(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-546098
(P2024-546098A)
(43)公表日　令和6年12月17日(2024.12.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140	4C086
A61P 29/00 (2006.01)		C07D	487/04	CSP	
A61K 31/4985(2006.01)		A61P	29/00	101	
		A61K	31/4985		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全35頁）

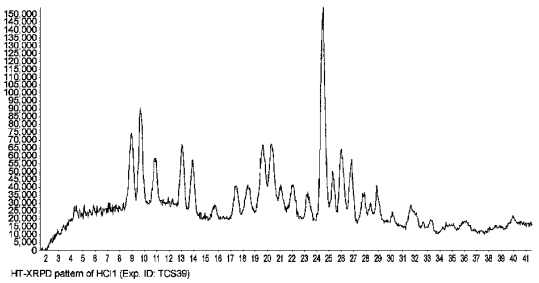
(21)出願番号　特願2024-534019(P2024-534019)
(86)(22)出願日　令和4年12月8日(2022.12.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月6日(2024.6.6)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/085060
(87)国際公開番号　WO2023/104998
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　21213418.3
(32)優先日　令和3年12月9日(2021.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522473391
シクソン エービー
スウェーデン国，２１５３２ マルメ，
ヒリエ ブールバール ３４
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
(72)発明者　ダルビー ブラウン，ウィリアム
最終頁に続く

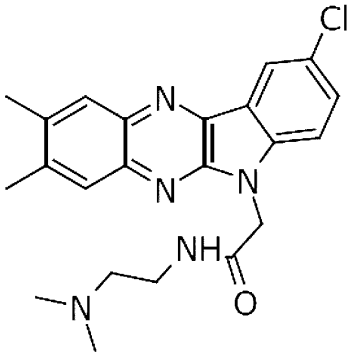
(54)【発明の名称】　ラベキシモド化合物

(57)【要約】
本発明は、ラベキシモドのＨＣｌ塩、メタンスルホン酸塩及びマロン酸塩から選択されるラベキシモド化合物に関する。
【選択図】図１

Fig. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物のＨＣｌ塩、メタンスルホン酸（メシル酸塩）塩及びマロン酸塩からなる群から選択される化合物。
【化１】



（Ｉ）

【請求項２】
前記化合物が、固体形態である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記化合物が、結晶形態である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
前記化合物が、ラベキシモドと、ＨＣｌ、マロン酸及びメタンスルホン酸から選択される酸との反応によって得られる塩からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
前記化合物が、結晶形態のＨＣｌ塩であり、好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【表１】

ピーク数	２θ°	ｄ（Å）	強度［%］
１	４．３８	２０．１８	４
２	８．９２	９．９０	３５
３	９．６８	９．１３	５２
４	１０．８４	８．１６	２７
５	１３．０４	６．７８	６３
６	１３．９０	６．３７	４９
７	１５．６６	５．６５	１４
８	１７．４２	５．０９	３０
９	１８．２８	４．８５	１３
１０	１８．５３	４．７９	１４
１１	１９．４２	４．５７	１３
１２	１９．６５	４．５１	３３
１３	２０．２７	４．３８	２９
１４	２０．４９	４．３３	１３
１５	２１．０７	４．２１	１２
１６	２２．０７	４．０２	１６
１７	２３．２４	３．８２	１７
１８	２３．５０	３．７８	１０
１９	２４．４４	３．６４	１００
２０	２４．８０	３．５９	１１
２１	２５．２８	３．５２	３３
２２	２５．９６	３．４３	４９
２３	２６．２２	３．４０	１８
２４	２６．７８	３．３３	４２

【請求項６】

前記化合物が、結晶形態のメタンスルホン酸塩であり、好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【表２】

ピーク数	２θ°	ｄ（Å）	強度［％］
１	３．３０	２６．７９	４３
２	８．０４	１０．９８	３８
３	８．６５	１０．２２	６４
４	１０．４５	８．４６	２１
５	１２．４８	７．０９	１２
６	１２．９１	６．８５	２８
７	１５．００	５．９０	５
８	１６．１５	５．４８	１８
９	１７．４０	５．０９	１４
１０	１９．１０	４．６４	１４
１１	２０．４９	４．３３	２１
１２	２０．７２	４．２８	２５
１３	２４．７９	３．５９	１００
１４	２７．３９	３．２５	２４

【請求項７】

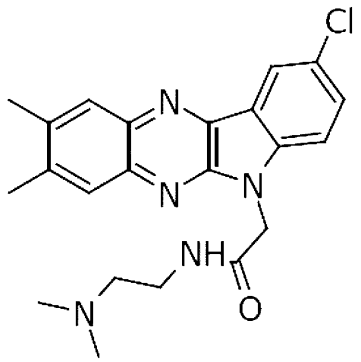
前記化合物が、結晶形態のマロン酸塩であり、好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【表３】

ピーク数	２θ°	ｄ（Å）	強度［%］
１	６．３７	１３．８７	６４
２	７．１２	１２．４１	５４
３	８．６２	１０．２５	５６
４	９．９６	８．８７	９
５	１０．３９	８．５１	２０
６	１０．８８	８．１３	１１
７	１２．６４	７．００	２
８	１３．０８	６．７６	４
９	１３．５４	６．５４	４
１０	１４．２５	６．２１	５３
１１	１４．５０	６．１０	２２
１２	１５．４６	５．７３	６
１３	１５．６９	５．６４	５
１４	１６．２５	５．４５	６
１５	１６．６７	５．３１	６
１６	１７．２６	５．１３	５
１７	１８．４９	４．８０	１８
１８	１８．８６	４．７０	２９
１９	１９．１３	４．６４	４８
２０	１９．５４	４．５４	３１
２１	２１．６６	４．１０	１６
２２	２５．３６	３．５１	１００
２３	２１．５５	４．１２	２４

【請求項８】
前記化合物が、塩であり、前記塩は、
ａ）固体、懸濁液または溶液としてのラベキシモドの前記遊離塩基に、ＨＣｌ、メタンスルホン酸またはマロン酸を懸濁液または溶液として添加し、対応する塩の溶液または懸濁液を提供すること、
ｂ）冷却、溶媒の蒸発、抗溶媒の添加もしくは抗溶媒への添加によって、または共結晶化剤の添加によってなど、沈殿または結晶化によって前記塩を固体として得、その後、濾過または遠心分離し、必要に応じて前記塩を精製すること、を含むプロセスによって得ることができる、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
前記化合物が、本明細書の実験セクションに記載されるプロセスによって得ることができる塩である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
前記化合物が、室温で少なくとも５ｍｇ／ｍｌ、例えば５～１５ｍｇ／ｍｌの水への溶解度を有する、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、及び任意に薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物。

【請求項１２】
関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチに罹患している、またはそれと診断されている哺乳動物、例えばヒト患者を治療する方法に使用するための、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１３】
関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチに罹患している、またはそれと診断されている、ヒトなどの哺乳動物を治療する方法であって、前記関節リウマチを治療するのに有効な量の請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物を前記哺乳動物に投与することを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規なラベキシモド化合物に関する。さらに、本発明は、本発明のラベキシモド化合物を含む医薬組成物に関する。ラベキシモドの塩酸塩（ＨＣｌ）、メタンスルホン酸塩及びマロン酸塩から選択されるラベキシモド化合物は、例えば、関節リウマチに罹患しているかまたは関節リウマチと診断されている、ヒトなどの哺乳動物の治療に特に有用である。
【背景技術】
【０００２】
ＩＮＮ「ラベキシモド」で知られる化合物は、ＩＵＰＡＣ名が、９－クロロ－２，３－ジメチル－６－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルアミノ－２－オキソエチル）－６Ｈ－インドロ－［２，３－ｂ］キノキサリンであり、次の分子構造を有する。
【化１】



【０００３】
化合物ラベキシモドは、欧州特許出願公開第ＥＰ１７５６１１１Ａ１号及びその米国対応特許第ＵＳ２００５／２８８２９６号に記載されている。これらの特許公報では、ラベキシモドの調製は、化合物Ｅとして具体的に説明されている。説明されているプロセスは、小規模プロセスであり、ラベキシモドを遊離塩基の形で生成される。遊離塩基としてのラベキシモドは、非常に安定した化合物であり、室温では水にほぼ不溶性である。ＥＰ１７５６１１１及びＵＳ２００５／２８８２９６では、関節リウマチ及び多発性硬化症の動物モデルにおけるラベキシモド（化合物Ｅ）の初期試験について説明している。未公開の国際出願第ＰＣＴ／ＥＰ２０２１／０６５６９７号は、ラベキシモド（遊離塩基）の経口投与によるヒトＲＡ患者の治療を開示している。未公開の国際出願第ＰＣＴ／ＥＰ２０２１／０６５６９３号には、ラベキシモド（遊離塩基）の急性呼吸器症候群、特にインフルエンザウイルス、呼吸器多核体ウイルス、フィロウイルス、アレナウイルス、及びコロナウイルスなどの病原性感染に関連する急性呼吸器症候群の治療への使用が記載されている。
【０００４】

臨床診療でのこれらの（及びその他の）治療用途におけるラベキシモドの潜在能力を十分に活用するためには、高い（相対的）バイオアベイラビリティ、低いピークアンドスルー変動、及び／または低い患者間変動などのより好ましい薬物動態（「ＰＫ」）特性と、優れた製造性、剤形、及び安定性の特性とを組み合わせたラベキシモド化合物を開発することが望ましい。製造性が良好であるということは、通常は、化合物が高純度で大規模かつ経済的に実行可能な方法で容易に得られることを意味する。剤形の観点からは、化合物は、固形経口剤形などの所望の剤形（複数可）に容易に加工できることが求められ、例えば、高齢患者または酸素投与患者など、固形経口剤形を飲み込むことが困難な（またはできない）患者の亜群を念頭に置いた、他のタイプの製剤にも加工できることが求められる。もちろん、薬剤化合物は、（バルクの）薬剤化合物としても完成薬剤製品としても、保管時に十分な化学的及び／または物理化学的安定性を備え、賦形剤と適合性がある必要がある。

【０００５】

実際には、このような目的を両立させることは非常に難しいことが多く、優れたＰＫ特性と最適な剤形、製造性、安定性の特性を兼ね備えた薬剤化合物を開発するための単純なアプローチは存在しない。

【０００６】

本発明の目的は、ラベキシモド遊離塩基よりも優れたＰＫ、剤形、製造性及び／または安定性の特性を有し、総合的に、臨床診療での実際の使用に好ましい候補となる新しいラベキシモド化合物を提供することである。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、前記目的を満たす新規ラベキシモド化合物を提供する。より具体的には、本発明は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩及びマロン酸塩からなる群から選択される塩の形態のラベキシモドを提供する。

【０００８】

実施例に示されているように、本発明のラベキシモド化合物は、同等の投与量でＡＵＣの増加に反映されるように、マウスにおける（経口）バイオアベイラビリティが大幅に改善されていることがわかった。さらに、本発明のラベキシモド化合物は、（単回）経口投与により、血漿濃度がより緩やかに低下することを特徴とする、より好ましい血漿プロファイルを生成することがわかった。

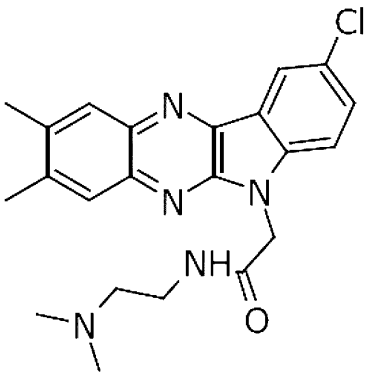
【０００９】

さらに、本発明のラベキシモド化合物は、遊離塩基よりも水溶性がかなり高い（＜０．００５ｍｇ／ｍｌ）。同時に、本発明のラベキシモド化合物は、吸湿性が低く、変化する湿度条件に暴露されても安定した状態を保つ。

