

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年11月22日(2012.11.22)

【公開番号】特開2010-180239(P2010-180239A)

【公開日】平成22年8月19日(2010.8.19)

【年通号数】公開・登録公報2010-033

【出願番号】特願2010-89773(P2010-89773)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	31/616	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/4166	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	47/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/48
A 6 1 K	31/616
A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/4166
A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/08
A 6 1 K	47/16
A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/20
A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月5日(2012.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明は更に、本明細書において確定された方法を使用し、同定されるかまたは生成された新規固相に関する。本発明は更に、いずれかの化学量論比で、2種以上の独立した分子実体間の分子間相互作用により維持される固体物質(相)を含む多構成要素相組成物に関

し、ここで独立した分子実体の少なくとも1種は、薬剤実体である。多構成要素相組成物は、例えば、個別の超分子実体または高分子構造であることができる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明は更に、本明細書において確定された方法を用い、同定または生成された新規固相に関する。本発明は更に、いずれかの化学量論比である、2種以上の独立した分子実体間の分子間相互作用により維持される固形物質(相)を含む、多構成要素相組成物に関し、ここで独立した分子実体の少なくとも1種は、薬剤実体である。本発明の多構成要素相組成物は、例えば、個別の超分子実体または高分子構造であることができる。本発明の多構成要素相組成物は、融点、溶解度、溶解速度、安定性、および／またはバイオアベイラビリティのような特性を有することができ、これは、それらが基礎とした薬剤化合物、または化合物類とは異なる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本明細書において使用される用語「多構成要素相」は、いずれかの化学量論比の、少なくとも2種の独立した分子実体の間で分子間相互作用により維持されるいずれかの固形物質(相)であり、ここで少なくとも1種の独立した分子実体は薬剤実体であるものを意味する。分子間相互作用の例は、以下の1種または複数を含むが、これらに限定されるものではない：水素結合(弱および／または強)、双極子相互作用(誘導性および／または非誘導性)、スタッキング相互作用、疎水性相互作用、ならびに他の分子間静電気的(inter-static)相互作用。例えば、独立した分子実体は各々、個別の超分子実体または高分子構造であることができる。好ましくは、1種または複数の独立した分子実体は、「GRAS」化合物、すなわち「FDAにより一般に安全と見なされる」化合物の分子を含む。GRAS化合物は、非薬剤実体であることがより好ましい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

実施例1 - アセトアミノフェンの多構成要素結晶：アセトアミノフェン / 4,4'-ビピリジン / 水(化学量論1:1:1)

アセトアミノフェン50mg(0.3307mmol)および4,4'-ビピリジン52mg(0.3329mmol)を、温水に溶解し、静置した。緩徐な蒸発は、図4Bに示されたような、1:1:1アセトアミノフェン / 4,4'-ビピリジン / 水共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

実施例2- フェニトイインの多構成要素結晶：フェニトイイン / ピリドン(化学量論1:1)

フェニトイソブチル28mg(0.1109mmol)および4-ヒドロキシピリドン11mg(0.1156mmol)を、アセトン2mLおよびエタノール1mLに、加熱および攪拌しながら溶解した。緩徐な蒸発は、図5Bに示されたような、1:1フェニトイソブチル / ピリドン共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

実施例3-アスピリン(アセチルサリチル酸)の多構成要素結晶：アスピリン / 4,4'-ビピリジン(化学量論2:1)

アスピリン50mg(0.2775mmol)および4,4'-ビピリジン22mg(0.1388mmol)を、ヘキサン4mLに溶解した。この溶液に、エーテル8mLを添加し、1時間静置し、図6Dに示されたような、2:1アスピリン / 4,4'-ビピリジン共結晶の無色の針状物を得た。あるいは、アスピリン / 4,4'-ビピリジン(化学量論2:1)を、これらの固形成分を、乳棒および乳鉢中で摩碎することにより作成することができる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

実施例4-イブプロフェンの多構成要素結晶：イブプロフェン / 4,4'-ビピリジン(化学量論2:1)

ラセミ体イブプロフェン50mg(0.242mmol)および4,4'-ビピリジン18mg(0.0960mmol)を、アセトン5mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図7Dに示されたような、2:1イブプロフェン / 4,4'-ビピリジン共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

実施例5-フルルビプロフェンの多構成要素結晶：フルルビプロフェン / 4,4'-ビピリジン(化学量論2:1)

フルルビプロフェン50mg(0.2046mmol)および4,4'-ビピリジン15mg(0.0960mmol)を、アセトン3mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図8Dに示されたような、2:1フルルビプロフェン / 4,4'-ビピリジン共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

実施例6-フルルビプロフェンの多構成要素結晶：フルルビプロフェン / trans-1,2-ビス(4-ピリジル)エチレン(化学量論2:1)

フルルビプロフェン25mg(0.1023mmol)およびtrans-1,2-ビス(4-ピリジル)エチレン10mg(0.0548mmol)を、アセトン3mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図9Bに示されたような、2:1フルルビプロフェン / trans-1,2-ビス(4-ピリジル)エチレン共結晶を生じた。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

実施例7-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン/p-フタルアルデヒド(化学量論1:1)

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)およびp-フタルアルデヒド7mg(0.0521mmol)を、メタノールおよそ3mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図10Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / p-フタルアルデヒド共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

実施例8-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / ニコチニアミド(GRAS)(化学量論1:1)

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)およびニコチニアミド12mg(0.0982mmol)を、4mLのDMSO、メタノールまたはエタノールに溶解した。溶媒の緩徐な蒸発は、図11に示されたような、1:1カルバマゼピン / ニコチニアミド共結晶の無色の針状物を生じた。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

実施例9-カルバマゼピン多構成要素結晶：カルバマゼピン / サッカリン(GRAS)(化学量論1:1)

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)およびサッカリン19mg(0.1037mmol)を、エタノールおよそ4mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図12に示されたような、1:1カルバマゼピン / サッカリン共結晶を無色の針状物として生じた。溶解度測定は、このカルバマゼピン多構成要素結晶が、これまでわかっているカルバマゼピン型に勝る改善された溶解度を有することを示している(例えば、増大した分子溶解度およびより長期の水溶液中の溶解性)。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

実施例10-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / 2,6-ピリジンジカルボン酸(化学量論2:3)

カルバマゼピン36mg(0.1524mmol)および2,6-ピリジンジカルボン酸26mg(0.1556mmol)を、エタノールおよそ2mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図14Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / 2,6-ピリジンジカルボン酸共結晶を透明な針状物として生じた。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

【補正の内容】**【0102】****実施例11-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / 5-ニトロイソフタル酸(化学量論1:1)**

カルバマゼピン40mg(0.1693mmol)および5-ニトロイソフタル酸30mg(0.1421mmol)を、メタノールまたはエタノールおよそ3mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図15Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / 5-ニトロイソフタル酸共結晶を黄色の針状物として生じた。

【手続補正15】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0109****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0109】****実施例12-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / 酢酸(化学量論1:1)**

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)を、酢酸およそ2mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図16Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / 酢酸共結晶を、黄色の針状物として生じた。

【手続補正16】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0115****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0115】****実施例13-カルバマゼピンの多構成要素：カルバマゼピン / 1,3,5,7-アダマンタンテトラカルボン酸(化学量論1:1)**

カルバマゼピン15mg(0.1524mmol)および1,3,5,7-アダマンタンテトラカルボン酸20mg(0.1556mmol)を、メタノールおよそ1mLまたはエタノール1mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図17Bに示されたような、2:1カルバマゼピン / 1,3,5,7-アダマンタンテトラカルボン酸共結晶を、透明な平面として生じた。

【手続補正17】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0121****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0121】****実施例14-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / ベンゾキノン(化学量論1:1)**

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)およびベンゾキノン11mg(0.1018mmol)を、メタノールまたはTHFの2mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図18Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / ベンゾキノン共結晶の黄色の結晶の平均収量を生じた。

【手続補正18】**【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0127****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0127】****実施例15-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / 酪酸(化学量論1:1)**

カルバマゼピン10mg(0.0423mmol)は、酪酸およそ1mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図19Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / 酪酸共結晶の黄色 / 褐色結晶の平均

収量を生じた。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0132

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0132】

実施例16-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / DMSO(化学量論1:1)

カルバマゼピン25mg(0.1058mmol)を、DMSOおよそ1.5mLに溶解した。この溶媒の緩徐な蒸発は、図20Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / DMSO共結晶の無色の平板を生じた。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0138

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0138】

実施例17-カルバマゼピンの多構成要素：カルバマゼピン / ホルムアミド(化学量論1:1)

カルバマゼピン10mg(0.0423mmol)を、およそ1mLホルムアミド / 1mL THFまたは1mLホルムアミド / 1mLメタノールの混合液に溶解した。この溶媒混合物の緩徐な蒸発は、図21Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / ホルムアミド共結晶の透明な針状物の平均収量を生じた。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

実施例18-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / ギ酸(化学量論1:1)

カルバマゼピン40mg(0.1693mmol)を、ギ酸およそ2mLに溶解した。この溶媒混合物の緩徐な蒸発は、図22Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / ギ酸共結晶の乳白色の星状物を生じた。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0150】

実施例19-カルバマゼピンの多構成要素結晶：カルバマゼピン / トリメシン酸(化学量論1:1)

カルバマゼピン36mg(0.1524mmol)およびトリメシン酸31mg(0.1475mmol)を、およそメタノール2mLおよびジクロロメタン2mLの溶媒混合物に溶解した。この溶媒混合物の緩徐な蒸発は、図23Bに示されたような、1:1カルバマゼピン / トリメシン酸共結晶の白色の星状物を生じた。