

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5918136号
(P5918136)

(45) 発行日 平成28年5月18日 (2016.5.18)

(24) 登録日 平成28年4月15日 (2016.4.15)

(51) Int. Cl.		F I
C 0 7 D 279/18	(2006.01)	C 0 7 D 279/18
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

請求項の数 12 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-530358 (P2012-530358)	(73) 特許権者	510090737
(86) (22) 出願日	平成22年9月23日 (2010.9.23)		ウイスタ ラボラトリーズ リミテッド
(65) 公表番号	特表2013-505926 (P2013-505926A)		シンガポール国 658066 ブキット
(43) 公表日	平成25年2月21日 (2013.2.21)		バトック クレセント ザ エリーティ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/002543		スト ナンバー06-13
(87) 国際公開番号	W02011/036561	(74) 代理人	100106002
(87) 国際公開日	平成23年3月31日 (2011.3.31)		弁理士 正林 真之
審査請求日	平成25年8月23日 (2013.8.23)	(74) 代理人	100120891
(31) 優先権主張番号	61/245,372		弁理士 林 一好
(32) 優先日	平成21年9月24日 (2009.9.24)	(72) 発明者	ヒルフィカー ロルフ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スイス国 シーエイチー4002 バーゼ
前置審査			ル ポストファッハ ソルヴィーアス ア
			ーゲー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

乾燥されたメチルチオニニウム塩化物中に、該メチルチオニニウム塩化物の総重量に基づき少なくとも95重量%の含有量で存在する、メチルチオニニウム塩化物五水和物 形態Aの調製のための方法であって、

a) メチルチオニニウム塩化物が、25 で少なくとも0.4の水分活性に相当する水分含量を有する有機溶媒の中に懸濁され、この懸濁液が低温で保たれ、固体が単離され、乾燥されて、前記有機溶媒および任意の過剰の水が前記固体から除去されるか、または、

b) メチルチオニニウム塩化物が、25 で少なくとも0.4の水分活性に相当する水分含量を有する有機溶媒の中に高温で溶解され、この溶液が冷却され、沈殿した固体が単離され、乾燥されて、前記有機溶媒および任意の過剰の水が前記固体から除去され、

前記有機溶媒は、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンおよびこれらの混合物からなる群から選択され、

前記形態Aは、粉末X線回折において、回折角度(2θ ± 0.1°) 5.7、9.2、9.6、18.7、25.6、26.2および26.4に回折ピークを有することにより特徴付けられる結晶形態であり、

前記乾燥は、湿った不活性ガスの流れの中での乾燥によって、過剰の水および/または溶媒を除去するためのMTC五水和物 形態Aの乾燥であって、前記乾燥の条件は、前記MTC五水和物 形態Aが脱水されない条件である、

10

20

方法。

【請求項 2】

方法選択肢 a) または b) における生成物の単離は、40 以下の温度で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

液相の水分含量は、前記液相の総重量に基づき 50 重量%を超えない、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

液相の水分含量は、前記液相の総重量に基づき 20 重量%を超えない、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

ガスの流れを用いる乾燥は、40 以下の温度で、かつ 30%以上の不活性なガスの相対湿度で実施される、請求項 1 から請求項 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態 A を含む、医薬組成物を製造する方法であって、

前記方法は、請求項 1 から請求項 5 のいずれか 1 項に記載の方法に従ってメチルチオニウム塩化物五水和物 形態 A を調製する工程を含む、方法。

【請求項 7】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態 A と薬学的に許容できる担体、賦形剤または希釈剤とを含む、医薬組成物を製造する方法であって、

前記方法は、請求項 1 から請求項 5 のいずれか 1 項に記載の方法によりメチルチオニウム塩化物五水和物 形態 A を調製する工程を含む、方法。

【請求項 8】

湿った不活性ガスの流れの中での乾燥によって、過剰の水および/または溶媒を除去し、メチルチオニウム塩化物の総重量に基づき少なくとも 95 重量%の形態 A 含有量を有する乾燥されたメチルチオニウム塩化物を提供するための MTC 五水和物 形態 A の乾燥方法であって、

前記乾燥条件は、前記 MTC 五水和物 形態 A が脱水されない条件であり、

前記形態 A は、粉末 X 線回折において、回折角度 ($2\theta \pm 0.1^\circ$) 5.7、9.2、9.6、18.7、25.6、26.2 および 26.4 に回折ピークを有することにより特徴付けられる結晶形態である、方法。

【請求項 9】

前記乾燥は 40 以下の温度で実施される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記乾燥は 30 以下の温度で実施される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 11】

前記乾燥は 25 以下の温度で実施される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 12】

前記乾燥は湿ったガスの流れの中で実施され、前記ガスの相対湿度は 30%以上である、請求項 8 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態 A の調製のためのプロセスに関する。また、本発明は、好ましくは医薬組成物における、そのように調製された形態 A の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

メチルチオニウム塩化物 (MTC) [メチレンブルー：3,7-ビスジメチルアミノフェナゾチオニウム塩化物、 $C_{16}H_{18}ClN_3S$ 、 319.85 g/mol] は1876年に初めて調製された (非特許文献1)。種々の合成方法が知られており、それらは、最近、特許文献1にまとめられた。この刊行物は、例16に、テトラヒドロフランを添加することによる水溶液からのMTCの再結晶化および100 という温度での単離された固体の乾燥を記載するが、この100 という温度は、MTC五水和物の脱水を回避するためには適切ではない。また、特許文献1は、メチレンブルーのいくつかの応用例を記載し、その例としては、腎結石の処置および予防のための、黒色腫、マラリア、ウイルス感染症、およびアルツハイマー病の処置のための、医療用染料として、酸化還元指示薬、防腐剤としての使用が挙げられる。MTCは、酸化剤として、およびCO、亜硝酸薬およびアニリン被毒の場合の解毒薬としても使用されてきた。

