

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-520488

(P2013-520488A)

(43) 公表日 平成25年6月6日(2013. 6. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 279/28 (2006.01)	C 0 7 D 279/28 C S P	4 C 0 3 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2012-554446 (P2012-554446)	(71) 出願人	501177609
(86) (22) 出願日	平成23年2月24日 (2011. 2. 24)		ラモット・アット・テル・アビブ・ユニバ ーシテイ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月28日 (2012. 9. 28)		RAMOT AT TEL AVIV U NIVERSITY LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/000915		イスラエル6139201テル・アビブ、 ビー・オー・ボックス39296
(87) 国際公開番号	W02011/104637	(71) 出願人	503437093
(87) 国際公開日	平成23年9月1日 (2011. 9. 1)		バルーイラン ユニバーシテイ
(31) 優先権主張番号	61/307, 481		イスラエル, 52900 ラマト ガン (番地なし)
(32) 優先日	平成22年2月24日 (2010. 2. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/307, 482		
(32) 優先日	平成22年2月24日 (2010. 2. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペルフェナジン-GABAのトリメシラート塩の結晶性形態物及びその製法方法

(57) 【要約】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの新規の結晶性形態物、及びその製造方法が開示される。新規の結晶形態は、特有のXRPDパターン及び比較的高温（例えば209 以上）において吸熱ピークを示すDSCによって特徴付けられる。単一工程の合成において、その場での脱保護及び塩化によりペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製する方法、及びそれによって得られる高純度のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートも開示される。記載されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの使用も開示される。

【選択図】 図3A - 3B

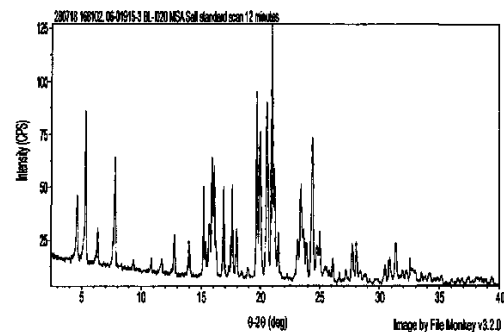


FIG. 3A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記のうちの少なくとも 1 つにより特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物：

(a) 図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターン；および

(b) 吸熱ピークを約 209 以上において示す示差走査熱量測定法 (DSC)。

【請求項 2】

前記吸熱ピークは約 214 に存在する、請求項 1 に記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

10

【請求項 3】

図 2 に示されるピークの少なくとも 6 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 1 又は 2 に記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 4】

図 2 に示されるピークの少なくとも 7 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 5】

図 2 に示される XRPD パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

20

【請求項 6】

図 3 A ~ 図 3 F に示される XRPD パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 7】

図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 8】

図 2 に示されるピークの少なくとも 6 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 7 に記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

30

【請求項 9】

図 2 に示されるピークの少なくとも 7 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 7 に記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 10】

図 2 に示される XRPD パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 7 に記載のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

40

【請求項 11】

2 値 (度の単位で) が、約 4.7、5.4、6.4、7.8、12.8、14.0、15.3、15.7、16.0、16.1、16.9、17.7、18.0、19.7、20.0、20.6、21.0 および 21.2 である群から選択されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項 12】

2 値 (度の単位で) が、約 4.7、5.4、6.4、7.8、12.8、14.0、15.3、15.7、16.0、16.1、16.9、17.7、18.0、19.7、

50

20.0、20.6、21.0および21.2である群から選択されるピークの少なくとも6つを示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる、請求項11に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項13】

2値(度の単位で)が、約4.7、5.4、6.4、7.8、12.8、14.0、15.3、15.7、16.0、16.1、16.9、17.7、18.0、19.7、20.0、20.6、21.0および21.2である群から選択されるピークの少なくとも7つを示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる、請求項11に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項14】

図3A~図3Iに示されるXRPDパターンの1つまたは複数と実質的に同一であるX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられるペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項15】

吸熱ピークを約209以上において示す示差走査熱量測定法(DSC)より特徴づけられるペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項16】

前記吸熱ピークは約214に存在する、請求項15に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項17】

HPLC面積百分率測定によって決定される場合、99%を超える純度を有する、請求項1~16のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項18】

平均粒子サイズが100ミクロン未満である、請求項1~16のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項19】

前記平均粒子サイズが10ミクロン未満である、請求項18に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項20】

一般には、針状物、および、消光を伴う複屈折を示す球晶破碎物として形状化される、請求項1~16のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項21】

一般には、針状物として形状化される、請求項1~16のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項22】

$2.5\text{ m}^2/\text{g}$ よりも大きい表面積により特徴づけられる、請求項1~16のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項23】

$4.5\text{ m}^2/\text{g} \sim 5\text{ m}^2/\text{g}$ の範囲の表面積により特徴づけられる、請求項22に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項24】

N-保護されたペルフェナジン4-アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させることによって調製される、請求項1~23のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項25】

請求項1~23のいずれかに記載の結晶性形態物を調製する方法であって、N-保護されたペルフェナジン4-アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセト

10

20

30

40

50

ニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させ、それにより、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物を生じさせることを含む方法。

【請求項 26】

前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートは *t* - ブトキシカルボニルを N - 保護基として含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記反応させることは、

(i) 前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートをアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物に溶解すること、および

(ii) アセトニトリルにおけるメタンスルホン酸の溶液をアセトニトリルおよび酢酸ブチルの前記混合物における前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液に加えること

によって行われる、請求項 25 又は 26 に記載の方法。

【請求項 28】

アセトニトリルおよび酢酸ブチルの前記混合物における前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液は約 40℃ に加熱される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物を反応混合物から単離することをさらに含む、請求項 25 ~ 28 のいずれかに記載の方法。

【請求項 30】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラート塩を精製することをさらに含む、請求項 25 ~ 29 のいずれかに記載の方法。

【請求項 31】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製する方法であって、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させ、それにより、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製することを含む方法。

【請求項 32】

前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートは *t* - ブトキシカルボニルを N - 保護基として含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記反応させることは、

(i) 前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートをアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物に溶解すること、および

(ii) アセトニトリルにおけるメタンスルホン酸の溶液をアセトニトリルおよび酢酸ブチルの前記混合物における前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液に加えること

によって行われる、請求項 31 又は 32 に記載の方法。

【請求項 34】

アセトニトリルおよび酢酸ブチルの前記混合物における前記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの前記溶液は約 40℃ に加熱される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを反応混合物から単離することをさらに含む、請求項 31 ~ 34 のいずれかに記載の方法。

【請求項 36】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを精製することをさらに含む、請求項 31 ~ 35 のいずれかに記載の方法。

【請求項 37】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートは、HPLC 測定における面積百

10

20

30

40

50

分率によって決定される場合、99%を超える純度を有する、請求項31～36のいずれかに記載の方法。

【請求項38】

ペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物を調製するための請求項31～36のいずれかに記載の方法であって、前記結晶性形態物が、吸熱ピークを209以上において示す示差走査熱量測定法(DSC)により特徴づけられる、方法。

【請求項39】

HPLC測定における面積百分率によって決定される場合、99%を超える純度を有する、請求項31～35に記載の方法によって調製されるペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラート。

10

【請求項40】

請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物および医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項41】

包装材で包装され、かつ、CNS疾患またはCNS障害の処置における使用のために前記包装材の中または表面において印刷で特定される、請求項40に記載の医薬組成物。

【請求項42】

CNS疾患またはCNS障害の処置において使用されるためのものである、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

20

【請求項43】

医薬品として使用されるためのものである、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項44】

前記医薬品は、CNS疾患またはCNS障害を処置するためのものである、請求項43に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物。

【請求項45】

CNS疾患またはCNS障害を処置するための医薬品の調製における、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の使用。

30

【請求項46】

CNS疾患またはCNS障害を処置する方法であって、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の治療効果的な量をその必要性のある対象に投与し、それにより、CNS疾患またはCNS障害を処置することを含む方法。

【請求項47】

前記CNS疾患またはCNS障害は統合失調症である、請求項44もしくは46に記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物、請求項43に記載の医薬組成物、請求項47に記載の使用、又は請求項48に記載の方法。

【請求項48】

認知機能の改善のための医薬品の調製における、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の使用。

40

【請求項49】

認知機能を改善する方法であって、請求項1～24のいずれかに記載のペルフェナジン4-アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の治療効果的な量をその必要性のある対象に投与し、それにより、認知機能を改善することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

50

本願は、2010年2月24日に出願した米国仮特許出願第61/307481号及び米国仮特許出願第61/307482号（それらの出願はともに参照として本明細書中に援用される）の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、医薬活性薬剤の新規な結晶性形態物に関連し、より具体的には、しかし、限定ではなく、向精神性薬物および有機酸からなる化学的コンジュゲートの新規な結晶性形態物、その製造方法、ならびに、CNS疾患およびCNS障害の処置におけるその使用に関連する。

【背景技術】

10

【0003】

向精神性薬物と、有機酸との一連のコンジュゲート、ならびに、精神作用性および/または増殖性の疾患および障害を処置することにおけるそれらの使用が、国際公開WO 03/026563および同WO 2005/092392として公開された国際特許出願、ならびに、米国特許第7544681号に詳しく記載される（これらはすべて、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって組み込まれる）。これらのコンジュゲートは、それらのそれぞれのコンジュゲート化されていない向精神性薬物よりも大きい治療効力を発揮することができ、かつ/あるいは、それらのそれぞれのコンジュゲート化されていない向精神性薬物よりも少ない副作用および/または重篤でない副作用を生じさせることができる。開示されたコンジュゲートの中には、- アミノ酪酸（GABA）に共有結合により連結されるペルフェナジンを含むコンジュゲートが含まれる。

20

【0004】

有機酸が遊離アミノ基を有するそのようなコンジュゲート（例えば、GABAおよび他のGABAアゴニストなど）の酸付加塩が国際公開WO 2006/131923に開示されている。開示された塩の中には、N-保護されたペルフェナジン-GABAコンジュゲートの溶液をメタンスルホン酸と反応させて、メシラート塩をろ過で得ることによって調製されるペルフェナジン-GABAコンジュゲートのメシラート付加塩（これはHPLC測定により約98%の純度を有する）が含まれる。

【0005】

多形体および擬多形体を含める結晶性形態物は、同じ構造式を共に有するが、異なる物理的性質を、結晶の単位格子における分子の立体配置および/または配向が異なるために有する別個の固体である。結晶形が異なる結晶性形態物の物理的特性（例えば、溶解性および安定性など）は異なることが多く、したがって、薬理学の分野ではことのほか関係する。

30

【0006】

結晶性形態物（すなわち、多形体および擬多形体）および結晶性形態物の薬学適用の一般的な総説については、Wall、Pharm. Manuf.、1986、3、33；Haleblian他、J. Pharm. Sci.、1969、58、911；および、Haleblian、J. Pharm. Sci.、1975、64、1269を参照のこと。

40

【0007】

医薬品として有用な化合物の、結晶形が異なる結晶性形態物は、医薬用製造物の性能特性を改善する可能性を提供する。結晶形が異なる結晶性形態物により、例えば、所望される放出プロフィル、溶解性特性または他の所望される特性を有する薬物の医薬用投薬形態物を設計するために利用可能な、製剤科学者が有する材料のレパートリーが広がる。有用な既知化合物の新しい結晶性形態物が有益であることが広く知られている。

【発明の概要】

【0008】

本発明者らは今回、ペルフェナジン-GABAコンジュゲート（4-アミノ-酪酸2-
{ 4-[3-2-クロロ-フェノチアジン-10-イルプロピル]-ピペラジン-1-イ

50

ル} - エチルエステル) のトリメシラート塩を調製するために使用される反応条件に依存して、この塩の様々な結晶性形態物が得られることを発見している。したがって、本発明者らは、他の条件のもとで調製されるトリメシラート塩と比較して、優れた物理化学的性能(例えば、より大きい安定性、低下した吸湿性)を示す、ペルフェナジン - G A B A コンジュゲートのトリメシラート塩の結晶性形態物を調製する方法を設計している。本発明者らはさらに、この発見された非常に安定な結晶性形態物を特徴づけている。

【0009】

したがって、本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、下記のうちの少なくとも1つにより特徴づけられるペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物(結晶性形態物B)が提供される:

(a) 図2の1つまたは複数に示されるピークの少なくとも5つを示すX線粉末回折(XRPD)パターン; および

(b) 吸熱ピークを約209 以上において示す示差走査熱量測定法(DSC)走査。

【0010】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記吸熱ピークは約214 に存在する。

【0011】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図2に示されるピークの少なくとも6つ、あるいは、図3A ~ 図3Iの1つまたは複数を示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

【0012】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図2に示されるピークの少なくとも7つ、あるいは、図3A ~ 図3Iの1つまたは複数を示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

【0013】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図2に示されるXRPDパターンの1つまたは複数と実質的に同一であるX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

【0014】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図3A ~ 図3Iに示されるXRPDパターンの1つまたは複数と実質的に同一であるX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

【0015】

本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、図2に示されるピークの少なくとも5つを示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられるペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物が提供される。

【0016】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図2に示されるピークの少なくとも6つまたは少なくとも7つを示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

【0017】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値(度の単位で)が、約4.7、5.4、6.4、7.8、9.4、10.9、11.7、12.8、14、15.3、15.4、15.7、16.0、16.1、16.9、17.4、17.7、18.0、18.4、19.0、19.7、20.0、20.6、21.0、21.2、21.5、22.3、23.1、23.4、23.6、23.9、24.4、24.8および25.0である群から選択される、図2に示されるピークの少なくとも5つを示すX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、12 . 8、14 . 0、15 . 3、15 . 7、16 . 0、16 . 1、16 . 9、17 . 7、18 . 0、19 . 7、20 . 0、20 . 6、21 . 0 および 21 . 2 である群から選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、9 . 4、10 . 9、11 . 7、12 . 8、14 . 0、15 . 3、15 . 4、15 . 7、16 . 0、16 . 1、16 . 9、17 . 4、17 . 7、18 . 0、18 . 4、19 . 0、19 . 7、20 . 0、20 . 6、21 . 0、21 . 2、21 . 5、22 . 3、23 . 1、23 . 4、23 . 6、23 . 9、24 . 4、24 . 8 および 25 . 0 である群から選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 6 つを示す X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

10

【 0 0 2 0 】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、12 . 8、14 . 0、15 . 3、15 . 7、16 . 0、16 . 1、16 . 9、17 . 7、18 . 0、19 . 7、20 . 0、20 . 6、21 . 0 および 21 . 2 である群から選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 6 つを示す X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

20

【 0 0 2 1 】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、9 . 4、10 . 9、11 . 7、12 . 8、14 . 0、15 . 3、15 . 4、15 . 7、16 . 0、16 . 1、16 . 9、17 . 4、17 . 7、18 . 0、18 . 4、19 . 0、19 . 7、20 . 0、20 . 6、21 . 0、21 . 2、21 . 5、22 . 3、23 . 1、23 . 4、23 . 6、23 . 9、24 . 4、24 . 8 および 25 . 0 である群から選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 7 つを示す X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、12 . 8、14 . 0、15 . 3、15 . 7、16 . 0、16 . 1、16 . 9、17 . 7、18 . 0、19 . 7、20 . 0、20 . 6、21 . 0 および 21 . 2 である群から選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 7 つを示す X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