【００１０】

したがって、一態様では、本発明は、式（Ｉ）の化合物のＨＣｌ塩、メタンスルホン酸（メシル酸塩）塩及びマロン酸塩からなる群から選択される化合物に関する。

【化２】



（Ｉ）

【００１１】
一実施形態では、化合物は、ＨＣｌ塩である。
【００１２】
さらなる実施形態では、化合物は、メタンスルホン酸塩である。
【００１３】
さらに別の実施形態では、化合物は、マロン酸塩である。
【００１４】
さらなる実施形態では、本発明の化合物は固体形態、好ましくは結晶形態であり、特に、塩は多形形態である。
【００１５】
さらなる実施形態では、化合物は、遊離塩基としてのラベキシモドと、ＨＣｌ、マロン酸及びメタンスルホン酸から選択される酸との反応によって得ることのできる塩から選択される。
【００１６】
一実施形態では、化合物は、固体及び／または非解離形態、すなわち非晶質形態または結晶形態である。別の実施形態では、化合物は、溶解及び／または解離した形態である。さらなる実施形態では、化合物は、結晶形態である。さらに別の実施形態では、化合物は、水和形態である。
【００１７】
さらなる実施形態では、化合物は、遊離塩基としてのラベキシモドと、ＨＣｌ、マロン酸及びメタンスルホン酸から選択される酸との反応によって得ることのできる塩から選択される。
【００１８】
特定の実施形態では、化合物は、結晶形態のＨＣｌ塩であり、より好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態のＨＣｌ塩である：

【表１】

ピーク数	２θ°	d（Å）	強度［%］
1	４．３８	２０．１８	４
2	８．９２	９．９０	３５
3	９．６８	９．１３	５２
4	１０．８４	８．１６	２７
5	１３．０４	６．７８	６３
6	１３．９０	６．３７	４９
7	１５．６６	５．６５	１４
8	１７．４２	５．０９	３０
9	１８．２８	４．８５	１３
１０	１８．５３	４．７９	１４
１１	１９．４２	４．５７	１３
１２	１９．６５	４．５１	３３
１３	２０．２７	４．３８	２９
１４	２０．４９	４．３３	１３
１５	２１．０７	４．２１	１２
１６	２２．０７	４．０２	１６
１７	２３．２４	３．８２	１７
１８	２３．５０	３．７８	１０
１９	２４．４４	３．６４	１００
２０	２４．８０	３．５９	１１
２１	２５．２８	３．５２	３３
２２	２５．９６	３．４３	４９
２３	２６．２２	３．４０	１８
２４	２６．７８	３．３３	４２

【００１９】

別の特定の実施形態では、化合物は、結晶形態のメタンスルホン酸塩であり、より好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態のメタンスルホン酸塩である：

【表２】

ピーク数	２θ°	d（Å）	強度［%］
１	３．３０	２６．７９	４３
２	８．０４	１０．９８	３８
３	８．６５	１０．２２	６４
４	１０．４５	８．４６	２１
５	１２．４８	７．０９	１２
６	１２．９１	６．８５	２８
７	１５．００	５．９０	５
８	１６．１５	５．４８	１８
９	１７．４０	５．０９	１４
１０	１９．１０	４．６４	１４
１１	２０．４９	４．３３	２１
１２	２０．７２	４．２８	２５
１３	２４．７９	３．５９	１００
１４	２７．３９	３．２５	２４

【００２０】

さらなる特定の実施形態では、化合物は、結晶形態のマロン酸塩であり、より好ましくは、以下のＸＲＰＤピークを特徴とする結晶形態のマロン酸塩である：

【表３】

ピーク数	２θ°	d（Å）	強度［%］
１	６．３７	１３．８７	６４
２	７．１２	１２．４１	５４
３	８．６２	１０．２５	５６
４	９．９６	８．８７	９
５	１０．３９	８．５１	２０
６	１０．８８	８．１３	１１
７	１２．６４	７．００	２
８	１３．０８	６．７６	４
９	１３．５４	６．５４	４
１０	１４．２５	６．２１	５３
１１	１４．５０	６．１０	２２
１２	１５．４６	５．７３	６
１３	１５．６９	５．６４	５
１４	１６．２５	５．４５	６
１５	１６．６７	５．３１	６
１６	１７．２６	５．１３	５
１７	１８．４９	４．８０	１８
１８	１８．８６	４．７０	２９
１９	１９．１３	４．６４	４８
２０	１９．５４	４．５４	３１
２１	２１．６６	４．１０	１６
２２	２５．３６	３．５１	１００
２３	２１．５５	４．１２	２４

【００２１】
さらに別の実施形態では、化合物は、
ａ）液体または溶媒中で、ＨＣｌ、メタンスルホン酸またはマロン酸をラベキシモド遊離塩基と混合して、対応する塩の溶液または懸濁液を生成することと、
ｂ）冷却、溶媒の蒸発、抗溶媒の添加もしくは抗溶媒への添加によって、または共結晶化剤の添加によってなど、沈殿または結晶化によって塩を固体として得、その後、濾過または遠心分離し、必要に応じて記塩を精製することと、を含むプロセスによって得ることができる。通常、塩は、本明細書の実験セクションに記載されているプロセスによって得ることができる。
【００２２】
本発明の各化合物は、室温で０．３ｍｇ／ｍｌ超の水への溶解度を有する。一部の化合物は、室温で少なくとも５ｍｇ／ｍｌ、例えば５～１５ｍｇ／ｍｌの水への溶解度を有する。
【００２３】
さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物、例えば上記の実施形態のいずれか１つによる化合物を含む組成物に関する。さらなる実施形態では、前記組成物は、例えば、組成物が、バルク粉末、顆粒、または固体の完成剤形である場合、固体及び／または非解離形態の化合物を含む。さらなる実施形態では、前記組成物は、例えば、組成物が、液

体の完成剤形である場合、または固体剤形などの製造において形成及び／または使用される水溶液である場合、溶解及び／または解離した形態の塩を含む。

【００２４】

さらなる態様では、本発明は、本発明の化合物、例えば上記の実施形態のいずれか１つに記載の化合物、及び任意に薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物に関する。

【００２５】

さらに別の態様では、本発明は、関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチに罹患している、またはそれと診断されているヒト対象、または病原性感染に関連する可能性のある急性呼吸器症候群に罹患しているヒト対象など、治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒト対象を治療する方法に使用するための、上記の実施形態のいずれか１つに記載の化合物などの本発明の化合物に関する。さらに別の態様では、本発明は、関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチを治療する方法に使用するため、または治療を必要とするヒト対象などの哺乳動物における病原性感染に関連する可能性のある急性呼吸器症候群を治療するための、上記の実施形態のいずれか１つに記載の化合物などの本発明の化合物に関する。

【００２６】

さらなる態様では、本発明は、関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチに罹患している、またはそれと診断されているヒト対象などの、治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒト対象を治療する方法に関し、この方法は、上記の実施形態のいずれか１つに記載の塩などの本発明の化合物を、哺乳動物に投与することを含む。さらに別の態様では、本発明は、関節リウマチ、好ましくは中等度の関節リウマチ、重度の関節リウマチ、または中等度から重度の関節リウマチを治療する方法、またはヒト対象における病原性感染に関連する可能性のある急性呼吸器症候群を治療する方法に関し、この方法は、上記の実施形態のいずれか１つに記載の塩などの本発明の化合物を、哺乳動物に投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

本出願全体を通じて、「ラベキシモド」、「ラベキシモド」及び「９－クロロ－２，３－ジメチル－６－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルアミノ－２－オキソエチル）－６Ｈ－インドロ－［２，３－ｂ］キノキサリン」という用語は、互換的に使用され得、特定の状況下で別途示されるかまたは暗示されない限り、任意の固体形態または液体形態の化合物を意味する。

【００２８】

ラベキシモドは、ＥＰ１７５６１１１Ａ１及びＵＳ２００５／２８８２９６に記載されているプロセスから取得し、その後精製及び単離することができる。さらに、結晶形態としてのラベキシモド遊離塩基は、欧州特許出願第２０１７９２７９．３号（未公開）に記載されているように得ることができる。

【００２９】

ラベキシモドのいくつかのＨＣｌ、Ｍａｏ、及びＭｅｓ塩が結晶化され、ラベキシモド遊離塩基と比較して物理化学的特性が改善された新しい塩形態が得られた。これらのラベキシモド化合物は、実験セクションで説明した実験で例証されるように、溶解性、結晶性、物理的安定性、熱挙動、加工性、及び水和特性に関して非常に有利な特性の組み合わせを備えている。

【００３０】

本明細書において使用される場合、「対イオン」という用語は、プロトン化されたラベキシモド遊離塩基と塩を形成する酸性対イオンを意味する。本明細書でラベキシモド塩について説明する場合、対イオンを識別する３文字のコードを使用して示され得る。以下の表には、ここの文献で使用されている特定の３文字コードがリストされ、定義されている。３文字コードの使用により、ラベキシモドの塩が識別され、例えば、ラベキシモドの塩

酸塩は、コードＨＣｌで示される。ＨＣｌなどのラベキシモド塩の説明には、固体、非晶質、溶解、または多形などのあらゆる形態の塩が含まれる。

【００３１】

上述のように、本明細書に開示される組成物、特に医薬組成物は、本明細書に開示される化合物に加えて、少なくとも１つの薬学的に許容される補助剤、希釈剤、賦形剤及び／または担体をさらに含み得る。このような薬学的に許容される補助剤、希釈剤、賦形剤及び／または担体は、限定されないが、オレイン酸、Ｔｗｅｅｎ８０、カルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選択され得る。

【００３２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１～９９重量％の前記少なくとも１つの薬学的に許容される補助剤、希釈剤、賦形剤及び／または担体、及び１～９９重量％の本明細書に開示される式Ｉの化合物を含む。有効成分と薬学的に許容される補助剤、希釈剤、賦形剤及び／または担体との合計量は、組成物、特に医薬組成物の重量の１００％（１００％ｗ／ｗ）を超えてはならない。

【００３３】

本発明のさまざまな態様によれば、組成物は、好ましくは単位剤形の形で提供される。「単位剤形」という用語は、ヒト対象のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、任意の好適な薬学的担体（複数可）及びまたは賦形剤（複数可）に関連して、所望の治療効果を生み出すように算出された、既定量の活性物質を含有する。例示的、非限定的な単位剤形としては、錠剤（例えば、チュアブル錠剤）、カプレット、カプセル（例えば、ハードカプセルまたはソフトカプセル）などが挙げられる。本発明の好ましい実施形態によれば、単位剤形は、経口投与に好適な単位剤形である。最も好ましくは、錠剤またはカプセルなどの固体単位剤形であり、最も好ましくは、本明細書の他の箇所で定義される粉末が充填された標準ゼラチンカプセルなどのカプセルである。

【００３４】

本発明の他の実施形態では、本ラベキシモド化合物は、液体経口剤形の形態で提供され得る。液体経口剤形は、嚥下が困難な患者にとって好ましい、または必須の経口剤形である。液体経口剤形には、放出、生物学的利用能、安定性、及び味の要件を満たす、安定、溶解、または懸濁の形態の薬剤を必要とする。

【００３５】

本発明の他の実施形態では、本ラベキシモド化合物は、静脈内注射または点滴による投与などの非経口投与に好適な滅菌液の形態で提供され得る。このような非経口製剤は、重度の呼吸器疾患を患っている患者、例えば、挿管され人工的に昏睡状態に保たれている患者にとって好ましいまたは必要な投与形態であり得る。滅菌非経口剤形には、放出、生物学的利用能、及び安定性の要件を満たす、安定、溶解、または懸濁の形態の薬剤を必要とする。

【００３６】

当該技術分野における平均的な技能を有する者であれば、本教示に基づき、また、その全開示内容が参照により本明細書に組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍｅａｄｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，２０ｔｈ Ｅｄ．，２０００）などの教科書に反映されている技術常識に依拠して、好適な製剤を考案し開発することができる。

