフォーム CSIV が、先行技術の無定形形態と比較した場合に優れた化学安定性を有するというを示す。

【0159】

実施例 21： 高温でのフォーム CSIV の安定性

特定の量の本開示のフォーム CSIV 及び先行技術の無定形形態を、80 で 2 日間貯蔵し、そして貯蔵の前及び後の固体の純度を UPLC により決定し、結果を表 17 に示す。

【0160】

【表 1 7】

表 1 7

初期固体形態	パッケージ状態	純度変化
フォーム CSIV	蓋付きガラスバイアル	+0.03%
無定形	蓋付きガラスバイアル	-1.16%

【0161】

これらの結果は、フォーム CSIV の化学純度が 80 で 2 日間基本的に変化しないままであったが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件下で観察されたことを示す。本開示のフォーム CSIV は、先行技術の無定形形態と比較して高温で優れた安定性を有する。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 2 】

実施例 2 2 : フォーム C S I V の光安定性

特定の量の本開示のフォーム C S I V 及び先行技術の無定形形態を秤量し、そして中国薬局方の方法に従って、光源の総照度が $1.2 \times 10^6 \text{ lux} \cdot \text{hr}$ 以上であり、かつ近紫外ランプのエネルギーが $200 \text{ W} \cdot \text{hr} / \text{m}^2$ 以上である条件下で約 1 週間貯蔵して、貯蔵の前及び後の固体の純度を U P L C により測定し、そして結果を表 1 8 に示す。

【 0 1 6 3 】

【表 1 8】

表 1 8

初期固体形態	貯蔵期間	純度変化
フォーム CSIV	1 週間	+0.06%
無定形	1 週間	-0.11%

10

【 0 1 6 4 】

これらの結果は、フォーム C S I V の化学純度が上記の光条件下で基本的に変化しないままであったが、一方で無定形形態の有意な分解が同じ条件で観察されたということを示す。本開示のフォーム C S I V は、先行技術の無定形形態と比較して優れた光安定性を有する。

20

【 0 1 6 5 】

実施例 2 3 : フォーム C S I V の吸湿性

特定の量の本開示のフォーム C S I V 及び先行技術の無定形形態を、D V S 機器を使用した吸湿性試験のためにサンプリングした。各相対湿度での重量変化を、25 で 0 % R H - 9 5 % R H - 0 % R H のサイクルの間記録した。これらの結果を表 1 9 に記載し、そして D V S 試験の前及び後のフォーム C S I V の重ねた X R P D パターンを図 1 6 に示す。

【 0 1 6 6 】

【表 1 9】

表 1 9

形態	80%RH での重量増加
フォーム CSIV	0.24%
先行技術の固体	3.69%

30

40

【 0 1 6 7 】

これらの結果は、フォーム C S I V は 8 0 % R H で 0 . 2 4 % の重量増加であり、わずかに吸湿性であったが、一方で先行技術の固体は 8 0 % R H で 3 . 6 9 % の重量増加であり、吸湿性であったことを示す。フォーム C S I V の吸湿性は先行技術より優れている。さらに、フォーム C S I V の結晶状態は D V S 試験後に変化しないままであり、フォーム C S I V が良好な安定性を有することを示す。

【 0 1 6 8 】

実施例 2 4 : フォーム C S I V の粉砕安定性

フォーム C S I V を、乳鉢で 5 分間手動で粉砕した。粉砕の前及び後に X R P D を調べた。結果は、フォーム C S I V の結晶状態が粉砕後に変化しないままであったことを示し、

50

フォームCSIVが良好な粉砕安定性を有することを示した。

【0169】

実施例25： フォームCSIVを含む製剤の製造

表7及び表8における配合及びプロセスに従って、適切な量の本開示のフォームCSIVを用いて錠剤を製造した。XRPDを製剤化の前及び後に試験した。結果は、フォームCSIVの結晶状態が製剤化プロセスの後に変化しないままであることを示す。

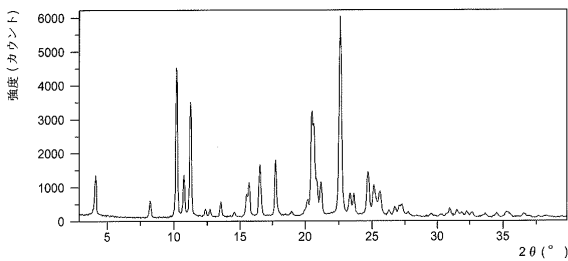
【0170】

上に記載される実施例は、本開示の技術的概念及び特徴を説明するためだけのものであり、かつ当業者が本開示を理解し、そしてそれにより実行することができるようにすることを意図され、そして本開示の保護する範囲を限定すると結論づけられるべきではない。本開示の精神に従う等価な変形又は改変は、本開示の保護する範囲に含まれるものとする。

