

## (12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2012年10月26日(26.10.2012)

(10) 国際公開番号

WO 2012/144613 A1

## (51) 国際特許分類:

*C07B 63/00* (2006.01) *A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01) *A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)  
*A61K 31/522* (2006.01) *A61P 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)  
*A61K 47/16* (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)

## (21) 国際出願番号:

PCT/JP2012/060749

## (22) 国際出願日:

2012年4月20日(20.04.2012)

## (25) 国際出願の言語:

日本語

## (26) 国際公開の言語:

日本語

## (30) 優先権データ:

特願 2011-096472 2011年4月22日(22.04.2011) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 後藤 晃範 (GOTO Akinori). 福田 守(FUKUDA Mamoru).

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号

虎ノ門イーストビルディング10階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## 添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COMPLEX CRYSTAL AND METHOD FOR SCREENING COMPLEX CRYSTAL

(54) 発明の名称: 複合体結晶の製造方法および複合体結晶のスクリーニング方法

(57) Abstract: The present invention relates to a method for producing a complex crystal comprising two or more different compounds, wherein the two or more different compounds are crystallized under a menthol melting condition, and a method for screening the complex crystal.

(57) 要約: 本発明は、2またはそれ以上の異なる化合物からなる複合体結晶の製造方法であって、2またはそれ以上の異なる化合物を、メントール溶融条件下において結晶化させる方法、および複合体結晶のスクリーニング方法に関する。

## 明 細 書

### 発明の名称 :

### 複合体結晶の製造方法および複合体結晶のスクリーニング方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、複合体結晶（塩の結晶または共結晶）の新規な結晶化方法に関する。特に、本発明は複合体結晶の製造方法及び複合体結晶のスクリーニング方法に関する。

### 背景技術

[0002] 最適な組成物、製剤、及び／又は固体状態相を同定することは薬学分野において重要である。例えば、活性な医薬成分化合物（Active Pharmaceutical Ingredients、API）は、単独で結晶化した際には、医薬組成物とした場合に、その安定性または溶解性等が適さない場合がある。その様な場合、APIと他の化合物とで複合体を形成させ結晶化させて複合体結晶（塩の結晶または共結晶）とすることにより、安定性または溶解性等の改善が試みられる。

[0003] 対象の化合物と他の化合物との複合体を形成させ結晶化させて複合体結晶とする方法としては、対象の化合物と他の化合物との塩を形成させ結晶化するという手段が第1選択肢である。また、「解離基をもたない中性化合物などの塩を形成できない化合物」、「塩を形成しても十分な改善効果がみられない化合物」、または「塩を形成すると物性が不適になる化合物」も存在する。そのような場合、対象の化合物と他の化合物との共結晶を形成するという手段が第2選択肢として挙げられる。

[0004] 通常、どのような化合物の組合せで適切な複合体結晶が得られるかについて予測することは難しい。特に共結晶は塩の結晶と異なり、どのような組合せで複合体を形成するかさえ予測が困難である。このような状況で最適な複合体結晶を見出すためには膨大な数の化合物の組合せを試行することになる。よって、簡便且つ迅速な複合体結晶のスクリーニング方法が求められる。

[0005] 共結晶のスクリーニング方法としては、様々な溶媒を用いて懸濁混合物を作成する方法（スラリー法）が知られている（非特許文献1）。また、溶媒に完全に溶解させることにより共結晶をスクリーニングする方法が知られている（特許文献1、2）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0006] 特許文献1：日本国特表2006-518713号公報

特許文献2：日本国特表2009-516705号公報

#### 非特許文献

[0007] 非特許文献1：N. Takata, K. Shiraki, R. Takano, Y. Hayashi, K. Terada, Cocrystal screening of stanolone and mestanolone using slurry crystallization, Cryst. Growth Des., 8, 3032-3037 (2008).

