

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第6997718号  
(P6997718)

(45)発行日 令和4年1月18日(2022.1.18)

(24)登録日 令和3年12月21日(2021.12.21)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 471/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/14 102
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	C 0 7 D 471/14 C S P
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/81
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	C 0 7 D 213/82

請求項の数 10 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-550675(P2018-550675)  
 (86)(22)出願日 平成29年3月28日(2017.3.28)  
 (65)公表番号 特表2019-513140(P2019-513140  
 A)  
 (43)公表日 令和1年5月23日(2019.5.23)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/024597  
 (87)国際公開番号 WO2017/172811  
 (87)国際公開日 平成29年10月5日(2017.10.5)  
 審査請求日 令和2年3月19日(2020.3.19)  
 (31)優先権主張番号 62/314,339  
 (32)優先日 平成28年3月28日(2016.3.28)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 507401225  
 イントラ・セルラー・セラピーズ・イン  
 コーポレイテッド  
 INTRA - C E L L U L A R T H E  
 R A P I E S , I N C .  
 アメリカ合衆国10016ニューヨーク  
 州ニューヨーク、イースト・トウエン  
 ティナインス・ストリート430番、ス  
 ウィート900  
 (74)代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74)代理人 100156144  
 弁理士 落合 康  
 (72)発明者 ペン・リ  
 アメリカ合衆国10016ニューヨーク  
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規共結晶

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ((6 b R, 1 0 a S) - 3 - メチル - 2, 3, 6 b, 9, 1  
 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロ口[1, 2, 3 - d e]キノ  
 キサリン - 8 - イル) - ブタン - 1 - オン(I T I - 0 0 7)および第二化合物の共結晶であ  
 って、ここで、第二化合物がイソニコチニアミドおよびニコチニアミドから選択される、  
 共結晶。

## 【請求項2】

I T I - 0 0 7 遊離塩基とイソニコチニアミドの共結晶である、請求項1に記載の共結晶。

## 【請求項3】

I T I - 0 0 7 遊離塩基とニコチニアミドの共結晶である、請求項1に記載の共結晶。

## 【請求項4】

共結晶が乾燥結晶形態である、請求項1～3の何れかに記載の共結晶。

## 【請求項5】

共結晶が均一結晶形態である、I T I - 0 0 7 の非晶質形態がない、請求項1～4の何れ  
 かに記載の共結晶。

## 【請求項6】

請求項1、2、3、4または5に記載の共結晶を製造する方法であって、

(a) 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - ((6 b R, 1 0 a S) - 3 - メチル - 2, 3, 6 b, 9,  
 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H, 7 H - ピリド[3', 4' : 4, 5]ピロ口[1, 2, 3 - d e]キ

ノキサリン - 8 - イル) - ブタン - 1 - オン( I T I - 0 0 7 )遊離塩基とイソニコチニアミドおよびニコチニアミドから選択される第二化合物を有機溶媒中で合わせ、そして(b)溶媒を除去し、こうして形成された共結晶を回収することを含む、方法。

【請求項 7】

遊離または塩形態の 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - (( 6 b R , 1 0 a S ) - 3 - メチル - 2 , 3 , 6 b , 9 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H , 7 H - ピリド [ 3 ' , 4 ' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 , 3 - d e ] キノキサリン - 8 - イル) - ブタン - 1 - オン( I T I - 0 0 7 )を精製する方法であって、粗製 I T I - 0 0 7 とイソニコチニアミドおよびニコチニアミドから選択される第二化合物を有機溶媒中で合わせ、溶媒を除去し、こうして形成された共結晶を回収し、所望により共結晶を I T I - 0 0 7 遊離塩基に戻すかまたは所望の塩形態に変換することを含む、方法。

10

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の共結晶を、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは混合して含む、医薬組成物。

【請求項 9】

5 - H T 2 A 受容体、セロトニントランスポーター( S E R T )および / またはドーパミン D 1 / D 2 受容体シグナル伝達経路が関与するまたは介在する疾患または異常状態の予防または処置に使用するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

持続放出用注射可能デポーの形態である、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

【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

本出願は、2016年3月28日出願の米国仮出願 62 / 314,339 号に基づく優先権を主張し、その内容を引用により本明細書に包含させる。

【 0 0 0 2 】

分野

本発明は、置換ヘテロ環縮合ガンマ - カルボリンとニコチニアミドまたはイソニコチニアミドのある新規共結晶形態、そのような共結晶の製造、その医薬組成物および、例えば、5 - H T 2 A 受容体、セロトニントランスポーター( S E R T )および / またはドーパミン D 1 / D 2 受容体シグナル伝達経路が関与するまたは介在する疾患または異常状態の処置におけるその使用に関する。

30

【背景技術】

【 0 0 0 3 】

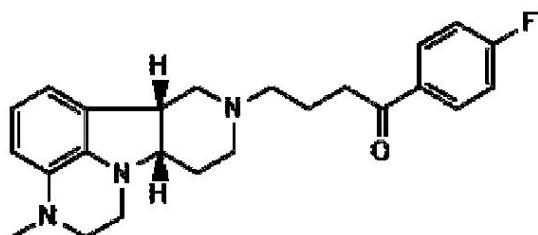
背景

1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 4 - (( 6 b R , 1 0 a S ) - 3 - メチル - 2 , 3 , 6 b , 9 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H , 7 H - ピリド [ 3 ' , 4 ' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 , 3 - d e ] キノキサリン - 8 - イル) - ブタン - 1 - オン( 4 - (( 6 b R , 1 0 a S ) - 3 - メチル - 2 , 3 , 6 b , 9 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [ 3 ' , 4 ' : 4 , 5 ] ピロロ [ 1 , 2 , 3 - d e ] キノキサリン - 8 ( 7 H ) - イル) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - プタノンまたは I T I - 0 0 7 と称されることもある)は、次の構造を有する。

40

50

## 【化1】



## 【0004】

ITI-007は、強力な5-HT2A受容体リガンド( $K_i = 0.5 \text{ nM}$ )であり、ドーパミン(DA)D2受容体( $K_i = 32 \text{ nM}$ )およびセロトニントランスポーター(5-ER-T)( $K_i = 62 \text{ nM}$ )に強い親和性を有するが、抗精神病剤の認知および代謝副作用と関連する受容体(例えば、H1ヒスタミン作動性、5-HT2Cおよびムスカリン)にほとんど結合しない。ITI-007は、現在、とりわけ統合失調症の処置について治験中である。ITI-007は有望な薬物であるが、その製造および製剤は難題がある。遊離塩基形態で、ITI-007は油性、粘性固体であり、水だけでなく、大多数の有機溶媒に溶解性が乏しい。本化合物の塩の製造は、極めて困難であることが証明されている。ITI-007の塩酸塩形態はUS7183282に開示されているが、この塩は吸湿性であり、安定性が悪いことが示されている。最後にITI-007のトルエンスルホン酸付加塩(トリル酸塩)がWO2009/114181で特定され、記載されている。

