

(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2011-500780

(P2011-500780A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 239/69	(2006.01)	C O 7 D 239/69	C S P B	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)				

(21) 出願番号	特願2010-530564 (P2010-530564)	(71) 出願人	508116469
(86) (22) 出願日	平成20年10月24日 (2008.10.24)		ジェネリクス・(ユーケー)・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月9日 (2010.6.9)		イギリス・E N 6・1 A G・ハートフォー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/050986		ドシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・
(87) 国際公開番号	W02009/053748		レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし
(87) 国際公開日	平成21年4月30日 (2009.4.30))
(31) 優先権主張番号	2108/MUM/2007	(74) 代理人	100108453
(32) 優先日	平成19年10月24日 (2007.10.24)		弁理士 村山 靖彦
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100064908
			弁理士 志賀 正武
		(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規結晶形

(57) 【要約】

本発明は、ボセンタンの新規結晶形及びその製造方法に関する。さらに、本発明は、前記結晶形を含む医薬組成物及びエンドセリン受容体媒介疾患、例えば、高血圧、胚高血圧、虚血、血管痙攣、及び狭心症などの心臓血管疾患に罹患している患者の治療における前記医薬組成物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 . 0 2、6 . 1 2、8 . 3 8、9 . 3 9、1 0 . 0 4、1 5 . 2 6、1 7 . 7 2、1 7 . 9 8、1 8 . 8 1、1 9 . 2 8、2 0 . 3 1、2 1 . 0 5、2 7 . 5 7、3 1 . 9 1、及び 4 5 . 6 5 ± 0 . 2 ° の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 2】

実質的に図 1 に示す X R P D トレースを有する、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 3】

約 9 3 ± 2 及び約 1 9 6 ± 2 の吸熱ピークを含む D S C トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 5。 10

【請求項 4】

実質的に図 2 に示す D S C トレースを有する、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 5】

実質的に図 3 に示す T G A トレースを有する、ボセンタンの結晶形 5。

【請求項 6】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；
(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
(c) 工程 (b) で得られた結晶固体を単離する工程
を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 5 の製造方法。 20

【請求項 7】

工程 (a) における前記溶媒がエチルアセトアセテートを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記溶媒が、工程 (a) において、透明な溶液が得られるまで加熱される、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記溶液を、工程 (b) において、冷却することによって結晶固体を沈殿させる、請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記沈殿した固体が、工程 (c) において、濾過によって単離される、請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 11】

工程 (c) で単離した固体を、重量が一定になるまで真空条件下で乾燥させる、請求項 6 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

(a) 透明溶液が得られるまでエチルアセトアセテート中でボセンタンを加熱する工程；
(b) 沈殿が形成するまで工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；及び
(c) 工程 (b) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を真空条件下、約 2 0 ~ 4 0 で重量が一定になるまで乾燥させる工程
を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 5 の製造方法。 40

【請求項 13】

3 . 8 7、7 . 5 1、8 . 8 4、1 1 . 1 4、1 8 . 7 4、及び 2 3 . 3 0 ± 0 . 2 ° の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 14】

実質的に図 4 に示す X R P D トレースを有する、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 15】

約 7 8 ± 2 及び約 1 3 4 ± 2 の吸熱ピークを含む D S C トレースによって特徴 50

付けられる、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 16】

実質的に図 5 に示す D S C トレースを有する、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 17】

実質的に図 6 に示す T G A トレースを有する、ボセンタンの結晶形 6。

【請求項 18】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒及び任意に水にボセンタンを溶解する工程；
(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
(c) 工程 (b) で得られた結晶個体を単離する工程
を含む、請求項 13 から 17 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 6 の製造方法。

10

【請求項 19】

工程 (a) における前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の 1 つ又は複数が C₁ - C₆ アルコールである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

ボセンタンが、工程 (a) において、ブタン - 2 - オール及びアミルアルコール中で加熱し、水を添加して溶解される、請求項 18 又は 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記固体を、工程 (b) において、工程 (a) で得られた溶液を冷却し、シクロヘキサンを添加して沈殿させる、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 22】

工程 (b) で沈殿した固体を濾過によって単離する、請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

工程 (c) で単離した固体を、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

(a) 1 又は複数の C₁ - C₆ アルコールを含む溶媒系にボセンタンを溶解又は懸濁する工程；
(b) 工程 (a) で得られた溶液又は懸濁物に、透明溶液が得られるまで水を添加する工程；
(c) 工程 (b) で得られた溶液を約 20 ~ 40 まで冷却する工程；
(d) 工程 (c) で得られた溶液に沈殿が形成するまでシクロヘキサンを添加する工程；
及び
(e) 得られた沈殿固体を濾過して、真空条件下、約 20 ~ 30 で重量が一定になるまで乾燥させる工程
を含む、請求項 13 から 17 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 6 の製造方法。

30

【請求項 25】

工程 (a) の溶媒系が、ブタン - 2 - オール及びアミルアルコールを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記溶媒が工程 (a) で約 80 まで加熱される、請求項 24 又は 25 に記載の方法。

40

【請求項 27】

3.64、4.23、4.95、7.04、7.68、8.23、9.05、9.66、10.48、13.95、15.20、16.17、17.37、18.06、20.03、22.13、及び 23.62 ± 0.2 の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 28】

実質的に図 7 に示す X R P D トレースを有する、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 29】

約 75 ± 2 及び約 130 ± 2 の吸熱ピークを含む D S C トレースによって特徴

50

付けられる、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 3 0】

実質的に図 8 に示す D S C トレースを有する、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 3 1】

実質的に図 9 に示す T G A トレースを有する、ボセンタンの結晶形 7。

【請求項 3 2】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；

(b) 工程 (a) で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び

(c) 工程 (b) で得られた結晶個体を単離する工程

を含む、請求項 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

10

【請求項 3 3】

ボセンタンが、工程 (a) において、透明な溶液が得られるまで前記溶媒又は前記溶媒の各々に溶解される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

ボセンタンが、工程 (a) において、前記溶媒又は前記溶媒の各々を加熱することによって溶解される、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

工程 (a) の前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の 1 つ若しくは複数が $C_1 - C_6$ アルコールである、請求項 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

工程 (a) の前記溶媒がシクロヘキサノンと n - ブタノールとの混合物である、請求項 3 2 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

工程 (a) の前記溶媒がシクロヘキサノンとエタノールとの混合物である、請求項 3 2 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記結晶固体を、工程 (a) で得られた溶液に n - ヘキサンを添加することによって沈殿させる、請求項 3 2 から 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記固体が、工程 (c) において、濾過によって単離される、請求項 3 2 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 0】

工程 (c) で単離した固体を、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる、請求項 3 2 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

(a) シクロヘキサノンと $C_1 - C_6$ アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；

(b) 攪拌しながら約 3 0 分以内に約 3 0 まで工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；

(c) 工程 (b) で得られた溶液に n - ヘキサンを添加して、沈殿を形成させ、約 2 ~ 5 時間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び

(d) 工程 (c) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を、真空条件下、約 2 0 ~ 4 0 で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項 2 7 から 3 1 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

40

【請求項 4 2】

工程 (a) における $C_1 - C_6$ アルコールが n - ブタノールである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

ボセンタンが、工程 (a) において、透明溶液が得られるまで混合物を加熱することによって溶解される、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の方法。

50

【請求項 44】

(a) シクロヘキサノンと $C_1 - C_6$ アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；

(b) 攪拌しながら約 30 分以内に約 30 まで、工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；

(c) 工程 (b) で得られた溶液に n -ヘキサンを添加し、沈殿を形成させ、約 15 ~ 25 時間の間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び

(d) 工程 (c) で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を、真空条件下、約 20 ~ 40 で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項 27 から 31 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 7 の製造方法。

10

【請求項 45】

工程 (a) の $C_1 - C_6$ アルコールがエタノールである、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

