

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506098
(P2025-506098A)

(43)公表日 令和7年3月7日(2025.3.7)

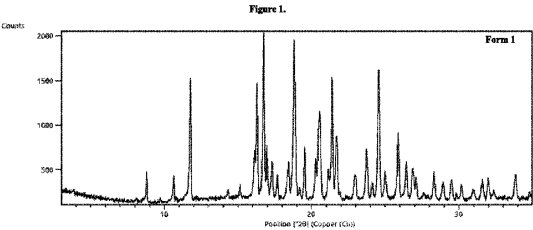
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 C	269/08 (2006.01)	C 0 7 C	269/08	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/27 (2006.01)	A 6 1 K	31/27	4 C 2 0 6
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	4 H 0 0 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全68頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-543285(P2024-543285)	(71)出願人	511266520	
(86)(22)出願日	令和5年2月14日(2023.2.14)		ユナイテッド セラピューティクス コー	
(85)翻訳文提出日	令和6年9月24日(2024.9.24)		ポレイション	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013032		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 9	
(87)国際公開番号	WO2023/158634		1 0 , シルバー スプリング, スプリング	
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)		ストリート 1 0 4 0	
(31)優先権主張番号	63/310,469	(74)代理人	110003797	
(32)優先日	令和4年2月15日(2022.2.15)		弁理士法人清原国際特許事務所	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ファレス, ケネス	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 9	
	最終頁に続く	F ターム (参考)	4C076 AA29 AA36 AA53 AA93 BB01 BB25 CC11	
			4C206 AA01 AA02 AA03 AA04	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 結晶質プロスタサイクリン (I P) 受容体アゴニストおよびその使用

(57)【要約】

【解決手段】本明細書では、プロスタサイクリン (I P) 受容体アゴニスト化合物の結晶形態およびその医薬組成物、ならびに、プロスタサイクリン (I P) 受容体アゴニスト化合物による処置の利益を受ける疾患または疾病の処置におけるその使用方法が記載される。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

Cu K α 線を使用して測定すると、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図 2 に示されるのと実質的に同じ XRPD パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $16.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図 3 に示されるのと実質的に同じ XRPD パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図 4 に示されるのと実質的に同じ XRPD パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターンを有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態。

【請求項 2】

Cu K α 線を使用して測定すると、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図 12 a、図 12 b、図 12 c、図 12 d、図 12 e、図 12 f、図 13 a、図 13 b、図 13 c、図 13 d、図 13 e、図 14 a、図 14 b、図 14 c、図 14 d、図 14 e、図 14 f、図 14 g、図 15 a、図 15 b、図 15 c、図 16、図 17 a、もしくは図 17 b のうちのいずれか 1 つに示されるのと実質的に同じ XRPD パターン

を有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態 (形態 1)。

【請求項 3】

Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有する XRPD パターンを有することを特徴とする、請求項 2 に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 4】

Cu K α 線を使用して測定すると、図 1 に示されるのと実質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図 12 a、図 12 b、図 12 c、図 12 d、図 12 e、図 12 f、図 13 a、図 13 b、図 13 c、図 13 d、図 13 e、図 14 a、図 14 b、図 14 c、図 14 d、図 14 e、図 14 f、図 14 g、図 15 a、図 15 b、図 15 c、図 16、図 17 a、もしくは図 17 b のうちのいずれか 1 つに示されるのと実質的に同じ XRPD パターン

を有することを特徴とする、請求項 2 に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 5】

図 6 に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析 (TGA／DTA) サーモグラム、または

図 7 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラム、または約 127.2°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析 (DTA) サーモグラム、または

約 127.5°C に開始点を有する急激な吸熱事象を有する DSC サーモグラム

10

20

30

40

50

を有することをさらに特徴とする、請求項 2～4 のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 6】

動的水蒸気収着（DVS）で求めると、0%～90%の相対湿度（RH）で最大0.2%（w/w）の可逆的な水の取り込み、または

0%～90%のRHでのDVS分析後に変動しないXRPDパターン

を有することをさらに特徴とする、請求項 2～5 のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 7】

i) Cu K α 線を使用して測定すると、図1に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、または

Cu K α 線を使用して測定すると、図12a、図12b、図12c、図12d、図12e、図12f、図13a、図13b、図13c、図13d、図13e、図14a、図14b、図14c、図14d、図14e、図14f、図14g、図15a、図15b、図15c、図16、図17a、もしくは図17bのうちのいずれか1つに示されるのと実質的に同じXRPDパターン、および

ii) 図6に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム、または

図7に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム

を有することを特徴とする、請求項 5 に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 8】

i) Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに

ii) 約127.2℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析（DTA）サーモグラム、または

約127.5℃に開始点を有する急激な吸熱事象を有する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム

を有することを特徴とする、請求項 5 に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項 9】

100Kにて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態（形態1）。

【表 1】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
α (°)	80.888(3)
β (°)	71.953(3)
γ (°)	68.331(4)
体積(Å ³)	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
密度の計算値(g / cm ³)	1.330
吸収係数(mm ⁻¹)	1.858
F(000)	456.0

【請求項 10】

Cu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（

XRPD) パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態（パターン2）。

【請求項11】

図8に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム、すなわち

81～89℃の微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約124.7℃に開始点を有する広範な吸熱事象を示すTGA／DTAサーモグラムを有することをさらに特徴とする、請求項10に記載のラリネパグの結晶形態（パターン2）。 10

【請求項12】

Cu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、および

図8に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することを特徴とする、請求項11に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項13】

Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに

81～89℃の微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約124.7℃に開始点を有する広範な吸熱事象を示すTGA／DTAサーモグラムを有することを特徴とする、請求項11に記載のラリネパグの結晶形態。 20

【請求項14】

加熱されると請求項2～9のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする、請求項10～13のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項15】

前記ラリネパグの結晶パターン2がジメチルスルホキシド溶媒和物であることをさらに特徴とする、請求項10～14のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項16】 30

Cu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $22.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態（形態3）。

【請求項17】

図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム、すなわち

加熱の開始点からおよそ238℃までに約17.8%の重量喪失を示す熱重量分析（TGA）トレース、または 40

約74.6℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする、請求項16に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項18】

Cu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じXRPDパターン、および

図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することを特徴とする、請求項17に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項19】

Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2$ 50

— θ 、および $22.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに加熱の開始点からおよそ 238°C までに約 17.8% の重量喪失を示す熱重量分析（TGA）トレース、または、約 74.6°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することを特徴とする、請求項17に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項20】

水和物であることをさらに特徴とする、請求項16～19のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項21】

Cu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわち

Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $18.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする、ラリネパグの結晶形態（パターン4）。

【請求項22】

図10に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム、すなわち

約 29.0°C に開始点を有する広範な吸熱事象、約 127.8°C に開始点を有する急激な吸熱事象、またはその両方を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする、請求項21に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項23】

Cu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと実質的に同じXRPDパターン、および

図10に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム

を有することを特徴とする、請求項22に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項24】

Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $18.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに

約 29.0°C に開始点を有する広範な吸熱事象、約 127.8°C に開始点を有する急激な吸熱事象、またはその両方を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することを特徴とする、請求項22に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項25】

乾燥されると請求項2～9のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする、請求項21～24のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項26】

乾燥されるとラリネパグの非晶質形態に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする、請求項21～24のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態。

【請求項27】

結晶性を持たないことを示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とする、非晶質ラリネパグ。

【請求項28】

乾燥されると請求項2～9のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態に転換することをさらに特徴とする、請求項24に記載の非晶質ラリネパグ。

【請求項29】

請求項1～26のいずれか一項に記載の結晶性ラリネパグと、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項30】

請求項27または28に記載の非晶質形態と、少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦

10

20

30

40

50

形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

経口投与、鼻腔内投与、または吸入による対象への投与に適した固体形態の医薬組成物の形態で製剤化される、請求項 2 9 または 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

錠剤、丸剤、またはカプセルの形態である、請求項 2 9、3 0、または 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

乾燥粉末吸入器（D P I）または定量吸入器（M D I）を用いて対象に投与される、請求項 2 9、3 0、または 3 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 4】

肺動脈高血圧症（P A H）の処置を必要としている対象における P A H を処置する方法であって、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載のラリネパグ、または請求項 2 9 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 3 5】

前記 P A H は、

（a）特発性 P A H、

（b）家族性 P A H、

（c）硬皮症、C R E S T 症候群、全身性エリテマトーデス（S L E）、関節リウマチから選択される膠原血管病に伴う P A H、

20

（d）高安動脈炎、多発性筋炎、および皮膚筋炎、

（e）患者における心房中隔欠損症（A S D）、心室中隔欠損症（V S D）、および動脈管開存症から選択される先天性心疾患に伴う P A H、

（f）門脈圧亢進症に伴う P A H、

（g）H I V 感染に伴う P A H、

（h）薬物または毒素の摂取に伴う P A H、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴う P A H、

（i）脾臓摘出に伴う P A H、

（j）静脈または毛細血管の重大な関与に伴う P A H、

（k）肺静脈閉塞性疾患（P V O D）に伴う P A H、ならびに

（l）患者における肺毛細血管腫症（P C H）に伴う P A H

30

から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 P A H が世界保健機関（W H O）第 1 群の P A H である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記対象が世界保健機関（W H O）／ニューヨーク心臓協会（N e w Y o r k H e a r t A s s o c i a t i o n ; N Y H A）機能分類 I I ～ I V の症状を有する、請求項 3 4 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

結晶性を持たないことを示す X 線粉末回折（X R P D）パターンを有することを特徴とする非晶質ラリネパグを合成する方法であって、ラリネパグの結晶形態をラリネパグの非晶質形態に転換させる工程を含む、方法。

40

【請求項 3 9】

請求項 2 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載のラリネパグの結晶形態を乾燥させる工程を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

有機溶媒中のラリネパグ溶液を凍結乾燥させる工程を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記有機溶媒が 1，4 - ジオキサンである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

50

ラリネパグ溶液の濃度が最大 5 mg / mL である、請求項 40 または 41 に記載の方法

。

【請求項 43】

ラリネパグ溶液の濃度が最大 3 mg / mL である、請求項 40 または 41 に記載の方法

。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2022年2月15日出願の米国仮特許出願第63／310，469号の利益を主張し、当該文献の全体は、引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本明細書には、プロスタサイクリン（IP）受容体アゴニストであるラリネパグ（ralinepag）の固体状態の形態およびその医薬組成物、ならびに、ラリネパグによる処置の利益を受ける疾患または疾病の処置におけるその使用方法が記載される。

【背景技術】

【0003】

プロスタサイクリン（IP）受容体は、血小板上、ならびに、肺、心臓、大動脈、肝臓、腎臓、および血管を含むいくつかの組織の平滑筋細胞上に発現する。IP受容体は、活性化することで、細胞の環状アデノシン酸（cAMP）の増加をもたらす、その後、動脈の血管拡張や血小板の凝集抑制をもたらす。例えば、肺動脈高血圧症（PAH）の処置用のPGI₂置換療法については、血行動態、運動能力、および生存率の改善が実証されている。

20

【発明の概要】

【0004】

本開示は、プロスタサイクリン（IP）受容体アゴニストであるラリネパグの様々な固体状態の形態に関する。このようなラリネパグの形態は、プロスタサイクリン（IP）受容体アゴニストの活性の利益を受け得る哺乳動物においてかかる活性を調節するのに有用である。

【0005】

一態様では、Cu K α 線を使用して測定すると、図1に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、またはCu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、またはCu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、またはCu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態が本明細書に記載される。

30

【0006】

別の態様では、Cu K α 線を使用して測定すると、図1に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわちCu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態1）が本明細書に記載される。

40

【0007】

いくつかの実施形態では、Cu K α 線を使用して測定すると、図12a、図12b、図12c、図12d、図12e、図12f、図13a、図13b、図13c、図13d、図13e、図14a、図14b、図14c、図14d、図14e、図14f、図14g、図15a、図15b、図15c、図16、図17a、または図17bのうちのいずれか1つに示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態1）が本明細書に記載される。

50

【0008】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態1）は、図6に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラム、または図7に示されるのと同質的に同じ示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。

【0009】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態1）は、約127.2℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析（DTA）サーモグラム、約127.5℃に開始点を有する急激な吸熱事象を有する示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。

【0010】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態1）は、0%～90%の相対湿度（RH）で0.1%（w/w）の可逆的な水の取り込みを有することをさらに特徴とする。

【0011】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、0%～90%のRHでの動的蒸気収着（DVS）分析後に変動しないXRPDを有することをさらに特徴とする。

【0012】

別の態様では、100Kにて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態1）が本明細書に記載される。

【0013】

【表1】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
α (°)	80.888(3)
β (°)	71.953(3)
γ (°)	68.331(4)
体積 (Å ³)	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
密度の計算値 (g/cm ³)	1.330
吸収係数 (mm ⁻¹)	1.858
F(000)	456.0

【0014】

さらに別の態様では、Cu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと同質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわちCu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態2）が本明細書に記載される。

【0015】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン2）は、図8に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン2）は、81～89℃に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約124.7℃に開始点を有する広範な吸熱事象を示す示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することをさらに

10

20

30

40

50

特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン2）は、加熱されるとラリネパグの結晶形態（形態1）に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン2）は、ジメチルスルホキシド溶媒和物であることをさらに特徴とする。

【0016】

さらに別の態様では、Cu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわちCu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態3）が本明細書に記載される。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態3）は、図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態3）は、加熱の開始点からおよそ238℃までに約17.8%の重量喪失を示す熱重量分析（TGA）トレースを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態3）は、約74.6℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（形態3）は、水和物であることをさらに特徴とする。

【0018】

さらに別の態様では、Cu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと実質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、すなわちCu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とするラリネパグの結晶形態（形態4）が本明細書に記載される。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン4）は、図10に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン4）は、約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象、またはその両方を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態（パターン4）は、乾燥されるとラリネパグの結晶形態（形態1）に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、乾燥されると非晶質ラリネパグに転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。

30

【0020】

さらに別の態様では、結晶性を持たないことを示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とする非晶質ラリネパグが本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、非晶質ラリネパグは、乾燥されるとラリネパグの結晶形態（形態1）に転換することをさらに特徴とする。

40

【0021】

また、本明細書には、本明細書に記載される結晶性ラリネパグと、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、鼻腔内投与、または吸入による対象への投与に適した固体形態の医薬組成物の形態で製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物への経口投与用の固体形態の医薬組成物の形態で製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセル剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、乾燥粉末吸入器（DPI）または定量吸入器（MDI）を用いて投与される。

【0022】

50

また、本明細書には、非晶質ラリネパグと、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、鼻腔内投与、または吸入による対象への投与に適した固体形態の医薬組成物の形態で製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物への経口投与用の固体形態の医薬組成物の形態で製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセル剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、乾燥粉末吸入器（DPI）または定量吸入器（MDI）を用いて投与される。

【0023】

一態様では、必要としている対象における肺動脈高血圧症（PAH）を処置する方法が本明細書に記載され、該方法は、結晶性ラリネパグもしくは非晶質ラリネパグ、または結晶性ラリネパグもしくは非晶質ラリネパグを含む医薬組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、PAHは、特発性PAH、家族性PAH、硬皮症、CREST症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、高安動脈炎、多発性筋炎、および皮膚筋炎から選択される膠原血管病に伴うPAH、患者における心房中隔欠損症（ASD）、心室中隔欠損症（VSD）、および動脈管開存症から選択される先天性心疾患に伴うPAH、門脈圧亢進症に伴うPAH、HIV感染に伴うPAH、薬物または毒素の摂取に伴うPAH、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴うPAH、脾臓摘出に伴うPAH、静脈または毛細血管の重大な関与に伴うPAH、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴うPAH、ならびに患者における肺毛細血管腫症（PCH）に伴うPAHから選択される。いくつかの実施形態では、PAHは、世界保健機関（WHO）グループ1のPAHである。いくつかの実施形態では、対象は、WHO/NYHA機能分類ⅠⅠ～ⅠⅤの症状を有する。

【0024】

一態様では、結晶性を持たないことを示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とする非晶質ラリネパグを合成する方法が本明細書に記載され、該方法は、形態1、形態3、パターン2、またはパターン4のラリネパグを非晶質形態に転換させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、結晶パターン4のラリネパグを乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、有機溶媒中のラリネパグ溶液を凍結乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、1，4-ジオキサンである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大5mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大3mg/mLである。

【0025】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目的、特性、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかし、この詳細な説明から本開示の精神および範囲内での様々な変更および改変が当業者には明らかになるため、詳細な説明および特定の実施例が、特定の実施形態を示しているが、例示としてのみ提供されることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0026】

本発明の特性は、添付の特許請求の範囲に具体的に記載される。本発明の特性をより良く理解するには、本発明の原理が用いられる例示的な実施形態を記載している以下の詳細な説明と添付の図面とを参照されたい。

【0027】

【図1】ラリネパグの結晶形態1のX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図2】ラリネパグの結晶パターン2のX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図3】ラリネパグの結晶形態3のX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図4】ラリネパグの結晶パターン4のX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図5】非晶質ラリネパグのX線粉末回折（XRPD）パターンを示す。

【図6】ラリネパグの結晶形態1の熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを示す。

【図7】ラリネパグの結晶形態1の示差走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【図 8】 ラリネバグの結晶パターン 2 の熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを示す。

【図 9】 ラリネバグの結晶形態 3 の熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを示す。

【図 10】 ラリネバグの結晶パターン 4 の熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを示す。

【図 11】 ラリネバグの結晶形態 1 の模擬 XRPD 回折パターン（上段）と、実験 XRPD 回折パターン（下段）の重なり合いを示す。

【図 12 a】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

10

【図 12 b】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 12 c】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

20

【図 12 d】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 12 e】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 12 f】 実施例 3 において溶媒溶解度試験によるスクリーニングから得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

30

【図 13 a】 実施例 4 において熱サイクリング後の実験から得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 XRPD パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 13 b】 実施例 4 において熱サイクリング後の実験から得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 XRPD パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

40

【図 13 c】 実施例 4 において熱サイクリング後の実験から得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 XRPD パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 13 d】 実施例 4 において熱サイクリング後の実験から得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 XRPD パターンを示す。（PO）でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【図 13 e】 実施例 4 において熱サイクリング後の実験から得られたラリネバグの結晶形 1 の X 線粉末回折（XRPD）パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 XRPD

50

Dパターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14a】実施例4において熱サイクリング後の40℃の真空オーブン中での乾燥から得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14b】実施例4において熱サイクリング後の40℃の真空オーブン中での乾燥から得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14c】実施例4において熱サイクリング後の40℃の真空オーブン中での乾燥から得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14d】実施例4において熱サイクリング後の40℃の真空オーブン中での乾燥から得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14e】実施例4において熱サイクリング後の40℃の真空オーブン中での乾燥から得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図14f】熱サイクリング後のラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。乾燥後、すべての試料において形態1のみが析出された。

【図14g】熱サイクリング後のラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。熱サイクリング後に析出された5つの固形物のうちの3つから形態1が生成された。乾燥させることで、この形態が保持された。DMA/水およびNMP/水からの非晶質固体は、乾燥されて形態1になることが判明した。

【図15a】実施例4において母液の蒸発後に得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(図示の最後の試料は、実施例4において母液の貧溶媒添加後に得られたものである)。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図15b】実施例4において母液の蒸発後に得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(図示の最後の試料は、実施例4において母液の貧溶媒添加後に得られたものである)。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図15c】実施例4において母液の蒸発後に得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(図示の最後の試料は、実施例4において母液の貧溶媒添加後に得られたものである)。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図16】実施例4において母液の急冷(crash cooling)後に得られたラリネバグの単離された結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択配向に対応する。