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 従来用いられていたスラリー法では、化合物の組合せ一組に対して、種々の溶媒を用いた検体を作成して共結晶をスクリーニングする必要があった。そのため、多数の化合物の組合せを同時に検証するには多大な労力が必要であった。また、特許文献1または2に記載の方法のように、完全に溶媒に溶解させる方法は、溶解性の高い溶媒を選択する必要があり、汎用性に乏しいものであった。

[0009] したがって、本発明は、汎用性に富み、簡便に且つ効率的に複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を調製する方法、また複合体結晶をスクリーニングするために適する方法を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、汎用性に富み、簡便に且つ効率的に複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を調製することができ、またスクリーニングするために適する方法について、鋭意研究を行った。その結果、APIおよび他の化合物と

メントールとを混合し、メントールを加熱溶融した後に蒸発させることにより、簡便に複合体結晶を形成する組合せを見つけられることを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は以下の発明を含む。

1. 2またはそれ以上の異なる化合物からなる複合体結晶の製造方法であって、該2またはそれ以上の異なる化合物を、メントールが加熱溶融する条件下において結晶化させる方法。
2. 以下の工程（i）および（ii）を含む、複合体結晶の製造方法。
  - (i) 2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる混合物を用意する工程  
(ii) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程
3. 以下の工程（I）および（II）を含む、複合体結晶のスクリーニング方法。
  - (I) それぞれ2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる複数組の混合物を用意する工程  
(II) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程
4. 2またはそれ以上の異なる化合物および水からなる複合体結晶を製造する方法であって、2またはそれ以上の異なる化合物を、加湿条件下且つメントールが加熱溶融する条件下において結晶化させる方法。
5. 加熱溶融したメントールを、その後蒸発させる工程を含む、前項1から4の何れか一に記載の方法。
6. 前記混合物に含まれる2またはそれ以上の異なる化合物の該混合物におけるそれぞれの含有量が等モル量である、前項1から5の何れか一に記載の方法。
7. 複合体結晶が共結晶である、前項1から6の何れか一に記載の方法。

## 発明の効果

[0012] 本発明の方法によれば、スラリー法のように1組の組合せに多種の溶媒を検討する必要もなく、また特許文献1や2のように溶解性の高い溶媒を選択

して完全に溶かすような煩雑な作業を必要とせず汎用性に富んでおり、少量のサンプルを用いて、かつ短期間で容易に、複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を製造することができ、複合体結晶を形成する化合物の組み合わせを多く見出すことができる。

### 発明を実施するための形態

- [0013] 本明細書中、「複合体結晶」とは2種またはそれ以上の化合物が一定の化学両論比で複合体を形成しているものの結晶であり、そのうち、化合物間に働く力がイオン結合であるものを「塩の結晶」、化合物間に働く力がイオン結合ではないものを「共結晶」という。
- [0014] 本明細書中、「ホスト化合物」とは他の化合物と複合体結晶を形成させたい化合物をいう。医薬品開発において、APIはホスト化合物にあたる。「ゲスト化合物」とは、ホスト化合物との複合体結晶を形成させるために添加する化合物をいう。ゲスト化合物としては、一般的に、例えば、カルボン酸類、アミド類およびアミノ酸類などが挙げられる。
- [0015] ここで、前記「カルボン酸類」とは、1つ以上のカルボキシル基を構造の中にもつものを意味する。具体的には、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、ソルビン酸、グリコール酸、リンゴ酸、乳酸、サリチル酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸および酒石酸など並びにその誘導体を挙げることができる。
- [0016] 前記「アミド類」とは、アミド構造を構造の中にもつものを意味する。具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオニアミド、ニコチニアミドおよびベンズアミドなど並びにその誘導体を挙げることができる。
- [0017] 前記「アミノ酸類」とは、1つ以上のカルボキシル基と1つ以上のアミノ基を構造の中にもつものを意味する。具体的には、例えば、グリシン、ロイシン、リシン、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、メチオニン、フェニルアラニンおよびトリプトファンなど並びにそれらの光学異性体または誘導体

が挙げられる。

[0018] 本明細書中に示される「メントール」とは、l-メントール、d-メントール若しくはdl-l-メントールの何れでも良く、またはl-メントールとd-メントールの任意の割合の混合物でもよい。入手の容易さという観点から、l-メントールが好ましい。

[0019] (複合体結晶化方法)

