

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-530311

(P2016-530311A)

(43) 公表日 平成28年9月29日(2016.9.29)

(51) Int.Cl.

C07D 405/04 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01)
 A61P 13/12 (2006.01)

F 1

C07D 405/04
 A61K 31/4025
 A61P 13/12

テーマコード(参考)

4C063
 4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁)

(21) 出願番号 特願2016-542052 (P2016-542052)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月10日 (2014.9.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年5月2日 (2016.5.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054888
 (87) 國際公開番号 WO2015/038571
 (87) 國際公開日 平成27年3月19日 (2015.3.19)
 (31) 優先権主張番号 61/877,101
 (32) 優先日 平成25年9月12日 (2013.9.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 14/133,297
 (32) 優先日 平成25年12月18日 (2013.12.18)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口國際特許事務所
 (72) 発明者 ゴン、ユチュワン
 アメリカ合衆国、イリノイ・60061、
 バーノン・ヒルズ、サイプレス・ポワント
 ・ドライブ・1600
 (72) 発明者 ジャン、ジェフ・ジー
 アメリカ合衆国、イリノイ・60061、
 バーノン・ヒルズ、ノース・メイドストー
 ン・ドライブ・1372

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腎臓疾患治療のためのアトラセンタン・マンデル酸塩

(57) 【要約】

本開示は、(a)アトラセンタンのマンデル酸塩、(b)アトラセンタン・マンデル酸塩および適宜に1以上の別の治療薬を含む医薬組成物；(b)腎症、慢性腎疾患および/または他の状態を治療するためのアトラセンタン・マンデル酸塩の使用方法；(c)アトラセンタン・マンデル酸塩を含む第1の医薬組成物および適宜に1以上の別の治療薬を含む第2の医薬組成物を含むキット；(d)アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法；および(e)そのような方法によって製造されたアトラセンタン・マンデル酸塩に関するものである。

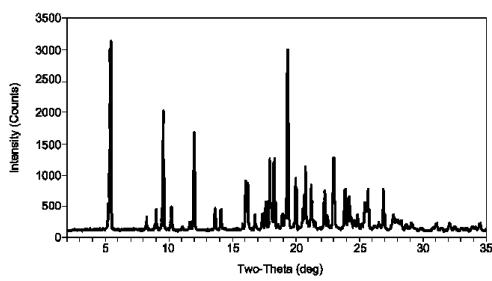


Figure 2B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アトラセンタン・マンデル酸塩。

【請求項 2】

前記塩が、S - マンデル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

前記塩が、結晶性 S - マンデル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 4】

前記塩が、非晶質 S - マンデル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 5】

アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比が、約 1 : 1 である、請求項 3 に記載の塩。 10

【請求項 6】

前記塩が、無水塩である、請求項 5 に記載の塩。

【請求項 7】

前記塩が、溶媒和塩である、請求項 5 に記載の塩。

【請求項 8】

前記溶媒和塩が、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物およびピリジン溶媒和物からなる群から選択される、請求項 7 に記載の塩。 20

【請求項 9】

前記塩が、単色 K 1 照射により約 25°で測定した場合に 5.5 ± 0.2、9.7 ± 0.2、および 19.4 ± 0.2°にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である、請求項 6 に記載の塩。

【請求項 10】

前記塩が、斜方晶格子形を有する結晶性 S - マンデル酸塩である、請求項 6 に記載の塩。 25

【請求項 11】

前記塩が、P 2 1 2 1 2 1 空間群を有する、請求項 10 に記載の塩。

【請求項 12】

前記塩が、それぞれ約 9.954、約 11.049、および約 30.861 の単位格子 a、b および c 値を有する請求項 11 に記載の塩。 30

【請求項 13】

アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比が、約 2 : 1 である、請求項 3 に記載の塩。

【請求項 14】

前記塩が、水和塩である、請求項 13 に記載の塩。

【請求項 15】

前記塩が、単色 K 1 照射により約 25°で測定した場合に 4.5 ± 0.2、8.6 ± 0.2、および 18.1 ± 0.2°にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である、請求項 14 に記載の塩。 40

【請求項 16】

前記塩が、R - マンデル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 17】

前記塩が、結晶性 R - マンデル酸塩である、請求項 16 に記載の塩。

【請求項 18】

前記塩が、非晶質 R - マンデル酸塩である、請求項 16 に記載の塩。

【請求項 19】

アトラセンタンの R - マンデル酸塩に対するモル比が、約 1 : 1 である、請求項 17 に記載の塩。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

前記塩が、無水塩である、請求項 1 9 に記載の塩。

【請求項 2 1】

前記塩が、単色 K 1 照射により約 2 5 度測定した場合に 5.7 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、および 20.9 ± 0.2 度にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である、請求項 2 0 に記載の塩。

【請求項 2 2】

(a) アトラセンタンをマンデル酸含有溶媒と接触させて、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む混合物を形成する工程；および

(b) 前記混合物から前記アトラセンタン・マンデル酸塩を単離する工程を含む方法によって製造されるアトラセンタン・マンデル酸塩であって、

10

前記単離塩が無水結晶性塩である、

アトラセンタン・マンデル酸塩。

【請求項 2 3】

前記マンデル酸が、S - マンデル酸である、請求項 2 2 に記載の塩。

【請求項 2 4】

前記マンデル酸が、R - マンデル酸である、請求項 2 2 に記載の塩。

【請求項 2 5】

前記接触段階での S - マンデル酸のアトラセンタンに対するモル比が、少なくとも約 1 : 1 である、請求項 2 3 に記載の塩。

11

【請求項 2 6】

前記溶媒が、水を含む、請求項 2 3 に記載の塩。

【請求項 2 7】

前記溶媒が、メタノールを含む、請求項 2 3 に記載の塩。

【請求項 2 8】

前記溶媒が、水およびメタノールを含む、請求項 2 3 に記載の塩。

【請求項 2 9】

前記溶媒が、アセトニトリル、エタノールおよびピリジンからなる群から選択される少なくとも一つの要素を含む、請求項 2 3 に記載の塩。

【請求項 3 0】

請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

12

【請求項 3 1】

前記組成物が、アトラセンタン親化合物当量基準で約 0.25 mg から約 1.25 mg の前記塩を含む、請求項 3 0 に組成物。

【請求項 3 2】

腎症にかかりやすいかまたは患っているヒト対象者に、治療上有効量の請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む、腎症の治療方法。

【請求項 3 3】

慢性腎疾患にかかりやすいかまたは患っているヒト対象者に、治療上有効量の請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む、慢性腎疾患の治療方法。

13

【請求項 3 4】

ヒト対象者に、治療上有効量の請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での尿中アルブミン / クレアチニン比を低下させる方法。

【請求項 3 5】

ヒト対象者に、治療上有効量の請求項 1 から 2 9 のいずれか 1 項に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での血清クレアチニン濃度の上昇速度を低下させる方法。

14

【請求項 3 6】

投与される前記塩の量が、アトラセンタン親化合物当量基準で約 0 . 2 5 m g / 日から約 1 . 2 5 m g / 日である、請求項 3 2 から 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

(a) アトラセンタンをマンデル酸含有溶媒と接触させて、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む混合物を形成する工程；および

(b) 前記混合物から前記アトラセンタン・マンデル酸塩を単離する工程を含む、アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法であって、

前記単離塩が無水結晶性塩である、

アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法。

10

【請求項 3 8】

前記マンデル酸が、S - マンデル酸である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記マンデル酸が、R - マンデル酸である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記接触段階での S - マンデル酸のアトラセンタンに対するモル比が、少なくとも約 1 : 1 である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記溶媒が、水を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記溶媒が、メタノールを含む、請求項 3 8 に記載の方法。

20

【請求項 4 3】

前記溶媒が、水およびメタノールを含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記溶媒が、アセトニトリル、エタノールおよびピリジンからなる群から選択される少なくとも一つの要素を含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

関連出願の相互参照

本願は、2013年12月18日出願の米国特許出願第14/133,297号に対する優先権を主張するものであり、当該出願は2013年9月12日出願の米国仮特許出願第61/877,101号からの優先権の恩恵を主張している。各出願の全文が、参照によって全体で本願に組み込まれるものとする。

30

【0 0 0 2】

本開示は、(a) アトラセンタンのマンデル酸塩、(b) アトラセンタン・マンデル酸塩および適宜に 1 以上の別の治療薬を含む医薬組成物；(b) 腎症、慢性腎疾患および/または他の状態を治療するためのアトラセンタン・マンデル酸塩の使用方法；(c) アトラセンタン・マンデル酸塩を含む第 1 の医薬組成物および適宜に 1 以上の別の治療薬を含む第 2 の医薬組成物を含むキット；(d) アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法；および(e) そのような方法によって製造されたアトラセンタン・マンデル酸塩に関するものである。

40

【背景技術】**【0 0 0 3】**

アトラセンタンは、エンドセリン A (E T_A) 受容体への強力かつ選択的な拮抗薬である。それについて以前に、前立腺癌の治療に関する臨床試験で評価が行われたが、現在、II型糖尿病関連の慢性腎疾患の治療に関する臨床試験で評価が行われているところである。

【0 0 0 4】

化合物アトラセンタンが最初に報告されたのは、米国特許第 5 , 7 6 7 , 1 4 4 号にお

50

いてであった。次に、いくつかの公開国際特許出願で、アトラセンタン・1塩酸塩が報告されている。WO 2006 / 034085には、非晶質アトラセンタン・1塩酸塩が報告されている。WO 2006 / 034094には、アトラセンタン・1塩酸塩の結晶形Iが報告されている。WO 2006 / 034084には、アトラセンタン・1塩酸塩の結晶形IIが報告されている。WO 2006 / 034234には、アトラセンタン・1塩酸塩の結晶形IIIが報告されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第5767144号明細書

10

【特許文献2】国際公開第2006 / 034085号

【特許文献3】国際公開第2006 / 034094号

【特許文献4】国際公開第2006 / 034084号

【特許文献5】国際公開第2006 / 034234号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

アトラセンタン・1塩酸塩およびアトラセンタン・1塩酸塩を含む相当する医薬製剤の製造で、多くの製造上の課題が提起されており、それについては下記でより詳細に説明する。現在、1塩酸塩に関して生じる製造上の課題を低減または解消する、医薬として許容される別のアトラセンタン塩が必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩に関する。1態様において、その塩はアトラセンタンS-マンデル酸塩である。別の態様において、その塩はアトラセンタンR-マンデル酸塩である。

【0008】

1態様において、本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物に関する。

30

【0009】

別の態様において、本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩を含み、1以上の別の治療薬をさらに含む医薬組成物に関する。

【0010】

別の態様において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、腎症を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での腎症の治療方法に関する。

【0011】

別の態様において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での慢性腎疾患の治療方法に関する。

40

【0012】

別の態様において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での尿中アルブミン/クレアチニン比の低減方法に関する。

【0013】

別の態様において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での血清クレアチニン濃度の上昇速度を低下させる方法に関する。

【0014】

別の態様において、本開示は、1以上の別の治療薬（例えば、レニン-アンギオテンシ

50

ンーアルドステロン系の 1 以上の要素の阻害薬) との併用で治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む、治療方法に関する。

【 0 0 1 5 】

別の態様において、本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む 1 以上の医薬組成物を含むキットに関する。そのキットは、1 以上の別の治療薬および / または説明書、例えばキット使用説明書を含むものであっても良い。

【 0 0 1 6 】

別の態様において、本開示は、(a) マンデル酸を含む溶媒と接触させて、アトラセンタン・マンデル酸塩を形成する工程、および (b) 当該アトラセンタン・マンデル酸塩を単離する工程を含む、アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法に関する。

10

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本開示は、(a) マンデル酸を含む溶媒と接触させて、アトラセンタン・マンデル酸塩を形成する工程、および (b) 当該アトラセンタン・マンデル酸塩を単離する工程を含む方法に従って製造されたアトラセンタン・マンデル酸塩に関する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 8 】

【図 1 A】アトラセンタン・ヘミ硫酸塩 (1 : 1 化学量論) ・ 1 水和物の顕微鏡画像である。

【図 1 B】アトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) 無水物の顕微鏡画像である。

20

【図 1 C】アトラセンタン・1 塩酸塩・結晶形 II の顕微鏡画像である。

【図 2 A】アトラセンタン・ヘミ硫酸塩 (1 : 1 化学量論) ・ 1 水和物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 B】アトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) 無水物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 C】アセトニトリルから結晶化させたアトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 D】エタノールから結晶化させたアトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) についての X 線粉末回折パターンである。

30

【図 2 E】ビリジンから結晶化させたアトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 F】アトラセンタン S - マンデル酸塩 (2 : 1 化学量論) ・ 水和物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 G】アトラセンタン R - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) 無水物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 H】アトラセンタン n - プチルアミン塩 (1 : 1 化学量論) 無水物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 I】アトラセンタン親化合物無水物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 J】アトラセンタン親化合物・1 / 4 水和物についての X 線粉末回折パターンである。

40

【図 2 K】アトラセンタン親化合物・半水和物についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 L】アトラセンタン・1 塩酸塩・結晶形 I についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 M】アトラセンタン・1 塩酸塩・結晶形 II についての X 線粉末回折パターンである。

【図 2 N】アトラセンタン・1 塩酸塩・結晶形 III についての X 線粉末回折パターンである。

【図 3】アトラセンタン S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論) 無水物 ; アトラセンタン・1 塩酸塩・結晶形 II ; およびアトラセンタン親化合物・半水和物の酸化安定度を示す棒グラフである。

50

【図4】アトラセンタンS-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物およびアトラセンタン親化合物・半水和物におけるpHの関数としての固有溶解速度を示すグラフである。

【図5】アトラセンタンS-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物およびアトラセンタン・1塩酸塩・結晶形IIにおける塩化物イオン濃度の関数としての固有溶解速度を示すグラフである。

【図6A】アトラセンタン・ヘミ硫酸塩(1:1化学量論)・1水和物についての吸湿等温線である。

【図6B】アトラセンタンS-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物についての吸湿等温線である。 10

【図7A】アトラセンタン・ヘミ硫酸塩(1:1化学量論)・1水和物についての示差走査熱量測定曲線である。

【図7B】アトラセンタンS-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物についての示差走査熱量測定曲線である。 20

【発明を実施するための形態】

【0019】

最良の形態を含む本発明を開示するのに、さらには開示の塩、物質もしくは組成物のいずれかの製造および使用、ならびに開示の方法もしくはプロセスのいずれかの実行など、当業者が本発明を実施できるようにするために、本記述は実施例を用いる。本発明の特許可能な範囲は特許請求の範囲によって定義されるものであり、当業者が想起する他の例も含み得るものである。そのような他の例は、それが特許請求の範囲の文言と相違しない要素を有する場合、またはそれが特許請求の範囲の文言とほとんど相違のない均等な要素を含む場合、特許請求の範囲に包含されるものとする。 20

【0020】

I. 定義

本セクションおよび開示全体で使用されるセクションの表題は、限定的なものではない。 30

【0021】

数での範囲が記載されている場合、その範囲内の各中間の数値は、同じ精度で明瞭に想定されるものである。例えば、6から9の範囲の場合、6および9だけでなく、7および8の数字が想定され、6.0から7.0の範囲の場合、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9および7.0の数字が明瞭に想定される。同様にして、記載の比率はいずれも、より広い比率に含まれる全ての下位比率も含むものである。 30

【0022】

単数形「一つの」、「1個の」および「その」は、文脈によって別の内容が明瞭に示されていない限り、複数形の記載を含む。

【0023】

「約」という用語は、当業者が記載の値と等価であると見なす(すなわち、同じ機能もしくは結果を有する)と考えられる数字の範囲を指す。多くの場合、「約」という用語は、最も近い有効数字に四捨五入される数字を含み得る。 40

【0024】

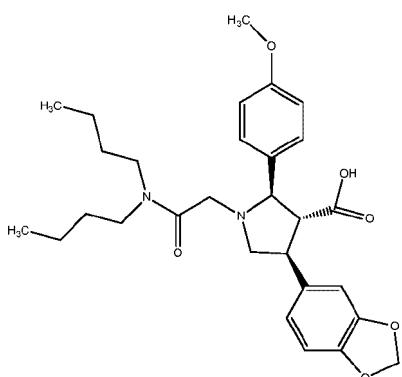
アトラセンタン・マンデル酸塩に適用される「非晶質」という用語は、アトラセンタン・マンデル酸塩分子が無秩序配列で存在し、識別可能な結晶格子もしくは単位格子を形成していない固体状態を指す。X線粉末回折を行う場合、非晶質アトラセンタン・マンデル酸塩は、特徴的な結晶ピークを全く生じない。

【0025】

「アトラセンタン」という用語は、下記に示す構造を有する化合物(2R, 3R, 4S)-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-[2-(ジブチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸を指す。 50

【0026】

【化1】



10

【0027】

本開示を通じて使用される「アトラセンタン親化合物」という用語は、化合物の両性イオン型を含む上記で示した化合物の親形態（すなわち、非塩型）を包含するものである。別段の断りがない限り、本開示でのアトラセンタン・マンデル酸塩の量についての言及は、アトラセンタン親化合物当量に基づくものである。例えば、アトラセンタン0.75mgは、アトラセンタン親化合物0.75mgまたは当量のアトラセンタン・マンデル酸塩を指す。アトラセンタンの製造方法については、例えば米国特許第5,731,434号；同5,622,971号；同5,767,144号；同6,162,927号；同6,380,241号；同6,462,194号；同6,946,481号；同7,208,51号；および同7,365,093号に記載されている。これらの特許の内容は、参照によって本願に組み込まれる。

20

【0028】

文脈上他の形態が必要とされない限り、「含む（comprise）」、「有する（comprises）」および「包含する（comprising）」という用語は、それらが排他的ではなく包括的に解釈されるべきであり、出願人が、それらの用語のそれぞれが添付の特許請求の範囲を含む本特許を解釈するにおいてそのように解釈されるべきであることを意図しているという点および明瞭な理解に基づいて使用される。

30

【0029】

アトラセンタン・マンデル酸塩に対して適用される「結晶性」という用語は、アトラセンタン・マンデル酸塩分子が、(i)識別可能な単位格子を有し、(ii)X線回折を行った場合に回折ピークを生じる識別可能な結晶格子を形成するように配置されている固体状態を指す。