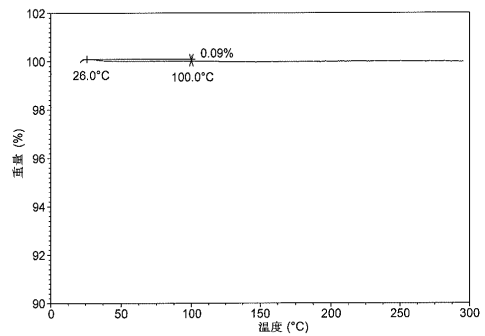
10

【図面】

【図1】

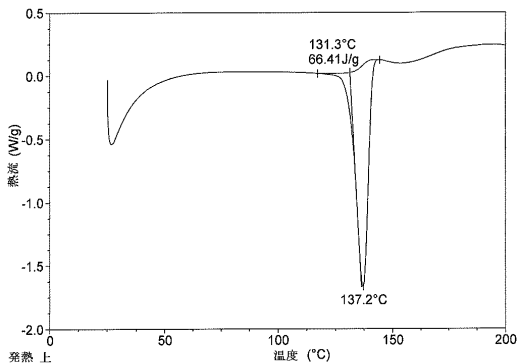


【図2】

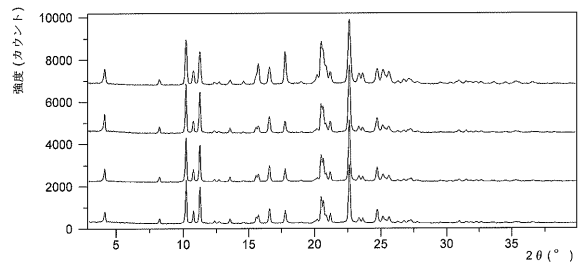


20

【図3】



【図4】

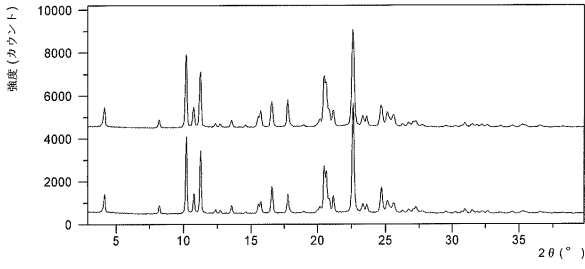


30

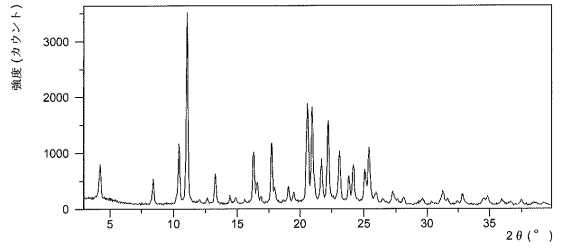
40

50

【 図 5 】

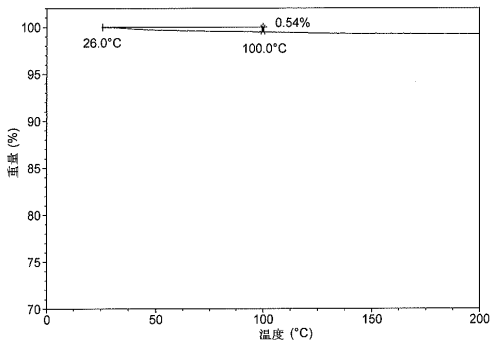


【 図 6 】

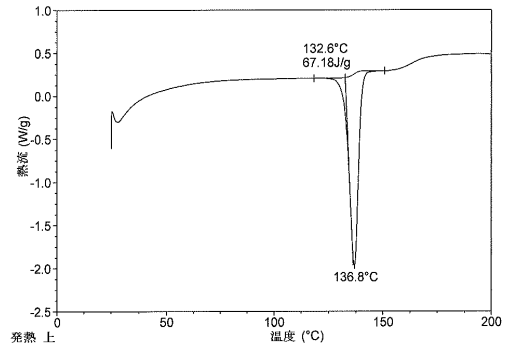


10

【 図 7 】

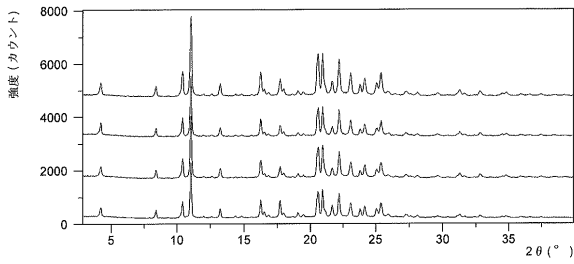


【 図 8 】

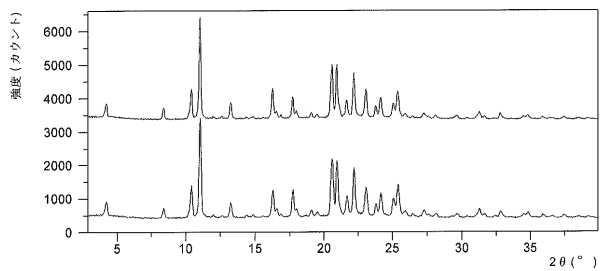


20

【 図 9 】



【 図 10 】

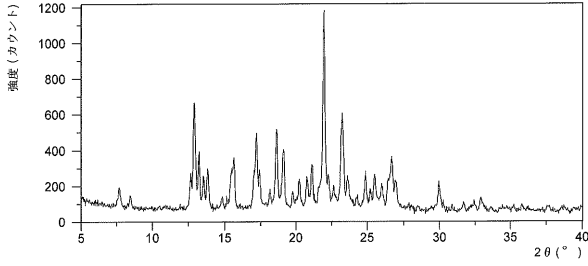


30

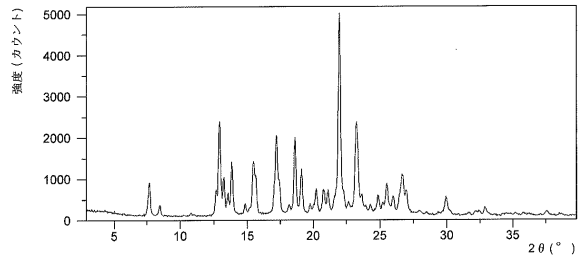
40

50

【 図 1 1 】

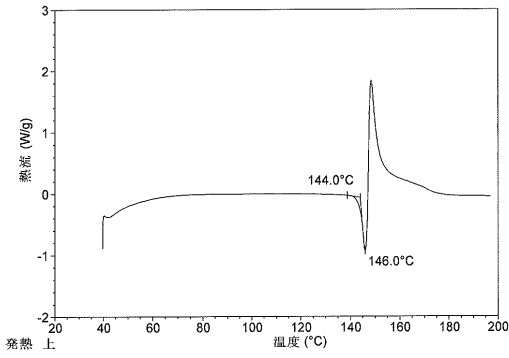


【 図 1 2 】

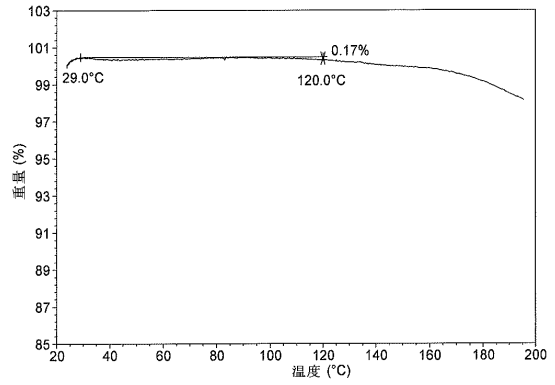


10

【 図 1 3 】

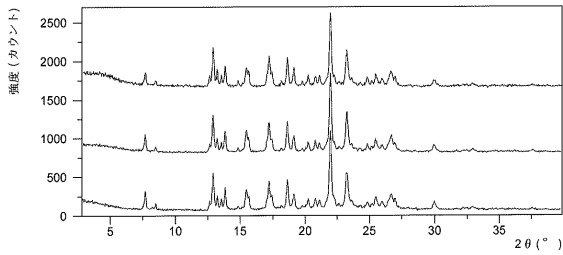


【 図 1 4 】

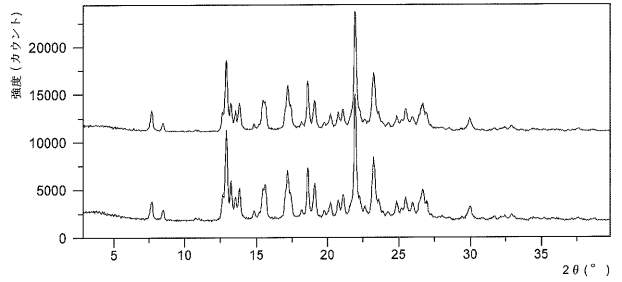


20

【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/096779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC WPI CNPAT CNKI STN: 苏州科睿思制药, 晶型, 晶, 酪氨酸激酶, 抑制剂, BTK, Tolebrutinib, crystal, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105753863 A (DONGGUAN ZHENXING BEITE MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 13 July 2016 (2016-07-13) description pages 4-5 paragraphs [0050]-[0060], page 5 paragraph [0061], pages 18-20 embodiment 11, pages 49-51	1-24
PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP.) 12 August 2021 (2021-08-12) pp. 1-56	1-24
A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 08 December 2016 (2016-12-08) description page 1, pages 82-83 embodiment 3	1-24
A	DAHL, Kenneth et al. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" <i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , Vol. 63, No. 11, 29 July 2020 (2020-07-29), pp. 482-487	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2022	Date of mailing of the international search report 31 August 2022	
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China	Authorized officer	
Facsimile No. (86-10)62019451	Telephone No.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/096779

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105753863	A	13 July 2016	WO	2017041536	A1	16 March 2017
US	2021244720	A1	12 August 2021	TW	202140002	A	01 November 2021
				WO	2021150476	A1	29 July 2021
WO	2016196840	A1	08 December 2016	TW	201713654	A	16 April 2017
				CO	2017012947	A2	28 March 2018
				PE	20180521	A1	14 March 2018
				CN	113149983	A	23 July 2021
				HU	E055419	T2	29 November 2021
				DO	P2017000279	A	15 April 2018
				US	2017129890	A1	11 May 2017
				IL	279258	D0	31 January 2021
				LT	3303334	T	12 July 2021
				MX	2017015470	A	15 August 2018
				CL	2017003073	A1	08 June 2018
				SG	10201912443 X	A	27 February 2020
				CN	106459049	A	22 February 2017
				HK	1252378	A1	24 May 2019
				AU	2016270973	A1	18 January 2018
				TW	202210478	A	16 March 2022
				HR	P20211249	T1	12 November 2021
				JP	2018516935	A	28 June 2018
				TN	2017000501	A1	12 April 2019
				SI	3303334	T1	30 September 2021
				RS	62290	B1	30 September 2021
				CR	20170593	A	14 May 2018
				PL	3303334	T3	08 November 2021
				KR	20180021730	A	05 March 2018
				UA	124090	C2	21 July 2021
				DK	3303334	T3	28 June 2021
				AU	2020203447	A1	11 June 2020
				US	2021171526	A1	10 June 2021
				JP	2020073561	A	14 May 2020
				CA	2987335	A1	08 December 2016
				PH	12017502203	A1	11 June 2018
				CL	2019002150	A1	29 November 2019
				US	2018162861	A1	14 June 2018
				BR	112017025850	A2	14 August 2018
				EP	3912979	A4	24 November 2021
				PT	3303334	T	02 July 2021
				EP	3303334	A1	11 April 2018
				ES	2878030	T3	18 November 2021
				IL	255946	D0	31 January 2018
				EA	201792529	A1	31 May 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/096779