本発明の2またはそれ以上の異なる化合物（以下、「ホスト化合物とゲスト化合物」ともいう）からなる複合体結晶（塩の結晶または共結晶）の製造方法においては、該2またはそれ以上の異なる化合物を、メントールが加熱溶融する条件下において結晶化させることを特徴とする。

[0020] ホスト化合物およびゲスト化合物を、メントールが加熱溶融する条件下において結晶化させるためには、ホスト化合物およびゲスト化合物が、メントールが加熱溶融する条件下において混合されていればよい。具体的には、例えば、以下の(a)および(b)の方法が挙げられる。

(a) ホスト化合物およびゲスト化合物とメントールとを混合した後に、メントールが加熱溶融する条件として、メントールを加熱溶融させてホスト化合物およびゲスト化合物からなる化合物を結晶化させる方法

(b) ホスト化合物およびゲスト化合物と加熱溶融させたメントールとを混合することにより、ホスト化合物およびゲスト化合物からなる化合物を結晶化させる方法

[0021] 本発明の2またはそれ以上の異なる化合物からなる複合体結晶（塩の結晶または共結晶）の製造方法、および複合体結晶のスクリーニング方法は、以下の工程1および工程2を含む。

(工程1) 2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる混合物を用意する工程

(工程2) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程

[0022] すなわち、本発明の複合体結晶の製造方法は、(i) 2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる混合物を用意する工程、および(

i i ) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程を含む。

[0023] また、本発明の複合体結晶のスクリーニング方法は、(I) それぞれ 2 またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールを含む複数組の混合物を用意する工程、および (II) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程を含む。

[0024] なお、本発明の 2 またはそれ以上の異なる化合物からなる複合体結晶の製造方法、および複合体結晶のスクリーニング方法において、2 またはそれ以上の異なる化合物とメントールとの混合順序は特に限定されず、2 またはそれ以上の異なる化合物とメントールとを同時に混合してもよいし、あるいは、2 またはそれ以上の異なる化合物からなる混合物を用意し、該混合物にメントールを添加してもよい。

以下、工程 1 および工程 2 について説明する。

[0025] (工程 1) 2 またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる混合物を用意する工程

工程 1 は、複合体結晶化のための準備工程である。具体的には、例えば、まず、ホスト化合物とゲスト化合物とを混合する。ホスト化合物とゲスト化合物との量比は使用する化合物により適宜選択できる。ホスト化合物とゲスト化合物とがどのような化学量論比で複合体結晶を形成するか不明な場合、すなわち複合体結晶のスクリーニングを行う場合には、ホスト化合物およびゲスト化合物をそれぞれ等モル量用いることが好ましい。

[0026] 工程 1 において、ホスト化合物とゲスト化合物とを混合する際には、ホスト化合物およびゲスト化合物からなる混合物の量が 10 g 程度以下である場合には、乳鉢を用いることができる。特に結晶のスクリーニングに用いる際には、該混合物の量が 10 mg 以下でもよいため、その場合はめのう乳鉢を用いることが好ましい。

[0027] なお、ホスト化合物及びゲスト化合物の粒子径が非常に大きいと、両者の接触頻度が低くなる。そのような場合は、混合する際にホスト化合物及びゲスト化合物を粉碎し、両者の接触頻度を高めておくことが好ましい。

