(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7441181号
(P7441181)

(45)発行日　令和6年2月29日(2024.2.29)

(24)登録日　令和6年2月20日(2024.2.20)

(51)国際特許分類

		FI		
C07C 269/04	*(2006.01)*	C07C	269/04	
C07C 269/08	*(2006.01)*	C07C	269/08	
C07C 69/96	*(2006.01)*	C07C	69/96	CSP
C07C 271/22	*(2006.01)*	C07C	271/22	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08	

請求項の数　13　（全55頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-563950(P2020-563950)
(86)(22)出願日　令和1年5月14日(2019.5.14)
(65)公表番号　特表2021-530434(P2021-530434A)
(43)公表日　令和3年11月11日(2021.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/086809
(87)国際公開番号　WO2019/219000
(87)国際公開日　令和1年11月21日(2019.11.21)
審査請求日　令和4年5月10日(2022.5.10)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/086755
(32)優先日　平成30年5月14日(2018.5.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　520438707
エックスジーン ファーマシューティカル インク.
英国領ケイマン諸島 ケーワイ１－１１１２ グランドケイマン クリケット・スクエア ウィロー・ハウス ４階 ピー.オー. ボックス ２８０４ オフショア インコーポレーションズ（ケイマン）リミテッド
(74)復代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　アイ，シンミャオ
中華人民共和国 １００１７６ ベイジン
最終頁に続く

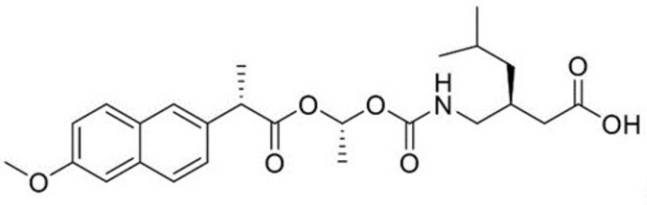
(54)【発明の名称】　ナプロキセンとプレガバリンの１－（アシルオキシ）－アルキルカルバメート薬品複合体の結晶形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉで表される（Ｓ）－３－（（（（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸、

【化１】

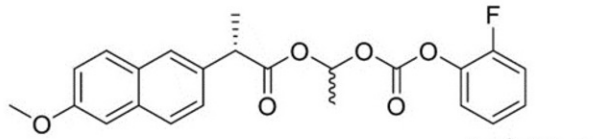


式Ｉ

の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

化合物４で表される（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－フルオロフェノキシ）カルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート、

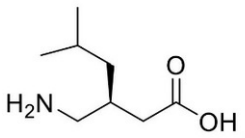
【化２】



化合物４

を、プレガバリン、

【化３】



と反応させることを含む、プロセス。

【請求項２】

塩基を使用することをさらに含む、請求項１に記載のプロセス。

【請求項３】

前記塩基は、トリエチルアミンであることを特徴とする、請求項２に記載のプロセス。

【請求項４】

前記塩基は、１５±５℃の温度にて化合物４とプレガバリンに加えられることを特徴とする、請求項２に記載のプロセス。

【請求項５】

前記温度は、前記塩基が加えられるとすぐに、２５±３℃まで上げられることを特徴とする、請求項４に記載のプロセス。

【請求項６】

前記式Ｉの化合物は、再結晶化の後に得られることを特徴とする、請求項１に記載のプロセス。

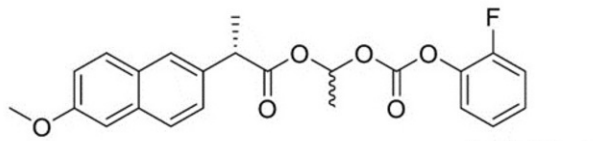
【請求項７】

前記式Ｉの化合物は、イソプロパノールと水の中で再結晶化されることを特徴とする、請求項６に記載のプロセス。

【請求項８】

化合物４で表される（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－フルオロフェノキシ）カルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート、

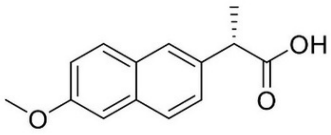
【化４】



化合物４

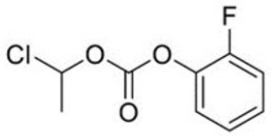
は、ナプロキセン、

【化５】



と、化合物３で表される１－クロロエチル（２－フルオロフェニル）カーボネート、

【化６】



化合物３

との反応から調製される、請求項１に記載のプロセス。

【請求項９】

Ｃｕ$_2$Ｏを使用することをさらに含む、請求項８に記載のプロセス。

【請求項１０】

トルエンを使用することをさらに含む、請求項９に記載のプロセス。

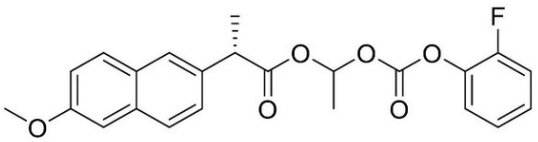
【請求項１１】

前記反応は、１１５±５℃にて行われることを特徴とする、請求項１０に記載のプロセス。

【請求項１２】

１－（（（２－フルオロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチル（２Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート、

【化７】

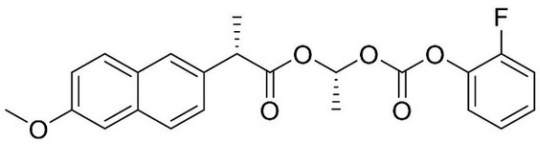


である、化合物。

【請求項１３】

（Ｒ）－１－（（（２－フルオロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチル（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート、

【化８】



である、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

この特許出願は、２０１８年５月１４日に提出されたＰＣＴ出願Ｎｏ．ＰＣＴ／ＣＮ２０１８／０８６７５５の利益を主張し、それは、その全体が、参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－ｍｅｔｈｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｅｎ－２－ｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｏｘｙ）ｃａｒｂｏｎｙｌ－ａｍｉｎｏ）ｍｅｔｈｙｌ）－５－ｍｅｔｈｙｌｈｅｘａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ）はプレガバリンとナプロキセンの薬品複合体である。

【０００３】

薬品のアモルファスと結晶形態は様々な物理的／化学的性質および／または生物学的利用能を持っている。あらゆる結晶性の物質の重要な特徴は多形性のふるまいである。多形体は、結晶格子が分子の異なる配置を包含しているため、様々な物性を持っている、同じ分子の結晶である。多形体によって示された様々な物理的性質は、保管、安定性、圧縮性、密度、および溶解速度などの製薬のパラメーターに影響する。これらの性質は薬物製品の製剤、生産、および生物学的利用能において重要である。多形体間の可溶性の差は、極限状況において、効力が欠如するか、または望ましくない毒性さえある、結晶形態への転移を結果としてもたらす場合がある。加えて、結晶形態の物理的性質は、製薬の加工において重要な場合がある。

【０００４】

それでもなお、（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸の同質異像に対するニーズがある。本発明は、このニーズに焦点を当てるとともに、関連する利点も提供する。

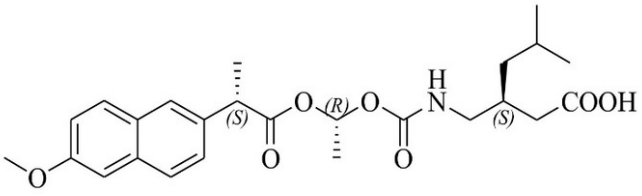
【発明の概要】

【０００５】

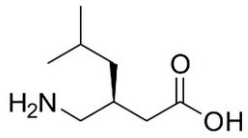
１つの態様において、プレガバリンとナプロキセンの複合体である、（（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニルアミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（「式Ｉの化合物」）の結晶形態を含む組成物が本明細書において提供される。動物研究において、式Ｉの化合物は、経口投薬の後、効率的に吸収され、吸収と同時に急速にナプロキセンとプレガバリンに変換された。前臨床医学的な毒理学および健康なボランティアの安全性薬理研究、および第Ｉ相臨床研究は、式Ｉの化合物がナプロキセンとプレガバリンへの接触に期待される以外の薬学的効果を引き起こさないことを実証する。

【０００６】

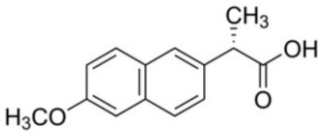
【化１】



式I



(プレガバリン)



(ナプロキセン)

【０００７】
１つの態様において、本発明は、式Ｉの化合物の結晶形態を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）ピークが約８．６、１５．５、１６．４、１７．９、および、２０．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする。

【０００８】
いくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする。

【０００９】
いくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、９．３、９．８、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、１９．９、２０．４、２０．６、２１．４、２１．７、２２．４、２２．９、２３．７、２３．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２７．６、２９．７、および、３１．３度２θにあることを特徴とする。

【００１０】
いくつかの実施形態において、結晶形態は約９０％以上の化学的純度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態の化学的純度は、ＨＰＬＣ分析によって測定される。いくつかの実施形態において、結晶形態は約９０％以上の対掌体の純度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は約９０％以上のジアステレオマー純度を有する。

【００１１】
いくつかの実施形態において、結晶形態は約１００℃から約１４０℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、結晶形態は、約１１０℃から約１３０℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、結晶形態は、約１１８℃から約１２１℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、結晶形態は、約１１９℃から約１２１℃の範囲に融点がある。

【００１２】

いくつかの実施形態において、組成物は、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含む。

【００１３】

別の態様において、本開示は、本明細書に開示される結晶形態を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は固体剤形である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、カプセルである。いくつかの実施形態において、医薬組成物は液体である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は懸濁液である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は水性懸濁液である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は結晶形態の水溶液を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、結晶形態を生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール溶液、またはそれらの組み合わせに溶かした溶液を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は静脈内投与用である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は経口投与用である。

【００１４】

いくつかの実施形態において、本明細書において、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、安定化剤、増粘剤、平滑剤、および着色剤から成る群から選択される１つ以上の賦形剤を含む、医薬組成物がさらに提供される。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含む。

【００１５】

別の態様において、本開示は被験体における疾患を予防するかまたは処置するためのキットを提供し、該キットは本開示の組成物または医薬組成物、およびキットを使用するための説明書を含む。いくつかの実施形態において、被検体は動物である。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。いくつかの実施形態において、疾患は疼痛または炎症性疾患である。いくつかの実施形態において、疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛である。いくつかの実施形態において、炎症性疾患は関節炎である。いくつかの実施形態において、キットは少なくとも１つの付加的な治療剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤である。いくつかの実施形態において、本開示の組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用する。いくつかの実施形態において、本開示の組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用する。

【００１６】

別の態様において、本開示は、被験体の疾患を処置、または予防する方法を提供し、ここで、該方法は被験体に本開示の組成物または医薬組成物の有効量を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。いくつかの実施形態において、疾患は疼痛または炎症性疾患である。いくつかの実施形態において、疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛である。いくつかの実施形態において、炎症性疾患は関節炎である。

【００１７】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される処置の方法は、被験体に少なくとも１つの付加的な治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤である。いくつかの実施形態において、本開示の組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用する。いくつかの実施形態において、本開示の組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用する。いくつかの実施形態において、本開示の組成物または医薬組成物、および少なくとも１つの付加的な治療剤は、同時に投与される。

【００１８】

別の態様において、本開示は、式Ｉの化合物の結晶形態を製造する方法を提供し、該方法は：（ｉ）式Ｉの化合物の溶液を得るために溶媒に式Ｉの化合物を含む組成物を溶かす工程；および、（ｉｉ）前記溶液から式Ｉの化合物の結晶形態を単離する工程、を含む。いくつかの実施形態において、得られた結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約８．６、１５．

５、１６．４、１７．９、および、２０．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、得られた結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、得られた結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、得られた結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする。

【００１９】

いくつかの実施形態において、溶かす工程は式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を雰囲気温度より高い温度まで温めることを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を雰囲気温度より低い温度まで冷却することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を約０℃と２５℃の間の温度まで冷却することを含む。

【００２０】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される式Ｉの化合物の結晶形態を製造する方法は、式Ｉの化合物の溶液に付加的な溶媒を加える工程をさらに含む。

【００２１】

いくつかの実施形態において、溶媒は極性プロトン性溶媒を含む。例えば、いくつかの実施形態において、溶媒はイソプロパノールを含む。いくつかの実施形態において、溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を約４０℃から還流温度あたりの温度まで温めることを含む。いくつかの実施形態において、付加的な溶媒はアルカンを含む。いくつかの実施形態において、付加的な溶媒は、ヘプタンを含む。いくつかの実施形態において、溶媒と付加的な溶媒は約１：２から約１：３（ｖ／ｖ）の体積比で使用される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、溶媒は、ヘプタン、酢酸エチル、またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、比率に、ヘプタンと酢酸エチルを体積比約１０：１で含む。いくつかの実施形態において、溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を約５０℃の温度から還流温度あたりの温度まで温めることを含む。いくつかの実施形態において、溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を約７０℃の温度まで温めることを含む。

【００２３】

いくつかの実施形態において、溶媒はメチルシクロヘキサン、メチルｔ－ブチルエーテル、またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、メチルシクロヘキサンとメチルｔ－ブチルエーテルを体積比約１０：１で含む。いくつかの実施形態において、溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を約２０℃から約４０℃の温度まで温めることを含む。

【００２４】

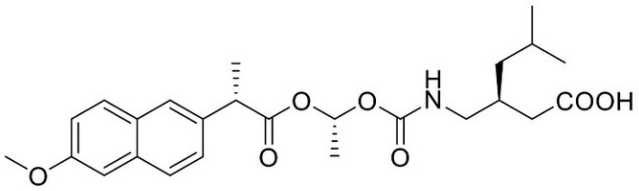
様々な実施形態において、本明細書において提供される式Ｉの化合物の結晶形態を製造する方法は、種結晶形態を式Ｉの化合物の溶液へ導入する工程をさらに含む。

【００２５】

本明細書に開示されるのは式Ｉ：

【００２６】

【化２】



の化合物の結晶形態である。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）ピークが約８．６、１５．５、１６．４、１７．９、および２０．６度２θにあることを特徴とする。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、９．３、９．８、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、１９．９、２０．４、２０．６、２１．４、２１．７、２２．４、２２．９、２３．７、２３．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２７．６、２９．７、および、３１．３度２θにあることを特徴とする。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、約９０％より高い化学的純度を有する。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態の化学的純度は、ＨＰＬＣ分析によって測定される。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、約９０％より高いエナンチオマー純度を有する。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は、約９０％より高いジアステレオマー純度を有する。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は約１００℃から約１４０℃の範囲に融点がある。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は約１００℃から約１３０℃の範囲に融点がある。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は約１１８℃から約１２１℃の範囲に融点がある。結晶形態のいくつかの実施形態において、結晶形態は約１１９℃から約１２１℃の範囲に融点がある。結晶形態のいくつかの実施形態において、組成物は、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含む。

【００２７】

本明細書に開示される結晶形態を含む医薬組成物もまた、本明細書に開示される。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は固体剤形である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物はカプセルである。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は懸濁液である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は水性懸濁液である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は液体である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は結晶形態の水中の水溶液を含む。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、生理食塩水中の結晶形態の水溶液、デキストロース水性溶液、グリセロール溶液、またはそれらの組み合わせを含む。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は静脈内投与用である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は経口投与用である。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、安定化剤、増粘剤、平滑剤、および着色剤から成る群から選択される１つ以上の賦形剤を含む。医薬組成物のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含む。

【００２８】

被験体における疾患を予防または処置するためのキットもまた本明細書に開示され、該キットは、本明細書に開示される結晶形態、または本明細書に開示される医薬組成物、およびキットを使用するための説明書を含む。キットのいくつかの実施形態において、被検体は動物である。キットのいくつかの実施形態において、被検体はヒトである。キットのいくつかの実施形態において、疾患は疼痛または炎症性疾患である。キットのいくつかの実施形態において、疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛である。キットのいくつかの実施形態において、炎症性疾患は関節炎である。キットのいくつかの実施形態において、キットは少なくとも１つの付加的な治療剤をさらに含む。キットのいくつかの実施形態において、少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤である。キットのいくつかの実施形態において、結晶形態または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用する。キットのいくつかの実施形態において、結晶形態または医薬組成物および少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用する。

【００２９】

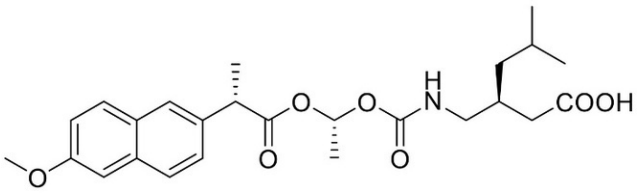
被験体の疾患を処置または予防する方法もまた、本明細書に開示され、該方法は、本明細書に開示される医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、被験体はヒトである。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、疾患は疼痛または炎症性疾患である。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛である。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、炎症性の疾患は関節炎である。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、方法は被験体に少なくとも１つの付加的な治療剤を投与することをさらに含む。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤である。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用する。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用する。疾患を処置または予防する方法のいくつかの実施形態において、医薬組成物および少なくとも１つの付加的な治療剤は、同時に投与される。

【００３０】

本明細書において、式Ｉ：

【００３１】

【化３】



の化合物の結晶形態を製造する方法もまた開示され、該方法は：

（ｉ）式Ｉの化合物の溶液を得るために、溶媒に式Ｉの化合物を溶かす工程；および、

（ｉｉ）前記溶液から式Ｉの化合物の結晶形態を単離する工程、を含む。

【００３２】

前記方法のいくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約８．６、１５．５、１６．４、１７．９、および、２０．６度２θにあることを特徴とする。前記方法のいくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする。前記方法のいくつかの実施形態において、結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．

２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする。前記方法のいくつかの実施形態において、結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする。前記方法のいくつかの実施形態において、前記溶かす工程は、式Ｉの化合物と溶媒を、雰囲気温度より高い温度まで温めることを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を雰囲気温度より低い温度まで冷却することを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を約０℃と２５℃の間の温度まで冷却することを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、方法は付加的な溶媒を式Ｉの化合物の溶液に加える工程をさらに含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒は極性のプロトン性溶媒を含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒はイソプロパノールを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、前記溶かす工程は、式Ｉの化合物と溶媒を、約４０℃から還流温度あたりの温度まで温めることを含む。方法の幾つかの実施形態において、付加的な溶媒はアルカンを含む。方法の幾つかの実施形態において、付加的な溶媒は、ヘプタンを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒と付加的な溶媒は、体積比約１：２から約１：３（ｖ／ｖ）で使用される。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒は、ヘプタン、酢酸エチル、またはそれらの混合物を含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒は、プタンと酢酸エチルを体積比約１０：１で含む。前記方法のいくつかの実施形態において、前記溶かす工程は、式Ｉの化合物と溶媒を、約５０℃から還流温度あたりの温度まで温めることを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、前記溶かす工程は、式Ｉの化合物と溶媒を、約７０℃まで温めることを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒は、メチルシクロヘキサン、メチルｔ－ブチルエーテル、またはそれらの混合物を含む。前記方法のいくつかの実施形態において、溶媒は、メチルシクロヘキサンとメチルｔ－ブチルエーテルを体積比約１０：１で含む。前記方法のいくつかの実施形態において、前記溶かす工程は、式Ｉの化合物と溶媒を、約２０℃から約４０℃の温度まで、温めることを含む。前記方法のいくつかの実施形態において、方法は、種結晶形態を式Ｉの化合物の溶液へ導入する工程をさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】式Ｉの化合物の結晶形態のＸ線粉末回折図を示す。

【図２】式Ｉの化合物の結晶形態のＦＴ－ＩＲスペクトルを示す。

【図３】式Ｉの化合物の結晶形態のＤＳＣ＆ＴＧＡオーバーレイスペクトルを示す。

【図４】式Ｉの化合物のＸ線構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

定義

他に定義されない限り、本明細書で用いる全ての技術的及び科学的用語は、本発明の属する技術分野における当業者によって普通に理解されるのと同じ意味を有する。

【００３５】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、「ａ」、「ａｎｄ」、及び「ｔｈｅ」は、内容が他に明確に示していない限り、複数の参照を含む。

