(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7532718号
(P7532718)

(45)発行日　令和6年8月14日(2024.8.14)

(24)登録日　令和6年8月5日(2024.8.5)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 307/14 (2006.01)		C07D	307/14	CSP
A61K 31/341 (2006.01)		A61K	31/341	
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/28	

請求項の数　22　（全81頁）

(21)出願番号　特願2020-555811(P2020-555811)
(86)(22)出願日　平成31年4月12日(2019.4.12)
(65)公表番号　特表2021-521188(P2021-521188A)
(43)公表日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/027369
(87)国際公開番号　WO2019/200345
(87)国際公開日　令和1年10月17日(2019.10.17)
審査請求日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　62/656,435
(32)優先日　平成30年4月12日(2018.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査

(73)特許権者　519448577
アナベックス ライフ サイエンス コーポレイション
アメリカ合衆国 １０１１１ ニューヨーク州 ニューヨーク ５ アベニュー ６３０、２０階
(74)代理人　100084995
弁理士　加藤 和詳
(72)発明者　ミスリング、クリストファー ユー.
アメリカ合衆国 １００１９ ニューヨーク州 ニューヨーク、セブンス フロア ウエスト フィフティーセカンド ストリート、５１ アナベックス ライフ サイエンス コーポレイション. 内
(72)発明者　セルヴェイ、アラーニ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　物質のＡ２－７３結晶多形組成物およびそれらの使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）の結晶であって、前記結晶はＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩまたはＡ２－７３遊離塩基形態Ｉであり、

前記Ａ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩは、１０．６９、１１．９３、１２．０５、１２．１４、１４．５１、１４．８５、１５．７８、１５．９２、１８．９７、２０．５５、２０．９８、２１．４２、２１．４９、２２．５６、２３．０５、２３．２５、２３．６９、２３．８３、２３．９８、及び２４．８２にＸＲＰＤピークを有し、

前記Ａ２－７３遊離塩基形態Ｉは、１０．３８、１０．８２、１１．５９、１２．８９、１３．９１、１５．５０、１６．２４、１６．９５、１７．４６、１７．７０、１７．９８、１９．０６、２０．２１、２０．９３、２１．２７、２１．７３、２２．０９、２３．５３、２４．１８、及び２５．７１におけるＸＲＰＤピークを特徴とする、結晶。

【請求項２】

治療有効量のテトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）を、Ａ２－７３遊離塩基形態ＩまたはＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩから選択される形態の結晶として含む、剤形であって、

前記Ａ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩは、１０．６９、１１．９３、１２．０５、１２．１４、１４．５１、１４．８５、１５．７８、１５．９２、１８．９７、２０．５５、２０．９８、２１．４２、２１．４９、２２．５６、２３．０５、２３．２５、２３

．６９、２３．８３、２３．９８、及び２４．８２におけるＸＲＰＤピークを特徴とし、
前記Ａ２－７３遊離塩基形態Ｉは、１０．３８、１０．８２、１１．５９、１２．８９、１３．９１、１５．５０、１６．２４、１６．９５、１７．４６、１７．７０、１７．９８、１９．０６、２０．２１、２０．９３、２１．２７、２１．７３、２２．０９、２３．５３、２４．１８、及び２５．７１におけるＸＲＰＤピークを特徴とする、剤形。
【請求項３】
前記剤形が、延長放出のために製剤化されている、請求項２に記載の剤形。
【請求項４】
前記剤形が、経皮パッチである、請求項３に記載の剤形。
【請求項５】
前記剤形が、腸溶性コーティング経口製剤である、請求項３に記載の剤形。
【請求項６】
前記腸溶性コーティング経口製剤が、５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基形態Ｉを含む、請求項５に記載の剤形。
【請求項７】
前記腸溶性コーティング経口製剤が、３０ｍｇのＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩを含む、請求項５に記載の剤形。
【請求項８】
テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）の送達のための医薬製剤であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基形態ＩまたはＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩから選択される形態のＡ２－７３の結晶を含み、
前記Ａ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩは、１０．６９、１１．９３、１２．０５、１２．１４、１４．５１、１４．８５、１５．７８、１５．９２、１８．９７、２０．５５、２０．９８、２１．４２、２１．４９、２２．５６、２３．０５、２３．２５、２３．６９、２３．８３、２３．９８、及び２４．８２におけるＸＲＰＤピークを特徴とし、
前記Ａ２－７３遊離塩基形態Ｉは、１０．３８、１０．８２、１１．５９、１２．８９、１３．９１、１５．５０、１６．２４、１６．９５、１７．４６、１７．７０、１７．９８、１９．０６、２０．２１、２０．９３、２１．２７、２１．７３、２２．０９、２３．５３、２４．１８、及び２５．７１におけるＸＲＰＤピークを特徴とする、医薬製剤。
【請求項９】
前記医薬製剤が、化学増強剤、湿潤剤、感圧接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、アジュバント、担体、賦形剤、ビヒクル、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される１種類または複数種類の薬学的に許容される非薬効成分（excipient）をさらに含む、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項１０】
前記１種類または複数種類の非薬効成分が、経口投与、経皮投与、非経口投与、腹腔内投与、血管内投与、皮下投与、吸入スプレーによる投与、直腸投与、または肺内投与用に選択される、請求項９に記載の医薬製剤。
【請求項１１】
前記医薬製剤が、延長送達用である、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項１２】
前記医薬製剤が、経皮パッチである、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項１３】
経皮パッチが毎週交換される、請求項１２に記載の医薬製剤。
【請求項１４】
前記経皮パッチが、対象の血液中のＡ２－７３のレベルを、１０ｎｇ／ｍｌ～１２ｎｇ／ｍｌの範囲に維持する、請求項１２に記載の医薬製剤。
【請求項１５】
前記医薬製剤が、経口製剤である、請求項８に記載の医薬製剤。

【請求項１６】
前記経口製剤が、５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基形態Ｉを含む腸溶性コーティング経口錠剤である、請求項１５に記載の医薬製剤。
【請求項１７】
前記経口製剤が、３０ｍｇのＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩを含む腸溶性コーティング経口錠剤である、請求項１５に記載の医薬製剤。
【請求項１８】
前記医薬製剤が、０．１～５ｇのＡ２－７３遊離塩基形態ＩまたはＡ２－７３フマル酸水素塩形態ＩＩＩを含む皮下剤形である、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項１９】
アルツハイマー病の治療のために用いられる、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項２０】
進行性認知症の治療のために用いられる、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項２１】
神経変性疾患の治療のために用いられる、請求項８に記載の医薬製剤。
【請求項２２】
前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ハンチントン病、運動ニューロン病（ＭＮＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、および脊髄筋萎縮症（ＳＭＡ）からなる群から選択される、請求項２１に記載の医薬製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年４月１２日に出願された米国仮特許出願第６２／６５６，４３５号の利益を主張するものであり、その開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、一般的に、テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）の結晶形態、それらを含有する剤形、およびそれらを治療で使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（ＡＮＡＶＥＸ２－７３またはＡＶ２－７３）は、低マイクロモル範囲の親和性を有する混合ムスカリン受容体リガンドおよびＳｉｇ－１Ｒアゴニストである。Ａ２－７３は、神経発達障害および神経保護特徴を治療することができる。例えば、より良好なバイオアベイラビリティ、より良好な安定性、または薬学的に活性な化合物の強化された送達を示す改善された薬物製剤が、一貫して求められ、より完全に特徴付けられる新規の薬物分子が継続的に必要とされている。神経変性疾患を治療する方法に対する継続的な必要性も存在する。
【発明の概要】
【０００４】
一態様において、本開示は、テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）の結晶形態を包含し、結晶形態は、塩または遊離塩基である。塩は、塩酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、リン酸二水素塩、安息香酸塩、メシル酸塩、エジシル酸塩（ｅｄｙｓｉｌａｔｅ）、およびシュウ酸塩などの任意の薬学的に許容される塩であり得る。本明細書に開示される医薬製剤、剤形、および方法のうちのいずれかにおいて、結晶性Ａ２－７３は、本明細書に開示される遊離塩基、または塩酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、リン酸二水素塩、安息香酸塩、メシル酸塩、エジシル酸塩（ｅｄｙｓｉｌａｔｅ）、およびシュウ酸塩のうちのいずれか１種類または複数種類を含む本明細書に開示される塩であり得ることが理解されるものとする。
【０００５】

Ａ２－７３が塩酸塩である場合、塩酸塩は、図４、図６、図８、図９、図１０、図１１、図１２、および図１４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる。図４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる塩酸塩は、図２および図３に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ得る。図６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる塩酸塩は、図５に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ得る。図８に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる塩酸塩は、図７に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ得る。図１４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる塩酸塩は、図１３に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられる。

【０００６】

Ａ２－７３の結晶形態は、硫酸塩であり得る。硫酸塩は、図１８および図１９に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。図１８に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる硫酸塩は、図１７に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられ得る。

【０００７】

Ａ２－７３の結晶形態は、メシル酸塩であり得る。メシル酸塩は、図２０に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。

【０００８】

Ａ２－７３の結晶形態は、シュウ酸塩であり得る。シュウ酸塩は、図２１、図２２、および図２３に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。

【０００９】

Ａ２－７３の結晶形態は、リン酸二水素塩であり得る。リン酸二水素塩は、図２５に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。図２５に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられるリン酸二水素塩は、図２４に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられる。

【００１０】

Ａ２－７３の結晶形態は、エジシル酸塩（ｅｄｙｓｉｌａｔｅ）であり得る。エジシル酸塩（ｅｄｙｓｉｌａｔｅ）は、図２６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。

【００１１】

Ａ２－７３の結晶形態は、安息香酸塩であり得る。安息香酸塩は、図２７に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。

【００１２】

Ａ２－７３の結晶形態は、フマル酸塩であり得る。フマル酸塩は、図２９、図３０、図３２、図３３、および図３４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。図２９に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられるフマル酸塩は、図２８に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられ得、図３２に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられるフマル酸塩は、図３１に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられ得る。

【００１３】

Ａ２－７３の結晶形態は、遊離塩基であり得る。遊離塩基は、図１６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられ得る。図１６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる結晶形態は、図１５に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられる。

【００１４】

別の態様において、本開示は、治療有効量のＡ２－７３を、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩からなる群から選択される結晶形態で含む剤形を包含する。剤形は、約１ｍｇ～約５０ｇ、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約１ｍｇ～約１００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含み得る。

【００１５】

剤形は、結晶性Ａ２－７３の延長放出のために製剤化され得る。任意の剤形において、

結晶性Ａ２－７３は、遊離塩基であり得、剤形は、約１ｍｇ～約５００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。剤形は、経皮パッチであり得る。経皮パッチは、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含有し得る。剤形は、腸溶性コーティング経口製剤であり得、製剤は、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。

【００１６】

任意の剤形において、結晶性Ａ２－７３は、薬学的に許容される塩であり得る。薬学的に許容される塩は、フマル酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、リン酸二水素塩、エジシル酸塩、安息香酸塩、塩酸塩、およびシュウ酸塩からなる群から選択され得る。いくつかの態様において、Ａ２－７３塩は、フマル酸塩であり、剤形は、経皮パッチであり得る。経皮パッチは、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含有し得る。

【００１７】

いくつかの態様において、剤形は、腸溶性コーティング経口製剤であり得る。腸溶性コーティング経口製剤は、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、または約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。

【００１８】

別の態様において、本開示は、Ａ２－７３の送達のための医薬製剤を包含する。製剤は、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む。

【００１９】

医薬製剤は、化学増強剤、湿潤剤、感圧接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、アジュバント、担体、賦形剤、ビヒクル、およびそれらの任意の組み合わせから選択される１種類または複数種類の薬学的に許容される非薬効成分（excipient）をさらに含み得る。１種類または複数種類の非薬効成分は、経口投与、経皮投与、非経口投与、腹腔内投与、血管内投与、皮下、吸入スプレーによる投与、直腸投与、または肺内投与ための製剤を調製するために選択され得る。

【００２０】

任意の医薬製剤において、結晶性Ａ２－７３は、遊離塩基、および任意の薬学的に許容される塩から選択され得る。医薬製剤の一態様において、結晶性Ａ２－７３は、フマル酸塩、または塩酸塩である。医薬製剤は、例えば、結晶性Ａ２－７３を約１重量％～約１００重量％含む経口製剤であり得る。

【００２１】

医薬製剤は、結晶性Ａ２－７３の延長送達のために調製され得、約１ｍｇ～約５０ｇの結晶性Ａ２－７３を含み得る。延長送達製剤は、例えば、約０．５ｇ～約３ｇの結晶性Ａ２－７３を含む皮下注射可能な投与製剤であり得る。

【００２２】

医薬製剤は、経皮パッチであり得る。パッチは、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。パッチはまた、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。

【００２３】

製剤は、経口製剤でもあり得る。経口製剤は、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、または約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。経口製剤は、Ａ２－７３塩酸塩を含み得る。

【００２４】

延長送達製剤は、約０．１～約５ｇの結晶性Ａ２－７３を含む皮下剤形であり得る。

【００２５】

さらに別の態様において、本開示は、Ａ２－７３の延長送達のための経皮パッチを包含する。パッチは、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含み得る。経皮パッチは、例えば、マトリックスパッチであり得る。パッチは、化学増強剤、湿潤剤、感圧性接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑

剤、およびこれらの任意の組み合わせから選択される１種類または複数種類の成分をさらに含み得る。パッチは、全方向にパッチを越えて延在する末梢感圧接着剤によって覆われ得る。

【００２６】

Ａ２－７３遊離塩基を含む経皮パッチは、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含有し得る。

【００２７】

経皮パッチは、Ａ２－７３フマル酸塩を含み得る。Ａ２－７３フマル酸塩を含むパッチは、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含有し得る。

【００２８】

対象の皮膚と接触する経皮パッチの表面積は、約１ｃｍ^2～約２０ｃｍ^2、約３ｃｍ^2～約５ｃｍ^2、または約８ｃｍ^2～約１０ｃｍ^{2}の範囲であり得る。パッチは、例えば、約１日～約７日の範囲の期間にわたってＡ２－７３の延長放出を提供するように構成され得る。さらに、パッチは、約２５０～３５０μｇ／ｃｍ^2／ｈの範囲のマトリックスからのＡ２－７３の経皮最大流量を有し得る。

【００２９】

他の態様において、本開示は、Ａ２－７３の延長送達のための経口製剤を包含する。経口製剤は、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態と、コアを取り囲む腸溶性コーティングと、を含むコアを含む。

【００３０】

経口製剤は、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基の範囲であり得るＡ２－７３遊離塩基を含み得る。経口製剤はまた、コアに、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、もしくは約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩、または約３５重量％～約４０重量％のＡ２－７３遊離塩基もしくはＡ２－７３フマル酸塩の範囲であり得るＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。経口製剤はまた、コアに、約５５重量％～約７０重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩、約０．３重量％～約０．９重量％のステアリン酸マグネシウム、および約０．０５重量％～約０．５重量％のコロイド状二酸化ケイ素を含み得る。ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩は、ｐＨが約５．５以上の水溶液中に可溶性であり得、第２のグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩は、ｐＨが約６．８以上の水溶液中に可溶性であり、およびそれらの組み合わせである。製剤は、約１日～約３日の範囲の期間にわたってＡ２－７３の延長放出を提供し得、約１５～約３０ｍｇ／日のＡ２－７３を対象に送達し得る。

【００３１】

一態様において、本開示は、Ａ２－７３の投与を、それを必要とする対象において行う方法を包含する。本方法は、Ａ２－７３を、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３の薬学的に許容される塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態で対象に投与することを含む。本方法の様々な態様において、結晶性Ａ２－７３は、本明細書に開示されるような結晶性Ａ２－７３遊離塩基、もしくはＡ２－７３の薬学的に許容される塩を含む剤形または医薬製剤で投与され得る。剤形は、本明細書に開示されるような即時放出剤形または延長放出剤形であり得る。特定の態様において、塩は、フマル酸塩、または塩酸塩であり得る。他の態様において、結晶性Ａ２－７３は、約３０日、約６０日、約１２０日、または約１８０日の期間にわたって対象に投与され得る。

【００３２】

一態様において、投与は、経皮パッチを使用して皮膚投与され得る延長放出剤形を使用して投与することを含み得る。経皮パッチは、例えば、毎日、隔日、毎週、１０日～２週間毎、もしくは毎月、またはそれ以上など、定期的に交換され得る。一態様において、経皮パッチは、対象の血液中のＡ２－７３のレベルを、期間にわたって約５ｎｇ／ｍｌ～約１５ｎｇ／ｍｌの範囲、特に、約１０ｎｇ／ｍｌに維持し得る。

【００３３】

別の態様において、投与は、結晶性Ａ２－７３を含む腸溶性コーティング経口剤形を使

用して投与することを含み得る。腸溶性コーティング経口剤形は、毎日、または隔日投与され得、約１５～約３０ｍｇ／日のＡ２－７３を送達し得る。結晶性Ａ２－７３を含む腸溶性コーティング経口剤形は、例えば、約１日、約２日（約４８時間）、３日（約７２時間）、約４日、約５日、約６日、約７日、またはそれ以上であり得る長期期間にわたってＡ２－７３の投与を提供し得る。

【００３４】

別の態様において、本開示は、アルツハイマー病の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を対象に投与することを含む、方法を包含する。

【００３５】

別の態様において、本開示は、進行性認知症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を対象に投与することを含む、方法を包含する。

【００３６】

本方法のうちのいずれにおいても、投与される剤形は、本明細書に記載されるような延長剤形であり得る。

【００３７】

別の態様において、本開示は、抗神経変性有効量のＡ２－７３を含む、神経変性疾患の治療のための医薬組成物を包含する。治療有効量は、約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ、約１ｍｇ～約６０ｍｇ、約３０ｍｇ～約５０ｍｇ、または約３ｍｇ～約５ｍｇの範囲であり得る。

【００３８】

別の態様において、本開示は、神経変性疾患の治療のために有効な抗神経変性有効量のＡ２－７３を含む剤形を包含する。抗神経変性有効量のＡ２－７３の量は、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇまたは約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇであり得る。

【００３９】

一態様において、本開示は、神経変性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法を包含する。本方法は、抗神経変性有効量のＡ２－７３を対象に投与することを含む。変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病（ＭＮＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、または脊髄筋萎縮症（ＳＭＡ）であり得る。

【００４０】

Ａ２－７３の抗神経変性有効量は、約０．５ｍｇ／日～約１００ｍｇ／日、約１～約６０ｍｇ／日、約２０～約５０ｍｇ／日、約２０～約３０ｍｇ／日、または約１５～約２５ｍｇ／日であり得る。さらに、抗神経変性有効量のＡ２－７３を対象に投与することは、約１０ｎｇ／ｍｌ、または約１２ｎｇ／ｍｌのＡ２－７３の血液レベルを提供し得る。

【図面の簡単な説明】

【００４１】

【図１】Ａｎａｖｅｘ２－７３（塩酸塩）固体形態のためのＸＲＰＤパターンのオーバーレイである。

【図２】偏光中の形態Ｉ結晶の顕微鏡写真を示す。

【図３】昇華によって得られた形態Ｉの結晶の顕微鏡写真である。

【図４】銅Ｋα放射線についての単結晶結果に由来するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩのＸＲＰＤパターン、対、形態Ｉの単離されたバルク試料について得られた実験的に測定されたＸＲＰＤパターンを示す。

【図５】形態ＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。

【図６】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＩＩのＸＲＰＤパターン、対、単結晶由来のＸＲＰＤパターンを示す。

【図７】形態ＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。

【図８】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン、対、単結晶由来のＸＲＰＤパターンを示す。

【図９】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＩＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【図１０】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＶのＸＲＰＤパターンを示す。
【図１１】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＶＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【図１２】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＶＩＩのＸＲＰＤパターンを示す。
【図１３】形態ＶＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図１４】銅Ｋα放射線を使用して得られた形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤパターン、対、単結晶由来のＸＲＰＤパターンを示す。
【図１５】遊離塩基形態Ｉの非偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図１６】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３遊離塩基形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図１７】Ａｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図１８】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図１９】Ａｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態ＩＩのＸＲＰＤパターン。
【図２０】Ａｎａｖｅｘ２－７３メシル酸塩形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図２１】Ａｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図２２】Ａｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩのＸＲＰＤパターン。
【図２３】Ａｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン。
【図２４】Ａｎａｖｅｘ２－７３リン酸二水素形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図２５】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３リン酸二水素形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図２６】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡ２－７３エジシル酸形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図２７】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡ２－７３安息香酸塩形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図２８】Ａｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図２９】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡ２－７３フマル酸水素形態ＩのＸＲＰＤパターン。
【図３０】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡ２－７３フマル酸水素形態ＩＩのＸＲＰＤパターン。
【図３１】Ａｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）。
【図３２】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン。
【図３３】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩＶのＸＲＰＤパターン。
【図３４】銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＶのＸＲＰＤパターン。
【図３５Ａ】Ｓｉｇ－１Ｒ活性化は、自食作用活性を増強する。図３５Ａは、ＡＮＡＶＥＸ２－７３の添加時の自食作用流量のウェスタンブロットの結果を定量化するウェスタンブロットおよびプロットを示す。
【図３５Ｂ】図３５Ｂは、ＰＲＥ－０８４の添加時の自食作用流量のウェスタンブロットの結果を定量化するウェスタンブロットおよびプロットである。統計は、平均＋／－ＳＤとして図示される。＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊ｐ＜０．０１、ｔ検定、ｎ＝４。
【図３５Ｃ】図３５Ｃは、ＧＦＰ－ＬＣ３Ｂレポーター構築物で安定的にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３細胞中の点を定量化する代表的な共焦点蛍光顕微鏡画像およびプロットを図示する（スケールバー＝それぞれ、２０μｍまたは１０μｍ。３つの独立した実験において、１回の処理につき３０個の細胞。＊＊＊ｐ＜０．００１、ｔ検定。
【図３６Ａ】Ｓｉｇ－１Ｒ活性化は、ＵＬＫ１活性化を刺激し、異なる自食作用ネットワーク因子の発現レベルに影響を与える。図３６Ａは、ＡＮＡＶＥＸ２－７３によるＨｅＬａ細胞の処理時のセリン５５５（ｐＳ５５５）におけるＵＬＫ１リン酸化のウェスタンブ

ロット、およびウェスタンブロットの結果を定量化するプロットを示す。統計は、平均±ＳＤとして図示される。＊＊ｐ＜０．０１、ｔ検定、ｎ＝４。
【図３６Ｂ】図３６Ｂは、ＰＲＥ－０８４によるＨｅＬａ細胞の処理時のセリン５５５（ｐＳ５５５）におけるＵＬＫ１リン酸化のウェスタンブロットを示す。統計は、平均±ＳＤとして図示される。＊ｐ＜０．０５、ｔ検定、ｎ＝４。
【図３６Ｃ】図３６Ｃは、自食作用ｑＰＣＲアレイを用いて分析された自食作用ネットワーク因子の相対的な発現レベルを図示するプロットである。各遺伝子の発現は、対照細胞に関連して図示され（１に設定）、上方制御または下方制御についての閾値は、それぞれ、１．５および０．６７として定義される。
【図３７Ａ】ＡＮＡＶＥＸ２－７３によるＳｉｇ－１Ｒ活性化は、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ中の自食作用を増強する。図３７Ａは、ワームをＡＮＡＶＥＸ２－７３で処理した後のＧＦＰ－ＬＧＧ１のウェスタンブロットの結果を定量化するウェスタンブロットおよびプロットを示す。統計は、平均±ＳＤとして図示される。＊ｐ＜０．０５、ｔ検定、ｎ＝３。
【図３７Ｂ】図３７Ｂは、ＡＮＡＶＥＸ２－７３およびＢａｆｉＡ$_1$またはＤＭＳＯで処理されたＣ．ｅｌｅｇａｎｓの代表的な共焦点蛍光顕微鏡画像、および顕微鏡画像中の点の数を定量化するプロットである。スケールバー＝５０および２５ｇｍ。矢印は、自食胞構造物を示す。ＧＦＰ陽性点＋ＢａｆｉＡ$_1$を、対照＊＊＊ｐ＜０．００１、ｔ検定における点と比較して、示されるとおりに自食作用流量を計算した。
【図３８Ａ】ＡＮＡＶＥＸ２－７３によるＳｉｇ－１Ｒ活性化は、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓにおけるプロテオスタシス能力を増加させ、Ａβ４２誘発性麻痺を改善する。図３８Ａは、線虫の頭部領域におけるチオフラビンＳ陽性Ａβ４２凝集塊の代表的な共焦点蛍光顕微鏡画像を示す。スケールバー＝５０μｍ。
【図３８Ｂ】図３８Ｂは、Ａβ４２誘発性麻痺の分析のプロットである。ログランク検定を使用して統計を行った。１回の治療あたり合計約７０匹のワームを用いた３回の独立した実験。黒＝対照、ライトグレー＝５０μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３、ダークグレー＝１００！ＡＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
本開示は、遊離塩基または薬学的に許容される塩形態でのテトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（「Ａ２－７３」または「Ａｎａｖｅｘ２－７３」）の結晶多形が、経口、経皮、皮下、または他の投与形態に好適であり、投与時に、Ａ２－７４の即時放出または延長放出を提供するように製剤化され得るという驚くべき発見に部分的に基づいている。Ａ２－７３の結晶多形、剤形、およびＡ２－７３の結晶多形を含む製剤を以下に記載する。治療のためにＡ２－７３の結晶多形を使用する方法もまた開示され、神経保護のためのＡ２－７３の使用を包含し、神経保護は、神経変性疾患の治療を含む。
【００４３】
Ｉ．結晶多形
一態様において、本開示は、Ａ２－７３の結晶多形を提示する。各結晶多形は、遊離塩基形態であり得るか、または塩形態であり得る。結晶多形は、ＸＲＰＤおよび本明細書に提供される他のデータによって特徴付けられる。各結晶多形の特性を以下に記載する。
【００４４】
ａ．形態Ｉ、塩酸塩
形態Ｉは、無水の結晶性（複屈折板およびプレート断片）であり、単結晶Ｘ線分析を介して示され、ラセミ結晶を形成し、各個々の結晶が両方の鏡像異性体を含有することを意味する。形態Ｉは、塩酸塩の熱力学的に好ましいラセミ結晶形態であり、現在のＡｎａｖｅｘ２－７３活性医薬成分（ＡＰＩ）である。図２は、形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）を示す。図３は、昇華によって得られた形態Ｉの結晶を示す。
【００４５】
単結晶Ｘ線分析概要：

・結晶型：ラセミ
・空間群：単斜晶Ｐ２１／ｃ
・単位セルパラメータ：
ａ＝１４．１６２３（４）Å　α＝９０．００°
ｂ＝９．０９７４（３）Å　β＝１０２．１０３（３）°
ｃ＝１３．４０５２（４）Å　γ＝９０．００°
体積＝１６８８．７３（９）Å３
Ｚ＝４，Ｚ’＝１
密度（ρ計算値）＝１．２５０ｇ／ｃｍ３

【００４６】

銅Ｋα放射線についての単結晶結果に由来するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩのＸＲＰＤパターン、対、形態Ｉの単離されたバルク試料について得られた実験的に測定されたＸＲＰＤパターンを図４に示す。