10

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

ガレヌス製剤に容易に取り込み得る、ITI-007の代替となる安定な、薬学的に許容される固体形態に対する必要性がある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

## 要約

ITI-007の塩類製造の困難性に鑑み、該化合物が共結晶を形成できるか否かを探索することを決定した。24個の可能性のある共結晶形成剤および多様な溶媒および結晶化条件を使用する、広範な共結晶スクリーニングを実施した。ニコチニアミドおよびイソニコチニアミドとの、2つの異なるITI-007遊離塩基共結晶が発見された。両共結晶ともメタノール中のスラリー実験により得た。

30

## 【0007】

本発明は、故にガレヌス製剤の製造における使用に特に有利である、ITI-007とニコチニアミドおよびITI-007とイソニコチニアミドの新規共結晶形態を、その製造法および使用法と共に提供する。

## 【0008】

本発明の適応性のさらなる領域は、次に提供する詳細な記載から明らかとなる。詳細な記載および特定の例は、本発明の好ましい実施態様を示すが、説明のみを目的とすることを意図し、本発明の範囲を限定する意図はないことは理解されるべきである。

40

## 【0009】

## 図面の簡単な説明

本発明は、詳細な記載および添付する図面からより完全に理解される。図面は次のとおりである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】図1は、ITI-007遊離塩基イソニコチニアミド共結晶のX線粉末回折パターンを示す。

【図2】図2は、ITI-007遊離塩基ニコチニアミド共結晶のX線粉末回折パターン

50

を示す。

【図3】図3は、ITI-007遊離塩基ニコチニアミド共結晶およびニコチニアミド対照のX線粉末回折パターンを示す。

【図4】図4Aおよび4Bは、ITI-007遊離塩基イソニコチニアミド共結晶のスケールアップバッチの重層X線粉末回折パターンを示す。

【図5】図5は、溶解度決定試験からの固体の重層X線粉末回折パターンを示す。パターン(1)は第三バッチ共結晶である；パターン(2)はイソニコチニアミド対照である；パターン(3)～(10)は、溶解度試験から得た固体である：(3)ジクロロメタン、(4)メチルt-ブチルエーテル；(5)アセトン；(6)酢酸エチル；(7)エタノール；(8)アセトニトリル；(9)トルエン；(10)酢酸(分解)。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な記載

好ましい実施態様の次の記載は本質的に単なる例示であり、本発明、その適用または使用を限定する意図は決してない。

【0012】

本明細書を通して使用する、範囲は、該範囲内の各および全ての値を述べるための略号として使用される。該範囲内のあらゆる値が、範囲の終点として選択され得る。さらに、ここに引用する全ての参考文献は、その全体を引用により本明細書に包含させる。本開示と引用した参考文献における定義の矛盾がある場合、本開示が優先する。

【0013】

特に断らない限り、ここにおよび本明細書の他の箇所に示す全てのパーセンテージおよび量は重量パーセントをいうと理解されるべきである。示される量は、物質の活性重量に基づく。

【0014】

第一の実施態様において、本発明は、共結晶(共結晶1)形態の、1-(4-フルオロ-フェニル)-4-((6bR,10aS)-3-メチル-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-d]キノキサリン-8-イル)-ブタン-1-オン(ITI-007)遊離塩基を提供する。それ故に、本発明は次のものを提供する。

1.1. 共結晶がITI-007とニコチニアミドおよびイソニコチニアミドから選択される第二化合物の間である、共結晶1。

1.2. 乾燥結晶形態の共結晶1または1.1。

1.3. 均一結晶形態である、他の形態がないまたは実質的ない、例えば、非晶質形態がないまたは実質的ない、例えば、10wt.%未満、好ましくは約5wt.%未満、より好ましくは約2wt.%未満、なお好ましくは約1wt.%未満、なお好ましくは約0.1%未満、最も好ましくは約0.01wt.%未満である、共結晶1.2。

1.4. 遊離塩基形態のITI-007とニコチニアミドおよびイソニコチニアミドから選択される第二化合物の混合物から、例えば、メタノールまたはエタノールを含む、例えば有機溶媒中で、結晶化させたときであって、該溶媒は共結晶を提供するために除去され；例えば、ここで、ITI-007および第二化合物が約1:1のモル比であり、溶媒がメタノールまたはエタノールである、前記共結晶の何れか。

1.5. 第二化合物がニコチニアミドであり、共結晶がメタノールから結晶化される、共結晶1.4。

1.6. 第二化合物がニコチニアミドであり、共結晶がエタノールから結晶化される、共結晶1.4。

1.7. 第二化合物がイソニコチニアミドであり、共結晶がメタノールから結晶化される、共結晶1.4。

1.8. ITI-007遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の何れか。

1.9. ITI-007遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶であり、DSC分析が約15

10

20

30

40

50

0 で吸熱事象を示し；例えば D S C / T G A 分析が T 開始 = 1 3 6 . 7 、 T ピーク = 1 4 9 . 5 および E = - 3 8 . 1 J / g の吸熱事象を示す、前記共結晶の何れか。

1.10. 例えば、サンプル純度および装置多様性による変動、例えば X 線波長変動による 2 シフトの可能性を考慮に入れて、次の表の d - スペーシングおよび / または角度(2 シー タ)値に対応する X 線粉末回折パターンを有する、例えば、該値を少なくとも 5 または少 なくとも 6 または少なくとも 7 または少なくとも 8 有する、例えば、ここで、X 線粉末回 折パターンが銅アノードおよびニッケルフィルターを備えた X 線回折計を使用して作成さ れる、例えば、少なくとも 0 . 1 の相対強度を有する少なくともこれらピークを含む、例 えば、少なくともピーク 5 および 6 を含む、 I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド 共結晶である、前記共結晶の何れか：

【表 1】

I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共  
結晶の X R P D ピークリスト

#	角度	d 値	相対強度
1	7.894514	11.19002	0.00066558
2	11.5064	7.684276	0.03429963
3	15.68352	5.645802	0.000495557
4	20.83351	4.26035	0.002273225
5	23.08702	3.849343	1
6	23.54637	3.775279	0.1108958
7	25.62448	3.473625	0.000299336
8	31.55525	2.83298	0.000438692
9	34.91977	2.567342	0.001780752
10	36.72755	2.445016	0.00088104

### 【 0 0 1 5 】

1.11. 例えば、サンプル純度および装置多様性による変動、例えば X 線波長変動による 2 シフトの可能性を考慮に入れて、図 1 または図 4 に対応する X 線粉末回折パターンを 30 有する、例えば、銅アノードおよびニッケルフィルターを備えた X 線回折計を使用して作成した、表 1、表 3 または表 4 に示すピークリストを有する X 線粉末回折パターンを有する I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の何れか。

