

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5543368号
(P5543368)

(45) 発行日 平成26年7月9日 (2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日 (2014.5.16)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 233/52 (2006.01)	C O 7 C 233/52 C S P
C O 7 C 231/24 (2006.01)	C O 7 C 231/24
A 6 1 K 31/215 (2006.01)	A 6 1 K 31/215
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 10 (全 14 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2010-541052 (P2010-541052)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成20年12月23日 (2008.12.23)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2011-510914 (P2011-510914A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成23年4月7日 (2011.4.7)		E AKTIENGESSELLSCHAF
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/068219		T
(87) 国際公開番号	W02009/087062		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成21年7月16日 (2009.7.16)		グレンツァーヘルストラツセ124
審査請求日	平成23年12月2日 (2011.12.2)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	08150057.1		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成20年1月4日 (2008.1.4)	(74) 代理人	100116919
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	ブーベンドルフ, アンドレ
			フランス国、エフ-68510 ウフハイ
			ム、リュ・デュ・ジェネラル・ブトゥアー
			ル 35
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン酸オセルタミビルの多形相

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4. 5 ± 0. 2、9. 1 ± 0. 2 および 13. 6 ± 0. 2 よりなる群から選択される少なくとも 2 個の X 線回折ピーク [2 θ (°) で示す] を含む粉末 X 線回折パターンにより特徴づけられる、(3 R, 4 R, 5 S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態 C。

【請求項 2】

粉末 X 線回折パターンが、4. 5 ± 0. 2、9. 1 ± 0. 2 および 13. 6 ± 0. 2 よりなる群から選択される 3 個の X 線回折ピーク [2 θ (°) で示す] を含む、請求項 1 記載の結晶形態 C。

【請求項 3】

治療活性物質として用いるための、請求項 1 または 2 記載の結晶形態。

【請求項 4】

ウィルスノイラミニダーゼに関連する疾患の治療および／または予防のための治療活性物質として用いるための、請求項 1 または 2 記載の結晶形態。

【請求項 5】

ウィルスノイラミニダーゼに関連する疾患の治療用および／または予防用の医薬の製造のための、請求項 1 または 2 記載の結晶形態の使用。

【請求項 6】

10

20

請求項 1 または 2 記載の結晶形態、および薬学的に許容しうるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 記載の結晶形態 C を薬学的に有効な量、および薬学的に許容しうるキャリアを含む、注射用医薬製剤。

【請求項 8】

pH 3.0 ～ 7.0 の水溶液に再構成させた、請求項 1 または 2 記載の化合物の結晶形態 C を 60 ～ 120 mg 含有する、請求項 7 記載の注射用医薬製剤。

【請求項 9】

前記水溶液が pH 3.5 ～ 4.5 を有する、請求項 8 記載の注射用医薬製剤。

10

【請求項 10】

請求項 1 記載の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態 C の製造方法であって、

工程 a)

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートを水に溶解させ、pH を 4.0 に調節する工程；

工程 b)

溶液を滅菌された 0.22 μm 膜を通して無菌ろ過する工程；

20

工程 c)

溶液を、滅菌し非発熱性処理したバイアルに無菌充填し、バイアルを滅菌した栓を用いて栓をする工程；

工程 d)

蒸気滅菌凍結乾燥機中で溶液を凍結乾燥する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リン酸オセルタミビルの多形相、特にウィルス性ノイラミニダーゼの強力な阻害剤である (3R, 4R, 5S) - 5 - アミノ - 4 - アセチルアミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートに関する。

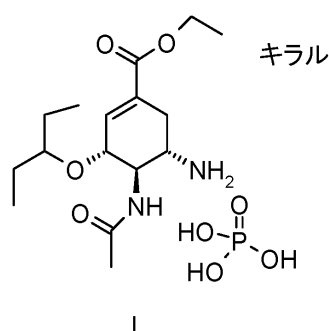
30

【0002】

J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem. 63, 1998, 4545-4550、および WO 98/07685 に開示されている式 (I)：

【0003】

【化 1】



40

【0004】

で示される (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル

50

ープロポキシ)ーシクロヘキサ－1－エンカルボン酸エチルエステルホスファートは、ウィルスノイラミナーゼに対して強力な阻害活性を有する。それは、インフルエンザの予防薬または治療剤であるTamiflu（登録商標）の活性成分として用いられている。

【0005】

本発明は、医薬製剤を製造するのに適切な（3R，4R，5S）－4－アセチルアミノ－5－アミノ－3－（1－エチル－プロポキシ）ーシクロヘキサ－1－エンカルボン酸エチルエステルホスファートの特定の結晶形態またはその非晶質形態に基づく。

【0006】

（3R，4R，5S）－4－アセチルアミノ－5－アミノ－3－（1－エチル－プロポキシ）ーシクロヘキサ－1－エンカルボン酸エチルエステルホスファートの特定の結晶形態を、本明細書で「結晶形態A」、「結晶形態B」および「結晶形態C」と呼ぶ。

【0007】

式（I）の化合物の結晶形態A、これは、約5.1、約12.4、約13.0、約14.3、約15.2、約16.1、約19.0、約19.3、約20.3、約20.6、約21.6、約24.4および約26.3よりなる群から選択される少なくとも3個、好ましくは5個、より好ましくは7個のX線回折ピーク〔2θ（°）で示す〕を含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。用語「約」は、本発明の文脈において、2θ（°）の測定値に±0.2〔2θ（°）で示す〕の不確かさが存在することを意味する。

【0008】

形態Aの単結晶構造解析を行った。表1にいくつかの結晶構造データを示す。形態Aを用いて集めた実験に基づく粉末X線回折パターンは、結晶構造データから算出した理論的パターンに一致する。分子の絶対配置を、単結晶構造データから決定した。形態Aの結晶充填は、プロトン化したアミノ基の3個のホスファート分子への水素結合を表す。アミド酸素は、別のホスファート分子から水素を受け取る。したがって、ホスファート分子はまた、活性分子の4個の異なる分子との水素結合を形成する。それは結晶c－軸と平行の強固な結合カラムである水素結合パターンをもたらす。結晶構造の熱エリプソプロットを図8に示す。

【0009】

【表1】

表1: 形態Aの結晶構造データ

形態	---	A
結晶系	---	斜方晶系
空間群	---	P 2(1) 2(1) 2
晶相	---	針状
単位格子寸法	[Å] [Å] [Å]	a = 23.8 b = 24.4 c = 7.4
	[°]	α, β, γ = 90.0
温度	[K]	89
格子体積	[Å ³]	4289
単位格子中の分子	---	8
算出密度	[g/cm ³]	1.27

【0010】

単結晶構造解析では、単結晶をゴニオメータのループ内に載せ、周囲条件で測定した。あるいはまた、結晶を、測定の間、窒素流の中で冷却した。STOE（Darmstadt）のSTOEイメージングプレート回折システム（IPDS）でデータを集めた。この場合、波長0.71 ÅのMo放射線を、データ収集に用いた。データをSTOE IPDS-ソフトウェアで処理した。結晶構造を解明し、標準的結晶学ソフトウェアで精緻化した。この場合、Bruker AXS（Karl

sruhe) のプログラムShelXTLを用いた。

【0011】

あるいはまた、シンクロトン放射光を、データ収集に用いた。単結晶をループ内に載せ、窒素流の中で100Kに冷却した。Swiss Light SourceビームラインX10SAで、MAR CD225検出器を用いて、シンクロトン放射光でデータを集め、データをプログラムXDSで処理した。結晶構造を解明し、標準的結晶学ソフトウェアで精緻化した。この場合、プログラムShelXTL (Bruker AXS、Karlsruhe) を用いた。

【0012】

市販されている医薬Tamifluの医薬活性成分は、結晶形態Aである。

【0013】

本発明は、式(I)の化合物の新規な結晶形態Bに関し、これは、約5.3、約6.0、約7.4、約12.1、約12.8、約13.6、約16.1、約18.0、約18.7、約21.4、約23.8および約24.3よりなる群から選択される少なくとも3個、好ましくは5個、より好ましくは7個のX線回折ピーク[2θ(°)で示す]を含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。用語「約」は、本発明の文脈において、2θ(°)の測定値に±0.2[2θ(°)で示す]の不確かさが存在することを意味する。

【0014】

本発明は、式(I)の化合物の新規な結晶形態Cにも関し、これは、約4.5、約9.1および約13.6よりなる群から選択される少なくとも1個、好ましくは2個、より好ましくは3個のX線回折ピーク[2θ(°)で示す]を含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。用語「約」は、本発明の文脈において、2θ(°)の測定値に±0.2[2θ(°)で示す]の不確かさが存在することを意味する。

【0015】

本発明は、式(I)の化合物の非晶質形態にも関し、これは、ブラッグ回折ピークを欠く粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。この非晶質形態は、また、1個以上の非晶質ハローを含む粉末X線回折パターンにより特徴づけられる。

【0016】

本発明は、式(I)の化合物の上述した結晶形態または上述した非晶質、および薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物にも関する。

【0017】

本発明は、治療活性物質として、特にインフルエンザウィルスの阻害、特にウィルス性または細菌性ノイラミニダーゼの選択的な阻害のための治療活性物質として用いる、式(I)の化合物の上述した結晶形態または上述した非晶質形態にも関する。

【0018】

本発明は、インフルエンザウィルスの阻害、特にウィルス性または細菌性ノイラミニダーゼの選択的な阻害のための医薬を製造するための、式(I)の化合物の上述した結晶形態または上述した非晶質形態の使用にも関する。

【0019】

特記しない限り、以下の定義は、本明細書において本発明を述べるのに用いる種々の用語の意味および範囲を説明し定義するために述べられる。

【0020】

「非晶質形態」または「非晶質」とは、ブラッグ回折ピークを示さない材料を意味する。非晶質材料のXRPDパターンは、また1個以上の非晶質ハローにより特徴づけられる。

【0021】

ブラッグの法則は、結晶性材料の回折を、式：

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

(式中、d = 結晶内の隣接する対の面の間の垂直距離 (d-間隔)、θ = ブラッグ角、λ = 波長、および n = 整数) で表わす。

【0022】

ブラッグの法則が満たされていれば、反射ビームは同位相であり、構造的に干渉するため、ブラッグ回折ピークがX線回折パターン中に確認される。ブラッグ角以外の入射角では、反射ビームは位相不一致であり、相殺的干渉またはキャンセルが起こる。非晶質材料はブラッグの法則を満たさず、X線回折パターンにブラッグ回折ピークが確認されない。

【0023】

「非晶質ハロー」とは、非晶質物質の粉末X線回折パターンにおける、ほぼ鐘形の回折極大である。非晶質ハローのFWHMは、原理的に、結晶性材料のピークのFWHMよりも大きい。

【0024】

「FWHM」は、半値全幅、つまりXRPDパターンに現れるピークのその半分の高さのところの幅を意味する。

10

【0025】

「形態A」は、本明細書において、(3R, 4R, 5S)-4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態Aに対する略語として用いる。

【0026】

「形態B」は、本明細書において、(3R, 4R, 5S)-4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態Bに対する略語として用いる。

【0027】

20

「形態C」は、本明細書において、(3R, 4R, 5S)-4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態Cに対する略語として用いる。

【0028】

「IR」は、本明細書において、赤外分光法の頭字語として用いる。IRスペクトルは、2枚の塩化ナトリウム板の間の、サンプル約5mgおよびわずかのヌジョールのヌジョール懸濁液のフィルムとして、FTIR分光計を用いて、透過率で記録した。分光計は、Nicolet (商標) 20SXBまたは同等品 (分解能 2 cm^{-1} 、32以上の共加算走査、MCT検出器) である。

【0029】

30

「XRPD (本明細書において粉末X線回折の頭字語として用いる)」X線回折パターンを、STOE STADI P回折計 (Cu K α 線、第1モノクロメーター、位置感知検出器、角度範囲3~42° (2 θ)、合計測定時間約60分) を用いて、周囲条件、透過配置で記録した。サンプルを調製し、物質をさらに加工 (例えば粉碎またはふるい分け) せずに分析した。

【0030】

「賦形剤」および「薬学的に許容しうる賦形剤」とは、薬物物質以外の、疾病を治療および/または予防するものではない、不活性な薬学的に許容しうる成分を意味する。希釈剤、界面活性剤、湿潤剤、バインダー、潤滑剤、崩壊剤、キャリア、充填剤などであるがこれらに限定されない賦形剤は、薬学的に許容しうるグレードであることは理解されよう。

40

【0031】

「薬学的に活性な薬物物質」および「薬物物質」は、互いに置き換え可能で、疾病を治療および/または予防するものである薬学的に活性な成分であることを示すのに用いられる。

【0032】

「微粉碎」とは、適切なミル、例えばエアジェットミルを用いて、単一の薬物物質の粒子サイズを低下させるプロセスを意味する。

【0033】

「共微粉碎」とは、少なくとも1種の薬物物質および少なくとも1種の賦形剤を含む混

50

合物を適切なミル中で微粉碎して、粒子サイズが低下した薬物物質を得ることを意味する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態AのXRPD (粉末X線回折) パターンを示す。

【図2】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態AのIR (赤外分光法) スペクトルを示す。

10

【図3】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態BのXRPD (粉末X線回折) パターンを示す。