- [0028] 本発明の複合体結晶（塩の結晶または共結晶）のスクリーニング方法においてホスト化合物がAPIである場合、できるだけ少量のAPIを用いてゲスト化合物と複合体結晶を形成するか否かを検討することが好ましい。
- [0029] 具体的な方法としては、例えば、96穴マイクロプレートのような器具を用いて実験すれば、少量のAPIを同時に処理でき、且つ、そのまま粉末X線回折測定ができるため、サンプルのロスが少なく、前処理も簡便である。
- [0030] 次に、ホスト化合物とゲスト化合物からなる混合物とメントールとを混合する。通常、ホスト化合物とゲスト化合物を量り取って混合し、一定量量り取った当該混合物にメントールを加えて攪拌することにより混合することが好ましい。
- [0031] 工程1において、ホスト化合物およびゲスト化合物に加えるメントールの量は、適宜選択することが可能であるが、ホスト化合物およびゲスト化合物の質量の合計に対する質量比で20%～200%であることが好ましく、更に50～150%とすることが好ましく、より好ましくは100%である。
- [0032] (工程2) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程  
工程2は、工程1においてホスト化合物とゲスト化合物、およびメントールからなる混合物に含まれるメントールを加熱溶融させて、ホスト化合物およびゲスト化合物からなる複合体結晶を得る工程である。
- [0033] メントールを加熱溶融させる加熱温度は、ホスト化合物およびゲスト化合物の種類により適宜変更することが好ましいが、両化合物が加熱により物理的又は化学的变化を起こさない場合は、80～100°Cが好ましい。
- [0034] ホスト化合物またはゲスト化合物が加熱により変化を起こす可能性がある場合は、事前に熱に対する安定性を確かめておくことが好ましい。
- [0035] メントールを加熱溶融させる際に加湿条件下で加熱することにより、2またはそれ以上の異なる化合物および水からなる複合体（水和物）の結晶を製造することができる。例えば、80°C／90%RH雰囲気下で加熱することにより水和物の結晶を見出すことが可能である。
- [0036] 本明細書中に示される「加湿条件下」とは、恒温恒湿器のように調湿しな

がら加温できる装置を用いて作り出された、メントールを除去するために必要な加温条件において高い相対湿度の環境条件をいう。

- [0037] 加湿条件下は、加温する温度における相対湿度が60～100%の範囲であることが好ましく、より好ましくは70～95%の範囲であるが、対象とする化合物（ホスト化合物およびゲスト化合物）により水和物を形成する相対湿度が異なると考えられるため、適宜調整することが好ましい。具体的には、例えば、80°C／90%RH雰囲気のような環境条件をいう。
- [0038] ホスト化合物とゲスト化合物とが複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を形成したか否かについては、粉末X線回折測定または熱分析を実施することにより判断することができる。
- [0039] ホスト化合物とゲスト化合物とが複合体結晶を形成したか否かを粉末X線回折測定により判断する場合は、ホスト化合物又はゲスト化合物の回折ピークと、複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を形成した場合の回折ピークを比較する。
- [0040] ホスト化合物又はゲスト化合物の回折ピークがない位置に回折ピークが認められた場合は新たな結晶構造を形成していることを示すため、ホスト化合物およびゲスト化合物からなる複合体結晶（塩の結晶または共結晶）が形成されている可能性がある。
- [0041] ホスト化合物とゲスト化合物とが複合体結晶を形成したか否かを熱分析を実施することにより判断する場合は、ホスト化合物又はゲスト化合物の融点以外の新たな融点が確認された場合、ホスト化合物およびゲスト化合物からなる複合体結晶（塩の結晶または共結晶）が形成されている可能性がある。
- [0042] ただし、粉末X線回折測定または熱分析を実施することによりホスト化合物とゲスト化合物とが複合体結晶を形成したか否かを判断する場合は、ホスト化合物及びゲスト化合物の結晶多形又は擬似結晶多形も考慮に入れることが好ましい。
- [0043] なお、複合体結晶（塩の結晶または共結晶）の形成は、必ずしもホスト化合物：ゲスト化合物が化学量論比で1：1となるわけではなく、2：1また

は3：1など様々な比率で結晶を形成する可能性がある。

- [0044] このとき、仮にホスト化合物：ゲスト化合物=2：1の結晶を形成する組み合わせであったとしても、複合体結晶を形成して余分なゲスト化合物が混合物として残存するだけであるため、ホスト化合物又はゲスト化合物由来の回折ピークを差し引くことで、複合体結晶（塩の結晶または共結晶）由来のピークを確認することができる。
- [0045] また、ホスト化合物とゲスト化合物とが複合体結晶が形成したか否かの確認に併せて、複合体結晶の純度を確認することにより、使用した化合物が分解していないことを確認しておくことが好ましい。
- [0046] 本発明の複合体結晶の製造方法および複合体結晶のスクリーニング方法において、加熱溶融させたメントールは、さらに加熱して蒸発させることができる。メントールを蒸発させる場合の加熱温度は、ホスト化合物及びゲスト化合物の種類により適宜変更することが好ましいが、加熱溶融する際の温度と同一の温度で行うことができる。

