



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202444706 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113128176 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 14 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01) A61K31/4439(2006.01)
A61P35/00 (2006.01) A61K31/41 (2006.01)
A61K31/40 (2006.01) A61K31/435 (2006.01)
A61K31/16 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/16 美國 62/848,857
2019/12/18 美國 62/949,599

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：達德 史蒂芬妮 凱 DODD, STEPHANIE KAY (US)；葛連德瑞 阿諾德
GRANDEURY, ARNAUD (FR)；羅薩基 維吉尼亞 ROUSAKI, EVGENIA (GR)；
瑟福爾特 艾曼紐 SUFFERT, EMMANUEL (FR)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：14 共 56 頁

(54)名稱

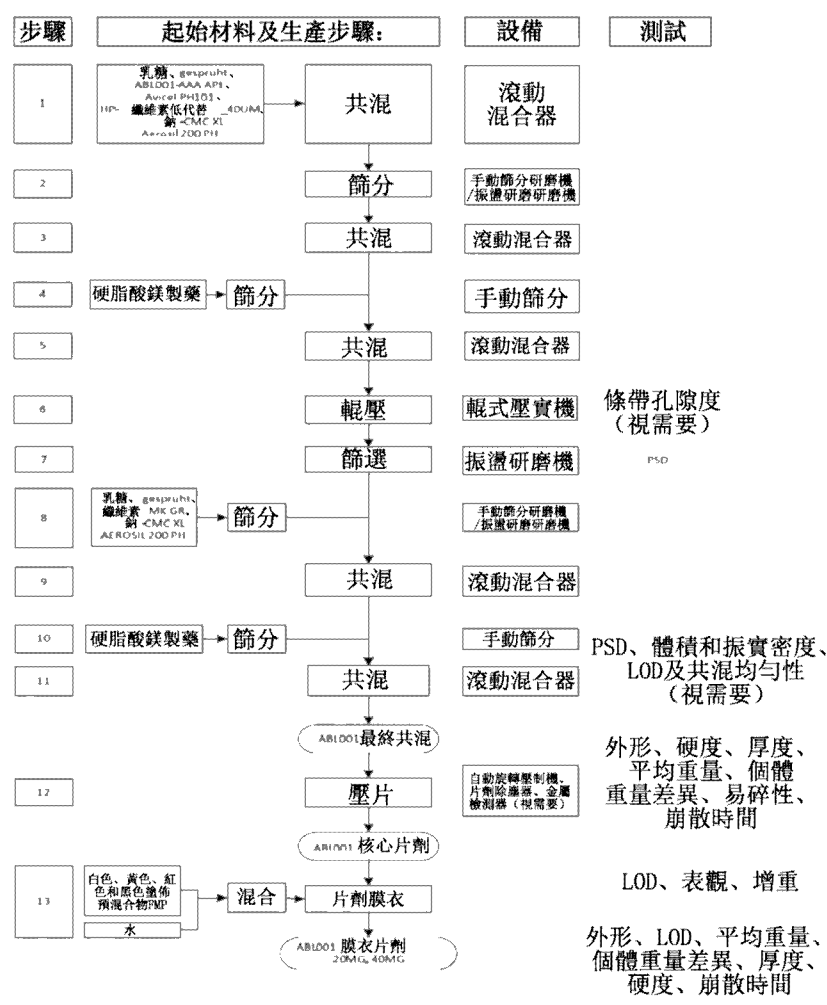
N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀

(57)摘要

本發明描述了 N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之具體結晶形狀。本發明進一步關於用於製備所述結晶形式之方法、包含所述結晶形式的藥物組成物、以及使用所述結晶形式和藥物組成物治療疾病之方法。

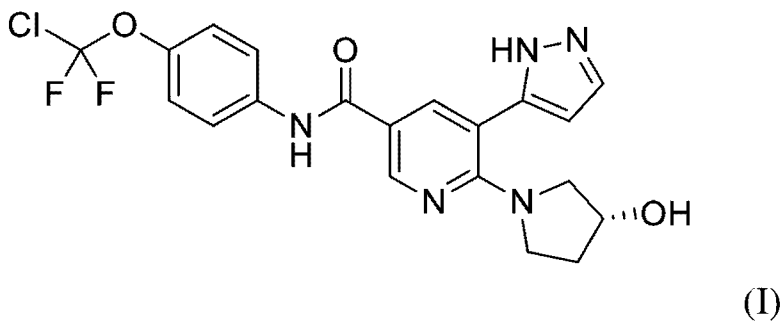
The present invention describes specific crystalline forms of N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1H-pyrazol-5-yl)pyridine-3-carboxamide. The present invention further relates to methods for preparing said crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, and methods of using said crystalline forms and pharmaceutical compositions to treat disease.

指定代表圖：



【圖14】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORMS OF
N-[4-(CHLORODIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-6-[(3R)-3-HYDROXYPYRROLIDIN-1-YL]-5-(1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE

【中文】

本發明描述了N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之具體結晶形狀。本發明進一步關於用於製備所述結晶形式之方法、包含所述結晶形式的藥物組成物、以及使用所述結晶形式和藥物組成物治療疾病之方法。

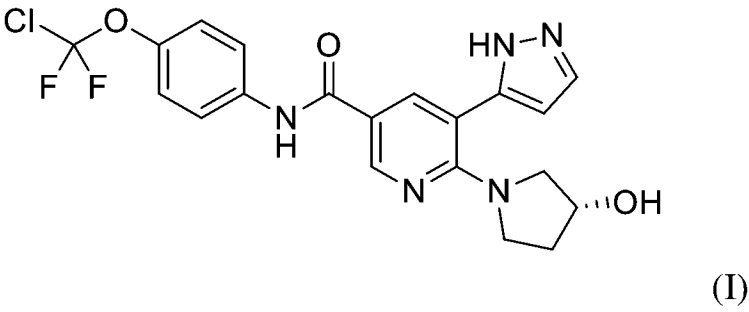
【英文】

The present invention describes specific crystalline forms of N-[4-(Chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1H-pyrazol-5-yl)pyridine-3-carboxamide. The present invention further relates to methods for preparing said crystalline forms, pharmaceutical compositions comprising said crystalline forms, and methods of using said crystalline forms and pharmaceutical compositions to treat disease.

【指定代表圖】 圖14

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORMS OF
N-[4-(CHLORODIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-6-[(3R)-3-HYDROXYPYRROLIDIN-1-YL]-5-(1H-PYRAZOL-5-YL)PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE

【技術領域】

【0001】 本發明關於N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀、其製備方法、包含其的藥物組成物和使用其之治療方法。

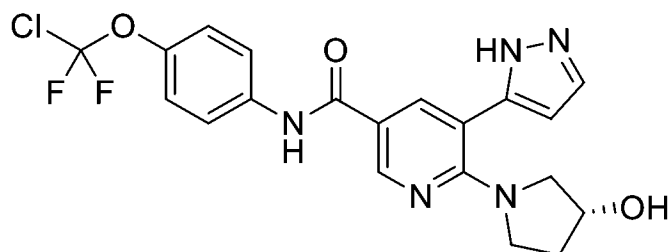
【先前技術】

【0002】 多形性係指物質存在多於一種結晶形狀。同質異晶物（或結晶變體）具有相同的化學結構，但通常具有完全不同之物化性質。同質異晶物包括雙變性同質異晶物和單變性同質異晶物。化學物質以多於一種結晶形狀結晶的這種能力可以對藥物的儲存壽命、溶解度、配製物特性和加工特性具有深刻的影響。此外，藥物的作用可能受藥物分子多形性的影響。不同的同質異晶物在體內可以具有不同的攝取速率，從而導致比希望的更低或更高的生物活性。在極端情況下，不希望的同質異晶物甚至可能顯示出毒性。在製造過程中出現未知之結晶形狀可能具有重大影響。

【0003】瞭解和控制多形性對於新藥上市具有決定性的益處。首要的，對藥物產品尋找任何可能的同質異晶物可以用於減少在藥物製備或貯存過程中被其他多晶形式污染之可能性。在一些情況下，沒能控制污染可能具有威脅生命的後果。在生產期間結晶出意外的同質異晶物可意味著數週或甚至數月的生產停工，這時期科學家發現並糾正新結晶形狀之原因，或進行另一輪試驗以獲得新之結晶形狀的批准。

【0004】第二，理解哪些藥物之結晶形狀在某些情況下是可能的，可使研究者將化合物預期性能最大化，這些性能例如溶解度、配製物特性、加工特性和儲存壽命。在新藥開發的早期瞭解這些因素可以意味著生產的藥物更有效、更穩定或更便宜。

【0005】具有以下式之化合物N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺



(I)

係BCR-ABL酪胺酸-激酶抑制劑。具有式 (I) 之化合物、具有式 (I) 之化合物的製備、以及具有式 (I) 之化合物的藥物組成物最初描述於WO 2013/171639 A1 中（作為實例9）。具有式 (I) 之化合物也稱為(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羥基吡咯啉-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)菸鹼醯胺或阿西米尼（asciminib）。

【0006】WO 2013/171639 A1提供了具有式 (I) 之化合物，其可用於治療對Abelson蛋白（ABL1）、Abelson相關蛋白（ABL2）和相關嵌合蛋白（特別是

BCR-ABL1) 的酪胺酸激酶活性之抑制有響應的疾病。雖然WO 2013/171639 A1 描述了包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的無定形分散體之藥物組成物，但沒有具體揭露N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的任何結晶形狀或包含其的藥物配製物。

【0007】 N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀已被發現，並展現出新的物理特性，可以利用新特性以獲得新的藥理特性，並且可以將其用於N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的藥物產品開發。

【發明內容】

【0008】 本發明關於N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之結晶形狀。

【0009】 本發明還關於N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀。

【0010】 本發明還提供了藥物組成物，該藥物組成物包含：(a) 治療有效量之本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或其鹽酸鹽之結晶形狀；以及 (b) 至少一種藥學上可接受的載體。

【0011】 本發明還關於用於治療ABL1/BCR-ABL1介導的障礙之方法，該方法包括向需要這種治療的受試者投與治療有效量之本發明之N-[4-(氯二氟甲

氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或其鹽酸鹽之結晶形狀之步驟。

【圖式簡單說明】

【0012】 [圖1]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之結晶形狀A之X射線粉末繞射 (XRPD) 圖。

【0013】 [圖2]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之結晶形狀A之示差掃描熱析法曲線。

【0014】 [圖3]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之結晶形狀A之熱重分析圖。

【0015】 [圖4]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的形式S_A之XRPD圖。

【0016】 [圖5]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的形式S_B之XRPD圖。

【0017】 [圖6]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的形式S_C之XRPD圖。

【0018】 [圖7]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的形式S_D之XRPD圖。

【0019】 [圖8]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀A之XRPD圖。

【0020】 [圖9]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀A之示差掃描熱析法曲線。

【0021】 [圖10]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀A之熱重分析圖。

【0022】 [圖11]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀B之XRPD圖。

【0023】 [圖12]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀A和B之XRPD圖。

【0024】 [圖13]描繪了根據本發明之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽的形式H_A之XRPD圖。

【0025】 [圖14]描繪了用於製造包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A的片劑的生產過程之流程圖。

【實施方式】

【0026】 在本發明之上下文中，除非另有明確說明，否則以下定義具有指示的含義：

【0027】 如本文所用，術語「室溫」或「RT」是指在20°C至30°C範圍內之溫度。

【0028】 如本文所用，關於X射線粉末繞射（XRPD）的術語「反射」意指X射線繞射圖中的峰，其在某些繞射角（布拉格角）由固體材料中原子的平行面散射的X射線的相長干涉引起，該固體材料在長程位置順序以順序的和重複的模式分佈。這種固體材料被分類為結晶材料，而無定形材料被定義為固體材料，其缺乏長程有序且僅顯示短程有序，因此導致寬散射。根據文獻，長程有序例如延伸超過大約100個至1000個原子，而短程有序僅超過幾個原子（參見Vitalij K. Pecharsky和Peter Y. Zavalij的*Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* [粉末繞射原理和材料的結構表徵], Kluwer Academic Publishers [克呂韋爾學術出版集團], 2003年, 第3頁）。

【0029】 本發明之結晶形狀在本文中可以被稱為由「如圖中所示」（例如XRPD）的圖形數據表征。熟悉該項技術者理解，當以圖形形式呈現時，如儀器類型的變化、樣本定向性的響應和變化、樣本濃度和樣本純度等因素可能導致此類數據的微小變化，例如與精確的峰位置和強度有關的變化。然而，將本文圖中的圖形數據與另一種或未知的固體形式生成的圖形數據進行比較，並且兩組圖形數據關於相同晶形的確認完全在熟悉該項技術者的知識範圍內。

