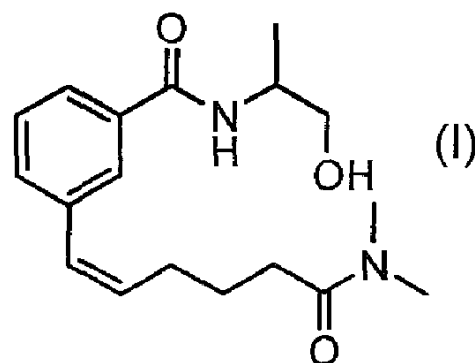


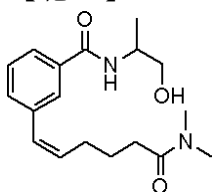


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

遊離塩基若しくはその薬学的に許容される塩、又は遊離塩基若しくはその塩形態の溶媒和物の形態である、式 (I)

## 【化 1】



10

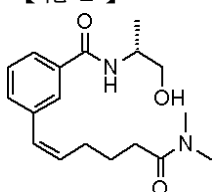
(I)

の化合物の結晶形態。

## 【請求項 2】

化合物が、式 (I a)

## 【化 2】



20

(Ia)

のものであり、

前記化合物が、遊離塩基若しくはその薬学的に許容される塩、又は遊離塩基若しくはその塩形態の溶媒和物の形態である、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 3】

化合物が遊離塩基である、請求項 1 又は 2 に記載の結晶形態。

## 【請求項 4】

以下の 2 [θ] 値：9.53 ± 0.3、10.35 ± 0.3、14.21 ± 0.3、14.35 ± 0.3、19.02 ± 0.3、19.18 ± 0.3、20.11 ± 0.3、20.34 ± 0.3、20.63 ± 0.3、21.55 ± 0.3、23.91 ± 0.3、24.03 ± 0.3、33.89 ± 0.3、38.48 ± 0.3、38.71 ± 0.3、38.89 ± 0.3、41.83 ± 0.3 及び 41.95 ± 0.3 から選択される少なくとも 2 つの回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 又は 3 に記載の結晶形態。

30

## 【請求項 5】

以下の 2 [θ] 値：9.53 ± 0.3、14.21 ± 0.3、14.35 ± 0.3、19.02 ± 0.3、19.18 ± 0.3、20.34 ± 0.3、21.55 ± 0.3、38.71 ± 0.3 及び 38.89 ± 0.3 から選択される少なくとも 2 つの回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載の結晶形態。

40

## 【請求項 6】

以下の 2 [θ] 値：9.53 ± 0.3、14.21 ± 0.3、14.35 ± 0.3、38.71 ± 0.3 及び 38.89 ± 0.3 から選択される少なくとも 2 つの回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 ～ 5 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 7】

請求項 6 に記載の 2 [θ] 値から選択される少なくとも 3 つの回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 ～ 6 のいずれかに記載の結晶形態。

50

## 【請求項 8】

請求項 6 に記載の 2 [θ] 値から選択される少なくとも 4 つの回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 ～ 7 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 9】

請求項 6 に記載の 2 [θ] 値から選択される 5 つすべての回析ピークを有する X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 2 ～ 8 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 10】

ピーク位置が、図 1 又は表 1 に示されているパターンのピーク位置に実質的に一致している X 線粉末回析パターンにより特徴づけられる、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の結晶形態。

10

## 【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 12】

医療における使用のための、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 13】

筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理での使用のための、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 14】

障害が神経筋障害である、請求項 13 に記載の使用のための結晶形態。

20

## 【請求項 15】

膀胱痙攣の治療における使用のための、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態。

## 【請求項 16】

胃腸障害が胃潰瘍、クローン病、分泌性下痢及び麻痺性イレウスから選択される、請求項 13 に記載の使用のための結晶形態。

## 【請求項 17】

筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理のための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態の使用。

## 【請求項 18】

請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の結晶形態の薬理学的に有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む、筋障害、胃腸障害の治療又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理の方法。

30

## 【請求項 19】

請求項 2 に記載の結晶化合物を調製する方法であって、

(i) 反応容器中で式 (I a) の化合物を酢酸メチル及び酢酸エチルから選択される溶媒に溶解させて、溶液を形成するステップと、

(ii) 回転蒸発により前記溶媒を除去して、油を得るステップと、

(iii) 任意でステップ (i) 及び (ii) を繰り返すステップと、

(iv) 前記反応容器をガラス棒でこすって結晶化を誘発するステップと、

(v) 前記油を放置して結晶化させるステップと

40

を含む方法。

## 【請求項 20】

式 (I a) の結晶化合物を調製する方法であって、

(i) 式 (I a) の化合物を酢酸メチル又は酢酸エチルから選択される溶媒に溶解させて、溶液を形成するステップと、

(ii) ステップ (i) で得られた前記溶液を約 5℃未満の温度まで冷却するステップと、

(iii) 前記式 (I a) の化合物の 1 つ又は 2 つ以上の種晶を前記溶液に加えて、そのようにして生成された混合物を攪拌するステップと、

(iv) ステップ (iii) で形成された結晶物質を単離するステップと、

(v) 任意でステップ (i) ～ (iv) を繰り返すステップと

50

を含む方法。

【請求項 2 1】

ステップ (i) が、混合物を少なくとも 5 0 °C の温度まで温めることを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

ステップ (iv) が、結晶物質を冷溶媒で洗浄することをさらに含み、前記溶媒が、ステップ (i) で使用したのと同じ溶媒である、請求項 2 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、筋障害、胃腸障害の治療、又は痙攣若しくは振戦の管理に治療上有用な化合物の結晶形態に関する。

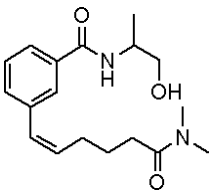
【背景技術】

【0 0 0 2】

国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 0 3 1 6 号パンフレット (University College London の名において) には、その構造式が以下に示されている V S N 1 6 を含む、カンナビノイド又はカンナビノイド様受容体を調節することができる化合物が開示されている。

【0 0 0 3】

【化 1】



VSN16

【0 0 0 4】

初期研究では、V S N 1 6 及び関連化合物が、C R E A E マウスの痙攣に著しい効果を示すことが証明され、痙攣の選択的阻害が、重大な C N S 副作用を起こさずに実現されるという強力な証拠が得られた。研究では、該化合物が、結腸推進試験により評価したとき、胃腸運動を阻害することも証明された。V S N 1 6 は、内皮に作用して、酸化窒素を放出し、K<sub>Ca</sub> 及び T R P V<sub>1</sub> を活性化させると理解されている。その溶解性は、中枢性又は重度の心血管反応を伴わずに末梢カンナビノイド様作用をもたらす重要な役割を果たすと考えられている。

【0 0 0 5】

国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 0 3 1 6 号パンフレットには、以下のスキーム 1 に示すように V S N 1 6 の調製について開示されている。

