



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I830835 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：108145683

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/17 歐洲專利局

18213115.1

(71)申請人：德商亞德維瑞醫藥有限公司 (德國) ADVERIO PHARMA GMBH (DE)
德國(72)發明人：費伊 彼得 FEY, PETER (DE)；索瓦 米哈爾 SOWA, MICHAL (PL)；布羅克布
約爾格 BROCKOB, JOERG (DE)；朗格里奇 馬庫斯 LONGERICH, MARKUS
(DE)；貝克爾 古伊多 BECKER, GUIDO (DE)；紐曼 海克 NEUMANN, HEIKE
(DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

US 2013/0143900A1

審查人員：唐韶璞

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：9 共 48 頁

(54)名稱

具改善性質之{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯
活性化合物產物、其製造及調配物

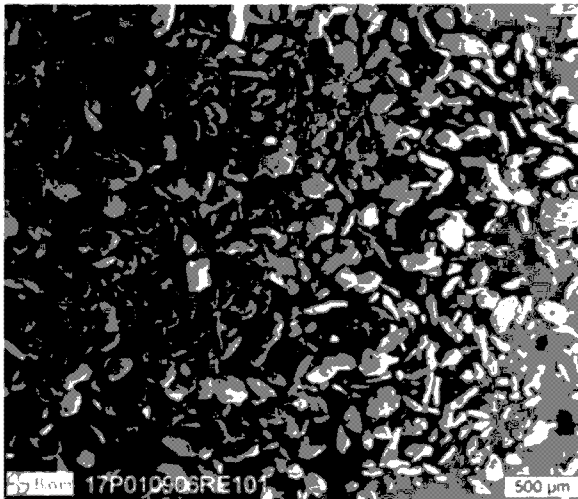
(57)摘要

本發明係有關一種呈新穎活性化合物產物型式之{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，其在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面具有改善性質，並有關其製造方法與調配物。

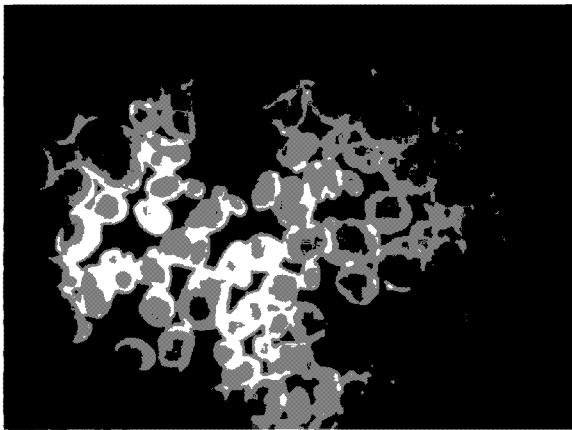
The present invention relates to methyl {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl} carbamate in the form of a novel active compound product having improved properties, for example in respect of the isolability of the active compound product, the dischargeability of the active compound product after isolation and drying and also conveyability, sieveability and micronizability of the active compound product, and to processes for the production and formulation thereof.

指定代表圖：

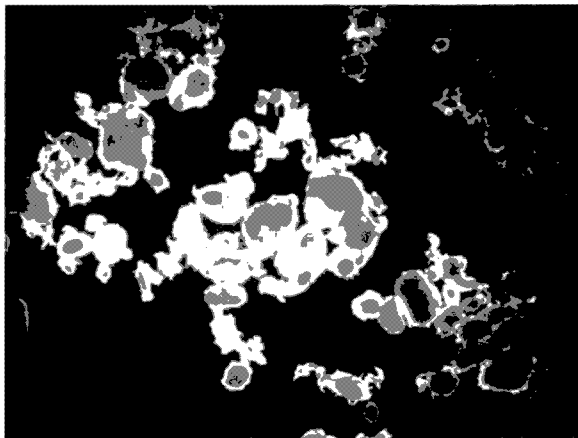
【圖2】



【圖3】



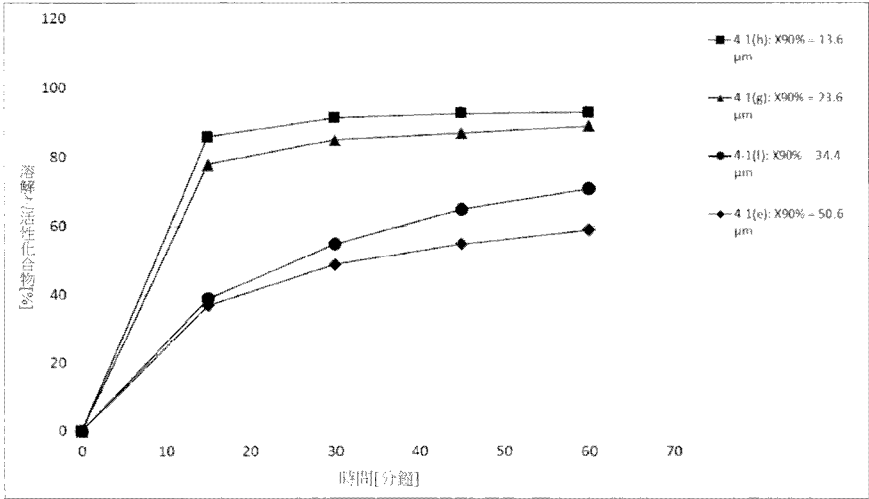
【圖4】



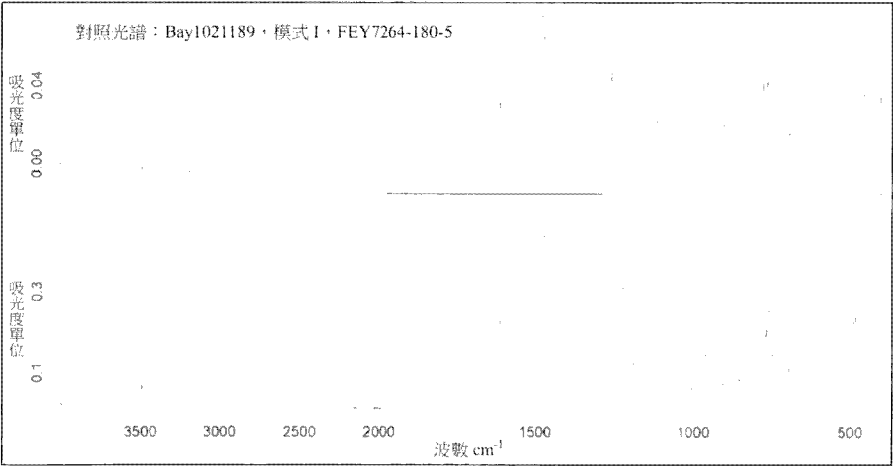
【圖5】



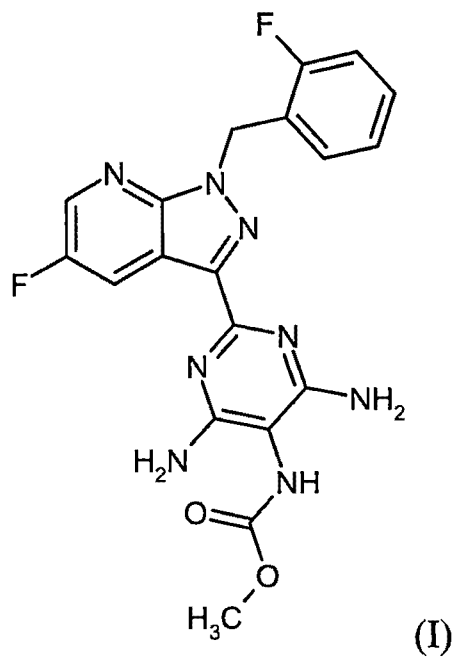
【圖7】



【圖9】



特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 具改善性質之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯活性化合物產物、其製造及調配物

【英文發明名稱】 METHYL {4,6-DIAMINO-2-[5-FLUORO-1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL}CARBAMATE ACTIVE COMPOUND PRODUCT HAVING IMPROVED PROPERTIES, PRODUCTION AND FORMULATION THEREOF

【中文】

本發明係有關一種呈新穎活性化合物產物型式之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，其在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面具有改善性質，並有關其製造方法與調配物。

【英文】

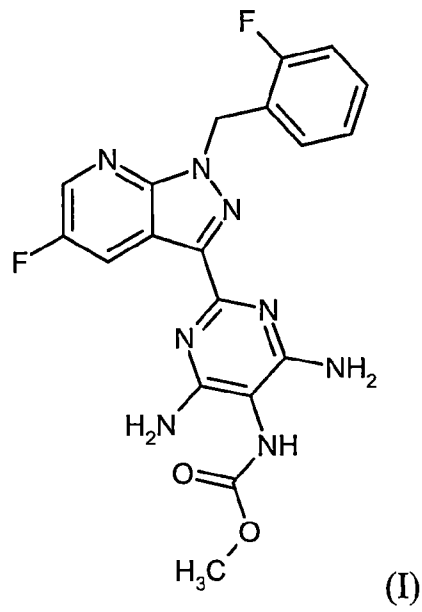
The present invention relates to methyl {4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]pyrimidin-5-yl}carbamate in the form of a novel active compound product having improved properties, for example in respect of the isolability of the active compound product, the dischargeability of the active compound product after isolation and drying and also conveyability, sieveability and micronizability of the active compound product, and to processes for the production and formulation thereof.

【指定代表圖】 圖 2 至圖 5、圖 7、圖 9。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】具改善性質之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯活性化合物產物、其製造及調配物

【英文發明名稱】 METHYL {4,6-DIAMINO-2-[5-FLUORO-1-(2-FLUOROBENZYL)-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDIN-3-YL]PYRIMIDIN-5-YL} CARBAMATE ACTIVE COMPOUND PRODUCT HAVING IMPROVED PROPERTIES, PRODUCTION AND FORMULATION THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種新穎之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯活性化合物產物，其在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面具有改善性質，並有關其製造方法與劑型之調配物。

【先前技術】

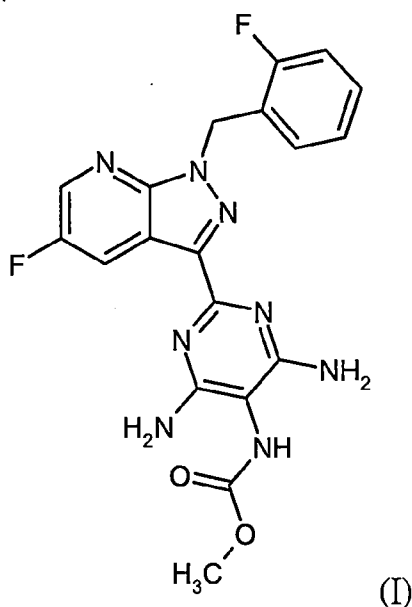
【0002】 有許多種因素可以影響製造醫藥劑型之活性化合物產物之適宜性。依工業規模製造醫藥劑型的基本條件特定言之為例如：活性化合物產物之良好單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之良好排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性。其等可能受到例如：活性化合物產物之固態性質(如：形狀與大小)的影響。製造容易加工之醫藥活性化合物產物之已知技術為縮減粒度之製程，如：採用噴射氣壓研磨機或濕磨機進行微粉化，或加大粒度之製程，如，例如：凝集製程。

【0003】 另一種基本的固態性質為活性化合物具有限定之修飾。以呈修飾I結晶型之式(I)化合物較佳。

【0004】本發明內容中，「呈修飾I結晶型之式(I)化合物」或了解係指在WO 2013/076168中定義為修飾I結晶型之式(I)化合物之修飾；例如：參照x-射線繞射圖，其在 2θ 角5.9、6.9與22.7或在5.9、6.9、16.2、16.5、24.1、22.7與24.7處具有特定高峰；或參照IR圖譜，其在1707、1633與1475 cm^{-1} 或在1707、1633、1566、1475、1255與1223 cm^{-1} 處具有特定最大吸收帶；或藉助於熔點257°C。

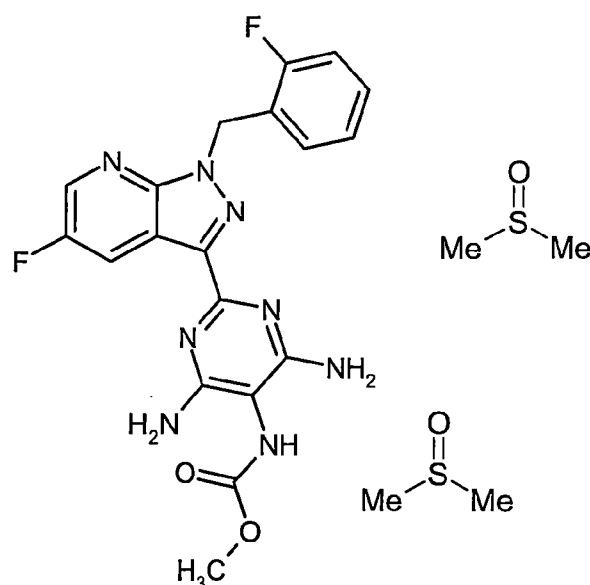
【0005】醫藥活性化合物之固態性質對劑型之發展及對活性化合物之活體內活性具有決定性的影響。