## 実施例

- [0047] 以下、本発明を具体的な実施例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- [0048] (実施例1)
- テオフィリン及びテオフィリンと等モル量の表1に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末10mgを試験管に量り取り、めのう乳鉢で粉碎した1-メントールを10mg添加し、1分間ボルテックスミキサーを用いて激しく攪拌した。その後、得られたテオフィリン、ゲスト化合物および1-メントールの混合末を80℃のオーブンで4時間加熱し、得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表2に示す。

- [0049] (比較例1-1)

テオフィリン3mg(0.0167mmol)及びテオフィリンと等モル

量 (0. 0167 mmol) の表1に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、水を60 μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表2に、詳細な結果を表3に示す。

[0050] (比較例1-2)

テオフィリン3mg (0. 0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0. 0167 mmol) の表1に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、エタノールを60 μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表2に、詳細な結果を表3に示す。

[0051] (比較例1-3)

テオフィリン3mg (0. 0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0. 0167 mmol) の表1に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、テトラヒドロフランを60 μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表2に、詳細な結果を表3に示す。

[0052] (比較例1-4)

テオフィリン3mg (0. 0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0. 0167 mmol) の表1に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、トルエンを60 μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表2に、詳細な結果を表3に示す。

[0053] (比較例1-5)

テオフィリン3mg (0. 0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0. 0167 mmol) の表1に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、酢酸エチルを60 μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表2に、詳細な結果を表3に示す。

## [0054] (比較例 1 – 6)

テオフィリン 3 mg (0.0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0.0167 mmol) の表 1 に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、アセトンを 60 μL 加えた。これを室温で 7 日間振とうし、得られた残渣について粉末 X 線回折測定した。結果のまとめを表 2 に、詳細な結果を表 3 に示す。

## [0055] (比較例 2)

テオフィリン 3 mg (0.0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0.0167 mmol) の表 1 に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。得られた固体について粉末 X 線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表 2 に示す。

## [0056] (比較例 3)

テオフィリン 3 mg (0.0167 mmol) 及びテオフィリンと等モル量 (0.0167 mmol) の表 1 に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末 10 mg を試験管に計り取り、80 °C のオーブンで 4 時間加熱し、得られた固体について粉末 X 線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表 2 に示す。

## [0057] [表1]

- ・安息香酸
- ・ソルビン酸
- ・シュウ酸
- ・マレイン酸
- ・グルタル酸
- ・クエン酸
- ・ニコチンアミド
- ・サッカリント
- ・ベンズアミド
- ・グリシン
- ・L-ロイシン
- ・L (+)-アルギニン
- ・エタンジスルホン酸

[0058] [表2]

ゲスト化合物	実施例1	比較例1*	比較例2	比較例3
安息香酸	○	×	×	△
ソルビン酸	△	○	×	△
シュウ酸	△	○	△	×
マレイン酸	○	○	×	△
グルタル酸	○	×	×	△
クエン酸	○	○	×	△
ニコチンアミド	○	○	×	×
サッカリン	○	○	×	×
ベンズアミド	○	○	×	×
グリシン	×	×	×	×
L-ロイシン	×	×	×	×
L (+) -アルギニン	×	○	×	×
エタンジスルホン酸	○	○	○	○

[0059] ○：完全に共結晶を形成した

△：共結晶とホスト化合物又はゲスト化合物との混合物であった。

×：共結晶を形成しなかった（ホスト化合物とゲスト化合物の混合物であった）。

\*：比較例1-1～1-6のうちいずれかで共結晶を形成したものについては○とした

[0060] [表3]

ゲスト化合物	比較例 1-1	比較例 1-2	比較例 1-3	比較例 1-4	比較例 1-5	比較例 1-6
安息香酸	×	×	×	×	×	×
ソルビン酸	×	×	×	○	○	×
シュウ酸	×	×	○	×	○	○
マレイン酸	×	×	×	○	○	×
グルタル酸	×	×	×	×	×	×
クエン酸	×	×	×	×	○	×
ニコチンアミド	×	△	△	○	○	○
サッカリン	×	○	×	×	○	×
ベンズアミド	○	×	×	×	×	×
グリシン	×	×	×	×	×	×
L-ロイシン	×	×	×	×	×	×
L (+) -アルギニン	○	×	×	×	×	×
エタンジスルホン酸	×	○	○	○	○	○