【図17a】実施例4において母液の貧溶媒添加後に得られたラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。図はすべて、上段に形態1の参照X線粉末回折(XRPD)パターンを示す。(PO)でマークされているXRPDパターンは、選択

10

20

30

40

50

配向に対応する。

【図 17b】実施例 4 において母液の貧溶媒添加後に得られたラリネパグの結晶形態 1 の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。図はすべて、上段に形態 1 の参照 X 線粉末回折 (XRPD) パターンを示す。(PO) でマークされている XRPD パターンは、選択配向に対応する。

【発明を実施するための形態】

【0028】

小分子阻害剤は、溶液に溶解された場合、しばしば、それらの活性が最初に評価されるが、多形性などの固体状態の特徴もまた、重要である。製剤原薬の多形体形態は、融点、見かけの可溶性、溶解速度、光学および機械的性質、蒸気圧、ならびに密度を含む物理的性質が異なり得る。これらの性質は、製剤原薬および製剤を加工または製造する能力に直接的な影響を有し得る。さらに、これらの性質における違いは、製剤の異なる多形体形態に対して異なる薬物動態プロファイルをもたらし得、またそうなることが多い。したがって、多形性は、しばしば、様々な製造業者からの製剤の「同一性」の規制上の審査における重要な要因である。

10

【0029】

肺動脈高血圧症 (PAH)、PGI₂、および IP 受容体アゴニスト

肺高血圧症 (PH) は、肺血管抵抗 (PVR) の上昇を特徴とする稀な進行性疾患であり、右心室の拡大、肥大、心不全、そして最終的には死につながる可能性がある。現在の世界保健機関 (WHO) の分類によると異なる原因に基づく 5 つの異なる群の PH が存在している。これらは、WHO による PH 群 (PH WHO Group) と称される。第 1 群は、肺動脈高血圧症 (PAH) であり、肺血管の肥厚および硬化を特徴とする。PAH の管理は過去 15 年間で大幅に改善されたものの、依然として死亡率は許容できないほど高く、診断後の平均余命の中央値は 7 年となっている。WHO による第 2 群は、左心性心疾患による PH を含む。これらの患者において、主に、肺血管系ではなく心臓の問題が病状の原因となっている。WHO による第 3 群は、慢性肺疾患および／または低酸素症による (低酸素レベル) による PH を含む。第 3 群は、間質性肺疾患に伴う肺高血圧症 (PH-ILD) および肺線維症に伴う PH を含む。WHO による第 4 群は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) と呼ばれる。WHO による第 5 群は、PH が詳細不明な他の疾患に続発して起こる場合である。処置は、PH の形態によって決定される。例えば、PAH は、しばしばプロスタサイクリンで処置される。PH は、分類にかかわらず、重症かつ多くの場合致命的な疾患である。

20

30

【0030】

PAH を含む PH の重症度は、ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association; NYHA) により心不全向けに元来開発されたシステムに従って 4 つの機能分類によって等級付けされ、次いで、PAH 患者については、WHO によって変更が加えられる。患者は通常、疾患の初期段階では無症候性 (すなわち、機能分類 I) であるが、疾患が進行するにつれて、労作性呼吸困難、疲労、末梢浮腫、および失神を含む疾患の症状は、他の心呼吸器疾患と区別できない可能性がある。多くの患者は、WHO / NYHA 機能分類 II または III の症状を発症するまで診断されることがない。

40

【0031】

肺動脈高血圧症 (PAH) は、多因子性の病理生物学を有する。血管収縮、肺血管壁のリモデリング、および血栓症は、PAH における肺血管抵抗性の増進をもたらす (Humbert ら、J. Am. Coll. Cardiol.、2004 年、43:13S-24S)。

【0032】

本明細書に開示される化合物は、肺動脈高血圧症 (PAH) およびその症状の処置に有用である。PAH は、2003 年の世界保健機関 (WHO) による肺動脈高血圧症の臨床的分類に記載されている形態の肺動脈高血圧症をすべて包含するものと理解すべきである。これらの形態には、特発性 PAH (IPAH)、家族性 PAH (FPAH)、他の疾病

50

に伴うPAH（APAH）、例えば、膠原血管病に伴うPAH、先天性の体循環－肺循環シャント（congenital systemic-to-pulmonary shunt）に伴うPAH、門脈圧亢進症に伴うPAH、HTV感染症に伴うPAH、薬物または毒素に伴うPAH、あるいはその他に伴うPAH、および、静脈または毛細血管の重大な関与に伴うPAHが含まれる。

【0033】

特発性PAHは、原因不明のPAHを指す。

【0034】

家族性PAHは、遺伝的な感染が疑われているか、または実証されているPAHを指す。

【0035】

膠原血管病に伴うPAHは、強皮症に伴うPAH、CREST（皮膚石灰沈着症、レイノー現象、食道機能不全、手指硬化症、および毛細血管拡張症）症候群に伴うPAH、全身性紅斑性狼瘡（SLE）に伴うPAH、関節リウマチに伴うPAH、高安動脈炎に伴うPAH、多発性筋炎に伴うPAH、および皮膚筋炎に伴うPAHを包含するものと理解すべきである。

【0036】

先天性の体循環－肺循環シャント（systemic-to-pulmonary shunts）に伴うPAHは、心房中隔欠損症（ASD）に伴うPAH、心室中隔欠損症（VSD）に伴うPAH、および動脈管開存症に伴うPAHを包含するものと理解すべきである。

【0037】

薬物または毒素に伴うPAHは、アミノレックスの摂取に伴うPAH、フェンフルラミン化合物の摂取に伴うPAH（例えば、フェンフルラミンの摂取に伴うPAHまたはデクスフェンフルラミンの摂取に伴うPAH）、特定の有毒油の摂取に伴うPAH（例えば、菜種油の摂取に伴うPAH）、ピロリジジンアルカロイドの摂取に伴うPAH（例えば、ブッシュティーの摂取に伴うPAH）、およびモノクロタリンの摂取に伴うPAHを包含するものと理解すべきである。

【0038】

その他に伴うPAHは、甲状腺障害に伴うPAH、グリコーゲン貯蔵症に伴うPAH、ゴーシェ病に伴うPAH、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴うPAH、異常血色素症に伴うPAH、骨髄増殖性障害に伴うPAH、および脾臓摘出に伴うPAHを包含するものと理解すべきである。

【0039】

静脈または毛細血管の重大な関与に伴うPAHは、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）に伴うPAH、および肺毛細管血管腫症（PCH）に伴うPAHを包含するものと理解すべきである。（例えば、Simonneauら、J. Am. Coll. Cardiol.、2004年、43：5S-12S；McGoonら、Chest、2004年、126：14S-34S；Rabinovitch、Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.、2007年、2：369-399；McLaughlinら、Circulation、2006年、114：1417-1431；Straussら、Clin. Chest. Med.、2007年、28：127-142；Taichmanら、Clin. Chest. Med.、2007年、28：1-22を参照されたい）。

【0040】

PAHと強皮症の関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果は、Badeschら（Badeschら、Ann. Intern. Med.、2000年、132：425-434）によって示されている。PAHと膠原血管病混合結合組織病（MCTD）、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、シェーグレン症候群、およびCREST症候群の関連についての証拠ならびにPAHに対するPGI₂受容体

10

20

30

40

50

のアゴニストの有益な効果は、Humbertら (Eur. Respir. J.、1999年、13:1351-1356) によって実証されている。PAHとCREST症候群の関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果は、Miwaら (Int. Heart J.、2007年、48:417-422) によって示されている。PAHとSLEとの関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果は、Robbinsら (Chest、2000年、117:14-18) によって示されている。PAHとHIV感染症の関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益性は、Aguilarら (Am. J. Respir. Crit. Care Med.、2000年、162:1846-1850) によって示されている。PAHと先天性心臓欠陥 (ASD、VSD、および動脈管開存症を含む) の関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果は、Rosenzweigら (Circulation、1999年、99:1858-1865) によって示されている。PAHとフェンフルラミンまたはデクスフェンフルラミンまたは食欲抑制因子の関連についての証拠は、Archerら (Am. J. Respir. Crit. Care Med.、1998年、158:1061-1067) によって示されている。PAHと遺伝性出血性毛細血管拡張症の関連についての証拠は、McGoonら (Chest、2004年、126:14-34) によって実証されている。PAHと脾臓摘出の関連についての証拠は、Hooperら (Ann. Intern. Med.、1999年、130:506-509) によって示されている。PAHと門脈圧亢進症の関連についての証拠およびPAHに対するPGI₂受容体のアゴニストの有益な効果は、Hooperら (Eur. Respir. J.、2005年、25:502-508) によって示されている。

10

20

【0041】

PAHの症状には、呼吸困難、狭心症、失神、および浮腫が含まれる (McLaughlinら、Circulation、2006年、114:1417-1431)。本明細書に開示される化合物は、PAHの症状の処置に有用である。

【0042】

いくつかの実施形態では、肺動脈高血圧症 (PAH) は、特発性PAH、家族性PAH、硬皮症、CREST症候群、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ、高安静脈炎、多発性筋炎、および皮膚筋炎から選択される膠原血管病に伴うPAH、患者における心房中隔欠損症 (ASD)、心室中隔欠損症 (VSD)、および動脈管開存症から選択される先天性心疾患に伴うPAH、門脈圧亢進症に伴うPAH、HIV感染に伴うPAH、薬物または毒素の摂取に伴うPAH、遺伝性出血性毛細血管拡張症に伴うPAH、脾臓摘出に伴うPAH、静脈または毛細血管の重大な関与に伴うPAH、肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) に伴うPAH、ならびに患者における肺毛細血管腫症 (PCH) に伴うPAHから選択される。

30

【0043】

研究によって、PAH患者は、肺動脈系においてエンドセリンの合成の増加や一酸化窒素シンターゼの発現の低下を含む、プロスタサイクリンおよびトロンボキサンA₂活性の変化を有することが示されており、これらはすべて、血管収縮／血管拡張の不均衡、血栓症、細胞増殖、および肺動脈壁のリモデリングに寄与する。PAH向けに現在利用可能な薬物療法は、プロスタサイクリン (プロスタグランジンI₂ [PGI₂] と呼ばれる) 経路、エンドセリン経路、および一酸化窒素経路を標的とする。

40

【0044】

PAH用の処置ガイドラインは、WHO／NHYA機能分類IIIを有するPAH患者に対して、経口エンドセリン受容体アンタゴニスト (ERA)、5型ホスホジエステラーゼ阻害薬 (PDE5-I)、または可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬を単独療法として、または併用で使用することを裏付けるものである。ERAはエンドセリン経路を標的とし、PDE5-IおよびsGC刺激薬は一酸化窒素経路を標的とする。アンブリセンタン (ambri-sentan)、ボセンタン (bosentan)、およびマシ

50

テンタン (macitentan) の3つの市販のERAと、シルデナフィルおよびタダラフィルの2つの市販のPDE5-Iと、リオシグアットの1つ市販のsGC刺激薬が存在しており、これらは、PAHの処置のために認可されている。これらの薬剤は、症候性PAH患者において運動能力、症状、および／または心肺血行動態変数を改善することができる。この群において生存時間を延長するか否かに関しては不確実性がある。

【0045】

PGI₂は、アラキドン酸の代謝産物であり、シクロオキシゲナーゼ経路を介して形成される。内皮細胞は、PGI₂の主な供給源である。PGI₂およびその模倣物の血管効果は、PGI₂ (IP) 受容体の活性化によって大きく媒介され、これには、血管拡張、平滑筋細胞増殖の阻害、および血小板凝集の阻害が含まれる。IP受容体は、血小板上、ならびに、肺、心臓、大動脈、肝臓、腎臓、および血管を含むいくつかの組織の平滑筋細胞上に発現する。IP受容体は、活性化することで、細胞の環状アデノシンリン酸 (cAMP) の増加をもたらす、その後、動脈血管の拡張や血小板凝集の抑制をもたらす。PGI₂の補充療法については、血行動態、運動能力、および生存率の改善が明確に実証されている。

【0046】

合成PGI₂類似体であるエポプロステノールは、強力な血管拡張薬かつ血小板凝集阻害薬であり、PAH療法のために認可された最初の治療薬であった。エポプロステノールは、従来の療法と比較してPAH患者の予後を改善し、PAH療法の標的としてIP受容体を検証する。しかし、エポプロステノールは、携帯型ポンプによる持続注入を必要とし、室温では不安定であり、静脈内カテーテル関連感染症および血栓症を伴う。第5回国際シンポジウム (the 5th World Symposium) および欧州心臓学会／欧州呼吸器学会 (European Society of Cardiology／European Respiratory Society; ESC／ERS) ガイドラインにより示される治療アルゴリズムによると、PAH重症度がWHO／NYHA機能分類III～IVとして分類される患者においては、注射可能なプロスタサイクリン類似体が投与されるべきである。

【0047】

その後に登場したPGI₂類似体、例えば、トレプロスチニル (連続皮下および静脈内注入、間欠吸入、ならびに経口) およびイロprost (間欠吸入) は、運動能力の改善および／または臨床症状の悪化の遅延によって有効性を実証している。これらのプロスタサイクリンは、WHO／NYHA機能分類III～IVのPAHを有する患者に処方される。これらのプロスタサイクリン類似体は、エポプロステノールに関連したいくつかの制限に対処するものの、頭痛、悪心、紅潮、下痢、および顎痛などの典型的なプロスタサイクリン関連の副作用に加えて、頻繁な投与 (イロprost) や注射部位の疼痛 (皮下トレプロスチニル) に関して欠点を有する。

【0048】

セレキシパグは、疾患の進行を遅延させ、PAHの入院のリスクを低減するために、米国および他の場所でPAHの処置のために認可されている経口選択的IP受容体アゴニストである。ESC／ERSガイドラインは、重症度がWHO／NYHA機能分類III～IVであるPAH患者を処置するためにセレキシパグを使用することを推奨している。セレキシパグおよびその活性代謝産物は、内因性プロスタサイクリンの作用の態様 (IP受容体アゴニズム) と同様の作用の態様を有するが、これらは、異なる薬理学的特性を有するプロスタサイクリン類似体とは化学的に異なる。セレキシパグは、処置の17週間後にPVRを減少させることが示されており、複合罹患率および死亡率エンドポイントの40%の減少を示した。しかし、セレキシパグの活性代謝産物の短い有効半減期 (3～4時間) は、BID投与後のピーク血漿中濃度とトラフ血漿中濃度との間の比較的大きな変動をもたらす。

【0049】

多数の治療が利用可能であるにもかかわらず、PAH患者の機能的限界および生存は不

10

20

30

40

50

十分なままである。疾患進行の遅延およびPAHによる入院リスクの低減におけるセレキシパグの成功により、経口プロスタサイクリン療法の有用性が裏付けられ、非プロスタノイドIP受容体アゴニストのさらなる最適化への道が開かれる。研究努力は、非経口プロスタサイクリンと同様の臨床効果をもたらす経口製剤との長期(unremitting)かつ強力な標的との関連をもたらすことを目的とした、非プロスタノイドIP受容体の活性化、バイオアベイラビリティ、およびPKの最適化に重点を置いている。

【0050】

本明細書に記載されるように、ラリネパグならびにその結晶形態および非晶質相、その医薬組成物は、PAHを治療するための現在認可されている経口プロスタサイクリン類似体および非プロスタノイドIP受容体アゴニストの魅力的な経口代替物であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、PAH以外のPHの処置に有用である。例えば、本明細書に開示される化合物は、PH-ILDまたは肺線維症に伴うPHなどの第3群のPHの形態を処置するのに有用であり得る。

10

【0051】

本開示の方法および組成物は、血小板凝集、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、狭心症、脳卒中、虚血再灌流障害、再狭窄、心房細動、血管形成術もしくは冠動脈バイパス形成手術の個体または心房細動に罹患している個体における血塊形成、アテローム性血栓症、喘息またはその症状、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、または糖尿病性網膜症などの糖尿病関連障害、緑内障または異常な眼内圧を有する他の眼疾患、高血圧、炎症、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、クローン病、移植拒絶、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス(SLE)、潰瘍性大腸炎、アテローム性動脈硬化症、座瘡、1型糖尿病、2型糖尿病、敗血症、および慢性閉塞性肺障害(COPD)などの他の疾病を処置するのに適し得る。

20

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示の方法および組成物は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)を処置するのに有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法および組成物は、外科的処置後に持続／再発したCTEPH(WHOによる第4群)を処置するのに有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法および組成物は、手術が不可能なCTEPHを処置して運動能力および／またはWHO機能分類を改善するのに有用である。

30

【0053】

ラリネパグ

ラリネパグは、「2-([(1r, 4r) -4-((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイルオキシ)メチル)-シクロヘキシル]メトキシ)酢酸」、「酢酸, 2-((trans-4-(((4-クロロフェニル)フェニルアミノ)-カルボニル)オキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)-」、「2-((trans-4-(((4-クロロフェニル)(フェニル)カルバモイル)-オキシ)メチル)シクロヘキシル)メトキシ)酢酸」、または「APD-811」を指す。他の名称が知られている可能性もある。

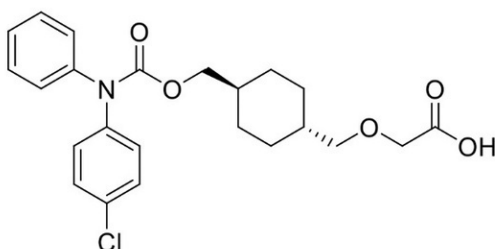
【0054】

ラリネパグは、以下の化学構造

40

【0055】

【化1】



50

を有する。

【0056】

ラリネパグは、PAHを処置するために開発された経口の強力かつ選択的なIP受容体アゴニストである。ラリネパグは、健常人ボランティアの集団において単回投与試験と多回投与試験の両方で特徴付けられている。ラリネパグは、セレキシパグ（およびその活性代謝産物MRE-269）よりも長い $t_{1/2}$ を示し、投与の間の血漿濃度の変動が少ない（ピーク：トラフ比）。セレキシパグの半減期は比較的短いことから、BID投与の必要性が生じる。

【0057】

安全性プロファイルでは、0.01mg～0.2mgの低用量範囲内でIP受容体で投与関連の薬理作用が生じ、IP受容体アゴニストについて報告されている有害作用と一致した有害作用であることが示唆されている。直接対面（head-to-head）in vitro試験では、ラリネパグが細胞cAMPレベルを増加させる点でセレキシパグよりも強力かつ効果的であり、肺動脈血管拡張の改善およびヒト肺動脈平滑筋細胞（PASMC）増殖のより良好な阻害をもたらすことが実証された。

【0058】

ラリネパグは、血管拡張の改善および平滑筋増殖の阻害をもたらすので、PAHを処置するために現在利用可能な経口プロスタサイクリン類似体および非プロスタノイドIP受容体アゴニストの魅力的な経口代替物となり得る。

【0059】

本明細書の一実施形態は、IP受容体を刺激する方法を提供し、当該方法は、IP受容体と、本明細書に開示されるラリネパグまたはその固体状態の形態を接触させる工程を含む。

【0060】

ラリネパグの調製については、これまでに記載されている（WO2009/117095、US8,895,776、US10,668,033、およびUS2020/0375930を参照されたい。当該文献はそれぞれ、その全体が引用によって組み込まれている）。

【0061】

いくつかの実施形態では、ラリネパグは、非晶質である。本明細書で使用される場合、「非晶質」または「非晶質固体形態」または「非晶質相」という用語は、結晶性を持たない固体形態を指す。