【0006】式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啉-3-基]嘧啶-5-基}胺甲酸甲酯



為一種用於治療及/或預防心血管疾病之醫藥活性化合物。式(I)化合物之合成法說明於WO 2011/147809與WO 2013/076168中。WO 2013/076168特別說明呈修飾I-V結晶型(多晶型)與各種不同溶劑合物之式(I)化合物之製法。

【0007】WO 2013/076168於實例13，方法E或F中說明由式(I)化合物二-二甲亞碲溶劑合物製造結晶型之式(I)化合物之方法：



【0008】 WO 2013/076168，實例 13 方法 E：取 2.0 g 二-二甲亞砜溶劑合物(根據 WO 2013/076168 實例 13 方法 A 製備)於回流溫度下，在 40 ml 乙酸乙酯與 11.1 ml 乙醇中攪拌 17 小時，冷卻至 RT，再攪拌 1 小時。在減壓下濾出固體，每次使用 1.4 ml 乙酸乙酯，洗滌 4 次，於 50°C 真空乾燥箱中，在輕微氮氣流下乾燥。產生 1.4 g 標題化合物(式(I)化合物)，呈修飾 I 結晶型。

【0009】 WO 2013/076168，實例 13 方法 F：取 0.5 g 二-二甲亞砜溶劑合物(根據 WO 2013/076168 實例 13 方法 A 製造)於回流溫度下，在 12.5 ml 溶劑中攪拌 17 小時，冷卻至室溫(RT)，再攪拌 1 小時。在減壓下濾出固體，使用 2 ml 溶劑洗滌，減壓乾燥 30 分鐘。產生 0.3 g 標題化合物，呈修飾 I 結晶型。

【0010】 採用下列溶劑：1.) 9 ml 乙酸乙酯/3.5 ml 乙醇/0.3 ml 水；2.) 12.5 ml 異丙醇；3.) 12.5 ml 異丙醇/0.3 ml 水；4.) 12.5 ml 甲醇；5.) 12.5 ml 甲醇/0.3 ml 水；6.) 12.5 ml 乙腈；7.) 12.5 ml 丙酮；8.) 12.5 ml 四氫呋喃；9.) 12.5 ml 甲基第三丁基醚。

【0011】 WO 2013/076168 所說明修飾 I 結晶型之式(I)化合物之製法產生極細的毛髮狀型態(hair-like habit)，在採用差壓過濾或過濾離心法單離時，因為結晶非定向性層疊，而出現類似毛氈的撕裂強度極高的非常密集濾餅。此現象在離心過程中比在差壓過濾中更明顯，因為濾餅的組態更結實。結果拉長單離時間，且在從工業用單離設備中排放期間發生問題，濾餅無法破裂或破碎，因此會阻塞排放通道。此等類似毛氈的濾餅結構會在諸如真

空接觸式乾燥機的乾燥、篩分、或微粉化等所有後續製程步驟中造成麻煩的塊狀材料現象。由於經常阻塞篩網，工作用篩分機僅能在極低通量下進行篩分，因而造成問題。由於高度靜電荷及相關的黏附在工廠零件(例如：輸送通道)上，很難將上游固體輸送到後續的微粉化。

【發明內容】

【0012】 因此本發明之目的在於製造一種式(I)化合物之活性化合物產物，其將比WO 2013/076168 (途徑1)所說明製程製造之活性化合物產物具有更佳性質，特別在活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面，因此而適合以工業規模製造固態劑型之醫藥活性化合物。本發明另一個目的為製造呈限定修飾(特定言之呈修飾I結晶型)之式(I)活性化合物。本發明另一個目的為防止式(I)活性化合物產物在根據本發明製程期間形成水合物或二水合物。此外，相較於包含依據WO 2013/076168(途徑1)所說明製程製造之式(I)化合物之活性化合物產物之固態劑型，採用根據本發明製程所製造修飾I結晶型活性化合物產物在其所生產之固態劑型中應顯示至少同樣良好之醫藥性質。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖 1：根據 WO 2013/076168 之方法(途徑 1)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，實例 2-1，採用掃描式電子顯微鏡分析。

【0014】 圖 2：根據實例 4(途徑 2)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，實例 2-2，採用掃描式電子顯微鏡分析。

【0015】 圖 3：根據實例 2(途徑 2)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，採用偏光顯微鏡分析。

【0016】 圖 4：根據實例 3(途徑 2)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，採用偏光顯微鏡分析。

【0017】 圖 5：根據實例 4(途徑 2)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，採用偏光顯微鏡分析。

【0018】 圖 6：根據 WO 2013/076168(途徑 1)製造不同粒度之活性化合物產物之釋放動力學。

【0019】圖 7：根據實例 4(途徑 2)製造不同粒度之活性化合物產物之釋放動力學。

【0020】圖 8：根據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造之微粉化修飾 I 結晶型之式(I)化合物之 ATR IR 圖譜。

【0021】圖 9：根據本發明方法實例 4 製造之微粉化修飾 I 結晶型之式(I)化合物之 ATR IR 圖譜。

【實施方式】

【0022】本發明內容中，術語「式(I)化合物之活性化合物產物」係術語「活性化合物產物(I)」之同義字，同樣可與術語「活性化合物產物」以同義字使用。

【0023】本發明內容中，「由途徑 1 製造之式(I)化合物之活性化合物產物」或同義字「由途徑 1 製造之活性化合物產物(I)/活性化合物產物」之定義為依 WO 2013/076168 所說明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物。

【0024】本發明內容中，「由途徑 2 製造之式(I)化合物之活性化合物產物」或同義字「由途徑 2 製造之活性化合物產物(I)/活性化合物產物」或同義字「由根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物」或同義字「本發明式(I)化合物之活性化合物產物」之定義為由根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物。

【0025】「由途徑 1 製造之式(I)化合物之活性化合物產物」與「由途徑 2 製造之式(I)化合物之活性化合物產物」兩者均包含較佳呈修飾 I 結晶型之式(I)化合物。

【0026】本發明內容中，在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面之「改善性質」之定義為採用本發明途徑 2 方法製造之活性化合物產物所摘錄之性質比採用途徑 1 方法所製造活性化合物產物之性質改善。此等「改善性質」將於本發明中舉例說明。

【0027】先前技藝說明製造球形凝集物之各種不同方法。US5994538 係有關一種 10-啡噻吡基丙酸之球形凝集物與其製法。10-啡噻吡基丙酸之球

形凝集物製法之特徵在於其包括由 10-啡噻吡基丙酸含在水中之懸浮液於選自：脂系或環脂系酸類之酯類、脂系或環脂系之醇類、及脂系或環脂系之酮類之水不可混溶性凝集液體(架橋液相(bridging 液體))之存在下攪拌。

【0028】 US2016083416 係有關一種採用球形凝集法製造微米大小之乙酸阿比特龍(abirateron acetate)之製法，據稱可以在更有利於工業應用之條件下產生高產量且具可再現性。其中所說明微米大小之乙酸阿比特龍之製法中，先由活性化合物從溶液中呈薄結晶型式沉澱析出，再由此等結晶凝集後，從反應槽中單離，最後由結晶凝集物經過小心研磨脫離凝集，而得到具有所需粒度分佈之粒子。其中所說明之關鍵步驟為一種三種溶劑之系統，其中先由活性化合物溶於合適溶劑中，然後使用反溶劑，在凝集液體之存在下進行結晶及凝集。

【0029】 本發明之目的係藉由根據本發明製造本發明式(I)化合物之活性化合物產物的方法、本發明式(I)化合物之活性化合物產物、及其在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面之改善性質來達成。當形成式(I)化合物之活性化合物產物之限定修飾時，可進一步達成該目的。較佳係形成修飾 I 結晶型時。當根據本發明之方法未產生式(I)化合物之活性化合物產物之水合物或二水合物形成之結果時，可進一步達成該目的。

【0030】 根據本發明，在例如：活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面具有改善性質之本發明式(I)化合物之活性化合物產物係在包括下列步驟之方法中產生：

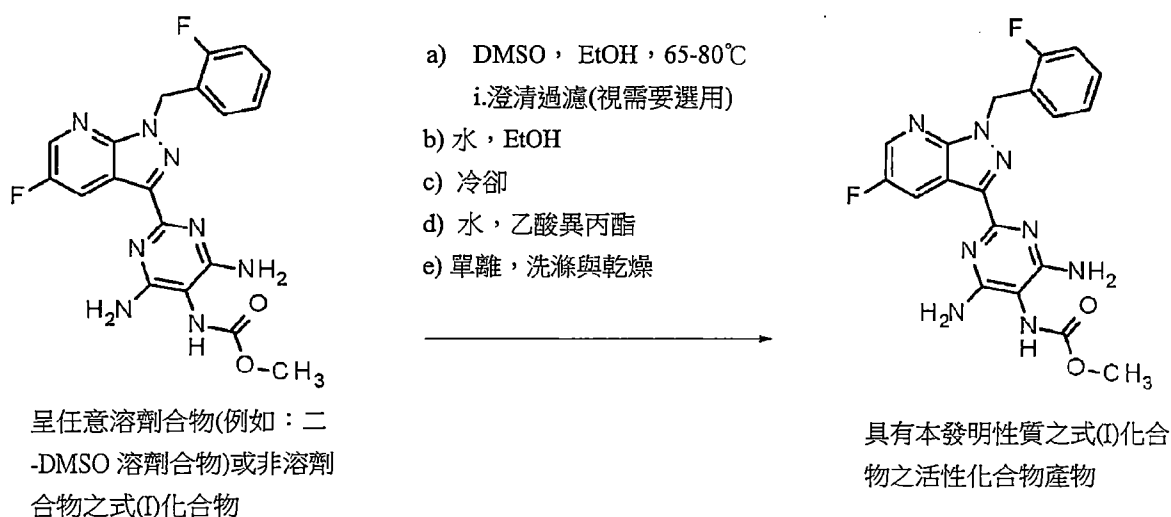
- a) 將固體型式之式(I)化合物於加溫(elevated temperature)下，溶於合適(極性與/或非質子性)溶劑或合適(極性與/或非質子性)溶劑與至少一種潤濕劑之組合中。
 - i. 此步驟之後可視情況接著澄清過濾法。
- b) 添加反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合，使根據步驟 a) 溶解之式(I)化合物從溶液中結晶析出，
或

先添加反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合，再添加根據步驟 a) 溶解之式(I)化合物。

- c) 所形成之懸浮液冷卻至較低溫度。
- d) 添加凝集化液體，以形成活性化合物產物。
- e) 步驟 d)所形成活性化合物產物經過單離、洗滌、與乾燥。
- f) 取步驟 e)單離與乾燥之活性化合物產物視情況進行粉碎。

【0031】 反應圖 1 舉例說明製造具有改善性質之本發明式(I)化合物之活性化合物產物之個別反應步驟。

反應圖 1：



【0032】 本發明內容中，式(I)化合物之活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性之改善或了解係指下列例如：

【0033】 改善之可單離性，其係可在工業規模上，由例如：反向(inverting)過濾離心機之較高比面積通量測得(實例 15)。

【0034】 改善之從單離設備之可排放性，其係可由例如：在排放通道(例如：離開反向過濾離心機)上沒有阻塞時之最大濾餅厚度測得。

【0035】 改善之乾燥性，其係可由例如：可以順利地在例如：真空接觸式乾燥機中乾燥，並可在從乾燥機排放時避免阻塞在沉井(drop shaft)上測得。

【0036】改善之可篩分性，其係可由例如：因改善活性化合物產物之流動性而改善工業用篩分機的進料，及由較少量的篩網阻塞(例如：每單位時間的活性化合物產物通量)測得(實例 16)。

【0037】改善之微粉化性，其係可由例如：活性化合物產物較容易送入噴射氣壓研磨機中所測得。

【0038】本發明內容中，「工業規模」之定義為活性化合物之批量為 > 10 kg。

【0039】本發明內容中，活性化合物產物之單離係採用例如：過濾離心機，例如：反向過濾離心機進行。

【0040】本發明內容中，活性化合物產物之乾燥法係採用例如：真空接觸式乾燥機，例如：球形乾燥機進行。

【0041】本發明內容中，活性化合物產物之篩分係採用例如：Frewitt Coniwitt TC200 篩分機(篩孔直徑 3 mm)或Frewitt Oscillowitt MG-800 篩分機(篩孔直徑 2.5 至 4.0 mm)進行。

