

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-67695

(P2009-67695A)

(43) 公開日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 475/04	(2006.01)	C O 7 D 475/04	C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		

審査請求 未請求 請求項の数 25 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2007-235563 (P2007-235563)	(71) 出願人	000000941
(22) 出願日	平成19年9月11日 (2007.9.11)		株式会社カネカ
			大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
		(72) 発明者	河内 秀夫
			兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会
			社カネカ高砂工業所内
		(72) 発明者	上田 恭義
			兵庫県高砂市高砂町宮前町1-8 株式会
			社カネカ高砂工業所内
		Fターム(参考)	4C086 AA01 AA03 AA04 CB09 MA01
			MA04 NA20 ZA36 ZC02

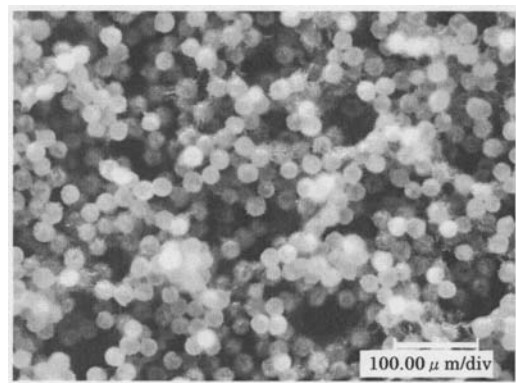
(54) 【発明の名称】 ビオプテリンの結晶多形、及びそれらの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ビオプテリンの安定性やバイオアベイラビリティに影響を与え、さらに結晶の形態（外観）にも影響を与えることにより結晶を反応液から分離する際の固液分離性などにも影響する結晶多形の中から、高い安定性や良好な固液分離性などの特徴をもった結晶性固体を選択し、製造する。

【解決手段】 (i) ビオプテリンと親水性有機溶媒を含有するアルカリ水溶液に、酸性水溶液を加える、または (ii) ビオプテリンを含有するアルカリ水溶液に、攪拌しながら酸性水溶液を滴下する、または (iii) ビオプテリンをメタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノール水溶液あるいはエタノール水溶液中に懸濁させる、または (iv) ビオプテリンを含有する酸性水溶液に、攪拌しながらアルカリ水溶液を滴下する、または (v) ビオプテリンをヘキサン中に懸濁させる方法により、ビオプテリンの結晶性固体を得る。

【選択図】 図14



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.6° に強いピークを有し、 13.6° 、 18.1° および 27.5° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体 A。

【請求項 2】

ビオプテリンと親水性有機溶媒を含有するアルカリ水溶液に、酸性水溶液を加えることによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 3】

アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であることを特徴とする、請求項 2 に記載のビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 4】

アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする、請求項 3 に記載のビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 5】

親水性有機溶媒がメタノールあるいはエタノールであることを特徴とする、請求項 2 ～ 4 のいずれかに記載のビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 6】

酸性水溶液が有機酸の水溶液であることを特徴とする、請求項 2 ～ 5 のいずれかに記載のビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 7】

酸性水溶液が蟻酸あるいは酢酸の水溶液であることを特徴とする、請求項 6 に記載のビオプテリンの結晶性固体 A の製造方法。

【請求項 8】

粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.85° に強いピークを有し、 2.4° 、 13.2° 、 18.1° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体 B。

【請求項 9】

ビオプテリンを含有するアルカリ水溶液に、攪拌しながら酸性水溶液を滴下することによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 B の製造方法。

【請求項 10】

アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であることを特徴とする、請求項 9 に記載のビオプテリンの結晶性固体 B の製造方法。

【請求項 11】

アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする、請求項 10 に記載のビオプテリンの結晶性固体 B の製造方法。

【請求項 12】

酸性水溶液が塩酸、硫酸、蟻酸あるいは酢酸の水溶液であることを特徴とする、請求項 9 ～ 11 のいずれかに記載のビオプテリンの結晶性固体 B の製造方法。

【請求項 13】

ビオプテリンをイソプロパノール水溶液中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 B の製造方法。

【請求項 14】

粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 5.35° に強いピークを有し、 10.8° 、 21.9° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体 C。

【請求項 15】

ビオプテリンをメタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノール水溶液あるい

10

20

30

40

50

はエタノール水溶液中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 C の製造方法。

【請求項 16】

粉末エックス線 (Cu-K α) 回折において回折角 ($2\theta \pm 0.1$) 5.1° に強いピークを有し、 2.6° 、 9.2° 、 13.4° 、 15.4° 、 18.3° 、 21.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体 D。

【請求項 17】

ビオプテリンを含有する酸性水溶液に、攪拌しながらアルカリ水溶液を滴下することによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

10

【請求項 18】

酸性水溶液が鉍酸の水溶液であることを特徴とする、請求項 17 に記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

【請求項 19】

酸性水溶液が塩酸の水溶液であることを特徴とする、請求項 18 に記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

【請求項 20】

酸性水溶液にアルコールを少なくとも 1 種添加することを特徴とする、請求項 17 ~ 19 のいずれかに記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

【請求項 21】

酸性水溶液にメタノール、エタノールあるいはイソプロパノールのうちから選ばれる、少なくとも 1 種添加することを特徴とする、請求項 20 に記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

20

【請求項 22】

アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であることを特徴とする、請求項 17 ~ 21 のいずれかに記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

【請求項 23】

アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であることを特徴とする、請求項 22 に記載のビオプテリンの結晶性固体 D の製造方法。