【００３７】

広義には、本発明は、治療を必要とする対象を治療する方法にも関し、前記治療は、本発明のラベキシモド化合物、好ましくは本明細書で定義される前記ラベキシモド化合物を含む組成物、製剤または単位剤形を前記対象に投与することを含む。本発明の好ましい実施形態では、治療される対象はヒト対象であり、好ましくはヒトである。

【００３８】

第一の実施形態では、本発明はまた、関節リウマチまたは関連症状に罹患している及び／またはそれと診断された対象を治療する方法に関し、この方法は、本発明のラベキシモ

ド化合物の投与を含む。

【００３９】

さらなる実施形態では、本発明はまた、任意に、コロナウイルス感染症などの病原性感染症に関する、急性呼吸器症候群に罹患している対象を治療する方法に関し、この方法は、本発明のラベキシモド化合物の投与を含む。

【００４０】

本明細書で使用される「治療」及び「治療すること」という用語は、疾患または障害など、状態と闘う目的のための患者の管理及びケアを指す。この用語は、疾患、障害または状態の進行を遅らせるため、症状または合併症を緩和または軽減させるため、及び／または、疾患、障害または状態を治療または除去するため、ならびに、状態を予防するために、症状または合併症を緩和するための活性化合物の投与など、患者が罹患する所与の状態のための全範囲の治療を含むことを意図しており、予防とは、疾患、状態または障害と戦うことを目的とした患者の管理及びケアを指すものと理解され、症状または合併症の発病を予防するための活性化合物の投与を含む。治療は、急性または慢性のいずれかの方法で行うことができる。治療対象となる患者は、好ましくは哺乳動物、特に、ヒトであるが、イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタなどの動物も含み得る。

【００４１】

本発明の化合物を製造するためのプロセスの具体的な実施形態は、本明細書の実験セクションに記載されており、各個別のプロセス及び各出発物質は、実施形態の一部を形成し得る実施形態を構成する。

【００４２】

本明細書で使用される「及び／または」という用語は、両方の選択肢だけでなく、それぞれの選択肢を個別に意味することを意図している。例えば、「ｘｘｘ及び／またはｙｙｙ」という表現は、「ｘｘｘ及びｙｙｙ」、「ｘｘｘ」、または「ｙｙｙ」を意味し、３つの選択肢は全て個別の実施形態に従う。

【００４３】

本明細書で使用される「薬学的に許容される添加剤」には、ラベキシモドを製剤化して医薬組成物を製造する際に当業者が使用することを検討する担体、賦形剤、希釈剤、補助剤、着色剤、香料、防腐剤などが含まれるが、これらに限定されない。

【００４４】

本発明の組成物に使用され得る補助剤、希釈剤、賦形剤及び／または担体は、ラベキシモド及び医薬組成物の他の成分と適合性があり、その受容者に対して有害でないという意味で、薬学的に許容されるものである必要がある。組成物には、アレルギー反応などの有害反応を引き起こす可能性のある物質が含まれていないことが望ましい。本発明の医薬組成物に使用できる補助剤、希釈剤、賦形剤及び担体は、当業者には周知である。

【００４５】

特に明記しない限り、本明細書で提供される全ての正確な値は、対応する近似値を表す（例えば、特定の要因または測定値に関して提供される全ての正確な例示的な値は、適切な場合は「約」で修正された、対応する近似測定値も提供すると見なすことができる）。

【００４６】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別様が示されない限り、または文脈によって別様が明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実行され得る。

【００４７】

本明細書内に提供される任意及び全ての実施例、または例示的言語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図しており、別段の指示がない限り、本発明の範囲に対して制限を課すものではない。いかなる本明細書の表現も、明確にそのように述べられていない限り、いかなる要素も本発明の実践に必須であるとして示すものとして解釈されるべきではない。

【００４８】

本明細書における特許文献の引用及び組み込みは便宜上のみ行われ、当該特許文献の有

効性、特許性及び／または執行可能性についてのいかなる見解も反映するものではない。

【００４９】

本明細書において、一要素または複数の要素に関して「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「有する」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」または「含有する」などの用語を使用する、本発明のいかなる態様または実施形態も、特に明記されていない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、その特定の要素「からなる」、「本質的にからなる」または「実質的に含む」本発明の同様の態様または実施形態を支持することを意図している（例えば、本明細書で特定の要素を含むと説明されている組成物は、特に明記されていない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、その要素からなる組成物も説明していると理解されるべきである）。

【００５０】

本発明は、最大限に適用法によって許可されるように、本明細書に提示される態様及び特許請求の範囲で列挙される主題の全ての修正及び等価物を含む。

【００５１】

本発明は、以下の実施例によってさらに説明されるが、保護の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。前述の説明及び以下の実施例で開示された特徴は、個別にも、またそれらの任意の組み合わせでも、本発明をさまざまな形で実現するための材料となり得る。

【００５２】

上記実施形態は、実施形態が本発明の特定の態様または複数の態様に関連すると明記されていない限り、本明細書に記載の態様（「治療方法」、「医薬組成物」、「薬剤として使用するための化合物」、または「方法に使用するための化合物」など）のいずれか、ならびに本明細書に記載の実施形態のいずれかを指すものとみなされるべきである。

【００５３】

本明細書で引用される出願公開、特許出願、特許を含む全ての参考文献は、各々の参考文献が参照によって個々に且つ具体的に組み込まれるものと示される、その全体が本明細書で示されているのと同じ程度に参照によって本明細書に組み込まれる。

【００５４】

ここで使用されている全ての見出し及び副見出しは便宜上のみ使用されており、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【００５５】

それらの全ての可能な変形における、上記の要素の任意の組み合わせは、本明細書に別様が示されない限り、または文脈によって別様が明らかに矛盾しない限り、本発明によって包括される。

【００５６】

本明細書の値の範囲の列挙は、本明細書で別様が示されない限り、単に、範囲内に収まるそれぞれの別個の値を個々に指す速記方法としての役割を果たすことが意図され、それぞれの別個の値は、本明細書に個々に列挙されるかのように、本明細書に組み込まれる。特に明記しない限り、本明細書で提供される全ての正確な値は、対応する近似値を表す（例えば、特定の要因または測定値に関して提供される全ての正確な例示的な値は、適切な場合は「約」で修正された、対応する近似測定値も提供すると見なすことができる）。

【００５７】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別様が示されない限り、または文脈によって別様が明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実行され得る。

【００５８】

本明細書内に提供される任意及び全ての実施例、または例示的言語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図しており、別段の指示がない限り、本発明の範囲に対して制限を課すものではない。いかなる本明細書の表現も、明確にそのように述べられていない限り、いかなる要素も本発明の実践に必須であるとして示すものとして解釈されるべきではない。

【図面の簡単な説明】
【００５９】
【図１】調製された結晶性ＨＣｌ塩形態のＸＲＰＤ回折図を示している。
【図２】調製された結晶性Ｍａｏ塩形態のＸＲＰＤ回折図を示している。
【図３】調製された結晶性Ｍｅｓ塩形態のＸＲＰＤ回折図を示している。
【図４】メタンスルホン酸塩の結晶化実験に適用された温度プロファイルを示している。温度は、０．１７℃／分の速度で、５～５０℃で変化させた。初期温度及び最終温度は、２５℃であった。
【図５】塩酸塩及びマロン酸塩の結晶化実験に適用された温度プロファイルを示している。温度は、０．１７℃／分の速度で、５～５０℃で変化させた。初期温度及び最終温度は、２５℃であった。
【図６】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）の２５～３００℃（加熱速度１０℃／分）間のＴＧＭＳ分析を示している。２５～２２０℃で、４．９％の質量損失が測定された。
【図７】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）の２５～３００℃（加熱速度１０℃／分）間のＤＳＣトレースを示している。室温～１１０℃の吸熱現象は、水分の損失に起因し得る。ＡＰＩの融解は、２５７℃での急激な吸熱反応に関連し得る。
【図８】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）のＬＣＭＳクロマトグラムを示している。ＡＰＩの保持時間は１．６６分であった。ＭＳスペクトルにより、化合物の分子量は、４０９．９ｇ／ｍｏｌ、［Ｍ＋Ｈ］＋イオンは、ｍ／ｚ４１０．３であることが確認された。
【図９】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５、上）、及び遊離塩基（ＳＭ、上）の、ＤＭＳＯ－d_6で測定した^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを示す。ラベキシモドに加えて、水（３．４ｐｐｍ）、ＤＭＳＯ（２．５ｐｐｍ）、及びメタンスルホン酸（CH_3が２．５３ｐｐｍ、ＯＨが９．３ｐｐｍ）の信号が検出された。
【図１０】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）の^{13}Ｃ－ＮＭＲ－ＡＰＴスペクトルを示しており、ＤＭＳＯ－d_6で測定した。ＣＨ及びCH_3基は、正の信号であるが、CH_2及び第四級炭素は、負の信号である。ＡＰＩに加えて、メタンスルホン酸及びＤＭＳＯの信号が存在する。
【図１１Ａ】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）の水分吸着速度論（Ａ）及び等温線（Ｂ）のプロットを示しており、第１の吸着サイクルは、４０％ＲＨ～９５％ＲＨ、続いて脱着が９５％ＲＨ～０％ＲＨ、０％ＲＨ～４０％ＲＨまで１０％ＲＨずつ吸着し、最小段階時間は１０分、最大段階時間は６時間であった。
【図１１Ｂ】Ｍｅｓ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ３５）の水分吸着速度論（Ａ）及び等温線（Ｂ）のプロットを示しており、第１の吸着サイクルは、４０％ＲＨ～９５％ＲＨ、続いて脱着が９５％ＲＨ～０％ＲＨ、０％ＲＨ～４０％ＲＨまで１０％ＲＨずつ吸着し、最小段階時間は１０分、最大段階時間は６時間であった。
【図１２】ＨＣｌ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ１６０）の２５～３００℃（加熱速度１０℃／分）間のＴＧＭＳ分析を示している。約０．３％の質量損失が、約２５～８０℃の間で記録された。２８５℃での吸熱現象は、おそらく融解を意味する。
【図１３】ＨＣｌ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ１６０）の２５～３００℃（加熱速度１０℃／分）間のＤＳＣトレースを示している。ＡＰＩの融解は、２９４℃での急激な吸熱反応に関連し得る。
【図１４】ＨＣｌ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ１６０）の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを示している。ＡＰＩに加えて、ＤＭＳＯ－d_6、２－プロパノール及びＴＭＳの信号が検出された。
【図１５Ａ】ＨＣｌ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ１６０）の水分吸着速度論（Ａ）及び等温線（Ｂ）のプロットを示しており、第１の吸着サイクルは、４０％ＲＨ～９５％ＲＨ、続いて脱着が９５％ＲＨ～０％ＲＨ、０％ＲＨ～４０％ＲＨまで１０％ＲＨずつ吸着し、最小段階時間は１０分、最大段階時間は６時間であった。
【図１５Ｂ】ＨＣｌ塩（実験ＩＤ：ＴＣＳ１６０）の水分吸着速度論（Ａ）及び等温線（Ｂ）のプロットを示しており、第１の吸着サイクルは、４０％ＲＨ～９５％ＲＨ、続いて脱着が９５％ＲＨ～０％ＲＨ、０％ＲＨ～４０％ＲＨまで１０％ＲＨずつ吸着し、最小段

階時間は１０分、最大段階時間は６時間であった。
【図１６】雄ＣＤ１マウス（ｎ＝３／時点）に３．００ｍｇ／ｋｇの公称用量で静脈内投与した後の、ラベキシモド及びラベキシモド塩の平均（±ＳＤ）血漿濃度対時間プロファイルを示している。
【図１７】雄ＣＤ１マウス（ｎ＝３／時点）に３０．００ｍｇ／ｋｇの公称用量で経口投与した後の、ラベキシモド及びラベキシモド塩の平均（±ＳＤ）血漿濃度対時間プロファイルを示している。
【実施例】
【００６０】
一般的実験情報
一般的な略語
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　プロトン核磁気共鳴
^{13}Ｃ－ＮＭＲ　炭素－１３核磁気共鳴
ＡＡＣ　加速老化条件（４０℃及び７５％ＲＨ）
Ａｍ　非晶質
ＡＰＴ　アタッチドプロトンテスト
ＡＰＩ　活性薬学的成分
ＤＳＣ　示差走査熱量測定
ＧＥＮ　非晶質実現可能性テストの実験ＩＤ
ＨＲ－ＸＲＰＤ　高解像度Ｘ線粉末回折
ＨＴ－ＸＲＰＤ　高スループットＸ線粉末回折
ＬＣＭＳ　高性能液体クロマトグラフィー／質量分析
ＭＳ　質量分析
Ｐｃ　結晶性が悪い
ＰＡＭＰＡ　並列人工膜透過性アッセイ
ＰＬＭ　偏光顕微鏡
ＲＦ　応答係数
ＲＨ　相対湿度
ＲＴ　室温
Ｓｓｍ　等温条件下での塩結晶化実験の実験ＩＤ
ＴＣＳ　熱サイクルを伴う塩結晶化実験の実験ＩＤ
ＴＧＭＳ　熱重量分析／質量分析
【００６１】
化学物質
Ａｃｅ　アセトン
ＡｃＮ　アセトニトリル
ＥｔＯＨ　エタノール
ＩＰＡ　イソプロパノール、２－プロパノール
ＭｅＯＨ　メタノール
ＭＥＫ　メチルエチルケトン
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
【００６２】
分析方法
Ｘ線粉末回折
高処理ＸＲＰＤ装置を使用して、ＸＲＰＤパターンを得た。プレートは、強度と形状の変化を補正したＶＡＮＴＥＣ－５００ガスエリア検出器を備えたＢｒｕｋｅｒ　Ｇｅｎｅｒａｌ　Ａｒｅａ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　Ｄｉｆｆｒａｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＧＡＤＤＳ）に取り付けられた。測定精度（ピーク位置）の較正は、ＮＩＳＴ　ＳＲＭ１９７６標準（Ｃｏｒｕｎｄｕｍ）を使用して実行した。
【００６３】

データ収集を、１．５°～４１．５°の２θ領域で単色Ｃｕ　Ｋα放射を使用して室温で行い、これはＸＲＰＤパターンの最も特徴的な部分である。各ウェルの回折パターンを、各フレームに対して９０秒の曝露時間で、２つの２θ範囲（第１のフレームに対しては、１．５°≦２θ≦２１．５°、及び第２のフレームに対しては、１９．５°≦２θ≦４１．５°）で収集した。ＸＲＰＤパターンには背景差分または曲線の平滑化を適用しなかった。

【００６４】

高解像度Ｘ線粉末回折測定

ＨＲ－ＸＲＰＤデータを、室温で、ゲルマニウムモノクロメータを使用してＣｕ　$K_{\alpha 1}$放射線（１．５４０５６Å）を使用してＤ８　Ａｄｖａｎｃｅ回折計で収集した。回折データは、範囲２～４１．５°２θの範囲の２θで収集した。固体状態ＬｙｎｘＥｙｅ検出器の検出器スキャンを、１０秒／ステップのスキャン速度で、１ステップあたり０．０１５°を使用して実行した。試料は、外径０．５ｍｍの、長さ８ｍｍのガラス毛細管で測定した。

【００６５】

ＴＧＡ／ＳＤＴＡ及びＴＧＭＳ分析

溶媒に因る質量損失または結晶からの水損をＴＧＡ／ＤＳＣにより判定した。ＴＧＡ／ＤＳＣ３＋ＳＴＡＲｅシステム（Ｍｅｔｔｌｅｒ－Ｔｏｌｅｄｏ　ＧｍｂＨ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）で加熱中に試料の重量をモニタリングすると、重量対温度曲線及び熱流信号が得られた。ＴＧＡ／ＤＳＣ３＋は、インジウム及びアルミニウムの試料を使用して温度校正した。試料（およそ１ｍｇ）を計量して１００μＬのアルミニウム製るつぼ内に入れ、密封した。ふたに針穴を開けて、るつぼを１０℃／分の加熱速度で２５℃から３００℃にＴＧＡ内で加熱した。乾燥N_2ガスをパージに使用した。

【００６６】

ＴＧＡ試料から発生したガスを、質量分析計Ｏｍｎｉｓｔａｒ　ＧＳＤ３０１Ｔ２（Ｐｆｅｉｆｆｅｒ　Ｖａｃｕｕｍ　ＧｍｂＨ，Ｇｅｒｍａｎｙ）により分析した。後者は四重極質量分析計であり、０～２００ａｍｕの温度範囲で質量を分析する。

【００６７】

ＤＳＣ分析

熱イベントは、熱流束ＤＳＣ３＋ＳＴＡＲｅシステム（Ｍｅｔｔｌｅｒ－ＴｏｌｅｄｏＧｍｂＨ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）で記録された、ＤＳＣサーモグラムから取得した。ＤＳＣ３＋を、小さなインジウム片（ｍ．ｐ．＝１５６．６℃、δＨｆ＝２８．４５Ｊ／ｇ）及び亜鉛（ｍ．ｐ．＝４１９．６°Ｃ；δＨｆ＝１０７．５Ｊ／ｇ）を用いて、温度及びエンタルピーに関して較正した。標準的な４０μＬのアルミニウム製鍋内に試料（およそ１ｍｇ）を密封し、針穴を開けて、違って指定されない場合は、１０℃／分の加熱速度で、２５℃から３００℃にＤＳＣ内で加熱した。５０ｍＬ／分の流速で測定中にＤＳＣ機器をパージするために、乾燥N_2ガスを使用した。

【００６８】

ｃＤＳＣ分析

サイクリングＤＳＣは、標準の４０μＬアルミニウムパンで測定され、ピンホールが開けられ、ＤＳＣ内で２５℃からさまざまな温度に加熱され、その後２５℃まで冷却した。加熱及び冷却速度は１０℃／分であった。５０ｍＬ／分の流速で測定中にＤＳＣ機器をパージするために、乾燥N_2ガスを使用した。実験後、固形物をパンから取り出し、ＨＴ－ＸＲＰＤによって分析した。

【００６９】

偏光顕微鏡

偏光顕微鏡写真は、Ｌｅｉｃａ　ＤＭ２５００Ｍ光学顕微鏡で収集した。試料をスライドガラス上に載せ、乾燥固体として測定した。

【００７０】

ＬＣＭＳ分析方法

ＬＣパラメータ
【表４】

器具	ダイオードアレイＵＶ検出器及びＭＳＤ　ＸＴシングルクワッド質量検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ１２９０シリーズ		
移動相Ａ	１０mM酢酸アンモニウム水溶液		
移動相Ｂ	アセトニトリル		
カラム	アジレントエクリプスプラスＣ１８　ＨＤ（５０×２．１mm；１．８μm）		
検出：	ＵＶ２７４nm、帯域幅４nm、ＵＶスペクトル２００～４００nm。ポジティブスキャンモードのＭＳ１００～１０００m／z、スキャン時間２５０分		
流量：	０．６mL／分		
泳動時間	３．５分		
注入量	１．０μＬ		
カラム温度：	４０℃		
オートサンプラー温度	周囲		
勾配：	時間［分］	勾配：	時間［分］
	０	９５	０
	０．１	９５	０．１
	２．５	１０	２．５
	２．５５	１０	２．５５
	２．５６	９５	２．５６
	３．５	９５	３．５
試料	濃度：およそ０．２mg／mL		
	溶媒：メタノール		

【００７１】
化合物の完全性は、次のように、「注入ピーク」を除くクロマトグラムの各ピークの面積と合計ピーク面積から計算されたピーク面積のパーセンテージとして表される。
【数１】

$$\text{ピーク面積}(\%) = \frac{\text{ピーク領域}}{\text{全てのピークの総面積}} \cdot １００\%$$

【００７２】
目的の化合物のピーク領域パーセンテージは、試料中の構成成分の純度の示度として利用される。
【００７３】
ＨＰＬＣアッセイでは、ラベキシモド（ＳＭ）の溶液を参照として測定し、ＴＧＭＳによって決定された溶媒の量を考慮した後、ピーク面積を１００％回収率に割り当てた。塩の試料を同じ方法で測定し、溶媒の量を考慮して回収率を再度計算した。測定された全ての塩について、＜１００％の回収率をＡＰＩに割り当てることができ、残りの回収％を、対イオンに割り当てることができ、そこからＡＰＩ：対イオンの比率を決定することができた。
【００７４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ
ＤＭＳＯ－d_6中の^{1}Ｈ－ＮＭＲ分光法は、化合物の完全性の特性評価と塩の化学量論の決定に使用した。スペクトルは、標準パルスシーケンスを使用して５００ＭＨｚ機器（Ｂｒｕｋｅｒ　ＢｉｏＳｐｉｎ　ＧｍｂＨ）で室温（３２スキャン）で記録した。データ

は、ＡＣＤ　ＬａｂｓソフトウェアＳｐｅｃｔｒｕｓ　Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ２０１６．２．２（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　Ｉｎｃ．Ｃａｎａｄａ）を使用して処理した。

【００７５】

^{13}Ｃ－ＮＭＲ

化合物の完全性特性評価には、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$中の^{13}Ｃ－ＮＭＲ－ＡＰＴ分光法を使用した。スペクトルは、標準パルスシーケンスを使用して５００ＭＨｚ機器（Ｂｒｕｋｅｒ　ＢｉｏＳｐｉｎＧｍｂＨ）で室温（２０４８スキャン）で記録した。データは、ＡＣＤ　ＬａｂｓソフトウェアＳｐｅｃｔｒｕｓ　Ｐｒｏｃｅｓｓｏｒ２０１６．２．２（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　Ｉｎｃ．Ｃａｎａｄａ）を使用して処理した。

【００７６】

動的蒸気吸着

さまざまな形態の固体材料の吸湿性（水分吸収）の違いにより、相対湿度の増加に対する相対的な安定性の尺度が提供される。少量試料の水分吸着等温線は、Ｓｕｒｆａｃｅ　Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ）のＤＶＳ－１システムを使用して取得した。この機器は、数ミリグラムの試料での使用に適しており、精度は０．１μｇである。相対湿度は、２５℃の一定温度で、吸着－脱着－吸着（４０－９５－０－４０％ＲＨ）中に変化した。ステップごとの重量平衡は、最短１時間または最長６時間、ｄｍ／ｄｔ＜０．０００２ｍｇ／分に設定した。その後、試料をＨＴ－ＸＲＰＤで測定した。

【００７７】

吸湿性は欧州薬局方吸湿性分類に従って分類した。２５℃／８０％ＲＨ（２４時間）での水分吸収率は次のとおりである：

・質量変化＜０．２％－非吸湿性
・質量の変化＞０．２％＆＜２％－わずかに吸湿性あり
・質量の変化＞２％＆＜１５％－中程度の吸湿性
・質量変化率＞１５％－非常に吸湿性がある

【００７８】

ラベキシモド遊離塩基の特定の結晶形態を、「形態１」とする。形態１は、２６０℃で融解する無水物質であった。１Ｈ－ＮＭＲ及びＬＣＭＳによって測定したところ、出発物質の化学的純度は高かった。形態１はわずかに吸湿性があり、相対湿度値０～９５％に暴露されても物理的に安定したままであった。

【００７９】

実施例１：本発明の化合物の調製

材料及び方法

全ての化学物質は、Ｆｉｓｈｅｒ　ＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃまたはＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから入手した。使用した化学物質は、少なくとも研究グレードのものである。ＵＰＬＣ分析に使用した溶媒は、ＨＰＬＣグレードである。

【００８０】

塩の形成と結晶化

それぞれに２０ｍｇのラベキシモド遊離塩基を含む、１．８ｍｌバイアルのセットを調製した。各バイアルに、磁気撹拌棒及び選択した酸１．１当量を加えた。酸は、１Ｍまたは２Ｍの水溶液として加えた。さらに、ＡＰＩのみを含む１．８ｍｌバイアルのセットも調製した。その後、７５０μｌの選択した溶媒を加えた。バイアルを、Ｃｒｙｓｔａｌ１６（商標）並列晶析装置に移し、懸濁液を、７５０ｒｐｍで撹拌した。メタンスルホン酸に関する実験は、図４に示す温度プロファイルに従って行った。塩酸及びマロン酸には、わずかに異なる温度プロファイルを適用した（図５）。

【００８１】

全ての混合物を２５℃から５０℃に加熱し、その後、混合物を５０℃で１時間撹拌した

。その後、温度を５℃に下げ、混合物を５℃で１時間撹拌した。もう一度加熱－冷却サイクルを適用し、混合物を再び５０℃で１時間撹拌した。適用された加熱及び冷却速度は－０．１７℃／分であった。使用した酸の種類に応じて、温度プログラムの最終ステップは次のようになる：
塩酸を伴う実験では、温度を５０℃からすぐに２５℃に設定した。２５℃に到達した後、混合物を撹拌せずに２５℃で３日間インキュベートした。

【００８２】

温度プログラムの完了後、懸濁液を遠心分離に供し、固形物を分離させ、真空下で乾燥させ（５０℃、５ｍｂａｒ、１８時間）、ＨＴ－ＸＲＰＤで分析した。懸濁液が得られなかった実験では、溶媒は完全に蒸発した。固体が形成されたほとんどの実験からの母液も蒸発乾固させた。溶媒蒸発によって得られた固体は、ＨＴ－ＸＲＰＤによって分析した。

【００８３】

全ての固体をＡＡＣ（４０℃／７５％ＲＨ、３日間）に曝露し、ＨＴ－ＸＲＰＤによって再測定した。その後、７５０μｌの選択した溶媒を加えた。バイアルをＣｒｙｓｔａｌ１６（商標）並列結晶化装置に移し、懸濁液を７５０ｒｐｍ、５０℃で１８時間撹拌した後、懸濁液を遠心分離に供し、固体を分離させ、真空下で乾燥させ（５０℃、５ｍｂａｒ、１８時間）、ＨＴ－ＸＲＰＤで分析した。実験条件と結果は、第１セット及び第２セットの実験について、それぞれ以下の表１及び表２に示している。作製した結晶塩の得られたＸＲＰＤパターンを図１（ＨＣｌ）、図２（Ｍａｏ）、図３（Ｍｅｓ）に示す。

【表５】

表１.

実験ＩＤ	ＡＰＩ質量（ｍｇ）	溶媒	ＡＰＩ濃度（ｍｇ／ｍＬ）	ＣＩ	ＡＰＩ：ＣＩ（１：ｘ）	固相	固相（ＡＡＣ）	液相	液相（ＡＡＣ）
ＴＣＳ４	１９．７	ＡｃＮ	２６．３	Ｍｅｓ	１．１	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ	－	－
ＴＣＳ９	２０．３	ＭｅＯＨ	２７．１	Ｍｅｓ	１．１	－	－	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ
ＴＣＳ１４	２０．４	ＥｔＯＨ	２７．２	Ｍｅｓ	１．１	－	－	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ
ＴＣＳ１９	２０．４	ＩＰＡ	２７．２	Ｍｅｓ	１．１	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ	－	－
ＴＣＳ２４	１９．６	ＴＨＦ	２６．１	Ｍｅｓ	１．１	－	Ｍｅｓ	－	－
ＴＣＳ２９	２０．６	Ａｃｅ	２７．５	Ｍｅｓ	１．１	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ	－	－

【００８４】

メタンスルホン酸の実験条件及び結果。全ての実験において、７５０μｌの溶媒を使用した。対イオン（ＣＩ）の略語は、純粋な対イオンを表すが、数字の付いた対イオンは新しい塩の形態を表す。ＡＰＩ：ＣＩの懸濁液を熱サイクル（ＴＣＳ実験）または等温条件（Ｓｓｍ実験）に供した後、固体を分離させ、乾燥させ（５ｍｂａｒ、５０℃、１８時間）、ＸＲＰＤで分析した。いくつかの実験では、液相を乾燥させ、得られた固体をＸＲＰＤで分析した。ほとんどの固体をＡＡＣ（４０℃、７５％ＲＨ、３日間）に供し、ＸＲＰＤによって再測定した。

【表６】

表２．

実験ＩＤ	ＡＰＩ質量（ｍｇ）	溶媒	ＡＰＩ濃度（ｍｇ／ｍＬ）	ＣＩ	ＡＰＩ：ＣＩ（１：ｘ）	固相	固相（ＡＡＣ）	液相	液相（ＡＡＣ）
ＴＣＳ３９	１７．０	ＩＰＡ	２２．７	ＨＣｌ	１．１	ＨＣｌ	ＨＣｌ１	ＨＣｌ１（ｌｙ）	ＨＣｌ１（ｌｙ）
ＴＣＳ１０５	１８．２	ＴＨＦ	２４．３	Ｍａｏ	１．１	Ｍａｏ＋形態１	形態１ｐｃ	形態１（ｌｙ）	形態１（ｌｙ）
ＴＣＳ１４４	１５．５	Ａｃｃ	２０．７	Ｍａｏ	１．１	Ｍａｏ	Ｍａｏ	－	－

【００８５】

塩酸塩及びマロン酸塩の結晶化実験の実験条件及び結果。全ての実験において、７５０μｌの溶媒を使用した。対イオン（ＣＩ）の略語は、純粋な対イオンを表すが、数字の付いた対イオンは新しい塩の形態を表す。ＡＰＩ：ＣＩの懸濁液を熱サイクルに供した後、固体を分離させ、乾燥させ（５ｍｂａｒ、５０℃、１８時間）、ＸＲＰＤで分析した。液相を乾燥させ、得られた固体をＸＲＰＤで分析した。ほとんどの固体をＡＡＣ（４０℃、７５％ＲＨ、３日間）に供し、ＸＲＰＤによって再測定した。

【表７】

表３

対イオン	塩形態	ＡＡＣ後の塩形態	水への溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	ＴＧＭＳ（水％）	水：ＡＰＩ（ｘ：１）	水の吸収	ＤＶＳ後の形態
メタンスルホン酸	Ｍｅｓ	Ｍｅｓ	１３．３	４．９	１．６	１２．２	Ｍｅｓ１
塩酸	ＨＣｌ	ＨＣｌ	２．０～５．７	０．０	０．０		
マロン酸	Ｍａｏ	Ｍａｏ	５．５～１０．２	０．１＊	０．０		

＊＝熱分解＜１５０℃

ＡＡＣは加速老化条件（４０°Ｃ、７５％ＲＨで３日間）を指す。

【００８６】

表３は、本研究で得られた塩形態の概要を示す。室温での塩の水への溶解度は、塩が溶解するまで水を加えて推定した。全ての塩は、塩が水と相互作用する仕方によって示されるように、遊離塩基よりも高い溶解度を示した（＜０．００５ｍｇ／ｍｌ）。遊離塩基は、溶解の兆候を示さなかったが、全ての塩は、水中で良好な溶液となった。ＴＧＭＳデータから、塩が化学量論的水和物であるかどうかを推定した。

【００８７】

実施例２：スケールアップ実験

さらなる分析特性評価のための追加材料を得るために、選択された塩の調製をより大規模に実行した。実験は、１００ｍｇ（第１のセット）または１２００ｍｇ（第２のセット）のラベキシモド遊離塩基（形態１、出発物質）のいずれかで開始した。１００ｍｇの実験では、出発物質を、磁気撹拌子の入った８ｍｌバイアルに計量導入した。１２００ｍｇの実験は、オーバーヘッドスターラーを備えた１００ｍｌのＭｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＭｕｌｔｉＭａｘ（商標）結晶化装置で実行した。選択した酸を、１Ｍまたは２Ｍの水溶液として加えた。その後、選択した溶媒を加え、撹拌速度７５０ｒｐｍで撹拌した。

撹拌された懸濁液を、図５で説明したプロファイルと同様の温度プロファイルに供したが、最終的な９時間のインキュベーション期間は２５℃で行った。

【００８８】

温度サイクル後、懸濁液を、ブフナー漏斗と組み合わせた真空濾過を使用して濾過した。固体を周囲条件で１８時間乾燥させ、試料をＸＲＰＤによって測定した。実験ＴＣＳ３２－３４及びＴＣＳ３６から得られた固体は、さらに５０℃及び５ｍｂａｒで１８時間乾燥させた。実験ＴＣＳ３５から得た固体を、さらに室温及び２００ｍｂａｒで４日間乾燥させ、実験ＴＣＳ３７から得た固体は、さらに５０℃及び５ｍｂａｒで４日間乾燥させた。

【００８９】

選択されたラベキシモド塩のスケールアップ実験の実験条件及びＸＲＰＤ結果を表４に示す。対イオン（ＣＩ）の略語は純粋な対イオンを示し、数字の付いた対イオンはＡＰＩの新しい塩形態を示す。「ＡＡＣ」とは、試料がＸＲＰＤによる分析前に４０℃／７５％ＲＨに３日間暴露されたことを意味する。材料を真空条件下で乾燥させ、その詳細は、以下に記載する。

【表８】

表４.

実験ＩＤ	ＡＰＩ質量（ｍｇ）	対イオン	ＡＰＩ：ＣＩ（１：ｘ）	溶媒	溶媒（ｍＬ）	ＡＰＩ濃度（ｍｇ／ｍＬ）	単離収量（ｇ）	単離収量（％）	結晶度（ＸＲＰＤ）		
									周囲	真空	真空ＡＡＣ
ＴＣＳ３１	１００．８	Ｍｅｓ	１．１	アセトン	３．８	２６．７	－	－	高		高
ＴＣＳ３５	１２０２．３	Ｍｅｓ	１．１	アセトン	４２．０	２８．６	１．４	７０．２	高	高[a]	
ＴＣＳ１６０	１１９８．９	ＨＣｌ	１：１	ＩＰＡ	４５．０	２６．６	１．２	８４．２	高	高[b]	
ＴＣＳ１６１	１２０１．８	Ｍａｏ	１：１	ＩＰＡ	４５．０	２６．７	１．４	７４．１	高	高[b]	

[a]室温及び２００ｍｂａｒで４日間、[b]室温及び５ｍｂａｒで１日間。

【００９０】

ＭＥＳ塩とＨＣｌ塩のＴＧＭＳ、ＤＳＣ、ＬＣＭＳ、^{1}Ｈ－ＮＭＲ、^{13}Ｃ－ＮＭＲ－ＡＰＴ、及び水分吸着分析の結果を、それぞれ図６～１１及び７～１５に示す。これらの結果は、それぞれの製品が高純度であり、良好な安定性特性を備えていることを確証する。

【００９１】

実施例３：溶解度

定性的溶解度の測定

塩スクリーンから選択した塩の溶解度を室温で水中で推定した。約２ｍｇの塩に、肉眼で観察して物質が溶解するまで、溶媒アリコートを５０μｌずつ加えた。

【００９２】

定性的溶解度の測定

ラベキシモド遊離塩基（形態１）の熱力学的溶解度を、フラスコ振とう法により２５℃で、ｐＨ１．２～ｐＨ７．４の３つの異なるＵＳＰ緩衝液中（５０ｍＭ）及び水中（実験ＩＤ：ＱＳＡ２１－２４）で測定した（表５）。約３０ｍｇを１ｍｌの選択した緩衝液約に加え、得られた懸濁液を、連続撹拌しながら室温で４時間平衡化した。１５分及び４時間撹拌した後、溶液のｐＨを記録した。平衡時間が完了したら、懸濁液を遠心分離した。溶液を濾過し、希釈した後、ＬＣＭＳ分析を行って溶液中のＡＰＩ濃度を測定した。残留物を真空下で乾燥させ、得られた乾燥固体をＸＲＰＤで分析した。標準ＬＣ検量線を作成し、希釈した母液を測定してＡＰＩ濃度を決定した。

