

(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2022-501351

(P2022-501351A)

(43) 公表日 令和4年1月6日 (2022. 1. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0	
A 6 1 P 3 7 / 0 2 (2006. 01)	A 6 1 P 3 7 / 0 2	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-515106 (P2021-515106)	(71) 出願人	516095419
(86) (22) 出願日	令和1年9月18日 (2019. 9. 18)		ベイジン・イノケア・ファーマ・テク・カンパニー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年5月17日 (2021. 5. 17)		Beijing InnoCare Pharma Tech Co., Ltd.
(86) 国際出願番号	PCT/CN2019/106433		中華人民共和国、北京 102206、チャンピン・ディストリクト、ゼットジーシー・ライフ・サイエンス・パーク、ライフ・パーク・ロード・ナンバー8、ビルディング8
(87) 国際公開番号	W02020/057549		Bldg. 8, No. 8 Life Park Rd., ZGC Life Science Park, Changping Dist., Beijing, PRC, 102206
(87) 国際公開日	令和2年3月26日 (2020. 3. 26)		
(31) 優先権主張番号	62/732, 994		
(32) 優先日	平成30年9月18日 (2018. 9. 18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6- (1-アクリロイルピペリジン-4-イル) -2- (4-フェノキシフェニル) ニコチンアミドの結晶形

(57) 【要約】

本発明は、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドのさまざまな結晶形に関する。本発明は、また、前記結晶形を含む医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

X線回折のピークが $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 5.4 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

【請求項 2】

X線回折のピークが $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 16.1 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

10

【請求項 3】

X線回折のピークが $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 8.4 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

【請求項 4】

X線回折のピークが $5.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 5.2 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

20

【請求項 5】

X線回折のピークが $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 18.7 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

【請求項 6】

X線回折のピークが $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (2θ) にあり、最も強いピークが 21.4 ± 0.2 (2θ) にある、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの結晶形。

30

【請求項 7】

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の結晶形及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミドの異なる結晶形に関する。

【背景技術】

40

【0002】

6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミド (化合物 I) は、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の阻害剤である。化合物 I の製造並びに癌、炎症及び自己免疫疾患の治療における使用は、国際公開第2015/028662号に記載されており、その全体が本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0003】

【図 1】 図 1 は、A 形の XRPD パターンである。

【図 2】 図 2 は、水和物の形態の A 形の DSC 曲線である。

【図 3】 図 3 は、水和物の形態の A 形の TGA 曲線である。

50

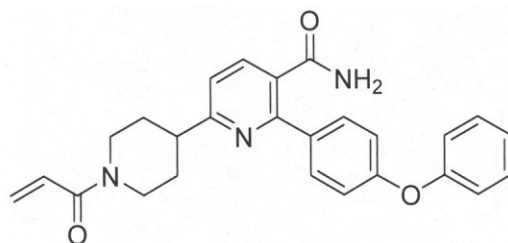
- 【図 4】図 4 は、B 形の X R P D パターンである。
- 【図 5】図 5 は、B 形の D S C 曲線である。
- 【図 6】図 6 は、B 形の T G A 曲線である。
- 【図 7】図 7 は、C 形の X R P D パターンである。
- 【図 8】図 8 は、C 形の D S C 曲線及び T G A 曲線である。
- 【図 9】図 9 は、D 形の X R P D パターンである。
- 【図 10】図 10 は、D 形の D S C 曲線である。
- 【図 11】図 11 は、D 形の T G A 曲線である。
- 【図 12】図 12 は、E 形の X R P D パターンである。
- 【図 13】図 13 は、F 形の X R P D パターンである。
- 【図 14】図 14 は、F 形の D S C 曲線である。
- 【図 15】図 15 は、F 形の T G A 曲線である。
- 【図 16】図 16 は、A ～ F 形結晶形の相互変換を示す図である。
- 【発明を実施するための最良の形態】
- 【0004】

10

本発明は、6-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)ニコチンアミド（化合物 I）の特定の結晶形に関する。化合物 I の結晶形は、安定性、溶解性及び吸湿性の少なくとも 1 つにおいて利点を有し、医薬の研究や製造に適している。

- 【0005】
- 【化 1】

20



化合物 I

- 【0006】

A 形結晶形

30

A 形結晶形は、国際公開第2015/048662号に記載されているように、出発物質である化合物 I から製造される。A 形結晶形は、化合物 I をジクロロメタンに溶解し、次いで、酢酸エチルで沈殿させることにより得ることができる。

- 【0007】

本発明の A 形の X R P D を図 1 に示し、2 θ 値で 5.4° ± 0.2°、8.4° ± 0.2°、18.7° ± 0.2° のピークが最も強い。

- 【0008】

また、A 形の X R P D は、1 つ以上の特徴的なピークを 2 θ 値で 19.1° ± 0.2°、16.1° ± 0.2°、21.9° ± 0.2°、10.1° ± 0.2° に示す。

- 【0009】

さらに、A 形の X R P D は、1 つ以上の特徴的なピークを 2 θ 値で 13.2° ± 0.2°、11.1° ± 0.2°、14.3° ± 0.2° に示す。

40

- 【0010】

A 形の X R P D のデータを表 1 に示す。

- 【0011】

【表 1】

表1

2 θ	面間隔	強度 (%)
5.39	16.41	100.00
8.41	10.51	77.19
10.11	8.75	19.53
11.06	8.00	15.79
13.23	6.69	17.33
13.64	6.49	4.27
14.29	6.20	9.80
16.08	5.51	27.72
16.35	5.42	21.31
17.71	5.01	13.12
18.69	4.75	64.74
19.14	4.64	43.60
21.02	4.23	16.01
21.85	4.07	22.24
23.25	3.83	8.69
23.61	3.77	7.55
25.25	3.53	5.99
26.82	3.32	4.31
29.59	3.02	3.00

10

20

【0012】

本発明のA形は同形であり、すなわち、結晶構造中に適当な大きさのさまざまなゲスト分子が入ることができる空洞／空隙を有する。同形は、類似する格子構造と実質的に同じXRPDパターンを有する。

30

【0013】

溶媒の種類、乾燥などの製造条件に応じて、A形は無水物、溶媒和物又は水和物の可能性がある。それらは実質的に同じXRPDパターンを有する。

【0014】

水和物の形態のA形は、加熱すると約63℃（ピーク開始温度）及び約99℃（ピーク開始温度）から吸熱ピークを示し、ピーク温度はそれぞれ70.3℃と105.7℃である。DSC曲線を図2に示す。

【0015】

無水物の形態のA形は、加熱すると約97℃（ピーク開始温度）から吸熱ピークを示し、ピーク温度は105.7℃である。

40

【0016】

水和物の形態のA形は、250℃まで加熱すると重量が2.8%減少し、そのTGA曲線を図3に示す。

【0017】

無水物の形態のA形は、200℃まで加熱するとTGA曲線で2.2%の重量減少を示す。

【0018】

室温で24時間平衡化した後の、本発明のA形の水に対する溶解度は0.013mg/mLである。

【0019】

50

B形結晶形

B形結晶形は、A形から、例えば、貧溶媒の添加、徐冷及びスラリー法といったさまざまな結晶化方法により得ることができる。

【0020】

本発明のB形のXRPDを図4に示し、 2θ 値で $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ のピークが最も強い。

【0021】

また、B形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0022】

さらに、B形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0023】

B形のXRPDのデータを表2に示す。

【0024】

【表2】

表2

2θ	面間隔	強度(%)
8.83	10.01	45.83
13.57	6.53	36.35
14.51	6.10	20.80
15.03	5.89	10.88
16.06	5.52	100.00
17.69	5.01	6.28
20.99	4.23	20.08
21.58	4.12	47.22
22.06	4.03	72.29
23.17	3.84	26.40
23.51	3.78	8.45
24.50	3.63	9.17
26.75	3.33	5.00
28.16	3.17	8.63
31.00	2.88	8.41
33.20	2.70	8.08

【0025】

B形は無水物である。

【0026】

B形は、加熱すると約 164°C （ピーク開始温度）から吸熱ピークを示し、そのDSC曲線を図5に示す。

【0027】

本発明のB形は、 150°C まで加熱すると重量が3.0%減少し、そのTGA曲線を図6に示す。

【0028】

室温で24時間平衡化した後の、B形の水に対する溶解度は 0.006 mg/mL である。

【0029】

C形結晶形

C形結晶形は、A形から、例えば、ゆっくりとした蒸発、徐冷、スラリー法及び異なる溶媒系での液体蒸気の拡散といったさまざまな結晶化方法により得ることができる。

【0030】

本発明のC形のXRPDを図7に示し、 2θ 値で $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ のピークが最も強い。

【0031】

また、C形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $16.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0032】

さらに、C形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0033】

C形のXRPDのデータを表3に示す。

【0034】

【表 3】

表3

2 θ	面間隔	強度 (%)
5.40	16.37	57.16
8.37	10.56	100.00
9.04	9.79	4.48
11.08	7.98	5.22
13.26	6.68	11.05
13.67	6.48	2.01
14.32	6.18	11.76
16.08	5.51	26.99
16.27	5.45	30.98
17.26	5.14	9.00
17.66	5.02	12.67
18.10	4.90	7.36
18.65	4.76	24.56
19.08	4.65	22.51
19.83	4.48	4.25
20.58	4.32	3.32
20.95	4.24	4.56
21.34	4.16	14.04
21.75	4.09	22.38
22.35	3.98	3.19
23.08	3.85	2.37
23.62	3.77	5.59
24.15	3.69	1.98
24.54	3.63	2.37
24.81	3.59	2.46
25.20	3.53	5.64
26.87	3.32	2.24
27.35	3.26	2.70
29.89	2.99	2.50
32.74	2.74	1.23

【0035】

C形は同形であり、すなわち、結晶構造中に適当な大きさのさまざまなゲスト分子が入ることができる空洞／空隙を有する。

【0036】

C形は、加熱すると約116℃（ピーク開始温度）から吸熱ピークを示す。C形は、70℃と150℃の間で8.3%の段階的な重量減少を示す。図8にDSC及びTGA曲線を示す。

【0037】

C形及びA形は、15～20°の領域での相違を除き、類似のXRPDパターンを有する。C形及びA形は同じ結晶系である、つまり、類似の格子構造を有している可能性がある。

【0038】

D形結晶形

D形結晶形は、A形から室温でメタノールをゆっくりと蒸発させることにより得ることができる。

【0039】

本発明のD形のXRPDを図9に示し、 2θ 値で $5.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ のピークが最も強い。

【0040】

また、D形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $19.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0041】

さらに、D形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $20.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.2^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0042】

D形のXRPDのデータを表4に示す。

【0043】

【表4】

表4

2θ	面間隔	強度(%)
2.96	29.80	52.55
5.25	16.84	100.00
6.78	13.04	11.85
10.52	8.41	19.75
11.67	7.58	9.85
12.19	7.26	14.47
12.61	7.02	24.19
15.02	5.90	94.65
15.81	5.61	31.14
18.18	4.88	30.09
18.89	4.70	42.66
20.27	4.38	22.09
20.90	4.25	18.75
25.16	3.54	7.42
30.31	2.95	6.91

【0044】

本発明のD形は水和物である。

【0045】

本発明のD形は、加熱すると約 75°C （ピーク開始温度）及び約 109°C （ピーク開始温度）から吸熱ピークを示し、そのDSC曲線を図10に示す。

【0046】

本発明のD形は、 100°C まで加熱すると重量が 7.1% 減少し、そのTGA曲線を図11に示す。

【0047】

室温で24時間平衡化した後の、本発明のD形の水に対する溶解度は 0.018 mg/mL である。

【0048】

E形結晶形

E形は、D形を窒素ガス下でパージするか、又はD形を 100°C 以上に加熱することに

より得ることができる。

【0049】

本発明のE形のXRPDを図12に示し、 2θ 値で $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ のピークは特徴的である。

【0050】

また、E形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $17.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0051】

さらに、E形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $3.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

10

【0052】

E形のXRPDのデータを表5に示す。

【0053】

【表5】

表5

2θ	面間隔	強度(%)
3.51	25.18	54.63
5.06	17.45	37.86
7.00	12.63	15.73
7.47	11.83	14.79
10.15	8.72	40.13
10.68	8.29	22.10
12.44	7.12	24.11
14.10	6.28	39.63
15.03	5.89	89.81
16.13	5.50	58.50
16.27	5.45	64.29
17.69	5.01	91.92
18.41	4.82	45.67
19.69	4.51	93.87
20.66	4.30	96.16
21.42	4.15	100.00
22.18	4.00	61.56
23.67	3.76	36.26
24.89	3.58	30.86
25.65	3.47	19.45
27.50	3.24	13.61
30.19	2.96	19.71
32.86	2.73	5.63

20

30

40

【0054】

E形は無水物である。

【0055】

F形結晶形

F形は、A形、B形又はD形から、溶媒又は溶媒混合物（例、メタノール、エタノール、アセトニトリル、メタノール／水又はエタノール／水）中のスラリーを介して得ることができる。

50

【0056】

本発明のF形のXRPDを図13に示し、 2θ 値で $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ のピークが最も強い。

【0057】

また、F形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0058】

さらに、F形のXRPDは、1つ以上の特徴的なピークを 2θ 値で $23.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ に示す。

【0059】

F形のXRPDのデータを表6に示す。

【0060】

【表 6】

表6

2 θ	面間隔	強度 (%)
6.18	14.30	47.96
11.20	7.90	6.61
11.85	7.47	33.51
12.38	7.15	77.36
12.88	6.87	3.98
13.43	6.59	16.62
14.25	6.22	20.00
14.64	6.05	11.77
15.03	5.89	6.50
16.05	5.52	15.91
17.89	4.96	30.09
18.75	4.73	100.00
18.96	4.68	35.16
19.48	4.56	7.84
19.75	4.50	15.42
20.12	4.41	43.61
21.16	4.20	6.47
21.52	4.13	7.51
21.81	4.07	9.82
22.03	4.04	15.23
22.81	3.90	47.92
23.61	3.77	20.50
23.86	3.73	20.57
24.74	3.60	6.37
25.94	3.43	4.67
26.38	3.38	3.62
26.87	3.32	13.70
27.22	3.28	5.36
27.65	3.23	11.63
29.22	3.06	4.23
29.66	3.01	6.86
31.28	2.86	8.51
32.54	2.75	2.45
34.24	2.62	0.99
35.03	2.56	1.43
37.95	2.37	2.10

【0061】

F形は無水物である。

【0062】

本発明のF形は加熱すると約161℃（ピーク開始温度）から吸熱ピークを示し、そのDSC曲線を図14に示す。

10

20

30

40

50

【0063】

本発明のF形は、200℃まで加熱すると重量が1.5%減少し、そのTGA曲線を図15に示す。

【0064】

室温で24時間平衡化した後の、本発明のF形の水に対する溶解度は0.004mg/mLである。

【0065】

医薬組成物

本発明はまた、治療有効量のA形、B形、C形、D形若しくはF形又はそれらの任意の比率の混合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0066】

A形、B形、D形及びF形の結晶形は医薬組成物中の原薬（API）として有用で、F形が好ましい。

【0067】

不活性成分である薬学的に許容される担体は、従来の基準により当業者が選択することができる。薬学的に許容される担体には、非水系の溶液、懸濁液、エマルション、マイクロエマルション、ミセル溶液、ゲル及び軟膏が含まれるが、これらに限定されるものではない。薬学的に許容される担体には、生理食塩水及び電解質水溶液；塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン及びデキストロースなどのイオン性及び非イオン性の等張化剤；水酸化物、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩及びトロラミン塩などのpH調整剤及び緩衝液；亜硫酸水素、亜硫酸、メタ重亜硫酸、チオ亜硫酸の塩、酸及び／又は塩基、アスコルビン酸、アセチルシステイン、システイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール類並びにパルミチン酸アスコルビルなどの抗酸化剤；ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン及びホスファチジイルイノシトールを含むがこれらには限定されないリン脂質、レシチンなどの界面活性剤；ポロキサマー類、ポロキサミン類、ポリソルベート80、ポリソルベート60及びポリソルベート20などのポリソルベート類、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなどのポリエーテル類；ポリビニルアルコール及びポビドンなどのポリビニル；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース並びにそれらの塩などのセルロース誘導体；鉱油及び白色ワセリンなどの石油誘導体；ラノリン、ピーナツ油、パーム油、大豆油などの脂肪；モノ、ジ、及びトリグリセリド類；カルボキシポリメチレンゲル及び疎水的に修飾された架橋アクリレートコポリマーなどのアクリル酸の重合体；デキストランなどの多糖類；並びに、ヒアルロン酸ナトリウムなどのグリコサミノグリカン類を含む成分も含まれるが、これらに限定されるものではない。そのような薬学的に許容される担体は、塩化ベンザルコニウム、エチレンジアミン四酢酸及びその塩、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、メチルパラベン、チメロサル並びにフェニルエチルアルコールを含むがこれらには限定されない周知の防腐剤で、細菌による汚染から保護することができるか、単回又は複数回使用のための非保存製剤として製剤化することができる。

【0068】

例えば、化合物IのA形、B形、C形、D形若しくはF形の形態の錠剤又はカプセル剤は、生物活性及び活性化合物との反応性を有さない他の賦形剤を含んでいてもよい。錠剤の賦形剤には、充填剤、結合剤、潤滑剤及び流動促進剤、崩壊剤、湿潤剤並びに放出速度調整剤が含まれていてもよい。結合剤は製剤中の粒子の接着を促進し、錠剤の製造にとって重要である。結合剤としては、カルボキシメチルセルロース、セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カラヤゴム、デンプン、デンプン、トラガカントガム、ポリ（アクリル酸）及びポリビニルピロリドンが例示されるが、これらに限定されるものではない。

【0069】

例えば、化合物 I の A 形、B 形、C 形、D 形若しくは F 形の形態のパッチ製剤は、1,3-ブチレングリコール、アミノ酢酸ジヒドロキシアルミニウム、エデト酸二ナトリウム、D-ソルビトール、ゼラチン、カオリン、メチルパラベン、ポリソルベート 80、ポビドン、プロピレングリコール、プロピルパラベン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、酒石酸、二酸化チタン及び精製水などの不活性成分を含んでもよい。パッチ製剤は、乳酸エステル（例、ラウリル乳酸）又はジエチレングリコールモノエチルエーテルなどの皮膚透過性増強剤も含んでもよい。

【0070】

A 形、B 形、D 形及び F 形の結晶形は、安定性、溶解性及び吸湿性において少なくとも 1 つの利点を有し、医薬の研究や製造に適している。

10

【0071】

A 形は、80℃（密閉）で 1 日、及び 25℃／60%RH、40℃／75%RH（開放）で 1 週間の保存後、安定である。

【0072】

B 形は、80℃（密閉）で 1 日、及び 25℃／60%RH、40℃／75%RH（開放）で 1 週間の保存後、安定である。B 形は 80%RH における吸水率が 0.5%で、わずかに吸湿性であり、また、B 形は DVS 試験後に形の変換がない。

【0073】

D 形は、25℃／60%RH、40℃／75%RH（開放）で 1 週間の保存後、安定である。

20

【0074】

F 形は、80℃（密閉）で 1 日、及び 25℃／60%RH、40℃／75%RH（開放）で 1 週間の保存後、安定である。F 形は 80%RH における吸水率が 1.2%で、わずかに吸湿性であり、また、F 形は DVS 試験後に形の変換がない。

【0075】

A 形、B 形及び D 形は、さまざまな溶媒系においてスラリー化した後に無水物である F 形に変換されることがスラリー競合実験で確認された。A 形及び F 形は、1 週間の 25℃／60%RH 及び 40℃／75%RH の条件の下で、物理的及び化学的安定性が比較的良好であったが、D 形は、80℃で 1 日間の条件で、B 形と D 形の混合物に変換した。A 形、B 形、D 形及び F 形の水に対する溶解度は、0.013、0.006、0.018 及び 0.004 mg/mL である。B 形及び F 形はわずかに吸湿性で、A 形は吸湿性で、D 形は比較的安定した水和物であることが DVS により確認された。A 形は、92.5%RH で約 17 日間保存した後に、結晶化度が低下した。

30

【0076】

F 形は、室温から 50／70℃において、A 形、B 形、D 形よりも熱力学的に安定である。

【0077】

以下の実施例により、本発明をさらに説明する。これらの実施例は、本発明を単に例示することを意図しており、本発明を限定するものと解釈するべきではない。

【実施例】

40

【0078】

XRPD の測定は、Panalytical Empyrean X 線粉末回折計で行った。本実験における X 線粉末回折のパラメータは以下のとおり：

X 線反射：Cu, K α

K α 1 (Å) : 1.540598 ; K α 2 (Å) : 1.544426

K α 2 / K α 1 強度比 : 0.50

電圧 : 45 (kV)

電流 : 40 (mA)

測定範囲 : 3.0° ~ 40.0°

本実験における DSC データは、TA Q2000 で取得した。本実験における DSC 法のパラメ

50

ータは以下のとおり：

昇温速度：10℃／分

パージガス：窒素

本実験におけるTGAデータは、TA Q5000で取得した。本実験におけるTGA法のパラメータは以下のとおり：

昇温速度：10℃／分

パージガス：窒素

本実験における動的蒸気収着（DVS）データは、SMS（Surface Measurement Systems）社のDVS Intrinsicで取得した。本実験における動的蒸気収着（DVS）のパラメータは以下のとおり：

温度：25℃

気体及び流速：窒素、200mL／分

dm／dt：0.002％／分

RHの範囲：0％RH～95％RH

【0079】

実施例1 A形の製造

国際公開第2015/048662号の実施例3に記載された方法で、出発物質である化合物Iを製造した。化合物Iをジクロロメタンに溶解した。次いで、固体が沈殿するまで、かく拌しながら酢酸エチルを滴下した。固体をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。

【0080】

A形のXRPDデータは、表1に示す回折ピークを含む。XRPDパターンを図1に示す。DCS曲線を図2に示す。TGA曲線を図3に示す。

【0081】

実施例1 B形の製造

B形は以下に示すさまざまな方法で得ることができる。これらの方法による調製物のXRPDデータは、全て類似する（同じ主要な回折ピークを含む）。

【0082】

A形15.1mgをN-メチルピロリドン0.4mLに溶解し、次いで、4mLの水をかく拌しながら滴下して懸濁液を得た。遠心分離後、乾燥してB形を得た。この方法で得たB形のXRPDデータは、表2に示す回折ピークを含む。XRPDパターンを図4に示す。DSC曲線を図5に示す。TGA曲線を図6に示す。

【0083】

A形15.1mgをアセトニトリル1.4mLに溶解し、次いで、8mLの水をかく拌しながら滴下して懸濁液を得た。遠心分離後、乾燥してB形を得た。

【0084】

A形25.2mgをアセトニトリル／水（1：1、v/v）2.0mLに加え、得られた混合物を50℃で2時間かく拌した。ろ過後、ろ液を0.1℃／分で5℃までゆっくりと冷却して懸濁液を得た。遠心分離後、乾燥してB形を得た。

【0085】

A形15.0mgをアセトニトリル0.5mLに加え、得られた混合物を室温で72時間かく拌した。遠心分離後、乾燥してB形を得た。

【0086】

A形15.0mgをアセトニトリル／水（1：1、v/v）0.5mLに加え、得られた混合物を室温で72時間かく拌した。遠心分離後、乾燥してB形を得た。

【0087】

A形15.6mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5mLに加え、次いで混合物を室温で72時間かく拌した。遠心分離、乾燥によりB形を得た。

【0088】

A形79.7mgをエタノール3.5mLに加え、ろ過した。ろ液にB形の種晶1mgを加え、続いて水14mLを室温で滴下して懸濁液を得た。遠心分離後、乾燥してB形を

10

20

30

40

50

得た。

【0089】

実施例3 C形の製造

A形14.9mgをメチルイソブチルケトン0.3mLに加え、得られた混合物を50℃で72時間かく拌した。遠心分離後、乾燥してC形を得た。

【0090】

実施例4 D形の製造

A形14.4mgをメタノール0.6mLに溶解し、溶液をろ過し、室温で蒸発させて、D形を得た。この実施例で製造したD形のXRPDデータは、表4に示す回折ピークを含む。XRPDパターンを図9に示す。

10

【0091】

実施例5 D形の製造

E形は、水和物であるD形試料を窒素ガス下、30℃で30分間パージするか、又は105℃に加熱した後にのみ、in situで観察された。E形のXRPDパターンを図12に示す。

【0092】

実施例6 F形の製造

F形は以下に示すさまざまな方法で得ることができる。これらの方法による調製物のXRPDデータは、全て類似する（同じ主要な回折ピークを含む）。

【0093】

A形100.1mgをアセトニトリル2.5mLに加え、得られた混合物を室温で20日間かく拌した。遠心分離及び乾燥後、F形を得た。

20

【0094】

A形100mgを水15mLに加えた。F形の種晶1mgを添加後、混合物を50℃で2時間かく拌した。真空ろ過及び乾燥後にF形を得た。

【0095】

A形20.9mgをn-プロパノール2mLに加えた。50℃で1時間かく拌後、混合物をろ過し、ろ液にF形の種晶1mgを添加し、次いで、かく拌しながら50℃で水12mLを滴下した。遠心分離、乾燥によりF形を得た。この方法で得たF形のXRPDデータは、表6に示す回折ピークを含む。XRPDパターンを図13に示す。

30

【0096】

実施例7 A形の安定性の検討

A形の試料約10mgを1.5mLガラスバイアルに入れ、80℃（密閉）で1日、25℃／60％RH及び40℃／75％RH（開放）で1週間保存後、XRPD及びHPLC純度を試験した。検討結果を表7に示す。

【0097】

80℃で1日保管の前後のA形のXRPDパターン、25℃／60％RHで1週間保管の前後のA形のXRPDパターン、及び、40℃／75％RHで1週間保管の前後のA形のXRPDパターンのいずれも、ほとんど又は全く変化を示さない。

【0098】

この結果は、A形は、80℃（密閉）で1日、25℃／60％RH及び40℃／75％RH（開放）で1週間の保管では変化せず、純度の低下がなかったことを示す。

40

【0099】

【表 7】

表7

初期 形態	初期純度 (面積%)	80℃/1日		25℃/60%RH/1週間		40℃/75%RH/1週間	
		純度/初期 純度(%)	最終 形態	純度/初期純度(%)	最終 形態	純度/初期純度(%)	最終 形態
A	99.5	100.0	A	100.0	A	100.1	A

【0100】

実施例 8 B 形の安定性の検討

B 形の試料約 4 m g を 1 . 5 m L ガラスバイアルに入れ、8 0 ℃（密閉）で 1 日、2 5 ℃／6 0 % R H 及び 4 0 ℃／7 5 % R H（開放）で 1 週間保存後、X R P D 及び H P L C 純度を試験した。検討結果を表 8 に示す。

【0101】

8 0 ℃で 1 日保管の前後の B 形の X R P D パターン、2 5 ℃／6 0 % R H で 1 週間保管の前後の B 形の X R P D パターン、及び、4 0 ℃／7 5 % R H で 1 週間保管の前後の B 形の X R P D パターンのいずれも、ほとんど又は全く変化を示さない。

【0102】

この結果は、B 形は、8 0 ℃（密閉）で 1 日、2 5 ℃／6 0 % R H 及び 4 0 ℃／7 5 % R H（開放）で 1 週間の保管では変化せず、純度の低下がなかったことを示す。

【0103】

【表 8】

表8

初期 形態	初期純度 (面積%)	80℃/1日		25℃/60%RH/1週間		40℃/75%RH/1週間	
		純度/初期 純度(%)	最終 形態	純度/初期純度(%)	最終 形態	純度/初期純度(%)	最終 形態
B	99.9	99.7	B	99.5	B	99.7	B

【0104】

実施例 9 B 形の吸湿性の検討

動的蒸気収着（D V S）機器を用いて本発明の B 形の試料約 1 0 m g の吸湿性を検討し、その前後に X R P D を測定した。この結果は、B 形の吸水率は 8 0 % R H において 0 . 5 % であったことを示し、B 形はわずかに吸湿性である。B 形の X R P D パターンは、吸湿性試験の前後で変化しなかった。

【0105】

吸湿性の定義は、中国薬局方 2 0 1 0（試験条件：2 5 ℃± 1 ℃、相対湿度 8 0 %）である：

潮解性：十分な水を吸収し液体となる

非常に吸湿性：質量増加が 1 5 % 以上

吸湿性：質量増加が 2 % 以上 1 5 % 未満

わずかに吸湿性：質量増加が 0 . 2 % 以上 2 % 未満

非吸湿性：質量増加が 0 . 2 % 未満。

【0106】

実施例 1 0 D 形の安定性の検討

D 形の試料約 4 m g を 1 . 5 m L ガラスバイアルに入れ、2 5 ℃／6 0 % R H 及び 4 0 ℃／7 5 % R H（開放）で 1 週間保存後、X R P D 及び H P L C 純度を試験した。検討結果を表 9 に示す。

【0107】

2 5 ℃／6 0 % R H で 1 週間保管の前後の D 形の X R P D パターン、及び、4 0 ℃／7

10

20

30

40

50

5 % R Hで1週間保管の前後のD形のX R P Dパターンのいずれも、ほとんど又は全く変化を示さない。しかし、80℃で1日保管の前後のD形のX R P Dパターンは、D形がB形とD形の混合物に変換したことを示す。

【0108】

この結果は、D形は、25℃/60%RH及び40℃/75%RH（開放）で1週間の保管では変化せず、純度の大幅な低下がなかったことを示す。

【0109】

【表9】

表9

初期形態	初期純度 (面積%)	25℃/60%RH/1週間		40℃/75%RH/1週間	
		純度/初期純度(%)	最終形態	純度/初期純度(%)	最終形態
D	99.7	99.9	D	99.9	D

10

【0110】

実施例11 F形の安定性の検討

F形の試料約7mgを1.5mLガラスバイアルに入れ、80℃（密閉）で1日、25℃/60%RH及び40℃/75%RH（開放）で1週間保存後、X R P D及びH P L C純度を試験した。検討結果を表10に示す。

【0111】

80℃で1日保管の前後のF形のX R P Dパターン、25℃/60%RHで1週間保管の前後のF形のX R P Dパターン、及び、40℃/75%RHで1週間保管の前後のF形のX R P Dパターンのいずれも、ほとんど又は全く変化を示さない。

【0112】

この結果は、F形は、80℃（密閉）で1日、25℃/60%RH及び40℃/75%RH（開放）で1週間の保管では変化せず、純度の低下がなかったことを示す。

【0113】

【表10】

表10

初期形態	初期純度 (面積%)	80℃/1日		25℃/60%RH/1週間		40℃/75%RH/1週間	
		純度/初期純度(%)	最終形態	純度/初期純度(%)	最終形態	純度/初期純度(%)	最終形態
F	100.0	100.0	F	100.0	F	100.0	F

30

【0114】

実施例12 F形の吸湿性の検討

動的蒸気収着機器を用いてF形の試料約10mgの吸湿性を検討し、その前後にX R P Dを測定した。この結果は、F形の吸水率は80%RHにおいて1.2%であったことを示し、F形はわずかに吸湿性である。F形は、吸湿性試験の後に変化しなかった。

【0115】

実施例13 A形の室温における水への溶解度

A形、B形、D形及びF形の試料10mgそれぞれを1.5mLガラスバイアルに入れ、次いで水1.0mLを加えた。混合物を室温、25rpmで24時間回転させた。懸濁液を遠心分離し、ろ過して、H P L Cによる濃度及び純度試験のために上澄みを単離し、残留固形物のX R P Dを測定した。A形、B形、D形及びF形の溶解度の要約を表11に示す。

【0116】

40

【表 1 1】

表11

形	溶解度 (mg/mL)	pH	形の変化
A形	0.013	7.4	有、B形
B形	0.006	7.7	無
D形	0.018	8.0	無
F形	0.004	6.9	無

10

【0 1 1 7】

実施例 1 4 A～F 形結晶形の特徴のまとめ

A～F 形結晶形の特徴を表 1 2 に要約する。

【0 1 1 8】

【表 1 2】

表12

形	質量減少(TGA) (%)	吸熱(DSC) (開始温度、℃)	形態
A形	1.8	62.7*, 96.6	無水物
B形	1.9	161.6	無水物
C形	11.0	127.1	溶媒和物
D形	3.7	52.3, 115.6*	水和物
E形	NA	NA	無水物
F形	1.5	161.2	無水物

20

*: ピーク温度。NA: 未定。

30

【0 1 1 9】

実施例 1 5 A～F 形結晶形の相互変換

A～F 形の結晶形間の関係を、加熱及びスラリー競合実験で調査した。A 形と C 形は X R P D パターンに類似性があり、かつ、C 形は同形の溶媒和物として特定され、このことは、A 形と C 形が同じ結晶系に属している可能性があることを示す。水和物である D 形は、高温での脱水後に無水物である E 形に変換され、また、R T（室温、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ）におけるメタノール／水（ $a_w \sim 0.5$ ）及びエタノール／水（ $a_w = 0 \sim 1$ ）溶媒系によるスラリー化後に、無水物である F 形に変換された。溶媒和物である C 形は、 50°C で約 2 1 日間、水でスラリー化した後、無水物である B 形に変換できた。無水物の形態の A 形及び B 形は、R T $\sim 50/70^\circ\text{C}$ で、A C N、E t O H、メタノール／水（1：1、v/v）及び水でスラリー化した後、F 形に変換された。相互変換の関係を図 1 6 に示す。全体的に、F 形は R T $\sim 50/70^\circ\text{C}$ において A/B/D/F 形の中でより安定な無水物である。

40

【0 1 2 0】

本発明品、並びにそれを製造及び使用する方法及び工程は、現在、それが関係する当業者が同じものを製造し及び使用することを可能にするような完全、明確、簡潔かつ正確な用語で説明されている。これまでの記述は、本発明の好ましい実施の形態を説明するものであり、特許請求の範囲に記載されている本発明の範囲から逸脱することなく、その中で変更を行うことができることを理解されたい。発明とみなされる主題を別途指摘し、明確に主張するために、以下の特許請求の範囲は明細書を結論付けるものである。

