

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-538288

(P2016-538288A)

(43) 公表日 平成28年12月8日(2016.12.8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C07C 59/42</b> (2006.01)	C07C 59/42	4C086
<b>A61K 31/557</b> (2006.01)	A61K 31/557	4C206
<b>A61K 31/202</b> (2006.01)	A61K 31/202	4H006
<b>A61P 17/10</b> (2006.01)	A61P 17/10	
<b>A61P 17/02</b> (2006.01)	A61P 17/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-530882 (P2016-530882)
(86) (22) 出願日	平成26年11月17日 (2014.11.17)
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月8日 (2016.7.8)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2014/003027
(87) 國際公開番号	W02015/071766
(87) 國際公開日	平成27年5月21日 (2015.5.21)
(31) 優先権主張番号	61/904,600
(32) 優先日	平成25年11月15日 (2013.11.15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人	514134169 ディグニティ サイエンシス リミテッド アイルランド国 ダブリン 18 レパー ズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク トリンテック ビルディング サード フロア
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(72) 発明者	メハル マンク イギリス国 バーミンガム ビー47 5 ピース ホルウッド ドライブ 21

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】多価不飽和ヒドロキシ脂肪酸の薬学的に許容される塩

## (57) 【要約】

本開示は、15-リポキシゲナーゼ産物の薬学的に許容される安定した塩形態、例えば、15-HETrEリジン塩、それを含む組成物、及びそれを作製し、使用する方法を提供する。

【選択図】図28

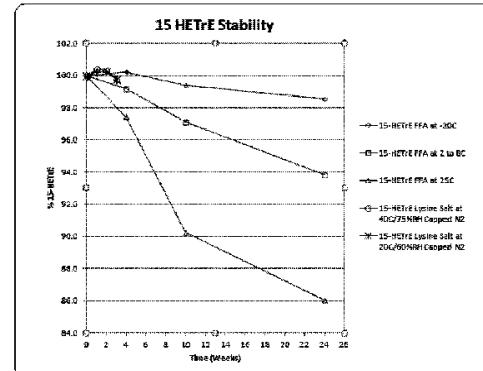


FIG. 28

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

15 - リポキシゲナーゼ産物の塩。

**【請求項 2】**

前記塩が、薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の前記塩。

**【請求項 3】**

前記塩が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物のリジン塩を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の前記塩。

**【請求項 4】**

前記塩が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物のナトリウム塩を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の前記塩。 10

**【請求項 5】**

前記塩が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物のオルニチン塩を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 6】**

前記塩が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物のピペラジン塩を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 7】**

前記塩が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物のメグルミン塩を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の前記塩。 20

**【請求項 8】**

遊離酸形態の前記 15 - リポキシゲナーゼ産物をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 9】**

前記塩が、ナトリウム、リジン、オルニチン、ピペラジン、メグルミン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 10】**

前記塩が、ナトリウムである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 11】**

前記塩が、リジンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の前記塩。 30

**【請求項 12】**

前記塩が、オルニチンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 13】**

前記塩が、ピペラジンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 14】**

前記塩が、メグルミンである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 15】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物が、13 - HODE、15 - HETrE、15 - OH EPA、15 - HETE、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の前記塩。 40

**【請求項 16】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物が、13 - HODE である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 17】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物が、15 - HETrE である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 18】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物が、15 - OH EPA である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の前記塩。

**【請求項 19】**

50

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物が、15 - H E T E である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の前記塩。

【請求項 20】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸ナトリウム塩。

【請求項 21】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸リジン塩。

【請求項 22】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸オルニチン塩。

【請求項 23】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸ピペラジン塩。 10

【請求項 24】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸メグルミン塩。

【請求項 25】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸ナトリウム塩。

【請求項 26】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸リジン塩。 20

【請求項 27】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸オルニチン塩。 20

【請求項 28】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸ピペラジン塩。

【請求項 29】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸メグルミン塩。

【請求項 30】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 30  
17 (Z) - ペンタエン酸ナトリウム塩。

【請求項 31】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸リジン塩。

【請求項 32】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸オルニチン塩。

【請求項 33】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸ピペラジン塩。

【請求項 34】

15 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸メグルミン塩。 40

【請求項 35】

15 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸ナトリウム塩。

【請求項 36】

15 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸リジン塩。

【請求項 37】

15 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸オルニチン塩。

【請求項 38】

15 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸ピペラジン塩。 50

## 【請求項 3 9】

15 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸メグルミン塩。

## 【請求項 4 0】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z , 11E - ジエン酸ナトリウム塩。

## 【請求項 4 1】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z , 11E - ジエン酸リジン塩。

## 【請求項 4 2】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z , 11E - ジエン酸オルニチン塩。

## 【請求項 4 3】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z , 11E - ジエン酸ピペラジン塩。

## 【請求項 4 4】

13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z , 11E - ジエン酸メグルミン塩。

## 【請求項 4 5】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸ナトリウム塩。

## 【請求項 4 6】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸リジン塩。

## 【請求項 4 7】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸オルニチン塩。

## 【請求項 4 8】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸ピペラジン塩。

## 【請求項 4 9】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) - トリエン酸メグルミン塩。

## 【請求項 5 0】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸ナトリウム塩。

## 【請求項 5 1】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸リジン塩。

## 【請求項 5 2】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸オルニチン塩。

## 【請求項 5 3】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸ピペラジン塩。

## 【請求項 5 4】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z) , 8 (Z) , 11 (Z) , 13 (E) , 17 (Z) - ペンタエン酸メグルミン塩。

## 【請求項 5 5】

15 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸ナトリウム塩。

## 【請求項 5 6】

15 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸リジン塩。

## 【請求項 5 7】

15 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸オルニチン塩。

## 【請求項 5 8】

15 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸ピペラジン塩。

10

20

30

40

50

**【請求項 5 9】**

15-ヒドロキシ-5,8,11,13-エイコサテトラエン酸メグルミン塩。

**【請求項 6 0】**

請求項1～59のいずれか一項に記載の前記塩を含む、組成物。

**【請求項 6 1】**

15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態を含む、薬学的組成物。

**【請求項 6 2】**

前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態が、請求項1～59のいずれか一項に記載の前記塩を含む、請求項61に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 3】**

賦形剤をさらに含む、請求項61または請求項62に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 4】**

少なくとも約4週間の保管後、前記薬学的組成物が、前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態の初期量の少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む、請求項61～63のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 5】**

少なくとも約10週間の保管後、前記薬学的組成物が、前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態の初期量の少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む、請求項61～64のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 6】**

少なくとも約24週間の保管後、前記薬学的組成物が、前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態の初期量の少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む、請求項61～65のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 7】**

前記薬学的組成物が、2～8、20、25、または40で保管される、請求項64～66のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 8】**

前記薬学的組成物が、60%RHまたは75%RHで保管される、請求項64～67のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 6 9】**

前記薬学的組成物が、前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩の治療有効量を含む、請求項61～68のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 0】**

前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態の前記治療有効量が、約0.1重量%～約20重量%である、請求項69に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 1】**

前記薬学的組成物が、局所投与に好適な形態である、請求項61～70のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 2】**

前記15-リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態が、前記薬学的組成物中の唯一の重要な有効成分または唯一の有効成分である、請求項61～71のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 3】**

追加の活性剤をさらに含む、請求項61～71のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 7 4】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態及び前記追加の活性剤が、单一投薬単位として共に製剤化される、請求項 7 3 に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 5】**

前記 15 - リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態及び前記追加の活性剤が、協調投与、併用投与、または同時投与のための少なくとも 2 つの投薬単位として製剤化される、請求項 7 3 に記載の前記薬学的組成物。

**【請求項 7 6】**

疾患または障害の治療を必要とする対象において疾患または障害を治療する方法であつて、請求項 6 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の前記薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

10

**【請求項 7 7】**

前記疾患または障害が、ざ瘡、紅斑、感染、脂肪肝、神経障害、及び皮膚炎症からなる群から選択される、請求項 7 6 に記載の前記方法。

**【請求項 7 8】**

前記薬学的組成物が、前記 15 - リポキシゲナーゼ産物の前記塩形態の治療有効量を提供するのに十分な量で前記対象に投与される、請求項 7 6 または請求項 7 7 に記載の前記方法。

20

**【請求項 7 9】**

前記治療有効量が、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日である、請求項 7 8 に記載の前記方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****優先権の主張**

本出願は、2013年11月15日出願の米国仮特許出願第 6 1 / 9 0 4 , 6 0 0 号に対する優先権を主張し、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれ、依拠される。

30

**【0 0 0 2】****発明の分野**

本開示は、概して、15 - リポキシゲナーゼ産物の薬学的に許容される安定した塩形態に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

酵素は、高度に選択的な触媒であり、生化学反応の速度及び特異性の両方を大幅に加速する。酵素反応において、基質と呼ばれるプロセスの開始時の分子は、産物と呼ばれる異なる分子に変換される。

**【0 0 0 4】**

リポキシゲナーゼは、多価不飽和脂肪酸の酸化を触媒する酵素である。15 - リポキシゲナーゼ (15 - L O X ) は、リノレン酸、ジホモ - リノレン酸、エイコサペンタエン酸、及びアラキドン酸などの基質の、それぞれの産物 13 - H O D E 、 15 - H E T r E 、 15 - O H E P A 、及び 15 - H E T E への酸化を触媒する 1 つのそのような酵素である。

40

**【0 0 0 5】**

15 - L O X は、アラキドン酸の、15 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 11 , 13 - エイコサテトラエン酸 (15 - H E T E ) を含む様々な生物活性代謝物への変換に関与する。15 - H E T E は、気管支収縮、粘液分泌、及び好酸球遊走に寄与することによって、喘息などの気道及びアレルギー性疾患の病因と関係があるとされている。15 - H E T E は、炎症促進性反応と関係があるとされているが、他の 15 - L O X 産物、例えば、15 - O H E P A 、 15 - H E T r E 、及び 13 - H O D E は、抗炎症作用を有することが示されて

50

おり、医療的に有用であり得る。

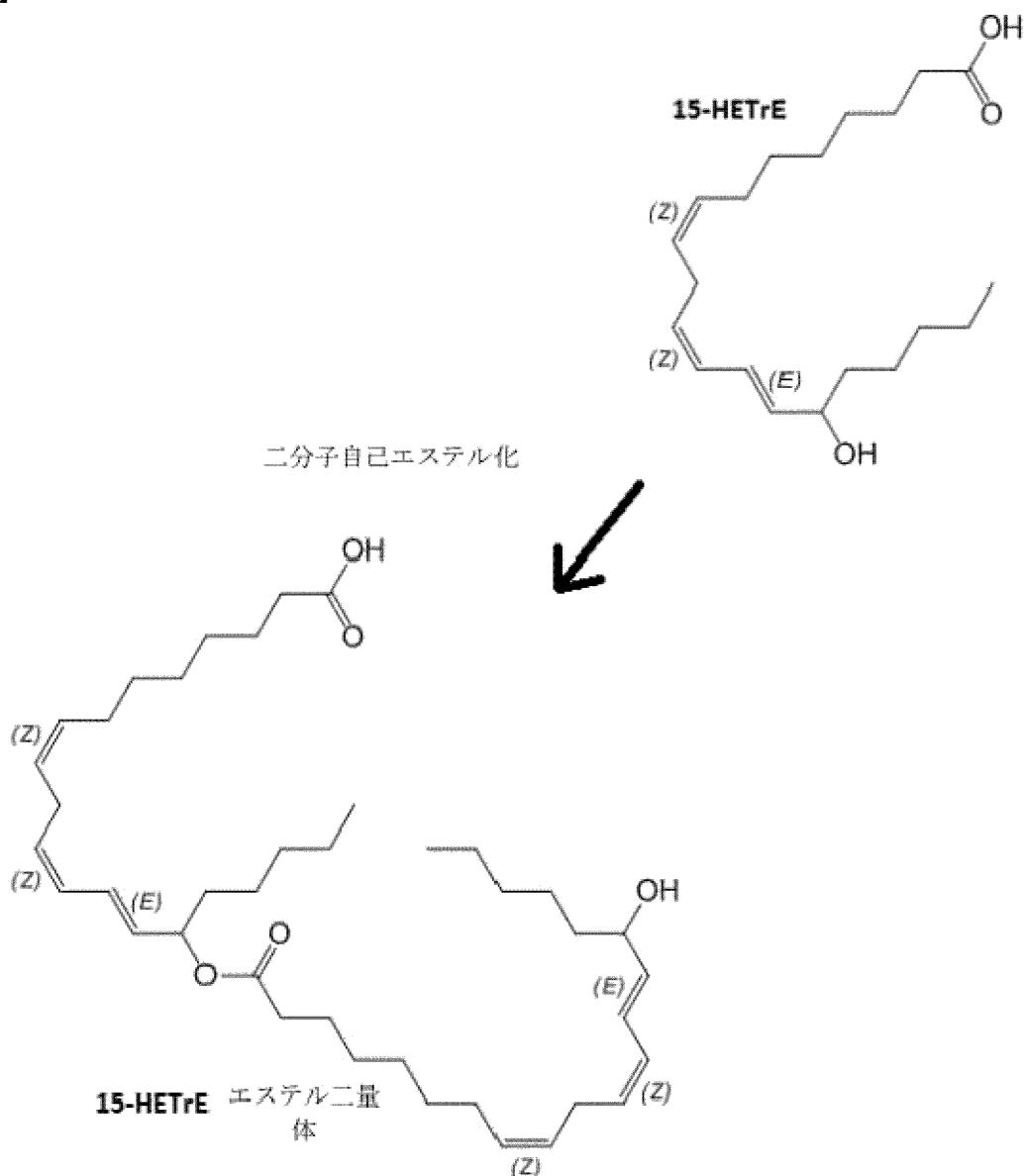
【0006】

参考により組み込まれる 15 - L O X 産物の可能性のある医療的に有用な適応の例としては、ざ瘡治療（米国特許第 8,293,790 号）、紅斑治療（米国特許出願公開第 2013/0101533 号）、抗菌薬（米国特許出願公開第 2012/0264705 号）、脂肪肝治療（英国特許第 1300628.3 号）、神経障害治療（国際公開第 2010/125330 A1 号）、及び皮膚炎症のための治療（米国特許第 8,536,223 号）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0007】

15 - L O X 代謝の産物は、室温で不安定であり、-20 以下 の温度で保管される必要がある。この不安定性のために、15 - L O X 産物は、医療用途のために製剤化されていない。下に示されるように、これらの化合物に関する問題は、15 - L O X 由来のヒドロキシル基が、脂肪酸のカルボキシル基とのエステル結合を形成することによって脂肪酸二量体を形成する傾向である。

【化1】



【0008】

不安定性及び二量体形成のために、それらが医薬品として開発される可能性が課題であった。15 - L O X 産物の薬学的に許容される安定した形態が、本明細書に記載される。

【発明の概要】

10

20

30

40

50

## 【0009】

本開示は、15-リポキシゲナーゼ脂肪酸産物の安定した薬学的に有用な塩を含む組成物を提供する。

## 【0010】

本発明は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれか及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物も提供する。

## 【0011】

いくつかの実施形態では、脂肪酸は、15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEである。別の実施形態では、塩形態は、15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEのナトリウムまたはリジン塩である。特定の実施形態では、本発明は、15-HETrEのリジン塩である。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0012】

【図1】15-HETrEのX線粉末回折パターンを示す。

## 【0013】

【図2】-70から200まで10/分の速度での15-HETrEの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

20

## 【0014】

【図3】-75から150まで200/分の速度での15-HETrEの高速示差走査熱量測定(高速DSC)サーモグラムを示す。

## 【0015】

【図4】500MHzでのd<sub>4</sub>-メタノール中のHETrEのプロトン-NMRスペクトルを示す。

30

## 【0016】

【図5】15-HETrEのFT-IRスペクトルを示す。

## 【0017】

【図6】遊離酸形態の15-HETrE(上パネル)のX線粉末回折パターンの、炭酸水素ナトリウム(中間パネル)及び15-HETrEナトリウム塩(下パネル)との比較を示す。

## 【0018】

【図7】遊離酸形態の15-HETrE(上スペクトル)のプロトンNMRスペクトルの、15-HETrEナトリウム塩(下スペクトル)との比較を示す。

40

## 【0019】

【図8】15-HETrEナトリウム塩のFT-IRスペクトルを示す。

## 【0020】

【図9】15-HETrEナトリウム塩の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

## 【0021】

【図10】15-HETrE遊離酸(上パネル)、塩クラッキングによって調製されたリジン(2番目のパネル)、リジン-水和物(3番目のパネル)、及び15-HETrEリジン塩(下パネル)のX線粉末回折パターンの比較を示す。

50

## 【0022】

【図11】リジン(上スペクトル)、15-HETrE遊離酸(中間スペクトル)、及び15-HETrEリジン塩(下スペクトル)のプロトンNMRスペクトルの比較を示す。

## 【0023】

【図12】15-HETrEリジン塩のFT-IRスペクトルを示す。

## 【0024】

【図13】15-HETrEリジン塩の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

## 【0025】

【図14】15-HETrE遊離酸(上パネル)、塩クラッキングによって調製されたオルニチン(中間パネル)、及び15-HETrEオルニチン塩(下パネル)のX線粉末回折パターンの比較を示す。

【0026】

【図15】オルニチン(上スペクトル)、15-HETrE遊離酸(中間スペクトル)、及び15-HETrEオルニチン塩(下スペクトル)のプロトンNMRスペクトルの比較を示す。

【0027】

【図16】15-HETrEオルニチン塩のFT-IRスペクトルを示す。

【0028】

【図17】30から300まで10/分の速度での15-HETrEオルニチン塩の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【0029】

【図18】15-HETrE遊離酸(上パネル)、ピペラジン(中間パネル)、及び15-HETrEピペラジン塩(下パネル)のX線粉末回折パターンの比較を示す。

【0030】

【図19】15-HETrE遊離酸(上スペクトル)及び15-HETrEピペラジン塩(下スペクトル)のプロトンNMRスペクトルの比較を示す。

【0031】

【図20】一次赤色板を用いた(図20A)及び交差偏光を用いた(図20B)15-HETrEリジン塩、一次赤色板を用いた(図20C)及び交差偏光を用いた(図20D)15-HETrEナトリウム塩、一次赤色板を用いた(図20E)及び交差偏光を用いた(図20F)15-HETrEオルニチン塩、ならびに一次赤色板を用いた(図20G)及び交差偏光を用いた(図20H)15-HETrEピペラジン塩の10倍拡大画像を示す。

【0032】

【図21】動的蒸気吸着(DVS)分析前(上パネル)及び分析後(下パネル)の15-HETrEリジン塩のX線粉末回折パターンの比較を示す。

【0033】

【図22】d<sub>4</sub>-メタノール中の15-HETrEリジン塩のプロトンNMRスペクトルを示す。

【0034】

【図23】15-HETrEリジン塩の熱重量/示差熱分析(「TG/DTA」)サーモグラムを示す。

【0035】

【図24】30から300まで10/分の速度での15-HETrEリジン塩の示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを示す。

【0036】

【図25】30(図25A)、120(図25B)、200(図25C)、及び溶融後の周囲温度(図25D)での15-HETrEリジン塩のホットステージ顕微鏡観察画像を示す。

【0037】

【図26】15-HETrEリジン塩の動的蒸気吸着(DVS)等温線を示す。

【0038】

【図27】15-HETrEリジン塩のFT-IRスペクトルを示す。

【0039】

【図28】-20、2~8、及び25で最大24週間保管されたときの15-HETrE遊離酸(「15-HETrE FFA」)、ならびに40及び75%RHで(「15-HETrEリジン塩40/75」)、また20及び60%RH(「15-HETrEリジン塩20/60」)で、窒素ガス下でキャップされた状態で保管されたときの1

10

20

30

40

50

5 - H E T r E リジン塩の安定性を示す。

【0040】

【図29】15 - H E T r E 及びメグルミン（上パネル）ならびにメグルミン（下パネル）から単離された固形物のX線粉末回折パターンの比較を示す。

【0041】

【図30】15 - H E T r E 及びメグルミンから単離された固形物のプロトンNMRスペクトルを示す。

【0042】

【図31】一次赤色板（図31A）を用いて、及び交差偏光（図31B）を用いて捕捉された15 - H E T r E メグルミン塩の10倍顕微鏡写真を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0043】

13 - H O D E は、リノール酸に対する15 - L O X の作用によって形成される。リノール酸は、13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 11 E - ジエン酸（13 - H O D E ）に酸化される。本明細書で使用される場合、「13 - H O D E 」という用語は、その遊離酸形態の13 - H O D E を指す。

【0044】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 11 ( Z ) , 13 ( E ) - トリエン酸（「15 - H E T r E 」または「H E T r E 」）は、ジホモ - リノール酸（D G L A ）の15 - L O X 誘導体である。15 - H E T r E は、当該技術分野における方法に従ってD G L A から合成され得る。本明細書で使用される場合、「15 - H E T r E 」という用語は、その遊離酸形態の15 - H E T r E （例えば、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 11 ( Z ) , 13 ( E ) - トリエン酸）を指す。