ボセンタンが、工程 (a) において、透明溶液が得られるまで混合物を加熱することによって溶解される、請求項 44 又は 45 に記載の方法。

【請求項 47】

9.47、13.41、14.52、15.46、15.73、16.35、16.88、17.99、18.87、19.25、20.53、21.82、23.02、23.83、24.61、24.86、25.13、及び $26.03 \pm 0.2^\circ$ の 2 値のピークから選択される 2 以上のピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 8。

20

【請求項 48】

実質的に図 10 に示す XRPD トレースを有する、ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 49】

約 58 ± 2 及び約 110 ± 2 の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられる、ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 50】

実質的に図 11 に示す DSC トレースを有する、ボセンタンの結晶形 8。

【請求項 51】

実質的に図 12 に示す TGA トレースを有する、ボセンタンの結晶形 8。

30

【請求項 52】

(a) 1 つ又は複数の有機溶媒中でボセンタンを混合する工程；

(b) 工程 (a) で得られた混合物を濾過する工程；

(c) 工程 (b) で得られた濾過物から結晶固体を沈殿させる工程；及び

(d) 工程 (c) で得られた結晶個体を単離する工程

を含む、請求項 47 から 51 のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形 8 の製造方法。

【請求項 53】

ボセンタンが、工程 (a) において、エチルアセトアセテート、オクタノール、及び n -ペンチルアセテートの混合物中で加熱される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

40

工程 (b) において、前記混合物を依然として加熱しながら真空条件下で濾過する、請求項 52 又は 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記結晶固体が、工程 (c) で濾過物を冷却することによって得られる、請求項 52 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記結晶固体を、工程 (d) で濾過し、真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる、請求項 52 から 55 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

(a) エチルアセトアセテート、オクタノール、及び n -ペンチルアセテートの混合物

50

にボセンタンを溶解する工程；

(b) 真空条件下において工程(a)で得られた溶液を濾過する工程；

(c) 沈殿が形成するまで工程(b)で得られた濾過物を冷却する工程；及び

(d) 工程(c)で得られた沈殿物を濾過して、前記沈殿物を真空条件下、約20～40で重量が一定になるまで乾燥させる工程

を含む、請求項47から51のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形8の製造方法。

【請求項58】

ボセンタンが、工程(a)において、約90～110まで混合物を加熱することによって溶解される、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

10%未満の他の形状のボセンタンを含む、請求項1から5、13から17、27から31、又は47から51のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項60】

5%未満の他の形状のボセンタンを含む、請求項59に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項61】

1%未満の他の形状のボセンタンを含む、請求項60に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項62】

0.1%未満の他の形状のボセンタンを含む、請求項61に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項63】

医薬において使用するための、請求項1から5、13から17、27から31、47から51、又は59から62のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項64】

エンドセリン受容体媒介疾患を治療又は予防するための、請求項63に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項65】

前記エンドセリン受容体媒介疾患が心臓血管疾患である、請求項64に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項66】

前記心臓血管疾患が高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症である、請求項65に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項67】

前記心臓血管疾患が肺動脈高血圧である、請求項66に記載のボセンタンの結晶形。

【請求項68】

請求項1から5、13から17、27から31、47から51、又は59から67のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形の1つ又は複数、及び医薬品として許容される賦形剤の1つ又は複数を含む、医薬組成物。

【請求項69】

エンドセリン受容体媒介疾患の治療又は予防のための、請求項1から5、13から17、27から31、47から51、若しくは59から67のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形の1つ又は複数の使用、又は請求項68に記載の組成物の使用。

【請求項70】

心臓血管疾患の治療又は予防のための、請求項69に記載の使用。

【請求項71】

前記心臓血管疾患が高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症である、請求項70に記載の使用。

【請求項72】

前記心臓血管疾患が肺動脈高血圧である、請求項71に記載の使用。

【請求項73】

請求項1から5、13から17、27から31、47から51、若しくは59から67

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載のボセンタンの結晶形の１つ若しくは複数、又は請求項６８に記載の組成物の治療上又は予防上有効量を、必要な患者に投与する工程を含む、エンドセリン受容体媒介疾患を治療又は予防する方法。

【請求項７４】

前記エンドセリン受容体媒介疾患が心臓血管疾患である、請求項７３に記載の方法。

【請求項７５】

前記心臓血管疾患が高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症である、請求項７４に記載の方法。

【請求項７６】

前記心臓血管疾患が肺動脈高血圧である、請求項７５に記載の方法。

10

【請求項７７】

前記患者が哺乳動物である、請求項７３から７６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７８】

前記哺乳動物がヒトである、請求項７７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ボセンタンの新規結晶形及びその製造方法に関する。さらに、本発明は、前記結晶形を含む医薬組成物、並びにエンドセリン受容体媒介疾患、例えば、高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、及び狭心症などの心臓血管疾患に罹患している患者の治療における前記組成物の使用に関する。

20

【背景技術】

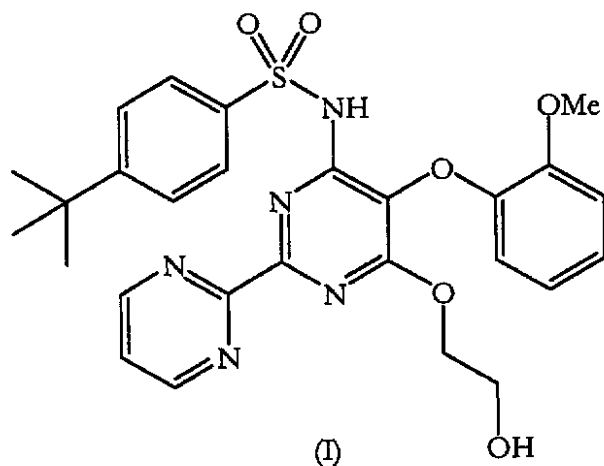
【０００２】

ボセンタンは、構造式（Ⅰ）で表わされ、４-tertブチル N [6 (2 ヒドロキシエトキシ) - 5 (2 メトキシフェノキシ) - 2 (2 ピリミジニル) - ピリミジン 4 イル] ベンゼンスルホンアミドと化学的に名付けられており、エンドセリン受容体アンタゴニストである。ボセンタンは、高血圧、虚血、血管痙攣、及び狭心症などの心臓血管疾患の治療に有用である。ボセンタンは現在 Tracleer (登録商標) として市販されており、肺動脈高血圧 (PAH) の治療に適応され、第三段階の機能状態である患者の運動能力及び症状を改善する。

30

【０００３】

【化１】



40

【０００４】

多形とは、１種超の形状又は結晶構造が存在する固体物質の機能である。各結晶構造は、多形体と称され、異なる物理特性を有し得る。したがって、単独の化合物が各種の多形体（結晶構造）を生じ、各形状が、異なる溶解プロファイル、異なる融点、及び／または異なる X 線回折ピークなどの異なる特有の物理特性を有し得る。それによって、溶解度及

50

びその結果である身体における取り込み速度が変化し、所望の値よりも低い又は高い生物学的活性を生じ得る。極端な場合には、望ましくない多形体は毒性すら示し得る（例えば、K. Knapman, Modern Drug Discoveries, March 2000, page 53参照のこと）。製造中に未知の多形体が生じることは、非常に大きな影響を及ぼす。化合物の多形体の形状は、X線回折分光分析によって実験室で区別することが可能であり、赤外線分光分析、示差走査熱量測定、熱重量分析、及び融点分析などの他の方法によって区別することが可能である。加えて、同一の活性医薬成分の異なる多形体の形状の特性は、APIを含む医薬組成物の製造に影響を及ぼすことが医薬業界においてよく知られている。例えば、APIの可溶性、安定性、流動性、取扱い容易性、及び圧縮性、並びに医薬品の安全性及び有効性は、多形体の形状に依存し得る。

10

【0005】

次いで、多形体を理解し、調節することによって、新規医薬の上市において大きな利点が得られる。第一に、ある医薬品について任意のあり得る多形体を予測することによって、他の多形体の形状による医薬の製造又は保存の間の汚染の可能性を無くすることが可能である。汚染を把握できなければ、ある場合には、生命を脅かす結果にもなり得る。製造の間における意図していない多形体の結晶化は、数週間又はさらには数ヶ月の製造休止を意味し、そこで科学者は新規結晶形の原因を見出して修正するか、又は新規形状について認可を得るために更に一通りの試験を実施する。