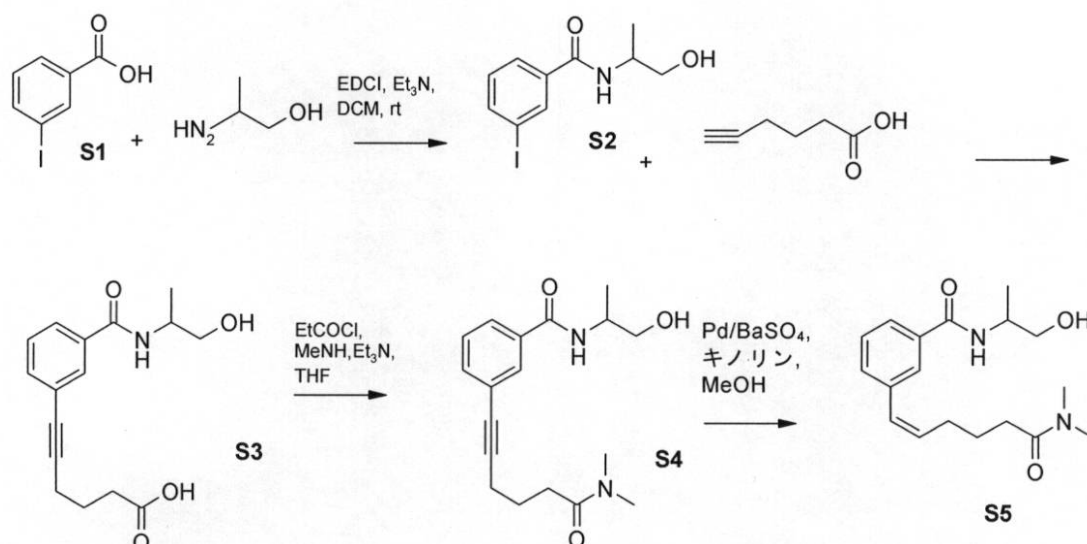
【0 0 0 6】

10

20

30

## 【化 2】



10

スキーム1

## 【0007】

パラジウム触媒園頭 (Songashira) カップリング反応を使用して、様々なアルキル側鎖を 3-ヨード安息香酸メチルに挿入した。標的化合物 (S5) 及び関連アナログを、簡単な 4 ステップ経路により合成した。まず、酸 (S1) をジイミド (EDCI) の存在下での DL アラニノールと反応させ、アミド (S2) を良好な収率で得た。Cu<sup>I</sup> I 及びピロリジンの存在下でアミドとアルキン酸とのパラジウム触媒カップリング [Hoye, R. C. et al, J. Org. Chem. 1999, 64, 2450-2453; Hopper, A. T. et al, J. Med. Chem. 1998, 41, 420-427] を円滑に進め、アルキン (S3) を得た。酸 (S3) を、エチルクロロホルメート及びジメチルアミン HCl を用いて (S4) に定量変換させた。リンドラー (Lindlar) 触媒還元により標的アルケン (S5) が生成された。あるいは、(S4) を、大気圧にてホウ化水素 (ポリマーサポート)、(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Ni·4H<sub>2</sub>O、MeOH 及び H<sub>2</sub> で還元させてもよい (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 1-14)。この方法の適応性により、園頭カップリングで様々なアルキンを用いるか、又は最初のステップのアミド形成で異なるアミンで開始することにより、多数の異なる化合物の合成が可能になる。しかし、この合成経路の主な欠点は、中間体 (S4) のリンドラー触媒還元により、得られたアルケニル化合物の E 異性体と Z 異性体との混合物が生成され、逆相 HPLC による分離が必要とされることである。この技術は、高価であり、時間もかかるため、該方法は大規模合成に適さないものになっている。

20

30

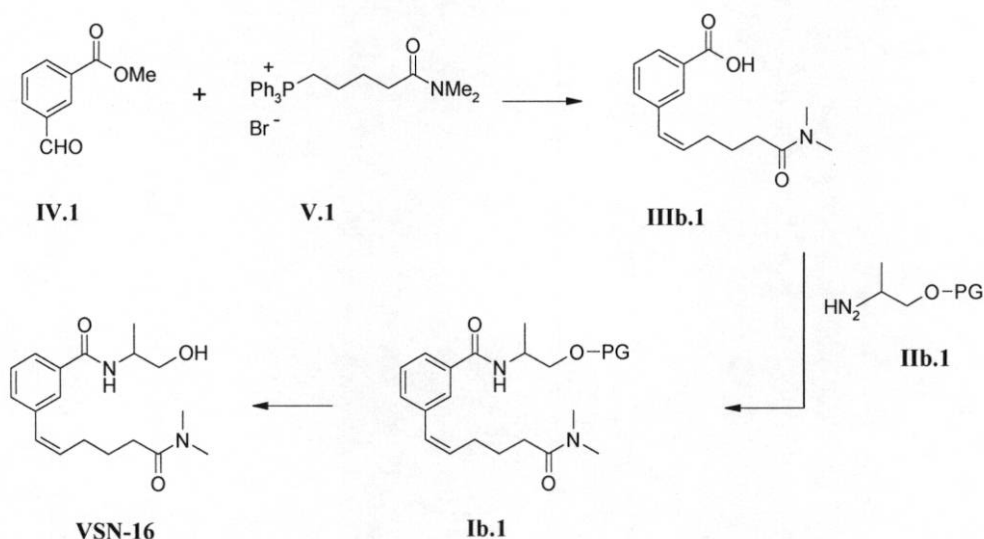
## 【0008】

もっと最近では、国際公開第 2010/116116 号パンフレット (UCL Business PLC) には VSN16 及び関連化合物を調製する別の方法が開示された。具体的には、国際公開第 2010/116116 号パンフレットには、式 IV. 1 の化合物を式 V. 1 の化合物で処理し、式 IIIb. 1 の化合物を形成するステップと、式 IIIb. 1 の前記化合物を、PG が保護基である式 IIb. 1 の化合物で処理し、式 Ib. 1 の化合物を形成するステップと、保護基 PG を式 Ib. 1 の前記化合物から除去し、VSN16 を形成するステップとを含む、以下のスキーム 2

40

## 【0009】

## 【化 3】



スキーム2

## 【0010】

に示された方法による V S N 1 6 の調製について開示された。

## 【0011】

有利には、化合物 III b . 1 は、対応する Z 異性体から結晶化により分離できる。これにより、V S N 1 6 及びそのアナログを調製するための既に記載した方法で必要とされる、逆相 H P L C を用いる高価で時間のかかる精製の必要性が回避される。さらに、結晶化により E 異性体及び Z 異性体を分離する能力は、該方法をスケールアップに適したものにし、全収率の改善に寄与する。

## 【0012】

上に記載した先行技術の方法に従って調製した V S N 1 6 は、油の形態である。理想的には、大規模な調製及び精製の目的のために、V S N 1 6 を固体として処理できる場合、有利となろう。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0013】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 0 3 1 6 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 6 1 1 6 号パンフレット

## 【非特許文献】

## 【0014】

【非特許文献 1】Hoye, R. C. et al, J. Org. Chem. 1999, 64, 2450-2453; Hopper, A. T. et al, J. Med. Chem. 1998, 41, 420-427

【非特許文献 2】P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 1-14

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0015】

したがって、本発明は、結晶形態で化合物 V S N 1 6 を提供しようとするものである。特に、本発明は、化合物の所望の薬理活性を保持する結晶形態を提供しようとするものである。より具体的には、それだけに限らないが、本発明は、1 つ又は 2 つ以上の改善された特性を示す、化合物 V S N 1 6 の結晶形態を提供しようとするものである。

