

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-524894

(P2019-524894A)

(43) 公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(51) Int.Cl.

C07D 491/044 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

F 1

C07D 491/044
A61K 31/407
A61P 35/00
A61P 43/00

テーマコード(参考)

4C050
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁)

(21) 出願番号 特願2019-530540 (P2019-530540)
(86) (22) 出願日 平成29年8月18日 (2017.8.18)
(85) 翻訳文提出日 平成31年3月20日 (2019.3.20)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2017/070950
(87) 國際公開番号 WO2018/033631
(87) 國際公開日 平成30年2月22日 (2018.2.22)
(31) 優先権主張番号 62/377,156
(32) 優先日 平成28年8月19日 (2016.8.19)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

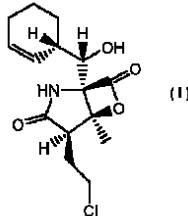
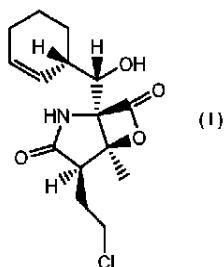
(71) 出願人 519053016
セルジーン インターナショナル ツー
エスアーエールエル
イスイス国 2108 クヴェ, リュード
ウ ナジュー 18
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74) 代理人 230113332
弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マリゾミブのモルフィック形態およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、マリゾミブの多形形態（例えば、モルフィック形態I）



に関する。それらのモルフィック形態は、疾患を処置するため単独でおよび薬学的組成物において使用され得る。マリゾミブは、プロテアソームの3つすべてのドメイン（すなわち、キモトリプシン様（C-T-L）ドメイン；カスパーゼ様（C-L）ドメインおよびトリプシン様（T-L）ドメイン）を阻害することができるプロテアソーム阻害剤である。したがって、マリゾミブは、癌などの疾患を処置するために有用であり得る。したがつ

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

CuK 線を用いたときの約 7.2、14.5 および 36.7°2 におけるピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、マリゾミブのモルフィック形態I。

【請求項 2】

CuK 線を用いたときの約 18.1、19.6 および 20.8°2 における粉末X線回折ピークをさらに含む、請求項1に記載のモルフィック形態。

【請求項 3】

CuK 線を用いたときの約 16.3、19.8 および 20.5°2 における粉末X線回折ピークをさらに含む、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。 10

【請求項 4】

CuK 線を用いたときの約 15.2、21.5 および 22.3°2 における粉末X線回折ピークをさらに含む、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 5】

CuK 線を用いたときの約 14.7、29.2 および 30.0°2 における粉末X線回折ピークをさらに含む、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 6】

CuK 線を用いたときの約 8.2、14.8 および 27.7°2 における粉末X線回折ピークをさらに含む、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 7】

図1、2または3に示される粉末X線回折パターンと実質的に類似の粉末X線回折パターンをさらに特徴とする、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。 20

【請求項 8】

熱重量分析によって計測される約 175 における分解事象をさらに特徴とする、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 9】

約 2 / 分の速度における示差走査熱量測定によって計測されたときの約 150 ~ 180 における 2 つの発熱をさらに特徴とする、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。 30

【請求項 10】

高温顕微鏡法によって計測されたときの約 160 ~ 175 における融解を特徴とする、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 11】

前記多形が、HPLC によって計測されたとき少なくとも約 98 % 純粋である、前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態。

【請求項 12】

前記多形が、HPLC によって計測されたとき少なくとも約 99.1 % 純粋である、請求項11に記載のモルフィック形態。

【請求項 13】

前述の請求項のいずれかに記載のモルフィック形態および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。 40

【請求項 14】

疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の請求項1 ~ 12 のいずれかに記載のモルフィック形態を投与する工程を含む、方法。

【請求項 15】

前記疾患が、癌である、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

疾患を処置するための、請求項1 ~ 12 のいずれかに記載のモルフィック形態の使用。

【請求項 17】

プロテアーゼを阻害するための、請求項1 ~ 12 のいずれかに記載のモルフィック形態 50

の使用。

【請求項 1 8】

疾患を処置するための薬の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載のモルフィック形態の使用。

【請求項 1 9】

C u K 線を用いたときの約 7 . 2 、 1 4 . 5 および 3 6 . 7 ° 2 におけるピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とするマリゾミブのモルフィック形態を調製する方法であって、マリゾミブを溶媒から再結晶する工程を含む、方法。

【請求項 2 0】

前記溶媒が、 n - ヘプタン、酢酸エチル、メチル - イソブチルケトン、 2 - プロパノール、アセトン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、 t e r t - ブチルメチルエーテル、アニソール、クメン、メチルエチルケトン、酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ニトロメタン、エタノールおよびジメチルアセトアミドからなる群より選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、 2 0 1 6 年 8 月 1 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 3 7 7 , 1 5 6 号に基づく優先権および利益を主張しており、その内容は、その全体が参考として援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、マリゾミブの多形形態（例えば、モルフィック形態 I (M o r p h i c F o r m I) ）に関する。それらのモルフィック形態は、疾患を処置するために単独でおよび薬学的組成物において使用され得る。

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

マリゾミブは、プロテアソームの 3 つすべてのドメイン（すなわち、キモトリプシン様 (C T - L) ドメイン；カスパーゼ様 (C - L) ドメインおよびトリプシン様 (T - L) ドメイン）を阻害することができるプロテアソーム阻害剤である。したがって、マリゾミブは、癌などの疾患を処置するために有用であり得る。したがって、マリゾミブを必要とする被験体に投与するために使用できるマリゾミブの純粋で安定なモルフィック形態が必要とされている。本開示は、マリゾミブの安定かつ純粋なモルフィック形態を教示する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

発明の要旨

1 つの態様において、本開示は、 C u K 線を用いたときの約 7 . 2 、 1 4 . 5 および 3 6 . 7 ° 2 におけるピークを含む粉末 X 線回折パターンを特徴とする、マリゾミブのモルフィック形態 I を提供する。

【0 0 0 5】

別の態様において、本開示は、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、形態 I ）および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0 0 0 6】

別の態様において、本開示は、疾患を処置する方法を提供し、その方法は、それを必要とする被験体に、有効量の、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態 I ）を投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0007】

別の態様において、本開示は、疾患の処置において使用するための、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態Ⅰ）を提供する。

【0008】

別の態様において、本開示は、プロテアーゼを阻害するための、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態Ⅰ）を提供する。

【0009】

別の態様において、本開示は、疾患を処置するための薬の製造における、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態Ⅰ）の使用を提供する。

【0010】

別の態様において、本開示は、マリゾミブのあるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態Ⅰ）を調製する方法を提供し、その方法は、マリゾミブを溶媒から再結晶する工程を含む。

【図面の簡単な説明】**【0011】**

【図1】図1は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル1のXRDスペクトルを示している。

【0012】

【図2】図2は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル2のXRDスペクトルを示している。

【0013】

【図3】図3は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル3のXRDスペクトルを示している。

【0014】

【図4】図4は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル1、2および3の3つすべてのXRDスペクトルを重ねたものを示している。

【0015】

【図5】図5は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル1の温度可変XRDスペクトルのプロットを示している。

【0016】

【図6】図6は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル3の温度可変XRDスペクトルのプロットを示している。

【0017】

【図7】図7は、2～8で4年間貯蔵した後のマリゾミブの2つのXRDスペクトルを重ねたものを示している。

【0018】

【図8】図8は、マリゾミブのモルフィック形態ⅠのXRDスペクトルをマリゾミブの非晶質形態と対比させて、5つのXRDスペクトルを重ねたものを示している。

【0019】

【図9】図9は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル1に対するPawleyフィッティング法のXRDスペクトルを示している。

【0020】

【図10】図10は、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰのサンプル3に対するPawleyフィッティング法のXRDスペクトルを示している。

【0021】

【図11】図11は、多形スクリーニングからのXRDスペクトルを重ねたものを示している。

【0022】

【図12】図12は、多形スクリーニングからのXRDスペクトルを重ねたものを示している。

10

20

30

40

50

【0023】

【図13】図13は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の熱重量分析のプロットを示している。

【0024】

【図14】図14は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の熱重量分析のプロットを示している。

【0025】

【図15】図15は、2 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0026】

【図16】図16は、5 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0027】

【図17】図17は、10 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0028】

【図18】図18は、50 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0029】

【図19】図19は、2 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0030】

【図20】図20は、5 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0031】

【図21】図21は、10 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0032】

【図22】図20は、50 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。

【0033】

【図23】図23は、マリゾミブのサンプル1とサンプル3の両方に対する¹H NMRスペクトルを示している。

【0034】

【図24】図24は、マリゾミブのサンプル1のHPLCプロットである。

【0035】

【図25】図25は、マリゾミブのサンプル3のHPLCプロットである。

【0036】

【図26】図26は、加水分解を試みる前および試みた後のマリゾミブのXRDプロットである。

【0037】

【図27】図27は、加水分解を試みる前および試みた後のマリゾミブの¹H NMRプロットである。

【0038】

【図28】図28は、加水分解を試みた後に単離されたマリゾミブのHPLCプロットである。

【0039】

【図29】図29は、酢酸エチルから単離されたマリゾミブのHPLCプロットである。

【0040】

【図30】図30は、エタノールから単離されたマリゾミブのHPLCプロットである。

10

20

30

40

50

【0041】

【図31】図31は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の偏光顕微鏡像である。

【0042】

【図32】図32は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の偏光顕微鏡像である。

【0043】

【図33】図33は、25においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。

【0044】

【図34】図34は、150においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。

【0045】

【図35】図35は、160においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。

【0046】

【図36】図36は、160において5分経過した後のマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。

【0047】

【図37】図37は、25においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。

【0048】

【図38】図38は、150においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。

【0049】

【図39】図39は、160においてマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。

【0050】

【図40】図40は、160において5分経過した後のマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。

【0051】

【図41】図41は、実施例12に記載されている2-ピロリドン実験からの固体とマリゾミブのXRDパターンを重ねたものである。

【0052】

【図42】図42は、実施例12に記載されている-ピロリドン実験からの固体の熱分析である。

【0053】

【図43】図43は、実施例12に記載されているメラミン実験からの固体とマリゾミブのXRDパターンを重ねたものである。

【0054】

【図44】図44は、実施例12に記載されているメラミン実験からの固体の熱分析である。

【0055】

【図45】図45は、実施例12に記載されているメラミン1:1および1:3実験の固体とマリゾミブのXRDパターンを重ねたものである。

【0056】

【図46】図46は、実施例12に記載されているシトシン実験からの固体とマリゾミブのXRDパターンを重ねたものである。

【発明を実施するための形態】

【0057】

10

20

30

40

50

発明の詳細な説明

本開示は、マリゾミブのモルフィック形態（例えば、形態I）に関する。それらのモルフィック形態は、溶媒和物または水和物であり得る。

【0058】

本明細書中で定義されるとき、「純粋」は、ある化合物の化学的構成が均一であることを意味すると理解される。純粋な化合物は、別の化学的構成の分子を感知できる量で含まない、例えば、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満または1%未満しか含まないと理解される。いくつかの場合において、純度は、任意の溶媒（例えば、酢酸エチルなどの有機溶媒および水などの無機溶媒）を排除して計測される。純度は、当該分野で公知のいくつかの手法、例えば、HPLCによって計測され得る。

10

【0059】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態は、実質的に純粋である。例えば、本明細書中に記載されるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）は、約90%超純粋、約91%超純粋、約92%超純粋、約93%超純粋、約94%超純粋、約95%超純粋、約96%超純粋、約97%超純粋、約98%超純粋、約99%超純粋または約99.9%超純粋であり得る。

20

【0060】

本明細書中で定義されるとき、「安定」または「安定性」は、ある時間にわたって化合物が純粋なままでいられることに関する。安定な化合物は、長期間の貯蔵（例えば、1ヶ月超、6ヶ月間超または1年超）にもかかわらず、その純度を維持する（例えば、望まれない化学式の分子を有しない）化合物であり得る。安定な化合物は、高温または高湿度などの条件にもかかわらず、純粋なままである化合物でもあり得る。

20

【0061】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるマリゾミブのモルフィック形態は、その純度を長期間にわたって保持する（すなわち、安定である）。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載されるモルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）は、少なくとも99%の純度を1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、12ヶ月間、24ヶ月間、36ヶ月間、48ヶ月間もしくは60ヶ月間またはそれ以上にわたって保持し得る。

30

【0062】

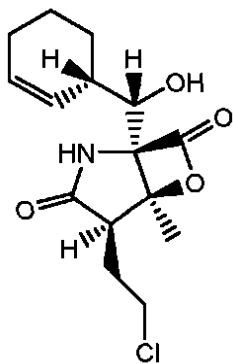
理論に拘束されることを望むものではないが、化学的化合物は、複数の異なる多形形態で存在することが知られている。したがって、当業者は、マリゾミブが、非晶質形態に加えて複数の異なるモルフィック形態で潜在的に存在し得ると予想するだろう。驚くべきことに、本開示は、マリゾミブが、主に1つのモルフィック形態（すなわち、モルフィック形態I）で存在することを教示する。本開示は、モルフィック形態Iが特に安定であることを教示する。

【0063】

マリゾミブのモルフィック形態I

マリゾミブは、以下の構造：

【化1】



40

50

を有するプロテアソーム阻害剤である。

【0064】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約7.2、14.5、36.7°2におけるピークを含むX線回折パターンを特徴とする。いくつかの実施形態において、モルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約18.1、19.6、20.8°2における粉末X線回折ピークをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約16.3、19.8、20.5°2における粉末X線回折ピークをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約15.2、21.5、22.3°2における粉末X線回折ピークをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約14.7、29.2、30.0°2における粉末X線回折ピークをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、CuK線を用いたときの約8.2、14.8、27.7°2における粉末X線回折ピークをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、溶媒(例えば、水または有機溶媒)を含まない。

10

【0065】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、図1に示されている粉末X線回折パターンと実質的に類似の粉末X線回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、図2に示されている粉末X線回折パターンと実質的に類似の粉末X線回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、図3に示されている粉末X線回折パターンと実質的に類似の粉末X線回折パターンをさらに特徴とする。いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、熱重量分析によって計測される約175における分解事象をさらに特徴とする。

20

【0066】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、約2/分の速度における示差走査熱量測定によって計測されたときの約150～180における2つの発熱をさらに特徴とする。例えば、モルフィック形態Ⅰは、約155～175における2つの発熱を特徴とし得る。

30

【0067】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、約5/分の速度における示差走査熱量測定によって計測されたときの約168.5における吸熱および約173～183における発熱を特徴とする。

【0068】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、約10/分の速度における示差走査熱量測定によって計測されたときの、約175.5および180.6における2つの吸熱ならびに約183～193における1つの発熱を特徴とするか；または約171.2および178.6における2つの吸熱ならびに約183～193における1つの発熱を特徴とする。

40

【0069】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、約50/分の速度における示差走査熱量測定によって計測されたときの、約186.5および192.6における2つの吸熱ならびに約193～205における1つの発熱を特徴とするか；または約180.9および191.6における2つの吸熱ならびに約193～205における1つの発熱を特徴とする。

【0070】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、高温顕微鏡法によって計測されたときの約160～175における融解および/または分解を特徴とする

50

。

【0071】

いくつかの実施形態において、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰは、HPLCによって計測されたとき、少なくとも約98%純粋である。例えば、モルフィック形態は、HPLCによって計測されたとき、少なくとも約99.1%純粋であり得る。

【0072】

本開示に示されるように、マリゾミブのモルフィック形態Ⅰの3つのユニークなサンプル、サンプル1、サンプル2、サンプル3を特徴付けた。サンプル1および2は、微粒子化されないのに対して、サンプル3は、微粒子化された。サンプル1、2および3に対する粉末X線回折スペクトルの測定値をそれぞれ表1、2および3に示す。本明細書中で示されるように、微粒子化されたサンプルと微粒子化されなかったサンプルの両方が、同じモルフィック形態（すなわち、モルフィック形態Ⅰ）である。

【表1】

表1.

XRPD: 形態Iのサンプル1

Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
7.2	100.0
11.4	0.1
14.0	0.1
14.5	6.4
17.7	0.2
18.0	2.0
19.1	0.1
19.6	0.9
20.8	0.4
21.8	0.2
22.3	0.2
23.0	0.3
25.4	0.2
26.6	0.2
26.9	0.2
27.6	0.3
29.2	0.7
36.7	4.3
37.5	0.3

10

20

30

40

【表2】

表2.
XRPD:形態Iのサンプル2

Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
7.2	100.0
11.5	0.3
14.0	0.2
14.5	5.2
17.7	0.2
18.1	2.6
19.1	0.3
19.6	2.2
20.8	0.7
22.3	0.4
23.1	0.4
25.5	0.4
26.6	0.5
26.9	0.4
27.7	0.5
29.2	0.6
36.7	4.9
37.5	0.5

10

20

30

【表3】

表3.

XRPD: 形態Iのサンプル3

Pos. [°2θ]	Rel. Int. [%]
7.2	100.0
8.2	4.2
10.2	2.4
11.4	2.2
13.7	2.0
14.5	7.7
14.7	5.6
14.8	3.6
15.2	6.0
16.3	9.3
18.1	18.0
19.1	3.2
19.6	16.3
19.8	11.9
20.5	6.6
20.8	5.6
21.5	6.2
22.1	2.8
22.3	6.3
23.0	2.6
23.9	3.4
25.4	2.7
26.5	3.4
26.9	2.5
27.7	4.3
28.8	3.3
29.2	4.6
29.5	3.4
30.0	4.5
32.3	3.3
36.7	4.6

10

20

30

40

【0073】

図1は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1のXRPDスペクトルを示している。図1に示されているように、XRPDスペクトルは、約7.2、14.5、36.7°2にピークを含む。図2は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル2のXRPDスペクトルを示している。図2に示されているように、XRPDスペクトルは、約7.2、14.5、36.7°2にピークを含む。図3は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3のXRPDスペクトルを示している。図3に示されているように、XRPDスペクトルは、約7.2、14.5、36.7°2にピークを含む。

50

【0074】

図4は、図1、2および3（すなわち、サンプル1、2および3）の3つのXRDスペクトルを重ねたものを示している。図4に示されているように、マリゾミブの同じモルフィック形態（すなわち、モルフィック形態I）でもXRDスペクトルの間にわずかな差が存在し得る。例えば、ある特定のピークは、別のスペクトルと比べて、1つのスペクトルにおいてやや明白（例えば、より小さいまたは大きい）であり得る。

【0075】

本願の表および図に示されているように、ピークに対するすべての値が（ $\text{p o s . } ^\circ 2$ ）が、本願の異なるロットの多形について同一であるわけではない。当業者は、同じ多形形態であっても異なるロットが、かなり異なるわけではないが、わずかに異なる特徴付けデータをもたらし得ることを理解するだろう。例えば、所与の計測を行うために用いられる装置の較正のわずかなばらつきまたは計測間の相対湿度の小さな変動が、サンプル間でわずかな差を示すデータを生じさせ得る。したがって、当業者は、本願の多形を適切に特徴付けるシグナル間の不一致を最小限にするために、例えば、自身の装置を較正し、反復計測を行うことができる。しかしながら、バッチ間の差にいくらか小さい変動があるにもかかわらず、本願の多形は、上に記載されたピークなどの特徴的なピーク（例えば、約 $7.2, 14.5, 36.7^\circ 2, \pm 0.2^\circ 2$ ）によって特定され、それらを特徴とする。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、XRDスペクトル（例えば、分解能）の差は、好ましい配向に帰され得る。理論に拘束されることを望むものではないが、XRDでは、粒子がランダムに配向したサンプル（例えば、粉末）を有することが望ましいことがある。しかしながら、真にランダムな粒子配向を実際に達成することは困難であり得るか、または場合によっては不可能であり得る。粒径が大きくなるにつれて、粒子配向のランダム性は低下し得、好ましい配向の達成に伴う課題が大きくなる。

20

【0077】

理論に拘束されることを望むものではないが、ランダムな配向を示さない大きな粒子は、いくつかのピークの強度が低下しているかまたはいくつかの実施形態ではピークが全く失われているXRDスペクトルを生じ得る。したがって、いくつかの実施形態において、微粒子化されたサンプル（例えば、サンプル3）が、よりランダムな粒子配向、ひいてはより正確なXRDスペクトルを促し得る。いくつかの実施形態において、粒子配向がよりランダムな微粒子化されたサンプルは、より多くのピークを有するXRDスペクトルをもたらす。対照的に、大きな粒子を含むサンプル（例えば、サンプル1、サンプル2）は、あまり明白でないピークを有するXRDスペクトルおよびいくつかの実施形態ではピークがより少ないXRDスペクトルをもたらし得る。

30

【0078】

図5に示されているように、マリゾミブのモルフィック形態Iは、高温であっても安定である。図5は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の5つのユニークなXRDスペクトルを示している。最も低いトレース（505）は、25におけるXRDスペクトルを示している。そのトレースより上にあるものは、100における同じサンプル（510）である。上に示されているのは、150（515）、次いで160（520）における別のトレースであり、最後に最も高いトレースは、160において5分経過した後のサンプルのXRDスペクトル（525）を示している。

40

【0079】

さらに、図6は、異なる温度におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の5つのユニークなXRDスペクトルを示している。最も低いもの（605）は、25におけるサンプル3のXRDスペクトルであり、100（610）、150（615）、160（620）におけるトレースおよび160において5分経過した後のトレース（625）も示されている。図5および6に示されているように、温度を上げても、マリゾミブのただ1つのモルフィック形態（すなわち、形態I）だけが観察された。理

50

論に拘束されることを望むものではないが、これは、形態 I がマリゾミブの主要なモルフィック形態であることを示唆している。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、形態 I がマリゾミブの最も安定なモルフィック形態であることを示唆している。

【0080】

理論に拘束されることを望むものではないが、図 5 および 6 の結果は、図 7 によってさらに裏付けられる。図 7 は、最初 (705) および 2 ~ 8 において 4 年間貯蔵した後 (710) のマリゾミブのモルフィック形態 I の同じサンプルを重ねたものを示している。それらの X R P D スペクトルは、実質的に同一であり、モルフィック形態 I が長期間にわたって低温において安定であることを実証している。

【0081】

図 8 は、マリゾミブの 5 つの X R P D スペクトルを重ねたものを示している。マリゾミブの形態 I が、トレース 805 に示されているのに対して、ポリマーと同時に噴霧乾燥されたマリゾミブが、トレース 810、815、820 および 825 に示されている。トレース 810 は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと同時に噴霧乾燥されたマリゾミブの X R P D スペクトルを示している。トレース 815 は、ポリビニルピロリドンと同時に噴霧乾燥されたマリゾミブの X R P D スペクトルを示している。トレース 820 は、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース - M と同時に噴霧乾燥されたマリゾミブの X R P D スペクトルを示している。トレース 825 は、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース - L と同時に噴霧乾燥されたマリゾミブの X R P D スペクトルを示している。

10

20

【0082】

Pawley フィッティングは、粉末パターンにおける観察されたピークを、構造モデルを用いずに、しかし単位格子のサイズおよび対称性によって束縛される 2 値において、フィッティングできるプロセスである。いくつかの実施形態において、Pawley フィッティングは、Rietveld フィッティングに対する有用な先行物であり得、最終的な構造精密化から「可能な限り最良のフィット」という指摘を与えることができる。このフィッティング法を、微粒子化されたおよび微粒子化されなかった供給材料であるそれぞれサンプル 3 およびサンプル 1 の X R P D ディフラクトグラムに当てはめた。

【0083】

マリゾミブは、单斜晶系空間群 P 2 1 で結晶化し、これらの単位格子パラメータは、
 $a = 10.57$, $b = 24.49$, $c = 12.63$ および $\gamma = 108.34^\circ$ 。
 である。

30

【0084】

理論に拘束されることを望むものではないが、これらの 2 つのサンプルのフィッティングは、計算されたプロファイルと観察されたプロファイルとの間に良好な相関関係を示し、ピークの形状および強度には非常にわずかな差しかなかった。サンプル 1 は、微粒子化されたサンプル 3 とは対照的に強い好ましい配向を示した（結晶はラスマルホロジーだった）。したがって、理論に拘束されることを望むものではないが、微粒子化されたサンプル（サンプル 3）は、微粒子化されなかったサンプル（サンプル 1）では認識できなかつた数多くのピークを示すとみられた。

40

【0085】

理論に拘束されることを望むものではないが、サンプル 1（すなわち、微粒子化されていない）の粒子の平均粒径は、微粒子化されたサンプル 3 の約 $1 \mu m$ ~ 約 $20 \mu m$ という平均サンプルサイズに対して、約 $150 \mu m$ ~ 約 $300 \mu m$ であった。理論に拘束されることを望むものではないが、サンプル 3 のより小さな粒径は、好ましい配向に関連する技術的課題を小さくし、より正確なピークの表示を可能にする。例えば、サンプル 1、サンプル 2 およびサンプル 3 はすべて、それぞれ 4.3 、 4.9 および 4.6 という強度で約 36.7° に X R P D ピークを示す。しかしながら、このピークは、そのサンプルの好ましい配向が理由で、サンプル 1 および 2 においてより大きく現れる。