20

【0045】

15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 11 ( Z ) , 13 ( E ) , 17 ( Z ) - ペンタエン酸（「15 - O H E P A 」）は、E P A の15 - L O X 誘導体である。15 - O H E P A は、当該技術分野において既知の方法に従ってE P A から合成され得る。本明細書で使用される場合、「15 - O H E P A 」という用語は、その遊離酸形態の15 - O H E P A （例えば、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 , 8 , 11 , 13 , 17 - ペンタエン酸）を指す。

30

【0046】

本明細書で使用される場合、「薬学的に有用な」という用語は、他の薬学的成分と化学的に及び物理的に相溶性（例えば、実質的に混和性及び／もしくは非反応性）である化合物及び／もしくは組成物、または一般的な保管条件（例えば、室温もしくは冷蔵）下で商業的に実現可能な貯蔵寿命をもたらすのに十分な期間にわたって、概して安定している薬学的組成物を指す。

【0047】

様々な実施形態では、本発明は、13 - H O D E 、15 - O H E P A 、15 - H E T r E 、またはそれらの混合物のうちの1つ以上を含む薬学的組成物、例えば、局所送達可能な組成物を提供する。

40

【0048】

一実施形態では、本開示は、例えば、ある量（例えば、治療有効量）の13 - H O D E 、15 - O H E P A 、15 - H E T r E の塩形態またはそれらの組み合わせを含む、局所用薬学的組成物を提供する。一実施形態では、本薬学的組成物は、約0.1重量%～約20重量%の13 - H O D E 、15 - O H E P A 、15 - H E T r E 、またはそれらの組み合わせ、例えば、約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%、約2重量%、約2.1重量%、約2.2重量%、約2.3重量%、約2.4重量%。

50

量%、約2.5重量%、約2.6重量%、約2.7重量%、約2.8重量%、約2.9重量%、約3重量%、約3.1重量%、約3.2重量%、約3.3重量%、約3.4重量%、約3.5重量%、約3.6重量%、約3.7重量%、約3.8重量%、約3.9重量%、約4重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%、約5重量%、約5.1重量%、約5.2重量%、約5.3重量%、約5.4重量%、約5.5重量%、約5.6重量%、約5.7重量%、約5.8重量%、約5.9重量%、約6重量%、約6.1重量%、約6.2重量%、約6.3重量%、約6.4重量%、約6.5重量%、約6.6重量%、約6.7重量%、約6.8重量%、約6.9重量%、約7重量%、約7.1重量%、約7.2重量%、約7.3重量%、約7.4重量%、約7.5重量%、約7.6重量%、約7.7重量%、約7.8重量%、約7.9重量%、約8重量%、約8.1重量%、約8.2重量%、約8.3重量%、約8.4重量%、約8.5重量%、約8.6重量%、約8.7重量%、約8.8重量%、約8.9重量%、約9重量%、約9.1重量%、約9.2重量%、約9.3重量%、約9.4重量%、約9.5重量%、約9.6重量%、約9.7重量%、約9.8重量%、約9.9重量%、約10重量%、約10.1重量%、約10.2重量%、約10.3重量%、約10.4重量%、約10.5重量%、約10.6重量%、約10.7重量%、約10.8重量%、約10.9重量%、約11重量%、約11.1重量%、約11.2重量%、約11.3重量%、約11.4重量%、約11.5重量%、約11.6重量%、約11.7重量%、約11.8重量%、約11.9重量%、約12重量%、約12.1重量%、約12.2重量%、約12.3重量%、約12.4重量%、約12.5重量%、約12.6重量%、約12.7重量%、約12.8重量%、約12.9重量%、約13重量%、約13.1重量%、約13.2重量%、約13.3重量%、約13.4重量%、約13.5重量%、約13.6重量%、約13.7重量%、約13.8重量%、約13.9重量%、約14重量%、約14.1重量%、約14.2重量%、約14.3重量%、約14.4重量%、約14.5重量%、約14.6重量%、約14.7重量%、約14.8重量%、約14.9重量%、約15重量%、約15.1重量%、約15.2重量%、約15.3重量%、約15.4重量%、約15.5重量%、約15.6重量%、約15.7重量%、約15.8重量%、約15.9重量%、約16重量%、約16.1重量%、約16.2重量%、約16.3重量%、約16.4重量%、約16.5重量%、約16.6重量%、約16.7重量%、約16.8重量%、約16.9重量%、約17重量%、約17.1重量%、約17.2重量%、約17.3重量%、約17.4重量%、約17.5重量%、約17.6重量%、約17.7重量%、約17.8重量%、約17.9重量%、約18重量%、約18.1重量%、約18.2重量%、約18.3重量%、約18.4重量%、約18.5重量%、約18.6重量%、約18.7重量%、約18.8重量%、約18.9重量%、約19重量%、約19.1重量%、約19.2重量%、約19.3重量%、約19.4重量%、約19.5重量%、約19.6重量%、約19.7重量%、約19.8重量%、約19.9重量%、または約20重量%の13-HODE、15-OHEPA、15-HETrE、またはそれらの組み合わせを含む。

## 【0049】

当業者に既知の任意の薬学的に許容される賦形剤が、本開示による薬学的組成物において使用されてよい。治療用及び化粧品組成物において使用するために選択される任意の賦形剤は、薬学的に及び/または化粧品的に許容され、治療用組成物が使用される形態、例えば、クリーム、ゲル、エマルション、油、ローションなどに適しているべきである。好みしくは、賦形剤は、所望の粘土及び適用の容易性を提供するのに適切な量で使用されるときに、皮膚に対する親和性を有し、十分に耐用性があり、安定している。単なる一例として、本開示による薬学的組成物は、界面活性剤、保存剤、香味剤、共溶剤、粘度助剤、懸濁助剤、及び親油相のうちの1つ以上を含んでよい。

## 【0050】

別の態様では、本発明は、治療有効量の15-HETrE、15-OHEPA、または

10

20

30

40

50

13-HODEの塩形態を含む、薬学的組成物を提供する。15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態は、その組成物中、ならびに本明細書に記載される方法及び使用において唯一の重要有効成分であり得る。15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態は、唯一の有効成分であり得る。代替として、15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態は、疾患または障害を治療するために、共製剤化または共投与のために他の薬剤と組み合わせられ得る。追加の活性剤が使用される場合、15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態は、単一投薬単位として共に製剤化され得るか、または協調投与、併用投与、もしくは同時投与のための2つから複数の投薬単位として製剤化され得る。

## 【0051】

10

様々な実施形態では、本発明は、15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態を含む薬学的組成物、例えば、経口的に送達可能な組成物を提供する。一実施形態では、組成物は、治療有効量の15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態を含む。一実施形態では、本薬学的組成物は、約0.1重量%～約99.9重量%、約1重量%～約95重量%、または約5重量%～約90重量%の15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態、例えば、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約36重量%、約37重量%、約38重量%、約39重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約43重量%、約44重量%、約45重量%、約46重量%、約47重量%、約48重量%、約49重量%、約50重量%、約51重量%、約52重量%、約53重量%、約54重量%、約55重量%、約56重量%、約57重量%、約58重量%、約59重量%、約60重量%、約61重量%、約62重量%、約63重量%、約64重量%、約65重量%、約66重量%、約67重量%、約68重量%、約69重量%、約70重量%、約71重量%、約72重量%、約73重量%、約74重量%、約75重量%、約76重量%、約77重量%、約78重量%、約79重量%、約80重量%、約81重量%、約82重量%、約83重量%、約84重量%、約85重量%、約86重量%、約87重量%、約88重量%、約89重量%、約90重量%、約91重量%、約92重量%、約93重量%、約94重量%、約95重量%、約96重量%、約97重量%、約98重量%、約99重量%、約99.5%、または約99.9重量%の15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態を含む。

## 【0052】

30

一実施形態では、本薬学的組成物は、少なくとも約70重量%、少なくとも約71重量%、少なくとも約72重量%、少なくとも約73重量%、少なくとも約74重量%、少なくとも約75重量%、少なくとも約76重量%、少なくとも約77重量%、少なくとも約78重量%、少なくとも約79重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約81重量%、少なくとも約82重量%、少なくとも約83重量%、少なくとも約84重量%、少なくとも約85重量%、少なくとも約86重量%、少なくとも約87重量%、少なくとも約88重量%、少なくとも約89重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約91重量%、少なくとも約92重量%、少なくとも約93重量%、少なくとも約94重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約96重量%、少なくとも約97重量%、少なくとも約98重量%、少なくとも約99重量%、少なくとも約99.5重量%、または約99.9重量%の15-HETrE、15-OHEPA、または13-HODEの塩形態を含む。

## 【0053】

40

一実施形態では、本薬学的組成物は、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、または少なくとも約90重量%

50

の 15 - HETrE、15 - OHPEPA、または 13 - HODE の塩形態を含む。

【0054】

別の実施形態では、15 - HETrE、15 - OHPEPA、または 13 - HODE の塩形態は、本発明の組成物中に約 1 mg ~ 約 10,000 mg、約 25 mg ~ 約 7500 mg、約 25 mg ~ 約 5000 mg、約 50 mg ~ 約 5000 mg、約 50 mg ~ 約 3000 mg、約 75 mg ~ 約 2500 mg、または約 100 mg ~ 約 1000 mg、例えば、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 21 mg、約 22 mg、約 23 mg、約 24 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、約 500 mg、約 525 mg、約 550 mg、約 575 mg、約 600 mg、約 625 mg、約 650 mg、約 675 mg、約 700 mg、約 725 mg、約 750 mg、約 775 mg、約 800 mg、約 825 mg、約 850 mg、約 875 mg、約 900 mg、約 925 mg、約 950 mg、約 975 mg、約 1000 mg、約 1025 mg、約 1050 mg、約 1075 mg、約 1075 mg、約 1100 mg、約 1125 mg、約 1150 mg、約 1175 mg、約 1200 mg、約 1225 mg、約 1250 mg、約 1275 mg、約 1300 mg、約 1325 mg、約 1350 mg、約 1375 mg、約 1400 mg、約 1425 mg、約 1450 mg、約 1475 mg、約 1500 mg、約 1525 mg、約 1550 mg、約 1575 mg、約 1600 mg、約 1625 mg、約 1650 mg、約 1675 mg、約 1700 mg、約 1725 mg、約 1750 mg、約 1775 mg、約 1800 mg、約 1825 mg、約 1850 mg、約 1875 mg、約 1900 mg、約 1925 mg、約 1950 mg、約 1975 mg、約 2000 mg、約 2025 mg、約 2050 mg、約 2075 mg、約 2100 mg、約 2125 mg、約 2150 mg、約 2175 mg、約 2200 mg、約 2225 mg、約 2250 mg、約 2275 mg、約 2300 mg、約 2325 mg、約 2350 mg、約 2375 mg、約 2400 mg、約 2425 mg、約 2450 mg、約 2475 mg、約 2500 mg、約 2525 mg、約 2550 mg、約 2575 mg、約 2600 mg、約 2625 mg、約 2650 mg、約 2675 mg、約 2700 mg、約 2725 mg、約 2750 mg、約 2775 mg、約 2800 mg、約 2825 mg、約 2850 mg、約 2875 mg、約 2900 mg、約 2925 mg、約 2950 mg、約 2975 mg、約 3000 mg、約 3025 mg、約 3050 mg、約 3075 mg、約 3100 mg、約 3125 mg、約 3150 mg、約 3175 mg、約 3200 mg、約 3225 mg、約 3250 mg、約 3275 mg、約 3300 mg、約 3325 mg、約 3350 mg、約 3375 mg、約 3400 mg、約 3425 mg、約 3450 mg、約 3475 mg、約 3500 mg、約 3525 mg、約 3550 mg、約 3575 mg、約 3600 mg、約 3625 mg、約 3650 mg、約 3675 mg、約 3700 mg、約 3725 mg、約 3750 mg、約 3775 mg、約 3800 mg、約 3825 mg、約 3850 mg、約 3875 mg、約 3900 mg、約 3925 mg、約 3950 mg、約 3975 mg、約 4000 mg、約 4025 mg、約 4050 mg、約 4075 mg、約 4100 mg、約 4125 mg、約 4150 mg、約 4175 mg、約 4200 mg、約 4225 mg、約 4250 mg、約 4275 mg、約 4300 mg、約 4325 mg、約 4350 mg、約 4375 mg、約 4400 mg、約 4425 mg、約 4450 mg、約 4475 mg、約 4500 mg、約 4525 mg、約 4550 mg、約 4575 mg、約 4600 mg、約 4625 mg、約 4650 mg、約 4675 mg、約 4700 mg、約 4725 mg、約 4750 mg、約 4775 mg、約 4800 mg、約 4825 mg、約 4850 mg、約 4875 mg、約 4900 mg、約 4925 mg、約 4950 mg、約 4975 mg、約 5000 mg、約 5025 mg、約 5050 mg、約 5075 mg、約 5100 mg、約 5125 mg、約 5150 mg、約 5175 mg、約 5200 mg、約 5225 mg

5 mg、約 5 2 5 0 mg、約 5 2 7 5 mg、約 5 3 0 0 mg、約 5 3 2 5 mg、約 5 3 5  
 0 mg、約 5 3 7 5 mg、約 5 4 0 0 mg、約 5 4 2 5 mg、約 5 4 5 0 mg、約 5 4 7  
 5 mg、約 5 5 0 0 mg、約 5 5 2 5 mg、約 5 5 5 0 mg、約 5 5 7 5 mg、約 5 6 0  
 0 mg、約 5 6 2 5 mg、約 5 6 5 0 mg、約 5 6 7 5 mg、約 5 7 0 0 mg、約 5 7 2  
 5 mg、約 5 7 5 0 mg、約 5 7 7 5 mg、約 5 8 0 0 mg、約 5 8 2 5 mg、約 5 8 5  
 0 mg、約 5 8 7 5 mg、約 5 9 0 0 mg、約 5 9 2 5 mg、約 5 9 5 0 mg、約 5 9 7  
 5 mg、約 6 0 0 0 mg、約 6 0 2 5 mg、約 6 0 5 0 mg、約 6 0 7 5 mg、約 6 1 0  
 0 mg、約 6 1 2 5 mg、約 6 1 5 0 mg、約 6 1 7 5 mg、約 6 2 0 0 mg、約 6 2 2  
 5 mg、約 6 2 5 0 mg、約 6 2 7 5 mg、約 6 3 0 0 mg、約 6 3 2 5 mg、約 6 3 5  
 0 mg、約 6 3 7 5 mg、約 6 4 0 0 mg、約 6 4 2 5 mg、約 6 4 5 0 mg、約 6 4 7 10  
 5 mg、約 6 5 0 0 mg、約 6 5 2 5 mg、約 6 5 5 0 mg、約 6 5 7 5 mg、約 6 6 0  
 0 mg、約 6 6 2 5 mg、約 6 6 5 0 mg、約 6 6 7 5 mg、約 6 7 0 0 mg、約 6 7 2  
 5 mg、約 6 7 5 0 mg、約 6 7 7 5 mg、約 6 8 0 0 mg、約 6 8 2 5 mg、約 6 8 5  
 0 mg、約 6 8 7 5 mg、約 6 9 0 0 mg、約 6 9 2 5 mg、約 6 9 5 0 mg、約 6 9 7  
 5 mg、約 7 0 0 0 mg、約 7 0 2 5 mg、約 7 0 5 0 mg、約 7 0 7 5 mg、約 7 1 0  
 0 mg、約 7 1 2 5 mg、約 7 1 5 0 mg、約 7 1 7 5 mg、約 7 2 0 0 mg、約 7 2 2  
 5 mg、約 7 2 5 0 mg、約 7 2 7 5 mg、約 7 3 0 0 mg、約 7 3 2 5 mg、約 7 3 5  
 0 mg、約 7 3 7 5 mg、約 7 4 0 0 mg、約 7 4 2 5 mg、約 7 4 5 0 mg、約 7 4 7  
 5 mg、約 7 5 0 0 mg、約 7 5 2 5 mg、約 7 5 5 0 mg、約 7 5 7 5 mg、約 7 6 0  
 0 mg、約 7 6 2 5 mg、約 7 6 5 0 mg、約 7 6 7 5 mg、約 7 7 0 0 mg、約 7 7 2 20  
 5 mg、約 7 7 5 0 mg、約 7 7 7 5 mg、約 7 8 0 0 mg、約 7 8 2 5 mg、約 7 8 5  
 0 mg、約 7 8 7 5 mg、約 7 9 0 0 mg、約 7 9 2 5 mg、約 7 9 5 0 mg、約 7 9 7  
 5 mg、約 8 0 0 0 mg、約 8 0 2 5 mg、約 8 0 5 0 mg、約 8 0 7 5 mg、約 8 1 0  
 0 mg、約 8 1 2 5 mg、約 8 1 5 0 mg、約 8 1 7 5 mg、約 8 2 0 0 mg、約 8 2 2  
 5 mg、約 8 2 5 0 mg、約 8 2 7 5 mg、約 8 3 0 0 mg、約 8 3 2 5 mg、約 8 3 5  
 0 mg、約 8 3 7 5 mg、約 8 4 0 0 mg、約 8 4 2 5 mg、約 8 4 5 0 mg、約 8 4 7  
 5 mg、約 8 5 0 0 mg、約 8 5 2 5 mg、約 8 5 5 0 mg、約 8 5 7 5 mg、約 8 6 0  
 0 mg、約 8 6 2 5 mg、約 8 6 5 0 mg、約 8 6 7 5 mg、約 8 7 0 0 mg、約 8 7 2  
 5 mg、約 8 7 5 0 mg、約 8 7 7 5 mg、約 8 8 0 0 mg、約 8 8 2 5 mg、約 8 8 5  
 0 mg、約 8 8 7 5 mg、約 8 9 0 0 mg、約 8 9 2 5 mg、約 8 9 5 0 mg、約 8 9 7 30  
 5 mg、約 9 0 0 0 mg、約 9 0 2 5 mg、約 9 0 5 0 mg、約 9 0 7 5 mg、約 9 1 0  
 0 mg、約 9 1 2 5 mg、約 9 1 5 0 mg、約 9 1 7 5 mg、約 9 2 0 0 mg、約 9 2 2  
 5 mg、約 9 2 5 0 mg、約 9 2 7 5 mg、約 9 3 0 0 mg、約 9 3 2 5 mg、約 9 3 5  
 0 mg、約 9 3 7 5 mg、約 9 4 0 0 mg、約 9 4 2 5 mg、約 9 4 5 0 mg、約 9 4 7  
 5 mg、約 9 5 0 0 mg、約 9 5 2 5 mg、約 9 5 5 0 mg、約 9 5 7 5 mg、約 9 6 0  
 0 mg、約 9 6 2 5 mg、約 9 6 5 0 mg、約 9 6 7 5 mg、約 9 7 0 0 mg、約 9 7 2  
 5 mg、約 9 7 5 0 mg、約 9 7 7 5 mg、約 9 8 0 0 mg、約 9 8 2 5 mg、約 9 8 5  
 0 mg、約 9 8 7 5 mg、約 9 9 0 0 mg、約 9 9 2 5 mg、約 9 9 5 0 mg、約 9 9 7  
 5 mg、または約 1 0 , 0 0 0 mg の量で存在する。

## 【0055】

一実施形態では、本発明の組成物中に存在する 15 - HETrE、15 - OHEPA、または 13 - HODE の塩形態は、少なくとも 90 重量% の 15 - HETrE、15 - OHEPA、または 13 - HODE の塩形態を含む。15 - HETrE、15 - OHEPA、または 13 - HODE の塩形態を含有する組成物は、さらに高い純度、例えば、少なくとも 91 重量%、少なくとも 92 重量%、少なくとも 93 重量%、少なくとも 94 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 97 重量% の 15 - HETrE、15 - OHEPA、または 13 - HODE の塩形態を含むことができる。

## 【0056】

一実施形態では、本開示は、15 - リポキシゲナーゼ産物の塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、塩は、1

5 - リポキシゲナーゼ産物のリジン塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、15 - リポキシゲナーゼ産物のナトリウム塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、15 - リポキシゲナーゼ産物のオルニチン塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、15 - リポキシゲナーゼ産物のピペラジン塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、15 - リポキシゲナーゼ産物のメグルミン塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、遊離酸形態の15 - リポキシゲナーゼ産物をさらに含む。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム、リジン、オルニチン、ピペラジン、メグルミン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチンである。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩である。いくつかの実施形態では、15 - リポキシゲナーゼ産物は、13 - HODE、15 - HETrE、15 - OHEPA、15 - HETE、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、15 - リポキシゲナーゼ産物は、13 - HODEである。いくつかの実施形態では、15 - リポキシゲナーゼ産物は、15 - HETrEである。いくつかの実施形態では、15 - リポキシゲナーゼ産物は、15 - OHEPAである。いくつかの実施形態では、15 - リポキシゲナーゼ産物は、15 - HETEである。

10

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、本開示は、13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z, 11E - ジエン酸の塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩である。

20

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、本開示は、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z), 11 (Z), 13 (E) - トリエン酸の塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩である。

30

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、本開示は、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z), 8 (Z), 11 (Z), 13 (Z), 17 (Z) - ペンタエン酸の塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩である。