【００９３】

スケールアップにより調製した遊離塩基（形態１）及び塩の溶解度を室温で水中で測定した。懸濁液を１８時間撹拌した後、液相を分離させ、ＬＣＭＳで検量線に対して測定した。固体を乾燥させ、ＸＲＰＤで測定して固体の形状を決定した。結果を以下の表に要約する。遊離塩基（形態１）について、最も低い溶解度を決定した。信号が検量線よりも低かったため、溶解度は＜０．００５ｍｇ／ｍｌであると判定した。２つの無水塩Ｍａｏ１及びＨＣｌ１の水への溶解度は、それぞれ５．３ｍｇ／ｍｌ及び５．５ｍｇ／ｍｌであった。最も高い溶解度はＭｅｓ１で試験され、１３．３ｍｇ／ｍｌの溶解度を示した。実験の詳細を表５に記載する。

表５．ラベキシモド遊離塩基形態１）及び塩Ｍｅｓ１の水及びｐＨ範囲１．２～７．４の３つの緩衝液における溶解度測定の実験の詳細と結果。１５分後及び４時間後の溶液のｐＨが報告されている。溶解度は、４時間の平衡後に、ＬＣＭＳで液相を較正線に対して測定することによって決定した。

【表９】

表５．ラベキシモド遊離塩基形態１）及び塩Ｍｅｓ１の水及びｐＨ範囲１．２～７．４の３つの緩衝液における溶解度測定の実験の詳細と結果。１５分後及び４時間後の溶液のｐＨが報告されている。溶解度は、４時間の平衡後に、ＬＣＭＳで液相を較正線に対して測定することによって決定した。

実験ＩＤ	形態（実験ＩＤより）	培養液	ｐＨ緩衝液	１５分後のｐＨ	４時間後のｐＨ	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）
ＱＳＡ９	形態１（ＳＭ）	ＨＣｌ	１．２	１．２	１．４	０．０１３
ＱＳＡ１０	Ｍｅｓ（ＴＣＳ３５）			１．５	１．３	０．０１４
ＱＳＡ１３	形態１（ＳＭ）	リン酸緩衝液	６．５	６．０	６．２	０．００５＊
ＱＳＡ１４	Ｍｅｓ（ＴＣＳ３５）			４．２	４．４	０．０４２
ＱＳＡ１７	形態１（ＳＭ）	リン酸緩衝液	７．４	７．３	７．４	＜ＬＯＤ
ＱＳＡ１８	Ｍｅｓ（ＴＣＳ３５）			６．０	６．１	０．００３＊
ＱＳＡ２１	形態１（ＳＭ）	水	－	－	－	＜０．００５
ＱＳＡ２２	Ｍｅｓ（ＴＣＳ３５）					１３．２６
ＱＳＡ２３	ＨＣｌ（ＴＣＳ１６０）					５．４５
ＱＳＡ２４	Ｍａｏ（ＴＣＳ１６１）					５．２６

【００９４】

実施例４：薬物動態特性

製剤の調製

ＩＶ製剤は、投与当日に調製した。製剤は、化合物を茶色のガラスバイアルに量り入れて調製した。投与当日に、ＣｌｉｎＯｌｅｉｃ２０％静脈内脂肪乳剤（２００μｇ／ｍＬ、Ｔａｍｒｏ）をチューブに追加した（２０％ＣｌｉｎＯｌｅｉｃ中１．５ｍｇ／ｍＬ）。製剤を投与の５分前に均質化した。ＩＶ製剤は、調製後５時間以内に投与した。

【００９５】

ＰＯ製剤は、投与前日に調製した。製剤は、試験アイテムをＰＯビヒクル（水道水中０．４５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ８０、０．１１％（ｗ／ｖ）カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）中６ｍｇ／ｍｌ）に配合して調製した。懸濁液をボルテックスで混合し、一晩冷蔵（＋４℃）保存した。投与当日、投与の１５分前に製剤を均質化した。

【００９６】

動物実験

この研究では、ナイーブの動物を使用した（表６参照）。６匹ずつのマウス群に分けて、個別に換気された（ＩＶＣ）ケージに収容した。ケージには、巣作りの材料としてアスペンの敷材（４ＨＰ及びＰＭ９０Ｌ、Ｔａｐｖｅｉ、Ｅｓｔｏｎｉａ）と紙の束（Ｓｉｚｚｌｅｎｅｓｔ、Ｄａｔｅｓａｎｄ、ＵＫ）が備え付けられ、ケージのエンリッチメントとして紙パルプキャビンと赤色のポリカーボネートシリンダー（Ｄａｔｅｓａｎｄ、ＵＫ）が備え付けられた。ＩＶＣケージの温度（２２±２℃）、湿度（５５±１０％）、換気回数（７５回／時）、及び動物飼育室の１２／１２時間の明暗サイクル（午前６時に５００ルクスの照明が点灯、午後６時に１．５ルクスの照明が点灯）は自動的に制御され、維持された。動物を、研究前に少なくとも５日間、その場所に順応させた。動物はいつでも自由に食物（ＳＤＳ食事、ＲＭ１（Ｅ）８０１００２、Ｓｐｅｃｉａｌ Ｄｉｅｔｓ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、ＵＫ）と水道水を得ることができ、毎日の観察によって動物のウェルネスを確保した。

【表１０】

表６．動物及び治療群。

動物		
系統、種	ＣＤ－１マウス	
性別	雄	
週齢	５週；２０２０年１２月１４日生まれ	
体重＊	２５～３２ｇ	
供給源	Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｇｅｒｍａｎｙ	
	サンプリング	
タイムポイント（ｉ．ｖ．）	０．０８３，０．１６７，０．２５，０．５，１，２，４，８及び２４時間	
タイムポイント（ｐ．ｏ．）	０．０８３，０．１６７，０．２５，０．５，１，２，４，８及び２４時間	
サンプリング方法	伏在静脈穿刺／心臓穿刺	
サンプリングチューブ	Ｋ２ＥＤＴＡチューブ	
	治療群	
化合物	投与量、経路、容積	ｎ／群
ラベキシモド形態１	３ｍｇ／ｋｇ、静脈内、２ｍｌ／ｋｇ	１２
ラベキシモド形態１	３０ｍｇ／ｋｇ、経口、５ｍｌ／ｋｇ	１２
Ｍａｏ１	３ｍｇ／ｋｇ、静脈内、２ｍｌ／ｋｇ	１２
Ｍａｏ１	３０ｍｇ／ｋｇ、経口、５ｍｌ／ｋｇ	１２
ＨＣｌ	３ｍｇ／ｋｇ、静脈内、２ｍｌ／ｋｇ	１２
ＨＣｌ	３０ｍｇ／ｋｇ、経口、５ｍｌ／ｋｇ	１２
Ｍｅｓ１	３ｍｇ／ｋｇ、静脈内、２ｍｌ／ｋｇ	１２
Ｍｅｓ１	３０ｍｇ／ｋｇ、経口、５ｍｌ／ｋｇ	１２
空白、化合物なし	投与なし	１０

＊全ての動物は投与前日に体重を測定した。

【００９７】

研究化合物は指定された経路で投与され、投与及び血液採取の時間を記録した。サンプリング後３０分以内に、血液を遠心分離して血漿を分離させた（室温、１０分、２７００Ｇ）。血漿試料はプラスチックチューブに移し、分析まで凍結して－２０℃で保存した。必要に応じて、動物の臨床症状と一般的な行動を記録した。

【００９８】

薬物動態分析

薬物動態パラメータは、Ｐｈｏｅｎｉｘ６４（Ｂｕｉｌｄ６．４．０．７６８）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（バージョン６．４）ソフトウェアを使用して、非コンパートメント法（ＮＣＡ）で計算した。全ての動物に名目用量を使用した。終末期半減期（$T_{1/2}$）は、対数濃度－時間曲線の終末線形部分の最小二乗回帰分析によって計算した。血漿濃度時間曲線下面積（ＡＵＣ）は、最後の測定可能濃度（AUC_{0-last}）まで増加する値については線形台形則、減少する値については対数台形則を使用して決定し、可能な場合は末端消失相の無限大への外挿を使用した。以下の基準を使用した：

・ラムダを計算するために最低３点（C_{max}は含まない）が使用される（R^2調整値＞０．８５）

・$T_{1/2}$はラムダを計算するのに使われる時間より短い

・AUC_{inf_Extrap}％＜２０％

【００９９】

最大血漿濃度（C_{max}）及びC_{max}に達する時間（t_{max}）は、血漿濃度データか

ら直接導き出した。

【０１００】

ラベキシモド及びラベキシモド塩の静脈内及び経口投与後の平均（±ＳＤ）血漿濃度対時間プロファイルを、図１６及び１７に示す。これらの図は、以下の結果を示している。

【０１０１】

ラベキシモドを遊離塩基として３．００ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、血漿濃度は、投与後０．０８３３時間の最初の試料採取時にピークに達し、平均C_{max}は、１５０ｎｇ／ｍｌ、平均C_0は、３５１ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-inf}及び$T_{1/2}$の値は、それぞれ６８１ｈ＊ｎｇ／ｍｌ及び８．９９ｈであった。ＣＬ及びV_{ss}の値は、それぞれ７３．４ｍｌ＊分／ｋｇ（マウス肝臓血流量（１２０ｍｌ／ｍｉｎ／ｋｇ；Ｒｉｎｇｅｔ　ａｌｌ，２０１１）の６１．２％）及び４９．４ｌ／ｋｇであった。ラベキシモドを３０．０ｍｇ／ｋｇで経口投与した後、血漿濃度は、投与後４．００時間でピークに達し、平均C_{max}は、７２８ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-last}の値は、８３３０ｈ＊ｎｇ／ｍｌであった。

【０１０２】

ラベキシモドＨＣｌを３．００ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、血漿濃度は、投与後０．０８３３時間の最初の試料採取時にピークに達し、平均C_{max}は、４５４ｎｇ／ｍｌ、平均C_0は、６００ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-inf}及び$T_{1/2}$の値は、それぞれ２２２０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ及び８．４３ｈであった。ＣＬ及びV_{ss}の値は、それぞれ２２．６ｍｌ＊分／ｋｇ（マウス肝臓血流量（１２０ｍｌ／ｍｉｎ／ｋｇ）の１８．８％）及び１４．２ｌ／ｋｇであった。ラベキシモドＨＣｌを３０．０ｍｇ／ｋｇで経口投与した後、血漿濃度は、投与後４．００時間でピークに達し、平均Ｃｍａｘは、８９３ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-last}の値は、１３　７００ｈ＊ｎｇ／ｍｌであった。

【０１０３】

ラベキシモドＭａｏを３．００ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、血漿濃度は、投与後０．０８３３時間の最初の試料採取時にピークに達し、平均C_{max}は、３５５ｎｇ／ｍｌ、平均C_0は、３９０ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-inf}及び$T_{1/2}$の値は、それぞれ１８７０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ及び８．４３ｈであった。ＣＬ及びV_{ss}の値は、それぞれ２６．８ｍｌ＊分／ｋｇ（マウス肝臓血流量（１２０ｍｌ／ｍｉｎ／ｋｇ）の２２．３％）及び１６．９ｌ／ｋｇであった。ラベキシモドＭａｏを３０．０ｍｇ／ｋｇで経口投与した後、血漿濃度は、投与後０．１７時間でピークに達し、平均C_{max}は、１１４０ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-last}の値は、１１　４００ｈ＊ｎｇ／ｍｌであった。

