

(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2013-528213

(P2013-528213A)

(43) 公表日 平成25年7月8日(2013.7.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 32 頁) 最終頁に続く		

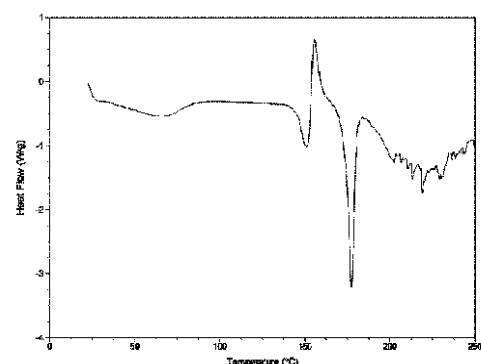
(21) 出願番号	特願2013-514169 (P2013-514169)	(71) 出願人	593182956
(86) (22) 出願日	平成23年3月29日 (2011.3.29)		テリック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月23日 (2013.1.23)		アメリカ合衆国94304カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/030376		州パロ・アルト、ハンセン・ウェイ700
(87) 国際公開番号	W02011/156045		番
(87) 国際公開日	平成23年12月15日 (2011.12.15)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	61/352, 377		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成22年6月7日 (2010.6.7)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100138900
			弁理士 新田 昌宏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 エザチオスタットの錠剤製剤

(57) 【要約】

エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成する、エザチオスタット塩酸塩を含む錠剤が本明細書で開示されている。

FIG. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

エザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成する、錠剤。

【請求項 2】

エザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 3】

該錠剤が約 100 mg ~ 約 1250 mg のエザチオスタット塩酸塩を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

10

【請求項 4】

顆粒内賦形剤がマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 5】

顆粒内賦形剤がマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースの混合物を含む、請求項 4 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 6】

顆粒内賦形剤が錠剤の約 17 ~ 約 21 重量パーセントを構成する、請求項 5 に記載の医薬的に許容される錠剤。

20

【請求項 7】

顆粒内賦形剤の総量が錠剤の約 19 ~ 約 20 重量パーセントである、請求項 6 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 8】

顆粒内賦形剤混合物に用いられるマンニトールの量が錠剤の約 13 ~ 約 15 重量パーセントの範囲にある、請求項 7 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 9】

顆粒内賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 1.5 ~ 約 3.5 重量パーセントの範囲にある、請求項 7 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 10】

顆粒内賦形剤混合物に用いられるヒプロメロースの量が錠剤の約 2 ~ 約 4 重量パーセントの範囲にある、請求項 7 に記載の医薬的に許容される錠剤。

30

【請求項 11】

顆粒内賦形剤混合物に用いられるマンニトールの量が錠剤の約 13.5 ~ 約 14.5 重量パーセント、顆粒内賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 2 ~ 約 3 重量パーセント、および顆粒内賦形剤混合物に用いられるヒプロメロースの量が錠剤の約 2.5 ~ 約 3.5 重量パーセントである、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 12】

顆粒外賦形剤がクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムの 1 つ以上から選択される、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

40

【請求項 13】

顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 1.5 ~ 約 3.5 重量パーセントである、請求項 12 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 14】

顆粒外賦形剤混合物に用いられるステアリン酸マグネシウムの量が錠剤の約 0.5 ~ 約 1.5 重量パーセントである、請求項 12 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 15】

顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 2 ~ 約 3 重量パーセント、およびステアリン酸マグネシウムの量が錠剤の約 1 重量パーセントで

50

ある、請求項 12 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 16】

顆粒内賦形剤混合物に用いられるマンニトールの量が錠剤の約 13.5 ~ 約 14.5 重量パーセント、顆粒内賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 2 ~ 約 3 重量パーセント、および顆粒内賦形剤混合物に用いられるヒプロメロースの量が錠剤の約 2.5 ~ 約 3.5 重量パーセントであり；

さらに、顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 2 ~ 約 3 重量パーセントの範囲、および顆粒外混合物に用いられるステアリン酸マグネシウムの量が錠剤の約 1 重量パーセントである、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

10

【請求項 17】

該錠剤がフィルムコーティングをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 18】

該錠剤が約 500 mg のエザチオスタット塩酸塩を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 19】

該錠剤が約 750 mg のエザチオスタット塩酸塩を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 20】

該錠剤が約 1 g のエザチオスタット塩酸塩を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

20

【請求項 21】

該錠剤が約 1.25 g のエザチオスタット塩酸塩を含む、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【請求項 22】

該錠剤が乾燥剤と共に容器内に保存される、請求項 1 に記載の医薬的に許容される錠剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

本出願は、35 USC 119(e)の下、2010年6月7日に提出された米国仮出願第61/352,377号の利益を主張するものである（その内容はその全体において参照することによって本明細書に援用される）。

【0002】

発明の分野

本発明は、エザチオスタット塩酸塩を含む錠剤に関する。

【背景技術】

【0003】

40

技術の現状

エザチオスタットおよびその塩は、米国特許第5,763,570号に開示されている。エザチオスタットは、IUPAC化学名エチル(2S)-2-アミノ-5-[[[(2R)-3-ベンジルスルファニル-1-[[[(1R)-2-エトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチル]アミノ]-1-オキソプロパン-2-イル]アミノ]-5-オキソペンタノエート]を有する。

【0004】

米国出願第13/041,136号に開示されているように（その内容はその全体において参照することによって本明細書に援用される）、エザチオスタット塩、特に塩酸塩は、D形と呼ばれる結晶性非溶媒和物（anhydrate）として形成されることが発見されて

50

いる。

【0005】

エザチオスタット塩酸塩 (USAN) は分子量 566.1、商標テリントラ (Telintra (登録商標))、および CAS 登録番号 286942-97-0 を有する。米国血液学会の 2005 年年会 (アブストラクト 2250 番)、およびラザ (Raza) らによる Journal of Hematology & Oncology, 2:20 (2009 年 5 月 13 日にオンライン上で公開) で報告されているように、エザチオスタット塩酸塩は、リボソーム製剤を用いる第 I ~ II a 相研究にて骨髓異形成症候群 (MDS) の治療について評価されており (米国特許第 7, 029, 695 号); 米国血液学会の 2007 年年会 (アブストラクト 1454 番)、およびラザ (Raza) らによる Blood, 113:6533-6540 (2009 年 4 月 27 日にオンライン上で事前公開)、ならびにキュダス (Quddus) らによる Journal of Hematology & Oncology, 3:16 (2010 年 4 月 23 日にオンライン上で公開) での単独の患者症例報告で報告されているように、錠剤製剤を用いる第 I 相研究にて評価されている。本出願において言及されている特許および刊行物のそれぞれの全開示は、参照することによって本出願に援用される。

10

【0006】

MDS の治療のためのエザチオスタット塩酸塩の臨床用の錠剤製剤は、500 mg のエザチオスタット塩酸塩を含有する錠剤を利用する。そのように用いられる場合、錠剤サイズ、および患者 (典型的には高齢者) によって嚥下されるその能力が問題となる。典型的には、錠剤は様々な医薬的に許容される賦形剤を利用し、それは錠剤の総重量の最大 90 + 重量パーセントまで及びうる。賦形剤の含有量が十分高い場合、賦形剤の量を調整することで錠剤の重量を減少させることができ、それによってそのサイズを減少させることができるため、錠剤の分粒 (sizing) に関する懸念は少ない。

20

【0007】

分子量が大きく、必要な活性成分 (actives) の量が多いエザチオスタット塩酸塩の場合、ヒト患者、特に高齢の患者への経口送達に適切なレベルに分粒 (sized) された錠剤は、その薬物を約 75 ~ 82 重量パーセント含まなければならない。そして、これは、適切な錠剤の製造に著しい困難を与える。例えば、この多量の活性薬物を含有する錠剤は、適切に分粒 (sized) されることに加えて、医薬的特性、とりわけ、流動特性、顆粒密度 (granulate density)、顆粒圧縮率 (granulate compressibility)、製造、輸送および保存の間の適切な完全性、適切な有効期間、ならびに摂取された場合の適切な崩壊性を含む医薬的特性を満たさなければならない。これらの錠剤中のエザチオスタット塩酸塩の重量パーセントが与えられると、医薬的に有用な錠剤を作成するために用いられる賦形剤の量は厳しく制限される。

30

【0008】

したがって、約 75 ~ 約 82 重量パーセントの薬物を含有する適切に分粒された (sized) 錠剤を許容するエザチオスタット塩酸塩の錠剤が必要である一方、その多量の活性薬物を含む錠剤を形成する能力は例外的に問題となる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

40

【0009】

発明の概略

本発明は、医薬的に許容されるエザチオスタット塩酸塩の錠剤が、錠剤に必要な全ての性質を依然として維持しながら、75 ~ 82 重量パーセントの薬物を用いて製造することができるという驚くべき予想外の発見に向けられている。

【0010】

したがって、1つの実施態様では、本発明は、エザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成する錠剤に向けられている。

【0011】

50

本発明の別の実施態様では、錠剤は約 100 mg ~ 約 1250 mg のエザチオスタット塩酸塩を含有し、かつ 1 つ以上の顆粒内賦形剤および 1 つ以上の顆粒外賦形剤を利用している。

【0012】

本発明の別の実施態様では、顆粒内賦形剤はマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースの 1 つ以上を含む。別の実施態様では、顆粒内賦形剤はこれらの成分のそれぞれの混合物を含む。顆粒内賦形剤の総量は錠剤の総重量に基づいて約 17 ~ 約 21 重量 / 重量パーセント、好ましくは約 19 ~ 約 20 重量 / 重量パーセントである。

【0013】

好ましい実施態様では、顆粒内賦形剤混合物に用いられるマンニトールの量は、錠剤の総重量に基づいて約 13 ~ 約 15 重量 / 重量パーセント、好ましくは約 13.5 ~ 約 14.5 重量 / 重量パーセントの範囲にある。マンニトールは、顆粒内凝集体において希釈剤としての機能を果たす。

【0014】

好ましい実施態様では、顆粒内賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約 1.5 ~ 約 3.5 重量パーセント、好ましくは約 2 ~ 約 3 重量パーセントの範囲にある。クロスカルメロースナトリウムは、顆粒内凝集体において崩壊剤としての機能を果たす。

【0015】

好ましい実施態様では、顆粒内賦形剤混合物に用いられるヒプロメロースの量は、錠剤の総重量に基づいて約 2 ~ 4 重量パーセント、好ましくは約 2.5 ~ 約 3.5 重量パーセントの範囲にある。ヒプロメロースは、顆粒内凝集体において結合剤としての機能を果たす。