10

【0003】

MTCは、水和物の形態で存在することが知られている。例えば、Flukaのカatalogは、MTCは22%までの水を含む可能性があるとして、非常に概括的に記載している [非特許文献2]。1~5つの分子の水を伴う構造が、文献の中で説明されてきた [非特許文献3；非特許文献4]。三水和物の形成は、広く受け入れられているようである [例えば非特許文献1]。しかしながら、この主張はすでに80年よりも前に異論を唱えられ、代わりにMTCによる水の不特定の吸着が提案されている [非特許文献5；非特許文献6]。

【0004】

20

これまで、詳細に特性解析された唯一の水和物は、MTCの五水和物である [非特許文献3；非特許文献7]。この水和物については、単結晶X線データさえもが利用可能である。この水和物は、この結晶の 軸に垂直な面に並んだメチルチオニウムカチオンのスタッキングした柱状構造からなる。水分子および塩化物イオンはこれらの層の間に位置し、これにより、塩化物イオンは、水の面に対してほとんど垂直で、かつこの柱状構造の軸と平行な面の中に濃縮されている。これらの塩化物イオンは、3/2個の水分子からの3つの水素結合に配位されている。

【0005】

おそらくは、同じ構造は、以前は、四水和物に帰属されていた [非特許文献8]。この五水和物と第2の多形形態との間の相転移は、水性懸濁液の中では、30 付近で起こると記載された [非特許文献9]。この第2の形態は、室温での五水和物の減圧乾燥によっても得られ、その水分含量は、およそ 1 mol/mol にもなることが示された。

30

【0006】

MTCは、典型的には水性溶液からの再結晶化によって得られ、その際、MTCの溶解度を低下させるためにNaClまたはHClが添加されてもよい [非特許文献8；非特許文献3；非特許文献10]。この再結晶化の生成物は、かなりの量の過剰の水を含有し、このため、後の乾燥工程が必要になる。研究により、純粋なMTC五水和物 形態Aなどの明確な化学量論の生成物をこの精製プロセスによって得ることは困難であるということが示されている。

【0007】

40

水和物の熱力学的安定性は、いつでも温度および相対湿度の関数である。水和物をその安定性領域の外の温度および相対湿度の条件に曝露すると、その水和物の、他の形態への変換を生じる可能性がある。

【0008】

化合物の固体状態での形態は、薬学的応用にとって非常に重要である。化合物の固体状態での形態は、その化合物自体の、およびその製剤の化学的安定性および物理的安定性に影響を及ぼす可能性があり、または薬物動態およびバイオアベイラビリティに対して影響を及ぼす可能性がある。水和物の場合は、組成は、医薬品有効成分の正しい投薬量に対しても影響を及ぼす。

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2006/032879号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】The Merck Index、第13版、Merck & Co., Inc.、2001年、エントリー6085

【非特許文献2】Fluka Catalogue 1997/1998、Fluka Chemie AG、1997年

【非特許文献3】J. O. Warwicker、J. Chem. Soc.、1955年、2531頁 10

【非特許文献4】G. F. Davidson、J. Textile Institute、1947年、第38巻、T408-418頁

【非特許文献5】H. Wales、O. A. Nelson、J. Am. Chem. Soc.、1923年、第45巻、1657頁

【非特許文献6】C. M. Martin、J. W. G. Neuhaus、F. H. Reuter、Analyst、1946年、第71巻、29-31頁

【非特許文献7】H. E. Marr III、J. M. Stewart、M. F. Chiou、Acta Cryst. 1973年、第B29巻、847頁

【非特許文献8】W. H. Taylor、Z. Krist.、1935年、第91巻、450頁 20

【非特許文献9】S. W. Bodman、S. P. Kodama、P. C. Pfeil、R. E. Stevens、J. Chem. Eng. Data、1967年、第12巻、500頁

【非特許文献10】H. E. Fierz-David、L. Blangey、「Fundamental Processes of Dye Chemistry」、Interscience、New York、1949年、3111-314頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】 30

本発明は、実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aの調製のための安全でかつ再現性のあるプロセスであって、工業的な製造に応用することができるプロセスを提供する。本発明は、メチルチオニウム塩化物の総重量に基づき少なくとも95重量%、好ましくは少なくとも98重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%の形態A含有量を生じる、プロセスをさらに提供する。また、本発明は、実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aでありかつ医薬組成物の中で所定の含有量について容易に計量することができる保存安定性が高いメチルチオニウム塩化物を提供する。また、本発明は、メチルチオニウム塩化物の総重量に基づき少なくとも95重量%、好ましくは少なくとも98重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%の形態A含有量を有する保存安定性が高いメチルチオニウム塩化物を提供する。 40

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、結晶化処理の際の有機溶媒の使用および湿度調節が、MTC五水和物 形態Aの形成につながり、このMTC五水和物 形態Aはより容易に乾燥することができる、同時に、MTC五水和物 形態Aの安定性条件下でMTC五水和物 形態Aを維持するということを見出した。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の第1の態様は、実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aの調製のためのプロセスであって、

a) メチルチオニウム塩化物が、25 で少なくとも0.4の水分活性に相当する水分含量を有する有機溶媒の中に懸濁され、この懸濁液が低温で保たれ、固体が単離され、乾燥されて、当該有機溶媒および任意の過剰の水が当該固体から除去されるか、

b) メチルチオニウム塩化物が、25 で少なくとも0.4の水分活性に相当する水分含量を有する有機溶媒の中に高温で溶解され、この溶液が冷却され、沈殿する固体が単離され、乾燥されて、当該有機溶媒および任意の過剰の水が当該固体から除去されるか、または

c) メチルチオニウム塩化物が、25 で少なくとも0.4の水分活性に相当する水分含量を有する有機溶媒の中に高温で溶解され、固体が乾固するまで、当該有機溶媒および任意の過剰の水が蒸発される、方法である。

