

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7304043号

(P7304043)

(45)発行日 令和5年7月6日(2023.7.6)

(24)登録日 令和5年6月28日(2023.6.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 307/14 (2006.01)

C 0 7 D 307/14

C S P

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/341

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 9 (全22頁)

(21)出願番号 特願2017-564733(P2017-564733)

(86)(22)出願日 平成28年7月19日(2016.7.19)

(65)公表番号 特表2018-524307(P2018-524307
A)

(43)公表日 平成30年8月30日(2018.8.30)

(86)国際出願番号 PCT/IB2016/001181

(87)国際公開番号 WO2017/013498

(87)国際公開日 平成29年1月26日(2017.1.26)

審査請求日 令和1年7月19日(2019.7.19)

審査番号 不服2021-10258(P2021-10258/J
1)

審査請求日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(31)優先権主張番号 62/195,486

(32)優先日 平成27年7月22日(2015.7.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 517133068

アナベックス ライフ サイエンス コ
ーポレーションアメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1
9 , ニューヨーク , ウェスト 5 2 エ
スディー ストリート 5 1 , 7 ティー
エイチ フロア

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロ
クロリドの結晶形態、かかる形態の作製方法およびその薬学的組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロ
クロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の結晶であって、A N A V E X 2 - 7 3 の前記結晶
が、1 1 . 8 6、1 2 . 8 5、1 3 . 6 6、1 4 . 1 4、1 6 . 1 2、1 6 . 6 4、1 9
. 2 4、2 0 . 5 4、2 1 . 5 9、2 2 . 1 6、2 3 . 3 6、2 7 . 0 9、2 7 . 5 0、
2 8 . 2 0、2 8 . 7 9、2 9 . 8 3、3 1 . 5 7、3 2 . 0 9、3 3 . 0 1および3 3
. 6 8の2 値を有するピークを含むP X R Dパターンを実質的に有する結晶形態Iであ
る、結晶。

【請求項 2】

テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロ
クロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の結晶であって、前記結晶が、1 0 . 4 4、1 2 .
1 3、1 6 . 1 9、1 9 . 3 4、2 0 . 6 7、2 4 . 1 7および3 1 . 1 4の2 値を有
するピークを含むP X R Dパターンを実質的に有する形態I I Iである、結晶。

【請求項 3】

前記結晶が、板状形態またはコングロメレート形態の粒子形状によってさらに特徴付け
られる、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 4】

前記結晶が、ラス状粒子によってさらに特徴付けられる、請求項 2 に記載の結晶。

【請求項 5】

10

20

請求項 3 に記載の結晶を作製するための方法であって、ここで、前記結晶が、板状形態の粒子形状であり、前記方法が、

アセトニトリルの溶媒中にテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (ANA V E X 2 - 7 3) の溶液を調製する工程、および

前記溶液を圧力容器中の超臨界流体 (S C F) 環境に導入する工程、を包含する、方法。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の結晶を作製するための方法であって、ここで、前記結晶が、コングロメレート形態の粒子形状であり、前記方法が、

エタノールの溶媒中にテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (ANA V E X 2 - 7 3) の溶液を調製する工程、および前記溶液を圧力容器中の超臨界流体 (S C F) 環境に導入する工程、

を包含する、方法。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の結晶を作製するための方法であって、ここで、前記方法が、

エタノールまたはトリフルオロエタノール + エタノール (1 : 9 v / v) の溶媒中にテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (ANA V E X 2 - 7 3) の溶液を調製する工程、および

前記溶液を圧力容器中の超臨界流体 (S C F) 環境に導入する工程、を包含する、方法。

【請求項 8】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶を含む、アルツハイマー病の処置において使用するための薬学的組成物。

【請求項 9】

アルツハイマー病の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の結晶の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本開示は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態、ならびにその組成物、調製プロセスおよび使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

例えば、より良好なバイオアベイラビリティまたはより良好な安定性を示す改善された薬物製剤は一貫して求められているので、薬物分子のより完全に特徴付けられ、新たな、多形形態および誘導体形態の必要性が継続して存在する。テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド、ならびにテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶多形および代謝産物の特徴付けが、本明細書でこの目的のために記載される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示の要旨

本開示は、図 1、図 4、または図 8 に示される P X R D パターンによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態を含む。上記結晶形態は、図 5 または図 9 に示される F T I R スペ

10

20

30

40

50

クトルによってさらに特徴付けられる。上記結晶形態は、図6または図10に示される¹H-NMRスペクトルによってさらに特徴付けられる。上記結晶形態は、図2、図3、図7または図11に示される粒子形状によってさらに特徴付けられる。上記結晶形態は、図2、図3、図7または図11に示される粒度によってさらに特徴付けられる。上記結晶形態は、板状晶癖を有し得る。上記結晶形態はまた、針状晶癖を有し得る。上記結晶形態は、ラス状(lath-like)晶癖を有し得る。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して上記結晶形態を作製するための方法である。さらに包含されるのは、上記結晶形態の治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、上記結晶形態の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、上記結晶形態の治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

10

【0004】

本開示はまた、図1に示されるPXRDパターンによって特徴付けられるテトラヒドロ-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-3-フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態Iを含む。上記結晶形態Iは、応じて、図2に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられる。上記結晶形態Iは、図3に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられる。上記結晶形態Iは、図2に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられる。上記結晶形態Iは、図3に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられる。結晶形態Iは、板状晶癖によっても特徴付けられる。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して結晶形態Iを作製するための方法である。さらに包含されるのは、結晶形態Iの治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、結晶形態Iの治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、上記結晶形態Iの治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

20

【0005】

本開示はまた、図4に示されるPXRDパターンによって特徴付けられるテトラヒドロ-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-3-フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態IIを含む。結晶形態IIは、図5に示されるFTIRスペクトルによっても特徴付けられる。結晶形態IIは、図6に示される¹H-NMRスペクトルによっても特徴付けられる。結晶形態IIは、図7に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられる。結晶形態IIは、図7に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられる。結晶形態IIはまた、板状晶癖を有し得る。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して結晶形態IIを作製するための方法である。さらに包含されるのは、結晶形態IIの治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、結晶形態IIの治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、結晶形態IIの治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