【0042】本發明內容中，微粉化係採用例如：在噴射氣壓研磨機中粉碎。

【0043】WO 2013/076168 被視為最接近的先前技藝。WO 2013/076168 說明一種製造式(I)化合物之方法(途徑 1)，上文所說明方法產生之活性化合物產物在操作期間造成問題。此等在操作期間的問題會阻礙醫藥活性式(I)化合物之工業規模生產。

【0044】相較於採用根據 WO 2013/076168 之方法(途徑 1)製造之式(I)化合物之活性化合物產物，由根據本發明方法(途徑 2)製造之式(I)化合物之活性化合物產物驚人地顯示改善之性質，尤其在活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面。

【0045】本發明之目的，亦即改善活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及本發明式(I)化合物之活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性之解決方法如下：

圖 1 出示根據 WO 2013/076168 之方法(途徑 1)所製造活性化合物產物(I)之掃描式電子顯微鏡影像。圖 2 出示根據本發明方法(途徑 2)所製造活性化合物產物(I)之掃描式電子顯微鏡影像。此等影像在活性化合物產物結構上顯示顯著差異，其導致尤其在根據本發明方法所製造活性化合物產物之可單離性、活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性、及活性化合物產物之可輸送性、可篩分性、與可微粉化性等方面具有改善之性質。

【0046】 途徑 2 所製造材料比途徑 1 所製造材料具有改善之可單離性。此點展現在例如：於反向過濾離心機中之較高比面積通量。在工業規模上單離來自途徑 1 之材料時，達成之平均比面積通量為 $1.6 \text{ kg/m}^2\text{h}$ 。來自途徑 2 之材料之平均比面積通量為 $3.0 \text{ kg/m}^2\text{h}$ ，因此幾乎為前者之一倍(實例 15)。

【0047】 改善之從單離設備之可排放性：根據途徑 2 方法可防止形成具有高度撕裂強度之類似毛氈的濾餅。在加壓過濾機中單離後及在過濾離心機中單離後，兩者之濾餅均柔軟且可以模塑。此舉防止阻塞排放通道。例如：在工業規模上，來自途徑 1 之材料從反向過濾離心機單離後，僅當濾餅厚度縮減到 8 至 9 mm 時，才可避免阻塞排放通道。反之，單離來自途徑 2 之材料時，平均濾餅為高度 25 mm，但沒有觀察到任何阻塞排放通道。

【0048】 改善之乾燥性：由於來自途徑 2 方法之濾餅具有軟的堅實度及良好的變形性，因此可以在真空接觸式乾燥機(例如：球形乾燥機)中順利乾燥。乾燥之材料會形成容易流動之散料(bulk material)，不會在從任一種乾燥機中排放時阻塞沉井。

【0049】 改善之可篩分性：來自途徑 2 方法之材料由於具有良好流動性，很容易送入篩分機中。篩分結果造成比根據途徑 1 方法之材料顯著更少之篩網阻塞。例如：在工業規模上，自途徑 2 之材料可以在 Frewitt Coniwitt TC200 篩分機(篩孔直徑 3 mm)上，在 < 5 分鐘篩分出 65 kg。其相當於 > 13 kg/min。相較於來自途徑 1 之材料利用 Frewitt Oscillowitt MG-800 篩分機(篩孔直徑 2.5 至 4.0 mm)篩分時，通量僅達到 < 10 kg/h。其相當於 < 0.17 kg/min(實例 16)。比較途徑 1 活性化合物產物與途徑 2 活性化合物產物之篩分通量時，觀察到幾近 100 倍之極大差異。這種在篩分通量上之極大差異主要來自活性化合物產物之材料特性，不可以由機器型態的差異來解釋。

【0050】 固體操作與固體輸送等性質有大幅改善。

【0051】 改善之微粉化性：來自途徑 2 方法之材料由於具有良好流動性，很容易送入噴射氣壓研磨機。

【0052】 如實例 10 與表 2 所示，根據本發明方法之另一項優點顯現在製造供壓錠之造粒液體期間。根據本發明方法所製造活性化合物產物僅需要稍加點水即可送入，因此在造粒期間不會顯著延長噴灑時間。另一方面，活性化合物在均質化之前送入造粒懸浮液中所需之添加時間顯著縮短。總言之，此點使得該方法比 WO 2013/076168 所說明方法(途徑 1)更加速且更好處理。

【0053】 相較於 WO 2013/076168 所說明方法(途徑 1)，根據本發明方法之另一項優點為在不同造粒製程中提供更廣的適用性。如實例 11 所說明，WO 2013/076168 所說明方法(途徑 1)可採用流化床造粒法與濕式分散法，而快速混合造粒法的適用程度受到限制，無法採用乾式壓縮製程。反之，所有上述造粒製程均可應用於根據本發明方法(途徑 2)製造之活性化合物產物。

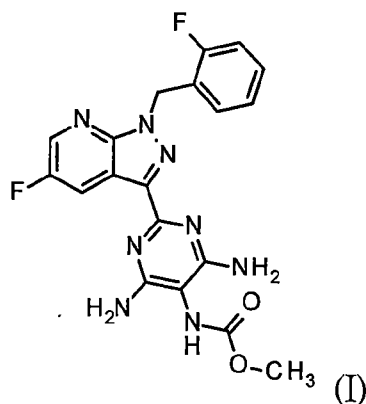
【0054】 相較於採用 WO 2013/076168 所說明方法(途徑 1)製造之活性化合物產物，根據本發明方法另一項優點為根據本發明方法製造之活性化合物產物可以更容易利用釋放動力學(根據實例 14 之釋放方法)從符合規格的粒度中區分不合規格的粒度。此點如表 8 之批料於圖 6 與 7 中所示。

【0055】 依據先前技藝，未曾期望根據本發明方法所產生之活性化合物產物可以在以工業規模製造固體劑型之式(I)醫藥活性化合物上比先前技藝方法之產物展現此等顯著改善之性質。依據先前技藝，亦未曾期望到根據本發明方法可以產生限定修飾(較佳係修飾 I 結晶型)之活性式(I)化合物。同樣地意外發現，不會在製造根據本發明活性化合物產物期間產生活性式(I)化合物之水合物或二水合物。在某些條件下，活性化合物在與水接觸時會形成水合物。根據本發明方法驚人地阻止此點發生。

【0056】 先前技藝亦未曾顯示，在根據步驟 e)之單離與乾燥法的洗滌期間必需遵循洗滌步驟順序(依序使用乙醇與乙酸異丙酯)。先前技藝亦未發現可以利用氮氣流來產生無 DMSO 之產物。

【0057】 US5994538 與 US2016083416 說明凝集製法。此等製法與根據本發明方法有多重相異點。沒有任何文獻說明潤濕劑之用法。與本發明相反，US2016083416 中所產生之凝集物經過研磨產生之微粒並無法採用一般方式製造。但其中並未說明有關凝集物在可過濾性、可流動性、與可調配性上之改善。相較於 US2016083416 之另一個相異處在於例如：根據 US2016083416，凝集物乾燥時會造成至少部份解除凝集。根據本發明並未觀察到此點。US2016083416 獨特地採用醚類作為凝集液體，而根據本發明方法較佳係採用乙酸酯。與本發明相反，US5994538 係有關一種中間物，並非醫藥活性化合物。US5994538 中並未說明本發明之重要態樣，諸如限定多晶型之製造、乾燥或調配後溶劑殘質之排除。US5994538 中所說明製造 10-啡噻吡基丙酸之球形凝集物之方法之特徵在於由 10-啡噻吡基丙酸於水中之懸浮液直接在水不可混溶性凝集化液體之存在下攪拌。並未進行本發明步驟 a)、b)與 c)。

【0058】 本發明一項實施例包括一種製造式(I)化合物之活性化合物產物之方法



其中

- 將呈固體型式之式(I)化合物於 30-100°C 之溫度下，溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 所組成群中之至少一種潤濕劑之組合中，
- 添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，

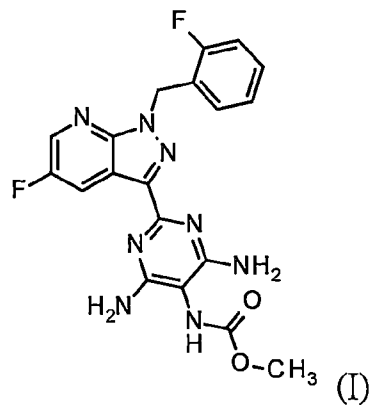
其中在步驟 a)或 b)中，水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1：0 - 20：1 重量/重量，水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 30-100°C 之溫度下進行，添加時間歷經 0.1 分鐘- 1200 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，添加根據步驟 a) 溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、步驟 a)與/或 b)中之水與至少一種潤濕劑之添加比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間均如上文明確說明進行；

- c) 所形成之懸浮液隨後在 1-60 K/h 之冷卻速率下冷卻至 5-50°C 之溫度，及
- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b)結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a)與/或 b)添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a)與/或 b)中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.3 至 2.0。

【0059】 本發明另一項實施例包括一種製造呈修飾 I 結晶型之式(I)化合物之活性化合物產物之方法，



其中

- a) 將固體型式之式(I)化合物於 30-100°C 之溫度下，溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 所組成群中之至少一種潤濕劑之組合中，
- b) 添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，

其中在步驟 a)或 b)中，水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1:0 - 20:1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 30-100°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘- 1200 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a)溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、步驟 a)與/或 b)中水與至少一種潤濕劑之添加比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間均如上文明確說明進行，

- c) 所形成之懸浮液隨後在 1-60 K/h 之冷卻速率下冷卻至 5-50°C 之溫度，及
- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b)結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a)與/或 b)添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a)與/或 b)中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.3 至 2.0。

【0060】 本發明另一項實施例包括一種製造式(I)化合物之活性化合物產物之方法，其中

- a) 將固體型式之式(I)化合物於 50-90°C 之溫度下，溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，
- b) 添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中在步驟 a)或 b)中，水與該潤濕劑之添加比例為 1:0 至 12:1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 50-90°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘-360 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a)溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、水與至少一種潤濕劑之比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間均如上文明確說明進行；

- c) 所形成之懸浮液隨後在 5-45 K/h 之冷卻速率下冷卻至 10-30°C 之溫度，及

- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b) 結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a) 與/或 b) 添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a) 與/或 b) 中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.5 至 1.5 重量/重量。

【0061】本發明另一項實施例包括一種製造呈修飾 I 結晶型之式(I)化合物之活性化合物產物之方法，其中

- a) 將固體型式之式(I)化合物於 50-90°C 之溫度下，溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，
- b) 添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中在步驟 a) 或 b) 中，水與該潤濕劑之添加比例為 1:0 至 12:1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 50-90°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘-360 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a) 溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、水與至少一種潤濕劑之比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間均如上文明確說明進行；

- c) 所形成之懸浮液隨後在 5-45 K/h 之冷卻速率下冷卻至 10-30°C 之溫度，及
- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b) 結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a) 與/或 b) 添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a) 與/或 b) 中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.5 至 1.5 重量/重量。

【0062】本發明另一項實施例包括一種製造式(I)化合物之活性化合物產物之方法，其中

- a) 將固體型式之式(I)化合物於 65-80°C 溫度下，溶於作為溶劑之 DMSO 及作為潤濕劑之乙醇中，

- b) 添加作為反溶劑之水，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中步驟 a)中水與乙醇之添加比例為 1：0 重量/重量至 3：1 重量/重量，且反溶劑之添加係在 65-80°C 下進行，且添加時間歷經 0.1-60 分鐘，
或
先添加作為反溶劑之水，然後添加根據步驟 a)溶於 DMSO 與乙醇之式(I)化合物，其中乙醇、水與乙醇之比例、添加該已溶解化合物之溫度及歷經時間均如上述明確說明進行；
- c) 所形成之懸浮液隨後在 5-35 K/h 之冷卻速率下冷卻至 15-25°C 之溫度，及
- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b)結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a)與/或 b)添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a)與/或 b)中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.85 至 1.3 重量/重量。

【0063】 本發明另一項實施例包括一種製造呈修飾 I 結晶型之式(I)化合物之活性化合物產物之方法，其中

- a) 將固體型式之式(I)化合物於 65-80°C 之溫度下，溶於作為溶劑之 DMSO 及作為潤濕劑之乙醇中，
- b) 添加作為反溶劑之水，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中步驟 a)中水與乙醇之添加比例為 1：0 重量/重量至 3：1 重量/重量，且反溶劑之添加係在 65-80°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1-60 分鐘，
或
先添加作為反溶劑之水，然後添加根據步驟 a)溶於 DMSO 與乙醇中之式(I)化合物，其中乙醇、水與乙醇之比例、添加該已溶解化合物之溫度與經歷時間均如上述明確說明進行；
- c) 所形成之懸浮液隨後在 5-35 K/h 之冷卻速率下冷卻至 15-25°C 之溫度，及
- d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b)結晶析出之活性化合物凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a)與/或 b)添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a)與/或 b)中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.85 至 1.3 重量/重量。

a)於合適溶劑中溶解

【0064】由固體型式之式(I)化合物溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與至少一種潤濕劑之組合中。