【００４７】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表１に示す。

【表１】

表 1.Anavex2-73 形態 I についての XRPD ピーク

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
11.74	7.537	43
12.71	6.964	46
13.58	6.523	33
14.02	6.315	70
16.00	5.538	83
16.54	5.361	26
19.13	4.640	100
20.40	4.354	39
21.47	4.139	86
21.92	4.055	30
22.10	4.022	50
23.23	3.829	87
23.43	3.796	37
23.66	3.761	11
27.00	3.302	46
28.14	3.171	11
29.07	3.072	10
29.73	3.003	21
29.79	3.004	17
32.95	2.716	11

【００４８】

ｂ．形態ＩＩ、塩酸塩

形態ＩＩは、柱状（棒状）結晶からなる結晶性水和物（約一水和物）である。単結晶Ｘ線分析は、形態ＩＩが、ホモキラル結晶（個々の鏡像異性体の光学的に純粋な結晶の物理的混合物を意味する）からなる集合体であることを示す。形態ＩＩは、わずかに吸湿的であり、単結晶の結果は、Ａｎａｖｅｘ２－７３の１モルあたり０．８モルの水に基づいてモデル化されているが、結晶格子は、Ａｎａｖｅｘ２－７３の１モルあたり最大１．７５モルの水を潜在的に保持することができ、形態ＩＩをおそらく可変水和物とし、医薬品開発の観点から望ましくないことを示唆している。図５は、形態ＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）を示す。

【００４９】

単結晶Ｘ線分析概要：

結晶型：ホモキラル

空間群：Ｏｒｔｈｏｒｈｏｍｂｉｃ　Ｐ$2_1 2_1 2_1$

単位セルパラメータ：

ａ＝７．１０７３８（５）Å　α＝９０．００°

ｂ＝１４．２２６２０（１０）Å　β＝９０．００°

ｃ＝１７．１８５１０（１０）Å　γ＝９０．００°

体積＝１７３７．６０８（１６）$Å^3$

Ｚ＝４，Ｚ’＝１

密度（$ρ_{計算値}$）＝１．１７３ｇ／ｃｍ^3

【００５０】

銅Ｋα放射線についての単結晶結果に由来するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＩのＸＲＰＤパターン、対、形態ＩＩの単離されたバルク試料について得られた実験的に測定されたＸＲＰＤパターンを図６に示す。

【００５１】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表２に示す。

【表２】

表 2.Anavex2-73 形態 II の XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
7.61	11.622	19
8.23	10.743	34
10.75	8.228	11
12.03	7.359	19
12.45	7.107	60
13.59	6.515	26
14.63	6.054	23
16.51	5.371	20
17.05	5.202	20
17.36	5.108	66
19.48	4.557	100
19.75	4.496	14
20.47	4.339	50
21.19	4.192	18
21.67	4.101	37
22.34	3.979	30
23.17	3.838	16
27.93	3.194	39
29.97	2.982	17
30.50	2.931	17

【００５２】

ｃ．形態ＩＩＩ、塩酸塩

形態ＩＩＩは、柱状（棒状）形態を示す、わずかに吸湿性の無水結晶性材料である。いくつかの態様において、単結晶Ｘ線分析は、形態ＩＩＩが光学的に純粋な形態であることを示す。他の態様において、単結晶Ｘ線分析は、形態ＩＩＩが、ホモキラル結晶（個々の鏡像異性体の光学的に純粋な結晶の物理的混合物を意味する）からなる集合体であることを示す。形態ＩＩＩは、Ａｎａｖｅｘ２－７３の熱力学的に好ましい光学的に純粋な形態であるように見える。図７は、形態ＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）を示す。

【００５３】

単結晶Ｘ線分析概要：

・結晶型：ホモキラル

・空間群：Ｏｒｔｈｏｒｈｏｍｂｉｃ　Ｐ２１２１２１

・単位セルパラメータ：

ａ＝７．１０７３８（５）Å　α＝９０．００°

ｂ＝１４．２２６２０（１０）Å　β＝９０．００°

ｃ＝１７．１８５１０（１０）Å　γ＝９０．００°

体積＝１７３７．６０８（１６）Å３

Ｚ＝４，Ｚ’＝１

密度（ρ計算値）＝１．２１５ｇ／ｃｍ３

【００５４】

銅Ｋα放射線の単結晶結果に由来するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン、対、形態ＩＩＩの単離されたバルク試料について得られた実験的に測定されたＸＲＰＤパターン（図８）。

【００５５】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表３に示す。

【表３】

表 3.Anavex2-73 形態 III の XRPD ピーク

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.14	8.721	27
11.72	7.550	22
11.87	7.455	62
13.30	6.657	99
14.67	6.041	20
15.97	5.551	68
17.10	5.185	100
17.43	5.088	29
18.19	4.877	28
20.23	4.390	50
21.19	4.193	18
23.81	3.734	43
23.88	3.727	34
24.56	3.625	30
25.23	3.530	19
26.00	3.427	18
27.49	3.242	26
27.55	3.237	24
28.21	3.163	26
29.65	3.013	19

【００５６】

ｄ．形態ＩＶ、塩酸塩

形態ＩＶは、結晶性であり、水からのＡｎａｖｅｘ２－７３の凍結乾燥中に非晶質材料との物理的混合物として単離され得る。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＶのＸＲＰＤパターンを図９に示す。

【００５７】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＶについての１１個の最も強いＸＲＰＤピークを表４に示す。

【表４】

表 4.Anavex2-73 形態 IV の XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
11.92	7.424	56
12.45	7.111	100
13.83	6.403	82
15.57	5.691	61
18.65	4.759	35
20.42	4.350	44
21.35	4.161	57
21.94	4.052	70
23.37	3.807	37
23.95	3.716	41
26.74	3.334	10

【００５８】

ｅ．形態Ｖ、塩酸塩

形態Ｖは、結晶性であり、ジクロロメタンからのＡｎａｖｅｘ２－７３の回転蒸発時に単離され得る。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶのＸＲＰＤパターンを図１０に見ることができる。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態Ｖの２０個の最も強いＸＲＰＤピークは、表５に示すとおりである。

【表５】

表 5.

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
8.43	10.494	54
11.74	7.541	30
12.23	7.235	29
12.99	6.815	28
13.15	6.731	44
13.60	6.513	100
13.82	6.406	42
14.13	6.268	55
15.99	5.544	53
16.50	5.374	28
16.92	5.239	28
19.14	4.638	34
20.40	4.354	29
20.61	4.310	29
21.44	4.144	36
21.69	4.098	39
21.92	4.055	46
23.21	3.833	60
23.40	3.801	36
26.97	3.306	38

【００５９】

ｆ．形態ＶＩ、塩酸塩

形態ＶＩは、結晶性であり、Ａｎａｖｅｘ２－７３の水溶液を５℃に急速冷却すると単離した。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩのＸＲＰＤパターンが、図１１に見られる。

【００６０】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩの２０個の最も強いＸＲＰＤピークは、表６に示すとおりである。

【表６】

表 6.Anavex2-73 形態 VI の XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.72	8.253	8
11.29	7.836	75
11.46	7.723	15
11.79	7.506	35
15.85	5.591	13
16.30	5.439	8
17.26	5.138	21
18.45	4.810	32
20.43	4.347	100
20.59	4.314	18
22.30	3.986	15
23.55	3.778	14
23.86	3.730	29
25.89	3.438	70
25.94	3.435	73
26.84	3.322	10
28.65	3.116	13
31.90	2.806	9
33.60	2.665	11
33.68	2.661	13

【００６１】

ｇ．形態ＶＩＩ、塩酸塩

形態ＶＩＩは、結晶性および無水の両方であり、メタノールからのＡｎａｖｅｘ２－７３の空気蒸発を介して単離された。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩＩのＸＲＰＤパターンを図１２に示す。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表７に示す。

【表７】

表 7.Anavex2-73 形態 VII の XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
12.32	7.184	20
12.51	7.076	43
13.91	6.360	25
13.97	6.338	33
14.15	6.260	15
14.58	6.076	25
16.61	5.338	78
17.12	5.179	73
17.81	4.982	42
20.90	4.251	36
21.77	4.082	16
23.82	3.736	100
24.60	3.619	30
25.21	3.532	29
25.91	3.439	75
28.95	3.085	19
30.19	2.958	24
30.26	2.953	30
30.66	2.914	31
33.99	2.636	21

【００６２】

ｈ．形態ＶＩＩＩ、塩酸塩

形態ＶＩＩＩは、Ａｎａｖｅｘ２－７３の三水和結晶形態である。単結晶Ｘ線分析は、形態ＶＩＩＩがラセミ結晶からなることを示し、これは、各個々の結晶が両方の鏡像異性体を含有することを意味する。いかなる特定の理論にも拘束されないが、形態ＶＩＩＩは、層またはチャネル水和物であると考えられ、水和水は弱く関連付けられ、粉砕、乾燥などによって容易に除去される。得られた材料、脱水格子は不安定であり、形態Ｉに迅速に崩壊する。図１３は、形態ＶＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）である。

【００６３】

単結晶Ｘ線分析概要：

・結晶型：ラセミ

・空間群：単斜晶Ｐ２$_1$／ｃ

・単位セルパラメータ：

ａ＝１７．７７５３（１１）Å　α＝９０．００°

ｂ＝９．０３０６（４）Å　β＝１０１．５３５（５）°

ｃ＝１３．２６３８（５）Å　γ＝９０．００°

体積＝２０８６．１２（１２）Å^3

Ｚ＝４，Ｚ’＝１

密度（$\rho_{計算値}$）＝＝１．１８４ｇ／ｃｍ^3

【００６４】

銅Ｋα放射線の単結晶結果に由来するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤパターン、対、形態ＶＩＩＩの単離されたバルク試料について得られた実験的に測定されたＸＲＰＤパターンを図１４に示す。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＶＩＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表８に示す。

【表８】

表 8.Anavex2-73 形態 VIII の XRPD ピーク

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.13	8.733	28
12.37	7.158	100
13.56	6.532	32
14.09	6.286	41
14.70	6.028	18
15.20	5.828	52
16.65	5.325	27
18.18	4.881	61
19.60	4.530	23
20.31	4.374	70
20.67	4.298	25
21.04	4.222	37
22.12	4.018	15
22.64	3.924	96
22.69	3.925	75
23.78	3.738	77
24.92	3.570	23
27.04	3.295	23
27.09	3.288	25
29.07	3.069	17

【００６５】

ｉ．形態Ｉ、遊離塩基

Ａ２－７３遊離塩基形態Ｉは、ＸＲＰＤおよびＰＬＭによる結晶性であり、柱状（棒状）結晶の高複屈折性凝集塊を示す。熱重量分析（ＴＧＡ）は、溶融後まで有意な重量減少を示さず、形態Ｉが無水であることを示した。これは、重量法による蒸気吸着（ＧＶＳ）分析によって確認され、最大９０％のＲＨまで最小限の水更新（０．３ｗ／ｗ％）を示している。ＧＶＳ後のＸＲＰＤ分析は、形態に変化を示さなかった。示差走査熱量測定（ＤＳＣ）は、約８９℃（約９１℃でのピーク温度）の開始時に鋭い溶融吸熱を示している。さらに加熱すると、形態Ｉは、約１２０℃を上回って昇華が始まり、約９９％の重量減少が２１２．６℃で観察されるように見える。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルおよびＨＰＬＣ－ＭＳの結果は、Ａ２－７３遊離塩基の構造と一致した。Ａ２－７３遊離塩基は、９９．９％のＨＰＬＣ純度を有することが示され、ＣＡＤ分析は、試料内に塩化物が存在しないこと

を確認した。図１５は、遊離塩基形態Ｉの非偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）である。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３遊離塩基形態ＩのＸＲＰＤパターンを図１６に示す。

【００６６】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３遊離塩基形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表９に示す。

【表９】

表 9.Anavex2-73 遊離塩基形態 I についての XRPD ピーク

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.38	8.519	43
10.82	8.177	15
11.59	7.634	76
12.89	6.870	15
13.91	6.365	23
15.50	5.717	100
16.24	5.460	70
16.95	5.232	43
17.46	5.078	23
17.70	5.012	11
17.98	4.935	37
19.06	4.657	46
20.21	4.395	12
20.93	4.244	12
21.27	4.178	29
21.73	4.089	70
22.09	4.023	69
23.53	3.781	19
24.18	3.681	20
25.71	3.465	13

【００６７】

溶解度：

Ａ２－７３遊離塩基は、驚くべきことに、以下の表１０に示されるように、水を除いて、検定されたすべての溶媒中で高い溶解度を示した。

【表１０】

表 10.溶媒溶解度スクリーニング結果

	溶媒	およその溶解度(mg/mL)
1	1,4-ジオキサン	≧ 200
2	1-ブタノール	≧ 200
3	1-プロパノール	100 ≧ x ≧ 67
4	2-ブタノン	≧ 200
5	2-エトキシエタノール	200 ≧ x ≧100
6	2-プロパノール	200 ≧ x ≧100
7	アセトン	≧ 200
8	アセトニトリル	67 ≧ x ≧ 50
9	シクロヘキサン	≧ 200
10	シクロヘキサノン	200 ≧ x ≧100
11	ジクロロメタン	200 ≧ x ≧100
12	ジメチルスルホキシド	≧ 200
13	エタノール	200 ≧ x ≧100
14	酢酸エチル	200 ≧ x ≧100
15	ヘプタン	≧ 200
16	酢酸イソプロピル	67 ≧ x ≧ 50
17	メタノール	200 ≧ x ≧100
18	酢酸メチル	≧ 200
19	メチルイソブチルケトン	≧ 200
20	N,N’-ジメチルホルムアミド	≧ 200
21	ニトロメタン	≧ 200
22	t-ブチルメチルエーテル	200 ≧ x ≧100
23	テトラヒドロフラン	≧ 200
24	水	＜ 5

【００６８】

ｊ．硫酸塩形態Ｉ

Ａ２－７３硫酸塩形態Ｉは、結晶性であり、約１８４℃のＤＳＣ開始温度で融解する。形態Ｉは、高複屈折性結晶で構成されていた。そのＰＬＭおよびＸＲＰＤパターンを以下に提供する。

【００６９】

図１７は、Ａｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）である。銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態ＩのＸＲＰＤパターンを図１８に示す。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表１１に示す。

【表１１】

表 11.Anavex2-73 硫酸塩形態 I についての XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
5.88	15.020	21
11.85	7.466	81
13.66	6.483	42
15.67	5.657	31
15.78	5.612	52
15.84	5.596	69
16.32	5.431	23
17.11	5.181	14
18.91	4.692	40
20.30	4.375	23
20.52	4.329	12
20.65	4.302	20
23.82	3.736	100
24.56	3.625	18
24.84	3.581	69
24.90	3.581	52
25.80	3.450	12
25.98	3.426	31
27.03	3.296	12
27.51	3.240	24

【００７０】

ｋ．硫酸塩形態ＩＩ

Ａ２－７３硫酸塩形態ＩＩは、結晶性であり、約１９０℃のＤＳＣ開始温度で融解する。形態ＩＩは、４０℃／７５％のＲＨでの保存後にＡ２－７３硫酸塩形態Ｉに転換する、準安定であるように見える。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図１９に示す。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３硫酸塩形態ＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表１２に示す。

【表１２】

表 12.Anavex2-73 硫酸塩形態 II についての XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
11.50	7.697	20
11.64	7.606	24
12.05	7.347	30
12.11	7.306	18
13.32	6.647	31
14.73	6.015	18
15.53	5.707	19
15.89	5.577	26
19.65	4.514	19
19.75	4.495	33
21.12	4.206	22
23.81	3.737	18
24.00	3.704	100
24.07	3.704	60
24.32	3.657	22
25.42	3.501	22
25.60	3.476	57
25.67	3.476	30
26.42	3.370	45
26.48	3.363	37

【００７１】

ｌ．メシル酸塩形態Ｉ

Ａ２－７３メシル酸塩形態Ｉは、結晶性であり、約１５９℃のＤＳＣ開始温度で融解する。銅Ｋα放射線を使用して得られたＸＲＰＤパターンを図２０に示す。

【００７２】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３メシル酸塩形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表１３に示す。

【表１３】

表 13.Anavex2-73 メシル酸塩形態 I についての XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
11.03	8.019	72
11.15	7.938	99
12.45	7.110	3
13.62	6.500	36
16.75	5.294	38
17.23	5.145	8
17.98	4.934	48
19.54	4.543	8
20.26	4.382	3
20.78	4.275	29
22.04	4.030	2
22.13	4.024	2
22.37	3.972	38
22.43	3.971	17
24.26	3.666	2
24.62	3.614	19
28.51	3.128	100
28.59	3.128	50
29.49	3.027	3
33.81	2.649	3

【００７３】

ｍ．シュウ酸塩形態Ｉ

Ａ２－７３シュウ酸塩形態Ｉは、結晶性である。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図２１に提供する。銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピークを表１４に示す。

【表１４】

表 14.Anavex2-73 シュウ酸塩形態 I についての XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
5.96	14.822	100
6.22	14.212	68
10.18	8.693	35
11.17	7.924	38
12.68	6.983	31
13.71	6.460	37
14.01	6.320	36
14.68	6.036	46
15.63	5.671	32
17.48	5.074	40
18.11	4.899	27
18.34	4.837	36
18.68	4.750	65
19.41	4.574	32
19.61	4.528	29
20.20	4.397	41
21.19	4.193	33
21.90	4.059	28
22.38	3.973	26
23.56	3.776	26

【００７４】

ｎ．シュウ酸塩形態ＩＩ

Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩは、結晶性である。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図２２に提供する。表１５の銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表１５】

表 15.Anavex2-73 シュウ酸塩形態 II についての XRPD ピーク		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
9.00	9.825	38
9.16	9.657	23
12.76	6.940	56
13.25	6.683	19
14.10	6.283	28
14.25	6.217	20
14.64	6.049	28
15.47	5.728	85
15.62	5.674	75
16.82	5.270	21
18.14	4.891	99
18.36	4.833	23
20.11	4.415	54
20.99	4.233	24
22.04	4.033	100
22.73	3.913	38
23.06	3.857	36
24.20	3.678	53
24.51	3.632	21
24.70	3.604	21

【００７５】

ｏ．シュウ酸塩形態ＩＩＩ

Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩＩは、無水で結晶性であり、約１５４℃のＤＳＣ開始温度で溶融する。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図２３に提供する。

【００７６】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表１６】

表 16.

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
7.50	11.786	30
10.66	8.302	21
10.86	8.150	82
11.41	7.758	37
12.66	6.991	79
14.20	6.236	100
16.09	5.509	57
16.91	5.242	62
17.33	5.118	28
18.17	4.882	27
18.51	4.794	73
19.48	4.558	29
20.55	4.322	68
21.17	4.198	31
21.45	4.143	38
23.38	3.805	25
25.40	3.507	35
25.59	3.481	52
28.41	3.142	19
30.84	2.900	21

【００７７】

ｐ．リン酸二水素形態Ｉ

Ａ２－７３リン酸二水素（モノ－Ａ２－７３リン酸塩）形態Ｉは、結晶性で、吸湿性であり、約１８７～１９３℃のＤＳＣ開始温度で溶融する。形態Ｉの単離された試料は、高複屈折性結晶の小さな凝集塊からなり、ｐＨ１．２および４．５で、それぞれ、約４７．２および３３．１ｍｇ／ｍＬの溶解度を示している。形態Ｉの飽和水溶液のｐＨは、２．６６である。そのＰＬＭおよびＸＲＰＤパターンを、それぞれ、図２４および２５に提供する。

【００７８】

図２４は、Ａｎａｖｅｘ２－７３リン酸二水素形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）である。

【００７９】

銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３リン酸二水素形態ＩのＸＲＰＤパターンを図２５に示す。

【００８０】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３リン酸二水素形態Ｉの２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表１７】

表 17.

位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
5.76	15.334	28
11.69	7.570	29
13.73	6.450	42
14.36	6.166	19
15.35	5.772	9
16.11	5.502	100
17.11	5.184	8
17.32	5.120	9
18.74	4.736	22
20.65	4.301	19
21.14	4.203	25
21.88	4.062	7
22.71	3.916	46
23.71	3.752	13
25.34	3.515	12
25.89	3.442	15
26.56	3.356	9
26.99	3.304	7
27.66	3.225	14
28.95	3.084	7

【００８１】

ｑ．エジシル酸塩形態Ｉ

Ａ２－７３エジシル酸形態Ｉは、結晶性である。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図２６に提供する。

【００８２】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３エジシル酸形態Ｉの２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表１８】

表 16.		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
3.43	25.781	4
12.91	6.856	9
13.82	6.406	53
13.96	6.343	15
15.56	5.696	30
16.29	5.443	8
18.60	4.771	5
18.91	4.692	9
19.20	4.622	25
20.86	4.259	5
21.35	4.162	7
22.33	3.981	50
24.15	3.685	11
25.49	3.491	62
25.59	3.481	100
29.02	3.077	22
29.31	3.047	13
29.52	3.026	16
29.75	3.003	5
33.52	2.674	7

【００８３】

ｒ．安息香酸塩形態Ｉ

Ａ２－７３安息香酸塩形態Ｉは結晶性であり、ＤＳＣ開始温度約１１６℃で融解する。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図２７に提供する。

【００８４】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３安息香酸塩形態Ｉの２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表１９】

表 17.		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.57	8.373	89
10.73	8.246	22
11.04	8.018	9
12.30	7.195	19
12.82	6.906	8
15.48	5.725	8
16.02	5.534	10
16.93	5.237	11
17.31	5.123	100
17.73	5.003	11
19.24	4.614	15
19.91	4.459	34
20.56	4.319	9
21.04	4.223	47
21.18	4.194	26
22.10	4.023	8
24.57	3.623	38
24.76	3.596	17
25.73	3.463	12
32.35	2.767	30

【００８５】

ｓ．フマル酸水素形態Ｉ

Ａ２－７３フマル酸水素（フマル酸モノ－Ａ２－７３）形態Ｉは、無水で、結晶性であり、約１９３℃のＤＳＣ開始温度で融解する。形態Ｉは、小さな凝集塊の高複屈折性結晶で構成されていた。そのＰＬＭおよびＸＲＰＤパターンを、それぞれ、図２８および２９に提供する。

【００８６】

図２８は、Ａｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態Ｉの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）を示す。

【００８７】

図２９に示される銅Ｋα放射線Ｉを使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩのＸＲＰＤパターン。

【００８８】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態Ｉについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表２０】

表		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.71	8.264	65
11.94	7.415	100
12.17	7.274	29
13.74	6.444	27
14.54	6.092	47
14.85	5.965	56
15.79	5.613	32
15.93	5.562	60
18.99	4.674	96
20.61	4.309	25
21.02	4.227	31
21.51	4.132	26
22.58	3.938	16
23.08	3.853	42
23.29	3.820	34
23.74	3.748	30
23.88	3.723	49
23.98	3.717	37
24.86	3.578	19
27.74	3.214	14

【００８９】

ｔ．フマル酸水素形態ＩＩ

Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＩは、結晶性であり、約１９６℃のＤＳＣ開始温度で溶融する。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図３０に提供する。

【００９０】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸塩形態ＩＩについての１７個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表２１】

表		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
11.99	7.382	5.4
14.56	6.084	100.0
14.86	5.962	2.2
15.78	5.617	0.8
18.99	4.675	19.0
20.69	4.293	1.9
22.63	3.929	0.3
23.33	3.813	0.4
23.85	3.731	3.9
24.07	3.695	15.3
24.13	3.694	7.7
25.70	3.464	0.8
27.80	3.206	0.4
29.31	3.045	7.7
29.39	3.045	4.4
30.74	2.906	0.2
32.87	2.723	0.2

【００９１】

ｕ．フマル酸水素形態ＩＩＩ

Ａ２－７３フマル酸水素（モノ－Ａ２－７３フマル酸塩）形態ＩＩＩは、無水で、結晶性であり、約１９７℃のＤＳＣ開始温度で融解し、わずかに吸湿性であり、９０％のＲＨで約０．９ｗ／ｗ％を拾う。形態ＩＩＩは、高複屈折性の柱状（旋盤状）結晶からなる。形態ＩＩＩは、胃内ｐＨで中程度の溶解度（一般に、約１．５～３．５）およびＧＩ　ｐＨでのより低い溶解度を示した。ＧＩ　ｐＨとは、十二指腸で約ｐＨ６を意味し、末端回腸で約ｐＨ７．４に徐々に増加した後、盲腸で約ｐＨ５．７に低下し、直腸で約ｐＨ６．７に徐々に増加する。形態ＩＩＩについて、ｐＨ１．２、４．５、および６．８で、それぞれ、約４３．０、４．１、および１２．６ｍｇ／ｍＬの測定溶解度を観察した。形態ＩＩＩの飽和溶液のｐＨは、３．６１である。そのＰＬＭおよびＸＲＰＤパターンを、図３１および３２に提供する。

【００９２】

図３１は、Ａｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩの偏光顕微鏡法（ＰＬＭ）を示す。

【００９３】

銅Ｋα放射線を使用して得られたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターンを図３２に示す。

【００９４】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３フマル酸塩形態ＩＩＩについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表２２】

表		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.69	8.273	47
11.93	7.417	100
12.05	7.342	13
12.14	7.288	20
14.51	6.104	40
14.85	5.967	34
15.78	5.617	25
15.92	5.566	38
18.97	4.677	67
20.55	4.322	46
20.98	4.235	18
21.42	4.145	13
21.49	4.135	18
22.56	3.942	13
23.05	3.859	13
23.25	3.826	20
23.69	3.755	23
23.83	3.734	46
23.98	3.711	23
24.82	3.584	14

【００９５】

ｖ．フマル酸塩形態ＩＶ

Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＶは、無水で、結晶性であり、約１７０℃のＤＳＣ開始温度で融解し、続いて昇華する。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図３３に提供する。

【００９６】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態のフマル酸塩ＩＶについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表２３】

表		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
10.72	8.257	43
11.87	7.456	73
12.13	7.296	30
13.74	6.444	37
14.52	6.102	13
14.83	5.975	15
15.84	5.594	32
18.37	4.829	6
21.50	4.133	30
22.84	3.893	71
23.43	3.797	10
23.85	3.732	25
24.73	3.600	17
25.81	3.451	12
26.82	3.324	7
27.75	3.215	22
28.81	3.099	100
29.44	3.034	38
32.37	2.766	8
34.11	2.628	6

【００９７】

ｗ．フマル酸塩形態Ｖ

Ａ２－７３フマル酸塩（ジーＡ２－７３フマル酸塩）形態Ｖは、結晶性である。銅Ｋα放射線を使用して得られたそのＸＲＰＤパターンを図３４に提供する。

【００９８】

銅Ｋα放射線を使用して測定されたＡｎａｖｅｘ２－７３形態Ｖについての２０個の最も強いＸＲＰＤピーク。

【表２４】

表		
位置[°2θ]	d 間隔[Å]	相対強度[%]
9.96	8.884	81
10.71	8.257	33
11.92	7.425	100
13.74	6.445	23
14.85	5.967	37
15.83	5.597	44
15.96	5.555	29
16.69	5.313	42
19.01	4.668	71
19.33	4.591	36
19.99	4.442	20
20.60	4.311	21
21.03	4.225	20
21.52	4.129	40
21.68	4.099	19
22.40	3.970	35
22.89	3.886	18
23.07	3.855	22
23.29	3.820	30
23.92	3.720	44