30

【0006】

本開示はまた、図8に示されるPXRDパターンによって特徴付けられるテトラヒドロ-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-3-フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態IIIを含む。結晶形態IIIは、図9に示されるFTIRスペクトルによっても特徴付けられる。結晶形態IIIは、図10に示される¹H-NMRスペクトルによっても特徴付けられる。結晶形態IIIは、図11に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられる。結晶形態IIIは、図11に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられる。結晶形態IIIはまた、ラス状晶癖を有し得る。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して結晶形態IIIを作製するための方法である。さらに包含されるのは、結晶形態IIIの治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、結晶形態IIIの治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置する

40

50

ための方法であって、結晶形態ⅠⅠⅠの治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

【0007】

本開示はまた、図12に示されるPXRDパターンによって特徴付けられる代謝産物ANAVEX19-144を含む。代謝産物ANAVEX19-144は、図13に示されるDSC-TGAデータによっても特徴付けられる。代謝産物ANAVEX19-144は、図14に示されるFTIRスペクトルによっても特徴付けられる。代謝産物ANAVEX19-144は、図15に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられ得る。代謝産物ANAVEX19-144は、図15に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられ得る。代謝産物ANAVEX19-144はまた、針状晶癖を有し得る。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して代謝産物ANAVEX19-144を作製するための方法である。さらに包含されるのは、代謝産物ANAVEX19-144の治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、代謝産物ANAVEX19-144の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、代謝産物ANAVEX19-144の治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

10

【0008】

本開示はまた、図17に示されるPXRDパターンによって特徴付けられる代謝産物ANAVEX19-144を含む。代謝産物ANAVEX19-144は、図18に示されるDSC-TGAデータによっても特徴付けられる。代謝産物ANAVEX19-144は、図16に示されるとおりの粒子形状によっても特徴付けられ得る。代謝産物ANAVEX19-144は、図16に示されるとおりの粒度によっても特徴付けられ得る。さらに包含されるのは、超臨界流体(SCF)技術を使用して代謝産物ANAVEX19-144を作製するための方法である。さらに包含されるのは、代謝産物ANAVEX19-144の治療上神経保護的な量を含む投与形態である。さらに包含されるのは、代謝産物ANAVEX19-144の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物である。さらに包含されるのは、被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、代謝産物ANAVEX19-144の治療上有効な量を上記被験体に投与する工程を包含する方法である。

20

30

【0009】

本開示の利点および特徴が得られ得る様式を記載するために、添付の図面において図示されるそれらの実施形態に言及がなされる。これらの図面が本開示の例示的实施形態を示すに過ぎず、従ってその範囲の限定であると見做されるべきではないことを理解すれば、本明細書における原理は、添付の図面の使用を通じて、さらなる具体性と詳細をもって記載および説明される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

図1、図4、または図8に示されるPXRDパターンによって特徴付けられるテトラヒドロ-N,N-ジメチル-2,2-ジフェニル-3-フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態。

40

(項目2)

図5または図9に示されるFTIRスペクトルによってさらに特徴付けられる、項目1に記載の結晶形態。

(項目3)

図6または図10に示される¹H-NMRスペクトルによってさらに特徴付けられる、項目1に記載の結晶形態。

(項目4)

図2、図3、図7または図11に示される粒子形状によってさらに特徴付けられる、項目1に記載の結晶形態。

50

(項目 5)

図 2、図 3、図 7 または図 1 1 に示される粒度によってさらに特徴付けられる、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 6)

晶癖は、板状である、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 7)

晶癖は、針状である、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 8)

晶癖は、ラス状である、項目 1 に記載の結晶形態。

(項目 9)

項目 1 に記載の結晶形態を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 1 0)

項目 1 に記載の結晶形態の治療上神経保護的な量を含む、投与形態。

(項目 1 1)

項目 1 ~ 8 のいずれかに記載の結晶形態の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 1 2)

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、項目 1 ~ 8 のいずれかに記載の結晶形態の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する方法。

(項目 1 3)

図 1 に示される P X R D パターンによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I 。

(項目 1 4)

図 2 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶形態 I 。

(項目 1 5)

図 3 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶形態 I 。

(項目 1 6)

図 2 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶形態 I 。

(項目 1 7)

図 3 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 1 3 に記載の結晶形態 I 。

(項目 1 8)

晶癖は、板状である、項目 1 3 に記載の結晶形態。

(項目 1 9)

項目 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の結晶形態を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 2 0)

項目 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の結晶形態の治療上神経保護的な量を含む投与形態。

(項目 2 1)

項目 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の結晶形態の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 2 2)

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、項目 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の結晶形態の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 2 3)

図 4 に示される P X R D パターンによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I 。

(項目 2 4)

図 5 に示される F T I R スペクトルによって特徴付けられる、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I 。

10

20

30

40

50

(項目 2 5)

図 6 に示される¹H - NMR スペクトルによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I。

(項目 2 6)

図 7 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 2 3 ~ 2 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I。

(項目 2 7)

図 7 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 2 3 ~ 2 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I。

(項目 2 8)

晶癖は、板状である、項目 2 3 ~ 2 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I。

(項目 2 9)

項目 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 3 0)

項目 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I の治療上神経保護的な量を含む投与形態。

(項目 3 1)

項目 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 3 2)

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、項目 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 3)

図 8 に示される P X R D パターンによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I I。

(項目 3 4)

図 9 に示される F T I R スペクトルによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I I。

(項目 3 5)

図 1 0 に示される¹H - NMR スペクトルによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶形態 I I I。

(項目 3 6)

図 1 1 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I I。

(項目 3 7)

図 1 1 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I I。

(項目 3 8)

晶癖は、ラス状である、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれかに記載の結晶形態 I I I。

(項目 3 9)

項目 3 3 ~ 3 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I I を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 4 0)

項目 3 3 ~ 3 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I I の治療上神経保護的な量を含む投与形態。

(項目 4 1)

項目 3 3 ~ 3 8 のいずれかに記載の結晶形態 I I I の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 4 2)

10

20

30

40

50

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、項目 33 ~ 38 のいずれかに記載の結晶形態 I I I の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 43)

図 12 に示される P X R D パターンによって特徴付けられる、代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 44)

図 13 に示される D S C - T G A データによって特徴付けられる、代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 45)

図 14 に示される F T I R スペクトルによって特徴付けられる、代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 46)

図 15 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 43 ~ 45 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 47)

図 15 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 43 ~ 45 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 48)

晶癖は、針状である、項目 43 ~ 45 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 49)

項目 43 ~ 48 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144 を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 50)

項目 43 ~ 48 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144 の治療上神経保護的な量を含む投与形態。

(項目 51)

項目 43 ~ 48 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144 の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 52)

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であっては、項目 43 ~ 48 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144 の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 53)

図 17 に示される P X R D パターンによって特徴付けられる、代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 54)

図 18 に示される D S C - T G A データによって特徴付けられる、代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 55)

図 16 に示されるとおりの粒子形状によって特徴付けられる、項目 53 ~ 54 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 56)

図 16 に示されるとおりの粒度によって特徴付けられる、項目 53 ~ 54 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144。

(項目 57)

項目 53 ~ 56 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 19 - 144 を作製するための方法であって、超臨界流体 (S C F) 技術を使用する、方法。

(項目 58)

10

20

30

40

50

項目 5 3 ~ 5 6 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 の治療上神経保護的な量を含む、投与形態。

(項目 5 9)

項目 5 3 ~ 5 6 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 の治療上有効な量を含む、アルツハイマー病の処置のための薬学的組成物。

(項目 6 0)

被験体においてアルツハイマー病を処置するための方法であって、項目 5 3 ~ 5 6 のいずれかに記載の代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 の治療上有効な量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【図面の簡単な説明】

10

【 0 0 1 0 】

【図 1】図 1 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I に特徴的な粉末 X 線回折 (P X R D) パターンを示す ;

【 0 0 1 1 】

【図 2】図 2 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてアセトニトリルを使用して生成したテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 1 の粒子のサイズおよび形態を示す走査型電子顕微鏡 (S E M) の顕微鏡写真を示す ;

【 0 0 1 2 】

20

【図 3】図 3 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてエタノールを使用して生成したテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 1 の粒子のサイズおよび形態を示す S E M の顕微鏡写真を示す ;

【 0 0 1 3 】

【図 4】図 4 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I に特徴的な P X R D パターンを示す ;

【 0 0 1 4 】

【図 5】図 5 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I に特徴的なフーリエ変換赤外分光 (F T I R) スペクトルを示す ;

30

【 0 0 1 5 】

【図 6】図 6 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I に特徴的なプロトン核磁気共鳴 (^1H - N M R) スペクトルを示す ;

【 0 0 1 6 】

【図 7】図 7 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I の粒子のサイズおよび形態を示す S E M の顕微鏡写真を示す ;

40

【 0 0 1 7 】

【図 8】図 8 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I I に特徴的な P X R D パターンを示す ;

【 0 0 1 8 】

【図 9】図 9 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I I に特徴的な F T I R スペクトルを示す ;

【 0 0 1 9 】

【図 1 0】図 1 0 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フラ

50

ンメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I I に特徴的な¹
H - N M R スペクトルを示す ;

【 0 0 2 0 】

【 図 1 1 】 図 1 1 は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フラ
ンメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態 I I I の粒子のサイ
ズおよび形態を示す S E M の顕微鏡写真を示す ;

【 0 0 2 1 】

【 図 1 2 】 図 1 2 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてエタノールを使用して生成
した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 に特徴的な P X R D パターンを示す ;

【 0 0 2 2 】

【 図 1 3 】 図 1 3 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてエタノールを使用して生成
した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 に特徴的な D S C - T G A データを示す ;

【 0 0 2 3 】

【 図 1 4 】 図 1 4 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてエタノールを使用して生成
した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 に特徴的な F T I R スペクトルを示す ;

【 0 0 2 4 】

【 図 1 5 】 図 1 5 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてエタノールを使用して生成
した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 の粒子のサイズおよび形態を示す S E M の顕微鏡
写真を示す ;

【 0 0 2 5 】

【 図 1 6 】 図 1 6 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてジクロロメタンを使用して
生成した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 の粒子のサイズおよび形態を示す S E M の顕
微鏡写真を示す ;

【 0 0 2 6 】

【 図 1 7 】 図 1 7 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてジクロロメタンを使用して
生成した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 に特徴的な P X R D パターンを示す ; そして

【 0 0 2 7 】

【 図 1 8 】 図 1 8 は、超臨界流体プロセスにおいて溶媒としてジクロロメタンを使用して
生成した代謝産物 A N A V E X 1 9 - 1 4 4 に特徴的な D S C - T G A データを示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 8 】

詳細な説明

本開示の種々の実施形態が、以下で詳細に考察される。具体的な実施が考察される一方
で、これは例証目的で行われるに過ぎないことは理解されるべきである。関連分野の当業
者は、他の構成要素および構成が、本開示の趣旨および範囲から離れることなく使用され
得ることを認識する。

【 0 0 2 9 】

最初に、1 もしくはこれより多くの実施形態の例証的实施が以下で例証されるが、その
開示される方法は、任意の数の技術を使用して実行され得ることは、理解されるべきで
ある。本開示は、本明細書で例証される例示的实施、図面、および技術に決して限定され
べきではないが、添付の特許請求の範囲内で、それらの均等物の全範囲とともに改変され
得る。

【 0 0 3 0 】

以下の考察において、および特許請求の範囲において、用語「含む、包含する (i n c
l u d i n g) 」および「包含する、含む (c o m p r i s i n g) 」は、開放系の様式
で使用され、従って、「...が挙げられるが、これらに限定されない」を意味すると解釈さ
れるものとする。以下でより詳細に記載される種々の特徴は、本開示の助けを借りて、以
下の詳細な説明を読めば、そして添付の図面を参照すれば当業者に容易に明らかである。

【 0 0 3 1 】

本開示は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタン

10

20

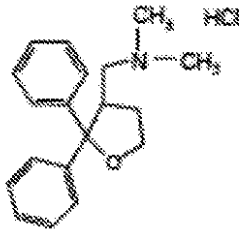
30

40

50

アミンヒドロクロリド (ANAVEX 2 - 73 とみられる) に関する:

【化 1】



10

【0032】

ANAVEX 2 - 73 は、マウスにおいてアミロイド毒性に対して神経保護的潜在能力を示すことが報告された。特に、ANAVEX 2 - 73 は、アミロイド₂₅₋₃₅ペプチド (A₂₅₋₃₅) のオリゴマー調製物の i . c . v . 注射の1週間後にマウスで観察された酸化的ストレス、カスパーゼ誘導、細胞喪失、ならびに学習障害および記憶障害を低減すると報告された。J . Psychopharmacol . 25 (8) , 1101 - 1117 (2011) を参照のこと。より近年では、ANAVEX 2 - 73 は、A₂₅₋₃₅ 誘導性 P - Akt 減少および P - GSK - 3 増大をブロックし、これが PI3K 神経保護経路での活性化を示すことを報告した。Neuropsychopharmacology 38 , 1706 - 1723 (2013) を参照のこと。試験した用量範囲では、ANAVEX 2 - 73 は、生理学上のエピトープ (AT - 8 抗体クローン) および病理学上のエピトープ (AT - 100 クローン) 上の Tau の過剰リン酸化を低減した。ANAVEX 2 - 73 はまた、A₂₅₋₃₅ 誘導性内因性 A₁₋₄₂ シーディング (seeding) を低減すると報告された。

20

【0033】

米国特許公報第 2014 / 0296211 号 (標題「ANAVEX 2 - 73 AND CERTAIN ANTICHOLINESTERASE INHIBITORS COMPOSITION AND METHOD FOR NEUROPROTECTION」、Vamvakides ら、2013 年 7 月 12 日出願) ; USSN 62 / 065 , 833 (標題「A19 - 144 , A2 - 73 AND CERTAIN ANTICHOLINESTERASE INHIBITOR COMPOSITIONS AND METHOD FOR ANTI - SEIZURE THERAPY」、2014 年 10 月 20 日出願) ; 米国特許公報 (標題「ANAVEX 2 - 73 FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER ' S DISEASE」およびこれと同日付で提出されたもの ; 米国特許公報 (標題「ENANTIOMERS OF A2 - 73 , ANALOGUES , AND SIGMA AGONIST ACTIVITY」およびこれと同日付で提出されたもの) に言及がなされる。本明細書で引用されるこれらの出願および公報、ならびに全ての参考文献の教示は、それらの全体において参考として援用される。

30

【0034】

本開示は、本明細書で提供される PXRD および他のデータによって特徴付けられる、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの結晶多形 (形態 I) を提供する。

40

【0035】

本開示は、本明細書で提供される PXRD および他のデータによって特徴付けられる、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの別の結晶多形 (形態 II) を提供する。

【0036】

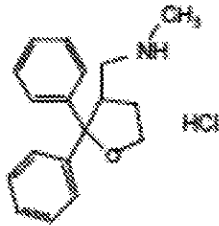
本開示は、本明細書で提供される PXRD および他のデータによって特徴付けられるテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの別の結晶多形 (形態 III) をさらに提供する。

50

【 0 0 3 7 】

本開示はまた、本明細書で提供される P X R D および他のデータによって特徴付けられ、以下の構造を有するテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの代謝産物 (A N A V E X 1 9 - 1 4 4 と も い わ れ る) を提供する :

【 化 2 】



10

【 0 0 3 8 】

本開示は、アルツハイマー病の処置における上記多形および代謝産物物質の使用をさらに提供する。

【 0 0 3 9 】

テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) は、図 1 ~ 1 5 において詳述されるように、粉末 X 線回折法 (P X R D)、熱重量分析法 (T G A)、示差走査熱量測定法 (D S C)、フーリエ変換赤外 (F T I R) 分光法、プロトン核磁気共鳴法 (^1H - N M R) および走査型電子顕微鏡 (S E M) によって特徴付けられた。

20

【 0 0 4 0 】

本開示は、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド (A N A V E X 2 - 7 3) の多形形態を調製するためのプロセスをさらに提供する。一実施形態において、その多形形態 (本明細書で開示される) は、超臨界流体 (S C F) 貧溶媒プロセス (a n t i - s o l v e n t p r o c e s s) によって調製され得る。一実施形態において、貧溶媒は、超臨界流体であるが、いくつかの実施形態では、近臨界流体 (n e a r - c r i t i c a l f l u i d) も適切であり得る。

30

「超臨界流体」は、同時にその臨界圧力 (P_c) および臨界温度 (T_c) にあるかまたはそれを上回っているときに流体である。実際には、その流体の圧力は、おそらく、その臨界圧力の 1 . 0 1 ~ 7 . 0 倍の間の範囲にあり、その温度は、その臨界温度 (ケルビン単位) の 1 . 0 1 ~ 4 . 0 倍の間の範囲にある。しかし、いくつかの流体 (例えば、ヘリウムおよびネオン) は、特に低い臨界圧力および臨界温度を有し (1 0 倍)、そしてそれらの臨界値の大過剰 (例えば、関連する臨界値の 2 0 0 倍まで) の操作条件下で使用される必要があり得る。用語「近臨界流体」とは、高压液体 (これは、それらの臨界圧力にあるかまたはこれを上回るが、それらの臨界温度を下回るときに (しかし好ましくはそれらの臨界温度に近い) 流体である) および高密度の蒸気 (これは、それらの臨界 1 5 温度にあるかまたはこれを上回るが、それらの臨界圧力を下回るときに (しかし好ましくはそれらの臨界圧力に近い) 流体である) 流体の両方を包含する。例示すると、高压液体は、その P_c の約 1 . 0 1 ~ 7 倍の間の圧力およびその T_c の約 0 . 5 ~ 0 . 9 9 倍の間の温度を有し得る。高密度の蒸気は、相応して、その P_c の約 0 . 5 ~ 0 . 9 9 倍の間の圧力、およびその T_c の約 1 . 0 1 ~ 4 倍の間の温度を有し得る。

40

【 0 0 4 1 】

適切には、貧溶媒および溶液は、それぞれに出口を有するそれぞれの経路を介して沈殿チャンバへと導入され得、その出口は、第 1 の経路を通して導入される貧溶媒および第 2 の経路を通して導入される溶液がともに、実質的に同じ点 (これは、実質的に貧溶媒および溶液が出会う点である) で沈殿チャンバに入るように、互いに対して配置されている。

50

良好なレベルの混合および分散を提供するために、上記貧溶媒および上記溶液は、例えば、互いに隣接して終端をなす同軸経路を有するノズルを介して沈殿チャンバへと同時供給（c o - f e e d）され得る。あるいは、上記貧溶媒の1もしくはこれより多くのストリームが、上記溶液のストリームに衝突して、良好なレベルの混合および分散を提供するように配置され得る。しかし、他の混合構成もまた、可能である。適切な装置の例は、とりわけ、WO - 3 0 9 5 / 0 1 2 2 1、WO - 9 6 / 0 0 6 1 0、WO - 9 8 / 3 6 8 2 5、WO - 9 9 / 4 4 7 3 3、WO - 9 9 / 5 9 7 1 0、WO - 0 1 / 0 3 8 2 1、およびWO - 0 3 / 0 0 8 0 8 2（これらは、本明細書に参考として援用される）から公知である。

【0042】

本開示によれば、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド（ANAVEX 2 - 7 3）の新たな結晶形態を、超臨界流体（SCF）プロセスによって調製した。基本的なプロセスは、適切な溶媒（例えば、アセトニトリルまたはエタノール）中にテトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド（ANAVEX 2 - 7 3）の溶液を調製する工程、およびその溶液を圧力容器中のSCF環境（代表的には、超臨界CO₂）に導入する工程を包含した。その超臨界CO₂は、強力な貧溶媒として作用し、粒子の急速な沈殿を可能にした。テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド（ANAVEX 2 - 7 3）の異なる多形形態を、SCFプロセスパラメーター（使用される溶媒、流速、圧力、および温度が挙げられる）を操作することによって生成した。さらに、SCFプロセスパラメーターの操作は、SCFプロセスによって生成される結晶粒子のサイズ、形態、および晶癖を決定した。

【0043】

テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリド（ANAVEX 2 - 7 3）の3種の多形形態である形態I ~ IIIを生成するために使用されるSCFプロセスパラメーターは、表1 ~ 3に提供される。表1に示されるように、結晶形態Iを、アセトニトリルまたはエタノールの溶媒中にANAVEX 2 - 7 3出発物質を入れることによって生成し、超臨界流体技術によって加工処理した。その得られた粒子形状は、その溶媒に依存して異なった。アセトニトリル溶媒を使用して生成された結晶形態Iの粒子形状は、板状であった。本明細書で使用される場合、用語「板状」とは、類似の長さおよび幅の平らな粒子をいう。エタノール溶媒を使用して生成された結晶形態Iの粒子形状は、コングロメレート（conglomerate）であった。本明細書で使用される場合、用語「コングロメレート」とは、2もしくはこれより多くのタイプの粒子形状の混合物をいう。その得られた物質を、PXRDおよびSEMによって特徴付けた。ANAVEX 2 - 7 3の結晶形態IのPXRDは、図1に示される。結晶形態Iの粒度および形態を示すSEMの顕微鏡写真は、図2 ~ 3に示される。図2は、アセトニトリル溶媒を使用して生成された結晶形態Iの粒度および形態（板状形態）を示す。図3は、溶媒としてエタノールを使用して生成された結晶形態Iの粒度および形態（コングロメレート形態）を示す。

【0044】

表2に示されるように、結晶形態IIを、アセトニトリル、1 : 9 v / v トリフルオロエタノール + エタノール、1 : 1 v / v アセトン + エタノール、または3 - メチル - 1 - プタノールの溶媒中にANAVEX 2 - 7 3出発物質を入れることによって生成し、超臨界流体技術によって加工処理した。全ての場合に、結晶形態IIは、板状晶癖によって特徴付けられた。その得られた物質を、PXRDおよびSEMによって特徴付けた。ANAVEX 2 - 7 3の結晶形態IIのPXRDは、図4に示される。結晶形態IIは、図5に示されるFTIRスペクトルおよび図6に示される¹H - NMRによってさらに特徴付けられる。結晶形態IIの粒度および形態を示すSEMの顕微鏡写真は、図7に示される。

【0045】

表 3 に示されるように、結晶形態ⅠⅠⅠを、エタノールまたは 1 : 9 v / v トリフル
オロエタノール + エタノールの溶媒中に A N A V E X 2 - 7 3 出発物質を入れることによ
って生成し、超臨界流体技術によって加工処理した。全ての場合に、結晶形態ⅠⅠⅠは、
ラス状晶癖によって特徴付けられた。本明細書で使用される場合、「ラス状」とは、長く
、薄いブレード状の粒子をいう。その得られた物質を、P X R D および S E M によって特
徴付けた。A N A V E X 2 - 7 3 の結晶形態ⅠⅠⅠの P X R D は、図 8 に示される。結晶
形態ⅠⅠⅠは、図 9 に示される F T I R スペクトルおよび図 1 0 によって示される ¹ H -
N M R によってさらに特徴付けられる。結晶形態ⅠⅠⅠの粒度および形態を示す S E M の
顕微鏡写真は、図 1 1 に示される。

【表 1】

表 1-結晶形態Ⅰサンプル

SCF サンプル番号	溶媒	溶液濃度 (mg/ml)	P (バール)	T°C	密度 (g/cm ³)	TS 流 (g/分)	CO ₂ 流 (g/分)	モル分率 CO ₂	モル分率 溶液	質量比流	粒子形状	表面特徴
B2202022	アセトニトリル	27.3	105	60	0.322	0.4716	20	0.977	0.023	42.41	板	滑らか
B2202038	エタノール	40	125	80	0.318	0.0789	20	0.996	0.004	253.49	コンダロレート	N/A

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2-結晶形態IIサンプル

SCF サンプル番号	溶媒	溶液濃度 (mg/ml)	P (バール)	T℃	密度 (g/cm ³)	TS 流 (g/分)	CO ₂ 流 (g/分)	モル分率 CO ₂	モル分率 溶液	質量比流	粒子形状	表面特徴
B2201017	アセトニトリル	27.3	85	40	0.354	0.9432	20	0.955	0.045	21.20	板	滑らか
B2201018	アセトニトリル	27.3	200	40	0.84	0.9432	20	0.955	0.045	21.20	板	滑らか
B2201020	アセトニトリル	27.3	200	80	0.594	0.9432	20	0.955	0.045	21.20	板	滑らか
B2201028	アセトニトリル	27.3	85	40	0.354	1.5720	20	0.927	0.073	12.72	板	滑らか
B2201039	アセトニトリル	13	105	60	0.322	1.5720	20	0.927	0.073	12.72	板	滑らか
B2201052	1:9v/v トリフルオロエタノール+エタノール	50	85	40	0.354	1.0120	20	0.952	0.048	19.76	板	滑らか
B2201053	1:9v/v トリフルオロエタノール+エタノール	50	85	40	0.354	1.0120	20	0.952	0.048	19.76	板	滑らか

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

B2201055	1:9v/v トリフルオロエタノール+エタノール	50	200	40	0.84	0.1687	20	0.992	0.008	118.57	板	滑らか
B2201057	1:9v/v トリフルオロエタノール+エタノール	20	200	40	0.84	1.6867	20	0.922	0.078	11.86	板	滑らか
B2201067	1:1 v/v アセトン+エタノール	50	85	40	0.354	1.5800	20	0.927	0.073	12.66	板	滑らか
B2201072	1:1 v/v アセトン+エタノール	50	200	40	0.84	1.5800	20	0.927	0.073	12.66	板	滑らか
B2201076	3-メチル-1-ブタノール	10	85	40	0.354	0.9725	20	0.954	0.046	20.57	板	滑らか
B2201077	3-メチル-1-ブタノール	10	85	40	0.354	1.6208	20	0.925	0.075	12.34	板	滑らか

10

20

30

40

50

【表 3】

表3-結晶形態IIIサンプル

SCF サンプル番号	溶媒	溶液濃度 (mg/ml)	P (バール)	T°C	密度 (g/cm ³)	TS 流 (g/分)	CO ₂ 流 (g/分)	モル分率 CO ₂	モル分率 溶液	質量比流	粒子形状	表面特徴
B2201011	エタノール	40	85	40	0.354	0.4734	20	0.977	0.023	42.25	ラス	滑らか
B2201036	エタノール	40	200	40	0.84	1.5780	20	0.927	0.073	12.67	ラス	滑らか
B2201054	1:9v/v トリフルオロエタノール+エタノール	50	85	40	0.354	0.1687	20	0.992	0.008	118.57	ラス	クラックあり

【 0 0 4 6 】

本開示はまた、テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 , 2 - ジフェニル - 3 - フランメタンアミンヒドロクロリドの代謝産物であるANAVEX 19 - 144を提供する。ANAVEX 19 - 144は、ANAVEX 2 - 73に類似の抗健忘および神経保護的潜在能力を立証した。例えば、J . of Psychopharmacol . 25 (8) , 1101 - 1117 (2011)を参照のこと。ANAVEX 19 - 144の結晶形態を、エタノールまたはジクロロメタンの溶媒中にANAVEX 19 - 144出発物質を入れることによって生成し、超臨界流体技術によって加工処理した。40mg / mL エタノール溶液、圧力200バール、温度80℃、流速20g / 分を有する超臨界CO₂溶液

10

20

30

40

50

およびTS流0.4 mL/分というプロセスパラメーター下での超臨界流体技術によって生成したANAVEX 19-144の結晶形態を、図12～15に示されるように、PXRD、FTIR、DSC、およびSEMによって特徴付けた。図15に示されるように、ANAVEX 19-144の結晶形態は、針状結晶によって特徴付けられた。対照的に、溶媒ジクロロメタンを使用して類似のプロセスパラメーターによって生成されたANAVEX 19-144の結晶形態は、図16に示されるように、針状およびラスタ型の粒子という混合晶癖を示した。ジクロロメタン超臨界流体技術を使用して生成したANAVEX 19-144の結晶形態は、下流の加工処理のためにより良好な流れ特徴および改善された流れ特性を有する粉末を生じた。ANAVEX 19-144の結晶形態を、図17～18に示されるように、PXRDおよびDSCによってさらに特徴付けた。ANAVEX 19-144の2種の結晶形態（エタノールまたはジクロロメタンにおける超臨界流体技術に従って生成）を、蓋をしていない容器中で1週間、75% 相対湿度において40で貯蔵し、その後、PXRDによって特徴付けして、その2種の形態の安定性を決定した。1週間後、その2種の形態のPXRDは、いかなる差異も示さず、従って、その2種の形態が試験した条件下で安定であることを示した。

【図面】

【図1】

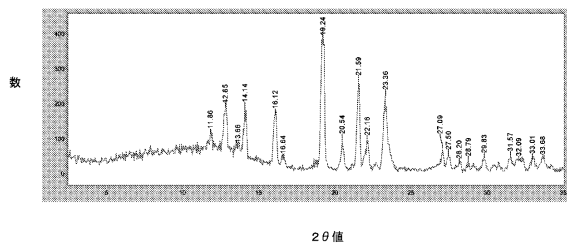


FIG. 1

【図2】

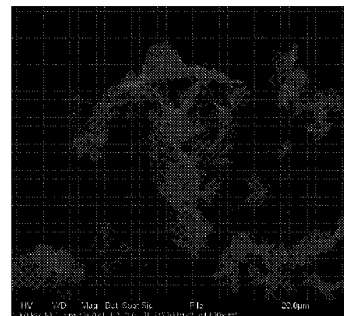
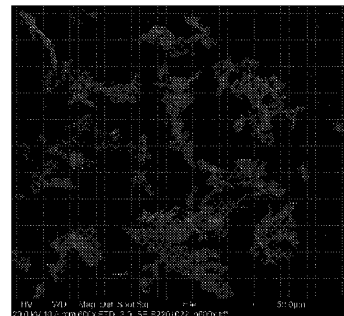