【0065】固體型式之式(I)化合物實例為任何所需之溶劑合物(solvents)或非溶劑合物，例如：WO 2013/076168 中說明之修飾 I 至 V、非晶型、二甲基甲醯胺-水溶劑合物、二-二甲亞砜溶劑合物、三乙酸溶劑合物、單水合物與二水合物。本發明一項實施例中，所使用呈固體型式之式(I)化合物為二-二甲亞砜溶劑合物。

【0066】本發明一項實施例中，步驟 a) 中至少一種極性與/或非質子性溶劑係選自下列各物組成之群中：DMSO、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMAc)、及二甲基甲醯胺(DMF)或其與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷、及甲基-THF 所組成群中之至少一種潤濕劑之組合。

【0067】本發明另一項實施例中，步驟 a) 使用 DMSO 作為溶劑，不添加潤濕劑。

【0068】本發明另一項實施例中，步驟 a) 使用 DMSO 作為溶劑，與作為潤濕劑之乙醇組合，其中 DMSO 與乙醇之比例為 1:0 至 5:1 重量/重量。本發明另一項實施例中，步驟 a) 使用 DMSO 作為溶劑，與作為潤濕劑之乙醇組合，其中 DMSO 與乙醇之比例為 1:0 至 4:1 重量/重量。本發明另一項實施例中，步驟 a) 使用 DMSO 作為溶劑，與作為潤濕劑之乙醇組合，其中 DMSO 與乙醇之比例為 1:0 至 3.9:1 重量/重量。

【0069】在 30-100°C 之溫度下進行溶解。本發明另一項實施例中，在 50-90°C 之溫度下進行溶解。本發明另一項實施例中，在 65-80°C 之溫度下進行溶解。

【0070】式(I)化合物在溶劑或溶劑與至少一種潤濕劑之組合中之濃度為 3-50%。本發明另一項實施例中，式(I)化合物在溶劑或溶劑與至少一種潤濕劑之組合中之濃度為 3-30%。本發明另一項實施例中，式(I)化合物在溶劑或溶劑與至少一種潤濕劑之組合中之濃度為 3-15%。

a) i. 過濾

【0071】根據步驟 a) 所得之溶液可視情況進行澄清過濾。

b) 使用反溶劑進行結晶

【0072】 本發明另一項實施例係根據本發明方法，其中在步驟 b) 中，添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇所組成群中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中步驟 a) 或 b) 中，水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1：0-20：1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 30-100°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘-1200 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a) 溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、步驟 a) 與/或 b) 中水與至少一種潤濕劑之添加比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間均如上文明確說明進行。

【0073】 本發明另一項實施例中，步驟 a) 或 b) 中水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1：0 - 12：1 重量/重量。本發明另一項實施例中，步驟 a) 或 b) 中水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1：0 - 3：1 重量/重量。

【0074】 本發明另一項實施例中，步驟 b) 包括在 50-90°C 之溫度下添加反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合。本發明另一項實施例中，該反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 65-80°C 之溫度下進行。

【0075】 本發明另一項實施例中，步驟 b) 包括在歷經 0.1 min - 360 min 之時間下添加反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合。本發明另一項實施例中，在歷經 0.1 分鐘- 60 分鐘之時間下添加反溶劑或反溶劑與至少一種潤濕劑之組合。

【0076】 本發明一項實施例中，步驟 b) 使用作為反溶劑之水與作為潤濕劑之乙醇組合。

【0077】 根據本發明方法之一項實施例中，步驟 a) 中添加至少一種潤濕劑，及步驟 b) 中不添加潤濕劑。

【0078】 根據本發明方法另一項實施例中，步驟 a) 中不添加潤濕劑，及步驟 b) 中添加至少一種潤濕劑。

【0079】根據本發明方法另一項實施例中，步驟 a)與步驟 b)中均添加至少一種潤濕劑。

【0080】根據本發明方法另一項實施例中，步驟 a)或步驟 b)中均不添加潤濕劑。

【0081】該方法可在添加或不添加修飾 I 結晶型之式(I)化合物晶種下進行。式(I)化合物晶種之製法係例如：類似 WO 2013/076168，實例 13 方法 E 與 F 之方法進行。

c) 冷卻

【0082】本發明一項實施例中，由所形成之懸浮液依 1-60 K/h 或 5-45 K/h 或 5-35 K/h 之冷卻速率冷卻至 5-50°C 之溫度。本發明另一項實施例中，所形成之懸浮液係依 1-60 K/h 或 5-45 K/h 或 5-35 K/h 之冷卻速率冷卻至 10-30°C 之溫度。本發明另一項實施例中，所形成之懸浮液係依 1-60 K/h 或 5-45 K/h 或 5-35 K/h 之冷卻速率冷卻至 15-25°C 之溫度。

【0083】本發明一項實施例中，所形成之懸浮液係依 1-60 K/h 之冷卻速率冷卻至 5-50°C 或 10-30°C 或 15-25°C 之溫度。本發明另一項實施例中，所形成之懸浮液係依 5-45 K/h 之冷卻速率冷卻至 5-50°C 或 10-30°C 或 15-25°C 之溫度。本發明另一項實施例中，所形成之懸浮液係依 5-35 K/h 之冷卻速率冷卻至 5-50°C 或 10-30°C 或 15-25°C 之溫度。

d) 使用凝集液體進行凝集

【0084】所使用之凝集液體為僅與水微混溶之酯類，例如：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸正丙酯、丙酸異丙酯、丙酸正丁酯、丙酸異丁酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丁酸正丙酯、丁酸異丙酯、丁酸正丁酯、或丁酸異丁酯；與水微混溶之醚類，例如：二甲基醚、二乙基醚、乙基甲基醚、二正丙基醚、乙基正丙基醚、甲基第三丁基醚或四氫呋喃；與水微混溶之酮類，例如：甲基乙基酮或 2-戊酮；或與水微混溶之有機氯化物，例如：CCl₄、CHCl₃、CH₂Cl₂、CH₃Cl、或 C₂H₄Cl₂；或甲苯。

【0085】本發明一項實施例中，凝集液體係選自下列組成之群組中：選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、乙酸

異丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯、丙酸正丙酯、丙酸異丙酯、丙酸正丁酯、丙酸異丁酯、丁酸甲酯、丁酸乙酯、丁酸正丙酯、丁酸異丙酯、丁酸正丁酯、與丁酸異丁酯之酯類；選自二甲基醚、二乙基醚、乙基甲基醚、二正丙基醚、乙基正丙基醚、甲基第三丁基醚與四氫呋喃之醚類；選自甲基乙基酮與 2-戊酮之酮類；選自 CCl_4 、 CHCl_3 、 CH_2Cl_2 、 CH_3Cl 、或 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 之有機氯化物；及甲苯。本發明另一項實施例中，所使用之凝集液體為酯類；本發明另一項實施例中，所使用之凝集液體為乙酸酯；本發明另一項實施例中，所使用之凝集液體為乙酸異丙酯。

【0086】形成凝集物之前提係該溶劑系統由兩種液相組成。凝集液體之質量與式(I)化合物之質量加步驟 a) 或 b) 中所添加至少一種潤濕劑之質量總和之比例為 0.3 至 2.0 重量/重量。該比例係採用下列公式計算：

$$\text{凝集液體重量/重量} / (\text{式(I)化合物重量/重量} + \text{潤濕劑重量/重量}) = 0.3\text{-}2.0 \text{ 重量/重量}$$

【0087】另一項實施例中，凝集液體之質量與式(I)化合物之質量加步驟 a) 或 b) 中所添加至少一種潤濕劑之質量總和之比例為 0.5 至 1.5 重量/重量。另一項實施例中，凝集液體之質量與式(I)化合物之質量加步驟 a) 或 b) 中所添加至少一種潤濕劑之質量總和之比例為 0.85 至 1.3 重量/重量。

【0088】凝集液體之添加係在 5-50°C 或 10-30°C 或 15-25°C 之溫度下，歷經 0.1 至 1200 分鐘或 0.1 至 360 分鐘或 0.1 至 60 分鐘之時間進行。

【0089】隨後攪拌 0.1 分鐘至 5 天、0.1 分鐘 - 1200 分鐘或 0.1 分鐘 - 360 分鐘或 0.1 分鐘 - 60 分鐘，進行熟成(aging)。

e) 單離、洗滌與乾燥

【0090】活性化合物產物係經過單離與乾燥。一項實施例中，活性化合物產物先使用 C_1 - C_4 醇洗滌，隨後使用選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯與乙酸異丁酯之乙酸酯洗滌。另一項實施例中，活性化合物產物係先使用乙醇洗滌後，再使用乙酸異丙酯洗滌。

【0091】本發明一項實施例中，乾燥法係在減壓下，使用氮氣流，於 15-75°C 之溫度下進行。本發明另一項實施例中，乾燥法係在 25-70°C 之溫度下進行。本發明另一項實施例中，乾燥法係在 25-65°C 之溫度下進行。

【0092】產率係在理論值之 72%與 96%之間。得到不含 DMSO 之產物。

f) 視情況進行粉碎

【0093】根據本發明活性化合物產物在單離及乾燥後，經過篩分，及視情況經過微粉化(例如：使用噴射氣壓研磨機粉碎)或使用濕磨機粉碎。

【0094】本發明一項實施例包括一種由根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物，其中該活性化合物產物具有一項或多項下列性質：改善活性化合物產物之可單離性、改善活性化合物產物在單離及乾燥後之可排放性，以及改善可輸送性、可篩分性與微粉化性，其中改善之性質係如上述定義。

【0095】本發明另一項實施例包括一種由根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物，其中該活性化合物產物具有在使用離心法單離時提高平均比面積通量下所測得之改善可單離性，及在提高之篩分通量下所測得之改善可篩分性等至少一種性質。

【0096】本發明另一項實施例包括一種由根據本發明方法製造之活性化合物產物，其中在步驟 e)之單離、洗滌與乾燥後，活性化合物產物不含 DMSO。

【0097】本發明另一項實施例包括一種包含由途徑 2 製造之活性化合物產物之固體劑型。

【0098】該固體劑型之製造方式可以直接混合/乾物壓縮或藉由濕式造粒法(快速混合機造粒或流化床造粒)。進行壓錠時，較佳係先製造顆粒。接著在固體劑型上包覆包衣。

【0099】濕式造粒法中，可先添加呈固體或懸浮於造粒液體中之活性化合物產物至預混合物(初始進料)中。所使用之造粒液體包含溶劑與親水性黏合劑。親水性黏合劑係分散在造粒液體或較佳係溶解於其中。可用於造粒液體之溶劑包括有機溶劑，例如：乙醇或丙酮或水或其混合物。較佳係使用水作為溶劑時。所使用之親水性黏合劑為醫藥上可接受之親水性添加劑，較佳為彼等可溶於造粒液體之溶劑中者。此時較佳係使用親水性聚合物，如，例如：羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基鈉纖維素、甲基纖維素、

羥丙基纖維素(HPC)、低取代度羥丙基纖維素(L-HPC)、羥丙基纖維素 LF、聚乙烷基吡咯啉酮、聚乙烷基醇、乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如：Kollidon® VA64, BASF)、明膠、關華豆膠(guar gum)、部份水解澱粉、藻酸鹽或黃原膠。特別佳係使用羥丙基甲基纖維素(HPMC)作為親水性黏合劑。親水性黏合劑之含量濃度為 1%至 12%(佔醫藥劑型總質量)，較佳為 1%至 6%。

【0100】 濕式造粒法之預混合物(初始進料)進一步包含醫藥上可接受之添加劑，如，例如：填料、乾燥黏合劑與崩解促進劑(崩解劑)。填料與乾燥黏合劑為例如：纖維素粉末、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖單水合物、甘露糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇與木糖醇，較佳為微晶纖維素或甘露糖醇或微晶纖維素與甘露糖醇/乳糖單水合物之混合物。崩解促進劑(崩解劑)為例如：羧甲基纖維素、交鏈羧甲基纖維素(交鏈羧甲基纖維素)、交聯聚維酮(crospovidone)(交鏈聚乙烷基吡咯啉酮)、低取代度羥丙基纖維素(L-HPC)、羧甲基鈉澱粉、馬鈴薯澱粉乙醇酸鈉、部份水解澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉、米澱粉與馬鈴薯澱粉。