#### 【0060】

いくつかの実施形態では、本開示は、15 - ヒドロキシ - 5, 8, 11, 13 - エイコサテトラエン酸の塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩である。

40

#### 【0061】

いくつかの実施形態では、本開示は、13 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9Z, 11E - ジエン酸、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 (Z), 11 (Z), 13 (E) - トリエン酸、15 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 (Z), 8 (Z), 11 (Z), 13 (Z), 17 (Z) - ペンタエン酸、及び / または 15 - ヒドロキシ - 5, 8, 11, 13 - エイコサテトラエン酸の塩を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩を含むか、またはナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、塩は、リジン塩を含むか、またはリジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、オルニチン塩を含むか、またはオルニチン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、ピペラジン塩を含むか

50

、またはピペラジン塩である。いくつかの実施形態では、塩は、メグルミン塩を含むか、またはメグルミン塩である。

#### 【0062】

いくつかの実施形態では、本開示は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態では、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態は、13-ヒドロペルオキシオクタデカ-9Z, 11E-ジエン酸、15-ヒドロキシ-エイコサ-8(Z), 11(Z), 13(E)-トリエン酸、15-ヒドロキシ-エイコサ-5(Z), 8(Z), 11(Z), 13(Z), 17(Z)-ペンタエン酸、及び/または15-ヒドロキシ-5, 8, 11, 13-エイコサテトラエン酸のうちのいずれか1つ以上の塩を含む。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、賦形剤をさらに含む。

10

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、少なくとも約4週間の保管後、本薬学的組成物は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態の初期量の少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約10週間の保管後、本薬学的組成物は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態の初期量の少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも約24週間の保管後、本薬学的組成物は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態の初期量の少なくとも約86%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、または約100%を含む。前述の実施形態のうちのいずれかでは、本薬学的組成物は、2~8、20、25、または40で保管されてよい。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、60%RHまたは75%RHで保管される。

20

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩の治療有効量を含む。いくつかの実施形態では、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態の治療有効量は、約0.1重量%~約20重量%である。

30

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、局所投与に好適な形態である。

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態は、薬学的組成物中の唯一の重要有効成分または唯一の有効成分である。他の実施形態では、本薬学的組成物は、追加の活性剤をさらに含む。

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態及び追加の活性剤は、単一投薬単位として共に製剤化される。いくつかの実施形態では、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態及び追加の活性剤は、協調投与、併用投与、または同時投与のための少なくとも2つの投薬単位として製剤化される。

40

#### 【0068】

本発明は、本明細書に開示される15-LOX産物の塩形態の有効量を、疾患または障害の治療または軽減を必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害の治療または軽減を必要とする対象において15-LOX産物に反応性の疾患または障害を治療または軽減するための治療方法を含む。

#### 【0069】

投与方法は、本発明の化合物または組成物の有効量を、治療過程中的異なる時点で、または併用形態で同時に投与することを含む。本発明の方法は、全ての既知の治療的治療レ

50

ジメンを含む。

【0070】

「有効量」は、対象において所望の生物学的反応を引き出す原薬（すなわち、本発明の15-LOX産物の塩形態）の量を意味する。かかる反応は、治療される疾患または障害の症状の軽減を含む。かかる治疗方法における15-LOX産物の開示される塩形態の有効量は、約0.001mg/kg/日～約100mg/kg/日、0.01mg/kg/日～約10mg/kg/日、好ましくは、約0.5mg/kg/日～約5mg/kg/日である。

【0071】

本発明は、慢性障害もしくは疾患または感染の治療または軽減を必要とする対象において慢性障害もしくは疾患または感染を治療または軽減するための組成物の調製のための、15-LOX産物の開示される塩形態の使用を含み、本組成物は、15-LOX産物の開示される塩形態のうちの1つ以上、及び任意選択の薬学的に許容される担体の混合物を含む。

10

【0072】

「薬学的に許容される担体」は、動物またはヒトに適切に投与されたとき、有害反応をもたらさず、原薬（すなわち、本発明の15-LOX産物の塩形態）のビヒクルとして使用される、本発明の組成物の製剤化において使用するために十分な純度及び品質である化合物及び組成物を意味する。「薬学的に許容される担体」は、(i)その意図される目的に対して組成物を不適切にすることなく、組成物の他の成分と相溶性であり、(ii)過度の有害な副作用（例えば、毒性、刺激、及びアレルギー反応）なしに、本明細書に提供されるように対象に使用するために好適である、材料を含んでもよい。副作用は、それらの危険性が組成物によってもたらされる有益性を上回るとき、「過度」である。薬学的に許容される担体の非限定期として、無制限に、リン酸緩衝生理食塩溶液、滅菌等張性生理食塩水、水、及び例えば、油／水エマルション及びマイクロエマルションなどのエマルションなどの標準薬学的担体のうちのいずれかが挙げられる。

20

【0073】

「薬学的に許容される希釈剤」は、動物またはヒトに適切に投与されたとき、有害反応をもたらさず、原薬（すなわち、本発明の15-LOX産物の塩形態）の希釈剤として使用される、本発明の組成物の製剤化において使用するために十分な純度及び品質である、化合物及び組成物を意味する。

30

【0074】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、疾患または障害の治療を必要とする対象において疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に開示される薬学的組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ざ瘡、紅斑、感染、脂肪肝、神経障害、及び皮膚炎症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、本薬学的組成物は、15-リポキシゲナーゼ産物の塩形態の治療有効量を提供するのに十分な量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約0.001mg/kg/日～約100mg/kg/日である。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、本開示は、15-LOX化合物（例えば、13-HODE、15-HETrE、または15-OHEPA）を作製する方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、対応する15-LOX前駆体化合物（例えば、リノール酸、DGLA、またはEPA）を、酸素の存在下でリポキシゲナーゼ（例えば、リポキシゲナーゼを含む組成物）と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、酸素は、気圧よりも高い圧力（例えば、2～3バール）で、任意選択で還元剤（例えば、システイン）の存在下で存在し、15-LOX化合物を形成する。いくつかの実施形態では、塩形成剤及び15-LOX化合物を混合することを含む、塩形成ステップが実行される。いくつかの実施形態では、この塩形成ステップは、無酸素または実質的に無酸素条件下で実行される。いくつかの実施形態では、塩形成ステップは、15-LOX前駆体化合物をリポキシゲナーゼ

50

ゼと接触させるステップと同じまたは異なる容器内で実行される。いくつかの実施形態では、この方法は、結果として生じる 15 - LOX 化合物塩を濾過することをさらに含む。いくつかの実施形態では、この方法は、15 - LOX 化合物塩のクロマトグラフ的精製を含まない。

【0076】

いくつかの実施形態では、この方法は、DGLA を、塩基性 pH ( 例えば、約 9 ~ 10 ) で化学量論過剰のシステインの存在下、( 例えば、約 2 バール、約 2.5 バール、または約 3 バールで ) 加圧された酸素のブランケット下で化学量論過剰のリポキシゲナーゼと接触させることを含み、DGLA の消費が完了するまで攪拌される。いくつかの実施形態では、この方法は、約 pH 3 ~ 4 への酸性化 ( 例えば、適量の固体クエン酸を添加することによって ) 、及び濾液中に含有される 15 - HETrE 遊離酸を単離することをさらに含む。いくつかの実施形態では、その後、濾液から単離された 15 - HETrE 遊離酸は、例えば同じまたは別個の容器内で無酸素または実質的に無酸素条件下、L - リジンなどの塩形成剤に曝露することによって塩形成ステップに供される。いくつかの実施形態では、結果として生じる塩 ( 例えば、リジン塩 ) を、溶剤 ( 例えば、M t B E ) で 1 回 ~ 約 4 回洗浄する。いくつかの実施形態では、結果として生じる 15 - HETrE リジン塩は、クロマトグラフ的精製技法を使用せずに、少なくとも 90 % 、少なくとも約 92 % 、または少なくとも 95 % の純度を有する。

10

【実施例】

【0077】

20

実施例 1 : 15 - HETrE の塩

24 の共形成体及び酸を使用して、15 - HETrE の安定した形態をスクリーニングしたが、大部分が油またはゲルをもたらした。向上した取り扱い特性を有する塩、すなわち、ナトリウム、オルニチン、リジン、メグルミン、及びピペラジンがスクリーニングから単離されたが、全て貧結晶性であった。5 つの塩のうちの 4 つは粘性固体であったが、リジン塩は粉末として存在し、周囲温度で真空下、8 日間にわたって化学的に安定していた。

【表 1】

表 1 : 塩に使用された共形成体／酸及び 15 - (S) - HETrE の共結晶スクリーニング

30

塩基 ( 塩形成体 )	中性共結晶形成体	望ましい特性を有する酸 ( 経口及び局所 )
アルギ	尿素	4 - ヒドロキシ安息香酸
コリン	ニコチニアミド	アスコルビン
リジン	システイン	アゼライン酸 ( ノナン二酸 )
メグルミン	アラントイン	安息香酸
オルニチン	—	クエン酸
トロメタミン ( TRIS )	—	没食子酸
NaHCO <sub>3</sub>	—	グリコール酸 ( ヒドロキシ酢酸 )
DABCO <sup>1</sup>	—	リンゴ酸
イミダゾール <sup>1</sup>	—	コハク酸 ( ブタン二酸 )
ピペラジン	—	酒石酸 ( L )

40

<sup>1</sup> これらの共形成体は、薬学的に許容されていないが、製造のための取り扱いが向上し得るかどうかを見るために調べた。

【0078】

実施例 2 : 15 - HETrE 油の特徴付け

15 - HETrE は粘性の油であり、XRPD 分析によって X 線非晶質であることが確

50

認された(図1)。材料の示差走査熱量測定(DSC)分析中に熱事象は観察されなかつた(図2)。15-HETrEの可能性のあるガラス転移(Tg)は、-52での超DSC分析によって示された。より高温でさらなる熱事象が示されたが、さらなる分析がされておらず、それらの原因は不明である(図3)。材料の<sup>1</sup>H-NMR分光法は、それが分子構造と一致していることを示した(図4)。15-HETrEのFT-IRスペクトルを図5に表す。遊離酸のカルボニル伸縮は、1707cm<sup>-1</sup>で可視であった。

#### 【0079】

実施例3:受け取った状態の15-HETrEの可溶性スクリーニング

15-HETrEの可溶性は、アリコート添加法を使用して10の溶剤中で推定された。15-HETrEは、試験したすべての溶剤中で混和性であることが見出され、全ての場合において高い可用性を示した。しかしながら、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルアクリレート(「HFIPA」)と組み合わされたとき、透明、無色から血のような赤色、暗紫色/黒色への急速な色変化が観察された。これは、15-HETrEの分解に起因すると考えられたため、HFIPAを15-HETrEのいかなるさらなる研究にも使用しなかった。可溶性データを、下記の表2に示す。

#### 【表2】

表2:ある溶剤範囲内の15-HETrEの推定可溶性。

溶剤	省略形	可溶性範囲 mg/dl
アセトニトリル	ACN	93~278
THF	—	332~996
アセトン	—	312~936
ジオキサン	—	166~498
DCM	—	117~352
酢酸エチル	EtOAc	189~566
DMF	—	123~368
エタノール	EtOH	126~378
メタノール	MeOH	212~636

#### 【0080】

これらの実験は、ゲルまたは油を産生した。XRDによるこれらの材料の分析は、それらがX線非晶質材料またはX線非晶質材料及び共形成体で構成されることを示した。4つの共形成体は、固体または半固体であり、出発物質、すなわちNaHCO<sub>3</sub>、オルニチン、リジン、及びピペラジンを超える向上した取り扱い特性を有する。

#### 【0081】

実施例4:15-HETrEナトリウム塩

NaHCO<sub>3</sub>及び15-HETrEを使用して実施例1により調製された材料は、エタノール/水共溶剤系の蒸発後にオフホワイトの蝶状固体として単離された。エタノール中の溶解に続く蒸発が、材料の取り扱い性を向上させた。無秩序材料もまた、MTBEを用いたスラリー化によって単離された。

#### 【0082】

この材料は、XRDによって分析されたとき、非常に無秩序な結晶性材料で構成されることが見出された(図6)。いくらかの非晶質含有物も存在し得る。

#### 【0083】

材料の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおいて観察されたピークシフトは、ナトリウム塩形成を示唆した(図7)。

#### 【0084】

ナトリウム塩の試料のFT-IR分析は、1707cm<sup>-1</sup>で遊離酸中に存在するカル

10

20

30

40

50

カルボニル伸縮を示さず、塩形成を示唆している（図 8）。

【0085】

15-HETrEナトリウム塩のDSC分析は、71.3 の開始温度でわずかな吸熱を示した（図9）。この吸熱は、遊離酸の熱分析中に観察されなかった（例えば、図2～3を参照）。

【0086】

実施例5：15-HETrEリジン塩

リジン及び15-HETrEを使用して実施例1により調製された材料。この材料は、エタノール／水共溶剤系の蒸発からオフホワイトの粉末状固形物として単離された。エタノール中の溶解に続く蒸発が、材料の取り扱い性を向上させた。

10

【0087】

この材料は、XRPDによって分析されたとき、無秩序な結晶性材料で構成されており、いくらかの非晶質含有物を含有してもよい（図10）。低角度での等間隔の回折ピークは、液晶などの中間相の形成を示唆する。

【0088】

同じXRPDパターンは、蒸発、粉碎、及び音波処理（未希釈及び溶剤を用いる）を含む多くの実験から観察された。

【0089】

材料の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおいて観察された15-HETrE及びリジンのピークシフトは、可能性のある塩形成を示した（図11）。15-HETrE：リジンの比は、0.9:1であった。

20

【0090】

リジン塩の試料のFT-IR分析は、1707 cm<sup>-1</sup>で遊離酸中に存在する強いカルボニル伸縮が消滅していたことを示し、塩形成を示唆している（図12）。

【0091】

15-HETrEリジン塩のDSC分析は、それぞれ87.1 及び115.5 の開始温度で2つのわずかな吸熱を示した（図13）。これらの吸熱は、遊離酸の熱分析中に観察されなかった（例えば、図2～3を参照）。

30

【0092】

実施例6：15-HETrEオルニチン塩

オルニチン及び15-HETrEを使用して実施例1により調製された材料は、エタノール／水共溶剤系の蒸発後にオフホワイトの蠍状／油性固形物として単離された。エタノール中の溶解に続く蒸発が、材料の取り扱い性を向上させた。この材料は、XRPDによって分析されたとき、非常に無秩序な結晶性材料で構成されており、いくらかの非晶質含有物を含有してもよい（図14）。

【0093】

同じXRPDパターンは、蒸発、粉碎、沈殿、及び音波処理（未希釈及び溶剤を用いる）を含む多くの実験から観察された。

【0094】

15-HETrE及びオルニチン両方のピークシフトは、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおいて観察され、可能性のある塩形成を示した（図15）。HETrE：オルニチンの比は、1:0.8として測定された。

40

【0095】

オルニチン塩の試料のFT-IR分析は、1707 cm<sup>-1</sup>で遊離酸中に存在する強いカルボニル伸縮が消滅していたことを示し、塩形成を示唆している（図16）。

【0096】

15-HETrEリジン塩のDSC分析は、それぞれ34.7 及び約120 の開始温度で2つの吸熱を示した（図17）。第1の吸熱は、材料の融解に起因し得るが、第2のより大きな吸熱は、材料の分解に起因し得る。これらの吸熱は、遊離酸の熱分析中に観察されなかった（例えば、図2～3を参照）。

50

## 【0097】

## 実施例7：HETrEピペラジン塩

未希釈のピペラジン及び15-HETrEの音波処理に続いて、1:1の酢酸イソブチル及びエタノール共溶剤系の蒸発から黄色の半固体材料が単離された。

## 【0098】

XRPD分析は、塩が非常に無秩序な結晶性材料で構成されていたことを示した(図18)。いくらかの非晶質含有物が存在してもよい。

## 【0099】

ピークシフトが、疑いのある塩の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおいて観察され、塩形成を示唆している(図19)。15-HETrE:ピペラジンの比は、1:0.66であった。

## 【0100】

実施例8：15-HETrEのナトリウム、リジン、オルニチン、及びピペラジン塩の特性

実施例4～7により調製された15-HETrE塩の特性を、互いに、及び15-HETrE遊離酸APIと比較した。ナトリウム塩、オルニチン塩、及びピペラジン塩は、それぞれ粘着性または蠟状固体であったが、リジン塩は粉末として作製され得、周囲温度で真空下、8日間にわたって化学的に安定していた。

## 【0101】

表3は、スクリーニング中に評価された各塩の特性を比較し、結晶性、外観、NMRによる溶剤含有量、化学的安定性、調製方法、及びNMR分析による化学量論組成を含む。

## 【0102】

リジン塩は、取り扱い易い粉末として調製することができ、様々な方法によって作製されるため、開発のための最良の候補を代表する。塩形成は、<sup>1</sup>H-NMR及びFT-IR分光法によって確認され、塩は、等モル化学量論組成を呈した。

## 【表3】

表3：塩／共結晶スクリーニングから単離された固形物の特性の表

化合物	結晶性	外観	溶剤含有量	8日安定性 40 / 75% R.H.	調製方法	化学量論 組成 (塩 基: A.P.)
HETrEリジン塩	非常に無秩序	オフホワイトの粉末	少量のTHF またはEtOH	97%純度	蒸発、スラリー、音波処理	1 : 1
HETrEナトリウム塩	非常に無秩序	オフホワイトの蠟状固形物	少量のEtOH	95%純度	蒸発またはスラリー	NMRによって決定することができない
HETrEオルニチン塩	非常に無秩序	オフホワイトの蠟状固形物、保管時に黄呈色	少量のTHF またはEtOH	96%純度	蒸発、スラリー、音波処理	0.9 : 1
HETrEピペラジン塩	非常に無秩序	黄色の粘着性半固形物	少量のEtOH	試験せず	蒸発または音波処理	0.7 : 1
HETrE A.P.I	非晶質	油	—	—	—	—

10

20

30

40

50

## 【0103】

ナトリウム塩は、蠟状固形物であり、多くの異なる方法によって作製されているため、バックアップ候補としてさらなる研究に使用された。化学量論組成は、NMR分光法によって決定することができなかった。

## 【0104】

オルニチン塩は、非常に粘着性であり、経時的に黄呈色を示したため、さらなる研究に推薦されなかった。ピペラジン塩は、最も乏しい取り扱い特性を呈し、恐らくは水分の取り込みに起因する、周囲温度での空気への曝露時に流動するように見える粘着性の半固形材料であった。

## 【0105】

各塩の顕微鏡撮影画像を図20A～Hに示す。各塩の画像は、結晶性含有物と非晶質含有物との間の対比を強調する一次赤色フィルターを用いて、また用いずに交差偏光下で撮像された。スケールバーの長さは、200 μmを表す。明色は、結晶性の証拠である。

## 【0106】

## 実施例9：15-HETrEリジン塩のスケールアップ

スラリー化方法は、EtOAcを溶剤として使用してリジン塩を調製するために以前に使用されていた回転蒸発方法の代替として見出されたが、スケールアップしたときに塩を生成することができなかった。9%MeOHのEtOAcへの添加は、800mgスケールで純度96%の塩を生成した。安定性研究を、リジン塩について開始した(20 / 60%RH 空気 / N<sub>2</sub> 及び 40 / 75%RH 空気 / N<sub>2</sub>、開 / 閉バイアル)。

## 【0107】

スラリー化によって15-HETrEナトリウム塩を調製し、回転蒸発の必要がない代替方法を見出すことはできなかった。水を使用した場合、塩基は溶解したが、結果として生じる塩も高度に可溶性であり、故に沈殿しなかった。水を排除した場合、塩基は溶解し

なかったため、15-HETrEと反応しなかった。スケールアップ及び特徴付けは、15-HETrEナトリウム塩について、10%水性EtOH、その後EtOHからの回転蒸発を使用して完了させた。回収された材料は、黄呈色を有していた。UPLC分析によって測定された純度は、約81%であった。

## 【0108】

実施例10：スケールアップされた15-HETrE-リジン塩の特徴付け

実施例9により調製された15-HETrE-リジン塩をXRPDによって分析したところ、無秩序な結晶性材料からなることが見出された（図21）。

## 【0109】

塩形成は、リジン及び14-HETrEプロトンの両方のピークシフトによって証明されるように、<sup>1</sup>H-NMR分光法（溶剤： $d_4$ -MeOD）によって確認された（図22）。HETrE：リジンの比は、1：1として測定された。

## 【0110】

15-HETrE-リジン塩のTG/DTA分析は、160未満でごくわずかな重量損失を呈し、塩が無水であったことを示す。116（開始）でわずかな吸熱が示されたが、原因は不明である（図23）。

## 【0111】

DSCサーモグラムは、88及び115で開始したとき、多くのわずかな吸熱に続いてより広い吸熱を示し、これは融解及び分解事象と関連し得る（図24）。

## 【0112】

30～200の塩のホットステージ顕微鏡は、およそ140まで観察可能な融解を示さなかつたが、材料は、200で完全に融解しなかつた（図25A～D）。

## 【0113】

この材料の超DSC分析は、ガラス転移（ $T_g$ ）温度が16であったことを示した（半C<sub>p</sub>値、図26）。

## 【0114】

15-HETrEリジン塩のDVS分析は、70%RHより下で1%未満の重量増加を示したが、70～80%RHでさらに1%増加し（図26）、材料がヨーロッパ薬局方分類により吸湿性であったことを示す。80%RHより上での重量増加は、試料が融化することを示唆するのに十分に大きかつた。試料のポストDVS XRPD分析は、投入材料のそれと一致することを示した（図21）。

## 【0115】

図27は、実施例9により調製された15-HETrEリジン塩のFT-IRスペクトルを示す。

## 【0116】

実施例11：15-HETrEリジン塩のスケールアップ及び操作性研究

最初に、15-HETrEリジン塩は、残留溶剤を除去し、固体物の粘着性を低減するために、回転蒸発によって単離された。しかしながら、塩を乾燥固体として大規模に調製するために使用できるより好適な方法を見出すために、わずかな実験しか行われていない。

## 【0117】

スラリー化実験は、異なる条件下でリジン塩を形成するように設定した。下の表4により溶剤を添加した。溶剤：逆溶剤比は1：3であった。

10

20

30

40

## 【表4】

表4：HETrEリジン塩を調製するためのスラリー化実験

試料番号	溶剤/逆溶剤	観察	XRPD
1946-035-01	EtOAc	オフホワイトの粉末	以前のリジン塩と同じ
1946-035-02	アセトン-EtOAc	オフホワイトの粉末	以前のリジン塩と同じ、いくつかの新しいピーク
1946-035-03	EtOH-MTBE	オフホワイトの粉末とともに黄色の蠍状固形物	以前のリジン塩と同じ
1946-035-04	IPA-EtOAc	オフホワイトの粉末とともに黄色の蠍状固形物	以前のリジン塩と同じ
1946-043-01	EtOAc	溶液中の白色固形物	以前のリジン塩と同じ
1946-047-01	EtOAc	黄色/桃色固形物	HETrEリジン塩+遊離リジン
1946-055-01	EtOAc	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-055-02	EtOAc-EtOH	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩+遊離リジン
1946-055-03	EtOAc-アセトン	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-055-04	EtOAc-IPA	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-055-05	EtOAc-MeOH	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-059-01	EtOAc	濁った溶液	該当なし
1946-059-02	EtOH	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-059-03	10:1 EtOAc:MeOH	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-059-04	アセトン	黄色/茶色溶液	該当なし
1946-059-05	IPA	白色/クリーム色固形物	HETrEリジン塩
1946-063-01	10:1 EtOAc:MeOH	薄黄色固形物	HETrEリジン塩
1946-067-01	10:1 EtOAc:MeOH	薄黄色固形物	HETrEリジン塩

## 【0118】

15-HETrEリジンスラリーは、いくつかの蠍状黄色固形物とともに、オフホワイトの粉末を產生した。XRPDパターンは、以前の15-HETrEリジン塩パターンと一致した。100mg、続いて1gスケールへのスケールアップのために、EtOAc中の試料1946-035-01を選択した。

## 【0119】

材料は、100mgで良好にスケールアップしたが、1gスケールで塩を調製したとき、問題に遭遇した。

## 【0120】

この反応は、完了に至るまで以前に観察されたよりもはるかに長い時間がかかった(6日対1日)。

## 【0121】

材料は、非常に微細であるように見え、容易に濾過することができなかった。15-HETrEリジン塩を、遠心分離を介して単離し、デカントして真空下で乾燥させた。材料は、黄色固形物として単離されたが、残留リジンで汚染された。

10

20

30

40

50

## 【0122】

代替溶剤を見出すためにさらなる実験を行ったところ、塩形成が添加の1時間以内に発生したため、EtOAc - MeOH (9:1) が最適であることが見出された。他の溶剤の複合は、塩を生成したが、数時間または終夜の混合を必要とした。250mg、その後800mgスケールでのスケールアップが成功し、数時間以内に塩が形成され、濾過して乾燥させた。

## 【0123】

UPLCによる純度は、800mgスケールバッチの場合96%、250mgスケールバッチの場合97%であった。

## 【0124】

図28は、様々な条件で15-HETrE遊離脂肪酸と比較した15-HETrE-リジン塩の安定性を示す。遊離15-HETrEは不安定であり、-20°を除いて、全ての条件で劣化する。15-HETrE-リジン塩は20°及び湿度40%、ならびに40°及び湿度75%で安定しており、リジン塩を薬学的用途に対して有用にする。15-HETrEリジン塩は、白色粉末として、結晶化スクリーニングのためにより大規模に調製した。XRPD分析は、それが無秩序であり、以前の分析と非常に類似していることを示した。

## 【表5】

表5：15-HETrEリジン塩の結晶化スクリーニング

試料番号 (1922-)	溶剤/逆溶剤	条件	観察
077-01	EtOH-水	回転蒸発	大規模調製
087-01	1:1:1 MeOH: ACN:ジオキサン	蒸発	オフホワイトの粉末
087-02	20:1 ジオキサン:水	蒸発	オフホワイトの粉末、わずかに粘着性の粉末、いくらかの複屈折
087-03	3:1:3 MIBK: アセトン:MeOH	蒸発	オレンジ色を帯びた粉末状固体物、集塊を伴いわずかに粘着性、複屈折はほとんどなし
091-01	EtOAc	蒸気ストレス	わずかに粘着性の粉末、わずかな複屈折
091-02	アセトン	蒸気ストレス	わずかに粘着性の粉末、わずかな複屈折
091-03	DCM	蒸気ストレス	わずかに粘着性の粉末、わずかな複屈折
083-01	MTBE	スラリー (RT)	オフホワイトの蝶状固体物。中間相、複屈折フィルム
083-02	酢酸イソブチル	スラリー (RT)	白色ペースト
083-03	シクロヘキサン	スラリー (RT)	白色ペースト-中間相。フィルム、いくらかの複屈折
083-02A	Et <sub>2</sub> O/ MTBE	スラリー (RT)	白色固体物
083-03A	EtOH/ EtOAc	スラリー (RT)	白色固体物を伴う複屈折ゲル
083-03A	-	真空乾燥	複屈折白色粘着性固体物
083-04	Et <sub>2</sub> O	スラリー (RT)	黄色の蝶状固体物。中間相。スフェルライト。フィルム、いくらかの複屈折
083-04A	ジオキサン/ EtOAc	スラリー (RT)	黄色の粘着性固体物 + 液体
083-04A	-	真空乾燥	複屈折黄色固体物
087-01A	ACN/ EtOAc	スラリー (RT)	薄黄色のゲル
087-02A	アセトン/ EtOAc	スラリー (RT)	固体物を伴う薄黄色のゲル
087-02A	-	真空乾燥	薄黄色の固体物
087-03A	シクロヘキサン/ EtOAc	スラリー (RT)	溶液を伴う薄黄色の固体物
087-03A	-	真空乾燥	薄黄色の固体物
091-01A	DCM/ EtOAc	スラリー (RT)	溶液を伴う薄黄色の固体物
091-02A	MeOH/ EtOAc	スラリー (RT)	いくらかの結晶を伴う薄黄色の固体物
091-03A	Et <sub>2</sub> O/ EtOAc	スラリー (RT)	溶液中の白色固体物

## 【0125】

実施例12：15-HETrEナトリウム塩のスケールアップ及び操作性研究

15-HETrEナトリウム塩は、XRD分析によって高度に無秩序であり（図9）、蝶状の固体物であった。

## 【0126】

<sup>1</sup>H-NMR分光法（溶剤：d<sub>4</sub>-MeOD）による材料の分析は、15-HETrEプロトンのピークシフトによって証明されるように、塩形成が起こっていたことを示した（図10）。化学量論組成は、<sup>1</sup>H-NMR分光法によって決定することができなかった。

## 【0127】

15-HETrEナトリウム塩のTG/DTA分析は、周囲温度より上で連続する段階

10

20

30

40

50

的重量損失を示し、これは非常に無秩序な材料にとって異常ではなく、おそらく揮発性成分の損失に起因する。

【0128】

DSCサーモグラムは、複雑な一連の小熱事象を示し、この原因は不明である。

【0129】

明確なガラス転移( $T_g$ )シグナルは、超DSCサーモグラムから観察されなかった。

【0130】

15-HETrEナトリウム塩のDVS分析は、試料が40%RHより下で1%重量未満増加したが、重量増加が指数関数的に増加した後、高いRHで融化した。これは、材料がヨーロッパ薬局方分類により非常に吸湿性であることを示す。事後DVS XRPD分析は、材料が融化したため行わなかった。

10

【0131】

図15は、この実施例により調製された15-HETrEナトリウム塩のFT-IRスペクトルを示す。

【0132】

最初に、残留溶剤を除去し、固体物の粘着性を低減するために、15-HETrEナトリウム塩を回転蒸発によって単離した。しかしながら、塩を乾燥固体として大規模に調製するために使用できるより好適な方法を見出すために、わずかな実験しか行われていない。

20

【0133】

スラリー化実験は、異なる条件下でナトリウム塩を形成するように設定した。下の表により溶剤を添加した。溶剤：逆溶剤比は1:3であった。

【0134】

非水性スラリーの場合、塩基を固体物として添加したが、溶解しなかった。水性溶液としての塩基の添加も試行したが、塩の沈殿は起こらず、溶媒を蒸発させる必要があった。したがって、HETrEナトリウム塩を調製するために好適なスラリー化方法は見出されなかった。

【0135】

グラムスケール上で回転蒸発を使用してスケールアップを実行し、塩を生成したが、固体物は黄呈色を呈した。

30

【0136】

UPLCによって測定される純度は、約81%であった。

## 【表6】

表6：スラリー化方法によって15-HETrEナトリウム塩を調製する試行

試料番号	溶剤/逆溶剤	観察
1946-035-05	EtOAc <sup>1</sup>	濁った溶液
1946-035-06	アセトン-EtOAc <sup>1</sup>	濁った溶液
1946-035-07	EtOH-MTBE <sup>1</sup>	濁った溶液
1946-035-08	IPA-EtOAc <sup>1</sup>	濁った溶液

1946-035-09	MTBE-EtOH	濁った溶液
1946-035-10	ヘプタン-EtOH	濁った溶液
1946-035-11	シクロヘキサン-EtOH	濁った溶液
1946-035-12	IPOAc-EtOH	濁った溶液
1946-035-05A	アセトン	溶液、溶解せず
1946-035-06A	ACN	溶液、溶解せず、黄色固体物
1946-035-07A	DMF	濁った黄色溶液、溶解せず
1946-035-08A	DMSO	薄黄色溶液、溶解せず
1946-035-09A	EtOH	濁った溶液、溶解せず
1946-035-10A	IPA	濁った溶液、溶解せず
1946-035-11A	MeOH	濁った溶液、溶解せず
1946-035-12A	THF	濁った溶液、溶解せず
1946-035-05B	アセトン-H <sub>2</sub> O	溶液、薄黄色、溶解せず
1946-035-12B	THF-H <sub>2</sub> O	溶液、薄黄色、溶解せず
1946-045-01	アセトン <sup>2</sup>	溶液、黄色
1946-045-02	THF <sup>2</sup>	溶液、わずかに黄色

10

20

30

注記1：560 μLの追加のMTBEを添加して沈殿物を形成させようとした。

注記2：飽和水性NaHCO<sub>3</sub>をスラリーに添加した。

## 【表7】

表7: HETrEナトリウム塩の結晶化スクリーニング

試料番号 (1922-)	溶剤/逆溶剤	条件	観察
075-01	EtOH-水	回転蒸発	大規模調製
085-01	1:1:1 MeOH:ACN:ジオキサン	蒸発	中間相。スフェルライト、わずかに粘着性の粒子、いくらかの複屈折
085-03	3:1:1 MIBK:アセトン:MeOH	蒸発	中間相-中間相中に小さな針のように見える
085-02	20:1 ジオキサン:水	蒸発	中間相、わずかに粘着性の粒子、いくらかの複屈折
089-01	EtOAc	蒸気ストレス	いくらかの複屈折を伴ってわずかに粘着性、粉末
089-02	アセトン	蒸気ストレス	いくらかの複屈折を伴ってわずかに粘着性
089-03	DCM	蒸気ストレス	いくらかの複屈折を伴ってわずかに粘着性
079-01	MTBE	スラリー (RT)	オフホワイトの蝶状固形物-明色、複屈折フィルム
079-02	酢酸イソブチル	スラリー (RT)	白色ゲル、ペースト、明色
079-02A	EtOH-MTBE	スラリー (RT)	白色ゲル
079-03	シクロヘキサン	スラリー (RT)	底に白色ペースト。側面の周りに固形物、粘着性粉末
079-03A	ジオキサン-MTBE	スラリー (RT)	黄色の固形物、ゲル
079-04	Et <sub>2</sub> O	スラリー (RT)	白色/透明な蝶状固形物、複屈折、複屈折フィルム
085-01A	ACN-MTBE	スラリー (RT)	複屈折蝶状固形物
085-01A	-	真空乾燥	複屈折蝶状固形物
085-02A	アセトン-MTBE	スラリー (RT)	複屈折蝶状固形物
085-02A	-	真空乾燥	複屈折蝶状固形物
089-01A	シクロヘキサン-MTBE	スラリー (RT)	複屈折、蝶状固形物オフホワイト
089-01A	-	真空乾燥	複屈折、蝶状固形物オフホワイト
089-02A	DCM-MTBE	スラリー (RT)	複屈折、蝶状白色固形物
089-02A	-	真空乾燥	複屈折、蝶状白色固形物
089-03A	MeOH-MTBE	スラリー (RT)	黄色の粘着性固形物、いくらかの複屈折
089-03A	-	真空乾燥	黄色の粘着性固形物、いくらかの複屈折

## 【0137】

実施例13: 15-HETrEナトリウムメグルミン塩のスケールアップ及び操作性研究  
15-HETrEからN-メチル-D-グルカミン(メグルミン)を用いて調製された試料は、ゲルを产生し、冷蔵条件下で保管して結晶化を促した。しばらくした後、材料は固形化していたことが認められ、XRDパターンは、結晶性の存在を示したが、いくらかの非晶質含有物も存在した(図29)。XRDパターンは、メグルミンのそれとは異なり、固有の固形形態の形成を示す。

## 【0138】

試料のプロトンNMRスペクトルは、1:1化学量論組成を示し、ピークシフトが顕著であり、塩形成を示す(図30)。1モルのEtOHが検出され、これは溶媒和物の形成を示し得る。

## 【0139】

XRDパターンは、スクリーニングから生成された最も結晶性の高い試料であったこ

10

20

30

40

50

と示したが、この試料は粘着性固体であり、顕微鏡スライドの間で押圧されたときに流动し、液体結晶特性を示す（図31A～B）。図31A～Bのスケールバーは、200μmを表す。材料を真空下で終夜乾燥させ、残留E t O Hを除去したところ、試料は依然として粘着性であった。

【0140】

15-HETrEメグルミン塩は、粘性油として結晶性スクリーニングのためにより大規模で調製した。

【0141】

その後、メグルミン塩は、複数のバイアルに分割され、異なるストレス条件に供され、試料を窒素でバージした（表8）。水性及び非水性条件を用い、分子篩を使用して溶剤を乾燥させた。溶剤も窒素でバージした。10

【0142】

試料の大部分は、異なる条件下でストレスを加えられたとき、ゲルのままであった。しかしながら、1つの試料は、ACN-E t O Hから冷蔵庫内で部分的に結晶化した。この試料を、他の試料を播種するために使用したが、さらなる結晶化は見られなかった。

## 【表8】

表8：15-HETrEメグルミン塩の結晶化スクリーニング

試料番号	溶剤/逆溶剤	条件	観察
1922-073-01	EtOH-水	回転蒸発	大規模調製
1922-081-09	-	40°C/75%RH	暗黄色ゲル
1922-095-06	-	温度ストレス	薄黄色ゲル
1922-093-01	EtOAc-EtOH	蒸気ストレス	溶液
1922-093-01	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1922-093-02	アセトン-EtOH	蒸気ストレス	溶液
1922-093-02	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1922-093-03	DCM-EtOH	蒸気ストレス	溶液
1922-093-03	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1922-093-04	ACN-EtOH	真空乾燥	白色固体物、複屈折針。冷蔵庫から出したときに融解。種として使用した。冷蔵庫内で白色、固体の粘着性凝集物に固化した
1922-093-05	THF-EtOH	蒸気ストレス	溶液
1922-093-05	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1922-093-10	水-EtOH	蒸気ストレス	溶液
1922-093-10	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1922-081-07	EtOH-水	スラリー(RT)	溶液
1922-081-08	EtOH: IPOAc	スラリー(RT)	溶液
1946-003-01	水-EtOH	スラリー(RT)	溶液
1946-003-01	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1946-003-02	IPOAc-EtOH	スラリー(RT)	溶液
1946-003-02	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1946-003-03	ACN-MTBE	スラリー(RT)	溶液
1946-003-03	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1946-003-04	アセトン-MTBE	スラリー(RT)	ゲル。1922-093-04とともに播種された
1946-003-04A	-	播種	種を有する黄色ゲル
1946-003-05	シクロヘキサン-MTBE	スラリー(RT)	ゲル。1922-093-04とともに播種された
1946-003-05A	-	播種	種を有する黄色ゲル
1946-003-06			
1946-003-06	-	真空乾燥	薄黄色ゲル
1946-003-07	ジオキサン-EtOAc	スラリー(RT)	溶液
1946-003-07	-	真空乾燥	薄黄色ゲル

## 【0143】

これらの結果に基づいて、15-HETrEリジン及びナトリウム塩は、メグルミン塩よりも粘着性が低いため、依然としてさらなる研究のための最良の候補を代表する。しかしながら、メグルミン塩の特性は、さらなる処理により向上を示し得る。

## 【0144】

## 実施例14：DGLAからの15-(S)-HETrEの調製

ホウ酸ナトリウム緩衝液(0.1M)は、ホウ酸(61.8g、1mol)及びNaOH(120.0g、3mol)を水(10L)に入れることによって調製した。20Lのハステロイ容器に10.0Lのホウ酸ナトリウム緩衝液、続いてシステイン(237.2g、1.958mol、2.0等量)を入れた。緩衝液及びシステインを攪拌しながら完全に溶解させた後、DGLA(300g、9.79mol)を添加し、混合物をpH9.6で0~5に冷却した。Lpx1酵素粉末(2.66g、8.85mg/g DGLA、1.8M単位/g DGLA、0.88重量%)を添加し、容器を純酸素で2.5バールに加圧した。1時間攪拌した後、酸素ヘッド圧を徐々に放出して発泡を回避した。アリ

10

20

30

40

50

コートを除去し、クエン酸溶液（25% w/v）でpH3に酸性化した。このアリコートを重水素化クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濾過し、NMRによって分析した。

【0145】

追加のLpx1酵素粉末（0.503g、1.8mg/g DGLA、0.36M単位/g DGLA、0.18重量%）及び追加の1等量のシステイン（117.0g、0.979mol）を添加し、混合物を酸素下でさらに1時間攪拌した。上記の別のアリコートの分析は、反応が完了したことを示した。

【0146】

混合物を窒素（2バール、2サイクル）でバージし、窒素プランケット下、900rpmで終夜攪拌した。その後、混合物を窒素プランケットされた10Lゼリー缶に入れた。その後、混合物をアルゴンプランケット下で20L反応器に添加し、pHが3.5に低下するまで固体クエン酸を50g分量で添加した。

【0147】

沈殿した固体物を、アルゴン下、焼結漏斗で収集した。固体物を反応器に戻した後、3Lのメチルt-ブチルエーテル（MtBE）を添加し、混合物を400rpmで10分間攪拌した。40浴（回転蒸発器）を用いて250mbarで残留溶剤を蒸発させる前に、さらなる蒸留物が観察されなくなるまで、これらのステップをさらに2回繰り返した。回転蒸発器をアルゴンで換気した。

【0148】

実施例15：クロマトグラフィによる粗15-(S)-HETrEの精製

実施例14において調製された粗15-(S)-HETrEの半量を、130mLのMtBE/シクロヘキサン（20:80v/v）溶剤混合物に溶解した。この溶液を2つの部分に分割し、シクロヘキサンで事前に溶出されていたBiotope 75Lシリカカートリッジを使用してそれぞれの部分を精製した。15-(S)-HETrEの溶出は、5段階、すなわち、（1）MtBE/シクロヘキサン（10:90）:4L、（2）MtBE/シクロヘキサン（20:80）:3L、（3）MtBE/シクロヘキサン（30:70）:2L、（4）MtBE/シクロヘキサン（50:50）:4L、及び（5）MtBE:2Lで達成された。TLC分析により15-(S)-HETrEを含む分画（分画4~9）を組み合わせ、回転蒸発器（40で250mbar）によって、アルゴン下、さらなる蒸留物が観察されなくなるまで濃縮した。純度は95.5%（<sup>1</sup>H-NMRによる）または96.4%（uHPLCによる）であった。