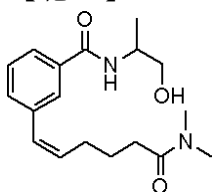
## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

本発明の第1の態様は、遊離塩基若しくはその薬学的に許容される塩、又は遊離塩基若しくはその塩形態の溶媒和物の形態である、式(I)

## 【0017】

## 【化4】



## (I)

## 【0018】

の化合物の結晶形態に関する。

## 【0019】

本発明の結晶形態は、先行技術の形態に勝る1つ又は2つ以上の改善された特性を通常示す。適切な特性としては、例えば、以下の物：より良好な貯蔵安定性、改善された純度、改善された取り扱い容易性（流動性、圧縮性、安定性）、より容易な精製及びより容易な合成スケールアップの1つ又は2つ以上を含む。

## 【0020】

本発明の第2の態様は、活性成分としての上に記載した結晶形態、及び薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体を含む医薬組成物に関する。

## 【0021】

本発明の第3の態様は、医療における使用のための、上に記載した結晶形態に関する。

## 【0022】

本発明の第4の態様は、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理での使用のための、上に記載した結晶形態に関する。

## 【0023】

本発明の第5の態様は、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理のための薬剤の調製における、上に記載した結晶形態の使用に関する。

## 【0024】

本発明の第6の態様は、上に記載した結晶形態の薬理的に有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理の方法に関する。

## 【0025】

本発明の第7の態様は、上に記載した結晶形態を調製する方法に関する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0026】

本発明の結晶形態は、X線粉末回析及び示差走査熱量測定を含む、様々な異なる分析技術により特徴づけることができる。これらの技術及び装置のさらなる詳細は、添付の実施例の項に示されている。

## 【0027】

本明細書で使用する「溶媒和物」又は「溶媒和形態」という用語は、結晶構造の固有部分として、そこに結合する1つ又は2つ以上の溶媒を有する結晶を指す。好ましくは、溶媒和物又は溶媒和形態は、水和物である。

## 【0028】

一般に、同一化合物の異なる複数の結晶形態（多形体）は、使用する結晶化条件を変えることにより生成できる。これらの異なる結晶形態は、異なる3次元構造及び異なる物理化学的特性を有する。しかし、多形体の存在は、本質的に予測できず、多形体を予測するための理論的計算は極めて信頼性を欠くものであり、実際には、実際に単離され得る多形

10

20

30

40

50

体よりもより多くの多形体が予測される。

【0029】

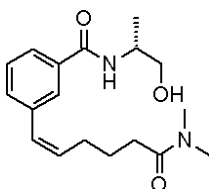
本発明の結晶形態は、（例えば、HPLCで分析した場合）好ましくは少なくとも95%純粋（結晶形態の純度に関して）、より好ましくは少なくとも97%純粋、さらにより好ましくは少なくとも98又は99%純粋である。本発明の結晶形態は、さらにより好ましくは少なくとも99.5%純粋である。

【0030】

本発明の一つの好ましい実施形態において、結晶形態は、式（Ia）

【0031】

【化5】



(Ia)

【0032】

のものである。

【0033】

本発明は、遊離塩基化合物（Ia）の結晶形態及びその様々な薬学的に許容される塩の結晶形態を包含する。

【0034】

本発明の一つの好ましい実施形態は、遊離塩基化合物（Ia）の結晶形態に関する。

【0035】

好ましくは、結晶形態は、以下の2[θ]値：9.53±0.3、10.35±0.3、14.21±0.3、14.35±0.3、19.02±0.3、19.18±0.3、20.11±0.3、20.34±0.3、20.63±0.3、21.55±0.3、23.91±0.3、24.03±0.3、33.89±0.3、38.48±0.3、38.71±0.3、38.89±0.3、41.83±0.3及び41.95±0.3から選択される少なくとも2つの回析ピークを有するX線粉末回析パターンにより特徴づけられる。

【0036】

より好ましくは、結晶形態は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5又は少なくとも6つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。さらにより好ましくは、結晶形態は、少なくとも7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又は17個の前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0037】

より好ましい実施形態において、結晶形態は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17又は18個の前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0038】

さらにより好ましくは、結晶形態は、以下の2[θ]値：9.53±0.3、14.21±0.3、14.35±0.3、19.02±0.3、19.18±0.3、20.34±0.3、21.55±0.3、38.71±0.3及び38.89±0.3から選択される少なくとも2つの回析ピークを有するX線粉末回析パターンにより特徴づけられる。

【0039】

より好ましくは、結晶形態は、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5又は少なくとも6つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。さらにより好ましくは

、結晶形態は、少なくとも7又は8つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0040】

より好ましい実施形態において、結晶形態は、2、3、4、5、6、7、8又は9つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0041】

より好ましい実施形態において、結晶形態は、以下の2[ $\theta$ ]値：9.53±0.3、14.21±0.3、14.35±0.3、38.71±0.3及び38.89±0.3から選択される少なくとも2つの回析ピークを有するX線粉末回析パターンにより特徴づけられる。

10

【0042】

より好ましくは、結晶形態は、少なくとも3又は少なくとも4つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0043】

より好ましい実施形態において、結晶形態は、2、3、4又は5つの前述の回析ピークを有することにより特徴づけられる。

【0044】

一つの非常に好ましい実施形態において、結晶形態は、ピーク位置が、図1に示されているか、又は表1に列挙されているパターンのピーク位置に実質的に一致しているX線粉末回析パターンにより特徴づけられる。

20

【0045】

本発明のさらなる態様は、式(Ia)の結晶化合物を調製する方法であって、  
(i) 反応容器中で式(Ia)の化合物を酢酸メチル及び酢酸エチルから選択される溶媒に溶解させて、溶液を形成するステップと、  
(ii) 回転蒸発により前記溶媒を除去して、油を得るステップと、  
(iii) 任意でステップ(i)及び(ii)を1回又は2回以上繰り返すステップと、  
(iv) 前記反応容器をガラス棒でこすって結晶化を誘発するステップと、  
(v) 前記油を放置して結晶化させるステップと  
を含む方法に関する。

【0046】

一つの好ましい実施形態において、ステップ(i)及び(ii)は、1回又は2回、より好ましくは1回繰り返される。

30

【0047】

一つの好ましい実施形態において、ステップ(v)は、結晶化が起こるまで前記油を室温で放置することを含む。

【0048】

一つの好ましい実施形態において、ステップ(v)は、前記油を室温で少なくとも24時間、より好ましくは少なくとも48時間、さらにより好ましくは少なくとも72時間、さらにより好ましくはさらに少なくとも1週間放置することを含む。

【0049】

一つの好ましい実施形態において、ステップ(v)は、前記油を約10℃～約30℃、より好ましくは約15℃～約25℃、より好ましくは約20℃～約25℃の温度で放置することを含む。

