

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7362646号
(P7362646)

(45)発行日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(24)登録日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 C 39/21 (2006.01)	C 0 7 C 39/21
C 0 7 D 295/027 (2006.01)	C 0 7 D 295/027

請求項の数 5 (全45頁)

(21)出願番号	特願2020-552338(P2020-552338)	(73)特許権者	520367429 レタヴィス アーベ スウェーデン国 1 1 1 5 3 ストック ホルム ヴェストラ トレドゴードスガー タン 9 ノルディック インソース ソリ ューションズ 内
(86)(22)出願日	平成31年4月9日(2019.4.9)	(74)代理人	110001519 弁理士法人太陽国際特許事務所
(65)公表番号	特表2021-519326(P2021-519326 A)	(72)発明者	ポップ, ミハエラ マリア オランダ国, 1 0 6 0 エヌエックス ア ムステルダム, ル ツールマレー 1 4
(43)公表日	令和3年8月10日(2021.8.10)	(72)発明者	ヴァシリチア ブリエリス, ポーラ ルーマニア国, 4 0 0 3 1 0 クルジュ - ナボカ, アレクサンドラ ブラフタ, ビーエル. シー, エーピー. 3 7 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/058878		
(87)国際公開番号	WO2019/197366		
(87)国際公開日	令和1年10月17日(2019.10.17)		
審査請求日	令和4年3月4日(2022.3.4)		
(31)優先権主張番号	1850403-5		
(32)優先日	平成30年4月11日(2018.4.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)		

(54)【発明の名称】 共結晶

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 . 4 8、1 3 . 3 2、1 6 . 9 6、1 8 . 8 8、1 9 . 1 6、および 2 2 . 8 4 °
2 ± 0 . 2 ° 2 でのピークを含む X R P D パターンを有することを特徴とする形態
1 のレスベラトロール - ピペラジン共結晶を生成するための方法であって、

a) レスベラトロールと、ピペラジンと、形態 1 を生成するためのエタノールである溶
媒と、を含む混合物を粉砕に供するステップと、

b) ステップ a) の前記混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステッ
プと、

c) 任意選択的に、前記さらなる混合物をさらなる粉砕に供するステップと、を含む、
方法。 10

【請求項 2】

5 . 8 7、1 2 . 7 4、1 7 . 4 3、1 7 . 7 0、2 0 . 5 5、および 2 1 . 3 2 ° 2
± 0 . 2 ° 2 でのピークを含む X R P D パターンを有することを特徴とする形態 2
のレスベラトロール - ピペラジン共結晶を生成するための方法であって、

a) レスベラトロールと、ピペラジンと、形態 2 を生成するためのテトラヒドロフラン
である溶媒と、を含む混合物を粉砕に供するステップと、

b) ステップ a) の前記混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステッ
プと、

c) 任意選択的に、前記さらなる混合物をさらなる粉砕に供するステップと、を含む、
方法。 20

方法。

【請求項 3】

前記方法が、ステップ a)、b)、および任意選択のステップ c) からなる、請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ステップ a) における前記粉碎がボールミル中で行われる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒がエタノールであり、前記ステップ a) における前記粉碎が、交差配置されたステンレス鋼製ナイフを備えたミキサーミル鋼製容器中で行われる、請求項 1 又は請求項 3 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本文書は、動物の健康を改善するための食品もしくは飼料補助食品または医療物質として使用することができる物質の共結晶形態を対象とする。

【背景技術】

【0002】

動物の健康および保護は倫理的な側面であるだけでなく、動物の生産および食糧供給の確保における重要な財政問題である。畜産の状態が悪いと、生産性の低下に関連する病気が促進される。同時に、食糧生産は典型的には、一般に状態を促進する病気を表す大規模な生産設備を必要とする。したがって、倫理的および経済的理由により、健康を促進し、病気の易罹病性を低減するための代替製品が常に求められている。ブタからの肉生産は、主要な社会的セクターであり、人の食料の食料源であり、主要な市場を代表している。

20

【0003】

回腸炎（ブタ腸症、ブタ増殖性腸症、およびブタ増殖性腸炎としても知られる）は、ブタの繁殖において深刻な問題であり、全てのブタの 50 ~ 70 % が罹患していると推定され、畜産家に主要な経済的損失を与え、動物に苦しみをもたらす。

【0004】

回腸炎は、小腸の下部にある回腸の炎症であり、人と家畜の両方に影響を与える。回腸炎は、免疫系に腸内の細胞を攻撃させるため、栄養摂取の減少につながる。症状には、慢性または間欠性の下痢、腹部のけいれん、発熱、脱力感、体重減少が含まれ、貧血を起こす場合もある。養豚では、固形食品への移行、ならびに未発達の胃腸環境および機能に起因して、子豚の体重が回腸炎により減少し、生産者にはかなりの損失である。腸の微生物叢も影響を受け、これは他の微生物感染に対する感受性の増加につながる。

30

【0005】

回腸炎を治療するために、畜産家は動物に大量の抗生物質を投与し、これは、例えば抗生物質耐性発症のリスクを増加させる。

【0006】

抗生物質を使用する代わりに、動物生産者は飼料を介して植物抽出物または ZnO を投与したが、これらの戦略は、非効率的（植物抽出物）であるか、または健康リスク（ZnO）に関連するかのいずれかである。

40

【0007】

クルクミンおよびレスベラトロールなどの化合物は、健康促進作用が十分に実証されている食事由来の化合物である。興味深いことに、クルクミンおよびレスベラトロールの両方が、ブタを含むいくつかの動物モデルにおいて、関節リウマチおよび IBD などのある特定の自己免疫疾患に関連する症状を低減するための効率的な代替物であることが示されている。これらの化合物の生物学的作用機序は、免疫細胞のサブセットである TH17 細胞の活性を低下させ、かつ/または T-reg 免疫細胞の活性を増加させ、この機序を通じて、IBD および回腸炎を含む自己免疫疾患につながる免疫学的応答を低下させる能力

50

と結びついていると推定されている。

【0008】

クルクミンは、摂取後に有益な作用が証明されているターメリック由来のクルクミノイドである。これらの作用には、抗炎症作用、抗酸化作用、抗癌作用が含まれる。クルクミンは、心臓に有益な作用を有し、脳の認知過程を支持および保護することも示されている。さらにそれは、インスリン分泌およびインスリン感受性を改善し得る。クルクミンは、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、認知症、およびメタボリックシンドロームの治療/予防において使用することが提案されている。しかしながら、クルクミンの経口バイオアベイラビリティは低く、クルクミンを製剤化する際に考慮すべき脂溶性物質でもある。

10

【0009】

レスベラトロールは、赤ブドウ、イタドリ (*Polygonum cuspidatum*、工業目的の一般的な供給源)、ブドウ、トマト、ラズベリー、プラム、およびピーナッツに含まれている。レスベラトロールは、抗酸化作用、抗炎症作用、抗癌作用を有し、心臓および脳も保護し得る。それは、主に生理学的作用に関して研究されてきた分子のトランス型である。シス型は、同様の抗酸化特性を有するが、トランス型の抗炎症作用および抗癌作用を模倣することはできない。レスベラトロールは、皮膚、前立腺、結腸、肺、乳房、肝臓の癌に対する保護、心臓疾患および動脈硬化症に対する保護において、血圧の低下ならびにⅠ型糖尿病におけるインスリン感受性の改善のために、メタボリックシンドロームおよびアルツハイマー病において、精神障害、潰瘍性大腸炎にプラスの作用を有するものとして、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症などのブタの異なる胃腸疾患において、ならびに抗炎症剤として使用することが提案されている。レスベラトロールは、一般的に投与後の忍容性は良好であるが、体液への溶解性が低いため、バイオアベイラビリティは低い。レスベラトロールは、遊離レスベラトロールの量を低減する硫酸化およびグルクロン酸抱合 (P450 酵素) を介してコンジュゲートされる。

20

【0010】

治療的または臨床的有効性は、薬物 (または活性栄養補助食品成分) の主な関心事であるが、薬物候補の固体形態 (すなわち、結晶性または非晶性形態) は、その薬理学的特性および実行可能な薬物としてのその開発に重要であり得る。薬物の結晶形態は、特定の薬物の物理化学的特性を変更するために使用されてきた。薬物候補の各結晶形態は、薬物送達に関連している可能性のある異なる固体 (物理的および化学的) 特性を有し得る。結晶形態は、多くの場合、非晶性形態などの対応する非結晶形態よりも化学的および物理的特性が優れている。薬物の新しい固体形態 (元の薬物の共結晶または多形など) によって示される物理的特性の違いは、保存安定性、圧縮性、密度 (製剤および製品の製造に関連して)、ならびに溶解速度および溶解度 (好適なバイオアベイラビリティを達成する際の関連要因) などの製薬パラメーターに影響する。

30

【0011】

クルクミンおよびレスベラトロールを含む栄養補助食品化合物の共結晶は、以前に、例えば、WO2008/153945A2、WO2015/052568A2、US8399712B2、*Cryst. Growth Des.* 2011, 11, 4135-4145, *International Journal of Pharmaceutics* 509 (2016) 391-399に開示されている。可能性のある共形成剤 (co-former) との大量の組み合わせが想定され得るが、組み合わせの全てが共結晶または安定した固体形態をもたらすとは限らない。さらに、それらの物理的および化学的特性に関して共結晶構成成分はよく理解されているが、構造を決定する相互作用は比較的弱く、最適化問題の自由度の数は無限であるため、新しい共結晶構造におけるそれらの先験的相互作用の解明は不可能である。

40

【発明の概要】

【0012】

本文書の1つの目的は、例えば、生産、保存安定性、および/またはバイオアベイラビ

50

リティに関するそれらの有用性を高めるために、食品および/または飼料中に天然に存在する物質を改良および/または改善することである。

【0013】

したがって、本文書は、4.48、13.32、16.96、18.88、19.16、および22.8402 ± 0.2°2 にピークを含むXRPDパターン、表1によるXRPDパターン、図1に示されるXRPDパターンを有すること、201 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有すること、ならびに/または図2に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を提供する。

【0014】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も提供し、該方法は、

a) レスベラトロールをアセトンまたはアセトニトリルに分注するステップと、
b) アセトンまたはアセトニトリル中のピペラジンを、ステップa) の分注されたレスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール - ピペラジン混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップb) で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物をアセトンまたはアセトニトリルで希釈するステップと、

d) ステップb) またはc) で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物を、約10 ~ 30分間攪拌しながら約30 ~ 約50 の範囲内の温度で加熱し、それによりレスベラトロール - ピペラジン懸濁液を得るステップと、

e) ステップd) で得られたレスベラトロール - ピペラジン懸濁液を沈殿させるステップと、

f) ステップe) で得られた固相を分離するステップと、

g) ステップf) の分離された固相を乾燥させるステップと、を含む。

【0015】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

a) レスベラトロールをエタノールに分注するステップと、

b) エタノール中のピペラジンを、ステップa) の分注されたレスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール - ピペラジン混合物を得るステップと、

c) ステップb) で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物をエタノールで希釈するステップと、

d) ステップc) の混合物を含む容器を、tert - ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

e) さらなる容器を閉めるステップと、

f) ステップe) のさらなる容器を、約7 ~ 約14日間、例えば約10日間放置するステップと、

g) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

h) ステップf) またはステップg) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

【0016】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

a) レスベラトロール、ピペラジン、およびエタノールなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップa) の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、さらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

【0017】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を

10

20

30

40

50

生成するための方法も開示し、該方法は、

- a) 等モル量のレスベラトロールおよびピペラジンを、アルミニウム皿またはホットメルト押出装置などの加熱デバイスに添加するステップと、
- b) レスベラトロールおよびピペラジンが溶融して溶融混合物を形成するまで、100以上の温度などで、該レスベラトロールおよび該ピペラジンを加熱するステップと、
- c) 該溶融混合物を冷却させるステップと、を含む。