【0149】

実施例16：15-(S)-HETrE-L-リジン塩の調製

L-リジン-水和物（399±2mg）を、20mLスナップキャップバイアル中でアルコールに懸濁し（表9）、15-(S)-HETrE（803±2mg）を非極性溶剤（4mL）に溶解し、リジンの攪拌懸濁液に添加し、さらに非極性溶剤（2mL）を使用してHETrEを洗い流し、リジン/HETrE懸濁液に添加した。その後、残りの非極性溶剤を添加し（添加された溶剤の総量は8mLであった）、この時点で実験3~10に対して種を添加し、250rpmで終夜攪拌した。

10

20

30

40

## 【表9】

表9. 溶剤系。

反応番号	溶剤(非極性)	溶剤(極性)	比率
2032-001-1	酢酸エチル	メタノール	95:5
2032-001-2	酢酸エチル	メタノール	90:10
2032-001-3	酢酸エチル	エタノール	90:10
2032-001-4	酢酸エチル	イソプロピルアルコール	80:20
2032-001-5	酢酸エチル	アセトン	80:20
2032-001-6	酢酸イソプロピル	メタノール	95:5
2032-001-7	酢酸イソプロピル	メタノール	90:10
2032-001-8	酢酸イソプロピル	エタノール	90:10
2032-001-9	酢酸イソプロピル	イソプロピルアルコール	80:20
2032-001-10	酢酸イソプロピル	アセトン	80:20

10

20

30

40

## 【0150】

反応番号1及び2では播種せず、反応番号3～10では反応番号1の濾過ケーキから得られた種を播種した。

## 【0151】

反応のそれぞれの産物は、見たところ白色であった。軽度真空下、焼結漏斗(No.3、直径10mm)を用いて行った。いくらかの濾過ケーキ産物は、見たところ黄色であった。最初の約200μLの濾液を、HPLCバイアルに移した。残りの反応混合物の濾過(高真空と中真空と交互で)は、濾過ケーキを產生し、これを真空室に移して、冷凍庫で保管する前に終夜乾燥させた。塩自体は、クロロホルム及びDMSOに不溶性であるが、水には容易に溶解する。

## 【0152】

D<sub>2</sub>O中のNMR分析を使用して、リジンのプロトンを1に較正することによって塩のリジン含有量(表10)を決定した。

## 【表10】

表10. 15(S)-HETrE-L-リジン塩のリジン含有量。

反応番号	リジンシグナル	5.6ppmでのHETrE	差	6ppmでのHETrE	差
2032-001-1	1	0.9493	0.01941	0.94	0.00698
2032-001-2	1	0.9095	-0.02039	0.9164	-0.01662
2032-001-3	1	0.9277	-0.00219	0.9622	0.02918
2032-001-4	1	0.9283	-0.00159	0.9237	-0.00932
2032-001-5	1	0.9488	0.01891	0.9371	0.00408
2032-001-6	1	0.9503	0.02041	0.9451	0.01208
2032-001-7	1	0.9247	-0.00519	0.9115	-0.02152
2032-001-8	1	0.9032	-0.02669	0.9434	0.01038
2032-001-9	1	0.9407	0.01081	0.9311	-0.00192
2032-001-10	1	0.9164	-0.01349	0.9197	-0.01332
平均=		0.92989		0.93302	

## 【0153】

反応の観察を表11にまとめる。

【表11】

表11.

反応番号	溶剤	比率	ケー キ重 量 (mg)	ケー キ純 度 (%)	濾液 純度 (%)	およそ の濾過 時間 (分)	濾過ケー キの 外観	スラリ ーの流 動性	排液
2032-001-1	酢酸エチル /メタノール	95:5	921	97.1	83.05	35	Y, H	4	3
2032-001-2	酢酸エチル /メタノール	90:10	990	97.1	82.77	30	W, P	4	3
2032-001-3	酢酸エチル /エタノール	90:10	945	97.1	82.61	25	Y, H	4	3
2032-001-4	酢酸エチル /イソプロピルアルコール	80:20	813	97.1	82.13	30	Y, H	4	3
2032-001-5	酢酸エチル /アセトン	80:20	1113	96.8	-	50	Y, H	5	4
2032-001-6	酢酸イソプロピル/メタノール	95:5	932	97.2	86.91	30	Y, H	4	3
2032-001-7	酢酸イソプロピル/メタノール	90:10	1000	96.8	81.04	35	W, P	4	3
2032-001-8	酢酸イソプロピル/エタノール	90:10	951	97.1	83.39	35	Y, H	4	3
2032-001-9	酢酸イソプロピル/イソプロピルアルコール	80:20	932	96.9	80.24	35	Y, H	4	3
2032-001-10	酢酸イソプロピル/アセトン	80:20	910	96.8	79.64	50	Y, H	5	4

濾過時間：ケー キが半乾燥（濡れていない）状態に到達するまでの時間

濾過ケー キの外観：乾燥後のケー キの外観、W = 白色、Y = 黄色（ケー キの色）、H = 硬い、P = 粉末状

スラリーの可動性：1 = 薄い、非常に可動性、2 = 中度に濃い、可動性、3 = 濃いが、大部分は洗い流す前に移動する、4 = 濃いが容易に移動可能でない、5 = 非常に濃い、新鮮な希釈剤なしでは流動しない

排液（吸引濾過）：1 = 容易、2 = 中度、3 = 困難、4 = なし

#### 【0154】

反応番号1～10の不純物プロファイルを表12に示す。

10

20

30

40

## 【表12】

表12. 不純物プロファイル

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	001-1(塩)	001-1(溶液)	001-2(塩)	001-2(溶液)	001-3(塩)	001-3(溶液)
IMP 1	0.62	4.35	0.13	0.03	0.35	0.02	0.25	0.02	0.31
IMP 2	0.64	4.44	0.19	0.05	0.5	0.04	0.36	0.04	0.47
IMP 3	0.69	4.81	0.31	0.07	0.78	0.05	0.56	0.06	0.71
IMP 4	0.91	6.34	1.22	0.95	2.9	1.01	2.61	0.99	3.23
HETrE	1	6.97	97.3	97.07	83.05	97.09	82.77	97.11	82.61
IMP 5	1.03	7.2	0	0.11	0.8	0.1	0.89	0.12	1.09
IMP 6	1.1	7.7	1.5	1.48	1.54	1.45	1.54	1.48	1.57
IMP 7	1.75	12.25	不明	0.1	2.87	0.1	3.3	0.11	3.56
	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	001-4(塩)	001-4(溶液)	001-5(塩)	001-5(溶液)	001-6(塩)	001-6(溶液)
IMP 1	0.62	4.35	0.13	0.03	0.42	0.03	-	0.03	0.19
IMP 2	0.64	4.44	0.19	0.04	0.51	0.05	-	0.04	0.27
IMP 3	0.69	4.81	0.31	0.06	0.86	0.07	-	0.06	0.43
IMP 4	0.91	6.34	1.22	0.99	3.59	0.99	-	0.96	2.32
HETrE	1	6.97	97.3	97.07	82.13	96.77	-	97.17	86.91
IMP 5	1.03	7.2	0	0.12	1.17	0.12	-	0.12	0.62
IMP 6	1.1	7.7	1.5	1.47	1.7	1.46	-	1.42	1.67
IMP 7	1.75	12.25	不明	0.13	3.77	0.18	-	0.12	2.15
	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	001-7(塩)	001-7(溶液)	001-8(塩)	001-8(溶液)	001-9(塩)	001-9(溶液)
IMP 1	0.62	4.35	0.13	0.03	0.4	0.02	0.33	0.02	0.43
IMP 2	0.64	4.44	0.19	0.05	0.43	0.04	0.51	0.05	0.64
IMP 3	0.69	4.81	0.31	0.05	0.67	0.05	0.75	0.06	0.92
IMP 4	0.91	6.34	1.22	1.07	2.65	0.96	2.9	1.01	3.07
HETrE	1	6.97	97.3	96.83	81.04	97.1	83.39	96.92	80.24
IMP 5	1.03	7.2	0	0.12	1.17	0.12	0.86	0.12	1.06
IMP 6	1.1	7.7	1.5	1.48	1.62	1.44	1.62	1.48	1.6
IMP 7	1.75	12.25	不明	0.13	4.08	0.11	3.36	0.13	4.08
	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	001-10(塩)	001-10(溶液)				
IMP 1	0.62	4.35	0.13	0.03	0.42				
IMP 2	0.64	4.44	0.19	0.07	0.59				
IMP 3	0.69	4.81	0.31	0.07	0.82				
IMP 4	0.91	6.34	1.22	0.99	3.1				
HETrE	1	6.97	97.3	96.8	79.64				
IMP 5	1.03	7.2	0	0.11	1.01				
IMP 6	1.1	7.7	1.5	1.46	1.68				
IMP 7	1.75	12.25	不明	0.18	3.43				

## 【0155】

実施例17：共溶剤としてのメタノールの調査

実施例16の結果に基づいて、メタノールと酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルの比率

10

20

30

40

50

を調査し、表13に示されるように、15-(S)-HETrE収率に対する効果を決定した。

【表13】

表13.

実験番号	溶剤 (非極性)	溶剤(極性)	比率
009-1	酢酸エチル	メタノール	90:10
009-2	酢酸エチル	メタノール	85:15
009-3	酢酸エチル	メタノール	80:20
009-4	酢酸イソプロピル	メタノール	90:10
009-5	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15
009-6	酢酸イソプロピル	メタノール	80:20

10

20

30

【0156】

反応の結果を表14にまとめる。

【表14】

表14.

実験番号	ケーキ 重量 (mgs)	ケーキ純 度(%)	濾液純 度(%)	およその 濾過時間 (分)	濾過ケ ーキの 外観	スラリ ーの可 動性	排液
009-1	876*	96.69	78.09	30	W, P	4	3
009-2	996	96.73	79.28	35	W, P	4	3
009-3	999	96.66	77.39	35	W, P	4	3
009-4	943	96.66	79.23	30	W, P	4	3
009-5	1000	96.41	79.38	35	W, P	4	3
009-6	987	96.51	76.69	30	W, P#	4	3

\* = 最初により大きなフィルターを通して濾過したが、より小さな焼結漏斗に移した反応。

# = ケーキは、ケーキの縁部に黄色の硬い特徴部を有していた。

濾過時間：ケーキが半乾燥(濡れていない)状態に到達するまでの時間

濾過ケーキの外観：乾燥後のケーキの外観、W = 白色、Y = 黄色(ケーキの色)、H = 硬い、P = 粉末状

スラリーの可動性：1 = 薄い、非常に可動性、2 = 中度に濃い、可動性、3 = 濃いが、大部分は洗い流す前に移動する、4 = 濃いが容易に移動可能でない、5 = 非常に濃い、新鮮な希釈剤なしでは流動しない

排液(吸引濾過)：1 = 容易、2 = 中度、3 = 困難、4 = なし

【0157】

実験のリジン塩及び溶液部分の不純物プロファイルを表15にまとめる。

40

## 【表15】

表15. 不純物プロファイル。

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	009-1 (塩)	009-1 (溶液)	009-2 (塩)	009-2 (溶液)	009-3 (塩)	009-3 (溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.13	0.04	0.15	0.03	0.17	0.04	0.19
IMP2	0.64	4.44	0.19	0.09	0.49	0.09	0.49	0.09	0.52
IMP3	0.69	4.81	0.31	0.11	1.13	0.11	1.14	0.11	1.23
IMP4	0.91	6.34	1.22	1.04	2.46	0.98	2.55	1.01	2.52
HETrE	1	6.97	97.3	96.69	78.09	96.73	79.28	96.66	77.39
IMP5	1.03	7.2	0	0.14	0.85	0.14	0.88	0.15	0.87
IMP6	1.1	7.7	1.5	1.42	1.36	1.39	1.47	1.39	1.37
IMP7	1.75	12.25	不明	0.23	4.44	0.25	4.24	0.26	4.45

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	009-4 (塩)	009-4 (溶液)	009-5 (塩)	009-5 (溶液)	009-6 (塩)	009-6 (溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.13	0.04	0.22	0.05	0.23	0.03	0.32
IMP2	0.64	4.44	0.19	0.13	0.49	0.13	0.51	0.04	0.52
IMP3	0.69	4.81	0.31	0.14	1.1	0.07	1.17	0.14	1.18
IMP4	0.91	6.34	1.22	1.01	2.54	0.99	2.57	1.06	2.61
HETrE	1	6.97	97.3	96.66	79.23	96.41	79.38	96.51	76.69
IMP5	1.03	7.2	0	0.14	0.89	0.12	0.84	0.14	1.14
IMP6	1.1	7.7	1.5	1.39	1.56	1.46	1.5	1.39	1.46
IMP7	1.75	12.25	不明	0.2	4.43	0.18	4.28	0.31	4.84

## 【0158】

## 実施例18. リジン対15-(S)-HETrEの比

リジン対15-(S)-HETrEの比率の効果を、実施例16のプロトコルを使用して調査した。使用されるリジン及び15-(S)-HETrEの初期比率を表16に示す。

## 【表16】

表16.

反応番号	溶剤 (非極性)	溶剤 (極性)	比率	リジン (mol%)
013-1	酢酸エチル	メタノール	85:15	97.5
013-2	酢酸エチル	メタノール	85:15	95
013-3	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15	97.5
013-4	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15	95
013-5	酢酸エチル	メタノール	80:20	97.5
013-6	酢酸エチル	メタノール	80:20	95

## 【0159】

6つの反応の結果を表17にまとめる。

【表17】

表17.

反応番号	ケーキ重量 (mg)	ケーキ純度 (%)	濾液純度 (%)	およその濾過時間 (min)	濾過ケーキの外観	スラリー可動性	排液
013-1	972	96.43	85.66	30	W, P	4	3
013-2	975	96.67	86.41	35	W, P	4	3
013-3	1011	96.83	86.73	35	W, P	4	3
013-4	926	96.61	87.31	35	W, P	4	3
013-5	934	96.61	86.00	30	W, P	4	3
013-6	827	96.47	85.85	35	W, P	4	3

10

濾過時間：ケーキが半乾燥（濡れていない）状態に到達するまでの時間

濾過ケーキの外観：乾燥後のケーキの外観、W = 白色、Y = 黄色（ケーキの色）、H = 硬い、P = 粉末状

スラリーの可動性：1 = 薄い、非常に可動性、2 = 中度に濃い、可動性、3 = 濃いが、大部分は洗い流す前に移動する、4 = 濃いが容易に移動可能でない、5 = 非常に濃い、新鮮な希釈剤なしでは流動しない

【0160】

リジン対15-(S)-HETrEの最終比率は、NMRによって表18に示すように決定された。

20

表18.

反応番号	リジンピーコク	5.6 ppmでのピーコク	差	6 ppmでのピーコク	差
013-1	1	0.9604	-0.00785	0.9435	-0.00335
013-2	1	0.9653	-0.00295	0.9426	-0.00425
013-3	1	0.9726	0.00435	0.9591	0.01225
013-4	1	0.9973	0.02905	0.9528	0.00595
013-5	1	0.958	-0.01025	0.9478	0.00095
013-6	1	0.9559	-0.01235	0.9353	-0.01155
平均 =		0.96825		0.94685	

30

【0161】

6つの反応の不純物プロファイルを表19に示す。

## 【表19】

表19. 不純物プロファイル。

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	013-1(塩)	013-1(溶液)	013-2(塩)	013-2(溶液)	013-3(塩)	013-3(溶液)
IMP 1	0.62	4.35	0.20	0.06	0.18	0.06	0.16	0.05	0.18
IMP 2	0.64	4.44	0.125	0.1	1.44	0.10	1.49	0.03	0.92
IMP 3	0.69	4.81	0.27	0.6	1.44	0.06	1.48	0.04	1.42
IMP 4	0.91	6.34	1.30	1.11	2.73	1.04	2.88	1.04	2.82
HETrE	1	6.97	95.67	96.43	85.66	96.67	86.41	96.83	86.73
IMP 5	1.03	7.2	0	0.14	0.97	0.14	0.92	0.13	0.93
IMP 6	1.1	7.7	1.44	1.41	1.39	1.40	1.46	1.4	1.49
IMP 7	1.75	12.25	0.55	0.25	3.97	ND	3.22	0.16	2.69
	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	013-4(塩)	013-4(溶液)	013-5(塩)	013-5(溶液)	013-6(塩)	013-6(溶液)
IMP 1	0.62	4.35	0.20	0.05	0.28	0.05	0.3	0.09	0.45
IMP 2	0.64	4.44	0.125	0.09	0.92	0.09	0.98	0.11	1.66
IMP 3	0.69	4.81	0.27	0.05	1.27	0.05	1.3	0.09	1.65
IMP 4	0.91	6.34	1.30	1.05	2.84	1.02	2.81	1.00	2.88
HETrE	1	6.97	95.67	96.61	87.31	96.61	86.00	96.47	85.85
IMP 5	1.03	7.2	0	0.13	0.89	0.13	0.92	0.14	0.86
IMP 6	1.1	7.7	1.44	1.37	1.53	1.32	1.32	1.31	1.43
IMP 7	1.75	12.25	0.55	0.18	2.05	0.21	3.04	0.25	2.72

## 【0162】

実施例19.15-(S)-HETrE塩形成条件下でのDGLAの除去

塩形成条件が残留DGLAを反応混合物から同時にページできるかどうかを決定するために、実施例16によるメタノール系リジンの添加前に、表20による様々な溶剤系中のDGLAの量を15-(S)-HETrEに注入した。

## 【表20】

表20.

反応番号	溶剤(非極性)	溶剤(極性)	比率	DGLA(重量%)
017-1	酢酸ニチル	メタノール	85:15	1.25
017-2	酢酸ニチル	メタノール	85:15	2.5
017-3	酢酸ニチル	メタノール	85:15	5
017-4	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15	1.25
017-5	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15	2.5
017-6	酢酸イソプロピル	メタノール	85:15	5

## 【0163】

6つの反応の結果を表21にまとめる。

10

20

30

40

【表21】

表21.

反応番号	ケーキ重量(mg)	ケーキ純度(%)	濾液純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリー可動性	排液
017-1	868	96.26	84.49	35	W,P	4	3
017-2	928	96.42	81.55	35	W,P	4	3
017-3	880	96.36	85.09	35	W,P	4	3
017-4	957	95.70	85.79	30	W,P	4	3
017-5	945	95.67	83.93	30	W,P	4	3
017-6	976	95.92	83.05	35	W,P	4	3

濾過時間：ケーキが半乾燥（濡れていない）状態に到達するまでの時間

濾過ケーキの外観：乾燥後のケーキの外観、W = 白色、Y = 黄色（ケーキの色）、H = 硬い、P = 粉末状

スラリーの可動性：1 = 薄い、非常に可動性、2 = 中度に濃い、可動性、3 = 濃いが、大部分は洗い流す前に移動する、4 = 濃いが容易に移動可能でない、5 = 非常に濃い、新鮮な希釈剤なしでは流動しない

## 【0164】

リジン対15-(S)-HETrEの最終比率は、表22に示すようにNMRによって決定された。

表22.

反応番号	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
017-1	1	0.9469	0.009916667	0.9338	0.009116667
017-2	1	0.9326	-0.004383333	0.9216	-0.003083333
017-3	1	0.9266	-0.010383333	0.9093	-0.015383333
017-4	1	0.9482	0.011216667	0.9366	0.011916667
017-5	1	0.9407	0.003716667	0.9245	-0.000183333
017-6	1	0.9269	-0.010083333	0.9223	-0.002383333
平均=		0.936983333		0.924683333	

## 【0165】

6つの反応の不純物データを表23に示す。

## 【表23】

表23. 不純物データ。

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	017-1(塩)	017-1(溶液)	017-2(塩)	017-2(溶液)	017-3(塩)	017-3(溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.20	0.04	0.18	0.05	0.22	0.04	0.18
IMP2	0.64	4.44	0.12	0.15	21.4	0.16	2.55	0.13	2.20
IMP3	0.69	4.81	0.27	0.22	2.07	0.22	2.44	0.21	2.14
IMP4	0.91	6.34	1.30	1.07	2.78	1.08	2.89	1.01	2.86
HETrE	1	6.97	95.67	96.29	84.49	96.42	81.55	96.36	85.09
IMP5	1.03	7.2	0	0.09	0.84	0.07	1.07	0.07	0.78
IMP6	1.1	7.7	1.44	1.49	1.65	1.62	1.63	1.62	1.65
IMP7	1.75	12.25	0.55	0.21	2.95	0.17	3.51	0.17	2.32

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	017-4(塩)	017-4(溶液)	017-5(塩)	017-5(溶液)	017-6(塩)	017-6(溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.20	0.06	0.28	0.06	0.37	0.06	0.34
IMP2	0.64	4.44	0.125	0.10	3.52	0.31	4.12	0.20	4.17
IMP3	0.69	4.81	0.27	0.24	3.39	0.30	3.95	0.30	3.98
IMP4	0.91	6.34	1.30	1.34	2.92	1.11	3.21	1.03	3.18
HETrE	1	6.97	95.67	95.70	85.79	95.67	83.93	95.92	83.01
IMP5	1.03	7.2	0	0.08	0.77	0.10	0.95	0.07	0.93
IMP6	1.1	7.7	1.44	1.62	1.71	1.76	1.56	1.57	1.58
IMP7	1.75	12.25	0.55	0.23	0.2	0.06	0.03	0.17	0.04

## 【0166】

15-(S)-HETrEリジン塩のDGLA含有量は、表24に示すようにCADによって決定された。

## 【表24】

表24. 15-(S)-HETrEリジン塩のDGLA含有量。

反応番号	急増したDGLA(w/w)	試料濃度(mg/mL)	ピーク面積	塩中のDGLA(決定)(w/w)
DGLA		0.1625	3449760	
017-1	1.25	1.51	244710	0.76
017-2	2.5	1.5	448768	1.41
017-3	5	1.47	954206	3.06
017-4	1.25	1.49	233803	0.74
017-5	2.5	1.63	523225	1.51
017-6	5	1.59	1003375	2.97

## 【0167】

実施例20. 再スラリー化実験。

15-(S)-HETrE対リジンの比率が酢酸エチルへの曝露後に変化するかどうかを決定するために、実験を行った。15-(S)-HETrEリジン塩(100mg)を、HPLCグレードの酢酸エチル(1mL)に懸濁し、室温で終夜激しく攪拌した。その後、懸濁液を前述の実施例に記載のとおり濾過した。開始15-(S)-HETrEリジン塩(「スラリー前」)及びスラリー化された濾過塩(「再スラリー化後」)の不純物プロファイルを表25に示す。

10

20

30

40

50

## 【表25】

表25.