40

【0050】

本発明のさらなる態様は、式(Ia)の結晶化合物を調製する方法であって、  
(i) 式(Ia)の化合物を酢酸メチル又は酢酸エチルから選択される溶媒に溶解させて、溶液を形成するステップと、  
(ii) ステップ(i)で得られた前記溶液を約5℃未満の温度まで冷却するステップと、  
(iii) 前記式(Ia)の化合物の1つ又は2つ以上の種晶を該溶液に加えて、そのようにして生成された混合物を攪拌するステップと、

50

(iv) ステップ (iii) で形成された結晶物質を単離するステップと、  
(v) 任意でステップ (i) ~ (iv) を繰り返すステップと  
を含む方法に関する。

【0051】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (i) は、混合物を温めて溶液を形成することを含む。好ましくは、ステップ (i) は、混合物を少なくとも 40℃、より好ましくは少なくとも 45℃、さらにより好ましくは少なくとも 50℃の温度まで温めることを含む。

【0052】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (i) は、ステップ (i) で得られた前記溶液を約 0℃の温度、さらにより好ましくは約 0℃未満の温度まで冷却することを含む。

【0053】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (ii) は、ろ過により結晶物質を単離することを含む。

【0054】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (iii) は、混合物を少なくとも 1 時間、より好ましくは少なくとも 2 時間又は 3 時間攪拌することを含む。

【0055】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (iv) は、冷溶媒で結晶物質を洗浄することをさらに含み、該溶媒は、ステップ (i) で使用したのと同じ溶媒である。好ましくは、単離された物質を、恒量になるまで真空乾燥させる。より好ましくは、単離された物質を約 25℃の温度で真空乾燥させる。

【0056】

一つの非常に好ましい実施形態において、溶媒は酢酸メチルである。

【0057】

一つの好ましい実施形態において、ステップ (i) ~ (iv) を繰り返す。必要な場合、好ましい実施形態において、ステップ (i) ~ (iv) を繰り返す前に、物質を有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）に溶解させ、酸性水溶液（例えば、0.1 M HCl 溶液）で少なくとも 1 回洗浄する。次いで、有機相をブラインで洗浄し、濃縮し、真空乾燥させることが好ましい。

【0058】

本発明の別の態様は、上に記載した方法により得られるか、又は得られた生成物に関する。

【0059】

治療用途

先の研究において、VSN16 が血管系の新規のカンナビノイド受容体でアゴニストであることが示された。VSN16 は内皮に作用し、酸化窒素を放出し、KCa 及び TRPV1 を活性化させる (P. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 2007, 152, 751-764)。研究では、VSN16 が、内皮依存的に腸間膜動脈を弛緩させることが示された。血管弛緩は、高濃度の伝統的なカンナビノイドアンタゴニスト、リモナバント及び AM251 により、並びに CB1 受容体又は CB2 受容体ではなく異常カンナビジオール受容体でアンタゴニストである O-1918 により拮抗される。これは、ラット小脳内の CB1 受容体への [<sup>3</sup>H] CP55,940 結合に影響を与えない。血管弛緩は、百日咳毒素感受性ではなく、酸化窒素合成、Ca<sup>2+</sup> 感受性 K<sup>+</sup> チャネル (KCa) 及び TRPV1 受容体の阻害により低減される。覚醒ラットにおいて、VSN16 は、血圧を一時的に上昇させ、腸間膜血管コンダクタンスの長期増加をもたらす。血管弛緩の構造活性研究では、標的受容体との厳密な相互作用が示されている。

【0060】

したがって、VSN16 は、筋障害、胃腸障害の予防の治療若しくは治療、又は痙攣及

10

20

30

40

50

び振戦の治療若しくは管理に使用するものであると考えられる。さらなる詳細は国際公開第2005/080316号パンフレットを参照されたい。

【0061】

したがって、本発明の一態様は、医療における使用のための、上に記載した結晶形態に関する。

【0062】

本発明のさらに別の態様は、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理での使用のための、上に記載した結晶形態に関する。

【0063】

本発明の別の態様は、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理のための薬剤の調製での上に記載した結晶形態の使用に関する。

10

【0064】

本発明の別の態様は、上に記載した結晶形態の薬理的に有効な量を、それを必要とする対象に投与することを含む、筋障害、胃腸障害の予防若しくは治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理の方法に関する。

【0065】

好ましくは、対象は温血動物、さらにより好ましくはヒトである。

【0066】

本明細書で使用する「薬剤の調製」という用語は、さらなる活性剤のスクリーニングプログラムで、又はこのような薬剤の製造の任意の段階での上に記載した結晶形態の使用に加えて、上に記載した結晶形態の直接薬剤としての使用を含む。

20

【0067】

一つの好ましい実施形態は、筋障害、胃腸障害の治療、又は痙攣及び振戦の治療若しくは管理のための本発明による結晶形態の使用に関する。

【0068】

一つの好ましい実施形態は、筋障害の治療での本発明による結晶形態の使用に関する。

【0069】

一つの好ましい実施形態において、筋障害は、神経筋障害である。

【0070】

一つの好ましい実施形態は、胃腸障害の治療での本発明による結晶形態の使用に関する。

30

【0071】

別の好ましい実施形態において、胃腸障害は、胃潰瘍、クローン病、分泌性下痢及び麻痺性イレウスから選択される。

【0072】

一つの好ましい実施形態は、痙攣及び振戦の治療若しくは管理のための本発明による結晶形態の使用に関する。

【0073】

医薬組成物

本発明の結晶形態を薬剤として、好ましくは増殖性障害の治療又は予防のための薬剤として使用する場合、結晶形態は、単独で、又は結晶形態と適切な薬理的に許容される賦形剤、及び／若しくは希釈剤及び／若しくは担体との混合物として投与できる。

40

【0074】

したがって、本発明の別の態様は、上に記載した結晶形態及び薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体を含む医薬組成物に関する。

【0075】

本発明による組成物は、経口投与、局所投与又は非経口投与用の、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、シロップ剤、注射剤、軟膏、液剤、懸濁剤、エアロゾル、トローチ剤等の単位投与量形態であってよい。

【0076】

50

医薬担体、医薬賦形剤又は医薬希釈剤の選択は、意図される投与経路及び標準的な薬務に関連して選択され得る。医薬組成物は、担体、賦形剤若しくは希釈剤として、又はそれらに加えて、任意の適切な結合剤、潤滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤を含むことができる。医薬組成物は、人間医学及び獣医学におけるヒト用途又は動物用途のものであってよい。

#### 【0077】

医薬組成物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、安定剤、矯味剤、懸濁化剤、希釈剤及び溶媒等の添加剤を使用することにより公知の方法で調製できる。

#### 【0078】

本明細書に記載した様々な異なる形態の医薬組成物に非常に適した賦形剤の例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>nd</sup> Edition, (1994), Edited by A Wade and P J Weller」中に見出すことができる。賦形剤の一例としては、糖誘導体、例えばラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール又はソルビトール、デンプン誘導体、例えばコーンスターチ、ポテトスターチ、 $\alpha$ スターチ、デキストリン、カルボキシメチルスターチ、セルロース誘導体、例えば結晶セルロース、低置換度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、カルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、アカシア、デキストラン、プルラン、シリケート誘導体、例えば軽質無水ケイ酸、合成アルミニウムシリケート、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ホスフェート誘導体、例えばリン酸カルシウム、カーボネート誘導体、例えば炭酸カルシウム、サルフェート誘導体、例えば硫酸カルシウム等が挙げられる。

