(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511331
(P2025-511331A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 513/04 (2006.01)		C07D	513/04	CSP　4C086
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	
A61K 31/395 (2006.01)		A61K	31/395	

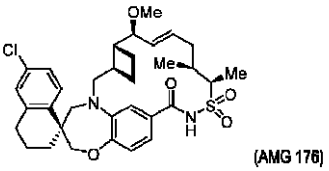
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）

(21)出願番号　特願2024-558382(P2024-558382)
(86)(22)出願日　令和5年4月5日(2023.4.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月25日(2024.10.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/017505
(87)国際公開番号　WO2023/196361
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/327,656
(32)優先日　令和4年4月5日(2022.4.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

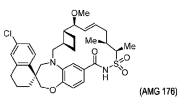
(71)出願人　500049716
アムジエン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９１３２０，サウザンド オークス，ワン アムジエン センター ドライブ
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　リュウ，ヨスプ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、メール・ストップ・２８－５－エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
(72)発明者　ルー，バン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＭＣＩ－１アンタゴニストの非晶質及び結晶性形態

(57)【要約】
本明細書に開示されるのは、（１Ｓ，３’Ｒ，６’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｅ，１１’Ｓ，１２’Ｒ）－６－クロロ－７’－メトキシ－１１’，１２’－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ，１５’Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２２’－［２０］オキサ［１３］チア［１，１４］ジアザテトラシクロ［１４．７．２．０^{3,6}．０^{19,24}］ペンタコサ［８，１６，１８，２４］テトラエン］－１５’－オン１３’，１３’－ジオキシド（ＡＭＧ１７６）の結晶性及び非晶質形態（ＡＭＧ１７６）、並びにその塩及び水和物である。また、結晶性及び非晶質形態の作製方法、並びに結晶性及び非晶質形態で疾患及び障害を治療する方法も開示される。



(AMG 176)



(AMG 176)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＡＭＧ１７６の結晶性形態であって、１２．３９、１９．４０、２０．４６、２７．２４、２８．０７、３０．５４、３３．０９、３３．８０、３７．１８、４１．８０、４２．９８、５４．８６、５８．６９、６０．０１、６３．１１、８０．０６、８５．７７、１１７．２０、１１９．７７、１２０．８６、１２７．０４、１２９．０１、１２９．７１、１３１．３０、１３２．２４、１３３．５８、１３９．１６、１４０．１１、１４０．６９、１５２．０８、及び１６９．８２±０．５ｐｐｍでの固体^{13}Ｃ　ＮＭＲピークによって特徴付けられる、結晶形態（「ＡＭＧ１７６形態１」）。
【請求項２】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１４．２、１８．０、及び１８．６±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項１に記載の結晶性形態。
【請求項３】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１２．６、１７．０、２２．７、及び２６．６±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項２に記載の結晶性形態。
【請求項４】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、５．６、１２．３、１２．８、１４．５、１６．７、２４．４、２５．２、２７．１、２８．３、及び２８．９±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項３に記載の結晶性形態。
【請求項５】
図２に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項６】
示差走査熱量測定によって測定されるような、２３３℃～２３８℃での吸熱転移を有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項７】
前記吸熱転移が、２３６℃±３℃におけるものである、請求項６に記載の結晶性形態。
【請求項８】
図４に示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項１～７のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項９】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１３．０、１６．９、及び１７．３±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられる、ＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６形態２」）。
【請求項１０】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１９．１、２１．５、２２．７、２４．３、２７．０、３３．８、４０．０、及び４２．８±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項９に記載の結晶性形態。
【請求項１１】
図８に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、請求項９又は１０に記載の結晶性形態。
【請求項１２】
示差走査熱量測定によって測定されるような、２３２℃～２３８℃での吸熱転移を有する、請求項９～１１のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項１３】
前記吸熱転移が、２３８℃±３℃におけるものである、請求項１２に記載の結晶性形態。
【請求項１４】
示差走査熱量測定によって測定されるような、１６２℃～１６９℃、１６９℃～１７３

℃、１７７℃～１７９℃、又は１７８℃～１８２℃での吸熱転移を有する、請求項９～１１のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項１５】
前記吸熱転移が、１６３℃±３℃、１７０℃±３℃、１７６℃±３℃、又は１７７℃±３℃におけるものである、請求項１４に記載の結晶性形態。
【請求項１６】
図１０～１３のいずれか１つに示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項９～１５のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項１７】
図１４に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、ＡＭＧ１７６の非晶質形態（「ＡＭＧ１７６非晶質」）。
【請求項１８】
示差走査熱量測定法によって測定されるような、１２２℃～１３０℃又は１５９℃～１６６℃での吸熱転移を有する、請求項１７に記載の非晶質形態。
【請求項１９】
前記吸熱転移が、１２２℃又は１６３℃±３℃におけるものである、請求項１８に記載の非晶質形態。
【請求項２０】
図１７に示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の非晶質形態。
【請求項２１】
カルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態であって、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．８、７．８、及び１５．５±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられる、結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態１」）。
【請求項２２】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１１．６、１９．４、及び３１．８±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項２１に記載の結晶性形態。
【請求項２３】
図２０に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、請求項２１又は２２に記載の結晶性形態。
【請求項２４】
示差走査熱量測定法によって測定されるような、３０１℃±３℃及び３２２℃±３℃での吸熱転移を有する、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項２５】
図２１に示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項２１～２４のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項２６】
カルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態であって、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、２０．２、及び２４．４±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられる、結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態２」）。
【請求項２７】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１５．５、１８．２、１９．３、及び２１．６±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項２６に記載の結晶性形態。
【請求項２８】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１０．８、１１．８、１３．９、１６．９、１７．５、１９．６、２２．７、２３．３、２３．５、２５．５、２６．０、及び２６．５±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項２６又は２７に記載の結晶性形態。
【請求項２９】

図２２に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、請求項２６～２８のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項３０】
カルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態であって、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、６．７、及び８．２±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられる、結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態３」）。
【請求項３１】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１７．４、１８．６、及び２０．０±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項３０に記載の結晶性形態。
【請求項３２】
Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１１．１、１２．０、１３．０、２１．４、２５．４、及び２９．４±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって更に特徴付けられる、請求項３０又は３１に記載の結晶性形態。
【請求項３３】
図２４に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、請求項３０～３２のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項３４】
示差走査熱量測定法によって測定されるような、３１４℃±３℃で吸熱転移を有する、請求項３０～３３のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項３５】
図２６に示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項３０～３４のいずれか一項に記載の結晶性形態。
【請求項３６】
カルシウム塩水和物としての、ＡＭＧ１７６の非晶質形態であって、図２８に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、非晶質形態（「ＡＭＧ１７６非晶質カルシウム水和物」）。
【請求項３７】
示差走査熱量測定法によって測定されるような、２９２℃±３℃での吸熱転移を有する、請求項３６に記載の結晶性形態。
【請求項３８】
図３０に示されるような熱重量分析（「ＴＧＡ」）を実質的に有する、請求項３６又は３７に記載の結晶性形態。
【請求項３９】
請求項１～３８のいずれか一項に記載の結晶性又は非晶質形態と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬製剤。
【請求項４０】
癌に罹患している対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～３８のいずれか一項に記載の結晶性又は非晶質形態、或いは請求項３９に記載の医薬製剤を前記対象に投与することを含む、方法。
【請求項４１】
前記癌が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、又は急性骨髄性白血病である、請求項４０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、骨髄細胞白血病１タンパク質（Ｍｃｌ－１）のインヒビタとして機能する、（１Ｓ，３’Ｒ，６’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｅ，１１’Ｓ，１２’Ｒ）－６－クロロ－７’－メトキシ－１１’，１２’－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ，１５’Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２２’－［２０］オキサ［１３］チア［１，１４］ジアザテトラシクロ［１４．７．２．０^{3,6}．０^{19,24}］ペンタコサ［８，１６，１８，２４］テトラエン］－１５’

－オン１３’，１３’－ジオキシド（ＡＭＧ１７６）の結晶性及び非晶質形態、その水和物、並びに塩に関する。

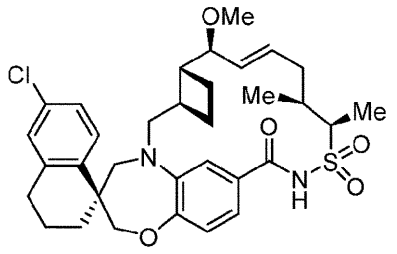
【背景技術】

【０００２】

関連技術の説明

化合物（１Ｓ，３’Ｒ，６’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｅ，１１’Ｓ，１２’Ｒ）－６－クロロ－７’－メトキシ－１１’，１２’－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ，１５’Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２２’［２０］オキサ［１３］チア［１，１４］ジアザテトラシクロ［１４．７．２．０３，６．０１９，２４］ペンタコサ［８，１６，１８，２４］テトラエン］－１５’－オン１３’，１３’－ジオキシド（ＡＭＧ１７６）は、骨髄細胞白血病１（Ｍｃｌ－１）のインヒビタとして有用である：

【化１】



(AMG 176)

【０００３】

ヒト癌の１つの一般的な特性は、Ｍｃｌ－１の過剰発現である。Ｍｃｌ－１過剰発現は、癌細胞がプログラム細胞死（アポトーシス）を受けることを妨げて、広範な遺伝的損傷にも拘わらず細胞が生き残ることを可能にする。

【０００４】

Ｍｃｌ－１は、タンパク質のＢｃｌ－２ファミリーのメンバーである。Ｂｃｌ－２ファミリーは、プロアポトーシスメンバー（ＢＡＸ及びＢＡＫ等）を含み、これは、活性化の直ぐ後に、外側のミトコンドリア膜内でホモオリゴマーを形成し、これが、ポア形成、及びミトコンドリア内容物の逸脱といった、アポトーシスをトリガーする工程につながる。Ｂｃｌ－２ファミリーの抗アポトーシスメンバー（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－ＸＬ、及びＭｃｌ－１等）は、ＢＡＸ及びＢＡＫの活性をブロックする。他のタンパク質（ＢＩＤ、ＢＩＭ、ＢＩＫ、及びＢＡＤ等）は、追加的な調節機能を示す。研究から、Ｍｃｌ－１インヒビタが癌の処置に有用であり得ることが示されている。ＭＣｌ－１は、多数の癌において過剰発現する。

【０００５】

その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，５６２，０６１号明細書は、Ｍｃｌ－１阻害剤としてのＡＭＧ１７６を開示しており、その調製のための方法を提供している。しかしながら、改善された特性を有するＡＭＧ１７６の代替形態、特にＡＭＧ１７６の臨床的使用のためのものが望ましい。

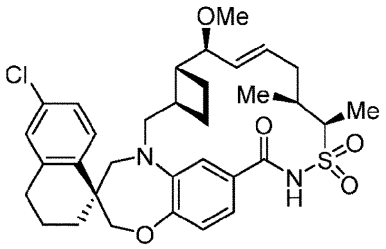
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

ＡＭＧ１７６の結晶性及び非晶質形態が本明細書で提供され、ＡＭＧ１７６は、下記の構造を有する。

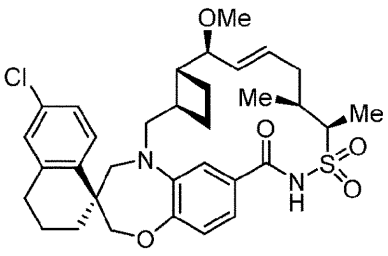
【化２】



【０００７】
また、１２．３９、１９．４０、２０．４６、２７．２４、２８．０７、３０．５４、３３．０９、３３．８０、３７．１８、４１．８０、４２．９８、５４．８６、５８．６９、６０．０１、６３．１１、８０．０６、８５．７７、１１７．２０、１１９．７７、１２０．８６、１２７．０４、１２９．０１、１２９．７１、１３１．３０、１３２．２４、１３３．５８、１３９．１６、１４０．１１、１４０．６９、１５２．０８、及び１６９．８２±０．５ｐｐｍでの固体^{13}Ｃ　ＮＭＲピークによって特徴付けられるＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６形態１」も提供される。
【０００８】
また、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１３．０、１６．９及び１７．３±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられるＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６形態２」）も提供される。
【０００９】
また、図１４に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有するＡＭＧ１７６の非晶質形態（「ＡＭＧ１７６非晶質」）も提供される。
【００１０】
また、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．８、７．８、及び１５．５±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられるカルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態１」）も提供される。
【００１１】
また、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、２０．２、及び２４．４±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられるカルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態２」）も提供される。
【００１２】
また、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、６．７、及び８．２±０．２°２θでのＸＲＰＤパターンピークによって特徴付けられるカルシウム塩水和物としてのＡＭＧ１７６の結晶性形態（「ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態３」）も提供される。
【００１３】
また、図２８に示されるようなＸＲＰＤパターンを実質的に有する、カルシウム塩水和物としての、ＡＭＧ１７６の非晶質形態（「ＡＭＧ１７６非晶質カルシウム水和物」）も提供される。
【００１４】
また、本明細書に記載されるＡＭＧ１７６の結晶性又は非晶質形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤も提供される。
【００１５】
また、治療有効量の、本明細書に記載されるＡＭＧ１７６の結晶性又は非晶質形態を対象に投与することを含む、癌に罹患している対象を処置する方法、又は本明細書に記載されるＡＭＧ１７６の結晶性又は非晶質形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤も提供される。
【図面の簡単な説明】
【００１６】