【００９９】

ＩＩ．医薬製剤

本開示の一態様は、Ａ２－７３の送達のための医薬製剤を包含する。医薬製剤は、治療有効量の、本明細書に開示されるようなＡ２－７３遊離塩基および任意の薬学的に許容されるＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む。

【０１００】

医薬製剤は、当該技術分野で知られているように、延長もしくは持続放出、または実質的に即時の放出のために調製され得、約１ｍｇ～約５０ｇの結晶性Ａ２－７３を含み得る。例えば、即時送達のための製剤は、塩酸塩などの結晶性Ａ２－７３塩を含み得る。他の態様において、製剤は、結晶性Ａ２－７３の延長放出のために調製され得る。非限定的な例において、結晶性Ａ２－７３の延長放出のための製剤は、結晶性Ａ２－７３遊離塩基を含み得る。

【０１０１】

医薬製剤は、１種類または複数種類の薬学的に許容される非薬効成分をさらに含む。非薬効成分の非限定的な例としては、化学増強剤、湿潤剤、感圧接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、アジュバント、担体、賦形剤、ビヒクル、コーティング、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。１種類または複数種類の非薬効成分は、経口投与、経皮投与、非経口投与、腹腔内投与、血管内投与、皮下投与、吸入スプレーによる投与

、直腸投与、または肺内投与用に選択され得る。

【０１０２】

結晶性Ａ２－７３は、一般に、患者のコンプライアンスを改善し、対象が薬物送達デバイスを除去するのを防止するために製剤化され得る。例えば、製剤は、延長送達のための製剤を提供することによって、患者コンプライアンスの改善および薬物送達デバイスの除去の防止のために製剤化され得る。延長送達は、１日超～数か月の範囲の期間であり得る。これは、認知および／または運動制御能力が損なわれた患者に特に関連し得る。期間についての延長送達は、約１日～約１年、約１日～約１週間、約３日～約１か月、約２週間～約６か月、または約２か月～約４か月の範囲であり得る。

【０１０３】

延長放出製剤は、事前選択された速度で薬物の実質的に連続的な送達のために使用され得る。例えば、結晶性Ａ２－７３について、薬物は、約１ｍｇ～約１００ｍｇ／日、約４０～約６０ｇｍ／日、または約１０～約３０ｇｍ／日の速度で送達され得る。適切な量の結晶性Ａ２－７３は、例えば、他の要因の中でも特に、延長放出製剤による薬物の意図される投与期間、送達機構、特定の製剤、および薬物の相対的効力に基づいて、当業者によって容易に決定され得る。

【０１０４】

ｉ．結合剤

様々な態様の製剤に好適な結合剤の非限定的な例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、Ｃ$_{12}$－Ｃ$_{18}$脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖、ポリペプチド、オリゴペプチド、およびそれらの組み合わせが挙げられる。ポリペプチドは、約１００～約３００，０００ダルトンの範囲のアミノ酸の任意の配列であり得る。

【０１０５】

結合剤は、限定されないが、結晶、粒子、粉末、または当該技術分野で知られている任意の他の微細に分割された固体形態を含む固体形態で造粒される混合物中に導入され得る。代替的に、結合剤は、溶媒中に溶解または懸濁させ、造粒中に結合剤流体として造粒デバイス中の混合物上にスプレーされ得る。

【０１０６】

ｉｉ．希釈剤

希釈剤（「充填剤」または「薄め液」とも称される）の非限定的な例としては、炭水化物、無機化合物、およびポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの生体適合性ポリマーが挙げられる。希釈剤の他の非限定的な例としては、硫酸二塩基カルシウム、硫酸三塩基カルシウム、デンプン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、微結晶セルロース、リン酸二塩基カルシウム、リン酸三塩基カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、改変デンプン、スクロース、デキストロース、ラクトース、微結晶セルロース、フルクトース、キシリトール、およびソルビトールなどの糖類、多価アルコール、デンプン、事前に製造された直接圧縮希釈剤、ならびに前述のうちのいずれかの混合物が挙げられる。

【０１０７】

ｉｉｉ．崩壊剤

崩壊剤は、発泡性であり得るか、または非発泡性であり得る。非発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、それらのアルファ化および改変デンプンなどのデンプン、甘味料、ベントナイトなどの粘土、微結晶セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペシチン、およびトラガカントなどのガムが挙げられる。好適な発泡性崩壊剤としては、限定されないが、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、および酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【０１０８】
ｉｖ．防腐剤
防腐剤の非限定的な例としては、限定されないが、アスコルビン酸およびその塩、パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、アノキソマー、Ｎ－アセチルシステイン、イソチオシアネートベンジル、ｍ－アミノベンゾン酸、ｏ－アミノベンゾン酸、ｐ－アミノベンゾン酸（ＰＡＢＡ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、カフェイン酸、カンタキサンチン、アルファ－カロテン、ベーター－カロテン、ベーター－カロテン、ベーター－アポカロテン酸、カルノゾール、カルバクロール、カテキン、没食子酸セチル、クロロゲン酸、クエン酸およびその塩、クローブ抽出物、コーヒーマメ抽出物、ｐ－クマル酸、３，４－ジヒドロキシ安息香酸、Ｎ，Ｎ’－ジフェニル－ｐ－フェニレンジアミン（ＤＰＰＤ）、ジラウリルチオジプロピオン酸塩、ジステアリルチオジプロピオン酸塩、２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノール、没食子酸ドデシル、エデト酸、エラギン酸、エリソルビン酸、エリソルベートナトリウム、エスクレチン、エスクリン、６－エトキシ－１，２－ジヒドロ－２，２，４－トリメチルキノリン、没食子酸エチル、エチルマルトール、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ユーカリ抽出物、ユーゲノール、フェルリン酸、フラボノイド（例えば、カテキン、エピカテキン、没食子酸エピカテキン、エピガロカテキン（ＥＧＣ）、没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、ポリフェノールエピガロカテキン－３－没食子酸塩）、フラボン（例えば、アピゲニン、クリシン、ルテオリン）、フラボノール（例えば、ダチセチン、ミリセチン、デンフェロ）、フラバノン、フラキセチン、フマル酸、ガル酸、リンドウ抽出物、グルコン酸、グリシン、ガムユソウボク（ｇｕｍ　ｇｕａｉａｃｕｍ）、ヘスペレチン、アルファ－ヒドロキシベンジルホスフィン酸、ヒドロキシケイ皮酸、ヒドロキシグルタル酸、ヒドロキノン、Ｎ－ヒドロキシコハク酸、ヒドロキシトリロゾール、ヒドロキシ尿素、米糠抽出物、乳酸およびその塩、レシチン、クエン酸レシチン、Ｒ－α－リポ酸、ルテイン、リコペン、リンゴ酸、マルトール、５－メトキシトリプタミン、没食子酸メチル、クエン酸モノグリセリド、クエン酸モノイソプロピル、モリン、ベーター－ナフトフラボン、ノルジヒドログアレチン酸（ＮＤＧＡ）、没食子酸オクチル、シュウ酸、クエン酸パルミチル、フェノチアジン、ホスファチジルコリン、リン酸、リン酸塩、フィチン酸、フィチルビクロメル、ピメント抽出物、没食子酸プロピル、ポリリン酸塩、ケルセチン、トランスレスベラトロール、ローズマリー抽出物、ロスマリン酸、セージ抽出物、セサモール、シリマリン、シナピン酸、コハク酸、クエン酸ステアリル、シリンジ酸、酒石酸、チモール、トコフェロール（すなわち、アルファ－、ベーター、ガンマ－、およびデルター－トコフェロール）、トコトリエノール（すなわち、アルファ－、ベーター、ガンマ－、およびデルター－トコトリエノール）、チロゾール、バニリン酸、２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－ヒドロキシメチルフェノール（すなわち、Ｉｏｎｏｘ１００）、２，４－（トリス－３’，５’－ビ－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－ヒドロキシベンジル）－メシチレン（すなわち、Ｉｏｎｏｘ３３０）、２，４，５－トリヒドロキシブチロフェノン、ユビキノン、三級ブチルヒドロキノン（ＴＢＨＱ）、チオジプロピオン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、トリプタミン、チラミン、尿酸、ビタミンＫおよび誘導体、ビタミンＱ１０、小麦胚芽油、ゼアキサンチン、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１０９】
ｖ．香味改変剤
好適な香味改変剤としては、香料、矯味剤、甘味料等が挙げられる。香料には、限定されないが、合成香味油、香味芳香族、および／または天然油、植物、葉、花、果物からの抽出物、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。香味の他の非限定的な例としては、シナモン油、ウィンターグリーンの油、ペパーミント油、クローバー油、干し草油、アニス油、ユーカリ、バニラ、レモン油、オレンジ油、グレープおよびグレープフルーツ油などのシトラス油、リンゴ、モモ、ナシ、イチゴ、ラズベリー、チェリー、プラム、パイナップル、およびアプリコットを含む果実精油が挙げられる。

【０１１０】

矯味剤としては、限定されないが、Ｋｌｕｃｅｌ（登録商標）、Ｎｉｓｓｗｏ ＨＰＣ、およびＰｒｉｍａＦｌｏ ＨＰ２２などのセルロースヒドロキシプロピルエーテル（ＨＰＣ）、低置換ヒドロキシプロピルエーテル（Ｌ－ＨＰＣ）、Ｓｅｐｐｉｆｉｌｍ－ＬＣ、Ｐｈａｒｍａｃｏａｔ（登録商標）、Ｍｅｔｏｌｏｓｅ ＳＲ、Ｏｐａｄｒｙ ＹＳ、ＰｒｉｍａＦｌｏ、ＭＰ３２９５Ａ、Ｂｅｎｅｃｅｌ ＭＰ８２４、およびＢｅｎｅｃｅｌ ＭＰ８４３などのセルロースヒドロキシプロピルメチルエーテル（ＨＰＭＣ）、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）およびＭｅｔｏｌｏｓｅ（登録商標）などのメチルセルロースポリマー、Ｅ４６１、Ｅｔｈｏｃｅｌ（登録商標）、Ａｑｕａｌｏｎ（登録商標）－ＥＣ、Ｓｕｒｅｌｅａｓｅなどのエチルセルロース（ＥＣ）およびそれらの混合物、Ｏｐａｄｒｙ ＡＭＢなどのポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、Ｎａｔｒｏｓｏｌ（登録商標）などのヒドロキシエチルセルロース、Ａｕａｌｏｎ（登録商標）－ＣＭＣなどのカルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの塩（ＣＭＣ）、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ ＩＲ（登録商標）などのポリビニルアルコールおよびポリエチルグリコールコポリマー、モノグリセリド（Ｍｙｖｅｒｏｌ）、トリグリセリド（ＫＬＸ）、ポリエチレングリコール、改変食品用デンプン、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＥＰＯ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＲＤ１００、およびＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００などのアクリルポリマーおよびアクリルポリマーのセルロースエーテルとの混合物、酢酸フタル酸セルロース、ＨＰＭＣおよびステアリン酸の混合物などのセピフィルム、シクロデキストリン、ならびにこれらの材料の混合物が挙げられる。他の態様において、企図される追加の矯味剤は、米国特許第４，８５１，２２６号、同第５，０７５，１１４号、および同第５，８７６，７５９号に記載されるものであり、それらの各々は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１１】

甘味料の非限定的な例としては、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、フルクトース、およびそれらの混合物（担体として使用されない場合）、サッカリンおよびナトリウムエンなどのその種々の塩、アスパルテームなどのジペプチド甘味料、ジヒドロカルコン化合物、グリチルリジン、Ｓｔｅｖｉａ ｒｅｂａｕｄｉａｎａ（ステビオシド）、スクラロースなどのスクロースのクロロ誘導体、ソルビトール、マンニトール、シリトールなどの糖アルコール、水素化デンプン加水分解物、および合成甘味料３，６－ジヒドロ－６－メチル－１，２，３－オキサチアジン－４－オン－２，２－二酸化物、特に、カリウム塩（アセスルファム－Ｋ）、ならびにそれらのナトリウム塩およびカルシウム塩が挙げられる。

【０１１２】

ｖｉ．潤滑剤および流動促進剤

潤滑剤組成物は、医薬組成物を形成する成分を潤滑するために利用され得る。流動促進剤として、潤滑剤は、製造プロセス中の固体剤形の除去を促進する。潤滑剤および流動促進剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、水素化植物油、ステロテックス、ポリオキシエチレンモノステアリン酸塩、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、および軽鉱油が挙げられる。医薬組成物は、一般的に、約０．０１重量％～約１０重量％の潤滑剤を含むであろう。いくつかの態様において、医薬組成物は、約０．１重量％～約５重量％の潤滑剤を含むであろう。さらなる態様において、医薬組成物は、約０．５重量％～約２重量％の潤滑剤を含むであろう。

【０１１３】

ｖｉｉ．分散剤

分散剤は、限定されないが、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製木質セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、同形ケイ酸塩、および高親水性親油性バランス（ＨＬＢ）乳化剤界面活性剤としての微結晶セルロースを含み得る。

【０１１４】

ｖｉｉｉ．着色剤

本開示の態様に応じて、着色剤を含めることが望ましい場合がある。好適な色添加剤としては、限定されないが、食品、薬物、および化粧品の色（ＦＤ＆Ｃ）、薬物および化粧品の色（Ｄ＆Ｃ）、または外部薬物および化粧品の色（Ｅｘｔ．Ｄ＆Ｃ）が挙げられる。これらの色または染料は、それらの対応するレーキ、ならびに特定の天然および由来の着色剤とともに、本開示の様々な態様での使用に好適であり得る。

【０１１５】

ｉｘ．ｐＨ改変剤

ｐＨ改変剤の非限定的な例としては、クエン酸、酢酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、乳酸、リン酸、ソルビン酸、安息香酸、炭酸ナトリウム、および重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【０１１６】

（ｘ）キレート剤

キレート剤は、これらの酸化基によるモルフィナンの酸化分解を阻害するために、限定されないが、金属イオンを含む酸化基を固定化するための非薬効成分として含まれ得る。キレート剤の非限定的な例としては、リジン、メチオニン、グリシン、グルコン酸塩、多糖類、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、およびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（Na_2ＥＤＴＡ）が挙げられる。

【０１１７】

（ｘｉ）抗菌剤

抗菌剤は、限定されないが、細菌および真菌を含む微生物剤による本開示による化合物の分解を最小限に抑えるための非薬効成分として含まれ得る。抗菌剤の非限定的な例としては、パラベン、クロロブタノール、フェノール、プロピオン酸カルシウム、硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、Na_2ＥＤＴＡ、および限定されないが、二酸化硫黄、亜硫酸水素ナトリウム、および亜硫酸水素カリウムを含む亜硫酸塩が挙げられる。

【０１１８】

（ｘｉｉ）放出制御ポリマー

放出制御ポリマーは、本開示による化合物を組み込む様々な態様の固体投与医薬組成物に含まれ得る。一態様において、放出制御ポリマーは、錠剤コーティングとして使用され得る。限定されないが、二層錠剤を含む他の態様において、放出制御ポリマーは、限定されないが、錠剤鋳型での圧縮を含む既知のプロセスによって錠剤を形成する前に、顆粒および他の非薬効成分と混合され得る。好適な放出制御ポリマーとしては、限定されないが、親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーが挙げられる。

【０１１９】

好適な親水性放出制御ポリマーとしては、限定されないが、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、セルロースエーテル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、ニトロセルロース、架橋デンプン、寒天、カゼイン、キチン、コラーゲン、ゼラチン、マルトース、マンニトール、マルトデキストリン、ペクチン、プルラン、ソルビトール、キシリトール、多糖類、アルギン酸アンモニア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カラゲナン、フコイダン、ファーセレラン、アラビアガム、カラギーンガム、ガティガム、グアーガム、カラヤガム、イナゴマメガム、オクラガム、トラガカントガム、スクレログルカンガム、キサンタンガム、ｈｙｐｎｅａ、ラミナラン、アクリルポリマー、アクリレートポリマー、カルボキシビニルポリマー、無水マレイン酸およびスチレンのコポリマー、無水マレイン酸およびエチレンのコポリマー、無水マレイン酸プロピレンのコポリマーもしくは無水マレイン酸イソブチレンのコポリマー）、架橋ポリビニルアルコールおよびポリＮ－ビニル－２－ピロリドン、ポリグルカンのジエステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリアミド、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）、ポリ酢酸

ビニル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリビニルピロリドン、アニオン性およびカチオン性ヒドロゲル、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１２０】

（ｘｉｉｉ）コーティング

本開示による化合物を含む固体投与量は、コーティングを含み得、そのようなコーティングは、化合物の放出を制御し得るか、水分バリアもしくは緩衝液として機能し得るか、またはｐＨを改変し得る。本明細書で使用される場合、「制御放出コーティング（ｃｏｎｔｒｏｌ　ｒｅｌｅａｓｉｎｇ　ｃｏａｔ）」または「制御放出コーティング（ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ　ｃｏａｔ）」は、例えば、少なくとも１つのｐＨ非依存性ポリマー、ｐＨ依存性ポリマー（例えば、腸溶性または逆腸溶性型ポリマー）、可溶性ポリマー、不溶性ポリマー、脂質、脂質材料、またはそれらの組み合わせを含み得る機能性コーティングを意味するように定義される。コーティングは、剤形上に適用される場合、（例えば、正常放出マトリックス剤形に適用される場合）遅く、（例えば、制御放出マトリックス剤形に適用される場合）さらに遅く、またはコーティングされていない剤形に適用される場合、本開示による化合物の放出速度を改変し得る。例えば、制御放出コーティングは、制御放出コーティングが剤形に適用される場合、制御放出コーティングと併せた剤形が、「改変放出」、「制御放出」、「持続放出」、「延長放出」、「遅延放出」、「長期放出」、またはそれらの組み合わせなどの本開示による化合物の放出を示し得るように設計され得る。「制御放出コーティング」は、任意選択的に、制御放出コーティングの機能を変化させ得る追加の材料を含み得る。

【０１２１】

本明細書で使用される場合、「水分バリア」という用語は、水分の吸収を阻害または遅延させるものである。本開示による化合物は、吸湿性であり得、このため、高湿度条件下で経時的に分解されやすい場合がある。水分バリアの構成要素の割合、および任意選択的に制御放出コーティング上に、またはコア上に適用される水分バリアの量は、典型的には、水分バリアがＵＳＰ定義および腸溶性コーティングの要件内に該当しないようになる。好適には、水分バリアは、腸溶性および／またはアクリルポリマー、好適には、アクリルポリマー、任意選択的に、可塑剤、ならびに透過促進剤を含み得る。浸透促進剤は、親水性物質であり、コーティングを物理的に破壊することなく水が入ることを可能にする。水分バリアは、追加的に、他の従来の不活性非薬効成分をさらに含み得、これは、延長放出性製剤の処理を改善し得る。

【０１２２】

本発明に従って使用され得るコーティングおよびマトリックス材料は、ポリビニル型の合成ポリマー、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニルおよびそのコポリマー、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドン、ポリエチレン型の合成ポリマー、例えば、ポリエチレンおよびポリスチレン、アクリル酸ポリマー、バイオポリマーまたは改変バイオポリマー、例えば、セルロースポリマー、シェラック、およびゼラチン、脂肪、油、より高い脂肪酸およびより高いアルコール（すなわち、少なくとも１０個の炭素原子のアルキル鎖を含有する酸およびアルコール）、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、セチルアルコール、水素化牛脂、水素化ヒマシ油、１２－ヒドロキシステアリルアルコール、モノ－またはジパルミチン酸グリセリル、モノ－、ジ－、またはトリステアリン酸グリセリル、ミリスチルアルコール、ステアリン酸、ステアリルアルコール、およびポリエチレングリコール、ワックス、糖、ならびに糖アルコールなどの制御放出製剤で使用するための当該技術分野で知られているものである。

【０１２３】

コーティングのｐＨ緩衝特性は、制酸製剤で通常使用される化合物の群、例えば、酸化マグネシウム、水酸化物、もしくは炭酸塩、水酸化アルミニウムもしくは水酸化カルシウム、炭酸塩もしくはケイ酸塩、複合アルミニウム／マグネシウム化合物、例えば、$Al_2O_3・6MgO・CO_2・12H_2O$、（$Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3・4H_2O$）、$MgO・Al_2O_3・2SiO_2・nH_2O$、重炭酸アルミニウム共沈物もしくは類似化合

物、または他の薬学的に許容されるｐＨ緩衝化合物、例えば、リン、炭素、クエン酸、もしくは他の好適な弱酸、無機酸、もしくは有機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩、または塩基アミノ酸を含む好適な有機塩基、ならびに塩もしくはそれらの組み合わせから選択されるコーティング物質中に導入することによって強化され得る。

【０１２４】

ｐＨ依存性コーティングは、胃腸（ＧＩ）管の所望の領域、例えば、胃または小腸において薬物を放出する機能を果たす。ｐＨ非依存性コーティングが所望される場合、コーティングは、環境流体、例えば、ＧＩ管中のｐＨ変化に関係なく、最適な放出を達成するように設計される。コーティングが腸（特に、上部小腸）中に本開示による化合物を放出するように製剤化される場合、コーティングは、しばしば、「腸溶性コーティング」と呼ばれる。ｐＨ依存性コーティングは、限定されないが、アクリル酸ポリマーおよびコポリマー、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、メチルアクリレート、アンモニオメチルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、および／またはエチルメタクリレート（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標））から形成されるポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、トリメリト酸酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルフタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルコハク酸セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースポリマー、シェラック（精製ラック）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、ポリ酢酸ビニルフタレート（ＰＶＡＰ）、酢酸ビニルクロリン酸コポリマー、およびエチレン－酢酸ビニルコポリマーなどのビニルポリマーおよびコポリマー、ゼイン、ならびに塩およびそれらの組み合わせを含み得る。

【０１２５】

Ａ．経皮投与

本開示の一態様は、経皮投与のためのＡ２－７３の製剤を包含する。経皮製剤の非限定的な例としては、限定されないが、ゲル、軟膏、乳濁液、マイクロ乳濁液、水性ゲル、発泡体、スプレー、ローション、またはクリームなどの経皮パッチで使用されるものが挙げられる。

【０１２６】

一態様において、Ａ２－７３の結晶形態の経皮製剤は、経皮パッチである。経皮パッチは、治療有効量のＡ２－７３の結晶形態を含む。Ａ２－７３の結晶形態は、Ａ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩であり得る。

【０１２７】

パッチ中のＡ２－７３の結晶形態は、Ａ２－７３遊離塩基であり得る。Ａ２－７３の結晶形態がＡ２－７３遊離塩基である場合、パッチは、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含有し得る。代替的に、パッチ中のＡ２－７３の結晶形態は、Ａ２－７３フマル酸塩であり得る。Ａ２－７３の結晶形態がＡ２－７３フマル酸塩である場合、パッチは、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。

【０１２８】

経皮パッチは、延長または持続放出のために製剤化されるもの、および実質的に即時の放出のために製剤化されるものを含む。例えば、延長放出性経皮パッチは、本明細書に開示されるように、遊離塩基またはＡ２－７３フマル酸塩としてのＡ２－７３の結晶形態を含み得る。例えば、即時放出パッチ形態は、例えば、ＨＣｌ塩などのＡ２－７３塩を含み得る。

【０１２９】

経皮パッチは、約１日～約７日の範囲の期間にわたってＡ２－７３の延長放出を提供し得る。追加的に、経皮パッチは、約２５０～３５０μｇ／ｃｍ^2／ｈの範囲の経皮最大流量Ａ２－７３を有し得る。

【０１３０】
経皮パッチは、マトリックスパッチまたはリザーバパッチであり得る。一態様において、パッチは、マトリックスパッチである。化合物の延長送達のための、マトリックスまたはリザーバ中で送達するための量の化合物を含有する経皮パッチは、当該技術分野で知られており、例えば、米国特許第９，６５６，４４１号および米国特許公開第２０１９／０９９３８３号に記載されるようにすることができ、これらの開示は、それらの全体が本明細書に組み込まれる。
【０１３１】
マトリックスパッチは、全方向にパッチを越えて延在する末梢感圧接着剤によって覆われ得る。パッチは、本明細書の第ＩＩＩ節に記載のものなどの１種類または複数種類の他の非薬効成分をさらに含有し得、化学増強剤、湿潤剤、感圧性接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、およびそれらの任意の組み合わせから選択され得る。
【０１３２】
経皮パッチのマトリックス層は、延長放出のために製剤化され得る。例えば、治療有効量の活性成分を含むことに加えて、マトリックス製剤は、１種類または複数種類の薬学的に許容される担体または非薬効成分をさらに含み得る。薬学的に許容される担体または非薬効成分の非限定的な例としては、化学浸透促進剤（ＣＰＥ）、化学増強剤、湿潤剤、感圧性接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。
【０１３３】
いくつかの態様において、マトリックス層は、１種類または複数種類のＣＰＥを含む。ＣＰＥの非限定的な例としては、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、脂肪酸、脂肪酸エステル、アゾンおよびアゾン様化合物、エタノール、グリセロルモノラウレート、ＤＭＦ、ポリエチレングリコールモノラウレート、ＤＭＳＯ、エチルアルコール、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセロールモノオレエート、レブリン酸、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ラウリン酸乳酸塩、およびそれらの組み合わせが挙げられる。
【０１３４】
いくつかの態様において、本開示の経皮パッチは、上側および下側を有するマトリックス層を含み、マトリックスは、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む。パッチはまた、上側および下側を有する接着層を含み、接着層の下側は、マトリックス層の上側に接触し、接着層は、マトリックス層の上側を覆う第１の部分と、マトリックス層の側面に延在する第２の部分と、を有する。マトリックスの底面は、ユーザの皮膚に接触する。
【０１３５】
経皮パッチは、マトリックスの下側および接着層の第２の部分の下側を覆う保護層をさらに有し得る。さらに、経皮パッチは、マトリックスの上側にカバー層を含み得る。好ましくは、カバー層は、少なくとも部分的に二弾性である。例えば、二弾性カバー層は、ヒドロキシル官能基を有するアクリルコポリマーを有し得る。いくつかの場合において、経皮パッチは、マトリックス層の上側と接着層の下側との間に位置する分離層を含有し得る。
【０１３６】
対象の皮膚と接触するマトリックスの表面積は、約１ｃｍ^2～約２０ｃｍ^2、約３ｃｍ^2～約５ｃｍ^2、または約８ｃｍ^2～約１０ｃｍ^{2}の範囲であり得る。
【０１３７】
一態様において、パッチは、Ａ２－７３遊離塩基もしくはＡ２－７３フマル酸塩のいずれかを含むマトリックス、またはＡ２－７３遊離塩基もしくはＡ２－７３フマル酸塩を含有するリザーバを含む。パッチマトリックスまたはリザーバに含まれ得る他の非薬効成分／化学薬品／試薬は、オレイン酸エチル（ＥＯ）、およびＴｗｅｅｎ６０、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ８０、トリエタノールアミンおよびエタノール、プロピレングリコール（ＰＧ）およびポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ

４００）、およびメタノール、または任意のそれらの組み合わせである。パッチ構成要素は、バッキング膜（３Ｍ－９７２０）、速度制御膜（３Ｍ－ＣｏＴｒａｎ９７２８（２ミル）および９７１６（４ミル））、ならびに剥離ライナー（ＳＣＯＴＣＨＰＡＫ９７５５）、アクリレート接着剤Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ３８７／２５１０を含み得る。

【０１３８】

Ｂ．経口製剤

本開示のいくつかの態様は、Ａ２－７３遊離塩基および塩の結晶形態の送達のための経口製剤を包含する。経口製剤は、当該技術分野において既知であり、限定されないが、懸濁錠、チュアブル錠、発泡錠、もしくはカプレットを含む、錠剤；丸剤；滅菌パッケージ粉末、分注可能な粉末、および発泡性粉末などの粉末；ＨＰＭＣカプセルなどの軟質または硬質ゼラチンカプセルの両方を含むカプセル；ロゼンジ；サシェ；スプリンクル；再構成可能な粉末もしくはシェイク；トローチ；ペレット；顆粒；液体；懸濁液；乳剤；または半固体およびゲルを含む。代替的に、医薬組成物は、液体と混合するために食品もしくは粉末に組み込まれ得るか、または非食品液体とのみ混合した後に経口投与され得る。

【０１３９】

経口剤形は、延長または持続放出のために製剤化されるもの、および実質的に即時の放出のために製剤化されるものを含む。例えば、延長放出経口剤形は、本明細書に開示されるように、遊離塩基またはＡ２－７３フマル酸塩としてのＡ２－７３の結晶形態を含み得る。例えば、即時放出経口剤形は、例えば、ＨＣｌ塩などのＡ２－７３塩を含み得る。放出特徴および放出時間は、当該技術分野で既知の方法に従って測定され得る。

【０１４０】

一態様において、結晶性Ａ２－７３を含む経口剤形は、約１日～約３日、４～２４時間、例えば、６～２４時間、好ましくは、１２～２４時間の範囲の期間にわたってＡ２－７３の延長放出を提供し、約１５～約３０ｍｇ／日のＡ２－７３の対象への送達を提供し得る。

【０１４１】

別の態様において、結晶性Ａ２－７３を含む経口剤形は、当該技術分野で理解されるようにＡ２－７３の実質的に即時の放出を提供し、例えば、即時放出経口剤形のＡ２－７３塩酸塩を含み得る。

【０１４２】

一態様において、経口製剤は、治療有効量のＡ２－７３の結晶形態を含む、コアマトリックス（「コア」）を含む腸溶性コーティング経口剤形である。結晶性Ａ２－７３は、Ａ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩であり得る。コアは、コーティングによって囲まれている。好ましくは、コーティングは、腸溶性コーティングである。

【０１４３】

本開示の固体コア、例えば、カプセルまたは錠剤製剤は、結晶性Ａ２－７３を非薬効成分と共に含有する。非薬効成分の非限定的な例は、上記のセクションＩＩＩに記載される通りであり得、結合剤、希釈剤（充填剤）、崩壊剤、発泡性崩壊剤、防腐剤（抗酸化剤）、香料改質剤、潤滑剤および流動促進剤、分散剤、着色剤、ｐＨ改質剤、キレート剤、抗菌剤、放出制御ポリマー、ならびにこれらの薬剤のいずれかの組み合わせを含み得る。

【０１４４】

経口製剤に好適な結合剤の非限定的な例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、Ｃ$_{12}$－Ｃ$_{18}$脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖、ポリペプチド、オリゴペプチド、およびそれらの組み合わせが挙げられる。ポリペプチドは、約１００～約３００，０００ダルトンの範囲のアミノ酸の任意の配列であり得る。

【０１４５】

希釈剤（「充填剤」または「薄め液」とも称される）の非限定的な例としては、炭水化

物、無機化合物、およびポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの生体適合性ポリマーが挙げられる。希釈剤の他の非限定的な例としては、硫酸二塩基カルシウム、硫酸三塩基カルシウム、デンプン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、微結晶セルロース、リン酸二塩基カルシウム、リン酸三塩基カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、改変デンプン、スクロース、デキストロース、ラクトース、微結晶セルロース、フルクトース、キシリトール、およびソルビトールなどの糖類、多価アルコール、デンプン、事前に製造された直接圧縮希釈剤、ならびに前述のうちのいずれかの混合物が挙げられる。

【０１４６】

崩壊剤は、発泡性であり得るか、または非発泡性であり得る。非発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、それらのアルファ化および改変デンプンなどのデンプン、甘味料、ベントナイトなどの粘土、微結晶セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペシチン、およびトラガカントなどのガムが挙げられる。好適な発泡性崩壊剤としては、限定されないが、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、および酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【０１４７】

分散剤は、限定されないが、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製木質セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、同形ケイ酸塩、および高親水性親油性バランス（ＨＬＢ）乳化剤界面活性剤としての微結晶セルロースを含み得る。

【０１４８】

ｐＨ改変剤の非限定的な例としては、クエン酸、酢酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、乳酸、リン酸、ソルビン酸、安息香酸、炭酸ナトリウム、および重炭酸ナトリウムが挙げられる。

【０１４９】

放出制御ポリマーは、本開示による化合物を組み込む経口製剤に含まれ得る。一態様において、放出制御ポリマーは、錠剤コーティングとして使用され得る。限定されないが、二層錠剤を含む他の態様において、放出制御ポリマーは、限定されないが、錠剤鋳型での圧縮を含む既知のプロセスによって錠剤を形成する前に、顆粒および他の非薬効成分と混合され得る。好適な放出制御ポリマーとしては、限定されないが、親水性ポリマーおよび疎水性ポリマーが挙げられる。

【０１５０】

コーティングは、化合物の放出を制御し得るか、水分バリアもしくは緩衝液として機能し得るか、またはｐＨを改変し得る。本明細書で使用される場合、「制御放出コーティング（ｃｏｎｔｒｏｌ　ｒｅｌｅａｓｉｎｇ　ｃｏａｔ）」または「制御放出コーティング（ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　ｒｅｌｅａｓｅ　ｃｏａｔ）」は、例えば、少なくとも１つのｐＨ非依存性ポリマー、ｐＨ依存性ポリマー（例えば、腸溶性または逆腸溶性型ポリマー）、可溶性ポリマー、不溶性ポリマー、脂質、脂質材料、またはそれらの組み合わせを含み得る機能性コーティングを意味するように定義される。コーティングは、固体剤形上に適用される場合、（例えば、正常放出マトリックス剤形に適用される場合）遅いか、（例えば、制御放出マトリックス剤形に適用される場合）さらに遅いか、またはコーティングされていない剤形に適用される場合、本開示による化合物の放出速度を改変し得る。例えば、制御放出コーティングは、制御放出コーティングが剤形に適用される場合、制御放出コーティングと併せた剤形が、「即時放出」、「改変放出」、「制御放出」、「持続放出」、「延長放出」、「遅延放出」、「長期放出」、またはそれらの組み合わせなどの本開示による化合物の放出を示し得るように設計され得る。コーティングは、任意に、制御放出コーティングの機能を変更し得る追加の材料を含み得る。

【０１５１】

コーティングのｐＨ緩衝特性は、制酸製剤で通常使用される化合物の群、例えば、酸化

マグネシウム、水酸化物、もしくは炭酸塩、水酸化アルミニウムもしくは水酸化カルシウム、炭酸塩もしくはケイ酸塩、複合アルミニウム／マグネシウム化合物、例えば、$Al_2O_3・6MgO・CO_2・12H_2O$、（$Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3・4H_2O$）、$MgO・Al_2O_3・2SiO_2・nH_2O$、重炭酸アルミニウム共沈物もしくは類似化合物、または他の薬学的に許容されるｐＨ緩衝化合物、例えば、リン、炭素、クエン酸、もしくは他の好適な弱酸、無機酸、もしくは有機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩、または塩基アミノ酸を含む好適な有機塩基、ならびに塩もしくはそれらの組み合わせから選択されるコーティング物質中に導入することによって強化され得る。

【０１５２】

ｐＨ依存性コーティングは、胃腸（ＧＩ）管の所望の領域、例えば、胃または小腸において薬物を放出する機能を果たす。ｐＨ非依存性コーティングが所望される場合、コーティングは、環境流体、例えば、ＧＩ管中のｐＨ変化に関係なく、最適な放出を達成するように設計される。コーティングが腸（特に、上部小腸）中に本開示による化合物を放出するように製剤化される場合、コーティングは、しばしば、「腸溶性コーティング」と呼ばれる。ｐＨ依存性コーティングは、限定されないが、アクリル酸ポリマーおよびコポリマー、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、メチルアクリレート、アンモニオメチルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、および／またはエチルメタクリレート（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（商標））から形成されるポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）、トリメリト酸酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルフタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルコハク酸セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロースポリマー、シェラック（精製ラック）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、ポリ酢酸ビニルフタレート（ＰＶＡＰ）、酢酸ビニルクロリン酸コポリマー、およびエチレン－酢酸ビニルコポリマーなどのビニルポリマーおよびコポリマー、ゼイン、ならびに塩およびそれらの組み合わせを含み得る。

【０１５３】

本発明に従って使用され得るコーティングおよびコア材料は、ポリビニル型の合成ポリマー、例えば、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、およびそのコポリマー、ポリビニルアルコール、ならびにポリビニルピロリドン；ポリエチレン型の合成ポリマー、例えば、ポリエチレンおよびポリスチレン；アクリル酸ポリマー；バイオポリマーまたは改変バイオポリマー、例えば、セルロースポリマー、シェラック、およびゼラチン；脂肪、油、高級脂肪酸、および高級アルコール（すなわち、少なくとも１０個の炭素原子のアルキル鎖を含有する酸およびアルコール）、例えば、モノステアリン酸アルミニウム、セチルアルコール、水素化牛脂、水素化ヒマシ油、１２－ヒドロキシステアリルアルコール、モノ－またはジパルミチン酸グリセリル；モノ－、ジ－、またはトリステアリン酸グリセリル；ミリスチルアルコール、ステアリン酸、ステアリルアルコール、およびポリエチレングリコール；ワックス；糖および糖アルコールなどの制御放出製剤で使用するための当該技術分野で知られているものである。

【０１５４】

コアにおける結晶性Ａ２－７３は、結晶性Ａ２－７３遊離塩基であり得、コアは、約１ｇ～約５０ｇの結晶性Ａ２－７３を含み得る。コアは、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。コアは、約１ｇ～約５０ｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、または約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩も含み得る。コアは、約３５重量％～約４０重量％のＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。一態様において、コアは、約３５重量％～約４０重量％のＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３フマル酸塩、約５５重量％～約７０重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩、約０．３重量％～約０．９重量％のステアリン酸マグネシウム、および約０．０５重量％～約０．５重量％のコロイド状二酸化ケイ素を含む。ヒドロ

キシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩は、ｐＨが約５．５以上の水溶液中に可溶性であり、第２のグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩は、ｐＨが約６．８以上の水溶液中に可溶性であり、およびそれらの組み合わせである。

【０１５５】

Ｃ．皮下

製剤は、皮下注射可能な投与製剤であり得る。いくつかの態様において、製剤は、延長送達皮下注射可能投与製剤または実質的に即時の送達用であり得る。延長放出皮下投与製剤は、約０．１～約５ｇの結晶性Ａ２－７３～約０．５ｇ～約３ｇの結晶性Ａ２－７３を含み得る。

【０１５６】

薬物の延長放出のための注射可能な投与製剤は、当該技術分野で既知であり、移植可能な薬物送達デバイスなどの薬物の延長送達のために製剤化される注射可能な製剤を含み得る。本明細書で使用される「薬物送達デバイス」という用語は、本開示による製剤を送達するのに適した任意の移植可能なデバイスを指す。デバイスの非限定的な例としては、拡散性、浸食性、または対流システム、例えば、浸透圧ポンプ、生分解性インプラント、電気拡散システム、電気浸透システム、蒸気圧ポンプ、電解ポンプ、発泡ポンプ、圧電ポンプ、浸食ベースシステム、または電気機械システムを含む任意の作用機構を有する任意の移植可能なデバイスが挙げられる。

【０１５７】

ＩＩＩ．剤形

本開示の一態様は、Ａ２－７３の剤形を包含する。剤形は、治療有効量のＡ２－７３を結晶形態で含有する。例えば、剤形は、神経保護量の結晶性Ａ２－７３を含有し得る。いくつかの態様において、神経保護量は、本明細書に開示されるような結晶形態のＡ２－７３の抗神経変性量である。結晶性Ａ２－７３は、Ａ２－７３遊離塩基または結晶性Ａ２－７３塩であり得る。剤形は、上記のセクションＩＩに記載されるように製剤化され得る。

【０１５８】

剤形は、約１ｍｇ～約５０ｇ、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約１ｍｇ～約１００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含み得る。さらに、

【０１５９】

剤形は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約５０～約４００ｍｇ、約７５～約１５０ｍｇ、または約１５０～約２００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含み得る。例えば、剤形は、１、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、２２０、２４０、２６０、２８０、または３００ｍｇ以上のＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含み得る。いくつかの態様において、剤形は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約１ｍｇ～約１００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含み得る。

【０１６０】

いくつかの態様において、剤形中のＡ２－７３の結晶形態は、遊離塩基である。Ａ２－７３が遊離塩基である場合、剤形は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。

【０１６１】

他の態様において、剤形中のＡ２－７３の結晶形態は、Ａ２－７３の塩である。Ａ２－７３が塩である場合、剤形は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１ｍｇ～約５５ｍｇ、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３塩を含み得る。

【０１６２】

剤形は、延長または持続放出のために製剤化されるもの、および即時放出のために製剤化されるものを含む。例えば、即時放出剤形は、本明細書に開示されるように、遊離塩基またはＡ２－７３塩としてのＡ２－７３の結晶形態を含み得る。例えば、高速分解経口剤

形は、例えば、ＨＣｌ塩などのＡ２－７３塩を含み得る。代替的に、剤形は、乾燥粉末またはエアロゾルスプレーのいずれかとしての、吸入薬物送達のために製剤化された遊離塩基またはＡ２－７３塩としてのＡ２－７３の結晶形態を含み得る。

【０１６３】

剤形はまた、局所投与用に製剤化されるものを含む。例えば、剤形は、ゲル、軟膏、エマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、ペースト、ゲル、フォーム、スプレー、ローション、またはクリームのうちの１または複数として製剤化され得る。一態様において、局所投与剤形は、経皮パッチである。経皮パッチは、例えば、以下のセクションＩＩＩに記載される通りであり得る。剤形が経皮パッチとして製剤化される場合、経皮パッチは、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を結晶形態で含有し得る。

【０１６４】

剤形は、代替的には、経口投与用に製剤化され得る。経口投与用に製剤化された剤形は、水中または舌下で飲み込む、噛む、または溶解する錠剤、カプセルおよびチュアブルカプセル、粉末、顆粒、茶、滴薬、または液体薬剤もしくはシロップであり得る。好ましくは、剤形は、腸溶性コーティング経口製剤である。腸溶性コーティング経口製剤は、以下のセクションＩＶに記載される通りであり得る。

【０１６５】

剤形が腸溶性コーティング経口製剤である場合、製剤は、約０．１ｍｇ～約６０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基、好ましくは、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含み得る。

【０１６６】

腸溶性コーティング経口製剤はまた、結晶形態のＡ２－７３塩を含有し得る。Ａ２－７３塩は、フマル酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、リン酸二水素塩、エジシル酸塩、安息香酸塩、塩酸塩、およびシュウ酸塩であり得る。一態様において、Ａ２－７３塩は、フマル酸塩である。Ａ２－７３塩がフマル酸塩である場合、腸溶性コーティング経口製剤は、約０．１～約１００ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩、好ましくは、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含み得る。

【０１６７】

剤形はまた、皮下および／または筋肉内注射のために製剤化されるものを包含する。例えば、筋肉内剤形は、筋肉内注射のための油マトリックスに溶解されるか、または代替的に、筋肉内注射のための遊離塩基の懸濁液として調製される、遊離塩基形態のＡ２－７３を含み得る。皮下または筋肉内注射のために製剤化される剤形は、当該技術分野で既知の方法を使用してマイクロスフェアとして調製される、本明細書に開示される塩または遊離塩基形態のＡ２－７３を含み得る。代替的に、遊離塩基または塩形態のＡ２－７３は、例えば、原子層堆積（ＡＬＤ）技法を使用して、酸化亜鉛のコーティングなどの薄層コーティングでコーティングされ得、皮下または筋肉内注射のための製剤中で使用され得る。代替的に、Ａ２－７３遊離塩基は、生分解性ポリマーマトリックスに溶解され、次いで皮下移植され得る（または、以下でさらに詳述される経皮パッチで使用され得る）。

【０１６８】

ＩＶ．Ａ２－７３の投与方法および治療方法

本開示の一態様は、Ａ２－７３を対象に投与する方法を包含する。方法は、Ａ２－７３を対象に、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形で投与することを含む。

【０１６９】

剤形は、上記のセクションＩＩＩに記載される通りであり得る。剤形は、即時または延長放出のために製剤化することができ、経口、経皮、皮下、または他の投与形態のために製剤化することができる。製剤は、上記のセクションＩＩに記載される通りであり得る。

【０１７０】

結晶性Ａ２－７３を含む延長放出剤形は、約２週間、３０日、約４５日、約６０日、約

９０日、または約１２０日～約１８０日の期間にわたってＡ２－７３を投与することができる。

【０１７１】

いくつかの態様において、方法は、局所剤形を投与することを含む。局所剤形は、経皮パッチであり得る。経皮パッチは、毎日、毎週、またはそれ以上で交換され得る。いくつかの態様において、経皮パッチは、対象の血液中のＡ２－７３のレベルを、約５ｎｇ／ｍｌ～約１５ｎｇ／ｍｌの範囲の期間にわたって維持することができ、特に約１０ｎｇ／ｍｌが維持され得る。

【０１７２】

Ａ２－７３の結晶形態はまた、経口投与用に製剤化された剤形を使用して経口投与することができる。好ましくは、剤形は、腸溶性コーティング経口製剤である。

【０１７３】

腸溶性コーティング経口剤形は、隔日投与され得る。剤形は、約１５～約３０ｍｇ／日のＡ２－７３を送達し得る。さらに、Ａ２－７３の延長放出のために製剤化される場合、経口剤形は、約１日～約７日、約４８時間、約７２時間、またはそれ以上の範囲であり得る期間にわたってＡ２－７３を送達することができる。

【０１７４】

本開示の一態様は、アルツハイマー病の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を投与することを含む、方法を包含する。

【０１７５】

本開示の一態様は、進行性認知症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を投与することを含む、方法を包含する。

【０１７６】

Ｖ．神経変性疾患の治療

Ｓｉｇ－１Ｒ発現または活性は、神経変性と関連し、Ｓｉｇ－１Ｒの活性化は、異なる薬理プロファイルを有する異なるタイプの薬理学的Ｓｉｇ－１Ｒ活性化剤を用いる、異なるインビトロおよびインビボモデルにおける神経保護と関連付けられる。本発明者らは、驚くべきことに、混合ムスカリン受容体リガンドであるＡ２－７３およびＳｉｇ－１Ｒアゴニストが、神経変性疾患を治療するために使用され得ることを発見した。そのようなものとして、Ａ２－７３の結晶形態、ならびに開示される局所および経口剤形のいずれかを、神経変性疾患の治療を含む神経保護のために、それを必要とする対象に投与することができる。

【０１７７】

そのようなものとして、本開示の一態様は、神経変性疾患の治療のための医薬組成物を包含する。組成物は、抗神経変性有効量のＡ２－７３を含む。Ａ２－７３は、Ａ２－７３の結晶多形であり得、遊離塩基または塩であり得る。好ましくは、Ａ２－７３は、Ａ２－７３の塩酸塩である。

【０１７８】

抗神経変性有効量は、約０．５ｍｇ～約２０ｍｇ、約１ｍｇ～約６０ｍｇ、約３０ｍｇ～約５０ｍｇ、または約３ｍｇ～約５ｍｇの範囲であり得る。

【０１７９】

本開示の別の態様は、神経変性疾患の治療のために有効な量のＡ２－７３を含む剤形を包含する。剤形中のＡ２－７３の量は、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０１８０】

本開示の別の態様は、抗神経変性有効量のＡ２－７３を対象に投与することを含む、抗神経変性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法を包含する。神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病（ＭＮＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、および脊髄筋萎

縮症（ＳＭＡ）から選択され得る。
【０１８１】
Ａ２－７３の抗神経変性有効量は、約０．５ｍｇ／日～約１００ｍｇ／日、約１～約６０ｍｇ／日、約２０～約５０ｍｇ／日、約２０～約３０ｍｇ／日、または約１５～約２５ｍｇ／日の範囲であり得る。抗神経変性有効量のＡ２－７３を投与することは、約１０ｎｇ／ｍｌ、約１２ｎｇ／ｍｌ、約Ａ２－７３の血液レベルを提供することができる。
【０１８２】
定義
別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。以下の参考文献は、本発明で使用される用語の多くの一般的な定義を当業者に提供する：Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（２ｎｄ ｅｄ．１９９４）、Ｔｈｅ Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｗａｌｋｅｒ ｅｄ．，１９８８）、Ｔｈｅ Ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｒ．Ｒｉｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ（１９９１）、およびＨａｌｅ＆Ｍａｒｈａｍ，Ｔｈｅ Ｈａｒｐｅｒ Ｃｏｌｌｉｎｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９１）。本明細書で使用される場合、以下の用語は、別途指定されない限り、それらに帰属する意味を有する。
【０１８３】
本開示の要素またはその好ましい態様（複数可）を導入する場合、冠詞「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」、および「ｓａｉｄ」は、要素のうちの１または複数が存在することを意味することが意図される。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、および「有する（ｈａｖｉｎｇ）」という用語は、包括的であることが意図され、列挙された要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味する。
【０１８４】
本発明の範囲から逸脱することなく、上記の細胞および方法において様々な変更を行うことができるため、上記の説明および以下に与えられる実施例に含有される全ての事項は、限定的な意味ではなく例示的であると解釈されるべきであることが意図される。
【０１８５】
「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、「含むが、必ずしもこれらに限定されない」を意味し、具体的には、そのように記載された組み合わせ、群、シリーズなどへのオープンエンドの包含またはメンバーシップを示す。本明細書で使用される「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、包含的かつ／またはオープンエンドであり、追加の、列挙されていない要素または方法プロセスを除外しない。「から本質的になる」という用語は、「含む」よりも限定的であるが、「からなる」ほど制限的ではない。具体的には、「から本質的になる」という用語は、特定の材料またはステップ、および特許請求される発明の本質的な特徴に実質的に影響を与えない材料またはステップにメンバーシップを限定する。
【０１８６】
本明細書で使用される「対象」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラット、モルモット、およびイヌを含むが、これらに限定されない哺乳動物対象を指す。
【０１８７】
本明細書で使用される場合、「延長」または「持続」放出または送達という用語は、互換的に使用され、即時放出組成物とは対照的に理解され得る。延長放出製剤では、活性成分は、徐々に、剤形の意図される使用に適した速度で、経時的に連続して遊離される。特に、用語は、製剤が投与直後に活性成分の全用量を放出しないこと、および製剤が投与頻度の低減を可能にすることを示す。長期作用、徐放、または改変放出と同義に使用される、持続または延長放出剤形は、即時放出剤形として（例えば、溶液または即時薬物放出の従来の固体剤形として）提示されるものと比較して、投薬頻度の低減または患者コンプラ

イアンスもしくは治療性能の著しい増加を可能にする剤形である。
【実施例】
【０１８８】
上述の刊行物は、本出願の出願日より前のそれらの開示についてのみ提供される。本明細書におけるいかなるものも、本発明が、先行発明のためにそのような開示に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。
【０１８９】
以下の例は、本開示を実証するために含まれる。以下の例に開示される技法が、本開示の実施において良好に機能することが本発明者らによって発見された技法を表すことは、当業者によって理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、本開示において多くの変更を行うことができ、依然として同様または類似の結果を得ることができ、したがって、記載される全ての事項は例示的であり、限定的な意味ではないと解釈されるものであることを理解すべきである。
【０１９０】
実施例１．形態Ｉ、塩酸塩の調製
形態Ｉは、無水溶媒、例えば、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）からのＡｎａｖｅｘ２－７３の結晶化によって得ることができる。７０℃で、形態Ｉは、例えば、最大少なくとも２．５％体積／体積の水を含有するＩＰＡから得ることができる。形態Ｉはまた、昇華によって得ることができる。形態Ｉ調製のいくつかの例は、以下の通りである。
【０１９１】
（ｉ）実施例１．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、それに０．５ｍＬまたは１ｍＬの２－エトキシエタノール、１－プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、エタノール、Ｎ，Ｎ’－ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、またはｔｅｒｔ－ブタノールを添加した。これらのバイアルに、必要に応じて、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度（約２０～２５℃）と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、飽和溶液を、０．４５μｍシリンジフィルターを使用してスラリーから分離した。各濾液の約４分の１に、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを添加して形態Ｉを沈殿させ、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９２】
（ｉｉ）実施例２．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、それに０．５ｍＬまたは１ｍＬの２－エトキシエタノール、１－プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、エタノール、Ｎ，Ｎ’－ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、またはｔｅｒｔ－ブタノールを添加した。これらのバイアルに、必要に応じて、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、スラリーを、０．４５μｍフィルターを通して濾過して、形態Ｉ沈殿物を単離し、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９３】
（ｉｉｉ）実施例３．
Ａｎａｖｅｘ２－７３を、約２．５％体積／体積の水（またはそれ未満）を含有するＩＰＡ中でスラリー化し、７０℃で２０時間撹拌した。その後、形態Ｉ沈殿物を濾過によって単離し、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９４】

（ｉｖ）実施例４．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を、大気圧下、氷を入れた５ｍＬビーカー中で約２００℃に加熱した。残渣を収集し、ＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９５】
実施例２．形態ＩＩ、塩酸塩の調製
形態ＩＩは、有機溶媒：水混合物、例えば、イソプロピルアルコール（ＩＰＡ）：水（９０：１０）からのＡｎａｖｅｘ２－７３の結晶化によって得ることができる。それはまた、１－ブタノール、クロロホルム、エタノール、またはｔｅｒｔ－ブタノールから周囲温度での空気蒸発によって得ることができる。形態ＩＩ調製の例は、以下の通りである。
【０１９６】
（ｉ）実施例１．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、そこに０．５ｍＬまたは１ｍＬの水、ＩＰＡ：水（９５：５体積／体積）またはＩＰＡ：水（９７．５：２．５体積／体積）を添加した。このバイアルに、必要に応じて、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、飽和溶液を、０．４５μｍシリンジフィルターを使用してスラリーから分離した。各濾液の約４分の１に、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、または水の場合、ＴＨＦを添加して形態ＩＩを沈殿させ、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９７】
（ｉｉ）実施例２．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、そこに２．５～１０％体積／体積の水を含有する０．５ｍＬまたは１ｍＬのＩＰＡを添加した。これらのバイアルに、必要に応じて、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、スラリーを、０．４５μｍフィルターを通して濾過して、形態ＩＩ沈殿物を単離し、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９８】
（ｉｉｉ）実施例３．
Ａｎａｖｅｘ２－７３を、約２．５～９２．５％体積／体積の水を含有するＩＰＡ中でスラリー化し、２０℃の温度で２０時間撹拌した。その後、形態ＩＩ沈殿物を濾過によって単離し、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０１９９】
（ｉｖ）実施例４．
Ａｎａｖｅｘ２－７３を、約７．５～４５％体積／体積の水を含有するＩＰＡ中でスラリー化し、７０℃の温度で２０時間撹拌した。その後、形態ＩＩ沈殿物を濾過によって単離し、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０２００】
（ｖ）実施例５．
形態ＩＩは、ＩＰＡ：水（９５：５％体積／体積）およびＩＰＡ：水（９７．５：２．５％体積／体積）の両方を使用して、２５０ｍｇスケールで生成した。約２５０ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を、２０ｍＬシンチレーションバイアルに量り入れた。各バイアルに、２．５ｍＬのＩＰＡ：水（９５：５％体積／体積）またはＩＰＡ：水（９７．５：２．５％体積／体積）のいずれかを添加した。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約４８時間撹拌した。約４８時間の温度サイクル後、飽和溶液をスラリーから分離した。次いで、飽和溶液を周囲温度で蒸発させた。温度サイクル後の残留固体材料をＸＲＰＤによって分析した。残留固体を周囲温度で空気乾燥させ、再びＸＲＰＤによって分析した。

