

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【公表番号】特表2018-537437(P2018-537437A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-522974(P2018-522974)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 9/10

C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 19/02

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月6日(2019.11.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

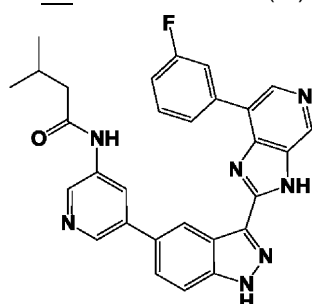
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療有効量の式(I)の化合物:



I

またはその薬学的に許容される塩を含む、対象において変形性関節症を処置するための薬学的組成物であって、該対象に関節内投与されるように用いられ、かつ式(I)の化合物が、1重量%~20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物として実質的に存在する、薬学的組成物。

【請求項2】

前記組成物中の式(1)の化合物の量の約20重量%未満が、 $\alpha$ 値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

関節内投与が超音波ガイド下で行われる、請求項1～2のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項4】

1回投与されるように用いられる、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

2回以上投与されように用いられ、各注射が少なくとも3ヶ月間離される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項6】

2回以上投与されように用いられ、各注射が3ヶ月間～60ヶ月間離される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項7】

2回以上投与されように用いられ、各注射が少なくとも4週間離される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項8】

対象における式(1)の化合物の血漿中濃度が、前記組成物の投与の4時間後に測定された時に約0.1ng/mL未満である、請求項1～7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項9】

式(1)の化合物が、投与の4時間後に実質的に全身吸収されていない、請求項1～8のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項10】

対象が、中程度～重度の症候性の変形性膝関節症を有すると診断または同定され、前記組成物が、該対象の少なくとも一方の膝に関節内投与されるように用いられる、請求項1～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項11】

対象がWOMAC合計スコア36～72を示す、請求項1～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項12】

対象がKellgren-Lawrenceグレード2または3を示す、請求項1～11のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項13】

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約10 $\mu$ g～約250 $\mu$ gである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項14】

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約20 $\mu$ g～約200 $\mu$ gである、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項15】

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約30 $\mu$ g～約150 $\mu$ gである、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項16】

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約50 $\mu$ g～約100 $\mu$ gである、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項17】

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約70 $\mu$ gである、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項18】

関節内投与地点を取り囲む関節中での関節腔の幅の増加をもたらす、請求項1または13

～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項19】

関節内投与地点を取り囲む関節中での軟骨の厚さの増加をもたらす、請求項1または13～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項20】

対象におけるWOMAC合計スコアの減少をもたらす、請求項1または13～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項21】

対象におけるWOMAC機能スコアの減少をもたらす、請求項1または13～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項22】

対象におけるWOMAC疼痛スコアの減少をもたらす、請求項1または13～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項23】

対象におけるWOMACこわばりスコアの減少をもたらす、請求項1または13～17のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

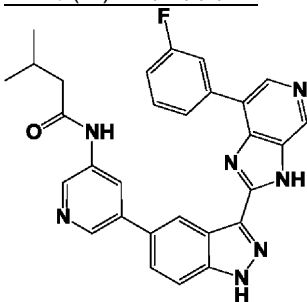
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

[本発明1001]

その必要がある対象において変形性関節症を処置するための方法であって、治療有効量の式(I)の化合物：



I

またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を関節内投与する段階を含み、式(I)の化合物が、1重量%～20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物として実質的に存在する、方法。

[本発明1002]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $\Delta 2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形態9である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

関節内投与が超音波ガイド下で行われる、本発明1001または1002のいずれかの方法。

[本発明1004]

前記組成物が1回投与される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

前記組成物が2回以上投与され、各注射が少なくとも3ヶ月間離される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記組成物が2回以上投与され、各注射が3ヶ月間～60ヶ月間離される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

03のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記組成物が2回以上投与され、各注射が少なくとも4週間離される、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1008]

対象における式(I)の化合物の血漿中濃度が、前記組成物の投与の4時間後に測定された時に約0.1ng/mL未満である、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

式(I)の化合物が、投与の4時間後に実質的に全身吸収されていない、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

対象が、中程度～重度の症候性の変形性膝関節症を有すると診断または同定され、前記組成物が、該対象の少なくとも一方の膝に関節内投与される、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