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>EPODOC WPI CNPAT CNKI STN: 苏州科睿思制药, 晶型, 晶, 酪氨酸激酶, 抑制剂, BTK, Tolebrutinib, crystal, 结构式检索</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016-07-13) 说明书第4-5页第[0050]-[0060]段, 第5页第[0061]段, 第18-20页实施例11, 第49-51页</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>US 2021244720 A1 (GENZYME CORP) 2021年8月12日 (2021-08-12) 第1-56页</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2016年12月8日 (2016-12-08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020-07-29), 第482-487页</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016-07-13) 说明书第4-5页第[0050]-[0060]段, 第5页第[0061]段, 第18-20页实施例11, 第49-51页	1-24	PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP) 2021年8月12日 (2021-08-12) 第1-56页	1-24	A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2016年12月8日 (2016-12-08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3	1-24	A	DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020-07-29), 第482-487页	1-24
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 105753863 A (东莞市真兴贝特医药技术有限公司) 2016年7月13日 (2016-07-13) 说明书第4-5页第[0050]-[0060]段, 第5页第[0061]段, 第18-20页实施例11, 第49-51页	1-24															
PX	US 2021244720 A1 (GENZYME CORP) 2021年8月12日 (2021-08-12) 第1-56页	1-24															
A	WO 2016196840 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2016年12月8日 (2016-12-08) 说明书第1页, 第82-83页实施例3	1-24															
A	DAHL, Kenneth等. "Radiosynthesis of a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, [11C]Tolebrutinib, via palladium-NiXantphos-mediated carbonylation" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 第63卷, 第11期, 2020年7月29日 (2020-07-29), 第482-487页	1-24															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年7月27日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年8月31日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>张英姝</p> <p>电话号码 86-(10)-53962163</p>															

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/096779

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	105753863	A	2016年7月13日	WO	2017041536 A1 2017年3月16日
US	2021244720	A1	2021年8月12日	TW	202140002 A 2021年11月1日
				WO	2021150476 A1 2021年7月29日
WO	2016196840	A1	2016年12月8日	TW	201713654 A 2017年4月16日
				CO	2017012947 A2 2018年3月28日
				PE	20180521 A1 2018年3月14日
				CN	113149983 A 2021年7月23日
				HU	E055419 T2 2021年11月29日
				DO	P2017000279 A 2018年4月15日
				US	2017129890 A1 2017年5月11日
				IL	279258 DO 2021年1月31日
				LT	3303334 T 2021年7月12日
				MX	2017015470 A 2018年8月15日
				CL	2017003073 A1 2018年6月8日
				SG	10201912443X A 2020年2月27日
				CN	106459049 A 2017年2月22日
				HK	1252378 A1 2019年5月24日
				AU	2016270973 A1 2018年1月18日
				TW	202210478 A 2022年3月16日
				HR	P20211249 T1 2021年11月12日
				JP	2018516935 A 2018年6月28日
				TN	2017000501 A1 2019年4月12日
				SI	3303334 T1 2021年9月30日
				RS	62290 B1 2021年9月30日
				CR	20170593 A 2018年5月14日
				PL	3303334 T3 2021年11月8日
				KR	20180021730 A 2018年3月5日
				UA	124090 C2 2021年7月21日
				DK	3303334 T3 2021年6月28日
				AU	2020203447 A1 2020年6月11日
				US	2021171526 A1 2021年6月10日
				JP	2020073561 A 2020年5月14日
				CA	2987335 A1 2016年12月8日
				PH	12017502203 A1 2018年6月11日
				CL	2019002150 A1 2019年11月29日
				US	2018162861 A1 2018年6月14日
				BR	112017025850 A2 2018年8月14日
				EP	3912979 A4 2021年11月24日
				PT	3303334 T 2021年7月2日
				EP	3303334 A1 2018年4月11日
				ES	2878030 T3 2021年11月18日
				IL	255946 DO 2018年1月31日
				EA	201792529 A1 2018年5月31日

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(32)優先日 令和3年11月10日(2021.11.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

18 パイオベイ . ビー 4 - 3 0 1

(72)発明者 ジャミン・シー

中華人民共和国ジャンス 2 1 5 1 2 3 . スーチョウ . スーチョウ・インダストリアル・パーク . シンファー・ストリート 2 1 8 パイオベイ . ビー 4 - 3 0 1

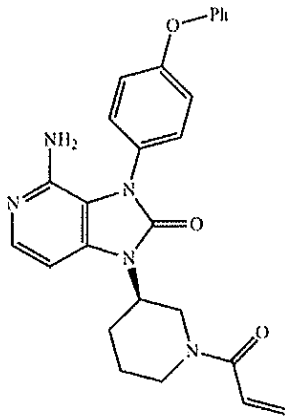
(72)発明者 ジン・ジャン

中華人民共和国ジャンス 2 1 5 1 2 3 . スーチョウ . スーチョウ・インダストリアル・パーク . シンファー・ストリート 2 1 8 パイオベイ . ビー 4 - 3 0 1

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA15 GA16 MA01 MA04 NA02 NA03

NA14 ZA01 ZC20

【要約の続き】



化合物 I