

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503330

(P2020-503330A)

(43) 公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 281/02	(2006.01)	C 07 D	281/02
A61K 31/554	(2006.01)	A 61 K	31/554
A61P 11/00	(2006.01)	A 61 P	11/00
A61P 11/06	(2006.01)	A 61 P	11/06
A61P 25/00	(2006.01)	A 61 P	25/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

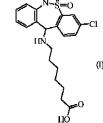
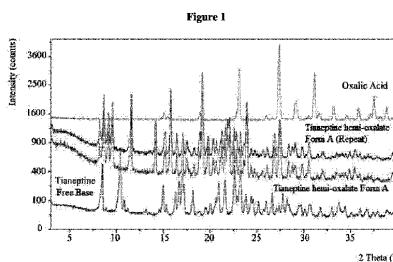
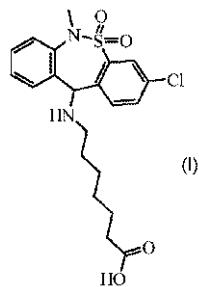
(21) 出願番号	特願2019-535330 (P2019-535330)	(71) 出願人	517094415 トニックス ファーマ ホールディングス リミテッド イギリス領 バミューダ 12 ハミルト ン, ハミルトン, ビクトリア ストリ ート 22, キャノンズ コート
(86) (22) 出願日	平成29年12月28日 (2017.12.28)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月21日 (2019.8.21)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 國際出願番号	PCT/IB2017/001709	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開番号	W02018/122606	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 國際公開日	平成30年7月5日 (2018.7.5)		
(31) 優先権主張番号	62/439,533		
(32) 優先日	平成28年12月28日 (2016.12.28)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チアネブチンシュウ酸塩および多形

## (57) 【要約】

式 ( I )



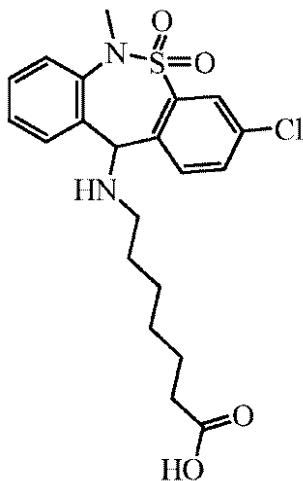
に示す、(R S)-7-(3-クロロ-6-メチル-6,11-ジヒドロジベンゾ[ c, f ][1, 2]チアゼピン-11-イルアミノ)ヘプタン酸S, S-ジオキシド(チアネブチン)のシュウ酸塩/共結晶(チアネブチンシュウ酸塩)が明細書において開示される。一態様では、本開示はまた、コルチコステロイド誘発性の心理学的副作用の処置のための第1世代の治療法として開発されるべき、チアネブチンシュウ酸塩の製剤を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 3】



10

20

30

40

50

に示す、(R S) - 7 - (3 - クロロ - 6 - メチル - 6 , 11 - ジヒドロジベンゾ [c , f] [1 , 2] チアゼピン - 11 - イルアミノ) ヘプタン酸 S , S - ジオキシド (チアネプチン) のシュウ酸塩 / 共結晶 (チアネプチンシュウ酸塩)。

## 【請求項 2】

前記チアネプチンシュウ酸塩が結晶性である、請求項 1 に記載の塩 / 共結晶。

## 【請求項 3】

前記塩が、結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A の塩およびチアネプチニーシュウ酸塩形態 A の混合物、チアネプチニーシュウ酸塩形態 B、またはそれらの組合せである、請求項 2 に記載の塩 / 共結晶。

## 【請求項 4】

前記塩が、無水結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A、チアネプチニーシュウ酸塩形態 A、チアネプチニーシュウ酸塩形態 B またはそれらの組合せである、請求項 2 に記載の塩 / 共結晶。

## 【請求項 5】

チアネプチンシュウ酸塩の前記塩 / 共結晶を、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と一緒に含む医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記塩 / 共結晶が、無水結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A、一シュウ酸塩形態 A またはそれらの組合せである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記結晶形態が、約 8 . 2 、 8 . 6 、 9 . 1 および 9 . 5 度 2 に少なくとも 1 つのピークを含む X 線回折パターン (X R P D) を示す、請求項 4 に記載の無水結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A。

## 【請求項 8】

前記チアネプチンヘミシュウ酸塩結晶形態 A が、約 4 . 5 、 8 . 2 、 8 . 6 、 9 . 1 、 9 . 5 、 11 . 5 、 14 . 2 、 15 . 2 、 15 . 8 、 16 . 4 、 19 . 2 、 22 . 1 、 23 . 9 、 26 . 9 および 27 . 4 度 2 からなる群から選択される少なくとも 1 つのピークをさらに含む X R P D パターンを示す、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記結晶形態 A が、図 2 と実質的に同じ X R P D パターンを示す、請求項 4 に記載の無水チアネプチンヘミシュウ酸塩結晶形態 A。

## 【請求項 10】

以下の少なくとも 1 つ :

(a) 図2において示されるピークのうちの少なくとも4つを示すXRDパターン、  
 (b) 図5と実質的に同じFT-IRスペクトル、および  
 (c) 図6と実質的に同じNMRスペクトル

によって特徴付けられる、請求項4に記載の無水結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A。

【請求項11】

前記結晶形態が、約10.2および10.5度2に少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRD)を示す、請求項4に記載の無水結晶性チアネプチニッシュウ酸塩。

【請求項12】

前記結晶形態が、約7.5、8.3、10.2、10.5、11.9、14.7、16.2、16.3、17.9、18.7、21.0、21.7および22.1度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークをさらに含むXRDパターンを示す、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

前記結晶形態が、図10と実質的に同じXRDパターンを示す、請求項4に記載の無水結晶性チアネプチニッシュウ酸塩形態A。

【請求項14】

図10において示されるピークのうちの少なくとも4つを示すXRDパターンによって特徴付けられる、請求項4に記載の無水結晶性チアネプチニッシュウ酸塩形態A。

【請求項15】

前記結晶形態が、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネプチニッシュウ酸塩形態Aである、請求項4に記載の無水チアネプチニッシュウ酸塩結晶形態。

【請求項16】

前記結晶形態が、約10.2および10.5度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークを含むXRDパターンを示す、請求項15に記載の無水チアネプチニッシュウ酸塩結晶形態。

【請求項17】

前記結晶形態が、約7.5、8.3、10.2、10.5、11.9、14.7、16.2、16.3、17.9、18.7、21.0、21.7および22.1度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークをさらに含むXRDパターンを示す、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

前記結晶形態が、図9と実質的に同じXRDパターンを示す、請求項15に記載の無水結晶性チアネプチニッシュウ酸塩形態。

【請求項19】

前記結晶形態が、チアネプチニッシュウ酸塩形態Bである、請求項4に記載の無水チアネプチニッシュウ酸塩結晶形態。

【請求項20】

前記結晶形態が、図14と実質的に同じXRDパターンを示す、請求項19に記載の無水結晶性チアネプチニッシュウ酸塩形態。

【請求項21】

前記組成物が、固体形態、液状形態、懸濁液形態、持続放出形態、遅延放出形態または徐放形態である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記共結晶が、結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの塩およびチアネプチニッシュウ酸塩形態Aの混合物、チアネプチニッシュウ酸塩形態B、またはそれらの組合せである、請求項3に記載の共結晶。

【請求項23】

前記共結晶が、無水結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A、チアネプチニッシュウ

10

20

30

40

50

酸塩形態 A、チアネプチニーシュウ酸塩形態 B またはそれらの組合せである、請求項 4 に記載の共結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本開示は、チアネプチニーシュウ酸塩の多形形態を含むチアネプチニの塩 / 共結晶の分野にあり、塩および多形形態を作製する方法ならびにそれらを含む医薬組成物も記載されている。

【0002】

関連出願

本出願は、その内容および開示の全体が参照により本明細書に組み込まれている、2016年12月28日出願の、米国仮特許出願第62/439,533号の利益および同出願からの優先権を主張する。

【背景技術】

【0003】

開示の背景

チアネプチニ、すなわち 7-[ (3-クロロ-6-メチル-5,5-ジオキソ-11H-ベンゾ[c][2,1]ベンゾチアゼピン-11-イル)アミノ]ヘプタン酸は、認知回復効果を有する抗うつ剤である。研究者は、チアネプチニが、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を処置するために使用できることを報告している(Onder E.ら(2005年)、European Psychiatry 21巻:174~179頁)。

【0004】

チアネプチニは、古典的な三環系抗うつ剤に類似した構造を共有しているが、その薬理学的挙動は特有である。より一般には市販名Stablon(登録商標)、Coaxil、Tatinol、TianeuraxおよびSalymbraにより公知であるチアネプチニは、うつ病の治療のために、欧州、アジアおよびラテンアメリカで現在、入手可能である。チアネプチニは、グルタミン酸作動系をモジュレートし、ストレスおよびステロイドの使用期間の間に観察される、阻害性神経可塑性を反転させる。グルタミン酸作動系をモジュレートする際に、チアネプチニは、海馬、扁桃および前頭前皮質中のグルタミン酸レベルを正常化する。ゲノムおよび非ゲノム機構によって、グルタミン酸のモジュレートは、可塑性を回復し、長期増強の阻害を軽減し、コルチコステロイドへの慢性曝露により誘発される構造的变化を反転させる。

【0005】

チアネプチニの抗不安特性、および神経内分泌ストレス応答をモジュレートする報告されているその能力は、チアネプチニが、PTSDの処置に使用することができることを示唆する。実際に、いくつかの検討により、チアネプチニは、その状態の特徴的な症状の多くを改善することが報告されているので、PTSDを有する患者に対して有効な治療法となることが示されている(Crocq LおよびGoujon C: The Anxiolytic-Depressive component of the psychotraumatic syndrome and its treatment by tianeptine. Psychol Med, 1994年; 26巻(2号): 192~214頁; Rumyantseva GMおよびStepanov AL: Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). Neurosci Behav Physiol, 2008年; 38巻: 55~61頁; およびFranciskovic, Tanjaら、「Tianeptine in the combined treatment of combat related posttraumatic stress disorder.」Psychiatria Danubina 23巻(3号)(2011年): 257~259頁)。

63頁)。

【0006】

ステロイド曝露により引き起こされるその構造的变化および長期増強(LTP)の阻害を反転させるチアネプチンの能力を含むその神経保護作用に加え、チアネプチンは、コルチコステロイドにより処置された患者における神経認知機能異常および類似の副作用を処置するのに潜在的に有用であることが報告されている。チアネプチンが認知機能を回復する能力は、一部の動物モデルでもやはり観察されている。

【0007】

コルチコステロイドは、その抗炎症特性のため、喘息、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、腎炎症候群、がん、臓器移植、自己免疫性肝炎、過敏性反応、心原性ショックおよび敗血症性ショック、グルココルチコイド欠損症(アディソン病および汎下垂体機能低下症)および多発性硬化症を含む、多数の疾患および状態の処置に使用される。身体がストレスを受けると、副腎は、コルチゾールなどのコルチコステロイドを放出する。合成コルチコステロイドは、副腎によって天然に產生されるステロイドホルモンを疑似することにより働く。これらのホルモンは、身体の循環系に放出されると、炎症および身体の免疫応答を調節する一助となる。一般的な合成コルチコステロイドには、プレドニゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾンおよびメチルプレドニゾンが含まれる。合成コルチコステロイドで身体の正常なホルモンレベルを補うと、炎症を低減するゲノムカスケードを誘発して、免疫応答を抑制する。このゲノムカスケードは、細胞内グルココルチコイド受容体(GR)に、ステロイドを結合させることにより開始する(Datson,