【0030】

「結晶純度」という用語は、本願に記載の粉末X線回折分析法によって測定されるアトラセンタン・マンデル酸塩の特定の結晶形に関するアトラセンタン・マンデル酸塩の結晶純度を意味する。

40

【0031】

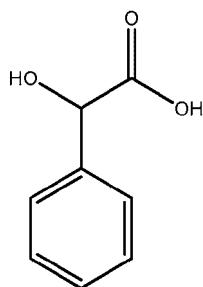
本願を通じて使用される「結晶化」という用語は、アトラセンタン・マンデル酸塩の製造に関連する適用可能な環境に応じて、結晶化および／または再結晶を指すことができる。

【0032】

「マンデル酸」という用語は、下記に示した構造を有する化合物2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を指す。

【0033】

【化2】



10

【0034】

マンデル酸の立体異性体は、キラル炭素原子周囲の置換基の立体配置に応じて「R」または「S」として特徴付けられる。「R」および「S」という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30で定義の立体配置である。

【0035】

「医薬として許容される」という用語（「医薬として許容される塩」または「医薬として許容される希釈剤」と言う場合など）は、対象者への投与に適合する材料を指し、例えば、その材料は、望ましくない生理効果を引き起こさない。医薬として許容される塩の例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) に記載されている。医薬として許容される賦形剤の例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012) に記載されている。

20

【0036】

「対象者」という用語は動物を指す。1態様において、その動物は、ヒトもしくは非ヒトなどの哺乳動物であり、好ましくはヒト対象者である。

30

【0037】

「治療する」および「治療」という用語は、状態を改善、抑制、根絶、重度低減、発生頻度低下、予防、リスク低下または発症遅延することを指す。

【0038】

「PXRD」という略称は、粉末X線回折を意味する。

【0039】

「UACR」という略称は、尿中アルブミン／クレアチニン比を指す。

【0040】

「v/v」という略称は、体積／体積を指す。

【0041】

I I . アトラセンタン・マンデル酸塩

本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩に関する。全ての医薬化合物および組成物と同様に、アトラセンタンの化学特性および物理特性は、その商業的開発において重要である。これらの特性には、(1)モル体積、かさ密度および吸湿性などの充填特性、(2)融点、蒸気圧および溶解度などの熱力学特性、(3)溶解速度および安定性(環境条件での安定性、特別には水分に対する安定性および貯蔵条件下での安定性など)などの速度論的特性、(4)表面積、湿潤性、界面張力および形状などの表面特性、(5)硬度、引っ張り強さ、成形性、取り扱い、流動および混合などの機械特性；および(6)濾過特性などがあるが、これらに限定されるものではない。これらの特性は、例えばアトラセンタンおよびアトラセンタンを含む医薬組成物の加工および貯蔵に影響を与える。アトラセ

40

50

ンタンの他の塩および／または固体型と比較して、これらの特性の1以上を改善するアトラセンタンの塩、特には結晶塩が望ましい。

【0042】

今日までに製造され、臨床試験で投与されたアトラセンタン製剤は、結晶形IIアトラセンタン・1塩酸塩を含むものであった(WO2006/034084で報告)。結晶形IIは、これまで確認されているアトラセンタン・1塩酸塩の3種類の結晶形(すなわち、結晶形I、結晶形II、および結晶形III)の中で最も熱力学的に安定である。アトラセンタンの臨床試験がアトラセンタン・1塩酸塩の結晶形IIを用いて進められているが、その1塩酸塩と比較してさらなる利点を提供する別のアトラセンタン塩を確認すべく努力が続けられている。

10

【0043】

例えは、有利に改善可能であると考えられる結晶形I、結晶形II、および結晶形IIIアトラセンタン・1塩酸塩の一つの特性は、結晶形態である。既知のアトラセンタン・1塩酸塩はいずれも、針状形態を有しており、それによってそのような塩の製造および製剤時に問題が生じ得る。例えは、針状形態のために、粉末かさ密度が比較的低くなり、そのため、アトラセンタン製剤の製造時に粉末の取り扱いがより困難になる。針状形態により、濾過の困難性も高くなり、固体-液体分離に要する時間が長くなる。これらの問題により、アトラセンタン精製の効率が低下し(母液中の不純物量が増えるため)、エネルギー消費が大きくなり(ハーモナイゼーション国際会議ガイドラインに従う過剰残留有機溶媒除去のため)、固体の焼結もしくはケーキングを生じるためにさらなる製粉工程が必要となる可能性がある。

20

【0044】

有利に改善可能であると考えられる前記1塩酸塩の別の特性は、腐食性である。結晶形I、結晶形IIおよび結晶形IIIアトラセンタン・1塩酸塩の製造では、腐食性である塩酸の使用および取り扱いが必要であり、代表的には標準的なステンレス製リアクターではなくガラスを裏張りしたリアクター中で行う。さらに、アトラセンタン・1塩酸塩製剤の製造時に、前記1塩酸塩によって、経時的に器具類(打錠機のパンチおよびダイスなど)の腐食が生じる可能性がある。さらに、当該1塩酸塩が分解して、経時的におよび／または相対的に高温で塩化水素を生じる可能性もある。

30

【0045】

アトラセンタンの好適な結晶形(結晶性アトラセンタン親化合物、塩酸塩以外の結晶性アトラセンタン塩、共結晶、および結晶性のイオン性もしくは分子付加物など)を製造するこれまでの努力は、奏功してこなかった。しかしながら、本願人は、結晶性アトラセンタン・マンデル酸塩の製造および単離に成功しており、そのような塩が前記1塩酸塩に勝る利点をいくつか有することを発見した。マンデル酸塩は、改善された結晶形態を示し、アスペクト比(粒子高さの粒子断面寸法に対する比率)が小さく針状度が低くなっているか、平板形状もしくは角柱形状を有する。この結晶形態により、マンデル酸塩の粉末かさ密度がより高くなり、粉末取り扱い特性が向上する。例えは、アトラセンタン0.75mgを含む120mg錠剤は、マンデル酸塩の場合は薬剤負荷量0.88%(すなわち、1錠当たりマンデル酸塩1.05mg)であるのに対して、塩酸塩の場合は薬剤負荷量0.67%(すなわち、1錠当たり塩酸塩0.8025mg)を有する。薬剤負荷量が増すに連れて、許容される内容物均一性が達成される可能性も高まる。さらに、結晶形態における改善により、濾過時の固体-液体分離が容易にもなる。

40

【0046】

マンデル酸塩は、腐食性に関して塩酸塩にまさる改善を示すものもある。マンデル酸塩製造時には、腐食性の塩酸を取り扱う必要がない。さらに、1塩酸塩に関連する器具類の腐食およびより長期の化学的安定性に関する前述の懸念は、マンデル酸塩についてはかなり軽減される。

【0047】

従って、1実施形態において、当該開示はアトラセンタン・マンデル酸塩に関するもの

50

である。1 様において、その塩はアトラセンタン・S - マンデル酸塩である。別の様において、その塩はアトラセンタン・R - マンデル酸塩である。そのアトラセンタン・マンデル酸塩は、無水物、水和物もしくは溶媒和物の形態であることができる。

【0048】

別の実施形態において、当該塩は結晶性アトラセンタン・S - マンデル酸塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は非晶質塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は無水塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は溶媒和塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物およびピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は水和塩である。10

【0049】

別の実施形態において、塩は結晶性アトラセンタン・R - マンデル酸塩である。別の様において、アトラセンタン・R - マンデル酸塩は非晶質塩である。別の様において、アトラセンタン・R - マンデル酸塩は無水塩である。別の様において、アトラセンタン・R - マンデル酸塩は溶媒和塩である。別の様において、アトラセンタン・R - マンデル酸塩は水和塩である。

【0050】

(a) S - マンデル酸塩 (1 : 1 化学量論)

1 実施形態において、塩は、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比が約 1 : 1 である結晶性アトラセンタン・S - マンデル酸塩である。1 様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は無水塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は溶媒和塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は、アセトニトリル溶媒和物、エタノール溶媒和物およびピリジン溶媒和物からなる群から選択される溶媒和塩である。別の様において、アトラセンタン・S - マンデル酸塩は水和塩である。20

【0051】

別の実施形態において、塩は、単色 K 1 照射により約 25°で測定した場合に、 5.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 および 19.4 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である。1 様において、塩は、単色 K 1 照射により約 25°で測定した場合に、 5.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、および 19.4 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である。別の様において、塩は、単色 K 1 照射により約 25°で測定した場合に、 5.5 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、および 19.4 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性 S - マンデル酸塩である。別の様において、上記の各種実施形態で記載の X 線粉末回折ピーク値関連の実験誤差は、 ± 0.1 である。別の様において、塩は無水塩である。別の様において、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比は約 1 : 1 である。30

【0052】

別の実施形態において、塩は、斜方晶格子形を有する結晶性 S - マンデル酸塩である。1 様において、塩は P 2 1 2 1 2 1 空間群を有する。別の様において、塩は、それぞれ約 9.954、約 11.049、および約 30.861 の単位格子 a、b および c 値を有する。別の様において、塩は、それぞれ約 90°、約 90° および約 90° の単位格子 、 および 、 および を有する。別の様において、塩は、次の特性：(a) 斜方晶格子形、(b) P 2 1 2 1 2 1 空間群、(c) それぞれ約 9.954、約 11.049 および約 30.861 の単位格子 a、b および c 値、および / または (d) それぞれ約 90°、約 90° および約 90° の単位格子 、 および 、 および 値のうちの少なくとも 3 以上を有する。別の様において、塩は、(a) 斜方晶格子形、(b) P 2 1 2 1 2 1 空間群、(c) それぞれ約 9.954、約 11.049 および約 30.861 の単位格子 40

50

a、bおよびc値、および(d)それぞれ約90°、約90°および約90°の単位格子、および 値を有する。別の態様において、塩は無水塩である。別の態様において、アトラセンタンのS-マンデル酸塩に対するモル比は約1：1である。

【0053】

(b) S-マンデル酸塩(2:1化学量論)

1実施形態において、塩は、アトラセンタンのS-マンデル酸塩に対するモル比が約2：1である結晶性アトラセンタン・S-マンデル酸塩である。1態様において、アトラセンタン・S-マンデル酸塩は無水塩である。別の態様において、アトラセンタン・S-マンデル酸塩は溶媒和塩である。別の態様において、アトラセンタン・S-マンデル酸塩は水和塩である。

10

【0054】

別の実施形態において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に4.5±0.2、8.6±0.2、および18.1±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性S-マンデル酸塩である。1態様において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に4.5±0.2、8.6±0.2、18.1±0.2、および18.7±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性S-マンデル酸塩である。別の態様において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に4.5±0.2、8.6±0.2、9.1±0.2、18.1±0.2、および18.7±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性S-マンデル酸塩である。別の態様において、上記各種実施形態で記載のX線粉末回折ピーク値関連の実験誤差は±0.1°である。別の態様において、塩は無水塩である。別の態様において、塩は水和塩である。

20

【0055】

(c) R-マンデル酸塩(1:1化学量論)

1実施形態において、塩は、アトラセンタンのR-マンデル酸塩に対するモル比が約1：1である結晶性アトラセンタン・R-マンデル酸塩である。1態様において、アトラセンタン・R-マンデル酸塩は無水塩である。別の態様において、アトラセンタン・R-マンデル酸塩は溶媒和塩である。別の態様において、アトラセンタン・R-マンデル酸塩は水和塩である。

30

【0056】

別の実施形態において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に5.7±0.2、11.8±0.2および20.9±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性R-マンデル酸塩である。1態様において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に5.7±0.2、8.2±0.2、11.8±0.2、および20.9±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性R-マンデル酸塩である。別の態様において、塩は、単色K 1照射により約25°で測定した場合に5.7±0.2、8.2±0.2、8.6±0.2、11.8±0.2、および20.9±0.2°にピークを含むX線粉末回折パターンを有する結晶性R-マンデル酸塩である。別の態様において、上記各種実施形態で記載のX線粉末回折ピーク値関連の実験誤差は±0.1°である。別の態様において、塩は無水塩である。

40

【0057】

I II . 治療方法

本開示は、治療上有効量の本開示に記載のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、ある状態を患っているかそれにかかりやすい対象者、特にヒト対象者における状態の治療方法に関するものもある。

【0058】

1実施形態において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、腎症を患っているかそれにかかりやすいヒト対象者における腎症の治療方法に関する。別の態様において、治療される腎症は、糖尿病性腎症である。別の態様において、治療について選択される対象者は、糖尿病性腎症を患っている。別の態

50

様において、治療について選択される対象者は、ⅠⅠ型糖尿病を患っている。別の態様において、治療について選択される対象者は、次の状態：(a) 糖尿病性腎症；(b) ⅠⅠ型糖尿病；(c) ステージ3慢性腎疾患、ステージ4慢性腎疾患もしくは末期腎疾患；(d) 約30mg/gより大きい尿中アルブミン/クレアチニン比（すなわち、対象者は微量アルブミン尿症を患っている。）；(e) 約300mg/gより大きい尿中アルブミン/クレアチニン比（すなわち、対象者は顕性アルブミン尿症を患っている。）；および/または(f) 約25mL/分/1.73m²から約59mL/分/1.73m²の推定糸球体濾過速度のうちの1以上を患っている。別の態様において、対象者には、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬も投与する。別の態様において、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬は、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、レニン阻害薬、およびアルドステロン拮抗薬からなる群から選択される。別の態様において、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシンⅡ受容体遮断薬からなる群から選択される。

10

【0059】

別の実施形態において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での慢性腎疾患の方法に関する。別の態様において、慢性腎疾患はステージ3またはステージ4慢性腎疾患である。別の態様において、慢性腎疾患は末期腎疾患である。別の態様において、治療により、対象者での慢性腎疾患の進行が遅延される。別の態様において、治療により、対象者での末期腎疾患の進行が遅延される。別の態様において、治療に選択される対象者は、糖尿病性腎症を患っている。別の態様において、治療に選択される対象者は、ⅠⅠ型糖尿病を患っている。別の態様において、治療に選択される対象者は、ステージ3またはステージ4慢性腎疾患を患っている。別の態様において、治療に選択される対象者は、末期腎疾患を患っている。別の態様において、治療に選択される対象者は、次の状態：(a) 糖尿病性腎症；(b) ⅠⅠ型糖尿病；(c) ステージ3慢性腎疾患、ステージ4慢性腎疾患、または末期腎疾患；(d) 約30mg/gより大きい尿中アルブミン/クレアチニン比；(e) 約300mg/gより大きい尿中アルブミン/クレアチニン比；および/または(f) 約25mL/分/1.73m²から約59mL/分/1.73m²の推定糸球体濾過速度のうちの1以上を患っている。別の態様において、対象者には、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬も投与される。別の態様において、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬は、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンⅡ受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、レニン阻害薬およびアルドステロン拮抗薬からなる群から選択される。別の態様において、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素を阻害する第2の治療薬は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシンⅡ受容体遮断薬からなる群から選択される。

20

【0060】

別の実施形態において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での尿中アルブミン/クレアチニン比を低下させる方法に関する。

30

【0061】

別の実施形態において、本開示は、治療上有効量のアトラセンタン・マンデル酸塩を対象者に投与することを含む、慢性腎疾患を患うもしくはその疾患にかかりやすいヒト対象者での血清クレアチニン濃度の上昇速度の低下方法に関する。

40

【0062】

別の実施形態において、上記の方法のいずれかにおいて対象者に投与されるアトラセンタン・マンデル酸塩の量は、アトラセンタン親化合物当量基準で約0.25mg/日から約1.25mg/日である。1態様において、対象者に投与されるアトラセンタン・マン

50

デル酸塩の量は、アトラセンタン親化合物当量基準で約0.40mg/日から約1.00mg/日である。別の態様において、対象者に投与されるアトラセンタン・マンデル酸塩の量は、アトラセンタン親化合物当量基準で約0.40mg/日から約0.85mg/日である。別の態様において、対象者に投与されるアトラセンタン・マンデル酸塩の量は、アトラセンタン親化合物当量基準で約0.50mg/日である。別の態様において、対象者に投与されるアトラセンタン・マンデル酸塩の量は、アトラセンタン親化合物当量基準で約0.75mg/日である。

【0063】

別の実施形態において、本開示は、当該開示の各種実施形態に記載の状態を治療するためのアトラセンタン・マンデル酸塩の使用に関する。

10

【0064】

別の実施形態において、本開示は、当該開示の各種実施形態に記載の状態を治療するための医薬の製造におけるアトラセンタン・マンデル酸塩の使用に関する。

【0065】

I V . 医薬組成物

本開示は、本開示で記載のアトラセンタン・マンデル酸塩および医薬として許容される担体を含む医薬組成物に関するものもある。そのような医薬組成物は、例えば経口投与、局所投与、経粘膜投与、直腸投与、経膣投与、または皮下注射、くも膜下注射、静脈注射、筋肉注射、腹腔内注射、鼻腔内注射、眼内注射もしくは脳室内注射による投与による全身送達もしくは局所送達の各種経路用に製剤することができる。

20

【0066】

医薬組成物は、担体に加えて1以上の医薬として許容される賦形剤をさらに含む場合が多い。「賦形剤」という用語は、アトラセンタン以外の成分、もしくはその医薬として許容される塩、または別の薬理剤を説明するのに本願で使用されている。賦形剤の選択は、特定の投与形態、溶解度および安定性に対する賦形剤の効果、および製剤の性質などの要素によって大きく依存する。医薬組成物は、即時放出用または調節放出用に製剤することができる。調節放出製剤には、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、徐放製剤、標的放出製剤およびプログラム放出製剤などがある。例えば特に、従来の造粒法、混合法、溶解法、カプセル化法、凍結乾燥法、乳化法または粉碎法など、当業界で一般に知られている方法を用いて、本発明の医薬組成物を製造することができる。下記に記載の医薬組成物は例示を目的として提供されるものであり、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

30

【0067】

(d) 経口投与

経口、口腔および舌下投与の場合、アトラセンタン・マンデル酸塩は、粉剤、懸濁液、粒剤、錠剤、丸薬、カプセル、ジェルキャップまたはカプレットなどの固体製剤として製剤することができる。これらの製剤は、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガカントガム、アラビアガム、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成ポリマーもしくはグリセリド類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドンなどの少なくとも一つの賦形剤とアトラセンタン・マンデル酸塩を混和することで調製することができる。固体製剤は、不活性希釈剤、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、保存剤（パラベン酸もしくはソルビン酸など）、酸化防止剤（アスコルビン酸、トコフェロールまたはシスティンなど）、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味剤、香味料もしくは香料などの、投与で補助するための別の補助剤を含んでいても良い。色素または顔料を、確認のために医薬組成物に加えることができる。錠剤および丸薬は、当業界で公知の好適なコーティング材料でさらに処理することができる（例えば、腸溶コーティング材料）。