【0016】

下記の実施例のように、顆粒内賦形剤混合物は薬物と混合され、粘着性の凝集体を提供する。この凝集体は顆粒剤に形成され、次いで顆粒外賦形剤混合物と混ぜ合わせられ、混合され、錠剤に形成される。1 つの実施態様では、顆粒外賦形剤はステアリン酸マグネシウムおよびクロスカルメロースナトリウムを含む。

【0017】

好ましい実施態様では、顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約 1 ~ 4 重量パーセント、好ましくは約 1.5 ~ 約 3.5 重量 / 重量パーセント、さらに好ましくは約 2 ~ 約 3 重量 / 重量パーセントの範囲にある。クロスカルメロースナトリウムは、形成された錠剤内で崩壊剤としての機能を果たす。

【0018】

好ましい実施態様では、顆粒外賦形剤混合物に用いられるステアリン酸マグネシウムの量は、錠剤の総重量に基づいて約 0.5 ~ 約 1.5 重量 / 重量パーセント、好ましくは約 1 重量 / 重量パーセントの範囲にある。ステアリン酸マグネシウムは、形成された錠剤内で滑沢剤としての機能を果たす。

【0019】

上記で用いられているように、錠剤の総重量は薬物の量、顆粒内賦形剤の量および顆粒外賦形剤の量に基づいている。錠剤内の水の量は無視できる。任意に、コーティングが錠剤に適用されてよい。該コーティングはいずれも、本明細書に記載されている重量パーセンテージを決定する目的で錠剤の重量に含まれることはない。任意のコーティングは、医薬的に許容されるコーティング賦形剤を含む。好ましくは、該賦形剤は、コーティング剤としてポリエチレングリコールおよびヒプロメロースの組み合わせを含む。

【0020】

下記の実施例に提供されているように、驚くべきことに、本発明の錠剤は、これらの錠剤に非常に高いパーセンテージの薬物が用いられているにもかかわらず、医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れるものであるということが発見された。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】エザチオスタット塩酸塩一水和物A形のDSCパターン。

【図2】結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物(ansolvate)D形のDSCパターン

。

【図3】結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物(ansolvate)D形のXRPDパターン。

【図4】結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物(ansolvate)D形の高分解能XRPDパターン。

【図5】結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物(ansolvate)D形のSS-NMRスペクトル。

【図6】結晶性エザチオスタット塩酸塩多形A、D、およびEのDSCパターンの比較。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な記載

本発明はエザチオスタット塩酸塩を含む錠剤に向けられている。しかしながら、本発明をより詳細に記載する前に、初めに以下の用語を定義する。

【0023】

本明細書で用いられている用語「を含む(comprising)」または「を含む(comprises)」は、組成物および方法が記載された要素を含むが、他の要素を除外していないことを意味することが意図されている。組成物および方法を定義するために「から本質的になる」が用いられている場合、述べられた目的のための組み合わせに対していずれかの本質的な意義を有する他の要素を除外することを意味するものとする。それゆえ、本明細書で定義されている要素から本質的になる組成物は、請求項に記載された発明の基本的かつ新規な特性に実質的に影響しない他の物質またはステップを除外しない。「からなる」は、微量を超える他の成分の要素および実質的な方法ステップを除外することを意味するものとする。これらの移行用語のそれぞれによって定義される実施態様は、本発明の範囲内にある。

【0024】

用語「約」が数字表示、例えば、温度、時間、量、および濃度(範囲を含む)の前に用いられている場合、(+)または(-)15%、10%、5%または1%変動してよい近似を示している。

【0025】

単数形「a」、「an」、および「the」などは、文脈に別段の指示が明確でない限り、複数の指示対象を含む。それゆえ、例えば、「化合物(a compound)」への言及は、単一の化合物および複数の異なる化合物の両方を含む。

【0026】

エザチオスタット塩酸塩の「結晶性非溶媒和物(crystalline ansolvate)」は、エザチオスタット塩酸塩の結晶性固形、例えば結晶形Dなどである。D形結晶格子は、結晶化の溶媒を実質的に含まない。しかしながら、いずれかの存在する溶媒は結晶格子に含まれておらず、結晶格子の外部にランダムに分布している。それゆえ、バルクのD形結晶は、結晶格子の外部に、少量の1つ以上の溶媒、例えばその合成または結晶化に用いられる溶媒を含有しうる。上記で用いられている「実質的に含まない」および「少量」は、好ましくは10,000百万分率(ppm)未満、またはより好ましくは、500ppm未満の溶媒の存在を指す。

【0027】

「特徴付け」は、化合物の固形を同定するために、例えば、固形が非晶質であるか結晶性であるか、および非溶媒和状態であるか溶媒和状態であるかを同定するために用いられてよいデータを得ることを指す。固形が特徴付けられる工程は、多形について収集された

10

20

30

40

50

データを分析し、当業者が1つの固形を同一の物質を含有する他の固形と区別することができるようにすることを含む。固形の化学的同一性は、しばしば溶液状態技術、例えば ^{13}C NMRまたは ^1H NMRで決定することができる。これらは物質、および溶媒和物のための溶媒分子を同定する助けとなりうるが、このような溶液状態技術自体は固体状態についての情報を提供し得ない。しかしながら、固体状態構造についての情報を提供し、固体多形の間の区別をするために用いることができる固体状態分析技術、例えば単一結晶X線回折、X線粉末回折(XRPD)、固体状態核磁気共鳴(SS-NMR)、ならびに赤外およびラマン分光法、ならびに熱的技術、例えば示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TG)、融点、およびホットステージ顕微鏡(hot stage microscopy)がある。

10

【0028】

化合物の固形を「特徴付ける」ために、例えば、化合物の固形についてのXRPDデータを収集し、形態のXRPDピークを比較してよい。例えば、2つの固形、IおよびIIのみを比較し、II形パターンにおいてピークが現れない角度でI形パターンがピークを示す場合、そのピークは、その化合物について、I形をII形と区別し、さらにI形を特徴付けるために作用する。I形をもう1つの既知の形態と区別するピークの収集は、I形を特徴付けるために用いられてよいピークの収集である。当業者であれば、固形を特徴付けるために、同一の分析技術を用いる複数の方法を含む、複数の方法がしばしばあることを認識するであろう。必要というわけではないが、形態を最大限、全回折パターンを含めて特徴付けるために、付加的なピークも用いられてよい。全XRPDパターン内の全ピークは該形態を特徴付けるために用いられてよいが、そのデータのサブセットは該形態を特徴付けるために用いられてよく、典型的には該形態を特徴付けるために用いられる。

20

【0029】

XRPDパターンはx-yグラフであり、回折角(典型的には 2θ)がx軸となり、強度がy軸となる。このパターン内にあるピークは結晶性固形を特徴付けるために用いられてよい。いずれかのデータ測定と同様に、XRPDデータには可変性がある。ピーク強度はサンプル調製に特に敏感になり得ることから(例えば、粒径、含水量、溶媒含有量、および好ましい配向効果が感受性に影響を与える)、異なる条件下で製造された同一の物質のサンプルがわずかに異なるパターンを生じ得、この可変性が通常は回折角の可変性よりも大きいため、データは、ピークの強度を含むよりむしろ、しばしばピークの回折角単独によって表される。回折角可変性もサンプル調製に敏感となりうる。他の可変性の原因は、機器パラメーターおよび生のX線データの処理に起因する:異なるX線機器は異なるパラメーターを用いて作動し、これらは同一の固形からわずかに異なるXRPDパターンをもたらす得、同様に、異なるソフトウェアパッケージはX線データについて異なった処理をし、これも可変性をもたらす。これらの、および他の可変性の原因は医薬分野の当業者に周知である。そのような可変性の原因のために、通常はXRPDパターンの回折角に $\pm 0.2^\circ$ の可変性が指定される。

30

【0030】

X線粉末回折(XRPD)解析は、島津製作所製XRD-6000 X線粉末回折計で、長高精度焦点X線管から放出されるCuK α 放射線を用い、40kV、40mAで作動させて行った。発散および散乱スリットは 1° に設定し、受光スリットは 0.15 mm に設定した。回折放射線はNaIシンチレーション検出器によって検出した。 $\sim 2^\circ$ 連続的スキャンを、 $3^\circ/\text{分}$ ($0.4\text{ 秒}/0.02^\circ$ ステップ)で、 $2.5^\circ \sim 40^\circ 2\theta$ で用いた。ケイ素標準液を分析し、機器のアライメントをチェックした。データを収集し、XRD-6000 v. 4.1ソフトウェアを用いて分析した。

40

【0031】

PANalytical X'Pert PRO PW3040回折計で、Optix長高精度焦点管(45kV、40mA)によって生じたCuK α 放射線を用いて、高分解能XRPD解析も行った。楕円状に段階付けされた(graded)多層膜鏡を用いて $3\text{ }\mu\text{m}$ フィルムの間に挟んだ検体を通過したX線の焦点を合わせ、透過幾何学を分析し、回転させ

50

、配向統計 (orientation statistics) を最適化した。ビームストップおよびヘリウムページを用い、空気散乱バックグラウンドを最小化した；入射および回折ビームのためにソーラー (Soller) スリット (発散スリット、 0.5° ；散乱スリット 0.25°) を用い、軸方向の発散を最小化した。検体から 240 mm の位置のスキャン位置感受性 $X' \text{ Celerator}$ 検出器を用いて、スキャン範囲 $1.01^\circ \sim 39.2^\circ$ にわたって、スキャン速度 $1.2^\circ/\text{分}$ (ステップサイズ $0.017^\circ/2^\circ$) で回折パターンを収集した。ケイ素標準液を分析し、機器のアライメントをチェックした。データを収集し、 $X' \text{ Pert PRO}$ データコレクター $v. 2.2b$ ソフトウェアを用いて分析した。 Match v. 2.4.0 ソフトウェア (SSCI) を用いて、エザチオスタット塩酸塩一水和物 XRPD パターンの指数付けおよびボウリー (Pawley) 精密化を行い、 $\text{CheckCell v. 1.1/0.1/0.4}$ を用いて検証した。 DASH v. 3.1 ソフトウェア (ケンブリッジ結晶学データセンター) を用いて、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (an solvate) XRPD パターンの指数付けおよびボウリー (Pawley) 精密化を行った。

10

20

【0032】

$\text{Anton Paar HTK 1200}$ 高温ステージを備えた島津製作所製 XRD - 6000 回折計で、可変温度 XRPD (VT - XRPD) 解析を行った。サンプルをセラミックホルダー内に充填し、 $2.5^\circ \sim 40.2^\circ$ を $3^\circ/\text{分}$ ($0.4\text{ 秒}/0.02^\circ$ ステップ) で分析した。各 XRPD スキャンの間、温度を一定に維持した。バニリンおよびスルファピリジン標準品を用いて温度校正を行った。ケイ素標準液を分析し、機器のアライメントをチェックした；データを収集し、 XRD - 6000 v. 4.1 ソフトウェアを用いて分析した。