50

【図 1】

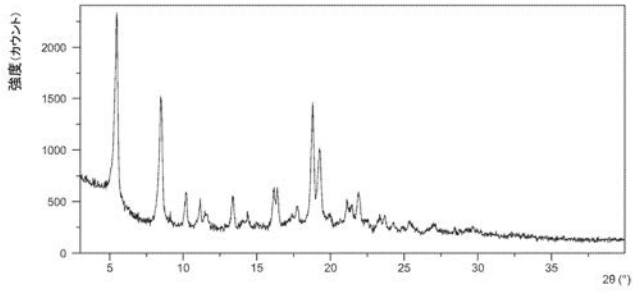


FIG. 1

【図 2】

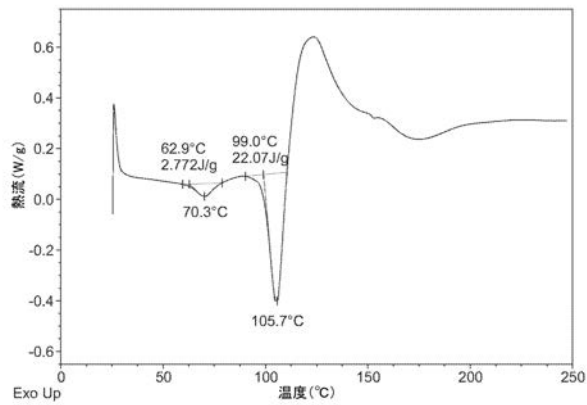


FIG. 2

【図 3】

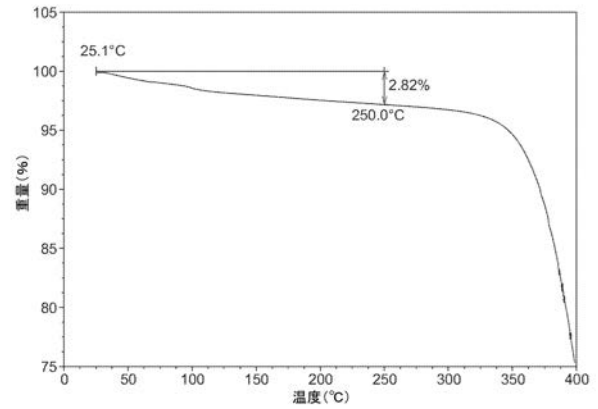


FIG. 3

【図 4】

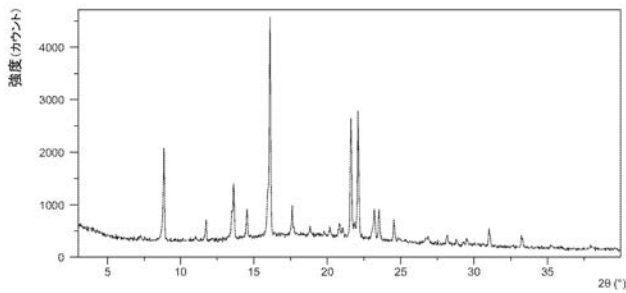


FIG. 4

【図 6】

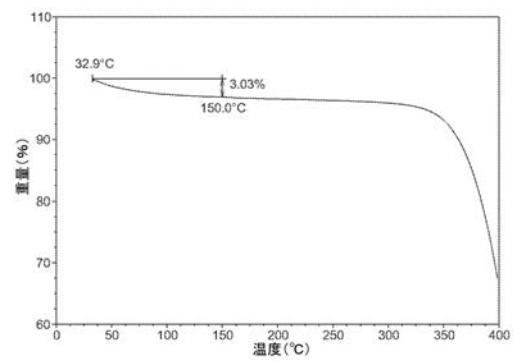


FIG. 6

【図 5】

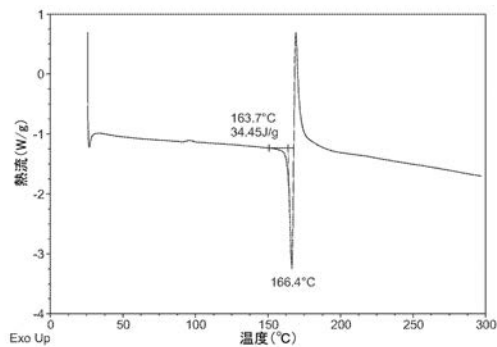


FIG. 5

【図 7】

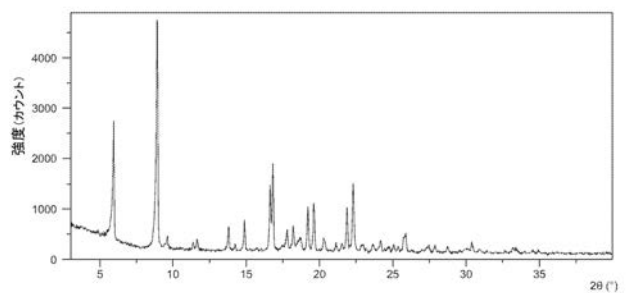


FIG. 7

【図 8】

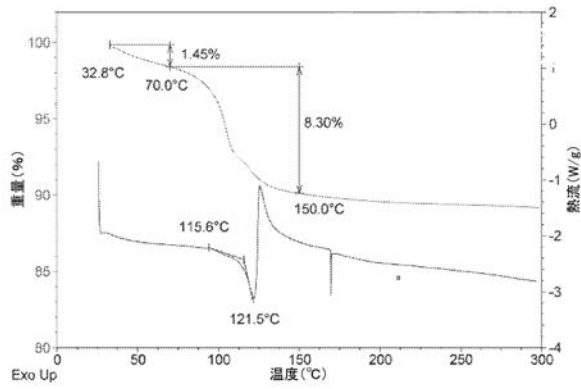


FIG. 8

【図 10】

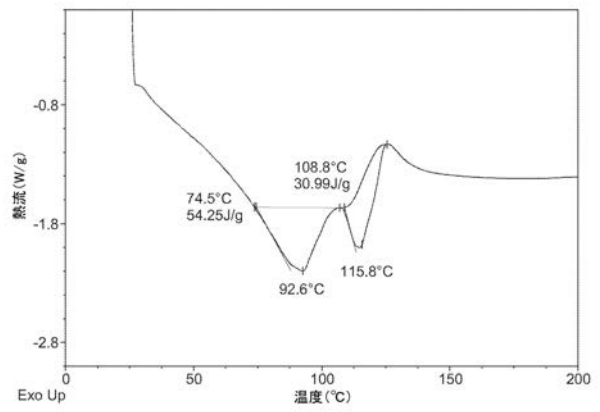


FIG. 10

【図 9】

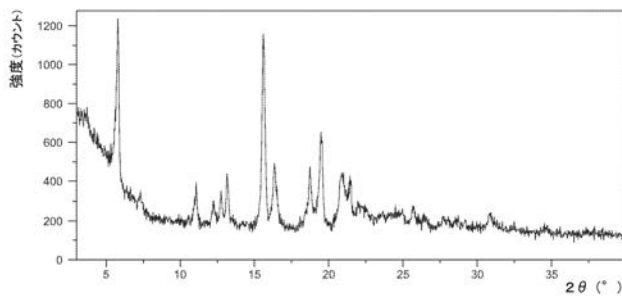


FIG. 9

【図 11】

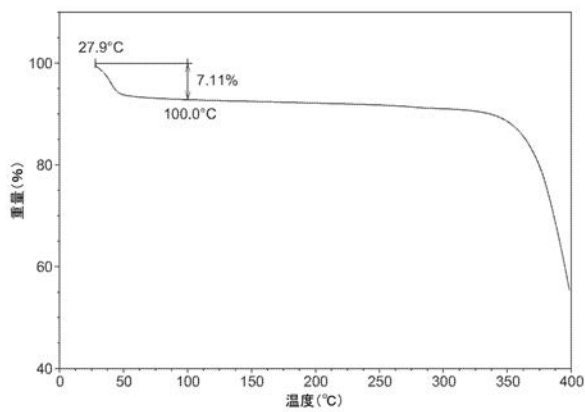


FIG. 11

【図 12】

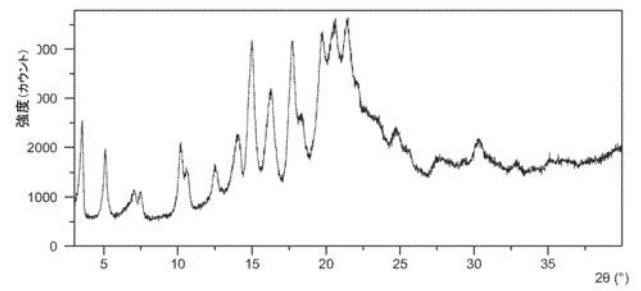


FIG. 12

【図 13】

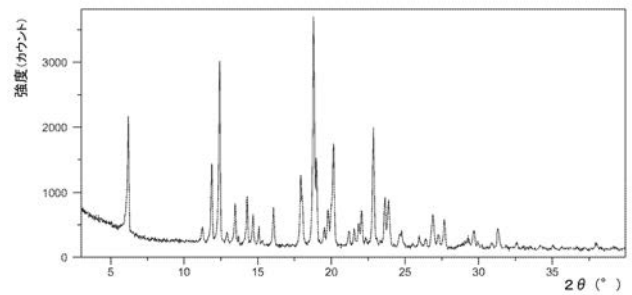


FIG. 13

【図 14】

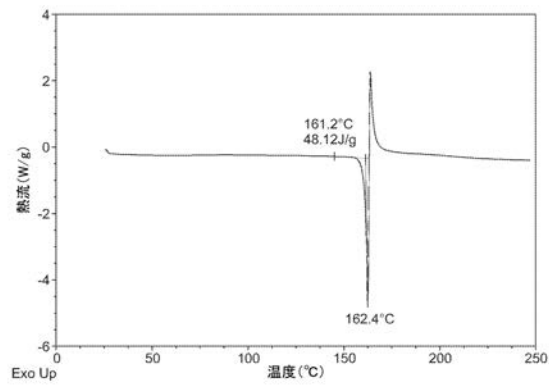


FIG. 14

【図 15】

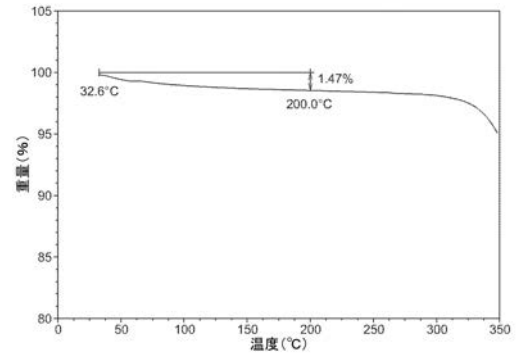
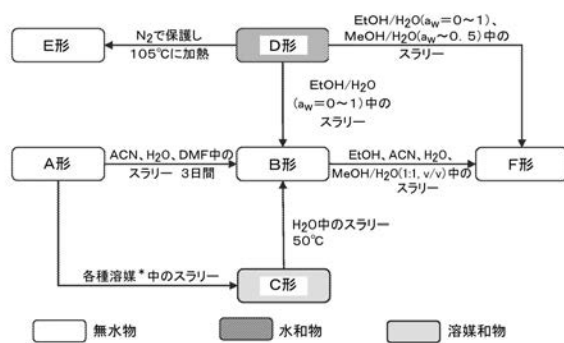


FIG. 15

【図 16】



*: 溶媒はアセトン、1,4-ジオキサン、EtOAc、MTBE、IPAc、n-ヘプタン等を含む

FIG. 16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/106433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i

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)

C07D,A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS(CN),DWPL,SIPOABS, CNTXT, EPTXT,USTXT,WOTXT,CNKI(CN),Chinese Pharmaceutical Abstract (CN),
CHEMICAL ABSTRACTS(US), EMBASE, Baidu scholar, ISI-WEB OF SCIENCE,STN:1655504-04-3,nicotinamide,crystal+**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104341388 A (SHANGHAI RUNNUO BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO LTD) 11 February 2015 (2015-02-11) the whole document, especially example 10	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2019

Date of mailing of the international search report

13 December 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC
6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

LV,Qing

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No. 62411198

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/106433

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104341388	A	11 February 2015	RU	2677884	C2	22 January 2019
				US	2018222897	A1	09 August 2018
				SG	11201602070T	A	28 April 2016
				EP	3052476	A2	10 August 2016
				AU	2014324595	A1	07 April 2016
				RU	2016115803	A3	16 May 2018
				MX	2016004030	A	26 October 2016
				KR	20160058188	A	24 May 2016
				CA	2925624	A1	02 April 2015
				US	10301297	B2	28 May 2019
				HK	1207063	A1	22 January 2016
				US	9951056	B2	24 April 2018
				CN	104341388	B	22 March 2017
				AU	2014324595	B2	20 December 2018
				WO	2015048662	A3	07 May 2015
				EP	3052476	A4	29 March 2017
				JP	2016531893	A	13 October 2016
				US	2016237075	A1	18 August 2016
				RU	2016115803	A	09 November 2017
				WO	2015048662	A2	02 April 2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,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,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100103034
 弁理士 野河 信久

(74)代理人 100179062
 弁理士 井上 正

(74)代理人 100199565
 弁理士 飯野 茂

(74)代理人 100219542
 弁理士 大宅 郁治

(74)代理人 100153051
 弁理士 河野 直樹

(74)代理人 100162570
 弁理士 金子 早苗

(72)発明者 チェン、シャンヤン
 中華人民共和国、102206 ベイジン、チャンピン・ディストリクト、ゼッドジーシー・ライフ・サイエンス・パーク、ライフ・パーク・ロード・ナンバー 8・コートヤード、コミュニティー・ナンバー 1、ビルディング 8、ベイジン・イノケア・ファーマ・テク・カンパニー・リミテッド気付

(72)発明者 ワン、ズオペン
 中華人民共和国、102206 ベイジン、チャンピン・ディストリクト、ゼッドジーシー・ライフ・サイエンス・パーク、ライフ・パーク・ロード・ナンバー 8・コートヤード、コミュニティー・ナンバー 1、ビルディング 8、ベイジン・イノケア・ファーマ・テク・カンパニー・リミテッド気付

(72)発明者 イー、リーチン
 中華人民共和国、102206 ベイジン、チャンピン・ディストリクト、ゼッドジーシー・ライフ・サイエンス・パーク、ライフ・パーク・ロード・ナンバー 8・コートヤード、コミュニティー・ナンバー 1、ビルディング 8、ベイジン・イノケア・ファーマ・テク・カンパニー・リミテッド気付

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC12 DD10 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA08 GA12 GA15 MA01 MA04 NA14
 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20