【0086】

50

Pawley フィッティング法は、異なる位相の有無の可視化を可能にし得る。微粒子化されたサンプル（すなわち、サンプル3）のディフラクトグラムにおける約8°2'のピークは、図9～10に見られるように、微粒子化されなかったサンプル（サンプル1）のディフラクトグラムにも存在すると見出された。図9は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1に対するPawley フィッティング法のXRDスペクトルを示している。図10は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3に対するPawley フィッティング法のXRDスペクトルを示している。理論に拘束されることを望むものではないが、これらの結果は、これらの2つのバッチ（すなわち、サンプル1およびサンプル3）の材料の大部分が、単結晶データを代表しており、それらの間の任意のかすかな差が、好ましい配向を誘導する結晶モルホロジーに起因し得ることを示唆している。

10

【0087】

図11および12は、スクリーニングにおいて使用された様々な溶媒を使用して実施例2に示される多形スクリーニングから単離された固体のXRDスペクトルを重ねたものを示している。2つの溶媒（DMFおよびDMA）については、マリゾミブは溶液中に留まつたままであり、沈殿しなかったので、固体は得られず、ゆえに、DMFまたはDMAに対するXRDパターンは得られなかった。対応するスペクトルの隣に溶媒を列挙している。

【0088】

図13は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の熱重量分析のプロットを示している。図13に示されているように、約175℃まで重量減少は観察されなかつた。理論に拘束されることを望むものではないが、この重量減少は、サンプルの分解に起因し得る。

20

【0089】

同様に、図14は、マリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の熱重量分析のプロットを示している。図14に示されているように、約175℃まで重量減少は観察されなかつた。理論に拘束されることを望むものではないが、この重量減少は、サンプルの分解に起因し得る。

【0090】

図15は、2℃/分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。図15に示されているように、吸熱は観察されなかつた。約150～180℃において2つの発熱が観察された。第1の発熱は、第2の発熱よりも小さかつた。理論に拘束されることを望むものではないが、それらの発熱は、サンプルの分解に起因し得る。

30

【0091】

図16は、5℃/分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。図16に示されているように、吸熱が169.6（5.5J/g）において観察された後、173～183℃において急激な発熱が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、この発熱は、サンプルの分解に起因し得る。

【0092】

図17は、10℃/分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。図17に示されているように、小さな吸熱が、175.5（7.1J/g）および180.6（0.6J/g）において観察された。これらの2つの吸熱に続いて、約183～193℃において発熱が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、この発熱は、サンプルの分解に起因し得る。

40

【0093】

図18は、50℃/分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の示差走査熱量測定プロットを示している。図18に示されているように、2つの小さな吸熱が、約186.5（12.8J/g）および約192.6（18.9J/g）において観察された。これらの2つの吸熱に続いて、約193～205℃において発熱が観察された。

50

。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、サンプルの分解に起因し得る。

【0094】

図19は、2 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。図19に示されているように、吸熱は観察されなかった。2つの発熱が、約155～175において観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、サンプルの分解に起因し得る。

【0095】

図20は、5 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。図20に示されているように、小さな吸熱が、167.5 (0.4 J/g)において観察された後、約173～183において急激な発熱が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、サンプルの分解に起因し得る。

10

【0096】

図21は、10 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。図21に示されているように、2つの小さな吸熱が、約171.2 (6.1 J/g)および約178.6 (2.0 J/g)において観察された後、約183～193において発熱が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、サンプルの分解に起因し得る。

【0097】

図22は、50 /分におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の示差走査熱量測定プロットを示している。図22に示されているように、2つの小さな吸熱が、約180.9 (8.3 J/g)および191.6 (19.0 J/g)において観察された。これらの2つの吸熱に続いて、約193～205において発熱が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、これは、サンプルの分解に起因し得る。

20

【0098】

図15～22に示されているように、DSC実験の加熱速度が上昇するにつれて、開始温度のシフトならびにエンタルピーの変動が観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、観察されたこれらの開始温度およびエンタルピーの変動は、サンプルの融解と分解との組み合わせに起因し得る。換言すれば、理論に拘束されることを望むものではないが、非溶媒和の結晶のモルフィック形態の純粋な融解は、熱力学的な事象であり、加熱速度および/または投入材料の量の変化は、融解の開始温度に有意に影響しない。対照的に、サンプルの分解は、動力学的な事象であり、実験パラメータ(投入材料の量、加熱速度、使用されるパンのタイプ、すなわち、密封または非密封)の変化は、その事象の開始温度をシフトさせ得る。

30

【0099】

理論に拘束されることを望むものではないが、サンプル1および3のDSC分析の結果に基づくと、主要な吸熱事象において観察された変化は、熱力学的な因子と動力学的な因子の両方、すなわち、サンプルの融解と分解の両方に起因し得る。

【0100】

理論に拘束されることを望むものではないが、モルフィック形態IのDSCおよびTG分析の結果は、図5および6に示される結果と一致する。図5および6は、サンプル1および3が、25～160の温度の上昇全体にわたって形態Iとして残ったことを実証している。図33～36に示されているように、白色から黄色へのサンプルの変色が、約160において観察された。しかしながら、約160における平衡化を可能にするために約5分経過した後に、サンプルは融解と分解を同時に起こすことが観察された。

40

【0101】

理論に拘束されることを望むものではないが、この結果は、サンプル1の結晶を大気下、約30 /分での加熱に曝した高温顕微鏡法実験の結果によってさらに裏付けられる。30～150において変化は観察されなかった。160～175において、結晶の融解とサンプルの分解(変色の形で)が実質的に同時に生じたことを捕捉した変化が観察さ

50

れた。

【0102】

図23は、マリゾミブのサンプル1(2305)とサンプル3(2310)との両方に
対する¹H NMRスペクトルを示している。図23に示されているように、両方のスペクトルが、マリゾミブの構造と一致する。

【0103】

図24は、マリゾミブのサンプル1のHPLCプロットである。図24に示されている
ように、サンプル1の純度は、少なくとも98.2%であった。

【0104】

図25は、マリゾミブのサンプル3のHPLCプロットである。図25に示されている
ように、サンプル3の純度は、少なくとも99.1%であった。

【0105】

図31は、マリゾミブのサンプル1のモルフィック形態Iの偏光顕微鏡像である。図3
1に示されているように、サンプル1の粒子は、150μm~300μmの粒径の長さを
有するラスモルホロジーを有した。

【0106】

図32は、マリゾミブのサンプル3のモルフィック形態Iの偏光顕微鏡像である。図3
2に示されているように、微粒子化されたサンプルには、ラスモルホロジーが存在しない
。それらのサンプルは、いくつかの実施形態において、より球体様である。

【0107】

図33は、25における温度可変XRD分析中のマリゾミブのモルフィック形態I
のサンプル1の写真である。図34は、150における温度可変XRD分析中のマリ
ゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。図35は、160における温
度可変XRD分析中のマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル1の写真である。白
色から黄色へのサンプルの変色が、約160において観察された。

【0108】

図36は、160において5分経過した後の温度可変XRD分析中のマリゾミブの
モルフィック形態Iのサンプル1の写真である。図36に示されているように、そのサン
プルは、融解と分解の両方を起こしているとみられる。理論に拘束されることを望むもの
ではないが、この結果は、モルフィック形態Iが、約160において融解および/または
分解し始めることを示唆した、サンプル1のTGおよびDSC分析と一致する。

【0109】

モルフィック形態Iのサンプル3は、サンプル1と類似の特徴を示した。図37は、2
5におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。図38は、1
50におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。図39は、
160におけるマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写真である。図40は、
160において5分経過した後のマリゾミブのモルフィック形態Iのサンプル3の写
真である。図37~40に示されているように、サンプル3は、サンプル1と類似の特性
を有した。例えば、両方のサンプルが、約160において変色を示し、約160で約
5分間保持した後、融解および/または分解を示した。

【0110】

マリゾミブの形態Iの第4のサンプル(「サンプル4」)を、形態Iと異なるモルフィ
ック形態を調製しようと試みる様々な条件に曝した。サンプル4の指標付けパラメータを
下記の表4に示す。

10

20

30

40

【表4】

表4－サンプル4の指数付けパラメータ

ブラベー格子のタイプ	単純单斜晶系
a [Å]	10.594
b [Å]	24.507
c [Å]	12.661
α [度]	90
β [度]	108.53
γ [度]	90
容積 [Å ³ /格子胞]	3,116.3
キラル含有?	キラル
消滅則シンボル(Extinction Symbol)	P 1 2 ₁ 1
空間群	P2 ₁ (4)

10

【0111】

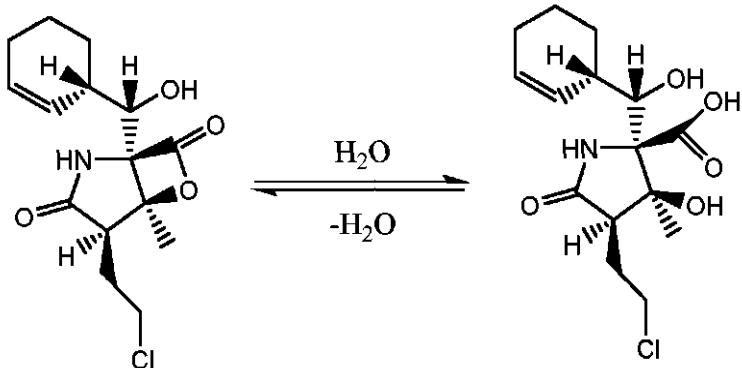
マリゾミブの加水分解の試み

理論に拘束されることを望むものではないが、マリゾミブは、水に曝露されると加水分解され得ると仮定した。結果は、実施例1に示されている。図26は、水による加水分解を試みる前(2615)および試みた後(2610)ならびにメタノールによる加水分解を試みた後(2605)のマリゾミブのサンプル1の3つのXRPDプロットを重ねたものである。図27は、加水分解を試みる前(2710)および試みた後(2705)のマリゾミブのサンプル1の¹H NMRプロットである。図28は、水による加水分解を試みた後に単離されたマリゾミブのサンプル1のHPLCプロットである。それらのサンプルを、96時間にわたる50と室温との加熱・冷却サイクル(8時間/サイクル)で熟成させた。図28に示されているように、サンプルの純度は、4日後に約99%から約75%に低下する。図29は、酢酸エチルから単離されたマリゾミブのサンプル1のHPLCプロットである。図30は、エタノールから単離されたマリゾミブのサンプル1のHPLCプロットである。図28に示されているように、約4.729分の保持時間に新しいピークが観察された。理論に拘束されることを望むものではないが、このピークは、下記のスキーム1に示されるような加水分解産物に相当すると理解される。

20

スキーム1：提案されるマリゾミブの加水分解

【化2】



30

【0112】

しかしながら、図26および27に示されているように、加水分解を試みる前および試みた後のスペクトルの特徴付けは、実質的に類似していた。理論に拘束されることを望むものではないが、加水分解産物が出発物質(形態I)と同じモルフィック形態で結晶化することが提唱される。あるいは、理論に拘束されることを望むものではないが、加水分解産物(上記)が、水性媒質により可溶性であり、マリゾミブ自体と同じ条件下で結晶化しないことが提唱される。換言すれば、XRPDは、モルフィック形態Iと加水分解産物と

40

50

を区別するために使用できなかった。

【0113】

モルフィック形態Iを調製する方法

マリゾミブのモルフィック形態Iは、本明細書中に示されるようないくつかの方法によって調製され得る。1つの実施形態において、マリゾミブを溶媒（例えば、アセトン）に溶解し、貧溶媒（*anti-solvent*）（例えば、ヘプタン）を加えることによって、結晶化を惹起する。

【0114】

いくつかの実施形態において、溶媒は、n-ヘプタン、酢酸エチル、メチル-イソブチルケトン、2-プロパノール、アセトン、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、tert-ブチルメチルエーテル、アニソール、クメン、メチルエチルケトン、酢酸イソプロピル、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ニトロメタン、エタノールおよびジメチルアセトアミドからなる群より選択される。

10

【0115】

理論に拘束されることを望むものではないが、モルフィック形態の化合物（例えば、マリゾミブ）は、貧溶媒においてその化合物の新しい多形形態に変換するために、完全に溶解しなくてもよい。いくつかの実施形態において、貧溶媒は、新しい多形をもたらし得る。理論に拘束されることを望むものではないが、貧溶媒が、マリゾミブの体積の1/50を溶解できなかつたとしても、少量ではあるが感知できる量のマリゾミブがなおも貧溶媒に溶解され得る。理論に拘束されることを望むものではないが、少量の薬物（例えば、マリゾミブ）が溶解し、次いで沈殿するとき、その溶媒の特徴は、沈殿物に新しい形態（いくつかの実施形態では、種晶と呼ばれる）をもたらし得る。薬物（例えば、マリゾミブ）が溶解し、新しい形態に沈殿するとき、新しい形態への長い時間にわたる変換またはほぼ完全な変換またはいくつかの実施形態では完全な変換が観察され得る。理論に拘束されることを望むものではないが、そのような相互変換は、本明細書中に示されるモルフィック形態のスクリーニングの後には観察されなかつた。つまり、溶媒と貧溶媒の両方に形態Iを曝露したとき、モルフィック形態Iだけが観察された。

20

【0116】

モルフィック形態Iを使用する方法

30

いくつかの実施形態において、本開示のモルフィック形態Iは、疾患を処置するために使用され得る。例えば、モルフィック形態Iは、疾患を処置するための薬の製造において使用され得る。さらに、本開示は、モルフィック形態Iおよび薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を企図する。

【0117】

いくつかの実施形態において、疾患は、癌または腫瘍性疾患である。いくつかの実施形態において、本明細書中に開示されるモルフィック形態によって処置される腫瘍性疾患は、乳癌、肉腫、白血病、卵巣癌、尿管（uretal）癌、膀胱癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、肺癌、リンパ腫、多発性骨髄腫、胰癌、肝臓癌、腎臓癌、内分泌癌、皮膚癌、メラノーマ、血管腫および脳または中枢神経系（CNS）の癌から選択される癌であり得る。1つの実施形態において、腫瘍性疾患は、多発性骨髄腫である。

40

塩および共結晶のスクリーニング

【0118】

実施例12および表18に示されているように、マリゾミブ（サンプル4）の塩および共結晶を目標とする46個のコフォーマー（coformers）/対イオンを用いて、およそ117のスクリーニング実験を行った。実験を、冷却、蒸発、貧溶媒の添加、反応物の結晶化、外界温度および高温におけるスラリー化、溶媒支援粉碎（solvent assisted grinding）またはこれらの手法の組み合わせを含む標準的な結晶化手法を用いて、様々な化学量論比で行った。スクリーニング実験から単離された固体を、XRPDおよび/または¹H NMRによって分析し、マリゾミブの公知のXRPD

50

パターンおよびコフォーマー / 対イオンの代表的な X R P D パターンと比較した。

【 0 1 1 9 】

マリゾミブの共結晶スクリーニングを、マリゾミブの結晶構造内に存在する二点認識アミド - アミド相互作用と競合し得る超分子ヘテロシントンを潜在的に形成し得る、カルボン酸、アミノ酸、アミン、スルホンアミドおよびアミドをはじめとした幅広い相補的な官能基を含む主に薬学的に許容され得るコフォーマーを用いて行った。しかしながら、共結晶スクリーニング実験から単離された固体は、マリゾミブ、コフォーマーまたはマリゾミブとコフォーマーとの混合物と主に一致し、試験された実験条件下では共結晶の形成は生じなかつたことが示唆された。試みたすべての共結晶形成実験の詳細な条件および所見ならびに P L M および X R P D 分析の結果を表 1 8 に要約する。

10

【 0 1 2 0 】

マリゾミブと同様の二級アミド基を含む、ピログルタミン酸、2 - ピロリドンおよびシトシンなどのさらなるコフォーマーを調べた。さらに、2 - アミノピリジン部分を含むコフォーマー、例えば、アデニンおよびメラミンもスクリーニングに含めた。

【 0 1 2 1 】

マリゾミブおよび / またはコフォーマーの存在下におけるユニークなピークが、2 - ピロリドン (図 4 1) 、メラミン (図 4 3 、図 4 5) およびシトシン (図 4 6) を含むいくつかのコフォーマーとともにマリゾミブが関わった実験から識別された。

【 0 1 2 2 】

14 . 1 および 15 . 5 ° 2 における 2 つのさらなる回折ピークによって証明されるような、マリゾミブとユニークな材料との混合物 (図 4 1) が、等モル量のマリゾミブおよび 2 - ピロリドンを含むアセトンにおける温度サイクリング (50 ° から R T) 実験から生成された濁った溶液の緩徐な蒸発の後に、結晶化された。トレース 4 1 0 1 は、マリゾミブのサンプル 4 を示している。トレース 4 1 0 2 は、50 ° と室温との間の温度サイクル (4 サイクル) の後の緩徐な蒸発の後のマリゾミブおよび 2 - ピロリドン (1 : 1) のトレースを示している。この実験から単離された固体のプロトン N M R スペクトルは、およそ 1 : 1 . 2 モル比のマリゾミブ : 2 - ピロリドンを示した。この実験から単離された固体の熱分析は、図 4 2 に示されている。トレース 4 2 0 1 は、熱流量 (W / g) を示している。トレース 4 2 0 2 は、サンプルの重量パーセントを示している。急激な吸熱が、32 . 8 ° (ピーク最大値) に観察され、これはおそらく、残留 2 - ピロリドンの融解の後の、D S C データにおける 91 . 4 ° および 131 . 3 ° (ピーク最大値) における広範な吸熱事象に起因する。T G A によって、27 ° から 92 ° の加熱において 5 % の重量減少が観察され、およそ 120 ° の後におそらく分解に起因する傾きの変化が見られた。この材料に対する熱挙動は、出発物質として使用したマリゾミブのサンプル 4 に対して観察された熱挙動と異なった。本明細書中で述べられるように、マリゾミブのサンプル 4 は、およそ 150 ° の後の分解前に無視できる重量減少を示し、D S C データにおいて、およそ 166 ° まで熱事象は観察されず、発熱が観察された後、およそ 175 ° において小さな吸熱が観察される。

20

【 0 1 2 3 】

2 - ピロリドンの存在下での乳鉢および乳棒によるマリゾミブの粉碎も、マリゾミブに特徴的なピークに加えて、溶液ベースの実験において観察されたのと同じユニークなピークをもたらした。マリゾミブを 50 ° の 2 - ピロリドンに溶解し、R T に冷却し、蒸発させた第 3 の実験を行った。しかしながら、固体は生成されず、透明の溶液のままであった。

30

【 0 1 2 4 】

等モル量のマリゾミブおよびメラミンを D M S O : H₂O (1 : 1) に含む懸濁液を 50 ° においておよそ 2 日間、次いで、R T で 6 日間スラリー化したところ、X R P D に基づくと、マリゾミブとユニークな材料との混合物が生成された。この実験からの材料の取得されたプロトン N M R スペクトルは、およそ 1 : 1 . 6 モル比のマリゾミブ : メラミンを示した。出発物質として使用されたマリゾミブのサンプル 4 のプロトン N M R スペク

40

50

トルに存在しないさらなるピークも観察されたことから、マリゾミブの分解の可能性が示唆される。そのスペクトルにはDMSOおよび水も検出された。XRPDパターンを重ねたものを図43に示す。トレース4301は、メラミン参照を示している。トレース4302は、マリゾミブとメラミンとの混合物(1:1)スラリーを示している。トレース4303は、参照のためのマリゾミブのサンプル4のトレースを示している。この実験から単離された固体の熱分析を図44に示す。トレース4401は、サンプルの重量パーセントを示している。トレース4402は、熱流量(W/g)を示している。97.5、107.9および124.1(ピーク最大値)において複数の吸熱が観察される。注意:マリゾミブに対するDSCデータではおよそ166まで熱事象は観察されず、発熱が観察された後、およそ175において小さな吸熱が観察される。メラミンは、345付近に融点を有すると報告されている。TGAサーモグラムは、加熱中の連続した重量減少を示している。DSCデータの97.5(ピーク最大値)における広範な吸熱に関連する約30~104においておよそ10%の重量減少が観察される。

10

20

30

40

50

【0125】

ユニークな材料を单一結晶相として単離するための試みにおいて、マリゾミブおよび過剰なメラミン(1:3モル比)を含む第2の実験を行った。サンプルを60で一晩、次いで、RTで1日間スラリー化したところ、ユニークなピークを有するマリゾミブとメラミンとの混合物が生成された(図45)。トレース4501は、メラミン参照を示している。トレース4502は、DMSO:H₂O(1:1)において60、次いで、室温で1日間スラリー化した後のマリゾミブ:メラミン(1:3)を示している。トレース4503は、DMSO:H₂O(1:1)において50で2日間、次いで、室温で6日間スラリー化した後のマリゾミブ:メラミン(1:1)を示している。トレース4504は、参照のためのマリゾミブのサンプル4を示している。

【0126】

ジオキサン:水にマリゾミブおよび過剰なシトシン(1:3モル比)を含む懸濁液を60で一晩スラリー化したところ、淡黄色の透明の溶液が生成した。RTで1日間攪拌した後、固体が沈殿した。XRPDに基づくと、単離された固体は、ユニークなピークおよびマリゾミブの混合物から構成されたことから、第2の未知の相の存在が示唆される(図46)。トレース4601は、シトシンのXPRDパターンを示している。トレース4602は、60で一晩、次いで室温で1日間スラリー化した後のマリゾミブ:シトシン(1:3)のパターンを示している。トレース4603は、マリゾミブのサンプル4のXRDスペクトルを示している。この実験からの固体のプロトンNMR分析は主に、微量のマリゾミブを含むシトシンおよび小さなさらなるピークを明らかにした。ジオキサンも観察された。このデータは、シトシンとの共結晶が形成されなかつことおよびユニークなピークがシトシンの形態に起因し得る可能性があることを示唆している。

【0127】

いくつかの場合において、さらなる未知のピークが、マリゾミブおよび/またはコフォーマー/対イオンとの混合物として観察され、これらは、おそらく部分的な分解に起因した。

【0128】

マリゾミブの化学構造に基づくと、その化合物の安定な塩の形成はありそうにないと予想される(約-1.4のpKaが予測される)が、塩形成の可能性を評価するために、強酸の使用をスクリーニングに含めた。スルホン酸および鉛酸を用いて塩をスクリーニングする試みは、マリゾミブ、マリゾミブと対イオンとの混合物、または変色した溶液をもたらしたことから、分解の可能性が示唆される(実施例13、表19)。この研究において、マリゾミブの結晶性の塩は生成されなかつた。

【0129】

薬学的組成物

いくつかの実施形態において、本開示は、生理的に許容され得る界面活性剤、キャリア、希釈剤、賦形剤、平滑化剤、懸濁化剤、薄膜形成物質およびコーティング助剤またはそ

れらの組み合わせ；ならびにモルフィック形態Ⅰを含む薬学的組成物に関する。治療的な使用にとって許容され得るキャリアまたは希釈剤は、薬学分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990)（その全体が参照により本明細書中に援用される）に記載されている。保存剤、安定剤、色素、甘味料、香料、香味剤などが、薬学的組成物中に提供され得る。例えば、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸エステルが、保存剤として加えられ得る。さらに、酸化防止剤および懸濁化剤が使用され得る。様々な実施形態において、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどが、界面活性剤として使用され得；スクロース、グルコース、ラクトース、デンプン、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、賦形剤として使用され得；ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などが、平滑化剤として使用され得；やし油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、大豆油が、懸濁化剤または潤滑剤として使用され得；セルロースもしくは糖などの炭水化物の誘導体としてのセルロースアセテートフタレートまたはポリビニルの誘導体としてのメチルアセテート-メタクリレート共重合体が、懸濁化剤として使用され得；フタル酸エステルなどの可塑剤が、懸濁化剤として使用され得る。

10

【0130】

別段定義されない限り、マリゾミブの「溶媒」は、50またはそれ未満においてマリゾミブの体積の少なくとも1/50を溶解できる物質である。別段定義されない限り、「貧溶媒」は、50においてマリゾミブの体積の少なくとも1/50を溶解しない任意の物質である。

20

【0131】

用語「薬学的組成物」とは、希釈剤またはキャリアなどの他の化学的構成要素と組み合わされたモルフィック形態Ⅰのことを指す。薬学的組成物は、生物への化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）の投与を容易にする。化合物を投与する複数の手法が当該分野に存在し、それらとしては、経口、注射、エアロゾル、非経口および局所投与が挙げられるがこれらに限定されない。薬学的組成物は、化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）を無機酸または有機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など）と反応させることによっても得ることができる。

30

【0132】

用語「キャリア」は、化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰ）を細胞または組織に組み込むことを容易にする化学的化合物のことを定義する。例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、生物の細胞または組織への多くの有機化合物の取り込みを容易にするので、通常使用されるキャリアである。

40

【0133】

用語「希釈剤」は、目的の化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）を溶解し、ならびにその化合物の生物学的に活性な形態を安定化する、水で希釈された化学的化合物のことを定義する。緩衝液に溶解された塩は、当該分野において希釈剤として使用される。通常使用される緩衝液の一つは、ヒト血液の塩条件を模倣するので、リン酸緩衝食塩水である。緩衝液の塩は、低濃度において溶液のpHを制御できるので、緩衝希釈剤は、化合物の生物学的活性を改変させることはめったにない。