N Aら、Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. European Journal of Neuroscience. 2001年；14巻(4号)：675～689頁)。

【0008】

合成コルチコステロイドの幅広い使用および治療的利益があるにも関わらず、これは、多数の悪影響を及ぼす心理学的、代謝的および身体的副作用を引き起こすことが多い(Warrington TP、Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. Mayo Clinic Proceedings. 2006年；81巻(10号))。このような身体的副作用の例を表1に示す。心理学的副作用には、気分および不安障害、行動障害、認知障害および精神障害が含まれる。

10

20

30

【表1】

表1. コルチコステロイドの使用の身体的副作用

心臓血管	高血圧症 アテローム性動脈硬化の加速	
皮膚系	にきび 脱毛症 多毛症 線条 皮膚萎縮 紫斑	10
内分泌/代謝系	肥満 真性糖尿病 副腎-脳下垂体の軸抑制 高脂血症 体液貯留およびナトリウム貯留 カリウム、カルシウムおよび窒素の喪失 成長遅延	
神経系	偽脳腫瘍	
胃腸管系	消化性潰瘍疾患 すい臓炎 脂肪肝	20
血液系	白血球増加症 好中球増加症 リンパ球減少症	
感染系	経口カンジダ症 全身性感染のリスクの増大	
筋骨格系	ミオパチー 骨粗鬆症 阻血性壊死	
眼科系	白内障 緑内障	30

【0009】

認知障害、不安症および気分障害は、コルチコステロイドの使用の最も一般的な心理学的副作用である。とりわけ、長期ステロイド処置を必要とする患者の場合、これらの作用は、クオリティオブライフを低下させる。例えば、コルチコステロイドを服用している個体の33%（約1300万人）は、作業記憶および短期記憶、宣言的記憶、集中力持続時間および集中力（知的能力および作業能力）、ならびに実行機能の欠損を示すことが報告されている（Stoudemire A, Anfinson T, Edwards J. Corticosteroid-induced delirium and dependency. Gen Hosp Psychiatry. 1984年; 141巻: 369~372頁）。極端な場合、ステロイドは、せん妄および認知症（持続的記憶障害）および躁病さえ誘発し得る（Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. Am J Psychiatry. 1984年; 141巻: 369~372頁）。

現在、コルチコステロイドの使用に関連する、不安症および気分障害などの認知障害および類似の神経病理学的障害の処置のために指定されている、FDA承認薬はない。三環系抗うつ剤は、ステロイドによって引き起こされた精神病理学的副作用をモジュレートする有用な治療剤となることは明白ではなく、実際にはこれらの症状を悪化させることがある（Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced Psy

40

50

chiatric Syndromes: A Report of 14 Cases and a review of the Literature. Journal of Affective Disorders. 1983年; 5巻: 319~332頁)。さらに、炎症性障害を処置するためのコルチコステロイドの代替物は存在せず、すなわち、コルチコステロイドを使用しなければならない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Onder E.ら(2005年)、European Psychiatry 21巻: 174~179頁 10

【非特許文献2】Crocq LおよびGoujon C: The Anxioly-Depressive component of the psychotraumatic syndrome and its treatment by tianeptine. Psychol Med. 1994年; 26巻(2号): 192~214頁

【非特許文献3】Rumyantseva GMおよびStepanov AL: Post-traumatic stress disorder in different types of stress (clinical features and treatment). Neurosci Behav Physiol. 2008年; 38巻: 55~61頁

【非特許文献4】Franciskovic, Tanjaら、「Tianeptine in the combined treatment of combat related posttraumatic stress disorder.」Psychiatria Danubina 23巻(3号)(2011年): 257~263頁 20

【非特許文献5】Datson, NAら、Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. European Journal of Neuroscience. 2001年; 14巻(4号): 675~689頁

【非特許文献6】Warrington TP、Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. Mayo Clinic Proceedings. 2006年; 81巻(10号) 30

【非特許文献7】StouDEMIRE A、Anfinson T、Edwards J. Corticosteroid-induced delirium and dependency. Gen Hosp Psychiatry. 1984年; 14巻: 369~372頁

【非特許文献8】Varney NR、Alexander B、MacIndoe J H. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. Am J Psychiatry. 1984年; 141巻: 369~372頁 40

【非特許文献9】Lewis DA、Smith RE. Steroid-induced Psychiatric Syndromes: A Report of 14 Cases and a review of the Literature. Journal of Affective Disorders. 1983年; 5巻: 319~332頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本開示は、本明細書において、コルチコステロイド処置により誘発される、神経認知機能異常および関連する精神病理学的障害の処置において使用するための、チアネプチニの 50

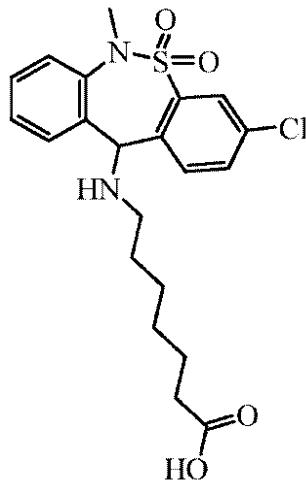
一層安定な化学製剤、結晶性塩およびその多形に関する。これらの障害には、P T S D および急性ストレス障害を含む外傷およびストレス要因関連障害、大うつ障害、持続性抑うつ障害、双極性障害および月経前不快気分障害を含む抑うつ障害、アルツハイマー病および多発脳梗塞性認知症などの神経変性疾患、ならびに注意欠陥多動性障害を含む神経発達障害が含まれる。本開示はまた、喘息および慢性閉塞性肺疾患の処置において使用することができる。

## 【0012】

## 発明の要旨

一部の態様では、本開示は、本明細書において、結晶形態および多形形態を含む、式 I に示す (R S) - 7 - (3 - クロロ - 6 - メチル - 6,11 - ジヒドロジベンゾ [c, f] [1, 2] チアゼピン - 11 - イルアミノ) ヘプタン酸 S, S - ジオキシド (チアネプチン) のシウ酸塩 / 共結晶 (チアネプチンシウ酸塩) を含む。

## 【化1】

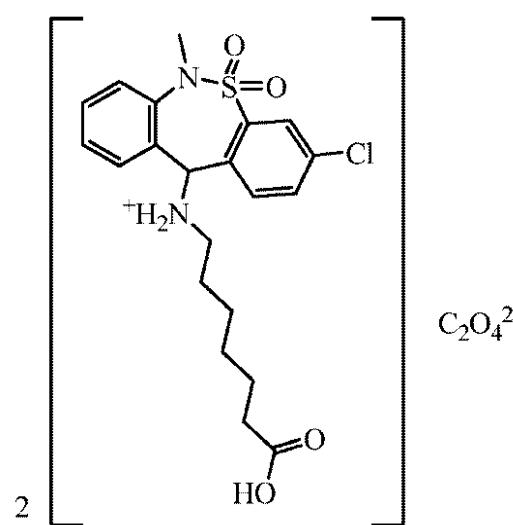


式 I

## 【0013】

チアネプチンヘミシウ酸塩は、式 (II) として示される。

## 【化2】



式 II

## 【図面の簡単な説明】

## 【0014】

【図1】チアネプチンヘミシウ酸塩形態A、チアネプチン遊離塩基およびシウ酸の重ね合わせたX R P D パターン。

## 【0015】

【図2】チアネプチンヘミシウ酸塩形態AのX R P D パターン。

## 【0016】

10

20

30

40

50

【図3】チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのDSCプロファイル。

【0017】

【図4】チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのTGAプロファイル。

【0018】

【図5】チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのFTIRスペクトル。

【0019】

【図6】チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの<sup>1</sup>H NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>中)。

【0020】

【図7】チアネプチンヘミシュウ酸塩(アニオン)の、橢円形を用いた非対称単位のORTep図。

【0021】

【図8】シュウ塩(中央)と4分子のチアネプチンとの間の水素結合。

【0022】

【図9】チアネプチン遊離塩基、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチニーシュウ酸塩形態Aの間のXRPD比較。

【0023】

【図10】チアネプチニーシュウ酸塩形態AのXRPDパターン。

【0024】

【図11】チアネプチニーシュウ酸塩形態Aに関するFT-IRスペクトル。

【0025】

【図12】チアネプチニーシュウ酸塩形態AのDSCプロファイル。

【0026】

【図13】チアネプチニーシュウ酸塩形態AのTGAプロファイル。

【0027】

【図14】チアネプチニーシュウ酸塩形態BのXRPDパターン。

【0028】

【図15】チアネプチニーシュウ酸塩形態BのFT-IRスペクトル。

【0029】

【図16】チアネプチニーシュウ酸塩形態BのDSCプロファイル。

【発明を実施するための形態】

【0030】

#### 実施形態の詳細な説明

本開示は、チアネプチンシュウ酸塩、より詳細にはチアネプチンヘミシュウ酸塩および/またはチアネプチニーシュウ酸塩の塩/共結晶形態に関する。チアネプチンの塩/共結晶の特性は、チアネプチン遊離塩基またはチアネプチナトリウム(現在の、チアネプチンの入手可能な形態)などのチアネプチンの1つまたは複数の公知の形態に比べて改善されている。塩/共結晶は、以下に限定されないが、水和物および溶媒和物を含むがこれら限定されないいくつかの形態、ならびにチアネプチンのシュウ酸に対する様々な化学量論比をとることができる。本開示はまた、以下に限定されないが、多形およびアモルファス形態を含む、チアネプチニーシュウ酸塩の他の形態を含む。本開示はまた、チアネプチニーシュウ酸塩の塩/共結晶を含む医薬組成物、それらの塩/共結晶を作製する方法、および関連する処置方法を提供する。

【0031】

本開示の一実施形態は、シュウ酸塩/共結晶(チアネプチニーシュウ酸塩)である。

【0032】

一部の実施形態では、チアネプチニーシュウ酸塩は結晶性である。

【0033】

一部の実施形態では、塩/共結晶は、結晶性チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A、チアネプチニーシュウ酸塩形態A、チアネプチニーシュウ酸塩形態Bまたはそれらの混合物で

10

20

30

40

50

ある。

【0034】

一部の実施形態では、塩／共結晶は、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態A、チアネプチニシュウ酸塩形態A、チアネプチニシュウ酸塩形態B、またはそれらの組合せである。

【0035】

チアネプチニシュウ酸塩の塩／共結晶、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【0036】

一部の実施形態では、医薬組成物の塩／共結晶は、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態A、シュウ酸塩形態Aまたはそれらの組合せである。

【0037】

一部の実施形態では、医薬組成物の塩／共結晶は、チアネプチニミシュウ酸塩形態Aである。

【0038】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態Aは、約8.2、8.6、9.1および9.5度2に少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRPD)を示す。

【0039】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態Aは、約8.2、8.6、9.1および9.5度2に、関連する許容値が0.3度2で、少なくとも1つのピークを含むXRPDパターンを示す。

【0040】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態Aは、約4.5、8.2、8.6、9.1、9.5、11.5、14.2、15.2、15.8、16.4、19.2、22.1、23.9、26.9および27.4度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークをさらに含むXRPDパターンを示す。

【0041】

一部の実施形態では、無水チアネプチニミシュウ酸塩結晶形態Aは、図2と実質的に同じXRPDパターンを示す。

【0042】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニミシュウ酸塩形態Aは、a)図2に示すピークのうちの少なくとも4つを示すXRPDパターン、b)図5と実質的に同じFT-IRスペクトル、およびc)図6と実質的に同じNMRスペクトルのうちの少なくとも1つによって特徴付けられる。

【0043】

一部の実施形態では、結晶形態は、チアネプチニシュウ酸塩形態Aである。

【0044】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニシュウ酸塩形態Aは、約10.2および10.5度2に少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRPD)を示す。