40

【0068】

50

アトラセンタン・マンデル酸塩は、乳濁液、シロップ、エリキシル剤、懸濁液、スラリーまたは液剤などの液体製剤として経口投与用に製剤することもできる。そのような液体製剤は通常、アトラセンタン・マンデル酸塩に加えて、例えば、無菌液体（水、オイル、アルコール、またはこれら賦形剤の組み合わせなど）、界面活性剤、懸濁剤または乳化剤などの1以上の医薬として許容される賦形剤を含む。医薬として許容されるオイルの例には、ピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油およびオイルの混合物などがある。医薬として許容されるアルコールの例には、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールなどがある。さらに、懸濁液は、例えば、脂肪酸のエステル（オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド類およびアセチル化脂肪酸グリセリド類など）およびエーテル類（ポリ（エチレンギリコール）など）、鉱油などの石油炭化水素およびワセリンを含むこともできる。

10

【0069】

(e) 非経口投与

アトラセンタン・マンデル酸塩は、注射による、例えば皮下注射、くも膜下注射、静脈注射、筋肉注射、腹腔内注射、鼻腔内注射、眼内注射もしくは脳室内注射による投与用に製剤することができる。そのような注射製剤は、溶液相または懸濁液形態（好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いる水系懸濁液もしくは油系懸濁液など）であることができる。注射製剤は通常、溶媒または希釈剤を用いて調製される。医薬として許容される溶媒または媒体には、滅菌水、リングル液および等張性生理食塩水溶液などがある。あるいは、無菌オイル類または脂肪酸類を、溶媒または懸濁剤として用いることができる。概して、オイルまたは脂肪酸は非揮発性であり、天然もしくは合成オイル類、脂肪酸類、モノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリドなどがある。

20

【0070】

注射製剤は、上記のような適切な媒体を用いる再生に好適な粉剤として製造することもできる。これらの注射製剤の例には、凍結乾燥粉剤、回転乾燥粉剤、噴霧乾燥粉剤、非晶質粉剤、粒剤、沈澱物および粒子などがある。

【0071】

注射製剤は、安定剤、シクロデキストリン類（-シクロデキストリンなど）、pH調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調節剤、およびこれら賦形剤の組み合わせなどの別の賦形剤を含んでいても良い。それらは、ボラス注射または連続注入による投与用に製剤することができる。注射用単位製剤は、アンプルまたは多用量容器に入れることができる。

30

【0072】

(f) 局所投与

アトラセンタン・マンデル酸塩は、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち皮膚投与または経皮投与するために製剤することができる。局所製剤には、例えば、ゲル剤、ヒドロゲル、ローション、液剤、クリーム、軟膏、粉剤、包帯剤、泡剤、フィルム剤、皮膚貼付剤、ウェハ、インプラント、スポンジ、ファイバー、絆創膏およびマイクロエマルションなどがある。局所製剤で使用される代表的担体には、例えば、アルコール、水、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレンギリコールおよびプロピレングリコールなどがある。局所製剤は、リポソームおよび浸透促進剤を用いることもできる。

40

【0073】

(g) 吸入投与 / 経鼻投与

アトラセンタン・マンデル酸塩は、吸入または経鼻投与用に製剤することができる。これらの医薬製剤は、適切な溶媒および適宜に安定剤、抗微生物剤、酸化防止剤、pH調節剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調節剤およびこれらの組み合わせなどの他の賦形剤を含む噴霧剤またはエアロゾルであることができる。エアロゾル製剤用の推進剤には、例えば、圧縮空気、窒素、二酸化炭素または炭化水素系低沸点溶媒などがあり得る。アトラセンタン・マンデル酸塩は、ネブライザーなどのエアロゾルスプレー形態で簡便に送

50

達することができる。

【0074】

(h) 直腸 / 経膣投与

アトラセンタン・マンデル酸塩は、直腸投与または経膣投与用に製剤することができる。これらの製剤は、例えば腸、S状結腸曲および/または直腸でのアトラセンタン・マンデル酸塩の放出のための坐剤、ペッサリー、軟膏、浣腸、錠剤またはクリームの形態であることができる。直腸坐剤は、通常の貯蔵温度では固相で存在し、直腸などの身体内で薬剤を放出するのに好適な温度では液相で存在する許容される媒体（例えば、カカオバターまたはポリエチレングリコール）と本発明のアトラセンタン・マンデル酸塩を混和することで製造される。軟ゼラチン型製剤および坐剤の製造で、オイルを用いることもできる。ペクチン類、カルボマー類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどの懸濁剤、ならびに緩衝剤および保存剤を含むこともできる懸濁液製剤の製造において、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液および関連糖溶液およびグリセリン類を用いることができる。

10

【0075】

(i) 眼球投与および耳投与

アトラセンタン・マンデル酸塩は、代表的には等張性のpH調節した無菌生理食塩水中の微粉化懸濁液もしくは溶液の滴剤の形態で目もしくは耳に直接投与するために製剤することができる。眼球投与および耳投与に好適な他の製剤には、例えば、軟膏、生体分解性（例えば、吸収性ゲルスponジ、コラーゲン）および非生体分解性（例えば、シリコーン）インプラント、ウェハ、レンズ、および粒子系もしくは小胞系、例えばニオソームもしくはリポソームなどがある。眼球製剤および耳製剤は、保存剤（塩化ベンザルコニウムなど）および架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコールもしくはヒアルロン酸などのポリマー；セルロース系ポリマー（ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースもしくはメチルセルロースなど）；またはヘテロ多糖ポリマー（ジェランガムなど）などの別の賦形剤を組み込むこともできる。これらの製剤は、イオントフォレシスによって送達することもできる。

20

【0076】

(j) 他の技術

アトラセンタン・マンデル酸塩は、シクロデキストリンおよびそれ的好適な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性巨大分子と組み合わせて、上記の投与方法のいずれかで使用するまでの溶解度、溶解速度、味覚マスキング、バイオアベイラビリティおよび/または安定性を改善することができる。薬剤-シクロデキストリン複合体が、例えば、ほとんどの製剤および投与経路に一般に有用であることが認められている。包接錯体および非包接錯体の両方を用いることができる。薬剤との直接錯形成に代わる手段として、シクロデキストリンを、補助添加剤として、すなわち担体、希釈剤もしくは可溶化剤として用いることができる。-、-および-シクロデキストリンがこれらの目的のために一般に使用され、その例が国際特許出願WO1991/11172、WO1994/02518およびWO1998/55148にある。

30

【0077】

アトラセンタン・マンデル酸塩を投与するための医薬組成物は、例えば、ミセルまたはリポソーム、または何らか他のカプセル形態も含むことができ、または徐放形態で投与して、長期保存および/または送達効果を提供することができる。従って、医薬組成物を圧縮してペレットおよび円柱形として、デポー注射剤として、またはステントなどのインプラントとして筋肉もしくは皮下に埋め込むことができる。そのようなインプラントは、シリコーン類および生体分解性ポリマーなどの既知材料を用いることができる。

40

【0078】

上記の代表的な製剤以外に、医薬として許容される賦形剤および担体が当業者に知られていることから、本発明に含まれる。そのような賦形剤および担体は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack

50

Pub. Co., New Jersey (1991) に記載されている。

【0079】

1 実施形態において、医薬組成物は、アトラセンタン親化合物当量基準でアトラセンタン・マンデル酸塩約 0.25 mg から約 1.25 mg を含む固体医薬製剤である。1 態様において、医薬組成物は、アトラセンタン親化合物当量基準でアトラセンタン・マンデル酸塩約 0.40 mg から約 1.00 mg を含む。別の態様において、医薬組成物は、アトラセンタン親化合物当量基準でアトラセンタン・マンデル酸塩約 0.40 mg から約 0.85 mg を含む。別の態様において、医薬組成物は、アトラセンタン親化合物当量基準でアトラセンタン・マンデル酸塩約 0.50 を含む。別の態様において、医薬組成物は、アトラセンタン親化合物当量基準でアトラセンタン・マンデル酸塩約 0.75 を含む。

10

【0080】

別の実施形態において、医薬組成物は錠剤である。1 態様において、錠剤は、約 37.5 mg から約 1500 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 50 mg から約 750 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 50 mg から約 250 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 75 mg から約 500 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 75 mg から約 150 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 100 mg から約 250 mg の重量を有する。別の態様において、錠剤は、約 100 mg から約 230 mg の重量を有する。

20

【0081】

概して、錠剤は、少なくとも一つの非律速層で囲まれているかコーティングされていても良い。非律速層は、単一層、コーティングもしくは膜または複数の単一層、コーティングもしくは膜として形成することができる。非律速層の機能には、例えば、アトラセンタンへのさらなる安定性の提供、製剤用の加工助剤としておよび / または外観向上剤としての役割、および / または製剤に関連する望ましくない臭気 (L - システインに一般に伴う臭気など) を減らすためのマスキング剤としての作用などがあり得る。

20

【0082】

製剤が非律速層を有する場合、その非律速層は、1 以上のポリマー、ならびに可塑剤、顔料 / 乳白剤、ロウ類など（これらに限定されるものではない）の当業界で公知の他の成分からなるものであることができる。使用可能なポリマーの例には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコールおよびポリエチレングリコールなどがあるが、これらに限定されるものではない。使用可能な可塑剤の例には、ポリエチレングリコール、グリセリン、トリアセチン、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、L - システインおよび鉛油などがあるが、これらに限定されるものではない。使用可能な顔料 / 乳白剤の例には、水溶液色素（例えば、サンセットイエロー、キノリンイエロー、エリトロシン、およびタルトラジン）、顔料（例えば、アルミニウム・レーキ、酸化チタン、酸化鉄およびタルク）、および天然物（例えば、リボフラビン、カロテノイド類、クロロフィル、アントシアニン類、およびカーミン）などがあるが、これらに限定されるものではない。使用可能なロウの 1 例には、パラフィンろうなどがあるが、これに限定されるものではない。

30

【0083】

別の実施形態において、製剤は医薬として許容されるポリマーでコーティングされた錠剤である。

40

【0084】

別の実施形態において、製剤はカプセルである。

【0085】

別の実施形態において、製剤は、半透過性容器に入っている。1 態様において、半透過性容器はブリスター・パックである。

【0086】

別の実施形態において、製剤は、実質的に不浸透性の容器に入っている。

【0087】

50

別の実施形態において、製剤は即時放出製剤である。1態様において、製剤は即時放出錠であり、U S P溶解装置(Dissolution Apparatus)2(パドル装置)、0.01N塩酸溶解媒体およびパドル回転速度50RPMを用いて実施されるイン・ビトロ溶解試験で測定して、約45分以内に少なくとも約85%のアトラセンタンもしくはその医薬として許容される塩を放出する。別の態様において、その製剤は即時放出錠であり、約30分以内に少なくとも約75%のアトラセンタン・マンデル酸塩を放出する。

【0088】

V.併用療法および固定用量組み合わせ

本開示の方法は、1以上の別の治療薬(前述のようなレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の1以上の要素の阻害薬など)と組み合わせてアトラセンタン・マンデル酸塩を投与することを含む治療をも想到するものである。従って、本開示のアトラセンタン・マンデル酸塩は、単独でまたは1以上の別の治療薬と組み合わせて投与することができる。1以上の別の治療薬と組み合わせて対象者に投与する場合、アトラセンタン・マンデル酸塩および別の治療薬は、別個の製剤として、またはアトラセンタン・マンデル酸塩およびその別の治療薬を含む单一製剤(すなわち、固定用量組み合わせ)として投与することができる。別個の製剤として投与される場合、その別の治療薬は、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む製剤と同時に、または順次に投与することができる。

10

【0089】

代表的な別の治療薬には、例えば、利尿薬、抗高血圧薬、糖尿病もしくは糖尿病性合併症の治療薬、および高脂血症の治療薬などがある。

20

【0090】

1実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ヒドロクロロチアジド(MICROZIDE(商標名)またはORETIC(商標名)など)、ヒドロフルメチアジド(SALURON(商標名)など)、ブメタニド(BUMEX(商標名)など)、トルセミド(DEMADEX(商標名)など)、メトラゾン(ZAROXOLYN(商標名)など)、クロロチアジド(DIURIL(商標名)、ESISIDRIX(商標名)またはHYDRODIURIL(商標名)など)、トリアムテレン(DYRENIUM(商標名)など)、エタクリン酸(EDECRIN(商標名)など)、クロロサリドン(HYGROTON(商標名)など)、フロセミド(LASIX(商標名)など)、インダパミド(LOZOL(商標名)など)、またはアミロライド(MIDAMOR(商標名)またはMODURETIC(商標名)など)などの1以上の利尿薬と併用投与することができる。

30

【0091】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、キナブリル(ACCUPRIL(商標名)など)、ペリンドブリル(ACEON(商標名)など)、カブトブリル(CAPOTEN(商標名)など)、エナラブリル(VASOTEC(商標名)など)、ENALAPRILAT(商標名)、ラミブリル(ALTACE(商標名)など)、シラザブリル、デラブリル、ホセノブリル(MONOPRIL(商標名)など)、ゾフェノブリル、インドラブリル、ベナゼブリル(LOTENSIN(商標名)など)、リシノブリル(PRINIVIL(商標名)またはZESTRIOL(商標名)など)、スピラブリル、トランドラブリル(MAVIK(商標名)など)、ペリンデプ(perindep)、ペントブリル、モエキシブリル(UNIVASC(商標名)など)、またはピボブリルなどの1以上のアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬と併用投与することができる。

40

【0092】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、カンデサルタン(ATACAND(商標名)など)、エプロサルタン(TEVETEN(商標名)など)、イルベサルタン(AVEPRO(商標名)など)、ロサルタン(COZAAR(商標名)など)、オルメサルタン、オルメサルタン・メドキソミル(BENICAR(商標名)など)、タソサルタン、テルミサルタン(MICARDIS(商標名)など)、バルサルタン(DIOVAN(商標名)など)、ゾラサルタン、F1-6828K、RNH-6270、UR

50

- 7198、Way - 126227、KRH - 594、TAK - 536、BRA - 657、またはTA - 606などの1以上のアンギオテンシンII受容体遮断薬と併用投与することができる。

【0093】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ニフェジピン(ADALAT(商標名)、ADALAT CC(商標名)、またはPROCARDIA(商標名)など)、ベラパミル(GALAN(商標名)、COVERA HS(商標名)、ISOPTIN SR(商標名)、またはVERELAN(商標名)など)、ジルチアゼム(CARDIZEM(商標名)、CARDIZEM CD(商標名)、CARDIZEM LA(商標名)、CARDIZEM SR(商標名)、DILACOR(商標名)、TIAMATE(商標名)、またはTIAZAC(商標名)など)、イスラジピン(DYNACIR C(商標名)またはDYNACIRC CR(商標名)など)、アムロジピン(NORVASC(商標名)など)、フェロジピン(PLENDIL(商標名)など)、ニソルジピン(SULAR(商標名)など)、ベブリジル(VASCOR(商標名)など)、バタニジピン、クレビピジン、レルカニジピンまたはジルチアゼムなどの1以上のカルシウムチャネル遮断薬と併用投与することができる。10

【0094】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、アリスキレン(TEKTURNA(商標名)など)などの1以上のレニン阻害薬と併用投与することができる。

【0095】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、エプレレノン(INSPIRA(商標名)など)またはスピロノラクトン(ALDACTONE(商標名)など)などの1以上のアルドステロン受容体拮抗薬と併用投与することができる。20

【0096】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ドキサゾシン(CARDURA(商標名)など)、フェノキシベンズアミン(DIBENZYLINE(商標名)など)、テラゾシン(HYTRIN(商標名)など)、CDRI-93/478、またはCR-2991などの1以上の-遮断薬と併用投与することができる。

【0097】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、チモロール(BLOCARDEN(商標名)など)、カルテオロール(CARTROL(商標名)など)、カルベジロール(COREG(商標名)など)、ナドロール(CORGARD(商標名)など)、プロプラノロール(INNOPRAN XL(商標名)など)、ベタキソロール(KERLONE(商標名)など)、ベンブトロール(LEVATOL(商標名)など)、メトプロロール(LOPRESSOR(商標名)またはTOPROL-XL(商標名)など)、アテノロール(TENORMIN(商標名)など)、ピンドロール(VISKEN(商標名)など)、またはビソプロロールなどの1以上の-遮断薬と併用投与することができる。30

【0098】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ラベタロール(NORMODYNE(商標名)またはTRANDATE(商標名)など)などの1以上の-遮断薬と併用投与することができる。

【0099】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、メチルドーパ(ALDOMET(商標名)など)、クロニジン(CATAPRES(商標名)またはCATAPRES-TTS(商標名)など)、グアンファシン(TENELEX(商標名)など)、またはグアナベンズ(WYTESIN(商標名)など)などの1以上の中枢作用性抗アドレナリン作用薬(central antiadrenergics)と併用投与することができる。

【0100】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ジゴキシン（L A N O X I N（商標名）など）などの1以上のグリコシド類／強心薬と併用投与することができる。

【0101】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ミグリトール（G L Y S E T（商標名）など）またはアカルボース（P R E C O S E（商標名）など）などの1以上のα-グルコシダーゼ阻害薬と併用投与することができる。

【0102】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ロシグリタゾン（A V A N D A M E T（商標名）など）またはメトホルミン（G L U C O P H A G E（商標名）またはG L U C O P H A G E X R（商標名）など）などの1以上のビグアニド類と併用投与することができる。

10

【0103】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、H U M A L O G（商標名）、H U M A L O G 5 0 / 5 0（商標名）、H U M A L O G 7 5 / 2 5（商標名）、H U M U L I N 5 0 / 5 0（商標名）、H U M A L I N 7 5 / 2 5（商標名）、H U M A L I N L（商標名）、H U M A L I N N（商標名）、H U M A L I N R（商標名）、H U M A L I N R U - 5 0 0（商標名）、H U M A L I N U（商標名）、I L E T I N I I L E N T E（商標名）、I L E T I N I I N P H（商標名）、I L E T I N I I R E G U L A R（商標名）、L A N T U S（商標名）、N O V O L I N 7 0 / 3 0（商標名）、N O V I L I N N（商標名）、N O V I L I N R（商標名）、N O V O L O G（商標名）、またはV E L O S U L I N B R（商標名）、およびE X U B E R A T Mなどの1以上のインシュリン類と併用投与することができる。