【０２０１】
実施例３．形態ＩＩＩ、塩化物塩の調製
形態ＩＩＩは、２０℃で水およびイソプロピルアルコール（ＩＰＡ）からのＡｎａｖｅｘ２－７３の結晶化によって得ることができる。
【０２０２】
いくつかの態様において、形態ＩＩＩの調製は以下の通りである。
【０２０３】
（ｉ）実施例１．
一態様において、形態ＩＩＩの調製の一例は以下である。約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、そこに０．５ｍＬの水を添加した。このバイアルに、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、０．４５μｍシリンジフィルターを使用してスラリーから飽和溶液を分離した。濾液の約４分の１を周囲温度（約２０℃）で蒸発させた。固体残基についてＸＲＰＤデータを収集した。
【０２０４】
（ｉｉ）実施例２．
別の態様において、形態ＩＩＩの調製の一例は以下である。Ａｎａｖｅｘ２－７３を、ＩＰＡ中でスラリー化し、２０℃の温度で２０時間撹拌した。その後、形態ＩＩＩ沈殿物を濾過によって単離し、ＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０２０５】
（ｉｉｉ）実施例３．
一態様において、形態ＩＩＩの調製の一例は以下である。形態ＩＩＩ材料は、水を使用して５００ｍｇスケールで生成した。約５００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を２０ｍＬシンチレーションバイアルに量り入れ、６００μＬの水を添加した。スラリーを次いで、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約４８時間撹拌した。約２４時間後、薄いスラリーが観察され、さらに１３０ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３がスラリーに添加された。全４８時間の温度サイクル後、飽和溶液をスラリーから分離した。次いで、飽和溶液を周囲温度で蒸発させた。温度サイクル後の残留固体材料をＸＲＰＤによって分析した。残留固体を周囲温度で空気乾燥させ、ＸＲＰＤによって再分析した。
【０２０６】
実施例４．形態ＩＶ、塩酸塩の調製
形態ＩＶは、水からのＡｎａｖｅｘ２－７３凍結乾燥によって得た。一態様において、形態ＩＶの調製は以下の通りである。
【０２０７】
（ｉ）実施例１．
約２０ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を２ｍＬ試料バイアルに量り入れ、２００μＬの脱イオン水に溶解した。試料を次いで－２０℃の冷凍庫に入れた。凍結したら、試料を凍結乾燥させ、ＸＲＰＤによって特徴付け、材料の結晶性を評価した。
【０２０８】
実施例５．形態Ｖ、塩酸塩の調製
形態Ｖは、ジクロロメタンからのＡｎａｖｅｘ２－７３回転蒸発によって得た。一態様において、形態Ｖの調製は以下の通りである。
【０２０９】
（ｉ）実施例１．
約２０ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を３００μＬのジクロロメタンに溶解し、回転蒸発器を利用して、ドラフトチャンバー中で急速に蒸発させた。得られた固体材料についてＸＲＰＤデータを収集した。

【０２１０】
実施例６．形態ＶＩ、塩酸塩の調製
形態ＶＩは、Ａｎａｖｅｘ２－７３の水溶液を５℃に急速冷却後に得た。形態ＶＩ調製の具体例は、以下の通りである。
【０２１１】
（ｉ）実施例１．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、そこに０．５ｍＬの水を添加した。このバイアルに、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、飽和溶液を、０．４５μｍシリンジフィルターを使用してスラリーから分離した。濾液の約４分の１を５℃の冷蔵庫に入れ、固体沈殿物が観察されるまで保存した。潜在的な脱溶媒和を防止する湿潤沈殿物についてＸＲＰＤデータを収集した。
【０２１２】
実施例７．形態ＶＩＩ、塩酸塩の調製
形態ＶＩＩは、メタノールからのＡｎａｖｅｘ２－７３の空気蒸発によって得た。形態ＶＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。
【０２１３】
（ｉ）実施例１．
約１００ｍｇのＡｎａｖｅｘ２－７３を試料バイアルに量り入れ、そこに０．５ｍＬのメタノールを添加した。このバイアルに、追加のＡｎａｖｅｘ２－７３を添加して、移動性スラリーが観察されることを確実にした。スラリーを、周囲温度と４０℃との間で使用される温度サイクル（各温度で２時間）でインキュベーターシェーカーを使用して約７２時間撹拌した。約７２時間の温度サイクル後、０．４５μｍシリンジフィルターを使用してスラリーから飽和溶液を分離した。濾液の約４分の１を周囲温度（約２０℃）で蒸発させた。固体残基についてＸＲＰＤデータを収集した。
【０２１４】
実施例８．形態ＶＩＩＩ、塩酸塩の調製
形態ＶＩＩＩは、Ａｎａｖｅｘ２－７３を２０℃の水中でスラリー化することによって得られる。形態ＶＩＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。
【０２１５】
（ｉ）実施例１．
Ａｎａｖｅｘ２－７３を、スラリーが得られるまで２０℃で約１．５ｍＬの水に添加し、２０時間スラリー化した後にＸＲＰＤを用いて懸濁材料を分析した。
【０２１６】
（ｉｉ）実施例２．
Ａｎａｖｅｘ２－７３を水に完全に溶解し、沈殿が観察されるまで２０℃で空気蒸発させる。得られた形態ＶＩＩＩは、依然として水で湿っているうちに単離し、乾燥させると、形態Ｉに変換する。ＸＲＰＤパターンを乾燥前／乾燥後に収集した。
【０２１７】
実施例９．形態Ｉ、遊離塩基の調製
２５０ｍＬ分離漏斗に、１５０ｍＬのＥｔＯＡｃおよび５００ｍｇのＡ２－７３（塩酸塩）、続いて１００ｍＬの濃縮ＮａＨＣＯ$_3$を添加した。得られた混合物を振盪し、水層を除去した。２つの追加の１００ｍＬアリコートの濃縮ＮａＨＣＯ$_3$を添加し、その都度、混合物を振盪させ、水層を除去した。
【０２１８】
有機層を１００ｍＬの脱イオン水で洗浄し、次いで有機層を、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、次いで濾過した。濾液を収集し、ＥｔＯＡｃを、回転蒸発器を使用して除去した。蒸発後に透明な油を得て、それを窒素流下で乾燥させ、白色の固体を得た。得られ

た固体を秤量し、ＸＲＰＤによって分析した。

【０２１９】

データは、Ａ２－７３遊離塩基が、（ｉ）結晶性、（ｉｉ）非高水溶性（ＨＣｌ塩とは異なる）、および（ｉｉｉ）非吸湿性であることを示す。２８０のその分子量（ＭＷ）は、約４００の許容される一般的な経皮カットオフＭＷを下回り、その計算ＬｏｇＰは、３．５である。加えて、Ａ２－７３遊離塩基は、２つの水素結合ドナー／アクセプター部位のみを有するため、それは約５つの水素結合ドナー／アクセプター部位の一般的な経験則限界下にあり、それは潜在的に経皮送達を制限するであろう。

【０２２０】

したがって、Ａ２－７３遊離塩基は、経皮的延長放出性製剤中の有用な活性医薬成分である。２０ｍｇのＡ２－７３の経口用量を参照する。経皮投与は、初回通過肝臓または肝臓初回通過効果を回避することが、本発明の有用な結果であると考えられることに基づいて、有意に低い投与用量で週２回行う。経皮パッチマトリックス層は、非限定的な例として、オレイルオレイン酸塩、ポビドンＫ９０、レブリン酸、架橋ポリ［アクリル酸－コ－ブチルアクリレート－コ－（２－エチルヘキシル）アクリレート－コ－ビニルアセテート］を有用に含有し得る。また、システムが皮膚に適用されるときに活性化合物の高フラックスを生成するためのマトリックス製剤中の吸収促進剤（浸透促進剤）に留意する。典型的な既知の促進剤は、エタノール、グリセロルモノラウレート、ＤＭＦ、ポリエチルエングリコールモノラウレートなどである。

【０２２１】

実施例１０．硫酸塩形態Ｉの調製

Ａ２－７３硫酸塩形態Ｉは、硫酸（ＴＨＦ中）のエタノール、ＴＨＦ、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３硫酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２２２】

（ｉ）実施例１．

約２００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのエタノールをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。硫酸ストック溶液（７４．６μＬのＴＨＦあたり４．１μＬの９８％硫酸を含有する１１１９．４μＬの溶液）をバイアルに添加し、続いて撹拌した。溶液の見かけのｐＨを再び測定した。試料を次いで周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせた。約２４時間の終了時に固体が観察されなかったので、試料をドラフトチャンバーにキャップなしで放置し、約７２時間空気蒸発させ、続いて窒素流下で乾燥させた。固体が観察されなかったので、試料を真空オーブンに１時間置き、無色の粘着性固体を得た。試料を真空オーブンで約４時間さらに乾燥させ、白色の固体を得て、それをＸＲＰＤによって特徴付けた。

【０２２３】

（ｉｉ）実施例２．

硫酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４７２８．０μＬのＴＨＦ中２７２．０μＬの硫酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、各バイアルに、３００μＬの適切な溶媒（ＴＨＦ、エタノール、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。単離された沈殿物についてＸＲＰＤデータを収集した。

【０２２４】

実施例１１．硫酸塩形態ＩＩの調製

Ａ２－７３硫酸塩形態ＩＩは、硫酸（ＴＨＦ中）のアセトニトリル中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３硫酸塩形態ＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２２５】

（ｉ）実施例１．

硫酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４７２８．０μＬのＴＨＦ中２７２．０μＬの硫酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、３００μＬのアセトニトリルを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２２６】

実施例１２．メシル酸塩形態Ｉの調製

Ａ２－７３メシル酸塩形態Ｉは、メタンスルホン酸（ＴＨＦ中）のエタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３メシル酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２２７】

（ｉ）実施例１．

メタンスルホン酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４６７５．６μＬのＴＨＦ中３２４．４μＬのメタンスルホン酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの適切な溶媒（エタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、各塩形成反応からの約１００μＬの母液を２ｍＬガラスバイアルに添加した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。

【０２２８】

実施例１３．シュウ酸塩形態Ｉの調製

Ａ２－７３シュウ酸塩形態Ｉは、シュウ酸（ＴＨＦ中）のＴＨＦ中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３シュウ酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２２９】

（ｉ）実施例１．

シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのＴＨＦを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２３０】

実施例１４．シュウ酸塩形態ＩＩの調製

Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩは、シュウ酸（ＴＨＦ中）のアセトン中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２３１】

（ｉ）実施例１．

シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのアセトンを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２３２】

実施例１５．シュウ酸塩形態ＩＩＩの調製

Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩＩは、シュウ酸（ＴＨＦ中）のエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３シュウ酸塩形態ＩＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２３３】
（ｉ）実施例１．
約２００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのエタノールをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。シュウ酸ストック溶液（７４．６μＬのＴＨＦあたり６．７２ｍｇのリン酸を含有する１１１９．４μＬの溶液）をバイアルに添加し（１．０５当量）、続いて撹拌した。溶液の見かけのｐＨを再び測定した。次いで、試料を周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせ、沈殿した固体を約２４時間の終了時に単離し、約７２時間空気乾燥させ、続いてＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０２３４】
（ｉｉ）実施例２．
シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。
【０２３５】
（ｉｉｉ）実施例３．
シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの濾液を２ｍＬガラスバイアルに添加した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。
【０２３６】
（ｉｖ）実施例４．
シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの濾液を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに測り入れた。バイアルにキャップをし、約５℃で約２４時間冷蔵庫に入れた。試料を定期的にチェックし、観察された固体をＸＲＰＤによって分析した。試料が溶液のままである場合、それを約－２０℃で約２４時間冷凍庫に入れた。試料を定期的にチェックし、観察された固体をＸＲＰＤによって分析した。
【０２３７】
（ｖ）実施例５．
シュウ酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５４９．８μＬのＴＨＦ中４５０．２μＬのシュウ酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの濾液を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに移した。沈殿が観察されるまで１００μＬアリコートのｔｅｒｔ－メチルエーテルを添加した。沈殿物についてＸＲＰＤデータを収集した。
【０２３８】
実施例１６．リン酸二水素形態Ｉの調製
Ａ２－７３リン酸二水素形態Ｉは、リン酸（ＴＨＦ中）のＴＨＦ、エタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール中Ａ２－７３遊離塩基の溶液への添加によって得た。

【０２３９】
Ａ２－７３リン酸二水素形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。
【０２４０】
（ｉ）実施例１．
約３００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのアセトンをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。リン酸ストック溶液（７４．６μＬのアセトンあたり７．３１ｍｇのリン酸を含有する１１１９．４μＬの溶液）をバイアルに添加し（１．０５当量）、続いて撹拌した。溶液の見かけのｐＨを再び測定した。次いで、試料を周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせ、沈殿した固体を約２４時間の終了時に単離し、約７２時間空気乾燥させ、続いてＸＲＰＤによって特徴付けた。
【０２４１】
（ｉｉ）実施例２．
リン酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４５１０μＬのＴＨＦ中４９０μＬのリン酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの適切な溶媒（ＴＨＦ、エタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。
【０２４２】
実施例１７．エジシル酸塩形態Ｉの調製
Ａ２－７３エジシル酸塩形態Ｉは、１，２－エタンジスルホン酸（ＴＨＦ中）のエタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３エジシル酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。
【０２４３】
（ｉ）実施例１．
１，２－エタンジスルホン酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（３８２９．３μＬのＴＨＦ中１１７０．７μＬの１，２－エタンジスルホン酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの適切な溶媒（エタノール、アセトニトリル、アセトン、２－プロパノール、または２－エトキシエタノール）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの各濾液を２ｍＬガラスバイアルに添加した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。
【０２４４】
（ｉｉ）実施例２．
１，２－エタンジスルホン酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（３８２９．３μＬのＴＨＦ中１１７０．７μＬの１，２－エタンジスルホン酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの適切な溶媒（エタノール、アセトン、または２－プロパノール）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの各濾液を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに測り入れた。バイアルにキャップをし、約５℃で約２４時間冷蔵庫に入れた。試料を定期的にチェックし、観察された固体をＸＲＰＤによって分析した。溶液として見えた試料を、約－２０℃で約２４時間冷凍庫に入れた。試料を定期的にチェックし、観察された固体をＸＲＰＤによって分析した。
【０２４５】
実施例１８．安息香酸塩形態Ｉの調製

Ａ２－７３安息香酸塩形態Ｉは、安息香酸（ＴＨＦ中）のＴＨＦ、アセトニトリル、またはアセトン中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３安息香酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２４６】

（ｉ）実施例１．

安息香酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４３８９．４μＬのＴＨＦ中６１０．６μＬの安息香酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの適切な溶媒（ＴＨＦ、アセトニトリル、またはアセトン）を、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの各濾液を２ｍＬガラスバイアルに添加した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。

【０２４７】

実施例１９．フマル酸水素形態Ｉの調製

Ａ２－７３フマル酸塩形態Ｉは、フマル酸（ＴＨＦ中）のエタノールまたはＴＨＦ中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３フマル酸塩形態Ｉ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２４８】

（ｉ）実施例１．

約２００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのエタノールをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。フマル酸ストック溶液（７４．６μＬのエタノールあたり８．６６ｍｇのフマル酸を含有する１１１９．４μＬの溶液）をバイアルに添加し（１．０５当量）、続いて撹拌した。溶液の見かけのｐＨを再び測定した。試料を次いで周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせた。約２４時間の終了時に固体が観察されなかったので、試料をドラフトチャンバーにキャップなしで放置し、約７２時間空気蒸発させ、続いてＸＲＰＤによって特徴付けた。

【０２４９】

フマル酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４４１９．７μＬのＴＨＦ中５８０．３μＬのフマル酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのＴＨＦを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬを２ｍＬガラスバイアルに移した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。

【０２５０】

フマル酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４４１９．７μＬのＴＨＦ中５８０．３μＬのフマル酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのＴＨＦを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬの濾液を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに移した。沈殿が観察されるまで１００μＬアリコートのｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを添加し、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２５１】

実施例２０．フマル酸塩形態ＩＩの調製

Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＩは、フマル酸（ＴＨＦ中）のエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２５２】

（ｉ）実施例１．
フマル酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４４１９．７μＬのＴＨＦ中５８０．３μＬのフマル酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２５３】

実施例２１．フマル酸水素形態ＩＩＩの調製
Ａ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩは、フマル酸（ＴＨＦ中）のＩＰＡ中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３フマル酸水素形態ＩＩＩ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２５４】

（ｉ）実施例１．
約３００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのＩＰＡをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。フマル酸ストック溶液（１１１９．４μＬのＩＰＡ中１Ｍフマル酸ストック溶液）をバイアルに添加し（１．０５当量）、続いて撹拌した。溶液の見かけのｐＨを再び測定した。次いで、試料を周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせ、沈殿した固体を約２４時間の終了時に遠心分離によって単離した。単離された固体を約７２時間空気乾燥させ、続いてＸＲＰＤによって特徴付けた。

【０２５５】

フマル酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４４１９．７μＬのＴＨＦ中５８０．３μＬのフマル酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬのＩＰＡを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせ、得られた沈殿物をＸＲＰＤによって分析した。

【０２５６】

実施例２２．フマル酸塩形態ＩＶの調製
Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＶは、フマル酸（ＴＨＦ中）の２－エトキシエタノール中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３フマル酸塩形態ＩＶ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２５７】

（ｉ）実施例１．
フマル酸のストック溶液をＴＨＦ中で調製した（４４１９．７μＬのＴＨＦ中５８０．３μＬのフマル酸）。別途、２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を１．５ｍＬのＨＰＬＣバイアルに量り入れ、そこに３００μＬの２－エトキシエタノールを、７４．６μＬの酸ストック溶液（１．０５当量の酸）と共に添加した。試料を、４時間サイクルで７２時間、周囲温度と４０℃との間で温度サイクルさせた。試料を濾過し、約１００μＬを２ｍＬガラスバイアルに移した。バイアルをドラフトチャンバーにキャップをせずに放置して、蒸発を可能にした。観察された蒸発後固体をＸＲＰＤによって分析した。

【０２５８】

実施例２３．Ａｎａｖｅｘ２－７３フマル酸塩形態Ｖ
Ａ２－７３フマル酸塩形態Ｖは、フマル酸（ＴＨＦ中）のＩＰＡ中Ａ２－７３遊離塩基への添加によって得た。Ａ２－７３フマル酸塩形態Ｖ調製の具体例は、以下の通りである。

【０２５９】

（ｉ）実施例１．
約３００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を２０ｍＬのシンチレーションバイアルに量り入れ、その後、４ｍＬのＩＰＡをバイアルに添加した。得られた溶液の見かけのｐＨを、ｐＨ計を用いて決定した。フマル酸ストック溶液（１１１９．４μＬのＩＰＡ中１Ｍフマル酸ストック溶液）をバイアルに添加し（１．０５当量）、続いて撹拌した。溶液の見かけの

ｐＨを再び測定した。次いで、試料を周囲温度と４０℃との間で約２４時間温度サイクルさせ、沈殿した固体を約２４時間の終了時に遠心分離によって単離した。単離された固体を約７２時間空気乾燥させ、続いてＸＲＰＤによって特徴付けた。

【０２６０】

実施例２４．経皮パッチ

６３歳男性がアルツハイマー病の初期兆候を呈する。１００ｍｇのＡＮＡＶＥＸ２－７３遊離塩基を含有する経皮パッチを介して医薬組成物を投与し、４ｃｍ２パッチを１２０日間約３日毎に交換する。約１０ｎｇ／ｍｌの血液レベルが維持されている。その期間中、認知機能は安定し、追加の喪失は検出されない。

【０２６１】

実施例２５．経皮パッチ

５７歳女性がアルツハイマー病の初期兆候を呈する。２００ｍｇのＡＮＡＶＥＸ２－７３遊離塩基を含有する医薬組成物を含有する９ｃｍ２経皮パッチを介して投与し、パッチを１８０日間毎週交換する。約１２ｎｇ／ｍｌの血液レベルが維持されている。その期間中、認知機能は安定し、追加の喪失は検出されない。

【０２６２】

実施例２６．延長放出経口剤形

特定不能の進行性認知症を有する８４歳男性に、３０ｍｇのＡＮＡＶＥＸ２－７３フマル酸塩を腸溶性コーティング錠剤中で１８０日間隔日投与する。血液レベルは、１日あたり約２５ｍｇが投与されていることを明らかにする。その期間中、認知機能は安定し、追加の喪失は検出されない。

【０２６３】

実施例２７．延長放出経口剤形

特定不能の進行性認知症を有する７７歳女性に、５０ｍｇのＡＮＡＶＥＸ２－７３遊離塩基を腸溶性コーティング錠剤中で１８０日間隔日投与する。血液レベルは、１日あたり約２０ｍｇが投与されていることを明らかにする。その期間中、認知機能は安定し、追加の喪失は検出されない。

【０２６４】

実施例２８．Ｓｉｇ１－ＲアゴニストＡＮＡＶＥＸ２－７３は、自食作用活性を増強する。

自食作用に対するＡＮＡＶＥＸ２－７３の効果を研究するために、ヒトＨｅＬａ細胞を化合物で処理し、ＬＣ３－ＩＩのフラックスを調査することによって自食作用活性を分析した。ＬＣ３－ＩＩは、ＬＣ３の脂質化形態であり、それはオートファゴソームに（部分的に）結合したままであり、よって、リソソームによって分解される。したがって、リソソーム分解の阻害のためにバフィロマイシンA_1（ＢａｆｉＡ$_1$、２μＭ）を使用したＬＣ３－ＩＩフラックスの定量化は、細胞自食作用活性に直接対応する。図３５に示されるように、ＡＮＡＶＥ２－７３は、対照条件と比較した場合、自食作用フラックスを著しく誘導した。ＡＮＡＶＥＸ２－７３の適用後の自食作用フラックスの濃度依存的かつ有意な増加：１０μＭで２倍超および１μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３で１，５倍超の増加がある（図３５Ａ）。自食作用の誘導を誘発する標準的な陽性対照として、ＨｅＬａ細胞をＥＢＳＳとインキュベートし、それは自食作用刺激としての栄養枯渇に類似している。

【０２６５】

ＡＮＡＶＥＸ２－７３および他の既知の実験用Ｓｉｇ－１Ｒアゴニストを実験に使用した。そのような化合物としては、（＋）－ペンタゾシン、（＋）－ＳＫＦ１０，０４７、ＳＡ４５０３（１４２４３，４－ジメトキシフェニルデチル］－４－（３－フェニルプロピル）ピペラジン）、およびＰＲＥ－０８４（２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート）が挙げられる。ＡＮＡＶＥＸ２－７３とは対照的に、ＰＲＥ－０８４および他の実験化合物は、様々な理由で臨床研究には適用されない。しかしながら、Ｓｉｇ－１Ｒリガンド ＰＲＥ－０８４は、向知性および抗うつ活性などの動物モデルにおいて中枢神経系における活性を示すため、この化合物は、対照としてフラックスアッセイのいくつかに含まれた。ＰＲＥ－０８４はまた、ＨｅＬａ細胞にお

ける自食作用フラックスを促進することが見出され（図３５Ｂ）、ＰＲＥ－０８４は、１μＭで１，５倍を超える自食作用フラックスを誘導し、それは同じ濃度でＡＮＡＶＥＸ２－７３と同等であった（図３５Ｂ）。

【０２６６】

次に、ウェスタンブロット実験を、ＨＥＫ２９３細胞におけるオートファゴソーム出現の程度の直接的な可視化によって補完した。そのために、ＧＦＰ－ＬＣ３Ｂレポーター構築物を安定して発現するＨＥＫ２９３細胞にＡＮＡＶＥＸ２－７３（１μＭ）を適用した。この細胞モデルは、共焦点蛍光顕微鏡法によるＢａｆｉＡ$_1$補充時のＬＣ３－ＩＩ陽性オートファゴソーム構造の蓄積を直接監視することを可能にする。実際、ＡＮＡＶＥＸ２－７３処理は、全体的に増加したＬＣ３－ＩＩ陽性点の数および自食作用フラックスをもたらした（図３５Ｃ）。

【０２６７】

まとめると、両方の独立した細胞アッセイおよび２つの異なるヒト細胞株において、Ｓｉｇ－１Ｒ活性化は、有意に増加した自食作用フラックスを誘導した。Ｓｉｇ－１Ｒリガンドとしてのの効果の一部は、ムスカリンＡＣｈ受容体でのその効果に潜在的に起因し得る。しかし、ｍＡＣｈ受容体が自食作用に与える影響についてはあまり知られていない。実際、これまでのところ文献中に、ＡＣｈ誘導性自食作用が、ムスカリンＡＣｈ受容体活性化ＡＭＰＫ－ｍＴＯＲ経路を通して細胞保護効果を有することを示す報告は、１つしか存在しない。一方、独自の選択的Ｓｉｇ－１ＲアゴニストとしてのＰＲＥ－０８４も自食作用フラックスを誘導していたという我々の所見は、Ｓｉｇ－１Ｒ活性化によって媒介されるように、ＡＮＡＶＥＸ２－７３の自食作用への効果を強力に裏付ける。さらに、以下の実施例３０に示されるように、明らかにＡＮＡＶＥＸ２－７３が有するように、ムスカリンＡＣｈ受容体の活性化がタンパク質凝集およびプロテオスタシスに対する有益な効果を有するという実験データは存在しない。