#### 【0079】

治療用途で許容される担体又は希釈剤は、医薬分野では周知であり、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。適切な担体の例としては、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトール等が挙げられる。適切な希釈剤の例としては、エタノール、グリセロール及び水が挙げられる。

#### 【0080】

崩壊剤の一例としては、本明細書で先に記載した賦形剤、化学修飾デンプン又はセルロース誘導体、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

#### 【0081】

保存料、安定剤、染料、さらに矯味矯臭剤を医薬組成物に施してもよい。保存料の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びp-ヒドロキシ安息香酸エステルが挙げられる。抗酸化物質及び懸濁化剤も使用できる。

#### 【0082】

安定剤の例としては、パラヒドロキシ安息香酸エステル誘導体、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、アルコール誘導体、例えばクロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、塩化ベンズアルコニウム、フェノール誘導体、例えばフェノール、クレゾール、チメロサル、無水酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

#### 【0083】

矯味剤の例としては、甘味料、酸味料及び矯味矯臭剤等が挙げられ、これらすべてが通常使用されている。溶媒の例としては、水、エタノール、グリセリン等が挙げられる。

#### 【0084】

適切な結合剤の例としては、本明細書で先に記載した賦形剤、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等、デンプン、天然糖、例えばグルコース、無水ラクトース、流動性ラクトース、 $\beta$ ラクトース、コーン甘味料、天然ゴム及び合成ゴム、例えばアカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース並びにポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0085】

10

20

30

40

50

潤滑剤の例としては、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸金属誘導体、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、コロイド状シリカ、ビーガム、ワックス、例えば蜜ろう又は鯨ろう、ホウ酸、グリコール、カルボキシ酸誘導体、例えばフマル酸、アジピン酸、カルボン酸ナトリウム、例えば安息香酸ナトリウム、硫酸、例えば硫酸ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸、例えばラウリル硫酸ナトリウム又はラウリル硫酸マグネシウム、ケイ酸誘導体、例えば無水ケイ酸、ケイ酸水和物、賦形剤として上に記載したデンプン誘導体、オレイン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる。

#### 【0086】

投与

10

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、膣、非経口、筋肉内、腹腔内、動脈内、髄腔内、気管支内、皮下、皮内、静脈内、経鼻、口腔又は舌下の投与経路に適合し得る。

#### 【0087】

経口投与に関しては、圧縮錠剤、丸剤、錠剤、ゲルूल、ドロップ剤及びカプセル剤が特に用いられる。これらの組成物は、1用量当たり好ましくは1～250mg及びより好ましくは10～100mgの活性成分を含有する。

#### 【0088】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、髄腔内、皮下、皮内、腹腔内又は筋肉内に注入でき、滅菌溶液又は滅菌可能溶液から調製される溶剤又はエマルジョン剤を含む。本発明の医薬組成物は、座剤、ペッサリー剤、懸濁剤、エマルジョン剤、ローション剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、スプレー剤、溶剤又は散布剤の形態であってもよい。

20

#### 【0089】

別の経皮投与手段は、皮膚パッチ剤の使用によるものである。例えば、活性成分を、ポリエチレングリコール又は液状パラフィンの水性エマルジョンからなるクリーム剤に組み込んでもよい。活性成分は、必要とされ得る安定剤及び保存料と共に白ろう又は白軟パラフィンベースからなる軟膏に1～10重量%の間の濃度で組み込むこともできる。

#### 【0090】

注入可能な形態は、1用量当たり活性成分を10～1000mgの間、好ましくは10～250mgの間で含有できる。

#### 【0091】

組成物は、単位投与量形態、即ち単位用量、又は複数若しくは下位単位の単位用量を含有する個別分量の形態で製剤化できる。

30

#### 【0092】

投与量

結晶形態の化合物の用量は、患者の症状、体重及び年齢等の因子に依存するであろう。適切な投与量レベルは、1日当たり0.1mg（好ましくは1mg）～1日当たり100mg（好ましくは50mg）である。本発明の結晶形態の化合物は、単一単位投与量として投与されてもよく、又は所望される場合、投与量を患者の症状に応じて1日を通じて1回～数回投与される簡便な下位単位に分けてもよい。

#### 【0093】

当業者であれば、過度に実験するまでもなく、対象に投与される即時組成物の1つの適切な用量を容易に決定し得る。通常、医師は、個々の患者に最も適している実際の投与量を決定し、それは、使用する特定の化合物の活性、該化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与方法及び投与時間、排出速度、薬物の組合せ、特定の状態の重篤度、並びに個々の患者が受けている療法を含む様々な因子に依存するであろう。本明細書に開示した投与量は、平均的ケースの例示である。当然ながら、これより高い又はより低い投与量範囲の方が価値ある個々の例も存在し得るが、これらも本発明の範囲内である。

40

#### 【0094】

組合せ

50

特に好ましい実施形態において、本発明による結晶形態は、1つ又は2つ以上の他の医薬活性剤と組み合わせて投与される。このような場合、本発明による結晶形態は、連続して、同時に又は順次に1つ又は2つ以上の他の医薬活性剤と共に投与され得る。

【図面の簡単な説明】

【0095】

本発明について、以下の図を参照しながらさらに説明する。

【図1】試料V S N 1 6 R（油から成長した針状結晶）のX線粉末回析パターンを示す図である。回析パターンは、Cu K  $\alpha$  X線源40 K v及び40 mAを用いたPanalytical X'pert pro回析装置による結晶生成物の照射により得られた。試料が少量のため、試料をシリコンウェハー上に載置した。分析中、試料を回転させ配向効果を制限した。

10

【図2】Leitz Laborlux 12ホットステージ偏光顕微鏡を使用した試料V S N 1 6 R（油から成長した針状結晶）の結晶を示す図である。対物Nikon4、0.1、160/ー。

【図3】Leitz Laborlux 12ホットステージ偏光顕微鏡を使用した試料V P 1 2 1 8 - 5 8 - 4 2（2.5 gスケールで行った酢酸メチルの再結晶化から得た）の結晶を示す図である。対物Nikon4、0.1、160/ー。

【図4】Leitz Laborlux 12ホットステージ偏光顕微鏡を使用した試料V P 1 2 1 8 - 4 8 - 1 0 0 F 3の結晶を示す図である。対物Nikon4、0.1、160/ー。[実施例]

【0096】

本発明を非限定的な実施例によりさらに説明する。

【0097】

20

化合物の調製

化合物V S N 1 6 Rを国際公開第2005/080316号パンフレット（University College Londonの名において）、国際公開第2005/080316号パンフレット（UCL Business PLC）又はP. M. Hoi, C. Visintin, M. Okuyama, S. M. Gardiner, T. Bennett, D. Baker, D. L. Selwood and C. R. Hiley; British Journal of Pharmacology, 2007, 2007, 152, 751-764に記載された方法論により調製する。