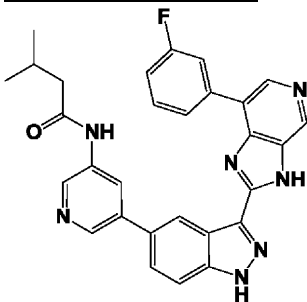
対象がWOMAC合計スコア36～72を示す、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

対象がKellgren-Lawrenceグレード2または3を示す、本発明1001～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]

式(I)の化合物:



I

の多形を含む組成物であって、

該多形が、形態1であり、 $^{\circ}2\theta$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、および $18.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有し；

該組成物中の式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $^{\circ}2\theta$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、組成物。

[本発明1014]

形態1が、 $^{\circ}2\theta$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、および $19.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1012の組成物。

[本発明1015]

形態1が、 $^{\circ}2\theta$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $9.3 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.9 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、および $24.6 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1013の組成物。

[本発明1016]

形態1が、 $^{\circ}2\theta$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $9.3 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、 $13.9 \pm 0.2$ 、 $14.5 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $20.3 \pm 0.2$ 、および $24.6 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1014の組成物。

[本発明1017]

形態1が、約50～約100での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1013～1016のいずれかの組成物。

[本発明1018]

形態1が、約279 ～ 約281 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1013～1017のいずれかの組成物。

[本発明1019]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の15重量%未満が多形形態9である、本発明1013～1018のいずれかの組成物。

[本発明1020]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の10重量%未満が多形形態9である、本発明1013～1019のいずれかの組成物。

[本発明1021]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の5重量%未満が多形形態9である、本発明1013～1020のいずれかの組成物。

[本発明1022]

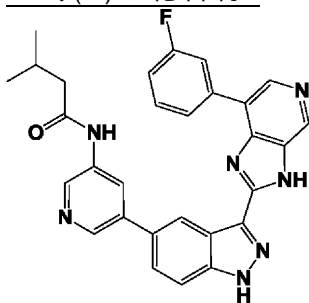
式(I)の化合物の形態9を実質的に含まない、本発明1013～1021のいずれかの組成物。

[本発明1023]

式Iの化合物の他の無水形態を実質的に含まない、本発明1013～1022のいずれかの組成物。

[本発明1024]

式(I)の化合物:



I

の多形を含む組成物であって、

該多形が、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物であり；

該組成物中の式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $\Delta H$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、組成物。

[本発明1025]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の15重量%未満が多形形態9である、本発明1024の組成物。

[本発明1026]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の10重量%未満が多形形態9である、本発明1024～1025のいずれかの組成物。

[本発明1027]

前記組成物中の式(I)の化合物の量の5重量%未満が多形形態9である、本発明1024～1026のいずれかの組成物。

[本発明1028]

式(I)の化合物の形態9を実質的に含まない、本発明1024～1027のいずれかの組成物。

[本発明1029]

式(I)の化合物の他の無水形態を実質的に含まない、本発明1024～1028のいずれかの組成物。

[本発明1030]

非化学量論的水和物以外の式(I)の化合物の任意の形態を実質的に含まない、本発明1024～1029のいずれかの組成物。

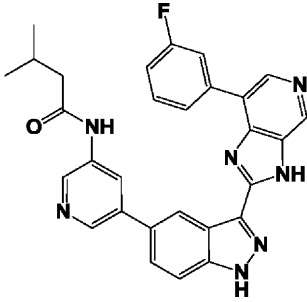
[本発明1031]

形態1および非化学量論的水和物以外の式(I)の化合物の任意の形態を実質的に含まない

、本発明1024～1030のいずれかの組成物。

[本発明1032]

式(I)の化合物：



I

の多形の混合物を含む組成物であって、

該混合物が、 $^{\circ}2$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、および $18.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態1と、1重量%～約20重量%の水を有する形態Iの非化学量論的水和物とを含み、

該組成物中の式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、組成物。

[本発明1033]

式(I)の化合物の他の無水形態を実質的に含まない、本発明1032の組成物。

[本発明1034]

形態1以外の式(I)の化合物の任意の形態を実質的に含まない、本発明1032の組成物。

[本発明1035]

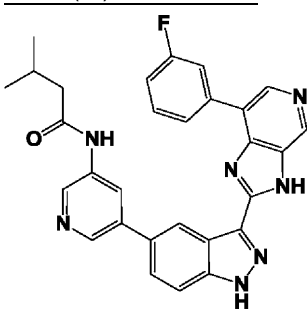
形態1および形態Iの非化学量論的水和物以外の式(I)の化合物の任意の形態を実質的に含まない、本発明1032の組成物。