【0101】 所得之顆粒隨後轉化成固體劑型。所添加之醫藥上可接受之添加劑為例如：潤滑劑、助滑劑、流動調節劑與崩解促進劑(崩解劑)。潤滑劑、助滑劑、流動調節劑為例如：富馬酸、硬脂酸、硬脂基富馬酸鈉、硬脂酸鎂、高分子量脂肪醇類、澱粉(小麥、米、玉米或馬鈴薯澱粉)、滑石、高分散度(膠體)二氧化矽與二硬脂酸甘油酯。崩解促進劑(崩解劑)為例如：羧甲基纖維素、交鏈羧甲基纖維素(交鏈羧甲基纖維素)、交聯聚維酮(crospovidone)(交鏈聚乙烷基吡咯啉酮)、低取代度羥丙基纖維素(L-HPC)、羧甲基鈉澱粉、部份水解澱粉、小麥澱粉、玉米澱粉、米澱粉與馬鈴薯澱粉。

【0102】 固體劑型可視情況在彼等習此相關技藝者習知之條件下，在另一個步驟中包覆包衣。包覆包衣時，係添加包衣劑與膜形成劑，如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素(例如：羥丙基甲基纖維素 5cP 或 15 cP)、聚乙烷基吡咯啉酮、乙烷基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如：Kollidon® VA64, BASF)、蟲膠、三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、作為抗黏著劑之滑

石，及/或著色劑/色素，如：二氧化鈦、氧化鐵、靛藍(indigotin)或合適之有色包衣。

【0103】本發明一項實施例包括一種固體劑型，其包含採用根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物，及進一步包含微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素 3cP 與/或 5cP、月桂基硫酸鈉或聚山梨酸酯 20、交鏈羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、滑石、氧化鐵與二氧化鈦。

【0104】本發明另一項實施例包括一種固體劑型，其包含採用根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物，其中該固體劑型中，每個固體劑型包含 1.25 至 20 mg 之式(I)化合物之活性化合物產物。其他實施例包括一種固體劑型，其中每個固體劑型包含 1.25 mg、2.5 mg、5.0 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg 或 20 mg 之根據本發明方法製造之式(I)化合物之活性化合物產物。

【0105】本發明參考不設限之較佳實例與對照實例，在下文中更詳細說明。除非另說明，否則所有出示之用量均指重量百分比。

【0106】實例 1 至 3、5 與 6 之目的在於發展一種製造根據本發明活性化合物產物之根據本發明方法。實例 4 說明可達成本說明書式(I)活性化合物之本發明方法。實例 4 亦包括與達成本說明書相關且可產生不含 DMSO 之產物之洗滌步驟與乾燥製程。實例 4 所包括之洗滌步驟及乾燥製程係類似根據本發明方法實例 5 與 6 製造。

A. 實例

縮寫

DMAc	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
o. t.	佔理論值(化學產率)
Et	乙基
EtOH	乙醇

h	小時(數)
HPMC 5cP	羥丙基甲基纖維素 5 cP。2% HPMC 5cP 水溶液，其在 20°C 下之黏度為 5 mPas。
HPMC 3cP	羥丙基甲基纖維素 3 cP。2% HPMC 3cP 水溶液，其在 20°C 下之黏度為 2.4-3.6 mPas。
HPC SSL	羥丙基纖維素 SSL。2% HPC SSL 水溶液，其在 20°C 下之黏度為 2-2.9 mPas。
Me	甲基
micron.	微粉化
min	分鐘(數)
MS	質譜
AV	平均值
N	牛頓
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振光譜
o.	橢圓形
r.	圓形
途徑 1	根據 WO 2013/076168 方法
途徑 2	根據本發明方法
r.H.	相對濕度
RT	室溫
THF	四氫呋喃
CR	彎曲半徑

w/w	重量/重量比
X _{10%} , X _{50%} , X _{90%}	分析樣本中 10%、50%與 90%粒子之直徑分別低於 X。

【0107】 實例 1

取 8.85 g 修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)於 35.8 g DMSO 中加熱至 75°C。以 360 min 時間，在所得透明溶液中添加 125.7 g 水-乙醇混合物(4：1 重量/重量，RT)。一旦已添加第一份 0.5 g 乙醇-水混合物時，即在溶液中接種 59 mg 修飾 I 結晶型之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯結晶(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)。添加其餘量乙醇-水混合物後，所形成之懸浮液慢慢冷卻至 20°C(冷卻速率 10 K/h)。在 20°C 下，以 60 分鐘時間，在此懸浮液中添加 34.0 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 60 min 後，分離出固體，洗滌，及減壓乾燥。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：7.66 g (86.6% o. t.)

【0108】 實例 2

取 8.85 g 修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)於 35.9 g DMSO 中加熱至 75°C。以 360 min 時間，在所得透明溶液中添加 125.7 g 水-乙醇混合物(9：1 重量/重量，RT)。一旦已添加第一份 0.5 g 水-甲醇混合物時，即在溶液中接種 59 mg 修飾 I 結晶型之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯結晶(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)。添加其餘量水-乙醇混合物後，所形成懸浮液慢慢冷卻至 20°C(冷卻速率 10 K/h)。在 20°C 下，以 60 分鐘時間，在此懸浮液中添加 21.56 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 60 min 後，分離出固體，洗滌，及減壓乾燥。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-

二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：6.98 g (78.9% o. t.)

【0109】 實例 3

取 8.86 g 修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)於 35.8 g DMSO 中加熱至 75°C。以 360 min 時間，在所得透明溶液中添加 125.6 g 水 (RT)。一旦已添加第一份 0.5 g 水時，即在溶液中接種 59 mg 修飾 I 結晶型{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯結晶(依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 E 製造)。添加 125.6 g 水後，所形成之懸浮液慢慢冷卻至 20°C (冷卻速率 10 K/h)。在 20°C 下，以 60 分鐘時間，在此懸浮液中添加 8.91 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 60 min 後，分離出固體，洗滌，及減壓乾燥。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：6.36 g (71.8% o. t.)

【0110】 實例 4

取 10.0 g 呈二-DMSO 溶劑合物之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(71.4% 重量/重量 式(I)化合物，28.6% 重量/重量 DMSO，依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 A 製造，直到步驟「懸浮液趁熱過濾及使用乙酸乙酯洗滌」懸浮於 59.4 g DMSO，加熱至 75°C。添加 25.0 g 乙醇至所得透明溶液中，混合物於 75°C 下攪拌 15 min。溶液過濾，使用 35.6 g DMSO 洗滌。濾液加熱至 75°C，以 5 min 時間滴加 84.9 g 水。懸浮液冷卻至 20°C (冷卻速率 28 K/h)，以 60 min 時間添加 41.0 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 30 分鐘，單離固體。然後先以 39.7 g 乙醇洗滌後，接著以 39.6 g 乙酸異丙酯洗滌。濕產物於 50°C 及氮氣流下減壓乾燥一夜。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：6.85 g (95.9% o. t.)

MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.62$ (br s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br s, 4H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.67 與 7.99 (2 br s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.89 (dd, 1H) ppm.

【0111】 實例 5

取 20.0 g 呈二-DMSO 溶劑合物之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(71.4% 重量/重量 式(I)化合物，28.6% 重量/重量 DMSO，依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 A 製造，直到步驟「懸浮液趁熱過濾及使用乙酸乙酯洗滌」)懸浮於 100 g DMSO，及加熱至 72°C。取所得透明溶液，以 50 min 時間，溫度控制在 65°C 下，加至含 64.8 g 乙醇與 259.3 g 水之溶液中。懸浮液冷卻至 20°C(冷卻速率 45 K/h)，以 50 min 時間添加 75.0 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 19 小時，單離固體。然後使用 120.0 g 乙醇洗滌。濕產物於 50°C 及氮氣流下減壓乾燥一夜。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：13.6 g (93.2% o. t.)

【0112】 實例 6

取 70.0 g 呈二-DMSO 溶劑合物之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(71.4% 重量/重量 式(I)化合物，28.6% 重量/重量 DMSO，依據 WO 2013/076168 之實例 13 方法 A 製造，直到步驟「懸浮液趁熱過濾及使用乙酸乙酯洗滌」)懸浮於 250 g DMSO，及加熱至 72°C。取所得透明溶液，以 50 min 時間，溫度控制在 65°C 下，加至含 251.8 g 乙醇與 982.6 g 水之溶液中。懸浮液冷卻至 20°C(冷卻速率 45 K/h)，以 60 min 時間添加 262.5 g 乙酸異丙酯。混合物再於 20°C 下攪拌 19 小時，單離固體。然後使用 120.0 g 乙醇洗滌。濕產物於 50°C 及氮氣流下減壓乾燥一夜。其產生修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑

並[3,4-b]吡啶-3-基}嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯，呈本發明活性化合物產物型式。

產量：48.1 g (96.2% o. t.)

【0113】 實例 7

採用掃描式電子顯微鏡分析：在通風櫥中製備用於進行掃描式電子顯微鏡分析之粉末樣本。因此將樣本填入 5 mL (或更小) 輥邊小瓶中，填充量應約 50 mg (約一藥匙尖端)。製備粉末時，所提供之 SEM 樣本盤具有導電性雙面黏著性碳墊，黏附在小瓶的輥邊。上下倒轉該包含粉末之小瓶，讓小瓶內之粉末散落在樣本固持器的黏性表面上。粉末現在黏附在導電性黏著表面上。小瓶再重新轉正，拍除沒有黏著的材料。該方法不需使用刮刀且可以在封閉系統中有效進行。在已裝載的樣本盤上濺鍍一層黃金，厚度 15-20 nm，產生充份導電性。使用 FEI ESEM Quanta 400 掃描式電子顯微鏡，以形貌對比模式，使用與樣本表面原子之交互作用結果所發射之二次電子取得影像。取得放大倍數 30x、100x、500x、2000x 與 5000x 之影像。每種活性化合物產物製造途徑出示一張放大 30x 之影像實例(圖 1：途徑 1，圖 2：途徑 2)。

【0114】 實例 8

採用偏光顯微鏡分析根據實例 2、3、或 4 製造之式(I)化合物之活性化合物產物。該偏光顯微鏡分析法係使用捕捉電子影像之 Zeiss Axiolab 儀器(DHS MicroCam 2022)。採用 BHS Bilddatenbank 軟體(dhs Dietermann & Heuser Solution GmbH)處理數據。製備樣本時，取少量待分析之最終懸浮液施加至載玻片上，小心蓋上薄的蓋玻片。圖 3、4 與 5 分別出示根據實例 2、3 與 4 製造之偏光顯微鏡影像。

【0115】 實例 9

測定粒度分佈。採用加裝濕法分散系統(wet dispersion unit)之 Sympatec Helos 儀器測定粒度分佈。製備分散介質時，取 10-25 mg 式(I)化合物之活性化合物產物(微粉化或未微粉化)預先分散在小瓶之 10 ml 水/1 滴 Tween 20 中。攪拌但不搖動該分散液，以避免起泡沫。分散後之材料隨後加至濕法分散系統之去離子水(約 0.5 l)中，使用超音波處理 5 分鐘及測定(10 秒)。音波處

理時間 5 分鐘，採用 50 mm 光圈(R2，或若超過測定範圍則採用 R3)，懸浮液之光密度為 10-25%，攪拌/泵壓速度設定為 50% (40-60%)，在超音波處理 5 分鐘後進行分析。

測定結果示於表 1。X_{10%}、X_{50%}與 X_{90%}三欄分別指示所分析活性化合物產物中 10%、50%與 90%粒子低於該直徑。兩種途徑得到之活性化合物具有類似之粒度圖譜。

表 1：途徑 1 與途徑 2 所製造各種不同批次之粒度分佈

途徑	批次	X _{10%}	X _{50%}	X _{90%}	加工法	表 3 之調配物實例
1	2-1	1.0 μm	11.1 μm	43.0 μm	未微粉化	4-1 (a)
	2-2	0.9 μm	4.2 μm	31.9 μm	未微粉化	4-1 (b)
	2-3	1.0 μm	4.3 μm	27.4 μm	篩分	4-1 (c)
	2-4	0.5 μm	1.8 μm	9.5 μm	微粉化	4-1 (d)
2	2-5	1.4 μm	18.7 μm	50.6 μm	未微粉化	4-1 (e)
	2-6	1.0 μm	9.0 μm	34.4 μm	篩分	4-1 (f)
	2-7	0.6 μm	4.1 μm	23.6 μm	混合物篩分/ 微粉化	4-1 (g)
	2-8	0.6 μm	2.6 μm	13.6 μm	微粉化	4-1 (h)