【0098】

方法A：油からの単離

V S N 1 6 R（1 g）を、国際公開第2005/080316号パンフレット又は国際公開第2005/080316号パンフレットに記載された方法論で調製し、油として単離した。油を回転蒸発器で乾燥させ、微量の他の溶媒を除去した。酢酸エチル（100 mL）を加え、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。このプロセスを2回繰り返した。100 mLの丸底フラスコ中の得られた油をガラス棒でこすり、油を室温で1週間放置した。この間、微結晶が出現し始め、油と混合したとき、バルク物質の結晶化が誘発された。少しの結晶で他の油群の播種は、結晶化を誘発するのに十分であった。酢酸メチルが適切な溶媒であることも判明した。

30

【0099】

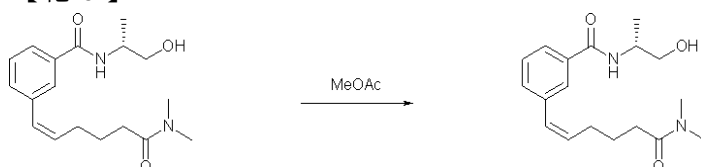
方法B：酢酸メチルからの結晶化

V S N 1 6 R（2.5 g）を国際公開第2005/080316号パンフレット又は国際公開第2005/080316号パンフレットに記載された方法論で調製し、油として単離した。油を酢酸メチル又は酢酸エチルに溶解させ、オフホワイトの固体として結晶化させた。

40

【0100】

【化6】



【0101】

50

物質を酢酸メチル（3.2容）で処理し、50℃まで温め、均質な溶液を得、GF/Fマイクロファイバーろ紙でろ過し（微量のパラジウム及び固体を除去するためのろ過）、次いで5℃まで冷却し、播種（0.1重量%）し、成長が視認されたら、0℃まで冷却し、1時間攪拌し、ろ過し、冷酢酸メチルで洗浄し、（225g）を得、次いで、一定質量（200g）まで25℃の真空オーブンで乾燥させた。HPLC分析では不純物10%が示された。物質をジクロロメタン（1L、5容）に溶解させ、1m HCl（2×0.5L）次いでブライン（0.5L）で洗浄し、濃縮し、透明な油（197g）を得た。物質を酢酸メチル（0.63L、3.2容）に溶解させ、ろ過し、容器に導入した。溶液を50℃まで温め、次いで5℃まで冷却し、播種（0.15g、0.075重量%）し、成長が視認されるまで攪拌した。温度は0℃に調節し、放置し、1時間攪拌し、次いでろ過し、酢酸メチル（150ml、0.75容）で洗浄し、（147g）を得、一定質量（144g、全体の60%）まで25℃の真空オーブンに入れた。

10

## 【0102】

測定条件：

## 1. X線粉末回析試験（XRPD）

結晶物質の2つの試料を、Cu K $\alpha$  X線源40Kv及び40mAを用いたPanalytical X'pert pro回析装置によるXRPD分析にかけた。試料が少量のため、試料をシリコンウエハー上に載置した。分析中、試料を回転させ配向効果を制限した。

## 【0103】

試料をCu K $\alpha$ 線（40kV、40mA）で照射した。選択した試料は、基準VSN 16R針状結晶（方法Aで調製）及び酢酸メチルを用いて単離した結晶固体（VP1218-59-42；方法Bで調製）であった。

20

## 【0104】

コメント

構成＝透過スピナーステージ

ゴニオメーター＝PW3050/60（ $\theta/\theta$ ）；最小ステップサイズ $2\theta$ ：0.001；最小ステップサイズ $\omega$ ：0.001

サンプルステージ＝透過スピナーPW3064/60；最小ステップサイズ $\phi$ ：0.1

1

回析装置システム＝XPERT-PRO

30

測定プログラム＝単一実験シリコンウエハーポリマー

10-80 1 時間分実行

|                               |                |
|-------------------------------|----------------|
| 原データ源                         | XRD測定（*、XRDML） |
| 走査軸                           | ゴニオ            |
| 開始位置 [ $^{\circ}2\theta$ ]    | 5.0084         |
| 終了位置 [ $^{\circ}2\theta$ ]    | 79.9784        |
| ステップサイズ [ $^{\circ}2\theta$ ] | 0.0170         |
| 走査ステップ時間 [秒]                  | 30.3660        |
| 走査タイプ                         | 連続             |
| PSDモード                        | 走査             |
| PSD長さ [ $^{\circ}2\theta$ ]   | 2.12           |
| オフセット [ $^{\circ}2\theta$ ]   | 0.0000         |
| 発散スリットタイプ                     | 固定             |
| 発散スリットサイズ [ $^{\circ}$ ]      | 1.0000         |
| 試験片長さ [mm]                    | 10.00          |
| 測定温度 [ $^{\circ}\text{C}$ ]   | 25.00          |
| 陽極材料                          | Cu             |
| K $\alpha$ 1 [ $\text{\AA}$ ] | 1.54060        |
| K $\alpha$ 2 [ $\text{\AA}$ ] | 1.54443        |
| K $\beta$ [ $\text{\AA}$ ]    | 1.39225        |

40

50

|                    |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|
| K A 2 / K A 1 比    | 0 . 5 0 0 0 0                     |
| ジェネレーター設定          | 4 0 m A、4 0 k V                   |
| 回析計タイプ             | 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 0 2 5 9 4 3 |
| 回析計ナンバー            | 0                                 |
| ゴニオメーター半径 [mm]     | 2 4 0 . 0 0                       |
| 分散フォーカス発散スリット [mm] | 1 0 0 . 0 0                       |
| 入射ビームモノクロメーター      | なし                                |
| スピニング              | あり                                |

**【0105】**

X R P D 結果は、方法 A 及び方法 B で単離した固体が同じ多形体であることを示している。V S N 1 6 R の X R P D トレースが図 1 に示されている。ピーク値及びその相対強度が表 1 に列挙されている。

10

**【0106】**

V S N 1 6 R 及び V P 1 2 1 8 - 5 9 - 4 2 の回析の比較は、物質が同じ多形体であることを示している。同じピークが、両方の試料に見られ、試料高さの変位による位置のずれ、又は平面間の d 間隔の変化はわずかであった。ピーク強度及びピーク形状のわずかな差異は、試料の形態像及び結晶サイズの差異に大抵は起因する。V S N 1 6 R は、より結晶性であり、シャープで狭いピークが得られることは、結晶子がより大きいことを示している。試料 V P 1 2 1 8 - 5 9 - 4 2 のピークは、わずかに幅広く、低い結晶性／より小さい結晶子サイズを示している。V S N 1 6 R は、V P 1 2 1 8 - 5 9 - 4 2 試料には存在しない第 2 の相又は不純物（約 2 8 ° 2 でさらなるピーク）と思われるものからの反射を示している。

20

**【0107】****2. 顕微鏡**

顕微鏡試験を、偏光源を用いて行い、結晶の形態像を比較し、結晶化度レベルを評価した。顕微鏡試験では、単離した結晶固体が小さな針状結晶及びそれらの凝集体であることが示された。試験は Leitz Laborlux 12 ホットステージ偏光顕微鏡を用いて行われた。対物 Nikon 4、0 . 1、1 6 0 / -。試料 V S N 1 6 R（方法 A - 油から成長した針状結晶）、V P 1 2 1 8 - 5 8 - 4 2（方法 B - 2 . 5 g スケールで行った酢酸メチルの再結晶化）及び V P 1 2 1 8 - 4 8 - 1 0 0 F 3（ヘキサン溶媒を用いて結晶化試行ブロック C で調製）からの固体は、各々図 2、3 及び 4 に例示されており、針状結晶の形態像を示している。

