(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7152122号
(P7152122)

(45)発行日　令和4年10月12日(2022.10.12)

(24)登録日　令和4年10月3日(2022.10.3)

(51)国際特許分類

C07D 231/26 (2006.01)	C07D	231/26	CSP
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	25/28	
A61K 31/4152(2006.01)	A61K	31/4152	
A61K 9/48 (2006.01)	A61K	9/48	
A61K 9/20 (2006.01)	A61K	9/20	

請求項の数　15　（全27頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-520823(P2020-520823)
(86)(22)出願日　平成30年10月12日(2018.10.12)
(65)公表番号　特表2020-536940(P2020-536940A)
(43)公表日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/077918
(87)国際公開番号　WO2019/073052
(87)国際公開日　平成31年4月18日(2019.4.18)
審査請求日　令和3年9月27日(2021.9.27)
(31)優先権主張番号　17196400.0
(32)優先日　平成29年10月13日(2017.10.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　519255816
ツリーウェイ ティーダブリュー００１ ビー．ブイ．
Ｔｒｅｅｗａｙ ＴＷ００１ Ｂ．Ｖ．
オランダ，３０４７ アーエル ロッテルダム，セフィーラウェッヒ １４２
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　フェルナンデス カサレス，アナ
オランダ，３０７４ アーエル ロッテルダム，セフィーラウェッヒ １４２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エダラボン塩

(57)【特許請求の範囲】

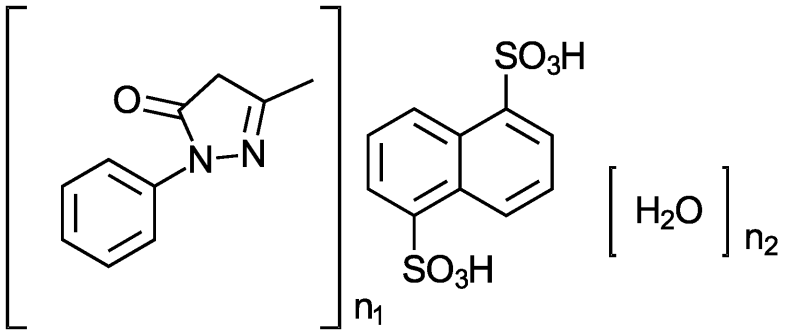
【請求項１】

３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（エダラボン）の塩であって、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン又はナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである、塩。

【請求項２】

以下の式

【化１】



（式中、n_1は、１又は２であり、n_2は、０、１／２、１、２、又は４である）によって示される、請求項１に記載の塩。

【請求項３】
ｎ$_1$が２である、請求項２に記載の塩。
【請求項４】
ｎ$_2$が、０、１、又は２である、請求項３に記載の塩。
【請求項５】
結晶塩である、請求項１～４のいずれか一項に記載の塩。
【請求項６】
前記結晶塩が、１０．１度、１１．３度、１１．６度、１７．３度、１９．６度、２０．４度、２０．９度、２１．１度、２１．８度、２２．７度、２４．６度、２６．５度、及び２７．０度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピークを含むＸ線粉末回折パターンを特徴とする、ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【請求項７】
前記結晶塩が、１３．１度、１４．５度、１６．７度、１９．５度、２１．１度、２１．８度、２３．３度、２３．６度、２４．０度、２５．６度、２６．３度、及び３０．１度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピークを含むＸ線粉末回折パターンを特徴とする、ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【請求項８】
前記結晶塩が、以下の表で示される単結晶構造を特徴とする、ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【表１】

温度	296(2) K
λ [Å]	0.71073
結晶系	斜方晶系
空間群	$P2_12_12_1$
単位格子寸法	
a [Å]	7.9705(6)
b [Å]	18.8542(12)
c [Å]	20.7017(12)
V [Å^3]	3111.0(4)
Z	8
D_c [gm/cm^3]	1.436
μ	0.236
F(000)	1408
結晶サイズ[mm^3]	0.25 x 0.18 x 0.15
データ収集についてのθ範囲[°]	2.2 → 32.5
収集反射	23655
独立反射	10907 [R_{int} = 0.0600]
θ=25.242° に対する完全性[%]	98.9
吸収補正	積分
最大透過及び最小透過	0.985 及び 0.958
データ/抑制/パラメーター	10907 / 0 / 521
F^2での適合度	1.029
最終 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1115
R 指数(全データ)	R1 = 0.1278, wR2 = 0.1397
絶対構造パラメーター	0.01(5)
消衰係数	n/a
最大差ピーク及びホール[e/Å^3]	0.260及び-0.399

【表２】

	x	y	z	U_{eq} 又は U_{iso}
N1	0.9163(5)	0.6370(2)	0.74158(17)	0.0442(8)
N2	0.8932(5)	0.6686(2)	0.68250(19)	0.0432(9)
H2A	0.852(7)	0.648(3)	0.647(3)	0.067(17)
C3	0.9546(6)	0.7346(2)	0.6845(2)	0.0419(10)
C4	0.9459(8)	0.7816(3)	0.6276(3)	0.0650(16)
H4A	1.0007	0.8257	0.6371	0.098
H4B	0.8306	0.7904	0.6168	0.098
H4C	1.0008	0.7592	0.5917	0.098
C5	1.0188(7)	0.7467(3)	0.7454(2)	0.0454(11)
H5A	1.075(6)	0.786(3)	0.761(2)	0.041(13)
C6	0.9938(6)	0.6847(3)	0.7803(2)	0.0446(11)
O7	1.0330(5)	0.6681(2)	0.83991(17)	0.0605(10)
H7	1.079(10)	0.705(4)	0.861(4)	0.11(3)
C8	0.8602(6)	0.5660(3)	0.7531(2)	0.0449(11)
C9	0.8110(7)	0.5462(3)	0.8152(3)	0.0568(13)
H9A	0.819(7)	0.580(3)	0.851(2)	0.058(16)
C10	0.7521(8)	0.4783(4)	0.8250(4)	0.0710(18)
H10A	0.722(7)	0.462(3)	0.866(3)	0.068(18)
C11	0.7408(9)	0.4308(4)	0.7742(4)	0.080(2)
H11	0.699(8)	0.383(4)	0.780(3)	0.10(2)
C12	0.7913(9)	0.4513(3)	0.7130(4)	0.0754(19)
H12A	0.783(7)	0.419(3)	0.676(3)	0.073(18)
C13	0.8524(8)	0.5183(3)	0.7020(3)	0.0595(14)
H13A	0.900(7)	0.534(3)	0.658(3)	0.064(16)
N21	0.9245(5)	0.8610(2)	0.23104(17)	0.0439(8)
N22	1.0038(5)	0.8387(2)	0.17523(19)	0.0437(9)
H22A	0.995(7)	0.866(3)	0.142(2)	0.060(15)
C23	1.0624(6)	0.7729(2)	0.1833(2)	0.0432(10)
C24	1.1514(8)	0.7352(3)	0.1309(2)	0.0594(14)
H24A	1.2641	0.7249	0.1444	0.089
H24B	1.1541	0.7645	0.093	0.089
H24C	1.094	0.6917	0.1213	0.089
C25	1.0247(7)	0.7519(3)	0.2453(2)	0.0457(12)
H25A	1.048(6)	0.712(3)	0.265(2)	0.042(14)
C26	0.9363(6)	0.8071(3)	0.2736(2)	0.0433(11)
O27	0.8663(5)	0.8136(2)	0.33083(17)	0.0586(10)
H27	0.894(8)	0.770(3)	0.353(3)	0.08(2)
C28	0.8587(6)	0.9315(3)	0.2373(2)	0.0451(11)
C29	0.8617(9)	0.9644(3)	0.2968(3)	0.0658(16)
H29A	0.914(7)	0.939(3)	0.331(3)	0.065(17)
C30	0.7987(10)	1.0316(4)	0.3024(4)	0.082(2)
H30A	0.804(7)	1.056(3)	0.344(3)	0.072(18)
C31	0.7370(9)	1.0671(3)	0.2495(4)	0.0748(19)
H31A	0.693(8)	1.114(4)	0.255(3)	0.09(2)
C32	0.7353(8)	1.0339(3)	0.1907(4)	0.0700(17)
H32A	0.703(7)	1.060(3)	0.155(2)	0.059(16)
C33	0.7942(7)	0.9658(3)	0.1839(3)	0.0573(14)
H33A	0.800(7)	0.945(3)	0.145(3)	0.066(17)