【０２６８】

実施例２９．Ｓｉｇ－１Ｒ活性化は、ＵＬＫ１リン酸化を誘導し、異なる自食作用ネットワーク因子の発現レベルに影響を及ぼす。

セリン５５５でのリン酸化を介したセリン／トレオニンタンパク質キナーゼＵＬＫ１（ｕｎｃ－５１様キナーゼ１）の活性化は、カノニカル自食作用経路の刺激を示す。ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、ＵＬＫ１セリン５５５リン酸化を有意に誘導した（１μＭで最大２倍、図３６Ａ）。ＰＲＥ－０８４もＳｉｇ－１Ｒアゴニストとして分析し、それが同様にＵＬＫ１セリン５５５リン酸化を促進することが見出された（１μＭで最大１．５倍図３６Ｂ）。この活性化ＵＬＫ１リン酸化は、ｍＴＯＲによって阻害することができるだけでなく、ＡＭＰＫキナーゼを介して刺激することができることに言及する必要がある。どちらも栄養状態の基礎生理学的センサーであり、カノニカル自食作用刺激の重要なシグナル伝達物質である。ＵＬＫ１は、実際には、自食作用プロセス中の食細胞の形成の誘導を媒介するシグナルであり、したがって、自食作用の中心的促進因子である。ＵＬＫ１自体は、少なくとも３つのタンパク質パートナー：ＦＩＰ２００（２００ｋＤａの焦点接着キナーゼファミリー相互作用タンパク質）、ＡＴＧ（自食作用関連タンパク質）１３（ＡＴＧ１３）、およびＡＴＧ１０１との複合体において機能する。上流経路（ｍＴＯＲおよびＡＭＰＫを含む）の複合体パターンがＵＬＫ１上に収束するという事実は、この複合体がノードとして機能し、複数のシグナルをオートファゴソーム形成に変換することを示す。

【０２６９】

Ｓｉｇ－１Ｒ活性化がＵＬＫ１リン酸化および自食作用フラックスを著しく誘導するという発明者らによって見出された結果に鑑みて、次に、自食作用プロセスにおける異なる設定点を表す主要な自食作用ネットワーク因子の相対発現レベルを、ＰＣＲ自食作用アレイを用いたＡＮＡＶＥＸ２－７３でのＨｅＬａ細胞の処理後に調査した（図３６Ｃ）。最も顕著には、ＧＡＢＡ　Ａ型受容体関連タンパク質様１（ＧＡＢＡＲＡＰＬ１、約２．７の発現レベル、誘導のためのカットオフを１．５の発現レベルに設定した）のｍＲＮＡ発現のＡＮＡＶＥＸ２－７３媒介性誘導が見出され、それはＧＡＢＡＲＡＰと同様に、自食

作用小胞と関連付けられ、自食作用プロセスに関与する。

【０２７０】

ＧＡＢＡＲＡＰＬ１は、６つのＡＴＧ８オーソログ、ＭＡＰ１ＬＣ３Ａ、ＭＡＰ１ＬＣ３Ｂ、ＭＡＰ１ＬＣ３Ｃおよび３つのＭＡＰ１ＬＣ３パラログ、ＧＡＢＡ受容体関連タンパク質ＧＡＢＡＲＡＰ１、自食作用において部分的に冗長な役割を有するＧＡＢＡＲＡＰＬ１およびＧＡＢＡＲＡＰＬ２からなるヒトＭＡＰ１ＬＣ３ファミリーに属する。加えて、選択的マクロオートファジー経路に関与するユビキチンおよび自食作用受容体ＳＱＳＴＭ１／ｐ６２の発現は、ＡＮＡＶＥＸ２－７３によって増強された（約２．９の発現レベル）。さらに、ＡＴＧ５にコンジュゲートされ、オートファゴソーム生合成において最終的にＡＴＧ１６Ｌ１と一緒に作用するオートファゴソームタンパク質複合体を構築しているＡＴＧ１２の誘導への明らかな傾向もあった。一貫して、ＡＴＧ１６Ｌ１の発現は、ＡＮＡＶＥＸ２－７３での細胞の処理後に増強されたようにも見えた（図３６Ｃ）。さらに、このＰＣＲアレイに含まれる自食作用ネットワーク因子のいずれも、ＡＮＡＶＥＸ２－２７での治療時にその発現において下方制御されず、Ｓｉｇ－１Ｒ活性化が自食作用に対するプラスの調節効果を有するという重要な所見を裏付けることが明らかである。

【０２７１】

実施例３０．ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、自食作用を正に調節し、プロテオスタシス能力を増加させ、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓにおけるタンパク質凝集媒介性麻痺を改善する。

インビトロでのＡＮＡＶＥＸ２－７３による自食作用調節およびいくつかの主要な自食作用ネットワーク因子に対する影響は、本発明者らに、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓモデルを用いて、インビボでも自食作用およびプロテオスタシスに対するＡＮＡＶＥＸ２－７３によるＳｉｇ－１Ｒ活性化の影響をさらに分析することを促した。ヒトＳｉｇ－１Ｒの線虫オーソログは、Ｗ０８Ｆ４．３であり、筋肉系を含むいくつかの組織において発現される。インビボでの自食作用フラックスを監視するために、本発明者らは、ＧＦＰ－ＬＧＧ－１レポーターワーム株を用いた。ＬＧＧ－１は、哺乳動物ＧＡＢＡＲＡＰの線虫オーソログであり、ＧＦＰタグ付きタンパク質を使用して、ウェスタンブロット法および共焦点蛍光顕微鏡法による自食作用活性を評価することができる。ウェスタンブロット法を用いて、図３７に示されるように、ＨｅＬａ細胞におけるフラックス測定と同様に、ＧＦＰ－ＬＧＧ－１－ＩＩプラスＢａｆｉＡ$_1$およびＢａｆｉＡ$_1$なしのレベルを分析した。実際、ＡＮＡＶＥＸ２－７３（８０μＭ）は、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓにおいて自食作用フラックスをほぼ２倍に有意に増強した（ＢａｆｉＡ$_1$またはＤＭＳＯで６時間処理した線虫。図３７Ａ）。

【０２７２】

この所見をさらに実証するために、我々は、ＧＦＰ－ＬＧＧ－１陽性点によって示されるように、共焦点蛍光顕微鏡を使用して、自食作用構造を直接可視化した。ＡＮＡＶＥＸ２－７３補充（プラス／マイナスＢａｆｉＡ１）は、ＧＦＰ－ＬＧＧ１点の数を有意に増加させ、これは自食作用活性の増加を示し、ＡＮＡＶＥＸ２－７３でのワームの処理は、対照ワームと比較した場合、ＢａｆｉＡ１処理後の点の数の相対的な増加をもたらす。実際、有意な増加が見出され、インビボで観察されるような自食作用フラックスは、ＡＮＡＶＥＸ２－７３によって約２，５倍誘導され（図３７Ｂ、（矢印によって示される）ＧＦＰ陽性オートファゴソーム構造の数は、３つの独立した実験において、およびワームの少なくとも８～１１匹のそれぞれの頭部領域における各実験においてカウントされた）、それはウェスタンブロット分析と一致する（図３７Ａ）。

【０２７３】

まとめると、インビトロおよびインビボデータは、Ｓｉｇ－１ＲアゴニストＡＮＡＶＥＸ２－７３が、自食作用フラックス測定によって示されるように、自食作用を誘導することを明らかに示す。これは、本発明者らが、インビボでのプロテオスタシスに対する分解経路の影響に焦点を当てて、自食作用誘導の機能的結果をさらに調査することを奨励した。したがって、体壁筋細胞におけるＡβ４２オリゴマーおよび高分子量凝集塊の蓄積に起因して、時間依存性麻痺を特徴とするヒトＡβ４２発現ワームを用い、ここでは、Ａβ４

２発現ワームは、ＡＤのモデルとしてではなく、筋細胞リードにおけるタンパク質凝集が明確な表現型（ここでは、麻痺）を行う一般的なプロテオスタシス応力およびタンパク質毒性の実験モデルとして考慮されることが強調される。Ａβ４２タンパク質凝集塊をチオフラビンでインサイチュ染色した。対照ワームと比較して、ＡＮＡＶＥＸ２－７３でのＡβ４２－ワームの治療は、チオフラビン陽性Ａβ４２凝集塊の数を低減し（図３８Ａ、ワームを８０μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３またはＭ９培地（対照）で連続する９日間処理した）、おそらくＡβ４２凝集塊のクリアランスの向上によって、自食作用の誘導がプロテオスタシスに影響を及ぼし、凝集塊の組織沈着の低減を示した。筋肉細胞中のＡβ４２凝集塊の蓄積は、経時的にワームの増強された麻痺をもたらすことが知られている。時間依存性運動挙動に対するＡＮＡＶＥＸ２－７３誘導性自食作用の影響を分析するために、この麻痺の程度を調査した。Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓを、化合物（または対照としてＭ９緩衝液）で最大１２日間処理し、麻痺を毎日定量化した。２つの濃度のＡＮＡＶＥＸ２－７３（５０および１００μＭ）を用いて、我々は、２つのＡＮＡＶＥＸ２－７３処理群において麻痺の明確な低減を見出し、これらの群は、麻痺の程度に関して対照と明らかに区別する（図３８Ｂ、ワームをＡＮＡＶＥＸ２－７３またはＭ９緩衝液の存在下で維持し、麻痺表現型を毎日調査した。）麻痺画分は、ＡＮＡＶＥＸ２－７３処理および対照ワームを比較して有意に異なる。したがって、ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、Ａβ４２発現ワームにおける麻痺速度を明らかに減速させ、時間依存性運動障害を打ち消す。

【０２７４】

Ｓｉｇ－１Ｒアゴニストを介した自食作用誘導が、ワームにおけるタンパク質凝集およびタンパク質毒性誘導性行動障害を低減することによってプロテオスタシスに直接影響を及ぼしているという、本明細書に記載される所見は、不均衡なタンパク質恒常性に関連する神経変性の予防および治療におけるＳｉｇ－１Ｒ活性化の役割を示す。本明細書で観察されるプロテオスタシス能力のＡＮＡＶＥＸ２－７３誘導性増加と一致して、Ｓｉｇ－１Ｒ欠損または機能障害の関与は、高度に乱されたタンパク質恒常性および特徴的な細胞内タンパク質凝集を有する障害であるＡＬＳにおいて記載されている。例えば、（１）Ｓｉｇ－１Ｒミスセンス変異は、ＡＬＳを引き起こし得ること、（２）Ｓｉｇ－１Ｒのノックアウトは、ＳＯＤ１変異体マウスにおける疾患を加速させること、および（３）ＡＬＳ関連変異体Ｓｉｇ－１Ｒは、自食作用材料の蓄積および自食作用の低減を引き起こすことが示されている。さらに、Ｓｉｇ－１Ｒ活性の保護的役割を支持して、（１）実験薬物ＰＲＥ－０８４での処理は、ＳＯＤ１マウス病理を改善し、（２）変異体Ｓｉｇ－１Ｒ発現は、細胞における細胞質ＡＬＳ結合ＴＤＰ４３およびＦＵＳ蓄積を誘導し、（３）ＰＲＥ－０８４は、ＡＬＳマウスにおける運動機能および運動ニューロン生存を改善することが前述された。本明細書における所見と完全に一致して、Ｓｉｇ－１Ａ受容体の過剰発現は、ヒト疾患組織における自食作用活性化を示すｐ６２／ＳＱＳＴＭ１およびＬＣ３Ｂ点の数を増加させる。

【０２７５】

自食作用プロセスのいくつかのステップは、治療的調節に適しており、異なる自食作用活性化化合物は、癌および神経変性を含むヒト疾患の様々な実験レベル（インビトロおよびインビボ）およびモデルで既に研究されている。神経変性障害の効果的な介入に関しては、もちろん、中枢神経系の文脈でヒトにおいて研究される予定の任意の化合物について、毒性および安全性の問題に加えて、血液脳関門の透過性も確保する必要がある。自食作用を標的とする化合物の一例は、リチウムであり、それは双極性障害の治療に使用されており、自食作用誘導における上流ステップに干渉することによって、自食作用の活性化剤でもある。メトホルミンおよびシンバスタチンはまた、両方おそらくＡＭＰＫの活性化を介して、自食作用を促進することが、実験的に示されており、それぞれ、糖尿病および肥満の治療に使用される。Ｓｉｇ－１Ｒアゴニストは、ＡＤおよびＡＬＳを含む異なる神経変性疾患の治療についての熱心な調査下にある。理論によって制約されることなく、それは、ＡＮＡＶＥＸ２－７３をＡＤ療法のための興味深い化合物にし得る受容体活性の組み合わせである。

【０２７６】
まとめると、本明細書の実施例２８～３０に提示される結果は、Ｓｉｇ－１Ｒ活性化が（ａ）ヒト細胞およびＣ．ｅｌｅｇａｎｓにおける自食作用フラックスを増強し、（ｂ）プロテオスタシスに対するプラスの効果を有することを示す。ニューロン中の二重選択的Ｓｉｇ－１Ｒ／ムスカリン活性を有する化合物ＡＮＡＶＥＸ２－７３の新規活性が記載される。この薬物の活性は、インビトロおよびインビボでの自食作用の強力な誘導を含み、プロテオスタシス能力の増加をもたらし、さらにはＡβ４２発現Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓにおける時間依存性麻痺表現型に対する有益な効果をもたらす。自食作用プロセスの特異的な誘導およびその後のニューロンにおけるプロテオスタシスの安定化は、ニューロンの生存および機能の安定化への１つの重要なステップを表し、加齢に伴う神経変性を防止するのに役立ち得る。
【０２７７】
実施例２８－３０の導入
アルツハイマー病およびパーキンソン病（ＡＤ、ＰＤ）、ならびに筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）を含む、神経変性障害の病因は、乱されたタンパク質恒常性に関連している。したがって、プロテオーム完全性およびプロテオスタシスの制御および維持が最も重要である。細胞プロテオスタシスは、タンパク質折り畳み、タンパク質アセンブリ、損傷したタンパク質の再折り畳み、およびタンパク質分解を含み、熱ショックタンパク質７０（ＨＳＰ７０）および別個のコシャペロンなどのシャペロンを含む因子の微調整されたネットワークの制御下にある。細胞の無傷機能および長期生存のために、特殊化プロセスによって誤って折り畳まれたタンパク質を除去することが重要であり、２つの主要な細胞分解経路は、ユビキチンプロテアソームシステム（ＵＰＳ）および自食作用である。ＵＰＳは、生理学的タンパク質ターンオーバーにとって特に重要であるが、分解基質において限定され、自食作用－リソソーム経路は、特に病原性および加齢条件下で、凝集されたタンパク質および疾患関連タンパク質のクリアランスを担う。
【０２７８】
自食作用は、大きなタンパク質複合体（タンパク質凝集塊）、およびさらには全細胞小器官を隔離し、それらを分解のためにリソソームに送達する、オートファゴソームと呼ばれる二重膜小胞を伴う、高度に動的な小胞媒介性細胞分解経路である。低栄養およびエネルギー条件下では、自食作用は、リサイクルを介してアミノ酸ビルディングブロックを生成することによってエネルギー供給を保証する。加えて、自食作用は、細胞生存および機能を維持するためのストレスおよび適応応答ならびにレスキュー機構として重要な役割を果たす。カノニカル自食作用は、酵母において元々特定された自食作用関連（ａｔｇ）遺伝子のホモログに主に属する様々な因子を介して、環境合図に応答する。ラパマイシン（ｍＴＯＲ）複合体１（ｍＴＯＲＣ１）の哺乳動物標的は、ＵＬＫ１の阻害性リン酸化を介して自食作用活性を負に調節し、カノニカル自食作用の主要な初期調節因子である。より下流の膜膨張は、２つのユビキチン様コンジュゲート系（ＡＴＧ１２－ＡＴＧ５およびＡＴＧ８／ＬＣ３）およびＷＤ反復ドメインホスホイノシチド相互作用１－３（ＷＩＰＩ１－３）のＡＴＧ１８タンパク質ファミリーメンバーによって調節される。
【０２７９】
自食作用の機能障害および機能不全を神経変性疾患に結びつけ、タンパク質凝集塊の蓄積への、プロテオスタシスにおけるその役割と一致する大量のデータが存在する。よって、自食作用の調節は、神経変性における１つの主要な薬理学的標的となっている。実際、ＡＤ、ＰＤ、およびＡＬＳには、自食作用および病因経路の複数の重複がある。最近では、ＡＤ予防および治療に向けた異なる代替的見解および新しい薬理学的標的は進化しており、自食作用プロセスに対する強い焦点を含む。
【０２８０】
Ｓｉｇｍａ受容体には、ｓｉｇｍａ－１およびｓｉｇｍａ－２という２つのサブタイプがあり、両方とも中枢神経系において高度に発現されている。Ｓｉｇｍａ－１受容体（Ｓｉｇ－１Ｒ）は、１９９６年にクローニングされ、ＥＲシャペロンとしての役割を示唆す

る小胞体（ＥＲ）（およびＥＲ－ミトコンドリア界面）に局在する２２３アミノ酸タンパク質の内在性膜タンパク質を表す。Ｓｉｇ－１Ｒは、（１）ＥＲからミトコンドリアへのＣａ２＋シグナル伝達を確実にすること、（２）核へのＥＲのシグナル伝達を増強すること、および（３）レドックス応答性転写因子であるＮｒｆ２の活性の調節によってフリーラジカル損傷を減衰させることによって、細胞生存を促進することが示された。構造的に、Ｓｉｇ－１Ｒリガンド結合が特徴付けられ、ヒト受容体の結晶構造が解明される。

【０２８１】

一般に、Ｓｉｇ－１Ｒ発現または活性の不足は、神経変性と関連し、Ｓｉｇ－１Ｒの活性化は、異なる薬理プロファイルを有する異なるタイプの薬理学的Ｓｉｇ－１Ｒ活性化剤を用いる、異なるインビトロおよびインビボモデルにおける神経保護と関連付けられる。Ｓｉｇ－１Ｒの薬理学的活性化は、多能性調節下流効果をもたらし、Ｓｉｇ－１Ｒの誤った機能は、神経変性の病因にも関与することが強く示唆されている。これは、以下を含む、神経変性疾患の療法のための新規かつ高度に特異的な薬理学的Ｓｉｇ－１Ｒ活性化剤を設計する取り組みの基礎である。

【０２８２】

この文脈において、新規Ｓｉｇ－１Ｒアゴニスト、テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル１－２，２－ジフェニル１－３－フランメタンアミン塩酸塩（ＡＮＡＶＥＸ２－７３）が開発された。薬理学的には、ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、Ｓｉｇ－１Ｒおよびムスカリン受容体上での混合活性を示し、低マイクロモル範囲で記載された親和性で作用する。以前、動物モデルにおける前臨床研究は、ＡＮＡＶＥＸ２－７３の堅牢な疾患改変活性を実証した。ＡＤに関して、ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、探索的エンドポイントに対する好ましい安全性プロファイルおよび濃度依存的改善を示す患者の第２ａ相試験で検定を受けた。ＡＤのマウスモデルにおけるミトコンドリア保護、ＥＲＫ活性化の調節、および星状細胞の生存の促進、ならびに酸化ストレスに対する保護を含む、様々な神経調節および神経保護効果はまた、ＡＮＡＶＥＸ２－７３に関して既知である。

【０２８３】

Ｓｉｇ－１Ｒ、自食作用、および神経変性の関連する可能性の最初の証拠は、ＡＬＳの文脈において最近示されている。ＡＬＳ結合型変異体Ｓｉｇ１－Ｒは、自食作用材料の蓄積を引き起こし、実際に自食作用を低減したことが発見された。加えて、小分子Ｓｉｇ－１Ｒ調節因子は、癌細胞におけるプログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）の自食作用分解を誘導することが見出された。これらの所見は、本発明者らによって十分に確立されている自食作用活性を分析するための標準的な尺度を用いて、ヒトＨｅＬａ細胞およびＨＥＫ２９３細胞（インビトロ）ならびにＣ．ｅｌｅｇａｎｓ（インビボ）において自食作用をもたらすＡＮＡＶＥＸ２－７３の可能性を研究することを我々に促した。さらに、タンパク質凝集に対するＡＮＡＶＥＸ２－７３の効果、およびその後のＣ．ｅｌｅｇａｎｓにおける運動挙動に対するタンパク質凝集塊の影響を研究した。面白いことに、ＡＮＡＶＥＸ２－７３は、インビトロおよびインビボでの自食作用フラックスの強力な誘導因子であり、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓにおけるタンパク質凝集塊形成および麻痺を改善する。

【０２８４】

実施例２８～３０の材料および方法

細胞培養および顕微鏡検査。ＨｅＬａおよびＨＥＫ２９３Ａ細胞を、活性ＦＢＳ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ＧｍｂＨ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ、ＵＳＡ、１０２７０１０６）、１×ＡＢＡＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、１５２４０－０６２）、および1ｍＭピルビン酸ナトリウム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、１１３６－０８８）を補充したＤＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＵＳＡ、４１９６５０６２）中で培養した。培地交換後、細胞をそれぞれ１０、１、および０．１μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３およびＰＲＥ－０８４（Ｔｏｃｒｉｓ、Ｂｒｉｓｔｏｌ、ＵＫ、０５８９）で２時間処理し、ＡＮＡＶＥＸ２－７３をＡＮＡＶＥＸ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｃｏｒｐ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、ＮＹ、ＵＳＡによって提供した。その後、バフィロマイシンA_1（Ｂａｆｉ．A_1、２μＭ）（Ｔｏｒｏｎｔｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｎｏｒｔｈ

Ｙｏｒｋ、ＯＮ、Ｃａｎａｄａ、Ｂ１１００００）またはＤＭＳＯをさらに２時間添加し、細胞を最終的に回収した。ウェスタンブロット分析は、前述の通り行った［４０、４１］。簡潔に、細胞を、プレキャストＮｕＰＡＧＥ４％～１２％Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＮＰ０３２２）を使用してＳＤＳ－ＰＡＧＥに供した。タンパク質を、Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｉｍａｇｅｒ ６００（ＧＥ）を用いて化学発光によって検出した。

【０２８５】

ＧＦＰ－ＬＣ３Ｂを安定に発現するＨＥＫ２９３Ａ細胞の共焦点蛍光顕微鏡分析を、レーザー走査顕微鏡ＬＳＭ ７１０（Ｚｅｉｓｓ、Ｏｂｅｒｋｏｃｈｅｎ）で行った。

【０２８６】

Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ株、維持、方法。Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓは、ＨＢ１０１Ｅ．ｃｏｌｉを播種した線虫成長培地（ＮＧＭ）プレート上で標準手順に従って維持した。本研究では、以下の株を用いた：ＧＦＰ：：ＬＧＧ－１（ｅｘ［Ｐｌｇｇｌ：：Ｉｇｇｌ：：ＧＦＰ］／ｐＲＦ４、２０℃で維持され、および株ＣＬ２００６（ｄｖｌｓ２［ｐＣＬ１２（ｕｎｃ－５４／ヒトＡβペプチド１－４２）＋ｐＲＦ４］）、１５℃で維持された。

【０２８７】

麻痺速度の分析のために、Ｍ９（対照）または１００μＭおよび５０μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３に再懸濁したＨＢ１０１Ｅ．ｃｏｌｉを播種したプレート上で、同期ＣＬ２００６線虫を１５℃で培養した。成虫の初日に開始して、ワームを毎日新鮮なプレートに移し、白金線で鼻をタップすることによって麻痺について試験した。鼻を動かしたが体を動かすことができなかったワームは、麻痺していると評価された。死んだワームまたは他の表現型を示すワームは、統計に含まれなかった。チオフラビンＳ（Ｓｉｇｍａ Ｔ１８９２）を使用したアミロイドβ４２凝集塊の染色を、前述のように行った。ワームをガラススライド上の２％寒天パッドに取り付け、共焦点蛍光顕微鏡分析をＬＳＭ ７１０（Ｚｅｉｓｓ、Ｏｂｅｒｋｏｃｈｅｎ）レーザー走査顕微鏡で行った。

【０２８８】

自食作用活性の分析のために、ＧＦＰ：：ＬＧＧ－１を発現する同期線虫を２０℃で培養した。成虫の初日に、ワームを８０μＭのＡＮＡＶＥＸ２－７３または対照Ｍ９液体培養培地に２時間移し、その後、バフィロマイシンＡ１またはＤＭＳＯ（対照）で４～６時間処理した。その後、ワームをウェスタンブロット用に溶解したか、または共焦点蛍光顕微鏡法によって分析した。

【０２８９】

ウェスタンブロット分析は、前述の通り行った。一般に、１２匹のワームを、プレキャストＮｕＰＡＧＥ４～１２％Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、ＮＰ０３２２）を使用してＳＤＳ－ＰＡＧＥに供した。タンパク質を、Ｆｕｊｉ ＬＡＳ－３０００ダークボックス（Ｆｕｊｉｆｉｌｍ、Ｄｕｓｓｅｌｄｏｒｆ）を用いて化学発光によって検出した。

本発明の態様は以下を含む。

［付記１］

テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，２－ジフェニル－３－フランメタンアミン（Ａ２－７３）の結晶形態であって、塩または遊離塩基である、結晶形態。

［付記２］

前記結晶形態が、薬学的に許容される塩である、付記１に記載の結晶形態。

［付記３］

前記塩が、塩酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、リン酸二水素塩、安息香酸塩、メシル酸塩、エジシル酸塩（ｅｄｙｓｉｌａｔｅ）、およびシュウ酸塩から選択される、付記２に記載の結晶形態。

［付記４］

前記塩が、塩酸塩である、付記３に記載の結晶形態。

［付記５］

前記塩酸塩が、図４、図６、図８、図９、図１０、図１１、図１２、および図１４に示さ

れるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、付記４に記載の結晶形態。
［付記６］
図４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記塩酸塩が、図２および図３に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ、図６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記結晶形態が、図５に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ、図８に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記結晶形態が、図７に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられ、図１４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記結晶形態が、図１３に図示される粒子形状およびサイズによってさらに特徴付けられる、付記５に記載の結晶形態。
［付記７］
前記塩が、フマル酸塩である、付記１に記載の結晶形態。
［付記８］
前記フマル酸塩が、図２９、図３０、図３２、図３３、および図３４に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、付記７に記載の結晶形態。
［付記９］
図２９に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記フマル酸塩が、図２８に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられ、図３２に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記フマル酸塩が、図３１に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられる、付記８に記載の結晶形態。
［付記１０］
前記結晶形態が、遊離塩基である、付記１に記載の結晶形態。
［付記１１］
前記遊離塩基が、図１６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる、付記１０に記載の結晶形態。
［付記１２］
図１６に示されるＸＲＰＤパターンによって特徴付けられる前記結晶形態が、図１５に図示される粒子形状によってさらに特徴付けられる、付記１１に記載の結晶形態。
［付記１３］
治療有効量のＡ２－７３を、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩からなる群から選択される結晶形態で含む、剤形。
［付記１４］
前記剤形が、約１ｍｇ～約５０ｇ、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、または約１ｍｇ～約１００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基またはＡ２－７３塩を含む、付記１３に記載の剤形。
［付記１５］
前記剤形が、結晶性Ａ２－７３の延長放出のために製剤化される、付記１３に記載の剤形。
［付記１６］
前記Ａ２－７３が、遊離塩基である、付記１５に記載の剤形。
［付記１７］
前記剤形が、約１ｍｇ～約５００ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含む、付記１６に記載の剤形。
［付記１８］
前記剤形が、経皮パッチである、付記１６に記載の剤形。
［付記１９］
前記経皮パッチが、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含む、付記１８に記載の剤形。
［付記２０］
前記剤形が、腸溶性コーティング経口製剤である、付記１６に記載の剤形。
［付記２１］
前記腸溶性コーティング経口製剤が、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含む

