(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-522023
(P2023-522023A)
(43)公表日　令和5年5月26日(2023.5.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	113	4C065
A61P 33/06 (2006.01)		C07D	471/04	CSP	4C086
A61P 33/00 (2006.01)		A61P	33/06		
A61K 31/4745(2006.01)		A61P	33/00		
		A61K	31/4745		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全38頁）

(21)出願番号　特願2022-562632(P2022-562632)
(86)(22)出願日　令和3年4月14日(2021.4.14)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月13日(2022.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/059604
(87)国際公開番号　WO2021/209477
(87)国際公開日　令和3年10月21日(2021.10.21)
(31)優先権主張番号　20170197.6
(32)優先日　令和2年4月17日(2020.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　591032596
メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ ｍｉｔ ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国 デー－６４２９３ ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ ２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ Ｓｔｒ． ２５０，Ｄ－６４２９３ Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ Ｒｅｐｕｂｌｉｃ ｏｆ Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和 清司
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　４－［（７－クロロ－２－メトキシベンゾ［ｂ］［１，５］ナフチリジン－１０－イル）アミノ］－２，６－ビス（ピロリジン－１－イルメチル）フェノールおよびそれらの塩の

(57)【要約】
本発明は、新規結晶の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールおよびそれらの塩、ならびに同じものの製造のプロセス、および医薬製剤、およびマラリアなどの寄生虫感染の処置におけるそれらの使用に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
スルホン酸塩または遊離塩基形態を表す、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項２】
7.1°±0.2°、12.9°±0.2°、15.4°±0.2°、18.2°±0.2°および/または21.2°±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態Iとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項３】
7.8°±0.2°、15.0°±0.2°、17.6°±0.2°、20.7°±0.2°および/または23.3°±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態IIとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項４】
10.2°±0.2°、13.8°±0.2°、15.1°±0.2°、18.8°±0.2°および/または19.9°±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態IIIとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項５】
6.9°±0.2°、12.6°±0.2°、15.0°±0.2°、15.7°±0.2°および/または22.2°±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態IVとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項６】
6.9°±0.2°、15.7°±0.2°、17.5°±0.2°、22.2°±0.2°および/または25.4±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態Vとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項７】
6.7°±0.2°、9.3°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°および/または25.0°±0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態VIとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項８】
6.7°±0.2°、9.9°±0.2°、16.3°±0.2°、19.1°±0.2°、および/または24.3°±0.2の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターンを特徴とする、形態VIIとして指定される、請求項1に記載の4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態。
【請求項９】
医薬としての使用のための、請求項1～8のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１０】

寄生虫感染の処置および/または予防における使用のための、寄生虫感染が、好ましくはマラリア、またはプラスモジウム種により引き起こされる寄生虫感染である、請求項1～8のいずれか一項に記載の結晶化合物。

【請求項１１】

治療的に有効な量の請求項1～8のいずれか一項に記載の少なくとも1の結晶化合物を含む、医薬組成物が、好ましくは、治療的に有効な量の第２の薬理学的活性物質を含む、および薬理学的活性物質が、好ましくは抗マラリア性である医薬組成物。

【請求項１２】

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物以外の、薬学的に許容し得る賦形剤、助剤、アジュバント、希釈剤、キャリアおよび/または追加の薬学的活性物質からなる群から選択される少なくとも1の追加の化合物をさらに含む請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

治療的に有効な量の請求項1～8のいずれか一項に記載の少なくとも1の結晶化合物および/または請求項11または12に記載の少なくとも1の医薬組成物、および、治療的に有効な量の請求項1～8のいずれか一項に記載の結晶化合物以外の少なくとも1のさらなる薬理学的活性物質を含む、さらなるものは好ましくは抗マラリア剤であるキット。

【請求項１４】

処置するためおよび／または予防するための方法であって、治療的に有効な量の請求項1～8のいずれか一項に記載の結晶化合物をかかる処置を必要とするヒトへ投与することを含む、前記方法。

【請求項１５】

請求項1～8のいずれか一項に記載の結晶の改変の製造のためのプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

技術分野

本発明は、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールおよびそれらの塩の新規結晶の、ならびにその製造プロセス、および医薬製剤、およびそれらの使用に関する。

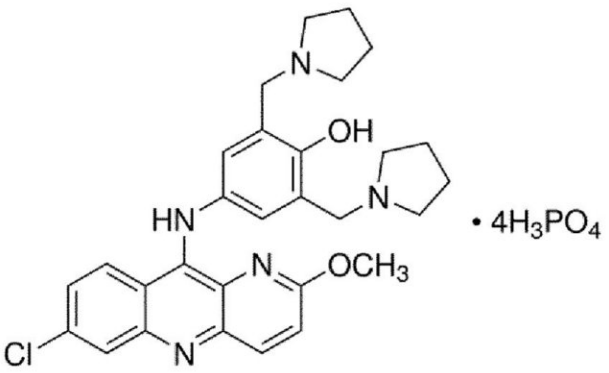
【背景技術】

【０００２】

本発明の背景

ピロナリジン((4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールテトラホスファート)は、 市販の抗マラリア剤であり、1970年にInstitute of Chinese Parasitic Disease, Chinese Academy of Preventative Medicineにて最初に合成された。市販のAPIピロナリジンは、下記に示されるテトラホスファート塩である:

【化１】



【０００３】

ピロナリジンのテトラホスファート塩一水和物形態はまた、CN 105461713 Aに記載される。

ピロナリジンの固定用量配合剤（2つの原薬を含む単回投与固形製剤）における潜在的な使用に関し、市販のAPI(テトラホスファート塩)の使用は、テトラホスファート塩存在内の不活性質量の高い重量画分(無水テトラホスファート中のテトラホスファート対イオンに起因する43 wt%)および強い吸水挙動のために、特定の欠点を有する。

市販のAPIは、40% rhと80% rhとの間の水の取り込みの差に基づき(実験セクションの例1に記載される実験データを参照)。Ph. Eur.に従い吸湿性として分類される。ピロナリジンの吸湿性は、薬物の製造および保管中に水の取り込みが大幅に増加するリスクに起因して、相対湿度が高い場合の製造挙動および物理的安定挙動の点で特に不利である。

【０００４】

化合物の異なる塩形態は、異なる特性を有し得ることが知られており、このため、薬学的活性成分の異なる塩形態は、製剤、溶解プロファイル、安定性または貯蔵寿命を改善するための基礎を提供し得る。異なる塩はまた、異なる多形形態を生じさせ得るところ、医薬成分の特性および特徴を改善する追加の機会を提供し得る。

材料科学における多型は、固体材料が、結晶格子内の分子の異なる配置および/または配座を持つ2つ以上の結晶形で存在する能力である。溶媒和物は、結晶構造内に組み込まれた化学量論量または非化学量論量の溶媒を含有する結晶性固体付加体である。組み込まれた溶媒が水である場合、溶媒和物は一般に水和物としても知られる。多形は、粉末X線回折(XRD)、熱重量分析、示差走査熱量測定などの様々な技法によって互いに区別され得る。これらの技法の１以上を使用して、特定の多形を特徴付け、化合物の異なる多形形態は区別され得る。

【０００５】

固体材料の異なる多形(溶媒和形態を包含する)は、融点、化学反応性、見かけの溶解度、溶解速度、蒸気圧、吸湿性、粒子形状、流動性、圧縮性、密度などの異なる特性を有してもよい。これらの特性は、固体原体を加工および製造する能力、および、薬物の安定性、溶解性、およびバイオアベイラビリティに直接影響を与え得る。したがって、多型は薬物の品質、安全性、有効性に影響を与え得る。例えば、準安定な医薬固体形態は、環境条件の変化または時間の経過に応じて、その結晶構造または溶媒和物/脱溶媒和物を変化させ得る。その結果、固体物質の異なる多形間で安定性と貯蔵寿命が異なってもよい。薬学的に有用な化合物の新しい多形形態および溶媒和物は、医薬生成物の性能特徴を改善する機会を提供することができる。

本発明の目的は、特にAPI実体中の不活性質量のより低い重量分率および改善された水の取り込み挙動などの医薬開発に有益な固体状態特性の塩を示す、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの新しい形態を提供することであった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明の説明

本発明は、医薬品開発に有益な固体状態特性を有する4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの新規結晶形態を提供する。とりわけ、本発明の新規結晶形態は、API実体に不活性な質量がほとんどまたは全くなく、（市販のテトラホスファート塩と比較して）改善された水の取り込み挙動を示すところ、医薬品開発の観点から有利である。

とりわけ、本発明は、以下の新規固体状態形態を提供する:

【課題を解決するための手段】

【０００７】

・新規結晶のトシラート塩形態 - 形態Iと称する;

・新規結晶のベシラート塩形態 - 形態IIと称する;

・新規結晶のヘミエジシレート塩形態 - 形態IIIと称する;
・新規結晶のナプシレート塩形態 - 形態IVと称する;
・新規結晶のナプシレート塩形態 - 形態Vと称する;
・無水遊離塩基形態VI；および
・無水遊離塩基形態VII。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】図形態Iaは形態Iの典型的な粉末X線ディフラクトグラムを示す；
【図２】図形態Ibは形態Iの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図３】図形態Icは形態Iの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図４】図形態Idは形態Iの典型的な水蒸気収着等温線を示す;
【図５】図形態IIaは形態IIの典型的な粉末X線ディフラクトグラムを示す;
【図６】図形態IIbは形態IIの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図７】図形態IIcは形態IIの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図８】図形態IIdは形態IIの典型的な水蒸気収着等温線示す;
【図９】図形態IIIaは形態IIIの典型的な粉末X線ディフラクトグラム示す;
【図１０】図形態IIIbは形態IIIの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図１１】図形態IIIcは形態IIIの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図１２】図形態IIIdは形態IIIの典型的な水蒸気収着等温線示す;
【図１３】図形態Ivaは形態IVの典型的な粉末X線ディフラクトグラム示す;
【図１４】図形態IVbは形態IVの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図１５】図形態IVは形態IVの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図１６】図形態IVdは形態IVの典型的な水蒸気収着等温線示す;
【図１７】図形態Vaは形態Vの典型的な粉末X線ディフラクトグラム示す;
【図１８】図形態Vbは形態Vの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図１９】図形態Vcは形態Vの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図２０】図形態Vdは形態Vの典型的な水蒸気収着等温線を示す;
【図２１】図形態VIaは形態VIの典型的な粉末X線ディフラクトグラムを示す;
【図２２】図形態VIbは形態VIの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図２３】図形態VIcは形態VIの典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図２４】図形態VIdは形態VIの典型的な水蒸気収着等温線を示す;
【図２５】図形態VIIaは形態VIIの典型的な粉末X線ディフラクトグラムを示す;
【図２６】図形態VIIbは形態VIIの典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図２７】図形態VIIcは3の典型的なＴＧＡスキャンを示す;
【図２８】図形態VIIdは形態VIIの典型的な水蒸気収着等温線示す;
【図２９】図テトラホスファートaはテトラホスファート(先行技術形態)の典型的な粉末X線ディフラクトグラムを示す;
【図３０】図テトラホスファートbはテトラホスファート(先行技術形態)の典型的なＤＳＣスキャンを示す;
【図３１】図テトラホスファートcはテトラホスファート(先行技術形態)の典型的なＴＧＡスキャンを示す；および
【図３２】図テトラホスファートdはテトラホスファート(先行技術形態)の典型的な水蒸気収着等温線を示す。