O41	0.7431(4)	0.61231(18)	0.57835(16)	0.0543(9)
O42	0.7545(4)	0.61813(17)	0.46222(15)	0.0475(8)
O43	0.6270(4)	0.71375(15)	0.52219(17)	0.0476(8)
S44	0.66194(12)	0.63813(6)	0.51998(5)	0.0353(2)
C45	0.4654(5)	0.5937(2)	0.5158(2)	0.0327(8)
C46	0.3217(5)	0.6334(2)	0.5199(2)	0.0382(9)
H46A	0.330(6)	0.682(3)	0.523(2)	0.053(14)
C47	0.1645(6)	0.6003(2)	0.5190(2)	0.0430(10)
H47A	0.067(7)	0.626(3)	0.521(3)	0.068(16)
C48	0.1511(5)	0.5291(2)	0.5141(2)	0.0404(10)
H48A	0.043(6)	0.506(2)	0.516(2)	0.057(15)
C49	0.2955(4)	0.4851(2)	0.50838(19)	0.0314(8)
C50	0.2887(4)	0.41004(19)	0.5009(2)	0.0312(8)
S51	0.09276(11)	0.36448(5)	0.49844(5)	0.0345(2)
O52	-0.0024(4)	0.39577(16)	0.44499(15)	0.0434(7)
O53	0.0127(4)	0.37656(17)	0.56033(15)	0.0460(8)
O54	0.1311(4)	0.28988(15)	0.48749(16)	0.0457(8)
C55	0.4323(4)	0.3701(2)	0.4957(2)	0.0350(8)
H55A	0.428(6)	0.317(3)	0.489(2)	0.061(15)
C56	0.5909(5)	0.4028(2)	0.4979(2)	0.0406(10)
H56A	0.691(5)	0.375(2)	0.497(2)	0.047(12)
C57	0.6026(5)	0.4744(2)	0.5054(2)	0.0382(9)
H57A	0.710(5)	0.4964(19)	0.5067(19)	0.032(11)
C58	0.4587(4)	0.51806(19)	0.5099(2)	0.0310(8)
O61	0.9588(6)	0.7049(2)	0.39202(19)	0.0596(11)
H61A	0.900(7)	0.681(3)	0.407(3)	0.049(17)
H61B	1.027(16)	0.728(5)	0.430(5)	0.20(5)
O62	1.1882(5)	0.7718(2)	0.88851(19)	0.0502(9)
H62A	1.125(9)	0.803(3)	0.903(3)	0.08(2)
H62B	1.252(10)	0.758(3)	0.914(3)	0.09(3)

【請求項９】
前記結晶塩が、８．４度、１１．６度、１３．０度、１３．６度、１３．８度、１７．１度、１８．８度、１９．１度、２０．８度、２２．６度、２４．０度、２４．４度、及び２６．１度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピークを含むＸ線粉末回折パターンを特徴とする、ヘミナパジシル酸エダラボン半水和物塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【請求項１０】
前記結晶塩が、１０．２度、１０．７度、１１．１度、１２．６度、１６．２度、１９．１度、１９．４度、２０．２度、２１．７度、２２．３度、及び２６．５度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも７個のピークを含むＸ線粉末回折パターンを特徴とする、無水ヘミナパジシル酸エダラボン塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【請求項１１】
前記結晶塩が、１１．５４度、１３．９１度、１４．０９度、１６．８４度、１８．２５度、１８．５５度、１９．１１度、２２．３９度、２２．７６度、２４．６３度、及び２５．５８度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも７個のピークを含むＸ線粉末回折パターンを特徴とする、無水ヘミナパジシル酸エダラボン塩の多形体である、請求項５に記載の塩。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載の塩を含む医薬組成物。
【請求項１３】
経口投薬単位、散剤、水性液剤、又は経皮送達システムである、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】

哺乳動物の処置における使用のための医薬組成物を製造するための、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（エダラボン）の塩の使用であって、前記医薬組成物が請求項１２又は１３に記載の医薬組成物である、使用。
【請求項１５】
ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン又はヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを調製する方法であって、
カチオン形態の、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを含有するエダラボン溶液を用意するステップ、
前記エダラボン溶液をナパジシル酸又はナパジシル酸の溶質と合わせるステップ、並びに
ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン及び／又はヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを沈殿させるステップを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（エダラボン）の塩に関する。より詳細には、本発明は、ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン及びヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンから選択されるエダラボン塩に関する。
【背景技術】
【０００２】
商標名ラディカバ（Ｒａｄｉｃａｖａ）（登録商標）及びラジカット（Ｒａｄｉｃｕｔ）（登録商標）で販売される３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（エダラボン）は、脳卒中後の回復を助ける及び筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）を治療するのに使用される静脈内薬剤である。ラジカット（登録商標）は、エダラボン３０ｍｇの水溶液を含有する２０ｍＬアンプルで販売される。
【０００３】
エダラボンは水に難溶性である（２５℃の脱塩水に１．８５ｍｇ／Ｌ）。さらに、エダラボンは、水に極めてゆっくりと溶解する。
【０００４】
薬物療法で用いられる、全ての薬物分子のおよそ５０％は、塩として投与される。原薬は、しばしば、塩基性又は酸性の薬物分子を、対イオンと対にして、薬物の塩の型を生成することによって克服され得る、ある種の、準最適な物理化学的性質又は生物薬学的性質を有する。
【０００５】
無数の塩形態が、製薬科学者に入手可能である。以下の４つのパラメーターが、しばしば、特定の形態を選択するための重要な基準と考えられている：
意図される薬学的プロファイルに応じて、様々なｐＨ値で測定される水溶解度
高結晶化度
一定の性能（例えば、用量均一性）をもたらす、低吸湿性（すなわち、相対湿度に対する水分吸収）
加速条件下での、最適な化学的安定性及び固体状態安定性（すなわち、４０℃及び相対湿度７５％で保管したときの、最小限の化学分解又は固体状態変化）
限定的な多形体の数又は多形による多様性の欠如
合成、取り扱い、及び処方開発の容易さ。
【０００６】
Ｖｅｖｅｒｋａら（Ｅｄａｒａｖｏｎｅ ｃｏｃｒｙｓｔａｌｓ：ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，ａｎｄ ｐｒｅｌｉｍｉｎａｒｙ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ，Ｍｏｎａｔｓｈｅｆｔｅ ｆｕｒ Ｃｈｅｍｉｅ－Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｏｎｔｈｌｙ ２０１３年9月、１４４巻、9号、１３３５～１３４９頁）は、エダラボン及びフェ

ノール酸の共結晶を考案した。エダラボン共結晶は、様々なモル比で調製された。代表的な共結晶試料は、その安定性を調べるために、加速度的な酸化ストレス及び熱的ストレスに曝露された。安定性のスクリーニングにより、プロトカテク酸及び没食子酸の共結晶は、安定な共結晶形態をもたらす故に、開発候補として認められた。

【０００７】

薬物のナパジシル酸塩は、当技術分野で公知である。ナパジシル酸メブヒドロリンは、商標名ベキシダル（Ｂｅｘｉｄａｌ）及びディアゾリン（Ｄｉａｚｏｌｉｎ）で、幾つかの国で販売されている抗ヒスタミン剤である。

【０００８】

米国特許出願公開第２００８／００７０９７３号に、ナパジシル酸２－（メチルオキシ）－Ｎ－［２－メチル－ｌ－フェニル－２－（１－ピロリジニル）プロピル］－４，６－ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミド又はその溶媒和物が記載されている。

【０００９】

米国特許出願公開第２０１０／００９３８１６号に、塩が、ナパジシル酸［２－（４－クロロ－ベンジルオキシ）－エチル］－［２－（（Ｒ）－シクロヘキシル－ヒドロキシ－フェニル－メチル）－オキサゾール－５－イルメチル］－ジメチル－アンモニウムであることが記載されている。

【００１０】

米国特許出願公開第２０１１／０１９５９４３号に、５－（２－｛［６－（２，２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ）ヘキシル］アミノ｝－１－ヒドロキシエチル）－８－ヒドロキシキノリン－２（ｌＨ）－オンの塩、又はその薬学的に許容できる溶媒和物であって、その塩が、結晶性のモノナパジシル酸塩及びヘミナパジシル酸塩から選択される、塩が記載されている。

【００１１】

国際公開第２０１３／１３９７１２号に、（ｉ）水和物多形体、又は（ｉｉ）上記水和物多形体を乾燥させることによって得られるβ型多形体である、ヘミナパジシル酸５－（２－｛［６－（２，２－ジフルオロ－２－フェニルエトキシ）ヘキシル］アミノ｝－１（Ｒ）－ヒドロキシエチル）－８－ヒドロキシキノリン－２（１７／）－オンの結晶性多形体が記載されている。

【発明の概要】

【００１２】

発明者らは、エダラボンのナパジシル酸塩によって、これらエダラボン塩の非静脈内経路を介した投与を可能にする、好ましい性質の、意外な組み合わせがもたらされることを発見した。本発明は、詳細には、エダラボン塩、ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン及びヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンに関する。本発明はまた、これらエダラボン塩の溶媒和物（水和物を含む）にも拡張される。

【００１３】

エダラボンのナパジシル酸塩は、（以下、「エダラボン塩」又は単に「塩」と称する）は、容易に製造され、遊離エダラボン塩基よりも水中でより急速に溶ける。さらに、本発明のエダラボン塩は、極めて安定であり、扱い易い。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１Ａ】多形体ＡのＸ線粉末回折パターンを示す図である。