【0014】

上で使用した「実質的に純粋」は、メチルチオニウム塩化物の総重量に基づき少なくとも95重量%、好ましくは少なくとも98重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%の形態A含有量を有するメチルチオニウム塩化物を指す。

【0015】

メチルチオニウム塩化物は、出発物質として、無水の、またはこの出発物質の総重量に基づき例えば0.1~22重量%の水を含む含水のMTCからなってもよい。メチルチオニウム塩化物は、水和物または水和物の任意の混合物の形態にあってもよい。国際公開第2006/032879号パンフレットに従って調製されるMTCが使用されてもよい(例えば実施例17)。溶媒組成物中の水分活性の算出のために出発物質の全水分含量を考慮に入れることができるように、この出発物質の全水分含量を知ることが有利である。この水分含量は、熱重量分析またはカールフィッシャー滴定によって決定することができる。

【0016】

当該変換の進行は、熱重量分析、示差走査熱量測定、赤外分光法またはX線粉末回折などの適切な分析方法によって追跡してよい。特に適切な方法はX線粉末回折であり、このX線粉末回折は、残存有機溶媒の存在とは独立にMTC五水和物 形態Aについての特徴的なシグナルを与える。

【0017】

当該有機溶媒は少なくとも2つの有機溶媒の混合物を包含するが、この有機溶媒は、MTC五水和物 形態Aの単離の温度(これは、典型的には室温以下である)で、当該結晶性生成物について非常に小さい溶解度を有することが好ましい。MTC五水和物 形態Aについての溶解度は、温度の上昇および/または水の存在によって影響を受ける。室温で20g/l未満、特に2g/l未満の溶解度が、プロセス選択肢a)およびb)については好ましい。この有機溶媒は、水と混和性であることが好ましい。この有機溶媒の蒸気圧は、水の蒸気圧を超えることが好ましい。特に適切な溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、2-メチル-2-プロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンおよびアセトンならびにこれらの混合物が挙げられる。プロセス選択肢a)およびb)についての特に好ましい溶媒としては、1-プロパノール、テトラヒドロフランおよびアセトンならびにこれらの混合物が挙げられる。プロセス選択肢c)についての特に好ましい溶媒としては、メタノールおよびエタノールならびにこれらの混合物が挙げられる。

【0018】

水分含量は、当該プロセスの最後までにMTC五水和物 形態Aの熱力学的安定性が与えられるように選ばれる。熱力学的安定性のために溶液の中で必要な最小水分活性は、例えば、メチルチオニウム五水和物 形態Aとより低い水分活性で熱力学的に安定な水和物との混合物と平衡にある溶液の水分含量を決定することによって実験的に決定することができる。この目的のために、メチルチオニウム五水和物 形態Aの懸濁液の水/溶媒混合物の組成は、関与するその2つの多形形態の混合物が固体の中に検出されるまで、変

10

20

30

40

50

えられてもよい。そのあと溶液中の水分含量は、例えばカールフィッシャー滴定によって決定されてもよい。このような実験に基づいて、25 で、MTC五水和物 形態Aの熱力学的安定性が、0.4以上、すなわち1.0までの水分活性[少なくとも40%および100%までの相対湿度(r.h.)に相当する]に対して与えられる。0.4の最小水分活性を達成するために、25 で、2-プロパノール中の5重量%の水分含量が必要とされる。必要な水分活性は温度の低下とともに減少し、温度の上昇とともに増加する。0.4という同じ最小水分活性を達成するために、他の有機溶媒については異なる水分含量が必要とされる。この値は文献から採用することができる(例えばD.R.Lide、H.V.Kehiaian、CRC handbook of thermophysical and thermochemical data、CRC press、Boca Raton、1994年; J.Gmehling、U.Onken、W.Arlt、P.Grenzheuser、U.Weidlich、B.Kolbe、J.Rarey-Nies、「Vapor-Liquid Equilibrium Data Collection」、DECHEMA、Frankfurt/M.、1978-1992)。これとは別に、結晶化工程の最高温度でMTC五水和物 形態Aの完全溶解度が達成され、かつMTC五水和物 形態Aの高収率を確保するために、結晶化工程の最低温度で十分に低い溶解度が与えられるように、水分含量が選ばれることが好ましい。液相の水分含量は、その液相に基づいて、好ましくは50重量%を超えず、より好ましくは20重量%を超えず、最も好ましくは10重量%を超えない。

【0019】

プロセス選択肢a)における低温は、本発明に関しては0~35、より好ましくは10~30の温度範囲を意味する。この温度範囲内の温度サイクルが、この相平衡化プロセスの中で適用されてもよい。

【0020】

相平衡化プロセスa)ならびに結晶化プロセスb)およびc)は、攪拌下で実施されてもよい。プロセス選択肢b)における当該出発物質の溶解は、溶媒の還流温度まで、好ましくは40~100への加熱のもとで実施されてもよく、40~100は、本発明に関しては、高温を意味する。熱い溶液の冷却は、連続的にまたは段階的に実施されてもよい。MTC 形態Aの結晶などの核形成剤を用いたシーディングが有利である可能性がある。

