

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の A I C D 阻害剤を含む医薬製剤であって、前記 A I C D 阻害剤が共結晶の形態であり、前記共結晶が、前記 A I C D 阻害剤および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、前記 A I C D 阻害剤が前記結晶格子中の前記共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、前記 A I C D 阻害剤がカルボン酸部分を含み、前記共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、前記 A I C D 阻害剤と前記共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、前記共結晶形成剤が溶媒ではない、医薬製剤。

【請求項 2】

前記 A I C D 阻害剤がプラセド (praced) であり、前記共結晶形成剤がニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記プラセドがイタナプラセド (itanapraced) であり、前記共結晶形成剤がニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比が約 0 : 8 : 1 . 2 ~ 約 1 . 2 : 0 . 8 であり、前記共結晶が、Cu 線源 (Ni フィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも ± 0.2 度 2θ) における特定のピークを有する X 線粉末回折パターン (XRPD) を含む、請求項 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記 X 線粉末回折パターン (XRPD) が図 3 A に示される X 線粉末回折パターン (XRPD) と実質的に同一である、請求項 3 に記載の共結晶。

【請求項 5】

イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、前記共結晶形成剤がニコチンアミドであり、共結晶が、Cu 線源 (Ni フィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも ± 0.2 度 2θ) における特定のピークを有する X 線粉末回折パターン (XRPD) を含む、共結晶。

【請求項 6】

前記 X 線粉末回折パターン (XRPD) が図 3 A に示される X 線粉末回折パターン (XRPD) と実質的に同一である、請求項 5 に記載の共結晶。

【請求項 7】

前記イタナプラセドとニコチンアミドとが前記共結晶中で共有結合的およびイオンの結合していない、請求項 5 に記載の共結晶。

【請求項 8】

イタナプラセドよりも吸湿性が低い、請求項 5 に記載の共結晶。

【請求項 9】

イタナプラセドよりも水溶性が高い、請求項 5 に記載の共結晶。

【請求項 10】

イタナプラセドとニコチンアミドとがニコチンアミドのピリジニル部分および前記イタナプラセドのカルボン酸部分において結合している、請求項 5 に記載の共結晶。

【請求項 11】

示差走査熱量測定 (DSC 分析) により測定される、開始 114.0°C 、ピーク最大値

10

20

30

40

50

116. 7℃、および ΔH 60.5 J/g の1回目の吸熱事象を示す、請求項5に記載の共結晶。

【請求項12】

示差走査熱量測定（DSC分析）により測定される、ピーク最大値159.1℃および終了183.2℃の2回目の吸熱事象をさらに示す、請求項11に記載の共結晶。

【請求項13】

請求項5に記載の共結晶、および薬学的に許容される賦形剤を含む固体剤形。

【請求項14】

ヒトにおいて神経変性状態を処置する方法であって、治療上有効な投与レジメンの請求項5に記載の共結晶を投与するステップを含み、前記神経変性状態がパーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、若年型神経セロイドリポフスチン症、加齢黄斑変性、認知症、神経感染症、神経損傷、タウオパチー、ピック病、進行性核上性麻痺、低酸素脳症、および神経炎症からなる群から選択される、方法。

10

【請求項15】

前記神経変性状態が神経炎症である、請求項14に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照により本明細書に組み入れられる、2021年8月31日に出願の米国仮出願第63/238,928号の恩典を主張する。

20

【0002】

本発明は一般に、共結晶；共結晶の調製方法；有効医薬成分（API）としての共結晶の使用；共結晶を含む剤形；剤形の調製方法；神経変性障害、感染症、認知症、炎症、および損傷の予防および処置のための、共結晶、および共結晶を含む剤形の使用；ならびに神経変性障害、感染症、認知症、炎症、および損傷の予防および処置の方法に関する。

【背景技術】

【0003】

有効医薬成分（API）は、生物学的に活性な医薬剤形（すなわち薬物）中の成分である。伝統的には、この成分の遊離塩基、塩、溶媒和物、水和物、または多形がAPIとして使用されてきた。

30

【0004】

塩は、酸と塩基との反応により形成される化学物質である。

【0005】

溶媒和物は、溶媒和（すなわち、溶媒分子またはイオンと溶質の分子との組合せ）により形成される多成分で結晶性固体の分子付加体である。溶媒和物は、結晶格子構造中に溶質の分子またはイオンおよび溶媒の分子を含む。

【0006】

水和物は、水和（すなわち、水分子と溶質の分子またはイオンとの組合せ）により形成される多成分で結晶性固体の分子付加体である。水和物は、結晶格子構造に取り込まれた溶質の分子またはイオンおよび水の分子を含む。

40

【0007】

多形は、結晶格子中に1種の化合物の分子の異なる配置または立体配座を有する単成分の結晶形である。

【0008】

塩、溶媒和物、水和物、および多形とは異なって、共結晶は、結晶格子中に所定の化学量論的比の2種以上の異なる化合物の分子を含む結晶性材料である。2種以上の異なる化合物の分子は共有結合しておらず、イオンの相互相互作用することもない。むしろ、2種以上の異なる化合物の分子は共結晶中で互いに非イオンの相互相互作用する。

【0009】

共結晶の成分がイオンのというよりもむしろ非イオンの相互相互作用することから、共結

50

晶は塩と区別可能である。

【0010】

共結晶が1種の化合物の分子よりもむしろ2種以上の異なる化合物の分子を含むことから、共結晶は多形と区別可能である。

【0011】

共結晶の第2の成分（共結晶形成剤）が溶媒ではなく、通常は不揮発性であることから、共結晶は溶媒和物と区別可能である。

【0012】

共結晶の第2の成分（共結晶形成剤）が水ではなく、通常は不揮発性であることから、共結晶は水和物と区別可能である。

【0013】

また、共結晶が結晶格子中のこれら各化合物の物理化学特性とは異なる物理化学特性を有することから、共結晶は結晶格子中の各化合物と区別可能である。例えば、共結晶の融点、溶解性、バイオアベイラビリティ、吸湿性、安定性、および／または透過性は、共結晶の各成分の融点、溶解性、バイオアベイラビリティ、吸湿性、安定性、透過性と異なりうる。

【0014】

アミロイド前駆体タンパク質（APP）は、広範に発現される膜貫通タンパク質である。APPは例えばニューロン、アストロサイト、およびミクログリア中で発現される。APPの発現およびその代謝は、様々な神経病理学的条件下で、特に酸化ストレスに応答して変化する。

【0015】

ガンマーおよびベーターセクレターゼが逐次的に作用することによるAPPの切断によって、例えばアミロイドβ（Aβ）ペプチドおよびAPP細胞内ドメイン（AICD）を含む一連の断片が生じる。

【0016】

AICDは、シナプスの可塑性および細胞骨格の組織化を含む様々な生理的プロセスに関与している転写調節因子である。しかし、激しい酸化ストレスの条件下では、AICDは転写共役因子FOXO3aと相互作用して細胞死を促進する。さらに、AICDおよびFOXO3aは共同して、PTEN誘導推定キナーゼ1（PINK1）の転写を調節することでミトコンドリアの機能を制御し、かつ、ロイシンリッチリピートキナーゼ2（LRRK2）の発現を制御することが示されている。LRRK2変異は、シナプスの活性および可塑性、正常な樹状突起棘の形態の維持を含む、複数の生理的プロセスに悪影響を与える。幾通りかの系統のエビデンスは、過剰活性LRRK2がマイトファジーを含む自己食プロセスを妨害することを示している。したがって、これらの特性に基づいて、AICD活性の阻害が、いくつかの疾患の処置において有益な効果を示すことが期待されている。

【0017】

Aβの蓄積が最も多くの注目を集めてきたが、同時に産生されるAICDが、おそらくはアルツハイマー病（AD）および数多くの他の神経変性障害、例えばパーキンソン病（PD）、多発性硬化症（MS）、若年型神経セロイドリポフスチン症（JNCL）（バッテン病3型）、加齢黄斑変性（AMD）；筋萎縮性側索硬化症（ALS）、軽度認知障害（MCI）、神経損傷（外傷性脳損傷（TBI））、および神経炎症の発病の大きな一因であるという認識が高まっている。

【発明の概要】

【0018】

本発明の目的は、細胞内ドメイン内でAPPに結合する成分を含む共結晶を提供することにある。

【0019】

本発明の目的は、AICDの核移行を阻害する成分を含む共結晶を提供することにある

10

20

30

40

50

。

【0020】

本発明の目的は、A I C Dの転写活性を調節する成分を含む共結晶を提供することにある。

【0021】

本発明の目的は、ミクログリアの調節が可能な成分を含む共結晶を提供することにある。

。

【0022】

本発明の目的は、炎症を阻害可能な成分を含む共結晶を提供することにある。

【0023】

本発明の目的は、イタナプラセド (itanapraced) (別称 C S P - 1 1 0 3、旧称 C H F 5 0 7 4) および共結晶形成剤、例えばニコチンアミドを含む共結晶を提供することにある。

【0024】

本発明のさらなる目的は、イタナプラセドよりも水溶性が高い、イタナプラセドの共結晶を提供することにある。

【0025】

本発明のさらなる目的は、イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶であって、共結晶がイタナプラセドよりも吸湿性が低い、共結晶を提供することにある。

【0026】

本発明の別の目的は、急性および慢性の神経変性障害、軽症認知障害、認知症、神経損傷、ならびに神経炎症を予防するか、阻害するか、減少させるか、消失させるか、保護するか、またはその発症を遅延させるための方法を提供することにある。

【0027】

本発明の別の目的は、先行技術の欠点のうち少なくとも1つを克服もしくは改善するか、または有用な代替案を提供することにある。

【0028】

上記のおよび他の目的によれば、本発明は、共結晶を含む医薬製剤であって、共結晶が、有効成分および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、有効成分が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、有効成分がカルボン酸部分を含み、共結晶形成剤が不揮発性複素環式有機化合物であり、有効成分と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が溶媒ではない、医薬製剤に関する。有効成分対共結晶形成剤の化学量論的比は約0:5:1.5~約1.5:0.5でありうる。共結晶形成剤は、共結晶形成剤のない有効成分の物理特性との比較で有効成分の物理特性の向上を示すために十分な量で含まれうる。向上した物理特性は例えば吸湿性でありうる。特定の実施形態では、有効成分はプラセド (praced) (例えばイタナプラセド) であり、共結晶形成剤は、ピリジニル部分を有する複素環式有機化合物である。ピリジニル部分を有する複素環式有機化合物としては例えばニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸が挙げられる。

【0029】

本発明はさらに、治療有効量の有効成分 (特定の実施形態では、好ましくはA I C D阻害剤) を含み、有効成分が共結晶の形態であり、共結晶が、有効成分および共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、有効成分が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、有効成分と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が不揮発性であり、溶媒ではない、医薬製剤に関する。共結晶形成剤は、共結晶形成剤のない (すなわち、共結晶形成剤と非イオンの相互作用せず、共結晶形成剤と非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合していることもない) 有効成分の物理特性、バイオアベイラビリティ、溶解速度、およびC m a xまでの時間との比較で、有効成分の物理特性 (例えば吸湿性、溶解性など) および／もしくはバイオアベイラビリティおよび／もしくは溶解速度の向上、ならびに／またはC m a xまでの

10

20

30

40

50

時間の短縮を示すために十分な量で含まれる。共結晶形成剤が有効医薬成分から分離するとき、有効成分は薬理効果を示すように利用可能になる。

【0030】

本発明はまた、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が不揮発性であり、溶媒ではない、医薬製剤に関する。共結晶形成剤は、共結晶形成剤のないAICD阻害剤の物理特性との比較でAICD阻害剤の物理特性の向上を示すために十分な量で含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、共結晶形成剤は、共結晶形成剤のないAICD阻害剤の吸湿性との比較でAICD阻害剤の吸湿性の向上を示すために十分な量で含まれる。

10

【0031】

本発明はまた、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、不揮発性であり、溶媒ではなく、かつ、共結晶形成剤のないAICD阻害剤のバイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、AICD阻害剤のバイオアベイラビリティおよび／もしくは溶解速度の向上、ならびに／またはCmaxまでの時間の短縮を示すために十分な量で含まれる、医薬製剤に関する。特定の実施形態では、医薬製剤がヒトに投与されるとき、共結晶形成剤はAICD阻害剤から分離可能になる。共結晶形成剤がAICD阻害剤から分離するとき、AICD阻害剤は薬理効果を示すように、例えばAPPの細胞内ドメインに結合し、APP細胞内ドメイン(AICD)の転写活性を阻害するように利用可能になる。AICD阻害剤はAICDの転写活性を調節することができる。したがって、いくつかのこれらの実施形態では、AICD阻害剤はAICDの転写活性を誘導することができる。他の実施形態では、AICD阻害剤はAICDの転写活性を阻害することができる。

20

【0032】

本発明はまた、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、不揮発性有機化合物であり、溶媒ではなく、かつ、共結晶形成剤のない（すなわち、共結晶形成剤と非イオンの相互作用せず、共結晶形成剤と非イオン性および非共有結合性の結合によって結合していることもない）AICD阻害剤の物理特性、バイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、AICD阻害剤の物理特性（例えば吸湿性、溶解性など）および／もしくはバイオアベイラビリティおよび／もしくは溶解速度の向上、ならびに／またはCmaxまでの時間の短縮を示すために十分な量で含まれ、これにより、医薬製剤がヒトに投与されるとき、共結晶形成剤がAICD阻害剤から分離する、医薬製剤に関する。いくつかのこれらの実施形態では、AICD阻害剤はプラセドであり、共結晶形成剤はニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択される。いくつかのこれらの実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、共結晶は、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° （いずれも $\pm 0.2^\circ$ 2θ ）における特定のピークを有するX線

30

40

50

粉末回折パターン（XRPD）を含む。例えば、XRPDは図3Aに示されるX線粉末回折パターン（XRPD）と実質的に同一でありうる。いくつかのこれらの実施形態では、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0.8:1.2~約1.2:0.8（例えば約1:1）である。いくつかのこれらの実施形態では、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約1:1である。すべてのこれらの実施形態では、医薬製剤はイタナプラセドよりも吸湿性が低くなりうる。

【0033】

本発明はまた、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、不揮発性有機化合物であり、溶媒ではなく、かつAICD阻害剤と非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、共結晶形成剤のないAICD阻害剤の物理特性、バイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、AICD阻害剤の物理特性および／もしくはバイオアベイラビリティおよび／もしくは溶解速度の向上、ならびに／またはCmaxまでの時間の短縮を示すために十分な量で含まれ、AICD阻害剤がプラセドであり、共結晶形成剤がニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択される、医薬製剤に関する。

10

【0034】

本発明はまた、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が複素環式有機化合物であり、溶媒ではなく、共結晶形成剤が、共結晶形成剤のないAICD阻害剤の物理特性、バイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、AICD阻害剤の物理特性および／もしくはバイオアベイラビリティおよび／もしくは溶解速度の向上、ならびに／またはCmaxまでの時間の短縮を示すために十分な量で含まれ、AICD阻害剤がプラセドであり、共結晶形成剤がニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択され；プラセドがイタナプラセドであり、共結晶形成剤がニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比が約0.8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶が、図3Aに示されるX線粉末回折パターン（XRPD）と実質的に同一であるX線粉末回折パターン（XRPD）を含む、医薬製剤に関する。

20

30

【0035】

本発明はまた、治療有効量のプラセドを含む医薬製剤であって、プラセドが共結晶の形態であり、共結晶が、プラセドおよび共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、プラセドが結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、プラセドと共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、プラセドと非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、共結晶形成剤のないプラセドのバイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、プラセドのバイオアベイラビリティの向上、および／または溶解速度の向上、および／またはCmaxまでの時間の短縮を示すために十分な量で含まれ、これにより、医薬製剤がヒトに投与されるとき、共結晶形成剤がプラセドから分離する、医薬製剤に関する。共結晶形成剤がプラセドから分離するとき、プラセドは薬理効果を示すように利用可能になる。

40

【0036】

本発明はまた、治療有効量のプラセドを含む医薬製剤であって、プラセドが共結晶の形態であり、共結晶が、プラセドおよび共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、プラセド

50

が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、プラセドと共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、溶媒ではなく、共結晶形成剤が、共結晶形成剤のないプラセドの吸湿性との比較で、共結晶の吸湿性を低くするために十分な量で含まれ、これにより、医薬製剤がヒトに投与されるとき、共結晶形成剤がプラセドから分離する、医薬製剤に関する。

【0037】

本発明の医薬製剤の吸湿性は、医薬製剤の重量がいずれも25℃、5～95% RH（相対湿度）で約0.01%～0.20% w/w、約0.08%～0.20% w/w、または約0.1%～0.20% w/w増加または減少する吸湿性でありうるし、共結晶形成剤のないプラセドの吸湿性は、プラセドの重量がいずれも25℃、5～95% RH（相対湿度）で0.20% w/w超、但し2% w/w未満、または約0.5% w/w超、但し2% w/w未満、または約0.8% w/w超、但し2% w/w未満増加または減少する吸湿性でありうる。医薬製剤の吸湿性の減少によって、例えば、共結晶形成剤のないプラセドとの比較で、安定性が増加し、かつ／または有効期間が増加し、かつ／または医薬剤形への医薬製剤の取り込みが容易になることがありうる。

10

【0038】

本発明はさらに、治療有効量のプラセドを含む医薬製剤であって、プラセドが共結晶の形態であり、共結晶が、プラセドおよび共結晶形成剤の分子を結晶格子中に含み、プラセドが結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、プラセドと共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、溶媒ではなく、共結晶形成剤が、共結晶形成剤のないプラセドの水溶性との比較で、共結晶の水溶性を高くするために十分な量で含まれ、これにより、医薬製剤がヒトに投与されるとき、共結晶形成剤がプラセドから分離する、医薬製剤に関する。例えば、共結晶が水溶性になりうる一方で、共結晶形成剤のないプラセドは水溶性でなくなるかまたは水溶性が低くなることがありうる。医薬製剤の水溶性の増加によって、例えば、共結晶形成剤のないプラセドの投与との比較で、バイオアベイラビリティが向上し、かつ／または作用開始が速やかになり、かつ／または T_{max} が短縮され、かつ／または血漿中濃度（例えば C_{max} ）が増加し、かつ／またはAUCが増加することがありうる。

20

30

【0039】

本発明は、治療有効量のカルボン酸部分を有するAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、溶媒ではない、医薬製剤を包含する。共結晶形成剤は、共結晶形成剤のないAICD阻害剤の物理特性との比較でAICD阻害剤の物理特性の向上を示すために十分な量で含まれる。向上した物理特性は例えば吸湿性でありうる。

【0040】

特定の実施形態では、本発明は、共結晶を含む医薬製剤であって、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、AICD阻害剤がカルボン酸部分を含み、共結晶形成剤が不揮発性複素環式有機化合物であり、溶媒ではなく、AICD阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合している、医薬製剤に関する。

40

【0041】

本発明はさらに、治療有効量のAICD阻害剤を含む医薬製剤であって、AICD阻害剤が共結晶の形態であり、共結晶が、AICD阻害剤および共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含み、AICD阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、

50

A I C D 阻害剤がカルボン酸部分を含み、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、A I C D 阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によってのみ結合しており、共結晶形成剤が溶媒ではない、医薬製剤に関する。

【0042】

本発明の医薬製剤中のA I C D 阻害剤は例えばプラセドでありうる。いくつかのこれらの実施形態では、プラセドはイタナプラセドであり、共結晶形成剤はニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択される。

【0043】

本発明はまた、(i) A P P に結合し、かつ／またはA I C D の転写活性を阻害し、かつ／またはミクログリアの調節が可能である成分、ならびに(ii) 共結晶形成剤を含む共結晶に関する。共結晶形成剤それ自体は生物活性があってもなくてもよい。成分と共結晶形成剤とは共結晶中で共有結合的およびイオンの結合していない。代わりに、成分と共結晶形成剤とは非イオン性および非共有結合性の結合、例えば水素結合、ファンデルワールス力、および π 相互作用によって結合している。共結晶は、成分、共結晶形成剤、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物の物理特性および化学特性とは異なった物理特性および化学特性を有している。例えば、共結晶は、成分および共結晶形成剤、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物との比較で、水溶性および／または安定性の向上を示しうる。また、共結晶は、成分のバイオアベイラビリティ、溶解速度、およびC_{max}までの時間との比較で、バイオアベイラビリティの向上、および／または溶解速度の向上、および／またはC_{max}までの時間の短縮を示しうる。また、共結晶は、例えば成分よりも吸湿性が低くなりうるし、固体剤形への取り込みにいっそう好適になりうる。共結晶を、例えば、固体剤形（例えば錠剤およびカプセル）を例えば含む医薬製剤中の有効医薬成分（A P I）として使用することができる。共結晶および医薬製剤を、パーキンソン病（P D）、アルツハイマー病（A D）、多発性硬化症（M S）、若年型神経セロイドリポフスチン症（J N C L）（バッテン病3型）、加齢黄斑変性（A M D）；認知症（例えばM C I）、神経感染症、神経損傷（外傷性脳損傷（T B I））、および神経炎症を例えば含む神経変性障害の予防および処置において使用することができる。

【0044】

より具体的には、本発明は、部分的には、イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶に関する。イタナプラセドと共結晶形成剤とは共結晶中で共有結合的およびイオンの結合していない。代わりに、イタナプラセドと共結晶形成剤とは非イオン性および非共有結合性の結合によって結合している。共結晶中の共結晶形成剤は生物活性があってもなくてもよく、例えばニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択されうる。共結晶は、イタナプラセド、共結晶形成剤、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物の物理特性および化学特性とは異なった物理特性および化学特性を有している。例えば、共結晶は、イタナプラセドおよび共結晶形成剤、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物との比較で、水溶性および／または安定性の向上を示しうるし、固体剤形への取り込みにいっそう好適になりうる。共結晶は、イタナプラセドよりも吸湿性が低く、かつ／またはイタナプラセドよりも水溶性が高くなりうる。また、共結晶は非吸湿性でありうる。また、共結晶は、イタナプラセドのバイオアベイラビリティ、溶解速度、およびC_{max}までの時間との比較で、バイオアベイラビリティの向上、および／または溶解速度の向上、および／またはC_{max}までの時間の短縮を示しうる。

【0045】

特定の実施形態では、本発明は、イタナプラセドおよび共結晶形成剤の分子を含む結晶格子を含む共結晶であって、A I C D 阻害剤が結晶格子中の共結晶形成剤と非イオンの相互作用し、共結晶形成剤が、ピリジニル部分を有する不揮発性複素環式有機化合物であり、A I C D 阻害剤と共結晶形成剤とが非イオン性および非共有結合性の結合によっての

10

20

30

40

50

み結合している、共結晶に関する。

【0046】

本発明はさらに、イタナブラセドおよびニコチンアミドを含む共結晶に関する。共結晶中のイタナブラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0：8：1．2～約1．2：0．8（例えば約1：1）でありうる。イタナブラセドとニコチンアミドとは共結晶中で共有結合的およびイオンの結合していない。むしろ、イタナブラセドとニコチンアミドとは非イオン性および非共有結合性の結合によって結合している。特定の実施形態では、イタナブラセドとニコチンアミドとはニコチンアミドのピリジニル部分およびイタナブラセドのカルボン酸部分において結合しうる。共結晶は、Cu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される 2θ で表される約 14.63° ； 14.90° ； 15.56° ； 16.71° ； 18.24° ； 18.46° ； 20.03° ； 20.27° ； 22.01° ； 22.27° ； 24.17° ； 24.47° ； 26.14° ； 26.47° ； 27.83° ； 28.85° ； 29.97° ； 30.64° ； 32.42° ； 34.07° ；および 39.14° （いずれも $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）における特定のピークを有するX線粉末回折パターン（XRPD）を含みうる。X線粉末回折パターン（XRPD）は図3Aに示されるX線粉末回折パターン（XRPD）と実質的に同一でありうる。例えば、共結晶は、Cu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される 2θ で表される約 14.63° ； 14.90° ； 15.56° ； 16.71° ； 18.24° ； 18.46° ； 20.03° ； 20.27° ； 22.01° ； 22.27° ； 24.17° ； 24.47° ； 26.14° ； 26.47° ； 27.83° ； 28.85° ； 29.97° ； 30.64° ； 32.42° ； 34.07° ；および 39.14° における特定のピークを有するX線粉末回折パターン（XRPD）を有しうる。共結晶は、示差走査熱量測定（DSC分析）により測定される、開始 114.0°C 、ピーク最大値 116.7°C 、および $\Delta H \ 60.5 \text{ J/g}$ の1回目の吸熱事象を示しうる。共結晶は、示差走査熱量測定（DSC分析）により測定される、ピーク最大値 159.1°C および終了 183.2°C の2回目の吸熱事象をさらに示しうる。共結晶は、イタナブラセド、ニコチンアミド、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物の物理特性および化学特性とは異なった物理特性および化学特性を有している。共結晶は、イタナブラセドおよびニコチンアミド、それらの多形、塩、水和物、および溶媒和物との比較で、イタナブラセドに対する水溶性の向上および／または吸湿性の低下を示す。共結晶はイタナブラセドとの比較で安定性の向上を示しうる。共結晶は非吸湿性でありうる。したがって、共結晶は固体剤形（例えば錠剤またはカプセル）への取り込みにより好適でありうる。また、共結晶は、イタナブラセドのバイオアベイラビリティ、溶解速度、およびCmaxまでの時間との比較で、バイオアベイラビリティの向上、および／または溶解速度の向上、および／またはCmaxまでの時間の短縮を示しうる。

【0047】

本発明は、部分的には、イタナブラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつa) Cu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される 2θ で表される 14.63° ； 14.90° ； 15.56° ； 16.71° ； 18.24° ； 18.46° ； 20.03° ； 20.27° ； 22.01° ； 22.27° ； 24.17° ； 24.47° ； 26.14° ； 26.47° ； 27.83° ； 28.85° ； 29.97° ； 30.64° ； 32.42° ； 34.07° ；および 39.14° （いずれも $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）における特定のピークを有するX線粉末回折パターン（XRPD）を有し、かつ／またはb) 図3Aに示されるX線粉末回折パターンを有する、共結晶に関する。

【0048】

本発明は、部分的には、イタナブラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつCu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される 2θ で表される 14.63° ； 14.90° ； 15.56° ； 16.71° ； 18.24° ； 18.46° ； 20.03° ； 20.27° ； 22.01° ； 22.27° ；

24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; および39.14° (いずれも±0.2度2θ) における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を有し; 共結晶がイタナプラセドよりも吸湿性が低い、共結晶に関する。

【0049】

本発明は、部分的には、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつ図3Aに示されるX線粉末回折パターンを有し; 共結晶がイタナプラセドよりも吸湿性が低い、共結晶に関する。

【0050】

本発明は、部分的には、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつCu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される2θで表される14.63°; 14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; および39.14° (いずれも±0.2度2θ) における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を有し; イタナプラセドとニコチンアミドとがニコチンアミドのピリジニル部分およびイタナプラセドのカルボン酸部分において結合している、共結晶に関する。

10

【0051】

本発明は、部分的には、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつ図3Aに示されるX線粉末回折パターンを有し; イタナプラセドとニコチンアミドとがニコチンアミドのピリジニル部分およびイタナプラセドのカルボン酸部分において結合している、共結晶に関する。

20

【0052】

本発明は、部分的には、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつCu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される2θで表される14.63°; 14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; および39.14° (いずれも±0.2度2θ) における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を有し、共結晶が、示差走査熱量測定(DSC分析)により測定される、開始114.0°C、ピーク最大値116.7°C、および $\Delta H \quad 60.5 \text{ J/g}$ の1回目の吸熱事象を示す、共結晶に関する。

30

【0053】

本発明は、部分的には、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、前記共結晶がニコチンアミドを含み、かつCu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される2θで表される14.63°; 14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; および39.14° (いずれも±0.2度2θ) における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を有し、共結晶が、示差走査熱量測定(DSC分析)により測定される、開始114.0°C、ピーク最大値116.7°C、および $\Delta H \quad 60.5 \text{ J/g}$ の1回目の吸熱事象、ならびに、示差走査熱量測定(DSC分析)により測定される、ピーク最大値159.1°Cおよび終了183.2°Cの2回目の吸熱事象を示す、共結晶に関する。

40

【0054】

本発明はさらに、APPに結合し、かつ/またはAICDの転写活性を阻害し、かつ/またはミクログリアの調節が可能である成分を含む共結晶を調製するための方法であって、成分および共結晶形成剤を溶媒に溶解させるステップ、ならびに成分および共結晶形成

50

剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0055】

なおさらなる態様では、本発明は、A P Pに結合し、かつ／またはA I C Dの転写活性を阻害し、かつ／またはミクログリアの調節が可能である成分を含む共結晶の製造のための方法であって、(i) 固相を形成するように、結晶化条件下で、成分と共結晶形成剤とを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；ならびに(ii) 成分および共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0056】

さらなる態様では、本発明は、共結晶の製造のための方法であって、(i) A P Pに結合し、かつ／またはA I C Dの転写活性を阻害し、かつ／またはミクログリアの調節が可能である成分を得るステップ；(ii) 共結晶形成剤を得るステップ；(iii) 結晶化条件下で、成分と共結晶形成剤とを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；および(iv) それにより形成された共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

10

【0057】

本発明はまた、共結晶を調製するための方法であって、イタナプラセドおよび共結晶形成剤を溶媒に溶解させるステップ、ならびにイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0058】

なおさらなる態様では、本発明は、共結晶の製造のための方法であって、(i) 固相を形成するように、結晶化条件下で、イタナプラセドと共結晶形成剤とを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；ならびに(ii) イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

20

【0059】

さらなる態様では、本発明は、共結晶の製造のための方法であって、(i) イタナプラセドを得るステップ；(ii) ニコチンアミドを得るステップ；(iii) 結晶化条件下で、イタナプラセドとニコチンアミドとを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；および(iv) それにより形成された共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0060】

本発明はまた、共結晶を調製するための方法であって、イタナプラセドおよびニコチンアミドを溶媒に溶解させるステップ、ならびにイタナプラセドおよびニコチンアミドを含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

30

【0061】

なおさらなる態様では、本発明は、共結晶の製造のための方法であって、(i) 固相を形成するように、結晶化条件下で、イタナプラセドとニコチンアミドとを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；ならびに(ii) イタナプラセドおよびニコチンアミドを含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0062】

さらなる態様では、本発明は、共結晶の製造のための方法であって、(i) イタナプラセドを得るステップ；(ii) ニコチンアミドを得るステップ；(iii) 結晶化条件下で、イタナプラセドとニコチンアミドとを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；および(iv) それにより形成された共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

40

【0063】

本明細書に記載のいずれかの共結晶を、例えば、固体剤形（例えば錠剤およびカプセル）を例えば含む医薬製剤中の有効医薬成分（A P I）として使用することができる。

【0064】

本発明はさらに、部分的には、有効量の上記いずれかの段落に記載の共結晶、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬製剤に関する。共結晶は例えば製剤の約2重量%～

50

約 98 重量%を占めうる。薬学的に許容される賦形剤は製剤の約 0.1 重量%～約 99.9 重量%を占めうる。医薬製剤の単位用量は約 3 mg～約 3500 mg の共結晶を含みうるものであり、共結晶はイタナプラセドおよびニコチンアミドを含み、共結晶中のイタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は 0:8:1.2～約 1.2:0.8 (例えば約 1:1) である。医薬製剤は例えば固体剤形でありうる。固体剤形は例えば経口固体剤形、例えば錠剤またはカプセルでありうる。これらの経口固体剤形は即時放出製剤、制御放出製剤、持続 (長期) 放出製剤、または調節放出製剤として製剤化されうる。

【0065】

本発明はさらに、イタナプラセドのみの中性形態または塩と比較したときに、溶解性および／もしくは溶解および／もしくはバイオアベイラビリティおよび／もしくは AUC の増加、ならびに／または T_{max} までの時間および／もしくはピーク血清レベルに到達するまでの時間の減少、ならびに／または C_{max} および／もしくは最大血清中濃度の上昇を示すイタナプラセド医薬製剤に関する。医薬製剤は、イタナプラセドの中性形態、多形、溶媒和物、水和物、または塩よりもむしろ、イタナプラセドの共結晶を含む。

10

【0066】

さらなる態様では、本発明は、正常かつ有効な用量範囲で投与される際に、AUC が増加し、かつ／または T_{max} までの時間が減少し、かつ／または C_{max} が増加するように、イタナプラセドのバイオアベイラビリティを調節するための方法であって、

(1) イタナプラセドと共結晶形成剤との共結晶を形成するように、結晶化条件下で、イタナプラセドと共結晶形成剤とを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；

20

(2) イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0067】

上記実施形態の例としては、 T_{max} までの時間が遊離結晶形に比べて少なくとも 10% 減少した共結晶組成物、 T_{max} までの時間が遊離結晶形に比べて少なくとも 20% 減少した共結晶組成物、 T_{max} までの時間が遊離結晶形に比べて少なくとも 40% 減少した共結晶組成物、 T_{max} までの時間が遊離結晶形に比べて少なくとも 50% 減少した共結晶組成物、 T_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 60% 減少した共結晶組成物、 T_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 70% 減少した共結晶組成物、 T_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 80% 減少した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 20% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 30% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 40% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 50% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 60% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 70% 増加した共結晶組成物、 C_{max} が遊離結晶形に比べて少なくとも 80% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 10% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 20% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 30% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 40% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 50% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 60% 増加した共結晶組成物、AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 70% 増加した共結晶組成物、または AUC が遊離結晶形に比べて少なくとも 80% 増加した共結晶組成物が挙げられる。

30

40

【0068】

さらなる態様では、本発明は、イタナプラセドの用量反応を向上させるための方法であって、

(i) イタナプラセドと共結晶との共結晶を形成するように、結晶化条件下でイタナプラセドと共結晶形成剤とを溶液中で接触させるステップ；

(ii) イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップ

50

を含む方法を提供する。

【0069】

なおさらなる態様では、本発明は、遊離形態またはその塩としてのイタナプラセドの安定性を向上させるための方法であって、

(i) イタナプラセドと共結晶形成剤との共結晶を形成するように、結晶化条件下で、イタナプラセドと共結晶形成剤とを粉砕するか、加熱するか、または溶液中で接触させるステップ；

(ii) イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含む共結晶を単離するステップを含む方法を提供する。

【0070】

本明細書に記載のいずれかの方法において、共結晶形成剤はニコチンアミド、ピコリンアミド、イソニコチンアミド、イソニコチン酸、およびニコチン酸からなる群から選択されうる。他の共結晶形成剤も本発明に包含される。

【0071】

上記いずれかの方法において、共結晶形成剤はニコチンアミドでありうる。

【0072】

本明細書に記載の共結晶および医薬製剤を、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (AD)、多発性硬化症 (MS)、若年型神経セロイドリポフスチン症 (JNCL) (バッテン病3型)、加齢黄斑変性 (AMD)；認知症 (例えば MCI)、神経感染症、神経損傷 (外傷性脳損傷 (TBI))、および神経炎症を例えば含む神経変性障害の予防および処置において使用することができる。共結晶および医薬製剤を、タウオパチー、特に筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ピック病、前頭側頭型認知症 (FTD)、および進行性核上性麻痺 (PSP)、ならびに低酸素脳症の処置において使用することもできる。

【0073】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経変性状態を予防、阻害、および／または処置する方法であって、APPに結合する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0074】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経変性状態を予防、阻害、および／または処置する方法であって、AICDの転写活性を阻害する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0075】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経変性状態を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ミクログリアの調節が可能な成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0076】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経変性状態を予防、阻害、および／または処置する方法であって、イタナプラセドを含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶は、Cu線源 (Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) から生成される2 θ で表される約14.63°; 14.90°; 15.56°; 16.71°; 18.24°; 18.46°; 20.03°; 20.27°; 22.01°; 22.27°; 24.17°; 24.47°; 26.14°; 26.47°; 27.83°; 28.85°; 29.97°; 30.64°; 32.42°; 34.07°; および39.14° (いずれも ± 0.2 度2 θ) における特定のピークを有するX線粉末回折パターン (XRPD) を含む。

【0077】

本発明はさらに、ヒトにおいて炎症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、AICDの転写活性を阻害する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投

10

20

30

40

50

与するステップを含む方法に関する。

【0078】

本発明はさらに、ヒトにおいて炎症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ミクログリアの調節が可能な成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0079】

本発明はさらに、ヒトにおいて炎症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、APPに結合する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0080】

本発明はさらに、ヒトにおいて炎症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、イタナプラセドを含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶は、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも $\pm 0.2^\circ 2\theta$)における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を含む。

【0081】

本発明はさらに、ヒトにおいて認知症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、AICDの転写活性を阻害する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0082】

本発明はさらに、ヒトにおいて認知症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ミクログリアの調節が可能な成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0083】

本発明はさらに、ヒトにおいて認知症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、APPに結合する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0084】

本発明はさらに、ヒトにおいて認知症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、イタナプラセドを含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶は、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも $\pm 0.2^\circ 2\theta$)における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を含む。

【0085】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経損傷(例えばTBI)を予防、阻害、および／または処置する方法であって、AICDの転写活性を阻害する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0086】

10

20

30

40

50

本発明はさらに、ヒトにおいて神経損傷を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ミクログリアの調節が可能な成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0087】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経損傷を予防、阻害、および／または処置する方法であって、APPに結合する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0088】

本発明はさらに、ヒトにおいて神経損傷を予防、阻害、および／または処置する方法であって、イタナプラセドを含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶は、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも ± 0.2 度 2θ)における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を含む。

【0089】

本発明は特に、ヒトにおいて神経変性状態を処置する方法であって、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップであって、共結晶が、イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤がニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比が約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶が、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも ± 0.2 度 2θ)における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を含む、ステップを含む方法に関する。神経変性状態はパーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、若年型神経セロイドリポフスチン症、加齢黄斑変性、認知症、神経感染症、神経損傷、タウオパチー、ピック病、進行性核上性麻痺、低酸素脳症、および神経炎症からなる群から選択されうる。

【0090】

したがって、特定の実施形態では、本発明は、パーキンソン病を処置する方法であって、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップであって、共結晶が、イタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤がニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比が約0:8:1.2~約1.2:0.8であり、共結晶が、Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表される約 14.63° ; 14.90° ; 15.56° ; 16.71° ; 18.24° ; 18.46° ; 20.03° ; 20.27° ; 22.01° ; 22.27° ; 24.17° ; 24.47° ; 26.14° ; 26.47° ; 27.83° ; 28.85° ; 29.97° ; 30.64° ; 32.42° ; 34.07° ; および 39.14° (いずれも ± 0.2 度 2θ)における特定のピークを有するX線粉末回折パターン(XRPD)を含む、ステップを含む方法に関する。

【0091】

本発明はさらに、COVID-19に感染したヒトの脳から血流中へのサイトカインおよび他の毒性分子の放出により誘発される急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を予防、阻害、および／または処置する方法であって、AICDの転写活性を阻害する成分を含む、治

療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0092】

本発明はさらに、COVID-19に感染したヒトの脳から血流中へのサイトカインおよび他の毒性分子の放出により誘発される急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する方法であって、APPに結合する成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0093】

本発明はさらに、COVID-19に感染したヒトの脳から血流中へのサイトカインおよび他の毒性分子の放出により誘発される急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ミクログリアの調節が可能な成分を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

10

【0094】

本発明はさらに、COVID-19に感染したヒトの脳から血流中へのサイトカインおよび他の毒性分子の放出により誘発される急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する方法であって、イタナプラセドを含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、共結晶はイタナプラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤はニコチンアミドであり、イタナプラセド対ニコチンアミドの化学量論的比は約0：8：1.2～約1.2：0.8であり、共結晶は、Cu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される2 θ で表される約14.63°；14.90°；15.56°；16.71°；18.24°；18.46°；20.03°；20.27°；22.01°；22.27°；24.17°；24.47°；26.14°；26.47°；27.83°；28.85°；29.97°；30.64°；32.42°；34.07°；および39.14°（いずれも±0.2度2 θ ）における特定のピークを有するX線粉末回折パターン（XRPD）を含む。

20

【0095】

本発明はさらに、COVID-19に曝露されたヒトにおいて予防するための、または、ヒトの神経がCOVID-19に感染する危険性を減少させ、かつ／もしくはCOVID-19による疾患の重症度を減少させるための、予防的処置の方法であって、治療上有効な投与レジメンの本発明の共結晶を投与するステップを含む方法に関する。本方法は、COVID-19などのコロナウイルスによるヒト患者の神経感染症を同一のまたは異なる作用機序によって予防、阻害、または処置する別の薬物を同時投与するステップをさらに含む。

30

【0096】

本発明はまた、ヒトにおいてウイルスにより引き起こされる神経感染症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ヒトにおいてアミロイド前駆体タンパク質（APP）に結合してその細胞内ドメイン（AICD）の転写活性を阻害し、または炎症性サイトカイン産生の阻害および食作用の促進によりミクログリアの機能を調節することで病原体のクリアランスを高め、それによりヒトにおいて急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する薬物を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

40

【0097】

本発明はさらに、COVID-19によるヒトの神経感染症を予防、阻害、および／または処置するための、治療有効量の本発明の共結晶を含む、医薬組成物の使用に関する。

【0098】

本発明はまた、COVID-19によるヒトの神経感染症を阻害するための、治療有効量の本発明の共結晶を含む、医薬組成物に関する。

【0099】

本発明の方法において使用される医薬組成物または医薬製剤は、経口固体剤形、例えば錠剤またはカプセルでありうる。医薬組成物は、例えば、COVID-19などのコロナ

50

ウイルスによる神経感染症を予防または阻害するために、ヒトに予防的に投与されうる。

【0100】

本発明はまた、ヒトの神経障害を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ヒトにおいてアミロイド前駆体タンパク質（APP）に結合し、かつ／またはその細胞内ドメイン（AICD）の転写活性を阻害する薬物を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0101】

他の実施形態では、本発明は、COVID-19によるヒトの神経感染症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、炎症性サイトカイン産生の阻害および食作用の促進によりミクログリアの機能を調節することで病原体のクリアランスを高める薬物を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

10

【0102】

本発明はまた、ヒトにおいてウイルスにより引き起こされる神経感染症を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ヒトにおいてアミロイド前駆体タンパク質（APP）に結合してその細胞内ドメイン（AICD）の転写活性を阻害し、または炎症性サイトカイン産生の阻害および食作用の促進によりミクログリアの機能を調節することでウイルス（病原体）のクリアランスを高め、それによりヒトにおいて神経感染症である急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する薬物を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

20

【0103】

本発明はさらに、COVID-19患者がそれによりしばしば死亡する急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を予防、阻害、および／または処置する方法であって、ヒトにおいてアミロイド前駆体タンパク質（APP）に結合してその細胞内ドメイン（AICD）の転写活性を阻害し、または炎症性サイトカイン産生の阻害および食作用の促進によりミクログリアの機能を調節することで病原体のクリアランスを高める薬物を含む、治療上有効な投与レジメンの共結晶を投与するステップを含む方法に関する。

【0104】

本発明は、部分的には、コロナウイルスによるヒトの神経感染症を阻害するための、プラセドを含む治療有効量の共結晶を含む、医薬組成物に関する。特定の実施形態では、コロナウイルスはCOVID-19である。

30

【0105】

本発明の特定の好ましい実施形態では、本発明の製剤は、例えば、COVID-19などのコロナウイルスによる神経感染症を予防または阻害するために、ヒトに予防的に投与される。

【0106】

本発明はさらに、部分的には、COVID-19に曝露されたヒトにおいて予防するための、または、ヒトがCOVID-19に感染する危険性を減少させ、かつ／もしくはCOVID-19による疾患の重症度を減少させるための、予防的処置の方法であって、イタナプラセドを含む治療有効量の共結晶を投与するステップを含む方法に関する。特定の実施形態では、本方法は、COVID-19などのコロナウイルスによるヒト患者の感染症を同一のまたは異なる作用機序によって予防、阻害、または処置する別の薬物を同時投与するステップをさらに含む。

40

【0107】

定義

本明細書において使用される場合、以下の各用語は、このセクションにおいてそれと関連する意味を有する。

【0108】

冠詞「a（1つの）」および「an（1つの）」はその冠詞の文法上の対象が1つまたは複数（すなわち少なくとも1）であることを意味するために本明細書で使用される。例えば、「ある要素（an element）」は1つまたは複数の要素を意味する。

50

【0109】

本明細書における「約」という用語は、「約」という用語の直後に記載される値の20%以内の値(±20%)を、この範囲の上限に等しい値(すなわち+20%)および下限に等しい値(すなわち-20%)を含めて意味する。例えば、「約100」という語句は、80および120を含む、80~120の間である任意の数値を包含する。

【0110】

「共結晶」という用語は、非イオン性および非共有結合性の結合によって結合している、同一の結晶格子内にある、所定の化学量論的比の、そのうち1種または複数種がAPIである、結晶格子中の2種以上の異なる化合物の分子で構成される、結晶性材料を意味する。

10

【0111】

「共結晶形成剤」という用語は、好ましくは溶媒ではなく、通常は不揮発性であり、かつ複素環式有機化合物を含む、結晶格子中でAPIと非イオンの相互作用する成分を意味する。

【0112】

「有効量」または「治療有効量」は、本明細書においては互換的に使用されており、特定の生物学的結果を実現するために有効な、本明細書に記載の化合物、製剤、材料、または組成物の量を意味する。そのような結果としては、当技術分野において好適な任意の手段により確定される、疾患または状態の処置を挙げることができるがそれに限定されない。

20

【0113】

「多形」という用語は、同じAPIの異なる結晶形、および同じAPIの非晶形を意味する。

【0114】

本明細書において使用される「医薬組成物」という用語は、本発明の少なくとも1種の化合物と、他の化学成分、例えば担体、安定剤、希釈剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤との混合物を意味する。医薬組成物は、生物への化合物の投与を促進する。経口投与および非経口(例えば静脈内)投与を含むがそれに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在する。

【0115】

「薬学的に許容される」とは、薬理学的／毒性学的観点から患者に許容され、かつ組成、製剤化、安定性、患者認容性、およびバイオアベイラビリティに関する物理的／化学的観点から製造薬化学者に許容される、特性および／または物質を意味する。

30

【0116】

本明細書において使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、検出可能であれ、検出不能であれ、1つもしくは複数の症状もしくは状態の緩和または改善；疾患、障害、または状態の程度の減少；疾患、障害、または状態の安定した(すなわち悪化していない)状況；疾患、障害、または状態の広がりや予防(例えば疾患、障害、もしくは状態の遅延、またはその進行が遅くなること)；疾患、障害、または状態の改善または軽減；および寛解(部分寛解であれ、完全寛解であれ)を含むがそれに限定されない。

40

【0117】

疾患、障害、または状態を「軽減する」とは、処置を行わない場合での程度および時間経過との比較で、疾患、障害、もしくは状態の程度および／もしくは望ましくない臨床症状が減少し、かつ／または、進行の時間経過が遅くなるかもしくは長くなることを意味する。

【0118】

本明細書において使用される場合、「予防する」は、疾患の開始を予防すること、および／または疾患の重症度もしくは強度を減少させることを含む。

【0119】

本明細書において使用される場合、「緩和する」は、「処置する」という用語と互換的

50

に使用される。疾患、障害、または状態を処置することは、症状の完全な根絶または消失を含むこともあれば含まないこともある。

【0120】

「塩」という用語は、金属、または金属のように働くラジカルによって酸の酸性水素の一部または全部を置き換えることで得られる化合物、すなわちイオン性またはイオン結合性の結晶性化合物を意味する。

【0121】

本明細書において使用される「治療的」という用語は、処置および／または予防を意味する。本開示全体を通じて、本発明の様々な態様を範囲の形式で提示することができる。

【0122】

範囲の形式での記述が単に便宜性および簡潔性を目的としたものであって、本発明の範囲に対する硬直的な限定と解釈されるべきではないということを理解すべきである。したがって、範囲の記述は、すべての可能な部分範囲、および当該範囲内の個々の数値を具体的に開示したものであると見なされるべきである。例えば、1～6などの範囲の記述は、部分範囲、例えば1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6など、ならびに当該範囲内の個々の数値、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示したものであると見なされるべきである。このことは範囲の幅にかかわらず適用される。

【0123】

「図3Aに示されるX線粉末回折パターンと実質的に同一である」という用語は、X線粉末回折パターンの2シータ角の値が、試料調製法毎に、機械毎に、試料毎に、または利用される試料調製法および測定条件のわずかな変動の結果として、わずかに($\pm 0.2^\circ$)異なりうるものであり、したがって、図3Aに示されピークリストに記載されるピーク位置が絶対値であると解釈されるべきではないということを示すように意図されている。

【0124】

「CSP-1103」という略語はイタナプラセドを意味する。

【0125】

「CHF5074」という略語はイタナプラセドを意味する。

【0126】

「NCT」という略語はニコチンアミドを意味する。

【0127】

「CSPNCT」という略語はイタナプラセドとニコチンアミドとの共結晶を意味する。

【0128】

本発明の目的においては、「非吸湿性」という用語は、分子の重量が25℃、5～95%の間のRH（相対湿度）で0.20% w/w未満増加または減少することを意味する。

【0129】

本発明の目的においては、「わずかに吸湿性」という用語は、分子の重量が25℃、5～95%の間のRH（相対湿度）で0.20% w/w超、但し2% w/w未満増加または減少することを意味する。

【0130】

本発明の目的においては、「神経変性状態」はパーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、多発性硬化症(MS)、若年型神経セロイドリポフスチン症(JNCL)(バッテン病3型)、加齢黄斑変性(AMD)；認知症(例えばMCI)、神経感染症、神経損傷(外傷性脳損傷(TBI))、および神経炎症を含む。「神経変性状態」は、タウオパチー、特に筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ピック病、前頭側頭型認知症(FTD)、および進行性核上性麻痺(PSP)、ならびに低酸素脳症も含む。

【0131】

本発明の目的においては、「AUC」とは、イタナプラセド投与後の時間に対するイタナプラセドの血漿中濃度のプロット(濃度の対数ではない)下の面積のことである。この

10

20

30

40

50

面積は「台形則」によって好都合に確定される：データ点を直線分によって接続し、垂線を横軸から各データ点まで直立させ、こうして構築された三角形および台形の面積の合計を計算する。最終測定濃度（ t_n 時点での C_n ）がゼロでない場合、 t_n から無限時間までの AUC は C_n / k_{el} によって推定される。

【0132】

AUC はイタナプラセドのバイオアベイラビリティの推定およびイタナプラセドの総クリアランス（ CLT ）の推定において特に使用される。1回の静脈内投与後、一次消失速度論に従う単一コンパートメントシステムに関して $AUC = D / CLT$ であり；あるいは、 $AUC = C_0 / k_{el}$ である。静脈内以外の経路では、これらのシステムに関して $AUC = F \cdot D / CLT$ であり、式中、 F はイタナプラセドの利用能である。

10

【0133】

本発明の目的においては、「用量反応」とは、反応の規模と反応を誘導する用量との間の定量的関係のことであり、当技術分野において公知である従来手段によって測定可能である。イタナプラセドー細胞系での効果（従属変数としての）対用量（独立変数としての）に関連する曲線が「用量反応曲線」である。通常、用量反応曲線は、投与されるイタナプラセドの用量（ mg / kg ）に対してプロットされる、イタナプラセドに対する反応の測定値である。用量反応曲線は、投与されるイタナプラセドの用量に対する AUC の曲線でもありうる。

【図面の簡単な説明】

【0134】

20

【図1-1】 $CSP-1103$ の $XRPD$ を示すグラフである。

【図1-2】 $CSP-1103$ の様々な倍率での顕微鏡写真を示す。

【図1-3】 $CSP-1103$ の様々な倍率での顕微鏡写真を示す。

【図2】 NCT に沿った $CSPNCT$ 針状結晶の顕微鏡写真である。

【図3-1】 $CSPNCT$ の $XRPD$ を示すグラフである。

【図3-2】 $CSPNCT$ （上）、 $CSP-1103$ （下）、および NCT （中）の $XRPD$ の比較を示すグラフである。

【図4】 4個の NCT 分子および4個の CSP 分子を有する $CSPNCT$ の単位格子を示す図である。

【図5】 $CSPNCT$ の DVS 速度論プロット（5～95% RH 、25℃）を示すグラフである。

30

【図6】 $CSPNCT$ の DVS 等温プロット（5～95% RH 、25℃）を示すグラフである。

【図7】 $CSPNCT$ の曝露前（上から2番目）および曝露後（上）の DVS 試料の $XRPD$ （5～95% RH 、25℃）を示すグラフである。

【図8-1】それぞれ CSP 、 $CSPNCT$ 、および NCT の水蒸気収着および水蒸気脱着に関する等温線を示すグラフである。すべての等温線は比較目的で重量変化パーセント（ y 軸）および相対湿度パーセント（ x 軸）について同スケールとする。

【図8-2】それぞれ CSP 、 $CSPNCT$ 、および NCT の水蒸気収着および水蒸気脱着に関する等温線を示すグラフである。すべての等温線は比較目的で重量変化パーセント（ y 軸）および相対湿度パーセント（ x 軸）について同スケールとする。

40

【図8-3】それぞれ CSP 、 $CSPNCT$ 、および NCT の水蒸気収着および水蒸気脱着に関する等温線を示すグラフである。すべての等温線は比較目的で重量変化パーセント（ y 軸）および相対湿度パーセント（ x 軸）について同スケールとする。

【図9-1】 $CSPNCT$ の様々な倍率での顕微鏡写真である。

【図9-2】 $CSPNCT$ の様々な倍率での顕微鏡写真である。

【図9-3】 $CSPNCT$ の様々な倍率での顕微鏡写真である。

【図9-4】 $CSPNCT$ の様々な倍率での顕微鏡写真である。

【図10】酸化ストレスに対する応答の調節不全のモデルを示す。

【発明を実施するための形態】

50

【0135】

本発明の共結晶中の成分はイタナプラセドでありうる。イタナプラセドは、軽度認知障害の処置、すなわちアルツハイマー病（AD）を発生させる危険性がある患者における疾患進行の予防に関するChiesiとのライセンス契約に基づいて本出願人Cerespirが開発を進めている、ファースト・イン・クラスの経口的に有効な小分子化合物である。

【0136】

イタナプラセド

イタナプラセド、すなわち1-(3',4'-ジクロロ-2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-シクロプロパンカルボン酸（別称CSP-1103、旧称CHF 5074）は、アミロイド前駆体タンパク質（APP）に結合し、かつその細胞内ドメイン（AICD）の転写活性を阻害する薬物化合物の新規クラス（「プラセド」）に属する。イタナプラセドはミクログリアを調節することもできる。

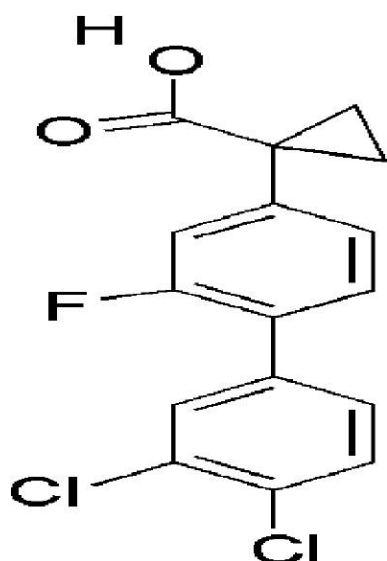
10

【0137】

イタナプラセドの化学構造は以下の通りである：

【0138】

【化1】



20

30

【0139】

イタナプラセドは、軽度認知障害（MCI）のいくつかの第1相試験および1つの第2相試験で200名を超える対象において試験されて、好ましい結果を示した、経口利用可能な脳浸透性小分子である（Ross, 2013）。

【0140】

イタナプラセドは、良好な安全性および忍容性に加えて、2つの主要な神経炎症メディエーターであるTNF- α および可溶性CD40L、ならびに公認された神経変性マーカーである総タウレベルに関して、CSF中で用量に相関する有益な差を生じさせた。また、患者らは試験期間全体を通じて認知の安定を示した。

40

【0141】

また、イタナプラセドは、アルツハイマー病のトランスジェニックマウスモデル（Imbimbo, 2007, 2009; Lanzillotta 2011）、外傷性脳損傷のラットモデル（Lin et al., 2017）、ならびにパーキンソン病のマウスモデル（原稿提出済み）および若年性バッテン病のマウスモデル（未刊）において数多くの有益な効果を示すことが報告された。

【0142】

したがって、イタナプラセドは、酸化ストレスおよび神経炎症により関連づけられる共

50

通の機序を示す広範な疾患徴候において有効であるようである。潜在的な機序を図 10 に示す。

【0143】

イタナブラセドが、TBI後のラットにおいて、損傷脳中の肥大性ミクログリアの蓄積を予防し、神経損傷および急性肺損傷の両方を減弱したという知見が特に重要である (Li 2017)。

【0144】

イタナブラセドが、末梢COVID-19感染後のヒトにおいてCNS感染症および神経損傷を予防、阻害、または処置するために使用される可能性があり、これにより肺損傷および機能喪失も緩和される可能性があると考えられる。

【0145】

イタナブラセドは、パーキンソン病、若年性バッテン病、および軽度認知障害を含むいくつかの疾患症状に関して、本出願人が調査を進めている。それは、良好な経口バイオアベイラビリティ、長い血漿中半減期、および脳への相当な浸透を示す小分子である。

【0146】

最大2年間処置された軽度認知障害(MCI)患者での第2相試験(3カ月間は二重盲検;その後は非盲検)において、イタナブラセドが十分に忍容され、かつ、2つの主要な神経炎症メディエーターである可溶性CD40リガンドおよびTNF- α 、ならびに公認された神経変性マーカーである総タウを脳内で用量に相関して統計的に有意に減少させたことがわかった。さらに、患者らは試験の長い期間全体を通じて認知機能の安定を示した。

【0147】

イタナブラセドによって、本出願人は、200名を超えるヒト対象が関与した顕著な臨床試験の経験がある、LRRK媒介神経毒性を標的化する最も先進的な化合物を保有している。

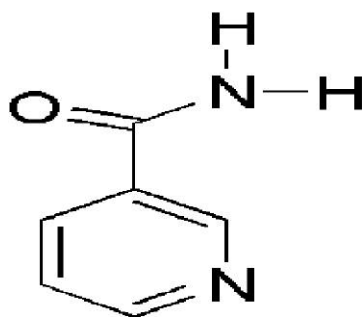
【0148】

ニコチンアミド

ニコチンアミド(NCT)はビタミンB3の一形態である。それは水溶性ビタミンである。ニコチンアミドは下記構造を有する:

【0149】

【化2】



【0150】

ニコチンアミドは(NAD)(+)の前駆体であり、このことは、細胞が、ニコチンアミドを(NAD)(+)に変換するために化学反応を使用することができることを意味する。(NAD)(+)は、エネルギーを生成するためにミトコンドリアが使用する化学反応の決定的に重要な成分である。

【0151】

ニコチンアミドは食品において見られ、栄養補助食品および薬物として使用される。補助食品としては、ペラグラ(ナイアシン欠乏症)を予防および処置するために経口使用される。ニコチン酸(ナイアシン)をこの目的にも使用してもよいが、ニコチンアミドに

は皮膚潮紅を引き起こさないという利点がある。クリームとして、ざ瘡を処置するためにニコチンアミドを使用することができる。

【0152】

ニコチンアミドを、本発明の共結晶を形成するための共結晶形成剤として使用することができる。実施形態および用量に応じて、それは本発明の共結晶中で生物活性を示すこともあれば示さないこともある。

【0153】

哺乳動物細胞の細胞質中で、AICDは、APP誘発性の細胞死およびロコモーション障害の決定的に重要な下流メディエーターである転写因子フォークヘッドボックスO (FoxO) と物理的に相互作用し；また、酸化ストレス時にFoxOと共に核内に移行する。

10

【0154】

急性酸化ストレス条件下では、AICDの転写活性は、酸化ストレスに対する生理応答の機序の決定的に重要な成分であるFOXO3aと相互作用することで、細胞損傷を引き起こすことがある。

【0155】

したがって、APPは、FoxOの転写共役因子として作用するAICDを通じて、FoxO媒介性の細胞死を調節することがある。

【0156】

さらに、ニューロン、アストロサイト、およびミクログリア中で、APPは炎症性機能を示すことがある。

20

【0157】

イタナプラセドは、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) に結合して、その細胞内ドメイン (AICD) の転写活性を阻害することができる。イタナプラセドはミクログリアを調節することもできる。イタナプラセドは炎症を阻害することもできる。いくつかのこれらの実施形態では、ニコチンアミドはイタナプラセドの治療活性を増強することができる。

【0158】

本発明の共結晶は、イタナプラセドおよびニコチンアミドを含むことができ、したがって、神経変性障害、感染症、認知症、炎症、および損傷の処置に使用することができる。

30

【0159】

投与量

本開示の共結晶をヒト対象に約3mg/日～約3000mg/日、約4mg/日～約2500mg/日、約5mg/日～約2000mg/日、約10mg/日～約1500mg/日、10mg/日～約1000mg/日、約50mg/日～約600mg/日、約50mg/日～約500mg/日、約50mg/日～約400mg/日、50mg/日～約300mg/日、または約100mg/日～約30mg/日の用量で投与することができる。

【0160】

本発明の製剤は、1日1回を超える投与に相当する、約3mg～約3500mgの共結晶 (例えばイタナプラセドおよびニコチンアミドを含む共結晶) を含む。したがって、全一日量を提供するために、本発明の製剤を1日1～4回、任意の場所に投与することができる。

40

【0161】

投与

本発明の製剤を任意の薬学的に有効な経路で投与することができる。例えば、共結晶を、経口投与、鼻腔内投与、直腸投与、経膈投与、舌下投与、頬側投与、非経口投与、または経皮投与されうるように、したがって相応に製剤化されうるように、製剤化することができる。共結晶を、液体形態、錠剤形態、非経口形態、経直腸形態、経皮形態、または治療効果を実現するために好適な任意の他の投与形態で投与することができる。これらの製

50

剤は、適切な体積を実現しかつ／または有効薬の吸収を促進するために、医薬調製分野の当業者に公知の、不活性であるかまたは不活性でない、追加の充填剤、担体、賦形剤、または賦形剤を含みうる。

【0162】

本発明の様々な実施形態としては以下の例が挙げられるがそれに限定されない：共結晶のすべてのありうる組合せおよび並べ替え。特定の実施形態では、共結晶は、神経変性障害による感染症を予防、阻害、または処置するように同一のまたは異なる機序によって作用しうる追加の薬物と、一緒に投与されるか、または別々に、但し同時に投与される。本発明の別の実施形態は、以下でさらに概説する1つの剤形中での、各薬物の医薬剤形の組合せの、複数の異なる形を含む。本発明の別の実施形態は、固体、液体、即時放出形態、遅延放出形態、または長期放出形態の使用を含む、様々な調製形態を含む。当業者に公知のように、多くの種類の異なる形がありうる。本発明の別の実施形態は、優先性、併存症、副作用プロファイル、および他の要因に応じて、患者毎に異なりうる複数の投与経路（静脈内、経口、経皮など）を含む。本発明の別の実施形態は、様々な経路（例えば胃腸、経皮など）を通じた吸収を促進するために、かつ／あるいは薬物の効果を延長するために、かつ／あるいは組合せ中の有効薬の血清レベルを上昇させるかもしくははいっそう安定化し、または有効薬の治療効果を高めるために、製剤中に、当業者に公知である他の物質、例えば充填剤、担体、ゲル、皮膚パッチ、ロゼンジ、または他の改質剤が、有効薬を含む共結晶と共に存在することを含む。

10

【0163】

剤形

特定の実施形態では、本発明の共結晶は薬学的に許容される経口剤形として製剤化されうる。経口剤形としては経口固体剤形および経口液体剤形を挙げることができるがそれに限定されない。経口固体剤形としては錠剤、カプセル剤、カプレット剤、散剤、ペレット剤、多粒子剤、ビーズ剤、球状剤、および／またはそれらの任意の組合せを挙げることができるがそれに限定されない。これらの経口固体剤形は即時放出製剤、制御放出製剤、持続（長期）放出製剤、または調節放出製剤として製剤化されうる。

20

【0164】

本発明の経口固体剤形は薬学的に許容される賦形剤、例えば充填剤、希釈剤、潤滑剤、界面活性剤、流動促進剤、結合剤、分散化剤、懸濁化剤、崩壊剤、粘度上昇剤、フィルム形成剤、造粒促進剤、香味料、甘味料、コーティング剤、可溶化剤、およびそれらの組合せも含みうる。これら各賦形剤は、例えば製剤の約0.1重量%～約99.9重量%、約0.5重量%～約95重量%、約1重量%～約95重量%、約2重量%～約95重量%、約3重量%～約95重量%、または約5重量%～約95重量%を占めうる。

30

【0165】

固体剤形は、イタナブラセドおよび共結晶形成剤を含み、共結晶形成剤がニコチンアミドであり、共結晶が、Cu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）から生成される 2θ で表される約 14.63° ； 14.90° ； 15.56° ； 16.71° ； 18.24° ； 18.46° ； 20.03° ； 20.27° ； 22.01° ； 22.27° ； 24.17° ； 24.47° ； 26.14° ； 26.47° ； 27.83° ； 28.85° ； 29.97° ； 30.64° ； 32.42° ； 34.07° ；および 39.14° （いずれも $\pm 0.2^\circ$ ）における特定のピークを有するX線粉末回折パターン（XRPD）を含む、共結晶；ならびに（ii）薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を含みうる。

40

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明の固体剤形は、錠剤（懸濁錠剤、速溶錠剤、咀嚼崩壊錠剤、速崩錠剤、発泡錠剤、またはカプレット剤を含む）、丸剤、散剤（滅菌包装散剤、分散性散剤、または発泡散剤を含む）、カプセル剤（軟カプセル剤または硬カプセル剤の両方、例えば動物由来ゼラチンもしくは植物由来HPMCでできたカプセル剤、または「スプリンクルカプセル剤」を含む）、固体分散体、固溶体、生体浸食性剤形、制御放出製

50

剤、パルス放出剤形、多粒子剤形、ペレット剤、顆粒剤、あるいはエアロゾル剤の形態でありうる。他の実施形態では、医薬製剤は散剤の形態である。さらに他の実施形態では、医薬製剤は、速溶錠剤を含むがそれに限定されない、錠剤の形態である。さらに、本発明の医薬製剤は、1個のカプセル剤として、または複数個のカプセル剤の剤形で投与される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は2個、または3個、または4個のカプセル剤または錠剤として投与される。

【0167】

本明細書に記載の固体医薬剤形は、APIとしての本発明の共結晶、および1種または複数種の薬学的に許容される添加剤、例えば適合性のある担体、結合剤、複合体化剤、イオン性分散調節剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散化剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤 (moistening agent)、可塑化剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤 (wetting agent)、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらのうち1種もしくは複数種の組合せを含む。さらに他の態様では、標準的なコーティング手順、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載の手順を使用して、本発明の有効剤の製剤の周りにフィルムコーティングが施される。1つの実施形態では、本発明の有効剤の粒子の一部または全部がコーティングされている。別の実施形態では、本発明の有効剤の粒子の一部または全部がマイクロカプセル化されている。さらに別の実施形態では、本発明の有効剤の一部または全部が、不活性賦形剤でコーティングおよび／またはマイクロカプセル化された非晶質材料である。さらに別の実施形態では、本発明の有効剤の粒子はマイクロカプセル化されておらず、未コーティングである。

【0168】

本明細書に記載の固体剤形中での使用に好適な担体としてはアラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、ダイズレシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイルラクチル酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、結晶セルロース、ラクトース、マンニトールなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0169】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な充填剤としてはラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース (例えばAvicel (登録商標)、Avicel (登録商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105など)、セルロース粉末、ブドウ糖、デキストレート、ブドウ糖、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0170】

必要な場合、本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な崩壊剤としては天然デンプン、例えばコーンスターチもしくはジャガイモデンプン、アルファ化デンプン、例えばNational 1551もしくはAmijel (登録商標)、またはデンプングリコール酸ナトリウム、例えばPromogel (登録商標) もしくはExploTab (登録商標)、セルロース、例えば木製品、結晶セルロース、例えばAvicel (登録商標)、Avicel (登録商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105、Elcema (登録商標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標)、およびSolkafloc (登録商標)、Ac-Di-Sol、メチルセルロース、クロスカル

メロース、または架橋セルロース、例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（*Ac-Di-Sol*（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、もしくは架橋クロスカルメロース、架橋デンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリマー、例えばクロスボビドン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギネート、例えばアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩、粘土、例えば*Veegum*（登録商標）*HV*（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）、ゴム、例えば寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、またはトラガント、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、樹脂、例えばカチオン交換樹脂、シトラスパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、組合せデンプン中のラウリル硫酸ナトリウム、などが挙げられるがそれに限定されない。

10

【0171】

結合剤は固体経口剤形の製剤に凝集性を付与する。粉末充填カプセル製剤では、結合剤は、軟殻カプセルまたは硬殻カプセルに充填可能なプラグの形成を促進し、錠剤製剤では、結合剤は、錠剤が圧縮後に無傷のままであることを確実にし、かつ、圧縮ステップまたは充填ステップの前にブレンド均一性を確保することを促進する。本明細書に記載の固体剤形中の結合剤としての使用に好適な材料としてはカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば*Methocel*（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばヒプロメロースUSP *Pharmacoat-603*、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（*Aquate HSLF*および*HS*）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば*Klucel*（登録商標））、エチルセルロース（例えば*Ethocel*（登録商標））、および結晶セルロース（例えば*Avicel*（登録商標））、結晶ブドウ糖、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、クロスボビドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガント、デキストリン、糖、例えばスクロース（例えば*Dipac*（登録商標））、グルコース、ブドウ糖、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば*Xylitab*（登録商標））、ラクトース、天然または合成ゴム、例えばアラビアゴム、トラガント、ガッチゴム、イサゴール外皮の粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば*Povidone*（登録商標）*CL*、*Kollidon*（登録商標）*CL*、*Polyplasdone*（登録商標）*XL-10*、および*Povidone*（登録商標）*K-12*）、カラマツアラビノガラクトタン、*Veegum*（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられるがそれに限定されない。一般に、粉末充填ゼラチンカプセル製剤中では20～70%の結合剤レベルが使用される。錠剤製剤中での結合剤の使用レベルは、直接圧縮か、湿式造粒か、ローラー圧縮か、またはそれ自体が中程度の結合剤として作用しうる充填剤などの他の賦形剤の使用かの関数である。当技術分野に熟練した製剤化業者は製剤の結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤中では最大70%の結合剤使用レベルが一般的である。

20

30

【0172】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な潤滑剤または流動促進剤としてはステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、コーンスターチ、フマル酸ステアリルナトリウム、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、*Stearowet*（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール、例えば*Carbowax*（商標）、*PEG 4000*、*PEG 5000*、*PEG 6000*、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウムまたはナトリウム、などが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0173】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な希釈剤としては糖（ラクトース、スク

50

ロース、およびブドウ糖を含む)、多糖(デキストレートおよびマルトデキストリンを含む)、ポリオール(マンニトール、キシリトール、およびソルビトールを含む)、シクロデキストリンなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0174】

非水溶性希釈剤、例えば、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、ならびに結晶セルロースおよびマイクロセルロース(例えば密度約 0.45 g/cm^3 を有するもの、例えばAvicel、粉末セルロース)、ならびにタルクは、医薬の製剤化において通常使用される化合物である。

【0175】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な湿潤剤としては、例えばオレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、第四級アンモニウム化合物(例えばPolyquat 10(登録商標))、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE、TPGSなどが挙げられる。湿潤剤は界面活性剤を含む。

【0176】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な界面活性剤としては、例えばドクサートおよびその薬学的に許容される塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体、例えばPluronic(登録商標)(BASF)、などが挙げられる。

【0177】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な懸濁化剤としてはポリビニルピロリドン、例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ポリエチレングリコール、例えば約300~約6000、または約3350~約4000、または約7000~約18000の分子量を有するポリエチレングリコール、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体(S630)、アルギン酸ナトリウム、ゴム、例えばトラガントゴムおよびアラビアゴム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタン、糖、セルロース誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート80、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポビドンなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0178】

本明細書に記載の固体剤形における使用に好適な抗酸化剤としては、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、アスコルビン酸ナトリウム、ビタミンE、TPGS、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびトコフェロールが挙げられる。

【0179】

即時放出製剤は、クロスカルメロースナトリウムなどの超崩壊剤と様々なグレードの結晶セルロースとを様々な比で組み合わせることで調製することができる。崩壊を促進するにはデンプングリコール酸ナトリウムを加える。

【0180】

本発明の一定用量の組合せに含まれる2種(またはそれ以上)の薬物が配合禁忌である場合、例えば、薬物を経口剤形中の異なる薬物層に取り込むことを、1種または複数種の不活性/非機能性材料を含むバリア層を異なる薬物層同士の間を含めるようにして行うことで、相互汚染を回避することができる。

【0181】

上記で列挙した添加剤は、本発明の固体剤形に含まれうる添加剤の種類の単なる例と見

10

20

30

40

50

なされるべきであり、種類を限定するものと見なされるべきではない。これらの添加剤の量は、所望の特定の特性に応じて当業者が容易に決定することができる。

【0182】

経口液体剤形としては溶液剤、乳剤、懸濁剤、およびシロップ剤が挙げられるがそれに限定されない。これらの経口液体剤形は、液体剤形の調製に関して当業者に公知である任意の薬学的に許容される賦形剤によって製剤化することができる。例えば水、グリセリン、単シロップ、アルコール、およびそれらの組合せである。

【0183】

経口投与用の液体剤形は、水などの不活性希釈剤を含みうる、薬学的に許容される乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、および溶液剤の形態でありうる。医薬製剤および医薬を、油、水、アルコールなどであるがそれに限定されない滅菌液体を使用して、液体懸濁剤または溶液剤として調製することができ、これらの薬学的に好適な界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤の組合せを経口投与または非経口投与向けに加えることができる。懸濁剤は油を含んでもよい。これらの油としてはピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、およびオリーブ油が挙げられるがそれに限定されない。懸濁剤は脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド、およびアセチル化脂肪酸グリセリドを含んでもよい。懸濁製剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロール、およびプロピレングリコールなどであるがそれに限定されない、アルコールを含んでもよい。ポリ（エチレングリコール）などであるがそれに限定されないエーテル；ミネラルオイルおよびワセリンなどの石油炭化水素；ならびに水を懸濁製剤中で使用してもよい。

【0184】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の本発明の共結晶の粒子、および少なくとも1種の分散化剤または懸濁化剤を含む、対象への経口投与用の製剤が提供される。製剤は懸濁用の散剤および／または顆粒であることができ、水と混合した際に、実質的に均一な懸濁剤が得られる。本明細書に記載の通り、水性分散剤は、複数の有効粒径からなる本発明の有効剤の非晶質粒子および非非晶質粒子を、比較的小さな有効粒径を有する本発明の有効剤の粒子が比較的速やかに吸収され、かつ、比較的大きな有効粒径を有する本発明の有効剤の粒子が比較的ゆっくりと吸収されるように含みうる。特定の実施形態では、水性分散剤または懸濁剤は即時放出製剤である。別の実施形態では、本発明の有効剤の非晶質粒子を含む水性分散剤が、本発明の有効剤の粒子の一部が例えば投与後約3時間以内に吸収され、かつ本発明の有効剤の粒子の約90%が例えば投与後約10時間以内に吸収されるように製剤化される。他の実施形態では、水性分散剤に複合体化剤を加えることで、本発明の有効剤を含む粒子の50～80%が最初の3時間以内に吸収され、約90%が約10時間までに吸収されるように、粒子の薬物吸収期が延長される。経口投与用の剤形は、薬学的に許容される水性経口分散剤、乳剤、溶液剤、およびシロップ剤を含むがそれに限定されない群から選択される、水性懸濁剤でありうる。例えばSingh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照。液体剤形は、本発明の有効剤の粒子に加えて、(a)崩壊剤；(b)分散化剤；(c)湿潤剤；(d)少なくとも1種の防腐剤；(e)粘度向上剤；(f)少なくとも1種の甘味料；および(g)少なくとも1種の香味料などの添加剤を含みうる。

【0185】

水性懸濁剤および分散剤中での使用のための崩壊剤の例としてはデンプン、例えば天然デンプン、例えばコーンスターチもしくはジャガイモデンプン、アルファ化デンプン、例えばNational 1551もしくはAmijel（登録商標）、またはデンプングリコール酸ナトリウム、例えばPromogel（登録商標）もしくはExploTab（登録商標）；セルロース、例えば木製品、結晶セルロース、例えばAvicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、およ

10

20

30

40

50

び S o l k a - F l o c (登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム (A c - D i - S o l (登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、もしくは架橋クロスカルメロース；架橋デンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウム；架橋ポリマー、例えばクロスポビドン；架橋ポリビニルピロリドン；アルギネート、例えばアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸塩；粘土、例えば V e e g u m (登録商標) H V (ケイ酸アルミニウムマグネシウム)；ゴム、例えば寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、またはトラガント；デンプングリコール酸ナトリウム；ベントナイト；天然スポンジ；界面活性剤；樹脂、例えばカチオン交換樹脂；シトラスパルプ；ラウリル硫酸ナトリウム；組合せデンプン中のラウリル硫酸ナトリウム；などが挙げられるがそれに限定されない。

10

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の水性懸濁剤および分散剤に好適な分散化剤は、当技術分野において公知であり、例えば親水性ポリマー、電解質、T w e e n (登録商標) 60または80、P E G、ポリビニルピロリドン (P V P；P l a s d o n e (登録商標)として商業的に知られる)、ならびに炭水化物系分散化剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースエーテル (例えばH P C、H P C - S L、およびH P C - L)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル (例えばH P M C K 100、H P M C K 4 M、H P M C K 15 M、およびH P M C K 100 M)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、非結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール (P V A)、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体 (P l a s d o n e (登録商標)、例えばS - 630)、4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) - フェノールとエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマー (チロキサポールとしても知られる)、ポロキサマー (例えばエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロック共重合体であるP l u r o n i c s F 68 (登録商標)、F 88 (登録商標)、およびF 108 (登録商標))；ならびにポロキサミン (例えばエチレンジアミンにプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドを順次加えることにより誘導される四官能性ブロック共重合体である、P o l o x a m i n e 908 (登録商標)としても知られるT e t r o n i c 908 (登録商標) (B A S F C o r p o r a t i o n、ニュージャージー州P a r s i p p a n y))が挙げられる。他の実施形態では、分散化剤は、以下の薬剤のうち1種を含まない群から選択される：親水性ポリマー；電解質；T w e e n (登録商標) 60もしくは80；P E G；ポリビニルピロリドン (P V P)；ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースエーテル (例えばH P C、H P C - S L、およびH P C - L)；ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル (例えばH P M C K 100、H P M C K 4 M、H P M C K 15 M、H P M C K 100 M、およびP h a r m a c o a t (登録商標) U S P 2910 (S h i n - E t s u))；カルボキシメチルセルロースナトリウム；メチルセルロース；ヒドロキシエチルセルロース；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；非結晶性セルロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；トリエタノールアミン；ポリビニルアルコール (P V A)；4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) - フェノールとエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマー；ポロキサマー (例えばエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロック共重合体であるP l u r o n i c s F 68 (登録商標)、F 88 (登録商標)、およびF 108 (登録商標))；またはポロキサミン (例えばP o l o x a m i n e 908 (登録商標)としても知られるT e t r o n i c 908 (登録商標))。

20

30

40

【0187】

本明細書に記載の水性懸濁剤および分散剤に好適な湿潤剤 (界面活性剤を含む) は、当

50

技術分野において公知であり、アセチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば市販の Tween（登録商標）、例えば Tween 20（登録商標）および Tween 80（登録商標）（ICI Specialty Chemicals））、ならびにポリエチレングリコール（例えば Carbowax 3350（登録商標）および 1450（登録商標）、ならびに Carpool 934（登録商標）（Union Carbide））、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミン E TPGS、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、ホスファチジルコリンなどが挙げられるがそれに限定されない。

10

【0188】

本明細書に記載の水性懸濁剤または分散剤に好適な防腐剤としては、例えばソルビン酸カリウム、パラベン（例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベン）ならびにそれらの塩、安息香酸およびその塩、他のパラ-ヒドロキシ安息香酸エステル、例えばブチルパラベン、アルコール、例えばエチルアルコールもしくはベンジルアルコール、フェノール化合物、例えばフェノール、または第四級化合物、例えば塩化ベンザルコニウムが挙げられる。本明細書において使用される防腐剤は、微生物増殖を阻害するために十分な濃度で剤形に取り込まれる。

【0189】

1つの実施形態では、水性液体分散剤は、メチルパラベンおよびプロピルパラベンを、メチルパラベンが水性分散剤の重量に対して約0.01重量%～約0.3重量%、プロピルパラベンが水性分散剤の総重量に対して約0.005重量%～約0.03重量%の範囲の濃度で含む。さらに別の実施形態では、水性液体分散剤は、水性分散剤の約0.05～約0.1重量%のメチルパラベンおよび約0.01～約0.02重量%のプロピルパラベンを含む。

20

【0190】

本明細書に記載の水性懸濁剤または分散剤に好適な粘度向上剤としてはメチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Plasdone（登録商標）S-630、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギネート、アラビアゴム、キトサン、およびそれらの組合せが挙げられるがそれに限定されない。粘度向上剤の濃度は選択される薬剤および所望の粘度に依存する。

30

【0191】

本発明の有効剤の液体製剤は、上記で列挙された添加剤に加えて、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水もしくは他の溶媒、可溶化剤、乳化剤、および／または甘味料も含みうる。

【0192】

筋肉内、皮下、または静脈内注射に好適な製剤は、生理的に許容される滅菌で水性または非水性の溶液剤、分散剤、懸濁剤、または乳剤、および滅菌注射用溶液剤または分散剤に還元される滅菌散剤を含む。好適な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、または媒体の例としては水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、Cremophor など）、好適なそれらの混合物、植物油（例えばオリーブ油）、および注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。さらに、本発明の有効剤を、水溶性ベータ-シクロデキストリン（例えばベータ-スルホブチル-シクロデキストリンおよび2-ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン）を使用して、1mg/ml超の濃度で溶解させることができる。例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散剤の場合は所要の粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。皮下注射に好適な本発明の有効剤の製剤は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散化剤などの添加剤も含みうる。

40

50

微生物増殖の防止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、安息香酸、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実にすることができる。等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含めることが望ましいこともある。注射用医薬形態の薬物吸収の延長を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によって実現することができる。皮下または筋肉内注射による長期放出のために設計される本発明の有効剤の懸濁製剤によって、初回通過代謝を回避することができ、また、約 50 ng/ml の血漿レベルを維持するために必要になる本発明の有効剤の投与量を低下させることができる。これらの製剤では、脂肪または筋肉中での溶解速度を制御することで薬物の放出を制御するために、本発明の有効剤の粒子の粒径、および本発明の有効剤の粒子の粒径の範囲を使用することができる。

10

【0193】

さらに他の実施形態では、本発明の少なくとも1個の共結晶を含む発泡散剤を調製することができる。経口投与のために医薬を水に分散させるために、発泡塩が使用されている。発泡塩は、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、および／または酒石酸で通常は構成される乾燥混合物中に医薬剤を含む、顆粒または粗粉末である。本発明の塩を水に加えるとき、酸と塩基とが反応して二酸化炭素ガスを遊離させ、それにより「発泡」を引き起こす。発泡塩の例としては、例えば炭酸水素ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウム、クエン酸、および／または酒石酸との混合物が挙げられる。二酸化炭素の遊離を生じさせる任意の酸-塩基の組合せを、これらの成分が薬学的使用に好適であり約 6.0 以上の pH を生じさせる限り、炭酸水素ナトリウムとクエン酸および酒石酸との組合せの代わりに使用することができる。

20

【0194】

他の実施形態では、本明細書に記載の本発明の共結晶の製剤を含む散剤を、1種または複数種の医薬賦形剤および香料を含むように製剤化することができる。この散剤は、例えば、本発明の有効剤の製剤と任意選択の医薬賦形剤とを混合してバルクブレンド組成物を形成することで調製可能である。さらなる実施形態は懸濁化剤および／または湿潤剤も含む。このバルクブレンドは均一に単位剤形包装または複数剤形包装単位に小分けされる。「均一な」という用語は、包装プロセス中にバルクブレンドの均質性が実質的に維持されることを意味する。

【0195】

本発明の特定の実施形態では、医薬組成物を、非経口的使用に好適な剤形に製剤化することができる。例えば、剤形は凍結乾燥散剤、溶液剤、懸濁剤（例えばデポー懸濁剤）でありうる。

30

【0196】

他の実施形態では、医薬組成物を、パッチ剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、乳剤、リニメント剤、バalm剤、ローション剤、および軟膏剤などであるがそれに限定されない、局所剤形に製剤化することができる。

【0197】

本明細書に記載の本発明の錠剤を、当技術分野において周知の方法により調製することができる。即時放出剤形、調節放出剤形、制御放出剤形、および長期放出剤形（例えばマトリックス錠剤や、1つまたは複数の調節放出層、制御放出層、または長期放出層を有する錠剤などとして）、ならびにそれに含まれる媒体の調製のための様々な方法は、当技術分野において周知である。方法に関する一般に公認された概論としては Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro, Editor, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Sheth et al. (1980) Compressed tablets, in Pharmaceutical dosage forms, Vol 1, edited by Lieberman and Lachman, Dekker, NY が挙げられる。

40

【0198】

特定の実施形態では、固体剤形、例えば錠剤、発泡錠剤、およびカプセル剤は、本発明の有効剤の粒子と1種または複数種の医薬賦形剤とを混合してバルクブレンド組成物を形

50

成することで調製される。これらのバルクブレンド組成物を均質であると呼ぶときは、本発明の有効剤の粒子が組成物全体を通じて均一に分散しており、したがって組成物を等しく有効な単位剤形、例えば錠剤、丸剤、およびカプセル剤に容易に小分けすることができることを意味している。また、個々の単位剤形は、経口摂取時または希釈剤との接触時に崩壊する、フィルムコーティングを含みうる。本発明の有効剤のこれらの製剤を従来の薬学的技術によって製造することができる。

【0199】

固体剤形の調製のための従来の薬学的技術としては、例えば以下の方法のうち1つまたはその組合せが挙げられる：(1)乾式混合、(2)直接圧縮、(3)製粉、(4)乾式もしくは非水性造粒、(5)湿式造粒、または(6)融解。例えばLachman et al., Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照。他の方法としては例えば噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング(例えばWursterコーティング)、接線コーティング、トップ噴霧、錠剤化、押出加工などが挙げられる。

【0200】

圧縮錠剤は、上記の本発明の有効剤の製剤のバルクブレンドを圧縮することで調製される固体剤形である。様々な実施形態では、口内で溶解するように設計された圧縮錠剤は、1種または複数種の香味料を含む。他の実施形態では、圧縮錠剤は、最終圧縮錠剤を取り囲むフィルムを含む。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、本発明の有効剤の製剤の遅延放出を実現することができる。他の実施形態では、フィルムコーティングは患者の服薬遵守を促進する(例えばOpadry(登録商標)コーティングまたは糖衣)。通常、Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは錠剤の重量の約1%~約3%の範囲である。通常、遅延放出用のフィルムコーティングは錠剤の重量の2~6%、または噴霧層化ビーズ剤の重量の7~15%を占める。他の実施形態では、圧縮錠剤は1種または複数種の賦形剤を含む。

【0201】

カプセル剤は、例えば上記の本発明の共結晶の製剤のバルクブレンドをカプセルの中に入れて調製することができる。いくつかの実施形態では、共結晶は軟ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態では、共結晶は標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセル、例えばHPMCを含むカプセルに入れられる。他の実施形態では、本発明の共結晶の製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、カプセルは丸ごと飲み込まれることもあれば、食前に開けられて内容物が食物に振りかけられることもある。本発明のいくつかの実施形態では、治療量が複数個(例えば2個、3個、または4個)のカプセル剤に分割される。いくつかの実施形態では、本発明の有効剤の製剤の用量全体が1個のカプセル剤の形態で送達される。例えば、このカプセル剤は約100mg~約1000mgの間の本発明の有効剤を含みうる。

【0202】

特定の好ましい実施形態では、本発明の製剤は、イタナプラセドを含む共結晶と、プラセド薬と同様のまたは異なる機序でヒトにおいてコロナウイルス感染症を予防、阻害、または処置可能な少なくとも1種の薬物との、一定用量の組合せである。一定用量の組合せの製剤は、単層モノリシック錠剤もしくは多層モノリシック錠剤の形態で、またはコア錠剤入り錠剤もしくは多層多円板錠剤の形態で、またはビーズ剤入りカプセル剤もしくは錠剤入りカプセル剤の形態で、以下の組合せを含みうるが、それに限定されない：(a)即時放出製剤の治療上有効な一定用量の組合せ；(b)1つの剤形に含まれる即時放出薬および長期放出薬の治療上有効な一定用量の組合せ；(c)薬物の長期放出製剤の治療上有効な一定用量の組合せ。

【0203】

本明細書に記載の医薬組成物を、水性経口分散剤、水性経口懸濁剤、経口固体剤形を含む固体剤形、エアロゾル剤、制御放出製剤、速溶性製剤、発泡製剤、自己乳化型分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、凍結乾燥製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、遅延放出製