1.12. サンプル純度および装置多様性による変動の可能性を考慮に入れて、約 7 . 8 9 、 1 1 . 5 1 、 1 5 . 6 8 、 2 0 . 8 3 、 2 3 . 0 9 、 2 3 . 5 5 、 2 5 . 6 2 、 3 1 . 5 6 、 3 4 . 9 2 および 3 6 . 7 3 からなる群から選択される角度(2 シー タ)値を有する少なくとも 5 または少なくとも 6 または少なくとも 7 または少なくとも 8 ピークを有する X 線粉末回折パ 20 ターンを有する I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶であり、ここで、X 線粉末回折パターンが銅アノードおよびニッケルフィルターを備えた X 線回折計を使用して作成される、前記共結晶の何れか。

1.13. サンプル純度および装置多様性による変動の可能性を考慮に入れて、約 1 1 . 1 9 、 7 . 6 8 、 5 . 6 5 、 4 . 2 6 、 3 . 8 5 、 3 . 7 8 、 3 . 4 8 、 2 . 8 3 、 2 . 5 7 および 2 . 4 5 からなる群から選択される d - スペーシング値を有する少なくとも 5 または少なくとも 6 または少なくとも 7 または少なくとも 8 ピークを有する X 線粉末回折パターンを有する I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶であり、ここで、X 線粉末回折パ 40 ターンが銅アノードおよびニッケルフィルターを備えた X 線回折計を使用して作成される、前記共結晶の何れか。

1.14. 1.12 および 1.13 に提供する角度(2 シー タ)値および / または d - スペーシン グ値を有する少なくとも 5 または少なくとも 6 または少なくとも 7 または少なくとも 8 ピ 20 イークを有する I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の

何れか。

1.15. 実施態様 1.10 の表に提供する相対的角度(2シータ)値を有するX線粉末回折粉末を有するITI-007遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶であって、ここで、値は±0.2°までシフトしている、例えば、値は±0.2°までで実質的に均一にシフトしている、前記共結晶の何れか。

1.16. ITI-007遊離塩基-ニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の何れか。

1.17. DSC分析が約150で吸熱事象を示すITI-007遊離塩基-ニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の何れか。

1.18. 図2の上部パターンに対応するX線粉末回折パターン、例えば、サンプル純度および装置多様性による変動、例えばX線波長変動による2シフトの可能性を考慮に入れて、例えば、銅アノードおよびニッケルフィルターを備えたX線回折計を使用して作成した、図2の上部パターンに対応するX線粉末回折パターンを有するITI-007遊離塩基-ニコチニアミド共結晶である、前記共結晶の何れか。

10

1.19. ITI-007が重水素化されている、例えば、分子の一カ所以上の特定の位置での重水素：プロチウム比が天然同位体比または該分子の他の位置の同位体比より顕著に高い、例えば、少なくとも2x、例えば少なくとも10x高い；例えば、WO2015/154025(内容を引用により本明細書に包含させる)に記載のとおり、ITI-007のメチル化窒素部分に隣接するおよび/またはカルボニル部分に隣接する-CH<sub>2</sub>-が重水素化されている、例えば、天然重水素：プロチウム同位体比または該分子の他の位置での重水素：プロチウム同位体比より顕著に高いレベルで-CHD-または-CD<sub>2</sub>-の形態であるおよび/またはメチル基が重水素化されている、例えば、天然重水素：プロチウム同位体比または該分子の他の位置での重水素：プロチウム同位体比より、例えば、顕著に高いレベルでCD<sub>3</sub>-である、例えば、前記共結晶1の形態の何れかである、前記共結晶の何れか。

20

1.20. 1.1～1.19に記載した特徴の組み合わせを示す、前記共結晶1の形態の何れか。

#### 【0016】

他の実施態様において、本発明は、共結晶1を製造する方法(方法1)を提供し、方法は、(a)1-(4-フルオロ-フェニル)-4-((6bR,10aS)-3-メチル-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-d]キノキサリン-8-イル)-ブタン-1-オン(ITI-007)遊離塩基とニコチニアミドおよびイソニコチニアミドから選択される第二化合物を、例えば、メタノールを含む、例えば、有機溶媒と共に合わせ；例えば、ここで、ITI-007および第二化合物が約1:1のモル比であり、溶媒がメタノールであり；そして

30

(b)溶媒を除去し、こうして形成された共結晶を回収する、例えば、上記共結晶1～1.20の何れかの共結晶を回収することを含む。

#### 【0017】

他の実施態様において、本発明は、遊離または塩形態の1-(4-フルオロ-フェニル)-4-((6bR,10aS)-3-メチル-2,3,6b,9,10,10a-ヘキサヒドロ-1H,7H-ピリド[3',4':4,5]ピロロ[1,2,3-d]キノキサリン-8-イル)-ブタン-1-オン(ITI-007)を精製する方法を提供し、該方法は、粗製ITI-007とニコチニアミドおよびイソニコチニアミドから選択される第二化合物を、例えば、メタノールを含む、溶媒中で合わせ、溶媒を除去し、共結晶を方法1により回収し、所望により共結晶をITI-007遊離塩基に戻すかまたは所望の塩形態に変換することを含む。

40

#### 【0018】

他の実施態様において、本発明は、ITI-007の単離および/または精製法における、ニコチニアミドおよびイソニコチニアミドから選択される化合物の使用を提供する。

#### 【0019】

他の実施態様において、本発明は、共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかを

50

、活性成分として、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは混合して含む、医薬組成物を提供する。

【0020】

他の実施態様において、本発明は、共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかを、活性成分として、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは混合して含む、医薬組成物を提供し、ここで、共結晶1は、主にまたは完全にもしくは実質的に完全に乾燥結晶形態である。

【0021】

共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかは、相対的に不溶性であることが判明している。遊離塩基は難溶性であるが、結晶を形成せず、製剤が困難である。塩形態はいくぶん可溶性であるが、持続放出製剤において、望ましくない速い溶解を提供し得る。特定の実施態様において、それ故に、本発明は、I T I - 0 0 7 の持続放出用医薬組成物であって、共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかを、活性成分として、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせてまたは混合して含み、例えば、ここで、医薬組成物は、持続放出を提供するための注射可能デポー形態である、医薬組成物を提供する。