【0116】 實例 10

使用微粉化活性化合物製造造粒懸浮液。透過其中包含之黏合劑，採用造粒懸浮液來提高初始進料之粒度，並使活性化合物均分分佈在所得之顆粒中。固體劑型之組成物與使用途徑 1 之微粉化活性化合物或途徑 2 之微粉化活性化合物無關。然而，造粒懸浮液之方法則不同。添加途徑 2 製造之活性化合物時，僅需要稍多一點的水，因此在造粒期間之噴灑時間沒有顯著延長。另一方面，在均質化之前，活性化合物送進造粒懸浮液中所需之進料時間會顯著縮短。總結此結果，可使製程比根據途徑 1 製程更加速且可更好處理。

表 2：使用途徑 1 與途徑 2 所製造微粉化活性化合物製成之造粒懸浮液

實例：實驗室規模	途徑 1 之活性化合物	途徑 2 之活性化合物
添加活性化合物至造粒懸浮液中[min]	12 - 15	5 - 8
造粒懸浮液均質化[min]	10 - 15	10 - 15

【0117】 實例 11

採用各種不同造粒方法製造固體劑型

【0118】 實例 11.1：流化床造粒法

【0119】 實例4-1(a)至4-1(h)

初始進料過程。根據實例 12 表 3 之組成物。取黏合劑與潤濕劑溶於水中。在流化床造粒過程中，取此黏合劑溶液作為造粒液體噴灑在由活性化合物、填料與 50%崩解促進劑(崩解劑)組成之初始進料上。所得顆粒經過乾燥與篩分(篩目 0.8 mm)後，添加其餘 50%崩解促進劑與潤滑劑，並混合。所得可壓縮之混合物壓縮成固體劑型。

【0120】 實例 4-1(i)至 4-1(q)

懸浮液製程：根據實例 12 表 4 之組成物。取黏合劑與潤濕劑溶於水中，取活性化合物懸浮於此溶液中。在流化床造粒過程中，取此懸浮液作為造粒液體噴灑在由填料與 50%崩解促進劑(崩解劑)組成之初始進料中。所得顆粒乾燥與篩分(篩目 0.8 mm)後，添加其餘 50%崩解促進劑與潤滑劑，並混合。所得可壓縮之混合物壓縮成固體劑型。隨後使用懸浮於由包衣劑與膜形成劑及抗黏著劑組成之水溶液中之色素包覆錠劑。

【0121】 實例 11.2：快速混合機造粒法

【0122】 實例 4-2(a)至 4-2(f)

根據實例 12 表 5 之組成物。在快速混合機中，取活性化合物、填料與 50%崩解促進劑(崩解劑)混合(顆粒初始進料)。產生由水、黏合劑與潤濕劑

組成之約 7.5%黏合劑溶液，作為造粒液體加至顆粒初始進料中。整個混合物使用快速旋轉式攪拌機均勻混合。一旦混合完全時，取濕的顆粒篩分(篩目 2 mm)及乾燥。乾燥之顆粒篩分(篩目 0.8 mm)後，該顆粒再與 50%崩解促進劑及潤滑劑混合，其係分成兩個混合步驟進行。所得可壓縮之混合物壓縮成固體劑型。

【0123】 實例 11.3：乾燥壓縮

【0124】 實例 4-3(a)至 4-3(f)

根據實例 12 表 6 之組成物。取活性化合物、填料、50%崩解劑(崩解劑)與乾燥黏合劑於直落櫃式混合機中混合。粉末混合物篩分(篩目 0.8 mm)，於偏心壓力機中，使用 26 mm 圓形底座壓縮團塊。該團塊隨後手動粉碎，所得混合物再度通過 0.8 mm 篩網。添加已篩分之高分散度二氧化矽，再添加 50%已篩分之崩解劑(篩目分別為 0.5 mm)，均勻混合分佈。先添加已篩分之潤滑劑，再進行最後混合步驟。所得可壓縮混合物再壓縮成固體劑型。

【0125】 實例 11.4：濕式分散

【0126】 實例 5-1；5-2；5-3；5-4；5-5；5-6；5-7

根據實例 12 表 7 之組成物。取 HPM-纖維素 5 cP 攪拌加至水中。隨後在攪拌下添加十二烷基硫酸鈉與活性化合物。隨後採用兩種不同分散方法進行分散：

- a) 實例 5-1 與 5-6：使用加裝 S25 N 分散工具之 Ultra-Turrax IKA T25：在夾套冷卻槽中，使用下沉式 Ultra-Turrax 儀器，使上述混合物在最大速率(24 000 rpm)下分散 40 至 45 min。
- b) 實例 5-2；5-3；5-4；5-5；5-7：使用加裝 MK 分散工具之 IKA magicLAB 實驗室膠體研磨機：在夾套冷卻槽中，使上述混合物在最小槽寬與 14 600 至 23 000 rpm 之速率下，以再循環模式分散 25 至 40 min。

【0127】 在流化床造粒過程中，以所製造之活性化合物懸浮液作為造粒液體噴灑在由填料與 50%崩解促進劑(崩解劑)組成之初始進料中。所得顆粒經過乾燥與篩分(篩目 0.8 mm)後，添加其餘 50%崩解促進劑與潤滑劑，及混合。所得可壓縮之混合物壓縮成固體劑型。

【0128】 結果：

途徑 1 製造之活性化合物產物(I)：採用流化床製程、快速混合造粒或濕式分散法均產生符合釋放標準(根據第 6 種釋放方法所定義)之快速釋放固體劑型，而乾燥壓縮所產生之固體劑型則不符合釋放標準。

途徑 2 製造之活性化合物產物(I)：不論採用何種造粒製程，均可得到符合釋放標準之快速釋放固體劑型。

因此途徑 2 製造之活性化合物產物(I)可以更廣泛應用在上述所有造粒製程中。

【0129】 實例 12

表 3：固體劑型之組成物(mg/錠)

實例	4-1(a)至 4-1(d)	4-1(e)至 4-1(h)
活性化合物產物(I)，途徑 1，未微粉化、或篩分、或微粉化*	10.0	---
活性化合物產物(I)，途徑 2，未微粉化、或篩分、或微粉化*	---	10.0
黏合劑		
HPMC 5Cp	8.4	
月桂基硫酸鈉	1.2	
填料		
微晶纖維素	84.0	
乳糖單水合物	117.0	
崩解劑		
交鏈羧甲基纖維素鈉	17.0	
潤滑劑		
硬脂酸鎂	2.4	
總量	240.0	
格式(mm)	r., 9WR15	

*採用具有明確粒度分佈之實例 9 表 1 所示活性化合物批次進行製造。

表 4：組成物(mg)/固體劑型

實例	4-1(i)	4-1(j)	4-1(k)	4-1(l)	4-1(m)	4-1(n)	4-1(o)	4-1(p)	4-1(q)
活化化合物 產物(I)，途 徑 1，微粉 化	1.25	2.5	5.0	10.0	---	---	---	---	---
活化化合物 產物(I)，途 徑 2，微粉 化	---	---	---	---	2.5	5.0	10.0	15.0	15.0
黏合劑									
HPMC 5cP	4.24	4.20	4.24	8.40	4.20	4.24	8.40	---	12.60
HPMC 3cP	---	---	---	---	---	---	---	8.50	---
潤濕劑									
月桂基硫酸 鈉	0.28	0.40	0.56	1.20	0.40	0.56	1.20	---	1.80
聚山梨酸酯 20	---	---	---	---	---	---	---	3.35	---
填料									
微晶纖維素	42.0	42.0	42.0	84.0	42.0	42.0	84.0	80.0	126.0
乳糖單水合 物	62.55	61.20	58.52	117.0	61.20	58.52	117.0	110.65	175.5
崩解劑									
交鏈羧甲基 纖維素鈉	8.48	8.50	8.48	17.00	8.50	8.48	17.00	20.0	25.50
潤滑劑									
硬脂酸鎂	1.20	1.20	1.20	2.40	1.20	1.20	2.40	2.50	3.60
包覆膜衣									
HPMC 5cP	2.0224	2.0224	2.0224	3.0336	2.00	2.00	3.00	3.0336	4.5504

滑石	0.4048	0.4048	0.4048	0.6072	0.40	0.40	0.60	0.6072	0.9108
紅色氧化鐵	0.0064	0.0064	0.0064	0.0096	---	0.35	---	0.0096	0.0144
黃色氧化鐵	---	---	---	---	---	---	0.825	---	---
二氧化鈦	1.5664	1.5664	1.5664	2.3496	1.60	1.25	1.575	2.3496	3.5244
總量	124.0	124.0	124.0	246.0	124.0	124.0	246.0	246.0	369.0
格式(mm)	r., 7WR10			r., 9WR1 5	r., 7WR10		r., 9WR15		o., 14x7 WR6+ 2

表 5：組成物(mg)/固體劑型

實例	4-2(a)	4-2(b)	4-2(c)	4-2(d)	4-2(e)	4-2(f)
活化化合物產物 (I)，途徑 1，微粉化	15.0	15.0	15.0	---	---	---
活化化合物產物 (I)，途徑 2，微粉化	---	---	---	15.0	15.0	15.0
黏合劑						
HPMC 5cP	8.5	4.25	12.75	8.5	4.25	12.75
潤濕劑						
月桂基硫酸鈉	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
填料						
微晶纖維素	80.0	40.0	120.0	80.0	40.0	120.0
乳糖單水合物	112.0	47.5	176.5	112.0	47.5	176.5
崩解劑						
交鏈羧甲基纖維素鈉	20.00	10.00	30.00	20.00	10.00	30.00
潤滑劑						

硬脂酸鎂	2.5	1.25	3.75	2.5	1.25	3.75
總和	240.0	120.0	360.0	240.0	120.0	360.0
格式(mm)	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 11WR18	r., 9WR15	r., 7WR10	r., 11WR18

表 6：組成物(mg)/固體劑型

	4-3(a)	4-3(b)	4-3(c)	4-3(d)	4-3(e)	4-3(f)
活性化合物產物(I)， 途徑 1，微粉化	15.0	15.0	15.0	---	---	---
活性化合物產物(I)， 途徑 2，微粉化	---	---	---	15.0	15.0	15.0
填料						
微晶纖維素	199.25	91.125	187.25	199.25	91.125	187.25
乾燥黏合劑						
HPMC 5cP	---	---	12.0	---	---	---
HPMC SSL	---	---	---	---	---	12.0
潤濕劑						
月桂基硫酸鈉	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
崩解劑						
交鏈羧甲基纖維素鈉	20.0	10.0	20.0	20.0	10.0	20.0
流動控制劑						
高分散度二氧化矽	1.25	0.625	1.25	1.25	0.625	1.25
潤滑劑						
硬脂酸鎂	2.5	1.25	2.5	2.5	1.25	2.5
總和	240.0	120.0	240.0	240.0	120.0	240.0
格式(mm)	r., 9WR15	r., 7WR1 0	r., 9WR1 5	r., 9WR1 5	r., 7WR1 0	r., 9WR1 5

表 7：組成物(mg)/固體劑型

實例	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
活性化合物產物(I)，途徑 1，未微粉化	10.0						---
活性化合物產物(I)，途徑 2，未微粉化	---						10.0
黏合劑							
HPMC 5cP	8.4						
潤濕劑							
月桂基硫酸鈉	1.2						
填料							
微晶纖維素	84.0						
乳糖單水合物	117.0						
崩解劑							
交鏈羧甲基纖維素鈉	17.0						
潤滑劑							
硬脂酸鎂	2.4						
總和	240.0						
格式(mm)	r., 9WR15						

【0130】 實例 13

壓碎強度。作為各種不同格式之函數之壓碎強度均同樣不受活性化合物製法之影響。其係根據歐洲藥典(European Pharmacopoeia)，第 6 版，2008 年版本所測定。

【0131】 實例 14

釋放方法。根據歐洲藥典(European Pharmacopoeia)，第 6 版，2008 年版本，使用裝置 2(槳板式)測試藥物型式。攪拌器在 900 ml 0.01N 鹽酸中之旋轉速度為 75 rpm (每分鐘轉數)。若在 30 分鐘試驗時間之後，所有 6 個試驗樣本均釋放至少 80%活性化合物至釋放介質中時，即符合釋放標準。若測試 12 個試驗樣本時，該標準應同樣適用於所有 12 個試驗樣本。

表 8：製造固體劑型後之釋放結果*與含量(%)