10

20

30

40

50

剤、即時放出製剤、調節放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および即時放出・制御放出混合型製剤を含むがそれに限定されない任意の好適な剤形に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本発明の共結晶の製剤は、投与後約30分～約24時間の間隔にわたって治療有効量の本発明の有効剤を送達し、例えば1日4回（Q．I．D．）、1日3回（t．i．d．）、1日2回（b．i．d．）、または1日1回（q．d．）の投与を可能にする。剤形は、共結晶、および、所望のインビトロ放出プロファイルを実現するために、かつ剤形を例えば1日4回、1日3回、1日2回、または1日1回の投与に好適なものにするために十分な量の、共結晶と混合されかつ／または共結晶をコーティングする制御放出剤を含む。1つの実施形態では、共結晶は、1日2回の投与用に制御放出またはパルス固体剤形に製剤化される。他の実施形態では、本発明の共結晶は、1日2回の投与用に水性分散剤に分散される。一般的に言えば、所望の治療効果を誘発するために有効な期間にわたってインビボで有効であることがわかっている濃度に相応した血漿レベルを実現するために有効な量の、本発明の共結晶を投与することが望まれよう。

10

【0204】

所望の放出プロファイルに応じて、本発明の経口固体剤形は、好適な量の制御放出剤、長期放出剤、および／または調節放出剤（例えば遅延放出剤）を含みうる。さらに、本明細書に記載の本発明の有効剤を含む医薬固体経口剤形を、本発明の有効剤の調節放出または制御放出を実現するように製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体剤形を、遅延放出剤形として、例えば腸溶コーティング遅延放出経口剤形として、すなわち、胃腸管の小腸中での放出に影響を与えるように腸溶コーティングを利用する本明細書に記載の医薬組成物の経口剤形として、製剤化することができる。腸溶コーティング剤形は、それ自体コーティング済みまたは未コーティングである、有効成分および／または他の組成物成分の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、または粒子を含む、圧縮または成形または押出加工された錠剤／成形体（コーティング済みまたは未コーティング）でありうる。腸溶コーティング経口剤形は、それ自体コーティング済みまたは未コーティングである、固体担体または組成物のペレット、ビーズ、または顆粒を含む、カプセル剤（コーティング済みまたは未コーティング）でもありうる。腸溶コーティングは、長期放出剤形およびパルス放出剤形を含む他の制御放出剤形を調製するために使用されることもある。

20

30

【0205】

他の実施形態では、本明細書に記載の製剤の有効剤は、パルス剤形を使用して送達される。本明細書に記載の本発明の有効剤の製剤を含むパルス剤形を、当技術分野において公知である種々の製剤を使用して投与することができる。例えば、これらの製剤としては、いずれも参照により具体的に組み入れられる米国特許第5,011,692号明細書、第5,017,381号明細書、第5,229,135号明細書、および第5,840,329号明細書に記載の製剤が挙げられるがそれに限定されない。本発明の有効剤の製剤での使用に好適な他の剤形は、例えばいずれも参照により具体的に組み入れられる米国特許第4,871,549号明細書、第5,260,068号明細書、第5,260,069号明細書、第5,508,040号明細書、第5,567,441号明細書、および第5,837,284号明細書に記載されている。1つの実施形態では、制御放出剤形は、いずれも本明細書に記載の本発明の有効剤を含む少なくとも2つの粒子群を含む、パルス放出固体経口剤形である。第1の粒子群は、対象による摂取時に本発明の有効剤の実質的に即時の投与を行う。第1の粒子群は、未コーティングであることもあれば、コーティングおよび／またはシーラントを含むこともある。第2の粒子群は、前記製剤中の本発明の有効剤の総量の約2重量%～約75重量%、好ましくは約2.5重量%～約70重量%、または約40重量%～約70重量%を占めうるコーティング済みの粒子と、1種または複数種の結合剤との混合物を含む。

40

【0206】

制御放出、遅延放出、または長期放出を実現するためのコーティングを、薬物に、また

50

は薬物を含むコアに塗布することができる。コーティングは、薬学的に許容される成分を、例えば第2の用量の放出前に、摂取後の約2時間後～約7時間の遅延をもたらすために十分な量で含む。好適なコーティングとしては、1種または複数種の差次的に分解可能なコーティング、例えば、単に例示として、pH感受性コーティング（腸溶コーティング）、例えば、単独で使用されるかもしくはセルロース誘導体、例えばエチルセルロースとブレンドされる、アクリル樹脂（例えばEudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、およびEudragit（登録商標）NE30D、Eudragit（登録商標）NE 40D（登録商標））、または、本発明の有効剤の製剤の差次的放出を実現するために変動可能な厚さを有する非腸溶コーティングが挙げられる。

10

【0207】

当業者に公知である多くの他の種類の制御放出系／遅延放出系／長期放出系が、本明細書に記載の本発明の有効剤の製剤での使用に好適である。これらの送達系の例としては、例えばポリマーベースの系、例えばポリ乳酸およびポリグリコール酸、ポリ無水物、ならびにポリカプロラクトン、セルロース誘導体（例えばエチルセルロース）、多孔質マトリックス；コレステロール、コレステロールエステル、および脂肪酸などのステロール、またはモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドなどの中性脂肪を含む、脂質である、非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系；ペプチドベースの系；ワックスコーティング、生体浸食性剤形、従来の結合剤を使用する圧縮錠剤、などが挙げられる。例えばLieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); いずれも参照により具体的に組み入れられる米国特許第4,327,725号明細書、第4,624,848号明細書、第4,968,509号明細書、第5,461,140号明細書、第5,456,923号明細書、第5,516,527号明細書、第5,622,721号明細書、第5,686,105号明細書、第5,700,410号明細書、第5,977,175号明細書、第6,465,014号明細書、および第6,932,983号明細書を参照。特定の実施形態では、制御放出系は、薬物と共にマトリックスに取り込まれる制御放出材料／遅延放出材料／長期放出材料を含むが、他の製剤では、制御放出材料は、薬物を含むコアに塗布されう。特定の実施形態では、一方の薬物はコアに取り込まれうが、他方の薬物はコーティングに組み込まれる。いくつかの実施形態では、材料としてはセラック、アクリルポリマー、セルロース誘導体、ポリビニルアセテートフタレート、およびそれらの混合物が挙げられる。他の実施形態では、材料としてはEudragit（登録商標）シリーズE、L、RL、RS、NE、L、L300、S、100-55、酢酸フタル酸セルロース、Aquateric、酢酸トリメリット酸セルロース、エチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、およびCottericが挙げられる。制御放出系／遅延放出系／長期放出系では、水膨潤性ポリマー（例えば天然ゴムまたは合成ゴム）を含むがそれに限定されない親水性ポリマーが利用されう。親水性ポリマーは、水の存在下で膨潤および膨張して本発明の有効剤をゆっくりと放出する、任意の薬学的に許容されるポリマーでありう。これらのポリマーとしてはポリエチレンオキシド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。

20

30

40

【0208】

アクリルポリマーの性能（主に生体液中での溶解性）は、置換の程度および種類に応じて異なりう。マトリックス製剤またはコーティング中で使用可能である好適なアクリル

50

ポリマーの例としてはメタクリル酸共重合体およびアンモニアメタクリレート共重合体が挙げられる。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS、およびNE（Roehm Pharma）が有機溶媒中溶液、水性分散液、または乾燥粉末として利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、およびRSは、胃腸管内で不溶性であるが、透過性であり、主に結腸標的化に使用される。EudragitシリーズEは胃内で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、およびSは胃内で不溶性であり、腸内で溶解する。Opadry Entericも胃内で不溶性であり、腸内で溶解する。

【0209】

マトリックス製剤またはコーティング中での使用に好適なセルロース誘導体の例としてはエチルセルロース；セルロースの部分酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物が挙げられる。性能は置換の程度および種類に応じて異なりうる。酢酸フタル酸セルロース（CAP）はpH 6超で溶解する。Aquateric（FMC）は水ベースの系であり、1 μm超の粒子を有する噴霧乾燥CAP擬似ラテックスである。Aquateric中の他の成分としてはPluronic、Tween、およびアセチル化モノグリセリドを挙げることができる。他の好適なセルロース誘導体としては酢酸トリメリット酸セルロース（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat、Methocel）；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）；コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCS）；および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばAQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。性能は置換の程度および種類に応じて異なりうる。例えば、HPMCP、例えばHP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fグレードが好適である。性能は置換の程度および種類に応じて異なりうる。例えば、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの好適なグレードとしては、pH 5で溶解するAS-LG（LF）、pH 5.5で溶解するAS-MG（MF）、およびそれよりも高いpHで溶解するAS-HG（HF）が挙げられるがそれに限定されない。これらのポリマーは顆粒として、または水性分散剤用の微粉末として提供される。他の好適なセルロース誘導体としてはヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

【0210】

いくつかの実施形態では、コーティングは可塑剤、ならびに場合によっては当技術分野において周知である他のコーティング賦形剤、例えば着色料、タルク、および／またはステアリン酸マグネシウムを含みうる。好適な可塑剤としてはクエン酸トリエチル（Citroflex 2）、トリアセチン（三酢酸グリセリル）、クエン酸アセチルトリエチル（Citroflex A2）、Carbowax 400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、およびフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、アニオン性カルボン酸アクリルポリマーは通常、10～25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、およびトリアセチンを含む。従来のコーティング技術、例えば噴霧コーティングまたはパンコーティングが、コーティングを塗布するために使用される。コーティングの厚さは、腸管内の所望の局所送達部位に到達するまで経口剤形が無傷なままであることを確実にするために十分なものでなければならない。

【0211】

長期放出多層マトリックス錠剤を、第1群からの薬物と第2群からの薬物との一定量の組合せを使用して調製することができる。これらの製剤は1種または複数種の薬物を親水性または疎水性ポリマーマトリックス内に含みうる。例えば、親水性ポリマーはグアガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびキサンタンガムをマトリックス形成剤として含みうる。潤滑化製剤を湿式造粒法により圧縮することができる。

【0212】

多層錠剤送達（例えばGeoMatrix（商標）技術において使用されるもの）は、有効成分および1つまたは2つの不透性もしくは半透性ポリマーコーティングを含んだ、

親水性マトリックスコアを含む。この技術では、コアの片側または両側にフィルムまたは圧縮ポリマーバリアコーティングが使用される。ポリマーコーティング（例えば G e o M a t r i x（商標）技術において使用されるもの）の存在によって、コアの水和／膨潤速度が調節され、薬物放出に利用可能な表面積が減少する。これらの部分コーティングによって、薬物溶解プロファイルが調節され、すなわち、デバイスからの放出速度が減少し、典型的な時間依存的放出速度が定常的な放出に移行する。この技術によって、1個の錠剤によって実現可能な、特定の薬物の制御放出および／または異なる速度での2種の異なる薬物の同時放出のレベルのカスタマイズが可能になる。それぞれが異なる膨潤速度、ゲル化速度、および浸出速度を示す複数の層の組合せが、体内での薬物放出速度に使用される。部分コーティングの結果としての多層錠剤の曝露は、放出速度および浸出速度に影響を与えることがあり、したがって、バリア層の剥離時に全側面が胃腸液に曝露されるように多層錠剤を作り替えることが考慮されよう。

10

【0213】

2種の異なる薬物の即時放出と調節放出／長期放出との組合せを、または同じ薬物の2つの放出速度を1つの剤形中に含む、多層錠剤を、親水性ポリマーマトリックスおよび疎水性ポリマーマトリックスを使用して調製することができる。

【0214】

胃内で速崩性マトリックスの初期投与を行う圧縮外層と、胃内媒体に不溶性であるが腸内環境で効率的に放出される成分によって製剤化されたコア内層錠剤とを有する、二重放出反復作用型多層錠剤を調製することができる。

20

【0215】

1つの実施形態では、剤形は、投与数時間後に本発明の有効剤の粒子の80%超が放出される即時放出剤形である、固体経口剤形である。他の実施形態では、本発明は、制御放出剤形またはパルス放出剤形である、（例えば固体経口）剤形を提供する。この場合、放出は、例えば本発明の有効剤の粒子の30～60重量%が投与後約2時間以内に剤形から放出され、かつ本発明の有効剤の約90重量%が例えば投与後約7時間以内に剤形から放出されるものでありうる。さらに他の実施形態では、剤形は、即時放出形態での少なくとも1種の有効剤、および遅延放出形態または持続放出形態での少なくとも1種の有効剤を含む。さらに他の実施形態では、剤形は、インビトロ溶解試験または経口投与によって確定される異なる速度で放出される、少なくとも2種の有効剤を含む。

30

【0216】

上記で説明した様々な放出投与製剤、および当業者に公知である他の製剤を、崩壊プロファイルにより特徴づけることができる。プロファイルは、選択される試験条件により特徴づけられる。したがって、崩壊プロファイルを、予め選択された装置の種類、軸速度、温度、体積、および分散媒のpHで作成することができる。いくつかの崩壊プロファイルを得ることができる。例えば、第1の崩壊プロファイルを、胃のそれに近似するpHレベル（pH約1.2）で測定することができ、第2の崩壊プロファイルを、腸内の1つの地点のそれに近似するpHレベル、または腸内の複数の地点に近似するいくつかのpHレベル（約6.0～約7.5、より具体的には約6.5～7.0）で測定することができる。別の崩壊プロファイルを蒸留水を使用して測定することができる。また、製剤の放出を、製剤の薬物動態パラメータ、例えばCmax、Tmax、およびAUC（0- τ ）によって特徴づけることができる。

40

【0217】

特定の実施形態では、本発明の一定用量の組合せの1種または複数種の薬物の制御放出、遅延放出、または長期放出は、既に説明したいずれかのコーティング材料を含む律速膜の材料を含む殻部を有し、かつ本発明の有効剤の粒子で充填された、カプセルの形態でありうる。この構成の特別の利点は、カプセルを本発明の有効剤の粒子とは独立して調製することができる、したがって、カプセルを調製するために、薬物に悪影響を与えるであろうプロセス条件を使用してもよいということである。あるいは、製剤は、熱成形プロセスにより作製される多孔質ポリマーまたはpH感受性ポリマーでできた殻部を有するカプセル

50

を含みうる。別の代替形態は、非対称膜、すなわち、一方の表面に薄い外皮を有し、かつ膜の厚さの大部分が高透過性多孔質材料で構成される、膜の形態のカプセル殻部である。非対称膜カプセルは、カプセル形状の型枠にコーティングされたポリマー溶液が、溶媒を混和性非溶媒に交換することで相分離するように誘導される、溶媒交換転相により調製することができる。別の実施形態では、本発明の有効剤の噴霧層化粒子がカプセルに充填される。本発明の噴霧層化有効剤を製造するための例示的なプロセスは流動床噴霧プロセスである。先に記載した、本発明の有効剤の懸濁剤、または本発明の有効剤の複合体の懸濁剤を、Wursterカラムインサートによって入口温度50℃～60℃および空気温度30℃～50℃で糖または結晶セルロース(MCC)のビーズ(20～35メッシュ)上に噴霧することができる。総固形分15～20重量%の懸濁液であって、懸濁液の固形分の総量に対して45～80重量%の本発明の有効剤、10～25重量%のヒドロキシメチルプロピルセルロース、0.25～2重量%のSLS、10～18重量%のスクロース、0.01～0.3重量%のシメチコン乳濁液(30%乳濁液)、および0.3～10%のNaClを含む、懸濁液を、ビーズ上に、1.2mmノズルを通じて10mL/分および圧力1.5barで、初期ビーズ重量との比較で400～700重量%の層化が実現されるまで噴霧(下部噴霧)する。得られた本発明の有効剤の噴霧層化粒子、または本発明の有効剤の複合体の噴霧層化粒子は、粒子の総重量に対して約30～70重量%の本発明の有効剤を含む。1つの実施形態では、カプセルはサイズ0号軟ゼラチンカプセルである。1つの実施形態では、カプセルは膨潤プラグデバイスである。別の実施形態では、膨潤プラグデバイスは酢酸フタル酸セルロース、またはメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体でさらにコーティングされている。いくつかの実施形態では、カプセルは少なくとも100mg(または少なくとも300mgもしくは少なくとも400mg)の本発明の有効剤を含み、800mg未満(または700mg未満)の総重量を有する。カプセルは、本発明の有効剤を含む複数個のビーズ、例えば噴霧層化ビーズを含みうる。いくつかの実施形態では、ビーズは、本発明の有効剤が12～25重量%である。いくつかの実施形態では、本発明の有効剤を含むビーズの一部または全部が、ビーズの総重量の6～15%(または8～12%)を占めるコーティングでコーティングされている。通常、最適化作業は添加レベルの低下を包含し、ビーズは最終ビーズ重量の30～60%を構成する。カプセルは、本発明の有効剤を含む顆粒化組成物を含みうる。

【0218】

カプセルは、本発明の有効剤の経口剤形のパルス放出を実現することができる。これらの製剤は(a)患者への剤形の経口投与の実質的に直後に放出される、本発明の有効剤の第1の用量を含む、第1の投与単位；(b)患者への剤形の投与の約3～7時間後に放出される、本発明の有効剤の第2の用量を含む、第2の投与単位を含みうる。ビーズを含むパルス放出カプセルでは、ビーズは、ビーズの総重量の6～15%(または8～12%)を占めるコーティングでコーティングされうる。いくつかの実施形態では、コーティングは、pH 1～2では不溶性であって、pH 5.5超では可溶性である、コーティングである。特定の実施形態では、製剤は、少なくとも2種の有効剤(例えば第1群からの1種の薬物、および第2群からの1種の薬物)を含むパルス放出カプセルを含みうる。このパルス放出カプセルは、一部のビーズが即時放出ビーズであり、他のビーズが通常は投与の約3時間後～約10時間後の調節放出のために例えばコーティングの使用によって製剤化されている、複数個のビーズを含みうる。他の実施形態では、パルス放出カプセルは、調節放出のために製剤化された複数個のビーズ、および即時放出のための本発明の有効剤の粉末、例えば本発明の有効剤の噴霧顆粒を含む。

【0219】

いくつかの実施形態では、本発明の有効剤の粒子の放出を、調節放出コーティング、例えば、酢酸フタル酸セルロースを使用する腸溶コーティング、またはメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む持続放出コーティングによって調節することができる。1つの実施形態では、腸溶コーティングは例えば噴霧層化粒子の重量に対して約0.5～約15重量%、より具体的には約8～約12重量%の量で存在しうる。1つの実施形態

では、遅延放出コーティングおよび／または持続放出コーティングでコーティングされた噴霧層化粒子を、本発明の有効剤の腸溶コーティングビーズと即時放出ビーズとの両方が軟ゼラチンカプセルに充填される、調節放出カプセルに充填することができる。追加の好適な賦形剤を、コーティング済みの粒子と共にカプセルに充填してもよい。未コーティングの粒子は、投与直後に本発明の有効剤を放出するが、コーティング済みの粒子は、これらの粒子が腸に到達するまで本発明の有効剤を放出しない。コーティング済みの粒子と未コーティングの粒子との比を制御することで、望ましいパルス放出プロファイルを得ることができる。いくつかの実施形態では、望ましい放出を得るための未コーティングの粒子とコーティング済みの粒子との間の比は例えば 20 / 80、または 30 / 70、または 40 / 60、または 50 / 50 (w / w) である。

10

【0220】

特定の実施形態では、本発明の一定用量の組合せに含まれる薬物は、カプセル内に含まれるビーズの形態でありうる。特定の実施形態では、一部のビーズは一方または両方の薬物を即時放出することができるが、他のビーズは一方または両方の薬物を長期間にわたって放出するかまたは遅延後に放出する（遅延放出）であろう。

【0221】

特定の実施形態では、本発明の有効剤の噴霧層化粒子を、一般的に使用される医薬賦形剤と共に錠剤に圧縮することができる。コーティングを形成するための任意の適切な装置、例えば Wurster カラムを使用する流動床コーティング；コーティングパンまたは回転式コーティング機中での粉末層化；二重圧縮技術による乾式コーティング；フィルムコーティング技術による錠剤コーティング；などを使用して、腸溶コーティング錠剤を作製することができる。例えば米国特許第 5,322,655 号明細書；Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook: Chapter 90 "Coating of Pharmaceutical Dosage Forms", 1990 を参照。特定の実施形態では、上記の本発明の噴霧層化有効剤と、1 種または複数種の賦形剤とを乾式ブレンドして、経口投与後約 30 分未満以内、約 35 分未満以内、約 40 分未満以内、約 45 分未満以内、約 50 分未満以内、約 55 分未満以内、または約 60 分未満以内に実質的に分解し、それにより本発明の有効剤の製剤を胃腸液中に放出する、医薬組成物を実現するために十分な硬度を有する、錠剤などの塊に圧縮する。他の実施形態では、本発明の有効剤の噴霧層化粒子、または本発明の有効剤の複合体の噴霧層化粒子を、上記腸溶コーティング、および 1 種または複数種の賦形剤と共に乾式ブレンドして、錠剤などの塊に圧縮する。1 つの実施形態では、錠剤中の腸溶コーティング粒子によって、胃内での本発明の有効剤の放出が実質的に回避される（例えば 15 重量% 未満）が、腸内で実質的にすべての、例えば 80 重量% 超の本発明の有効剤（腸溶コーティングまたは持続放出コーティング）が放出される。

20

30

【0222】

特定の実施形態では、本発明の有効剤のパルス放出製剤は、第 1 の投与単位であって、腸溶コーティングまたは持続放出コーティングを有しない、噴霧乾燥手順もしくは噴霧造粒手順により作製される、本発明の有効剤を含む顆粒から作製される、製剤、または噴霧乾燥手順もしくは噴霧造粒手順により作製される、本発明の有効剤の複合体を含む顆粒から作製される、製剤を含む、第 1 の投与単位と、第 2 の投与単位であって、腸溶コーティングまたは持続放出コーティングを有する、本発明の有効剤の噴霧層化粒子または本発明の有効剤の複合体の噴霧層化粒子を含む、第 2 の投与単位とを含む。1 つの実施形態では、第 1 の投与単位と第 2 の投与単位とを湿式または乾式ブレンドし、塊に圧縮してパルス放出錠剤を作製する。

40

【0223】

特定の実施形態では、結合剤、潤滑剤、および崩壊剤を本発明の噴霧層化有効剤にブレンド（湿式または乾式）して圧縮可能なブレンドを作製する。第 1 の投与単位および第 2 の投与単位を別々に圧縮した後、一緒に圧縮して二層錠剤を形成する。さらに別の実施形態では、第 1 の投与単位は、オーバーコートの状態であり、第 2 の投与単位を完全に覆う。

50

【0224】

特定の実施形態では、本発明の成分（有効剤を含むかまたは含まない）を湿式造粒する。錠剤調製の湿式造粒プロセスにおける個々のステップとしては、成分の製粉および篩分け、乾式粉末混合、湿式塊化、造粒、乾燥、および最終粉砕が挙げられる。様々な実施形態では、医薬製剤の他の賦形剤を湿式造粒した後で、本発明の有効剤の組成物をそれに加える。あるいは、成分を、例えば高耐久回転式打錠機上で粉末混合物を粗い錠剤または「スラッグ」に圧縮することによる乾式造粒に供することもできる。次にスラッグを、通常は転動造粒機に通すことによる粉砕操作によって顆粒状粒子に分解する。個々のステップとしては、粉末の混合、圧縮（スラッグ化）、および粉砕（スラッグ減少または造粒）が挙げられる。いずれのステップにも湿式結合剤または水分は関与しない。いくつかの実施形態では、医薬製剤中の他の賦形剤と共に、本発明の有効剤の製剤を乾式造粒する。他の実施形態では、医薬製剤の他の賦形剤を乾式造粒した後で、本発明の有効剤の製剤をそれに加える。

10

【0225】

他の実施形態では、本明細書に記載の本発明の製剤は固体分散体である。これらの固体分散体を生成する方法は、当技術分野において公知であり、例えばいずれも参照により具体的に組み入れられる米国特許第4,343,789号明細書、第5,340,591号明細書、第5,456,923号明細書、第5,700,485号明細書、第5,723,269号明細書、および米国特許出願公開第2004/0013734号明細書が挙げられるがそれに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、非晶質および非非晶質の両方の本発明の有効剤を含んでおり、従来の本発明の有効剤の製剤との比較でバイオアベイラビリティの向上を示しうる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の本発明の有効剤の製剤は固溶体である。固溶体は、1つの物質と有効剤および他の賦形剤との組合せであって、この混合物を加熱することで薬物が溶解し、次に得られた組成物を冷却することで固体ブレンドが得られ、これをさらに製剤化するか、またはカプセルに直接加えるか、または錠剤に圧縮することができる、組合せを包含する。

20

【0226】

本明細書に開示される組合せ治療薬を構成する医薬剤は、剤形の組合せ、または実質的に同時の投与が意図される別々の剤形でありうる。組合せ治療薬を構成する医薬剤は順次投与されることもあり、この場合、いずれの治療用化合物も2段階投与を要求するレジメンによって投与される。

30

【0227】

C o v i d - 1 9

様々な報告は、相当な割合のC O V I D - 1 9患者が頭痛、悪心、嘔吐などの神経症状、ならびに味覚および嗅覚の喪失を、稀な場合では脳炎さえ示すことを示している（Li, 2020; Yeager 2020; Filatov, 2020）。これらの神経症状は、このウイルスが、S A R S - C o V またはM E R S に関して既報のように、やはり中枢神経系に侵入しうることを示すと考えられる。このウイルスがC N S に侵入する経路はまだ不明であるが、このウイルスが最初に末梢神経終末に侵入した後、経シナプス移動を経てC N S に到達する可能性があることを示すエビデンスは増えている（Li 2012, 2013）。

40

【0228】

C O V I D - 1 9 などのコロナウイルスが引き起こす結果的な神経損傷は、肺損傷を2つのやり方で増悪させる可能性がある：第一に、いくつかのコロナウイルスは、脳幹内の延髄性心肺中枢に広がって、呼吸機能の制御を妨害しうる損傷を引き起こすことが可能であることが実証されている。第二に、本発明者らは、サイトカインおよび他の毒素が血流中に放出された後、肺内に滞留して、C O V I D - 1 9 患者がそれによりしばしば死亡する急性呼吸窮迫症候群（A R D S ）の一因となると考える。

【0229】

罹患後の血液脳関門（B B B ）の損傷によって、過剰活性化されたかまたは損傷したミクログリア、アストロサイト、およびニューロンから放出される炎症性の免疫細胞、サイ

50

トカイン、および毒素を含む種々の因子の急性放出が生じる、外傷性脳損傷（TBI）に罹患した患者における、ARDSの大きな割合（20～30%）は、同様の機序が理由であるということが提起された（Hu, 2017; Puntambekar, 2018）。同様に、脳は、コロナウイルス感染に対する複雑な免疫組織の反応を統制する（Bergman, 2006）。近年の報告は、特にミクログリアが、コロナウイルス誘発性脳炎に対する保護に必須であることを示している（Wheeler, 2018）。

【0230】

[実施例1]

機器および実験の詳細

X線粉末回折（XRPD）

40 kVおよび40 mAで動作するCu線源（Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ）を備え、Bragg-Brentano配置で構成され、90位置AUTO-CHANGERおよびシリコンストリップ検出器（SSD160-2）を備えたBRUKER D8 ADVANCEを使用することで、X線粉末回折分析を得る。4～40度での $\theta-2\theta$ 連動PSD（光位置センサ）連続高速スキャンを約32分（0.5秒/0.01°ステップ）にわたって収集する。試料を、平面上に穏やかに分配することで、磨かれたゼロバックグラウンドのシリコンウェハに載せ、平板試験片として分析する。

【0231】

示差走査熱量計（DSC）

DSCの運転をオートサンプラーおよびRCS90を備えたTA Instruments DSC 2500上で生じさせる。通常は、T4Pモードを使用する場合、Tzero密閉アルミニウムパン中の試料1～3 mgを、1分当たり10℃の昇温速度で、-80℃または周囲温度近傍から、TGAによって確定される分解開始温度の近傍まで加熱する。実験中、50 mL/分での乾燥窒素のパーズを試料の上で維持する。機器制御およびデータ解析をTRIOSソフトウェアの下で操作する。

【0232】

熱重量分析計（TGA）

TGAデータを、オートサンプラーを備えたTA Instruments Discovery TGAを使用して収集する。通常は、試料2～5 mgを、分析のための試料添加の前に自動で穴が打ち抜かれるであろう密閉パンとしての、またはオープンパンとしての、風袋消去済みTzeroアルミニウムパンに入れる。25 mL/分の窒素パーズを使用する、周囲温度から375℃までの1分当たり10℃の昇温速度を使用する。機器制御およびデータ解析をTRIOSソフトウェアの下で操作する。

【0233】

動的水蒸気収着（DVS）

試料をTA Instruments Q5000 SA重量測定式水分収着分析計を使用して分析する。相対湿度（RH）を25℃（±0.5%℃）で5～95%（±1% RH）の間の範囲の10% RH増分で調整する。試料の質量を継続的にRHおよび時間に対してモニタリングおよび記録し、質量平衡の基準を5分間で0.0100未満の質量変化パーセントに設定し、時間制限を1ステップ当たり720分とする。湿度を、乾燥および湿潤窒素流を総流量200 mL/分で混合することで制御する。機器制御およびデータ解析をそれぞれAdvantage for Q SeriesおよびUniversal Analysisソフトウェアの下で操作する。

【0234】

偏光光学顕微鏡（PLM）

試料を、FLIR Grasshopper 3、3.2 MP、121 FPSカラーデジタルカメラを備えたNikon Eclipse LV100N POL偏光光学顕微鏡を使用して分析する。

【0235】

核磁気共鳴分光法（NMR）

¹H-NMRデータをBruker 400MHz分光計上にて周囲温度で取得し、化学シフトをppmで報告する。

【0236】

pKa値

pKa値をACD/pKa (Classic, GALAS)、バージョン2019.2.1、Advanced Chemistry Development, Inc.、カナダ・オンタリオ州トロント、www.acdlabs.comを使用して計算する。

【0237】

[実施例2]

CSP-1103

CSP-1103のXRPDは典型的な結晶性のパターンを示した。これを図1Aに再現する。

【0238】

CSP-1103のDSCは開始200.2℃、およびピーク最大値201.0℃、およびΔH 123.1 J/gの1つの吸熱事象、続いて分解を示した。TGAによれば、分解は200℃の後に発生し始めるようである。周囲温度からの質量損失は195.0℃までで0.6%、208.0℃までで0.9%（総損失）であった。

【0239】

CSP-1103（5～95% RH、25℃）のDVSでの吸着および脱着の結果を表1に示す。

【0240】

【表1】

表 1

R23809-DVS-003, CSP-1103, lot N1200856 (1-004281-100, 72849)							
サイクル 1/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量 変化 (%)	サイクル 2/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量 変化 (%)
吸着	5	95	1.10	吸着	5	95	1.13
脱着	95	5	-1.11	脱着	95	5	-1.13

【0241】

この材料の水分吸着または水分脱着の平均は5～95%の間のRHで1.1±0.0%である。この材料は95% RHで吸湿性がわずかであると思なされるはずである（<2%および≥0.2%、欧州薬局方9.0）。曝露前の材料および曝露後の材料のXRPDの結果は互いに同等であり、例えば固体形態の変化はない。

【0242】

顕微鏡写真をCSP-1103についてPLMにより得た後、対物レンズ倍率に従って校正した。粒子は、材料が結晶性であることを示す複屈折を示す。比較的低い倍率での粒子は、<2～25 μm～<2～25 μmの範囲の不規則な形状の一次粒子からなる凝集体（緩く束縛された粒子）として出現する。図1B～図1Eを参照。

【0243】

CSP-1103のカルボン酸部分のpKa計算値は4.1±0.4である。

【0244】

DMSO-d₆中でのCSP-1103の¹H-NMRは3つの別々の化学シフト領域を示した：(1) δ 12.5 ppmでの酸性プロトン；(2) δ 7.2～7.8 ppmでの芳香族プロトン；ならびに(3) δ 1.2 ppmでの一組の2個のプロトンおよび1.4～1.5 ppmの間での別の一組の2個のプロトンを有し、いずれも各組について2個のプロトンへの積分である、シクロプロピルプロトン。

【0245】

酸性プロトン、δ 7.8（一重項）での芳香族プロトン、δ 7.7（二重項）での芳香族プロトン、またはいずれかの組のシクロプロピルプロトンを使用してCSPを積分することでそれと共結晶形成剤との間の比を確定し、

【0246】

【表2】

分子	略語	CAS#	MW (g/mol)	GRAS ¹	pKa ₁	IID ²	分類	他の分類
L-アスコルビ [®] ン酸	ASC	50-81-7	176.12	Y(1)	4.2	Y	酸	
安息香酸	BZA	65-85-0	122.12	Y(1)	4.2	Y	酸/ 芳香族	
コーヒー酸	CFA	331-39-5	180.16	N	3.6	Y	ヒドロキシ ケイ皮酸/ フェニル プロパノイド	
カフェイン	CAF	58-08-2	194.19	Y(3,4)	NA	Y	キサンチン アルカロイド	
クエン酸	CA	77-92-9	192.13	Y(1)	2.9	Y	酸/アルコール	
グルタミン酸	GMA	617-65-2	147.13	Y(2)	2.2	Y	α-アミノ酸	
ニコチンアミド [®]	NCT	98-92-0	122.13	Y(1)	3.4	N	ピリジニル/ アミド	機能性食品 /補助食品
フェニルアラニン	PA	63-91-2	165.169	N	1.8	Y	α-アミノ酸	機能性食品 /補助食品
サッカリン	SAC	81-07-2	183.18	N	1.7	Y	アミド	
バニリン	VN	121-33-5	152.15	N	7.4	Y	フェノール アルデヒド	

【0247】

共結晶中での化学量論的比を確認することができる。

【0248】

[実施例3]

溶媒支援粉碎(SAG)技術およびスラリー化／可溶化(S/S)技術を使用する共結晶化スクリーニングを、CSP-1103および様々な共結晶形成剤によって調査した。

【0249】

GRAS（一般的に安全と見なされる）と見なされ、かつ／または薬品向けに承認され

た不活性賦形剤と確認されている、共結晶形成剤を調査した。共結晶形成剤に関連する情報を表 2 に示す。

【0250】

表 2

1) 括弧内の数字は、一般的に安全と見なされる物質に関する特別委員会 (SCOGS US FDA) からの結論であり、<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>に見ることができる。

2) 承認された薬品に関する不活性賦形剤検索は<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ig/index.cfm>に見ることができる。

10

【0251】

共結晶形成剤の XRPD はいずれも典型的な結晶性のパターンを示したものであり、共結晶化スクリーニング中に参照点として使用された。共結晶形成剤に関してさらなる特性評価が必要になった場合は、必要に応じて行った。

【0252】

次に共結晶形成剤の溶解性の評価を行った。典型的な製造用溶媒を代表し、良好な溶媒－溶媒混和性を示す、以下の溶媒を、これらの溶媒分類に基づいて選択した：

1. 非プロトン性極性：アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル；

2. 水素結合供与体：エタノール、メタノール；および

3. 電子対供与体：ジエチルエーテルの代わりに MTBE。

20

【0253】

約 0.1 mmol の共結晶形成剤を秤量して 1 ドラムバイアルに入れ、0.2 M 濃度を実現するために十分な溶媒を加え、必要であれば、穏やかな加熱を約 45 °C で約 1 分間適用した。共結晶形成剤が溶解しなかった場合、追加の溶媒を加えて 0.1 M または 0.05 M 濃度を実現し、必要であれば、穏やかな加熱を適用した。65 時間後、共結晶形成剤が溶液に残留していたか否かを確定するための観察を行った。様々な溶媒中での共結晶形成剤の溶解性に関する定性的結果を表 3 (A) ～表 3 (F) に示す。

【0254】

30

40

50

【表 3】

表 3(A)

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
アセトン	ASC	Y X	Y X	Y X✓	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y ✓	NA	✓
	CAF	Y X	Y X	Y X✓	✓
	CA	Y ✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y ✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

【 0 2 5 5 】

【表 4】

表 3(B)

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
メタノール (沸点 65 °C)	ASC	Y ✓	NA	NA	✓
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	✓	NA	NA	✓
	CAF	Y X	Y X ✓	Y X ✓	X
	CA	✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X

【 0 2 5 6 】

【表 5】

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
エタノール (沸点 79 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X✓	✓
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y ✓	NA	NA	✓
	CAF	Y X	Y X	Y X	X
	CA	Y ✓	NA	NA	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y ✓	NA	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y X	Y ✓	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓
	SAC	✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

表 3(C)

【 0 2 5 7 】

【表 6】

表 3(D)

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
アセトニトリル (沸点 82 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X✓	Y ✓	✓
	CA	Y X	YX✓	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y✓	NA	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y ✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

【 0 2 5 8 】

【表 7】

表 3(E)

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
酢酸エチル (沸点 77 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X	Y X✓	X
	CA	Y X	YX	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y X	Y✓	✓
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y ✓	NA	NA	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

【 0 2 5 9 】

【表 8】

表 3(F)

溶媒	分子	0.2 M	0.1 M	0.05 M	65 時間後
MTBE (沸点 85 °C)	ASC	Y X	Y X	Y X	X
	BZA	✓	NA	NA	✓
	CFA	Y X	Y X	Y X	X
	CAF	Y X	Y X	Y X	X
	CA	Y X	Y X	Y X✓	✓
	GMA	Y X	Y X	Y X	X
	NCT	Y X	Y X	Y X	X
	PA	Y X	Y X	Y X	X
	SAC	Y X	Y X✓	Y ✓	✓
	VN	✓	NA	NA	✓

【0 2 6 0】

【表 9】

表 3(A)～表 3(F)の凡例:

✓ 加熱なし;溶解
Y✓ 加熱;溶解
YX✓ 加熱;ほぼ溶解

【0 2 6 1】

次に C S P - 1 1 0 3 の溶解性の評価を行った。約 0 . 0 5 m m o l の C S P - 1 1 0 3 を秤量して 1 ドラムバイアルに入れ、0 . 2 M 濃度を実現するために十分な溶媒を加え、必要であれば、穏やかな加熱を 4 5 °C で 1 分間適用した。A P I が溶解しなかった場合、追加の溶媒を加えて 0 . 1 M または 0 . 0 5 M 濃度を実現し、必要であれば、穏やかな加熱を適用した。1 2 時間後、A P I が溶液に残留していたか否かを確定するための観察を行った。様々な溶媒中での C S P - 1 1 0 3 の溶解性に関する定性的結果を表 4 に示す。

【0 2 6 2】

【表 1 0】

表 4

溶媒	0.2 M	0.1 M	0.05 M	12 時間後
アセトン	Y X	Y X	✓	✓
MTBE	Y X	Y ✓	NA	✓
エタノール	Y X	Y X ✓	Y ✓	✓
酢酸エチル	Y X	Y ✓	NA	✓
メタノール	Y X	Y X	Y ✓	X *
アセトニトリル	Y X	Y X	Y X	X

凡例
✓ 加熱なし;溶解
Y X 加熱;溶解せず
Y ✓ 加熱;溶解
Y X ✓ 加熱;ほぼ溶解

10

【0 2 6 3】

次に共結晶形成剤および C S P - 1 1 0 3 の水溶性の評価を行った。1 ドラムバイアル中で、0.05 M 水中濃度を実現するために十分な溶媒を、45℃で1分間、多少の穏やかな加熱を行いながら加えて、材料が完全に溶解するか否かを確定した。24時間後、材料が溶液に残留していたか否かを確定するための観察を行った。様々な溶媒中での共結晶形成剤および C S P - 1 1 0 3 の水溶性に関する定性的結果を表 5 に示す。

20

【0 2 6 4】

【表 1 1】

表 5

分子	0.05 M	24 時間後
ASC	✓	✓
BZA	Y X ✓	X
CFA	Y X	X
CAF	Y ✓	✓
CA	✓	✓
GMA	Y X ✓	✓
NCT	✓	✓
PA	✓	✓
SAC	Y X	X
VN	Y ✓	✓
CSP-1103	Y X	X

凡例
✓ 加熱なし; 溶解
Y X 加熱; 溶解せず
Y ✓ 加熱;溶解
Y X ✓ 加熱;ほぼ 溶解

30

40

【0 2 6 5】

次に溶媒支援粉碎およびスラリー共結晶化の調査を行った。溶解性の結果を集約することで、溶媒支援粉碎 (S A G) 技術およびスラリー化 / 可溶化 (S / S) 技術の両方による共結晶形成剤と C S P - 1 1 0 3 との間の共結晶の形成の潜在的可能性について調査すべき適切な共結晶形成剤および溶媒を同定した。すべての有機溶媒は互いに混和性である。水は酢酸エチルおよび M T B E と混和性ではない。様々な溶媒中での共結晶形成剤および C S P - 1 1 0 3 の溶解性に関して集約された結果を表 6 に示す。

【0 2 6 6】

50

【表 1 2】

表 6

溶媒→ 材料↓	非プロトン性極性			H 結合受容体			電子対供与体
	アセトン	酢酸 エチル	アセトリル	エタノール	メタノール	水	MTBE
L-アスコル ビン酸	×	×	×	✓	✓	✓	×
安息香酸	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓
コーヒー酸	✓	×	×	✓	✓	×	×
カフェイン	✓	✓	✓	×	✓	✓	×
クエン酸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
グルタミン酸	×	×	×	×	×	✓	×
ニコチンアミド	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
フェニルアラニン	×	×	×	×	×	✓	×
サッカリン	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓
バニリン	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CSP-1103	✓	✓	×	✓	✓	×	✓

【0 2 6 7】

0.08～0.11 mmol の CSP-1103 を秤量して 1 ドラムバイアルに入れた。次に約 0.09～0.13 mmol の共結晶形成剤を秤量してバイアルに移した。いずれの場合でも、共結晶形成剤は CSP-1103 のミリモル濃度以上としたが、但し 0.2 mmol を超えないものとした。次に粉碎媒体を溶媒 50 μ L の入ったバイアルに加え、ミキサー中で粉碎した。

【0 2 6 8】

混合後、材料の一部を取り出し、分析のために XRPD プレートに載せた。許可された場合、XRPD プレートからの乾燥材料を使用して TGA および DSC を運転した。そうでない場合、乾燥材料をスラリー化／可溶化共結晶化実験のためにバイアル中に戻した。SAG 実験において使用したものと同一溶媒 2 mL をバイアル中に加え、45～75℃の間で最大 15 分間加熱して成分を溶解させた。いずれの場合でも、XRPD 分析の前に溶媒を蒸発乾固させた。SAG および S/S 共結晶化の調査に関して集約された XRPD の結果を表 7 に示す。

【0 2 6 9】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表 7

R23809-006-### SAG	溶媒	CSP (mmol)	共結晶形成剤	mmol	名称	SAG による XRPD	R23809-006-### S/S	S/S による XRPD
001	アセトン	0.09	BZA	0.11	CSPBZA	×	001SE	×
002		0.10	CFA	0.12	CSPCFA	×	002SE	×
003		0.10	CAF	0.11	CSPCAF	×	003SE	×
004		0.10	CA	0.11	CSPCA	×	004SE	✓
005		0.09	NCT	0.11	CSPNCT	×	005SE	✓
006		0.09	SAC	0.11	CSPAC	×	006SE	×
007		0.11	VN	0.13	CSPVN	×	007SE	×
008	メタノール	0.08	ASC	0.10	CSPASC	×	008SE	×
009		0.09	BZA	0.10	CSPBZA	×	009SE	×
010		0.10	CFA	0.12	CSPCFA	×	010SE	×
011		0.08	CA	0.10	CSPCA	✓	011SE	✓
012		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	×	012SE	×
013		0.09	SAC	0.10	CSPSAC	×	013SE	×
014		0.09	VN	0.10	CSPVN	×	014SE	×
015	75% MTBE 25% MeOH	0.11	BZA	0.12	CSPBZA	×	015SE	×
016		0.10	CA	0.12	CSPCA	×	016SE	✓
017		0.08	SAC	0.10	CSPSAC	×	017SE	×
018		0.09	VN	0.10	CSPVN	×	018SE	×

【 0 2 7 0 】

【表 1 3 - 2】

037	75% 水 25% MeOH	0.08	ASC	0.09	CSPASC	×	037SE	×
038		0.09	CAF	0.10	CSPCAF	×	038SE	×
039		0.10	CA	0.11	CSPCA	✓	039SE	×
040		0.10	GMA	0.11	CSPGMA	×	040SE	×
041		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	×	041SE	×
042		0.08	PA	0.09	CSPPA	×	042SE	×
043		0.09	VN	0.10	CSPVN	×	043SE	×
019	酢酸 エチル	0.08	BZA	0.09	CSPBZA	×	019SE	×
020		0.09	CA	0.11	CSPCA	×	020SE	×
021		0.09	NCT	0.11	CSPNCT	×	021SE	✓
022		0.08	SAC	0.09	CSPSAC	×	022SE	✓
023		0.08	VN	0.10	CSPVA	✓	023SE	✓
024	エタノール	0.08	ASC	0.09	CSPASC	×	024SE	×
025		0.08	BZA	0.10	CSPBZA	×	025SE	×
026		0.08	CFA	0.09	CSPCFA	×	026SE	×
027		0.11	CA	0.13	CSPCA	✓	027SE	✓
028		0.10	NCT	0.10	CSPNCT	×	028SE	✓
029		0.09	SAC	0.11	CSPSAC	×	029SE	✓
030		0.09	VN	0.11	CSPVN	×	030SE	×

10

20

30

【0 2 7 1】

40

50

【表 1 3 - 3】

031	アセトニトリル	0.10	BZA	0.12	CSPBZA	×	031SE	×
032		0.09	CAF	0.10	CSPCAF	×	032SE	×
033		0.09	CA	0.10	CSPCA	✓	033SE	✓
034		0.10	NCT	0.12	CSPNCT	×	034SE	×
035		0.10	SAC	0.11	CSPSAC	×	035SE	×
036		0.09	VN	0.09	CSPVN	×	036SE	×

10

【0 2 7 2】

共結晶化スクリーニングからの実験結果に基づいて、C S P - 1 1 0 3 と以下の共結晶形成剤との間の共結晶が潜在的に生成されうると結論づけられた：

- 1．メタノールまたはアセトニトリルからのクエン酸、
- 2．酢酸エチルからのニコチンアミド、
- 3．酢酸エチルからのサッカリン、および
- 4．酢酸エチルからのバニリン。

20

【0 2 7 3】

C S P - 1 1 0 3 と酢酸エチルから生成されるアスコルビン酸との間の共結晶、およびC S P - 1 1 0 3 とアセトニトリルから生成されるカフェインとの間の共結晶が存在しうることの、幾らかのエビデンスが存在する。

【0 2 7 4】

共結晶化スクリーニングの結果と重ね合わせたC S P - 1 1 0 3 および共結晶形成剤の定性的な溶媒溶解性を表 8 に示す。表 8 は、当該成分と溶媒との組合せでの共結晶の形成の潜在的可能性に関して調査がまだ行われていない成分のモル濃度を示す。

【0 2 7 5】

30

40

50

【表 1 4】

表 8

共結晶形成剤	アセトン (沸点56 °C)	酢酸 エチル (沸点77 °C)	アセト ニトリル (沸点82 °C)	MTBE (沸点55 °C)	エタノール (沸点79 °C)	メタノール (沸点65 °C)	水 (沸点100 °C)
L-アスコル ビン酸	×	×	×	×	0.05	0.2	✓
安息香酸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
コーヒー酸	✓	×	×	×	✓	✓	×
カフェイン	✓	×	0.1	×	×	×	✓
クエン酸	✓	✓	0.1	0.05	0.2	0.2	≥ 0.05
グルタミン酸	×	×	×	×	×	×	✓
ニコチアミド	0.2	0.05	✓	×	0.2	✓	✓
フェニルアラニン	×	×	×	×	×	×	✓
サッカリン	✓	0.2	✓	✓	0.1	✓	×
バニリン	✓	0.2	✓	✓	✓	✓	✓
CSP-1103	0.05	0.1	×	0.1	0.05	0.05	×

10

20

【0 2 7 6】

30

溶解性の定性的評価に基づけば、大部分の場合で、共結晶形成剤はCSP-1103よりも溶解性が高く、両者の溶解性が十分に異なる場合、共結晶は溶媒系中で不規則に飽和性でありうる。

【0 2 7 7】

[実施例 4]

次にAPI対共結晶形成剤の比を調査した。約0.5mmolのCSP-1103を秤量して1ドラムバイアルに入れた。次に、共結晶形成剤対CSPの比に応じて、適切なミリモルの共結晶形成剤を秤量してバイアルに移した。次に溶媒をバイアルに加え、攪拌しながら45～75℃の間で最大60分間加熱した。次にスラリーを攪拌し続けながら終夜冷却した。

40

【0 2 7 8】

終夜攪拌後、最低でもスラリーの一部を取り出し、分析のためにXRPDプレートに載せた。許可された場合、XRPDプレートからの乾燥材料を使用してTGAおよびDSCを運転した。そうでない場合、乾燥材料をバイアル中に戻した。

【0 2 7 9】

次に追加の溶媒をバイアルに加え、攪拌しながら45～75℃の間で最大60分間加熱した。次にスラリーを攪拌し続けながら終夜冷却した。XRPD分析後、VN（最初の調査）を除くすべての調査のために溶媒添加を再度繰り返した。

【0 2 8 0】

調査の結果を表9に示す。

50

【 0 2 8 1 】
【 表 1 5 - 1 】

表 9

バニリン(VN)				1 回目の溶媒添加			2 回目の溶媒添加		
R2380 9-010- ###	VN 対 CSP の比	CSP (mmol)	VN (mmol)	R2380 9-10- ###	EtOA c (mL)	XRPD	R2380 9-010- ###	EtOA c (mL)	XRPD
021	1	0.50	0.50	021	0.50	>	21CS	1.50	>
022	2	0.49	1.00	022	0.50	≈	22C	1.50	>
023	3	0.50	1.48	023	0.50	<	23C	1.50	>
024	4	0.54	2.14	024	0.50	<	24C	1.50	<
025	5	0.50	2.55	025	0.50	<	25C	1.50	<

サッカリン				1 回目の溶媒添加			2 回目の溶媒添加			3 回目の溶媒添加		
R2380 9-10- ###	SAC 対 CSP の比	CSP (mmol)	SAC (mmol)	R2380 9-10- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果	R2380 9-10- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果	R2380 09- 010- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果
016	1	0.55	0.57	016	0.75	>	16C 2 回目 の加熱	1.75	≈	16CS	1.25	>
017	2	0.60	1.24	017	0.75	<	17C	1.75	<	17CS	2.50	>
018	3	0.57	1.72	018	0.75	<	18C	1.75	<	18CS	2.75	<
019	4	0.57	2.30	019	0.75	<	19C	1.75	<	19CS	3.25	<
020	5	0.57	2.87	020	0.75	<	20C	1.75	<	20CS	3.75	<

【 0 2 8 2 】

【表 15-2】

クエン酸 (CA)				1 回目の溶媒添加			2 回目の溶媒添加			3 回目の溶媒添加		
R2380 9-011- ###	CA 対 CSP の比	CSP(m mol)	CA (mmol)	R2380 9-011- ###	CAN (mL)	XRPD の結果	R2380 9-011- ###	CAN (mL)	XRPD の結果	R238 09- 011- ###	CAN (mL)	XRPD の結果
006	1	0.50	0.50	006	0.75	>	006-1	2.00	>	006-2	2.50	>
007	2	0.58	1.17	007	0.75	≈	007-1	2.00	<	007-2	2.50	<
008	3	0.54	1.63	008	0.75	>	008-1	2.00	<	008-2	2.50	<
009	4	0.52	2.09	009	0.75	<	009-1	2.00	<	009-2	2.50	<
010	5	0.50	2.50	010	0.7	<	010-1	2.00	<	010-2	2.50	<
ニコチンアミド (NCT)				1 回目の溶媒添加			2 回目の溶媒添加			3 回目の溶媒添加		
R2380 9-011- ###	NCT 対 CSP の比	CSP (mmol)	NCT (mmol)	R2380 9-011- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果	R2380 9-011- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果	R238 09- 011- ###	EtOA c (mL)	XRPD の結果
031	1	0.53	0.55	031	0.75	>	031-1	1.75	≈	031-2	3	>
032	2	0.50	1.03	032	0.75	≈	032-1	1.75	≈	032-2	3	≈
033	3	0.50	1.52	033	0.75	<	033-1	1.75	<	033-2	3	≈
034	4	0.53	2.12	034	0.75	<	034-1	1.75	<	034-2	3	<
035	5	0.53	2.66	035	0.75	<	035-1	1.75	<	035-2	3	<
クエン酸 (CA)				1 回目の溶媒添加			2 回目の溶媒添加			3 回目の溶媒添加		
R2380 9-011- ###	CA 対 CSP の比	CSP (mmol)	CA (mmol)	R2380 9-011- ###	MeO H (mL)	XRPD の結果	R2380 9-011- ###	MeO H (mL)	XRPD の結果	R238 09- 011- ###	MeO H (mL)	XRPD の結果
001	1	0.55	0.58	001	1.50	>	001-1	2.00	>	001-2	3.0	>
002	2	0.51	1.03	002	1.50	>	002-1	2.00	>	002-1	3.0	>
003	3	0.55	1.65	003	1.50	>	003-1	2.00	>	003-1	3.0	>
004	4	0.54	2.18	004	1.50	>	004-1	2.00	>	004-2	3.0	>
005	5	0.54	2.71	005	1.50	>	005-1	2.00	>	005-2	3.0	>

【0283】

XRPDの結果は、スラリー調査において共結晶が生じなかったが、CSP-1103と共結晶形成剤との混合物のみが生じたことを示した。大なり記号（「>」）は、CSP-1103の量が共結晶形成剤よりも定性的に多かったことを含意する。小なり記号（「<」）は、CSP-1103の量が共結晶形成剤よりも定性的に少なかったことを含意する。いくつかの場合では、両成分は等濃度（「」）であるようである。

【0284】

[実施例5]

飽和共結晶形成剤溶液による共結晶の生成

10

20

30

40

50

様々な溶媒を共結晶形成剤で飽和させた後、公知の体積を1ドラムバイアルに移した。約0.01mmolのCSP-1103を秤量して、飽和溶液を収容する1ドラムバイアルに入れて、穏やかに攪拌しながら45～75℃の間で最大60分間加熱した。次にバイアルを周囲温度で静置してゆっくりと蒸発させた。溶液が十分に蒸発した後で結晶性材料を得た。

【0285】

結晶性材料を分析のためにXRPDプレートに載せた。許可された場合、XRPDプレートからの結晶性材料を使用して、TGAおよびDSCを運転し、かつ他の物理化学的技術を運用した。そうでない場合、材料をバイアル中に戻した。

【0286】

飽和共結晶形成剤溶液の調査における実験の詳細を表10に示す。

【0287】

【表16】

表 10

R23809 実験	共結晶 形成剤 (飽和)	溶媒	CSP (mmol)	溶媒 添加量(mL)	コメント
012-004	CA	MTBE	0.10	1	CSP と CA との混合物
012-005	CA	MeOH	0.10	4	XRPD は共結晶の 可能性を示す-さらに 調査する
012-006	CA	EtOH	0.10	3	CSP と CA との混合物
012-007	CA	EtOH/H ₂ O	0.09	4	溶液がゲル化-水の代わりに EtOAc を使用する
013-001	CA	EtOH/EtOAc	0.10	1	CSP と CA との混合物
012-001	NCT	EtOAc	0.09	1	XRPD は共結晶の 可能性を示す-さらに 調査する
012-008	NCT	EtOH/H ₂ O	0.09	2	CSP と NCT との混合物
013-002	NCT	EtOH/EtOAc	0.10	1	溶媒は大部分が 蒸発-XRPD は共結晶の 可能性を示す-さらに 調査する
012-002	SAC	EtOAc	0.09	1	CSP と SAC との混合物
012-003	VN	EtOAc	0.10	1	CSP と VN との混合物
012-009	VN	EtOH/ H ₂ O	0.10	2	CSP と VN との混合物
013-003	VN	EtOH/EtOAc	0.11	1	大部分がVN

【0288】

XRPDの結果に基づけば、実験R23809-012-005(CA)、R23809-012-001(NCT)、およびR23809-013-002(NCT)はおそらく共結晶の形成を示しており、これらの試料についてはさらなる熱的特性評価およびNMR特性評価が許可された。実験結果に基づけば、R23809-012-005は、CSPおよびCAという単成分の混合物であることがわかり、R23809-012-001は、ほぼCSPとNCT-CSPNCTとの純粋な共結晶であることがわかり、R23809-013-002は、NCTおよびそれよりも少ない量のCSPNCTという2つの成分の混合物であることがわかった。CSPとNCTとの間の比は、R23809-012-001では1.1対1.0、R23809-013-002では1対4であった。

10

【0289】

[実施例6]

イタナブラセド(CSP-1103)とニコチンアミド(NCT)との共結晶化を試みた。共結晶形成剤で飽和された溶媒から共結晶を生成する試みによって、CSP-1103とニコチンアミドとの共結晶(CSPNCT)が得られた。

【0290】

NCTの晶癖は無色板状結晶のような形態のそれであり、CSPの晶癖は無色針状結晶のそれである。CSPNCTの晶癖は無色針状結晶のそれである。図2参照。

【0291】

予備的単結晶X線回折結果は、超分子構造相互作用がNCTのピリジニル部分とCSPのカルボン酸部分との間で生じることを示す。

20

【0292】

共結晶の2つの成分の単位格子および対称性は単結晶回折によって以下の通りであると特性評価された：

・CSP-1103(300°K)：P2(1)/c(単斜晶)、ならびに $a = 23.9851(4) \text{ \AA}$ 、 $b = 7.36928(15) \text{ \AA}$ 、 $c = 8.22003(15) \text{ \AA}$ 、および $\beta = 95.0080(17)^\circ$ 、ならびに

・NCT(150°K)：P2(1)/c(単斜晶)、ならびに $a = 3.877(4) \text{ \AA}$ 、 $b = 15.60(1) \text{ \AA}$ 、 $c = 9.375(6) \text{ \AA}$ 、および $\beta = 98.45(7)^\circ$ 。

30

【0293】

CSPNCTのXRPDは、典型的な結晶性のパターンを示したし、CSPおよびNCTとの比較で独自の回折パターンを有する。CSPNCTのXRPDを図3Aに示す。Cu線源(Niフィルタリング後に $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)から生成される 2θ で表されるピークリストは以下の通りである：

Cu K α $\lambda = 1.54060$

【0294】

40

50

【表 1 7】

ピーク 位置	角度 (°2θ)	角度 (°2θ)	相対 強度	d 値 (Å)
1	14.63	14.62988	39%	6.05
2	14.90	14.90119	32%	5.94
3	15.56	15.56149	14%	5.69
4	16.71	16.70641	33%	5.30
5	18.24	18.24253	54%	4.86
6	18.46	18.46165	66%	4.80
7	20.03	20.02535	100%	4.43
8	20.27	20.26669	18%	4.38
9	22.01	22.01394	31%	4.03
10	22.27	22.27429	15%	3.99
11	24.17	24.1732	21%	3.68
12	24.47	24.46769	13%	3.64
13	26.14	26.14478	20%	3.41
14	26.47	26.4653	13%	3.37
15	27.83	27.82752	9%	3.20
16	28.85	28.8533	10%	3.09
17	29.97	29.97498	20%	2.98
18	30.64	30.63574	11%	2.92
19	32.42	32.41929	5%	2.76
20	34.07	34.06786	16%	2.63
21	39.14	39.13952	4%	2.30

10

20

30

【0 2 9 5】

C S P N C T、C S P、および N C Tの間の比較を図 3 Bに示す。

【0 2 9 6】

顕微鏡写真をC S P N C TについてP L Mにより得た後、対物レンズ倍率に従って較正した。顕微鏡写真を図 9 A～図 9 Dに示す。粒子は、材料が結晶性であることを示す複屈折を示す。粒子は、針状繊維（4～8 μ mから4 0 μ mまで）と4 0 μ mを超えるより大

40

【0 2 9 7】

[実施例 7]

C S P N C Tの結晶を単結晶回折分析によって特性評価した。

【0 2 9 8】

C S P N C Tの好適な単結晶を単離し、微小焦点回転陽極X線管R i g a k u（C u | M o）X線源）およびH y b r i d P i x e l A r r a y D e t e c t o r（H y P i x）検出器を備えたX t a L A B S y n e r g y回折計上でパラトーン（parato ne）油によってガラス繊維に装着した。結晶の温度をO x f o r d C r y o s y s t e m s低温デバイスによって制御した。データ整理をC r y s A l i s P r oソフトウェア

50

アによってマルチスキャン吸収補正を使用して行った。構造を、固有位相決定法を使用する *ShelXT1* 構造解析プログラムによって、かつ *Olex22* をグラフィカルインターフェースとして使用して解析した。モデルを *ShelXL3* によって最小二乗最小化を使用して精密化した。

【0299】

CSPNCT は単位格子中での 4 個の *NCT* と 4 個の *CSP* との共結晶の共結晶化により形成される。図 4 参照。F 原子が 2 つの異なる別々の方向に沿って配向するという、*CSP* の F 置換フェニル環の配向に関する位置順序が、結晶学的に発見された。弱い強度の反射に関する慎重な調査の後に、*CSPNCT* について 2 倍スーパーセルの形成が観察された。4 個の *NCT* 分子と 4 個の *CSP* 分子とが共結晶化する *CSPNCT* 構造の平均画像は、スーパーセルの有無にかかわらず同じである。100 ° K でのスーパーセルの結晶精密化は、F 置換フェニル環の 2 つの方向の分布が、サブセル（スーパーセルの考慮なし）について観察された、250 ° K での初期におけるものであり誤っている 50 : 50 % とは異なり、約 80 : 20 % であることを示した。

10

【0300】

CSPNCT の見かけの単位格子寸法は 250 ° K で 5.1288 (2) Å × 12.1484 (7) Å × 32.2055 (16) Å、90.618 (4) °、91.393 (4) °、90.394 (4) ° である。逆格子の慎重な調査によって、2 倍の超格子を有するスーパーセルの形成による弱い強度の反射が明らかになった。*C₈₈H₆₈Cl₈F₄N₈O₁₂ (CSPNCT)* (*M* = 1789.10 g/mol) * の結晶データの概要は以下の通りである：三斜晶、空間群 *P* - 1 (no. 2)、*a* = 10.2281 (4) Å、*b* = 13.0200 (7) Å、*c* = 32.0677 (18) Å、*α* = 89.774 (4) °、*β* = 88.722 (4) °、*γ* = 67.267 (4) °、*V* = 3937.7 (4) Å³、*Z* = 2、*T* = 100.00 (10) ° K、*μ* (*Cu Kα*) = 3.296 mm⁻¹、*D_{calc}* = 1.509 g/mm³、測定反射数 17101 (5.514 ° ≤ 2θ ≤ 103.858 °)、独立反射数 7845 (*R_{int}* = 0.0553、*R_{sigma}* = 0.1061)。これらをすべての計算において使用した。最終 *R₁* は 0.0714 (*I* > 2σ(*I*)) であり、*wR₂* は 0.1842 (*I* > 2σ(*I*)) であった。*：バルク特性はこのスーパーセルによって著しくは影響されず、実用目的では見かけの *MW* (447.02 g/mol) によって *CSPNCT* を記述することができる。

20

30

【0301】

CSPNCT の精密化および構造に関する詳細な結晶学的情報は添付の表に見ることができる。これらの表は、*Olex2* によって作成され、*OlexSys* 向けに 2020 年 11 月 12 日に *svn.r5f609507* としてコンパイルされたものである。

【0302】

40

50

【表 1 8 - 1】

表 A1: CSPNCT-スーパーセルの結晶データおよび構造精密化。	
識別コード	CSPNCT-スーパーセル
実験式	C ₈₈ H ₆₈ Cl ₈ F ₄ N ₈ O ₁₂
式量	1789.10
温度 / °K	100.00(10)
結晶系	三斜晶
空間群	P-1
a / Å, b / Å, c / Å	10.2281(4), 13.0200(7), 32.0677(18)
α / °, β / °, γ / °	89.774(4), 88.722(4), 67.267(4)
体積 / Å ³	3937.7(4)
Z	2
ρ _{calc} / mg mm ⁻³	1.509
μ / mm ⁻¹	3.296

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 8 - 2】

F(000)	1840
結晶径 / mm ³	0.21 × 0.05 × 0.02
放射線	Cu Kα (λ = 1.54184)
データ収集のための 2θ 範囲 / °	5.514 ~ 103.858°
指数範囲	-10 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -32 ≤ l ≤ 32
収集反射数	17101
独立反射数	7845[R _(int) = 0.0553, R _{sigma} = 0.1061]
データ/制限/パラメータ	7845/100/1038
F ² に対する適合度	1.051
表 A1: CSPNCT-スーパーセルの結晶データおよび構造精密化。	
最終 R 指数 [I>2σ (I)]	R ₁ = 0.0714, wR ₂ = 0.1842
最終 R 指数[全データ]	R ₁ = 0.1137, wR ₂ = 0.2123
最大回折ピーク/空孔 / e Å ⁻³	0.525/-0.404

【 0 3 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 9 - 1】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標($\times 10^4$)および 等価等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U (当量)
Cl1	7416(2)	11370.7(17)	5085.6(7)	45.9(6)
Cl2	5119(2)	12069.2(16)	5812.4(6)	38.2(6)
O1	10397(5)	7849(4)	8097.0(15)	29.5(13)
O2	10527(5)	6331(4)	8460.5(16)	31.5(13)
C1	7701(9)	10589(6)	5538(2)	32(2)
C2	6700(8)	10925(6)	5865(3)	28.2(14)
C3	6953(8)	10337(6)	6232(2)	27.4(19)
C4	8171(8)	9393(6)	6287(2)	25.0(19)
C5	9144(8)	9059(6)	5947(2)	32(2)
C6	8908(9)	9659(7)	5583(3)	40(2)
C13	9557(8)	6605(6)	7777(2)	30(2)
C14	10116(9)	5352(6)	7702(3)	39(2)
C15	8656(9)	5943(6)	7884(3)	39(2)
C16	10206(8)	6897(7)	8148(3)	27(2)
F1	6101(5)	9257(4)	6875.9(15)	39.0(7)
C7	8513(8)	8759(6)	6679(2)	24.1(10)
C8	9919(9)	8108(7)	6787(3)	28.8(11)

【 0 3 0 5】

10

20

30

40

【表 1 9 - 2】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C9	10249(9)	7420(7)	7129(3)	28.8(11)
C10	9184(11)	7362(8)	7401(3)	25.1(11)
C11	7790(9)	8022(7)	7309(3)	27.7(12)
C12	7518(8)	8650(6)	6960(3)	25.2(12)
F1'	6660(30)	9930(20)	7096(11)	39.0(7)
C7'	8330(40)	8590(20)	6636(8)	24.1(10)
C8'	9430(50)	7520(20)	6649(10)	28.8(11)
C9'	9900(50)	6860(30)	6999(10)	28.8(11)
C10'	9240(70)	7280(40)	7384(10)	25.1(11)
C11'	8150(50)	8320(30)	7389(10)	27.7(12)
C12'	7800(40)	8950(30)	7038(8)	25.2(12)
Cl3	2402(2)	11538.3(18)	5202.1(7)	50.5(7)
Cl4	-92(2)	11848.7(17)	5858.1(7)	46.5(6)
O3	5450(5)	7768(4)	8100.8(15)	28.3(13)
O4	5625(5)	6308(4)	8490.3(16)	29.6(13)
C17	2638(9)	10687(6)	5631(3)	33(2)

【 0 3 0 6 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 3】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標($\times 10^4$)および 等価等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U (当量)
C18	1583(8)	10786(6)	5918(3)	28.2(14)
C19	1777(8)	10112(6)	6260(2)	29(2)
C20	3126(8)	9285(6)	6332(2)	25.4(19)
C21	4217(9)	9180(7)	6046(2)	34(2)
C22	3970(10)	9856(7)	5698(3)	42(2)
C29	4636(8)	6455(6)	7814(2)	31(2)
C30	5205(8)	5201(6)	7761(3)	34(2)
C31	3773(8)	5793(6)	7949(2)	32(2)
C32	5281(8)	6830(6)	8168(3)	27.1(19)
F2	1624(5)	9839(4)	7129.6(15)	39.0(7)
C23	3453(8)	8531(8)	6707(3)	24.1(10)
C24	4561(9)	7505(7)	6708(3)	28.8(11)
C25	4940(8)	6820(7)	7048(3)	28.8(11)
C26	4215(9)	7170(7)	7430(3)	25.1(11)
C27	3079(9)	8172(7)	7438(3)	27.7(12)
C28	2730(8)	8824(6)	7088(3)	25.2(12)

【 0 3 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 9 - 4】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
F2'	1090(30)	9100(30)	6878(11)	39.0(7)
C23'	3500(30)	8600(40)	6721(10)	24.1(10)
C24'	4880(30)	8030(40)	6830(13)	28.8(11)
C25'	5250(40)	7460(40)	7200(12)	28.8(11)
C26'	4210(40)	7330(50)	7467(15)	25.1(11)
C27'	2820(40)	7900(40)	7354(13)	27.7(12)
C28'	2460(30)	8560(40)	7006(11)	25.2(12)
Cl5	2207(2)	2938.1(17)	4134.5(7)	48.2(6)
Cl6	3732(2)	3573.3(18)	4872.7(7)	52.6(7)
O5	3836(5)	7168(4)	1909.7(16)	30.5(13)
O6	2533(5)	8609(4)	1513.5(16)	29.6(13)
C33	3316(9)	4372(7)	4430(3)	38(2)
C34	2655(8)	4098(6)	4101(3)	35(2)
C35	2368(8)	4706(6)	3735(2)	30(2)
C36	2685(8)	5653(6)	3694(2)	26.7(19)
C37	3291(8)	5952(7)	4034(2)	34(2)

【 0 3 0 8 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 5】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C38	3603(8)	5310(7)	4394(3)	39(2)
C45	1682(8)	8436(6)	2205(2)	28(2)
C46	184(8)	9111(6)	2074(3)	35(2)
C47	1026(8)	9683(6)	2265(3)	35(2)
C48	2705(8)	8083(6)	1840(3)	29(2)
F3	465(5)	5935(4)	3121.8(15)	39.0(7)
C39	2441(11)	6317(7)	3306(2)	24.1(10)
C40	3309(9)	6903(7)	3194(3)	28.8(11)
C41	3058(9)	7573(7)	2848(3)	28.8(11)
C42	1937(15)	7693(9)	2582(3)	25.1(11)
C43	1087(9)	7096(7)	2679(3)	27.7(12)
C44	1365(8)	6455(6)	3031(3)	25.2(12)
F3'	1770(40)	5150(20)	2915(11)	39.0(7)
C39'	2400(60)	6390(30)	3323(9)	24.1(10)
C40'	2580(70)	7420(30)	3312(11)	28.8(11)
C41'	2360(60)	8070(30)	2960(10)	28.8(11)

【 0 3 0 9】

10

20

30

40

【表 1 9 - 6】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C42'	1920(100)	7740(50)	2592(12)	25.1(11)
C43'	1700(70)	6750(30)	2596(11)	27.7(12)
C44'	1990(50)	6110(30)	2948(9)	25.2(12)
Cl7	2995(2)	6869.3(16)	5806.9(6)	39.6(6)
Cl8	926(2)	6487.0(17)	5162.0(6)	40.9(6)
O7	1299(5)	2785(4)	8073.2(15)	28.7(13)
O8	2569(5)	1363(4)	8476.6(16)	30.2(13)
C49	1497(8)	5633(6)	5597(2)	28.5(19)
C50	2394(8)	5790(6)	5877(2)	28(2)
C51	2805(8)	5123(6)	6226(2)	28(2)
C52	2331(8)	4278(6)	6302(2)	25.4(19)
C53	1418(8)	4132(6)	6009(2)	30(2)
C54	1015(9)	4799(7)	5665(2)	37(2)
C61	3463(8)	1496(6)	7795(2)	28(2)
C62	4975(8)	850(6)	7928(3)	33(2)
C63	4164(8)	239(6)	7761(3)	34(2)

【 0 3 1 0 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 7】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C64	2409(8)	1876(6)	8147(2)	24.1(19)
F4	3009(5)	4916(4)	7098.0(15)	39.0(7)
C55	2723(10)	3537(8)	6673(3)	24.1(10)
C56	2737(9)	2469(7)	6667(3)	28.8(11)
C57	3001(9)	1798(7)	7025(3)	28.8(11)
C58	3244(10)	2186(7)	7400(3)	25.1(11)
C59	3251(8)	3238(7)	7417(3)	27.7(12)
C60	2988(8)	3880(6)	7058(3)	25.2(12)
F4'	4250(40)	4290(30)	6890(11)	39.0(7)
C55'	2600(50)	3570(40)	6678(10)	24.1(10)
C56'	1870(60)	2900(40)	6769(12)	28.8(11)
C57'	2070(50)	2330(40)	7150(12)	28.8(11)
C58'	3070(70)	2330(50)	7432(14)	25.1(11)
C59'	3700(50)	3080(40)	7358(11)	27.7(12)
C60'	3500(40)	3640(30)	6983(10)	25.2(12)
O9	4672(6)	3884(4)	274.9(16)	34.0(14)

【 0 3 1 1 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 8】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標($\times 10^4$)および 等価等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
N1	8035(6)	1875(5)	1278.0(19)	29.7(16)
N2	6609(6)	4287(5)	323.2(18)	30.5(16)
C65	7595(8)	1019(6)	1263(2)	30(2)
C66	6623(8)	978(6)	984(2)	31(2)
C67	6065(8)	1834(6)	702(2)	26.3(19)
C68	6508(7)	2710(6)	706(2)	23.3(19)
C69	7504(7)	2693(6)	997(2)	22.9(18)
C70	5871(9)	3674(6)	417(2)	27(2)
O10	10307(5)	6151(4)	9738.9(15)	27.4(13)
N3	7009(6)	8104(5)	8717.9(19)	29.7(16)
N4	8401(6)	5702(5)	9672.6(18)	29.9(16)
C71	7426(8)	8951(6)	8728(2)	32(2)
C72	8362(8)	9034(6)	9020(2)	30(2)
C73	8919(8)	8183(6)	9306(2)	30(2)
C74	8492(7)	7287(6)	9295(2)	22.4(18)
C75	7535(8)	7284(6)	8998(2)	26.3(19)

【 0 3 1 2 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 9】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標(×10 ⁴)および 等価等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C76	9129(8)	6329(6)	9586(2)	21.9(18)
O11	5485(6)	1032(4)	9712.3(15)	31.5(13)
N5	4204(7)	3196(5)	8714.5(19)	28.8(16)
N6	3295(6)	1052(5)	9808.9(19)	31.5(16)
C77	2876(9)	3959(7)	8729(2)	29(2)
C78	1884(8)	3958(6)	9027(2)	28(2)
C79	2258(8)	3150(6)	9328(2)	30(2)
C80	3651(8)	2345(6)	9325(2)	23.8(19)
C81	4569(8)	2419(6)	9011(2)	25.6(19)
C82	4199(9)	1414(6)	9630(2)	27(2)
O12	10518(6)	990(4)	9704.9(15)	31.6(13)
N7	9327(7)	3119(5)	8695.5(19)	29.8(16)
N8	8281(6)	1072(5)	9802.5(18)	30.4(16)
C83	8011(9)	3917(6)	8705(2)	30(2)
C84	7012(8)	3947(6)	9005(2)	31(2)
C85	7351(8)	3146(6)	9313(2)	28(2)

【 0 3 1 3 】

10

20

30

40

【表 1 9 - 1 0】

表 A2 CSPNCT-スーパーセルの分率原子座標($\times 10^4$)および 等価等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U _{eq} は直交 U _{ij} テンソルの トレースの 1/3 として規定される。				
原子	x	y	z	U(当量)
C86	8711(8)	2333(6)	9309(2)	24.7(19)
C87	9655(8)	2349(6)	8995(2)	26.0(19)
C88	9240(9)	1415(6)	9624(2)	26.1(19)

【 0 3 1 4】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 1】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	51.6(15)	36.7(13)	46.9(14)	20.4(11)	-3.7(11)	-14.3(11)
Cl2	34.5(13)	27.1(11)	48.2(13)	12.4(10)	-9.2(10)	-6.3(10)
O1	33(4)	21(3)	35(3)	5(2)	-10(3)	-10(3)
O2	36(4)	23(3)	31(3)	15(3)	-7(3)	-7(3)
C1	38(6)	24(5)	35(5)	1(4)	-1(4)	-12(5)
C2	27(4)	10(3)	46(4)	4(3)	-21(3)	-4(3)
C3	24(5)	22(5)	35(5)	14(4)	-12(4)	-8(4)
C4	32(5)	23(5)	26(5)	0(4)	-4(4)	-17(4)
C5	33(5)	25(5)	43(6)	9(4)	-10(4)	-15(4)
C6	34(6)	38(6)	46(6)	19(5)	1(4)	-13(5)
C13	25(5)	16(4)	45(5)	11(4)	-8(4)	-4(4)
C14	43(6)	28(5)	44(6)	5(4)	-6(4)	-13(4)
C15	42(6)	28(5)	51(6)	9(4)	6(4)	-17(5)
C16	22(5)	25(5)	36(5)	-1(4)	6(4)	-10(4)
F1	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 2】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。 等方性原子変位因子指数は-2π ² [h ² a ² U ₁₁ +2hka*b*U ₁₂ +...]の形態を取る。						
原子	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C7	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C8	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C9	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C10	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C11	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C12	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F1'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C7'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C8'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C9'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C10'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 3】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C11'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C12'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl3	63.3(17)	37.7(13)	53.8(15)	24.9(11)	-16.8(12)	-22.4(12)
Cl4	36.2(14)	28.1(12)	71.8(16)	14.0(11)	-22.0(11)	-7.6(10)
O3	36(4)	23(3)	30(3)	11(2)	-14(2)	-14(3)
O4	30(3)	26(3)	33(3)	8(3)	-7(3)	-11(3)
C17	41(6)	11(4)	47(6)	12(4)	-19(5)	-9(4)
C18	27(4)	10(3)	46(4)	4(3)	-21(3)	-4(3)
C19	22(5)	24(5)	42(5)	-1(4)	-9(4)	-8(4)
C20	25(5)	24(5)	28(5)	3(4)	-10(4)	-10(4)
C21	33(5)	28(5)	44(5)	12(4)	-3(4)	-14(4)
C22	53(7)	35(5)	37(6)	9(5)	9(5)	-17(5)
C29	30(5)	25(5)	36(5)	6(4)	-4(4)	-10(4)
C30	40(6)	14(4)	49(6)	1(4)	-3(4)	-11(4)
C31	38(6)	27(5)	39(5)	1(4)	-3(4)	-20(4)
C32	29(5)	12(4)	37(5)	5(4)	0(4)	-4(4)
F2	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)

【 0 3 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 4】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C23	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C24	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C25	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C26	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C27	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C28	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F2'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C23'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C24'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C25'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C26'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C27'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C28'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl5	52.8(15)	25.2(12)	68.9(16)	9.5(11)	9.1(12)	-18.0(11)
Cl6	58.9(16)	38.6(13)	52.5(15)	25.2(11)	-3.8(12)	-10.4(12)
O5	35(4)	18(3)	36(3)	10(3)	2(3)	-7(3)
O6	29(3)	22(3)	34(3)	14(3)	-6(3)	-6(3)

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 5】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。 等方性原子変位因子指数は-2π ² [h ² a ² U ₁₁ +2hka*b*U ₁₂ +...]の形態を取る。						
原子	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C33	38(6)	32(5)	37(6)	16(4)	4(4)	-8(5)
C34	28(5)	13(4)	55(6)	9(4)	14(4)	0(4)
C35	30(5)	23(5)	37(5)	5(4)	3(4)	-10(4)
C36	29(5)	20(4)	26(5)	3(4)	3(4)	-5(4)
C37	39(6)	26(5)	37(5)	2(4)	0(4)	-14(4)
C38	38(6)	35(5)	40(6)	10(5)	-8(4)	-8(4)
C45	15(5)	21(5)	40(5)	10(4)	0(4)	0(4)
C46	36(6)	27(5)	40(5)	7(4)	-7(4)	-11(4)
C47	33(5)	20(5)	52(6)	1(4)	3(4)	-11(4)
C48	34(6)	13(5)	39(6)	6(4)	-12(4)	-7(4)
F3	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C39	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C40	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C41	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C42	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C43	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C44	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)

【 0 3 1 9】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 6】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
F3'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C39'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C40'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C41'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C42'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C43'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C44'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
Cl7	43.9(14)	30.2(12)	48.1(13)	18.1(10)	-4.7(10)	-18.0(10)
Cl8	46.0(15)	35.1(12)	39.0(13)	15.8(10)	-9.0(10)	-12.7(11)
O7	27(4)	21(3)	34(3)	3(3)	1(2)	-4(3)
O8	35(3)	20(3)	34(3)	7(3)	0(3)	-9(3)
C49	21(5)	28(5)	32(5)	10(4)	-2(4)	-4(4)
C50	24(5)	18(4)	42(5)	10(4)	8(4)	-8(4)
C51	33(5)	18(4)	30(5)	3(4)	2(4)	-6(4)
C52	22(5)	29(5)	27(5)	7(4)	-1(4)	-12(4)
C53	34(5)	25(5)	34(5)	4(4)	-5(4)	-13(4)
C54	45(6)	40(5)	33(5)	1(4)	-11(4)	-23(5)

【 0 3 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 7】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。 等方性原子変位因子指数は-2π ² [h ² a ² U ₁₁ +2hka*b*U ₁₂ +...]の形態を取る。						
原子	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C61	30(5)	23(5)	34(5)	11(4)	-16(4)	-12(4)
C62	24(5)	24(5)	50(6)	6(4)	4(4)	-7(4)
C63	35(5)	19(5)	43(5)	11(4)	-3(4)	-5(4)
C64	27(5)	16(5)	31(5)	6(4)	-4(4)	-10(4)
F4	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C55	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C56	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C57	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C58	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C59	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)
C60	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
F4'	38.4(18)	28.8(15)	49.9(17)	13.8(12)	-2.5(12)	-13.2(13)
C55'	24(2)	21(2)	29(2)	-0.4(18)	-2.1(18)	-9.8(19)
C56'	24(3)	20(3)	40(3)	3(2)	0(2)	-6(2)
C57'	16(3)	22(3)	43(3)	14(2)	-4(2)	-1(2)
C58'	21(3)	22(2)	31(2)	5.0(19)	-4.5(18)	-6(2)
C59'	20(3)	25(3)	38(3)	10(2)	-5(2)	-9(2)

【 0 3 2 1】

10

20

30

40

【表 2 0 - 8】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+...]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C60'	14(3)	9(2)	51(3)	5(2)	0(2)	-3(2)
O9	27(4)	35(3)	44(4)	20(3)	-13(3)	-16(3)
N1	32(4)	28(4)	30(4)	10(3)	-7(3)	-11(3)
N2	31(4)	30(4)	32(4)	18(3)	-15(3)	-13(3)
C65	27(5)	28(5)	32(5)	3(4)	-3(4)	-6(4)
C66	35(5)	17(4)	42(5)	7(4)	-4(4)	-11(4)
C67	26(5)	24(5)	29(5)	1(4)	-4(4)	-9(4)
C68	21(5)	24(5)	23(5)	8(4)	-1(4)	-6(4)
C69	18(5)	20(4)	29(5)	10(4)	0(4)	-6(4)
C70	34(6)	30(5)	25(5)	4(4)	-1(4)	-21(5)
O10	27(4)	28(3)	29(3)	14(2)	-10(3)	-12(3)
N3	24(4)	25(4)	37(4)	7(3)	-5(3)	-7(3)
N4	28(4)	29(4)	36(4)	19(3)	-16(3)	-13(3)
C71	34(5)	21(5)	37(5)	11(4)	-4(4)	-7(4)
C72	35(5)	19(4)	37(5)	6(4)	-5(4)	-12(4)
C73	24(5)	29(5)	37(5)	3(4)	-3(4)	-12(4)
C74	19(5)	17(4)	28(5)	0(4)	1(4)	-4(4)

【 0 3 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 - 9】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。 等方性原子変位因子指数は $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$ の形態を取る。						
原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C75	28(5)	21(4)	30(5)	11(4)	0(4)	-10(4)
C76	27(5)	21(4)	16(4)	-1(3)	-2(4)	-6(4)
O11	24(4)	39(3)	32(3)	18(3)	-7(3)	-13(3)
N5	29(5)	17(4)	38(4)	11(3)	-4(3)	-6(4)
N6	20(4)	35(4)	38(4)	17(3)	-8(3)	-9(3)
C77	34(6)	25(5)	32(5)	6(4)	-5(4)	-14(5)
C78	25(5)	19(4)	33(5)	3(4)	-12(4)	1(4)
C79	25(6)	31(5)	33(5)	-5(4)	0(4)	-10(5)
C80	29(6)	24(5)	20(4)	4(4)	-9(4)	-11(4)
C81	24(5)	24(5)	34(5)	8(4)	-4(4)	-15(4)
C82	26(6)	33(5)	25(5)	4(4)	-1(4)	-14(5)
O12	21(4)	36(3)	38(3)	21(3)	-9(3)	-11(3)
N7	32(5)	25(4)	30(4)	3(3)	-3(3)	-9(4)
N8	21(4)	32(4)	35(4)	25(3)	-9(3)	-7(3)
C83	37(6)	18(5)	38(5)	3(4)	-3(4)	-12(5)
C84	18(5)	22(5)	49(6)	3(4)	-4(4)	-3(4)
C85	30(6)	22(5)	30(5)	4(4)	-6(4)	-9(4)

【 0 3 2 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 0 – 1 0】

表 A3 CSPNCT-スーパーセルの等方性原子変位パラメータ(Å ² ×10 ³)。 等方性原子変位因子指数は-2π ² [h ² a ² U ₁₁ +2hka*b*U ₁₂ +...]の形態を取る。						
原子	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C86	23(5)	17(4)	31(5)	6(4)	-8(4)	-5(4)
C87	25(5)	29(5)	22(5)	6(4)	-4(4)	-8(4)
C88	23(6)	31(5)	24(5)	7(4)	-1(4)	-11(4)

10

【 0 3 2 4】

【表 2 1 – 1】

表 A4 CSPNCT-スーパーセルの結合長。					
原子	原子	長さ/Å	原子	原子	長さ/Å
Cl1	C1	1.734(8)	F3	C44	1.363(8)
Cl2	C2	1.736(8)	C39	C40	1.417(11)
O1	C16	1.336(9)	C39	C44	1.382(11)
O2	C16	1.216(9)	C40	C41	1.376(11)
C1	C2	1.395(11)	C41	C42	1.404(12)
C1	C6	1.364(11)	C42	C43	1.402(12)
C2	C3	1.376(10)	C43	C44	1.371(10)
C3	C4	1.385(10)	F3'	C44'	1.36(2)
C4	C5	1.410(10)	C39'	C40'	1.42(2)
C4	C7	1.475(10)	C39'	C44'	1.38(2)

20

30

40

【 0 3 2 5】

50

【表 2 1 - 2】

表 A4 CSPNCT-スーパーセルの結合長。					
原子	原子	長さ/Å	原子	原子	長さ/Å
C4	C7'	1.499(19)	C40'	C41'	1.38(2)
C5	C6	1.374(11)	C41'	C42'	1.40(2)
C13	C14	1.524(11)	C42'	C43'	1.40(2)
C13	C15	1.520(10)	C43'	C44'	1.37(2)
C13	C16	1.495(11)	Cl7	C50	1.750(7)
C13	C10	1.512(10)	Cl8	C49	1.745(8)
C13	C10'	1.503(19)	O7	C64	1.311(8)
C14	C15	1.496(11)	O8	C64	1.227(8)
F1	C12	1.388(9)	C49	C50	1.370(11)
C7	C8	1.408(11)	C49	C54	1.370(10)
C7	C12	1.392(10)	C50	C51	1.382(10)
C8	C9	1.376(11)	C51	C52	1.383(10)
C9	C10	1.404(12)	C52	C53	1.402(10)
C10	C11	1.388(12)	C52	C55	1.490(10)
C11	C12	1.352(10)	C52	C55'	1.479(19)
F1'	C12'	1.37(2)	C53	C54	1.372(11)
C7'	C8'	1.41(2)	C61	C62	1.517(10)
C7'	C12'	1.40(2)	C61	C63	1.516(10)

【 0 3 2 6 】

10

20

30

40

【表 2 1 - 3】

表 A4 CSPNCT-スーパーセルの結合長。					
原子	原子	長さ/Å	原子	原子	長さ/Å
C8'	C9'	1.38(2)	C61	C64	1.491(10)
C9'	C10'	1.40(2)	C61	C58	1.520(10)
C10'	C11'	1.38(2)	C61	C58'	1.534(19)
C11'	C12'	1.36(2)	C62	C63	1.464(11)
C13	C17	1.725(8)	F4	C60	1.364(8)
C14	C18	1.751(8)	C55	C56	1.384(11)
O3	C32	1.314(8)	C55	C60	1.383(11)
O4	C32	1.218(8)	C56	C57	1.406(11)
C17	C18	1.369(11)	C57	C58	1.371(12)
C17	C22	1.395(11)	C58	C59	1.375(11)
C18	C19	1.372(10)	C59	C60	1.389(10)
C19	C20	1.407(10)	F4'	C60'	1.37(2)
C20	C21	1.394(10)	C55'	C56'	1.38(2)
C20	C23	1.510(10)	C55'	C60'	1.39(2)
C20	C23'	1.503(19)	C56'	C57'	1.40(2)
C21	C22	1.383(11)	C57'	C58'	1.38(2)
C29	C30	1.516(10)	C58'	C59'	1.38(2)
C29	C31	1.511(10)	C59'	C60'	1.39(2)

【 0 3 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

表 A4 CSPNCT-スーパーセルの結合長。					
原子	原子	長さ/Å	原子	原子	長さ/Å
C29	C32	1.498(11)	O9	C70	1.246(8)
C29	C26	1.507(10)	N1	C65	1.355(9)
C29	C26'	1.54(2)	N1	C69	1.344(9)
C30	C31	1.482(10)	N2	C70	1.323(9)
F2	C28	1.373(8)	C65	C66	1.369(10)
C23	C24	1.378(11)	C66	C67	1.381(10)
C23	C28	1.388(11)	C67	C68	1.380(10)
C24	C25	1.371(11)	C68	C69	1.391(10)
C25	C26	1.400(11)	C68	C70	1.497(10)
C26	C27	1.372(11)	O10	C76	1.248(8)
C27	C28	1.374(10)	N3	C71	1.328(9)
F2'	C28'	1.38(2)	N3	C75	1.344(9)
C23'	C24'	1.37(2)	N4	C76	1.326(9)
C23'	C28'	1.40(2)	C71	C72	1.387(11)
C24'	C25'	1.38(2)	C72	C73	1.387(10)
C25'	C26'	1.41(2)	C73	C74	1.396(10)
C26'	C27'	1.38(2)	C74	C75	1.381(10)
C27'	C28'	1.37(2)	C74	C76	1.496(10)

10

20

30

40

【 0 3 2 8 】

50

【表 2 1 - 5】

表 A4 CSPNCT-スーパーセルの結合長。					
原子	原子	長さ/Å	原子	原子	長さ/Å
C15	C34	1.742(8)	O11	C82	1.247(8)
C16	C33	1.718(8)	N5	C77	1.338(9)
O5	C48	1.323(9)	N5	C81	1.336(9)
O6	C48	1.228(8)	N6	C82	1.310(9)
C33	C34	1.384(12)	C77	C78	1.378(10)
C33	C38	1.367(11)	C78	C79	1.371(10)
C34	C35	1.385(11)	C79	C80	1.405(10)
C35	C36	1.397(10)	C80	C81	1.389(10)
C36	C37	1.395(11)	C80	C82	1.494(10)
C36	C39	1.481(10)	O12	C88	1.240(8)
C36	C39'	1.485(19)	N7	C83	1.345(9)
C37	C38	1.392(11)	N7	C87	1.338(9)
C45	C46	1.510(10)	N8	C88	1.342(9)
C45	C47	1.509(10)	C83	C84	1.376(10)
C45	C48	1.501(11)	C84	C85	1.383(10)
C45	C42	1.506(10)	C85	C86	1.385(10)
C45	C42'	1.498(19)	C86	C87	1.385(10)
C46	C47	1.480(11)	C86	C88	1.502(10)

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

【表 2 2 - 1】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 / °	原子	原子	原子	角度 / °
C2	C1	Cl1	119.8(6)	C42'	C45	C48	121(4)
C6	C1	Cl1	120.9(6)	C47	C46	C45	60.6(5)
C6	C1	C2	119.4(7)	C46	C47	C45	60.7(5)
C1	C2	Cl2	120.8(6)	O5	C48	C45	113.5(7)
C3	C2	Cl2	119.2(6)	O6	C48	O5	123.1(7)
C3	C2	C1	119.9(7)	O6	C48	C45	123.4(7)
C2	C3	C4	121.8(7)	C40	C39	C36	120.9(7)
C3	C4	C5	116.8(7)	C44	C39	C36	124.9(7)
C3	C4	C7	123.8(7)	C44	C39	C40	114.1(7)
C3	C4	C7'	123.1(15)	C41	C40	C39	122.0(8)
C5	C4	C7	119.4(7)	C40	C41	C42	121.5(8)
C5	C4	C7'	118.5(14)	C41	C42	C45	120.3(8)
C6	C5	C4	121.5(8)	C43	C42	C45	122.1(8)
C1	C6	C5	120.5(8)	C43	C42	C41	117.6(7)
C15	C13	C14	58.9(5)	C44	C43	C42	118.7(8)

【 0 3 3 0 】

【表 2 2 - 2】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 /°	原子	原子	原子	角度 /°
C16	C13	C14	112.1(6)	F3	C44	C39	117.6(7)
C16	C13	C15	113.7(7)	F3	C44	C43	116.3(7)
C16	C13	C10	120.3(8)	C43	C44	C39	126.0(7)
C16	C13	C10'	123(3)	C40'	C39'	C36	124(2)
C10	C13	C14	118.0(7)	C44'	C39'	C36	122(2)
C10	C13	C15	118.8(8)	C44'	C39'	C40'	113.5(18)
C10'	C13	C14	114(2)	C41'	C40'	C39'	123(2)
C10'	C13	C15	118(4)	C40'	C41'	C42'	120(2)
C15	C14	C13	60.4(5)	C41'	C42'	C45	121(2)
C14	C15	C13	60.7(5)	C43'	C42'	C45	121(2)
O1	C16	C13	112.5(7)	C43'	C42'	C41'	117.8(18)
O2	C16	O1	123.7(7)	C44'	C43'	C42'	120(2)
O2	C16	C13	123.8(7)	F3'	C44'	C39'	120(2)
C8	C7	C4	122.1(7)	F3'	C44'	C43'	115(2)
C12	C7	C4	124.9(7)	C43'	C44'	C39'	125(2)
C12	C7	C8	112.8(7)	C50	C49	Cl8	121.6(6)
C9	C8	C7	122.8(8)	C54	C49	Cl8	119.3(6)
C8	C9	C10	121.1(8)	C54	C49	C50	119.0(7)

【 0 3 3 1】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 / °	原子	原子	原子	角度 / °
C9	C10	C13	120.8(8)	C49	C50	C17	120.2(6)
C11	C10	C13	121.9(8)	C49	C50	C51	120.8(7)
C11	C10	C9	117.3(7)	C51	C50	C17	119.0(6)
C12	C11	C10	119.3(8)	C50	C51	C52	121.3(7)
F1	C12	C7	116.7(7)	C51	C52	C53	116.8(7)
C11	C12	F1	116.7(7)	C51	C52	C55	124.0(7)
C11	C12	C7	126.6(8)	C51	C52	C55'	126.5(14)
C8'	C7'	C4	123(2)	C53	C52	C55	119.2(7)
C12'	C7'	C4	122(2)	C53	C52	C55'	116.5(13)
C12'	C7'	C8'	110.5(19)	C54	C53	C52	121.4(7)
C9'	C8'	C7'	127(2)	C49	C54	C53	120.7(7)
C8'	C9'	C10'	118(2)	C62	C61	C58	117.8(7)
C9'	C10'	C13	123(2)	C62	C61	C58'	124(2)
C11'	C10'	C13	119(2)	C63	C61	C62	57.7(5)
C11'	C10'	C9'	118(2)	C63	C61	C58	119.0(7)
C12'	C11'	C10'	121(2)	C63	C61	C58'	127(3)
F1'	C12'	C7'	120(2)	C64	C61	C62	114.2(6)
C11'	C12'	F1'	113(2)	C64	C61	C63	112.7(6)

【 0 3 3 2 】

10
20
30
40

【表 2 2 - 4】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 / °	原子	原子	原子	角度 / °
C11'	C12'	C7'	126(2)	C64	C61	C58	120.1(7)
C18	C17	Cl3	123.5(6)	C64	C61	C58'	112(3)
C18	C17	C22	117.3(7)	C63	C62	C61	61.1(5)
C22	C17	Cl3	119.2(7)	C62	C63	C61	61.2(5)
C17	C18	Cl4	119.1(6)	O7	C64	C61	114.6(7)
C17	C18	C19	123.3(7)	O8	C64	O7	123.3(7)
C19	C18	Cl4	117.6(7)	O8	C64	C61	122.2(7)
C18	C19	C20	119.5(7)	C56	C55	C52	122.2(7)
C19	C20	C23	123.3(7)	C60	C55	C52	123.3(7)
C19	C20	C23'	123.7(14)	C60	C55	C56	114.4(7)
C21	C20	C19	118.0(7)	C55	C56	C57	122.4(8)
C21	C20	C23	118.7(7)	C58	C57	C56	120.7(8)
C21	C20	C23'	117.9(13)	C57	C58	C61	121.7(8)
C22	C21	C20	120.8(8)	C57	C58	C59	118.6(7)
C21	C22	C17	121.1(8)	C59	C58	C61	119.7(8)
C30	C29	C26'	127(3)	C58	C59	C60	119.2(8)
C31	C29	C30	58.6(5)	F4	C60	C55	119.2(7)
C31	C29	C26'	124(2)	F4	C60	C59	116.1(7)

【 0 3 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 /°	原子	原子	原子	角度 /°
C32	C29	C30	113.6(7)	C55	C60	C59	124.7(7)
C32	C29	C31	113.9(7)	C56'	C55'	C52	123(2)
C32	C29	C26	119.1(7)	C56'	C55'	C60'	115.9(18)
C32	C29	C26'	111(3)	C60'	C55'	C52	121(2)
C26	C29	C30	118.4(7)	C55'	C56'	C57'	120(2)
C26	C29	C31	119.0(7)	C58'	C57'	C56'	123(2)
C31	C30	C29	60.5(5)	C57'	C58'	C61	121(2)
C30	C31	C29	60.9(5)	C57'	C58'	C59'	116.0(19)
O3	C32	C29	114.5(7)	C59'	C58'	C61	123(2)
O4	C32	O3	122.6(7)	C58'	C59'	C60'	120(2)
O4	C32	C29	122.9(7)	F4'	C60'	C55'	116(2)
C24	C23	C20	122.4(7)	F4'	C60'	C59'	120(2)
C24	C23	C28	113.7(7)	C55'	C60'	C59'	124(2)
C28	C23	C20	123.7(7)	C69	N1	C65	117.4(6)
C25	C24	C23	124.3(8)	N1	C65	C66	122.7(7)
C24	C25	C26	119.8(8)	C65	C66	C67	119.4(7)
C25	C26	C29	121.3(8)	C68	C67	C66	119.2(7)
C27	C26	C29	121.3(8)	C67	C68	C69	118.2(7)

【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 / °	原子	原子	原子	角度 / °
C27	C26	C25	117.4(7)	C67	C68	C70	120.3(7)
C26	C27	C28	120.4(8)	C69	C68	C70	121.4(7)
F2	C28	C23	119.3(7)	N1	C69	C68	123.1(7)
F2	C28	C27	116.5(7)	O9	C70	N2	121.8(7)
C27	C28	C23	124.1(7)	O9	C70	C68	119.9(6)
C24'	C23'	C20	121(2)	N2	C70	C68	118.3(7)
C24'	C23'	C28'	116.3(18)	C71	N3	C75	118.5(7)
C28'	C23'	C20	122(2)	N3	C71	C72	122.8(7)
C23'	C24'	C25'	123(2)	C71	C72	C73	118.8(7)
C24'	C25'	C26'	121(2)	C72	C73	C74	118.7(7)
C25'	C26'	C29	120(2)	C73	C74	C76	119.8(7)
C27'	C26'	C29	123(2)	C75	C74	C73	118.5(7)
C27'	C26'	C25'	116.0(19)	C75	C74	C76	121.5(6)
C28'	C27'	C26'	122(2)	N3	C75	C74	122.7(7)
F2'	C28'	C23'	114(2)	O10	C76	N4	122.5(7)
C27'	C28'	F2'	123(2)	O10	C76	C74	119.6(6)
C27'	C28'	C23'	121(2)	N4	C76	C74	117.9(7)
C34	C33	Cl6	121.2(7)	C81	N5	C77	117.2(7)

10

20

30

40

【 0 3 3 5】

50

【表 2 2 - 7】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 / °	原子	原子	原子	角度 / °
C38	C33	Cl6	121.0(7)	N5	C77	C78	123.1(7)
C38	C33	C34	117.8(7)	C79	C78	C77	119.5(7)
C33	C34	Cl5	120.0(6)	C78	C79	C80	118.9(7)
C33	C34	C35	121.9(7)	C79	C80	C82	124.6(7)
C35	C34	Cl5	118.0(7)	C81	C80	C79	117.2(7)
C34	C35	C36	120.4(8)	C81	C80	C82	118.2(7)
C35	C36	C39	122.9(7)	N5	C81	C80	124.1(7)
C35	C36	C39'	125.9(14)	O11	C82	N6	122.7(7)
C37	C36	C35	117.2(7)	O11	C82	C80	119.0(7)
C37	C36	C39	119.8(7)	N6	C82	C80	118.3(8)
C37	C36	C39'	116.9(14)	C87	N7	C83	117.6(7)
C38	C37	C36	121.1(8)	N7	C83	C84	122.3(7)
C33	C38	C37	121.4(8)	C83	C84	C85	120.0(7)
C47	C45	C46	58.7(5)	C84	C85	C86	118.0(7)
C48	C45	C46	112.3(7)	C85	C86	C88	124.2(7)
C48	C45	C47	112.9(6)	C87	C86	C85	118.7(7)
C48	C45	C42	119.3(8)	C87	C86	C88	117.1(7)
C42	C45	C46	119.9(8)	N7	C87	C86	123.4(7)

【 0 3 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 8】

表 A5 CSPNCT-スーパーセルの結合角。							
原子	原子	原子	角度 /°	原子	原子	原子	角度 /°
C42	C45	C47	119.3(8)	O12	C88	N8	122.5(7)
C42'	C45	C46	119(4)	O12	C88	C86	120.3(7)
C42'	C45	C47	117(3)	N8	C88	C86	117.2(7)

10

【 0 3 3 7】

【表 2 3 - 1】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
Cl1	C1	C2	Cl2	4.0(9)	C37	C36	C39'	C44'	171(4)
Cl1	C1	C2	C3	-177.0(6)	C38	C33	C34	Cl5	-177.9(6)
Cl1	C1	C6	C5	178.3(6)	C38	C33	C34	C35	4.0(12)
Cl2	C2	C3	C4	177.5(5)	C45	C42	C43	C44	-178.7(9)
C1	C2	C3	C4	-1.5(11)	C45	C42'	C43'	C44'	177(7)
C2	C1	C6	C5	-0.3(12)	C46	C45	C48	O5	-154.3(6)
C2	C3	C4	C5	-0.1(10)	C46	C45	C48	O6	27.9(10)
C2	C3	C4	C7	177.6(7)	C46	C45	C42	C41	-143.4(10)
C2	C3	C4	C7'	-165(2)	C46	C45	C42	C43	37.0(15)
C3	C4	C5	C6	1.5(11)	C46	C45	C42'	C41'	-106(6)
C3	C4	C7	C8	-154.5(7)	C46	C45	C42'	C43'	75(7)

20

30

40

【 0 3 3 8】

50

【表 2 3 - 2】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C3	C4	C7	C12	31.7(12)	C47	C45	C48	O5	141.5(7)
C3	C4	C7'	C8'	166.9(16)	C47	C45	C48	O6	-36.3(10)
C3	C4	C7'	C12'	-39(5)	C47	C45	C42	C41	-74.8(14)
C4	C5	C6	C1	-1.3(12)	C47	C45	C42	C43	105.6(11)
C4	C7	C8	C9	-172.9(8)	C47	C45	C42'	C41'	-38(8)
C4	C7	C12	F1	-5.1(12)	C47	C45	C42'	C43'	142(5)
C4	C7	C12	C11	175.6(8)	C48	C45	C46	C47	-104.1(7)
C4	C7'	C8'	C9'	160(5)	C48	C45	C47	C46	103.0(7)
C4	C7'	C12'	F1'	27(6)	C48	C45	C42	C41	71.0(13)
C4	C7'	C12'	C11'	-165(5)	C48	C45	C42	C43	-108.6(13)
C5	C4	C7	C8	23.2(11)	C48	C45	C42'	C41'	106(6)
C5	C4	C7	C12	-150.7(8)	C48	C45	C42'	C43'	-73(7)
C5	C4	C7'	C8'	2(3)	C39	C36	C37	C38	-176.6(8)
C5	C4	C7'	C12'	156(3)	C39	C40	C41	C42	-1.2(16)
C6	C1	C2	C12	-177.3(6)	C40	C39	C44	F3	-178.7(8)
C6	C1	C2	C3	1.7(11)	C40	C39	C44	C43	-0.8(15)
C13	C10	C11	C12	-177.5(8)	C40	C41	C42	C45	179.7(9)
C13	C10'	C11'	C12'	-178(6)	C40	C41	C42	C43	-0.6(17)

【 0 3 3 9】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C14	C13	C16	O1	145.2(6)	C41	C42	C43	C44	1.7(17)
C14	C13	C16	O2	-34.7(10)	C42	C45	C46	C47	108.1(9)
C14	C13	C10	C9	-70.5(13)	C42	C45	C47	C46	-109.2(9)
C14	C13	C10	C11	109.4(11)	C42	C45	C48	O5	-6.3(10)
C14	C13	C10'	C9'	-25(7)	C42	C45	C48	O6	175.9(7)
C14	C13	C10'	C11'	148(4)	C42	C43	C44	F3	176.9(9)
C15	C13	C16	O1	-150.3(6)	C42	C43	C44	C39	-1.0(16)
C15	C13	C16	O2	29.8(11)	C44	C39	C40	C41	1.9(15)
C15	C13	C10	C9	-138.4(10)	C39'	C36	C37	C38	-180(3)
C15	C13	C10	C11	41.4(14)	C39'	C40'	C41'	C42'	2(5)
C15	C13	C10'	C9'	-91(6)	C40'	C39'	C44'	F3'	-179(2)
C15	C13	C10'	C11'	82(6)	C40'	C39'	C44'	C43'	-3(5)
C16	C13	C14	C15	105.1(7)	C40'	C41'	C42'	C45	-180(7)
C16	C13	C15	C14	-102.5(7)	C40'	C41'	C42'	C43'	0(7)
C16	C13	C10	C9	73.2(12)	C41'	C42'	C43'	C44'	-3(7)
C16	C13	C10	C11	-107.0(12)	C42'	C45	C46	C47	105(2)
C16	C13	C10'	C9'	116(5)	C42'	C45	C47	C46	-110(3)
C16	C13	C10'	C11'	-70(6)	C42'	C45	C48	O5	-4(2)

【 0 3 4 0】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C7	C4	C5	C6	-176.4(7)	C42'	C45	C48	O6	177.9(19)
C7	C8	C9	C10	-2.4(14)	C42'	C43'	C44'	F3'	-179(4)
C8	C7	C12	F1	-179.5(7)	C42'	C43'	C44'	C39'	4(7)
C8	C7	C12	C11	1.2(13)	C44'	C39'	C40'	C41'	0(3)
C8	C9	C10	C13	-179.8(8)	C17	C50	C51	C52	178.3(6)
C8	C9	C10	C11	0.3(16)	C18	C49	C50	C17	0.2(10)
C9	C10	C11	C12	2.4(16)	C18	C49	C50	C51	178.3(6)
C10	C13	C14	C15	-108.4(9)	C18	C49	C54	C53	-178.4(6)
C10	C13	C15	C14	107.1(8)	C49	C50	C51	C52	0.2(11)
C10	C13	C16	O1	-0.4(10)	C50	C49	C54	C53	0.3(12)
C10	C13	C16	O2	179.7(7)	C50	C51	C52	C53	0.0(11)
C10	C11	C12	F1	177.4(9)	C50	C51	C52	C55	-179.4(8)
C10	C11	C12	C7	-3.3(15)	C50	C51	C52	C55'	-175(3)
C12	C7	C8	C9	1.6(12)	C51	C52	C53	C54	0.0(11)
C7'	C4	C5	C6	167(2)	C51	C52	C55	C56	-153.5(9)
C7'	C8'	C9'	C10'	-1(5)	C51	C52	C55	C60	31.9(14)
C8'	C7'	C12'	F1'	-176(2)	C51	C52	C55'	C56'	166.9(14)
C8'	C7'	C12'	C11'	-8(4)	C51	C52	C55'	C60'	-6(6)

【 0 3 4 1】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C8'	C9'	C10'	C13	174(6)	C52	C53	C54	C49	-0.1(12)
C8'	C9'	C10'	C11'	1(6)	C52	C55	C56	C57	-175.1(8)
C9'	C10'	C11'	C12'	-4(7)	C52	C55	C60	F4	-5.5(13)
C10'	C13	C14	C15	-109(3)	C52	C55	C60	C59	175.0(8)
C10'	C13	C15	C14	102.5(18)	C52	C55'	C56'	C57'	-174(6)
C10'	C13	C16	O1	3(2)	C52	C55'	C60'	F4'	-8(7)
C10'	C13	C16	O2	-177(2)	C52	C55'	C60'	C59'	174(5)
C10'	C11'	C12'	F1'	177(4)	C53	C52	C55	C56	27.1(14)
C10'	C11'	C12'	C7'	9(7)	C53	C52	C55	C60	-147.5(8)
C12'	C7'	C8'	C9'	4(3)	C53	C52	C55'	C56'	-8(3)
C13	C17	C18	C14	-1.6(9)	C53	C52	C55'	C60'	179(4)
C13	C17	C18	C19	-179.6(6)	C54	C49	C50	C17	-178.4(6)
C13	C17	C22	C21	177.7(6)	C54	C49	C50	C51	-0.4(12)
C14	C18	C19	C20	-176.7(5)	C61	C58	C59	C60	-177.2(8)
C17	C18	C19	C20	1.3(11)	C61	C58'	C59'	C60'	167(6)
C18	C17	C22	C21	-1.7(12)	C62	C61	C64	O7	151.8(6)
C18	C19	C20	C21	-0.6(10)	C62	C61	C64	O8	-29.2(10)
C18	C19	C20	C23	177.8(7)	C62	C61	C58	C57	98.3(10)

【 0 3 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C18	C19	C20	C23'	172(3)	C62	C61	C58	C59	-83.4(11)
C19	C20	C21	C22	-1.2(11)	C62	C61	C58'	C57'	136(4)
C19	C20	C23	C24	156.3(8)	C62	C61	C58'	C59'	-42(7)
C19	C20	C23	C28	-27.5(13)	C63	C61	C64	O7	-144.7(6)
C19	C20	C23'	C24'	-161.9(14)	C63	C61	C64	O8	34.2(10)
C19	C20	C23'	C28'	13(6)	C63	C61	C58	C57	31.8(13)
C20	C21	C22	C17	2.4(12)	C63	C61	C58	C59	-149.9(8)
C20	C23	C24	C25	176.5(8)	C63	C61	C58'	C57'	64(6)
C20	C23	C28	F2	2.1(13)	C63	C61	C58'	C59'	-114(5)
C20	C23	C28	C27	-175.7(8)	C64	C61	C62	C63	102.4(7)
C20	C23'	C24'	C25'	175(6)	C64	C61	C63	C62	-105.2(7)
C20	C23'	C28'	F2'	7(7)	C64	C61	C58	C57	-114.4(10)
C20	C23'	C28'	C27'	178(5)	C64	C61	C58	C59	63.9(11)
C21	C20	C23	C24	-25.3(13)	C64	C61	C58'	C57'	-81(6)
C21	C20	C23	C28	150.9(8)	C64	C61	C58'	C59'	102(5)
C21	C20	C23'	C24'	11(3)	C55	C52	C53	C54	179.4(8)
C21	C20	C23'	C28'	-174(4)	C55	C56	C57	C58	0.7(14)
C22	C17	C18	CI4	177.8(6)	C56	C55	C60	F4	179.5(8)

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 7】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C22	C17	C18	C19	-0.2(11)	C56	C55	C60	C59	0.0(14)
C29	C26	C27	C28	178.5(8)	C56	C57	C58	C61	177.1(8)
C29	C26'	C27'	C28'	-170(6)	C56	C57	C58	C59	-1.2(14)
C30	C29	C32	O3	145.3(7)	C57	C58	C59	C60	1.2(13)
C30	C29	C32	O4	-34.6(10)	C58	C61	C62	C63	-108.3(8)
C30	C29	C26	C25	-33.7(12)	C58	C61	C63	C62	106.3(8)
C30	C29	C26	C27	144.2(9)	C58	C61	C64	O7	3.4(10)
C30	C29	C26'	C25'	-70(6)	C58	C61	C64	O8	-177.7(7)
C30	C29	C26'	C27'	99(5)	C58	C59	C60	F4	179.9(7)
C31	C29	C32	O3	-150.1(6)	C58	C59	C60	C55	-0.5(13)
C31	C29	C32	O4	30.1(11)	C60	C55	C56	C57	0.0(14)
C31	C29	C26	C25	-101.6(10)	C55'	C52	C53	C54	175(3)
C31	C29	C26	C27	76.3(11)	C55'	C56'	C57'	C58'	-6(6)
C31	C29	C26'	C25'	-144(4)	C56'	C55'	C60'	F4'	178(2)
C31	C29	C26'	C27'	25(7)	C56'	C55'	C60'	C59'	1(5)
C32	C29	C30	C31	104.6(7)	C56'	C57'	C58'	C61	-167(5)
C32	C29	C31	C30	-104.0(7)	C56'	C57'	C58'	C59'	11(7)
C32	C29	C26	C25	111.4(10)	C57'	C58'	C59'	C60'	-10(7)

【 0 3 4 4】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 8】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C32	C29	C26	C27	-70.6(11)	C58'	C61	C62	C63	-115(3)
C32	C29	C26'	C25'	75(5)	C58'	C61	C63	C62	110(2)
C32	C29	C26'	C27'	-116(5)	C58'	C61	C64	O7	5.1(17)
C23	C20	C21	C22	-179.7(8)	C58'	C61	C64	O8	-176.0(16)
C23	C24	C25	C26	-2.5(14)	C58'	C59'	C60'	F4'	-173(4)
C24	C23	C28	F2	178.5(8)	C58'	C59'	C60'	C55'	5(7)
C24	C23	C28	C27	0.8(13)	C60'	C55'	C56'	C57'	-1(3)
C24	C25	C26	C29	-177.8(8)	N1	C65	C66	C67	0.5(12)
C24	C25	C26	C27	4.2(13)	C65	N1	C69	C68	2.0(10)
C25	C26	C27	C28	-3.5(13)	C65	C66	C67	C68	0.4(11)
C26	C29	C30	C31	-108.4(8)	C66	C67	C68	C69	-0.1(10)
C26	C29	C31	C30	107.4(8)	C66	C67	C68	C70	-177.1(7)
C26	C29	C32	O3	-1.5(10)	C67	C68	C69	N1	-1.2(11)
C26	C29	C32	O4	178.7(7)	C67	C68	C70	O9	23.3(11)
C26	C27	C28	F2	-176.8(8)	C67	C68	C70	N2	-157.1(7)
C26	C27	C28	C23	1.1(14)	C69	N1	C65	C66	-1.7(11)
C28	C23	C24	C25	0.0(14)	C69	C68	C70	O9	-153.6(7)
C23'	C20	C21	C22	-175(3)	C69	C68	C70	N2	26.0(10)

【 0 3 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 9】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C23'	C24'	C25'	C26'	7(6)	C70	C68	C69	N1	175.8(7)
C24'	C23'	C28'	F2'	-178(2)	N3	C71	C72	C73	1.8(12)
C24'	C23'	C28'	C27'	-6(5)	C71	N3	C75	C74	-0.1(11)
C24'	C25'	C26'	C29	164(5)	C71	C72	C73	C74	-1.4(11)
C24'	C25'	C26'	C27'	-7(7)	C72	C73	C74	C75	0.3(10)
C25'	C26'	C27'	C28'	0(8)	C72	C73	C74	C76	177.0(7)
C26'	C29	C30	C31	-111(2)	C73	C74	C75	N3	0.4(11)
C26'	C29	C31	C30	116(3)	C73	C74	C76	O10	-22.4(10)
C26'	C29	C32	O3	-4.8(18)	C73	C74	C76	N4	157.2(7)
C26'	C29	C32	O4	175.4(17)	C75	N3	C71	C72	-1.1(11)
C26'	C27'	C28'	F2'	178(4)	C75	C74	C76	O10	154.2(7)
C26'	C27'	C28'	C23'	7(8)	C75	C74	C76	N4	-26.2(10)
C28'	C23'	C24'	C25'	-1(3)	C76	C74	C75	N3	-176.2(7)
C15	C34	C35	C36	179.0(6)	N5	C77	C78	C79	0.5(11)
C16	C33	C34	C15	1.0(10)	C77	N5	C81	C80	1.5(11)
C16	C33	C34	C35	-177.2(6)	C77	C78	C79	C80	0.4(11)
C16	C33	C38	C37	178.9(6)	C78	C79	C80	C81	-0.3(10)
C33	C34	C35	C36	-2.8(12)	C78	C79	C80	C82	-179.5(7)

【 0 3 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1 0】

表 A6 CSPNCT-スーパーセルのねじれ角。									
A	B	C	D	角度 /°	A	B	C	D	角度 /°
C34	C33	C38	C37	-2.3(12)	C79	C80	C81	N5	-0.6(11)
C34	C35	C36	C37	-0.2(11)	C79	C80	C82	O11	-151.7(7)
C34	C35	C36	C39	178.2(8)	C79	C80	C82	N6	26.6(11)
C34	C35	C36	C39'	-179(3)	C81	N5	C77	C78	-1.4(11)
C35	C36	C37	C38	1.9(11)	C81	C80	C82	O11	29.2(10)
C35	C36	C39	C40	-150.2(9)	C81	C80	C82	N6	-152.5(7)
C35	C36	C39	C44	31.7(14)	C82	C80	C81	N5	178.6(7)
C35	C36	C39'	C40'	171.8(15)	N7	C83	C84	C85	0.7(11)
C35	C36	C39'	C44'	-11(7)	C83	N7	C87	C86	0.3(11)
C36	C37	C38	C33	-0.6(12)	C83	C84	C85	C86	0.4(11)
C36	C39	C40	C41	-176.5(8)	C84	C85	C86	C87	-1.1(10)
C36	C39	C44	F3	-0.4(14)	C84	C85	C86	C88	179.5(7)
C36	C39	C44	C43	177.5(8)	C85	C86	C87	N7	0.8(11)
C36	C39'	C40'	C41'	178(6)	C85	C86	C88	O12	-152.7(7)
C36	C39'	C44'	F3'	3(7)	C85	C86	C88	N8	28.7(11)
C36	C39'	C44'	C43'	179(6)	C87	N7	C83	C84	-1.0(11)
C37	C36	C39	C40	28.2(14)	C87	C86	C88	O12	27.9(10)
C37	C36	C39	C44	-150.0(9)	C87	C86	C88	N8	-150.7(7)
C37	C36	C39'	C40'	-7(4)	C88	C86	C87	N7	-179.8(7)

【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 A7 CSPNCT-スーパーセルの水素原子座標($\text{\AA} \times 10^4$)および等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。				
原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(当量)
H1	10860.44	7939.64	8296.74	44
H3	6272.84	10584.72	6454.74	33
H5	9981.16	8405.73	5970.16	39
H6	9590.88	9423.99	5361.48	48
H14A	10201.63	5086.42	7409.55	47
H14B	10857.67	4867.38	7888.39	47
H15A	8498.8	5820.18	8182.24	47
H15B	7842.89	6039.19	7703.5	47
H8	10670.69	8144.99	6617.07	35
H9	11213.54	6976.22	7182.27	35
H11	7035.56	8032.5	7489.51	33
H8'	9906.73	7223.02	6391.95	35

【 0 3 4 8 】

【表 2 4 - 2】

表 A7 CSPNCT-スーパーセルの水素原子座標($\text{\AA} \times 10^4$)および等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。				
原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(当量)
H9'	10641.78	6148.72	6978.64	35
H11'	7634.84	8605.14	7642.13	33
H3A	5912.1	7883.64	8295.62	43
H19	1006.66	10201.95	6446.86	35
H21	5141.95	8638.5	6090.24	41
H22	4719.52	9751.07	5501.47	50
H30A	5267.2	4900.41	7474.37	41
H30B	5969.35	4743.82	7946.63	41
H31A	3647.76	5702.42	8252.16	39
H31B	2945.8	5858.96	7780.03	39
H24	5097.7	7256.63	6456.46	35
H25	5692.9	6108.85	7024.71	35
H27	2529.08	8417.35	7688.14	33
H24'	5612.5	8028.35	6642.1	35
H25'	6217.29	7154.55	7277.31	35
H27'	2078.88	7833.54	7523.06	33
H5A	4442.71	7080.88	1717.9	46

【 0 3 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

表 A7 CSPNCT-スーパーセルの水素原子座標($\text{\AA} \times 10^4$)および等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。				
原子	x	y	z	U(当量)
H35	1951.4	4476.07	3510.4	36
H37	3493.79	6604.22	4019.43	40
H38	4024.11	5529.78	4620.11	47
H46A	6.16	9214.52	1771.63	42
H46B	-600.78	9045.71	2243.4	42
H47A	764.23	9973.07	2552.69	42
H47B	1371.12	10141.86	2080.96	42
H40	4089.19	6831.64	3363.98	35
H41	3655.9	7962.32	2787.33	35
H43	331.66	7135.87	2503.58	33
H40'	2859.76	7669.53	3559.4	35
H41'	2517.1	8745.21	2967.91	35
H43'	1358.95	6517.86	2356.11	33
H7	698.54	2897.91	8268.8	43
H51	3424.79	5248.93	6416.94	34
H53	1070.73	3558.45	6050.83	36
H54	396.15	4681.4	5471.43	45

【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

表 A7 CSPNCT-スーパーセルの水素原子座標($\text{\AA} \times 10^4$)および等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。				
原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(当量)
H62A	5750.25	903.64	7750.75	40
H62B	5160.67	790.97	8230.93	40
H63A	3840.14	-204.35	7959.31	41
H63B	4429.68	-91.69	7479.17	41
H56	2562.53	2180.24	6412.15	35
H57	3011.12	1066.66	7006.33	35
H59	3434.29	3523.55	7671.75	33
H56'	1227.83	2818.55	6574.28	35
H57'	1498.44	1922.33	7216.01	35
H59'	4274.47	3202.37	7564.42	33
H2A	6254.28	4860.77	155.68	37
H2B	7453.37	4120.82	428.06	37
H65	7977.14	423.02	1453.78	36
H66	6334.3	366.58	983.76	37
H67	5384.91	1820.2	507.33	32
H69	7824.57	3287.07	997.51	27
H4A	8745.89	5135.82	9843.98	36

【 0 3 5 1】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

表 A7 CSPNCT-スーパーセルの水素原子座標($\text{\AA} \times 10^4$)および等方性原子変位パラメータ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。				
原子	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(当量)
H4B	7572.57	5851.88	9558.81	36
H71	7067.02	9524.79	8527.35	38
H72	8617	9662.33	9023.26	36
H73	9578.57	8208.5	9505.51	36
H75	7237.79	6677.64	8991.13	32
H6A	3588.04	517.61	9995.33	38
H6B	2395.59	1342.61	9742.54	38
H77	2602.47	4528.34	8524.68	35
H78	949.74	4512.81	9024.77	34
H79	1586.41	3134.16	9534.77	36
H81	5516.48	1883.89	9007.6	31
H8A	8551.53	524.98	9984.24	36
H8B	7382.21	1392.96	9737.68	36
H83	7761.63	4478.42	8497.54	37
H84	6089.43	4518.53	8999.82	37
H85	6671.06	3152.73	9520.66	33
H87	10582.56	1783.27	8992.33	31

【 0 3 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 1】

表 8 CSPNCT-スーパーセルの原子占有率。					
原子	占有率	原子	占有率	原子	占有率
F1	0.894(3)	C7	0.894(3)	C8	0.894(3)
H8	0.894(3)	C9	0.894(3)	H9	0.894(3)
C10	0.894(3)	C11	0.894(3)	H11	0.894(3)
C12	0.894(3)	F1'	0.106(3)	C7'	0.106(3)
C8'	0.106(3)	H8'	0.106(3)	C9'	0.106(3)
H9'	0.106(3)	C10'	0.106(3)	C11'	0.106(3)
H11'	0.106(3)	C12'	0.106(3)	F2	0.894(3)
C23	0.894(3)	C24	0.894(3)	H24	0.894(3)
C25	0.894(3)	H25	0.894(3)	C26	0.894(3)
C27	0.894(3)	H27	0.894(3)	C28	0.894(3)
F2'	0.106(3)	C23'	0.106(3)	C24'	0.106(3)
H24'	0.106(3)	C25'	0.106(3)	H25'	0.106(3)
C26'	0.106(3)	C27'	0.106(3)	H27'	0.106(3)
C28'	0.106(3)	F3	0.894(3)	C39	0.894(3)
C40	0.894(3)	H40	0.894(3)	C41	0.894(3)
H41	0.894(3)	C42	0.894(3)	C43	0.894(3)
H43	0.894(3)	C44	0.894(3)	F3'	0.106(3)

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

表 8 CSPNCT-スーパーセルの原子占有率。					
原子	占有率	原子	占有率	原子	占有率
C39'	0.106(3)	C40'	0.106(3)	H40'	0.106(3)
C41'	0.106(3)	H41'	0.106(3)	C42'	0.106(3)
C43'	0.106(3)	H43'	0.106(3)	C44'	0.106(3)
F4	0.894(3)	C55	0.894(3)	C56	0.894(3)
H56	0.894(3)	C57	0.894(3)	H57	0.894(3)
C58	0.894(3)	C59	0.894(3)	H59	0.894(3)
C60	0.894(3)	F4'	0.106(3)	C55'	0.106(3)
C56'	0.106(3)	H56'	0.106(3)	C57'	0.106(3)
H57'	0.106(3)	C58'	0.106(3)	C59'	0.106(3)
H59'	0.106(3)	C60'	0.106(3)		

【0 3 5 4】

[実施例 8]

CSPNCTのDSCは開始114.0℃、ピーク最大値116.7℃、および ΔH 60.5 J/g、ならびに終了121.1℃の吸熱事象を示した。この事象の後に、ピーク最大値159.1℃および終了183.2℃のより広範な吸熱事象が生じた。TGAによれば、分解は約135℃で発生し始めるようである。周囲温度からの質量損失は105.0℃までで0.3%、122.0℃までで0.6%、183.2℃までで7.2%（総質量損失）であった。

【0 3 5 5】

5～95% RHでのCSPNCT（R23809-012-001）に関する完了済みDVS実験からの結果を、DVSの速度論曲線および等温曲線としてそれぞれ図5および図6に示し、かつ表11に示す。

【0 3 5 6】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 11

R23809-DVS-012-001, CSPNCT							
サイクル 1/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)	サイクル 2/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)
吸着	5	95	0.17	吸着	5	95	0.18
脱着	95	5	-0.17	脱着	95	5	-0.17

10

20

【0357】

この材料の水分収着または水分脱着の平均は5～95%の間のRHで0.17±0.00%である。この材料は95% RHで非吸湿性であると見なされるはずである(<0.2%、欧州薬局方9.0)。

【0358】

曝露前の材料および曝露後の材料のXRPDの結果は図7に示す通りであり、互いに同等である。2回のDVS収着／脱着サイクルに対する曝露後にCSP、CSPNCT、およびNCTの固体形態の変化はなかった。これらの結論は、曝露前の材料のXRPDパターンが曝露後の材料のXRPDパターンと同等であったことに基づくものであった。

30

【0359】

表12A、表12B、および表12Cは、それぞれCSP、CSPNCT、およびNCTの水蒸気収着および水蒸気脱着に関する結果を表に示す。

【0360】

40

50

【表 2 7】

表 12A

R23809-DVS-003, CSP-1103, lot N1200856 (1-004281-100, 72849)							
サイクル 1/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)	サイクル 2/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)
吸着	5	95	1.10	吸着	5	95	1.13
脱着	95	5	-1.11	脱着	95	5	-1.13

【 0 3 6 1 】
【表 2 8】

表 12B

R23809-DVS-012-001, CSPNCT							
サイクル 1/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)	サイクル 2/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)
吸着	5	95	0.17	吸着	5	95	0.18
脱着	95	5	-0.17	脱着	95	5	-0.17

【 0 3 6 2 】

【表 2 9】

表 12C

R23809-DVS-NCT							
サイクル 1/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)	サイクル 2/2	開始 RH (%)	停止 RH (%)	質量変化 (%)
吸着	5	95	1.11	吸着	5	95	1.18
脱着	95	5	-1.11	脱着	95	5	-1.18

10

20

【0363】

図 8 A、図 8 B、および図 8 C は、それぞれ C S P、C S P N C T、および N C T の水蒸気収着および水蒸気脱着に関する等温線を示す。

【0364】

D V S の結果に基づけば、C S P N C T の非吸湿性は、単独の C S P - 1 1 0 3 に対する明確な利点である。

【0365】

[実施例 9]

C S P - 1 1 0 3 および共結晶形成剤の H P L C アッセイを開発した。

【0366】

方法条件：

カラム：A g i l e n t P o r o s h e l l 1 2 0 E C - C 1 8、4 . 6 x 5 0 mm、2 . 7 μ m

移動相 A：水中 0 . 0 5 % T F A

移動相 B：A C N 中 0 . 0 5 % T F A

流量：1 . 0 m L / 分

プロファイル：勾配（下記の表 1 3 A を参照）

カラム温度：4 0 ° C

U V 検出：2 6 2 n m（バンド幅 = 4 n m；参照 = O F F）

2 2 0 n m（バンド幅 = 4 n m；参照 = O F F）

30

40

濃度：0 . 0 3 m g / L

試料希釈液：5 0 / 5 0（v / v）水 / A C N 中 0 . 0 5 % T F A

注入量：2 . 0 μ L

針状結晶洗浄モード：バイアルリンス

針状結晶洗浄溶媒：希釈液

運転時間：1 5 分。

【0367】

50

【表 3 0】

表 13A

時間(分)	移動相 A %	移動相 B %
0.0	90	10
2.0	90	10
7.0	10	90
10.0	10	90
10.1	90	10
15.0	90	10

10

【0 3 6 8】

予想保持時間を表 1 3 B に示す。

【0 3 6 9】

20

【表 3 1】

表 13B

化合物	保持時間 (分)	相対保持 時間
アスコルビン酸	0.54	0.07
ニコチンアミド	0.56	0.07
フェニルアラニン	1.36	0.18
サッカリン	1.40	0.18
カフェイン	2.02	0.27
コーヒー酸	2.48	0.33
バニリン	3.88	0.51
安息香酸	4.71	0.62
CSP-1103	7.59	1.00

30

【0 3 7 0】

グルタミン酸は検出されなかった。クエン酸は注入空隙において非常に低い応答を伴って溶離する。すべての他の成分が 2 6 2 nm において相当な応答レベルで検出された。分解能以下の共結晶形成剤の 2 つの対が存在した：ニコチンアミドとアスコルビン酸との対、およびフェニルアラニンとサッカリンとの対。

【0 3 7 1】

CSP-1103 について方法の直線性が 3 ~ 3 0 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で実証された。共結晶形成剤の混合物を調製し、成分に関する今後の R T マーキングに使用するために 4 °C で貯蔵した。

【0 3 7 2】

40

50

【実施例 10】

酸－酸ホモシントン（homosynthon）超分子構造相互作用に重点を置いて、第2の組の共結晶形成剤を調査した。2つのスクリーニングを試みた：（1）飽和溶液共結晶化および（2）溶媒支援粉碎共結晶化。結果を表14に示す。

【0373】

【表32】

表 14

飽和溶液共結晶化							
R23809-015-###	溶媒 (50μL)	CSP (mmol)	共結晶 形成剤	MW (mg/mmol)	mmol	名称	XRPD コメント
001	酢酸 エチル: エタノール 1:1	0.10	コハク酸	118.09	NA	CSPSCA	CSP & SCA
002		0.10	p- クマル酸	164.16	NA	CSPCOU	CSP & COU
003		0.10	馬尿酸	179.18	NA	CSPHPA	CSP & HPA
004		0.10	フマル酸	116.07	NA	CSPFMA	CSP & FMA

10

20

【0374】

【表33】

溶媒支援粉碎共結晶化							
R23809-015-###	溶媒	CSP (mmol)	共結晶 形成剤	MW (mg/mmol)	mmol	名称	XRPD コメント
005	酢酸 エチル: エタノール 1:1	0.11	コハク酸	118.09	0.12	CSPSCA	CSP & SCA
006		0.11	p- クマル酸	164.16	0.11	CSPCOU	CSP & COU
007		0.11	馬尿酸	179.18	0.12	CSPHPA	CSP & HPA
008		0.11	フマル酸	116.07	0.11	CSPFMA	CSP & FMA

30

40

【0375】

これらのスクリーニングのいずれを通じても新規の共結晶は発見されなかった。

【0376】

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は

50

参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用される参考文献は、特許請求される本開示に対する先行技術であると承認されたものではない。矛盾がある場合は、定義を含めて本明細書が優先する。

【図面】

【図 1 - 1】

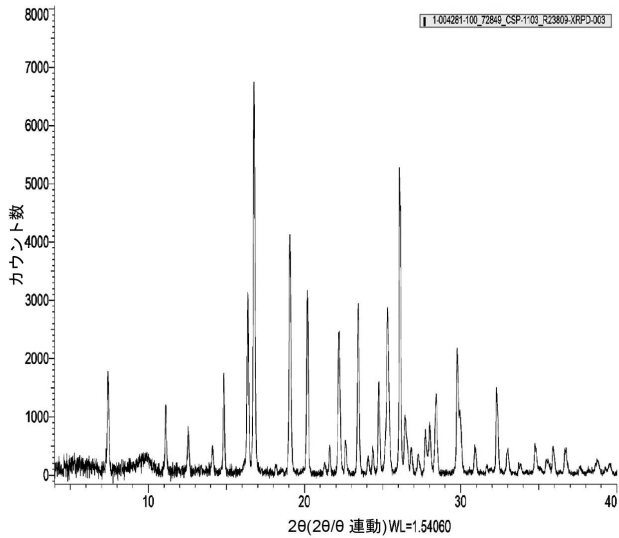


図 1A

【図 1 - 2】

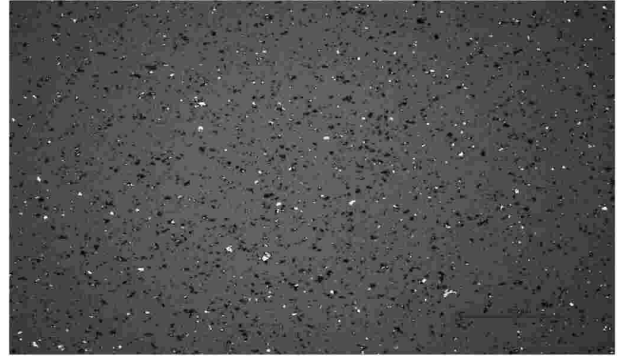


図 1B

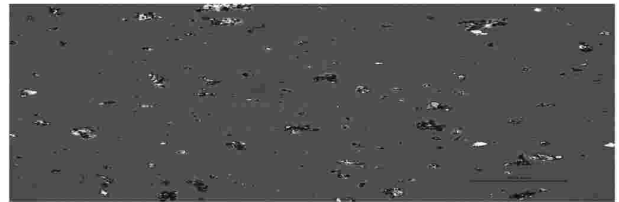


図 1C

10

20

30

40

50

【図 1 - 3】

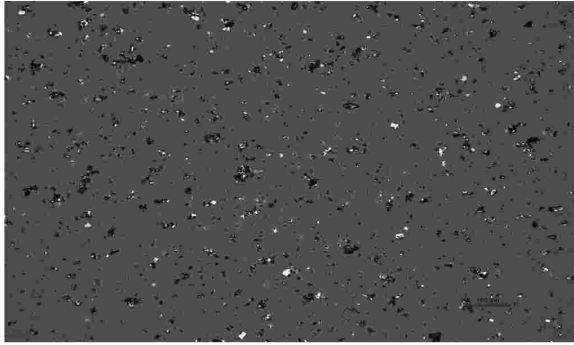


図 1D

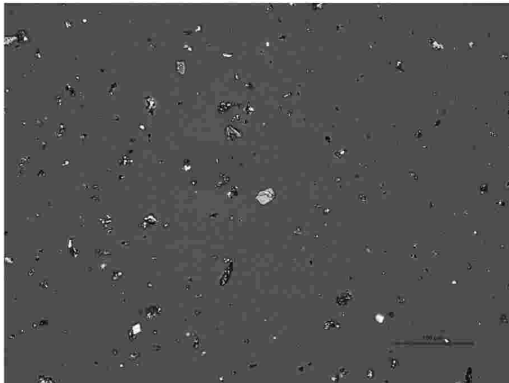


図 1E

【図 2】

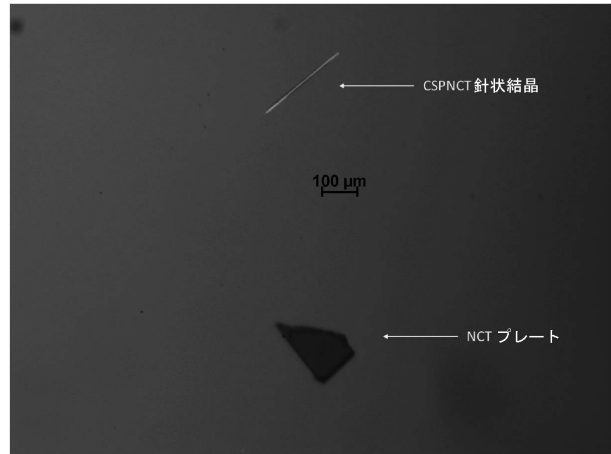


図 2

10

20

【図 3 - 1】

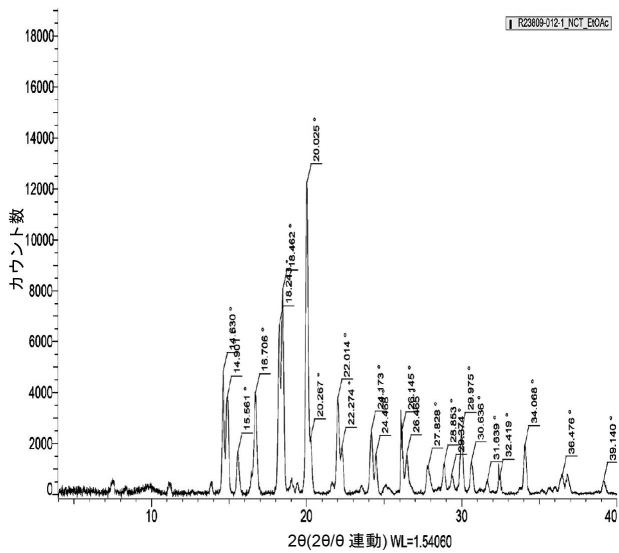


図 3A

【図 3 - 2】

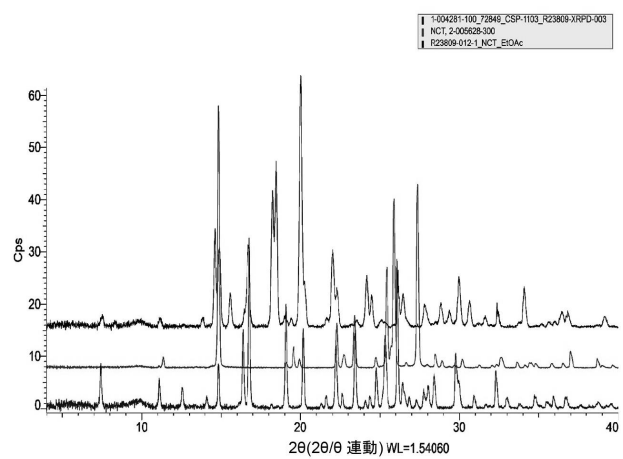


図 3B

30

40

50

【図 4】

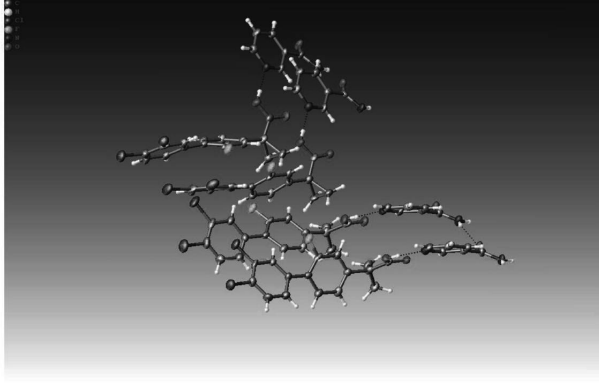


図 4

【図 5】

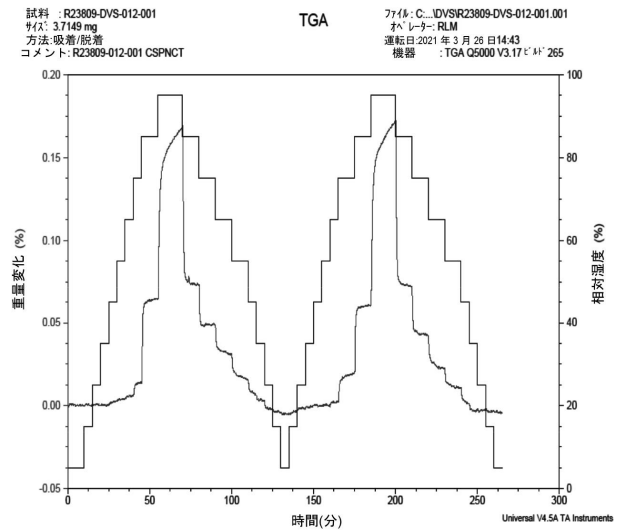


図 5

【図 6】

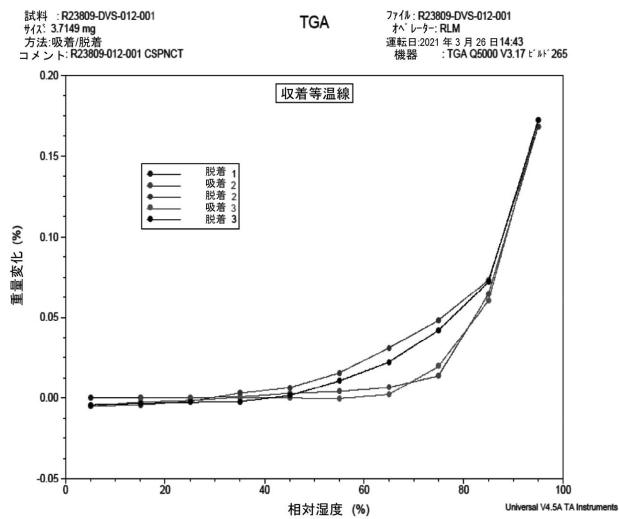


図 6

【図 7】

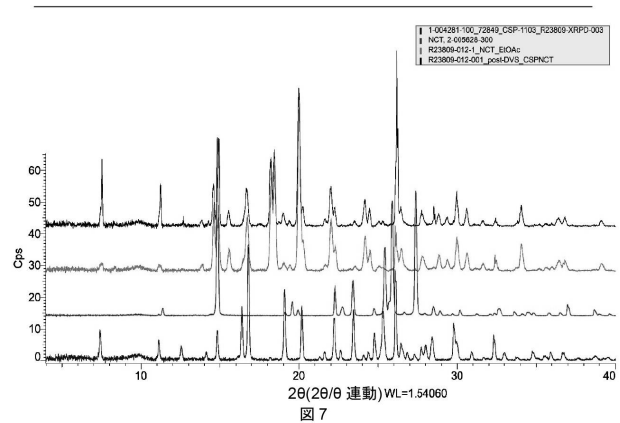


図 7

10

20

30

40

50

【図 8 - 1】

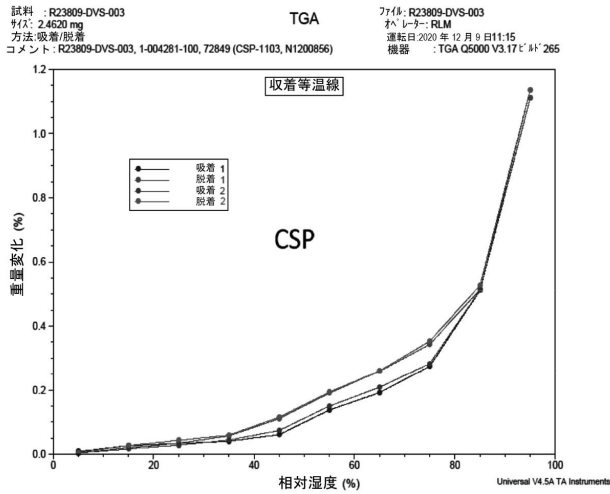


図 8A

【図 8 - 2】

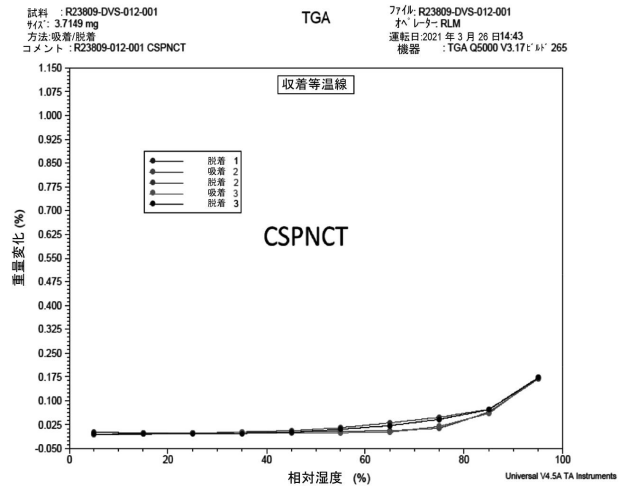


図 8B

【図 8 - 3】

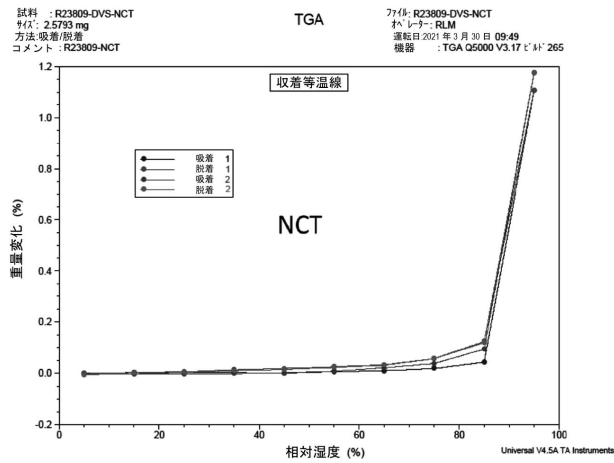


図 8C

【図 9 - 1】



図 9A

10

20

30

40

50

【図 9 - 2】



図 9B

【図 9 - 3】



図 9C

【図 9 - 4】



図 9D

【図 10】

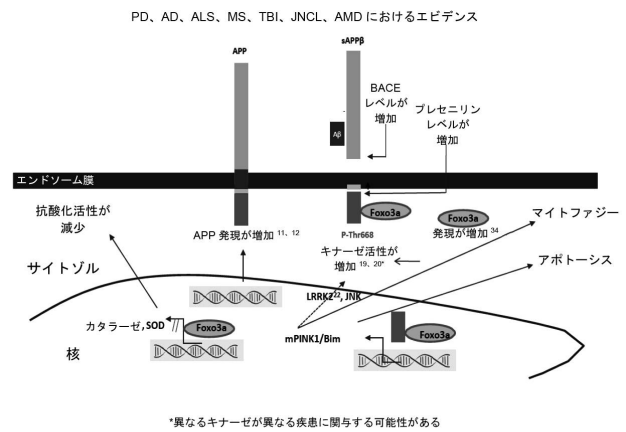


図 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/041823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 45/06; A61K 31/192; A61K 31/4406; A61P 25/28 (2022.01)
ADD.

CPC - INV. - A61K 45/06; A61K 31/192; A61K 31/4406; A61P 25/28 (2022.08)

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)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2015/0320706 A1 (CHIESI FARMACEUTICI S P A) 12 November 2015 (12.11.2015) entire document	1, 2
Y	US 2015/0119428 A1 (NUFORMIX LIMITED) 30 April 2015 (30.04.2015) entire document	1, 2
A	US 2006/0134198 A1 (TAWA et al) 22 June 2006 (22.06.2006) entire document	1-15
A	US 2016/0136136 A1 (PHARNEXT) 19 May 2016 (19.05.2016) entire document	1-15
A	US 2015/0209306 A1 (BUCK INSTITUTE FOR RESEARCH ON AGING) 30 July 2015 (30.07.2015) entire document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2022

Date of mailing of the international search report

OCT 28 2022

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

トメント 3 ビー

(72)発明者 ミュラー, ロナルド

アメリカ合衆国 イリノイ州 60053, ノースブルック, オースティン アベニュー 8210

Fターム (参考) 4C206 AA01 AA02 DA26 KA16 MA02 MA05 NA10 NA20 ZA01 ZA15
ZA16 ZA33