【0062】

いくつかの実施形態では、ラリネパグは、結晶質である。いくつかの実施形態では、結晶性は、当該技術分野で公知の方法によって判定される。

【0063】

いくつかの実施形態では、固体形態の結晶性は、X線粉末回折（XRPD）によって判定される。いくつかの実施形態では、固体形態の結晶性は、固体状態のNMRによって判定される。いくつかの実施形態では、固体形態の結晶性は、フーリエ変換IR分光法（FTIR）によって判定される。

【0064】

複数の回折パターンが入手可能である場合、粒子統計（PS）および／または選択配向（PO）の評価が可能である。複数の回折計からのXRPDパターン間の相対強度が一貫である場合は、配向統計が良好であることを示す。あるいは、観察されたXRPDパターンは、入手可能である場合、単結晶構造を基に計算されたXRPDパターンと比較することができる。面検出器を使用する二次元散乱パターンも、PS／POを評価するために使用することができる。PSとPOの両方の作用が無視できるものと判定される場合、そのXRPDパターンは、試料に関する粉末平均強度を表し、かつ顕著なピークは「代表的なピーク」として同定することができる。通常、代表的なピークを判定するために収集したデータが多い程、それらのピークの分類をより信頼することができる。

10

20

30

40

50

【0065】

「特徴的なピーク」は、存在する限りにおいて、代表的なピークの部分集合であり、1つの結晶多形体を別の結晶多形体（同じ化学組成を有する結晶形態の多形体）から識別するために使用される。特徴的なピークは、存在する場合、どの代表的なピークが、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 以内までで、ある化合物の他のすべての既知の結晶多形体に対して、その化合物の1つの結晶多形体に存在するのかを評価することによって判定される。化合物のすべての結晶多形体が必ずしも少なくとも1つの特徴的なピークを有するわけではない。

【0066】

本明細書で使用される場合、「選択配向」という用語は、固体状態の形態の結晶子の非ランダム分布の極端な場合を指す。XRPDでは、理想的な試料は均質であり、結晶子はバルク固形物中にランダムに分布している。真にランダムな試料では、所与の平面セットから可能な反射はそれぞれ、それに寄与する等しい数の結晶子を有する。しかし、固体状態の形態が選択配向にある場合、これは該当しない。したがって、ランダムに配向された回折パターンと選択配向された回折パターンとの間で強度を比較すると、完全に異なるように見える可能性がある。強度比に応じた定量分析は、選択配向によって大きく歪む。選択配向の発生を減少させるために、慎重に試料調製することが重要である。

10

【0067】

非晶質ラリネパグ

本明細書では、非晶質ラリネパグが提供される。いくつかの実施形態では、非晶質ラリネパグを含む組成物が提供される。

20

【0068】

いくつかの実施形態では、非晶質ラリネパグは、結晶性を持たないことを示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とする。

【0069】

一態様では、結晶性を持たないことを示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有することを特徴とする非晶質ラリネパグを合成する方法が本明細書に記載され、該方法は、形態1、形態3、パターン2、またはパターン4のラリネパグを非晶質形態に転換させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、結晶パターン4のラリネパグを乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、結晶形態1のラリネパグを乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、有機溶媒中のラリネパグ溶液を凍結乾燥させる工程を含む。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、1, 4-ジオキサンである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大10 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大5 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大4 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大3 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大2 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、最大1 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、約0.1 mg/mL～約5 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、約0.1 mg/mL～約3 mg/mLである。いくつかの実施形態では、ラリネパグ溶液の濃度は、約0.1 mg/mL～約4 mg/mLである。

30

40

【0070】

結晶性ラリネパグ

また、本明細書では、結晶性ラリネパグが提供される。

【0071】

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、溶媒和されていない。

【0072】

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、溶媒和されている。いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、ジメチルスルホキシド溶媒和物である。

【0073】

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、水和物である。

50

【0074】

ラリネパグの結晶形態1

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、ラリネパグの結晶形態1である。いくつかの実施形態では、本明細書には、ラリネパグの結晶形態1を含む組成物が記載される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、ラリネパグの結晶パターン1と称される。

【0075】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、無水である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、溶媒和されていない。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、水和されていない。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、本明細書に記載される他の固体状態の形態から形成される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、熱力学的に有利な、ラリネパグの固体状態の形態である。

【0077】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、Cu K α 線を使用して測定すると、図1に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有することを特徴とする。

【0078】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。

20

【0079】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。

【0080】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、図6に示されるのと実質的に同じ熱重量/示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。

30

【0081】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、約 127.2°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析(DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。

【0082】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、図7に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有することを特徴とする。

【0083】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、約 127.5°C に開始点を有する急激な吸熱事象を有するDSCサーモグラムを有することを特徴とする。

【0084】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、0%~90%の相対湿度(RH)で0.1%(w/w)の可逆的な水の取り込みを有することを特徴とする。

40

【0085】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、0%~90%のRHでの動的水蒸気収着(DVS)分析後に変動しないXRPDを有することを特徴とする。

【0086】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態1は、100Kにて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有することを特徴とする。

【0087】

50

【表 2】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
α (°)	80.888(3)
β (°)	71.953(3)
γ (°)	68.331(4)
体積 (Å ³)	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
密度の計算値 (g / cm ³)	1.330
吸収係数 (mm ⁻¹)	1.858
F(000)	456.0

10

【0088】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、Cu K α 線を使用して測定すると、図 1 に示されるのと同質的に同じ X 線粉末回折 (XRPD) パターン、および図 6 に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析 (TGA／DTA) サーモグラム、または図 7 に示されるのと同質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラム、あるいはその両方を有することを特徴とする。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $33.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有する XRPD パターン、および約 127.2°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析 (DTA) サーモグラム、または約 127.5°C に開始点を有する急激な吸熱事象を有する DSC サーモグラム、あるいはその両方を有することを特徴とする。

30

【0090】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有する XRPD パターン、および約 127.2°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析 (DTA) サーモグラム、または約 127.5°C に開始点を有する急激な吸熱事象を有する DSC サーモグラム、あるいはその両方を有することを特徴とする。

40

【0091】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、図 6 に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析 (TGA／DTA) サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、約 127.2°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示す DTA サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、約 127.2°C に開始点を有し、かつ約 129.5°C にピークを有する急激な吸熱事象を示す DTA サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、他の固体状態の形態の DTA サーモグラムは、 $125 \sim 128^\circ\text{C}$ に開始点を有する吸熱事象を示し、これが、DTA 実験でラリネパグの結晶形態 1 が形成

50

されることに起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、図 7 に示されるのと実質的に同じ示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、約 127.5℃に開始点を有する急激な吸熱事象を有する DSC サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、約 127.5℃に開始点を有し、かつ約 129.2℃にピークを有する急激な吸熱事象を有する DSC サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、他の固体状態の形態の DSC サーモグラムは、125～128℃に開始点を有する吸熱事象を示し、これが、DSC 実験でラリネパグの結晶形態 1 が形成されることに起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、0%～90%の相対湿度 (RH) で 0.1% (w/w) の可逆的な水の取り込みを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、0%～90%の RH での動的な水蒸気収着 (DVS) 分析後に変動しない XRPD を有することを特徴とする。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、100 K にて以下とほぼ等しい単位格子パラメータを有することを特徴とする。

【0093】

【表 3】

結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
α (°)	80.888(3)
β (°)	71.953(3)
γ (°)	68.331(4)
体積 (Å ³)	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
密度の計算値 (g / cm ³)	1.330
吸収係数 (mm ⁻¹)	1.858
F(000)	456.0

20

30

【0094】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、選択配向を示す XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、選択配向にない試料で観察されるよりも大きい強度を有するいくつかのピークを示す XRPD パターンを有する。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態 1 は、選択配向に対応する 1 つまたは 2 つのピークのみを示す XRPD パターンを有する。

【0095】

ラリネパグの結晶パターン 2

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、ラリネパグの結晶パターン 2 である。いくつかの実施形態では、本明細書には、ラリネパグの結晶パターン 2 を含む組成物が記載される。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、結晶パターン 2 は、凍結乾燥から形成される。いくつかの実施形態では、結晶パターン 2 は、凍結乾燥のみから形成される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン 2 は、結晶性が低い。

【0097】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン 2 は、無水である。いくつかの実

50

施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、溶媒和されていない。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、水和されていない。

【0098】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有することを特徴とする。

【0099】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。

10

【0100】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、図8に示されるのと実質的に同じ熱重量/示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、 $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約 124.7°C に開始点を有する広範な吸熱事象を示す示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、加熱されると形態1に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、ジメチルスルホキシド溶媒和物であることをさらに特徴とする。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、図2に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターン、および図8に示されるのと実質的に同じ熱重量/示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。

【0102】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約 124.7°C に開始点を有する広範な吸熱事象を示す示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $4.1 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $15.5 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ を有するXRPDパターン、ならびに、 $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約 124.7°C に開始点を有する広範な吸熱事象を示す示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。

30

【0103】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、図8に示されるのと実質的に同じ熱重量/示差熱分析(TGA/DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、 $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約 124.7°C に開始点を有する広範な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、 $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱な吸熱事象および発熱事象、ならびに、約 124.7°C に開始点を有し、かつ約 127.3°C にピークを有する広範な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、 $81 \sim 89^\circ\text{C}$ に微弱

40

50

な吸熱事象および発熱事象が、結晶パターン2が再結晶化されることと、結晶形態1が形成されることとに起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、約124.7℃に開始点を有する広範な吸熱事象が、結晶形態1に起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン2は、加熱されると形態1に転換するXRPDを有することを特徴とする。

【0104】

ラリネパグの結晶形態3

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、ラリネパグの結晶形態3である。いくつかの実施形態では、本明細書には、ラリネパグの結晶形態3を含む組成物が記載される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、ラリネパグの結晶パターン3と称される。

10

【0105】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、高結晶質である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、部分結晶質である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、結晶性が低い。

【0106】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、ジメチルスルホキシドを含む試料からのみ析出される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、溶媒和されている。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、ジメチルスルホキシド溶媒和物である。

20

【0107】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有することを特徴とする。

【0108】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $24.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $24.3 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $22.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。

30

【0109】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析(TGA／DTA)サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、加熱の開始点からおよそ238℃までに17.8%の重量喪失を示す熱重量分析(TGA)トレースを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、約74.6℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示す示差熱分析(DTA)サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、水和物であることをさらに特徴とする。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、図3に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターン、および図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析(TGA／DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。

【0111】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$

50

$0.22.2 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $0.24.2 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $0.24.3 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ にピークを有するXRPDパターン、および

加熱の開始点からおよそ 238°C までに 17.8% の重量喪失を示すTGトレース、または

約 74.6°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラム、あるいはその両方

を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $3.6 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、および $22.2 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに、加熱の開始点からおよそ 238°C までに 17.8% の重量喪失を示すTGトレース、または、約 74.6°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラム、あるいはその両方を有することを特徴とする。

10

【0112】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、図9に示されるのと実質的に同じ熱重量／示差熱分析(TGA／DTA)サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、加熱の開始点からおよそ 238°C までに 17.8% の重量喪失を示すTGAトレースを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、約 74.6°C に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、約 74.6°C に開始点を有し、かつ約 78.9°C にピークを有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。

20

【0113】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態3は、さらなる不明なピークを示すXRPDパターンを有する。

【0114】

ラリネパグの結晶パターン4

いくつかの実施形態では、結晶性ラリネパグは、ラリネパグの結晶パターン4である。いくつかの実施形態では、本明細書には、ラリネパグの結晶パターン4を含む組成物が記載される。

【0115】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、高結晶質である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、部分結晶質である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、結晶性が低い。

30

【0116】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、無水である。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、溶媒和されていない。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、水和されていない。

【0117】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、貧溶媒として水を含む試料からのみ析出される。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、溶媒和されている。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、水和物である。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、Cu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと実質的に同じX線粉末回折(XRPD)パターンを有することを特徴とする。

【0119】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態4は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ 2 - \theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶形態4は

50

、Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $18.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターンを有することを特徴とする。

【0120】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、図10に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象、またはその両方を示す示差熱分析（DTA）サーモグラムを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、乾燥されると形態1に転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、乾燥されると非晶質ラリネパグに転換するXRPDを有することをさらに特徴とする。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、Cu K α 線を使用して測定すると、図4に示されるのと同質的に同じX線粉末回折（XRPD）パターン、および図10に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することを特徴とする。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象、および、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。

【0123】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、Cu K α 線を使用して測定すると、 $15.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $18.0 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ にピークを有するXRPDパターン、ならびに、約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象、および、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。

30

【0124】

いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、図10に示されるのと同質的に同じ熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）サーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、融解前に大幅な重量喪失（21.6%）を示すTGトレースを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、この重量喪失は、残留溶媒や水の喪失に起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象、および、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、約29.0℃に開始点を有し、かつ約64.0℃にピークを有する広範な吸熱事象、ならびに、約127.8℃に開始点を有し、かつ約130.4℃にピークを有する急激な吸熱事象を示すDTAサーモグラムを有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、約29.0℃に開始点を有する広範な吸熱事象が、残留溶媒や水の喪失と、結晶パターン4が再結晶化されることと、結晶形態1が形成されることとに起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、約127.8℃に開始点を有する急激な吸熱事象が、結晶形態1に起因している可能性がある。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン4は、

40

50

乾燥されると形態 1 に転換する XRPD を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン 4 は、周囲条件で空気中で乾燥されると形態 1 に転換する XRPD を有することを特徴とする。いくつかの実施形態では、ラリネパグの結晶パターン 4 は、乾燥されると非晶質ラリネパグに転換する XRPD を有することを特徴とする。

【0125】

ラリネパグの塩

一態様では、ラリネパグの薬学的に許容可能な塩、例えば、その溶媒和物、水和物、および非溶媒和形態が調製される。

【0126】

薬学的に許容可能な塩に対する言及には、溶媒付加形態が含まれることを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、または、アルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載される化合物およびその結晶形態の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物およびその結晶形態は任意選択で、溶媒和形態と非溶媒和形態で存在する。

【0127】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用される場合、化合物の生物活性または特性を抑制することがない、比較的無毒な、担体または希釈剤などの物質を指し、すなわち、当該物質は、好ましくない生物学的効果を引き起こしたり、当該物質が含まれている組成物の成分のいずれとも有害な様式で相互作用したりすることなく、個体に投与される。

【0128】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、適切なアニオンとの併用での治療上活性な薬剤のカチオン形態、または代替的な実施形態では、適切なカチオンとの併用での治療上活性な薬剤のアニオン形態からなる、治療上活性な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002 年。S. M. Berge, L. D. Bighley, D. C. Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977 年、66、1-19。P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002 年。薬学的な塩は、典型的には非イオン種よりも溶けやすく、胃液および腸液中ではより迅速に溶解するので、固体剤形に有用である。さらに、その溶解度がしばしば pH に影響されるため、消化管の 1 つまたは別の部分における選択溶解が可能であり、この能力は、遅延放出性および徐放性の挙動の 1 つの態様として操作することができる。さらに、塩形成分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【0129】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に開示される化合物と酸を反応させることによって得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物（すなわち、遊離塩基の形態）は、塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させられる。無機酸には、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が含まれる。有機酸には、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸（L）、アスパラギン酸（L）、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸（+）、カンフルー

10

20

30

40

50

10-スルホン酸(+)、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサン酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸(D)、グルコン酸(D)、グルクロン酸(D)、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸(DL)、ラクツビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸(-L)、マロン酸、マンデル酸(DL)、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸(-L)、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸(+L)、チオシアン酸、トルエンスルホン酸(p)、およびウンデシレン酸が含まれる。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、ラリネパグと塩基を反応させることによって得られる。こうした状況下で、ラリネパグの酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、またはアルミニウムイオンと交換される。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基には、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが含まれる。

20

【0131】

場合によっては、ラリネパグは、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と配位している。他の場合では、ラリネパグは、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。

【0132】

いくつかの実施形態では、ラリネパグは、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。

30

【0133】

別の態様では、ラリネパグの共結晶、例えば、その溶媒和物、水和物、および非溶媒和形態が調製される。塩は、ある化合物から別の化合物への完全なプロトン移動によって形成される。塩および共結晶は、酸から塩基へのプロトン移動に基づいて区別されることができる。完全なプロトン移動は酸塩基対間で生じ、共結晶が形成される間は、プロトン移動は生じない。

【0134】

ヒトなどの哺乳動物に投与可能な治療剤、例えばラリネパグは、規制ガイドラインに従って調製される必要がある。かかる政府規制ガイドラインは、適正製造規範(Good Manufacturing Practice(GMP))と称される。GMPガイドラインは、例えば、最終製品中の残留溶媒の量など、活性な治療剤の許容可能な混在レベルを概説している。好ましい溶媒とは、GMP機関での使用に適した、産業上の安全性検討事項と一致しているものである。溶媒の分類は、例えば、the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents", Q3C(R3), (2005年11月)に定義されている。

40

【0135】

溶媒は、3つのクラスに分類される。クラス1の溶媒は、毒性であり、避けるべきである。クラス2の溶媒は、治療剤の製造において使用を制限すべき溶媒である。クラス3の

50

溶媒は、潜在毒性が低く、ヒトの健康に対するリスクがより低い溶媒である。クラス3の溶媒についてのデータから、このクラスの溶媒は急性または短期の研究において毒性が低く、遺伝毒性試験において陰性であることが示されている。

【0136】

クラス1の溶媒は、避けるべき溶媒であるが、これには、ベンゼン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、1, 1-ジクロロエテン、および1, 1, 1-トリクロロエタンが含まれる。

【0137】

クラス2の溶媒の例は、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロエテン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、およびキシレンである。

【0138】

クラス3の溶媒は、毒性が低い溶媒であるが、これには、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル (MTBE)、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、およびテトラヒドロフランが含まれる。

【0139】

医薬品有効成分 (API) 中の残留溶媒は、APIの調製に由来する。場合によっては、溶媒は、実際の製造技術によって完全に除去されない。APIの合成に用いる溶媒の適切な選択によって、収率を向上させたり、あるいは結晶形態、純度、および溶解度などの特徴を判定したりすることができる。したがって、溶媒は、合成プロセスにおいて重要なパラメータである。

【0140】

いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、有機溶媒（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、残留量の有機溶媒（複数可）を含む。

【0141】

いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、残留量のクラス3の溶媒を含む。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒は、酢酸、アセトン、アニソール、1-ブタノール、2-ブタノール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、クメン、ジメチルスルホキシド、エタノール、酢酸エチル、エチルエーテル、ギ酸エチル、ギ酸、ヘプタン、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸メチル、3-メチル-1-ブタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、2-メチル-1-プロパノール、ペンタン、1-ペンタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸プロピル、およびテトラヒドロフランからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、クラス3の溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、tert-ブチルメチルエーテル、ヘプタン、イソプロパノール、およびエタノールから選択される。

【0142】

いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、検出可能な量の有機溶媒を含む。いくつかの実施形態では、ラリネパグの薬学的に許容可能な塩は、トシル酸塩（すなわち、ラリネパグートシル）である。いくつかの実施形態では、有機溶媒は、クラス3の溶媒（すなわち、1-ブタノール）である。

【0143】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、該組成物は、約1%未満の検出可能な量の溶媒を含み、溶媒は、アセトン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ヘプタン、および2-プロパノールから選択される、組成物である。別の実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物であって、該組成物は、約5000ppm未満の検出可能な量の溶媒を含む、組成物である。さらに別の実施形態では、ラリネパグを含む組成物であって、溶媒の検出可能な量が約5000ppm未満、約4000ppm未満、約3000ppm未満、約2000ppm未満、約1000ppm未満、約500ppm未満、または約100ppm未満である、組成物である。

【0144】

10

定義

特段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語は、以下の定義を有する。「含むこと (including)」という用語、ならびに、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書で使用される段落の見出しは、構成上の目的のために過ぎず、記載される主題を制限すると解釈されてはならない。

【0145】

本明細書で使用される場合、製剤、組成物、または成分に関する「許容可能な」という用語は、処置される対象の一般的な健康状態に対して持続的な有害効果がないことを意味する。

20

【0146】

本明細書で使用される場合、「調節する (modulate)」という用語は、ほんの一例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、あるいは標的の活性を拡大することを含む、標的の活性を変化させるように直接的または間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0147】

本明細書で使用される場合、「モジュレーター」という用語は、直接的または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用には、アゴニスト、部分アゴニスト、インバーサアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤 (degrader)、またはそれらの組合せの相互作用が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、モジュレーターは、アゴニストである。

30

【0148】

本明細書で使用される場合、「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、「投与 (administration)」などの用語は、生物学的作用が望まれる部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入 (静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む)、および局所投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、鼻腔内投与または吸入投与される。

40

【0149】

「同時投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、一人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することを意味しており、同じもしくは異なる投与経路によって、または同じもしくは異なる時間に、薬剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【0150】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。結果には、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および

50

／または緩和、あるいは生体系の任意の他の所望の変化が含まれる。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患の症状を臨床的に有意に減少させるために必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合での適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して任意選択で決定される。

【0151】

「増強する (enhance)」または「増強すること (enhancing)」という用語は、本明細書で使用される場合、効力または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加または延長させることを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強すること」という用語は、効力または持続時間のいずれかにおいて、系に対する他の治療剤の効果を増加または延長させる能力を指す。本明細書で使用される場合、「増強有効量」とは、所望の系において別の治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。

10

【0152】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバー：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物、ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物が含まれる。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0153】

「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、または「処置 (treatment)」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患もしくは疾病の少なくとも1つの症状を緩和するか、軽減するか、もしくは改善すること、さらなる症状を防ぐこと、疾患もしくは疾病を阻害すること、例えば、疾患もしくは疾病の進行を抑えること、疾患もしくは疾病を軽減すること、疾患もしくは疾病の退行を引き起こすこと、疾患もしくは疾病によって引き起こされたある状態を軽減すること、または疾患もしくは疾病の症状を予防的におよび／もしくは治療的に止めることを含む。

20

【0154】

「約」という用語は、記載された濃度範囲、時間枠、分子量、粒径、温度、またはpHなどの、値の統計的に意味のある範囲内であることを意味する。かかる範囲は、指示されている値または範囲の一桁以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内、さらにより典型的には3%以内であってよい。時には、そのような範囲は、所与の値または範囲の測定および／または判定に使用される標準的な方法に典型的な実験誤差以内であってよい。「約」という用語によって網羅される許容偏差は、試験中の特定の系によって決まることになり、当業者であれば容易に認識し得る。本出願内で範囲が記載されている場合には常に、該範囲内のすべての整数もまた、本発明の実施形態として企図されている。

30

【0155】

本明細書において図面を参照して使用される場合、「実質的に同じ」という用語は、図面が当該技術分野において許容可能な偏差の点で、当業者によって得られた特徴のデータのタイプおよび種類を表わすとみなされることを意味することを意図する。そのような偏差は、試料サイズ、試料調製、使用される特定の器具、操作条件、および当該技術分野において既知の他の実験条件の変動に関連する要因によって生じ得る。例えば、当業者であれば、示差走査熱量測定 (DSC) で測定すると、吸熱開始点の温度とピークの温度が実験によって大幅に変動する場合があることを認識し得る。例えば、当業者であれば、2つのX線回折パターンまたは2つのDSCサーモグラムが実質的に同じか否かを容易に認識し得る。いくつかの実施形態では、2つのX線回折パターンの特徴的なピークが $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ を超えて変動しない場合、X線回折パターンが実質的に同じであるとみなされる。

40

【0156】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および固形状態の形態は、医薬

50

組成物へ製剤化される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤化は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995年); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975年; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980年; および、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999年)で見られ、これらは、そのような開示のために引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および固形状態の形態は、単独で、または、医薬組成物中で薬学的に許容可能な担体、賦形剤、または希釈剤との併用で投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって達成できる。

20

【0158】

いくつかの実施形態では、経口投与に適した医薬組成物は、それぞれがあらかじめ決められた量の有効成分を含有する、カプセル剤、サッシェ剤、または錠剤などの分散単位として、粉末または顆粒として、水性の液体または非水性の液体中の溶液または懸濁液として、あるいは、水中油型の液体エマルジョンまたは油中水型の液体エマルジョンとして提示される。いくつかの実施形態では、有効成分は、ボラス剤 (bolus)、舐剤、またはペースト剤として提示される。

【0159】

経口で使用することができる医薬組成物には、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤、同様に、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とで作られた密封されたソフトカプセル剤が含まれる。錠剤は、任意選択で1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、任意選択で結合剤、不活性希釈剤、または平滑剤、表面活性剤、もしくは分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製されてもよい。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られてもよい。いくつかの実施形態では、錠剤は、コーティングされるかスコア化され、製剤化されることで、内部の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらす。経口投与用のすべての製剤はこうした投与に適した投与量でなければならない。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／または滑石もしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意選択で安定剤と組み合わせて、有効成分を含有することができる。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁されてもよい。いくつかの実施形態では、安定剤が添加される。糖衣錠コアには適切なコーティングが施される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは、任意選択で、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒もしくは溶媒混合液を含有してもよい。染料または色素は、識別のために、または活性化合物の用量の様々な組合せを特徴付けるために、錠剤または糖衣錠コーティングに添加されてもよい。

30

40

【0160】

50

特に上記で言及した成分に加えて、本明細書に記載される化合物および組成物は、当該製剤のタイプを考慮して、当該技術分野における従来の他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適したものは、香味料を含んでもよいことを理解されたい。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、経口または経鼻吸入に適する。本明細書に記載される吸入可能な製剤は、必要としている哺乳動物の循環系および／または標的器官（例えば、肺）にラリネパグを迅速に送達できることを含む。

【0162】

ある特定の実施形態では、吸入可能な製剤は、乾燥粉末の形態である。いくつかの実施形態では、乾燥粉末は、噴射剤とともに送達される。いくつかの実施形態では、乾燥粉末は、噴射剤なしで送達される。いくつかの事例では、乾燥粉末は、一相の固体粒子の混合物である。いくつかの事例では、作動されると、乾燥粉末は、乾燥粉末が空気中に分散される二相の気体固体系である。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、乾燥粉末は、pH調整剤、等張化剤、噴射剤、保存剤、および界面活性剤から選択される少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含有する。

【0164】

いくつかの実施形態では、乾燥粉末は、凝集を防止する大きい担体粒子と混合してプロスタサイクリン（IP）受容体アゴニストの微粒化粒子および／またはナノサイズ化粒子を含む。乾燥粉末中の賦形剤および／または担体は、肺に対して内因性であり、容易に代謝されるか、排除される。

20

【0165】

いくつかの事例では、乾燥粉末は、担体としてラクトースを含有する。いくつかの事例では、乾燥粉末は、担体としてデンプン、マンニトール、またはグルコースを含む。いくつかの事例では、乾燥粉末は、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）、コレステロールなどを含むリポソームとして製剤化されている。担体粒子は、低吸湿性を有するので（例えば、ラクトース）、水分の吸湿による凝集または粘結が防止される。

【0166】

いくつかの事例では、本明細書に記載される乾燥粉末の吸入可能な製剤は、ナノ粒子のラリネパグを含む。いくつかの事例では、本明細書に記載される乾燥粉末の吸入可能な製剤は、結晶質粒子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される乾燥粉末の吸入可能な製剤は、非晶質粒子を含む。

30

【0167】

いくつかの実施形態では、吸入可能な製剤は、乾燥粉末吸入器（DPI）または定量吸入器（MDI）を用いて投与される。

【0168】

いくつかの事例では、本明細書に記載される乾燥粉末の吸入可能な製剤は、乾燥粉末吸入器（DPI）を用いて投与される。薬剤は通常、吸入器のチャンバ内にカプセル剤として装填され、次いで、患者の吸入、好ましくは、強制的な深い吸入によって送達される。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸入可能な製剤は、定量吸入器（MDI）を用いて投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される吸入可能な製剤は、噴射剤を含み、加圧エアロゾルを使用してラリネパグを投与するために加圧包装されている。いくつかの実施形態では、定量吸入器は、キャニスタ、調節弁、およびアクチュエータの3つの主要部品を含む。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、量を調節して送達する弁を設けることによって決定されてもよい。いくつかの事例では、キャニスタの頂部を押し下げ、MDIを作動させると、噴射剤中に薬剤を含有した一回当たりの定量が放出され、エアロゾルが生じ、次いで、患者がそれを吸入する。

40

【0170】

いくつかの事例では、本明細書に記載される乾燥粉末の吸入可能な製剤は、吸入器を用

50

いて投与される。吸入器に乾燥粉末を入れ、吸入器を押す。噴出口から空気中に粉末の一部が放出され、吸入される。ほんの一例として、吸入器または注入器で使用するためのゼラチンなどのカプセル剤およびカートリッジは、本明細書に記載される乾燥粉末製剤を含有するように製剤化されてもよい。

【0171】

投薬方法および治療レジメン

一実施形態では、本明細書に開示される化合物および固体状態の形態、またはその薬学的に許容可能な塩は、プロスタサイクリン（IP）受容体アゴニストの活性の調節から利益を受けるであろう哺乳動物の疾患または疾病の処置のための薬剤の調製に使用される。このような処置を必要とする哺乳動物において、本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を含む医薬組成物を治療上有効な量で、上記哺乳動物に投与することを含む。

10

【0172】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物および固体状態の形態を含む組成物は、予防的および／または治療的な処置のために投与される。ある特定の治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治療するか、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病を既に患っている患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、ならびに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増および／または用量範囲探索の臨床試験を含む方法によって任意選択で判定される。

20

【0173】

このような量に相当する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度、処置を必要とする対象または宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの因子に依存して変動するが、それにも関係なく、例えば投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾患、および処置されている対象または宿主を含む、その症例を取り巻く特定の状況に応じて決定される。

【0174】

しかし、概して成人の処置に使用される用量は、典型的に1日当たり0.01mg～0.6mgの範囲である。一実施形態では、所望の用量は、単回用量で、または、例えば1日2回以上のサブ用量として、同時もしくは適切な間隔で投与される分割用量で都合よく提供される。いくつかの実施形態では、剤形中の有効成分の毎日の投与量または量は、個々の治療レジメンに関する多くの可変要素に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるか、または高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位投与量は、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個別対象の要件、処置されている疾患または疾病の重症度、医師の判断を含むがこれらに限定されない多くの可変要素に依存して変更される。

30

【0175】

前述の態様のいずれも、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩が有効量で（a）哺乳動物に全身投与されるか、および／または（b）哺乳動物に経口投与されるか、および／または（c）哺乳動物に吸入投与されるさらなる実施形態である。

40

【0176】

いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、約0.01mg、約0.02mg、約0.03mg、約0.04mg、約0.05mg、約0.06mg、約0.07mg、約0.08mg、約0.09mg、約0.1mg、約0.12mg、約0.13mg、約0.14mg、約0.15mg、約0.16mg、約0.17mg、約0.18mg、約0.19mg、約0.2mg、約0.21mg、約0.22mg、約0.23mg、約0.24mg、約0.25mg、約0.26mg、約0.27mg、約0.28mg、約0.29mg、約0.3mg、約0.31mg、約0.32mg、

50

約 0.33 mg、約 0.34 mg、約 0.35 mg、約 0.36 mg、約 0.37 mg、約 0.38 mg、約 0.39 mg、約 0.4 mg、約 0.41 mg、約 0.42 mg、約 0.43 mg、約 0.44 mg、約 0.45 mg、約 0.46 mg、約 0.47 mg、約 0.48 mg、約 0.49 mg、約 0.5 mg、約 0.51 mg、約 0.52 mg、約 0.53 mg、約 0.54 mg、約 0.55 mg、約 0.56 mg、約 0.57 mg、約 0.58 mg、約 0.59 mg、または約 0.6 mg のラリネパグと等量である量で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.05 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.10 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.15 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.20 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.25 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.30 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.35 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.40 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.45 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.5 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.55 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.60 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.65 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.70 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.75 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.80 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.85 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.9 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 0.95 mg で投与される。いくつかの実施形態では、ラリネパグまたはその薬学的に許容可能な塩は、1 日当たり 1 mg で投与される。いくつかの実施形態では、1 日 1 回投薬される。いくつかの実施形態では、1 日 2 回投薬される。

10

20

30

【0177】

本開示に鑑みれば、他の実施形態や使用が当業者には明らかであろう。以下の実施例は、単に様々な実施形態の例示として提供されるものであり、いかなる場合にも本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0178】

略称：

HPLC-UV = 紫外線検出機能付き高速液体クロマトグラフィー

NMR = 核磁気共鳴

RH = 相対湿度

v / v = 体積比

w / w = 重量比

2-メチルTHF = 2-メチルテトラヒドロフラン

tBME = tert-ブチルメチルエーテル

t-BuOH = tert-ブタノール

DCM = ジクロロメタン、塩化メチレン

40

50

D I P E = ジイソプロピルエーテル
D M A = N , N - ジメチルアセトアミド
D M F = N , N - ジメチルホルムアミド
D M S O = ジメチルスルホキシド
D I P E = ジイソプロピルエーテル
E t O A c = 酢酸エチル
E t O H = エタノール
i P r A c = 酢酸イソプロピル
M E K = メチルエチルケトン
M e O H = メタノール
M I B K = メチルイソブチルケトン
N M P = N - メチル - 2 - ピロリドン
T H F = テトラヒドロフラン
t o l = トルエン
m L = ミリリットル
μ L = マイクロリットル

10

【 0 1 7 9 】

以下の実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供されている特許請求の範囲を制限するものではない。

20

【 0 1 8 0 】

実施例 1 : ラリネパグの調製

ラリネパグの調製については、これまでに記載されている (W O 2 0 0 9 / 1 1 7 0 9 5 、 U S 8 , 8 9 5 , 7 7 6 、 U S 1 0 , 6 6 8 , 0 3 3 、 および U S 2 0 2 0 / 0 3 7 5 9 3 0 を参照されたい。当該文献はそれぞれ、その全体が引用によって組み込まれている) 。

【 0 1 8 1 】

実施例 2 : ラリネパグの結晶形態 1 からの非晶質ラリネパグの調製

実施例 2 a : 1 回目の試行。

一次多形スクリーニングのために非晶質物質を調製するため、ラリネパグ 1 . 2 g を 1 , 4 - ジオキサン 3 3 6 m L に溶解し、 2 4 本のバイアルに分けた (試料当たりラリネパグ約 5 0 m g) 。これらの溶液のバイアルを - 5 0 ° C で凍結させた後、一晩かけて凍結乾燥した。一定分量の凍結乾燥済み固形物を X R P D で分析し、結晶性が低い形態 1 であることを確認した。

30

【 0 1 8 2 】

実施例 2 b : 2 回目の試行。

実施例 2 a から得られた固形物をメタノール 1 0 0 m L に再溶解し、回転蒸発によって溶媒を除去した。一定分量の固形物を X R P D で分析し、形態 1 であることを確認した。

【 0 1 8 3 】

実施例 2 c : 3 回目の試行。

実施例 2 b から得られた固形物を D C M 1 0 0 m L に再溶解し、回転蒸発によって溶媒を除去した。一定分量の固形物を X R P D で分析し、形態 1 であることを確認した。

40

実施例 2 d : 4 回目の試行。

実施例 2 c から得られた固形物を t e r t - ブタノール 2 4 0 m L に溶解し、溶液を 2 4 本のバイアル間で分け、実施例 2 a に記載のように凍結乾燥した。一定分量の固形物を X R P D で分析し、形態 1 であることを確認した。

【 0 1 8 4 】

実施例 2 e : 5 回目の試行。

実施例 2 d から得られた 1 本のバイアルからの固形物を D C M 2 0 0 μ L に溶解した後、貧溶媒としてヘプタン 2 m L を一括して加え、固形物を折出させた。バイアルの側面に少量の折出物が付着していることが認められた。溶液をデカンテーションし、X R P D

50

分析のためにスパチュラを使用して固形物を除去した。形態 1 が観察された。

【0185】

実施例 2 f : 6 回目の試行。

実施例 2 d および 2 e から得られた固形物をすべて合わせて 1, 4-ジオキサン 336 mL に再溶解した後、実施例 2 a に記載のように 24 本のバイアルに分け、凍結乾燥した。一定分量の固形物を XRPD で分析し、非晶質ラリネパグであることを確認した。これを一次多形スクリーニングに使用した。

【0186】

実施例 2 g : 7 回目の試行。

さらなる非晶質物質を生成するために、ラリネパグ 300 mg を 1, 4-ジオキサン 84 mL に溶解し、6 本のバイアル間で等しく分け、前述のように凍結乾燥した。一定分量の固形物を XRPD で分析し、新たなパターン 2 であることを確認した。

10

【0187】

実施例 2 i : 8 回目の試行。

実施例 2 g から得られた 6 本のバイアルの凍結乾燥済みラリネパグをそれぞれ 1, 4-ジオキサン 16 mL に溶解し、前述のように凍結乾燥した。一定分量の固形物を XRPD で分析し、パターン 2 であることを確認した。試料を真空下 40 °C でおよそ 21 時間乾燥させ、一定分量の固形物を XRPD で分析すると、パターン 2 が保持されていることが判明した。これを TGA / DTA で分析した。

20

【0188】

結果のまとめ

1 回目から 8 回目の試行に見られるように、MeOH や DCM を高速蒸発させ、DCM 溶液にヘプタンを加え、t-BuOH や 1, 4-ジオキサン溶液を凍結乾燥することで形態 1 を生成した。しかし、ラリネパグがより希薄な 1, 4-ジオキサン溶液を凍結乾燥することで、非晶質ラリネパグを調製することに成功した。

【0189】

当該実験に何らかのシード物質が存在する可能性を排除するために、一次多形スクリーニングに非晶質物質を使用した。

【0190】

実施例 3 : ラリネパグの溶媒溶解度試験

30

溶解度試験のために非晶質物質を調製するため、(ヒートガンを介して穏やかな加熱を加えながら) ラリネパグ 330 mg を tert-ブタノール 33 mL に溶解した後、33 本のバイアルに均等に分けた (試料当たりラリネパグ約 10 mg)。これらの溶液のバイアルを -50 °C で凍結させた後、一晩かけて凍結乾燥した。1 本のバイアルの固形物を XRPD で分析して、ラリネパグが非晶質になったことを確認した。しかし、実施例 2 g と同様に、結晶性が低いパターン 2 が観察された。

【0191】

50 µL の一定分量に 10 mg の凍結乾燥済みラリネパグが入っている 32 本に 32 種の溶媒および溶媒系を加えて、先ず容量を 300 µL とするか、あるいは完全な溶解が認められるまでこれを行った。完全な溶解が観察されなかった場合は、その後、総溶媒量が最大 1 mL となるように 100 µL の一定分量を加えた。各添加の間に、混合物を数秒間手動で振とうし、完全な溶解が明らかでない場合は、混合物を約 40 °C に加熱して再度確認した。

40

【0192】

完全な溶解が行われたら、溶媒を周囲温度で蒸発させた。完全な溶解が観察されない場合は、遠心ろ過を用いて固形物を分離した。析出された固形物を XRPD で分析した。

【0193】

溶媒スクリーニングの結果を表 1 に概説する。

【0194】

50

【表 4】

表 1. 非晶質*ラリネパグの溶媒溶解度の結果

溶媒	推定溶解度 (mg/mL)	析出された固形物の XRPD
1, 1-ジメトキシメタン	50 (H)	形態 1*
1, 2-ジクロロエテン	200 (H)	形態 1
1, 4-ジオキサン	200 (H)	形態 1†
1-ブタノール	50 (H)	固形物は析出されなかった
1-プロパノール	50 (H)	形態 1†
2-エトキシエタノール	200 (H)	形態 1†
2-メチルテトラヒドロフラン	200	形態 1†
2-メチル-1-プロパノール	50 (H)	形態 1†
2-プロパノール	50 (H)	形態 1
エタノール/水 (48:52 % v/v)	< 10	形態 1
エタノール/水 (93:7 % v/v)	100 (H)	形態 1†
エタノール/水 (98.5:1.5 % v/v)	100	形態 1†
アセトン	200	形態 1*
アセトニトリル	40 (H)	形態 1†
アニソール	200	形態 1
ベンジルアルコール	200	固形物は析出されなかった
酢酸ブチル	50 (H)	形態 1†
ジメチルスルホキシド	200 (H)	形態 3
エタノール	100 (H)	形態 1†
酢酸エチル	100 (H)	形態 1†
ヘプタン	< 10	形態 1
酢酸イソプロピル	66.7 (H)	形態 1
メタノール	200 (H)	形態 1†
メチルエチルケトン	200 (H)	形態 1†
メチルイソブチルケトン	100 (H)	形態 1†
N, N-ジメチルアセトアミド	200	形態 1
N, N-ジメチルホルムアミド	200	形態 1
N-メチル-2-ピロリドン	200	固形物は析出されなかった
tert-ブチルメチルエーテル	25 (H)	形態 1†
テトラヒドロフラン	200 (H)	形態 1†
トルエン	14.3 (H)	形態 1†
水	< 10	形態 1*

(H) = 40℃まで加熱；* 結晶性が低い；† 選択配向

【0195】

結晶性が低いラリネパグは、10 mg/mL 以上の濃度で 32 種の溶媒系のうちの 29 種において可溶であることが判明した。

【0196】

1-ブタノール、ベンジルアルコール、または N-メチルピロリドンからは固形物が得られなかった。

【0197】

ジメチルスルホキシドを蒸発させると、析出された固形物から新たなパターンが生成された（形態 3）。

【0198】

1, 1-ジメトキシメタン、アセトン、および水を蒸発させると、結晶性が低い形態1が析出された。

【0199】

残りの溶媒系からは形態1が生成された。

【0200】

以下の試料、すなわち、1, 4-ジオキサン、1-プロパノール、2-エトキシエタノール、2-メチルテトラヒドロフラン、2-メチル-1-プロパノール、エタノール／水（93：7% v/v）、エタノール／水（98.5：1.5% v/v）、アセトニトリル、酢酸ブチル、エタノール、酢酸エチル、メタノール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびトルエンからは、本明細書に記載のようにラリネパグの結晶形態1が選択配向で生成された。

10

【0201】

実施例4：ラリネパグの多形スクリーニング

上記の実施例2fで調製した非晶質物質を使用して、（可能な場合は）スラリーを形成しようとする試みとして様々な溶媒系を加えた。スラリー／溶液を（攪拌しながら）72時間、周囲温度と40℃とで熱サイクリング（4時間サイクル）した（指定加熱速度／冷却速度はなし）。

【0202】

温度サイクリング後に残存している固形物質を遠心ろ過を用いて分離し、分離した物質をXRPDで分析した。固形物を40℃の真空オーブン中で2時間乾燥させた後、XRPDで再度分析した。

20

【0203】

分離した母液を3つに均等に分け、以下の実験を行った。

（a）周囲温度で蒸発。

（b）最初に5℃で急速冷却、その後、固形物が観察されなかった場合は-20℃で急速冷却。

（c）貧溶媒の添加：貧溶媒2mLを加え、試料を周囲温度で一晩放置した。

【0204】

熱サイクリング後に固形物が析出されなかった場合は、貧溶媒を加えた後に生成されたスラリーを上記のように熱サイクリングした。析出された固形物はいずれもXRPDで分析し、上記のように乾燥させ、XRPDで再度分析した。その物質間で許容な限り、すべてのパターンをTGA／DTAおよびNMRで分析した。

30

【0205】

多形スクリーニングの結果は表2および表3に見られる。

【0206】

40

50

【表 5】

表 2. ラリネパグの多形スクリーニングで使用する溶媒

溶媒	添加される 体積 (μL)	溶媒を加えた後 のスラリーか？	熱サイクリング の後の スラリーか？	貧溶媒
1, 4-ジオキサン	100	はい	いいえ*	ヘプタン
1-プロパノール	300	はい	はい	ヘプタン
2-エトキシエタノール	200	はい	いいえ*	ヘプタン
2-メチルテトラヒドロフラン	100	はい	はい	ヘプタン
2-プロパノール	300	はい	はい	ヘプタン
エタノール/水 (93:7 % v/v)	300	はい	はい	水
エタノール/水 (98.5:1.5 % v/v)	300	はい	はい	水
アセトン	200	はい	いいえ*	ヘプタン
アセトニトリル	600	はい	はい	水
アニソール	200	はい	はい	ヘプタン
ベンジルアルコール	100	はい	はい	ヘプタン
酢酸ブチル	300	はい	はい	ヘプタン
ジメチルスルホキシド	100	はい	いいえ*	水
エタノール	210	はい	はい	ヘプタン
酢酸エチル	210	はい	はい	ヘプタン
酢酸イソプロピル	300	はい	はい	ヘプタン
メタノール	100	はい	はい	ヘプタン
メチルエチルケトン	100	はい	はい	ヘプタン
メチルイソブチルケトン	210	はい	はい	ヘプタン
N, N-ジメチルホルムアミド	100	いいえ	いいえ*	水
tert-ブチルメチルエーテル	900	はい	いいえ*	ヘプタン
テトラヒドロフラン	100	いいえ	いいえ*	ヘプタン
トルエン	1500	はい	はい	ヘプタン
水	2000	はい	はい	--
1-ブタノール	400	はい	はい	ヘプタン
2-メトキシエタノール	150	はい	いいえ*	ヘプタン
ジイソプロピルエーテル	600	はい	はい	ヘプタン
クロロホルム	200	いいえ	いいえ*	ヘプタン
N, N-ジメチルアセトアミド	100	いいえ	いいえ*	水
N-メチル-2-ピロリドン	100	いいえ	いいえ*	水

* 貧溶媒を加え、得られた溶液/スラリーを前述のように熱サイクリングした

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 3. ラリネパグの多形スクリーニングから得られた固形物の XRPD 結果

溶媒	析出された固形物の XRPD				
	熱サイクリング の後	熱サイクリング の後 (乾燥済み)	蒸発	急速冷却	貧溶媒の添加
1, 4-ジオキサン	形態 1 **	形態 1	形態 1 †	n.s.	形態 1
1-プロパノール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	形態 1 †
2-エトキシ エタノール	形態 1 ** ; 11 ° 20 に さらなるピーク	形態 1 ; 5.6 ° 20 に さらなるピーク	形態 1 †	形態 1 †	形態 1 †
2-メチルテトラ ヒドロフラン	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する	形態 1	n.s.	n.s.	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する
2-プロパノール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
エタノール/水 (93:7 % v/v)	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	Am.
エタノール/水 (98.5:1.5 % v/v)	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	Am.
アセトン	形態 1 ** †	形態 1 †	形態 1 †	Am., いくつかの 形態 1 の ピークを 有する	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する
アセトニトリル	形態 1	形態 1	形態 1 †	n.s.	Am.
アニソール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
ベンジルアルコール	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する	形態 1 *	n.s.	n.s.	n.s.
酢酸ブチル	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する
ジメチル スルホキシド	形態 1 ***	形態 1 ; 8.2 ° 20 に さらなるピーク	形態 3 ; いくつかの さらなる ピーク	n.s.	形態 1
エタノール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する

10

20

30

40

【 0 2 0 8 】

50

【表 6 - 2】

溶媒	析出された固形物の X R P D				
	熱サイクリング の後	熱サイクリング の後 (乾燥済み)	蒸発	急速冷却	貧溶媒の添加
酢酸エチル	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	Am., いくつかの 形態 1 のピーク を有する
酢酸イソプロピル	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	XRPD には 不十分な固形物
メタノール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
メチルエチルケトン	形態 1 ; 10.5 ° 2θ に 微弱なピーク	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
メチルイソブチル ケトン	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	形態 1 †
N, N-ジメチル ホルムアミド	形態 1 ***	形態 1	形態 1 †	n.s.	形態 1 ; 4 および 10.5 2θ に微弱なピーク
t e r t-ブチル メチルエーテル	形態 1 ***	形態 1 *	形態 1 †	n.s.	形態 1
テトラヒドロフラン	Am.	形態 1	形態 1 †	n.s.	形態 1
トルエン	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	形態 1
水	形態 1 ; いくつかの Am.	形態 1	n.s.	n.s.	--
1-ブタノール	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
2-メトキシ エタノール	n.s.**	n.s.	形態 1 †	n.s.	n.s.
ジイソプロピル エーテル	形態 1	形態 1	n.s.	n.s.	n.s.
クロロホルム	形態 1 **	形態 1	形態 1 † ; 10 ° 2θ に さらなる ピーク	n.s.	形態 1 **
N, N-ジメチル アセトアミド	Am.**	形態 1 *	形態 1 †	n.s.	パターン 4
N-メチル-2- ピロリドン	Am.**	形態 1 *	n.s.	n.s.	パターン 4

* 結晶性が低い ; ** 貧溶媒が加えられる ; Am. = 非晶質 ; n.s. = 固形物が析出されない ;

† 選択配向

【 0 2 0 9 】

熱サイクリング

熱サイクリング後に非晶質物質が生成された N, N-ジメチルアセトアミド / 水および N-メチル-2-ピロリドン / 水の混合物を除いて形態 1 (または形態 1 のピークを含む非晶質物質) のみが析出された。図 1 4 f および図 1 4 g を参照されたい。N, N-ジメチルホルムアミド、t e r t-ブチルメチルエーテル、および水から析出された固形物において結晶性がわずかに低下したことが認められたものの、形態 1 の固形物はすべて高結晶質であるように思われた。

【 0 2 1 0 】

10

20

30

40

50

乾燥後にすべての試料において形態 1 のみが析出された。湿潤時に非晶質／主に非晶質であるいくつかの固形物、例えば、2-メチル-テトラヒドロフラン、ベンジルアルコール、トルエン、N, N-ジメチルアセトアミド／水、および N-メチル-2-ピロリドン／水から得られた固形物を乾燥させて形態 1 にした。

【0211】

蒸発

蒸発後に固形物が生成された試料すべてにおいて形態 1 が得られたが、ただし、形態 3 が得られたジメチルスルホキシドはその例外である。

【0212】

急速冷却

2-エトキシエタノール（形態 1）およびアセトン（いくつかの形態 1 のピークを有する非晶質）のみにて急速冷却後に固形物が得られた。

【0213】

貧溶媒の添加

1, 4-ジオキサン／ヘプタン、1-プロパノール／ヘプタン、2-エトキシエタノール／ヘプタン、ジメチルスルホキシド／水、メチルイソブチルケトン／ヘプタン、N, N-ジメチルホルムアミド／水、tert-ブチルメチルエーテル／ヘプタン、テトラヒドロフラン／ヘプタン、トルエン／ヘプタン、およびクロロホルム／ヘプタンから分離した固形物において形態 1 が得られた。2-メチル-テトラヒドロフラン／ヘプタン、エタノール／水、アセトン／ヘプタン、アセトニトリル／水、酢酸ブチル／ヘプタン、エタノール／ヘプタン、および酢酸エチル／ヘプタンから非晶質物質が得られた。

【0214】

貧溶媒として水を加えた場合、N, N-ジメチルアセトアミドおよび N-メチル-2-ピロリドンから新たなパターンが析出された（パターン 4）。乾燥すると、パターン 4 から形態 1 が生成された。パターン 4 の分析を行うために、N-メチル-2-ピロリドン／水から別の試料を調製した。

【0215】

試料の調製方法は、ピークの相対強度に影響を及ぼす可能性がある。すなわち、以下を含む結晶形態 1 の試料調製物の多くが選択配向を示した。

●アセトンを熱サイクリングすることによって調製した試料、

●溶媒を蒸発させることによって調製した試料すべて、ならびに

●1-プロパノール／ヘプタン、2-エトキシエタノール／ヘプタン、およびメチルイソブチルケトン／ヘプタンの貧溶媒を加えることによって調製した試料。

【0216】

実施例 5：X 線粉末回折（XRPD）

以下の回折計を使用した。他の種類の回折計を使用してもよい。さらに、他の波長を使用して Cu K α 換算してもよい。いくつかの実施形態では、シンクロトロン放射光 X 線粉末回折（SR-XRPD）を使用して結晶形態を特徴付けてもよい。

【0217】

「特徴的なピーク」は、存在する限りにおいて、観察されたピークの部分集合であり、1つの結晶多形体を別の結晶多形体（同じ化学組成を有する結晶形態の多形体）から識別するために使用される。特徴的なピークは、存在する場合、観察されたどのピークが、 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 以内までで、ある化合物の他のすべての既知の結晶多形体に対して、その化合物の1つの結晶多形体に存在するのかを評価することによって判定される。

【0218】

ピクセル検出器（128チャンネル）を備えた PANAlytical 製 X'pert pro で XRPD 分析を実施し、試料を $3 \sim 35^\circ 2\theta$ で走査した。物質を穏やかに摩砕して、すべての凝集体を解放し、試料を支持するための Kapton または Mylar ポリマーフィルムを備えるマルチウェルプレートに装填した。その後、マルチウェルプレートを回折計に入れ、Cu K 線（ $\alpha 1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ； $\alpha 2 = 1.54443 \text{ \AA}$

10

20

30

40

50

； $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$ ； $\alpha 1 : \alpha 2$ の比 $= 0.5$ ）を使用し、 $40 \text{ kV} / 40 \text{ mA}$ の発生器の設定を使用する透過モード（ステップサイズ $0.0130^\circ 2\theta$ 、ステップ時間 18.87 s ）で稼働させて分析した。HighScore Plus 4.7デスクトップアプリケーション（PANalytical、2017）を使用してデータを可視化し、画像を生成した。

【0219】

XRPDパターンが1つしかなく、試料が粉末平均の良好な近似を提供するかどうかを評価する手段が他にない試料の場合、ピーク表は、「顕著なピーク」としてのみ同定されたデータを含む。これらのピークは、観察されたピーク一覧全体の部分集合である。顕著なピークは、好ましくは、強い強度を有する、重複していない、低角度のピークを同定することによって、観察されたピークから選択される。

10

【0220】

ラリネバグの結晶形態1の特徴付け

ラリネバグの結晶形態1のX線粉末回折パターンを図1に示す。代表的なピークは、以下の表に列挙されているピークを含む。

【0221】

【表7】

角度 $2-\theta$ ($^\circ$)	相対強度 [%]
8.8	17.56
11.7	72.81
16.1	27.95
16.2	70.90
16.7	100.00
18.8	91.82
20.4	44.58
20.5	54.04
21.3	74.49
24.5	78.44
25.8	41.18
33.8	16.18

20

30

【0222】

ラリネバグの結晶形態1の特徴的なピークには、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $33.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ が含まれてもよい。ラリネバグの結晶形態1の特徴的なピークには、 $8.8 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、 $11.7 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ 、および $16.2 \pm 0.2^\circ 2-\theta$ が含まれてもよい。

【0223】

試料の調製方法は、ピークの相対強度に影響を及ぼす可能性がある。例えば、実施例4に記載のように、溶媒を蒸発させることによって調製した試料すべてならびに他の方法によって調製した試料の多くが選択配向を示した。本明細書に記載される実施例を通してラリネバグから分離した結晶形態1から得られたさらなるX線粉末回折パターンを、図12a～12f、図13a～13e、図14a～14e、図15a～15c、図16、図17aおよび17bに示す。これらのさらなるパターンは、本明細書の実施例を通して得られたラリネバグの結晶形態1のXRPDパターンの変形を示す。

40

【0224】

複数の回折パターンが入手可能である場合、粒子統計（PS）および／または選択配向（PO）の評価が可能である。複数の回折計からのXRPDパターン間の相対強度が一貫である場合は、配向統計が良好であることを示す。あるいは、観察されたXRPDパター

50

ンは、入手可能である場合、単結晶構造を基に計算されたXRPDパターンと比較することができる。面検出器を使用する二次元散乱パターンも、PS／POを評価するために使用することができる。PSとPOの両方の作用が無視できるものと判定される場合、そのXRPDパターンは、試料に関する粉末平均強度を表し、かつ顕著なピークは「代表的なピーク」として同定することができる。

【0225】

本明細書で使用される場合、「選択配向」という用語は、固体状態の形態の結晶子の非ランダム分布の極端な場合を指す。XRPDでは、理想的な試料は均質であり、結晶子はバルク固形物中にランダムに分布している。真にランダムな試料では、所与の平面セットから可能な反射はそれぞれ、それに寄与する等しい数の結晶子を有する。しかし、固体状態の形態が選択配向にある場合、これは該当しない。したがって、ランダムに配向された回折パターンと選択配向された回折パターンとの間で強度を比較すると、完全に異なるように見える可能性がある。強度比に応じた定量分析は、選択配向によって大きく歪む。

10

【0226】

ラリネバグの結晶パターン2の特徴付け

ラリネバグの結晶パターン2のX線粉末回折パターンを図2に示す。代表的なピークは、以下の表に列挙されているピークを含む。

【0227】

【表8】

角度 $2-\theta$ (°)	相対強度 [%]
4.1	31.97
15.5	30.35
16.9	95.99
17.9	100.00
18.8	54.17
21.6	57.14
22.8	74.31
23.7	66.02

20

30

【0228】

パターン2は、凍結乾燥後にのみtert-ブタノールおよび1，4-ジオキサンから析出され、結晶性が低い形態である。

【0229】

パターン2は、加熱されると形態1に転換する。

【0230】

ラリネバグの結晶形態3の特徴付け

ラリネバグの結晶形態3のX線粉末回折パターンを図3に示す。代表的なピークは、以下の表に列挙されているピークを含む。

【0231】

【表9】

角度 $2-\theta$ (°)	相対強度 [%]
3.6	29.06
18.7	100.00
20.9	39.98
22.2	52.81
24.2	69.93
24.3	75.28

40

50

【0232】

形態3は、DMSOからのみ析出され、高結晶質である。

【0233】

ラリネパグの結晶パターン4の特徴付け

ラリネパグの結晶パターン4のX線粉末回折パターンを図4に示す。代表的なピークは、以下の表に列挙されているピークを含む。

【0234】

【表10】

角度 $2-\theta$ (°)	相対強度 [%]
15.0	38.08
16.7	100.00
18.0	73.16
18.7	48.43
18.9	75.35
22.6	53.51
22.7	42.43
24.5	33.19

10

【0235】

パターン4は、共溶媒として水を加えたN，N-ジメチルアセトアミド（DMA）およびN-メチル-2-ピロリドン（NMP）から得られた湿潤固形物においてのみ観察された。

20

【0236】

NMP／水からできたパターン4は、乾燥すると（空気乾燥でも）形態1に転換する。

【0237】

DMA／水からできたパターン4は、いくつかの形態1のピークが存在する主に非晶質の形態に転換する。

【0238】

非晶質ラリネパグの特徴付け

実施例2fで調製したラリネパグの非晶質のX線粉末回折パターンを図5に示す。XRPDは結晶性を持たないことを示す。

30

【0239】

実施例6：熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）

物質およそ5mgを解放型のアルミニウムパンに秤量し、熱重量／示差熱同時分析器（TGA／DTA）に装填し、室温で保持した。その後、試料を10℃／分の速度で20℃～350℃まで加熱し、その間にすべての示差熱事象（DTA）とともに試料重量の変化を記録した。パージ気体として窒素を300cm³／分の流量で使用した。