FIG. 2

【 図 3 】

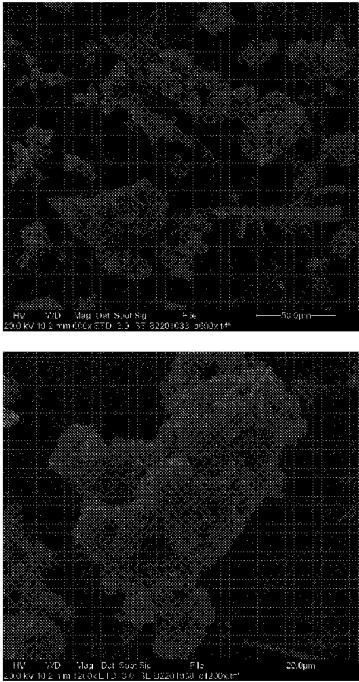


FIG. 3

【 図 4 】

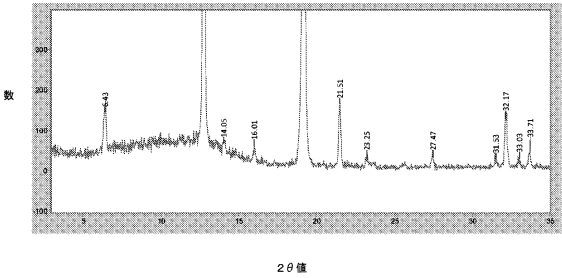


FIG. 4

【 図 5 】

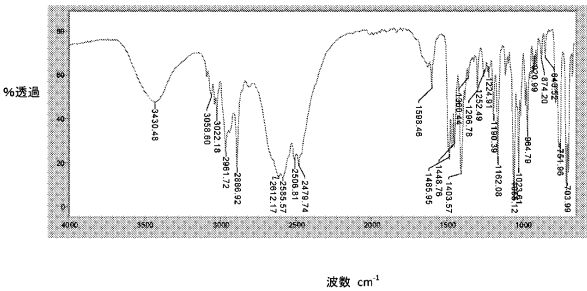


FIG. 5

【 図 6 】

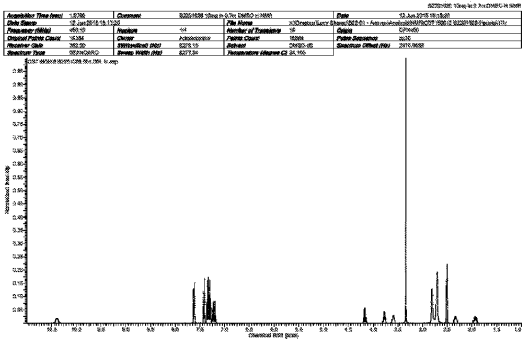


FIG. 6

【図 7】

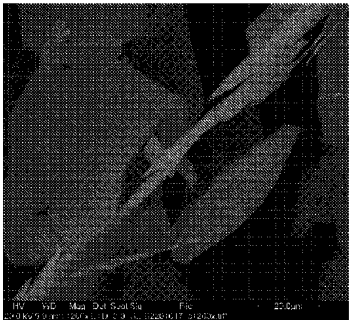
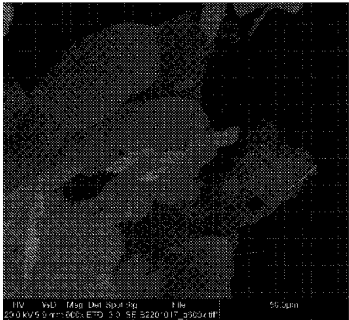
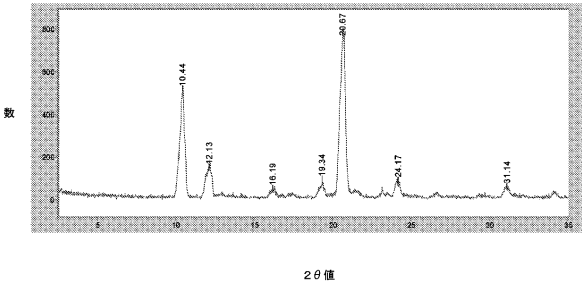