【図１Ｂ】多形体ＡのＤＳＣ曲線を示す図である。

【図１Ｃ】多形体ＡのＴＧＡ曲線を示す図である。

【図２Ａ】多形体ＢのＸ線粉末回折パターンを示す図である。

【図２Ｂ】多形体ＢのＤＳＣ曲線を示す図である。

【図２Ｃ】多形体ＢのＴＧＡ曲線を示す図である。

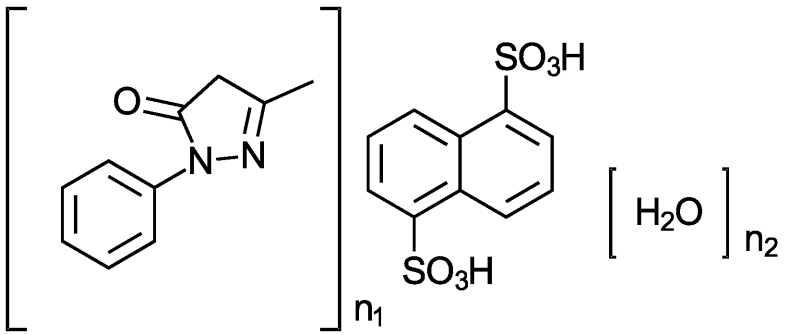
【図３Ａ】多形体ＤのＸ線粉末回折パターンを示す図である。

【図３Ｂ】多形体ＤのＤＳＣ曲線を示す図である。
【図３Ｃ】多形体ＤのＴＧＡ曲線を示す図である。
【図４Ａ】多形体ＥのＸ線粉末回折パターンを示す図である。
【図４Ｂ】多形体ＥのＤＳＣ曲線を示す図である。
【図４Ｃ】多形体ＥのＴＧＡ曲線を示す図である。
【図５Ａ】多形体ＦのＸ線粉末回折パターンを示す図である。
【図５Ｂ】多形体ＦのＤＳＣ曲線を示す図である。
【図５Ｃ】多形体ＦのＴＧＡ曲線を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
したがって、本発明の第１の態様は、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（エダラボン）の塩であって、ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン又はヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンである、塩に関する。
【００１６】
本明細書において、用語「塩」は、塩の溶媒和物、例えば、水和物も包含する。
【００１７】
本明細書において、用語「溶媒和物」は、本発明のエダラボン塩及び薬学的に許容できる溶媒によって、様々に、化学量論的に形成される複合体を示す。好適な溶媒の例としては、水、イソプロパノール、アセトニトリル、及びその組み合わせが挙げられる。
【００１８】
本明細書において、用語「ナパジシル酸」は、別段の指示がない限り、１，５－ナフタレンジスルホン酸のアニオン性残基を示す。
【００１９】
本明細書において、用語「処置」は、別段の指示がない限り、治療的処置、緩和的処置、及び予防的処置を包含する。
【００２０】
本明細書において、用語「エダラボン当量」は、エダラボン塩の、所与の量に含まれるエダラボン（３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン）の量を示す。エダラボンのモル質量は、約１７４ｇ／モルである。エダラボン塩、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン一水和物が、モル質量約６７３ｇを有し、この塩の１分子が、２個のエダラボン塩基を含むならば、後者の塩１０００ｍｇは、エダラボン当量１０００×２×１７４／６７３＝５１７ｍｇに等しい。以下の表において、幾つかのエダラボン塩について、エダラボン当量への変換を示す。
【表１】

	塩 1000mg のエダラボン当量 (mg)
ヘミナパジシル酸エダラボン塩(無水)	547
ヘミナパジシル酸エダラボン-水和物塩	517
ヘミナパジシル酸エダラボン-半水和物塩	532
ナパジシル酸エダラボン塩(無水)	377

【００２１】
本発明の特に好ましい一実施形態によれば、エダラボン塩は、以下の式

【化１】



（式中、n_1は、１又は２であり、n_2は、０、１／２、１、２、又は４である）
で示される。
【００２２】
本発明は、エダラボン塩のナパジシル酸塩形態（n_1＝１）及びヘミナパジシル酸塩形態（n_1＝２）の両方を包含する。好ましくは、本発明のエダラボン塩は、ヘミナパジシル酸塩である。
【００２３】
本発明は、エダラボン塩の無水形態及び水和形態の両方を包含するものであった。本発明の好ましい一実施形態によれば、エダラボン塩は、無水（n_2＝０）である。好ましい別の実施形態によれば、エダラボン塩、一水和物塩（n_1＝１及びn_2＝１、又はn_1＝２及びn_2＝２）である。
【００２４】
好ましくは、エダラボン塩は、ヘミナパジシル酸塩（n_1＝２）である。エダラボン塩がヘミナパジシル酸塩である場合、n_2は、好ましくは０、１、又は２に等しい。
【００２５】
特に好ましい一実施形態によれば、本発明のエダラボン塩は、ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物（n_1＝２、n_2＝２）である。
【００２６】
無水形態のヘミナパジシル酸エダラボンは、例えば、無水塩を高湿度状態に曝露することによって、一水和物形態に容易に変化することができる。したがって、無水ヘミナパジシル酸塩を、好適に、その一水和物の生成の中間体として用いることができる。
【００２７】
好ましい、さらに別の実施形態によれば、本発明のエダラボン塩は結晶塩である。
【００２８】
エダラボン塩の結晶構造は、好適には、粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）を用いて決定することができる。さらに、融点及び結晶水の量は、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）を用いて測定することができる。
【００２９】
本発明は、詳細には、本発明のエダラボン塩の、様々な結晶形態（多形体）に関する。これら多形体は、以下により詳細に説明される。
【００３０】
ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩－多形体Ａ
本発明の、多形体Ａエダラボン塩は、１０．１度、１１．３度、１１．６度、１７．３度、１９．６度、２０．４度、２０．９度、２１．１度、２１．９度、２２．７度、２４．２度、２４．６度、２６．５度、及び２７．０度の、０．１度範囲内である、回折角２θ（シータ）度で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。
【００３１】

好ましい別の実施形態によれば、多形体ＡのＸＲＰＤパターンは、８．７４Å（オングストローム）、７．８１Å、７．６２Å、５．１４Å、４．５３Å、４．３５Å、４．２６Å、４．２１Å、４．０６Å、３．９１Å、３．６８Å、３．６２Å、３．３７Å、及び３．３０Åの、０．０５Å範囲内である、ｄ面間隔で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む。

【００３２】

以下の表は、本発明の多形体Ａの、典型的なＸＲＰＤピークリストを示す。

【表２】

ピーク	角(2θ)	Ｄ面間隔	強度
1	10.1	8.74	100
2	11.3	7.81	44
3	11.6	7.62	88
4	17.3	5.14	68
5	19.6	4.53	36
6	20.4	4.35	54
7	20.9	4.26	27
8	21.1	4.21	28
9	21.9	4.06	84
10	22.7	3.91	57
11	24.2	3.68	25
12	24.6	3.62	29
13	26.5	3.37	41
14	27.0	3.30	49

【００３３】

多形体Ａは、好ましくは、図１ａに示したＸ線粉末回折パターンに対応するＸ線粉末回折パターンを有する。

【００３４】

本発明の多形体Ａは、２４９．５～２５２．８℃の間に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを特徴とする。このピークは、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、エダラボン塩のＤＳＣサーモグラムは、１０５～１３０℃の間に追加の吸熱ピークを示す。後者の吸熱ピークは、結晶水の放出に対応すると考えられる。

【００３５】

ＤＳＣは、試料及び基準物質の温度の上昇に必要とされる熱量の差が、温度の関数として測定される熱分析技術である。ＤＳＣを用いて、試料の、結晶化事象の観測を可能にする、幾つかの特有の性質を測定することができる。詳細には、ＤＳＣを用いて、固体から液晶への物質転移及び液晶から等方性液体への物質転移の際に生じる、小さなエネルギー変化を観測することが可能である。ＤＳＣ曲線における事象の有無を用いて、化合物の安定性及び溶媒和物の有無を調べることができる。

【００３６】

本明細書に記載のＤＳＣ分析は、以下のように実施された：固体試料約１．５ｍｇを、ピンホールを開けた、標準の４０μＬアルミニウム製パンに密封し、ＤＳＣで２５℃から３００℃まで、昇温速度１０℃／分で加熱した。乾燥N_2ガスを流量５０ｍＬ／分で用いて、測定中、ＤＳＣ装置をパージした。融解の特性をＤＳＣサーモグラムから得、熱流束ＤＳＣ８２２ｅ装置（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ　ＧｍｂＨ、スイス）で記録した。ＤＳＣ８２２ｅでは、インジウムの小片を用いて、温度及びエンタルピーについて較正した（融点１５６．６℃、ΔＨｆ＝２８．４５Ｊ／ｇ）。

【００３７】

好ましくは、多形体ＡのＤＳＣ曲線は、図１ｂに示したＤＳＣ曲線に対応する。

【００３８】
本発明の多形体Ａは、好ましくは、２４０～２５０℃の間に、より好ましくは、２４２～２４８℃の間に、最も好ましくは、２４４～２４６℃の間に、吸熱事象を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを特徴とする。この吸熱事象は、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、エダラボン塩のＴＧＡサーモグラムは、１２０～１５０℃の間に、追加の吸熱事象を示す。後者の吸熱事象は、水和水の喪失によるものである。
【００３９】
ＴＧＡを用いて、温度の変化に関連した、重量の変化を測定し、それによって、化合物の分解及び溶媒和物の有無を明らかにすることができる。本明細書に記載のＴＧＡ分析は、以下のように実施された：固体試料約１．５ｍｇを、１００μＬアルミニウム製るつぼ中に計量し、密封した。密封にピンホールを開け、そのるつぼを、ＴＧＡで、２５℃から３００℃まで、昇温速度１０℃／分で加熱した。乾燥N_2ガスを用いてパージした。結晶からの、溶媒又は水の喪失による質量損失を、ＴＧＡ／ＳＤＴＡによって測定した。ＴＧＡ／ＳＤＴＡ８５１ｅ装置（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ　ＧｍｂＨ、スイス）において、加熱中の試料重量をモニターし、重量対温度曲線を得た。ＴＧＡ／ＳＤＴＡ８５１ｅを、インジウム及びアルミニウムの試料を用いて較正した。
【００４０】
好ましくは、多形体Ａは、図１ｃに示したＴＧＡ曲線に対応するＴＧＡ曲線を有する。
【００４１】
特に好ましい一実施形態によれば、多形体Ａの単結晶構造は、実施例の、表１及び表２に示した単結晶構造に対応する。
【００４２】
ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体Ａは、非吸湿性であり、極めて安定であるという利点をもたらす。
【００４３】
ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩－多形体Ｂ
本発明の多形体Ｂエダラボン塩は、１３．１度、１４．５度、１６．７度、１９．５度、２１．１度、２１．８度、２３．３度、２３．６度、２４．０度、２５．６度、２６．３度、及び３０．１度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。
【００４４】
好ましい別の実施形態によれば、多形体ＢのＸＲＰＤパターンは、６．７６Å、６．１２Å、５．３１Å、４．５６Å、４．２２Å、４．０７Å、３．８２Å、３．７６Å、３．７０Å、３．４８Å、３．３９Å、及び２．９７Åの、０．０５Å範囲内である、ｄ面間隔で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む。
【００４５】
以下の表は、多形体Ｂの、典型的なＸＲＰＤピークリストを示す。