固體劑 型實例	15 Min [%]	30 Min [%]	45 Min [%]	60 Min [%]	含量 [%]
4-1(a)	61/72/66 ^{a)}	74/84/77	80/88/84	86/90/88	94.8
4-1(b)	64/65/64	75/76/75	80/81/80	83/85/84	99.6
4-1(c)	71/80/75	82/85/84	84/88/86	86/90/88	95.0
4-1(d)	88/95/92	97/98/98	98/98/98	98/99/98	98.7
4-1(e)	41/44/42	54/56/55	61/63/62	66/68/67	113.1
4-1(f)	38/40/39	53/58/55	62/68/65	68/75/71	98.3
4-1(g)	76/80/78	84/85/85	87/87/87	88/89/89	96.5
4-1(h)	83/89/86	90/93/91	92/93/93	93/93/93	93.1
4-1(i)	98/103/101	100/104/102	102/104/103	102/105/103	100.1
4-1(j)	93/98/95	95/99/97	96/99/97	96/99/97	97.9
4-1(k)	94/99/97	98/100/99	98/100/99	98/100/99	99.8
4-1(l)	84/94/91	97/101/98	98/102/100	98/102/100	100.0
4-1(m)	99/102/100	99/102/100	99/102/101	99/102/101	100.1
4-1(n)	87/97/91	97/98/98	97/99/98	97/99/98	98.6
4-1(o)	83/97/92	98/100/99	99/101/99	99/101/100	99.4
4-1(p)	96/99/98	97/100/98	99/101/100	99/101/100	100.6
4-1(q)	93/103/98	101/106/104	102/106/104	102/106/104	104.5
4-2(a)	87/89/88	95/97/96	97/99/98	98/100/99	103.1
4-2(b)	72/73/73	86/87/87	91/93/92	93/95/95	98.3
4-2(c)	80/85/83	86/91/90	89/93/92	90/94/93	97.5
4-2(d)	82/93/90	97/101/99	98/104/102	99/106/103	103.6
4-2(e)	70/79/73	86/93/88	92/98/94	95/101/97	100.6
4-2(f)	91/97/94	100/101/101	101/103/102	101/103/102	101.7
4-3(a)	63/68/66	71/76/74	75/80/78	77/83/80	99.2
4-3(b)	59/63/61	69/71/70	74/76/75	76/79/78	99.1
4-3(c)	55/60/57	62/68/66	67/72/70	70/76/73	96.9

固體劑 型實例	15 Min [%]	30 Min [%]	45 Min [%]	60 Min [%]	含量 [%]
4-3(d)	89/91/90	93/94/93	94/96/95	95/97/95	98.4
4-3(e)	84/85/85	91/92/92	93/94/93	94/95/94	98.0
4-3(f)	87/89/88	92/94/93	93/95/95	94/96/96	98.8
5-1	76/84/80	92/93/92	95/96/96	97/98/97	100.2
5-2	75/87/83	91/93/92	93/94/93	93/95/94	95.3
5-3	79/92/87	96/98/97	97/99/98	98/99/98	100.5
5-4	82/86/84	92/94/94	95/96/95	96/97/97	98.4
5-5	76/90/84	93/95/94	95/96/96	95/96/96	97.4
5-6	82/89/86	94/96/95	95/97/96	96/97/97	96.6
5-7	78/82/80	89/90/89	91/93/92	93/94/93	96.2

^{*)} 所有數值：最小值/最大值/平均(n=6 或 n=12)

【0132】實例 4-1(a)至 4-1(h)中，探討活性化合物粒度對無包衣之固體劑型之活性化合物釋放性之影響。取實例 9 說明之活性化合物產物納入固體劑型中。採用流化床造粒法(實例 11.1)製造固體劑型，所有實例均採用初始進料製程。使用由途徑 1 或途徑 2 製造之式(I)化合物之活性化合物產物。釋放性之差異示於圖 6(途徑 1)與圖 7(途徑 2)。

【0133】當由途徑 1 製造式(I)化合物之活性化合物產物時，包含活性化合物產物(I)(粒度分佈為 $X_{90\%} \geq 30 \mu\text{m}$ 至 $X_{90\%} = 43 \mu\text{m}$)之固體劑型不符合釋放標準(實例 14 方法)。偏離標準不遠。在此粒度範圍內，幾乎沒有釋放型態差異。反之，由途徑 1 製造且 $X_{90\%} < 10 \mu\text{m}$ 或 $X_{90\%} = 27 \mu\text{m}$ 之較細粒式(I)化合物之活性化合物產物則符合釋放標準。

【0134】當固體劑型採用由途徑 2 製造之式(I)化合物之活性化合物產物時， $X_{90\%} < 14 \mu\text{m}$ 之批次則符合釋放標準。由 $X_{90\%}$ 為 $14 \mu\text{m} < X \mu\text{m} \leq 24 \mu\text{m}$ 代表粒度分佈之活性化合物產物(I)同樣符合釋放標準，但活性化合物之釋放更慢，類似由途徑 1 製造之式(I)化合物之活性化合物產物之結果。由途徑 2 製造之粒度分佈為 $X_{90\%} > 34 \mu\text{m}$ 之式(I)化合物之活性化合物產物在釋放

性質上有顯著差異。該固體劑型與先前批次比較及在特定粒度分佈($X_{90\%} = 34\text{ }\mu\text{m}$ 相對於 $X_{90\%} = 51\text{ }\mu\text{m}$)下彼此比較時，均顯示顯著較慢釋放。

【0135】 因此由途徑 2 製造之式(I)化合物之活性化合物產物很容易利用不合規格之粒度與符合規格之粒度之間之釋放動力學區分。此說明如下：
 $X_{10\%} \geq 0.3\text{ }\mu\text{m}$ ， $X_{50\%} = 1\text{-}8\text{ }\mu\text{m}$ 與 $X_{90\%} \leq 20\mu\text{m}$ 。

【0136】 實例 4-1(i)至 4-1(q)之包衣固體劑型同樣係利用流化床造粒法，使用懸浮液方法製造。所採用包覆法之差異在於色素顏色的選擇。實例 4-1(i)至 4-1(l)使用途徑 1 製造之微粉化型活性化合物產物(I)，而實例 4-1(m)至 4-1(q)則納入途徑 2 製造之微粉化型活性化合物產物(I)。所有出示之實例均符合根據實例 14 所定義之釋放標準。

【0137】 實例 4-2(a)至 4-2(f)證實以快速混合機造粒法作為另一種製造含有途徑 1 或途徑 2 所製造活性化合物產物(I)之顆粒/固體劑型之造粒製程之適宜性。製成後之所有固體劑型組成物均符合釋放標準。

【0138】 實例 4-3(a)至 4-3(f)顯示以乾燥壓縮法作為另一種製造含有途徑 1 或途徑 2 所製造活性化合物產物(I)之顆粒/錠劑之造粒製程之適宜性之差異。其中使用途徑 1 所製造活性化合物產物(I)產生之固體劑型不符合釋放標準，使用途徑 2 所製造活性化合物產物(I)產生之固體劑型則符合釋放標準。

【0139】 實例 5-1 至 5-7 證實當使用途徑 1 或途徑 2 所製造未微粉化活性化合物產物(I)時之濕式分散製程之適宜性，因此免除活性化合物(I)先微粉化才納入固體劑型之可能性且同時仍可符合固體劑型釋放標準。

【0140】 實例 15
反向過濾離心機之較高比面積通量。工業規模。

	平均比面積通量 [kg/m ² h]
途徑 1	1.6
途徑 2	3.0

【0141】 此等數據顯示來自途徑 2 之材料比來自途徑 1 之材料改善之可單離性。

【0142】 實例 16
改善篩分通量。工業規模。

	活性化合物產物之篩分 通量 [kg/min]	篩分機
途徑 1	1h 內 <10 kg 活性化合物 產物 亦即< 0.17 kg/min	Frewitt Oscillowitt MG-800 (篩孔直徑 2.5 至 4.0 mm)
途徑 2	< 5min 內 65 kg 活性化合 物產物 亦即> 13 kg/min	Frewitt Coniwitt TC200 (篩孔直徑 3 mm)

【0143】 此時觀察到途徑 1 活性化合物產物相較於途徑 2 活性化合物產物之篩分通量有幾近 100 倍的極大差異。這種極大差異的篩分通量主要歸因於活性化合物產物之材料特性，不可以由機器型式的差異來解釋。

【0144】 實例 17
取 16.1 kg 修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯(根據 WO 2013/076168 實例 13 方法 E 製造)經過微粉化，產生 15.2 kg。產量為 94.4%。

圖 8 上圖出示對照批次之修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯之 ATR IR 圖譜，及下圖出示微粉化化合物之 ATR IR。顯然可見，式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯即使在微粉化後仍保持修飾 I。ATR IR 圖譜對應於根據 WO 2013/076168 圖 1 之修飾 I 式(I)化合物之 IR 圖譜。

【0145】 實例 18

取根據本發明實例 4 方法製造之 39.0 kg 修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯)，經過微粉化，產生 36.9 kg。產量為 94.6%。

圖 9 上圖出示對照批次之修飾 I 結晶型之式(I){4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯之 ATR IR 圖譜，及下圖出示微粉化化合物之 ATR IR。顯然可見，根據本發明實例 4 方法製造之式(I) {4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯即使在微粉化後仍保持修飾 I。ATR IR 圖譜對應於根據 WO 2013/076168 圖 1 之修飾 I 式(I)化合物之 IR 圖譜。

【符號說明】

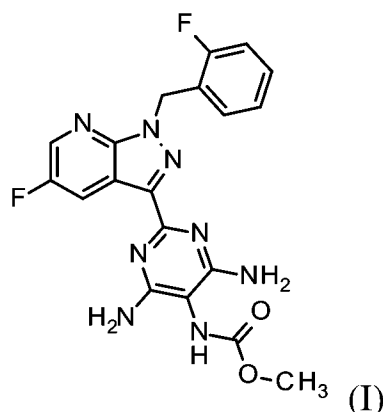
無

【生物材料寄存】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種製造修飾I結晶型之式(I)之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}胺基甲酸甲酯之活性化合物產物之方法，



其中修飾 I 之式(I)之 x-射線繞射圖在 2θ 角 5.9、6.9 與 22.7 處具有高峰；其中

a) 將固體型式之式(I)化合物於 30-100°C 之溫度下，溶於一或多種極性及/或非質子性溶劑或於一或多種極性及/或非質子性溶劑與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 組成之群組中至少一種之潤濕劑之組合中，

b) 添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 組成之群組中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I)化合物接著從溶液中結晶析出，其中步驟 a)或 b)中，水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1:0-20:1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 30-100°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘- 1200 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a)溶解之式(I)化合物，其中該至少一種潤濕劑、步驟 a)與/或 b)中之水與至少一種潤濕劑之添加比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間如上所界定，

c) 所形成之懸浮液隨後在 1-60 K/h 之冷卻速率下冷卻至 5-50°C 之溫度，及

d) 隨後添加凝集液體，使步驟 b) 形成之結晶凝集產生活性化合物產物，其中若步驟 a) 與/或 b) 中添加潤濕劑時，凝集液體質量與式(I)化合物質量加步驟 a) 與/或 b) 中所添加至少一種潤濕劑質量總和之比例為 0.3 至 2.0。

【請求項2】 如請求項 1 之方法，其中步驟 a) 之至少一種極性與/或非質子性溶劑係選自：DMSO、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、二甲基乙醯胺(DMAc) 與二甲基甲醯胺(DMF) 組成之群組中或其與選自：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、丙酮、甲基乙基酮、1,4-二噁烷與甲基-THF 組成之群組中之至少一種潤濕劑之組合。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 之方法，其中步驟 a) 使用 DMSO 作為溶劑，與作為潤濕劑之乙醇組合，其中 DMSO 與乙醇之間之比例為 1:0 至 5:1 重量/重量。

【請求項4】 如請求項 1 或 2 之方法，其中步驟 a) 之後為過濾。

【請求項5】 如請求項 1 或 2 之方法，其中在步驟 b) 中，添加作為反溶劑之水或水與選自：甲醇、乙醇、正丙醇與異丙醇組成之群組中之至少一種潤濕劑之組合，使溶解之式(I) 化合物從溶液中結晶析出，其中步驟 a) 或 b) 中水與至少一種潤濕劑之添加比例為 1:0-12:1 重量/重量，且水或水與至少一種潤濕劑之組合之添加係在 50-90°C 之溫度下進行，且添加時間歷經 0.1 分鐘-360 分鐘，

或

先添加作為反溶劑之水或水與至少一種潤濕劑之組合，然後添加根據步驟 a) 溶解之式(I) 化合物，其中該至少一種潤濕劑、步驟 a) 與/或 b) 中水與至少一種潤濕劑之添加比例、及添加該已溶解化合物之溫度與歷經時間如上所界定進行。