【０００９】

別様に述べられない限り、本発明は、化学的に純粋なピロナリジンおよびその塩の固体状態形態を記載する（ＮＭＲ分析による化学的純度≧９８％）。

すべての形態は、例として、Rolf Hilfiker, ‘Polymorphism in the Pharmaceutical Industry’, Wiley-VCH. Weinheim 2006 (Chapter 6: X-Ray Diffraction, Chapter 6: Vibrational Spectroscopy, Chapter 3: Thermal Analysis, Chapter 9: Water Vapour Sorption, and references therein) and H.G. Britt

ain, ‘Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Vol. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1999(Chapter 6およびその参照)において見出される標準的な方法に従って特徴付けされる。

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、X線粉末回折測定は単色Cu-Kα1放射線波長1.5406Åを使用して行う。さらに、別様に述べられない限り、X線粉末回折測定は室温にて行われる。

【００１０】

ピロナリジンおよびその塩の固体状態形態は、結晶形態または結晶の形態を含む。本明細書に使用されるとき、固体状態形態、結晶形態、結晶の形態、多形体および多形形態は互換的に使用される。

結晶形態は、本明細書において、図に「実質的に示される」または「示される」グラフデータによって特徴付けられると言及され得る。かかるグラフデータは、例えば、粉末X線回折ディフラクトグラムおよびDSCまたはTGAを包含する。グラフデータは、ピーク位置および/または相対強度の数値を参照することによって説明できない、または容易に説明できない特定の固体状態形態を定義するのに役立つ追加の技術情報を提供し得る。当業者は、データのかかるグラフ表示が、小さな変動の影響を受け得る、例として、相対的なピーク強度とピーク位置は、機器の応答やサンプルの濃度と純度の変動などの要因により異なり得ることを理解する。当業者は、本明細書の図に示されるグラフデータを、未知の結晶形について生成されたグラフデータと比較し、2組のグラフデータが同じ結晶形または2つの異なる結晶形を特徴付けているか否かを容易に確認することができるであろう。

【００１１】

固体状態形態は、例えば、一群の特定のピークを有するX線粉末ディフラクトグラムパターンによって、または、図に示されるとおりのX線粉末ディフラクトグラムによって、または、その組み合わせ（またはこれらのデータの組み合わせ）などによって、より異なるデータ群から選択される分析データによって特徴付けられるものとして参照されてもよい。これらの表現、例として「その組み合わせ」は、当業者が列挙された特徴的な分析データの任意の組み合わせを使用して固体状態形態を特徴付けることができることを意図している。例えば、当業者は、一群、例えば、４つ、５つまたは６つの特徴的なX線粉末回折図ピークを使用して、結晶形を特徴付け、および、粉末回折図で観察される１つ以上の追加の特徴、例えば、追加のピーク、特徴的なピーク形状、ピーク強度、または粉末X線粉末ディフラクトグラムパターンにおけるいくつかの位置でのピークの不在さえも特徴付けを補足することができる。代替的に、当業者は、例えば、４、５、６、７、８、９、または１０個の特徴的な粉末X線粉末回折図ピークの群を使用して結晶形を特徴付け、および別の分析方法を使用して、例えば、特徴付けられている結晶形のDSCサーモグラムの特徴を使用して観察された1つまたは複数の追加の特徴で、その特徴付けデータを補足することができる。

【００１２】

本明細書に記載の結晶形態（または多形）は、純粋である、または他の結晶（または多形形態）を実質的に含まない。本明細書に使用されるとき、結晶形態が、例えばPXRDによって測定される対象化合物の任意の他の既知の形態を１０％以下しか含有しないことを意味する。

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、用語「粉末」は、粒子または顆粒の形態における固体化合物を指し、ここで粒子または顆粒は、注がれ（poured）てもよい。

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、DSC測定は、加熱速度5 K/minで、50 mL/min窒素パージガスを使用してMettler-Toledo DSC 821で行われる。

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、TGA 測定は、加熱速度5 K/minで、50 mL/min窒素パージガスを使用してMettler-Toledo DSC 821で行われる。

【００１３】

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、水蒸気吸着等温線測定は、SMSからDVS-1またはDVS-固有のシステムで行われる。

本明細書に使用されるときおよび別様に述べられない限り、用語「無水」は、TGAにより測定される1％以下(w/w)の水または有機溶媒のいずれかを含有する結晶材料を指す。本発明の文脈において、化合物の無水固体状態形態は、結晶内に定義される量の結晶水(または他の溶媒)を含有しない形態を指す。

本明細書に使用されるとき、別様に述べられない限り、用語「溶媒和物」は、結晶構造において溶媒を組み込まれた結晶形態を指す。溶媒が水であるとき、かかる形態は、しばしば「水和物」と称される。

以下の略語は、本明細書において使用される略語を指す：：イソ-BuOH(イソ-ブタノール)、n-BuOH(n-ブタノール)、dec(変質)、DSC(示差走査熱量測定)、DI(脱イオン化)、DMSO(ジメチルスルホキシド) EtOH(エタノール)、FeSSIF (飽食状態模擬腸液（Fed State Simulated Intestinal Fluid）)、FaSSIF (絶食状態模擬腸液（Fasted-State Simulated Intestinal Fluid）)、g(グラム)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、hr(hour)、MHz(メガヘルツ)、MeOH(メタノール)、min(分)、mL(ミリリットル)、mmol(ミリモル)、mM(ミリモラー)、mp(融点)、MS(質量分析)、MW(マイクロ波)、NMR(核磁気共鳴)、Ph.Eur.(Pharmacopoea Europaea)、PTFE(ポリテトラフルオロエチレン)、2-PrOH(2-プロパノール)、RH(相対湿度)、RT(室温)、TGA(熱重量分析)、THF(テトラヒドロフラン)、TMS(トリメチルシリル)、UV(紫外線)、wt%(重量パーセント)、X線粉末ディフラクトグラム(XRPD)、粉末X線回折(PXRD)。

【００１４】

一側面において、本発明は、形態Iと示される4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態を提供する。結晶形態Iは、トシラート塩でありおよび以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられる:

a)7.1°± 0.2°、12.9°± 0.2°,15.4°±0.2°、18.2°± 0.2°および/または21.2°± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターン；

b)7.1° ± 0.2°、12.9° ± 0.2°,15.4° ± 0.2°、18.2° ± 0.2°および/または21.2° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有し、および、11.9° ± 0.2°、14.1° ± 0.2°、14.6° ± 0.2°、16.7° ± 0.2°および/または 19.3° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、１、２、３、４、または５の追加のピークを有する粉末X線回折パターン；

c)表の形態Iに従う粉末X線回折パターン；または

d)図の形態Iaに実質的に示されるXRPDパターン。

図の形態ＩａのXRPDに対応するピークリストを表の形態Ｉに示す。

【００１５】

【表１】

表の形態Ｉ：形態Ｉの粉末Ｘ線ピークリスト

No.	°２θ（Cu-Kα$_1$ 放射線）± 0.2°
1	7.1
2	9.1
3	11.9
4	12.9
5	14.1
6	14.6
7	15.4
8	16.1
9	16.7
10	17.6
11	18.2
12	18.8
13	19.3
14	20.2
15	21.2
16	21.9
17	22.8
18	26.7

【００１６】

トシラート塩形態Ｉは、以下の物理的な特性によってさらに特徴付けられてもよい：

－トシラート含量:1.05 eq.のトシラート;

－トシレート形態Ｉの熱挙動は、～135℃の小さな吸熱現象と151℃の融点を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図形態1bおよび形態1cに示す。TTGAは、変質前に１wt%未満の極めて小さな重量損失を示す。

－形態Ｉの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで中程度の水の取り込みレベル2.4 wt%を示す。トシラート塩形態Ｉは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、吸湿性として分類され得る。形態Ｉの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態Idに示す。

－絶食状態模擬腸液[FaSSIF、pH 6.5]中の形態Ｉの37℃での溶解レベルは、夫々、約0.56 mg/mL(15 min後)、約0.55 mg/mL(60 min後)、および約0.54 mg/mL(120 min後)である。

形態Ｉは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。

【００１７】

一側面において、本発明は、形態IIと示される4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールの結晶形態を提供する。結晶形態IIは、ベシラート塩でありおよび以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられる:

a)7.8° ± 0.2°、15.0° ± 0.2°、17.6° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°および/または23.3° ± 0.2° の回折角度(2シータ)にて、1、2、3、4、または5のピークを有する粉末X線回折パターン；
b)7.8° ± 0.2°、15.0° ± 0.2°、17.6° ± 0.2°、20.7° ± 0.2°および/または23.3° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、1、2、3、4、または5のピークを有し、および8.7° ± 0.2°、12.6° ± 0.2°、16.1° ± 0.2°、18.3° ± 0.2°および/または19.1° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、1、2、3、4、または5の追加のピークを有する粉末X線回折パターン；
c)表の形態IIに従う粉末X線回折パターン；または
d)図の形態IIに実質的に示されるXRPDパターン。