20

【0104】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、レパグリニド（P R A N D I N（商標名）など）またはナテグリニド（S T A R L I X（商標名）など）などの1以上のメグリチニド類と併用投与することができる。

【0105】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、グリメピリド（A M A R Y L（商標名）など）、グリブリド（D I A B E T A（商標名）、G L Y N A S E P R E S T A B（商標名）またはM I C R O N A S E（商標名）など）、またはグリビジド（G L U C O T R O L（商標名）、またはG L U C O T R O L X L（商標名）など）などの1以上のスルホニル尿素類と併用投与することができる。

30

【0106】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ピオグリタゾン（A C T O S（商標名）など）またはロシグリタゾン（A V A N D I A（商標名）など）などの1以上のチアゾリジンジオン類と併用投与することができる。

【0107】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、ナイアシンまたはN I A C O R（商標名）、N I A S P A N（商標名）、N I C O L A R（商標名）またはS L O - N I A C I N（商標名）などの1以上のニコチン酸誘導体と併用投与することができる。

40

【0108】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、クロフィブレート（A T R O M I D - S（商標名）など）、ゲムフィブロジル（L O P I D（商標名）など）、またはフェノフィブラーート（T R I C O R（商標名）など）などの1以上のフィブリン酸誘導体と併用投与することができる。

【0109】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、コレステチポール（C O L E S T I D（商標名）など）、コレステチラミン（L O C H O L E S T（商標名）、P R E V A L I T E（商標名）、Q U E S T R A N（商標名）、またはQ U E S T R A N L I G H T（商標名）など）、またはコレセベラム（W E L C H O L（商標名）など）などの1以

50

上の胆汁酸封鎖剤と併用投与することができる。

【0110】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、エゼチミブ（ZETIA（商標名）など）などの1以上のコレステロール吸収阻害薬と併用投与することができる。

【0111】

別の実施形態において、アトラセンタン・マンデル酸塩は、フルバスタチン（L E S C O L（商標名）など）、アトルバスタチン（L I P I T O R（商標名）など）、ロバスタチン（A L T O C O R（商標名）またはM E V A C O R（商標名）など）、プラバスタチン（P R A V A C H O L（商標名）など）、ロスバスタチン（C R E S T O R（商標名）など）またはシンバスタチン（Z O C O R（商標名）など）などの1以上の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（H M G - C o A）レダクターゼ阻害薬（スタチン類）と併用投与することができる。
10

【0112】

別の実施形態において、本開示は、本開示の各種実施形態に記載の状態を治療するための、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む医薬組成物の使用に関する。

【0113】

別の実施形態において、本開示は、本開示の各種実施形態に記載の状態を治療するための第2の医薬組成物と組み合わせた第1の医薬組成物の使用であって、前記第1の医薬組成物がアトラセンタン・マンデル酸塩を含み、前記第2の医薬組成物が第2の治療薬を含む使用に関する。
20

【0114】

別の実施形態において、本開示は、本開示の各種実施形態に記載の状態を治療するためのアトラセンタン・マンデル酸塩を含む医薬組成物の使用であって、前記医薬組成物が1以上の別の治療薬をさらに含む使用に関する。

【0115】

別の実施形態において、本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩を含み、第2の治療薬をさらに含む医薬組成物に関する。1態様において、第2の治療薬は、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の1以上の要素を阻害する。別の態様において、前記第2の治療薬は、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、レニン阻害薬およびアルドステロン拮抗薬からなる群から選択される。別の態様において、前記第2の治療薬は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシンII受容体遮断薬からなる群から選択される。別の態様において、前記第2の治療薬はアンギオテンシン変換酵素阻害薬である。別の態様において、前記第2の治療薬は、アンギオテンシンII受容体遮断薬である。
30

【0116】

V I . キット

本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む1以上の固体医薬製剤（錠剤またはカプセルなど）を含むキットに関するものもある。そのキットは、1以上の別の治療薬および／または説明書、例えばキット使用説明書を含んでいることができる。

【0117】

1実施形態において、当該キットは、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む1以上の固体医薬製剤の入った半透過性容器を含む。1態様において、半透過性容器はブリストラックである。
40

【0118】

別の実施形態において、当該キットは、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む1以上の固体医薬製剤の入った実質的に不透過性の容器を含む。

【0119】

別の実施形態において、当該キットは、第1の製剤および第2の製剤を含み、前記第1の製剤はアトラセンタン・マンデル酸塩を含む固体医薬製剤であり、前記第2の製剤は第2の治療薬を含む。別の態様において、前記第2の治療薬は、利尿薬、アンギオテンシン
50

変換酵素阻害薬、アンギオテンシンⅠ受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、レニン阻害薬およびアルドステロン拮抗薬からなる群から選択される。別の態様において、前記第2の治療薬は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシンⅠ受容体遮断薬からなる群から選択される。別の態様において、前記第2の治療薬はアンギオテンシン変換酵素阻害薬である。別の態様において、前記第2の治療薬はアンギオテンシンⅠ受容体遮断薬である。別の態様において、当該キットは、第1の製剤および第2の製剤の入った半透過性容器を含む。別の態様において、当該キットは、第1の製剤および第2の製剤を含むプリスタパックを含む。別の態様において、当該キットは、第1の製剤および第2の製剤の入った不透過性容器を含む。

【0120】

10

VII. 製造方法

本開示は、アトラセンタン・マンデル酸塩の製造方法であって、(a)アトラセンタンを、マンデル酸を含む溶媒と接触させて、アトラセンタン・マンデル酸塩を含む混合物を形成する工程、および(b)当該混合物から前記アトラセンタン・マンデル酸塩を単離する工程を含む方法に関するものもある。1実施形態において、前記接触段階でのマンデル酸のアトラセンタンに対するモル比は、約1:1より大きい。別の実施形態において、単離される塩は、無水結晶性塩などの結晶性塩である。別の実施形態において、前記接触段階でのマンデル酸のアトラセンタンに対するモル比は、約1:1より大きく、単離される塩は無水結晶性塩などの結晶性塩である。1実施形態において、マンデル酸はS-マンデル酸である。別の実施形態において、マンデル酸はR-マンデル酸である。別の実施形態において、前記接触段階は、混合物を加熱して、存在する固体を実質的に溶解させることを含んでも良い。別の実施形態において、前記接触段階は、混合物を攪拌もしくはかき混ぜることを含んでも良い。別の実施形態において、前記単離工程は、混合物を冷却することを含んでも良い。別の実施形態において、前記単離工程は、混合物を濾過することを含んでも良い。

20

【0121】

選択される溶媒は、単一の溶媒または2種類以上の異なる溶媒の混合物であることができる。1実施形態において、溶媒は水を含む。別の実施形態において、溶媒はメタノールを含む。別の実施形態において、溶媒は水およびメタノールを含む。別の実施形態において、溶媒は、水およびメタノールの1:1体積比混合物である。別の実施形態において、溶媒はアセトニトリル、エタノールおよびピリジンからなる群から選択される少なくとも一つの要素を含む。

30

【0122】

塩の結晶化/沈澱は、必要に応じて、冷却、シード添加、アトラセンタン/溶媒溶液からの溶媒の部分除去、アトラセンタン/溶媒溶液への逆溶媒の添加、またはそのような方法の組み合わせなどの方法によって促進することができる。1実施形態において、アトラセンタン/溶媒溶液に、アトラセンタンのS-マンデル酸塩に対するモル比約1:1を有する無水結晶性アトラセンタン・S-マンデル酸塩などの所望の結晶性アトラセンタン・マンデル酸塩によるシード添加を行う。

40

【0123】

マンデル酸塩は、濾過、減圧下もしくは加圧下での濾過、デカンテーション、遠心、手動分離、またはそれらの方法の組み合わせなどの従来の単離方法を用いて単離することができる。

【0124】

単離されたマンデル酸塩はさらに、例えば、真空トレイ乾燥機、Rotocoon真空乾燥機、真空パドル乾燥機またはパイロットプラントRotavaporでさらに乾燥させて、残留溶媒をさらに低減させることができる。乾燥は、残留溶媒含有量が所望の量(適用可能なハーモナイゼーション国際会議ガイドラインの範囲内の量など)まで減るまで減圧下で行うことができる。

【0125】

50

所望の塩が、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有するアトラセンタン・S - マンデル酸塩である場合、特に、使用されるマンデル酸の量を少なくすることで、アトラセンタン・S - マンデル酸塩の混合物（例えば、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有する一つの塩およびアトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 2 : 1 を有する第 2 の塩の混合物）となる場合に、当該方法では、接触段階でモル過剰のマンデル酸を用いることができる。従って、1 実施形態において、接触段階でのマンデル酸のアトラセンタンに対するモル比は、少なくとも約 2 : 1 である。別の実施形態において、接触段階でのマンデル酸のアトラセンタンに対するモル比は、少なくとも約 3 : 1 である。別の実施形態において、接触段階でのマンデル酸のアトラセンタンに対するモル比は、少なくとも約 4 : 1 である。

10

【0126】

1 実施形態において、前記単離塩は、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有するアトラセンタン・S - マンデル酸塩を少なくとも約 95 重量 % を含む。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 96 重量 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 97 重量 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 98 重量 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 99 重量 % である。別の態様において、単離塩は、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有する実質的に純粋なアトラセンタン・S - マンデル酸塩である。

【0127】

別の実施形態において、前記単離塩は、結晶性アトラセンタン・S - マンデル酸塩を少なくとも約 95 重量 % 含み、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有する結晶性アトラセンタン・S - マンデル酸塩に関して少なくとも約 90 % の結晶純度を有する。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 96 重量 % であり、結晶純度は少なくとも 93 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 97 重量 % であり、結晶純度は少なくとも 95 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 98 重量 % であり、結晶純度は少なくとも 97 % である。別の態様において、前記重量 % は少なくとも約 99 重量 % であり、結晶純度は少なくとも 99 % である。別の態様において、前記単離塩は、アトラセンタンの S - マンデル酸塩に対するモル比約 1 : 1 を有する実質的に純粋な無水結晶性アトラセンタン・S - マンデル酸塩である。

20

【0128】

V I I I . プロダクト・バイ・プロセス

本開示は、本開示に記載の方法のいずれかに従って製造されるアトラセンタン・マンデル酸塩に関するものもある。

【実施例】

【0129】

[実施例 1]：アトラセンタン塩

いくつかの試験を行って、新たなアトラセンタン塩（特に、新たな結晶性アトラセンタン塩）を同定し、それについて下記に記載している。

【0130】

A . 実験 A

いくつかの異なる有機酸もしくは無機酸のメタノール溶媒中溶液を、試験で使用するのに調製した。これらの溶液（それらの濃度を含めて）を、下記の表 1 - A に報告している。

40

【0131】

【表1】

表1-A

塩形成剤	溶媒	濃度 (M)	体積(μL)	沈澱
H ₂ SO ₄	メタノール	1	100	有 (非晶質)
H ₃ PO ₄	メタノール	1	100	無
クエン酸	メタノール	0.5	200	無
L-酒石酸	メタノール	0.5	200	無
マロン酸	メタノール	0.5	200	無
コハク酸	メタノール	0.5	200	無
グリコール酸	メタノール	0.5	200	無
L-リンゴ酸	メタノール	0.5	200	無
S-マンデル酸	メタノール	0.5	200	有 (ゲル酸半固体)

【0132】

調製した各酸 / メタノール溶液を、メタノール 100 μL に完全に溶解させたアトラセンタン親化合物 25 mg の入ったバイアルに加えた。各添加は室温で行い、バイアルに加えた酸 / メタノール溶液の体積は、表1 - A に報告してある。

【0133】

H₂SO₄ / メタノール添加により、固体の沈澱が生じた。沈澱を単離し、非晶質固体であることが決定された。

【0134】

S - マンデル酸 / メタノール添加により、ゲル様半固体沈澱となった。その沈澱を含む溶液を少なくとも 1 週間攪拌したが、沈澱はゲル様半固体で留まった。

【0135】

他の酸 / 溶媒添加にいずれについても、沈澱は認められなかった。沈澱が認められなかつた各添加について、バイアルを、2箇所針穴を開けたパラフィルムで覆い、溶液をゆっくり蒸発させた。溶液が完全に乾燥した後に、各バイアルで非晶質フィルムが観察された。

【0136】

結晶性アトラセンタン塩の製造および単離は全くできなかった。

【0137】

B . 実験 B

いくつかの異なる有機もしくは無機酸の水溶液（一つの酸についてのメタノール / 水溶液を含む）を調製して、本試験で用いた。これらの溶液（それらの濃度も含めて）を、下記の表1 - B に報告している。

【0138】

10

20

30

40

【表2】

表1-B

塩形成剤	溶媒	濃度 (M)	体積(μL)	沈澱
H ₂ SO ₄	水	1	400	有 (結晶)
H ₃ PO ₄	水	1	300	有 (ゲル酸半固体)
クエン酸	水	1	200	有 (ゲル酸半固体)
L-酒石酸	水	1	200	有 (ゲル酸半固体)
マロン酸	水	1	200	有 (ゲル酸半固体)
コハク酸	メタノール/水 (1:1、体積比)	1	200	有 (ゲル酸半固体)
グリコール酸	H ₂ O	1	200	有 (ゲル酸半固体)
L-リンゴ酸	H ₂ O	1	200	有 (ゲル酸半固体)
S-マンデル酸	H ₂ O	0.5	200	有 (ゲル酸半固体)
R-マンデル酸	H ₂ O	0.5	200	有 (ゲル酸半固体)

10

20

30

【0139】

調製した水溶液を、2-プロパノール／水(80/20、体積比)100μLに完全に溶解させたアトラセンタン親化合物25mgの入ったバイアルに加えた。各添加は室温で行い、バイアルに加えた水溶液の体積は、表1-Bに報告してある。

【0140】

H₂SO₄／水添加により、固体沈澱が生じた。その沈澱を結晶固体として単離し、アトラセンタン・ヘミ硫酸塩の1水和物であると決定した(アトラセンタンの硫酸塩に対するモル比1:1)。

【0141】

他の水溶液添加のいずれによっても、ゲル様半固体沈澱が生じた。次に、各溶液を加熱して70として、半固体沈澱を再溶解させた。いくつかの場合で、必要に応じて、追加の2-プロパノール／水(80/20、体積比)25μL以下をバイアルに加えて、半固体沈澱を完全に再溶解させた。半固体沈澱を再溶解させた後、各溶液をゆっくり冷却して室温とした。10時間以内に、各バイアル底部にゲル様半固体が認められた。

【0142】

ヘミ硫酸塩の1水和物を除き、他の結晶性アトラセンタン塩の製造および単離は全くできなかった。

【0143】

C. 実験C

いくつかの異なる有機もしくは無機酸の水溶液(または、一つの酸についてはメタノ-

40

50

ル／水溶液)およびニコチニアミドの水溶液を調製して、試験に用いた。これらの溶液(それらの濃度を含めて)を、下記の表1-Cに報告している。

【0144】

【表3】

表1-C

塩形成剤	溶媒	濃度 (M)	体積(μL)	親化合物として の残留の有無
H ₃ PO ₄	水	1	1000	有
クエン酸	水	1	1000	有
L-酒石酸	水	1	1000	有
マロン酸	水	1	1000	有
コハク酸	メタノール/水 (1:1、体積比)	1	1000	有
グリコール酸	水	1	1000	有
L-リンゴ酸	水	1	1000	有
S-マンデル酸	水	0.5	1000	有
R-マンデル酸	水	0.5	1000	有
ニコチニアミド	水	1	1000	有

10

20

【0145】

アトラセンタン親化合物約52mgを、調製した各水溶液1mLに懸濁させ、得られた懸濁液を3から7日間攪拌した。各懸濁液から単離した固体を分析し、アトラセンタン親化合物固体であると決定した。

【0146】

結晶性アトラセンタン塩および共結晶の製造および単離は全くできなかった。

【0147】

D. 実験D

30

いくつかの異なる有機もしくは無機酸の水溶液(または、一つの酸についてはメタノール／水溶液)の水溶液を調製して、試験に用いた。これらの溶液(それらの濃度を含めて)を、下記の表1-Dに報告している。

【0148】

【表4】

表1-D

塩形成剤	溶媒	濃度 (M)	体積 (μL)	観察
H ₃ PO ₄	水	1	400	良好な懸濁
クエン酸	水	1	300	凝集
グリコール酸	水	1	200	良好な懸濁
L-乳酸	水	1	200	良好な懸濁
L-リンゴ酸	水	1	200	良好な懸濁
マロン酸	水	1	200	ゲル化
コハク酸	メタノール/水 (1:1、体積比)	0.5	200	良好な懸濁
L-酒石酸	水	1	200	良好な懸濁
S-マンデル酸	水	0.5	200	ゲル化
R-マンデル酸	水	0.5	200	ゲル化

10

20

30

40

50

【0149】

固体でのアトラセンタン親化合物 50 mg の入った 4 mL バイアルに、攪拌しながら、調製した各水溶液を加えた。添加は室温で行い、バイアルに加えた水溶液の体積は表1-D に報告している。アトラセンタンを、各水溶液に部分的にのみ溶かした。得られた懸濁液を、1週間超にわたり攪拌した。各懸濁液から単離した固体を分析し、アトラセンタン親化合物であることが決定された。

【0150】

結晶性アトラセンタン塩の製造および単離は全くできなかった。

【0151】

E. 実験 E

アトラセンタン親化合物を、水酸化ナトリウム水溶液に加えた。アトラセンタンを加えてすぐに、溶液はピンク色となり、アトラセンタンのナトリウム塩は単離されなかった。アトラセンタンは通常は、塩基性条件下で分解することから、アトラセンタンは水酸化ナトリウム存在下に分解し、ナトリウム塩に変換されなかつものと考えられる。

【0152】

[実施例2]：アトラセンタン・S-マンデル酸塩

いくつかさらに試験を行って、アトラセンタン・S-マンデル酸塩（特に、結晶性アトラセンタン・S-マンデル酸塩）を製造および単離し、それについて下記に記載している。

【0153】

A. 実験 A

アトラセンタン親化合物約 25 mg を、室温で S-マンデル酸水溶液（0.5 M）0.2 mL に懸濁させた。溶液を攪拌したら、懸濁固体は直ちに、ゲル様半固体に変換された。室温で 3 日間攪拌後、懸濁半固体のサンプルを顕微鏡で調べたら、数個の副屈折粒子が観察された。