【0033】

基準物質としてのインジウムを用いて校正したティー・エイ・インスツルメント (TA Instruments) 製の Q 100 または 2920 示差走査熱量計で、示差走査熱量測定 (DSC) 解析を行った。クリンプしていない (uncrimped) 蓋を有する標準的なアルミニウムの DSC 皿 (pan) にサンプルを設置し、重量を正確に記録した。サンプルセルを 25° で平衡化し、窒素パージ下、 $10^\circ/\text{分}$ の速度で最終温度 250° まで加熱した。 DSC データの可変性はサンプル調製によって、特に加熱速度によって影響を受ける。

【0034】

室温で $\text{Varian UNITY INOVA - 400}$ 分光計 (ラーモア周波数： $^1\text{H} = 399.800\text{ MHz}$ 、 $^13\text{C} = 100.542\text{ MHz}$) を用いて、固体状態 NMR (SS - NMR) ^13C 交差分極マジック角回転 (CP/MAS) 解析を行った。サンプルを 4 mm のペンシル型ジルコニアローターに充填し、 12 kHz で、マジック角で回転させた。収集時間の間、 ^1H パルス幅 $2.2\text{ }\mu\text{s}$ (90°)、傾斜振幅交差分極接触時間 2 ms 、収集時間 30 ms 、スキャン間の 5 秒 遅延、 2700 データポイントを有するスペクトル幅 45 kHz 、および 200 個の同時付加 (co-added) スキャンを用いて、位相変調 SPINAL - 64 高出力 ^1H デカップリングでスペクトルを取得した。 32768 ポイントで Varian VNMR 6.1C ソフトウェアを用いて自由誘導減衰 (FID) を処理し、指数関数的線広がり因子 (exponential line broadening factor) 10 Hz でシグナル・ノイズ比を改善した。 VNMR 線形予測アルゴリズムを用いて FID の最初の3つのデータポイントを後方予測し (back predicted)、平らなベースラインを作成した。スペクトルピークの化学シフトは、グリシンのカルボニル炭素共鳴 176.5 ppm を外部基準とした。この実験における SS - NMR ピークの可変性は、 $\pm 0.2\text{ ppm}$ であると考えられる。

30

40

【0035】

メトラー・トレド DL 39 カール・フィッシャー滴定装置で、水分測定のためのカール・フィッシャー分析を行った。約 $10 \sim 15\text{ mg}$ のサンプルを、およそ 100 mL のハイドラナル (Hydranal (登録商標)) - クーロマト (Coulomat) AD 試薬を含有する KF 滴定容器に設置し、 60 秒 混合して確実に溶解させた。次いで、電気化学的酸化によってヨウ素を生じる発生電極を用いて、溶解したサンプルを滴定した。

50

【0036】

エバー・グロ (Ever-Glo) 中ノ遠赤外線源、臭化カリウムビームスプリッター、および重水素化硫酸トリグリシン検出器を備えたサーモ・ニコレット・マグナ (Thermo Nicolet Magna (登録商標)) 560 フーリエ変換赤外 (FT-IR) 分光光度計と連結したティール・エイ・インスツルメント (TA Instruments) 製のモデル 2050 熱重量 (TG) アナライザーで、熱重量 (TG-IR) 分析を行った。90 mL / 分 (パージ) および 10 mL / 分 (バランス) のヘリウム流下で機器を作動させた。サンプルをプラチナ製サンプル皿に設置し、TG 炉に挿入し、機器によって正確に秤量し、周囲温度から 20 / 分の速度で加熱した。最初に TG 機器を起動し、すぐに FT-IR 機器を起動させた。IR スペクトルを 12.86 秒毎に収集した; 各 IR スペクトルはスペクトル分解能 4 cm^{-1} で収集された 32 個の同時付加 (co-added) スキャンを表す。実験の開始前にバックグラウンドスキャンを収集した。ポリスチレンを用いて波長校正を行った。TG 校正標準品は、ニッケルとアルメル (Alumel (商標)) であった。

10

【0037】

ライカ DM LP 顕微鏡にマウントしたリンクカム社 (Linkam) 製の FTIR 600 ホットステージで、ホットステージ顕微鏡 (Hot stage microscopy) 解析を行った。交差偏光子およびラムダ補償器を備えた 20x 対物レンズ (objective) を用いてサンプルを観察した。次いでサンプル上にカバーガラスを設置した。ステージが加熱するにしたがって、各サンプルを視覚的に観察した。スポット・ソフトウェア (SPOT Software) v. 3.5.8 を備えたスポット・インサイト (SPOT Insight (商標)) カラーデジタルカメラを用いて画像を撮った。USP 融点標準品を用いてホットステージを校正した。

20

【0038】

用語「多形転移を起こさない」は、最大約 75% の相対湿度に最大約 40 で最大約 6 ヶ月間さらされ、XRPD または HPLC または別の同等に精度が高い技術によって分析した場合に、観察可能な結晶形の多形転移を起こさないことを指す。

【0039】

「乾燥剤」は、適度にしっかりと密封された容器内にて、その局所的近傍の乾燥状態を誘発または維持する物質を指す。乾燥剤は、水を吸収もしくは吸着することができ、またはその 2 つの組み合わせによって作用することができる。乾燥剤は他の原理、例えば水分子の化学結合によって作用してもよい。生成物を分解しうる過剰な湿度を除去するために、事前に包装された乾燥剤が用いられてよい。乾燥剤の非限定的例は、シリカゲル、硫酸カルシウム、塩化カルシウム、モンモリロナイト粘土、およびモレキュラーシーブを含む。

30

【0040】

「室温」は、 (22 ± 5) を指す。

【0041】

「保存すること」または「保存」は、結晶性エザチオスタット塩酸塩を保存することを指す。好ましい実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩は、約 10% 以下、より好ましくは約 5% 以下、さらに好ましくは約 3% 以下、または最も好ましくは約 1% 以下の非溶媒和物 (anhydrate) D 形が別の化合物への転移を起こしている非溶媒和物 (anhydrate) D 形または D 形を含む組成物を含む。

40

【0042】

本発明の方法

錠剤製剤

以下で製造されるエザチオスタット塩酸塩錠剤は、好ましくは 500 mg のエザチオスタット塩酸塩を含有する変形カプセル型 (modified capsule shaped) の、コーティングされた錠剤である。

【0043】

(明細書および特許請求の範囲における重量および重量パーセンテージは無水エザチオスタット塩酸塩に基づいているが) 錠剤に用いられるエザチオスタット塩酸塩は水和物形

50

態または結晶性無水形であってよい。

【0044】

エザチオスタット塩酸塩の結晶性無水形は、水和物形態エザチオスタット塩酸塩を温度約125℃以上（必要な温度は水和の初期レベルに依存する：エザチオスタット塩酸塩1分子あたりおよそ5分子の水を含有する多水和物についての約130℃から、エザチオスタット塩酸塩一水和物についての約153℃）に加熱することによって得ることができ、または水和物形態エザチオスタット塩酸塩をメチルtert-ブチルエーテル中、周囲温度で、またはヘキサン中、高温、例えば60℃でスラリーにすることによって得ることができる。エザチオスタット塩酸塩がその合成の終わりに結晶化した場合、結晶性無水エザチオスタット塩酸塩は、水和物形態エザチオスタット塩酸塩の粗生成物をその重量の約5.6倍のエタノールに溶解し、約65℃～70℃まで加熱し、濾過し、少量（例えば初期エザチオスタット塩酸塩の約2重量%）の結晶性無水エザチオスタット塩酸塩でシーディングし、約40℃まで冷却し、エザチオスタット塩酸塩の約13.5倍の重量の酢酸エチルを加え、約20℃～25℃まで徐々に冷却し、次いで-5℃～0℃まで徐々に冷却し、次いで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥することによって得ることができる。この結晶性無水形は融点約166℃を有し、おおよその単位格子寸法 $a = 6.4 \pm 0.2$ 、 $b = 1.8 \pm 0.1$ 、 $c = 5.1 \pm 0.1$ を有する斜方晶系の空間群（ $P2_12_12$ または $P2_12_12_1$ ）によって特徴付けられる。

10

【0045】

各錠剤は、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウムを含有し、ヒプロメロースとポリエチレングリコール400の混合物（オパドライ・クリアー（Opadry（登録商標）Clear）とも呼ばれる）で任意にコーティングされた製剤の中にエザチオスタット塩酸塩を含有する。造粒およびコーティングの間に用いられる精製水は、処理の間に除去される。エザチオスタット塩酸塩錠剤の定量的組成は、表1に提供している。

20

【表 1】

表 1 エザチオスタット塩酸塩錠剤の定量的組成

成分およびグレード	最終組成パーセント (w/w)	量／錠剤 (mg)
		500 mg 錠剤
原薬		
エザチオスタット塩酸塩	76.9	500
顆粒内賦形剤		
マンニトール、USP	14.1	91.5 16.23 19.5 無視できる ^a
クロスカルメロースナトリウム、NF	2.5	
ヒプロメロース、USP	3.0	
精製水、USP	無視できる ^a	
顆粒外賦形剤		
クロスカルメロースナトリウム、NF	2.5	16.3
ステアリン酸マグネシウム、NF	1.0	6.5
コア錠剤合計	100	650
任意のコーティング賦形剤		
ヒプロメロース、USP	3 ^b	19.5
ポリエチレングリコール400、NF		
精製水、USP	無視できる ^a	無視できる ^a
コーティング錠剤合計	NA	670

^a 水は処理の間に除去される。^b 3% w/w の混合コーティング賦形剤。

NA = 不適用。

【0046】

エザチオスタット塩酸塩錠剤中の不活性成分およびそれら成分のグレードは、表 2 に列挙している。それぞれの成分についての理論的根拠も提供している。顆粒内賦形剤については、マンニトールは希釈剤として機能し、クロスカルメロースナトリウムは崩壊剤として機能し、ヒプロメロースは結合剤として機能し、精製水は造粒液として機能する。顆粒外賦形剤は、崩壊剤としてのクロスカルメロースナトリウムおよび滑沢剤としてのステアリン酸マグネシウムを含む。コーティング剤は、ヒプロメロースおよびポリエチレングリコール 400 からなる。これら 2 つの混合賦形剤は、オパドライ・クリアー（Opadry（登録商標）Clear）と呼ばれる製品として用いられる。

【0047】

不活性成分は、USP および国民医薬品集（NF）に従った現在の公定書研究論文要件（compendial monograph requirements）に従っており、下記表 2 に提供されている。