図の形態IIaのXRPDに対応するピークリストを表の形態IIに示す。

【００１８】

【表２】

表の形態 II:形態 II の粉末 X 線ピークリスト

No.	°2θ (Cu-Kα$_1$ 放射線) ± 0.2°
1	7.8
2	8.7
3	12.6
4	15
5	16.1
6	17.6
7	18.3
8	19.1
9	20.7
10	21.4
11	23.3
12	24
13	24.7
14	25.5
15	26.1
16	7.8

【００１９】

形態IIのベシラート塩は以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:
－ベシラート含量1.15 eq.ベシラート;
－ベシレート形態IIの熱挙動は、126℃にて小さな吸熱現象と171℃の融点を示す。TG

Aは、変質前に1 wt%未満の極めて小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態IIbおよび形態IIcに示す。
―形態IIの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～90% rhで極めて小さい水の取り込みレベル1.4 wt%を示す。ベシラート塩形態IIは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、わずかに吸湿性として分類され得る。形態IIの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態IIdに示す。
－絶食状態模擬腸液 [FaSSIF、pH 6.5]中の形態IIの37℃での溶解レベルは、夫々、約0.45 mg/mL(15 min後)、約0.44 mg/mL(60 min後)、および約0.44 mg/mL(120 min後)である。
形態IIは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。

【００２０】

別の側面において、本発明は、形態IIIとして示される、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールを提供する。結晶形態IIIはヘミエジシレートであり、および以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられ得る:
a)10.2° ± 0.2°、13.8° ± 0.2°、15.1° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°および/または19.9° ± 0.2°の回折角度2シータにて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターン；
b)10.2° ± 0.2°、13.8° ± 0.2°、15.1° ± 0.2°、18.8° ± 0.2°および/または19.9° ± 0.2°の回折角度2シータにて、１、２、３、４、または５のピークを有し、および、11.8° ± 0.2°、17.7° ± 0.2°、20.6° ± 0.2°、21.2° ± 0.2°および/または23.2の回折角度2シータにても、１、２、３、４、または５の追加のピークを有する粉末X線回折パターン；
c)表の形態IIIに従う粉末X線回折パターン；または
d)図の形態IIIaに実質的に示されるXRPDパターン、
図の形態IIIaのXRPDに対応するピークリストを表の形態IIIに示す。

【００２１】

【表３】

表の形態 III：形態 III の粉末 X 線ピークリスト

No.	°２θ（Cu-Kα$_1$ 放射線）± 0.2°
1	10.2
2	11.8
3	12.5
4	13.8
5	15.1
6	15.5
7	15.9
8	17.7
9	18.8
10	19.2
11	19.9
12	20.3
13	20.6
14	21.2
15	21.7
16	22.5
17	23.2
18	23.7

【００２２】

ヘミエジシレート塩形態IIIは、は以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:

－エジシレート含量: 0.5 eq.エジシレート

－熱挙動は、220℃にて重なり合った融解/変質を示す。TGAは、変質前に1 wt%未満の極めて小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態IIIbおよび形態IIIcに示す。

―形態IIIの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40 ～ 80% rhで水の取り込みレベル1.5 wt%を示す。形態IIIは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、わずかに吸湿性として分類され得る。形態IIIの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態IIIdに示す。

－絶食状態模擬腸液 [FaSSIF、pH 6.5]中の形態IIIの37℃での溶解レベルは、夫々、約0.46 mg/mL(15 min後)、約0.48 mg/mL(60 min後)、および約0.47 mg/mL(120 min後)である。

形態IIIは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。形態IIIは、Ph.Eur.に従い、わずかに吸湿性であるが、この形態は、高いRHレベル(最大90% RH)に曝露されても水和物を形成する傾向を示さない。

【００２３】

別の側面において、本発明は、形態IVとして示される、4-[(7-クロロ-2-メトキシベン

ゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールを提供する。結晶形態IVはナプシレート塩であり、および以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられ得る:
a)6.9° ± 0.2°、12.6° ± 0.2°、15.0° ± 0.2°、15.7° ± 0.2°および/または22.2° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、1、2、3、4、または5のピークを有する粉末X線回折パターン;
b)6.9° ± 0.2°、12.6° ± 0.2°、15.0° ± 0.2°、15.7° ± 0.2°および/または22.2° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、1、2、3、4、または5のピークを有し、および9.5° ± 0.2°、17.2° ± 0.2°、18.7° ± 0.2°、19.7° ± 0.2°および/または20.8° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、1、2、3、4、または5の追加のピークを有する粉末X線回折パターン;
c)表の形態IVに従う粉末X線回折パターン;または
d)図の形態IVaに実質的に示されるXRPDパターン。
図の形態IVaのXRPDに対応するピークリストを表の形態IVに示す。

【００２４】
【表４】

表の形態 IV：形態 IV の粉末 X 線ピークリスト

No.	°2θ (Cu-Kα$_1$ 放射線) ± 0.2°
1	6.6
2	6.9
3	9.5
4	10.9
5	12.6
6	13.9
7	15
8	15.7
9	16.7
10	17.2
11	17.5
12	18.7
13	19
14	19.7
15	20.2
16	20.8
17	21.6
18	22.2

【００２５】
ナプシレート塩形態IVは、以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:
－ナプシレート含量(NMRにより決定):1 eq.ナプシレート
－形態IVの熱挙動は、～169℃にて融点を示す。TGAは、変質前に1 wt% 未満の極め

て小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態IVbおよび形態IVcに示す。
－形態IVの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで水の取り込みレベル0.6 wt%を示す。形態IVは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、わずかに吸湿性として分類され得る。形態IVの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態IVdに示す。
－絶食状態模擬腸液[FaSSIF、pH 6.5]中の形態IVの37℃での溶解レベルは、夫々、約0.17 mg/mL(15 min後)、約0.56 mg/mL(60 min後)、および約0.82 mg/mL(120 min後)である。
形態IVは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。形態IVは、Ph.Eur.に従い、わずかに吸湿性であるが、この形態は、高いRHレベル(最大90% RH)に曝露されても水和物を形成する傾向を示さない。

【００２６】

別の側面において、本発明は、形態 Vとして示される、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールを提供する。結晶形態Vはナプシレート形態であり、および以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられ得る:
a)6.9° ± 0.2°、15.7° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、22.2° ± 0.2°および/または25.4 ± 0.2°の回折角度(２シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターン;
b)6.9° ± 0.2°、15.7° ± 0.2°、17.5° ± 0.2°、22.2° ± 0.2°および/または25.4 ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有し、および 20.8° ± 0.2°、21.7° ± 0.2°および/または29.3° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、１、２、３、４、または５の追加のピークを有する粉末X線回折パターン;
c)表の形態Vに従う粉末X線回折パターン；または
d)図の形態Vaに実質的に示されるXRPDパターン。
図の形態ＶａのXRPDに対応するピークリストを表の形態Vに示す。

【００２７】

【表５】

表の形態Ｖ：形態Ｖの粉末Ｘ線ピークリスト

No.	°２θ (Cu-Kα$_1$ 放射) ± 0.2°
1	6.9
2	15.7
3	17.5
4	20.8
5	21.7
6	22.2
7	25.4
8	29.3

【００２８】

ナプシレート塩形態Vは、以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:
－ナプシレート含量(NMRにより決定):1 eq.ナプシレート
－形態Vの熱挙動は、～169℃にて融点を示す。TGAは、変質前に1 wt%未満の極めて小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態Vbおよび形態Vcに示

す。

―形態Vの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで水の取り込みレベル0.6 wt%を示す。形態Vは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、わずかに吸湿性として分類され得る。形態Vの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態Vdに示す。

―絶食状態模擬腸液 [FaSSIF、pH 6.5]中の形態Vの37℃での溶解レベルは、夫々、約0.17 mg/mL(15 min後)、約0.56 mg/mL(60 min後)、および約0.82 mg/mL(120 min後)である。

形態Vは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。形態Vは、Ph.Eur.に従い、非吸湿性であり、および高いRHレベル(最大90% RH)に曝露されても水和物を形成する傾向を示さない。

【００２９】

別の側面において、本発明は、形態VIとして示される、 4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールを提供する。結晶形態 VIは遊離塩基形態であり、および以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられ得る:

a)6.7° ± 0.2°、9.3° ± 0.2°、16.1° ± 0.2°、19.4° ± 0.2°および/または25.0° ± 0.2°の回折角度(２シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターン;

b)6.7° ± 0.2°、9.3° ± 0.2°、16.1° ± 0.2°、19.4° ± 0.2°および/または25.0° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有し、および10.0° ± 0.2°、11.0° ± 0.2°、13.4° ± 0.2°、14.5° ± 0.2°および/または20.7° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、１、２、３、４、または５の追加のピークを有する粉末X線回折パターン;;

c)表の形態VIに従う粉末X線回折パターン；または

d)図の形態VIaに実質的に示されるXRPDパターン。

図の形態VIaのXRPDに対応するピークリストを表の形態VIに示す。

【００３０】

【表６】

表の形態VI：形態VIの粉末X線ピークリスト

No.	°２θ（Cu-Kα$_1$ 放射線）± 0.2°
1	6.7
2	9.3
3	10.0
4	11.0
5	12.0
6	13.4
7	14.5
8	15.7
9	16.1
10	17.2
11	17.9
12	18.8
13	19.0
14	19.4
15	20.1
16	20.7
17	24.7
18	25.0
19	27.0

【００３１】

遊離塩基形態VIは、以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:

－形態VIの熱挙動は、～174℃にて小さい吸熱現象を示す。TGAは、変質前に1wt%未満の極めて小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態VIbおよび形態VIcに示す。

―形態VIの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで水の取り込みレベル0.1 wt%を示す。形態VIは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、非吸湿性として分類され得る。形態VIの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態VIdに示す。

－形態VIは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。形態VIは、Ph.Eur.に従い、非吸湿性であり、および高いRHレベル(最大98% RH)に曝露されても水和物を形成する傾向を示さない。