【0240】

ラリネパグの結晶形態1のTGA／DTAサーモグラムを図6に示す。ラリネパグの結晶パターン2のTGA／DTAサーモグラムを図8に示す。ラリネパグの結晶形態3のTGA／DTAサーモグラムを図9に示す。ラリネパグの結晶パターン4のTGA／DTAサーモグラムを図10に示す。

40

【0241】

ラリネパグの固体状態の形態の熱重量／示差熱分析（TGA／DTA）パターンは、以下の表に記載のとおりである。

【0242】

50

【表 1 1】

表 4. 代表的な TGA/DTA パターン

固体状態 の形態	TGA トレース	DTA サーモグラム
形態 1	およそ 235℃ を超えると分解が生じる前に大幅な重量喪失は生じない	吸熱事象 (127.2℃ に開始点 ; 129.5℃ にピーク)
パターン 2	およそ 250℃ を超えると分解が生じる前に大幅な重量喪失は生じない	81~89℃ で微弱な吸熱事象および発熱事象 ; 広範な吸熱事象 (124.7℃ に開始点 ; 127.3℃ にピーク)
形態 3	加熱の開始点からおよそ 238℃ までに 17.8% の重量喪失が生じる ; 267℃ を超えると分解が観察される	急激な吸熱事象 (74.6℃ に開始点 ; 78.9℃ にピーク)
パターン 4	融解前に大幅な重量喪失 (21.6%) が生じる* ; 300℃ を超えると分解が観察される	広範な吸熱事象 (29.0℃ に開始点 ; 64.0℃ にピーク) * ; 急激な吸熱事象 (127.8℃ に開始点 ; 130.5℃ にピーク)

* TGA/DTA 分析が行われる前に乾燥していない試料

【0243】

実施例 7 : 示差走査熱量測定 (DSC)

再結晶化の可能性を評価するために、ラリネパグの結晶形態 1 を融点を超えて加熱した後、冷却して 20℃ まで戻し、続いて再加熱した。

【0244】

物質およそ 1~5mg をアルミニウム DSC パンに秤量し、アルミニウム蓋で非気密封止した。その後、サンプルパンを、RC90 冷却器付き TA Instruments 製 Discovery DSC 2500 示差走査熱量計に装填した。試料および参照を 10℃/分の走査速度で融解温度を超えるまで加熱し、得られた熱流応答をモニタリングした。試料を 20℃ まで再冷却し、その後、10℃/分で溶融を越えるまで再び再加熱した。セルパージ気体として窒素を 50cm³/分の流量で使用した。

【0245】

ラリネパグの結晶形態 1 の DSC サーモグラムを図 7 に示す。TGA/DTA で溶融開始点と一致する急激な吸熱事象が、第 1 の加熱ステップにおいて観察された (約 127.5℃ に開始点 ; 約 129.2℃ にピーク)。第 1 の加熱ステップにおいてさらなる事象は観察されなかった。融解後の冷却時においても熱事象は観察されなかった。第 2 の加熱ステップにおいて、潜在的に分解の開始に起因して、およそ 193℃ で、微弱な熱事象が観察された。

【0246】

実施例 8 : 動的水蒸気収着 (DVS)

試料およそ 10mg をメッシュ蒸気吸着バランスパンの中に入れ、Surface Measurement Systems による DVS-1/DVS Intrinsic/DVS Advantage 動的水蒸気吸着バランスに装填した。試料を、10% の増分で 40~90% 相対湿度 (RH) のランピングプロファイルに供し、25℃ で安定した重量 (dm/dt 0.004%、最小ステップ長 30 分、最大ステップ長 500 分) が達成されるまで各ステップで試料を維持した。収着サイクルが完了した後に、試料を同じ手順

を使用して 0 % R H まで乾燥させ、その後、第 2 の収着サイクルを使用して 4 0 % R H に戻した。サイクルを 2 回行った。収着／脱着サイクル中の重量の変化をプロットし、試料の吸湿性を判定することを可能にした。

【 0 2 4 7 】

ラリネバグの結晶形態 1 は、非吸湿性である。D V S で判定した結晶形態 1 の可逆的な水の取り込みは、0 % ～ 9 0 % R H で 0 . 1 % (w / w) であった。

【 0 2 4 8 】

その後、保持している固形物すべてにおいて X R P D 分析を行い、これにより、D V S 分析を行った後に物質が変化せず、結晶形態 1 として残っていることが示された。

【 0 2 4 9 】

実施例 9：紫外線検出機能付き高速液体クロマトグラフィー (H P L C - U V)

純度分析は、H P L C を使用して行った。方法の全容を以下に示す。

【 0 2 5 0 】

【表 1 2】

パラメータ		値	
カラム		Waters XBridge BEH Shield RP18 150 x 4.6 mm, 2.5 μm	
カラム温度 (°C)		40	
オートサンプラー温度 (°C)		周囲	
波長、帯域幅 (nm)		240	
注入体積 (μL)		7	
流量 (mL/min)		1.0	
移動相 A		0 . 0 2 % アンモニア水	
移動相 B		アセトニトリル	
時間表	時間 (分)	%相 A	%相 B
	0.0	95	5
	1.0	95	5
	10.0	60	40
	15.0	15	85
	17.0	5	95
	19.0	5	95
	19.1	95	5
	25.0	95	5

【 0 2 5 1 】

ラリネバグの結晶形態 1 は、相対面積比 9 9 . 7 % の純度であると判定された。

【 0 2 5 2 】

実施例 1 0：ラリネバグの結晶形態 1 の単結晶 X 線回折 (S X R D)

貧溶媒としてヘプタンを加えた場合の酢酸イソプロピルから得られたラリネバグの結晶形態 1 は、非常に大きいラス状粒子からなるものであった。この粒子は偏光下で複屈折を示し、結晶性物質と一致していた。

【 0 2 5 3 】

適切な結晶を選択し、ループ上にパラトン油を使用してマウントした。1 0 0 (2) K でシャッターレスモードで作動する P h o t o n I I I 検出器付き B r u k e r D 8 V e n t u r e 回折計を使用して、C u - K α 線 (1 . 5 4 1 7 8 Å) を使用してデータを収集した。S h e l X T (固有位相) (S h e l d r i c k , G . M . A c t a C r y s t . , 2 0 1 5 年、A 7 1、3 - 8) 構造解析プログラムを用いて O l e x 2 ソフトウェアパッケージ (D o l o m a n o v , O . V . , B o u r h i s , L . J . , G i l d e a , R . J , H o w a r d , J . A . K . & P u s c h m a n n ,

H. J. Appl. Cryst., 2009年、42、339–341.)で構造を解析し、最小二乗法 (Least Squares minimisation) を使用する ShelXL (Sheldrick, G. M. Acta Cryst., 2015年、C71、3–8.) 精密化パッケージで精密化した。データを収集し、解析し、三斜晶系空間群 $P-1$ で精密化した。

【0254】

水素以外の原子すべてをフリーエマップに配置し、水素以外の原子すべての熱移動を記載する前にそれらの位置を異方性で精密化した。非対称単位中に1つの完全なラリネパグの式単位を精密化した。水素の原子はすべて、CH基およびCH₂基についてはすべて1.2倍、OH基についてはすべて1.5倍で固定Uisoを使用したライディングモデルを使用して計算した位置に配置した。

10

【0255】

最も高い残留フリーエピークは、 $0.79 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ 、Cl (1A) からおよそ $0.68 \text{ \AA}$ であることが判明し、最も深いフリーエホールは、 $-0.43 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$ 、Cl (1A) からおよそ $0.52 \text{ \AA}$ であることが判明した。

【0256】

非対称単位は、ラリネパグの完全な分子を1つのみ含有することが判明した。

【0257】

結晶学的パラメータおよび精密化指標は、以下のとおりであることが判明した。

【0258】

20

30

40

50

【表 1 3】

1 0 0 Kでのラリネパグの結晶形態 1 の結晶データ

実験式	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₅
式量	431.90
温度 (K)	100.0
結晶系	三斜晶系
空間群	P-1
a (Å)	10.1269(9)
b (Å)	10.7838(8)
c (Å)	11.1906(8)
α (°)	80.888(3)
β (°)	71.953(3)
γ (°)	68.331(4)
体積 (Å ³)	1078.51(15)
Z, Z'	2, 1
密度の計算値 (g / cm ³)	1.330
吸収係数 (mm ⁻¹)	1.858
F(000)	456.0
結晶サイズ (mm ³)	0.16 × 0.16 × 0.14
放射線	CuKα (λ = 1.54178)
データ収集のための 2 θ 範囲 (°)	8.32 ~ 144.78
指数範囲	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 13
収集反射	72049
独立反射	4253 [R _{int} = 0.0415, R _{sigma} = 0.0160]
データ/抑制/パラメータ	4253 / 0 / 275
S	1.118
最終的な R 指数 [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	R ₁ = 0.0471, wR ₂ = 0.1030
最終的な R 指数 [全データ]	R ₁ = 0.0475, wR ₂ = 0.1032
Δρmax, Δρmin (e Å ⁻³)	0.79/-0.43
$R_1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $ $wR_2 = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$ $S = \{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p)\}^{1/2}$	

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

1 0 0 Kでのラリネパグの結晶形態 1 の分数原子座標

原子	x	y	z
Cl1	-4187.5(6)	10554.2(6)	8422.0(7)
O1	13336.3(14)	1059.1(12)	5066.3(13)
O2	14028.7(14)	-1175.8(12)	5278.2(13)
O3	10406.6(13)	1265.0(12)	5619.4(12)
O4	4317.8(13)	6561.9(12)	8015.1(13)
O5	2743.1(14)	8690.2(12)	8287.0(13)
N1	1964.4(16)	7001.0(14)	8116.5(14)
C1	13046.5(19)	31.9(18)	5255.3(16)
C2	11519.8(19)	-2.1(18)	5466.7(19)
C3	10056(2)	1744.5(19)	6842.3(17)
C4	8646.2(19)	2946.8(18)	7056.3(17)
C5	8141(2)	3307.8(19)	8431.2(17)
C6	6728(2)	4522.4(19)	8707.8(17)
C7	6898(2)	5728.9(18)	7840.2(17)
C8	7417(2)	5375.9(19)	6464.2(18)
C9	8828(2)	4155.3(19)	6196.9(18)
C10	5501(2)	6946.9(19)	8126.9(19)
C11	2993.7(19)	7528.9(18)	8150.8(16)
C12	2368.6(19)	5610.1(17)	7897.2(17)
C13	3218(2)	5115(2)	6731.8(19)
C14	3575(3)	3775(2)	6541(2)
C15	3067(2)	2957(2)	7505(2)
C16	2221(2)	3454(2)	8667(2)
C17	1865(2)	4792(2)	8869.3(19)
C18	457.1(19)	7828.0(17)	8255.8(17)
C19	-306(2)	8730.7(17)	9200.6(17)
C20	-1755(2)	9549.2(18)	9284.5(18)
C21	-2430(2)	9449.8(19)	8421(2)
C22	-1705(2)	8522.3(19)	7506.0(19)
C23	-258(2)	7711.2(19)	7423.3(17)
Cl1A	3759(6)	1183(6)	7725(6)

10

20

30

【 0 2 6 0 】

40

50

【表 15】

100 Kでのラリネパグの結晶形態1の水素原子座標

原子	x	y	z
H2	14866.39	-1119.59	5156.22
H2A	11501.26	-409.4	4741.57
H2B	11297.39	-581.1	6226.19
H3A	10875.53	1996.6	6908.74
H3B	9926.79	1029.77	7493.85
H4	7864.51	2700.29	6884.7
H5A	7968.77	2535.94	8980.8
H5B	8933.23	3496.95	8629.71
H6A	5907.98	4299.39	8600.63
H6B	6471.15	4750.47	9593.14
H7	7695.2	5956.32	8007.09
H8A	7600	6147.48	5920.94
H8B	6628.42	5193.72	6252.8
H9A	9095.04	3930.04	5309.26
H9B	9644.89	4373.32	6315.81
H10A	5283.63	7226.2	8988.44
H10B	5619.45	7700.8	7522.6
H13	3554.07	5686.84	6067.1
H14	4168.96	3422.88	5746.97
H15	3299.76	2043.32	7368.84
H16	1882.22	2881.73	9329.84
H17	1280.91	5139.29	9667.11
H19	165.47	8788.1	9792.88
H20	-2276.03	10170.76	9927.98
H22	-2194.72	8440.98	6938.12
H23	249.1	7071.88	6794.4

10

20

30

【0261】

構造は、効率的な充填を有し、密度計算値が 1.330 g/cm^3 で、溶媒に起因し得るような偽電子密度の領域も、溶媒または水が常在し得るような大きな空隙またはチャンネルも一切有さないことが観察された。充填は、単位セル軸 a、b、および c に沿って見ると確認することができる。対向する末端カルボン酸間で強い水素結合相互作用が観察され、ラリネパグの結晶化が進められる： $\text{O}(1) \cdots \text{H}(2) - \text{O}(2) = 1.7835$

40

【0262】

模擬 XRPD 2θ を計算し、ラリネパグの結晶形態1の実験ディフラクトグラムと比較したところ、図11に示すように優れた重なりが認められた。ディフラクトグラムの偏差はいずれも、データセットが収集された温度の違いに起因するものであると考えてもよい。

【0263】

50

【表 16】

表5. ラリネパグの形態1の模擬XRPD 20ディフラクトグラム

(最も強いピークを20個有する)。

位置 [°2θ]	高分子鎖間隙 [Å]	高さ [cts]	相対強度 [%]
11.8	7.4743	5288.98	52.89
16.2	5.4388	1608.20	16.08
16.6	5.3137	5525.53	55.26
17.0	5.2107	8199.12	81.99
17.3	5.1055	3939.87	39.40
18.5	4.7814	2506.89	25.07
19.0	4.6498	1592.55	15.93
19.2	4.5993	9999.88	100.00
19.6	4.5255	2303.06	23.03
20.5	4.3254	3279.75	32.80
20.6	4.2882	8732.75	87.33
21.2	4.1758	2985.12	29.85
21.4	4.1298	7528.36	75.28
22.0	4.0336	2744.76	27.45
23.0	3.8483	2447.71	24.48
25.1	3.5424	6817.29	68.17
26.3	3.3783	4148.83	41.49
27.0	3.2886	2662.12	26.62
27.4	3.2427	1962.80	19.63
36.0	2.4913	2155.43	21.55

10

20

【0264】

実施例A-1：経口カプセル（即時放出製剤）

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に開示されるラリネパグの形態もしくはその薬学的に許容可能な塩0.01～0.4mgを、Kolliphor（登録商標）RH4もしくは別の好適な溶解剤に溶解し、任意選択で二酸化ケイ素もしくは別の好適な増粘剤で増粘させ、および／または、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）もしくは別の好適な安定剤で安定化させる。この液体混合物を、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投与単位に組み込む。

30

【0265】

実施例A-2：経口カプセル（持続放出製剤）

持続放出経口送達用の医薬組成物を調製するために、ラリネパグもしくはその薬学的に許容可能な塩0.01～0.4mgを、ポロキサマーP188もしくは別の好適な溶解剤、および／または、モノステアリン酸グリセロールもしくは別の好適な乳化剤と混合する。この液体混合物を、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投与単位に組み込む。薬物放出速度を制御するために、賦形剤の比率を変更してもよい。

40

【0266】

実施例A-3：経口錠剤（持続放出製剤）

錠剤は、ラリネパグもしくはその薬学的に許容可能な塩0.05～0.4mgを、微結晶セルロース20～50重量%、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）K4MおよびHPMC K100LVの配合物などの放出調節賦形剤40～60重量%、ならびに、マンニトール、ケイ素ジオキシド、ステアリン酸マグネシウム、もしくは他の適切な賦形剤20～40重量%と混合することによって調製する。錠剤は、直接圧縮によって調製する。圧縮錠剤の総重量は、100～200mgに維持する。

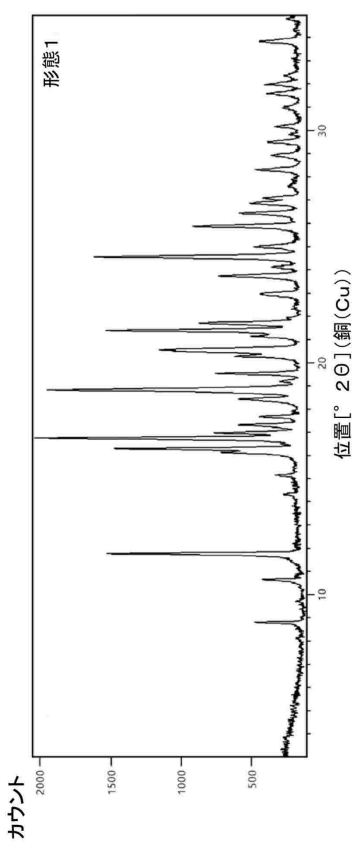
50

【 0 2 6 7 】

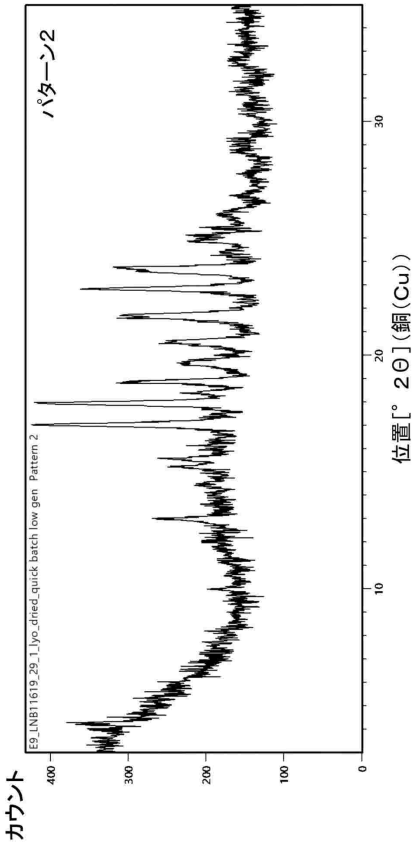
本明細書に記載されている実施例および実施形態は、例示的目的のためのものに過ぎず、当業者に示唆される様々な改変または変更は、本出願の精神および範囲、ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



10

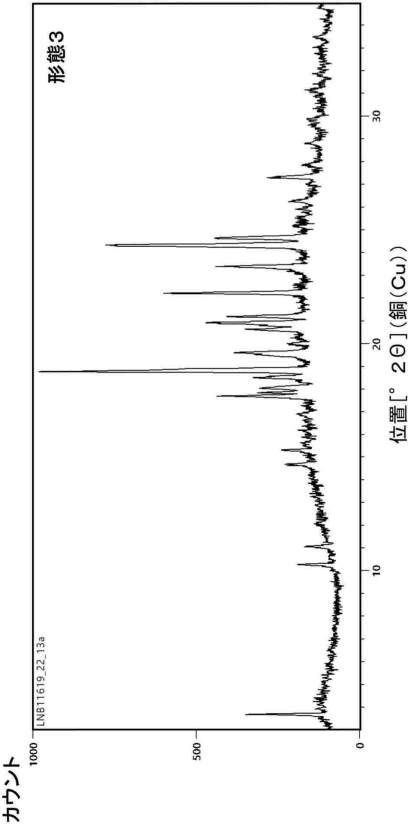
20

30

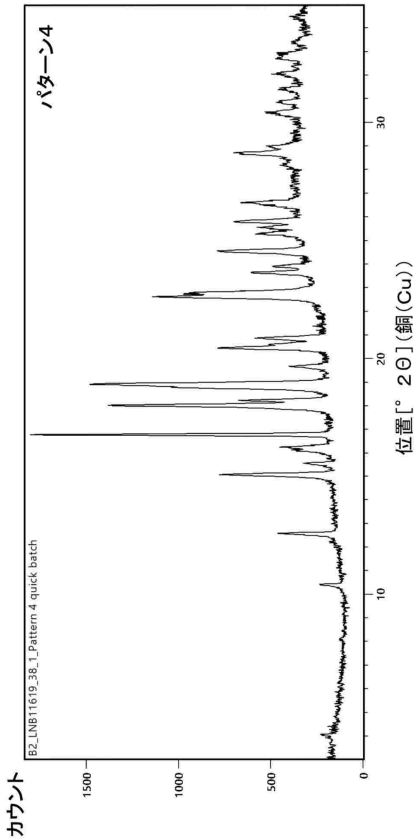
40

50

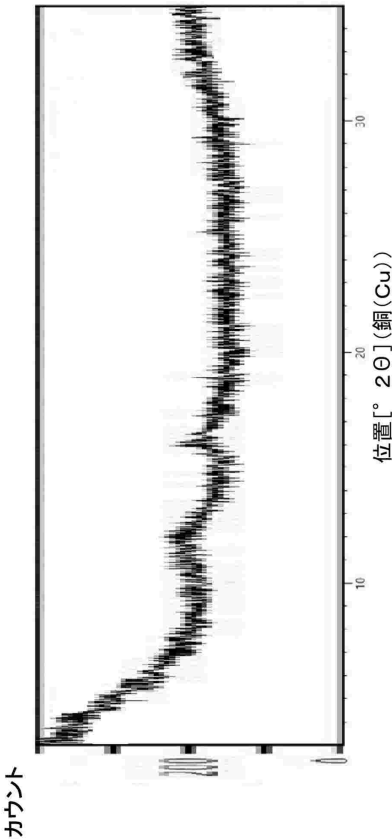
【図 3】



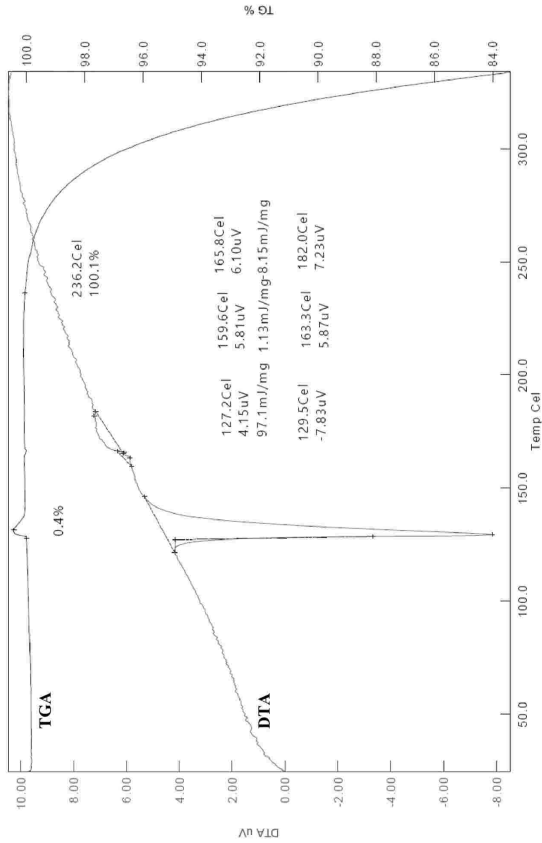
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

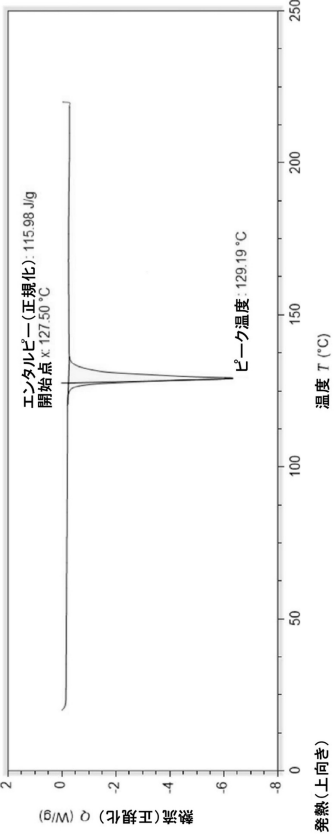
20

30

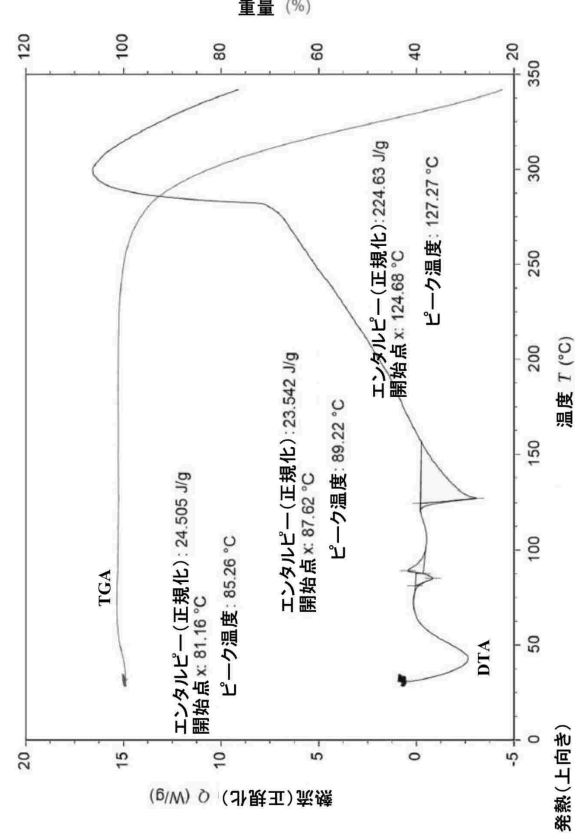
40

50

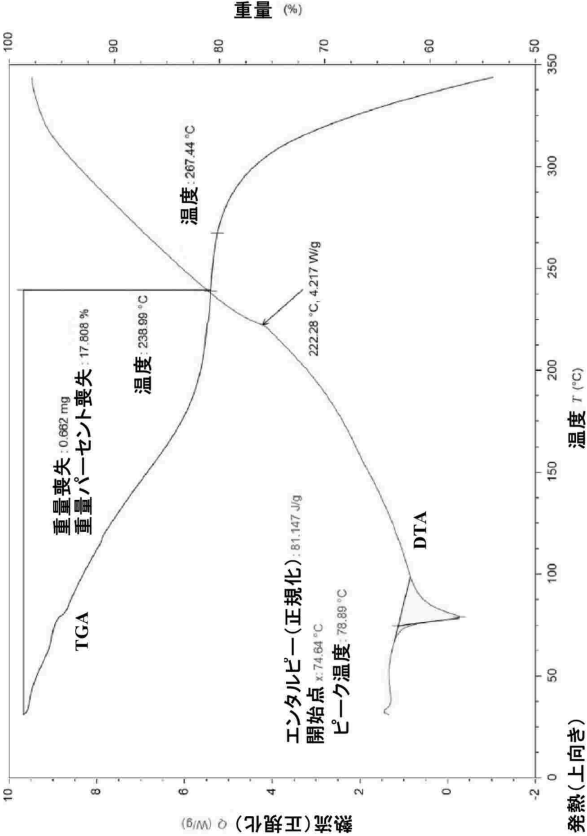
【図 7】



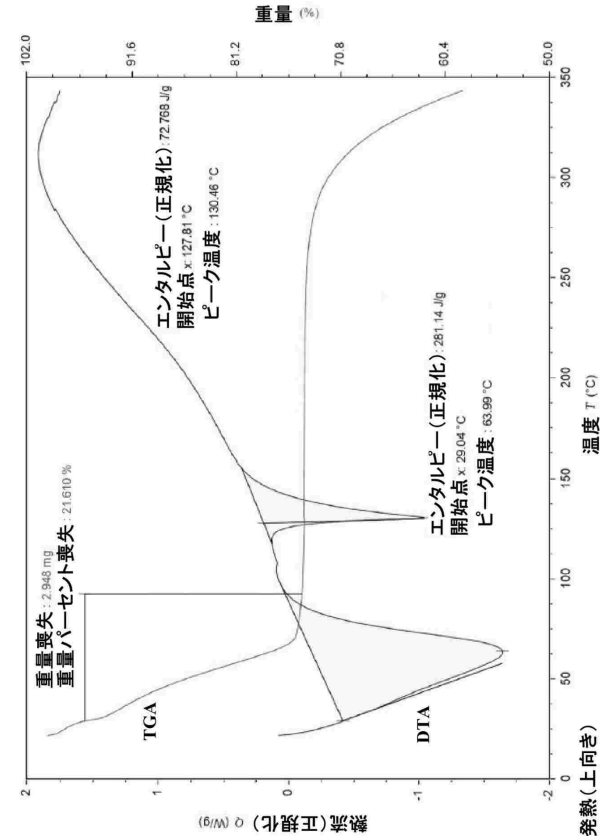
【図 8】



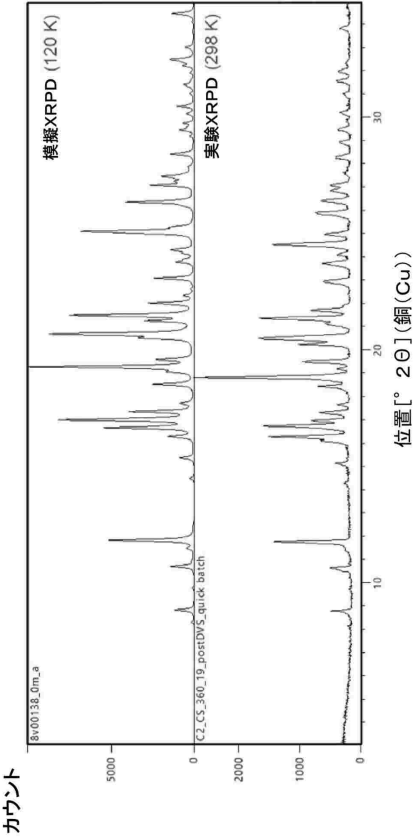
【図 9】



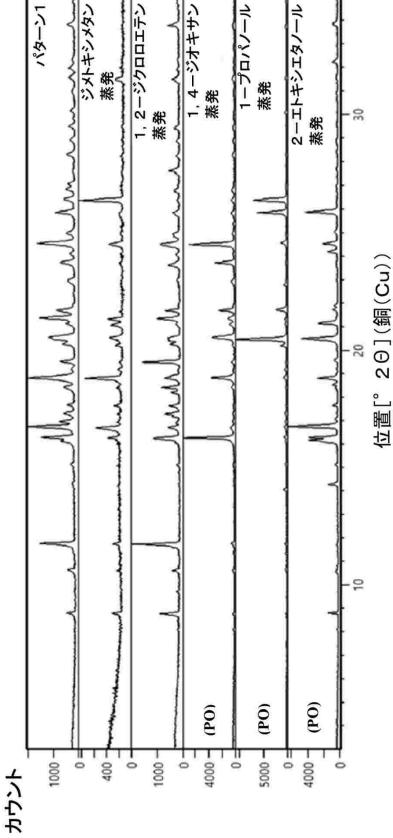
【図 10】



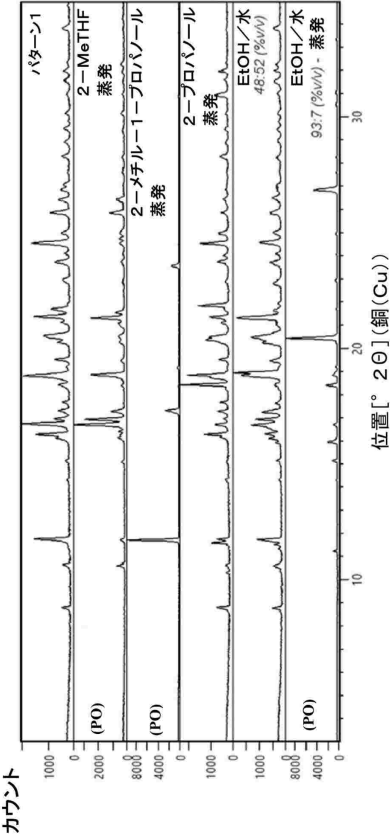
【図 1 1】



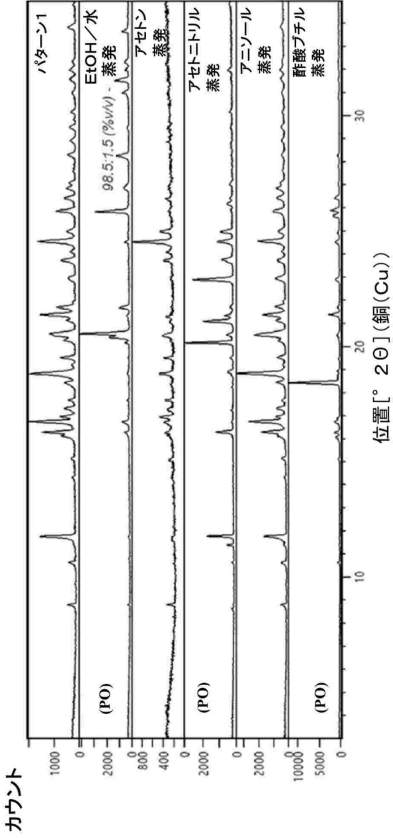
【図 1 2 a】



【図 1 2 b】



【図 1 2 c】



10

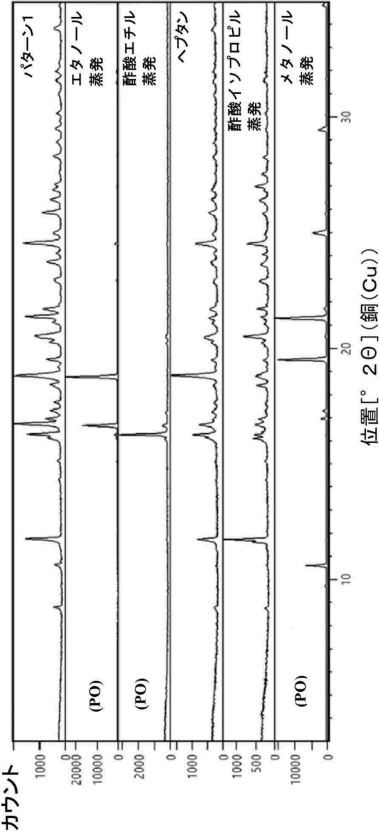
20

30

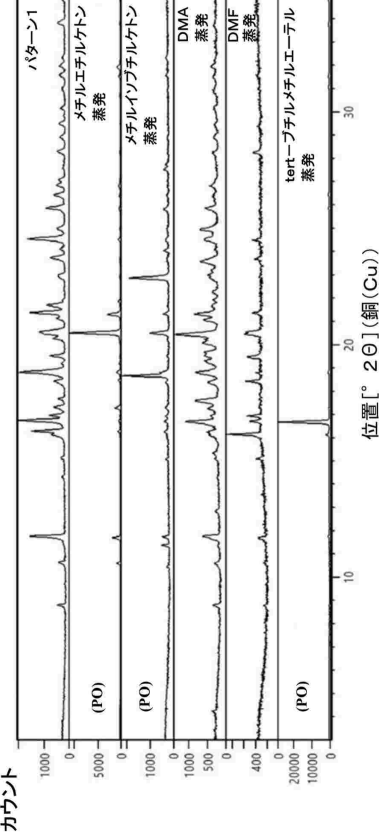
40

50

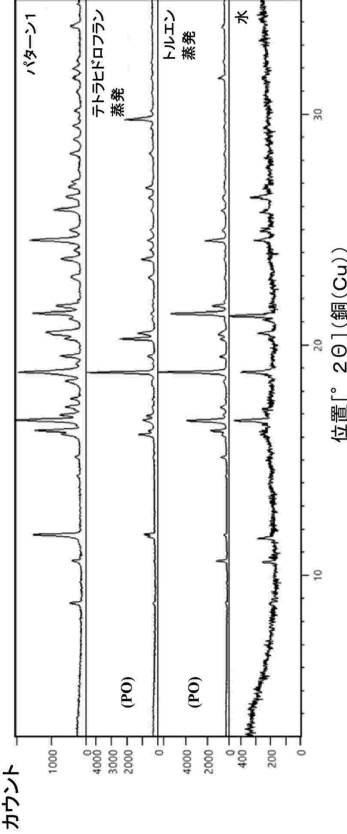
【図 1 2 d】



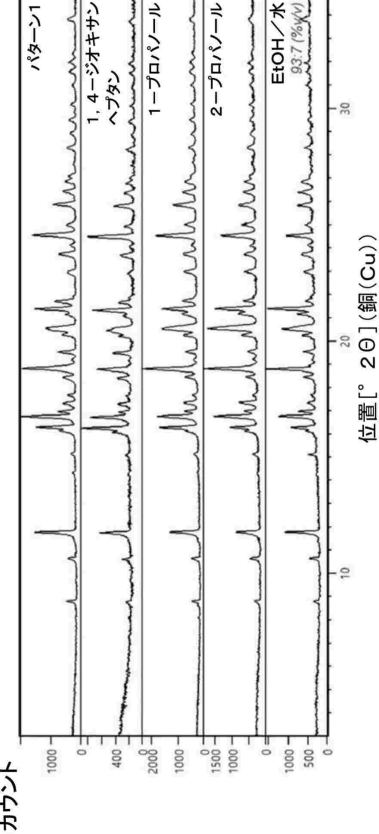
【図 1 2 e】



【図 1 2 f】



【図 1 3 a】



10

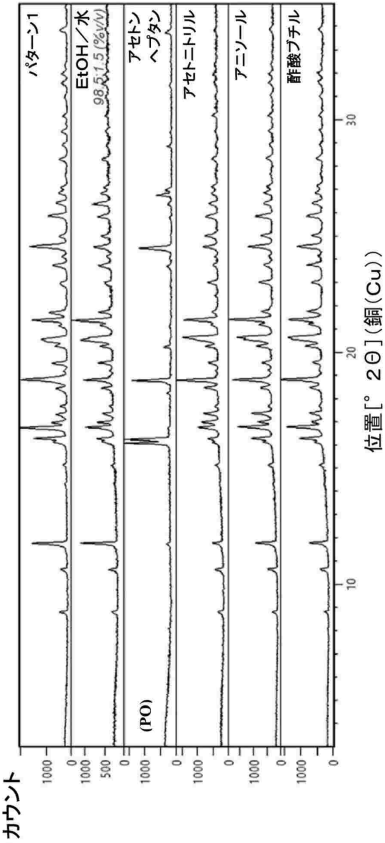
20

30

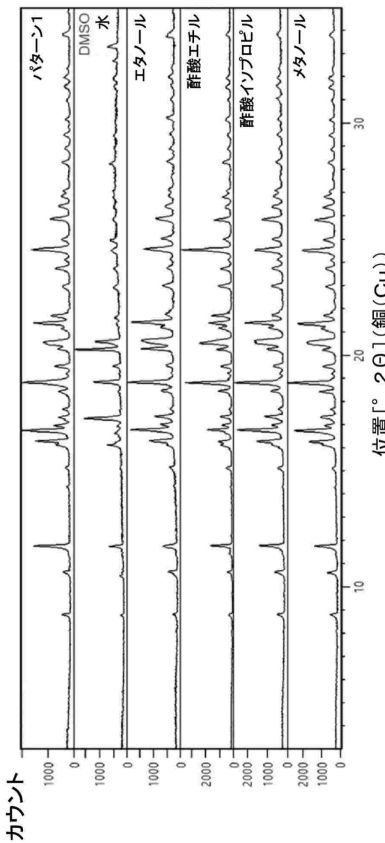
40

50

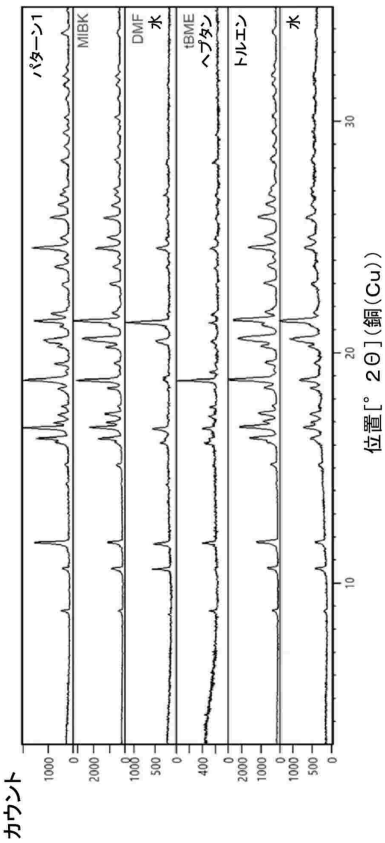
【図 1 3 b】



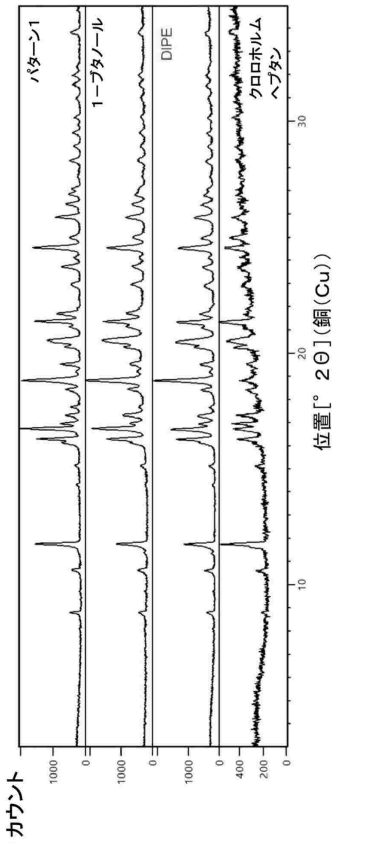
【図 1 3 c】



【図 1 3 d】



【図 1 3 e】



10

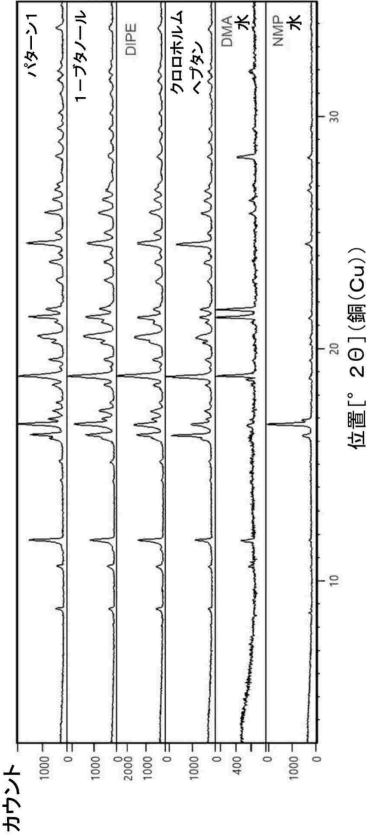
20

30

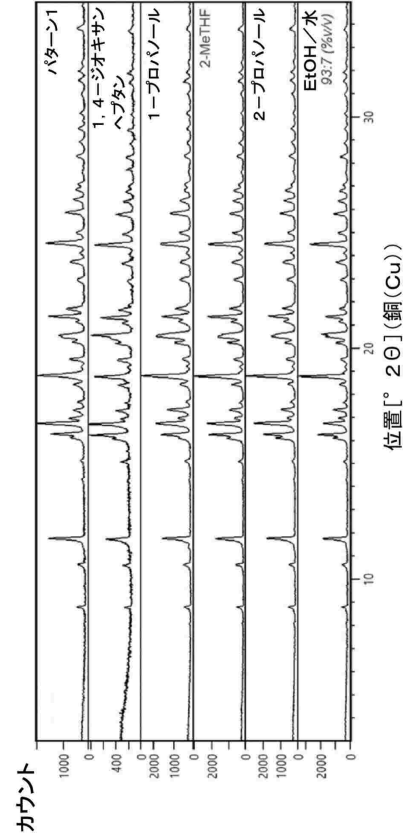
40

50

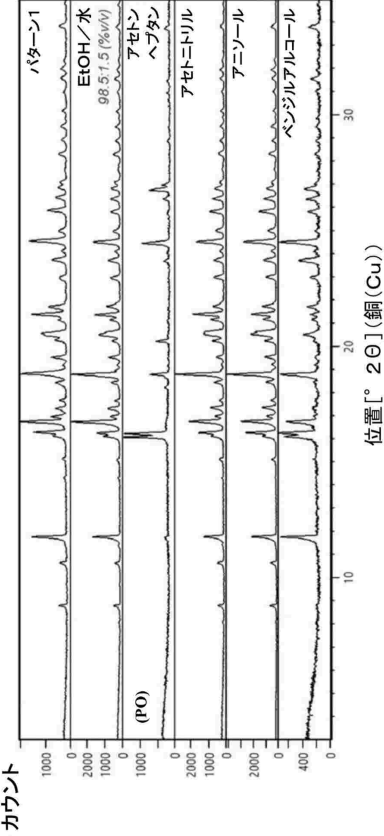
【図 1 4 a】



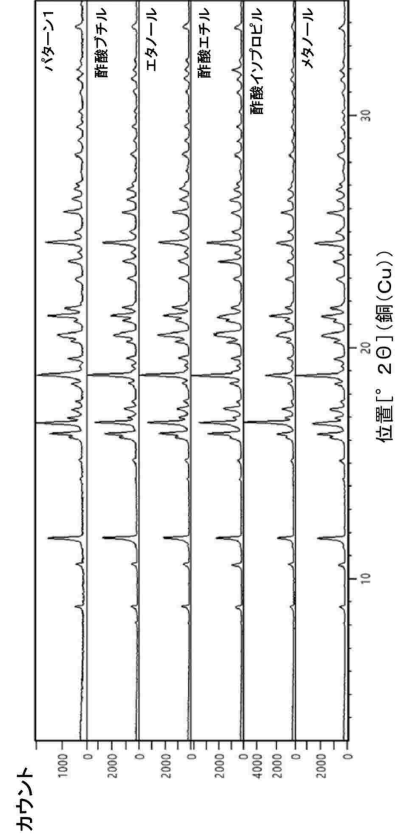
【図 1 4 b】



【図 1 4 c】



【図 1 4 d】



10

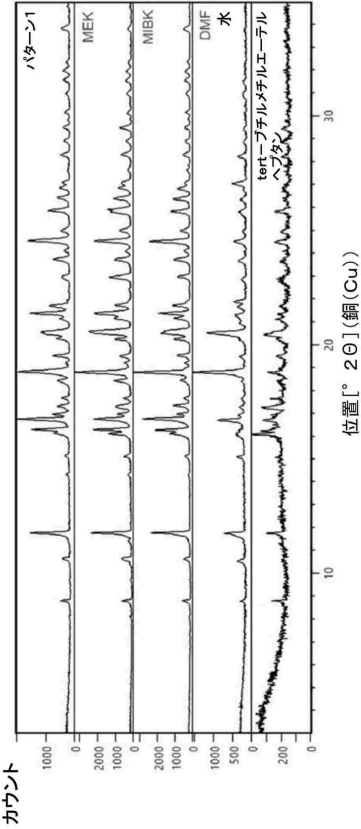
20

30

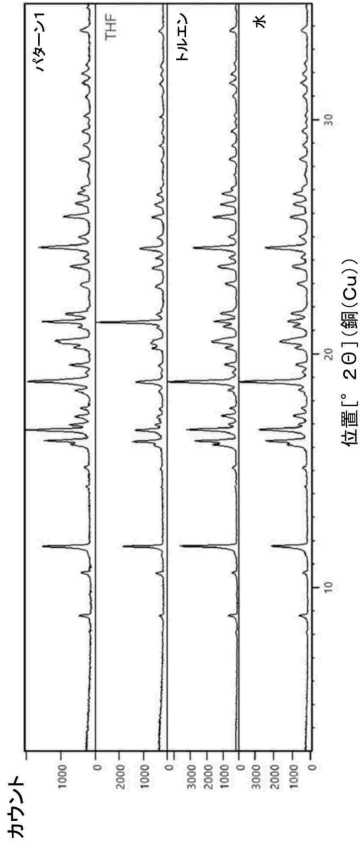
40

50

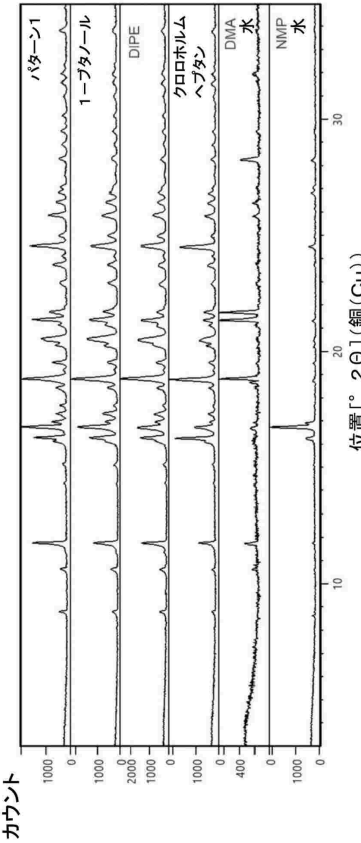
【図 1 4 e】



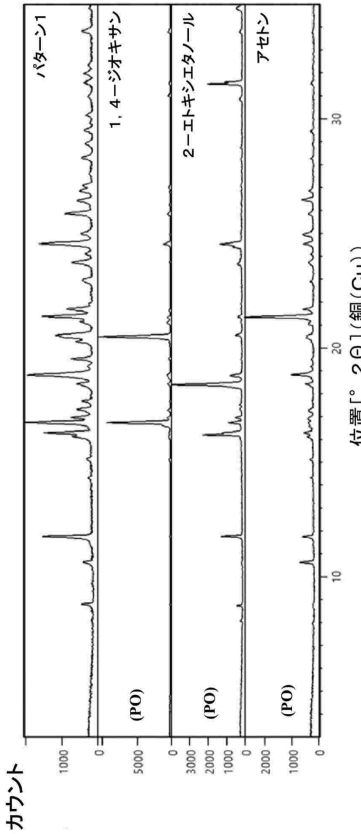
【図 1 4 f】



【図 1 4 g】



【図 1 5 a】



10

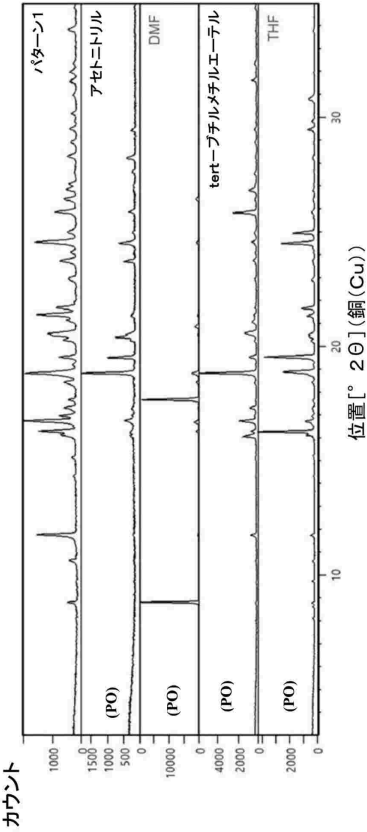
20

30

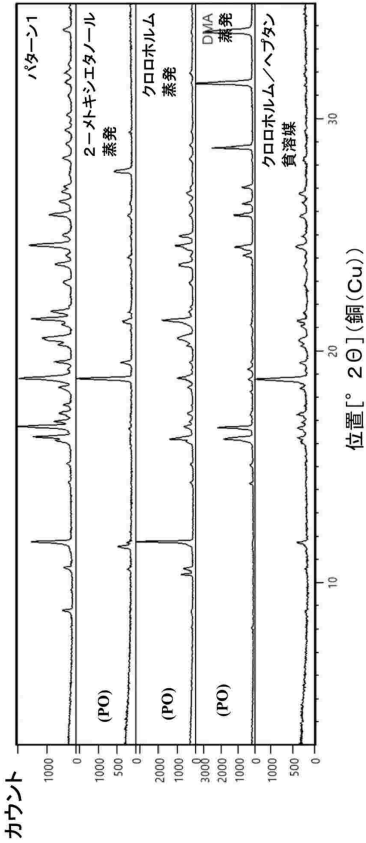
40

50

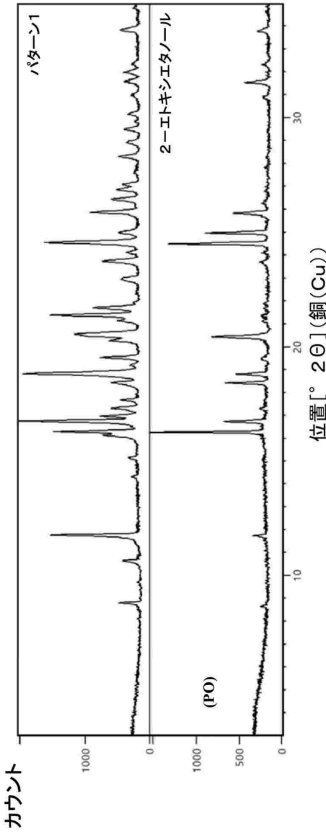
【図 15 b】



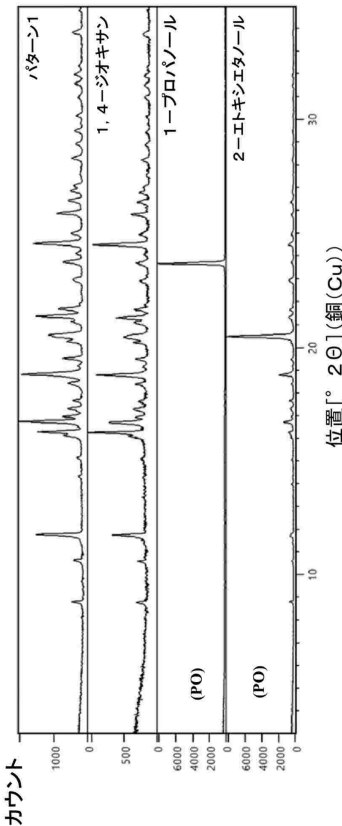
【図 15 c】



【図 16】



【図 17 a】



10

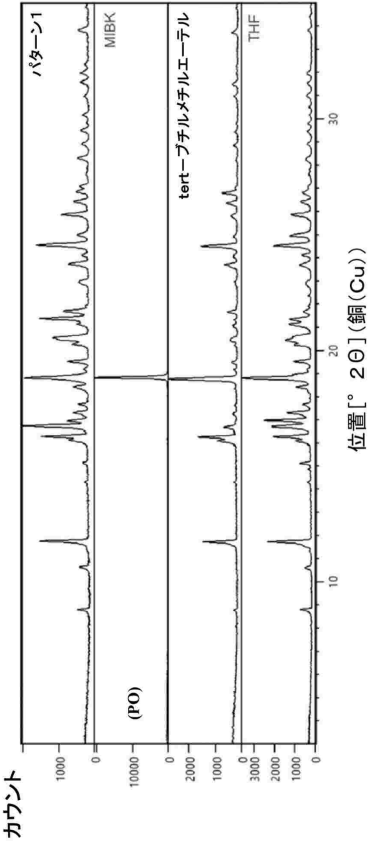
20

30

40

50

【図 17 b】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/013032
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C 271/28 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01) C07C 269/08 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
STN Registry & CAPLUS: Search for ralinepag and CAS No:1187856-49-0		
DOCDB, DWPI & IP Australia internal databases: Applicant and inventor search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 April 2023		Date of mailing of the international search report 03 April 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Christopher Lunniss AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2894

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2023/013032
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009117095 A1 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.) 24 September 2009 Abstract, page 1, Pages 69, 91-99, 103-106 & 139, Figures 26 & 27	1-43
A	WO 2020048299 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) 12 March 2020 Whole document	
A	Caira, M. R., 'Crystalline Polymorphism of Organic Compounds', Design of Organic solids, Weber, E. et al., Berlin, Springer, 1998, ISBN 540646450, pages 163-208 Whole document	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/013032	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2009117095 A1	24 September 2009	WO 2009117095 A1	24 Sep 2009
		AU 2009226151 A1	24 Sep 2009
		AU 2009226151 B2	31 Oct 2013
		BR PI0910391 A2	12 May 2020
		BR PI0910391 B1	17 Aug 2021
		CA 2728756 A1	24 Sep 2009
		CN 102036659 A	27 Apr 2011
		CN 102036659 B	17 Sep 2014
		CN 103483226 A	01 Jan 2014
		CN 104262267 A	07 Jan 2015
		CN 104262267 B	26 Feb 2019
		CN 110003123 A	12 Jul 2019
		CO 6321227 A2	20 Sep 2011
		EA 201071090 A1	29 Apr 2011
		EA 019882 B1	30 Jul 2014
		EP 2280696 A1	09 Feb 2011
		EP 2280696 B1	17 Sep 2014
		EP 2857015 A1	08 Apr 2015
		EP 2857015 B1	05 May 2021
		EP 3884934 A1	29 Sep 2021
		HK 1154206 A1	13 Apr 2012
		HK 1204278 A1	13 Nov 2015
		JP 2011515396 A	19 May 2011
		JP 5536752 B2	02 Jul 2014
		JP 2014210774 A	13 Nov 2014
		JP 2016028062 A	25 Feb 2016
		JP 2018035194 A	08 Mar 2018
		JP 2020097564 A	25 Jun 2020
		JP 2022050538 A	30 Mar 2022
		KR 20100139028 A	31 Dec 2010
		KR 101670089 B1	27 Oct 2016
		KR 20160124925 A	28 Oct 2016
		KR 20180027644 A	14 Mar 2018
		KR 20180118256 A	30 Oct 2018
		KR 20190067947 A	17 Jun 2019
		KR 20200034831 A	31 Mar 2020
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/013032	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		KR 20200129175 A	17 Nov 2020
		KR 20210088008 A	13 Jul 2021
		KR 20220031743 A	11 Mar 2022
		KR 20220143141 A	24 Oct 2022
		MX 2010010157 A	02 May 2011
		NZ 587693 A	27 Jul 2012
		RS 53684 B1	30 Apr 2015
		US 2011053958 A1	03 Mar 2011
		US 8895776 B2	25 Nov 2014
		US 2017360730 A1	21 Dec 2017
		US 10668033 B2	02 Jun 2020
		US 2013217706 A1	22 Aug 2013
		US 2015126527 A1	07 May 2015
		US 2020375930 A1	03 Dec 2020
		ZA 201006694 B	28 Mar 2012
WO 2020048299 A1	12 March 2020	WO 2020048299 A1	12 Mar 2020
		CN 112638865 A	09 Apr 2021
		CN 112638865 B	26 Jul 2022
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
C 0 7 C 271/28 (2006.01)	C 0 7 C 271/28	C S P

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)	HA22 KA16 MA55 MA57 MA72 MA79 NA14 ZA42 ZC41
4H006	AA01 AA02 AA03 AB23 AD15 BB15 BB25 BC51 RA42