【図4】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態BのIR (赤外分光法) スペクトルを示す。

【図5. 1】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態CのXRPD (粉末X線回折) パターンを示す。

【図5. 2】 縮尺を替えた図5. 1のXRPD (粉末X線回折) パターンである。

20

【図6】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの非晶質形態のIR (赤外分光法) スペクトルを示す。

【図7】 (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの非晶質形態のXRPD (粉末X線回折) パターンを示す。

【図8】 形態Aの結晶構造の熱エリプソプロットを示す。

【0035】

本発明の結晶形態および非晶質形態は、例えば、以下に示す一般的な調製手順により調製することができる。

30

【0036】

一般的な調製手順

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態Aの調製。

形態Aは、有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ベンジルアルコール、メチルシクロヘキササンなど、さらにはこれらの混合物、または他の低極性溶媒中で、自然発生するもしくは種晶添加した溶液媒介相変態により、または自然発生するもしくは種晶添加した結晶化により、形成することができる。形態Aは、乾燥後に得られる。実施容易性は、化合物の不純物プロフィールおよび溶媒の選択に影響されうる。

40

【0037】

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態Bの調製。

形態Bは、(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルを、リン酸に加え、過飽和した溶液を可能な限り速く50 ~ -40℃に冷却する (種晶添加せず) ことにより形成することができる。

【0038】

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチル - プロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの形態Cの調製。

50

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶形態 C は、次の工程：

工程 a) 式 (I) の化合物を水に溶解させ、pH 4.0 に調節する工程；

工程 b) 溶液を滅菌された 0.22 μm 膜を通して無菌ろ過する工程；

工程 c) 溶液を滅菌し非発熱性処理したバイアルに無菌充填し、バイアルを滅菌した栓を用いて栓をする工程；

工程 d) 蒸気滅菌凍結乾燥機中で溶液を凍結乾燥する工程を含む方法により形成することができる。

【0039】

注射用医薬製剤は、式 (I) の化合物の結晶形態 C の薬学的に有効な量、および薬学的に許容しうるキャリアを含むことができる。

【0040】

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの非晶質形態の調製。

有機溶媒、例えばジクロロメタン、酢酸エチルまたは他の有機溶媒中の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの溶液を蒸発させると、通常泡として非晶質固体状態をもたらす。

【0041】

(3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの非晶質形態は、驚くべきことに、当初は結晶性の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートのサンプルを、メノウボールミル中で微粉碎することにより得ることができる。

【0042】

あるいはまた、非晶質形態は、有機溶媒、例えばエタノール中の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステルホスファートの溶液を、噴霧乾燥することにより得られる。

【0043】

本発明の結晶形態および非晶質形態を、医薬として、例えば経腸的、非経口的、または局所的投与用医薬製剤の形態で用いることができる。これらは、例えば、経口的に、例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣丸、硬質および軟質のゼラチンカプセル、液剤、エマルションまたは懸濁剤の形態で、直腸から、例えば座薬の形態で、非経口的に、例えば注射液または懸濁剤または輸液の形態で、あるいは局所的に、例えば軟膏、クリームまたは油の形態で投与することができる。経口投与が好ましい。

【0044】

医薬製剤の製造は、当業者によく知られた方法で、記載した式 (I) の化合物の結晶形態または非晶質を、場合により他の治療上有益な物質と組み合わせて、適切な、無毒の、不活性な、治療上適合性の固体または液体のキャリア材料、および、望ましいならば、通常の薬学的添加物と共に、ガレヌス製剤投与形態にすることにより行うことができる。

【0045】

キャリア材料は、無機キャリア材料ばかりでなく、有機キャリア材料もまた適切である。したがって、例えば、ラクトース、コーンスターチまたはこれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を、錠剤、被覆錠剤、糖衣丸および硬質ゼラチンカプセル用キャリア材料として用いることができる。軟質ゼラチンカプセル用の適切なキャリア材料は、例えば、植物油、ワックス、脂肪ならびに半固体および液体ポリオールである（しかし、

10

20

30

40

50

活性成分の性質によっては、軟質ゼラチンカプセルの場合、キャリアを必要としない)。液剤およびシロップ剤製造用の適切なキャリア材料は、例えば、水、ポリオール、スクロース、転化糖である。注射液用の適切なキャリア材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロールおよび植物油である。座薬用の適切なキャリア材料は、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪および半液体または液体ポリオールである。局所的配合物用の適切なキャリア材料は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、水素化油、液体ワックス、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール、ならびにセルロース誘導体である。