【0030】 如本文可互換地使用的，術語「固體形式」或「固態形式」是指化合物的任何結晶和/或無定形相。

【0031】 如本文所用，術語「無定形的」是指非結晶之化合物的固體形式。無定形化合物不具有長程有序，並且不顯示帶有反射的確定性XRPD圖。

【0032】如本文所用，術語「同質異晶物」是指具有相同的化學組成但是形成結晶的分子、原子和/或離子具有不同的空間排列之結晶形狀。

【0033】如本文所用，術語「水合物」是指水在晶體結構中被配合或被其吸收的結晶固體，例如，係晶體結構的一部分或截留在晶體中（水夾雜物）。因此，水能夠以化學計量之量或非化學計量之量存在。當水以化學計量之量存在時，可以藉由添加希臘數字前綴來指代水合物。例如，取決於水/化合物的化學計量性，水合物可被稱作半水合物或稱為一水合物。水含量可以例如藉由Karl-Fischer-電量分析法測量。

【0034】如本文所用，術語「脫水（dehydrating或dehydration）」描述了從宿主分子的晶體結構中至少部分除去水。

【0035】如本文所用，術語「溶劑化物」是指一或多種有機溶劑在晶體結構中被配合或被其吸收的結晶固體，例如，是晶體結構的一部分或截留在晶體中（水夾雜物）。因此，一或多種有機溶劑能夠以化學計量之量或非化學計量之量存在。當一或多種有機溶劑以一個或多個化學計量之量存在時，可以藉由添加希臘數字前綴來指代溶劑化物。例如，取決於一或多種溶劑/化合物的化學計量性，溶劑化物可被稱作半溶劑化物或單溶劑化物。溶劑含量可以例如藉由GC、NMR、SXR D和/或TGA/MS測量。

【0036】如本文所用，術語「藥學上可接受的賦形劑」是指在給定劑量下不顯示出顯著的藥理活性、並且除活性藥物成分之外被添加至藥物組成物中的物質。賦形劑可以起到媒介物、稀釋劑、釋放劑、崩散劑、溶離改性劑、吸收促進劑、穩定劑或製造助劑等的作用。賦形劑可以包括填充劑（稀釋劑）、黏合劑、崩散劑、潤滑劑以及助滑劑。

【0037】如本文所用，術語「填充劑」或「稀釋劑」是指在遞送之前用於稀釋活性藥物成分的物質。稀釋劑和填充劑還可以用作穩定劑。

【0038】如本文所用，術語「黏合劑」是指將活性藥物成分和藥學上可接受的賦形劑結合在一起以保持黏著和離散部分的物質。

【0039】如本文所用，術語「崩散劑（disintegrant或disintegrating agent）」是指在添加到固體藥物組成物中後，在投與後促進活性藥物成分分解或崩解並允許其盡可能有效地釋放以使其迅速溶離的物質。

【0040】如本文所用，術語「潤滑劑」是指被添加到粉末混合物中以防止壓實的粉末塊在壓片或封裝過程期間黏附到設備上的物質。它們有助於藥片從模具中排出，並可以改善粉末流動性。

【0041】如本文所用，術語「助滑劑」是指用於片劑和膠囊配製物以改善片劑壓制期間的流動性並產生抗結塊作用的物質。

【0042】本發明之一方面提供了化合物 N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的游離鹼和鹽酸鹽的不同結晶形狀。這些「一或多種結晶形狀」（或「晶形」或「一或多種結晶變體」或「一或多種多晶形式」或「一或多種多晶形物」，該等術語在本文中將互換使用）在熱力學穩定性、物理參數、X射線結構和製備方法方面有所不同。同質異晶物主要以兩大類存在：雙變性的或單變性的。「雙變性的」同質異晶物係可以在給定壓力下根據溫度或在給定溫度下根據壓力（稱為轉變溫度或壓力）雙變性的那些同質異晶物。相對熱力學穩定性在轉變溫度或壓力之上和之下反轉。如果一種同質異晶物不受溫度影響更穩定，則它係「單變性的」。多形性典型地是指化合物結晶成一種以上不同晶體種類（具有相同化學結構但物化性質完全不同）的能力，而術語假多形性典型地應用於溶劑化物和水合物結晶形狀。然而，出於本發明之目的，真正的同質異晶物和假同質異晶物（即水合物和溶劑化物形式）均包括在「結晶形狀」之範圍內。另外，「無定形」係指無序的固體狀態。應當注意的是，特定結晶形狀的不同樣本將共用相同的主

要X射線粉末繞射（XRPD）「峰」或「反射」，但是關於次要峰的粉末圖可能有變化。另外，關於XRPD峰值（以度為單位）的術語「約」通常意指在給定值的0.3°以內、更較佳地在0.2°以內、並且最較佳地在0.1°以內。可替代地，當被熟悉該項技術者考慮時，術語「約」意指（在此和全部上下文中）在均值的可接受的誤差標準內。如本文所用，術語「基本上純的」意指50%以上的結晶N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺或其鹽酸鹽以本文所述之形式之一存在，並且存在較佳地至少70%、更較佳地至少80%、並且最較佳地至少90%的本文所述結晶形狀之一。

【0043】 在一個實施方式中，提供了N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀，被稱作游離鹼之結晶形狀A。游離鹼的形式A係非吸濕性的（展現在25°C下相對濕度高達92%時，水吸收低於0.1%），並且pH值在3以上時具有相當低的溶解度。使用Cary 100光度計在VanKel儀器上進行測量時，在pH 4.5、pH 6.8和0.1 N HCl介質中測定形式A的固有溶離度速率如下：

[表1]. 游離鹼形式A的固有溶離度的結果

溶離介質	固有DR值[mg/min/cm2]
HCL 0.1 N	1.8 ; 1.9
乙酸緩衝液 pH 4.5	n.a（未溶解）
pH = 6.8	n.a（未溶解）

【0044】 在一個實施方式中，本發明關於特徵在於以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀A：當在20°C至25°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有包含在2- θ 角（2 θ 值）處的反射之XRPD圖：

$12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 以及 $20.8 \pm 0.2^\circ$ ；或

$12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 以及 $25.0 \pm 0.2^\circ$ ；或

$5.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $30.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $32.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $33.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $34.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $35.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $37.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $38.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 以及 $38.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【0045】在另一個實施方式中，當在 20°C 至 25°C 範圍內之溫度、用具有 $0.1541\text{\AA}$ 之波長的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 輻射測量時， $\text{N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺}$ 之結晶形狀A的特徵在於具有XRPD圖，該XRPD圖包含至少三個、或至少四個、或至少五個、或全部的選自由以下組成之群組之 2θ 值： 5.8° 、 11.3° 、 11.6° 、 12.2° 、 12.7° 、 13.2° 、 14.7° 、 15.3° 、 17.0° 、 17.4° 、 18.6° 、 18.9° 、 19.4° 、 19.8° 、 20.8° 、 21.8° 、 22.2° 、 22.7° 、 23.4° 、 24.0° 、 24.5° 、 25.0° 、 25.5° 、 26.7° 、 27.1° 、 27.7° 、 28.7° 、 29.3° 、 29.6° 、 30.2° 、 31.2° 、 32.0° 、 32.3° 、 32.8° 、 33.7° 、 34.5° 、 35.3° 、 37.0° 、 38.4° 以及 38.6° （ 2θ 度數 $\pm 0.2^\circ$ ）。

【0046】在本發明之另一個實施方式中， $\text{N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺}$ 游離鹼之結晶形狀A的特徵在於圖1之XRPD圖。

【0047】藉由 $5^\circ\text{C}/\text{min}$ 的掃描速率的示差掃描熱析法（DSC）（圖2）以及熱重分析（TGA）（圖3）分析 $\text{N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺}$ 之結晶形狀A的熱特性。

【0048】 另外，在N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀A的平衡、結晶和沈澱研究期間發現了若干種溶劑化物。在用各自的溶劑進行平衡和結晶研究期間，分離了甲醇溶劑化物形式S_A、1-丙醇溶劑化物形式S_B及乙醇溶劑化物形式S_C。在用丙酮和水進行沈澱研究中，分離出丙酮溶劑化物形式S_D。溶劑化物形式S_A、S_B、S_C以及S_D的特徵在於圖4至圖7中分別所示之XRPD圖。

【0049】 在另一個實施方式中，本發明關於N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽之結晶形狀，其被稱作結晶形狀A和B以及三水合物、變體H_A。形式A和B係雙變性相關的。在低於65°C至90°C的雙變性轉變溫度範圍內之溫度下，形式A具有更好的物理穩定性，而在此範圍以上，形式B具有更好的物理穩定性。在環境條件下，形式B自發轉變為形式A。當在pH為1的水中平衡時，形式A可以轉換為變體H_A或形式H_A。

【0050】 鹽酸鹽的形式A係非吸濕性的（展現在25°C下相對濕度高達95%時，水吸收低於0.4%），並且pH在3以上時具有相當低的溶解度。使用Cary 100光度計在VanKel儀器上進行測量時，在pH 3.5、pH 4.5和0.1 N HCl介質中測定形式A的固有溶離度速率如下：

[表2]. HCl鹽的形式A的固有溶離度的結果

溶離介質	固有DR值[mg/min/cm2]
HCL 0.1 N (pH 1)	0.16
HCL 0.01 N (pH 2)	2.25
檸檬酸鹽緩衝液 (pH 3.5)	0.02
乙酸緩衝液 (pH 4.5)	0.01

【0051】 在另一個實施方式中，本發明關於特徵在於以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A：當在20°C至25°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有包含在2- θ 角（2 θ 值）處的反射之XRPD圖：

12.6 $\pm$ 0.2°、18.9 $\pm$ 0.2°以及20.9 $\pm$ 0.2°；或

12.6 $\pm$ 0.2°、17.0 $\pm$ 0.2°、18.9 $\pm$ 0.2°、20.9 $\pm$ 0.2°以及32.5 $\pm$ 0.2°；或

8.5° $\pm$ 0.2°、9.5° $\pm$ 0.2°、11.8° $\pm$ 0.2°、12.3° $\pm$ 0.2°、12.6° $\pm$ 0.2°、13.9° $\pm$ 0.2°、14.8° $\pm$ 0.2°、15.9° $\pm$ 0.2°、16.5° $\pm$ 0.2°、17.0° $\pm$ 0.2°、17.6° $\pm$ 0.2°、18.9° $\pm$ 0.2°、19.1° $\pm$ 0.2°、19.8° $\pm$ 0.2°、20.4° $\pm$ 0.2°、20.9° $\pm$ 0.2°、21.2° $\pm$ 0.2°、22.4° $\pm$ 0.2°、22.7° $\pm$ 0.2°、23.9° $\pm$ 0.2°、24.3° $\pm$ 0.2°、24.8° $\pm$ 0.2°、25.0° $\pm$ 0.2°、25.9° $\pm$ 0.2°、26.8° $\pm$ 0.2°、27.0° $\pm$ 0.2°、28.3° $\pm$ 0.2°、28.6° $\pm$ 0.2°、28.9° $\pm$ 0.2°、29.8° $\pm$ 0.2°、30.5° $\pm$ 0.2°、31.3° $\pm$ 0.2°、31.5° $\pm$ 0.2°、31.8° $\pm$ 0.2°、32.1° $\pm$ 0.2°、32.5° $\pm$ 0.2°、32.9° $\pm$ 0.2°、33.6° $\pm$ 0.2°、34.0° $\pm$ 0.2°、34.6° $\pm$ 0.2°、35.0° $\pm$ 0.2°、35.6° $\pm$ 0.2°、36.3° $\pm$ 0.2°以及38.8° $\pm$ 0.2°。

【0052】 在另一個實施方式中，當在20°C至25°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A之XRPD圖的特徵在於至少三個、或至少四個、或至少五個、或全部的選自由以下組成之群組之2 θ 值：8.5°、9.5°、11.8°、12.3°、12.6°、13.9°、14.8°、15.9°、16.5°、17.0°、17.6°、18.9°、19.1°、19.8°、20.4°、20.9°、21.2°、22.4°、22.7°、23.9°、24.3°、24.8°、25.0°、25.9°、26.8°、27.0°、28.3°、28.6°、28.9°、29.8°、30.5°、31.3°、31.5°、31.8°、32.1°、32.5°、32.9°、33.6°、34.0°、34.6°、35.0°、35.6°、36.3°、38.8°（2 θ 度數 $\pm$ 0.2°）。