、付記２０に記載の剤形。
［付記２２］
前記Ａ２－７３が、塩である、付記１５に記載の剤形。
［付記２３］
前記Ａ２－７３塩が、フマル酸塩、硫酸塩、メシル酸塩、リン酸二水素塩、エジシル酸塩、安息香酸塩、塩酸塩、およびシュウ酸塩からなる群から選択される、付記２２に記載の剤形。
［付記２４］
前記Ａ２－７３塩が、フマル酸塩である、付記２３に記載の剤形。
［付記２５］
前記剤形が、経皮パッチである、付記２４に記載の剤形。
［付記２６］
前記経皮パッチが、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含む、付記２５に記載の剤形。
［付記２７］
前記剤形が、腸溶性コーティング経口製剤である、付記２４に記載の剤形。
［付記２８］
前記腸溶性コーティング経口製剤が、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、または約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含む、付記２７に記載の剤形。
［付記２９］
Ａ２－７３の送達のための医薬製剤であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む、医薬製剤。
［付記３０］
前記製剤が、化学増強剤、湿潤剤、感圧接着剤、抗酸化剤、可溶化剤、増粘剤、可塑剤、アジュバント、担体、賦形剤、ビヒクル、およびそれらの任意の組み合わせから選択される１種類または複数種類の薬学的に許容される非薬効成分をさらに含む、付記２９に記載の製剤。
［付記３１］
前記１種類または複数種類の非薬効成分が、経口投与、経皮投与、非経口投与、腹腔内投与、血管内投与、皮下投与、吸入スプレーによる投与、直腸投与、または肺内投与用に選択される、付記３０に記載の製剤。
［付記３２］
前記結晶性Ａ２－７３が、遊離塩基、フマル酸塩、および塩酸塩から選択される、付記２９に記載の製剤。
［付記３３］
前記製剤が、約１重量％～約１００重量％の結晶性Ａ２－７３を含む経口製剤である、付記２９に記載の製剤。
［付記３４］
前記製剤が、結晶性Ａ２－７３の延長送達用である、付記２９に記載の製剤。
［付記３５］
前記製剤が、約１ｍｇ～約５０ｇの結晶性Ａ２－７３を含む、付記３４に記載の製剤。
［付記３６］
前記製剤が、約０．５ｇ～約３ｇの結晶性Ａ２－７３を含む皮下注射可能な投与製剤である、付記３４に記載の製剤。
［付記３７］
前記製剤が、経皮パッチである、付記２９に記載の製剤。
［付記３８］
前記パッチが、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、または約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含む、付記３７に記載の製剤。
［付記３９］

前記パッチが、約１ｍｇ～約５５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含む、付記３７に記載の製剤。
［付記４０］
前記製剤が、経口製剤である、付記２９に記載の製剤。
［付記４１］
前記経口製剤が、約１ｍｇ～約５０ｍｇのＡ２－７３遊離塩基を含む、付記４０に記載の製剤。
［付記４２］
前記経口製剤が、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、または約１５ｍｇ～約２５ｍｇのＡ２－７３フマル酸塩を含む、付記４０に記載の製剤。
［付記４３］
前記経口製剤が、Ａ２－７３塩酸塩を含む、付記４０に記載の製剤。
［付記４４］
前記製剤が、約０．１～約５ｇの結晶性Ａ２－７３を含む皮下剤形である、付記２９に記載の製剤。
［付記４５］
Ａ２－７３の投与を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記Ａ２－７３を、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形で前記対象に投与することを含む、方法。
［付記４６］
前記結晶性Ａ２－７３が、遊離塩基である、付記４５に記載の方法。
［付記４７］
前記結晶性Ａ２－７３が、フマル酸塩である、付記４５に記載の方法。
［付記４８］
前記結晶性Ａ２－７３が、フマル酸塩である、付記４５に記載の方法。
［付記４９］
前記剤形が、延長放出性経皮パッチであり、前記結晶性Ａ２－７３が、経皮パッチを使用して局所投与される、付記４５に記載の方法。
［付記５０］
経皮パッチが、毎週交換される、付記４９に記載の方法。
［付記５１］
前記経皮パッチが、前記対象の血液中のＡ２－７３のレベルを、約５ｎｇ／ｍｌ～約１５ｎｇ／ｍｌの範囲に維持し、特に、約１０ｎｇ／ｍｌが維持される、付記４９に記載の方法。
［付記５２］
前記剤形が、腸溶性コーティング経口剤形であり、前記結晶性Ａ２－７３が、前記腸溶性コーティング経口剤形を使用して経口投与される、付記４５に記載の方法。
［付記５３］
アルツハイマー病の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を投与することを含む、方法。
［付記５４］
進行性認知症の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択されるＡ２－７３の結晶形態を含む剤形を投与することを含む、方法。
［付記５５］
神経変性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、Ａ２－７３遊離塩基およびＡ２－７３塩から選択される抗神経変性有効量の結晶性Ａ２－７３を前記対象に投与することを含む、方法。
［付記５６］

前記変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症などの運動ニューロン病（ＭＮＤ）、脊髄小脳失調症（ＳＣＡ）、および脊髄筋萎縮症（ＳＭＡ）から選択される、付記５２に記載の方法。

［付記５７］

前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約０．５ｍｇ／日～約１００ｍｇ／日である、付記５２に記載の方法。

［付記５８］

前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約１～約６０ｍｇ／日である、付記５２に記載の方法。

［付記５９］

前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約２０～約５０ｍｇ／日である、付記５２に記載の方法。

［付記６０］

前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約２０～約３０ｍｇ／日である、付記５２に記載の方法。

［付記６１］

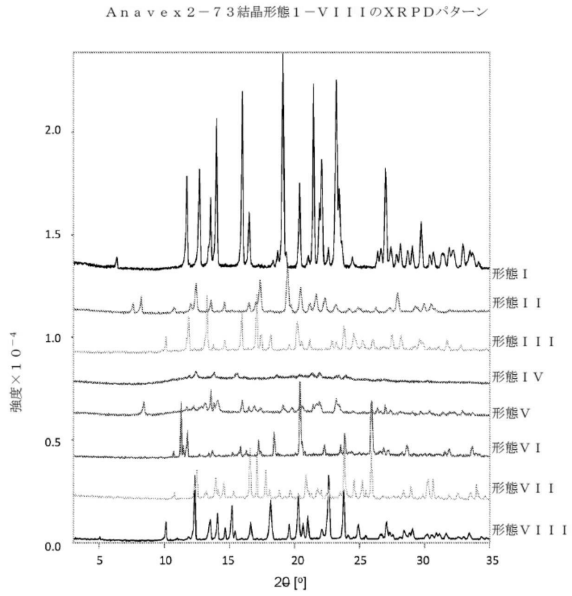
前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約１５～約２５ｍｇ／日である、付記５２に記載の方法。

［付記６２］

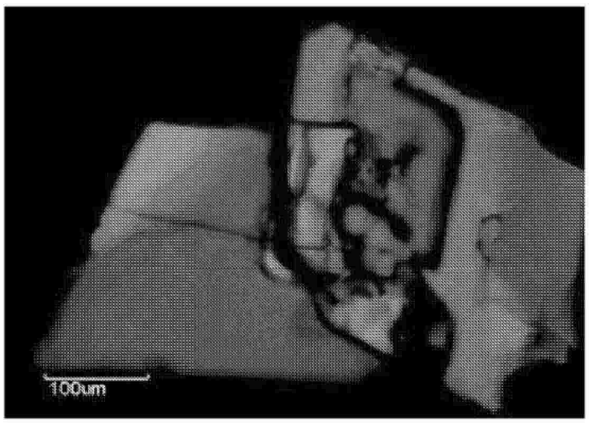
前記抗神経変性有効量のＡ２－７３が、約１０ｎｇ／ｍｌ、約１２ｎｇ／ｍｌ、約Ａ２－７３の血液レベルを提供する、付記５２に記載の方法。

【図面】

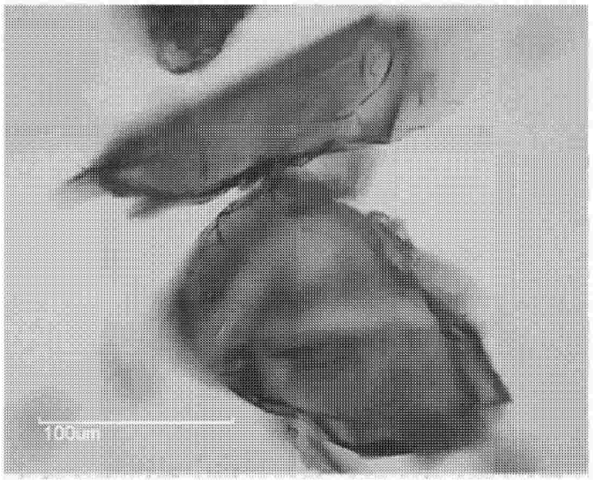
【図１】



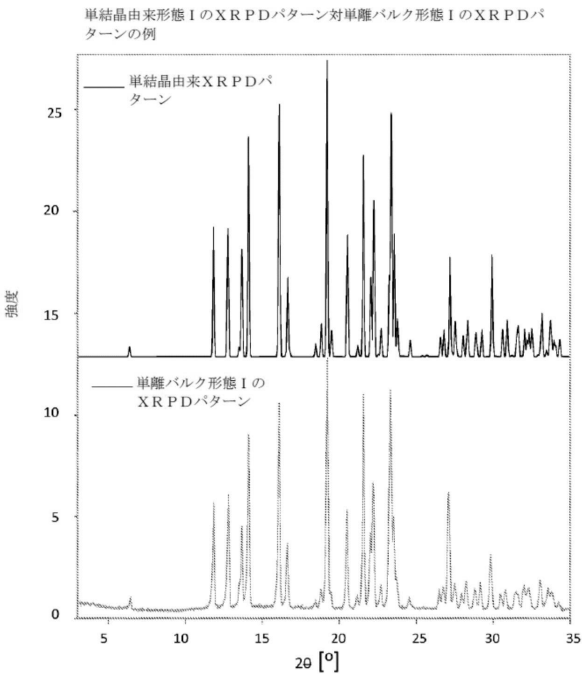
【図２】



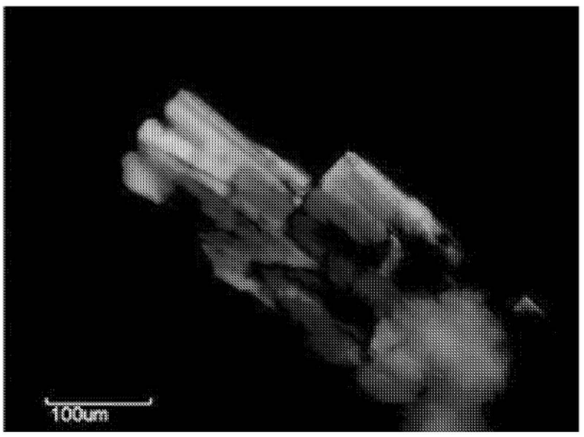
【図３】


100um

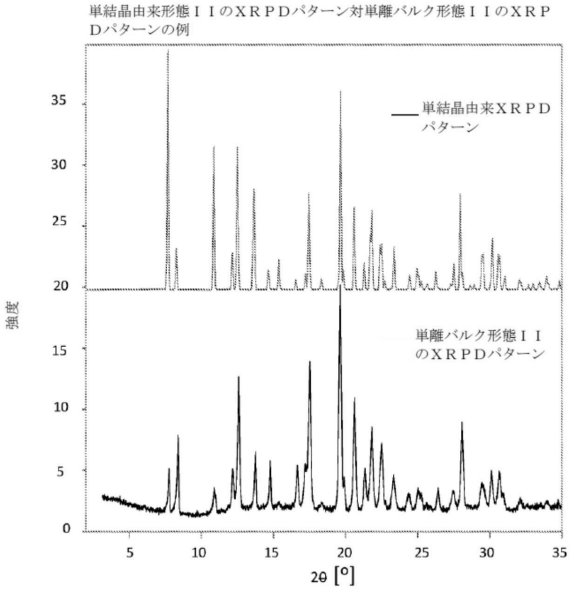
【図４】


単結晶由来形態ＩのＸＲＰＤパターン対単離バルク形態ＩのＸＲＰＤパターンの例
単結晶由来ＸＲＰＤパターン
単離バルク形態Ｉの
ＸＲＰＤパターン
強度
2θ [°]

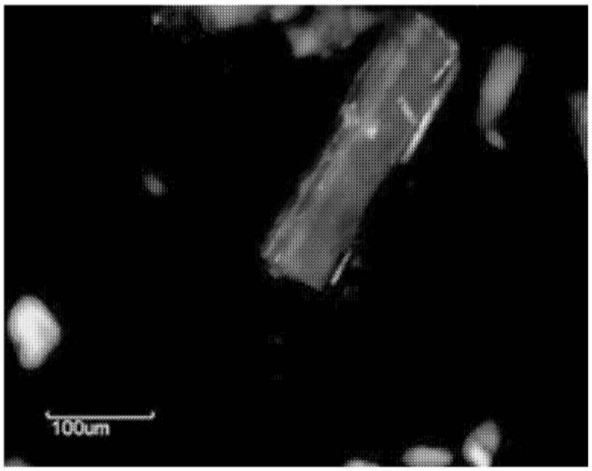
【図５】


100um

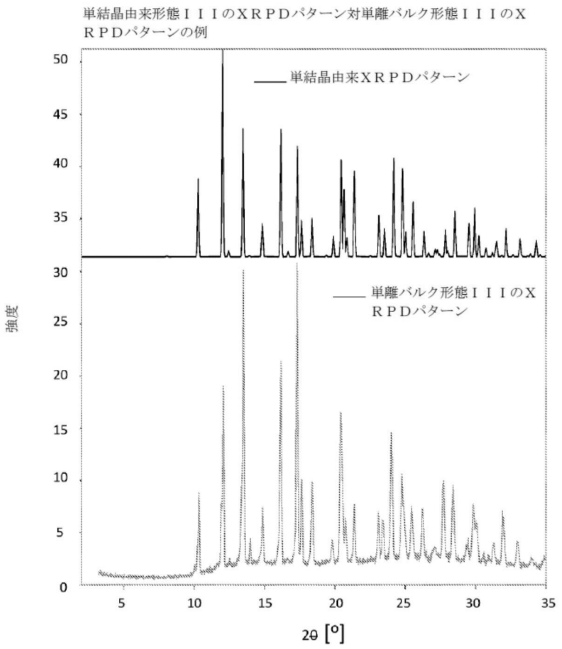
【図６】


単結晶由来形態ＩＩのＸＲＰＤパターン対単離バルク形態ＩＩのＸＲＰＤパターンの例
単結晶由来ＸＲＰＤ
パターン
単離バルク形態ＩＩ
のＸＲＰＤパターン
強度
2θ [°]

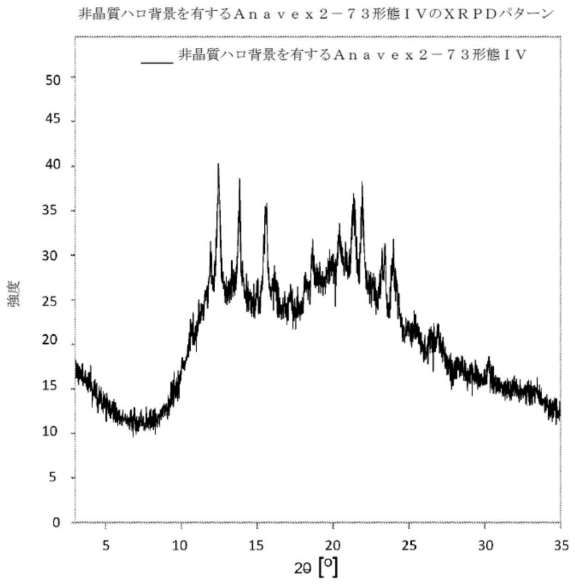
【図７】


100um

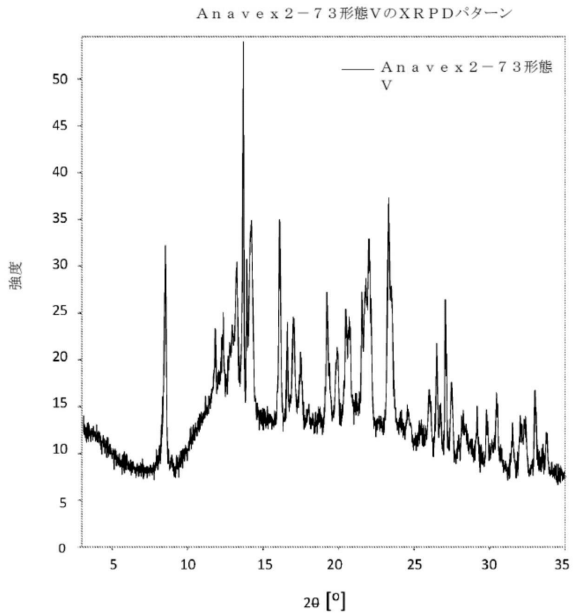
【図８】


単結晶由来形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン対単離バルク形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターンの例
単結晶由来ＸＲＰＤパターン
単離バルク形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターン
強度
2θ [°]

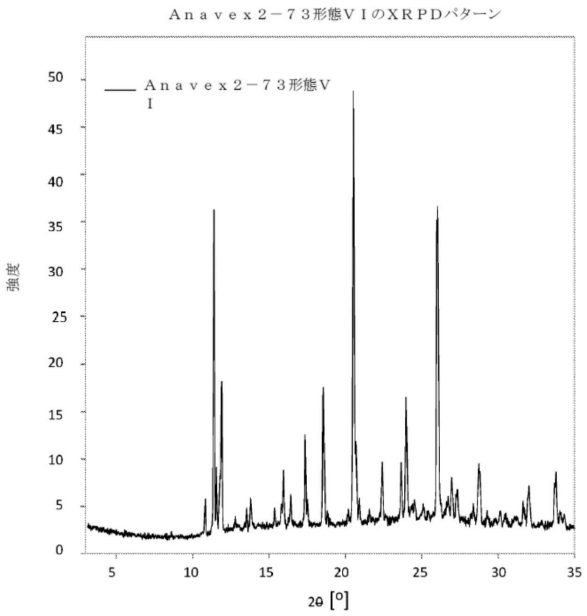
【図９】


非晶質ハロ背景を有するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＶのＸＲＰＤパターン
非晶質ハロ背景を有するＡｎａｖｅｘ２－７３形態ＩＶ
強度
2θ [°]

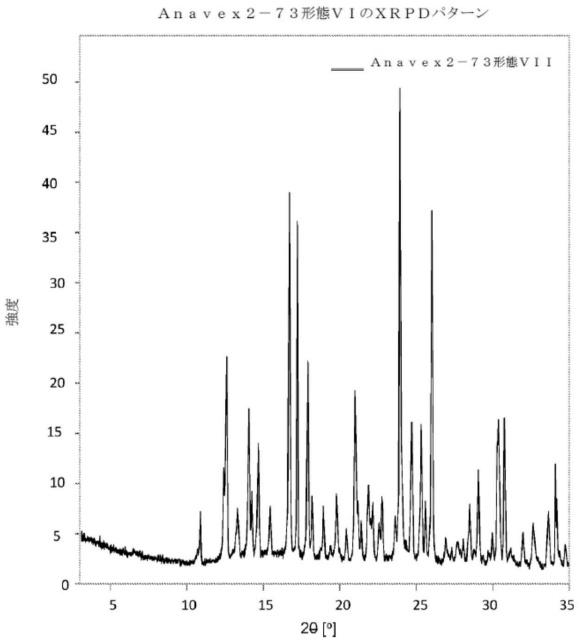
【図１０】


Ａｎａｖｅｘ２－７３形態ＶのＸＲＰＤパターン
Ａｎａｖｅｘ２－７３形態Ｖ
強度
2θ [°]