	RRT	保持時間	再スラリ 一化前	再スラリ 一化後
IMP1	0.62	4.35	0.04	0.16
IMP2	0.64	4.44	0.09	0.39
IMP3	0.69	4.81	0.11	0.16
IMP4	0.91	6.34	1.01	1.08
HETrE	1	6.97	96.66	95.69
IMP5	1.03	7.2	0.15	0.07
IMP6	1.1	7.7	1.39	1.47
IMP7	1.75	12.25	0.26	0.11

## 【0168】

NMR分光法は、15-(S)-HETrE対リジン比の比率変化を確認しなかった。

## 【0169】

実施例21.15-(S)-HETrEリジン塩の溶剤誘導劣化。

酢酸エチルまたはメタノールと接触したときに、存在する場合、15-(S)-HETrEリジン塩の劣化を決定するための実験。15-(S)-HETrEリジン塩(100mg)を溶剤(1mL)に溶解し、終夜攪拌した。結果として生じる混合物のUPLC分析を、元の15-(S)-HETrEリジン塩と比較して表26に示す。

## 【表26】

表26.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	メタノール中	酢酸エチル中
IMP 1	0.62	4.35	0.20	0.03	0.05
IMP 2	0.64	4.44	0.12	0.24	0.86
IMP 3	0.69	4.81	0.27	0.45	0.96
IMP 4	0.91	6.34	1.30	1.16	1.30
HETrE	1	6.97	95.67	95.40	94.20
IMP 5	1.03	7.2	0	0.13	0.29
IMP 6	1.1	7.7	1.44	1.34	1.35
IMP 7	1.75	12.25	0.55	0.31	0.14

## 【0170】

実施例22.播種のタイミング。

効率的な種の添加のタイミングを決定するための実験を行った。実施例16と同様に、2つの実験を設定した。酢酸エチルに溶解した15-(S)-HETrEを、総酢酸エチル充填のパーセンテージとして添加し(表27を参照)、メタノール(1.2mL)中のリジン水和物(399±2mg)の攪拌懸濁液に添加して、一定期間にわたって観察した。

【表27】

表27.

実験	15-(S)-HETrE (充填%)
1	10
2	20

【0171】

10

実験1及び2のそれぞれにおいて、15-(S)-HETrE溶液のリジン懸濁液への添加は、粘性の非可動性懸濁液を創出した。

【0172】

20

実施例23. 15-(S)-HETrEメチルエステルの調製。

15-(S)-HETrEメチルエステルは、15-(S)-HETrE(100mg)、炭酸カリウム(129mg、3等量)、及びヨウ化メチル(220mg、5等量)をDMF(0.5mL)中で複合することによって調製した。この混合物を室温で18時間攪拌した。水(5mL)での急冷後、有機相をMBE(2×5mL)で抽出し、合わせた有機相を塩水(5mL)で洗浄し、乾燥させて濃縮した。

【0173】

20

実施例24. 15-(S)-HETrEリジン塩の調製。

一連の実験を行って、様々なプロセスパラメータを決定した。

【0174】

反応021-A: メタノールに懸濁されたL-リジン

【0175】

L-リジン-水和物(798±2mg)を、窒素を充填した50mLの3首丸底フラスコ(RBF)中の脱気メタノール(3.2mL)に懸濁した。15-(S)-HETrE(1606±2mg)を脱気酢酸エチル(12.8mL)に溶解し、リジンの攪拌懸濁液に添加した。次に種(100mg)を添加し、250rpmで終夜攪拌した。懸濁液を窒素下でサイズ3焼結ガラス漏斗(直径40mm)を通して濾過し、酢酸エチル(12mL、3×4mL)分量で洗浄した。

30

【0176】

反応021-B: 酢酸エチルに懸濁されたL-リジン

【0177】

L-リジン-水和物(798±2mg)を、窒素を充填した50mLの3首RBF中の脱気酢酸エチル(12.8mL)に懸濁した。15-(S)-HETrE(1606±2mg)を脱気酢酸エチル(3.2mL)に溶解し、リジンの攪拌懸濁液に添加した。次に種(100mg)を添加し、250rpmで終夜攪拌した。懸濁液を窒素下でサイズ3焼結ガラス漏斗(直径40mm)を通して濾過し、酢酸エチル(12mL、3×4mL)部分で洗浄した。

40

【0178】

反応021-C: 熱い15-(S)-HETrEの添加

【0179】

15-(S)-HETrE溶液を、リジン懸濁液への添加前に45℃に加熱したことを除いて、上記のとおり実験を行った。

【0180】

反応021-D: 15-(S)-HETrEの熱いリジン懸濁液への添加

【0181】

15-(S)-HETrE溶液を添加する前に、リジン懸濁液を45℃に15分間加熱して平衡化させたことを除いて、上記のとおり実験を行った。次に種(100mg)を添

50

加し、混合物を5分間攪拌して、油浴中で室温に冷ました。

【0182】

反応021-E: 種添加の不在

【0183】

種を添加しなかったことを除いて、反応021-Dと同一の実験を行った。

【0184】

反応021-F: 追加の温度サイクル

【0185】

追加の温度サイクルで反応021-Eを次のように繰り返した。すなわち、塩形成が45で起こった後、混合物を20℃に冷却し、次に45℃に再加熱して2時間保持した。20℃への最終冷却は終夜起こった。

【0186】

反応021-G: 追加の攪拌時間

【0187】

15-(S)-HETrEリジン塩を採取する前に、混合物を45℃から20℃に冷却し、6時間攪拌したことを除いて、反応021-Eを繰り返した。

【0188】

反応021-A～021-Gの結果を表28に示す。

【表28】

表28.

反応番号	比率	ケーキ重量(mgs)	ケーキ純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリーの可動性	排液
021-A	80:20	1672	95.34	15	W,P	4	3
021-B	80:20	1587	95.24	15	Y,H(ケーキを破壊したとき、W,P)	4	3
021-C	80:20	1509	94.99	15	Y,H(ケーキを破壊したとき、W,P)	4	3
021-D	80:20	1678	95.06	10-12	W,P	2(スラリーをRBFから注ぐことができた)	2
021-E	80:20	1627	95.21	10-12	Y,H(ケーキを破壊したとき、W,P)	2	2
021-F	80:20	1498	94.20	10-12	Y,H(ケーキを破壊したとき、W,P)	2	2
021-G	80:20	1680	94.94	15	W,P(黄色のクラスト)	2	2

【0189】

リジン対15-(S)-HETrEの比率は、表29に示すようにNMRによって決定された。

10

20

30

40

## 【表29】

表29.

反応番号	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
021-A	1	0.9454	0.0157	0.9034	0.00054
021-B	1	0.9581	0.0284	0.9221	0.01924
021-C	1	0.8764	-0.0533	0.8629	-0.03996
021-D	1	0.9249	-0.0048	0.9154	0.01254
021-E	1	0.915	-0.0147	0.8928	-0.01006
021-F	1	0.92	-0.0097	0.9016	-0.00126
021-G	1	0.9681	0.9681	0.9218	0.92180
平均 =		0.9297		0.902857143	

10

## 【0190】

各反応の不純物プロファイルを表30に示す。

## 【表30】

表30. 不純物プロファイル。

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	021-A	021-B	021-C	021-D	021-E	021-F	021-G(塩)	021-G(溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.12	0.17	0.22	0.24	0.19	0.17	0.27	ND	0.74
IMP2	0.64	4.44	0.51	0.08	0.12	0.10	0.08	0.18	0.20	0.24	1.38
IMP3	0.66	4.64	0.89	0.33	0.44	0.40	0.38	0.44	0.55	0.52	3.57
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.18	0.22	0.23	0.21	0.18	0.28	0.26	0.57
IMP5	0.72	4.99	1.29	0.19	0.24	0.2	0.19	0.31	0.44	0.46	3.94
IMP6	0.85	5.92	0.16	0.08	0.08	0.13	0.09	0.08	0.12	0.08	0.57
IMP7	0.91	6.34	1.17	1.06	0.75	0.95	1.08	0.98	0.96	1.01	1.91
IMP8	0.98	6.84	0.29	0.09	0.29	0.16	0.11	0.14	0.14	0.89	0.51
HETrE	1	6.97	91.38	95.34	95.24	94.99	95.06	95.21	94.20	94.94	69.51
IMP9	1.03	7.32	0.18	0.15	0.13	0.14	0.16	0.16	0.15	0.16	0.85
IMP10	1.1	7.41	0.23	1.41	1.32	1.26	1.39	1.24	1.30	1.36	1.00
IMP11	1.75	12.25	0.88	0.18	0.11	0.23	0.25	0.25	0.38	0.31	6.63

20

30

## 【0191】

反応021-D(400mg)において調製された塩を、以下の条件下、酢酸エチル/メタノール(80/20、2mL)中で再スラリー化した。

021-D-A:20で6時間攪拌した。

021-D-B:20から45に温度を上昇させながら攪拌し、次に45で2時間攪拌した後、20に冷却した(総攪拌時間:6時間)。

## 【0192】

NMR及び不純物データを、それぞれ表31及び32に示す。

40

## 【表31】

表31.

反応	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
021-D-A	1	1.1043	0.03065	03.9818	-0.00765
021-D-B	1	1.043	-0.03065	0.9971	0.00765
平均 =		1.07365		0.98945	

## 【表32】

表32.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%) 021-D	021-D-A	021-D-B
IMP1	0.62	4.35	0.19	0.22	0.22
IMP2	0.64	4.44	0.08	0.05	0.05
IMP3	0.66	4.64	0.38	0.36	0.35
IMP4	0.69	4.81	0.21	0.23	0.21
IMP5	0.72	4.99	0.19	0.11	0.10
IMP6	0.85	5.92	0.09	0.08	0.08
IMP7	0.91	6.34	1.08	1.09	1.04
IMP8	0.98	6.84	0.11	0.09	0.09
HETrE	1	6.97	95.06	95.50	95.64
IMP9	1.03	7.32	0.16	0.16	0.16
IMP10	1.1	7.41	1.39	1.42	1.37
IMP11	1.75	12.25	0.25	0.16	0.18

## 【0193】

反応021-D及び021-Eを繰り返し、最終塩の濾過は、加圧したフィルターを使用して行った。塩の収率及び純度、NMRデータ、及び不純物プロファイルを、それぞれ表33～35に示す。

## 【表33】

表33.

実験	ケーキ重量(mgs)	ケーキ純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリ一可動性	排液
029-A	1795	94.10	15	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2
029-B	1933	93.83	15	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2

10

20

30

40

## 【表34】

表34.

実験	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
029-A	1	1.0165	0.00035	0.9869	-0.00070
029-B	1	1.0158	-0.00035	0.9883	0.00070
平均=		1.01615		0.9876	

## 【表35】

表35.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	029-A(塩)	029-A(溶液)	029-B(塩)	029-B(溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.12	0.23	0.93	0.27	0.93
IMP2	0.64	4.44	0.51	0.32	1.37	0.29	1.37
IMP3	0.66	4.64	0.89	0.67	3.67	0.74	3.73
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.24	0.99	0.29	0.99
IMP5	0.72	4.99	1.29	0.77	3.97	0.33	3.78
IMP6	0.85	5.92	0.16	0.02	1.01	0.02	0.96
IMP7	0.91	6.34	1.17	1.05	1.93	1.06	1.95
IMP8	0.98	6.84	0.29	0.26	0.65	0.21	0.65
HETrE	1	6.97	91.38	94.10	65.65	93.83	66.17
IMP9	1.03	7.32	0.18	0.19	0.13	0.18	0.13
IMP10	1.1	7.41	1.41	1.42	1.26	1.34	1.36
IMP11	1.75	12.25	0.88	0.36	6.99	0.01	6.92

## 【0194】

実施例25. 洗浄溶剤。

15-(S)-HETrEリジン塩の収率及び純度に対する、異なる洗浄溶剤の効果(表36を参照)を決定するために実験を行った。

## 【表36】

表36.

実験	洗浄溶剤	ケーキ重量(mgs)	ケーキ純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリーの可動性	排液
023-A	酢酸エチル: メタノール (80/20)	777	94.32	10	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2
023-B	酢酸エチル	826	94.10	10	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2
023-C	メタノール	760	94.34	10	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2

## 【0195】

NMR及び不純物データを、それぞれ表37及び38に示す。

10

20

30

40

## 【表37】

表37.

実験	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
023-A	1	1.0124	0.000933333	0.9814	-0.00707
023-B	1	1.0104	-0.001066667	0.9965	0.00803
023-C	1	1.0116	0.000133333	0.9875	-0.00097
平均=		1.011466667		0.988466667	

## 【表38】

表38.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	023-A	023-B	023-C
IMP1	0.62	4.35	0.12	0.01	0.01	0.01
IMP2	0.64	4.44	0.51	0.38	0.38	0.38
IMP3	0.66	4.64	0.89	0.66	0.65	0.62
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.40	0.40	0.40
IMP5	0.72	4.99	1.29	0.48	0.48	0.51
IMP6	0.85	5.92	0.16	0.03	0.02	0.04
IMP7	0.91	6.34	1.17	1.00	1.07	1.18
IMP8	0.98	6.84	0.29	0.23	0.21	0.21
HETrE	1	6.97	91.38	94.32	94.10	94.34
IMP9	1.03	7.32	0.18	0.18	0.18	0.19
IMP10	1.1	7.41	1.41	1.4	1.40	1.49
IMP11	1.75	12.25	0.88	0.33	0.47	0.52

## 【0196】

## 実施例26. 酢酸イソプロピル

15-(S)-HETrEの酢酸イソプロピルへの曝露時に、いずれの劣化が観察されるかどうかを調べるために実験を行った。15-(S)-HETrE(100mg)を酢酸イソプロピル(1mL)に溶解し、終夜攪拌した。これはUPLC分析のために直接試料採取した(表39)。

10

20

30

【表39】

表39.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	実施例26
IMP1	0.62	4.35	0.12	0.22
IMP2	0.64	4.44	0.51	1.48
IMP3	0.66	4.64	0.89	1.47
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.19
IMP5	0.72	4.99	1.29	3.02
IMP6	0.85	5.92	0.16	0.43
IMP7	0.91	6.34	1.17	1.56
IMP8	0.98	6.84	0.29	0.62
HETrE	1	6.97	91.38	85.56
IMP9	1.03	7.32	0.18	0.28
IMP10	1.1	7.41	1.41	1.79
IMP11	1.75	12.25	0.88	1.14

【0197】

10

20

実施例27. 半精製及び粗15-(S)-HETrEのリジン塩形成。

15-(S)-HETrE開始材料の純度に対する塩形成の影響を決定するための実験を行った。使用されるリジンの量は、UPLC分析によって決定される、15-(S)-HETrEの純度に基づいて調整した。15-(S)-HETrE(10g)を予め濾したカラムの上に載せ、15-(S)-HETrEスポットがTLCによって明らかにされなくなるまで、シクロヘキサン：MTBE(50:50)(350mL)で溶出した。関連分画を濃縮した。収率及び純度データを表40に示し、NMR及び純度プロファイルをそれぞれ表41～42に示す。

【表40】

30

表40.

実験	15-(S)-HETrE	ケーキ重量(mgs)	ケーキ純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリーの可動性	排液
027-A	粗(純度91.6%)	1896	94.75	7	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	1
027-B	半精製(純度92.3%)	1820	95.37	15	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2

40

【表41】

表41.

実験	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
027-A	1	1.0014	-0.0082	0.994	-0.01140
027-B	1	1.0178	0.0082	1.0168	0.01140
平均=		1.0096		1.0054	

## 【表42】

表42.

	RR T	保持時間	ピーク 面積 (粗),%	027- A(塩)	027- A(溶 液)	ピーク 面積(半 純粹),%	027- B(塩)	027- B(溶 液)
IMP1	0.62	4.35	0.05	0.07	0.52	0.09	0.03	0.26
IMP2	0.64	4.44	0.05	0.05	0.34	0.10	0.05	0.2
IMP3	0.66	4.64	0.55	0.57	15.68	0.63	0.24	18.84
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.17	0.63	0.14	0.12	0.62
IMP5	0.72	4.99	0.15	0.15	0.84	0.1	0.27	0.14
IMP6	0.85	5.92	0.84	0.14	17.40	0.08	0.09	21.78
IMP7	0.91	6.34	1.18	1.09	0.95	1.09	1.14	0.56
IMP8	0.98	6.84	0.05	0.01	0.98	0.01	0.01	0.02
HETrE	1	6.97	91.6	94.75	28.09	92.3	95.37	20.37
IMP9	1.03	7.32	0.31	0.1	5.50	0.36	0.19	6.45
IMP10	1.1	7.41	1.48	1.38	7.21	1.46	1.45	8.58
IMP11	1.75	12.25	0.35	0.24	4.88	0.56	0.43	5.68

## 【0198】

実施例28.0 での塩形成。

L - リジン-水和物 (820 mg) を、25 mL の RBF 中の酢酸エチル (脱気、3.2 mL) に懸濁し、45 ℃ に加熱した。15-(S)-HETrE (1606 ± 2 mg) をメタノール (12.8 mL) に溶解し、リジンの攪拌懸濁液に添加した。この懸濁液を油浴中で室温に冷まし、次にフラスコを水浴に移して一定期間にわたって0 ℃ に冷却し、その後、それをさらに2時間攪拌した。圧力濾過によって塩を収集し、母液で洗浄した。収率及び濾過性能データを表43に示す。

## 【表43】

表43.

ケーキ重量 (mgs)	ケーキ純度 (%)	およその濾 過時間 (分)	濾過ケーキ の外観	スラリーの 可動性	排液
2009	特定されず	7~10	W,P(硬く、 さらに乾燥 したとき薄 黄色)	2	1

## 【0199】

実施例29. メタノールまたはエタノール中の塩形成。

L - リジン-水和物 (399 ± 2 mg) を、20 mL のスナップキャップバイアル中の1.6 mL のメタノール (反応031-A) またはエタノール (反応031-B) のいずれかに懸濁し、15-(S)-HETrE (803 ± 2 mg) を同じアルコール (6.4 mL) に溶解し、リジンの攪拌懸濁液に添加して、250 rpmで終夜攪拌した。メタノール溶剤系中で塩形成は観察されなかった。以前の実験からの塩の播種は、塩形成を誘導しなかった。リジン塩は、エタノール系中で形成した。収率及び純度データを表44に示し、NMR 及び不純物プロファイルをそれぞれ表45~46に示す。

## 【表44】

表44.

実験	溶剤	ケーキ重量(mgs)	ケーキ純度(%)	およその濾過時間(分)	濾過ケーキの外観	スラリーの可動性	排液
031-B	エタノール	833	93.13	10	Y, H (粉碎したとき、白色粉末)	2	2

## 【表45】

表45.

実験	リジンピーク	5.6 ppmでのピーク	差	6 ppmでのピーク	差
031-B	1	1.03	-	1.002	-

## 【表46】

表46.