30

**【0108】**

本発明の記載した方法の種々の変更及び変形は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく当業者には明らかとなるであろう。本発明を特定の好ましい実施形態に関連して説明してきたが、本発明を実行するための記載した様式の種々の変形は、化学及び関連する分野の当業者には明らかであり、以下の特許請求の範囲内であることが意図される。

**【0109】**

【表 1】

表1:本発明に従って調製した結晶化合物(1a)のXRDデータ

| 位置[°2θ] | 高さ[cts]  | FWHM [°2θ] | d間隔[Å]  | 相対強度[%] |
|---------|----------|------------|---------|---------|
| 9.5294  | 72183.36 | 0.1391     | 9.27362 | 100.00  |
| 10.3494 | 9525.68  | 0.1223     | 8.54056 | 13.20   |
| 12.0641 | 4214.64  | 0.1123     | 7.33023 | 5.84    |
| 12.9497 | 1486.64  | 0.2045     | 6.83088 | 2.06    |
| 14.2062 | 33376.89 | 0.1550     | 6.22942 | 46.24   |
| 14.3484 | 52805.83 | 0.0826     | 6.16801 | 73.16   |
| 15.1066 | 6518.39  | 0.1533     | 5.86010 | 9.03    |
| 16.3406 | 6427.79  | 0.1619     | 5.42021 | 8.90    |
| 17.0613 | 1896.43  | 0.4098     | 5.19286 | 2.63    |
| 17.9788 | 1993.55  | 0.1550     | 4.92987 | 2.76    |
| 18.5470 | 732.22   | 2.7778     | 4.78009 | 1.01    |
| 19.0220 | 15149.23 | 0.2171     | 4.66178 | 20.99   |
| 19.1771 | 15169.67 | 0.0312     | 4.62443 | 21.02   |
| 19.4820 | 845.60   | 0.0694     | 4.55274 | 1.17    |
| 19.9328 | 5916.73  | 0.2613     | 4.45079 | 8.20    |
| 20.1116 | 12167.39 | 0.1259     | 4.41161 | 16.86   |
| 20.3397 | 23429.01 | 0.1291     | 4.36265 | 32.46   |
| 20.6273 | 8379.38  | 0.1108     | 4.30246 | 11.61   |
| 21.5525 | 16917.65 | 0.2177     | 4.12323 | 23.44   |
| 22.2402 | 3559.00  | 0.1055     | 3.99396 | 4.93    |
| 22.7529 | 34.57    | 2.7778     | 3.90510 | 0.05    |
| 22.8480 | 34.51    | 0.0694     | 3.88906 | 0.05    |
| 23.9060 | 8158.17  | 0.2052     | 3.71929 | 11.30   |
| 24.0333 | 9656.44  | 0.0577     | 3.69987 | 13.38   |
| 24.2616 | 5642.61  | 0.1141     | 3.66558 | 7.82    |
| 24.4328 | 6156.90  | 0.1061     | 3.64028 | 8.53    |
| 24.6339 | 6530.60  | 0.0990     | 3.61101 | 9.05    |
| 26.3586 | 1096.59  | 0.2617     | 3.37852 | 1.52    |
| 26.5828 | 2363.22  | 0.1379     | 3.35053 | 3.27    |
| 28.7484 | 4804.55  | 0.1461     | 3.10287 | 6.66    |
| 28.8428 | 4946.35  | 0.2282     | 3.09293 | 6.85    |
| 28.9388 | 5859.59  | 0.0536     | 3.08289 | 8.12    |
| 29.1704 | 3587.83  | 0.2203     | 3.05893 | 4.97    |
| 29.5031 | 2460.81  | 0.0984     | 3.02520 | 3.41    |
| 30.5236 | 722.45   | 0.1045     | 2.92633 | 1.00    |
| 31.4477 | 3950.16  | 0.0929     | 2.84242 | 5.47    |
| 32.2912 | 365.85   | 0.1045     | 2.77007 | 0.51    |
| 32.6825 | 930.40   | 0.0813     | 2.73779 | 1.29    |
| 33.1202 | 1391.99  | 0.1626     | 2.70260 | 1.93    |
| 33.7176 | 6350.10  | 0.0425     | 2.65608 | 8.80    |
| 33.8883 | 7452.23  | 0.0697     | 2.64308 | 10.32   |
| 34.4214 | 1277.13  | 0.0697     | 2.60336 | 1.77    |
| 36.8861 | 1713.76  | 0.3368     | 2.43487 | 2.37    |
| 38.0790 | 2453.82  | 0.9581     | 2.36129 | 3.40    |

10

20

30

40

|         |          |        |         |       |
|---------|----------|--------|---------|-------|
| 38.4750 | 11144.07 | 0.2996 | 2.33789 | 15.44 |
| 38.7056 | 32806.34 | 0.1481 | 2.32449 | 45.45 |
| 38.8873 | 37072.42 | 0.0913 | 2.31405 | 51.36 |
| 40.8219 | 1388.37  | 0.5550 | 2.20874 | 1.92  |
| 41.6544 | 4835.27  | 0.2198 | 2.16650 | 6.70  |
| 41.8320 | 7667.92  | 0.1227 | 2.15771 | 10.62 |
| 41.9496 | 8857.88  | 0.0820 | 2.15193 | 12.27 |
| 43.4664 | 2538.68  | 0.3881 | 2.08029 | 3.52  |
| 43.5109 | 2636.15  | 0.2688 | 2.07826 | 3.65  |
| 43.6560 | 1990.96  | 0.7647 | 2.07169 | 2.76  |
| 45.3900 | 408.12   | 2.3980 | 1.99650 | 0.57  |
| 46.8349 | 651.93   | 1.3106 | 1.93821 | 0.90  |
| 48.6124 | 528.05   | 0.1455 | 1.87142 | 0.73  |
| 48.9405 | 2028.06  | 0.1719 | 1.85963 | 2.81  |
| 49.0426 | 2465.56  | 0.1789 | 1.85600 | 3.42  |
| 49.8870 | 52.60    | 0.0694 | 1.82654 | 0.07  |
| 51.1822 | 33.40    | 2.7778 | 1.78332 | 0.05  |
| 52.0528 | 295.52   | 0.1859 | 1.75553 | 0.41  |
| 54.5168 | 285.16   | 0.2323 | 1.68186 | 0.40  |
| 59.0934 | 932.12   | 0.2323 | 1.56205 | 1.29  |
| 62.7309 | 316.28   | 0.1394 | 1.47994 | 0.44  |
| 64.6325 | 820.55   | 0.1162 | 1.44091 | 1.14  |
| 66.2897 | 146.93   | 0.2788 | 1.40885 | 0.20  |
| 71.2040 | 251.66   | 0.3400 | 1.32319 | 0.35  |