【0045】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニシュウ酸塩形態Aは、約10.2および10.5度2に、関連する許容値が0.3度2で、少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRPD)を示す。

【0046】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネプチニシュウ酸塩形態Aは、約7.5、8.3、10.2、10.5、11.9、14.7、16.2、16.3、17.9、18.7、21.0、21.7および22.1度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークをさらに含むXRPDパターンを示す。

10

20

30

40

50

## 【0047】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Aは、図10と実質的に同じXRDパターンを示す。

## 【0048】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Aは、a)図10に示すピークのうちの少なくとも4つを示すXRDパターン、およびb)図11と実質的に同じFT-IRスペクトルのうちの少なくとも1つによって特徴付けられる。

## 【0049】

一部の実施形態では、結晶形態は、チアネブチニーシュウ酸塩形態Bである。

## 【0050】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Bは、約10.4および10.8度2に少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRD)を示す。

## 【0051】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Bは、約10.4および10.8度2に、関連する許容値が0.3度2で、少なくとも1つのピークを含むX線回折パターン(XRD)を示す。

## 【0052】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Bは、約7.4、7.8、10.4、10.8、13.7、14.8、15.6、16、17.5、19.9、21.0、20.2、20.4、20.9、21.3、21.6および21.9度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークをさらに含むXRDパターンを示す。

## 【0053】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Bは、図14と実質的に同じXRDパターンを示す。

## 【0054】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチニーシュウ酸塩形態Bは、a)図14に示すピークのうちの少なくとも4つを示すXRDパターン、およびb)図15と実質的に同じFT-IRスペクトルのうちの少なくとも1つによって特徴付けられる。

## 【0055】

一部の実施形態では、本医薬組成物は、固体形態、液状形態、懸濁液形態、持続放出形態、遅延放出形態または徐放形態にある。

## 【0056】

一部の実施形態では、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、チアネブチニヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネブチニーシュウ酸塩形態Aの混合物を含む。

## 【0057】

一部の実施形態では、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、チアネブチニヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネブチニーシュウ酸塩形態Aの混合物を含み、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、約10.2および10.5度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークを含むXRDパターンを示す。

## 【0058】

一部の実施形態では、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、チアネブチニヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネブチニーシュウ酸塩形態Aの混合物を含み、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、約10.2および10.5度2からなる群から選択される少なくとも1つのピークを含むXRDパターンを、関連する許容値が0.3度2で示す。

## 【0059】

一部の実施形態では、無水チアネブチニーシュウ酸塩結晶形態は、チアネブチニヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネブチニーシュウ酸塩形態Aの混合物を含み、結晶形態が、約7.5、8.3、10.2、10.5、11.9、14.7、16.2、16.3、17.9、18.7、21.0、21.7および22.1度2からなる群から選択される少な

10

20

30

40

50

くとも 1 つのピークをさらに含む X R P D パターンを示す。

【 0 0 6 0 】

一部の実施形態では、無水チアネプチンシュウ酸塩結晶形態は、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A およびチアネプチンーシュウ酸塩形態 A の混合物を含み、結晶形態は、図 9 と実質的に同じ X R P D パターンを示す。

【 0 0 6 1 】

この開示の様々な実施形態の塩 / 共結晶形態は、医薬組成物を含め、チアネプチンナトリウムと比べて、安定性、生体利用率の改善、吸湿性がより低いこと、一層一定となる p K 、ならびに一層容易な加工および製造を実現する。

【 0 0 6 2 】

一態様では、本開示はまた、コルチコステロイド誘発性の心理学的副作用の処置のための第 1 世代の治療法として開発されるべき、チアネプチンシュウ酸塩の製剤を提供する。

【 0 0 6 3 】

本開示の様々な実施形態の塩 / 共結晶形態におけるチアネプチンシュウ酸塩は、うつ病の治療に現在使用されているチアネプチンの製剤 ( S t a b l o n ( 登録商標 ) ) よりも高い融点を有しており、結晶安定性がより高く、したがって、錠剤形態での製品性能が改善することを示唆する。そのため、チアネプチンシュウ酸塩は、 S t a b l o n ( 登録商標 ) と比べて、錠剤形成がより容易であり、有害事象および重大な有害事象がより少ないなど、耐容性が改善されている。

【 0 0 6 4 】

本開示の一部の実施形態では、チアネプチンヘミシュウ酸塩 ( 形態 A ) および / または - シュウ酸塩 ( 形態 A および / または形態 B ) の塩は、医薬組成物に組み込むことができる。一部の実施形態では、本組成物は、以下の形態：持続放出、制御放出、遅延放出または徐放のうちのいずれか 1 つにある。一部の実施形態では、チアネプチンヘミシュウ酸塩および / または - シュウ酸塩混合物は、ポリマーを含む親水性マトリックス系に組み込むことができる。チアネプチンヘミシュウ酸塩および / または - シュウ酸塩混合物は、ポリマーが水性媒体と接触して膨潤し、系の表面上にゲル層を形成した際に、親水性マトリックスから、溶出、拡散、および / または浸食によって、放出される。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、チアネプチンヘミシュウ酸塩 ( 形態 A ) ならびに / あるいは - シュウ酸塩 ( 形態 A および / または形態 B ) は、 i n v i v o で 1 つの層が実質的に放出される前に別の層が実質的に放出されるように、チアネプチンヘミシュウ酸塩および / またはシュウ酸塩からなる 2 つまたはそれより多い層を含む医薬組成物に組み込むことができる。別の実施形態では、チアネプチンのヘミシュウ酸塩および / またはシュウ酸塩は、ペレットを含む医薬組成物に組み込むことができ、ここで、ペレットは、現在入手可能なチアネプチン ( 例えば、 S T A B L O N ( 登録商標 ) 、 C o a x i l または T a t i n o l ) の放出よりも実質的に長い期間にわたりチアネプチンを放出することができるよう、様々な程度または組成のコーティングを有する。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、チアネプチンのヘミシュウ酸塩 ( 形態 A ) ならびに / あるいは - シュウ酸塩 ( 形態 A および / または形態 B ) の塩は、経口投与に好適な、浸透圧的に活性な医薬組成物に組み込むことができる。経口投与に好適な、浸透圧的に活性な医薬組成物、浸透圧ポンプ、浸透圧薬物送達および他の浸透圧技法は、以下に限定されないが、 O R O S ( 登録商標 ) プッシュプルおよび O R O S ( 登録商標 ) 三層医薬組成物を含むことができる。別の実施形態では、チアネプチンのチアネプチンヘミシュウ酸塩 ( 形態 A ) ならびに / あるいはチアネプチンーシュウ酸塩 ( 形態 A および / または形態 B ) の塩は、 O R O S ( 登録商標 ) 薬物送達系に組み込むことができる。経口投与に好適な浸透圧的に活性な医薬組成物などのチアネプチンのシュウ酸塩を含む、このような制御放出医薬組成物は、現在販売されている形態のチアネプチンナトリウム塩よりも持続性の長い治療作用をもたらすことができる。

10

20

30

40

50

## 【0067】

一部の実施形態では、本開示の組成物は、カプセル剤、錠剤、ドライエ剤、丸剤、ロゼンジ剤、散剤および粒剤などの固形剤形にあることができる。適切な場合、これらの剤形は、腸溶コーティングなどのコーティング剤により調製されてもよく、あるいはそれらは、当分野で周知の方法により、持続放出または延長放出などの、1種または複数種の有効成分の制御放出を実現するよう製剤化されてもよい。ある種の実施形態では、本組成物は、ゆっくりとした放出、制御放出または徐放の形態にある。用語「徐放」は、医薬品科学の分野において広く認識されており、本明細書では、長期間（例えば1時間に等しいかまたはそれより長時間）かけて（最初から最後まで、またはその期間）、環境に剤形から活性化合物または薬剤を制御放出することを指すよう使用される。徐放剤形は、長期間にわたり実質的に一定の速度で薬物を放出するか、または薬物の実質的に一定量が、長期間にわたり、徐々に放出される。本明細書において使用される用語「徐放」には、これらの用語が、医薬品科学において使用されている通り、用語「制御放出」、「延長放出」、「持続放出」または「遅延放出」が含まれる。本組成物はまた、溶液剤、エマルション剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む、液状剤形にあってもよい。本組成物は、1日1回の投与のために製剤化され得る。

10

機器技法

機器技法

## 【0068】

本発明によって得られた結晶形態の同定は、以下に限定されないが、X線粉末回折（XRD）、フーリエ変換赤外（FT-IR）スペクトル、示差走査熱量測定（DSC）、熱重量分析（TGA）および核磁気共鳴（NMR）を含む、当分野で公知の方法によって行うことができる。さらに、操作者、機器および他の関連する変化により、塩／共結晶の分析上の物性評価に関して、ある程度の誤差範囲がもたらされ得ることを理解すべきである。

20

示差走査熱量測定：

## 【0069】

分析は、DSC Mettler Toledo DSC 1を使用して、未処理試料に関して行った。試料は、アルミニウムの蓋で気密密封したアルミニウム製パン中で秤量した。分析は、10K/分で25から350まで試料を加熱することにより行った。

30

## 【表2】

表2. 工業規格

温度範囲	-170 °C ... 600 °C
加熱速度	0.001 K/分 ... 100 K/分
冷却速度	0.001 K/分 ... 100 K/分 (温度に依存)
センサー	熱流束系
測定範囲	0 mW ... ± 600 mW
温度正確度	0.1 K
エンタルピー正確度	一般に<1%
冷却選択肢	強制空気 (室温まで下げる)、LN2 (-170°Cまで下げる)
パージガス流速	60 mL/分
速度延長用の内部冷却器	-40°C ... 600°C

40

熱重量分析：

## 【0070】

TG分析は、Mettler Toledo TGA / DSC 1を使用して、未処理試料に関して行った。試料は、アルミニウムの穴あき蓋で気密密封したアルミニウム製パン中で秤量した。分析は、10K/分で25から450まで試料を加熱することにより行った。

50

【表3】

表3. 温度データ

温度範囲	室温... 1100 °C
温度正確度	± 1 K
温度精度	± 0.4 K
加熱速度	0.02 ... 250 K/分
冷却時間	20 分間 (1100 °C ... 100 °C)
試料体積	≤100 μL

10

【表4】

表4. 特別モード

自動化	34 の試料位置
TGA-FTIR	Thermo Nicolet iS10 分光計と接続
バランスデータ	XP5
測定範囲	≤5 g
解像度	1.0 μg
秤量正確度	0.005%
秤量精度	0.0025%
内部環重量	2
プランク曲線の再現性	全温度範囲にわたり ± 10 μg より良好

20

X線粉末回折 (XRD) :

【0071】

30

X線粉末回折パターンは、X' Pert PRO PANalytical X線回折計を使用して得た。

【0072】

X' Pert PRO PANalytical X線回折計に、銅源 (Cu / K 1.5406) を装備した。ディフラクトグラムは、1度/秒で360度にわたり回転しながら、反射モードで、40mAで40kVの出力設定で、周囲条件下、制御ソフトウェア (X' Pert Data Collector バージョン 2.2d) を使用して取得した。

【表5】

表5. (X線粉末回折 (XRPD): 測定の詳細)

測定タイプ:	単回スキャン
試料モード:	反射
スキャン	
スキャン軸:	ゴニオ
スキャン範囲 (°):	3,0010 ~ 39,9997
ステップサイズ (°):	0,0167
計数時間 (秒):	12,700
測定点の数:	2214
スキャンモード:	連続
使用波長	
目的波長タイプ:	K $\alpha$ 1
K $\alpha$ 1 (A):	1,540598
K $\alpha$ 2 (A):	1,544426
K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 強度比:	0,50
K $\alpha$ (A):	1,541874
K $\beta$ (A):	1,392250
入射ビーム経路	
半径 (mm):	240,0

10

20

【表 6 - 1】

表 6. (X 線粉末回折 (XRPD): X 線管)

名称:	PW3373/00 Cu LFF DK184511
アノード材料:	Cu
電圧 (kV):	40
電流 (mA):	40
フォーカス	
フォーカスタイプ:	ライン
長さ (mm):	12.0
幅 (mm):	0.4
取出角 (°):	6.0
ソーラースリット	
名称:	Soller 0.04 rad.
開き (ラジアン):	0.04
マスク	
名称:	Inc. Mask Fixed 15 mm (MPD/MRD)
幅 (mm):	11.60
アンチスキャッタスリット	
名称:	Slit Fixed 1/2°
タイプ:	固定
高さ (mm):	0.76
発散スリット	
名称:	Slit Fixed 1/4°
タイプ:	固定
高さ (mm):	0.76
試料移動	
移動タイプ:	回転
回転時間 (秒):	1.0
回折ビーム経路	
半径 (mm):	240.0
アンチスキャッタスリット	
名称:	Anti-Scatter Slit 5.0 mm
タイプ:	固定

10

20

30

40

【表 6 - 2】

高さ (mm):	5.00
ソーラースリット	
名称:	Soller 0.04 rad.
開き (ラジアン):	0.04
フィルター	
名称:	ニッケル
厚さ (mm):	0.020
材料:	Ni

10

【表 7】

表 7. (X 線粉末回折 (XRPD): 検出器)

名称:	X'Celetor
タイプ:	RTMS 検出器
PHD - 下限値レベル (%):	39,5
PHD - 上限値レベル (%):	80,0
モード:	スキャン
有効長さ (°):	2,122

20

フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR) :

【0073】

Thermo Nicolet iS50 (Smart Performer Diamond、DTGS KBr 検出器、IR 源および KBr ビームスピリッターを装備した ATR モジュール分光計) を使用して、未処理試料に対する分析を行った。以下の表 8 に記載したパラメータを使用して、試料を測定した。

30

【表 8】

表 8. 実験条件

分解能	4000~650 cm <sup>-1</sup>
試料スキャン数	32
バックグラウンドスキャン数	32
試料ゲイン	8
光学速度	0.6329
アパー チャ	100,00

40

核磁気共鳴 (NMR) :

【0074】

1H NMR スペクトルは、Gemini Varian 400 MHz 分光計で周囲温度で取得した。NMR 分光分析のため、DMSO-d6 中、約 5~50 mg 溶液として試料を調製した。各試料について、t1 = 1 秒の遅延で 16 回のトランジエントを 25

50

で採集した。

結晶構造データ：

【0075】

結晶データはすべて、室温で Mo K 照射 ( = 0.71073 ) およびグラファイトモノクロメータを使用して、 Oxford Xcalibur S 機器で採集した。構造解明および精密化に SHELL X97 を使用し、 SHELL X97 は F2 に基づいた。非水素原子を異方的に精密化した。炭素原子および窒素原子に結合した水素原子は、計算した位置に加えた。ヒドロキシル水素原子は、フーリエマップを使用して位置を決定し、そしてその位置を精密化した。 mercury プログラムを、単結晶データに基づいて、 X 線粉末パターンの図および算出に使用した。

10

定義

【0076】

本明細書および添付の特許請求の範囲の目的のために、特に示さない限り、本明細書および特許請求の範囲に使用される、数量、百分率または比率を表すすべての数、および他の数値は、すべての場合において、用語「約」によって修飾されているものとして理解すべきである。本明細書で使用する場合、用語「約」の意味は、それが使用される文脈に依存する。X線粉末回折 (XRPD) パターン上のピークの位置に関して使用する場合、用語「約」は、±0.3度2の関連する許容値内のピークを含む。例えば、本明細書で使用する場合、「約10.0度2」のXRPDピークは、記載したピークが、9.7~10.3度2に発生することを意味する。固体<sup>13</sup>C NMRスペクトル上のピークの位置に関して使用する場合、用語「約」は、記載した位置の±0.2 ppm 以内のピークを含む。例えば、本明細書で使用する場合、「約100.0 ppm」の<sup>13</sup>C NMRスペクトルピークは、記載したピークが99.8~100.2 ppmに発生することを意味する。したがって、特に反対の記載がない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲に記載されている数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて様々となり得る概数である。

20

【0077】

本明細書で使用する場合、XRPDパターンに関連する用語「実質的に」は、参照パターンに共通の、少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15のピーク（恐らくは、振幅が異なる）を有するスペクトル、または参照ピーク内の±0.3度2の許容値を有するパターンを指す。NMRパターンに関する、「実質的に」とは、参照パターンに共通の、少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15のピーク（恐らくは、振幅が異なる）を有するスペクトル、または参照ピーク内の±0.2 ppmの許容値を有するパターンを指す。FT-IRパターンに関する、「実質的に」とは、参照パターンに共通の、少なくとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15のピーク（恐らくは、振幅が異なる）を有するスペクトル、または参照ピーク内の±0.5 cm<sup>-1</sup>の許容値を有するパターンを指す。

30

【0078】

本明細書で使用する場合、用語「共結晶」は、室温でその各々が固体である、2つの分子の分子付加物を指す。チアネプチンシュウ酸塩共結晶は、チアネプチンと、およびシユウ酸塩、ヘミシユウ酸塩および一シユウ酸塩のいずれか1つの分子付加物である。付加物の2つの分子は、両分子間で水素の移動なしに、水素結合を形成する。

40

【0079】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、1つの指示対象に明示的および明確に限定されない限り、複数の参照物を含む。

【0080】

本明細書で使用する場合、用語「含む ( include ) 」およびその文法上の変化形は、非限定的であることが意図されており、こうして、リスト中の項目の列挙は、列挙し

50

た項目に置き換えることができる、または追加することができる他の類似の項目を除外しない。

【0081】

本明細書で使用する場合、用語「含む（c o m p r i s i n g）」は、その用語の後に特定されている要素または工程を含むことを意味するが、このような要素または工程のいずれも、包括的ではなく、実施形態は、他の要素または工程を含むことができる。

【0082】

当業者によって理解される通り、任意のすべての目的で、特に、記載されている説明を提示するという点に関して、本明細書において開示されているすべての範囲はまた、任意およびすべての可能な部分範囲および部分範囲の組合せも包含する。列挙されているいずれの範囲も、十分に説明したものとして、および同じ範囲を少なくとも均等の半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分けることができるものとして容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書において議論されている各範囲は、下から3分の1、真ん中の3分の1および上から3分の1などに容易に分けることができる。当業者によってやはり理解される通り、「まで」、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」などの言い回しはすべて、記載されている数字を含み、次に上記で議論されているような部分範囲に分けることができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解される通り、範囲は、個々のメンバーのそれぞれを含む。

10

【実施例】

【0083】

20

（実施例1）

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A

出発原料（SM）である100～1000mgの（RS）-7-（3-クロロ-6-メチル-1,1-ジヒドロジベンゾ[c,f][1,2]チアゼピン-11-イルアミノ）ヘプタン酸S,S-ジオキシドおよび20～200mgのシュウ酸（1当量）をアセトン（2～20mL）中で混合し、この溶液をすべてが溶解するまで、40～60で加熱した。この濁りのない溶液を室温で冷却し、12～24時間、攪拌した。白色沈殿物を真空中で回収し、アセトンで洗浄して、40～60で12～24時間、乾燥した。

【表9】

30

表9. チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの物性評価の詳細

技法/実験	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aに関する結果
合成	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aは、チアネプチンおよびシュウ酸のアセトン溶液からの沈殿によって調製した。
XRPD	証明された結晶形態は、形態Aと標識した。
FT-IR	赤外スペクトルにより、新規化学種の形成を確認した。
DSC	DSCプロファイルは、およそ205°C（開始は204.43°C）において、吸熱ピークを示した。
TGA	TGAプロファイルは、200°Cを超えて分解する無水化合物の典型であった。EGAによりCO <sub>2</sub> の発生が示され、コフォーマーの存在が確認された。
1H-NMR	1H-NMRにより、チアネプチンの構造完全性が確認された一方、コフォーマーは見えなかった。分子のプロトンは、その共鳴周波数において、わずかなシフトを受けた。

40

D S C / T G A

【0084】

図3に例示されているチアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのDSCプロファイルは、試料の分解の直前に起こる吸熱事象によって特徴付けられた。205（開始は204.43）のピークは、試料の融解によるものであり、幅広いショルダーは、分解に関連するものであった。

50

## 【0085】

図4に例示されている、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのTGAプロファイルは、無水化合物に典型的である。試料の分解は、8.13% w/wとなる第1の重量減少によって特徴付けられ、0.5当量のシュウ酸に相当した。チアネプチン：シュウ酸との間に1:0.5の化学量論が示唆された。シュウ酸塩は、200°Cを超える非常に高い融点を示し、このときに、融解と分解が同時に発生した。

X R P D

## 【0086】

図1および2は、チアネプチンヘミシュウ酸塩のX R P Dパターンを例示する。

## 【表10-1】

10

表10. チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのXRPDピーカリスト

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHM [°2Th.]	d 層間隔 [Å]	相対強度 [%]
4,5010	34,97	0,9368	19,63245	1,56
8,2252	607,21	0,0669	10,74980	27,02
8,6666	1323,95	0,1004	10,20325	58,92
9,1460	799,69	0,0836	9,66947	35,59
9,5853	1166,90	0,1004	9,22727	51,93
11,5807	1467,88	0,1004	7,64149	65,33
14,1914	714,49	0,1004	6,24106	31,80
15,2018	454,39	0,0836	5,82843	20,22
15,7987	1647,80	0,1338	5,60952	73,33
16,4473	422,17	0,1004	5,38976	18,79
19,1657	2246,97	0,1506	4,63098	100,00
22,0891	773,13	0,0836	4,02427	34,41
23,9294	1253,33	0,1840	3,71878	55,78
26,8794	476,25	0,1673	3,31697	21,20
27,4168	751,73	0,1338	3,25317	33,46
28,3866	229,43	0,1171	3,14419	10,21
28,7606	152,29	0,1673	3,10416	6,78
29,1253	224,40	0,1171	3,06611	9,99
29,8763	174,82	0,1673	2,99072	7,78
30,6136	287,62	0,1171	2,92035	12,80
31,5515	44,50	0,1171	2,83565	1,98
32,1254	89,62	0,2676	2,78629	3,99

20

30

40

## 【表10-2】

33,5303	64,44	0,1673	2,67270	2,87
34,4758	64,22	0,1338	2,60153	2,86
34,9300	96,39	0,1673	2,56873	4,29
35,4906	138,82	0,2007	2,52944	6,18
36,0079	82,53	0,1004	2,49428	3,67
36,4741	23,82	0,1004	2,46346	1,06
36,9223	65,21	0,1004	2,43458	2,90
37,8937	29,49	0,4684	2,37437	1,31
39,6005	74,60	0,2676	2,27588	3,32

## 【0087】

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのFT-IRスペクトルおよびピークは、図5および表11に例示されている。出発原料との比較により、3300 cm<sup>-1</sup>におけるN H伸縮の喪失、およびシュウ酸塩の存在に起因する、C=O伸縮に帰属する1615 cm<sup>-1</sup>における幅広いバンドの出現を含む、多数の差異があることが示された。

## 【表 1 1 - 1】

表 11. チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A の FT-IR ピークリスト

位置 (cm <sup>-1</sup> )	強度 [%T]
432.49	62.178
466.63	50.071
488.10	54.917
519.00	60.449
539.59	38.578
570.25	27.820
584.10	25.441
602.02	50.697
633.03	83.567
670.00	56.310
692.71	61.686
724.21	47.215
765.61	28.950
814.36	71.754
847.32	51.291
876.39	70.707
900.03	63.088
911.81	64.771
958.77	81.157
1042.00	54.177
1055.28	61.901
1105.17	50.022
1138.76	50.102
1178.74	39.915
1235.36	39.678
1344.85	43.888

10

20

20

## 【表 1 1 - 2】

1434.82	66.912
1493.92	62.230
1614.97	60.669
1679.91	82.130
2932.88	86.038
3210.13	92.735

30

## N M R

## 【0 0 8 8】

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A の <sup>1</sup>H - N M R ( 図 6 を参照されたい ) により、アミン部分近傍のプロトンのシグナルが、出発原料と比べて、低磁場にシフトすることが示された。このことは、コフォーマーの塩基性窒素とカルボキシル部分との間に相互作用がある可能性があることを示唆する。コフォーマーの存在および試料の化学量論のどちらも、<sup>1</sup>H - N M R 分析によって確認することができなかった。

40

## 【0 0 8 9】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 1.10-1.32 (m, 4H), 1.38-1.54 (m, 4H), 2.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40-2.58 (広幅バンド, 2H + DMSO-d<sub>6</sub>), 3.37 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 7.33-7.60 (m, 4H), 7.76 (br s, 2H), 7.82 (br s, 1H).