【請求項6】 如請求項 1 或 2 之方法，其中步驟 c) 中，所形成之懸浮液係依 5-45 K/h 之冷卻速率冷卻至 10-30°C 之溫度。

【請求項7】 如請求項 1 或 2 之方法，其中步驟 d)所使用之凝集液體係選自酯類、醚類、酮類、有機氯化物與甲苯組成之群組中。

【請求項8】 如請求項 1 或 2 之方法，其中步驟 d)所形成之活性化合物產物係於步驟 e)中單離及乾燥，其中活性化合物產物在單離後，先使用 C₁-C₄ 醇洗滌，然後使用選自由乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丁酯、與乙酸異丁酯組成之群組的乙酸酯洗滌，接著在 15-75°C 之溫度下，使用氮氣流減壓乾燥。

【請求項9】 如請求項 8 之方法，其中活性化合物產物在單離及乾燥後，於步驟 f)中進行粉碎。

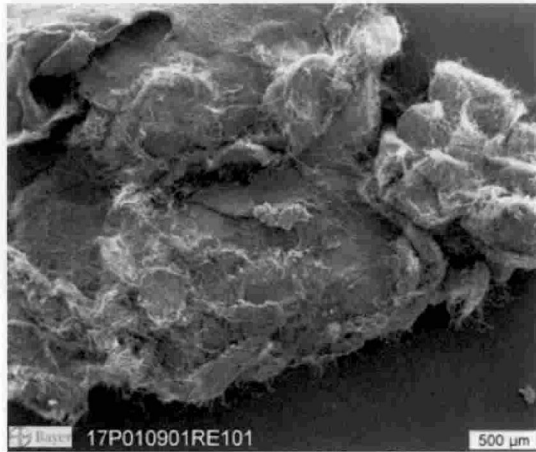
【請求項10】 一種藉由如請求項 1 至 9 中任一項之方法製造之修飾 I 結晶型之式(I)之{4,6-二胺基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-3-基]胺基甲酸甲酯之活性化合物產物，其特徵在於修飾 I 之式(I)之 x-射線繞射圖在 2θ 角 5.9、6.9 與 22.7 處具有高峰，其中該活性化合物產物與由途徑 1 製造之修飾 I 結晶型之式(I)之活性化合物產物相比，具有以下一或多種性質：在使用具有批量> 10 公斤活性化合物的離心機進行單離時，提高平均比面積通量，增加最大濾餅厚度，在此厚度下，例如從反向過濾離心機出來時，排放通道不會被阻塞；提高批量> 10 公斤活性化合物之篩分通量，及縮短在均質化之前送入造粒懸浮液中所需之添加時間。

【請求項11】 如請求項 10 之活性化合物產物，其係藉由如請求項 8 方法所製造，其中在步驟 e)中單離及乾燥後，該活性化合物產物不含 DMSO。

【請求項12】 一種固體劑型，其包含藉由如請求項 1 至 9 中任一項之方法所製造之如請求項 10 之式(I)化合物之活性化合物產物，及進一步包含微晶纖維素、乳糖單水合物、羥丙基甲基纖維素 3cP 與/或 5cP、月桂基硫酸鈉或聚山梨酸酯 20、交鏈羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、滑石、氧化鐵、與二氧化鈦。

【發明圖式】

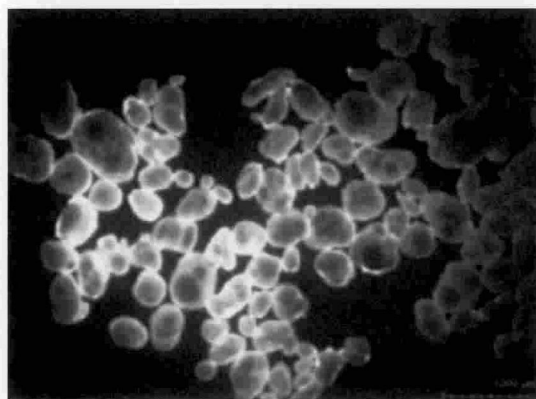
【圖1】



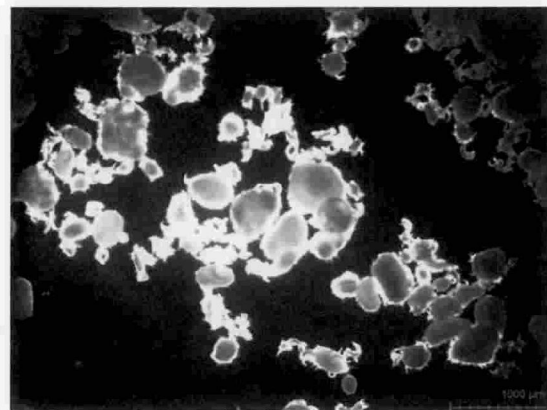
【圖2】



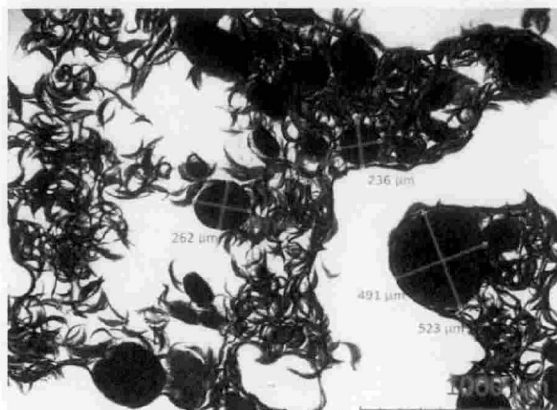
【圖3】



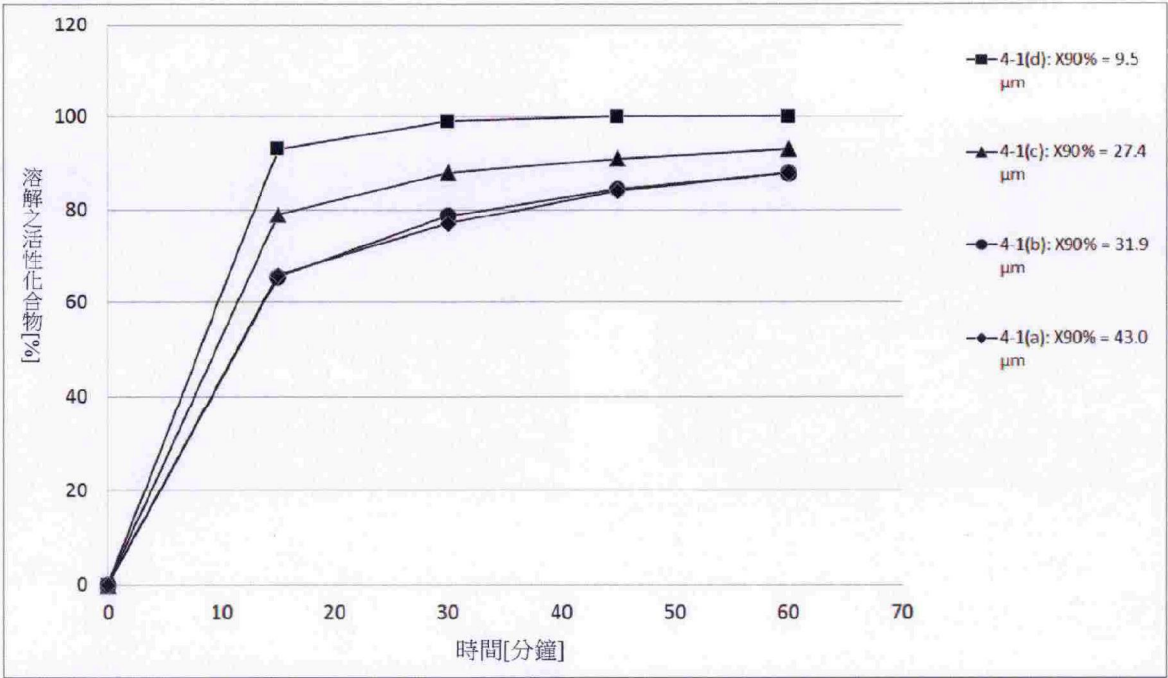
【圖4】



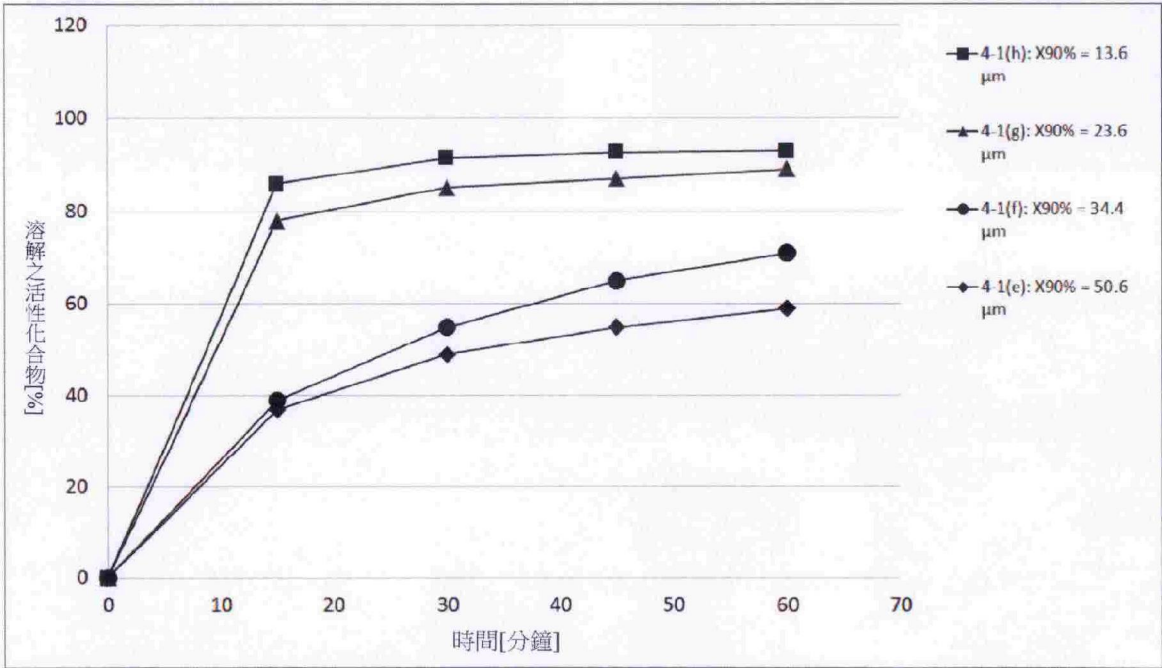
【圖5】



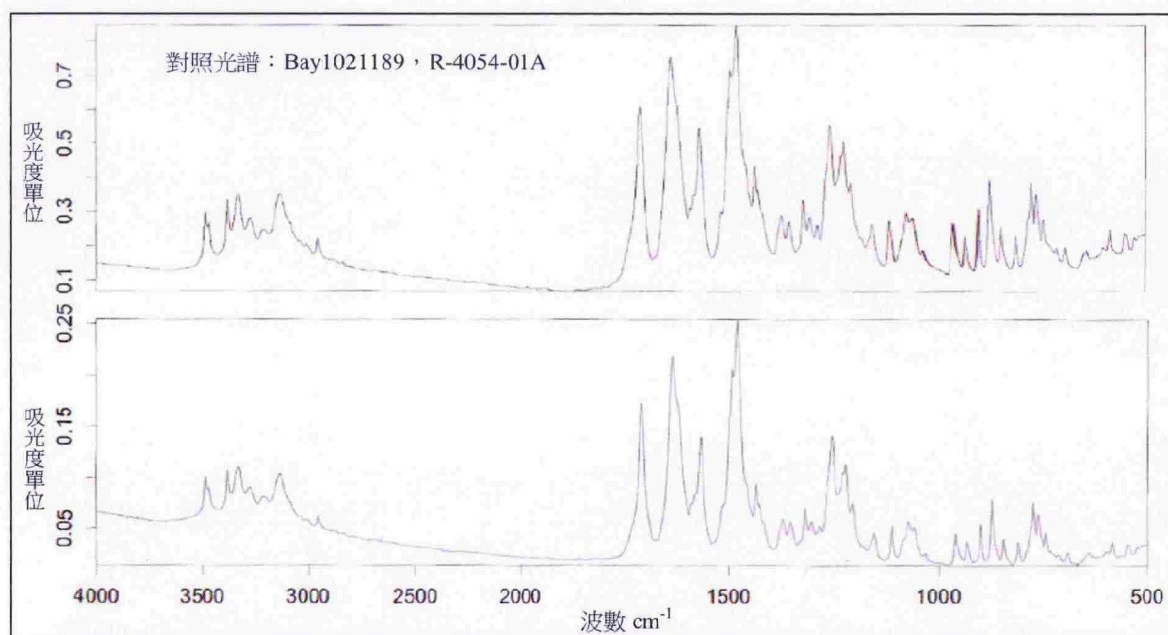
【圖 6】



【圖7】



【圖8】



【圖9】