【0154】

B. 実験 B

アトラセンタン親化合物約 22 mg を、室温でメタノール／水（50 / 50、体積比）0.25 mL に懸濁させた。S-マンデル酸（13.8 mg）をその懸濁液に加えた。懸濁固体を部分的に S-マンデル酸に溶かしたら、直ちにゲル様半固体に変換された。溶液

を加熱して40°Cとし、半固体を再溶解させた。次に、溶液をゆっくり冷却して室温とし、固体沈澱を生じさせた。その沈澱を単離し、PXRDによって分析し、アトラセンタン・S-マンデル酸塩(1:1化学量論)の無水物およびアトラセンタン親化合物の半水和物の混合物であると決定した。

【0155】

C. 実験C

アトラセンタン親化合物約100mgを、室温でメタノール/水(1:1、体積)1mLに懸濁させた。S-マンデル酸(41mg)を懸濁液に加えた。懸濁固体の大半を溶解させたが、バイアル底部にゲル様半固体が認められた。懸濁液を加熱して50としたが、半固体は未溶解のままであった。懸濁液を50で10分間攪拌したら、追加の沈澱が観察された。懸濁液を終夜攪拌したら、半固体は部分的に結晶粒子に変換された。その結晶粒子のサンプルをPXRDによって分析し、アトラセンタン・S-マンデル酸塩の無水物(1:1化学量論)およびアトラセンタン・S-マンデル酸塩の無水物(2:1化学量論)の混合物であると決定した。追加のS-マンデル酸(約15mg)を懸濁液に攪拌しながら加えて、半固体の結晶粒子への変換をさらに進めた。得られた結晶粒子を単離し、PXRDによって分析し、アトラセンタン・S-マンデル酸塩の無水物(1:1化学量論)であると決定した。懸濁液中に存在するS-マンデル酸の量を増やすことで、アトラセンタン・S-マンデル酸塩(2:1化学量論)のアトラセンタン・S-マンデル酸塩(1:1化学量論)への変換が生じた。

10

【0156】

D. 実験D

アトラセンタン親化合物約500mgを、室温でメタノール2.5mLに溶かした。S-マンデル酸(315mg)を溶液に加えた。水を溶液に、0.1mLずつ増やしながら徐々に加えた(溶解度を低下させ、沈澱を促進するため)。水合計1.5mLを溶液に加えた後、微粒子の沈澱が観察された。10分後に追加量のS-マンデル酸(約150mg)を懸濁液に加え、次に追加量の水(1mL)を加えた。次に、その懸濁液を3時間攪拌した。懸濁液中に存在する固体を単離し、PXRDによって分析し、アトラセンタン・S-マンデル酸塩の無水物(1:1化学量論)であると決定した。

20

【0157】

E. 実験E

アトラセンタン親化合物約22mgを、1mLシンチレーションバイアル中、メタノール/水(1/1、体積比)混合物0.25mLに室温で攪拌しながら加えた。S-マンデル酸9.8mgを懸濁液に加えた後、アトラセンタンは完全に溶解し、それから間もなくして、半固体凝集物がバイアル底部に現れた。混合物の攪拌を終夜にわたって続けたところ、半固体凝集物は、溶液中に懸濁した白色固体となった。その固体を濾過によって単離し、PXRDによって分析した。PXRDデータで、その固体が少なくとも二種類の異なる結晶形の組み合わせであることが示された。

30

【0158】

[実施例3]：別の溶媒からのアトラセンタン・S-マンデル酸塩の結晶化

A. アセトニトリルからの結晶化

過剰量のS-マンデル酸をアセトニトリル(1mL)に懸濁させて、飽和S-マンデル酸/アセトニトリル溶液を調製した。飽和に達した後、過剰のS-マンデル酸を濾過によって溶液から除去した。過剰量のアトラセンタン・S-マンデル酸塩(1:1化学量論)をS-マンデル酸/アセトニトリル溶液に、室温で攪拌しながら3日間懸濁させた。得られた固体を濾過によって単離し、単離から約10分後にPXRDによって分析した(実施例8参照)。

40

【0159】

B. エタノールからの結晶化

過剰量のS-マンデル酸をエタノール(1mL)に懸濁させて、飽和S-マンデル酸/アセトニトリル溶液を調製した。飽和に達した後、過剰のS-マンデル酸を濾過によって

50

溶液から除去した。過剰量のアトラセンタン・S - マンデル酸塩（1 : 1 化学量論）を S - マンデル酸 / エタノール溶液に、室温で攪拌しながら 3 日間懸濁させた。得られた固体を濾過によって単離し、単離から約 10 分後に P X R D によって分析した（実施例 8 参照）。

【0160】

C. ピリジンからの結晶化

過剰量の S - マンデル酸をピリジン（1 mL）に懸濁させて、飽和 S - マンデル酸 / ピリジン溶液を調製した。飽和に達した後、過剰の S - マンデル酸を濾過によって溶液から除去した。過剰量のアトラセンタン・S - マンデル酸塩（1 : 1 化学量論）を S - マンデル酸 / エタノール溶液に、室温で攪拌しながら 3 日間懸濁させた。得られた固体を濾過によって単離し、単離から約 10 分後に P X R D によって分析した（実施例 8 参照）。

10

【0161】

[実施例 4] : アトラセンタン・S - マンデル酸塩（2 : 1 化学量論）

4 mL シンチレーションバイアル中のメタノール / 水（1 / 1、体積比）混合物 1 mL に 50 で攪拌しながら、アトラセンタン親化合物 100.6 mg を懸濁させた。S - マンデル酸 31 mg を懸濁液に加えた後に、バイアル底部に半固体凝集物が見られた。混合物の攪拌を 15 分間続けたら、半固体凝集物が、溶液中に懸濁した白色固体となった。その固体を濾過によって単離し、P X R D によって分析した（実施例 8 参照）。その固体は、アトラセンタン・S - マンデル酸塩（2 : 1 化学量論）の水和物であることが認められた。

20

【0162】

[実施例 5] : アトラセンタン・R - マンデル酸塩（1 : 1 化学量論）

R - マンデル酸 / 水溶液（0.5 M）約 1 mL に室温で、アトラセンタン親化合物約 100 mg を加えた。得られた懸濁液中に、ゲル様沈澱が認められた。懸濁液を 15 分間超音波処理し、攪拌しながら加熱して 50 とした。懸濁液を攪拌し、温度を 50 に維持していると、ゲル様沈澱は白色固体に変わった。得られた白色固体を単離し、乾燥させ、P X R D によって分析し（実施例 8 参照）、アトラセンタン・R - マンデル酸塩（1 : 1 化学量論）の無水物であると決定した。

【0163】

[実施例 6] : アトラセンタン n - プチルアミン塩（1 : 1 化学量論）

n - プチルアミン（100 μL）および酢酸イソプロパニル（400 μL）の混合物が入った 2 mL ガラスバイアルに、アトラセンタン・1 塩酸塩（11.42 mg）を加え、ボルテックスによって溶解させた。環境条件下での蒸発によって溶媒を除去した後に、結晶固体を回収した。結晶固体を P X R D（実施例 8 参照）によって分析し、アトラセンタン n - プチルアミン（1 : 1 化学量論）の無水物であると決定した。

30

【0164】

アトラセンタン n - プチルアミン塩の単離には成功したが、n - プチルアミンは概して有毒であり、n - プチルアミン塩は医薬として許容される塩ではない。

【0165】

[実施例 7] : 結晶形態

40

いくつかの異なるアトラセンタン塩の結晶形態を顕微鏡によって評価し、下記の表 7 - A に結果を報告してある。

【0166】

【表5】

表7-A

アトラセンタン塩	分析的特性決定	結晶形態
親化合物	無水物	針状
親化合物	1/4水和物	針状
親化合物	半水和物	柱状
半硫酸塩 (1:1化学量論)	1水和物 (実施例1、実験2)	針状
S-マンデル酸塩 (1:1化学量論)	無水物 (実施例2、実験4)	柱状
S-マンデル酸塩 (1:1化学量論)	アセトニトリルから結晶化 (実施例3)	柱状
S-マンデル酸塩 (1:1化学量論)	エタノールから結晶化 (実施例3)	未測定
S-マンデル酸塩 (1:1化学量論)	ピリジンから結晶化 (実施例3)	未測定
S-マンデル酸塩 (2:1化学量論)	水和物 (実施例4)	柱状
R-マンデル酸塩 (1:1化学量論)	無水物 (実施例5)	柱状
n-ブチルアミン (1:1化学量論)	無水物 (実施例6)	棒状
塩酸塩 (1:1化学量論)	結晶形I (WO2006/034094で報告)	針状
塩酸塩 (1:1化学量論)	結晶形II (WO2006/034084で報告)	針状
塩酸塩 (1:1化学量論)	結晶形III (WO2006/034234で報告)	針状

【0167】

(a) アトラセンタン半硫酸塩(1:1化学量論)・1水和物、(b) アトラセンタン・S-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物、および(c) アトラセンタン・1塩酸塩・結晶形IIの顕微鏡画像を、それぞれ図1-A、図1-B、および図1-Cに添付している。

【0168】

[実施例8]：結晶性アトラセンタン塩のPXRD分析

表7-Aに挙げたアトラセンタン結晶形のいくつかについて、X線粉末回折(「PXRD」)による分析を行った。具体的には、PXRD試験は、湾曲位置感応型検出器および平行ビーム光学系を搭載したG3000回折計(Inel Corp., Artenay, France)で実施した。その回折計は、40kVおよび30mAで銅陽極管(1.5kW高精度焦点)を用いて運転した。入射ビームゲルマニウムモノクロメータにより、単色K-1照射を提供した。回折計は、減衰直接ビームを用いて1°間隔で較正した。較正は、ケイ素粉末線位置参照標準(NIST 640c)を用いてチェックした。サンプルをアルミ製サンプルホルダーに乗せ、スライドガラスによって平らにした。装置は、Symphonixソフトウェア(Inel Corp., Artenay, France)を用いてコンピュータ制御し、データはJadeソフトウェア(バージョン6.50)

5、Materials Data, Inc., Livermore, CA)を用いて解析した。試験はいずれも、室温(すなわち、約25)で行った。

【0169】

表8-Aから8-Nに、分析した結晶形についての2値および強度に関して、主要ピークの重要なパラメータを示してある。測定条件(装置、サンプル調製または使用される機械など)に応じて1以上の測定誤差を有するX線粉末回折パターンが得られる可能性のあることが、当業界では知られている。特に、X線粉末回折パターンにおける強度が、測定条件およびサンプル調製に応じて変動し得ることが一般に知られている。例えば、被験サンプルの方向に応じて、そして使用される装置の種類および設定に応じてピークの相対強度が変動し得ることが、X線粉末回折の当業者には理解されよう。回折計においてサンプルが配置されている正確な高さおよび回折計のゼロ較正によって、反射の位置が影響を受け得ることも、当業者には理解されよう。サンプルの平面性も、結果に影響を与える。下記で提供される回折パターンが絶対的であり、本開示の範囲に包含される下記で開示のものと実質的に同一の粉末回折パターンを提供する結晶形であると解釈すべきでないことは、当業者には明らかであろう(さらなる詳細については、Jenkins, R & Snyder, R. L. Introduction to X-Ray Powder Diffraction John Wiley & Sons, 1996を参照する。)。

10

【0170】

【表6】

20

表8-A:PXRD ピークリスト
半硫酸塩(1:1化学量論)、1水和物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
5.5	100.0
7.3	7.1
8.3	31.8
11.0	2.1
11.8	1.8
13.1	3.7
16.0	4.4
16.5	11.0
16.8	13.7
17.1	7.4
19.0	7.2
19.3	9.1
19.8	7.1
22.1	9.1
23.8	13.8
25.8	9.1

30

40

【0171】

表8-Aで報告したデータに相当するPXRDパターンを、図2-Aにグラフで示してある。

【0172】

【表7】

表 8-B:PXRD ピークリスト

S-マンデル酸塩(1:1 化学量論)、無水物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
5.5	100.0
8.4	7.3
9.1	10.9
9.7	62.9
10.3	12.8
11.2	2.5
11.8	4.8
12.1	51.5
13.7	12.0
14.2	11.3
16.1	26.2
16.3	23.7
17.7	14.1
18.0	37.5
18.4	37.0
19.4	94.6
20.0	26.5
20.6	10.7
20.8	33.1
21.2	23.2
22.3	20.1
23.0	37.7
23.9	20.8
24.2	17.3

10

20

30

【0173】

表 8 - B で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - B にグラフ表示してある。

【0174】

【表8】

表8-C:PXRD ピークリストS-マンデル酸塩(1:1 化学量論)-アセトニトリルから結晶化

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
6.0	100.0
7.7	0.6
9.0	1.8
9.2	0.6
10.0	6.6
12.1	1.8
12.5	1.8
13.9	8.6
14.4	8.7
15.7	3.5
16.1	2.5
16.4	2.4
17.5	9.1
18.3	4.9
20.2	2.0
21.0	5.5
23.8	7.6

10

20

30

【0175】

表8-Cで報告したデータに相当するPXRDパターンを、図2-Cにグラフ表示してある。

【0176】

【表9】

表8-D:PXRD ピークリストS-マンデル酸塩(1:1 化学量論)-エタノールから結晶化

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
6.0	100.0
6.7	10.2
8.4	30.3
9.6	2.2
12.1	35.8
13.0	10.3
13.6	15.4
15.6	9.4
16.9	5.4
18.5	8.9
19.4	6.4
20.3	6.2
20.5	6.2
21.1	13.1
21.6	7.6
22.1	8.9
22.8	5.6

10

20

30

【0177】

表8-Dで報告したデータに相当するPXRDパターンを、図2-Dにグラフ表示してある。

【0178】

【表 10】

表 8-E:PXRD ピークリストS-マンデル酸塩(1:1 化学量論)-ピリジンから結晶化

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
6.7	17.2
11.6	22.4
13.0	9.6
13.4	8.7
15.0	4.6
16.9	2.0
17.4	17.9
18.5	1.5
19.1	3.2
20.2	100.0
21.6	3.9
22.4	14.4
22.6	19.3
23.4	12.0

10

20

【0179】

表 8 - E で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - E にグラフ表示してある。

【0180】

【表 1 1】

表 8-F:PXRD ピークリスト
S-マンデル酸塩(2:1 化学量論)、水和物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
4.5	100.0
6.7	5.9
8.2	7.3
8.6	84.8
9.1	27.5
9.5	19.5
10.7	19.4
11.7	13.2
12.3	17.6
13.4	14.9
14.1	19.9
17.2	15.0
17.4	15.1
18.1	95.1
18.5	19.4
18.7	73.5
19.2	16.1
19.6	12.2
20.3	13.4
20.7	17.9
21.6	24.5
22.0	15.1
24.0	15.3
24.2	12.3

10

20

30

【0 1 8 1】

表 8 - F で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - F にグラフ表示してある。

【0 1 8 2】

【表 1 2】

表 8-G:PXRD ピークリスト

R-マンデル酸塩(1:1 化学量論)、無水物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
5.7	100.0
8.2	32.7
8.6	25.3
10.1	16.7
11.5	15.3
11.8	49.0
16.2	42.7
16.4	12.1
16.8	18.5
18.4	28.1
18.7	47.1
19.3	36.5
20.2	16.3
20.9	62.4
21.8	10.0
23.4	26.4
24.7	18.7
25.3	20.7

10

20

30

【0 1 8 3】

表 8 - G で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - G にグラフ表示してある。

【0 1 8 4】

【表13】

表 8-H:PXRD ピークリスト

n-ブチルアミン塩(1:1 化学量論)、無水物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
5.4	2.9
7.6	100.0
7.8	83.9
8.5	4.0
8.7	4.9
10.9	40.1
13.8	14.5
14.3	88.2
14.8	68.8
15.2	23.9
17.6	40.3
17.9	23.2
18.3	97.4
18.5	25.4
19.5	20.6
20.0	65.8
20.9	35.9
21.3	33.0
22.0	37.0
22.3	38.7
22.7	43.4
23.7	21.4
23.9	25.5
24.3	23.7
24.8	50.7

10

20

30

【0185】

表 8 - H で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - H にグラフ表示してある。

【0186】

40

【表14】

表8-I:PXRD ピークリスト親化合物、無水物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
1. 305	6. 7
1. 634	5. 5
7. 168	25. 5
8. 759	16. 0
11. 314	100. 0
12. 142	7. 4
14. 327	20. 2
15. 002	19. 2
15. 638	11. 5
16. 457	8. 4
17. 388	86. 8
19. 625	5. 4
19. 986	11. 6
20. 151	28. 6
20. 469	7. 8
20. 929	41. 7
21. 575	51. 5
22. 750	15. 3
23. 161	14. 4
23. 773	14. 9
24. 816	9. 1
26. 382	17. 8

10

20

30

【0187】

表8-Iで報告したデータに相当するPXRDパターンを、図2-Iにグラフ表示してある。

【0188】

【表 15】

表 8-J:PXRD ピークリスト

親化合物、1/4 水和物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
3.7	100.0
7.5	7.1
8.4	32.1
9.9	22.0
10.2	4.0
11.2	2.5
12.0	6.1
13.4	4.2
14.1	5.2
16.4	9.5
16.7	6.6
18.0	23.3
18.5	30.0
19.5	9.5
22.2	16.6
22.6	35.7
24.8	13.2
25.8	15.6

10

20

30

【0189】

表 8-J で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2-J にグラフ表示してある。

【0190】

【表 16】

表 8-K:PXRD ピークリスト

親化合物、半水和物

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
3.6	100.0
8.6	8.5
8.9	8.8
9.1	6.6
9.3	2.9
10.0	8.0
10.7	4.6
10.9	6.0
12.2	9.2
13.1	6.8
14.9	3.8
15.2	4.5
15.5	3.1
16.0	16.4
17.3	3.0
17.7	8.4
18.0	9.0
18.3	9.4
19.6	12.8
20.2	6.3
21.3	30.0
21.9	23.2