40

## 【0 0 9 0】

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態 A は、三斜晶系 P - 1 として結晶化し、a = 9.5477 (7) 、 b = 11.4514 (10) 、 c = 11.8918 (12) 、 = 113.071 (9) 、 = 94.351 (7) ° および = 100.164 (7) ° であった。非対称ユニットは、1 個のプロトン化チアネプチン分子および半分子のシュウ酸か

50

ら作製されている（図7を参照されたい）。この塩の化学量論は、チアネプチン対シュウ酸塩が2:1であり、シュウ酸塩がジアニオンであることを意味する。

【0091】

シュウ酸ジアニオンは、4つの別のチアネプチン分子と水素結合を形成する（表12および図8を参照されたい）。図8に示す通り、チアネプチンのカルボキシル基は、カルボキシレート基と相互作用し、アミノ基は、シュウ酸の2個の酸素原子と二股に分かれた水素結合を形成する。

【表12】

表12. チアネプチンヘミシュウ酸塩中の水素結合の距離

供与体-H…受容体	距離(Å)
Intra N(1) -H(1B) ..O(1)	2.762(3)
O(3) -H(300) ..O(7)	2.551(4)
N(1) -H(1A) ..O(7)	2.788(3)
N(1) -H(1A) ..O(6)	2.735(3)

10

【表13】

表13. チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aに関する、原子座標( $\times 10^4$ )および等価等方性変位パラメータ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )

	x	y	z	U(eq)
C(14)	1205(3)	6111(3)	3786(3)	41(1)
C(1)	5009(3)	7193(3)	4985(3)	34(1)
C(2)	5571(4)	7638(3)	6220(3)	45(1)
C(3)	5203(4)	8732(3)	7060(3)	53(1)
C(4)	4321(4)	9369(3)	6677(3)	51(1)
C(5)	3757(3)	8902(3)	5434(3)	42(1)
C(6)	4083(3)	7804(3)	4558(3)	33(1)
C(7)	3349(3)	7316(3)	3232(3)	34(1)
C(8)	4245(3)	7116(3)	2186(3)	34(1)
C(9)	3644(4)	7303(3)	1189(3)	50(1)
C(10)	4305(4)	7160(4)	164(3)	62(1)
C(11)	5614(4)	6813(4)	118(3)	61(1)
C(12)	6235(4)	6615(3)	1078(3)	51(1)
C(13)	5578(3)	6764(3)	2120(3)	37(1)
C(15)	-56(3)	4935(3)	3249(3)	41(1)
C(16)	351(3)	3639(3)	2964(3)	45(1)
C(17)	-927(4)	2490(3)	2379(4)	60(1)
C(18)	-562(5)	1171(3)	2010(4)	73(1)
C(19)	125(5)	944(3)	3033(4)	68(1)
C(20)	477(4)	-368(3)	2746(4)	57(1)
C(21)	7782(4)	7559(4)	3692(4)	58(1)
N(1)	2204(2)	6082(2)	2887(2)	36(1)
N(2)	6413(3)	6588(2)	3078(2)	41(1)
O(1)	4442(2)	4906(2)	3091(2)	42(1)
O(2)	6693(3)	5568(2)	4545(2)	57(1)
O(3)	-238(3)	-1283(2)	1694(3)	70(1)
O(4)	1273(3)	-557(3)	3438(3)	92(1)
Cl(1)	5903(2)	9287(1)	8610(1)	98(1)
S(1)	5633(1)	5905(1)	3894(1)	40(1)
C(22)	-288(3)	5635(3)	208(3)	34(1)
O(6)	-1158(2)	5753(2)	-532(2)	52(1)
O(7)	207(2)	6468(2)	1306(2)	43(1)

20

30

40

$U_{eq}$ は、直交した  $U_{ij}$  テンソルのトレースの3分の1として定義する。

【表 14 - 1】

表 14. チアネプチンヘミシウ酸塩形態 A に関する結合長 [Å] および角度 [°]

C(14)-N(1)	1.480(4)
C(14)-C(15)	1.519(4)
C(1)-C(2)	1.379(4)
C(1)-C(6)	1.399(4)
C(1)-S(1)	1.773(3)
C(2)-C(3)	1.386(5)
C(3)-C(4)	1.366(5)
C(3)-Cl(1)	1.730(3)
C(4)-C(5)	1.385(5)
C(5)-C(6)	1.386(4)
C(6)-C(7)	1.514(4)
C(7)-N(1)	1.514(3)
C(7)-C(8)	1.529(4)
C(8)-C(9)	1.386(4)
C(8)-C(13)	1.400(4)
C(9)-C(10)	1.381(5)
C(10)-C(11)	1.375(5)
C(11)-C(12)	1.361(5)
C(12)-C(13)	1.396(4)
C(13)-N(2)	1.440(4)
C(15)-C(16)	1.516(4)
C(16)-C(17)	1.514(4)
C(17)-C(18)	1.511(5)
C(18)-C(19)	1.471(5)
C(19)-C(20)	1.511(5)
C(20)-O(4)	1.184(4)
C(20)-O(3)	1.311(4)
C(21)-N(2)	1.478(4)
N(2)-S(1)	1.615(3)
O(1)-S(1)	1.426(2)
O(2)-S(1)	1.423(2)
C(22)-O(6)	1.227(3)
C(22)-O(7)	1.269(3)
C(22)-C(22)#1	1.555(6)
N(1)-C(14)-C(15)	111.5(2)
C(2)-C(1)-C(6)	122.4(3)
C(2)-C(1)-S(1)	118.2(2)
C(6)-C(1)-S(1)	119.1(2)
C(1)-C(2)-C(3)	118.3(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121.1(3)
C(4)-C(3)-Cl(1)	120.6(3)
C(2)-C(3)-Cl(1)	118.3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	119.8(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.4(3)
C(5)-C(6)-C(1)	117.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	117.8(3)
C(1)-C(6)-C(7)	125.0(2)

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

N(1)-C(7)-C(6)	110.6(2)
N(1)-C(7)-C(8)	108.5(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120.3(2)
C(9)-C(8)-C(13)	117.0(3)
C(9)-C(8)-C(7)	115.1(3)
C(13)-C(8)-C(7)	127.8(3)
C(10)-C(9)-C(8)	122.8(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119.2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	119.7(4)
C(11)-C(12)-C(13)	121.5(3)
C(12)-C(13)-C(8)	119.8(3)
C(12)-C(13)-N(2)	114.5(3)
C(8)-C(13)-N(2)	125.7(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114.7(2)
C(17)-C(16)-C(15)	112.9(3)
C(18)-C(17)-C(16)	114.9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	115.1(3)
C(18)-C(19)-C(20)	118.3(3)
O(4)-C(20)-O(3)	123.6(3)
O(4)-C(20)-C(19)	122.8(3)
O(3)-C(20)-C(19)	113.5(3)
C(14)-N(1)-C(7)	116.0(2)
C(13)-N(2)-C(21)	116.4(3)
C(13)-N(2)-S(1)	120.6(2)
C(21)-N(2)-S(1)	116.4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118.86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108.81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107.18(13)
C(9)-C(8)-C(13)	117.0(3)
C(9)-C(8)-C(7)	115.1(3)
C(13)-C(8)-C(7)	127.8(3)
C(10)-C(9)-C(8)	122.8(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119.2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	119.7(4)
C(11)-C(12)-C(13)	121.5(3)
C(12)-C(13)-C(8)	119.8(3)
C(12)-C(13)-N(2)	114.5(3)
C(8)-C(13)-N(2)	125.7(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114.7(2)
C(17)-C(16)-C(15)	112.9(3)
C(18)-C(17)-C(16)	114.9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	115.1(3)
C(18)-C(19)-C(20)	118.3(3)
O(4)-C(20)-O(3)	123.6(3)
O(4)-C(20)-C(19)	122.8(3)
O(3)-C(20)-C(19)	113.5(3)
C(14)-N(1)-C(7)	116.0(2)
C(13)-N(2)-C(21)	116.4(3)
C(13)-N(2)-S(1)	120.6(2)

10

20

30

40

## 【表14-3】

C(21)-N(2)-S(1)	116.4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118.86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108.81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107.18(13)
C(13)-N(2)-S(1)	120.6(2)
C(21)-N(2)-S(1)	116.4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118.86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108.81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107.18(13)
O(2)-S(1)-C(1)	108.21(14)
O(1)-S(1)-C(1)	110.17(13)
N(2)-S(1)-C(1)	102.35(14)
O(6)-C(22)-O(7)	125.7(3)
O(6)-C(22)-C(22)#1	118.6(3)
O(7)-C(22)-C(22)#1	115.6(3)

10

## 溶解度

## 【0092】

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの溶解度を、以下の表15に示す通り、標準緩衝液を使用して、様々なpHでチアネプチンナトリウム塩の溶解度と比較した。

## 【表15】

20

表15. 溶解度比較

媒体	以下に準拠して調製した	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの溶解度 (mg/ml)	チアネプチンナトリウムの溶解度 (mg/ml)
pH 1.2	USP	0.702	4.645
pH 4.5 (リン酸塩)	USP	0.313	2.101
pH 4.5 (酢酸塩)	PhEu	0.317	3.676
pH 6.8 (リン酸塩)	USP	0.585	1.768
水	100ml 中 20mg	磁気攪拌器で40分間攪拌した後に可溶	溶けやすい

30

## 吸湿性

## 【0093】

チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの吸湿性を、チアネプチンナトリウム塩の吸湿性と比較した。チアネプチン試料の結晶は、以下の表16～17に示す通り、様々な温度および相対湿度(RH)パラメータの下、開放空気中または密閉条件(クリンプしたガラス製バイアル)中で観察した。吸湿性は、1日目、3日目および7日目に、Karl Fischerr(KF)法を使用して、試料中の水を百分率(%)として測定した。チアネプチンナトリウムは、非常に吸湿性(表17)であるが、チアネプチンヘミシュウ酸塩の水分含量は、開放空気中でもクリンプしたガラス製バイアル中でも、7日後に、実質的に変化がなかった(表16)。

40

【表16】

表16. チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの吸湿性

チアネプチン ヘミシュウ酸塩 形態A	時間 (0)	時間1日目		時間3日目		時間7日目	
貯蔵条件	0.47%	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル
		25°C, 60%RH	0.35%	0.34%	0.28%	0.18%	0.22%
		30°C, 65%RH	0.28%	0.27%	0.18%	0.16%	0.30%
		40°C, 75%RH	0.06%	0.30%	0.30%	0.16%	0.17%
							0.20%