【0018】

本文書はまた、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1も提供する。

【0019】

本文書は、5.87、12.74、17.43、17.70、20.55、および21.32° ± 0.2° にピークを含むXRPDパターン、表2によるXRPDパターン、図3に示されるXRPDパターンを有すること、199 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有すること、ならびに/または図4に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2も提供する。

【0020】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2を生成するための方法も提供し、該方法は、

- a) レスベラトロールを、ピペラジンのテトラヒドロフラン溶液などのピペラジンの溶液と混合するステップと、
- b) テトラヒドロフランなどのさらなる溶媒を、ステップa) で得られた混合物に添加するステップと、
- c) ステップb) の溶液を含む容器を、tert - ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の溶液およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、
- d) さらなる容器を閉めるステップと、
- e) ステップd) のさらなる容器を、約7 ~ 約14日間、例えば約10日間放置するステップと、
- f) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、
- g) ステップe) またはステップf) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

【0021】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2を生成するための方法も提供し、該方法は、

- a) レスベラトロール、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、
- b) ステップa) の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、
- c) 任意選択的に、ステップb) のさらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

【0022】

本文書はまた、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2も提供する。

【0023】

本文書は、4.60、9.18、11.31、13.12、14.73、16.97、22.98、および24.66° ± 0.2° にピークを含むXRPDパターン、表3によるXRPDパターン、図5に示されるXRPDパターンを有すること、94 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有すること、ならびに/または図6に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1も提供する。

【0024】

本文書はまた、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態1を生成す

10

20

30

40

50

るための方法も提供し、該方法は、

a)

(i) クルクミンのアセトニトリル溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii) ピペラジンのアセトニトリル溶液などのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b) ステップ a) で得られた混合物を、約 40 ~ 約 80 の範囲内、例えば約 60 の温度で、約 1 分間 ~ 約 60 分間、例えば 5 分間攪拌するステップと、

c) ステップ b) で得られた混合物を沈殿させ、それにより固相および液相を得るステップと、

d) 液相から固相を分離するステップと、

e) 固相を乾燥させるステップと、を含む。

10

【0025】

本文書はまた、本明細書に開示される方法によって得られるか、または得ることができるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1 も提供する。

【0026】

本文書は、4.93、9.46、9.85、13.98、17.77、および 21.48° ± 0.2° にピークを含む XRPD パターン、表 4 による XRPD パターン、図 7 に示される XRPD パターンを有すること、87 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有すること、ならびに / または図 8 に示される DSC サーマグラムを有することを特徴とする、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 も提供する。

20

【0027】

本文書はまた、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も提供し、該方法は、

a)

(i) クルクミンのテトラヒドロフラン溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii) テトラヒドロフランなどのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b) ステップ a) で得られた混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

c) さらなる容器を閉めるステップと、

d) ステップ c) のさらなる容器を、約 7 ~ 約 14 日間、例えば 10 日間放置するステップと、

e) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

f) ステップ d) またはステップ e) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

30

【0028】

本文書はまた、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も提供し、該方法は、

a) クルクミン、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒の混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップ a) の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップ b) のさらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

40

【0029】

本文書はまた、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 も提供する。

【0030】

本文書は、4.26、11.86、16.78、23.46、および 25.68° ± 0.2° にピークを含む XRPD パターン、表 5 による XRPD パターン、図 9 に示される XRPD パターンを有すること、105 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有すること

50

、ならびに/または図10に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、レスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶も提供する。

【0031】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶を生成するための方法も提供し、該方法は、

a)

(i)クルクミンのアセトン溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii)任意選択的に攪拌しながら、レスベラトロールのアセトン溶液などのレスベラトロールの溶液を混合するステップと、

b)任意選択的に攪拌しながらピペラジンのアセトン溶液などのピペラジンの溶液を、ステップa)で得られた混合物に添加するステップと、

c)ステップb)で得られた混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

d)さらなる容器を閉めるステップと、

e)ステップd)のさらなる容器を、約7~約14日間、例えば約10日間させるステップと、

f)任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

g)ステップe)またはステップf)の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

【0032】

本文書はまた、本明細書に開示される方法によって得られるか、または得ることができないレスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶も開示する。

【0033】

本文書はまた、本明細書で定義される共結晶のうちの1つ以上を含む、健康補助食品、食品もしくは飼料組成物、または食品もしくは飼料添加物などの組成物も提供する。

【0034】

本文書はまた、薬剤として使用するための、本明細書で定義される共結晶を対象とする。

【0035】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および/または炎症の治療および/または予防に使用するための、本明細書で定義されるレスベラトロール-ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶を対象とする。

【0036】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および/または炎症の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるレスベラトロール-ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶の使用を対象とする。

【0037】

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および/または炎症を治療および/または予防するための方法が本明細書でさらに開示され、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書で定義されるレスベラトロール-ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール-ピペラジン-クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

【 0 0 3 8 】

本文書はまた、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示される。

【 0 0 3 9 】

変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用が本明細書でさらに開示される。

10

【 0 0 4 0 】

本文書はまた、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法を対象とし、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

【 0 0 4 1 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。

20

【 0 0 4 2 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も開示する。

30

【 0 0 4 3 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法も開示し、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

40

【 0 0 4 4 】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の、健康補助食品、食品もしくは飼料組成物、または食品もしくは飼料添加物としての使用も提供する。

【 0 0 4 5 】

さらに、本文書は、ブタなどの家畜の成長を増大させるための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロ

50

ール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用を開示する。

【0046】

本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防に使用するための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。

【0047】

本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜などの、治療および/または予防を必要とする対象における回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も対象とする。

10

【0048】

さらに、本文書は、ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染を治療および/または予防するための方法を開示し、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

【0049】

さらに、本文書は、腸内細菌叢などの細菌叢を安定させるための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用を開示する。

20

【0050】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明、図面、実施例、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0051】

定義

本文書において、「共結晶」という用語は、一般的に、化学量論比において2つ以上の異なる分子および/またはイオン性化合物からなり、溶媒和物でも単塩でもない結晶性単相材料である固体として理解される。

30

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】 a) レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1のX線粉末回折パターン、b) レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1のXRPDパターンの、規模を拡大した粉碎方法で調製されたレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1とのオーバーレイを示す。

【図2】 レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1のDSCサーモグラム。

【図3】 レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2のX線粉末回折パターン。

【図4】 レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2のDSCサーモグラム。

【図5】 クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1のX線粉末回折パターン。

40

【図6】 クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1のDSCサーモグラム。

【図7】 クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2のX線粉末回折パターン。

【図8】 クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2のDSCサーモグラム。

【図9】 レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶のX線粉末回折パターン。

【図10】 レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶のDSCサーモグラム。

【図11】 レスベラトロール、ピペラジン、およびクルクミン(エノール型およびケト型)の化学構造。

【図12】 最大600gのバッチで粉碎方法により調製された、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1のX線粉末回折パターン。構成成分(レスベラトロールおよびピペラジン)のX線粉末回折パターンは、比較のために含まれる。

50

【図13】pH6でのレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1、およびレスベラトロールの溶解速度。

【図14】pH4でのレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1、およびレスベラトロールの溶解速度。

【図15】水中でのクルクミンおよびクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2 (CP2) の溶解速度。

【図16】水に分注したクルクミンおよびクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2 (CP2) (左) およびクルクミン (右) 固体の画像。

【図17】共融溶解とそれに続く結晶化 (約100 での吸熱および発熱事象)、固体転移 (約153 小さい吸熱)、および共結晶溶解 (約200 での吸熱、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1と一致、図2において溶解) を示す、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための溶解方法のDSCトレース。

【発明を実施するための形態】

【0053】

植物は、健康に有益な作用を有する物質を含んでいる場合がある。しかしながら、そのような物質の自然量は、植物自体が食品または飼料として使用される場合、これらの有益な作用を引き起こすには低すぎることが多い。場合によっては、有益な物質をその供給源から単離することが可能であっても、そのような精製された物質は、溶解度が低い、および/または保存時の安定性が低いという問題があることが多い。

【0054】

本文書の目的の1つは、クルクミンおよびレスベラトロールを食品および飼料補助食品として有用にさせる特性を有するそれらの新しい形態を調製することである。

【0055】

本発明者らは、ピペラジンを架橋/結晶安定剤として同定し、それにより、ピペラジンとクルクミンおよびレスベラトロールの安定した共結晶形態を得ることができ、これらの共結晶は、例えば、食品または飼料添加物としての使用に好適である。ピペラジンはそれ自体、動物の胃腸の健康にも利益を示す抗蠕虫特性を有する有益な化合物である。

【0056】

生成される共結晶は、水への溶解度が高い純粋な化合物である。溶解度が低いと、医学的/健康促進の目的の親クルクミンおよびレスベラトロール化合物の生物学的利用能が著しく損なわれる。今日市場で入手可能なクルクミンおよびレスベラトロール製品のほとんどは、非常に低い水溶性を示し、経口経路で投与した場合の製品の用量対作用の有効性を劇的に減少させる。本明細書に開示される共結晶は、溶解性におけるこの主要な制限を回避すると同時に、望ましくない副作用を伴う場合があるリポソームコーティング、微粉化パワー、および他の添加物などの溶解度増加剤を必要とせずに純粋な化合物を送達する。

【0057】

2つ以上の分子間で共結晶化物を得るための適切な条件を見出すことは、構成成分の分子が一緒に共結晶に共結晶化するのではなく、それ自体で結晶化する可能性が高いため、簡単な作業ではない。共結晶化のための適切な条件を見出すというこの周知の問題にもかかわらず、本発明者らは、予想外に、ピペラジンとクルクミンおよびレスベラトロールの安定した共結晶を調製することができた。本明細書に開示される共結晶を生成するとき、クルクミンまたはレスベラトロールは、典型的には、ピペラジンに対して1:1のモル比で添加される。本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を生成するために、1:1:1のモル比のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミンが使用され得る。生成された結晶は、クルクミンまたはレスベラトロールとピペラジンとの比率が1:1であることが示された。

【0058】

共結晶およびその生成方法

本明細書に開示される共結晶を生成するための全ての方法において、共結晶を形成するために使用される化合物は、約1:1のモル比で、すなわちレスベラトロール - ピペラジ

10

20

30

40

50

ンおよびクルクミン - ピペラジン共結晶の場合、レスベラトロールおよびクルクミンは、それぞれピペラジンに対して1 : 1のモル比で混合される。レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の場合、レスベラトロール、ピペラジン、およびクルクミンは、1 : 1 : 1のモル比で混合される。

【0059】

本文書は、4 . 48、13 . 32、16 . 96、18 . 88、19 . 16、および22 . 84°2 ± 0 . 2°2 にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、本明細書で「レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1」と呼ばれるレスベラトロール - ピペラジン共結晶を開示する。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、4 . 48、6 . 70、13 . 32、13 . 58、15 . 04、15 . 53、16 . 96、18 . 88、19 . 16、20 . 16、20 . 41、および22 . 84°2 ± 0 . 2°2 にピークを含むXRPDパターンを有することも特徴とし得る。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、表1および/または図1によるXRPDパターンを有することも特徴とする。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、201 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有する。さらに、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、図2に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とし得る。

10

【0060】

本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

a) 任意選択的に攪拌しながら、レスベラトロールをアセトンまたはアセトニトリルに分注するステップと、

20

b) アセトン中のピペラジンを、ステップa)の分注されたレスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール - ピペラジン混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップb)で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物をアセトンまたはアセトニトリルで希釈するステップと、

d) ステップb)またはc)で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物を、約10 ~ 30分間攪拌しながら約30 ~ 約50 の範囲内の温度で加熱し、それによりレスベラトロール - ピペラジン懸濁液を得るステップと、

e) ステップd)で得られたレスベラトロール - ピペラジン懸濁液を沈殿させるステップと、

30

f) ステップe)で得られた固相を分離するステップと、

g) ステップf)の分離された固相を乾燥させるステップと、を含む。

【0061】

例えば、ステップa)において、レスベラトロールは、アセトンおよび/またはアセトニトリル中に、約100 ~ 150 mg/ml、例えば、110 ~ 140 mg/ml、120 ~ 130 mg/ml、例えば、約125 mg/mlのレスベラトロールの濃度に分注され得る。ステップa)は、室温(RT、22 ~ 25)で行われる。ステップa)における攪拌は、例えば、600 ~ 1000 rpmでの磁気攪拌であり得る。