【０１０４】

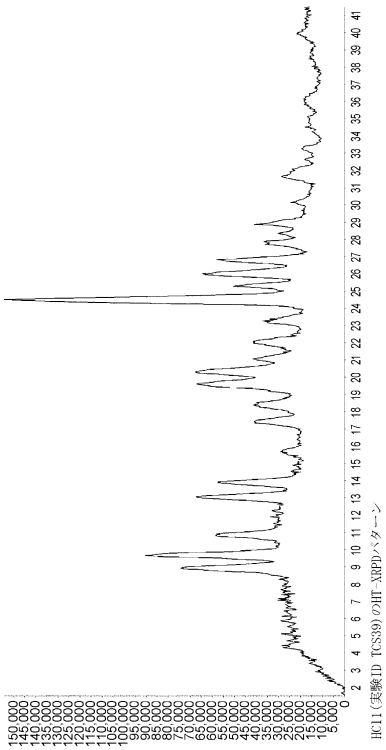
ラベキシモドＭｅｓを３．００ｍｇ／ｋｇで静脈内投与した後、血漿濃度は、投与後０．０８３３時間の最初の試料採取時にピークに達し、平均C_{max}は、３８３ｎｇ／ｍｌ、平均C_0は、５０７ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-inf}及び$T_{1/2}$の値は、それぞれ２３２０ｈ＊ｎｇ／ｍｌ及び９．８０ｈであった。ＣＬ及びV_{ss}の値は、それぞれ２１．５ｍｌ＊分／ｋｇ（マウス肝臓血流量（１２０ｍｌ／ｍｉｎ／ｋｇ）の１７．９％）及び１５．９ｌ／ｋｇであった。ラベキシモドＭｅｓを３０．０ｍｇ／ｋｇで経口投与した後、血漿濃度は、投与後２．００時間でピークに達し、平均C_{max}は、７０７ｎｇ／ｍｌであった。AUC_{0-last}及び$T_{1/2}$の値は、それぞれ１１　６００ｈ＊ｎｇ／ｍｌ及び８．９３ｈであった。

【０１０５】

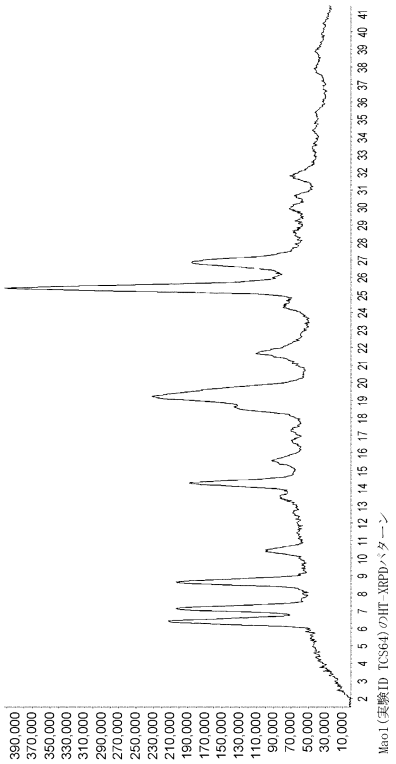
結論として、AUC_{0-last}の値を比較すると、経口投与後の曝露量の順位は、ラベキシモドＨＣｌ＞ラベキシモドＭｅｓ＞ラベキシモドＭａｏ＞ラベキシモドとなった。