[本発明1036]

式Iの化合物の形態9を実質的に含まない、本発明1032の組成物。

[本発明1037]

式(I)の化合物：



I

と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物であって、

式(I)の化合物が、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物として実質的に存在し、

該組成物中の式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、薬学的組成物。

[本発明1038]

式(I)の化合物の非晶形をさらに含む、本発明1037の薬学的組成物。

[本発明1039]

$^{\circ}2$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、および $18.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態1をさらに含む、本発明1037または1038の薬学的組成物。

[本発明1040]

式(I)の化合物が治療有効量で存在する、本発明1037～1039のいずれかの薬学的組成物

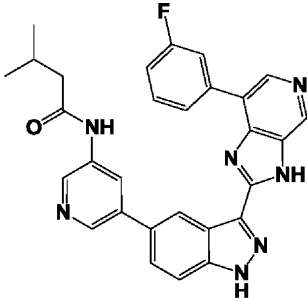
。

[本発明1041]

治療有効量が約1  $\mu$ g、5  $\mu$ g、10  $\mu$ g、30  $\mu$ g、50  $\mu$ g、70  $\mu$ g、100  $\mu$ g、230  $\mu$ g、250  $\mu$ g、500  $\mu$ g、750  $\mu$ g、1000  $\mu$ g、1500  $\mu$ g、2000  $\mu$ g、2500  $\mu$ g、3000  $\mu$ g、3500  $\mu$ g、4000  $\mu$ g、または5000  $\mu$ gである、本発明1037～1040のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1042]

薬学的に許容される担体と式(I)の化合物：



I

の1種または複数種の多形とを混合する工程を含む方法により調製される、薬学的組成物であって、

該多形が、 $^{\circ}2$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、および $18.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態1；1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物；

ならびにそれらの混合物からなる群より選択され；

式(I)の化合物の量の約20重量%未満が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する多形形態9である、薬学的組成物。

[本発明1043]

前記方法が、治療有効量の形態1と薬学的に許容される担体とを混合する工程を含む、本発明1042の薬学的組成物。

[本発明1044]

前記方法が、治療有効量の1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物と薬学的に許容される担体とを混合する工程を含む、本発明1042の薬学的組成物。

[本発明1045]

前記方法が、形態1と、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物と、薬学的に許容される担体とを混合する工程を含み、形態1の量および形態1の非化学量論的水和物の量の合計が治療有効量である、本発明1042の薬学的組成物。

[本発明1046]

緩衝剤および賦形剤を含む、本発明1042～1045のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1047]

賦形剤が界面活性剤、セルロース誘導体、またはそれらの混合物を含む、本発明1046の薬学的組成物。

[本発明1048]

セルロース誘導体が水溶性セルロース誘導体である、本発明1047の薬学的組成物。

[本発明1049]

界面活性剤がポリソルベートである、本発明1047の薬学的組成物。

[本発明1050]

セルロース誘導体がカルボキシメチルセルロースナトリウムである、本発明1047または1048のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1051]

約0.1重量%～約1重量%のセルロース誘導体；および約0.1重量%～約0.1重量%の界面活性剤を含む、本発明1047～1050のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1052]

緩衝剤がリン酸緩衝食塩水である、本発明1047～1051のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1053]

リン酸緩衝食塩水中に約0.5重量%のカルボキシメチルセルロースナトリウムおよび約0.05重量%のポリソルベート80を含む、本発明1047～1052のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1054]

約0.005 mg/mL～約2.5mg/mL、約0.01mg/mL～約2.0mg/mL、約0.01mg/mL～約1mg/mL、約0.01mg/mL～約0.5mg/mL、約0.01mg/mL～約0.2mg/mL、または約0.015mg/mL～約0.115mg/mLの式(I)の化合物を含む、本発明1047～1053のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1055]

約0.015mg/mL～約0.115mg/mLの式(I)の化合物を含む、本発明1054の薬学的組成物。

[本発明1056]

約0.001mg～約1mg、約0.03mg～約0.5mg、約0.03mg～約0.23mg、約0.05mg～約0.2mg、約0.1mg～約0.2mgの式(I)の化合物を含む、本発明1047～1053のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1057]