【0053】 在本發明另一個實施方式中，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A的特徵在於圖8和/或圖12之XRPD圖。

【0054】 藉由2°C/min的掃描速率的示差掃描熱析法（DSC）（圖9）以及熱重分析（TGA）（圖10）分析N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A的熱特性。

【0055】 當在100°C至125°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀B之XRPD圖的特徵在於至少三個、或至少四個、或至少五個、或全部的選自由以下組成之群組之2 θ 值：8.5°、8.6°、9.2°、10.8°、11.8°、12.7°、13.8°、14.7°、15.6°、14.8°、15.9°、16.1°、16.9°、18.0°、18.4°、18.9°、19.2°、19.5°、19.8°、20.2°、20.4°、20.8°、20.9°、21.1°、21.6°、21.9°、22.3°、22.6°、23.1°、23.4°、23.7°、24.0°、24.1°、24.3°、24.6°、24.7°、25.2°、25.5°、25.9°、26.5°、27.0°、27.6°、28.4°、28.5°、28.9°、29.5°以及29.8°（2 θ 度數 $\pm 0.2^\circ$ ）。

【0056】 在本發明另一個實施方式中，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀B的特徵在於圖11和/或圖12之XRPD圖。

【0057】 在另一個實施方式中，本發明關於特徵在於以下的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的結晶三水合物形式H_A，當在20°C至25°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有包含在2- θ 角（2 θ 值）處的反射之XRPD圖：

10.4 $\pm 0.2^\circ$ 、21.8 $\pm 0.2^\circ$ 以及30.6 $\pm 0.2^\circ$ ；或

10.4 $\pm 0.2^\circ$ 、12.0 $\pm 0.2^\circ$ 、16.8 $\pm 0.2^\circ$ 、21.8 $\pm 0.2^\circ$ 以及30.6 $\pm 0.2^\circ$ ；或

7.9°±0.2°、10.4°±0.2°、12.0°±0.2°、13.0°±0.2°、13.3°±0.2°、13.8°±0.2°、15.5°±0.2°、15.9°±0.2°、16.4°±0.2°、16.8°±0.2°、17.5°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、20.5°±0.2°、20.8°±0.2°、21.1°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、22.7°±0.2°、23.0°±0.2°、23.5°±0.2°、23.9°±0.2°、24.2°±0.2°、24.6°±0.2°、25.0°±0.2°、26.0°±0.2°、26.3°±0.2°、26.5°±0.2°、26.8°±0.2°、27.8°±0.2°、28.2°±0.2°、28.5°±0.2°、28.8°±0.2°、29.5°±0.2°、30.0°±0.2°、30.6°±0.2°、31.0°±0.2°、31.3°±0.2°、31.7°±0.2°、32.0°±0.2°、33.2°±0.2°、34.0°±0.2°、34.2°±0.2°、35.3°±0.2°、35.9°±0.2°、36.7°±0.2°、37.0°±0.2°、37.4°±0.2°、37.7°±0.2°、38.2°±0.2°、38.9°±0.2°以及39.6°±0.2°。

【0058】 在另一個實施方式中，當在20°C至25°C範圍內之溫度、用具有0.1541Å之波長的Cu-Kα_{1,2}輻射測量時，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的結晶三水合物型H_A之XRPD圖的特徵在於至少三個、或至少四個、或至少五個、或全部的選自由以下組成之群組之2θ值：7.9°、10.4°、12.0°、13.0°、13.3°、13.8°、15.5°、15.9°、16.4°、16.8°、17.5°、19.7°、20.1°、20.5°、20.8°、21.1°、21.8°、22.2°、22.7°、23.0°、23.5°、23.9°、24.2°、24.6°、25.0°、26.0°、26.3°、26.5°、26.8°、27.8°、28.2°、28.5°、28.8°、29.5°、30.0°、30.6°、31.0°、31.3°、31.7°、32.0°、33.2°、34.0°、34.2°、35.3°、35.9°、36.7°、37.0°、37.4°、37.7°、38.2°、38.9°以及39.6°（2θ度數±0.2°）。

【0059】 在本發明之另一個實施方式中，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的結晶三水合物形式H_A的特徵在於圖13之XRPD圖。

【0060】 可以使用各種方法以得到N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的游離鹼（形式A、S_A、S_B、

S_C和S_D)和鹽酸鹽(形式A、B和H_A)之結晶形狀。此類方法如上所述以及如以下顯示的實例中所述,並包括用溶劑平衡、在室溫下結晶、從熱飽和溶液中結晶、和藉由添加溶劑沈澱。

【0061】 本發明之另一個實施方式關於藥物組成物,該藥物組成物包含:

(a)治療有效量之根據本發明之前述實施方式之一所述之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或其鹽酸鹽之結晶形狀;以及

至少一種藥學上可接受的載體、稀釋劑、媒介物或賦形劑。

【0062】 在較佳的實施方式中,該結晶形狀係N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽的形式A。較佳地,存在於所述組成物中的50%以上、更較佳地至少70%、仍更較佳地至少80%、並且最較佳至少90%之結晶形狀係所選形式中的一種。

【0063】 如下文詳細描述的,本發明之藥物組成物可以針對以固體或液體形式投與而進行特別配製,包括適用於以下的那些:(1)口服投與,例如浸液(drenche)(水性或非水性溶液或懸浮液)、片劑(例如靶向口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸劑、粉劑、顆粒劑、用於投與到舌的糊劑;(2)腸胃外投與,例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射,作為例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放配製物;(3)局部應用,例如作為投與到皮膚的乳膏劑、軟膏劑或控制釋放貼劑或噴霧劑形式;(4)陰道內或直腸內,例如以陰道栓、乳膏或泡沫劑;(5)舌下;(6)經眼;(7)經皮;(8)經鼻;(9)經肺;或(10)鞘內注射。

【0064】 除非另外說明,否則上文和下文中使用的通用術語較佳的是在本揭露的上下文中具有以下含義,其中無論在什麼情況下使用的更通用的術語可以彼此獨立地由更具體的定義代替或保留,從而定義本發明之更詳細實施方式:

【0065】術語「崩散劑」意指當潮濕時引起片劑膨脹和溶解，從而使片劑在消化道中破裂，釋放出活性成分用於吸收之物質。崩散劑確保當片劑與水接觸時，它會迅速分解，促進溶離。崩散劑選自由以下組成之群組：交聯的聚乙烯吡咯啉酮（交聚維酮）、交聯的羧甲基纖維素鈉，例如交聯羧甲基纖維素鈉和羥基乙酸澱粉鈉，較佳地交聯羧甲基纖維素鈉。

【0066】術語「填充劑」，也稱為「稀釋劑」意指通常在片劑和膠囊中使用的以增大劑型含量的惰性成分，因為活性藥物的量太少而難以方便地處理（難以生產和處理）。填充劑/稀釋劑之實例包括但不限於澱粉、糊精、蔗糖、山梨醇、糖精鈉、乙醯胺基磺酸鉀、木糖醇、阿斯巴甜、甘露醇、澱粉、PVP（聚乙烯吡咯啉酮）、低分子量HPC（羥丙基纖維素）、微晶纖維素（MCC）、低分子量HPMC（羥丙基甲基纖維素）、低分子量羧甲基纖維素、乙基纖維素、磷酸二鈣、矽化微晶纖維素、藻酸鹽、明膠、聚環氧乙烷、阿拉伯膠、糊精、蔗糖、矽酸鋁鎂、聚甲基丙烯酸酯、乳糖醇、乳糖、合適的無機鈣鹽、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、矽酸及其任何組合。填充劑係顆粒內組分，基於片劑配製物之總重量按重量百分比計包含約60%至約80%。

【0067】術語「助滑劑」意指添加到粉末中以改善粉末「流動」的能力或流動性的物質。實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂醯富馬酸鈉、滑石、碳酸鎂、熱解法二氧化矽（fumed silica（二氧化矽（silicon dioxide）））、二氧化矽（silica）、氣溶膠（無水膠體/膠體二氧化矽）和澱粉、或其任何組合。

【0068】術語「潤滑劑」意指在壓制和彈出排間藉由在片劑成分與模具壁之間插入中間層來減少摩擦之化合物。潤滑劑之實例包括但不限於硬脂酸鹽、硬脂醯富馬酸鈉、鎂鹽及硬脂酸鎂。

【0069】「治療有效量」旨在意指當向有需要的受試者投與時，足以對藉由抑制Abelson蛋白（ABL1）、Abelson相關蛋白（ABL2）和相關嵌合蛋白（特

別是BCR-ABL1)之酪胺酸激酶活性，而減輕疾病病症進行治療的本發明結晶形狀的量。本發明之給定化合物的將是治療有效量之量將根據如疾病狀況和其嚴重程度、有需要的受試者的個體身份等因素而變化，該量可藉由熟悉該項技術者常規地確定。

【0070】 本文使用的短語「藥學上可接受的」是指在合理的醫學判斷的範圍，適合用於與人和動物的組織接觸而不產生過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，同時具有相稱的合理受益/風險比的那些化合物、材料、組成物、和/或劑型。

【0071】 如本文所用，短語「藥學上可接受的載體」意指藥學上可接受的材料、組成物或媒介物，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑（例如潤滑劑、滑石鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸）、或溶劑封裝材料（關於將主題化合物從身體的一個器官或身體的一部分攜帶或運送到身體的另一個器官或身體的另一部分）。在與配製物的其他成分相容並且對患者無害的意義上，每種載體必須是「可接受的」。可用作藥學上可接受的載體的材料之一些實例包括：(1) 糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和醋酸纖維素；(4) 粉狀黃耆膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；(9) 油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和豆油；(10) 二醇，如丙二醇；(11) 多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 藻酸；(16) 無熱原的水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21) 聚酯，聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及 (22) 藥物配製物中所用的其他無毒可相容物質。

【0072】在組成物中還可以存在潤濕劑、乳化劑和潤滑劑，如十二烷基硫酸鈉和硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑和抗氧化劑。

【0073】藥學上可接受的抗氧化劑之實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；(2) 油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基羥基苯甲醚（BHA）、丁基羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚等；以及(3) 金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

【0074】本發明之配製物包括適合於口服、鼻、局部（包括口腔和舌下）、直腸、陰道和/或腸胃外投與的那些。配製物可以方便地以單位劑型存在並且可以藉由藥學領域熟知的任何方法製備。可以與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將根據所治療的宿主和特定的投與方式而變化。可以與載體材料組合以產生單一劑型的活性成分的量一般係產生治療效果之化合物的量。一般而言，在百分之百範圍內，此量將在從約0.1%至約99%活性成分、較佳從約5%至約70%、最較佳從約10%至約30%之範圍內。

【0075】在某些實施方式中，本發明之配製物包含選自由以下組成之群組之賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、膠束形成劑（例如膽汁酸）和聚合物載體（例如聚酯和聚酸酐）；以及本發明之結晶形狀。在某些實施方式中，前述配製物使得本發明之所發明之結晶形狀在口服方面是生物可利用的。

【0076】製備這些配製物或組成物之方法包括使本發明之所發明之結晶形狀與載體以及視需要的一或多種輔助成分混合在一起之步驟。一般而言，藉由如下來製備該配製物：使本發明之所發明之結晶形狀與液體載體或精細固體載體或兩者均勻且充分地結合，並且然後如果需要，使產品成形。

【0077】適用於口服投與的本發明之配製物可以呈膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、口含錠（使用調味基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃耆膠）、粉劑、顆粒劑的形式，或作為在水性或非水性液體中的溶液、懸浮液或固體分散體，或作為水包油或油包水液體乳劑，或作為酏劑或糖漿，或作為軟口含錠（使用惰性基質，例如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠），和/或作為漱口水等，每一形式含有預定量的本發明之所發明之結晶形狀作為活性成分。本發明之所發明之結晶形狀也能以大丸劑、糖膏劑或糊劑的形式投與。

【0078】本發明還關於包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀的片劑配製物，以及其使用方法。

【0079】在一個實施方式中，本文提供的片劑配製物可以配製成單位劑型，每個劑量含有從約5 mg至約500 mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀。

【0080】在另外的實施方式中，該單位劑型含有在10 mg與200 mg之間的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀。