【図１】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１の固体^{13}Ｃ　ＮＭＲを示す。
【図２】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図３】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフを示す。
【図４】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１の熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースを示す。
【図５】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１の吸湿プロファイル（ＤＶＳ）を示す。
【図６】ＡＭＧ１７６の結晶性形態１の単位格子の単結晶Ｘ線結晶構造を示す。
【図７－１】固体物理的安定性評価後のＡＭＧ１７６の結晶性形態１のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンのオーバーレイを示す。ストレス条件下で８週間後に、形態変換は観察されなかった。
【図７－２】固体物理的安定性評価後のＡＭＧ１７６の結晶性形態１のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンのオーバーレイを示す。ストレス条件下で８週間後に、形態変換は観察されなかった。
【図８】ＡＭＧ１７６の結晶性形態２のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図９】それぞれおよそ２３３℃及び２３８℃の開始温度及び融解ピーク温度を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性形態２の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフを示す。
【図１０】１７６℃でのＤＳＣの開始温度及び１４０～２１５℃での１２．８％のＴＧＡ重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性２－Ｍｅ　ＴＨＦ溶媒和物形態２の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフ及び熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースオーバーレイを示す。
【図１１】１７７℃でのＤＳＣの開始温度及び１４０～２００℃での８．９％のＴＧＡ重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性ＴＨＦ／水溶媒和物形態２の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフ及び熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースオーバーレイを示す。
【図１２】１６３℃でのＤＳＣの開始温度及び１４０～１９０℃での１２．７％のＴＧＡ重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性ＭＴＢＥ溶媒和物形態２の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフ及び熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースオーバーレイを示す。
【図１３】１７０℃でのＤＳＣの開始温度及び１２０～１８０℃での１０．１％のＴＧＡ重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性１，４－ジオキサン／水溶媒和物形態２の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフ及び熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースオーバーレイを示す。
【図１４】ＡＭＧ１７６の非晶質形態のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図１５】およそ１６３℃のＴｍを示す、ＡＭＧ１７６の非晶質形態の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフを示す。
【図１６】２００℃までに５．４％の重量減少と２７５℃までに１１．６％の重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の非晶質形態の熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースを示す。
【図１７】１８０℃までに３．８％の重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の非晶質形態の熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースを示す。
【図１８】５％～９５％の相対湿度で約０．９５重量％の水蒸気の重量増加を示す、ＡＭＧ１７６の非晶質形態の吸湿プロファイル（ＤＶＳ）を示す。出発物質からの残留ＤＣＭ及び／又は水の損失の可能性が高いため、吸着時に得られた重量よりも多くの重量（１．５９％）が失われた。ＤＶＳ後の物質のＸＲＰＤは、非晶質物質と一致していた。
【図１９】固体物理的安定性評価後の非晶質ＡＭＧ１７６サンプルのＸＲＰＤ分析のオーバーレイを示す。結晶化は、応力条件下８週間後に観察されなかった。
【図２０】ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態１のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図２１】３０１℃での融解、再結晶化、及び３２２℃での別の融解、その後の分解、及び約５．５％のＴＧＡ重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態１の重ね合わせた示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフ及び熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースを示す。
【図２２】ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態２のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ

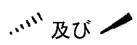
」）パターンを示す。
【図２３】残留ＮａＣｌの存在による可能性が高い、７０％の相対湿度での約５．２％の重量増加及び９５％の相対湿度での２３％の重量増加を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態２の吸湿プロファイル（ＤＶＳ）を示す。
【図２４】ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態３のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図２５】３１４℃のＴｍを示す、ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態３の示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフを示す。
【図２６】３．５％の重量減少を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態３の熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースを示す。
【図２７】９５％の相対湿度での約７．４％の水分の重量増加を示す、ＡＭＧ１７６の結晶性カルシウム塩水和物形態３の吸湿プロファイル（ＤＶＳ）を示す。
【図２８】ＡＭＧ１７６の非晶質カルシウム塩形態のＸ線粉末回折（「ＸＲＰＤ」）パターンを示す。
【図２９】ＡＭＧ１７６のカルシウム塩の形態（上から下に向かって：結晶性形態２、非晶質形態、及び結晶性形態１）の、それぞれ３２３℃、２９５℃、及び３２２℃のＴｍを示す、示差走査熱量測定（「ＤＳＣ」）サーモグラフのオーバーレイを示す。
【図３０】ＡＭＧ１７６のカルシウム塩の形態（上から下に向かって：非晶質形態、結晶性形態２、及び結晶性形態１）の、それぞれ約２．０％の重量減少、約３．１％の重量減少、及び約５．５％の重量減少を示す、熱重量分析（「ＴＧＡ」）トレースのオーバーレイを示す。
【図３１】約９％～９５％の相対湿度の重量増加を示す、ＡＭＧ１７６の非晶質カルシウム塩形態の吸湿プロファイル（ＤＶＳ）を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
ＡＭＧ１７６は、血液悪性腫瘍の処置のためのＭｃｌ－１経路を標的化する小分子である。現在までに行われたハイスループット（ＨＴＳ）及び手動スクリーニング実験は、開発に適した塩若しくは結晶性形態の単離及び／又はスケールアップに失敗した。本明細書に開示されている遊離酸に対する多形体スクリーニングは、結晶性遊離酸、ＡＭＧ１７６形態１などの本明細書に開示される多形体を静脈内（ＩＶ）医薬品開発を支援するための開発に好適な形態として特定した。本明細書に開示されるＡＭＧ１７６多形体はまた、必要に応じて、非晶質固体分散体として経口送達に適することができる。
【００１８】
本明細書には、（（１Ｓ，３’Ｒ，６’Ｒ，７’Ｓ，８’Ｅ，１１’Ｓ，１２’Ｒ）－６－クロロ－７’－メトキシ－１１’，１２’－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ，１５’Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２２’－［２０］－オキサ［１３］チア［１，１４］ジアザテトラシクロ［１４．７．２．０^{3,6}．０^{19,24}］ペンタコサ［８，１６，１８，２４］テトラエン］－１５’－オン　１３’，１３’－ジオキシド（ＡＭＧ１７６）の結晶性及び非晶質形態、その水和物及び塩が開示される：
【化３】



(AMG 176)

。ＡＭＧ１７６結晶性形態１は、無水／非溶媒和ＡＭＧ１７６形態であり、２～７９℃で熱力学的に安定している可能性がある。ＡＭＧ１７６結晶性形態１は、製剤のための改善

された特性のために、他の溶媒和形態よりも有利であり得る。
【００１９】
また、本明細書ではＡＭＧ１７６の結晶性及び非晶質形態の医薬製剤、及び治療有効量の本明細書に開示される結晶性又は非晶質形態の医薬製剤を対象に投与することを含む、癌に罹患している対象を処置する方法が提供される。
【００２０】
その全体が、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第９，５６２，０６１号明細書は、ＡＭＤ１７６などのＭｃｌ－１インヒビタを合成するための合成手順を開示している。
【００２１】
更に、本明細書にはＡＭＧ１７６の結晶性水和物形態、その医薬製剤、及び治療有効量の本明細書に開示される結晶性水和物形態の医薬製剤を対象に投与することを含む癌に罹患している対象を処置する方法が提供される。
【００２２】
本明細書に開示される化合物は、本明細書でそれらの化学構造及び／又は化学名によってのどちらかで特定され得る。化学構造及び化学名が不一致である場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。
【００２３】
分子量などの、物理的特性、又は化学式などの、化学的特性について、範囲が本明細書で用いられる場合、範囲の全ての組み合わせ及び副次的組み合わせ並びにその中の特定の実施形態が含まれることを意図する。
【００２４】
本明細書で用いるところでは、破線結合及び太線結合（すなわち、
【化４】



）で描かれる１つ以上の立体中心を含有する化学構造は、化学構造に存在する立体中心の絶対立体化学を示すことを意味する。本明細書で用いるところでは、シンプルな線記号で表される結合は、立体優位性を示さない。特にそれとは反対を示さない限り、絶対又は相対立体化学を示すことなく本明細書で例示される１つ以上の立体中心を含む化学構造は、化合物の全ての可能な立体異性形態（例えば、ジアステレオマー、エナンチオマー）及びそれらの混合物を包含する。単一の肉太線又は破線、及び少なくとも１つの追加のシンプルな線を持った構造は、全ての可能なジアステレオマーの単一エナンチオマーシリーズを包含する。
【００２５】
用語「約」は、実験誤差による変動を釈明することを意図する。本明細書で報告される全ての測定値は、特に明確に述べない限り、この用語が明確に用いられているかどうかに関わりなく、用語「約」によって修飾されると理解される。本明細書で用いるところでは、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が特に明確に指示しない限り複数形指示対象を含む。
【００２６】
「処置」又は「処置すること」は、ａ）疾患を予防すること、即ち疾患の臨床症状を発現させないこと；ｂ）疾患を阻害すること；ｃ）臨床症状の進行を遅らせるか又は阻止すること；及び／又はｄ）疾患を軽減すること、即ち臨床症状の退行を引き起こすことを含む、患者の疾患のあらゆる処置を意味する。疾患及び障害の処置は、本明細書では、例えば癌などの処置を必要としていると考えられる対象（即ち動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト）への本明細書中に記載の医薬処方物の予防的投与も含むことを意図する。
【００２７】

「治療的有効量」という用語は、疾患を処置するためにヒト又は非ヒト患者に投与された際に有効な量を意味し、例えば、治療的有効量は、ＭｃＩ－１の阻害に応答性がある疾患又は障害を処置するのに十分な量であり得る。治療的有効量は、実験的に、例えば化学物質の血中濃度をアッセイすることにより、又は理論的に、又はバイオアベイラビリティを計算することにより確認され得る。

【００２８】

「溶媒和物」という用語は、溶媒和物と化合物との相互作用によって形成された化学物質を指す。本明細書の製剤で使用されるＡＭＧ１７６の結晶性溶媒和物が、具体的に企図される。ＡＭＧ１７６の結晶性溶媒和物形態を形成することができる溶媒としては、２－メチルテトラヒドロフラン（２－Ｍｅ　ＴＨＦ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、１，４－ジオキサン、水、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合には、溶媒和物は、ＡＭＧ１７６分子当たり０．５～２個の溶媒分子を有する。

【００２９】

「水和物」という用語は、溶媒が水である溶媒和物の特殊なタイプである。水和物は、本明細書で用いるところでは、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物などを含む可変量の水を有している。ＡＭＧ１７６の結晶性水和物は、本明細書で開示される製剤で使用するために具体的に企図される。いくつかの場合では、水和物は、ＡＭＧ１７６分子当たり０．５～２個の水分子を有する。

【００３０】

本明細書で用いるところの「多形体」という用語は、特定の結晶性又は非晶質形態が言及されない限り、例えば、多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、及び立体配座多形体、並びにそれらの混合物を含め、化合物の全ての結晶性及び非晶質形態を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、特定の結晶性形態が言及されない限り、ＡＭＧ１７６の結晶性形態、例えば、結晶性多形体、疑似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、及び立体配座多形体、並びにそれらの混合物を提供する。

【００３１】

結晶性形態

結晶性形態１：ＡＭＧ１７６結晶形態１は、１２．３９、１９．４０、２０．４６、２７．２４、２８．０７、３０．５４、３３．０９、３３．８０、３７．１８、４１．８０、４２．９８、５４．８６、５８．６９、６０．０１、６３．１１、８０．０６、８５．７７、１１７．２０、１１９．７７、１２０．８６、１２７．０４、１２９．０１、１２９．７１、１３１．３０、１３２．２４、１３３．５８、１３９．１６、１４０．１１、１４０．６９、１５２．０８、及び１６９．８２±０．５ｐｐｍでピークを有する、実施例に記載されるように得られた固体^{13}Ｃ　ＮＭＲによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１に示されるような固体^{13}Ｃ　ＮＭＲを実質的に有し、ここで、「実質的に」とは、報告されたピークが±０．５ｐｐｍだけ変動し得ることを意味する。

【００３２】

ＡＭＧ１７６形態１は、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１４．２、１８．０、及び１８．６±０．２°２θでピークを有する、実施例に記載されるように得られたＸ線粉末回折によって特徴付けることができ、任意選択で、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１２．６、１７．０、２２．７、及び２６．６±０．２°２θでの追加のピーク、及び／又はＣｕ　Ｋα放射線を使用する、５．６、１２．３、１２．８、１４．５、１６．７、２４．４、２５．２、２７．１、２８．３、及び２８．９±０．２°２θでの追加のピークによって更に特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図２に示されるようなＸ線粉末回折パターンを実質的に有し、ここで、「実質的に」とは、報告されたピークが±０．２°だけ変化し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位

置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００３３】

ＡＭＧ１７６形態１について、実施例に記載されるように、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフが得られた。ＤＳＣ曲線は、２３６℃±３℃で吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６の非晶質形態の形態１は、約２３４℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けられ得る。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図３に示されるようにＤＳＣによって特徴付けられる。

【００３４】

ＡＭＧ１７６形態１は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、ＡＭＧ１７６形態１は、約２３４℃の開始温度で約５．３％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図４に示されるように熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。

【００３５】

ＡＭＧ１７６形態１は、吸湿プロファイルによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、ＡＭＧ１７６形態１が最大９５％のＲＨで非吸湿性であることを示している、図５に示されるような吸湿プロファイルによって特徴付けられる。

【００３６】

ＡＭＧ１７６形態１は、図６に示されるように又は実施例に記載されるように単結晶構造によって実質的に特徴付けることができる。

【００３７】

結晶性形態２：ＡＭＧ１７６結晶性形態２は、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１３．０、１６．９、及び１７．３±０．２°２θでピークを有する、実施例に記載されるように得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができ、任意選択で、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１９．１、２１．５、２２．７、２４．３、２７．０、３３．８、４０．０、及び４２．８±０．２°２θでの追加のピークによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図８に示されるようなＸ線粉末回折パターンを実質的に有し、ここで、「実質的に」とは、報告されたピークが±０．２°だけ変化し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００３８】

ＡＭＧ１７６形態２について、実施例に記載されるように、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフが得られた。ＤＳＣ曲線は、１６２℃～１６９℃、１６９℃～１７３℃、１７７℃～１７９℃、１７８℃～１８２℃、又は２３２℃～２３８℃での開始温度を有する吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、約１６３℃±３℃、１７０℃±３℃、１７６℃±３℃、１７７℃±３℃、又は２３８℃±３℃の開始温度での転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図９、図１０、図１１、図１２、又は図１３に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、２３２℃～２３８℃の開始温度を有する吸熱転移を示し、すなわち、ＡＭＧ１７６形態２は、約２３８℃±３℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図９に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１７７℃～１７９℃の開始温度を有する吸熱転移を示し、すなわち、ＡＭＧ１７６形態２は、約１７６℃±３℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６