【0006】

米国食品医薬品局（FDA）が各薬物製造業者に求める個々の医薬品の安全性及び有効性に対する単独の薬物における異なる多形体の形状の潜在的な効果が非常に重要であるため、各種の個々の多形体の形状の割合が、存在する場合には、調節され、且つ、バッチ間及びFDAに認可された薬物／製品規格と一致するように、少なくとも合成プロセスを調節する。合成プロセスにおいて調節されないままであれば、FDAに認可された規格を超える割合の所定の多形体の割合が、市販に見合わない不良バッチをもたらす。したがって、FDAは、典型的には、多形体の形状の同定及び調節を含む、米国で市販されている各医薬品において使用される各薬物の完全な特性決定を必要とする。さらに、FDAは、しっかりとした合成プロセスの規格、及び個々の薬物及び医薬品を一貫して製造する管理を求める。

20

【先行技術文献】

30

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】K. Knapman, Modern Drug Discoveries, March 2000, page 53

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

医薬として有用な化合物の新規多形体の形状の発見は、医薬品の特性を改善する新しい機会をもたらす。新規多形体の形状の調製は、高い化学的純度及び多形体としての純度、すなわち、低いレベルの化学的な不純物又は他の結晶形で、製品を提供することも可能である。また、剤形を研究する者は、設計、例えば、所望の放出プロファイル又は他の所望の特性を備えた薬品の剤形の設計に利用可能な材料が得られる。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

ボセンタンの新規結晶形を調製及び特性決定した。その製造方法を以下に記載する。ボセンタンの新規結晶形は、有利な特性、例えば、良好な溶解性、バイオアベイラビリティ、安定性、流動性、取扱い容易性、圧縮性、安全性、又は有効性を有することが見出された。

【0010】

したがって、本発明の第一の態様は、4.02、6.12、8.38、9.39、10.04、15.26、17.72、17.98、18.81、19.28、20.31、

50

21.05、27.57、31.91、及び45.65±0.2° の2値におけるピークから選択される、2以上（好ましくは、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、11以上、12以上、13以上、14以上、又は15）の特徴的なXRPDピークを含むボセンタンの結晶形5を提供する。

【0011】

第二の態様では、実質的に図1に示すXRPDトレースを有するボセンタンの結晶形5を提供する。

【0012】

第三の態様では、ボセンタン結晶形5が、約93及び約196、好ましくは約92.65及び約195.90（全て±2）の吸熱ピークを含むDSCトレースによって特徴付けられる。

10

【0013】

第四の態様では、実質的に図2に示すDSCトレースを有するボセンタンの結晶形5を提供する。

【0014】

本発明の第五の態様では、実質的に図3に示すTGAトレースを有するボセンタンの結晶形5を提供する。

【0015】

好ましくは、本発明のボセンタンの結晶形5は、非晶質のボセンタンを含む他の多形体の形状を実質的に含まない。好ましくは、10%未満、好ましくは5%未満、好ましくは3%未満、好ましくは2%未満、好ましくは1%未満、好ましくは0.5%未満、好ましくは0.1%未満で、非晶質のボセンタンを含む他の結晶多形の形状を含む。

20

【0016】

本発明の第六の態様は、

- (a) 1つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；
 - (b) 工程(a)において得られる溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
 - (c) 工程(b)から得られる結晶固体を単離する工程
- を含む、ボセンタンの結晶形5の製造方法を提供する。

【0017】

好ましい実施態様では、前記溶媒はエチルアセトアセテートを含む。他の実施態様では、前記溶媒は透明な溶液が得られるまで工程(a)で加熱される。更なる実施態様では、溶液を冷却することによって結晶固体を沈殿させる。更なる実施態様では、前記沈殿固体を濾過によって単離し、好ましくは、単離した固体を重量が一定になるまで真空条件下で乾燥させる。

30

【0018】

第七の態様は、

- (a) 透明溶液が得られるまでエチルアセトアセテート中でボセンタンを加熱する工程；
 - (b) 沈殿が形成するまで工程(a)で得られた溶液を冷却する工程；及び
 - (c) 工程(b)で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を真空条件下20~40、好ましくは25で重量が一定になるまで乾燥させる工程
- を含む、ボセンタンの結晶形5の製造方法を提供する。

40

【0019】

本発明の第八の態様では、3.87、7.51、8.84、11.14、18.74、及び23.30±0.2° の2値のピークから選択される、2以上のピーク（好ましくは、3以上、4以上、5以上、又は6以上のピーク）を含むX線回折パターンによって特徴付けられるボセンタンの結晶形6を提供する。

【0020】

第九の態様は、実質的に図4に示すXRPDトレースを有するボセンタンの結晶形6を提供する。

【0021】

50

第十の態様は、約 7.8 及び約 13.4、好ましくは約 7.75 及び約 13.408（全て ± 2 、好ましくは全て ± 0.5 ）の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられるボセンタンの結晶形 6 を提供する。

【0022】

第十一の態様は、実質的に図 5 に示す DSC トレースを有するボセンタンの結晶形 6 を提供する。

【0023】

第十二の態様は、実質的に図 6 に示す TGA トレースを有するボセンタンの結晶形 6 を提供する。

【0024】

好ましくは、本発明のボセンタンの結晶形 6 は、非晶質のボセンタンを含む他の多形体の形状を実質的に含まない。好ましくは、10%未満、好ましくは5%未満、好ましくは3%未満、好ましくは2%未満、好ましくは1%未満、好ましくは0.5%未満、好ましくは0.1%未満で、非晶質のボセンタンを含む他の多形体の形状を含む。

【0025】

本発明の十三の態様によれば、

(a) 1つ又は複数の有機溶媒及び任意に水にボセンタンを溶解する工程；
(b) 工程(a)で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
(c) 工程(b)から得られた結晶個体を単離する工程
を含む、ボセンタンの結晶形 6 の製造方法が提供される。

【0026】

好ましい実施態様では、前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の1つ若しくは複数が C₁ - C₆ アルコールである。特に好ましい実施態様では、ボセンタンは、工程(a)において、ブタン-2-オール及びアミルアルコール中で加熱し、水を添加して溶解する。他の実施態様では、前記固体は、工程(a)で得られた溶液を冷却し、シクロヘキサンを添加して沈殿させる。好ましくは、沈殿した固体を濾過によって単離し、その固体は好ましくは真空条件下で重量が一定になるまで乾燥させる。

【0027】

本発明の第十四の態様は、

(a) 1つ又は複数の C₁ - C₆ アルコールを含む溶媒系にボセンタンを溶解又は懸濁する工程；
(b) 工程(a)で得られた溶液又は懸濁物に、透明溶液が得られるまで水を添加する工程；
(c) 工程(b)で得られた溶液を約 20 ~ 40 まで冷却する工程；
(d) 工程(c)で得られた溶液に沈殿が形成するまでシクロヘキサンを添加する工程；
及び
(e) 得られた沈殿固体を濾過して、約 20 ~ 30 で重量が一定になるまで真空条件下で乾燥させる工程
を含む、ボセンタンの結晶形 6 の製造方法を提供する。

【0028】

好ましい実施態様では、前記溶媒系は、ブタン-2-オール及びアミルアルコールを含み、好ましくは工程(a)で約 80 まで加熱される。

【0029】

本発明の第十五の態様では、3.64、4.23、4.95、7.04、7.68、8.23、9.05、9.66、10.48、13.95、15.20、16.17、17.37、18.06、20.03、22.13、及び 23.62 $\pm 0.2^\circ$ の 2 値のピークから選択される 2 以上のピーク（好ましくは、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、8 以上、9 以上、10 以上、11 以上、12 以上、13 以上、14 以上、15 以上、16 以上、又は 17 のピーク）を含む X 線回折パターンによって特徴付けられるボセンタンの結晶形 7 を提供する。