【0062】

ステップb)におけるアセトンおよび/またはアセトニトリル中のピペラジンの濃度は、約10 ~ 30 mg/mlのピペラジン/mlアセトン、例えば、15 ~ 25 mg/ml、例えば、約20 mg/mlであり得る。次いで、レスベラトロール - ピペラジン混合物は、任意選択的に、アセトンおよび/またはアセトニトリルを添加することにより、2 ~ 5倍などにさらに希釈され得る(ステップc))。

40

【0063】

その後、任意選択的に希釈されたレスベラトロール - ピペラジン混合物を、約30 ~ 約50 の範囲内、例えば約35 ~ 約45 、例えば約40 の温度で、好ましくは磁気攪拌など、攪拌しながら(約600 ~ 1000 RPMなど)加熱する。攪拌ステップd)は、約15 ~ 20分間続けられてもよい。その後、得られた懸濁液を、例えば約20 ~ 約25 、例えば約22 ~ 約25 の温度で、典型的には約5 ~ 15時間、例えば

50

約7～12時間の期間にわたって沈殿させる。次いで、それによって得られた固相を上清から分離し、例えば約20～約25の温度で乾燥させる。

【0064】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

- a) 任意選択的に攪拌しながら、レスベラトロールをエタノールに分注するステップと、
- b) エタノール中のピペラジンを、ステップa)の分注されたレスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール - ピペラジン混合物を得るステップと、
- c) 任意選択的に、ステップb)で得られたレスベラトロール - ピペラジン混合物をエタノールで希釈するステップと、
- d) ステップb)またはc)の混合物を含む容器を、tert - ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、
- e) さらなる容器を閉めるステップと、
- f) ステップe)のさらなる容器を、約7～約14日間、例えば約10日間放置するステップと、
- g) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、
- h) ステップf)またはステップg)の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

【0065】

ステップa)において、レスベラトロールは、エタノール中に、約100～150mg/ml、例えば、110～140mg/ml、120～130mg/ml、または約125mg/mlのレスベラトロールの濃度にレスベラトロールの濃度に分注され得る。ステップb)において、エタノール中のピペラジンの濃度は、約200～600mg/mlのエタノール、例えば約300～500mg/ml、例えば約400mg/mlである。その後、レスベラトロール - ピペラジン混合物は、任意選択的に、約0.3～2倍希釈など、エタノールでさらに希釈され得る(ステップc))。ステップa)～c)の間、600～1000rpmの速度などの磁気攪拌を使用することができる。ステップf)は、例えば、約20～約25の範囲内の温度で行われ得る。蒸発ステップh)は、完全な溶媒蒸発が達成されるまで、約20～約25の温度の温度で行われ得る。

【0066】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

- a) レスベラトロール、ピペラジン、およびエタノールなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、
- b) ステップa)の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、
- c) 任意選択的に、さらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

【0067】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

- a) 等モル量のレスベラトロールおよびピペラジンを、アルミニウム皿またはホットメルト押出装置などの加熱デバイスに添加するステップと、
- b) レスベラトロールおよびピペラジンが溶融して溶融混合物を形成するまで、100以上、例えば100～120の温度などで、該レスベラトロールおよび該ピペラジンを加熱するステップと、
- c) ステップb)の該溶融混合物を冷却させるステップと、を含む。

【0068】

ステップa)のレスベラトロールとピペラジンとのモル比は、約1:1である。ステップa)で得られたレスベラトロールの濃度は、典型的には約500～750mg/mlである。

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶を生成するための、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 も対象とする。

【0069】

本文書はまた、5.87、12.74、17.43、17.70、20.55、および 21.32° ± 0.2° にピークを含む XRPD パターンを有することを特徴とする、本明細書で「レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2」と呼ばれるレスベラトロール - ピペラジン共結晶も開示する。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 は、5.87、12.74、13.09、17.43、17.70、20.55、20.74、21.32、および 25.23° ± 0.2° にピークを含む XRPD パターンを有することも特徴とし得る。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 は、表 2 および / または 図 3 による XRPD パターンを有することも特徴とする。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 は、199 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有する。さらに、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 は、図 4 に示される DSC サーモグラムを有することを特徴とし得る。

10

【0070】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も開示し、該方法は、

a) レスベラトロールを、ピペラジンのテトラヒドロフラン溶液などのピペラジンの溶液と混合するステップと、

20

b) 任意選択的に攪拌しながら、テトラヒドロフランなどのさらなる溶媒を、ステップ a) で得られた混合物に添加するステップと、

c) ステップ b) の溶液を含む容器を、tert - ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の溶液およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

d) さらなる容器を閉めるステップと、

e) ステップ d) のさらなる容器を、約 7 ~ 約 14 日間、例えば約 10 日間、約 20 ~ 約 25 の範囲内の温度で放置するステップと、

f) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

g) ステップ e) またはステップ f) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

30

【0071】

ステップ a) で得られたレスベラトロールの濃度は、約 45 ~ 60 mg / ml、例えば約 50 ~ 55 mg / ml、例えば約 53 mg / ml である。ステップ a) で得られたピペラジンの濃度は、約 10 ~ 30 mg / ml、例えば約 15 ~ 25 mg / ml、例えば約 20 mg / ml である。ステップ b) において、得られたレスベラトロールの濃度は、約 5 ~ 15 mg / ml、例えば約 8 ~ 12 mg / ml、例えば約 10 mg / ml である。ステップ b) で得られたピペラジンの濃度は、約 10 ~ 30 mg / ml、例えば約 15 ~ 25 mg / ml、例えば約 20 mg / ml である。

【0072】

40

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も開示し、該方法は、

a) レスベラトロール、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップ a) の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップ b) のさらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

【0073】

ステップ a) のレスベラトロールとピペラジンとのモル比は、約 1 : 1 である。ステップ a) で得られたレスベラトロールの濃度は、典型的には約 500 ~ 750 mg / ml で

50

ある。この方法は、典型的には、20～25 などの室温で行われる。

【0074】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン共結晶を生成するための、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2も開示する。

【0075】

本文書はまた、4.60、9.18、11.31、13.12、14.73、16.97、22.98、および $24.66^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、本明細書で「クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1」と呼ばれるクルクミン - ピペラジン共結晶も開示する。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、4.60、9.18、11.31、12.77、13.12、14.73、15.63、16.97、19.77、22.98、および $24.66^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含むXRPDパターンを有することも特徴とする。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、表3および/または図5によるXRPDパターンを有することも特徴とする。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、 94 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有する。さらに、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、図6に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とし得る。

【0076】

本文書はまた、本明細書で定義されるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法も開示し、該方法は、

a)

(i) クルクミンのアセトニトリル溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii) ピペラジンのアセトニトリル溶液などのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b) ステップa)で得られた混合物を、約40～約80の範囲内、例えば約60の温度で、約1分間～約60分間、例えば5分間攪拌するステップと、

c) ステップb)で得られた混合物を沈殿させ、それにより固相および液相を得るステップと、

d) 液相から固相を分離するステップと、

e) 固相を乾燥させるステップと、を含む。

【0077】

ステップa)(i)のクルクミン溶液中のクルクミンの濃度は、約20～30mg/ml、例えば約25mg/mlである。ステップa)(ii)のピペラジン溶液中のピペラジンの濃度は、約10～30mg/ml、例えば約15～25、例えば約20mg/mlである。

【0078】

本文書はまた、クルクミン - ピペラジン共結晶を生成するための、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態1も開示する。

【0079】

本文書はまた、4.93、9.46、9.85、13.98、17.77、および $21.48^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、本明細書で「クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2」と呼ばれるクルクミン - ピペラジン共結晶も開示する。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2は、4.93、9.46、9.85、12.11、13.98、14.41、16.46、17.77、21.23、および $21.48^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含むXRPDパターンを有することも特徴とする。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2は、表4および/または図7によるXRPDパターンを有することも特徴とする。クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2は、 87 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有する。さらに、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2は、図8に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とし得る。

【0080】

本文書はまた、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も開示し、該方法は、

a)

(i) クルクミンのテトラヒドロフラン溶液などのクルクミンの溶液、および

(i i) テトラヒドロフランなどのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b) ステップ a) で得られた混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

c) さらに容器を閉めるステップと、

d) ステップ c) のさらなる容器を、約 7 ~ 約 14 日間、例えば 10 日間、約 20 ~ 約 25 の範囲内の温度で放置するステップと、

e) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

f) ステップ d) またはステップ e) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

10

【0081】

ステップ a) (i) のクルクミン溶液中のクルクミンの濃度は、約 200 ~ 300 mg / ml、例えば約 225 ~ 275 mg / ml、例えば約 250 mg / ml である。ステップ a) (i i) のピペラジン溶液中のピペラジンの濃度は、約 10 ~ 30 mg / ml、例えば約 15 ~ 25 mg / ml、例えば約 20 mg / ml である。クルクミンおよびピペラジンは、ステップ a) において約 1 : 1 のモル比で混合される。

20

【0082】

本文書はまた、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法も開示し、該方法は、：

a) クルクミン、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒の混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップ a) の混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップ b) のさらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む。

【0083】

ステップ a) のクルクミン溶液中のクルクミンの濃度は、約 500 ~ 750 mg / ml である。

30

【0084】

本文書はまた、クルクミン - ピペラジン共結晶を生成するための、本明細書に開示される方法のいずれかによって得られるか、または得ることができるクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 も対象とする。

【0085】

本文書はまた、4.26、11.86、16.78、23.46、および $25.68^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含む XRPD パターンを有することを特徴とする、本明細書で「レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶」と呼ばれるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、4.26、11.86、12.64、13.28、15.66、16.08、16.78、17.66、23.46、および $25.68^{\circ}2 \pm 0.2^{\circ}2$ にピークを含む XRPD パターンを有することも特徴とする。レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、表 5 および / または 図 9 による XRPD パターンを有することも特徴とする。レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、 105 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有する。さらに、レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、図 10 に示される DSC サーモグラムを有することを特徴とし得る。

40

【0086】

本文書はまた、レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を生成するための方

50

法も開示し、該方法は、

a) 任意選択的に攪拌しながら、約 20 ~ 約 25 の範囲内の温度などで、

(i) クルクミンのアセトン溶液などのクルクミンの溶液、および

(i i) レスベラトロールのアセトン溶液などのレスベラトロールの溶液を混合するステップと、

b) 任意選択的に攪拌しながら、約 20 ~ 約 25 の範囲内の温度などで、ピペラジンのアセトン溶液などのピペラジンの溶液を、ステップ a) で得られた混合物に添加するステップと、

c) ステップ b) で得られた混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、容器の混合物およびさらなる容器の溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

d) さらなる容器を閉めるステップと、

e) ステップ d) のさらなる容器を、約 7 ~ 約 14 日間、例えば約 10 日間、約 20 ~ 約 25 の範囲内の温度で放置するステップと、

f) 任意選択的に、さらなる容器から容器を取り出すステップと、

g) ステップ e) またはステップ f) の容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む。

【 0 0 8 7 】

ステップ a) (i) のクルクミン溶液中のクルクミンの濃度は、約 40 ~ 60 mg / ml、例えば約 45 ~ 55 mg / ml、例えば約 50 mg / ml である。ステップ a) (i i) のレスベラトロール溶液中のレスベラトロールの濃度は、約 110 ~ 140 mg / ml、例えば約 120 ~ 130 mg / ml、例えば約 125 mg / ml である。ステップ b) のピペラジン溶液中のピペラジンの濃度は、約 10 ~ 30 mg / ml、例えば約 15 ~ 25 mg / ml、例えば約 20 mg / ml である。ステップ b) で得られたレスベラトロール：ピペラジン：クルクミンのモル比は、約 1 : 1 : 1 である。