	RRT	保持時間	ピーク面積(%)	031-B(塩)	031-B(溶液)
IMP1	0.62	4.35	0.12	0.31	1.88
IMP2	0.64	4.44	0.51	0.60	1.62
IMP3	0.66	4.64	0.89	0.62	4.32
IMP4	0.69	4.81	0.13	0.34	1.73
IMP5	0.72	4.99	1.29	0.49	3.39
IMP6	0.85	5.92	0.16	0.01	0.56
IMP7	0.91	6.34	1.17	1.01	1.76
IMP8	0.98	6.84	0.29	0.02	0.27
HETrE	1	6.97	91.38	93.13	71.78
IMP9	1.03	7.32	0.18	0.15	0.59
IMP10	1.1	7.41	1.41	1.39	1.19
IMP11	1.75	12.25	0.88	0.60	3.6

## 【0200】

実施例30. 様々な15-(S)-HETrE開始材料からの不純物プロファイル

15-(S)-HETrEリジン塩を、実施例16と一致する方法によって、様々な純度レベルを有する15-(S)-HETrE開始材料（以下「FA」と省略される）から調製した。結果として生じるリジン塩（以下「HLS」と省略される）の不純物プロファイルを、UPLCによって決定されるように表47に示す。

【表47】

表47. 不純物プロファイル。

	保持時間	精製 FA		半精製 FA		HLS-粗FA 3		注記
		FA	HLS-1	FA	HLS-2	粗FA	3	
IMP1	4.35	0.01	0.04	0.01	0.03	0.05	0.07	
IMP2	4.44	0.10	0.06	0.09	0.06	0.06	0.05	
IMP3	4.64	0.16	0.09	0.10	0.11	0.62	0.56	
IMP4	4.81	0.02	0.04	0.63	0.24	0.78	0.18	
IMP5	4.89	0.01	0.03	0.01	0.02	0.14	0.17	
IMP6	4.99	0.29	0.11	0.13	0.07	0.16	0.11	
IMP7	5.44	-	-	0.02	0.04	0.06	0.01	(1)
IMP8	5.53	-	-	0.06	0.03	0.07	0.05	(1)
IMP9	5.92	0.14	0.02	0.79	0.27	0.84	0.14	(2)
IMP10	6.34	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	
IMP11	6.46	1.3	1.04	1.14	1.13	1.22	1.09	
HETrE	6.97	95.37	96.69	92.28	94.27	91.63	94.61	
IMP12	7.32	0.10	0.14	0.17	0.19	0.20	0.09	
IMP13	7.41	0.10	0.05	0.37	0.15	0.42	0.10	(2)
IMP14	7.78	1.43	1.42	1.48	1.44	1.49	1.38	
IMP15	7.98	-	-	0.34	0.02	0.55	0.02	(1)
IMP16	8.311	-	-	0.04	-	0.04	0.04	(1)
IMP17	8.57	-	-	0.1	0.08	0.10	0.07	(1)
IMP18	9.57	-	-	0.07	0.07	0.06	0.04	(1)
IMP19	9.67	-	-	0.09	0.07	0.09	0.09	(1)
IMP20	9.77	-	-	0.35	0.29	0.35	0.16	(1)
IMP21	9.93	-	-	0.09	0.06	0.09	0.01	(1)
IMP22	10.31	-	-	0.24	0.17	0.24	0.19	(1)
IMP23	12.11	0.56	0.23	0.56	0.43	0.34	0.24	

表47 注記：

(1) カラムクロマトグラフィー中にバージされた不純物。

(2) 塩形成時に濃度現象した不純物。

## さらなる実施例

さらなる実施例1：15-リポキシゲナーゼ産物の塩。

さらなる実施例2：該塩が、薬学的に許容される塩である、さらなる実施例1に記載の該塩。

さらなる実施例3：該塩が、該15-リポキシゲナーゼ産物のリジン塩を含む、さらなる実施例1またはさらなる実施例2に記載の該塩。

さらなる実施例4：該塩が、該15-リポキシゲナーゼ産物のナトリウム塩を含む、さらなる実施例1～3のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例5：該塩が、該15-リポキシゲナーゼ産物のオルニチン塩を含む、さらなる実施例1～4のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例6：該塩が、該15-リポキシゲナーゼ産物のピペラジン塩を含む、さらなる実施例1～5のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例7：該塩が、該15-リポキシゲナーゼ産物のメグルミン塩を含む、さらなる実施例1～6のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例8：遊離酸形態の該15-リポキシゲナーゼ産物をさらに含む、さらなる実施例1～7のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例9：該塩が、ナトリウム、リジン、オルニチン、ピペラジン、メグルミン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、さらなる実施例1～8のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例10：該塩が、ナトリウムである、さらなる実施例1～9のいずれか一例

10

20

30

40

50

に記載の該塩。

さらなる実施例 1 1 : 該塩が、リジンである、さらなる実施例 1 ~ 9 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 2 : 該塩が、オルニチンである、さらなる実施例 1 ~ 9 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 3 : 該塩が、ピペラジンである、さらなる実施例 1 ~ 9 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 4 : 該塩が、メグルミンである、さらなる実施例 1 ~ 9 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 5 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物が、1 3 - H O D E 、1 5 - H E T r E 、1 5 - O H E P A 、1 5 - H E T E 及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、さらなる実施例 1 ~ 1 4 のいずれか一例に記載の該塩。 10

さらなる実施例 1 6 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物が、1 3 - H O D E である、さらなる実施例 1 ~ 1 5 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 7 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物が、1 5 - H E T r E である、さらなる実施例 1 ~ 1 5 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 8 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物が、1 5 - O H E P A である、さらなる実施例 1 ~ 1 5 のいずれか一例に記載の該塩。

さらなる実施例 1 9 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物が、1 5 - H E T E である、さらなる実施例 1 ~ 1 5 のいずれか一例に記載の該塩。 20

さらなる実施例 2 0 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 2 1 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸リジン塩。

さらなる実施例 2 2 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 2 3 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸ピペラジン塩。 30

さらなる実施例 2 4 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸メグルミン塩。

さらなる実施例 2 5 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸ナトリウム塩。 30

さらなる実施例 2 6 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸リジン塩。

さらなる実施例 2 7 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 2 8 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 2 9 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸メグルミン塩。 40

さらなる実施例 3 0 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 3 1 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸リジン塩。

さらなる実施例 3 2 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 3 3 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 3 4 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸メグルミン塩。 50

さらなる実施例 3 5 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 3 6 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸リジン塩。

さらなる実施例 3 7 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 3 8 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 3 9 : 1 5 - ヒドロペルオキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸メグルミン塩。 10

さらなる実施例 4 0 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 4 1 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸リジン塩。

さらなる実施例 4 2 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 4 3 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸ピペラジン塩。 20

さらなる実施例 4 4 : 1 3 - ヒドロペルオキシオクタデカ - 9 Z , 1 1 E - ジエン酸メグルミン塩。

さらなる実施例 4 5 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 4 6 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸リジン塩。

さらなる実施例 4 7 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 4 8 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 4 9 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) - トリエン酸メグルミン塩。 30

さらなる実施例 5 0 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 5 1 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸リジン塩。

さらなる実施例 5 2 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 5 3 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 5 4 : 1 5 - ヒドロキシ - エイコサ - 5 ( Z ) , 8 ( Z ) , 1 1 ( Z ) , 1 3 ( E ) , 1 7 ( Z ) - ペンタエン酸メグルミン塩。 40

さらなる実施例 5 5 : 1 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸ナトリウム塩。

さらなる実施例 5 6 : 1 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸リジン塩。

さらなる実施例 5 7 : 1 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸オルニチン塩。

さらなる実施例 5 8 : 1 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸ピペラジン塩。

さらなる実施例 5 9 : 1 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 , 1 1 , 1 3 - エイコサテトラエン酸メグルミン塩。 50

さらなる実施例 6 0 : さらなる実施例 1 ~ 5 9 のいずれか一例に記載の該塩を含む、組成物。

さらなる実施例 6 1 : 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の塩形態を含む、薬学的組成物。

さらなる実施例 6 2 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態が、さらなる実施例 1 ~ 5 9 のいずれか一例に記載の該塩を含む、さらなる実施例 6 1 に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 3 : 賦形剤をさらに含む、さらなる実施例 6 1 またはさらなる実施例 6 2 に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 4 : 少なくとも約 4 週間の保管後、該薬学的組成物が、該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態の初期量の少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、または約 1 0 0 %を含む、さらなる実施例 6 1 ~ 6 3 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 5 : 少なくとも約 1 0 週間の保管後、該薬学的組成物が、該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態の初期量の少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、または約 1 0 0 %を含む、さらなる実施例 6 1 ~ 6 4 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 6 : 少なくとも約 2 4 週間の保管後、該薬学的組成物が、該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態の初期量の少なくとも約 8 6 %、少なくとも約 8 7 %、少なくとも約 8 8 %、少なくとも約 8 9 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 1 %、少なくとも約 9 2 %、少なくとも約 9 3 %、少なくとも約 9 4 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、または約 1 0 0 %を含む、さらなる実施例 6 1 ~ 6 5 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 7 : 該薬学的組成物が、2 ~ 8 、 2 0 、 2 5 、または 4 0 で保管される、さらなる実施例 6 4 ~ 6 6 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 8 : 該薬学的組成物が、6 0 % R H または 7 5 % R H で保管される、さらなる実施例 6 4 ~ 6 7 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 6 9 : 該薬学的組成物が、該該該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩の治療有効量を含む、さらなる実施例 6 1 ~ 6 8 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 0 : 該該該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態の該治療有効量が、約 0 . 1 重量 % ~ 約 2 0 重量 % である、さらなる実施例 6 9 に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 1 : 該薬学的組成物が、局所投与に好適な形態である、さらなる実施例 6 1 ~ 7 0 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 2 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態が、該薬学的組成物中の唯一の重要有効成分または唯一の有効成分である、さらなる実施例 6 1 ~ 7 1 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 3 : 追加の活性剤をさらに含む、さらなる実施例 6 1 ~ 7 1 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 4 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態及び該追加の活性剤が、单一投薬単位として共に製剤化される、さらなる実施例 7 3 に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 5 : 該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態及び該追加の活性剤が、協調投与、併用投与、または同時投与のための少なくとも 2 つの投薬単位として製剤化される、さらなる実施例 7 3 に記載の該薬学的組成物。

さらなる実施例 7 6 : 必要とする対象において疾患または障害を治療する方法であって、さらなる実施例 6 1 ~ 7 5 のいずれか一例に記載の該薬学的組成物を該対象に投与することを含む、該方法。

さらなる実施例 7 7 : 該疾患または障害が、ざ瘡、紅斑、感染、脂肪肝、神経障害、及び皮膚炎症からなる群から選択される、さらなる実施例 7 6 に記載の該方法。

さらなる実施例 7 8 : 該薬学的組成物が、該該該 1 5 - リポキシゲナーゼ産物の該塩形態の治療有効量を提供するのに十分な量で該対象に投与される、さらなる実施例 7 6 または

10

20

30

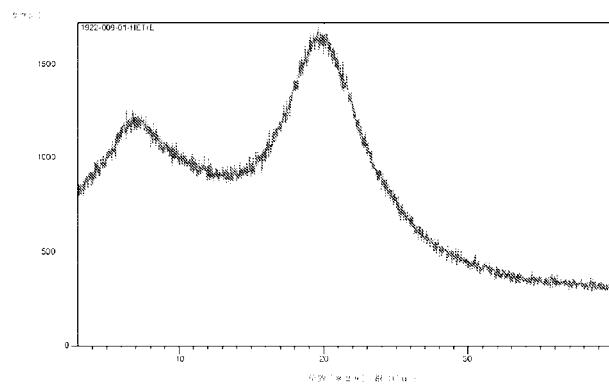
40

50

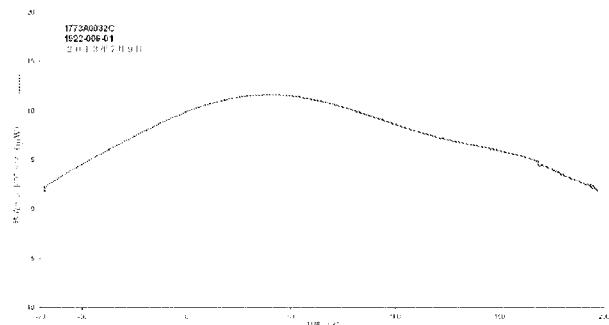
さらなる実施例 7 7 に記載の該方法。

さらなる実施例 7 9 : 該治療有効量が、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日である、さらなる実施例 7 8 に記載の該方法。