10

20

30

40

50

【0030】

第十六の態様は、実質的に図7に示すXRPDトレースを有するボセンタンの結晶形7を提供する。

【0031】

第十七の態様は、約75°及び約130°、好ましくは約74.58°及び約129.99°（全て±2°）の吸熱ピークを含むDSCトレースによって特徴付けられるボセンタンの結晶形7を提供する。

【0032】

第十八の態様は、実質的に図8に示すDSCトレースを有するボセンタンの結晶形7を提供する。

10

【0033】

本発明の第十九の態様は、実質的に図9に示すTGAトレースを有するボセンタンの結晶形7を提供する。

【0034】

好ましくは、本発明のボセンタンの結晶形7は、非晶質のボセンタンを含む他の多形体の形状を実質的に含まない。好ましくは、10%未満、好ましくは5%未満、好ましくは3%未満、好ましくは2%未満、好ましくは1%未満、好ましくは0.5%未満、好ましくは0.1%未満で、非晶質のボセンタンを含む他の結晶多形の形状を含む。

【0035】

本発明の二十の態様は、

20

- (a) 1つ又は複数の有機溶媒にボセンタンを溶解する工程；
 - (b) 工程(a)で得られた溶液から結晶固体を沈殿させる工程；及び
 - (c) 工程(b)から得られた結晶個体を単離する工程
- を含む、ボセンタンの結晶形7の製造方法が提供する。

【0036】

好ましい実施態様では、ボセンタンが、透明な溶液が得られるまで前記溶媒又は前記溶媒の各々に溶解される。好ましくは、ボセンタンは、工程(a)において前記溶媒又は前記溶媒の各々を加熱することによって溶解する。他の好ましい実施態様では、前記溶媒、前記溶媒の各々、又は前記溶媒の1つ若しくは複数がC₁-C₆アルコールである。最も好ましくは、溶媒がシクロヘキサノンとn-ブタノールとの混合物であるか、又は代替的には、溶媒がシクロヘキサノンとエタノールとの混合物である。更なる実施態様では、前記結晶固体は、工程(a)で得られた溶液にn-ヘキサンを添加することによって沈殿させる。好ましくは、前記固体は濾過によって単離し、より好ましくは、単離した固体を、重量が一定になるまで真空条件下で乾燥させる。

30

【0037】

本発明の第二十一の態様では、

- (a) シクロヘキサノンとC₁-C₆アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；
 - (b) 攪拌しながら約30分以内に約30°まで工程(a)で得られた溶液を冷却する工程；
 - (c) 工程(b)で得られた溶液にn-ヘキサンを添加して、沈殿を形成させ、約2~5時間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び
 - (d) 工程(c)で得られた懸濁物を濾過して、得られた固体を真空条件下で約20~40°、好ましくは25°で、重量が一定になるまで乾燥させる工程
- を含む、ボセンタンの結晶形7の製造方法を提供する。

40

【0038】

好ましい実施態様では、C₁-C₆アルコールはn-ブタノールである。好ましくは、ボセンタンは、工程(a)において、透明溶液が得られるまで、好ましくは約50°で、混合物を加熱することによって溶解する。

【0039】

50

代替的には、本発明の第二十二の態様では、

- (a) シクロヘキサノンと $C_1 - C_6$ アルコールとの混合物にボセンタンを溶解する工程；
(b) 攪拌しながら約 20 分以内に約 30 まで、工程 (a) で得られた溶液を冷却する工程；
(c) 工程 (b) で得られた溶液に n -ヘキサンを添加し、沈殿を形成させ、約 15 ~ 25 時間の間に亘って懸濁物を攪拌する工程；及び
(d) 工程 (c) で得られた懸濁物を濾過して、真空条件下で約 20 ~ 40 、好ましくは約 25 で、重量が一定になるまで乾燥させる工程
を含む、ボセンタンの結晶形 7 の製造方法を提供する。

10

【0040】

特に好ましい実施態様では、 $C_1 - C_6$ アルコールはエタノールである。好ましくは、ボセンタンは、工程 (a) において、透明溶液が得られるまで、好ましくは約 80 で、混合物を加熱することによって溶解する。

【0041】

本発明の第二十三の態様は、9.47、13.41、14.52、15.46、15.73、16.35、16.88、17.99、18.87、19.25、20.53、21.82、23.02、23.83、24.61、24.86、25.13、及び 26.03 ± 0.2° の 2 値のピークから選択される 2 以上のピーク（好ましくは、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 以上、8 以上、9 以上、10 以上、11 以上、12 以上、13 以上、14 以上、15 以上、16 以上、17 以上、又は 18 のピーク）を含む X 線回折パターンによって特徴付けられるボセンタンの結晶形 8 を提供する。

20

【0042】

代替的な実施態様では、本発明の第二十三の実施態様は、3.73、7.43、14.95、及び 19.78 ± 0.2° のピークから選択される 2 以上のピーク（好ましくは 3 以上又は 4 のピーク）を含む X 線回折パターンによって特徴付けられるボセンタンの結晶形 8 を提供する。

【0043】

第二十四の態様は、実質的に図 10 に示す XRPD トレースを有するボセンタンの結晶形 8 を提供する。

30

【0044】

第二十五の態様は、約 58 及び約 110 、好ましくは約 58.29 及び約 109.55 （全て ± 2 ）の吸熱ピークを含む DSC トレースによって特徴付けられるボセンタンの結晶形 8 を提供する。

【0045】

第二十六の態様は、実質的に図 11 に示す DSC トレースを有するボセンタンの結晶形 8 を提供する。

【0046】

第二十七の態様は、実質的に図 12 に示す TGA トレースを有するボセンタンの結晶形 8 を提供する。

40

【0047】

好ましくは、本発明のボセンタンの結晶形 8 は、非晶質のボセンタンを含む他の多形体の形状を実質的に含まない。好ましくは、10% 未満、好ましくは 5% 未満、好ましくは 3% 未満、好ましくは 2% 未満、好ましくは 1% 未満、好ましくは 0.5% 未満、好ましくは 0.1% 未満で、非晶質のボセンタンを含む他の結晶多形の形状を含む。

【0048】

本発明の二十八態様は、

- (a) 1 つ又は複数の有機溶媒中でボセンタンを混合する工程；
(b) 工程 (a) で得られた混合物を濾過する工程；及び
(c) 工程 (b) で得られた濾過物から結晶個体を単離する工程

50

を含む、ボセンタンの結晶形 8 の製造方法を提供する。

【0049】

好ましくは、第二十八の態様の方法は、

- (a) 1 つ又は複数の有機溶媒中でボセンタンを混合する工程；
- (b) 工程 (a) で得られた混合物を濾過する工程；
- (c) 工程 (b) で得られた濾過物から結晶固体を沈殿させる工程；及び
- (d) 工程 (c) で得られた結晶個体を単離する工程

を含む。

【0050】

好ましくは、ボセンタンは、工程 (a) において、エチルアセトアセテート、オクタノール、及び n - ペンチルアセテートの混合物中で加熱する。工程 (b) の他の実施態様では、前記混合物は熱い状態で真空条件下において濾過する。他の好ましい実施態様では、前記結晶固体は、工程 (c) で得られる濾過物を冷却することによって得られる。更に好ましい実施態様では、前記結晶固体を更に濾過して、真空条件下において重量が一定になるまで乾燥させる。

10

【0051】

第二十九の実施態様は、

- (a) 約 90 ~ 110 、好ましくは約 100 まで、エチルアセテート、オクタノール、及び n - ペンチルアセテートの混合物中でボセンタンを加熱する工程；
 - (b) 真空条件下において工程 (a) で得られた溶液を濾過する工程；
 - (c) 沈殿が形成するまで工程 (b) で得られた濾過物を冷却する工程；
 - (d) 工程 (c) で得られた沈殿物を濾過して、前記沈殿を真空条件下で約 20 ~ 40 、好ましくは 25 で、重量が一定になるまで乾燥させる工程
- を含む、ボセンタンの結晶形 8 の製造方法を提供する。