【 0 0 2 3 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、図 2 に示される XRPD パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられる。

40

【 0 0 2 4 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、図 3 A ~ 図 3 I に示される XRPD パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物が提供される。

【 0 0 2 5 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、吸熱ピークを約 209 以上にお

50

いて（例えば、約 214 において）示す示差走査熱量測定法（DSC）より特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物が提供される。

【0026】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、HPLC 面積百分率測定によって決定される場合、約 95 %を超える純度を有する。他の実施形態において、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物の純度は、約 96 %超、約 97 %超、約 98 %超、約 99 %超または約 99.5 %超である（ただし、それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）。

【0027】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、平均粒子サイズが 100 ミクロン未満である（例えば、約 95 ミクロン未満、約 90 ミクロン未満、約 85 ミクロン未満、約 80 ミクロン未満、約 75 ミクロン未満、約 70 ミクロン未満、約 65 ミクロン未満、約 60 ミクロン未満、約 55 ミクロン未満、約 50 ミクロン未満、約 45 ミクロン未満、約 40 ミクロン未満、約 35 ミクロン未満、約 30 ミクロン未満、約 25 ミクロン未満、約 20 ミクロン未満、約 15 ミクロン未満または約 10 ミクロン未満、ただし、それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）。

【0028】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は一般には、針状物、および、消光を伴う複屈折を示す球晶破砕物として形状化される。

【0029】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は一般には、針状物として形状化される。

【0030】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、 $2.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ よりも大きい表面積により特徴づけられる。

【0031】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、 $4.5 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 5 \text{ m}^2 / \text{g}$ の範囲の表面積により特徴づけられる。

【0032】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物は、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させることによって調製される。

【0033】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、吸熱ピークを約 150 において示す示差走査熱量測定法（DSC）により特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物 A）が提供される。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートのこの結晶性形態物は、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルの存在下で反応させることによって調製される。

【0035】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、本明細書中に記載されるような結晶性形態物 B を調製する方法であって、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラ

10

20

30

40

50

ートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させ、それにより、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの前記結晶性形態物を生じさせることを含む方法が提供される。

【 0 0 3 6 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートは t - ブトキシカルボニルを N - 保護基として含む。

【 0 0 3 7 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記反応させることは、
(i) 上記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートをアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物に溶解すること、および
(i i) アセトニトリルにおけるメタンスルホン酸の溶液をアセトニトリルおよび酢酸ブチルの前記混合物における上記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液に加えること
によって行われる。

10

【 0 0 3 8 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの上記混合物における上記 N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの上記溶液は約 4 0 に加熱される。

【 0 0 3 9 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記方法はさらに、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物を反応混合物から単離することを含む。

20

【 0 0 4 0 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記方法はさらに、上記ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラート塩を、例えば、再結晶（例えば、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物からの再結晶）、磨砕などによって精製することを含む。

【 0 0 4 1 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製する方法であって、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させ、それにより、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製することを含む方法が提供される。

30

【 0 0 4 2 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートは、HPLC 測定における面積百分率によって決定される場合、99%を超える純度を有する。

【 0 0 4 3 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記方法は、上記ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物を調製するために使用され、吸熱ピークを 209

以上において示す示差走査熱量測定法（DSC）により特徴づけられる上記ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物を提供する。

40

【 0 0 4 4 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、HPLC 測定における面積百分率によって決定される場合、99%を超える純度を有する、本明細書中に記載されるような方法によって調製されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートが提供される。

【 0 0 4 5 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B および医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 4 6 】

50

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記医薬組成物は包装材料で包装され、かつ、CNS疾患またはCNS障害の処置における使用のために前記包装材料の中または表面において印刷で特定される。

【0047】

本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物Bは、CNS疾患またはCNS障害の処置において使用されるためのものである。

【0048】

本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物Bは、医薬品として使用されるためのものである。

【0049】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記医薬品は、CNS疾患またはCNS障害を処置するためのものである。

【0050】

本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、CNS疾患またはCNS障害を処置するための医薬品の調製における、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物Bの使用が提供される。

【0051】

本発明のいくつかの実施形態の1つの局面によれば、CNS疾患またはCNS障害を処置する方法であって、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物Bの治療効果的な量をその必要性のある対象に投与し、それにより、前記CNS疾患またはCNS障害を処置することを含む方法が提供される。

【0052】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記CNS疾患またはCNS障害は統合失調症である。

【0053】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的用語および/または科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料を本発明の実施または試験において使用することができるが、例示的な方法および/または材料が下記に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて、本特許明細書が優先する。加えて、材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

【図面の簡単な説明】

【0054】

本明細書では本発明のいくつかの実施形態を単に例示し添付の図面を参照して説明する。特に詳細に図面を参照して、示されている詳細が例示として本発明の実施形態を例示考察することだけを目的としていることを強調するものである。この点について、図面について行う説明によって、本発明の実施形態を実施する方法は当業者には明らかになるであろう。

【0055】

【図1】図1は、吸熱ピークを214.75において示す、BL-1020MSA塩（ロット06-01915-3）の結晶性形態物Bの例示的なDSC曲線を示す。

【0056】

【図2】図2は、BL-2010MSA塩の結晶性形態物Bの例示的ロットについて得られるXRPDパターンを重ねたものを示す（06-01915-3、01BIL02-01-22、01BIL02-02-22、01BIL02-03-22、01BIL02-04-22および01BIL02-05-26の各ロットは、280718、280714、280729、280734、280739および280746の各ファイルにそれぞれ対応する）。

【 0 0 5 7 】

【図 3 A - 3 B】図 3 A - 3 B は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の例示的ロットについて得られる X R P D パターンを示す（ロット 0 6 - 0 1 9 1 5 - 3 を図 3 A に、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 1 - 2 2 を図 3 B に示す）。

【 0 0 5 8 】

【図 3 C - 3 D】図 3 C - 3 D は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の例示的ロットについて得られる X R P D パターンを示す（ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 2 - 2 2 を図 3 C に、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 3 - 2 2 を図 3 D に示す）。

【 0 0 5 9 】

【図 3 E - 3 F】図 3 E - 3 F は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の例示的ロットについて得られる X R P D パターンを示す（ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 4 - 2 2 を図 3 E に、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 5 - 2 6 を図 3 F に示す）。

10

【 0 0 6 0 】

【図 3 G - 3 H】図 3 G - 3 H は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の例示的ロットについて得られる X R P D パターンを示す（ロット 0 1 C Y S 0 2 - 0 1 - 3 7 を図 3 G に、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 7 - 3 4 を図 3 H に示す）。

【 0 0 6 1 】

【図 3 I】図 3 I は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の例示的ロットについて得られる X R P D パターンを示す（ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 6 - 2 6 を図 3 I に示す）。

【 0 0 6 2 】

【図 4】図 4 は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩（ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 7 - 3 4 ）の重量変化（％）を相対湿度（R H ）の関数として示す例示的な D V S グラフを示す。

20

【 0 0 6 3 】

【図 5 A - 5 B】図 5 A - 5 B は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の結晶性形態物 B の例示的ロットの光学顕微鏡観察により得られる像を示す（ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 4 - 2 2 を図 5 A に、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 5 - 2 6 を図 5 B に示す）。

【 0 0 6 4 】

【図 6 A - 6 B】図 6 A - 6 B は、B L - 1 0 2 0 M S A 塩の結晶性形態物 B （ロット C Y S 0 2 - 0 1 - 3 7 ）および参照サンプル 0 6 - 0 1 8 9 0 M C 4 - 2 の F T - I R スペクトルを示す。

30

【 0 0 6 5 】

発明の具体的実施形態の説明

本発明は、そのいくつかの実施形態において、医薬活性薬剤の新規な結晶性形態物に関連し、より具体的には、しかし、限定ではなく、向精神性薬物および有機酸を含む化学的コンジュゲートの新規な結晶性形態物、その製造方法、ならびに、C N S 疾患およびC N S 障害の処置におけるその使用に関連する。

【 0 0 6 6 】

本発明の少なくとも 1 つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、その適用において、下記の説明に示される細部、または、実施例によって例示される細部に必ずしも限定されないことを理解しなければならない。本発明は他の実施形態が可能であり、あるいは、様々な方法で実施、または、実行される。

40

【 0 0 6 7 】

これまでの刊行物は、ペルフェナジンおよび - アミノ酪酸（G A B A ）のコンジュゲートが有益な治療効果を示し、したがって、有望な医薬活性薬剤であることを教示する。

【 0 0 6 8 】

ペルフェナジン - G A B A コンジュゲートのトリメシラート塩、すなわち、ペルフェナジン - アミノブチラートトリメシラート（これはまた、本明細書中および当技術分野ではペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートまたは B L - 1 0 2 0 M S A 塩またはペルフェナジン 4 - アミノブチラートのトリメシラート塩と呼ばれる）をさらに特徴づけている間に、本発明者らは、ペルフェナジン - G A B A コンジュゲートのトリメシラ

50

ート塩を調製するために使用される反応条件に依存して、この塩の様々な結晶性形態物が得られることを発見している。したがって、本発明者らは、他の条件のもとで調製されるトリメシラート塩と比較して、より高い純度および安定性を示す、ペルフェナジン - G A B A コンジュゲートのトリメシラート塩の結晶性形態物を調製する方法を設計している。本発明者らはさらに、この発見された非常に安定な結晶性形態物を特徴づけている。

【0069】

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートのトリメシラート塩が、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、（例えば、国際公開 W O 2 0 0 6 / 1 3 1 9 2 3 の方法を使用して）溶媒としてアセトニトリルの存在下で反応させることによって調製された。示差走査熱量測定法（D S C）分析では、鋭い吸熱ピークを約 1 5 0 において示すことが明らかにされており、このことは、生成物が結晶性であることを示唆する。この生成物は、本明細書中ではペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 A として示される。

10

【0070】

形成されたトリメシラート塩に対する反応条件の影響を調べている間に、本発明者らは、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物を反応溶媒として使用することによって、より高い純度、より高い融解温度、および、より大きい安定性を示す生成物が形成されることを発見している。本明細書中に記載される方法によって得られる生成物がさらに特徴づけられ、単結晶性であること、したがって、他にない X R D パターンおよび他の特徴的な特徴を示すことが見出された。この生成物は、本明細書中ではペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B として示される。

20

【0071】

化合物の結晶化のための一般的技術が当業者には知られている。そのような技術には、例えば、溶媒からの結晶化、熱処理および昇華が含まれる。どの手法、方法または様式が所与化合物の良好な結晶化をもたらすかを、先験的に、また、過度な実験を行うことなく知ることはできない。さらに、所与化合物がどのくらい多くの異なる結晶性形態物を有し得るかは分からない。

【0072】

一般に、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラート（この場合、アミノ基が N - 保護基によって保護される）を、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの脱保護と、塩化（M S A 付加塩の形成）とが実質的に同時に行われる一段階合成で、溶媒（単一溶媒または溶媒混合物）中においてメタンスルホン酸（M S A）と反応させることによってその場で調製される。生じる結晶性形態物のタイプは、反応で使用する溶媒（単一溶媒または溶媒混合物）によって影響され得る。

30

【0073】

したがって、本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、下記のうちの少なくとも 1 つにより特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物 B）が提供される：

40

（a）図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折（X R P D）パターン；

（b）2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、9 . 4、1 0 . 9、1 1 . 7、1 2 . 8、1 4、1 5 . 3、1 5 . 4、1 5 . 7、1 6 . 0、1 6 . 1、1 6 . 9、1 7 . 4、1 7 . 7、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 0、1 9 . 7、2 0 . 0、2 0 . 6、2 1 . 0、2 1 . 2、2 1 . 5、2 2 . 3、2 3 . 1、2 3 . 4、2 3 . 6、2 3 . 9、2 4 . 4、2 4 . 8 および 2 5 . 0 であるピークから選択される、図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つを示す X 線粉末回折（X R P D）パターン；

（c）吸熱ピークを約 2 0 9 以上において示す示差走査熱量測定法（D S C）。

【0074】

いくつかの実施形態において、吸熱ピークを約 2 0 9 以上において示す示差走査熱量

50

測定法（DSC）により特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

【００７５】

いくつかの実施形態において、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

【００７６】

いくつかの実施形態において、２θ値（度の単位で）が、約４．７、５．４、６．４、７．８、９．４、１０．９、１１．７、１２．８、１４、１５．３、１５．４、１５．７、１６．０、１６．１、１６．９、１７．４、１７．７、１８．０、１８．４、１９．０、１９．７、２０．０、２０．６、２１．０、２１．２、２１．５、２２．３、２３．１、２３．４、２３．６、２３．９、２４．４、２４．８および２５．０であるピークから選択される、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

10

【００７７】

いくつかの実施形態において、２θ値（度の単位で）が、約４．７、５．４、６．４、７．８、１２．８、１４．０、１５．３、１５．７、１６．０、１６．１、１６．９、１７．７、１８．０、１９．７、２０．０、２０．６、２１．０および２１．２であるピークから選択される、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンにより特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

20

【００７８】

いくつかの実施形態において、２θ値（度の単位で）が、約４．７、５．４、６．４、７．８、９．４、１０．９、１１．７、１２．８、１４、１５．３、１５．４、１５．７、１６．０、１６．１、１６．９、１７．４、１７．７、１８．０、１８．４、１９．０、１９．７、２０．０、２０．６、２１．０、２１．２、２１．５、２２．３、２３．１、２３．４、２３．６、２３．９、２４．４、２４．８および２５．０であるピークから選択される、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンと、吸熱ピークを約２０９℃以上において示す示差走査熱量測定法（DSC）との両方により特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

30

【００７９】

いくつかの実施形態において、２θ値（度の単位で）が、約４．７、５．４、６．４、７．８、１２．８、１４．０、１５．３、１５．７、１６．０、１６．１、１６．９、１７．７、１８．０、１９．７、２０．０、２０．６、２１．０および２１．２であるピークから選択される、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンと、吸熱ピークを約２０９℃以上において示す示差走査熱量測定法（DSC）との両方により特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

40

【００８０】

いくつかの実施形態において、図２に示されるピークの少なくとも５つを示すＸ線粉末回折（XRPD）パターンと、吸熱ピークを約２０９℃以上において示す示差走査熱量測定法（DSC）との両方により特徴づけられるペルフェナジン４－アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（結晶性形態物Ｂ）が提供される。

【００８１】

いくつかの実施形態において、吸熱ピークが約２１４℃において存在する。

【００８２】

「吸熱ピーク」に関連して本明細書中で使用される場合、用語「約」は、±１０％または±５％を表す。

50

【 0 0 8 3 】

D S C 測定で得られるデータは、使用装置および測定時の環境条件（例えば、湿度）に幾分か依存することに留意しなければならない。本明細書中に記載される吸熱ピークの値は、観測された最大値を示し、一方で、実際には、ピークの開始が 1 0 ～ 2 0 低温側で生じ得ることにまた留意しなければならない。

【 0 0 8 4 】

したがって、結晶性形態物 B の吸熱ピークは、例えば、1 9 0 ～ 2 3 0 の範囲である任意の値において可能であり、したがって、例えば、1 9 5 、 2 0 0 、 2 0 5 、 2 0 6 、 2 0 7 、 2 0 8 、 2 0 9 、 2 1 0 、 2 1 1 、 2 1 2 、 2 1 3 、 2 1 4 、 2 1 5 、 2 1 6 、 2 1 7 、 2 1 8 、 2 1 9 または 2 2 0 が可能である。本明細書中で示される値の範囲に含まれる他の値もまた、これらの値のいずれかの間の範囲および部分範囲と同様に意図される。

10

【 0 0 8 5 】

下記の実施例の節において記載されるように、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの様々なサンプル（これらはすべてが、同じ合成条件のもとで調製された）が X R P D 測定に供され、すべてが、類似した X R P D パターンを示し、したがって、これらの X R P D パターンは、単一の結晶性形態物に特徴的であるとして定義された。

【 0 0 8 6 】

当技術分野では知られているように、物質のそれぞれの結晶性形態物が特徴的な X R P D パターンを有しており、したがって、様々な物質が、位置ピークの少なくともいくつかおよび対応する相対的強度が実質的に同一である X R P D パターンを示すならば、同等性を決定することができる。

20

【 0 0 8 7 】

本明細書中に記載されるような結晶性形態物 B の代表的な X R P D パターンが図 2 および図 3 A ～ 図 3 I に示される。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、図 2 に示されるピークの少なくとも 5 つ、6 つ、7 つまたはそれ以上、例えば、2 値（度の単位で）が、約 4 . 7、5 . 4、6 . 4、7 . 8、9 . 4、1 0 . 9、1 1 . 7、1 2 . 8、1 4、1 5 . 3、1 5 . 4、1 5 . 7、1 6 . 0、1 6 . 1、1 6 . 9、1 7 . 4、1 7 . 7、1 8 . 0、1 8 . 4、1 9 . 0、1 9 . 7、2 0 . 0、2 0 . 6、2 1 . 0、2 1 . 2、2 1 . 5、2 2 . 3、2 3 . 1、2 3 . 4、2 3 . 6、2 3 . 9、2 4 . 4、2 4 . 8 および 2 5 . 0 であるピークの 5 つ、6 つ、7 つまたはそれ以上を示す X 線粉末回折（X R P D）パターンにより特徴づけられる。

30

【 0 0 8 9 】

図 2 に示されるピークに対する参照は、ピーク位置について、すなわち、ピークが観測される屈折角（ 2θ ）についてなされる。場合により、参照はまた、所与の屈折角で観測されるピークの相対的強度についてもなされる。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態において、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、図 2 に示される X R P D パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折（X R P D）パターンにより特徴づけられる。

40

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態において、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、図 3 A ～ 図 3 F に示される X R P D パターンの 1 つまたは複数と実質的に同一である X 線粉末回折（X R P D）パターンにより特徴づけられる。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（例えば、形態物 B）は、純度が、H P L C 面積百分率測定によって決定される場合、少なくとも約 9 5 %、あるいは、約 9

50

6 % 超、約 97 % 超、約 98 % 超、約 99 % 超、約 99 . 1 % 超、約 99 . 2 % 超、約 99 . 3 % 超、約 99 . 4 % 超、約 99 . 5 % 超、約 99 . 6 % 超、約 99 . 7 % 超、約 99 . 8 % 超もしくは約 99 . 9 % 超、または、約 100 % である。

【0093】

「HPLC 面積百分率測定」によって、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートに対応するとして特定されるピークの面積百分率が意味される。この用語は、HPLC 測定を使用して定量分析を行うときに得られる値を必然的に示す。

【0094】

下記の実施例の節において詳しく記載されるように、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物のいくつかのサンプルは、それらの水分吸収 / 脱離 (DVS)、BET 表面積、粒子サイズについてもまた分析されており、また、光学顕微鏡観察によって特徴づけされている。試験サンプルのほとんどが、類似した特徴づける物理化学的特徴を示すことが見出された。

【0095】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の平均粒子サイズは 100 ミクロン未満であり、場合により、50 ミクロン未満、40 ミクロン未満、30 ミクロン未満、20 ミクロン未満および 10 ミクロン未満が可能である。特定の実施形態において、平均粒子サイズは約 1 ミクロン ~ 約 100 ミクロンの間である。他の実施形態において、粒子サイズ分布の最頻値が約 1 ミクロン ~ 約 50 ミクロンの間であり、例えば、約 1 ミクロン、約 5 ミクロン、約 10 ミクロン、約 15 ミクロン、約 20 ミクロン、約 25 ミクロン、約 30 ミクロン、約 35 ミクロン、約 40 ミクロン、約 45 ミクロンまたは約 50 ミクロンである (ただし、それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む)。

【0096】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物の平均粒子サイズは 4 ミクロン ~ 10 ミクロンの範囲である。

【0097】

いくつかの実施形態において、粒子サイズ分布は実質的に単峰型である。

【0098】

いくつかの実施形態において、粒子サイズおよび粒子サイズ分布は、下記の実施例の節において記載されるように求められる。

【0099】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は一般に、光学顕微鏡観察によって求められる場合、針状物および球晶破砕物として形状化される。

【0100】

いくつかの実施形態において、これらの破砕物は、消光を伴う複屈折を示す。

【0101】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は一般には、針状物として形状化される。

【0102】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの表面積は約 $2.5 \text{ m}^2 / \text{g}$ よりも大きい。

【0103】

いくつかの実施形態において、表面積は $4.5 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 5 \text{ m}^2 / \text{g}$ の範囲である。他の実施形態において、表面積は $2.5 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 5 \text{ m}^2 / \text{g}$ の範囲である。

【0104】

いくつかの実施形態において、表面積は BET 測定によって、例えば、下記の実施例の

10

20

30

40

50

節において記載される B E T 測定などによって求められる。

【0105】

いくつかの実施形態において、これらの実施形態に関連して記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの密度は、(嵩密度が)約 0.1 g/mL ~ 約 0.2 g/mL の範囲であるか、または、(タッパ密度が)約 0.2 g/mL ~ 約 0.3 g/mL の範囲である。密度は、当技術分野では広く知られている方法によって測定することができる。

【0106】

いくつかの実施形態によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B は、本明細書中でさらに詳しく記載されるように、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下で反応させることによって調製される。

10

【0107】

本明細書中に示されるように、ペルフェナジン 4 - アミノ酪酸トリメシラートは多形であり、したがって、2 つ以上の結晶性形態物 (同形体) を示し得ることが発見されている。

【0108】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、吸熱ピークを約 150 において示す示差走査熱量測定法 (DSC) により特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 (結晶性形態物 A) が提供される。したがって、結晶性形態物 A は、本明細書中に記載されるような結晶性形態物 B と比較して、より低い吸熱ピークを有する DSC によって特徴づけられる。

20

【0109】

本発明の他の実施形態によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの上記結晶性形態物 (結晶性形態物 B) は、図 6 A に示されるような FT - IR スペクトルによって特徴づけられる。スペクトルが、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B の少量を ATR 結晶に置き、同時に、サンプルと、ATR 結晶との接触を維持するために十分な圧力を加えることによって得られる。FT - IR スペクトルが従来の方法によって得られ、これにより、図 6 に示されるスペクトルがもたらされた。スペクトルは、強い吸収を、約 1209 cm^{-1} 、 1151 cm^{-1} および 1036 cm^{-1} において示し、中程度の吸収を、 1736 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 802 cm^{-1} および 771 cm^{-1} において示し、弱い吸収を、 3012 cm^{-1} 、 2696 cm^{-1} ~ 2492 cm^{-1} (広い)、 1590 cm^{-1} 、 1564 cm^{-1} 、 1541 cm^{-1} 、 969 cm^{-1} 、 945 cm^{-1} 、 918 cm^{-1} 、 906 cm^{-1} および 851 cm^{-1} において示す。

30

【0110】

いくつかの実施形態において、結晶性形態物 A は、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルの存在下で反応させることによって調製される。

40

【0111】

本明細書中に開示されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートのこれらの結晶性形態物 (これらは本明細書中では結晶性形態物 A および結晶性形態物 B として示される) は場合により、自然に存在しない割合の原子同位体を、そのような化合物を構成する原子の 1 つまたは複数において含有することがある。例えば、本明細書中に記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、放射性同位体 (例えば、トリチウム (^3H) または炭素 - 14 (^{14}C) など) により放射性標識されることがある。本発明の化合物の同位体変化体はすべて、放射性または非放射性であろうとも、本発明の範囲に包含されることが意図される。

【0112】

50

いくつかの実施形態において、結晶性形態物 B は、吸熱ピークを、結晶性形態物 A と比較して、より高い温度において示すことに加えて、より大きい安定性および低下した吸湿性を示すことがさらに見出された。加えて、本明細書中に記載されるような、結晶性形態物 B を得るために使用される方法は、結晶性形態物 A を得るために使用される方法で得られる純度よりも高い純度のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートをもたらした。

【0113】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、本明細書中に記載されるような、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B を調製する方法が提供される。この方法は、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタン

10

【0114】

スルホン酸とを、溶媒（ただし、溶媒はアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物である）の存在下で反応させることによって行われる。

「N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラート」によって、GABA に由来する遊離アミノ基が N - 保護基（例えば、アミノ保護基）によって保護されることが意味される。好適な N - 保護基を選択することが、方法に關与する合成工程、使用試薬および反応条件を考慮しながら行われ、そのような選択は十分に当業者の知識の範囲内である。

【0115】

いくつかの実施形態において、N - 保護基は t - ブトキシカルボニル（t - BOC）であり、その結果、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートは t - ブトキシカルボニルを N - 保護基として含む。

20

【0116】

N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートは、ペルフェナジンと、N - 保護された GABA とを、エステル化を促進させるための条件のもと、カップリング剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）など）の存在下で反応させることによって容易に調製することができる。例示的な手順が下記の実施例の節において詳しく記載される。

【0117】

いくつかの実施形態において、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタン

30

スルホン酸とを反応させることが、

(i) N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートをアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物に溶解すること、および

(ii) アセトニトリルにおけるメタンスルホン酸の溶液を、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物における N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液に加えること

によって行われる。

【0118】

いくつかの実施形態において、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物は体積比で 40% ~ 60% のアセトニトリルを含み、例えば、約 40 体積% のアセトニトリル、約 45 体積% のアセトニトリル、約 50 体積% のアセトニトリル、約 55 体積% のアセトニトリルまたは約 60 体積% のアセトニトリルを含む（ただし、それらの間のすべての範囲および部分範囲を含む）。いくつかの実施形態において、混合物は、1 : 1 のアセトニトリル : 酢酸ブチルの混合物（体積比）である。

40

【0119】

いくつかの実施形態において、1 : 1 のアセトニトリル : 酢酸ブチルの混合物（体積比）が、アセトニトリルにおける MSA の溶液を加えたときに得られる。

【0120】

いくつかの実施形態において、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートをアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物に溶解することが、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートを酢酸ブチルに混合し、その後、必要に応じて、混合物を（例

50

えば、約 40 に)加熱しながら、アセトニトリルを加えることによって行われる。

【0121】

いくつかの実施形態において、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物における N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートの溶液は、MSA の添加期間中、約 40 に加熱される。必要に応じて、MSA を添加したときに得られる反応混合物はさらに、数時間 (例えば、10 時間 ~ 30 時間)、約 40 に加熱される。

【0122】

本明細書中に示されるように、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートを記載の条件のもとで MSA と反応させることにより、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートの遊離塩基形態を生じさせるような N - 保護基の脱保護と、塩化、すなわち、トリメシラート酸付加塩生成物の形成との両方がもたらされる。

10

【0123】

いくつかの実施形態において、反応が完了すると、形成されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートが反応混合物から単離される。

【0124】

いくつかの実施形態において、単離することが、反応混合物を冷却し、固体生成物をろ過することによって行われる。場合により、固体生成物はその後、乾燥手順に供される。

【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B が、本明細書中に記載されるように、HPLC 測定における面積百分率によって決定される場合、約 99 % を超える純度で、本明細書中に記載されるような方法によって得られる。

20

【0126】

したがって、上記方法は、高純度のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製するために使用することができる。

【0127】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製する方法が提供され、この場合、この方法は、本明細書中に記載されるように、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートと、メタンスルホン酸とを、溶媒としてアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物の存在下、本明細書中に記載されるように反応させることを含む。

30

【0128】

いくつかの実施形態において、本発明のこの局面の実施形態による方法は、高純度のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートを調製するために使用される。

【0129】

いくつかの実施形態において、上記方法は、吸熱ピークを約 209 以上において示す示差走査熱量測定法 (DSC) により特徴づけられるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 (これは、例えば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B である) を調製するためのものである。

40

【0130】

いくつかの実施形態において、得られた固体生成物はさらに、精製に供される。

【0131】

いくつかの実施形態において、精製が、固体生成物をアセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物 (これは、N - 保護されたペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートと、MSA とを反応させている間に使用される混合物と実質的に同一である) において再結晶することによって行われる。

【0132】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される方法のいずれかによって得られるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートは、純度が、HPLC 測定におけ

50

る面積百分率によって決定される場合、約 99 % を超える。

【 0 1 3 3 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、本明細書中上記に記載される方法によって調製される高純度のペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートが提供される。

【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態において、この方法によって得ることができるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートは、純度が、HPLC 測定における面積百分率によって決定される場合、約 99 % を超える。

【 0 1 3 5 】

本明細書中に記載されるペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B の物理化学的性質は、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B を医薬活性薬剤としての使用について非常に好適にする。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B は、医薬品としての使用のために特定される。

【 0 1 3 7 】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B は、本明細書中でさらに記載されるように、CNS (中枢神経系) の疾患または障害の処置における使用のために特定される。

【 0 1 3 8 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B の、医薬品の製造における使用が提供される。

【 0 1 3 9 】

いくつかの実施形態において、上記医薬品は、本明細書中でさらに記載されるように、CNS 疾患または CNS 障害を処置するためのものである。

【 0 1 4 0 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、CNS 疾患または CNS 障害をその必要性のある対象において処置する方法であって、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B の治療効果的な量を前記対象に投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 4 1 】

本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B はそれ自体で使用する事ができ、または、医薬組成物の一部として使用することができる。

【 0 1 4 2 】

本発明のいくつかの実施形態の 1 つの局面によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B と、医薬的に許容されるキャリアとを含む医薬組成物が提供される。

【 0 1 4 3 】

本明細書中で使用される「医薬組成物」は、本明細書中に記載される (有効成分としての) ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートと、他の化学的成分 (例えば、生理学的に好適なキャリア、賦形剤、潤滑剤、緩衝剤、抗菌剤、充填剤 (例えばマンニトール) 、酸化防止剤 (例えばアスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム) 、抗炎症剤、抗ウイルス剤、化学療法剤、抗ヒスタミン剤などを含むが、これらに限定されない) との調製物を示す。医薬組成物の目的は、対象に対する化合物の投与を容易にすることである。用語「活性 (有効) 成分」は、生物学的効果の役割を有する化合物を示す。

【 0 1 4 4 】

用語「生理学的に許容されるキャリア」および用語「医薬的に許容されるキャリア」は、交換可能に使用され得るが、生物に対する著しい刺激を生じさせず、かつ、投与された化合物の生物学的な活性および性質を妨げない担体または希釈剤を示す。アジュバントはこれらの表現に包含される。

【0145】

本明細書中において、用語「賦形剤」は、医薬の投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される不活性な物質を示す。賦形剤の非限定的な例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖およびデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0146】

薬物の配合および投与のための技術が「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., Easton, PA、第21版)に見出されることができ、これは参考として本明細書中に組み込まれる。

【0147】

従って、本発明に従って使用される医薬組成物は、医薬品として使用されることができる調製物への化合物の加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む1つまたは複数の医薬的に許容されるキャリアを使用して従来の様式で配合されることができる。適正な配合は、選ばれた投与経路に依存する。投与量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存して変化しうる。正確な配合、投与経路および投与量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択されることができる(例えば、Fingler、(1975)「The Pharmacological Basis of Therapeutics」, Ch. 1 p. 1を参照のこと)。

【0148】

医薬組成物は、局所または全身の処置または投与の選択、および処置されるべき領域に依存して1つまたは複数のいずれかの経路での投与のために配合されることができる。投与は、吸入によって経口的に行われるか、または例えば、点滴、または腹腔内注射、皮下注射、筋肉内注射、または静脈内注射によって非経口的に行われるか、または局所的(眼内投与、腔内投与、直腸投与、鼻内投与を含む)に行われる。

【0149】

局所投与用の処方物としては、ローション、軟膏、ゲル、クリーム、座剤、ドロップ、液体、スプレー、および粉末を挙げることができるが、これらに限定されない。従来の医薬的担体、水溶液、粉末、または油性基剤、および増粘剤などが必要である場合があり、またそれらが望ましい場合もある。

【0150】

経口投与用の組成物としては、粉末、顆粒、懸濁液、または水溶液または非水性媒体の溶液、サシェ、ピル、キャプレッツ、カプセル、または錠剤が挙げられる。増粘剤、希釈剤、香料、分散助剤、乳化剤、または結合剤が望ましい場合もある。

【0151】

非経口投与用の処方物としては、滅菌溶液を挙げることができるが、これらに限定されない。これには、緩衝液、希釈剤、および他の適切な添加物を含めることもできる。徐放組成物は、治療のために予想される。

【0152】

投与される組成物の量は、当然のことではあるが、処置されている患者、苦痛の重篤度、投与様式、処方医の判断などに依存する。

【0153】

医薬組成物はさらに、抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、充填剤、界面活性剤、炎症防止剤、抗ウイルス剤、化学療法薬、および抗ヒスタミン剤からなる群から選択されるがこれらに限定されない医薬的に活性な又は不活性な追加の薬剤も含んでいる。

【0154】

本発明の実施形態によれば、上述の医薬組成物は包装材料で包装されて、本明細書で記載されるように CNS 疾患または CNS 障害の治療で使用するために、包装材料中にまたは包装材料上に印刷されて特定される。

【0155】

本発明の組成物は、所望される場合には、有効成分を含有する 1 つまたは複数の単位投薬形態物を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイス（例えば、FDA 承認キットなど）で提供され得る。パックは、例えば、金属箔またはプラスチック箔を含むことができ、例えば、ブリスターパックなどである。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が添付され得る。パックまたはディスペンサーにはまた、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府当局により定められた形式で容器に付けられた通知が伴うことがあり、この場合、そのような通知は、組成物の形態またはヒトもしくは動物への投与の当局による承認を反映する。そのような通知は、例えば、処方薬物についての米国食品医薬品局により承認されたラベル書きであり得るか、または承認された製品添付文書であり得る。

10

【0156】

本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートまたはその塩によって処置可能であるどのような CNS 疾患または CNS 障害の処置においても使用することができる。

【0157】

かかる疾患および障害は、国際公開 WO 03 / 026563、同 WO 2005 / 092392、同 WO 2006 / 131923 および米国特許第 7544681 号に記載される（これらは、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって本明細書中に組み込まれる）ものを含むが、これらに限定されない。

20

【0158】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、統合失調症の処置においても使用することができる。

【0159】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、例えば PCT / IL / 2010 / 001041 及び米国特許出願公開第 12 / 963959 号（これらは、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって本明細書中に組み込まれる）に記載されるように、認知機能をその必要性のある対象において改善するために使用することができる。

30

【0160】

いくつかの実施形態によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、認知障害または認知機能障害を有する対象の処置に使用することができる。いくつかの例示的实施形態において、対象は、双極性障害、アルツハイマー病、ハンチントン病、認知症、加齢性認知機能低下、軽度認知障害、多発性硬化症、パーキンソン病、卒中、てんかん、脳外傷、慢性疲労症候群、線維筋痛症候群、記憶喪失、記憶欠損、脳外傷または卒中後事象に関連付けられる記憶欠損、学習欠乏、統合失調症に伴う認知障害、精神病、注意欠陥障害（ADHD）、気分障害および情動障害、筋萎縮性側索硬化症、境界型人格障害、脳腫瘍に伴う行動問題および認知問題、AIDS 認知症複合、ダウン症候群に伴う認知症、レヴィ小体に関連する認知症、うつ病、全般性不安障害、トゥレット症候群、TNF - に関連付けられる状態、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、筋変性、パジェット病、痛風関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、クローン病、鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、喘息、ライター症候分、組織遅滞および精神遅滞からなる群から選択される疾患または障害に悩まされる。

40

【0161】

いくつかの他の例示的实施形態によれば、対象は、加齢性認知機能低下、軽度認知障害

50

、多発性硬化症、卒中、脳外傷、慢性疲労症候群、線維筋痛症候群、記憶喪失、記憶欠損、脳外傷または卒中後事象に関連付けられる記憶欠損、および、学習欠乏からなる群から選択される疾患または障害に悩まされる。

【0162】

いくつかの他の実施形態によれば、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、CNS作用薬物により処置され、かつ、前記CNS作用薬物による処置の後、認知障害または認知機能障害を有するとして特定される対象を処置するために使用することができる。

【0163】

いくつかの他の実施形態において、本明細書中に記載されるようなペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物は、認知障害または認知機能不全の発症防止または進行阻害のために使用することができ、例えば、この結晶性形態物は、認知障害または認知機能不全を発症させる素因を有する対象、あるいは、特定の症状、例えば、認知障害または認知機能不全の初期徴候を発症したことがある対象に投与することができる。

10

【0164】

本発明の実施形態はさらに、本明細書中に記載されるペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物（例えば、結晶性形態物Aおよび結晶性形態物B）のいずれかの、医薬品としての使用に関連する。

【0165】

本発明の実施形態はさらに、国際公開WO03/026563、同WO2005/092392、同WO2006/131923および米国特許第7544681号に記載されるような増殖性疾患または増殖性障害の処置における、本明細書中に記載されるペルフェナジン4 - アミノブチラートトリメシラートのいずれかの使用に関連する。

20

【0166】

数値または数値範囲に関して本明細書中で使用される用語「約」は、 $\pm 10\%$ を示す。

【0167】

用語「含む／備える（comprises、comprising、includes、including）」、「有する（having）」、およびそれらの同根語は、「含むが、それらに限定されない（including but not limited to）」ことを意味する。

30

【0168】

用語「からなる（consisting of）」は、「含み、それらに限定される（including and limited to）」ことを意味する。

【0169】

表現「から本質的になる（consisting essentially of）」は、さらなる成分、工程および／または部分が、主張される組成物、方法または構造の基本的かつ新規な特徴を実質的に変化させない場合にだけ、組成物、方法または構造がさらなる成分、工程および／または部分を含み得ることを意味する。

【0170】

用語「例示的」は、本明細書では「例（example、instance又はillustration）」として作用する」ことを意味するために使用される。「例示的」として記載されたいかなる実施形態も必ずしも他の実施形態に対して好ましいもしくはは有利なものとして解釈されたりかつ／または他の実施形態からの特徴の組み入れを除外するものではない。

40

【0171】

用語「任意選択的」は、本明細書では、「一部の実施形態に与えられるが、他の実施形態には与えられない」ことを意味するために使用される。本発明のいかなる特定の実施形態も対立しない限り複数の「任意選択的」な特徴を含むことができる。

【0172】

50

本明細書中で使用される場合、単数形態（「a」、「an」および「the」）は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の参照物を包含する。例えば、用語「化合物（a compound）」または用語「少なくとも1つの化合物」は、その混合物を含めて、複数の化合物を包含し得る。

【0173】

本開示を通して、本発明の様々な態様が範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜上および簡潔化のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈すべきでないことを理解しなければならない。従って、範囲の記載は、具体的に開示された可能なすべての部分範囲、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値を有すると見なさなければならない。例えば、1～6などの範囲の記載は、具体的に開示された部分範囲（例えば、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など）、ならびに、その範囲に含まれる個々の数値（例えば、1、2、3、4、5および6）を有すると見なさなければならない。このことは、範囲の広さにかかわらず、適用される。

10

【0174】

数値範囲が本明細書中で示される場合には常に、示された範囲に含まれる任意の言及された数字（分数または整数）を含むことが意味される。第1の示された数字および第2の示された数字「の範囲である／の間の範囲」という表現、および、第1の示された数字「から」第2の示された数字「まで及ぶ／までの範囲」という表現は、交換可能に使用され、第1の示された数字と、第2の示された数字と、その間のすべての分数および整数とを含むことが意味される。

20

【0175】

本明細書中で使用される用語「方法（method）」は、所与の課題を達成するための様式、手段、技術および手順を示し、これには、化学、薬理学、生物学、生化学および医学の技術分野の実施者に知られているそのような様式、手段、技術および手順、または、知られている様式、手段、技術および手順から、化学、薬理学、生物学、生化学および医学の技術分野の実施者によって容易に開発されるそのような様式、手段、技術および手順が含まれるが、それらに限定されない。

【0176】

本明細書で使用される場合、用語「治療する／処置する」およびそのいかなる文法的変形には、状態の進行を取り消すこと、実質的に阻害すること、遅くすること、または、逆向きにすること、状態の臨床的症状または審美的症状を実質的に改善すること、あるいは、状態の臨床的症状または審美的症状の出現を実質的に防止することが含まれる。

30

【0177】

明確にするため別個の実施形態の文脈で説明されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態に組み合わせて提供されることもできることは分かるであろう。逆に、簡潔にするため単一の実施形態で説明されている本発明の各種の特徴は別個にまたは適切なサブコンビネーションで、あるいは本発明の他の記載される実施形態において好適なように提供することもできる。種々の実施形態の文脈において記載される特定の特徴は、その実施形態がそれらの要素なしに動作不能である場合を除いては、それらの実施形態の不可欠な特徴であるとは見なされるべきではない。

40

【0178】

本明細書中上記に描かれるような、および、下記の請求項の節において特許請求されるような本発明の様々な実施形態および態様のそれぞれは、実験的裏付けが下記の実施例において見出される。

【実施例】

【0179】

次に下記の実施例が参照されるが、下記の実施例は、上記の説明と一緒に、本発明を非限定様式で例示する。

【0180】

実施例 1

50

アセトニトリルを溶媒として使用するペルフェナジン - ブチラートのトリメシラート塩の合成

ペルフェナジン 4 - アミノブチラートのトリメシラート塩を、国際公開 W O 2 0 0 6 / 1 3 1 9 2 3 に記載されるように調製した。D S C 測定は吸熱ピークを 1 5 0 . 2 において示した。このことは、生成物が結晶性であることを示唆する。生成物は、H P L C 面積百分率測定によって決定される場合、9 7 . 9 1 % の純度を示した。この生成物は、本明細書中では交換可能に、B L 1 0 2 0 M S A 塩結晶性形態物 A、および、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 A として示される。

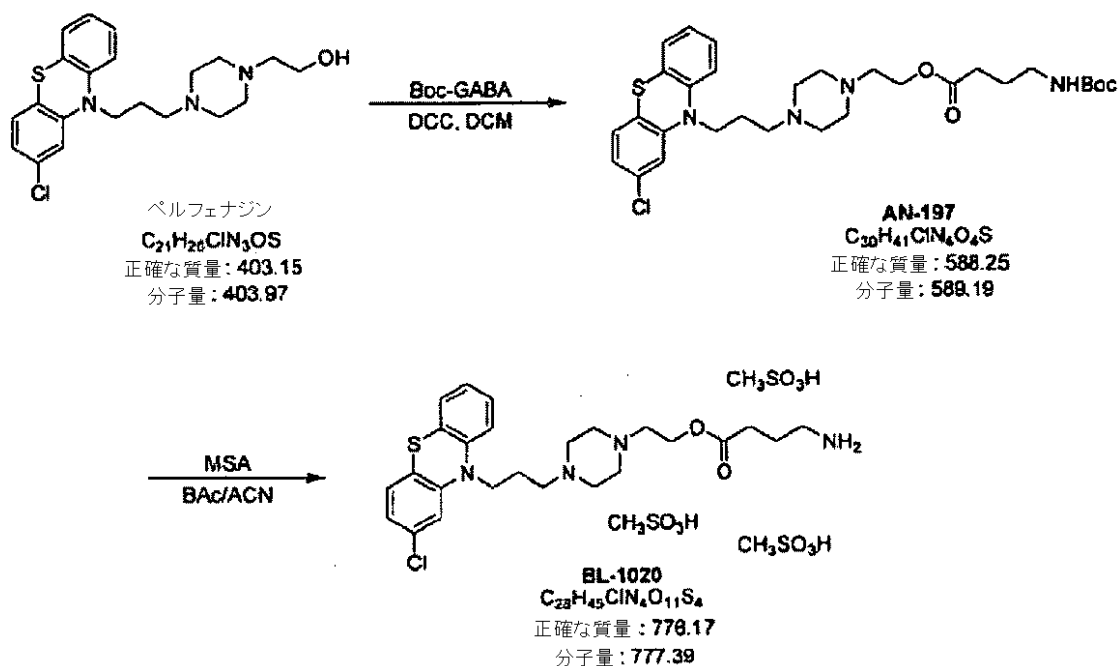
【 0 1 8 1 】

実施例 2

アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物を溶媒として使用するペルフェナジン - ブチラートのトリメシラート塩の合成

下記のスキーム 1 は、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートのトリメシラート塩 (B L - 1 0 2 0) を製造するために本発明のいくつかの実施形態に従って使用される合成経路を示す。

Scheme 1



【 0 1 8 2 】

この方法で得られる生成物は、本明細書中では交換可能に、B L - 1 0 2 0 M S A 塩結晶性形態物 B、および、ペルフェナジン 4 - アミノブチラートトリメシラートの結晶性形態物 B として示される。

【 0 1 8 3 】

分析測定:

H P L C 測定を、P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 (2) カラム、4 0 のカラム温度、0 . 1 % F A / H ₂ O (A) およびアセトニトリル (B) からなる移動相、0 . 5 m l / 分の流速、2 5 4 n m の検出器波長、2 0 分の総運転時間を使用して行った。

【 0 1 8 4 】

示差走査熱量測定法 (D S C) を、S h i m a d z u D S C - 5 0 装置を使用して U S P < 8 9 1 > に従って行った。D S C を、1 m g ~ 5 m g のサンプルを 1 0 / 分の加熱速度で 2 8 0 まで加熱することによって窒素流のもとで行った。

【0185】

ROI（強熱残渣）の測定：約1mLの硫酸をるつぼ内の試験サンプルに加えた。サンプルを、白煙がもはや生じなくなるまで焼いた。るつぼを、一晚、または、すべての炭素が消費されるまで600のオープンに入れ、その後、デシケーター内で冷却した。

【0186】

重金属含有量を、USP29の補足2<231>の方法IIを使用して求めた。

【0187】

残留溶媒量を、校正曲線を使用してGC分析によって求めた。

【0188】

メタンスルホン酸および塩化物のイオン含有量をイオンクロマトグラフィー - サプレッサー使用電気伝導率によって求めた。

10

【0189】

N - 保護されたペルフェナジン - アミノブチラート (AN - 197) の調製：

ペルフェナジンを、下記の一般的手順を使用してBoc保護GABAと反応させる：

サマルウエル、機械式攪拌装置および窒素バブラーを備える3つ口丸底フラスコに、ペルフェナジンおよび無水ジクロロメタン (DCM) を装荷し、混合物を攪拌する。その後、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) を加え、続いてBoc - GABAを加え、反応混合物を、氷 / 水 / 塩の混合物を冷却浴として使用して、 0 ± 10 に冷却する。その後、DCMにおける溶液としてのDCCを5分かけて加え、冷却浴を除き、得られる濁った黄色溶液を、一晚攪拌しながら、かつ、反応の完了をHPLCによってモニターしながら室温で維持する。反応が完了すると、反応混合物を 0 ± 5 に冷却し、少なくとも3時間攪拌して、ジシクロヘキシルウレア (DCU) を沈殿させる。その後、固体をろ過し、DCMにより2回洗浄し、ろ液を一緒にして、減圧下において（ロタバップで）濃縮する。その後、残渣を酢酸エチル (EtOAc) に溶解し、溶液を 5 ± 5 に冷却し、少なくとも1時間攪拌し、その後、ろ過し、EtOAcにより洗浄する。ろ液を分液ロートに移し、5%クエン酸（2回）、1M重炭酸ナトリウム（2回）およびブライン（2回）により洗浄する。有機層を真空濃縮し、アセトニトリル (ACN) を加え、続いて、50以下での攪拌を、均一な溶液が得られるまで行う。溶液を、機械式攪拌装置、サマルウエルおよび窒素バブラーを備える3つ口丸底フラスコに、ACNを使用して移す。溶液を 20 ± 5 に冷却し（このとき、固体が形成し始める）、1時間攪拌する。その後、溶液を 10 ± 5 に冷却し、 1.5 ± 0.5 時間にわたって攪拌する。その後、得られた固体をろ過し、冷ACNにより洗浄し、少なくとも30分間風乾する。その後、固体を乾燥用トレイに移し、一定の重量になるまで真空下において 35 ± 5 で乾燥して、AN - 197を黄色固体として得る。

20

30

【0190】

1つの例示的手順において、サマルウエル、機械式攪拌装置および窒素バブラーを備える12Lの3つ口丸底フラスコに、ペルフェナジン（1.15Kg、2.80mol、1.0当量）および無水DCM（5.4L）を装荷し、混合物を攪拌した。透明な淡黄色溶液を得た。その後、DMAPI（0.10Kg、0.82mol、0.3当量）を加え、続いてBoc - GABA（0.70Kg、3.3mol、1.2当量）を加え、反応混合物を、氷 / 水 / 塩の混合物を冷却浴として使用して、 0 ± 10 に冷却した。

40

【0191】

その後、DCM（0.23L）における溶液としてのDCC（0.75Kg、0.82mol、1.26当量）を5分かけて加え、冷却浴を除き、得られる濁った黄色溶液を、一晚攪拌しながら、かつ、反応の完了をHPLCによってモニターしながら室温で維持した。反応が完了すると、反応混合物を 0 ± 5 に冷却し、少なくとも3時間攪拌して、DCUを沈殿させた。その後、固体をろ過し、DCMにより洗浄し（1.2L、2回）、ろ液を一緒にして、減圧下において（ロタバップで）濃縮した。その後、残渣をEtOAc（5.8L）に溶解し、12Lの丸底フラスコに戻し、1.1LのEtOAcを使用して、ロタバップをすすぎ、得られた溶液を 5 ± 5 に冷却し、少なくとも1時間攪拌し、そ

50

の後、ろ過し、EtOAcにより洗浄した(0.58 L、2回)。ろ液を分液ロートに移し、5%クエン酸(1.2 L、2回)、1 M重炭酸ナトリウム(1.2 L、2回)およびブライン(1.2 L、2回)により洗浄した。有機層を真空濃縮し、ACN(4.6 L)を加え、続いて、50以下での搅拌を、均一な溶液が得られるまで行った。溶液を、機械式搅拌装置、サーマルウエルおよび窒素バブラーを備える12 Lの3つ口丸底フラスコに、ACN(1.2 L)を使用して移した。その後、溶液を 20 ± 5 に冷却し(このとき、固体が形成し始めた)、1時間搅拌した。その後、溶液を 10 ± 5 に冷却し、 1.5 ± 0.5 時間にわたって搅拌した。その後、得られた固体をろ過し、冷ACNにより洗浄し(1.2 L、2回)、少なくとも30分間風乾した。その後、固体を乾燥用トレイに移し、一定の重量になるまで真空下において 35 ± 5 で乾燥して、1.62 Kg(98%の収率)のAN-197を黄色固体として得た。

10

【0192】

化合物の純度が99.1%としてHPLCの面積百分率によって求められた。

化合物の構造が ^1H -NMRによって確認された。

カールフィッシャー(KF)滴定分析により、水分含有量が0.011%であると求められた。

ROIが0.09%として求められた。

残留溶媒量は、DCM、EtOAcおよびACNについてのICH指針を満たしていると判断された：

DCM < 165 ppm; EtOAc < 162 ppm; ACN : 254 ppm。

20

さらなる例示的な回分反応では、上記と同じ一般的手順を使用して、下記の試薬が使用された：

試薬	分子量	密度 (g/mL)	当量	モル	重量 (kg)	体積 (L)
ペルフェナジン	403.97	-	1.0	1.76	0.710	-
Boc-GABA	203.24	-	1.2	2.11	0.429	-
DCC	206.33	-	1.28	2.22	0.458	-
DMAP	122.17	-	0.3	0.52	0.064	-
無水DCM	84.93	1.33	7体積	-	-	4.91
EtOAc	88.11	0.90	7体積	-	-	5.1
5%クエン酸	192.12	-	2体積	-	-	1.4
1M重炭酸ナトリウム	84.01	-	2体積	-	-	1.4
ブライン	58.44	-	2体積	-	-	1.4
ACN	41.05	0.79	7体積	-	-	4.9

30

これにより、下記の生成物データを得た：

	01BIL01-07
ペルフェナジン量	0.71 kg
AN-197 ロット番号	01BIL01-07-78
AN-197 収量	0.95 kg
パーセント収率	91%
HPLC純度	99.9%
KF	0.03%
ROI	0.04%
残留溶媒:	
ACN	< 151 ppm
DCM	< 150 ppm
EtOAc	< 154 ppm

40

【0193】

さらなる回分反応(ロット01BIL01-02-64)では、1.127 Kgのペルフェナジンが、下記の試薬：

50

試薬	分子量	密度 (g/mL)	当量	モル	重量 (kg)	体積 (L)
ペルフェナジン	403.97		1.0	2.790	1.127	
Boc-GABA	203.24		1.2	3.35	0.680	
DCC	206.33		1.26	3.51	0.725	
DMAP	122.17		0.3	0.835	0.102	
無水DCM			8 体積			7.99
EtOAc			7 体積			7.92
5%クエン酸			2 体積			2.26
1M重炭酸ナトリウム			2 体積			2.26
ブライン			2 体積			2.26
ACN			7 体積			7.91

10

を用いて、上記と同じ一般的手順を使用して 1.75 Kg の AN-197 に変換され、下記の生成物データが得られた。

化合物の純度が 98.4% として HPLC の面積百分率によって求められた。

化合物の構造が ^1H -NMR によって確認された。

カールフィッシャー (KF) 滴定分析により、水分含有量が 0.008% であると求められた。

ROI が 0.02% として求められた。

残留溶媒量は、DCM、EtOAc および ACN についての ICH 指針を満たしていると判断された：

20

DCM < 106 ppm ; EtOAc < 99 ppm ; ACN : 563 ppm。

【0194】

AN-197 のさらなる回分反応物の調製に関するデータが米国仮特許出願第 61/307482 号 (2010 年 2 月 24 日出願) に示される (これは、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって組み込まれる)。

【0195】

BL1020 のトリメシラート塩の調製：

AN-197 を、アセトニトリルおよび酢酸ブチルの混合物を使用してメタンスルホン酸 (MSA) と反応させ、この間に、N-保護された化学的コンジュゲートのその場での脱保護および塩化 (塩形成) を一工程合成で行い、それにより、ペルフェナジン 4-アミノブチラートのトリメシラート塩を得た。この場合、下記の一般的手順を使用した。

30

機械式攪拌装置、滴下ロート、サーマルウエルおよび窒素導入管を備える 3 口丸底フラスコに、AN-197 および酢酸ブチル (BAc) を装荷し、反応混合物を攪拌し、 40 ± 5 に加熱する。加熱期間中に、ACN を加え、固体のほとんどを溶解させる。MSA および ACN の溶液を調製し、滴下ロートに装荷し、内部温度を 40 以下に保つような速度で滴下して加える。反応液を 40 で維持し、イオンペアクロマトグラフィー (IPC ; AP-378) によって完了についてモニターする。完了を 1% 未満の AN-197 で決定する。その後、溶液を 15 ± 5 に冷却し、B プッフナーロートでろ過する。固体を 1 : 1 の BAc / ACN の冷 (0 ± 5) 混合物により洗浄し、その後、BAc により洗浄する。得られた固体を、固体を定期的に砕き、ひっくり返しながらか 90 時間、窒素パージとともに、 35 ± 5 で真空乾燥する。生成物を白色 ~ 薄ピンク色の固体として得る。

40

【0196】

1 つの例示的手順 (ロット 06-01915-3) において、機械式攪拌装置、滴下ロート、サーマルウエルおよび窒素導入管を備える 22 L の 3 口丸底フラスコに、AN-197 (0.832 Kg、1.41 mol、1.0 当量) および BAc (6.65 L) を装荷し、反応混合物を攪拌し、 40 ± 5 に加熱した。加熱期間中に、ACN (6 L) を加え、固体のほとんどを溶解させた。

【0197】

MSA (0.385 L、5.93 mol、4.2 当量) および ACN (0.5 L) の溶

50

液を調製し、滴下ロートに装荷し、内部温度を40以下に保つような速度で滴下して加えた。反応液を40で維持し、イオンクロマトグラフィー（IPC；AP-378）によって完了についてモニターした。完了を、24時間後、1%未満のAN-197で決定した。その後、溶液を 15 ± 5 に冷却し、Bブッフナーロートでろ過した。固体を1:1のBAc/ACNの冷（ 0 ± 5 ）混合物により洗浄し（1.7L、2回）、その後、BAcにより洗浄した（1.7L、2回）。得られた固体を、固体を定期的に砕き、ひっくり返しながらか90時間、窒素パージとともに、 35 ± 5 で真空乾燥した。生成物を白色固体として得た（1.045Kg；95%の収率）。

【0198】

生成物のHPLC分析は、面積百分率（AP）による99.4の純度、0.20APのペルフェナジン、0.40APのAN-197および0.50AP未満の他の不純物の存在を明らかにした。

【0199】

^1H -NMR、 ^{13}C -NMRおよびIRの各スペクトルは、製造物の構造と一致していた。

カールフィッシャー（KF）滴定分析により、水分含有量が0.5%であると求められた。

ROIが0.23%として求められた。

DSCは吸熱ピークを214.8において示した（図1を参照のこと）。

イオンクロマトグラフィーでは、MSAが38.4ppmと求められ、Clが0.074ppmと求められた。

残留溶媒量が、124ppm未満のDCM、87ppm未満のEtOAc、410ppm未満のACN、および、96ppm未満のBAcとして求められた。

重金属含有量は0.0002%未満であった。

イオン含有量は、MSAが38.4%と求められ、Clが741ppmと求められた。

元素分析:	理論値	実測値
C	43.26	43.47
H	5.83	5.74
N	7.21	7.19
Cl	4.56	4.53
S	16.50	16.58

30

【0200】

さらなる例示的な回分反応（ロット01BIL02-03-22）において、下記の試薬が、本明細書中上記の手順を使用してAN-197をBL1020MSA塩に変換するために使用された：

試薬	分子量	密度 (g/mL)	当量	モル	重量 (kg)	体積 (L)
AN-197	589.19		1.0	2.63	1.55	
MSA(メタンスルホン酸)	96.11	1.481	4.2	11		0.73
BAc(酢酸ブチル)			10体積			18.6
ACN(アセトニトリル)			8体積			12.4
1:1/BAc:ACN			4体積			6.2

40

【0201】

50Lの3つ口丸底フラスコを使用し、反応混合物を 40 ± 2 で19時間（完了したことが明らかになったとき）加熱した。得られた固体をろ過し、洗浄した後、乾燥を、一定の重量になるまで本明細書中上記のように窒素パージとともに行った。残留溶媒をIPCによってモニターした。ACN、BAc、DCMおよびEtOAcについてのICH指針が満たされたとき、物質は、乾燥していると見なされた。生成物を白色固体として得た（1.95Kg；95.1%の収率）。

【0202】

50

I RおよびN M Rの各スペクトルは、製造物の構造と一致していた。

【0203】

生成物のH P L C分析は、面積百分率（A P）による99.2の純度、0.12 A Pのペルフェナジン、0.41 A PのAN-197、0.09 A PのB i s（G A B A）- B L 1020および0.15 A P未満の他の不純物の存在を明らかにした。

【0204】

カールフィッシャー（K F）滴定分析により、水分含有量が0.36%であると求められた。

R O Iが0.07%として求められた。

残留溶媒量が、158 p p m未満のD C M、149 p p m未満のE t O A c、153 p p m未満のA C N、および、333 p p mのB A cとして求められた。

10

【0205】

さらなる例示的な回分反応（ロット01 B I L 02 - 07 - 34）において、0.95 K gのAN-197が、本明細書中上記の手順および下記の試薬を使用して1.25 K gのB L 1020 M S A塩に変換された：

試薬	分子量	密度 (g/mL)	当量	モル	重量 (kg)	体積 (L)
AN-197	589.19	-	1.0	1.6	0.95	-
MSA(メタンサルホン酸)	96.11	1.481	4.3	6.8	-	0.44
BAc(酢酸ブチル)	116.16	0.88	12 体積	-	-	11.4
ACN(アセトニトリル)	41.05	0.79	8 体積	-	-	7.6
1:1/BAc:ACN	-	-	4 体積	-	-	3.8

20

【0206】

50 Lの3つ口丸底フラスコを使用し、反応混合物を40 ± 2 で19時間（完了したことが明らかになったとき）加熱した。得られた固体をろ過し、洗浄した後、乾燥を、一定の重量になるまで本明細書中上記のように窒素バージとともにいった。残留溶媒を乾燥I P Cによってモニターした。A C N、B A c、D C MおよびE t O A cについてのI C H指針が満たされたとき、物質は、乾燥していると見なされた。生成物を白色固体として得た（1.25 K g；100%の収率）。

【0207】

30

I RおよびN M Rの各スペクトルは、製造物の構造と一致していた。

【0208】

生成物のH P L C分析は、面積百分率（A P）による99.3の純度、0.11 A Pのペルフェナジン、0.22 A PのAN-197、0.11 A PのB i s（G A B A）- B L 1020および0.10 A P未満の他の不純物の存在を明らかにした。

【0209】

D S Cは吸熱ピークを212.6 において示した。

カールフィッシャー（K F）滴定分析により、水分含有量が0.36%であると求められた。

R O Iが0.01%として求められた。

40

残留溶媒量が、153 p p m未満のD C M、156 p p m未満のE t O A c、151 p p m未満のA C N、および、200 p p mのB A cとして求められた。

イオン含有量は、M S Aが37.3%と求められ、C lが120 p p mと求められた。

【0210】

さらなる例示的な回分反応（ロット01 B I L 02 - 02 - 22）において、1.70 K gのAN-197が、本明細書中上記の手順および下記の試薬を使用して2.10 K gのB L 1020 M S A塩に変換された：

試薬	分子量	密度 (g/mL)	当量	モル	重量 (kg)	体積 (L)
AN-197	589.19		1.0	2.89	1.70	
MSA(メタンスルホン酸)	96.11	1.481	4.2	12.2		0.79
BAC(酢酸ブチル)			10 体積			20.4
ACN(アセトニトリル)			8 体積			13.6
1:1/BAC:ACN			4 体積			6.8

【0211】

50 Lの3つ口丸底フラスコを使用し、反応混合物を 40 ± 2 で19時間(完了したことが明らかになったとき)加熱した。得られた固体をろ過し、洗浄した後、乾燥を、一定の重量になるまで本明細書中上記のように窒素パーズとともにを行った。残留溶媒を乾燥IPCによってモニターした。ACN、BAC、DCMおよびEtOAcについてのICH指針が満たされたとき、物質は、乾燥していると見なされた。生成物を白色固体として得た(2.10 Kg; 93.8%の収率)。

10

【0212】

IRおよびNMRの各スペクトルは、製造物の構造と一致していた。

【0213】

生成物のHPLC分析は、面積百分率(AP)による99.3の純度、0.13APのペルフェナジン、0.37APのAN-197、0.06APのBis(GABA)-BL1020および0.15AP未満の他の不純物の存在を明らかにした。

20

【0214】

カールフィッシャー(KF)滴定分析により、水分含有量が0.44%であると求められた。

ROIが0.03%として求められた。

残留溶媒量が、153 ppm未満のDCM、151 ppm未満のEtOAc、154 ppm未満のACN、および、353 ppmのBACとして求められた。

【0215】

BL1020MSA塩のさらなる回分反応物の調製に関するデータが、米国仮特許出願第61/307481号および同第61/307482号(2010年2月24日に同時出願)に示される(これらは、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって組み込まれる)。

30

【0216】

実施例3

ペルフェナジン - ブチラートのトリメシラート塩の結晶性形態物の特徴づけ

本明細書中上記の実施例2に記載されるように調製されたBL-1020MSA塩のロットをさらに、X線粉末回折(XRPD)分析、水分吸収/脱離(DVS)分析、光学顕微鏡観察による分析、BET表面積分析、Malvern粒子サイズ分析、ならびに、嵩密度およびタップ密度の分析に供した。

【0217】

結果の簡単な概要

40

XRPDパターンは、BL-1020MSA塩のすべての試験ロットが同じ結晶性形態物を含有することを示唆する;

DVSデータは、サンプルが約5%の水分保持を有することを示す;

光学顕微鏡観察での評価、表面積、密度試験および粒子サイズの分析は、類似する値が試験ロットのほとんどについて得られたことを明らかにした: 物質は、針状物、および、消光を伴う複屈折を示す球晶破砕物からなった; 表面積は $4.57 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 4.93 \text{ m}^2 / \text{g}$ の範囲であった; 嵩密度およびタップ密度の結果は、(嵩密度が) $0.13 \text{ g} / \text{ml} \sim 0.18 \text{ g} / \text{ml}$ の範囲であり、(タップ密度が) $0.22 \text{ g} / \text{ml} \sim 0.26 \text{ g} / \text{ml}$ の範囲であった; 粒子は、 $1 \mu\text{m}$ 未満の微細物のテール部分およびおよそ $100 \mu\text{m}$ までの粒子サイズを伴う主として単峰型の分布を示した。

50

【0218】

試験ロットのいくつかについては、得られたデータが、おそらくは凝集物の形成のために、上記で示された値の1つまたは複数から外れたことには留意される。

【0219】

装置データ

XRPD:

XRPDパターンを、PANalytical XPert Pro回折計を使用して集めた。試料を、Optixロングファイナフォーカス光源を使用して生じたCuK α 線を使用して分析した。楕円型段階化多層ミラーが、光源のCuK α X線を試料経路で検出器上に収束させるために使用された。試料は厚さ3ミクロンのフィルムに挟まれ、透過の幾何学的配置で分析され、配向統計学を最適化するために回転させられた。ビーム・ストップが、空気散乱によって生じるバックグラウンドを最小限に抑えるために使用された。ヘリウムおよび散乱防止拡張は使用されなかった。ソーラースリットが、軸方向の発散を最小限に抑えるために入射ビームおよび回折ビームのために使用された。回折パターンを、試料から240mmに位置する走査型位置感応検出器(XCelerator)を使用して集めた。分析前に、ケイ素試料(NIST標準参照材料640c)を分析して、ケイ素の111-ピークの位置を確認した。

10

【0220】

DVS:

水分吸収/脱離(DVS)のデータを、VTI SGA-100 Vapor Sorption Analyzerで集めた。吸収および脱離のデータを、窒素パージ下、5%~95%の相対湿度(RH)の範囲にわたって10%のRH間隔で集めた。サンプルを分析前に乾燥させなかった。分析のために使用された平衡判定基準は5分における0.0100%未満の重量変化であった:この重量判定基準が満たされなかったならば、最大平衡時間が3時間であった。データは、サンプルの最初の水分含有量について補正されなかった。NaClおよびPVPを較正標準物として使用した。

20

【0221】

偏光顕微鏡観察:

偏光顕微鏡観察を、Spot Insightカラーカメラ(モデル3.2.0)を備えるLeica DM LP顕微鏡を使用して行った。20xまたは40xの対物レンズを、サンプルを調べるために直交偏光子および一次赤色補償器を所定位置に置いて使用した。サンプルをガラス製スライドガラスに置き、その後、カバーガラスをサンプルの上に置き、1滴の鉱油を加えた。加えて、ヘキサンにおける0.1%(w/v)SPAN85に事前に分散されたサンプルをガラス製スライドガラスに置き、カバーガラスで覆った。像を、Spotソフトウェア(Windows(登録商標)用のv.4.5.9)を使用して周囲温度で取得した。ミクロンバーを粒子サイズのための参照として像の上に加えた。

30

【0222】

BET表面積:

表面積のデータを、窒素吸収をBET Micrometrics Gemini V(11点BET分析)分析計で使用して集めた。サンプルを、少なくとも2時間、真空下で40 $^{\circ}$ Cで脱ガスした。SRM1899およびSRM1900を較正標準物として使用した。

40

【0223】

屈折率測定:

屈折率の測定を、Leica DM LP顕微鏡を使用して行った。サブステージの偏光子を1つだけ使用して、サンプルを調べた。サンプルをガラス製スライドガラスに置き、カバースリップをサンプルの上に置き、1滴の認定されたCargille屈折率油を加えた。ベッケ線の動きを、焦点をサンプルから外しながら観察した。

【0224】

50

粒子サイズ：

粒子サイズのデータを、Hydro 2000 μ P 分散装置を備える Malvern Instruments MS2000 を使用して取得した。データを、体積に基づく測定を使用して、Mastersizer 2000 v. 5.1 ソフトウェアにより集め、分析した。NIST の由来追跡可能なガラスビーズを参照標準物として使用した。

【0225】

BL-1020MSA 塩の粒子サイズを求めるために選択された最終的な方法条件は下記の通りであった：

サンプル屈折率：1.56；

サンプル吸収：0.1；

分散剤：ヘキサンにおける 0.1% (w/v) SPAN 85；

分散剤の屈折率：1.39；

ポンプ速度：1000 rpm；

再循環時間：10 秒；

サンプル測定時間：10 秒；

バックグラウンド測定時間：10 秒；

超音波処理：10 秒 (100% の出力)；

型式：汎用；

感度：通常

【0226】

嵩密度およびタップ密度：

サンプルを、嵩密度およびタップ密度の分析のために Particle Technology Labs (PTL) (Downers Grove, IL) に送付した。

【0227】

結果

XRPD：

図 2 および図 3 A ~ 図 3 I に示されるように、BL-1020MSA 塩のすべての試験ロット (これらは本明細書中では、ロット 06-01915-3、同 01BIL02-01-22、同 01BIL02-02-22、同 01BIL02-03-22、同 01BIL02-04-22、同 01BIL02-05-26、同 01CYS02-01-37、同 01BIL02-07-34 および同 01BIL02-06-26 として示される) の XRPD パターンは、これらのロット物が結晶性物質を含有することを示す反射の分離を示す。パターンはすべてがピーク位置および相対的ピーク強度に関して互いに類似しており、このことは、これらのサンプルが同じ結晶形であることを示している。

【0228】

代表的な XRPD パターン (ロット 06-01915-3 について) が、ロット 06-01915-3、同 01BIL02-01-22、同 01BIL02-02-22、同 01BIL02-03-22、同 01BIL02-04-22 および同 01BIL02-05-26 について図 3 A ~ 図 3 F にそれぞれ示され、また、ロット 01CYS02-01-37、同 01BIL02-07-34 および同 01BIL02-06-26 についての XRPD パターンが図 3 G ~ 図 3 I に示される。

【0229】

様々な XRPD パターンにおいて認められる観測ピークおよび主立ったピークの表が下記に示される：

表1

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての観測ピーク、 ロット01CYS02-01-37、XRPDファイル:423853		
2 θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.66 ± 0.20	18.946 ± 0.848	36
5.38 ± 0.20	16.418 ± 0.633	65
6.39 ± 0.20	13.842 ± 0.447	22
7.82 ± 0.20	11.302 ± 0.296	55
9.36 ± 0.20	9.449 ± 0.206	8
10.85 ± 0.20	8.156 ± 0.153	8
11.73 ± 0.20	7.543 ± 0.130	9
12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	21
14.02 ± 0.20	6.316 ± 0.091	18
15.26 ± 0.20	5.807 ± 0.077	32
15.43 ± 0.20	5.744 ± 0.075	15
15.71 ± 0.20	5.641 ± 0.072	26
15.96 ± 0.20	5.553 ± 0.070	51
16.11 ± 0.20	5.501 ± 0.069	48
16.93 ± 0.20	5.237 ± 0.062	34
17.38 ± 0.20	5.102 ± 0.059	7
17.65 ± 0.20	5.025 ± 0.057	35
18.02 ± 0.20	4.924 ± 0.055	21
18.43 ± 0.20	4.813 ± 0.052	6
18.95 ± 0.20	4.683 ± 0.049	7
19.72 ± 0.20	4.502 ± 0.046	81
19.99 ± 0.20	4.442 ± 0.044	57
20.56 ± 0.20	4.321 ± 0.042	77
21.01 ± 0.20	4.229 ± 0.040	100
21.19 ± 0.20	4.193 ± 0.039	49
21.51 ± 0.20	4.131 ± 0.038	20
22.26 ± 0.20	3.994 ± 0.036	4
23.13 ± 0.20	3.845 ± 0.033	22
23.41 ± 0.20	3.799 ± 0.032	43
23.61 ± 0.20	3.768 ± 0.032	27
23.88 ± 0.20	3.726 ± 0.031	19
24.38 ± 0.20	3.651 ± 0.030	56
24.78 ± 0.20	3.592 ± 0.029	20
25.02 ± 0.20	3.559 ± 0.028	20

10

20

30

40

表2

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての主立ったピーク、 ロット01CYS02-01-37、XRPDファイル:423853		
2 θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.66 ± 0.20	18.946 ± 0.848	36
5.38 ± 0.20	16.418 ± 0.633	65
6.39 ± 0.20	13.842 ± 0.447	22
7.82 ± 0.20	11.302 ± 0.296	55
12.79 ± 0.20	6.924 ± 0.110	21
14.02 ± 0.20	6.316 ± 0.091	18
15.26 ± 0.20	5.807 ± 0.077	32
15.71 ± 0.20	5.641 ± 0.072	26
15.96 ± 0.20	5.553 ± 0.070	51
16.11 ± 0.20	5.501 ± 0.069	48
16.93 ± 0.20	5.237 ± 0.062	34
17.65 ± 0.20	5.025 ± 0.057	35
18.02 ± 0.20	4.924 ± 0.055	21
19.72 ± 0.20	4.502 ± 0.046	81
19.99 ± 0.20	4.442 ± 0.044	57
20.56 ± 0.20	4.321 ± 0.042	77
21.01 ± 0.20	4.229 ± 0.040	100
21.19 ± 0.20	4.193 ± 0.039	49

10

20

表3

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての観測ピーク、 ロット01BIL02-07-34、XRPDファイル:319414		
2 θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.67 ± 0.20	18.930 ± 0.847	42
5.39 ± 0.20	16.406 ± 0.632	67
6.39 ± 0.20	13.834 ± 0.447	26
7.83 ± 0.20	11.296 ± 0.296	58
9.35 ± 0.20	9.462 ± 0.206	14
10.87 ± 0.20	8.141 ± 0.152	14
11.74 ± 0.20	7.540 ± 0.130	14
12.79 ± 0.20	6.922 ± 0.110	25
14.01 ± 0.20	6.322 ± 0.091	23
15.26 ± 0.20	5.805 ± 0.077	34
15.43 ± 0.20	5.743 ± 0.075	18
15.71 ± 0.20	5.639 ± 0.072	31
15.95 ± 0.20	5.557 ± 0.070	51
16.12 ± 0.20	5.500 ± 0.069	51
16.28 ± 0.20	5.444 ± 0.067	18
16.93 ± 0.20	5.236 ± 0.062	35
17.39 ± 0.20	5.101 ± 0.059	10
17.65 ± 0.20	5.024 ± 0.057	37
18.02 ± 0.20	4.923 ± 0.055	24
18.42 ± 0.20	4.816 ± 0.052	9
18.96 ± 0.20	4.682 ± 0.049	10
19.72 ± 0.20	4.501 ± 0.046	85
20.01 ± 0.20	4.438 ± 0.044	55
20.56 ± 0.20	4.320 ± 0.042	76
21.00 ± 0.20	4.231 ± 0.040	100
21.18 ± 0.20	4.195 ± 0.040	48
21.51 ± 0.20	4.131 ± 0.038	20
23.12 ± 0.20	3.848 ± 0.033	23
23.40 ± 0.20	3.801 ± 0.032	42
23.60 ± 0.20	3.770 ± 0.032	27
23.89 ± 0.20	3.725 ± 0.031	21
24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	59
24.79 ± 0.20	3.592 ± 0.029	20
25.01 ± 0.20	3.561 ± 0.028	21

10

20

30

表4

CYP-1020 (BL-1020) MSA 塩についての主立ったピーク、 ロット01BIL02-07-34、XRPDファイル:319414		
$2\theta (^{\circ})$	d 間隔 (Å)	強度 (%)
4.67 ± 0.20	18.930 ± 0.847	42
5.39 ± 0.20	16.406 ± 0.632	67
6.39 ± 0.20	13.834 ± 0.447	26
7.83 ± 0.20	11.296 ± 0.296	58
12.79 ± 0.20	6.922 ± 0.110	25
14.01 ± 0.20	6.322 ± 0.091	23
15.26 ± 0.20	5.805 ± 0.077	34
15.71 ± 0.20	5.639 ± 0.072	31
15.95 ± 0.20	5.557 ± 0.070	51
16.12 ± 0.20	5.500 ± 0.069	51
16.93 ± 0.20	5.236 ± 0.062	35
17.65 ± 0.20	5.024 ± 0.057	37
18.02 ± 0.20	4.923 ± 0.055	24
19.72 ± 0.20	4.501 ± 0.046	85
20.01 ± 0.20	4.438 ± 0.044	55
20.56 ± 0.20	4.320 ± 0.042	76
21.00 ± 0.20	4.231 ± 0.040	100
21.18 ± 0.20	4.195 ± 0.040	48

10

20

表5

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての観測ピーク、 ロット01BIL02-06-26、XRPDファイル:299096		
2θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.67 ± 0.20	18.930 ± 0.847	42
5.37 ± 0.20	16.457 ± 0.636	63
6.39 ± 0.20	13.834 ± 0.447	26
7.81 ± 0.20	11.320 ± 0.297	56
9.33 ± 0.20	9.479 ± 0.207	12
10.85 ± 0.20	8.153 ± 0.153	12
11.70 ± 0.20	7.562 ± 0.131	11
12.79 ± 0.20	6.922 ± 0.110	23
14.01 ± 0.20	6.322 ± 0.091	23
15.25 ± 0.20	5.811 ± 0.077	30
15.43 ± 0.20	5.743 ± 0.075	16
15.70 ± 0.20	5.645 ± 0.072	26
15.95 ± 0.20	5.557 ± 0.070	54
16.10 ± 0.20	5.506 ± 0.069	44
16.25 ± 0.20	5.455 ± 0.068	17
16.90 ± 0.20	5.246 ± 0.062	32
17.64 ± 0.20	5.029 ± 0.057	34
17.99 ± 0.20	4.932 ± 0.055	21
18.40 ± 0.20	4.821 ± 0.053	7
18.96 ± 0.20	4.682 ± 0.049	7
19.71 ± 0.20	4.505 ± 0.046	88
19.98 ± 0.20	4.445 ± 0.045	52
20.54 ± 0.20	4.323 ± 0.042	77
21.00 ± 0.20	4.231 ± 0.040	100
21.18 ± 0.20	4.195 ± 0.040	45
21.50 ± 0.20	4.134 ± 0.038	21
23.10 ± 0.20	3.850 ± 0.033	20
23.40 ± 0.20	3.801 ± 0.032	44
23.62 ± 0.20	3.767 ± 0.032	26
23.87 ± 0.20	3.728 ± 0.031	20
24.39 ± 0.20	3.650 ± 0.030	55
24.77 ± 0.20	3.594 ± 0.029	21
25.01 ± 0.20	3.561 ± 0.028	21

10

20

30

表6

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての主立ったピーク、 ロット01BIL02-07-34、XRPDファイル:319414		
2 θ (°)	d間隔(Å)	強度(%)
4.67 ± 0.20	18.930 ± 0.847	42
5.37 ± 0.20	16.457 ± 0.636	63
6.39 ± 0.20	13.834 ± 0.447	26
7.81 ± 0.20	11.320 ± 0.297	56
12.79 ± 0.20	6.922 ± 0.110	23
14.01 ± 0.20	6.322 ± 0.091	23
15.25 ± 0.20	5.811 ± 0.077	30
15.70 ± 0.20	5.645 ± 0.072	26
15.95 ± 0.20	5.557 ± 0.070	54
16.10 ± 0.20	5.506 ± 0.069	44
16.90 ± 0.20	5.246 ± 0.062	32
17.64 ± 0.20	5.029 ± 0.057	34
17.99 ± 0.20	4.932 ± 0.055	21
19.71 ± 0.20	4.505 ± 0.046	88
19.98 ± 0.20	4.445 ± 0.045	52
20.54 ± 0.20	4.323 ± 0.042	77
21.00 ± 0.20	4.231 ± 0.040	100
21.18 ± 0.20	4.195 ± 0.040	45

10

20

表7

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての観測ピーク、 ロット01BIL02-01-22、XRPDファイル:280724		
2 θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.68 ± 0.20	18.862 ± 0.841	37
5.39 ± 0.20	16.406 ± 0.632	64
6.39 ± 0.20	13.834 ± 0.447	25
7.84 ± 0.20	11.272 ± 0.295	51
9.38 ± 0.20	9.428 ± 0.205	11
10.87 ± 0.20	8.141 ± 0.152	12
11.75 ± 0.20	7.529 ± 0.130	11
12.79 ± 0.20	6.922 ± 0.110	22
14.03 ± 0.20	6.314 ± 0.091	20
15.26 ± 0.20	5.805 ± 0.077	36
15.43 ± 0.20	5.743 ± 0.075	18
15.73 ± 0.20	5.634 ± 0.072	27
15.96 ± 0.20	5.551 ± 0.070	52
16.13 ± 0.20	5.494 ± 0.069	50
16.28 ± 0.20	5.444 ± 0.067	18
16.93 ± 0.20	5.236 ± 0.062	39
17.39 ± 0.20	5.101 ± 0.059	9
17.65 ± 0.20	5.024 ± 0.057	38
18.04 ± 0.20	4.918 ± 0.055	25
18.42 ± 0.20	4.816 ± 0.052	8
18.97 ± 0.20	4.678 ± 0.049	9
19.72 ± 0.20	4.501 ± 0.046	83
20.01 ± 0.20	4.438 ± 0.044	58
20.56 ± 0.20	4.320 ± 0.042	74
21.00 ± 0.20	4.231 ± 0.040	100
21.21 ± 0.20	4.189 ± 0.039	47
21.51 ± 0.20	4.131 ± 0.038	23
22.28 ± 0.20	3.990 ± 0.036	6
23.15 ± 0.20	3.842 ± 0.033	22
23.42 ± 0.20	3.799 ± 0.032	39
23.64 ± 0.20	3.764 ± 0.032	24
23.89 ± 0.20	3.725 ± 0.031	19
24.40 ± 0.20	3.648 ± 0.030	59
24.81 ± 0.20	3.589 ± 0.029	18
25.02 ± 0.20	3.559 ± 0.028	23

10

20

30

表8

CYP-1020(BL-1020)MSA塩についての主立ったピーク、 ロット01BIL02-01-22、XRPDファイル:280724		
2 θ (°)	d間隔 (Å)	強度 (%)
4.68 ± 0.20	d space (Å)	37
5.39 ± 0.20	18.862 ± 0.841	64
6.39 ± 0.20	16.406 ± 0.632	25
7.84 ± 0.20	13.834 ± 0.447	51
12.79 ± 0.20	11.272 ± 0.295	22
14.03 ± 0.20	6.922 ± 0.110	20
15.26 ± 0.20	6.314 ± 0.091	36
15.73 ± 0.20	5.805 ± 0.077	27
15.96 ± 0.20	5.634 ± 0.072	52
16.13 ± 0.20	5.551 ± 0.070	50
16.93 ± 0.20	5.494 ± 0.069	39
17.65 ± 0.20	5.236 ± 0.062	38
18.04 ± 0.20	5.024 ± 0.057	25
19.72 ± 0.20	4.918 ± 0.055	83
20.01 ± 0.20	4.501 ± 0.046	58
20.56 ± 0.20	4.438 ± 0.044	74
21.00 ± 0.20	4.320 ± 0.042	100
21.21 ± 0.20	4.231 ± 0.040	47

10

20

【0230】

DVS:

すべてのロットが、5%のRHに平衡化されたとき、1%未満の重量減少を示した(表9を参照のこと)。吸着相の期間中、これらのロットについてのデータは、5%~55%のRHからのおよそ0.3%~1.6%の重量増大を示し、その後、55%~95%のRHからの少なくとも69.9%の重量増大を示した。サンプルは、55%のRHから95%のRHまで平衡に達しなかった。また、サンプルは吸着相の期間中に潮解した。サンプルは、吸着相の期間中に得たすべての重量が失われなかった(約5%)、脱離相の期間中に著しいヒステリシスを示した。これは、ガラス物質または油状物質が潮解後に形成されたためであるかもしれない。代表的なDVSグラフが図4に示される。

30

表9

ロット番号	水分バランス結果			
	5%RHでの重量減少	5%~55%のRHからの重量増大	55%~95%のRHからの重量増大	95%~5%のRHからの重量減少
06-01915-3	0.6	0.6	71.6	66.9
01BIL02-01-22	0.1	0.4	71.6	67.0
01BIL02-02-22	0.1	0.4	69.8	64.8
01BIL02-03-22	0.1	0.4	72.7	67.6
01BIL02-04-22	0.1	0.4	70.5	66.0
01BIL02-05-26	0.3	0.4	68.9	64.8

40

【0231】

50

光学顕微鏡観察での評価：

一般的な光学顕微鏡観察での観察に基づいて、ロット06-01915-3、同01BIL02-01-22、同01BIL02-02-22、同01BIL02-03-22、同01BIL02-04-22、同01BIL02-05-26についての物質は、針状物、および、消光を伴う複屈折を示す球晶破碎物からなった。ロット01BIL02-05-26の物質は、ロット06-01915-3、同01BIL02-01-22、同01BIL02-02-22、同01BIL02-03-22および同01BIL02-04-22よりも大きい集塊化を示した。

【0232】

代表的な顕微鏡写真が図5A（ロット01BIL02-04-22について）および図5B（ロットBIL02-05-26について）に示される。

10

【0233】

BET表面積：

ロット06-01915-3、同01BIL02-01-22、同01BIL02-02-22、同01BIL02-03-22および同01BIL02-04-22についての表面積の結果は $4.57 \text{ m}^2/\text{g} \sim 4.93 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲であった。それらの結果が下記の表8にまとめられる。ロットBIL02-05-26についての結果は、（光学顕微鏡観察で認められるように）おそらくは増大した集塊化のために、より低く、 $2.67 \text{ m}^2/\text{g}$ であった（図5Bを参照のこと）。

20

表10

ロット番号	結果(m^2/g)
06-01915-3	4.84
01BIL02-01-22	4.77
01BIL02-02-22	4.55
01BIL02-03-22	4.93
01BIL02-04-22	4.57

【0234】

30

嵩密度およびタップ密度：

ロット06-01915-3、同01BIL02-01-22、同01BIL02-02-22、同01BIL02-03-22および同01BIL02-04-22についての嵩密度およびタップ密度の結果が下記の表11に示され、（嵩密度が） $0.13 \text{ g/ml} \sim 0.18 \text{ g/ml}$ の範囲であり、（タップ密度が） $0.22 \text{ g/ml} \sim 0.26 \text{ g/ml}$ の範囲であった。ロット01BIL02-05-26、同01BIL02-06-26および同01BIL02-07-23についての結果はより大きく、（嵩密度が） $0.22 \text{ g/ml} \sim 0.28 \text{ g/ml}$ の範囲であり、（タップ密度が） $0.32 \text{ g/ml} \sim 0.37 \text{ g/ml}$ の範囲であった。これらのロットについてのより大きい密度は、光学顕微鏡写真に示される増大した集塊化／異なる粒子形状のためである可能性が高い。

40

表11

ロット番号	結果(g/ml)	
	嵩密度	タップ密度
06-01915-3	0.18	0.24
01BIL02-01-22	0.16	0.25
01BIL02-02-22	0.16	0.24
01BIL02-03-22	0.18	0.26
01BIL02-04-22	0.13	0.22

50

【 0 2 3 5 】

粒子サイズサンプル分析：

B L - 1 0 2 0 M S A 塩の屈折率を、ベッケ線法を使用して微視的に測定し、粒子サイズ分析の目的のために 1 . 5 6 であることが明らかにされた。

【 0 2 3 6 】

すべてのロットの粒子サイズの測定を、同じ方法条件（分散媒体としてヘキサンにおける 0 . 1 % の S P A N 8 5 において、1 0 秒間の超音波処理、1 0 0 0 r p m のポンプ速度および 9 0 秒間の再循環時間）を使用して行った。d 1 0 値、d 5 0 値および d 9 0 値に関しての粒子サイズ分布分析の結果が下記の表 1 2 にまとめられる。

【 0 2 3 7 】

ロット 0 6 - 0 1 9 1 5 - 3、同 0 1 B I L 0 2 - 0 1 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 2 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 3 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 4 - 2 2 についてのデータは、1 μ m 未満の微細物のテール部分およびおよそ 1 0 0 μ m までの粒子サイズを伴う主として単峰型の分布を示した。しかしながら、ロット 0 6 - 0 1 9 1 5 - 3 についてのデータは、ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 1 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 2 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 3 - 2 2、同 0 1 B I L 0 2 - 0 4 - 2 2 よりも大きい粒子サイズ（d 1 0、d 5 0 および d 9 0）の傾向を示した。

【 0 2 3 8 】

ロット 0 1 B I L 0 2 - 0 5 - 2 6 についてのデータは、それ以外のロットと比較して多分散型であり、0 . 4 μ m ~ 1 0 0 0 μ m 超の全体的粒子サイズ範囲を有した。このことは、集塊物がより硬く（縮合し）、破碎していないことを示唆する。

表12

ロット番号	d10	d50	d90
06-01915-3	3.8	9.3	41.8
01BIL02-01-22	2.1	5.8	18.3
01BIL02-02-22	2.1	6.1	22.5
01BIL02-03-22	2.1	6.2	19.7
01BIL02-04-22	2.3	6.8	21.8