【0134】

用語「生理的に許容され得る」は、化合物の生物学的活性および特性を無効にしないキャリアまたは希釈剤のことを定義する。

【0135】

本明細書中に記載される薬学的組成物は、好適なキャリアまたは賦形剤と混合されている場合、それ自体または薬学的組成物においてヒト患者に投与され得る。本願の化合物

50

の製剤化および投与のための手法は、“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18th edition, 1990に見られ得る。

【0136】

好適な投与経路としては、例えば、経口、直腸、経粘膜、外用または腸管投与；筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射ならびに鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻腔内または眼内注射を含む非経口送達が挙げられ得る。モルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）は、所定の速度での長時間にわたる投与および／または定期パルス投与のための、蓄積注射、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮（エレクトロトランスポートを含む）パッチなどを含む徐放剤形または制御放出剤形でも投与され得る。

10

【0137】

本発明の薬学的組成物は、それ自体公知である様式で、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠作製、粉末化、乳化、カプセル化、封入または打錠プロセスを用いて、製造され得る。

【0138】

ゆえに、本発明に従って使用するための薬学的組成物は、活性な化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）を薬学的に使用できる調製物に加工するのを容易にする、賦形剤および補助剤を含む1つまたはそれを超える生理的に許容され得るキャリアを用いる従来の様式で製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の手法、キャリアおよび賦形剤のいずれもが、当該分野において；例えば、上記のRemington's Pharmaceutical Sciencesにおいて適切であり理解されているように使用され得る。

20

【0139】

注射可能物は、従来の形態、液体の溶液もしくは懸濁液、注射の前に液体に溶解もしくは懸濁するのに適した固体の形態、またはエマルジョンのいずれかで調製され得る。好適な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、所望であれば、注射可能な薬学的組成物は、少量の無毒性の補助物質（例えば、湿潤剤、pH緩衝剤など）を含み得る。生理的に適合性の緩衝液としては、ハンクス溶液、リンガー溶液または生理食塩緩衝液が挙げられるが、これらに限定されない。所望であれば、吸収を高める調製物（例えば、リポソーム）が利用され得る。

30

【0140】

経粘膜投与の場合、透過すべきバリアに適切な浸透剤が、製剤に使用され得る。

【0141】

例えばボーラス注射または持続注入による、非経口投与用の薬学的製剤には、水溶性の形態の活性な化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の水溶液が含まれる。さらに、活性な化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、または他の有機油（例えば、ダイズ油、グレープフルーツ油またはアーモンドオイル）、または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド）、またはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、その懸濁液の粘度を高める物質（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストラン）を含み得る。必要に応じて、その懸濁液は、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために、好適な安定剤または化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の溶解度を高める作用物質も含み得る。注射用の製剤は、単位剤形として、例えばアンプルに入った状態で、または保存剤が加えられた複数用量容器に入った状態で提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクルにおける懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとり得、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤化剤を含み得る。あるいは、活性成分は、使用する前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌された発熱物質非含有水で構成するための粉末の形態であり得る。

40

50

【0142】

経口投与の場合、化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）は、活性な化合物を当該分野で周知の薬学的に許容され得るキャリアと混ぜ合わせることによって、容易に製剤化され得る。そのようなキャリアは、モルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）が、処置される患者による経口摂取のための、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁液などとして製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬品は、モルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）を固体賦形剤と混ぜ合わせ、必要に応じて、得られた混合物を粉碎し、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために、好適な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工することによって、得ることができる。好適な賦形剤は、特に、充填剤（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン（PVP））である。所望であれば、崩壊剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））が加えられ得る。糖衣錠コアは、好適なコーティングを伴って提供される。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用され得、その糖溶液は、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。識別のためまたは活性な化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料が錠剤または糖衣錠コーティングに加えられ得る。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用され得、その糖溶液は、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る。識別のためまたは活性な化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料が錠剤または糖衣錠コーティングに加えられ得る。

10

20

30

【0143】

経口的に使用され得る医薬品としては、ゼラチン製の押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）製の軟密封カプセルが挙げられる。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに必要に応じて安定剤とともに活性成分を含み得る。軟カプセルでは、モルフィック形態（例えば、モルフィック形態I）は、好適な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤が加えられ得る。経口投与用のすべての製剤が、そのような投与に適した投与量で存在するべきである。

40

【0144】

頬側投与の場合、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとり得る。

50

【0145】

吸入による投与の場合、本発明に従って使用するための化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスを使用して、加圧容器または噴霧器からエアロゾルスプレーを提供する形態で都合よく送達される。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、定量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の粉末混合物および好適な粉末基剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）を含む、吸入器または注入器において使用するための例えればゼラチンのカプセルおよびカートリッジが製剤化され得る。

【0146】

50

眼内、鼻腔内および耳介内送達を含む用途のための、薬学分野において周知の様々な薬学的組成物が、さらに本明細書中に開示される。これらの用途のための好適な浸透剤は、当該分野で広く知られている。眼内送達のための薬学的組成物としては、点眼薬などの水溶性型またはジェランガム (gelлан gum) (Sheddenら, Clin. Ther., 23(3): 440-50(2001)) もしくはヒドロゲル (Mayerら, Ophthalmologica, 210(2): 101-3(1996)) におけるモルフィック形態 (例えば、モルフィック形態 I) の水性眼科用溶液；眼軟膏；液体キャリア媒質に懸濁された薬物含有の小さなポリマー粒子である微粒子などの眼科用懸濁液 (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1): 29-45(1994))、脂溶性製剤 (Almら, Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58(1989)) およびミクロスフェア (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6(1999))；ならびに眼球挿入物が挙げられる。上述の全参考文献の全体が、参照により本明細書中に援用される。そのような好適な薬学的製剤は、ほとんどの場合、好ましくは、滅菌され、等張性であり、安定性および快適さのために緩衝されるように製剤化される。鼻腔内送達のための薬学的組成物には、正常な纖毛作用の維持を確保するために多くの点において鼻汁を模倣するように調製されていることが多い液滴およびスプレーも含まれ得る。Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990) (その全体が参照により本明細書中に援用され、当業者に周知である) に開示されているように、好適な製剤は、ほとんどの場合、好ましくは、等張性であり、5.5~6.5のpHを維持するために少し緩衝され、ほとんどの場合、好ましくは、抗菌保存剤および適切な薬物安定剤を含む。耳介内送達のための薬学的製剤には、耳における外用適用のための懸濁液および軟膏が含まれる。そのような耳の製剤のための一般的な溶媒としては、グリセリンおよび水が挙げられる。

【0147】

モルフィック形態 (例えば、モルフィック形態 I) は、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含む、坐剤または停留浣腸などの直腸用組成物としても製剤化され得る。

【0148】

先に記載された製剤に加えて、モルフィック形態 (例えば、モルフィック形態 I) は、デボー調製物としても製剤化され得る。そのような長時間作用性の製剤は、植え込み (例えば、皮下または筋肉内に) または筋肉内注射によって投与され得る。したがって、例えば、化合物 (例えば、モルフィック形態 Iなどのモルフィック形態) は、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料 (例えば、許容され得る油におけるエマルジョン) またはイオン交換樹脂を用いて、あるいは難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として、製剤化され得る。

【0149】

いくつかの実施形態において、好適な薬学的キャリアは、ベンジルアルコール、非極性界面活性物質、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系であり得る。使用される一般的な共溶媒系は、3% w/v ベンジルアルコール、8% w/v の非極性界面活性物質 Polysorbate 80TM および 65% w/v ポリエチレングリコール 300 の溶液であり、無水エタノールで容積が補われた VPD 共溶媒系である。当然、共溶媒系の割合は、その溶解度および毒性の特徴を損なわずにかなり変更され得る。さらに、共溶媒の構成要素の同一性も変動し得る：例えば、POLYSORBATE 80TM の代わりに、他の低毒性で非極性の界面活性物質が使用され得；ポリエチレングリコールのフラクションサイズが変更され得；他の生体適合性ポリマーが、ポリエチレングリコール、例えば、ポリビニルピロリドンにとって代わり得；他の糖または多糖が、デキストロースの代わりになり得る。

【0150】

あるいは、疎水性薬学的化合物 (例えば、モルフィック形態 Iなどのモルフィック形態) のための他の送達系が用いられ得る。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性薬物用

10

20

30

40

50

の送達ビヒクルまたはキャリアの周知の例である。通常、より高い毒性を犠牲にするが、ジメチルスルホキシドなどのある特定の有機溶媒も使用され得る。さらに、化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）は、治療薬を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの徐放システムを用いて送達され得る。様々な徐放材料が確立されており、当業者に周知である。徐放カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間から最大100日間にわたって化合物を放出し得る。治療的な試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなるストラテジーが用いられ得る。

【0151】

細胞内に投与されることが意図された作用物質は、当業者に周知の手法を用いて投与され得る。例えば、そのような作用物質は、リポソームに被包され得る。リポソーム形成時の水溶液中に存在するすべての分子が、水性内部に組み込まれる。リポソームの内容物は、外部の微小環境から保護され、かつリポソームが細胞膜と融合するので、細胞質に効率的に送達される。リポソームは、組織特異的抗体でコーティングされ得る。リポソームは、所望の器官に標的化され、その器官によって選択的に取り込まれる。あるいは、小さな疎水性有機分子は、細胞内に直接投与され得る。

10

【0152】

さらなる治療薬または診断薬が、薬学的組成物に組み込まれ得る。あるいはまたはさらに、薬学的組成物は、他の治療薬または診断薬を含む他の組成物と併用され得る。

【0153】

投与方法

20

モルフィック形態（例えば、モルフィック形態Ⅰ）およびそれを含む薬学的組成物は、任意の好適な手段によって患者に投与され得る。投与方法の非限定的な例としては、とりわけ、（a）経口経路による投与（この投与には、カプセル、錠剤、顆粒剤、スプレー、シロップまたは他のそのような形態での投与が含まれる）；（b）非経口経路（例えば、直腸、腔、尿道内、眼内、鼻腔内または耳介内）による投与（この投与には、水性懸濁液、油性調製物など、または点滴、スプレー、坐剤、軟膏剤、軟膏などとしての投与が含まれる）；（c）皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内、皮内、眼窩内、囊内、脊髄内、胸骨内注射などによる投与（注入ポンプ送達を含む）；（d）腎臓または心臓領域における直接的な注射、例えばデポー植え込みによる、局所投与；ならびに（e）本発明の化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）を生体組織と接触させるために当業者によって適切であるとみなされるような外用投与が挙げられる。

30

【0154】

投与に適した薬学的組成物には、活性成分が、意図される目的を達成するのに有効な量で含まれている組成物が含まれる。1用量として必要とされる本明細書中に開示される化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）の治療有効量は、投与経路、ヒトをはじめとした処置される動物のタイプ、および検討中の特定の動物の身体的特徴に依存し得る。その用量は、所望の効果を達成するために調整され得るが、体重、食事、同時投薬、および薬学分野の当業者が認識する他の因子などの因子に依存し得る。より詳細には、治療有効量は、疾患の症候を予防するか、軽減するかもしくは回復させるため、または処置される被験体の生存時間を延長するために有効な化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）の量のことを意味する。治療有効量の決定は、特に本明細書中に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。

40

【0155】

当業者には直ちに明らかになるように、投与されるべき有用なインビボ投与量および特定の投与様式は、齢、体重および処置される哺乳動物種、使用される特定の化合物（例えば、モルフィック形態Ⅰなどのモルフィック形態）ならびにこれらの化合物が使用される特定の用途に応じて変動し得る。有効な投与量レベル、すなわち、所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、日常的な薬理学的方法を用いて当業者によって行われ得る。代表的には、生成物のヒト臨床適用は、低投与量レベルから開始され、所望の効果が達成されるまで、投与量レベルを増加させる。あるいは、許容され得るインビトロ研

50

究を用いることにより、確立された薬理学的方法を用いて、本方法によって特定される組成物の有用な用量および投与経路を確立することができる。

【0156】

非ヒト動物研究では、有望な生成物の適用は、高投与量レベルから開始され、所望の効果が達成されなくなるまでまたは有害な副作用が消失するまで、投与量を減少させる。その投与量は、所望の効果（*effects*）および治療指標に応じて、広い範囲に及び得る。代表的には、投与量は、約10マイクログラム／kg～100mg／kg体重、好ましくは、約100マイクログラム／kg～10mg／kg体重であり得る。あるいは、投与量は、当業者が理解しているように、患者の表面積に基づき、計算され得る。

10

【0157】

本発明の薬学的組成物に対する厳密な配合、投与経路および投与量は、個別の医師が患者の状態を考慮して選択できる（例えば、その全体が参照により本明細書中に援用される、Finglら、1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics"、特にCh. 1, p. 1を参照のこと）。代表的には、患者に投与される組成物の用量範囲は、約0.5～1000mg/kg患者体重であり得る。その投与量は、患者が必要とするとき、1日またはそれを超える日数の期間においてただ1回または連続した2回もしくはそれを超える回数で投与され得る。少なくとも何らかの症状に対して化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）のヒト用の投与量が確立されている場合、本発明は、それらと同じ投与量、またはその確立されたヒト用の投与量の約0.1%～500%、より好ましくは約25%～250%である投与量を使用する。ヒト用の投与量が確立されていない場合は、新しく発見された薬学的化合物の場合のように、好適なヒト用の投与量は、ED₅₀もしくはID₅₀値、または動物における毒性研究および有効性研究によって認定されたインビトロもしくはインビボ研究から導かれた他の適切な値から推測され得る。

20

【0158】

主治医は、どのようにおよびいつ、毒性または臓器不全に起因して投与を終結させるか、中断するかまたは調整するかを承知していることに注意するべきである。逆に、主治医は、臨床反応が十分でない（毒性を除く）場合に、処置をより高いレベルに調整しなければならないことも承知している。目的の障害を管理する際の投与される用量の大きさは、処置されるべき症状の重症度および投与経路に伴って変動し得る。症状の重症度は、例えば、部分的に、標準的な予後評価方法によって評価され得る。さらに、用量あるいは投与頻度も、個別の患者の齢、体重および応答に従って変動し得る。上で論じられたプログラムに匹敵するプログラムが、獣医学においても使用され得る。

30

【0159】

厳密な投与量は、薬物ごとに決定されるが、ほとんどの場合、投与量に関するいくつか一般化され得る。成人患者に対する1日の投与レジメンは、例えば、0.1mg～2000mg、好ましくは、1mg～500mg、例えば、5～200mgの各活性成分という経口量であり得る。他の実施形態において、0.01mg～100mg、好ましくは、0.1mg～60mg、例えば、1～40mgという各活性成分の静脈内、皮下または筋肉内への用量が使用される。薬学的に許容され得る塩を投与する場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、1日あたり1～4回投与される。あるいは、本発明の組成物は、連続的な静脈内注入、好ましくは、1日あたり最大1000mgという用量の各活性成分で投与され得る。当業者が理解するように、ある特定の状況では、特に高悪性度の疾患または感染症を効果的かつ積極的に処置するために、上で述べた好ましい投与量範囲を超えるかまたはさらにはるかに超える量で本明細書中に開示される化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）を投与することが必要であり得る。いくつかの実施形態において、化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）は、連続した治療期間、例えば、1週間もしくはそれを超えるかまたは数ヶ月間または数年間にわたって投与され得る。

40

【0160】

50

投与量および投与間隔は、調節作用を維持するのに十分な活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度（M E C）を提供するように個別に調整され得る。M E Cは、各化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）に対して異なるが、インピトロのデータから推定され得る。M E Cを達成するために必要な投与量は、個別の特徴および投与経路に依存する。しかしながら、H P L C アッセイまたはバイオアッセイを用いることにより、血漿中濃度を測定することができる。

【0161】

投与間隔も、M E C 値を用いて決定され得る。組成物は、その時間の10～90%、好ましくは、30～90%、最も好ましくは、50～90%にわたってM E Cより高い血漿レベルを維持するレジメンを用いて投与されるべきである。

10

【0162】

局所投与または選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿中濃度に関係しないことがある。

【0163】

当然のことながら、投与される組成物の量は、処置される被験体、被験体の体重、苦痛の重症度、投与様式および処方する医師の判断に依存する。

【0164】

本明細書中に開示される化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）は、公知の方法を用いて有効性および毒性について評価され得る。例えば、特定の化合物、またはある特定の化学部分を共有する化合物のサブセットの毒性学は、細胞株（例えば、哺乳動物の細胞株、好ましくは、ヒト細胞株）に対するインピトロ毒性を測定することによって確立され得る。そのような研究の結果は、動物（例えば、哺乳動物またはより詳細にはヒト）における毒性を予測することが多い。あるいは、動物モデル（例えば、マウス、ラット、ウサギまたはサル）における特定の化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の毒性は、公知の方法を用いて測定され得る。特定の化合物の有効性は、いくつかの認められている方法（例えば、インピトロ方法、動物モデルまたはヒト臨床試験）を用いて立証され得る。認められているインピトロモデルは、癌、循環器疾患および様々な免疫機能不全を含むがこれらに限定されないほぼすべてのクラスの症状に対して存在する。同様に、許容され得る動物モデルを用いることにより、そのような症状を処置するための化学物質の有効性が立証され得る。有効性を測定するモデルを選択するとき、当業者は、適切なモデル、用量および投与経路ならびにレジメンを選択するよう、当該分野の状況によって導かれ得る。当然のことながら、ヒト臨床試験を用いることによっても、ヒトにおける化合物（例えば、モルフィック形態Iなどのモルフィック形態）の有効性を測定することができる。

20

【0165】

組成物は、所望であれば、活性成分を含む1つまたはそれを超える単位剤形を含み得る容器またはディスペンサーデバイスに入った状態で提供され得る。その容器は、例えば、金属箔またはプラスチック箔（例えば、プリスター包装）を含み得る。その容器またはディスペンサーデバイスは、投与のための指示書を伴い得る。その容器またはディスペンサーは、医薬品の製造、使用または販売を規制する行政機関が定める形態の、容器に関連づけられた通知も伴うことがあり、その通知は、ヒトまたは動物への投与のための薬物の形態に関するその機関の承認を反映している。そのような通知は、例えば、処方薬についての米国食品医薬品局によって承認されたラベルまたは承認された製品挿入物であり得る。適合性の薬学的キャリアにおいて製剤化された本発明の化合物を含む組成物も、調製され、適切な容器に入れられ、表示された症状の処置についてラベルされ得る。

30

【実施例】

【0166】

本開示は、以下の実施例によってさらに例証されるが、実施例は、本開示の範囲または真意を本明細書中に記載される特定の手順に限定すると解釈されるべきでない。実施例は、ある特定の実施形態を例証するために提供されること、およびそれによって本開示の範

40

50

囲に対する限定が意図されていないことが、理解されるべきである。当業者には自明のことであろうが、本開示の真意および／または添付の請求項の範囲から逸脱することなく、他の様々な実施形態、その改変および等価物に頼ることができることが、さらに理解されるべきである。

【0167】

本明細書中で使用される省略形を以下に示す：

頭字語	意味	
c a .	およそ	
D M A	ジメチルアセトアミド	10
D M F	ジメチルホルムアミド	
D S C	示差走査熱量測定	
H ₂ O	水	
¹ H - N M R	プロトン核磁気共鳴	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I D	識別表示	
M e C N	アセトニトリル	
M E K	メチルエチルケトン	
M e O H	メタノール	
M I B K	メチルイソブチルケトン	
N / A	該当せず	20
P L M	偏光顕微鏡法	
R T	室温	
S C X R D	単結晶X線回折	
S E M	走査型電子顕微鏡	
T G A	熱重量分析	
U V	紫外線	
V T - X R P D	温度可変粉末X線回折	
X R P D	粉末X線回折	
分析技術		
頭字語	正式名称 / 説明	30
D S C	示差走査熱量測定	
m D S C	変調示差走査熱量測定	
N M R	核磁気共鳴分光法	
T G A	熱重量分析	
X R P D	粉末X線回折	
D V S	動的蒸気吸着	
方法		
頭字語	正式名称 / 説明	
C C	急速冷却	
C P	急速沈殿	40
F C	高速冷却	
F E	高速蒸発	
S C	徐冷	
その他		
頭字語	正式名称 / 説明	
A g g . (a g g .)	凝集物	
頭字語	正式名称 / 説明	
A g g . (a g g .)	凝集物	
A P I	医薬品有効成分	
B / E	複屈折および減光	50

B	複屈折	
d	日	
d e c o m p .	分解	
e n d o	吸熱	
e x o	発熱	
h	時間	
L I M S	研究室情報管理システム	
R T	室温 / 外界温度	
U M	不明なモルホロジー	
A _w	水分活性	10
w /	W i t h	
I S	不十分な量	
A n h .	無水	
A P I	医薬品有効成分	
B	複屈折	
B / E	複屈折および減光	
M R Z	マリゾミブ	
O / N	一晩	
P L M	偏光顕微鏡法	
R T	室温 / 外界温度	20
S a t ' d	飽和	
溶媒		
頭字語	正式名称 / 説明	
[E M I m] [C l]	1 - エチル - 3 - メチルイミダゾリウムクロリド	
[E M I m] [N T F ₂]	1 - エチル - 3 - メチルイミダゾリウムビス(トリフルオロメチルスルホニル)イミド	
頭字語	正式名称 / 説明	
2 - M e T H F	2 - メチルテトラヒドロフラン	
A C N	アセトニトリル	
C H C l ₃	クロロホルム	30
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
E t O A c	酢酸エチル	
製剤化系 A	5 5 % プロピレングリコール + 5 % E t O H + 4 0 % クエン酸緩衝液 (1 0 m M ; pH 5)	
製剤化系 B	H C l で pH 3 . 2 ± 0 . 2 に滴定された、 3 0 m g / m l スクロースを含む、 1 4 / 8 6 (v / v) H ₂ O / t B A	
I P A	イソプロピルアルコール	
M E K	ブタノン (メチルエチルケトン)	
M e O A c	酢酸メチル	40
M I B K	メチルイソブチルケトン	
M T B E	メチル第三級ブチルエーテル	
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン	
T H F	テトラヒドロフラン	
t - B u O H	T e r t - ブタノール	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O H	エタノール	
H 2 O	水	
H 2 S O 4	硫酸	
H C l	塩酸	50

H F I P A	1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロパンオール
I P r O A c	酢酸イソプロピル
M e O H	メタノール
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン
1 - P r O H	1 - プロパノール
T F E	2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

【 0 1 6 8 】**X R P D 用語**

用語「結晶性」は、鋭いピーク（機器のピーク幅と同様）および弱い散漫散乱（それらのピークに比べて）を有するX R P Dパターンを示す形態を意味すると理解される。 10

【 0 1 6 9 】

用語「無秩序結晶性」は、広いピーク（機器のピーク幅と比べて）および／または強い散漫散乱（それらのピークと比べて）を有するX R P Dパターンを示す形態を意味すると理解される。無秩序材料は、微結晶性；大きな欠陥密度を有する結晶性；結晶相とX線アモルファス相との混合；または上記の組み合わせであり得る。さらなる分析によって、これらの選択肢が区別され得る。

【 0 1 7 0 】

用語「不十分なシグナル」は、予想されるバックグラウンド散乱を超える不十分なシグナルが観察されたときに使用される。これは、例えば、X線ビームがサンプルを捉え損ねたことおよび／またはサンプルが分析にとって不十分な質量であったことを示し得る。 20

【 0 1 7 1 】

「粒子統計の人為的結果」は、粒径分布が、場合によってはX R P Dパターンに鋭いスペイクをもたらし得る少数の大きな結晶を含むとき、生じ得る。

【 0 1 7 2 】

「好ましい配向の人為的結果」は、いくつかの場合において、粒子のモルホロジーがサンプルホールダー内において相対ピーク強度の変化をもたらし得る非ランダム配向になりやすいとき、生じ得る。

【 0 1 7 3 】

「ピークなし」は、X R P DパターンにおいてB r a g g ピークが観察されないと、生じ得る。ピークが存在しないことは、いくつかの場合において、X線非晶質サンプルおよび／または不十分なシグナルに起因し得る。 30

【 0 1 7 4 】

「単一結晶相」とは、B r a g g ピークが単一の単位格子で指数付けされ得る場合に、X R P Dパターンが単一結晶相の証拠を含むと判断されることを指し得る。

【 0 1 7 5 】

「X線非晶質」とは、散漫散乱が存在するが、B r a g g ピークに対する証拠がX R P Dパターンに見られない状況のことを指し得る。X線非晶質材料は、ナノ結晶性；非常に大きな欠陥密度を有する結晶性；動力学的非晶質材料(k i n e t i c a m o r p h o u s m a t e r i a l)；熱力学的非晶質材料(t h e r m o d y n a m i c a m o r p h o u s m a t e r i a l)；または上記の組み合わせであり得る。さらなる分析によって、これらの選択肢が区別され得る。 40

【 0 1 7 6 】**吸湿性**

用語「低吸湿性」とは、特定の相対湿度範囲にわたって<0.5重量パーセントの水分取り込みを示すサンプルのことを指す。

【 0 1 7 7 】

用語「限定的な吸湿性」とは、特定の相対湿度範囲にわたって<2.0重量パーセントの水分取り込みを示すサンプルのことを指す。

【 0 1 7 8 】

用語「かなりの吸湿性」とは、特定の相対湿度範囲にわたって 2.0 重量パーセントの水分取り込みを示すサンプルのことを指す。

【0179】

用語「潮解」とは、大気水分からの水分収着に関連する自発的な液化のことを指す。

【0180】

用語「化学量論的水和物」とは、広い相対湿度範囲にわたって安定した化学量論的含水量を有する結晶性材料のことを指す。例示的な化学量論的水和物は、例えば、半水和物、一水和物、セスキ水和物または脱水物であり得る。

【0181】

「可変水和物 (variable hydrate)」とは、広い相対湿度範囲にわたって含水量が変わりやすいが相は変化しない結晶性材料のことを指し得る。 10

【0182】

実験手順

実施例 3 ~ 11 は、マリゾミブのサンプル 4 を使用した。

【0183】

粉末 X 線回折 (X R P D) - サンプル 1 ~ 3

粉末 X 線回折パターンを、Cu K 線 (40 kV, 40 mA)、自動化 XYZ ステージ、自動サンプルポジショニングのためのレーザービデオ顕微鏡および H i S t a r 2 次元面積検出器を使用する Br uker AXS C 2 G A D D S 回折計において収集した。X 線光学系は、0.3 mm のピンホールコリメーターと一体となった単一の G o b e l 多層膜鏡からなる。毎週の性能検査を、認証された標準的な N I S T 1 9 7 6 C o r u n d u m (平板) を用いて行った。 20

【0184】

ビームの広がり、すなわち、サンプルに対する X 線ビームの有効なサイズは、およそ 4 mm であった。 - 連続スキャニングモードを、3.2° ~ 29.7° という有効な 2 範囲をもたらす 20 cm というサンプルと検出器との距離を用いて使用した。別段特定されない限り、サンプルは、約 120 秒間、X 線ビームに曝露される。データ収集のために使用したソフトウェアは、X P / 2 0 0 0 4.1.4 3 用の G A D D S であり、D i f f r a c Plus E V A v 1 5 . 0 . 0 . 0 を使用してデータを分析し、提示した。 30

【0185】

周囲条件下でのサンプルランを、粉碎せず受け取ったままの粉末を使用する平板状試料として調製した。およそ 1 ~ 2 mg のサンプルをスライドガラス上に軽く押して、平らな表面を得た。

【0186】

非周囲条件下でのサンプルランを、熱伝導化合物とともにシリコンウエハにのせた。次いで、そのサンプルを 20 / 分で適切な温度まで加熱し、続いて、1 分間等温で保持した後、データ収集を開始した。

【0187】

あるいは、粉末 X 線回折パターンを、Cu K 線 (40 kV, 40 mA)、 - 2 ゴニオメーターならびに V 4 の発散および受光スリット、Ge モノクロメーターならびに Lynx eye 検出器を使用する Br uker D 8 回折計において収集した。この機器を、認証された Corundum 標準 (N I S T 1 9 7 6) を用いて性能検査した。データ収集のために使用したソフトウェアは、Diffraction Plus XRD Command v 2.6.1 であり、Diffraction Plus EVA v 1 5 . 0 . 0 . 0 を使用してデータを分析し、提示した。 40

【0188】

サンプルを、受け取ったままの粉末を使用する平板状試料として周囲条件下で調べた。サンプルを、研磨されたゼロバックグラウンド (510) シリコンウエハに切り込まれたくぼみに優しく詰めた。サンプルを分析中、それ自体の面で回転させた。データ収集の詳細は、角度範囲：2 ~ 42° 2'；刻み幅：0.05° 2'；収集時間：0.5 秒 / 工程

10

20

30

40

50

であった。

【0189】

粉末X線回折(XRPD) - サンプル4

透過モード: XRPDパターンを、Optixの長い高精度焦点線源(long, fine-focus source)を使用して生成されるCu放射線の入射ビームを使用するPANalytical X'Pert PRO MPD回折計を用いて収集した。楕円形の段階的多層膜鏡を使用することによって、試料を通過するCuK X線の焦点を検出器上に合わせた。分析の前に、ケイ素試料(NIST SRM 640e)を分析することにより、Si(111)ピークの観察された位置が、NISTが認証した位置と一致することを確かめた。サンプルの試料を3 μm厚のフィルムの間に挟み、透過幾何学において分析した。ビームストップ、短い散乱防止伸長および散乱防止ナイフエッジを使用することによって、空気によって生成されるバックグラウンドを最小限にした。入射ビームおよび回折ビームのためのソーラースリットを使用することによって、軸発散による拡がりを最小限にした。回折パターンを、試料から240mmに位置する走査型位置敏感検出器(X'Ceinator)およびData Collectorソフトウェアv.2.2bを用いて収集した。

10

【0190】

反射モード: XRPDパターンを、長い高精度焦点線源およびニッケルフィルターを用いて生成されるCuK 線の入射ビームを使用するPANalytical X'Pert PRO MPD回折計を用いて収集した。その回折計を、対称性のBragg-Brentano幾何学を用いて設定した。分析の前に、ケイ素試料(NIST SRM 640e)を分析することにより、Si 111ピークの観察された位置が、NISTが認証した位置と一致することを確かめた。サンプルの試料を、ゼロバックグラウンドのケイ素基板の中心に置かれた円形の薄い層として調製した。散乱防止スリット(SS)を使用することによって、空気によって生成されるバックグラウンドを最小限にした。入射ビームおよび回折ビームのためのソーラースリットを使用することによって、軸発散による拡がりを最小限にした。回折パターンを、サンプルから240mmに位置する走査型位置敏感検出器(X'Ceinator)およびData Collectorソフトウェアv.2.2bを用いて収集した。

20

【0191】

高分解能XRPDパターンを、専売のSSCIソフトウェアTRIADSTMを用いて指付けした。指付けおよび構造精密化は、コンピュータによる研究である。赤いバーでマークされている許容されたピーク位置と観察されたピークとの一致は、一貫した単位格子の測定を示唆する。パターンの指付けの成功は、サンプルが主に単一結晶相から構成されていることを示唆する。仮の指付けの解を確認するために、結晶単位格子内の分子充填モチーフを決定しなければならない。分子充填は試みなかった。

30

【0192】

プロトン核磁気共鳴(¹H-NMR) - サンプル1~3

NMRスペクトルを、オートサンプラーが備え付けられ、DRX400コンソールによって制御されるBruker 400MHz機器において収集した。自動化された実験では、標準的なBrukerロード実験を用いて、Topspin v1.3で実行するICON-NMR v4.0.7を用いて取得した。非ルーチン分光法では、Topspinのみを使用することによって、データを取得した。

40

【0193】

別段述べられない限り、DMSO-d₆においてサンプルを調製した。オンライン分析を、ACD Spectrus Processor 2014を用いて行った。

【0194】

プロトン核磁気共鳴(¹H-NMR) - サンプル4

最初の特徴付けの溶液プロトンNMRスペクトルを、重水素化メタノールを使用するAgilent DD2-400分光計を用いて取得した。

50

【0195】

他の溶液NMRスペクトルは、Bruker-Biospin AVANCE II 400MHz NMR分光計においてBruker-Biospin 5mm勾配広帯域プローブを用いて取得した。スペクトルを、テトラメチルシラン共鳴および0.0ppmに等しい設定を使用して、基準とした。Bruker TopSpin 2.1を用いてFIDを処理した。

【0196】

コフォーマーのスクリーニングおよび塩のスクリーニング（実施例12および13）の場合、溶液NMRスペクトルをAgilent DD2-400分光計を用いて取得した。およそ5~10mgのサンプルを、TMSを含むDMSO-d6に溶解することによって、サンプルを調製した。データ取得パラメータは、このレポートのデータセクションにおけるスペクトルの各プロットに表示する。

10

【0197】

示差走査熱量測定(DSC) - サンプル1~3

DSCデータは、50ポジションオートサンプラーが備え付けられたTA Instruments Q2000において収集した。熱容量に対する較正は、サファイアを用いて行い、エネルギーおよび温度に対する較正は、認証されたインジウムを用いて行った。代表的には、ピンホールがあけられたアルミニウムパン内の0.5~3mgの各サンプルを10 / 分で25から300まで加熱した。乾燥窒素を50ml / 分でサンプルの上にバージし続けた。

20

【0198】

機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series v2.8.0.394およびThermal Advantage v5.5.3であり、Universal Analysis v4.5Aを用いてデータを分析した。

【0199】

示差走査熱量測定実験は、4つの加熱速度（すなわち、2、5、10および50 / 分）の各々において2つ組で行った。

【0200】

示差走査熱量測定(DSC) - サンプル4

DSCを、TA Instruments Q2000示差走査熱量計を用いて行った。温度較正を、NISTが追跡可能なインジウム金属を用いて行った。サンプルをTzero DSCアルミニウムパンに入れ、蓋で覆い、重量を正確に記録した。サンプルパンとして設定された計量されたアルミニウムパンをセルの参照側に入れた。

30

【0201】

変調(Modular)示差走査熱量測定(mDSC) - サンプル4

mDSCデータを、冷蔵冷却システム(RCS)が備え付けられたTA Instruments 2920示差走査熱量計において得た。温度較正を、NISTが追跡可能なインジウム金属を用いて行った。サンプルをDSCアルミニウムパンに入れ、蓋で覆い、重量を正確に記録した。サンプルパンとして設定された計量されたアルミニウムパンをセルの参照側に入れた。

40

【0202】

熱重量分析(TGA) - サンプル1~3

TGAデータを、16ポジションオートサンプラーが備え付けられたTA Instruments Q500 TGAにおいて収集した。この機器を、認証されたAlumel（商標）およびニッケルを用いて温度較正した。代表的には、5~10mgの各サンプルを、風袋を量っておいたDSCアルミニウムパンに充填し、10 / 分で外界温度から350まで加熱した。窒素を60ml / 分でサンプルの上にバージし続けた。

【0203】

機器制御ソフトウェアは、Advantage for Q Series v2.5.0.256およびThermal Advantage v5.5.3であり、Uni

50

versal Analysis v 4 . 5 A を用いてデータを分析した。

熱重量分析 (T G A) - サンプル 4

【 0 2 0 4 】

T G 分析を、 T A I n s t r u m e n t s Q 5 0 0 0 I R 热重量分析機を用いて行った。温度較正を、ニッケルおよび Al u m e l (商標) を用いて行った。各サンプルをアルミニウムパンに入れた。サンプルを密閉し、蓋に穴をあけ、次いで、 T G 炉に入れた。その炉を窒素下で加熱した。

【 0 2 0 5 】

偏光顕微鏡法 (P L M) - サンプル 1 ~ 3

サンプルを、画像キャプチャ用のデジタルビデオカメラを備える Leica L M / D M 偏光顕微鏡において調べた。少量の各サンプルをスライドガラス上に置き、油浸オイルをのせ、カバーガラスで覆い、個々の粒子を可能な限り分離させた。サンプルを、適切な拡大率および フォールスカラーフィルターに連結された部分偏光を用いて観察した。

【 0 2 0 6 】

偏光顕微鏡法 (P L M) - サンプル 4

光学顕微鏡法を、 M o t i c S M Z - 1 6 8 実体顕微鏡を用いて行った。代表的には 0 . 8 ~ 1 0 倍の範囲の様々な対物レンズを交差偏光とともに使用して、サンプルを観察した。サンプルをインサイチュで、または鉛油の液滴において、観察した。

【 0 2 0 7 】

コフォーマーのスクリーニングおよび塩のスクリーニング (実施例 1 2 および 1 3) の場合、光学顕微鏡法を、 F i s h e r S c i e n t i f i c S t e r e o m a s t e r 実体顕微鏡を用いて行った。代表的には 0 . 8 ~ 1 0 倍の範囲の様々な対物レンズを交差偏光とともに使用して、サンプルを観察した。

【 0 2 0 8 】

高温顕微鏡法 (H S M)

高温顕微鏡法を、 M e t t l e r - T o l e d o F P 8 2 H T ホットステージおよび画像キャプチャ用のデジタルビデオカメラと組み合わされた Leica L M / D M 偏光顕微鏡を用いて行った。少量の各サンプルを、個々の粒子を可能な限り分離させた状態でスライドガラス上に置いた。サンプルを、代表的には 1 0 ~ 2 0 / 分で外界温度から加熱しつつ、適切な拡大率および フォールスカラーフィルターに連結された部分偏光を用いて観察した。

H P L C による化学的純度の測定

【 0 2 0 9 】

純度分析を、表 5 に示される方法を用いて、ダイオードアレイ検出器が備え付けられ、 C h e m S t a t i o n ソフトウェア v B . 0 4 . 0 3 を使用する Ag i l e n t H P 1 1 0 0 シリーズシステムにおいて行った。

10

20

30

【表5】

表5：純度測定のためのHPLC条件

パラメータ	値		
方法のタイプ	勾配溶出を用いる逆相		
サンプル調製	アセトニトリル：水1:1 + 0.1%TFAにおいて0.5mg/ml		
カラム	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6mm, 2.7 μm		
カラム温度 (°C)	25		
注入量 (μl)	5		
波長、バンド幅 (nm)	255、90		
流速 (ml/分)	2		
相A	0.1%TFAの水溶液		
相B	0.085%TFAのアセトニトリル溶液		
タイムテーブル	時間 (分)	%相A	%相B
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

10

20

【0210】

実施例1 - マリゾミブの加水分解

30 mg のサンプル1を、室温において、表6に示される所与の溶媒(1 ml)に懸濁した。それらのサンプルを、96時間にわたる50と室温との加熱・冷却サイクル(8時間/サイクル)で熟成させた。固体を濾過し、風乾し、XRPDで分析した。

【表6】

表6：加水分解実験の固体の調製および特徴付け

溶媒	室温における所見	成熟後の所見	XRPD	¹ H-NMR	HPLC純度
MeOH	懸濁液	懸濁液	結晶性ー形態Iに類似	n/a	n/a
水	懸濁液	懸濁液	結晶性ー形態Iに類似	参照スペクトルに匹敵	74.8%(出発物質: 98.2%に対し て)

30

【0211】

水の中で4日間成熟させた後、化学的純度は、98%から75%に低下し、図28に示されているようにHPLCクロマトグラムにおいて特定のピーク(RRT = 4.75分)が強調された。しかしながら、固相は、図26に示されているようにXRPDによって同じままであった。理論に拘束されることを望むものではないが、加水分解産物は、出発物質(形態I)と同じ相として結晶化すると提唱される。換言すれば、XRPDは、モルフィック形態Iと加水分解産物とを区別するために用いることができなかった。

40

【0212】

実施例2 - 多形スクリーニング

遊離形態の多形挙動を理解するために、マリゾミブにおける多形研究を種々の溶媒および条件において行った。

【0213】

マリゾミブ(サンプル1、30 mg)を、室温において所与の溶媒に溶解または懸濁した。その材料が溶解するまでまたは最高50体積まで、溶媒を加えた。それらの懸濁液を、24時間にわたる50と室温との加熱・冷却サイクル(8時間/サイクル)で熟成さ

50

せた。それらの溶液を 5 ℃に冷却し、5 ℃で 48 時間保持した。固体が得られなかつた場合は、それらの溶液を室温においてゆっくり蒸発させた。回収されたすべての固体を XRD で分析した。結果を表 7 に示す。

【表 7】

表 7 : 多形スクリーニングの結果

溶媒	室温における所見					成熟 50°C/室温	5°Cで冷却	室温で蒸 発	XRPD
	10 体 積	20 体 積	30 体 積	40 体積	50 体 積				
ヘヘプタン	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
酢酸エチル	×	×	×	×	×	✓	✓	固体	形態 I
MIBK	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
2-プロパノール	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
アセトン	×	×	×	×	×	✓	✓	固体	形態 I
クロロホルム	×	✓					✓	固体	形態 I
ジメチルスルホキシド	×	×	×	×	×	✓	✓	固体	形態 I
tert-ブチルメチルエーテル	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
アニソール	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
クメン	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
MEK	×	×	×	×	×	✓	✓	固体	形態 I
酢酸イソプロピル	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
DMF	×	✓					✓	4週間後 も溶液*	
トルエン	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
テトラヒドロフラン	×	✓					✓	固体	形態 I
ジクロロメタン	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
アセトニトリル	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
ニトロメタン	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
エタノール	×	×	×	×	×	×	n/a	n/a	形態 I
DMA	×	✓					✓	4週間後 も溶液*	

✓ = 可溶性、× = 不溶性、n/a = 該当せず。データは、データセクション 2 で見
ることができる。*その溶液に対してさらなる研究を行わなかった。

【0214】

形態 I が、スクリーニングから得られた唯一の形態であった。固体が沈殿しないと見出された DMF および DMA を除く、スクリーニングされたすべての溶媒からの比較スペクトルを図 11 および 12 に示す。加水分解に対するその材料の感受性を調べるために、EtOH および EtOAc 実験から単離されたサンプルのうちの 2 つの化学的純度プロファイルを記録した。結果は、それぞれ図 29 および 30 に示されているような 97.4% および 96.8% であった (98.2% という出発物質の化学的純度に対して)。

【0215】

実施例 3 - サンプル 4 の特徴付けおよびおよよその溶解度

10

20

30

40

50

任意の試験の前に、サンプル 4 を X R P D 、 T G A 、 D S C 、 ¹H N M R および D V S によって特徴付けた。結果を下記の表 8 に示す。対応する図面の番号を右側のカラムに示す。

【表 8】

表 8 : 試験前のサンプル 4 の特徴付け

分析	結果
XRPD	結晶性、パターンを指數付けした、形態I
TGA	168°C (開始、分解) 分解前に無視できる重量減少
DSC	166°C (発熱、ピーク); 175°C (吸熱、ピーク)
¹ H NMR	MRZの化学構造と一致
DVS	-0.035wt% (5%RH) + 0.039wt% (5-75%RH) + 1.158wt% (75-95%RH) -1.276wt% (95-5%RH)

10

20

30

【0216】

おおよその溶解度

計量された M R Z サンプルであるサンプル 4 を、外界温度において試験溶媒または試験溶媒混合物のアリコートで処理した。試験材料の完全な溶解を目視検査によって判定した。完全な溶解をもたらすために使用された溶媒の総体積に基づいて、溶解度を推定した。実際の溶解度は、多すぎる溶媒アリコートを使用したために、または溶解速度が遅いために、計算値より高いことがある。実験中に完全な溶解が達成されなかった場合、溶解度は、「未満」として表現される。ただ 1 回のアリコートの添加によって完全な溶解が達成された場合、値は、「超」と報告される。結果を下記の表 9 に示す。表 9 に示されるように、溶媒混合物の比は、体積基準で示されている。外界温度における溶解度が推定され、最も近い m g / m L に報告される；完全な溶解が達成されなかった場合、値は、「<」として報告される；実際の溶解度は、多すぎる溶媒アリコートを使用したために、または溶解速度が遅いために、報告される値より高いことがある。溶解度実験の後の (Post-solidity) サンプルを、2 ~ 8 で 15 ~ 16 日間貯蔵した後、1 日間外界貯蔵し、その後、沈殿について目視検査した。溶解度実験の後のサンプルを、外界貯蔵の 2 ~ 3 日後に目視検査した。製剤化系 (Formation system) A は、55 % プロピレングリコール + 5 % エタノール + 40 % クエン酸緩衝液 (10 mM ; pH 5) である。製剤化系 B は、HCl で pH 3.2 ± 0.2 に滴定された、30 mg / mL スクロースを含む 14 / 86 (v/v) H₂O / tert - ブチルアルコールである。

【表9-1】

表9：試験前のサンプル4のおおよその溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	貯蔵中に沈殿物が形成した？
製剤化系A	<1	N/A
製剤化系B	6	いいえ
酢酸	10	いいえ
IPA	6	いいえ
[EMIm] [NTF ₂]	1	N/A
[EMIm] [Cl]	< 2	N/A
ACN	10	いいえ
tert-ブタノール	3	いいえ
アセトン	39	いいえ
アニソール	2	いいえ
CHCl ₃	2	はい
シクロヘキサン	22	いいえ
DMSO	> 83	いいえ
DCM	2	いいえ
ジオキサン	20	いいえ

10

20

【表 9 - 2】

EtOAc	15	いいえ
ギ酸	15	いいえ
MeOAc	20	いいえ
MIBK	11	いいえ
MEK	33	はい（少量）
ニトロメタン	2	いいえ
NMP	5	いいえ
ピリジン	36	いいえ
THF	49	いいえ
2-Me THF	32	いいえ
1-プロパノール	2	いいえ
2, 2, 2-トリフルオロエタノール	< 1	N/A
50:50 アセトン/ヘプタン	12	いいえ
50:50 アセトン/イソ-オクタン	12	いいえ
25:75 ACN/MTBE	10	いいえ
20:80 CHCl ₃ /DCM	3	いいえ
25:75 DMF/アニソール	17	いいえ
50:50 EtOAc/シクロヘキサン	4	いいえ
50:50 EtOAc/イソオクタン	2	いいえ
20:80 MEK/IPA	10	いいえ
20:80 MEK/MIBK	12	いいえ
50:50 MeOH/Et ₂ O	21	いいえ
20:80 NMP/IPA(c)	19	いいえ
20:80 NMP/1-プロパノール	19	いいえ
50:50 THF/ヘキサン	21	いいえ
20:80 THF/ニトロメタン	15	いいえ
20:80 2-MeTHF/MeOAc	34	いいえ

【0217】

実施例 4 - 蒸発を試みたマリゾミブのサンプル 4 の多形スクリーニング

緩徐な蒸発 (S E) のために、選択された溶媒中にマリゾミブのサンプル 4 を含む溶液を、穴があいたアルミニウム箔で覆われたバイアルから外界温度において蒸発させた。高速蒸発 (F E) のために、選択された溶媒中にマリゾミブのサンプル 4 を含む溶液を、開放されたバイアルから外界温度において蒸発させた。結果を下記の表 10 に示す。フラッシュ蒸発のために、溶媒が接触したらすぐにフラッシュ蒸発するのを可能にする予め温めておいたガラスバイアルに、無秩序のマリゾミブのサンプル 4 の固体を滴下した。得られた固体を分析のために収集した。対応する図面の番号を右側のカラムに示す。

10

20

30

40

【表10】

表10：蒸発を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD 結果
アセトン	SE	白色固体、樹枝状粒子	形態I
CHCl ₃	SE	白色固体、針状の凝集物	形態I
IPA	SE	白色固体、針状、B/E	形態I
THF	FE	白色固体、樹枝状粒子	形態I
MEK	FE	白色固体、円柱状、凝集物	形態I
ACN	FE	白色固体、針状物、凝集物	形態I
DCM	FE	白色固体、円柱状、凝集物	形態I

10

20

【0218】

実施例5 - 冷却を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

急速冷却（CC）のために、マリゾミブのサンプル4の濃縮溶液を高温において調製し、ドライアイス／アセトン浴において予め冷却された清浄なバイアルに向かって、予め温めておいた0.2 μmナイロンフィルターで濾過した。高速冷却（FC）および徐冷（SC）のために、密封されたバイアル内の高温の選択された溶媒中にマリゾミブのサンプル4を含む溶液。次いで、その溶液を、清浄なバイアルに向かって0.2 μmナイロンフィルターで濾過し、加熱プレートから取り出し、周囲条件で放置するか（FC）、または加熱プレート上で特定の温度に冷却させた（SC）。結果を下記の表11に示す。下記に示されるように、溶媒混合物の比は、体積基準で示される。温度および時間は、近似値である。

【表11】

表11：冷却を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD結果
ACN	1. CC (65°Cから-78°C)	1. 白色固体、いくつかの円柱状物、B/E	形態I
EtOAc	1. CC (70°Cから-78°C) 2. RTで5分間維持	1. 透明な溶液 2. 白色固体、小さな繊維状粒子	形態I
THF/ヘキサン (50:50)	1. CC (70°Cから-78°C) 2. RTで10分間維持	1. 透明な溶液 2. 白色固体、IS	-
MeOAC	1. CC (65°Cから-78°C) 2. RTで5分間維持	1. 透明な溶液 2. 白色固体、微粒子、UM	形態I
MEK/IPA (20:80)	1. CC (78°Cから-78°C) 2. RTで5分間維持	1. 透明な溶液 2. 白色固体、微粒子、UM、いくらかB	形態I + さらなる ピーク
NMP/1-PrOH (20:80)	1. CC (78°Cから-78°C) 2. RTで5分間維持 3. -10~-25°Cで7日間維持	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 白色固体、UM 小さな粒子、IS	-
MIBK	1. SC (70°CからRT)	1. 白色固体、円柱状物、凝集物、B/E	形態I
シクロヘキサン	1. SC (70°CからRT) 2. 2~8°Cで1日間維持 3. -10~-25°Cで20日間維持 4. シクロヘキサンを加え、2~8°Cで2日間維持	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 透明な溶液 4. 濁った溶液、白色固体、繊維状の針状物	形態I
EtOAc/イソオクタン (50:50)	1. SC (70°CからRT) 2. 2~8°Cで1日間維持 3. -10~-25°Cで6日間維持	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 針状物、B/E	形態I
THF/ニトロメタン (20:80)	1. SC (65°CからRT)	1. 白色固体、円柱状物、B/E	形態I
[EMIm][NTf ₂]	1. 77°CからRTのSC 2. RTで11日間維持	1. 透明な溶液 2. 白色固体、微粒子、UM、凝集物、B	形態I
[EMIm][Cl]	1. FC (105°Cから81°C) (c) 2. 熱H ₂ Oを加える	1. 橙色溶液 2. オフホワイト色固体、微粒子、UM、B	ユニーク なパター ン + 微量 の形態I
製剤化系A	1. 77°CからRTのSC	1. 白色固体、繊維状凝集物	形態I
製剤化系A	1. CC (105°Cから-78°C) 2. 2~8°Cで6日間維持	1. サンプル凍結 2. 白色固体、小さな粒子、凝集物、UM	形態I
製剤化系B	1. SC (85°CからRT)	1. 白色繊維状固体	形態I

【0219】

実施例6 - 溶媒 / 貧溶媒 (antisolvent) 添加を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒 / 貧溶媒 (SAS) 実験のために、マリゾミブの濃縮溶液を、選択された溶媒において調製し、溶液を、周囲条件における貧溶媒または清浄なバイアルに向かって0.2 μ

10

20

30

40

50

mナイロンフィルターで濾過し、続いてそれらの溶液に貧溶媒を加えた。急速沈殿(CP)の場合、マリゾミブの濃縮溶液を選択された溶媒において調製し、氷浴／ウォーターバスにおいて予め冷却された貧溶媒に向かって0.2μmナイロンフィルターで濾過した。結果を下記の表12に示す。溶媒混合物の比は、体積基準である。時間および温度は、近似値である。

【表12-1】

表12：溶媒／貧溶媒添加を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD結果
ピリジン/Et ₂ O (5:7)	1. CP(ピリジン溶液を冷Et ₂ Oに加える)	1. 固体なし	-
アセトン/イソオクタン (1:3)	1. CP(アセトン溶液を冷イソオクタンに加える)	1. 白色固体、いくつかの纖維状粒子、いくらかB	形態I
EtOAc/シクロヘキサン (1:2)	1. CP(EtOAc溶液を冷シクロヘキサンに加える)	1. 白色固体、凝集物、無水粒子	形態I
アセトン/ヘプタン (1:1)	1. CP(アセトン溶液を冷ヘプタンに加える)	1. 白色固体、凝集物、無水粒子	形態I
ギ酸/CHCl ₃ (1:1)	1. 冷CHCl ₃ を6882-21-08のサンプル溶液に加える 2. 2~8°Cで1日間維持 3. -10~-25°Cで一晩維持 4. 2~8°Cで維持 5. 3日後にN ₂ をバージしながらRTで蒸発	1. バラ色の溶液、透明 2. 固体なし 3. サンプル凍結 4. バラ色の溶液 5. オフホワイト色固体、凝集物、小さな粒子、UM	形態I + さらなる ピーク
MEK/IPE (1:5)	1. CP(MEK溶液を冷IPEに加える)、手作業で振盪	1. 白色固体、小さな纖維状粒子、UM、B	形態I
THF/ヘキサン (1:5)	1. CP(THF溶液を冷ヘキサンに加える)、手作業で振盪	1. 白色固体、小さな粒子 & 凝集物、UM	形態I

10

20

30

【表 1 2 - 2】

ACN/ヘブタン (3:10)	1. CP (ACN溶液を冷ヘブタンに加える)、振盪 2. オービタルシェーカー上、5°Cで6日間振盪 3. オービタルシェーカー上、-4~2°Cで3日間振盪 4. N ₂ 下で蒸発	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 透明な溶液 4. 白色固体、凝集物、円柱状物、B/E	形態I	
アセトン/製剤化系A (1/2)	1. 固体をアセトンに溶解 2. 溶液を製剤化系Aに向かって濾過、振盪 3. 2~8°Cで1日間貯蔵	1. 透明な溶液 2. 概ね透明な溶液、小さな粒 3. 白色固体、微粒子、針状凝集物	形態I	10
2-Me THF/MTBE (1:5)	1. CP (2-Me THF溶液を冷MTBEに加える)、振盪 2. オービタルシェーカー上、5°Cで6日間振盪 3. オービタルシェーカー上、-4~2°Cで3日間振盪 4. N ₂ 下で蒸発	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 透明な溶液 4. 白色固体、針状物、凝集物、B/E	形態I	20
MeOH/Et ₂ O (1:5)	1. CP (MeOH溶液を冷Et ₂ Oに加える)、振盪 2. オービタルシェーカー上、5°Cで6日間振盪 3. オービタルシェーカー上、-4~2°Cで3日間振盪 4. N ₂ 下で蒸発	1. 透明な溶液 2. 透明な溶液 3. 透明な溶液 4. 白色固体、纖維状の針状物	形態I	30
製剤化系B/ニトロメタン (1:1.5)	1. CP (製剤化系B溶液を冷ニトロメタンに加える)、振盪	1. 白色固体、UM、IS	-	

【0 2 2 0】

実施例 7 - スラリー化を試みたマリゾミブのサンプル 4 の多形スクリーニング

マリゾミブのサンプル 4 の十分な量の固体を、バイアル内の選択された溶媒に加えた結果、過剰な固体が最初に残存した。次いで、その混合物を、特定の温度において長期間にわたってスターバーを用いてトリチュレートした。結果を下記の表 1 3 に示す。溶媒混合物の比は、体積基準である。時間および温度は、近似値である。

【表13】

表13：スラリー化を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD結果
ギ酸	RT、17日間	すべての固体が溶解し、溶液はバラ色	-
アセトン/ヘプタン (50:50)	RT、7日間	-	形態I
NMP	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
1-プロパノール	50°C、7日間	白色固体、ペースト状、B、UM	形態I
アニソール	50°C、7日間	白色固体、UM	形態I
ニトロメタン	50°C、7日間	白色固体、小さな粒子、UM	形態I
2-Me THF/MeOAc (20:80)	RT、7日間	白色固体、いくつかの円柱状物、B	形態I
CHCl ₃	RT、8日間	白色固体、微粒子、凝集物、UM、B	形態I
製剤化系A	RT、13日間	白色固体、凝集物、UM	形態I
製剤化系B	RT、7日間	白色固体、微粒子、UM	形態I
酢酸	RT、7日間	白色固体、凝集物、B	形態I
アセトン/H ₂ O (40:60) (A _w =0.92)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
ACN/H ₂ O (50:50) (A _w =0.90)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
IPA/H ₂ O (50:50) (A _w =0.96)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
2-BuOH/H ₂ O (70:30) (A _w =1.04)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
HFIIPA/H ₂ O (75:25) (A _w =1.41)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I
TFE/H ₂ O (50:50) (A _w =1.08)	RT、7日間	白色固体、小さな粒子、UM、B	形態I

【0221】

実施例8 - 手作業の粉碎を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

マリゾミブのサンプル4の固体を、室温において乳鉢および乳棒を用いて、2サイクル(湿式粉碎)または4サイクル(乾式粉碎)にわたって5分/サイクルで、手で粉碎した。湿式粉碎の場合、少量の選ばれた溶媒または溶媒混合物(10 μL)を粉碎前に加えた。各サイクルの間に乳鉢の内側をこそげ取った。結果を下記の表14に示す。下記に示されるように、溶媒混合物の比は、体積基準で示される。時間は近似値である。無秩序の形態Iを、水での再結晶実験のための出発物質として使用した。

10

20

30

【表14】

表14：手作業の粉碎を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD結果
-	4x5分	白色固体、UM、凝集物	無秩序の形態I
製剤化系A	2x5分；2x10 μL	白色粘着性固体集塊物、B	形態I
製剤化系B	2x5分；2x10 μL	白色固体、微粒子、凝集物、UM、B	無秩序の形態I
アセトン / ヘプタン (50/50)	2x5分；2x10 μL	白色固体、微粒子、凝集物、UM、B	無秩序の形態I
ギ酸	2x5分；2x10 μL	白色固体、微粒子、凝集物、UM、B	無秩序の形態I
酢酸	2x5分；2x10 μL	白色固体、微粒子、凝集物、UM、B	無秩序の形態I
水	2x5分；2x10 μL	白色固体、小さな粒子、凝集物、UM、B	無秩序の形態I

10

20

30

【0222】

実施例9 - 無秩序の形態Iからの熱ストレス(Heat Stress)を試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

無秩序のマリゾミブのサンプル4の固体を、示される長さの時間にわたって指定の温度で保持した。結果を下記の表15に示す。得られた固体を分析のために収集した。温度および時間は、近似値である。

【表15】

表15：無秩序の形態Iからの熱ストレスを試みたマリゾミブのサンプル4の多形スクリーニング

条件	所見/コメント	XRPD結果
44°C、一晩	白色固体、ふわふわした凝集物、UM	いくらか無秩序を含む形態I
60°C、5 h	白色固体、ふわふわした凝集物、UM	いくらか無秩序を含む形態I
80°C、2 h	白色固体、ふわふわした凝集物、UM	いくらか無秩序を含む形態I

【0223】

実施例10 - 非晶質マリゾミブを目標とする実験的な試み

凍結乾燥のために、MRZの溶液をジオキサンまたは製剤化系Bにおいて調製し、0.2 μmナイロンフィルターで濾過し、それを冷ドライアイス / IPA浴において回転させることによって、ガラスフラスコ内で凍結させた。次いで、そのフラスコにN₂をバージし、-25℃未満の温度のプロピレンリコール浴に浸し、0.028 mmHgという真空中に置いて、2~5日間乾燥させた。得られた固体を分析のために収集した。

【0224】

高速蒸発(FE)のために、選択された溶媒中にMRZを含む溶液を、開放されたバイアルから外界温度において蒸発させた。結果を下記の表16に示す。溶媒混合物の比は、体積基準である。時間および温度は、近似値である。使用したアセトンは、無水物であった。

40

【表16】

表16：非晶質マリゾミブを目標とする実験的な試み

溶媒	条件	所見/ コメント	XRPD結果
アセトン	110°Cでフラッシュ蒸発	白色固体、いくらか黄変、凝集物、UM	形態I + さらなるピーク
アセトン	90°Cでフラッシュ蒸発	白色固体、針状物、凝集物、B/E	形態I
ジオキサン	凍結乾燥	静的な白色粉末、UM	形態I
ジオキサン	凍結乾燥	白色粉末、静的、凝集塊	無秩序の形態I
ジオキサン	凍結乾燥	白色粉末、薄片状、ふわふわしている	無秩序の形態I
製剤化系B	凍結乾燥	透明、べたべたしている、粘着性	無秩序の形態I

10

実施例11 - 多形スクリーニングから選択されたサンプルのさらなる分析

【表17】

表17. 多形スクリーニングから選択されたサンプルの分析

条件	分析	結果
アセトンからフラッシュ蒸発 (110°C)	¹ H NMR	MRZに起因するピークが観察された + 実質的な積分強度を有する未同定のさらなるピーク
MEK/IPAから急速冷却 (78から-78°C)	¹ H NMR	MRZの化学構造と概して一致するスペクトル + 小さなさらなる未同定のピーク
凍結乾燥	mDSC	161°C (吸熱、開始)
[EMIm][Cl]からのFCの後、熱H ₂ Oを加える	¹ H NMR	MRZの化学構造と一致しないスペクトル
ギ酸/CHCl ₃ からの蒸発	¹ H NMR	MRZに起因するピークが観察された + 未同定のさらなるピーク、いくつかのピークは実質的な積分強度を有する

20

30

【0225】

実施例12 - マリゾミブの共結晶スクリーニング

急速冷却 (CC) のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、直ちに冷蔵庫または冷凍庫内に置いた。高速冷却 (FC) のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒または溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、室温の卓上に置いて、迅速に冷却した。徐冷 (SC) のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、高温の加熱ブロックに放置した。次いで、サンプルが自然に室温まで冷却するようにヒーターを消した。緩徐な蒸発 (SE) のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を外界温度で所与の溶媒または溶媒混合物中において生成した。それらの溶液を、ゆるくキャップされたバイアルから周囲条件において、部分的に蒸発させるかまたは蒸発乾固させた。過剰な固体を含む飽和溶液を生成することによって、スラリー実験を行った。それらのスラリーを、特定の長さの時間にわたって外界温度または高温で攪拌した。存在する固体を陽圧濾過によって回収した。MRZおよびコフォーマーをメノウ乳鉢および乳棒において混合することによって、溶媒支援粉碎実験を行った。溶媒のアリコートを加え、混合物を特定の長さの時間にわたって手作業で粉碎した。固体を乳鉢の壁および乳棒の頭部からこそげ取った。溶媒の別のアリコートを加え、さらに数分間粉碎した。温度サイクル処理のために、MRZおよびコフォーマーの溶液または懸濁液を所与の溶媒において生成し、高温に置いた。加熱からの取

40

50

り出し、次いで、熱の再適用を数回行うことによって、サンプルをサイクル処理した。最後の高温からの冷却の際に、固体を真空filtrationによって収集した。

【0226】

下記の表18に示されているように、「X : Y」とは、マリゾミブ：コフォーマー（conformer）のモル比のことを指す。温度および時間は近似値である。溶媒比は、体積基準である。およそ60~90mgのマリゾミブを各実験に使用した。

【表18-1】

表18. マリゾミブの共結晶スクリーニング

コフォーマー (X:Y)	条件	所見	XRPD結果
酢酸 (大過剰)	スラリー化、RT	白色固体 PLM: 集塊物、B	MRZ
酢酸 (1:2)	1) アセトン、攪拌、RT 、5日間 2) 冷却、2~8°C、3日間 3) SE、RT	1) わずかに混濁した溶液 2) ほのかにかすんだ溶液 3) 半透明の固体 PLM: 集塊物、プリズム状、B	MRZ
アデニン (1:1)	EtOH、スラリー化、RT 、5日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ
アデニン (1:3)	1) MeOHをアデニンに加 える 2) MIBKをMRZに加える 3) アデニン懸濁液を MRZに加える 4) 60°CでO/N、スラリー 化 5) スラリー化、RT、1 日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色懸濁液 5) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー	MRZ + 少量 のアデニン
L-アラニン (1:1)	1) L-アラニンをH ₂ Oに溶 解する 2) MRZをピリジンに溶 解する 3) L-アラニンをMRZに 加える 4) スラリー化、RT、2 日間 5) 2~8°Cに冷却する 6) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 白色ゲル状物 4) XRPDには不十分な白色懸濁液 5) XRPDには不十分な白色懸濁液 6) 透明、べとつくゲル状物	—
L-アラニン (1:1)	1) MeOHをL-アラニンに 加える 2) 懸濁液をMRZに加え る 3) 60°CでO/N、スラリー 化 4) スラリー化、RT、1 日間	1) 固体が残る 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー	MRZ

10

20

30

40

【表 18 - 2】

L-アルギニン (1:1)	1) L-アルギニンをHFIPAIに溶解した 2) MRZをジオキサンに溶解した 3) L-アルギニン溶液をMRZ溶液に滴下した 4) 搅拌、RT、約25分	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 混濁した溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B.	MRZ	10
	SE (FIG 129 濾材)、RT	黄色ゲル状物		
L-アスコルビン酸 (2:1)	MIBK、FC、75°CからRT	白色固体	MRZ + L-アスコルビン酸	
L-アスコルビン酸 (1:1)	1) IPAを50°CのMRZに加えた 2) L-アスコルビン酸をMeOHに溶解した 3) L-アスコルビン酸を50°CのMRZに滴下した 4) RTまでFC	1) わずかな固体が残る 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B.	MRZ	
L-アスコルビン酸 (1:5)	ACN、スラリー化、RT、7日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ + L-アスコルビン酸	20
安息香酸 (2:1)	EtOAc、SE、RT	半透明の固体 PLM: 針状物、集塊物、B/E 単一の可能性	MRZ	
安息香酸 (1:1)	1) 安息香酸をEtOHに溶解する 2) MRZをアセトンに溶解する 3) 安息香酸をMRZに加える 4) 搅拌、RT、2日間 5) RTでSE	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 半透明の固体 PLM: 針状物の集塊物、B	MRZ + 安息香酸	30
安息香酸 (1:5)	MEK : MIBK (20:80)、スラリー化、RT、7日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ	
カフェイン (1:1)	ジオキサン、SC、50°CからRT	白色固体	MRZ + カフェイン	
カフェイン (1:2)	1) THFをカフェインに加える 2) カフェイン懸濁液をMRZに加える 3) スラリー化、50°C、2日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 小さな粒子、集塊物、不明なモルホロジー、B.	カフェイン + 少量のMRZ	40
カフェイン (1:3)	DMF : アニソール (25:75)、スラリー化、RT、6日間	白色固体、 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	カフェイン	

【表 18 - 3】

Trans-桂皮酸 (1:1)	1) trans-桂皮酸をACNに溶解する 2) MRZをMEKに溶解する 3) trans-桂皮酸溶液をMRZに滴下する 4) 搅拌、RT、3日間 5) 2~8°Cに冷却する 6) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) わずかな半透明の固体 PLM: 棒状物、B/E 6) 白色固体 PLM: プリズムおよび板状物、B	MRZ + trans- 桂 皮酸
クエン酸 (1:1)	NMPを50°Cから2~8°Cに急速冷却する	透明、無色溶液	-
クエン酸 (1:2)	溶媒支援粉碎、IPA、(3 x 5分、3 x 10 · L)	白色固体	MRZ + クエ ン酸
	1) EtOAc、スラリー化、50°C、5日間 2) スラリー化、RT、6日間	1) わずかな白色固体 2) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + クエ ン酸
クエン酸 (1:3)	MIBK、スラリー化、RT、6日間	白色固体、 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + クエ ン酸
(2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン (1:1)	1) (2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリンをMeOHに溶解する 2) MRZをアセトンに溶解する 3) コフォーマー溶液をMRZに加える 4) RTでスラリー化 5) 約20分後、50°Cに置く 5) スラリー化、50°C、2日間 6) 上清溶液をデカント、SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 白色沈殿 4) 白色懸濁液（ゲル状物） 5) 底に白色ゲル状物を含む透明な溶液 5) 底に透明のゲル状物を含む透明な溶液 6) 白色固体 PLM: 針状物、球晶、B	MRZ
(2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン (2:1)	1) (2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリンをH ₂ Oに溶解する 2) MRZを50°CのACNに溶解する 3) H ₂ O溶液を50°CのACN溶液に加える 4) スラリー化、50°C、2日間 5) スラリー化、RT、6日間 6) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 混濁した懸濁液 5) 混濁した溶液 6) 半透明の固体 PLM: 針状物、B/E	MRZ

10

20

30

40

【表 18 - 4】

L-システイン (1:1)	1) L-システインおよびMRZを約10分粉碎する 2) EtOH／ジオキサン(50/50)を加える 3) 約2分超音波処理した 4) RTおよび50°Cの温度サイクル(4サイクル×各温度1時間、RTで一晩保持)	1) 白色固体 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ	10
L-システイン (1:2)	1) H ₂ Oを50°CのL-システインに加える 2) MRZを60°CのACNに溶解する 3) L-システイン溶液をACN溶液に加えた 4) スラリー化、50°C、2日間 5) スラリー化、RT、4日間 6) SE、RT	1) わずかに混濁した溶液 2) 透明、無色溶液 3) 速やかな白色沈殿 4) 混濁した、かすかに黄色懸濁液 5) 混濁した溶液 6) オフホワイト色固体 PLM: ガラス状、明らかなBではない	高度に無秩序の結晶性	20
シトシン (1:1)	1) 0.5 mL H ₂ Oをシトシンに加え、50°Cでスラリー化 2) 0.5 mL ACNをMRZに加え、50°Cでスラリー化 3) 超音波処理、2分 4) シトシン懸濁液をMRZに加え、50°Cで2日間スラリー化 5) スラリー化、RT、6日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体を含むかすかに黄色溶液 5) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ + ユニークなピーク + 少量のシトシンの可能性	30
シトシン (1:3)	1) 1.5 mL H ₂ Oをシトシンに加えた 2) 1 mL ジオキサンをMRZに加えた 3) シトシン懸濁液をMRZ(ジオキサン：水2:3)に加えた 4) 60°CでO/Nスラリー化 5) 搅拌、RT、1日間	1) 白色懸濁液 2) わずかな固体が残る 3) 白色懸濁液 4) 淡黄色、透明な溶液 5) クリーム色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー	ユニークなピーク + MRZ (FIG.233で観察されたものと同じ)(XRPD) ジオキサンおよび微量MRZを含む主にシトシン、さらなるピークも存在(NMR)	40

【表 18 - 5】

フマル酸 (1:1)	無水アセトン、SE、RT	半透明の固体 PLM: 針状物、樹枝状物、B/E	MRZ + フマ ル酸 + さ らなるビ ーク
フマル酸 (1:1)	溶媒支援粉碎、ACN (2 x 5分、2 x 20・L)	白色固体	MRZ + フマ ル酸
フマル酸 (1:3)	1) TFE を 50°C の フマル 酸に加えた 2) MRZ を 50°C の THF に溶 解した 3) フマル酸を MRZ 溶液 に加えた 4) 温度サイクル (50°C - RT) 3 サイクル、4 時間 保持	1) 白色懸濁液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ロジー、B	MRZ + フマ ル酸
ゲンチシン酸 (1:1)	1) ゲンチシン酸を 50°C の t-BuOH に溶解する 2) 50°C の MRZ に加える 3) スラリー化、50°C、2 日間	1) 透明、無色溶液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 不明なモルホロジーを有す る纖維状の小さな粒子、B	MRZ
ゲンチシン酸 (2:1)	ACN、FC、60°C から RT	白色固体 PLM: 集塊物、微細物、B.	MRZ
ゲンチシン酸 (1:5)	MEK : IPA (20:80)、スラ リー化、RT、6 日間	白色固体、 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ロジー、B	MRZ
L-グルタミン (1:1)	無水アセトン、粉碎 (2 x 5分、2 x 20・L)	白色固体	MRZ + L-グ ルタミン
L-グルタミン (1:3)	1) L-グルタミンを 50°C の H ₂ O に溶解する 2) MRZ を 50°C の 2-MeTHF に溶解する 3) L-グルタミンを 50°C の MRZ に滴下する 4) RT で FC/FE	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 無色透明の 2 層 4) 白色固体 PLM: 繊維状物、B	MRZ + 少量 の L-グ ルタミン
L-グルタミン (1:5)	ACN : MTBE (25:75)、ス ラリー化、RT、6 日間	白色固体、 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ロジー、B	MRZ + L-グ ルタミン
グルタル酸 (1:1)	1) グルタル酸を IPrOAc に溶解する 2) MRZ を 50°C の ACN に溶 解する 3) グルタル酸溶液を滴 下する 4) 搅拌、50°C、2 日間 5) RT まで FC 6) 2~8°C に冷却する 7) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 透明、無色溶液 6) 透明、無色溶液 7) 半透明の固体 PLM: 樹枝状物、針状物、B	MRZ + グル タル酸

10

20

30

40

【表 18 - 6】

グルタル酸 (1:3)	1) グルタル酸をEtOHに溶解する 2) MRZに加える 3) スラリー化、RT、6日間	1) 透明、無色溶液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ
グリシン (2:1)	ACN、粉碎 (2x 5分、2 x 20 · L)	白色固体	MRZ + グリシン
グリシン (1:1)	1) グリシンをH ₂ Oに溶解する 2) MRZをアセトンに溶解する 3) グリシンをMRZに滴下する 4) スラリー化、RT、2日間	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 白色沈殿物 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + グリシン
グリシン (1:5)	EtOAc : シクロヘキサン (50:50)、スラリー化、RT、5日間	白色固体、 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + グリシン
グリコール酸 (1:1)	1) グリコール酸を85°Cで融解する 2) MRZを加える 3) 85°CのTHFに溶解する 4) 85°Cで溶媒を蒸発させる	1) 透明の融解物 2) 白色固体 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな針状物、B.	MRZ + 少量のグリコール酸
グリコール酸 (1:2)	アセトン、SE、RT	白色固体 PLM: 針状物、B.	MRZ
馬尿酸 (1:1)	1) MEK、FC、65°CからRT 2) 2~8°Cに冷却する	1) わずかな固体 2) 白色固体 PLM: 立方晶系、B.	馬尿酸 + MRZ ピーク
馬尿酸 (1:5)	1) IPA/HFIPA (1:1) を馬尿酸に加える 2) 懸濁液をMRZに加える 3) 50°Cに加熱する 4) スラリー化、50°C、6日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ + 馬尿酸
ヒダントイン (1:1)	1) ジオキサンを加える 2) H ₂ O (2:1 ジオキサン : H ₂ O) を加える 3) スラリー化、RT	1) わずかな固体が残る 2) 白色沈殿 3) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ

10

20

30

40

【表 18 - 7】

	ヒダントイン (1:3)	1) H ₂ Oをヒダントインに加えた 2) ACNをMRZに加えた 3) ヒダントイン懸濁液をMRZに加えた 4) スラリー化、60°C一晩 5) 搅拌、RT、1日間	1) 白色懸濁液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 透明、無色溶液 5) 白色固体 PLM: もつれた纖維状物、B.	MRZ	10
	4-ヒドロキシ安息香酸 (1:1)	1) 4-ヒドロキシ安息香酸を無水アセトンに溶解する 2) 無水アセトンをMRZに加える 3) 4-ヒドロキシ安息香酸溶液をMRZに加える 4) 搅拌、RT 5) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 分析には不十分な白色懸濁液 5) 白色固体 PLM: 針状物および樹枝状物、B	MRZ + 4-ヒドロキシ安息香酸	
	4-ヒドロキシ安息香酸 (1:1)	1) 4-ヒドロキシ安息香酸をEtOHに溶解した 2) MRZをジオキサンに溶解した 3) EtOH溶液をMRZに加えた 4) 搅拌、RT、1日間 5) FE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 白色固体 PLM: 樹枝状物、針状物、B/E.	MRZ + 4-ヒドロキシ安息香酸	20
	イミダゾール (1:1)	ピリジン、SC、45°CからRT	透明、鮮黄色溶液	-	
	イミダゾール (1:2)	1) イミダゾールをアセトンに溶解する 2) MRZに加える 3) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 黄色のべとつくゲル状物	-	30
	イミダゾール (1:5)	1) MeOAc、スラリー化、RT、2日間 2) SE、RT	1) 透明、淡黄色溶液 2) 金色油状物	-	
	L-リジン (1:1)	1) L-リジンをHFIPAに溶解する 2) MRZをTHFに溶解する 3) L-リジン溶液をMRZに滴下する 4) 搅拌、RT、約35分	1) 黄色溶液 2) 透明、無色溶液 3) ベージュ色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明な形態、B.	MRZ	
		SE (FIG 171濾材)、RT	橙色ゲル状物	-	40
	L-リジン (1:3)	1) L-リジンをH ₂ Oに溶解した 2) ACNをMRZに加えた 3) L-リジン溶液をMRZに加えた 4) スラリー化、60°C O/N 5) 搅拌、RT、1日間	1) 透明、無色溶液 2) わずかな固体が残る 3) 白色懸濁液 4) 橙色溶液 5) 橙色溶液	-	

【表 18 - 8】

マレイン酸 (1:1)	ニトロメタン、SC、50°C からRT	白色固体	MRZ
マレイン酸 (1:3)	1) 1-PrOHをマレイン酸 に加えた 2) MRZに加えた 3) スラリー化、RT、6 日間	1) 透明、無色溶液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ
マレイン酸 (1:5)	アセトン：ヘプタン (50:50)、スラリー化、 RT、7日間	白色固体 PLM: 小さな集塊物、不明なモル ホジー、B.	MRZ + マレ イン酸
DL-リンゴ酸 (1:1)	1) DCM をDL-リンゴ酸 に加える 2) MRZをTHFに溶解する 3) MRZ溶液をDL-リンゴ 酸懸濁液に加える 4) RTでスラリー化、7 日間	1) 白色懸濁液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ジー、B.	MRZ + DL- リンゴ酸
DL-リンゴ酸 (1:3)	1) ジオキサンをDL-リ ンゴ酸に加えた 2) MRZに移した 3) スラリー化、60°C、 0/N 4) 搅拌、RT、1日間 5) FE、RT	1) 固体が残る 2) 白色懸濁液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 湿った白色固体 PLM: 小さな針状物、B.	MRZ
メラミン (1:1)	1) 1 mL DMSO : H ₂ O (1:1) をMRZに加える。メラミ ンを加える。 2) 超音波処理、約2分 3) 50°Cで2日間スラリ ー化 4) スラリー化、RT、6 日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 白色固体、不明なモルホ ジー、B.	MRZ + ユニ ークなピ ーク (XRPD) MRZ : メラ ミン 1:1.6、 DMSO お よびH ₂ O が存 在し、数多 くのさら なるピ ークがいく らかの分 解レベル を示唆す る (NMR)

10

20

30

40

【表 18 - 9】

		97.5°C (ピーク最大値) における広範な吸熱、107.9°C および 124.1°C (ピーク最大値) における鋭い吸熱 (DSC)	10
		30.2°C から 104.0°C までで 10.3% 重量減少。 30.2°C から 146.0°C までで 21.1% 重量減少 (TGA)	20
メラミン (1:3)	1) 1 mL DMSO : H ₂ O (1:1) メラミンを加える 2) メラミン懸濁液を MRZ に加えた 3) 60°C で O/N、スラリー化 4) スラリー化、RT、1 日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー	MRZ + メラミン + ユニークなピーク
ニコチンアミド (1:1)	ACN、FC、70°C から RT	湿気のある白色固体	MRZ
ニコチンアミド (1:3)	1) アセトンをニコチンアミドに加える 2) ニコチンアミド懸濁液を MRZ に加える 3) スラリー化、RT、6 日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 集塊物、B	ニコチンアミド + MRZ
ニコチンアミド (1:5)	MEK : IPA (20:80)、スラリー化、RT、7 日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ + ニコチンアミド
オロチニ酸 (2:1)	1) ニトロメタンを 50°C のオロチニ酸に加えた 2) 50°C の MRZ に加える 3) スラリー化、50°C、6 日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B	MRZ

【表 18 - 10】

オロチン酸 (1:1)	MEK、粉碎 (2x5分、手作業で粉碎)	白色固体	MRZ + 少量のオロチン酸
オロチン酸 (1:5)	MeOAc、スラリー化、RT、7日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ + オロチン酸
シュウ酸 (1:1)	無水アセトン、FE、RT	半透明の固体 PLM: 樹枝状物、針状物、B.	MRZ + シュウ酸
シュウ酸 (1:2)	1) シュウ酸をEtOHに溶解した 2) MRZをMEKに溶解した 3) シュウ酸溶液をMRZに加える 4) 搅拌、RT、7日間	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ
シュウ酸 (1:5)	1) MRZを無水アセトンに溶解した 2) シュウ酸をEtOHに溶解した 3) シュウ酸溶液をMRZ溶液に滴下した 4) 搅拌、RT、5日間 5) RTでSE	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) わずかに混濁した溶液 5) 半透明のオフホワイト色固体 PLM: 針状物、プリズム状物、B/E	MRZ + シュウ酸
L-プロリン (2:1)	ニトロメタン、50°CおよびRTの温度サイクル (3サイクル、各1時間)	白色固体	MRZ + L-プロリン
L-プロリン (1:1)	1) MRZをTHFに溶解した 2) L-プロリンをMeOH溶解した 3) L-プロリン溶液をMRZに滴下した 4) 搅拌、RT、4日間	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 無色透明溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	L-プロリン + 少量のさらなるピーク (おそらくMRZ)
	FIG 190濾材のSE、RT	白色固体 PLM: 繊維状集塊物、B.	MRZ + さらなるピーク
L-プロリン (1:2)	1) EtOHを50°CのL-プロリンに加えた 2) EtOAcを50°CのMRZに加えた 3) EtOH懸濁液をMRZに加えた 4) 温度サイクル (50°CからRT、5サイクル、各1時間)	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	L-プロリン + MRZ

10

20

30

40

【表 18 - 11】

L-プロリン (1:3)	アセトン：イソ-オクタン (50:50)、スラリー化、RT、6日間	白色固体、PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + L-プロリン +さらなるピーク(おそらくL-プロリン一水和物)	10
L-プロリン (50°C の 飽 和 IPA溶液)	L-プロリンの飽和IPA溶液を50°CのMRZに加える 温度サイクル (50°C – RT)	白色固体 PLM: 針状物、B/E	MRZ	
L-プロリンの H ₂ O/MeOH 50/50 v/v飽和溶液	1) L-プロリンを50°Cの H ₂ O/MeOHに一晩加える 2) 飽和L-プロリン溶液 を熱濾過する 3) 飽和溶液を50°Cの MRZに加える 4) スラリー化、50°C、2 日間 5) スラリー化、RT、3 日間	1) 白色懸濁液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 黄色溶液、わずかな固体 5) 粘稠性黄色懸濁液 PLM: 不明なモルホジー、B.	L-プロリン	20
L-ピログルタミン酸 (1:1)	1) ピログルタミン酸を EtOHに溶解する 2) MRZをアセトンに溶 解する 3) ピログルタミン酸を MRZに加える 4) 搅拌、RT、3日間 5) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 半透明の固体 PLM: 樹枝状物、B/E	MRZ + 少量 のピログルタミン酸	30
L-ピログルタミン酸 (1:1)	1) L-ピログルタミン酸 をMeOHに溶解した 2) EtOAcをMRZに加えた 3) MeOH溶液をMRZに加 えた 4) 搅拌、RT、1日間 5) FE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 混濁した溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 白色固体、PLM: 樹枝状物およ び針状物、B	MRZ + L-ピログルタミン酸	
L-ピログルタミン酸 (1:2)	スラリー化、ACN、RT、6 日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + L-ピログルタミン酸	40
2-ピロリドン (1:1)	1) MRZを50°Cのアセト ン (1 mL) に溶解する 2) RTの25・L 2-ピロリ ドンをMRZ溶液に加える 3) 50°CおよびRTの温度 サイクル (4サイクル x 各温度1時間、RTで一晩	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) XRPDには不十分なかすんだ溶 液 4) 白色固体 PLM: 小さな針状物、B.	MRZ + 14.1 および 15.5° 2θ における 追加のピ ーク (XRPD)	

【表 18 - 12】

	保持) 4) SE、RT	MRZ :2-ピロリドン 1:1.2 + さらなる小さなピーク、アセトンは検出されず (NMR)	10
		29.4°C で開始し、32.8°C におけるピーク最大値の鋭い吸熱。91.4°C および131.3°C (ピーク最大値) における広範な特徴(吸熱)(DSC)	20
		27.1°C から 92.0°C までで 5.0% 重量減少 (TGA)	30
2-ピロリドン (過剰)	手作業の粉碎 (2x 5分、2x 10・L)	べとつく白色固体	MRZ + 14.1 および 15.5° 2θにおける追加のピーク
2-ピロリドン (大過剰)	1) MRZ を 50°C の 500・L 2-ピロリドンに溶解する 2) 搅拌しながら RT に冷却する 3) FE、RT	1) 透明、わずかに黄色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明な溶液	-
サッカリン (1:1)	IPA、FC、70°C から RT	湿気のある白色固体	MRZ
サッカリン (1:2)	1) サッカリンをアセトンに溶解する 2) MRZ に加える 3) スラリー化、RT、6 日間	1) 透明、無色溶液 2) 白色懸濁液 3) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + 少量のサッカリン

【表 18 - 13】

サッカリン (1:5)	ACN、スラリー化、RT、7 日間	白色固体 PLM: 小さな集塊物、不明なモル ホロジー、B	MRZ + サッ カリン
サリチル酸 (1:1)	EtOAc : トルエン (50:50)、FC、75°Cから RT	白色固体 PLM: 集塊物、針状物、B/E. 単一の可能性	MRZ
サリチル酸 (1:3)	1) サリチル酸をEtOHに 溶解した 2) MRZをMIBKに溶解し た 3) サリチル酸溶液を MRZに加えた 4) 搅拌、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体。 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ロジー、B	MRZ
	1) サリチル酸を EtOHに溶解した 2) MRZを MEKIに溶解した 3) サリチル酸溶液を MRZに加えた 4) 搅拌、RT、8日間 5) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 白色固体 PLM: 樹枝状物および針状物、B	MRZ + サリ チル酸
サリチル酸 (1:5)	1) サリチル酸を1-PrOH に溶解し、MRZを ACNIに溶解し、MRZ溶液を サリチル酸溶液に加え た 2) 搅拌、RT、2日間 3) 2~8°Cに4日間冷却 する 4) FE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体 PLM: 針状物、樹枝状物、B	MRZ + サリ チル酸
L-セリン (1:1)	1) L-セリンをH ₂ Oに溶解 する 2) MRZをTHFに溶解する 3) L-セリンをMRZに加 える 4) 搅拌、RT、3日間 5) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) わずかに混濁した溶液 5) 白色固体 PLM: 集塊物、B	MRZ
L-セリン (1:3)	1) H ₂ OをL-セリンに加え た 2) MeOAcをMRZに加えた 3) H ₂ OをMeOAcに加えた 4) スラリー化、60°C、 0/N 5) 搅拌、RT、1日間 6) FE、RT	1) 固体が残る 2) 固体が残る 3) 2層が形成した 4) 透明、無色溶液 5) 透明、無色溶液 6) 白色固体 PLM: 樹枝状物、針状物、B/E	MRZ
コハク酸 (1:1)	DCM、スラリー化、RT、6 日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホ ロジー、B	MRZ + コハ ク酸

10

20

30

40

【表 18 - 14】

コハク酸 (1:2)	1) コハク酸をMeOHに溶解する 2) MRZをアセトンに溶解する 3) コハク酸溶液をMRZに加える 4) 搅拌、RT、5日間	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ	
コハク酸 (1:5)	1) コハク酸をEtOHに溶解し、MRZをTHFに溶解し、コハク酸溶液をMRZ溶液に加えた 2) 搅拌、RT、2日間 3) RTでSE	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 半透明の固体 PLM: 針状物、ロゼット形物、B/E	MRZ + コハク酸	10
L-(+)-酒石酸 (2:1)	1) EtOAc、SC、50°CからRT 2) 2~8°Cに冷却する	1) 分析には不十分な白色懸濁液 2) 白色固体	MRZ + L-(+)-酒石酸	
L-(+)-酒石酸 (1:2)	1) L-(+)-酒石酸を50°CのEtOHに溶解する 2) MRZを50°Cのジオキサンに溶解する 3) L-(+)-酒石酸溶液を50°CのMRZに加える 4) 冷却のためにRTで搅拌する 5) RTでSE	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 透明、無色溶液 4) 透明、無色溶液 5) 半透明の固体 PLM: 針状物、B/E	MRZ + 少量のL-(+)-酒石酸	20
L-(+)-酒石酸 (1:5)	THF : ニトロメタン(20:80)、スラリー化、RT、7日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	MRZ + L-(+)-酒石酸	
チミン (1:1)	1) MeOHを50°Cのチミンに加える 2) EtOAcを50°CのMRZに加える 3) チミン懸濁液を加える 4) 50°Cでスラリー化、2日間 5) RTでスラリー化、6日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色懸濁液 5) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B	チミン	30
チミン (1:3)	1) 1-PrOHをチミンに加えた 2) MRZに加えた 3) 60°Cでスラリー化、0/N 4) 搅拌、RT、1日間	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー	MRZ + チミン	40

【表 18 - 15】

ウラシル (1:1)	1) H ₂ Oを50°Cのウラシルに加える 2) アセトンをMRZに加える 3) ウラシル懸濁液をMRZに加える 4) スラリー化、RT	1) 白色懸濁液 2) 白色懸濁液 3) 白色懸濁液 4) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B.	MRZ + ウラシル	
ウラシル (1:3)	1) ウラシルをH ₂ Oに溶解した 2) MRZをTHFに溶解した 3) ウラシル溶液をMRZ溶液に加えた 4) スラリー化、60°C、O/N 5) 搅拌、RT、1日間	1) 透明、無色溶液 2) 透明、無色溶液 3) 白色懸濁液 4) 白色懸濁液 5) 白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー	MRZ + ウラシル	10
尿素 (2:1)	EtOAc、FC、50°CからRT	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホロジー、B.	MRZ	
尿素 (1:1)	溶媒支援粉碎、t-BuOH(3 x 5分、3 x 20・L)	白色固体	MRZ + 尿素	20
尿素 (1:5)	ジオキサン、搅拌、RT、7日間	半透明の固体 PLM: 針状物、樹枝状物	尿素：ジオキサン溶媒和物 + 少量のMRZ(XRPD) 尿素、ジオキサン、DMSO、水、微量MRZ(1H NMR)	30

【0227】

実施例 13 - マリゾミブの塩のスクリーニング

急速冷却(CC)のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、直ちに冷蔵庫または冷凍庫内に置いた。高速冷却(FC)のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒または溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、室温の卓上に置いて、迅速に冷却した。徐冷(SC)のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を所与の溶媒混合物中において高温で調製した。バイアルにキャップをして、高温の加熱ブロックに放置した。次いで、サンプルが自然に室温まで冷却するようにヒーターを消した。緩徐な蒸発(SE)のために、MRZおよびコフォーマーの溶液を外界温度で所与の溶媒または溶媒混合物中において生成した。それらの溶液を、ゆるくキャップされたバイアルから周囲条件において、部分的に蒸発させるかまたは蒸発乾固させた。過剰な固体を含む飽和溶液を生成することによって、スラリー実験を行った。それらのスラリーを、特定の長さの時間にわたって外界温度または高温で搅拌した。存在する固体を陽圧濾過によって回収した。MRZおよびコフォーマーをメノウ乳鉢および乳棒において混合することによって、溶媒支援粉碎実験を行った。溶媒のアリコートを加え、混合物を特定の長さの時間にわたって手作業で粉碎した。固体を乳鉢の壁および乳棒の頭部からこそげ取った。溶媒の別のアリコートを加え、さらに数分間粉碎した。温度サイクル処理のために、MRZおよびコフォーマーの溶液または懸濁液を所与の溶媒において生成し、高温に置いた。加熱からの取

り出し、次いで、熱の再適用を数回行うことによって、サンプルをサイクル処理した。最後の高温からの冷却の際に、固体を真空filtrationによって収集した。

【0228】

下記の表19に示されているように、「X : Y」とは、マリゾミブ：コフォーマーのモル比のことを指す。温度および時間は近似値である。溶媒比は、体積基準である。およそ60 ~ 90 mgのマリゾミブを各実験に使用した。

【表19】

表19. マリゾミブの塩のスクリーニング

対イオン (X:Y)	条件	所見	XRPD結果
ベンゼンスルホン酸 (1:1)	無水アセトン、攪拌、RT、2日間	茶色溶液	-
HCl (1:1)	IPA/無水アセトン(3:1)、攪拌、RT、7日間	白色固体 PLM: 針状物の凝集物、B/E	MRZ
HCl (1:2)	IPrOAc、攪拌、RT (HClのIPA溶液)、7日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ
メタンスルホン酸 (1:1)	無水アセトン、攪拌、RT、1日間	濃橙色溶液、黄色固体、実験を中止	-
リン酸 (1:1)	ジオキサン、攪拌、RT、4日間	透明、無色溶液	-
硫酸 (1:1)	2-MeTHF、攪拌、RT、2日間	透明、淡黄色溶液	-
硫酸 (大過剰)	アセトン、攪拌、RT、2日間	黒色溶液	-
硫酸 (大過剰)	H ₂ SO ₄ 中で攪拌、RT、2日間	暗褐色溶液	-
p-トルエンスルホン酸 (1:1)	EtOAc、攪拌、RT、2日間	白色固体 PLM: 小さな粒子、不明なモルホジー、B.	MRZ
p-トルエンスルホン酸 (1:2)	1) THF、攪拌、RT、2日間 2) SE、RT	1) 透明、無色溶液 2) オフホワイト色固体 PLM: 集塊物、B.	MRZ + p-トルエンスルホン酸 + ユニークなピーク (7.9、12.7 2θ)

【0229】

均等物

本発明は、上に示された特定の実施形態と併せて記載されてきたが、その多くの代替物、修正および他の変更が当業者には明らかになるだろう。そのような代替物、修正および変更のすべてが、本発明の趣旨および範囲内に入ると意図される。

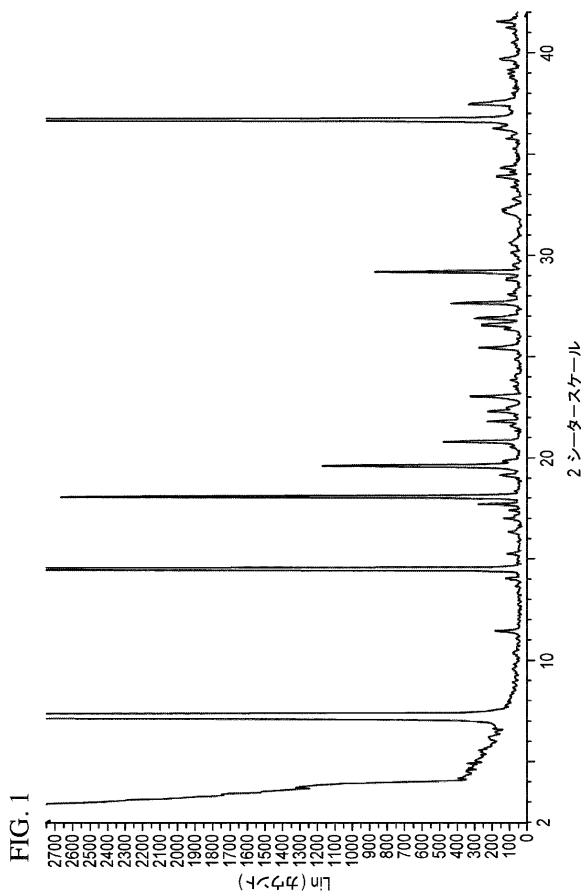
10

20

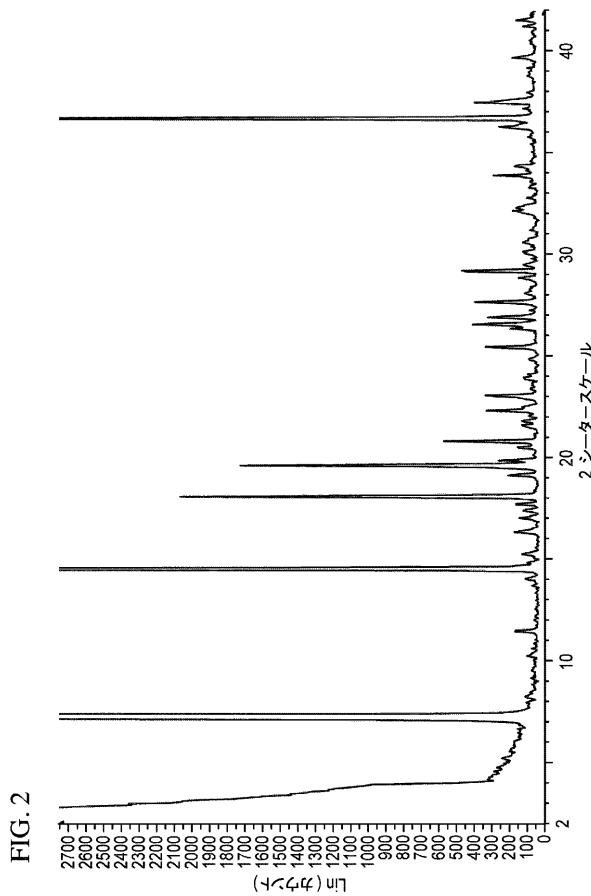
30

40

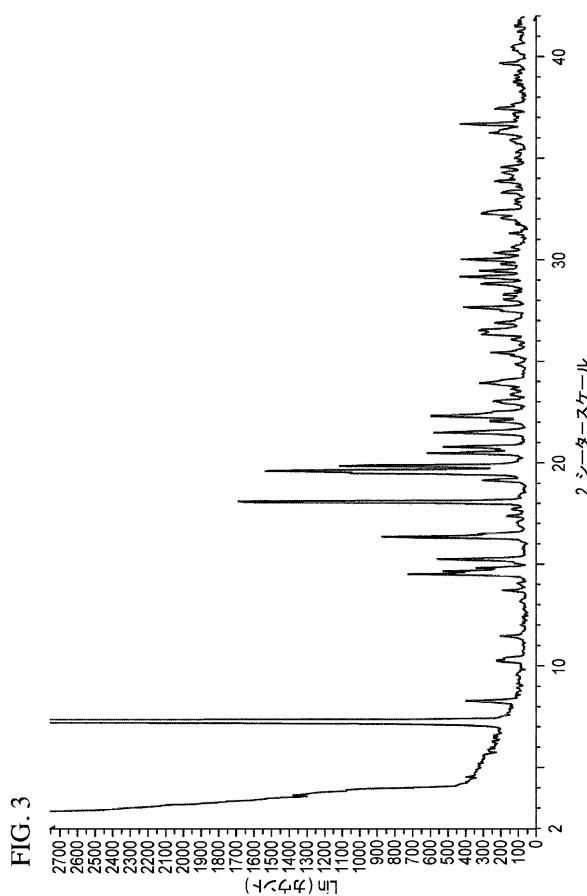
【図1】



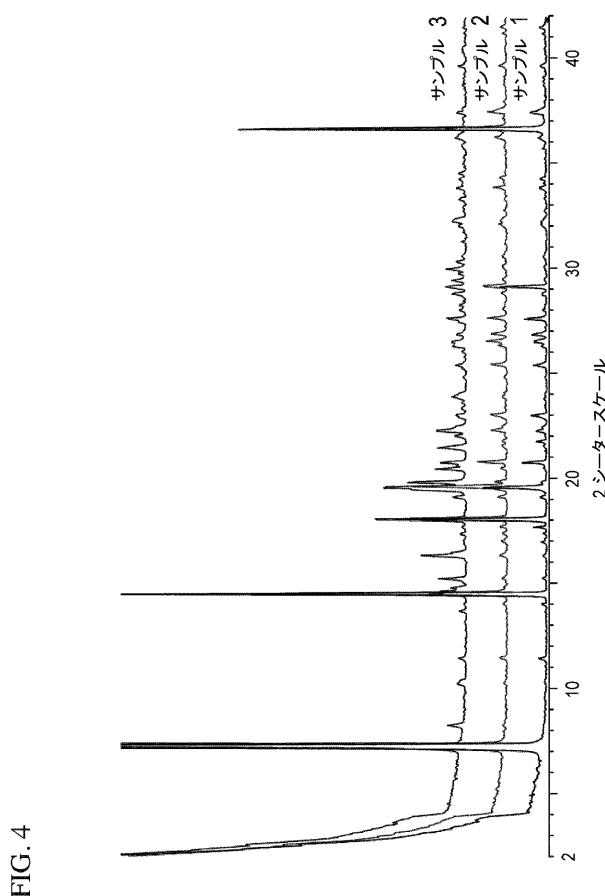
【図2】



【図3】

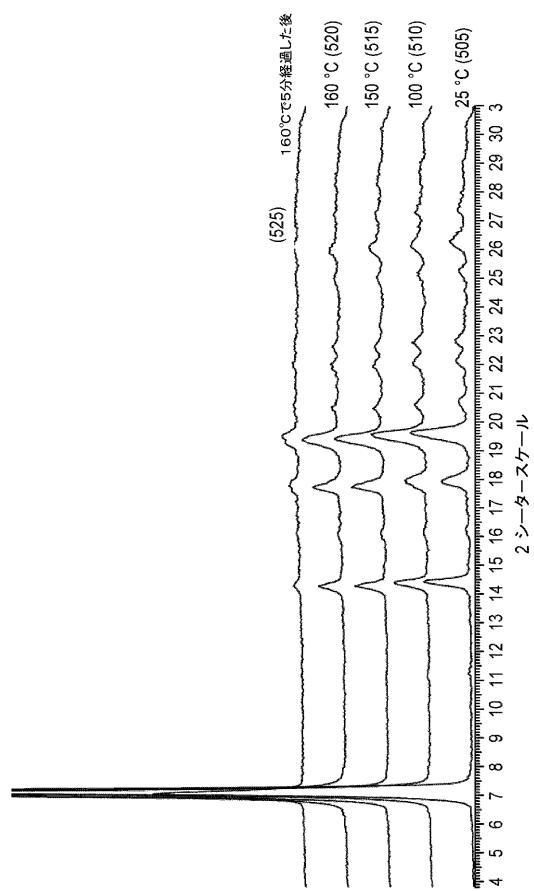


【図4】



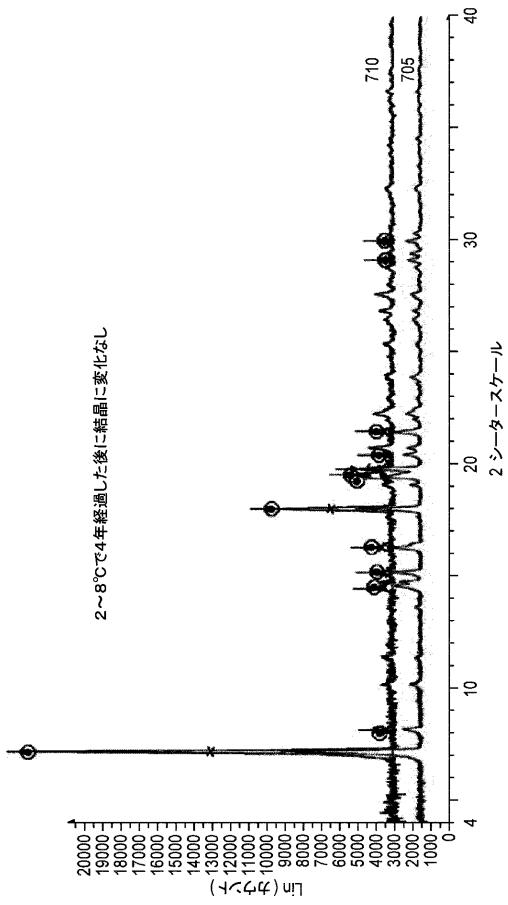
【図5】

FIG.5



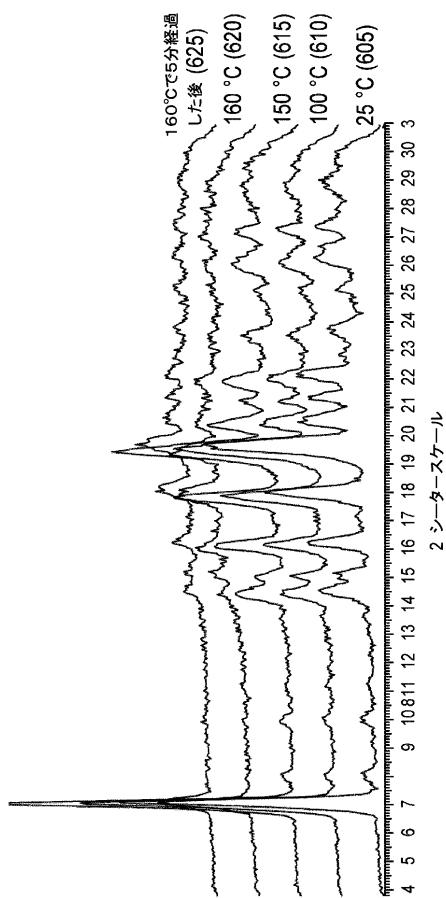
【図7】

FIG.7



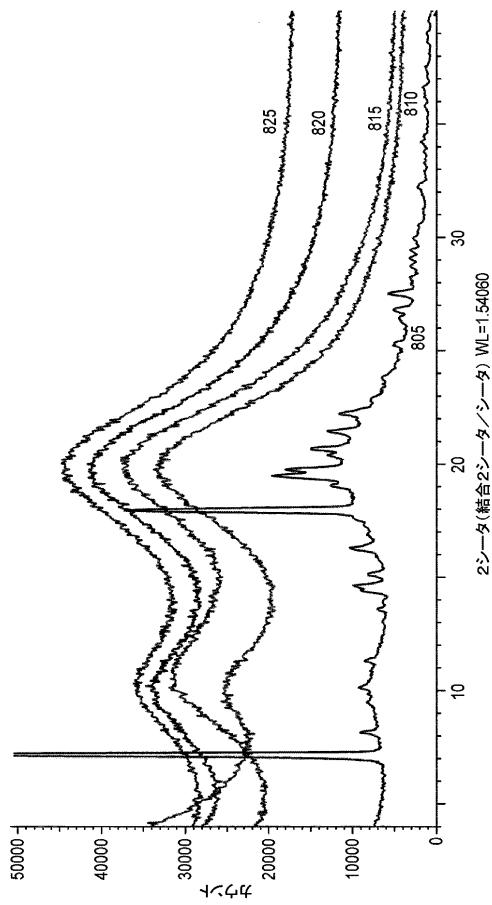
【図6】

FIG.6



【図8】

FIG.8



【図 9】

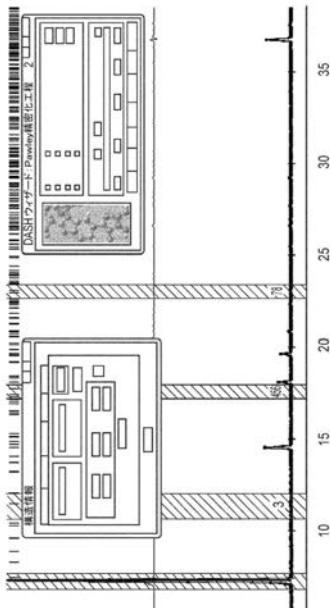


FIG. 9

【図 10】

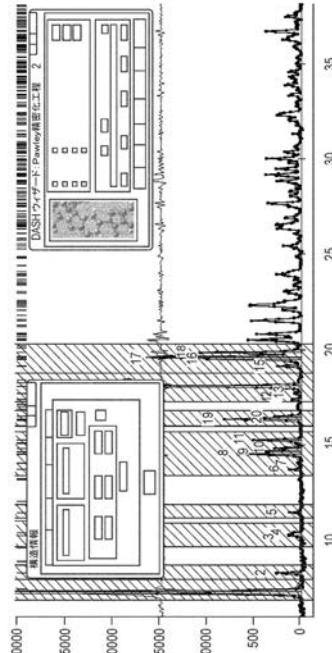


FIG. 10

【図 11】

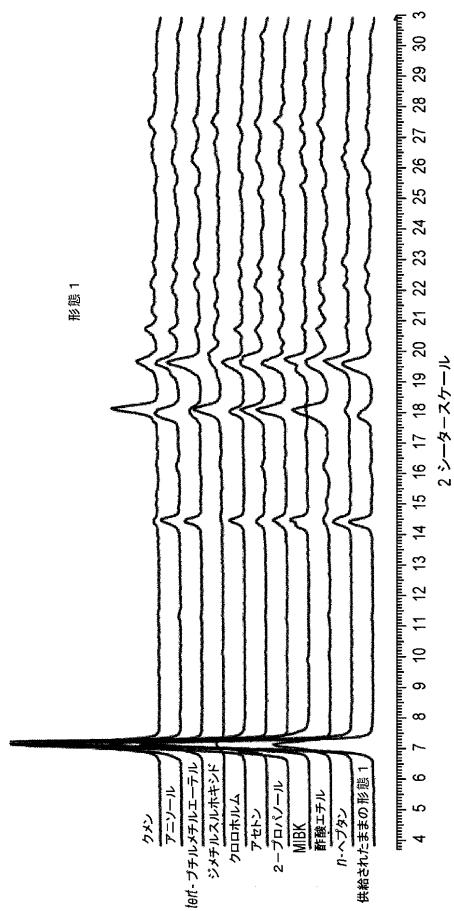


FIG. 11

【図 12】

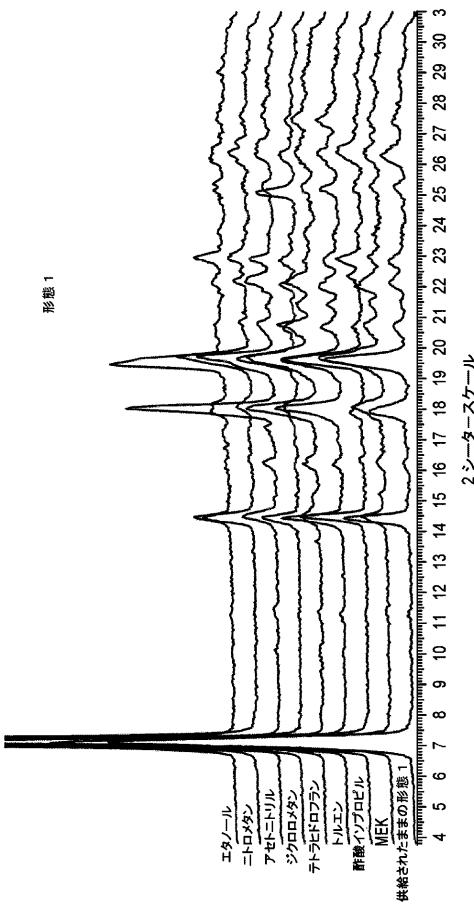
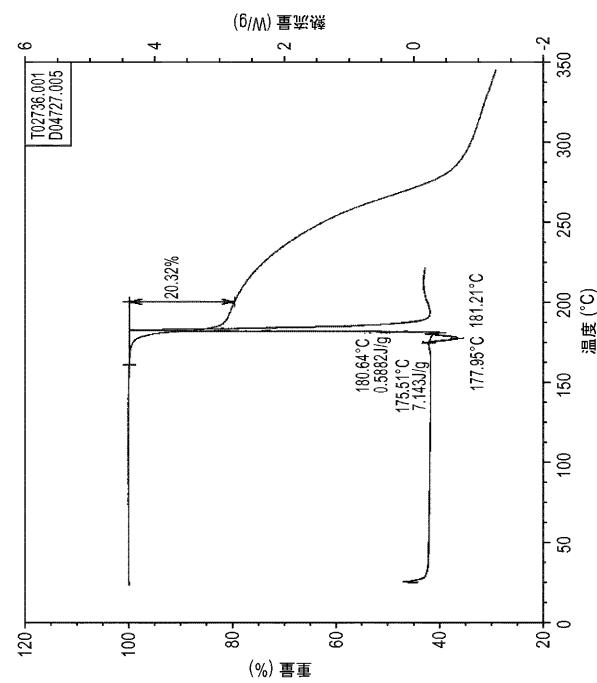
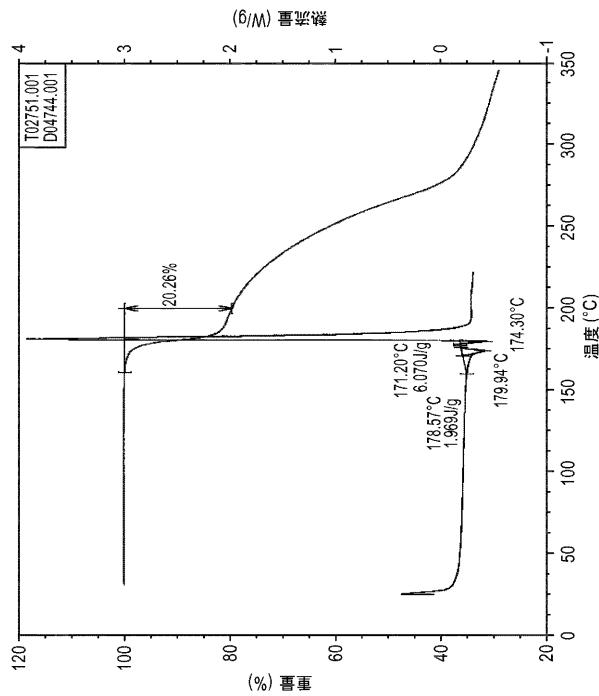


FIG. 12

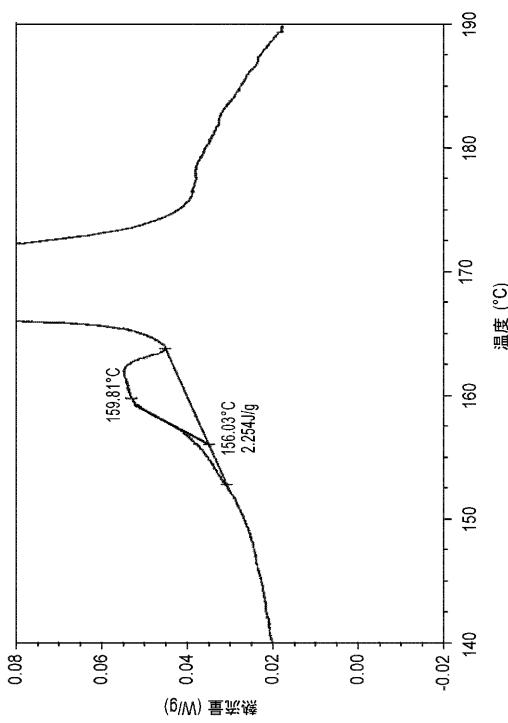
【図 1 3】



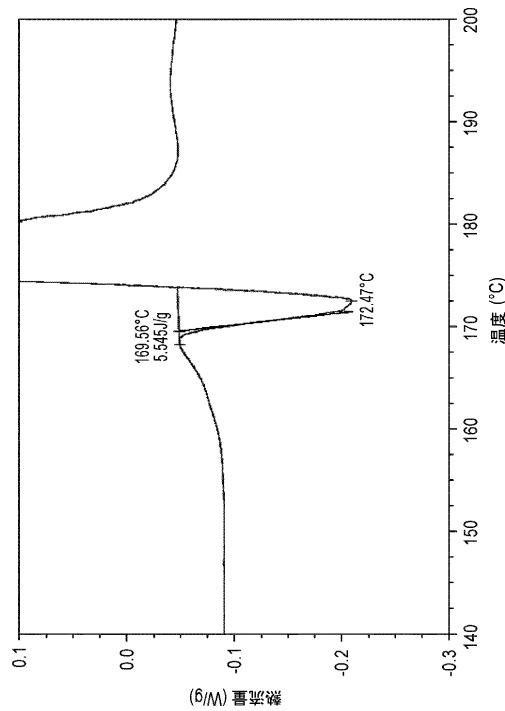
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



【図 17】

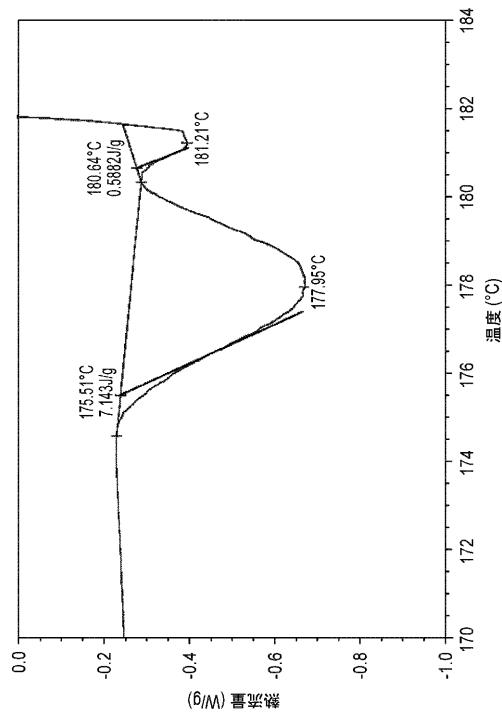


FIG. 17

【図 18】

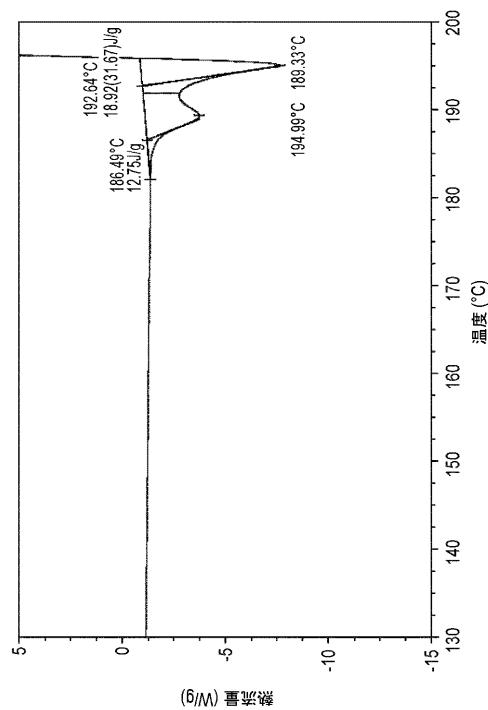


FIG. 18

【図 19】

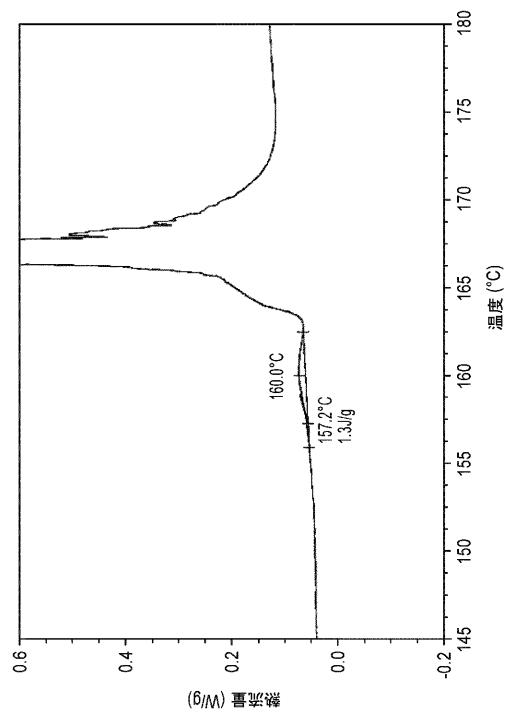


FIG. 19

【図 20】

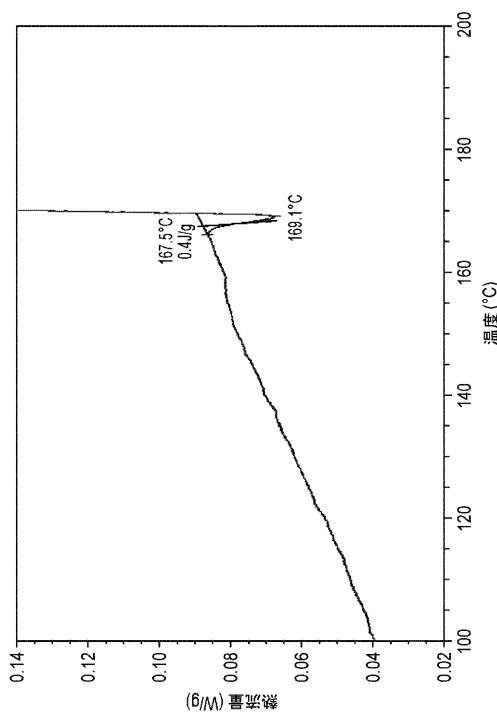


FIG. 20

【図 2 1】

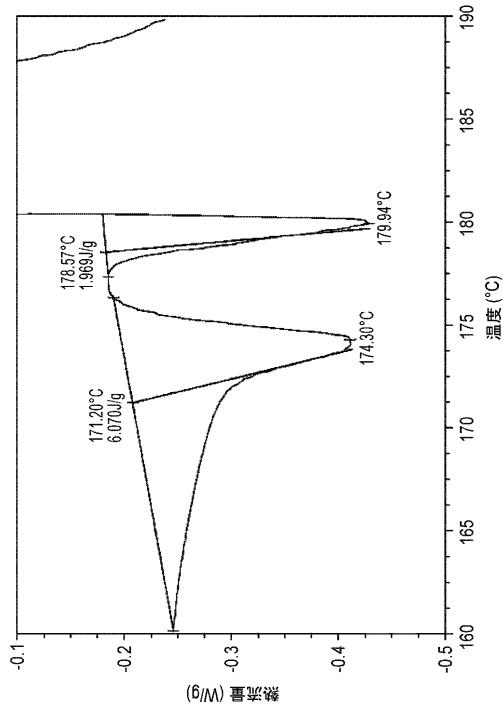


FIG. 21

【図 2 2】

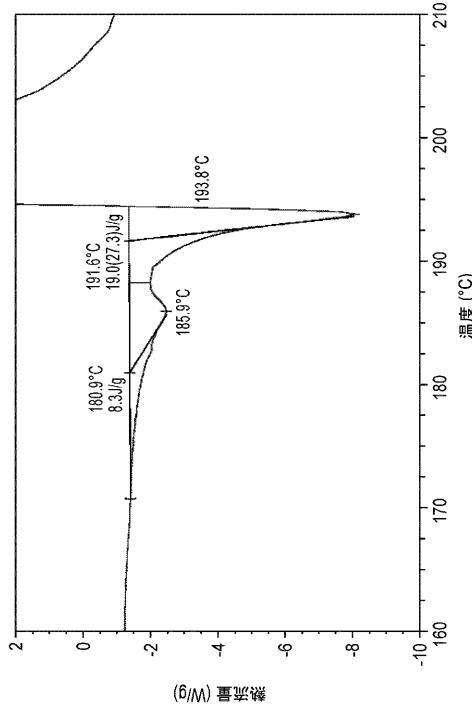


FIG. 22

【図 2 3】

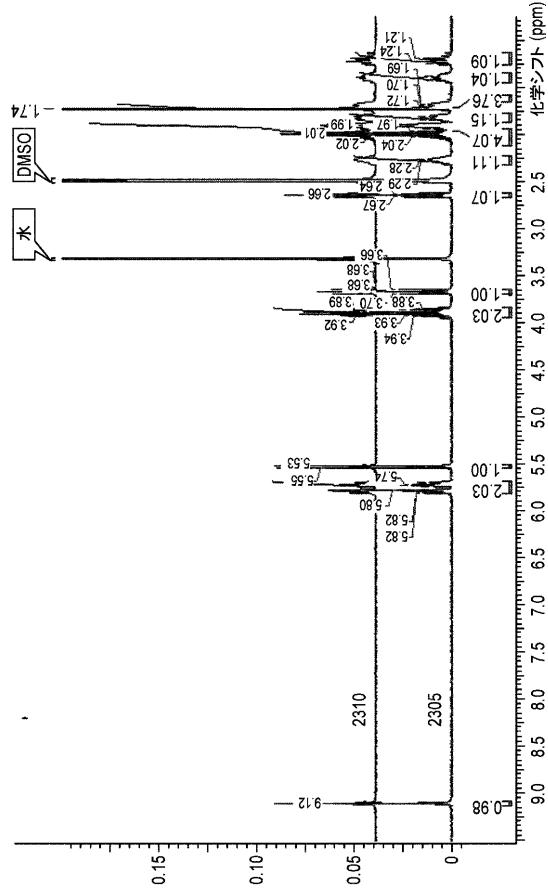


FIG. 23

【図 2 4】

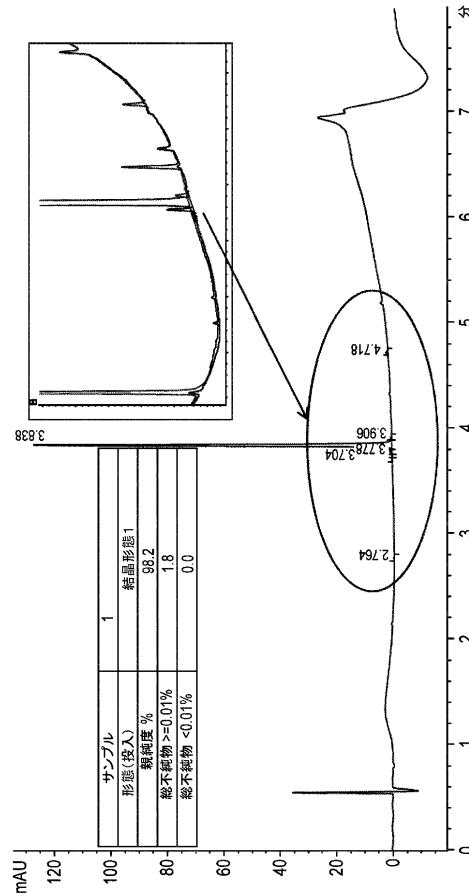
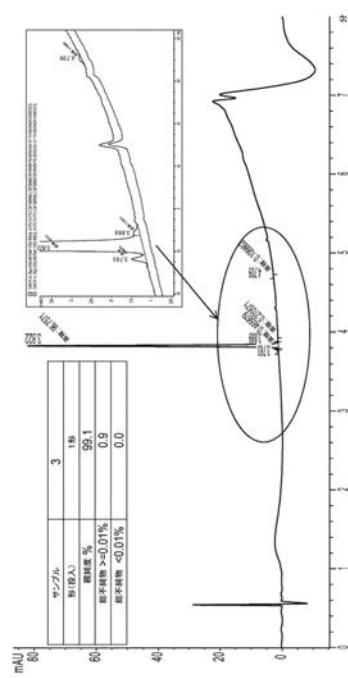


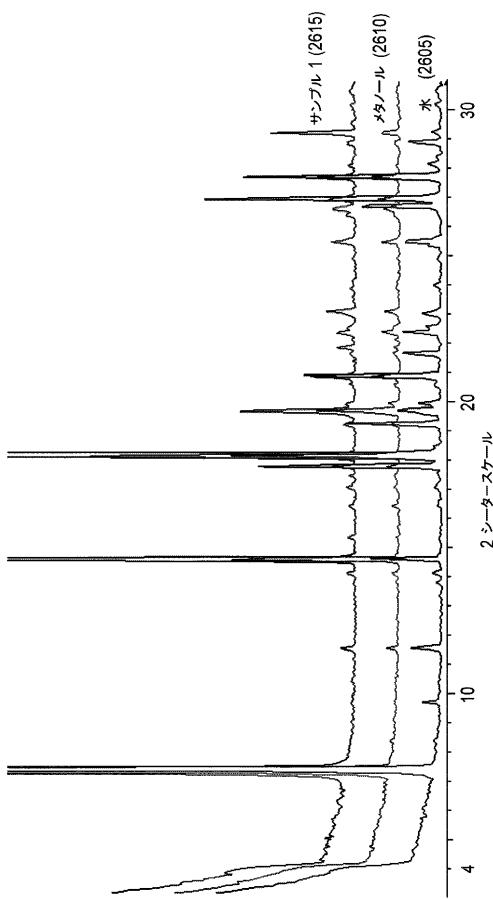
FIG. 24

【図 25】

FIG.25



【図 26】



【図 27】

FIG.27

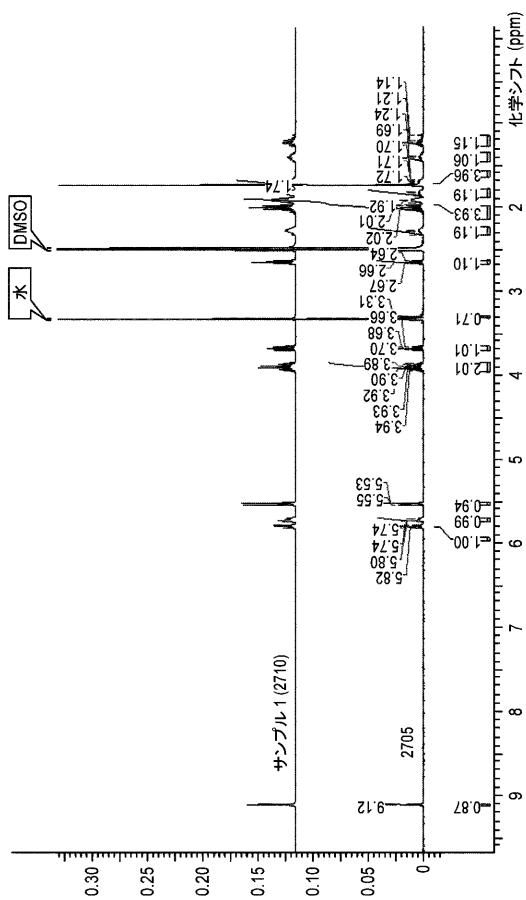


FIG.26

【図 28】

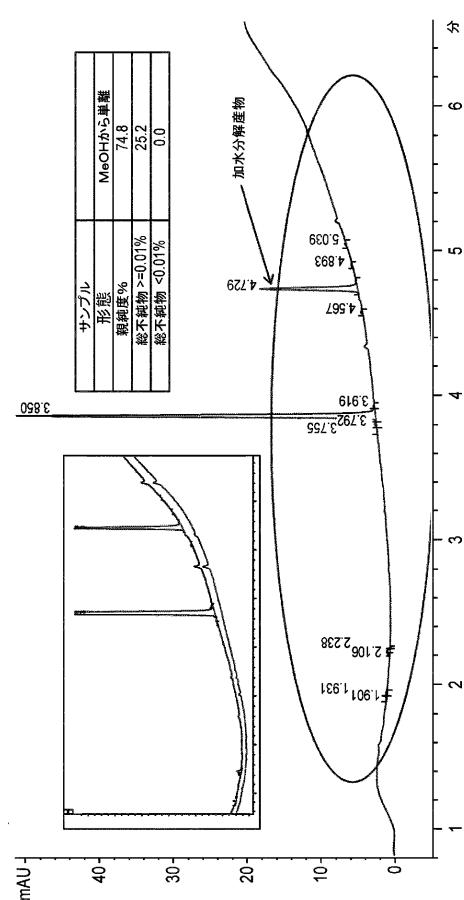


FIG.28

【図 29】

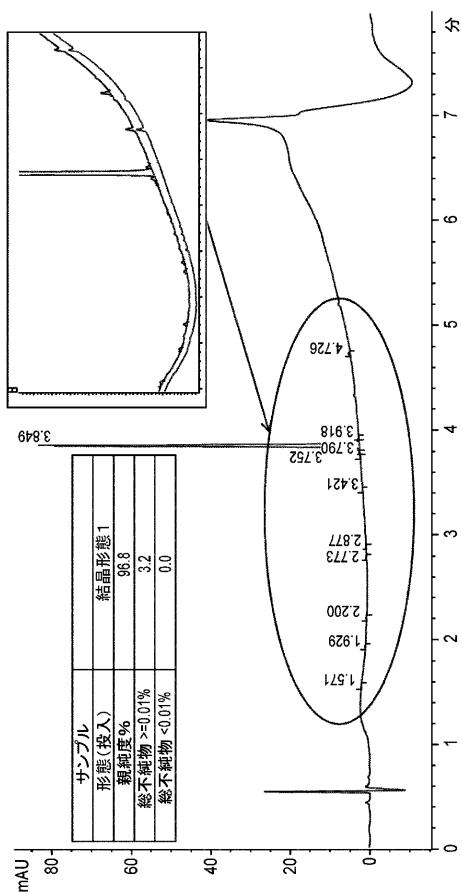


FIG. 29

【図 30】

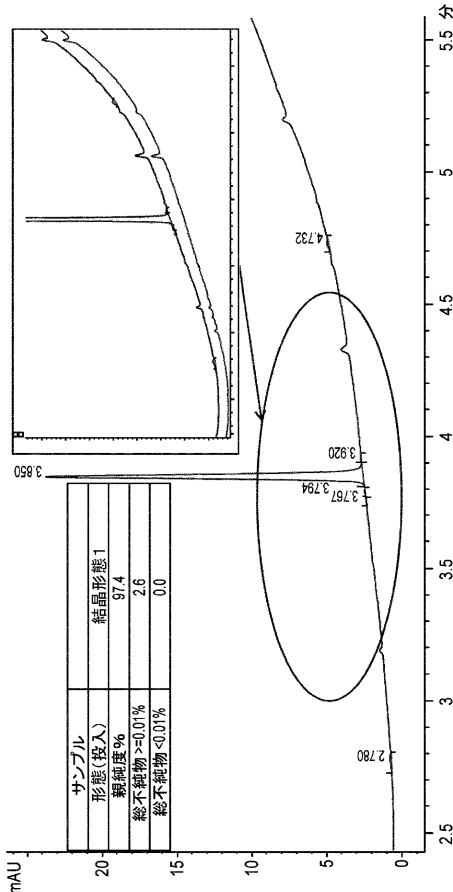


FIG. 30

【図 31】



FIG. 31

【図 32】

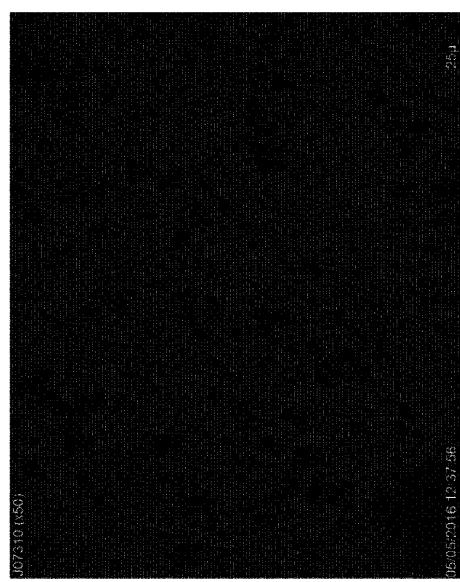


FIG. 32

【図33】

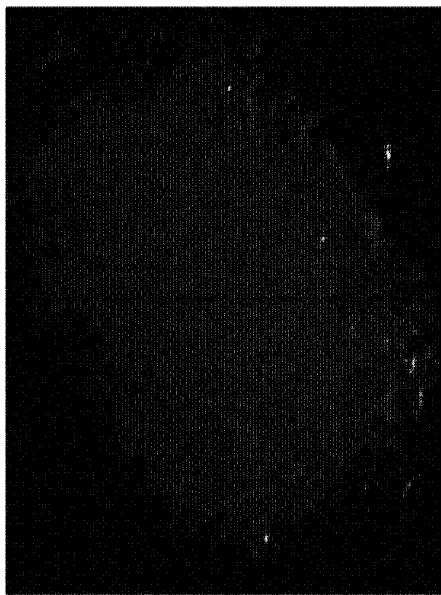


FIG.33

【図34】

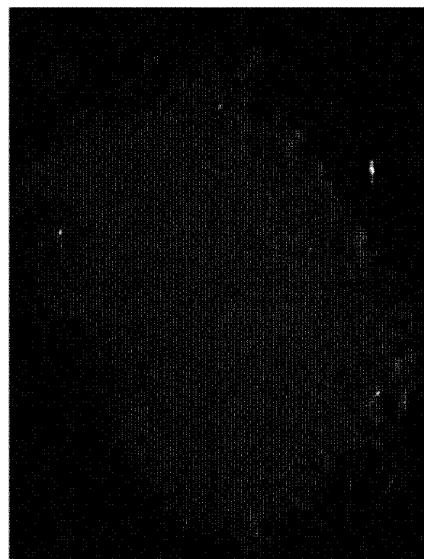


FIG.34

【図35】

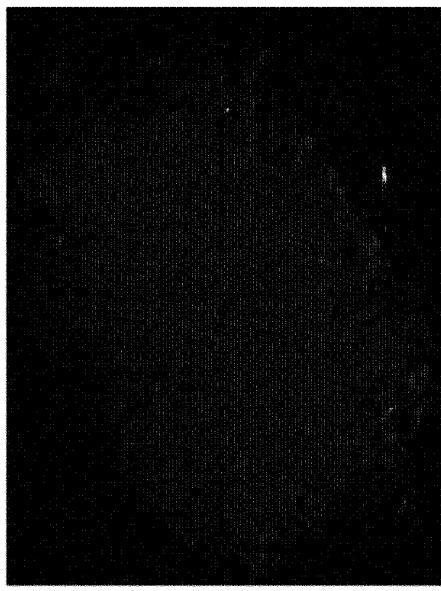


FIG.35

【図36】

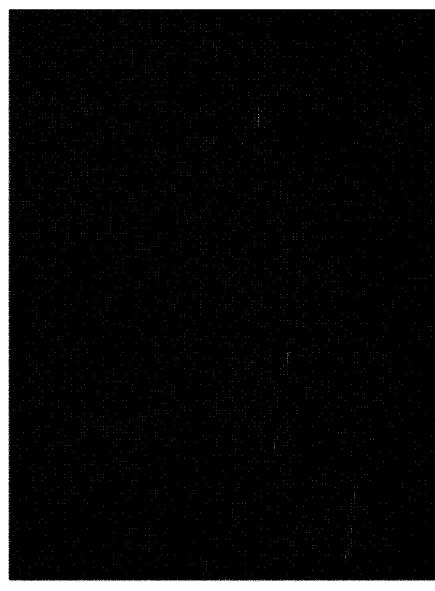


FIG.36

【図37】



FIG.37

【図38】

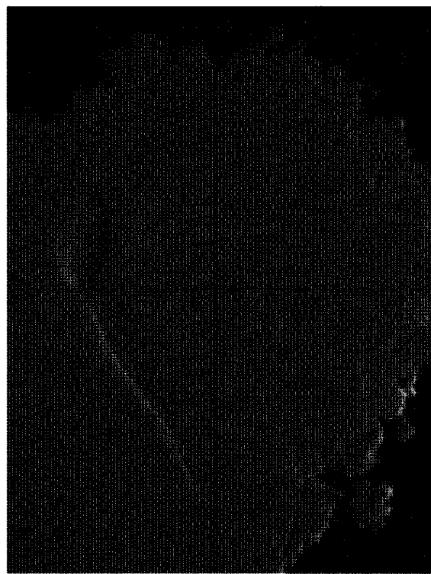


FIG.38

【図39】



FIG.39

【図40】

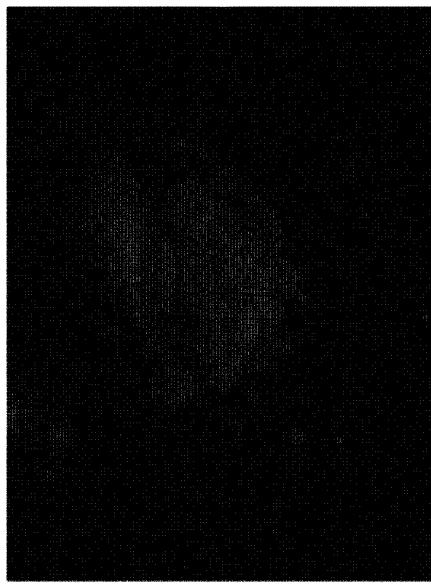


FIG.40

【図 4 1】

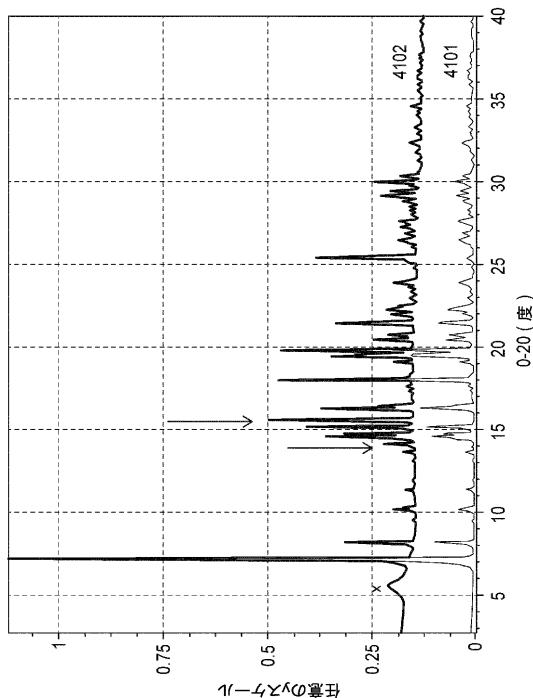


FIG. 41

【図 4 2】

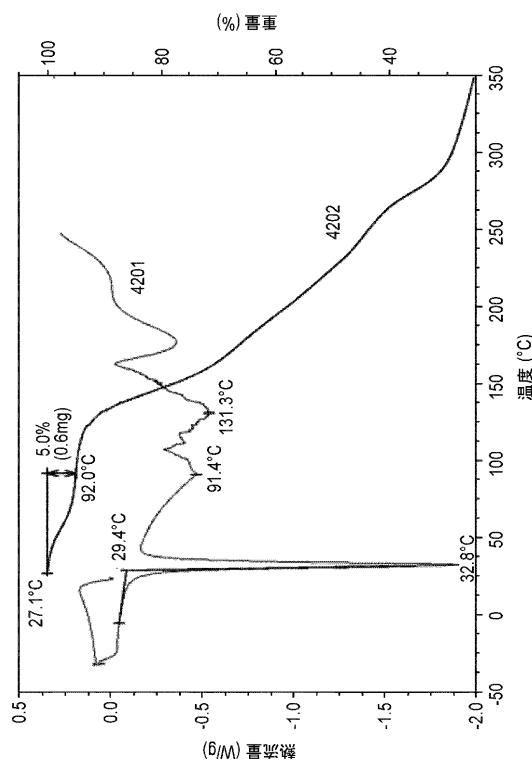


FIG. 42

【図 4 3】

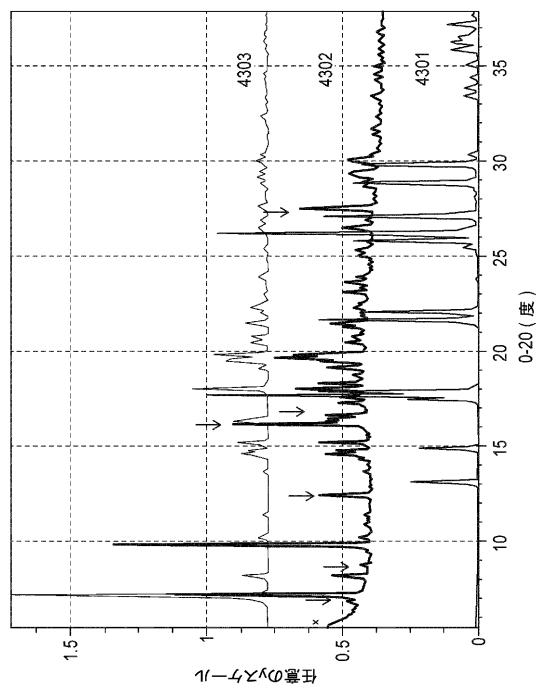


FIG. 43

【図 4 4】

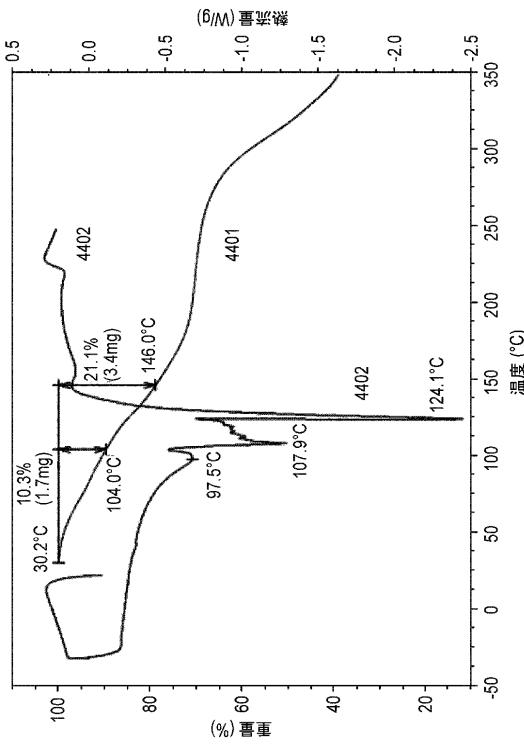


FIG. 44

【図 4 5】

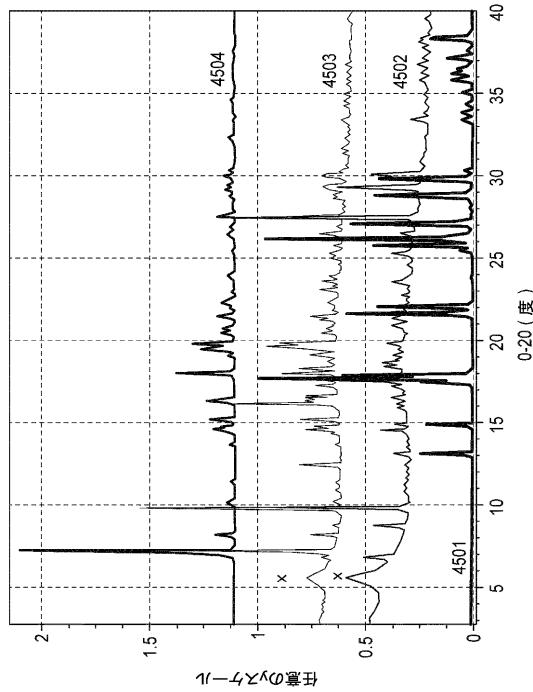


FIG. 45

【図 4 6】

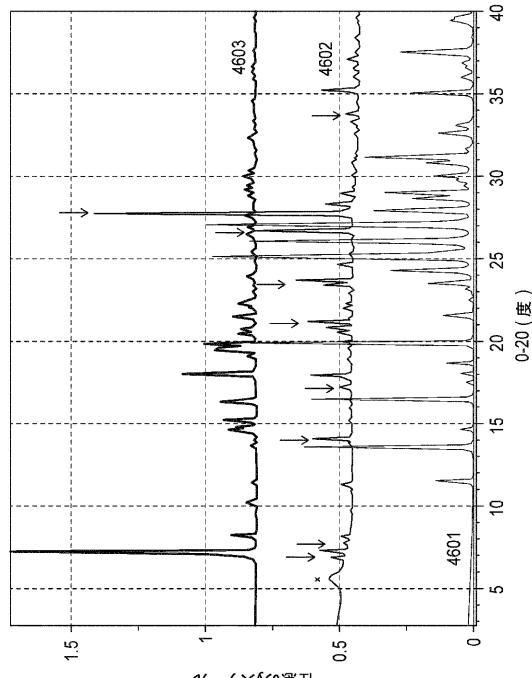


FIG. 46

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/070950

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/02 A61K31/407 A61P35/00
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)
C07D

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.
X	US 2005/288352 A1 (POTTS BARBARA C [US] ET AL) 29 December 2005 (2005-12-29) compound II-16; claims; example 3B -----	1-20
X	WO 2006/124902 A2 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]; DANISHEFSKY SAMUEL [US]; ENDO ATSUSHI) 23 November 2006 (2006-11-23) paragraph [00126] - paragraph [00128]; claims; example 1 ----- -/-	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

8 November 2017

15/11/2017

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

Gavriliu, Daniela

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/070950

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TAOTAO LING ET AL: "Concise Formal Synthesis of (-)-Salinosporamide A (Marizomib) Using a Regio- and Stereoselective Epoxidation and Reductive Oxirane Ring-Opening Strategy", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 75, no. 11, 4 June 2010 (2010-06-04), pages 3882-3885, XP055422546, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo100432g the whole document</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>MICHAEL MILLWARD ET AL: "Phase 1 clinical trial of the novel proteasome inhibitor marizomib with the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with melanoma, pancreatic and lung cancer based on in vitro assessments of the combination", INVESTIGATIONAL NEW DRUGS : THE JOURNAL OF NEW ANTICANCER AGENTS, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, B0, vol. 30, no. 6, 12 November 2011 (2011-11-12), pages 2303-2317, XP035131661, ISSN: 1573-0646, DOI: 10.1007/S10637-011-9766-6 the whole document</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/070950

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 2005288352	A1 29-12-2005	AU BR CA EP EP EP JP NZ US US WO	2005283141 A1 P10509824 A 2565235 A1 1812443 A2 2025679 A2 2266988 A1 2007535559 A 550910 A 2005288352 A1 2008070969 A1 2006028525 A2	A1 A A1 A2 A2 A1 A A A1 A1 A2	16-03-2006 09-10-2007 16-03-2006 01-08-2007 18-02-2009 29-12-2010 06-12-2007 30-06-2011 29-12-2005 20-03-2008 16-03-2006
WO 2006124902	A2 23-11-2006	US WO	2006287520 A1 2006124902 A2	A1 A2	21-12-2006 23-11-2006

フロントページの続き

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

(72)発明者 マンスフィールド, ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92078, サンマルコス, ヴィア カンシオン 16
40

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC15 EE01 FF02 GG03 HH01
4C086 AA01 AA03 CB22 MA01 MA04 NA03 ZB26 ZC20

【要約の続き】

て、マリゾミブを必要とする被験体に投与するために使用できるマリゾミブの純粋で安定なモルフィック形態が必要とされている。本開示は、マリゾミブの安定かつ純粋なモルフィック形態を教示する。