【 0 0 8 8 】

本文書はまた、本明細書に開示される方法によって得られるか、または得ることができるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。

【 0 0 8 9 】

° 2 値により本文書の共結晶を同定する代わりに、それらは、対応する d [A] 値、± 0 . 0 5 A によっても同定され得る。1 A は 0 . 1 nm に対応する。

【 0 0 9 0 】

共結晶の医学的および非医学的使用

本文書に開示される共結晶は、食品または飼料組成物に使用することができる。したがって、本文書はまた、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および / またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を含む、健康補助食品、食品もしくは飼料組成物、または食品もしくは飼料添加物などの組成物も対象とする。

【 0 0 9 1 】

レスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および / またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶もまた、薬剤として使用され得る。したがって、本文書は、薬剤として使用するための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および / またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も対象とする。

【 0 0 9 2 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および / または炎症の治療および / または予防に使用するための、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジンおよび / またはレスベラトロール - ピ

10

20

30

40

50

ペラジン - クルクミン共結晶も対象とする。

【 0 0 9 3 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および/または炎症の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジンおよび/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も対象とする。

【 0 0 9 4 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および/または炎症を治療および/または予防するための方法も対象とし、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジンおよび/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

10

【 0 0 9 5 】

本文書はさらに、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、本明細書に開示されるクルクミン - ピペラジンおよび/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も対象とする。

20

【 0 0 9 6 】

本文書はまた、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書に開示されるクルクミン - ピペラジンおよび/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も対象とする。

【 0 0 9 7 】

本文書はまた、変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/またはメタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法も開示し、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書に開示されるクルクミン - ピペラジンおよび/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

30

【 0 0 9 8 】

本文書はまた、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も対象とする。

40

【 0 0 9 9 】

本文書はさらに、皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製に使用するための、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用を対象とする。

50

【0100】

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、ⅠⅠ型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法も本明細書で開示され、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

【0101】

本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防に使用するための、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。

10

【0102】

本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も開示する。

【0103】

本文書は、ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染を治療および/または予防するための方法も開示し、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

20

【0104】

本明細書に開示される医学的または非医学的目的で使用される場合のレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、およびレスベラトロール - クルクミン - ピペラジン共結晶の用量は、活性レスベラトロールおよび/またはクルクミン物質の用量が治療/予防されるそれぞれの状態またはそれぞれの目的を治療および/もしくは予防するために一般的に使用されるのと同じ用量である。

30

【0105】

本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、ブタまたは家禽などの家畜に好適に経口投与される。共結晶は、粉末などの固体形態で、または水などの好適な液体に溶解した後の液体形態で経口投与することができる。共結晶は、例えば、食品または飼料に添加するか、飲料水に溶解することができる。したがって、本文書は、本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の、食品もしくは飼料補助食品、および/または食品もしくは飼料添加物としての使用も開示する。

【0106】

本明細書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶が、ブタまたは家禽などの家畜に経口投与される場合、それが投与される動物の成長を増大させ、かつ/またはその健康を改善することができる。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、本明細書の他の箇所が開示されているように、レスベラトロールおよびクルクミンが腸の健康に及ぼす有益な作用によるものであり得る。そのようなプラスの作用には、抗菌作用および/または腸内細菌叢の安定化が含まれる。

40

【0107】

レスベラトロールおよびクルクミンは、例えば、ブタおよび家禽などの家畜における離乳に関連する問題を治療および/または予防することも既知である。したがって、本明細

50

書に開示されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、このような種類類の問題を治療および/または予防するために対象に投与され得る。

【0108】

したがって、本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題を治療および/または予防するための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、クルクミン - ピペラジン共結晶、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も開示する。

【0109】

したがって、本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題の治療および/または予防に使用するための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、クルクミン - ピペラジン共結晶、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶も開示する。

10

【0110】

したがって、本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、本明細書で定義されるレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用も開示する。

【0111】

したがって、本文書はまた、ブタおよび/または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題を治療および/または予防するための方法も開示し、これには、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の本明細書のレスベラトロール - ピペラジン、クルクミン - ピペラジン、および/またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することが含まれる。

20

【0112】

本発明は、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を限定しない以下の実施例においてさらに説明される。

【0113】

実験項

クルクミン、レスベラトロール、およびピペラジンの共結晶の調製

30

全ての共結晶は、1 : 1 (レスベラトロール - ピペラジンおよびクルクミン - ピペラジン結晶の場合) または 1 : 1 : 1 (レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の場合) の共結晶化される分子の開始モル比で調製された。

【0114】

$^1\text{H NMR}$ データは、生成された共結晶も全て、化合物の比率が 1 : 1 であること (レスベラトロール - ピペラジンおよびクルクミン - ピペラジン結晶の場合) を支持した。

【0115】

分析方法

X線粉末回折 (XRPD)

高速 Lynx Eye 検出器および X 線源 (CuK 放射線、 $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 、40 kV、40 mA) として Cu アノードを備える Bruker D8 Advance 回折計を使用して、X 線粉末回折パターンを得た。バックグラウンド除去または曲線の平滑化は、XRPD パターンに適用されなかった。

40

【0116】

ピークの相対強度は、試験中の試料の配向、ならびに使用する機器の種類および設定によって異なる可能性があるため、本明細書に含まれる XRPD トレースの強度は例示であり、絶対比較に使用されることは意図されない。

【0117】

示差走査熱量測定 (DSC)

溶融特性は、示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムから得られ、窒素流下 (80 mL/min)

50

l / 分) で、DSC 823e 熱量計 (Mettler-Toledo GmbH, Switzerland) で記録された。試料を、穴を開けた 40 μ l のアルミニウム皿中で、10 $^{\circ}$ C / 分の一定の加熱速度で加熱した。

【0118】

溶解速度の決定

インサイト溶解実験は、 μ DISS Profiler 装置 (pION Inc., MA, USA) を用いて行われた。このシステムは、反応容器 (20 ml シンチレーションバイアル) に直接配置された光ファイバ UV プロブに接続された積分形ダイオードアレイ分光光度計 (integrated diode array spectrophotometer) からなり、溶液をろ過せずに濃度を時間の関数として測定する。溶解速度の測定は、それぞれ、レスベラトロールおよびクルクミンの UV 検出に最適な 220 nm および 270 nm で行われた。溶解媒体 (水、緩衝液 pH = 4、pH = 6) 中の化合物の濃度は、標準曲線を用いて計算された。

10

【0119】

実施例 1 : レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1

実験プロトコル - 全てがレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 をもたらす

A) 溶液からの結晶化、代替案 1

磁気攪拌しながら (600 ~ 1000 RPM)、25 mg のレスベラトロールを、室温 (RT、22 ~ 25 $^{\circ}$ C) で 200 μ l のアセトンに分注した。次に、20 mg のピペラジン / ml アセトン濃度のアセトン中の 470 μ l のピペラジンの溶液を添加した。1800 μ l のアセトンを添加することにより混合物をさらに希釈し、続いて 15 ~ 20 分間磁気攪拌しながら (600 ~ 1000 RPM)、40 $^{\circ}$ C で加熱した。得られた懸濁液を RT で一晩沈殿させ、次いで上清から分離し、周囲条件で乾燥させた。

20

【0120】

B) 溶液からの結晶化、代替案 2

磁気攪拌しながら (600 ~ 1000 RPM)、25 mg のレスベラトロールを、室温 (RT、22 ~ 25 $^{\circ}$ C) で 200 μ l のエタノールに分注した。次に、400 mg のピペラジン / ml EtOH 濃度のエタノール中 24 μ l のピペラジンの溶液を添加した。追加の 100 μ l のエタノールを、磁気攪拌しながら (600 ~ 1000 RPM) 添加して、完全に溶解させた。上記の溶液を含む 4 ml のガラスバイアルを、1950 μ l の tert-ブチルメチルエーテル (TBME) を含む 20 ml のガラスバイアルに開けて挿入した。その後、20 ml のバイアルを閉じ、RT で 10 日間保持した。次いで、20 ml のバイアルを開け、4 ml のバイアルを取り出し、RT で開いたままにして、溶媒を完全に蒸発させた。

30

【0121】

C) 粉碎方法

20 mg のレスベラトロールおよび 7.62 mg のピペラジンを、40 μ l のエタノールと共にボールミル反応器に添加し、続いて 30 Hz の振動数で 120 分間粉碎した。得られた混合物を、周囲条件で 12 時間乾燥させ、次いでそれを回収し、穏やかな手動粉碎により均質化した。

40

【0122】

D) 粉碎方法の規模拡大、400 mg

粉碎方法の規模を拡大することができるかも試験した。したがって、この方法の出発材料として 400 mg のレスベラトロール、および 151 ~ 152 mg の量のピペラジンを使用した。調製中の他の条件は同じであった。

【0123】

E) 粉碎方法による最大 100 g のバッチの合成

等モル量のレスベラトロール (RESV) およびピペラジン (PIP) を計量し、約 0.5 L の遊星ボールミルスチール容器に添加した。次いでエタノールを添加した。反応混合物を、0.5 ~ 4 時間の範囲の異なる期間、350 RPM および 20 $^{\circ}$ C で攪拌した。正

50

確な使用量を表 6 に示す。EtOHとRESVとの比率は、0.6 ~ 1.4 ml/g の間で変動した。

【表 1】

表 6. レスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態 1 の調製の実験プロトコルの規模拡大

名称	質量 RESV(g)	質量 PIP(g)	EtOH (ml)	RESV/ PIP(mol/ mol)	EtOH/RESV (ml/g)	スチールボール*
RP1	25.0	9.53	15	1.0	0.60	4/7/38
RP2	18.24	6.95	25	1.0	1.37	4/7/38
RP3	101.72	38.8	100	1.0	0.98	7/12/38
RP4	102.0	38.8	100	1.0	0.98	7/12/38

※それぞれ、2 cm / 1 cm / 0.5 cm 径のボール数で表される。

試料を取り出し、XRPDで分析した（図 1 2 を参照）。

【 0 1 2 4 】

F) 粉碎方法による 600 g のバッチの合成

等モル量のレスベラトロール (RESV) およびピペラジン (PIP) を計量し、交差位置にステンレススチールナイフを備える約 25 L のミキサーミルのスチール容器に添加した。次いでエタノールを添加した (0.98 ml/g)。反応混合物 (600 g 投入) を 750 RPM で 1 時間攪拌した。試料を取り出し、XRPDで分析した（図 1 2 を参照）

【 0 1 2 5 】

G) 溶融方法

少量の等モル量のレスベラトロール (1.88 mg) およびピペラジン (0.78 mg) を、

DSC 分析と同様に、穴を開けた 40 μl のアルミニウム皿中で、10 °C / 分の一定の加熱速度で加熱した。

【 0 1 2 6 】

結果は、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 が等モル量の乾燥構成成分を溶融することによって得られることを示した（図 1 7）。

【 0 1 2 7 】

レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 の特徴付け

図 1 a は、レスベラトロールピペラジン、形態 1 の共結晶の X 線粉末回折パターンを示す。図 1 b は、レスベラトロールピペラジン、形態 1 の共結晶の、上記 D) の規模を拡大した粉碎方法で調製されたレスベラトロールピペラジン、形態 1 の共結晶との XRPD パターンのオーバーレイを示す。この図からわかるように、パターンは同じである。したがって、粉碎方法が大量のレスベラトロール - ピペラジン、形態 1 の共結晶を調製するための成功した方法であることがそれにより示された。図 2 は、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 の DSC サーモグラムを示す。

【 0 1 2 8 】

表 1. レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 の X 線粉末反射 (最大 $33^{\circ} 2\theta$) および強度 (正規化)。値 $2\theta [^{\circ}]$ は回折角度を度で表し、値 $d [A]$ は格子面間の指定された距離を A で表す。