【００３６】

「薬学的に許容可能なビヒクル」は、式Ｉの化合物が投与される希釈液、補助剤、賦形剤または担体を指す。

【００３７】

「患者」は動物、例えばヒトなどの哺乳動物を指す。本明細書に記載される方法は、ヒトへの治療および獣医学的な適用の両方に有用であり得る。いくつかの実施形態では、患者は哺乳動物であり、いくつかの実施形態では、患者はヒトである。用語「患者」および

「被験体」は、交換可能に使用される。

【００３８】

「予防する」または「予防」は、疾患または障害を得るリスクの減少（つまり、その疾患に晒された、または罹患しやすい患者において、疾患の臨床症状の少なくとも１つが進行せずに、患者が依然としてその疾患の症状を発症または発現しないこと）を指す。

【００３９】

「薬品複合体」は、化学的リンカーによって不安定な化学的結合で結合された生物学的に活性のある薬品を指す。典型的には、リンカーは、酵素的、または、非酵素的手段によって生体内で開裂される結合を介して薬品に付随する。

【００４０】

あらゆる疾患もしくは障害を「処置すること」、または、あらゆる疾患もしくは障害の「処置」は、一実施形態において、疾患または障害を改善すること（つまり、疾患またはそれらの臨床症状の少なくとも１つの進行を妨げること、または低減させること）を指す。別の実施形態において、「処置すること」または「処置」は、患者によって識別可能ではないかもしれない少なくとも１つの物理的パラメーターを改善することを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」または「処置」は、疾患または障害を物理的に阻害すること（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的に阻害すること（例えば、物理的パラメーターの安定化）、またはその両方を指す。さらに別の実施形態において、「処置する」ことまたは「処置」は疾患または障害の発症を遅らせることを指す。

【００４１】

「治療有効量」は、疾患を処置するために患者に投与された時に、疾患に対するそのような処置に効果のある十分な量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患とその重篤度および処置される患者の年齢、体重などによって異なり得る。

【００４２】

「溶媒和物」は、薬学的に許容可能な溶媒の１つ以上の分子と物理的な関連付けにある化合物（例えば、本明細書において記載されるような化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩）を指す。

【００４３】

「結晶形態」および「多形体」は、本明細書において交換可能に使用され、特定の結晶形態またはアモルファスに言及しない限り、例えば、多形体、擬多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および、アモルファスを含む化合物の、結晶形態とアモルファスをすべて、その混合物と同様に、含むことを意図する。本発明の化合物は、例えば、化合物の多形体、擬多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、立体配座多形体、および、化合物のアモルファス形態を、それらの混合物と同様に、含む、それらの化合物の結晶形態とアモルファス形態を含む。

【００４４】

用語「共投与」、「～と組み合わせて投与される」、およびそれらの文法上の同等物は、本明細書において使用されるとき、被験体への２以上の薬剤の投与を包含しており、それにより、薬剤および／またはそれらの代謝物質が、同時に被験体に存在する。共投与は、別々の組成物における同時投与、別々の組成物における異なる時間での投与、または両方の薬剤が中に存在する組成物における投与を含む。

【００４５】

本明細書において詳述された化合物の薬学的に許容可能な形態は、薬学的に許容可能な塩、キレート、非共有結合型錯体、プロドラッグ、およびそれらの混合物を含む。特定の実施態様では、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。従って、「化学成分（ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｅｎｔｉｔｙ）」、および「化学成分（複数／ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｅｎｔｉｔｉｅｓ）」という用語もまた、薬学的に許容可能な塩、キレート、非共有結合型錯体、プロドラッグ、および混合物を包含する。

【００４６】

組成物が多形体の混合物として存在する時、個々の多形性の構成要素のパーセンテージ

は、限定されないが、固体状態ＮＭＲ、ＩＲ、およびＸＲＰＤを含む、当該技術分野において周知の１つ以上の手法によって決定され得る。

【００４７】

以下の略語は以下の意味を持っている。略語が定義されない場合、一般に許容される意味が適用される。

Ａｔｍ：雰囲気
ＤＣＣ：ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＤＩＰＡ：ジイソプロピルアミン
ＤＭＡＰ：ＤＭＡＰ４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ：ＤＭＦＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ｇ：グラム
ｈ：時間
ＨＰＬＣ：高圧液体クロマトグラフィー
Ｌ：リットル
ＬＣ／ＭＳ：液体クロマトグラフィー／質量分析
Ｍ：モル
ｍｉｎ：分
ｍＬ：ミリリットル
ｍｍｏｌ：ミリモル
ＮＨＳ：Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド
ＴＢＡＢ：テトラブチルアンモニウムブロミド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
ＴＭＳ：トリメチルシリル
μＬ：マイクロリットル
μＭ：マイクロロモル
ｖ／ｖ：体積対体積

【００４８】

好ましい実施形態がここで詳細に言及されるだろう。好ましい実施形態は記載されるが、本発明がそれらの好ましい実施形態に限定されないことは理解されるだろう。これとは逆に、本発明は、いずれかの請求項によって定義されるような本発明の精神と範囲内に含まれ得るような代替物、修飾、および等価物をも包含することを意図している。

【００４９】

式Ｉ（（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニルアミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸の化合物の結晶形態およびそれらの調合物

本明細書において記載された化学成分は、一般に周知の合成法の適切な組み合わせによって一般に合成することができる。これらの化学成分を合成するのに役立つ手法は、本開示に基づいて、関連する技術の当業者にとって即座に明白であり、かつ利用可能である。随意に置換された出発化合物および他の反応物の多くは、例えば、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ（ミルウォーキー、ウィスコンシン州）から、市販で入手可能であり、または、容易に普通に利用される合成方法論を用いて、当業者によって調製することができる。

【００５０】

本発明に記載の方法で作られた結晶形態は、当該技術によるどのような方法論でも特徴づけられ得る。例えば、本発明の方法に従って作られた結晶形態は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、熱重量分析（ＴＧＡ）、ホットステージ顕微鏡検

査法、および、分光法（例えばラマン、固体核磁気共鳴（ｓｓＮＭＲ）、および赤外線（ＩＲ））によって特徴付けられ得る。

【００５１】

ＸＲＰＤ

本発明による結晶形態は、Ｘ線粉末回折パターン（ＸＲＰＤ）によって特徴付けられる場合がある。ＸＲＰＤピークの相対強度は、利用される粒径、サンプル調製手法、サンプル載置手順、および、特定の器具によって異なり得る。さらに、器具のバリエーションと他の因子は、２θの値に影響し得る。従って、ＸＲＰＤピーク割付はプラスまたはマイナス約０．３度ずつ変化し得る。

【００５２】

ＤＳＣ

本発明による結晶形態は、図３に示されるようなその特徴的な示差走査熱量計（ＤＳＣ）のトレースによって特定することができる。ＤＳＣについては、観察された温度がサンプル調製手法および利用された特定の器具と同様に、温度変化率にも依存するであろうことは知られている。従って、ＤＳＣサーモグラムに関して本明細書に報告された値はプラスまたはマイナス約４℃変化し得る。

【００５３】

ＴＧＡ

本発明の結晶形態は、アモルファス材料または別の多形相のそれと異なる温度特性を生じる場合がある。温度特性は熱重量分析（ＴＧＡ）によって実験室において測定されてもよく、それは、何らかの多形相と他のものを区別するために使用される場合がある。１つの態様において、結晶形態は熱重量分析によって特徴付けられる場合がある。

【００５４】

本発明の結晶形態は、医薬調合物の生成に役立ち、結晶形態および半結晶形態を生成するための結晶化プロセス、または、アモルファス形態を得るための凝固プロセスによって得ることができる。様々な実施形態において、結晶化は、反応混合物において式Ｉの化合物を生成し、および、反応混合物から所望の多形体を単離すること、または、随意に熱を用いて生の化合物を溶媒に溶かし、その後冷却（能動的な冷却を含む）することによって、および／または、ある期間逆溶媒を追加することによって、生成物を結晶化／凝固させること、のどちらかによって実行される。結晶化または凝固に続いて、目的の多形相において水および／または溶媒が所望の含有量に到達するまで、制御された状態のもとに乾燥が実行される。

【００５５】

式Ｉの化合物の典型的な結晶形態、およびそれを作る方法は、本明細書において詳細に開示される。本明細書において記載された方法が、立体異性体または式Ｉに、またそのアイソトープで標識された誘導体（例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、など）にも同様に適合することは理解されるに違いない。

【００５６】

１つの態様において、本発明は、式Ｉの化合物の結晶形態を作る方法、または、式Ｉの化合物の再結晶化によって薬学的に許容可能な塩および／または溶媒和物を作る方法に関する。式Ｉの化合物はあらゆる適用可能な方法によって合成することができる。例えば、式Ｉの化合物は、Ｆｅｎｇ Ｘｕ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．ＷＯ２０１０／０４２７５９に記載された方法に従って調製することができ、その全体が、引用によって本明細書に組み込まれる。さらに、式Ｉの化合物の典型的な調製法は、以下の実施例１および実施例２に記載されている。式Ｉの化合物の単離および精製は、所望により、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたは厚層クロマトグラフィー、またはこれらの手順の組み合わせなどの、あらゆる適切な分離もしくは精製の手順によって達成することができる。適切な分離および単離手順の具体的な実例は、以下の実施例１および実施例２に詳述される。しかしながら、周知の分離または単離手順も使用することができる。

【００５７】
いくつかの実施形態において、これらの方法によって調製されるような式Ｉの化合物は、凍結乾燥の後に、オフホワイトまたは白色の固形物としてアセトニトリル水溶液から単離される。これらの方法によって得られる式Ｉの化合物は、部分的に、または、全体的に、アモルファスであり得る。さらに、これらの方法によって得られた式Ｉの化合物は、吸湿性かもしれない、特定のアルカリ金属塩の形態であり得る。
【００５８】
アモルファス固体は、かさ密度が少ないため、薬学的加工条件下で取り扱うことが難しい。さらに、吸湿性の固体の取り扱いは、一層、特殊な技術と装置を必要とする。またさらに、吸湿性の医薬品は、防湿層がある特別な容器で包装されるはずであり、そのことは、そのような製品のコストをかなり増加させる。従って、製薬の加工および医薬組成物において有利に使用され得る優れた物理化学的性質を伴う式Ｉの結晶形態に対するニーズは存在する。
【００５９】
結晶化に先立ち、式Ｉの化合物は、約５０～１００％の、例えば、約６０％～１００％、約７０％～１００％、約８０％～１００％、または、約９０％～１００％の範囲の化学的純度で単離され得る。いくつかの実施形態において、結晶化に先立ち、式Ｉの化合物は、９０％より高い、９１％より高い、９２％より高い、９３％より高い、９４％より高い、９５％より高い、９６％より高い、９７％より高い、９８％より高い、または、９９％より高い化学的純度で単離される。いくつかの実施形態において、結晶化に先立ち、式Ｉの化合物は１００％に近似する化学的純度で単離される。
【００６０】
いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は式Ｉの化合物の再結晶化によって調製される。いくつかの実施形態において、再結晶化は、溶液または懸濁液を形成するために式Ｉの化合物を溶媒に加えることを含む。本開示において使用されるように、溶液、懸濁液、という用語は交換可能に使用され、式Ｉの化合物が溶解度にかかわらず溶媒または溶媒混合物内にある状況を含むことを意図する。再結晶化に使用される溶媒は、均質な溶媒、溶媒の組み合わせ、または、式Ｉの化合物が温度依存性溶解度を示す、溶媒または溶媒の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、再結晶化に使用される溶媒は、式Ｉの化合物が第１の温度範囲内では可溶性であり、第２の温度範囲内では難溶性である、溶媒または溶媒の組み合わせである。いくつかの実施形態において、再結晶化に使用される溶媒は、「優れた」溶媒と「逆溶媒」の混合物である。
【００６１】
適切な「優れた」溶媒の非限定的な例は、有機アルコール（例えば、メタノール、エタノール、１，２－プロパンジオール、ｔ－ブタノール、ｎ－ブタノール、イソプロパノール）、酢酸、ニトロメタン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、メチルイソブチルケトン、１，２，ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、トルエン、メチルｔ－ブチルエーテル、クロロベンゼン、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、クメン、ｏ－キシレン、ｍ－キシレン、ｐ－キシレン、２－エトキシエタノール、１，２，エタンジオール、ギ酸エチル、２－メトキシエタノール、１－ペンタノール、アニソール、ジクロロメタン、シスおよびトランス１，２－ジクロルエチレン、クロロホルム、ジメチルアセトアミド、酢酸プロピル、および、それらの混合を含む。
【００６２】
適切な「逆溶媒」の非限定的な例は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカンなどのアルカン、シス－デカリンまたはトランス－デカリン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、およびそれらの混合物を含む。
【００６３】
いくつかの実施形態において、溶解プロセスは上昇された温度で実行される。いくつか

の実施例において、再結晶化溶媒系における式Ｉの化合物の溶解は、約４０～９０℃、５０～９０℃、６０～９０℃、７０～９０℃、８０～９０℃、４０～８０℃、５０～８０℃、６０～８０℃、７０～８０℃、４０～７０℃、５０～７０℃、６０～７０℃、４０～６０℃、５０～６０℃、または、４０～５０℃の温度で実行される。いくつかの実施例において、溶解の温度はおよそ室温から再結晶化溶媒の沸点以下の範囲内の温度である。従って、いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、加熱、および、随意に揺動または撹拌を伴って、溶媒または溶媒混合物に溶かされる。式Ｉの化合物の完全溶解を確かなものにするために、温められた溶液は、上昇された温度で保たれる場合がある。温められた溶液は、あらゆる溶解しない構成要素を除去するために、上昇された温度で濾過される場合もある。いくつかの実施形態において、溶解後溶液は、濾過および／または乾燥によって残存溶媒から分離されてもよい式Ｉの結晶形態をもたらすために、ゆっくり冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は約－２５℃から約２５℃の温度まで、例えば、約－１５℃から約２５℃、約０℃から約２５℃、約－１５℃から約１５℃、または、約－５℃から約５℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は、約０～３０℃、５～３０℃、１０～３０℃、１５～３０℃、２０～３０℃、２５～３０℃、０～２０℃、５～２０℃、１０～２０℃、１５～２０℃、１８～２０℃、０～１０℃、５～１０℃、または、０～５℃の温度に冷却される。

【００６４】

いくつかの実施形態において、得られた式Ｉの化合物の結晶形態は、さらに乾燥され得る。乾燥は、大気圧または減圧下で、大気温度または上昇された温度で、行なわれ得る。

【００６５】

結晶化技術の当業者に周知の他の方法（例えば、溶媒蒸発、ドラウニングアウト（ｄｒｏｗｎｉｎｇ－ｏｕｔ）、化学反応、少量の所望の結晶形態を種付けすること、など）も、式Ｉの化合物の結晶形態を提供するために利用される場合がある。

【００６６】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、イソプロパノール（例えばイソプロパノール）を含む溶媒に式化合物の化合物を溶かす工程を包含する。いくつかの実施形態において、溶かされる式Ｉの化合物の量と使用される溶媒の量の比は、約１０：１から約１：１０ｗ／ｖの範囲内、例えば、約９：１から約１：１０、約８：１から約１：１０、約７：１から約１：１０、約６：１から約１：１０、約５：１から約１：１０、約４：１から約１：１０、約３：１から約１：１０、約２：１から約１：１０、約１：２から約１：１０、約１：３から約１：１０、約１：４から約１：１０、約１：５から約１：１０、約１：６から約１：１０、約１：７から約１：１０、約１：８から約１：１０、または、約１：９から約１：１０　ｗ／ｖの範囲内である。いくつかの実施形態において、溶かされる式Ｉの化合物の量と使用される溶媒の量の比は、約１０：１、９：１、８：１、７：１、６：１、５：１、４：１、３：１、２：１、１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、または１：１０ｗ／ｖである。

【００６７】

いくつかの実施形態において、溶かされる式Ｉの化合物の量と使用される溶媒の量の比は、約１：２ｗ／ｖである。いくつかの実施例において、イソプロパノールを含む溶媒に式Ｉの化合物を溶かす工程は、約２０℃とおよそ還流温度の間の温度で実行され、例えば、約２０℃～８０℃、約２０℃～７０℃、約２０℃～６０℃、約２０℃～５０℃、約２０℃～４０℃、約２０℃～３０℃、約３０℃～８０℃、約３０℃～７０℃、約３０℃～６０℃、約３０℃～５０℃、約３０℃～４０℃、約４０℃～８０℃、約４０℃～７０℃、約４０℃～６０℃、約４０℃～５０℃、約５０℃～８０℃、約５０℃～７０℃、約５０℃～６０℃、約６０℃～８０℃、約６０℃～７０℃、または、約７０℃～８０℃で実行される。いくつかの実施例において、イソプロパノールを含む溶媒に式Ｉの化合物を溶かす工程は、約４０℃の温度で、例えば、約３０℃～５０℃、または約３５℃～４５℃の温度で実行される。

【００６８】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、イソプロパノールを含む溶媒中にある式Ｉの化合物の溶液に逆溶媒を追加する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、逆溶媒はアルカン、例えば、ヘプタンである。いくつかの実施形態において、加えられるヘプタンの量とイソプロパノールを含む溶媒の量の比は、約１０：１から約１：１ｖ／ｖの間であり、例えば、９：１～８：１、９：１～７：１、９：１～６：１、９：１～５：１、９：１～４：１、９：１～３：１、９：１～２：１、９：１～１：１、８：１～７：１、８：１～６：１、８：１～５：１、８：１～４：１、８：１～３：１、８：１～２：１、８：１～１：１、７：１～６：１、７：１～５：１、７：１～４：１、７：１～３：１、７：１～２：１、７：１～１：１、６：１～５：１、６：１～４：１、６：１～３：１、６：１～２：１、６：１～１：１、５：１～４：１、５：１～３：１、５：１～２：１、５：１～１：１、４：１～３：１、４：１～２：１、４：１～１：１、３：１～２：１、３：１～１：１、または、２：１～１：１ｖ／ｖである。いくつかの実施形態において、加えられたヘプタンの量とイソプロパノールを含む溶媒の量の比は、約６：１から約５：１ｖ／ｖの間であり、例えば、５．５：１ｖ／ｖである。

【００６９】

いくつかの実施形態において、逆溶媒（例えば、ヘプタン）は、ある期間にわたって、ゆっくりと（例えば１滴ずつ）加えられる。いくつかの実施形態において、逆溶媒は、約５時間から約１分の期間加えられ、例えば、約４．５時間～１分、４時間～１分、３．５時間～１分、３時間～１分、２．５時間～１分、２時間～１分、１．５時間～１分、１時間～１分、４５分～１分、３０分～１分、１５分～１分、５分～１分、５時間～１５分、４．５時間～１５分、４時間～１５分、３．５時間～１５分、３時間～１５分、２．５時間～１５分、２時間～１５分、１．５時間～１５分、１時間～１５分、４５分～１５分、３０分～１５分、５時間～３０分、４．５時間～３０分、４時間～３０分、３．５時間～３０分、３時間～３０分、２．５時間～３０分、２時間～３０分、１．５時間～３０分、１時間～３０分、４５分～３０分、５時間～４５分、４．５時間～４５分、４時間～４５分、３．５時間～４５分、３時間～４５分、２．５時間～４５分、２時間～４５分、１．５時間～４５分、１時間～４５分、５時間～１時間、４．５時間～１時間、４時間～１時間、３．５時間～１時間、３時間～１時間、２．５時間～１時間、２時間～１時間、１．５時間～１時間、５時間～２時間、４．５時間～２時間、４時間～２時間、３．５時間～２時間、３時間～２時間、２．５時間～２時間、５時間～２．５時間、４．５時間～２．５時間、４時間～２．５時間、３．５時間～２．５時間、３時間～２．５時間、５時間～３時間、４．５時間～３時間、４時間～３時間、３．５時間～３時間、５時間～３．５時間、４．５時間～３．５時間、４時間～３．５時間、５時間～４時間、４．５時間～４時間、５時間～４．５時間、加えられる。いくつかの実施形態において、逆溶媒は、約２時間～約５分の期間にわたって、例えば、約１時間にわたって、加えられる。

【００７０】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、逆溶媒（例えばヘプタン）の追加の後に、式Ｉの化合物の溶液を冷却することをさらに包含している。いくつかの実施形態において、溶液は約０℃から約３０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、その溶液は少なくとも約０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、その溶液は最高で約３０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は、約０℃～約５℃、約０℃～約１０℃、約０℃～約１５℃、約０℃～約２０℃、約０℃～約２５℃、約０℃～約３０℃、約５℃～約１０℃、約５℃～約１５℃、約５℃～約２０℃、約５℃～約２５℃、約５℃～約３０℃、約１０℃～約１５℃、約１０℃～約２０℃、約１０℃～約２５℃、約１０℃～約３０℃、約１５℃～約２０℃、約１５℃～約２５℃、約１５℃～約３０℃、約２０℃～約２５℃、約２０℃～約３０℃、または、約２５℃～約３０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は、約０℃、約５℃、約１０℃、約１５℃、約２０℃、約２５℃、または、約３０℃まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は約１５℃から約２５℃の温度まで、または、例えば、約２０℃まで冷却される。

【００７１】
いくつかの実施形態において、溶液は、約５時間から約１分の間、この温度で維持され、例えば、約４．５時間～１分、４時間～１分、３．５時間～１分、３時間～１分、２．５時間～１分、２時間～１分、１．５時間～１分、１時間～１分、４５分～１分、３０分～１分、１５分～１分、５分～１分、５時間～１５分、４．５時間～１５分、４時間～１５分、３．５時間～１５分、３時間～１５分、２．５時間～１５分、２時間～１５分、１．５時間～１５分、１時間～１５分、４５分～１５分、３０分～１５分、５時間～３０分、４．５時間～３０分、４時間～３０分、３．５時間～３０分、３時間～３０分、２．５時間～３０分、２時間～３０分、１．５時間～３０分、１時間～３０分、４５分～３０分、５時間～４５分、４．５時間～４５分、４時間～４５分、３．５時間～４５分、３時間～４５分、２．５時間～４５分、２時間～４５分、１．５時間～４５分、１時間～４５分、５時間～１時間、４．５時間～１時間、４時間～１時間、３．５時間～１時間、３時間～１時間、２．５時間～１時間、２時間～１時間、１．５時間～１時間、５時間～２時間、４．５時間～２時間、４時間～２時間、３．５時間～２時間、３時間～２時間、２．５時間～２時間、５時間～２．５時間、４．５時間～２．５時間、４時間～２．５時間、３．５時間～２．５時間、３時間～２．５時間、５時間～３時間、４．５時間～３時間、４時間～３時間、３．５時間～３時間、５時間～３．５時間、４．５時間～３．５時間、４時間～３．５時間、５時間～４時間、４．５時間～４時間、５時間～４．５時間、の間、この温度で維持される。いくつかの実施形態において、溶液は約５時間を超える時間、この温度で維持され、例えば、約６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、または、２０時間、この温度で維持される。いくつかの実施形態において、その溶液は約１時間、この温度で維持される。いくつかの実施形態において、その溶液は、約１５℃から約２５℃の温度まで、または、例えば、２０℃まで冷却され、約１時間、この温度で維持される。いくつかの実施形態において、その溶液は第１のより低い温度まで冷却され、第１の期間その温度で維持され、その後、第２の温度まで冷却され、および、第２の期間、第２の下げられた温度で維持される。いくつかの実施形態において、溶液は約１５℃から約２５℃の温度まで、例えば、約２０℃まで、冷却され、約１時間この温度で維持され、および次に、約０～１０℃まで冷却され、そして約１５時間その温度で維持される。

【００７２】
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、得られた結晶形態を洗浄すること、および／または、濾過することをさらに包含する。洗浄することは、あらゆる適切な溶媒によって、例えば、イソプロパノール、ヘプタン、またはそれらの混合物を含む溶媒によって、実行することができる。いくつかの実施形態において、得られた結晶形態は、ヘプタンで洗浄される。

【００７３】
いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、酢酸エチル、ヘプタン、または、それらの混合物を含む溶媒に式Ｉの化合物を溶かす工程を包含する。いくつかの実施形態において、溶媒における、ヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は約２０：１から約１：２０ｖ／ｖであり、例えば、溶媒におけるヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は約２０：１である。いくつかの実施形態において、溶媒における、ヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は、少なくとも約１である。いくつかの実施形態において、溶媒における、ヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は、多くとも約２０である。いくつかの実施形態において、溶媒におけるヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は、約２０：１５、約２０：１０、約２０：５、約２０：１、約１５：１０、約１５：５、約１５：１、約１０：５、約１０：１、または約５：１である．いくつかの実施形態において、溶媒におけるヘプタンの量と酢酸エチルの量の比は、約２０：１、約１５：１、約１０：１、約５：１、約１：１、約１：５、約１：１０、約１：１５、または約１：２０ある。いくつかの実施形態において、ヘプタンの量と溶媒におけるヘプタンの量の比は、ｖ／ｖで約１０：１である。いくつかの実施形態において、ヘプタンおよび酢酸エチルを含む溶媒への式Ｉの化合物の溶解は

、雰囲気温度の上の温度で、例えば、約５０℃とおよそ還流温度の間の温度で、行われる。いくつかの実施形態において、溶解は、約５０℃～８０℃、約６０℃～８０℃、約７０℃～８０℃、約５０℃～７０℃、約６０℃～７０℃、または、約５０℃～６０℃で実行される。いくつかの実施形態において、溶解は約７０℃の温度で実行される。

【００７４】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、ヘプタンおよび酢酸エチル中の式Ｉの化合物の溶液を約０℃から約３０℃の温度まで冷却することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、ヘプタンおよび酢酸エチル中の式Ｉの化合物の溶液を少なくとも約０℃の温度まで冷却することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、ヘプタンおよび酢酸エチル中の式Ｉの化合物の溶液を最高で約３０℃の温度まで冷却することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、ヘプタンおよび酢酸エチル中の式Ｉの化合物の溶液を、約０℃～約５℃、約０℃～約１０℃、約０℃～約１５℃、約０℃～約２０℃、約０℃～約２５℃、約０℃～約３０℃、約５℃～約１０℃、約５℃～約１５℃、約５℃～約２０℃、約５℃～約２５℃、約５℃～約３０℃、約１０℃～約１５℃、約１０℃～約２０℃、約１０℃～約２５℃、約１０℃～約３０℃、約１５℃～約２０℃、約１５℃～約２５℃、約１５℃～約３０℃、約２０℃～約２５℃、約２０℃～約３０℃、または、約２５℃～約３０℃の温度まで冷却することを含む。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、式Ｉの化合物がヘプタンおよび酢酸エチル中にある溶液を約０℃、約５℃、約１０℃、約１５℃、約２０℃、約２５℃、または約３０℃の温度まで冷却することを含む。

【００７５】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、得られた結晶形態を洗浄すること、および／または、濾過することをさらに包含する。洗浄することは、あらゆる適切な溶媒によって、例えば、酢酸エチル、および／またはヘプタン、を含む溶媒によって、実行することができる。

【００７６】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、メチルシクロヘキサン、および／または、メチルｔ－ブチルエーテルに式Ｉの化合物を溶かす工程を包含する。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、メチルシクロヘキサンとメチルｔ－ブチルエーテルの混合物に式Ｉの化合物を溶かす工程を包含している。メチルシクロヘキサンの量とメチルｔ－ブチルエーテルの量の比は、約１：１から約３０：１ｖ／ｖの間であり得る。いくつかの実施形態において、メチルシクロヘキサンの量とメチルｔ－ブチルエーテルの量の比は、少なくとも約１であり得る。いくつかの実施形態において、メチルシクロヘキサンの量とメチルｔ－ブチルエーテルの量の比は、多くとも約３０である。いくつかの実施形態において、メチルシクロヘキサンの量とメチルｔ－ブチルエーテルの量の比は、約１：５、約１：１０、約１：１５、約１：２０、約１：２５、約１：３０、約５：１０、約５：１５、約５：２０、約５：２５、約５：３０、約１０：１５、約１０：２０、約１０：２５、約１０：３０、約１５：２０、約１５：２５、約１５：３０、約２０：２５、約２０：３０、または、約２５：３０であり得る。いくつかの実施形態において、メチルシクロヘキサンの量とメチルｔ－ブチルエーテルの量の比は、約１、約５、約１０、約１５、約２０、約２５、または約３０であり得る。

【００７７】

メチルシクロヘキサンおよび／またはメチルｔ－ブチルエーテルを含む溶媒への式Ｉの化合物の溶解は、約１０℃と約６０℃の間の温度で実行される。いくつかの実施形態において、溶解は少なくとも約１０℃の温度で実行される。いくつかの実施形態において、溶解は最高で約６０℃の温度で実行される。いくつかの実施形態では、溶解は、約１０℃～約１５℃、約１０℃～約２０℃、約１０℃～約２５℃、約１０℃～約３０℃、約１０℃～約３５℃、約１０℃～約４０℃、約１０℃～約４５℃、約１０℃～約５０℃、約１０℃～約５５℃、約１０℃～約６０℃、約１５℃～約２０℃、約１５℃～約２５℃、約１５℃～約３０℃、約１５℃～約３５℃、約１５℃～約４０℃、約１５℃～約４５℃、約１５℃～

約５０℃、約１５℃～約５５℃、約１５℃～約６０℃、約２０℃～約２５℃、約２０℃～約３０℃、約２０℃～約３５℃、約２０℃～約４０℃、約２０℃～約４５℃、約２０℃～約５０℃、約２０℃～約５５℃、約２０℃～約６０℃、約２５℃～約３０℃、約２５℃～約３５℃、約２５℃～約４０℃、約２５℃～約４５℃、約２５℃～約５０℃、約２５℃～約５５℃、約２５℃～約６０℃、約３０℃～約３５℃、約３０℃～約４０℃、約３０℃～約４５℃、約３０℃～約５０℃、約３０℃～約５５℃、約３０℃～約６０℃、約３５℃～約４０℃、約３５℃～約４５℃、約３５℃～約５０℃、約３５℃～約５５℃、約３５℃～約６０℃、約４０℃～約４５℃、約４０℃～約５０℃、約４０℃～約５５℃、約４０℃～約６０℃、約４５℃～約５０℃、約４５℃～約５５℃、約４５℃～約６０℃、約５０℃～約５５℃、約５０℃～約６０℃、または、約５５℃～約６０℃、の温度で実行される。いくつかの実施形態において、溶解は、約１０℃、１５℃、約２０℃、約２５℃、約３０℃、約３５℃、約４０℃、約４５℃、約５０℃、約５５℃、または、約６０℃の温度で実行される。いくつかの実施形態において、溶解は、約２０℃から約４０℃の温度で実行される。

【００７８】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物を含む組成物の再結晶化は、メチルシクロヘキサンとメチルｔ－ブチルエーテル中の式Ｉの化合物の溶液を約０℃から約３０℃の温度まで冷却することをさらに含む。いくつかの実施形態において、その溶液は少なくとも約０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、その溶液は最高で約３０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は、約０℃～約５℃、約０℃～約１０℃、約０℃～約１５℃、約０℃～約２０℃、約０℃～約２５℃、約０℃～約３０℃、約５℃～約１０℃、約５℃～約１５℃、約５℃～約２０℃、約５℃～約２５℃、約５℃～約３０℃、約１０℃～約１５℃、約１０℃～約２０℃、約１０℃～約２５℃、約１０℃～約３０℃、約１５℃～約２０℃、約１５℃～約２５℃、約１５℃～約３０℃、約２０℃～約２５℃、約２０℃～約３０℃、または、約２５℃～約３０℃の温度まで冷却される。いくつかの実施形態において、溶液は、約０℃、約５℃、約１０℃、約１５℃、約２０℃、約２５℃、または、約３０℃まで冷却される。いくつかの実施形態において、結晶性の（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸を提供するために、溶液は約０℃から約２５℃の温度に冷却される。

【００７９】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の再結晶化は、得られた結晶形態を濾過すること、および／または、洗浄することをさらに包含する。洗浄することは、あらゆる適切な溶媒によって、例えば、メチルシクロヘキサン、および／または、メチルｔ－ブチルエーテルを含む溶媒によって、実行することができる。

【００８０】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法によって得られる式Ｉの化合物の結晶形態は、８．６度±０．３度、１５．５度±０．３度、１６．４度±０．３度、１７．９度±０．３度、および、２０．６度±０．３度に特性吸収ピークを有する。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、少なく１つの付加的な特性吸収ピークを有し、該ピークは、６．４度±０．３度、９．３度±０．３度、９．８度±０．３度、１７．２度±０．３度、１７．５度±０．３度、１９．９度±０．３度、２０．４年の度±０．３度、２１．４度±０．３度、２１．７度±０．３度、２２．４度±０．３度、２２．９度±０．３度、２３．７度±０．３度、２３．９度±０．３度、２４．３度±０．３度、２５．０度±０．３度、２５．６度±０．３度、２６．４度±０．３度、２６．９度±０．３度、２７．６度±０．３度、２９．７度±０．３度、および、３１．３度±０．３度、にあるピークから成る群から選択される。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、６．４度±０．３度、８．６度持っている±０．３度、９．３度±０．３度、９．８度±０．３度、１５．５度±０．３度、１６．４度±０．３度、１７．２度±０．３度、１７．５度±０．３度、１７．９度±０．３度、１９．９度±０．３度、２０．４度

±０．３度、２０．６度±０．３度、２１．４度±０．３度、２１．７度±０．３度、２２．４度±０．３度、２２．９度±０．３度、２３．７度±０．３度、２３．９度±０．３度、２４．３度±０．３度、２５．０度±０．３度、２５．６度±０．３度、２６．４度±０．３度、２６．９度±０．３度、２７．６度±０．３度、２９．７度±０．３度、および、３１．３度±０．３度に特性吸収ピークを有する。

【００８１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法によって得られた式Ｉの結晶形態は、Ｘ線粉末回折図において、８．６度±０．３度、１５．５度±０．３度、１６．４度±０．３度、１７．９度±０．３度、および、２０．６度±０．３度に特性吸収ピークを有する。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態のＸ線粉末回折図は、少なくとも１つの付加的な特性吸収ピークを有し、該ピークは、６．４度±０．３度、９．３度±０．３度、９．８度±０．３度、１７．２度±０．３度、１７．５度±０．３度、１９．９度±０．３度、２０．４度±０．３度、２１．４度±０．３度、２１．７度±０．３度、２２．４度±０．３度、２２．９度±０．３度、２３．７度±０．３度、２３．９度±０．３度、２４．３度±０．３度、２５．０度±０．３度、２５．６度±０．３度、２６．４度±０．３度、２６．９度±０．３度、２７．６度±０．３度、２９．７度±０．３度、および、３１．３度±０．３度にあるピークから成る分類群から選択される。他の実施形態において、式Ｉの結晶形態は、Ｘ線粉末回折図において、６．４度±０．３度、８．６度±０．３度、９．３度±０．３度、９．８度±０．３度、１５．５度±０．３度、１６．４度±０．３度、１７．２度±０．３度、１７．５度±０．３度、１７．９度±０．３度、１９．９度±０．３度、２０．４度±０．３度、２０．６度±０．３度、２１．４度±０．３度、２１．７度±０．３度、２２．４度±０．３度、２２．９度±０．３度、２３．７度±０．３度、２３．９度±０．３度、２４．３度±０．３度、２５．０度±０．３度、２５．６度±０．３度、２６．４度±０．３度、２６．９度±０．３度、２７．６度±０．３度、２９．７度±０．３度、および、３１．３度±０．３度に特性吸収ピークを有する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される方法によって得られた式Ｉの結晶形態のＸ線粉末回折図は、図１に示されるＸ線粉末回折と本質的に同一である。

【００８２】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、１００℃から１４０℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、約１１０℃から約１３０℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、約１１５℃から約１２５℃の範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、約１１７℃から約１２３℃までの範囲に、例えば、約１１８℃から約１２２℃までの範囲に融点がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、約１１９℃から約１２１℃の範囲に融点がある。

【００８３】

治療用途

式Ｉの結晶形態および／または医薬組成物は、被験体の疾患の処置のために使用され得る。適切な被験体は、例えば、ヒト、ヒト以外の霊長類（限定されないが、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、またはサルを含む）、げっ歯動物（限定されないが、マウス、ラット、モルモット、または、アレチネズミを含む）イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ラビット、または、ヤギであり得る。いくつかの実施形態において、被験体は哺乳動物であり、例えば、ヒトである。

【００８４】

いくつかの実施形態において、本発明の結晶形態は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与されることで、神経異常、癲癇、または、疼痛を処置し、限定されないが、該疼痛は、中枢に伝わる疼痛、末梢に伝わる疼痛、構造的または軟部組織損傷に関連する疼痛、進行性の疾患に関連する疼痛（つまり腫瘍学的）、筋骨格の疼痛、および、神経障害性の疼痛状態を含み、それらのすべては、急性（つまり、急性損傷または外傷、手術全後の、片頭痛

などの頭痛）、慢性（つまり、糖尿病の末梢神経障害、および、帯状疱疹後神経痛などの神経障害性の疼痛症状）、および、炎症性症状（つまり、骨の、またはリウマチ性の関節炎、急性損傷または外傷の後遺症）の疼痛状態を含み、前記結晶形態はさらに、うつ病、不安、精神病、浮動性めまい発作、運動低下、頭蓋の障害、神経変性の障害、パニック、不眠症、胃腸障害、依存性の障害（例えばエタノール、コカイン）、下肢不安症候群、を処置する。

【００８５】

他の実施形態において、本発明の結晶形態は、神経異常、癲癇、疼痛になりやすい体質を含む様々な障害に対する予防（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ／ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）手段として、哺乳動物に、例えばヒトに、投与され、様々な障害は、限定されないが、疼痛であって、中枢に伝わる疼痛、末梢に伝わる疼痛、構造的または軟部組織損傷に関連する疼痛、進行性の疾患に関連する疼痛（つまり腫瘍学的）、筋骨格の疼痛、および、神経障害性の疼痛状態を含み、それらのすべては、急性（つまり、急性損傷または外傷、手術全後の、片頭痛などの頭痛）、慢性（つまり、糖尿病の末梢神経障害、および、帯状疱疹後神経痛などの神経障害性の疼痛症状）、および、炎症性症状（つまり、骨の、またはリウマチ性の関節炎、急性損傷または外傷の後遺症）の疼痛状態を含み得る、疼痛、うつ病、不安、精神病、浮動性めまい発作、運動低下、頭蓋の障害、神経変性の障害、パニック、不眠症、胃腸障害、依存性の障害（例えばエタノール、コカイン）、および、下肢不安症候群、を含む。

【００８６】

さらなる実施形態において、本発明の結晶形態は、１つの障害の予防のために使用され、および、同時に上記の別の障害の処置のために使用され、例えば、結晶形態は、精神病または依存症の予防、および、疼痛の処置のために使用することができる。または、例えば、結晶形態は、疼痛の予防のために、および、炎症性疾患の処置のために使用することができる。または、例えば、結晶形態は、炎症性疾患の予防および疼痛の処置のために使用することができる。

【００８７】

疼痛（例えば、神経障害性の疼痛、および、筋骨格の疼痛）、炎症性疾患（例えば、関節炎）の処置における、本発明の結晶形態またはその医薬組成物の適切性は、当該技術分野で周知の方法によって決定される場合がある。典型的な方法は、例えば、米国特許第５，５６３，１７５号、米国特許第６，００１，８７６号、米国特許第６，０２８，２１４号、米国特許第６，１１７，９０６号、米国特許第８，２６８，８８７号、国際出願公開第ＷＯ　１９９２／０９５６０号、国際出願公開第ＷＯ　１９９３／２３３８３号、国際出願公開第ＷＯ　１９９７／２９１０１号、国際出願公開第１９９７／３３８５８号、国際出願公開第１９９７／３３８５９号、国際出願公開第　ＷＯ　１９９８／　１７６２７号、国際出願公開第ＷＯ　１９９９／０８６７１号、国際出願公開第ＷＯ　１９９９／２１８２４号、国際出願公開第ＷＯ　１９９９／３１０５７号、国際出願公開第ＷＯ　１９９９／３７２９６号、国際出願公開第ＷＯ　１９９９／３１０７５号、国際出願公開第Ｗ０　１９９９／６１４２４号、国際出願公開第ＷＯ　２０００／２３０６７号、国際公開第ＷＯ　２０００／３１０２０号、国際公開第ＷＯ　２０００／５００２７号、および、国際公開ＷＯ　２００２／００２０９号、に見られ、これらの各々はその全体を引用することによって本明細書に組み込まれる。

【００８８】

本発明の結晶形態および／またはその医薬組成物は、当該技術分野で記載された手法を使用して、疼痛（例えば、神経障害性の疼痛、および、筋骨格の疼痛）、および／または、炎症性疾患（例えば、関節炎）を処置または予防するために使用されてもよい。本明細書に開示される結晶形態は、開示された結晶形態がインビボでナプロキセンおよびプレガバリンの両方を放出するため、疼痛（例えば、神経障害性の疼痛および筋骨格の疼痛）、または炎症性疾患（例えば、関節炎）の処置、または予防において、対応するアモルファスおよび／または親薬物分子（プレガバリンおよび／またはナプロキセン）よりも効果的

であり得る。

【００８９】

いくつかの実施形態において、各々の親薬品が血液中で治療効果のある濃度に達するための量よりも、少ない量しか必要とされない場合があり、つまり、理論によって制限されずに、本明細書に開示される式Ｉの化合物の結晶形態は、胃腸の内腔から血液中へと吸収される前に安定しており、その後、血液中で、ナプロキセンおよびプレガバリンを放出するように加水分解される、と考えられる。従って、本明細書において開示される式Ｉの化合物の結晶形態は、経口摂取されたとき、ナプロキセンと比較してＧＩ毒性がより少ない。例えば、ナプロキセンなどのＮＳＡＩＤは、ＣＯＸ－１およびＣＯＸ－２酵素の両方を非選択的に阻害すると考えられる。これはプロスタグランジン合成および白血球活性化の阻害を結果としてもたらす。プロスタグランジンは炎症を誘発する信号分子として体中で働く。従って、ＣＯＸ－１／２の阻害によって、ナプロキセンは抗炎症効果、および、鎮痛効果を誘発する。非特異的なＮＳＡＩＤに誘発されるＧＩ損傷の主な理由は、重炭酸、プロスタグランジンの生成を低下させ、胃の粘膜上皮を直接破損させ、修復プロセスを害することによる粘膜関門の破壊が原因であると提唱されている。その損傷は、上部ＧＩシステムに対するＮＳＡＩＤの全身および局所の効果の正味の効果である。しかしながら、多くの研究は、ナプロキセン濃縮などの高いＮＳＡＩＤの局所暴露が、ＧＩ損傷（例えば潰瘍または出血）を引き起こす際に、全身曝露に匹敵する重大な役割を果たすことを示唆した（Ｂａｎｏｏｂ，Ｄ．Ｗ．；ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ．２００２，３６（１）、１６３－６；Ｐｅｔｒｏｓｋｉ，Ｄ．；Ｃｌｉｎ Ｔｈｅｒ．１９９３，１５（２）、３１４－２０；Ｖａｎ，Ｇ．Ａ．；ｅｔ ａｌ．，Ｄｉｇ．Ｄｉｓ．Ｓｃｉ．１９９３，３８（１１）、１９７０－７；Ｄ’Ｈａｅｎｓ，Ｇ．；ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１９９３，１７（３）、２０７－１２．３４．Ｉｖｅｙ，Ｋ．Ｊ．；ｅｔ ａｌ．，Ｄｉｇ Ｄｉｓ Ｓｃｉ．，１９８０，２５（２）、９７－９９）。興味深いことに、吸収プロセスの間、プロドラッグ戦略を用いてＮＳＡＩＤの生物活性を「マスクする」ことによって、ＧＩ損傷を著しく最小限にすることができる（Ｒｕｃｈｉｔａ，Ｓ．；ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．，２０１７，１４（１）、１６－２６）。ナプロキセンとの比較において、本明細書に開示される結晶形態は、完全なまま胃腸管に沿う腸壁をわたって吸収され、従って、ナプロキセンによって誘発されるＧＩの副作用は著しく低減され得る。

【００９０】

式Ｉの化合物の結晶形態は、疼痛（例えば、神経障害性の疼痛、および筋肉と骨格の疼痛）、帯状疱疹後神経痛、炎症性疾患（例えば、関節炎）の処置または予防において、ナプロキセンおよびプレガバリンの単独療法よりも効果的な場合がある（ＨａｒｕｈｉｋｏＮ．；ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｓｃｉ．，２０１２，２８，５９－６８；Ｓｅｉｊｉ Ｏｈｔｏｒｉ，ａｔ ｅｌ．Ｙｏｎｓｅｉ Ｍｅｄ．Ｊ．２０１３，５４（５）、１２５３－１２５８；Ｃａｒｌｏ Ｌｕｃａ Ｒｏｍａｎｏ，ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｏｒｔｈｏｐａｅｄ Ｔｒａｕｍａｔｏｌ，２００９，１０，１８５－１９１）。

【００９１】

医薬組成物

対象の医薬組成物は、典型的に、有効成分として、本発明の結晶形態の、または薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、またはそれらの誘導体は、治療有効量を提供するために製剤化される。所望される場合、医薬組成物は、本明細書に開示される結晶形態、または、薬学的に許容可能な塩および／またはそれらの配位化合物と、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤、不活性固体の希釈剤および充填剤を含む担体、無菌水溶液および様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、および、アジュバントとを含有する。

【００９２】

対象の医薬組成物は、単独で、または１つ以上の他の剤と組み合わせて投与することができ、典型的に医薬組成物の形で投与される。所望されるに応じて、本発明の結晶形態お

よび他の剤は、調合物へ混合される場合があり、または、両方の構成要素は、それらを併用して別々にまたは同時に使用するために、個別の調合物へ製剤化される場合がある。

【００９３】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物における式Ｉの結晶形態の濃度は、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または、０．０００１％　ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ、未満である。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物における式Ｉの結晶形態の濃度は、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％、１９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％、１８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％、１７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％、１６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％、１５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％、１４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％、１３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％、１２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％、１１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％、１０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％、９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％、８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％、７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％、６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％、５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１．２５％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％　０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ、より高い。

【００９５】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物における式Ｉの結晶形態の濃度は、およそ０．０００１％からおよそ５０％、およそ０．００１％からおよそ４０％、およそ０．０１％からおよそ３０％、およそ０．０２％からおよそ２９％、およそ０．０３％からおよそ２８％、およそ０．０４％からおよそ２７％、およそ０．０５％からおよそ２６％、およそ０．０６％からおよそ２５％、およそ０．０７％からおよそ２４％、およそ０．０８％からおよそ２３％、およそ０．０９％からおよそ２２％、およそ０．１％からおよそ２１％、およそ０．２％からおよそ２０％、およそ０．３％からおよそ１９％、およそ０．４％からおよそ１８％、およそ０．５％からおよそ１７％、およそ０．６％からおよそ１６％、およそ０．７％からおよそ１５％、およそ０．８％からおよそ１４％、およそ０．９％からおよそ１２％、およそ１％からおよそ１０％ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ、の範囲にある。

【００９６】

いくつかの実施形態において、医薬組成物１ｍＬ中の式Ｉの結晶形態の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．

７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、または０．０００１ｇ以下である。

【００９７】

いくつかの具体化では、医薬品組成物の１ｍＬの中の式Ｉの結晶性形態の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５ｇ、３ｇ、３．５ｇ、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、または、１０ｇより多い。

【００９８】

いくつかの実施形態において、医薬組成物１ｍＬ中の式Ｉの結晶形態の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇ、または１～３ｇの範囲にある。

【００９９】

本発明による式Ｉの結晶形態は、広い投与量範囲にわたって効果的である。例えば、成人のヒトの処置において、１日につき０．０１から１０００ｍｇ、０．５から１００ｍｇ、１から５０ｍｇ１、および１日につき５から４０ｍｇの投与量が、使用され得る投与量の例である。典型的な投与量は１日につき１００から２０００ｍｇである。正確な投与量は、投与経路、式Ｉの結晶形態が投与される形態、処置される被験体、処置される被験体の体重、および主治医の優先度および経験によるであろう。

【０１００】

以下に、非限定的で典型的な医薬組成物および同組成物を調製するための方法が記載される。

【０１０１】

経口投与のための医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の式Ｉの結晶形態を含んでいる経口投与用の医薬組成物、および、経口投与のために適切な製薬の賦形剤を提供する。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、本発明は、（ｉ）本発明の式Ｉの結晶形態の有効量；随意に、（ｉｉ）第２剤の有効量；および、（ｉｉｉ）経口投与に適した１つ以上の薬学的賦形剤、を含有する、経口投与用の固体の医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物は（ｉｖ）第３剤の有効量、をさらに含有する。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は経口摂取に適した液体の医薬組成物であり得る。経口投与に適している本発明の医薬組成物は、各々が、粉末として、または果粒剤、溶液、または水性あるいは非水性の液体中の懸濁液、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンに、有効成分の所定量を含有している、カプセル剤、カシェ剤、または

錠剤、または、液剤またはエアロゾルのスプレーなどの、離散的な剤形として提供され得る。そのような剤形は、いずれの薬学的方法によっても調製することができるが、すべての方法は、１つ以上の必須成分を構成するように、有効成分を担体に結びつける工程を含む。一般に、組成物は、有効成分を液体担体または細かく分割された固体担体、あるいはその両方と、一様かつ密に混合することによって調製され、そして、必要に応じて、生成物から所望の体裁に形成される。例えば、錠剤は随意に１つ以上の副成分とともに、圧縮または成型によって調製され得る。圧縮錠剤は、限定されないが、結合剤、潤滑剤、不活性の希釈剤、および／または、界面活性剤、または分散剤などの、賦形剤と随意に混合された、粉末剤または果粒剤などの、自由流動性の形態の有効成分を適切な機械において圧縮することによって調製することができる。成型された錠剤は、粉末化された化合物を不活性の液体希釈剤で湿らせた混合物を適切な機械で成型することによって作ることができる。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、経口の送達のための医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、果粒剤、粉末剤、エマルジョン、シロップ剤、またはエリキシル剤の形態をとる場合がある。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能なビヒクルは経口のカプセルである。

【０１０５】

経口投与される組成物は、薬学的に快い調合物を提供するために、例えば、果糖、アスパルテームまたはサッカリンなどの甘味剤、ペパーミント、ウインターグリーン油のなどの香料、チェリー着色剤、および保存剤などの、１つ以上の任意の薬剤を含有し得る。さらに、錠剤またはピルの形態であるとき、医薬組成物は、腸管における崩壊および吸収を遅らせるために、コーティングされ、それによって長期間にわたって保持される作用がもたらされる合がある。浸透活性のある駆動化合物を囲む選択的透過膜もまた、本明細書に開示される化合物および組成物の経口投与に適している。これらの後者のプラットフォームにおいて、駆動化合物はカプセル剤を取り囲む環境から液体を吸収し、開口を通して薬剤または薬剤組成物を排出するように膨張する。これらの送達プラットフォームは、即時放出のスパイクがあるプロファイルとは反対に、本質的に０次の送達プロファイルを提供し得る。モノステアリン酸グリセロール、またはステアリン酸グリセロールなどの時間遅延材料が使用されてもよい。経口組成物は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素などの、標準的なビヒクルを含み得る。そのようなビヒクルは、好ましくは医薬品グレードである。例えば、懸濁液、エリキシル剤、および溶液などの、経口用液体調合物に適した担体、賦形剤、または希釈剤は、水、食塩水、アルキレングリコール類（例えば、プロピレングリコール）、ポリアルキルエングリコール油（例えば、ポリエチレングリコール油）、アルコール、ｐＨ　４からｐＨ　６の間の弱酸性の緩衝剤（例えば、約５ｍＭから約５０ｍＭの間のアセテート、シトレート、アスコーベイト）などを含む。加えて、香料、保存料、着色剤、胆汁塩、アシルカルニチンなどが加えられてもよい。

【０１０６】

本発明は、式Ｉの結晶形態を含む無水の医薬組成物および剤形をさらに包含する。本発明の無水の医薬組成物および剤形は、無水の、または少ない湿気を含有する成分を使用して、および、少ない湿気の、または低湿度の状況で調製することができる。製造、包装、および／または保管の間に湿気および／または湿度との相当な接触が想定される場合、ラクトースを包含している本発明の医薬組成物および剤形は無水にすることができる。無水の医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製されており保存され得る。従って、無水組成物は、適切な処方キットにそれらを含むことができるように、水への露出を予防することが知られる材料を使用して包装される場合がある。適切な包装の例は、限定されないが、密封された箔やプラスチックなど、単位用量容器、ブリスターパック、ストリップパックを含む。

【０１０７】
式Ｉの結晶形態は、従来の薬学的な合成の技術によって、薬学的担体と密接に混合して組み合わせる事ができる。担体は、投与のために望まれる調合物の形態に応じて種々様々な形態をとることができる。経口剤形のために組成物を調製することにおいて、通常の薬学的媒質のうちのいずれも、例えば、経口用の液体調合物（懸濁液、溶液およびエリキシル剤などの）、またはエアロゾル剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料、着色剤などと、担体として利用することができ；または、経口用の固形調合物の場合には、デンプン、砂糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、および崩壊剤などの担体は、ラクトースを使用しないいくつかの実施形態において、使用され得る。例えば、適切な担体は、固体の経口用調合物と共に、粉末剤、カプセル剤、および錠剤を含む。所望の場合、錠剤は標準的な水性または非水性の手法によってコーティングすることができる。

【０１０８】
医薬組成物および剤形の用途に適した結合剤は、限定されないが、コーンスターチ、バレイショデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギナート、トラガント粉末、グアーガムなどの天然および合成ゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシルメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、およびそれらの混合物を含む。

【０１０９】
本明細書に開示される医薬組成物および剤形の用途に適した充填剤の例は、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、果粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、α化デンプン、およびそれらの混合物を含む。

【０１１０】
水性環境に晒された時に崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物に崩壊剤が使用されてもよい。多すぎる崩壊剤は、ボトル内で崩壊するかもしれない錠剤をもたらす場合がある。少なすぎると、崩壊が起きるのに不十分かもしれず、故に、剤形から有効成分が放出される速度および範囲を変えてしまう場合がある。従って、少なすぎることも多すぎることもないがために有効成分の放出を有害に変更することがない崩壊剤の十分な量は、本明細書に開示される多形体の剤形を形成するために使用され得る。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプおよび投与の様式に基づいて、異なる場合があり、および、当業者に容易に識別可能であり得る。崩壊剤の約０．５から約１５重量パーセント、または、崩壊剤の約１から約５重量パーセントが、医薬組成物において使用されてもよい。本発明の形態医薬組成物および剤形に使用することができる崩壊剤は、限定されないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、他のデンプン、α化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、またはそれらの混合物を含む。

【０１１１】
本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用され得る潤滑剤は、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および、大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、エチルラウレエート（ｅｔｈｙｌ　ｌａｕｒｅａｔｅ）、寒天、および、それらの混合物を含む。付加的な潤滑剤は、例えば、サイロイドシリカゲル、合成シリカの凝結エアロゾル、または、それらの混合を含む。潤滑剤は、医薬品組成物の約１重量パーセント未満の量で随意に加えることができる。

【０１１２】
いくつかの場合において、膠質粒子は、少なくとも１つのカチオン剤と、ポロキサマー、チロキサポール、ポリソルベート、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ソルビタンエステル、または、ステアリン酸ポリオキシルなどの、少なくとも１つの非イオン性界面活性剤を含む。いくつかの場合において、カチオン剤は、アルキルアミン、第三アルキルアミン、第四アンモニウム化合物、カチオン脂質、アミノアルコール、ビグアニジン（ｂｉｇｕａｎｉｄｉｎｅ）塩、カチオン性化合物、または、それらの混合物である。いくつかの場合において、カチオン剤は、クロルヘキシジン、ポリアミノプロピルビグアニジン（ｐｏｌｙａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ ｂｉｇｕａｎｉｄｉｎｅ）、フェンホルミン、アルキルビグアニジン（ａｌｋｙｌｂｉｇｕａｎｉｄｉｎｅ）などのビグアニジン塩、またはそれらの混合物である。いくつかの場合において、第四アンモニウム化合物は、ハロゲン化ベンズアルコニウムハロゲン化ラウルアルコニウム（ｌａｕｒａｌｋｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、セトリミド、ハロゲン化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム（ｈｅｘａｄｅｃｙｌｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化テトラデシルトリメチルアンモニウム（ｔｅｔｒａｄｅｃｙｌｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化ドデシルトリメチルアンモニウム（ｄｏｄｅｃｙｌｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化セトリモニウム（ｃｅｔｒｉｍｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化ベンゼトニウム、ハロゲン化ベヘナルコニウム（ｂｅｈｅｎａｌｋｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化セトアルコニウム（ｃｅｔａｌｋｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化セテチルジモニウム（ｃｅｔｅｔｈｙｌｄｉｍｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化セチルピリジニウム（ｃｅｔｙｌｐｙｒｉｄｉｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化ベンゾドデシニウム（ｂｅｎｚｏｄｏｄｅｃｉｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化クロロアリルメテナミン、ハロゲン化ミリスチルアルコニウム（ｒｎｙｒｉｓｔｙｌａｌｋｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、ハロゲン化ステアルアルコニウム（ｓｔｅａｒａｌｋｏｎｉｕｍ ｈａｌｉｄｅ）、または２つ以上のそれらの混合物である。いくつかの場合において、カチオン剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ラウルアルコニウム（ｌａｕｒａｌｋｏｎｉｕｍ ｃｈｌｏｒｉｄｅ）、臭化ベンゾドデシニウム（ｂｅｎｚｏｄｏｄｅｃｉｎｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ）、塩化ベンズエテンイウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム（ｈｅｘａｄｅｃｙｌｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ）、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム（ｔｅｔｒａｄｅｃｙｌｔｒｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｏｎｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ）、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、または２つ以上のそれらの混合物である。いくつかの場合において、油相は、鉱油および軽油、中鎖トリグリセライド（ＭＣＴ）、やし油；硬化綿実油、硬化パーム油、硬化ヒマシ油、または、硬化大豆油を含む、硬化油；ポリオキシル４０硬化ヒマシ油、ポリオキシル６０硬化ヒマシ油、またはポリオキシル１００硬化ヒマシ油を含む、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体である。

【０１１３】
水性懸濁液および／またはエリキシル剤が経口投与用に所望されるとき、その中の有効成分は、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または染料、および所望されるならば、乳化剤および／または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの組み合わせなどの希釈剤と一緒に、混合され得る。

【０１１４】
錠剤は、胃腸管において崩壊と吸収を遅らせ、それによってより長い期間にわたって持続する作用を提供するため、周知の手法によってコーティングされない、または、コーティングされる場合がある。例えば、モノステアリン酸グリセリル、または、グリセリルジステアラートなどの時間遅延材料は利用することができる。経口用の製剤はまた、有効成分が不活性固体希釈剤と、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される、硬ゼラチンカプセル剤として、または、有効成分が例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブオイルなどの油媒体と、または水と混合される、軟ゼラチンカプセル剤として与えられ得る。

【０１１５】
医薬組成物と本明細書でされる剤形を形成するために使用され得る界面活性剤は、限定されないが、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、およびそれらの混合物を含む。すなわち、親水性界面活性剤の混合物が利用される、または、親油性界面活性剤の混合物が利用される、または、少なくとも１つの親水性界面活性剤と少なくとも１つの親油性界面活性剤の混合物が利用される、場合がある。
【０１１６】
適切な親水性界面活性剤はＨＬＢ値が少なくとも１０であってよく、一方で適切な親油性界面活性剤は約１０の、または約１０未満のＨＬＢ値を有する場合がある。非イオン性の両親媒性化合物の相対的な親水性および疎水性を特徴付けるために使用される経験的なパラメーターは、親水－親油性バランス（「ＨＬＢ」値）である。より低いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親油性または疎水性であり、油中でより大きな可溶性を有し、一方でより高いＨＬＢ値を有する界面活性剤はより親水性であり、水溶液中でより大きな可溶性を有する。親水性界面活性剤は一般的に、ＨＬＢ尺度が一般的に適用可能でない陰イオン、陽イオン、または両性イオンの化合物と同様に、約１０より大きなＨＬＢ値を有する化合物であると考えられる。同様に、親油性（即ち、疎水性）の界面活性剤は、約１０に等しいまたは約１０未満のＨＬＢ値を有する化合物である。しかし、界面活性剤のＨＬＢ値は、産業上、製薬用、および化粧用のエマルジョンの処方を可能にするために一般的に使用される、単に大まかな目安である。
【０１１７】
親水性界面活性剤はイオン性の、または、非イオン性の場合がある。適切なイオン性界面活性剤は、限定されないが、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水素化したレシチン；リソレシチンおよび水素化したリソレシチン；リン脂質およびその誘導体；リゾリン脂質およびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；硫酸アルキルの塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルアクチレート（ａｃｙｌａｃｔｙｌａｔｅｓ）；モノ－グリセリド、およびジ－グリセリドのモノアセチル化、およびジアセチル化の酒石酸エステル；スクシニル化したモノ－グリセリド、およびジ－グリセリド；モノ－グリセリド、およびジ－グリセリドのクエン酸エステル；および、それらの混合物が挙げられる。
【０１１８】
前述の群の中の、イオン性界面活性剤の例として、レシチン、リソレシチン、リン脂質、リゾ燐脂質、および、それらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；硫酸アルキルの塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルアクチレート（ａｃｙｌａｃｔｙｌａｔｅｓ）；モノ－グリセリドおよびジ－グリセリドのモノアセチル化およびジアセチル化の酒石酸エステル；スクシニル化したモノ－グリセリドおよびジ－グリセリド；モノ－グリセリドおよびジ－グリセリドのクエン酸エステル；および、それらの混合物が挙げられる。
【０１１９】
イオン性界面活性剤は、レシチン、リソレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾフォスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル（ｌａｃｔｙｌｉｃ　ｅｓｔｅｒ）、ステアロイル－２－ラクチラート、ステアロイルラクチラート、スクシニル化したモノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン（ｃｈｏｌｙｌｓａｒｃｏｓｉｎｅ）、カプロン酸塩、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、リシノール酸塩、リノール酸塩、リノレナート、ステアリン酸塩、ラウリル硫酸、テラセシル（ｔｅｒａｃｅｃｙｌ）硫酸塩、ドクセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミ

リストイルカルニチン、およびそれらの塩並びに混合物の、イオン化した形態であり得る。
【０１２０】
親水性の非イオン性界面活性剤は、限定されないが、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴルグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル、およびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセリン脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸、およびステロールから成る群の少なくとも１つのメンバーを有する、ポリオールの親水性のエステル交換反応生成物；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体、およびアナログ；ポリオキシエチル化したビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；およびそれらの混合物；トリグリセリド、植物油、および硬化植物油から成る群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルおよび親水性のエステル交換反応の生成物を含み得る。いくつかの実施形態において、ポリオールは、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリトリトール、または糖類であり得る。
【０１２１】
他の親水性の非イオン性界面活性剤は、限定されないが、ＰＥＧ－１０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－１２ラウリン酸塩、ＰＥＧ－２０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３２ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３２ジラウリン酸塩、ＰＥＧ－１２オレイン酸塩、ＰＥＧ－１５オレイン酸塩、ＰＥＧ－２０オレイン酸塩、ＰＥＧ－２０ジオレイン酸塩、ＰＥＧ－３２オレイン酸塩、ＰＥＧ－２００オレイン酸塩、ＰＥＧ－４００オレイン酸塩、ＰＥＧ－１５ステアリン酸塩、ＰＥＧ－３２ジステアリン酸塩、ＰＥＧ－４０ステアリン酸塩、ＰＥＧ－１００ステアリン酸塩、ＰＥＧ－２０ジラウリン酸塩、ＰＥＧ－２５トリオレイン酸グリセリル、ＰＥＧ－３２ジオレイン酸塩、ＰＥＧ－２０ラウリン酸グリセリル、ＰＥＧ－３０ラウリン酸グリセリル、ＰＥＧ－２０ステアリン酸グリセリル、ＰＥＧ－２０オレイン酸グリセリル、ＰＥＧ－３０オレイン酸グリセリル、ＰＥＧ－３０ラウリン酸グリセリル、ＰＥＧ－４０ラウリン酸グリセリル、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－４０ヒマシ油、ＰＥＧ－３５ヒマシ油、ＰＥＧ－６０ヒマシ油、ＰＥＧ－４０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０コーン油、ＰＥＧ－６カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ＰＥＧ－８カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ポリグルセリル－１０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０大豆ステロール、ＰＥＧ－２０トリオレイン酸塩、ＰＥＧ－４０オレイン酸ソルビタン、ＰＥＧ－８０ラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ－２３ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００コハク酸塩、ＰＥＧ－２４コレステロール、ポリグルセリル－１０オレイン酸塩、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ６０、モノステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース、モノパルミチン酸スクロース、ＰＥＧ１０－１００ノニルフェノールシリーズ、ＰＥＧ１５－１００オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーを含む。
【０１２２】
適切な親油性界面活性剤は、あくまでも例として：脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノ－グリセリドおよびジ－グリセリドの乳酸誘導体；グリセリド

、植物油、硬化植物油、脂肪酸、およびステロールから成る群の少なくとも１つのメンバーを有する、ポリオールの親水性のエステル交換反応生成物；脂溶性ビタミン／ビタミン誘導体；および、それらの混合物が挙げられる。この群の中で、好ましい親油性界面活性剤は、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびその混合物を含むか、または、植物油、硬化植物油、およびトリグリセリドから成る群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールの疎水性エステル交換反応生成物である。

【０１２３】

一実施形態において、組成物は、本発明の化合物の十分な可溶化および／または溶解を確かなものにするために、および、に、および本発明の化合物の沈澱を最小限にするために、可溶化剤を含む場合がある。このことは、非経口の用途の組成物、例えば、注射用の組成物、にとって特に重要であり得る。可溶化剤もまた、親水性の薬品、および／または、界面活性剤などの他の構成要素の溶解性を増加させるために、または、組成物を安定したもしくは均一な溶液あるいは分散液として維持するために、付け加えられる場合がある。

【０１２４】

適切な可溶化剤の例は、限定されないが、以下を含む：エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体などの、アルコールおよびポリオール；テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）またはメトキシＰＥＧなどの、約２００から約６０００の平均分子量を有するポリエチレングリコールエーテル；２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、およびポリビニルピロリドンなどの、アミドおよび他の窒素含有化合物；プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル（ｔｒｉｂｕｔｙｌｃｉｔｒａｔｅ）、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、モノ酢酸プロピレングリコール、ジ酢酸プロピレングリコール、ε－カプロラクトンおよびその異性体、δ－バレロラクトンおよびその異性体、β－ブチロラクトンおよびその異性体などの、エステル；並びに、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水などの、当該技術分野で周知の他の可溶化剤。様々な実施形態において、１２－ヒドロキシステアリン酸および約３０％遊離ポリエチレングリコール（Ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ　１５として入手可能）のポリグリコールのモノ－エステルとジ－エステルを含む可溶化剤は、可溶化剤として使用される。

【０１２５】

可溶化剤の混合物も使用されてよい。例として、限定されないが、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール２００－１００、グリコフロール（ｇｌｙｃｏｆｕｒｏｌ）、トランスクトール（ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ）、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドが挙げられる。特に好ましい可溶化剤は、ソルビトール、グリセリン、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール、およびプロピレングリコールを含む。

【０１２６】

含むことができる可溶化剤の量は特に限定しない。所与の可溶化剤の量は生物学的に許容可能な（ｂｉｏａｃｃｅｐｔａｂｌｅ）量に制限される場合があるが、それは当業者によって容易に決定され得る。いくつかの状況において、例えば、薬品の濃度を最大限にす

るために、生物学的に許容可能な量よりはるかに多くの量の可溶化剤を含めることは有利な場合があり、過剰な可溶化剤は、被験体に組成物を提供する前に蒸留または蒸発などの従来の手法を使用して取り除かれる。従って、可溶化剤は、存在する場合、薬品と他の賦形剤の総合重量に基づいて、１０重量％、２５重量％、５０重量％、１００重量％、または約２００重量％までの重量比であり得る。所望の場合、例えば、５％、２％、１％などの微少な量の可溶化剤、または、さらに少ない量が使用されてもよい。典型的には、可溶化剤は、約１重量％から約１００重量％、より典型的には、約５重量％から約２５重量％の量で存在し得る。

【０１２７】

組成物はさらに１つ以上の薬学的に許容可能な混合剤および賦形剤を含み得る。そのような混合剤および賦形剤は、限定されないが、脱粘着剤（ｄｅｔａｃｋｉｆｉｅｒｓ）、抗発泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、保存料、キレート剤、粘度調節剤（ｖｉｓｃｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ）、等張化剤（ｔｏｎｉｃｉｆｉｅｒｓ）、風味剤（ｆｌａｖｏｒａｎｔｓ）、着色剤、臭気剤、乳白剤、沈殿防止剤、結合剤、充填剤、可塑剤、潤滑剤、およびそれらの混合物を含む。

【０１２８】

加えて、酸または塩基は、加工を容易にするため、安定性を高めるため、または他の理由で、組成物に組込まれる場合がある。薬学的に許容可能な基剤の例として、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成のヒドロカルサイト（ｈｙｄｒｏｃａｌｃｉｔｅ）、マグネシウム水酸化アルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ＴＲＩＳ）などが挙げられる。酢酸などの薬学的に許容可能な酸の塩である基剤、例えば、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸である、アルカンスルホン酸（ａｌｋａｎｅｓｕｌｆｏｎｉｃ）、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ハイドロキノスルホン酸（ｈｙｄｒｏｑｕｉｎｏｓｕｌｆｏｎｉｃ）、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸なども、適している。リン酸ナトリウム、燐酸水素二ナトリウム、および燐酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用され得る。基剤が塩である時、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などの、あらゆる好都合で薬学的に許容可能なカチオンであり得る。例には、限定されなかいが、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、およびアンモニウムが含まれ得る。

【０１２９】

適切な酸は、薬学的に許容可能な有機酸、または無機酸である。適切な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。適切な有機酸の例として、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸（ａｌｋａｎｅｓｕｌｆｏｎｉｃ）、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ハイドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが挙げられる。

【０１３０】

注射用の医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物、および注射に適した薬学的賦形剤を含有する、注射用の医薬組成物を提供する。組成物中の成分および薬剤の量は、

本明細書において記載された通りである。

【０１３１】

本発明の新しい組成物が注射による投与のために組込まれる場合がある形態は、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、または、落花生油、また同様にエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液、および同類の薬学的なビヒクルを伴う、水性または油性の懸濁液、またはエマルジョンを含む。

【０１３２】

食塩水中の水溶液も、従来通り、注射に使用される。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体のポリエチレングリコールなど（および、それらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および、植物油も用いられる場合がある。適切な流動性は、例えば、分散剤の場合には要求される粒径を維持するためにレシチンなどのコーティングを使用することによって、および、界面活性剤を使用することによって、維持され得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤と抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサール、などによってもたらされ得る。

【０１３３】

無菌の注入可能な溶液は、本発明の化合物を必要とされる量、適切な溶媒中に、必要に応じて上に列挙されるような様々な他の成分と共に、組み入れることによって調製され、その後、濾過滅菌法が行われる。一般に、分散剤は、上に列挙されたものからの塩基性分散媒と必要な他の成分を含有する無菌のビヒクルに、様々な殺菌された有効成分を組み入れることにより調製されている。無菌の注射可能な溶液に調製するための無菌の粉末剤の場合には、特定の所望の調製方法は、真空乾燥と冷凍乾燥の手法であり、これらにより、あらかじめ無菌濾過したそれらの溶液から有効成分および任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は静脈内投与用の液体製剤として製剤化される。式Ｉの結晶形態が静脈内に投与される時、水は好ましいビヒクルである。食塩水と、デキストロースおよびグリセロールの水溶液も、液体ビヒクルとして、特に注射可能な溶液として、用いることができる。適切な賦形薬は、また、デンプン、セルロース、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コウベイ、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどの賦形剤も含む。本発明の組成物は、所望により、少量の湿潤剤、乳化剤、またはｐＨ緩衝剤を含有することもできる。加えて、助剤、安定剤、厚化剤、潤滑剤、および着色剤が使用されてもよい。

【０１３５】

式Ｉの結晶形態を含む医薬組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣（ｄｒａｇｅｅ－ｍａｋｉｎｇ）、湿式粉砕（ｌｅｖｉｇａｔｉｎｇ）、乳化、カプセル化、包括、凍結乾燥のプロセスによって製造される場合がある。医薬組成物は、式Ｉの結晶形態を薬学的に使用可能な調合物へ加工すること容易にする１つ以上の生理学上許容可能な担体、希釈剤、賦形剤または助剤を使用して、従来の方法において製剤化される場合がある。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本発明の医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、ピル、ペレット、カプセル、液体を含有しているカプセル、粉末剤、徐放性の製剤、坐剤、エマルジョン、エアロゾル剤、スプレー剤、懸濁液、といった形態、または用途に適した他の形態をとることができる。

【０１３６】

局所（例えば、経皮）送達用の医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物、および経皮送達に適した少なくとも１つの薬学的賦形剤を包含する経皮送達用の医薬組成物を提供する。

【０１３７】

本発明の組成物は、ゲル、水、可溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、泡、粉

末、スラリー、軟膏、溶液、油、ペースト、坐剤、スプレー、エマルジョン、生理食塩水、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）ベースの溶液などの、局部的または局所的投与に適した固体、半固体、または液体の形態の調合物に製剤化することができる。一般的に、より高い密度を伴う担体は、領域に有効成分への長期間の接触をもたらすことができる。これに対して、溶液製剤は、選択された領域に有効成分のより即時の接触をもたらす。

【０１３８】

医薬組成物は、固体またはゲル相の適切な担体または賦形剤を含み、それらの担体または賦形剤は、治療効果のある分子の、皮膚角質層の透過障壁を越える浸透を増加させる、または、その送達を支援することができる化合物である。これらの浸透を増強する分子の多くは、局所用製剤の技術に熟練した者に知られている。そのような担体および賦形剤の例として、限定されないが、湿潤剤（例えば尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、イソプロピルミリステートやラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。

【０１３９】

本発明の方法において使用される別の典型的な製剤は、経皮用送達デバイス（「パッチ」）を利用する。そのような経皮用パッチは、本発明の化合物を制御された量で連続的に、または不連続に注入するために、別の薬剤と共に、または別の薬剤を伴わずに、のどちらかで使用され得る。

【０１４０】

製薬剤の送達の経皮用パッチの構築および使用は、当該技術分野で知られている。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、第４，９９２，４４５号、および第５，００１，１３９号を参照されたい。こうしたパッチは、医薬品の連続的、パルス的、またはオンデマンドな送達のために構築されてもよい。

【０１４１】

吸入のための医薬組成物。

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容可能な水性の溶媒または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはその混合物、および、粉末剤を含んでいる。液体または固体の組成物は、上に記載されたように、適切な薬学的に許容可能な賦形剤を含有している場合がある。好ましくは、組成物は、局部的か全身的な効力のための経口または鼻の呼吸器系の経路によって投与される。好ましく薬学的に許容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって噴霧される場合がある。噴霧される溶液は、噴霧するデバイスから直接吸い込まれてもよく、または、噴霧するデバイスがフェイスマスクテント、または、間欠的陽圧呼吸機に付属していてもよい。溶液、懸濁液、または、粉末の組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから、好適には経口で、または鼻から投与される場合がある。

【０１４２】

噴霧器および液体スプレーデバイスおよびＥＨＤエアロゾルデバイスを伴う用法に適した液体の製剤は、典型的には式Ｉの結晶形態を薬学的に許容可能なビヒクルと共に含むだろう。好ましくは、薬学的に許容可能なビヒクルは、アルコール、水、ポリエチレングリコール、または、パーフルオロカーボンなどの液体である。随意に、本明細書に開示される化合物の溶液または懸濁液のエアロゾル性質を変更するために、別の材料が付け加えられ得る。好ましくは、この材料は、アルコール、グリコール、ポリグリコール、または脂肪酸などの液体である。エアロゾルデバイスでの使用に適切な液剤の溶液または懸濁液を製剤化する他の方法は、当業者に知られている（例えば、Ｂｉｅｓａｌｓｋｉ、米国特許第５，５５６，６１１号参照）。

【０１４３】

眼科の障害を処置するための医薬組成物

組成物は眼における投与のために製剤化され、および、それは１つ以上の本発明の結晶形態の有効量と、眼における投与に適した賦形剤を含有している。眼における投与に適した本発明の医薬組成物は、溶液において有効成分の所定量を各々含有している滴剤またはスプレー、または、水性か非水性の液体による懸濁液、水中油型エマルジョン、または、油中水型エマルジョンなどの、離散的な剤形として与えられ得る。点眼剤は、生理食塩水、緩衝溶液などの無菌水溶液に有効成分を溶解させることによって、または、粉末組成物を使用の前に溶解されるように組み合わせることによって、調製される場合がある。当該技術分野で知られているように、以下のものを含むが、これらに限定されない他のビヒクルが選ばれる場合がある：バランス塩溶液、生理食塩水、ポリエチレングリコールなどの水可溶性ポリエーテル、ポリビニルアルコールおよびポビドンなどのポリビニル、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、鉱油および白色ワセリンなどの石油系誘導体、ラノリンなどの動物脂、カルボキシポリメチレンゲルなどのアクリル酸のポリマー、落花生油などの植物性脂肪、およびデキストランなどの多糖類、およびヒアルロン酸ナトリウムなどのグリコサミノグリカン。所望される場合、点眼剤において通常使用される添加剤加えることができる。そのような添加剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウムなど）、緩衝剤（例えば、ホウ酸、リン酸モノ水素ナトリウム塩（ｓｏｄｉｕｍ ｍｏｎｏｈｙｄｒｏｇｅｎ ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、リン酸二水素ナトリウム（ｓｏｄｉｕｍ ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎ ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）など）、保存料（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなど）、増粘剤（例えば、ラクトース、マンニトール、マルトースなどの糖類；ヒアルロン酸、または、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウムなどの、ヒアルロン酸の塩；例えば、コンドロイチン硫酸などのムコ多糖；例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に知られている他の薬剤）を含む。

【０１４４】

他の医薬組成物

医薬組成物はまた、本明細書に記載の組成物と、舌下の、バッカルの、直腸の、骨内の、眼内の、鼻腔内の、硬膜上の、脊髄内の投与に適した１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とから調製されてもよい。そのような医薬組成物のための調製は、当該技術分野において周知である。例えば、Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｐｈｉｌｉｐ Ｏ．；Ｋｎｏｂｅｎ，Ｊａｍｅｓ Ｅ．；Ｔｒｏｕｔｍａｎ，Ｗｉｌｌｉａｍ Ｇ，ｅｄｓ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄａｔａ，Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２；Ｐｒａｔｔ ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ，ｅｄｓ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０；Ｋａｔｚｕｎｇ，ｅｄ．，Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｎｉｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，２００３７ｙｂｇ；Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，ｅｄｓ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ，２００１；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０ｔｈ Ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ．，２０００；Ｍａｒｔｉｎｄａｌｅ，Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ，Ｔｈｉｒｔｙ－Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，１９９９）；が挙げられ、これらはすべてそのまま参照されることによって本明細書に組み入れられる。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、例えば、カカオバターまたは他のグ

リセリドなどの従来の坐剤基剤を含有して、坐剤あるいは停留浣腸剤などの、直腸または膣用の組成物に製剤化される。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態はデポ調合物として製剤化される場合もある。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば、皮下に、または筋肉内に）、または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、式Ｉの結晶形態は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は純粋な有効薬剤として製剤化される。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態は、式Ｉの他の結晶形態との混合物として製剤化される。

【０１４９】

投与の様式

式Ｉの化合物の結晶形態または本発明の医薬組成物の投与は、結晶形態の作用部位への送達を可能にするあらゆる方法によって達成することができる。これらの方法は、限定されないが、カテーテルまたはステントによる局部的送達を介した、または吸入を通じた、経口経路、十二指腸内の経路、非経口的注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内、または点滴を含む）、局所（例えば経皮的適用）、直腸投与を含む。式Ｉの化合物の結晶形態、または本発明の医薬組成物は、脂肪内（ｉｎｔｒａａｄｉｐｏｓａｌｌｙ）または髄腔内にも投与することができる。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口で投与される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態、および／またはそれらの医薬組成物は、例えば、点滴、ボーラス注射、皮膚を通した局所投与、上皮のまたは粘膜皮膚の内膜（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）を通した吸収によって投与される。

【０１５１】

式Ｉの化合物の結晶形態の投与は全身的または局部的であり得る。式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物を投与するために使用可能な様々な送達システムは知られている（例えば、リポソーム内カプセル化、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなど）。投与の方法は、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、鼻腔内、大脳内、脳室内、鞘内、膣内、経皮、直腸、吸入、または局所的に、特に耳、鼻、目、または皮膚に対するものを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口で、例えば、経口のカプセルの形態で、投与される。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態は、制御（ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ）／徐放性システムによって投与される。本発明の結晶形態は、例えば、ステントのストラットからの、ステントグラフトからの、グラフトからの、あるいはステントのカバーまたはシースからの、局部送達によって投与される場合がある。いくつかの実施形態において、本発明の結晶形態はマトリックスと混合される。そのようなマトリックスは高分子マトリックスである場合があり、ステントに化合物を結合する役割を果たし得る。そのような使用に適した高分子マトリックスは、例えば、ラクトンベースのポリエステル、または、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリド（ｐｏｌｙｃａｐｒｏｌａｃｔｏｎｇｌｙｃｏｌｉｄｅ）（ポリオルトエステル（ｐｏｌｙｏｒｔｈｏｅｓｔｅｒｓ）、ポリ無水物（ｐｏｌｙａｎｈｙｄｒｉｄｅｓ）、ポリアミノ酸、多糖類、ポリホスファゼン、ポリ（エーテル－エステル）コポリマー（例えば、ＰＥＯ－ＰＬＬＡ））などのコポリエス

テル；ポリジメチルシロキサン、ポリ（エチレン－酢酸ビニル、アクリル酸塩ベースのポリマーまたはコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチル、メタクリル酸メチル、ポリビニルピロリジノン）、ポリテトラフルオロエチレンなどのフッ素化重合体、およびセルロースエステル、を含む。

【０１５３】

適切なマトリックスは、分解しないか、または化合物または複数の化合物を放出しながら、経時的に分解してもよい。本発明の結晶形態と共に使用することができる付加的な適切な高分子材料は、例えば、Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，Ｌａｎｇｅｒ ａｎｄ Ｗｉｓｅ（ｅｄｓ．）、ＣＲＣ Ｐｒｅｓ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９７４）；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ，Ｄｒｕｇ Ｐｒｏｄｕｃｔ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ，Ｓｍｏｌｅｎ ａｎｄ Ｂａｌｌ（ｅｄｓ．）、Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８４）；Ｌａｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，１９８３，Ｊ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｖ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．２３１６１；Ｌｅｖｙ ｅｔ ａｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２８：１９０；Ｄｕｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ａｎｎ．Ｎｅｕｒｏｌ．２５１３５１；および、Ｈｏｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１１１０５、に記載されており、各々の全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【０１５４】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態は徐放性送達システムを介して投与される。経口の徐放に使用可能なポリマーは、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシエチルセルロース（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含む。あらゆる適切なセルロースエーテルも経口の徐放性送達システムのために使用することができる。

【０１５５】

さらに別の実施形態において、腸溶性の調合物は経口の徐放性投与のために使用することができる。コーティング材料は、例えば、ｐＨ依存の溶解性を有するポリマー（つまり、ｐＨに制御された放出）、遅いもしくはｐＨ依存の膨張、溶解、または侵食の速度を有するポリマー（つまり、時間に制御された放出）、酵素によって分解されるポリマー（つまり、酵素に制御された放出）、および、圧力の増加によって破壊される堅い層を形成するポリマー（つまり圧力に制御された放出）を含む。

【０１５６】

さらに別の実施形態において、浸透送達システムが経口の徐放性投与のために使用される（Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｄｅｖ．Ｉｎｄ．Ｐｈａｒｍ．２０００，２６１６９５－７０８）。いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第３，８４５，７７０号、および米国特許第３，９１６，８９９号に開示されるように、ＯＲＯＳ（商標）浸透デバイスが経口の徐放性送達デバイスのために使用される。

【０１５７】

さらに他の実施形態において、経口の徐放性投与のためにワックスが使用され得る。適切な徐放性ワックスの例は、米国特許第３，４０２，２４０号（カルナウバワックス、カンデリラワックス、エスパルトワックス、およびオーリキュリー（ｏｕｒｉｃｕｒｙ）ワックス）；米国特許第４，８２０，５２３号（水添植物油、蜜蝋、カルナウバワックス、パラフィン、カンデリラ、オゾケライト、およびそれらの混合）；および、米国特許第４，４２１，７３６号（パラフィンとキャスターワックスの混合）に開示されている。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、薬品を放出する脂質マトリックスは、経口の徐放性投与のために使用され得る。例えば、米国特許第６，３７５，９８７号および米国特許第６，３７９，７００号に開示されるように、本明細書に開示される組成物および／または化合物の固体の微粒子は、脂質（例えば、グリセリルベヘネート（ｇｌｙｃｅｒｙｌ ｂｅｈ

ｅｎａｔｅ）、および／またはグリセリルパルミトステアレート（ｇｌｙｃｅｒｙｌ ｐａｌｍｉｔｏｓｔｅａｒａｔｅ））の薄い制御放出層でコーティングされる場合がある。脂質でコーティングされた粒子は、錠剤を形成するために随意に圧縮することができる。徐放性経口投与に適している別の制御放出の脂質ベースのマトリックス材料は、米国特許第６，１７１，６１５号に開示されるように、ポリグリコール化されたグリセリドを含む。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される異なる制御放出システムは、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の標的のすぐ近くに置くことができ、従って全身的な投与量の数分の１だけを必要とする（例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，ｉｎ “Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，” ｓｕｐｒａ，ｖｏｌ．２，ｐｐ． １１５－１３８（１９８４））。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態が必要とされる量は、全身的な投与量の約１／２０、１／１５、１／１０、１／９、１／８、１／７、１／６、１／５、１／４、１／３、または１／２である。Ｌａｎｇｅｒ，１９９０，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９１１５２７－１５３３において論じられた他の制御放出システムが使用されてもよい。

【０１６０】

さらに別の実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の送達のために、局所送達システムが使用される。例えば、ＬｅＢｏｎ，Ｂ．，ｅｔａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｉｎ ａｎｄ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ，２００９，３７（５）、９１３、および、Ｓｉｎｇｈ，Ｖ．，ｅｔ ａｌ．，Ａｓｉａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，２０１３，Ｊａｎｕａｒｙ－Ｍａｒｃｈ，ｐｐ．１－７に記載されたシステムは使用することができる。

【０１６１】

式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、好ましくは、患者へのインビボでの投与に対してナプロキセンおよびプレガバリンを提供する。理論に束縛されることを望むものではないが、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の薬品複合体のリンカーは、化学的に、および／または酵素によってのどちらかで、開裂される場合がある。胃、腸管腔、腸の組織、血液、肝臓、脳および／または哺乳動物のあらゆる他の適切な組織の中にある１つ以上の酵素は、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物のリンカーを開裂する場合がある。開裂のメカニズムは重要ではない。理論に束縛されることを望むものではないが、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物のリンカーは、胃腸管による吸収の前に（例えば、胃または腸管腔内において）、および／または、胃腸管による吸収の後に（例えば、腸の組織、血液、肝臓、または哺乳動物の他の適切な組織において）、開裂される場合がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物のリンカーは、胃腸管による吸収の前に開裂され、および、ナプロキセンとプレガバリンの両方は、通常は体循環へ吸収される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物のリンカーは、胃腸管による吸収の後で開裂され、および、ナプロキセンとプレガバリンは受動拡散と能動輸送のどちらか、またはその両方で、体循環へ吸収される。

【０１６２】

式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物のリンカーが胃腸管による吸収の後に開裂される場合、ナプロキセンとプレガバリンが大腸から体循環へ吸収される機会があり得る。この状況において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、徐放性システムとして好ましく投与される。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口の徐放性投与によって送達される。これらの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、１日につき１回か２回、例えば１日につき１回投与される。

【０１６３】

投与量

式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、一般に、意図した用途を達成するのに効果的な量で使用されるだろう。疼痛（例えば、神経障害性の疼痛や筋骨格の疼痛）、および炎症性疾患（例えば、関節炎）などの疾患や障害を処置または予防する用途のために、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、治療有効量を投与または適用される。式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物が本明細書に開示される特定の障害または状態の処置において効果を有する量は、障害または状態の性質に依存すると考えられ、先に記載されたように、当該技術分野で知られている標準的な臨床の手法によって決定され得る。加えて、インビトロまたはインビボのアッセイは、最適な投与量範囲の特定を支援するために随意に使用されてもよい。

【０１６４】

式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物が投与される量は、もちろん、処置される被験体、被験体の体重、罹患の重症度、投与の方式および処方する医師の判断、といった他の要因の間で左右されるであろう。例えば、医薬組成物中の投与量は、１回の投与で、複数回の適用で、または制御放出によって送達される場合がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口の徐放性投与によって送達される。これらの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、１日につき５回、４回、３回、２回、または１回投与される。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口の徐放性投与によって１日につき２回送達される。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、経口の徐放性投与によって１日につき１回送達される。

【０１６５】

薬注は断続的に繰り返される場合があり、単独で、または他の医薬品と組み合わせて提供される場合があり、および、病態または障害の効果的な処置のために必要なだけ、継続される場合がある。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で提供するように調整され得る。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合体を少なくとも約０．５ｍｇ／日提供するように調整され得る。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合を最大で約２０，０００ｍｇ／日提供するように調整され得る。

【０１６６】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約５ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約５０ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約１００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約２００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約３００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約５０ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約１００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約２００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約３００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約１００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約２００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約３００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約

５０ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５０ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約２００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約３００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約３００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約５００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約３００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５００ｍｇ／日から約１，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５００ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１，０００ｍｇ／日から約２，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１，０００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１，０００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約１，０００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２，０００ｍｇ／日から約５，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２，０００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約２，０００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５，０００ｍｇ／日から約１０，０００ｍｇ／日の間で、薬品複合体を約５，０００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、または、薬品複合体を約１０，０００ｍｇ／日から約２０，０００ｍｇ／日の間で、提供するように調整され得る。

【０１６７】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合体を約０．５ｍｇ／日、薬品複合体を約５ｍｇ／日、薬品複合体を約５０ｍｇ／日、薬品複合体を約１００ｍｇ／日、薬品複合体を約２００ｍｇ／日、薬品複合体を約３００ｍｇ／日、薬品複合体を約５００ｍｇ／日、薬品複合体を約１，０００ｍｇ／日、薬品複合体を約２，０００ｍｇ／日、薬品複合体を約５，０００ｍｇ／日、薬品複合体を約１０，０００ｍｇ／日、または、薬品複合体を約２０，０００ｍｇ／日、提供するように調整され得る。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、薬品複合体を約５０ｍｇ／日と約２０００ｍｇ／日の間で、提供するように調整され得る（ナプロキセンを約２５ｍｇ／日、レガバリンを約１７ｍｇ／日、およびナプロキセンを約１０００ｍｇ／日、プレガバリンを約６９０ｍｇ／日に相当）。

【０１６９】

投与量の範囲は、熟練した当業者に知られている方法によって容易に決定され得る。

【０１７０】

式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、ヒトにおける使用に先

立ち、所望の治療効果および予防的な活性について、インビトロおよびインビボで分析される場合がある。いくつかの実施形態において、治療上本明細書に記載の式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の有効投与量は、実質的な毒性を生じることなく、治療上の利点をもたらすだろう。式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の毒性は、標準的な薬学の手法を使用して決定され得る。毒性と治療効果との間の投与量の比は治療指数である。本明細書において記載された式Ｉの結晶形態および／またはそれらの医薬組成物の投与量は、毒性がほとんどない有効投与量を含む、一連の循環する濃度内にある場合がある。

【０１７１】

併用療法

特定の実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物は、少なくとも１つの他の治療剤との併用療法において使用することができる。式Ｉの化合物の結晶形態および／またはそれらの医薬組成物と別の治療剤は、付加的に、または相乗的に作用し得る。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物の結晶形態と別の治療剤は、付加的に作用する。いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態と別の治療剤は相乗的に作用する。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、式Ｉの結晶形態を含む医薬組成物は、別の治療剤の投与と同時に投与されるが、その別の治療剤は、式Ｉの結晶形態と同じ医薬組成物の部分であるか、または異なる医薬組成物の部分であり得る。他の実施形態において、式Ｉの結晶形態を含む医薬組成物は、別の治療剤の投与に対して事前または事後に投与される。

【０１７３】

いくつかの実施例において、式Ｉの化合物の結晶形態は、式Ｉの化合物のアモルファス、式Ｉの別の結晶形態、ナプロキセンおよび／またはプレガバリンと組み合わせて投与される。

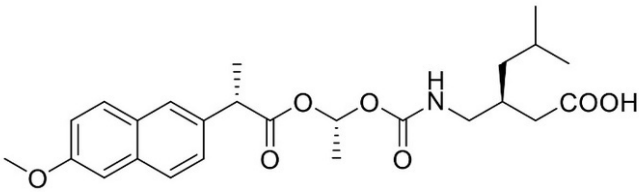
【０１７４】

実施形態

実施形態１：式Ｉ：

【０１７５】

【化４】



の化合物の結晶形態を含む組成物。

【０１７６】

実施形態２：結晶形態は、Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）ピークが約８．６、１５．５、１６．４、１７．９、および、２０．６度２θにあることを特徴とする、実施形態１に記載の組成物。

【０１７７】

実施形態３：結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする、実施形態２に記載の組成物。

【０１７８】

実施形態４：結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする、実施形態１に記載の組成物。

【０１７９】
実施形態５：結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする、実施形態２から４のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８０】
実施形態６：結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、９．３、９．８、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、１９．９、２０．４、２０．６、２１．４、２１．７、２２．４、２２．９、２３．７、２３．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２７．６、２９．７、および、３１．３度２θにあることを特徴とする、実施形態１から５のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８１】
実施形態７：結晶形態は、約９０％より高い化学的純度を有することを特徴とする、実施形態１から６のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８２】
実施形態８：結晶形態の化学的純度は、ＨＰＬＣ分析によって測定されることを特徴とする、実施形態７に記載の組成物。
【０１８３】
実施形態９：結晶形態は、約９０％より高いエナンチオマー純度を有することを特徴とする、実施形態１から８のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８４】
実施形態１０：結晶形態は、約９０％より高いジアステレオマー純度を有することを特徴とする、実施形態１から９のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８５】
実施形態１１：結晶形態は約１００℃から約１４０℃の範囲に融点があることを特徴とする、実施形態１から１０のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８６】
実施形態１２：結晶形態は約１００℃から約１３０℃の範囲に融点があることを特徴とする、実施形態１から１１のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８７】
実施形態１３：結晶形態は約１１８℃から約１２１℃の範囲に融点があることを特徴とする、実施形態１から１２のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８８】
実施形態１４：結晶形態は約１１９℃から約１２１℃の範囲に融点があることを特徴とする、実施形態１から１３のいずれか１つに記載の組成物。
【０１８９】
実施形態１５：組成物は、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含むことを特徴とする、実施形態１から１４のいずれか１つに記載の組成物。
【０１９０】
実施形態１６：実施形態１から１５のいずれか１つに記載の組成物を含む医薬組成物。
【０１９１】
実施形態１７：医薬組成物は固形剤形であることを特徴とする実施形態１６に記載の医薬組成物。
【０１９２】
実施形態１８：医薬組成物はカプセル剤であることを特徴とする、実施形態１６または１７に記載の医薬組成物。
【０１９３】
実施形態１９：　医薬組成物は懸濁液であることを特徴とする、実施形態１６に記載の医薬組成物。
【０１９４】

実施形態２０：医薬化合物は水性懸濁液であることを特徴とする、実施形態１９に記載の医薬化合物。

【０１９５】

実施形態２１：医薬組成物は液体であることを特徴とする、実施形態１６に記載の医薬組成物。

【０１９６】

実施形態２２：医薬組成物は結晶形態の水中の水溶液を含むことを特徴とする、実施態様２１に記載の医薬組成物。

【０１９７】

実施形態２３：医薬組成物は、生理食塩水中の結晶形態の水溶液、デキストロース水溶液、グリセロール溶液、またはそれらの組み合わせを含むことを特徴とする、実施形態２１に記載の医薬組成物。

【０１９８】

実施形態２４：医薬組成物は静脈内投与用であることを特徴とする、実施形態２２または２３に記載の医薬組成物。

【０１９９】

実施形態２５：医薬組成物は経口投与用であることを特徴とする、実施形態１６から２３のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０２００】

実施形態２６：医薬組成物は、実施形態１６から２５、医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、安定化剤、増粘剤、平滑剤、および着色剤から成る群から選択された、１つ以上の賦形剤さらに含むことを特徴とする、実施形態１６から２５のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０２０１】

実施形態２７：医薬組成物が、式Ｉの化合物の少なくとも２つの結晶形態を含むことを特徴とする、実施形態１６から２６のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【０２０２】

実施形態２８：被験体における疾患を予防または処置するためのキットであって、該キットは、実施形態１から１５のいずれか１つに記載の組成物、または、実施形態１６から２７のいずれか１つに記載の医薬組成物、および該キットを使用するための説明書を含む、キット。

【０２０３】

実施形態２９：被験体が動物であることを特徴とする、実施形態２８に記載のキット。

【０２０４】

実施形態３０：被験体はヒトであることを特徴とする、実施形態２８または２９に記載のキット。

【０２０５】

実施形態３１：疾患は疼痛または炎症性の疾患であることを特徴とする、実施形態２８から３０のいずれか１つに記載のキット。

【０２０６】

実施形態３２：疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛であることを特徴とする、実施形態３１に記載のキット。

【０２０７】

実施形態３３：炎症性疾患は関節炎であることを特徴とする、実施形態３１のキット。

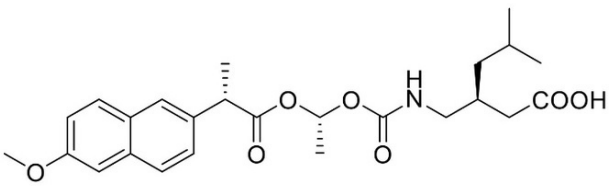
【０２０８】

実施形態３４：キットは少なくとも１つの付加的な治療剤をさらに含むことを特徴とする、実施形態２８から３３のいずれか１つに記載のキット。

【０２０９】

実施形態３５：少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤であることを特徴とする、実施形態３４に記載のキット。

【０２１０】
実施形態３６：組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用することを特徴とする、実施形態３４または３５に記載のキット。
【０２１１】
実施形態３７：組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用することを特徴とする、実施形態３４または３５に記載のキット。
【０２１２】
実施形態３８：被験体の疾患を処置または予防する方法であって、該方法は、実施形態１から１５のいずれか１つに記載の組成物または実施形態１６から２７のいずれか１つに記載の医薬組成物の有効量を被験体に投与する工程を含む、方法。
【０２１３】
実施形態３９：被験体はヒトであることを特徴とする、実施形態３８に記載の方法。
【０２１４】
実施形態４０：疾患は疼痛または炎症性疾患であることを特徴とすることを特徴とする、実施形態３８または３９に記載の方法。
【０２１５】
実施形態４１：疼痛は神経障害性の疼痛または筋骨格の疼痛であることを特徴とする、実施形態４０に記載の方法。
【０２１６】
実施形態４２：炎症性疾患は関節炎であることを特徴とする、実施形態４０に記載の方法。
【０２１７】
実施形態４３：被験体に少なくとも１つの付加的な治療剤を投与する工程をさらに含むことを特徴とする、実施形態３８から４２のいずれか１つに記載の方法。
【０２１８】
実施形態４４：少なくとも１つの付加的な治療剤は、疼痛または神経系疾患を処置するための薬剤であることを特徴とする、実施形態４３に記載の方法。
【０２１９】
実施形態４５：組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、付加的に作用することを特徴とする、実施形態４３または４４に記載の方法。
【０２２０】
実施形態４６：組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、相乗的に作用することを特徴とする、請求項４３または４４に記載の方法。
【０２２１】
実施形態４７：組成物または医薬組成物と、少なくとも１つの付加的な治療剤は、同時に投与されることを特徴とする、実施形態４３から４６のいずれか１つに記載の方法。
【０２２２】
実施形態４８：式Ｉ：
【０２２３】
【化５】



の化合物の結晶形態を製造する方法であって、該方法は：式Ｉの化合物の溶液を得るために、溶媒に式Ｉの化合物を含む組成物を溶かす工程；および、前記溶液から式Ｉの化合物の結晶形態を単離する工程、を含む、方法。
【０２２４】

実施形態４９：結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約８．６、１５．５、１６．４、１７．９、および、２０．６度２θにあることを特徴とする、実施形態４８に記載の方法。

【０２２５】

実施形態５０：結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約６．４、１７．２、１７．５、２０．４、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、または、２７．６度２θにあることを特徴とする、実施形態４９に記載の方法。

【０２２６】

実施形態５１：結晶形態は、ＸＲＰＤピークが約６．４、８．６、１５．５、１６．４、１７．２、１７．５、１７．９、２０．４、２０．６、２１．４、２２．４、２３．７、２３．９、および、２７．６度２θにあることを特徴とする、実施形態４８に記載の方法。

【０２２７】

実施形態５２：結晶形態は、少なくとも１つの付加的なＸＲＰＤピークが約９．３、９．８、１９．９、２１．７、２２．９、２４．３、２５．０、２５．６、２６．４、２６．９、２９．７、または、３１．３度２θにあることを特徴とする、実施形態４９から５１のいずれか１つに記載の方法。

【０２２８】

実施形態５３：溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒を雰囲気温度よりも高い温度まで温めることを含むことを特徴とする、実施形態４８から５２のいずれか１つに記載の方法。

【０２２９】

実施形態５４：式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を雰囲気温度より低い温度まで冷却することを含む、実施形態４８から５３のいずれか１つに記載の方法。

【０２３０】

実施形態５５：式Ｉの化合物の溶液から結晶形態を単離する工程は、式Ｉの化合物の溶液を約０℃と２５℃の間の温度まで冷却することを含むことを特徴とする、実施形態４８から５４のいずれか１つに記載の方法。

【０２３１】

実施形態５６：付加的な溶媒を式Ｉの化合物の溶液に加える工程をさらに含む、実施形態４８から５５のいずれか１つに記載の方法。

【０２３２】

実施形態５７：溶媒は極性のプロトン性溶媒を含むことを特徴とする、実施形態４８から５６のいずれか１つに記載の方法。

【０２３３】

実施形態５８：溶媒はイソプロパノールであることを特徴とする、実施形態４８から５７のいずれか１つに記載の方法。

【０２３４】

実施形態５９：溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を、約４０℃から還流温度あたりの温度まで温めることを含むことを特徴とする、実施形態４８から５８のいずれか１つに記載の方法。

【０２３５】

実施形態６０：付加的な溶媒はアルカンを含むことを特徴とする、実施形態５７から５９のいずれか１つに記載の方法。

【０２３６】

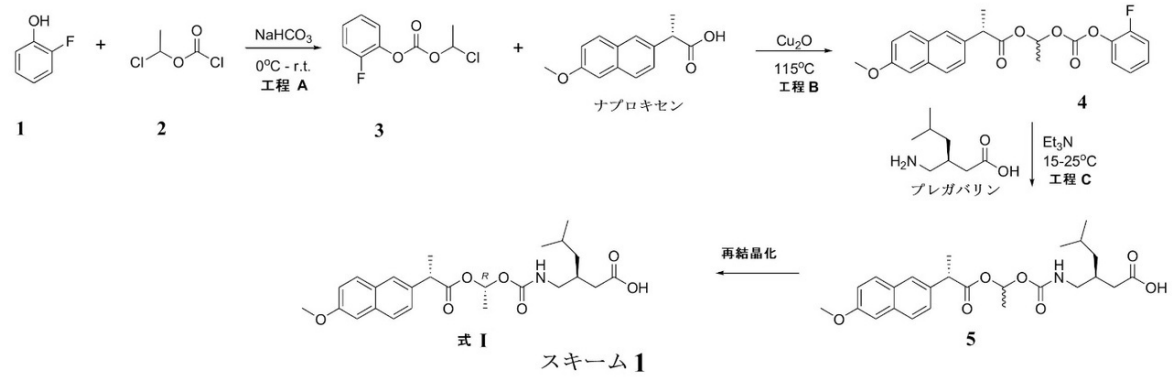
実施形態６１：付加的な溶媒は、ヘプタンを含むことを特徴とする、実施態様５７から６０のいずれか１つに記載の方法。

【０２３７】

実施形態６２：溶媒と付加的な溶媒は、体積比約１：２から約１：３（ｖ／ｖ）で使用されることを特徴とする、実施形態５６から６１のいずれか１つに記載の方法。

【０２３８】
実施形態６３：溶媒は、ヘプタン、酢酸エチル、またはそれらの混合物を含むことを特徴とする、実施形態４８から５６のいずれか１つに記載の方法。
【０２３９】
実施形態６４：溶媒は、ヘプタンと酢酸エチルを体積比約１０：１で含むことを特徴とする、実施形態６３に記載の方法。
【０２４０】
実施形態６５：溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を、約５０℃から還流温度あたりの温度まで温めることを含むことを特徴とする、実施形態６３または６４に記載の方法。
【０２４１】
実施形態６６：溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を、約７０℃の温度まで温めることを含むことを特徴とする、実施形態６３から６５のいずれか１つに記載の方法。
【０２４２】
実施形態６７：溶媒は、メチルシクロヘキサン、メチルｔ－ブチルエーテル、またはそれらの混合物を含むことを特徴とする、実施形態４８から５６のいずれか１つに記載の方法。
【０２４３】
実施形態６８：溶媒は、メチルシクロヘキサンとメチルｔ－ブチルエーテルを体積比約１０：１で含むことを特徴とする、実施形態６７に記載の方法。
【０２４４】
実施形態６９：溶かす工程は、式Ｉの化合物を含む組成物と溶媒の混合物を、約２０℃から約４０℃の温度まで温めることを含むことを特徴とする、実施形態６７または６８に記載の方法。
【０２４５】
実施形態７０：種結晶形態を式Ｉの化合物の溶液へ導入する工程をさらに含む、実施形態４８から６９のいずれか１つに記載の方法。
【０２４６】
本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用されるかもしれないことを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。
【０２４７】
実施例
以下の実施例は、式Ｉの化合物とそれらの結晶形態の調製を詳細に記載する。材料と方法の両方に対する多くの改良が本発明の範囲から外れずに実行され得ることは、当業者に明白だろう。
【０２４８】
実施例１：式Ｉの化合物の典型的な合成およびその結晶化
【０２４９】

【化６】



スキーム１

【０２５０】

工程Ａ：１－クロロエチル－２－フルオロフェニルカーボネート（１－ｃｈｌｏｒｏｅｔｈｙｌ　２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ　ｃａｒｂｏｎａｔｅ）（３）の合成

適切な反応容器に水と重炭酸ナトリウム、続いて出発物質の２－フルオロ－フェノール（１）を注入した。混合物を約０～５℃の温度に冷却し、および、約０～５℃の温度を維持しながら、１－クロロエチルクロロホルメート（１－ｃｈｌｏｒｏｅｔｈｙｌ　ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍａｔｅ）（２）をゆっくりと加えた。温度を約１５±５℃に上げた。２－フルオロ－フェノールの消失によって反応が完了していると判断した時（基準：２．０％以下、ＨＰＬＣにより）、反応は実行された。ｎ－ヘプタンを加えて有機相を分離し、水とブラインで洗浄した。その溶液を濃縮し、次に、トルエンを加え、また、再び溶液を濃縮した。トルエン追加と濃縮のサイクルをもう一度繰り返した。

【０２５１】

工程Ｂ：（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－フルオロフェノキシ）カルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｏｘｙ）ｃａｒｂｏｎｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ　２－（６－ｍｅｔｈｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｅｎ－２－ｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏａｔｅ）（４）の合成

適切な反応容器中にあるトルエン中のナプロキセンの溶液に、１－クロロエチル２－フルオロフェニルカーボネート（１－ｃｈｌｏｒｏｅｔｈｙｌ　２－ｆｌｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ　ｃａｒｂｏｎａｔｅ）（３）と亜酸化銅を加えた。温度を約１１５±５℃に上げた。１－クロロエチル２－フルオロフェニルカーボネートの消失（基準：２．５％以下、ＨＰＬＣにより）によって反応が完了していると判断した時、反応は実行された。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを約５０±５℃において加えた。結果の混合物を濾過し、濾液を約２５±５℃において収集した。精製水を濾液へ加え、次に、混合物を約０±５℃まで冷却した。混合物を水酸化アンモニウムでｐＨ約９～１１までアルカリ化し、有機相を分離し、そして水酸化アンモニウムとブラインで洗浄した。その溶液を濃縮し、次に、アセトニトリルを加え、そして、再び溶液を濃縮した。残留トルエンが１０％未満（ＧＣ法で）になるまで、アセトニトリル追加と濃縮のサイクルを何回か繰り返した。

【０２５２】

工程Ｃ：（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（式Ｉの化合物）の合成

適切な反応容器中にあるアセトニトリルとメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル中の、（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－フルオロフェノキシ）カルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（４）の混合物の溶液に、精製水とプレガバリンを注入した。約１５±５℃に温度を維持しながらトリエチルアミンをゆっくりと加えた。反応のために温度を約２５±３℃に上げた。反応が（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２－フルオロフェノキシ）カルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナ

フタレン－２－イル）プロパノアートの消失によって完了していると判断された時（基準：０．５％以下、ＨＰＬＣにより）、反応は実行された。結果の混合物は、ｐＨ　３～５までＫＨＳＯ$_4$で酸性化され、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで抽出された。組み合わされた有機層を精製水とブラインで洗浄した。その後、有機相を濃縮した。イソプロパノールを加え、そして、溶液を再び濃縮した。前記イソプロパノール追加と前記濃縮のサイクルを合計残留アセトニトリルおよびメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルが５％未満（ＧＣ法による）になるまで１回以上繰り返した。約４０～４５℃において、ｎ－ヘプタンを混合物中に加えて撹拌し、その後、その系から（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（５）を結晶化させるために、設定された適切な間隔で温度を徐々に下げた。析出が完了した時、不均質な混合物を遠心分離機にかけ、固体を収集した。

【０２５３】

（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸の粗生成物を適切な容器中にあるイソプロパノールと水の溶液に加えた。温度を４５±３℃まで上げながら、固体がすべて溶けるまでその混合物を撹拌し、その後、その系から（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸を再結晶化させるために、設定された適切な間隔で温度を徐々に下げた。析出が止まった時、不均質混合物を遠心分離機にかけ、そして、期待した純粋な（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（式Ｉ）を収集した。

【０２５４】

（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸のＦＴ－ＩＲ（フーリエ変換赤外分光法）をＩＳ１０　Ｆｏｕｒｉｅｒ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍ　Ｉｎｆｒａｒｅｄ　Ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ）を使用して実行した。約１重量％のサンプルを含有している混合物を生成するために、サンプルを乾燥して粉砕された臭化カリウム（ＫＢｒ）と混合した。その混合物を高圧力下の真空においてディスクへと圧縮した。主要な吸収周期数の割付は表１にリストされる。また、ＦＴ－ＩＲスペクトルは図２に示される。

【０２５５】

【表１】

表1. (S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパノイルオキシ)エトキシ)カルボニル-アミノ)メチル)-5-メチルヘキサン酸の FT-IR スペクトルにおける主要な吸収周波数の割付

周波数(cm^{-1})	振動モード	割付
3500-3100	ν_{O-H}	-OH
3378	ν_{N-H}	-NH
3019	$\nu_{=C-H}$	=C-H
2962, 2869	ν_{C-H}	-C-H
1754, 1698, 1632	$\nu_{C=O}$	C=O
1606, 1506, 1446	$\nu_{C=C}$	芳香環
1268, 1228	ν_{C-O-C}	-C(=O)-O-C

【０２５６】

Ｂｒｕｋｅｒ Ａｌｔｒａ Ｓｈｉｅｌｄ ＴＭ ４００ ＮＭＲを使用して、ＤＭＳＯ－ｄ６中の溶液として（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸のＮＭＲスペクトル（^{1}Ｈ－ＮＭＲ、^{13}Ｃ－ＮＭＲ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，４００ＭＨｚ）：δ ７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ）、７．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．３５（オーバーラップ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ）、７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８，２．４ Ｈｚ，１Ｈ）、６．７３（ｑ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ）、３．９０（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）、２．８９（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．１７（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，５．６ Ｈｚ，１Ｈ）、１．９９（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，７．２ Ｈｚ，１Ｈ）、１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．５７（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ）、１．４５（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，３Ｈ）、１．０５（ｍ，１Ｈ）、０．９８（ｍ，１Ｈ）、０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）、０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６，１０１ＭＨｚ）δ １７４．３５、１７２．６０、１５７．６７、１５４．４９、１３５．７０、１３３．７５，１２９．６４、１２８．８３、１２７．３６、１２６．７２、１２６．１８、１１９．１４、１０６．１２、８９．３４、５５．６０、４４．８８、４４．０２、４１．１７、３７．４３、３３．４０、２５，０８、２３．２２、２２．９０、２０．０７、１８．９２。

【０２５７】

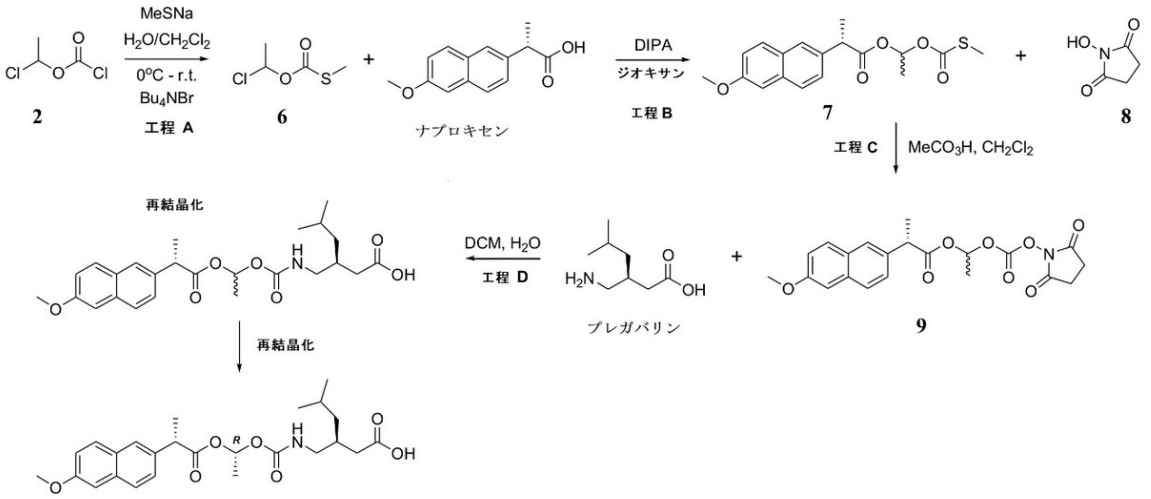
ＭＳ（質量分析）をＸｅｖｏ Ｇ２－ＸＳ ＱＴｏｆ ＨＲＭＳ Ｓｙｓｔｅｍを備えたＷａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｉ Ｃｌａｓｓ ＵＰＬＣを使用して、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化で実施した。サンプルを０．１ｍｇ／ｍＬの濃度のアセトニトリルに溶かした。ＭＳのスペクトルは、ｍ／ｚ ４８２．２１５４（計算値：４８２．２１５５、$C_{25}H_{33}NO_7$．Ｎａ）に［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$のイオン・ピークを示した。

【０２５８】

実施例２：（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸の代替的合成経路

【０２５９】

【化７】



【０２６０】

工程Ａ：Ｏ－１－クロロエチル　Ｓ－メチルカルボノチオアート（Ｏ－１－Ｃｈｌｏｒｏｅｔｈｙｌ　Ｓ－Ｍｅｔｈｙｌ　Ｃａｒｂｏｎｏｔｈｉｏａｔｅ）（６）の合成

N_2の雰囲気圧力下において、ＤＣＭ（２．０ｖｏｌ．）、１－クロロエチルクロロホルメート（１．０ｅｑ．）（２）、およびＴＢＡＢ（０．０１ｅｑ．）をリアクターに加え、そして、温度を約０±５℃まで冷却した。ＮａＳＭｅ（ａｑ．，２０％、ｗ／ｗ）（１．１５ｅｑ．）を約０±５℃のリアクターに滴加した。１－クロロエチルクロロホルメートがクロマトグラムで１．５％未満（ピーク面積）になるまで、０±５℃で４時間撹拌した後に、ＧＣ分析のために反応混合物をサンプリングした。その混合物を３回洗浄するために、脱イオン水（２．０ｖｏｌ．）をその系に加え、そして、有機相を分離し、収集した。有機相を５％ＮａＣｌ水溶液（３．０ｖｏｌ．）でさらに洗浄し、その後、分離して収集した。２０℃より下の温度で、減圧下で、残留量が１．０±０．２ｖｏｌ．になるまで、有機相を濃縮した。ＧＣ分析のために反応生成物Ｏ－１－クロロエチル　Ｓ－メチルカルボノチオアート（６）をサンプリングした。Ｏ－１－クロロエチル　Ｓ－メチルカルボノチオアートのＧＣ純度は９５％以上である。

【０２６１】

工程Ｂ：（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（メチルチオカルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（ｍｅｔｈｙｌｔｈｉｏｃａｒｂｏｎｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ　２－（６－ｍｅｔｈｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｅｎ－２－ｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏａｔｅ）（７）の合成

窒素雰囲気下で、リアクターにおいて、Ｏ－１－クロロエチル　Ｓ－メチルカルボノチオアート（１．０　ｅｑ．）、ナプロキセン（１．１　ｅｑ．）、およびＫ　Ｉ（０．１ｅｑ．）を、１，４－ジオキサン（２．０ｖｏｌ．）中に溶かした。その混合物を約５０±５℃まで温めた。ＤＩＰＡ（１．０　ｅｑ．）をリアクターに滴加し、および、温度を約６０℃未満に保ち、その後、約２０～３０分、その混合物を撹拌した。その後、反応温度を約７５±５℃まで上げた。ＨＰＬＣ解析のために、反応混合物のサンプを、約７５±５℃において２０時間にわたり２．０±０．２時間ごとに採取した。ＨＰＬＣで測定してナプロキセンが３０％以下（ピーク面積）になるまで、その反応を冷却した。その後、脱イオン水（８．０ｖｏｌ．）とＭＴＢＥ（８．０ｖｏｌ．）を反応混合物中に加え、撹拌した。撹拌を止め、次に、層を分離し、そして、有機相を集めた。有機相を脱イオン水（８．０ｖｏｌ．）で洗浄し、分離して収集した。その後、有機相を１８％のK_2CO_3水溶液（ｗｔ．／ｗｔ．，８．０ｖｏｌ．）で２回にわたって洗浄した。有機相を分離し、収集した。ナプロキセンがＨＰＬＣに基づいて１．０％未満（ピーク面積）になるまで、ＨＰＬＣによってその混合物を分析した。

【０２６２】
１５％のＮａＣｌ水溶液（５．０ｖｏｌ．）で有機相を洗浄し、有機相を分離および収集した。４０℃未満において、減圧下で有機相を濃縮した。リアクターにヘプタン（５．０ｖｏｌ．）を注入し、４０℃未満の減圧下で残留量が２～３ｖｏｌ．になるまで、再び混合物を濃縮した。このプロセスをもう一回繰り返した。その後、ヘプタン（５ｖｏｌ．）の一部をリアクター中に加えた。その溶液はスラリーに変わり、２０～２５℃で１６時間撹拌した。その後、混合物を濾過し、そして固体をヘプタン（０．５ｖｏｌ．）で２度洗浄した。固体サンプルをＨＰＬＣ解析のために収集した。（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（メチルチオカルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（７）の純度が９５％以上になるまで、その手順を繰り返した。固体生成物を３０±５℃の真空下で乾燥した。分離した生成物は所望のジアステレオマーであって、以下の特性があった：ｍｐ：６５～６６℃。ＩＲ（ＫＢｒ）ν_{max}：３０５５、２９８６、２９３７、２９１６、２８４８、１７５０、１７１９、１６０６、１４５１、１３９２、１２６４、１１７７、１１３４、１０５０、９１０、８５４、７４７cm^{-1}。^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５４（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，０．５Ｈ）、７．５０（ｓ，０．５Ｈ）、７．２６～７．２４（ｍ，０．５Ｈ）、７．２４～７．２１（ｍ，０．５Ｈ）、７．０１（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ）、６．９９（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ）、６．９６（ｓ，１Ｈ）６．８５（ｄｑ，Ｊ＝１０．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ）、３．７５～３．６７（ｍ，４Ｈ）、２．１４（ｓ，１．５Ｈ）、１．９８（ｓ，１．５Ｈ）、１．４４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１．５Ｈ）、１．４３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１．５Ｈ）、１．３３（ｄ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，１．５Ｈ）、１．２４（ｄ，Ｊ＝５．５　Ｈｚ，１．５Ｈ）。^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１７１．４３、１７１．３２、１６９．００、１６８．８０、１５６．６４、１５６．６０、１３３．９２、１３３．７９、１３２．７０、１３２．６６、１２８．２６、１２８．２１、１２７．８５（２）、１２６．１６、１２６．０８、１２５．１４、１２５．０２、１２４．９７（２）、１１７．９７、１１７．８５、１０４．４９、１０４．４６、８９．３１、８９．０５、５４．１２（２）、４４．１５、４４．１１、１８．３４、１８．２４、１７．３８、１７．１８、１２．１５、１１．９７。

【０２６３】
工程Ｃ：（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）カルボニルオキシ）エチル）２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２，５－ｄｉｏｘｏｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎ－１－ｙｌｏｘｙ）ｃａｒｂｏｎｙｌｏｘｙ）ｅｔｈｙｌ）２－（６－ｍｅｔｈｏｘｙｎａｐｈｔｈａｌｅｎ－２－ｙｌ）ｐｒｏｐａｎｏａｔｅ）（９）の合成
N_2雰囲気下で、（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（メチルチオカルボニルオキシ）エチル）２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（１．０ｅｑ．）（７）とＮＨＳ（２０．０ｅｑ．）（８）をリアクターにおいてＤＣＭ（１０．０ｖｏｌ．）中に溶かした。４８時間前に調製された過酢酸溶液（１５％ｗｔ）（２．５ｅｑ．）を２５℃未満で２～３時間、リアクターに滴加した。追加の１～２時間、１５±５℃で、その混合物を撹拌し続け、その後、反応混合物が２０～２５℃まで暖まることを許容した。２０～２５℃で６時間撹拌した後、ＨＰＬＣ解析のために反応混合物をサンプリングした。（Ｓ）－（Ｒ、Ｓ）（－１－（メチルチオカルボニルオキシ）エチル　２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアートがピーク面積に基づいて５．０％以下になるまで、撹拌を継続した。

【０２６４】
５％のＮａＣｌ水溶液（５．０ｖｏｌ．）の一部をリアクターに加えた。層を分離し、有機相を収集した。ＨＰＬＣクロマトグラムにおいてナプロキセンが１．５％以下（ピーク面積）になるまで、有機相を５％のＮａＨＣＯ$_3$（５．０ｖｏｌ．）で数回にわたって洗浄した。

【０２６５】
１０％の$Na_2S_2O_3$（５．０ｖｏｌ．）水溶液で有機相を洗浄した。相を分離し、有機相を収集した。ｃｅｌａｔｏｍを介して有機相を濾過した。ＤＣＭ（１．０ｖｏｌ．）で濾過ケークを２度洗浄し、および、濾液を組み合わせ、収集した。濾液を１５％のＮａＣｌ（５．０ｖｏｌ．）でさらに洗浄し、その後、有機相を分離し、濃縮した。粗製の（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）カルボニルオキシ）エチル）２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（９）を、直接次の工程に渡す。結果として所望のジアステレオマーが得られ、以下の特性があった：白い結晶、融点：１４５～１４６℃。ＩＲ（ＫＢｒ）ν_{max}：２９９２、２９４２、１８１９、１７９２、１７４４、１６３２、１６０６、１５０６、１４８６、１４５４、１３９３、１３７３、１２６０、１２３４、１２０２、１０４８、９１０、８７９、８１２、７３５、６４４cm^{-1}。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．５Ｈｚ，２Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，０．５Ｈ）、７．３６（ｓ，０．５Ｈ）、７．１７～７．０８（ｍ，２Ｈ）、６．８８～６．７９（ｍ，１Ｈ）、３．９８～３．８３（ｍ，４Ｈ）、２．８２（ｓ，２Ｈ）、２．７３（ｓ，２Ｈ）、１．５８（ｍ，４．５Ｈ）、１．４８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１．５Ｈ）。^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １７２．３１、１７２．１８、１６８．３９（２）、１６８．２４（２）、１５７．７５、１５７．６８、１４９．８７、１４９．７３、１３４．６６、１３４．４０、１３３．８０、１３３．７４、１２９．４５、１２９．３３、１２８．９３、１２８．９０、１２７．３６、１２７．３２、１２６．１８、１２６．１５（２）、１２６．０９、１１９．０９、１１８．８５、１０５．５８（２）、９３．８９、９３．７９、５５．３３（２）、４５．２７、４５．０４、２５．４４（２）、２５．２９（２）、１９．２７、１９．１９、１８．４１、１８．３４。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）ｆｏｕｎｄ ４３８．１１５７、（$[M+Na]^+$，ｃａｌｃｄ ｆｏｒ $C_{21}H_{21}NO_8$ ４３８．１１５９）。

【０２６６】
工程Ｄ：（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（式Ｉ）の合成
N_2のもとで、粗製の（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）カルボニルオキシ）エチル）２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアート（９）（理論収量×ＨＰＬＣによる純度、１．０ｅｑ．）をリアクター中にあるＤＣＭ（１０．０ｖｏｌ．）の中に溶かした。プレガバリン（１．０ｅｑ．）および脱イオン水（１．５ｖｏｌ．）をリアクターに加えた。ＨＰＬＣ解析のためにサンプリングされる前に、反応混合物を２５±３℃において撹拌した。その後、（Ｓ）－（（Ｒ，Ｓ）－１－（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イルオキシ）カルボニルオキシ）エチル）２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノアートのピーク面積がＨＰＬＣ解析において１．０％である時、脱イオン化H_2O（５．０ｖｏｌ．）の一部をリアクターに加えた。層を分離し、および、有機相を収集した。有機相を脱イオン化H_2O（５．０ｖｏｌ．）で、続いて１５％のＮａＣｌ（５．０、ｖｏｌ．）水溶液で、さらに洗浄した。層を分離し、および、有機相を収集した。

【０２６７】
粗製の（Ｓ）－３－（（（（Ｒ，Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（理論的生成量×純度、１．０ｅｑ．）をシリカゲル（１００～２００ｍｅｓｈ）（２．０ｗｔ．％）と混合した。その後、この混合物を、移動相として、ヘプタン（１６５ｖｏｌ．）とＥｔＯＡｃ（５０ｖｏｌ．）の混合物と共にシリカゲル（１００～２００ ｍｅｓｈ，５．５ ｗｔ．％）のカラム充填剤上に載せた。９０％より高いＨＰＬＣ純度がある（Ｓ）－３－（（（（Ｒ，Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－

メチルヘキサン酸の分留を収集し、４５℃未満の減圧下で濃縮した。
【０２６８】
N_2雰囲気下で、（Ｓ）－３－（（（（Ｒ，Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（１．０　ｅｑ．）をリアクターにおいてＩＰＡ（２．０ｖｏｌ．）中に溶かした。その混合物を約４０±５℃まで温め、清澄溶液を得るために撹拌した。ヘプタン（５．５ｖｏｌ．）をリアクターに滴加し、および、その混合物を１．０時間撹拌した。その混合物を２０±５℃まで冷却し、１時間撹拌した。その後、それを約５±５℃まで冷却し、１５時間撹拌した。その不均質混合物を濾過し、得られた固体をヘプタン（０．５ｖｏｌ．）で２度洗浄した。（Ｓ）－３－（（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸（式Ｉ）の固体を収集した。
【０２６９】
実施例３：式Ｉの結晶形態の示差走査熱量測定分析
ＴＡ－Ｑ２００　Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ　Ｓｃａｎｎｉｎｇ　Ｃａｌｏｒｉｍｅｔｒｉｃ　Ａｎａｌｙｚｅｒを使用して、式Ｉの結晶形態の示差走査熱量を計測した。サンプルパージフローは５０ｍＬ／ｍｉｎであり、また、加熱速度は１０℃／ｍｉｎであった。サンプルセルにおける平衡温度は２５℃であり、また、最終温度を３００℃に設定した。スペクトルは、開始温度１１７．８８℃、およびΔＨ１２７．７Ｊ／ｇで、１１９．９０℃において鋭い吸熱転移（融点）を示した。１１９～１２０℃のピーク吸熱において、サンプルは目に見えて融解した。ＤＳＣとＴＧＡのカーブのオーバーラップを図３に示す。ＤＳＣとＴＧＡの結果を組み合わせて、式Ｉの結晶形態の結晶化度を確認した。
【０２７０】
実施例４：立体化学の測定
（Ｓ）－３－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－メトキシナフタレン－２－イル）プロパノイルオキシ）エトキシ）カルボニル－アミノ）メチル）－５－メチルヘキサン酸は３つのキラル中心を含む。合成の間に、ナプロキセン部分のＳ－配置をＳ－ナプロキセンの出発物質のエナンチオマー純度を介して制御し、および、プレガバリン部分のＳ－配置をＳ－プレガバリンの出発物質のエナンチオマー純度を介して制御する。リンカー部分の新しく形成されたアシルオキシ炭素は、単離される主要なジアステレオマーにおいてＲ－立体化学配置を有する。単結晶Ｘ線回折分析を介して、主要なジアステレオマー（結晶化した）のアシルオキシ炭素配置を明白に割付けた。単結晶Ｘ線回折のデータ情報と確認された立体構造を以下に示し、および、式Ｉの化合物のＸ線構造を図４に示す。
【０２７１】

【表２】

表２：(S)-3-((((R)-1-((S)-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロパノイルオキシ)エトキシ)カルボニル-アミノ)メチル)-5-メチルヘキサン酸のＸ線結晶学データ

実験式	$C_{25}H_{33}NO_7$
分子量	459.52
温度	293(2)
波長	0.71073 A
結晶系、空間群	三斜、 P1
格子乗数	a = 20.506(4) Å　α = 90°
	b = 18.967(4) Å　β = 90°
	c = 6.2866(13) Å　γ = 90°
体積	2445.1(9) $Å^3$
Z, 算出密度	4, 1.248 Mg/m^3
吸収係数	0.091 mm^{-1}
F(000)	984
結晶サイズ	0.24*0.22*0.18 mm^3
データ収集のシータ範囲	2.15 to 25.02° .
限界指数	-24<=h<=24, -22<=k<=20, -7<=l<=6
反射　　収集/ 固有	19364 / 4319 [R(int) = 0.0454]
theta = 25.01 に対する完全性	99.8 %
吸収補正	当量から半経験的
最大および最小転移	0.9838 および 0.9785
精製方法	F^2完全行列最小二乗法
データ/ 制約 / パラメーター	4319 / 1 / 309
F^2 適合度	1.027
最終 R 指標 [I>2 シグマ(I)]	R1 = 0.0447, wR2 = 0.1027
R 指標 (全データ)	R1 = 0.0532, wR2 = 0.1087
絶対構造パラメータ	0.4(10)
最大回折ピークと孔	0.196 と -0.160 e. $Å^{-3}$

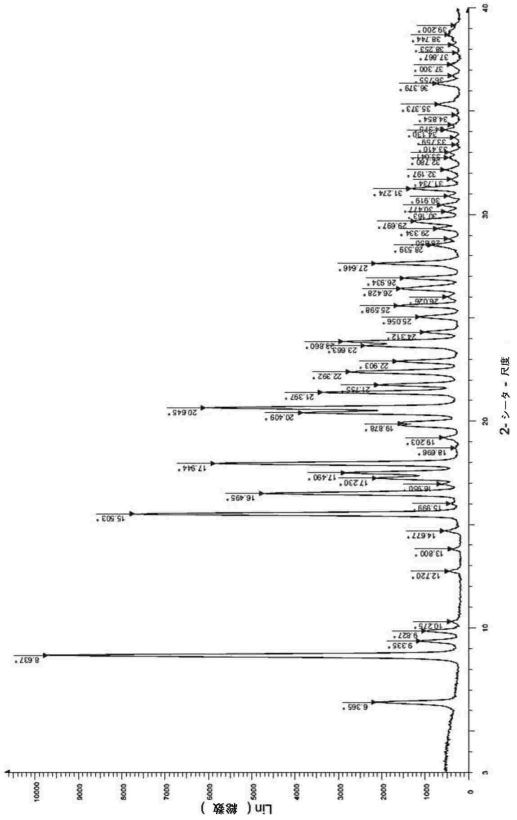
【０２７２】

実施例５：式Ｉの化合物の旋光

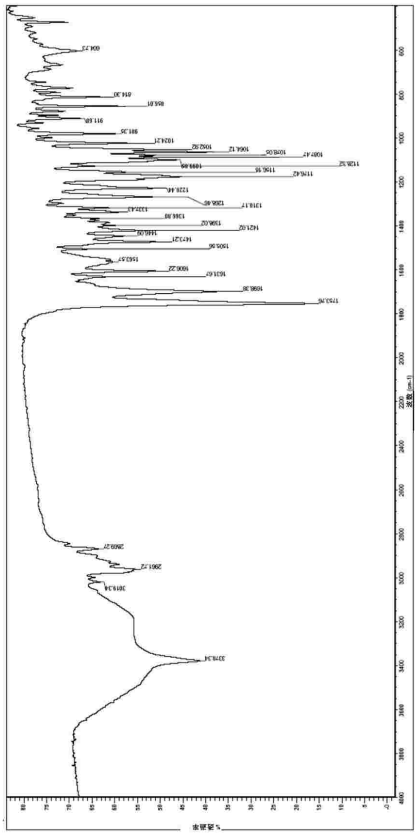
式Ｉの化合物（ＭｅＯＨ溶液５ｍｇ／ｍＬ）の観察された比旋光度は、およそ＋３１度から＋３３．０度である。

【図面】

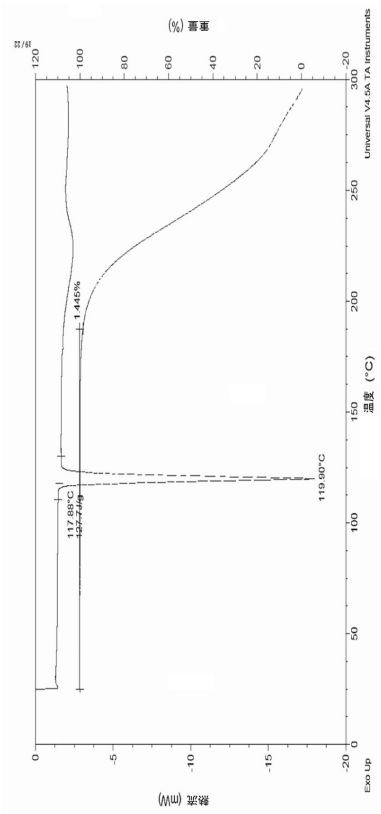
【図１】



【図２】



【図３】



【図４】

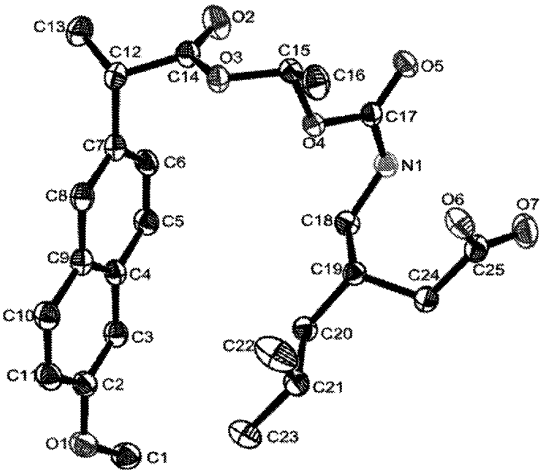


FIG. 4

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
Ａ６１Ｋ	*31/27*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/27
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02
Ａ６１Ｐ	*19/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08
Ａ６１Ｐ	*21/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00
Ａ６１Ｐ	*25/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/02
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00

ビーディーエー タイヘ・ロード ６
(72)発明者 スー，フェン
アメリカ合衆国 ９４３０３ カリフォルニア州 パロアルト ミドルフィールド・ロード １９８１
(72)発明者 リ，ウェイドン
中華人民共和国 ６１００３１ スーチュワン チェンドゥ ノース・セカンド・サークル ナンバー １１１
(72)発明者 チェン，リ
中華人民共和国 ３０００７１ ティエンジン ホンチィアオ・ディストリクト ヘビン・ガーデン ウェリントン・インターナショナル・コミュニティー ３－１７０１

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献
特表２０１２－５０５２３８（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１４／０２４３５４４（ＵＳ，Ａ１）
平山令明編，有機化合物結晶作製ハンドブック －原理とノウハウ－，丸善株式会社，2008年07月25日，pp.57-84
高田則幸，創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択，PHARM STAGE，Vol.6, No.10，2007年01月15日，pp.20-25
小嶌隆史，医薬品開発における結晶性選択の効率化を目指して，薬剤学，2008年09月01日，Vol.68, No.5，pp.344-349

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｃ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＣＡＳＲＥＡＣＴ（ＳＴＮ）