10

20

30

【表 2】

表 2 エザチオスタット H C 1 錠剤中の不活性成分

顆粒内賦形剤		
不活性成分	グレード	機能
マンニトール	U S P	希釈剤
クロスカルメロースナトリウム	N F	崩壊剤
ヒプロメロース ^a	U S P	結合剤
精製水 ^b	U S P	造粒液
顆粒外賦形剤		
不活性成分	グレード	機能
クロスカルメロースナトリウム	N F	崩壊剤
ステアリン酸マグネシウム	N F	滑沢剤
コーティング賦形剤		
不活性成分	グレード	機能
ヒプロメロース ^{a, c}	U S P	コーティング剤
ポリエチレングリコール 4 0 0 ^c	N F	コーティング剤
精製水 ^b	U S P	溶媒

^a ヒプロメロースはヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）としても知られている。

^b 水は処理の間に除去される。

^c ヒプロメロースおよびポリエチレングリコール 4 0 0 はオパドライ・クリアー（Opadry（登録商標） Clear）中の成分である。

【 0 0 4 8 】

エザチオスタット塩酸塩錠剤は、エザチオスタット塩酸塩と顆粒内賦形剤を乾式混合し、水を加え、顆粒を湿式ふるい分けすることによって製造される。次いで、流動層乾燥機内で顆粒を乾燥し、乾燥した顆粒剤を製粉する。乾燥し、製粉した顆粒剤を、V ブレンダー内で顆粒外賦形剤と混合する。混合後、錠剤に圧縮し、オパドライ・クリアー（Opadry（登録商標） Clear）溶液でフィルムコーティングする。錠剤についての全般的な製造工程は、実施例 2 で議論している。

【 0 0 4 9 】

白色の高密度ポリプロピレン（H D P E）ボトル内にエザチオスタット塩酸塩錠剤を充填し、白色の H D P E 製の外蓋およびポリプロピレン（P P）製の内蓋を誘導シール（induction seal）にかぶせる。各ボトルは、5 0 0 m g 含量（500 mg strength）について 5 0 個の錠剤または 1 5 0 個の錠剤のいずれかを含有する。シリカゲル乾燥剤を含有する小型キャニスターを錠剤ボトルに設置し、水分を減少させ、安定性（有効期間）を改善する。

【 0 0 5 0 】

エザチオスタット塩酸塩錠剤は、2 ～ 3 0 で保存することができる。本発明の錠剤は、乾燥剤と共に 2 5 で 6 0 % の相対湿度にて保存された場合、少なくとも 4 8 ヶ月の有効期間を有する。そのように製造された場合、本発明の錠剤はとりわけ適切なサイズを含む医薬的使用に適切であり、許容される硬度、溶解および有効期間を有する。

【 0 0 5 1 】

1 つの実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 7 5 ～ 約 8 2 重量パーセントを構成し、該錠剤がフィルムコーティングをさらに含む錠剤を提供する。

【 0 0 5 2 】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 7 5 ～ 約

82重量パーセントを構成し、該錠剤が約500mgのエザチオスタット塩酸塩を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、錠剤は好ましくは約750mg、より好ましくは約1gm、さらに好ましくは約1.25gmのエザチオスタット塩酸塩を含む。

【0053】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、該錠剤が乾燥剤と共に容器内に保存される錠剤を提供する。

【0054】

結晶性非溶媒和物 (Ansolvate)

ヒトを治療するために用いられる場合、エザチオスタット塩酸塩のような結晶性治療薬は、その多形および化学的安定性、溶解度、ならびに他の物理化学的性質を長期間、様々な薬剤の製造バッチの間で保持していることが重要である。物理化学的性質が時間と共に、およびバッチの間で変動すると、治療的有効量の投与が問題となり、有毒な副作用もしくは効果のない治療をもたらす得、特に特定の多形が使用前に分解する場合、低活性、不活性、または有毒な化合物をもたらす。それゆえ、安定で、再現性よく製造され、かつ治療薬としてのその使用に好ましい物理化学的性質を有する結晶性薬剤の形態を選択することが重要である。

【0055】

エザチオスタット塩、特に塩酸塩が、本明細書でD形と呼ばれる結晶性非溶媒和物 (ansolvate) として形成されることが発見された。驚くべきことに、この非溶媒和物 (ansolvate) は、溶媒和物結晶形A、B、C、E、およびFと比較して優れた安定性および他の物理化学的性質を示す。したがって、1つの態様では、本発明は、結晶性エザチオスタット非溶媒和物 (ansolvate) 塩、特に塩酸塩 (結晶形D) を含む錠剤を提供する。1つの実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は多形転移を起こさない。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、示差走査熱量測定によって測定した場合の (177 ± 2) での吸熱ピークによって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、示差走査熱量測定によって測定した場合の (177 ± 2) での吸熱ピーク以下の温度での熱イベントの実質的欠如によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 $(2.7 \pm 0.2)^\circ 2$ でのX線粉末回折ピーク (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 $(6.3 \pm 0.2)^\circ 2$ でのX線粉末回折ピーク (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、図3または図4と実質的に同様のX線粉末回折パターン (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、図5と実質的に同様の固体状態¹³C核磁気共鳴スペクトルによって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2$ (それぞれ $\pm 0.2^\circ 2$) から選択される少なくとも2つのX線粉末回折ピーク (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2$ (それぞれ $\pm 0.2^\circ 2$) から選択される少なくとも3つのX線粉末回折ピーク (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2$ (それぞれ $\pm 0.2^\circ 2$) から選択される少なくとも1つのX線粉末回折ピーク (CuK 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2$

10

20

30

40

50

・ 7.2° (それぞれ $\pm 0.2^\circ$) から選択される少なくとも2つのX線粉末回折ピーク (Cu K 放射線) によって特徴付けられる。別の実施態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および 12.7° (それぞれ $\pm 0.2^\circ$) から選択される少なくとも3つのX線粉末回折ピーク (Cu K 放射線) によって特徴付けられる。

【0056】

1つの実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含む錠剤を提供する。さらなる実施態様では、該錠剤は約100mg～約1250mgのエザチオスタット塩酸塩を含有する。

10

【0057】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含み、顆粒内賦形剤がマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースの1つ以上から選択される錠剤を提供する。さらなる実施態様では、顆粒内賦形剤はマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースの混合物を含む。別の実施態様では、顆粒内賦形剤は錠剤の約17～約21重量パーセントを構成する。別の実施態様では、顆粒内賦形剤は錠剤の約19～約20重量パーセントを構成する。

20

【0058】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含み、顆粒内賦形剤がマンニトールを含み、かつマンニトールの量が錠剤の約13～約15重量パーセントの範囲にある錠剤を提供する。

【0059】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含み、顆粒内賦形剤がクロスカルメロースナトリウムを含み、かつクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約1.5～約3.5重量パーセントの範囲にある錠剤を提供する。

30

【0060】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含み、顆粒内賦形剤がヒプロメロースを含み、かつヒプロメロースの量が錠剤の約2～約4重量パーセントの範囲にある錠剤を提供する。

【0061】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約75～約82重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形Dを含み、錠剤がマンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびヒプロメロースを含む (comprise of) 顆粒内賦形剤を含み、顆粒内賦形剤混合物に用いられるマンニトールの量が錠剤の約13.5～約14.5重量パーセントであり、顆粒内賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約2～約3重量パーセントであり、かつ顆粒内賦形剤混合物に用いられるヒプロメロースの量が錠剤の約2.5～約3.5重量パーセントである錠剤を提供する。

40

【0062】

50

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含み、顆粒外賦形剤がクロスカルメロースナトリウムおよび / またはステアリン酸マグネシウムの 1 つ以上を含む錠剤を提供する。さらなる実施態様では、顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量は錠剤の約 1.5 ~ 約 3.5 重量パーセントである。別の実施態様では、顆粒外賦形剤混合物に用いられるステアリン酸マグネシウムの量は錠剤の約 0.5 ~ 約 1.5 重量パーセントである。

【0063】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤、および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含み、顆粒外賦形剤がクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムの 1 つ以上から選択され、顆粒外賦形剤混合物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの量が錠剤の約 2 ~ 約 3 重量パーセントであり、かつステアリン酸マグネシウムの量が錠剤の約 1 重量パーセントである錠剤を提供する。

【0064】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含み、該錠剤がフィルムコーティングをさらに含む錠剤を提供する。

【0065】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含み、該錠剤が約 500 mg のエザチオスタット塩酸塩を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、錠剤は好ましくは約 750 mg、より好ましくは約 1 gm、さらに好ましくは約 1.25 gm のエザチオスタット塩酸塩を含む。

【0066】

別の実施態様では、本発明はエザチオスタット塩酸塩、顆粒内賦形剤および顆粒外賦形剤を含む医薬的に許容される錠剤であって、エザチオスタット塩酸塩が錠剤の約 75 ~ 約 82 重量パーセントを構成し、かつエザチオスタット塩酸塩が結晶形 D を含み、該錠剤が乾燥剤と共に容器内に保存される錠剤を提供する。

【0067】

その 1 つの方法的実施態様では、本発明は固体結晶性非溶媒和物 (ansolvate) D 形を製造する方法を提供する。

【0068】

その別の方法的実施態様では、本発明は、D 形の形態がその有効期間にわたって、実際、長期間にわたって安定であり続けるように結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) を保存する方法を提供する。この方法の 1 つの態様では、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は無水環境にある (例えば、無水環境を維持するための乾燥剤または真空条件を用いることによって)。

【0069】

非溶媒和物 (Ansolvate) D 形の同定

以前から知られていたエザチオスタット塩酸塩一水和物 A 形から始めて、エザチオスタット塩酸塩の固形スクリーンを行った。熱力学的および動力学的結晶化技術の両方を用いた。結晶化の試みから固体サンプルを収集した時点で、複屈折および形態について顕微鏡下でそれらを調べた。固体サンプルは、上記したものを含む様々な技術によって特徴付けた。下記のように、多数の異なる結晶化技術を用いた。

【0070】

10

20

30

40

50

高速蒸発：様々な溶媒で溶液を調製し、分割量添加間で超音波処理し、溶解を補助した。目視観測によって判断して混合物が完全に溶解した時点で、 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のナイロンフィルターを通して溶液を濾過した。濾過した溶液を室温で開口したバイアルにて蒸発させ、形成された固体を濾過によって単離し、乾燥した。

【0071】

低速蒸発：上記高速蒸発技術と同様に溶液を調製し、室温で、濾過した溶液をピンホールで穿孔処理したアルミホイルで覆ったバイアルにて蒸発させた。形成された固体を濾過によって単離し、乾燥した。

【0072】

低速冷却：高温で様々な溶媒にて飽和溶液を調製し、 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のナイロンフィルターを通して濾過し、まだ温かい間に開口したバイアルに入れた。バイアルを覆い、ゆっくりと室温まで冷却し、固体の存在または非存在に注目した。固体が存在していない場合、または固体の量がXRPD解析には少なすぎると判断された場合、バイアルを冷蔵庫に一晚設置した。再度、固体の存在または非存在に注目し、存在しなければ、バイアルを冷凍庫に一晚設置した。形成された固体を濾過によって単離し、乾燥した。

