

(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 I	テーマコード (参考)
C07D 281/02 (2006.01)	C O 7 D 281/02 C S P	4 C O 3 6
A61K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	4 C O 7 6
A61P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C O 8 6
A61P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 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)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月28日 (2017.12.28)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月21日 (2019.8.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/001709
 (87) 国際公開番号 W02018/122606
 (87) 国際公開日 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)

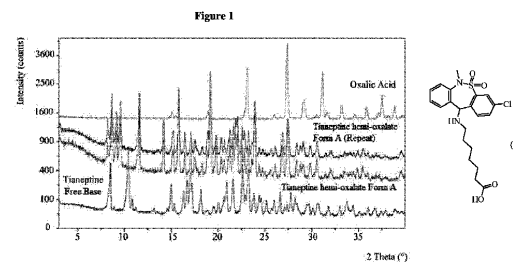
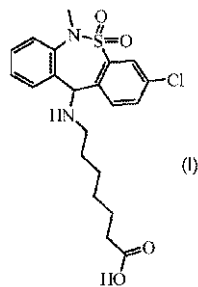
(71) 出願人 517094415
 トニックス ファーマ ホールディングス
 リミテッド
 イギリス領 バミューダ 12 ハミルトン,
 ハミルトン, ビクトリア ストリート 22,
 キャノンズ コート
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアネプチンシュウ酸塩および多形

(57) 【要約】

式 (I)



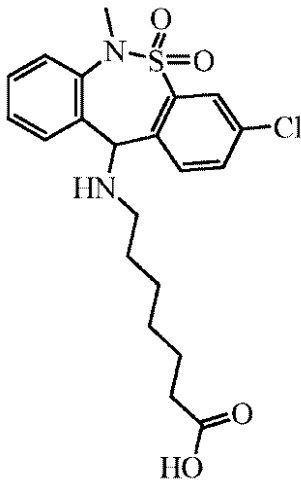
に示す、(RS)-7-(3-クロロ-6-メチル-6,1,1-ジヒドロジベンゾ[c,f][1,2]チアゼピン-11-イルアミノ)ヘプタン酸S,S-ジオキシド(チアネプチン)のシュウ酸塩/共結晶(チアネプチンシュウ酸塩)が明細書において開示される。一態様では、本開示はまた、コルチコステロイド誘発性の心理学的副作用の処置のための第1世代の治療法として開発されるべき、チアネプチンシュウ酸塩の製剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 3】



式 I

に示す、(RS)-7-(3-クロロ-6-メチル-6,11-ジヒドロベンゾ[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)。

【請求項 2】

前記チアネブ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、結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の塩およびチアネブチンシュウ酸塩形態 A の混合物、チアネブチンシュウ酸塩形態 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、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A、チアネブチンシュウ酸塩形態 A、チアネブチンシュウ酸塩形態 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】

チアネブ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、無水結晶性チアネブ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(XRPD)を示す、請求項 4 に記載の無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A。

【請求項 8】

前記チアネブ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 XRPD 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 XRPD パターンを示す、請求項 4 に記載の無水チアネブ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XPRD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ブ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2θ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、請求項4に記載の無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩。

【請求項12】

10

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2θ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、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XRPDパターンを示す、請求項4に記載の無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態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XRPD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ブチンヘミシュウ酸塩形態A。

20

【請求項15】

前記結晶形態が、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態Aおよびチアネブチンヘミシュウ酸塩形態Aである、請求項4に記載の無水チアネブチンヘミ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2θ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XRPDパターンを示す、請求項15に記載の無水チアネブチンヘミ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2θ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、請求項16に記載の化合物。

30

【請求項18】

前記結晶形態が、図9と実質的に同じXRPDパターンを示す、請求項15に記載の無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態。

【請求項19】

前記結晶形態が、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態Bである、請求項4に記載の無水チアネブチンヘミ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XRPDパターンを示す、請求項19に記載の無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態。

40

【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、結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態Aの塩およびチアネブチンヘミシュウ酸塩形態Aの混合物、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態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、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態A、チアネブチンヘミシュウ

50

酸塩形態 A、チアネプチンシュウ酸塩形態 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、チアネプチンシュウ酸塩の多形形態を含むチアネプチンの塩 / 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