【表３】

ピーク	角(2θ)	D面間隔	強度
1	13.1	6.76	100
2	14.5	6.12	67
3	16.7	5.31	36
4	19.5	4.56	98
5	21.1	4.22	84
6	21.8	4.07	53
7	23.3	3.82	20
8	23.6	3.76	27
9	24.0	3.70	90
10	25.6	3.48	48
11	26.3	3.39	25
12	30.1	2.97	28

【００４６】
多形体Ｂは、好ましくは、図２ａに示したＸ線粉末回折パターンに対応するＸ線粉末回折パターンを有する。
【００４７】
本発明の多形体Ｂは、好ましくは、２４０～２４６℃の間及び／又は２５０～２５５℃の間に、吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを特徴とする。これらのピークは、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、その塩のＤＳＣサーモグラムは、１２５～１３２℃の間に、追加の吸熱ピークを示す。後者の吸熱ピークは、結晶水の放出に対応すると考えられる。
【００４８】
好ましくは、多形体ＢのＤＳＣ曲線は、図２ｂに示したＤＳＣ曲線に対応する。
【００４９】
本発明の多形体Ｂは、好ましくは、２４０～２５０℃の間に、より好ましくは、２４２～２４８℃の間に、最も好ましくは、２４４～２４６℃の間に、吸熱事象を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを特徴とする。この吸熱事象は、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、エダラボン塩のＴＧＡサーモグラムは、１００～１４０℃の間に、追加の吸熱事象を示す。後者の吸熱事象は、水和水の喪失によるものである。
【００５０】
好ましくは、本発明の多形体Ｂエダラボン塩は、図２ｃに示したＴＧＡ曲線に対応するＴＧＡ曲線を有する。
【００５１】
ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体Ｂは、非吸湿性であり、極めて安定であるという利点をもたらす。
【００５２】
ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩－多形体Ｃ
特に好ましい一実施形態によれば、多形体Ｃの単結晶構造は、実施例の、表１及び表２に示した単結晶構造に対応する。
【００５３】
ヘミナパジシル酸エダラボン半水和物塩－多形体Ｄ
本発明の多形体Ｄエダラボン塩は、８．４度、１１．６度、１３．０度、１３．６度、１３．８度、１７．１度、１８．８度、１９．１度、２０．８度、２２．６度、２４．０度、２４．４度、及び２６．１度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。
【００５４】

好ましい別の実施形態によれば、多形体ＤのＸＲＰＤパターンは、１０．５４Å、７．６１Å、６．８２Å、６．５２Å、６．４３Å、５．１８Å、４．７１Å、４．６５Å、４．２７Å、３．９３Å、３．７１Å、３．６４Å、及び３．４１Åの、０．０５Å範囲内である、ｄ面間隔で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む。

【００５５】

以下の表は、多形体Ｄの、典型的なＸＲＰＤピークリストを示す。

【表４】

ピーク	角(2θ)	D 面間隔	強度
1	8.4	10.54	50
2	11.6	7.61	35
3	13.0	6.82	100
4	13.6	6.52	43
5	13.8	6.43	43
6	17.1	5.18	29
7	18.8	4.71	33
8	19.1	4.65	77
9	20.8	4.27	75
10	22.6	3.93	32
11	24.0	3.71	73
12	24.4	3.64	44
13	26.1	3.41	47

【００５６】

多形体Ｄは、好ましくは、図３ａに示されたＸ線粉末回折パターンに対応するＸ線粉末回折パターンを有する。

【００５７】

本発明の多形体Ｄは、好ましくは、２４２～２５２℃の間に吸熱ピークを有する、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを特徴とする。このピークは、無水エダラボン塩の融解によるものである。

【００５８】

さらにより好ましくは、その塩のＤＳＣサーモグラムは、４０～９５℃の間に、追加の吸熱ピークを示す。後者の吸熱ピークは、結晶水の放出に対応すると考えられる。

【００５９】

好ましくは、多形体ＤのＤＳＣ曲線は、図３ｂに示したＤＳＣ曲線に対応する。

【００６０】

本発明の多形体Ｄは、好ましくは、２４０～２６０℃の間に、より好ましくは、２４２～２５５℃の間に、最も好ましくは、２４４～２５０℃の間に、吸熱事象を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを特徴とする。この吸熱事象は、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、エダラボン塩のＴＧＡサーモグラムは、６０～１００℃の間に追加の吸熱事象を示す。後者の吸熱事象は、水和水の喪失によるものである。

【００６１】

好ましくは、本発明の多形体Ｄエダラボン塩は、図３ｃに示したＴＧＡ曲線に対応するＴＧＡ曲線を有する。

【００６２】

ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体Ｄは、水の吸収（＞５０％ＲＨで）によって、多形体Ｂへ容易に変換可能であるという利点をもたらす。

【００６３】

ヘミナパジシル酸エダラボン塩（無水）－多形体Ｅ

本発明の多形体Ｅエダラボン塩は、１０．２度、１０．７度、１１．１度、１２．６度、１６．２度、１９．１度、１９．４度、２０．２度、２１．７度、２２．３度、及び２

６．５度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも８個のピーク、最も好ましくは、少なくとも９個のピークを含む粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００６４】

好ましい別の実施形態によれば、多形体ＥのＸＲＰＤパターンは、８．７０Å、８．２５Å、７．９４Å、７．０２Å、５．４９Å、４．６６Å、４．５７Å、４．３９Å、４．０９Å、３．９８Å、及び３．３６Åの、０．０５Å範囲内である、ｄ面間隔で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも９個のピークを含む。

【００６５】

以下の表は、多形体Ｃの、典型的なＸＲＰＤピークリストを示す。

【表５】

ピーク	角(2θ)	D 面間隔	強度
1	10.2	8.70	91
2	10.7	8.25	22
3	11.1	7.94	41
4	12.6	7.02	43
5	16.2	5.49	47
6	19.1	4.66	100
7	19.4	4.57	22
8	20.2	4.39	21
9	21.7	4.09	47
10	22.3	3.98	38
11	26.5	3.36	43

【００６６】

多形体Ｅは、好ましくは、図４ａに示したＸ線粉末回折パターンに対応するＸ線粉末回折パターンを有する。

【００６７】

本発明の多形体Ｅは、好ましくは、２４９～２５２℃の間に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを特徴とする。このピークは、無水エダラボン塩の融解によるものである。

【００６８】

好ましくは、多形体ＥのＤＳＣ曲線は、図４ｂに示したＤＳＣ曲線に対応する。

【００６９】

本発明の多形体Ｅは、好ましくは、２４０～２５２℃の間に、より好ましくは、２４２～２５０℃の間に、最も好ましくは、２４４～２４８℃の間に、吸熱事象を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを特徴とする。この吸熱事象は、エダラボン塩の融解によるものである。

【００７０】

好ましくは、本発明の多形体Ｅエダラボン塩は、図４ｃに示したＴＧＡ曲線に対応するＴＧＡ曲線を有する。

【００７１】

ヘミナパジシル酸エダラボン塩（無水）－多形体Ｆ

本発明の多形体Ｆエダラボン塩は、１１．５４度、１３．９１度、１４．０９度、１６．８４度、１８．２５度、１８．５５度、１９．１１度、２２．３９度、２２．７６度、２４．６３度、及び２５．５８度の、０．１度範囲内である、回折角２θ度で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも１０個のピークを含む粉末Ｘ線回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００７２】

好ましい別の実施形態によれば、多形体ＦのＸＲＰＤパターンは、７．６６Å、６．３

６Å、６．２８Å、５．２６Å、４．８６Å、４．７８Å、４．６４Å、３．９７Å、３．９０Å、３．６１Å、及び３．４８Åの、０．０５Å範囲内である、ｄ面間隔で、少なくとも８個のピーク、より好ましくは、少なくとも９個のピーク、最も好ましくは、少なくとも９個のピークを含む。

【００７３】

以下の表は、多形体Ｆの、典型的なＸＲＰＤピークリストを示す。

【表６】

ピーク	角(2θ)	D 面間隔	強度
1	11.54	7.66	100
2	13.91	6.36	29
3	14.09	6.28	21
4	16.84	5.26	33
5	18.25	4.86	30
6	18.55	4.78	47
7	19.11	4.64	28
8	22.39	3.97	54
9	22.76	3.90	21
10	24.63	3.61	59
11	25.58	3.48	71

【００７４】

多形体Ｆは、好ましくは、図５ａに示したＸ線粉末回折パターンに対応するＸ線粉末回折パターンを有する。

【００７５】

本発明の多形体Ｆは、好ましくは、２４２～２４６℃の間に吸熱ピークを有する示差走査熱量測定（ＤＳＣ）サーモグラムを特徴とする。このピークは、無水エダラボン塩の融解によるものである。さらにより好ましくは、その塩のＤＳＣサーモグラムは、２５０～２５２℃の間に追加の吸熱ピークを示す。後者の吸熱ピークは、多形体Ｅの融解に対応すると考えられる。