別の側面において、本発明は、形態VIIとして示される、4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノールを提供する。結晶形態VIIは、以下のデータおよびこれらのデータの組み合わせにより特徴付けられ得る:

a)6.7° ± 0.2°、9.9° ± 0.2°、16.3° ± 0.2°、19.1° ± 0.2°、および/または24.3° ± 0.2°回折角度(２シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有する粉末X線回折パターン;

b)6.7° ± 0.2°、9.9° ± 0.2°、16.3° ± 0.2°、19.1° ± 0.2°,および/または24.3° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にて、１、２、３、４、または５のピークを有し、および 17.6° ± 0.2°、19.8° ± 0.2°、25.0° ± 0.2°および/または25.5° ± 0.2°の回折角度(2シータ)にても、１、２、３、または４の追加のピークを有する粉末X線回折パターン;
c)表の形態VIIに従う粉末X線回折パターン；または
d)図の形態VIIaに実質的に示されるXRPDパターン。
図の形態VIIaのXRPDに対応するピークリストを表の形態VIIに示す。

【００３２】

【表７】

表の形態 VII：形態 VII の粉末 X 線ピークリスト

No.	°2θ（Cu-Kα$_1$ 放射線）± 0.2°
1	6.7
2	9.9
3	16.3
4	17.6
5	19.1
6	19.8
7	24.3
8	25.0
9	25.5

【００３３】

遊離塩基形態VIIは、以下の物理的な特性によりさらに特徴付けられてもよい:
－形態VIIの熱挙動は、183℃にて融点を示す。TGAは、変質前に1 wt% 未満の極めて小さな重量損失を示す。DSCおよびTGAプロファイルを図の形態VIIbおよび形態VIIbに示す。

―形態VIIの水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで水の取り込みレベル0.1 wt%を示す。形態VIIは、Ph.Eur.に従い、水の取り込み量の差40～80% rh(セクション5.11.)に基づき、非吸湿性として分類され得る。形態VIIの水蒸気収着等温線(25℃)を図の形態VIIdに示す。

形態VIIは、極めて良好な結晶化度を示し、水和物形態である。形態VIIは、Ph.Eur.に従い、非吸湿性であり、および高いRHレベル(最大98% RH)に曝露されても水和物を形成する傾向を示さない。

一般に、無水固体状態形態は、固体原体の加工および/または製造に関して特に好ましいところ、無水物は熱処理時の脱水による相変換のリスクがないからである。

本発明のさらなる側面において、本発明に従う結晶化合物は、医薬品として使用するために提供される。

本発明は、マラリアの処置および／または予防に使用するための本発明に従う結晶化合物にも関する。

本明細書に定義されるとおりのマラリアの処置および/または予防は、Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae および／または Plasmodium knowlesiにより引き起こされる感染の処置および/または予防を包含する。

加えて、本発明は、治療的に有効な量の本発明に従う少なくとも１つの結晶化合物を含む医薬組成物に関する。特定の態様において、医薬組成物は、生理学的に許容される賦形

剤、助剤、アジュバント、希釈剤、キャリアおよび／または本発明に従う結晶化合物以外の追加の薬理学的活性物質（活性成分、薬物）からなる群から選択される少なくとも１つの追加の化合物をさらに含む。

【００３４】

本発明はさらに、治療的に有効な量の本発明に従う少なくとも1の結晶化合物および/または本発明に従う少なくとも1の医薬組成物、および、治療的に有効な量の本発明に従う結晶化合物以外の少なくとも1のさらなる薬理学的活性物質（活性成分、薬物）を網羅する。

本発明はさらに、処置するためおよび／または予防するための方法であって、本発明に従う結晶化合物の治療的に有効な量をかかる処置を必要とするヒトへ投与することを含む、前記方法を網羅する。

本発明の生成物は、本発明の生成物または他の物質が実用性を有する疾患または状態の処置、予防、抑制または寛解において、１以上の他の薬理学的活性物質（成分、薬物）と組み合わせて使用され得る。典型的には、薬物の組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも安全または効果的である、または組み合わせは、個々の薬物の相加特性に基づいて予想されるよりも安全または効果的である。かかる他の薬物は、本発明の生成物と同時にまたは連続的に一般的に使用される経路および量で投与され得る。本発明の生成物が１つ以上の他の薬物と同時に使用されるとき、かかる他の薬物と本発明の生成物とを含有する組み合わせ生成物が好ましい。しかしながら、併用療法はまた、本発明の生成物および１つ以上の他の薬物が異なる重複するスケジュールで投与される療法を包含する。他の活性成分と組み合わせて使用されるとき、本発明の生成物または他の活性成分またはその両方は、各々が単独で使用されるときよりも低用量で効果的に使用できると企図される。したがって、本発明の医薬組成物（本明細書に記載の医薬組成物）は、本発明の生成物に加えて、１以上の他の活性成分を含有するものを包含する。

【００３５】

本発明の生成物と組み合わせて投与、および、個別に投与され得る、または同じ医薬組成物における他の薬理学的活性物質(活性成分、薬物)の例は、これらに限定されないが、とりわけ以下の化合物などの抗マラリア剤を包含する：

アルテミシニンまたはアルテミシニン誘導体(アルテメーテル、アルテスネートまたはジヒドロアルテミシニンなどの)、メフロキン、キニーネ、シクログアニル、プログアニル、メトホルミン、ドキシサイクリン、ハロファントリン、ルメファントリン、ピリメタミン、スルファドキシン、ピペラキネ、アトバクオン、6-フルオロ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-キノリン-4-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド(CAS: 1469439-69-7)(または6-フルオロ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-キノリン-4-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミドまたはとりわけコハク酸塩などの任意の薬学的に許容し得る塩)、KAF156(CAS:1261113-96-5)、タフェノキネ(CAS: 106635-80-7)、MMV390048(CAS: 1314883-11-8)、DSM265(CAS: 1282041-94-4)、AZ412(またはMMV253、CAS: 1821293-40-6)および/またはSAR121。

本発明の医薬組成物（本明細書に記載）は、それらの本来の目的を達成する任意の手段によって投与され得る。例えば、投与は、経口、非経口、局所、経腸、静脈内、筋肉内、吸入、経鼻、関節内、脊髄内、経気管、経眼、皮下、腹腔内、経皮、または口腔経路によるものであり得る。あるいは、または同時に、投与は経口経路によるものであってもよい。投与される投薬量は、レシピエントの年齢、健康状態、および体重、もしある場合、同時治療の種類、処置の頻度、および所望の効果の性質に依存する。非経口投与が好ましい。経口投与が特に好ましい。

好適な剤形は、これらに限定されないが、カプセル、錠剤、ペレット、糖衣錠、半固体、粉末、顆粒、坐剤、軟膏、クリーム、ローション、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル、テープ、点眼剤、溶液、シロップ、エアロゾル、懸濁液、エマルションを包含するところ、当技術分野で知られている方法に従って生産され得る。

【００３６】
一般に、医薬組成物および／または医薬調製物の生産のための非化学的経路は、本発明の１以上の生成物をかかる処置の必要とする患者への投与に好適な剤形に移すところの当技術分野で知られている好適な機械的手段でのプロセシングステップを含む。大抵、本発明の１以上の生成物のかかる剤形への移動は、キャリア、賦形剤、助剤および本発明の生成物以外の医薬活性成分からなる群から選択される１以上の本発明の化合物の添加を含む。好適なプロセシングステップは、これらに限定されないが、それぞれの活性成分および非活性成分の組み合わせ、製粉、混合、造粒、溶解、分散、均質化、注型および／または圧縮を包含する。該プロセシングステップを実施するための機械的手段は、当該技術分野において知られて、例えばUllmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Editionから知られている。
経口の使用のために具体的に好適であるものは、錠剤、丸薬、コーティング錠剤、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、果汁または点滴薬であり、直腸使用のために好適であるものは、坐薬であり、非経口使用のために好適であるものは、溶液、好ましくは油をベースとしたまたは水性溶液、さらにまた懸濁液、エマルションまたは移植片であり、および局所使用のために好適であるものは、軟膏、クリームまたは粉末である。本発明の生成物は、凍結乾燥されてもよく、得られた凍結乾燥物は、例えば注射用調製物の調製に使用される。示された調製物は滅菌されてもよく、および/または潤滑剤、防腐剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変更するための塩、緩衝物質、染料、フレーバーおよび/または例えば１以上のビタミンなどの複数のさらなる活性成分などの助剤を含んでもよい。
好適な賦形剤は、経腸（例えば経口）、非経口または局所投与に好適であり、および本発明の生成物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセタート、ゼラチン、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトールまたはデンプン(トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン)、セルロース調製物などの炭水化物、および/または、リン酸カルシウム、例えばトリリン酸カルシウムまたはリン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、トラガカント、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよび/またはワセリンである。
【００３７】
所望に応じて、上述のデンプンおよびカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。助剤は、限定されないが、流量調節剤および潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および／またはポリエチレングリコールを包含する。糖衣錠のコアには、所望に応じて胃液に耐性のある好適なコーティングが提供されている。このために、任意に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、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、および好適な有機溶媒または溶媒混合物を含み得る濃縮糖類溶液が使用されてもよい。胃液に耐性のあるコーティングを生成するため、または持続的な作用の利点を提供する剤形を提供するために、錠剤、糖衣錠または丸薬は、内部投与成分と外部投与成分を含んでもよく、後者は前者を包む形である。2つの構成要素は腸溶性層によって分離されてもよく、腸溶性層は、胃での崩壊に抵抗し、および内部構成要素が十二指腸にそのまま通過するか、または放出を遅らせることを可能にする。かかる腸溶性層またはコーティングのために、様々な材料が使用されてもよく、数多のポリマー酸、およびポリマー酸とセラック、アセチルアルコール、アセチル-セルロースフタレート、セルロースアセテートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの好適なセルロース調製物の溶液などの材料との混合物を包含するかかる材料が使用されてもよい。染料または色素は、錠剤または糖衣錠コーティング、例えば同定のために、または活性化合物用量の組み合わせを特徴付けるために添加されてもよい。

好適なキャリア物質は、経腸（例えば、経口）または非経口投与または局所適用に好適であり、新規化合物と反応しない有機または無機物質、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトースまたはデンプンなどの炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ワセリンなどである。とりわけ、錠剤、コーティング錠剤、カプセル、シロップ、懸濁液、点滴薬または座薬は、腸内の投与のために使用され、溶液、好ましくは油性または水溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片は、非経口投与に使用され、軟膏、クリームまたは粉末は、局所適用に使用されてもよい。本発明の生成物は、凍結乾燥されてもよく、得られた凍結乾燥物は、例えば注射製剤の製造に使用されてもよい。

【００３８】

示されている調製物は滅菌されてもよく、および/または潤滑剤、防腐剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、緩衝物質、着色剤、フレーバー剤および/または芳香剤などの賦形剤を含んでもよい。それらは、所望に応じて、1以上のさらなる活性化合物、例として1以上のビタミンを含んでもよい。

経口的に使用され得る医薬調製物は、ゼラチン製の押し込み式カプセル、およびゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤製の軟質密封カプセルを包含する。押し込み式カプセルは、活性化合物を顆粒の形態で含有してもよく、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意に安定剤と混合することができる。ソフトカプセルにおいて、活性化合物は、好ましくは、脂肪油または流動パラフィンなどの好適な液体に溶解または懸濁される。さらに、安定剤は添加されてもよい。

経口投与のために本発明の新規組成物を組み込むことができる液体形態は、水溶液、好適なフレーバーのシロップ、水性または油性懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ココナッツ油またはピーナッツ油などの食用油をもつフレーバーのエマルション、ならびにエリキシルおよび類似の医薬品ビヒクルを包含する。水性懸濁液に好適な分散剤または懸濁剤は、トラガント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンなどの合成および天然ガムを包含する。

【００３９】

医薬調製物は、ヒトおよび獣医学における医薬として使用することができる。本明細書で使用されるとき、用語「有効量」は、例えば研究者または臨床医によって求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬品の量を意味する。さらにまた、用語「治療的に有効な量」は、かかる量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、または副作用の改善された処置、ヒーリング、予防、または寛解、または疾患または障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。用語はまた、正常な生理学的機能を増強するために有効な量をその範囲内に包含する。本発明の１以上の生成物の前記治療的に有効な量は、当業者に知られているか、または当技術分野で知られている標準的な方法によって容易に決定することができる。

本発明の生成物および追加の薬理学的活性物質は、一般に市販の製剤と同様に投与される。通常、治療的に有効な好適な用量は、用量単位当たり0.0005 mgから1000 mgの間、好ましくは0.005 mgから500 mgの間、特に0.5 mgから100 mgの間の範囲にある。1日量は、好ましくは、体重1kg当たり約0.001 mg/kgと10 mg/kgとの間である。

【００４０】

当業者は、用量レベルが、特定の化合物、症状の重症度、および副作用に対する被験体の感受性に応じて変化し得ることを容易に理解するであろう。特定の化合物のいくつかは、他のものよりも強力である。所与の化合物についての好ましい投与量は、当業者によって様々な手段によって容易に決定可能である。好ましい手段は、所与の化合物の生理学的効力を測定することである。

本発明の目的のために、すべての哺乳動物種は含まれるとみなされる。好ましい態様において、かかる哺乳動物は、「霊長目の動物、ヒト、齧歯類の動物、ウマ、ウシ、イヌ、

ネコ科動物、飼育動物、畜牛、家畜、ペット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウマ、ポニー、ロバ、ヒニー、ラバ、ノウサギ、ウサギ、ネコ、イヌ、モルモット、ハムスター、ラット、マウス」からなる群から選択される。より好ましくは、かかる哺乳動物はヒトである。動物モデルは、実験的調査のために興味深く、ヒト疾患の治療モデルを提供する。

しかしながら、個々の患者に対する特定の投与量は、多数の要因、例えば、使用される特定の化合物の有効性に、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事の種類に、投与の時間と経路に、排泄率、投与の種類と投与する剤形、薬の組み合わせ、および治療に関連する特定の障害の重症度に依存する。個々の患者に対する特定の治療有効用量は、日常的な実験によって、例えば、治療処置を助言または参加する医者または医師によって、容易に決定することができる。

【００４１】

多くの障害の場合において、対象化合物による治療に対する特定の細胞の感受性は、インビトロ試験によって決定することができる。典型的には、細胞の培養物は、活性剤が関係のある反応を示すために充分な期間、大抵約1時間と1週間との間、様々な濃度の対象化合物と混合される。インビトロ試験では、生検サンプルからの培養細胞が使用され得る。

本発明はさらに、本発明に従う結晶の改変の製造方法を網羅する。

【００４２】

特定の態様は、以下のステップを含む結晶形態Ｉの製造方法を包含する：

・試薬（遊離塩基およびｐ－トルエンスルホン酸）の濃度が好ましくは50～100mg/mLの範囲である、分散物を提供すること。

・周囲温度での分散液の撹拌（温度は、好ましくは室温と65℃との間、より好ましくは30℃と55℃との間である）。

・複数(好ましくは4と10との間)回の加熱/冷却サイクル(周囲温度から0℃と10℃との間の温度、およびその逆)に続いて、0℃と10℃との間の温度にて数時間（好ましくは3と30との間の時間）スラリー化する。

・固体材料の分離、およびその後の周囲温度での固体材料の乾燥(好ましくは窒素雰囲気下)。

別の特定の態様は、以下のステップを含む結晶形IIの製造方法を包含する：

・遊離塩基濃度が好ましくは50～100mg/mLの範囲である分散物を提供すること；

・周囲温度（温度は、好ましくは室温と65℃との間、より好ましくは30℃と55℃との間である）での分散液の撹拌。

・複数(好ましくは4と10との間)回の加熱/冷却サイクル(周囲温度から0℃と10℃との間の温度、およびその逆)に続いて、0℃と10℃との間の温度にて数時間（好ましくは3と30との間の時間）スラリー化する。

・固体材料の分離、およびその後の周囲温度での固体材料の乾燥(好ましくは窒素雰囲気下)。

【００４３】

別の特定の態様は、以下のステップを含む結晶形IIIの製造方法を包含する：

・遊離塩基濃度が好ましくは50～100ｍｇ／ｍＬの範囲である分散物を提供すること；

・周囲温度（温度は、好ましくは室温と65℃との間、より好ましくは30℃と55℃との間である）での分散液の撹拌;

・複数(好ましくは4と10との間)回の加熱/冷却サイクル(周囲温度から0°Cと10℃との間の温度、およびその逆)に続いて、0℃と10℃との間の温度数時間（好ましくは3と30との間の時間）スラリー化する;

・固体材料の分離と、その後の周囲温度での固体材料の乾燥(好ましくは窒素雰囲気下)。

別の特定の実施形態は、以下のステップを含む結晶形態IVの製造方法を包含する：

・遊離塩基濃度が好ましくは50～100ｍｇ／ｍＬの範囲である分散物を提供すること；

・周囲温度（温度は、好ましくは室温から65℃の間、より好ましくは30℃から55℃の間である）での分散液の撹拌。

・複数(好ましくは4と10との間)回の加熱/冷却サイクル(周囲温度から0℃と10℃との間の温度、およびその逆)に続いて、0℃と10℃との間の温度数時間（好ましくは3と30との間の時間）スラリー化する。
・固体材料の分離と、その後の周囲温度での固体材料の乾燥(好ましくは窒素雰囲気下)。
別の特定の態様は、以下のステップを含む結晶形態Vの製造方法を包含する：
・遊離塩基濃度が好ましくは50～100mg/mLの範囲である分散物を提供すること；
・周囲温度（温度は、好ましくは室温から65℃の間、より好ましくは30℃から５５℃の間である）での分散液の撹拌。
・複数(好ましくは4と10との間)回の加熱/冷却サイクル(周囲温度から0℃と10℃との間の温度、およびその逆)に続いて、0℃と10℃との間の温度数時間（好ましくは3と30との間の時間）スラリー化する。
・固体物質の材料と、その後の周囲温度での固体材料の乾燥(好ましくは窒素雰囲気下)。

【００４４】

本発明は、以下の例によってより詳細に説明されるが、それに限定されるものではない。

例

例1: 先行技術形態 - 市販のピロナリジン(テトラホスファート形態)の特徴付け

テトラホスファート形態のNMR データ:

^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 8.23 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.97 (d、J = 2.2 Hz、1H)、7.87 (d、J = 9.3 Hz、1H)、7.32 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.26 (dd、J = 9.3、2.2 Hz、1H)、7.09 (d、J = 2.5 Hz、2H)、3.97 (s、4H)、3.88 (s、3H)、2.84 (s、9H)、2.09 (s、1H)、1.83 (d、J = 3.8 Hz、6H).

市販のテトラホスファート形態の粉末X線回折パターンは、European Pharmacopeia 6th Edition chapter 2.9.33に記載されている標準的な手法によって取得され、および図テトラホスファート(単色 Cu-Kα_1 放射線, λ = 1.5406 Å, Stoe StadiP 611 KL 透過回折計)に示されるX線粉末ディフラクトグラムにより特徴付けられる。

図テトラホスファートに示す粉末X線回折ディフラクトグラムに対応するピークリストを以下に示す:

【００４５】

【表８】

No.	°２θ（Cu-K α_1放射線）± 0.2°
1	5.6
2	6.4
3	7.8
4	8.9
5	9.9
6	11.5
7	12.6
8	14.2
9	14.7
10	16.1
11	17.1
12	18
13	19.3
14	20.3
15	20.9
16	21.3
17	22.2
18	22.7

【００４６】

テトラホスファート形態は、以下の物理的な特性により特徴付けられる:

－テトラホスファート形態は　〉220℃の融解/変質点を呈する。TGAスキャンは、90℃まで約2.1 wt%の重量減少ステップを示す。DSCおよびTGAプロファイルは、図テトラホスファートb（tetraphosphaseb）およびテトラホスファートcにある。

－テトラホスファート形態の水蒸気収着挙動は、相対湿度(rh)範囲40～80% rhで〉4.9 wt%の強い水の取り込みレベルを示す。テトラホスファート形態は、Ph.Eur.基準(セクション 5.11.)に従い、40% rhと80% rhとの間の水の取り込み量の差に基づき、吸湿性として分類され得る。テトラホスファート形態の水蒸気収着等温線(25℃)を図テトラホスファートdに示す。

- 37℃での絶食状態模擬腸液［FaSSIF、pH 6.5］におけるテトラホスファート形態の溶解レベルは、約0.50 mg/mL(15分後)、約0.50 mg/mL(60分後)、および約0.49 mg/mL(120分後)と夫々決定された。

【００４７】

例2:新規塩形態Iの調製プロセス

約41 mgの 4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基および16 mgのp-トルエンスルホン酸を4 mLのEtOAcにおいて撹拌下50℃にて分散させた。次いで、複数の冷却 - 加熱サイクル(約10時間で50～4℃、0.5時間で4～50℃)4～5回の冷却/加熱サイクル、および続いて4℃で24時間の最終的なスラリー化を開始した。得られた固体状態残渣を遠心分離により上澄み液と分離し、窒素パージガス下、80℃で48時間乾燥させて粉末

試料を得た。
^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 9.07 (s、1H)、8.24 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.99 (d、J = 2.2 Hz、1H)、7.85 (d、J = 9.3 Hz、1H)、7.48 (d、J = 8.1 Hz、2H)、7.39 - 7.24 (m、2H)、7.18 - 6.99 (m、4H)、4.06 (s、4H)、3.89 (s、3H)、2.92 (s、8H)、2.29 (s、3H)、1.86 (d、J = 3.5 Hz、6H).

【００４８】

例3:新規塩形態IIの調製プロセス

約40 mg の 4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基および13.2 mgのベンゼンスルホン酸を4 mLのEtOAcにおいて撹拌下50℃にて分散させた。次いで複数の冷却-加熱サイクル(約10時間で50～4℃、0.5時間で4～50℃)、4～5回の冷却/加熱サイクル、および続いて4℃にて24時間の最終スラリー化を開始した。得られた固体状態残渣を遠心分離により上澄み液と分離し、窒素パージガス下、80℃で48時間乾燥させて粉末試料を得た。

^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 9.10 (s、1H)、8.24 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.99 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.86 (d、J = 9.4 Hz、1H)、7.67 - 7.51 (m、2H)、7.31 (tdd、J = 6.7、4.6、1.5 Hz、4H)、7.12 (s、2H)、4.08 (s、4H)、3.88 (s、3H)、2.94 (s、8H)、2.09 (s、0H)、1.87 (s、3H).

【００４９】

例4:新規塩形態IIIの調製プロセス

約42 mg の 4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基および15.5 mgのエタンジスルホン酸を4 mLのEtOAcにおいて撹拌下50℃にて分散させた。次いで複数の冷却-加熱サイクル(約10時間で50～4℃、0.5 時間で4～50℃)を開始し、4～5回の冷却/加熱サイクル、および続いて4℃で24時間の最終的なスラリー化を行った。得られた固体状態残渣を遠心分離により上澄み液と分離し、窒素パージガス下、80℃で48時間乾燥させて粉末試料を得た。

^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 9.09 (s、1H)、8.24 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.99 (d、J = 2.3 Hz、1H)、7.86 (d、J = 9.3 Hz、1H)、7.40 - 7.23 (m、2H)、7.11 (s、2H)、4.07 (s、4H)、3.89 (s、3H)、2.94 (s、8H)、2.63 (s、2H)、1.87 (t、J = 3.6 Hz、7H).

【００５０】

例5:新規塩形態IVの調製プロセス

約39 mgの4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基および16 mgのナフタレン-2-スルホン酸を4 mLのTHFにおいて撹拌下50℃にて分散させた。次いで、複数回の冷暖房サイクル(50～4℃で約10 時間、4～50℃で0.5時間)4 ～5回の冷却/加熱サイクル、および続いて4℃で24時間最終的にスラリー化し、一晩貧溶媒蒸気拡散を開始した。得られた固体状態残渣を遠心分離により上澄み液から分離し、窒素パージガス下、80℃で48時間乾燥させて粉末試料を得た。

^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 8.24 (d、J = 9.2 Hz、0H)、8.14 (d、J = 1.6 Hz、0H)、8.02 - 7.94 (m、0H)、7.93 - 7.80 (m、0H)、7.72 (dd、J = 8.5、1.7 Hz、0H)、7.52 (dd、J = 6.2、3.2 Hz、0H)、7.40 - 7.24 (m、0H)、7.10 (s、0H)、4.14 - 3.99 (m、1H)、3.89 (s、0H)、2.93 (s、1H)、1.86 (d、J = 4.1 Hz、1H).

【００５１】

例6:新規塩形態Vの調製プロセス

約39 mgの4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基および16 mgのナフタレン-2-スルホン酸を4 mLのTHFにおいて撹拌下50℃にて分散させた。次いで複数の冷却-加

熱サイクル(約10時間で50～4℃、0.5時間で4～50℃)4～5回の冷却/加熱サイクル、および続いて4℃で24時間最終的にスラリー化し、一晩貧溶媒蒸気拡散を開始した。得られた固体状態残渣を遠心分離により上澄み液から分離し、窒素パージガス下、80℃で48時間乾燥させて粉末サンプルを得た。

^{1}H NMR (500 MHz、DMSO-d_6) δ 8.25 (d、J = 9.2 Hz、0H)、8.14 (d、J = 1.6 Hz、0H)、8.03 - 7.94 (m、0H)、7.93 - 7.77 (m、0H)、7.72 (dd、J = 8.5、1.7 Hz、0H)、7.52 (dd、J = 6.2、3.2 Hz、0H)、7.41 - 7.24 (m、0H)、4.09 (s、0H)、3.88 (s、0H)、2.94 (s、1H)、1.87 (s、1H).

【００５２】

例7:塩形態のノンシンク溶解評価

選択された形態の小型化されたノンシンク溶解試験の結果を以下に要約する。

約10～20mgの固体サンプルを秤量してガラスバイアルに入れた。7mlのそれぞれのFaSSIF（pH6.5）培地（37℃に予熱した）を添加し、懸濁液を37℃にて450rpmで振とうした。5分、15分、60分、および120分後、1 mlの懸濁液を取り出し、0.2 μmシリンジフィルターで濾過した。溶解したAPIの量を測定するために適切に希釈した後、透明な濾液をHPLCで分析した。ノンシンク条件を得るために、サンプルを取り出した後、1 mlの予熱したFaSSiF溶液を添加した。

透明な溶液をHPLCバイアルに集め、濾液を必要に応じてさらに希釈し、最後にHPLC分析を行った。

pH依存溶解度および小型化されたノンシンク溶解のHPLC方法:

・カラム: Chromolith RP-18e 100 - 3 mm
・溶媒A: 水/ギ酸(999:1；v/v)
・溶媒B: アセトニトリル/ギ酸(999:1；v/v)
・注射体積: 5 μL
・カラム温度: 37℃
・波長検出器: 218 nm

【００５３】

【表９】

HPLC-勾配:

時間(分)	溶出 A (%)	溶出 B (%)	フロー (mL/min)
0.0	90	10	1.70
0.3	90	10	1.70
2.0	10	90	1.70
2.75	10	90	1.70
2.76	90	10	2.50
4.00	90	10	2.50

時間	FaSSIF pH 6.5 (μg/mL)における溶解レベル	
	ピロナリジン(テトラホスファート塩、先行技術形態)	トシラート塩 形態 I
5 min	501.4	547.9
15 min	501.9	557.9
60 min	501.3	552.8
120 min	491.3	537.7

時間	FaSSIF pH 6.5 (μg/mL)における溶解レベル		
	ベシラート塩 形態 II	エジシレート塩 形態 III	ナプシレート塩 形態 IV
5 min	432.8	406.7	116.6
15 min	447.0	462.7	209.0
60 min	440.1	483.3	488.8
120 min	444.5	469.7	630.0

時間	FaSSIF pH 6.5 (μg/mL)における溶解レベル		
	ナプシレート塩 形態 V		
5 min	95.2		
15 min	171.1		
60 min	564.1		
120 min	817.6		

【００５４】

例8:遊離塩基の新規無水形態VIの調製プロセス

約20 mgの4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基(テトラホスファート塩[ピロナリジンテトラホスファート{0.1 g}の塩加水変質から得られた材料を水{1.0 mL}に溶解させ、およびSCX カラム{500 mg プレパックのトシル（tosic）酸樹脂}に通した。カラムを水{10 mL}、続いてメタノール{10 mL}で溶出して酸性不純物を除去した。最後に、カラムをアンモニアメタノールで処理することによって遊離塩基を得{10 mL}、および溶出液を濃縮した。)をDSC Al パン(100μL)で調製し、およびDSC機器で5 K/

分の線形加熱速度を使用して窒素雰囲気(50 mL/分)下で140℃まで加熱する。140℃に達した後、サンプルをDSCセルから取り出し、周囲条件に保つ。

【００５５】

例9:遊離塩基の新規無水形態VIIの調製プロセス

約20 mgの4-[(7-クロロ-2-メトキシベンゾ[b][1,5]ナフチリジン-10-イル)アミノ]-2,6-ビス(ピロリジン-1-イルメチル)フェノール遊離塩基(テトラホスファート塩[ピロナリジンテトラホスファート{0.1 g}の塩加水変質から得られた材料を水{1.0 mL}に溶解させ、およびSCX カラム{500 mg プレパックのトシル（tosic）酸樹脂}に通した。カラムを水{10 mL}、続いてメタノール{10 mL}で溶出して酸性不純物を除去した。最後に、カラムをアンモニアメタノールで処理することによって遊離塩基を得{10 mL}、および溶出液を濃縮した。)をDSC Alパン(100μL)で調製し、およびDSC機器において5 K/minの線形加熱速度を使用し、窒素雰囲気下(50 mL/分)で約175℃まで加熱する。175℃に達した後、サンプルをDSCセルから取り出し、周囲条件に保つ。

【００５６】

例10: テトラホスファート塩および遊離塩基形態VIおよび形態VIIの可溶性データの比較

選択した形態の熱力学的溶解度研究の結果を以下に要約する。

約5 mgの固体サンプルを4 mlのガラスバイアルに秤量した。それぞれの水性緩衝液1mlを添加し、懸濁液を37℃、450rpmで24時間振とうした。1時間後、6時間後、および24時間後、未溶解化合物の存在についてバイアルをチェックし、pHを測定した。必要に応じて、pHを調整した。24時間後、1mlシリンジと0.2μmシリンジフィルターを用いて固液分離を行った。溶解したAPIの量を測定するために好適に希釈した後、透明な濾液をHPLCで分析した。

【００５７】

pH依存性溶解度および小型化されたノンシンク溶解のHPLC方法:

・カラム: Chromolith RP-18e 100 - 3 mm
・溶媒A: 水/ギ酸(999:1；v/v)
・溶媒B: アセトニトリル/ギ酸(999:1；v/v)
・注射体積: 5 μL
・カラム温度: 37℃
・波長検出器: 218 nm

【００５８】

【表１０】

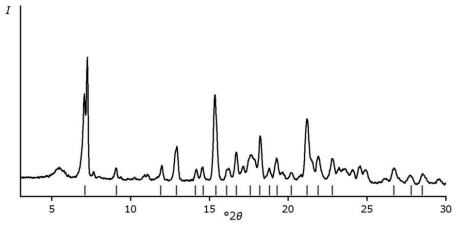
HPLC-勾配:

時間(分)	溶出 A (%)	溶出 B (%)	フロー (mL/min)
0.0	90	10	1.70
0.3	90	10	1.70
2.0	10	90	1.70
2.75	10	90	1.70
2.76	90	10	2.50
4.00	90	10	2.50

緩衝剤	可溶性レベル		
	ピロナリジン (テトラホスファート塩、先行技術形態)	遊離塩基 形態 VI	遊離塩基 形態 VII
USP SGFsp 緩衝剤 pH 1.2	>8.6 mg/mL	>9.7 mg/mL	>9.6 mg/mL
USP PBS 緩衝剤 pH 7.4	～0.13 mg/mL	～0.09 mg/mL	～0.07 mg/mL
FeSSIF pH 5.0	>8.2 mg/mL	>8.7 mg/mL	>8.9 mg/mL

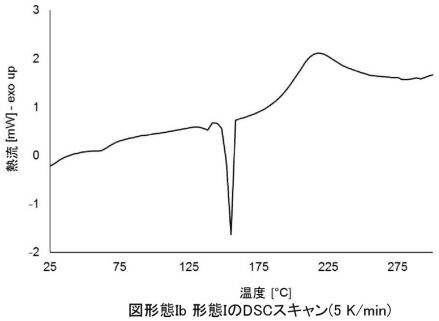
【図面】

【図１】



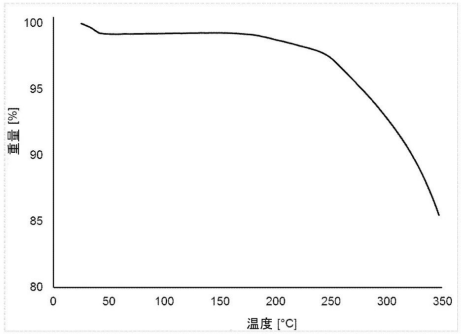
図形態Ia 形態Iの粉末X線ディフラクトグラム

【図２】



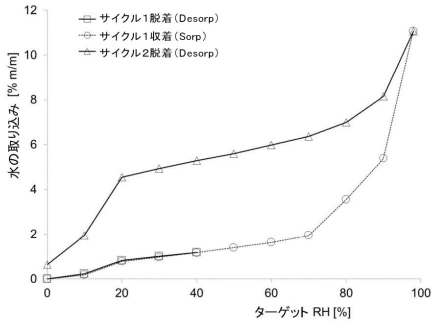
図形態Ib 形態IのDSCスキャン(5 K/min)

【図３】



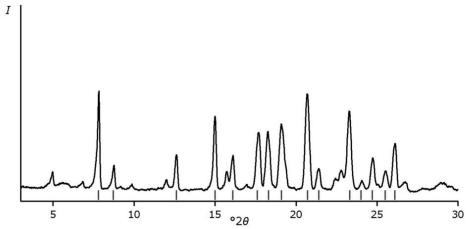
図形態Ic 形態IのTGAスキャン(5 K/min)

【図４】



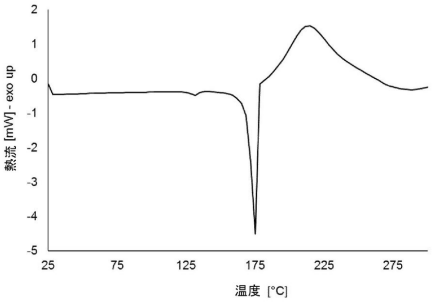
図形態Id 形態Iの水蒸気収着等温線(25℃)

【図５】



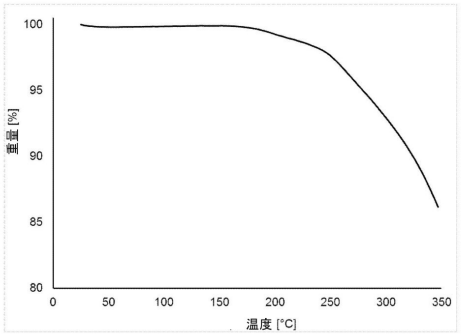
図形態IIa 形態IIの粉末X線ディフラクトグラム

【図６】



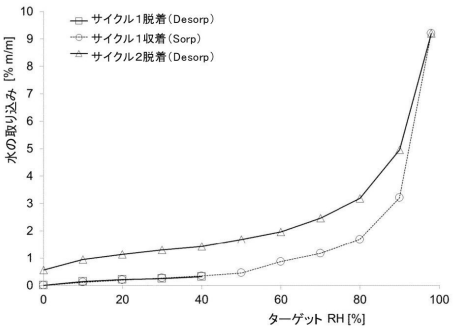
図形態IIb 形態IIのDSCスキャン(5 K/min)

【図７】



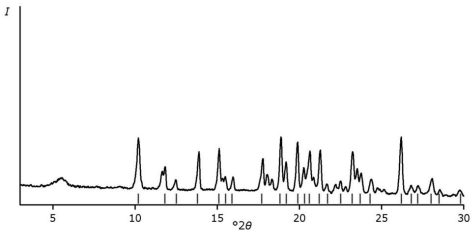
温度図形態IIc 形態IIのTGAスキャン(5 K/min)

【図８】



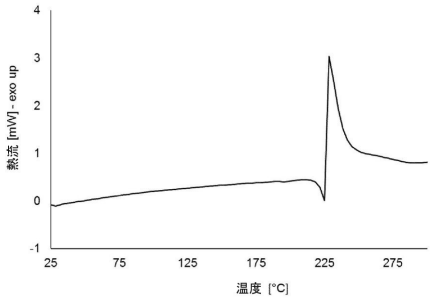
図形態IId 形態IIの水蒸気収着等温線(25℃)

【図９】



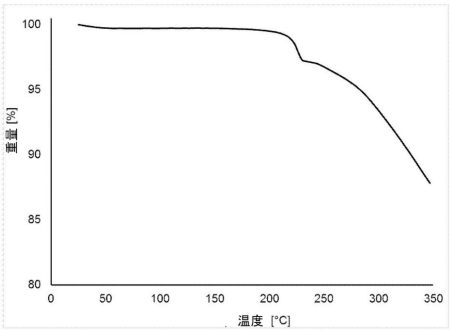
図形態IIIa 形態IIIの粉末X線ディフラクトグラム

【図１０】



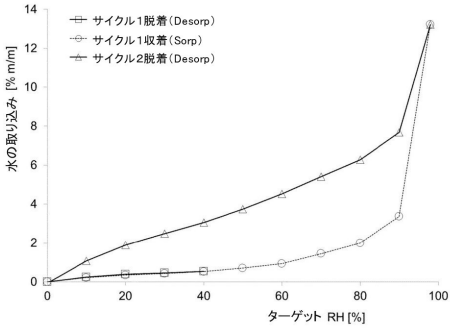
図形態IIIb 形態IIIのDSCスキャン(5 K/min)

【図１１】



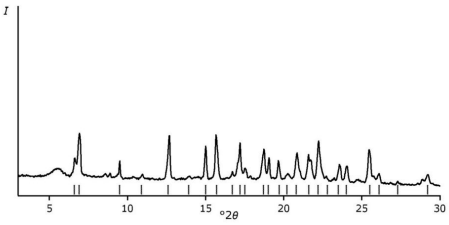
図形態IIIc 形態IIIのTGAスキャン(5 K/min)

【図１２】



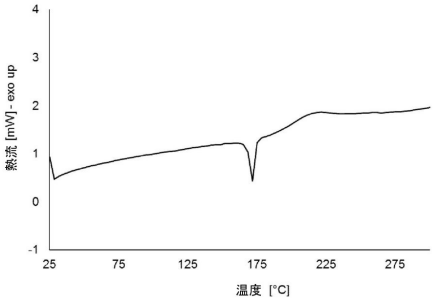
図形態IIId 形態IIIの水蒸気収着等温線(25℃)

【図１３】



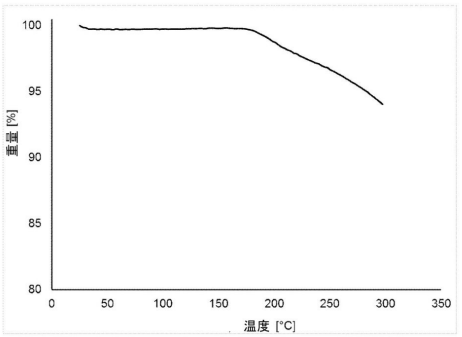
図形態IVa 形態IVの粉末X線ディフラクトグラム

【図１４】



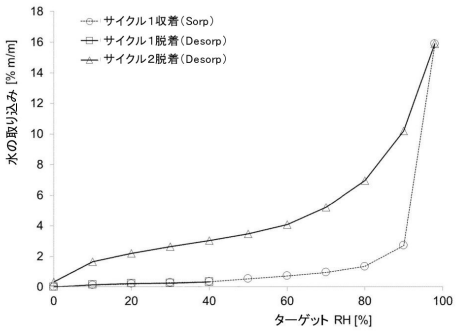
図形態IVb 形態IVのDSCスキャン(5 K/min)

【図１５】



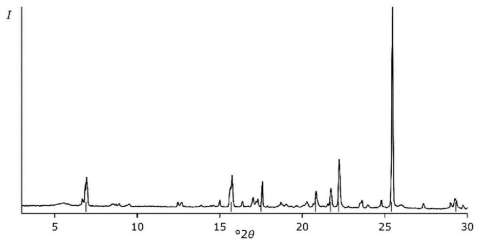
図形態IVc 形態IVのTGA スキャン(5 K/min)

【図１６】



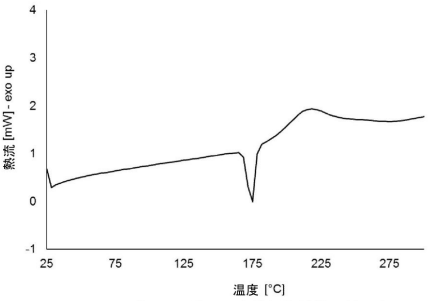
図形態IVd 形態IVの水蒸気収着等温線(25℃)

【図１７】



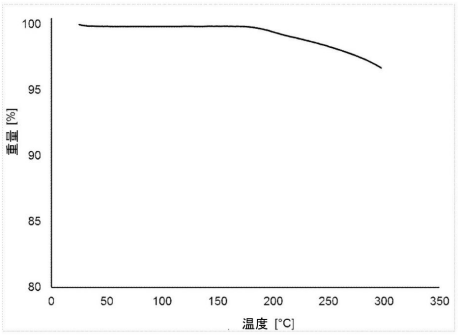
図形態Va形態Vの粉末X線ディフラクトグラム

【図１８】



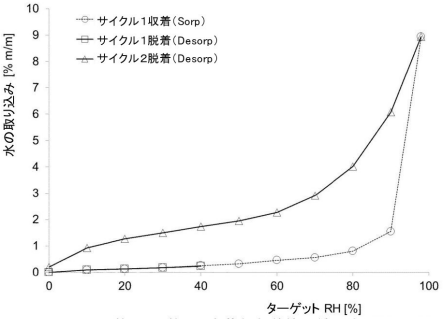
図形態IVd 形態IVの水蒸気収着等温線(25℃)

【図１９】



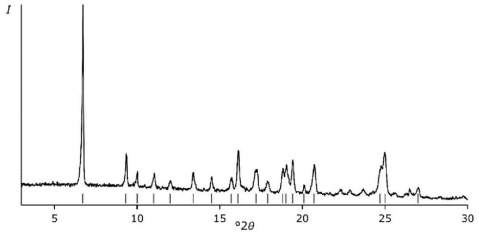
図形態Vc 形態VのTGAスキャン(5 K/min)

【図２０】



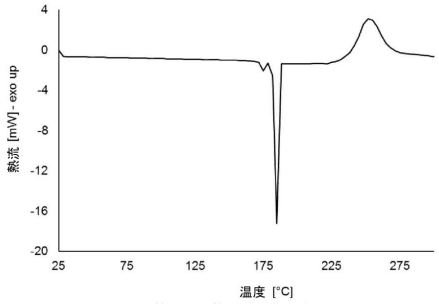
図形態Vd 形態Vの水蒸気収着等温線(25℃)

【図２１】



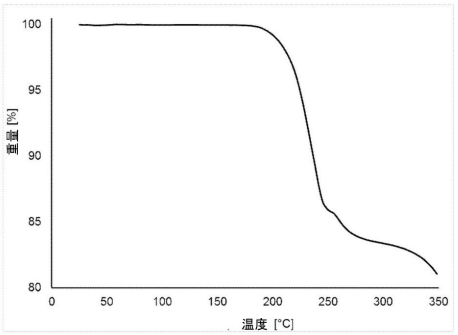
図形態VIa 形態VIの粉末X線ディフラクトグラム

【図２２】



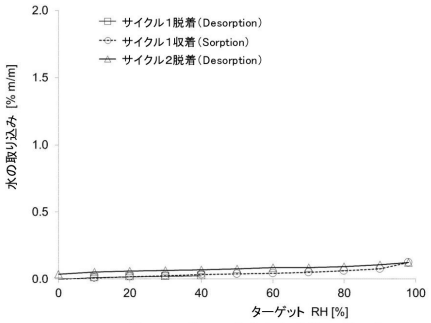
図形態VIb 形態VIのDSCスキャン(5 K/min)

【図２３】



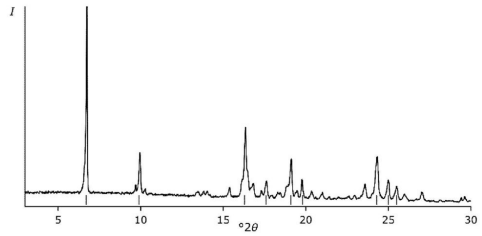
図形態VIc 形態VIのTGAスキャン(5 K/min)

【図２４】



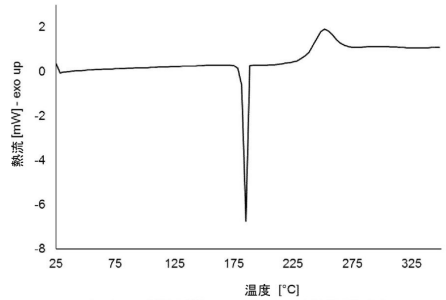
図形態VId 形態VIの水蒸気収着等温線(25℃)

【図２５】



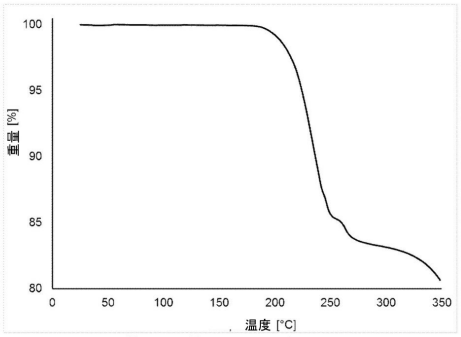
図形態VIIa 形態VIIの粉末X線ディフラクトグラム

【図２６】



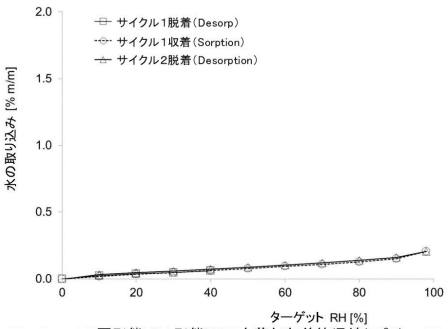
図形態VIIb 形態VIIのDSCスキャン(5 K/min)

【図２７】



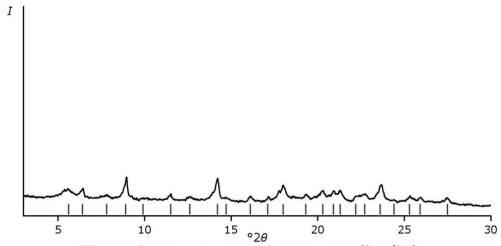
図形態VIIc 形態VIIのTGAスキャン(5 K/min)

【図２８】



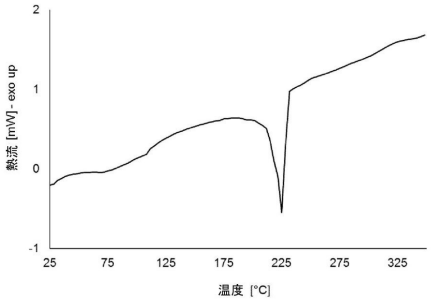
図形態VIId 形態VIIの水蒸気収着等温線(25℃)

【図２９】



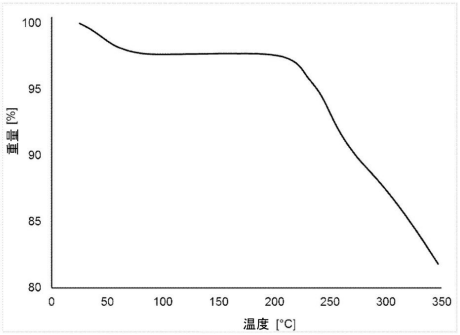
図テトラホスファートa テトラホスファート形態の粉末
X線ディフラクトグラム

【図３０】



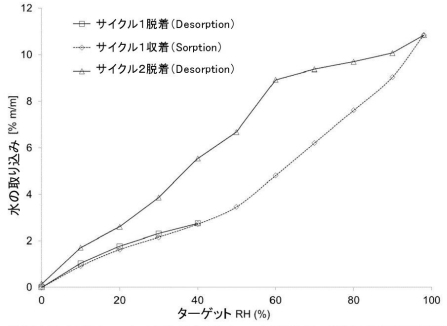
図テトラホスファートb テトラホスファート形態のDSCスキャン(5 K/min)

【図３１】



図テトラホスファートc テトラホスファート形態のTGAスキャン(5 K/min)

【図３２】



図テトラホスファートd テトラホスファート形態の水蒸気収着等温線(25℃)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/059604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P33/06
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, 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.
Y	CN 105 461 713 A (LIU LI) 6 April 2016 (2016-04-06) cited in the application abstract -----	1-15
Y	LEE DONG WON ET AL: "Improved Manufacturing Process for Pyronaridine Tetraphosphate", BULLETIN OF THE KOREAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 35, no. 2, 20 February 2014 (2014-02-20), pages 521-524, XP55798660, KR ISSN: 0253-2964, DOI: 10.5012/bkcs.2014.35.2.521 preparation of compound 1 on page 524, left column, last paragraph ----- -/--	1-15

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
14 June 2021	24/06/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bérillon, Laurent

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/059604

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] the whole document -----	1-15
A	WO 2010/130147 A1 (CHONGQING TONGTIAN PHARMACEUTI [CN]; ZHENG YIMIN [CN]) 18 November 2010 (2010-11-18) abstract claim 1 -----	1-6,9-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/059604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/ EP2021/ 059604

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-6(completely); 1, 9-15(partially)

crystalline form I of pyronaridine tosylate, crystalline form II of pyronaridine besylate, crystalline form III of pyronaridine hemi-edisylate, crystalline forms IV and V of pyronaridine napsylate, compositions thereof, kits comprising them and use thereof

---

2. claims: 7, 8(completely); 1, 9-15(partially)

crystalline forms VI and VII of pyronaridine free base, compositions thereof, kits comprising them and use thereof

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/059604

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 105461713 A	06-04-2016	NONE	
WO 2010130147 A1	18-11-2010	CN 101544638 A	30-09-2009
		WO 2010130147 A1	18-11-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 結晶形態

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ベッカー，アクセル
ドイツ連邦共和国 ６４２９３ ダルムシュタット、フランクフルター シュトラーセ ２５０、シー／オー メルク カーゲーアーアー

(72)発明者 グルイア，デリア－マリア
ドイツ連邦共和国 ６４２９３ ダルムシュタット、フランクフルター シュトラーセ ２５０、シー／オー メルク カーゲーアーアー

Ｆターム（参考） 4C065 AA04 AA18 BB09 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK01 LL07
PP03 PP10
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 GA13 GA15 MA01 MA02 MA04 MA05
NA03 ZB37 ZB38