【 0 2 3 9 】

試験された B L 1 0 2 0 M S A 塩についてのさらなる特徴づけるデータが米国仮特許出願第 6 1 / 3 0 7 4 8 1 号（2 0 1 0 年 2 月 2 4 日出願）に示される（これは、全体が本明細書中に示されるかのように参照によって組み込まれる）。

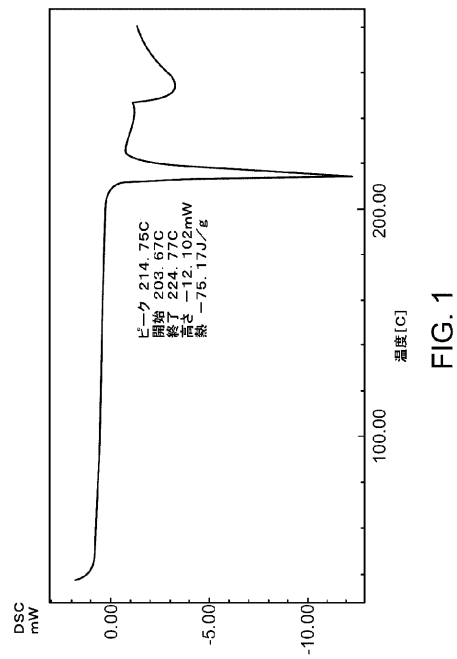
【 0 2 4 0 】

本発明はその特定の実施態様によって説明してきたが、多くの別法、変更および変形があることは当業者には明らかであることは明白である。従って、本発明は、本願の請求項の精神と広い範囲の中に入るこのような別法、変更および変形すべてを包含するものである。

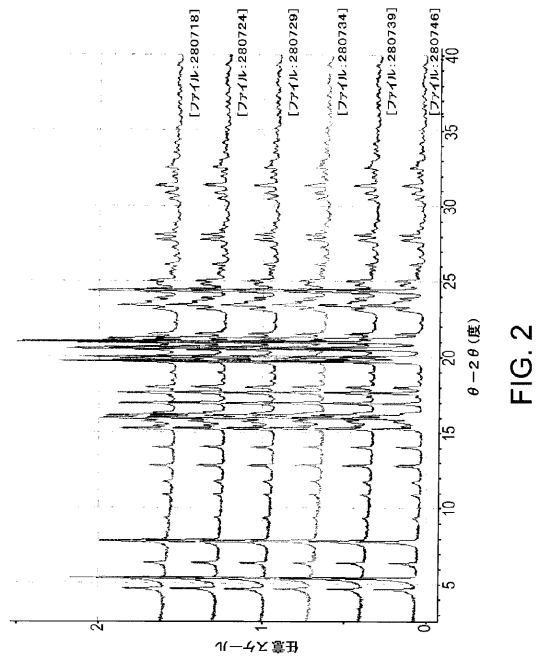
【 0 2 4 1 】

本明細書で挙げた刊行物、特許および特許出願はすべて、個々の刊行物、特許および特許出願が各々あたかも具体的にかつ個々に引用提示されているのと同程度に、全体を本明細書に援用するものである。さらに、本願で引用または確認したことは本発明の先行技術として利用できるという自白とみなすべきではない。節の見出しが使用されている程度まで、それらは必ずしも限定であると解釈されるべきではない。

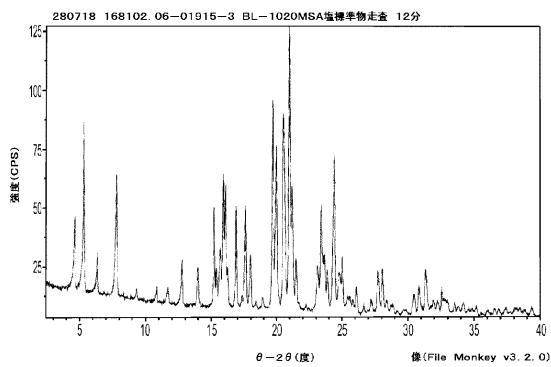
【 図 1 】



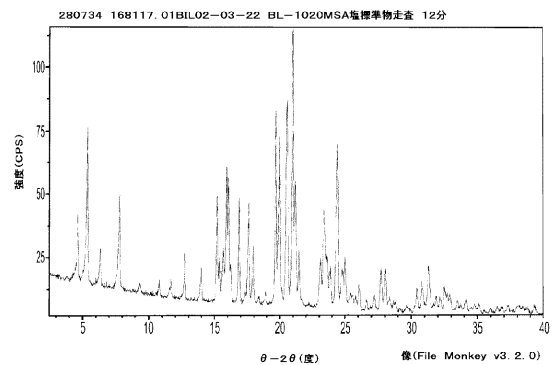
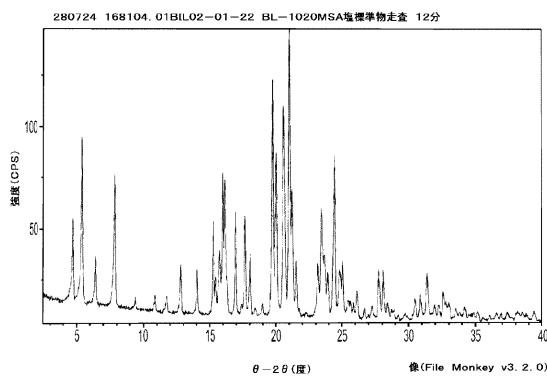
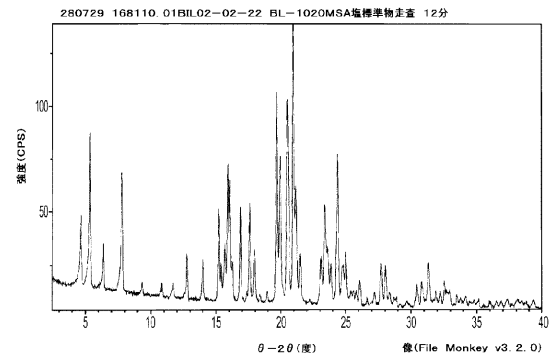
【 図 2 】



【 図 3 A - 3 B 】



【 図 3 C - 3 D 】



【図 3 E - 3 F】

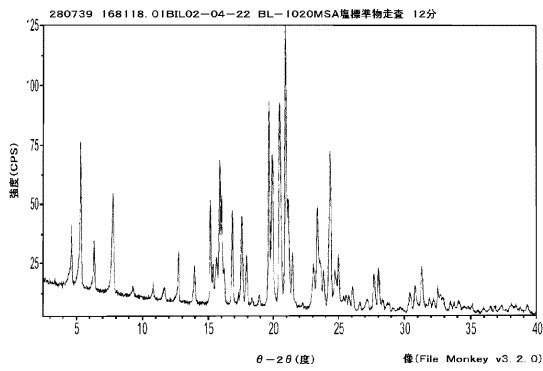


FIG. 3E

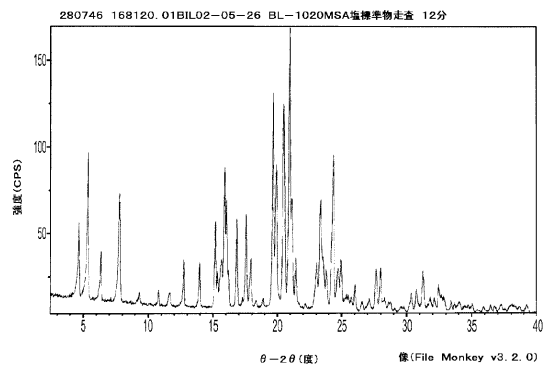


FIG. 3F

【図 3 G - 3 H】

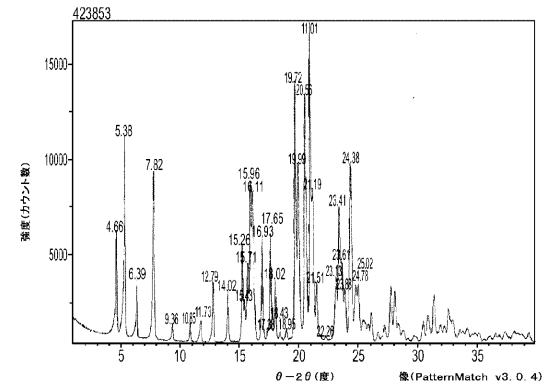


FIG. 3G

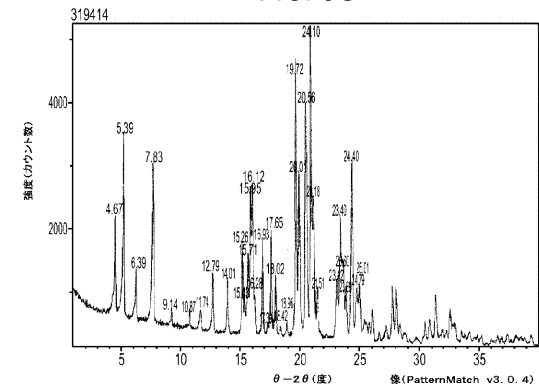


FIG. 3H

【図 3 I】

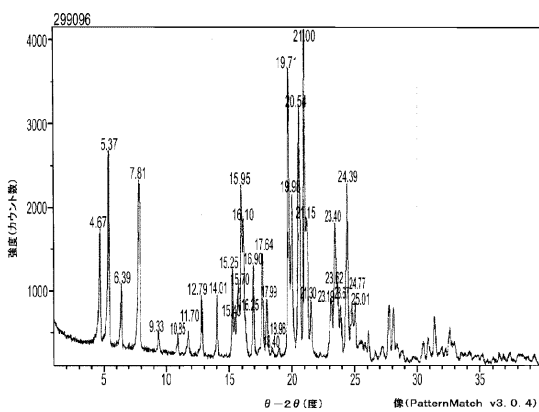
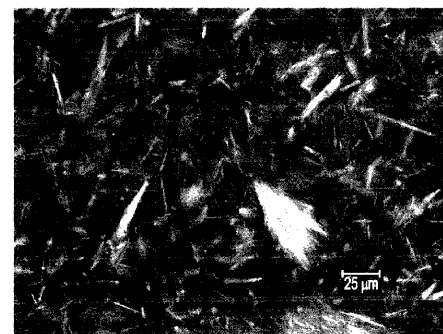


FIG. 3I

【図 5 A - 5 B】



ロット01BIL02-04-22、280741-2a、40×対物レンズ

FIG. 5A



ロット01BIL02-05-26、ファイル280748-2a、40×対物レンズ

FIG. 5B

【図 4】

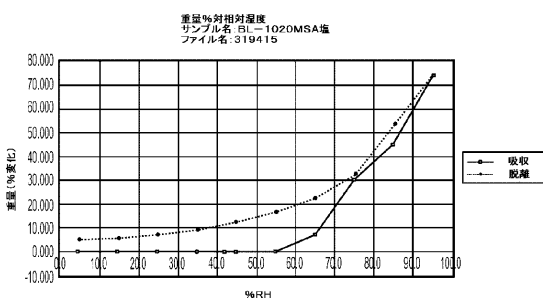
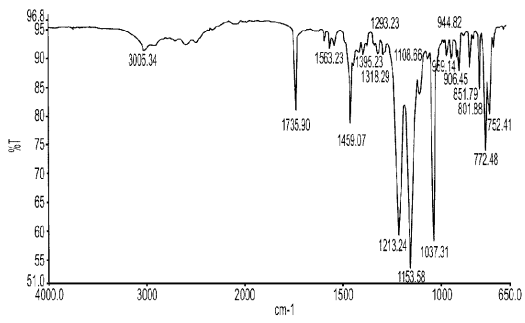
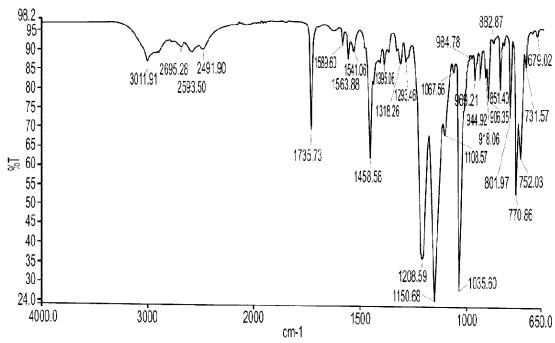


FIG. 4

【 図 6 A - 6 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 11/00915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/54 (2011.01) USPC - 514/225.8 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) IPC(8)- A61K 31/54 (2011.01) USPC- 514/225.8 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/547; 544/44; Patents and NPL (classification, keyword; search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (US Pat, PgPub, EPO, JPO), GoogleScholar (PL, NPL), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL); search terms: perphenazine, perphothioazine, aminobutyrate, butyric, GABA, trimesylate, methanesulfonic, acetonitrile, butyl acetate, xray, diffract, XRPD, XRD, DSC, differential, scanning, calorimetry		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2009/0298814 A1 (NUDELMAN et al.) 03 December 2009 (03.12.2009), para [0018], [0064], [0105], [0143], [0144], [0149], [0218], [0262], [0267], [0298]-[0304]	31-34 1-3, 7-16
Y	US 2009/0215809 A1 (YAO et al.) 27 August 2009 (27.08.2009), Table 2; para [0008], [0043], [0060], [0064], [0122], [0167], [0168], [0171]	1-3, 7-16
Y	US 2007/0219181 A1 (KIMURA et al.) 20 September 2007 (20.09.2007), para [0196], [0455], [1130]	1-3, 7-16, 31-34
Y	WO 2005/092392 A2 (NUDELMAN et al.) 06 October 2005 (06.10.2005), pg 6, 58	1-3, 7-16, 31-34
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 14 November 2011 (14.11.2011)		Date of mailing of the international search report 01 DEC 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 11/00915

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-6, 17-30, 35-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(71)出願人 507402749

バイオラインアールエックス リミテッド

イスラエル, 9 1 4 5 0 エルサレム, ピー・オー・ボックス 4 5 1 5 8, ハータム
ストリート 1 9

(74)代理人 100103816

弁理士 風早 信昭

(74)代理人 100120927

弁理士 浅野 典子

(72)発明者 ヌデルマン, アブラハム

イスラエル, 7 6 2 8 4 レチョヴォット, ミラー ストリート 1 5

(72)発明者 レファエリ, アダ

イスラエル, 4 6 7 2 6 ヘルツリア, ハヌリオット ストリート 1 0

(72)発明者 ギル-アド, イリット

イスラエル, 4 6 4 2 0 ヘルツリア, ハヒスタドラット ストリート 2 2

(72)発明者 ウェイズマン, アブラハム

イスラエル, 6 9 3 4 1 テル アヴィヴ, ゲイガー ストリート 8

(72)発明者 シャウル, マザル

イスラエル, 5 8 0 0 4 アズール, ピー・オー・ボックス 1 0 7 9 5, シュプリンツ
ァク ストリート 3 9

(72)発明者 ハルブフィンガー, エフラット

イスラエル, 4 3 2 2 7 ラアナナ, ベン イェフダ ストリート 1 0

Fターム(参考) 4C036 AA03 AA14 AA17 AA19 AA20

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC89 DA26 GA10 GA12 GA14 GA15

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA18