

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5748737号

(P5748737)

(45) 発行日 平成27年7月15日(2015.7.15)

(24) 登録日 平成27年5月22日(2015.5.22)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 239/48 (2006.01)	C07D 239/48
A61K 31/505 (2006.01)	A61K 31/505
A61P 31/18 (2006.01)	A61P 31/18
A61K 47/22 (2006.01)	A61K 47/22
A61K 47/38 (2006.01)	A61K 47/38

請求項の数 15 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-502595 (P2012-502595)	(73) 特許権者	512116125
(86) (22) 出願日	平成22年3月26日 (2010.3.26)		ヤンセン・アールアンドデイ・アイルランド
(65) 公表番号	特表2012-522026 (P2012-522026A)		ド
(43) 公表日	平成24年9月20日 (2012.9.20)		アイルランド・ココーク・リトルアイルランド・イーストゲイト・イーストゲイトビル
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/053970		ツジ
(87) 国際公開番号	W02010/112411	(74) 代理人	110000741
(87) 国際公開日	平成22年10月7日 (2010.10.7)		特許業務法人小田島特許事務所
審査請求日	平成25年3月25日 (2013.3.25)	(72) 発明者	サンソン, マシユー・エフ
(31) 優先権主張番号	61/164, 516		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02421
(32) 優先日	平成21年3月30日 (2009.3.30)		レキシントン・ハートウエルアベニュー
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	タワ, マーク
			アメリカ合衆国マサチューセッツ州01720
			アクトン・フロントロード45
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エトラピリンとニコチンアミドの共結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エトラピリンとニコチンアミドの共結晶。

【請求項 2】

エトラピリンとニコチンアミドが 1 : 1 のモル比で存在する請求項 1 に記載の共結晶。

【請求項 3】

エトラピリンおよびニコチンアミドを溶媒に溶解し、所望により完全に溶解するために混合物を温め；蒸発により溶媒を除去して結晶化を誘導し；そして混合物を室温に放冷し、ここで共結晶を沈殿させることを含んでなる請求項 1 または 2 に記載の共結晶の調製方法。

【請求項 4】

エトラピリンを溶媒に溶解し、ここでニコチンアミドを加え；完全に溶解するまで全体を温め；混合物を室温に放冷すると同時に、溶媒を不活性ガス流による蒸発により除去し；形成された共結晶を濾取し、そして場合により洗浄し、そして乾燥する、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

溶媒がハロゲン化炭化水素または極性の非プロトン性溶媒である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

溶媒がクロロホルムである請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

溶媒が不活性ガス流の導入により除去される請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 8】

請求項 1 または 2 に記載のエトラピリンとニコチンアミドの共結晶の抗 - H I V に有効な量および担体を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 9】

さらに、ヒドロキシプロピル メチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート (H P M C P)、ポリビニルピロリドン (P V P)、ビニルピロリドンとビニルアセテートのコポリマー (P V P c o v A) およびニコチンアミド、ならびにその混合物から選択される 1 もしくは複数の溶解改善成分を含んでなる請求項 8 に記載の製薬学的組成物。

10

【請求項 10】

エトラピリンとニコチンアミドの共結晶および 1 もしくは複数の溶解改善成分の総量との間の重量 / 重量比が 1 : 1 である請求項 9 に記載の製薬学的組成物。

【請求項 11】

1 もしくは複数の溶解改善成分が、H P M C、P V P およびニコチンアミドから選択される請求項 9 または 10 に記載の製薬学的組成物。

【請求項 12】

請求項 1 または 2 に記載のエトラピリンとニコチンアミドとの共結晶、および溶解改善成分 P V P、ニコチンアミドおよび H P M C を 1 : 1 : 1 : 1 / 2 の重量 / 重量比で含んでなる請求項 9 ないし 11 のいずれかに記載の製薬学的組成物。

20

【請求項 13】

H P M C が H P M C 2910 E 5 である請求項 9 ないし 12 のいずれかに記載の製薬学的組成物。

【請求項 14】

薬剤として使用するための請求項 1 または 2 に記載の共結晶。

【請求項 15】

H I V - 阻害薬として使用するための請求項 1 または 2 に記載の共結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、エトラピリン (T M C 125) とニコチンアミドの共結晶、その調製および H I V 感染の処置における使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

後天性免疫不全症候群 (A I D S) の原因として一般に認識されているヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染の処置には依然として大きな医学的課題が存在する。現在利用できる H I V 阻害剤にはヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N R T I)、非 - ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N N R T I)、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (N t R T I)、H I V - プロテアーゼ阻害剤 (P I)、融合阻害剤ならびにさらに最近では C C R 5 およびインテグラーゼ阻害剤がある。

40

【0003】

現在の標準的手当は、異なる活性プロファイルを持つ数種の抗 H I V 剤の併用療法 (c o m b i n a t i o n t h e r a p y) に基づく。この組み合わせに使用される H I V 剤の 1 クラスは N N R T I のクラスであり、この多くが現在市販されている一方で、他のクラスは開発の様々な段階にある。市販されている N N R T I は、化合物 4 - [[6 - アミノ - 5 - プロモ - 2 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジニル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリルであり、エトラピリンまたは T M C 125 と呼ばれる。使用する国が増える中で、エトラピリンは商用名 “ I n t e l e n c e (商標) ”

50

を示し、それらには融点、化学的反応性、見かけの溶解性、溶解速度、光学のおよび機械的特性、蒸気圧および密度を含む。これらの特性は、薬剤物質および対応する最終的な剤形を処置し、および/または製造する能力に直接的効果を有し、ならびに薬剤製品の安定性、溶解およびバイオアベイラビリティにも効果を有する。このように共結晶は薬剤物質の品質、安全性および効力に影響を与えることができる。

【0009】

共結晶の形成および共結晶形の特性は、薬剤物質および共結晶形成物の既知の特性に基づき予想することはできない。

【0010】

薬剤物質の共結晶形は、例えば粉末X線回折、顕微鏡、熱解析（例えば示差走査熱量測定、熱重量分析および高温顕微鏡観察）、分光法（例えば赤外線（IR）および近赤外線（NIR）、ラマン、固相核磁気共鳴（ssNMR））、および特に単結晶X線回折を含む多くの方法により特性決定することができる。

【0011】

ここで今、エトラピリンとニコチンアミドが、エトラピリン単独に比べて改善された特性を示す共結晶を形成することが分かった。この共結晶は、インピトロの実験でエトラピリンの改善された溶解プロファイルを表す。特に固体分散物からエトラピリン有効成分の水溶性媒体（刺激した胃流体）中での溶解速度が上昇そして長期化し（prolonged）、より高濃度の薬剤を生じる。これはより高い血漿レベルおよびエトラピリン有効成分のより迅速な開始を生じることができる。これによりさらに小型の剤形が可能となり、これは次いで錠剤負荷量に付随する問題を克服するために役立つ。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】国際公開第00/27825号パンフレット

【特許文献2】国際公開第01/23362号パンフレット

【特許文献3】国際公開第01/22938号パンフレット

【発明の概要】

【0013】

発明の説明

本発明はエトラピリンとニコチンアミドとの共結晶、ならびにその調製または製造に関する。該共結晶は、その物理化学的特性、例えばこれから実施例の章に記載する特性により特徴付けられる。この共結晶は、1:1（モル）比で存在する。

【0014】

本発明の共結晶は、技術的に既知のエトラピリンに基づく製品に比べて有利な特性を提供する薬剤製品の配合および開発に使用することができる。これらの薬剤製品は、有効成分が望ましい固有の特性を有する、より低エネルギー状態の結晶形で存在するので、現在市販されているエトラピリン形態とは異なる。共結晶はより良い流動特性を有し、調製が容易で、より良い物理的安定性を表し、そして現在の無定形薬剤製品に匹敵する溶解プロファイルを有する。

【0015】

また本発明は、エトラピリン/ニコチンアミド共結晶を調製する方法に関する。この方法では、エトラピリンおよびニコチンアミドを溶媒に溶解し、所望により完全に溶解させるために混合物を温めることによる。両成分は同じ溶媒中で一緒にまたは別々に、あるいは異なる溶媒中で別々に溶解することができる。両成分が別々に溶解される場合、この二溶液を混合する。使用できる溶媒は、ハロゲン化炭化水素、例えばクロロホルム、または双極性の非プロトン性溶媒、例えばDMFまたはDMAを含んでなる。共結晶の沈殿は、エトラピリンおよびニコチンアミドの溶液の冷却で起こり、これは例えばより高温溶液を室温に放冷し、所望により例えば不活性ガス流の導入により溶媒を蒸発させる。一つの態様では、エトラピリンを溶媒に溶解し、ここにニコチンアミドを加える。全体を例えば約

10

20

30

40

50

60 に、完全な溶解が観察されるまで温める。溶液を放冷して室温に戻すと、共結晶が沈殿する。蒸発を介する溶媒の除去を行って収率を上げることができる。形成された共結晶は濾取することができ、そして場合により洗浄し、そして乾燥する。

【0016】

さらに別の観点では、1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶および担体を含んでなる製薬学的製剤が提供され、この担体は1もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤を含んでなることができる。1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶は、これから特定する抗-HIV有効量で存在する。賦形剤には表面活性剤、可溶化剤、崩壊剤、例えば微晶質セルロース、澱粉、グリコール酸ナトリウム澱粉および架橋化カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋化PVP、顔料、香料、充填剤、潤滑剤、造粒剤、保存剤、増粘剤、緩衝剤およびpH調整剤を含む。一般的な表面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、Cremophor RH 40 (商標)、ビタミンE TPGSおよびポリソルベート、例えばTween 20 (商標)を含む。一般的なpH調整剤は酸、例えばクエン酸またはコハク酸、塩基または緩衝剤である。製剤は特に固体状態であるが、分散物の状態でもよい。製薬学的製剤は、好ましくは固体の単位剤形、例えば錠剤、カプセル、小袋、丸薬、粉剤小包、座薬等に変換される。この製薬学的製剤は、約30%~約90%、または約50%~約80%、または約60%~約75%のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、および約70%~約10%、または約50%~約20%、または約40%~約25%の担体を含むことができ、ここで各百分率は重量/重量(w/w)である。

10

20

【0017】

さらなる観点では、本発明は薬剤、特にHIV感染またはHIV感染に関連する状態を処置する薬剤として使用するための本発明のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶(1もしくは複数)に関する。あるいは本発明はHIVを阻害するための、すなわちHIVに感染した患者を処置するための薬剤を製造するための本発明によるエトラピリン/ニコチンアミド共結晶(1もしくは複数)の使用に関する。さらなる観点では、HIVに感染した患者のHIVを抑制する方法、すなわちHIVに感染しているか、またはHIV感染に伴う状態に罹っている患者の処置法が提供され、この方法は抗-HIVに有効な量のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶(1もしくは複数)を投与することを含んでなる。この文脈での抗-HIVに有効な量とは、ウイルス負荷量を減少する量を指す。

30

【0018】

用語「抗-HIVに有効な量」とは、HIVのウイルス負荷量(特定容量の血清中のウイルスRNAのコピー数として表される)の減少、またはCD4カウントの増加、または両方をもたらすエトラピリンの量を指す。好ましくはウイルス負荷量は、できるかぎり低レベル、例えば約200コピー/ml未満、特に約100コピー/ml未満、より特別には50コピー/ml未満、可能ならばウイルス検出限界未満まで減少させるべきである。1、2またはさらに3桁の規模でのウイルス負荷量の減少(例えば約10から約10²、またはさらに約10³のような桁での減少)が処置の効力を示す。抗-HIV処置の効果を測る別のパラメーターはCD4カウントであり、これは正常な成人では500から1500細胞/μlの範囲である。低下したCD4カウントはHIV感染を示しており、そして一旦約200細胞/μl未満になると、AIDSが発症する恐れがある。CD4カウントの増加、例えば約50、100、200以上の細胞/μlの増加も抗-HIV処置の効力を示している。特にCD4カウントは約200細胞/μlより高いレベル、または約350細胞/μlより高いレベルまで増加すべきである。ウイルス負荷量またはCD4カウント、あるいはそれら双方をHIV感染の程度を診断するために使用することができる。

40

【0019】

HIV感染に関連する状態には、インフルエンザまたは感染の初期段階で起こる急性HIV感染とも呼ばれる単核細胞症様の病気があり、中でも最も多い症状には、発熱、リンパ節症、咽頭炎、発疹、筋肉痛、倦怠感、口および食道潰瘍が含まれ、そしてまたそれほど多くはないが頭痛、悪心および吐き気、腫張した肝臓/脾臓、体重減少、ツグミ口瘡、

50

および神経学的症状も含むことができる。CD4⁺T細胞数が200細胞/μLの臨界レベル未満に下がった時、細胞型免疫は失われ、そして種々の日和見細菌による感染が現れる。最初の症状には穏やかな、または説明できない体重減少、再発性の気道感染（例えば静脈洞炎、気管支炎、中耳炎、咽頭炎）、前立腺炎、皮膚発疹および口腔潰瘍を含むことが多い。多くは口腔カンジダ種およびヒト型結核菌（Mycobacterium tuberculosis）に対する耐性が早い段階で失われ、これにより口腔カンジダ症（ツグミ）および結核に対する感受性が増す。後に潜在的ヘルペスウイルスの再活性化が単純ヘルペス発疹、帯状疱疹、エプスタイン-バーウイルス誘導型B細胞リンパ腫、またはカポジ肉腫の再発を悪化させる恐れがある。真菌ニューモシスチス ジロヴェチ（Pneumocystis jirovecii）により引き起こされる肺炎が一般的で、そしてしばしば致命的である。AIDSの最終段階では、サイトメガロウイルス（別のヘルペスウイルス）またはマイコバクテリウム アビウム コンプレックスによる感染がより顕著である。

10

【0020】

本発明の共結晶（1もしくは複数）は、約250mg～約900mg、または約350mg～約700mg、または約450mg～約550mgの範囲、特に約500mg、例えば512mgの量で毎日投与することができ、各量はエトラピリン/ニコチンアミドの共結晶（1もしくは複数）の量を指す。これらの量は1日1回、または好適ならば1日2回、投与することができる。

【0021】

エトラピリンの溶解（または溶媒化）プロファイルは、特定の成分が本発明のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶（1もしくは複数）に加えられた場合に改善され得ることが分かった。これらの溶解改善成分は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート（HPMCP）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビニルピロリドンとビニルアセテートのコポリマー（PVPcoVA）、およびニコチンアミドから選択され、それらの混合物も含む。このようにさらなる観点では、本発明は本発明による1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、および上記の1もしくは複数の溶解改善成分を含んでなる製薬学的組み合わせ物に関する。一つの態様では、このような組み合わせ物中の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶と該溶解改善成分との間の重量/重量（w/w）比が、約4：1～約1：2、または約2：1～約1：2の範囲である。特定の態様では、該比率は約1：1である。該組み合わせ物は約75%～約25%、または約66%～約33%、または約50%のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶（1もしくは複数）、そして約75%～約25%、または約66%～約33%、または約50%の1もしくは複数の溶解改善成分を含むことができ、ここで各百分率は重量/重量（w/w）である。