懸濁液である、本発明1047～1056のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1058]

20 μm未満の中央粒径を有する式(I)の化合物の粒子を含む、本発明1047～1057のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1059]

約1 μm～約6 μmのD50を有する粒子を含む、本発明1058の薬学的組成物。

[本発明1060]

前記組成物のpHが約6.5～約8.5である、本発明1047～1059のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1061]

30 および相対湿度65%で貯蔵された場合に少なくとも3ヶ月間安定である、本発明1047～1060のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1062]

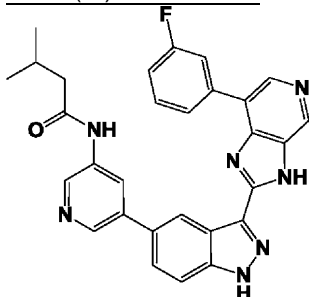
投与が関節内投与である、本発明1047～1061のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1063]

製剤が式(I)の化合物250 μgを含み、対象への前記組成物の投与の4時間後に測定された時に、血漿中の式(I)の化合物の濃度が約0.1ng/mL未満である、本発明1047～1062のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1064]

式(I)の化合物:



I

の多形を調製するための方法であって、

該多形が、形態1であり、 $\Delta 2$  値 $6.8 \pm 0.2$ 、 $12.4 \pm 0.2$ 、および $18.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有し；

該方法が、式(I)の化合物を乾燥させて形態1にする工程を含む、方法。

[本発明1065]

式(I)の化合物が、1重量%～約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物と形態1との混合物を含む、本発明1064の方法。

[本発明1066]

形態1を生成するために式(1)の化合物を溶媒中で再スラリー化する工程を含み、該溶媒がメタノール、トルエン、ヘプタン、ジクロロメタン、水、およびそれらの混合物からなる群より選択される、本発明1064または1065の方法。

[本発明1067]

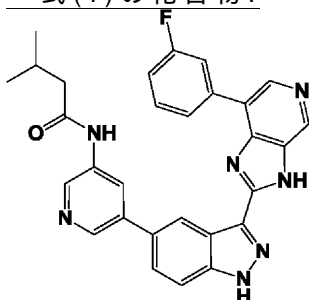
形態1を生成するために式(1)の化合物を水および溶媒中で再スラリー化する工程を含み、該溶媒がアセトニトリル、メタノール、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルアルコール、酢酸メチル、メチルイソブチルケトン、ジクロロメタン、酢酸n-ブチル、ヘプタン、およびn-ブタノールからなる群より選択される、本発明1064または1065の方法。

[本発明1068]

水が、水および溶媒の総量の約5重量%の量で存在する、本発明1067の方法。

[本発明1069]

式(1)の化合物:



I

の多形を調製するための方法であって、

該多形が非化学量論的水和物であり、

該方法が、式(1)の化合物を、水を含む溶液中で再スラリー化する工程を含む、方法。

[本発明1070]

式(1)の化合物が、1重量%~約20重量%の水を有する形態1の非化学量論的水和物と形態1との混合物を含む、本発明1069の方法。

[本発明1071]

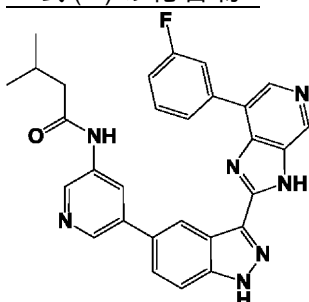
溶液が、アセトニトリル、メタノール、酢酸エチル、メチルtert-ブチルエーテル、イソプロピルアルコール、酢酸メチル、メチルイソブチルケトン、ジクロロメタン、酢酸n-ブチル、ヘプタン、およびn-ブタノールからなる群より選択される溶媒をさらに含む、本発明1069または1070の方法。

[本発明1072]

溶液が約5重量%の水を含む、本発明1069の方法。

[本発明1073]

式(1)の化合物:



I

の多形であって、

形態2であり、 $2\theta$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、および $22.0 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1074]

形態2が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、および $24.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1073の多形。

[本発明1075]

形態2が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $14.1 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.2 \pm 0.2$ 、および $26.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1071の多形。

[本発明1076]

形態2が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $10.4 \pm 0.2$ 、 $14.1 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $18.9 \pm 0.2$ 、 $19.2 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $22.0 \pm 0.2$ 、 $24.2 \pm 0.2$ 、および $26.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1075の多形。

[本発明1077]

形態2が、約50 ～ 約100 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1073～1076のいずれかの多形。

[本発明1078]

形態2が、約220 ～ 約230 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1073～1077のいずれかの多形。

[本発明1079]

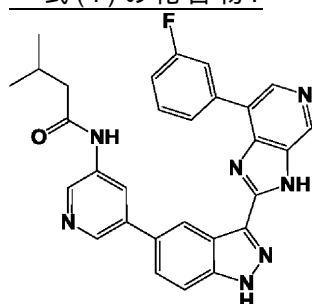
形態2が、約233 ～ 約238 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1073～1078のいずれかの多形。

[本発明1080]

形態2が、約290 ～ 約295 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1073～1079のいずれかの多形。

[本発明1081]

式(I)の化合物:



I  
の多形であって、

形態3であり、 $^{\circ}2$  値 $7.2 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 、および $24.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1082]

形態3が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.2 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 、および $24.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1081の多形。

[本発明1083]

形態3が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.2 \pm 0.2$ 、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 、および $24.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1082の多形。

[本発明1084]

形態3が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.2 \pm 0.2$ 、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.4 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $22.2 \pm 0.2$ 、および $24.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1083の多形。

[本発明1085]

形態3が、約190 ～ 約220 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1081～1084のいずれかの多形。

[本発明1086]

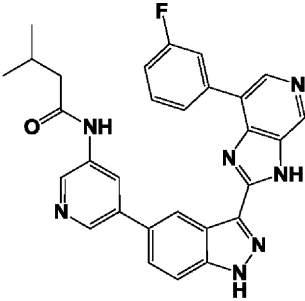
形態3が、約225 ～ 約235 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1081～1085のいずれかの多形。

[本発明1087]

形態3が、約292 ～ 約300 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1081～1086のいずれかの多形。

[本発明1088]

式(I)の化合物：



I

の多形であって、

形態4であり、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、および $25.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1089]

形態4が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 、および $25.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1088の多形。

[本発明1090]

形態4が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $18.3 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 、 $25.1 \pm 0.2$ 、および $25.8 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1089の多形。

[本発明1091]

形態4が、 $^{\circ}2$  値 $7.0 \pm 0.2$ 、 $9.6 \pm 0.2$ 、 $17.6 \pm 0.2$ 、 $18.3 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $21.8 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 、 $25.1 \pm 0.2$ 、 $25.8 \pm 0.2$ 、および $29.3 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1090の多形。

[本発明1092]

形態4が、約50 ～ 約100 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1088～1091のいずれかの多形。

[本発明1093]

形態4が、約180 ～ 約215 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1088～1092のいずれかの多形。

[本発明1094]

形態4が、約220 ～ 約230 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1088～1093のいずれかの多形。

[本発明1095]

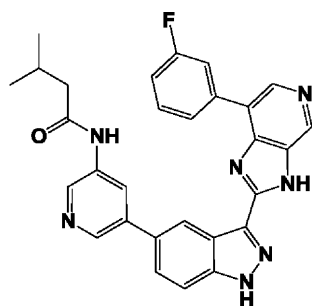
形態4が、約230 ～ 約240 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1088～1094のいずれかの多形。

[本発明1096]

形態4が、約300 ～ 約310 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1088～1095のいずれかの多形。

[本発明1097]

式(I)の化合物：



I  
の多形であって、

形態5であり、 $^{\circ}2$  値 $7.3 \pm 0.2$ 、 $22.3 \pm 0.2$ 、および $24.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1098]

形態5が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.3 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $22.3 \pm 0.2$ 、および $24.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1097の多形。

[本発明1099]

形態5が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.3 \pm 0.2$ 、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $22.3 \pm 0.2$ 、および $24.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1098の多形。

[本発明1100]

形態5が、 $^{\circ}2$  値 $6.3 \pm 0.2$ 、 $7.3 \pm 0.2$ 、 $11.0 \pm 0.2$ 、 $14.3 \pm 0.2$ 、 $19.1 \pm 0.2$ 、 $19.5 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $22.3 \pm 0.2$ 、 $24.5 \pm 0.2$ 、および $26.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1099の多形。

[本発明1101]

形態5が、約50 ～ 約100 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1097～1100のいずれかの多形。

[本発明1102]

形態5が、約210 ～ 約235 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1097～1101のいずれかの多形。

[本発明1103]

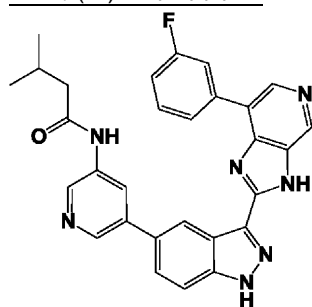
形態5が、約227 ～ 約240 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1097～1102のいずれかの多形。

[本発明1104]

形態5が、約280 ～ 約300 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1097～1103のいずれかの多形。

[本発明1105]

式(I)の化合物：



I  
の多形であって、

形態7であり、 $^{\circ}2$  値 $7.1 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、および $23.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1106]

形態7が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $7.1 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、および $23.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1105の多形。

[本発明1107]

形態7が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $7.1 \pm 0.2$ 、 $10.9 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 、および $30.3 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1106の多形。

[本発明1108]

形態7が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $7.1 \pm 0.2$ 、 $8.8 \pm 0.2$ 、 $10.9 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.4 \pm 0.2$ 、 $21.6 \pm 0.2$ 、 $22.1 \pm 0.2$ 、 $23.2 \pm 0.2$ 、および $30.3 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1107の多形。

[本発明1109]

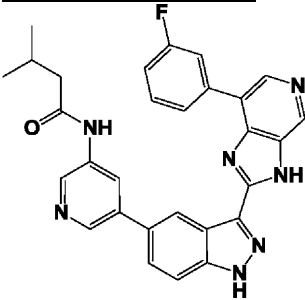
形態7が、約227 ~ 約235 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1105 ~ 1108のいずれかの多形。

[本発明1110]

形態7が、約299 ~ 約305 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1105 ~ 1109のいずれかの多形。

[本発明1111]

式(I)の化合物:



I  
の多形であって、

形態8であり、 $^{\circ}2$  値 $6.9 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、および $21.5 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1112]

形態8が、 $^{\circ}2$  値 $6.9 \pm 0.2$ 、 $11.5 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、および $27.6 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1111の多形。

[本発明1113]

形態8が、 $^{\circ}2$  値 $6.9 \pm 0.2$ 、 $11.5 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $27.6 \pm 0.2$ 、および $28.9 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1112の多形。

[本発明1114]

形態8が、 $^{\circ}2$  値 $6.9 \pm 0.2$ 、 $11.5 \pm 0.2$ 、 $12.7 \pm 0.2$ 、 $14.2 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $16.9 \pm 0.2$ 、 $17.7 \pm 0.2$ 、 $21.5 \pm 0.2$ 、 $27.6 \pm 0.2$ 、および $28.9 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1113の多形。

[本発明1115]

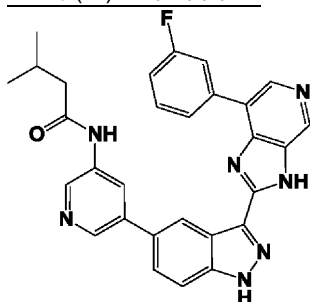
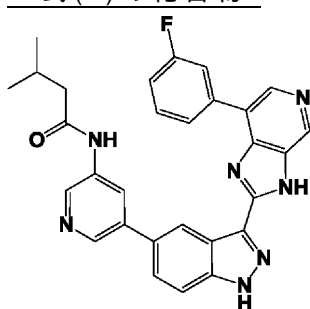
形態8が、約41 ~ 約60 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1111 ~ 1114のいずれかの多形。

[本発明1116]

形態8が、約221 ~ 約235 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1111 ~ 1115のいずれかの多形。

[本発明1117]

形態8が、約279 ~ 約290 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1111 ~ 1116のいずれかの多形。

[本発明1118]式(I)の化合物:I  
の多形であって、形態9であり、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、および $21.1 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。[本発明1119]形態9が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、 $21.1 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 、および $25.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1118の多形。[本発明1120]形態9が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、 $21.1 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 、および $25.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1119の多形。[本発明1121]形態9が、 $^{\circ}2$  値 $4.9 \pm 0.2$ 、 $10.1 \pm 0.2$ 、 $15.3 \pm 0.2$ 、 $16.5 \pm 0.2$ 、 $18.6 \pm 0.2$ 、 $21.1 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.1 \pm 0.2$ 、 $25.2 \pm 0.2$ 、および $28.6 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1120の多形。[本発明1122]形態9が、約364 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1118～1121のいずれかの多形。[本発明1123]式(I)の化合物:I  
の多形であって、形態10であり、 $^{\circ}2$  値 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、および $24.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。[本発明1124]形態10が、 $^{\circ}2$  値 $18.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、および $24.2 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1123の多形。[本発明1125]形態10が、 $^{\circ}2$  値 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $23.4 \pm 0.2$ 、 $24.2 \pm 0.2$ 、および $27.9 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1124の多形。[本発明1126]

形態10が、 $^{\circ}2$  値 $6.7 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.2 \pm 0.2$ 、 $19.0 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.7 \pm 0.2$ 、 $21.7 \pm 0.2$ 、 $23.4 \pm 0.2$ 、 $24.2 \pm 0.2$ 、および $27.9 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1125の多形。

[本発明1127]

形態10が、約212 ～ 約237 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1123～1126のいずれかの多形。

[本発明1128]

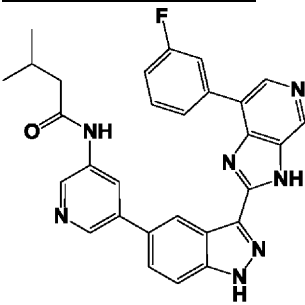
形態10が、約234 ～ 約245 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1123～1127のいずれかの多形。

[本発明1129]

形態10が、約300 ～ 約325 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1123～1128のいずれかの多形。

[本発明1130]

式(I)の化合物:



I

の多形であって、

形態11であり、 $^{\circ}2$  値 $6.4 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、および $22.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、多形。

[本発明1131]

形態11が、 $^{\circ}2$  値 $6.4 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、および $22.4 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1130の多形。

[本発明1132]

形態11が、 $^{\circ}2$  値 $6.4 \pm 0.2$ 、 $8.4 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $24.5 \pm 0.2$ 、および $26.8 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1131の多形。

[本発明1133]

形態11が、 $^{\circ}2$  値 $6.4 \pm 0.2$ 、 $8.4 \pm 0.2$ 、 $17.8 \pm 0.2$ 、 $18.5 \pm 0.2$ 、 $19.9 \pm 0.2$ 、 $20.3 \pm 0.2$ 、 $22.4 \pm 0.2$ 、 $22.9 \pm 0.2$ 、 $24.5 \pm 0.2$ 、および $26.8 \pm 0.2$ にピークを含むX線粉末回折パターンを有する、本発明1132の多形。

[本発明1134]

形態11が、約215 ～ 約230 での吸熱を含むDSC曲線を有する、本発明1130～1133のいずれかの多形。

[本発明1135]

形態11が、約300 ～ 約315 での発熱を含むDSC曲線を有する、本発明1130～1134のいずれかの多形。

[本発明1136]

その非晶形または多形形態を含む式(I)の化合物の投与される量が約 $10 \mu\text{g}$ ～約 $250 \mu\text{g}$ である、本発明1001の方法。

[本発明1137]

その非晶形または多形形態を含む式(I)の化合物の投与される量が約 $20 \mu\text{g}$ ～約 $200 \mu\text{g}$ である、本発明1136の方法。

[本発明1138]

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約30  $\mu$ g ~ 約150  $\mu$ gである、本発明1136の方法。

[本発明1139]

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約50  $\mu$ g ~ 約100  $\mu$ gである、本発明1136の方法。

[本発明1140]

その非晶形または多形形態を含む式(1)の化合物の投与される量が約70  $\mu$ gからである、本発明1136の方法。

[本発明1141]

関節内投与地点を取り囲む関節中での関節腔の幅の増加をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

[本発明1142]

関節内投与地点を取り囲む関節中での軟骨の厚さの増加をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

[本発明1143]

対象におけるWOMAC合計スコアの減少をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

[本発明1144]

対象におけるWOMAC機能スコアの減少をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

[本発明1145]

対象におけるWOMAC疼痛スコアの減少をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

[本発明1146]

対象におけるWOMACこわばりスコアの減少をもたらす、本発明1001または1136 ~ 1140のいずれかの方法。

本明細書において提供される組成物、方法、および使用の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。