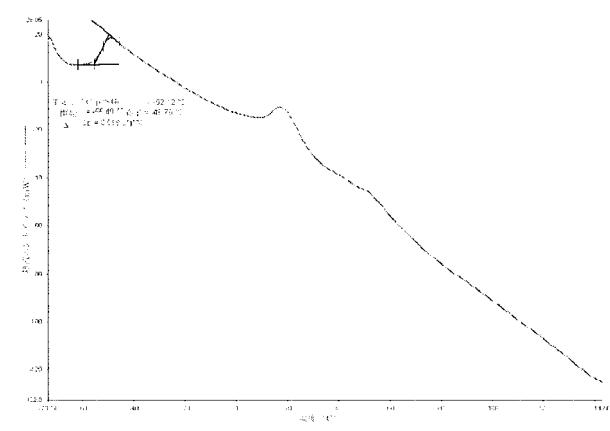
【図 1】



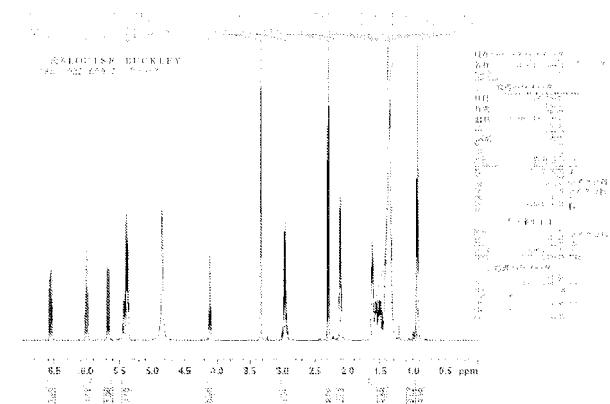
【図 2】



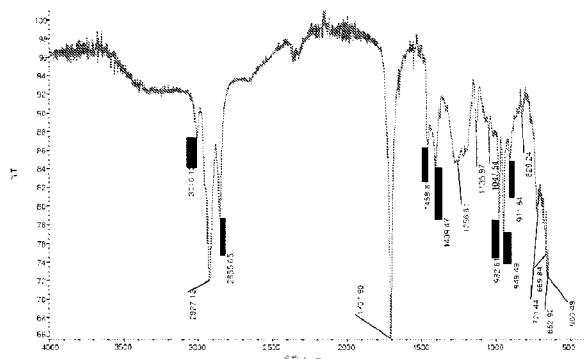
【図 3】



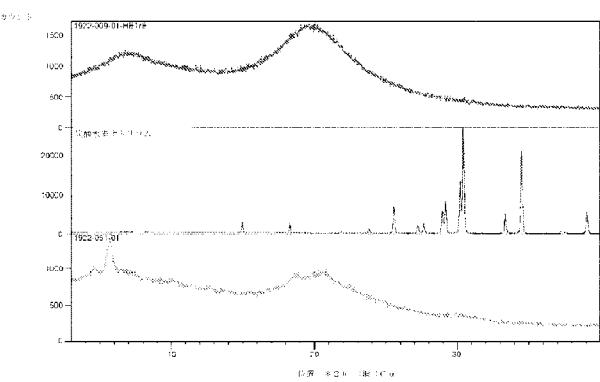
【図 4】



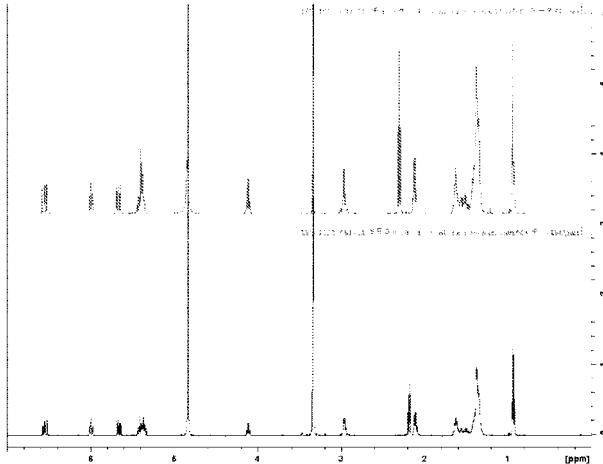
【図5】



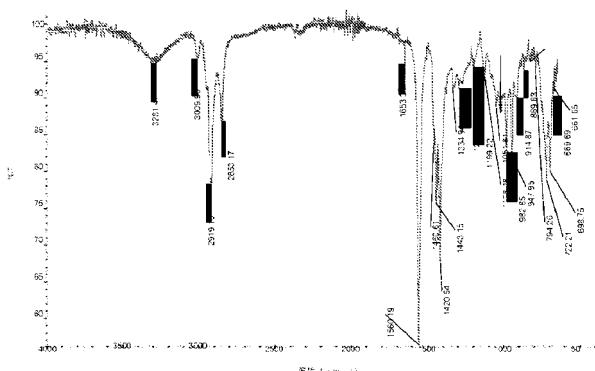
【図6】



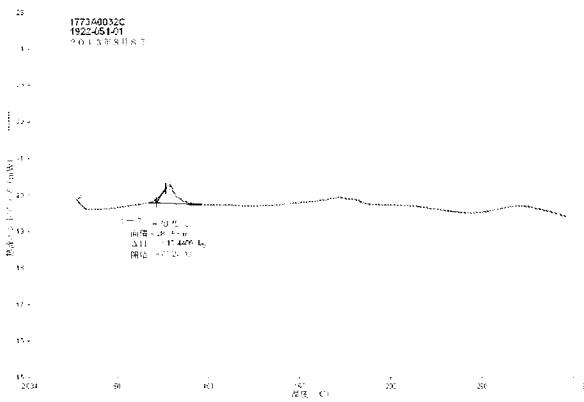
【図7】



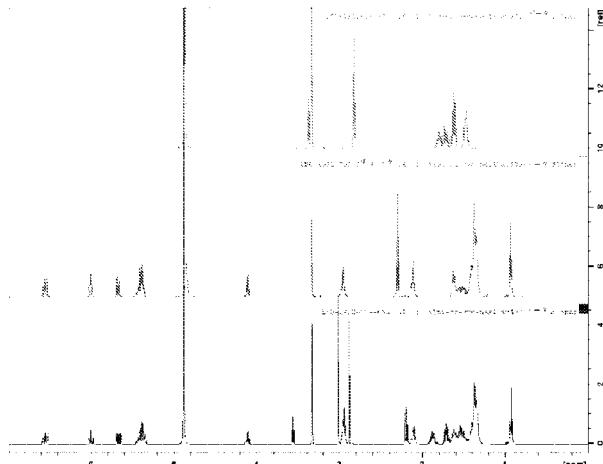
【図8】



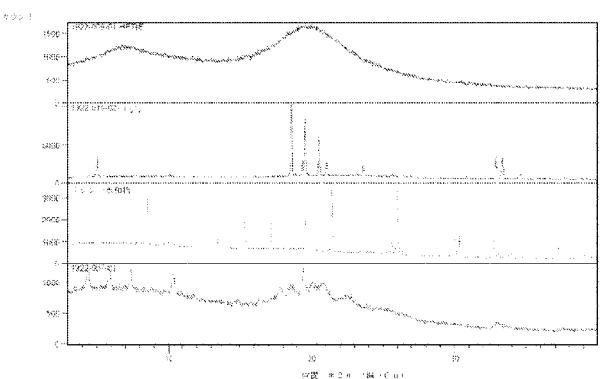
【図9】



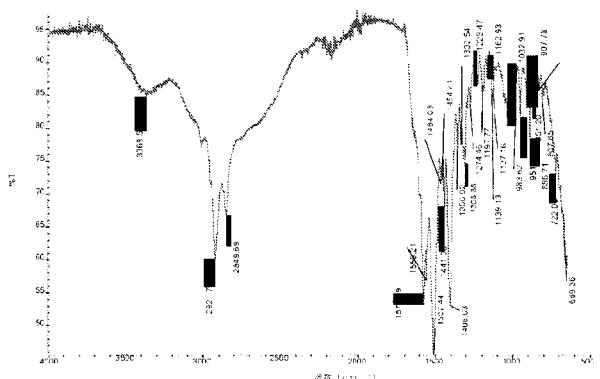
【図11】



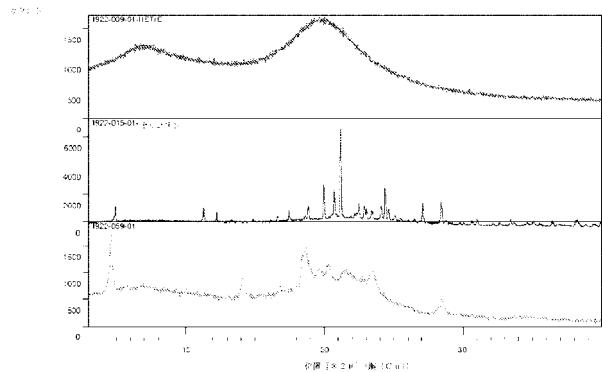
【図10】



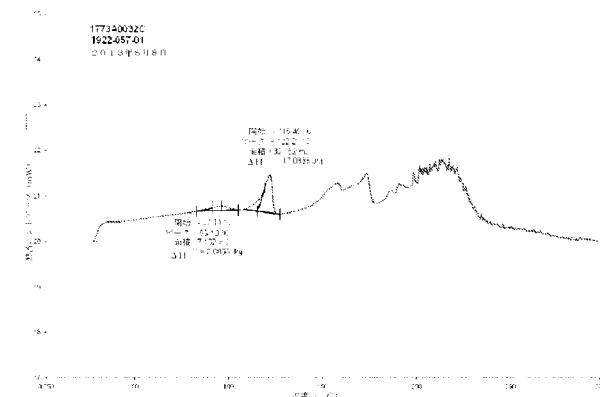
【図12】



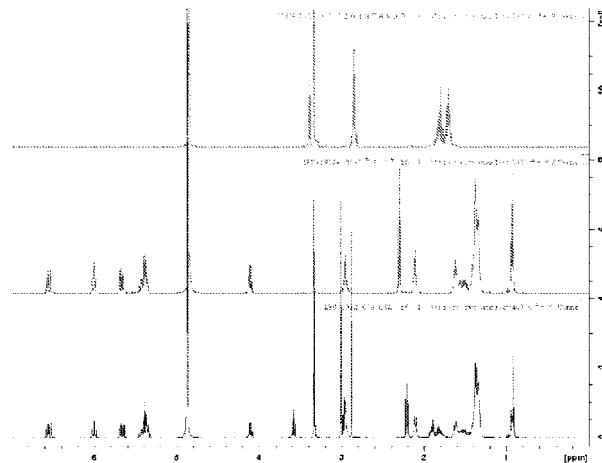
【図14】



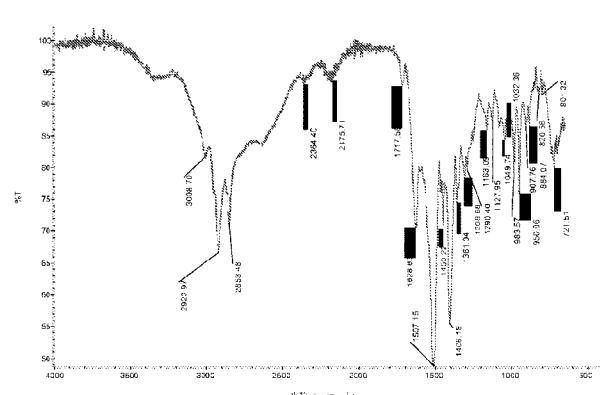
【図13】



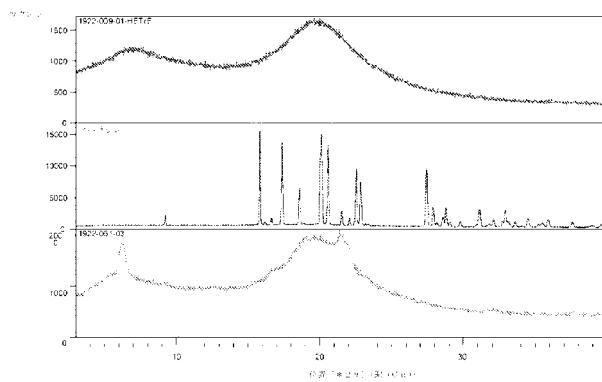
【図15】



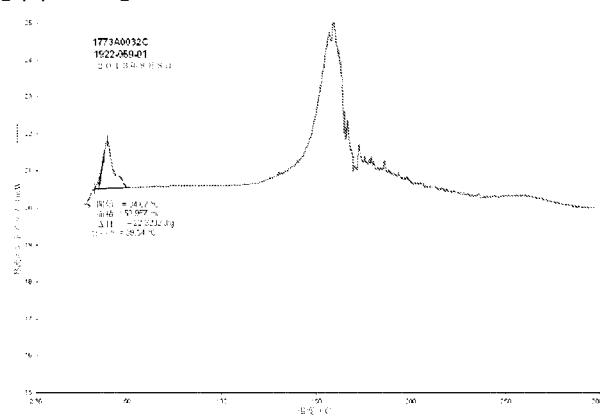
【図16】



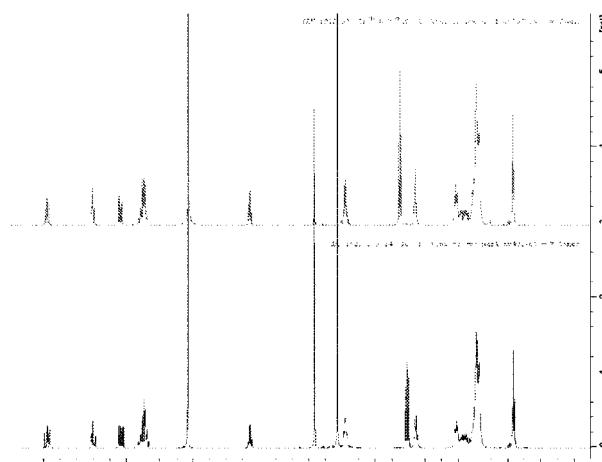
【図18】



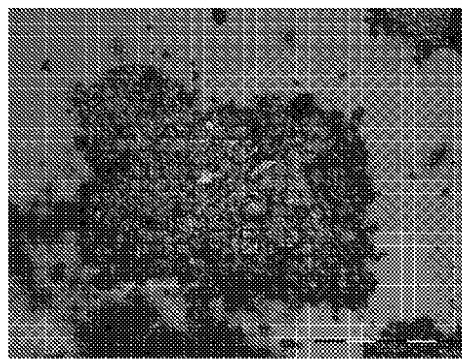
【図17】



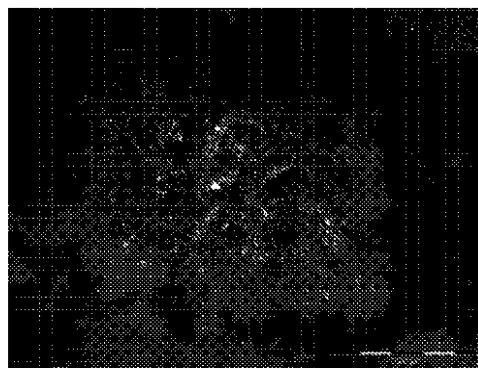
【図19】



【図 20 A】

**FIG. 20A**

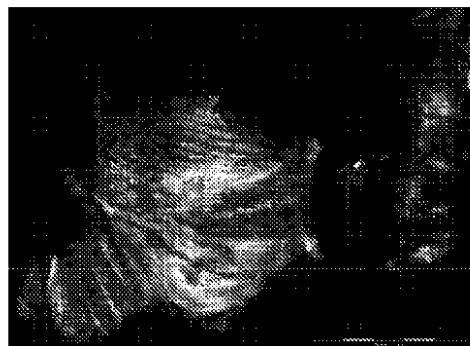
【図 20 B】

**FIG. 20B**

【図 20 C】

**FIG. 20C**

【図 20 D】

**FIG. 20D**

【図 20E】

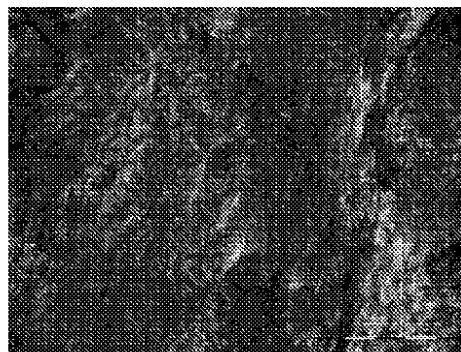


FIG. 20E

【図 20F】

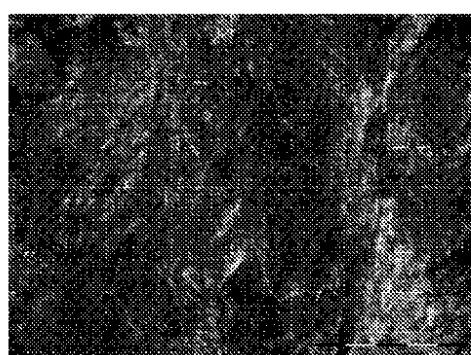


FIG. 20F

【図 20G】

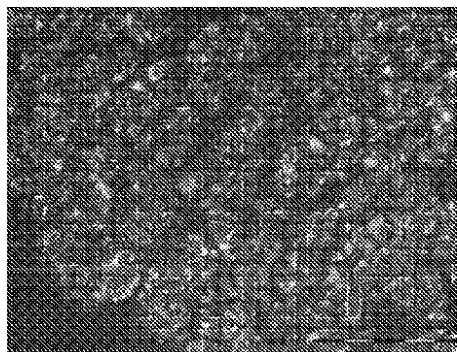


FIG. 20G

【図 20H】

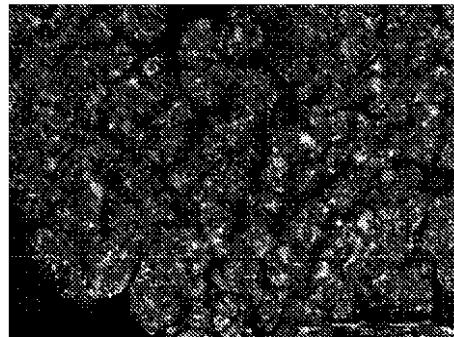
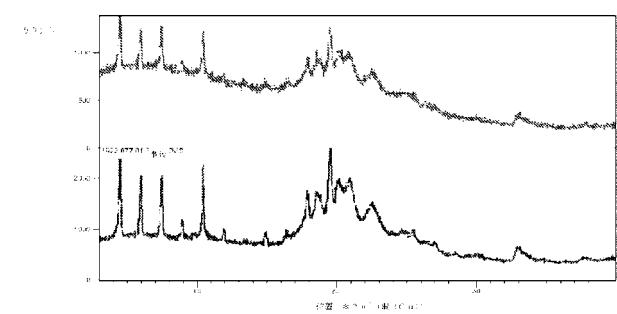


FIG. 20H

【図 21】



【図22】

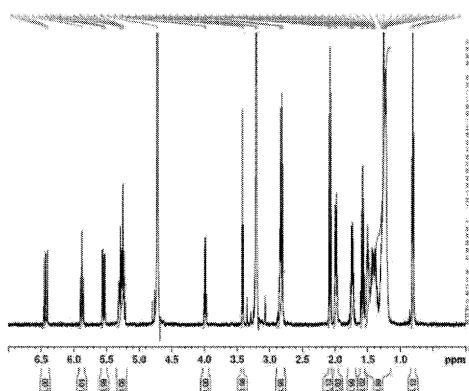
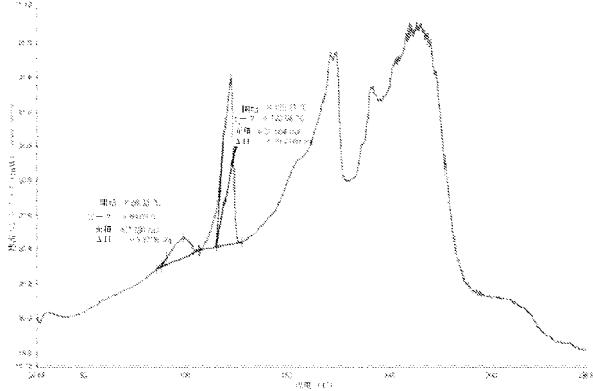


FIG. 22

【図24】



【図23】

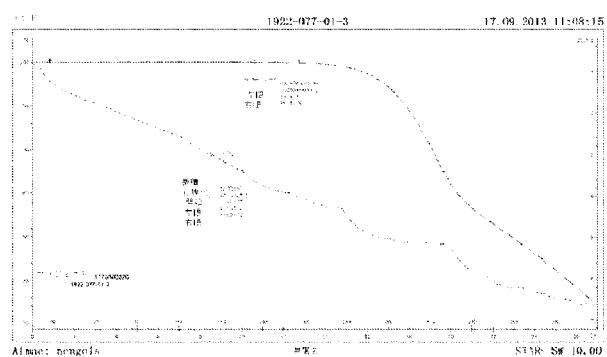


FIG. 22

【図25】

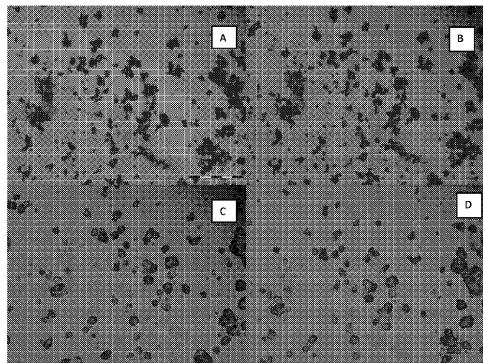
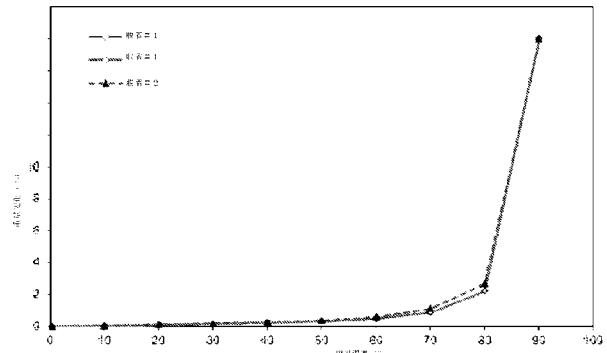
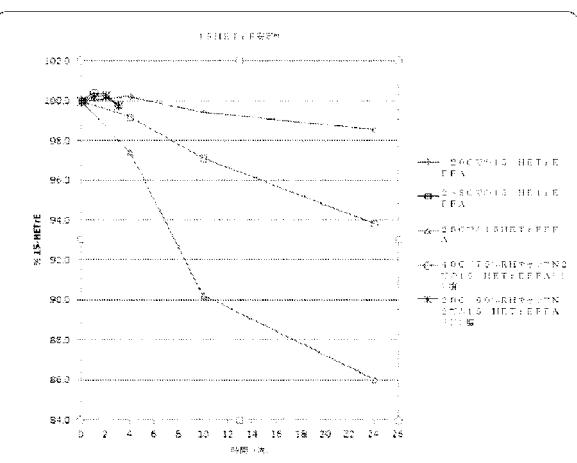


FIG. 25

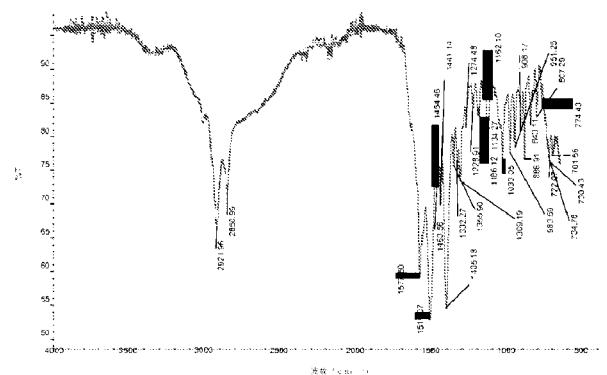
【図26】



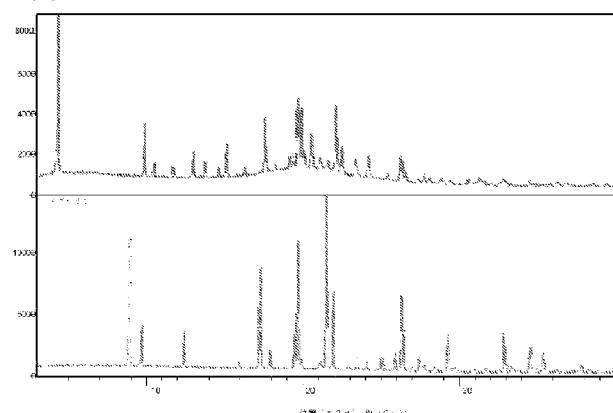
【図28】



【図27】



【図 29】



【図 30】

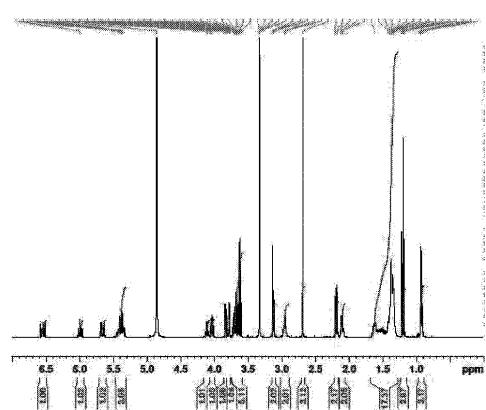


FIG. 30

【図 31 B】

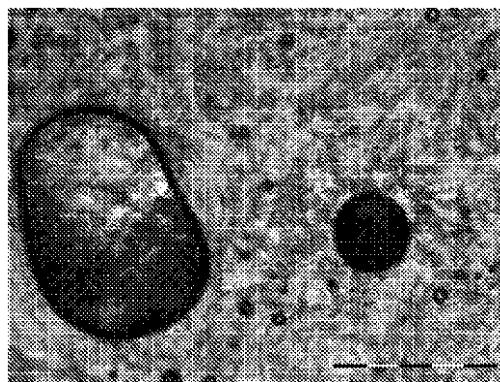


FIG. 31B

【図 31 A】

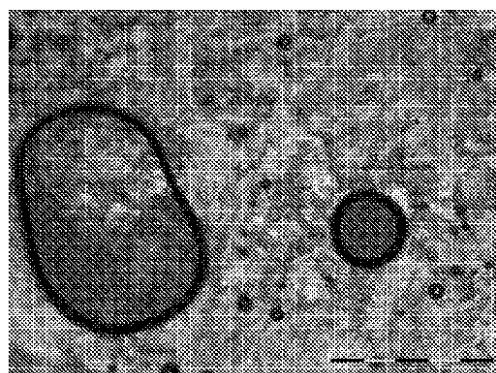


FIG. 31A

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2014/003027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07C215/10 C07C229/26 C07C409/04 C07C241/04 C07C59/42  
A61K31/202 A61P17/10

## 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)  
C07C A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/34549 A1 (ALCON UNIVERSAL LTD [CH]; SCHNEIDER L WAYNE [US]; CONROW RAYMOND E [US] 17 May 2001 (2001-05-17)	1,2, 4-10, 12-15, 19,55, 57-75 3,11,56
Y	the whole document page 13, line 6 - line 15; example 1 ----- -/-	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 April 2015

28/04/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mooren, Nicolai

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/003027

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/125330 A1 (EQUATEQ LTD [GB]; KELLIHER ADAM [GB]; CAMERON NORMAN [GB]; MORRISON AN) 4 November 2010 (2010-11-04) cited in the application	1,2, 4-10, 12-20, 22-25, 27-30, 32-35, 37-40, 42-45, 47-50, 52-55, 57-79
Y	the whole document page 22, line 23 - page 23, line 5 page 14, line 21 - line 23	3,11,21, 26,31, 36,41, 51,56
A	-----	46
Y	WO 2004/072013 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; TANAMI TOHRU [JP]; ONO NAOYA [JP]; CHONAN T) 26 August 2004 (2004-08-26) abstract Example 1, Comparative Example -----	3,11,21, 26,31, 36,41, 51,56

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/003027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0134549	A1 17-05-2001	AR 032607 A1		19-11-2003
		AT 301630 T		15-08-2005
		AU 776187 B2		02-09-2004
		AU 1101401 A		06-06-2001
		BR 0015436 A		16-07-2002
		CA 2388044 A1		17-05-2001
		CN 1387503 A		25-12-2002
		DE 60021908 D1		15-09-2005
		DE 60021908 T2		06-04-2006
		DK 1228028 T3		14-11-2005
		EP 1228028 A1		07-08-2002
		ES 2242643 T3		16-11-2005
		HK 1045302 A1		14-10-2005
		JP 2003513949 A		15-04-2003
		MX PA02004701 A		10-09-2004
		PL 356093 A1		14-06-2004
		PT 1228028 E		31-10-2005
		TR 200201250 T2		23-09-2002
		TW I283176 B		01-07-2007
		US 6429227 B1		06-08-2002
		WO 0134549 A1		17-05-2001
<hr/>				
WO 2010125330	A1 04-11-2010	AU 2010243368 A1		15-12-2011
		CA 2762009 A1		04-11-2010
		CN 102448453 A		09-05-2012
		EP 2424519 A1		07-03-2012
		JP 5608220 B2		15-10-2014
		JP 2012525362 A		22-10-2012
		KR 20120023729 A		13-03-2012
		NZ 596674 A		27-09-2013
		SG 175848 A1		29-12-2011
		US 2012122982 A1		17-05-2012
		WO 2010125330 A1		04-11-2010
<hr/>				
WO 2004072013	A1 26-08-2004	NONE		
<hr/>				

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00
<b>A 6 1 P 31/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/00
<b>A 6 1 P 1/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/18
<b>A 6 1 P 3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06
<b>A 6 1 P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00

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

(72)発明者 デビッド コウグフラン

アイルランド国 18 ダブリン レバーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク シー／オー トリンテック ビルディング

(72)発明者 ビル ドウネス

アイルランド国 18 ダブリン レバーズタウン サウス カウンティ ビジネス パーク シー／オー トリンテック ビルディング

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA01 GA13 GA14 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA75

ZA89 ZB11 ZB31 ZC33

4C206 AA01 AA02 DA07 KA12 KA13 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA75

ZA89 ZB11 ZB31 ZC33

4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB22 AB27 AB29 BN10 BS70