【請求項 24】

粉末エックス線 (Cu-K α) 回折において回折角 ($2\theta \pm 0.1$) 4.5° および 5.8° に強いピークを有し、 10.6° 、 15.6° 、 20.0° 、 20.7° 、 23.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体 E。

30

【請求項 25】

ビオプテリンをヘキサン中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体 E の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビオプテリンの結晶多形、及びそれらの製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

ビオプテリンは、BH4 (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-L-エリスロービオプテリン) の化学合成における中間体として知られる。BH4 は悪性フェニルケトン尿症の治療薬として用いられ、また、BH4 反応性高フェニルアラニン血症や血管関連疾患に対する有効な治療薬として期待されている化合物であり、その中間体であるビオプテリンの有用性も非常に高い。

【0003】

ビオプテリンの取得方法はこれまでもいくつか報告されている。例えば、特許文献 1 には、粗ビオプテリンのアルカリ水溶液を親水性有機溶媒で処理し、ビオプテリンのアル

50

カリ塩を析出させ、ついでかかる析出ビオプテリンアルカリ塩を水に溶解し、該水溶液から酸性水溶液で処理してビオプテリンを析出させる方法が記載されている。また、特許文献2には、塩酸水溶液中での反応により生成したビオプテリンを反応液にアンモニア水を添加し中和することで析出させる方法が記載されている。さらに、特許文献3には、ビオプテリンを含む固体を希酢酸水溶液（水：酢酸＝10：2）に溶解し、冷却してビオプテリンを得る方法が記載されている。さらに、特許文献4には、アンモニア水に溶解した後、減圧濃縮し冷却することでビオプテリンを得る方法、及び得られた固体を20%酢酸水中に溶解し、冷却して再結晶化する方法が記載されている。しかしながら、ビオプテリンの結晶多形に関しては何ら検討がなされていなかった。

【特許文献1】特許第1830391号公報

10

【特許文献2】国際公開WO2006-070902号公報

【特許文献3】特許第2575781号公報

【特許文献4】特許第2843592号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上述したように、ビオプテリンの結晶多形に関してはこれまで何ら検討がなされていない。結晶多形はその物質の安定性のみならず、バイオアベイラビリティにも影響を与えるため、特に医薬品として用いられる物質においては重要な問題である。また、結晶多形はその結晶の形態（外観）にも影響を与えることが多い。そのため、例えば結晶を反応液から分離する際の固液分離性などにも影響する。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らはこれらの問題に対して鋭意検討をおこない、高い安定性や良好な固液分離性などの特徴をもった結晶多形を見出して、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、

粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.6° に強いピークを有し、 13.6° 、 18.1° および 27.5° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体Aに関する。

【0006】

30

また、本発明は、ビオプテリンと親水性有機溶媒を含有するアルカリ水溶液に、酸性水溶液を加えることによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Aの製造方法に関する。

【0007】

上記において、アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であるのが好ましく、更には、アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であるのがより好ましい。

【0008】

上記において、親水性有機溶媒がメタノールあるいはエタノールであるのが好ましい。

【0009】

40

上記において、酸性水溶液が有機酸の水溶液であるのが好ましく、更には、酸性水溶液が蟻酸あるいは酢酸の水溶液であるのが好ましい。

【0010】

また、本発明は、粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.85° に強いピークを有し、 2.4° 、 13.2° 、 18.1° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体Bに関する。

【0011】

また、本発明は、ビオプテリンを含有するアルカリ水溶液に、攪拌しながら酸性水溶液を滴下することによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Bの製造方法に関する。

50

【0012】

上記において、アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であるのが好ましく、更には、アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であるのが好ましい。

【0013】

上記において、酸性水溶液が塩酸、硫酸、蟻酸あるいは酢酸の水溶液であるのが好ましい。

【0014】

また、本発明は、ビオプテリンをイソプロパノール水溶液中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Bの製造方法に関する。

10

【0015】

また、本発明は、粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 5.35° に強いピークを有し、 10.8° 、 21.9° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体Cに関する。

【0016】

また、本発明は、ビオプテリンをメタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノール水溶液あるいはエタノール水溶液中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Cの製造方法に関する。

【0017】

また、本発明は、粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 5.1° に強いピークを有し、 2.6° 、 9.2° 、 13.4° 、 15.4° 、 18.3° 、 21.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体Dに関する。

20

【0018】

また、本発明は、ビオプテリンを含有する酸性水溶液に、攪拌しながらアルカリ水溶液を滴下することによりビオプテリンを析出させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Dの製造方法に関する。

【0019】

上記において、酸性水溶液が無機酸の水溶液であるのが好ましく、更には酸性水溶液が塩酸の水溶液であるのが好ましい。

30

【0020】

また、上記において、酸性水溶液にアルコールを少なくとも1種添加するのが好ましく、更には、酸性水溶液にメタノール、エタノールあるいはイソプロパノールのうちから選ばれる、少なくとも1種添加するのが好ましい。

【0021】

また、上記において、アルカリ水溶液がアルカリ金属水酸化物の水溶液であるのが好ましく、更には、アルカリ水溶液が水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液であるのが好ましい。

【0022】

また、本発明は、粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.5° および 5.8° に強いピークを有し、 10.6° 、 15.6° 、 20.0° 、 20.7° 、 23.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とするビオプテリンの結晶性固体Eに関する。