【００７６】

好ましくは、多形体ＦのＤＳＣ曲線は、図５ｂに示したＤＳＣ曲線に対応する。

【００７７】

本発明の多形体Ｆは、好ましくは、２３５～２５８℃の間に、より好ましくは、２３７～２５６℃の間に、最も好ましくは、２３９～２５４℃の間に、吸熱事象を示す熱重量分析（ＴＧＡ）サーモグラムを特徴とする。この吸熱事象は、エダラボン塩の融解によるものである。

【００７８】

好ましくは、本発明の多形体Ｆエダラボン塩は、図５ｃに示したＴＧＡ曲線に対応するＴＧＡ曲線を有する。

【００７９】

ナパジシル酸エダラボン一水和物塩の多形体Ｆは、水の吸収（＞７５％ＲＨで）によって、多形体Ｄへ容易に変換可能であるという利点をもたらす。

【００８０】

本発明の別の態様は、本発明のエダラボン塩を含む医薬組成物に関する。

【００８１】

本発明によって包含される医薬組成物の例としては、固体組成物（例えば、錠剤又は散剤）、液体組成物（例えば、液剤又は懸濁剤）、及び半固体組成物（例えば、クリーム剤又はゲル剤）が挙げられる。

【００８２】

好ましい一実施形態によれば、医薬組成物は、経口投薬単位である。本発明によって包含される経口投薬単位の例としては、錠剤、カプセル剤、及びトローチ剤が挙げられる。

典型的には、経口投薬単位は、エダラボン塩５０～１０００ｍｇ／ｇ、より好ましくは、エダラボン塩７５～８００ｍｇ／ｇ、最も好ましくは、エダラボン塩１００～６００ｍｇ／ｇの濃度で、エダラボン塩を含有する。

【００８３】

本発明の経口投薬単位は、好ましくは、５０～５０００ｍｇ、より好ましくは、１００～２５００ｍｇ、最も好ましくは、２００～１５００ｍｇの重量を有する。

【００８４】

経口投薬単位のエダラボン塩の全量は、好ましくは、エダラボン当量１５～４５０ｍｇの範囲、より好ましくは、エダラボン当量３０～３００ｍｇの範囲、最も好ましくは、エダラボン当量６０～２１０ｍｇの範囲である。

【００８５】

好ましい別の実施形態によれば、医薬組成物は、散剤（例えば、顆粒剤）である。こうした散剤を水性液体に溶解させて、服用又は胃内投与され得る液体製剤を調製してもよい。好ましくは、この散剤は、エダラボン塩４０～１０００ｍｇ／ｇ、より好ましくは、エダラボン塩７５～８００ｍｇ／ｇ、最も好ましくは、エダラボン塩１００～６００ｍｇ／ｇの濃度で、エダラボン塩を含有する。

【００８６】

好ましい、さらに別の実施形態によれば、医薬組成物は、水性液剤、より好ましくは、滅菌水性液剤である。こうした水性液剤を用いて、好適には、エダラボン塩を、経口投与、胃内投与又は非経口投与することができる。好ましくは、水性液剤は、エダラボン当量０．１５～６ｍｇ／ｇ、より好ましくは、エダラボン当量０．２５～５ｍｇ／ｇ、最も好ましくは、エダラボン当量０．４～４ｍｇ／ｇの濃度で、エダラボン塩を含有する。

【００８７】

さらなる好ましい一実施形態によれば、医薬組成物は、フィルム剤又はパッチ剤などの経皮送達システムである。経皮送達システムは、好ましくは、薬学的に許容できるマトリックス中に分散したエダラボンを含む。

【００８８】

本発明の、さらに別の態様は、哺乳動物の処置における、とりわけヒトの処置における、本明細書で前述された医薬組成物の使用に関する。

【００８９】

本発明の処置は、好ましくは、治療的処置又は緩和的処置を含む。

【００９０】

処置における医薬組成物の使用は、好ましくは、組成物の腸内投与又は非経口投与を含む。腸内投与の例としては、経口投与、胃内投与、及び直腸投与が挙げられる。

【００９１】

特定の好ましい一実施形態において、使用は、エダラボン当量１５～４５０ｍｇ、より好ましくは、エダラボン当量３０～３００ｍｇ、最も好ましくは、エダラボン当量６０～２１０ｍｇの用量を送達する、医薬組成物の経口投与又は胃内投与を含む。

【００９２】

好ましい別の実施形態によれば、本発明の処置は、エダラボン当量１５～４５０ｍｇ／日、より好ましくは、エダラボン当量３０～３００ｍｇ／日、最も好ましくは、エダラボン当量６０～２１０ｍｇ／日を送達する、医薬組成物の経口投与又は胃内投与を含む。

【００９３】

本発明の処置の、代替的な実施形態は、エダラボン当量７～４５０ｍｇ、好ましくは、エダラボン当量１５～２５０ｍｇ、最も好ましくは、エダラボン当量３０～１８０ｍｇの用量を送達する、医薬組成物の静脈内投与を含む。

【００９４】

静脈内投与を用いる処置により、好ましくは、エダラボン当量７～４５０ｍｇ／日、より好ましくは、エダラボン当量１５～２５０ｍｇ／日、最も好ましくは、エダラボン当量３０～１８０ｍｇ／日が送達される。

【００９５】
本発明の医薬組成物は、好適には、神経変性疾患、脳アミロイド血管症（ＣＡＡ）、自己免疫疾患、心筋梗塞、及び脳血管疾患の処置に用いることができる。
【００９６】
本発明の、さらに別の態様は、ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン又はヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを調製する方法であって、
カチオン形態の、３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを含有するエダラボン溶液を用意するステップ、
エダラボン溶液をナパジシル酸又はナパジシル酸の溶質と合わせるステップ、並びに
ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン及び／又はヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを沈殿させるステップを含む、方法に関する。
【００９７】
カチオン形態の、エダラボンを含有するエダラボン溶液は、好ましくは、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、メタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、及びその混合物から選択される、１種又は複数の溶媒を含む。
【００９８】
好ましい一実施形態において、沈殿させたナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン及び／又は沈殿させたヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンを真空で乾燥させる。
【００９９】
本発明は、以下の非限定的な実施例によってさらに説明される。
【実施例】
【０１００】
実施例１
【０１０１】
結晶性ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩（多形体Ａ）を以下のように調製した。
【０１０２】
３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（５０８ｍｇ）を、周囲条件で、アセトニトリル１０．８ｍＬ中に溶解させた。得られた清澄溶液に、水１．５ｍＬ中に溶解させた１，５－ナフタレンジスルホン酸５４７．２ｍｇを添加した。溶液を、室温から５０℃の間で、連続的に撹拌しながらヒートサイクルした。温度サイクル中に、塩が結晶化した。固体分画を濾過し、真空で乾燥させた（周囲条件、５ｍｂａｒ）。白色の結晶性物質を得た。
【０１０３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析によれば、結晶性エダラボン塩は、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン一水和物であった。
【０１０４】
結晶性物質を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって分析した。これらの分析の結果を、図１ａ（ＸＲＰＤ）、図１ｂ（ＤＳＣ）、及び図１ｃ（ＴＧＡ）に示す。
【０１０５】
エダラボン塩の単結晶を用いて、結晶構造及び格子パラメーターを決定した。結果を表１及び表２に示す。表２は、原子座標及び等価等方性原子変位パラメーターを示す。U_{eq}は、直交Ｕｉｊテンソルのトレースの３分の１として定められる。
【０１０６】
単結晶構造によれば、結晶性エダラボン塩は、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン一水和物であった。

【表７】

表１

温度	296(2) K
λ [Å]	0.71073
結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
単位格子寸法	
a [Å]	9.7390(3)
b [Å]	9.7600(2)
c [Å]	10.3732(3)
α [°]	117.7875(16)
β [°]	96.7748(15)
γ [°]	108.2123(16)
V [$Å^3$]	786.76(4)
Z	2
D_c [gm/cm^3]	1.420
μ	0.233
F(000)	352
結晶サイズ[mm^3]	0.28 x 0.16 x 0.12
データ収集についてのθ範囲[°]	2.337 → 32.432.
収集反射	13632
独立反射	5618 [R_{int} = 0.0444]
θ=25.242° に対する完全性[%]	99.3
吸収補正	積分
最大透過及び最小透過	0.981 及び 0.945
データ/抑制/パラメーター	5618 / 0 / 272
F^2での適合度	1.025
最終 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0481, wR2 = 0.1174
R 指数(全データ)	R1 = 0.0647, wR2 = 0.1304
消衰係数	n/a
最大差ピーク及びホール[$e/Å^3$]	0.288 及び-0.412