10

【0022】

他の実施態様において、本発明は、5-HT2A受容体、セロトニントランスポーター(SERT)および/またはドーパミンD<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>受容体シグナル伝達経路が関与するまたは介在する疾患または異常状態、例えば、肥満、摂食障害、過食症、うつ病、不安、精神病、統合失調症、片頭痛、強迫性障害、性障害、うつ病、統合失調症、片頭痛、注意欠損障害、注意欠陥多動障害、強迫性障害、睡眠障害、頭痛と関連する状態、社会恐怖または認知症から選択される障害の処置に使用するための、共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかまたは共結晶1、例えば、共結晶1.1～1.20の何れかを含む医薬組成物を提供する。

20

【0023】

他の実施態様において、本発明は、治療有効量の共結晶1～1.20の何れかを、処置を必要とする患者に投与することを含む、5-HT2A受容体、セロトニントランスポーター(SERT)および/またはドーパミンD<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>受容体シグナル伝達経路が関与するまたは介在する疾患または異常状態、例えば、肥満、摂食障害、過食症、うつ病、不安、精神病、統合失調症、片頭痛、強迫性障害、性障害、うつ病、統合失調症、片頭痛、注意欠損障害、注意欠陥多動障害、強迫性障害、睡眠障害、頭痛と関連する状態、社会恐怖または認知症から選択される障害を有するヒトを予防または処置する方法を提供する。

30

【実施例】

【0024】

次の装置および方法を、例示共結晶形態の単離および特徴付けに使用する。

X線粉末回折(XRPD)：X線粉末回折試験は、Bragg-Brentano型Bruker AXS D2 PHASER、装置#1549/#2353を使用して実施する。装置は、30kV、10mAのCuアノード；サンプルステージ標準回転； - フィルター(0.5%Ni)による単色化を使用する。スリット：固定発散スリット1.0mm(=0.61°)、一次軸ソーラースリット2.5°、二次軸ソーラースリット2.5°。検出器：受容スリット5°。検出器開口を備えた直線的検出器LYNXEYE。標準サンプルホルダー((510)シリコンウェーハに0.1mm腔)は、背景シグナルに最小寄与を有する。測定条件：走査範囲5～45°2°、サンプル回転5 rpm、0.5秒/ステップ、0.010°/ステップ、3.0mm検出器スリット；および全測定条件を装置制御ファイルに記録する。システム適性として、コランダムサンプルA26-B26-S(NIST標準)を毎日測定する。データ回収に使用するソフトウェアはDiffrac.Commander v2.0.26である。データ分析はDiffrac.Eva v1.4を使用して行う。背景補正または平滑化はパターンに適用しない。

40

【0025】

同時熱重量分析(TGA)および示差走査熱量測定(DSC)またはTGA/DSC分析：T

50

G A / D S C 試験を、オートサンプラーを備えたMettler Toledo TGA/DSC1 STARe System、装置#1547を使用して、40  $\mu$ lのピンホールを開けたA 1るつぼを使用して行う。測定条件：5分、30.0 、10 / 分で30.0 ~ 350.0 、40 ml / 分のN<sub>2</sub>流。装置制御およびデータ分析のためのソフトウェアはSTARe v12.10である。

【0026】

示差走査熱量測定(D S C)：D S C試験は、Mettler Toledo DSC1 STARe System、装置#1564を使用して行う。サンプルをA 1るつぼ(40  $\mu$ l；穿刺)を使用して調製する。一般に1 ~ 8 mgサンプルを予め秤量したA 1るつぼに載せ、30 に5分維持し、その後10 / 分で30 から350 まで加熱し、350 で1分に維持する。40 ml / 分の窒素バージをサンプル上に維持する。システム適性確認として、インジウムおよび亜鉛を対照として使用する。データ採取および評価に使用するソフトウェアは、STARe Software v12.10 build 5937である。サーモグラムに補正は適用しない。

【0027】

偏光顕微鏡検査(P L M)：顕微鏡試験を、AxioCamERc 5s、装置#1612を備えたAxioVert 35Mを使用して行う。顕微鏡は4つのレンズを備える：Zeiss A-Plan 5x/0.12、Zeiss A-Plan 10x/0.25、LD A-Plan 20x/0.30およびAchros TIGMAT 32x/0.40。データ回収および評価を、Carl Zeiss Zen AxioVision Blue Edition Lite 2011 v1.0.0.0ソフトウェアを使用して行う。少量のサンプルを対物レンズに載せ、薄層が得られるまで注意深く広げる。

【0028】

動的水蒸気吸脱着(D V S)：動的水蒸気吸脱着試験を、Surface Measurement Systems Ltd. DVS-1 No Video、装置#2126を使用して実施する。サンプルを上皿秤に、一般に20 ~ 30 mg載せ、0 % R Hで秤量する。物質を乾燥させたら、R Hを1ステップあたり10 %で増分あたり1時間で増加させ、95 % R Hで終わる。吸着サイクル完了後、サンプルを同じ方法を使用して乾燥させた。データ採取に使用するソフトウェアはDVSWin v 3.01 No Videoである。データ分析をDVS Standard Analysis Suite v6.3.0(Standard)を使用して実施する。

【0029】

粒子径分布(P S D)：粒子径分布試験をMalvern Instruments Mastersizer、装置#1712を使用して実施する。Mastersizerは、0.05  $\mu$ m ~ 900 mm範囲の300RFレンズを使用する。多分散系を分析モデルとして使用する。測定条件：各サンプル測定前、背景測定を実施し、背景検査時間は12秒(12000スナップ)である。各サンプルを、1.42の屈折率でMultipar Gに分散する。サンプル分散上の遮蔽範囲は10 % ~ 30 %である。各サンプルをt = 0 およびt = 30分に6回測定し、測定走査時間は10秒(10000スナップ)である。サンプル分散単位の目標攪拌速度は2000 ± 10 rpmである。データ回収および評価をMastersizer S Version 2.19ソフトウェアを使用して行う。

【0030】

毛管融点：毛管融点を、U S Pガイドラインに合うBuechi Melting Point B-545、装置#000011を使用して決定する。

【0031】

X線蛍光(X R F)：X線蛍光試験を、Bruker AXS S2 RANGER、装置#2006を使用して行う。優れた光要素分析のためにパラジウムアノードおよび極薄ペリリウム窓(75  $\mu$ m)を備えた端窓X線測定管を使用。ディテクターとして、Cr、Ti、Al、Taコリメーター(100000 cpm Mn k でエネルギー分解能 < 129 eV FWHM)を備えたXFlash V5ディテクターを使用する。S2 Rangerは、交換可能トレイを有する集積28位置X-Y自動サンプルチェンジャーを備えたオートサンプラーを備え、これにより最大サンプル直径40 mmを可能とする。サンプルを、自動操作のために51.5 mm直径の鋼リングにマウントする。測定条件：ポリプロピレンホイル5  $\mu$ mを備えた使い捨て液体カップ(35 mm内径、40 mm外径)。システム適性確認として、銅ディスクを毎日測定し、数要素を含むガラスディスクを毎週測定する。データ回収に使用するソフトウェアはS2 Rang