【0021】

プロセス選択肢a)に係る懸濁液は、完全変換を確実にするために、十分に長い時間、平衡化される必要がある。必要とされる時間は、パラメータの中でもとりわけ、固形分量、粒径、温度および水濃度に依存することになる。典型的には、数時間から数日の平衡化時間で十分である。変換の進行は、これまでに記載したようにして追跡されてもよい。

【0022】

プロセス選択肢c)で使用される有機溶媒または溶媒混合物は、その有機溶媒または溶媒混合物自体で、または水と組み合わせて、出発物質についての適度に高い溶解力を有する必要がある。MTC五水和物 形態Aの溶解度は、室温で、好ましくは20g/lよりも高く、とりわけ好ましくは50g/lよりも高く、最も好ましくは100g/lよりも高い。この有機溶媒または溶媒混合物の蒸気圧は、水の蒸気圧を超えることが好ましい。

【0023】

本発明に係るプロセス選択肢c)は、適切な化学的純度をすでに有する出発物質を使用することが好ましい。なぜなら、再結晶化(プロセス選択肢b)または相平衡化(プロセス選択肢a)とは逆に、このプロセスc)には精製が関与しないからである。プロセス選択肢c)における水分活性は、液相中の水として、または十分に高い相対湿度での蒸発によって与えられてもよい。必要とされる溶液中の水分活性または気相の相対湿度は、MTC五水和物 形態Aの熱力学的安定性の限界によって与えられる。この安定性の限界は、25 で少なくとも約40% r.h.の値になり、より高い温度ではより高い値へと

10

20

30

40

50

上昇する。本発明によれば、MTC五水和物 形態Aの幅広い安定性範囲が利用できるようになるように、室温に近い温度がこの蒸発プロセスにとって好ましい。

【0024】

プロセス選択肢c)に係る溶媒の蒸発は、好ましくは、10~30 などの低温および好ましくは40~80%の相対湿度で実施される。1つの実施形態では、当該溶液は、溶媒をゆっくりと蒸発させるために、周囲条件下で保存される。溶媒の蒸発を加速するために、窒素または希ガスの流れなどの加湿された不活性ガスの流れが用いられてもよい。

【0025】

本発明に係るプロセス選択肢a)、b)またはc)における出発量のメチルチオニウム塩化物水和物は、懸濁液または溶液の総重量に基づき、0.1~60重量%、好ましくは1~50重量%、より好ましくは5~40重量%の範囲であってもよい。

10

【0026】

固体のMTC五水和物 形態Aの単離は、典型的にはデカンテーションによって、好ましくは濾過によって成し遂げられる。

【0027】

当該メチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aの乾燥は、その安定性範囲の湿度、減圧および温度内で制御される必要がある。

【0028】

乾燥は、過剰の水およびとりわけ溶媒の選択的な除去のために意図される。乾燥は、試料にわたって加湿されたガスの流れを通すことまたは減圧乾燥によって実施されてもよい。このガスの流れの必要とされる相対湿度および減圧乾燥のための適切な最小圧力は温度によって変わり、これは、動的蒸気吸着(dynamic vapor sorption)実験から見積もられてもよい。この種の実験では、検討される試料は、一定温度で、定常的に変化する相対湿度を有する加湿されたガスの流れに曝露される。この試料の重量が短い時間間隔で測定され、これによって水和状態の変化を検出することが可能になる。動的蒸気吸着曲線は、水和物の速度論的安定性領域の近似指標を与える。このような測定によれば、MTC五水和物 形態Aは、25 でおよそ15%までの相対湿度、および40 でおよそ30%相対湿度で、速度論的に安定である。これらの値は、下回るべきではない相対湿度の下限を構成する。これらの温度での水の蒸気圧を考慮すると(例えばD.R.Lide、CRC handbook of chemistry and physics、第80版、CRC press、Boca Raton、1999年、6-10頁)、これらの相対湿度値は、それぞれ、これらの温度で下回るべきではないおよそ5 mbarおよび20 mbarの圧力となる。本発明によれば、当該五水和物の大きい安定性領域が利用できるようになるように、室温付近または室温よりもさらに低い温度が、一般に好ましい。原則として、相対湿度および加えられる圧力には、それぞれ、上限は与えられない。しかしながら、潮解および容認し難いほど長い乾燥時間と合わせて水の凝縮のリスクが生じうる。

20

30

【0029】

本発明に係るプロセス選択肢を実施するための好ましい条件は、以下のとおりである：40 以下、好ましくは30 以下、最も好ましくは25 以下の温度での生成物の単離；減圧乾燥によるかまたは湿った不活性ガスの流れの中での、過剰の溶媒および過剰の水の除去；40 以下の温度および20 mbar以上の圧力、好ましくは25 以下の温度および5 mbar以上の圧力での減圧乾燥の実施；40 以下の温度および30%以上のガスの相対湿度での、好ましくは25 以下の温度および15%以上のガスの相対湿度での、不活性ガスの流れを用いた乾燥の実施。

40

【0030】

実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aは、高収率で、および良好な結晶性で得られる。実質的に純粋な形態Aの速度論的安定性および熱力学的安定性は、記載された安定性条件下で、他の結晶性形態への変換も脱水もなく、容易かつ安全な取り扱いおよび処理を提供し、このことは、保存安定性が高く、明確に投薬される組成物、好

50

ましくは医薬処方物の調製を確実にする。

【0031】

特に、形態Aは、約35% r.h.または40% r.h.までの高相対湿度で安定であると考えられる。また、形態Aは25%でも安定である。

【0032】

本発明のさらなる態様は、減圧乾燥によるかまたは湿った不活性ガス、例えば窒素、の流れの中での乾燥かのいずれかによって過剰の水および/または溶媒を除去するための、MTC五水和物 形態Aの乾燥に関する。この条件は、MTC五水和物 形態Aが脱水されないような条件であるべきである。