10

20

30

40

50

【表 2】

2θ[°]	d[Å]	I/I ₀ [%]
4.48	19.69	21
6.70	13.19	14
8.90	9.92	12
13.32	6.64	38
13.58	6.52	23
14.39	6.15	12
15.04	5.89	17
15.53	5.70	23
16.59	5.34	21
16.96	5.22	68
17.77	4.99	20
18.88	4.70	67
19.16	4.63	83
19.55	4.54	16
19.69	4.50	20
20.16	4.40	28
20.41	4.35	28
21.68	4.10	30
22.04	4.03	27
22.55	3.94	24
22.84	3.89	100
23.00	3.86	54
23.69	3.75	22
24.02	3.70	31
25.05	3.55	26
25.46	3.50	32
25.80	3.45	14
26.29	3.39	15
26.74	3.33	25
28.42	3.14	18
28.77	3.10	19
29.18	3.06	16
29.64	3.01	16
30.08	2.97	19
30.40	2.94	34
31.79	2.81	12
32.42	2.76	14
32.79	2.73	13

10

20

30

40

【 0 1 2 9 】

X線粉末回折図におけるレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の特に特徴的なピークは、 $d = 19.69 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 6.64 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 5.22 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 4.70 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 4.63 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 3.89 \pm 0.05 \text{ \AA}$ であることが分かった。

【 0 1 3 0 】

レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、DSCを使用する熱分析中に発生した $T_{fus}(\text{開始}) = 201 \pm 5$ の融解温度を特徴とすることが分かった。レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1は、加速条件下(少なくとも1週間、40、相対

50

湿度75%)での保存で物理的に安定であることが示された。さらに、それは、レスベラトロールと比較して、 $pH = 4$ および $pH = 6$ での水溶解度が増加したことを示した(レスベラトロールの場合の30マイクログラム/mlに対して、共結晶では65~100マイクログラム/mlの範囲)。薬物および栄養素は主に小腸で吸収されるため、この違いは、対象への投与後のレスベラトロールの腸管吸収プロファイルに非常に関連している。小腸は、十二指腸、空腸、および回腸で構成されている。ヒトでは、 pH は、胃内の高酸性から十二指腸の約 $pH = 6$ に急速に変化する。 pH は、小腸において、回腸末端部の $pH = 6$ ~約 $pH = 7.4$ まで徐々に増加する。したがって、これらのより高い pH 値で経口投与された物質の溶解度の増加は、小腸におけるその吸収プロファイルにとって非常に重要なものである。

10

【0131】

レスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の溶解度および溶解速度

$pH = 6$ でのレスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の溶解検量線は、 $8/2 (vol/vol)$ のエタノールと水との混合液で得られた。レスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の原液は、それぞれ10 mg/mlに調製された。較正は、20 mlの容量で行われた。

【0132】

溶解は、 $pH = 6$ の25 mMのリン酸緩衝液(Na_2HPO_4 / KH_2PO_4)で、それぞれ、1 mg/mlのレスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の濃度で行われた。20 mgの量の各化合物を、20 mlの容量の緩衝液に分注した。プロセスを90分間監視した。対応する結果を図13に示す。

20

【0133】

$pH = 4$ でのレスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の溶解較正は、 $8/2 (vol/vol)$ および最終濃度25 mMの酢酸ナトリウムのエタノールと酢酸ナトリウム緩衝液($pH = 4.0$)との混合液で行った。レスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1の原液は、それぞれ、溶媒混合液中10 mg/mlに調製された。較正は、20 mlの容量で行われた。

【0134】

溶解は、 $pH = 4.0$ の25 mMの酢酸ナトリウム緩衝液で、それぞれ1 mg/mlのレスベラトロールおよびレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1 (RP1)の濃度で行われた。20 mgの量の化合物を、20 mlの容量の緩衝液に分注した。プロセスを90分間監視した。対応する結果を図14に示す。

30

【0135】

結果は、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態1 ($pH = 4$ での溶解度)がレスベラトロールの3倍高いことを示す。 $pH = 4$ 緩衝液は、 $pH = 6$ 緩衝液の場合よりも溶液中で形態1をより長く維持するようと思われる(それぞれ図14および図13)。

【0136】

実施例2: レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2

実験プロトコル - - 全てがレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2をもたらす

40

A) 溶液からの結晶化

25 mgのレスベラトロールを、室温(RT、 $22 \sim 25$)で、20 mgのピペラジン/mlテトラヒドロフラン濃度のTHF中の $470 \mu l$ のピペラジンの溶液と混合した。追加の $1900 \mu l$ のTHFを、RTで磁気攪拌しながら($600 \sim 1000 RPM$)添加して、完全に溶解させた。上記の溶液を含む4 mlのガラスバイアルを、5 mlのtert-ブチルメチルエーテル(TBME)を含む20 mlのガラスバイアルに開けて挿入した。その後、20 mlのバイアルを閉じ、RTで10日間保持した。次いで、20 mlのバイアルを開け、4 mlのバイアルを取り出し、RTで開いたままにして、溶媒を完全に蒸発させた。

【0137】

50

B) 粉碎方法

20 mg のレスベラトロールおよび 7.62 mg のピペラジンを、40 μ l のテトラヒドロフラン (THF) と共にボールミル反応器に添加し、続いて 30 Hz の振動数で 120 分間粉碎した。得られた混合物を、周囲条件で 12 時間乾燥させ、その後それを回収し、穏やかな手動粉碎により均質化した。

【0138】

レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 の特徴付け

図 3 は、レスベラトロールピペラジン共結晶、形態 2 の X 線粉末回折パターンを示す。

図 4 は、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 の DSC サーモグラムを示す。

【0139】

表 2 . レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 の X 線粉末反射 (最大 33°) および強度 (正規化)。値 2θ [$^\circ$] は回折角度を度で表し、値 d [A] は格子面間の指定された距離を A で表す。

10

20

30

40

50

【表 3】

2 θ [°]	d[Å]	I/I ₀ [%]
5.87	15.03	24
12.74	6.94	29
13.09	6.76	17
14.05	6.30	8
15.49	5.72	9
17.43	5.08	52
17.70	5.01	43
19.45	4.56	10
20.55	4.32	100
20.74	4.28	25
21.32	4.16	49
21.80	4.07	15
22.49	3.95	25
22.90	3.88	19
23.10	3.85	8
23.65	3.76	38
24.43	3.64	7
25.23	3.53	20
25.81	3.45	14
26.27	3.39	6
27.09	3.29	13
29.14	3.06	7
30.98	2.88	7
32.64	2.74	12

10

20

30

40

【0140】

X線粉末回折図における特に特徴的なピークは、 $d = 15.03 \pm 0.05$ Å、 $d = 6.94 \pm 0.05$ Å、 $d = 5.08 \pm 0.05$ Å、 $d = 5.01 \pm 0.05$ Å、 $d = 4.32 \pm 0.05$ Å、 $d = 4.16 \pm 0.05$ Åであることが分かった。

【0141】

レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態2は、DSCを使用する熱分析中に発生した T_{fus} (開始) = 199 ± 5 の融解温度を特徴とすることが分かった。

【0142】

さらに、DSCサーモグラムは、約100 で観測された広範で弱い吸熱信号を特徴と

50

することが分かり、溶媒の損失を示す。

【0143】

実施例3：クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1

A) 溶液からの結晶化

25 mgのクルクミンを、磁気攪拌しながら(1000 RPM) 60 で、1000 μ lのアセトニトリルに溶解した。次に、20 mgのピペラジン/mlアセトニトリル濃度のアセトニトリル中の290 μ lのピペラジンの溶液を添加した。60 で短時間(最大5分)攪拌した後、混合物を室温(RT)で一晩沈殿させた。得られた沈殿物を上清から分離し、周囲条件で乾燥させた。

【0144】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1の特徴付け

図5は、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1のX線粉末回折パターンを示す。図6は、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1のDSCサーモグラムを示す。

【0145】

X線粉末回折図における特に特徴的なピークは、 $d = 19.18 \pm 0.05$ A、 $d = 9.63 \pm 0.05$ A、 $d = 7.82 \pm 0.05$ A、 $d = 6.74 \pm 0.05$ A、 $d = 6.01 \pm 0.05$ A、 $d = 5.22 \pm 0.05$ A、 $d = 3.87 \pm 0.05$ A、 $d = 3.61 \pm 0.05$ Aであることが分かった。

【0146】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、DSCを使用する熱分析中に発生した T_{fus} (開始) = 94 ± 5 の融解温度を特徴とすることが分かった。

【0147】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1は、加速条件下(少なくとも1週間、40、相対湿度75%)での保存で物理的に安定であることが分かった。さらに、それは、クルクミンと比較して、水溶解度が増加したことを示した(等量の粉末を水に懸濁したときの目視観察では、クルクミンは表面上に浮いており、水は変色しなかったが、共結晶は溶液に入り、水は暗色になった)。

【0148】

表3. クルクミン - ピペラジン共結晶、形態1のX線粉末反射(最大 $33^\circ 2\theta$)および強度(正規化)。値 2θ [$^\circ$]は回折角度を度で表し、値 d [A]は格子面間の指定された距離をAで表す。

10

20

30

40

50

【表 4】

2 θ [°]	d[Å]	I/I ₀ [%]
4.60	19.18	100
9.18	9.63	68
11.31	7.82	56
12.49	7.08	26
12.77	6.92	46
13.12	6.74	91
13.78	6.42	37
14.73	6.01	58
15.63	5.67	40
16.18	5.47	32
16.97	5.22	51
17.71	5.00	42
18.84	4.71	36
19.50	4.55	43
19.77	4.49	46
20.35	4.36	32
20.65	4.30	35
20.98	4.23	43
22.78	3.90	50
22.98	3.87	67
24.66	3.61	67
25.09	3.55	50
25.31	3.52	46
25.93	3.43	30
26.84	3.32	25
28.42	3.14	27
29.75	3.00	23
30.32	2.95	28

10

20

30

40

【 0 1 4 9 】

実施例 4 : クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2

実験プロトコル - どちらもクルクミン - ピペラジン共結晶 - 形態 2 をもたらず

A) 溶液からの結晶化

磁気攪拌しながら (600 ~ 1000 RPM)、25 mg のクルクミンを、室温 (RT、22 ~ 25 °C) で 100 μ l のテトラヒドロフラン (THF) に溶解した。次に、20 mg のピペラジン / ml THF 濃度の THF 中の 290 μ l のピペラジン溶液を添加した。上記の溶液を含む 4 ml のガラスバイアルを、1500 μ l のヘキサンを含む 20 ml のガラスバイアルに開けて挿入した。その後、20 ml のバイアルを閉じ、RT で 10

50

日間保持した。次いで、20 ml のバイアルを開け、4 ml のバイアルを取り出し、RT で開いたままにして、溶媒を完全に蒸発させた。

【0150】

B) 粉砕方法

30 mg のクルクミンおよび7.1 mg のピペラジンを、40 μ l のテトラヒドロフラン (THF) と共にボールミル反応器に添加し、続いて30 Hz の振動数で120分間粉砕した。得られた混合物を、周囲条件で12時間乾燥させ、次いでそれを回収し、穏やかな手動粉砕により均質化した。

【0151】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2の特徴付け

10

図7は、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2のX線粉末回折パターンを示す。図8は、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2のDSCサーモグラムを示す。

【0152】

X線粉末回折図における特に特徴的なピークは、 $d = 17.90 \pm 0.05$ A、 $d = 9.35 \pm 0.05$ A、 $d = 8.97 \pm 0.05$ A、 $d = 6.33 \pm 0.05$ A、 $d = 4.99 \pm 0.05$ A、 $d = 4.13 \pm 0.05$ Aであることが分かった。

【0153】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2は、DSCを使用する熱分析中に発生した T_{fus} (開始) = 87 ± 5 の融解温度を特徴とすることが分かった。

【0154】

20

表4. クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2のX線粉末反射 (最大 33°) および強度 (正規化)。値 2θ [$^\circ$] は回折角度を度で表し、値 d [A] は格子面間の指定された距離をAで表す。