10

20

30

40

50

er Control Software V4.1.0である。データ分析をSPECTRA EDX V2.4.3評価ソフトウェアを使用して行う。背景補正または平滑化はパターンに適用しない。

#### 【 0 0 3 2 】

フーリエ変換赤外分光分析(FT - IR)：FT - IR試験を、Thermo Scientific Nicolet iS50、装置# 357を使用して行う。全反射測定法(ATR)技術をKBrビームスピリッターと共に使用した。回収サンプルの実験設定は、400cm<sup>-1</sup> ~ 4000cm<sup>-1</sup>の4解像度を用いて、16走査数で使用する。データ回収および評価のためにソフトウェアOMNIC version 9.2を使用する

#### 【 0 0 3 3 】

熱重量分析(TGA)と赤外分光法(TGA - IR)：TGA - IRにおいて、オフガス処理した物質をトランスファーラインを介してガスセルに指向させ、そこで、赤外光がガスと相互作用する。TGAからの温度勾配および第一誘導体重量減少情報がGram-Schmidt(GS)プロファイルとして示される；GSプロファイルは、本質的に初期状態に対するIRシグナルの総変化を示す。ほとんどの場合、GSおよび誘導体重量減少は形が類似するが、2つの強度は異なり得る。このため、実験は互いに連結した2デバイスである。TGA試験は、34位置オートサンプラーを備えたMettler Toledo TGA/DSC1 STARe System、装置#1547を使用して行う。サンプルをA1るつぼ(100μl；穿刺)を使用して調製する。一般に20 ~ 50mgサンプルを予め秤量したA1るつぼに載せ、30で5分維持し、その後10/分で30から350まで加熱する。40ml/分の窒素バージをサンプル上に維持する。Nicolet iS50のTGA - IRモジュールをTGA / DSC1と連結する。IR試験を、Thermo Scientific Nicolet iS50、装置#2357を使用して行う。回収シリーズの実験設定、プロファイルGram-Schmidtを、4の解像度で10の走査数で使用する。データ回収および評価のためにソフトウェアOMNIC version 9.2を使用する

#### 【 0 0 3 4 】

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)：高速液体クロマトグラフィー分析を、Agilent 1100シリーズG1322A脱気装置#1894Agilent 1100シリーズG1311Aクオータナリポンプ装置#1895、Agilent 1100シリーズG1313A ALS装置#1896、Agilent 1100シリーズG1318Aカラム装置#1897およびAgilent 1100シリーズG1314A VWD装置#1898を備えたLC - 31 / Agilent 1200シリーズG1379B脱気装置#2254、Agilent 1100シリーズG1311Aクオータナリポンプ装置#2255、Agilent 1100シリーズG1367A WPALS装置#1656、Agilent 1100シリーズG1316Aカラム装置#2257およびAgilent 1100シリーズG1315B DAD装置#2258を備えたLC - 34で行う。データをLC systems Rev. B.04.02用Agilent ChemStation[96]を使用して回収および評価する。溶液を次のとおり調製する：移動相A：800mlのMiliQ水を1Lメスフラスコに入れる。1mlのTFAを入れ均質化する。MiliQで印まで満たす；移動相B：800mlのアセトニトリルを1Lメスフラスコに入れる。1mlのTFAを入れ均質化する。アセトニトリルで印まで満たす；希釈剤：50/50 MeOH / ACN。

#### 【 0 0 3 5 】

実施例1：共結晶スクリーニング

種々の溶媒への遊離塩基の溶解度を評価し、溶解度範囲の結果に基づき、適当な溶媒を共結晶スクリーニングに選択する。共結晶形成は、分子の水素結合およびスタッキングに基づき、共形成剤選択は活性基に基づくことを意味する。粉碎は共結晶を形成する方法であるが、遊離塩基自体が油/粘性固体であり、それ故に、この方法に適さない。遊離塩基およびカウンターイオンを、塩形成と同様、共結晶を形成させる機会を与えるために一定濃度で溶液に添加する。我々は、共結晶形成の最適比を見つけるための、最良の方法が、共形成剤の飽和溶液の遊離塩基の飽和溶液への添加であることを発見した。

#### 【 0 0 3 6 】

3つの異なる実験を実施し、各々糖アルコール、アミノ酸および共結晶の可能性を有することが同定された他の化合物を含む26候補共形成剤、溶液の段階的添加、スラリー実験および冷却結晶化実験を含む。遊離塩基および共形成剤は、互いに添加前に溶解させる。

10

20

30

40

50

共形成剤を、遊離塩基に対して 1 : 1、2 : 1 および 1 : 2 比で添加する。全実験を、異なる溶媒、メタノール、アセトニトリル、酢酸エチルおよびトルエンを使用して行う。全固体を X R P D により特徴付ける。2 つの異なる I T I - 0 0 7 遊離塩基共結晶が、ニコチニアミドおよびイソニコチニアミドと形成される。両共結晶は、メタノールにおけるスラリー実験で得られた。

### 【 0 0 3 7 】

#### 実施例 2 : イソニコチニアミド共結晶

イソニコチニアミドは、メタノールおよび酢酸エチルの混合物中のスラリー化により、I T I - 0 0 7 遊離塩基と共結晶を形成する可能性があり、それぞれ赤色 / 褐色および黄色固体として出現する。メタノール中のイソニコチニアミドを使用する実験の T G A - D S C 分析は 2 つの吸熱事象、T ピーク = 145 および T ピーク = 185 を示す。両吸熱事象は遊離塩基または共形成剤に対応せず、I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶が形成されることを意味する。H P L C および <sup>1</sup> H - N M R 分析は、遊離塩基および共形成剤の両方が存在することを示す。酢酸エチル中のイソニコチニアミドを使用して、しかしながら、共結晶は生じず、T G A / D S C 分析で吸熱事象は存在しない。

10

### 【 0 0 3 8 】

メタノール中のスラリー実験をグラムスケールで繰り返す。まず、I T I - 0 0 7 遊離塩基およびイソニコチニアミドを各々メタノールに溶解する。続いて、得られた溶液を 1 : 1 比で混合し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌する。混合物は透明溶液のままであり、これを減圧下蒸発させて、褐色粘性固体を得る。X R P D 分析は、図 1 に示すとおり、褐色粘性固体が結晶であることを示し、I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶が形成されている。対応するピークリストを表 1 に示す。X R P D は、おそらく好みの配向により、クラスターピークを示す。

20

### 【表 2】

表 1. I T I - 0 0 7 遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶の X R P D ピークリスト (C u アノード、N i フィルター)