【0033】

この乾燥は、40℃以下の温度で実施されるべきである。好ましくは、この乾燥は、30℃以下の温度または25℃でさえ、実施される。

【0034】

この乾燥が減圧乾燥によって実施される場合、この減圧は、60mbar以上であるべきである。

【0035】

この乾燥が湿った不活性ガスの流れの中で実施される場合、そのガスの相対湿度は、MTC五水和物 形態Aを脱水しないように調整されるべきである。いくつかの実施形態では、この相対湿度は30%を下回ってはならない。しかしながら、さらなる実施形態では、乾燥が40℃で実施される場合、このガスの相対湿度は30%以上であるべきである一方で、乾燥が25℃で実施される場合は、ガスの相対湿度はより低くてもよいが、15%以上であるべきである。

【0036】

本発明のさらなる態様は、上記の方法によって得られるか、または得ることができる、実質的に純粋なメチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aを提供する。

【0037】

組成物

本発明の1つの態様は、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aを含む組成物に関する。

【0038】

1つの実施形態では、当該組成物は、薬学的に許容できる担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含む。

【0039】

病原体を不活化する方法

本発明の1つの態様は、試料（例えば、血液または血漿試料）において病原体を不活化する方法であって、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aをその試料に導入する工程と、その試料を光に曝露する工程とを含む方法における、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aの使用に関する。

【0040】

医学的処置の方法

本発明の1つの態様は、治療によるヒトまたは動物の身体の（例えば、疾患状態の）処置方法における使用のための、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる、実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aに関する。

【0041】

本発明の1つの態様は、疾患状態の処置における使用のための医薬の製造のための、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aの使用に関する。

【0042】

本発明の1つの態様は、疾患状態の処置における、本願明細書に記載される方法によ

10

20

30

40

50

て得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aの使用に関する。

【0043】

本発明の1つの態様は、患者における疾患状態の処置方法であって、当該患者に、治療上有効量の、本願明細書に記載される方法によって得られるか、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aを投与することを含む方法、に関する。

【0044】

疾患状態

1つの実施形態では、この疾患状態はタウオパチーである。「タウオパチー」は、タウタンパク質（およびその異常な機能またはプロセッシング）が役割を果たす状態である。アルツハイマー病はタウオパチーの一例である。ピック病および進行性核上麻痺（PSP）などの神経変性障害の病変形成は、それぞれ歯状回および新皮質の星状錐体細胞（stellate pyramidal cells）中の、病的な切断されたタウ凝集体の蓄積と関連するようである。他の認知症として、前頭側頭認知症（FTD）；17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（FTDP-17）；脱抑制-認知症-パーキンソン病-筋萎縮複合症（DDPAC）；淡蒼球-橋-黒質変性（PPND）；グアム-ALS症候群；淡蒼球-黒質-ルイ体変性（PNLD）；皮質-基底変性（CBD）および他のもの（例えば、Wischik, C.M., Theuring, F.およびHarrington, C.R., 「The molecular basis of tau protein pathology in Alzheimer's disease and related neurodegenerative dementias」、Neurobiology of Alzheimer's Disease (D. DawbarnおよびS.J. Allen編)、Oxford University Press, Oxford, 2000年の中の103-206頁、とりわけこの文献の中の表5.1を参照）が挙げられる。これらの疾患のうちの各々は、異常なタウ凝集によって主にまたは部分的に特徴づけられ、本願明細書では「タウオパチー」と呼ばれる。

【0045】

1つの実施形態では、当該疾患状態はアルツハイマー病（AD）である。

【0046】

1つの実施形態では、当該疾患状態は皮膚癌である。1つの実施形態では、当該疾患状態は黒色腫である。

【0047】

1つの実施形態では、当該疾患状態はウイルス性、細菌性または原虫性である。

【0048】

1つの実施形態では、この原虫性疾患状態はマラリアである。この実施形態では、処置は、別の抗菌薬と組み合わせられても、例えばクロロキンまたはアトバコンと組み合わせられてもよい。

【0049】

1つの実施形態では、このウイルス性疾患状態は、C型肝炎、HIVまたはウエストナイルウイルスによって引き起こされる。

【0050】

処置

用語「処置」は、ある状態を処置するという文脈で本願明細書で使用する場合、一般に、ヒトであろうとまたは動物（例えば、獣医学での応用において）であろうと、いくらかの所望の治療効果、例えばその状態の進行の障害が達成される処置および治療に関しており、そしてこのいくらかの所望の治療効果には進行速度の低下、進行速度の停止、その状態の退行、その状態の改善、およびその状態の治癒が含まれる。予防的措置としての処置（すなわち、予防、防止）も包含される。

【0051】

用語「治療上有効量」は、本願明細書で使用する場合、所望の処置計画に従って投与されたときに妥当な効果/リスク比と釣り合っていくらかの所望の治療効果をもたらすために有効である、活性化化合物、または活性化化合物を含む物質、組成物もしくは剤形の量に関する。

【0052】

用語「処置」は、2以上の処置または治療が例えば逐次的にまたは同時に組み合わせられる併用処置および併用療法を包含する。

【0053】

処置および治療の例としては、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば、免疫療法におけるように）、プロドラッグ（例えば、光力学療法、GDEPT、ADEPTなどにおけるように）を含めた活性薬剤の投与）；外科手術；放射線療法；および遺伝子治療が挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