20

30

【0022】

上記組み合わせ物またはそれらから誘導される組成物に使用するためのHPMCは、好ましくはそれを水溶性にするために十分なヒドロキシプロピルおよびメトキシ基を含む。約0.8～約2.5のメトキシ置換度および約0.05～約3.0のヒドロキシプロピルモル置換を有するHPMCは一般に水溶性である。メトキシ置換度とは、セルロース分子中の無水グルコース単位あたりに存在するメチルエーテル基の平均数を指す。ヒドロキシプロピルモル置換とは、セルロース分子中の各無水グルコース単位と反応したプロピレンオキシドの平均モル数を指す。ヒドロキシプロピルメチルセルロースはヒプロメロースの米国一般名である。本発明の組み合わせ物に使用できるHPMCの種類は、ヒプロメロース 2910またはヒプロメロース 2208である。4桁の数字「2910」または「2208」において、最初の2つの数字はメトキシ基の大体の百分率を示し、そして第3および第4番目の数字はヒドロキシプロピル基の大体の百分率を示す。HPMCは20で2（重量/容量）%の水溶液の時、約1～約100mPa・s、約1～約50mPa・s、約3～約20mPa・s、約3～約15mPa・sの見掛粘度を有することができる。好適なHPMCにはヒプロメロース 2910 5mPa・sおよびヒプロメロース 2

40

50

910 15 mPa・sがある。15 mPa・s (または15 Cps) または5 mPa・s (または5 Cps) は、20 で2%のポリマー水溶液の見掛粘度を示す値である。使用できる市販のHPMCの等級は、ヒプロメロース2910E3 (2.4~3.6 mPa・sからの2%粘度)、ヒプロメロース2910E5 (4~6 mPa・sからの2%粘度)、ヒプロメロース2910E6 (5~7 mPa・sからの2%粘度)、およびヒプロメロース2910E15 (12~18 mPa・sからの2%粘度)である。これらの等級は例えばDow ChemicalからMethocel (商標)の商用名で入手可能である。同じ見掛粘度を有するヒプロメロース2208を使用することもできる。

【0023】

使用することができるポリビニルピロリドン (PVP) はポビドンとして知られており、Kollidon (商標) という商用名で販売されている。それらは約30 kD~約360 kDの範囲の分子量を有する。例はPVP K12 (BASF、MW2000-3000)、PVP K17 (BASF、MW=7000-11000)、PVP K25 (BASF、MW=28000-34000)、PVP K29-32、PVP K30 (BASF、MW=44000-54000)、およびPVP K90 (BASF、MW=1,000,000-1,500,000)である。

【0024】

使用できるビニルピロリドンとビニルアセテートのコポリマーには、ビニルアセテートに対するビニルピロリドンのモノマーの分子比が約1.2、またはビニルアセテートに対するビニルピロリドンのモノマーの質量比が約3:2であるコポリマーを含む。そのようなコポリマーは市販されており、そしてコポビドンまたはコポリドンとして知られており、PVPcoVA (例えばPVPcoVA64) と呼ばれ、商用名Kollima (商標) またはKollidon (例えばKollidonVA64 (商標)) として販売されている。これらポリマーの平均分子量は、約45~約70 kDの範囲であることができる。平均分子量に関連するK-値は、約25~約35の範囲であることができ、特にK値は約28であることができる。

【0025】

ヒプロメロースアセテートとも呼ばれるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) は、メチル、ヒドロキシプロピル、およびフタリル基をそのセルロース骨格に含むセルロースである。それらは通常、5~10%のヒドロキシプロピル含量、18~24%のメトキシ含量、および21~35%のフタリル含量を有し、平均分子量が20,000-200,000、特に80,000-130,000の範囲である。数種のヒプロメロースフタレートが市販されており、例えば商用名HP50で知られている製品は6-10%のヒドロキシプロピル含量、20-24%のメトキシ含量、21-27%のフタリル含量、約84,000ダルトンの分子量を有し、そして商用名HP55で知られている製品は、ヒドロキシプロピル含量、メトキシ含量、およびフタリル含量がそれぞれ5-9%、18-22%および27-35%、および78,000ダルトンの分子量を有し、双方とも日本の東京のShin-Etsu Chemical Co., Ltd. から入手可能である。さらに別の種類はHP-55Sであり、HP55と同様のヒドロキシプロピル、メトキシおよびフタリル含量を有するが、より高粘度である。

【0026】

一つの態様は、本発明による1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を含んでなる組み合わせ物に関する。特にHPMCはHPMC2910 E5 mPa・sまたはHPMC2910 E15 mPa・sである。別の態様は、1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶およびPVPを含んでなる組み合わせ物；または1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶およびPVPおよびHPMCを含んでなる組み合わせ物；または1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、PVPおよびニコチンアミドを含んでなる組み合わせ物；または1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶およびニコチンアミドを含んでなる組み合わせ物；または1もしくは複数のエトラピリン/

10

20

30

40

50

ニコチンアミド共結晶、ニコチンアミド、およびPVP、HPMCおよびPVPcoVAから選択される1、2もしくは3種の成分を含んでなる組み合わせ物に関し、ここでこれらの成分は例えばHPMC2910 E5またはE15のような本明細書に挙げた任意の具体的な成分でよい。溶解改善成分(1もしくは複数)に対する1もしくは複数の共結晶の重量/重量比は上に特定した比であることができ、そして例えば約1:1である。組み合わせ物の例は、例えば特に約1:1の比の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、およびHPMC、PVPおよびニコチンアミドから選択される成分;または約1:1の比の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶およびHPMC、特にHPMC E5 m P a . sもしくはHPMC E15 m P a . s;または約1:1の比の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶およびPVP;または特に約1:1:1/2の比、もしくは約1:2:1の比の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、PVPおよびHPMC;または特に約1:1:1:1/2の比の1もしくは複数のエトラピリン/ニコチンアミド共結晶、ニコチンアミド、PVPおよびHPMCである。

10

【0027】

本発明の組み合わせ物は、さらに賦形剤を加えずそのまま投与することができる。それらはカプセル、例えば硬質ゼラチンまたはHPMCカプセルに充填することができる。

【0028】

さらなる観点では、本発明は本明細書に定義する組み合わせ物および担体を含んでなる製薬学的組成物を提供し、この担体は上に挙げた1もしくは複数の製薬学的に許容され得る賦形剤を含んでよい。一つの態様では、該製薬学的組成物は、約30~約90%、または約50%~約80%、または約60%~約75%の該組み合わせ物、および約70%~約10%、または約50%~約20%、または約40%~約25%の担体を含んでなり、ここで各百分率は重量/重量(w/w)である。好適であるのは、固体組成物である。これらの組成物は好ましくは錠剤またはカプセル、例えば硬質ゼラチンもしくはHPMCカプセルのような固体の単位剤形に転換される。

20

【0029】

本発明の組成物は、現在市販されてい1:3重量/重量比のエトラピリンおよびHPMCの噴霧乾燥した固体分散物であるエトラピリン製剤よりも小型で、調製し易い。結果として実践的理由から、HPMCの存在で必要とされる200mg用量を1つの剤形に配合することができず、むしろ100mgの剤形として配合され、これにより2錠の摂取が必要となる。本発明の共結晶(1もしくは複数)は、許容され得る寸法の200mg剤形に配合することができる。

30

【0030】

本明細書で数値に関連して使用する用語「約」とは、数値の文脈においてその通常の意味を有する。必要な場合には、用語「約」は数値±10%、または±5%、または±2%、または±1%に置き換えてもよい。

【0031】

本明細書に引用するすべての文献は、参照により全部編入する。単数形は複数形を含み、また逆に複数形は単数形を含む。例えば用語「共結晶」には「共結晶(複数)」を含み、そして用語「共結晶(複数)」は「共結晶」を含む。

40

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】実施例2における粉末X線回折(PXRD)パターンの特徴的ピークを示す。

【図2】実施例2における示差走査熱量測定(DSC)分析の結果を示す。

【図3】実施例2における熱重量分析の結果を示す。

【図4】実施例2における結晶構造中の共結晶の空間配置および分子のパッキング状態を表す。

【図5】実施例2における結晶構造中の共結晶の空間配置および分子のパッキング状態を表す。

50

【図6】TMC125とニコチンアミドの結晶構造中で観察される共結晶の一次水素結合の相互作用を示す。

【図7】実施例3における共結晶に関する溶解実験の結果を示す。

【0033】

実施例

【実施例1】

【0034】

TMC125・ニコチンアミド共結晶の調製

TMC125(10.0g)の遊離塩基を、クロロホルム(900mL)中のニコチンアミド(3.0g)に溶解した。この混合物を穏やかに60で1分間加熱して残る固体を溶解した。一旦完全な溶解が観察されたら、溶液を放冷して室温に戻し、その間に溶液から共結晶が沈殿した。一旦室温で平衡化したら、N₂ガスをフラスコに穏やかに吹き込み、溶液の容量を100mlに減らした。生成物は室温で真空濾過により集め、そして乾燥した。

10

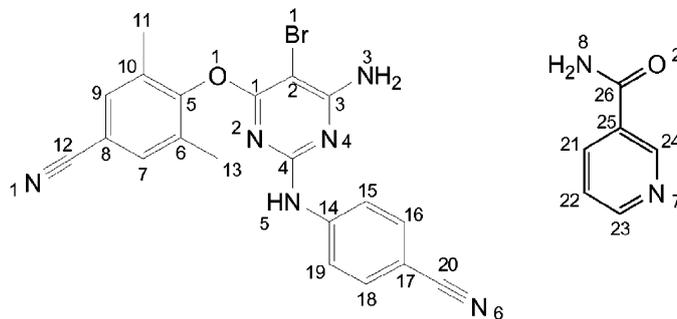
【実施例2】

【0035】

TMC125・ニコチンアミド共結晶C₂₆H₂₁BrN₈O₂の特性決定

【0036】

【化1】



20

【0037】

PXRDパターンは図1に表す特徴的ピークを有する。ピークは2-シータの角度で見ることができる。特徴的ピークは以下の2-シータ角度に位置するものである：10.19、11.30、12.40、14.52、17.06、18.43、20.45、24.04。

30

【0038】

DSC分析の結果を図2に表す。この分析に関して、集めた0.844mgのサンプルを、カバー付きのアルミニウムDSCクランプの上に置いた。加熱中、50ml/分で窒素パージガスを使用した。DSC自記温度記録の結果(図6)は、サンプルの融解に相当する185.18で吸熱反応を表す。TGA分析の結果も図6に示す。この分析に関して、集めた8.040mgのサンプルを白金TGAパンの上に置いた。TGAの結果(図3)は、22.50%の重量損失が100~210で始まったことを示した。これは1モル当量のニコチンアミドが融解し、そしてサンプルから漏出したことに相当する。

40

【0039】

およそ0.09mm x 0.21mm x 0.38mmの寸法のC₂₆H₂₁BrN₈O₂の透明板をX線結晶学分析に使用した。X線強度データは100(2)Kで、黒鉛モノクロメーターおよびMoK_αファイン-フォーカス密封管(λ=0.71073)を備えたBruker KAPPA APEX-II CCD(商標)面積検出システムを1.5kWの出力(50kV、30mA)で操作して測定した。検出器は結晶から4.0cm離して配置した。

【0040】

50

全部で1384フレームを、 および で 0.5° の走査幅および20秒/フレームの露光時間で集めた。全データ収集時間は8時間であった。フレームはBruker SAINT (商標)ソフトウェアパッケージで、ナローフレーム積分法を使用して積分した。単斜晶格子 (Monoclinic cell) を使用したデータの積分では、 36.89° (0.594 分解)の最大 角度に対して全部で40173の反射を生じ、その中の11331が独立しており (多重度3.50)、完全性 = 88.0%、 $R_{int} = 3.56\%$ 、 $R_{sig} = 4.66\%$ 、そして8328 (73.5%)が2シグマ (I) (F^2)より大きかった。 $a = 8.1720(4)$ 、 $b = 9.0125(4)$ 、 $c = 34.7072(14)$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\alpha = 94.918(3)^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ 、容量 = $2546.8(2)$ \AA^3 の最終的な格子定数 (cell constant) は、 $4.712^\circ < 2\theta < 71.207^\circ$ で20 (I)より上の7161反射のXYZ重心の精密化に基づく。データの分析ではデータ収集中に無視できる崩壊 (decay) が示された。データはマルチスキャン技術 (SADABS) を使用して吸収効果について補正された。最小対最大の見掛け透過比は、0.663であった。算出された最小および最大透過係数 (結晶サイズに基づく) は0.5721および0.8627であった。

10

【0041】

この構造を溶解し、そしてBruker SHELXTL (商標) (バージョン6.1)ソフトウェアパッケージを使用して、空間群 $P2(1)/c$ を使用し、式単位 $C_{26}H_{21}BrN_8O_2$ について $Z = 4$ を用いて精密化した。 F^2 について418の変数を用いた最終的な異方性完全行列最小二乗法精密化は、観察されたデータについて $R1 = 4.84\%$ で、そしてすべてのデータについて $wR2 = 10.70\%$ で収束した。適合度は1.053であった。最終的な相違 (difference) 電子密度合成での最大ピークは $1.283 e^- / \text{\AA}^3$ であり、そして最大ホールは $-1.407 e^- / \text{\AA}^3$ ($0.085 e^- / \text{\AA}^3$ のRMS偏差)であった。この最終モデルに基づき、計算された密度は $1.454 g / cm^3$ および $F(000)$ 、 $1136 e^-$ であった。

20

【0042】

図4~5は結晶構造中の共結晶の空間配置および分子パッキングを表す。

【0043】

【表 1】

表1. エトラピリン：ニコチンアミドに関するサンプルおよび結晶データ

識別コード	TMC125:ニコチンアミド		
実験式	$C_{26}H_{21}BrN_8O_2$		
式量	557.42		
温度	100(2) K		
波長	0.71073 Å		
結晶サイズ	0.38 x 0.21 x 0.09 mm		10
晶癖	透明板		
結晶系	単斜晶系		
空間群	P2(1)/c		
単位格子定数	$a = 8.1720(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$	
	$b = 9.0125(4) \text{ \AA}$	$\beta = 94.918(3)^\circ$	
	$c = 34.7072(14) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$	
容量	$2546.8(2) \text{ \AA}^3$		
Z	4		20
密度 (計算値)	1.454 Mg/m^3		
吸収計数	1.654 mm^{-1}		
F(000)	1136		

【 0 0 4 4 】

【表 2】

表2. TMC125 : ニコチンアミドに関するデータ収集および構造精密化

X 線回折計	CCD 面検出器	
線源	ファインフォーカス密封管, Moka	
発電	1.5 kW (50 kV, 30 mA)	
検出距離	4.0 cm	
データ収集法	ファイおよびオメガスキャン	10
データ収集に関するシータ範囲	2.34 から 36.89°	
指数範囲	$-13 \leq h \leq 13, -12 \leq k \leq 14, -57 \leq l \leq 56$	
集めた反射	40173	
独立反射	11331 [R(int) = 0.0356]	
独立反射の範囲	88.0 %	
吸収補正	マルチ - スキャン	
最大および最小透過	0.8627 および 0.5721	
構造解決法	パターソン法	
構造解決プログラム	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)	20
精密化法	F ² に関する完全行列最小二乗法	
精密化プログラム	SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)	
最小化関数	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$	
データ / 束縛値 / パラメーター	11331 / 0 / 418	
F ² に関する適合度	1.053	
Δ/σ_{\max}	0.006	
最終 R 指数		
8328 データ ; I > 2σ(I)	R1 = 0.0484, wR2 = 0.0969 全てのデータ R1 = 0.0776, wR2 = 0.1070	30
加重スキーム	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + [(0.0350P)^2 + 2.4661P]$	
フリーデル対	ここで $P = [\text{MAX}(F_o^2, 0) + 2F_c^2] / 3$ 7705	
最大変化ピークおよびホール	1.283 および -1.407 eÅ ⁻³	
平均からの R.M.S 偏差	0.085 eÅ ⁻³	

【 0 0 4 5 】

【表3】

表3. TMC125 : ニコチンアミドに関する原子座標および等価等方性原子変位パラメーター (\AA^2)。
 $U(\text{eq})$ は直交化 U_{ij} テンソルのトレースの $1/3$ と定める。

	x/a	y/b	z/c	U(eq)	
Br1	0.35864(3)	-0.22963(2)	0.827784(5)	0.02659(6)	
C1	0.35562(19)	-0.09399(17)	0.90293(4)	0.0144(3)	
O1	0.14496(15)	0.04327(13)	0.81405(3)	0.0182(2)	
N1	-0.4016(2)	0.5763(2)	0.75994(5)	0.0350(4)	10
N2	0.31471(17)	0.01342(15)	0.92750(4)	0.0147(2)	
O2	0.51921(16)	0.74577(13)	-0.00003(3)	0.0190(2)	
C2	0.2991(2)	-0.08558(18)	0.86326(4)	0.0164(3)	
C3	0.20124(19)	0.03378(17)	0.85201(4)	0.0149(3)	
N3	0.4533(2)	-0.20263(16)	0.91744(4)	0.0199(3)	
N4	0.15936(17)	0.14090(15)	0.87589(4)	0.0150(2)	
C4	0.22241(19)	0.12488(17)	0.91246(4)	0.0138(3)	
N5	0.19501(18)	0.23362(16)	0.93908(4)	0.0173(3)	
C5	0.0347(2)	0.15726(18)	0.80277(4)	0.0149(3)	
C6	0.0934(2)	0.30091(18)	0.79778(4)	0.0159(3)	
N6	-0.0942(2)	0.9355(2)	0.93437(6)	0.0355(4)	20
C7	-0.0220(2)	0.40903(19)	0.78547(5)	0.0178(3)	
N7	0.43330(18)	0.50238(16)	0.09856(4)	0.0186(3)	
C8	-0.1861(2)	0.3705(2)	0.77708(4)	0.0180(3)	
N8	0.3184(2)	0.90817(17)	0.01164(4)	0.0195(3)	
C9	-0.2388(2)	0.2247(2)	0.78043(4)	0.0193(3)	
C10	-0.1286(2)	0.11542(19)	0.79420(4)	0.0163(3)	
C11	-0.1842(3)	-0.0406(2)	0.80140(6)	0.0259(4)	
C12	-0.3048(2)	0.4851(2)	0.76642(5)	0.0247(4)	
C13	0.2710(2)	0.3406(2)	0.80633(6)	0.0228(3)	
C14	0.13318(19)	0.37648(17)	0.93417(5)	0.0156(3)	
C15	0.1577(2)	0.4694(2)	0.96658(5)	0.0227(3)	30
C16	0.0997(2)	0.6130(2)	0.96548(6)	0.0244(4)	
C17	0.0171(2)	0.66767(19)	0.93165(5)	0.0208(3)	
C18	-0.0068(2)	0.5769(2)	0.89916(5)	0.0239(4)	
C19	0.0497(2)	0.4317(2)	0.90023(5)	0.0212(3)	
C20	-0.0456(2)	0.8161(2)	0.93201(6)	0.0257(4)	
C21	0.3578(2)	0.80433(19)	0.09185(5)	0.0192(3)	
C22	0.3531(2)	0.7309(2)	0.12687(5)	0.0245(3)	
C23	0.3910(2)	0.5813(2)	0.12880(5)	0.0204(3)	
C25	0.4390(2)	0.57437(18)	0.06482(5)	0.0169(3)	
C26	0.40178(19)	0.72393(18)	0.06000(4)	0.0150(3)	
C27	0.4178(2)	0.79452(17)	0.02149(4)	0.0155(3)	40

【 0 0 4 6 】

【表 4】

表4. TMC125 : ニコチンアミドの結合長 (Å)。

Br1-C2	1.8817(16)	C1-N3	1.334(2)	
C1-N2	1.351(2)	C1-C2	1.416(2)	
O1-C3	1.3603(18)	O1-C5	1.4000(19)	
N1-C12	1.150(2)	N2-C4	1.3352(19)	
O2-C27	1.243(2)	C2-C3	1.377(2)	
C3-N4	1.336(2)	N4-C4	1.3361(19)	10
C4-N5	1.378(2)	N5-C14	1.388(2)	
C5-C10	1.394(2)	C5-C6	1.396(2)	
C6-C7	1.397(2)	C6-C13	1.500(2)	
N6-C20	1.153(2)	C7-C8	1.392(2)	
N7-C23	1.337(2)	N7-C25	1.343(2)	
C8-C9	1.391(3)	C8-C12	1.443(2)	
N8-C27	1.333(2)	C9-C10	1.391(2)	
C10-C11	1.505(3)	C14-C19	1.401(2)	
C14-C15	1.403(2)	C15-C16	1.378(2)	20
C16-C17	1.393(3)	C17-C18	1.393(3)	
C17-C20	1.433(2)	C18-C19	1.387(2)	
C21-C22	1.387(2)	C21-C26	1.395(2)	
C22-C23	1.384(3)	C25-C26	1.389(2)	
C26-C27	1.496(2)			

対称変換は等価原子を生成するために使用した。

【 0 0 4 7 】

【表5】

表5. TMC125 : ニコチンアミドに関する結合角 (°)。

N3-C1-N2	117.40(13)	N3-C1-C2	122.73(14)	
N2-C1-C2	119.84(14)	C3-O1-C5	118.24(12)	
C4-N2-C1	117.04(13)	C3-C2-C1	116.78(14)	
C3-C2-Br1	122.00(11)	C1-C2-Br1	121.22(11)	
N4-C3-O1	118.17(13)	N4-C3-C2	124.20(13)	
O1-C3-C2	117.63(14)	C3-N4-C4	114.39(13)	10
N2-C4-N4	127.69(14)	N2-C4-N5	113.07(13)	
N4-C4-N5	119.23(13)	C4-N5-C14	130.97(13)	
C10-C5-C6	123.85(14)	C10-C5-O1	116.26(14)	
C6-C5-O1	119.69(14)	C5-C6-C7	117.03(15)	
C5-C6-C13	122.23(15)	C7-C6-C13	120.71(16)	
C8-C7-C6	120.21(16)	C23-N7-C25	117.25(15)	
C7-C8-C9	121.17(15)	C7-C8-C12	119.34(17)	
C9-C8-C12	119.44(16)	C10-C9-C8	120.10(15)	
C9-C10-C5	117.49(15)	C9-C10-C11	121.49(16)	20
C5-C10-C11	120.96(16)	N1-C12-C8	176.3(2)	
N5-C14-C19	125.34(14)	N5-C14-C15	115.44(14)	
C19-C14-C15	119.21(15)	C16-C15-C14	120.88(16)	
C15-C16-C17	119.74(16)	C18-C17-C16	119.92(16)	
C18-C17-C20	122.01(17)	C16-C17-C20	118.05(17)	
C19-C18-C17	120.60(16)	C18-C19-C14	119.65(16)	
N6-C20-C17	176.4(2)	C22-C21-C26	118.37(16)	
C23-C22-C21	118.96(16)	N7-C23-C22	123.51(16)	
N7-C25-C26	123.39(15)	C25-C26-C21	118.52(15)	30
C25-C26-C27	119.04(14)	C21-C26-C27	122.38(14)	
O2-C27-N8	122.72(15)	O2-C27-C26	120.03(14)	
N8-C27-C26	117.24(14)			

対称変換は等価原子を生成するために使用した。

【 0 0 4 8 】

【表6】

表6. TMC125 : ニコチンアミドに関するねじれ角 (°)。

N3-C1-N2-C4	177.37(16)	C2-C1-N2-C4	-0.7(2)	
N3-C1-C2-C3	-178.92(17)	N2-C1-C2-C3	-1.0(2)	
N3-C1-C2-Br1	0.1(2)	N2-C1-C2-Br1	178.08(12)	
C5-O1-C3-N4	-5.6(2)	C5-O1-C3-C2	174.93(15)	
C1-C2-C3-N4	0.9(3)	Br1-C2-C3-N4	-178.11(13)	
C1-C2-C3-O1	-179.61(15)	Br1-C2-C3-O1	1.4(2)	10
O1-C3-N4-C4	-178.67(14)	C2-C3-N4-C4	0.8(2)	
C1-N2-C4-N4	2.8(3)	C1-N2-C4-N5	-176.29(14)	
C3-N4-C4-N2	-2.8(3)	C3-N4-C4-N5	176.23(15)	
N2-C4-N5-C14	166.77(17)	N4-C4-N5-C14	-12.4(3)	
C3-O1-C5-C10	-106.03(16)	C3-O1-C5-C6	78.90(19)	
C10-C5-C6-C7	3.6(2)	O1-C5-C6-C7	178.29(14)	
C10-C5-C6-C13	-178.31(16)	O1-C5-C6-C13	-3.6(2)	
C5-C6-C7-C8	-2.8(2)	C13-C6-C7-C8	179.06(16)	
C6-C7-C8-C9	-0.5(2)	C6-C7-C8-C12	176.70(15)	20
C7-C8-C9-C10	3.2(2)	C12-C8-C9-C10	-173.92(15)	
C8-C9-C10-C5	-2.5(2)	C8-C9-C10-C11	174.71(15)	
C6-C5-C10-C9	-1.0(2)	O1-C5-C10-C9	-175.81(13)	
C6-C5-C10-C11	-178.19(15)	O1-C5-C10-C11	7.0(2)	
C7-C8-C12-N1	-98(4)	C9-C8-C12-N1	79(4)C4-N5-	
C14-C19	15.1(3)	C4-N5-C14-C15	-165.44(18)	
N5-C14-C15-C16	-179.01(18)	C19-C14-C15-C16	0.5(3)	
C14-C15-C16-C17	-0.7(3)	C15-C16-C17-C18	0.1(3)	
C15-C16-C17-C20	178.20(18)	C16-C17-C18-C19	0.6(3)	30
C20-C17-C18-C19	-177.40(18)	C17-C18-C19-C14	-0.7(3)	
N5-C14-C19-C18	179.67(18)	C15-C14-C19-C18	0.2(3)	
C18-C17-C20-N6	167(3)	C16-C17-C20-N6	-11(3)C26-	
C21-C22-C23	-0.4(3)	C25-N7-C23-C22	0.2(3)	
C21-C22-C23-N7	0.4(3)	C23-N7-C25-C26	-0.7(3)	
N7-C25-C26-C21	0.7(3)	N7-C25-C26-C27	177.85(15)	
C22-C21-C26-C25	-0.1(3)	C22-C21-C26-C27	-177.17(16)	
C25-C26-C27-O2	-28.7(2)	C21-C26-C27-O2	148.41(16)	
C25-C26-C27-N8	150.50(16)	C21-C26-C27-N8	-32.4(2)	40

対称変換は等価原子を生成するために使用した。

【 0 0 4 9 】

【表 7 - 1】

表7. TMC125 : ニコチンアミドに関する異方性原子変位パラメーター (Å²)。異方性原子変位因子指数は次の形を取る : $-2\pi^2 [h^2a^*{}^2U_{11} + \dots + 2ha^*b^*U_{12}]$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂	
Br1	0.04665(12)	0.01861(8)	0.01341(7)	-0.00438(6)	-0.00368(6)	0.01501(7)	
C1	0.0190(7)	0.0117(6)	0.0120(6)	0.0001(5)	-0.0022(5)	0.0019(5)	
O1	0.0265(6)	0.0163(5)	0.0105(5)	-0.0016(4)	-0.0054(4)	0.0075(4)	10
N1	0.0300(9)	0.0432(11)	0.0316(9)	0.0122(8)	0.0020(7)	0.0152(8)	
N2	0.0204(6)	0.0122(6)	0.0109(5)	-0.0009(4)	-0.0023(4)	0.0040(5)	
O2	0.0261(6)	0.0184(6)	0.0122(4)	-0.0001(4)	-0.0004(4)	0.0082(4)	
C2	0.0244(8)	0.0123(6)	0.0119(6)	-0.0017(5)	-0.0017(5)	0.0047(5)	
C3	0.0190(7)	0.0139(7)	0.0109(6)	-0.0002(5)	-0.0040(5)	0.0012(5)	
N3	0.0319(8)	0.0144(7)	0.0125(6)	-0.0004(5)	-0.0029(5)	0.0102(5)	
N4	0.0200(6)	0.0134(6)	0.0109(5)	-0.0008(4)	-0.0029(4)	0.0037(5)	
C4	0.0169(7)	0.0118(6)	0.0122(6)	-0.0012(5)	-0.0019(5)	0.0025(5)	
N5	0.0248(7)	0.0139(6)	0.0121(5)	-0.0024(5)	-0.0040(5)	0.0069(5)	20
C5	0.0194(7)	0.0152(7)	0.0097(6)	0.0002(5)	-0.0014(5)	0.0029(5)	
C6	0.0163(7)	0.0168(7)	0.0142(6)	0.0009(5)	-0.0013(5)	0.0014(5)	
N6	0.0301(9)	0.0215(8)	0.0561(12)	-0.0013(8)	0.0098(8)	0.0097(7)	
C7	0.0206(8)	0.0171(7)	0.0157(6)	0.0037(5)	0.0016(6)	0.0031(6)	
N7	0.0230(7)	0.0167(6)	0.0161(6)	0.0013(5)	0.0013(5)	0.0037(5)	
C8	0.0186(7)	0.0248(8)	0.0105(6)	0.0037(5)	0.0006(5)	0.0066(6)	
N8	0.0264(7)	0.0159(7)	0.0159(6)	0.0017(5)	0.0002(5)	0.0080(5)	
C9	0.0171(7)	0.0285(8)	0.0121(6)	-0.0008(6)	-0.0003(5)	-0.0004(6)	
C10	0.0197(7)	0.0203(7)	0.0088(6)	-0.0008(5)	0.0006(5)	-0.0021(6)	30
C11	0.0324(10)	0.0224(9)	0.0229(8)	-0.0009(7)	0.0032(7)	-0.0080(7)	
C12	0.0226(8)	0.0345(10)	0.0172(7)	0.0074(7)	0.0021(6)	0.0073(7)	
C13	0.0168(8)	0.0220(9)	0.0289(9)	-0.0007(7)	-0.0013(6)	0.0000(6)	
C14	0.0172(7)	0.0123(6)	0.0170(6)	-0.0028(5)	-0.0013(5)	0.0034(5)	
C15	0.0260(9)	0.0190(8)	0.0218(8)	-0.0072(6)	-0.0059(6)	0.0071(6)	
C16	0.0243(9)	0.0183(8)	0.0296(9)	-0.0098(7)	-0.0040(7)	0.0046(6)	
C17	0.0174(7)	0.0136(7)	0.0317(9)	-0.0016(6)	0.0033(6)	0.0048(5)	
C18	0.0274(9)	0.0190(8)	0.0247(8)	0.0009(6)	-0.0014(7)	0.0107(6)	
C19	0.0269(9)	0.0180(8)	0.0176(7)	-0.0023(6)	-0.0041(6)	0.0093(6)	40
C20	0.0192(8)	0.0184(8)	0.0400(10)	-0.0008(7)	0.0054(7)	0.0048(6)	

【 0 0 5 0 】

【表 7 - 2】

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C21	0.0246(8)	0.0157(7)	0.0172(7)	-0.0020(5)	0.0016(6)	0.0070(6)
C22	0.0329(9)	0.0249(9)	0.0164(7)	-0.0025(6)	0.0064(6)	0.0092(7)
C23	0.0237(8)	0.0228(8)	0.0152(7)	0.0023(6)	0.0047(6)	0.0037(6)
C25	0.0225(8)	0.0146(7)	0.0133(6)	-0.0009(5)	0.0004(5)	0.0053(5)
C26	0.0180(7)	0.0142(6)	0.0124(6)	-0.0007(5)	-0.0008(5)	0.0041(5)
C27	0.0209(7)	0.0118(7)	0.0132(6)	-0.0014(5)	-0.0029(5)	0.0031(5)

10

【 0 0 5 1 】

【表 8】

表8. TMC125 : ニコチンアミドに関する水素原子座標および等方性原子変位パラメーター (Å²)。

	x/a	y/b	z/c	U
H3NA	0.475(3)	-0.280(3)	0.9045(7)	0.020(5)
H3NB	0.481(3)	-0.202(3)	0.9414(8)	0.031(6)
H5N	0.249(3)	0.221(3)	0.9594(7)	0.026(6)
H7	0.012(3)	0.504(3)	0.7824(6)	0.023(6)
H11N	0.323(3)	0.948(3)	-0.0097(8)	0.035(7)
H8NB	0.252(3)	0.941(3)	0.0269(7)	0.027(6)
H9	-0.349(3)	0.196(3)	0.7732(6)	0.019(5)
H11C	-0.166(3)	-0.062(3)	0.8288(8)	0.047(8)
H11B	-0.123(4)	-0.109(3)	0.7880(8)	0.049(8)
H11A	-0.296(4)	-0.052(3)	0.7915(9)	0.050(8)
H13A	0.303(3)	0.426(3)	0.7926(8)	0.039(7)
H13B	0.293(3)	0.362(3)	0.8330(8)	0.042(7)
H13C	0.342(4)	0.263(3)	0.7991(8)	0.043(8)
H15	0.216(3)	0.435(3)	0.9897(7)	0.030(6)
H16	0.114(3)	0.676(3)	0.9882(7)	0.033(6)
H18	-0.065(3)	0.614(3)	0.8745(7)	0.034(7)
H19	0.033(3)	0.374(3)	0.8787(8)	0.036(7)
H8NA	0.333(3)	0.909(3)	0.0910(7)	0.027(6)
H9NA	0.326(3)	0.779(3)	0.1487(7)	0.029(6)
H10N	0.389(3)	0.527(2)	0.1518(6)	0.018(5)
H25	0.469(3)	0.523(3)	0.0446(6)	0.021(5)

20

30

40

【 0 0 5 2 】

【表 9】

表9. TMC125 : ニコチンアミドに関して選択した水素結合情報 (Åおよび°)。

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N8-H11N...N2#1	0.83(3)	2.25(3)	3.068(2)	169(3)
N3-H3NA...N7#2	0.85(2)	2.15(2)	2.925(2)	151(2)
N3-H3NB...O2#3	0.84(3)	2.08(3)	2.9063(18)	165(2)
N5-H5N...O2#4	0.81(3)	2.28(2)	3.0194(19)	152(2)
N8-H8NB...N6#5	0.84(3)	2.24(3)	3.072(2)	170(2)

10

対称変換を使用して等価原子を生成した。

#1 x,y+1,z-1 #2 -x+1,-y,-z+1 #3 x,y-1,z+1 #4 -x+1,-y+1,-z+1 #5 -x,-y+2,-z+1

【実施例 3】

【0053】

TMC125 / ニコチンアミド共結晶を用いた溶解実験

この溶解実験は、共結晶とTMC125遊離塩基との間で、そのままの、およびHPMC E5 Cpsと混合した両方について差異を見ることに焦点をあてた。

20

薬量は：

A : 100 mg の共結晶 : 100 mg のHPMC E5 Cps (粉末ブレンド)

B : 100 mg の共結晶 (粉末)

C : 78 mg の遊離塩基 : 100 mg のHPMC E5 Cps (粉末ブレンド)

D : 78 mg の遊離塩基 (粉末)

粉末を20 mLのバイアルに分配し、そして1%TPGS (d-アルファ-トコフェリル ポリエチレングリコール1000スクシネート)を含む20 mLの10 mM HClを各バイアルに加えた。各バイアルは、攪拌棒を介して500 rpmで37 で攪拌し、そして500 μLのアリコートをして5、10、20、40および60分を取り、0.45 μmのナイロンフィルターを通して遠心により濾過し、そして溶質を半分に希釈し、そしてTMC125の濃度についてHPLCにより分析した。

30

【0054】

結果を以下の表に列挙する。

【0055】

【表 10】

時間 (分)	TMC125濃度 (ug/mL)(1%TPGS で刺激した胃液)			
	1:1 共結晶:HPMC E5Cps	共結晶のみ	1:1 TMC125 FB: HPMC E5	TMC125 FBのみ
5	374.65	301.59	47.00	22.36
10	589.76	167.03	30.41	52.04
20	719.76	112.92	39.35	57.03
30	748.78	97.98	43.78	58.96
45	657.07	83.07	45.07	59.83
60	539.53	79.72	47.14	60.10