10

20

【図 2】

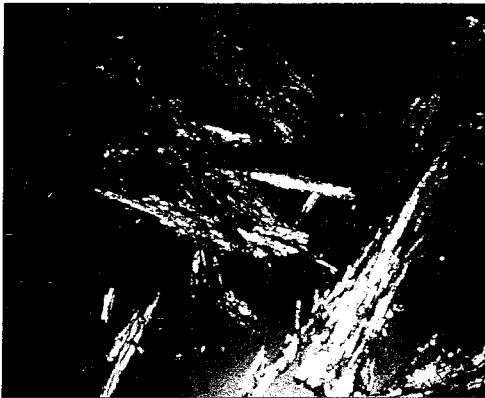


FIGURE 2

【図 3】



FIGURE 3

【図 4】



FIGURE 4

【図 1】

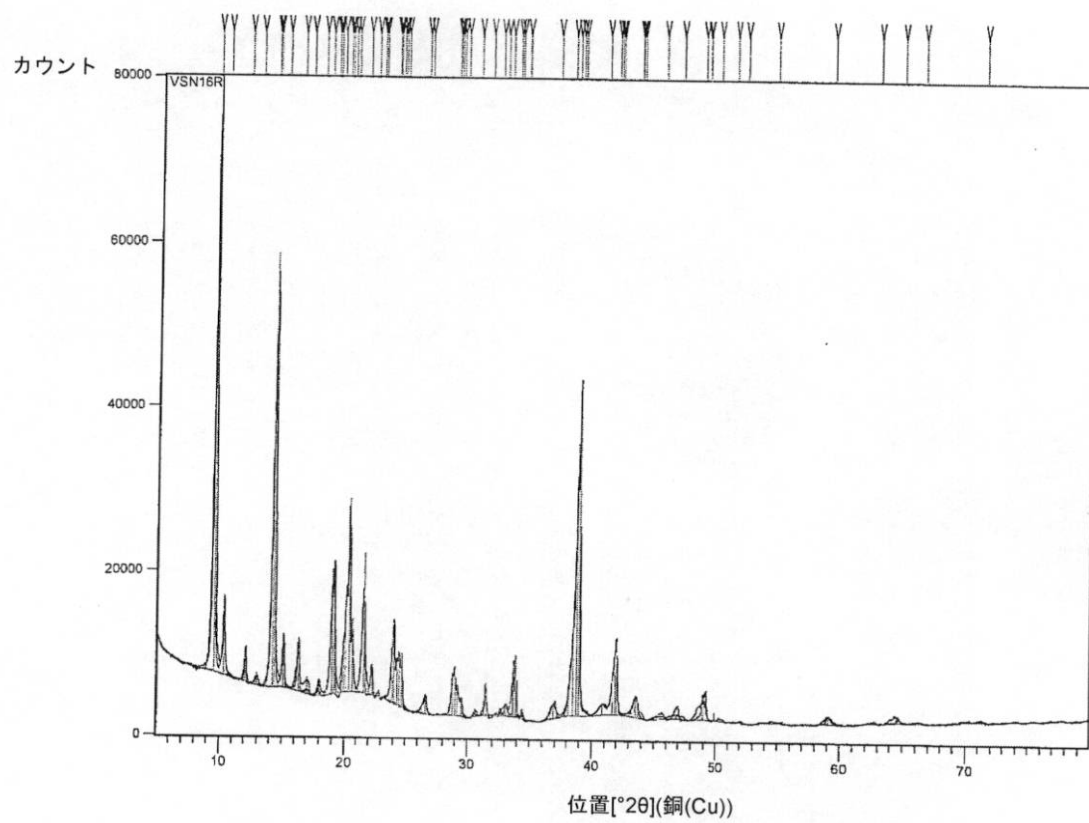


FIGURE 1

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2014/050127

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/166 C07C233/69 A61P1/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07C C07B A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2005/080316 A2 (UNIV LONDON [GB];<br>OKUYAMA MASAHIRO [JP]; SELWOOD DAVID [GB];<br>VISINTIN) 1 September 2005 (2005-09-01)<br>cited in the application<br>page 54, line 10 - page 55, line 1<br>claims 23-44<br>page 25, lines 5-10<br>----- | 1-22                  |
| A         | WO 2010/116116 A1 (UCL BUSINESS PLC [GB];<br>SELWOOD DAVID [GB])<br>14 October 2010 (2010-10-14)<br>cited in the application<br>page 18, lines 25-27<br>-----<br>-/--                                                                           | 1-22                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 April 2014

Date of mailing of the international search report

08/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fitz, Wolfgang

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2014/050127

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 chapter 3.1<br>----- | 1-22                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2014/050127

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 2005080316 A2                          | 01-09-2005          | AT 444279 T<br>AU 2005214146 A1<br>BR P10507914 A<br>CA 2556940 A1<br>CN 1956946 A<br>DK 2177503 T3<br>EP 1745011 A2<br>EP 2177503 A1<br>ES 2334365 T3<br>ES 2420115 T3<br>HK 1100079 A1<br>IL 177558 A<br>JP 4925834 B2<br>JP 2007523150 A<br>NZ 549257 A<br>PT 2177503 E<br>SI 2177503 T1<br>US 2008114062 A1<br>US 2010144876 A1<br>US 2013123356 A1<br>WO 2005080316 A2 | 15-10-2009<br>01-09-2005<br>10-07-2007<br>01-09-2005<br>02-05-2007<br>08-07-2013<br>24-01-2007<br>21-04-2010<br>09-03-2010<br>22-08-2013<br>28-05-2010<br>31-12-2012<br>09-05-2012<br>16-08-2007<br>26-11-2010<br>16-07-2013<br>30-09-2013<br>15-05-2008<br>10-06-2010<br>16-05-2013<br>01-09-2005 |
| WO 2010116116 A1                          | 14-10-2010          | CN 102414169 A<br>DK 2403824 T3<br>EP 2403824 A1<br>ES 2424246 T3<br>HR P20130532 T1<br>PT 2403824 E<br>SI 2403824 T1<br>US 2012101301 A1<br>WO 2010116116 A1                                                                                                                                                                                                               | 11-04-2012<br>12-08-2013<br>11-01-2012<br>30-09-2013<br>11-10-2013<br>22-08-2013<br>30-09-2013<br>26-04-2012<br>14-10-2010                                                                                                                                                                         |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 P 13/10 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 13/10  |             |
| <b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 1/04   |             |
| <b>A 6 1 P 1/12 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 1/12   |             |
| <b>A 6 1 K 31/166 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/166 |             |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1       |

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

(74)代理人 100188352  
弁理士 松田 一弘

(74)代理人 100131093  
弁理士 堀内 真

(74)代理人 100150902  
弁理士 山内 正子

(74)代理人 100141391  
弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074  
弁理士 山村 昭裕

(74)代理人 100172797  
弁理士 有馬 昌広

(72)発明者 セルウッド デイヴィッド  
イギリス国 ダブリュー１ティー ４ティーピー グレーターロンドン ロンドン トッテンハム  
コートロード９７ ザ ネットワーク ビルディング キャンベックス セラピューティックス リ  
ミテッド気付

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA14 GA26 KA01 KA16 MA01 MA04  
NA14 ZA02 ZA06 ZA66 ZA68 ZA73 ZA81 ZA94 ZC02  
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB26 AD15 BB17 BC51 BJ50 BN10  
BV34 BV53