【表８】

表２

	x	y	z	U_{eq} 又は U_{iso}
N1	0.59487(15)	0.82745(15)	0.52467(14)	0.0414(3)
N2	0.46539(14)	0.68754(16)	0.48043(14)	0.0404(3)
H2	0.452(2)	0.585(3)	0.413(2)	0.055(5)
C3	0.37524(17)	0.73541(19)	0.56183(18)	0.0414(3)
C4	0.2311(2)	0.6063(3)	0.5437(3)	0.0595(5)
H4A	0.168(4)	0.654(4)	0.587(4)	0.106(9)
H4B	0.249(4)	0.558(5)	0.597(4)	0.144(14)
H4C	0.181(5)	0.538(5)	0.450(5)	0.151(15)
C5	0.44498(19)	0.9108(2)	0.66056(19)	0.0458(3)
H5	0.407(2)	0.981(3)	0.735(2)	0.059(6)
C6	0.58287(19)	0.96492(18)	0.63600(17)	0.0425(3)
O7	0.69606(16)	1.11591(15)	0.69717(16)	0.0593(3)
H7	0.675(3)	1.198(3)	0.781(3)	0.085(8)
C8	0.72754(17)	0.81032(17)	0.48561(16)	0.0376(3)
C9	0.8566(2)	0.8707(2)	0.60197(18)	0.0473(3)
H9A	0.853(3)	0.927(3)	0.707(3)	0.072(6)
C10	0.9839(2)	0.8526(2)	0.5655(2)	0.0537(4)
H10	1.072(3)	0.892(3)	0.639(2)	0.061(6)
C11	0.9816(2)	0.7737(2)	0.4142(2)	0.0547(4)
H11	1.070(3)	0.768(3)	0.390(2)	0.068(6)
C12	0.8514(2)	0.7135(2)	0.2991(2)	0.0567(4)
H12	0.850(3)	0.660(3)	0.194(3)	0.083(7)
C13	0.7229(2)	0.7318(2)	0.33368(18)	0.0478(4)
H13	0.632(3)	0.696(3)	0.257(2)	0.065(6)
O21	0.39584(13)	0.36048(13)	0.27039(12)	0.0481(3)
O22	0.49962(13)	0.22013(14)	0.07246(15)	0.0492(3)
O23	0.34820(15)	0.35954(15)	0.03557(15)	0.0525(3)
S24	0.37645(4)	0.26957(4)	0.10678(4)	0.03550(10)
C25	0.20981(15)	0.07703(15)	0.02664(14)	0.0322(2)
C26	0.22783(17)	-0.07206(17)	-0.03026(17)	0.0396(3)
H26A	0.323(2)	-0.073(2)	-0.035(2)	0.045(5)
C27	0.10122(19)	-0.22682(18)	-0.0874(2)	0.0449(3)
H27	0.119(2)	-0.331(3)	-0.125(2)	0.056(5)
C29	0.06411(15)	0.07902(15)	0.02886(14)	0.0312(2)
O30	0.65389(19)	0.34187(17)	-0.08483(18)	0.0639(4)
H30A	0.647(3)	0.429(4)	-0.077(3)	0.098(9)
H30B	0.604(3)	0.312(3)	-0.031(3)	0.078(7)
C28	-0.03995(17)	-0.23071(17)	-0.08681(17)	0.0395(3)
H28	-0.131(2)	-0.337(3)	-0.119(2)	0.057(5)

【０１０７】

エダラボン塩は、顕著な分解を示すことなく、４０℃及び７５％ＲＨで２８日間保存された。

【０１０８】
エダラボン塩の水中溶解度は、平衡７時間後、２．８ｍｇ／ｍＬ及び３．２ｍｇ／ｍＬであったが、エダラボンの遊離塩基は、平衡７時間後、溶解度２．０ｍｇ／ｍＬ～３．０ｍｇ／ｍＬを有した。エダラボン塩の、水中の固有溶解速度は、０．３７ｍｇ／分／ｃｍ^{2}であったが、遊離塩基の溶解速度は、０．２２ｍｇ／分／ｃｍ^{2}であった。
【０１０９】
実施例２
結晶性ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩（多形体Ｃ）を以下のように調製した。
【０１１０】
３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（４０ｍｇ）を、周囲条件で、アセトニトリル８５０μＬに溶解させた。得られた清澄溶液に、水２５０μＬ中に溶解させた１，５－ナフタレンジスルホン酸９３．２ｍｇを添加した。溶液を６０℃まで加熱し、続いて撹拌せずに５℃まで冷却した。５℃でのエージング中に、単結晶が結晶化した。結晶を濾過によって集めた。
【０１１１】
エダラボン塩の単結晶を用いて、結晶構造及び格子パラメーターを決定した。結果を表３及び表４に示す。表４は、原子座標及び等価等方性原子変位パラメーターを示す。U_{eq}は、直交Ｕｉｊテンソルのトレースの３分の１として定められる。
【０１１２】
単結晶構造によれば、結晶性エダラボン塩は、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン一水和物であった。
【表９】

表３

温度	296(2) K
λ [Å]	0.71073
結晶系	斜方晶系
空間群	$P2_12_12_1$
単位格子寸法	
a [Å]	7.9705(6)
b [Å]	18.8542(12)
c [Å]	20.7017(12)
V [Å^3]	3111.0(4)
Z	8
D_c [gm/cm^3]	1.436
μ	0.236
F(000)	1408
結晶サイズ[mm^3]	0.25 x 0.18 x 0.15
データ収集についてのθ範囲[°]	2.2 → 32.5
収集反射	23655
独立反射	10907 [R_{int} = 0.0600]
θ=25.242° に対する完全性[%]	98.9
吸収補正	積分
最大透過及び最小透過	0.985 及び 0.958
データ/抑制/パラメーター	10907 / 0 / 521
F^2での適合度	1.029
最終 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0649, wR2 = 0.1115
R 指数(全データ)	R1 = 0.1278, wR2 = 0.1397
絶対構造パラメーター	0.01(5)
消衰係数	n/a
最大差ピーク及びホール[e/Å^3]	0.260及び-0.399

【表１０】

表 4

	x	y	z	U_{eq} 又は U_{iso}
N1	0.9163(5)	0.6370(2)	0.74158(17)	0.0442(8)
N2	0.8932(5)	0.6686(2)	0.68250(19)	0.0432(9)
H2A	0.852(7)	0.648(3)	0.647(3)	0.067(17)
C3	0.9546(6)	0.7346(2)	0.6845(2)	0.0419(10)
C4	0.9459(8)	0.7816(3)	0.6276(3)	0.0650(16)
H4A	1.0007	0.8257	0.6371	0.098
H4B	0.8306	0.7904	0.6168	0.098
H4C	1.0008	0.7592	0.5917	0.098
C5	1.0188(7)	0.7467(3)	0.7454(2)	0.0454(11)
H5A	1.075(6)	0.786(3)	0.761(2)	0.041(13)
C6	0.9938(6)	0.6847(3)	0.7803(2)	0.0446(11)
O7	1.0330(5)	0.6681(2)	0.83991(17)	0.0605(10)
H7	1.079(10)	0.705(4)	0.861(4)	0.11(3)
C8	0.8602(6)	0.5660(3)	0.7531(2)	0.0449(11)
C9	0.8110(7)	0.5462(3)	0.8152(3)	0.0568(13)
H9A	0.819(7)	0.580(3)	0.851(2)	0.058(16)
C10	0.7521(8)	0.4783(4)	0.8250(4)	0.0710(18)
H10A	0.722(7)	0.462(3)	0.866(3)	0.068(18)
C11	0.7408(9)	0.4308(4)	0.7742(4)	0.080(2)
H11	0.699(8)	0.383(4)	0.780(3)	0.10(2)
C12	0.7913(9)	0.4513(3)	0.7130(4)	0.0754(19)
H12A	0.783(7)	0.419(3)	0.676(3)	0.073(18)
C13	0.8524(8)	0.5183(3)	0.7020(3)	0.0595(14)
H13A	0.900(7)	0.534(3)	0.658(3)	0.064(16)
N21	0.9245(5)	0.8610(2)	0.23104(17)	0.0439(8)
N22	1.0038(5)	0.8387(2)	0.17523(19)	0.0437(9)
H22A	0.995(7)	0.866(3)	0.142(2)	0.060(15)
C23	1.0624(6)	0.7729(2)	0.1833(2)	0.0432(10)
C24	1.1514(8)	0.7352(3)	0.1309(2)	0.0594(14)
H24A	1.2641	0.7249	0.1444	0.089
H24B	1.1541	0.7645	0.093	0.089
H24C	1.094	0.6917	0.1213	0.089
C25	1.0247(7)	0.7519(3)	0.2453(2)	0.0457(12)
H25A	1.048(6)	0.712(3)	0.265(2)	0.042(14)
C26	0.9363(6)	0.8071(3)	0.2736(2)	0.0433(11)
O27	0.8663(5)	0.8136(2)	0.33083(17)	0.0586(10)
H27	0.894(8)	0.770(3)	0.353(3)	0.08(2)
C28	0.8587(6)	0.9315(3)	0.2373(2)	0.0451(11)
C29	0.8617(9)	0.9644(3)	0.2968(3)	0.0658(16)
H29A	0.914(7)	0.939(3)	0.331(3)	0.065(17)
C30	0.7987(10)	1.0316(4)	0.3024(4)	0.082(2)
H30A	0.804(7)	1.056(3)	0.344(3)	0.072(18)
C31	0.7370(9)	1.0671(3)	0.2495(4)	0.0748(19)
H31A	0.693(8)	1.114(4)	0.255(3)	0.09(2)
C32	0.7353(8)	1.0339(3)	0.1907(4)	0.0700(17)
H32A	0.703(7)	1.060(3)	0.155(2)	0.059(16)