10

20

30

【0191】

表 8 - K で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - K にグラフ表示してある。

【0192】

【表 17】

表 8-L:PXRD ピークリスト1 塩酸塩、結晶形 I

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
8.3	100.0
9.7	97.9
10.1	58.9
10.9	27.5
11.8	7.0
12.1	8.3
13.1	75.6
13.5	25.9
14.8	20.2
15.7	46.7
16.1	22.0
16.7	42.4
17.2	46.6
17.5	22.8
19.5	47.7
20.2	11.0
20.7	26.8
21.8	11.4
22.6	33.5
23.2	29.2
24.2	27.6

10

20

30

【0193】

表 8-L で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2-L にグラフ表示してある。

【0194】

【表 18】

表 8-M:PXRD ピークリスト1 塩酸塩、結晶形 II

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
8.3	100.0
9.7	97.9
10.1	58.9
10.9	27.5
13.1	75.6
13.5	25.9
14.8	20.2
15.7	46.7
16.1	22.0
16.7	42.4
17.2	46.6
17.5	22.8
19.5	47.7
20.2	11.0
20.7	26.8
21.8	11.4
22.6	33.5
23.2	29.2
24.2	27.6

10

20

30

【0195】

表 8 - M で報告したデータに相当する PXRD パターンを、図 2 - M にグラフ表示してある。

【0196】

【表19】

表8-N:PXRD ピークリスト1 塩酸塩、結晶形 III

ピーク位置(° 2θ)	相対強度
6.7	79.6
8.5	27.4
10.0	3.6
11.2	6.9
12.9	4.4
15.7	25.1
16.1	4.7
17.1	12.9
19.3	10.0
20.1	6.0
20.7	23.3
22.0	80.2

10

20

30

40

【0197】

表8-Nで報告したデータに相当するPXRDパターンを、図2-Nにグラフ表示してある。

【0198】

[実施例9]：単位格子パラメータ

単位格子パラメータを求め、それぞれヘミ硫酸塩(1:1化学量論)・1水和物；n-ブチルアミン塩(1:1化学量論)無水物；およびS-マンデル酸塩(1:1化学量論)無水物について、表9-A、9-Bおよび9-Cで下記に報告している。

【0199】

Apex II CCD面積検出器を搭載したBruker Apex II回折計(Bruker AXS, Madison, WI)を用いて、単結晶X線回折データを収集した。回折計は、50kVおよび40mAでモリブデン陽極管(2.0kW高精度焦点)を用いて運転した。入射ビームケイ素モノクロメータにより、Mo-K 1単色照射を提供した。データ収集は、Kryoflex低温装置(Bruker AXS, Madison, WI)を用いて、冷室素ガス流下に100Kを行った。データ収集におけるビーム直径は5mmであり、検出距離は6cmであった。角度計の整列を、球状2-ジメチルスフラニリデン(Dimethylsulfuranylidene)-1,3-インダンジオン(YLID)結晶を用いてチェックした。その装置は、BISおよびApex 2ソフトウェアプログラム(Bruker AXS, Madison, WI)を用いてコンピュータ制御した。データは、Apex 2ソフトウェア(バージョン2011.2-0, Bruker AXS, Madison, WI)を用いて解析した。

【0200】

【表 2 0】

表 9-A: 単位格子パラメータ
半硫酸塩(1:1 化学量論)、1 水和物

格子型	単斜晶
空間群	C2
a (Å)	32.47
b (Å)	5.628
c (Å)	15.891
α (°)	90
β (°)	97.449
γ (°)	90
体積 (Å ³)	2879.43
Z	4

10

【0 2 0 1】

【表 2 1】

20

表 9-B: 単位格子パラメータ
n-ブチルアミン塩(1:1 化学量論)、無水物

格子型	斜方晶
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	6.437
b (Å)	22.601
c (Å)	23.324
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
体積 (Å ³)	3393.24
Z	4

30

【0 2 0 2】

【表 2 2】

表 9-C: 単位格子パラメータ

S-マンデル酸塩(1:1 化学量論)、無水物

格子型	斜方晶
空間群	P 212121
a (Å)	9.954(2)
b (Å)	11.049(2)
c (Å)	30.861(6)
α (°)	90.00
β (°)	90.00
γ (°)	90.00
体積 (Å ³)	3394(1)
Z	4

【0203】

別段の断りがない限り、下記の各実施例において、(a)調べたアトラセンタン親化合物は半水和物であり、(b)調べたアトラセンタン塩酸塩は1塩酸塩の結晶形IIであり、(c)調べたアトラセンタン・マンデル酸塩はS-マンデル酸塩(1:1化学量論)の無水物であった。

【0204】

[実施例10]：かさ密度

試験を行って、アトラセンタン親化合物、アトラセンタン・マンデル酸塩およびアトラセンタン塩酸塩のかさ密度、タップ密度および流動特性を評価する。

【0205】

A. 一般的方法

米国薬局方および国民医薬品集(National Formulary)ガイドライン(USP<616>)に従って、かさ密度およびタップ密度を測定する。各サンプル約60mLを100mLメスシリンダーに加える。粉末を、圧縮せずに注意深くならし、シリンダーから直接体積を読み取り、それを用いて、次の関係：質量/体積に従ってかさ密度を計算する。次に、粉末サンプルの入ったシリンダーを、体積変化がなくなるまで、Vankelタップ密度試験機(Vankel Tap Density Tester)(50-1200型、Varian, Inc., Palo Alto, CA)を用いて機械的に叩く。次に、サンプルの体積を読み取り、タップ密度の計算に用いる。

【0206】

Schulzeリングせん断試験機RST-XS(Dietmar Schulze Schuttmesstechnik, Wolfenbuttel, Germany)を用いて、各サンプルの流動特性的特性決定を行う。断面積24cm²および体積30cm³の標準的な環状セルを用いて、降伏位置を測定する。実験はいずれも、23±2および33±2%相対湿度で行って、流動特性に対する温度および湿度の効果を最小とする。各測定の際、粉末を最初に、定常状態に達するまで、先行圧密応力下に前剪断する。次に、前剪断粉末について、垂直応力下に剪断を行う。そして、降伏位置の一つの剪断ポイント、垂直応力の関数としての破損応力のプロットを得る。次に、降伏位置の別の剪断ポイントを測定するため、サンプルを同じ先行圧密応力下に再度前剪断し、次に垂直応力を強めながら破壊まで剪断する。次に、完全降伏位置を、全ての測定剪断ポイントでプロットする。

【0207】

本試験では、その手順は、1kPaの先行圧密応力および先行圧密応力の20から60

10

20

30

40

50

%の間で等間隔の四つの垂直応力レベルを加えて三連で行う。各降伏位置から、最大主応力(σ_1)および非拘束降伏強さ(f_c)を、ソフトウェア R S T - C O N T R O L 9 5 (Dietmar Schulze Schuttmesstechnik, Wölfenbuttel, Germany)によって二つの臨界モールの応力円を描くことで誘導する。最大主応力(σ_1)は、降伏位置に対して接線方向であり、定常状態流での垂直および剪断応力の位置で交わるモールの応力円から得られる。非拘束降伏強さ(f_c)は、降伏位置に対して接線方向であり、原点を通過するモールの応力円から得られる。流れ関数係数($F F C = \sigma_1 / f_c$)を用いて、粉末の流動を特徴付ける。

【0208】

B. かさ密度およびタップ密度測定

10

次の材料：(i)表10で下記に挙げた形態および粒径分布を有する未粉碎アトラセンタン塩酸塩；および(ii)表10で下記に挙げた形態および粒径分布を有する未粉碎アトラセンタン・マンデル酸塩のサンプルについて、かさ密度およびタップ密度を測定した。各サンプルは、80%相対湿度で2重量%未満の含水量を有していた。かさ密度は、100mLシリンダーに試験用サンプルを充填した以外は、米国薬局方および国民医薬品集ガイドライン(USP<616>)のかさ密度、方法Iに従って測定した。タップ密度は、100mLシリンダーに試験用サンプルを充填した以外は、米国薬局方および国民医薬品集ガイドライン(USP<616>)のタップ密度、方法Iに従って測定した。結果を表10で下記に報告してある。

【0209】

20

【表23】

表10: かさ密度およびタップ密度

塩	塩酸塩	マンデル酸塩
形態	針状	柱状
性状	未粉碎	未粉碎
粒径分布	D10(μm)	6.0
	D50(μm)	20
	D90(μm)	86
かさ密度(g/mL)	0.11	0.25
タップ密度(g/mL)	0.20	0.40

30

【0210】

[実施例11]：酸化安定度

試験を行って、アトラセンタン親化合物、アトラセンタン・マンデル酸塩、およびアトラセンタン塩酸塩の酸化安定度を評価した。

【0211】

40

各固体約1mgを4mLガラスバイアルに入れ、尿素-H₂O₂共結晶約10mgを別の4mLバイアルに入れた。次に、その二つのバイアルをコネクター(Kontesコネクター、13-425X13-425、apt NO 747205-1313)によって連結し、40の乾燥機に7日間放置した。各化合物約1mgを4mLバイアルに入れ、そのバイアルを約-20の冷凍庫に同期間貯蔵することで、ブランクサンプルを調製した。乾燥機サンプルおよび冷凍庫ブランクを、同時にHPLCによって分析した。HPLC条件を、下記の表11-Aにまとめてある。測定データを下記の表11-Bに報告しており、表11-Bからの正規化データを図3で棒グラフに示してある。

【0212】

【表 2 4】

表 11-A:HPLC 条件

HPLC 法	
カラム	YMC、150mmx4.6mm、球状 3 μm C4 粒子充填、孔径 120Å
流量	1ml/分
カラム温度	17°C
注入容量	20 μl
検出器波長	234nm

勾配		
移動相 A	pH2.0 過塩素酸溶液: 過塩素酸を用いて Milli-Q 水の pH を pH2.0 に調節する。	
移動相 B	アセトニトリル	
時間(分)	過塩素酸溶液(%)	アセトニトリル(%)
0	70	30
5	70	30
45	45	55
75	45	55
77	70	30
90	70	30

【0 2 1 3】

10

20

【表25】

表 11-B:酸化安定性データ

サンプル	濃度 (mg/mL)	回収重量 (mg)	初期重量 (mg)	回収 (%)	平均 (%)	STD	平均% (正規化)	サンプル回収率 (%)
親化合物ブランク 1	29.126	1.165	1.13	103.10	102.26	0.84	89.56	
親化合物ブランク 2	27.867	1.115	1.09	102.26				
親化合物ブランク 3	27.636	1.105	1.09	101.42				
親化合物サンプル 1	22.737	0.909	0.97	93.76	91.58	2.20		91.69
親化合物サンプル 2	21.760	0.870	0.95	91.62				89.60
親化合物サンプル 3	24.577	0.983	1.1	89.37				87.39
塩酸塩ブランク 1	26.127	1.045	1.08	96.77	96.09	0.60	89.48	
塩酸塩ブランク 2	30.687	1.227	1.28	95.90				
塩酸塩ブランク 3	29.160	1.166	1.22	95.61				
塩酸塩サンプル 1	21.029	0.841	0.96	87.62	85.98	2.49		91.18
塩酸塩サンプル 2	24.637	0.985	1.13	87.21				90.76
塩酸塩サンプル 3	22.856	0.914	1.1	83.11				86.49
マンデル酸塩ブランク 1	22.676	0.907	1.07	84.77	80.14	4.18	99.30	
マンデル酸塩ブランク 2	20.545	0.822	1.04	79.02				
マンデル酸塩ブランク 3	19.349	0.774	1.01	76.63				
マンデル酸塩サンプル 1	22.248	0.890	1.08	82.40	79.58	3.50		102.82
マンデル酸塩サンプル 2	20.975	0.839	1.04	80.67				100.66
マンデル酸塩サンプル 3	22.856	0.914	1.1	83.11				94.41

【0214】

JP 2016-530311 A 2016.9.29

10

20

30

40

50

表 11 - B に報告の酸化安定度データを、ANOVA 解析によってさらに評価した。ANOVA 結果は、下記の表 11 - C に報告してある。

【0215】

【表 26】

表 11-C: ANOVA 解析

	推定	標準誤差	t 値	Pr(> t)
(切片)	0.99297	0.01839	54.008	2.71 E-09
塩酸塩-マンデル酸塩	-0.09822	0.02600	-3.777	0.00921
アトラセンタン親化合物-マンデル酸塩	-0.09738	0.02600	-3.745	0.00956

10

【0216】

そのデータは、マンデル酸塩が塩酸塩およびアトラセンタン親化合物より統計的に有意に高いサンプル回収率を有していることから、アトラセンタン親化合物および塩酸塩より高い酸化安定度を有していたことを示している。

【0217】

[実施例 12]：固有溶解速度（pH の関数）

20

柱状形態を有する 2 種類の異なる結晶形（アトラセンタン親化合物およびアトラセンタン・マンデル酸塩）について pH の関数としての固有溶解速度を評価するために、試験を実施した。

【0218】

1100 ポンドの力下に 1 分間の滞留時間でステンレスダイス中のサンプルを圧縮してペレットを形成することで、被験サンプル約 100 mg を調製した。ペレットの入ったダイス（直径：0.373 インチ、面積：0.704 cm²）を、pH 2.0、5.0 もしくは 7.4 を有するリン酸緩衝液試験媒体 250 mL に浸した。媒体をパドルによって 50 rpm で攪拌し、37° に維持した。媒体中のサンプル材料の濃度を測定するため、光ファイバーディッププローブ（μDiss Profi le、pION Inc）を用いて、時間の関数としての UV 吸収をモニタリングした。測定データを下記の表 12 - A に報告してあり、図 4 にグラフ表示している。

30

【0219】

【表 27】

表 12-A: 固有溶解速度（「IDR」）

pH	マンデル酸塩 IDR** (mg/分/cm ²)	親化合物 IDR** (mg/分/cm ²)
2.0	1.0x10 ⁻¹ 6.9x10 ⁻²	2.7x10 ⁻² (n=1)
5.0	2.1x10 ⁻² 1.8x10 ⁻²	5.1x10 ⁻³ 5.4x10 ⁻³
7.4	1.1x10 ⁻¹ 1.0x10 ⁻¹	3.6x10 ⁻² (n=1)

40

* * 別段の断りがない限り、データは二連の試験（すなわち、n = 2）について報告している。

【0220】

表 12 - A に報告の固有溶解データを、対応のある t 検定解析を用いてさらに評価して

50

、次の結果を得た。

【0221】

$t = 2.6645$

$d_f = 3$

p 値 = 0.03802 (< 0.05)。

【0222】

S-マンデル酸塩は、相当するアトラセンタン親化合物より統計的に大きい固有溶解速度を示した。

【0223】

[実施例13]：固有溶解速度（ $[Cl^-]$ の関数）

試験を実施して、アトラセンタン・マンデル酸塩およびアトラセンタン塩酸塩について固有溶解速度の関数としての塩化物イオン濃度（ $[Cl^-]$ ）を評価した。

【0224】

1100ボンドの力下に1分間の滞留時間でステンレスダイス中のサンプルを圧縮してペレットを形成することで、被験サンプル約100mgを調製した。ペレットの入ったダイス（直径：0.373インチ、面積：0.704cm²）を、pH 2.0および塩化物イオン濃度0M、0.017Mもしくは0.17Mを有するリン酸緩衝液試験媒体250mLに浸した。媒体をパドルによって50rpmで攪拌し、37に維持した。試験媒体中のサンプル材料の濃度を測定するため、光ファイバーディッププローブ（μDiss Profi le、pION Inc）を用いて、時間の関数としてのUV吸収をモニタリングした。測定データを下記の表13-Aに報告しており、図5にグラフ表示している。

【0225】

【表28】

表13-A: 固有溶解速度（「IDR」）

$[Cl^-]$ (M)	塩酸塩 IDR (mg/分/cm ²)	マンデル酸塩 IDR (mg/分/cm ²)
0.17	4.2×10^{-2} (n=1)	8.3×10^{-2} (n=3)**
0.017	1.3×10^{-1} (n=1)	1.0×10^{-1} (n=1)
0.0	1.4×10^{-1} (n=1)	1.0×10^{-1} (n=1)

**測定値は、 8.2×10^{-2} 、 8.6×10^{-2} および 8.0×10^{-2} であった。

【0226】

線形回帰分析を用いて、表13-Aに報告の固有溶解データをさらに評価した。線形回帰分析結果を表13-Bに報告している。

【0227】

10

20

30

【表 2 9】

表 13-B: 線形回帰分析

マンデル酸塩モデル: IDR=a1+b1x[Cl ⁻]	塩酸塩モデル: IDR=a2+b2x[Cl ⁻]
a1=0.103458	a2=0.1377269
b1=-0.122241	b2=-0.5608597
p 値=0.00383	p 値=0.00934
勾配差(b1-b2)=0.4386 (p 値<0.0001)	

10

【0 2 2 8】

S - マンデル酸塩は、線形回帰分析で塩酸塩より統計的に小さい勾配を示しており、それは、マンデル酸塩の固有溶解速度が塩酸塩の固有溶解速度より塩化物イオン濃度に対する感受性が低いことを示している。

【0 2 2 9】

【実施例 14】：腐食性（50 の懸濁液）

試験を行って、アトラセンタン・マンデル酸塩およびアトラセンタン塩酸塩の腐食性を評価した。米国材料試験協会（ASTM）実施 G 31 - 72 「Standard Practice for Laboratory Immersion Corrosion Testing of Metals」（再承認 2004）（ASTM（米国材料試験協会）規準年鑑、Vol. 03.02, 2004 参照）に従って試験を実施した。

20

【0 2 3 0】

6 個のステンレス製 316 LW（溶接）クーポンを手で磨き、識別マークを付けた。次に、それらを超音波浴で洗剤によって 15 分間洗浄し、水道水で洗い、アセトンで洗い、乾燥させた。各クーポンの寸法を、デジタルキャリパーを用いて ± 0.05 mm の精度で測定した。クーポンを、精度 ± 0.1 mgまでの分析用天秤で秤量した。

30

【0 2 3 1】

クーポンのうちの 3 個を、アトラセンタン・マンデル酸塩懸濁液（9.545 重量% アトラセンタン・マンデル酸塩および 8.8 重量% HPMC E 5 を含む水系懸濁液）の液相に完全に浸した。残りの 3 個のクーポンを、アトラセンタン・1 塩酸塩懸濁液（7.215 重量% アトラセンタン・1 塩酸塩および 8.8 重量% HPMC E 5 を含む水系懸濁液）の液相に完全に浸した。その懸濁液を磁気攪拌バーを用いて攪拌し、50 で維持した。1 日、5 日および 15 日後、1 個のクーポンおよび曝露懸濁液 5 mL を各懸濁液から取った。取り出したクーポンの外観を観察し、記録した。次に、クーポンを、超音波浴において洗剤で 15 分間洗浄し、アセトンで洗い、乾燥させ、秤量した。