チアネプチン、すなわち 7 - [(3 - クロロ - 6 - メチル - 5 , 5 - ジオキソ - 1 1 H - ベンゾ [c] [2 , 1] ベンゾチアゼピン - 1 1 - 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、チアネプチンが、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 (2 0 0 5 年) 、 European Psychiatry 21 巻 : 174 ~ 179 頁) 。

【0004】

チアネプチンは、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、Tianeptine および Salymbra により公知であるチアネプチンは、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。チアネプチンは、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、障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、チアネプチンは、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、長期増強の障害を軽減し、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変化を反転させる。

【0005】

チアネプチンの抗不安特性、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、チアネプチンが、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、チアネプチンは、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 Anxi o - Depressive component of the psychotraumatic syndrome and its treatment by tianeptine . Psychol Med、1994 年 ; 26 巻 (2 号) : 192 ~ 214 頁 ; Remyantseva 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 ~ 2

10

20

30

40

50

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変化および長期増強(LTP)の障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産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, 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)。

10

20

【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。

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
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
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

10

20

30

【 0 0 0 9 】

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 Anxio-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; 141巻: 369~372頁

【非特許文献8】Varney NR、Alexander B、MacIndoe JH. 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、チアネプチンの

50

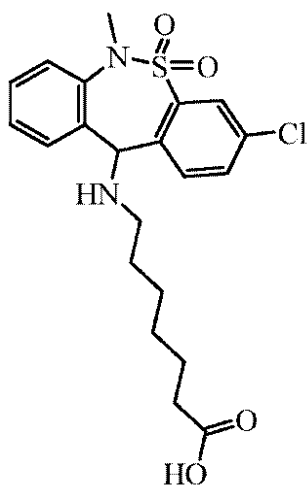
一層安定な化学製剤、結晶性塩およびその多形に関する。これらの障害には、PTSDおよび急性ストレス障害を含む外傷およびストレス要因関連障害、大うつ障害、持続性抑うつ障害、双極性障害および月経前不快気分障害を含む抑うつ障害、アルツハイマー病および多発脳梗塞性認知症などの神経変性疾患、ならびに注意欠陥多動性障害を含む神経発達障害が含まれる。本開示はまた、喘息および慢性閉塞性肺疾患の処置において使用することができる。

【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(RS)-7-(3-クロロ-6-メチル-6,11-ジヒドロベンゾ[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)を含む。

【化1】

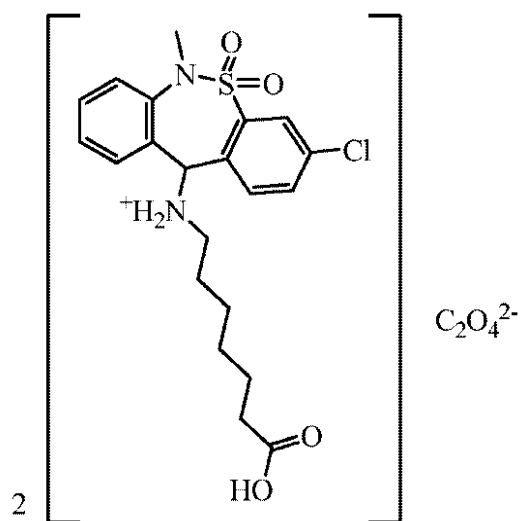


式 I

【0013】

チアネブチンヘミシュウ酸塩は、式(II)として示される。

【化2】



式 II

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態A、チアネブチン遊離塩基およびシュウ酸の重ね合わせたXRPDパターン。

【0015】

【図2】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態AのXRPDパターン。

【0016】

【図 3】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の D S C プロファイル。

【0017】

【図 4】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の T G A プロファイル。

【0018】

【図 5】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の F T I R スペクトル。

【0019】

【図 6】チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の ^1H N M R スペクトル (D M S O - d_6 中) 。

【0020】

【図 7】チアネブチンヘミシュウ酸塩 (ジアニオン) の、楕円形を用いた非対称単位の O r t h o 図。 10

【0021】

【図 8】シュウ塩 (中央) と 4 分子のチアネブチンとの間の水素結合。

【0022】

【図 9】チアネブチン遊離塩基、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A およびチアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A + チアネブチン-シュウ酸塩形態 A の間の X R P D 比較。

【0023】

【図 10】チアネブチン-シュウ酸塩形態 A の X R P D パターン。

【0024】

【図 11】チアネブチン-シュウ酸塩形態 A に関する F T - I R スペクトル。 20

【0025】

【図 12】チアネブチン-シュウ酸塩形態 A の D S C プロファイル。

【0026】

【図 13】チアネブチン-シュウ酸塩形態 A の T G A プロファイル。

【0027】

【図 14】チアネブチン-シュウ酸塩形態 B の X R P D パターン。

【0028】

【図 15】チアネブチン-シュウ酸塩形態 B の F T - I R スペクトル。

【0029】

【図 16】チアネブチン-シュウ酸塩形態 B の D S C プロファイル。 30

【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、チアネブチンシュウ酸塩、より詳細にはチアネブチンヘミシュウ酸塩および / またはチアネブチン-シュウ酸塩の塩 / 共結晶形態に関する。チアネブチンの塩 / 共結晶の特性は、チアネブチン遊離塩基またはチアネブチンナトリウム (現在の、チアネブチンの入手可能な形態) などのチアネブチンの 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、ならびにチアネブ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 40

形態を含む、チアネブチンシュウ酸塩の他の形態を含む。本開示はまた、チアネブチンシュウ酸塩の塩 / 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 (チアネブチンシュウ酸塩) である。

【0032】

一部の実施形態では、チアネブチン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、結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A、チアネブチン-シュウ酸塩形態 A、チアネブチン-シュウ酸塩形態 B またはそれらの混合物で 50

ある。

【0034】

一部の実施形態では、塩 / 共結晶は、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A、チアネブチン-シュウ酸塩形態 A、チアネブチン-シュウ酸塩形態 B、またはそれらの組合せである。

【0035】

チアネブチンシュウ酸塩の塩 / 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、無水結晶性チアネブ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。

【0037】

一部の実施形態では、医薬組成物の塩 / 共結晶は、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A である。

【0038】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 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、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 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、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 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、無水チアネブチンヘ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、無水結晶性チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 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、チアネブチン-シュウ酸塩形態 A である。

【0044】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチン-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、無水結晶性チアネブチン-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、無水結晶性チアネブチン-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ンシューウ酸塩形態Aは、図10と実質的に同じXRPD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ンシューウ酸塩形態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XRPD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、チアネブチンシューウ酸塩形態Bである。

【0050】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチンシューウ酸塩形態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(XRPD)を示す。

10

【0051】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチンシューウ酸塩形態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(XRPD)を示す。

【0052】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチンシューウ酸塩形態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XRPDパターンを示す。

20

【0053】

一部の実施形態では、無水結晶性チアネブチンシューウ酸塩形態Bは、図14と実質的に同じXRPD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ンシューウ酸塩形態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XRPD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。

30

【0056】

一部の実施形態では、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、チアネブチンヘミシューウ酸塩形態Aおよびチアネブチンシューウ酸塩形態Aの混合物を含む。

【0057】

一部の実施形態では、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、チアネブチンヘミシューウ酸塩形態Aおよびチアネブチンシューウ酸塩形態Aの混合物を含み、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、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XRPDパターンを示す。

40

【0058】

一部の実施形態では、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、チアネブチンヘミシューウ酸塩形態Aおよびチアネブチンシューウ酸塩形態Aの混合物を含み、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、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XRPD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、無水チアネブチンシューウ酸塩結晶形態は、チアネブチンヘミシューウ酸塩形態Aおよびチアネブチンシューウ酸塩形態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

50

くとも1つのピークをさらに含むXRPDパターンを示す。

【0060】

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

【0061】

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、チアネブ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pK、ならびに一層容易な加工および製造を実現する。

【0062】

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。

【0063】

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ブチンシュウ酸塩は、うつ病の治療に現在使用されているチアネブチンの製剤（Stablon（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、チアネブチンシュウ酸塩は、Stablon（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。

【0064】

本開示の一部の実施形態では、チアネブチンヘミシュウ酸塩（形態A）および/または一シュウ酸塩（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、チアネブチンヘミシュウ酸塩および/または一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。チアネブチンヘミシュウ酸塩および/または一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。

【0065】

別の実施形態では、チアネブチンヘミシュウ酸塩（形態A）ならびに/あるいは一シュウ酸塩（形態Aおよび/または形態B）は、in vivo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、チアネブ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、チアネブ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ブチン（例えば、STABLON（登録商標）、CoaxilまたはTatinol）の放出よりも実質的に長い期間にわたりチアネブ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。

【0066】

別の実施形態では、チアネブチンのヘミシュウ酸塩（形態A）ならびに/あるいは一シュウ酸塩（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、OROS（登録商標）プッシュプルおよびOROS（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、チアネブチンのチアネブチンヘミシュウ酸塩（形態A）ならびに/あるいはチアネブチンシュウ酸塩（形態Aおよび/または形態B）の塩は、OROS（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ブ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ブ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

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、本開示の組成物は、カプセル剤、錠剤、ドラジェ剤、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。

機器技法

機器技法

【 0 0 6 8 】

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（XRPD）、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。

示差走査熱量測定：

【 0 0 6 9 】

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、10 K / 分で25 から350 まで試料を加熱することにより行った。

【 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

熱重量分析：

【 0 0 7 0 】

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、10 K / 分で25 から450 まで試料を加熱することにより行った。

【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
ブ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 (XRPD) :

【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、40 mA で 40 kV 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 2.2 d) 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 α 1
K α 1 (Å):	1,540598
K α 2 (Å):	1,544426
K α 2/K α 1 強度比:	0,50
K α (Å):	1,541874
K β (Å):	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
アンチスカッタスリット	
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
アンチスカッタスリット	
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'Celerator
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 (F T - I R) :

【 0 0 7 3 】

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-1
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 (N M R) :

【 0 0 7 4 】

^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、 $t_1 = 1$ 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 ($\lambda = 0.71073$) およびグラフィ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SHELX97を使用し、SHELX97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、フリー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、 $9.7 \sim 10.3$ 度 2 に発生することを意味する。固体 ^{13}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 ^{13}C NMRスペクトルピークは、記載したピークが $99.8 \sim 100.2$ 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パターンに関すると、「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パターンに関すると、「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^{-1} 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。チアネブチンシュウ酸塩共結晶は、チアネブチンと、およびシュウ酸塩、ヘミシュウ酸塩および一シュウ酸塩のいずれか1つと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。

【 0 0 8 1 】

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。

【 0 0 8 2 】

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。

【 実施例 】

【 0 0 8 3 】

(実施例 1)

チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A

出発原料 (S M) である 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m g の (R S) - 7 - (3 - クロロ - 6 - メチル - 6 , 1 1 - ジヒドロジベンゾ [c , f] [1 , 2] チアゼピン - 1 1 - イルアミノ) ヘプタン酸 S , S - ジオキシドおよび 2 0 ~ 2 0 0 m g のシュウ酸 (1 当量) をアセトン (2 ~ 2 0 m L) 中で混合し、この溶液をすべてが溶解するまで、4 0 ~ 6 0 で加熱した。この濁りのない溶液を室温で冷却し、1 2 ~ 2 4 時間、撹拌した。白色沈殿物を真空下で回収し、アセトンで洗浄して、4 0 ~ 6 0 で 1 2 ~ 2 4 時間、乾燥した。

【 表 9 】

表 9. チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の物性評価の詳細

技法/実験	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A に関する結果
合成	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A は、チアネブ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 ₂ 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、チアネブ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。

D S C / T G A

【 0 0 8 4 】

図 3 に例示されているチアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の D S C 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。2 0 5 (開始は 2 0 4 . 4 3) 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。

【 0 0 8 5 】

図 4 に例示されている、チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の T G A 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。チアネブチン：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 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

【 0 0 8 6 】

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

【表 1 0 - 1】

表 10. チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 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 [%]
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

【表 1 0 - 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

【 0 0 8 7 】

チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の F T - I R スペクトルおよびピークは、図 5 および表 1 1 に例示されている。出発原料との比較により、 3300 cm^{-1} 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、 $\text{C}=\text{O}$ 伸縮に帰属する 1615 cm^{-1} 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。

10

20

30

40

【表 1 1 - 1】

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

位置 (cm-1)	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

【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】

チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の ^1H -NMR (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、 ^1H -NMR 分析によって確認することができなかった。

40

【0 0 8 9】

^1H -NMR (400 MHz, dmsO-d_6) (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_6), 3.37 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 7.33-7.60 (m, 4H), 7.76 (br s, 2H), 7.82 (br s, 1H).

【0 0 9 0】

チアネブ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、 $a = 9.5477(7)$ 、 $b = 11.4514(10)$ 、 $c = 11.8918(12)$ 、 $\beta = 113.071(9)^\circ$ 、 $\gamma = 94.351(7)^\circ$ および $z = 100.164(7)^\circ$ であった。非対称ユニットは、1 個のプロトン化チアネブチン分子および半分子のシュウ酸が

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、チアネブ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。

【 0 0 9 1 】

シュウ酸ジアニオンは、4 つの別のチアネブチン分子と水素結合を形成する（表 1 2 および図 8 を参照されたい）。図 8 に示す通り、チアネブ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 1 2 】

表 12. チアネブ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 1 3 】

表 13. チアネブ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ュウ酸塩形態 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 1 4 - 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

【 0 0 9 2 】

チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の溶解度を、以下の表 1 5 に示す通り、標準緩衝液を使用して、様々な pH でチアネブチンナトリウム塩の溶解度と比較した。

【表 1 5】

20

表 15. 溶解度比較

媒体	以下に準拠して調製した	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の溶解度 (mg/ml)	チアネブチンナトリウム塩の溶解度 (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

【 0 0 9 3 】

チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の吸湿性を、チアネブチンナトリウム塩の吸湿性と比較した。チアネブチン試料の結晶は、以下の表 1 6 ~ 1 7 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 (クラ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、K a r l F i s h e r (K F) 法を使用して、試料中の水を百分率 (%) として測定した。チアネブチンナトリウムは、非常に吸湿性 (表 1 7) であるが、チアネブチンヘミシュウ酸塩の水分含量は、開放空気中でもクラ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 1 6)。

40

【表 16】

表 16. チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A の吸湿性

チアネブチン 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		開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル	開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル	開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル
25°C, 60%RH	0.47%	0.35%	0.34%	0.28%	0.18%	0.22%	0.28%
30°C, 65%RH		0.28%	0.27%	0.18%	0.16%	0.30%	0.30%
40°C, 75%RH		0.06%	0.30%	0.30%	0.16%	0.17%	0.20%

10

【表 17】

表 17. チアネブチンナトリウムの吸湿性

チアネブチン 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		開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル	開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル	開放 空気	クrimpした ガラス製 バイアル
25°C, 60%RH	3.09%	13.86%	2.94%	NP	2.42%	NP	2.56%
30°C, 65%RH		14.80%	2.63%	NP	2.65%	NP	2.77%
40°C, 75%RH		16.22%	2.84%	NP	2.73%	NP	2.53%

20

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)

30

チアネブチンヘミシュウ酸塩およびーシュウ酸塩形態 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 ~ 100 g のチアネブチン遊離塩基を 200 ~ 2000 mL のアセトンに溶解し、この溶液を加熱還流した。2 ~ 20 g (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、撹拌した。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、撹拌した。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。

40

【0095】

上記の反応を繰り返して、ヘミシュウ酸塩形態 A との混合物中でのチアネブチンーシュウ酸塩形態 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、チアネブ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。

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。100 mgを2 mL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200 rpm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ブ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	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A+チアネブチン-シュウ酸塩形態 A	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A+チアネブチン-シュウ酸塩形態 A	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A
酢酸エチル	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A+チアネブチン-シュウ酸塩形態 A	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A+チアネブチン-シュウ酸塩形態 A	チアネブチンヘミシュウ酸塩形態 A+チアネブチン-シュウ酸塩形態 A

チアネブチンヘミシュウ酸塩の安定性

【0099】

これらの分析により、チアネブ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。チアネブ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パターンの重要な変化は、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。磨砕および水混練実験を同様に言い、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、チアネブ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られることができる。

【0100】

チアネブチンとシュウ酸との間の反応比が2 : 1である場合、チアネブ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、チアネブチン-シュウ酸塩形態Aの形成が有利となった。