20

【0052】

好ましくは、本発明のボセンタン結晶形 5、6、7、及び 8 は、医薬、好ましくは、エンドセリン受容体媒介疾患を治療又は予防するための医薬における使用に適する。1 つの実施態様では、前記エンドセリン受容体媒介弛緩は心臓血管疾患である。好ましくは、前記心臓血管疾患は、高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症であり、もっとも好ましくは肺動脈高血圧である。

30

【0053】

本発明の第三十の態様は、ボセンタン結晶形 5、6、7、又は 8 の 1 つ又は組み合わせを含み、且つ、1 つ又は複数の医薬品として許容される賦形剤も含む、医薬組成物を提供する。好ましくは、前記医薬組成物は、エンドセリン受容体媒介疾患の治療又は予防に適する。1 つの実施態様では、前記エンドセリン受容体媒介疾患は心臓血管疾患である。好ましくは、前記心臓血管疾患は、高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症であり、もっとも好ましくは肺動脈高血圧である。

【0054】

本発明の第三十一の態様は、エンドセリン受容体媒介疾患の治療又は予防のための、ボセンタン結晶形 5、6、7、又は 8 の任意の 1 つ又は組み合わせの使用、又は本発明の第三十の態様に係る組成物の使用を提供する。1 つの実施態様では、前記エンドセリン受容体媒介疾患は心臓血管疾患である。好ましくは、前記心臓血管疾患は、高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症であり、もっとも好ましくは肺動脈高血圧である。

40

【0055】

本発明の第三十二の態様は、ボセンタン結晶形 5、6、7、又は 8 の任意の 1 つ又は組み合わせ或いは本発明の第三十の態様に係る組成物の治療上又は予防上有効量を必要な患者に投与する工程を含む、エンドセリン受容体媒介疾患の治療又は予防の方法を提供する。1 つの実施態様では、前記エンドセリン受容体媒介疾患は心臓血管疾患である。好ましくは、前記心臓血管疾患は、高血圧、肺高血圧、虚血、血管痙攣、又は狭心症であり、もっとも好ましくは肺動脈高血圧である。好ましくは前記患者は哺乳動物であり、より好ま

50

しくはヒトである。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】図1はボセンタン結晶形5のXRPDトレースを表わす。

【図2】図2はボセンタン結晶形5のDSCトレースを表わす。

【図3】図3はボセンタン結晶形5のTGAトレースを表わす。

【図4】図4はボセンタン結晶形6のXRPDトレースを表わす。

【図5】図5はボセンタン結晶形6のDSCトレースを表わす。

【図6】図6はボセンタン結晶形6のTGAトレースを表わす。

【図7】図7はボセンタン結晶形7のXRPDトレースを表わす。

【図8】図8はボセンタン結晶形7のDSCトレースを表わす。

【図9】図9はボセンタン結晶形7のTGAトレースを表わす。

【図10】図10はボセンタン結晶形8のXRPDトレースを表わす。

【図11】図11はボセンタン結晶形8のDSCトレースを表わす。

【図12】図12はボセンタン結晶形8のTGAトレースを表わす。

【発明を実施するための形態】

【0057】

本発明は、ボセンタンの新規結晶形5～8を提供する。前記結晶形を調製するための本明細書に開示する方法は、調製の規模に関わらず、一貫した多形体の純度で本発明の結晶形を提供することが可能である。

【0058】

結晶形5～8の調製に関連する本発明の実施態様は、ボセンタン出発物質の一定量を有機溶媒の一種又は混合物に溶解することを含む。既知又は未知のボセンタンの任意の形状、任意の非晶質の形状が、最初のボセンタン出発物質として使用されてよいことが想定される。

【0059】

本発明に係るボセンタン結晶形5～8を調製するための方法の好ましい実施態様では、前記出発物質が、溶媒、好ましくは有機溶媒に溶解又は懸濁されている。ボセンタン出発物質が溶解される実施態様では、当業者に既知の任意の技術を使用して、ボセンタンを溶解してよい。好ましい実施態様では、透明な溶液が得られるまで、所望の1種又は複数の溶媒中のボセンタン出発物質を加熱することが好ましい。更なる実施態様では、所望の結晶形が、結晶溶液を冷却及び/又は適当な抗溶媒を添加することによって結晶化される。言うまでも無く、当業者であれば、溶液の冷却を実施して所望の結晶形を溶液から沈殿させ、かくして、その様な沈殿を達成する任意の温度が本発明の範囲内であることを理解するであろう。好ましくは、前記結晶化した溶液を次いで攪拌する。結晶化溶液は、当業者に知られた複数の理由のいずれか、例えば、冷却の間に熱の分散を均一にさせるため又は均一なスラリーを提供するために攪拌されてよい。前記攪拌は、当該技術分野で既知の任意の手段、例えば、マグネティックスターラー又はパドルスターラーによって実施されてよい。本発明に係る結晶形5～8を調製する最終工程は、一般的に、所望の結晶形の単離を伴う。好ましい実施態様では、これは、結晶懸濁物から所望の結晶形を濾過する工程を含んでよい。ある実施態様では、所望の単離した本発明に係る結晶形を次いで乾燥させる。好ましくは、前記所望の本発明に係る結晶形は、重量が一定になるまで乾燥させる。特に好ましい実施態様では、所望の結晶形を真空条件下で室温あたり又は20～35において乾燥させる。

【0060】

本発明の更なる実施態様は、本発明に係る結晶形5～8を含み、且つ、1つ又は複数の医薬品として許容される賦形剤も含む組成物を提供する。本発明の他の態様は、エンドセリン受容体媒介疾患、特に、高血圧、虚血、血管痙攣、狭心症、及び肺高血圧などの心臓疾患に罹患した患者を治療するための、本発明に係る結晶形5～8の1つ又は複数を含む医薬組成物の使用である。

【 0 0 6 1 】

本発明の更なる実施態様は、本発明に係るボセンタンの結晶形と1つ又は複数の医薬品として許容される賦形剤とを混合する工程を含む、医薬組成物の製造方法である。本発明の1つの実施態様では、本発明に係るボセンタンの結晶形の治療上有効量を含む組成物を必要な対象に投与する工程を含む、エンドセリン受容体媒介疾患の治療方法を提供する。本発明に係る更なる実施態様では、エンドセリン受容体媒介疾患を治療するための医薬の調製のための、他の多形体の形状を実質的に含まない、本発明に係るボセンタンの結晶形の使用を提供する。好ましくは、前記疾患は肺高血圧である。好ましい実施態様では、純度は、10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは1%未満、最も好ましくは0.1%未満で任意の他の既知又は未知の結晶又はアモルファスの形状のボセンタンを含むボセンタン結晶形5、6、7、又は8の程度にある。

10

【 0 0 6 2 】

本発明の実例は、本発明に係るボセンタンの新規結晶形及び1つ又は複数の医薬品として許容される賦形剤を含む、医薬組成物である。前記組成物は、固体の医薬組成物を含んでよく、ある実施態様では、錠剤、例えば、口腔分散錠剤、ペレット含有カプセル、小錠剤、粉末、又はそれらの混合物、カプレット、或いは当業者の能力の範囲内にある任意の固体剤形を含んでよい。これらは、さらに、上記固体剤形の急速放出形態、又は持続放出、遅延放出、及び延長放出型組成物を含む、上記固体剤形の制御放出形態を含んでよい。本発明が、本発明に係る結晶形を溶媒である医薬品として適切な液体担体と混合して調製されてよい液剤を含むことも予期される。

20

【 0 0 6 3 】

本発明の1つの実施態様では、本発明に係るボセンタンの新規多形体の治療上有効量を含む組成物を対象に投与する工程を含む、必要な対象におけるエンドセリン受容体媒介疾患の治療のための方法を提供する。本発明の更なる実施態様では、必要な対象におけるエンドセリン受容体媒介疾患を治療する医薬の調製のための、他の結晶及び非晶質の形状を実質的に含まない、本発明に係る新規多形体の使用を提供する。好ましくは、その純度は、10%未満、好ましくは5%未満、より好ましくは1%未満、最も好ましくは0.1%未満の他の形状のボセンタンを含むボセンタンの結晶形5、6、7、又は8の程度である。