【表17】

表17. チアネプチンナトリウムの吸湿性

チアネプチン ナトリウム	時間 (0)	時間1日目		時間3日目		時間7日目	
貯蔵条件	3.09%	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル	開放 空気	クリンプした ガラス製 バイアル
		25°C, 60%RH	13.86%	2.94%	NP	2.42%	NP
		30°C, 65%RH	14.80%	2.63%	NP	2.65%	NP
		40°C, 75%RH	16.22%	2.84%	NP	2.73%	NP
							2.53%

P = 1日目の、かなり吸湿性の試料の目視可能な分解のため、実施しなかった。

(実施例2)

チアネプチンヘミシュウ酸塩および一シュウ酸塩形態Aの混合物

【0094】

上記の反応を、より小規模で繰り返し、新規化学種の形成を確認した。10~100gのチアネプチン遊離塩基を200~2000mLのアセトンに溶解し、この溶液を加熱還流した。2~20g(1当量)のシュウ酸をこの濁りのない溶液に加え、得られた混合物を40~60で30~60分間、攪拌した。コフォーマーは直ちに溶解し、濁りのない溶液が観察された。数分後、白色沈殿物の形成が観察された。次に、この混合物を室温で冷却し、12~24時間、攪拌した。この白色沈殿物を真空下で回収し、アセトンで洗浄して、40~60で12~24時間、乾燥した。

【0095】

上記の反応を繰り返して、ヘミシュウ酸塩形態Aとの混合物中のチアネプチニッシュウ酸塩形態Aの存在を確認した。このような混合物は、独立して調製した2つの化学種を混合することにより得ることもできた。

【0096】

混合物のDSC分析は、2つの別個の吸熱ピークを示した。176で第1の吸熱ピーク(174.64で開始)が、および200(開始は195.45)で第2の吸熱ピークが検出され、これは、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの融解および分解に起因するものであった。TG分析により、試料は乾燥していること、および分解は17未満において、およそ12%および9%の重量が減少する2つの区別される事象で起こることが確認された。

10

20

30

40

50

## 【0097】

この混合物の融点分析は、DSC分析中に観察された第1の事象は、その分解(166、178および188で目視可能なような)なしに、試料の融解に起因したことを強調した。第2の吸熱事象が、試料の融解と共に始まり、その後、分解した。

## 相互変換スラリー試験

## 【0098】

混合物にスラリー実験を施し、2種の塩の間で変換が起こる可能性を評価した。100mgを2mLの単一溶媒に懸濁し、室温で3日間および7日間、ならびに50で3日間、およそ200rpmでの磁気攪拌下に置いた。この後、これらの試料をXRPD分析により確認し、得られたディフラクトグラムを出発原料のXRPDパターンおよびチアネプチンヘミシュウ酸塩形態AのXRPDパターンと比較した。スラリー実験の結果を、表18に示す。

## 【表18】

表18. スラリー実験の結果

溶媒	スラリー- 3日間-室温	スラリー- 7日間-室温	スラリー- 50°C- 3日間
アセトン	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチン-シュウ酸塩形態A	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチン-シュウ酸塩形態A	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A
酢酸エチル	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチン-シュウ酸塩形態A	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチン-シュウ酸塩形態A	チアネプチンヘミシュウ酸塩形態A+チアネプチン-シュウ酸塩形態A

## チアネプチンヘミシュウ酸塩の安定性

## 【0099】

これらの分析により、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aは、そのより高い融点およびスラリー実験中の安定性により、最も熱力学的に安定な形態であることが確認された。チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの相安定性を評価するため、いくつかのスラリー実験を異なる溶媒中または溶媒混合物中、および異なる温度条件で行った。XRPDパターンの重要な改変は、試験後に観察されなかった。さらに、安定性試験を、様々な温度(25~60)および相対湿度(0~75°C)の条件で行った。すべての試験条件において、結晶形態は、なかった。磨碎および水混練実験を同様に行い、それらは、相シフトを誘発しなかった。実施したスラリー実験および安定性試験に基づくと、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aは、熱力学的に安定な形態であると考えることができる。

## 【0100】

チアネプチンとシュウ酸との間の反応比が2:1である場合、チアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aの形成が好ましい一方、この比が、ある低極性溶媒中で1:1である場合、チアネプチン-シュウ酸塩形態Aの形成が有利となった。

## (実施例3)

## チアネプチン-シュウ酸塩形態A

## 【0101】

以下の合成方法論を使用して、チアネプチン-シュウ酸塩形態Aを調製した。40~60で、磁気攪拌下、200~2000mLの酢酸エチル中に2~20gのチアネプチンを溶解した。15~30分間後、濁りのない温溶液を室温まで冷却し、攪拌下、90~180分間放置したが、溶液は濁りのないままであった。1~10gのシュウ酸を20~200mLの酢酸エチルに室温で溶解し、濁りのない溶液(濃度=50mg/mL)を得た。次に、8~80mLのシュウ酸溶液(1当量)を、上記の室温で磁気攪拌下のチアネプチン溶液に迅速に加えた。白色粉末が、直ちに沈殿した。60~90分後、懸濁液を真空下で回収し、酢酸エチルで洗浄して、真空下( $10^{-2}$  atm)、室温で一晩、乾燥した。

10

20

30

40

50

## 【0102】

チアネプチンーシュウ酸塩形態Aに関するXRPD回折パターンおよびそのピークリストを、図10および表19にそれぞれ示す。チアネプチンーシュウ酸塩形態Aに関するFT-IRスペクトルを図11に報告し、そのピークリストは表20に報告する。

## 【表19-1】

表19. チアネプチンーシュウ酸塩形態AのXRPDピークリスト

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHM [°2Th.]	d層間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.7082	63.61	0.8029	15.48295	2.10
7.4941	709.24	0.1171	11.79669	23.46
8.2794	645.85	0.1171	10.67947	21.36
10.1224	3023.10	0.1338	8.73884	100.00
10.4738	2158.15	0.1338	8.44637	71.39
11.9311	1022.01	0.1171	7.41780	33.81
14.7375	1181.20	0.1171	6.01097	39.07
16.2068	732.25	0.0669	5.46918	24.22
16.3175	775.67	0.0836	5.43235	25.66
17.0803	441.14	0.1673	5.19140	14.59
17.9805	1507.42	0.1673	4.93348	49.86
18.1409	907.54	0.0836	4.89022	30.02
18.6654	1066.16	0.1506	4.75396	35.27
19.2422	130.86	0.1338	4.61275	4.33
19.8272	160.52	0.2007	4.47796	5.31
20.9993	2021.18	0.1840	4.23059	66.86
21.6871	986.74	0.1673	4.09795	32.64
22.0789	1127.40	0.2007	4.02611	37.29

## 【表19-2】

22.7397	1599.50	0.0669	3.91058	52.91
22.9548	1145.78	0.1004	3.87441	37.90
23.3796	1431.11	0.1673	3.80498	47.34
23.9564	741.27	0.1428	3.71157	24.52
24.0542	767.99	0.0816	3.70589	25.40
24.9620	622.68	0.1224	3.56429	20.60
25.4332	493.19	0.0816	3.49931	16.31
25.8455	120.08	0.1224	3.44442	3.97
27.1812	272.70	0.1224	3.27811	9.02
28.2343	273.69	0.2856	3.15819	9.05
28.7192	564.65	0.1632	3.10596	18.68
29.8322	823.17	0.1428	2.99257	27.23
30.7901	374.48	0.1224	2.90161	12.39
31.8007	237.28	0.2856	2.81167	7.85
32.5020	239.28	0.1428	2.75258	7.91
33.7079	166.14	0.2040	2.65681	5.50
34.6256	49.87	0.2448	2.58847	1.65
35.1208	141.34	0.2448	2.55310	4.68
36.2371	158.16	0.2040	2.47697	5.23
36.5029	184.56	0.2448	2.45954	6.11
37.0868	179.15	0.3672	2.42215	5.93
38.2112	90.60	0.2448	2.35342	3.00
38.9995	95.43	0.4896	2.30765	3.16
39.7161	60.60	0.2448	2.26765	2.00

10

20

30

40

## 【表 20 - 1】

表 20. チアネブチニーシュウ酸塩形態 A の FT-IR ピークリスト

位置 (cm <sup>-1</sup> )	強度 [%T]
407	78.015
420	69.840
437	49.006
472	60.639
503	66.437
542	38.170
574	14.288
590	25.372
599	45.604
634	87.938
672	51.844
698	48.676
715	46.116
730	63.379
745	58.880
756	51.876
765	38.000
817	58.594
848	59.972
881	67.940
895	69.758

10

20

## 【表 20 - 2】

915	46.973
956	85.792
1012	82.832
1044	57.782
1058	61.391
1068	73.339
1103	53.620
1140	54.137
1162	39.190
1183	39.124
1206	58.980
1218	61.413
1241	35.677
1291	50.234
1319	66.721
1347	38.293
1393	55.381
1445	69.191
1459	74.454
1474	67.558
1500	73.813
1578	59.760
1623	44.368
1724	51.663
1763	57.945
2162	98.026
2324	93.872
2495	91.427
2633	89.069
2862	87.030
2932	84.185
3098	91.653
3177	86.700
3245	89.155

10

20

30

## 【0103】

図12において報告されたDSCプロファイルは、175（開始は174.8）で鋭い吸熱ピークを示し、これは、試料の融解に関連している。それはまた、試料の再結晶化に関連する179での発熱ピークを示した。2つの吸熱事象も196で観察された。これらのピークは、チアネプチン-シュウ酸塩形態Aの融解に関係している一方、幅広いピークは、シュウ酸の分解によるものであった。

## 【0104】

図13において報告されたTGAプロファイルは、DSCプロファイルにおいて観察された熱的事象中に、試料が分解することだけしか示さなかった。CO<sub>2</sub>へのシュウ酸の分解により引き起こされた重量減少は、16.4%であった。

## 【0105】

チアネプチン-シュウ酸塩形態Aは、無水で、わずかに吸湿性であり、高湿度下（75%RH）、および水混練により、40~60でチアネプチンヘミシュウ酸塩形態Aに転換し始めた。それは、水なしでミル粉碎した場合、およびより温和な条件（25および60~75%RH）中、または湿度なし（RH 0%）で高温（40~60）に保管した場合、安定であると思われた。

## 【0106】

2種の形態間で、室温での水溶解度の有意な差異は目視で観察されなかった（1mg/mL未満）。

（実施例4）

40

50

## チアネプチンーシュウ酸塩形態 B

## 【0107】

チアネプチンーシュウ酸塩形態 B を調製するために、50 mg のチアネプチン遊離塩基を 6.0 mL のニトロメタンに溶解した。10 mg (1 当量) のシュウ酸を 0.5 mL のニトロメタンに溶解し、得られた溶液をチアネプチンの溶液に加えた。添加の直後に、この反応混合物を氷浴中で冷却した。およそ 7 分後、白色沈殿物を真空下で回収し、XRD によって分析した。

## 【0108】

チアネプチンーシュウ酸塩形態 B のディフラクトグラムおよび対応するピークリストを、図 14 および表 21 に報告する。チアネプチンーシュウ酸塩形態 B の FT - IR スペクトルを図 15 に報告し、そのピークリストを表 22 に報告する。