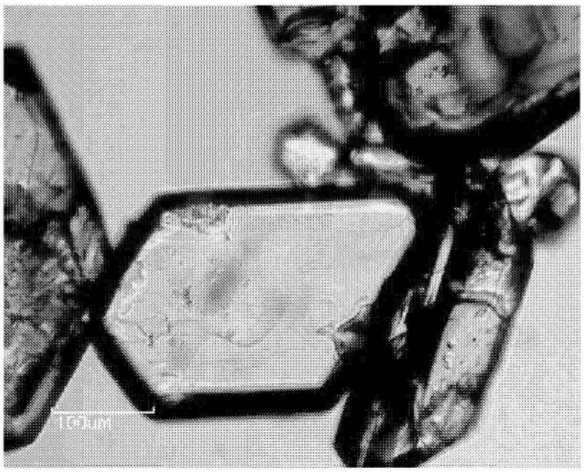
【図１１】



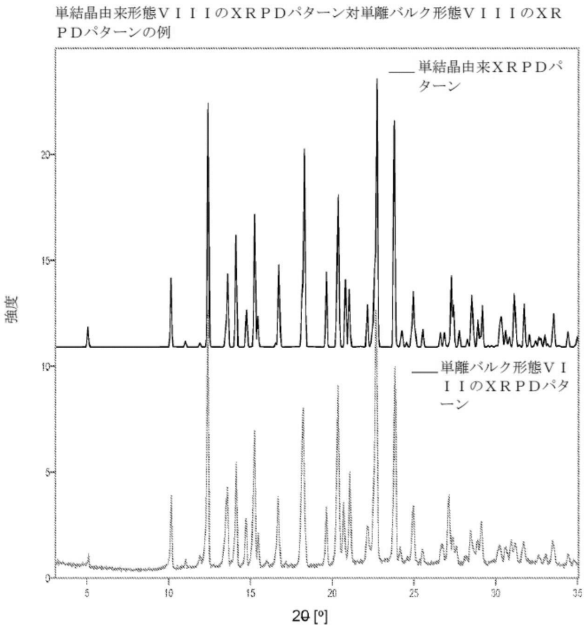
【図１２】



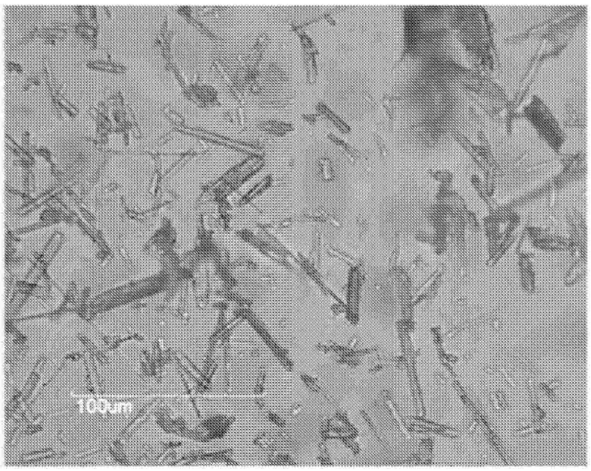
【図１３】



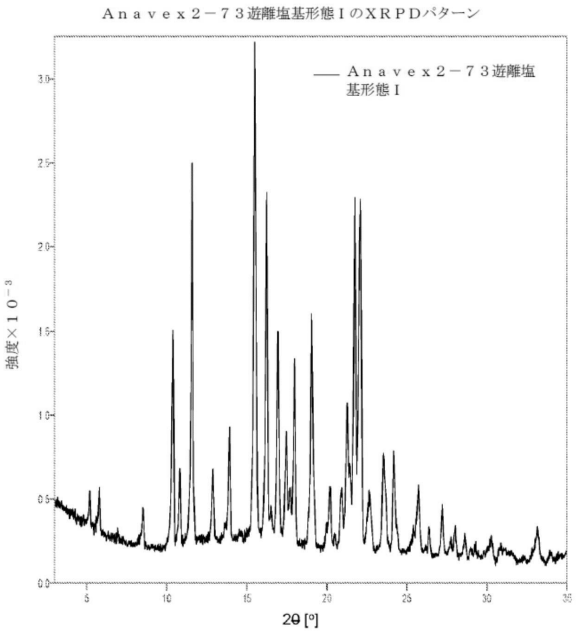
【図１４】



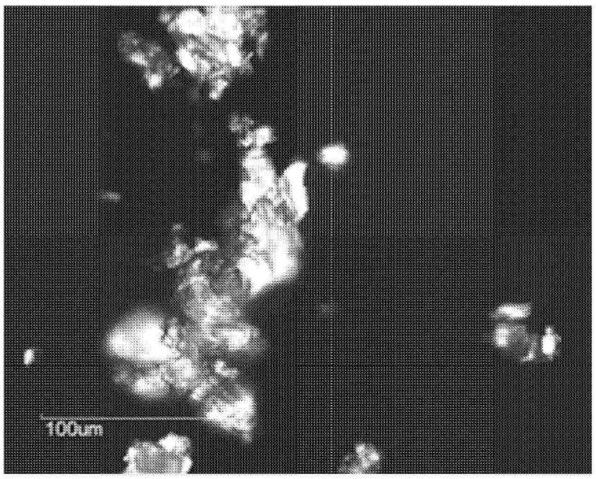
【図１５】



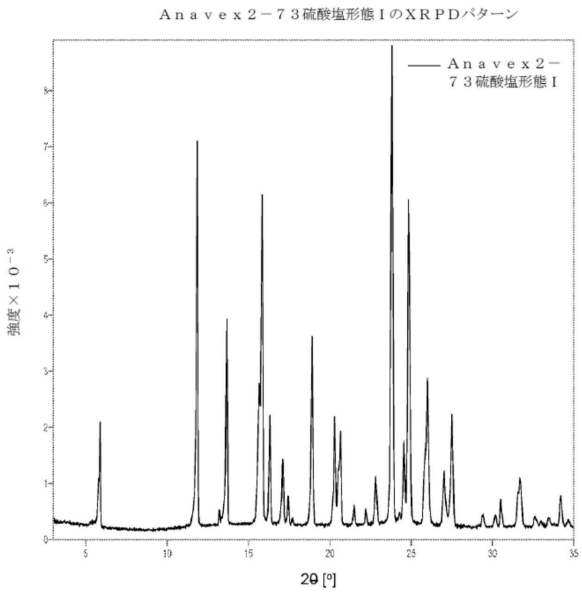
【図１６】



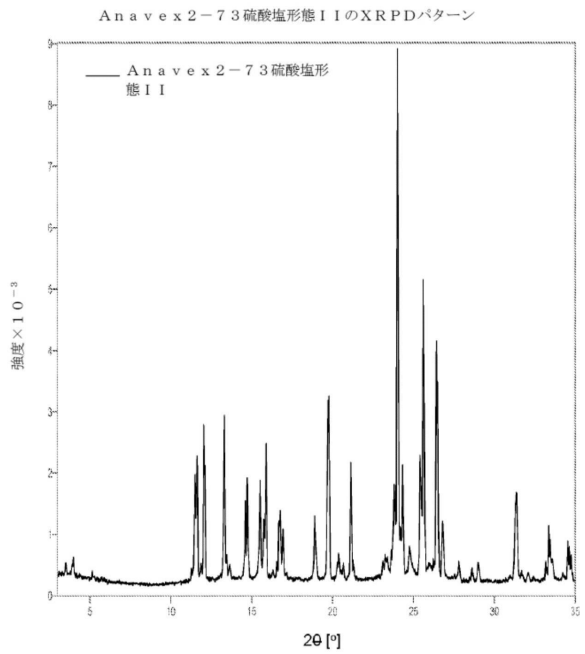
【図１７】



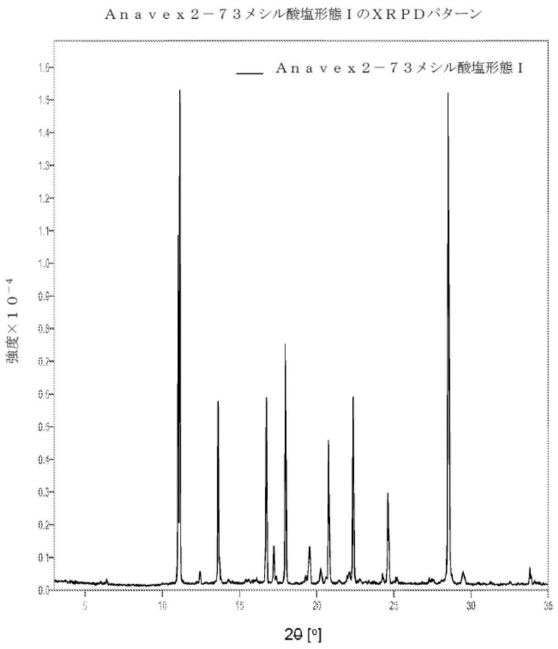
【図１８】



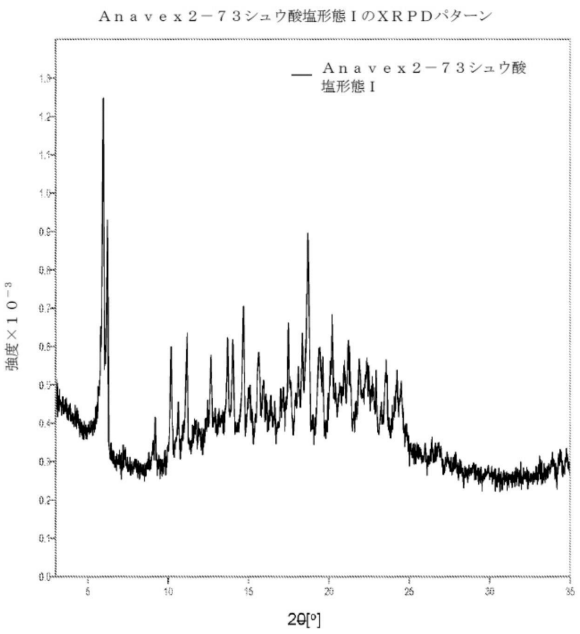
【図１９】



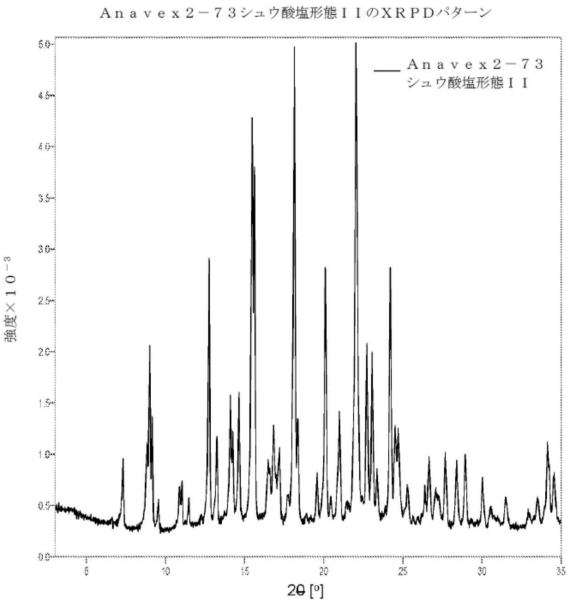
【図２０】



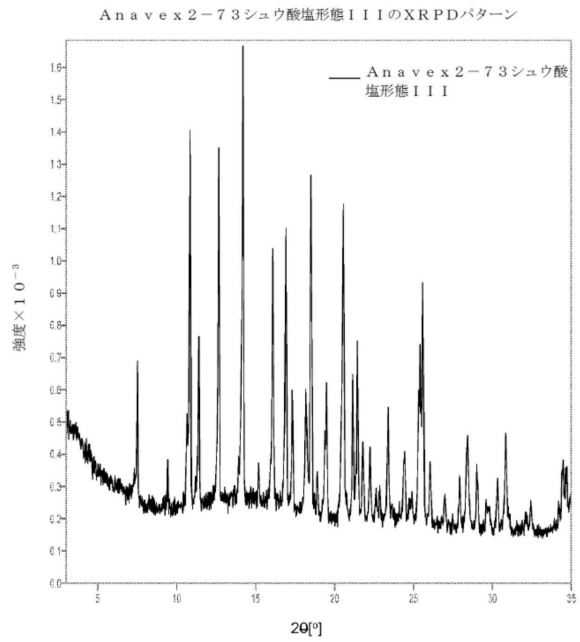
【図２１】



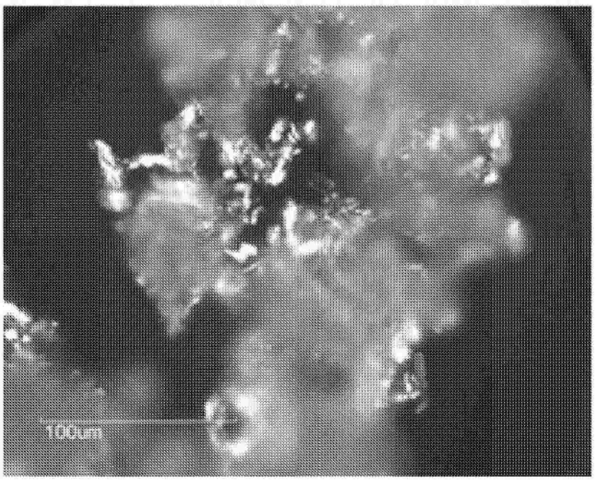
【図２２】



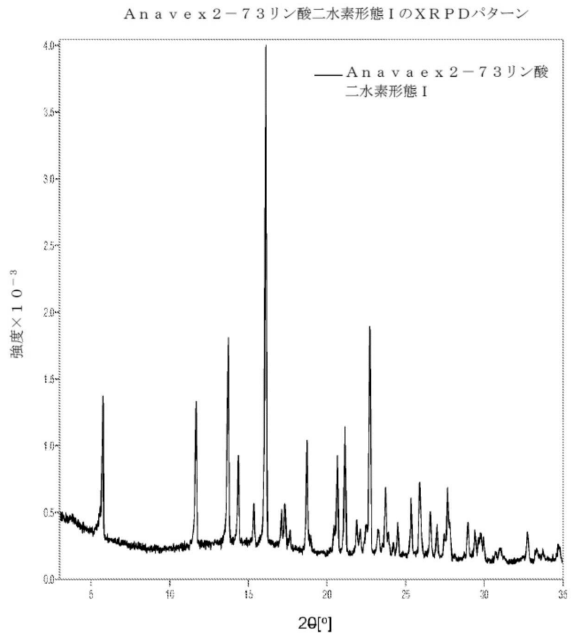
【図２３】



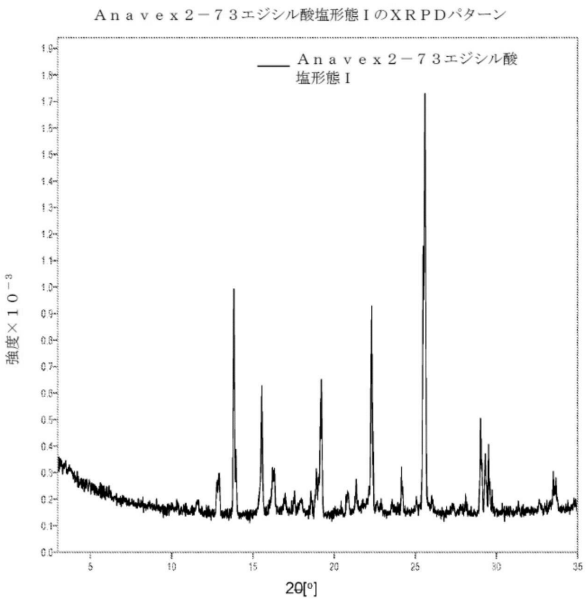
【図２４】



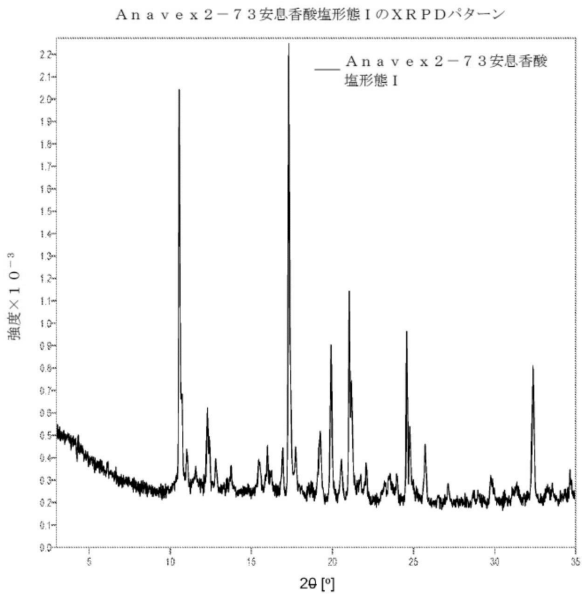
【図２５】



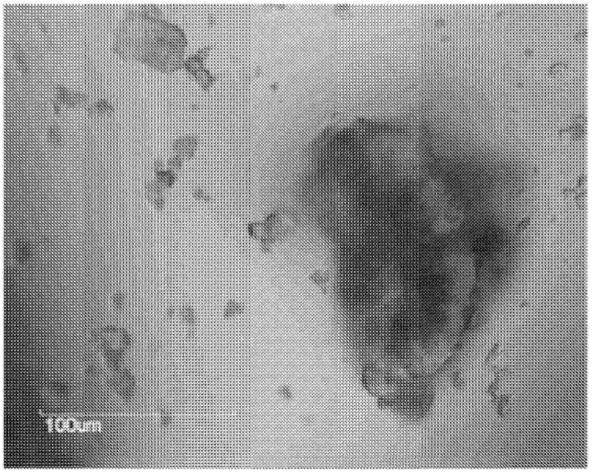
【図２６】



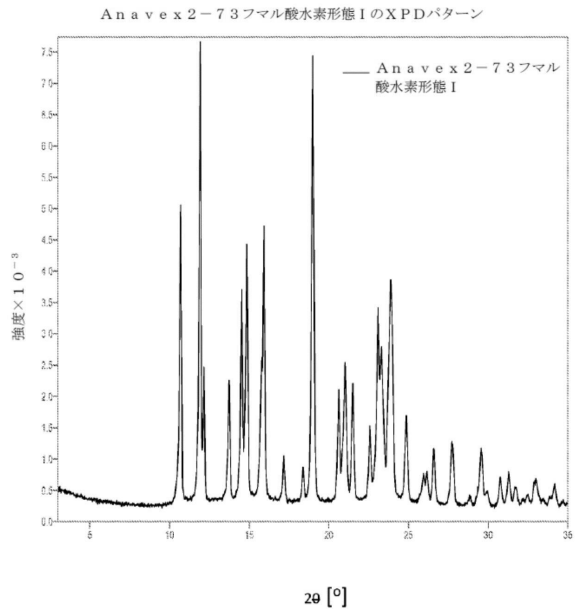
【図２７】



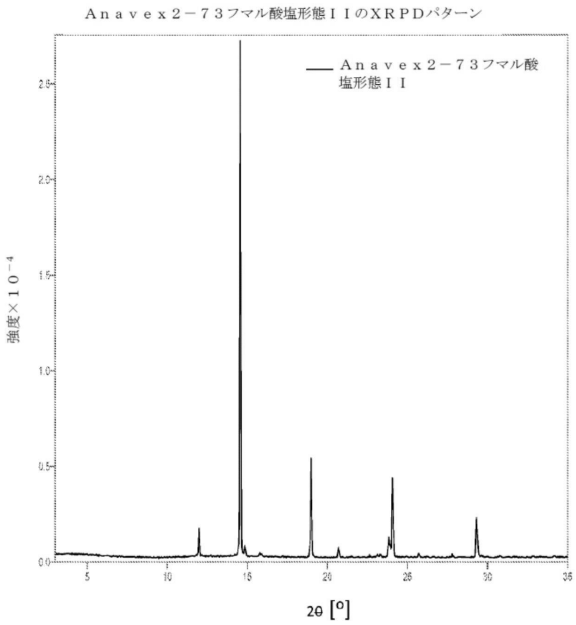
【図２８】



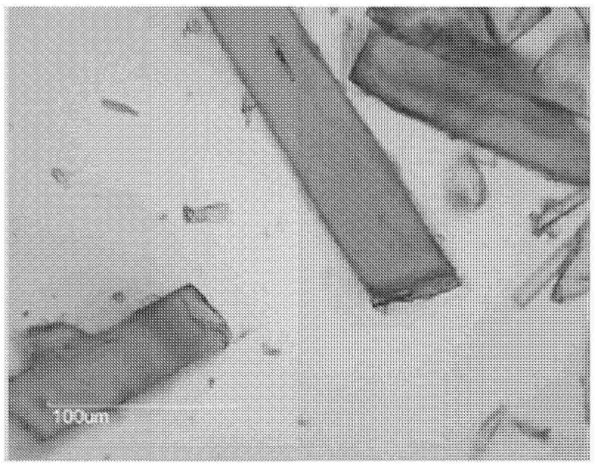
【図２９】



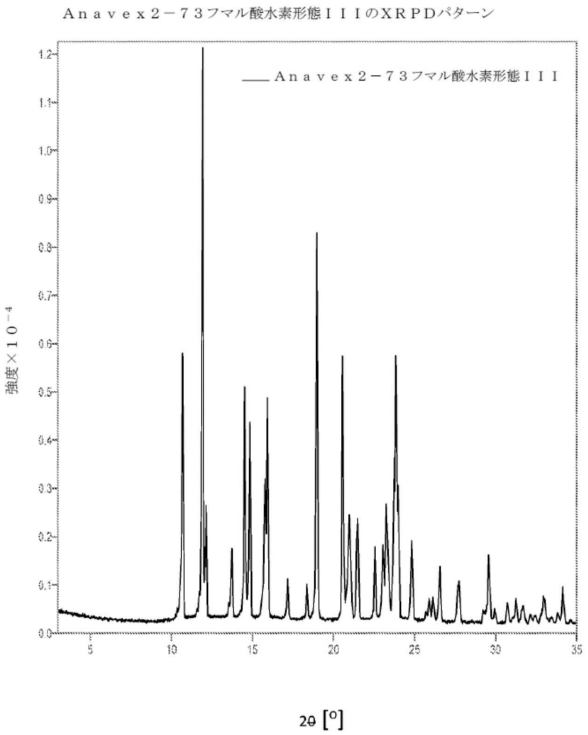
【図３０】



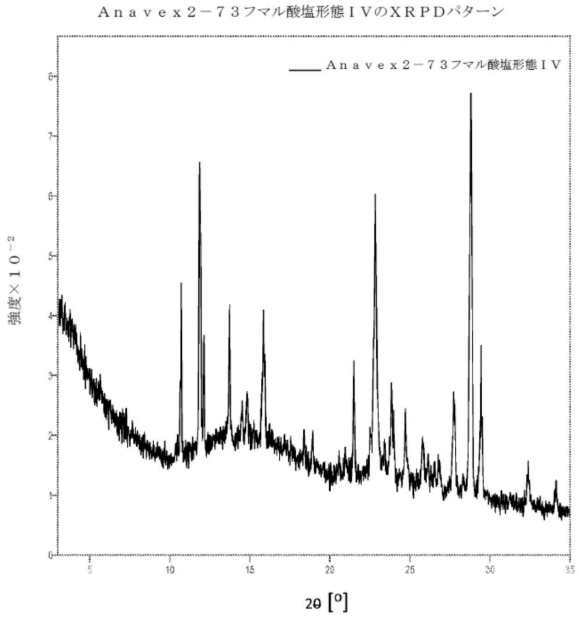
【図３１】



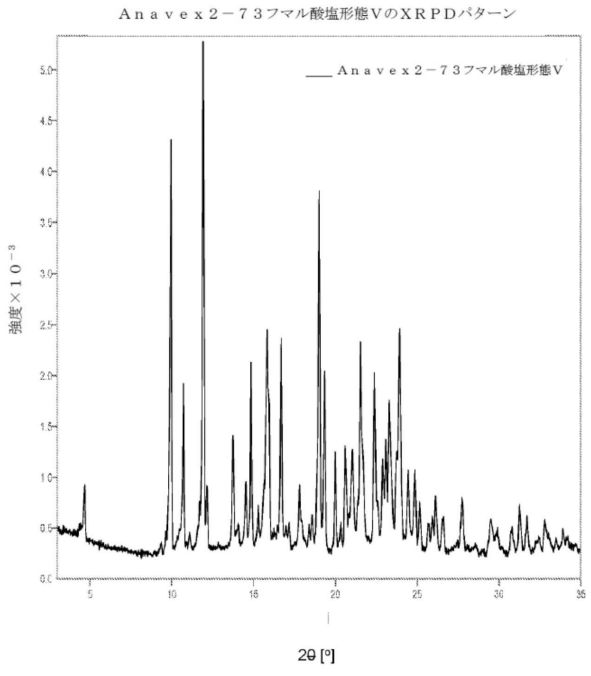
【図３２】



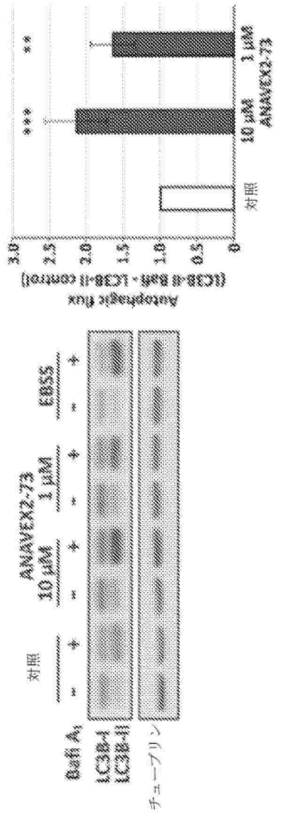
【図３３】



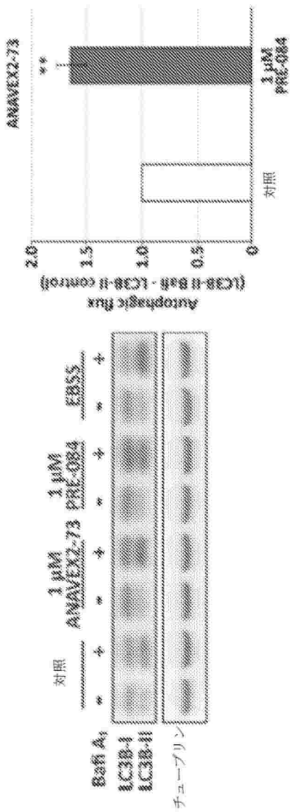
【図３４】



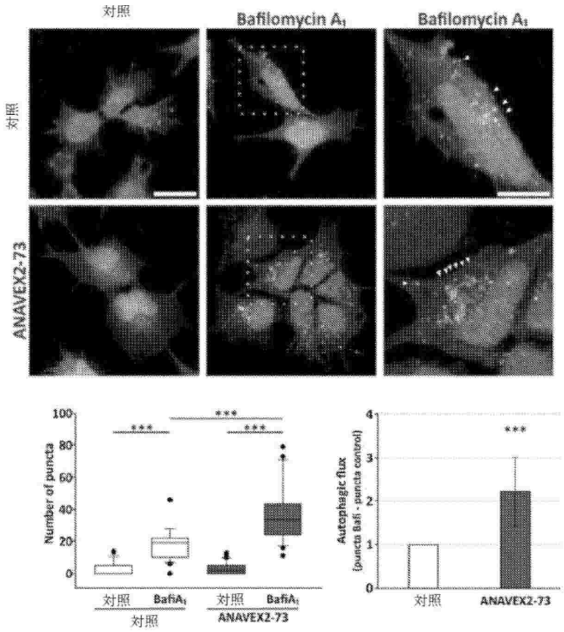
【図３５Ａ】



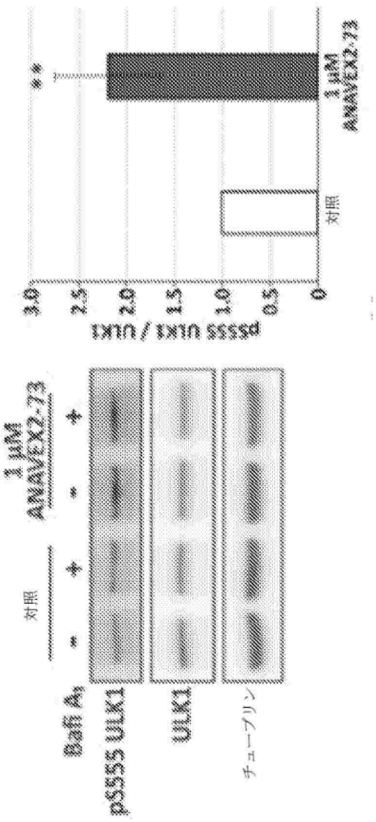
【図３５Ｂ】



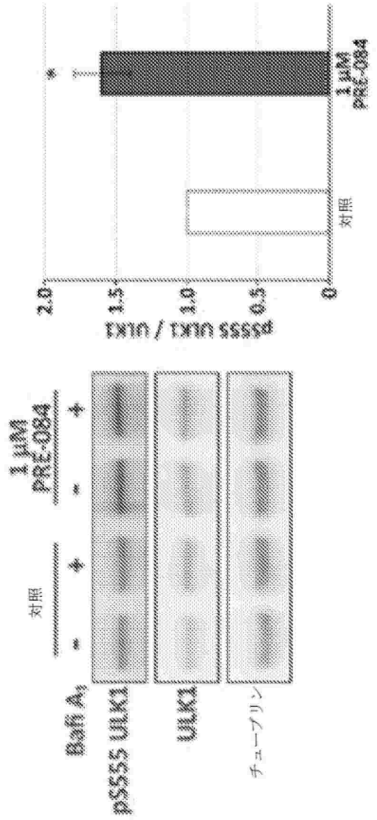
【図３５Ｃ】



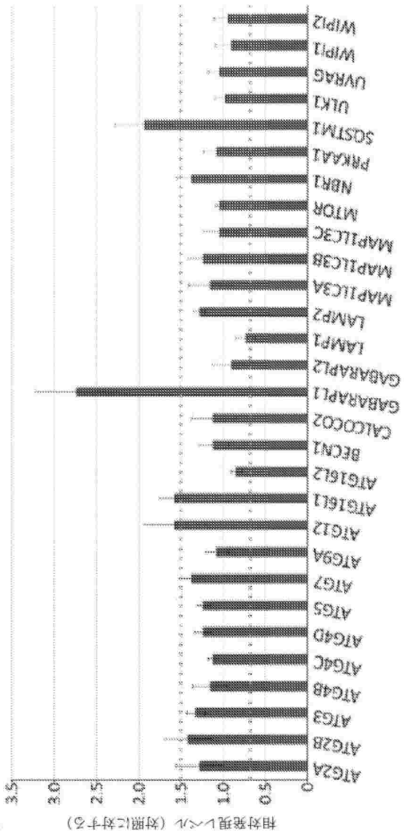
【図３６Ａ】



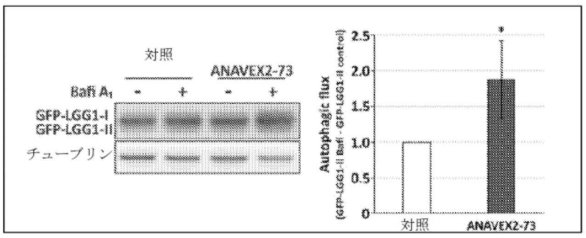
【図３６Ｂ】



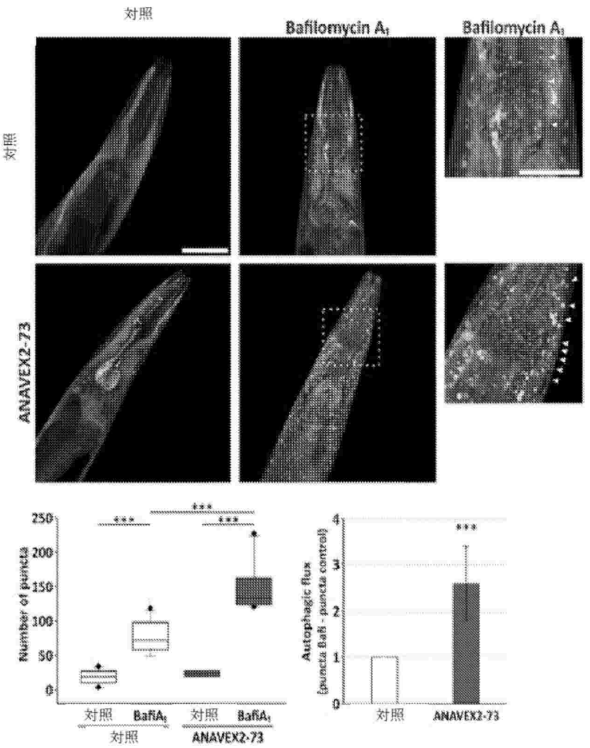
【図３６Ｃ】



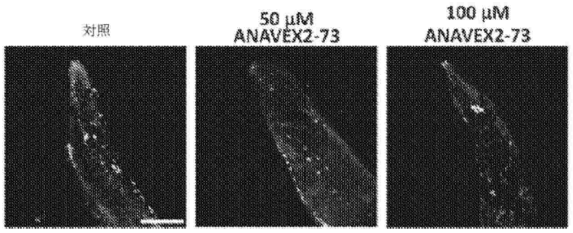
【図３７Ａ】



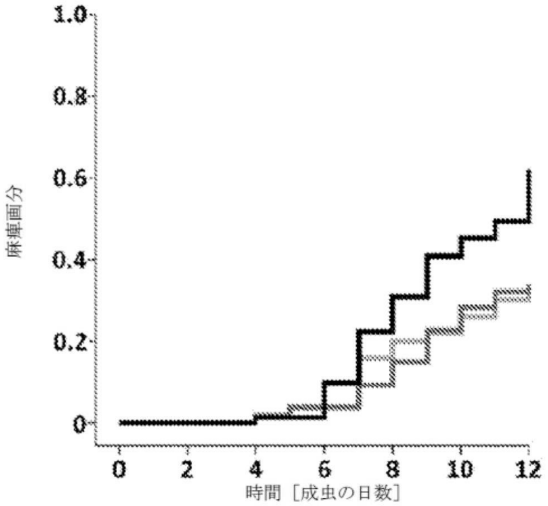
【図３７Ｂ】



【図３８Ａ】


対照
50 μM
ANAVEX2-73
100 μM
ANAVEX2-73

【図３８Ｂ】


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
麻痺画分
0
2
4
6
8
10
12
時間［成虫の日数］

フロントページの続き

アメリカ合衆国 １００１９ ニューヨーク州 ニューヨーク、セブンス フロア ウエスト フィフティーセカンド ストリート、５１ アナベックス ライフ サイエンス コーポレイション．内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第２０１７／０１３４９８（WO，Ａ２）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ

Ａ６１Ｋ

ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）