40

【0 2 3 2】

腐食速度（インチ / 年、「I PY」）を、下記式を用いて計算した（ASTM（米国材料試験協会）規準年鑑、Vol. 03.02, 2004 参照）。

【0 2 3 3】

【数 1】

$$\text{腐食速度} = \frac{3450 \times \Delta W}{A \times t \times \rho}$$

式中、

W = 重量損（g）

A = クーポンの表面積（cm²）

50

t = 実験の期間(時間)

= クーポンの密度(g / cm³)

【0234】

腐食性試験条件および二つの懸濁液についての結果を、下記の表14-Aおよび14-Bに報告している。下記の表14-C(Corrosion Resistance Tables, Fourth Edition, Revised and Expanded、編者Philip A. Schweitzer, 1995から複製)は、試験温度での金属試料についての腐食試験結果を解釈するため的一般的指針を提供するものである。

【0235】

【表30】

表14-A:マンデル酸塩懸濁液についての腐食結果

	クーポンB	クーポンA	クーポンC
試験期間(h)	24	120	360
長さ(cm)	3.716	3.771	3.771
幅(cm)	1.585	1.616	1.618
厚さ(cm)	0.292	0.306	0.303
表面積(cm ²)	14.88	15.48	15.47
初期重量(g)	12.9573	14.0885	13.5392
最終重量(g)	12.957	14.0881	13.5387
重量変化(g)	0.0003	0.0004	0.0005
腐食速度(IPY)	3.63×10^{-4}	9.31×10^{-5}	3.88×10^{-5}
外観	未変化	未変化	未変化

【0236】

10

20

30

【表31】

表14-B: 塩酸塩懸濁液についての腐食結果

	クーポンF	クーポンE	クーポンD
試験期間(h)	24	120	360
長さ(cm)	3.669	3.718	3.769
幅(cm)	1.59	1.596	1.597
厚さ(cm)	0.296	0.298	0.297
表面積(cm ²)	14.78	15.04	15.23
初期重量(g)	12.8682	12.9074	13.4665
最終重量(g)	12.868	12.9073	13.4653
重量変化(g)	0.0002	0.0001	0.0012
腐食速度(IPY)	2.44×10^{-4}	2.40×10^{-5}	9.47×10^{-5}
外観	未変化	未変化	未変化

10

20

30

【0237】

【表32】

表14-C: 腐食指針

耐腐食性	腐食速度
優良	$\leq 2.0 \times 10^{-3}$ インチ/年
良好	$\leq 2.0 \times 10^{-2}$ インチ/年
十分	$\leq 5.0 \times 10^{-2}$ インチ/年
不十分	$\geq 5.0 \times 10^{-2}$ インチ/年

【0238】

[実施例15]：腐食性(75の懸濁液)

第2の試験を行って、アトラセンタン・マンデル酸塩およびアトラセンタン塩酸塩の腐食性を評価した。試験を、ASTM(米国材料試験協会)規準年鑑、Vol. 03.02, 2004に従って実施した。

【0239】

6個のステンレス製316LW(溶接)クーポンを手で磨き、識別マークを付けた。次に、それらを超音波浴で洗剤によって15分間洗浄し、水道水で洗い、アセトンで洗い、乾燥させた。各クーポンの寸法を、デジタルキャリバーを用いて±0.05mmの精度で測定した。クーポンを、精度±0.1mgまでの分析用天秤で秤量した。

【0240】

クーポンのうちの3個を、アトラセンタン・マンデル酸塩懸濁液の液相に完全に浸し、残りの3個のクーポンを、アトラセンタン・1塩酸塩懸濁液の液相に完全に浸した。

【0241】

塩懸濁液の組成を、下記の表15-Aおよび15-Bに記載している。

【0242】

40

50

【表33】

表 15-A: マンデル酸塩懸濁液の組成

懸濁液成分	実重量(g)	重量%
アトラセンタン・マンデル酸塩 (662.8g/mol)	5.7125	27.53
HPMC E5(8.8%溶液添加)	0.3555	1.71
乳糖 MH(通常品)	6.0085	28.96
水	8.6745	41.80
合計	20.751	100.00

10

【0243】

【表34】

表 15-B: 塩酸塩懸濁液の組成

懸濁液成分	実重量(g)	重量%
アトラセンタン・1塩酸塩 (547.1g/mol)	4.3089	18.24
HPMC E5(8.8%溶液添加)	0.35728	1.51
乳糖 MH(通常品)	6.043	25.58
水	12.91272	54.66
合計	23.6219	100.00

20

【0244】

懸濁液を乾燥機に入れ、75に維持した。各週に、各懸濁液から1個のクーポンを取り出した。除去したクーポンの外観を観察し、記録した。次に、クーポンを超音波浴において洗剤で15分間洗浄し、水道水で洗い、アセトンで洗い、乾燥し、秤量した。

30

【0245】

腐食速度を、実施例14に記載のものと同じ方法で計算した。腐食性試験条件および二つの懸濁液についての結果を、表15-Cおよび15-Dにまとめてある。

【0246】

【表35】

表 15-C: マンデル酸塩懸濁液の腐食結果

試験詳細			
クーポン型	SS316LW		
密度(g/cm ³)	7.98		
クーポン詳細			
	F	E	D
位置			
長さ(cm)	3.768	3.71	3.715
幅(cm)	1.588	1.581	1.577
厚さ(cm)	0.312	0.29	0.294
初期重量(g)	13.8479	12.8965	12.7577
最終重量(g)	13.8478	12.8961	12.7565
外観	未変化	未変化	未変化
試験結果			
時間(時)	169.25	337.92	570.75
表面積(cm ²)	15.31	14.80	14.83
重量変化(g)	-0.0001	-0.0004	-0.0012
腐食速度(IPY)	1.67×10^{-5}	3.46×10^{-5}	6.13×10^{-5}

【0247】

【表36】

表 15-D: 塩酸塩懸濁液の腐食結果

試験詳細			
クーポン型	SS316LW		
密度(g/cm ³)	7.98		
クーポン詳細			
	A	C	B
位置			
長さ(cm)	3.748	3.639	3.726
幅(cm)	1.599	1.586	1.579
厚さ(cm)	0.308	0.301	0.293
初期重量(g)	13.9433	12.8431	12.8826
最終重量(g)	13.9424	12.8405	12.8776
外観	未変化	未変化	溶接部に腐食が見られる
試験結果			
時間(時)	169.25	337.92	570.75
表面積(cm ²)	15.28	14.69	14.88
重量変化(g)	-0.0009	-0.0026	-0.0050
腐食速度(IPY)	1.50×10^{-4}	2.26×10^{-4}	2.55×10^{-4}

【0248】

[実施例16] : 吸湿等温線

10

20

30

40

50

試験を行って、アトラセンタン・ヘミ硫酸塩（1：1化学量論）・1水和物およびアトラセンタン・S-マンデル酸塩（1：1化学量論）無水物の吸湿等温線を評価した。被験粉末のサンプル（約5mgから約20mg）を、DVS Advantage動的重量測定水吸収分析装置の風袋秤量した皿に乗せた（Surface Measurement Systems Ltd, Alperton, United Kingdom）。（a）ヘミ硫酸塩については0%から90%から0%から90%から40%、および（b）S-マンデル酸塩については0%から90%から0%のように相対湿度を調節しながら、各サンプルについての吸湿等温線を10%相対湿度間隔で収集した。各段階について、dm/dt基準は5分間で0.001%であり、最小dm/dt時間30分および最大dm/dt120分であった。データを、窒素流量200cm³/分にて25で等温的に収集した。サンプルを30%相対湿度に維持し、PXRDによって解析した。半硫酸塩およびS-マンデル酸塩サンプルについて得られた吸湿等温線を、それぞれ図6-Aおよび図6-Bに示してある。相対湿度が10%以下に低下したことから、ヘミ硫酸塩は水和型から無水型への部分変換を示した。

10

【0249】

[実施例17]：示差走査熱量測定

アトラセンタン・ヘミ硫酸塩（1：1化学量論）・1水和物およびアトラセンタン・S-マンデル酸塩（1：1化学量論）無水物を、示差走査熱量測定（「DSC」）によって分析した。Universal Analysis 2000ソフトウェア（バージョン4.5A、TA Instruments, New Castle, DE）を搭載した示差走査熱量計（Q-2000、TA Instruments, New Castle, DE）を用いて、DSC熱トレースを求めた。温度軸は、ビフェニル、インジウムおよびスズ標準を用いて較正した。セル定数をインジウムで較正した。別段の断りがない限り、サンプル（2から5mg）を換気されたアルミニウム皿でカプセル化し、試験中50mL/分の窒素気流下に10/分の速度で加熱した。半硫酸塩およびS-マンデル酸塩サンプルについて得られたDSC曲線を、それぞれ図7-Aおよび図7-Bに示している。

20

【0250】

上記で引用の全ての参考文献（特許および非特許）は、参照によって本特許出願に組み込まれる。それら参考文献についての記述は、それらの著者が行っている主張を単にまとめる意図したものである。いずれかの参考文献（またはいずれかの参考文献の一部）が関連する先行技術（または何らかの先行技術）であると認められるわけではない。出願人は、引用文献の正確さおよび妥当性に対して異議を申し立てる権利を保有するものである。