30

40

50

【表 5】

2θ[°]	d[Å]	I/I ₀ [%]
4.93	17.90	93
9.46	9.35	36
9.85	8.97	75
11.15	7.93	35
12.11	7.30	31
13.67	6.47	36
13.98	6.33	89
14.41	6.14	39
14.81	5.98	46
16.46	5.38	40
17.77	4.99	87
18.98	4.67	31
19.56	4.54	27
21.23	4.18	57
21.48	4.13	100
22.10	4.02	28
22.29	3.99	32
22.93	3.87	37
23.11	3.85	36
23.60	3.77	30
23.91	3.72	35
24.97	3.56	18
28.19	3.16	17
28.45	3.14	17

【0155】

クルクミンおよびクルクミン - ピペラジン共結晶、
形態 2 (CP2) の溶解度および溶解速度

較正は、4/6 (vol/vol) のテトラヒドロフランと水との混合液で行われた。
クルクミンおよびクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 の原液は、それぞれ、THF /
水 (4/6) 中 10 mg/ml に調製された。較正は、1、2、5、10、20、40、
60 マイクログラム/ml で、20 ml の容量で行われた。

【0156】

溶解は、水中で、それぞれ 1 mg/ml のクルクミンおよびクルクミン - ピペラジン共

10

20

30

40

50

結晶、形態 2 の濃度で行われた。20 mg の量の化合物を、20 ml の水に分注した。プロセスを 120 分間監視した。対応する結果を図 15 に示す。

【0157】

クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 2 は、クルクミン（水に実質的に不溶性である、図 16）と比較して溶解度が大幅に増加する。CP2 の溶解度は、おそらくクルクミンおよびピペラジンにおける CP2 の部分的な解離により、時間と共に徐々に減少するように思われる（図 15）。

【0158】

実施例 5：レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶

実験プロトコル - レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶（単一形態として）

2 つの分離した溶液：500 μ l のアセトン中の 25 mg のクルクミンおよび 124 μ l のアセトン中の 15.5 mg のレスベラトロールを、室温（RT、22 ~ 25）で調製した。2 つの溶液を、RT で磁気攪拌しながら（600 ~ 1000 RPM）混合した。次に、20 mg のピペラジン / ml アセトン濃度のアセトン中の 290 μ l のピペラジンの溶液を、RT で攪拌しながら添加した。上記の溶液を含む 4 ml のガラスバイアルを、3 ml のヘキサンを含む 20 ml のガラスバイアルに開けて挿入した。その後、20 ml のバイアルを閉じ、RT で 7 日間保持した。次いで、20 ml のバイアルを開け、4 ml のバイアルを取り出し、RT で開いたままにして、溶媒を完全に蒸発させた。

【0159】

レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の特徴付け

図 9 は、レスベラトロールピペラジン - クルクミン共結晶の X 線粉末回折パターンを示す。図 10 は、レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の DSC サーモグラムを示す。

【0160】

表 5 . レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の X 線粉末反射（最大 33° ）および強度（正規化）。値 2θ [$^{\circ}$] は回折角度を度で表し、値 d [Å] は格子面間の指定された距離を A で表す。

10

20

30

40

50

【表 6】

2θ[°]	d[Å]	I/I ₀ [%]
4.26	20.75	28
11.86	7.45	45
12.64	7.00	48
13.28	6.66	39
15.66	5.65	53
16.08	5.51	60
16.78	5.28	98
17.66	5.02	59
20.44	4.34	61
23.46	3.79	78
23.78	3.74	61
24.97	3.56	58
25.68	3.47	100

【0161】

X線粉末回折図における特に特徴的なピークは、 $d = 20.75 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 7.45 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 5.28 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 3.79 \pm 0.05 \text{ \AA}$ 、 $d = 3.47 \pm 0.05 \text{ \AA}$ であることが分かった。

【0162】

レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶は、DSCを使用する熱分析中に発生した $T_{fus} = 105 \pm 5$ の融解温度を特徴とすることが分かった。

【0163】

図10のDSC分析は、この3構成成分共結晶の単一形態を示した。3つの分子：レスベラトロール + ピペラジン + クルクミンを含む他の全ての実験は、形態の混合物をもたらした。

【0164】

本文書に記載される共結晶を生成するための方法は、レスベラトロール、クルクミン、およびピペラジンの比率が、開始モル比で、それぞれレスベラトロール - ピペラジンおよびクルクミンピペラジン共結晶の場合には約1 : 1、またはレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の場合には1 : 1 : 1に保たれている限り、規模を拡大または縮小することができることを理解されたい。

【0165】

本発明をその詳細な説明と併せて説明してきたが、前述の説明は例示を意図したものであり、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、および変更は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

【0166】

反対が明確に記載されていない限り、本明細書に記載される好ましい特徴の各々は、本

明細書に記載の他のいずれかおよび全ての好ましい特徴と組み合わせて使用することができる。

本開示に係る態様は以下の態様も含む。

< 1 >

4.48 、 13.32 、 16.96 、 18.88 、 19.16 、および 22.84 の 2 にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、レスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1。

< 2 >

表1によるXRPDパターンを有することを特徴とする、< 1 >に記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1。

< 3 >

表1に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、< 1 >または< 2 >に記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1。

< 4 >

201 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有することを特徴とする、< 1 > ~ < 3 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1。

< 5 >

図2に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、< 1 > ~ < 4 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1。

< 6 >

< 1 > ~ < 5 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法であって、

a) レスベラトロールをアセトンまたはアセトニトリルに分注するステップと、

b) アセトンまたはアセトニトリル中のピペラジンを、ステップa)の分注された前記レスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール-ピペラジン混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップb)で得られた前記レスベラトロール-ピペラジン混合物をアセトンまたはアセトニトリルで希釈するステップと、

d) ステップb)またはc)で得られた前記レスベラトロール-ピペラジン混合物を、約 $10 \sim 30$ 分間攪拌しながら約 $30 \sim 50$ の範囲内の温度で加熱し、それによりレスベラトロール-ピペラジン懸濁液を得るステップと、

e) ステップd)で得られた前記レスベラトロール-ピペラジン懸濁液を沈殿させるステップと、

f) ステップe)で得られた固相を分離するステップと、

g) ステップf)の分離された前記固相を乾燥させるステップと、を含む、方法。

< 7 >

< 1 > ~ < 5 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール-ピペラジン共結晶、形態1を生成するための方法であって、

a) レスベラトロールをエタノールに分注するステップと、

b) エタノール中のピペラジンを、ステップa)の分注された前記レスベラトロールに添加し、それによりレスベラトロール-ピペラジン混合物を得るステップと、

c) ステップb)で得られた前記レスベラトロール-ピペラジン混合物をエタノールで希釈するステップと、

d) ステップc)の前記混合物を含む容器を、tert-ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、前記容器の前記混合物および前記さらなる容器の前記溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

e) 前記さらなる容器を閉めるステップと、

f) ステップe)の前記さらなる容器を、約 $7 \sim 14$ 日間、例えば約 10 日間放置するステップと、

g) 任意選択的に、前記さらなる容器から前記容器を取り出すステップと、

10

20

30

40

50

h) ステップ f) またはステップ g) の前記容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む、方法。

< 8 >

< 1 > ~ < 5 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 を生成するための方法であって、

a) レスベラトロール、ピペラジン、およびエタノールなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップ a) の前記混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、前記さらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む、方法。

10

< 9 >

< 1 > ~ < 5 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1 を生成するための方法であって、

a) 等モル量のレスベラトロールおよびピペラジンを、アルミニウム皿またはホットメルト押出装置などの加熱デバイスに添加するステップと、

b) 前記レスベラトロールおよび前記ピペラジンが溶融して溶融混合物を形成するまで、100 以上の温度などで、前記レスベラトロールおよび前記ピペラジンを加熱するステップと、

c) 前記溶融混合物を冷却させるステップと、を含む、方法。

20

< 10 >

< 6 > ~ < 9 > のいずれか 1 つに記載の方法によって得られる、または得ることができる、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 11 >

5.87、12.74、17.43、17.70、20.55、および 21.32^{±0.2} にピークを含む XRPD パターンを有することを特徴とする、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

< 12 >

表 2 による XRPD パターンを有することを特徴とする、< 11 > に記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

30

< 13 >

図 3 に示される XRPD パターンを有することを特徴とする、< 11 > または < 12 > に記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

< 14 >

199 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有することを特徴とする、< 11 > ~ < 13 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

< 15 >

図 4 に示される DSC サーマグラムを有することを特徴とする、< 11 > ~ < 14 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

< 16 >

< 11 > ~ < 15 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法であって、

a) レスベラトロールを、ピペラジンのテトラヒドロフラン溶液などのピペラジンの溶液と混合するステップと、

b) テトラヒドロフランなどのさらなる溶媒を、ステップ a) で得られた前記混合物に添加するステップと、

c) ステップ b) の前記溶液を含む容器を、tert-ブチルメチルエーテルなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、前記容器の前記溶液および前記さらなる容器の前記溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

d) 前記さらなる容器を閉めるステップと、

40

50

e) ステップ d) の前記さらなる容器を、約 7 ~ 約 14 日間、例えば約 10 日間放置するステップと、

f) 任意選択的に、前記さらなる容器から前記容器を取り出すステップと、

g) ステップ e) またはステップ f) の前記容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む、方法。

< 17 >

< 11 > ~ < 15 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2 を生成するための方法であって、

a) レスベラトロール、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒を含む混合物を、ボールミルでの粉碎などの粉碎に供するステップと、

b) ステップ a) の前記混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c) 任意選択的に、ステップ b) の前記さらなる混合物をさらなる粉碎に供するステップと、を含む、方法。

< 18 >

< 16 > または < 17 > に記載の方法によって得られる、または得ることができる、レスベラトロール - ピペラジン共結晶、形態 2。

< 19 >

4.60、9.18、11.31、13.12、14.73、16.97、22.98、および 24.66 ± 0.2 にピークを含む XRPD パターンを有することを特徴とする、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 20 >

表 3 による XRPD パターンを有することを特徴とする、< 19 > に記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 21 >

図 5 に示される XRPD パターンを有することを特徴とする、< 19 > または < 20 > に記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 22 >

94 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有することを特徴とする、< 19 > ~ < 21 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 23 >

図 6 に示される DSC サーモグラムを有することを特徴とする、< 19 > ~ < 22 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 24 >

< 19 > ~ < 23 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1 を生成するための方法であって、

a)

(i) クルクミンのアセトニトリル溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii) ピペラジンのアセトニトリル溶液などのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b) ステップ a) で得られた前記混合物を、約 40 ~ 約 80 の範囲内、例えば約 60 の温度で、約 1 分間 ~ 約 60 分間、例えば 5 分間攪拌するステップと、

c) ステップ b) で得られた前記混合物を沈殿させ、それにより固相および液相を得るステップと、

d) 前記液相から前記固相を分離するステップと、

e) 前記固相を乾燥させるステップと、を含む、方法。

< 25 >

< 24 > に記載の方法によって得られる、または得ることができる、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態 1。

< 26 >

10

20

30

40

50

4.93、9.46、9.85、13.98、17.77、および21.48^{±0.2} ± 0.2^{±0.2} にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 27 >

表4によるXRPDパターンを有することを特徴とする、< 26 >に記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 28 >

図7に示されるXRPDパターンを有することを特徴とする、< 26 >および< 27 >に記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 29 >

87 ± 5 の融解温度T_{fus}を有することを特徴とする、< 26 > ~ < 28 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 30 >

図8に示されるDSCサーモグラムを有することを特徴とする、< 26 > ~ < 29 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 31 >

< 26 > ~ < 30 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2を生成するための方法であって、

a)