10

【0073】

急速冷却：様々な溶媒または溶媒系にて高温で飽和溶液を調製し、 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のナイロンフィルターを通して濾過し、まだ温かい間に開口したバイアルに入れた。バイアルを覆い、冷凍庫に直接入れた。固体の存在または非存在に注目した。形成された固体を濾過によって単離し、乾燥した。

20

【0074】

逆溶媒結晶化 (Antisolvent crystallization)：様々な溶媒にて高温で溶液を調製し、 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ のナイロンフィルターを通して濾過した。室温以下の温度で、適切な逆溶媒 (anti-solvent) に濾過した溶液を加えることによって固体形成を誘発した。得られた固体を濾過によって単離し、乾燥した。

【0075】

スラリー化：不溶解固体が存在するような特定の溶媒に十分な固体を加えることによってスラリーを調製した。次いで、密封したバイアル内にて選択温度で混合物を攪拌した。一定時間後、固体を濾過によって単離し、乾燥した。

【0076】

ストレス実験：測定期間の間、異なる温度および/または相対湿度 (RH) 環境下で固体にストレスを与えた。飽和塩溶液を含有する密封したチャンバー内にサンプルを設置することによって、特定のRH値が達成された。ストレス環境の除去直後に、XRPDによってサンプルを分析した。

30

【0077】

A形であると同定された出発物質に加えて、5つの付加的な固形を同定した。5つの付加的な形態のうち、D形の1つのみが、非溶媒和構造、すなわち結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) を有することが確認された。他の4つの形態は、水和物、他の溶媒和物、または不安定形態のいずれかであると決定された。

【0078】

非溶媒和物 (Ansolvate) D形およびその特性

1つの実施態様では、本発明は結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate)、特に塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) (結晶形D) を提供する。別の実施態様では、本発明は結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) を含む組成物を提供する。好ましくは、結晶形Dはエザチオスタット塩酸塩の溶媒和多形を実質的に含まない。エザチオスタット塩酸塩の溶媒和多形を「実質的に含まない」とは、D形結晶がヒト投与に適切となる程度までエザチオスタット塩酸塩の溶媒和多形を排除している結晶形Dを指す。

1つの実施態様では、結晶形Dは最大約5%、より好ましくは約3%、さらに好ましくは約1%の1つ以上のエザチオスタット塩酸塩の溶媒和多形を含有する。本明細書で用いられている溶媒和物は、水和物形態も含む。

40

50

【 0 0 7 9 】

一つには、非溶媒和物 (ansolvate) の驚くべき安定性のために、および 40 、 75 % R H の条件下、乾燥剤なしで 6 ヶ月間保存された場合でさえ、溶媒和物形態への変換に対するその耐性のために、そのように高い多形純度を有する非溶媒和物 (ansolvate) D 形を達成することが可能である。下記表 5 を参照のこと。対照的に、溶媒和物 E 形は錠剤製造の間、ほとんど全て B 形結晶のみに変換し、次いで 40 、 75 % R H の条件下、乾燥剤なしで保存すると、3 ヶ月以内に B 形と非溶媒和物 (ansolvate) D 形の混合物に変換する。下記表 6 を参照のこと。溶媒和物 A 形は多形的にも不安定であり、製造の間、A 形と D 形の混合物に変換する。下記表 7 を参照のこと。

【 0 0 8 0 】

非溶媒和物 (ansolvate) D 形は多形的に安定であるのみならず、多形 A、B、および E と比較して、化学的分解に対してもより安定であった。下記表 5 ~ 7 のタイトル「全不純物」の列を参照のこと。錠剤製造の間に E 形から得られた多形 B は、最も不安定であり、非溶媒和物 (ansolvate) D 形の 2 倍を超える分解速度で分解した。乾燥剤の存在下で保存されると、D 形の安定性はさらに高まった。それゆえ、別の実施態様では、本発明は、乾燥剤の存在下、温度約 25 に最大約 6 ヶ月間さらされた場合、不純物の実質的な形成を示さない結晶性非溶媒和物 (ansolvate) D 形を提供する。本明細書で用いられている「乾燥剤の存在下で」は、非溶媒和物 (ansolvate) D 形と共に閉じられた容器内に設置される乾燥剤を指す。閉じられた容器は、周囲からの空気が閉じられた容器に入ることができないように密封されていてよい (必ずしも必要ではないが)。

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いられている「不純物」は、T L K 2 3 6、限定されるものではないが A 形、B 形、C 形、E 形、または F 形を含むエザチオスタット塩酸塩の別の多形、および H P L C によって同定されうるエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) 以外のいずれかの他の化合物の 1 つ以上を指す。T L K 2 3 6 は、フェニルグリシン部分がエステル化されたままであるエザチオスタットの部分的加水分解に由来するモノエステルである。「不純物の実質的な形成を示さない」は、最大約 1 . 5 %、またはより好ましくは最大約 1 % の不純物のみを形成することを指す。

【 0 0 8 2 】

結晶形 D は、さらに別の観点から望ましい、すなわち、驚くべきことに、スクリーニングで同定された他の非溶媒和物 (ansolvate) 形態はなく、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は保存または取扱いの際に別の非溶媒和物 (ansolvate) 多形に変換することができない。そして、上記のように、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、溶媒和物形態、例えば A、B、または E への変換に対して安定である。

【 0 0 8 3 】

別の態様では、本発明は結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) D 形を乾燥剤の存在下で保存することを含む、保存する方法を提供する。1 つの実施態様では、乾燥剤は非晶質ケイ酸塩である。別の実施態様では、乾燥剤はソープ・イット (Sorb-It) シリカゲルである。1 つの実施態様では、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、最大 3 ヶ月間、最大 6 ヶ月間、最大 9 ヶ月間、最大 1 年間、最大 1 . 5 年間、最大 2 年間、最大 3 年間、または最大 4 年間保存される。別の実施態様では、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、最大温度約 5 で保存される。別の実施態様では、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、最大温度約 25 で保存される。別の実施態様では、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、最大温度約 40 で保存される。

【 0 0 8 4 】

さらに、錠剤の一部として、胃液の簡便なモデルである 0 . 1 モルの H C l 内で測定した場合、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は、多形 E (錠剤化の際に B 形に変換する) または多形 B より高い水溶解速度を示した。理論に束縛されるものではないが、より高い溶解速度はより高い胃液中の活性薬剤の量に関係し、次いで活性薬剤のより高いバイオアベイラビリティに関係する。高いバイオアベイラビリティは望ましく、例えば限定されるもの

ではないが、経口投与された薬剤、例えばエザチオスタット塩酸塩について、薬物曝露の患者間の可変性を減少させるために望ましい。それゆえ、治療上の使用について、非溶媒和物 (ansolvate) D 形は B 形または E 形よりも有利であると期待される。1 つの実施態様では、本発明は、少なくとも約 5 mg / mL ~ 約 20 mg / mL、約 10 mg / mL ~ 約 15 mg / mL、約 5 mg / mL ~ 約 15 mg / mL、または約 15 mg / mL ~ 約 20 mg / mL の水溶解度を示す結晶形 D を含む組成物を提供する。水溶解度は、限定されるものではないが、水、0.9% NaCl 水溶液、5% 注射用デキストロース、リン酸緩衝生理食塩水、および pH 約 5 未満を有する一般的な水溶液を含む様々な水性溶媒中で測定することができる。該溶媒は、適切な緩衝液および他の塩を含んでよい。

【0085】

非溶媒和物 (Ansolvate) D 形の製造

別の態様では、本発明は、本明細書で提供されている固体結晶性非溶媒和物 (ansolvate) を製造する方法を提供する。1 つの実施態様では、該方法は、メチル tert - ブチルエーテル中にて、室温でエザチオスタット塩酸塩をスラリーにすることを含む。別の実施態様では、該方法は、ヘキサン中にて、約 60 °C でエザチオスタット塩酸塩をスラリーにすることを含む。別の実施態様では、該方法は、エザチオスタット塩酸塩一水和物 A 形を、温度約 155 °C 以上から最大で分解温度未満、好ましくは約 180 °C 以下で、一水和物が非溶媒和物 (ansolvate) D 形に変換するのに十分な期間加熱することを含む。本開示に基づいて、該転移は、例えば、DSC 結果をモニターすることによって、当業者によって容易に行うことができる。

【0086】

さらに別の態様では、エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、水和物形態のエザチオスタット塩酸塩の粗生成物をその重量の約 5.6 倍のエタノールにて溶解し、約 (65 ~ 70 °C) まで加熱し、濾過し、少量 (例えば初期エザチオスタット塩酸塩の約 2 重量%) のエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) でシーディングし、約 40 °C まで冷却し、エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の約 1.3.5 倍の重量の酢酸エチルを加え、徐々に約 (20 ~ 25 °C) まで冷却し、次いで (-5 ~ 0 °C) まで冷却し、次いで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥することによっても得られる。

【0087】

エザチオスタット塩酸塩の結晶形の特徴付け

結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、その化学的組成、すなわちエザチオスタット塩酸塩の存在および水または他の結晶化溶媒の非存在、ならびに物質の結晶性 (非晶質の対語としての結晶性の物質の XRPD パターン特性の存在) によって特徴付けられる。さらに簡便に DSC、XRPD、および SS - NMR などの方法によって特徴付けられてよい。他の方法によって特徴付けられてもよい。これらは、水が全く発見されず、または少量のみが発見されるはずである - 一水和物などの水和物から予想されるよりも有意に少ない - 水分測定 (典型的にはカル・フィッシャー分析によって) についての解析; および、重量減少が全く見られず、または少しのみが見られるであろう - 結晶化溶媒の減少によって予想されるよりも有意に少ない - TG または TG - IR 解析を含む。

【0088】

DSC によると、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) は、(177 ± 2 °C) での吸熱ピークによって特徴付けられるが、これは結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の融解に対応する。結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) がエザチオスタット塩酸塩の他の形態を含まない場合、DSC パターンは、(177 ± 2 °C) での吸熱ピーク以下の温度での熱イベントの実質的欠如によっても特徴付けられるであろう; しかし、エザチオスタット塩酸塩一水和物などの微量な他の形態の存在が、より低い温度での微小な熱イベントの存在をもたらすであろう。本明細書で用いられている「熱イベントの実質的欠如」は、融解および再結晶化に係る吸熱および発熱を指す。

【0089】

1つの実施態様では、本発明は、示差走査熱量測定（DSC）によって測定した場合の（ 177 ± 2 ）での吸熱ピークによって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、示差走査熱量測定によって測定した場合の（ 177 ± 2 ）での吸熱ピーク以下の温度での熱イベントの実質的欠如によって特徴付けられる、結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。A形、D形、およびE形のDSC比較をグラフで示している図6を参照すると、結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形について、（ 177 ± 2 ）での吸熱ピーク以下の温度での熱イベントの実質的欠如を示している。

【0090】

XRPDでは、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物（ansolvate）は、軸方向の長さ約 18.28 および 64.23 ならびに夾角 90° を有する長方形平面状（2次元）単位格子を有するドミナント・ゾーン（dominant zone）；ならびに平面状格子が $p2gg$ 対称を有することを示す系統的消滅によって特徴付けられる。2つの3次元空間群のみが、観察されたドミナント・ゾーン（dominant zone）格子およびキラル分子の単一ジアステレオマーの規則正しいパッキングと一致している：これらは斜方晶系の空間群（ $P2_12_12$ または $P2_12_12_1$ ）であり、およそその単位格子寸法 $a = 64.23$ 、 $b = 18.28$ 、 $c =$ 短軸（ $P2_12_12$ ）、または $a =$ 短軸、 $b = 18.28$ 、 $c = 64.23$ （ $P2_12_12_1$ ）を有する。ここで留意すべきは、 $P2_12_12$ については a 軸および b 軸の順列が許容でき、 $P2_12_12_1$ については全3軸の順列が許容できる。ドミナント・ゾーン（dominant zone）と関係しない最も低角度の特徴は $17.5^\circ 2\theta$ 付近であり、短軸が約 5.1 であることを示している（ベストマッチ指数付け解法は約 5.08 と一致しているが、 $17^\circ 2\theta$ 以上には不十分なピーク分解能しかなく、短軸の長さおよび空間群を断定的に決定することができない）。下記実施例でさらに議論しているように、XRPDパターンはこの単位格子のピーク特性を示すであろう。

【0091】

別の実施態様では、本発明は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2\theta$ （それぞれ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）から選択される少なくとも1つのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、（ 2.7 ± 0.2 ） $^\circ 2\theta$ でのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を提供する。別の実施態様では、本発明は、（ 6.3 ± 0.2 ） $^\circ 2\theta$ でのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2\theta$ （それぞれ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）から選択される少なくとも2つのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2\theta$ （それぞれ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）から選択される少なくとも3つのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、 2.7° 、 6.3° 、 7.3° 、 8.2° 、 8.4° 、 9.6° 、 11.0° 、および $12.7^\circ 2\theta$ （それぞれ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）から選択される少なくとも1つのX線粉末回折ピーク（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。

【0092】

別の実施態様では、本発明は、図3または図4と実質的に同様のX線粉末回折パターン（CuK α 放射線）によって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む錠剤を提供する。別の実施態様では、本発明は、図5と実質的に同様の固体状態 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトルによって特徴付けられる結晶性非溶媒和物（ansolvate）D形を含む

10

20

30

40

50

錠剤を提供する。

【 0 0 9 3 】

エザチオスタットの治療上の使用方法は米国仮特許出願第 6 1 / 3 5 2 , 3 7 1 号、第 6 1 / 3 5 2 , 3 7 3 号、および第 6 1 / 3 5 2 , 3 7 4 号に開示されている（そのそれぞれは 2 0 1 0 年 6 月 7 日に出願されており、その内容はそれらの全体において参照することによって本明細書で援用される。

【 0 0 9 4 】

本発明の範囲から逸脱することなく、物質および方法の両方について、上記例の多くの修正がなされてよいことは、当業者には明らかであろう。

【 実施例 】

10

【 0 0 9 5 】

以下の実施例は、エザチオスタット塩酸塩を含む錠剤の製造、ならびにエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物（ansolvate）の製造、特徴付け、および性質を記載している。特に述べられていない限り、全ての温度はセルシウス度（ ）で示しており、以下の略語は以下の定義を有している：

D S C	=	示差走査熱量測定
N A	=	不適用
Q	=	単位時間あたりに溶解したパーセント
R H	=	相対湿度
R S D	=	相対標準偏差
R R T	=	相対保持時間
S S - N M R	=	固体状態核磁気共鳴
T G - I R	=	熱重量赤外分析
X R P D	=	X線粉末回折
V T - X R P D	=	可変温度X線粉末回折

20

【 0 0 9 6 】

実施例 1 . エザチオスタット塩酸塩の製剤

エザチオスタット塩酸塩を含む 2 つの異なる製剤を、エザチオスタット塩酸塩を賦形剤混合物 1 および 2 のそれぞれと 3 . 3 : 1 比で混合することによって調製した。具体的には、製剤 1 は、7 5 m g の賦形剤混合物 1 を 2 5 0 m g のエザチオスタット塩酸塩と混合することによって製造し、一方、製剤 2 は、7 5 m g の賦形剤混合物 2 を 2 5 0 m g のエザチオスタット塩酸塩と混合することによって製造した。表 3 は、賦形剤混合物 1 および 2 に用いられた異なる成分を提供している。

30

【 表 3 】

表 3 エザチオスタット塩酸塩製剤のための賦形剤混合物

成分	賦形剤混合物 1 (mg)	賦形剤混合物 2 (mg)
微結晶セルロース (Avicel PH 112)	88.25	
マンニトール顆粒 (Mannogem granular 2080)		88.25
クロスカルメロースナトリウム	32.5	
クロスポビドン		32.5
プロビドン (Providone) K-29/32		19.5
HPMC E5 プレミアム	19.5	
コロイド状二酸化ケイ素	3.25	3.25
ステアリン酸マグネシウム	6.5	6.5

40

【 0 0 9 7 】

実施例 2 . エザチオスタット塩酸塩を含む錠剤を製造するための全般的工程

50

エザチオスタット塩酸塩、マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよびヒプロメロースの必要量を分注し、必要に応じて製粉した。次いで、混合物を高剪断造粒機内で乾燥混合した。適当な量の精製水を加え、次いで混合物を顆粒化した。顆粒を湿式ふるい分けし、流動層乾燥機内で乾燥した。乾燥した顆粒剤を製粉し、次いで顆粒をVブレンダー内で適当な量のクロスカルメロースナトリウムと混合した。次いで、混合物をVブレンダー内でステアリン酸マグネシウムと混合した。混合物を錠剤に圧縮し、オパドライ・クリアー（Opadry（登録商標）Clear）溶液でコーティングした。コーティングされた錠剤をボトル内に分注し、誘導シール（induction seal）を適用し、ボトルに蓋をし、ラベルをつけた。表4は、錠剤の4つの異なるロットについての様々なパラメーターを示している。

10

【表4】

表4 錠剤についての圧縮パラメーター

パラメーター		製剤ロット番号			
		1	2	3	4
圧縮圧力 (kN)		7.1	15.5	13.2	13.5
錠剤重量 標的: 650 mg 範囲: 618~683 mg	平均	654.2	652.5	655.8	653.2
	範囲	624~681	645~659	651~665	648~660
	平均	654.0	653.2	651.1	651.5
錠剤硬度 標的: 12 kP 範囲: 8~16 kP	範囲	628~682	650~657	648~655	648~655
	平均	652.2	653.2	651.8	651.2
	範囲	635~667	649~657	647~657	648~654
錠剤の厚さ 標的: 6.50 mm 範囲: 5.50~7.00 mm	平均	11.1	11.5	12.1	13.0
	範囲	8.3~15.3	10.6~12.0	10.7~13.8	11.0~14.3
	平均	11.3	10.6	10.5	11.4
脆弱性 Spec: NMT 0.8%	範囲	9.3~12.5	9.6~11.0	9.8~11.3	10.5~12.5
	平均	11.4	10.5	11.3	12.3
	範囲	9.2~13.6	10.2~11.0	10.6~12.2	10.5~13.3
崩壊 Spec.: NMT 15 min.	平均	6.47	5.95	6.04	6.08
	範囲	6.32~6.61	5.92~6.05	6.00~6.07	6.04~6.20
	平均	6.45	5.95	6.02	6.09
脆弱性	範囲	6.39~6.53	5.94~5.97	5.99~6.10	6.07~6.11
	平均	6.41	5.95	5.96	6.01
	範囲	6.38~6.50	5.92~6.00	5.94~5.99	5.99~6.02
脆弱性 Spec: NMT 0.8%	開始	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
	終了	0.2%	0.2%	0.3%	0.2%
崩壊 Spec.: NMT 15 min.	開始	0:02:34	0:09:53	0:08:23	0:07:15
	終了	0:02:48	0:10:50	0:11:46	0:07:48

20

30

【0098】

実施例3．スラリーにすることによるエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物（Ansolvate）の製造

40

エザチオスタット塩酸塩一水和物をメチルtert-ブチルエーテルに室温で過剰に加え、不溶解固体が存在するようにした。次いで、密封したバイアル内にて室温で4日間混合物を攪拌し、次いで、固体を吸引濾過によって単離した。固体のXRPD解析は、単離された固体がエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物（ansolvate）であることを証明した。

【0099】

エザチオスタット塩酸塩一水和物をヘキサンに60で過剰に加え、不溶解固体が存在するようにした。次いで、密封したバイアル内にて60で4日間混合物を攪拌し、次いで、固体を吸引濾過によって単離した。固体のXRPD解析は、単離された固体がエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物（ansolvate）であることを証明した。

50

【0100】

実施例4．加熱による結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (Ansolvate) の製造

上記段落で議論しているように、結晶性エザチオスタット塩酸塩一水和物のDSCは図1のパターンを示した。ホットステージ顕微鏡 (Hot stage microscopy) は、初期融解、次いで再結晶化を153 で示し、最終融解を166 で示した。VT - XRPDでは、XRPDパターンは、加熱の間には28、90、および160 で得られ、以前に加熱した物質の冷却後には28 で得られるが、加熱の間には28 および90 でエザチオスタット塩酸塩一水和物の存在を示し、以前に加熱した物質の冷却後には160 および28 で結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の存在を示した。これは、およそ153 / 156 での転移はエザチオスタット塩酸塩一水和物A形から結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) D形への変換であり、約177 (ホットステージ顕微鏡 (hot stage microscopy) における166) での最終DSC吸熱ピークは結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の融解によるものであることを裏付けた。これは、TG - IR物質のXRPDによってさらに裏付けられ、約160 まで加熱する前後の両方で、室温で得られたXRPDパターンが加熱前の物質がA形であり、加熱後の物質がD形非溶媒和物 (ansolvate) であることを示した。再結晶化によって製造された結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) のDSCは図2のパターンを示し、約177 での吸熱ピークと、それに続く約(205 ~ 215) での広い吸熱のみを示した。したがって、上記の条件下で測定した場合の約177、例えば(177 ± 2) でのDSC吸熱ピークの存在は、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の特性であると考えられ、これ以下の温度での熱イベントの実質的欠如は、エザチオスタット塩酸塩の他の形態の非存在を示すものであると考えられる。

10

20

【0101】

実施例5．結晶化による結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (Ansolvate) の製造
61.5 Kgのエザチオスタット塩酸塩の粗生成物を室温で反応器に加え、次いで39リットル(L)のエタノールを加え、この混合物を68 まで加熱し、エザチオスタット塩酸塩を完全に溶解し、濾過し、次いで65 まで冷却させ、透明性および結晶化の非存在をチェックした。約1.3 Kgのエザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) D形を9 Lの酢酸エチルに懸濁し、この懸濁液の約半分をエタノール溶液に加えた。混合物を63 まで冷却し、懸濁液の2番目の半分量を混合物に加えた。生じた混合物を45 まで徐々に冷却し、928 Lの酢酸エチルを加え、混合物を26 まで冷却し、その温度付近で約5時間維持し、次いで-2 まで冷却した。結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) を含有する混合物を濾過し、残渣を65 Lの冷却(0 ~ 5) 酢酸エチルで2回洗浄した。結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) を30 で48時間乾燥し、次いで室温まで冷却し、ふるいにかけた。DSCおよびXRPDによる物質の分析により、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) とのその同一性が確認され、カール・フィッシャー分析は含水量0.1%を示した。

30

【0102】

D形のXRPDは、図3のパターンを示した。D形の高分解能XRPDは、図4のパターンを示した。主要ピークは、2.7°、5.0°、5.5°、6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9.6°、10.1°、11.0°、12.0°、12.7°、13.3°、13.8°、14.8°、15.1°、15.6°、16.1°、16.6°、17.3°、17.5°、17.8°、18.0°、18.4°、18.7°、19.0°、19.5°、20.0°、20.5°、21.3°、21.7°、22.1°、22.3°、23.0°、23.2°、23.5°、23.8°、24.4°、24.9°、25.4°、25.7°、26.4°、26.7°、27.2°、27.6°、27.8°、28.0°、および29.3° 2にある。ここで列挙した約15° 2未満でのこれらのピークは、互いに十分な分離を示しており、より低い分解能でさえ容易に識別可能である。低角度ピーク、例えば2.7°、6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9

40

50

・ 6°、11.0°、および12.7° 2 でのピークは、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の特徴付けに特に有用であり；これらのピークの少なくとも1つ、好ましくは少なくとも2つ、より好ましくは少なくとも3つが用いられてよい。特に、2.7°および7.3° 2 でのピーク、特に2.7° 2 でのピークが、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の特性であると考えられうる。

【0103】

結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の SS - NMR 解析は図5のパターンを示したが、これはエザチオスタット塩酸塩一水和物のパターンと明確に区別することができる。

【0104】

要約すると、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) D形は、化学的組成、すなわちエザチオスタット塩酸塩の存在および水または他の結晶化溶媒の非存在、ならびに物質の結晶性（非晶質の対語としての結晶性の物質の XRPD パターン特性の存在）によって特徴付けられる。さらに、(177 ± 2) のみでの DSC 吸熱ピークの存在、または1つ以上の低角度 XRPD ピークの存在（特に2.7° 2 でのピークが単独で、または15° 2 以下の1つ以上のもう1つのピークと共に、例えば6.3°、7.3°、8.2°、8.4°、9.6°、11.0°、および12.7° 2 でのピーク、特に7.3° 2 などでのピークならびに任意に1つ以上の他の列挙したピークと共に）が、好ましくはさらにエザチオスタット塩酸塩一水和物またはエザチオスタット塩酸塩の他の形態を示すピークの非存在下で、結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の特性であると考えられる。結晶性エザチオスタット塩酸塩非溶媒和物 (ansolvate) の特性であるとさらに考えられるのは、上記の条件下で測定した場合の、図3または図4と実質的に同一の XRPD パターンである。

【0105】

実施例6．乾燥剤の非存在下でのD形非溶媒和物 (Ansolvate) の多形安定性および物理化学的安定性

この実施例は、溶媒和物A形、B形、およびE形と比較した非溶媒和物 (ansolvate) D形の優れた安定性および溶解度を示す。A形、D形、およびE形の錠剤は製造され、40 / 75 % RHで、乾燥剤なしで最大6ヶ月間保存され、初期に、ならびに3および6ヶ月間隔で錠剤の様々な性質を決定した。上記の通り、E形は錠剤化の間に簡単にB形に変換する。結果は下表に示している。

【表 5】

表 5 40℃/75%RHで保存した場合の、乾燥剤の非存在下でのD形非溶媒和物 (Ansolvate) の多形安定性および物理化学的安定性

A P I 多形		多形D		
		初期	3ヶ月	6ヶ月
性状	白色～オフホワイトの円形錠剤	白色の円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤	褐色の円形錠剤
アッセイ (HPLC)	93.0～107.0% ラベルクレーム	101.4	100.3	96.5
溶解	Q = 45 分で溶解したラベルクレームの70%	45 分での、個々の結果：37、50、32、73、54、57	45 分での、個々の結果：95、93、96、67、98、81	45 分での、個々の結果：68、95、73、80、71、100
		平均 = 51	平均 = 88	平均 = 81
		RSD% = 29.1	RSD% = 13.6	RSD% = 16.3
含水量	≤ 5.0%	0.9	0.8	0.8
X線回折	報告結果	多形D	多形D	多形D
個々の不純物	RRT = 0.59/0.62	ND	ND	0.08
	RRT = 0.74	0.21	0.21	0.20
	RRT = 0.80	ND	ND	ND
	RRT = 0.81	ND	ND	ND
	RRT = 0.83	ND	0.07	0.09
	RRT = 0.86	ND	ND	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.35	1.33	2.07
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND
	RRT = 0.96	0.18	0.19	0.23
	RRT = 0.99	ND	ND	ND
全不純物		0.7	1.9	2.7

10

20

30

【表 6】

表 6 40℃/75%RHで保存した場合の、乾燥剤の非存在下でのE形の多形安定性
および物理化学的安定性

API 多形		多形 E		
時点		初期	3ヶ月	6ヶ月
性状	白色～オフホワイトの円形錠剤	白色の円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤	褐色の円形錠剤
アッセイ (HPLC)	93.0～107.0% ラベルクレーム	93.7	90.3	84.6
溶解	Q = 45 分で溶解したラベルクレームの 70%	45 分での、個々の結果：47、49、43、45、47、47	45 分での、個々の結果：47、31、27、30、23、42	45 分での、個々の結果：17、18、18、21、26、16
		平均 = 46	平均 = 33	平均 = 19
		RSD% = 4.3	RSD% = 26.9	RSD% = 19.4
含水量	≤ 5.0%	3.5	2.3	2.3
X線回折	報告結果	多形 B	多形 B および多形 D	多形 B および多形 D
個々の不純物	RRT = 0.59/0.62	ND	0.07	0.15
	RRT = 0.74	0.38	0.42	0.51
	RRT = 0.80	ND	0.16	0.41
	RRT = 0.81	ND	0.14	0.17
	RRT = 0.83	0.34	0.31	0.16
	RRT = 0.86	ND	0.06	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.42	3.45	4.66
	RRT = 0.94	ND	0.08	ND
	RRT = 0.96	0.20	0.19	0.24
	RRT = 0.99	0.12	0.20	ND
全不純物		1.5	5.1	6.3

10

20

30

【表 7】

表 7 40℃/75%RHで保存した場合の、乾燥剤の非存在下でのA形の多形安定性
および物理化学的安定性

API 多形		多形 A		
時点		初期	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色～オフホワイトの円形錠剤	白色の円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤
アッセイ (HPLC)	93.0～107.0% ラベルクレーム	97.2	94.1	91.5
溶解	Q = 45 分で溶解したラベルクレームの 70%	45 分での、個々の結果：12、12、11、12、12、11	45 分での、個々の結果：88、49、64、81、77、83	45 分での、個々の結果：79、83、73、80、25、86
		平均 = 12	平均 = 74	平均 = 71
		RSD% = 4.0	RSD% = 19.7	RSD% = 32.5
含水量	≤ 5.0%	2.1	1.7	1.9
X線回折	報告結果	多形 A および 多形 D	多形 A および 多形 D	多形 A および 多形 D
個々の不純物	RRT = 0.59/0.62	ND	ND	0.07
	RRT = 0.74	0.13	0.16	0.15
	RRT = 0.80	ND	0.08	0.14
	RRT = 0.81	ND	0.07	0.05
	RRT = 0.83	0.46	0.10	ND
	RRT = 0.86	ND	ND	ND
TLK 236	RRT = 0.88	0.45	1.99	2.92
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND
	RRT = 0.96	0.16	0.16	0.21
	RRT = 0.99	ND	0.07	ND
全不純物		1.2	2.7	3.5

【0106】

実施例 7．乾燥剤の存在下での D 形非溶媒和物 (Ansolvate) の多形安定性および物理化学的安定性

この実施例で示すように、乾燥剤の存在下で保存すると、非溶媒和物 (ansolvate) D 形の安定性はさらに改善された。非溶媒和物 (ansolvate) D 形の錠剤を、乾燥剤 (ソーブ・イット・キャニスター (Sorb-It Cannister)、1 グラム) と共に、および乾燥剤なしで包装した。誘導シール (induction seal) 上にねじ口を有する円形で白色の 1500 mL ボトルに、50 個の錠剤を包装した。HPLC によって不純物をアッセイした。乾燥剤と共に 25 / 60 % RH で 3 ヶ月間保存した場合、全不純物の増加は観察されなかった。乾燥剤と共に 40 / 75 % RH で 3 ヶ月間保存した場合、全不純物は 0.3 % のみ増加した。乾燥剤なしで 40 / 75 % RH で 3 ヶ月間保存した場合、全不純物はさらに 1.1 % 増加した。下記表に示したように、乾燥剤の存在は非溶媒和物 (ansolvate) D 形の安定性をさらに増加させたと思われる。初期の試験および乾燥剤と共に 25 / 60 % RH で 3 ヶ月保存した後の試験で 1 つのバッチに由来する多形 D を含有する錠剤の溶解速度は仕様以下 (< 70 %) であったが、後のバッチは必要な仕様を満たした。