（実施例3）

チアネブチン-シュウ酸塩形態A

【0101】

以下の合成方法論を使用して、チアネブチン-シュウ酸塩形態Aを調製した。40 ~ 60 で、磁気攪拌下、200 ~ 2000 mLの酢酸エチル中に2 ~ 20 gのチアネブチンを溶解した。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 ~ 10 gのシュウ酸を20 ~ 200 mLの酢酸エチルに室温で溶解し、濁りのない溶液（濃度 = 50 mg / mL）を得た。次に、8 ~ 80 mL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ブ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。

。

【 0 1 0 2 】

チアネプチン-シュー酸塩形態 A に関する X R P D 回折パターンおよびそのピークリストを、図 1 0 および表 1 9 にそれぞれ示す。チアネプチン-シュー酸塩形態 A に関する F T - I R スペクトルを図 1 1 に報告し、そのピークリストは表 2 0 に報告する。

【表 1 9 - 1】

表 19. チアネプチン-シュー酸塩形態 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 1 9 - 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

【表 20 - 1】

表 20. チアネブチン-シュウ酸塩形態 A の FT-IR ピークリスト

位置 (cm-1)	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、チアネブチン-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。CO₂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。

40

【0105】

チアネブチン-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でチアネブ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）

50

チアネブチン－シュウ酸塩形態 B

【 0 1 0 7 】

チアネブチン－シュウ酸塩形態 B を調製するために、50 mg のチアネブチン遊離塩基を 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ブ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、XRPD によって分析した。

【 0 1 0 8 】

チアネブチン－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。チアネブチン－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 2 1】

表 21. チアネプチン-シュー酸塩形態 B の XRPD ピークリスト

位置 [°2 θ .]	高さ [cts]	FWHM [°2 θ .]	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 2 2】

表 22. チアネブチン-シュウ酸塩形態 B の FT-IR ピークリスト

位置 (cm-1)	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 つの吸熱事象を示した。これらの事象は、チアネブチン-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ことを理解すべきである。

【0111】

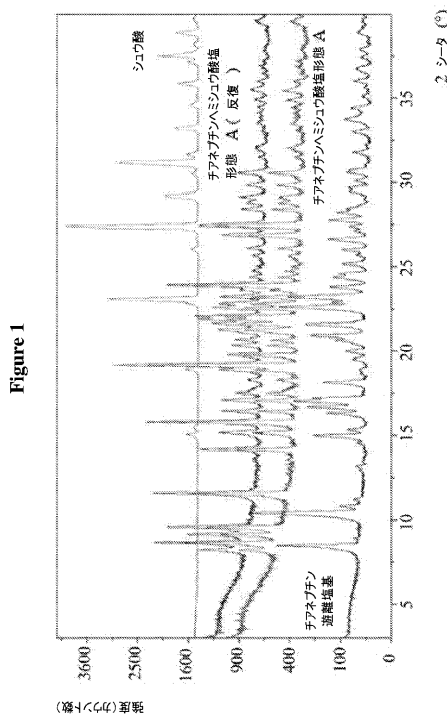
本開示は、この出願において記載されている特定の実施形態に関するものに限定されない。多くの修正および変形が、当業者に明白である通り、その趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができる。本開示の範囲内にある、機能的に等価な方法およびデバイスは、本明細書において列挙されているものに加えて、上述の説明から当業者には明白となろう。このような修正および変形は、添付の特許請求の範囲の範囲内に収まることが意図されている。本開示は、こうした特許請求の範囲に与えられる等価物の全範囲を伴って、添付の特許請求の範囲の用語によってのみ限定される。本開示が、当然ながら様々になり得る、特定の方法またはデバイスに限定され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