【0081】在另外的實施方式中，該單位劑型含有在25 mg與150 mg之間（包括25 mg及150 mg）的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀。

【0082】在另外的實施方式中，該單位劑型含有20 mg、40 mg、或60 mg的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀。

【0083】在另一個實施方式中，本發明之片劑配製物按重量百分比計包含：10%-30%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡

唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀、60%-80%的一或多種填充劑、2%-10%的一或多種崩散劑；以及0.2%-3%的一或多種助滑劑。

【0084】在另外的實施方式中，該填充劑係選自乳糖、無水乳糖、噴霧乾燥的乳糖、可直接壓縮澱粉、水解澱粉、MCC（纖維素MK GR、Avicel PH 101）、其他纖維素衍生物（鈉-CMC XL）、磷酸氫鈣二水合物、山梨醇、蔗糖、脫水硫酸鈣和葡萄糖中的一或多種。

【0085】在另外的實施方式中，該崩散劑係選自交聯的聚乙烯吡咯啶酮（交聚維酮）、羥丙甲纖維素（低取代的羥丙基纖維素）、交聯的羧甲基纖維素鈉（交聯羧甲基纖維素鈉）和羥基乙酸澱粉鈉中的一或多種。

【0086】在另外的實施方式中，該助滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯富馬酸鈉、碳酸鎂、熱解法二氧化矽、二氧化矽、氣溶膠（無水膠體/膠體二氧化矽；Aerosil 200 PH）和澱粉中的一或多種。

【0087】在另一個實施方式中，本發明之片劑配製物包含顆粒內相、顆粒外相以及膜衣。

【0088】在另外的實施方式中，該等顆粒內相包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀、乳糖、Avicel PH101、HP-纖維素低代替_40UM（HP-Cellulose low subst_40UM）、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂。

【0089】在另外的實施方式中，該等顆粒外相包含乳糖、纖維素MK GR、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂。

【0090】在另外的實施方式中，本發明之片劑配製物可為薄膜包衣的。

【0091】在另外的實施方式中，該膜衣可以包含一或多種成膜物質並且可以進一步包含如塑化劑、潤滑劑、著色劑和/或色素等物質。

【0092】在另外的實施方式中，該膜衣包含純淨水以及一或多種選自白色、黃色、紅色和黑色的包衣預混物的混合物。

【0093】在另一個實施方式中，該等顆粒內相按重量百分比計含有：22%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀、33%乳糖、17% Avicel PH 101、5% HP-纖維素低代替_40UM、2%鈉-CMC XL、0.25% Aerosil 200 PH以及0.50%硬脂酸鎂。

【0094】在另外的實施方式中，該等顆粒外相按重量百分比計含有：

10%乳糖、6%纖維素MK GR、3%鈉-CMC XL、0.25% Aerosil 200 PH以及1%硬脂酸鎂。

【0095】在另外的實施方式中，該膜衣按重量百分比計含有：4.83%白色包衣預混物；0.16%黃色包衣預混物；0.008%紅色包衣預混物以及85%純淨水。

【0096】在另外的實施方式中，該膜衣按重量百分比計含有：7.96%白色包衣預混物；0.019%紅色包衣預混物；0.024%黑色包衣預混物以及85%純淨水。

【0097】在另外的實施方式中，該片劑配製物包含顆粒內相、顆粒外相以及膜衣，其中：所述顆粒內相包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A、乳糖、Avicel PH101、HP-纖維素低代替_40UM、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；所述顆粒外相包含乳糖、纖維素MK GR、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；並且所述膜衣可以包含一或多種成膜物質並且可以進一步包含如塑化劑、腸潤滑劑、著色劑和/或色素等物質。

【0098】在另外的實施方式中，該片劑配製物包含顆粒內相、顆粒外相以及膜衣，其中：所述顆粒內相按重量百分比計包含：約22%的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結

晶形狀、約33%乳糖、約17% Avicel PH 101、約5% HP-纖維素低代替_40UM、約2%鈉-CMC XL、約0.25% Aerosil 200 PH以及約0.50%硬脂酸鎂。

【0099】在另外的實施方式中，該顆粒外相按重量百分比計含有：約10%乳糖、約6%纖維素MK GR、約3%鈉-CMC XL、約0.25% Aerosil 200 PH、約1%硬脂酸鎂；並且該膜衣按重量百分比計含有：約4.83%白色包衣預混物；約0.16%黃色包衣預混物；約0.008%紅色包衣預混物以及約85%純淨水。

【0100】在另一個實施方式中，該顆粒外相按重量百分比計含有：約10%乳糖、約6%纖維素MK GR、約3%鈉-CMC XL、約0.25% Aerosil 200 PH、約1%硬脂酸鎂；並且該膜衣按重量百分比計含有：約7.96%白色包衣預混物；約0.019%紅色包衣預混物；約0.024%黑色包衣預混物以及約85%純淨水。

【0101】本發明還關於用於生產包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或鹽酸鹽之結晶形狀的片劑之方法，其中該方法包括：

(a)共混以下顆粒內相成分：N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A、乳糖、Avicel PH101、HP-纖維素低代替_40UM、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；

(b)篩分、共混、輥壓並且研磨來自步驟 (a) 的共混成分；

(c)共混以下顆粒外相成分：乳糖、纖維素MK GR、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；

(d)篩分來自步驟 (c) 的成分；

(e)共混來自步驟 (b) 和步驟 (d) 的成分；

(f)將步驟 (e) 的成分壓制成片劑並將所述片劑除塵；

(g)形成膜衣的懸浮液：包含純淨水以及選自白色、黃色、紅色和黑色的一或多種包衣預混物混合物；以及

(h)將 (f) 的除塵的片劑進行薄膜包衣。

【0102】 本發明之另一個方面關於治療ABL1/BCR-ABL1介導的障礙之方法，該方法包括向需要這種治療的受試者投與治療有效量之根據本發明之前述實施方式之一所述之N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼或其鹽酸鹽。在較佳的實施方式中，所述結晶形狀是N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的鹽酸鹽的形式A。較佳地，投與的50%以上、更較佳地至少70%、仍更較佳地至少80%、並且最較佳至少90%之結晶形狀係本發明之形式之一。如上所述，示例性的投與方式包括口服、鼻、腸胃外、局部、經皮和直腸投與。結晶形狀的投與可以藉由投與本發明之藥物組成物或經由任何其他有效方式來實現。

【0103】 現在藉由參考以下實例來證明本發明之特定實施方式。應當理解，這些實例僅藉由說明本發明之方式而揭露，而不應認為以任何方式限制本發明之範圍。

示例

一般測試條件

【0104】 在每個測試條件下採用以下程序。

在25°C下用溶劑平衡

【0105】 對於在25°C下平衡，用1 ml溶劑將約50 mg的藥物物質平衡至少1週，並在25°C $\pm$ 0.5°C下在Eppendorf振盪器中平衡約4週。將溶液過濾並在空氣中乾燥10分鐘。將固體部分藉由XRPD（X射線粉末繞射）研究。如果來自XRPD的信息不足以評估該變化，則藉由TG和NMR進行另外的研究。

在50°C下用溶劑平衡

【0106】對於用溶劑在50°C下平衡，用1 ml溶劑、在50°C $\pm$ 0.1°C下、在Eppendorf振盪器中，將約50 mg的藥物物質平衡2天。如上所述研究濾液。
在25°C下結晶

【0107】與平衡結合，如果藉由重量分析法確定溶解度，則檢查殘餘物的多晶形式。

從熱飽和溶液中結晶

【0108】為了從熱飽和溶液中結晶，在60°C下將約300 mg的藥物物質溶解在最少量的溶劑中，並熱過濾。未見殘餘晶體。將溶液置於冰浴中並攪動。在過濾器上收集沈澱物，乾燥，並如平衡實例中所述進行研究。

藉由添加溶劑進行沈澱

【0109】對於藉由添加溶劑進行沈澱，將藥物物質溶解於在其中溶解度高的溶劑中，並添加在其中所述物質高度不溶的溶劑。如平衡實例中所述處理沈澱物。

X射線繞射

【0110】使用CuK α 輻射在Bruker D8 Advance繞射計上記錄本文所述之X射線粉末繞射（XRPD）圖。在2°與40°（2- θ ）之間記錄XRPD圖。

【0111】熟悉該項技術者將理解，可以獲得具有取決於所採用的測量條件的測量誤差之XRPD圖。特別地，通常已知XRPD圖中的強度可以取決於所採用的測量條件而波動。應進一步理解，相對強度還可以取決於實驗條件和使用的X射線輻射之波長而變化。對於相同的晶形，樣本與參考之間的2- θ 繞射角的一致性在0.2°以內，並且應考慮與上述繞射角有關的測量誤差的此度數。因此，應理解本發明之晶形不限於提供與本文揭露的附圖中描繪之XRPD圖完全相同的X射線繞射圖的晶形。任何能夠提供與附圖中所揭露的那些XRPD圖基本上一致之

XRPD圖的晶形均包含在本發明之範圍內。確定XRPD圖基本相同的能力在熟悉該項技術者的能力範圍內。

熱重分析方法

【0112】 用於測試結晶形狀的TGA儀器係TA Q5000。在30°C與約300°C範圍內之溫度，以每分鐘20°C的加熱速率分析10至20毫克的樣本。

示差掃描熱析法（DSC）

【0113】 用於測試結晶形狀的DSC儀器係Mettler DSC1或Perkin Elmer Diamond。將儀器程序設計為在30 mL/min的氮氣流量下、在30°C與300°C範圍內之溫度、以每分鐘10°C的速度加熱。

實例1

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之形式A的製備

【0114】 根據WO 2013/171639 A1之實例9製備N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺（起始材料）。將起始材料懸浮在甲醇中，並在30°C下加熱以獲得溶液。添加水以結晶游離鹼。將懸浮液冷卻至10°C，並藉由過濾和乾燥分離游離鹼的晶形A。

【0115】 圖1中示出了游離鹼的晶形A之XRPD圖。如圖2所示，游離鹼的形式A之示差掃描熱析法曲線顯示了在約194°C處開始熔化，然後在約198°C處出現峰。圖3描繪了游離鹼的晶形A之熱重分析圖。游離鹼的晶形A在100K時的單晶數據如下：

分子式：	C ₂₀ H ₁₈ ClF ₂ N ₅ O ₃
分子量：	449.84
空間對稱性	單斜
空間群	C2

晶胞容積 (Å ³)	2001.0(8)
晶體密度 (g/cm ³)	1.493
a (Å)	14.422(3)
b (Å)	9.368(2)
c (Å)	14.989(4)
β (°)	98.853(12)
z	4

實例2

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之形式S_A的製備

【0116】藉由在50°C下在甲醇中平衡游離鹼的晶形A，並在60°C下在甲醇中從游離鹼的晶形A的熱飽和溶液中結晶，來獲得游離鹼的甲醇溶劑化物形式S_A。圖4中示出了游離鹼的晶形S_A之XRPD圖。

實例3

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之形式S_B的製備

【0117】藉由在25°C和50°C下在1-丙醇中平衡游離鹼的晶形A（1週和4週），以及在25°C、以及在60°C下1-丙醇中的熱飽和溶液結晶，來獲得游離鹼的1-丙醇溶劑化物形式S_B。圖5中示出了游離鹼的晶形S_B之XRPD圖。

實例4

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之形式S_C的製備

【0118】藉由在50°C下在乙醇中平衡游離鹼的晶形A，並在60°C下在乙醇中從熱飽和溶液中結晶，來獲得游離鹼的乙醇溶劑化物形式S_c。圖6中示出了游離鹼的晶形S_c之XRPD圖。

實例5

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼之形式S_D的製備

【0119】藉由在丙酮和水中添加游離鹼的晶形A的溶劑進行沈澱，來獲得丙酮溶劑化物形式S_D。圖7中示出了游離鹼的晶形S_D之XRPD圖。

實例6

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之形式A的製備

【0120】將N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的晶形A懸浮在甲醇中，並添加鹽酸。將懸浮液加熱以獲得溶液。添加三級丁基甲基醚（TBME）以形成鹽酸鹽的晶形A。將懸浮液冷卻，並藉由過濾和乾燥分離鹽酸鹽的晶形A。

【0121】可替代地，鹽酸鹽的晶形A還可以在以下條件下分離：

【0122】在35°C下，將N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺（1 wt）溶解在甲醇（8 wt）中。將鹽酸（1.15 當量）添加至溶液中以形成鹽酸鹽的晶形A。將溶液加熱至50°C。經35分鐘添加三級丁基甲基醚（TBME）（5 wt）。將溶液用在TBME（0.01 vol）中製成漿液的鹽酸鹽的晶形A（0.0009 wt）的晶種進行接種。將懸浮液老化135分鐘。經1.5 小時添加TBME（9.25 wt）。將漿液經3小時冷卻至IT = 0°C並保持在0°C。然後將漿液過濾，並將濾餅用甲醇：TBME 1：9 w/w（2V）洗滌，並且然後用TBME（2V）洗滌。在50°C下在真空下，將濕濾餅乾燥24小時。

【0123】圖8中示出了鹽酸鹽的晶形A之XRPD圖。如圖9中所示，鹽酸鹽的形式A之示差掃描熱析法曲線描繪了在約90°C的吸熱情況。圖10描繪了鹽酸鹽的晶形A之熱重分析圖。鹽酸鹽的晶形A在100K時的單晶數據如下：

空間對稱性	三斜
空間群	P1
晶胞容積 (Å ³)	1053.6(6)
晶體密度 (g/cm ³)	1.533
a (Å)	8.203(3)
b (Å)	11.116(3)
c (Å)	12.627(4)
β (°)	97.711(12)
Z	2

鹽酸鹽的晶形A在298K時的單晶數據如下：

空間對稱性	三斜
空間群	P1
晶胞容積 (Å ³)	1082.9(6)
晶體密度 (g/cm ³)	1.491
a (Å)	8.245(3)
b (Å)	11.352(4)
c (Å)	12.697(4)
β (°)	97.289(18)
Z	2

實例7

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽晶種之形式A的製備

【0124】 將N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺游離鹼的晶形A和鹽酸溶解於異丙醇中，並加熱直至固體完全溶離。使澄清溶液在RT下平衡，並觀察到自發結晶。將固體材料分離、乾燥並藉由XRPD、NMR及HPLC分析。

實例8

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之形式B製備

【0125】 鹽酸鹽的晶形A和晶形B係雙變性相關的。加熱後，N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的晶形A自發地轉化為形式B。這種現象是完全可逆的，前提係未發生分解（在240°C以上觀察到分解）。在環境條件下，形式B自發轉變回形式A。儘管無法準確確定轉變溫度，但已定義了65°C至90°C的範圍。在此轉變溫度以下，鹽酸鹽的晶形A係熱力學穩定形式，並且在此溫度以上晶形B係較佳形式。

【0126】 圖11中示出了鹽酸鹽的晶形B之XRPD圖。圖12示出了鹽酸鹽晶形A和晶形B之XRPD圖的疊加。鹽酸鹽的晶形B在363K時的單晶數據如下：

空間對稱性	三斜
空間群	P1
晶胞容積 (Å ³)	1114.6(15)
晶體密度 (g/cm ³)	1.449
a (Å)	9.957(8)
b (Å)	10.461(8)
c (Å)	11.146(8)

β (°) 75.71(5)

Z 2

實例9

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之形式A和形式B的熱力學穩定性

【0127】 在熱研究過程中，因為發現形式B在加熱到300°C時會在熔化前分解，所以無法確定鹽酸鹽的晶形A和晶形B的熔點。

【0128】 藉由加熱和冷卻循環，以每分鐘40°C、20°C、10°C、5°C、1°C和0.5°C的不同速率，從-20°C至200°C，然後回到-20°C，來評估加熱速率對轉變溫度的影響。所有這些測量均使用密封的封閉金坩堝。

【0129】 對於每個實驗（不同的加熱速率），準備一個新鮮的樣本。表3中列出了觀察到的轉變溫度。

[表3]：轉變溫度

加熱/冷卻速率	樣本重量 [mg]	轉變 A → B	轉變 B → A
40 °C min	3.077	103.7 °C	32.2 °C
20 °C min	3.396	104.8 °C	34.7 °C
10 °C min	3.400	102.1 °C	37.5 °C
5 °C min	7.005	100.3 °C	38.5 °C
1 °C min	8.994	96.5 °C	53.8 °C
0.5 °C min	8.331	95.1 °C	60.5 °C

【0130】 將形式A和形式B藉由其相應之XRPD圖和熱參數進行鑒定和確認。

實例10

N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之形式H_A的製備

【0131】 當在水中平衡時，取決於pH值，鹽酸鹽的晶形A傾向於不成比例（pH > 3.5）並重結晶為游離鹼的晶形A（維持穩定）、或轉化為三水合物H_A（pH 1）。圖13中示出了游離鹼的晶形H_A之XRPD圖。

實例11

包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A的片劑配製物

【0132】 進行了許多試驗以開發允許合理的劑量強度的N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的合適配製物，該配製物具有即時釋放特性和可接受的尺寸、良好的溶離曲線以及經濟的製造製程。發現N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽薄膜包衣片劑的晶形A顯示出對藥物開發有利的藥理性質。

20 mg及40 mg片劑配製物

	組分	組成物（%）	20 mg API組成物/單位（mg/單位）	40 mg API組成物/單位（mg/單位）
內部相	化合物1 ^{1,2}	21.62	21.62	43.24
	乳糖 ²	32.91	32.91	65.82
	Avicel PH 101 ²	17.72	17.72	35.44
	HP-纖維素低代替 _40UM.001	5.00	5.00	10.00
	鈉-CMC XL	2.00	2.00	4.00

	Aerosil 200PH	0.25	0.25	0.50
	硬脂酸鎂	0.50	0.50	1.00
外部相	乳糖	10.20	10.20	20.40
	纖維素MK GR	5.55	5.55	11.10
	鈉-CMC XL	3.00	3.00	6.00
	Aerosil 200PH	0.25	0.25	0.50
	硬脂酸鎂	1.00	1.00	2.00
總核心 片劑		100.00	100.00	200.00
	白色包衣預混 物FMP		4.832	7.957
	黃色包衣預混 物FMP		0.160	
	紅色包衣預混 物FMP		0.008	0.019
	黑色包衣預混 物FMP			0.024
	純淨水 ³			
總包衣			105.0	208.0

¹化合物1係N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的晶形A的活性產物成分（API）。

²過量使用以補償任何低於100%的藥物物質效力。

³在處理過程中除去。

實例12

用於形成包含N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽的晶形A的薄膜包衣片劑之生產過程

【0133】 可以合理地調整下面描述的過程，同時保持相同的基本生產步驟以針對不同的批量大小和/或設備特性、和/或基於經驗進行補償：

核心片劑的生產由標準混合、篩分、乾法製粒、壓片和膜衣步驟組成。程序如下：

步驟1：將內部相的所有組分按以下順序混合進合適的容器中：乳糖、化合物1、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH、HP-纖維素低代替_{40UM}以及Avicel PH101。將混合物在擴散混合器中共混。

步驟2：使用裝有0.800 mm手動篩的篩分研磨機或振盪研磨機將來自步驟1之共混物進行篩選。將混合物在擴散混合器中與硬脂酸鎂進一步共混。

步驟3：使用輥式壓實機將來自步驟2之共混物壓實，然後使用裝有0.8 mm篩的篩選研磨機進行研磨。

步驟4：將外部相賦形劑按以下順序裝入合適的共混箱中：乳糖、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及纖維素MK GR，之後使用裝有0.800 mm手動篩的篩分研磨機或振盪研磨機進行篩選。將混合物在擴散混合器中與來自步驟3之共混物共混。

步驟5：將來自步驟4之共混物的混合物在擴散混合器中與硬脂酸鎂進一步共混。

步驟6：使用旋轉壓片機將來自步驟5的混合物壓制成片劑。將核心片劑除塵並檢查形式金屬。

步驟7：將包衣預混合物和純淨水混合以形成包衣懸浮液，該包衣懸浮液用於在有孔的盤式包衣機中對步驟6的除塵片劑進行膜衣。

【0134】 圖14說明了此過程。

實例13

藥物動力學研究

【0135】 用N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺的固體無定形分散體和N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺之結晶形狀A的膠囊配製物進行了一項狗研究，以證明在人類中食物影響的預測。口服投與150 mg劑量後，在給藥前禁食過夜和給藥後禁食2小時，在禁食和進食狀態下，在每組狗模型（n=3）的血漿中，評估固體分散體配製物和結晶配製物的平均±SD藥物動力學參數，以觀察進食對吸收的影響。在給藥前和給藥後0.25、0.5、1、2、4、8、24、30和48小時從每隻動物採集連續血液樣本。

[表4]： 研究總結和平均±SD藥物動力學參數

配製物/處理	無餐食的固體分散體配製物	加餐食的固體分散體配製物	無餐食的結晶配製物	加餐食的結晶配製物
Tmax（h）*	2.0（2.0-2.0）	3.3（2.0-4.0）	2.0（1.0-4.0）	3.3（2.0-4.0）
Cmax（ng/mL）	5600 ± 2520	3880 ± 764	2900 ± 1690	3080 ± 857
表觀T1/2（h）	3.29 ± 0.135	3.68 ± 0.163	3.25 ± 0.115	3.4 ± 0.0791
AUC0-48h（ng•h/mL）	41300 ± 18200	32000 ± 7920	10300 ± 1520	26000 ± 8450
AUCinf（ng•h/mL）	41400 ± 18200	32100 ± 7930	11200 ± 2990	26100 ± 8600

*Tmax為平均值和範圍

食物效果取決於配製物。進行了以下觀察：

- 1. 對於結晶配製物，與無餐食給藥相比，加餐食給藥後的暴露增加了133%（AUCinf，26100對11200 ng•h/mL）（積極的食物影響）。
- 2. 對於固體分散體配製物，與無餐食給藥相比，加餐食給藥後的暴露減少了22.5%（AUCinf，41400對32100 ng•h/mL）（消極的食物影響）。
- 3. 在禁食條件下，與結晶配製物相比，固體分散體配製物的暴露高3.7倍（AUCinf，41400對11200 ng•h/mL）。

實例14

藥物動力學研究

【0136】 用N-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基]-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-甲醯胺鹽酸鹽之結晶形狀A的配製物進行了一項狗研究，以證明在人類中食物影響的預測。在口服投與150 mg後，禁食大約18小時並在給藥2小後進食，在狗模型（n = 3）的血漿中評估配製物的平均 ± SD藥物動力學參數，以觀察進食對吸收的影響。在給藥前和給藥後0.25、0.5、1、2、4、8、24、30和48小時從每隻動物採集連續血液樣本。

[表5]： 研究總結和平均 ± SD藥物動力學參數

配製物/處理	HCl鹽配製物
Tmax（h）*	3.3（2-4）
Cmax（ng/mL）	6540 ± 920
表觀T1/2（h）	5.0 ± 1.4
AUC0-48h（ng•h/mL）	51600 ± 7060
AUCinf（ng•h/mL）	51800 ± 7180
AUCinf/劑量（ng•h/mL）/mg	3450 ± 479

*Tmax為平均值和範圍

進行了以下觀察：

- 1. 與無餐食的固體分散體配製物相比，鹽酸鹽配製物的暴露高1.6倍（AUCinf，51800對32000 ng•h/mL）。
- 2. 預期鹽酸鹽配製物和固體分散體配製物在人類中提供相當的生物有效性。

【符號說明】

【0137】 無

【生物材料寄存】

【0138】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組成物，其包含：

(a) 治療有效量之阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A，其中當在20°C至25°C範圍內之溫度、以具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A之X射線粉末繞射圖包含在2- θ 角為 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.9 \pm 0.2^\circ$ 處的反射；

(b) 至少一種藥學上可接受的載體、稀釋劑、媒介物或賦形劑，其中該藥學上可接受的賦形劑係選自由填充劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑及助滑劑組成之群。

【請求項2】 一種片劑配製物，其包含阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A，其中當在20°C至25°C範圍內之溫度、以具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A之X射線粉末繞射圖包含在2- θ 角為 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.9 \pm 0.2^\circ$ 處的反射；及

至少一種藥學上可接受的載體、稀釋劑、媒介物或賦形劑。

【請求項3】 如請求項2之片劑配製物，其中當在20°C至25°C範圍內之溫度、以具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A之X射線粉末繞射圖包含在2- θ 角為 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.9 \pm 0.2^\circ$ 和 $32.5 \pm 0.2^\circ$ 處的反射。

【請求項4】 如請求項2之片劑配製物，其中當在20°C至25°C範圍內之溫度、以具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A之X射線粉末繞射圖包含至少三個選自由以下組成之群組之2 θ 值：
 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、

19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、20.9°±0.2°、21.2°±0.2°、22.4°±0.2°、22.7°±0.2°、23.9°±0.2°、24.3°±0.2°、24.8°±0.2°、25.0°±0.2°、25.9°±0.2°、26.8°±0.2°、27.0°±0.2°、28.3°±0.2°、28.6°±0.2°、28.9°±0.2°、29.8°±0.2°、30.5°±0.2°、31.3°±0.2°、31.5°±0.2°、31.8°±0.2°、32.1°±0.2°、32.5°±0.2°、32.9°±0.2°、33.6°±0.2°、34.0°±0.2°、34.6°±0.2°、35.0°±0.2°、35.6°±0.2°、36.3°±0.2°及38.8°±0.2°。

【請求項5】如請求項2之片劑配製物，其中當在20°C至25°C範圍內之溫度、以具有0.1541Å之波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該阿西米尼（asciminib）鹽酸鹽之結晶形狀A之X射線粉末繞射圖包含至少五個選自由以下組成之群組之2 θ 值：

8.5°±0.2°、9.5°±0.2°、11.8°±0.2°、12.3°±0.2°、12.6°±0.2°、13.9°±0.2°、14.8°±0.2°、15.9°±0.2°、16.5°±0.2°、17.0°±0.2°、17.6°±0.2°、18.9°±0.2°、19.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、20.9°±0.2°、21.2°±0.2°、22.4°±0.2°、22.7°±0.2°、23.9°±0.2°、24.3°±0.2°、24.8°±0.2°、25.0°±0.2°、25.9°±0.2°、26.8°±0.2°、27.0°±0.2°、28.3°±0.2°、28.6°±0.2°、28.9°±0.2°、29.8°±0.2°、30.5°±0.2°、31.3°±0.2°、31.5°±0.2°、31.8°±0.2°、32.1°±0.2°、32.5°±0.2°、32.9°±0.2°、33.6°±0.2°、34.0°±0.2°、34.6°±0.2°、35.0°±0.2°、35.6°±0.2°、36.3°±0.2°及38.8°±0.2°。

【請求項6】如請求項2之片劑配製物，其中該片劑可經配製為單位劑型(unit dosage form)，每個劑量(dosage)含有從約5 mg至約500 mg之阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A。

【請求項7】如請求項6之片劑配製物，其中該單位劑型含有在10 mg與200 mg之間、包括10 mg及200 mg的阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A。

【請求項8】如請求項6之片劑配製物，其中該單位劑型含有在25 mg與150 mg之間、包括25 mg及150 mg的阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A。

【請求項9】如請求項6之片劑配製物，其中該單位劑型含有約20 mg、約40 mg、或約60 mg的阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A。

【請求項10】 如請求項2之片劑配製物，該片劑配製物按重量百分比計進一步包含：10%-30%的阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A、60%-80%的一或多種填充劑、2%-10%的一或多種崩散劑；以及0.2%-3%的一或多種助滑劑。

【請求項11】 如請求項2之片劑配製物，該片劑配製物進一步包含顆粒內相、顆粒外相以及膜衣，其中：所述顆粒內相包含阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A、乳糖、Avicel PH101、HP-纖維素低代替_{40UM}、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；所述顆粒外相包含乳糖、纖維素MK GR、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；並且所述膜衣可以包含一或多種成膜物質並且可以進一步包含如塑化劑、腸潤滑劑、著色劑和/或色素等物質。

【請求項12】 如請求項2之片劑配製物，該片劑配製物進一步包含顆粒內相、顆粒外相以及膜衣，其中：所述顆粒內相按重量百分比計包含：約22%阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A、約33%的乳糖、約18%的Avicel PH101、約5%的HP-纖維素低代替_{40UM}、約2%的鈉-CMC XL、約0.25%的Aerosil 200 PH以及約0.5%的硬脂酸鎂。

【請求項13】 如請求項12之片劑配製物，其中該顆粒外相按重量百分比計含有：約10%的乳糖；約5.6%的纖維素MK GR、約3%的鈉-CMC XL、約0.25%的Aerosil 200 PH以及約1%的硬脂酸鎂；並且該膜衣按重量百分比計含有含有：約4.8%白色包衣預混物；約0.16%黃色包衣預混物；以及約0.008%紅色包衣預混物。

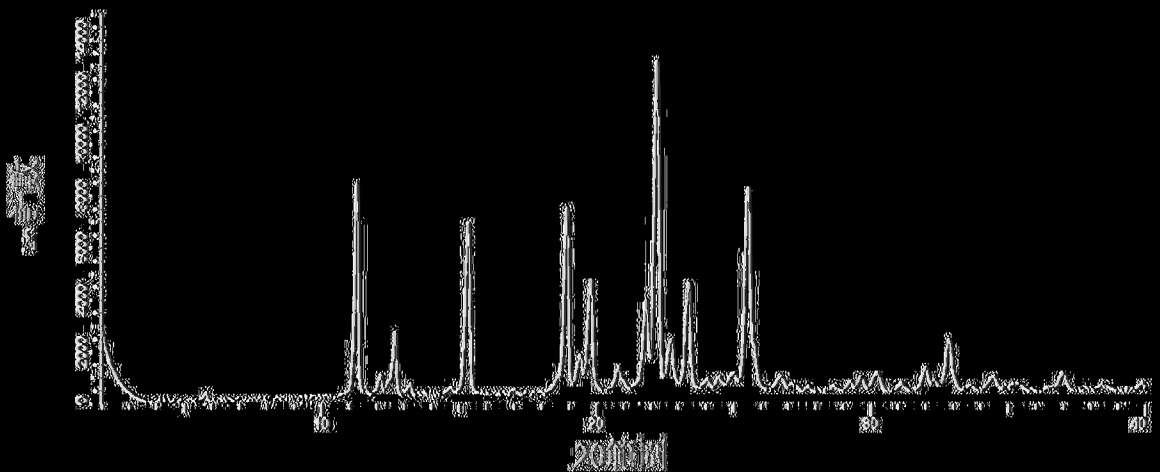
【請求項14】 如請求項12之片劑配製物，其中該顆粒外相按重量百分比計含有：約10%的乳糖；約5.6%的纖維素MK GR、約3%的鈉-CMC XL、約0.25%的Aerosil 200 PH以及約1%的硬脂酸鎂；並且該膜衣按重量百分比計含有含有：約8%白色包衣預混物；約0.02%紅色包衣預混物；以及約0.02%黑色包衣預混物。

【請求項15】 一種用於產生如請求項2之片劑配製物之方法，該方法包括：

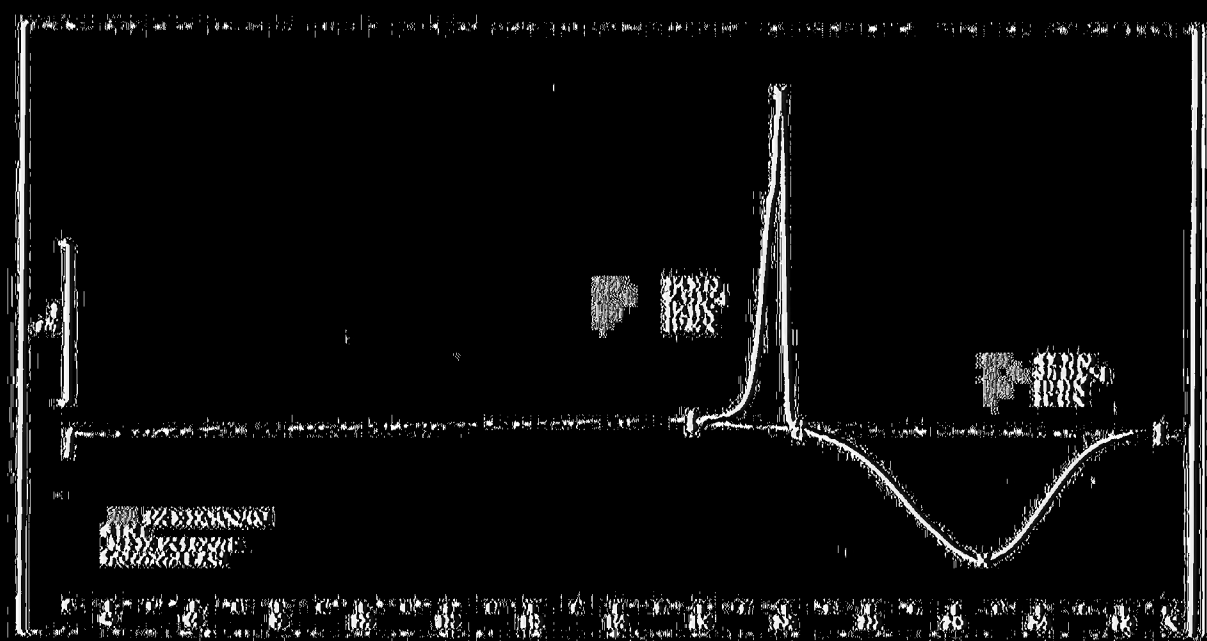
- (a) 共混以下顆粒內相成分：阿西米尼鹽酸鹽之結晶形狀A、乳糖、Avicel PH101、HP-纖維素低代替_40UM、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；
- (b) 篩分、共混、輥壓並且研磨來自步驟 (a) 的共混成分；
- (c) 共混以下顆粒外相成分：乳糖、纖維素MK GR、鈉-CMC XL、Aerosil 200 PH以及硬脂酸鎂；
- (d) 篩分來自步驟 (c) 的成分；
- (e) 共混來自步驟 (b) 和 步驟 (d) 的成分；
- (f) 將步驟 (e) 的成分壓制成片劑並將所述片劑除塵；
- (g) 形成膜衣的懸浮液：包含純淨水以及選自白色、黃色、紅色和黑色的一或多種包衣預混物混合物；以及
- (h) 將 (f) 的除塵的片劑進行薄膜包衣。

【請求項16】一種如請求項1之藥物組成物之用途，其用於製備治療 ABL1/BCR-ABL1介導的病況的醫藥品。

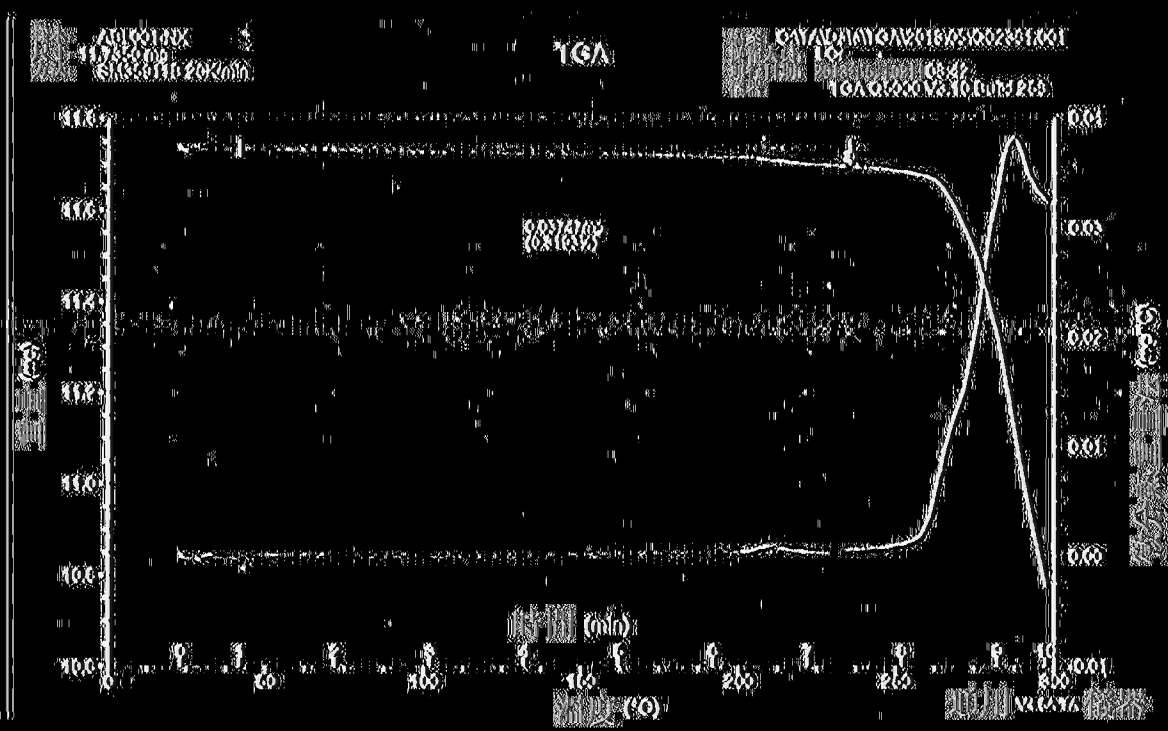
|(發明圖式)|



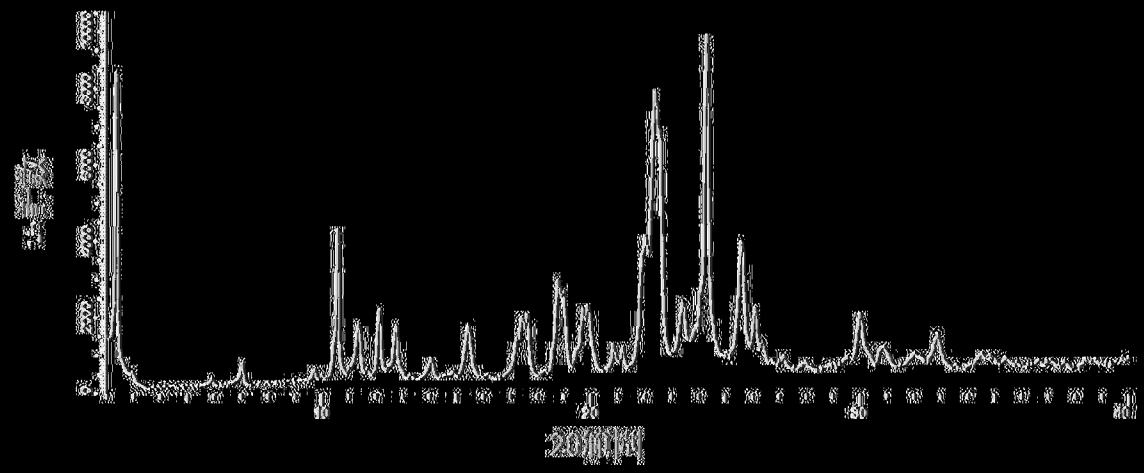
|([圖1])|



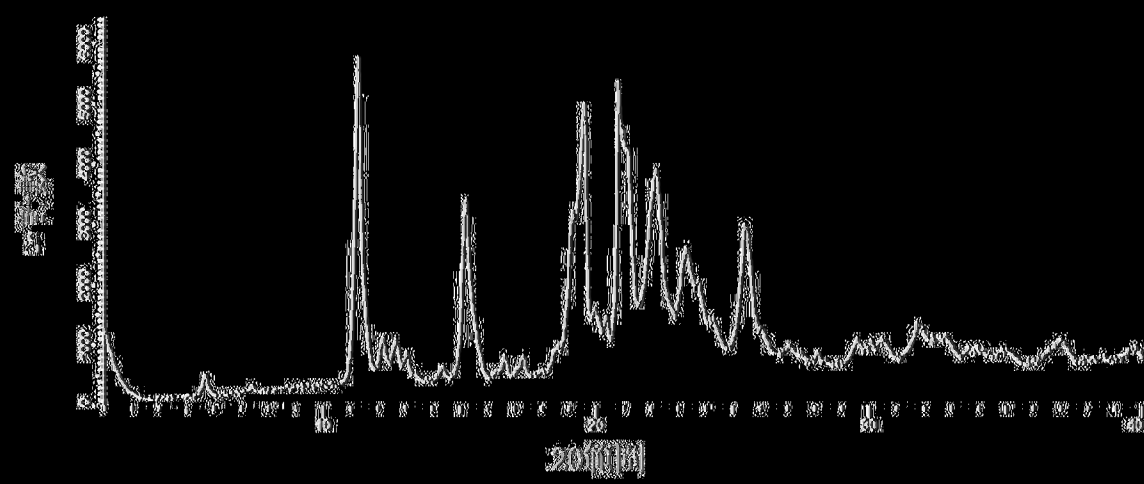
(圖2)



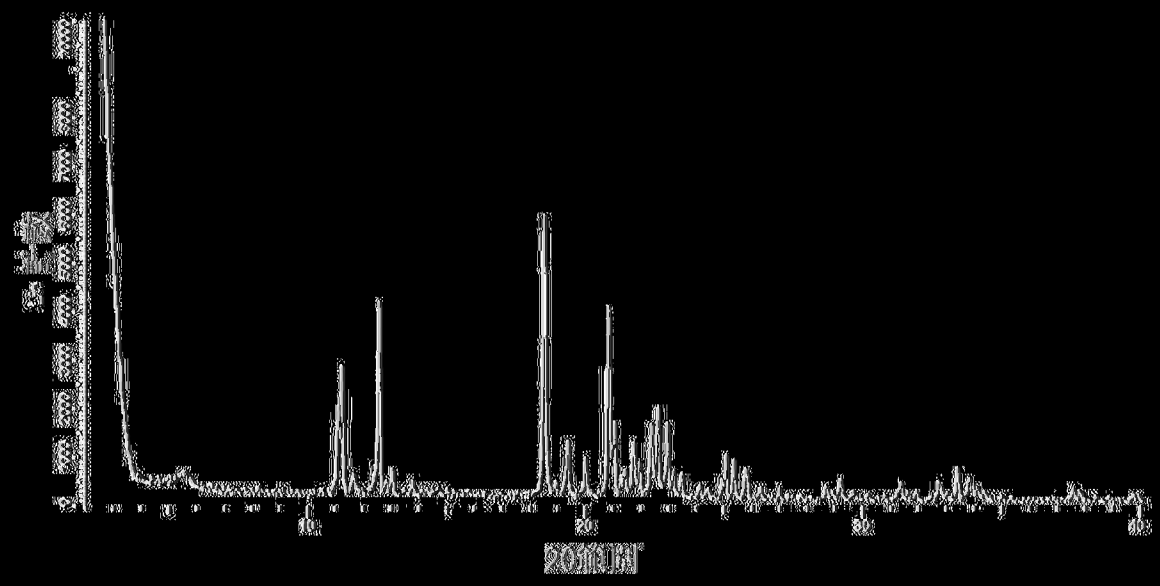
(103)



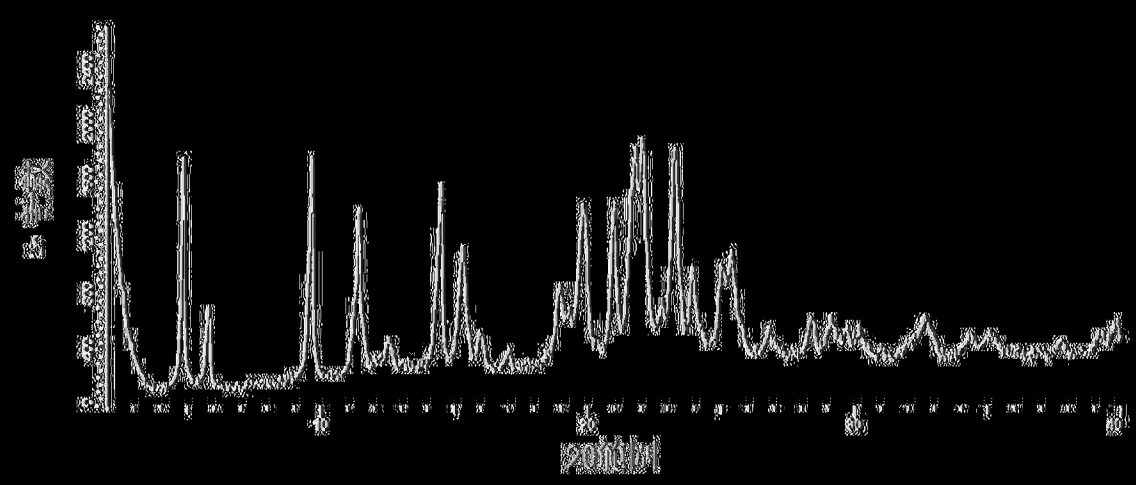
(b)



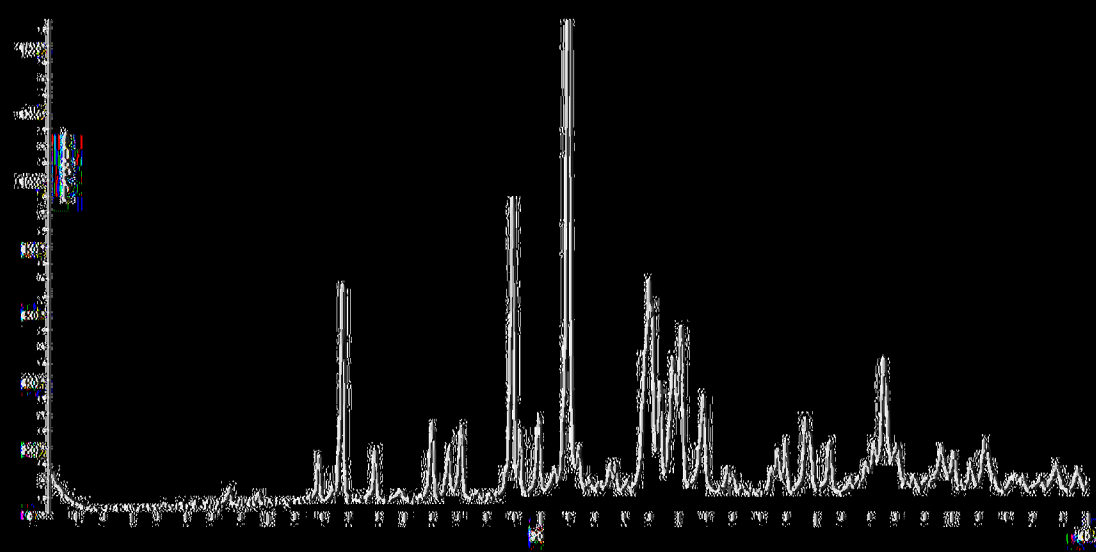
(圖5)



(圖6)