【 0 0 6 4 】

活性成分に加えて、本発明の医薬組成物は、上述のとおり、1又は複数の賦形剤を含んでよい。賦形剤は、各種の目的のために組成物に添加される。希釈剤は、固体の医薬組成物のかさを増し、患者又は世話をする人がより扱いやすいように、組成物を含有する医薬剤形を製造することを可能にする。固体組成物のための希釈剤は、例えば、ミクロクリスタリンセルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微粒セルロース、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、リン酸水素カルシウム二水和物、リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストラン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、Eudragit（登録商標））、塩化カリウム、粉末化セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、及びタルクを含む。

30

40

【 0 0 6 5 】

錠剤などの剤形に圧縮される固体医薬組成物は、活性成分と他の賦形剤とを共に圧縮後に結合させる助けとなることを含む機能を有する賦形剤を含んでよい。固体医薬組成物のためのバインダーは、アカシア、アルギン酸、カルボマー（例えば、Carbopol（登録商標））、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グァーガム、水素化植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、液体グルコース、マグネシウムアルミニウムシリケート、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポビドン（例えば、Kollidon（登録商標））、Plasdone（登録商標））、

50

アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、及びデンプンを含む。

【0066】

圧縮された固体の医薬組成物の患者の胃の中における溶解速度は、組成物に崩壊剤を添加することによって増大されてよい。崩壊剤は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、Ac-Di-Sol（登録商標）、Prime11lose（登録商標））、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン（例えば、Kollidon（登録商標）、Polypladone（登録商標））、グァーガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、ポラクリンカリウム、粉末化セルロース、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート（例えば、ExploTab（登録商標））、及びデンプンを含む。

10

【0067】

流動促進剤を添加して、非圧縮固体組成物の流動性を改善し、投与の正確性を改善してよい。流動促進剤として働き得る賦形剤は、コロイド状二酸化ケイ素、マグネシウムトリシリケート、粉末化セルロース、デンプン、タルク、及びリン酸カルシウムを含む。

【0068】

錠剤などの剤形が粉末化組成物の圧縮によって製造される際は、組成物をパンチ及びダイによる圧縮に供する。幾つかの賦形剤及び活性成分はパンチ及びダイの表面に接着する傾向があり、製品に穴及び他の表面の異常を生じる可能性がある。潤滑剤を組成物に添加して、接着を低減させ、且つ、製品のダイからの放出を容易にしてよい。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化ヒマシ油、水素化植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、硫酸ラウリルナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、及びステアリン酸亜鉛を含む。

20

【0069】

香味剤及び香味促進剤が、剤形を、患者にとってより味の良いものにする。本発明の組成物に含まれてよい医薬品のための一般的な香味剤及び香味促進剤は、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール、及び酒石酸を含む。

【0070】

固体及び液体の組成物は、任意の医薬品として許容される着色剤を使用して染色されて、外観を改善し、並びに／又は製品及び単位投与レベルを患者が認識するのを容易にしてよい。

30

【0071】

本発明の液体医薬組成物では、結晶ボセンタン及び任意の他の固体賦形剤を、水、植物油、アルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、又はグリセリンなどの液体担体に溶解又は懸濁してよい。

【0072】

液体医薬組成物は、乳化剤を更に含み、活性成分又は液体担体に可溶性でない他の賦形剤を組成物全体に均一に分散してよい。本発明の液体組成物において有用であり得る乳化剤は、例えば、ゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アカシア、トラガカント、ツノマタ属、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールを含む。

40

【0073】

本発明の液体医薬組成物は、粘度促進剤を含有して、製品の口当たり又は官能特性を改善し、並びに／或いは胃腸管の内側をコーティングしてよい。そのような薬剤は、アカシア、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくはナトリウム、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、グァーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビ

50

ドン、炭酸プロピレン、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、デンプントラガカント、及びキサンタンガムを含む。

【0074】

ソルビトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクロース、アスパルテーム、フルクトース、マンニトール、及び転化糖などの甘味剤を添加して、味を改善してよい。

【0075】

アルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、及びエチレンジアミンテトラ酢酸などの保存剤及びキレート剤を摂取に安全な程度で添加して、保存安定性を改善してよい。

【0076】

本発明によれば、液体組成物は、グルコン酸、乳酸、クエン酸、若しくは酢酸、グルコン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、又は酢酸ナトリウムなどの緩衝剤を含有してもよい。

【0077】

使用する賦形剤及び量の選択は、経験に基づき、標準的な手法及び当該技術分野における関連する製品を考慮して、製剤する科学者によって容易に決定されてよい。

【0078】

本発明の固体組成物は、粉末、顆粒、凝集物、及び圧縮した組成物を含む。剤形は、経口、経類、直腸、非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）、吸入、眼への投与のための適切な剤形を含む。任意の所定の場合における最も適切な投与は治療する疾患の性質及び重度に依存するが、本発明の最も好ましい経路は経口である。剤形は、簡便には、単位剤形において存在し、製薬業界において良く知られた任意の方法によって調製されてよい。剤形は、錠剤、粉末剤、カプセル剤、坐剤、サッシュ剤、トローチ剤、及びロゼンジ剤などの固体剤形、並びに液体シロップ剤、懸濁剤、及びエリクシル剤を含む。

【0079】

本発明の剤形は、組成物、好ましくは、本発明の粉末化又は顆粒化固体組成物をハード又はソフトシェルに含有するカプセルであってよい。前記シェルはゼラチンから作製されてよく、グリセリン及びソルビトールなどの可塑剤並びに乳白剤又は着色剤を任意に含有してよい。活性成分及び賦形剤は、当業者に既知の方法によって組成物及び剤形に製剤化されてよい。

【0080】

錠剤化又はカプセル充填のための組成物は、湿式造粒によって調製されてよい。湿式造粒では、粉末状の活性成分及び賦形剤の一部又は全てを混合し、次いで、粉末を顆粒へと凝集させる液体、典型的には水の存在下で更に混合する。顆粒は、篩い及び／又はミルに供し、乾燥させ、次いで、篩い及び／又はミルに供して所望の粒径にする。次いで、顆粒を錠剤化するか、又は流動促進剤及び／若しくは潤滑剤などの他の賦形剤を錠剤化する前に添加してよい。

【0081】

錠剤化する組成物は、乾式混合によって従来どおりに調製されてよい。例えば、活性成分と賦形剤とを混合した組成物を、小塊又はシートに圧縮し、次いで、細かく砕いて圧縮顆粒にしてよい。その後に圧縮した顆粒を圧縮して錠剤にしてよい。

【0082】

環式造粒の代替的な方法として、混合した組成物が、直接圧縮技術を使用して圧縮剤形に直接圧縮されてよい。直接圧縮によって、顆粒を含まない均一な錠剤が製造される。直接圧縮錠剤化に非常に適切な賦形剤は、ミクロクリスタリンセルロース、スプレー乾燥ラクトース、第二リン酸カルシウム二水和物、及びコロイド状シリカを含む。直接圧縮錠剤化における、これら又は他の賦形剤の適切な使用は、直接圧縮錠剤化という特定の製剤化における経験及び技術を備えた当業者に既知である。

【0083】

本発明のカプセル充填は、錠剤化に関して上述した任意の混合物及び顆粒を含んでよい

10

20

30

40

50

が、それらは最終的な錠剤化工程に供されない。

【0084】

更なる実施態様では、本発明の組成物は、1つ又は複数の追加の活性成分を更に含んでよい。

【0085】

本発明の詳細、その目的、及び利点を、本願発明を制限するものではない具体例との関連でより詳細に以下に説明する。

【実施例】

【0086】

以下の実施例は、本発明に係るボセンタンの結晶形を調製するための特定の方法を説明する。以下の実施例の全てにおいて、出発物質は、WP 01/55120に記載の手法を使用して調製されるような、1gのボセンタン結晶形1を含む。

【0087】

(実施例1)

ボセンタン結晶形5の製造方法

ボセンタン及びエチルアセトアセテート(5容量部(vol))を、透明溶液が得られるまで50に加熱した。次いで、その溶液を約30まで約50分以内に冷却し、その温度で約17時間に亘って攪拌した。得られた懸濁物を濾過して、所望の結晶固体を得、前記固体を真空条件下、25で約4時間に亘って又は重量が一定になるまで乾燥させた。XRPD及びDSC分析データによって、得られた生成物がボセンタン結晶形5であることを確認した。

モル収率 = 0.18g

化学純度 > 99% (HPLCで測定)

多形体純度 = 高 (DSCによって測定)

【0088】

(実施例2)

ボセンタン結晶形6の製造方法

ボセンタン、ブタン-2-オール(2.6vol)、及びアミルアルコール(2.6vol)の混合物を約80に加熱して、溶媒中のボセンタンの懸濁物を得た。水(1vol)を当該懸濁物に添加して、ボセンタンを溶解し、透明溶液を得た。次いで該溶液を30まで約45分以内に冷却した。シクロヘキサン(10vol)を冷却した当該溶液に添加して、温度を約30に約30分間に亘って維持しながら攪拌した。次いで、得られた懸濁物を濾過して、所望の結晶固体を得、前記固体を真空条件下、25で約2時間に亘って又は重量が一定になるまで乾燥させた。XRPD及びDSC分析によって、得られた生成物がボセンタン結晶形6であることを確認した。

モル収率 = 0.81g

化学純度 > 99% (HPLCで測定)

多形体純度 = 高 (DSCで測定)

【0089】

(実施例3)

ボセンタン結晶形7の製造方法

ボセンタン、シクロヘキサノン(2vol)、及びn-ブタノール(2vol)の混合物を約50に加熱して、透明溶液を得た。その溶液を約30まで約30分以内に冷却して、その温度で30分間に亘って攪拌した。次いで、n-ヘキサン(15vol)を冷却した溶液に添加して、固体沈殿物が生じた。その懸濁物を更に約2.5時間に亘って攪拌した。次いで、その懸濁物を濾過して、所望の結晶固体を得、前記固体を真空条件下、25で約23時間に亘って又は重量が一定になるまで乾燥させた。XRPD及びDSC分析データによって、得られた生成物がボセンタン結晶形7であることを確認した。

モル収率 = 0.83g

化学純度 > 99% (HPLCで測定)

10

20

30

40

50

多形体純度 = 高 (D S C によって測定)

【 0 0 9 0 】

(実施例 4)

ボセンタン結晶形 7 の製造方法

ボセンタン、シクロヘキサノン (2 v o l)、及びエタノール (2 v o l) の混合物を約 8 0 まで加熱して、透明溶液を得た。当該溶液を約 3 0 まで約 3 0 分内に冷却して、その温度で 3 0 分間に亘って攪拌した。次いで、n - ヘキサン (1 5 v o l) を冷却した溶液に添加して、固体沈殿が生じた。その懸濁物を更に約 2 1 時間に亘って攪拌した。次いで、その懸濁物を濾過して所望の結晶固体物を得、前記固体を真空条件下、2 5 で約 1 3 時間に亘って又は重量が一定になるまで乾燥させた。X R P D 及び D S C 分析データによって、得られた生成物がボセンタン結晶形 7 であることを確認した。

10

モル収率 = 0 . 5 4 g

化学純度 > 9 9 % (H P L C で測定)

多形体純度 = 高 (D S C によって測定)

【 0 0 9 1 】

(実施例 5)

ボセンタン結晶形 8 の製造方法

ボセンタン、エチルアセトアセテート (0 . 8 v o l)、オクタノール (2 v o l)、及び n - ペンチルアセテート (1 . 2 v o l) を約 1 0 0 まで加熱した。得られた懸濁物を当該温度で真空条件下において濾過した。次いで、その濾過物を約 2 6 まで約 1 5 分以内に冷却して、固体沈殿の形成が生じ、その温度で約 4 時間に亘って攪拌した。次いで、その懸濁物を濾過して所望の結晶固体物を得、前記固体を真空条件下、2 5 で約 1 3 時間に亘って又は重量が一定になるまで乾燥させた。X R P D 及び D S C 分析データによって、得られた生成物がボセンタン結晶形 8 であることを確認した。

20

モル収率 = 0 . 4 2 g

化学純度 > 9 9 % (H P L C で測定)

多形体純度 = 高 (D S C によって測定)

【 0 0 9 2 】

上述の説明及び実施例は、本願発明の説明に過ぎず、本願発明を限定することを意図してない。本願発明の精神及び対象を含む上述の実施態様の変形が当業者によって為されてよく、本願発明は、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲の全ての変形例を広く含むと解されるべきである。