【0046】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤および乳化剤、コンシステンシー改良剤、フレーバー改良剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤、およびマスキング剤、および酸化防止剤が、薬学的添加物として考えられる。

10

【0047】

式(I)の化合物の記載した結晶形態または非晶質の投与量は、制御される疾患、患者の年齢と個々の病状、および投与方法に依存して広い範囲内で変えることができ、当然、各特定の場合で個々の要件に合わせる。成人の患者に対して、1日の投与量約1~1000mg、特に約1~1000mgが考えられる。疾患の重度および正確な薬物動態学的プロフィールに依存して、本発明の結晶形態または非晶質形態を、1回または数回の1日の投与単位で、例えば1~3回の投与単位で、投与することができる。

20

【0048】

医薬製剤は、式(I)の化合物の結晶形態または非晶質形態を約1~500mg、好ましくは1~1000mg含有するのが好都合である。

【0049】

式(I)の化合物の結晶形態または非晶質形態を含有する医薬製剤を製造するために、これらの材料を多くの場合微粉碎する。微粉碎は、製薬工業において、薬物物質の粒子サイズを低減するために、通常用いる周知のプロセスである。微粉碎の理由は通常、薬物物質のバイオアベイラビリティを高めること、またはその全体的な技術的加工性を改良することである。

【0050】

実施例

30

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。しかし、これらはいかなる意味でも本発明の範囲を限定するものではない。

【0051】

実施例1

式(I)の化合物の結晶形態Aの調製

(3R, 4R, 5S)-4-アセチルアミノ-5-アミノ-3-(1-エチルプロポキシ)-シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルホスファート0.2gを、表1に記載した量の溶媒中で、それが溶解するまで加熱還流した。次に溶液を油浴中でゆっくり放冷し、次いで約4℃で冷蔵庫に一晩置いた。全てのサンプルを、真空中、室温で乾燥させた。

40

【0052】

得られた結晶を分析し、サンプルと対照物質の間に有意な差異は見られなかった。

【0053】

【表 2】

表 1 式(I)の形態 A の結晶化の実験条件

溶媒 (温度範囲)	溶媒の容量
エタノール (78 °C ~ 室温)	6.7 ml
エタノール/アセトン (59 °C ~ 室温)	16 ml/72 ml
イソプロパノール (83 °C ~ 室温)	32.5 ml
エタノール/酢酸エチル (77 °C ~ 4 °C)	25 ml/40 ml
メタノール/アセトニトリル (80 °C ~ 4 °C)	16 ml/60 ml
メタノール/アセトン (36 °C ~ 4 °C)	2 ml/7 ml
ジメチルホルムアミド (125 °C ~ 室温)	1 ml
ベンジルアルコール/メチルシクロヘキサン (120 °C ~ 4 °C)	1 ml/5 ml
エタノール (60 °C ~ 室温)	7 ml
メタノール/アセトン (50 °C ~ 室温)	2 ml/7 ml

10

【0054】

結晶形態 A の特性決定

形態 A は、

一約：約 5. 1、12. 4、13. 0、14. 3、15. 2、16. 1、19. 0、19. 3、20. 3、20. 6、21. 6、24. 4 および 26. 3 に特性ピーク [2θ (°) で示す] を有する、CuKα 線を用いて得た粉末 X 線回折パターンにより {用語「約」は、本発明の文脈において、2θ (°) の測定値に ±0. 2 [2θ (°) で示す] の不確かさが存在することを意味する}

20

一約：3352、3162、1724、1663、1623、1551、1376、1337、1263、1173、1132、1071、1027、953、880、854、731 cm⁻¹ に鋭いバンドを有する赤外スペクトルにより (用語「約」は、本発明の文脈において、波数の測定値に ±3 cm⁻¹ の不確かさが存在することを意味する)

特徴づけることができる。

【0055】

30

実施例 2

式 (I) の化合物の結晶形態 B の調製

機械攪拌器を備え窒素パージした 1000 mL のガラス反応器中で、リン酸 16. 9 g をエタノール 700 mL と混合し、50 ~ 55 °C に加熱した。エタノール 250 mL 中の (3R, 4R, 5S) - 4 - アセチルアミノ - 5 - アミノ - 3 - (1 - エチルプロポキシ) - シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸エチルエステル 45. 8 g の溶液を、リン酸溶液に、3 ~ 5 分内で攪拌しながら加えた。得られた透明な溶液を、種晶添加せずに 1 時間内で -40 °C に冷却した。得られた結晶懸濁液を -40 °C で一晩ゆっくり攪拌した。懸濁液をろ過し、アセトン 240 mL および n - ヘプタン 300 mL で洗浄した。次に結晶を、真空中、最高温度 50 °C で乾燥させた。微細な白色の結晶形態 B を 53 g 得た (収率 88. 6 % に相当)。

40

【0056】

結晶形態 B の特性決定

形態 B は、

一約：約 5. 3、6. 0、7. 4、12. 1、12. 8、13. 6、16. 1、18. 0、18. 7、21. 4、23. 8 および 24. 3 に特性ピーク [2θ (°) で示す] を有する CuKα 線を用いて得た粉末 X 線回折パターンにより {用語「約」は、本発明の文脈において、2θ (°) の測定値に ±0. 2 [2θ (°) で示す] の不確かさが存在することを意味する}

一約：3347、3172、2719、1728、1713、1661、1619、15

50

5 2、1 3 7 7、1 3 3 5、1 2 9 3、1 2 6 2、1 2 4 5、1 1 9 9、1 1 3 2、1 0 7 2、1 0 3 1、9 6 8、9 5 3、9 3 8、8 7 5、8 5 1、7 3 0 cm^{-1} に鋭いバンドを有する赤外スペクトルにより（用語「約」は、本発明の文脈において、波数の測定値に $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ の不確かさが存在することを意味する）

特徴づけることができる。

【0057】

実施例3

式（I）の化合物の結晶形態Cの調製

（3 R， 4 R， 5 S）－4－アセチルアミノ－5－アミノ－3－（1－エチル－プロポキシ）－シクロヘキサ－1－エンカルボン酸エチルエステルホスファートを注射用水に溶解することにより、バルク溶液を調製し、その後0.1 N塩酸（HCl）でpH4.0にpH調整した。

【0058】

凍結乾燥前に、バルク溶液を、窒素圧力約0.5 bar（最大0.7 bar）を用いて、滅菌された0.22 μm 膜フィルターを通して無菌ろ過した。ろ液を、滅菌し非発熱性処理した、例えばホウケイ酸ガラスからなる容器に集めた。

【0059】

無菌条件下、滅菌したバルク溶液を、滅菌し非発熱性処理したバイアルに充填し、次にこれを滅菌した栓を用いて凍結乾燥位置（lyo-position）で栓をし、続いて、蒸気滅菌凍結乾燥機中で凍結乾燥させた。

【0060】

凍結乾燥後、バイアル上部空間を無菌ろ過した窒素で覆い、バイアルを完全に栓をし、最後にアルミニウムキャップで密閉した。

【0061】

次の凍結乾燥サイクルを開発した。

【0062】

【表3】

	シェルフ温度 (°C)	ランプ温度 (°C/分)	ランプ時間 (分)	保持時間 (分)	真空 (mTorr)
事前冷却	+5	0	-	60	-
凍結／アニーリング	-40	1	45	180	-
	-5	1	35	240	
	-40	1	30	120	
一次乾燥	-5	0.5	70	1100	200
生成物温度-8°Cによる最適な二次乾燥					
二次乾燥	+30	0.5	54	300	100
			234	2000	
総プロセス時間	2234 分 = 37.2 時間				

【0063】

結晶形態Cの特性決定

形態Cは、

一約：約4.5、9.1および13.6に特性ピーク〔2 θ （°）で示す〕を有するCu K α 線を用いて得た粉末X線回折パターンにより〔用語「約」は、本発明の文脈において、2 θ （°）の測定値に ± 0.2 〔2 θ （°）で示す〕の不確かさが存在することを意味する〕

特徴づけることができる。

【0064】

実施例 4

医薬製剤中での結晶形態 C の使用

【0065】

【表 4】

60 mg	定格	充填 (10%超まで)
式(I)の化合物の形態 C	60 – 100 – 120	66 – 110 – 132 mg
0.1N HCl pH 4.0 まで	適量	適量
注射用水	1 mL まで	1.2 mL まで

10

【0066】

容器：3 mL フリントガラス、タイプ I、13 mm ガラスバイアル管

閉めるもの：ブチルゴム (D777-1)、F P E ラミネート加工した栓、アルミニウムフリップオフ 13 mm

凍結乾燥品を注射用滅菌水 1.1 mL で溶解させた。この再構成した溶液は、60、100 および 120 mg/mL 含有する。

【0067】

実施例 5

式 (I) の化合物の非晶質形態の調製

20

(3R, 4R, 5S) – 4 – アセチルアミノ – 5 – アミノ – 3 – (1 – エチル – プロポキシ) – シクロヘキサ – 1 – エンカルボン酸エチルエステルホスファートの結晶性サンプルを、メノウボールミル中で 45 分間粉碎し、次いで分析した。

【0068】

非晶質形態の特性決定

非晶質形態は、

– その XRPD パターンにおけるブラッグ回折ピークの欠如により

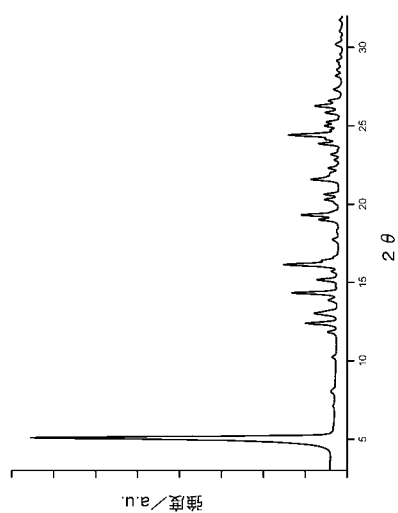
– 約：約 3257、3180、3070、2401、1717、1658、1555、1301、1246、1199、1127、1063、1030、943、875、735 cm^{-1} にバンドを有する赤外スペクトルにより (用語「約」は、本発明の文脈において、波

30

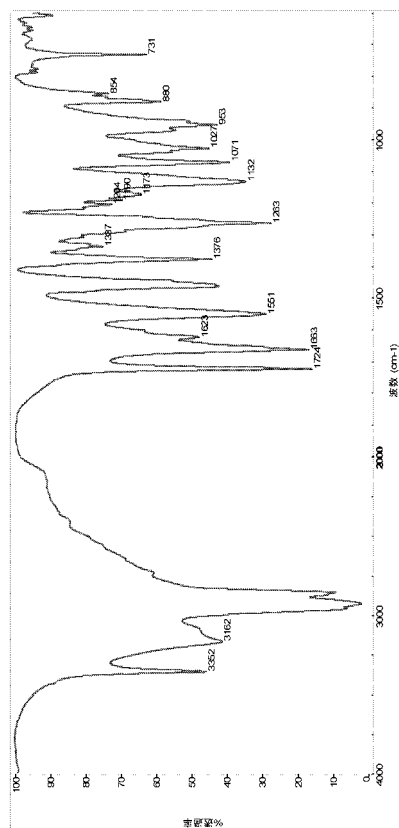
数の測定値に $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ の不確かさが存在することを意味する)

特徴づけることができる。

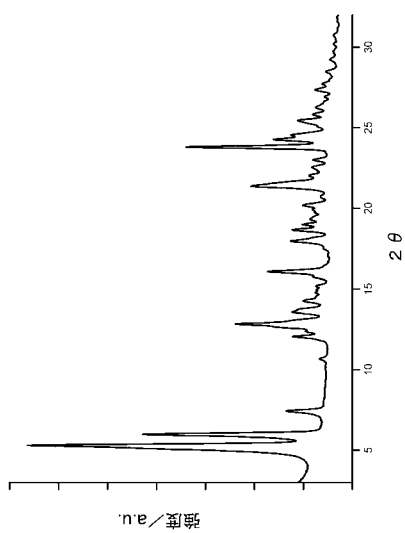
【図 1】



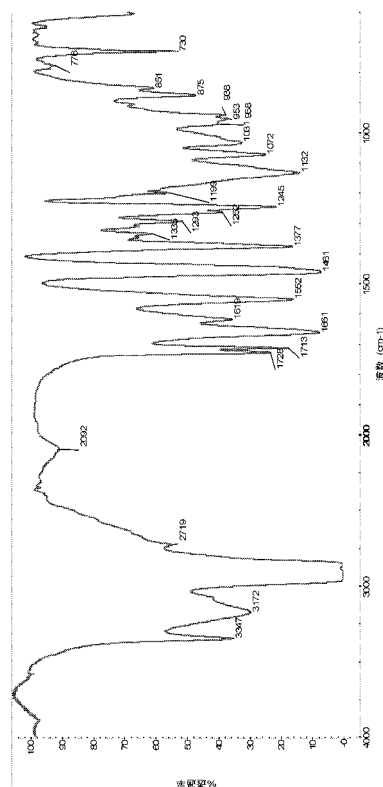
【図 2】



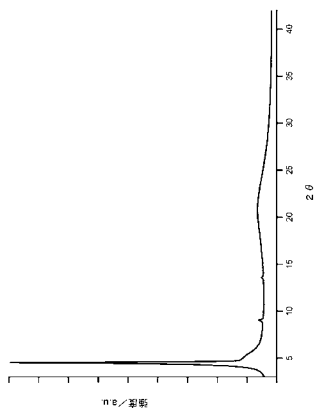
【図 3】



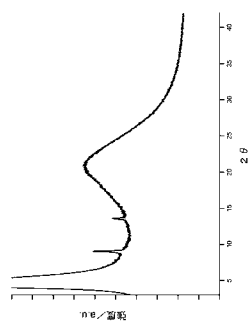
【図 4】



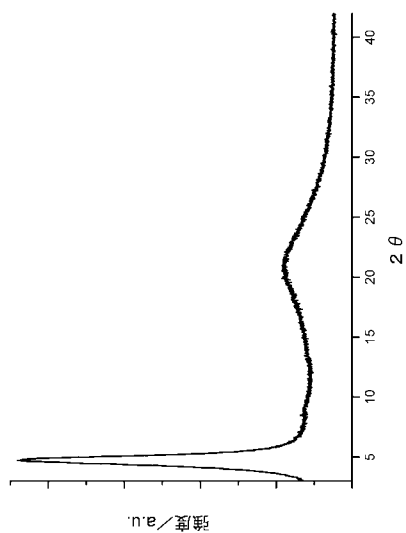
【図 5. 1】



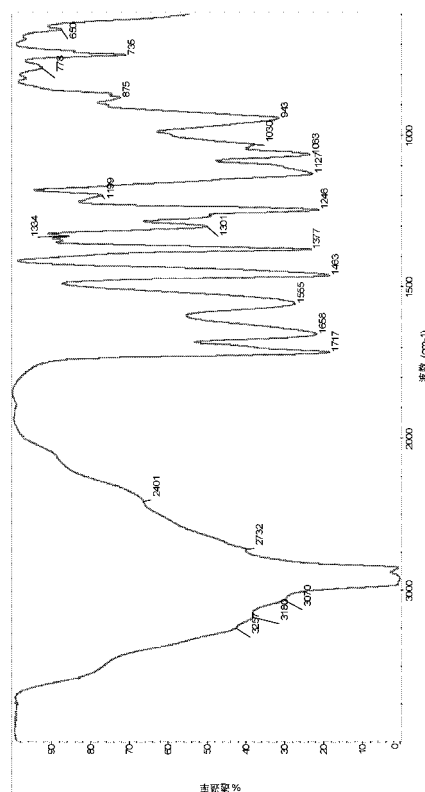
【図 5. 2】



【図 7】

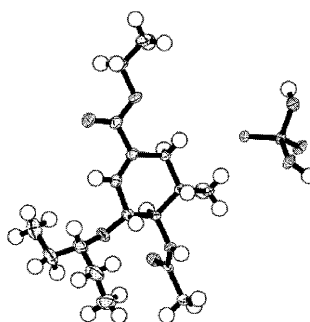


【図 6】



【図 8】

Figure 8



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
C 3 0 B	29/54	(2006.01)
C 3 0 B	7/06	(2006.01)

A 6 1 K	9/08
C 3 0 B	29/54
C 3 0 B	7/06

(72)発明者 ゴルトバッハ, ピエール
フランス国、エフー68100 ミュールーズ、リュ・エミリオ・ノエルティング 5

(72)発明者 グラスマン, オラフ
ドイツ国、79540 レールラハ、レープヴェーク 14

(72)発明者 ヘニッヒ, ミハエル
ドイツ国、79576 ヴァイル・アム・ライン、ベートホーフエンシュトラッセ 16

(72)発明者 ザウアー, イネス
ドイツ国、68161 マンハイム、エス6 34、ツェー／オー ベフェルス

(72)発明者 トリュサルディ, レネ
スイス国、ツェーハー4127 ビルスフェルデン、ザリネンシュトラッセ 2アー

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2001-516739 (JP, A)
特表平11-501908 (JP, A)
国際公開第2007/077570 (WO, A1)
特表2000-517306 (JP, A)
Journal of the American Chemical Society, 2006年, 128(19), p.6312-6313, Supporting Information S-1~S-15

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C	2 3 3 / 0 0
A 6 1 K	9 / 0 0
A 6 1 K	3 1 / 0 0
C 0 7 C	2 3 1 / 0 0
C 3 0 B	7 / 0 0
C 3 0 B	2 9 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)	