形態２は、図１０に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１７８℃～１８２℃の開始温度を有する吸熱転移を示し、すなわち、ＡＭＧ１７６形態２は、約１７７℃±３℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図１１に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１６２℃～１６９℃の開始温度を有する吸熱転移を示し、すなわち、ＡＭＧ１７６形態２は、約１６３℃±３℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図１２に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１６９℃～１７３℃の開始温度を有する吸熱転移を示し、すなわち、ＡＭＧ１７６形態２は、約１７０℃±３℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、図１３に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。

【００３９】

ＡＭＧ１７６形態２は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、ＡＭＧ１７６形態２は、１４０～２１５℃での約１２．８％、１４０～２００℃での約８．９％、１４０～１９０℃での約１２．７％、又は１２０～１８０℃での約１０．１％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、１４０～２１５℃での約１２．８％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、１４０～２００℃での約８．９％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、１４０～１９０℃での約１２．７％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態２は、１２０～１８０℃での約１０．１％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１０、図１１、図１２、又は図１３に表示されるような熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１０に表示されるような熱重量分析を実質的に有する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１１に表示されるような熱重量分析を実質的に有する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１２に表示されるような熱重量分析を実質的に有する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６形態１は、図１３に表示されるような熱重量分析を実質的に有する。

【００４０】

非晶質ＡＭＧ１７６は、実施例に記載されるように得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、図１４に示されるようなＸ線粉末回折パターンを実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるピークが±０．２°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験の詳細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００４１】

非晶質ＡＭＧ１７６についての示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフを、実施例に記載されるようにして得た。ＤＳＣ曲線は、１２２℃±３℃又は１６３±３℃で吸熱転移を示す。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１２２℃±３℃で吸熱転移を示す。いくつかの実施形態では、ＤＳＣ曲線は、１６３℃±３℃で吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、１２２℃～１３０℃又は１５９℃～１６６℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、１２２℃～１３０℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、１５９℃～１６６℃の開始温度で転移吸熱を有するＤ

ＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、図１５又は図１６に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、非晶質１７６は、図１５に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、非晶質１７６は、図１６に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。

【００４２】

非晶質ＡＭＧ１７６は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、非晶質ＡＭＧ１７６は、２８～１８０℃での約３．８重量％の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、無水ＡＭＧ１７６は、図１７に表示されるような熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。

【００４３】

非晶質ＡＭＧ１７６は、吸湿プロファイルによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６は、９５％のＲＨで約０．９５％の重量増加を示す、図１８に示されるような吸湿プロファイルによって特徴付けられる。

【００４４】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．８、７．８、及び１５．５±０．２°２θでピークを有する、実施例に記載されるようにして得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができ、任意選択で、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１１．６、１９．４、及び３１．８±０．２°２θでの追加のピークによって更に特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、図２０に示されるようなＸ線粉末回折パターンを実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるピークが±０．２°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００４５】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１について、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフを、実施例に記載されているように得た。ＤＳＣ曲線は、３０１℃±３℃及び３２２℃±３℃での吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、２９８℃～３０４℃及び３１９℃～３２５℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、図２１に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。

【００４６】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、ＴＧＡ－ＩＲによる水及びエタノールの損失に起因すると確認された、約５．５％の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態１は、図２１に表示されるような熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。

【００４７】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態２は、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、２０．２、及び２４．４±０．２°２θでピークを有する、実施例に記載されるように得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができ、任意選択で、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１５．５、１８．２、１９．３、及び２１．６±０．２°２θでの追加のピーク、並びに／又はＣｕ　Ｋα放射線を使用する、１０．８、１１．８、１３．９、１６．９、１７．５、１９．６、２２．７、２３．３、２３．５、２５．５、２６．０、及び２６．５±０．２°２θでの追加のピークによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態２は、図２２に示されるようなＸ線粉

末回折パターンを実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるピークが±０．２°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００４８】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態２は、吸湿プロファイルによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態２は、７０％のＲＨでおよそ５．２％の重量増加及び９５％のＲＨで２３％の重量増加を示す、図２３に示されるような吸湿プロファイルによって特徴付けられる。

【００４９】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、６．２、６．７、及び８．２±０．２°２θでピークを有する、実施例に記載されるように得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができ、任意選択で、Ｃｕ　Ｋα放射線を使用する、１７．４、１８．６、及び２０．０±０．２°２θでの追加のピーク、並びに／又はＣｕ　Ｋα放射線を使用する、１１．１、１２．０、１３．０、２１．４、２５．４及び２９．４±０．２°２θでの追加のピークによって更に特徴付けられる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、図２４に示されるようなＸ線粉末回折パターンを実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるピークが±０．２°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００５０】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３について、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフを、実施例に記載されているように得た。ＤＳＣ曲線は、３１４℃±３℃で吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、３１１℃～３１７℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、図２５に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。

【００５１】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、約３．５％の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、図２６に表示されるような熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されたＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。

【００５２】

ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、吸湿プロファイルによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物形態３は、９５％のＲＨで７．４％の重量増加を示す、図２７に示されるような吸湿プロファイルによって特徴付けられる。

【００５３】

非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、図２８に示されるような実質的に実施例に記載されるようにして得られたＸ線粉末回折パターンによって特徴付けることができ、ここでは、「実質的に」とは、報告されたピークが±０．２°だけ変動し得ることを意味する。スペクトルにおける相対的なピーク高は、試料調製及び機器ジオメトリーなどの多数の要因に依存する一方、ピーク位置は、実験詳の細に対して比較的低感受性であることがＸＲＰＤの分野において周知である。

【００５４】

非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物について、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラフを、実施例に記載されるように得た。ＤＳＣ曲線は、２９２℃±３℃で吸熱転移を示す。したがって、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は

、２８９℃～２９５℃の開始温度で転移吸熱を有するＤＳＣサーモグラフによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、図２９に示されるようなＤＳＣによって特徴付けられる。

【００５５】

非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、熱重量分析（ＴＧＡ）によって特徴付けることができる。したがって、非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、約２％の範囲の重量減少によって特徴付けることができる。いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、図３０に表示されるような熱重量分析を実質的に有し、ここでは、「実質的に」とは、報告されるＴＧＡ特徴が±５℃だけ変動し得ることを意味する。

【００５６】

非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、吸湿プロファイルによって特徴付けることができる。例えば、いくつかの実施形態では、非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム塩水和物は、９５％のＲＨでおよそ９％の重量増加を示す、図３１に示されるような吸湿プロファイルによって特徴付けられる。

【００５７】

医薬製剤

本明細書には、本明細書に開示される結晶性形態と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬製剤が提供される。

【００５８】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、即放錠の形態である。固体経口薬物組成物（例えば、錠剤）又は調製物は、ＦＤＡガイドラインにより言及されるような即時放出プロファイルなど、様々な放出プロファイルを有する（「Ｄｉｓｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｔｅｓｔｉｎｇ ｏｆ Ｉｍｍｅｄｉａｔｅ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｓｏｌｉｄ Ｏｒａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ」１９９７年８月発行、Ｓｅｃｔｉｏｎ ＩＶ－Ａ）。即時放出プロファイルに対する溶解試験ガイドラインにおいて、溶液中において最初の３０～６０分間で少なくとも８０％を溶解させる物質は、即時放出プロファイルとみなされる。したがって、即時放出固体剤形は、短時間、例えば、６０分以下などにわたり活性成分の殆ど又は全てを放出させ、薬物の迅速な吸収を可能にする。対照的に、持続放出固体経口剤形は、同様に長い時間間隔にわたり治療的有効血漿レベルを維持し、投与コンプライアンスを改善しようとするため及び／又は活性成分の他の薬物動態学的特性を変化させようとするための、長時間にわたる活性成分の放出を可能にする。

【００５９】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、医薬組成物又は処方物を調製するために本発明の化合物又は塩と組み合わされ得る広範囲にわたる成分を指す。賦形剤は、それらが薬物製品の安定性、送達及び製造性を与えるか又は高めるかのいずれかであるために製剤中に含まれる添加剤であり、そのレシピエントに対して生理学的に無害である。賦形剤を含有する理由に関係なく、賦形剤は、薬物製品の不可欠な成分であり、したがって安全且つ患者にとって十分に忍容性である必要がある。本明細書中で教示及び指針が提供されることで、当業者は、粘度を望ましくないレベルまで増大させることなく、賦形剤の量又は範囲を容易に変動させるであろう。賦形剤は、所望のバイオアベイラビリティ、所望の安定性、凝集若しくは分解若しくは沈殿に対する耐性、凍結、凍結乾燥若しくは高温の条件下での保護又は他の特性を達成するために選択され得る。一般的には、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、滑沢剤、吸着剤、保存剤などが挙げられるが、限定されない。適切な賦形剤例は、錠剤製剤の技術分野の熟練者にとって周知であり、例えば、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（ｅｄｓ．Ｒｏｗｅ，Ｓｈｅｓｋｅｙ ＆ Ｑｕｉｎｎ），６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ ２００９に見出され得る。

【００６０】

本明細書中で使用される場合、「賦形剤」という用語は、とりわけ、塩基性化剤、可溶

化剤、流動促進剤、充填剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、保存剤、界面活性剤、分散剤などを指すものとする。この用語は、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤などの物質も含む。このような構成成分は、一般に錠剤内で混合されて存在する。

【００６１】

可溶化剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリソルベート（ポリソルベート２０又は８０など）、ポロキサマー（ポロキサマー１８８又は２０７など）及びマクロゴールなどのイオン性界面活性剤（イオン性及び非イオン性界面活性剤の両方を含む）が挙げられるが、限定されない。

【００６２】

滑沢剤、流動促進剤及び流動補助剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、水素化植物油、パルミトステアリン酸グリセリン、ベヘン酸グリセリル、ステアリルフマル酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素及びタルクが挙げられるが、限定されない。錠剤中の滑沢剤の量は、一般に０．１～５重量％であり得る。

【００６３】

崩壊剤の例としては、デンプン、セルロース、架橋ＰＶＰ、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムなどが挙げられるが、限定されない。

【００６４】

充填剤の例（増量剤又は希釈剤としても知られる）としては、デンプン、マルトデキストリン、ポリオール（ラクトースなど）及びセルロースが挙げられるが、限定されない。本明細書中で提供される錠剤は、ラクトース及び／又は微結晶セルロースを含み得る。無水又は水和形態（例えば、一水和物）でラクトースが使用され得、一般的に噴霧乾燥、流動床造粒又はローラー乾燥によって調製される。

【００６５】

結合剤の例としては、架橋ＰＶＰ、ＨＰＭＣ、微結晶セルロース、スクロース、デンプンなどが挙げられるが、限定されない。

【００６６】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、１つ以上の希釈剤、結合剤又は崩壊剤を含み得る。実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、微結晶セルロース、デンプン、リン酸二カルシウム、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、スクロース及びメチルデキストリンの１つ以上を含む希釈剤、ポビドン、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セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの１つ以上を含む結合剤及びクロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの１つ以上を含む崩壊剤を含む希釈剤を含み得る。

【００６７】

本明細書中で提供される錠剤は、コーティングされていなくてもよいか、又はコーティングされていてもよい（この場合、これらは、コーティングを含む）。コーティングされていない錠剤を使用し得るものの、コーティングされる錠剤を提供することがより一般的であり、この場合、従来の非腸溶性コーティングが使用され得る。フィルムコーティングは、当技術分野で公知であり、親水性ポリマー材料から構成され得るが、多糖類材料、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ポリ（ビニルアルコール－コ－エチレングリコール）及び他の水溶性ポリマーに限定されない。本発明のフィルムコーティングに含まれる水溶性材料が単一のポリマー材料を含み得るものの、これは、複数のポリマーの混合物を使用しても形成され得る。コーティングは、白色又は有色、例えば灰色であり得る。適切なコーティングとしては、（酸化鉄又はインディゴカーミン又は酸化鉄黄色又はＦＤ＆Ｃ　黄色＃６などの任意選択的な着色剤とともに部分的加水分解ＰＶＡ、二酸化チタン、マクロゴール３３５０及びタルクを含む）、ポリマー性フィルムコーティング、例えばポリビニルアルコールを含むもの、例えば「Ｏｐａｄｒｙ（登録商標）ＩＩ」が挙げられるが、限定されない。コーティングの量は、一般にコア重

量の２～４％であり、特定の具体的な実施形態では３％である。具体的に別段述べられない限り、剤形がコーティングされる場合、錠剤の重量％への言及は、総錠剤、即ちコーティングを含む重量の％を意味することが理解されるはずである。

【００６８】

本明細書中で開示される医薬製剤は、界面活性剤を更に含み得る。本明細書中で使用される場合、界面活性剤は、陽イオン性、陰イオン性又は非イオン性であり得る。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、非イオン性界面活性剤を含み得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート、ポロキサマー又はそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート２０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０又はそれらの組み合わせを含み得る。

【００６９】

対象を処置する方法

癌に罹患している対象を処置する方法であって、治療有効量の、本明細書に開示される非晶質又は結晶性形態、任意選択で、本明細書に開示される医薬製剤として対象に投与することを含む方法が本明細書に更に提供される。いくつかの実施形態では、癌は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫又は急性骨髄性白血病である。

【００７０】

結晶性形態の調製

本明細書に開示される結晶性形態は、当業者に既知の様々な方法によって調製され得る。例えば、結晶性形態は、ＡＭＧ１７６の非晶質形態、粗製形態、又は別の結晶性形態から調製され得る。いくつかの実施形態では、例えば、以下の実施例で論議されるように、ＡＭＧ１７６は溶媒と組み合わされて、所望の結晶性形態を形成する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６は溶媒中に溶解されるか、又は溶媒と組み合わされて、スラリーを形成する。いくつかの実施形態では、ＡＭＧ１７６は溶媒と組み合わされて、そのように形成された溶液又はスラリーがエージングされ、結晶性形態を形成する。いくつかの実施形態では、溶液又はスラリーは、エージング若しくは結晶形成の前に加熱される。

【００７１】

他の実施形態

本開示がそれの詳細な説明と併せて読まれる間、前述の説明は、添付のクレームの範囲によって定義される、本開示の範囲を例示する及び限定しないことを意図することが理解されるべきである。他の態様、利点、及び修正は、以下のクレームの範囲内である。

【実施例】

【００７２】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【００７３】

原材料及び方法

明記しない限り、市販の試薬を更なる精製なしにそのまま使用する。

【００７４】

以下の方法のための出発原料（ＡＭＧ１７６）の合成は、米国特許第９，５６２，０６１号明細書に開示されている。本明細書に開示される結晶性形態は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられ得る。

【００７５】

Ｘ線粉末回折：Ｘ線粉末回折データを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ－Ｐｅｒｔ Ｐｒｏ回折計を使用して得た。使用された放射線は、４５ｋＶ及び４０ｍＡの電圧及び電流を用いたＣｕＫα（１．５４２Å）であった。データは、０．０１６７°のステップサイズを使用して、５．００から４０．００°２θまで周囲温度で収集した。低バックグラウンドサンプルホルダーを使用し、ステージを２．０秒の回転時間で回転させた。入射ビーム路程は、０．０２ラドソーラースリット、１５ｍｍマスク、４°固定散乱防止スリット及びプログラム可能な発散スリットを備えていた。回折ビームは、０．０２ラドソーラースリット、プログラム可能な散乱防止スリット及び０．０２ｍｍニッケルフィルターを備え

ていた。

【００７６】

或いは、ＸＲＰＤパターンは、Ｏｐｔｉｘの長い微小焦点光源を使用して生成されたＣｕ放射線の入射ビームを使用して、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ ＰＲＯ ＭＰＤ回折計を用いて、透過モードで収集した。楕円面多層膜ミラーを使用して、試料を通して、及び検出器上にＣｕ ＫαＸ線を集中させた。分析前に、ケイ素標準（ＮＩＳＴ ＳＲＭ ６４０ｅ）を分析して、Ｓｉ１１１ピークの観測された位置が、ＮＩＳＴ認証位置と一致することを確認した。サンプルの試料は、厚さ３μｍのフィルムで挟み、透過ジオメトリーで分析した。ビームストップ、短い抗散乱拡大（ｓｈｏｒｔ ａｎｔｉｓｃａｔｔｅｒ ｅｘｔｅｎｓｉｏｎ）及びナイフ縁部を用いて、大気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射及び回折ビームのソーラースリットを使用して、軸の発散からの広がりを最小化した。回折パターンを試料から２４０ｍｍ離れて位置する走査位置敏感検出器（Ｘ’Ｃｅｌｅｒａｔｏｒ）、及びデータコレクターソフトウェアｖ．２．２ｂを使用して収集した。各パターンのデータ収集パラメータを、この報告のデータセクションにおける上記画像に示し、これには、ミラーの前に発散スリット（ＤＳ）が含まれる。

【００７７】

長い微小点光源及びニッケルフィルターを使用して生成されたＣｕ Ｋα放射線の入射ビームを使用して、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ Ｘ’Ｐｅｒｔ ＰＲＯ ＭＰＤ回折計でＸＲＰＤパラメータを反射モードで収集した。回折計は、対称Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ形状を使用するように構成されていた。分析前に、ケイ素標準（ＮＩＳＴ ＳＲＭ ６４０ｅ）を分析して、Ｓｉ１１１ピークの観測された位置が、ＮＩＳＴ認証位置と一致することを確認した。サンプルの試料をウェルに詰めた。散乱防止スリット（ＳＳ）を用いて、大気によって生じたバックグラウンドを最小化した。入射及び回折ビームのソーラースリットを使用して、軸の発散からの広がりを最小化した。回折パターンをサンプルから２４０ｍｍに位置する走査位置敏感検出器（Ｘ’Ｃｅｌｅｒａｔｏｒ）及びデータコレクターソフトウェアｖ．２．２ｂを使用して収集した。各パターンについてのデータ取得パラメータを、発散スリット（ＤＳ）及び入射ビームＳＳを含むこの報告のデータセクションにおける上記画像で表示されている。

【００７８】

所与のインデクシングされたＸＲＰＤパターンを参照する図の中で、赤色バーでマークされた許容されるピーク位置と、観測されたピーク位置との間の一致は、一貫した単位格子決定を示している。パターンのインデクシングの成功は、特に明記しない限り、サンプルが主に単結晶相で構成されていることを示す。割り当てられた消滅記号、単位格子パラメータ、及び導出量と一致する空間群を、下の図に表記する。暫定的なインデクシングソリューションを確認するためには、結晶単位格子内の分子充填モチーフを決定する必要がある。分子充填の試みは行われなかった。

【００７９】

単結晶構造：０．１８×０．１１×０．０５ｍｍの寸法を有する無色針状結晶（一水和物）を、非常に少量のパラトンオイルを使用して、ナイロンループ上に取り付けた。結晶を取り付け、格子を一水和物であると決定し、次いで、温度を４００°Ｋに上昇させて、脱水した。結晶を４００°Ｋで４時間そのまま維持し、次いで、温度を１７３°Ｋに下げて、データを収集した。１７３°Ｋで動作するＯｘｆｏｒｄ Ｃｒｙｏｓｔｒｅａｍ低温装置を装備したＢｒｕｋｅｒ ＣＣＤ（電荷結合素子）ベースの回折計を使用して、データを収集した。データを、フレーム当たり０．５°のオメガ及びファイスキャンを使用して３０秒間測定した。画像の総数は、プログラムＣＯＳＭＯからの結果に基づいており、冗長性は４．０であり、完全性は０．８３Åで１００％であると予想した。格子パラメータを、ＡＰＥＸ ＩＩソフトウェアを使用して取得し、観測された全ての反射に対して、ＳＡＩＮＴを使用して精製した。データ削減は、ＳＡＩＮＴソフトウェアを使用して実施した。スケーリング及び吸収補正を、ＳＡＤＡＢＳマルチスキャン技術を使用して適用した。構造をＳＨＥＬＸＳ－９７プログラムを使用する直接法によって解明し、ＳＨＥＬＸ

ＴＬ－ＰＣ　Ｖ６．１０に組み込まれているＦ２、ＳＨＥＬＸＬ－９７に対する最小二乗法によって精製する。

【００８０】

示差走査熱量測定：示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００装置で実行した。およそ１ｍｇのサンプルサイズを、標準アルミニウムＤＳＣ皿に秤量し、皿はクリンプされていなかった。サンプルを、５０ｍＬ／分の乾燥窒素下で１０℃／分にて周囲温度から３００℃まで加熱した。温度変調ＤＳＣ分析を、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ１００装置を使用して行った。およそ１ｍｇのサンプルサイズを、アルミニウムのクリンプされていない皿で使用した。サンプルを２０℃で平衡化させ、５分間保持し、その後５０ｍＬ／分の乾燥窒素下で３℃／分の加熱速度にて３００℃に加熱した。変調温度は、４５秒ごとに±０．７５℃であった。

【００８１】

別の方法としては、ＤＳＣを、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００示差走査熱量測定計を使用して実施した。温度校正を、ＮＩＳＴ追跡インジウム金属を使用して実施した。サンプルを、アルミニウムＴｚｅｒｏ皿に置き、蓋で覆い、重量を正確に記録した。サンプル皿として構成された秤量アルミニウム皿を、セルの参照側に置いた。各サーモグラムのデータ収集パラメータ及び皿の形態を、この報告のデータセクションの画像で表示する。サーモグラムのメソッドコードは、開始温度及び終了温度、並びに加熱速度の略語であり、例えば、－３０－２５０－１０は、「１０℃／分で－３０℃～２５０℃」を意味する。

【００８２】

別の方法としては、ＭＤＳＣデータを、冷蔵冷却システム（ＲＣＳ）を装備したＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００示差走査熱量測定計で得た。温度校正を、ＮＩＳＴ追跡インジウム金属を使用して実施した。試料を、アルミニウムＤＳＣ皿に置き、重量を正確に記録した。皿を蓋で覆い、蓋をクリンプした。秤量し、クリンプしたアルミニウム皿をセルの参照側に置いた。データを、－３０℃～２５０℃の２℃／分の基本的な加熱速度で±０．８℃の変調温度振幅及び６０秒の期間を使用して得た。報告されたガラス転移温度は、温度曲線に対する反転熱流の段階変化の変曲点から得られる。

【００８３】

別の方法としては、ＤＳＣを、Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ　ＤＳＣ３＋示差走査熱量測定計を使用して実施した。温度校正を、アダマンタン、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、及び亜鉛を使用して実施した。サンプルを機密封止された又は開放されたアルミニウムＤＳＣ皿に置いて、重量を正確に記録した。サンプル皿として構成された秤量アルミニウム皿を、セルの参照側に置いた。サンプルを、－３０～２５０℃で１０℃／分のランプ速度にて分析した。サーモグラムは、参照温度（ｘ軸）によってプロットされているが、結果はサンプル温度に従って報告される。

【００８４】

熱分析：ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５００装置で熱重量分析を行った。およそ１～５ｍｇのサンプルサイズを、アルミニウム皿で使用した。サンプルを、２５ｍＬ／分の乾燥窒素下で周囲温度から４００℃まで１０℃／分にて加熱した。

【００８５】

別の方法としては、ＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５０００　ＩＲ熱重量分析器を使用して、ＴＧ分析を行った。ニッケル及びＡｌｕｍｅｌ（商標）を使用して、温度校正を行った。各サンプルを、アルミニウム皿に置いた。サンプルを機密封止し、蓋に穴を空けて、次いで、ＴＧ炉に挿入した。炉を窒素下で加熱した。各サーモグラムについてのデータ取得パラメータを、この報告のデータセクション内の画像に表示する。サーモグラムのメソッドコードは、開始温度及び終了温度、並びに加熱速度の略語であり、例えば、２５－３５０－１０は、「１０℃／分で２５℃～３５０℃」を意味する。

【００８６】

別の方法としては、Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＴＧＡ／ＤＳＣ３＋分析器を使用

して、熱重量分析を行った。温度校正を、サリチル酸フェニル、インジウム、スズ、及び亜鉛を使用して実施した。サンプルを、アルミニウム更に置いた。開放された皿を、ＴＧ炉に挿入した。炉を窒素下で加熱した。各サンプルを、２、５、又は１０℃／分のランプ速度で周囲温度から３５０℃まで加熱した。サーモグラムは、参照温度（ｘ軸）によってプロットされているが、結果はサンプル温度に従って報告される。

【００８７】

吸湿性：ＶＴＩ蒸気吸着分析器を使用して、吸湿データを２５℃で収集した。およそ４～１０ｍｇのサンプルサイズを、標準白金皿で使用した。吸湿性を５％のＲＨの増分で、５～９５％のＲＨで評価した。吸着及び脱着サイクルについてのデータを収集した。平衡基準は、１８０分の最大平衡時間で１０分において０．００１％の重量変化に設定した。

【００８８】

ＮＭＲ：プロトン溶液ＮＭＲスペクトルを、Ｖａｒｉａｎ ＵＮＩＴＹＩＮＯＶＡ－４００分光光度計を用いて、２５℃でＳｐｅｃｔｒａｌ Ｄａｔａ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ ｏｆ Ｃｈａｍｐａｉｇｎ，ＩＬによって取得した。サンプルを、ＤＭＳＯ－ｄ６中に溶解した。場合によっては、溶液ＮＭＲスペクトルを重水素化ＤＭＳＯ又はメタノールを使用して、Ａｇｉｌｅｎｔ ＤＤ２－４００分光光度計を用いてＳＳＣＩで取得した。

【００８９】

^{13}Ｃ ＳＳＮＭＲデータを、６００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）で動作するＢｒｕｋｅｒ ＤＳＸ分光光度計で収集した。全ての実験に、１４ｋＨｚのスピニング周波数で動作する４ｍｍＨ／Ｆ／Ｘスピニングプローブ（ｓｐｉｎｎｉｎｇ ｐｒｏｂｅ）を使用した。ＴＯＳＳプログラムを備えたＣＰＭＡＳを１０秒のリサイクルディレイで使用した。２．５μｓの^{1}Ｈ ９０°パルス及び８μｓの^{13}Ｃ １８０°パルスを使用した。デカップリングをｓｐｉｎａｌ６４シーケンスを使用して行った。４０９６の過渡現象を信号平均化のために取得した。データをＴｏｐｓｐｉｎ ３．０ソフトウェアで処理した。

【００９０】

実施例１：ＡＭＧ１７６形態１

ＡＭＧ１７６形態１は、許容できる医薬及び物理的特性を有し、キログラム単位でスケーリング可能であり、ＩＶ送達を可能にするための所望の薬物濃度を達成するために、その場でのナトリウム塩としての医薬品製剤化中に配合することができる。ＡＭＧ１７６はまた、所望の場合、投与範囲に応じて経口投与を支援するために非晶質材料に変換することもできる。イヌのＰＫ研究は、ＡＭＧ１７６が非晶質懸濁液として投与される場合、結晶性懸濁液と比較して、吸収が１０倍だけ改善されることを示唆した。非晶質材料を投与することによって改善された暴露が観察されたが、この暴露はグラムレベルの投与量が経口送達に必要とされる場合に停滞する可能性が高い。

【００９１】

ＡＭＧ１７６（１２１ｇ）を、酢酸エチル中に溶解した。エタノール（８００ｍＬ）を添加し、合わせたものを加熱しながら２０分間混合した。水（２５０ｍＬ）を３０分かけて滴加した。スラリーを室温まで２時間冷却し、次いで、氷浴中で４時間更に冷却し、その後濾過した。湿潤ケーキを、水中冷３０％エタノール（３００ｍＬ）で洗浄した。ケーキを２日間空気乾燥させ、４０℃で真空下にて４日間更に乾燥させた。乾燥させた固体を結晶性ＡＭＧ１７６形態１と特定した。