#	角度	d 値	相対強度
1	7.894514	11.19002	0.00066558
2	11.5064	7.684276	0.03429963
3	15.68352	5.645802	0.000495557
4	20.83351	4.26035	0.002273225
5	23.08702	3.849343	1
6	23.54637	3.775279	0.1108958
7	25.62448	3.473625	0.000299336
8	31.55525	2.83298	0.000438692
9	34.91977	2.567342	0.001780752
10	36.72755	2.445016	0.00088104

30

### 【 0 0 3 9 】

遊離塩基 - イソニコチニアミド共結晶を D V S 、 D S C / T G A および H P L C でも分析した。結果を表 2 に要約する。D S C / T G A 分析は、T 開始 = 136.7 、 T ピーク = 149.5 および E = -38.1 J / g に 1 つの吸熱事象を示す。T G A は、40 ~ 140 温度範囲で 2.4 % 、 150 ~ 240 温度範囲で 12.4 % および 250 ~ 330 温度範囲で 49.33 % 、分解の 3 つの異なる質量損失を示す。H P L C データの分析は、遊離塩基 (70 面積 %) およびイソニコチニアミド (24 %) の両方が存在することを示す。 <sup>1</sup> H - N M R データの分析は、遊離塩基およびイソニコチニアミドが存在し、シフトが観察されないことを示し、共結晶が形成されていることを意味する。F T - I R は

40

50

化学構造を確認する。DVSデータの分析は、共結晶についての長い乾燥曲線を示す。わずか0.2%質量取り込みが95RH%で観察でき、共結晶は吸湿性ではないことを示す。

## 【表3】

表2. FP-212遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶のスケールアップの分析結果

溶媒	見かけ	吸湿性(%)	DSC (T <sub>ピーク</sub> °C)	質量損失(%)	HPLC純度(面積%)
メタノール	褐色粘性固体	0.2	150	2 12 49	95*

10

\* 遊離塩基および共形成剤

## 【0040】

各々1gスケールで、共結晶形成のための実質的に同様な条件を使用する第二および第三実験において、表3および4に示すXPRDピークリストおよび図4Aおよび4B(拡大図)に重層したXPRDパターンを有する、ITI-007遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶の第二バッチおよび第三バッチが得られる。2つのXRPD画像は類似性質を示すが、シグナルがわずかにシフトしている。第三バッチのカウント総数は第二バッチより低く、第三バッチが低結晶性であることを示す。これら共結晶の分析結果を表5に示す。DSC、TGAおよびIRも類似するが、第三バッチはわずかに高い吸湿性を示す。<sup>1</sup>H-NMR測定値は、2サンプル間で実質的に同一である。

20

## 【表4】

表3. ITI-007遊離塩基-イソニコチニアミド  
共結晶のXRPDピークリスト(Cuアノード、Niフィルター)

#	角度	d値	相対強度
1	7.963882	11.0927	0.002458
2	11.65348	7.587623	0.013524
3	11.78524	7.503086	0.017218
4	15.72311	5.631677	0.004795
5	22.50592	3.947402	0.009079
6	23.22379	3.826982	0.569613
7	23.37663	3.802305	1
8	23.53861	3.776506	0.608281
9	28.64521	3.113816	0.004175
10	31.57043	2.831653	0.004148
11	35.14606	2.551328	0.004628
12	36.78199	2.441522	0.002748

30

## 【0041】

40

50

## 【表 5】

表4. I T I - 0 0 7 遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶のX R P D ピークリスト(C u アノード、N i フィルター)

#	角度	d 値	相対強度
1	10.01664	8.823558	0.002930797
2	11.30988	7.817352	0.009636792
3	11.55688	7.650827	0.01243575
4	14.6707	6.033215	0.007486716
5	18.59368	4.768201	0.01767226
6	20.89626	4.247697	0.01881626
7	22.01591	4.034141	0.02451535
8	22.29845	3.983659	0.03924818
9	22.75855	3.904153	0.5554008
10	23.01218	3.861693	0.6624928
11	23.14237	3.840262	1
12	23.35175	3.806301	0.2673292
13	23.77056	3.740178	0.05490891
14	25.32314	3.514273	0.0251736
15	25.5077	3.489263	0.01991081
16	25.65148	3.47003	0.01780625
17	28.32257	3.148551	0.007050483
18	28.45931	3.133733	0.01060648
19	28.88088	3.088941	0.01418584
20	29.81001	2.994745	0.007920966
21	29.99828	2.976378	0.006387871
22	31.99688	2.794879	0.008947632
23	32.12895	2.783691	0.01130965
24	32.37051	2.763468	0.007447935
25	36.45062	2.462954	0.01525544
26	36.66513	2.449035	0.01064236

## 【0 0 4 2】

## 【表 6】

表5. I T I - 0 0 7 遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶の第二および第三スケールアップの結果

バッチ	X R P D	吸湿性(%)	D S C (T ピーク ℃)	質量損失 (%) (先の融 解事象)	<sup>1</sup> H - N M R比(遊離 塩基/共 形成剤)	I R (比較%)
2	クラスター-ピーク	0.2	150	2.27	1 : 1	84%遊離塩基 14%共形成剤
3	クラスター-ピーク	0.9	149	1.68	1 : 1	86%遊離塩基 18%共形成剤

## 【0 0 4 3】

I T I - 0 0 7 遊離塩基-イソニコチニアミド共結晶の第三バッチを使用して、溶解度試

験を、浸透フラスコ法を使用して行う。約 10 mg の共結晶をバイアルに量り入れ、溶媒を段階的に添加する。いくつかの溶媒の添加で、結晶化が観察される。メタノール、アセトンまたはエタノールの使用は、共結晶を溶解させ、溶液となる。その後の蒸発は、固体を生じ、これを X P R D で分析する。対照的に、ジクロロメタン、メチル t - ブチルエーテル、酢酸エチル、アセトニトリルまたはトルエンの使用は、溶媒を添加すると同時に結晶が形成される。得られた結晶を単離し、また X R P D で分析する。メタノール、ジクロロメタン、メチル t - ブチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、エタノール、アセトニトリルおよびトルエンの全てから得られた物質の X R P D パターンは、元の共結晶主要ピークから優勢ピーク相殺を有する共通の新規 X P R D パターンを示す。これらの X P R D パターンを図 5 に重層して示し、さらなる共結晶形態または共結晶多形の形成を示唆する。溶解度試験における水または n - ヘプタンは、元の共結晶との相互作用をもたらさず、酢酸の使用は、即時の分解をもたらす。

#### 【 0 0 4 4 】

##### 実施例 2 : ニコチニアミド共結晶

メタノール中のニコチニアミドとのスラリー実験について、固体が形成され、それについて、T G A - D S C は T ピーク = 120 の吸熱事象を示す。この事象は、遊離塩基 (T ピーク = 120.9 ) の吸熱事象に類似し、それ故に、H P L C および <sup>1</sup> H - N M R 分析を実施する。H P L C は、遊離塩基および共形成剤の両方が存在することを示し、また <sup>1</sup> H - N M R も両方の存在を示し、遊離塩基 - ニコチニアミド共結晶が形成されたことを意味する。物質の X R P D 分析を図 2 に示し、そこで、上部スペクトルは共結晶のものであり、下部スペクトルは対照として提供するニコチニアミド結晶のものである。

#### 【 0 0 4 5 】

ニコチニアミドを使用する他のスラリー実験の T G A - D S C 分析は融解事象を何れも示さず、アセトニトリルまたは酢酸エチル中で実施した実験が共結晶を形成しないことを示す。この実験をグラムスケールで繰り返す。まず、I T I - 007 遊離塩基およびニコチニアミドを各々メタノールに溶解する。続いて、得られた溶液を、1 : 1 比でバイアルに添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌するが、沈殿は観察されない。溶液を減圧下蒸発させて、褐色粘性固体を得る。この褐色粘性固体の X R P D 分析は、これがニコチニアミド自体であることを示す。

#### 【 0 0 4 6 】

さらなる実験を実施して、ニコチニアミド共結晶の製造およびスケールアップのための他の溶媒系を評価する。スラリー実験を、100  $\mu$ L の溶媒中の 25 mg の I T I - 007 遊離塩基および 8.6 mg のニコチニアミド共形成剤で、24 時間攪拌で実施する。結果は、メタノールまたはエタノールを使用したとき、I T I - 007 遊離塩基およびニコチニアミドの両方が溶解して、溶液となることを示す。イソプロパノール、2 - ブタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、2 - ブタノン、テトラヒドロフランまたはジ - イソプロピルエーテルを使用する試みにおいて、溶解は生じず、白色 / 褐色粘性固体が溶媒に懸濁しているように見える。水を使用したとき、溶解は同様に生じず、粘性褐色固体が水に懸濁しているように見える。固体を濾過し、X R P D で分析する。有機溶媒の X R P D 分析はニコチニアミドの存在を示し、水溶液について、固体は非晶質である。これは、この 10 溶媒中、メタノールまたはエタノールのみが共結晶形成の可能性を示したと考えられる。メタノールおよびエタノール溶液の蒸発は粘性固体をもたらす。エタノール蒸発から得られた固体を X R P D により分析し、ニコチニアミドに対応するピークを示す。対照的に、メタノール蒸発から得られた固体を X P R D により分析し、共結晶の形成に一致する。X R P D スペクトルを、メタノールから得られた C C 1 (スラリー) として図 3 に示す。ニコチニアミド対照結晶を比較のために示す。

#### 【 0 0 4 7 】

共結晶はまた冷却結晶化法の使用を試みる。25 mg の I T I - 007 遊離塩基および 8.6 mg のニコチニアミド共形成剤を 200  $\mu$ L の溶媒と合わせ、50 に加熱する。混合物を 50 で 1 時間維持し、次いで、5 / 時間の速度で 5 に冷却する。結果は、メタノ

10

20

30

40

50

ール、エタノール、イソプロパノールまたは2-ブタノールを使用したとき、ITI-007遊離塩基およびニコチニアミドの両方が溶解して、溶液となり、これは冷却しても溶液のままであることを示す。対照的に、アセトニトリル、酢酸エチル、2-ブタノン、テトラヒドロフランまたはジ-イソプロピルエーテルの使用は溶解をもたらさず、むしろ、冷却後、白色/褐色粘性固体が回収される。水を使用したとき、溶解は同様に生じず、粘性褐色固体が回収される。固体を濾過し、XRPDにより分析する。非アルコール性有機溶媒のXRPD分析はニコチニアミドの存在を示し、水溶液について、固体は非晶質である。これは、これらの10溶媒中、アルコールのみが、共結晶形成の可能性を示したと考えられる。アルコール性溶液の蒸発は、各々粘性固体をもたらす。イソプロパノールおよび2-ブタノール蒸発から得られた固体をXRPDで分析し、ニコチニアミドに対応するピークを示す。対照的に、メタノールおよびエタノール蒸発から得られた固体をXPRDで分析し、共結晶の形成に一致する。XRPDスペクトルを、メタノールから得られたCC1(冷却)およびエタノールから得られたCC2(冷却)として図3に示す。ニコチニアミド対照結晶を比較のために示す。