[0061] ○：完全に共結晶を形成した。

△：共結晶とホスト化合物又はゲスト化合物の混合物であった。

×：共結晶を形成しなかった（ホスト化合物とゲスト化合物の混合物であった）。

[0062] 表2に示すように、実施例1は、従来の共結晶化方法である、スラリー法（比較例1－1～1－6）、混合粉碎法（比較例2）、加熱法（比較例3）と比較して、最も高い確率で共結晶が形成された。なお、テオフィリンとL(+)-アルギニンの共結晶については、比較例1－1では見出すことができたが、実施例1では見出すことができなかった。

[0063] (実施例2)

カルバマゼピン及びカルバマゼピンと等モル量の表4に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末10mgを試験管に量り取り、めのう乳鉢で粉碎した1-メントールを10mgを添加し、1分間ボルテックスミキサーを用いて激しく攪拌した。その後、得られたカルバマゼピン、ゲスト化合物および1-メントールの混合末を80℃のオーブンで10時間加熱し、得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表5に示す。

[0064] (比較例4－1)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、水を60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な結果を表6に示す。

[0065] (比較例4－2)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、エタノールを60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な

結果を表6に示す。

[0066] (比較例4-3)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、テトラヒドロフランを60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な結果を表6に示す。

[0067] (比較例4-4)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、トルエンを60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な結果を表6に示す。

[0068] (比較例4-5)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、酢酸エチルを60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な結果を表6に示す。

[0069] (比較例4-6)

カルバマゼピン3mg(0.0127mmol)及びカルバマゼピンと等モル量(0.0127mmol)の表4に示すゲスト化合物をガラス容器に量り取り、アセトンを60μL加えた。これを室温で7日間振とうし、得られた残渣について粉末X線回折測定した。結果のまとめを表5に、詳細な結果を表6に示す。

[0070] (比較例5)

カルバマゼピン及びカルバマゼピンと等モル量の表4に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程

大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表5に示す。

[0071] (比較例6)

カルバマゼピン及びカルバマゼピンと等モル量の表4に示すゲスト化合物を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいものについては、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末10mgを試験管に計り取り、80°Cのオーブンで4時間加熱し、得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表5に示す。

[0072] [表4]

- ・安息香酸
- ・ソルビン酸
- ・シュウ酸
- ・マレイン酸
- ・グルタル酸
- ・クエン酸
- ・ニコチニアミド
- ・サッカリン
- ・ベンズアミド
- ・グリシン
- ・L-ロイシン
- ・L (+) -アルギニン
- ・エタンジスルホン酸
- ・マロン酸

[0073] [表5]

ゲスト化合物	実施例2	比較例4*	比較例5	比較例6
安息香酸	○	×	×	△
ソルビン酸	○	×	×	△
シュウ酸	○	○	×	△
マレイン酸	○	○	×	×
グルタル酸	○	×	×	△
クエン酸	△	×	×	△
ニコチニアミド	○	○	×	△
サッカリン	○	○	×	×
ベンズアミド	○	○	×	△
グリシン	×	×	×	×
L-ロイシン	×	×	×	×
L (+) -アルギニン	×	×	×	×
エタンジスルホン酸	○	○	×	△
マロン酸	○	○	×	△

[0074] ○：完全に共結晶を形成した。

△：共結晶とホスト化合物又はゲスト化合物の混合物であった。

×：共結晶を形成しなかった（ホスト化合物とゲスト化合物の混合物であった）

\*：比較例4-1～4-6のうちいずれかで共結晶を形成したものについては○とした。

[0075] [表6]

ゲスト化合物	比較例 4-1	比較例 4-2	比較例 4-3	比較例 4-4	比較例 4-5	比較例 4-6
安息香酸	×	×	—	×	×	×
ソルビン酸	×	×	—	×	×	×
ショウ酸	×	×	—	△	○	×
マレイン酸	○	○	○	○	○	×
グルタル酸	×	×	—	×	×	×
クエン酸	×	×	—	×	—	×
ニコチンアミド	×	○	○	○	○	△
サッカリン	×	○	—	○	○	△
ベンズアミド	△	○	○	○	○	×
グリシン	×	×	—	×	×	×
L-ロイシン	×	×	—	×	×	×
L-(+)-アルギニン	×	×	—	×	×	×
エタンジスルホン酸	×	○	○	○	○	○
マロン酸	×	×	—	△	○	×