投与経路

実質的に純粋なMTC五水和物 形態A、またはそれを含む医薬組成物は、全身/末梢または局所（すなわち、所望の作用の部位で）のいずれかで、いずれかの好都合な投与経路によって対象/患者に投与されてもよい。

【0055】

投与経路としては、経口（例えば、摂取による）；口腔内；舌下；経皮（例えば、パッチ、硬膏剤などによることを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、硬膏剤などによることを含む）；鼻腔内（例えば、鼻腔スプレーによる）；眼内（例えば、点眼薬による）；経肺（例えば、口または鼻を介した、例えばエアロゾルでの、吸入または通気療法による）；経直腸（例えば、座薬または浣腸による）；腔内（例えば、ペッサリーによる）；非経口、例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、外皮下（subcuticular）、関節内、くも膜下、および胸骨内（例えば、脳の中への血管内カテーテル注入を含む）を含めた注射による；例えば皮下または筋肉内へのデポーまたはリザーバの移植によることが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

対象/患者

対象/患者は、動物、哺乳類、有胎盤哺乳類、有袋類（例えば、カンガルー、ウオンバット）、単孔類動物（例えば、カモノハシ）、齧歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（例えば、マウス）、ウサギ目動物（例えば、ウサギ）、鳥類（例えば、トリ）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、ネコ科動物（例えば、ネコ）、ウマ科動物（例えば、ウマ）、ブタ類（porcine）（例えば、ブタ）、ヒツジ（ovine）（例えば、ヒツジ）、ウシ属（例えば、ウシ）、霊長類、サル（simian）（例えば、サルまたはエイブ）、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、エイブ（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、またはヒトであってもよい。

【0057】

さらに、対象/患者は、その発達形態のいずれか、例えば胎児であってもよい。

【0058】

1つの好ましい実施形態では、この対象/患者はヒトである。

【0059】

製剤

実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aを単独で使用する（例えば、投与する）ことは可能であるが、これを組成物または製剤として提供することが好ましいことが多い。

【0060】

1つの実施形態では、この組成物は、本願明細書に記載される実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aと、薬学的に許容できる担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物

10

20

30

40

50

(例えば、製剤、調剤、医薬)である。

【0061】

1つの実施形態では、この組成物は、当業者にとっては周知である1以上の他の薬学的に許容できる成分と一緒に、少なくとも、本願明細書に記載される実質的に純粋なMTC五水和物形態Aを含む医薬組成物であり、この他の薬学的に許容できる成分としては、薬学的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤、アジュバント、充填剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、滑沢剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤(例えば、湿潤剤)、マスキング剤、着色剤、矯味矯臭剤、および甘味剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

1つの実施形態では、当該組成物は、他の活性薬剤、例えば、他の治療薬または予防薬をさらに含む。

10

【0063】

適切な担体、希釈剤、賦形剤などは、標準的な医薬教書に見出すことができる。例えば、Handbook of Pharmaceutical Additives、第2版(M. AshおよびI. Ash編集)、2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、pub. Lippincott, Williams & Wilkins、2000;およびHandbook of Pharmaceutical Excipients、第2版、1994を参照。

20

【0064】

本発明の別の態様は、医薬組成物を作製する方法であって、本願明細書に明記される実質的に純粋な $[^{11}C]$ で放射標識されたMTC五水和物形態Aを、当業者にとっては周知である1以上の他の薬学的に許容できる成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤などと一緒に混合することを含む方法に関する。個別の単位(例えば、錠剤など)として製剤化される場合は、各単位は所定量(投薬量)の当該活性化合物を含有する。

【0065】

用語「薬学的に許容できる」は、本願明細書で使用する場合、信頼できる医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題または合併症なしに、妥当な効果/リスク比と釣り合っており、問題の対象(例えば、ヒト)の組織と接触して使用するのに適している化合物、成分、物質、組成物、剤形などに関する。各担体、希釈剤、賦形剤などは、製剤の他の成分と適合性であるという意味でも、「許容できる」必要がある。

30

【0066】

当該製剤は、薬学の技術分野で周知のいずれの方法によって調製されてもよい。このような方法は、当該活性化合物を1以上の付属成分を構成する担体と合わせる工程を含む。一般に、当該製剤は、当該活性化合物を担体(例えば、液体担体、微粉化された固体担体など)と均一かつ密に合わせ、次いで必要に応じて製品を形作ることにより調製される。

【0067】

当該製剤は、迅速放出または徐放(slow release);即時放出性、遅延放出性、時限放出性(timed release)、または徐放性(sustained release);またはこれらの組み合わせを提供するように調製されてもよい。

40

【0068】

(例えば、注射による)非経口投与に適した製剤としては、当該活性成分が(例えば、リポソームまたは他の微粒子の中に)溶解され、懸濁され、または他の態様で与えられている、水系または非水系の、等張性の、発熱物質を含まない、滅菌された液体(例えば、溶液、懸濁液)が挙げられる。そのような液体は、抗酸化剤、緩衝剤、防腐剤、安定剤、静菌薬、懸濁剤、増粘剤、および当該製剤を意図されるレシピエントの血液(または他の関連する体液)と等張性にする溶質などの他の薬学的に許容できる成分をさらに含有してもよい。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植

50

物油などが挙げられる。このような製剤における使用のための適切な等張性担体の例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、または乳酸加リンゲル液が挙げられる。典型的には、その液体の中の当該活性成分の濃度は、約 1 ng/ml ~ 約 $10 \mu\text{g/ml}$ 、例えば約 10 ng/ml ~ 約 $1 \mu\text{g/ml}$ である。この製剤は、単位用量または多回用量の密閉された容器、例えばアンプルおよびバイアルで提供されてもよく、そして使用の直前に注入のために滅菌された液体担体、例えば水の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥された）状態で保存されてもよい。すぐに使用できる注射液および注射用懸濁剤は、滅菌された粉末、顆粒、および錠剤から調製されてもよい。