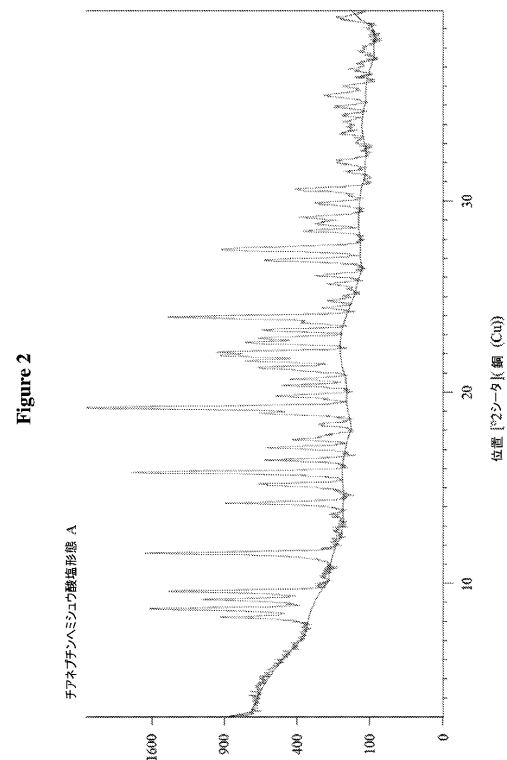
【0112】

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。

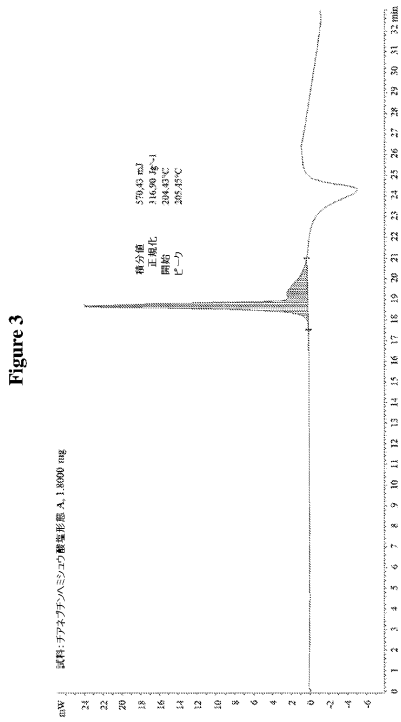
【図1】



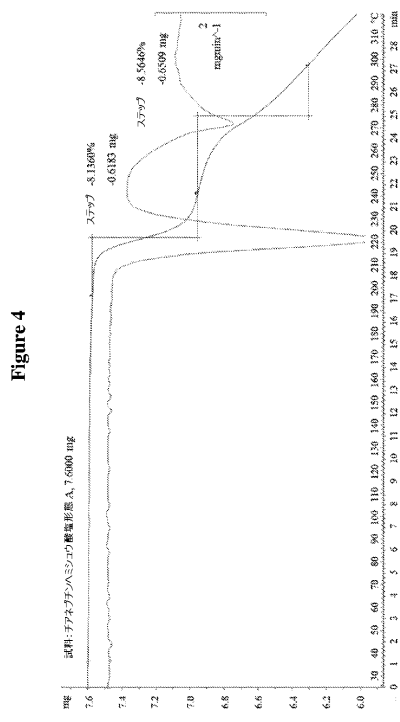
【図2】



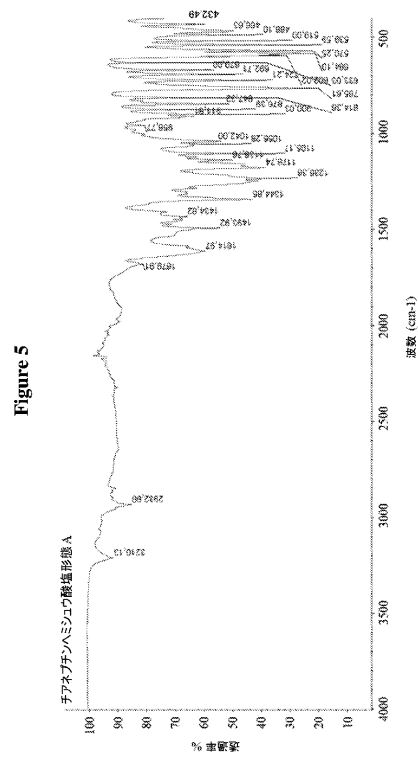
【 図 3 】



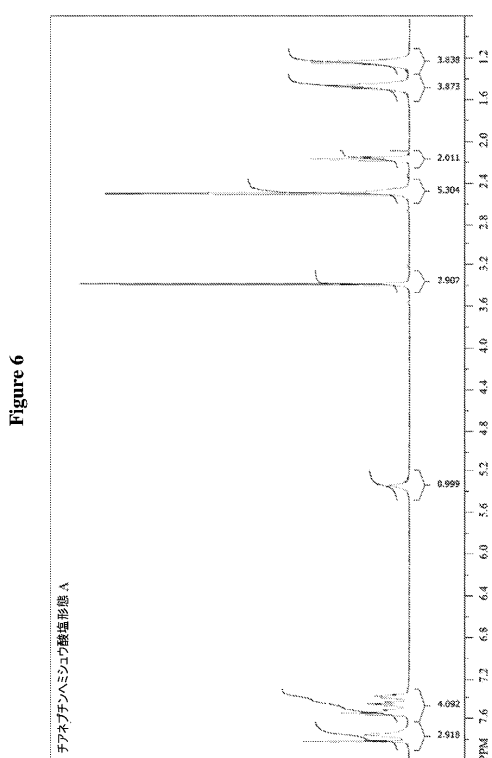
【 図 4 】



【 図 5 】

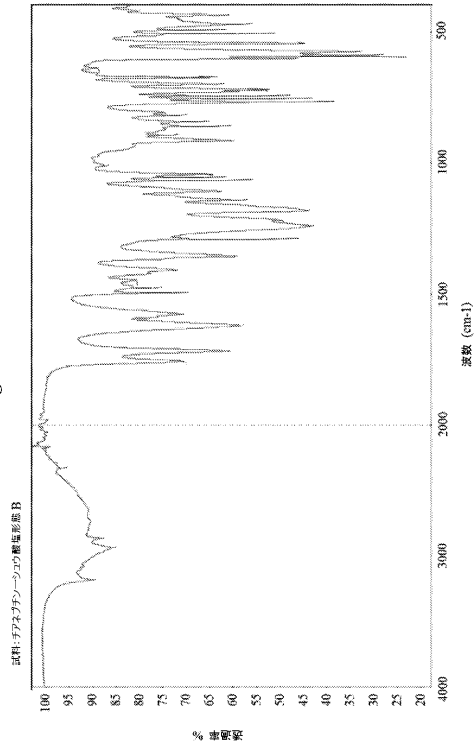


【 図 6 】



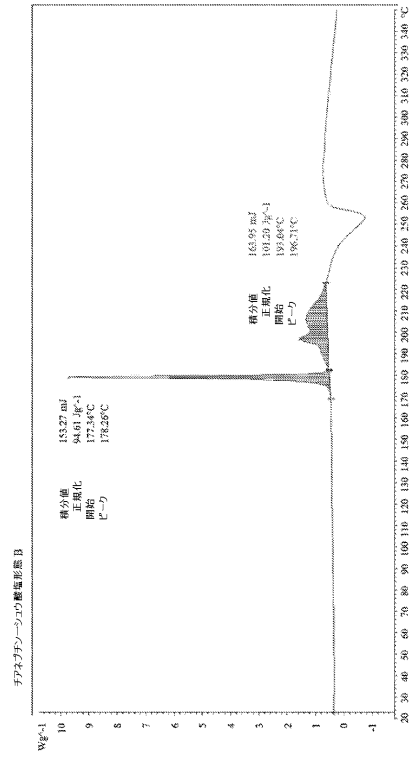
【図 15】

Figure 15



【図 16】

Figure 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 -----	1-23
X	FR 2 635 461 A1 (ADIR [FR]) 23 February 1990 (1990-02-23) page 2, paragraph 1 - paragraph 2; claims 2, 4 -----	1,5
A	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

☒ 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

23 March 2018

Date of mailing of the international search report

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	<p>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 -----</p>	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	06-05-2010
			WO 2010051239 A1	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)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)		A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)		A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)		A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/22 (2006.01)		A 6 1 K 9/22	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)		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,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,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 4 0 1 3 9 ボローニャ, ヴィア ロンバルディア 1 0

(72)発明者 モデナ, エンリコ

イタリア国 4 0 1 2 5 ボローニャ, ヴィア サン ヴァターレ 7 4

(72)発明者 ファブローニ, セレーナ

イタリア国 4 0 0 5 9 メディチーナ, ヴィア サン ヴィターレ エスト 1 3 9

(72)発明者 キアルッチ, ミケーレ

イタリア国 4 0 1 3 1 ボローニャ, ヴィア サッフィ 1 3

(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 9 2 0 6 7, ランチョ サンタ フェ, ステープル チェイス ロウ 1 4 0 9 0

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