(i)クルクミンのテトラヒドロフラン溶液などのクルクミンの溶液、および

(ii)テトラヒドロフランなどのピペラジンの溶液を混合するステップと、

b)ステップa)で得られた前記混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、前記容器の前記混合物および前記さらなる容器の前記溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

c)前記さらなる容器を閉めるステップと、

d)ステップc)の前記さらなる容器を、約7 ~ 約14日間、例えば10日間放置するステップと、

e)任意選択的に、前記さらなる容器から前記容器を取り出すステップと、

f)ステップd)またはステップe)の前記容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む、方法。

< 32 >

< 26 > ~ < 30 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、形態2を生成するための方法であって、

a)クルクミン、ピペラジン、およびテトラヒドロフランなどの溶媒の混合物を、ボールミルでの粉砕などの粉砕に供するステップと、

b)ステップa)の前記混合物を乾燥させ、それによりさらなる混合物を得るステップと、

c)任意選択的に、ステップb)の前記さらなる混合物をさらなる粉砕に供するステップと、を含む、方法。

< 33 >

< 31 >または< 32 >に記載の方法によって得られる、または得ることができる、クルクミン - ピペラジン共結晶、形態2。

< 34 >

4.26、11.86、16.78、23.46、および25.68^{±0.2} ± 0.2^{±0.2} にピークを含むXRPDパターンを有することを特徴とする、レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 35 >

表5によるXRPDパターンを有することを特徴とする、< 34 >に記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 36 >

10

20

30

40

50

図 9 に示される XRPD パターンを有することを特徴とする、< 3 4 > または < 3 5 > に記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 3 7 >

1 0 5 ± 5 の融解温度 T_{fus} を有することを特徴とする、< 3 4 > ~ < 3 6 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 3 8 >

図 1 0 に示される DSC サーモグラムを有することを特徴とする、< 3 4 > ~ < 3 7 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 3 9 >

< 3 4 > ~ < 3 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を生成するための方法であって、

a)

(i) クルクミンのアセトン溶液などのクルクミンの溶液、および

(i i) 任意選択的に攪拌しながら、レスベラトロールのアセトン溶液などのレスベラトロールの溶液を混合するステップと、

b) 任意選択的に攪拌しながら、ピペラジンのアセトン溶液などのピペラジンの溶液を、ステップ a) で得られた前記混合物に添加するステップと、

c) ステップ b) で得られた前記混合物を含む容器を、ヘキサンなどの溶媒を含むさらなる容器内に配置するステップであって、前記容器の前記混合物および前記さらなる容器の前記溶媒が、互いに分離されたままである、ステップと、

d) 前記さらなる容器を閉めるステップと、

e) ステップ d) の前記さらなる容器を、約 7 ~ 約 1 4 日間、例えば約 1 0 日間させるステップと、

f) 任意選択的に、前記さらなる容器から前記容器を取り出すステップと、

g) ステップ e) またはステップ f) の前記容器に残存する全ての溶媒を蒸発させるステップと、を含む、方法。

< 4 0 >

< 3 9 > に記載の方法によって得られる、または得ることができる、レスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 4 1 >

< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を含む、健康補助食品、食品もしくは飼料組成物、または食品もしくは飼料添加物などの組成物。

< 4 2 >

薬剤として使用するための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 4 3 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、および / または炎症の治療および / または予防に使用するための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、ならびに / または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

10

20

30

40

50

< 4 4 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I
I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患
、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸
症、および/または炎症の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、< 1 >
~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および< 1 8 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール
- ピペラジン共結晶、ならびに/または< 3 4 > ~ < 3 8 >および< 4 0 >のいずれか
1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

< 4 5 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I
I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患
、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸
症、および/または炎症を治療および/または予防するための方法であって、それを必要
とする対象に、薬学的に許容される量の、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および
< 1 8 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、ならびに/また
は< 3 4 > ~ < 3 8 >および< 4 0 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラ
ジン - クルクミン共結晶を投与することを含む、方法。

10

< 4 6 >

変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍
性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/または
メタボリックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、< 1 9 > ~ < 2
3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および< 3 3 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラ
ジン共結晶、ならびに/または< 3 4 > ~ < 3 8 >および< 4 0 >のいずれか1つに記載
のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

20

< 4 7 >

変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍
性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/または
メタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製のための、< 1
9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および< 3 3 >のいずれか1つに記載のクルクミ
ン - ピペラジン共結晶、ならびに/または< 3 4 > ~ < 3 8 >および< 4 0 >のいずれか
1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

30

< 4 8 >

変形性関節症、前立腺癌、結腸癌、皮膚癌、乳癌、動脈硬化症、消化器系の病気、潰瘍
性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、認知症、および/または
メタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法であって、それを必
要とする対象に、薬学的に許容される量の、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、
および< 3 3 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/また
は< 3 4 > ~ < 3 8 >および< 4 0 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラ
ジン - クルクミン共結晶を投与することを含む、方法。

< 4 9 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I
I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患
、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸
症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボ
リックシンドロームの治療および/または予防に使用するための、< 3 4 > ~ < 3 8 >お
よび< 4 0 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

40

< 5 0 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I
I型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患
、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸

50

症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームの治療および/または予防のための薬剤の調製のための、< 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共

結晶の使用。

< 5 1 >

皮膚癌、前立腺癌、結腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、心臓疾患、動脈硬化症、高血圧、I I 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、クローン病、炎症性腸疾患、自己免疫性炎症性疾患、精神障害、潰瘍性大腸炎、回腸炎、ブタ腸症、増殖性出血性腸症、炎症、変形性関節症、動脈硬化症、消化器系の病気、認知症、および/またはメタボリックシンドロームを治療および/または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、< 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することを含む、方法。

10

< 5 2 >

ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防に使用するための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

20

< 5 3 >

ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染の治療および/または予防のための薬剤の調製のための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

< 5 4 >

ブタおよび/または家禽などの家畜などの回腸炎および/または細菌感染を治療および/または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することを含む、方法。

30

< 5 5 >

食品もしくは飼料補助食品および/または食品もしくは飼料添加物としての、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

40

< 5 6 >

ブタおよび/または家禽などの家畜などの成長を増大させるための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、および < 1 8 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 1 9 > ~ < 2 3 >、< 2 5 > ~ < 3 0 >、および < 3 3 > のいずれか 1 つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに/または < 3 4 > ~ < 3 8 > および < 4 0 > のいずれか 1 つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

< 5 7 >

腸内細菌叢などの細菌叢を安定させるための、< 1 > ~ < 5 >、< 1 0 > ~ < 1 5 >、

50

および< 18 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 19 > ~ < 23 >、< 25 > ~ < 30 >、および< 33 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または< 34 > ~ < 38 >および< 40 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

< 58 >

ブタおよび / または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題を治療および / または予防するための、< 1 > ~ < 5 >、< 10 > ~ < 15 >、および< 18 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 19 > ~ < 23 >、< 25 > ~ < 30 >、および< 33 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または< 34 > ~ < 38 >および< 40 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

10

< 59 >

ブタおよび / または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題の治療および / または予防に使用するための、< 1 > ~ < 5 >、< 10 > ~ < 15 >、および< 18 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 19 > ~ < 23 >、< 25 > ~ < 30 >、および< 33 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または< 34 > ~ < 38 >および< 40 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶。

< 60 >

ブタおよび / または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題の治療および / または予防のための薬剤の調製のための、< 1 > ~ < 5 >、< 10 > ~ < 15 >、および< 18 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 19 > ~ < 23 >、< 25 > ~ < 30 >、および< 33 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または< 34 > ~ < 38 >および< 40 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶の使用。

20

< 61 >

ブタおよび / または家禽などの家畜における離乳問題などの離乳問題を治療および / または予防するための方法であって、それを必要とする対象に、薬学的に許容される量の、< 1 > ~ < 5 >、< 10 > ~ < 15 >、および< 18 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン共結晶、< 19 > ~ < 23 >、< 25 > ~ < 30 >、および< 33 >のいずれか1つに記載のクルクミン - ピペラジン共結晶、ならびに / または< 34 > ~ < 38 >および< 40 >のいずれか1つに記載のレスベラトロール - ピペラジン - クルクミン共結晶を投与することを含む、方法。

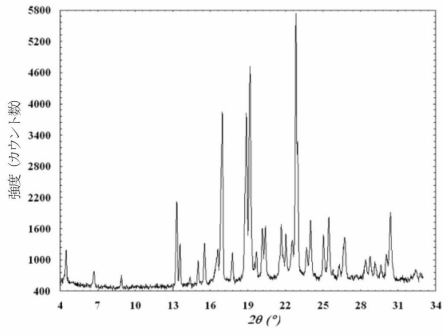
30

40

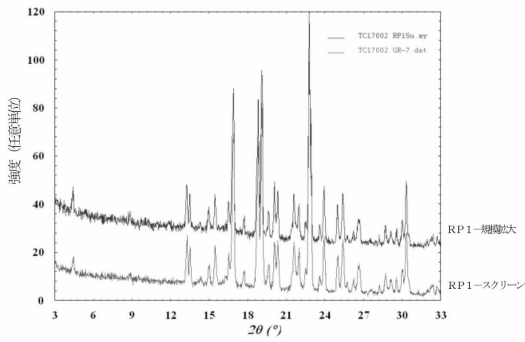
50

【図面】

【図 1】

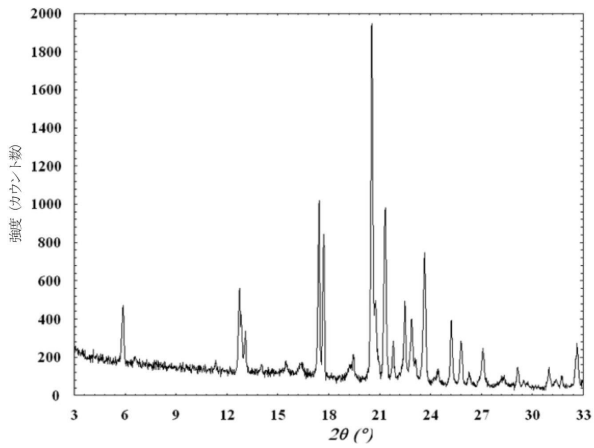


a)

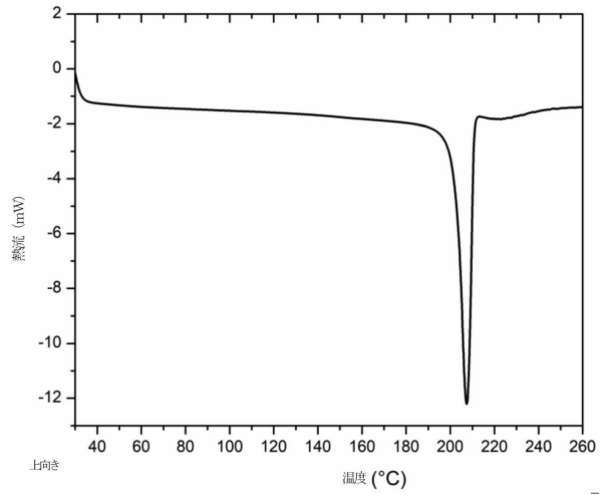


b)

【図 3】



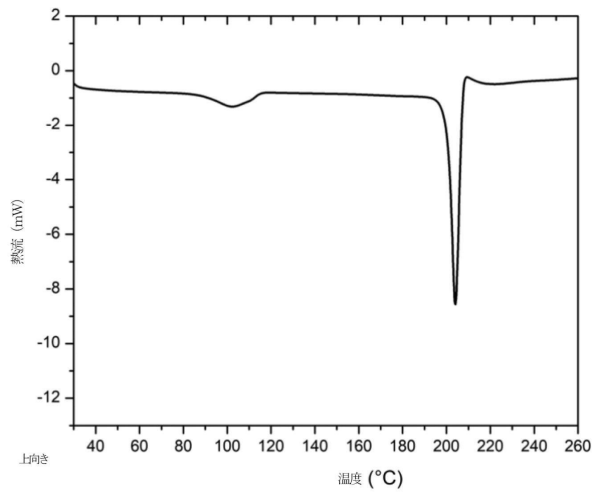
【図 2】



10

20

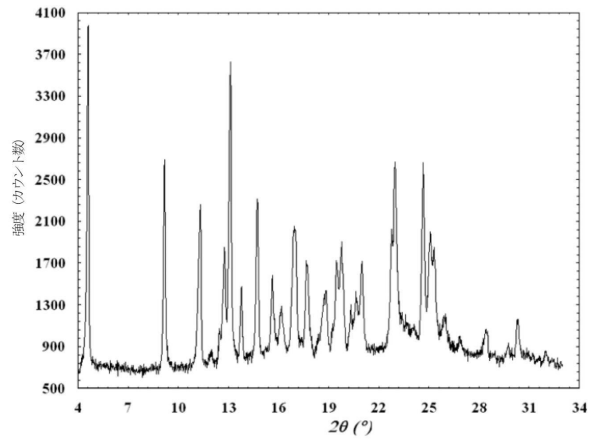
【図 4】



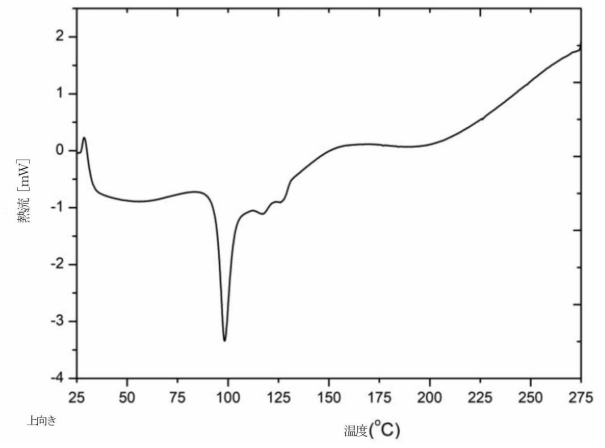
30

40

【 図 5 】

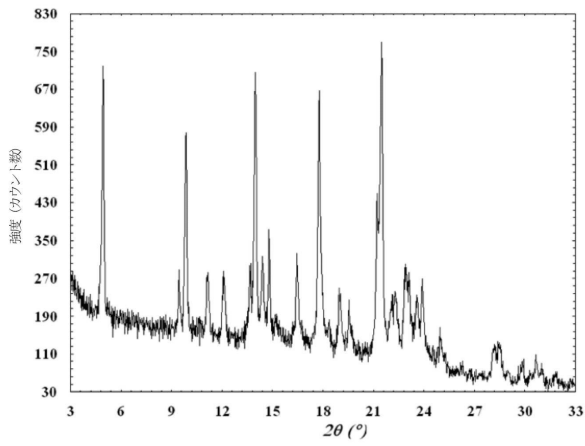


【 図 6 】

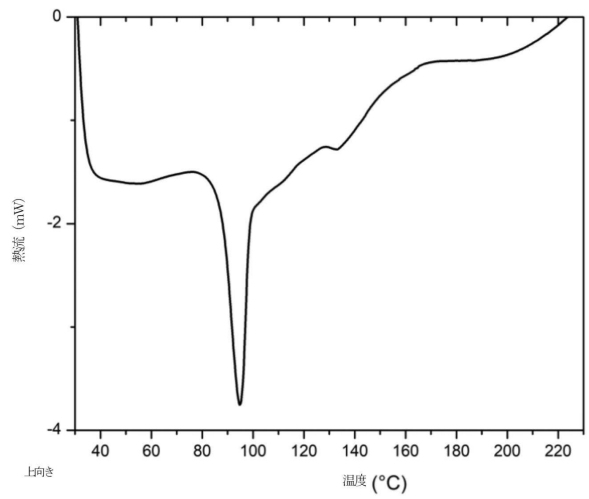


10

【 図 7 】



【 図 8 】



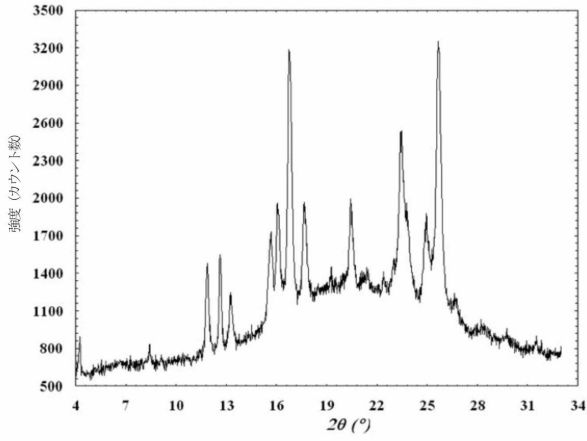
20

30

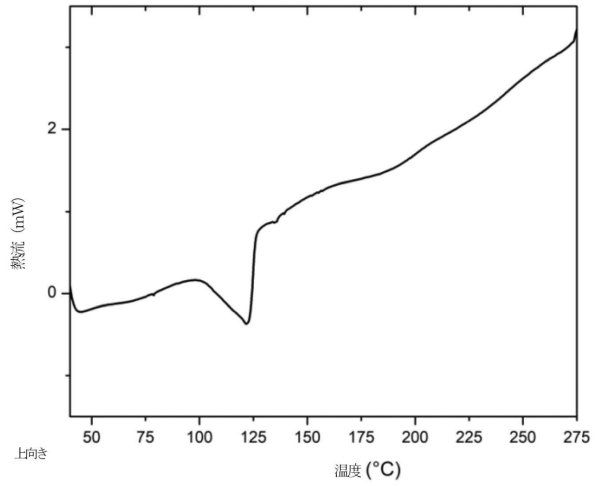
40

50

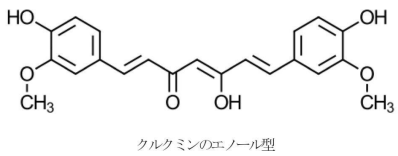
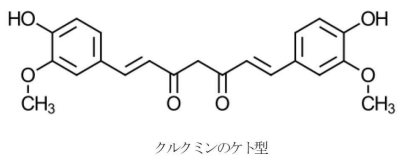
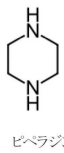
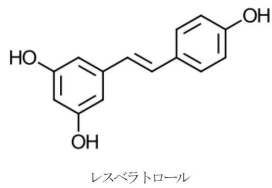
【 図 9 】



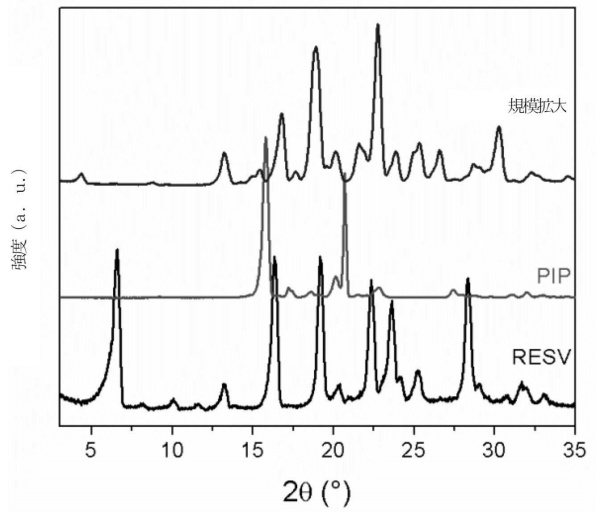
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



10

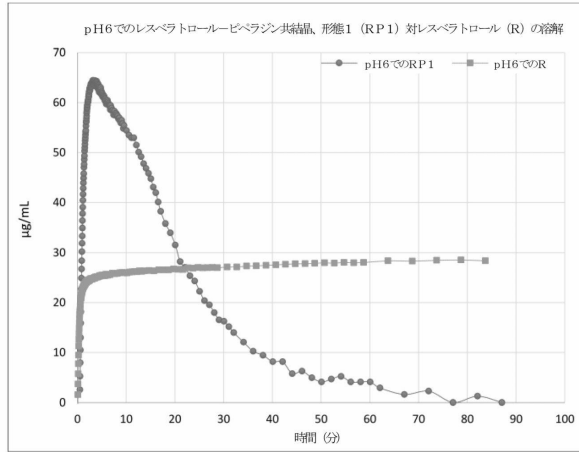
20

30

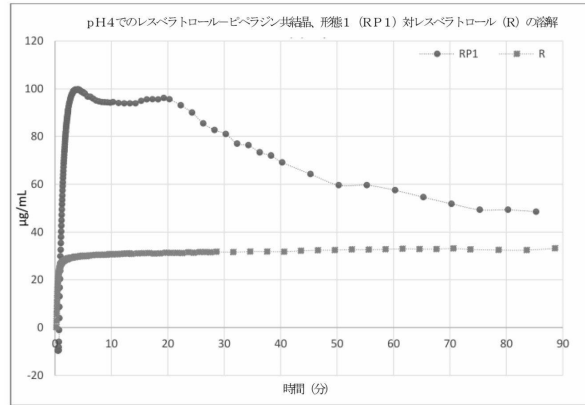
40

50

【図 13】

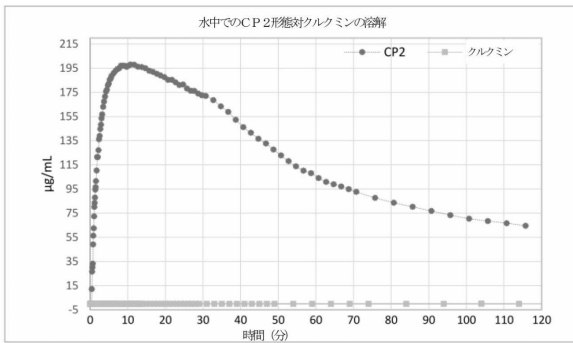


【図 14】



10

【図 15】



【図 16】



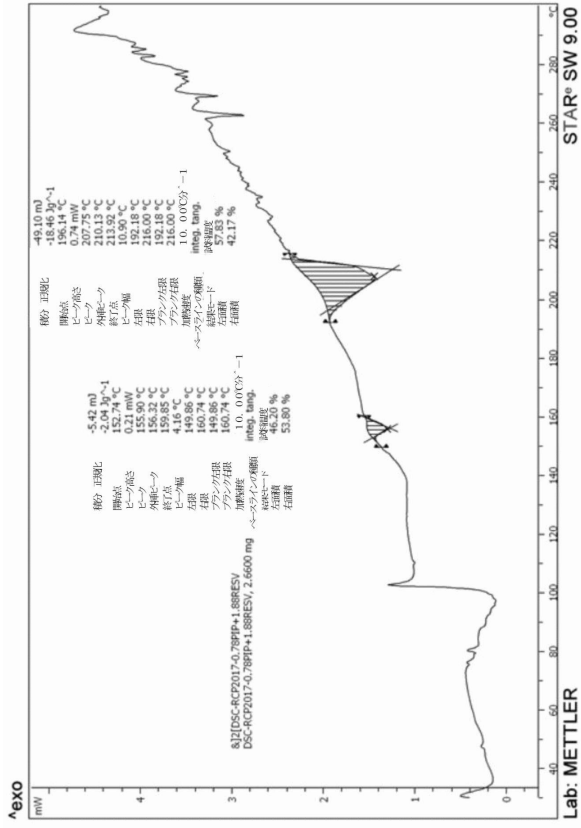
20

30

40

50

【 17 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (72)発明者 ボングラッツ, インゲマール
スウェーデン国, 138 35 アルタ, ティバストヴェーゲン 33
- (72)発明者 フルト - オプリサン, ヴィクター
ルーマニア国, 023974 ブカレスト, エス2, セント プランテラー 14
- (72)発明者 ミトラン, ラウル - オーギュスタン
ルーマニア国, 061782 ブカレスト, サンドゥレスティ 11, ビーエル・ゼット15, アパ
ートメント 45
- 審査官 早川 裕之
- (56)参考文献 国際公開第2005/000780(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D 295/027
C07C 39/21
Caplus/REGISTRY(STN)