【表 21】

表 21. チアネプチンーシュウ酸塩形態BのXRPDピークリスト

位置 [°2Th.]	高さ [cts]	FWHM [°2Th.]	d 層間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.9877	53.99	0.2007	14.76081	2.46
7.4484	644.86	0.1171	11.86894	29.42
7.8000	332.97	0.1171	11.33473	15.19
8.6132	2191.71	0.1506	10.26635	100.00
10.4137	1467.04	0.1338	8.49500	66.94
10.7756	561.19	0.1171	8.21054	25.61
12.0662	111.82	0.1338	7.33509	5.10
13.6920	257.13	0.0836	6.46751	11.73
14.8560	875.54	0.1840	5.96332	39.95
15.5731	811.65	0.1338	5.69028	37.03
16.0391	451.42	0.1506	5.52600	20.60
17.4715	795.13	0.1338	5.07603	36.28
17.8589	167.53	0.1338	4.96679	7.64
18.8422	163.02	0.1004	4.70975	7.44
19.2387	206.33	0.1338	4.61359	9.41
19.8786	562.24	0.1338	4.46648	25.65
20.2416	478.57	0.1004	4.38719	21.84
20.4483	579.19	0.1338	4.34331	26.43
20.9058	684.79	0.1171	4.24929	31.24
21.2650	622.71	0.1338	4.17831	28.41
21.6364	453.54	0.1338	4.10743	20.69
21.9569	437.70	0.1171	4.04820	19.97
22.7958	225.10	0.0669	3.90109	10.27
23.4708	1586.21	0.1506	3.79039	72.37
23.7824	397.64	0.1338	3.74144	18.14
24.3598	833.23	0.1506	3.65404	38.02
24.6971	1117.13	0.1506	3.60489	50.97
25.2005	227.05	0.1506	3.53402	10.36
25.7272	95.62	0.1338	3.46284	4.36
26.7623	64.66	0.1673	3.33121	2.95
27.3979	469.15	0.1171	3.25537	21.41
27.6142	248.09	0.1004	3.23036	11.32
29.0818	182.64	0.1004	3.07059	8.33
29.5176	62.93	0.1004	3.02624	2.87
30.1255	254.64	0.1506	2.96655	11.62
30.4403	205.52	0.1004	2.93658	9.38
30.8331	56.14	0.1338	2.90006	2.56
31.3986	69.24	0.1338	2.84911	3.16
31.7911	85.16	0.2007	2.81483	3.89
32.3064	438.17	0.1224	2.76880	19.99
32.4065	443.19	0.0816	2.76733	20.22
33.1884	54.59	0.1632	2.69721	2.49
33.8013	48.48	0.1632	2.64969	2.21
34.5438	170.40	0.1020	2.59441	7.77
35.4188	36.28	0.2448	2.53230	1.66
35.8785	69.62	0.1224	2.50091	3.18
36.2912	126.50	0.2040	2.47341	5.77
37.2195	37.44	0.2448	2.41382	1.71
38.2239	25.23	0.2856	2.35267	1.15
39.0687	83.00	0.2040	2.30372	3.79

10

20

30

40

## 【表22】

表22. チアネプチンーシュウ酸塩形態BのFT-IRピークリスト

位置 (cm <sup>-1</sup> )	強度 [%T]
417	80.583
433	60.709
470	61.112
490	73.589
506	74.658
542	44.891
573	33.138
588	34.548
598	45.975
636	88.682
672	64.770
697	62.702
718	53.966
726	58.476
743	69.288
754	66.477
767	56.363
806	74.846
817	74.210
842	71.115
858	71.329
892	75.547
913	60.377
1009	87.441
1043	64.997
1053	74.675
1066	76.779
1107	63.129
1140	60.337
1181	44.309
1217	50.155
1240	43.325
1289	69.256
1355	58.928
1407	72.611
1445	80.501
1474	80.926
1495	79.647
1575	71.109
1618	58.270
1716	60.858
1755	70.768
2324	96.331
2859	88.179
2932	85.760
3178	90.209

10

20

30

40

## 【0109】

DSCプロファイル(図16)は、178(開始は177.3)で鋭い吸熱ピークを示し、これは、試料の融解に関連した。これは、197で起こる2つの吸熱事象をも示した。これらの事象は、チアネプチンーシュウ酸塩の融解に関係している可能性が高い一方、幅広いピークは、シュウ酸の分解によるものであった。

## 【0110】

ある種の実施形態を例示して説明したが、以下の特許請求の範囲において規定されるよ

50

うなより幅広い態様での技術から逸脱することなく、当該分野の通常の知識に従って、本明細書において変更および修正をすることができるべきである。

【0111】

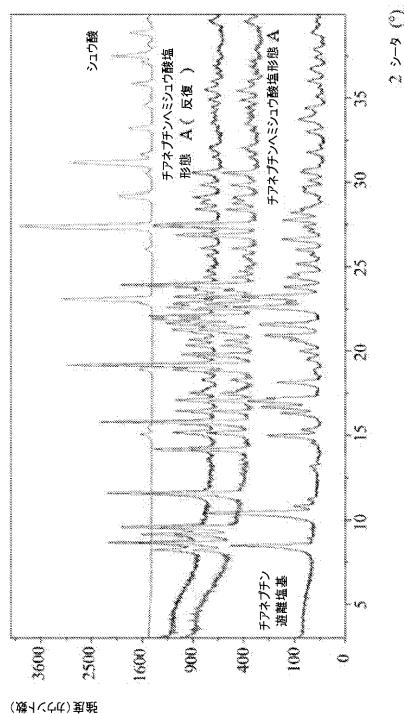
本開示は、この出願において記載されている特定の実施形態に関するものに限定されない。多くの修正および変形が、当業者に明白である通り、その趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができる。本開示の範囲内にある、機能的に等価な方法およびデバイスは、本明細書において列挙されているものに加えて、上述の説明から当業者には明白となろう。このような修正および変形は、添付の特許請求の範囲の範囲内に収まることが意図されている。本開示は、こうした特許請求の範囲に与えられる等価物の全範囲を伴って、添付の特許請求の範囲の用語によってのみ限定される。本開示が、当然ながら様々になり得る、特定の方法またはデバイスに限定されないことを理解されたい。本明細書において使用される専門用語は、特定の実施形態を説明するために過ぎず、制限することを意図するものではないことも理解されるべきである。

10

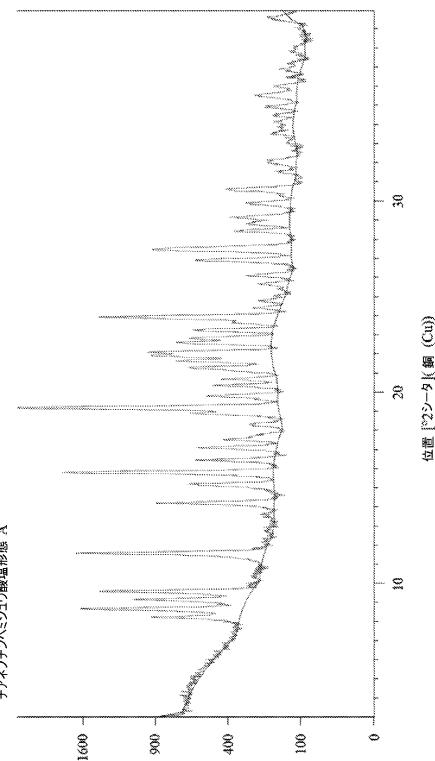
【0112】

本明細書において参照されているすべての公報、特許出願、交付特許、および他の文献は、あたかも個々の公報、特許出願、交付特許または他の文献の各々が、具体的かつ個々に示されて参照によりそれらの全体が参照により組み込まれていると示されているかのごとく、参照により本明細書に組み込まれている。参照により組み込まれている本文中に含まれる定義は、本開示における任意の定義に矛盾する範囲で除外される。