【0069】

好ましい製剤の例

本発明の1つの態様は、 $20 \sim 300 \text{ mg}$ の、本願明細書に記載されるプロセスによって得られる、または得ることができる実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aと、薬学的に許容できる担体、希釈剤、または賦形剤とを含む投薬単位（例えば、医薬錠剤またはカプセル剤）に関する。

【0070】

1つの実施形態では、この投薬単位は錠剤である。1つの実施形態では、この投薬単位はカプセル剤である。

【0071】

1つの実施形態では、この量は $20 \sim 200 \text{ mg}$ である。1つの実施形態では、この量は約 20 mg である。1つの実施形態では、この量は約 60 mg である。1つの実施形態では、この量は約 100 mg である。1つの実施形態では、この量は約 150 mg である。1つの実施形態では、この量は約 200 mg である。

【0072】

1つの実施形態では、薬学的に許容できる担体、希釈剤、または賦形剤は、グリセリド（例えば、Gelucire 44/14（登録商標）；ラウロイル マクロゴール-32 グリセリド PhEur、USP）およびコロイド状二酸化ケイ素（例えば、2% Aerosil 200（登録商標）；コロイド状二酸化ケイ素 PhEur、USP）のうち的一方もしくは両方であるか、またはこれらのうち的一方もしくは両方を含む。

【0073】

投薬量

実質的に純粋なMTC五水和物 形態A、および実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aを含む組成物の適切な投薬量は、患者ごとに変わる可能性があるということは、当業者ならわかるであろう。最適投薬量を決定することは、一般に、いずれかのリスクまたは有害な副作用に対する治療上の利益のレベルの衡量を伴うであろう。選択される投薬量レベルは、様々な要因（特定の化合物の活性、投与経路、投与回数、当該化合物の排泄速度、処置の継続期間、併用される他の薬物、化合物、および/または物質、状態の重症度、ならびに患者の種属、性別、年齢、体重、状態、全般的な健康状態、およびそれまでの病歴が挙げられるが、これらに限定されない）に依存するであろう。化合物量および投与経路は、最終的には医師、獣医、または臨床医の判断によることになるが、一般に投薬量は、実質的に危険なまたは有害な副作用を引き起こすことなく所望の効果を達成する作用部位での局所濃度を達成するように選択されることになる。

【0074】

投与は、1つの用量で、または治療過程全体にわたって連続的にもしくは間歇的に（例えば、適切な間隔での分割用量で）行うことができる。投与の最も有効な手段および投薬量を決定する方法は当業者にとって周知であり、治療のために使用される製剤、治療の目的、処置しようとする標的細胞、および処置しようとする対象とともに変わることになる。単回または複数回の投与は、処置している医師、獣医、または臨床医によって選択される用量レベルおよびパターンを用いて行うことができる。

【0075】

一般に、実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aの適切な用量は、1日あたり、対象の

10

20

30

40

50

体重1キログラムあたり約100 ng ~ 約25 mg (より典型的には約1 µg ~ 約10 mg) の範囲にある。

【0076】

1つの実施形態では、実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aは、以下の用量・用法に従ってヒト患者に投与される：約100 mg、1日3回。

【0077】

1つの実施形態では、実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aは、以下の用量・用法に従ってヒト患者に投与される：約150 mg、1日2回。

【0078】

1つの実施形態では、実質的に純粋なMTC五水和物 形態Aは、以下の用量・用法に従ってヒト患者に投与される：約200 mg、1日2回。

【0079】

特段の記載がない限り、室温は25 に相当し、周囲条件下は室温までおよび1.013 barの圧力に相当する。

【0080】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明する。出発物質は、国際公開第2006/032879号パンフレットに記載されている実施例に従って調製され、メチルチオニウム塩化物五水和物よりも低い水分含量に相当する種々の水分含量を有する。

【0081】

粉末X線回折(PXRD)は、CuK 線を使用してBruker D8 Advance粉末X線回折計で実施される。面間隔dは、1.54180 の波長を使用して2θ値から算出される。一般に、2θ値は±0.1~0.2°の誤差範囲内にある。それゆえ、面間隔dの値に関する実験誤差は、ピーク位置に依存する。

【0082】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aについての2θにおける特徴的なピークは、対応する面間隔dの値()とともに、表1に与えられる。

【0083】

【表1】

表1：結晶形態Aについての面間隔d

角度 [° 2θ]	面間隔 [Å]	強度 (定性的)
5.7	15.5	vs
9.2	9.6	vs
9.6	9.2	vs
10.8	8.2	s
11.3	7.8	m
18.7	4.75	vs
19.3	4.60	s
20.4	4.35	m
21.7	4.10	m
21.9	4.06	m
24.6	3.62	m
25.6	3.48	vs
26.0	3.43	s
26.2	3.40	vs
26.4	3.38	vs
27.3	3.27	s
28.0	3.19	s
28.4	3.14	s
29.2	3.06	m

【0084】

括弧の中略語は、以下のとおり意味する：(vs) = 非常に高い強度；(s) = 高い強度；(m) = 中程度の強度；および(w) = 低い強度。

【0085】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aは、以下の特徴的な2値 ($\pm 0.1^\circ$) を呈示する：5.7、9.2、9.6、18.7、25.6、26.2および26.4。

【0086】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aは、好ましくは、以下の特徴的な2値 ($\pm 0.1^\circ$) を呈示する：5.7、9.2、9.6、10.8、18.7、19.3、25.6、26.0、26.2、26.4、27.3、28.0および28.4。

【0087】

メチルチオニウム塩化物五水和物 形態Aは、最も好ましくは、以下の特徴的な2値 ($\pm 0.1^\circ$) を呈示する：5.7、9.2、9.6、10.8、11.3、18.7、19.3、20.4、21.7、21.9、24.6、25.6、26.0、26.2、26.4、27.3、28.0、28.4および29.2。

10

【実施例】

【0088】

実施例1：

2mlのアセトン/水(1:1)中の、メチルチオニウム塩化物水和物を含有する混合物181mgの懸濁液を室温で4日間攪拌した。固体を濾別し、室温で、5~10mbarで15分間乾燥した。X線粉末回折によって確認されるとおり、150mgの純粋なMTC五水和物 形態Aが得られた。

【0089】

20

実施例2：

100mgのメチルチオニウム塩化物水和物の混合物を、2mlの2-プロパノールおよび0.1mlの水(およそ46%相対湿度に相当する)に懸濁させた。この懸濁液を室温で6日間攪拌した。固体を濾別し、室温で5~10mbarで15分間乾燥した。X線粉末回折によって確認されるとおり、純粋なMTC五水和物 形態Aの試料が得られた。

【0090】

実施例3：

113mgのメチルチオニウム塩化物 形態Aを、6mlの沸騰テトラヒドロフラン/水 2:1に溶解させた。室温まで戻す冷却の際に長い針状晶が結晶化した。これらを濾別し、周囲条件下で乾燥した。X線粉末回折により、純粋なMTC五水和物 形態Aが確認された。

30

【0091】

実施例4：

103mgのメチルチオニウム塩化物 形態Aを5mlの沸騰2-プロパノールおよび水(4:1)に溶解させた。室温まで戻す冷却の後まもなく結晶化が開始した。固体を濾別し、周囲条件下で乾燥した。X線粉末回折により、純粋なMTC五水和物 形態Aが確認された。

【0092】

実施例5：

105mgのメチルチオニウム塩化物水和物の混合物を2mlのメタノールに溶解させた。この溶液を0.2 μ mのシリンジフィルターに通して濾過し、蒸発のために40%を超える相対湿度の周囲条件で、開放系のガラスバイアルの中で乾固するまで放置した。X線粉末回折により、残渣の中に純粋なMTC五水和物 形態Aが確認された。

40

【0093】

実施例6：

100mgメチルチオニウム塩化物水和物の混合物を、3mlのメタノール/水(2:1)に溶解させた。この溶液を0.2 μ mのシリンジフィルターに通して濾過し、蒸発のために、40%を超える相対湿度の周囲条件で、開放系のガラスバイアルの中で放置した。X線粉末回折により、残渣の中に純粋なMTC五水和物 形態Aが確認された。

50

【 0 0 9 4 】

実施例 7 :

106 mg のメチルチオニニウム塩化物水和物の混合物を 2 ml のメタノール/エタノール (1 : 1) に溶解させた。この溶液を 0 . 2 μ m のシリンジフィルターに通して濾過し、蒸発のために、40 % を超える相対湿度の周囲条件で、開放系のガラスバイアルの中で放置した。X 線粉末回折により、残渣の中に純粋な M T C 五水和物 形態 A が確認された。

【 0 0 9 5 】

実施例 8 :

101 mg のメチルチオニニウム塩化物水和物の混合物を 2 ml のメタノール/2 - プロパノール (1 : 1) に溶解した。この溶液を 0 . 2 μ m のシリンジフィルターに通して濾過し、蒸発のために、40 % を超える相対湿度の周囲条件で、開放系のガラスバイアルの中で放置した。X 線粉末回折により、残渣の中に純粋な M T C 五水和物 形態 A が確認された。

10

【 0 0 9 6 】

実施例 9 :

130 mg のメチルチオニニウム塩化物水和物の混合物を 1 ml のメタノールに溶解させた。この溶液を 0 . 2 μ m のシリンジフィルターに通して濾過し、10 ml のアセトニトリルに加えた。沈殿は生じず、この溶液を、蒸発のために、40 % を超える相対湿度の周囲条件で、開放系のガラスバイアルの中で放置した。X 線粉末回折により、残渣の中に純粋な M T C 五水和物 形態 A が確認された。

20

【 0 0 9 7 】

実施例 10 :

130 mg のメチルチオニニウム塩化物水和物の混合物を 1 ml のメタノールに溶解させた。この溶液を 0 . 2 μ m のシリンジフィルターに通して濾過し、10 ml の 2 - プロパノールに加えた。沈殿は生じず、この溶液を、蒸発のために、40 % を超える相対湿度の周囲条件で放置した。X 線粉末回折により、残渣の中に純粋な M T C 五水和物 形態 A が確認された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/18 (2006.01) A 6 1 P 31/18

(72)発明者 ラガー ティモ
スイス国 シーエイチ - 4 0 0 2 バーゼル ポストファッハ ソルヴィーアス アーゲー

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特表2009-531403(JP,A)
特表2008-513535(JP,A)
MARR III H E, THE CRYSTAL STRUCTURE OF METHYLENE BLUE PENTAHYDRATE, ACTA CRYSTALLOGRAPHICA. SECTION B, デンマーク, 1973年 4月 1日, V B29 N 4, P847-853
WARWICKER J O, THE CRYSTAL STRUCTURE OF METHYLENE-BLUE, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 英国, CHEMICAL SOCIETY, 1955年 1月 1日, P2531
SUSAN BUDAVARI(EDITOR), 6137. METHYLENE BLUE, THE MERCK INDEX. AN ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS, 米国, MERCK & CO., 1996年 1月 1日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P