C33	0.7942(7)	0.9658(3)	0.1839(3)	0.0573(14)
H33A	0.800(7)	0.945(3)	0.145(3)	0.066(17)
O41	0.7431(4)	0.61231(18)	0.57835(16)	0.0543(9)
O42	0.7545(4)	0.61813(17)	0.46222(15)	0.0475(8)
O43	0.6270(4)	0.71375(15)	0.52219(17)	0.0476(8)
S44	0.66194(12)	0.63813(6)	0.51998(5)	0.0353(2)
C45	0.4654(5)	0.5937(2)	0.5158(2)	0.0327(8)
C46	0.3217(5)	0.6334(2)	0.5199(2)	0.0382(9)
H46A	0.330(6)	0.682(3)	0.523(2)	0.053(14)
C47	0.1645(6)	0.6003(2)	0.5190(2)	0.0430(10)
H47A	0.067(7)	0.626(3)	0.521(3)	0.068(16)
C48	0.1511(5)	0.5291(2)	0.5141(2)	0.0404(10)
H48A	0.043(6)	0.506(2)	0.516(2)	0.057(15)
C49	0.2955(4)	0.4851(2)	0.50838(19)	0.0314(8)
C50	0.2887(4)	0.41004(19)	0.5009(2)	0.0312(8)
S51	0.09276(11)	0.36448(5)	0.49844(5)	0.0345(2)
O52	-0.0024(4)	0.39577(16)	0.44499(15)	0.0434(7)
O53	0.0127(4)	0.37656(17)	0.56033(15)	0.0460(8)
O54	0.1311(4)	0.28988(15)	0.48749(16)	0.0457(8)
C55	0.4323(4)	0.3701(2)	0.4957(2)	0.0350(8)
H55A	0.428(6)	0.317(3)	0.489(2)	0.061(15)
C56	0.5909(5)	0.4028(2)	0.4979(2)	0.0406(10)
H56A	0.691(5)	0.375(2)	0.497(2)	0.047(12)
C57	0.6026(5)	0.4744(2)	0.5054(2)	0.0382(9)
H57A	0.710(5)	0.4964(19)	0.5067(19)	0.032(11)
C58	0.4587(4)	0.51806(19)	0.5099(2)	0.0310(8)
O61	0.9588(6)	0.7049(2)	0.39202(19)	0.0596(11)
H61A	0.900(7)	0.681(3)	0.407(3)	0.049(17)
H61B	1.027(16)	0.728(5)	0.430(5)	0.20(5)
O62	1.1882(5)	0.7718(2)	0.88851(19)	0.0502(9)
H62A	1.125(9)	0.803(3)	0.903(3)	0.08(2)
H62B	1.252(10)	0.758(3)	0.914(3)	0.09(3)

【０１１３】

実施例３

結晶性ヘミナパジシル酸エダラボン半水和物塩（多形体Ｄ）を以下のように調製した。

【０１１４】

３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン（３８１ｍｇ）を、周囲条件で、アセトニトリル３．５ｍＬに溶解させた。得られた清澄溶液に、水１ｍＬ中に溶解させた１，５－ナフタレンジスルホン酸４０４ｍｇを添加した。溶液を凍結乾燥させ、得られた固体を、メタノール／水（９７／３、ｖ／ｖ）中で、室温から５０℃の間で、連続的に撹拌しながら、ヒートサイクルした。温度サイクル中に、塩が結晶化した。固体分画を濾過し、真空で乾燥させた（６０℃、５ｍｂａｒ）。白色の結晶性物質を得た。

【０１１５】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析によれば、結晶性エダラボン塩は、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン半水和物であった。

【０１１６】

結晶性物質を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって分析した。これらの分析の結果を、図４ａ（ＸＲＰＤ）、図４ｂ（ＤＳＣ）、及び図４ｃ（ＴＧＡ）に示す。

【０１１７】

エダラボン塩は、いずれの分解の兆候も示すことなく、２５℃及び０％ＲＨで２８日間保存された。

【０１１８】

実施例４

結晶性ヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩（多形体Ｂ）は、実施例３のヘミナパジシル酸エダラボン半水和物塩（多形体Ｄ）を、相対湿度７５％に３日間曝露することによって調製された。

【０１１９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析によれば、結晶性エダラボン塩、ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オン一水和物が形成された。

【０１２０】

結晶性物質を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって分析した。これらの分析の結果を、図２ａ（ＸＲＰＤ）、図２ｂ（ＤＳＣ）、及び図２ｃ（ＴＧＡ）に示す。

【０１２１】

エダラボン塩は、顕著な分解を示すことなく、４０℃及び７５％ＲＨで２８日間保存された。

【０１２２】

実施例５

結晶性無水ヘミナパジシル酸エダラボン塩（多形体Ｅ）は、実施例１のヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩を、温度１６０℃で、１５分間乾燥させることによって調製された。

【０１２３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析によれば、結晶性エダラボン塩は、無水ヘミナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンであった。

【０１２４】

結晶性物質を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって分析した。これらの分析の結果を、図５ａ（ＸＲＰＤ）、図５ｂ（ＤＳＣ）、及び図５ｃ（ＴＧＡ）に示す。

【０１２５】

実施例６

結晶性無水ヘミナパジシル酸エダラボン塩（多形体Ｆ）を、実施例１のヘミナパジシル酸エダラボン一水和物塩の、メタノール／水（９７／３）中での溶媒平衡によって調製した。懸濁液を、室温から５０℃の間で、連続的に撹拌しながらヒートサイクルした。温度サイクル中に、塩が結晶化した。固体分画を濾過し、真空（周囲条件、５ｍｂａｒ）で乾燥させた。白色の結晶性物質を得た。

【０１２６】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ分析によれば、結晶性エダラボン塩は、無水ナパジシル酸３－メチル－１－フェニル－２－ピラゾリン－５－オンであった。

【０１２７】

結晶性物質を、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによって分析した。これらの分析の結果を、図５ａ（ＸＲＰＤ）、図５ｂ（ＤＳＣ）、及び図５ｃ（ＴＧＡ）に示した。