【図1】

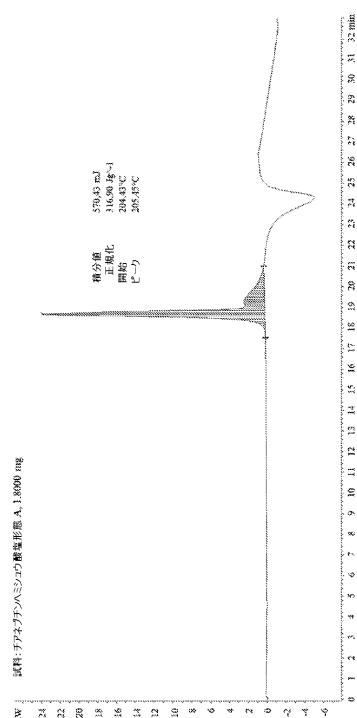


【図2】



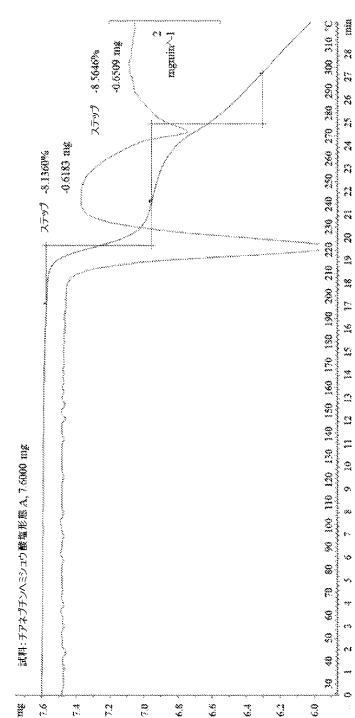
【図3】

Figure 3



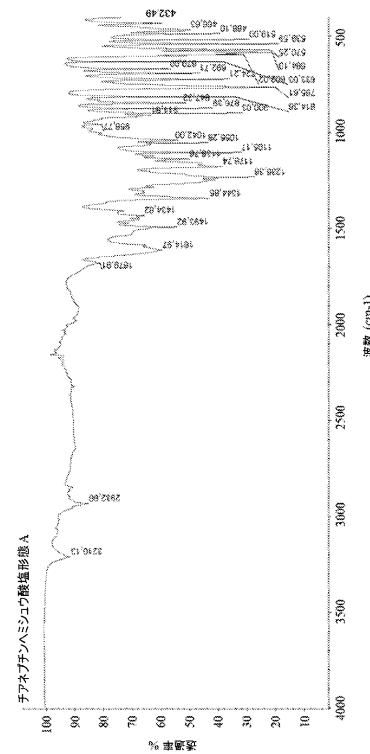
【図4】

Figure 4



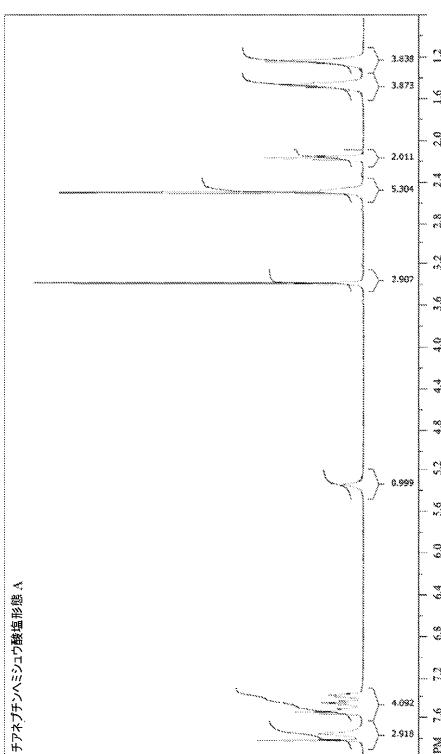
【図5】

Figure 5



【図6】

Figure 6



【図7】

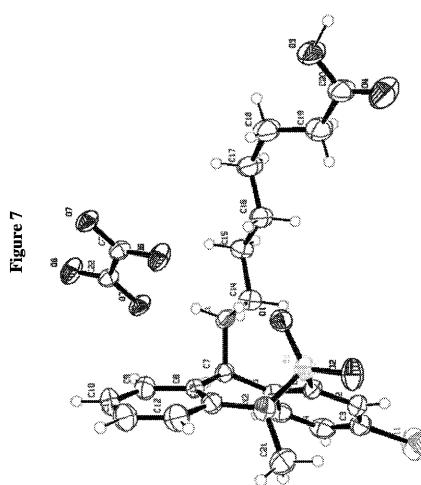


Figure 7

【 図 8 】

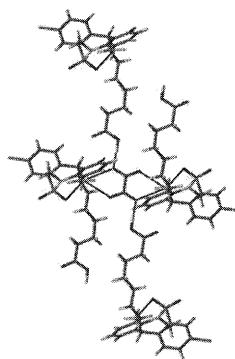


Figure 8

【 図 9 】

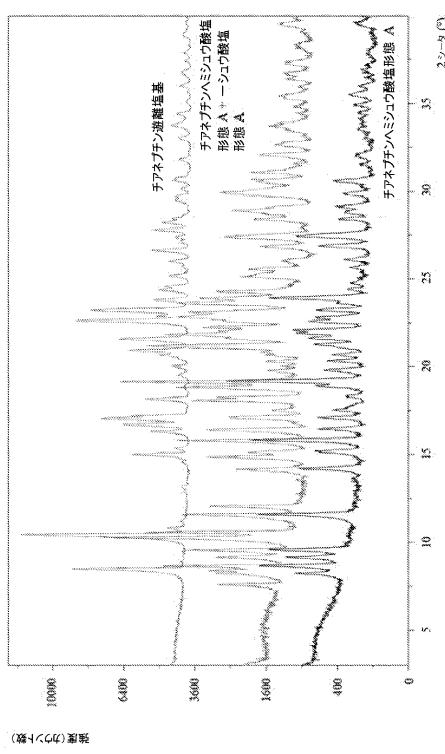


Figure 9

【 図 1 0 】

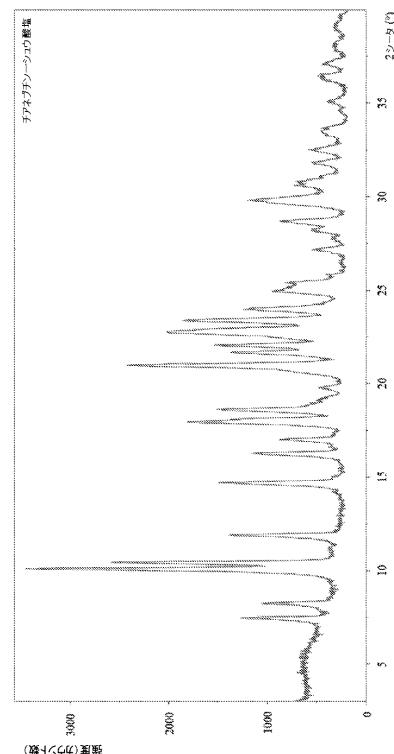


Figure 10

【図 1 1】

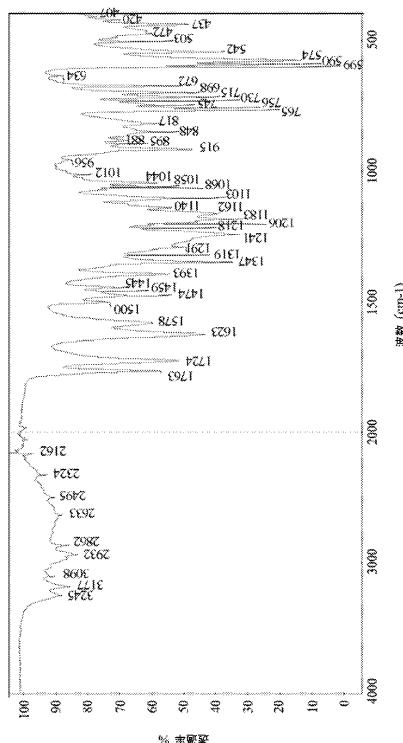


Figure 11

【図 1 2】

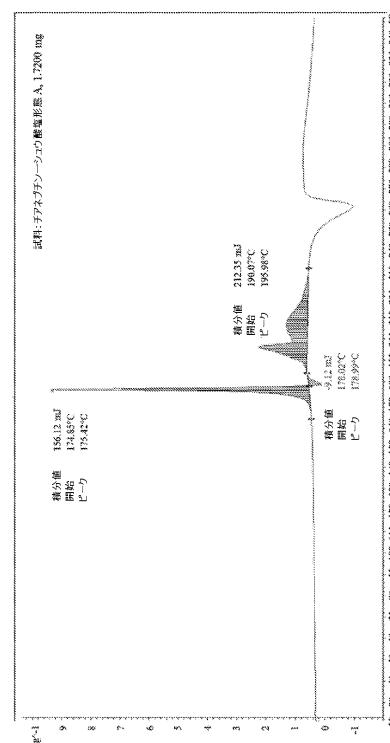


Figure 12

【図 1 3】

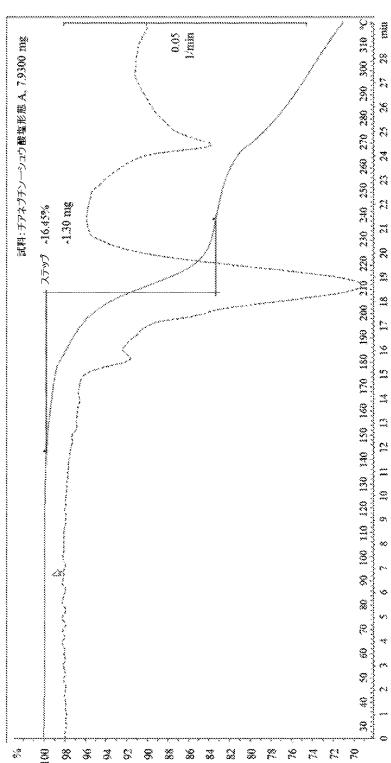
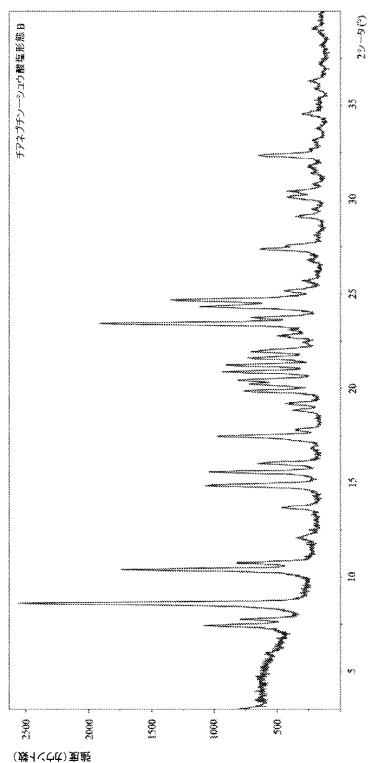
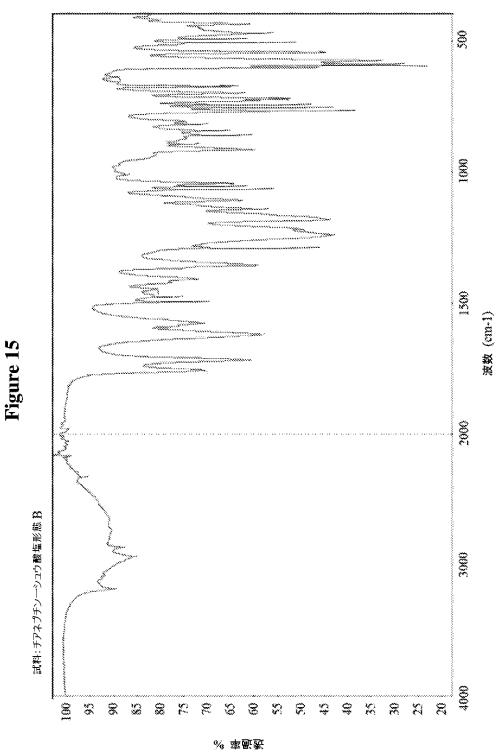


Figure 13

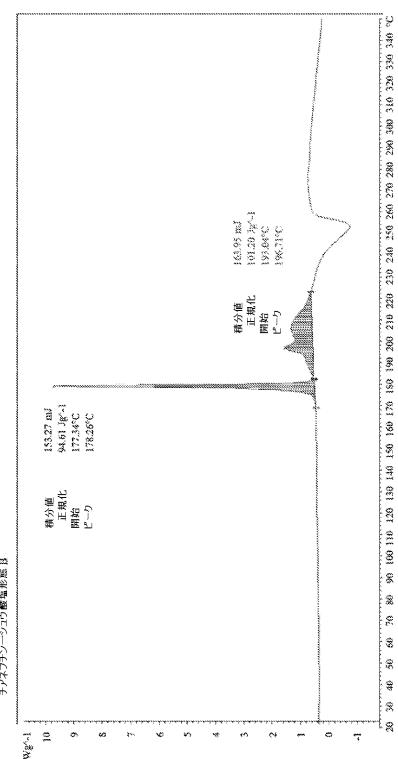
【図 1 4】



【図15】



【図16】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2017/001709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D281/02 A61K31/554  
ADD.

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

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)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/051239 A1 (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC [US]; GUZMAN HECTOR [US]; POPOV ALEXEY []) 6 May 2010 (2010-05-06) claims; examples ----- FR 2 635 461 A1 (ADIR [FR]) 23 February 1990 (1990-02-23) page 2, paragraph 1 - paragraph 2; claims 2, 4 ----- HILFIKER R (EDITOR) ED - HILFIKER R: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 1 January 2006 (2006-01-01), 20060101, PAGE(S) 1 - 19, XP002528052, ISBN: 978-3-527-31146-0 Chapters 1.1 (page 2, paragraph 1) & 1.4.1 ----- -/-	1-23
X		1,5
A		1-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "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)
- "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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 March 2018

25/04/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2017/001709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUMAR L ET AL: "Salt selection in drug development", PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, ADVANSTAR COMMUNICATIONS, INC, US, vol. 32, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 128-146, XP008127365, ISSN: 1543-2521 the whole document -----	1-23

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2017/001709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010051239 A1	06-05-2010	US 2010112051 A1 WO 2010051239 A1	06-05-2010 06-05-2010
FR 2635461 A1	23-02-1990	NONE	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 25/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/14
<b>A 6 1 P 25/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18
<b>A 6 1 P 25/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24
<b>A 6 1 P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48
<b>A 6 1 K 9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20
<b>A 6 1 K 9/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/28
<b>A 6 1 K 9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14
<b>A 6 1 K 9/22</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/22
<b>A 6 1 K 9/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08
<b>A 6 1 K 9/107</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/107

(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,R0,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,IR,IS,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジャフレーダ, ステファノ ルカ  
イタリア国 40139 ボローニャ, ヴィア ロンバルディア 10

(72)発明者 モデナ, エンリコ  
イタリア国 40125 ボローニャ, ヴィア サン ヴィターレ 74

(72)発明者 フアブローニ, セレーナ  
イタリア国 40059 メディチーナ, ヴィア サン ヴィターレ エスト 139

(72)発明者 キアルッチ, ミケーレ  
イタリア国 40131 ボローニャ, ヴィア サッフィ 13

(72)発明者 エドガー, マーク ティー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92067, ランチョ サンタ フェ, ステーブル チェイス 口ウ 14090

F ターム(参考) 4C036 AB01 AB06 AB09 AB12 AB15 AB17 AB20  
4C076 AA11 AA17 AA22 AA30 AA36 AA38 AA43 AA49 AA53 BB01  
CC01 CC15 FF31  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC92 MA01 MA04 MA16 MA17 MA22 MA23  
MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 NA12 NA14 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA59