

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6969848号
(P6969848)

(45) 発行日 令和3年11月24日(2021.11.24)

(24) 登録日 令和3年11月1日(2021.11.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 403/06	(2006.01)	C 07 D 403/06	C S P
A 61 K 31/497	(2006.01)	A 61 K 31/497	
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02	(2006.01)	A 61 P 35/02	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 O 5

請求項の数 46 (全 40 頁)

(21) 出願番号	特願2018-501232 (P2018-501232)
(86) (22) 出願日	平成28年7月11日 (2016.7.11)
(65) 公表番号	特表2018-520178 (P2018-520178A)
(43) 公表日	平成30年7月26日 (2018.7.26)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/041773
(87) 國際公開番号	W02017/011399
(87) 國際公開日	平成29年1月19日 (2017.1.19)
審査請求日	令和1年7月9日 (2019.7.9)
(31) 優先権主張番号	62/191,990
(32) 優先日	平成27年7月13日 (2015.7.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	517282078 ビヨンドスプリング ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
	アメリカ合衆国 ニューヨーク 100-05 ニューヨーク 39ス フロア
	リバティー ストリート 28
(74) 代理人	100126505 弁理士 佐貫伸一
(74) 代理人	100131392 弁理士 丹羽武司
(72) 発明者	ファン, ラン アメリカ合衆国 ニューヨーク 100-05 ニューヨーク 39ス フロア リバティー ストリート 28

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プリナプリン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及び $26.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、プリナプリンー水和物の結晶。

【請求項 2】

少なくとも $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、及び $26.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、
請求項 1 に記載のプリナプリンー水和物の結晶。 10

【請求項 3】

少なくとも $8.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $13.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $19.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及び $29.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、請求項 1 に記載のプリナプリンー水和物の結晶。

【請求項 4】

前記結晶が 267 の融点をもつ、請求項 1 に記載のプリナプリンー水和物の結晶。

【請求項 5】

吸熱ピークが 141 及び 267 にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ、請求項 1 に記載のプリナブリン水和物の結晶。

【請求項 6】

プリナブリン組成物であって、前記組成物の総重量に対して 50 重量 % を超える、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の前記プリナブリン水和物の結晶を含むプリナブリン組成物。

【請求項 7】

前記組成物の総重量に対して 75 重量 % を超えるプリナブリン水和物の結晶を含む、請求項 6 の組成物。

10

【請求項 8】

前記組成物の総重量に対して 90 重量 % を超えるプリナブリン水和物の結晶を含む、請求項 6 の組成物。

【請求項 9】

前記組成物の総重量に対して 95 重量 % を超えるプリナブリン水和物の結晶を含む、請求項 6 の組成物。

【請求項 10】

前記組成物の総重量に対して 98 重量 % を超えるプリナブリン水和物の結晶を含む、請求項 6 の組成物。

【請求項 11】

前記組成物の総重量に対して 99 重量 % を超えるプリナブリン水和物の結晶を含む、請求項 6 の組成物。

20

【請求項 12】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のプリナブリン水和物の結晶を固体形態で含む無菌容器。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のプリナブリン水和物の結晶を調製する方法であつて、

プリナブリン及び第 1 の溶媒を混合して第 1 の混合物を形成すること；

前記第 1 の混合物を 50 ~ 90 の範囲の温度に加熱すること；並びに

前記第 1 の混合物を冷却して第 1 の沈殿物を形成すること
を含む方法。

30

【請求項 14】

請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載のプリナブリン組成物を調製する方法であつて、

プリナブリン及び第 1 の溶媒を混合して第 1 の混合物を形成すること；

前記第 1 の混合物を 50 ~ 90 の範囲の温度に加熱すること；並びに

前記第 1 の混合物を冷却して第 1 の沈殿物を形成すること
を含む方法。

【請求項 15】

前記第 1 の混合物を冷却する前に濾過することをさらに含む、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

40

【請求項 16】

加熱前に水を前記第 1 の混合物に加えることをさらに含む、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 1 の溶媒が、水、アルコール、又は水とアルコールの混合物である、請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記アルコールが、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert - プチルアルコール、及び n - プチルアルコール、又はそれらの混合物から選択される、請求

50

項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記アルコールがエタノールである、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第 1 の沈殿物を濾過することをさらに含む、請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記第 1 の沈殿物を洗うことをさらに含む、請求項 1 3 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第 1 の混合物が 7 0 ~ 7 8 に加熱される、請求項 1 3 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

前記第 1 の混合物を冷却する前に前記第 1 の混合物を 7 0 ~ 7 8 の範囲の温度に 1 時間維持することをさらに含む、請求項 1 3 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記第 1 の混合物を加熱することが、前記第 1 の混合物を少なくとも 6 5 に加熱することを含み、且つ前記第 1 の混合物を冷却することが、前記第 1 の混合物を 5 0 ~ 6 0 に冷却することを含む、請求項 1 3 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記第 1 の混合物を前記冷却することが、水を前記第 1 の混合物に加えて前記第 1 の沈殿物を生じさせることを含む、請求項 1 3 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記第 1 の混合物を前記冷却することが、前記第 1 の混合物を少なくとも 4 時間攪拌することを含む、請求項 1 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

X 線粉末回折分析を用いて前記第 1 の沈殿物を分析することをさらに含む、請求項 1 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記第 1 の沈殿物及び第 2 の溶媒を混合して第 2 の混合物を形成すること；

30

前記第 2 の混合物を 5 0 ~ 9 0 の範囲の温度に加熱すること；

前記第 2 の混合物を冷却して第 2 の沈殿物を形成すること；並びに

前記第 2 の沈殿物を濾過すること及び前記第 2 の沈殿物を洗うことをさらに含む、請求項 1 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記第 2 の溶媒が、水、アルコール、又は水とアルコールの混合物である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記第 2 の溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t e r t -* ブチルアルコール、及び *n -* ブチルアルコール、又はそれらの混合物から選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 3 1】

前記第 2 の溶媒がエタノールである、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記第 2 の混合物を加熱することが、前記第 2 の混合物を還流することを含む、請求項 2 8 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記第 2 の混合物が 7 0 ~ 7 8 に加熱される、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

50

前記第2の混合物を冷却する前に前記第2の混合物を還流温度で1時間維持することをさらに含む、請求項28～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記第2の混合物を前記冷却することが、15～30に冷却することを含む、請求項28～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

前記第2の混合物を前記冷却することが、水を前記第2の混合物に加えて前記第2の沈殿物を生じさせることを含む、請求項28～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記第2の混合物を前記冷却することが、前記第2の混合物を少なくとも4時間攪拌することを含む、請求項28～36のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項38】

前記第1の沈殿物がアルコールで洗浄され、前記洗浄したアルコールが回収されて、加熱前に第2の混合物に加えられる、請求項28～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記第2の沈殿物を乾燥することをさらに含む、請求項28～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記混合、冷却、及び濾過ステップが、前記第2の沈殿物中のプリナブリンの量に基づいて1回以上繰り返される、請求項28～39のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項41】

プリナブリン、エタノール、及び水を混ぜて混合物を形成することを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のプリナブリンー水和物の結晶を調製する方法。

【請求項42】

プリナブリン、エタノール、及び水を混ぜて混合物を形成することを含む、請求項6～11のいずれか一項に記載のプリナブリン組成物を調製する方法。

【請求項43】

前記混合物を攪拌することをさらに含む、請求項41又は42に記載の方法。

【請求項44】

前記エタノールの水に対する比が体積で15：1～20：1の範囲にある、請求項41～43のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項45】

前記混合物が少なくとも2時間攪拌される、請求項41～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記混ぜることが20～40の範囲の温度で行われる、請求項41～45のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の参照

本出願は、2015年7月13日に出願された「プリナブリン組成物(PlinabulinCompositions)」と題する米国特許仮出願第62/191990号に基づく優先権を主張し、該仮出願の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は化学及び医学の分野に関する。より具体的に、本発明はプリナブリンの形態及び組成物並びにそれらの調製に関する。

【背景技術】

【0003】

50

プリナブリンは、海生及び陸生アスペルギルス属の種から発見されたジケトピペラジンフェニルアヒスチン（ハリミド（halimide））の合成類似体である。プリナブリンは、コルヒチン及びそのコンプレタスタチ様の類似体（例えば、フォスプレタブリン）と構造的に異なり、チューブリンモノマー上のコルヒチン結合部位又はその近くで結合する。これまでの研究は、プリナブリンがコルヒチンと比較して低い濃度で血管内皮細胞チューブリン脱重合及び単層透過性を誘導すること及びプリナブリンがジャーカット白血病細胞のアポトーシスを誘導することを示した。進行した悪性腫瘍（肺がん、前立腺がん、および大腸がん）をもつ患者における単剤としてのプリナブリンの研究は、好ましい薬物動態、薬力学、および安全性プロファイルを示した。

【発明の概要】

10

【0004】

いくつかの実施形態は、プリナブリン一水和物に関する。

【0005】

他の実施形態は、結晶形態のプリナブリン一水和物に関する。

【0006】

いくつかの実施形態は、組成物の総重量に対して約90重量%を超えるプリナブリンをもつ組成物に関する。

【0007】

他の実施形態は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の組成物中の分子の総重量に対して約99重量%を超えるプリナブリンをもつプリナブリン組成物に関する。

20

【0008】

いくつかの実施形態は、プリナブリン及び水以外の組成物の総重量に対して約1.9重量%を超えない不純物を含むプリナブリン組成物に関する。

【0009】

他の実施形態は、プリナブリン及び組成物中の非溶媒分子の総重量に対して約1重量%を超えない非溶媒分子以外の不純物を含むプリナブリン組成物に関する。

【0010】

いくつかの実施形態は、プリナブリン及びHPLC分析にもとづいて約1重量%を超えない不純物をもつプリナブリン組成物に関する。

30

【0011】

いくつかの実施形態は、プリナブリン一水和物又はプリナブリン組成物を調製する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、プリナブリン一水和物の結晶形態のX線粉末回折（XRPD）パターンである。

【図2】図2は、プリナブリン一水和物の結晶形態を含む試料の偏光顕微鏡（PLM）像を示す。

【図3-1】図3Aは、プリナブリン一水和物の結晶形態（形態1）の熱重量（TGA）を示し、図3Bは、プリナブリン一水和物の結晶形態（形態1）のデジタル走査熱量測定（DSC）分析結果を示す。

40

【図3-2】図3Cは、動的水蒸気吸着測定（DVS）等温線プロットを示す。

【図4】図4は、結晶形態2のXRPDパターンである。

【図5】図5は、結晶形態2を含む試料のPLM像を示す。

【図6】図6Aは、結晶形態2のTGA分析を示し、図6Bは、結晶形態2のDSC分析結果を示す。

【図7】図7は、結晶形態3のXRPDパターンである。

【図8】図8は、結晶形態3を含む試料のPLM像を示す。

【図9】図9Aは、結晶形態3のTGA分析を示し、図9Bは、結晶形態3のDSC分析

50

結果を示す。

【図10】図10は、結晶形態4のXRPDパターンである。

【図11】図11は、結晶形態4を含む試料のPLM像を示す。

【図12】図12Aは、結晶形態4のTGA分析を示し、図12Bは、結晶形態4のデジタル走査熱量測定(DSC)分析結果を示す。

【図13】図13は、結晶形態5のXRPDパターンである。

【図14】図14は、結晶形態5のTGA分析を示す。

【図15】図15は、結晶形態5のDSC分析結果を示す。

【図16】図16は、結晶形態6のXRPDパターンである。

【図17】図17は、結晶形態6のTGA分析を示す。

【図18】図18は、結晶形態6のDSC分析結果を示す。

【図19】図19は、結晶形態7のXRPDパターンである。

【図20】図20は、結晶形態7のTGAを示す。

【図21】図21は、結晶形態7のDSC分析結果を示す。

【図22】図22は、結晶形態8のXRPDパターンである。

【図23】図23は、結晶形態8のTGAを示す。

【図24】図24は、結晶形態8のDSC分析結果を示す。

【図25】図25は、結晶形態9のXRPDパターンである。

【図26】図26は、結晶形態9のTGA分析を示す。

【図27】図27は、結晶形態9のDSC分析結果を示す。

【図28】図28は、プリナブリン多形の相互変換を示す。

【図29】図29は、プリナブリン一水和物組成物を調製する流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

プリナブリン、(3Z, 6Z)-3-ベンジリデン-6-{[5-(2-メチル-2-プロパニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチレン}-2, 5-ピペラジンジオンは、天然化合物フェニルアヒスチンの合成類似体である。プリナブリンは、米国特許第7,064,201号及び同第7,919,497号に詳述されている方法及び手順に従って容易に調製することができる。該特許は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態は、プリナブリンの多形及び溶媒和物(例えば、水和物)並びにそれらを含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態は、調製の方法及び治療の方法を含む。特に、いくつかの実施形態はプリナブリン一水和物に関する。

【0014】

プリナブリン一水和物

プリナブリン一水和物(形態1)は、プリナブリンの安定した結晶形態である。プリナブリン一水和物(形態1)のX線粉末回折(PXRD)パターンは、図1に示されるのと実質的に同じであり、対応する表形式ピークデータは表1に示される。

【0015】

10

20

30

【表1】

表1 プリナプリン一水和物（形態1）のX線粉末回折（P X R D）パターンのピークデータ

角度 (2 - θ)	強度 (%)	D値 (オングストローム)
8. 1 4	1 0 0. 0	1 0. 8 5 4
1 1. 1 6	6. 2	7. 9 2 3
1 3. 0 8	1 9. 7	6. 7 6 4
1 3. 9 1	4. 9	6. 3 6 3
1 4. 1 3	5. 3	6. 2 6 3
1 4. 8 3	6. 2	5. 9 6 9
1 5. 5 0	5. 2	5. 7 1 4
1 6. 0 6	8. 1	5. 5 1 5
1 6. 2 9	1 3. 4	5. 4 3 7
1 7. 6 4	7. 2	5. 0 2 3
1 8. 4 7	4. 9	4. 7 9 9
1 9. 1 7	6. 8	4. 6 2 7
1 9. 3 5	6. 2	4. 5 8 3
1 9. 7 9	8. 9	4. 4 8 2
2 0. 8 8	5. 6	4. 2 5 1
2 2. 4 2	6. 2	3. 9 6 3
2 2. 8 7	8. 4	3. 8 8 6
2 3. 8 7	1 3. 4	3. 7 2 6
2 4. 2 3	1 4. 4	3. 6 7 0
2 4. 5 3	1 7. 0	3. 6 2 6
2 5. 3 8	8. 2	3. 5 0 6
2 6. 5 9	1 0. 8	3. 3 5 0
2 7. 1 9	4. 8	3. 2 7 7
2 7. 4 4	5. 5	3. 2 4 8
2 7. 9 5	4. 8	3. 1 9 0
2 8. 9 0	5. 0	3. 0 8 7
2 9. 3 4	9. 5	3. 0 4 1

【0016】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプリナプリン一水和物（形態1）は、約8.1°、13.1°、16.3°、23.9°、24.2°、24.5°、及び26.6°におけるピークからなる群より選択される少なくとも3の特徴的なピークを含む粉末X線回折パターンを示す結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプリナプリン一水和物（形態1）は、少なくとも約8.1°、13.1°、16.3°、23.9°、24.2°、24.5°、及び26.6°におけるピークを含む粉末X線回折パターンを示す結晶形態を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のプリナプリン一水和物（形態1）は、少なくとも約8.1°、13.1°、16.1°、16.3°、19.8°、22.9°、23.9°、24.2°、24.5°、26.6°、及び29.3°におけるピークを含む粉末X線回折パターンを示す結晶形態を含む。

【0017】

当該技術分野において良く理解されているように、X線回折パターンが異なる計測器で測定されるときに実験のばらつきがあるので、2つのシータ(2)値が0.2°の範囲内（すなわち、±0.2°）で一致する場合はピーク位置が等しいと見なされる。例えば、米国薬局方には、最も強いものから10個の回折ピークの角度設定が±0.2°の範囲

10

20

30

40

50

内で標準物質の角度設定と一致し、ピークの相対強度が20%を超えて異なる場合には同一であることが確定されると述べられている。したがって、本明細書に記載の位置の0.2°範囲内のピーク位置は同一と見なされる。別段の指示がない限り、本明細書に記載のX線回析角はすべてCuK α 源に基づく。

【0018】

図3Bは、プリナブリマー水和物の結晶形態(形態1)のデジタル走査熱量測定(DSC)分析結果を示す。図3Bに示されるように、プリナブリマー水和物の結晶形態(形態1)は、融点が約267であり、プリナブリマー水和物の結晶形態(形態1)は、吸熱ピークが約141及び約267にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0019】

プリナブリマー水和物の結晶形態(形態1)は、他の多形と比べて安定である。試験中に重量変化及び分解を示しうる他の多形と比較して、プリナブリマー水和物(形態1)は、DVS及び乾燥試験の間に安定した状態を保つことができる。

【0020】

プリナブリン組成物

いくつかの実施形態は、組成物の総重量に対して、約50重量%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物(形態1)を含むプリナブリン組成物に関する。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約75%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物(形態1)を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約90%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約95%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約98%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約99%を超える本明細書に記載のプリナブリマー水和物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、組成物の総重量に対して、約50%～約99%、約60%～約99%、約70%～約99%、約80%～約99%、約90%～約99%、約95%～約99%、又は約97.5%～約99%の範囲で、本明細書に記載のプリナブリマー水和物を含む。プリナブリン組成物の残りの部分は、他の形のプリナブリン及び/又は他の化学物質であつてよい。

【0021】

いくつかの実施形態は、高純度のプリナブリン組成物に関する。特に、いくつかの実施形態は、組成物の総重量に対して約90重量%を超えるプリナブリンをもつプリナブリン組成物に関する。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は約92%を超えるプリナブリン化合物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%，%、92%、93%、94%、95%、96%、96.5%、96%、98%、99%、又は99.6%を超えるプリナブリン化合物を含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、組成物中の非溶媒分子の総重量に対して約99重量%を超えるプリナブリンを含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、組成物中の非溶媒分子の総重量に対して約96%、97%、98%、99%、又は99.6重量%を超えるプリナブリンを含む。いくつかの実施形態では、溶媒は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸であることができる。いくつかの実施形態では、高純度組成物中のプリナブリンは、上記のように少なくとも部分的にプリナブリマー水和物で存在する。

【0022】

いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の組成物中の分子の総重量に対して、約99重量%を超えるプリナブリンを含む。いくつかの実施形態では、プリナブリン組成物は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の組成物中の分子の総重量に対して、約80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%，%、92%、93%、94%、95%、96%、96.5%、96%、98%、99%、又は99.6重量%を超えるプリナブリンを含む。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、組成物中のプリナプリンは、上記のように少なくとも部分的にプリナプリンー水和物で存在する。

【0023】

いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、HPLC分析に基づいて約99重量%を超えるプリナプリンを含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、HPLC分析に基づいて、約80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、96.5%、96%、98%、99%、又は99.6重量%を超えるプリナプリンを含む。いくつかの実施形態では、組成物中のプリナプリンは、上記のように少なくとも部分的にプリナプリンー水和物で存在する。

10

【0024】

いくつかの実施形態は、不純物のレベルが低いプリナプリン組成物に関する。本明細書において使用される場合、「不純物」という用語は、組成物中の1つまたは複数の、プリナプリン及び水と異なる成分を指す。いくつかの実施形態では、不純物は、プリナプリンの合成中に導入された1つ以上の化学化合物を含むことができる。いくつかの実施形態では、不純物は、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、酢酸、及び他の残留溶媒を含むことができる。

【0025】

いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、組成物の総重量に対して約1重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、組成物の総重量に対して、約15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、組成物中の非溶媒分子の総重量に対して約1重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、組成物中の非溶媒分子の総重量に対して、約15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えない不純物を含む。

20

【0026】

いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水以外の組成物の総重量に対して約1.9重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水以外の組成物の総重量に対して、約15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水以外の組成物中の非溶媒分子の総重量に対して約1重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水以外の組成物中の非溶媒分子の総重量に対して、約15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えない不純物を含む。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の組成物中の分子の総重量に対して、0.9重量%を超えないジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、水、ジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の組成物中の分子の総重量に対して、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えないジメチルホルムアミド、エタノール、酢酸エチル、メタノール、トルエン、及び酢酸以外の不純物を含む。

40

50

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、HPLC分析に基づいて、1重量%を超えない不純物を含む。いくつかの実施形態では、プリナプリン組成物は、HPLC分析に基づいて、5%、4%、3%、2%、1%、0.97%、0.9%、0.8%、0.6%、0.4%、又は0.2重量%を超えない不純物を含む。

【 0 0 2 9 】**調製の方法**

いくつかの実施形態は、本明細書に記載のプリナプリンー水和物又はプリナプリン組成物を調製する方法に関し、その方法は、プリナプリン及び第1の溶媒系を混合して第1の混合物を形成すること、第1の混合物を約50～90の範囲の温度に加熱すること、並びに第1の混合物を冷却して第1の沈殿物を形成することを含む。

10

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の混合物を冷却する前に濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、加熱前に水を第1の混合物に加えることをさらに含む。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1の沈殿物を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1の沈殿物を洗うことさらに含む。

いくつかの実施形態では、第1の溶媒系は、水、アルコール、又は水とアルコールの混合物であることができる。

20

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、及びn-ブチルアルコール、又はそれらの混合物から選択される。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、アルコールはエタノールである。

いくつかの実施形態では、第1の混合物を加熱することは、第1の混合物を還流することを含む。

【 0 0 3 4 】

30

いくつかの実施形態では、第1の混合物は約70～78に加熱される。いくつかの実施形態では、第1の混合物は約60～90に加熱される。いくつかの実施形態では、第1の混合物は約60～80に加熱される。いくつかの実施形態では、第1の混合物はエタノールの沸点に加熱される。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1の混合物を冷却する前に第1の混合物を還流温度で約1時間維持することをさらに含む。

いくつかの実施形態では、第1の混合物を熱することは、第1の混合物を少なくとも65に熱することを含み、第1の混合物を冷却することは、第1の混合物を約50～60に冷却することを含む。

40

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、第1の混合物を冷却することは、水を第1の混合物に加えて第1の沈殿物を生じさせることを含む。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、第1の混合物を冷却することは、第1の混合物を少なくとも4時間攪拌することを含む。

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1の沈殿物を分析して第1の沈殿物中のプリナプリン組成物を決定することをさらに含む。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第1の沈殿物及び第2の溶媒を混

50

合して第2の混合物を形成すること；第2の混合物を約50～90の範囲の温度に加熱すること；第2の混合物を冷却して第2の沈殿物を形成すること；並びに第2の沈殿物を濾過すること及び第2の沈殿物を洗うことをさらに含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、第2の溶媒は、水、アルコール、又は水とアルコールの混合物である。

【0040】

いくつかの実施形態では、アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、及びn-ブチルアルコール、又はそれらの混合物から選択される。いくつかの実施形態では、アルコールはエタノールである。 10

【0041】

いくつかの実施形態では、第2の混合物を加熱することは、第2の混合物を還流することを含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、第2の混合物は約70～78に加熱される。

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第2の混合物を冷却する前に第2の混合物を還流温度で約1時間維持することを含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、第2の混合物を冷却することは、第1の混合物を約15～30に冷却することを含む。 20

【0045】

いくつかの実施形態では、第2の混合物を冷却することは、水を第2の混合物に加えて第2の沈殿物を生じさせることを含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、第2の混合物を冷却することは、第2の混合物を少なくとも4時間攪拌することを含む。

【0047】

いくつかの実施形態では、第1の沈殿物はアルコールで洗浄され、洗浄したアルコールは回収され、加熱前に第2の混合物に加えられる。 30

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第2の沈殿物を乾燥することを含む。

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、第2の沈殿物を分析して、第2の沈殿物中のプリナプリン組成物を決定することを含む。

【0050】

いくつかの実施形態では、混合、冷却、及び濾過ステップが、第2の沈殿物中のプリナプリン組成物に基づいて1回以上繰り返される。

【0051】

いくつかの実施形態は、プリナプリンー水和物又はプリナプリン組成物を調製する方法に関し、その方法は、プリナプリン、エタノール、及び水を混ぜて混合物を形成することを含む。いくつかの実施形態では、方法は混合物を含む。 40

【0052】

いくつかの実施形態では、エタノールの水に対する体積比は約95：5である。いくつかの実施形態では、エタノールの水に対する体積比は、約85：15、90：10、95：5、97.5：2.5、又は99：1である。いくつかの実施形態では、エタノールの水に対する体積比は、約15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25である。

【0053】

10

30

40

50

いくつかの実施形態では、プリナプリン及び溶媒系の混合物は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、又は20時間攪拌される。いくつかの実施形態では、混合物は少なくとも2時間攪拌される。

【0054】

いくつかの実施形態では、混合又は攪拌は、約10～約50；約20～約40；約25～約35、又は約28～約32の範囲の温度で行われる。いくつかの実施形態では、プリナプリン、エタノール、及び水を混ぜて混合物を形成すること並びに混合物を攪拌することは、約20、25、30、35、又は40で行われる。

【0055】

図29は、プリナプリンー水和物の形の組成物を作製する1つの方法のブロック図を示す。図29に示されるように、プリナプリン化合物及びエタノールを反応フラスコに加え、次いで混合物を70～78に熱し、この温度で約1時間混ぜた。必要に応じて、エタノールをさらに加えることができる。次いで、フラスコを約50～60に冷やし、混合物を濾過し、エタノールをリンス溶媒として用いた。濾過した溶液及びリンス溶液を混ぜ合わせ、水をその混合溶液の約10%まで加えた。次いで、溶液を70～78に熱し、この温度で約1時間混ぜた。試料をXRD分析用に採った後、溶液を20±5に冷やし、水を加えた。そのバッチを濾過し、水をリンスとして用いた。濾過生成物を水で洗浄した後、乾燥トレイに移して、その生成物が求められる含エタノール量レベル及び含水レベルに達するまで40～50で約24時間又はそれより長く乾燥させた。

【0056】

プリナプリン結晶形態2

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態2及びその調製方法に関する。いずれの特定の理論に縛られるものではないが、形態2は、プリナプリンイソプロピルアルコール(IPA)溶媒和物であると考えられている。

【0057】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態2は、図4に示されるものと実質的に同じXRDパターンを有し、対応する表形式ピークデータは表2に示される。

10

20

【表2】

表2 結晶形態2のPXRDパターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
9. 9 3	8. 9 0	1 0 0
1 3. 2 5	6. 6 8	3 9. 6
1 5. 9 6	5. 5 5	7. 9
1 6. 2 8	5. 4 4	3. 7
1 6. 6 9	5. 3 1	2. 2
1 8. 4 7	4. 8 0	5. 5
1 8. 6 8	4. 7 5	9
1 9. 4 5	4. 5 6	2 8. 9
1 9. 9 0	4. 4 6	4. 2
2 0. 5 3	4. 3 2	3. 1
2 2. 7 1	3. 9 1	1 4
2 3. 5 1	3. 7 8	6
2 4. 4 4	3. 6 4	2
2 5. 1 2	3. 5 4	6. 7
2 5. 4 5	3. 5 0	2. 6
2 6. 0 6	3. 4 2	1. 4
2 6. 1 9	3. 4 0	1. 9
2 7. 6 9	3. 2 2	5. 9
2 8. 0 4	3. 1 8	2. 3
2 9. 2 7	3. 0 5	4

【0058】

さらに結晶形態2は、図6Bに記載のものと実質的に同じDSCサーモグラムを特徴とする。図6Bに示されるように、結晶形態2は融点が約267であり、プリナプリンの結晶形態2は、吸熱ピークが約113及び約267にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0059】

プリナプリン結晶形態3

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態3及びその調製方法に関する。いずれの特定の理論に縛られるものではないが、形態3はプリナプリンの無水形であると考えられている。

【0060】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態3は、図7に記載のものと実質的に同じXRPDパターンを有し、対応する表形式ピークデータは表3に示される。

10

20

30

40

【表3】

表3 結晶形態3のP X R D パターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
7. 75	11. 40	4. 3
8. 84	9. 99	17. 8
9. 97	8. 86	7. 9
10. 21	8. 66	59. 2
10. 86	8. 14	13. 9
11. 99	7. 38	5. 2
12. 87	6. 87	3. 2
13. 69	6. 46	10. 3
15. 87	5. 58	32. 7
16. 15	5. 48	11. 7
16. 71	5. 30	41. 9
17. 54	5. 05	23. 9
17. 73	5. 00	25. 8
17. 86	4. 96	8
18. 19	4. 87	31. 4
18. 59	4. 77	3. 9
19. 15	4. 63	2. 3
19. 50	4. 55	42. 4
20. 06	4. 42	7. 5
20. 52	4. 32	100
21. 58	4. 11	14. 2
22. 08	4. 02	19. 4
22. 92	3. 88	10. 9
23. 35	3. 81	25. 3
24. 54	3. 63	20. 3
24. 80	3. 59	2. 8
25. 10	3. 55	6. 2
25. 34	3. 51	3. 8
25. 89	3. 44	4. 5
26. 53	3. 36	10. 2
27. 35	3. 26	2. 7
27. 65	3. 22	9. 4
27. 93	3. 19	11. 2
29. 13	3. 06	11. 3
29. 54	3. 02	3. 1
29. 81	29. 81	29. 81

【0061】

さらに結晶形態3は、図9Bに記載のものと実質的に同じDSCサーモグラムを特徴としうる。図9Bに示されるように、結晶形態3は融点が約264であり、結晶形態3は、吸熱ピークが約264にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0062】

10

20

30

40

50

プリナプリン結晶形態 4

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態 4 及びその調製方法に関する。いずれの特定の理論に縛られるものではないが、形態 4 はプリナプリンメタノール溶媒和物であると考えられている。

【0063】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態 4 は、図 10 に記載のものと実質的に同じ X R P D パターンを有し、対応する表形式ピークデータは表 4 に示される。

【表 4】

表 4 結晶形態 4 の P X R D パターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
7. 41	11. 93	7. 9
7. 71	11. 45	100
9. 06	9. 76	38. 6
12. 16	7. 28	10. 2
12. 50	7. 07	5. 6
12. 74	6. 94	2. 2
15. 44	5. 73	28. 2
15. 70	5. 64	7. 2
16. 27	5. 44	10. 1
16. 72	5. 30	17. 4
17. 33	5. 11	4. 6
17. 56	5. 05	10. 5
18. 13	4. 89	14. 6
18. 79	4. 72	17. 5
19. 39	4. 57	3. 5
20. 03	4. 43	9. 6
21. 53	4. 12	7
23. 32	3. 81	12. 4
23. 90	3. 72	33. 5
24. 42	3. 64	26. 2
25. 69	3. 47	5. 3
27. 08	3. 29	3. 3
28. 15	3. 17	4. 4
28. 90	3. 09	9. 6

【0064】

さらに結晶形態 4 は、図 12B に記載のものと実質的に同じ D S C サーモグラムを特徴としうる。図 12B に示されるように、結晶形態 4 は融点が約 267 であり、結晶形態 4 は、吸熱ピークが約 113 及び約 264 にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0065】

プリナプリン結晶形態 5

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態 5 及びその調製方法に関する。

【0066】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態 5 は、図 13 に記載のものと実質的に同じ X R P D パターンを有し、対応する表形式ピークデータは表 5 に示される。

【表 5】

表 5 結晶形態 5 の P X R D パターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
8. 0 4	1 0 . 9 9	1 0 0
8. 7 9	1 0 . 0 6	2. 2
9. 6 4	9. 1 7	4. 2
1 0 . 9 4	8. 0 8	5
1 2 . 1 5	7. 2 8	7. 2
1 3 . 0 9	6. 7 6	1 0 . 9
1 5 . 0 7	5. 8 7	9. 5
1 6 . 0 4	5. 5 2	6. 9
1 6 . 2 5	5. 4 5	6. 9
1 7 . 6 7	5. 0 1	2. 2
1 8 . 7 6	4. 7 3	4. 4
1 9 . 2 0	4. 6 2	4. 8
1 9 . 8 1	4. 4 8	3. 6
2 1 . 8 4	4. 0 7	4. 1
2 3 . 0 6	3. 8 5	6
2 3 . 8 7	3. 7 2	1 1 . 8
2 4 . 1 0	3. 6 9	1 7 . 1
2 4 . 4 9	3. 6 3	8. 8
2 5 . 4 3	3. 5 0	3. 8
2 6 . 6 0	3. 3 5	4. 5
2 7 . 9 1	3. 1 9	2. 6
2 8 . 3 6	3. 1 4	4. 9
2 9 . 3 6	3. 0 4	3. 5

10

20

30

【0 0 6 7】

さらに結晶形態 5 は、図 15 に記載のものと実質的に同じ D S C サーモグラムを特徴としうる。図 15 に示されるように、結晶形態 5 は融点が約 2 6 7 であり、結晶形態 5 は、吸熱ピークが約 7 0 及び約 2 6 7 にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0 0 6 8】

プリナプリン結晶形態 6

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態 6 及びその調製方法に関する。

【0 0 6 9】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態 6 は、図 16 に記載のものと実質的に同じ X R P D パターンを有し、対応する表形式ピークデータは表 6 に示される。

40

【表6】

表6 結晶形態6のPXRDパターンのピークデータ

角度、 2θ	面間隔	強度、%
6. 18	14. 28	8. 6
8. 21	10. 77	32. 1
8. 49	10. 41	100
9. 56	9. 25	3. 8
11. 59	7. 63	21. 4
12. 32	7. 18	9. 9
13. 20	6. 70	11
13. 69	6. 46	6. 6
14. 90	5. 94	57. 4
16. 08	5. 51	8. 1
16. 68	5. 31	5. 7
17. 20	5. 15	27. 9
17. 33	5. 11	21
17. 68	5. 01	17. 4
18. 19	4. 87	10. 5
18. 50	4. 79	16. 6
19. 53	4. 54	18. 6
20. 84	4. 26	7. 1
21. 40	4. 15	69. 3
22. 40	3. 97	34. 7
23. 30	3. 81	4. 9
24. 28	3. 66	8
24. 76	3. 59	6. 9
25. 25	3. 52	6. 2
26. 57	3. 35	3. 2
27. 05	3. 29	5. 4
27. 68	3. 22	10. 2
28. 55	3. 12	4. 9

【0070】

さらに結晶形態6は、図18に記載のものと実質的に同じDSCサーモグラムを特徴としうる。図18に示されるように、結晶形態6は融点が約267であり、結晶形態6は、吸熱ピークが約267にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0071】

プリナプリン結晶形態7

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態7及びその調製方法に関する。

【0072】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態7は、図19に記載のものと実質的に同じXRDパターンを有し、対応する表形式ピークデータは表7に示される。

10

20

30

40

【表7】

表7 結晶形態7のPXRDパターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
6. 18	14. 28	8. 6
8. 21	10. 77	32. 1
8. 49	10. 41	100
9. 56	9. 25	3. 8
11. 59	7. 63	21. 4
12. 32	7. 18	9. 9
13. 20	6. 70	11
13. 69	6. 46	6. 6
14. 90	5. 94	57. 4
16. 08	5. 51	8. 1
16. 68	5. 31	5. 7
17. 20	5. 15	27. 9
17. 33	5. 11	21
17. 68	5. 01	17. 4
18. 19	4. 87	10. 5
18. 50	4. 79	16. 6
19. 53	4. 54	18. 6
20. 84	4. 26	7. 1
21. 40	4. 15	69. 3
22. 40	3. 97	34. 7
23. 30	3. 81	4. 9
24. 28	3. 66	8
24. 76	3. 59	6. 9
25. 25	3. 52	6. 2
26. 57	3. 35	3. 2
27. 05	3. 29	5. 4
27. 68	3. 22	10. 2
28. 55	3. 12	4. 9

【0073】

さらに結晶形態7は、図21に記載のものと実質的に同じDSCサーモグラムを特徴としうる。図21に示されるように、結晶形態7は融点が約267であり、結晶形態7は、吸熱ピークが約63及び約267にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0074】

プリナプリン結晶形態8

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態8及びその調製方法に関する。

【0075】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態8は、図22に記載のものと実質的に同じXRPDパターンを有し、対応する表形式ピークデータは表8に示される。

10

20

30

40

【表 8】

表8 結晶形態8のP X R Dパターンのピークデータ

角度、2θ	面間隔	強度、%
6. 18	14. 28	8. 6
8. 21	10. 77	32. 1
8. 49	10. 41	100
9. 56	9. 25	3. 8
11. 59	7. 63	21. 4
12. 32	7. 18	9. 9
13. 20	6. 70	11
13. 69	6. 46	6. 6
14. 90	5. 94	57. 4
16. 08	5. 51	8. 1
16. 68	5. 31	5. 7
17. 20	5. 15	27. 9
17. 33	5. 11	21
17. 68	5. 01	17. 4
18. 19	4. 87	10. 5
18. 50	4. 79	16. 6
19. 53	4. 54	18. 6
20. 84	4. 26	7. 1
21. 40	4. 15	69. 3
22. 40	3. 97	34. 7
23. 30	3. 81	4. 9
24. 28	3. 66	8
24. 76	3. 59	6. 9
25. 25	3. 52	6. 2
26. 57	3. 35	3. 2
27. 05	3. 29	5. 4
27. 68	3. 22	10. 2
28. 55	3. 12	4. 9

【0076】

さらに結晶形態8は、図24に記載のものと実質的に同じDSCサーモグラムを特徴としうる。図24に示されるように、結晶形態8は融点が約262であり、結晶形態8は、吸熱ピークが約74及び約264にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0077】

プリナプリン結晶形態9

いくつかの実施形態は、プリナプリンの結晶形態9及びその調製方法に関する。

【0078】

いくつかの実施形態では、プリナプリンの結晶形態9は、図25に記載のものと実質的に同じXRDパターンを有し、対応する表形式ピークデータは表9に示される。

10

20

30

40

【表9】

表9 結晶形態9のP X R Dパターンのピークデータ

角度、 2θ	面間隔	強度、%
7. 0 3	1 2. 5 7	4 3
8. 0 0	1 1. 0 4	1 0 0
8. 2 7	1 0. 6 8	4 8. 3
8. 8 4	9. 9 9	6 3. 1
9. 0 8	9. 7 4	3 8. 4
9. 9 4	8. 8 9	1 2. 8
1 1. 1 1	7. 9 6	4. 4
1 2. 0 3	7. 3 5	2 4. 6
1 3. 3 2	6. 6 4	5
1 4. 0 7	6. 2 9	5. 1
1 4. 6 4	6. 0 5	1 7. 4
1 5. 5 6	5. 6 9	1 0
1 6. 0 2	5. 5 3	2 4. 2
1 6. 2 1	5. 4 6	2 6. 6
1 6. 5 7	5. 3 5	2 4. 4
1 7. 4 5	5. 0 8	4 3. 7
1 7. 7 4	4. 9 9	3 9. 4
1 8. 2 4	4. 8 6	2 1. 5
1 8. 5 0	4. 7 9	4 6
1 9. 7 8	4. 4 9	4 1. 2
2 0. 6 3	4. 3 0	1 7
2 1. 2 3	4. 1 8	9 6. 5
2 1. 8 0	4. 0 7	8
2 2. 7 2	3. 9 1	4. 1
2 3. 5 0	3. 7 8	6. 5
2 4. 6 4	3. 6 1	7 8. 6
2 5. 8 8	3. 4 4	1 4. 6
2 6. 6 8	3. 3 4	4. 8
2 7. 4 6	3. 2 5	9. 3
2 7. 9 9	3. 1 9	1 6
2 9. 4 5	3. 0 3	3. 2

【0079】

さらに結晶形態9は、図27に記載のものと実質的に同じD S C サーモグラムを特徴としる。図27に示されるように、結晶形態9は融点が約267°であり、結晶形態9は、吸熱ピークが約63°、約119°、約267°、及び約289°にある示差走査熱量測定サーモグラムをもつ。

【0080】

プリナブリン多形の変換

プリナブリン水和物(形態1)は、同定された9つの多形のなかで最も安定した多形である。プリナブリン水和物(形態1)は乾燥過程でも湿度ベース安定性試験下でも安定した状態を保つ(週末をかけた50°での真空下における乾燥に対して安定、相対湿度95%を超える湿度への13日間の曝露時に固体形の変化なし)。

10

20

30

40

50

【0081】

図28は、形態1がどのようにしてプリナプリン多形の他の8つの形に変換できるかを示す。例えば、プリナプリン一水和物（形態1）は、形態1をイソプロピルアルコール（形態1の約10倍体積）に30で3時間スラリー化することによって形態2に変換することができ；形態1は、形態1をエタノール（形態1の約10倍体積）に室温で一晩スラリー化することによって形態3に変換することができ；形態1は、形態1をメタノール（形態1の約10倍体積）に30で一晩スラリー化することによって形態4に変換することができ；形態1は、形態1をアセトニトリル（ACN）に30で3日間スラリー化及び攪拌することによって形態5に変換することができ；形態1は、形態1の飽和イソプロピルアルコール溶液を15で調製した後、真空オープンで45にて蒸発させることによって形態6に変換することができ；形態1は、形態1の飽和メタノール溶液を45で調製した後、真空オープンで45にて蒸発させることによって形態7に変換することができ；形態1は、形態1の飽和酢酸エチル（EtOAc）溶液を45で調製した後、真空オープンで45にて蒸発させることによって形態8に変換することができ；且つ形態1は、最初に形態1を形態4に変換し、次いで形態4を水分に曝露することによって形態9に変換することができる。

【0082】

図28はまた、他の形がどのようにして形態1に変換できるかも示す。例えば、形態2、形態3、及び形態4は、これらの形をエタノールと水の混合物（体積で95:5）（エタノールと水の混合物の体積は開始時の多形の約10倍である）に30で2時間スラリー化することによって形態1に変換することができ；形態2は、それを真空オープンで45にて5日間乾燥させることによって形態6に変換することができ；形態4は、それを真空オープンで45にて一晩乾燥させることによって形態7に変換することができ；且つ形態4は、それを高い湿度に曝露することによって形態9に変換することができる。

【0083】

投与及び医薬組成物

いくつかの実施形態は、本明細書に記載のプリナプリン多形及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む。そのような組成物は、治療療法の一部として対象に投与することができる。

【0084】

いくつかの実施形態では、組成物は、1つ以上の薬学的に許容される希釈剤をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、クレモフォール（Kolliphor（登録商標））（ポリオキシ15ヒドロキシステアレート）を含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、プロピレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、クレモフォール（kolliphor）及びプロピレングリコールを含むことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される希釈剤は、クレモフォール（kolliphor）及びプロピレングリコールを含むことができ、そこにおいて、希釈剤の総重量に対して、クレモフォール（kolliphor）は約40重量%であり、プロピレングリコールは約60重量%である。いくつかの実施形態では、組成物は、1つ以上の他の薬学的に許容される賦形剤をさらに含むことができる。

【0085】

Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott William s & Wilkins (2005) に開示されているものなどの標準的な医薬製剤技術が、本明細書に記載の医薬組成物を作るのに使用することができる。該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。したがって、いくつかの実施形態は、(a) 安全で且つ治療に有効な量のプリナプリン多形又はその薬学的に許容される塩及び(b) 薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物を含む。

【0086】

他の実施形態は、プリナプリン多形及びさらなる治療薬を別個の組成物又は同じ組成物

10

20

30

40

50

で共投与することを含む。よって、いくつかの実施形態は、(a) 安全で且つ治療に有効な量のプリナプリン多形又はその薬学的に許容される塩及び(b) 薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はその組み合わせを含む第1の医薬組成物並びに(a) 安全で且つ治療に有効な量のさらなる治療薬及び(b) 薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はその組み合わせを含む第2の医薬組成物を含む。いくつかの実施形態は、(a) 安全で且つ治療に有効な量のプリナプリン多形又はその薬学的に許容される塩、(b) 安全で且つ治療に有効な量のさらなる治療薬、及び(c) 薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はその組み合わせを含む医薬組成物を含む。

【0087】

本明細書に記載の医薬組成物の投与は、同様の有用性を提供する許容可能な薬剤投与方法のいずれかを介して、例えば、限定されないが、経口で、舌下に、口腔に、皮下に、静脈内に、鼻腔内に、局所的に、経皮的に、皮内に、腹膜内に、筋肉内に、肺内に、経膿的に、経直腸的に、又は眼内に施される。経口投与及び非経口投与は、好ましい実施形態の対象である適応症を治療するのに慣用されている。

10

【0088】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤、及び吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性のある物質にそのような媒体及び薬剤を使用することは、当該技術分野において周知である。いずれの従来の媒体又は薬剤が活性成分と不適合でない限り、治療用組成物におけるその使用が企図される。くわえて、当該技術分野においてよく使用されるさまざまな補助剤が含まれうる。医薬組成物にさまざまな成分を含めることに関する考慮事項は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Pressに記載されている。該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0089】

薬学的に許容される担体又はその成分としての役割を果たすことができる物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；コーンスターク及びポテトデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びメチルセルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸及びステアリン酸マグネシウムなどの固体滑沢剤；硫酸カルシウム；落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びテオプロマの油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどの多価アルコール；アルギン酸；ツインなどの乳化剤；ラウリル硫酸ナトリウムなどの湿润剤；着色剤；香料；打錠剤(tableting agent)、安定剤；抗酸化物質；防腐剤；発熱物質が含まれていない水；等張生理食塩水；並びにリン酸緩衝溶液である。

30

【0090】

本明細書に記載の組成物は、好ましくは単位剤形で提供される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」は、適切な診療実務(good medical practice)に従って、動物、好ましくは、哺乳類対象に単回投与で投与するのに適した化合物又は組成物の量を含む組成物である。しかし、単回又は単位剤形は、その剤形が1日1回又は治療の1過程に1回投与されることを示唆しない。そのような剤形は、1日に1回、2回、3回、又はそれよりも多く投与されることが企図され、ある一定の時間(例えば、約30分間から約2~6時間)にわたって注入で投与される場合もあり、持続注入で投与される場合もあり、単回投与が特に除外されるわけではないが治療過程において1回以上投与される場合もある。製剤が治療の全過程を企図しないことは当業者なら理解するであろう。そのような判断は、製剤よりもむしろ治療分野の当業者にゆだねられる。

40

【0091】

上記のような有用な組成物は、多様な投与経路、例えば、経口、舌下、口腔、鼻内、直腸、局所(経皮及び皮内を含む)、眼、脳内、頭蓋内、髄腔内、動脈内、静脈内、筋肉内

50

、又は投与の他の非経口経路のための多様な適切な形態のいずれかでありうる。経口及び経鼻組成物を吸入によって投与され、利用可能な方法を用いて作られる組成物を含むことを当業者なら理解するであろう。所望の特定の投与経路に応じて、多様な当該技術分野において周知である薬学的に許容される担体が使用されうる。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体充填剤、希釈剤、ハイドロトロピー剤、界面活性剤、及び被包物質が挙げられる。化合物又は組成物の活性を実質的に干渉しない随意の薬学的に活性のある物質が含まれてもよい。化合物又は組成物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位投与あたりの投与のための材料の実際の量を提供するのに十分である。本明細書に記載の方法において有用な剤形を作る技術及び組成物は、以下の参考文献に記載され、該文献はすべて、参考により本明細書に組み込まれる。Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 及びAnsel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)。
10

【0092】

さまざまな経口剤形が使用でき、例えば、錠剤などの固体形態、カプセル剤（例えば、液体ゲルカプセル剤及び固体ゲルカプセル剤）、顆粒、及び原末が挙げられる。錠剤は、圧縮されたもの、粉薬錠剤、腸溶コーティングされたもの、糖コーティングされたもの、フィルムコーティングされたもの、又は多重圧縮されたものであることができ、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料、流動誘発剤（flow-inducing agent）、及び溶融剤を含有する。液体経口剤形としては、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒を再溶解した溶液及び／又は懸濁液、及び発泡性顆粒を再溶解した発泡性調製物が挙げられ、適した溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤、及び香料を含有する。
20

【0093】

経口投与用単位剤形の調製に適した薬学的に許容される担体は当該技術分野において周知である。錠剤は典型的に、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、及びセルロースなどの不活性希釈剤；デンプン、ゼラチン、及びスクロースなどの結合剤；デンプン、アルギン酸、及びクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びタルクなどの滑沢剤として従来の医薬的に適合する補助剤を含む。二酸化ケイ素などの流動化剤を、粉末混合物の流れ特性を向上するために使用することができる。FD & C 色素などの着色剤を外観のために加えることができる。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、スクロース、及び果実フレーバーなどの甘味料及び香料は、咀嚼錠に有用な補助剤である。カプセル剤は典型的には、1つ以上の上記に開示されている固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、味、コスト、及び保存安定性などの決定的に重要ではない二次的考慮事項に依存し、当業者によって容易に行うことができる。
30

【0094】

また経口組成物には、液体溶液、エマルション、懸濁液なども含まれる。そのような組成物の調製に適した薬学的に許容される担体は、当該技術分野において周知である。シリップ、エリキシル、エマルション、及び懸濁液のための担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール、及び水が挙げられる。懸濁液に関して、典型的な懸濁剤としては、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、アビセルRC-591、トラガカント、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ、典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ、典型的な防腐剤としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。また経口液体組成物は、上記に開示されている甘味料、香料、及び着色剤などの1つまたは複数の成分を含んでもよい。
40

【0095】

そのような組成物は、対象組成物が所望の局所適用の近くの消化管において放出されたり、所望の作用を延長するためにさまざまな時点で放出されたりするように、従来の方法
50

、典型的には pH 依存性コーティング又は時間依存性コーティングでコーティングされて もよい。そのような剤形は典型的に、限定されないが、1つ以上の酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ロウ、及びシェラックを含む。

【0096】

本明細書に記載の組成物は随意に他の活性薬剤を含んでもよい。

【0097】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下投与剤形、口腔投与剤形、及び鼻内投与剤形が挙げられる。そのような組成物は典型的に、スクロース、ソルビトール、及びマンニトールなどの可溶性充填剤物質並びにアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤を1つ以上含む。さらに、上記に開示されている流動化剤、滑沢剤、甘味料、着色剤、抗酸化物質、及び香料が含まれてもよい。

10

【0098】

局所的に眼に使用するために製剤される液体組成物は、局所的に眼に投与できるように 製剤される。時として、製剤的な考慮事項（例えば、薬物安定性）のため最適な快適さが 最適に満たないことが余儀なくされる場合があるが、快適性はできる限り最大にされうる。快適さが最大化できない場合、液剤が局所的な眼への使用に患者にとって忍容可能であるように液剤は製剤されうる。くわえて、眼科的に許容可能な液剤は、単回使用向けに包 装されてもよく、複数回にわたる使用に際し雑菌混入を防ぐために防腐剤を含んでもよい

20

【0099】

眼科適用のために、溶液又は薬剤は多くの場合、主要な溶媒として生理食塩水溶液を用いて調製される。好ましくは、眼科用溶液は、安定した pH で適切な緩衝系とともに維持されうる。また製剤は、従来の、薬学的に許容される防腐剤、安定剤、及び界面活性剤を含有してよい。

【0100】

本明細書に開示されている医薬組成物に使用されうる防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、及び硝酸フェニル水銀が挙げられるが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えばツイン80である。同様に、さまざまに有用な溶媒が、本明細書に開示されている眼科用調製物に 使用されうる。これらの溶媒としては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロクサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及び精製水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0101】

必要に応じて又は利便性から、等張化剤を加えてもよい。それらの等張化剤としては、 塩、特に、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、及びグリセリン、又は他のい ずれの適切な眼科的に許容可能な等張化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

結果として得られる調製物が眼科的に許容可能である限り、pH を調整するためのさまざま なバッファー及び手段が用いられうる。多くの組成物については、pH は 4 ~ 9 であることになる。したがって、バッファーとしては、酢酸バッファー、クエン酸バッファー、 リン酸バッファー、及びホウ酸バッファーが挙げられる。必要に応じて、これらの製剤 の pH を調整するために酸又は塩基が使用されうる。

40

【0103】

眼科的に許容可能な抗酸化物質としては、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、 アセチルシステイン、ブチルヒドロキシアニソール、及びブチルヒドロキシトルエンが挙 げられるが、これらに限定されない。

【0104】

眼科用調製物に含まれうる他の賦形剤成分はキレート剤である。有用なキレート剤は工

50

デト酸二ナトリウム(EDTA)であるが、他のキレート剤もEDTAに代えて又はEDTAとともに使用してよい。

【0105】

局所使用のためには、本明細書に開示されている組成物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液、又は懸濁液などが用いられる。局所製剤は一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系、皮膚軟化剤から構成される。

【0106】

静脈内投与のために、本明細書に記載の組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液などの薬学的に許容される希釈剤に溶解又は分散されうる。適切な賦形剤が所望のpHを得るために含まれうる。例えば、限定されないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、及びクエン酸が挙げられる。さまざまな実施形態において、最終組成物のpHは、2~8、又は好ましくは4~7の範囲に及ぶ。抗酸化賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、チオ尿素、及びEDTAが挙げられうる。最終静注用組成物に見られる適切な賦形剤の他の非限定的な例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びにデキストロース、マンニトール、及びデキストランなどの炭水化物が挙げられうる。さらなる許容可能賦形剤は、Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311及びNema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332に記載されている。両文献は参照によりそれらの全体が本願明細書に組み込まれる。また、静菌性又は静真菌性の溶液を得るために抗微生物剤が含まれてもよく、例えば、限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサール、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、及びクロロブタノールが挙げられる。

【0107】

静脈内投与用組成物は、投与の少し前に滅菌水、生理食塩水、又は水中のデキストロースなどの適切な希釈剤で再溶解されるもう1つの固体形で医療従事者(caregiver)に提供されうる。他の実施形態では、組成物は、すぐに非経口投与する状態にある溶液で提供される。さらに他の実施形態では、組成物は、投与前にさらに希釈される溶液で提供される。本明細書に記載の化合物と別の薬剤との組み合わせを投与することを含む実施形態では、その組み合わせが混合物として医療従事者に提供されてもよく、医療従事者が2つの薬剤を投与前に混合しもよく、2つの薬剤が別々に投与されてもよい。

【0108】

いくつかの実施形態では、プリナブリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、体表面積あたり約5mg/m²~約150mg/m²、体表面積あたり約5mg/m²~約100mg/m²、体表面積あたり約10mg/m²~約100mg/m²、体表面積あたり約10mg/m²~約80mg/m²、体表面積あたり約10mg/m²~約50mg/m²、体表面積あたり約10mg/m²~約40mg/m²、体表面積あたり約10mg/m²~約30mg/m²、体表面積あたり約13.5mg/m²~約100mg/m²、体表面積あたり約13.5mg/m²~約80mg/m²、体表面積あたり約13.5mg/m²~約50mg/m²、体表面積あたり約13.5mg/m²~約30mg/m²、体表面積あたり約15mg/m²~約50mg/m²、又は体表面積あたり約15mg/m²~約30mg/m²でありうる。いくつかの実施形態では、プリナブリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、体表面積あたり約13.5mg/m²~約30mg/m²でありうる。いくつかの実施形態では、プリナブリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、体表面積あたり約5mg/m²、約10mg/m²、約12.5mg/m²、約13.5mg/m²、約15mg/m²、約17.5mg/m²、約20mg/m²、約22.5mg/m²、約25mg/m²、約27.5mg/m²、約30mg/m²、約40mg/m²、約50mg/m²、約60mg/m²、約70mg/m²。

m^2 、約 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、約 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 、又は約 $100\text{mg}/\text{m}^2$ でありうる。

【0109】

いくつかの実施形態では、プリナプリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、約 5mg ～約 300mg 、約 5mg ～約 200mg 、約 7.5mg ～約 200mg 、約 10mg ～約 100mg 、約 15mg ～約 100mg 、約 20mg ～約 100mg 、約 30mg ～約 100mg 、約 40mg ～約 100mg 、約 10mg ～約 80mg 、約 15mg ～約 80mg 、約 20mg ～約 80mg 、約 30mg ～約 80mg 、約 40mg ～約 80mg 、約 10mg ～約 60mg 、約 15mg ～約 60mg 、約 20mg ～約 60mg 、約 30mg ～約 60mg 、又は約 40mg ～約 60mg でありうる。いくつかの実施形態では、プリナプリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、約 20mg ～約 60mg 、約 27mg ～約 60mg 、約 20mg ～約 45mg 、又は約 27mg ～約 45mg でありうる。いくつかの実施形態では、プリナプリン多形又は他の治療薬の単回投与量は、約 5mg 、約 10mg 、約 12.5mg 、約 13.5mg 、約 15mg 、約 17.5mg 、約 20mg 、約 22.5mg 、約 25mg 、約 27mg 、約 30mg 、約 40mg 、約 50mg 、約 60mg 、約 70mg 、約 80mg 、約 90mg 、約 100mg 、約 125mg 、約 150mg 、又は約 200mg でありうる。10

【0110】

投与期間は、腫瘍が制御された状態を保ち、レジメンが臨床的に忍容される限り、複数週の治療サイクルであることができる。いくつかの実施形態では、プリナプリン多形又は他の治療薬の単回投与は、週に1回、好ましくは、3週間(21日)治療サイクルの1日目及び8日目の各々に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、プリナプリン多形又は他の治療薬の単回投与は、1週間、2週間、3週間、4週間、又は5週間治療サイクルの間に週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、又は毎日投与することができる。投与は、治療サイクル各々の週の同じ日又は異なった日に施行することができる。20

【0111】

治療サイクルは、レジメンが臨床的に忍容される限り繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、治療サイクルは n 回繰り返えされ、ここで、 n は $2 \sim 30$ の範囲の整数である。いくつかの実施形態では、 n は、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了後すぐに行うことができる。いくつかの実施形態では、新しい治療サイクルは、前の治療サイクルの完了の一定時間後に行うことができる。30

【0112】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、他の治療薬と併用して使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、化学療法、放射線、及び生物学的療法などの治療と併せて施行又は使用することができる。

【実施例】

【0113】

実施例 1

プリナプリン化合物の試料をエタノール中で攪拌し、熱して還流した。全試料が溶けるまでエタノールを分けて添加し還流を維持し、透明な黄色溶液を得た。還流において試料を完全に溶かすために合計 124.7g のエタノールを要した。次いで溶液を冷まし、沈殿をモニターした。溶液が 49 のとき、沈殿が見られた。混合物を再び熱して還流し、透明な黄色溶液を得た。熱い溶液をより大きい三角フラスコに 9.45g のエタノールリンスとともに移した(熱濾過を擬するため)。この還流溶液に 6.6g の水(エタノールの約5%の水)を加えた。この溶液を攪拌しながらゆっくりと冷ました。溶液が 70 まで冷えたとき、沈殿が見られた。この時点で、追加の水(128.6g)をゆっくりと加え、大量の固体を沈殿させた。溶液を攪拌しながら室温にまで冷やした。固体を 17 で濾過し、 20g の水で3回洗った。合計 134g の水を濾液に加え、濁った溶液、濾過に不十分な量の固体が生じた。さらなる生成物を沈殿させようとして 137g の追加の水を40

加えたが、さらなる固体は回収できなかった。固体を 4.0 ~ 4.5 で 3 日間乾燥させ、4.73 g を得た。97.5% 回収。X R P D による分析から、生成物がプリナブリーン水和物（形態 1）であることが示された。カール・フィッシャーによる分析は水分レベルが 4.9% であることを示した。

【0114】

4.5 にて真空下でさらに 70 時間乾燥させた後の K F による分析は、水分レベルが 4.1% に減少したことを示した。この試料の X R P D から、それがプリナブリーン水和物（形態 1）であることが示された。この試料を蓋のない容器中のグローブバッグに、水の入った蓋のない容器とともに置き、水分レベルをモニターした。4 時間後に水分レベルが測定され、5.0% であった。18.5 時間に水分レベルが測定され、4.8% であり、51 時間に K F 結果は 4.9% であった。10

【0115】

実施例 2

プリナブリーン化合物の試料（4.92 g）をエタノール（147.6 g）中で攪拌し、熱して還流した（75 で完全に可溶）。次いで溶液を冷まし、沈殿をモニターした。溶液が 4.8 のとき、沈殿が見られた。混合物を再び熱して還流し、透明な黄色溶液を得た。添加中に混合物を冷ましながら、熱い溶液に 295 g の水（エタノールの質量の約 2 倍）を加えた。約 150 mL の温度 4.8 の水を入れた後、沈殿が見られた。この溶液を室温にまで冷やした。固体を濾過し、20 g の水で 3 回洗った。固体を 4.0 ~ 4.5 で 2.5 日間乾燥させ、4.82 g を得た。98.0% 回収。X R P D による分析は、生成物が、プリナブリーン水和物（形態 1）（主生成物）及び無水プリナブリーン（形態 3）（少量生成物）の混合物であることを示した。カール・フィッシャーによる分析は水分レベルが 5.0% であることを示した。4.5 にて真空下でさらに 70 時間乾燥させた後の K F による分析は、水分レベルが 4.4% に減少したことを示した。この試料の X R P D は、本質的に不变であり、さらなるピーク（12.26°、15.19°、及び 28.79° 度）をもつ形態 1 と形態 3 の混合物を示す。この試料を蓋のない容器中のグローブバッグに、水の入った蓋のない容器とともに置き、水分レベルをモニターした。4 時間後に水分レベルが測定され、5.0% であった。18.5 時間に水分レベルが測定され、4.9% であり、51 時間に K F 結果は 5.1% であった。20

【0116】

実施例 3

プリナブリーン化合物の試料を、激しく攪拌するか又は穏やかに熱して（50）、1,2-プロパンジオールに溶かした。4 時間後、試料は形態 3 に関連するピークを示した。週末にかけて攪拌した後、試料は水でスラリー化され、X R P D スキャンで見られる結晶形態 3 に関連するピークをもたないプリナブリーン水和物（形態 1）に完全に変換された。エタノール / 水での実験についても同様の結果が見られ、非常に小さいピークが形態 3 について 1 時間及び 4 時間で見られ、形態 1 については 6.6 時間後のみに観察された。30

【0117】

実施例 4

再加工手順では、プリナブリーン化合物（形態 3）を、還流時に（重量で）1:2.5 の比でエタノールに溶かした。この溶液を 50 より高い温度で濾過し、濾液を等しい質量の水と混ぜ合わせて生成物を得た。全量の水を加える前にポリッシュ滤過した（polish-filtered）エタノール溶液を再び熱し、（エタノールに対して）約 5% の水を加え、この溶液を約 70 で攪拌して形態 1 への変換を確実にすることが望ましいことがある。次いで、追加の水を加え、混合物を冷却して生成物を濾過によって分離した。試料を長期間乾燥させて、カール・フィッシャー分析で測定した水分含量を下げることができる。1 つの試料を 3 日間乾燥させ、4.9% 水分の K F 分析となった。さらに 3 日間乾燥させることにより、K F 結果は 4.1% に下がった。40

【0118】

乾燥生成物を湿度環境に曝すことにより、水分レベルは約 5% に上がり、その生成物は50

安定した状態を保つようであった。水分が 4 . 1 % の 1 つの試料を、グローブバッグ中で蓋のない容器に入れた水に 4 時間曝した。水分レベルは 5 . 0 % に上がった。この環境でさらに 1 4 . 5 時間経た後、試料の水分レベルは 4 . 8 % と測定された。合計で 5 1 時間経った後、K F 結果は 4 . 9 % であった。

【 0 1 1 9 】

実施例 5

含水量に関して K F 分析が約 3 . 1 % であるプリナプリンのバッチをクレモフォール (k o l l i p h o r) (4 0 重量 %) とプロピレングリコール (6 0 重量 %) の混合物に加えた。不溶性粒子が溶液中に形成され、不溶性粒子は無水プリナプリン (形態 3) であると判断した。バッチを図 2 9 に記載のステップに従って再加工してプリナプリンー水和物 (形態 1) を形成した。K F による分析は、再加工したプリナプリンの含水量が約 5 . 1 % であることを示した。それは一水和物の理論含水量と一致する。プリナプリンー水和物 (形態 1) はクレモフォール (k o l l i p h o r) (4 0 重量 %) とプロピレングリコール (6 0 重量 %) の混合物に完全に溶け、不溶性粒子は溶液中に形成されなかった。したがって、無水プリナプリン (形態 3) を含有するプリナプリン組成物と比べて、プリナプリンー水和物 (形態 1) のほうが良好な溶解度を示した。