FB: 遊離塩基

Co-cryst: 実施例1で調製したTMC125とニコチンアミドの共結晶

結果は図7にプロットする。

【実施例 4】

【0056】

組成物

TMC125とニコチンアミドの共結晶	256mg	
珪化微晶質セルロース	225.28mg	
クロスポビドンK64	9.85mg	
ステアリン酸Mg	1.15mg	
Opadry (商標)	19.16mg	
TMC125とニコチンアミドの共結晶	256mg	30
HPMC 2910 E5	256mg	
珪化微晶質セルロース	225.28mg	
クロスポビドンK64	9.85mg	
ステアリン酸Mg	1.15mg	
Opadry (商標)	19.16mg	
TMC125とニコチンアミドの共結晶	256mg	
HPMC 2910 E5	128mg	
ニコチンアミド	256mg	
珪化微晶質セルロース	225.28mg	40
クロスポビドンK64	9.85mg	
ステアリン酸Mg	1.15mg	
Opadry (商標)	19.16mg	
TMC125とニコチンアミドの共結晶	256mg	
HPMC 2910 E5	128mg	
ニコチンアミド	256mg	
PVP	256mg	
珪化微晶質セルロース	225.28mg	
クロスポビドンK64	9.85mg	50

ステアリン酸 Mg
Opadry (商標)

1.15 mg
19.16 mg

上に挙げた成分を混合し、そして標準的方法を使用して錠剤に加工する。

【 図 1 】

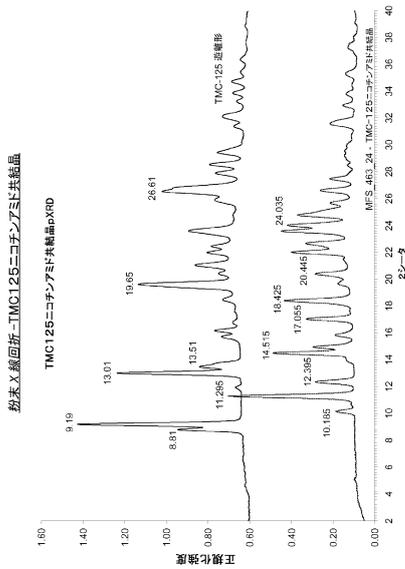


Figure 1

透過モードで10分間、Cu源を使用した回折パターン。出力設定は4.6kVおよび0.40mAであった。

【 図 2 】

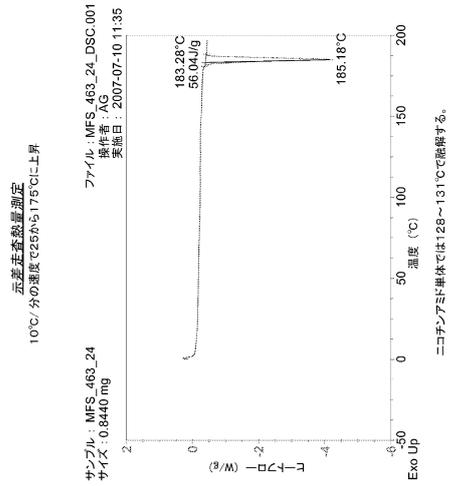


Figure 2

【 図 3 】

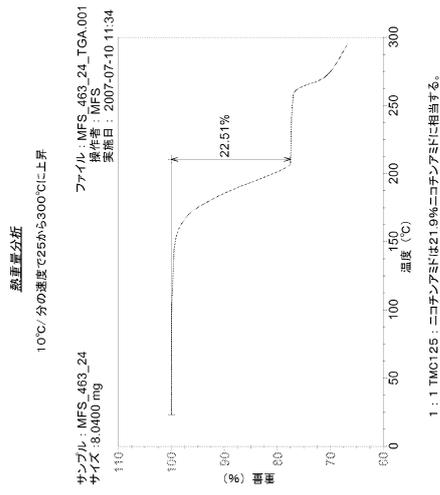


Figure 3

【 図 4 】

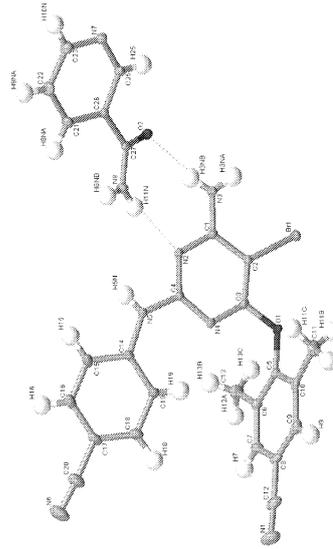


Figure 4

使用したナンバリングスキームを示す結晶構造から、TMC125：ニコチンアミド共結晶の分子図。
 非水素原子に関する平方性原始単位構図は50%の置立で示される。
 水素原子は任意の小さい半径に置き換えられる。

【 図 5 】

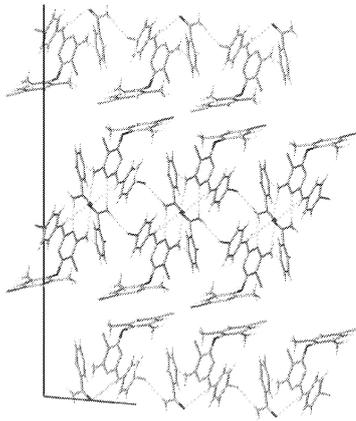


Figure 5

結晶構造からTMC125：ニコチンアミド共結晶に関する分子ハッキングの図。

【 図 6 】

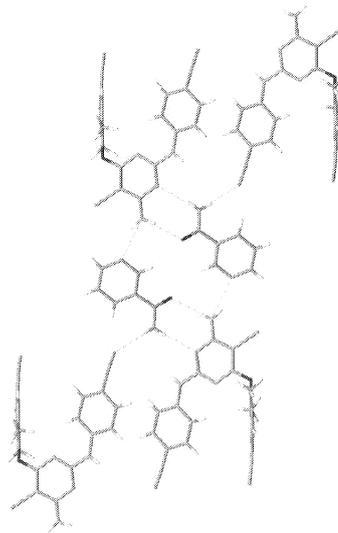


Figure 6

TMC：ニコチンアミド共結晶の結晶構造で観察されるTMC。
 ニコチンアミド共結晶の主要な水素結合相互作用のプロット

【 図 7 】

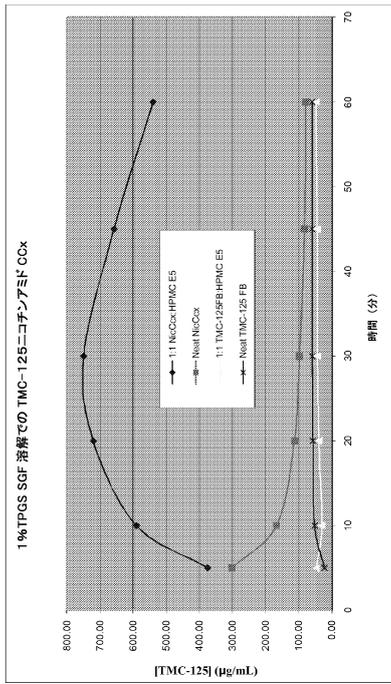


Figure 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32
C 0 7 D 211/60 (2006.01) C 0 7 D 211/60

(72)発明者 レムナー, ジュリアス・エフ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701フラミンガム・プロスペクトストリート65
(72)発明者 ベール, リーベン・エルビール・コレット
ベルギー・ビー - 8200ブルージュ2・ヨゼフバンワレゲムストラート11

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2008/068299(WO, A1)
特表2005-519112(JP, A)
国際公開第2009/011567(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 3 9 / 4 8
C 0 7 D 2 1 1 / 6 0
CAplus/REGISTRY(STN)