【０１２８】

エダラボン塩は、顕著な分解を示すことなく、４０℃及び７５％ＲＨで２日間保存された。

【図面】

【図１Ａ】

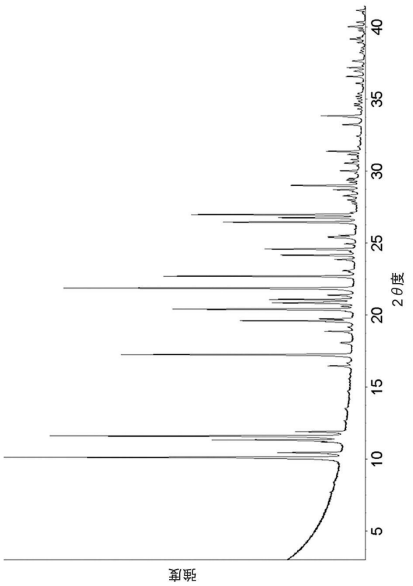


Fig. 1A

【図１Ｂ】

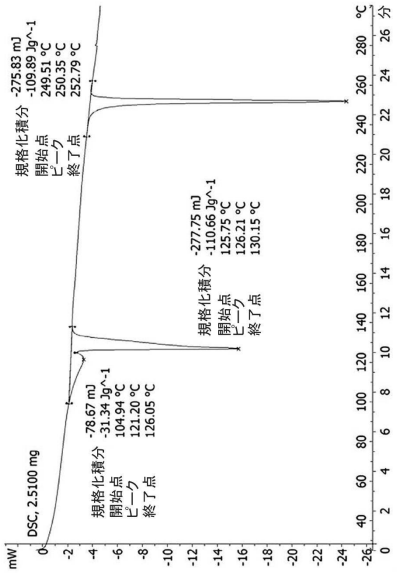


Fig. 1B

【図１Ｃ】

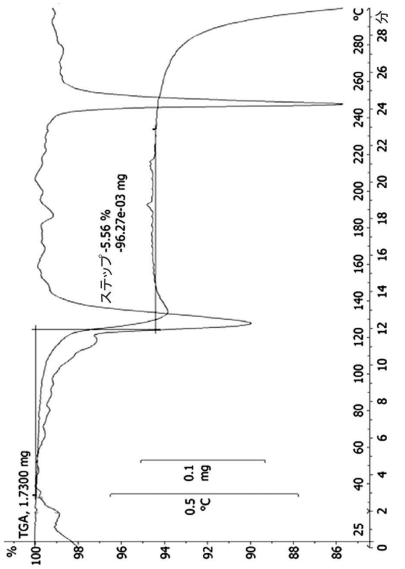


Fig. 1C

【図２Ａ】

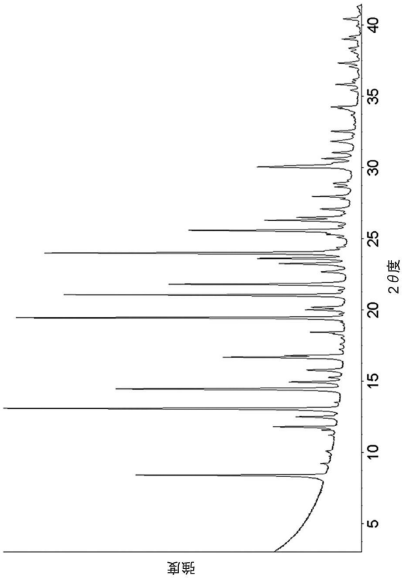


Fig. 2A

【図２Ｂ】

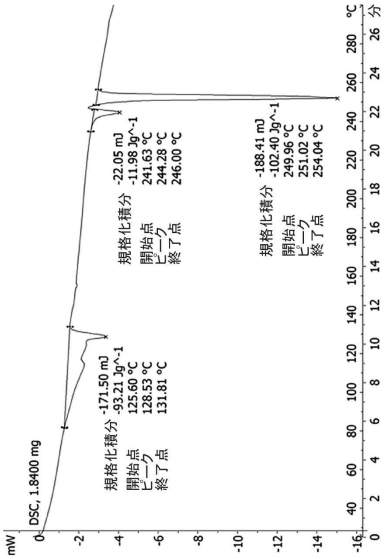


Fig. 2B

【図２Ｃ】

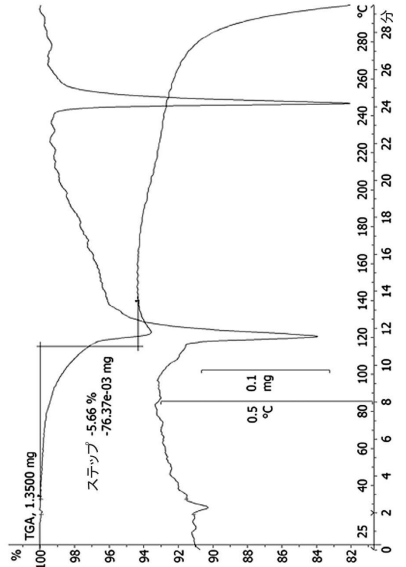


Fig. 2C

【図３Ａ】

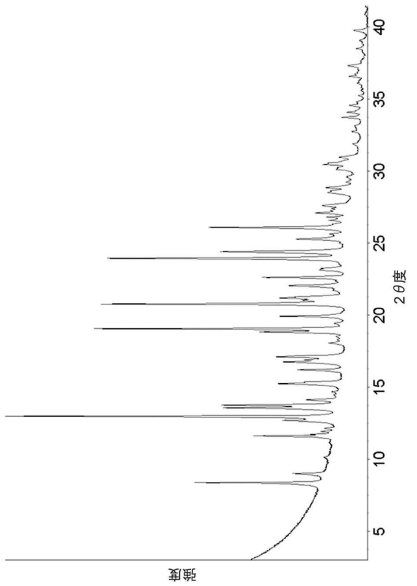


Fig. 3A

【図３Ｂ】

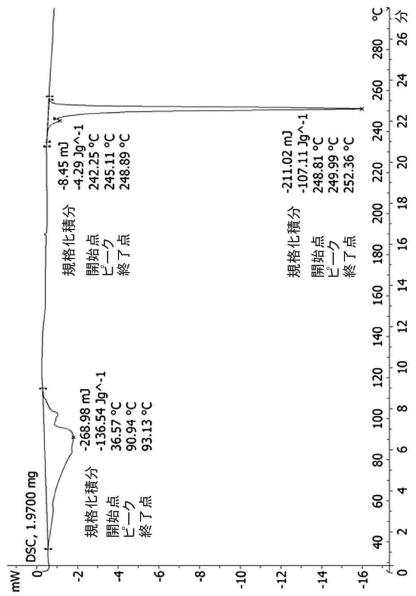


Fig. 3B

【図３Ｃ】

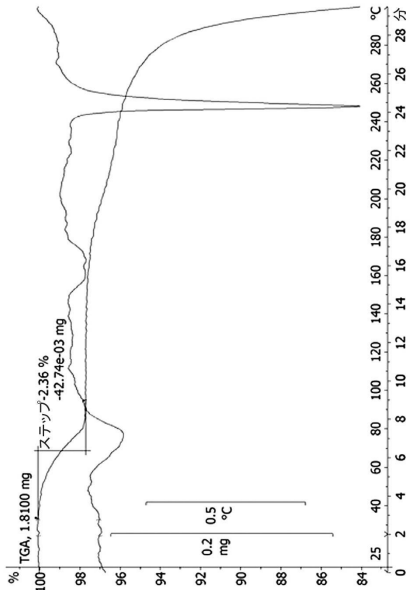


Fig. 3C

【図４Ａ】

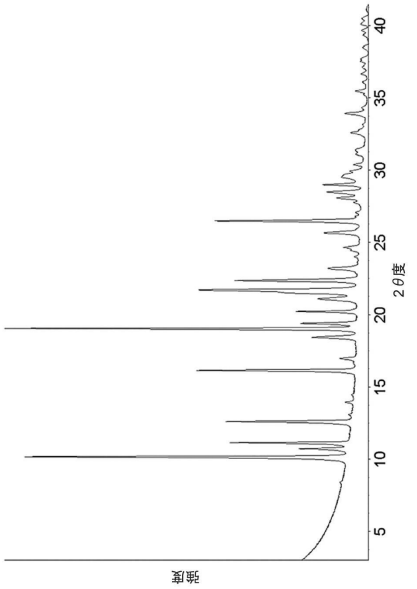


Fig. 4A

【図４Ｂ】

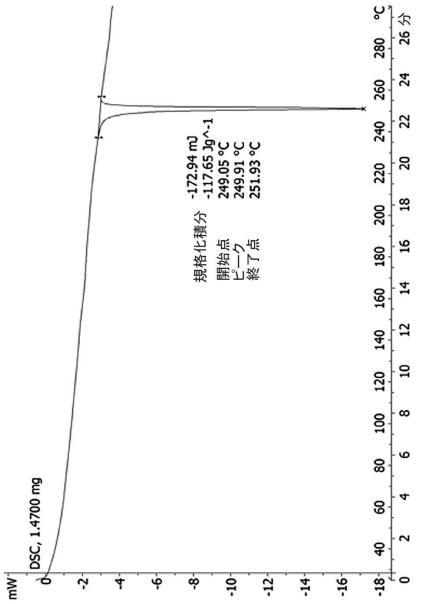


Fig. 4B

【図４Ｃ】

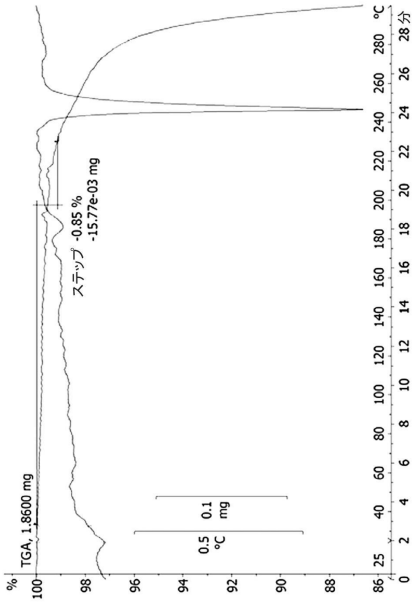


Fig. 4C

【図５Ａ】

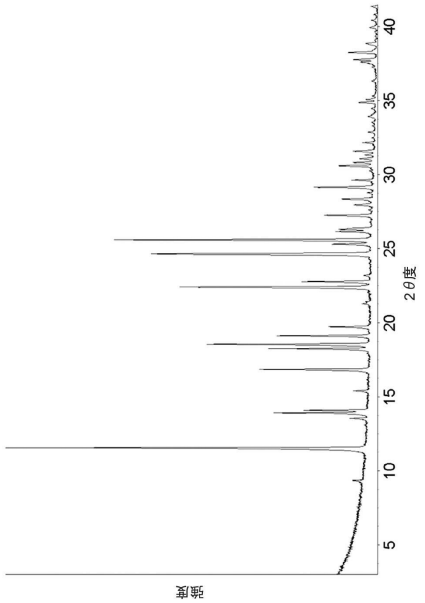


Fig. 5A

【図５Ｂ】

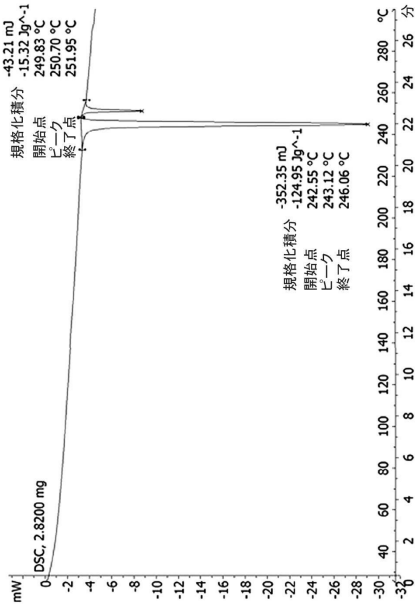


Fig. 5B

【図５Ｃ】

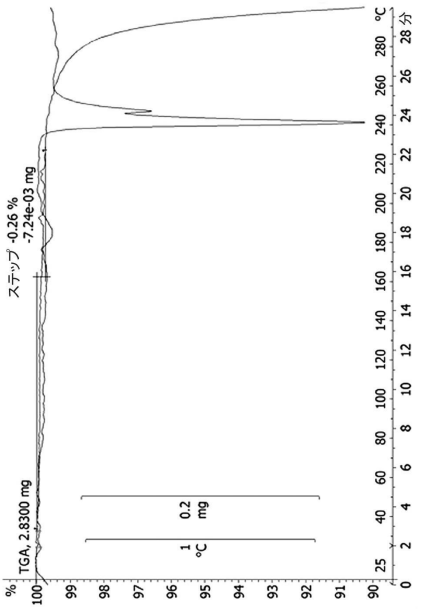


Fig. 5C

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
A61P 9/10 (2006.01)		A61P	9/10
A61P 37/06 (2006.01)		A61P	37/06
A61K 9/14 (2006.01)		A61K	9/14
A61K 9/08 (2006.01)		A61K	9/08

(72)発明者 ファン デル ヘースト， ロナルド
オランダ， ３０７４ アーエル ロッテルダム， セフィーラウェッヒ １４２
(72)発明者 モーレナー， シツケ ハイク
オランダ， ３０７４ アーエル ロッテルダム， セフィーラウェッヒ １４２

審査官 安田 周史

(56)参考文献 中国特許出願公開第１０３４８３２６２（ＣＮ，Ａ）
特開２００６－０５２１７２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００３／０２４４４５（WO，Ａ１）
特表２０１０－５１８０３８（ＪＰ，Ａ）
Monatsh. Chem.，2013年，Vol.144, No.9，pp.1335-1349

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２３１／２６
Ａ６１Ｐ ２５／２８
Ａ６１Ｋ ３１／４１５２
Ａ６１Ｋ ９／４８
Ａ６１Ｋ ９／２０
Ａ６１Ｐ ９／１０
Ａ６１Ｐ ３７／０６
Ａ６１Ｋ ９／１４
Ａ６１Ｋ ９／０８