【 0 1 2 0 】

実施例 6

プリナプリンー水和物 (形態 1 の結晶) を、 X R P D (結晶、 図 1) 、 光学顕微鏡法 (図 2) 、 D S C (図 3 A) 、 T G A (図 3 B) 、 及び K F によって特徴付けた。

【 0 1 2 1 】

D S C データは T A インスツルメント Q 1 0 D S C を用いて集めた。典型的には、試料 (~ 2 m g) を密封したアロジン処理アルミニウムの試料パンに入れ、 5 0 m L / 分の窒素バージ下で 1 0 / 分の速度で 3 0 から 3 0 0 までスキャンした。 T A インスツルメント T G A Q 5 0 0 を用いて T G A データを集めた。典型的には、試料 (~ 1 0 m g) を蓋の無い、予めタールで被覆した (pre-tared) アルミニウム試料パンに入れ、 6 0 m L / 分の窒素バージ下で 1 0 / 分の速度で 3 0 から 3 0 0 までスキャンした。 C u K 放射線源 (1 . 5 4 オングストローム) 、 9 位置試料ホルダー、及び L Y N X E Y E 高速検出器を備えたブルカー D 8 A d v a n c e を用いて粉末 X 線回折パターンを得た。典型的には、各スキャン時間は 1 8 0 秒で、 2 範囲は 4 ~ 4 0 ° であった。試料をゼロバックグラウンド、ケイ素プレートホルダーに置いた。 A q u a d y n e D V S - 2 重量法水吸着測定装置を用いて試料を分析した。相対湿度を 2 ~ 9 5 % に調整して、試料の重量を継続的にモニターし、記録した。

【 0 1 2 2 】

X R P D は物質が結晶であることを示した。D S C データは、ブロードな吸熱 (ピーク最大値 1 4 1 、水分消失と思われる) 、小さい発熱事象 (ピーク最大値 1 6 4) 、及びシャープな吸熱事象 (ピーク最大値 2 6 8) を示した。T G A は、約 1 3 0 で 5 . 2 6 % の質量の消失 (水分消失と思われる) を示した。また、K F 分析は物質が水を 5 . 2 5 重量 % 含有することを示した。

【 0 1 2 3 】

プリナプリンー水和物 (形態 1) の試料を 5 0 で一晩及び週末にかけて真空オーブンに入れた。試料は乾燥試験中安定した状態を保ち、乾燥過程の間に重量の変化は起こらなかった。

【 0 1 2 4 】

D V S 実験をプリナプリンー水和物 (形態 1) について行った。試料は相対湿度 9 5 % で質量が ~ 0 . 1 % 増え、その增量は 0 % R H への乾燥に際しヒステリシスなしに失われた。D V S 後試料を X R P D で分析し、変換が起こっていないことを確認した。図 3 C は D V S 等温線プロットを示す。D V S 前試料の X R P D パターン (形態 1 プリナプリンー水和物) は、D V S 後試料 (形態 1 プリナプリンー水和物) の X R P D パターンと重なる。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 5 】

プリナプリンー水和物（形態 1）試料を高湿環境に 13 日間置いた。質量は変化せず、安定した状態を保った。DVS 前及び DVS 後試料は XRPD パターンの変化を示さなかった。

【 0 1 2 6 】

形態 2 の固体の DVS 試験は、図 6 C に示されるように、形態 2 の試料が相対湿度約 80 % で約 7 % の質量を失い、XRPD パターン分析に基づいて DVS 後試料は DVS 前試料と異なることを示した。

【 0 1 2 7 】

形態 3 の固体の DVS 試験は、図 9 C に示されるように、形態 3 の試料が相対湿度 90 % で約 0.2 % の質量を失い、XRPD パターン分析に基づいて DVS 後試料は DVS 前試料と異なることを示した。

【 0 1 2 8 】

形態 4 の固体の DVS 試験は、試験中に形態 3 の試料が質量を失ったこと示した。形態 4 の DVS 等温線プロットを図 12 C に示す。XRPD パターン分析に基づいて DVS 後試料は DVS 前試料と異なった。

【 0 1 2 9 】

DVS 及び乾燥試験中、プリナプリンー水和物（形態 1）は安定した状態を保った。比較してみると、他の多形は DVS 試験中、不安定であり、且つ重量変化を示した。試験結果は、他の多形と比べて形態 1 は安定であることを示している。

【 0 1 3 0 】**実施例 7**

重量法による溶解度を測定するために、プリナプリン化合物を表 9 に示されるような 15 の異なる溶媒 / 溶媒混合物に 1.5 及び 4.5 g で 3 日間スラリー化した。各実験について約 70 mg の固体をバイアルに加えた後に、0.7 mL のそれぞれの溶媒を加えた。次に、スラリーを遠心分離し、上清を予め重さを量ったバイアルに入れ、真空下で蒸発させて乾燥させた。残留固体が入ったバイアルの重さを再び量って、溶解度を計算した。化合物は、THF に溶解性が高く、試験した他の溶媒には中程度から低い溶解度を示した。溶解度データを表 10 に示す。

10

20

【表 10】

表 10 さまざまな溶媒へのプリナブリニー水和物の重量法による溶解度データ

試料番号	溶媒	15°Cにおける m g / mL 単位の 溶解度	45°Cにおける m g / mL 単位の 溶解度
1	ヘプタン	< 1	3
2	トルエン	1	7
3	M T B E	< 1	5
4	E t O A c	3	8
5	T H F	4 0	9 6
6	I P A	1	7
7	アセトン	1 1	2 0
8	E t O H	5	1 3
9	M e O H	5	1 3
10	A C N	3	7
11	水	< 1	< 1
12	M E K	1 1	2 3
13	D C M	2	N/A
14	アセトン : 水 (95 : 5)	6	1 6
15	E t O H : 水 (95 : 5)	4	1 3

10

20

30

【0131】

重量法による溶解度分析の間、プリナブリニー水和物（形態 1）をさまざまな溶媒に 15 及び 45 度でスラリー化した。遠心分離後、得られた固体をウェットケーキとして X R P D で分析した。形態 1 ではない試料を真空オーブンで乾燥させ、X R P D で分析した。形態 2、形態 3、形態 4、形態 5、形態 6、及び形態 7 が観察された。これら結果を表 11 に示す。

【表 1 1】

表 1 1 乾燥前後におけるさまざまな溶媒へのスラリー化実験の X R P D 結果

番号	溶媒	15°Cスラリー ウェットXRPD	45°Cスラリー ウェットXRPD	15°Cスラリー ドライXRPD	45°Cスラリー ドライXRPD
1	ヘプタン	形態 1	形態 1	N/A	N/A
2	トルエン	形態 1	形態 1	N/A	N/A
3	MTBE	形態 1	形態 1	N/A	N/A
4	E t O A c	形態 1	形態 1 + 3	N/A	形態 1 + 3 のまま
5	THF	形態 1	形態 1 + 3	N/A	形態 1 + 3 のまま
6	I P A	形態 2	形態 1 + 2	形態 6	形態 6 + 2
7	アセトン	形態 1 + 3	形態 3	形態 1 + 3 のまま	形態 3 のまま
8	E t O H	形態 3	形態 3	形態 3 のまま	形態 3 のまま
9	M e O H	形態 1 + 4	形態 4	形態 1 + 4 のまま	形態 7
10	A C N	形態 5	形態 3	形態 5 のまま	N/A
11	水	形態 1	形態 1	N/A	N/A
12	MEK	形態 1	形態 3	N/A	N/A
13	DCM	形態 1	N/A	N/A	N/A
14	アセトン:水 (95 : 5)	形態 1	形態 1	N/A	N/A
15	E t O H:水 (95 : 5)	形態 1	形態 1	N/A	N/A

【0132】

蒸発結晶化実験をさまざまな溶媒中のプリナブリント水和物の溶液を(室温で)蒸発させることによってセットアップした。これらの溶液は15及び45での重量法による溶解度の分析の間に得た。これらの溶液は濃度が異なった。得られた固体をX R P Dで分析した。形態 8 が観察された。これら結果を表 1 2 に示す。

10

20

30

【表 1 2】

表 1 2 蒸発結晶化実験の X R P D 結果

番号	溶媒	15°C溶解度試料の蒸発	45°C溶解度試料の蒸発
1	ヘプタン	固体不足	固体不足
2	トルエン	固体不足	固体不足
3	M T B E	固体不足	固体不足
4	E t O A c	固体不足	形態 8
5	T H F	形態 6	形態 8
6	I P A	固体不足	形態 6
7	アセトン	形態 3 + 6	形態 8
8	E t O H	固体不足	形態 3
9	M e O H	大部分非晶質 形態 8 ピークを伴う	形態 7
10	A C N	固体不足	形態 3
11	水	固体不足	固体不足
12	M E K	形態 3 + 6	形態 3
13	D C M	固体不足	N / A
14	アセトン : 水 (95 : 5)	形態 8	形態 8
15	E t O H : 水 (95 : 5)	低い結晶化度 形態 6	形態 1

10

20

【0 1 3 3】

6つの冷却結晶化実験及び1つのスラリー化実験を実施した。これらの実験の結果を表13に示す。

【表 1 3】

表 1 3 冷却結晶化実験の X R P D 結果

30

	溶媒	手順	X R P D
1	T H F	100 m g の固体を 60°C で 10 倍体積の溶媒に溶かした。自然に室温まで冷まし、2時間攪拌した。冷却装置を用いて 5°C に冷やし、3時間攪拌した。結晶化した。	形態 1 + 5
2	T H F : アセトン 1 : 1	100 m g の固体を 60°C で 16 倍体積の溶媒に溶かした。自然に室温まで冷まし、2時間攪拌した。冷却装置を用いて 5°C に冷やし、一晩攪拌した。結晶化した。	形態 1
3	T H F : E t O H 1 : 1	100 m g の固体を 60°C で 11 倍体積の溶媒に溶かした。自然に室温まで冷まし、2時間攪拌した。冷却装置を用いて 5°C に冷やし、2時間攪拌した。結晶化した。	形態 3
4	T H F : M e O H 1 : 1	100 m g の固体を 60°C で 8 倍体積の溶媒に溶かした。自然に室温まで冷まし、2時間攪拌した。冷却装置を用いて 5°C に冷やした。12°C で結晶化した。	形態 4
5	T H F : 水 1 : 1	100 m g の固体は 60°C で 20 倍体積の溶媒に溶けなかった。自然に室温まで冷まし、一晩攪拌した。	形態 1
6	T H F : M E K (メチルエチルケトン) 1 : 1	100 m g の固体を 60°C で 20 倍体積の溶媒に溶かした。自然に室温まで冷まし、2時間攪拌した。冷却装置を用いて 5°C に冷やし、2時間攪拌した。結晶化した。	形態 1

40

【0 1 3 4】

実施例 8

さまざまな結晶形態を、200 m g スケールでの他の形への変換について試験した。

50

【0135】

形態1の固体を2mLのエタノールに室温で一晩スラリー化して形態3を作ることによって、形態3のスケールアップ実験を200mgスケールで実施した。

【0136】

形態1の固体を2mLのイソプロピルアルコールに30で一晩スラリー化することによって、形態2のスケールアップ実験を200mgスケールで実施した。

【0137】

形態1の固体を2mLのMeOHに30で一晩スラリー化することによって、形態4のスケールアップ実験を200mgスケールで実施した。

【0138】

形態3の固体は95:5のEtOH:水混合物に30にて2時間スラリー化され、XRPDによって分析されて形態1に変換したことが示された。

10

【0139】

形態2の固体は95:5のEtOH:水混合物に30にて2時間スラリー化され(2071-16-1)、XRPDによって分析されて形態1に変換したことが示された。

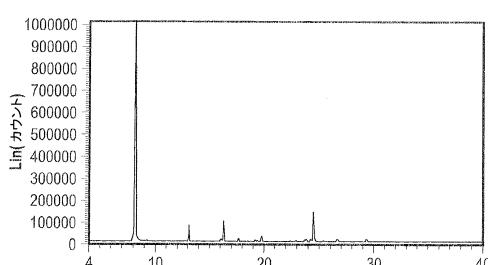
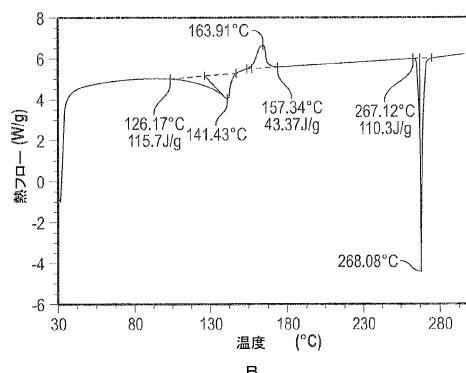
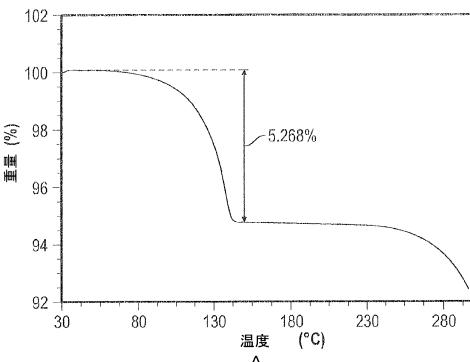
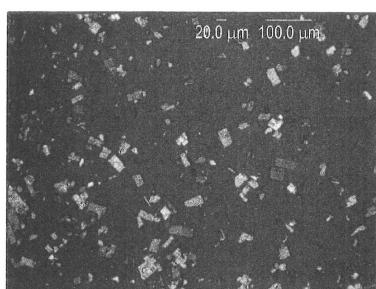
【0140】