40

【0023】

また、本発明は、ビオプテリンをヘキサン中に懸濁させることを特徴とする、ビオプテリンの結晶性固体Eの製造方法に関する。

【発明の効果】

【0024】

本発明によれば、高い安定性や良好な固液分離性などの特徴をもったビオプテリン結晶を選択し、製造することができる。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本来、「結晶多形」は同一の物質で結晶構造の異なるものを指すが、本発明においては、水和物や溶媒和物といった「擬多形」と呼ばれるものも広く結晶多形としてその中に含めることとする。また、得られた結晶多形は完全な結晶体ではなく、その一部に非晶質（アモルファス）を含むことがある。その場合、粉末エックス線のピークがブロードになったり、あるいは一部のピークの確認が困難であったりする場合があるが、ここでは非晶質を一部含むものも合わせて結晶性固体とし、粉末エックス線の一部のピークの確認が困難であっても実質上同等なものについては、その結晶性固体に含まれるものとする。また、この結晶性固体を、単に結晶と記述することがある。

10

【0026】

本願発明について、以下に説明する。

【0027】

ビオプテリンの結晶性固体Aは、粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.6° に強いピークを有し、 13.6° 、 18.1° および 27.5° にピークを有することを特徴とする。結晶性固体Aは常温常圧の状態において安定であり、直射日光や高温多湿を避ける等の一般的な配慮のもとでは長期間保存しても他の結晶性形体に変化するようなことはない。

【0028】

結晶性固体Aは、例えば、ビオプテリンと親水性有機溶媒を含有するアルカリ水溶液に、酸性水溶液を加えてビオプテリンを析出させることにより得ることができる。

20

【0029】

アルカリ水溶液には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等、塩基性のアルカリ金属化合物又はアルカリ土類金属化合物等の水溶液や、アンモニア水など特に制限なく用いることができるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物の水溶液であり、特に好ましくは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液である。

【0030】

親水性有機溶媒にはメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、トリエチルアミン、ピリジン等のアミン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類等、容易に水と混和する有機溶媒を特に制限なく用いることができるが、好ましくはアルコール類であり、さらに好ましくはメタノールあるいはエタノールであり、特に好ましくはエタノールである。

30

【0031】

酸性水溶液には塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの鉱酸の水溶液や蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の水溶液を特に制限なく用いることができるが、好ましくは有機酸の水溶液であり、特に好ましくは酢酸の水溶液である。

40

【0032】

ビオプテリンの結晶性固体Bは粉末エックス線（Cu-K α ）回折において回折角（ $2\theta \pm 0.1$ ） 4.85° に強いピークを有し、 2.4° 、 13.2° 、 18.1° および 27.3° にピークを有することを特徴とする。

【0033】

結晶性固体Bは常温常圧の状態において安定であり、直射日光や高温多湿を避ける等の一般的な配慮のもとでは長期間保存しても他の結晶性形体に変化するようなことはない。

【0034】

結晶性固体Bは、例えば、ビオプテリンを含有するアルカリ水溶液に、酸性水溶液を加

50

えてビオプテリンを析出させることにより得ることができるが、この際に攪拌しながら酸性水溶液を滴下することによって、粒径のそろった球状のビオプテリン結晶性固体Bを析出させることができる。なお、攪拌は、析出したビオプテリンの結晶性固体が沈降しない程度に行えばよい。

【0035】

この球状のビオプテリン結晶性固体Bは、安定である上に固液分離時のろ過性も良好であり、乾燥後の粉体特性も優れている。球状のビオプテリンの結晶性固体Bの粒径は、酸性水溶液とアルカリ水溶液の組み合わせ、攪拌条件、あるいは滴下速度を調節する等により変化させることができ、これによって適宜ろ過性や乾燥後の粉体特性を変えることも可能である。

10

【0036】

アルカリ水溶液には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等、塩基性のアルカリ金属化合物又はアルカリ土類金属化合物等の水溶液や、アンモニア水など特に制限なく用いることができるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物の水溶液であり、特に好ましくは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液である。

【0037】

酸性水溶液には塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの鉱酸の水溶液や蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の水溶液を特に制限なく用いることができるが、好ましくは塩酸、硫酸、蟻酸あるいは酢酸の水溶液である。

20

【0038】

また、ビオプテリンの結晶性固体Bは、他の形体を有する結晶をイソプロパノール水溶液中に懸濁させておくことでも得ることができる。ここで用いられるイソプロパノール水溶液は、イソプロパノールと水が任意の割合で混合された液であればよいが、イソプロパノールが5～95vol%の割合で混合された液であることが好ましく、イソプロパノールが30～95vol%の割合で混合された液であることがさらに好ましい。この方法によれば、途中の工程にかかわりなく、最終的に安定なビオプテリンの結晶性固体Bを得ることが可能である。

30

【0039】

ビオプテリンの結晶性固体Cは、粉末エックス線(Cu-K α)回折において回折角($2\theta \pm 0.1$) 5.35° に強いピークを有し、 10.8° 、 21.9° および 27.3° にピークを有することを特徴とする。

【0040】

結晶性固体Cの形態は主として鱗片状であり、例えば、他の結晶性形体をメタノール、エタノール、イソプロパノール、メタノール水溶液あるいはエタノール水溶液中に懸濁させることによって得られる。ここで用いられるメタノールあるいはエタノール水溶液は、メタノールあるいはエタノールと水が任意の割合で混合された液であればよいが、メタノールあるいはエタノールが5～95vol%の割合で混合された液であることが好ましく、メタノールあるいはエタノールが30～95vol%の割合で混合された液であることがさらに好ましい。結晶性固体Cは簡便な方法で高純度のビオプテリンを取得できるものであり、非常に有用である。

40

【0041】

ビオプテリンの結晶性固体Dは粉末エックス線(Cu-K α)回折において回折角($2\theta \pm 0.1$) 5.1° に強いピークを有し、 2.6° 、 9.2° 、 13.4° 、 15.4° 、 18.3° 、 21.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とする。

【0042】

結晶性固体Dは常温常圧の状態において安定であり、直射日光や高温多湿を避ける等の一般的な配慮のもとでは長期間保存しても他の結晶性形体に変化するようなことはない。

50

【0043】

結晶性固体Dは、ビオプテリンを含有する酸性水溶液に、攪拌しながらアルカリ水溶液を滴下することによりビオプテリンを析出させることにより得ることができる。なお、攪拌は、析出したビオプテリンの結晶性固体が沈降しない程度に行えばよい。

【0044】

酸性水溶液には塩酸、硫酸、硝酸、りん酸などの鉱酸の水溶液や蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の水溶液を特に制限なく用いることができるが、好ましくは塩酸、硫酸、蟻酸あるいは酢酸の水溶液であり、特に好ましくは塩酸の水溶液である。

【0045】

また、この酸性水溶液にはアルコールを少なくとも1種添加してもよい。アルコールにはメタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、ノルマルアミルアルコール、イソアミルアルコール、t-アミルアルコール、ノルマルヘキサノール、シクロヘキサノールなどを特に制限なく用いることができるが、好ましくはメタノール、エタノールあるいはイソプロパノールから選ばれる、少なくとも1種である。

【0046】

アルカリ水溶液には水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等、塩基性のアルカリ金属化合物又はアルカリ土類金属化合物等の水溶液や、アンモニア水など特に制限なく用いることができるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物の水溶液であり、特に好ましくは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムの水溶液である。

【0047】

ビオプテリンの結晶性固体Eは粉末エックス線(Cu-K α)回折において回折角($2\theta \pm 0.1$) 4.5° および 5.8° に強いピークを有し、 10.6° 、 15.6° 、 20.0° 、 20.7° 、 23.8° および 27.3° にピークを有することを特徴とする。

【0048】

結晶性固体Eは、例えば、ビオプテリンの結晶性形体をヘキサン中に懸濁させることにより得ることができるが、他の結晶性固体、たとえば結晶性固体Dに変化しやすく、比較的不安定であると考えられる。結晶性固体Eは粒状の形態であり、そのため固液分離時のろ過性も良好であり、乾燥後の粉体特性も優れている。そのため、結晶性固体Eは生産工程において取り扱いのしやすい形体として非常に有用である。

【実施例】

【0049】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。なお、ビオプテリン純度はHPLCのピーク面積をもとに算出した。HPLCの条件は下記の通りである。

【0050】

カラム：Finepak SIL C18-5 $4.6\text{ mm} \times 250\text{ mm}$

移動相：メタノール／リン酸緩衝液(pH=3)=1/4

検出器：UV検出器 $\lambda = 254\text{ nm}$

(実施例1)

粗ビオプテリン(純度78.1%)107.0mgを0.1N水酸化ナトリウム水溶液20mLに溶解し、これにエタノール10mLを加えて溶液を調製した。この溶液に0.1N酢酸水溶液20mLを攪拌しながら約10分かけて滴下した。析出した結晶をろ過により分離し、 40°C で一晩真空乾燥をおこなって、純度91.8%のビオプテリンの結晶性固体A81.1mgを得た。粉末エックス線回折データを図1に示す。また、得られた

10

20

30

40

50

結晶性固体は、常温常圧下で14日保管しても、状態に変化は見られなかった。

【0051】

(実施例2)

実施例1と同じ粗ビオプテリン110.9mgを0.1N水酸化ナトリウム水溶液20mLに溶解し、これに0.1N塩酸水溶液20mLを攪拌しながら約10分かけて滴下した。析出した結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度91.1%のビオプテリンの結晶性固体B83.9mgを得た。粉末エックス線回折データを図2に示す。本結晶性固体は、参考例1, 2の結晶と比較して、良好なろ過性を示した。デジタルマイクロスコープ(キーエンス製VHX-200)で観察したところ、得られた結晶性固体Bは粒径約25μmの球状であった(図13)。また、得られた結晶性固体は、
10

【0052】

(実施例3)

実施例1と同じ粗ビオプテリン103.3mgを0.1N水酸化ナトリウム水溶液20mLに溶解し、これに0.1N硫酸水溶液20mLを攪拌しながら約10分かけて滴下した。析出した結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度89.3%のビオプテリンの結晶性固体B21.5mgを得た。粉末エックス線回折データを図3に示す。本結晶性固体は、参考例1, 2の結晶と比較して、良好なろ過性を示した。デジタルマイクロスコープで観察したところ、得られた結晶性固体Bは粒径約20μmの球状であった(図14)。
20

【0053】

(実施例4)

実施例1と同じ粗ビオプテリン102.1mgを0.1N水酸化ナトリウム水溶液20mLに溶解し、これに0.1N酢酸水溶液20mLを攪拌しながら約10分かけて滴下した。析出した結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度91.1%のビオプテリンの結晶性固体B78.9mgを得た。粉末エックス線回折データを図4に示す。本結晶性固体は、参考例1, 2の結晶と比較して、良好なろ過性を示した。デジタルマイクロスコープで観察したところ、得られた結晶性固体Bは粒径約10μmの球状であった。
30

【0054】

(実施例5)

実施例1と同じ粗ビオプテリン104.5mgに90%イソプロパノール水溶液20mLを添加し、6時間攪拌懸濁した。結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度86.5%のビオプテリンの結晶性固体B84.0mgを得た。粉末エックス線回折データを図5に示す。
30

【0055】

(実施例6)

実施例1と同じ粗ビオプテリン103.2mgに50%イソプロパノール水溶液20mLを添加し、6時間攪拌懸濁した。結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度92.0%のビオプテリンの結晶性固体B67.3mgを得た。粉末エックス線回折データを図6に示す。
40

【0056】

(実施例7)

実施例1と同じ粗ビオプテリン108.8mgにメタノール20mLを添加し、6時間攪拌懸濁した。結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度91.4%のビオプテリンの結晶性固体C81.8mgを得た。粉末エックス線回折データを図7に示す。
40

【0057】

(実施例8)

実施例1と同じ粗ビオプテリン104.0mgにエタノール20mLを添加し、6時間
50

攪拌懸濁した。結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度86.0%のビオプテリンの結晶性固体C89.4mgを得た。粉末エックス線回折データを図8に示す。デジタルマイクロスコブで観察したところ、得られた結晶性固体Cは主として鱗片状の形態であった(図16)。

【0058】

(実施例9)

実施例1と同じ粗ビオプテリン101.6mgを0.1N塩酸水溶液25mLに溶解し、これにイソプロパノール10mLを加えた後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液25mLを攪拌しながら約10分かけて滴下した。析出した結晶をろ過により分離し、40℃で一晩真空乾燥をおこなって、純度93.0%のビオプテリンの結晶性固体D51.3mgを得た。粉末エックス線回折データを図9に示す。また、得られた結晶性固体は、常温常圧下で14日保管しても、状態に変化は見られなかった。

10

【0059】

(実施例10)

実施例1と同じ粗ビオプテリン103.9mgにヘキサン20mLを添加し、6時間攪拌懸濁した。結晶をろ過により分離し、常温常圧で一晩乾燥をおこなって、純度84.3%のビオプテリンの結晶性固体E98.2mgを得た。粉末エックス線回折データを図10に示す。

【0060】

(参考例1)

特許第1830391号公報記載の方法に従い、ビオプテリンのカリウム塩を水に溶解した後、蟻酸水溶液に滴下してビオプテリンの結晶性固体を得た。得られたビオプテリンの結晶性固体は粉末エックス線(Cu-K α)回折分析をおこなったところ、その回折角($2\theta \pm 0.1$)は、5.3°に強いピークを有し、10.5°、15.8°、18.1°、19.1°、22.0°、22.9°、26.7°、28.3°および32.0°にピークを有する、実施例記載の結晶性固体A~Eのいずれとも異なるものであった(図11、結晶性固体F)。

20

【0061】

(参考例2)

試薬として市販されているビオプテリン(Schircks社製、Lot.58)の粉末エックス線(Cu-K α)回折分析をおこなったところ、その回折角($2\theta \pm 0.1$)は、5.1°に強いピークを有し、10.3°、15.6°、17.8°、19.0°、22.7°、26.5°、28.2°および31.9°にピークを有する、実施例記載の結晶性固体A~Eのいずれとも異なるものであった(図12、結晶性固体G)。

30

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】実施例1で得られた結晶性固体Aの粉末エックス線回折データである

【図2】実施例2で得られた結晶性固体Bの粉末エックス線回折データである

【図3】実施例3で得られた結晶性固体Bの粉末エックス線回折データである

【図4】実施例4で得られた結晶性固体Bの粉末エックス線回折データである

40

【図5】実施例5で得られた結晶性固体Bの粉末エックス線回折データである

【図6】実施例6で得られた結晶性固体Bの粉末エックス線回折データである

【図7】実施例7で得られた結晶性固体Cの粉末エックス線回折データである

【図8】実施例8で得られた結晶性固体Cの粉末エックス線回折データである

【図9】実施例9で得られた結晶性固体Dの粉末エックス線回折データである

【図10】実施例10で得られた結晶性固体Eの粉末エックス線回折データである

【図11】参考例1で得られた結晶性固体Fの粉末エックス線回折データである。

【図12】参考例2で得られた結晶性固体Gの粉末エックス線回折データである。

【図13】実施例2で得られた結晶性固体Bの写真である。

【図14】実施例3で得られた結晶性固体Bの写真である。

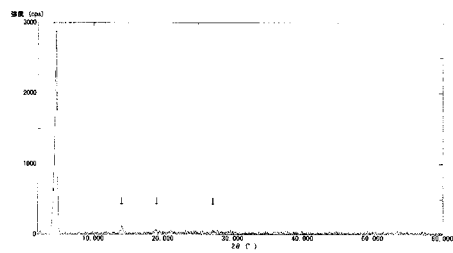
50

【図 1 5】 実施例 4 で得られた結晶性固体 B の写真である。

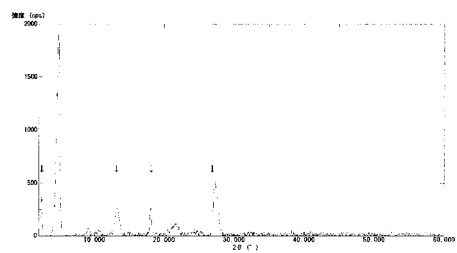
【図 1 6】 実施例 8 で得られた結晶性固体 C の写真である。

【図 1 7】 実施例 1 0 で得られた結晶性固体 E の写真である。

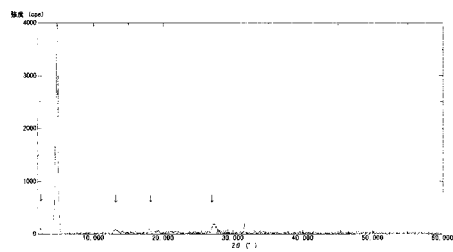
【図 1】



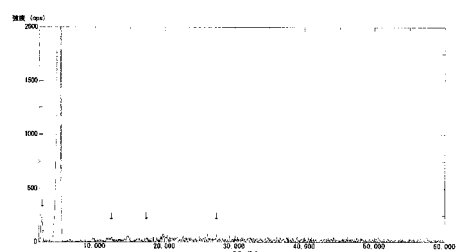
【図 4】



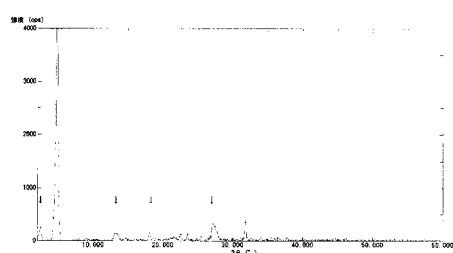
【図 2】



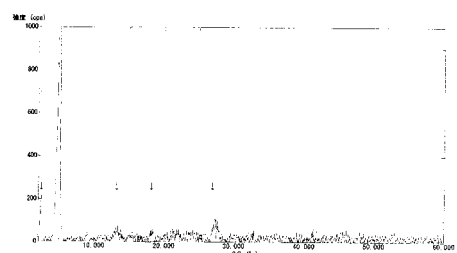
【図 5】



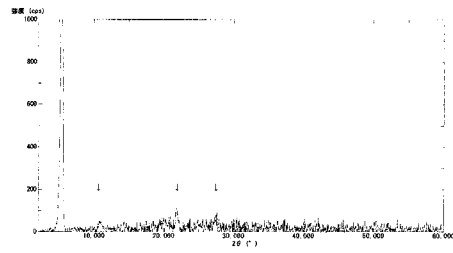
【図 3】



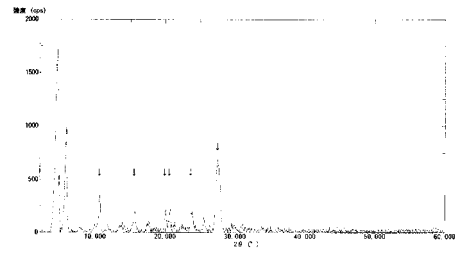
【図 6】



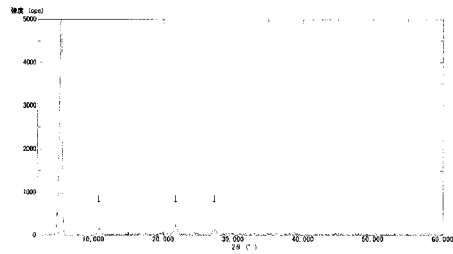
【図 7】



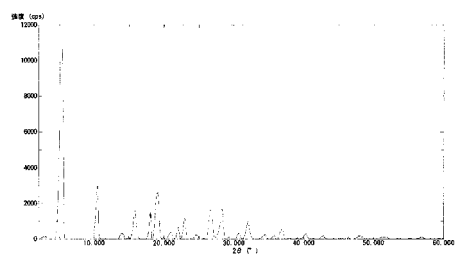
【図 10】



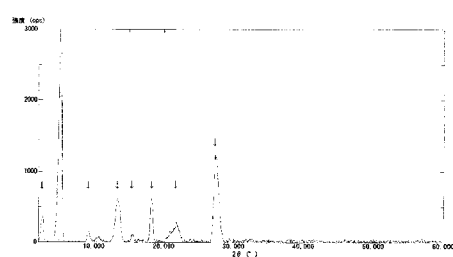
【図 8】



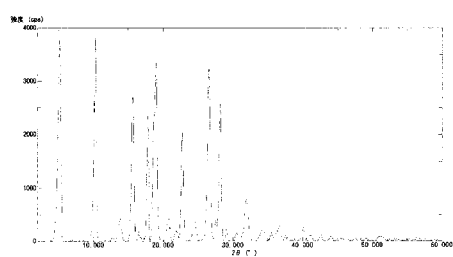
【図 11】



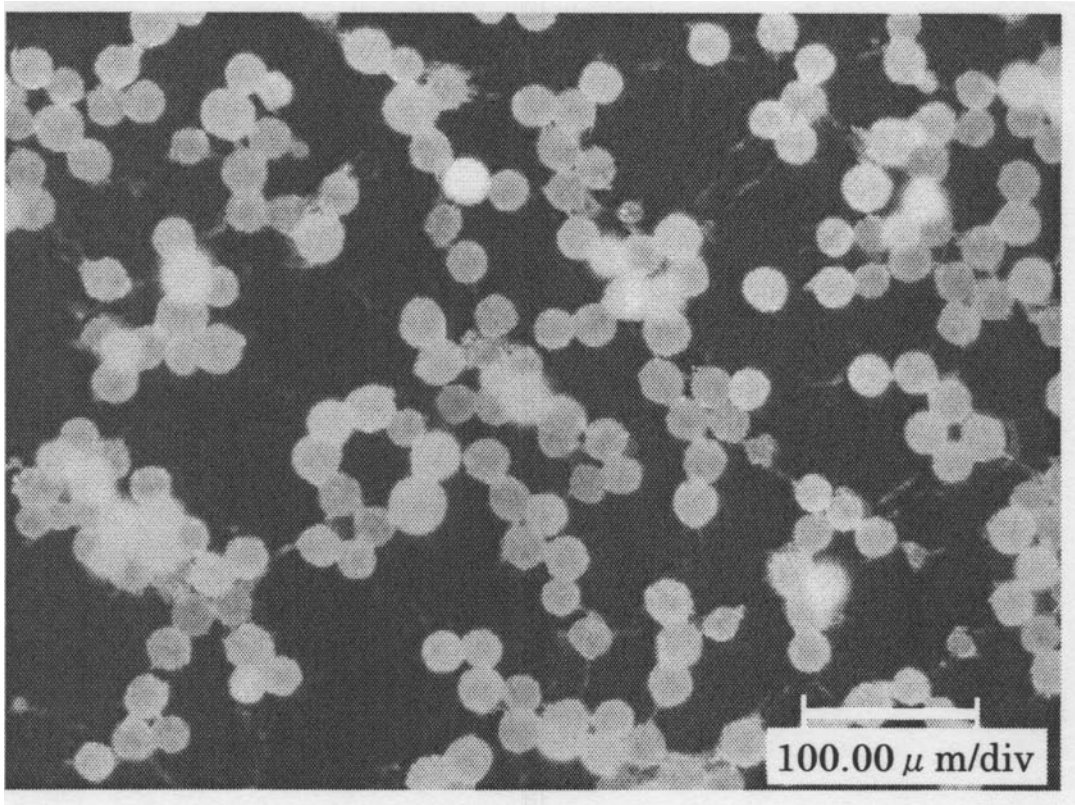
【図 9】



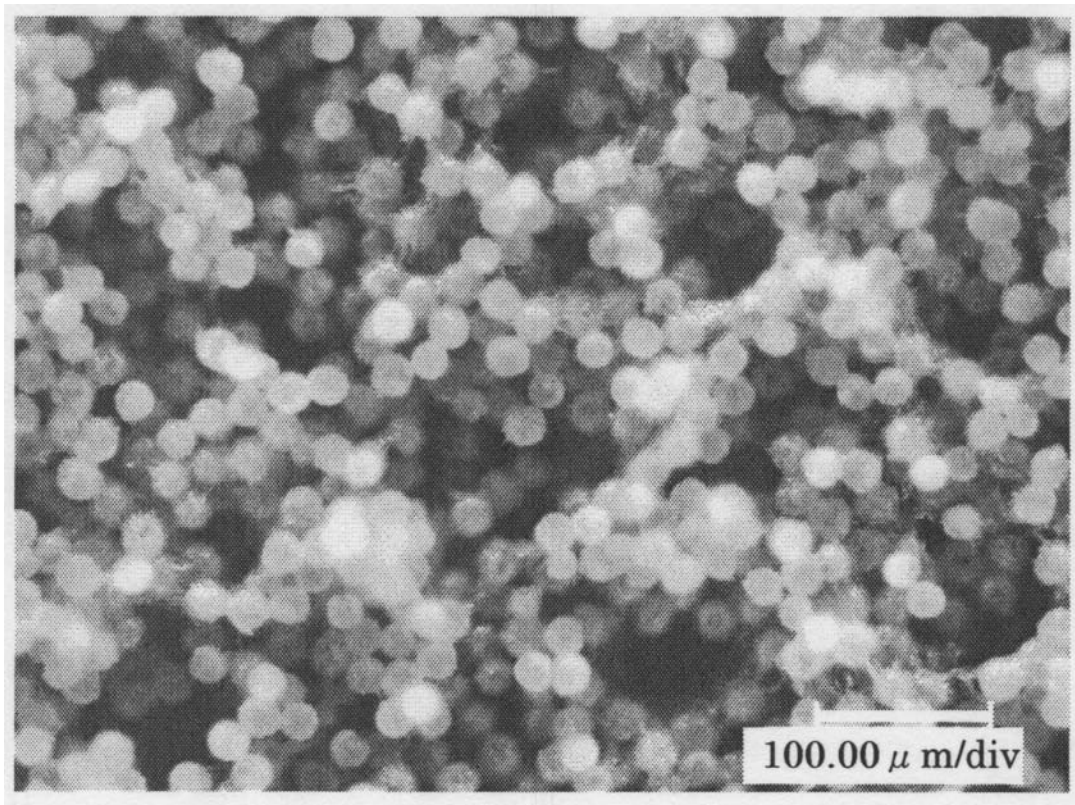
【図 12】



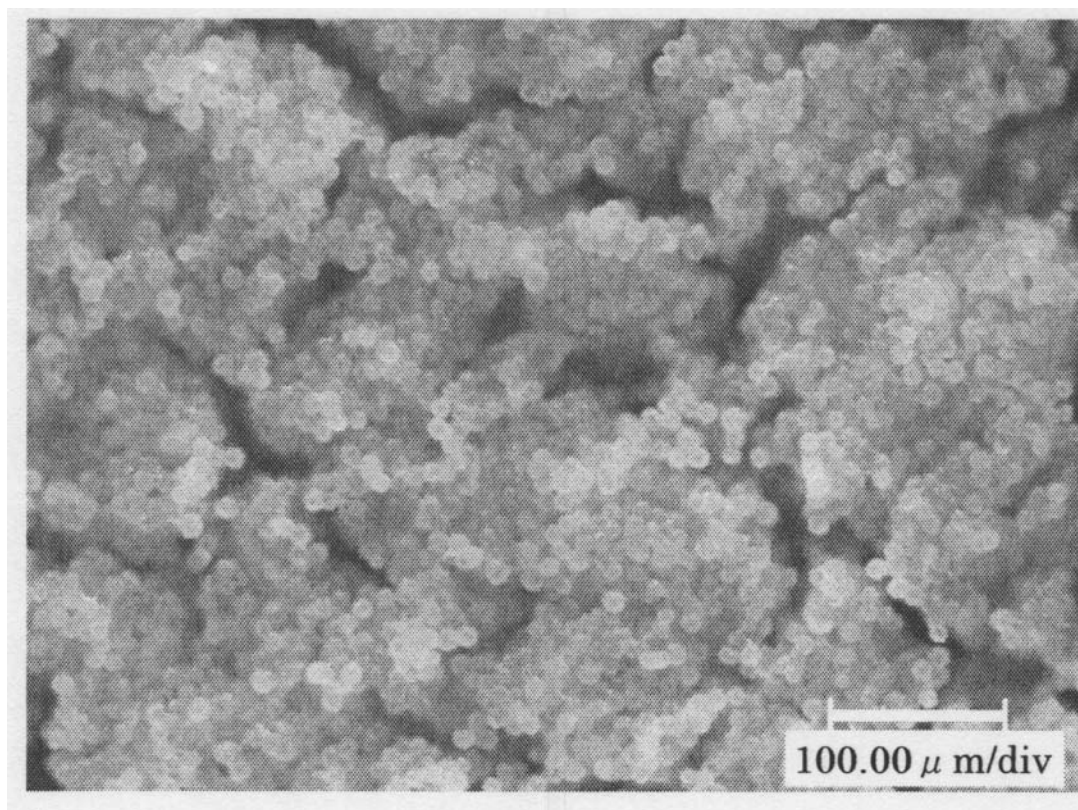
【図 1 3】



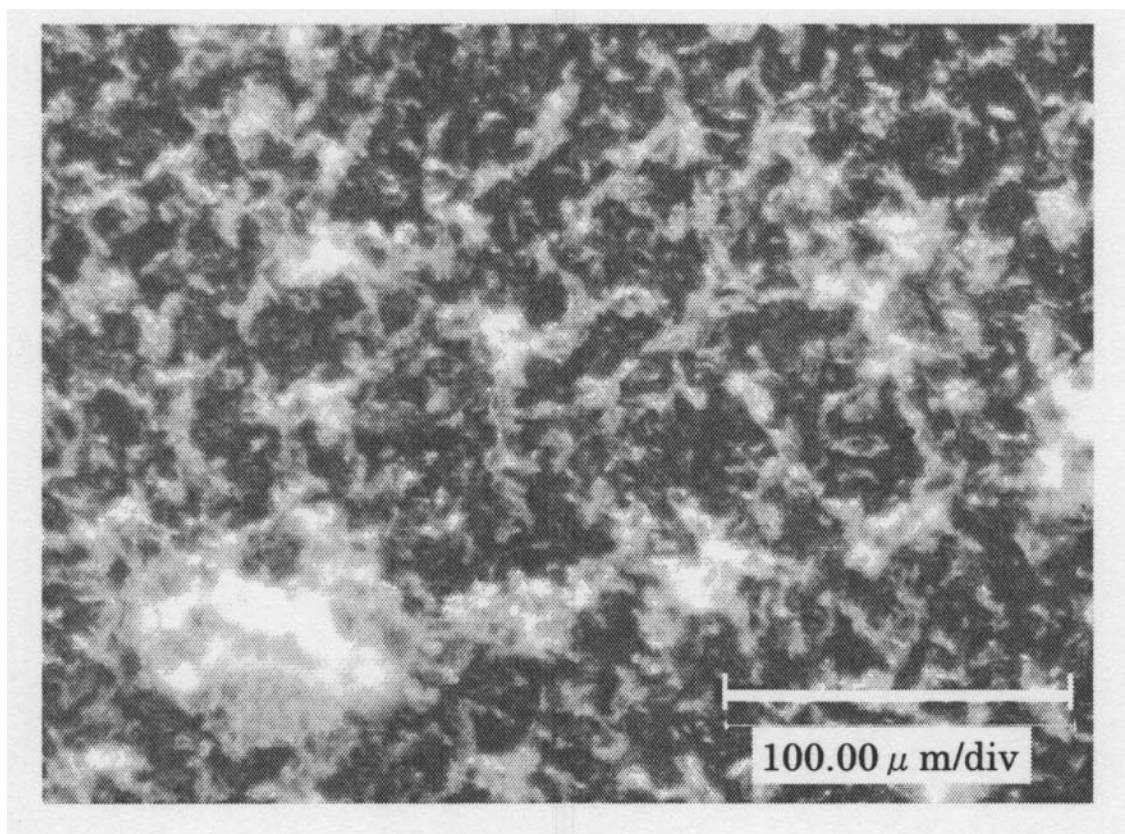
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】



【図 17】