【図面】

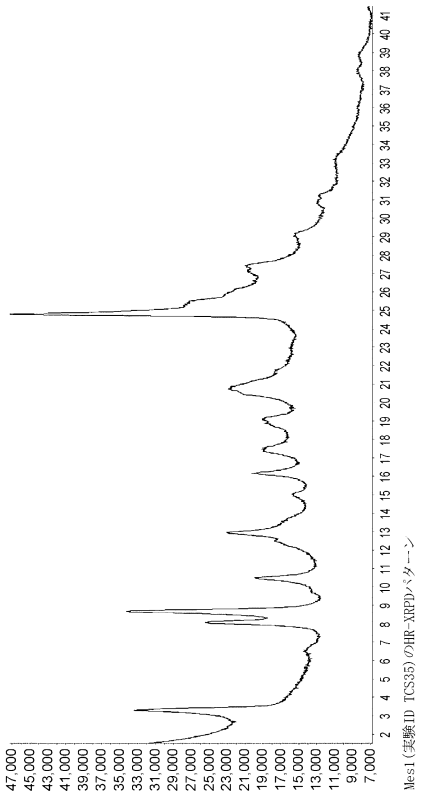
【図１】


HC11（実験ID TCS39）のHT-XRPDパターン

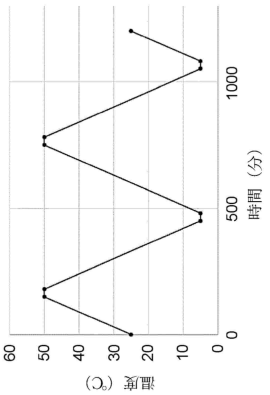
【図２】


Mar1（実験ID TCS64）のHT-XRPDパターン

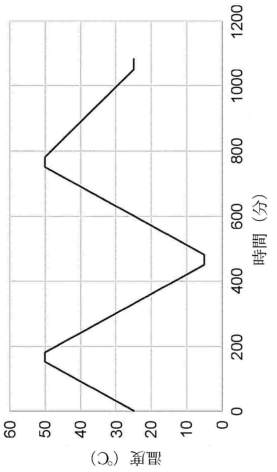
【図３】


Mes1（実験ID TCS35）のHR-XRPDパターン

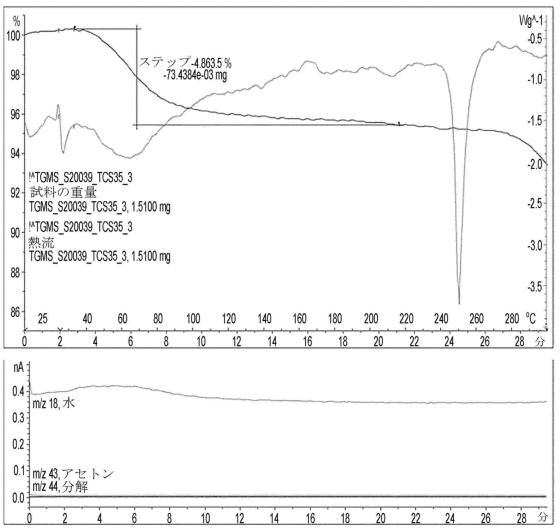
【図４】


温度（℃）
時間（分）

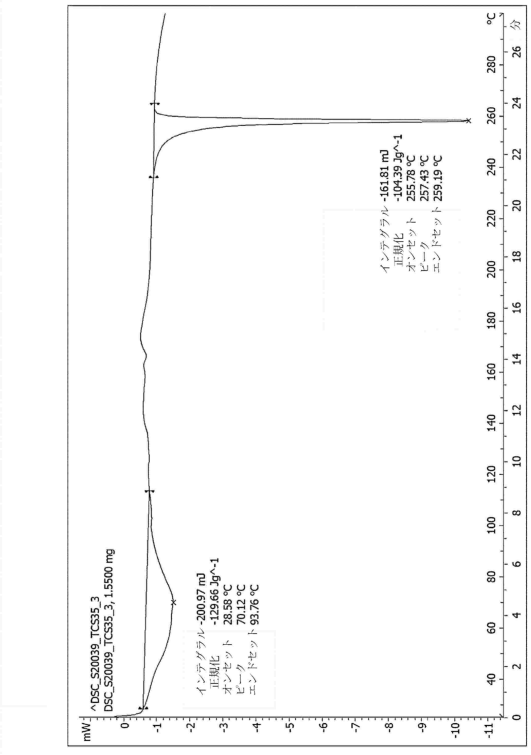
【図５】



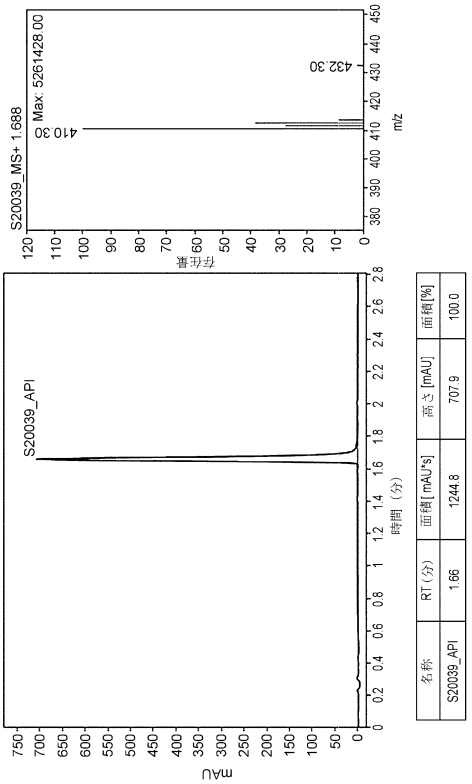
【図６】



【図７】

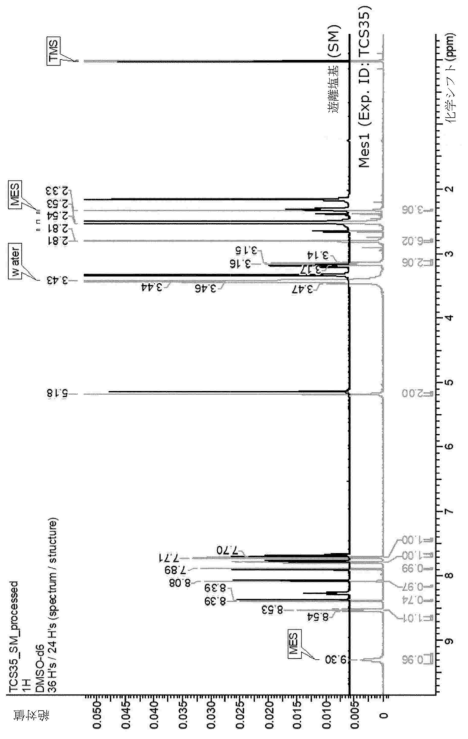


【図８】

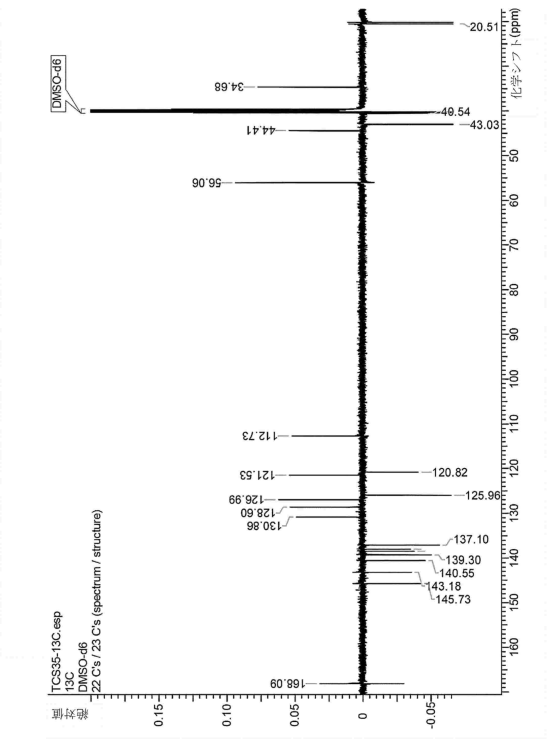


名称	RT（分）	面積[mAU*s]	高さ[mAU]	面積[%]
S20039_API	1.66	1244.8	707.9	100.0

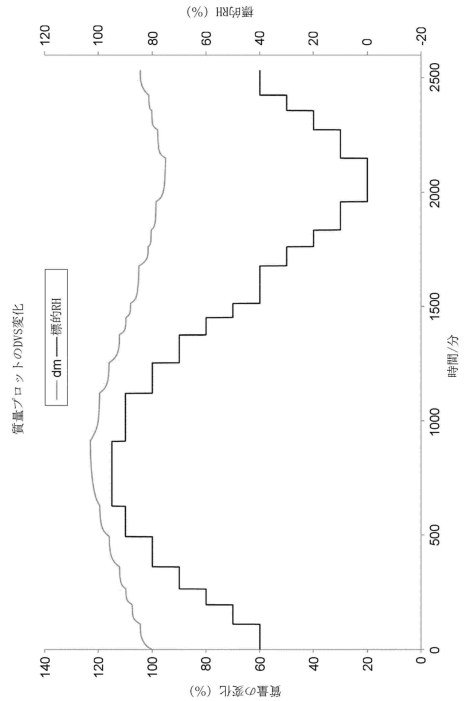
【図９】



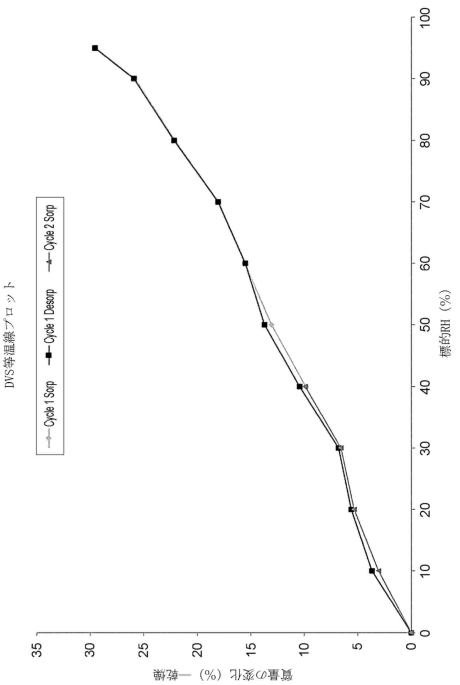
【図１０】



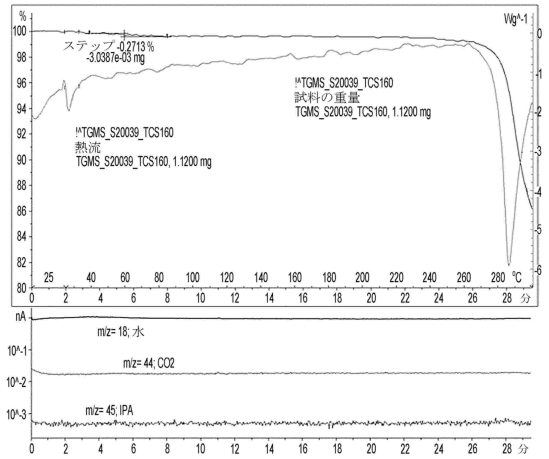
【図１１Ａ】



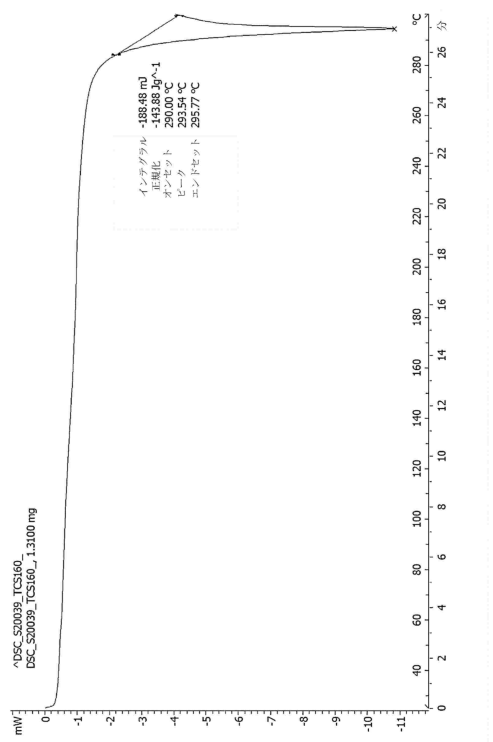
【図１１Ｂ】



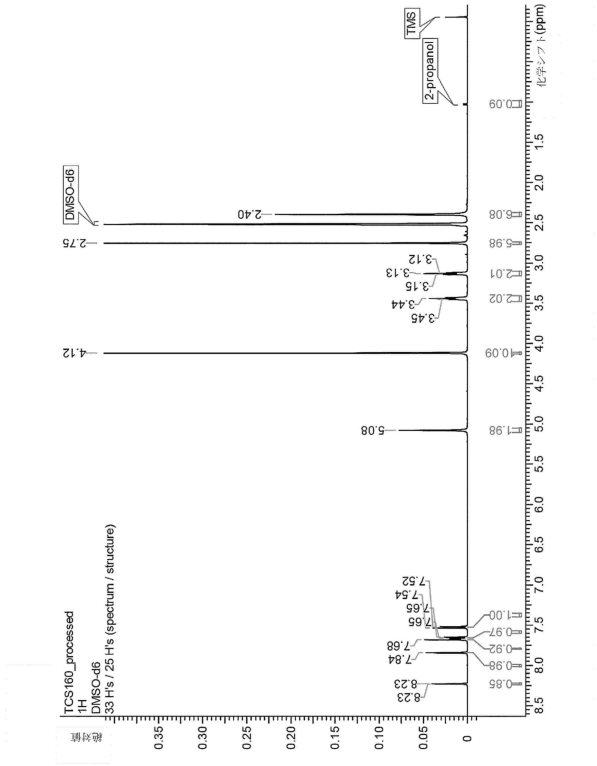
【図１２】



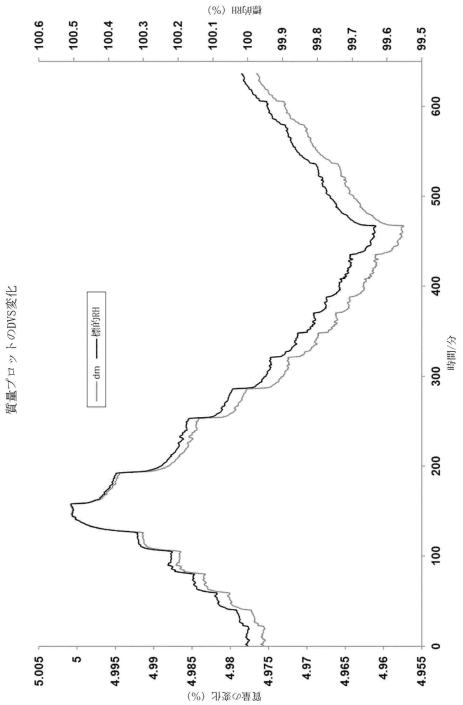
【図１３】



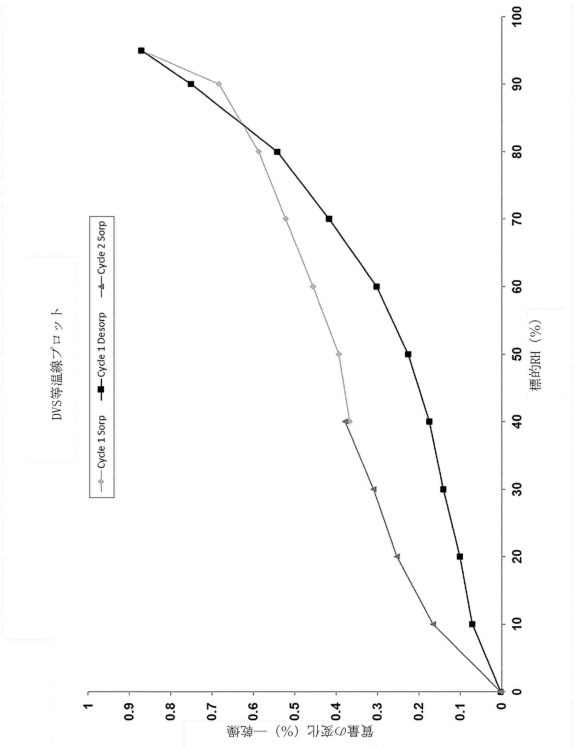
【図１４】



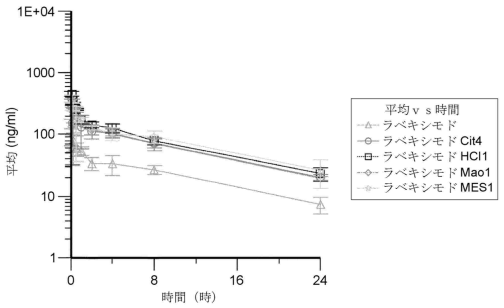
【図１５Ａ】



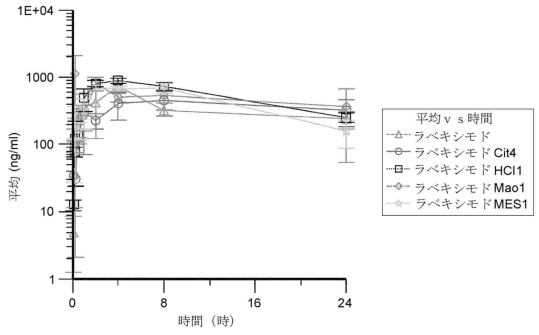
【図１５Ｂ】


DVS等温線プロット
Cycle 1 Sorp
Cycle 1 Desorp
Cycle 2 Sorp
質量の変化（%）—乾燥
標的RH（%）

【図１６】


平均 (ng/ml)
時間（時）
平均ｖｓ時間
ラベキシモド
ラベキシモドCit4
ラベキシモドHCl1
ラベキシモドMao1
ラベキシモドMES1

【図１７】


平均 (ng/ml)
時間（時）
平均ｖｓ時間
ラベキシモド
ラベキシモドCit4
ラベキシモドHCl1
ラベキシモドMao1
ラベキシモドMES1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/085060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 A61P37/00
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)
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 756 111 A1 (OXYPHARMA AB) 28 February 2007 (2007-02-28) cited in the application page 7, compound E -----	1-13
X,P	WO 2021/250197 A1 (CYXONE AB) 16 December 2021 (2021-12-16) page 20, line 25 - line 30 -----	1,4

☐ 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
10 February 2023	20/02/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Helps, Ian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/085060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1756111 A1	28-02-2007	AT 462707 T	15-04-2010
		AU 2005254919 A1	29-12-2005
		BR PI0512086 A	06-02-2008
		CA 2568592 A1	29-12-2005
		CN 1976934 A	06-06-2007
		CY 1110145 T1	14-01-2015
		DK 1756111 T3	12-07-2010
		EP 1756111 A1	28-02-2007
		ES 2342946 T3	19-07-2010
		IL 179171 A	31-12-2012
		JP 5038891 B2	03-10-2012
		JP 2008502676 A	31-01-2008
		NZ 551780 A	28-05-2010
		PL 1756111 T3	31-08-2010
		PT 1756111 E	01-06-2010
		RU 2369609 C2	10-10-2009
		SE 527639 C2	02-05-2006
		SI 1756111 T1	31-08-2010
		US 2005288296 A1	29-12-2005
		US 2010009999 A1	14-01-2010
		WO 2005123741 A1	29-12-2005
		ZA 200700358 B	30-07-2008
WO 2021250197 A1	16-12-2021	AU 2021289006 A1	09-02-2023
		AU 2021290173 A1	09-02-2023
		AU 2021290174 A1	09-02-2023
		CN 115697308 A	03-02-2023
		CN 115698010 A	03-02-2023
		US 2022133717 A1	05-05-2022
		WO 2021250197 A1	16-12-2021
		WO 2021250199 A1	16-12-2021
		WO 2021250204 A1	16-12-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

デンマーク国，ディーケー－２８６０ セーボー，ホートフテヴェイ １２
(72)発明者 ヴァン ピンクステレン，ローレンス アドリアヌス ヘンドリクス
オランダ国，２５９６ エスイー デン ハーグ，ソンダーダンクストラート ６
(72)発明者 スティーンダム，リエンク エリバート
オランダ国，１１０５ エーゼット アムステルダム，メイバーグドリーフ ３１
(72)発明者 ニッベ，ジョナサン
オランダ国，１１０５ エーゼット アムステルダム，メイバーグドリーフ ３１
(72)発明者 ベルト―ルド，マリン イングリッド
スウェーデン国，１８２ ５５ ユルスホルム，ビルカヴェーゲン １９

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA13 GA14 GA15 MA01 MA04 NA03 NA11 ZB15