30

【図 1 A】

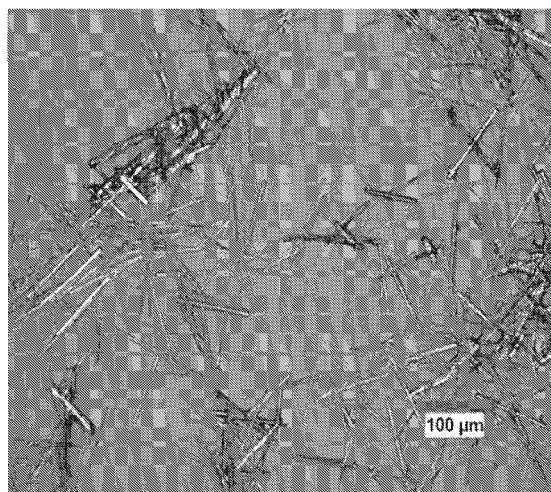


Figure 1A

【図 1 B】

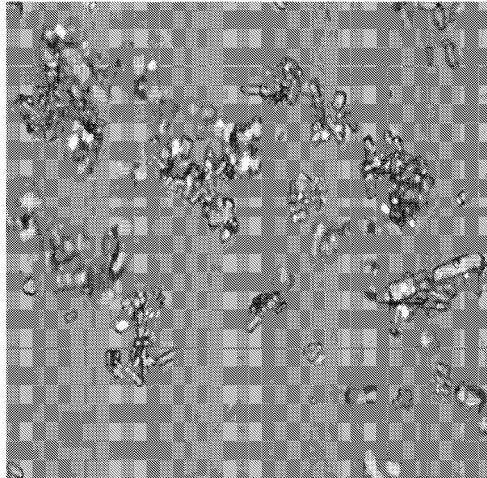


Figure 1B

【図 1 C】

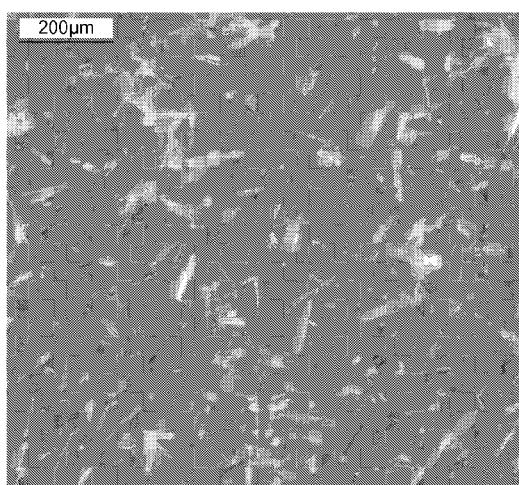


Figure 1C

【図 2 A】

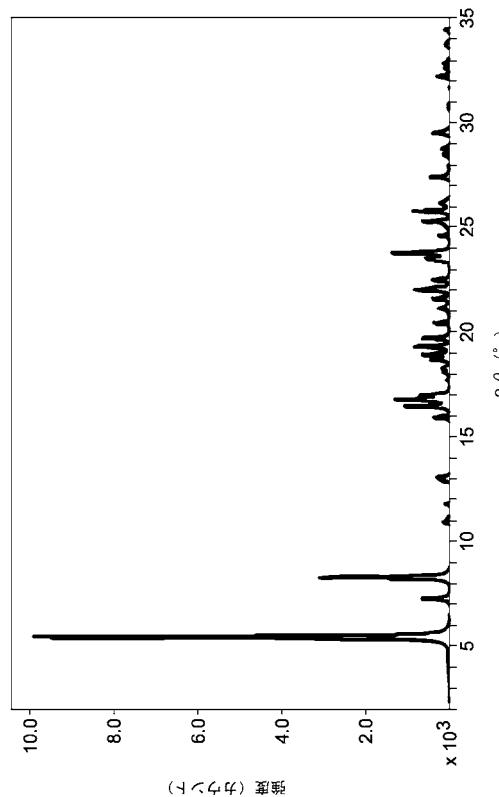


Figure 2A

【図2B】

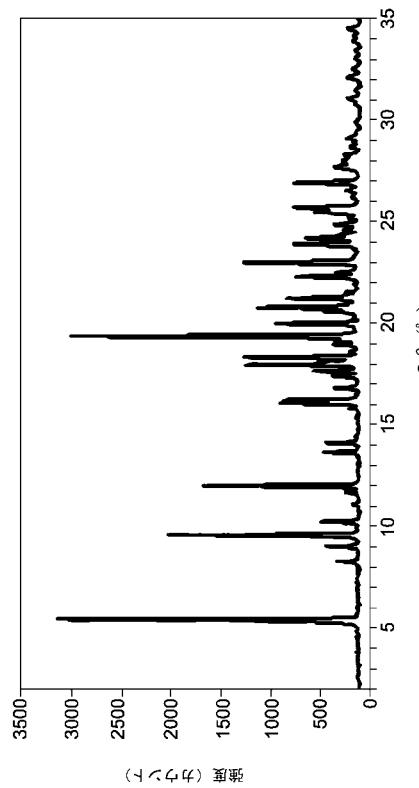


Figure 2B

【図2C】

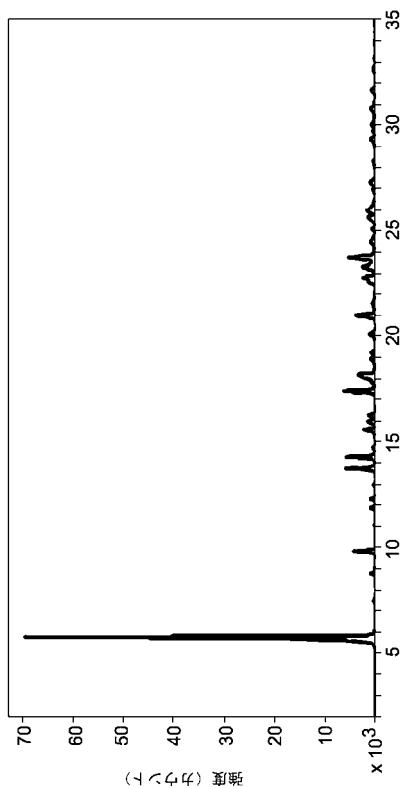


Figure 2C

【図2D】

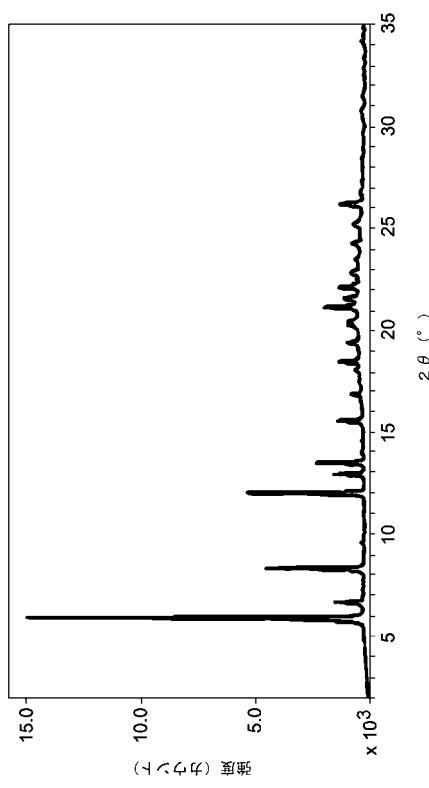


Figure 2D

【図2E】

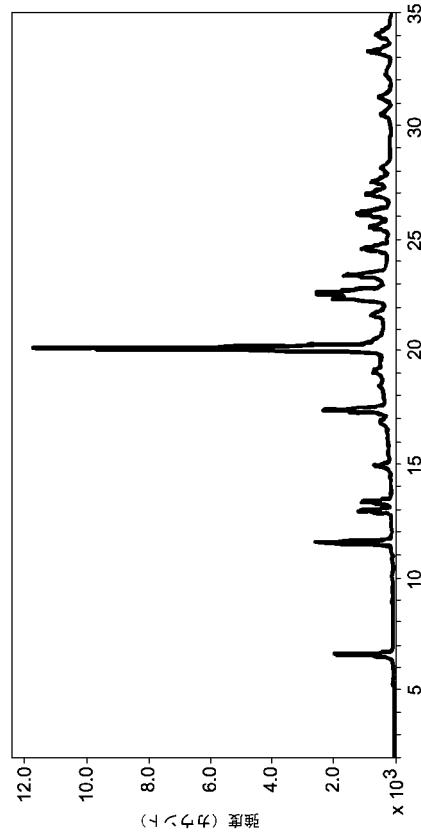


Figure 2E

【図2F】

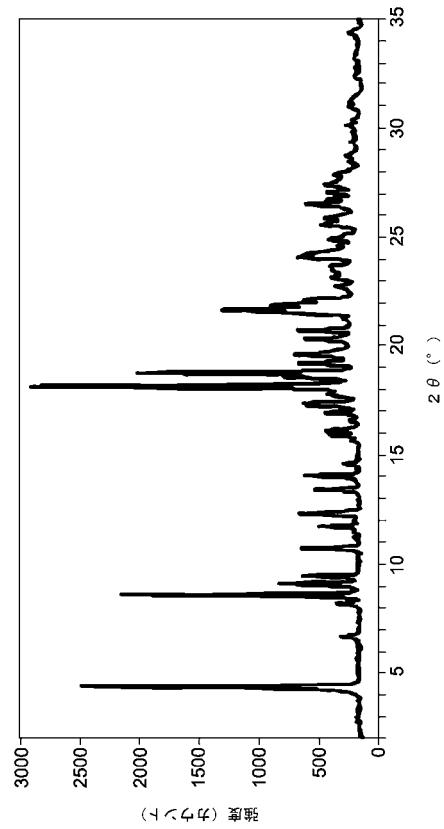


Figure 2F

【図2G】

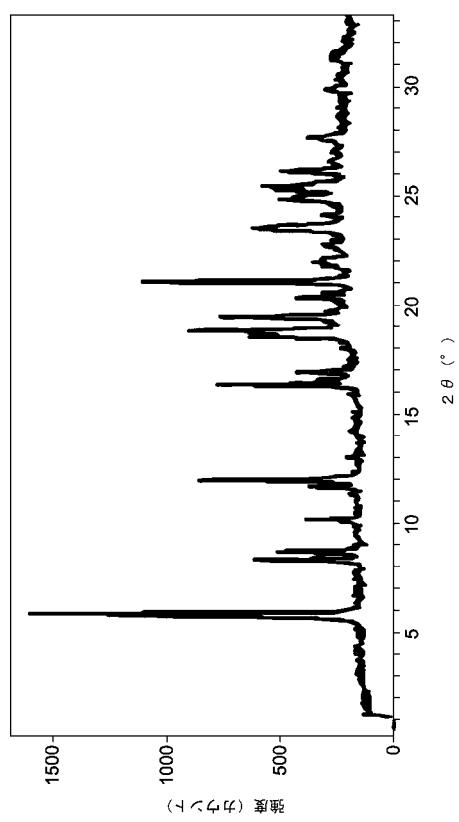


Figure 2G

【図2H】

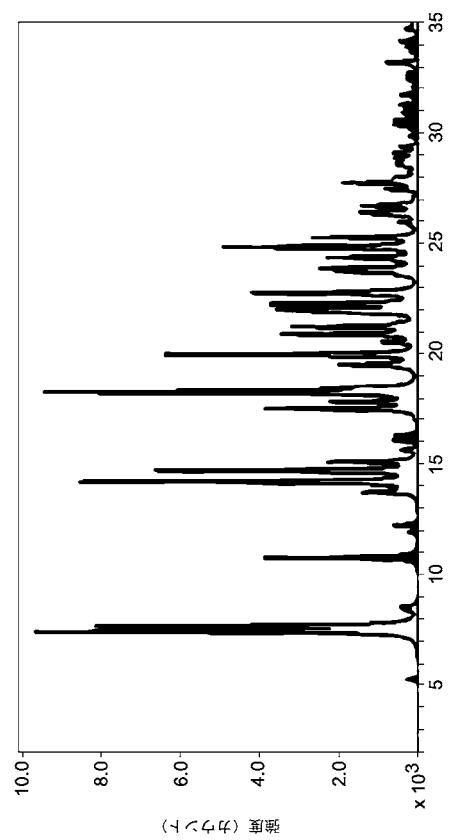


Figure 2H

【図2I】

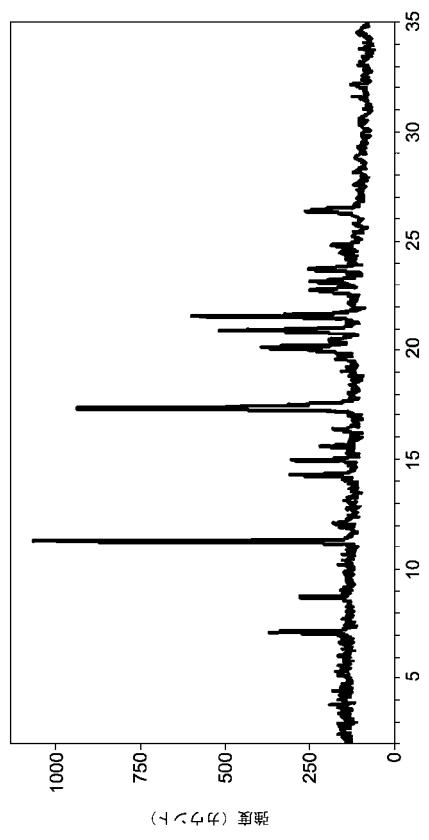


Figure 2I

【図2J】

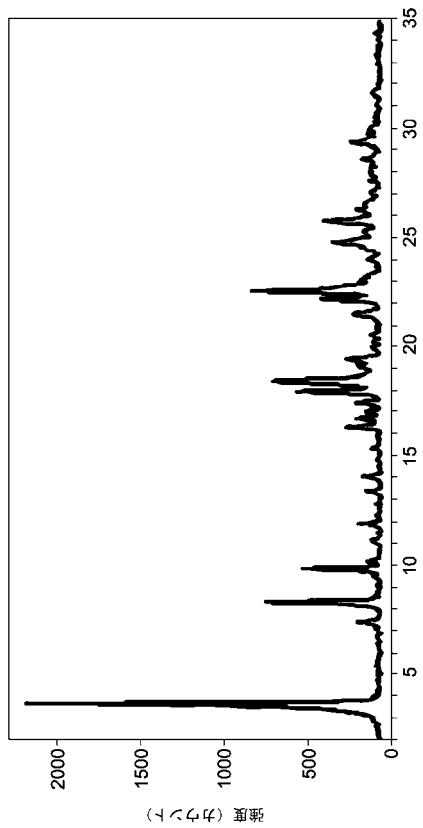


Figure 2J

【図2K】

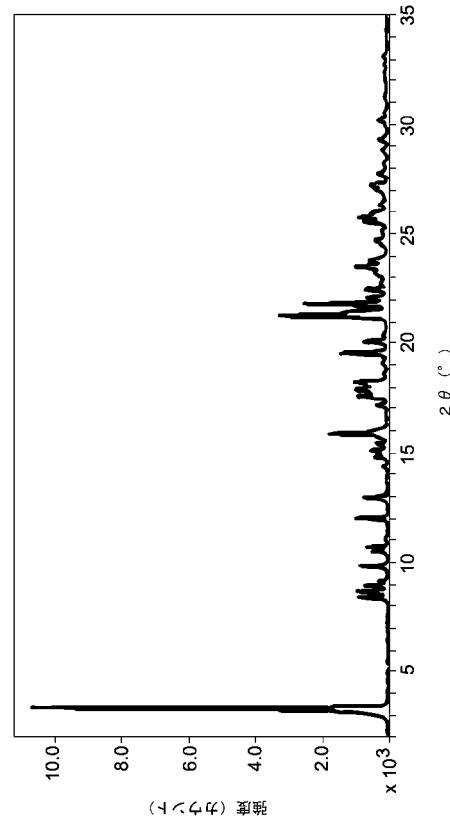


Figure 2K

【図2L】

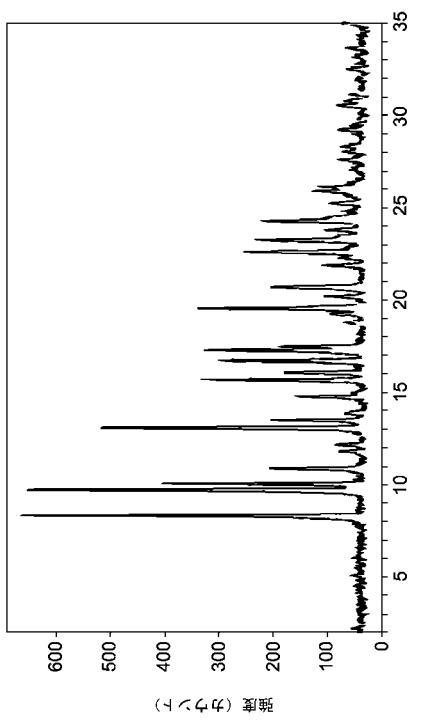


Figure 2L

【図2M】

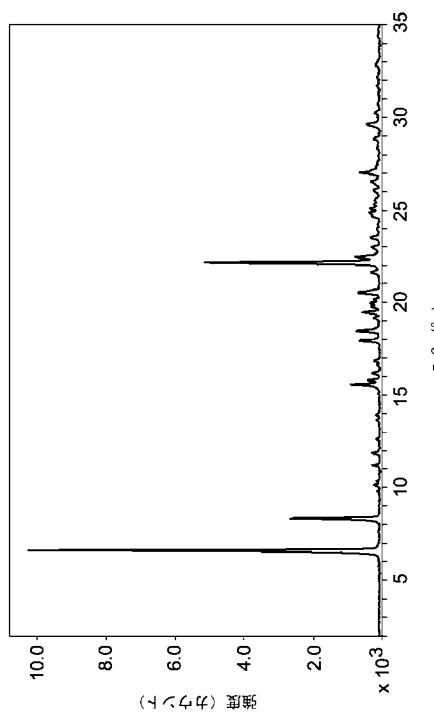


Figure 2M

【図2N】

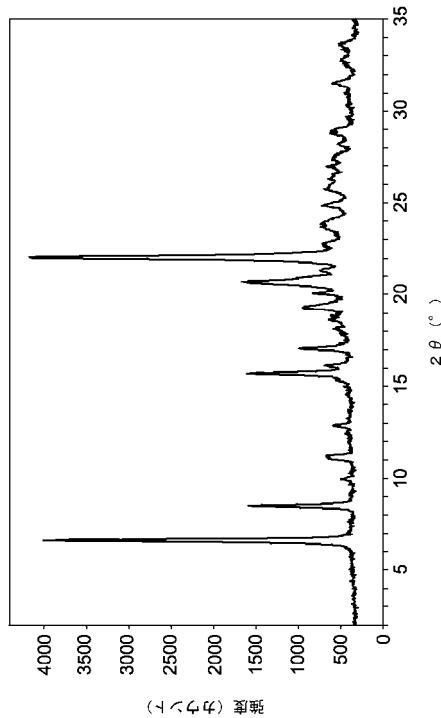


Figure 2N

【図3】

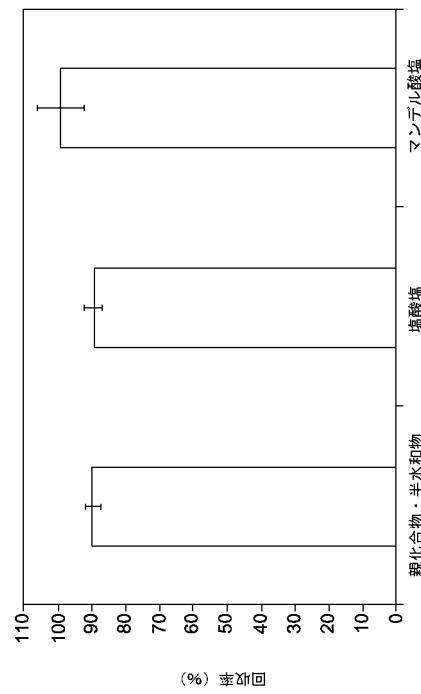


Figure 3

【図4】

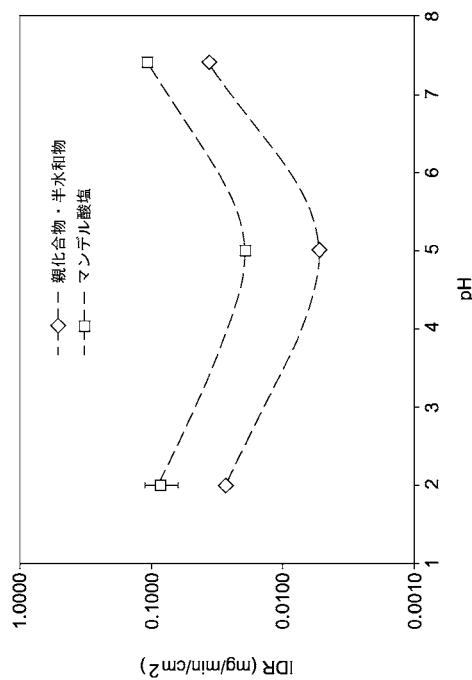


Figure 4

【図5】

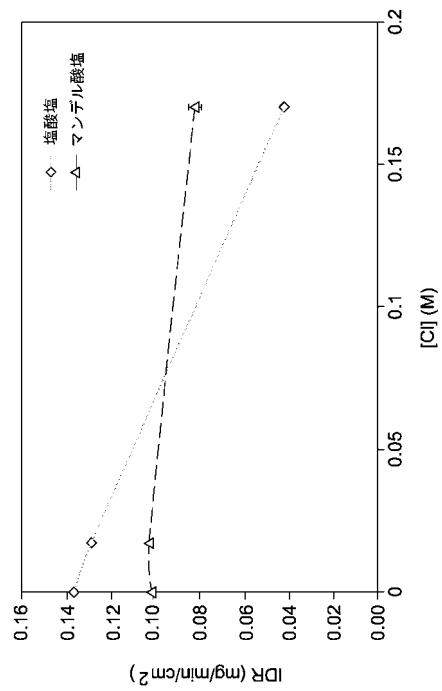


Figure 5

【図 6 A】

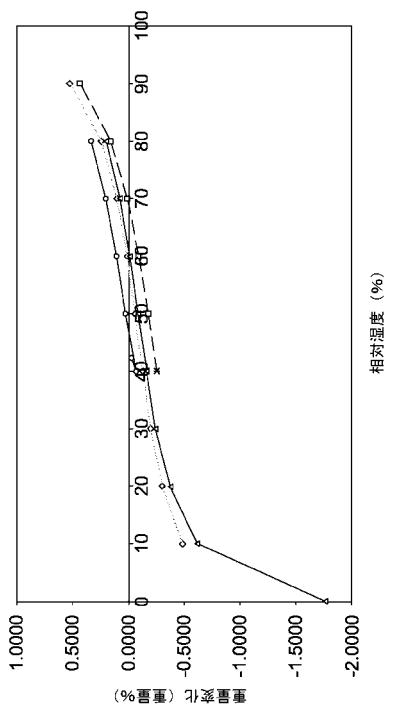


Figure 6A

【図 6 B】

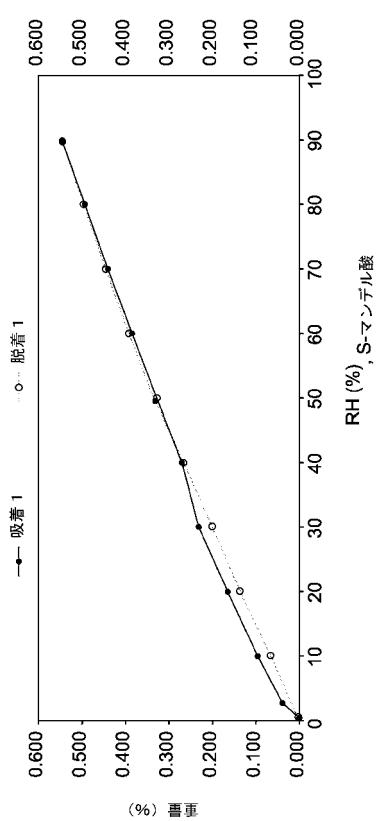


Figure 6B

【図 7 A】

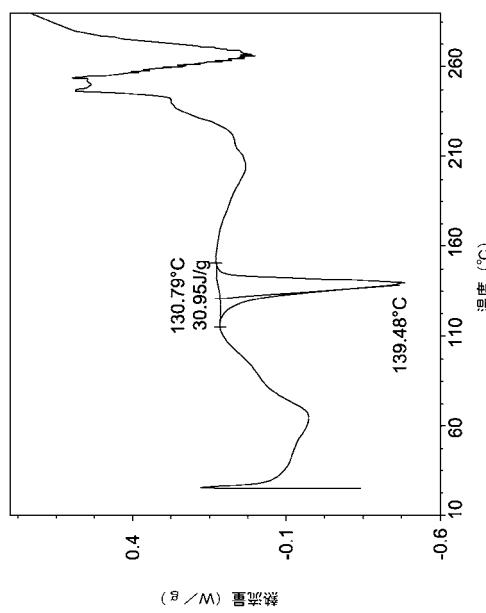


Figure 7A

【図 7 B】

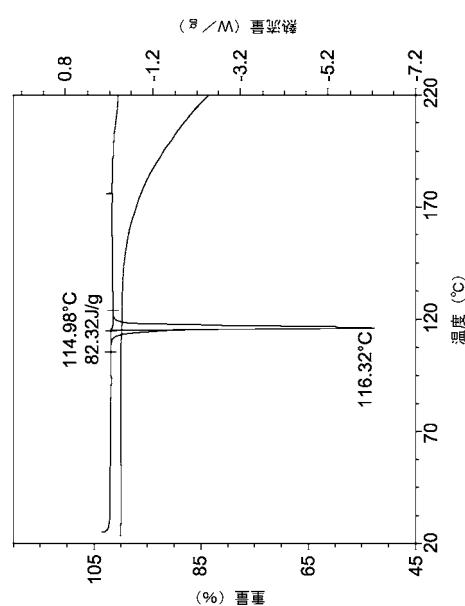


Figure 7B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/054888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/04 A61K31/4025 A61P7/12 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 767 144 A (WINN MARTIN [US] ET AL) 16 June 1998 (1998-06-16) cited in the application column 97; example 117 column 187, line 32 claims -----	1-44
Y	WO 2006/034094 A1 (ABBOTT LAB [US]; DZIKI WALTER [US]; LU ZIQI [US]; RASMUSSEN MICHAEL W) 30 March 2006 (2006-03-30) cited in the application examples claims -----	1-44



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 November 2014	17/11/2014
------------------	------------

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	Stix-Malaun, Elke
--	-------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/054888

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5767144	A	16-06-1998	US 5622971 A		22-04-1997
			US 5731434 A		24-03-1998
			US 5767144 A		16-06-1998
WO 2006034094	A1	30-03-2006	US 2006189675 A1		24-08-2006
			WO 2006034094 A1		30-03-2006

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC81 DD03 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC07 GA02 GA07 GA14 GA15 MA01
MA04 ZA81