【００９２】

ＡＭＧ１７６形態１は無水／非溶媒和ＡＭＧ１７６からなり、２～７９℃で熱力学的に安定である可能性が高い。形態１についてのＸＲＰＤパターンが成功裏にインデクシングされ、この物質が主に又は限定的に単結晶相からなることを示している。インデクシングソリューションから得られた単位格子体積は、無水／非溶媒和ＡＭＧ１７６と一致する最小自由体積を含有する。形態１についてのプロトンＮＭＲスペクトルを、重水素化ＤＭＳＯ中で測定した。スペクトルは、ＡＭＧ１７６の化学構造と一致していた。

【００９３】

ＡＭＧ１７６形態１を、ＤＳＣ及びＴＧＡによって分析した。ごくわずかな重量減少が

最大２２０℃でＴＧＡによって観測され、無水／非溶媒和物質と一致した（図４）。ＤＳＣサーモグラムは２３２℃で鋭い吸熱が発生するまで問題はなく、融解及び分解に同時に対応している可能性が高い（図３）。

【００９４】

ＡＭＧ１７６形態１を、ＤＶＳによっても分析した（図５）。この物質は低吸湿性を示し、５％～９５％のＲＨでわずか０．３％の水蒸気を吸収した。この重量の全ては脱着時に失われ、ヒステリシスは事実上観測されなかった。ＤＶＳ後の物質のＸＲＰＤは、形態変化を示さなかった（図７）。

【００９５】

【表１】

表 1: XRPD データ表

Pos. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [cts]	Rel. Int. [%]
5.62	0.16	15.72	1159.12	16.00
8.35	0.19	10.58	155.73	2.15
12.30	0.16	7.20	1395.51	19.27
12.61	0.10	7.02	1932.24	26.68
12.81	0.10	6.91	1368.50	18.89
13.54	0.16	6.54	537.81	7.43
14.19	0.16	6.24	4709.46	65.02
14.50	0.10	6.11	1322.25	18.26
14.94	0.16	5.93	711.49	9.82
15.28	0.19	5.80	1042.99	14.40
16.69	0.19	5.31	1111.37	15.34
17.04	0.16	5.20	1883.03	26.00
17.98	0.26	4.93	7243.22	100.00
18.64	0.19	4.76	6735.32	92.99
19.05	0.13	4.66	1038.67	14.34
19.69	0.16	4.51	1028.18	14.20
21.05	0.29	4.22	197.66	2.73
22.11	0.16	4.02	960.66	13.26
22.72	0.16	3.91	1925.83	26.59
23.40	0.16	3.80	584.67	8.07
24.36	0.19	3.65	1468.17	20.27
25.21	0.23	3.53	1734.61	23.95
25.74	0.16	3.46	454.24	6.27
26.31	0.10	3.39	645.73	8.91
26.62	0.19	3.35	2615.20	36.11
27.10	0.19	3.29	1186.83	16.39
28.10	0.10	3.18	850.14	11.74
28.29	0.10	3.15	1107.43	15.29
28.86	0.13	3.09	1138.69	15.72
29.20	0.13	3.06	667.56	9.22
30.18	0.23	2.96	206.09	2.85
30.88	0.16	2.90	275.11	3.80
31.57	0.10	2.83	373.63	5.16
32.32	0.39	2.77	335.44	4.63
32.78	0.13	2.73	309.44	4.27
33.73	0.19	2.66	249.09	3.44
34.16	0.13	2.62	421.08	5.81
36.17	0.45	2.48	120.94	1.67
38.71	0.19	2.33	266.03	3.67
39.87	0.19	2.26	342.99	4.74
40.25	0.19	2.24	348.15	4.81
41.27	0.29	2.19	769.25	10.62
42.75	0.32	2.11	280.57	3.87

【００９６】
単結晶データ：ＡＭＧ１７６形態１の結晶構造を決定した。結晶パラメータを表２にまとめ、単位格子を図６に表示する。
【００９７】
【表２】

表 2: X 線単構造のデータ

結晶系	斜方晶系
空間群	$P2_12_12_1$
単位格子	a = 6.964 Å
	b = 14.402 Å
	c = 31.391 Å
	α=β=γ=90℃
体積	3148 $Å^3$
Z	4
密度 (計算された)	1.294 g/cm^3

【００９８】
ＡＭＧ１７６の形態１の固体状態安定性評価を２５℃／６０％ＲＨ（開放）、４０℃（閉鎖）、６０℃（閉鎖）、及び４０℃／７５％ＲＨ（開放）の加速条件で実施し、ＡＭＧ１７６の化学的及び物理的安定性を決定した。８週間後に、図７に表示するように、形態１は全てのストレス条件において物理的及び化学的に安定であった。
【００９９】
実施例２：ＡＭＧ１７６形態２
ＡＭＧ１７６形態２は、ＡＭＧ１７６の１モル当たり２－ＭｅＴＨＦ、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ、又は１，４－ジオキサンの１モルを含有する等構造溶媒和物からなる。この形態を、関連する溶媒系中の多数のスラリー又は蒸気ストレス実験から製造した。各溶媒からの代表的なサンプルを、ＸＲＰＤインデクシング、プロトンＮＭＲ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって比較のために特性化した。ＡＭＧ１７６形態２を製造した溶媒系は、ＩＰＡ／ヘプタン、２－ＭｅＴＨＦ、ＴＨＦ／水、ＭＴＢＥ、及び１，４－ジオキサン／水であった。
【０１００】
等構造溶媒和物と一致するピークシフトを、ＸＲＰＤパターンの中で観測した。ＸＲＰＤインデクシングソリューション及びプロトンＮＭＲスペクトルからの単位格子体積は、全て結晶格子内のおよそ１モルのそれぞれの溶媒と一致した。更に、ＴＧＡサーモグラムの各々における重量減少の量は、０．８～１モルのそれぞれの溶媒の損失と一致する。脱溶媒和事象が、ＤＳＣによって観測された吸熱に基づいてわずかに異なる開始温度で発生し、各サンプルについてのＤＳＣのオーバーレイ及びＴＧＡサーモグラムを図９～１３に提示し、加熱時の重量減少の差を例示する。２－ＭｅＴＨＦ及び１，４－ジオキサンからのサンプルについてのＤＳＣサーモグラムは、脱溶媒和吸熱に付随する吸熱事象を呈し、形態変換を示す可能性が高い。
【０１０１】
ＤＳＣ及びＴＧＡデータに基づいて、加熱、真空、及びＶＴ－ＸＲＰＤによって様々なＡＭＧ１７６形態２のサンプルの脱溶媒和を調査するために実験を設計した。約７０℃で真空下にて及び約１６４～１６５℃で１０分間の加熱での形態２の脱溶媒和サンプルに対する試みは、溶媒を除去する上で不十分であった。
【０１０２】
６００ｍｇのスケールで２－ＭｅＴＨＦ中でスラリー化することによる形態２を再製造

するための試みは成功した。この物質を形態スクリーニング実験に利用した。

【０１０３】

例えば、ＡＭＧ１７６形態２は、２５℃でＡＭＧ１７６をＩＰＡ／ヘプタン（１：１、８．４ｍｇ／ｍＬ）中で８時間スラリー化することによって形成した。溶媒を蒸発させた。残った固体を、ＸＲＰＤによって結晶性形態２と特定した。

【０１０４】

【表３】

表 3: XRPD データ表

Pos. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [cts]	Rel. Int. [%]
12.99	0.15	6.82	1415.50	59.05
16.90	0.15	5.25	2397.27	100.00
17.25	0.10	5.14	565.60	23.59
19.10	0.15	4.65	108.70	4.53
21.46	0.30	4.14	56.61	2.36
22.67	0.30	3.92	72.39	3.02
24.32	0.15	3.66	89.22	3.72
26.95	0.39	3.31	38.12	1.59
33.80	0.15	2.65	46.86	1.95
40.03	0.30	2.25	27.97	1.17
42.84	0.36	2.11	33.89	1.41

【０１０５】

ＡＭＧ形態１と形態２との間のＸＲＰＤピークの区別の要約を、以下の表４に提示する。

【０１０６】

【表４】

遊離塩基形態	各形態に特徴的なピーク(KA1 °)					
形態 1	12.30	12.61	13.54	14.19	14.94	15.28
形態 2	12.99	17.25	21.46			

【０１０７】

実施例３：非晶質ＡＭＧ１７６

形態スクリーニング中の多数の蒸発及び蒸気拡散実験から非晶質物質が生じた。高速の蒸発による調製の容易さに注目して、物質を、追加の形態スクリーニング実験及び特性評価で使用するために、ＤＣＭから約５００ｍｇのスケールで調製した。

【０１０８】

非晶質物質をプロトンＮＭＲ、ＤＶＳ、温度変調ＤＳＣ、及びＴＧＡによって特性評価した。プロトンＮＭＲスペクトルは、ＡＭＧ１７６の化学構造と一致した。

【０１０９】

ＤＶＳ等温線を、図１８に示す。非晶質物質は、限定された吸湿性を呈し、５％～９５％ＲＨで０．９５重量％の水蒸気を吸収した。出発物質からの残留ＤＣＭ及び／又は水の損失の可能性が高いため、吸着時に得られた重量よりも多くの重量（１．５９％）が失わ

れた。ＤＶＳ後の物質のＸＲＰＤは、非晶質物質と一致していた。

【０１１０】

ガラス転移（Ｔｇ）の観測は、物質の非結晶性の性質に特徴的であり得る。温度変調ＤＳＣ（ｍＤＳＣ）を実施して、物質のＴｇを決定し、図１５に示す。ｍＤＳＣにより、総熱流信号を熱力学（熱容量）成分と運動成分とに分離することができる。したがって、Ｔｇは、典型的には、反転信号における段階的変化として見ることができる。非晶質ＡＭＧ１７６は、およそ１６３℃でＴｇを示す（ΔＣＰ：０．３Ｊ／（ｇ℃））。留意すべきことは、サンプル中の溶媒及び／又は水含有量における違いが、ガラス転移が発生する温度をシフトし得ることである。

【０１１１】

ＴＧＡサーモグラムを図１７に示す。３．８重量％の徐々の重量減少が２８～１８０℃で観測され、損失溶媒（おそらく、ＤＣＭ及び水）と一致した。

【０１１２】

非晶質物質を結晶化する試みを、様々な条件下での蒸気ストレス付加及びスラリー化によって設定した。関連する溶媒系（１，４－ジオキサン／水、２－ＭｅＴＨＦ、及びＭＴＢＥ）から形態２をもたらしたものを除いて、実験の大部分は形態１への結晶化を引き起こした。室温での水による蒸気ストレスの１つの実験のみが結晶化を引き起こさず、これはおそらく十分な溶解性の欠如によるものである。

【０１１３】

例えば、非晶質ＡＭＧ１７６は、ＡＭＧ１７６（３．９ｇ）を最小量のＥｔＯＡｃ中に溶解し、次いで、ヘプタンで急速に沈殿させることによって形成した。懸濁液を濾過した。残っている固体をＸＲＰＤにより非晶質と特定した。

【０１１４】

ＡＭＧ１７６非晶質物質及び形態１の固体状態安定性評価を、２５℃／６０％ＲＨ（開放）、４０℃（閉鎖）、６０℃（閉鎖）、及び４０℃／７５％ＲＨ（開放）加速条件で行い、ＡＭＧ１７６の化学的及び物理的安定性を決定した。８週間後に、図１９に表示するように、非晶質物質及び形態１は全てのストレス条件で物理的及び化学的に安定であった。

【０１１５】

実施例４：ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態１

ＡＭＧ１７６ナトリウム塩をエタノール中に１４０ｍｇ／ｍＬで溶解し、これに０．５５当量の$CaCl_2 \cdot 2H_2O$をエタノール中の溶液として添加し、沈殿物をもたらした。懸濁液を濾過し、次いで、濾液の０．５ｍＬのアリコートをヘプタンで層状にし、次いで、室温で放置して結晶化させた。固体をＸＲＰＤにより結晶性として特定した（図２０）。

【０１１６】

ＴＧＡ分析はおよそ５．５％の重量減少を示し、これをＴＧＡ－ＩＲにより水及びエタノールの損失によるものであることを確認した。およそ０．５モル当量のＣａを検出した。Ｃａ塩はおよそ３０１℃で融解し、再結晶化して、３２２℃で更なる融解を受け、その後分解するように見えた。ＴＧＡ及びＤＳＣデータを図２１に提示する。

【０１１７】

【表５】

表 5: XRPD データ表

Pos. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [cts]	Rel. Int. [%]
6.77	0.16	13.06	7244.50	100
7.76	0.10	11.39	2682.06	37.02
11.64	0.13	7.60	822.86	11.36
15.54	0.10	5.70	2559.39	35.33
19.44	0.19	4.57	213.72	2.95
31.79	0.19	2.82	119.34	1.65

【０１１８】
ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態１－^{1}Ｈ　ＮＭＲは、残留エタノールを伴う塩形成を確認した。ＴＧＡ分析は２５～２２５℃のおよそ５．５％の重量減少を示し、これはＴＧＡ－ＩＲにより水及びエタノールの損失によるものであることを確認した。およそ０．５モル当量のＣａを、ＣＥにより検出した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　０．７８－１．０４（ｍ，４Ｈ）１．０４－１．１８（ｍ，４Ｈ）１．１８－１．２９（ｍ，１Ｈ）１．２９－１．５３（ｍ，２Ｈ）１．５４－１．７９（ｍ，４Ｈ）１．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，３Ｈ）１．９１－２．１１（ｍ，４Ｈ）２．２２－２．４９（ｍ，３Ｈ）２．６５－２．８３（ｍ，２Ｈ）２．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ）３．０７－３．１２（ｍ，３Ｈ）３．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．１０Ｈｚ，１Ｈ）３．３４－３．６０（ｍ，６Ｈ）３．６４－３．８２（ｍ，２Ｈ）３．８２－４．０６（ｍ，５Ｈ）４．３５（ｔ，Ｊ＝５．０８Ｈｚ，１Ｈ）５．３６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．４５，９．２３Ｈｚ，２Ｈ）６．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）６．７３（ｄ，Ｊ＝８．０９Ｈｚ，２Ｈ）６．８８－６．９６（ｍ，２Ｈ）７．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．９８，１．７６Ｈｚ，２Ｈ）７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２８Ｈｚ，２Ｈ）７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５０，２．２８Ｈｚ，２Ｈ）７．６９（ｄ，Ｊ＝８．７１Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１１９】
実施例５：ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態２
ＡＭＧ１７６ナトリウムを４３．６ｍｇ／ｍＬでＥｔＯＡｃ中に溶解し、これに０．５５当量のＣａＣｌ$_{2}$．２Ｈ$_{2}$Ｏをエタノール中の溶液として添加した。濾液にＡＭＧ１７６カルシウム形態１のシードを添加し、次いで、室温で撹拌した。固体をＸＲＰＤにより結晶性として特定した（図２２）。
【０１２０】
ＡＭＧ１７６Ｃａ塩形態２は、ＴＧＡによりおよそ３．６％の重量減少を有し（図３０）、これは３．２％の水の存在と一致している。吸湿分析は７０％のＲＨでおよそ５．２％の重量増加及び９５％のＲＨで２３％の重量増加を示し、これはおそらくは残留ＮａＣｌの存在によるものである（図２３）。Ｃａ含有量を３．１７％と決定し、これはおよそ０．５モルのＣａに相当する。結晶性塩の水溶解度を、およそ２４μｇ／ｍＬと決定した。
【０１２１】

【表６】

表 6: XRPD データ表

Pos. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [cts]	Rel. Int. [%]
6.18	0.16	14.31	6355.17	100.00
7.85	0.16	11.27	1083.73	17.05
8.30	0.16	10.65	660.95	10.40
9.73	0.19	9.09	397.92	6.26
10.11	0.19	8.75	726.66	11.43
10.83	0.26	8.17	2221.33	34.95
11.79	0.26	7.50	2055.65	32.35
13.08	0.23	6.77	515.29	8.11
13.93	0.26	6.36	2081.42	32.75
14.75	0.19	6.01	628.86	9.90
15.49	0.26	5.72	2516.87	39.60
16.42	0.19	5.40	1013.66	15.95
16.88	0.19	5.25	1923.11	30.26
17.51	0.23	5.06	2121.53	33.38
18.23	0.23	4.87	2842.52	44.73
19.29	0.32	4.60	3208.45	50.49
19.61	0.10	4.53	1955.58	30.77
20.19	0.26	4.40	4717.35	74.23
20.88	0.23	4.25	665.88	10.48
21.58	0.29	4.12	2527.73	39.77
22.71	0.26	3.92	1474.97	23.21
23.27	0.13	3.82	1745.80	27.47
23.47	0.13	3.79	1704.15	26.82
24.40	0.29	3.65	3880.12	61.05
25.53	0.23	3.49	2165.24	34.07
26.02	0.19	3.42	2218.48	34.91
26.46	0.32	3.37	1335.35	21.01
27.40	0.16	3.25	957.94	15.07
28.01	0.19	3.19	1047.73	16.49
28.90	0.26	3.09	871.40	13.71
29.96	0.29	2.98	1157.74	18.22
30.40	0.19	2.94	615.78	9.69
31.91	0.29	2.80	1232.90	19.40
33.14	0.26	2.70	478.62	7.53
33.81	0.26	2.65	408.33	6.43
34.60	0.23	2.59	153.05	2.41
35.30	0.26	2.54	308.42	4.85
35.93	0.39	2.50	275.99	4.34
39.46	0.45	2.28	262.55	4.13
40.08	0.19	2.25	70.29	1.11
40.92	0.32	2.21	479.29	7.54
42.36	0.26	2.13	293.35	4.62
42.97	0.32	2.10	419.54	6.60

【０１２２】

ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態２－^{1}Ｈ　ＮＭＲは、残留エタノールを伴う塩形成を確認した。２５～２２５℃のＴＧＡで３．６％の重量減少が見られた。これはＫＦによる水（３．２％）であることを確認した。Ｃａ含有量をキャピラリー電気泳動により３．１７％と決定し、これは０．５モルのカルシウムに相当する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　０．８５（ｄ，Ｊ＝６．０１Ｈｚ，３Ｈ）０．９９－１．２１（ｍ，５Ｈ）１．２４－１．４４（ｍ，１Ｈ）１．５５－１．７９（ｍ，３Ｈ）１．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，３Ｈ）１．９１－２．０９（ｍ，４Ｈ）２．２２－２．４８（ｍ，２Ｈ）２．６５－２．８３（ｍ，２Ｈ）２

．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ）３．０９（ｓ，２Ｈ）３．１３－３．３１（ｍ，１Ｈ）３．３４－３．６０（ｍ，４Ｈ）３．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．９３Ｈｚ，１Ｈ）３．８５－４．０３（ｍ，３Ｈ）４．３５（ｔ，Ｊ＝５．０８Ｈｚ，１Ｈ）５．３６（ｄｄ，Ｊ＝１５．３４，９．１２Ｈｚ，１Ｈ）６．０１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．６５，８．４０Ｈｚ，１Ｈ）６．７２（ｄ，Ｊ＝８．０９Ｈｚ，１Ｈ）６．９１－６．９７（ｍ，１Ｈ）７．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．９８，１．７６Ｈｚ，２Ｈ）７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２８Ｈｚ，２Ｈ）７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５０，２．２８Ｈｚ，２Ｈ）７．７０（ｄ，Ｊ＝８．７１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１２３】

実施例６：ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態３

ＡＭＧ１７６カルシウム塩形態２を水中、１７．５ｍｇ／ｍＬで２５℃にて２４時間撹拌した。固体をＸＲＰＤにより結晶性であると特定した。

【０１２４】

ＴＧＡ分析の際に、およそ３．５％の重量が減少し（図２６）、これはおそらくは４．３％の水のＫＦに基づく水の損失の結果によるものである。およそ３１４℃の融点をＤＳＣ分析により観測した（図２５）。物質を９５％のＲＨでおよそ７．４％の水分を吸収する吸湿性であると決定した（図２７）。サンプルに存在するＣａの量はおよそ１．８％であり、これは予想よりも低かった。

【０１２５】

【表７】

表 7: XRPD データ表

Pos. [°2Th.]	FWHM [°2Th.]	格子面間隔 [Å]	高さ [cts]	Rel. Int. [%]
6.21	0.13	14.23	774.30	89.01
6.70	0.19	13.19	869.87	100.00
8.22	0.13	10.76	689.30	79.24
11.13	0.16	7.95	256.33	29.47
12.00	0.26	7.38	185.10	21.28
12.98	0.19	6.82	127.26	14.63
17.38	0.19	5.10	307.15	35.31
18.58	0.13	4.78	635.95	73.11
20.01	0.19	4.44	347.79	39.98
21.39	0.26	4.15	228.08	26.22
25.36	0.19	3.51	186.26	21.41
29.43	0.19	3.03	183.70	21.12

【０１２６】

ＡＭＧ１７６カルシウム水和物形態３－^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、塩形成及び残留有機溶媒がないことを確認した。水分含有量は、ＫＦによる４．３％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　０．８５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．０１Ｈｚ，３Ｈ）１．１３（ｄ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ，３Ｈ）１．３６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．８５Ｈｚ，１Ｈ）１．５５－１．７９（ｍ，３Ｈ）１．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，２Ｈ）１．９２－２．０３（ｍ，３Ｈ）２．２１－２．４８（ｍ，２Ｈ）２．６５－２．８３（ｍ，２Ｈ）２．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ）３．０９（ｓ，２Ｈ）３．１３－３．３１（ｍ，１Ｈ）３．４４－３．６２（ｍ，２Ｈ）３．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝

１４．７２Ｈｚ，２Ｈ）３．８６－４．０６（ｍ，３Ｈ）５．３６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．２４，９．０２Ｈｚ，２Ｈ）６．０１（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．１３，８．０９Ｈｚ，１Ｈ）６．７２（ｄ，Ｊ＝８．０９Ｈｚ，１Ｈ）６．９２－６．９７（ｍ，１Ｈ）７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．０９，１．６６Ｈｚ，１Ｈ）７．１６（ｄ，Ｊ＝２．４９Ｈｚ，１Ｈ）７．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．５０，２．４９Ｈｚ，１Ｈ）７．７０（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１２７】

実施例７：非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム水和物

非晶質ＡＭＧ１７６カルシウム水和物は、顕微鏡によりいくらかの少量の複屈折の存在を伴う不規則な形状の粒子であるように見えた。ＸＲＰＤによって分析したとき、非晶質物質はいかなる特徴的な回折ピークも示さなかった（図２８）。およそ２％の重量減少がＴＧＡにより観測され（図３０）、これはおそらくは残留溶媒によるものである。ＤＳＣ分析は、およそ２９２℃で融解吸熱を示した（図２９）。非晶質物質は、明確な再結晶化吸熱が観測されなくても分析中に再結晶化される可能性が高い。吸湿分析の際に、非晶質物質は９５％のＲＨでおよそ９％の重量を増加する吸湿性であることを決定された（図３１）。

【０１２８】

非晶質物質は、限定された吸湿性を呈し、５％～９５％ＲＨで０．９５重量％の水蒸気を吸収した。出発物質からの残留ＤＣＭ及び／又は水の損失の可能性が高いため、吸着時に得られた重量よりも多くの重量（１．５９％）が失われた。ＤＶＳ後の物質のＸＲＰＤは、非晶質物質と一致していた。

【０１２９】

前述の説明は、理解を明解にするために示されているにすぎず、本発明の範囲内の変更は当業者に明らかであり得るので、不必要な限定がそれらから理解されるべきではない。

【０１３０】

本明細書及びそれに続くクレームの全体にわたって、文脈上他の意味が要求されない限り、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」並びに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、述べられる整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群の包含を意味するが、任意の他の整数若しくは工程又は整数若しくは工程の群の排除を意味しないと理解されるであろう。

【０１３１】

本明細書の全体にわたって、組成物が成分又は原材料を含むとして記載される場合、その組成物はまた、特に記載しない限り、列挙された成分又は原材料の任意の組み合わせから本質的になる、又は組み合わせからなることができると考えられる。同様に、方法が特定の工程を含むと記載される場合、その方法はまた、特に記載しない限り、列挙された工程の任意の組み合わせから本質的になる、又は組み合わせからなることができると考えられる。本明細書に例示的に開示される本発明は、好適にも、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素又は工程の不在下で実施され得る。

【０１３２】

この開示を読むと当業者に明らかであるように、本明細書に記載される及び例示される個別の実施形態のそれぞれは、本開示の範囲及び主旨から逸脱することなく他の幾つかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離され得る又は特徴と組み合わせられ得る別個の成分及び特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙された事象の順に又は論理的に可能である任意の他の順に実施することができる。

【０１３３】

本明細書に開示される方法、及びそれの個別の工程の実施は、手動で及び／又は電子設備によって提供される自動化の助けを借りて行うことができる。方法は特定の実施形態に関して記載されてきたが、当業者は、その方法に関連した行為を行う他のやり方が用いられ得ることを容易に理解するであろう。例えば、様々な工程の順は、特に記載しない限り、本方法の範囲又は主旨から逸脱することなく変えられ得る。加えて、個別の工程のいく

つかは、組み合わせる、省略する、又は追加の工程へ更に細かく分けることができる。

【０１３４】

本明細書での開示との関連での（とりわけクレームとの関連での）、用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」、及び類似の指示対象の使用は、特に明記しない限り、単数形及び複数形の両方を含むと解釈されるべきである。本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で特に明記しない限り、その範囲内に入るそれぞれの別個の値に個別に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図しているにすぎず、それぞれの別個の値は、あたかも本明細書で個別に列挙されているかのように本明細書中に援用される。本明細書で提供されるいかなる及び全ての例、又は例示的言語（例えば、「などの」）の使用は、本明細書での開示をよりよく説明することを意図し、特に明記しない限り、本明細書での開示の範囲への限定ではない。本明細書での言語は、任意の特許請求されていない要素が本明細書での開示の実施にとって絶対に必要であることを示していると解釈されるべきではない。

【０１３５】

本明細書に引用される全ての特許、刊行物及び参考文献は、参照により本明細書によって完全に援用される。本開示と援用される特許、刊行物及び参考文献との間の矛盾の場合には、本開示が優先されるべきである。

【図面】

【図１】

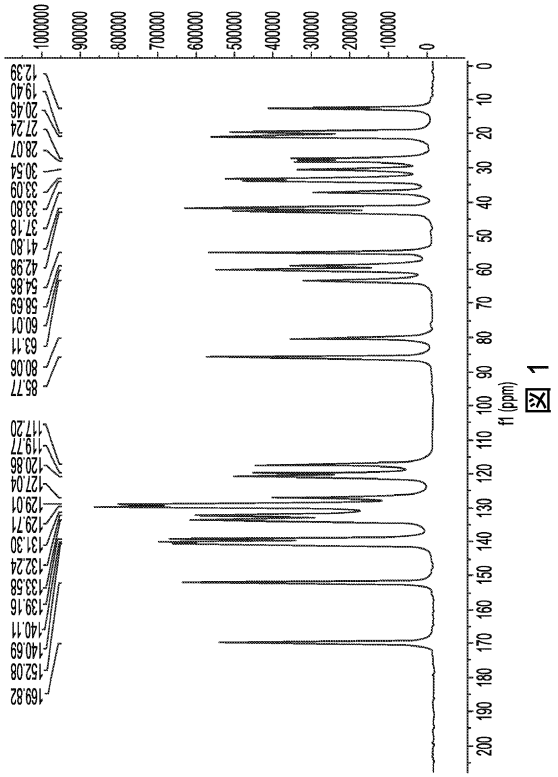


図１

【図２】

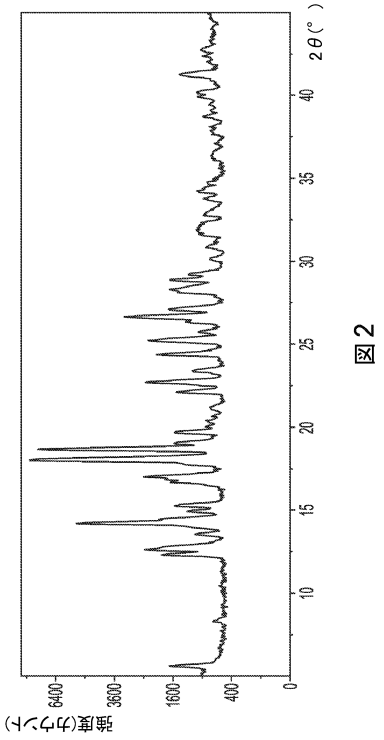


図２

【図３】

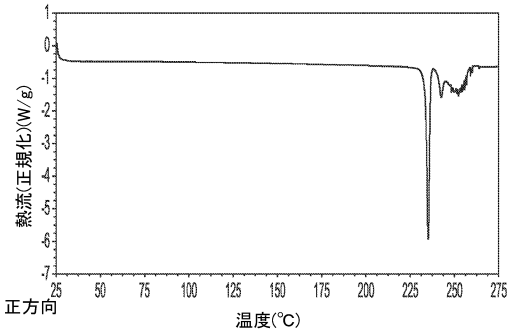


図3

【図４】

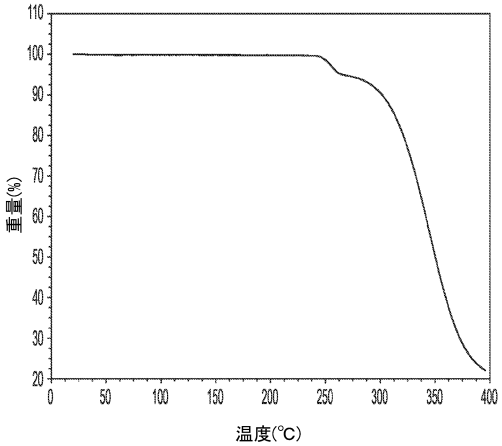


図4

【図５】

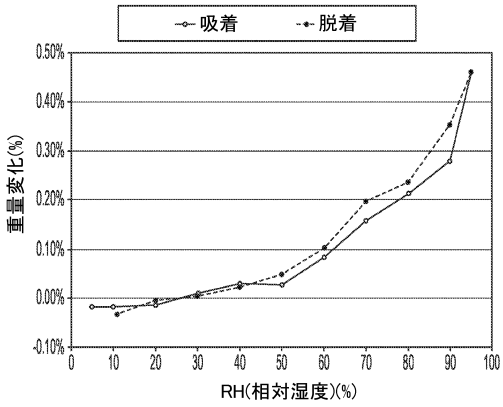


図5

【図６】

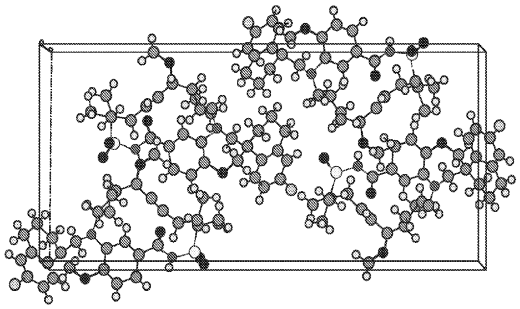


図6

【図７－１】

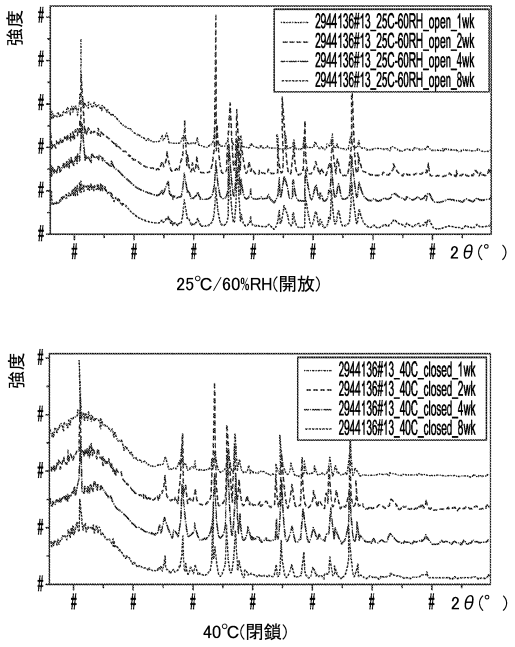


図7

【図７－２】

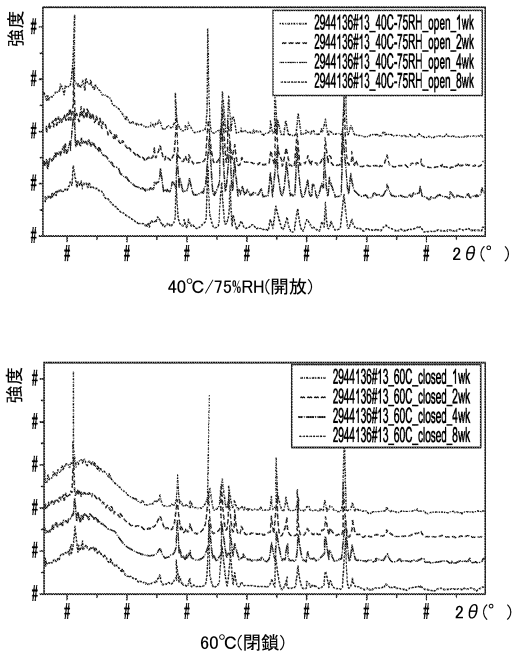


図7
続き

【図８】

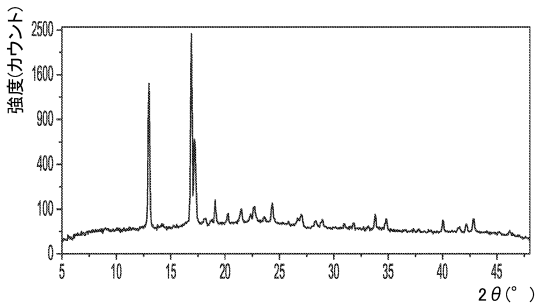


図8

【図９】

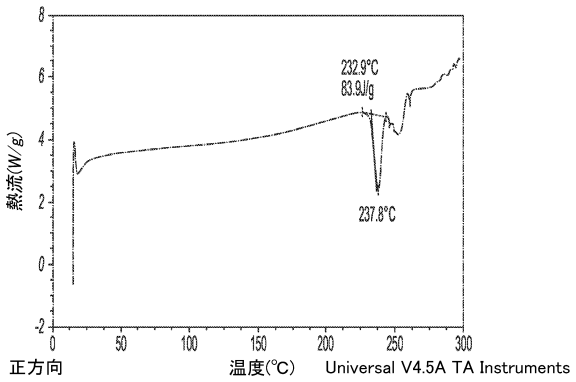


図9

【図１０】

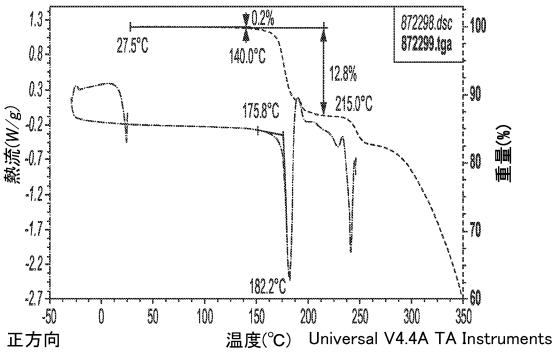


図10

【図１１】

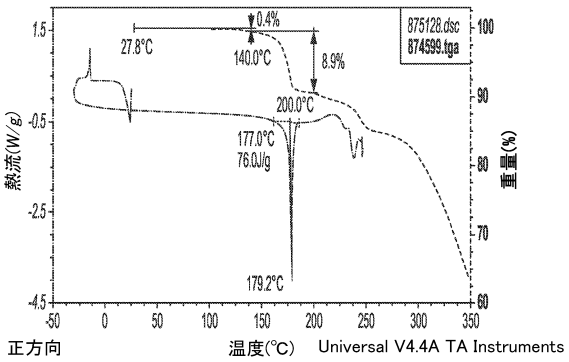


図11

【図１２】

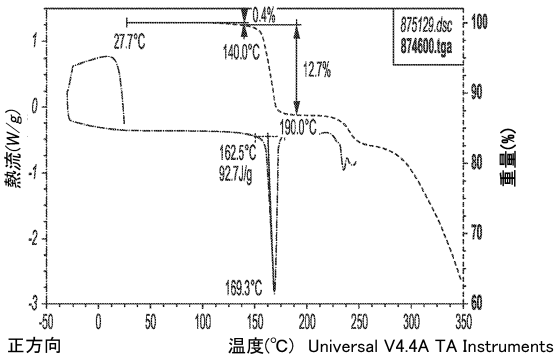


図12

【図１３】

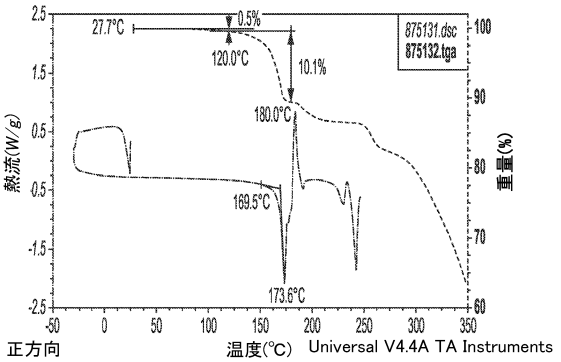


図13

【図１４】

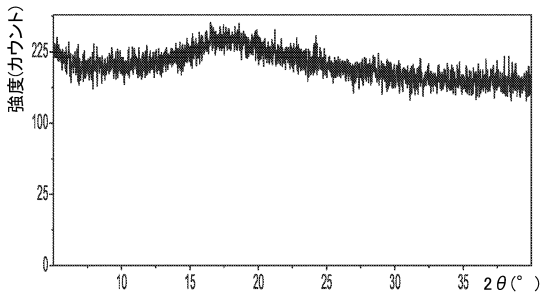


図14

【図１５】

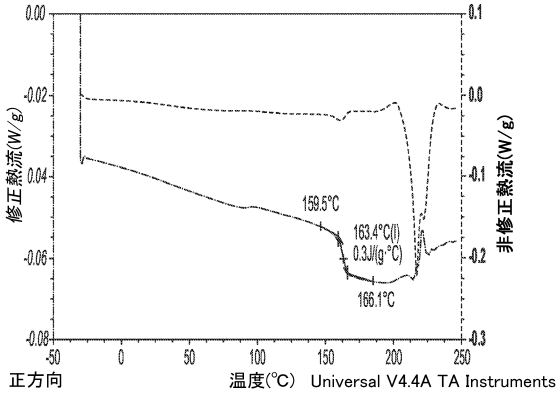


図15

【図１６】

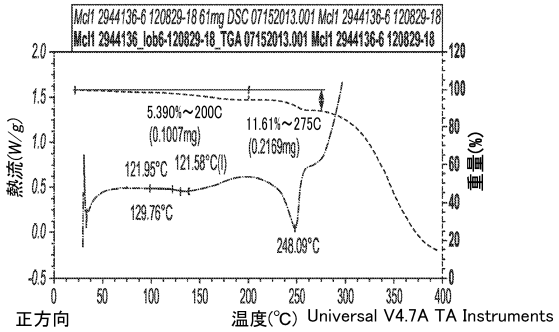


図16

【図１７】

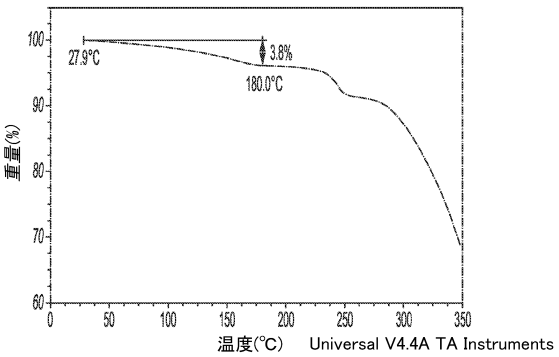


図17

【図１８】

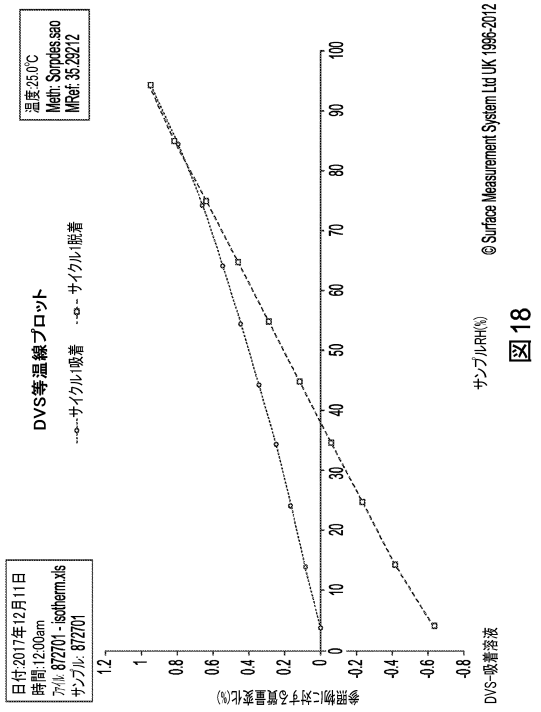


図18

【図１９】

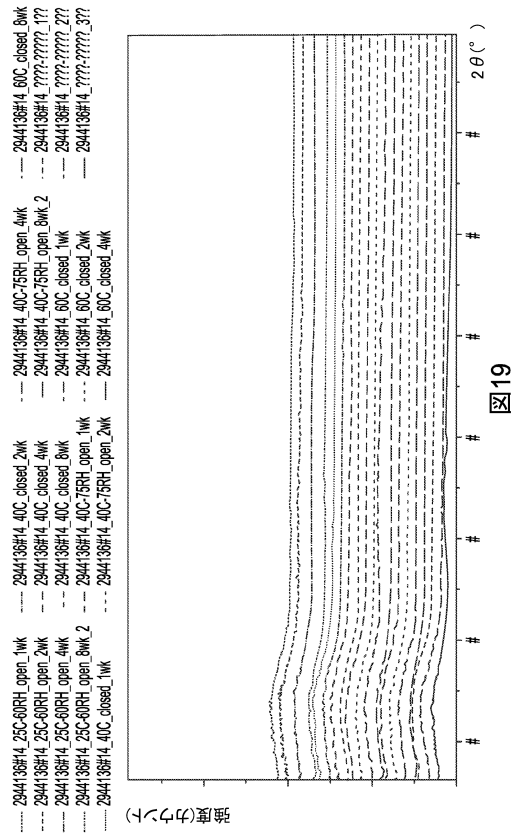


図19

【図２０】

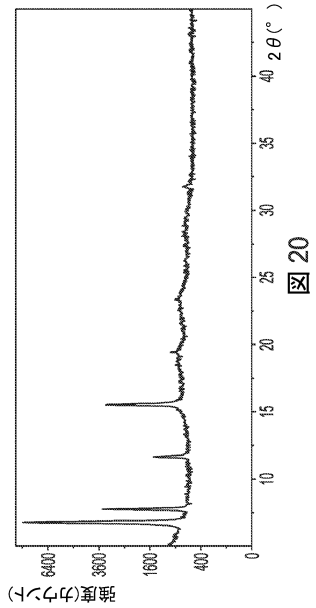


図20

【図２１】

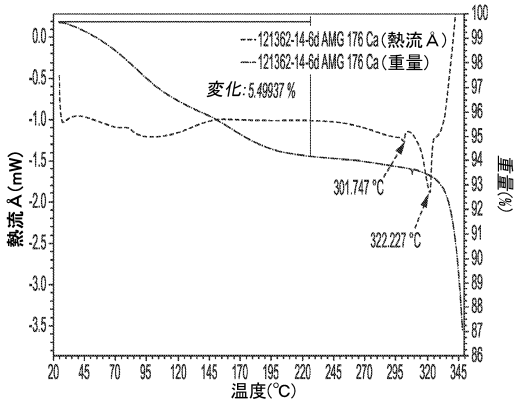


図21

【図２２】

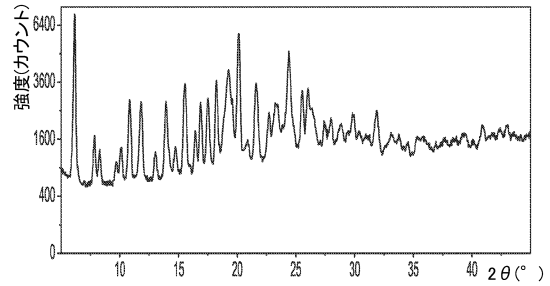


図22

【図２３】

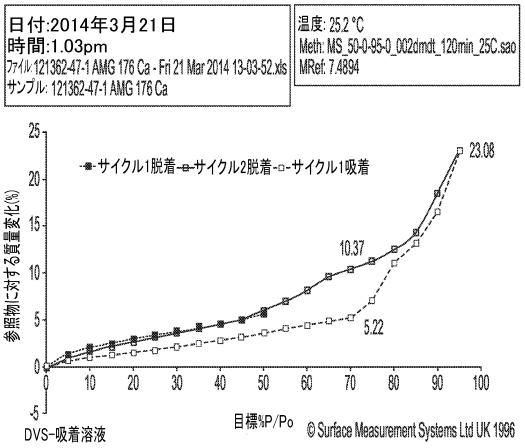


図23

【図２４】

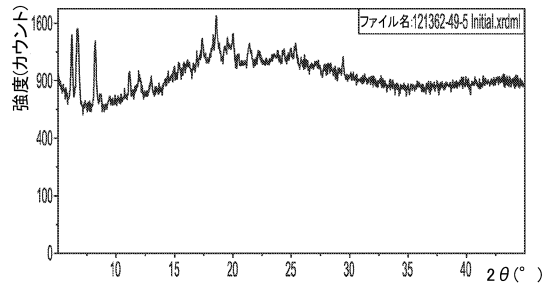


図24

【図２５】

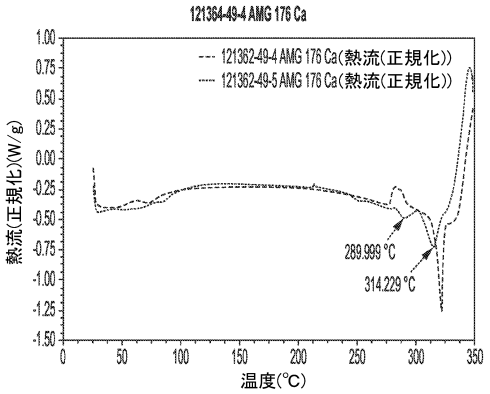


図25

【図２６】

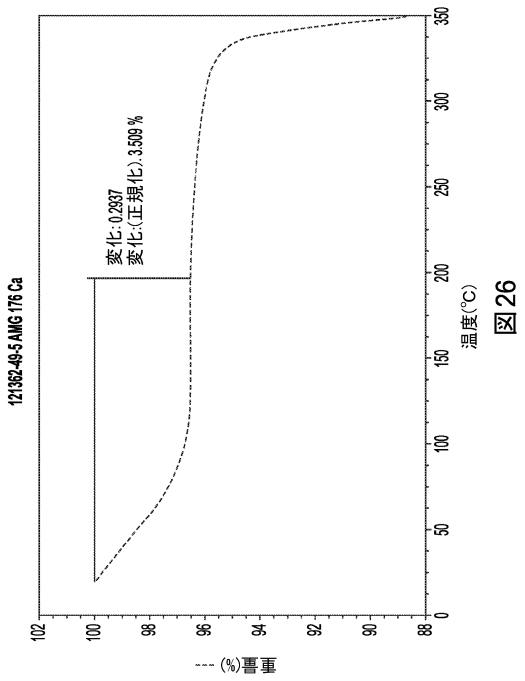


図 26

【図２７】

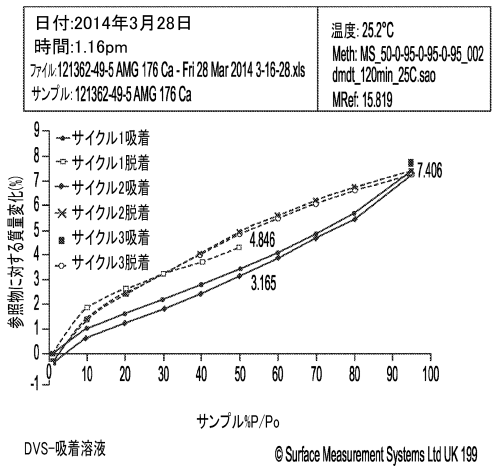


図 27

【図２８】

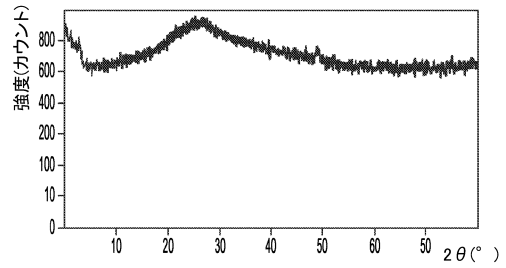


図 28

【図２９】

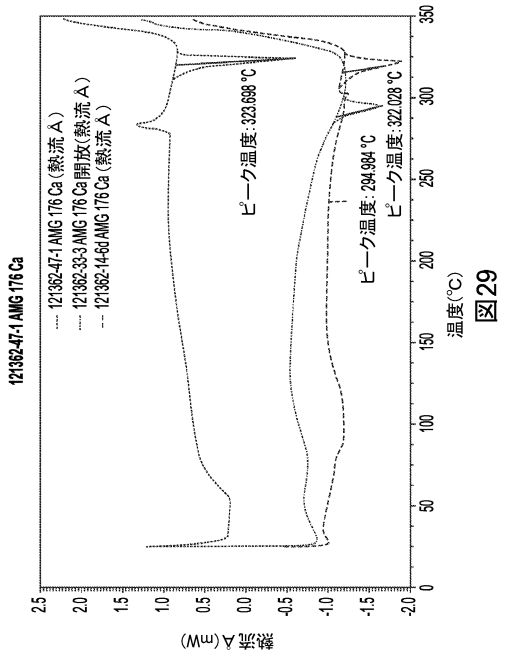


図 29

【図３０】

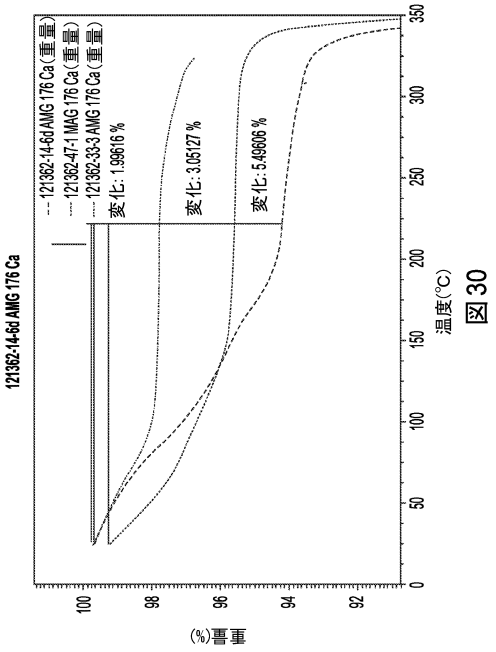


図30

【図３１】

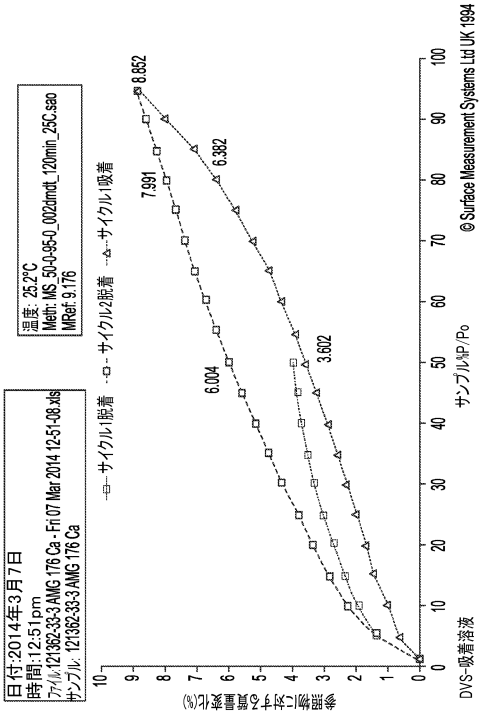


図31

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017505

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/08 A61K31/553 A61P35/00
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, 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 2016/033486 A1 (AMGEN INC [US]) 3 March 2016 (2016-03-03) cited in the application example 4	1-41
X,P	WO 2022/115400 A1 (AMGEN INC [US]) 2 June 2022 (2022-06-02) example 11	1-41

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 2023	26/06/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bérillon, Laurent

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017505

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] the whole document -----	1-41

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/017505

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016033486 A1	03-03-2016	AR 101729 A1	11-01-2017
		AU 2015308735 A1	23-03-2017
		BR 112017004209 A2	31-07-2018
		CA 2959615 A1	03-03-2016
		CL 2017000469 A1	03-11-2017
		CN 107001387 A	01-08-2017
		CO 2017002998 A2	19-07-2017
		CR 20170116 A	28-04-2017
		CY 1121195 T1	29-05-2020
		DK 3186259 T3	25-02-2019
		EP 3186259 A1	05-07-2017
		EP 3424931 A2	09-01-2019
		ES 2706309 T3	28-03-2019
		ES 2777478 T3	05-08-2020
		HR P20190053 T1	22-02-2019
		HU E041806 T2	28-05-2019
		IL 257942 A	31-05-2018
		JO 3474 B1	05-07-2020
		JP 6502479 B2	17-04-2019
		JP 2017525730 A	07-09-2017
		KR 20170043661 A	21-04-2017
		LT 3186259 T	25-02-2019
		MA 40111 A1	29-06-2018
		ME 03313 B	20-10-2019
		NZ 729768 A	25-06-2021
		PE 20170892 A1	12-07-2017
		PH 12017500367 A1	10-07-2017
		PL 3186259 T3	30-04-2019
		PT 3186259 T	06-02-2019
		SG 11201701525W A	30-03-2017
		SI 3186259 T1	29-03-2019
		TN 2017000067 A1	04-07-2018
		TR 201901312 T4	21-02-2019
		TW 201625645 A	16-07-2016
		UA 118233 C2	10-12-2018
		US 2016068545 A1	10-03-2016
		US 2017088560 A1	30-03-2017
		US 2019016736 A1	17-01-2019
		US 2019023720 A1	24-01-2019
		US 2020062780 A1	27-02-2020
		US 2021040120 A1	11-02-2021
		UY 36285 A	01-04-2016
		WO 2016033486 A1	03-03-2016
		ZA 201701763 B	29-08-2018
		ZA 201802865 B	25-05-2022
WO 2022115400 A1	02-06-2022	AR 124282 A1	15-03-2023
		JP 2022084019 A	06-06-2022
		TW 202237557 A	01-10-2022
		UY 39538 A	31-05-2022
		WO 2022115400 A1	02-06-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、メール・ストップ・２８－５－エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者　ザンカネラ，マニュエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、メール・ストップ・２８－５－エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者　チャベス，メアリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・９１３２０－１７９９、サウザンド・オークス、メール・ストップ・２８－５－エイ、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB31 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27