30

【図 1】

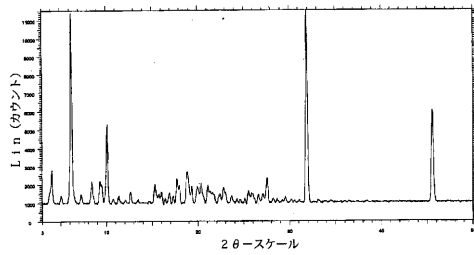


Figure 1

【図 3】

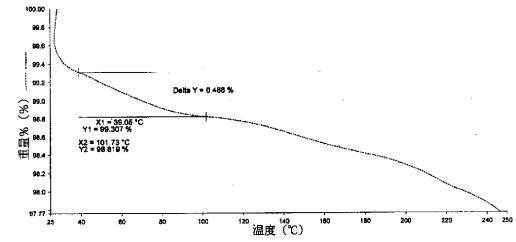


Figure 3

【図 2】

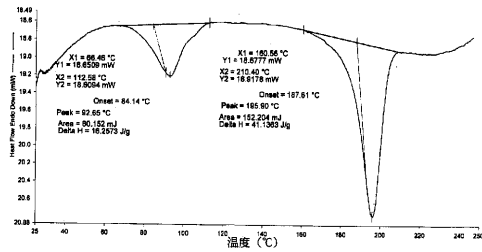


Figure 2

【図 4】

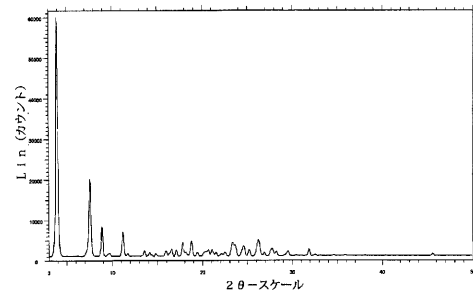


Figure 4

【図 5】

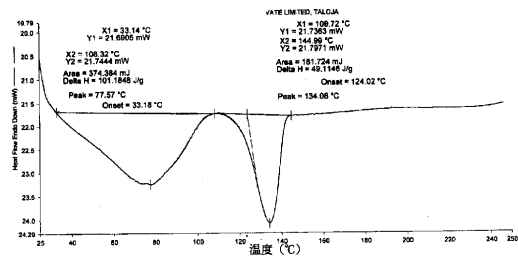


Figure 5

【図 7】

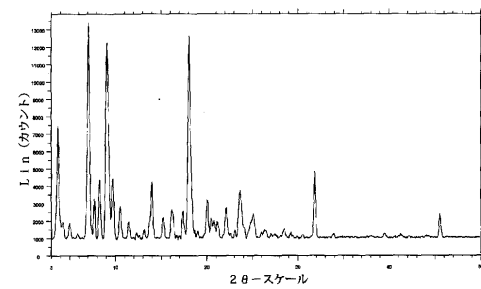


Figure 7

【図 6】

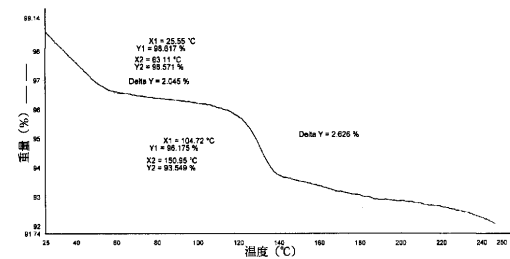


Figure 6

【図 8】

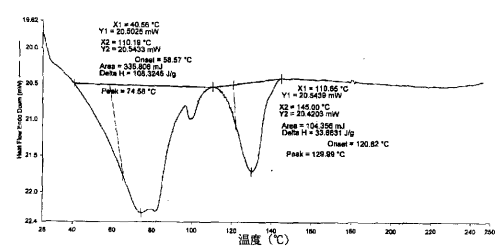


Figure 8

【図 9】

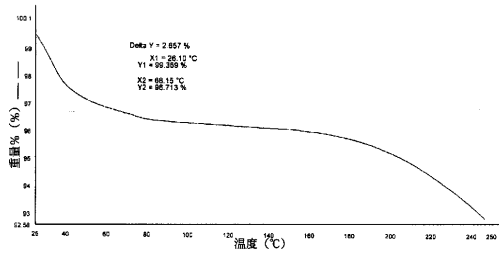


Figure 9

【図 10】

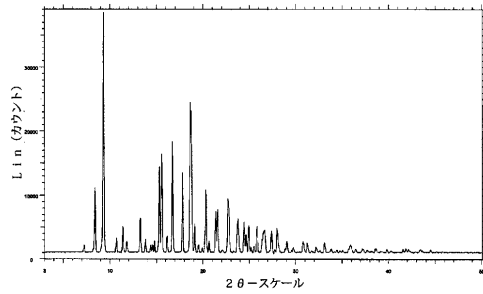


Figure 10

【図 11】

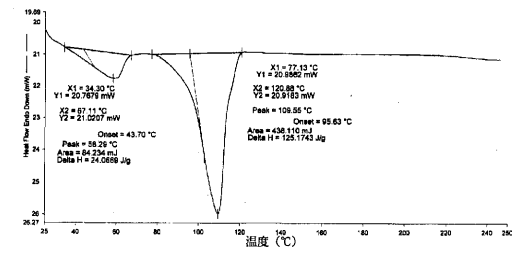


Figure 11

【図 12】

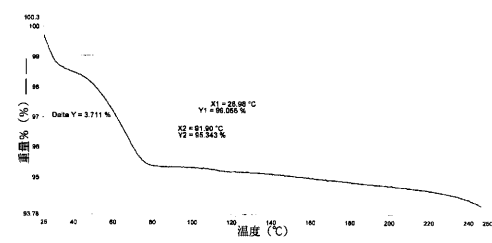


Figure 12

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D239/69 A61P9/12 A61P11/00 A61K31/506		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI 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 01/55120 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 2 August 2001 (2001-08-02) example 7	1-12, 59-78
X	EP 0 526 708 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 10 February 1993 (1993-02-10) example 67	1-12, 59-78
X	HARRINGTON PETER J ET AL: "Research and Development of a Second Generation Process for Bosentan" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 6, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 120-124, XP002495602 1st paragraph page 121; 2nd paragraph page 123, experimental part on top of page 124	1-12, 59-78
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 January 2009		Date of mailing of the international search report 28/04/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050986

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HARADA HIRONORI ET AL: "Ethenesulfonamide and ethanesulfonamide derivatives, a novel class of orally active endothelin-A receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 9, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 2955-2968, XP002238534 ISSN: 0968-0896 X-ray crystallographic data page 2967 figure 2	1-12, 59-78
X	US 6 136 971 A (HARRINGTON PETER J [US] ET AL) 24 October 2000 (2000-10-24) examples 7,8	1-12, 59-78
X	NEIDHART W ET AL: "The discovery of nonpeptide endothelin receptor antagonists. Progression towards Bosentan" CHIMIA, AARAU, CH, vol. 50, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 519-524, XP001536869 ISSN: 0009-4293 X-ray crystallographic data page 522	1-12, 59-78
X	YANG NING ET AL: "Synthesis of bosentan as an endothelin receptor antagonist" ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI - CHINESE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, GAI-KAI BIANJIBU, SHENYANG, CN, vol. 15, no. 4, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 230-233, XP008096375 ISSN: 1005-0108 the whole document	1-12, 59-78
P,X	US 2008/242687 A1 (GANT THOMAS G [US] ET AL) 2 October 2008 (2008-10-02) column 33, paragraph 353	1-12, 59-78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050986

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB2008 /050986

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-12, 59-78 (in part)

Crystalline form 5 of Bosentan, a process to make this crystal form, pharmaceutical compositions with this form and the medical use of this form for the treatment of diseases like cardiovascular diseases.

2. claims: 13-26, 59-78 (in part)

Crystalline form 6 of Bosentan, a process to make this crystal form, pharmaceutical compositions with this form and the medical use of this form for the treatment of diseases like cardiovascular diseases.

3. claims: 27-46, 59-78 (in part)

Crystalline form 7 of Bosentan, a process to make this crystal form, pharmaceutical compositions with this form and the medical use of this form for the treatment of diseases like cardiovascular diseases.

4. claims: 47-58, 59-78 (in part)

Crystalline form 8 of Bosentan, a process to make this crystal form, pharmaceutical compositions with this form and the medical use of this form for the treatment of diseases like cardiovascular diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050986

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0155120	A	02-08-2001	AU 2544200 A	07-08-2001
			CA 2397258 A1	02-08-2001
			CN 1425007 A	18-06-2003
			DE 60025803 T2	02-11-2006
			EP 1254121 A1	06-11-2002
			ES 2255973 T3	16-07-2006
			JP 3751882 B2	01-03-2006
			JP 2003520857 T	08-07-2003
			MX PA02007192 A	09-12-2002
EP 0526708	A	10-02-1993	AT 197044 T	15-11-2000
			AU 653604 B2	06-10-1994
			AU 1812192 A	17-12-1992
			BG 60831 B2	30-04-1996
			CA 2071193 A1	14-12-1992
			CS 9201804 A3	16-12-1992
			CY 2306 A	14-11-2003
			DE 10299047 I1	27-03-2003
			DE 59209872 D1	23-11-2000
			DK 526708 T3	12-02-2001
			DZ 1587 A1	17-02-2002
			EE 3028 B1	15-08-1997
			ES 2152222 T3	01-02-2001
			FI 922746 A	14-12-1992
			GR 3035162 T3	30-04-2001
			HU 63152 A2	28-07-1993
			HU 9500261 A3	28-09-1995
			IE 921920 A1	16-12-1992
			IL 102138 A	12-09-1996
			IS 3877 A	14-12-1992
			JP 1997825 C	08-12-1995
			JP 5222003 A	31-08-1993
			JP 7030042 B	05-04-1995
			LU 90975 A9	16-12-2002
			LU 90976 A9	16-12-2002
			NL 300097 I1	01-11-2002
			NO 922323 A	14-12-1992
			NZ 243074 A	25-11-1994
			PT 526708 E	30-04-2001
			RO 111268 B	30-08-1996
			SG 54209 A1	16-11-1998
			SK 279006 B6	06-05-1998
			US 5292740 A	08-03-1994
US 6136971	A	24-10-2000	NONE	
US 2008242687	A1	02-10-2008	WO 2008122020 A1	09-10-2008

フロントページの続き

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

(72)発明者 アブヘイ・ガイトンデ

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 ビンドゥ・マノジクマール

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 サンディーブ・メクデ

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 ブラカシュ・バンソーデ

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 ダッタトラヤ・シンデ

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

(72)発明者 スナンダ・パドタール

インド・マハーラーシュトラ・410208・ディストリクト・ライガッド・パンヴェル・タロジャ・エム・アイ・ディー・シー・インダストリアル・エステート・プロット・1・エー/2・マイラン・インディア・プライベート・リミテッド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 GA07 GA15 MA01 MA04 NA20

ZA36 ZA42