$$\left| \frac{[a]_t}{[a]_0} \right|$$



(¹H)8

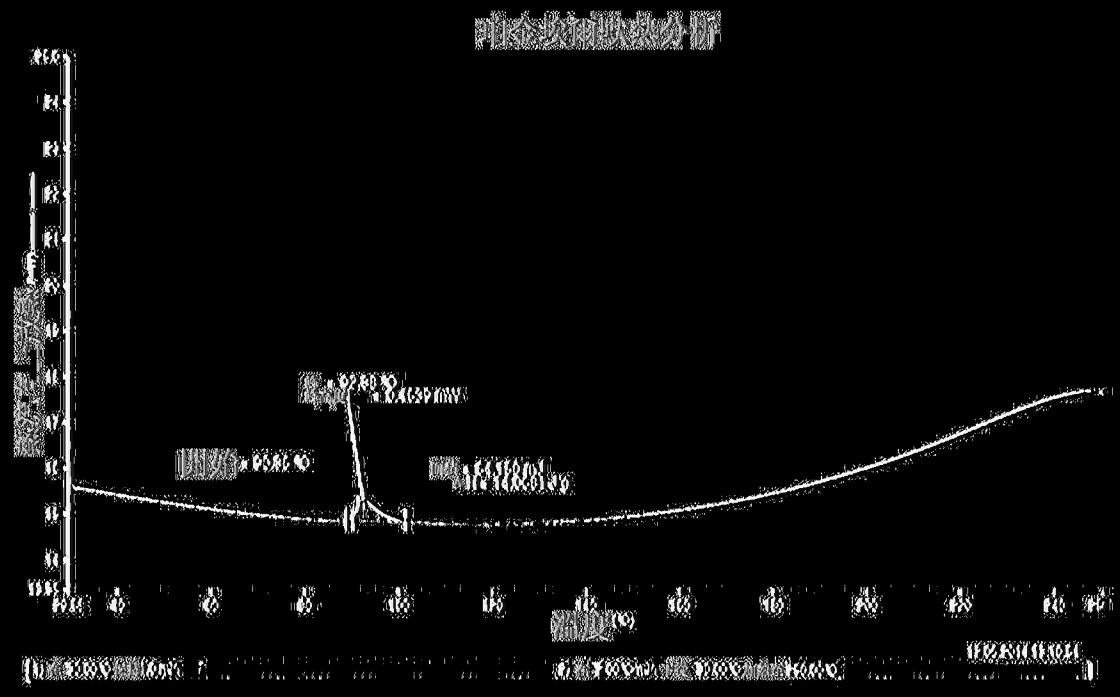
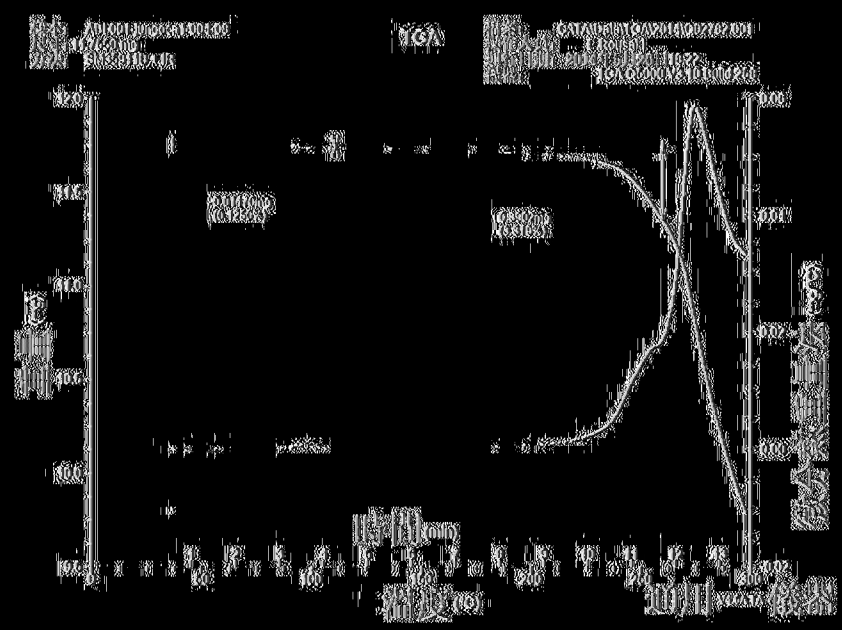
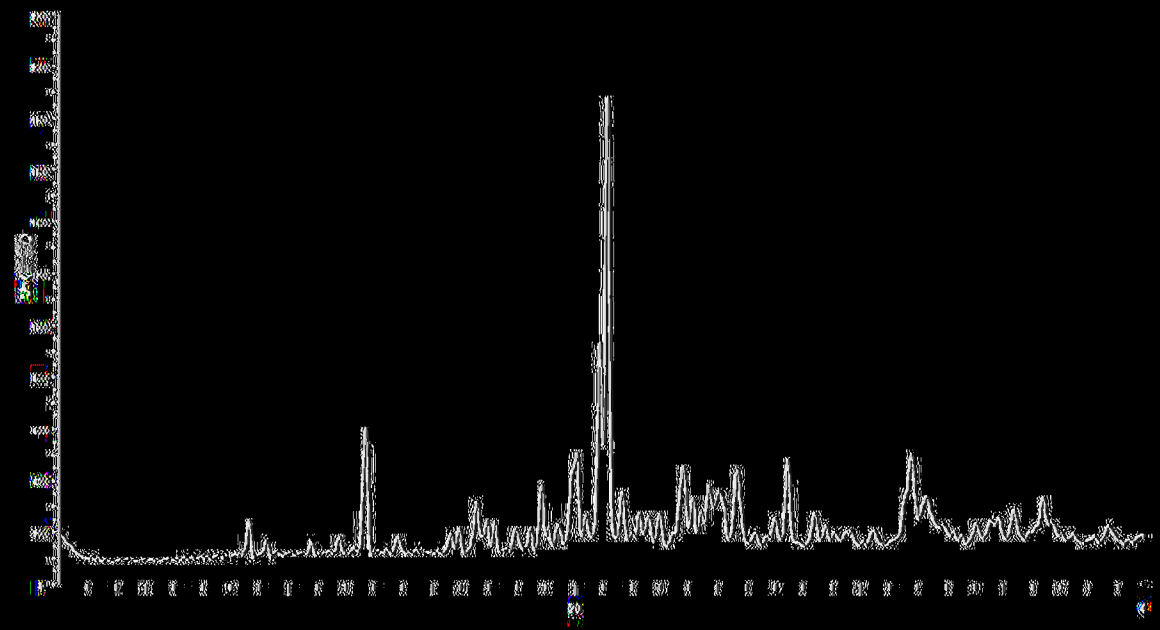


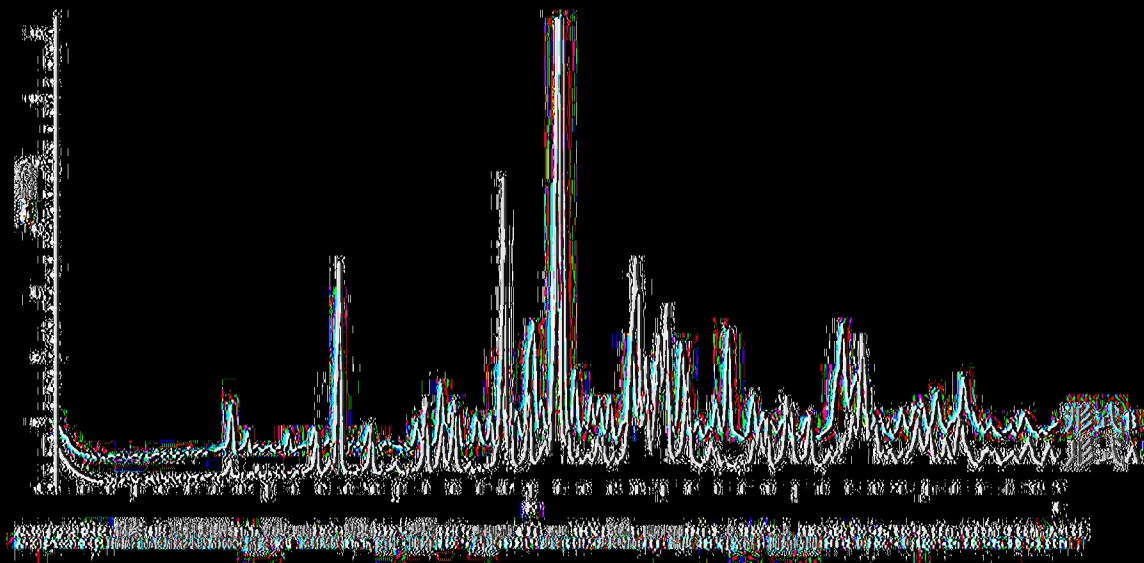
圖 9



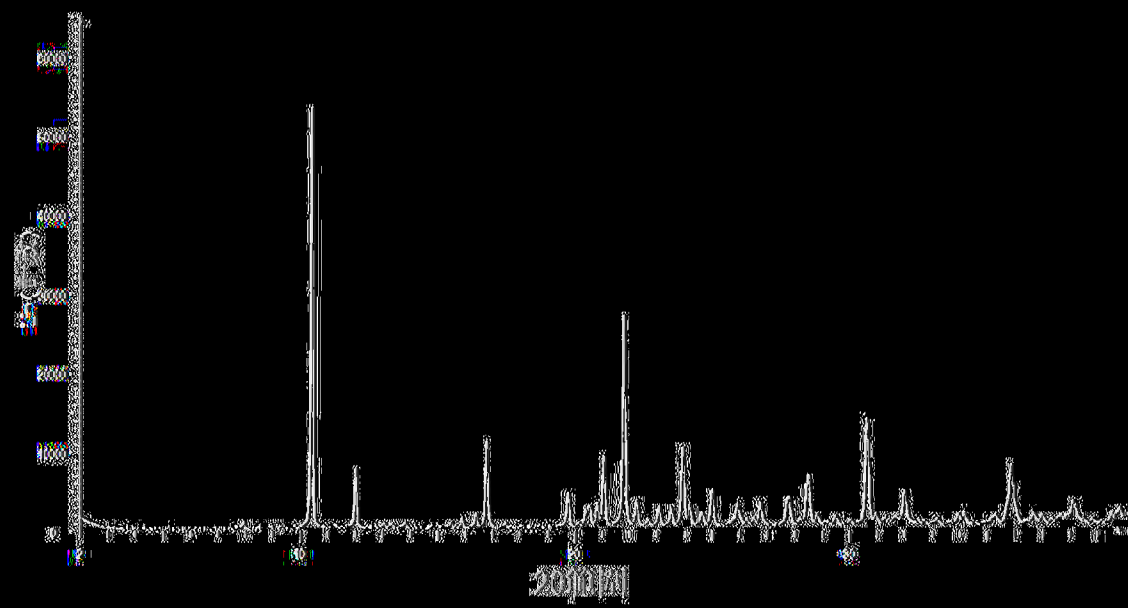
|Γ₁₀|



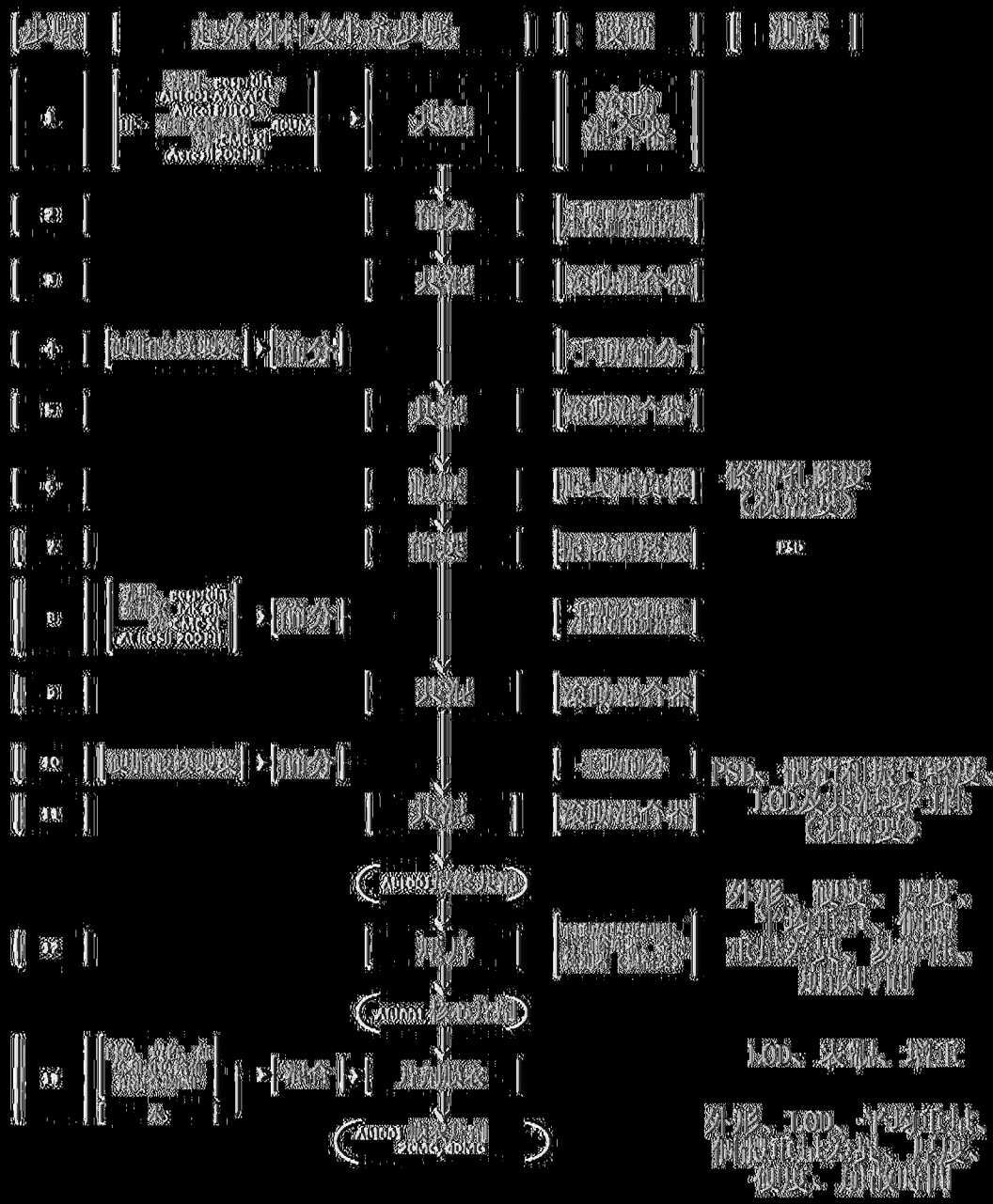
[($\square$ 11)]



[(圖12)]



[(圖13)]



[(圖)14]