【図面】

【図1】

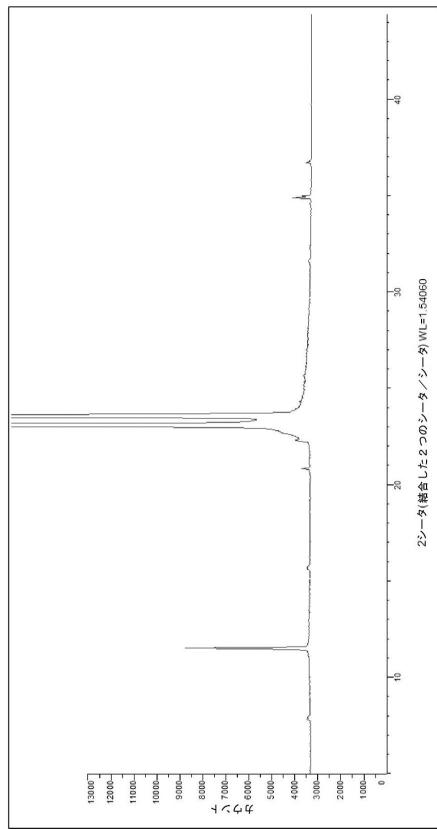


FIG. 1

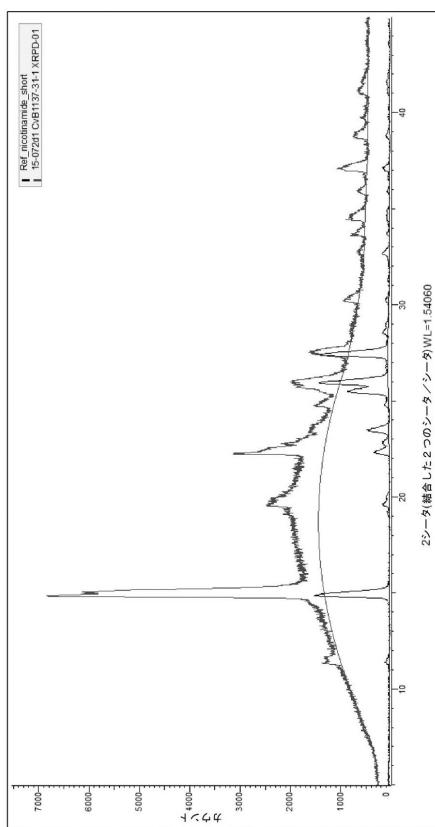


FIG. 2

10

20

30

40

50

【図3】

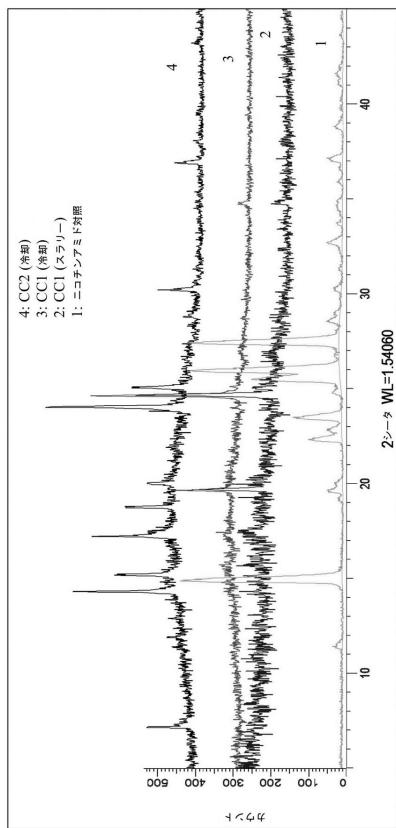


FIG. 3

【図4 A】

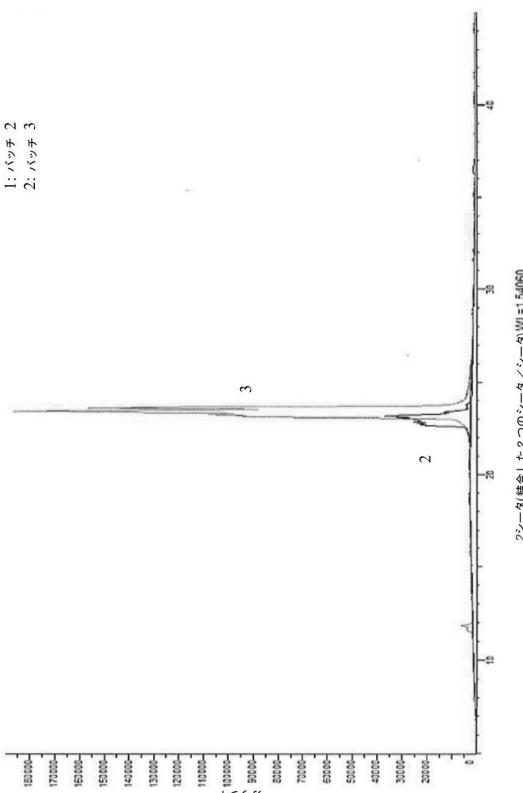


FIG. 4A

10

20

30

40

【図4 B】

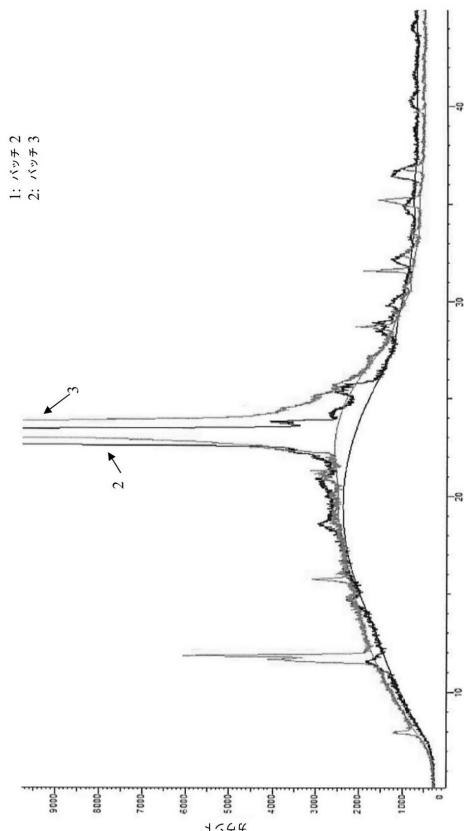


FIG. 4B

【図5】

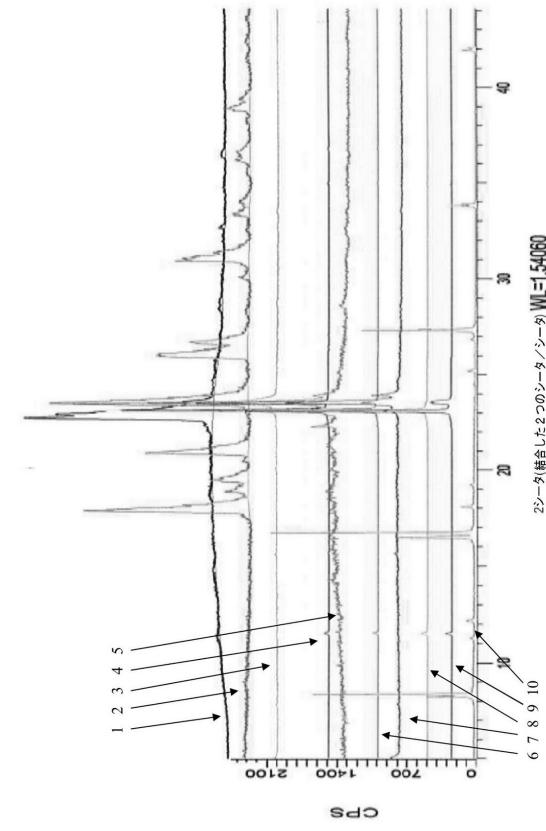


FIG. 5

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	9/52	
			A 6 1 P	25/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・ストリート430番、ス威ート900、イントラ-セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

## (72)発明者 エドウィン・アレット

アメリカ合衆国10016ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・ストリート430番、ス威ート900、イントラ-セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

審査官 早乙女 智美

## (56)参考文献 特表2011-523949 (JP, A)

特表2011-513485 (JP, A)

特表2003-502331 (JP, A)

特表2010-521464 (JP, A)

特表2013-525352 (JP, A)

国際公開第2014/145192 (WO, A1)

国際公開第2015/085004 (WO, A1)

GADADE, D. D. et al. , Pharmaceutical Cocrystals: Regulatory and Strategic Aspects, Design and Development , Advanced Pharmaceutical Bulletin , 2016年 , 6(4) , pp. 479-494

Crystal Growth & Design , 2009年 , Vol.9, No.6 , p.2950-67

CHANDRAMOULI, Y. et al. , International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis , 2012年 , Vol. 2, No. 2 , pp. 91-100

高田則幸 , 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択 , PHARM STAGE , Vol.6, No. 10 , 2007年01月15日 , p.20-25

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )