

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-532950
(P2023-532950A)

(43)公表日 令和5年8月1日(2023.8.1)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439		4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全92頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-500016(P2023-500016)	(71)出願人	519163500		
(86)(22)出願日	令和3年6月24日(2021.6.24)		ポクセル・ソシエテ・アノニム		
(85)翻訳文提出日	令和5年3月3日(2023.3.3)		P o x e l S A		
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/000661		フランス、エフー６９００７リオン、ア		
(87)国際公開番号	WO2022/003426		ブニュ・ジャン・ジョレス２５９番		
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)	(74)代理人	100145403		
(31)優先権主張番号	63/046,304		弁理士 山尾 憲人		
(32)優先日	令和2年6月30日(2020.6.30)	(74)代理人	100126778		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 品川 永敏		
	米国(US)	(74)代理人	100162684		
(31)優先権主張番号	63/046,309		弁理士 呉 英燦		
(32)優先日	令和2年6月30日(2020.6.30)	(74)代理人	100221523		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 佐藤 渉		
	米国(US)	(72)発明者	ナヴァール, ロール フランソワーズ ヴ		
(31)優先権主張番号	17/314,538		アレリー		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶体

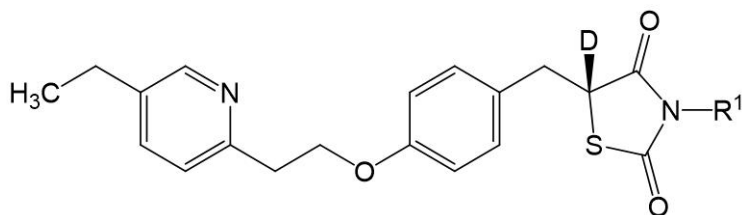
(57)【要約】
重水素濃縮化（Ｒ）ーピオグリタゾンの結晶形態およびその組成物が本明細書で提供される。重水素濃縮化（Ｒ）ーピオグリタゾンの結晶形態およびその組成物の使用方法もまた本明細書で提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(I)

【式中、

R^1 は、H または D であるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3 ~ 約 4 である]

で示される重水素濃縮化合物の塩化重水素塩。

【請求項 2】

前記塩化重水素塩が、結晶性塩化重水素塩である、請求項 1 に記載の塩化重水素塩。

【請求項 3】

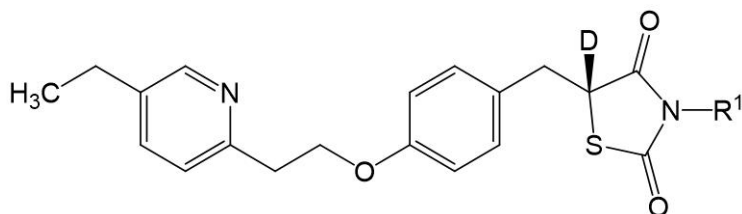
前記結晶性塩化重水素塩が、無水結晶性塩化重水素塩である、請求項 1 または 2 に記載の塩化重水素塩。

20

【請求項 4】

式 (I)

【化 2】



30

(I)

【式中、 R^1 は、H または D であるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3 ~ 約 4 である]

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩であって、

前記結晶性塩化重水素塩が、下記回折角 (2θ) : $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性塩化重水素塩。

【請求項 5】

前記結晶性塩化重水素塩が、下記回折角 (2θ) : $8.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $19.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、および $31.3^\circ \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 4 に記載の結晶性塩化重水素塩。

40

【請求項 6】

前記結晶性塩化重水素塩が、図 1 A で示される X 線粉末回折パターンと実質的に同一の X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 4 または 5 に記載の結晶性塩化重水素塩。

【請求項 7】

50

前記結晶性塩化重水素塩が、示差走査熱量測定で決定されるように、約 190℃～約 200℃で融点の開始を示す、請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩化重水素塩。

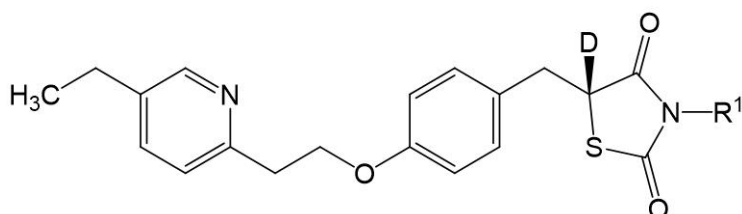
【請求項 8】

前記結晶性塩化重水素塩が、無水結晶性塩化重水素塩である、請求項 4～7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩化重水素塩。

【請求項 9】

式 (I)

【化 3】



10

(I)

【式中、

R¹ は、H または D であるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3～約 4 である]

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子を含む医薬物質であって、

20

前記物質における粒子が、六方晶系、桿状、およびこれらの組み合わせから選択される結晶形状を有する、医薬物質。

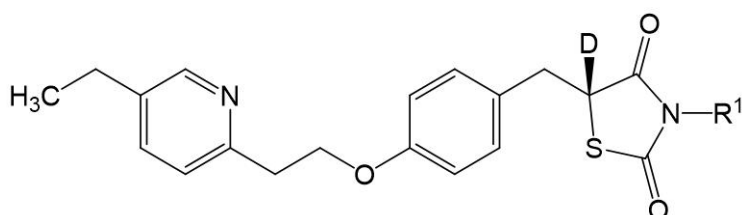
【請求項 10】

前記粒子が、約 10 μm～約 800 μm、好ましくは、500 μm 未満の d (0.9) によって定義される粒子径分布を有する、請求項 9 に記載の医薬物質。

【請求項 11】

式 (I)

【化 4】



30

(I)

【式中、

R¹ は、H または D であるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3～約 4 である]

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子を含む医薬物質であって、

40

前記粒子が、約 10 μm～約 800 μm、好ましくは、500 μm 未満の d (0.9) によって定義される粒子径分布を有する、医薬物質。

【請求項 12】

前記結晶性塩化重水素塩が、下記回折角 (2θ) : 15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°、および 26.0° ± 0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 9～11 のいずれか 1 項に記載の医薬物質。

【請求項 13】

前記結晶性塩化重水素塩が、下記回折角 (2θ) : 8.6° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、12.8° ± 0.2°、12.9° ± 0.2°、15.8° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°、19.7° ± 0.2°、20.0° ± 0.2°

50

、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $31.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項9～12のいずれか1項に記載の医薬物質。

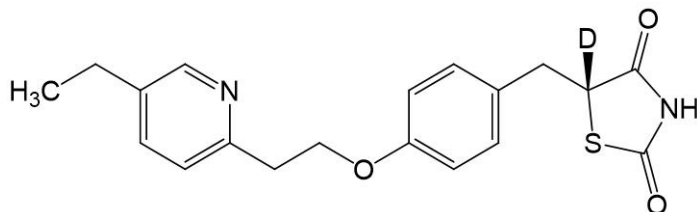
【請求項14】

前記結晶性塩化重水素塩が、無水結晶性塩化重水素塩である、請求項9～13のいずれか1項に記載の医薬物質。

【請求項15】

式(I-A)：

【化5】



10

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩。

【請求項16】

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角(2θ)： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項15に記載の結晶性塩酸塩。

20

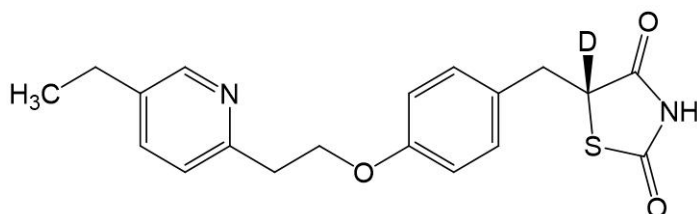
【請求項17】

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角(2θ)： $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項15に記載の結晶性塩酸塩。

【請求項18】

式(I-A)

【化6】



30

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩であって、

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角(2θ)： $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性塩酸塩。

40

【請求項19】

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角(2θ)： $8.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、および $31.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項15～18のいずれか1項に記載の結晶性塩酸塩。

【請求項20】

前記結晶性塩酸塩が、図6に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同一のX線粉末

50

回折パターンによって特徴付けられる、請求項 15～19 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩。

【請求項 21】

前記結晶性塩酸塩が、示差走査熱量測定で決定されるように、約 190℃～約 210℃で融点の開始を示す、請求項 15～20 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩。

【請求項 22】

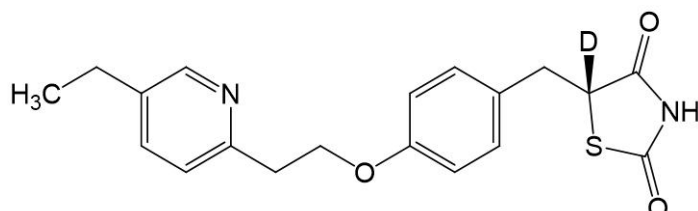
前記結晶性塩酸塩が、無水結晶性塩酸塩である、請求項 15～21 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩。

【請求項 23】

式 (I-A)

10

【化 7】



(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記医薬物質における粒子が、針状結晶形状を有する、医薬物質。

20

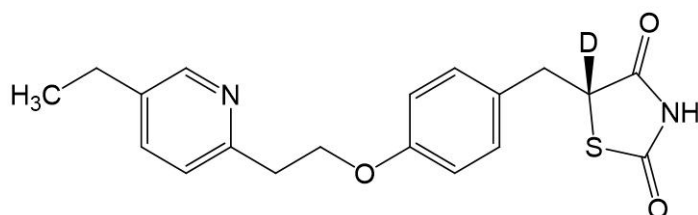
【請求項 24】

前記粒子が、約 150 μm～約 800 μm、好ましくは、500 μm未満の d (0.9) によって定義される粒子径分布を有する、請求項 23 に記載の医薬物質。

【請求項 25】

式 (I-A)

【化 8】



30

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記粒子が、約 10 μm～約 800 μm、好ましくは、500 μm未満の d (0.9) によって定義される粒子径分布を有する、医薬物質。

【請求項 26】

前記医薬物質における粒子が、針状結晶形状を有する、請求項 25 に記載の医薬物質。

40

【請求項 27】

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角 (2θ) : 15.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および 26.0°±0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 23～26 のいずれか 1 項に記載の医薬物質。

【請求項 28】

前記結晶性塩酸塩が、下記回折角 (2θ) : 8.6°±0.2°、8.8°±0.2°、12.8°±0.2°、12.9°±0.2°、15.8°±0.2°、18.8°±0.2°、19.7°±0.2°、20.0°±0.2°、20.8°±0.2°、22.8°±0.2°、26.0°±0.2°、28.1°±0.2°、および 31.3°±0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 2

50

3～27のいずれか1項に記載の医薬物質。

【請求項29】

前記結晶性塩酸塩が、無水結晶性塩酸塩である、請求項23～28のいずれか1項に記載の医薬物質。

【請求項30】

請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、または請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項31】

請求項15～22のいずれか1項に記載の結晶性塩酸塩、または請求項23～29のいずれか1項に記載の医薬物質、および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。 10

【請求項32】

治療を必要とする患者における代謝障害を治療するための方法であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項30に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項33】

前記代謝障害が、多嚢胞性卵巣症候群である、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

治療を必要とする患者における2型糖尿病を治療するための方法であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項30に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。 20

【請求項35】

治療を必要とする患者における非アルコール性脂肪肝を治療するための方法であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項30に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項36】

治療を必要とする患者における非アルコール性脂肪性肝疾患を治療するための方法であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項30に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。 30

【請求項37】

治療を必要とする患者における神経障害を治療するための方法であって、請求項1～3のいずれか1項に記載の塩化重水素塩、請求項4～8のいずれか1項に記載の結晶性塩化重水素塩、請求項9～14のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項30に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項38】

前記神経障害が、副腎白質ジストロフィーまたは副腎脊髄ニューロパチーである、請求項37に記載の方法。 40

【請求項39】

治療を必要とする患者における代謝障害を治療するための方法であって、請求項15～22のいずれか1項に記載の結晶性塩酸塩、請求項23～29のいずれか1項に記載の医薬物質、または請求項31に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項40】

前記代謝障害が、多嚢胞性卵巣症候群である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

治療を必要とする患者における2型糖尿病を治療するための方法であって、請求項15 50

～ 22 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩、請求項 23～29 のいずれか 1 項に記載の医薬物質、または請求項 31 に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 42】

治療を必要とする患者における非アルコール性脂肪肝を治療するための方法であって、請求項 15～22 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩、請求項 23～29 のいずれか 1 項に記載の医薬物質、または請求項 31 に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 43】

治療を必要とする患者における非アルコール性脂肪性肝疾患を治療するための方法であって、請求項 15～22 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩、請求項 23～29 のいずれか 1 項に記載の医薬物質、または請求項 31 に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 44】

治療を必要とする患者における神経障害を治療するための方法であって、請求項 15～22 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩酸塩、請求項 23～29 のいずれか 1 項に記載の医薬物質、または請求項 31 に記載の医薬組成物の有効量を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 45】

前記神経障害が、副腎白質ジストロフィーまたは副腎脊髄ニューロパチーである、請求項 44 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本発明は、参照によりその各内容全体が取り込まれる、2021年5月7日に提出した米国特許出願番号第17/314,538号、2020年6月30日に提出した米国仮出願番号第63/046,304号、および2020年6月30日に提出した米国仮出願番号第63/046,309号に対する利益および優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

チアゾリジンジオン (TZD) は、体をインスリンに対して感作させる抗糖尿病薬である。これらの化合物は、脂肪生成、脂質代謝、自然免疫機能、および代謝ホメオスタシスに関連する広範囲の転写プログラムを促進するリガンド活性化核受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) (PPAR- γ (PPAR γ) を含む) のアゴニストであることが経験的に知見されている (例えば、J. Clin. Invest. 2000, 106, 1305-1307, Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23, 205-215を参照のこと)。そのようなものとして、TZDの作用の抗糖尿病メカニズムは、PPAR γ への結合と活性化に貢献するとされてきた (例えば、J Biol Chem 1995, 270, 12953-12956, Nat Med 2013, 19, 557-566を参照のこと)。

【0003】

PPARを調節する治療薬は、医学的障害、例えば、代謝障害を治療するために販売されている。1つのある例は、複数の臨床背景において2型糖尿病の成人で血糖コントロールを改善するために食事と運動の補助としてアメリカ食品医薬品局に認可されているTZDのピオグリタゾン塩酸塩である。ピオグリタゾン塩酸塩は、登録商標ACTOS (登録商標) 名で販売され、ACTOS (登録商標) の処方情報は、ピオグリタゾンがPPAR γ のアゴニストであることを記載する。ACTOS (登録商標) のPPAR γ に関連する有害な副作用は、例えば、体重増加、浮腫、および骨折の増加を含め報告されている。

【0004】

しかしながら、遺伝学および薬理学的な証拠の存在により、TZDはPPAR γ 活性

10

20

30

40

50

化とは独立して利益的な効果の多くを生じることが示されている (Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 177-188を参照)。例えば、肝臓および骨格筋は、PPAR γ の組織特異的な欠如にもかかわらずTZDに対して応答性を有したままであり (J Clin Invest 2003, 112, 608-618, J Biol Chem 2012, 287, 23537-23548を参照)、ロシグリタゾンの全身インスリン感作効果は、成熟脂肪細胞におけるPPAR γ の欠如により維持する (Mol Cell Biol 2018, 38, e00677-17を参照)。薬理的な証拠もまた、TZDがPPAR γ 依存的な効果を有することを示唆する。それらは、あまりに急速であるために広範囲の遺伝子発現の変化によって促進され得ない期間において代謝ホメオスタシスを急速に変化させることができ (Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006, 291, E175-81を参照)、いくつかのインビトロおよびインビボ実験により、PPAR γ に対する親和性の順位が必ずしも有効性と相関しないことが示された (Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 177-188を参照)。ピオグリタゾンおよびその他のTZDはまた、少なくとも一部において、PPARに関連しないメカニズムにより介在され得る抗炎症活性を有することが示されている (Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 2002, 1, 243-248)。

10

20

30

40

50

【0005】

最近の研究では、TZDのPPAR γ 依存的な効果の大半は、細胞質のグルコース由来ピルビン酸のミトコンドリアマトリックスへの取り込みに関連するミトコンドリア内膜輸送体であるミトコンドリアピルビン酸輸送体 (MPC) の阻害に起因していることが示されている (Biochim. Biophys. Acta - Mol Cell Res, 2016, 1863, 2436-2442を参照)。TZDは、臨床的に関連する濃度におけるMPC活性の急速な特異的阻害剤である (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013, 110, 5422-5427)。TZDはまた、MPCの効果と比較してもより高く、もしかすると超生理的濃度であってもミトコンドリア複合体Iを阻害する (Diabetes 2004, 53, 1052-1059を参照)。T2DMに罹っているヒトにおいてピオグリタゾンを長年使用していたとしても、ピオグリタゾンの標的およびその正確な作用メカニズムのレポーターは、現在解明され始めたばかりである。

【0006】

ピオグリタゾンを含む全てのTZDは、エナンチオマーの混合物であり、キラル中心の存在によって特徴付けられる。このキラル中心は、立体配置の急速な非酵素学的な反転をしやすい。よって、前記キラル中心の不安定性は、TZDのエナンチオマー間の異なった薬理の可能性の探索を妨げてきた。例えば、ロシグリタゾンの左旋性または(S)-エナンチオマーは最も強力なPPAR γ アゴニストとして同定されたが、(S)-ロシグリタゾンは、急速に平衡化して(R)および(S)-ロシグリタゾンの1:1混合物を生じ、エナンチオマーのさらなるインビボでの特徴化が妨げられる (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3657-8を参照)。さらに、ピオグリタゾンの抗炎症効果は、慢性閉塞性肺疾患のラットモデルにおいて(R)-エナンチオマーと独特に関連することが示された。これは、酸性溶液中のエナンチオマーの安定化、続いて即座の鼻腔内投薬後によってのみ試験中の反転を限定することによって達成された (国際特許出願WO2010015818A1を参照)。

【0007】

上記に記載される障害などの障害に罹っている患者の増加、および既存の治療法の限界 (例えば、有害な副作用など) のために、PPAR γ の調節、抗炎症活性、および/またはMPC活性が有益であることが予想される医学的障害を治療するための新たな治療薬の必要性が存在している。

【0008】

このような医学的障害を治療するためのピオグリタゾンの重水素濃縮化エナンチオマーの使用は、ピオグリタゾンと比較してさらなる治療有効性を供し、副作用の割合と重症度を減少させる可能性があると考えられているため、大きな関心を集めている。近年、ピオグリタゾンの重水素濃縮化(R)および/または(S)-エナンチオマーの独特の薬理学

的および薬物動態的特性の特徴付けが報告された (Hepatol. Commun. 2021, Apr 10 doi.org/10.1002/hep4.1723を参照)。前臨床試験により、(R)－ピオグリタゾン、肝性トリグリセリド、遊離脂肪酸、コレステロール、脂肪肝、炎症、肝細胞拡大、および線維症の減少を含む非アルコール性脂肪肝 (NASH) におけるピオグリタゾンの有効性を維持することが示された。両エナンチオマーはMPCを阻害するが、重水素濃縮化 (R)－ピオグリタゾン (PXL065) は、PPAR γ 活性がないよう限定されることを示す一方、(S)－ピオグリタゾンは、PPAR γ 活性および関連する体重増加に関連するようである。両エナンチオマーは、前臨床マウスモデルにおいてピオグリタゾンと同程度まで血漿グルコースおよび肝線維症を減少させる。第1A臨床試験において、PXL065 (7.5、22.5、30mg) の安全性および忍容性、さらに45mgのAC-TOS (登録商標) と比較して (R)－エナンチオマーの好ましい効果が示された。これらの結果により、22.5mg以下の低い用量のPXL065が、可能性のある有害な体重増加および浮腫なしで45mgまたはそれ以上のピオグリタゾンのNASHに有効であることを示すことが予測されることが結論付けられた。

10

【0009】

しかしながら、必要とされる有効性を有する商業的な薬剤を製造するために必要とされる物理化学的特性を供するこれらの重水素濃縮化ピオグリタゾンのエナンチオマーの固体形態を開発することは重要な課題のままである。なぜなら、ある化合物の固体形態のスクリーニング結果の予測不可能性、続いて知見された固体形態の物理化学的特性の予測不可能性のためである。よって、ピオグリタゾンの優れた有効性を供するために必要となる物理化学的特性を達成する重水素濃縮化ピオグリタゾン誘導体の新規の固体形態が必要である。

20

【発明の概要】

【0010】

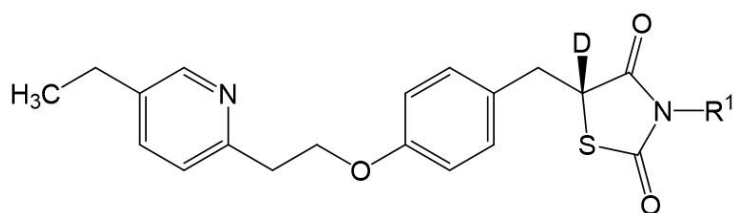
概要

ある態様において、本発明は、重水素濃縮化 (R)－ピオグリタゾン (PXL065) の塩形態 (例えば、結晶性塩形態) を提供する。

【0011】

本発明の様々な実施態様において、式 (I) :

【化1】



(I)

[式中、

R¹ は、HまたはDであるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約1.3～約4である]

40

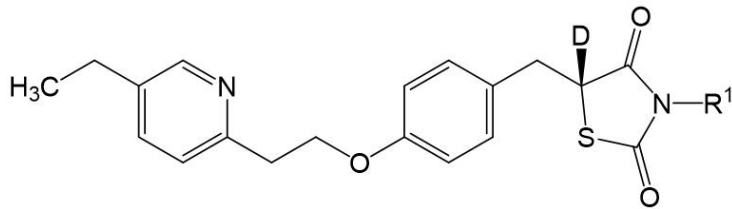
で示される重水素濃縮化化合物の塩化重水素塩である。

【0012】

本発明の様々な実施態様において、式 (I)

50

【化 2】



(I)

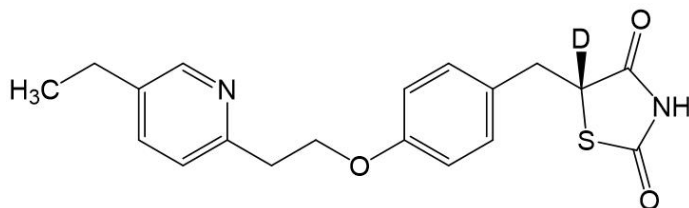
〔式中、 R^1 は、HまたはDであるが、但し、式(I)の化合物における全重水素存在比は、約1.3～約4である〕 10

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩であって、前記結晶性塩化重水素塩は、下記回折角(2θ): 15.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および26.0°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0013】

本発明の様々な実施態様において、式(I-A)：

【化 3】



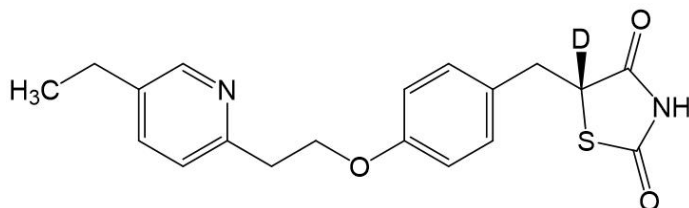
(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩である。

【0014】

本発明の様々な実施態様において、式(I-A)

【化 4】



(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩であって、前記結晶性塩酸塩は、下記回折角(2θ): 15.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および26.0°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。 40

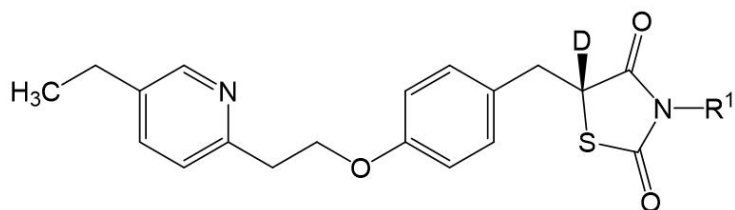
【0015】

別の態様において、本発明は、重水素濃縮(R)-ピオグリタゾンの結晶性塩(例えば、塩化重水素塩、塩酸塩)の粒子を含む、医薬物質を提供する。

【0016】

本発明の様々な実施態様において、前記医薬物質は、式(I)

【化 5】



(I)

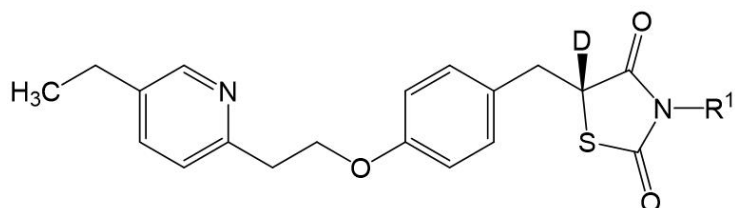
〔式中、 R^1 は、HまたはDであるが、但し、式(I)の化合物における全重水素存在比は、約1.3～約4である〕

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子を含み、前記医薬物質における粒子は、六方晶系、棒状、およびこれらの組み合わせから選択される結晶形状を有する。

【0017】

本発明の様々な実施態様において、前記医薬物質は、式(I)

【化 6】



(I)

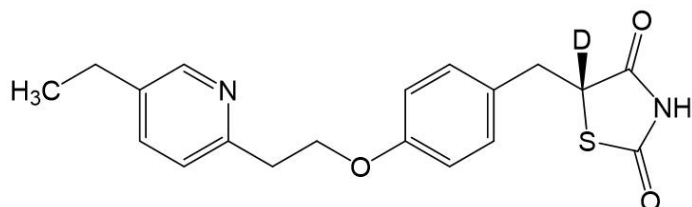
〔式中、 R^1 は、HまたはDであるが、但し、式(I)の化合物における全重水素存在比は、約1.3～約4である〕

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子を含み、前記粒子は、約10 μm ～約800 μm 、好ましくは、500 μm 未満の $d(0.9)$ によって定義される粒子径分布を有する。

【0018】

本発明の様々な実施態様において、式(I-A)

【化 7】



(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記医薬物質における粒子は、針状結晶形状を有する。

【0019】

本発明の様々な実施態様において、式(I-A)

10

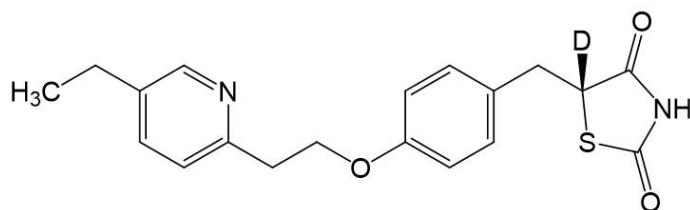
20

30

40

50

【化 8】



(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記粒子は、約 $10\ \mu\text{m}$ ～ 約 $800\ \mu\text{m}$ 、好ましくは、 $500\ \mu\text{m}$ 未満の $d(0.9)$ によって定義される粒子径分布を有する。

10

【0020】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩、または本明細書に記載の医薬物質、および医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。様々な実施態様において、前記医薬組成物は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。様々な実施態様において、前記医薬組成物は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。

20

【0021】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の様々な病気、疾患、および障害の治療に有用な重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩形態、医薬物質、および医薬組成物を提供する。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、代謝障害である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、2 型糖尿病および／または非アルコール性脂肪肝である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、神経障害である。ある実施態様において、前記神経障害は、副腎白質ジストロフィーまたは副腎脊髄ニューロパチーである。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図 1 A】図 1 A は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的な X 線粉末回折 (XRPD) パターンである。

30

【図 1 B】図 1 B は、ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の X 線粉末回折 (XRPD) パターンと重ね合わせた重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な X 線粉末回折 (XRPD) パターンである。

【図 2】図 2 は、(A) $10\times$ 拡大率および (B) $20\times$ 拡大率における重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的な光学顕微鏡写真である。

【図 3】図 3 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的な示差走査熱量測定 (DSC) 曲線である。

【図 4 A】図 4 A は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的な熱重量分析 (TGA) 曲線である。

40

【図 4 B】図 4 B は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的な熱重量質量分析 (TGMS) プロットである。

【図 5】図 5 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩の代表的なプロトン核磁気共鳴 (^1H -NMR) スペクトルである。

【図 6】図 6 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な X 線粉末回折 (XRPD) パターンである。

【図 7】図 7 は、(A) $10\times$ 拡大率および (B) $20\times$ 拡大率における重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な光学顕微鏡写真である。

【図 8】図 8 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な示差走査熱量測定 (DSC) 曲線である。

50

【図 9 A】図 9 A は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な熱重量分析 (TGA) 曲線である。

【図 9 B】図 9 B は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な熱重量質量分析 (TGMS) プロットである。

【図 10】図 10 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩の代表的な ^1H -NMR スペクトルである。

【図 11】図 11 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基の代表的な X 線粉末回折 (XRPD) パターンである。

【図 12】図 12 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の代表的な示差走査熱量測定 (DSC) 曲線である。

【図 13 A】図 13 A は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の代表的な熱重量分析 (TGA) 曲線である。

【図 13 B】図 13 B は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の代表的な熱重量質量分析 (TGMS) プロットである。

【図 14】図 14 は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 DCL および HCL 塩、重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶性 DCL 塩、およびピオグリタゾンの結晶性 HCL 塩の pH 依存的な溶解性プロファイルの重なりである。

【図 15】図 15 は、各種粒子径分布 (PSD) (μm) の医薬品有効成分 (API) バッチの圧縮力 (kN) に対する錠剤硬度 (N) の代表的なプロットである。

【図 16】図 16 は、異なる錠剤化速度における各種粒子径分布 (PSD) (μm) の API バッチの圧縮力 (kN) に対する錠剤硬度 (N) の代表的なプロットである。

【図 17】図 17 は、イヌにおける PXL065 (重水素濃縮化 (R) ピオグリタゾン) の投薬の時間経過による全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) の血漿レベルの代表的なプロットである。

【図 18】図 18 は、イヌにおける PXL061 (重水素濃縮化ピオグリタゾン) の投薬の時間経過による全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) の血漿レベルの代表的なプロットである。

【図 19】図 19 は、イヌにおける PXL064 (重水素濃縮化 (S) - ピオグリタゾン) の投薬の時間経過による全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) の血漿レベルの代表的なプロットである。

【図 20】図 20 は、イヌにおけるピオグリタゾンおよび PXL065 の投薬の時間経過による全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) の血漿レベルの代表的なプロットである。

【図 21】図 21 は、実施例 11 でさらに記載されるように、ヒトにおける重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾン (22.5 mg 用量) および ACTOS (登録商標) (ピオグリタゾン HCL、45 mg 用量) の結晶性塩酸塩の全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) 投薬で正規化した曝露曲線の重なりである。

【図 22】図 22 は、実施例 11 でさらに記載されるように、ヒトにおける重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾン (15 mg および 30 mg 用量) および ACTOS (登録商標) (ピオグリタゾン HCL、45 mg 用量) の結晶性塩酸塩の全ピオグリタゾン (重水素化および水素化 (R) - および (S) - エナンチオマーの合計) 投薬で正規化した曝露曲線の重なりである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

詳細な説明

本明細書で一般的に記載されるように、本発明は、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾン (式 I の化合物とも本明細書で称される) の医薬的に許容される塩 (例えば、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性塩)、これを含む医薬組成物、および治療を必要とする対象における医学的病気、疾患、および障害 (例えば、神経障害、がん、呼吸器疾患

10

20

30

40

50

、代謝障害、肝炎、循環器疾患、炎症性疾患、免疫介在性疾患、皮膚疾患、または皮膚疾患）を治療するための重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの塩形態の使用を提供する。特に、本発明は、市販品として入手可能なピオグリタゾン塩酸塩（ACTOS（登録商標））と比較して、生理学的に関連するpHで予想外に改善された溶解性およびインビボでのバイオアベイラビリティを有する重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性塩酸塩および塩化重水素塩を提供する。

【0024】

定義

本発明の理解を容易にするために、多くの用語と表現が以下で定義される。

【0025】

特に定義されていなければ、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解される意味と同一の意味を有する。本明細書で用いられる略語は、化学および生物学分野内におけるそれらの従来の意味を有する。本明細書で示される化学構造および化学式は、化学分野で公知の原子価の標準的な規則に従って構成される。

【0026】

組成物およびキットが、具体的な構成要素を有し、含み、または含有するものとして記載されるか、または工程および方法が、具体的なステップを有し、含み、含有するものとして記載される本明細書を通して、列挙される構成要素から必須としてなるか、もしくははからなる本発明の組成物およびキットが存在するか、または列挙される処理ステップから必須としてなるか、もしくははからなる本発明による工程および方法が存在するものとされる。

【0027】

構成要素または構成成分が、列挙される構成要素または構成成分の記載に含まれるか、および／またはから選択されるものとされる本出願において、構成要素または構成成分は、列挙される構成要素または構成成分のいずれか1つであってもよく、または構成要素または構成成分は、列挙される構成要素または構成成分のうちの2つまたはそれ以上からなる群から選択されてもよいことが理解されるべきである。

【0028】

さらに、本明細書に記載の組成物または方法の構成要素および／または特徴は、明示的であれ黙示的であれ、本発明の精神と範囲から逸脱することなく様々な方法で組み合わせることができることが理解されるべきである。例えば、特定の化合物に参照すると、化合物は、特に文脈から理解されない限り、本発明の組成物および／または本発明の方法の様々な実施態様で用いることができる。すなわち、本出願において、実施態様は、明確かつ簡潔な出願であるように記載され、図示されているが、実施態様は、本教示と発明から逸脱することなく様々な組み合わせられ、または分離されてもよいことが意図され、理解される。例えば、本明細書に記載され、示されている全ての特徴は、本明細書に記載され、示されている全ての態様に適用可能でありうることが理解される。

【0029】

冠詞「a」および「an」は、文脈上不適切でない限り、冠詞の対象物の1つまたは1つより多い（すなわち、少なくとも1つ）を意味するために本開示で用いられる。一例として、「構成要素」は、1つの構成要素または1つより多くの構成要素を意味する。

【0030】

用語「および／または」は、特に示されていない限り、「および」もしくは「または」のいずれかを意味するために本開示で用いられる。

【0031】

用語「少なくとも1つの」は、文脈と使用から他に理解されない限り、当該用語後に記載された対象の各々および記載された対象の2つまたはそれ以上の様々な組み合わせを含むものと理解されるべきである。3つまたはそれ以上の記載された対象と組み合わせた用語「および／または」は、他に文脈から理解されない限り、同一の意味を有するものと理

10

20

30

40

50

解されるべきである。

【0032】

用語「含む (include)」、「含む (includes)」、「含む (including)」、「有する (have)」、「有する (has)」、「有する (having)」、「含有する (contain)」、「含有する (contains)」、または「含有する (containing)」(これらと文法上同等の用語を含む)の使用は、他に特に記載されていないか、または文脈から理解されない限り、オープンエンドで限定されるものではないもの、例えば、さらに記載されていない構成要素またはステップを除くものではないものとして理解されるべきである。

【0033】

用語「約」が定量値の前に用いられる場合、本発明にはまた、特に他で記載されていない限り、それ自体の具体的な定量値が含まれる。本明細書で用いられるように、用語「約」は、他で示されていないか、または推測されない限り、記載の数値から±10%の変動を意味する。

【0034】

本明細書における様々な位置において、変数またはパラメータは、群または範囲で開示される。本明細書には、このような群および範囲のメンバーの各部分的な組み合わせの各々および全てが含まれることが具体的に意図される。例えば、0~40の範囲内の整数は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、および40を各々開示することが具体的に意図され、1~20の範囲内の整数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および20を各々開示することが具体的に意図される。

【0035】

本明細書のいずれか全ての例または代表的な用語の使用、例えば、「など (such as)」または「含む」は、本発明を単に例示するためのものであって、特許請求の範囲でない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書の用語は、本発明の実施に必須である特許請求の範囲に記載されていない構成を示すものと解釈されるべきではない。

【0036】

重水素 (^2H および / または D と本明細書では称され得る) は、 ^1H 水素の安定な非放射性同位体であり、2.014の原子量を有する。水素は、同位元素の ^1H 水素 (すなわち、プロチウム)、重水素 (^2H)、およびトリチウム (^3H) の混合物として天然に存在する。重水素の天然の存在比は、約0.015%である。当業者は、H原子を有する全ての化学化合物において、H原子が ^1H 水素、重水素 (^2H)、およびトリチウム (^3H) の混合物を示し、約0.015%が重水素であることを理解する。様々な実施態様において、その天然の存在比の約0.015%以上に濃縮されている重水素レベルを有する化合物は、非天然と考えられ、結果としてそれらの濃縮されていない相当物に対して新規である。ある実施態様において、約0.015%以上に濃縮されている重水素レベルを有する化合物は、重水素濃縮化合物である。

【0037】

本明細書で用いられるように、「全重水素含量」または「全重水素存在比」は、分子中に存在する重水素数を意味する (分子が塩である場合 (例えば、重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの HCl または DCI 塩)、対イオンもまた、カウントされる)。全重水素含量は、例えば、 ^2H -NMRにより決定されてもよい。分子 (例えば、重水素濃縮化ピオグリタゾン) のキラル中心における重水素含量は、例えば、 ^1H -NMRを用いて決定されてもよい。

【0038】

一般的な事項として、パーセンテージを特定する組成物は、他に示されていない限り、重量パーセントである。さらに、変数が定義に含まれない場合、前述の変数の定義で規定される。

【0039】

本明細書で用いられるように、「医薬組成物」または「医薬製剤」は、特に生体内または生体外で診断または治療用途に適するように調製した、活性薬剤と不活性または活性な担体との組み合わせを意味する。

【0040】

「医薬的に許容される」は、動物、より具体的には、ヒトにおける使用のために、連邦または州政府の規制当局または米国以外の国の相当する当局によって認可されるか、または認可可能であるか、あるいは米国薬局方または他の一般的に認識される薬局方に記載されていることを意味する。

【0041】

本明細書で用いられるように、「医薬的に許容される賦形剤」は、対象への活性薬剤の投与および／または対象による吸収を目的とし、患者において顕著に有害な毒性学的効果を生じることなく本発明の組成物に含ませることができる物質を意味する。医薬的に許容される賦形剤の非限定的な例として、水、塩化ナトリウム、通常の生理食塩水溶液（例えば、リン酸緩衝生理食塩水溶液）、乳濁液（例えば、油／水または水／油系乳濁液）、乳酸リンゲル液、通常のショ糖、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香味料、塩溶液（例えば、リンガー溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物（例えば、乳糖）、アミロースもしくはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色料などが挙げられる。このような調製物は、滅菌し、必要に応じて、本化合物と有害に反応しない、滑沢剤、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、着色料、および／または芳香族物質などの補助剤と混合することができる。賦形剤の例については、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975)を参照のこと。

【0042】

本明細書で用いられるように、「固体製剤」は、固体形態の医薬製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、小袋、再構成可能な散剤、乾燥粉末吸入薬、および咀嚼錠を意味する。

【0043】

本明細書で用いられるように、「投与する」は、対象に対する、経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、くも膜下腔内投与、脳内投与、鼻腔内投与、または皮下投与、あるいは遅延放出装置（例えば、ミニ浸透圧ポンプ）の移植を意味する。投与は、非経口および経粘膜（例えば、バツカル、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、膣、直腸、または経皮）を含むいずれかの経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および脳内が含まれる。他の送達様式として、以下に限定されないが、リポソーム製剤の使用、点滴静注、経皮パッチなどが挙げられる。「共投与する」とは、本明細書に記載の組成物が、1つまたはそれ以上の療法（例えば、抗がん剤、化学療法、または神経変性疾患のための治療）の投与と同時に、投与前、または投与後に投与されることを意味する。（R）-²H-ヒオグリタゾンまたはその医薬的に許容される塩は、患者に対して、単独で投与することができ、または共投与することができる。共投与は、化合物各々または組み合わせ（1つより多くの化合物または薬剤）の同時または連続投与を含むものとされる。よって、前記調製物はまた、必要に応じて、（例えば、代謝分解を減少させるための）他の活性物質と組み合わせることができる。

【0044】

用語「疾患」、「障害」、および「病気」は、本明細書では交換可能に用いられる。

【0045】

本明細書で用いられ、他に示されていない限り、用語「治療する」、「治療すること」、および「治療」は、対象が特定の疾患、障害または病気に罹っているが、疾患、障害または病気の重症度を軽減するか、あるいは疾患、障害または病気の進行を遅延させるか、

10

20

30

40

50

または遅らせる行為（例えば、「治療処置」）とされる。

【0046】

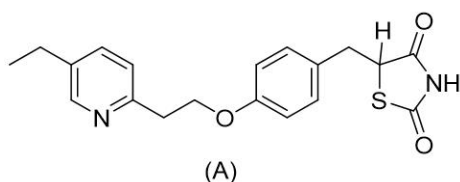
一般に、化合物の「有効量」は、所望される生物学的応答を生じるために（例えば、本明細書に記載の病気、疾患、または障害を治療するために）十分な量を意味する。当該技術分野の当業者によって評価されるように、本開示の化合物の有効量は、所望される生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、ならびに対象の年齢、体重、健康、および状態などの因子に応じて変動し得る。

【0047】

本明細書で用いられる「ピオグリタゾン」は、（R）-および（S）-エナンチオマーのラセミ（1：1）混合物であり、一物質として、各水素原子位置で重水素の天然の存在比を適宜有する下記化合物（A）を意味する。ピオグリタゾンの類似体および／またはエナンチオマーは、本明細書で特定されていてもよく、例えば、「重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾン」である。

10

【化9】



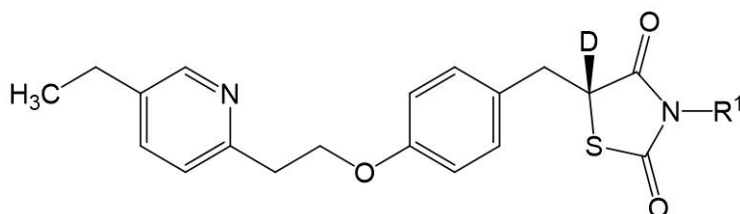
20

【0048】

重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾン

式（I）で示される重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンは、MCP阻害剤：

【化10】



30

（I）

【式中、R¹は、HまたはDである】
である。

【0049】

上記に示されるように、本明細書に記載の重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンは、ピオグリタゾンのキラル中心、必要に応じて、前記化合物の他の位置（例えば、チアゾリジンジオン窒素）における重水素濃縮を含む。理論に捉われることを望むことなく、キラル中心における重水素濃縮は、ピオグリタゾンの2種類のエナンチオマーが相互転換しうる割合を減少するか、または抑制すると考えられる。

40

【0050】

重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンを化学合成し、本明細書に記載の結晶性塩形態を製造するための方法は、実施例1、2、および3で提供される。

【0051】

ある実施態様において、キラル中心における重水素の存在比は、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約75%～約100%、約80%～約100%、約85%～約100%、約90%～約100%、約95%～約100%、約30%～約95%、約30%～約90%、約30%～約85%、約30%～約80%、約30%～約75%、約30%～約70%、約30%～約60%、約30%～約50%、約30%～約40%、約40%～約95%、

50

約 40 % ~ 約 90 %、約 40 % ~ 約 85 %、約 40 % ~ 約 80 %、約 40 % ~ 約 75 %、
 約 40 % ~ 約 70 %、約 40 % ~ 約 60 %、約 40 % ~ 約 50 %、約 50 % ~ 約 95 %、
 約 50 % ~ 約 90 %、約 50 % ~ 約 85 %、約 50 % ~ 約 80 %、約 50 % ~ 約 75 %、
 約 50 % ~ 約 70 %、約 50 % ~ 約 60 %、約 60 % ~ 約 95 %、約 60 % ~ 約 90 %、
 約 60 % ~ 約 85 %、約 60 % ~ 約 80 %、約 60 % ~ 約 75 %、約 60 % ~ 約 70 %、
 約 70 % ~ 約 95 %、約 70 % ~ 約 90 %、約 70 % ~ 約 85 %、約 70 % ~ 約 80 %、
 約 70 % ~ 約 75 %、約 75 % ~ 約 95 %、約 75 % ~ 約 90 %、約 75 % ~ 約 85 %、
 約 75 % ~ 約 80 %、約 80 % ~ 約 95 %、約 80 % ~ 約 90 %、約 80 % ~ 約 85 %、
 約 85 % ~ 約 95 %、約 85 % ~ 約 90 %、または約 90 % ~ 約 95 % である。

【0052】

ある実施態様において、キラル中心における重水素の存在比は、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 91 %、少なくとも 92 %、少なくとも 93 %、少なくとも 94 %、少なくとも 95 %、少なくとも 95 %、少なくとも 96 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 %、または少なくとも 99 % である。

【0053】

ある実施態様において、キラル中心における重水素の存在比は、約 30 %、約 31 %、約 32 %、約 33 %、約 34 %、約 35 %、約 36 %、約 37 %、約 38 %、約 39 %、約 40 %、約 41 %、約 42 %、約 43 %、約 44 %、約 45 %、約 46 %、約 47 %、約 48 %、約 49 %、約 50 %、約 51 %、約 52 %、約 53 %、約 54 %、約 55 %、約 56 %、約 57 %、約 58 %、約 59 %、約 60 %、約 61 %、約 62 %、約 63 %、約 64 %、約 65 %、約 66 %、約 67 %、約 68 %、約 69 %、約 70 %、約 71 %、約 72 %、約 73 %、約 74 %、約 75 %、約 76 %、約 77 %、約 78 %、約 79 %、約 80 %、約 81 %、約 82 %、約 83 %、約 84 %、約 85 %、約 86 %、約 87 %、約 88 %、約 89 %、約 90 %、約 91 %、約 92 %、約 93 %、約 94 %、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 %、または約 100 % である。

【0054】

ある実施態様において、R¹における重水素の存在比は、0.015 % ~ 約 100 %、約 10 % ~ 約 100 %、約 20 % ~ 約 100 %、約 30 % ~ 約 100 %、約 40 % ~ 約 100 %、約 50 % ~ 約 100 %、約 60 % ~ 約 100 %、約 70 % ~ 約 100 %、約 75 % ~ 約 100 %、約 80 % ~ 約 100 %、約 85 % ~ 約 100 %、約 90 % ~ 約 100 %、約 95 % ~ 約 100 %、0.015 % ~ 約 95 %、0.015 % ~ 約 90 %、0.015 % ~ 約 85 %、0.015 % ~ 約 80 %、0.015 % ~ 約 75 %、0.015 % ~ 約 70 %、0.015 % ~ 約 60 %、0.015 % ~ 約 50 %、0.015 % ~ 約 40 %、0.015 % ~ 約 30 %、0.015 % ~ 約 20 %、0.015 % ~ 約 10 %、約 10 % ~ 約 95 %、約 10 % ~ 約 90 %、約 10 % ~ 約 85 %、約 10 % ~ 約 80 %、約 10 % ~ 約 75 %、約 10 % ~ 約 70 %、約 10 % ~ 約 60 %、約 10 % ~ 約 50 %、約 10 % ~ 約 40 %、約 10 % ~ 約 30 %、約 10 % ~ 約 20 %、約 20 % ~ 約 95 %、約 20 % ~ 約 90 %、約 20 % ~ 約 85 %、約 20 % ~ 約 80 %、約 20 % ~ 約 75 %、約 20 % ~ 約 70 %、約 20 % ~ 約 60 %、約 20 % ~ 約 50 %、約 20 % ~ 約 40 %、約 20 % ~ 約 30 %、約 30 % ~ 約 95 %、約 30 % ~ 約 90 %、約 30 % ~ 約 85 %、約 30 % ~ 約 80 %、約 30 % ~ 約 75 %、約 30 % ~ 約 70 %、約 30 % ~ 約 60 %、約 30 % ~ 約 50 %、約 30 % ~ 約 40 %、約 40 % ~ 約 95 %、約 40 % ~ 約 90 %、約 40 % ~ 約 85 %、約 40 % ~ 約 80 %、約 40 % ~ 約 75 %、約 40 % ~ 約 70 %、約 40 % ~ 約 60 %、約 40 % ~ 約 50 %、約 50 % ~ 約 95 %、約 50 % ~ 約 90 %、約 50 % ~ 約 85 %、約 50 % ~ 約 80 %、約 50 % ~ 約 75 %、約 50 % ~ 約 70 %、約 50 % ~ 約 60 %、約 60 % ~ 約 95 %、約 60 % ~ 約 90 %、約 60 % ~ 約 85 %、約 60 % ~ 約 80 %、約 60 % ~ 約 75 %、約 60 % ~ 約 70 %、約 70 % ~ 約 95 %、約 70 % ~ 約 90 %、約 70 % ~ 約 85 %、約 70 % ~ 約 80 %、約 70 % ~ 約 75 %、約 75 %

10

20

30

40

50

～約 95 %、約 75 %～約 90 %、約 75 %～約 85 %、約 75 %～約 80 %、約 80 %
～約 95 %、約 80 %～約 90 %、約 80 %～約 85 %、約 85 %～約 95 %、約 85 %
～約 90 %、または約 90 %～約 95 %である。

【0055】

ある実施態様において、 R^1 における重水素の存在比は、少なくとも5 %、少なくとも10 %、少なくとも20 %、少なくとも30 %、少なくとも40 %、少なくとも50 %、少なくとも60 %、少なくとも70 %、少なくとも75 %、少なくとも80 %、少なくとも85 %、少なくとも90 %、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95 %、少なくとも95 %、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、または少なくとも99 %である。

10

【0056】

ある実施態様において、 R^1 における重水素の存在比は、約1 %、約2 %、約3 %、約4 %、約5 %、約6 %、約7 %、約8 %、約9 %、約10 %、約11 %、約12 %、約13 %、約14 %、約15 %、約16 %、約17 %、約18 %、約19 %、約20 %、約21 %、約22 %、約23 %、約24 %、約25 %、約26 %、約27 %、約28 %、約29 %、約30 %、約31 %、約32 %、約33 %、約34 %、約35 %、約36 %、約37 %、約38 %、約39 %、約40 %、約41 %、約42 %、約43 %、約44 %、約45 %、約46 %、約47 %、約48 %、約49 %、約50 %、約51 %、約52 %、約53 %、約54 %、約55 %、約56 %、約57 %、約58 %、約59 %、約60 %、約61 %、約62 %、約63 %、約64 %、約65 %、約66 %、約67 %、約68 %、約69 %、約70 %、約71 %、約72 %、約73 %、約74 %、約75 %、約76 %、約77 %、約78 %、約79 %、約80 %、約81 %、約82 %、約83 %、約84 %、約85 %、約86 %、約87 %、約88 %、約89 %、約90 %、約91 %、約92 %、約93 %、約94 %、約95 %、約96 %、約97 %、約98 %、約99 %、または約100 %である。

20

【0057】

ある実施態様において、式(I)の化合物における全重水素存在比は、約0.3～約4、約0.5～約4、約1～約4、約1.2～約4、約1.3～約4、約1.4～約4、約1.6～約4、約1.8～約4、約2～約4、約2.2～約4、約2.4～約4、約2.6～約4、約2.8～約4、約3～約4、約3.2～約4、約3.4～約4、約3.6～約4、約3.8～約4、約0.3～約3.8、約0.3～約3.6、約0.3～約3.4、約0.3～約3.2、約0.3～約3、約0.3～約2.8、約0.3～約2.6、約0.3～約2.4、約0.3～約2.2、約0.3～約2、約0.3～約1.8、約0.3～約1.6、約0.3～約1.4、約0.3～約1.2、約0.3～約1、約0.3～約0.5、約0.5～約3.8、約0.5～約3.6、約0.5～約3.4、約0.5～約3.2、約0.5～約3、約0.5～約2.8、約0.5～約2.6、約0.5～約2.4、約0.5～約2.2、約0.5～約2、約0.5～約1.8、約0.5～約1.6、約0.5～約1.4、約0.5～約1.2、約0.5～約1、約1～約3.8、約1～約3.6、約1～約3.4、約1～約3.2、約1～約3、約1～約2.8、約1～約2.6、約1～約2.4、約1～約2.2、約1～約2、約1～約1.8、約1～約1.6、約1～約1.4、約1～約1.2、約1.2～約3.8、約1.2～約3.6、約1.2～約3.4、約1.2～約3.2、約1.2～約3、約1.2～約2.8、約1.2～約2.6、約1.2～約2.4、約1.2～約2.2、約1.2～約2、約1.2～約1.8、約1.2～約1.6、約1.2～約1.4、約1.2～約1.3、約1.3～約3.8、約1.3～約3.6、約1.3～約3.4、約1.3～約3.2、約1.3～約3、約1.3～約2.8、約1.3～約2.6、約1.3～約2.4、約1.3～約2.2、約1.3～約2、約1.3～約1.8、約1.3～約1.6、約1.3～約1.4、約1.4～約3.8、約1.4～約3.6、約1.4～約3.4、約1.4～約3.2、約1.4～約3、約1.4～約2.8、約1.4～約2.6、約1.4～約2.4、約1.4～約2.2、約1.4～約2、約1.4～約1.8、約1.4～約1.6、約1.6～

30

40

50

約 3.8、約 1.6～約 3.6、約 1.6～約 3.4、約 1.6～約 3.2、約 1.6～約 3、約 1.6～約 2.8、約 1.6～約 2.6、約 1.6～約 2.4、約 1.6～約 2.2、約 1.6～約 2、約 1.6～約 1.8、約 1.8～約 3.8、約 1.8～約 3.6、約 1.8～約 3.4、約 1.8～約 3.2、約 1.8～約 3、約 1.8～約 2.8、約 1.8～約 2.6、約 1.8～約 2.4、約 1.8～約 2.2、約 1.8～約 2、約 2～約 3.8、約 2～約 3.6、約 2～約 3.4、約 2～約 3.2、約 2～約 3、約 2～約 2.8、約 2～約 2.6、約 2～約 2.4、約 2～約 2.2、約 2.2～約 3.8、約 2.2～約 3.6、約 2.2～約 3.4、約 2.2～約 3.2、約 2.2～約 3、約 2.2～約 2.8、約 2.2～約 2.6、約 2.2～約 2.4、約 2.4～約 3.8、約 2.4～約 3.6、約 2.4～約 3.4、約 2.4～約 3.2、約 2.4～約 3、約 2.4～約 2.8、約 2.4～約 2.6、約 2.6～約 3.8、約 2.6～約 3.6、約 2.6～約 3.4、約 2.6～約 3.2、約 2.6～約 3、約 2.6～約 2.8、約 2.8～約 3.8、約 2.8～約 3.6、約 2.8～約 3.4、約 2.8～約 3.2、約 2.8～約 3、約 3～約 3.8、約 3～約 3.6、約 3～約 3.4、約 3～約 3.2、約 3.2～約 3.8、約 3.2～約 3.6、約 3.2～約 3.4、約 3.4～約 3.8、約 3.4～約 3.6、または約 3.6～約 3.8 である。ある実施態様において、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3～約 4 である。ある実施態様において、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.8～約 3 である。

10

【0058】

ある実施態様において、本明細書に記載の重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンは、約 70%～約 100%、約 75%～約 100%、約 80%～約 100%、約 85%～約 100%、約 90%～約 100%、約 95%～約 100%、約 70%～約 95%、約 70%～約 90%、約 70%～約 85%、約 70%～約 80%、約 70%～約 75%、約 75%～約 95%、約 75%～約 90%、約 75%～約 85%、約 75%～約 80%、約 80%～約 95%、約 80%～約 90%、約 80%～約 85%、約 85%～約 95%、約 85%～約 90%、または約 90%～約 95% の鏡像体過剰率を有する。

20

【0059】

ある実施態様において、本明細書に記載の重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンは、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% の鏡像体過剰率を有する。

30

【0060】

ある実施態様において、本明細書に記載の重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンは、約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、または約 100% の鏡像体過剰率を有する。ある実施態様において、本明細書に記載の重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンは、エナンチオピュアである。

40

【0061】

様々な実施態様において、重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの遊離塩基形態が本明細書で提供される。

【0062】

様々な実施態様において、重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの医薬的に許容される塩が本明細書で提供される。ある実施態様において、重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの医薬的に許容される塩は、塩化重水素塩である。ある実施態様において、重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの医薬的に許容される塩は、塩酸塩である。

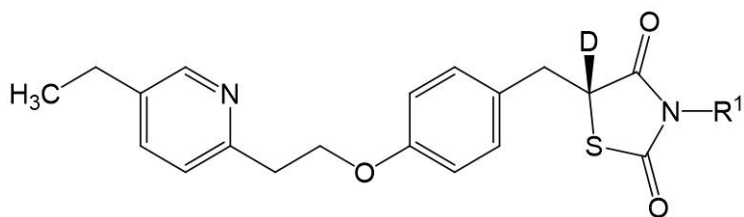
【0063】

重水素濃縮化 (R) -ピオグリタゾンの塩化重水素 (DCL) 塩

50

ある態様において、本発明は、式（Ⅰ）：

【化 1 1】



（Ⅰ）

10

〔式中、

R¹ は、H または D であるが、但し、式（Ⅰ）の化合物における全重水素存在比は、約 1.3 ～ 約 4 である〕

で示される重水素濃縮化合物の塩化重水素塩を提供する。

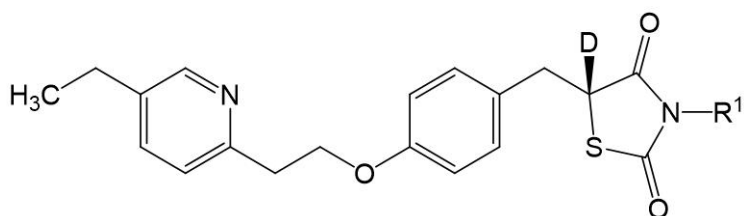
【0064】

ある実施態様において、前記塩化重水素塩は、結晶性塩化重水素塩である。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、無水結晶性塩化重水素塩である。

【0065】

別の態様において、本発明は、式（Ⅰ）

【化 1 2】



（Ⅰ）

20

〔式中、

R¹ は、H または D であるが、但し、式（Ⅰ）の化合物における全重水素存在比は、約 1.3 ～ 約 4 である〕

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩であって、前記結晶性塩化重水素塩が、下記回折角（2θ）：15.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°、および 26.0° ± 0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性塩化重水素塩を提供する。

【0066】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、下記回折角（2θ）：20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°、および 22.8° ± 0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、下記回折角（2θ）：15.8° ± 0.2°、20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°、および 26.0° ± 0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、下記回折角（2θ）：8.6° ± 0.2°、8.8° ± 0.2°、12.8° ± 0.2°、12.9° ± 0.2°、15.8° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°、18.9° ± 0.2°、19.7° ± 0.2°、20.0° ± 0.2°、20.8° ± 0.2°、22.8° ± 0.2°、26.0° ± 0.2°、および 31.3° ± 0.2° におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0067】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、表 1 で示される、回折角 2θ に関して示される X 線粉末回折パターン、必要に応じて（最も強いピークに関する割合として

30

40

50

示される) 相対強度によって特徴付けられる。

表 1 - 結晶性 D C l 塩の X 線粉末回折データ (X R P D)

【表 1】

2θ (°)	d値 (Å)	強度 (%)
8.6	10.27	18
8.8	10.07	17
12.8	6.93	22
12.9	6.87	26
15.9	5.59	4
18.7	4.73	18
18.9	4.70	16
19.7	4.51	18
20.0	4.45	34
20.8	4.26	56
21.2	4.19	13
22.1	4.02	8
22.8	3.89	100
23.7	3.75	3
25.6	3.47	5
26.0	3.43	20
26.7	3.34	9
27.3	3.26	6
28.1	3.18	12
29.8	3.00	12
31.3	2.86	21
32.1	2.79	10
32.3	2.77	5
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.60	4
36.0	2.50	3

10

20

30

【0068】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、図 1 A で示される X 線粉末回折パターンと実質的に同一の X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0069】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有する。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、表 2 で示される結晶単位格子パラメータによって特徴付けられる。

表 2 - 式 (V) の化合物の結晶形態の単位格子パラメータ

【表 2】

a [Å]	10.1319 (9)
b [Å]	9.4067 (9)
c [Å]	10.3231 (6)
β [°]	94.397 (3)
V [Å ³]	980.98 (14)
Z	2
Dc [g/cm ³]	1.330

40

【0070】

前記結晶性塩化重水素塩はまた、融点の開始温度によって特徴付けられてもよい。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、示差走査熱量測定で決定されるように、

50

約 190℃～約 200℃で融点の開始を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、示差走査熱量測定で決定されるように、約 191℃で融点の開始を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約 200℃～約 210℃でピークを有する融解する吸熱を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約 204℃でピークを有する融解する吸熱を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、図 3 で示される示差走査熱量測定曲線と実質的に同一の示差走査熱量測定曲線を有する。

【0071】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約 70%～約 100%、約 75%～約 100%、約 80%～約 100%、約 85%～約 100%、約 90%～約 100%、約 95%～約 100%、約 70%～約 95%、約 70%～約 90%、約 70%～約 85%、約 70%～約 80%、約 70%～約 75%、約 75%～約 95%、約 75%～約 90%、約 75%～約 85%、約 75%～約 80%、約 80%～約 95%、約 80%～約 90%、約 80%～約 85%、約 85%～約 95%、約 85%～約 90%、または約 90%～約 95%の化学純度を有する。

10

【0072】

ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、少なくとも 99.1%、少なくとも 99.2%、少なくとも 99.3%、少なくとも 99.4%、少なくとも 99.5%、少なくとも 99.6%、少なくとも 99.7%、少なくとも 99.8%、または少なくとも 99.9%の化学純度を有する。

20

【0073】

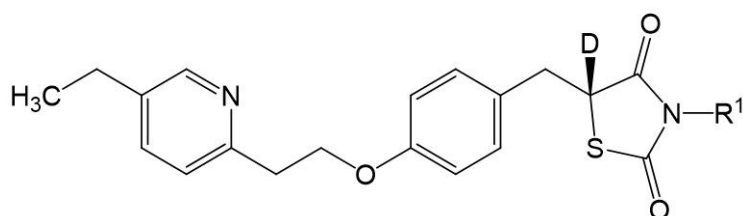
ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約 70%、約 71%、約 72%、約 73%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%、約 99.1%、約 99.2%、約 99.3%、約 99.4%、約 99.5%、約 99.6%、約 99.7%、約 99.8%、約 99.9%、または約 100%の化学純度を有する。

30

【0074】

様々な実施態様において、本発明は、式 (I)

【化 13】



40

(I)

【式中、

R¹ は、H または D であるが、但し、式 (I) の化合物における全重水素存在比は、約 1.3～約 4 である]

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩を含む医薬物質であって、

前記医薬物質における粒子が、六方晶系、桿状、およびこれらの組み合わせから選択される結晶形状を有する、医薬物質を提供する。

【0075】

ある実施態様において、前記粒子は、約 10 μm～200 μm、約 20 μm～200 μ

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

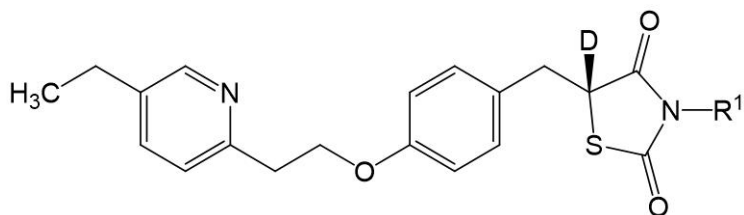
50

定義される粒子径分布を有する。

【0078】

様々な実施態様において、本発明は、式（I）

【化14】



10

（I）

【式中、

R¹は、HまたはDであるが、但し、式（I）の化合物における全重水素存在比は、約1.3～約4である]

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子を含む医薬物質であって、

前記粒子が、約10 μm～約800 μm、好ましくは、500 μm未満のd（0.9）によって定義される粒子径分布を有する、医薬物質を提供する。

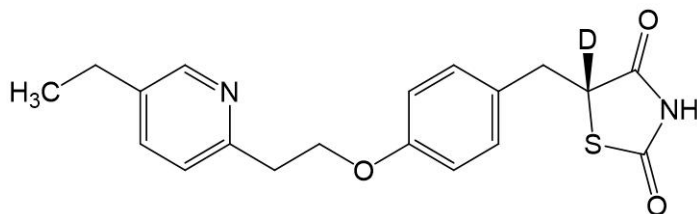
【0079】

重水素濃縮化ピオグリタゾンの塩酸（HCl）塩

20

ある態様において、本発明は、式（I-A）：

【化15】



（I-A）

30

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩酸塩を提供する。

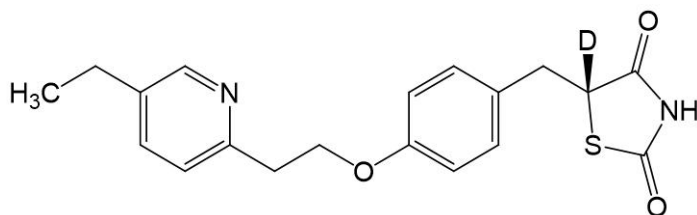
【0080】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、下記回折角（2θ）：15.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および26.0°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、下記回折角（2θ）：20.0°±0.2°、20.8°±0.2°、および22.8°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0081】

様々な実施態様において、本発明は、式（I-A）

【化16】



（I-A）

40

で示される化合物の結晶性塩酸塩であって、前記結晶性塩酸塩が、下記回折角（2θ）：15.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および26.0°±0.2°におけるピ

50

ークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、結晶性塩酸塩を提供する。

【0082】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、下記回折角(2θ): 15.8°±0.2°、20.0°±0.2°、20.8°±0.2°、22.8°±0.2°、および26.0°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、下記回折角(2θ): 8.6°±0.2°、8.8°±0.2°、12.8°±0.2°、12.9°±0.2°、15.9°±0.2°、18.8°±0.2°、19.7°±0.2°、20.0°±0.2°、20.8°±0.2°、22.8°±0.2°、26.0°±0.2°、28.1°±0.2°、および31.3°±0.2°におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

10

【0083】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、表3で示される、回折角2θに関して示されるX線粉末回折パターン、必要に応じて(最も強いピークに関する割合として示される)相対強度によって特徴付けられる。

表3ー結晶性塩酸塩のX線粉末回折データ

【表3】

2θ (°)	d値 (Å)	強度 (%)
8.6	10.27	32
8.8	10.08	31
12.8	6.93	30
12.9	6.87	27
15.9	5.59	6
18.7	4.73	25
18.9	4.70	12
19.7	4.51	29
20.0	4.45	80
20.8	4.26	50
21.2	4.19	18
22.1	4.02	14
22.8	3.89	100
23.7	3.75	4
25.6	3.47	6
26.0	3.43	36
26.7	3.34	9
27.3	3.26	15
28.1	3.17	30
29.8	3.00	9
31.3	2.86	19
32.1	2.79	13
32.3	2.77	7
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.61	5
36.0	2.50	5

20

30

40

【0084】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、表6で示されるX線粉末回折パターンと実質的に同一のX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

50

【0085】

前記結晶性塩酸塩はまた、融点の開始温度によって特徴付けられてもよい。ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、示差走査熱量測定で決定されるように、約190℃～約210℃で融点の開始を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、示差走査熱量測定で決定されるように、約190℃で融点の開始を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約195℃～約205℃でピークを有する融解する吸熱を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩化重水素塩は、約200℃でピークを有する融解する吸熱を示す。ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、表8で示される示差走査熱量測定曲線と実質的に同一の示差走査熱量測定曲線を有する。

【0086】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、無水結晶性塩酸塩である。

【0087】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、約70%～約100%、約75%～約100%、約80%～約100%、約85%～約100%、約90%～約100%、約95%～約100%、約70%～約95%、約70%～約90%、約70%～約85%、約70%～約80%、約70%～約75%、約75%～約95%、約75%～約90%、約75%～約85%、約75%～約80%、約80%～約95%、約80%～約90%、約80%～約85%、約85%～約95%、約85%～約90%、または約90%～約95%の化学純度を有する。

【0088】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.1%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、または少なくとも99.9%の化学純度を有する。

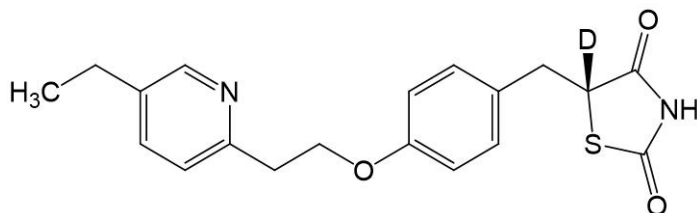
【0089】

ある実施態様において、前記結晶性塩酸塩は、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、約99.9%、または約100%の化学純度を有する。

【0090】

様々な実施態様において、本発明は、式(I-A)

【化17】



(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記医薬物質における粒子が、針状結晶形状を有する、医薬物質を提供する。

【0091】

ある実施態様において、前記粒子は、約10μm～200μm、約20μm～200μm

20

20

50

10

20

30

40

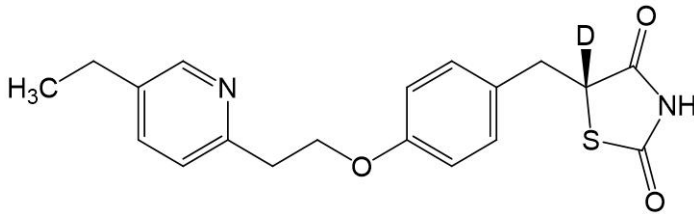
50

m未満のd(0.9)によって定義される粒子径分布を有する。

【0094】

様々な実施態様において、本発明は、式(I-A)

【化18】



10

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子を含む医薬物質であって、前記粒子が、約10 μm～約800 μm、好ましくは、500 μm未満のd(0.9)によって定義される粒子径分布を有する、医薬物質を提供する。

【0095】

ある実施態様において、前記医薬物質における粒子は、have a 針状結晶形状を有する。

【0096】

ある実施態様において、式(I-A)の化合物における全重水素存在比は、約0.3～約2、約0.4～約2、約0.6～約2、約0.8～約2、約1～約2、約1.2～約2、約1.4～約2、約1.6～約2、約1.8～約2、約0.3～約1.8、約0.3～約1.6、約0.3～約1.4、約0.3～約1.2、約0.3～約1、約0.3～約0.8、約0.3～約0.6、約0.3～約0.4、約0.4～約1.8、約0.4～約1.6、約0.4～約1.4、約0.4～約1.2、約0.4～約1、約0.4～約0.8、約0.4～約0.6、約0.6～約1.8、約0.6～約1.6、約0.6～約1.4、約0.6～約1.2、約0.6～約1、約0.6～約0.8、約0.8～約1.8、約0.8～約1.6、約0.8～約1.4、約0.8～約1.2、約0.8～約1.0、約1～約1.8、約1～約1.6、約1～約1.4、約1～約1.2、約1.2～約1.8、約1.2～約1.6、約1.2～約1.4、約1.4～約1.8、約1.4～約1.6、または約1.6～約1.8である。

20

30

【0097】

医薬組成物

ある態様において、本発明は、本明細書に記載の病気、疾患、または障害（例えば、神経障害、がん、呼吸器疾患、代謝障害、肝炎、循環器疾患、炎症もしくは免疫介在性疾患、皮膚疾患、創傷、皮膚疾患など）の治療のための、本明細書に記載される式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩（医薬物質のいずれかを含む）および医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある実施態様において、式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩形態は、塩化重水素塩である。ある実施態様において、式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩形態は、塩酸塩である。

40

【0098】

様々な実施態様において、医薬組成物は、式Iの化合物の塩化重水素塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。ある実施態様において、式Iの化合物の塩化重水素塩は、結晶性塩化重水素塩である。

【0099】

様々な実施態様において、医薬組成物は、式Iの化合物の結晶性塩化重水素塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。

【0100】

様々な実施態様において、医薬組成物は、式I-Aの化合物の塩酸塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。ある実施態様において、式I-Aの化合物の塩酸塩は、結晶性塩

50

酸塩である。

【0101】

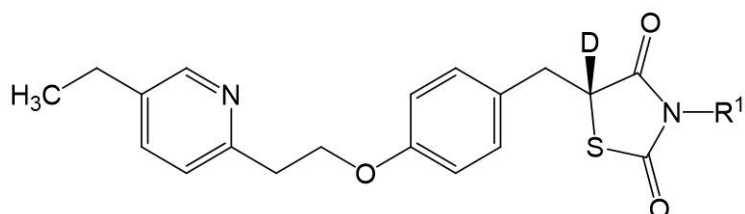
様々な実施態様において、医薬組成物は、式Ⅰ-Aの化合物の結晶性塩酸塩および医薬的に許容される賦形剤を含む。

【0102】

様々な実施態様において、本発明は、

(i) 式(Ⅰ)

【化19】



10

(Ⅰ)

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子、および

(ii) 医薬的に許容される賦形剤

を含む医薬組成物であって、

式中、 R^1 は、HまたはDであるが、但し、 R^1 における重水素の存在比は、少なくとも80%であり、前記医薬組成物における粒子が、六方晶系、桿状、およびこれらの組み合わせから選択される結晶形状を有する、医薬組成物を提供する。

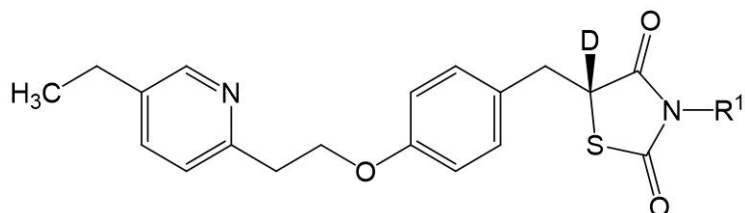
20

【0103】

様々な実施態様において、本発明は、

(i) 式(Ⅰ)

【化20】



30

(Ⅰ)

で示される重水素濃縮化合物の結晶性塩化重水素塩の粒子、および

(ii) 医薬的に許容される賦形剤

を含む医薬組成物であって、

式中、 R^1 は、HまたはDであるが、但し、 R^1 における重水素の存在比は、少なくとも80%であり、前記粒子が、約10 μ m~約800 μ m、好ましくは、500 μ m未満のd(0.9)によって定義される粒子径を有する、医薬組成物を提供する。

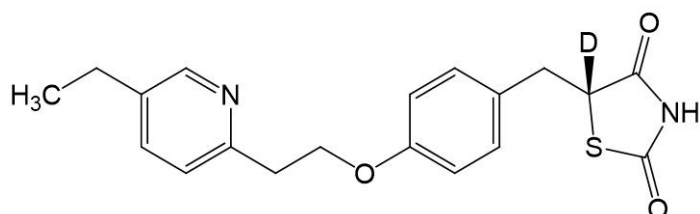
40

【0104】

様々な実施態様において、本発明は、

(i) 式(Ⅰ-A)

【化21】



50

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子、および

(ii) 医薬的に許容される賦形剤

を含む医薬組成物であって、

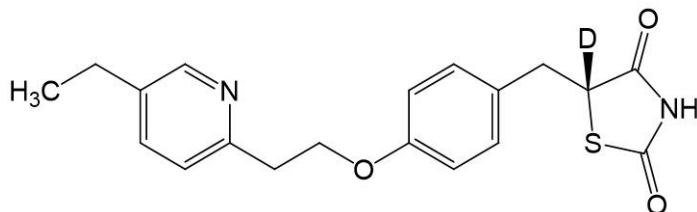
前記医薬組成物における粒子が、針状結晶形状を有する、医薬組成物を提供する。

【0105】

様々な実施態様において、本発明は、

(i) 式(I-A)

【化22】



10

(I-A)

で示される化合物の結晶性塩酸塩の粒子、および

(ii) 医薬的に許容される賦形剤

を含む医薬組成物であって、

前記粒子が、約10 μm～800 μm、好ましくは、500 μm未満のd(0.9)によって定義される粒子径分布を有する、医薬組成物を提供する。

【0106】

ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩の治療上の有効量を含む。ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式Iの化合物の塩化重水素塩の治療上の有効量を含む。ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式Iの化合物の結晶性塩化重水素塩の治療上の有効量を含む。ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式I-Aの化合物の塩酸塩の治療上の有効量を含む。ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式I-Aの化合物の結晶性塩酸塩の治療上の有効量を含む。

30

【0107】

ある実施態様において、式Iの化合物の結晶性塩化重水素塩は、本明細書に記載される結晶性塩化重水素塩である。

【0108】

ある実施態様において、式I-Aの化合物の結晶性塩化重水素塩は、本明細書に記載される結晶性塩酸塩である。

【0109】

本明細書で提供される医薬組成物は、以下に限定されないが、経口（腸内）投与、非経口（注射による）投与、直腸投与、経皮投与、皮内投与、くも膜下腔内投与、皮下（SC）投与、静脈内（IV）投与、筋肉内（IM）投与、および鼻腔内投与を含む様々な経路によって投与することができる。ある実施態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、経口投与される。

40

【0110】

本明細書で提供される医薬組成物はまた、慢性的に投与されてもよい（「慢性投与」）。慢性投与は、長期間、例えば、例えば、3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、5年などにわたる化合物またはその医薬組成物の投与を意味し、あるいは不確定に（例えば、対象の残りの人生の間）継続されてもよい。ある実施態様において、慢性投与は、血中の化合物の一定レベル、例えば、長期間にわたる治療濃度域を提供するものとされる。

【0111】

本明細書で提供される医薬組成物は、正確な投薬を容易にする単位製剤で供されてもよ

50

い。用語「単位製剤」は、ヒト対象および他の哺乳類のための1回用量として適切な物理的に別々の単位であって、各単位が、適切な医薬賦形剤と組み合わせて所望の治療効果を生じるよう算出された活性物質の所定量を含む単位を意味する。典型的な単位製剤には、予め充填され、予め測定された液体組成物のアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合、丸剤、錠剤、カプセル剤などが含まれる。

【0112】

本明細書で提供される医薬組成物の記載は、基本的に、ヒトに対する投与に適する医薬組成物に関するものであるが、このような組成物は、一般的に、全ての種類の動物への投与に適することが当業者によって理解される。ヒトへの投与に適する医薬組成物を、様々な動物への投与に適する組成物にするために改変することは、十分に理解されており、動物薬理学の当業者は、一般的な実験の改変を設計し、および／または実施することができる。医薬組成物の製剤化および／または製造における一般的な事項は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005で見出すことができる。

【0113】

製剤

医薬組成物は、各単回ごとの単位製剤の製造に用いることができる。本明細書で供される医薬組成物および製剤は、本明細書で供される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはエナンチオマーを含む。医薬組成物および製剤は、1つまたはそれ以上の賦形剤をさらに含むことができる。

【0114】

本明細書で供される医薬組成物および製剤は、1つまたはそれ以上のさらなる活性成分を含むことができる。任意選択的な第2のまたはさらなる活性成分の例は、上記で記載される。

【0115】

本明細書で供される単一の単位製剤は、患者に対する、経口、粘膜（例えば、経鼻、舌下、膣、バッカル、または直腸）、非経口（例えば、皮下、静脈内、ボラス注入、筋肉内、または動脈内）、局所（例えば、点眼または他の眼科用製剤）、経皮、または経皮投与に適する。製剤の例には、以下に限定されないが、錠剤；カプレット；カプセル剤、例えば、軟ゼラチンカプセル剤；カシュ剤；トローチ；トローチ剤；分散剤；坐剤；散剤；エアロゾル（例えば、点鼻薬またはインヘラー）；ゲル；患者への経口または粘膜投与に適する液体製剤（懸濁液（例えば、水性もしくは非水性液体懸濁液、水中油型液体乳濁液、または油中水型液体乳濁液）、溶液、およびエリキシル剤を含む）；患者への非経口投与に適する液体製剤；局所投与に適する点眼薬または他の眼科用製剤；および患者への非経口投与に適する液体製剤を供するために再構成することができる無菌固形物（例えば、結晶性またはアモルファス固形物）が含まれる。

【0116】

製剤の組成、形、およびタイプは、一般にて、それらの用途に応じて変動する。例えば、疾患の急性治療に用いられる製剤は、1つまたはそれ以上の活性成分を、同一の疾患の慢性治療に用いられる製剤より多い量含んでいてもよい。同様に、非経口製剤は、1つまたはそれ以上の活性成分を、同一の疾患を治療するために用いられる経口製剤より多い量含んでいてもよい。用いられる具体的な製剤が相互に変動するこれらの他の方法は、当業者によって明らかである。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照のこと。

【0117】

別の態様において、本発明の医薬組成物および製剤は、1つまたはそれ以上の賦形剤を含む。適する賦形剤は、医薬分野の当業者に周知であり、適する賦形剤の非限定的な例は、本明細書で提供される。特定の賦形剤を医薬組成物または製剤に含ませることが適切であるかどうかは、製剤が患者に投与される方法を含むが、これに限定されない当該分野で周知の様々な因子による。例えば、錠剤などの経口製剤は、非経口製剤の使用に適さない

賦形剤を含みうる。特定の賦形剤の適性はまた、製剤中の具体的な活性成分に依存しうる。例えば、ある活性成分の分解は、ある賦形剤によって、または水に曝された場合、促進されうる。第一級または第二級アミンを含む活性成分は、特に、このような促進される分解に影響を受けやすい。よって、乳糖、他の単もしくは二糖類が含まれていたとしても少ない医薬組成物および製剤が供される。本明細書で用いられるように、用語「乳糖を含まない」は、存在する乳糖の量が、活性成分の分解速度を実質的に増加させるのに十分であることを意味する。

【0118】

乳糖を含まない組成物は、当該技術分野で周知であり、例えば、U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002)に記載される賦形剤を含むことができる。一般に、乳糖を含まない組成物は、医薬的に適合可能であり、医薬的に許容される量において、活性成分、結合剤／充填剤、および滑沢剤を含む。別の態様において、乳糖を含まない製剤は、活性成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0119】

水はある化合物の分解を促進しうるため、活性成分を含む無水医薬組成物および製剤も提供される。例えば、水の添加（例えば、5%）は、半減期などの性質または製剤の長期安定性を決定するために長期保存を想定する方法として医薬分野で広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照のこと。実際、水と熱は、ある化合物の分解を促進する。よって、水分および／または湿気には、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、輸送、および使用の間に接するため、製剤における水の効果は非常に重要である。

20

【0120】

無水医薬組成物および製剤は、無水または低水分を含む成分および低水分または低湿度条件を用いて調製することができる。乳糖および第一級または第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物および製剤は、製造、包装、および／または保存中に水分および／または湿気と実質的な接触が予測される場合、好ましくは、無水である。

【0121】

無水医薬組成物は、その無水特性が維持されるように調製され、保存されるべきである。よって、無水組成物は、別の態様において、水への曝露を防止することが知られている物質を用いて包装され、適切な処方キットに含まれる。適切な包装の例として、以下に限定されないが、密閉ホイル、プラスチック、投与用容器（例えば、バイアル）、ブリスターパック、およびストリップパックが挙げられる。

30

【0122】

活性成分が分解する速度を減少させる1つまたはそれ以上の化合物を含む医薬組成物および製剤もまた提供される。このような化合物は「安定化剤」と本明細書で称され、以下に限定されないが、アスコルビン酸などの酸化剤、pH緩衝剤、または塩緩衝剤が挙げられる。

【0123】

賦形剤の量とタイプと同様に、製剤中の活性成分の量と具体的なタイプは、以下に限定されないが、患者に投与される経路などの因子に応じて異なりうる。別の態様において、製剤は、本明細書で供される化合物を約0.10～約500mgの量で含む。用量の例として、以下に限定されないが、0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150、200、250、300、350、400、450、または500mgが挙げられる。

40

【0124】

別の態様において、製剤は、第2の活性成分を、1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、または約50～約200mgの量で含む。当然、第2の活性成分の具体的な量は、用いられる具体的な薬剤、治療または制御される疾患または障害

50

、本明細書で供される化合物の量、および患者に同時に投与される任意選択的なさらなる活性薬剤による。

【0125】

経口投与に適する医薬組成物は、以下に限定されないが、錠剤（例えば、咀嚼錠）、カプレット、カプセル剤、および液体（例えば、風味付けシロップ）などの別個の製剤として提供することができる。このような製剤は、所定量の活性成分を含み、当業者に周知な医薬分野の方法で調製されうる。一般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)を参照のこと。

【0126】

本明細書で供される経口製剤は、従来の医薬配合技術に従って、活性成分を少なくとも1つの賦形剤と組み合わせて調製される。賦形剤は、投与に望ましい製剤の形態に応じて幅広い形態でありうる。例えば、経口液体もしくはエアロゾル製剤の使用に適する賦形剤には、以下に限定されないが、水、グリコール、油、アルコール、香料、保存剤、および着色剤が含まれる。固形経口製剤（例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、およびカプレット）の使用に適する賦形剤の例として、以下に限定されないが、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤が挙げられる。

10

【0127】

別の態様において、本発明は、錠剤またはカプセル剤である経口製剤を提供し、その場合、固形賦形剤が用いられる。別の態様において、前記錠剤は、標準的な水性もしくは非水性技術によってコーティングが施される。このような製剤は、製薬の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、医薬組成物および製剤は、活性成分を、液体担体、細粒された固形担体、またはその両方と均一かつ強固に混合し、次いで前記生成物を所望される製品に適宜成形することによって調製される。

20

【0128】

例えば、錠剤は、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮された錠剤は、適切な機械において、活性成分を、粉末または顆粒剤などの自由流動形態で、適宜、賦形剤と混合して圧縮することによって調製することができる。成形された錠剤は、適切な機械において、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末にした化合物の混合物を成形することによって調製することができる。

【0129】

本明細書で供される経口製剤で用いることができる賦形剤の例には、以下に限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、および滑沢剤が含まれる。医薬組成物および製剤における使用に適する結合剤としては、以下に限定されないが、コーンスターチ、ポテトデンプン、もしくは他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末トラガント、グアーガム、セルロースおよびその誘導物質（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（例えば、2208、2906、2910）、微結晶セルロース、およびこれらの混合物が挙げられる。

30

【0130】

微結晶セルロースの適する形態には、以下に限定されないが、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105として販売されている物質（FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales（ペンシルベニア州マーカスフック）から入手可能）、およびこれらの混合物が含まれる。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。適する無水または低水分賦形剤もしくは添加剤として、AVICEL-PH-103（登録商標）およびデンプン1500LMが挙げられる。

40

50

【0131】

本明細書で供される医薬組成物および製剤に使用するのに適する充填剤の例には、以下に限定されないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒剤または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストラン、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファデンプン、およびこれらの混合物が含まれる。医薬組成物中の結合剤または充填剤は、別の態様において、医薬組成物または製剤の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0132】

崩壊剤は、水性環境に曝されたときに崩壊する錠剤を提供するために組成物中で用いられてもよい。非常に大量の崩壊剤を含む錠剤は保存中に崩壊しうるが、非常に少量のものは望ましい速度または望ましい環境下で崩壊しない可能性がある。よって、非常に多過ぎず、または非常に少な過ぎずに活性成分の放出に悪影響を及ぼさない崩壊剤の十分な量が固形経口製剤を形成するために用いられうる。用いられる崩壊剤の量は、製剤タイプによって変化し、当業者にとって容易に認識可能である。別の態様において、医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、または約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

10

【0133】

医薬組成物および製剤で用いることができる崩壊剤には、以下に限定されないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファデンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン酸、他のセルロース、ガム、およびこれらの混合物が含まれる。

20

【0134】

医薬組成物および製剤で用いることができる滑沢剤には、以下に限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油、および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、およびこれらの混合物が含まれる。さらなる滑沢剤として、例えば、syloid（登録商標）シリカゲル（AEROSIL 200、W. R. Grace Co.（メリーランド州バルチモア）で製造）、合成シリカの凝固エアロゾル（Degussa Co.（テキサス州ブレイノ）から販売）、CAB-O-SIL（Cabot Co.（マサチューセッツ州ボストン）から販売されている発熱性二酸化ケイ素製品）、およびこれらの混合物が挙げられる。用いられる場合、滑沢剤は、含まれる医薬組成物または製剤の約2重量パーセント未満の量で用いられうる。

30

【0135】

別の態様において、本発明は、本明細書で供される化合物、無水乳糖、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド性無水シリカ、およびゼラチンを含む固形経口製剤を提供する。

【0136】

本明細書で供される活性成分はまた、当業者に周知である制御放出手段または送達装置によって投与することができる。例として、以下に限定されないが、米国特許番号第3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；ならびに4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、および5,733,566号（これらの各々が参照によりその全体が取り込まれる）に記載のものが挙げられる。このような製剤は、所望される放出プロファイルを供するために、様々な割合において、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、浸透圧システム、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、ミクロスフェア、またはこれらの組み合わせを用いて、1つまたはそれ以上の活性成分

40

50

の遅延または制御した放出を供するために用いることができる。本明細書を含む当業者に公知の適する制御放出製剤は、本明細書で供される活性薬剤と使用するために容易に選択することができる。別の態様において、本発明は、例えば、以下に限定されないが、制御された放出のために用いられる錠剤、カプセル剤、ジェルカプセル、およびカプレットなどの経口投与に適する単一の単位製剤を提供する。

【0137】

制御放出医薬製品は、それらの非制御相当物によって達成されるものより薬物治療を改善する。別の態様において、本発明は、病気を最小の時間で治癒し、または制御するために用いられる最小の薬物物質によって特徴付けられる医療現場における制御放出調製物の使用を提供する。制御放出製剤の利点として、薬物活性の持続、投薬頻度の減少、および患者コンプライアンスの増加が挙げられる。さらに、制御放出製剤は、作用開始時間または他の特徴、例えば、薬物の血中レベルに影響を与えるために用いることができ、それゆえ副作用（例えば、有害）の発生に影響しうる。

10

【0138】

別の態様において、制御放出製剤は、所望される治療または予防効果を速やかに生じる薬物（活性成分）量を最初に放出し、この治療または予防効果レベルを長期間にわたって維持する他の薬物量を徐々に継続して放出するように設計される。別の態様において、体内で一定レベルの薬物を保つために、薬物は、体内で代謝され、体内から排出される薬物量を置換する速度で製剤から放出されうる。活性成分の制御放出は、以下に限定されないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的条件もしくは化合物を含む様々な条件によって促進されうる。

20

【0139】

非経口製剤は、以下に限定されないが、皮下、静脈内（ボラス注入を含む）、筋肉内、および動脈内を含む様々な経路によって患者に投与することができる。非経口製剤の投与は、混入物質に対する患者の自然防御を回避するため、これらの態様において、非経口製剤は、無菌であるか、または患者への投与前に滅菌することができる。非経口製剤の例として、以下に限定されないが、注射用の溶液、注射用の医薬的に許容されるベヒクル中に溶解され、または懸濁されるための乾燥製品、注射用の懸濁液、および乳濁液が挙げられる。

【0140】

非経口製剤を供するために用いることができる適するベヒクルは、当業者に周知である。例として、以下に限定されないが、注射用水USP；水性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、塩化デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸リンゲル注射液；水混和性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、エタノール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；ならびに非水性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

30

【0141】

本明細書に記載の活性成分のうちの1つまたはそれ以上の溶解性を増加させる化合物もまた、非経口製剤に含ませることができる。例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体は、本明細書で供される化合物の溶解性を増加させるために用いることができる。例えば、参照により全体が取り込まれる米国特許第5,134,127号を参照のこと。

40

【0142】

本明細書で供される局所および粘膜製剤には、以下に限定されないが、スプレー、エアロゾル、溶液、乳濁液、懸濁液、点眼液または他の眼科用製剤、あるいは当業者に公知の他の形態が含まれる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990);およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)を参照のこと。口腔内の粘膜組織を治療するために適する製剤は、口腔洗浄薬

50

または経口ゲルとして製剤化することができる。

【0143】

本明細書に含まれる局所および粘膜製剤を供するために用いることができる適する賦形剤（例えば、担体および希釈剤）および他の物質は、医薬分野の当業者に周知であり、所定の医薬組成物または製剤が適用される具体的な組織に依存する。別の態様において、賦形剤としては、以下に限定されないが、非毒性で医薬的に許容される溶液、乳濁液、またはゲルを生成するために、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、およびこれらの混合物が含まれる。保湿剤または湿潤剤もまた、医薬組成物および製剤に加えることができる。さらなる成分の例は、当該技術分野で周知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)を参照のこと。

10

【0144】

医薬組成物または製剤のpHはまた、1つまたはそれ以上の活性成分の送達を改善するために調整されうる。また、溶媒担体の極性、そのイオン強度または浸透圧は、送達を改善するために調整することができる。ステアリン酸などの化合物もまた、送達を改善するように1つまたはそれ以上の活性成分の親水性または疎水性を変更するために、医薬組成物または製剤に加えることができる。他の態様において、ステアリン酸は、製剤のための脂質ベヒクルとして、乳化剤または界面活性剤として、あるいは送達促進剤または浸透促進剤として供することができる。他の態様において、活性成分の塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエナンチオマーは、生成する組成物の特性をさらに調整するために用いることができる。

20

【0145】

別の態様において、本明細書で供される活性成分は、同時に、または同一の投与経路で患者に投与されない。別の態様において、活性成分の適切な量の投与を簡易化することができるキットが提供される。

【0146】

別の態様において、本発明は、本明細書で供される化合物の製剤を含むキットを提供する。キットは、さらなる活性成分をさらに含むことができる。

【0147】

他の態様において、キットは、活性成分を投与するために用いられる装置をさらに含むことができる。このような装置の例には、以下に限定されないが、シリンジ、ドリッパバッグ、パッチ、およびインヘラーが含まれる。

30

【0148】

キットは、1つまたはそれ以上の活性成分を投与するために用いることができる移植用の細胞または血液ならびに医薬的に許容されるベヒクルをさらに含むことができる。例えば、活性成分が非経口投与のために再構成される必要がある固体形態で供される場合、キットは、活性成分が非経口投与に適する粒子を含まない無菌溶液を形成するために溶解することができる適切なベヒクルの密封容器を含むことができる。医薬的に許容されるベヒクルの例として、以下に限定されないが、注射用水USP；水性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロス注射液、塩化デキストロスおよび塩化ナトリウム注射液、および乳酸リンゲル注射液；水混和性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、エタノール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール；ならびに非水性ベヒクル、例えば、以下に限定されないが、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルが挙げられる。

40

【0149】

1の態様において、本明細書に記載の重水素濃縮化ピオグリタゾンの塩酸塩または塩化重水素塩、乳糖、カルメロース、ヒプロロース（ヒプロロース）、およびステアリン酸塩を含む医薬組成物が提供される。

50

【0150】

使用方法および治療方法

病気、疾患、または障害（例えば、神経障害、がん、呼吸器疾患、内分泌疾患、代謝障害、腎疾患、肝炎、循環器疾患、炎症もしくは免疫介在性疾患、皮膚疾患、創傷、皮膚疾患など）の治療方法であって、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記病気、疾患、または障害を治療することを含む方法が提供される。様々な実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記病気、疾患、または障害を治療することを含む。様々な実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して病気、疾患、または障害を治療することを含む。

10

【0151】

ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、神経障害である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、がんである。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、呼吸器疾患である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、内分泌または代謝障害である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、代謝障害である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、肝炎である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、循環器疾患である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、腎疾患である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、炎症または免疫介在性疾患である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、皮膚疾患である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、創傷である。ある実施態様において、前記病気、疾患、または障害は、皮膚疾患である。

20

【0152】

本明細書に記載の病気、疾患、または障害の予防または治療のための内在性生体物質（例えば、トリグリセリド、脂肪酸、炭水化物もしくは糖、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質、サイトカインなど）の量および／または機能の調節方法であって、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して内在性生体物質を調節することを含む方法もまた提供される。様々な実施態様において、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して内在性生体物質を調節することを含む。様々な実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して内在性生体物質を調節することを含む。

30

【0153】

ある実施態様において、内在性生体物質は、トリグリセリドである。ある実施態様において、内在性生体物質は、脂肪酸である。ある実施態様において、内在性生体物質は、炭水化物または糖である。ある実施態様において、内在性生体物質は、低密度リポタンパク質である。ある実施態様において、内在性生体物質は、高密度リポタンパク質である。ある実施態様において、内在性生体物質は、サイトカインである。

40

【0154】

(i) 代謝障害の治療

本発明の別の態様は、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝、ウイルス性肝炎、肝硬変、肝線維症、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、グルココルチコイドで治療した先天性副腎過形成の患者におけるベータ細胞欠乏インスリン耐性、多嚢胞性卵巣症候群、白質ジストロフィー（副腎白質ジストロフィーを含む）および副腎脊髄ニューロパチー、腹膜透析患者における代謝障害、インスリン分泌の減少、

50

褐色脂肪細胞および白色脂肪細胞の不適切な分布、肥満症、またはレプチンレベルの不適切な調節からなる群から選択される代謝障害または肝障害の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記代謝障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記代謝障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Ａの化合物の塩酸塩、例えば、結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記代謝障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記代謝障害は、糖尿病の合併症からさらに選択される。ある実施態様において、前記代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、またはグルココルチコイドで治療した先天性副腎過形成の患者におけるベータ細胞欠乏インスリン耐性である。ある実施態様において、前記代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性腎症、グルココルチコイドで治療した先天性副腎過形成の患者におけるベータ細胞欠乏インスリン耐性、褐色脂肪細胞および白色脂肪細胞の不適切な分布、肥満症、またはレプチンレベルの不適切な調節である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、非アルコール性脂肪肝である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、２型糖尿病である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、Ｂ細胞再生によって治療可能となるベータ細胞欠乏である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、中心性肥満、脂質異常症、または前糖尿病である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、多嚢胞性卵巣症候群である。ある他の実施態様において、前記代謝障害は、白質ジストロフィー（副腎白質ジストロフィーを含む）および副腎脊髄ニューロパチーである。

10

20

30

40

50

【０１５５】

非アルコール性脂肪性肝疾患

ある実施態様において、非アルコール性脂肪性肝疾患の治療方法であって、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記非アルコール性脂肪性肝疾患を治療することを含む方法が提供される。前記治療方法は、非アルコール性脂肪性肝疾患に罹っている患者に対する特定の利益を供することが想定される。代表的な利益として、患者の非アルコール性脂肪性肝疾患における改善を達成しつつＰＰＡＲガンマ副作用（例えば、体重増加、浮腫、および／または骨量減少）の発症がほとんどないか、または全くないこと（治療による脂肪肝の量を減少させることを含みうる）が挙げられる。

【０１５６】

非アルコール性脂肪肝

ある実施態様において、非アルコール性脂肪肝の治療方法であって、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記非アルコール性脂肪肝を治療することを含む方法が提供される。前記治療方法は、非アルコール性脂肪肝に罹っている患者に対する特定の利益を供することが想定される。代表的な利益として、患者の非アルコール性脂肪肝における改善を達成しつつＰＰＡＲガンマ副作用（例えば、体重増加、浮腫、および／または骨量減少）の発症がほとんどないか、または全くないこと（治療による脂肪肝の量を減少させることを含みうる）が挙げられる。

【０１５７】

２型糖尿病

ある実施態様において、２型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の式Ⅰまたは

式Ⅰ－Ａの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記２型糖尿病を治療することを含む方法が提供される。前記治療方法は、２型糖尿病に罹っている患者に対する特定の利益を供することが想定される。代表的な利益として、患者の２型糖尿病における改善を達成しつつＰＰＡＲガンマ副作用（例えば、体重増加、浮腫、および／または骨量減少）の発症がほとんどないか、または全くないこと（患者の血糖コントロールにおける改善を含みうる）が挙げられる。

【０１５８】

（ｉｉ）がんの治療

本発明の別の態様は、がんの治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Ａの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記がんを治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記がんを治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Ａの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記がんを治療することを含む。

【０１５９】

ある実施態様において、前記がんは、肺がん、肝細胞がん、星細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、肝臓がん、リンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、膵臓がん、結腸直腸がん、下垂体がん、甲状腺がん、食道がん、または前立腺がんである。ある実施態様において、前記がんは、非小細胞肺癌または肝細胞がんである。

【０１６０】

ある他の実施態様において、前記がんは、肺がん、肝細胞がん、星細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、肝臓がん、リンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、膵臓がん、結腸直腸がん、下垂体がん、甲状腺がん、食道がん、前立腺がん、鼻がん、咽喉がん、腎臓がん、乳がん、胃がん、または子宮がんである。ある他の実施態様において、前記がんは、脳がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がん、結腸直腸がん、子宮体がん、食道がん、白血病、肺がん、肝臓がん、メラノーマ、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎臓がん、胃がん、精巣がん、または子宮がんである。さらに他の実施態様において、前記がんは、血管形成された腫瘍、扁平上皮がん、腺がん、扁平上皮がん、メラノーマ、神経膠腫、神経芽細胞腫、肉腫（例えば、血管肉腫または軟骨肉腫）、喉頭がん、耳下腺がん、胆道がん、甲状腺がん、末端黒子型黒色腫、光線角化症、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、腺様嚢胞がん、腺腫、腺肉腫、腺扁平上皮がん、肛門管がん、肛門がん、肛門直腸がん、星細胞系腫瘍、バルトリン腺がん、基底細胞がん、胆道がん、骨がん、骨髄がん、気管支がん、気管支腺がん、カルチノイド、胆管がん、脈絡叢乳頭腫／がん、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、明細胞がん、結合組織がん、嚢胞腺腫、消化器系がん、十二指腸がん、内分泌系がん、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜増殖症、子宮内膜間質肉腫、類内膜腺がん、内皮細胞がん、上衣細胞がん、上皮細胞がん、ユーイング肉腫、眼および眼窩がん、女性性器がん、限局性結節性過形成、胆汁膀胱がん、幽門洞がん、胃底がん、ガストリノーマ、神経膠芽腫、グルカゴノーマ、心臓がん、血管芽細胞腫、血管内皮腫、血管腫、肝腺腫、肝腺腫症、肝胆道がん、肝細胞がん、ホジキン病、回腸がん、インスリノーマ、上皮内腫瘍、上皮内扁平上皮腫瘍、肝内胆管がん、浸潤性扁平上皮がん、空腸がん、関節がん、カボジ肉腫、骨盤がん、大細胞がん、大腸がん、平滑筋肉腫、悪性黒子由来黒色腫、リンパ腫、男性生殖器がん、悪性メラノーマ、悪性中皮腫、髄芽腫、髄上皮腫、髄膜がん、中皮がん、転移性がん、口腔がん、粘表皮がん、多発性骨髄腫、筋肉がん、鼻道がん、神経系がん、神経上皮腺がん、結節性メラノーマ、非上皮性皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、燕麦細胞がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨肉腫、乳頭状漿液性腺がん、陰茎がん、咽喉がん、下垂体腫瘍、形質細胞腫、偽肉腫、肺芽腫、直腸がん、腎細胞がん、呼吸器系がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、漿液性がん、副鼻腔がん、皮膚

10

20

30

40

50

がん、小細胞がん、小腸がん、平滑筋がん、柔組織がん、ソマトスタチン分泌細胞腫瘍、脊椎がん、扁平上皮がん、横紋筋がん、中皮下 (submesothelial) がん、表在拡大型黒色腫、T細胞白血病、舌がん、未分化がん、尿管がん、尿道がん、膀胱がん、泌尿器系がん、子宮頸がん、子宮体部がん、ブドウ膜黒色腫、膈がん、疣状がん、VIP産生腫瘍、外陰部がん、高分化型がん、またはウィルムス腫瘍である。

【0161】

ある他の実施態様において、前記がんは、非ホジキンリンパ腫、例えば、B細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫である。ある実施態様において、前記非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫、例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、縦隔原発B細胞性大細胞型リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、または原発性中枢神経系 (CNS) リンパ腫である。ある他の実施態様において、前記非ホジキンリンパ腫は、T細胞リンパ腫、例えば、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー/T細胞リンパ腫、腸症関連T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、または末梢T細胞リンパ腫である。

【0162】

(iii) 呼吸器疾患の治療

本発明の別の態様は、呼吸器疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Iまたは式I-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記呼吸器疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Iの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記呼吸器疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式I-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記呼吸器疾患を治療することを含む。

【0163】

ある実施態様において、前記呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、肺浮腫、肺塞栓症、肺動脈性肺高血圧症、肺炎、肺サルコイドーシス、ケイ肺症、肺線維症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、肺気腫、慢性気管支炎、結核、肺がん、または慢性呼吸器疾患である。ある実施態様において、前記呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患、喘息、または慢性呼吸器疾患である。ある他の実施態様において、前記呼吸器疾患は、慢性閉塞性肺疾患である。さらに他の実施態様において、前記呼吸器疾患は、気管支炎、嚢胞性線維症、肺浮腫、肺塞栓症、肺炎、肺サルコイドーシス、ケイ肺症、肺線維症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、肺気腫、慢性気管支炎、結核、または肺がんである。ある実施態様において、喘息は、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、またはステロイド抵抗性喘息である。

【0164】

(iv) 神経障害の治療

よって、本発明の1の態様は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、フリードライヒ運動失調症、自閉症スペクトラム障害、うつ病、軽度認知障害、ダウン症候群、神経変性、副腎白質ジストロフィー、副腎脊髄ニューロパチー、ツェルウェガー症候群、ハンチントン病、脳卒中、外傷性脳損傷、物質乱用、脊髄損傷、神経損傷、メタボリックシンドロームを併発する大うつ病または双極性障害、および機能的ミトコンドリア不全によって引き起こされる神経障害からなる群から選択される神経障害の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Iまたは式I-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記神経障害を治療することを含む。

ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記神経障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記神経障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、フリードライヒ運動失調症、自閉症スペクトラム障害、うつ病、軽度認知障害、神経変性、副腎白質ジストロフィー、副腎脊髄ニューロパチー、ハンチントン病、脳卒中、外傷性脳損傷、物質乱用、脊髄損傷、神経損傷、およびメタボリックシンドロームを併発する大うつ病または双極性障害からなる群から選択される。ある実施態様において、前記神経障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、フリードライヒ運動失調症、うつ病、軽度認知障害、神経変性、副腎白質ジストロフィー、副腎脊髄ニューロパチー、およびハンチントン病からなる群から選択される。ある他の実施態様において、前記神経障害は、アルツハイマー病である。ある他の実施態様において、前記神経障害は、ダウン症候群である。ある他の実施態様において、前記神経障害は、副腎白質ジストロフィーである。ある他の実施態様において、前記神経障害は、副腎脊髄ニューロパチーである。

10

【0165】

ある他の実施態様において、前記神経障害は、認知障害、例えば、失認および／または記憶障害である。前記失認は、例えば、アルツハイマー病に関連する失認であってもよい。

20

【0166】

ある実施態様において、前記物質乱用は、アルコールへの渴望、ヘロイン依存、およびニコチン依存のうちの1つまたはそれ以上である。

【0167】

(v) 肝炎の症状の治療

本発明の別の態様は、肝炎の症状の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記肝炎を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記肝炎を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記肝炎を治療することを含む。

30

【0168】

(vi) 循環器疾患の治療

本発明の別の態様は、循環器疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記循環器疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記循環器疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記循環器疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記循環器疾患は、高血圧症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、不適切な血管機能、脂質異常症、狭窄症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、脳内出血、急性冠症候群、安定狭心症、または不安定狭心症である。ある他の実施態様において、前記循環器疾患は、脳内出血、急性冠症候群、安定狭心症、または不安定狭心症である。

40

【0169】

50

別の態様において、本発明は、患者における脳卒中の予防方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して患者における脳卒中を予防することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者における脳卒中を予防することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者における脳卒中を予防することを含む。

【0170】

10

前記治療方法または予防方法は、中枢神経系虚血性脳卒中のリスクがある患者に関連しうるか、または循環器疾患による脳卒中のリスクがある患者に関連しうる。

【0171】

(vii) トリグリセリドまたは低密度リポタンパク質の量の減少

本発明の別の態様は、患者におけるトリグリセリドまたは低密度リポタンパク質（LDL）の量を減少させる方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して患者におけるトリグリセリドまたは低密度リポタンパク質（LDL）の量を減少させることを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者におけるトリグリセリドまたは低密度リポタンパク質（LDL）の量を減少させることを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者におけるトリグリセリドまたは低密度リポタンパク質（LDL）の量を減少させることを含む。

20

【0172】

ある実施態様において、前記方法は、患者におけるトリグリセリドまたは低密度リポタンパク質（LDL）の量の少なくとも1%、5%、10%、または25%の減少を供する。

30

【0173】

(viii) 高密度リポタンパク質の量の増加

本発明の別の態様は、患者における高密度リポタンパク質（HDL）の量を増加させる方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して患者における高密度リポタンパク質（HDL）の量を増加させることを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者における高密度リポタンパク質（HDL）の量を増加させることを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して患者における高密度リポタンパク質（HDL）の量を増加させることを含む。

40

【0174】

ある実施態様において、前記方法は、患者における高密度リポタンパク質（HDL）の量の少なくとも1%、5%、10%、または25%の増加を供する。

【0175】

(ix) 炎症もしくは免疫介在性疾患の治療

本発明の別の態様は、慢性腎疾患、関節炎、原発性癬痕性脱毛症、肺線維症、多発性硬化症、エンドトキシン血症、敗血症、敗血症ショック、蹄葉炎、炎症性腸疾患、大腸炎、

50

クローン病、関節リウマチ、ループス、重症筋無力症、血管炎、慢性膵炎、過剰増殖性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患、鼻炎（例えば、アレルギー性鼻炎）、および皮膚病変からなる群から選択される炎症もしくは免疫介在性疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記炎症もしくは免疫介在性疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記炎症もしくは免疫介在性疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記炎症もしくは免疫介在性疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記炎症もしくは免疫介在性疾患は、慢性腎疾患、関節炎、原発性癬痕性脱毛症、肺線維症、多発性硬化症、エンドトキシン血症、敗血症、敗血症ショック、蹄葉炎、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、関節リウマチ、ループス、重症筋無力症、血管炎、慢性膵炎、過剰増殖性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患、および皮膚病変からなる群から選択される。ある実施態様において、前記炎症もしくは免疫介在性疾患は、慢性腎疾患、関節炎、原発性癬痕性脱毛症、肺線維症、多発性硬化症、エンドトキシン血症、敗血症、敗血症ショック、蹄葉炎、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、関節リウマチ、ループス、重症筋無力症、血管炎、慢性膵炎、過剰増殖性皮膚疾患、炎症性皮膚疾患、および皮膚病変からなる群から選択され、ある実施態様において、前記慢性腎疾患は、例えば、多発性嚢胞腎疾患（例えば、常染色体優性または常染色体劣性）であってもよい。

10

20

【0176】

(x) 皮膚疾患の治療

本発明の別の態様は、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、白斑症、強皮症、および皮膚悪性腫瘍からなる群から選択される皮膚疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記皮膚疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記皮膚疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記皮膚疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記投与は、局所投与による。

30

【0177】

(xi) 炎症性サイトカインの発現の調節

本発明の別の態様は、炎症性疾患に罹っている患者における炎症性サイトカイン（例えば、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-17$ 、 $\text{IL}-23$ 、または $\text{MCP}-1$ ）の発現を調節する方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における炎症性サイトカイン（例えば、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、または $\text{IL}-6$ ）の発現を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における炎症性サイトカイン（例えば、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、または $\text{IL}-6$ ）の発現を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における炎症性サイトカイン（例えば、 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、または $\text{IL}-6$ ）の発現を調節することを含む。ある実施態様において、前記炎症性サイトカインは、 $\text{TNF}\alpha$ である。

40

50

【0178】

本発明の別の態様は、炎症性疾患に罹っている患者における抗炎症性サイトカインの発現を調節する方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における抗炎症性サイトカインの発現を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における抗炎症性サイトカインの発現を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して炎症性疾患に罹っている患者における抗炎症性サイトカインの発現を調節することを含む。

10

【0179】

(xii) マクロファージ機能の調節

本発明の別の態様は、感染症、炎症性疾患、または自己免疫疾患に罹っている患者におけるマクロファージ機能を調節する方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して感染症に罹っている患者におけるマクロファージ機能を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して感染症、炎症性疾患、または自己免疫疾患に罹っている患者におけるマクロファージ機能を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して感染症に罹っている患者におけるマクロファージ機能を調節することを含む。

20

【0180】

(xiii) 創傷治癒を促進する方法

本発明の別の態様は、創傷治癒を促進する方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して創傷治癒を促進することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して創傷治癒を促進することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して創傷治癒を促進することを含む。ある実施態様において、投与は、局所投与による。

30

【0181】

(xiv) 皮膚疾患の治療

本発明の別の態様は、紫外線照射への曝露により引き起こされる皮膚疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ-Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して紫外線照射への曝露により引き起こされる皮膚疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して紫外線照射への曝露により引き起こされる皮膚疾患を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ-Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して紫外線照射への曝露により引き起こされる皮膚疾患を治療することを含む。

40

【0182】

(xv) 幹細胞分化を調節する方法

50

本発明の別の態様は、（例えば、患者における）幹細胞分化を調節する方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して（例えば、患者における）幹細胞分化を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して（例えば、患者における）幹細胞分化を調節することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して（例えば、患者における）幹細胞分化を調節することを含む。

10

【0183】

(xvi) さらなる医学的障害

本発明の別の態様は、移植片拒絶、肝機能障害、ラブソン・メンデンホール症候群、ドナヒュー症候群、レーベル遺伝性視神経症、筋強直性ジストロフィー、中毒性難聴、ニーマン・ピック病、常染色体優性視神経萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、モール・トラネブジャーク（Mohr-Tranebjaerg）症候群、遺伝性痙性対麻痺、MELAS症候群、単クローン性免疫グロブリン沈着症（MIDD）、難聴、成長ホルモンを摂取している患者におけるインスリン耐性、およびミトコンドリアミオパチーを伴う慢性進行性外眼筋麻痺からなる群から選択される疾患の治療方法を提供する。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記障害を治療することを含む。

20

【0184】

(xvii) 医学的障害の予防

患者における医学的障害の予防方法もまた提供される。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記医学的障害を予防することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記医学的障害を予防することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記医学的障害を予防することを含む。前記医学的障害は、上記に記載の医学的障害のうちの1つまたはそれ以上、例えば、神経障害（例えば、アルツハイマー病またはパーキンソン病）、がん（例えば、非小細胞肺癌または肝細胞がん）、代謝障害、循環器疾患（例えば、糖尿病患者におけるステント内再狭窄、糖尿病患者における再梗塞、または心臓移植後の移植心冠動脈病変）、または呼吸器疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患）であってもよい。

30

40

【0185】

(xviii) さらなる医学的用途

本発明は、再生医療を含む治療法のために本明細書に記載の化合物および固体形態を使用する方法を提供する。獣医学的障害（例えば、蹄葉炎）の治療方法もまた本明細書で提供される。前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩、例えば、本明細書に記載の塩化重水素塩または塩酸塩としての式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物を、それを必要とする患者に投与して前記獣医学的障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰの化合物の塩化重水素塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩化重水素塩形態を、それを必要とする患者に投与して

50

前記獣医学的障害を治療することを含む。ある実施態様において、前記方法は、治療上の有効量の式Ⅰ－Aの化合物の塩酸塩、例えば、本明細書に記載の結晶性塩酸塩形態を、それを必要とする患者に投与して前記獣医学的障害を治療することを含む。

【0186】

ある実施態様において、本明細書で供される式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩は、単一の活性薬剤として投与されてもよく、あるいはそれらは、他の治療上の活性のある薬剤（例えば、併用療法）と組み合わせて投与されてもよい。

【0187】

本明細書に記載の本発明の併用療法は、本明細書に記載の特定の病気、疾患、または障害、ならびに／あるいはこのような病気、疾患、または障害に関連する1つまたはそれ以上の症状の治療に相乗的に効果を有しうると考えられる。本明細書で供される式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩はまた、第2の治療上の活性のある薬剤に関連する有害効果を軽減するように効果がありうるか、またはその逆であってもよいとも考えられる。

【0188】

様々な実施態様において、1つまたはそれ以上の第2の治療上の活性のある薬剤は、本明細書で供される方法および組成物中で用いることができる。ある実施態様において、1つまたはそれ以上の第2の治療上の活性のある薬剤は、高分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機、有機金属、または有機分子）であってもよい。

【0189】

ある実施態様において、前記併用療法には、本明細書に記載の病気、疾患、または障害（例えば、神経障害、がん、呼吸器疾患、代謝障害、肝炎、循環器疾患、炎症もしくは免疫介在性疾患、皮膚疾患、創傷、皮膚疾患など）の治療のための、本明細書に記載の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩および第2の治療上の活性のある薬剤が含まれる。

【0190】

ある実施態様において、前記第2の治療上の活性のある薬剤は、代謝障害の治療に有用な薬剤であってもよく、このような治療上の活性のある薬剤には、以下に限定されないが、メトホルミン、イメグリミン、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチンなど）、スタチン類（例えば、HMG-C o Aレダクターゼ阻害剤、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、またはこれらの組み合わせ）、AMPKアクチベーター、甲状腺βアゴニスト、GLP-1アゴニスト、GLP-2アゴニスト、またはSGLT2阻害剤が含まれうる。

【0191】

ある実施態様において、前記第2の治療上の活性のある薬剤は、利尿薬（例えば、ヒドロクロチアジド）である。

【0192】

ある実施態様において、前記第2の治療上の活性のある薬剤は、高血圧症、糖尿病、または炎症性疾患の治療に有用な薬剤であってもよい。ある実施態様において、前記第2の治療上の活性のある薬剤は、レニン-アンジオテンシン系の活性を制限する薬剤、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、ACE阻害剤、例えば、ラミプリル、カプトプリル、エナラプリルなど）、アンジオテンシン受容体ブロッカー（例えば、カンデサルタン、ロサルタン、オルメサルタンなど）、またはレニン阻害剤であってもよい。ある実施態様において、第2の治療薬剤は、別の方法、例えば、ベータアドレナリン作動性受容体ブロッカーまたはカルシウムチャンネルブロッカー（例えば、アムロジピン）によって高血圧を制限しうる。

【0193】

ある実施態様において、第2の治療上の活性のある薬剤は、グルココルチコイドアゴニストである。ある実施態様において、本明細書に記載の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医

10

20

30

40

50

薬的に許容される塩およびグルココルチコイドアゴニストを含む併用療法は、炎症性疾患の治療、例えば、免疫反応を抑制し、移植片拒絶を予防し、および自己免疫疾患を治療するための治療に有用でありうる。代表的な障害として、例えば、関節リウマチ、ループス、重症筋無力症、筋ジストロフィー血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、炎症性腸疾患、急性アレルギー性反応の治療、および移植片拒絶が含まれうる。

【0194】

ある実施態様において、本明細書に記載の式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩およびcAMPまたはベータアドレナリン作動性アゴニストを増加させる第2の治療上の活性のある薬剤を含む併用療法は、腎疾患の治療に有用でありうる。代表的なベータアドレナリン作動性アゴニストには、以下に限定されないが、ベータ-1-アドレナリン作動性アゴニスト、ベータ-2-アドレナリン作動性アゴニスト、ベータ-3-アドレナリン作動性アゴニスト、またはこれらの組み合わせが含まれうる。ある実施態様において、第2の治療上の活性のある薬剤は、ノルアドレナリン、イソプレナリン、ドブタミン、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタリン、ピルブテロール、プロカテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、メシル酸ビトルテロール、サルメテロール、ホルモテロール、バンブテロール、クレンブテロール、インダカテロール、L-796568、アミベグロン、サラベグロン（solabegron）、イソプロテレノール、アルブテロール、メタプロテレノール、アルブタミン、ベフノロール、プロモアセチルアルプレノロールメンタン、プロキサテロール、シマテロール、シラゾリン、デノパミン、ドペキサミン、エピネフリン、エチレフリン、ヘキソプレナリン、ヒゲナミン、イソエタリン、イソクスプリン、マブテロール、メトキシフェナミン、ニリドリン、オキシフェドリン、プレナルテロール、ラクトパミン、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、トレトキノール、ツロブテロール、キサモテロール、ジルパテロール、ジンテロール、またはこれらの医薬的に許容される塩；あるいは前記のいずれかの組み合わせである。

【0195】

ある実施態様において、前記併用療法には、本明細書に記載の式Iまたは式I-Aの化合物の医薬的に許容される塩およびがんの治療に有用な第2の治療上の活性のある薬剤が含まれる。がんの治療に有用な代表的な第2の治療上の活性のある薬剤として、以下に限定されないが、アルキル化薬剤、代謝拮抗剤（例えば、DNAおよび／またはRNA合成を阻害する分子）、微小管阻害薬、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞毒性抗生物質（cytotoxic antibiotic）、チロシンキナーゼ阻害剤、腫瘍壊死因子アルファの阻害剤、抗悪性腫瘍放射線療法、またはプログラム死タンパク質-1（PD-1）修飾因子（例えば、阻害剤）が含まれる。ある実施態様において、がんの治療に有用な第2の治療上の活性のある薬剤は、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、カルボプラチン、カペシタビン、カルムスチン、シスプラチン、クロランブシル、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エボシロン、エトポシド、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イマチニブ、ロムスチン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、プロカルバジン、ラロキシフェン、テニポシド、テモゾロマイド、タモキシフェン、トレミフェン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、またはこれらの医薬的に許容される塩；あるいは、前記のいずれかの組み合わせである。

【0196】

ある実施態様において、がんの治療に有用な第2の治療上の活性のある薬剤は、アブラキサン；アシビシン；アクラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン（ambomycin）；酢酸アメタントロン；アムルビシン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン；メシル酸ビスナフィド；ピセレシン；硫酸

10

20

30

40

50

ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー（carbetimer）；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフムゴル（cedefmgol）；セレコキシブ；クロランブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デキソルマプラチン；デアグアニン（de／.aguanine）；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ドセタキセル；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ラロキシフェン；クエン酸ラロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ズアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン（enloplatm）；エンプロメート（enpromate）；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルプロゾール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン（etoprine）；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロキシウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ハーセプチン；ヒドロキシウレア；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；ラパチニブ；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペグアスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルチロマイシ（portiromycin）；プレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリン；リボプリン；ロミデプシン；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；幹細胞治療；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；タキソテール；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシナート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ポロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；塩酸ゾルビシン、またはこれらの組み合わせである。

10

20

30

40

【0197】

本明細書に記載の式Ⅰまたは式Ⅰ－Aの化合物の医薬的に許容される塩および第2の治療上の活性のある薬剤の患者への投与は、同一または異なる投与経路によって同時にまたは連続して行うことができる。特定の活性薬剤に用いられる特定の投与経路の適合性は、活性薬剤自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口で投与できるかどうかなど）および治療される疾患による。本明細書で供される化合物の1つの投与経路は、経口である。第2の活性成分もしくは成分の投与経路は、当業者に公知である。例えば、Physicians' Desk Reference（60th Ed., 2006）を参照のこと。

【実施例】

【0198】

本明細書に記載の開示をさらに十分理解されうるために、下記の実施例を示す。本願に

50

記載の合成実施例および生物学的実施例は、本明細書で供される化合物、医薬組成物、および方法を示すために供されるものであって、それらの範囲に限定されるものとしていずれかの方法であっても解釈されるべきではない。

【0199】

実施例1：重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾン L-ジベンゾイル酒石酸塩の合成

反応温度は内部温度として記録する。化学中間体、試薬、および溶媒を商業的供給源から入手した。

【0200】

濾過：固体生成物を、MN 617 G（急速濾過、リン酸フリー；参照番号：MN 494024）およびMN 640 m（参照番号：MN 203015）フィルター紙を用いてPTFEブフナー漏斗による濾過によって単離し（特に示されていない限り）、プラグフロー法で1：1のMeOD：D₂O（v/v）（一部；2x/3x）で洗浄した（特に示されていない）。

10

【0201】

乾燥：濾過後、最初の固形物を真空中で数時間（3～4時間）空気乾燥させ、真空ポンプを取り付けた乾燥オープン内にて50℃/42℃で乾燥させた（24～72時間）。

【0202】

NMR：¹Hスペクトルを、Bruker Avance 300 MHzまたはそれ以上の分光計で記録した。化学シフトを、適用する場合、内部標準としてTMSと比較してδ 2.50（DMSO-d₆）で残留溶媒シグナルとして参照した。

20

【0203】

HPLC：d.e.%/e.e.%測定について、全ての試料をMeOH中に溶解させて1mg/mLの溶液を調製した。

【0204】

同定および化学純度測定のためのHPLC：試料を、150mm x 4.6mm、5 μm YMC triart C18カラムに流動した。移動相は、1：1の0.1M NH₄OAc：CH₃CN（2% HOAcを含む）のイソクラティック溶離系であった。流速は、0.75 mL/分であり；流動時間は、35分であり；および検出器波長は、269 nmであった。

【0205】

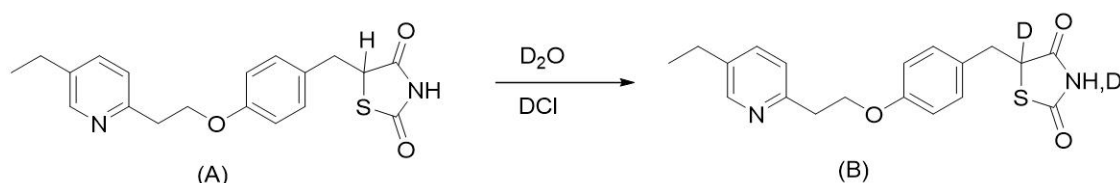
下記の実施例において実施例の流動の詳細が示される場合、四角括弧（[]）は、実施例の実施の一部ではないが、別の実施で行われ得るか、または行われた任意の変化を示すために用いられている。

30

【0206】

ステップ1：ラセミ体重水素濃縮化ピオグリタゾン（化合物B）の調製

【化23】



40

ピオグリタゾン・HCl（化合物AのHCl塩）を、高温でD₂O中に溶解させた。90℃～100℃で少なくとも5時間攪拌し、少量のDCIを加え、続いて周囲温度に冷ました。該懸濁液を15℃～25℃で数時間静置し、該生成物を化合物BのDCI塩として濾過して取り出した。この最初のサイクル後、キラル中心の水素の約95%を重水素によって置換した。

【0207】

必要に応じて、粗生成物を同一処理の2回目のサイクルにかけて、¹H-NMRで測定されるように、化合物（B）中の98+%まで重水素化率をさらに増加させた。

50

【0208】

実施例の実施：

1 回目の重水素化サイクル：19.96 kg のピオグリタゾン（化合物（A））を100 L のガラスライニング製容器内に入れた。続いて、79.54 kg（71.86 L；4.0 w/w 当量）のD₂Oを同一容器に入れた。反応混合液を約95℃まで加熱し、攪拌し、その温度で5時間攪拌した。〔温度は、少なくとも5時間約90℃～約100℃（好ましくは、95℃）でありうる。95℃またはそれ以下の温度は、低い重水素化レベルになるが、約95℃～約100℃の温度が良好であった。少量のD₂Oを試したが、該反応混合物は、4 w/w 当量未満で攪拌することは難しく、重水素化の増加は、最低で5 w/w 当量以上であった。高温で3～4時間まで重水素化レベルの顕著な増加が見られた。〕薄い白色の懸濁液が見られ、0.13 kg（0.10 L、0.005 v/w 当量）のD₂O中の35% DCIを加え、該移動線を約0.25 LのD₂O（0.0125 v/w 当量）ですすいだ。反応混合液を約240分かけて約25℃に冷却した〔冷却時間は、約15℃～約25℃の最終温度で少なくとも3時間である〕。次いで、該反応混合液を15℃で約13時間攪拌した〔保持時間は、約15℃～約25℃で少なくとも5時間である。得られた固形物は、3時間またはそれ以上よりむしろわずか1時間冷却すれば、より攪拌可能であり、濾過可能である〕粗生成物を、140 Lのステンレス鋼ヌッチェフィルターで濾過して取り出した。該生成物を5.52 kg（4.99 L；0.25 v/w 当量）のD₂Oで洗浄した。該粗生成物を窒素流で約3時間ブロー乾燥させた〔乾燥時間は、少なくとも1時間が必要である〕。該湿った粗生成物を単離し、モニターする試料を¹H-NMRに用いた。続いて、該試料を2回目の重水素化にかけて、重水素含量を増加させた。〔3回繰り返し、96.5%、97.2%、および96.9%のキラル中心上の重水素化%をこの段階で観察された。〕

10

20

【0209】

2 回目の重水素化サイクル：湿った粗生成物の全量を容器に入れた。次いで75.57 kg（68.26 L）のD₂Oを入れた。該反応混合液を約95℃に約5時間加熱した〔加熱は、約90℃～約100℃（好ましくは、95℃）の温度で少なくとも5時間行いうる〕。薄い白色の懸濁液が見られた。続いて、0.12 kg（0.09 L）のD₂O中のDCI（35%）を加え、移動線を約0.25 LのD₂Oですすいだ。反応混合液を4時間かけて25℃に冷ました〔冷却期間は、約15℃～約25℃の温度で少なくとも3時間である必要がある〕。該反応混合液を約20℃で9時間攪拌した〔攪拌は15℃～25℃で少なくとも5時間行われ得る〕。続いて、粗生成物を140 Lのステンレス鋼ヌッチェフィルターで濾過して取り出し、5.52 kg（4.99 L）のD₂Oですすいだ。重水素NMRにより、1分子あたり2個の重水素以上であることが示された。該化合物（B）DCI塩生成物（または適宜、HClおよびDCI塩の混合物）を、LOD（乾燥減量）≤2%（約48時間）まで最大約60℃で真空において140 Lのステンレス鋼ヌッチェフィルター上で乾燥させた〔乾燥温度は最大60℃を超えてはならない〕。

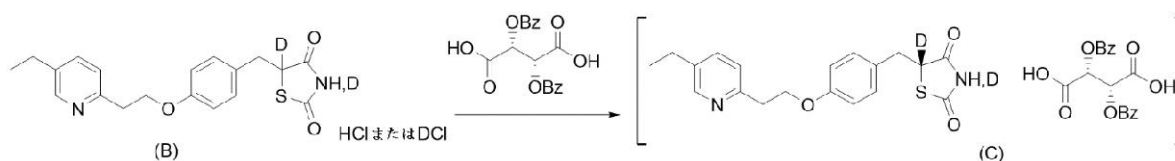
30

【0210】

ステップ2：重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾン L－ジベンゾイル酒石酸塩（化合物（C））の調製

40

【化24】



合成を、化合物（B）またはその塩およびL－ジベンゾイル酒石酸塩をMeOD（メタノール-d₁）およびD₂Oの混合物中に高温で溶解させることによって開始した。次いで、該混合物を約55℃まで冷ました。種晶（（化合物B）に対して2 w/w%またはそれ以下）を適宜加え、次いでかなりゆっくり長時間かけて冷ました。最終的に、生成化

50

物 (C) を濾過して取り出し、MeODおよびD₂Oの混合物で洗浄し、真空下で乾燥させた。

【0211】

実施例の実施：

28.10kgのラセミ体重水素濃縮化ピオグリタゾン(化合物(B))DCI塩を1000Lのガラス容器内に入れ、続いて25.49kgのL,L-ジベンゾイル酒石酸(1モル当量)および187.3kgのMeOD(230.4L;6.67w/w当量)を入れた[0.6モル当量のL,L-ジベンゾイル酒石酸を使用して、若干低い収率ではあるが、高いee%を生じさせることができる]。反応混合液を約60℃~約70℃の温度に温め(65℃を達成した)、および280.9kgのD₂O(253.7L;10.0w/w当量)を加えた。該反応物を70℃~80℃に温め(76℃を達成)、該混合物をその温度で少なくとも30分間攪拌した。ほぼ清澄な溶液を得た。続いて該混合物55℃に66分かけて冷ました[冷却時間は、約52℃~約58℃で少なくとも1時間は必要である]。次いで該混合物を56℃で2時間攪拌し[約52℃~約58℃の温度で少なくとも2時間攪拌しうる]、その間に化合物(C)の種晶(0.25kg)を加えた[化合物(C)または(C')の結晶を種晶とすることができる]。該懸濁液を25℃で7.5時間冷ました[約22℃~約28℃の温度までの冷却時間は、少なくとも5時間は必要である]。続いて、該懸濁液を37時間攪拌した[攪拌は、22℃~28℃で少なくとも15時間は必要である]。)

10

【0212】

該生成物をステンレス鋼遠心分離機で濾過して取り出し、D₂O(13.38kg;12.08L;0.48w/w当量)およびMeOD(9.82kg;12.08L;0.35w/w当量)の予め混合した混合物で洗浄した。該生成物を窒素の気流で少なくとも1時間風乾させた。次に、該生成化合物(C)を、ハストレイ真空トレイ乾燥機を用いて60℃の最大温度において真空で乾燥させた。重水素NMRにより、1分子あたり約2個の重水素であることが示された。

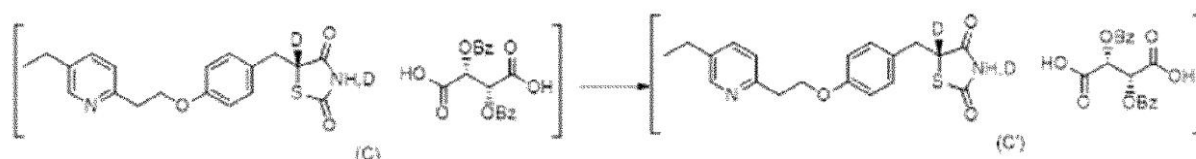
20

【0213】

ステップ3：鏡像異性体豊富な(R)-重水素濃縮化ピオグリタゾン L-ジベンゾイル酒石酸塩の再結晶化(再結晶化した化合物(C'))に対する化合物(C))

【化25】

30



実施例の実施：

HCl塩誘導体を調製するために：46.88kgの鏡像異性体豊富な(R)-重水素濃縮化ピオグリタゾンジベンゾイル酒石酸塩(化合物(C))を1000Lのガラス容器内に入れ、続いて185.6kgのMeOH(234.4L;4.0w/w当量)、55.0kgのD₂O(49.7L;1.17w/w当量)、および7.1kgの35%DCI(D₂O中)(5.6L;0.15w/w当量)を入れた。反応混合液60℃~70℃に温め(63℃を達成)、218.0kgのD₂O(196.9L;4.65w/w当量)を加えた。該反応物を70℃~80℃に温め、該混合物をその温度で少なくとも30分間攪拌した。ほぼ清澄な溶液を得た。次に、該混合物を55℃に85分間冷ました。[冷却時間は、少なくとも1時間は必要である]。続いて該混合物を55℃で120分間攪拌し、(化合物C')の種晶(0.14kg)を加えた[攪拌は、52~58℃で少なくとも2時間行うことができ、その間に化合物(C)または(C')の種晶を必要に応じて加えうる]。該懸濁液を、10時間50分かけて26℃に冷ました[22℃~28℃への冷却速度は、少なくとも5時間は必要である]。続いて、該懸濁液を25℃で34時間20分間攪拌した[懸濁液は、22℃~28℃で少なくとも15時間攪拌する必要がある]。)

40

50

【0214】

該生成物を、ステンレス鋼遠心分離機を用いて濾過して取り出し、 D_2O (17.1 kg ; 15.5 L ; 0.36 w/w 当量) および MeOD (12.3 kg ; 15.5 L ; 0.26 w/w 当量) の予め混合した混合物で洗浄した。該生成化合物 (C') を窒素気流で少なくとも1時間風乾させた。続いて、該生成物を、光学純度の測定のために HPLC にかけた。光学純度が適当となった場合 (91% を超えた場合)、化合物 (C') を、ハストレイ真空トレイ乾燥機を用いて 60°C の最大温度において真空下で乾燥させた。適当でない場合、2回目の再結晶を行った (実際の実施例: 93 ee% ; 2回目の再結晶はなかった)。重水素 NMR により、1分子あたり約2個の重水素であることが示された。

【0215】

2回目またはさらなる再結晶が必要となる場合、上記の手順を繰り返すことができ、上記のとおり、再結晶化物質を分離し、ハストレイ真空トレイ乾燥機を用いて 60°C の最大温度において真空下で乾燥させた。

【0216】

下記に記載の詳細には、ステップ b) および c) の手順が含まれることに留意すべきである。

【0217】

DCI 塩誘導体を調製するために: 重水素化溶媒のみを用いることが必要とされた。

【0218】

実施例 2: 重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 DCI 塩の調製と特徴付け

278.5 g の重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾン L-ジベンゾイル酒石酸塩 (実施例 1 で調製したとおり)、450 mL の MeOD、および約 38% の DCI (D_2O 中) (36 g, 2.9 当量) を 50°C に加熱した。わずかに濁った溶液を、ポーセライン-1 フィルターを備えたブフナー漏斗 (100 mL) 上で濾過し、濾液を 50°C に再加熱した。次いで、酢酸エチル (1500 mL) を 7 回に分けて加え (温度を 30°C に落とした)、該混合物を 20°C にした。この温度で 2 時間攪拌し、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 DCI 塩を、ポーセライン-4 フィルターを備えたブフナー漏斗 (250 mL) 上で濾過により単離した。酢酸エチルで (分割して) 徹底して洗浄し (5 x 250 mL)、単離された湿ったケーキを、真空下にて 50°C で終夜乾燥させて、44.6 g (Y = 89.9%) の塩化重水素塩を白色の結晶物質として得た。鏡像体過剰率は、97.1% (HPLC) であることが判明し、キラル中心における D 含量は 99.0% (1H -NMR) であった。注釈: 正確に同一の方法を用いて合成した他の試料を 2H -NMR により分析し、 2H -NMR による重水素含量は、1分子あたり約3個の重水素を示した (キラル中心上の1個、DCI および交換可能な NH 位置上の1個の重水素)。

【0219】

Chiral HPLC 法: 試料を、250 mm x 4.6 mm、3 μm Chiralpak IC もしくはこれらの同等物に流動した。該移動相は、70:30 (v/v) のヘキサン/IPA を含むイソクラティック溶離系であった。流速は 1.0 mL/分であり; 流動時間は 30 分であり; および検出器波長は 225 nm であった。

【0220】

1H -NMR 法: 約 5 ~ 10 mg の試料を、 1H -NMR 分析のために DMSO- d_6 中に溶解させた。 1H -NMR 分析は、Bruker Avance 300 MHz またはそれ以上高い分光計を用いて行った。

【0221】

X線粉末回折による特徴付け

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 DCI 塩の X線粉末ディフラクトグラムを図 1A で提供する。X線粉末回折データは、室温 (例えば、約 21°C ~ 約 23°C) にいて、Cu K α_1 放射線 (1.54056 Å) を用いる D8 Advance 回折計をゲルマニウムモノクロメータと一緒に用いて収集した。固体 Lynx Eye 検出器上の検出器スキャンは、1 ステップあたり 0.016° で 5 秒/ステップのスキャン速度を用いて

10

20

30

40

50

行った。試料を、0.3 mmの外径の8 mm長ガラスキャピラリー管で解析した。図1 A中のX線粉末ディフラクトグラムの表にした特徴を、下記の表4で供され、表中、回折角 2θ 、面間隔 d 、および相対強度（最も強いピークに関するパーセンテージとして表される）を記載する。

表4－重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性塩化重水素塩のX線粉末ディフラクトグラムデータ

【表4】

2 θ (°)	d値 (Å)	強度 (%)
8.6	10.27	18
8.8	10.07	17
12.8	6.93	22
12.9	6.87	26
15.9	5.59	4
18.7	4.73	18
18.9	4.70	16
19.7	4.51	18
20.0	4.45	34
20.8	4.26	56
21.2	4.19	13
22.1	4.02	8
22.8	3.89	100
23.7	3.75	3
25.6	3.47	5
26.0	3.43	20
26.7	3.34	9
27.3	3.26	6
28.1	3.18	12
29.8	3.00	12
31.3	2.86	21
32.1	2.79	10
32.3	2.77	5
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.60	4
36.0	2.50	3

10

20

30

40

【0222】

図1 Bに示されるように、（R）－²H－ピオグリタゾンHCl塩のX線粉末回折（XRPD）パターン（上のトレース）は、ピオグリタゾンHCl塩のXRPDパターン（下のトレース）と同一ではなく、特に、数個のピークの2倍を示すことに留意しうる。

【0223】

単結晶X線回折による特徴付け

重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性DCl塩の単結晶を、単結晶X線回折により解析した。データは、296 KでNoniusカップーCCD装置を用いて収集した

50

。

【0224】

データ整理は、H K L S c a l e p a c k (Otwinowski & Minor 1997) を用いて行い、格子パラメータは、D e n z o および S c a l e p a c k (Otwinowski & Minor, 1997) を用いて取得した。

【0225】

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C L 塩の結晶構造を、S H E L X T - 2 0 1 4 / 7 による直接法を用いて解析した (Sheldrick, G. M., 2015a)。該構造は、S H E L X L - 2 0 1 4 / 7 を用いて完全行列最小二乗法精密化により精密化した (Sheldrick, G. M., 2015b)。C に結合した全ての H - 原子は、ジオメトリーから含まれ、固定された温度パラメータで保持した。水素結合ネットワークに関連する H 原子を差フーリエマップで見出し、等方性方法で精密化した。

10

【0226】

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C L 塩の単位格子パラメータならびにデータ収集および構造精密化方法を表 5 に示す。

表 5 - 重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C L 塩のための単位格子パラメータならびにデータ収集および構造精密化方法

【表 5】

実験式	$C_{19}H_{18}D_3N_2O_3S^+ Cl^-$
化学式量	395.9
T [K]	296(2) K
λ [Å]	0.71073 Å
結晶系	単斜
空間群	P2 ₁
単位格子定数	
a [Å]	10.1319(9)
b [Å]	9.4067(9)
c [Å]	10.3231(6)
β [°]	94.397(3)
V[Å ³]	980.98(14)
Z	2
D _c [g/cm ³]	1.330
μ [mm ⁻¹]	0.322
F(000)	412
結晶サイズ [mm ³]	0.45 x 0.25 x 0.18
データ収集のための θ 範囲 [°]	2.7 → 32.6
収集した反射	11335
独立した反射	6943 [$R_{int} = 0.0191$]
θ に対する完全性 = 25.242° [%]	98.7
吸収補正	積分
最大と最小の透過	0.958と0.877
データ/抑制/パラメータ	6943 / 1 / 248
F ² 適合度	1.030
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	0.0371, 0.0962
R_1, wR_2 (全データ)	0.0444, 0.1034
フラック変数	-0.013(18)
絶対配置	R
最も大きく異なるピークとホール [e/Å ³]	0.191と-0.252

20

30

40

【0227】

光学顕微鏡法による特徴付け

50

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩の光学顕微鏡写真を図 2 に示す。光学顕微鏡写真を、L e i c a D M 2 5 0 0 M 光学顕微鏡を用いて取得した。該結晶は、六方晶系および棒状結晶形状の両方を示した。

【0228】

示差走査熱量測定による特徴付け

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩の示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を図 3 に示す。D S C データは、熱流束 D S C 3 + S T A R e システムを用いて収集した。試料 (~ 2 m g) を標準的な 4 0 μ L のアルミニウムパンに蓋をし、蓋に小さく穴を開け、1 0 ° C / 分の加熱速度で 2 5 ° C ~ 3 0 0 ° C にて D S C で加熱した。測定の間、5 0 m L / 分の流速で乾燥 N₂ ガスを用いて試料チャンバーをパージした。該 D S C 曲線により、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の融点に相当する、約 1 9 1 ° C および約 2 0 2 ° C でそれぞれ開始値とピーク値を示す吸熱現象が示された。

10

【0229】

熱重量分析および熱重量質量分析による特徴付け

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の熱重量分析 (T G A) および熱重量質量分析 (T G M S) データを、それぞれ図 4 A および図 4 B に示す。T G A データは、インジウムおよびアルミニウムの試料を用いて温度について校正した T G A / D S C 3 + S T A R e システム (M e t t l e r - T o l e d o G m b H、スイス) を用いて収集した。試料を 1 0 0 μ L のアルミニウムるつぼ内で重量を測定し、蓋をした。該蓋に小さな穴を開け、該るつぼを 1 0 ° C の加熱速度で 2 5 ° C ~ 3 0 0 ° C に加熱した。測定の間、乾燥 N₂ ガスを用いてパージした。加熱により T G A 試料に生じた揮発物を O m n i s t a r G S D 3 0 1 T 2 (P f e i f f e r V a c u u m G m b H、ドイツ) 質量分光計で分析した。T G A および T G M S データにより、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態は、無水であり、4 0 ° C ~ 1 7 0 ° C で 0 . 0 7 % の質量損失を示し、1 9 0 ° C を超えて熱分解が生じたことが示された。

20

【0230】

N M R 分光法による特徴付け

重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の ¹ H - N M R スペクトルを、標準的なパルスシーケンスを用いて 5 0 0 M H z B r u k e r 装置において室温で収集した。重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の試料を D M S O - d 6 中に溶解させた。重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の ¹ H - N M R 化学シフト (p p m) を下記のとおりであった：1.25 (t, 3H), 2.79 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 12.04 (s, 1H)。前記結晶性 D C l 塩の代表的な ¹ H - N M R スペクトルを図 5 に示す。

30

【0231】

実施例 3：重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 H C l 塩形態の調製および特徴付け

2 . 2 g の重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾン L - ジベンゾイル酒石酸塩 (実施例 1 で調製)、1 1 m L の M e O H、および 3 7 % の H C l (H₂O 中) (0 . 3 0 8 g、2 . 9 当量) を、4 0 ° C に加熱した。続いて、4 0 m L の酢酸エチルをわずかに濁った溶液に加え、該混合物を 2 0 ° C に冷ました。この温度で 2 時間攪拌し、重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの H C l 塩形態を濾過により単離し (フィルター紙を備えた P - 4 ブフナー漏斗)、酢酸エチルで徹底的に洗浄した (5 x 2 0 m L)。真空下で 5 0 ° C にて終夜乾燥させ、1 . 1 g (Y = 9 0 . 9 %) の白色結晶物質を得た。鏡像体過剰率は 9 7 . 2 % (H P L C) であり、D 含量 > 9 8 % (¹ H - N M R) であることが知見された。注釈：² H - N M R による重水素含量は、1 分子あたり約 1 個の重水素であることを示し、これにより ¹ H - N M R によるキラル中心にあることが確認された。

40

【0232】

50

Chiral HPLC法：試料を250mm×4.6mm、3μmのChiralpak ICまたは等価物に流動した。移動相は、70：30（v/v）のヘキサン／IPAを含むイソクラティック溶離系であった。流速は1.0mL／分であり；流動時間は30分であり；および検出器波長は225nmであった。

【0233】

¹H-NMR法：約5～10mgの試料を、¹H-NMR分析のためにDMSO-D₆中に溶解させた。¹H-NMR分析は、Bruker Avance 300MHzまたはそれ以上高い分光計を用いて行った。

【0234】

粉末X線回折による特徴付け

10

重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態のX線粉末ディフラクトグラムを図6に示す。X線粉末回折データを、実施例2で記載されるように収集した。図6中のX線粉末ディフラクトグラムの表にした特徴を、下記の表6で供され、表中、回折角2θ、面間隔d、および相対強度（最も強いピークに関するパーセンテージとして表される）を記載する。

表6－重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態のX線粉末ディフラクトグラムデータ

【表6】

2θ (°)	d値 (Å)	強度 (%)
8.6	10.27	32
8.8	10.08	31
12.8	6.93	30
12.9	6.87	27
15.9	5.59	6
18.7	4.73	25
18.9	4.70	12
19.7	4.51	29
20.0	4.45	80
20.8	4.26	50
21.2	4.19	18
22.1	4.02	14
22.8	3.89	100
23.7	3.75	4
25.6	3.47	6
26.0	3.43	36
26.7	3.34	9
27.3	3.26	15
28.1	3.17	30
29.8	3.00	9
31.3	2.86	19
32.1	2.79	13
32.3	2.77	7
33.4	2.68	3
33.6	2.66	3
34.4	2.61	5
36.0	2.50	5

20

30

40

【0235】

光学顕微鏡法による特徴付け

重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンの結晶性HCl塩の光学顕微鏡写真を図7に示す

50

。光学顕微鏡写真は、Leica DM2500M光学顕微鏡を用いて取得した。前記結晶は、六方晶系および棒状結晶形状を示した。

【0236】

示差走査熱量測定による特徴付け

重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の示差走査熱量測定(DSC)曲線を図8に示す。DSCデータは、実施例2に記載される方法を用いて収集した。該DSC曲線により、重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の融点に相当する、約190℃および約200℃でそれぞれ開始値とピーク値を示す吸熱現象が示された。

【0237】

熱重量分析／同時熱分析および熱重量質量分析による特徴付け

重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の熱重量分析(TGA)および熱重量質量分析(TGMS)データを、それぞれ図9Aおよび図9Bに示す。TGAおよびTGMSデータを、実施例2に記載の方法を用いて収集した。前記TGAおよびTGMSデータにより、重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態は、無水であり、40℃～180℃で0.2%の質量損失を示し、220℃を超えて熱分解が生じたことが示された。

【0238】

NMR分光法による特徴付け

重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の¹H-NMRスペクトルを、実施例2に記載されるとおりに収集した。重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の試料を、DMSO-d₆中に溶解させた。重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性HCl塩形態の¹H-NMR化学シフト(ppm)は下記のとおりであった：1.25 (t, 3H), 2.79 (q, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.30 - 3.34 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.83 - 6.93 (m, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 7.94 (br d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.66 - 8.80 (m, 1H), 12.04 (s, 1H)。結晶性HCl塩の代表的な¹H-NMRスペクトルを図10に示す。

【0239】

実施例4：重水素濃縮化(R)ーピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の調製および特徴付け

重水素濃縮化Rーピオグリタゾンの遊離塩基形態は、実施例2からの重水素濃縮化Rーピオグリタゾンの結晶性DCl塩を、50℃にて水中で2週間インキュベートすることによって調製した。

【0240】

鏡像体過剰率は、HPLCにより測定したとおり、43%であることがわかった。用いたHPLC法を実施例2および3に記載する。

【0241】

キラル中心におけるD含量は、¹H-NMRにより測定したとおり、約66%であることがわかった。用いた¹H-NMR法を実施例2および3に記載する。

【0242】

粉末X線回折による特徴付け

重水素濃縮化Rーピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態のX線粉末ディフラクトグラムを図11に示す。X線粉末回折データを実施例2に記載されるとおりに収集した。回折角(2θ)について記載した図11におけるX線粉末ディフラクトグラムからの代表的な回折ピークを下記の表7に示す。

表7ー重水素濃縮化Rーピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態のX線粉末ディフラクトグラムデータ

10

20

30

40

50

【表 7】

2 θ (°)
6.2
7.8
8.6
8.8
9.2
10.3
12.4
12.9
15.1
15.6
16.3
18.6
19.6
20.0
20.8
21.4
22.6
22.8
24.0
25.0
25.6
26.4
26.9
27.4
28.1
29.1
29.5
31.1

10

20

30

【0243】

示差走査熱量測定による特徴付け

重水素濃縮化 R-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を図 12 に示す。DSC データを、実施例 2 に記載の方法を用いて収集した。該 DSC 曲線により、重水素濃縮化 (R)-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の融点に相当する、約 174 °C および約 178 °C でそれぞれ開始値とピーク値を示す吸熱現象が示された。

【0244】

熱重量分析／同時熱分析および熱重量質量分析による特徴付け

重水素濃縮化 R-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の熱重量分析 (TGA) および熱重量質量分析 (TGMS) データを、それぞれ図 13A および図 13B に示す。TGA および TGMS データは、実施例 2 に記載される方法を用いて収集した。TGA および TGMS データにより、重水素濃縮化 R-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態は、無水であり、160 °C を超えて熱分解が生じたことが示された。

【0245】

NMR 分光法による特徴付け

重水素濃縮化 (R)-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の ^1H -NMR スペクトルを、実施例 2 に記載されるとおりに収集した。重水素濃縮化 (R)-ピオグリタゾンの結

40

50

晶性遊離塩基形態の試料を、DMSO-d₆中に溶解させた。重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンの結晶性遊離塩基形態の¹H-NMR化学シフト(ppm)は、下記のとおりであった：1.20 (t, 3H), 2.56 - 2.70 (m, 2H), 3.06 (d, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.24 - 3.33 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.88 (dd, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (br d, 1H), 7.66 (br d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.03 (s, 1H)。
【0246】

実施例5：様々な有機溶媒における重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンの結晶性DCLおよびHCL塩の溶解性

重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンの結晶性DCL塩：エタノール、メタノール、3-ペンタノン、2-プロパノール、DMSO、tert-ブチルメチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトン、水、テトラヒドロフラン、およびクロロホルム中の結晶性物質の懸濁液を調製し、室温(約21℃～約23℃)で24時間インキュベートした。次いで、母液の一定量を各懸濁液から採取し、HPLCにより分析して、異なる溶媒中の重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンの濃度を決定した。HPLC法を表8に示す。

表8：HPLC法

【表8】

HPLCシステム:			
装置:	Agilent 1200		
検出器1:	265 nmでDAD設定		
検出器2:	HP1100 LC/MSD (陽性スキャンモード)		
HPLC条件:			
自動試料採取温度:	15 ℃		
カラム:	Waters Sunfire C18 (100 x 4.6 mm; 3.5 μm)		
カラム温度:	35 ℃		
フローセル:	10mmハース		
勾配:	移動相A:	10 mM 酢酸アンモニウム	
	移動相B:	アセトリル LC/MSグレード	
流動:	1.0 mL/分		
勾配:	時間 [分]:	溶離液A:	溶離液B:
	0	90%	10%
	1	90%	10%
	6	10%	90%
	9	10%	90%
	12	90%	10%
流動時間:	13分		
試料:			
濃度:	約1 mg/mL		
溶媒:	10 mM 酢酸アンモニウム:アセトリル (50:50 v/v)		
注入体積:	5 μL		
保持時間:	6.2分		

【0247】

重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンの結晶性HCL塩：定性試験：(i) 約5mgの結晶性HCL塩を1mLの各溶媒(DMSO、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、水、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、およびジクロロメタン)に加えた；(ii) 続いて、生じた混合物を周囲温度(約21℃～約23℃)で5～10分間攪拌した；(iii) 次いで、該混合物を結晶性HCL塩が完全に溶解したかどうかを目視により確認した(iv) 該結晶性HCL塩が完全に溶解しなかった場合、完全に溶解するまでさらなる量の溶媒を加えた。定量試験：(i) 100mgの結晶性HCL塩を4体積パーセントの各溶媒(0.4mL)ジメチルホルムアミド、メタノールおよびD

M S Oに加えた；（i i）続いて、生じた混合物を周囲温度（約 2 0℃～約 2 5℃）で 5～1 0 分間攪拌した；（i i i）次いで、該混合物を結晶性 H C l 塩が完全に溶解したかどうかを目視により確認した（i v）該結晶性 H C l 塩が完全に溶解しなかった場合、完全に溶解するまでさらなる量の溶媒を加えた。

【0 2 4 8】

次に、前記溶解性は、各溶媒に用いた結晶性 H C l 塩および溶媒の総量を用いて算出した。

【0 2 4 9】

様々な有機溶媒中の重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l および H C l 塩の溶解性データを、それぞれ表 9 および表 1 0 に示す。

表 9．様々な有機溶媒中の重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態の溶解性

【表 9】

溶媒	溶解度（mg/mL）
DMSO	225.9
N, N-ジメチルホルムアミド	46.4
メタノール	45.0
水	7.7
エタノール	4.4
クロロホルム	2.0
テトラヒドロフラン	1.8
3-ヘキサンオン	0.5
2-プロパノール	0.5
アセトン	0.5
tert-ブチルメチルエーテル	< 0.1
酢酸エチル	< 0.1

表 1 0．様々な有機溶媒中の重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 H C l 塩形態の溶解性

【表 1 0】

溶媒	溶解度（mg/mL）
DMSO	> 50
N, N-ジメチルホルムアミド	~ 50
メタノール	~ 50
酢酸エチル	< 5 - 10
エタノール	< 5 - 10
トルエン	< 5 - 10
テトラヒドロフラン	< 5 - 10
ジクロロメタン	< 5 - 10
水	< 5 - 10

【0 2 5 0】

実施例 6：重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l および H C l 塩ならびに結晶性ピオグリタゾン H C l の溶解性における p H の効果

重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態および結晶性ピオグリタゾン H C l の p H 依存的な溶解性プロファイルを、室温（約 2 1℃～約 2 3℃）で 0.3～7.6 の p H 範囲において調べた。重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 H C l 塩形態について、p H 依存的な溶解性プロファイルを、室温（約 2 1℃～約 2 3℃）で 0.3～3.5 の p H 範囲において測定した。

【0 2 5 1】

重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態について、p H 依存的な溶解性プロファイルを、室温（約 21℃～約 23℃）で 0.7～3.5 の p H 範囲において測定した。

【0252】

3つの結晶形態の懸濁液を水または U S P 緩衝溶液中で調製した。該懸濁液の p H を、0.1 M の H C l または 0.1 M の N a O H を加えることにより調整した。0.5 またはそれ以下の p H の懸濁液の調製については、p H を 1 M の H C l で調整した。

【0253】

次いで、該懸濁液を室温（約 21℃～約 23℃）で 48 時間平衡にした。平衡にした後、該固体相を遠心分離により液体相から分離し、乾燥させ、続いて X R P D により分析した。液体相（母液）中の重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンまたはピオグリタゾンの濃度を H P L C により調べた（実施例 5 に記載の H P L C 法を参照のこと）。

10

【0254】

前記 4 つの結晶形態について収集した溶解性データを表 11 に示し、重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l および H C l 塩形態、重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態、および結晶性ピオグリタゾン H C l の p H 依存的な溶解性プロファイルの重ね合わせたものを図 14 に示す。

【0255】

重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l および H C l 塩は、同様の p H 依存的な溶解性プロファイルを示した：該溶解度は、非常に低い p H 値（0.4～1.4）でより高く、最大の溶解度は、p H 1.4 で達した（D C l および H C l 塩は、それぞれ 4.54 mg / mL および 5.25 mg / mL であった）。その後に p H を高めると溶解度が低くなることが観察された。p H 1.6 では、溶解度は、重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩について 2.58 mg / mL、重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 H C l 塩について 3.47 mg / mL まで減少した。2.4 および 3.0 の p H 値では、溶解度の減少がより顕著であることが観察された（D C l および H C l 塩それぞれ 0.39 mg / mL および 0.20 mg / mL）。両方の塩が p H 4 より高いと実際に不溶性であることが観察された。

20

【0256】

対照的に、ピオグリタゾン H C l の最大溶解度は、p H 0.7 で 4.00 mg / mL であることを決定した。ピオグリタゾン H C l の溶解度は、溶液の p H が上昇すると減少することがわかった：p H 0.6－2.88 mg / mL および p H 1.2－0.67 mg / mL。より高い p H 値でさらなる溶解度の減少が見られた。ピオグリタゾン H C l は、3 以上の p H 値で実際に不溶性であることが観察された。重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶性 D C l 塩形態は、ピオグリタゾン H C l の形態と同様の挙動を示す。

30

【0257】

4 つの固体形態全てについて、p H 範囲 0.3～0.8 において、平衡化後の固体形態で変化が見られなかった。p H 範囲 1.2～1.4 において、3 つの固体形態全てで各遊離塩基形態への一部または完全な変換が見られた。

表 11. 重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾンの結晶性 D C l および H C l 塩形態ならびに結晶性ピオグリタゾン H C l の p H 依存的な溶解性データ

40

【表 1 1】

溶媒	開始懸濁液pH	酸/塩基付加後pH	濾過した母液pH	溶解度 (mg/mL)	平衡化後の固体相
重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン DC1塩					
水	－	0.3	0.4	1.60	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンDC1塩
水	1.4	0.5	0.6	3.01	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンDC1塩
水	－	0.8	0.8	3.30	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンDC1塩
水	1.5	1.2	1.4	4.54	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
水	1.4	1.5	1.6	2.58	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
水	1.4	2.5	2.4	0.39	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
水	1.6	3.1	3.7	0.05	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
酢酸緩衝液	2.0	4.5	4.4	< 0.05	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
水	1.5	5.5	6.8	< 0.05	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
リン酸緩衝液	2.3	6.6	6.5	< 0.05	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン
リン酸緩衝液	6.5	7.6	7.4	< 0.05	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ン遊離塩基
重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩					
水	1.6	0.3	0.5	2.33a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.5	0.3	0.5	2.33a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.5	0.5	0.5	2.33a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.6	0.5	0.6	2.60	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	－	0.3	0.7	3.27a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.4	0.5	0.7	3.27a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	－	0.8	0.8	3.77a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.4	0.8	0.8	3.77a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.5	0.8	0.8	3.77a	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.3	1.3	1.4	5.25	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩
水	1.5	1.5	1.6	3.47	重水素濃縮化(R)-ヒ°オク°リタゾ°ンHCl塩

10

20

30

40

50

【表 1 2】

水	1.6	2.5	3.0	0.20	重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンHCl塩
水	1.6	3.6	5.7	< 0.05	重水素濃縮化(R)-ピオグリタゾンHCl塩
ピオグリタゾン HCl塩					
水	1.3	0.5	0.6	2.88	ピオグリタゾンHCl塩
水	—	0.3	0.7	4.00a	ピオグリタゾンHCl塩
水	—	0.8	0.7	4.00a	ピオグリタゾンHCl塩
水	1.2	1.2	1.2	0.67	ピオグリタゾンHCl塩 + ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.3	1.5	1.6	0.44	ピオグリタゾンHCl塩 + ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.2	2.5	3.0	0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.2	3.5	4.6	< 0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
酢酸緩衝液	1.8	4.5	4.5	< 0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.2	5.5	5.6	< 0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
リン酸緩衝液	2.0	6.6	6.6	< 0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
リン酸緩衝液	6.0	7.6	7.6	< 0.03	ピオグリタゾン遊離塩基
重水素濃縮化ピオグリタゾンの結晶性DCI塩形態					
水	1.4-1.5	0.7	0.7	5.24	重水素濃縮化ピオグリタゾンHCl塩
水	1.4-1.5	1.0	0.9	2.49	重水素濃縮化ピオグリタゾンHCl塩 + 重水素濃縮化ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.4-1.5	1.2	1.1	1.63	重水素濃縮化ピオグリタゾンHCl塩 + 重水素濃縮化ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.4-1.5	1.5	1.6	0.42	重水素濃縮化ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.4-1.5-	3.0	3.1	<0.03	重水素濃縮化ピオグリタゾン遊離塩基
水	1.4-1.5	4.5	4.8	<0.03	重水素濃縮化ピオグリタゾン遊離塩基

10

20

30

^a 平均溶解値。

【0 2 5 8】

実施例 7：重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンの結晶性DCIおよびHCl塩の粒子径分布の測定

実施例 2 および 3 に記載の方法をそれぞれ用いて調製した重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾンの結晶性DCIおよびHCl塩の粒子径分布を、レーザー回折法を用いて測定した。結晶性DCIおよびHCl塩の試料（100mg～200mg）を30mLのヘプタン中で湿らせ、分散させた。実験の詳細を表 1 2 に示す。

40

【0 2 5 9】

HCl（製粉前と後）およびDCI塩の代表的な粒子径分布を表 1 3 に示す。

【0 2 6 0】

結晶性HCl塩を、流動エアジェットミルシステムまたは同等物を用いて粉碎した。

表 1 2．粒子径分布分析－レーザー回折法

50

【表 1 3】

使用した物質と装置	
装置:	Beckman Coulter LS 13320
分散剤:	適宜、ヘプタンおよびSpan 80などの分散剤 (2滴)
操作パラメータ:	
光学モデル:	フラウンホーファー近似法
分散剤の屈折率:	1.39
測定:	
測定時間:	10 - 30 秒
攪拌速度:	50 ± 2 %
バックグラウンドの時間測定:	30 秒
減衰率:	1 - 25 %

10

表 1 3 . 重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 DCI および HCI 塩の代表的な粒子径分布

【表 1 4】

結晶性DCI塩	D10 = 64 μm D50 = 211 μm D90 = 662 μm	
結晶性HCI塩	微粉化前 D10 = 97 μm D50 = 323 μm D90 = 792 μm	微粉化後 D10 = 27 μm D50 = 139 μm D90 = 441 μm

20

【0 2 6 1】

実施例 8 : 重水素濃縮化 (R) - ピオグリタゾンの結晶性 HCI 塩 (API) の粒子径分布の加工可能性の影響を評価するための試験

15 mg の PXL065 錠剤含量で試験を行った。

表 1 4 . 試験に用いた PXL065 の 3 つの微粉化したバッチの粒子径分布 :

30

【表 1 5】

	d10	d50	d90
バッチ#1 (D90 <10μm)	1μm	3μm	7μm
バッチ#2 (D90 <20μm)	1 μm	6μm	18μm
バッチ#3 (D90 <100μm)	2μm	17μm	57μm

40

【0 2 6 2】

前記錠剤には、15 mg の PXL065、ならびに乳糖、カルメロースカルシウム、ヒプロロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。製造工程には、混合、滑沢、および圧縮のステップが含まれる。3 バッチの粒子径分布を表 1 4 に示す。

【0 2 6 3】

流動性

D90 < 10 μm の API で製造した混合物は粘着性がより高い。

【0 2 6 4】

混合均一性

50

表 1 5 : 混合均一性

【表 1 6】

バッチ	滑沢前	滑沢後
LF21026 (D90<10 μ m)	96.2% (SD=0.6)	96.2% (SD= 4.5)
LF21027 (D90<20 μ m)	98.4% (SD=0.7)	99.6% (SD=0.5)
LF21028 (D90<100 μ m)	99.1% (SD=0.8)	100.1% (SD=0.5)

【0 2 6 5】

結論：

混合均一性（表 1 5 に示す）は、3 バッチ全てについて適合する（許容判断基準 = 9 0 ~ 1 1 0 %）。しかしながら、D 9 0 < 1 0 μ m の A P I で製造した混合物ではより低い均一値である。いくつかは A P I の粘着性が生じうるために製造中に喪失する。

10

【0 2 6 6】

平均含量均一値は、バッチ L F 2 1 0 2 6 について < 9 7 % である一方、バッチ L F 2 1 0 2 7 および L F 2 1 0 2 8 では、> 9 7 % であり、混合均一性の結果と一致する。

【0 2 6 7】

伸縮性試験

目的：圧縮力および速度による錠剤硬度の改善（重要品質特性 = C Q A）を評価する。錠剤硬度を表 1 6 に示す。

【0 2 6 8】

20

結論

表 1 5 で示されるように、A P I の P S D が低いほど、最大硬度は低下した。錠剤硬度は特定しておらず、放出時の情報について分析する。

【0 2 6 9】

表 1 6 で示されるように、D 9 0 < 1 0 μ m の A P I による混合物から生成した錠剤は、圧縮速度の変化によってより影響を受ける。

表 1 6 - 錠剤硬度（ニュートン）

【表 1 7】

LF21026 <10 μ m		LF21027 <20 μ m		LF21028 <100 μ m	
滞留時間 (ms) 25rpm	41	滞留時間 (ms) 25rpm	39	滞留時間 (ms) 25rpm	38
滞留時間 (ms) 50rpm	10	滞留時間 (ms) 50rpm	8	滞留時間 (ms) 50rpm	8
滞留時間 (ms) 100rpm	4	滞留時間 (ms) 100rpm	4	滞留時間 (ms) 100rpm	4

30

【0 2 7 0】

実施例 9 . イヌ薬物動態（P K）試験

試験の目的は、ピオグリタゾンの重水素濃縮化（R）- および（S）- エナンチオマー（P X L 0 6 4 および P X L 0 6 5）の薬物動態プロファイルを、経口経路（カプセル）による単一投与後に評価し、重水素濃縮化ピオグリタゾン（P X L 0 6 1）と比較することであった。3 匹の雄ビーグル犬を投与前に絶食させた。次いで、全ての試験薬物をカプセル中の A P I を用いて経口経路により投与した。投薬スケジュールを表 1 7 に示す。

40

表 1 7 . イヌ P K 試験の試験薬物の投与

50

【表 18】

日	投与	用量 (mg/kg)
1	PXL065	5
4	PXL064	5
8	PXL061	10

【0271】

食物を処置の日に投与後1時間以内に与えた。各投与を、少なくとも2日間のウォッシュアウト期間によって分離した。血液採取を、投与前（投与直前）、投与後T0、25h、T0.5h、T1h、T2h、T4h、T8h、T12h、およびT24hにおいてd

10

ーRーピオグリタゾン、dーSーピオグリタゾン、hーRーピオグリタゾン、およびhーSーピオグリタゾンの定量化の血漿濃度および曲線下面積（AUC）の分析のために行った。

表18．イヌにおけるPXL065、PXL064、PXL061、またはピオグリタゾンの単一経口投与後の合計ピオグリタゾンおよびピオグリタゾンエナンチオマーの平均血漿PKパラメータ

【表 19】

		T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	T _{1/2z} (h)
PXL065	合計R-pio	1 [1-12]	1330 ± 676	5770 ± 2500	1.43a (1.42;1.43)
	合計S-pio	2 [2-12]	227 ± 56. 7	1240 ± 665	1.62a (1.58 ;1.65)
	合計Pio	1 [1-12]	1520 ± 696	7000 ± 3150	1.46a (1.45 ;1.56)
PXL064	合計R-pio	2 [2-2]	54.0 ± 48.9	203 ± 169	1.91a (1.55 ;2.26)
	合計S-pio	2 [0.5-2]	538 ± 391	1200 ± 852	1.75 ± 1.20
	合計Pio	2 [1-2]	588 ± 441	1410 ± 1020	1.73 ± 0.949
PXL061	合計R-pio	1 [0.5-2]	638 ± 849	2650 ± 3690	2.78 ± 0.669
	合計S-pio	1 [0.25-2]	683 ± 844	2150 ± 3090	3.61 ± 1.32
	合計Pio	1 [0.25-2]	1310 ± 1700	4800 ± 6780	4.03 ± 1.75

20

30

AUC₀₋₂₄ = 0～24時間の血漿濃度時間曲線下面積；C_{max} = 最大血漿濃度；p

40

io = ピオグリタゾン；SD = 標準偏差；t_{1/2z} = 終末相消失半減期；t_{max} = 最大血漿濃度到達時間

注記：表は、総ピオグリタゾン（ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）ーおよび（S）ーエナンチオマーの合計）に対する曝露を示す。

注記：特記されていない限り、データは、t_{max}を除き、中央〔最小、最大〕値を示す平均±SD値として示されている。

注記：データは、特記されていない限り、n = 3について示す。
aでは、データはn = 3の代わりにn = 2について示す。データは平均として示す（各動物の値）。

【0272】

平均血漿PKパラメータを表18に示し、血漿曝露および相対バイオアベイラビリティ

50

を表 19 に示す。

【0273】

時間経過による血漿 PK プロファイルを図 17 ～ 19 に示す。

表 19．合計ピオグリタゾンのイヌにおける血漿曝露（AUC₀₋₂₄）および重水素濃縮化ピオグリタゾン（PXL061）と比較した重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾン（PXL065）および重水素濃縮化（S）-ピオグリタゾン（PXL064）の相対バイオアベイラビリティ

【表 20】

合計ピオグリタゾン	動物番号	PXL065 5 mg/kg	PXL064 5 mg/kg	PXL061 10 mg/kg
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/ mL)	1001	3904	1034	12617
	1002	6904	2561	684
	1003	10193	625	1084
	平均	7000	1410	4800
Frel vs PXL061	1001	0.619	0.164	1
	1002	20.2	7.48	1
	1003	18.8	1.15	1
	幾何平均	6.17	1.12	1

10

AUC₀₋₂₄ = 0 ～ 24 時間の血漿濃度時間曲線下面積；Frel = 相対経口バイオアベイラビリティ；geo = 幾何；合計ピオグリタゾン（ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）-および（S）-エナンチオマーの合計）

20

【0274】

これらの試験結果は、重水素濃縮化ピオグリタゾン（PXL061）と比較して PXL065 で見られ、重水素濃縮化（S）-エナンチオマー（PXL064）で見られなかった合計ピオグリタゾン（水素化および重水素化（R）-および（S）-エナンチオマーの合計）のバイオアベイラビリティの増加は、PXL065 の高まったバイオアベイラビリティが重水素の存在によるものではないことをサポートする。

【0275】

実施例 10．13 週間のイヌ毒性試験

30

この試験の目的は、ピオグリタゾンと比較して、ビーグル犬に対する 13 週間の毎日経口投与（カプセル）後の重水素濃縮化（R）-ピオグリタゾン（PXL065）の毒性の可能性および毒物動態を評価することであった。3 または 5 匹の動物／性別をそれぞれ含むビーグル犬の 4 つの群に、PXL065 を 0（空のカプセル）、1.5、5 または 15 mg/kg/日（1 カプセルの API/日）で 13 週間経口投与し；もう 1 つの他の群に、ピオグリタゾンを 10 mg/kg/日（1 カプセルの API/日）で与えた。d-R-ピオグリタゾン、d-S-ピオグリタゾン、h-R-ピオグリタゾン、および h-S-ピオグリタゾンの血漿濃度を調べるために、投与期間の様々な時点（投与前、投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12、および 24 時間）で毒物動態評価のために血液を採取した。

40

【0276】

全ての毒物動態評価を本明細書に示していないが、91 日目における合計ピオグリタゾン血漿濃度に基づく相対バイオアベイラビリティデータを表 20 および図 20 に示す。

表 20：91 日目におけるイヌの平均合計ピオグリタゾン曝露

50

【表 2 1】

試薬における合計 ピオグリタゾン曝露	AUC _{0-24, ss} (ng. h/mL)	標準化したAUC _{0-24, ss} 用量 (ng. h/mL)	相対バイオアベイラビリティ (%)
ピオグリタゾン	2970 (M)	297	
10 mg/kg	5620 (F)	562	
PXL065	10900 (M)	2180	734
5mg/kg	8710 (F)	1762	310

AUC_{0-24, ss} = 定常状態における 0～24 時間の血漿濃度時間曲線下面積；合計
ピオグリタゾン（ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）－および（S）－エナン
チオマーの合計）

10

【0277】

これらの試験結果は、ピオグリタゾンと比較して、PXL065 による合計ピオグリ
タゾン（水素化および重水素化（R）－および（S）－エナンチオマーの合計）のバイオ
アベイラビリティが増加することを示す。

【0278】

実施例 11：ピオグリタゾン HCl（ACTOS（登録商標））と比較して健康なヒト対
象における重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾン（PXL065）の結晶性 HCl 塩の繰
り返し投与の安全性、忍容性、および薬物動態を評価するための第 I a 相試験

20

【0279】

目的

この試験の主な目的は、PXL-065 の単一経口用量（カプセル剤として 7.5 mg
、22.5、および 30 mg）の健康な対象における安全性および忍容性を評価すること
であった。

【0280】

この試験の第 2 の目的は、ACTOS（登録商標）の 45 mg と比較して PXL065
の単回用量後の健康な対象における PXL065 の PK を評価し、重水素化および水素化
（R）－および（S）－ピオグリタゾンの両方に対する曝露を評価して、もしあれば、P
XL065 の水素化（R）－および（S）－エナンチオマーに対する相互変換の程度を調
べることに具体的に注目することであった。

30

【0281】

試験方法

この試験は 2 部で実施した。パート 1 は、非盲検並行群計画を用いた。スクリーニング
の 21 日以内に、適格な対象が臨床試験ユニットに許可された。試験 1 日目に、対象を、
PXL065 の 22.5 mg の単回用量（6 人の対象）または ACTOS（登録商標）の
45 mg の単回用量（6 人の対象）を受けようとして無作為に割り当てた。試験薬の用量を
1 日目のおよそ 8 AM に絶食状態で投与した。対象を、投与後 36 時間臨床ユニットに残
した。対象を、フォローアップ評価のために、外来患者として 4 日目と 7 日目に病院に戻
した。データレビュー委員会（DRC）およびエナンチオマーへの比較 PK 曝露の測定
のよるパート 1 における PXL065 の安全性および忍容性のレビュー後、6 人の健康な対
象をパート 2 に加えた。

40

【0282】

パート 2 は、PXL065 の 7.5 mg の単回用量を 1 日目の朝に絶食状態で投与した
非盲検計画を用いた。対象を、投与後少なくとも 36 時間臨床ユニットに残し、フォロー
アップ評価のために、外来患者として 4 日目と 7 日目に病院に戻した。PXL065 の 7
.5 mg の用量群からの安全性、忍容性、および PK データのレビュー後、6 人の健康な
対象のさらなる治療群（PXL065 の 30 mg）を評価した。さらなる群に投与する前
に、先行の群からの安全性および忍容性のレビューが DRC によって行われた。

【0283】

組み入れのための診断および基準

50

対象は、 $\geq 17 \sim \leq 32 \text{ kg/m}^2$ の肥満度指数（BMI）の18～40歳の健康な成人男性または女性（組み入れ）であった。女性対象は、妊娠も授乳もしていなかった。

【0284】

試験製剤、用量、および投与様式

PXL065を経口投与した。用量＝1 x 7.5 mgのカプセル、1 x 22.5 mgのカプセル、または1 x 30 mgのカプセル。PXL065カプセル剤には、7.5 mg、22.5 mg、または30 mgのPXL065、ならびに乳糖が含まれる。

【0285】

対照製剤、用量、および投与様式

ACTOS（登録商標）を経口投与した。用量＝1 x 45 mgの錠剤。

10

ACTOS（登録商標）を市販の商品として購入した。45 mgの錠剤には、45 mgのピオグリタゾンHCl塩、乳糖、カルメロースカルシウム、ヒプロロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。

【0286】

治療期間

パート1では、PXL065の22.5 mgの単回用量またはACTOS（登録商標）の45 mgの単回用量を各対象に投与し、彼らを投与後7日間評価した。パート2では、PXL065の7.5 mgまたは30 mgの単回用量を各対象に投与し、彼らを投与後7日間評価した。閉じ込め期間（-1日目）から試験訪問の終了までの総試験期間は8日である。

20

【0287】

評価基準

安全性：研究者は、下記の判断を用いて安全性を評価した：身体検査、心電図（ECG）、バイタルサイン測定、臨床検査評価、および報告または観察された有害事象（AE）。対象を、閉じ込め開始から試験終了までAEのいずれをもモニターした。

薬物動態： $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 、および AUC_{0-inf} を含むが、これらに限定されない血漿PKパラメータを、（R）-および（S）-ピオグリタゾンの重水素化および水素化形態について算出した。

【0288】

統計学的方法

一般的に、全てのデータは、連続エンドポイントについての記述統計（対象の数、平均、標準偏差、最小値、中央値、および最大値）、ならびにカテゴリーエンドポイントについての頻度と割合をまとめた。臨床試験の各パート内において、データは、各コホートについて別々に、各コホート内の治療群によって示した。

30

【0289】

安全性および忍容性：全ての安全性および忍容性データを記載した。連続型の変数の場合、記述統計を用いて治療と時点による基準からの結果と変化をまとめた。カテゴリー評価の値を一覧にした。有害事象（AE）をMedDRAに従ってコード化した。

【0290】

結果

表2.1および図2.1で示されるように、PXL065は、ACTOS（登録商標）と比較して健康なヒト対象における単回用量投与後にバイオアベイラビリティが改善した。

40

表2.1：ヒト第Ia相試験における合計ピオグリタゾン曝露

【表2.2】

	AUC_{inf} (h. ng/mL)	標準化した AUC_{inf} 用量 (h. ng/mL/mg)	相対バイオアベイラビリティ (%)
ACTOS(登録商標) 45 mg	15981	355	
PXL065 22.5 mg	13896	618	174

50

AUC_{inf} = 0 から無限の血漿濃度時間曲線下面積；合計ピオグリタゾン（ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）－および（S）－エナンチオマーの合計）

【0291】

実施例12．ピオグリタゾンHCl（ACTOS（登録商標））と比較して健康なヒト対象における重水素濃縮化（R）－ピオグリタゾン（PXL065）の結晶性HCl塩の繰り返し投与の安全性、忍容性、および薬物動態を評価するための第Ib相試験

【0292】

目的

この試験の主な目的は、ピオグリタゾンHCl（ACTOS（登録商標））の45mgと比較してPXL065の異なる用量の繰り返し投与の健康な対象における安全性および忍容性を評価することであった。

10

【0293】

この試験の第2の目的は、ACTOS（登録商標）の45mgと比較してPXL065の単回および複数回投与後の健康な対象におけるPXL065のPKを評価し、ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）－および（S）－エナンチオマーの両方に対する曝露を評価して、もしあれば、PXL065の水素化（R）－および（S）－エナンチオマーに対する相互変換の程度を調べることに具体的に注目することであった。

【0294】

試験方法

対象を、試験薬剤の最初の投与前28日以内にスクリーニングした。彼らを、投与1日前（－1日）から試験薬剤の最終投与（11日目）後少なくとも48時間まで病院に滞在させた。対象は、12日目（投与後約72時間）、13日目（投与後約96時間）、14日目（投与後約120時間）、15日目（投与後約144時間）における外来患者の評価および／またはPK試料採取、および最終投与後10日目（±2日）のフォローアップ訪問のために病院に戻った。

20

【0295】

30人までの健康な対象をこの試験に加えた：

- ・3種類（3）のPXL065投与群：各投与群における8人の対象（活性薬剤に6人、プラセボに2人）。各投与群は、3：1の活性薬剤／プラセボ比率で4人の男性と4人の女性から構成した。
- ・1種類（1）のACTOS（登録商標）群：6人の対象（3人の男性と3人の女性）にACTOS（登録商標）を与えた。プラセボはこの群で対象に与えなかった。

30

【0296】

群1～4の用量レベルは以下のとおりであった（表22）：

表22．群1～4の用量レベル

【表23】

群	PXL065	ACTOS(登録商標)
1	－	45
2	7.5 mg	－
3	15 mg	－
4	30 mg	－

40

【0297】

対象は、1日目に絶食状態で試験薬物の単回経口用量（PXL065の7.5、15または30mgの錠剤もしくは対応するプラセボ錠剤、または45mgのACTOS（登録商標）錠剤）を受けた。次いで、彼らは、各試験薬物の繰り返し投与を3日目から9日目までの7日間受けた。全ての試験薬物を絶食状態で投与した。

【0298】

1日目の3種類の単回経口投与と9日目の7回毎日投与後のPXL065のPKパラメータを、1日目および9日目の7回の毎日投与後のACTOS（登録商標）のPKパラメ

50

ータと比較した

【0299】

組み入れのための診断および基準

対象は、 $\geq 18.5 \sim \leq 32 \text{ kg/m}^2$ の肥満度指数（BMI）の18～45歳の健康な成人男性または女性（組み入れ）であった。女性対象は、妊娠も授乳もしていなかった。

【0300】

試験製剤、用量、および投与様式

PXL065を経口投与した。用量＝1 x 7.5 mgの錠剤、1 x 15 mgの錠剤、または1 x 30 mgの錠剤。

【0301】

PXL065錠剤には、7.5 mg、15 mg、または30 mgのPXL065、ならびに乳糖、カルメロースカルシウム、ヒプロロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる

【0302】

対照製剤、用量、および投与様式

ACTOS（登録商標）を経口投与した。用量＝1 x 45 mgの錠剤。

【0303】

ACTOS（登録商標）を市販の商品として購入した。45 mgの錠剤には、45 mgのピオグリタゾンHCl塩、乳糖、カルメロースカルシウム、ヒプロロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。

【0304】

治療期間

PXL065もしくは対応するプラセボまたはACTOS（登録商標）の単回経口投与を絶食状態で1日目、続いて絶食状態で3日目から9日目（7日間）にPXL065もしくは対応するプラセボまたはACTOS（登録商標）の1日1回の複数回の経口投与を与えた

【0305】

評価基準

薬物動態：血漿試料を有効なアッセイを用いて分析した。全ての評価可能な対象からの試料を分析した。投与4時間以内に嘔吐を経験した対象からの試料は分析しなかった。

【0306】

血漿PKパラメータには、限定されないが、下記が含まれた：

・1日目と3日目における下記単回投与（PXL065群について）： t_{max} 、 t_{lag} 、 C_{max} 、 AUC_{0-last} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-inf} 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 $\%AUC_{ext}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、 $C_{max}/\text{用量}$ 、 $AUC_{0-last}/\text{用量}$ 、 $AUC_{0-inf}/\text{用量}$ 、およびMRT（各々、ピオグリタゾンの重水素化または水素化（R）-および（S）-エナンチオマーについて適当であるようにコンパートメントもしくはノンコンパートメント解析を用いて算出）。

・4日目～9日目：ピオグリタゾンの重水素化および水素化（R）-および（S）-エナンチオマーについてC_{trough}；ならびに

・9日目における下記繰り返し投与： t_{max} 、 C_{max} 、 C_{avg} 、 t_{lag} 、 AUC_{0-last} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-inf} 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 $\%AUC_{ext}$ 、 CL_{ss}/F 、 $V_{z_{ss}}/F$ 、MRT、PTF、 $R_{ac}(AUC_{0-24})$ 、 $R_{ac}(C_{max})$ 、 $SR(AUC)$ 、 $C_{max}/\text{用量}$ 、 $AUC_{0-last}/\text{用量}$ 、 $AUC_{0-inf}/\text{用量}$ 、 $AUC_{0-24}/\text{用量}$ 。

【0307】

安全性

研究者は、下記評価を用いて安全性を評価した：身体測定、バイタルサイン測定、臨床検査評価、心電図、および報告または観察された有害事象（AE）。対象は、試験終了に

10

20

30

40

50

よりインフォームドコンセントからいずれの A E についてモニターした。

【0308】

統計学的方法

一般的に、全てのデータは、連続エンドポイントについての記述統計（対象の数、平均、標準偏差、最小値、中央値、および最大値）、ならびにカテゴリーエンドポイントについての頻度と割合をまとめた。臨床試験の各パート内において、データは、各コホートについて別々に、各コホート内の治療群によって示した。

【0309】

安全性および忍容性：全ての安全性および忍容性データを記載した。連続型の変数の場合、記述統計を用いて治療と時点による基準からの結果と変化をまとめた。カテゴリー評価の値を一覧にした。有害事象（A E）を Med D R A に従ってコード化した。

10

【0310】

結果

薬物動態試験結果：P X L 0 6 5 のヒトにおける相対バイオアベイラビリティは、A C T O S（登録商標）と比較して55%～65%まで増加した（表23および図18を参照）。

表23．ヒトにおけるP X L 0 6 5 およびA C T O S（登録商標）の薬物動態パラメータ

【表24】

ヒトにおける合計ピオグリタゾン曝露	AUC _{0-24, ss} (h*ng/mL)	標準化したAUC _{0-24, ss} 用量 (h*ng/mL/mg)	相対バイオアベイラビリティ (%)
ACTOS(登録商標) 45 mg	12567	279	—
PXL065 15 mg	6505	434	155
PXL065 30 mg	13802	460	165

20

表23および図22で示されるように、P X L 0 6 5 は、A C T O S（登録商標）と比較して、健康なヒト対象における繰り返し用量投与後にバイオアベイラビリティの改善を示す。

【0311】

上記に実施例9～12に上記記載される2つのイヌPK試験および2つのヒトPK試験から組み合わせた結果は、ピオグリタゾンと比較して、P X L 0 6 5 による合計ピオグリタゾン（水素化および重水素化（R）-および（S）-エナンチオマーの合計）に対するバイオアベイラビリティが製剤（カプセルまたは錠剤）とは無関係であることを示す。

30

【0312】

参照による取り込み

本願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、論文、および他の刊行物を参照するものであって、それらの全ては参照により本明細書に取り込まれる。取り込まれる参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が優先すべきである。さらに、先行技術の範囲内にある本開示のいずれの具体的な実施態様も請求項のいずれか1つまたはそれ以上から明確に排除されてもよい。このような実施態様は当業者に公知とされるため、それらは、排除が本明細書で明らかに説明されていない場合であっても排除されてもよい。本開示のいずれの特定の実施態様も、先行技術の存在に関連するかどうか、いずれかの理由によってもいずれの請求項からも排除されてもよい。

40

【0313】

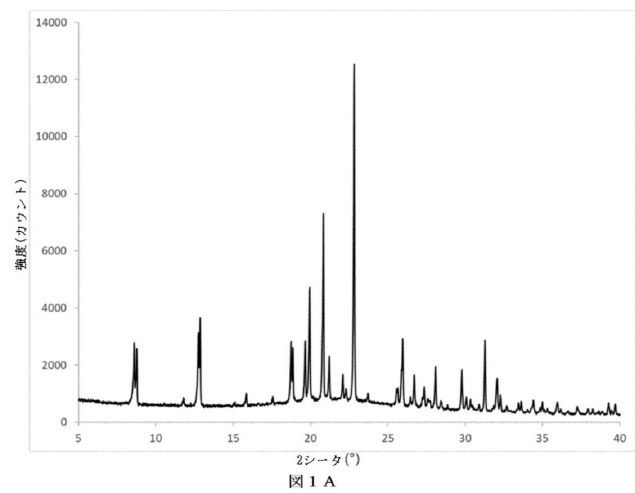
同等物

本発明は、その精神または必須の特徴から逸脱せずに他の具体的な形態で具体化されてもよい。それゆえ、前記実施態様は、本明細書に記載の発明を限定するというより全てが例示に関すると考えられる。よって、本発明の範囲は、前記明細書よりむしろ特許請求の範囲によって示されており、特許請求の範囲の意味および同等の範囲内にある全ての変更は、本発明に含まれるものとされる。

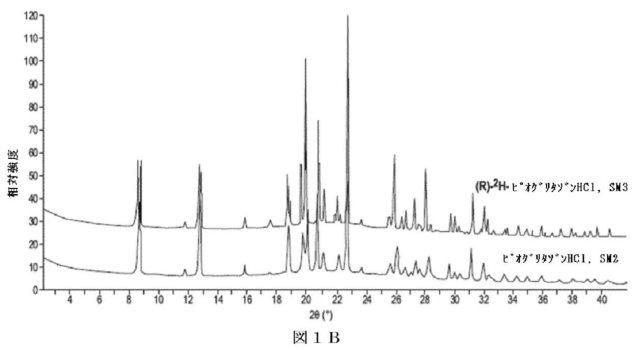
50

【図面】

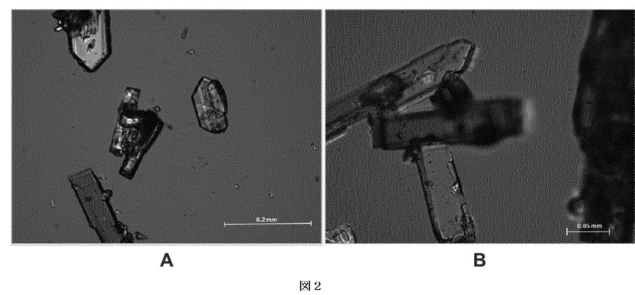
【図 1 A】



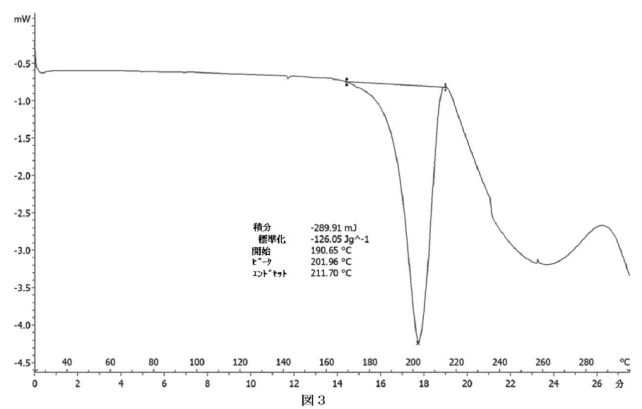
【図 1 B】



【図 2】



【図 3】



10

20

30

40

50

【図 4 A】

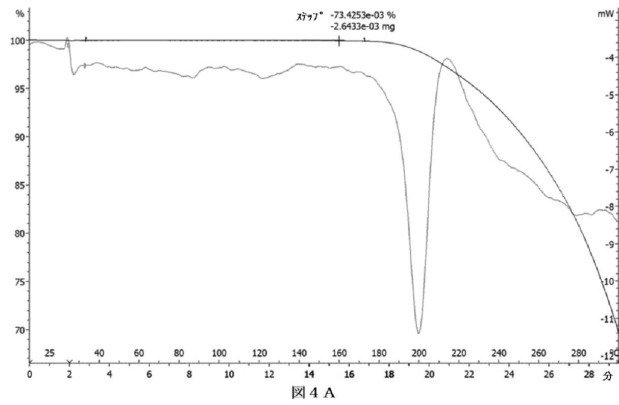


図 4 A

【図 4 B】

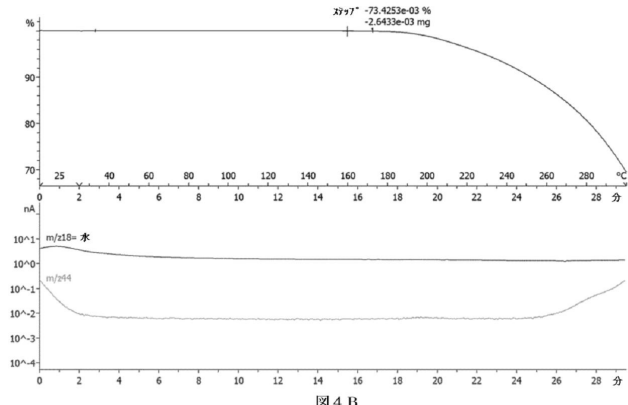


図 4 B

【図 5】

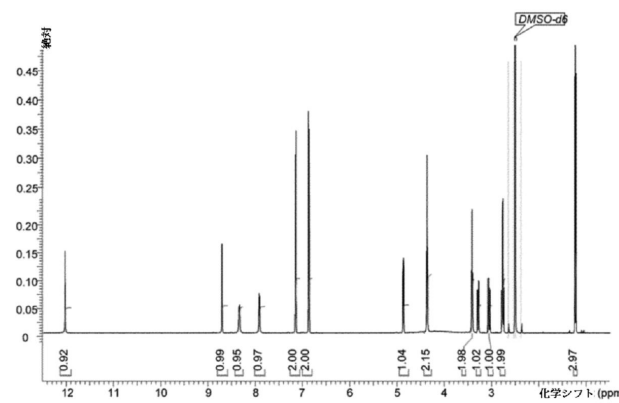


図 5

【図 6】

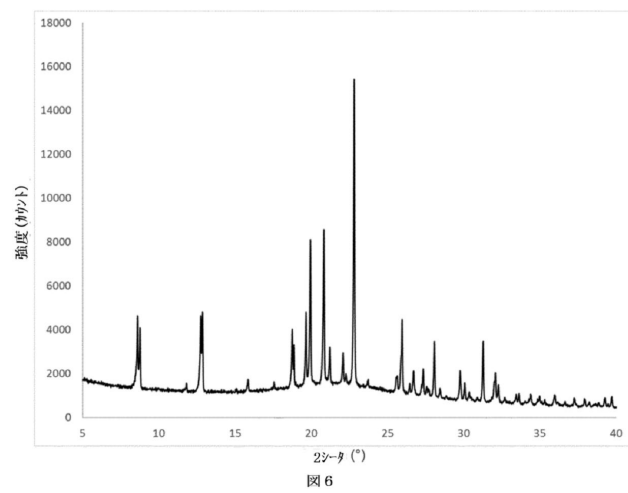


図 6

10

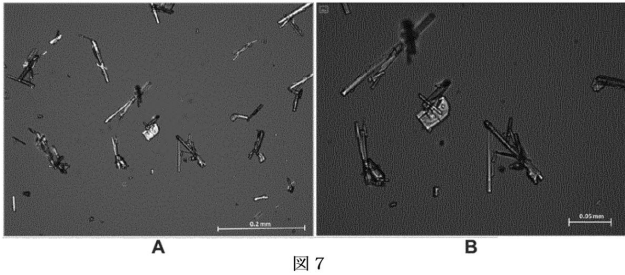
20

30

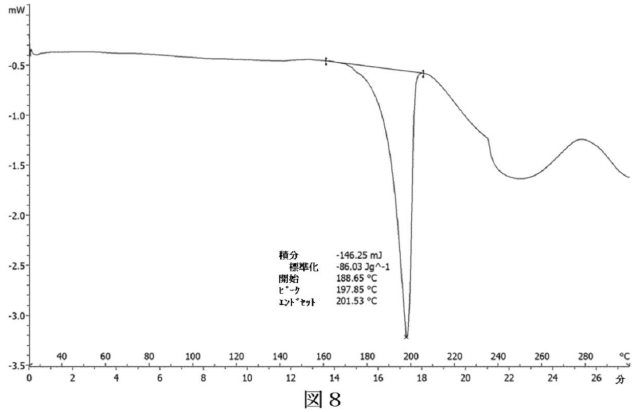
40

50

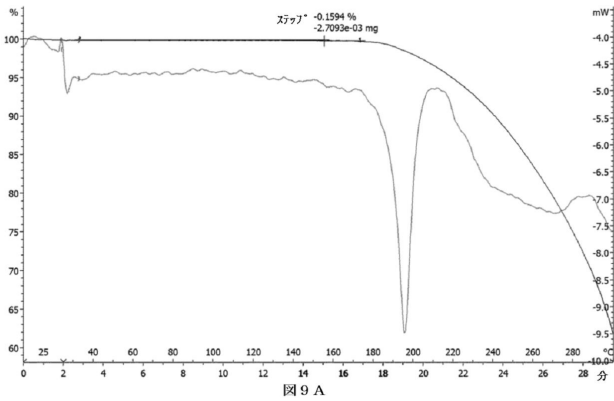
【図 7】



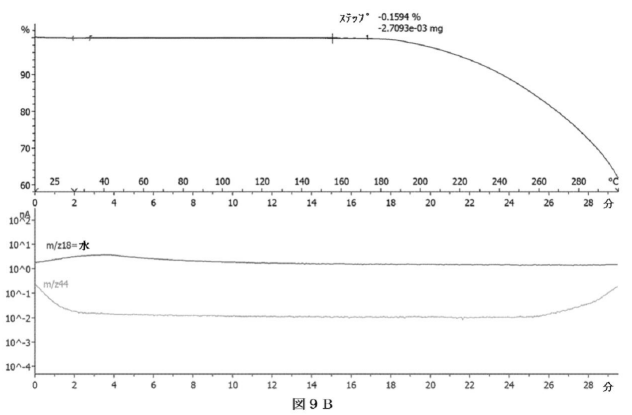
【図 8】



【図 9 A】



【図 9 B】



10

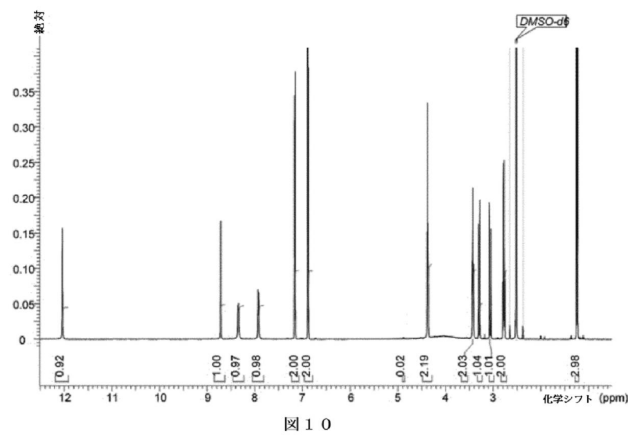
20

30

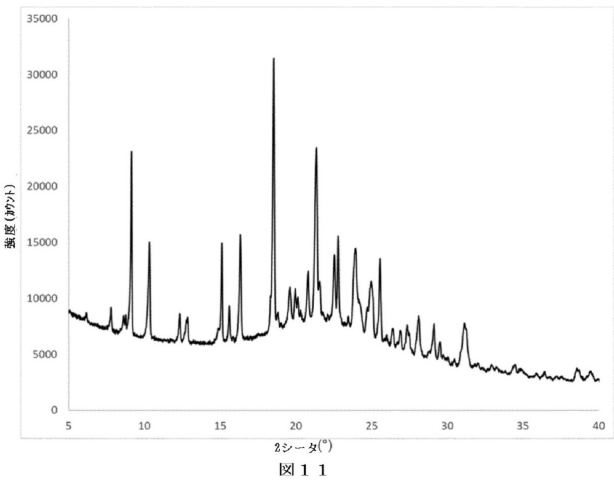
40

50

【図 1 0】

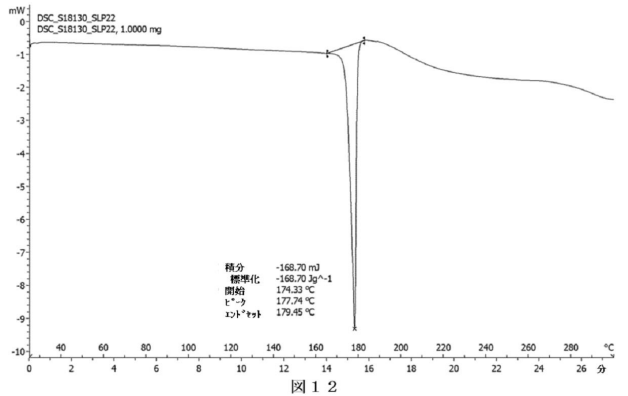


【図 1 1】

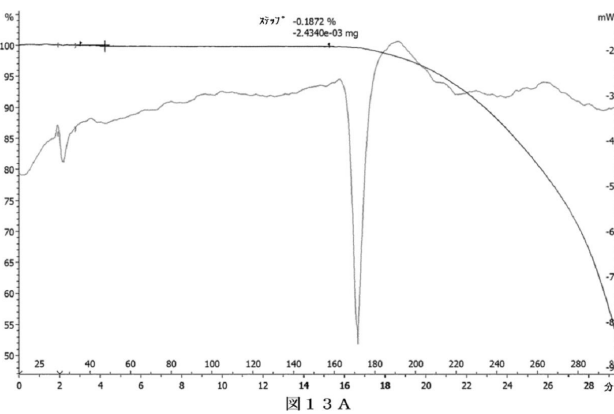


10

【図 1 2】



【図 1 3 A】



20

30

40

50

【図 13 B】

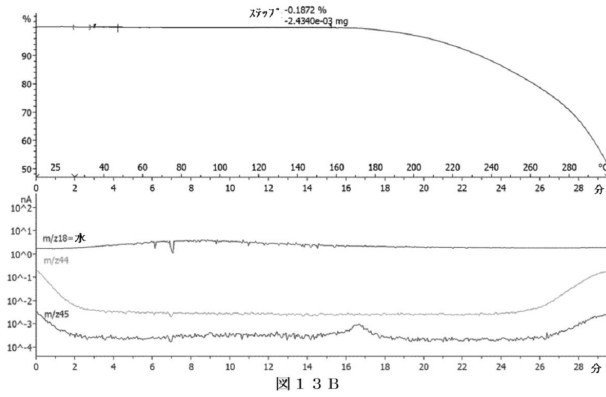


図 13 B

【図 14】

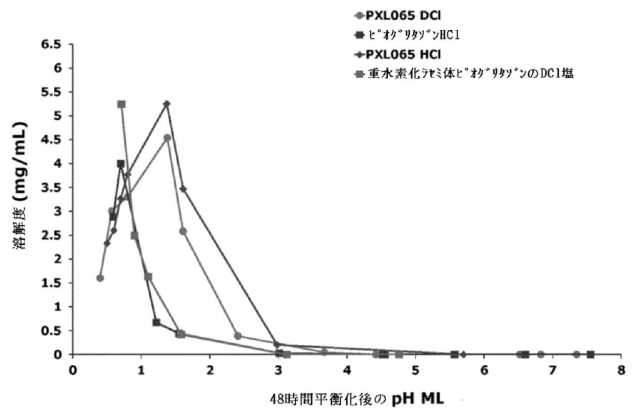


図 14

【図 15】

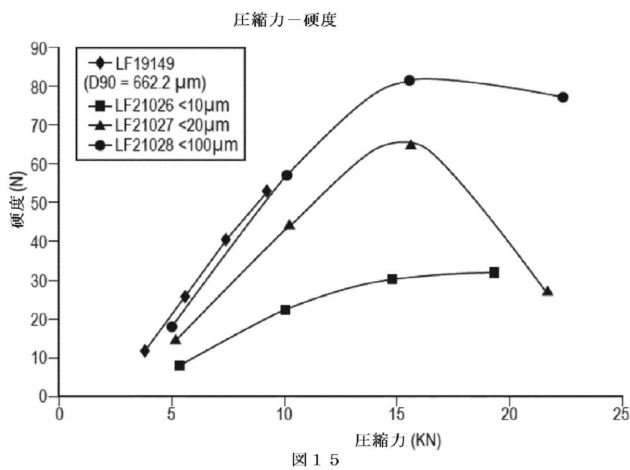


図 15

【図 16】

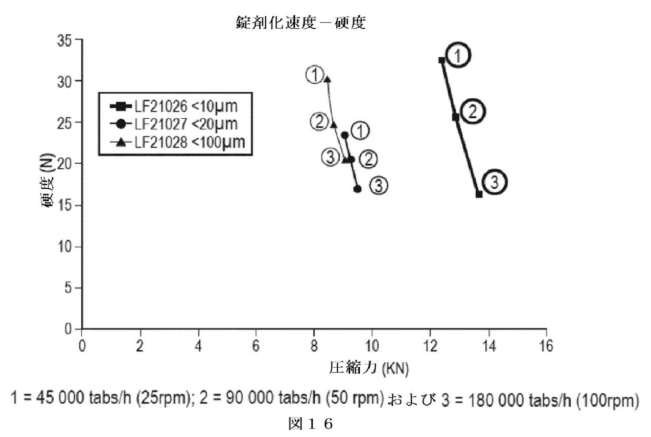


図 16

10

20

30

40

50

【図 17】

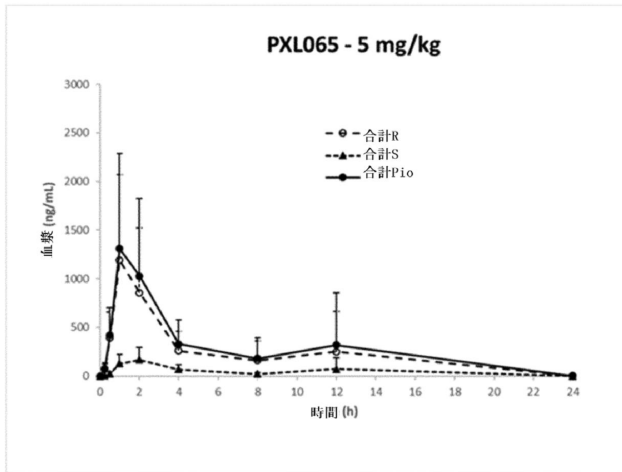


図 17

【図 18】

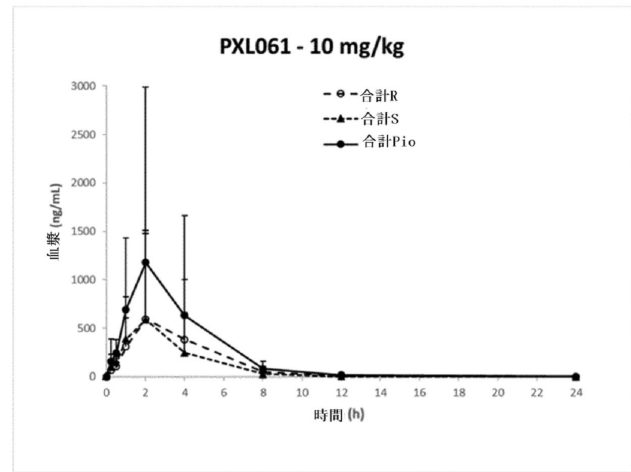


図 18

【図 19】

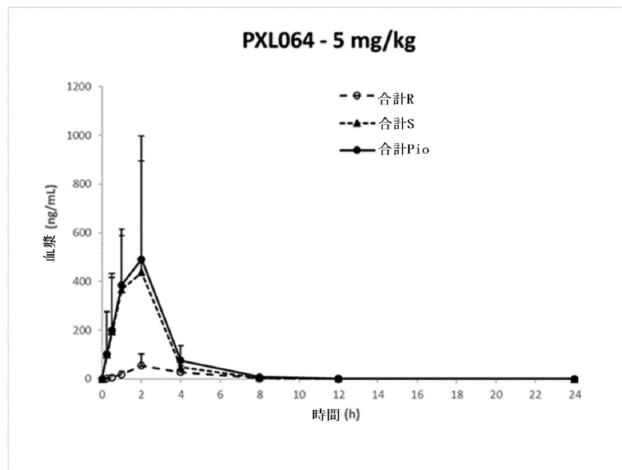


図 19

【図 20】

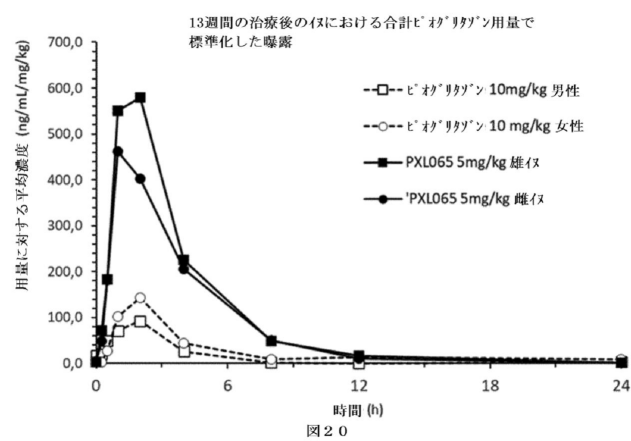


図 20

10

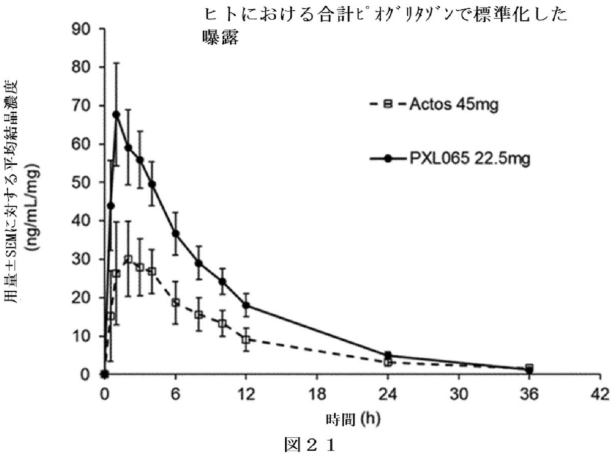
20

30

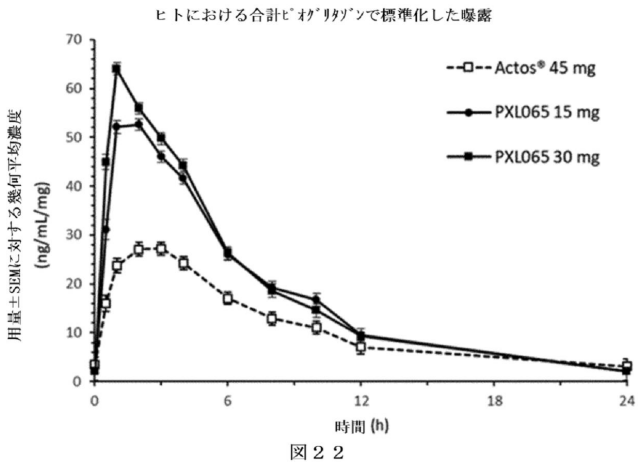
40

50

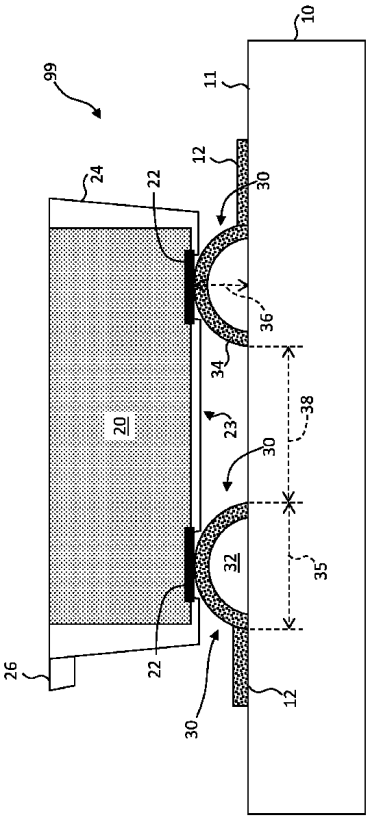
【図 2 1】



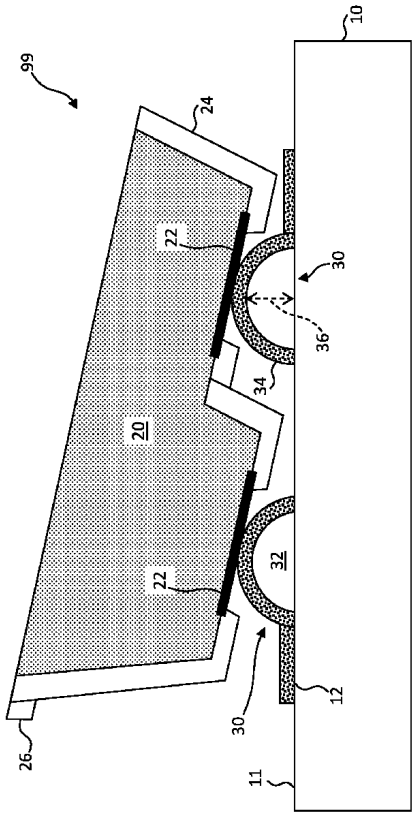
【図 2 2】



【図】



【図】



【図】

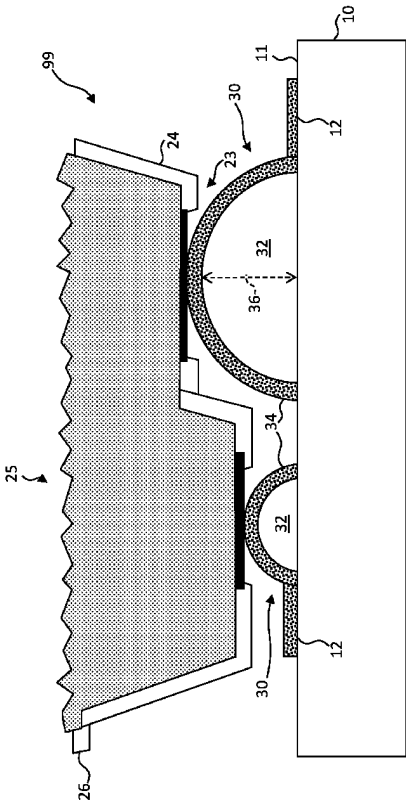


FIG. 3

【図】

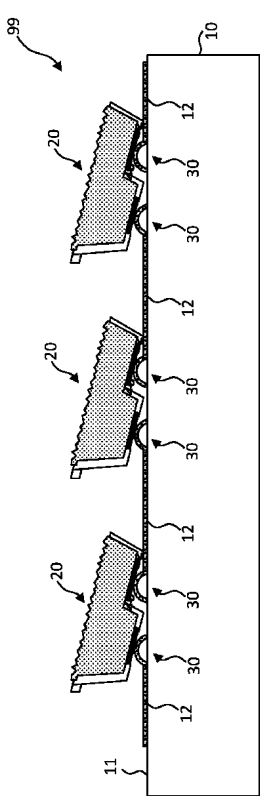


FIG. 4

【図】

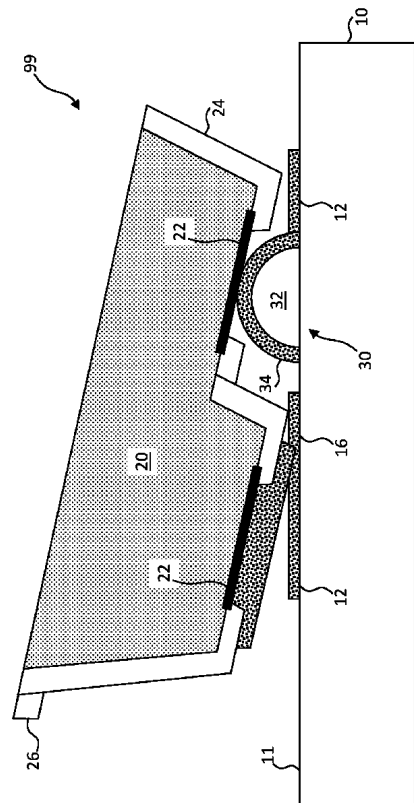


FIG. 5A

【図】

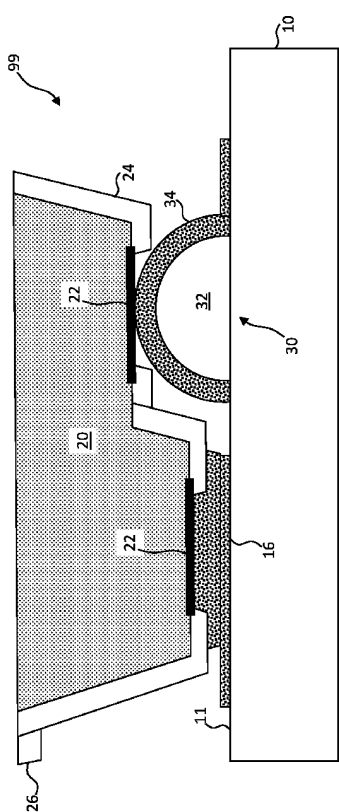
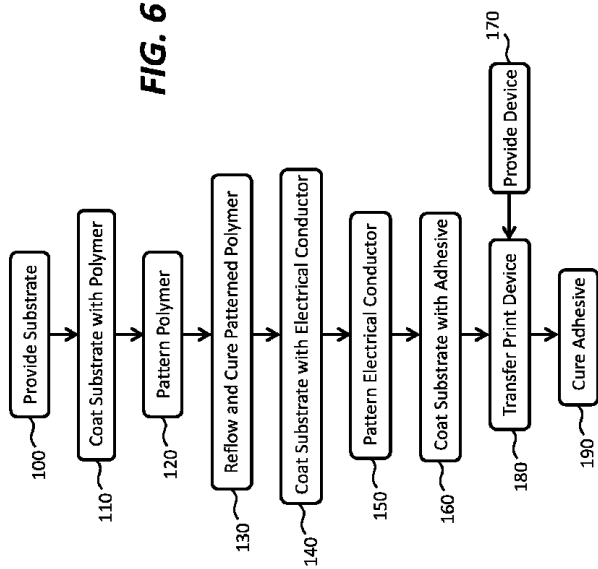
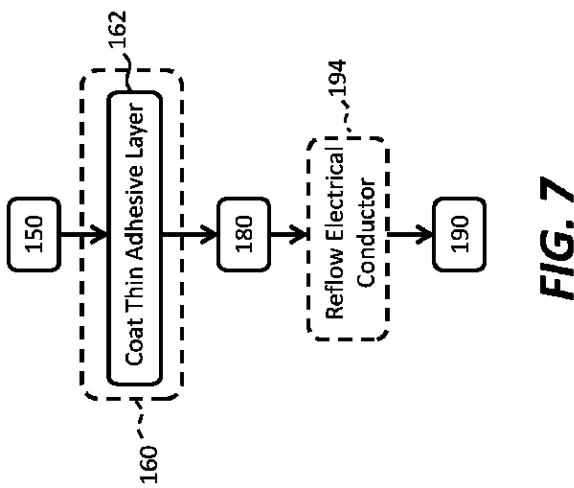


FIG. 5B

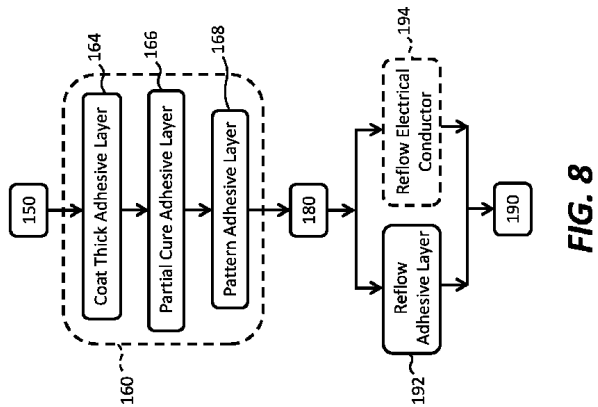
【 図 6 】



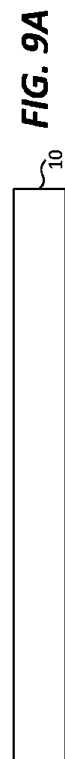
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9A 】



10

20

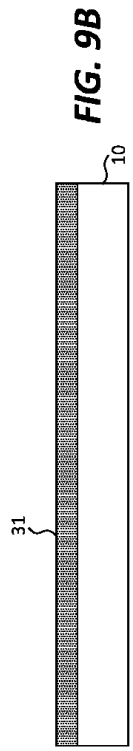
30

40

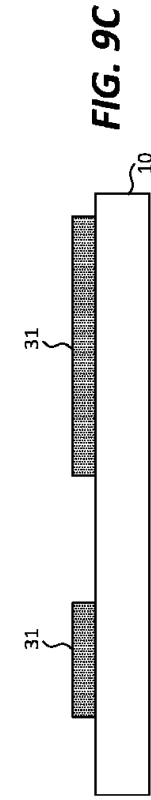
50

(85)

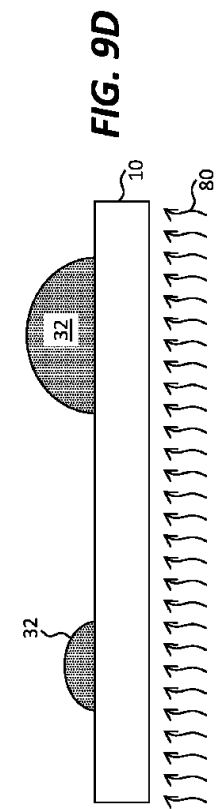
【図】



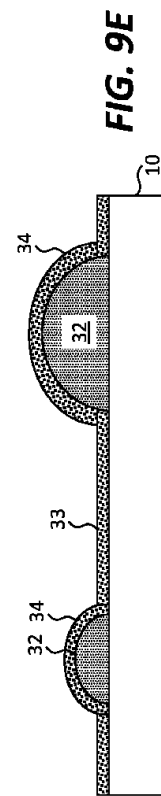
【図】



【図】



【図】



10

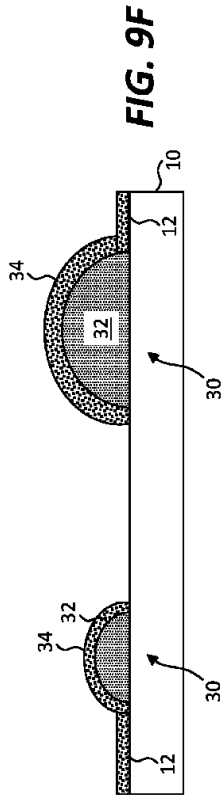
20

30

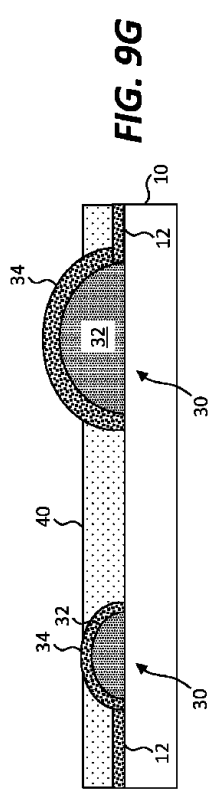
40

50

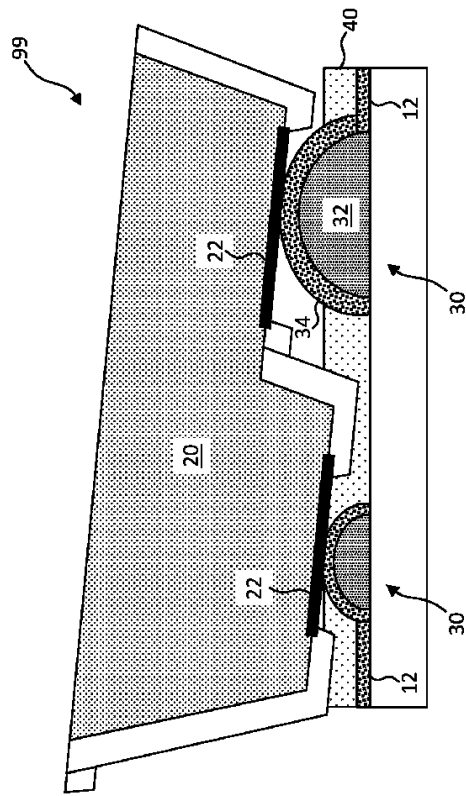
【図】



【図】



【図】



【図】

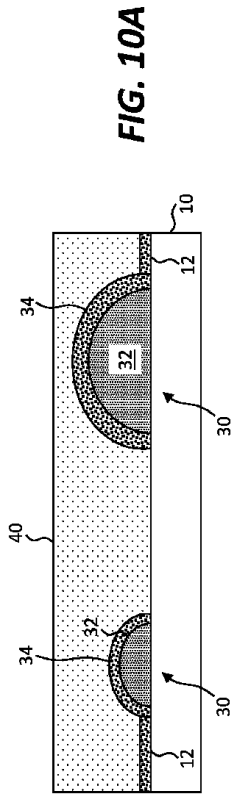


FIG. 9H

FIG. 10A

10

20

30

40

50

【図】

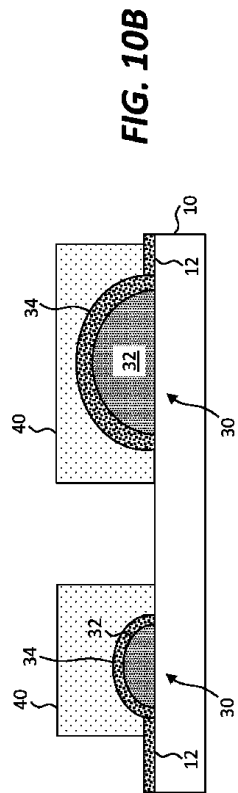


FIG. 10B

【図】

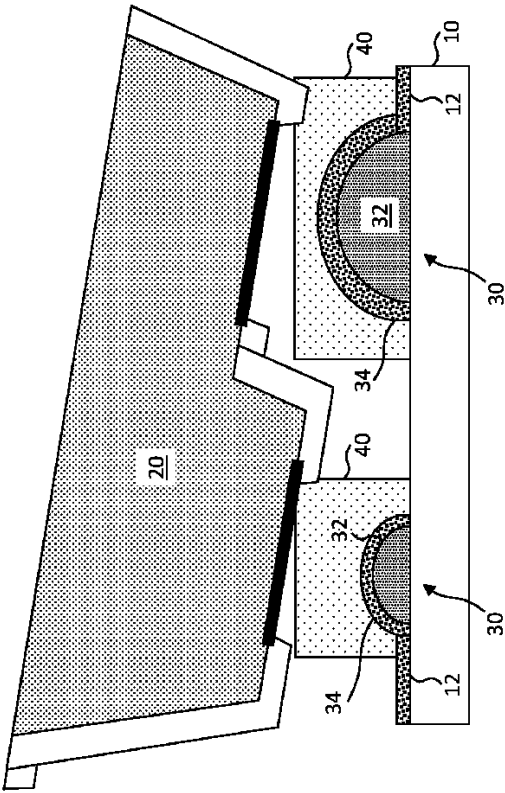


FIG. 10C

【図】

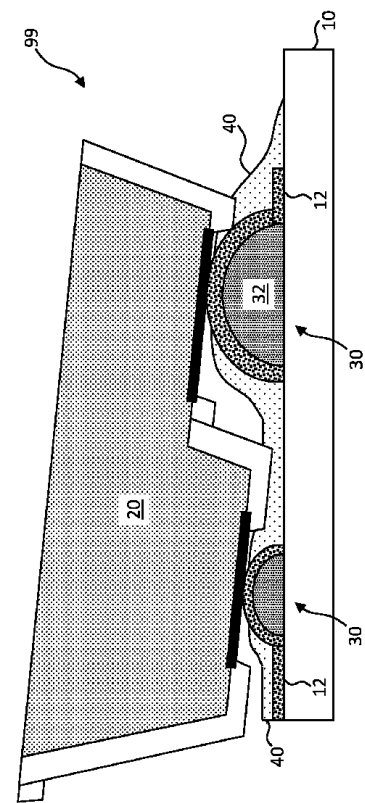


FIG. 10D

【図】

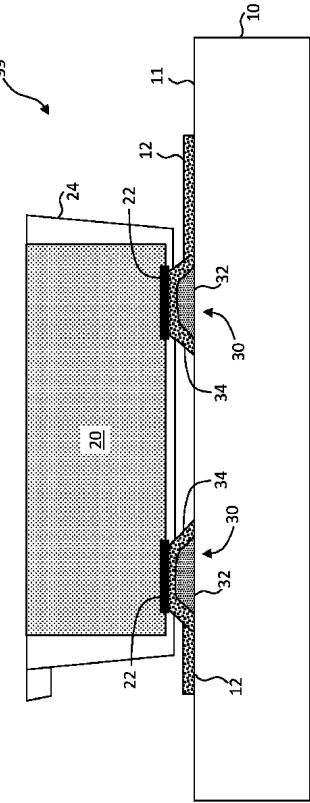


FIG. 11

10

20

30

40

50

【図12】

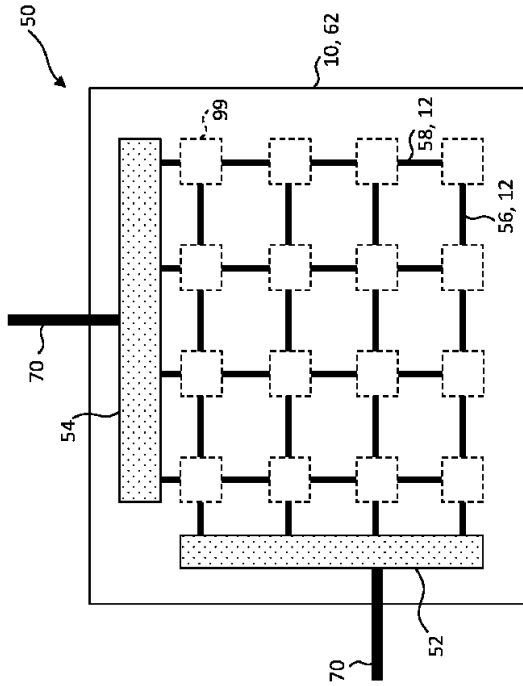


FIG. 12

【図13】

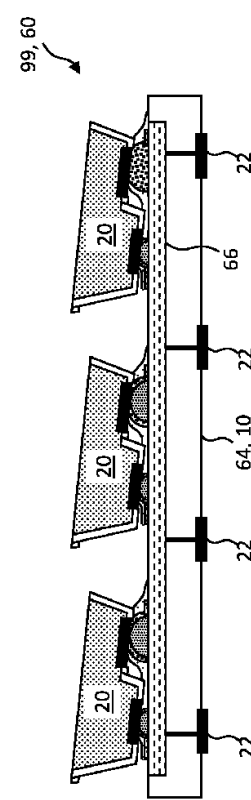


FIG. 13

【図14】

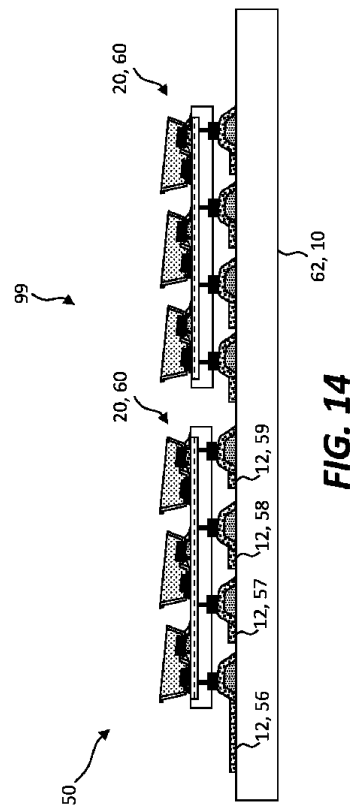


FIG. 14

【図15】

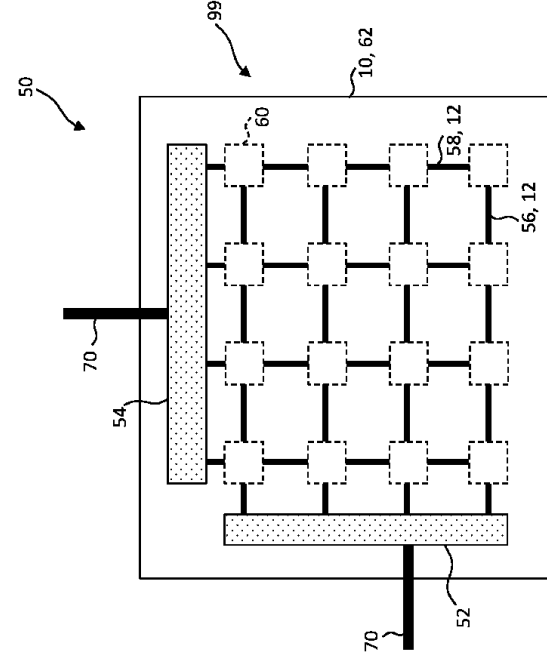


FIG. 15

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/000661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P1/16 C07B59/00 C07D417/12 A61K31/4427 ADD.		
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) A61P C07B C07D		
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BOLZE SEBASTIEN ET AL: "Posters (Abstracts 289-2348):Phase 1 study of PXL065 confirms dose-proportionality and stabilization of the preferred stereoisomer (R.pioglitazone) for the treatment of NASH", HEPATOLOGY, vol. 70, no. S1, 1 October 2019 (2019-10-01), pages 188-1382, XP055861308, US ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.30941 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.30941> abstract -/--	1-45
☒ 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 "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		Date of mailing of the international search report
15 November 2021		23/11/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2021/000661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& Bolze Sébastien ET AL: "Poster: Phase 1 Study of PXL065 Confirms Dose-Proportionality & Stabilization of the Preferred Stereoisomer (R-Pioglitazone) for the Treatment of NASH", 31 October 2019 (2019-10-31), XP055861332, Retrieved from the Internet: URL:https://dl1o3yog0oux5.cloudfront.net/_520d6a3c386afb8987926356a9cc4b13/poxelpharma/db/437/3730/file/Poxel_-_AASLD_2019_PXL065_Poster.pdf [retrieved on 2021-11-15] see poster	10
Y	----- Jacques Vincent ET AL: "Poster: Safety, Tolerability & PK of PXL065*, the Stabilized R-Stereoisomer of Pioglitazone: A Mitochondrial Function Modulator for NASH without PPAR[gamma] Agonism & Related Side Effects BACKGROUND", 12 November 2018 (2018-11-12), XP055861319, Retrieved from the Internet: URL:https://dl1o3yog0oux5.cloudfront.net/_520d6a3c386afb8987926356a9cc4b13/poxelpharma/db/437/3732/file/DeuteRx_-_AASLD_2018_Poster.pdf [retrieved on 2021-11-15] see poster	1-45 20
Y	----- WO 03/026586 A2 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US] ET AL.) 3 April 2003 (2003-04-03) pages 1-6	1-45 30
A	----- PIRALI TRACEY ET AL: "Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 11, 14 January 2019 (2019-01-14), pages 5276-5297, XP055777808, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01808 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.8b01808> figure 14 -----	1-45 40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/000661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03026586	A2	03-04-2003	AU 2002337749 A1 07-04-2003
			US 2003139603 A1 24-07-2003
			US 2007043094 A1 22-02-2007
			WO 03026586 A2 03-04-2003

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
(32)優先日 令和3年5月7日(2021.5.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
フランス 6 9 0 0 7 リヨン、リュ・ミシェル・フェリザ 8、バティマン・イ		
(72)発明者 ガルデット、エメリーヌ フランス 6 9 0 0 5 リヨン、リュ・スール・ブーヴィエ 3 1、バティマン・セ		
(72)発明者 ボルズ、セバスチャン フランス 0 1 6 0 0 マシュエ、シュマン・デ・ドリエ 3 8 2		
(72)発明者 デウィット、シイラ アメリカ合衆国 0 3 0 3 2 ニューハンプシャー州オーバーン、バンカー・ヒル・ロード 3 4 6		
(72)発明者 ジャック、ビンセント アメリカ合衆国 0 2 1 4 4 マサチューセッツ州サマービル、ロジャー・アベニュー 1 1 8、アパートメント・ナンバー 2		
F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC62 DD12 EE01 4C086 AA01 AA03 BC42 BC82 GA08 GA10 GA15 GA20 MA01 MA04 NA14 NA20 ZA01 ZA75 ZA81 ZC21 ZC35		