[0076] ○：完全に共結晶を形成した。

△：共結晶とホスト化合物又はゲスト化合物の混合物であった。

×：共結晶を形成しなかった（ホスト化合物とゲスト化合物の混合物であった）。

—：残渣が得られなかった。

[0077] 表5に示すように、実施例2は、従来の共結晶化方法である、スラリー法（比較例4）、混合粉碎法（比較例5）、加熱法（比較例6）と比較して、最も高い確率で共結晶を見出すことが可能であった。実施例1および実施例2の結果を併せて考えると、ホスト化合物およびゲスト化合物に1-メントールを加えて加熱する手法は共結晶のスクリーニング法として有用な1つの手法であると考えられる。

## [0078] (実施例3)

テオフィリン約30mg (0.167mmol) 及びL (+)-アルギニン約29mg (0.167mmol) を量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいため、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末15mgを試験管に量り取り、めのう乳鉢で粉碎したメントールを15mg添加し、1分間ボルテックスミキサーを用いて激しく攪拌した。その後、得られたテオフィリン、L (+)-アルギニンおよびメントールの混合物を80°C/90%RHの恒温恒湿器で6及び21時間加熱し、得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表7に示す。

## [0079] (比較例7)

テオフィリン約30mg (0.167mmol) 及びL (+)-アルギニン約29 (0.167mmol) を試験管に量り取り、めのう乳鉢で混合した。このとき、粒子が目視で判別できる程大きいため、めのう乳鉢上で粉碎した。この混合末15mgを試験管に量り取り、80°C/90%RHの恒温恒湿器で6及び21時間加熱し、得られた固体について粉末X線回折測定及び熱分析を実施した。結果を表7に示す。

## [0080] [表7]

ゲスト化合物	実施例3		比較例7	
	6時間加熱	21時間加熱	6時間加熱	21時間加熱
L (+)-アルギニン	○	○	○	○

[0081] ○：完全に共結晶を形成した。

△：共結晶とホスト化合物又はゲスト化合物の混合物であった。

×：共結晶を形成しなかった（ホスト化合物とゲスト化合物の混合物であった）。

[0082] 実施例3において、6時間加熱した検体は、粉末X線回折測定及び熱分析の結果からメントールが残存していることが判明したが、21時間加熱した検体についてはメントールの残存がないことが確認できた。

[0083] 実施例3および比較例7において、得られた粉末X線回折パターンは、比

較例 1－1 で得られたものと一致した。また、熱分析の結果から 160℃までに約 9% の減量を認め、この減量は結晶水に由来するものであると考えられた。よってテオフィリンと L(+)－アルギニンの共結晶は水和物だと考えられる。計算すると、テオフィリン : L(+)－アルギニン : 水の化学量論比は 1 : 1 : 1 であった。

[0084] 以上より、本発明の方法において、加湿条件下で加温することによりメントールを除くことができ、さらに共結晶の水和物を見出すことが可能であると考えられる。

### 産業上の利用可能性

[0085] 本発明の複合体結晶の製造方法によれば、医薬品原料として使用できる複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を、迅速に、簡便に且つ効率的に製造することができる。また、本発明の複合体結晶のスクリーニング方法によれば、安定な複合体結晶（塩の結晶または共結晶）を探索することができるため、産業上有用である。

[0086] 本発明を特定の態様を用いて詳細に説明したが、本発明の意図と範囲を離れることなく様々な変更および変形が可能であることは、当業者にとって明らかである。なお本出願は、2011年4月22日付で出願された日本特許出願（特願2011-096472）に基づいており、その全体が引用により援用される。

## 請求の範囲

- [請求項1] 2またはそれ以上の異なる化合物からなる複合体結晶の製造方法であって、該2またはそれ以上の異なる化合物を、メントールが加熱溶融する条件下において結晶化させる方法。
- [請求項2] 以下の工程（i）および（ii）を含む、複合体結晶の製造方法。  
(i) 2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる混合物を用意する工程  
(ii) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程
- [請求項3] 以下の工程（I）および（II）を含む、複合体結晶のスクリーニング方法。  
(I) それぞれ2またはそれ以上の異なる化合物、およびメントールからなる複数組の混合物を用意する工程  
(II) 前記混合物に含まれるメントールを加熱溶融する工程
- [請求項4] 2またはそれ以上の異なる化合物および水からなる複合体結晶を製造する方法であって、2またはそれ以上の異なる化合物を、加湿条件下且つメントールが加熱溶融する条件下において結晶化させる方法。
- [請求項5] 加熱溶融したメントールを、その後蒸発させる工程を含む、請求項1から4の何れか一項に記載の方法。
- [請求項6] 前記混合物に含まれる2またはそれ以上の異なる化合物の該混合物におけるそれぞれの含有量が等モル量である、請求項1から5の何れか一項に記載の方法。
- [請求項7] 複合体結晶が共結晶である、請求項1から6の何れか一項に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/060749

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

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)

C07B63/00, A61K9/14, A61K9/20, A61K31/522, A61K31/55, A61K47/12, A61K47/16, A61K47/20, A61K47/22, A61P7/10, A61P9/08, A61P11/06, A61P11/08, A61P25/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Phys. Chem. B, 2010, Vol.114, p.5420-5426,	1, 6-7
Y	page 5420, right column, 9th line from the bottom	2-3
Y	JP 2006-518713 A (S.S.C.I., Inc.), 17 August 2006 (17.08.2006), claims; paragraphs [0002], [0027], [0041]; tables 2 to 5 & US 2004/0176335 A1 & US 2009/0281195 A1 & WO 2004/064762 A2	2-3
A	JP 2010-539072 A (BASF SE), 18 December 2010 (18.12.2010), claims; paragraph [0004] & US 2010/0206712 A1 & EP 2036875 A1 & WO 2009/033870 A1	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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  
28 May, 2012 (28.05.12)

Date of mailing of the international search report  
05 June, 2012 (05.06.12)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/060749

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07B63/00(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)n, A61K9/20(2006.01)n,  
A61K31/522(2006.01)n, A61K31/55(2006.01)n, A61K47/12(2006.01)n,  
A61K47/16(2006.01)n, A61K47/20(2006.01)n, A61K47/22(2006.01)n,  
A61P7/10(2006.01)n, A61P9/08(2006.01)n, A61P11/06(2006.01)n,  
A61P11/08(2006.01)n, A61P25/08(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07B63/00, A61K9/14, A61K9/20, A61K31/522, A61K31/55, A61K47/12, A61K47/16, A61K47/20, A61K47/22, A61P7/10, A61P9/08, A61P11/06, A61P11/08, A61P25/08

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	J. Phys. Chem. B, 2010, Vol. 114, p. 5420-5426, 第5420頁右欄下9行	1、6-7 2-3
Y	JP 2006-518713 A (エス エス シー アイ インコーポレイテッド) 2006.08.17, 請求の範囲、段落【0002】、【0027】、【0041】、表2-5 & US 2004/0176335 A1 & US 2009/0281195 A1 & WO 2004/064762 A2	2-3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28.05.2012	国際調査報告の発送日 05.06.2012
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官(権限のある職員) 岩井 好子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443 4H 4160

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-539072 A (ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア) 2010.12.18, 請求の範囲、段落【0004】 & US 2010/0206712 A1 & EP 2036875 A1 & WO 2009/033870 A1	1 - 7

## 発明の属する分野の分類

C07B63/00(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)n, A61K9/20(2006.01)n, A61K31/522(2006.01)n,  
A61K31/55(2006.01)n, A61K47/12(2006.01)n, A61K47/16(2006.01)n, A61K47/20(2006.01)n,  
A61K47/22(2006.01)n, A61P7/10(2006.01)n, A61P9/08(2006.01)n, A61P11/06(2006.01)n,  
A61P11/08(2006.01)n, A61P25/08(2006.01)n