FIG. 7

【図 8】



2θ 値

FIG. 8

【図 9】

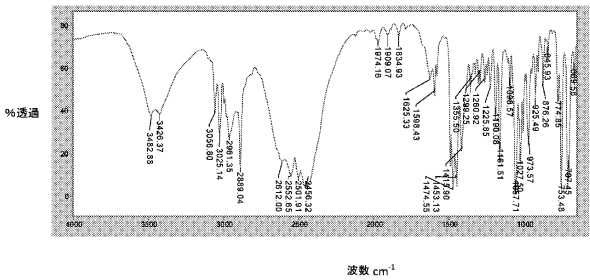


FIG. 9

【図 10】

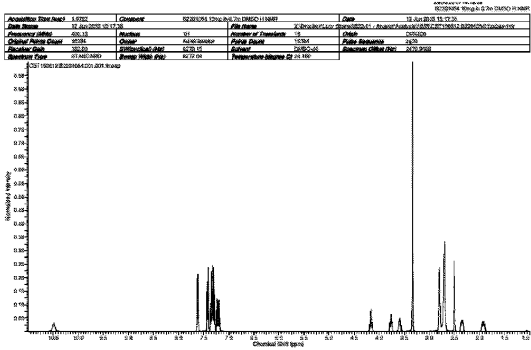


FIG. 10

10

20

30

40

50

【図 1 1】

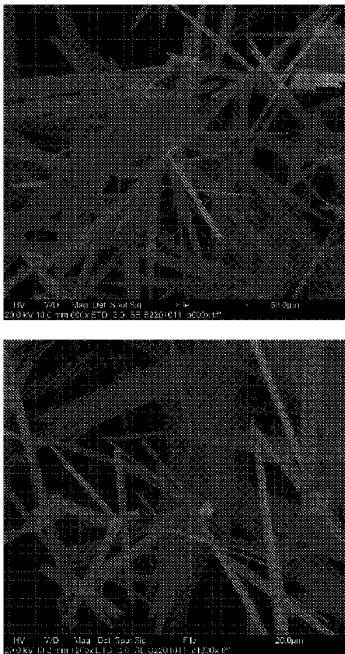


FIG. 11

【図 1 2】

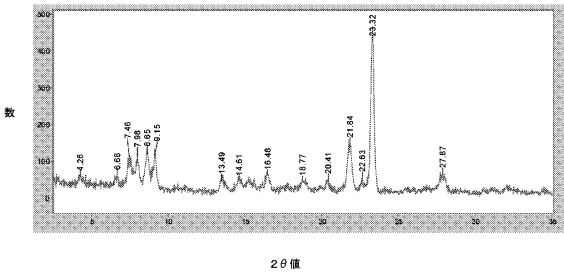


FIG. 12

【図 1 3】

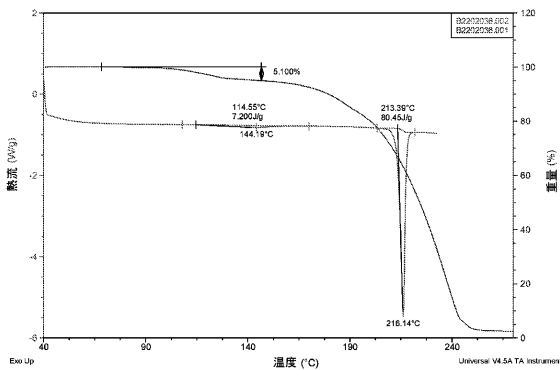


FIG. 13

【図 1 4】

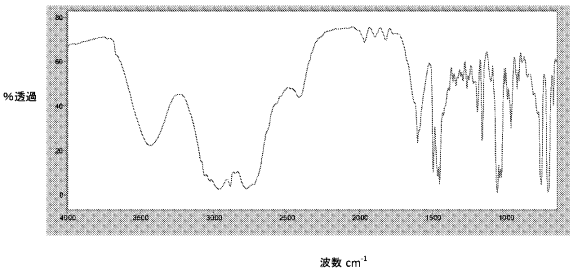


FIG. 14

【図 15】

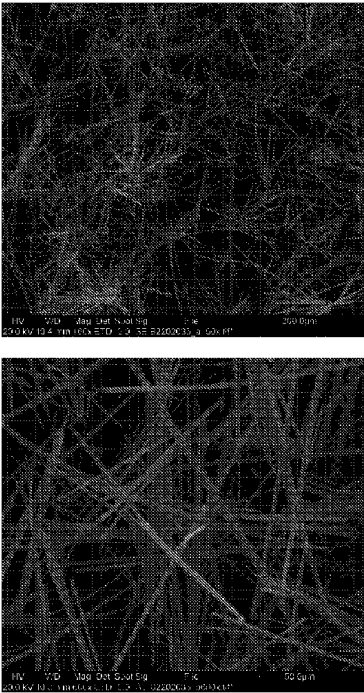


FIG. 15

【図 16】

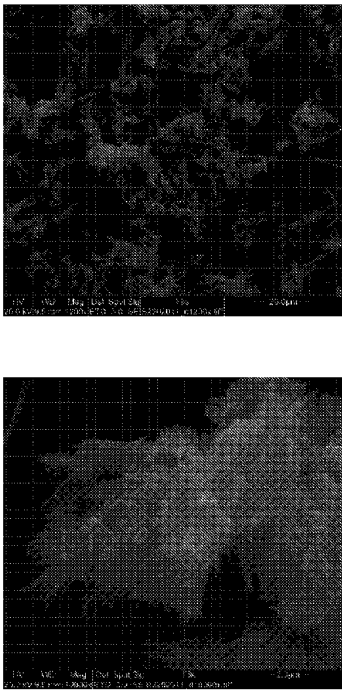


FIG. 16

【図 17】

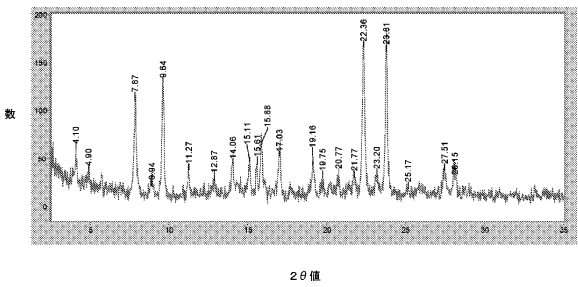


FIG. 17

【図 18】

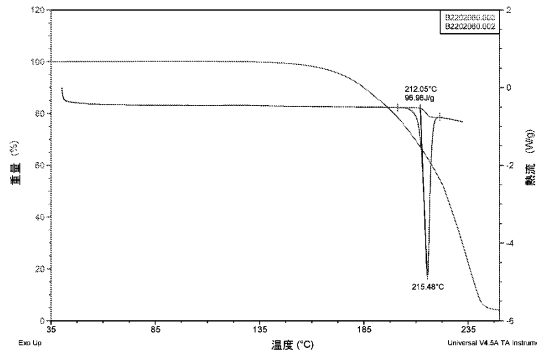


FIG. 18

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 米国(US)
 (74)代理人 230113332
 弁護士 山本 健策
- (72)発明者 デインツリー, リンダ シャロン
 イギリス国 エルエス7 4ピーピー ウェスト ヨークシャー, リーズ, ノーフォーク ガーデンズ 18
- (72)発明者 レッジャー, ダニエル マーク
 イギリス国 ビーディー13 3エスワイ ウェスト ヨークシャー, ブラッドフォード, ソーントン, アンダーズコールズ レーン 38
- (72)発明者 レナード, ルーシー アン
 イギリス国 ビーディー1 5ディーピー ウェスト ヨークシャー, ブラッドフォード, チャペルストリート 36, タイソン ハウス フラット 8
- (72)発明者 ヨーク, ピーター
 イギリス国 ビーディー71ディーピー ウェスト ヨークシャー, ブラッドフォード, リッチモンド ロード
- (72)発明者 セルヴェイ, アラーニ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10019, ニューヨーク, ウェスト 52エヌディー ストリート 51, 7ティーエイチ フロア
- 合議体
 審判長 井上 典之
 審判官 瀬良 聡機
 審判官 齊藤 真由美
- (56)参考文献 国際公開第97/30983(WO, A1)
 国際公開第2010/097641(WO, A1)
 特表2003-531211(JP, A)
 Journal of Psychopharmacology、2011年、Vol. 25、No. 8、p. 1101~1117
 仲井由宣 ほか1名編、新製剤学、株式会社南山堂、1984年4月25日、第1版第2刷、102~104頁、217-236頁
 塩路雄作、固形製剤の製造技術、株式会社シーエムシー出版、2003年1月27日、普及版第1刷、9~14頁
 平山令明編著、有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ -、丸善株式会社、2008年7月25日、37~84頁
 社団法人日本化学会編、第4版 実験化学講座1 基本操作I、丸善株式会社、1996年4月5日、第2刷、184~186頁
 Journal of Supercritical Fluids、2008、Vol. 44、No. 3、p. 422~432
 European Journal of Pharmaceutical Sciences、2004、Vol. 22、No. 1、p. 1~17
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C07D307/00-307/94
 A61K31/00-31/80
 A61P1/00-43/00
 CAPLUS/REGISTRY STN