形態4の固体は95:5のEtOH:水混合物に30にて2時間スラリー化され、XRPDによって分析されて形態1に変換したことが示された。

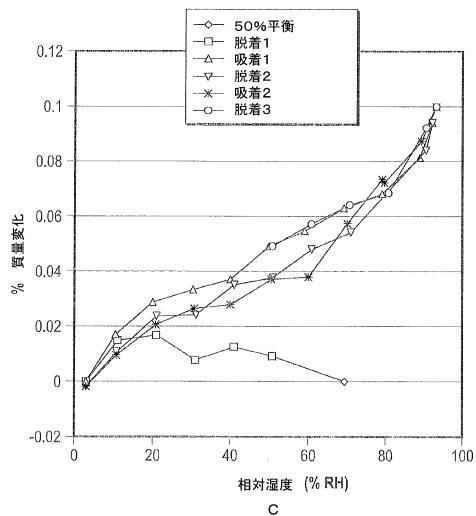
【0141】

50にて真空中で週末をかけて乾燥したとき、プリナブリン一水和物(形態1)は安定した状態を保った。形態1を高い湿度(相対湿度>95%)に13日間曝したとき、固体形態の変化はなかった。乾燥過程を含む製造過程の間、形態1が安定であることが示された。また、形態1はさまざまな湿度条件下で安定であった。他方では、水分に曝したとき、結晶形は形態1の一水和物に変換された。したがって、形態1は最も安定した結晶形であり、製造方法として最も実行可能な形である。

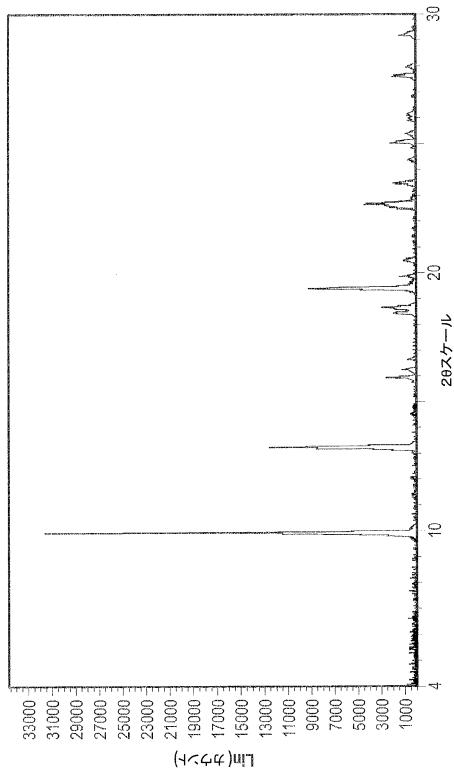
20

【図1】**【図3-1】****【図2】**

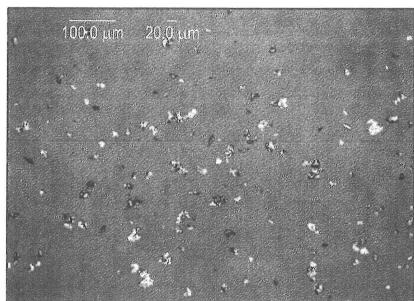
【図3-2】



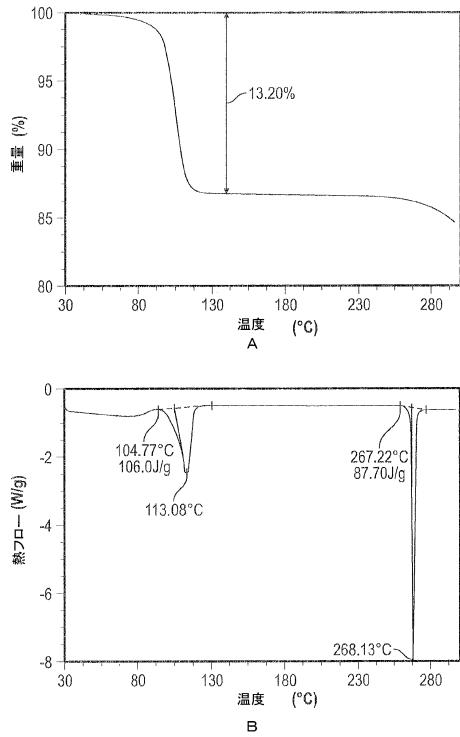
【図4】



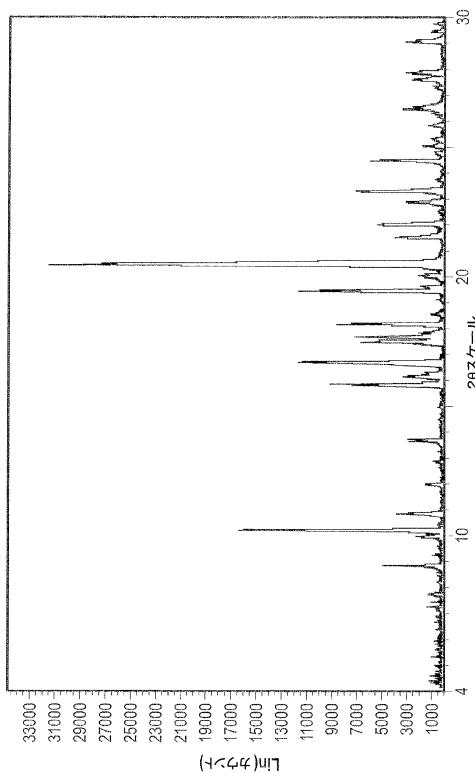
【図5】



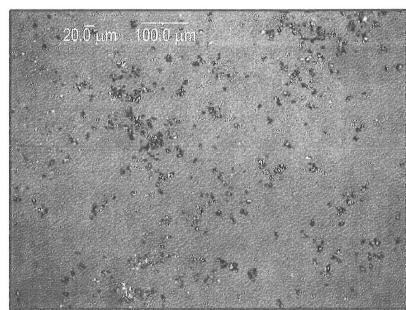
【図6】



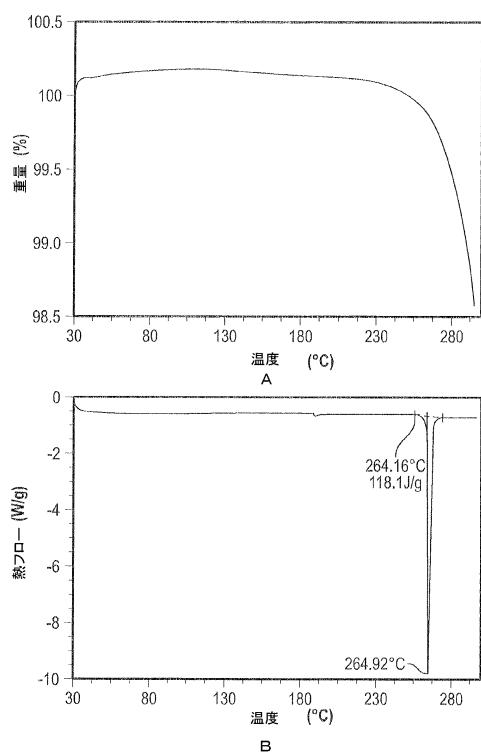
【図7】



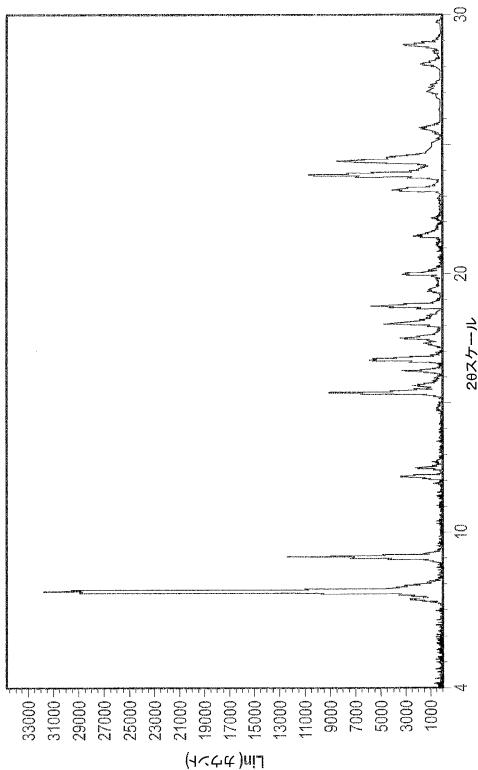
【図8】



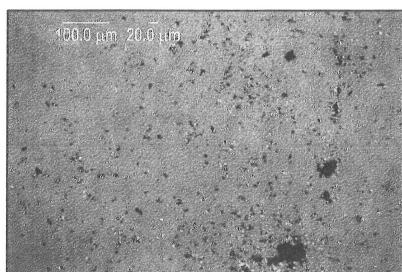
【図9】



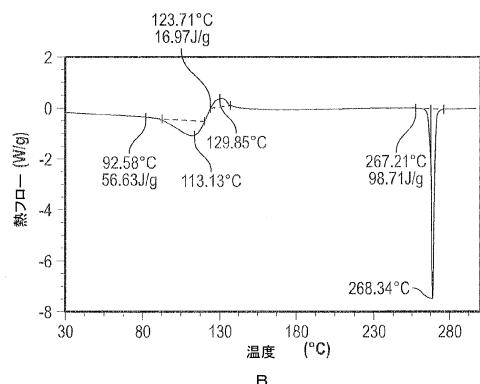
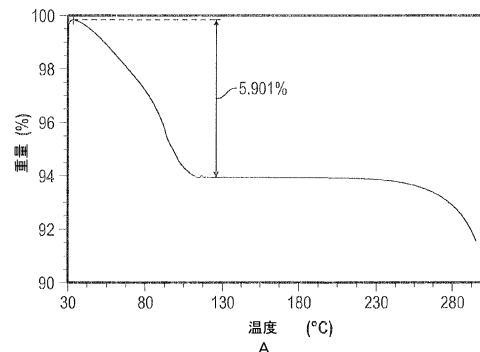
【図10】



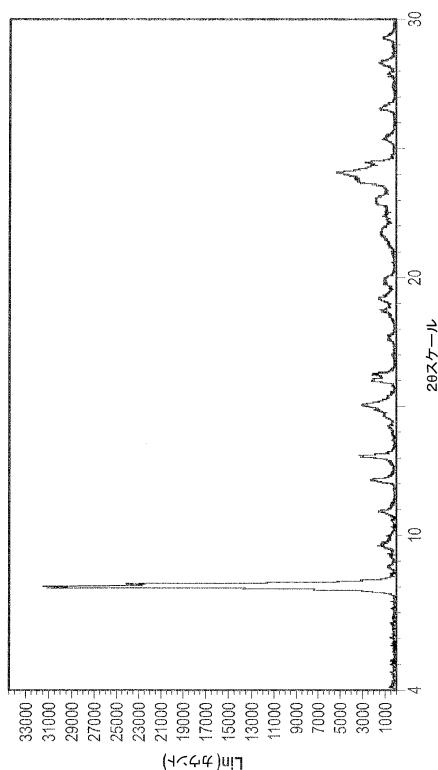
【図11】



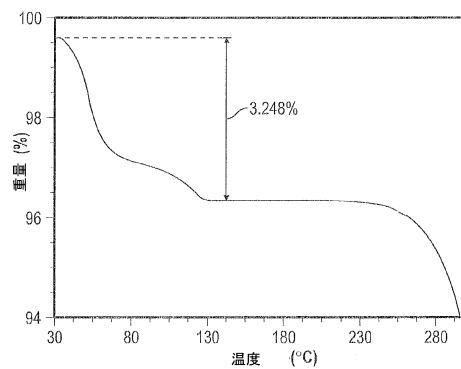
【図12】



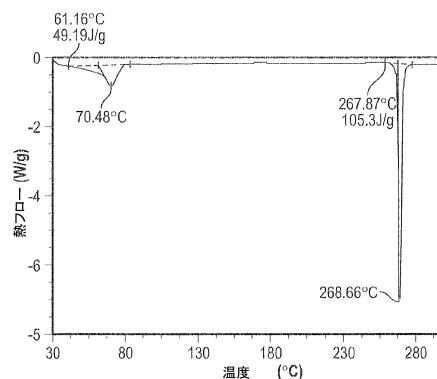
【図13】



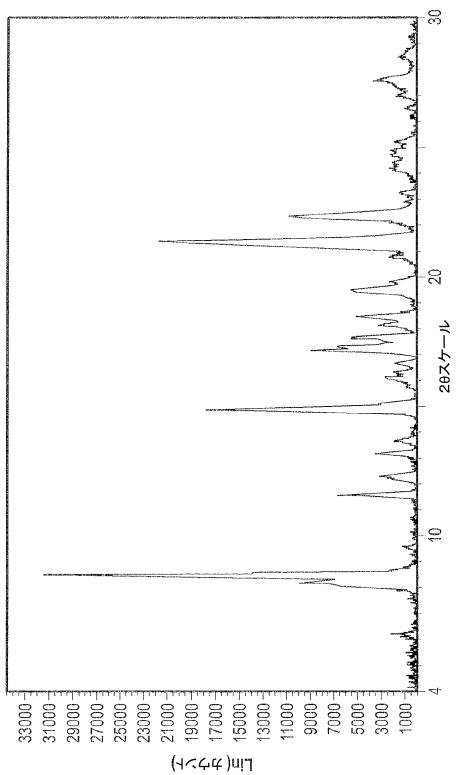
【図14】



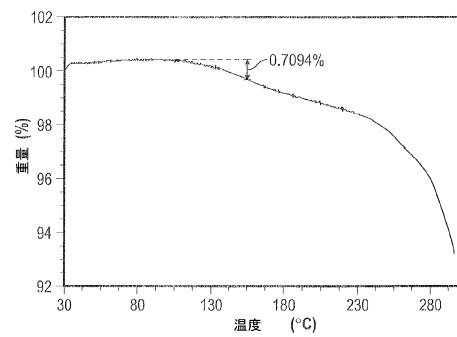
【図15】



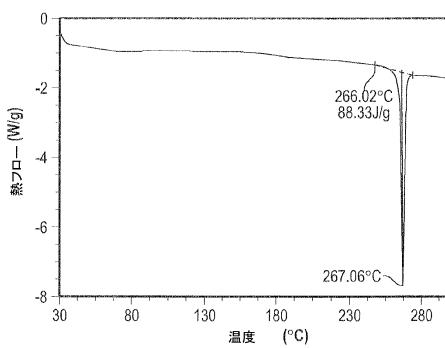
【図16】



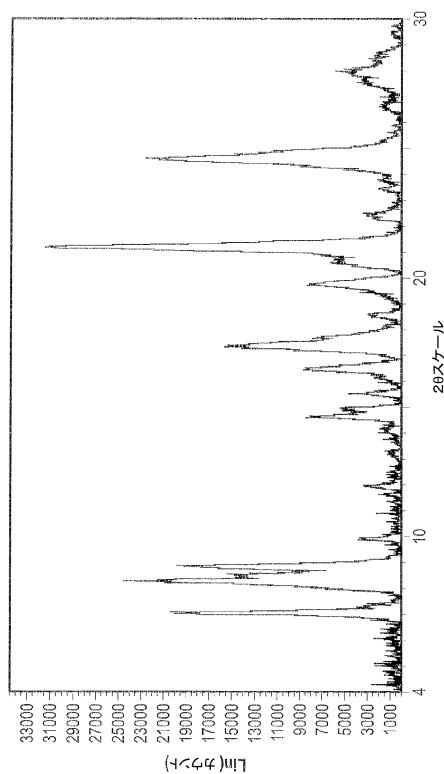
【図17】



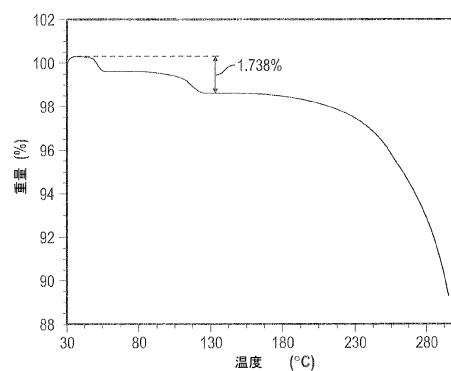
【図18】



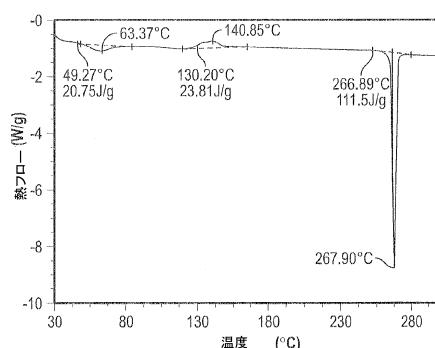
【図19】



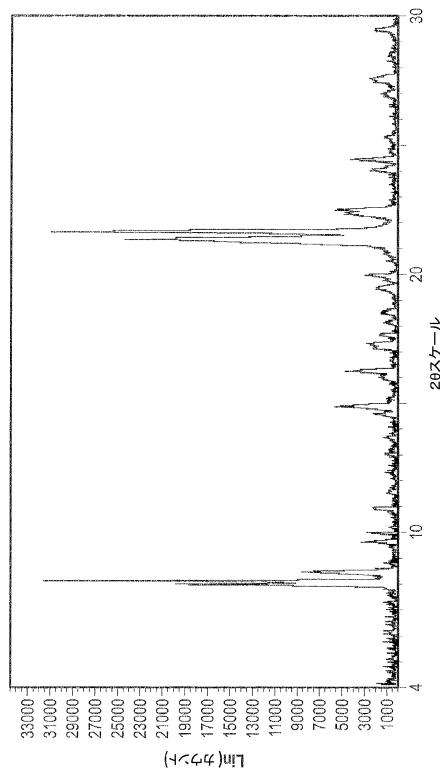
【図20】



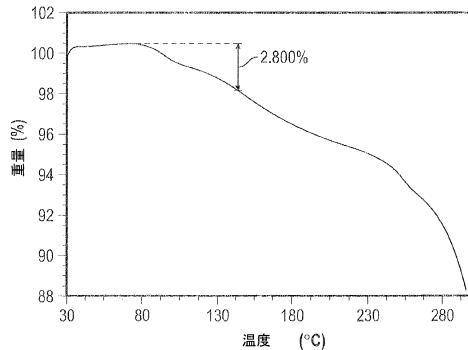
【図21】



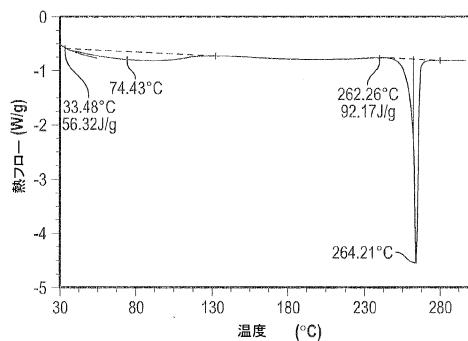
【図22】



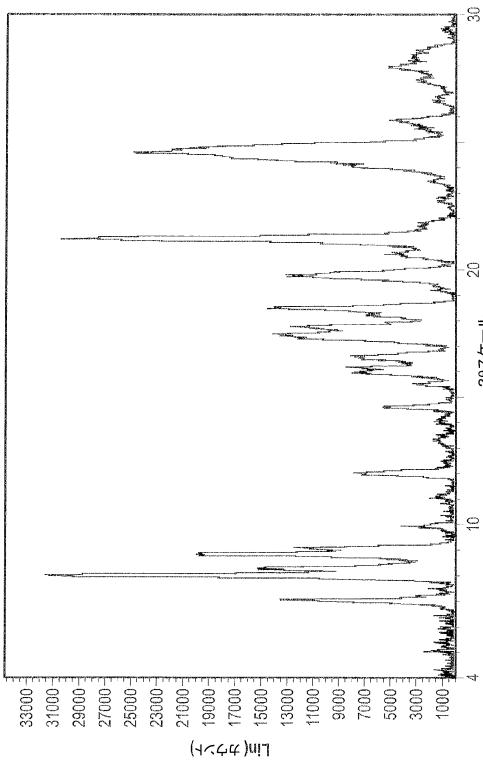
【図23】



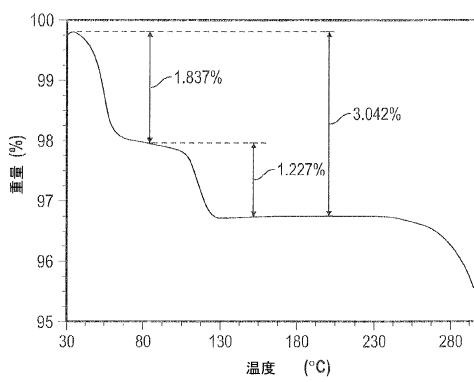
【図24】



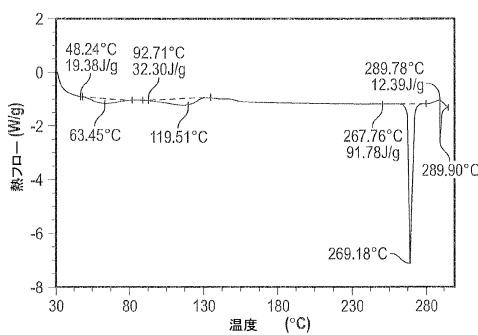
【図25】



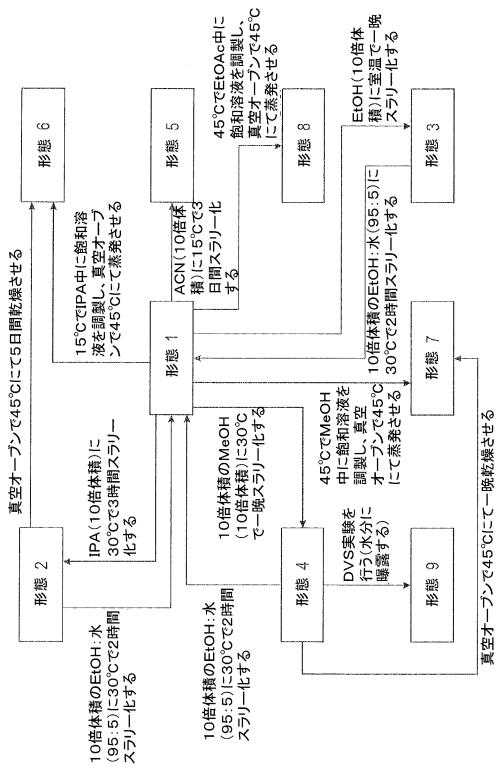
【図26】



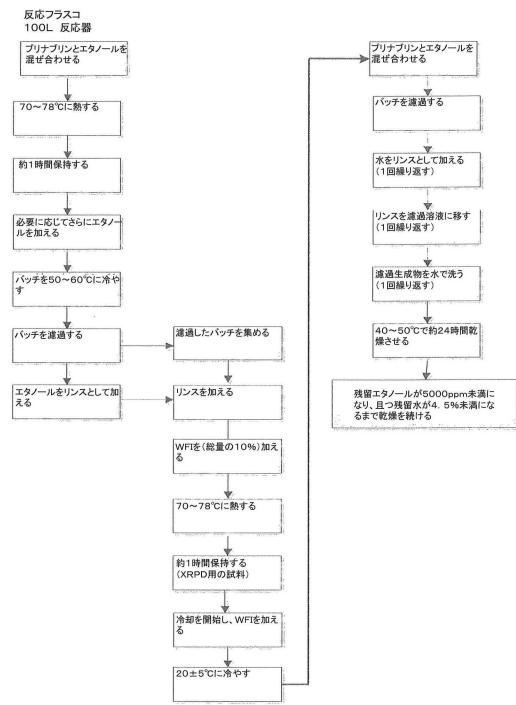
【図27】



【図28】



【図29】



フロントページの続き

(72)発明者 シン , アニルッダ

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 07008 カーテレット アパートメント 5206
エセックス ストリート 63

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表2007-520565 (JP, A)

STAHLY, P., 医薬品の塩選択,結晶多形のスクリーニングの重要性について, 薬剤学, 2006年, Vol.66, No.6, p.435-439

真野高司, 創薬の探索段階における薬剤学的研究の意義と実践, 日本薬理学雑誌, 2009年03月01日, 第133巻, 第3号, 第149 - 153頁

大島寛, 結晶多形・擬多形の析出挙動と制御, PHARM STAGE, 2007年01月15日, Vol.6, No.10, p.48-53

Pharm Stage, 2007年, Vol.6, No.10, p.20-25

PHARM TECH JAPAN, 2002年, Vol.18, No.10, pp.81-96

杉本功、高橋嘉輝, 溶媒和物、非晶質固体と医薬品製剤, 細胞工学会誌, 1985年, 22(2), 85-97

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)