【表 8】

表 8 乾燥剤の存在下での D 形非溶媒和物 (Ansolvate) の多形安定性
および物理化学的安定性

時点		初期	3 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月
保存		NA	40°C/75% RH 乾燥剤なし	25°C/60% RH 乾燥剤と共に	40°C/75% RH 乾燥剤と共に
性状	白色～オフホワイトの円形錠剤	白色の円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤	白色の円形錠剤	オフホワイトの円形錠剤
アッセイ (HPLC)	93.0～107.0% ラベルクレーム	101.4	100.3	99.7	100.8
溶解	Q = 45 分で溶解したラベルクレームの 70%	45 分での、 個々の結果： 37、50、32、73、 54、57	45 分での、 個々の結果： 95、93、96、67、 98、81	45 分での、 個々の結果： 36、57、43、 29、53、59	45 分での、 個々の結果： 87、52、84、97、 77、59
		平均 = 51	平均 = 88	平均 = 46	平均 = 76
		RSD% = 29.1	RSD% = 12.0	RSD% = 12.2	RSD% = 17.1
含水量	≤ 5.0%	0.9	0.8	0.5	0.6
X 線回折	報告結果	多形 D	多形 D	多形 D	多形 D
個々の不純物	RRT = 0.74/0.72	0.21	0.18	0.16	0.16
	RRT = 0.83	ND	0.08	ND	0.09
TLK 236	RRT = 0.88	0.35	1.3	0.34	0.53
	RRT = 0.94	ND	0.07	ND	0.06
	RRT = 0.96	0.18	0.18	0.19	0.19
全不純物		0.7	1.8	0.7	1.0

10

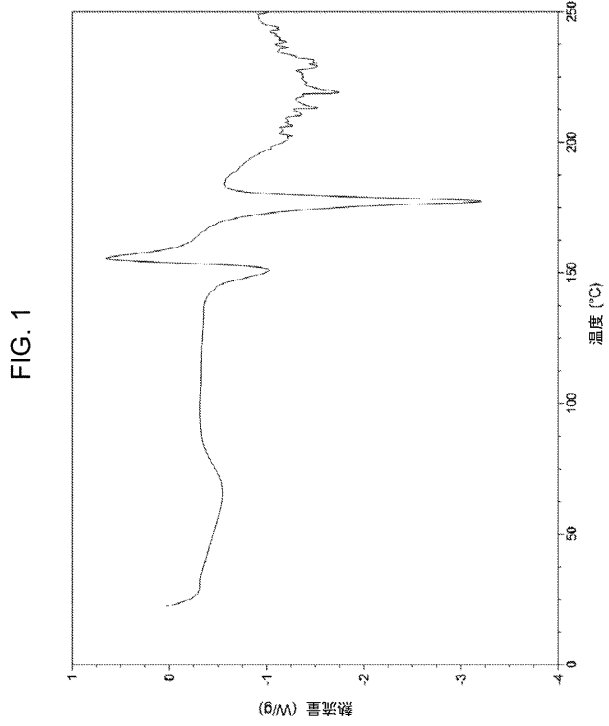
20

30

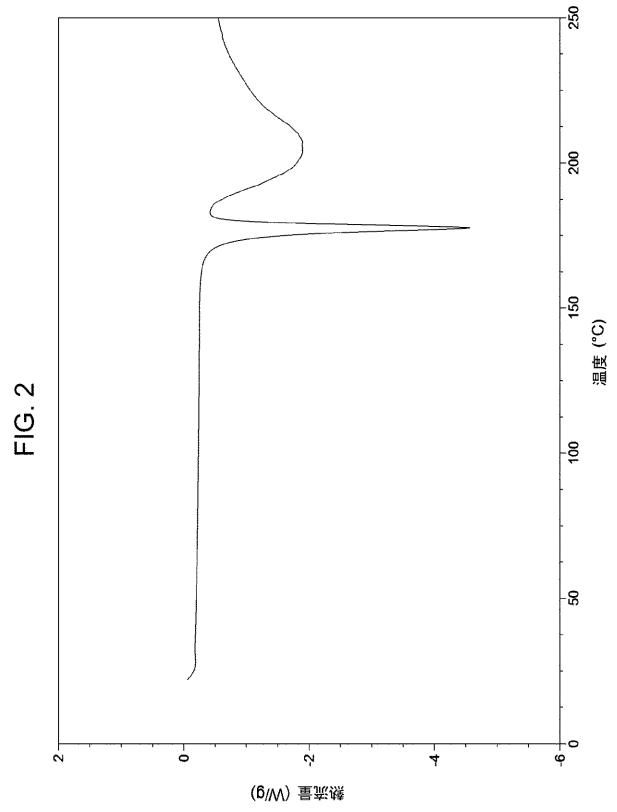
【0107】

本発明は特定の実施態様および実施例と共に記載されているが、当業者にとっては、その技術およびこの開示を考慮して、具体的に開示されている物質および方法の均等物も本発明に適用可能であろうこと、および該均等物が以下の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図されていることは明らかであろう。

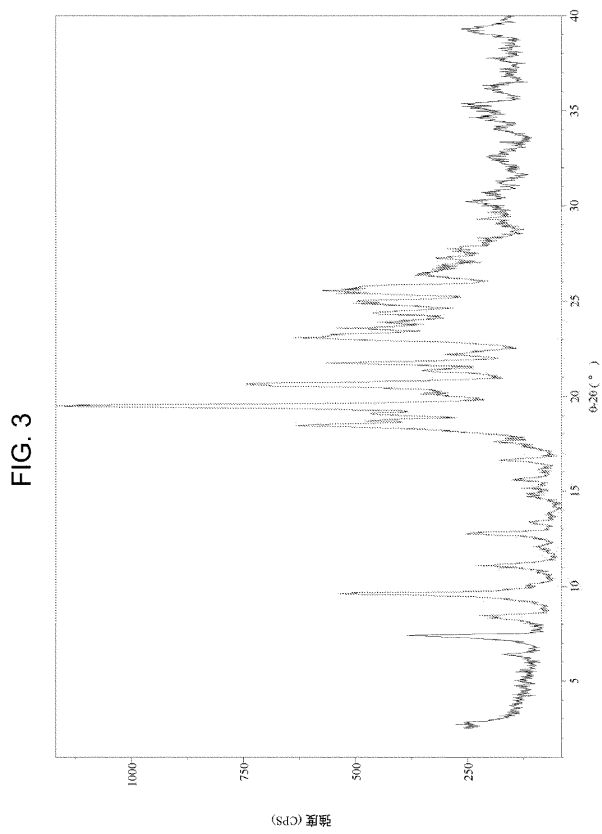
【 図 1 】



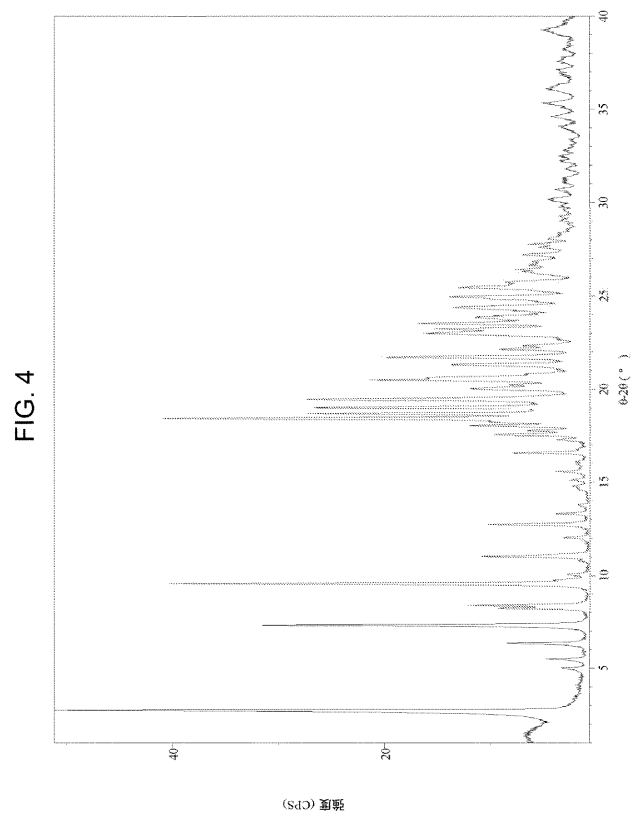
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/030376

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K5/02 A61K38/06 A61P35/00
ADD. A61K9/20

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)

C07K A61K

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, 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	AZRA RAZA ET AL: "Phase 1 multicenter dose-escalation study of ezatiostat hydrochloride (TLK199 tablets), a novel glutathione analog prodrug, in patients with myelodysplastic syndrome", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 113, no. 26, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 6533-6540, XP002651487, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2009-01-176032 [retrieved on 2009-04-27] cited in the application	1-18,22
Y	page 6535, right column ----- -/--	19-21

☒ 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 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2012

Date of mailing of the international search report

19/04/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Konter, Jörg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/030376

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "Dose-Ranging Study of Telintra Tablets + Revlimid in Patients With Non-Deletion (5q) Low to Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)", INTERNET CITATION, 2 February 2010 (2010-02-02), pages 1-5, XP002651698, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01062152?term=ezatiostat&rank=2 [retrieved on 2011-07-20]	1-18,22
Y	page 2; table 1	19-21
Y	----- KIBBE A H (ED) ED - KIBBE A H (ED): "Handbook of Pharmaceutical Excipients, Croscarmellose Sodium", 1 January 2000 (2000-01-01), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOC. [U.A.], WASHINGTON, DC; US, PAGE(S) 160 - 162, XP001573304, ISBN: 978-0-85369-381-9 the whole document	1-22
Y	----- ROWE R C ED - ROWE R C ET AL: "Sucrose; Magnesium Stearate", 1 January 2006 (2006-01-01), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, LONDON : PHARMACEUTICAL PRESS.; GB, PAGE(S) 430 - 430,744, XP002608669, ISBN: 978-1-58212-058-4 the whole document	1-22
Y	----- ROWE R C ET AL: "HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, HYPROMELLOSE", 1 January 2003 (2003-01-01), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, LONDON : PHARMACEUTICAL PRESS, GB, PAGE(S) 297 - 300, XP001562282, ISBN: 978-1-58212-022-5 the whole document	1-22
Y	----- "Mannitol" In: Rowe R C et al: "Handbook of Pharmaceutical Excipients (online)", 3 February 2009 (2009-02-03), www.medicinescomplete.com , internet, XP55024374, pages 1-3, the whole document	1-22

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, HN, HR, HU, I D, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロバート・ティ・ラム
アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、パロン・アベニュー 7 8 1 番

(72)発明者 ステファン・ディ・ペARENT
アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州ウエスト・ラファイエット、キムラス・コート 2 1 2 0 番

(72)発明者 チアオ・チュンション
アメリカ合衆国 9 4 0 6 5 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、フリーポート・レイン 7 0 0 番

(72)発明者 スティーブン・アール・ショウ
アメリカ合衆国 9 4 0 6 5 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、メンドシノ・ウェイ 2 0 4 番

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC26 DD38 DD41C EE23H EE32 EE32H EE33 EE45
FF04 GG12 GG14
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA14 BA23 CA59 MA05 MA35 MA52
NA03 NA11 ZA512 ZB272