

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7534418号  
(P7534418)

(45)発行日 令和6年8月14日(2024.8.14)

(24)登録日 令和6年8月5日(2024.8.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/48 (2006.01)

C 0 7 D 215/48

C S P

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 6 (全29頁)

(21)出願番号 特願2022-543726(P2022-543726)

(86)(22)出願日 令和3年3月16日(2021.3.16)

(65)公表番号 特表2023-512621(P2023-512621  
A)

(43)公表日 令和5年3月28日(2023.3.28)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/081023

(87)国際公開番号 WO2021/143954

(87)国際公開日 令和3年7月22日(2021.7.22)

審査請求日 令和4年7月19日(2022.7.19)

(31)優先権主張番号 202010063033.6

(32)優先日 令和2年1月19日(2020.1.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 517221354

重慶医薬工業研究院有限責任公司  
中華人民共和國400061重慶市南岸  
区塗山路565号

(73)特許権者 521412559

重慶薬友製薬有限責任公司  
YAOPHARMA CO., LTD.  
中華人民共和國、401121、重慶  
市渝北区人和鎮星光大道10  
0号

(74)代理人 110000338

弁理士法人 HARAKENZO WOR  
LD PATENT & TRADEMA  
RK

(72)発明者 賀帥

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フルバチニブ又はそのメタンスルホン酸塩の結晶形およびその製造方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

粉末X線回折パターンが $6.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.38 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有する、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶II I。

## 【請求項2】

さらに、粉末X線回折パターンが $10.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.91 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.98 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークをさらに有する、請求項1に記載の結晶II I。

## 【請求項3】

請求項1又は2に記載のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶II Iを製造する方法であって、

メタンスルホン酸フルバチニブをエタノールと混合して混合液を得、前記混合液を温度が20 - 65の条件下で攪拌し、ろ過して固体を得、前記固体を乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶II Iを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶II Iの製造方法。

## 【請求項4】

前記混合液は、20 - 30で少なくとも16時間、又は30 - 65で1 - 4時間、攪拌する、請求項3に記載のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶II Iの製造方法。

10

20

## 【請求項 5】

請求項 1 又は 2 に記載のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶 I I I と、薬学的に許容される添加物とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 6】

腫瘍を治療するための薬剤として使用するための、請求項 5 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 〔相互参照〕

本願は、2020年1月19日に中国特許庁へ出願された、出願番号202010063033.6、発明の名称「フルバチニブ又はそのメタンスルホン酸塩の結晶形およびその製造方法」の中国特許出願の優先権を主張し、その全内容を援用により本願に組み込まれる。

10

## 【0002】

## 〔技術分野〕

本発明は、医薬品化学分野に関し、特に、フルバチニブ又はそのメタンスルホン酸塩の結晶形およびその製造方法に関する。

## 【0003】

## 〔背景技術〕

肝臓癌は、中国でよく見られる悪性腫瘍であり、2017版の国家がんセンターが発表したデータによると、2013年に中国で36.2万の新しい肝臓癌の症例が発生し、発生率が全国第3位になり、また、肝臓癌による死亡者数は31.6万人に達し、第2位になった。肝細胞癌(HCC)は、潜行性発症であり、初期症状が明らかではないから、ほとんどの患者が受診したときに手術の機会も失っており、手術、介入療法または化学療法のいずれかが肝臓癌への治療効果がまだあまり満足のいくものではなく、現在の肝臓癌の5年生存率が非常に低い。

20

## 【0004】

科学技術の発展に伴い、標的薬による薬物治療HCCは必要に応じて現れてきた。現在、肝臓癌に対する標的薬物には、主に表皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)拮抗薬、マルチキナーゼ阻害剤、PI3K/Akt/mTORシグナル経路、肝細胞増殖因子受容体(Met)阻害剤、TGF受容体阻害剤などが含まれる。現在、承認されている標的TKI薬としては、主にソラフェニブ、レンバチニブ及びレゴラフェニブなどである。従って、治療薬は非常に限られている。

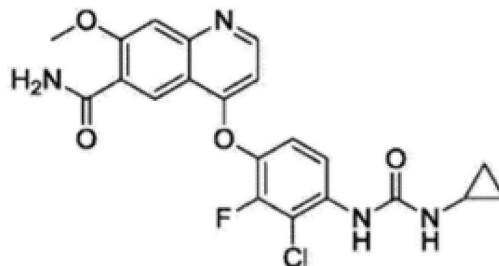
30

## 【0005】

CN109134365には、VEGFR1~3型、線維芽細胞増殖因子受容体1~3型、RET、Kit及びPDGFRの複数のターゲットに作用する活性化合物又は薬用塩が開示されており、その化学構造式は下記の式Iで示される。

## 【0006】

## 【化1】



I

40

## 【0007】

化学名：4-(2-フルオロ-3クロロ-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、薬名：フルバチニブ(f1

50

uvatinib)。この化合物は活性が強く、肝臓や腎臓などの腫瘍のある患者に潜在的な新しい治療オプションを提供する。

【0008】

しかし、本発明者は、研究により、フルバチニブの遊離塩基体であれ、その薬用塩であれ、特にそのメタンスルホン酸塩は、多結晶形態を有し、異なる結晶形が例えば安定性、溶解性、創薬可能性などの点で全て異なるという多形性の性質を示すので、薬物の品質管理に大きな影響を及ぼすことが見出した。従って、安定的かつ創薬可能性の良い結晶形を開発することが非常に必要である。

【0009】

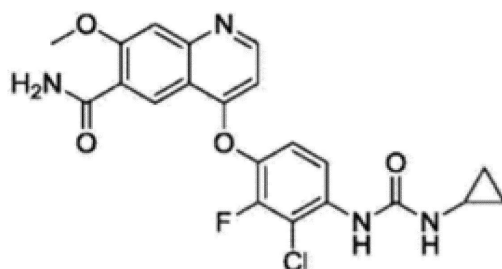
〔発明の概要〕

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明は、4-(2-フルオロ-3-クロロ-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(式Iで示されるフルバチニブ(fluvatinib))又はそのメタンスルホン酸塩の結晶形を提供することを目的とする。

【0010】

〔化2〕



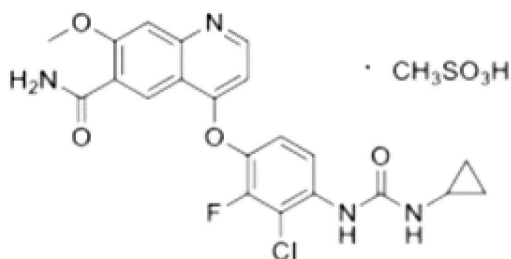
I

【0011】

前記フルバチニブのメタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸フルバチニブ、フルバチニブメシレート(fluvatinib mesylate)とも呼ばれ、いずれも同一の化合物を指す。)は、下記の式IIで示される化合物であり、

【0012】

〔化3〕



II

【0013】

。

【0014】

本発明は、粉末X線回折パターンが $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.25 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有し、さらに、粉末X線回折パターンが $8.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.36 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.08 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有する、フルバチニブの結晶形を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0015】

本発明は、粉末X線回折パターンが $9.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 及び $23.07 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有し、さらに、粉末X線回折パターンが $10.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.60 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.74 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的なピークを有する、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

## 【0016】

本発明は、粉末X線回折パターンが図7に示すような特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

10

## 【0017】

本発明は、粉末X線回折パターンが $6.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.38 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。さらに、その粉末X線回折パターンが $10.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.91 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.78 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.98 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有する。

## 【0018】

本発明は、粉末X線回折パターンが図11に示すような特徴的なピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

20

## 【0019】

本発明は、粉末X線回折パターンが図12に示すような特徴的なピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

## 【0020】

本発明は、粉末X線回折パターンが図13に示すような特徴的なピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

## 【0021】

本発明は、粉末X線回折パターンが図14に示すような特徴的なピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を提供する。

30

## 【0022】

別の態様では、本発明は、メタンスルホン酸フルバチニブを有機溶剤と混合し、混合液を温度が $20^\circ$ を超える条件下で攪拌し、ろ過し、得られた固体を乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形の製造方法を提供する。

## 【0023】

好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記温度が $20^\circ$ を超えて $70^\circ$ 未満である。

## 【0024】

好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記攪拌は、攪拌時間が少なくとも1時間である。

40

## 【0025】

好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記攪拌時間が2～48時間である。

## 【0026】

好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記温度が $20^\circ \sim 30^\circ$ である。

## 【0027】

好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記有機溶剤は、メタノール、エタノール、アセトン、THF、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトニトリル、シクロヘキサン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン及びそれらの任意

50

の組み合わせの混合溶剤からなる群より選択される。

【0028】

より好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記有機溶剤がエタノールである。

【0029】

より好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記温度が20～30、攪拌時間が少なくとも2時間又は少なくとも12時間、又は少なくとも16時間、又は少なくとも24時間、又は48時間である。

【0030】

より好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記温度が30を超えて70未満、攪拌時間が1～3時間である。

10

【0031】

より好ましくは、上記の本発明に係る方法では、前記温度が20～30であり、攪拌時間が1～2時間である。

【0032】

より好ましくは、上記のいずれかの本発明による方法では、有機溶剤がエタノールである。

【0033】

より好ましくは、任意に選択で、上記の本発明に係る方法では、前記有機溶剤は、水を含む混合溶剤であってもよく、好ましくは、エタノールと水又はTHFと水の混合溶剤であってもよい。

20

【0034】

上記の本発明に係る方法では、プロセスを制御することにより異なるメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形態を得ることができる。

【0035】

いくつかの実施形態においては、以下の実施形態も提供される。

【0036】

一実施形態では、本発明に係るフルバチニブの結晶形Iは、粉末X線回折パターンが $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.25 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有することを特徴とする。

【0037】

さらに、前記のフルバチニブの結晶形Iは、粉末X線回折パターンが $8.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.42 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.36 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.08 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有する。

30

【0038】

好ましくは、前記のフルバチニブの結晶形Iは、粉末X線回折パターンが図1に示すような特徴的な回折ピークを有する。

【0039】

いくつかの実施形態においては、本発明は、フルバチニブを有機溶剤に溶解して懸濁液を形成し、攪拌し、ろ過して結晶形Iを得ることを含む、フルバチニブの結晶形Iの製造方法を提供する。好ましくは、前記有機溶剤は、メタノール、エタノール、アセトン、THF、イソプロパノール、酢酸エチル及びそれらの任意の混合溶剤からなる群より選択される。

40

【0040】

一実施形態では、本発明は、粉末X線回折パターンが $9.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.49 \pm 0.2^\circ$ 及び $23.07 \pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iを提供する。

【0041】

さらに、上記のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iは、粉末X線回折パターンが10.74、16.79、17.51、18.50、20.64、20.85、21.5

50

1、23.73、24.84、26.51、27.05、27.88、28.60及び29.74の2 ( $\pm 0.2^\circ$ )値で特徴的な回折ピークをさらに有する。

【0042】

好ましくは、前記のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iは、粉末X線回折パターンが図4に示すような特徴的な回折ピークを有する。

【0043】

いくつかの実施形態においては、本発明は、フルバチニブを有機溶剤に溶解し、メタンスルホン酸を加えて反応させ、反応終了後、20~30 $^\circ$ Cで1~2時間攪拌し、ろ過し、乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iの製造方法をさらに提供する。好ましくは、前記有機溶剤は、メタノール、エタノール、アセトン、THF、イソプロパノール、酢酸エチル及びそれらの任意の混合溶剤からなる群より選択される。前記乾燥は減圧下での乾燥であり、乾燥温度は40~50 $^\circ$ Cである。

10

【0044】

一実施形態では、本発明は、粉末X線回折パターンが4.88 $\pm 0.2^\circ$ 、6.93 $\pm 0.2^\circ$ 、9.77 $\pm 0.2^\circ$ 、10.93 $\pm 0.2^\circ$ の2 ( $\pm 0.2^\circ$ )値で特徴的な回折ピークを有し、さらに、粉末X線回折パターンが12.07、14.81、15.56、17.72、18.56、19.74、21.11、21.73、22.73、24.68、25.70、6.19及び27.49 $\pm 0.2^\circ$ の2 ( $\pm 0.2^\circ$ )値で特徴的な回折ピークをさらに有する、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIを提供する。

20

【0045】

好ましくは、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIは、粉末X線回折パターンが図7に示すような特徴的なピークを有する。

【0046】

いくつかの実施形態においては、本発明は、フルバチニブを有機溶剤中でメタンスルホン酸塩と反応させた後、10~20 $^\circ$ Cで2時間攪拌し、固体析出し、ろ過し、乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形を得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIの製造方法をさらに提供する。

【0047】

上記の本発明に係る方法では、前記有機溶剤には、メタノール、エタノール、アセトン、THF又はイソプロパノールが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0048】

さらに別の実施形態では、本発明は、粉末X線回折パターンが6.28 $\pm 0.2^\circ$ 、10.65 $\pm 0.2^\circ$ 、17.87 $\pm 0.2^\circ$ 、19.48 $\pm 0.2^\circ$ 、23.57 $\pm 0.2^\circ$ 、24.38 $\pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIIを提供する。

【0049】

さらに、上記のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIIは、粉末X線回折パターンが10.25 $\pm 0.2^\circ$ 、14.44 $\pm 0.2^\circ$ 、15.28 $\pm 0.2^\circ$ 、18.91 $\pm 0.2^\circ$ 、19.98 $\pm 0.2^\circ$ 、20.86 $\pm 0.2^\circ$ 、21.77 $\pm 0.2^\circ$ 、22.78 $\pm 0.2^\circ$ 、24.98 $\pm 0.2^\circ$ の2値で特徴的な回折ピークをさらに有する。

40

【0050】

好ましくは、上記の本発明のメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIIは、粉末X線回折パターンが図9に示すような特徴的な回折ピークを有する。

【0051】

いくつかの実施形態においては、本発明は、メタンスルホン酸フルバチニブを有機溶剤中で少なくとも2時間攪拌してメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIIを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形IIIの製造方法をさらに提供する。

50

## 【0052】

いくつかの実施形態においては、上記したメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅠⅠの製造方法は、メタンスルホン酸フルバチニブを有機溶剤に溶解し、20～30 で少なくとも12時間、好ましくは少なくとも16時間、24時間又は48時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを乾燥させることを含む。

## 【0053】

いくつかの実施形態においては、上記したメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅠⅠの製造方法は、メタンスルホン酸フルバチニブを有機溶剤に溶解し、30～65 で2～3時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを乾燥させて得られることを含む。

## 【0054】

上記の本発明に係る方法では、前記乾燥は減圧下での乾燥であり、乾燥温度は40～50 である。前記有機溶剤は、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトン、THF、シクロヘキサン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン及び酢酸エチルから選択され、エタノール、アセトン及び酢酸エチルであることが好ましい。

## 【0055】

本発明は、粉末X線回折パターンが $6.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.59 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.93 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.09 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.59 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.79 \pm 0.2^\circ$ の2 ( $\pm 0.2^\circ$ ) 値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅠⅤをさらに提供する。好ましくは、その粉末X線回折パターンは、それぞれ図11に示すような特徴的な回折ピークを有する。

## 【0056】

本発明は、フルバチニブメシレートを経タノール/水の混合溶剤系に溶解し、20～30 で20～48時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを40～50 で減圧下でスピン乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅠⅤを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅠⅤの製造方法を提供する。

## 【0057】

本発明は、粉末X線回折パターンが $4.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.00 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.59 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.57 \pm 0.2^\circ$ 及び $26.46 \pm 0.2^\circ$ の2 値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Ⅴをさらに提供する。好ましくは、その粉末X線回折パターンは、それぞれ図12に示すような特徴的な回折ピークを有する。

## 【0058】

本発明は、フルバチニブメシレートをテトラヒドロフラン/水の混合溶剤系に溶解し、20～30 で20～48時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを40～50 で減圧下でスピン乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Ⅴを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Ⅴの製造方法を提供する。

## 【0059】

本発明は、粉末X線回折パターンが $5.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.98 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.84 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.14 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.89 \pm 0.2^\circ$ の2 ( $\pm 0.2^\circ$ ) 値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅤⅠをさらに提供する。好ましくは、その粉末X線回折パターンは、それぞれ図13に示すような特徴的な回折ピークを有する。

## 【0060】

本発明は、フルバチニブの遊離塩基体をメタノール溶剤に加え、攪拌しながらメタンスルホン酸をさらに加えて反応を行い、反応液を20～30 で2～10時間、好ましくは4時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを40～50 で減圧下でスピン乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形ⅤⅠを得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチ

10

20

30

40

50

ニブの結晶形 V I の製造方法を提供する。

【 0 0 6 1 】

本発明は、粉末 X 線回折パターンが  $5.57 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.93 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.34 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.76 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.85 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.60 \pm 0.2^\circ$  の 2 値で特徴的な回折ピークを有するメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 V I I をさらに提供する。好ましくは、その粉末 X 線回折パターンは、それぞれ図 1 4 に示すような特徴的なピークを有する。

【 0 0 6 2 】

本発明は、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 V I をエタノール溶剤に溶解し、20 ~ 30 で 2 ~ 10 時間攪拌した後、ろ過し、フィルターケーキを 40 ~ 50 で減圧下でスピン乾燥させてメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 V I I を得ることを含む、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 V I I の製造方法を提供する。

10

【 0 0 6 3 】

腫瘍を治療するための薬剤の製造における上記の本発明に係るフルバチニブの結晶形 I 及びメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I の使用であって、前記腫瘍には、肝臓癌、腎がん、胃癌、結腸・直腸癌、膵臓がん、肺癌などが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 4 】

本発明は、有効量の上記の本発明に係るフルバチニブ又はそのメタンスルホン酸塩の結晶形と、薬学的に許容される添加物とを含む医薬組成物をさらに提供する。前記の結晶形は、フルバチニブの結晶形 I 及びメタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 I、I I、I I I、I V、V、V I 及び V I I からなる群より選択される。好ましくは、前記の結晶形は、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形 I 又はの結晶形 I I I である。

20

【 0 0 6 5 】

上記の本発明に係る組成物では、前記添加物には、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、着色剤、矯味剤、乳化剤、界面活性剤、助溶剤、懸濁剤、等張剤、緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤、安定剤、吸収促進剤などが含まれるが、これらに限定されず、組成物の異なる製剤形態の要求に応じて上記の添加物を適宜組み合わせることができる。

【 0 0 6 6 】

具体的には、上記の充填剤は、乳糖、白糖、グルコース、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、デンプン、デキストリン、結晶性セルロース、軽質無水ケイ酸、アルミニウムシリケート、カルシウムシリケート、アルミニウムマグネシウムシリケート、リン酸水素カルシウムからなる群より選択される一つまたは複数である。上記の崩壊剤は、結晶性セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルデンプン及びカルボキシメチルデンプンナトリウムからなる群より選択される一つまたは複数である。上記の結合剤は、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガカントガム、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン及びポリエチレングリコールからなる群より選択される一つまたは複数である。上記の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリンナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール及びコロイダルシリカからなる群より選択される一つまたは複数である。上記の着色剤は、酸化第二鉄、黄色酸化第二鉄、カーマイン、キャラメル、β-カロテン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム及びサンセットイエローなどの医薬用着色剤からなる群より選択される。上記の矯味剤は、カカオ粉末、メントール、芳香性粉末、ペパーミントオイル、ボルネオール及びシナモン粉末などからなる群より選択される。上記の界面活性剤は、オクタデシルトリエタノールアミン、ラウリル

30

40

50

硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、グリセリンモノステアレート、シヨ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどからなる群より選択される。上記の助溶剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及びツイン80 ( Tween 80 ) などからなる群より選択される。

【0067】

上記の酸化防止剤は、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなどであってもよい。

【0068】

上記の本発明に係る組成物は、製剤形態が錠剤、散剤、粒剤、カプセル剤、シロップ剤、錠含有剤、吸入剤などの経口製剤、又は注射剤であってもよい。

10

【0069】

上記の経口製剤は、必要に応じて、上記の製剤の表面がコーティングされることもできる。

【0070】

上記の注射剤には、乳化剤、界面活性剤、助溶剤、懸濁剤、等張剤、緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤、安定剤、吸収促進剤などの適切な添加剤を添加することができる。

【0071】

本発明の結晶を医薬品として使用する場合、使用量は症状、年齢、投与方法により異なるが、通常、成人には1日100 $\mu$ g ~ 10gを投与し、1回又は数回に分けて投与する。

20

【0072】

本発明に係る結晶形は、血管新生阻害剤として非常に有用であり、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転位阻害剤などの、血管新生阻害作用により効果的に治療できる疾患の予防剤又は治療剤として有用である。

【0073】

また、上記の本発明に係る組成物を抗腫瘍剤として使用する場合、前記腫瘍には、肝臓癌、膵臓がん、胃癌、甲状腺がん、大腸癌、乳癌、前立腺がん、肺癌、腎がん、脳腫瘍、血液癌又は卵巣がんが含まれ、特に、肝臓癌、甲状腺がん、胃癌、結腸・直腸癌、前立腺がん、肺癌又は腎がんであることが好ましい。

【0074】

本発明に係る結晶形は報告されていない。ここで、フルバチニブは高温高湿条件下で半月、3ヶ月にわたって安定性を調査した結果、結晶転移の現象は発生しておらず、関連する不純物含有量に明らかな変化はなかった。また、メタノール、エタノール、アセトン、THF、イソプロパノール、酢酸エチルなどの有機溶剤、およびそれらと水との混合溶剤で少なくとも2日間攪拌したところ、結晶転移の現象は発生しておらず、水を含む溶剤条件下で安定を維持し、その製剤の加工過程に適応するのに有利であることが示された。

30

【0075】

本発明に係るフルバチニブメタンスルホン酸の結晶形は、典型的な多結晶形態を呈し、本発明ではすでに7つの結晶形態が見出されており、その中で結晶形I及びIIIは、比較的良好な特定の特性を示し、高温高湿の過酷な実験条件下で少なくとも半月、3ヶ月放置してその安定性を調査したところ、フルバチニブメシレートの結晶形I及びIIIは結晶転移の現象が発生しておらず、関連物質の含有量が調査前と比較して明らかな変化はなく、物理的及び化学的安定性を示すことが分かった。特に、結晶形IIIは、良好な流動性、吸湿性などの製剤製造特徴を示す。

40

【0076】

フルバチニブメシレートの結晶形II、結晶形III、結晶形VI、結晶形VIIはエタノール中で2~4日間攪拌すると、フルバチニブメシレートの結晶形II、の結晶形VI、晶VIIは結晶形IIIに転移したが、結晶形IIIはこの条件下で結晶転移の現象が発生しなかったから、結晶形IIIは、結晶形II、VI及びVIIより良い安定性をもち、製剤の加工過程により適し、適応していることが分かった。また、溶解性もレンバ

50

チニブより優れる。

【0077】

〔図面の簡単な説明〕

〔図1〕図1は、フルバチニブの結晶形IのXRPDパターンである。

【0078】

〔図2〕図2は、フルバチニブの結晶形IのDSC曲線である。

【0079】

〔図3〕図3は、フルバチニブの結晶形IのTGA曲線である。

【0080】

〔図4〕図4は、フルバチニブメシレートの結晶形IのXRPDパターンである。

10

【0081】

〔図5〕図5は、フルバチニブメシレートの結晶形IのDSC及びTGA曲線である。

【0082】

〔図6〕図6は、フルバチニブメシレートの結晶形Iの吸湿性のDVS曲線である。

【0083】

〔図7〕図7は、フルバチニブメシレートの結晶形IIのXRPDパターンである。

【0084】

〔図8〕図8は、フルバチニブメシレートの結晶形IIのDSC及びTGA曲線である。

【0085】

〔図9〕図9は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIのXRPDパターンである。

20

【0086】

〔図10〕図10は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIのDSC及びTGA曲線である。

【0087】

〔図11〕図11は、フルバチニブメシレートの結晶形IVのXRPDパターンである。

【0088】

〔図12〕図12は、フルバチニブメシレートの結晶形VのXRPDパターンである。

【0089】

〔図13〕図13は、フルバチニブメシレートの結晶形VIのXRPDパターンである。

【0090】

〔図14〕図14は、フルバチニブメシレートの結晶形VIIのXRPDパターンである。

30

【0091】

〔図15〕図15は、実施例9のフルバチニブの結晶形Iの結晶転移試験後のサンプルのXRPDパターンである。

【0092】

〔図16〕図16は、実施例10のフルバチニブメシレートの結晶形IのDVS試験の前後のサンプルのXRPDパターンである。

【0093】

〔図17〕図17は、実施例11の結晶転移の実験により得られたフルバチニブメシレートの結晶形IIIのXRPDパターンである。

40

【0094】

〔図18〕図18は、実施例11の高温懸濁結晶形実験のXRPDパターンである。

【0095】

〔図19〕図19は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIのDVS曲線である。

【0096】

〔図20〕図20は、フルバチニブメシレートの結晶形Iの打錠前、打錠後及び6ヶ月間放置した結晶形のXRPDパターンである。

【0097】

〔図21〕図21は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIの打錠前、打錠後及び6

50

ヶ月間放置した結晶形のXRPDパターンである。

【0098】

〔発明を実施するための形態〕

以下の実施例は代表的なものに過ぎず、本発明の精神をさらに説明又は理解するために使用されるが、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の精神の範囲内での任意の簡単な修正も、本発明の範囲に属する。

【0099】

本明細書では、粉末X線回折パターン(XRPD)、DSC及びTGAなどの結晶形パラメータに対する測定は、いずれも当分野での従来的手段であり、具体的に採用される検出機器は以下の通りである。ただし、機器及び検出による誤差があるため、XRPDなどの検出結果には+0.2の誤差がある。

10

【0100】

<粉末X線回折法(X-ray powder diffractometer、XRPD)>

機器モデル：ブルック D8 advance X線回折装置

試験方法：約10~20mgのサンプルをXRPDの検出に使用した。

【0101】

詳細なXRPDパラメータは次のとおりであり：

ライトチューブ：Cu、k ( $\lambda = 1.54056$ )

ライトチューブ電圧：40kV、ライトチューブ電流：40mA

20

発散スリット：0.60mm

検出器スリット：10.50mm

散乱防止スリット：7.10mm

走査範囲：4~40deg

ステップ：0.02deg

ステップサイズ：0.12秒。

【0102】

<示差走査熱量計(DSC)>

試験条件：約0.5~1mgのサンプルをDSCの検出に使用した。

【0103】

30

方法：50mL/minN<sub>2</sub>条件下で、10/minの昇温速度でサンプルを室温から300又は350まで加熱した。

【0104】

<熱重量分析装置(TGA)>

試験条件：約2~5mgのサンプルをTGAの検出に使用した。

【0105】

方法：25mL/minN<sub>2</sub>条件下で、10/minの昇温速度でサンプルを室温から20%の重量損失又は300まで加熱する。

【0106】

40

50

## 【表 1】

動的蒸気収着法 (DVS)

温度	25°C	
サンプル量	10~30mg	
シールドガス及び流量	N <sub>2</sub> 、200mL/min	
dm/dt	0.002%/min	
最小dm/dt平衡時間	10min	
最大平衡時間	180min	
RH範囲	0%RH-95%RH-0%RH	10
	10% (90%RH-0%RH-90%RH)	
RH勾配	5% (95%RH-90%RH 及び90%RH-95%RH)	

## 【0107】

サンプルをスライドガラス上に置き、カバーガラスで分散させて観察した。対物レンズ：20/50倍。

## 【0108】

以下、実施例を参照して本発明をさらに説明する。

## 【0109】

<実施例1 フルバチニブの結晶形Iの製造>

式Iのフルバチニブの遊離塩基体(50mg、112.40μmol)をEtOH(2mL)に加え、15~20℃で12時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを得、フィルターケーキをアセトン200mLに加え、15~20℃で12時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを40℃で減圧下でスピン乾燥させ、フルバチニブ固体を得、XRPDによって検出した。その結果を図1に示す。該フルバチニブ固体は、フルバチニブの結晶形Iと命名し、そのDSC及びTGAの検出結果を図2及び図3に示した。

## 【0110】

<実施例2 フルバチニブメシレート(本明細書では「メタンスルホン酸フルバチニブ」とも呼ばれる)の結晶形Iの製造>

4-[3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニルアミノ)-2-フルオロフェノキシ]-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミドであるフルバチニブ(0.5g、1.12mmol)をEtOH(10mL)溶剤に加え、55~60℃まで加熱し、この温度で攪拌しながら、メタンスルホン酸(108.02mg、1.12mmol、80.02μL、1eq)をフラスコに加え、反応液が清澄になると、反応液を20~30℃まで冷却し、この温度で1時間攪拌し、茶褐色固体が析出し、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキをエタノール(2mL×2)ですすぎ、フィルターケーキを40~50℃で減圧下でスピン乾燥させて固体生成物を得た。この固体生成物は、メタンスルホン酸フルバチニブの結晶形Iと命名し、XRPD及びDSC、TGAによって検出した。XRPDの検出結果を以下の表1及び図4、DSC及びTGAの検出結果を図5に示した。熔点は約232~237℃であった。

## 【0111】

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表 1 : フルバチニブメシレートの結晶形 I の XRPD 回折データ

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Height [cts]	FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-spacing [ $\text{\AA}$ ]	Rel. Int. [%]
6.61	49.82	0.3070	13.37	7.82
9.59	336.03	0.1279	9.22	52.76
10.74	149.30	0.1535	8.24	23.44
16.79	81.84	0.2047	5.28	12.85
17.41	76.72	0.3070	5.09	12.04
18.52	192.97	0.1279	4.79	30.30
20.12	143.50	0.2047	4.41	22.53
20.64	374.14	0.1279	4.30	58.74
20.86	357.93	0.1279	4.26	56.19
21.54	160.09	0.1791	4.13	25.13
22.50	390.36	0.1535	3.95	61.29
23.09	636.96	0.2047	3.85	100.00
23.72	116.62	0.1535	3.75	18.31
24.84	140.89	0.2047	3.58	22.12
26.50	149.71	0.2047	3.36	23.50
27.06	80.66	0.2047	3.29	12.66
27.89	122.65	0.2558	3.20	19.26
28.63	93.67	0.1535	3.12	14.71
29.78	166.56	0.3070	3.00	26.15
35.35	27.07	0.6140	2.54	4.25

10

20

## 【0112】

< 実施例 3 フルバチニブメシレートの結晶形 I I の製造 >

フルバチニブの遊離塩基体 (55 g) を EtOH (1.1 L) 溶剤に加え、55 ~ 60  
 まで加熱し、攪拌 (300 rpm) しながら、メタンサルホン酸 (11.88 g) をフ  
 ラスコに加え、反応終了後に 10 ~ 20 まで冷却し、この温度で 2 時間攪拌し、茶褐色  
 固体が析出し、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキをエタノール (50 mL x 2) で  
 すすぎ、フィルターケーキを 40 ~ 50 で減圧下でスピン乾燥させて、生成物として茶  
 褐色固体の結晶形 (52.5 g) を得た。次に、この結晶形は、XRPD、TGA、DSC  
 によって検出し、結果を表 2、図 7 及び図 8 に示し、フルバチニブメシレートの結晶形  
 I I (Form II) と命名した。

30

## 【0113】

40

50

## 【表 3】

表 2：フルバチニブメシレートの結晶形 I I の XRPD 回折データ

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Height [cts]	FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-spacing [ $\text{\AA}$ ]	Rel. Int. [%]
4.88	1134.08	0.1023	18.09	93.20
6.93	796.51	0.1279	12.76	65.46
9.77	1216.83	0.1791	9.05	100.00
10.93	760.87	0.2047	8.10	62.53
12.07	182.42	0.2047	7.33	14.99
14.81	242.22	0.2047	5.98	19.91
15.56	546.79	0.1535	5.69	44.94
17.72	446.01	0.1791	5.01	36.65
18.56	261.42	0.2558	4.78	21.48
19.74	282.58	0.2047	4.50	23.22
21.11	272.39	0.1279	4.21	22.39
21.73	188.45	0.1535	4.09	15.49
22.73	211.49	0.3070	3.91	17.38
24.68	164.93	0.3070	3.61	13.55
25.70	612.62	0.1791	3.47	50.35
26.19	535.08	0.1791	3.40	43.97
27.49	268.24	0.2814	3.24	22.04
34.99	43.59	0.6140	2.56	3.58

10

20

## 【0114】

<実施例 4 フルバチニブメシレートの結晶形 I I I の製造>

方法一：フルバチニブ（遊離体）100gをMeOH（2.2L）溶剤に加え、攪拌しながら、メタンスルホン酸（16.64mL）をフラスコに加えて反応させた後、20～30で4時間攪拌し、茶褐色固体が析出し、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキをエタノール（50mL×2）ですすぎ、得られたフィルターケーキを40～50で減圧下でスピン乾燥させて固体生成物（106.2g）を得た。固体生成物（105g）を1Lのエタノールを入れたフラスコに加え、20～30で48時間攪拌し、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキを得、フィルターケーキを40～50で減圧下で乾燥させて固体結晶生成物を得た。この生成物は、XRPD、TGA、DSCによって検出し、結果を表3、図9及び図10を示す。XRPDデータにより、生成物の結晶形がフルバチニブメシレートの結晶形 I I I（Form I I I）であったことが分かった。熔点は約220～226°Cであった。

30

## 【0115】

方法二：実施例3で得られたフルバチニブメシレートの結晶形 I I（52g）を420mLのエタノールに加え、20～30で機械的攪拌（300rpm）で16時間攪拌し、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキを40～50で減圧下で乾燥させて生成物を得た。XRPDで検出した結果、そのXRPDの2値は図9とほぼ一致しており、得られた結晶形がForm I I Iであることが分かった。

40

## 【0116】

方法三：0.5gのフルバチニブメチル遊離塩基体を10mLのエタノールに加え、それに0.1mLのメタンスルホン酸を加え、40で3～4時間懸濁し、遠心ろ過し、40のオープンで乾燥させた。検出したところ、製造された生成物がメシレートの結晶形 I I Iであった。そのXRPDの2値は図9とほぼ一致していた。

## 【0117】

方法四：0.9gのフルバチニブメシレートを、攪拌しながら、7.2mLのエタノー

50

ルを入れたフラスコに加え、添加後、温度を 55 ~ 65 に上げ、この温度で約 2 ~ 3 時間攪拌した。減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキをエタノール (0.5 mL x 2) ですすぎ、フィルターケーキを得、45 真空乾燥させて生成物を得た。その生成物の XRPD の 2θ 値は図 9 とほぼ一致していた。

【0118】

【表 4】

表 3 : フルバチニブメシレートの結晶形 III の XRPD データ

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.28	1707.03	0.1023	14.09	67.71
10.25	983.92	0.1279	8.63	39.03
10.64	1502.23	0.1279	8.31	59.59
14.44	1215.18	0.1279	6.13	48.20
15.28	314.50	0.1023	5.80	12.47
16.34	103.69	0.1535	5.43	4.11
17.06	129.56	0.2047	5.20	5.14
17.87	2521.11	0.1535	4.97	100.00
18.91	899.67	0.1279	4.69	35.69
19.48	1268.38	0.2303	4.56	50.31
19.98	880.05	0.1279	4.44	34.91
20.86	1181.20	0.1279	4.26	46.85
21.39	288.79	0.1023	4.15	11.45
21.77	810.45	0.1279	4.08	32.15
22.54	460.84	0.1023	3.94	18.28
22.78	742.06	0.1279	3.90	29.43
23.57	1537.53	0.1791	3.78	60.99
24.38	1757.30	0.1535	3.65	69.70
24.98	1119.25	0.1279	3.56	44.40
25.23	621.29	0.1023	3.53	24.64

10

20

30

【0119】

< 実施例 5 フルバチニブメシレートの結晶形 IV の製造 >

約 1.0 g のフルバチニブメシレートを秤量して 4 mL のエタノール / 4 mL の水 (1 : 1) の混合溶剤系に加え、懸濁液を形成した。この懸濁液をマグネチックスターラー (20 ~ 30 ) に置いて攪拌し、48 h 後に茶褐色懸濁液となり、減圧下で吸引濾過し、フィルターケーキを 40 ~ 50 で減圧下でスピン乾燥させた。得られた乾燥の固体結晶生成物が 625 mg、収率が 62.5% であった。生成物は XRPD で検出し、結果を以下の表 4 及び図 11 に示し、フルバチニブメシレートの結晶形 IV であった。

【0120】

40

50

## 【表 5】

表 4：フルバチニブメシレートの結晶形 I V の X R P D データ

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
6.22	1265.67	0.1535	14.22	67.64
8.29	319.16	0.1535	10.67	17.06
10.59	1692.34	0.1535	8.35	90.44
11.58	1224.15	0.1023	7.64	65.42
13.06	76.40	0.3070	6.78	4.08
14.41	993.01	0.1535	6.14	53.07
15.35	347.84	0.1535	5.77	18.59
15.52	279.28	0.1535	5.71	14.93
16.73	498.57	0.1023	5.30	26.64
17.93	1090.31	0.1279	4.95	58.27
18.84	815.02	0.1023	4.71	43.56
19.56	583.03	0.1023	4.54	31.16
20.00	321.38	0.1023	4.44	17.18
20.32	1871.18	0.1279	4.37	100.00
20.87	440.36	0.1279	4.26	23.53
21.32	222.29	0.1023	4.17	11.88
21.82	540.73	0.1279	4.07	28.90
22.43	627.86	0.1279	3.96	33.55
22.91	723.97	0.1279	3.88	38.69
23.58	933.68	0.1791	3.77	49.90
24.09	855.62	0.1279	3.69	45.73
24.59	884.95	0.1279	3.62	47.29
24.97	565.38	0.1279	3.57	30.22
25.25	304.05	0.1279	3.53	16.25
25.79	1462.26	0.1279	3.45	78.15
26.33	826.02	0.1279	3.39	44.14
27.01	466.74	0.1535	3.30	24.94
28.30	423.47	0.1535	3.15	22.63
29.24	143.19	0.2047	3.05	7.65
29.99	211.10	0.3582	2.98	11.28
30.62	196.94	0.1791	2.92	10.52
32.09	53.11	0.3070	2.79	2.84
33.53	109.79	0.1535	2.67	5.87
34.63	127.16	0.2047	2.59	6.80
35.38	203.67	0.1791	2.54	10.88
37.94	113.41	0.2047	2.37	6.06
38.58	91.48	0.2047	2.33	4.89

10

20

30

40

## 【 0 1 2 1 】

&lt; 実施例 6 フルバチニブメシレートの結晶形 V の製造 &gt;

約 1 . 0 g のフルバチニブメシレートを秤量して 4 m L のテトラヒドロフラン / 4 m L の水 ( 1 : 1 ) の混合溶剤系に加え、懸濁液を形成した。2 0 ~ 3 0 の温度で懸濁液サンプルをマグネチックスターラーに置いて攪拌し、4 8 h 後に茶褐色懸濁液となり、ろ過し、フィルターケーキを 4 0 ~ 5 0 で減圧下でスピン乾燥させた。得られた乾燥サンプルが 4 3 0 m g 、収率が 4 3 . 0 0 % であった。サンプルは、X R P D で検出し、結果を以下の表 5 及び図 1 2 に示す。このサンプルは、フルバチニブメシレートの結晶形 V であった。

50

【 0 1 2 2 】

【 表 6 】

表 5 : フルバチニブメシレートの結晶形 V の X R P D データ

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Height [cts]	FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-spacing [ $\text{\AA}$ ]	Rel. Int. [%]
4.81	889.42	0.1279	18.36	87.69
9.54	312.80	0.1023	9.27	30.84
10.64	1014.28	0.1535	8.31	100.00
10.99	444.45	0.1023	8.05	43.82
11.69	117.55	0.1535	7.57	11.59
14.74	139.06	0.1535	6.01	13.71
16.00	439.50	0.1023	5.54	43.33
17.83	219.37	0.1535	4.97	21.63
19.85	181.41	0.1535	4.47	17.89
20.50	601.68	0.1023	4.33	59.32
21.10	596.03	0.1279	4.21	58.76
21.97	332.97	0.1279	4.05	32.83
22.57	365.58	0.2558	3.94	36.04
23.18	198.16	0.2047	3.84	19.54
24.59	406.40	0.2303	3.62	40.07
25.57	531.76	0.1023	3.48	52.43
26.46	602.59	0.1279	3.37	59.41
27.44	148.11	0.4093	3.25	14.60
32.46	43.13	0.6140	2.76	4.25

10

20

【 0 1 2 3 】

&lt; 実施例 7 フルバチニブメシレートの結晶形 V I の製造 &gt;

約 2 . 0 g のフルバチニブの遊離塩基体を秤量してメタノールを入れたフラスコに加え、懸濁液を形成し、20 ~ 30 で攪拌し、0 . 3 2 m L のメタンサルホン酸を加え、反応液を 20 ~ 30 で 4 時間攪拌した。ろ過し、フィルターケーキを 40 ~ 50 減圧下でスピン乾燥させ、乾燥サンプルを得た。サンプルは X R P D で検出し、結果を表 6 及び図 1 3 に示す。このサンプルは、フルバチニブメシレートの結晶形 V I ( F o r m V I ) であった。

30

【 0 1 2 4 】

40

50

## 【表 7】

表 6 : フルバチニブメシレートの結晶形 V I の X R P D データ

Pos. [ $^{\circ}2\theta$ ]	Height [cts]	FWHM Left [ $^{\circ}2\theta$ ]	d-spacing [ $\text{\AA}$ ]	Rel. Int. [%]
5.61	5735.70	0.1023	15.75	100.00
6.78	331.22	0.1279	13.05	5.77
9.98	4786.31	0.1279	8.86	83.45
10.61	2778.82	0.1279	8.34	48.45
11.18	842.59	0.1279	7.91	14.69
12.85	104.45	0.2047	6.89	1.82
13.51	564.63	0.1535	6.55	9.84
14.84	80.33	0.3070	5.97	1.40
15.58	345.24	0.1279	5.69	6.02
15.83	420.20	0.1279	5.60	7.33
16.84	1678.51	0.2558	5.27	29.26
20.14	2420.84	0.1535	4.41	42.21
20.89	1209.62	0.2047	4.25	21.09
22.04	155.45	0.2047	4.03	2.71
23.53	206.63	0.2047	3.78	3.60
24.80	833.72	0.1791	3.59	14.54
25.62	909.32	0.1791	3.48	15.85
27.56	97.82	0.3070	3.24	1.71
29.24	262.55	0.2047	3.05	4.58
30.18	79.27	0.3070	2.96	1.38
31.24	237.67	0.2047	2.86	4.14
32.04	410.66	0.2303	2.79	7.16
33.90	47.10	0.6140	2.64	0.82
36.95	62.03	0.3070	2.43	1.08

10

20

30

## 【 0 1 2 5 】

< 実施例 8 フルバチニブメシレートの結晶形 V I I の製造 >

約 0 . 2 g の実施例 7 のフルバチニブメシレートの結晶形 V I を秤量してエタノール溶剤に加えて懸濁液を形成し、懸濁液を 2 0 ~ 3 0 で磁氣的に攪拌し、4 h 後にろ過し、フィルターケーキを 4 0 ~ 5 0 で減圧下でスピン乾燥させた。得られた乾燥サンプルは、X R P D で検出し、結果を表 7 及び図 1 4 に示す。このサンプルはフルバチニブメシレートの結晶形 V I I ( F o r m V I I ) であった。

## 【 0 1 2 6 】

40

50

## 【表 8】

表 7：フルバチニブメシレートの結晶形 V I I の X R P D データ

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
5.57	1352.56	0.1023	15.86	80.05
6.17	521.82	0.1023	14.32	30.89
6.69	121.82	0.2047	13.21	7.21
9.93	1689.54	0.1023	8.91	100.00
10.56	1384.01	0.1279	8.38	81.92
11.15	189.94	0.1535	7.94	11.24
13.47	213.05	0.1279	6.57	12.61
14.34	359.10	0.1023	6.18	21.25
15.68	93.94	0.3070	5.65	5.56
16.81	488.60	0.1791	5.27	28.92
17.76	550.01	0.1023	4.99	32.55
18.77	108.72	0.2047	4.73	6.43
19.37	272.68	0.1279	4.58	16.14
20.10	563.56	0.1535	4.42	33.36
20.81	387.35	0.1535	4.27	22.93
21.26	168.67	0.1535	4.18	9.98
23.46	238.07	0.1535	3.79	14.09
24.29	268.93	0.1023	3.66	15.92
24.85	440.06	0.2303	3.58	26.05
25.60	497.89	0.1791	3.48	29.47
28.10	101.35	0.1535	3.18	6.00
29.16	187.94	0.2047	3.06	11.12
32.07	99.98	0.2047	2.79	5.92

10

20

## 【 0 1 2 7 】

< 実施例 9 フルバチニブの結晶形 I の安定性に関する調査 >

30

フルバチニブの結晶形 I を有機溶剤及び含水有機溶剤に入れ、40℃で2日間攪拌し、結晶転移の現象の有無を調査した。

## 【 0 1 2 8 】

幾つかの約 30 mg のフルバチニブの結晶形 I ( F o r m I ) を秤量してそれぞれ異なるガラス瓶に加え、それぞれ適量の単一有機溶剤又は含水溶剤混合物 ( 表 8 参照 ) を加えて懸濁液とした。上記の懸濁液サンプルをマグネチックスターラー ( 40℃ ) に置いて攪拌試験を行った。懸濁液サンプルを 40℃ で 2 日間攪拌してからろ過した後、フィルターケーキサンプルを真空乾燥オーブン ( 40℃ ) に入れて一晩乾燥させ、乾燥されたサンプルを X R P D で検出した ( 表 8 及び図 1 5 参照 ) 。その結果は、フルバチニブの結晶形 I が様々な溶剤 ( 特に水を含む溶剤 ) 環境で安定し、結晶転移の現象が発生せず、その製剤の工業化生産に適していることを示した。

40

## 【 0 1 2 9 】

50

## 【表 9】

表 8：溶剤及び2日間攪拌後の結晶形

番号	溶剤	溶剤量(mL)	2日間攪拌状態	結晶形
1	メタノール	0.4	懸濁液	Form I
2	エタノール	0.4	懸濁液	Form I
3	酢酸エチル	0.4	懸濁液	Form I
4	アセトン	0.4	懸濁液	Form I
5	THF	0.4	懸濁液	Form I
6	イソプロパノール	0.4	懸濁液	Form I
7	メタノール-水(3:1)	0.4	懸濁液	Form I
8	エタノール-水(3:1)	0.4	懸濁液	Form I
9	アセトン-水(1:2)	0.4	懸濁液	Form I
10	イソプロパノール-水(1:1)	0.4	懸濁液	Form I
11	THF-水(1:1)	0.4	懸濁液	Form I

10

## 【0130】

<実施例10 フルバチニブメシレートの結晶形Iの安定性に関する調査>

20

フルバチニブメシレートの結晶形Iをアセトン、エタノール、酢酸エチルに保存して結晶転移の現象の有無を調査した。

## 【0131】

約50mgのフルバチニブメシレートの結晶形Iを3部秤量してそれぞれ適量のアセトン、エタノール、酢酸エチル溶剤を入れたフラスコに加えた。懸濁液サンプルをマグネチックスターラーに置き、室温で10時間攪拌し、ろ過し、フィルターケーキを40~50度で減圧下でスピン乾燥させ、得られた乾燥サンプルをXRPDで検出した結果、そのXRPDの2値は図4とほぼ一致していた(誤差範囲内)。結論：フルバチニブメシレートの結晶形Iの形態は、単一溶剤のエタノール、アセトン、酢酸エチルの条件下で維持された。フルバチニブメシレートの結晶形Iが安定していることは示された。

30

## 【0132】

同時に、フルバチニブメシレートの結晶形Iの水含有量を動的吸湿試験DVSで検出したところ、フルバチニブのメタンスルホン酸塩は、25/80%RH条件下で吸湿性重量が1.3%増加し(図6に参照)、サンプルがわずかに吸湿性を有することが分かり、また、DVS試験が終了した後、サンプルは結晶形転移が見られなかった(図16に参照)。これにより、フルバチニブメシレートの結晶形Iの安定性が良いことが示された。

## 【0133】

<実施例11 フルバチニブメシレートの結晶形IIIの安定性に関する調査>

1、空気(酸素)中のフルバチニブメシレートの結晶形IIIの安定性を調査した。

## 【0134】

フルバチニブメシレートの結晶形III(Form III)について安定性を調査し、Form IIIを空気中に曝し、酸素と接触させ、結果を表9に示した。結果から、フルバチニブのメタンスルホン酸塩は、20~30及び60の条件下で空気中に曝されても、安定して存在することができ、メタンスルホン酸塩の酸化防止性が安定しており、明らかに新たな不純物が生成しなかった。

40

## 【0135】

50

## 【表 10】

表 9：酸素中のフルバチニブメシレートの結晶形 III の安定性データ

No.	結晶形	酸化			
		20~30℃		60℃	
		0 時間	24 時間	0 時間	24 時間
1	Form III	93.66%	94.10%	93.61%	94.00%

## 【0136】

10

## 2、有機溶剤における結晶転移の現象の有無

エタノール中のフルバチニブメシレートの結晶形の安定性、結晶転移の現象があるかどうかを調査した。

## 【0137】

フルバチニブメシレートの結晶形 II (Form II)、III (Form III)、VI (Form VI) 及び VII (Form VII) をそれぞれ約 0.15 g 秤量し、エタノールを入れたフラスコに加え、室温で 2 日間磁気的に攪拌した。ろ過し、フィルターケーキを 40 ~ 50 で減圧下でスピン乾燥させ、得られた乾燥サンプルを XRPD で検出した。その結果、サンプルがすべて Form III であり、それにより、Form III は結晶転移の現象が発生していないが、Form II、Form VI 及び Form VII は結晶転移の現象が発生し、図 17 に示される Form III に転移したことが示された。フルバチニブメシレートの結晶形 III は、安定性が良く、特に製剤の加工過程に適合・適応しており、また、特にエタノールを結合剤又は湿潤剤として含む造粒及び打錠プロセスを使用するフルバチニブメシレートの錠剤又は粒剤の製造に適していることが分かった。

20

## 【0138】

3、様々な有機溶剤中のフルバチニブメシレートの結晶形 III の安定性に関する調査  
フルバチニブメシレートの結晶形 III に対して高温懸濁実験 (50 ) を実行した。フルバチニブメシレートの結晶形 III が様々な種類の一般的な有機溶剤中で結晶転移の現象があるかどうか、安定しているかどうかを調査した。具体的には、以下の表 10 に示される 12 種類の有機溶剤及び水を使用し、フルバチニブメシレートの結晶形 III をそれらの 12 種類の有機溶剤及び水に懸濁し、懸濁温度を 50 度、懸濁量を 25 mg 程度、溶剤を 1 mL、懸濁時間を 24 時間とした。実験条件及び結果を以下の表 10 に示した。有機溶剤に懸濁された後の固体は、XRPD によって検出したところ、いずれも結晶形 III の 2 特徴を持っていた。その結果を図 18 に示す。

30

## 【0139】

40

50

## 【表 1 1】

表 1 0 : 高温懸濁実験及び結果

溶剤番号	溶剤	固体重量 (mg)	溶液体積 (mL)	XRD 結果
1	エタノール	25	1	Form III
2	イソプロパノール	25	1	Form III
3	アセトン	25	1	Form III
4	シクロヘキサン	25	1	Form III
5	アセトニトリル	25	1	Form III
6	テトラヒドロフラン	25	1	Form III
7	酢酸エチル	25	1	Form III
8	n-ヘキサン	25	1	Form III
9	n-ヘプタン	25	1	Form III
10	1,4-ジオキサン	25	1	Form III
11	ジクロロメタン	25	1	Form III

10

## 【0 1 4 0】

<実施例 1 2 フルバチニブメシレートの結晶形の湿熱安定性に関する調査>

本発明に係るフルバチニブメシレートの結晶形 I、III、IV、V、VI、VII を 25 92.5% R.H で 7 日間放置、40 75% R.H で 14 日間放置、60 14 日間放置という高温高湿条件での過酷な環境に置き、それらの安定性を調査した。次に、調査されたサンプルに対して XRPD 試験を行い、その結果を以下の表 1 1 に示した。

## 【0 1 4 1】

## 【表 1 2】

表 1 1 : フルバチニブメシレートの結晶形の湿熱安定性の実験結果

結晶形	ロット番号	25°C 92.5%R.H 7 日間	40°C 75%R.H 14 日間	60°C 14 日間
I	P-JZ-200303-CYM	結晶転移しな かった	結晶転移しな かった	結晶転移しな かった
III	P-200228-CYM	結晶転移しな かった	結晶転移しな かった	結晶転移しな かった
V	P-200418-XPY-2	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した
VI	P-200422-XPY-1	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した
VII	P-200422-XPY-2	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した	結晶形 III に 転移した

30

40

## 【0 1 4 2】

表 1 1 の結果から分かるように、フルバチニブメシレートの結晶形 I 及びの結晶形 III は、高温高湿条件下で結晶転移の現象が発生せず、良好な安定性を示した。一方、メタンスルホン酸メチルフルバチニブの結晶形 V、VI、VII は高温、高湿下で結晶転移の現象が発生し、高温高湿に対する不安定性を示した。

## 【0 1 4 3】

50

## &lt;実施例 13 吸湿性の調査&gt;

25°C、0~90%RHの湿度条件下でのフルバチニブメシレートの結晶形 I I I の吸湿性を動的水分計 (DVS) で測定した。結果を図 19 に示した。

【0144】

図 19 の結果により、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I は吸湿重量が 0.44% であり、低い吸湿性を示し、水分に対して安定性を示すことが分かった。

【0145】

## &lt;実施例 14 製剤&gt;

製剤成分	重量百分比
フルバチニブメシレートの結晶形 I 又は結晶形 I I I	30%
無水乳糖	45%
直接プレスデンプン	23%
ステアリン酸マグネシウム	2%。

10

【0146】

処方量のフルバチニブメシレートの結晶形、無水乳糖、直接プレスデンプンを混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えて混合した後、直接打錠法で錠剤を製造し、各錠剤の重量を 200mg とした。

【0147】

製造された錠剤を打錠前と打錠後にサンプリングし、40°C、75%RH環境下で6ヶ月間放置した後にサンプリングしてXRPD試験を行い、結果を図20及び21に示す。ただし、図中のA、B、Cは、それぞれ打錠前、打錠後及び錠剤が6ヶ月間放置された後の結晶形のXRPDパターンを表す。試験パターンをそれに対応する原料薬 (API) 結晶形のXRPDパターンと比較した結果、フルバチニブメシレートの結晶形 I であれ、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I であれ、その錠剤製造過程において結晶転移の現象が発生せず、錠剤が6ヶ月間放置された後にも結晶転移の現象が発生しなかったことが分かった。

20

【0148】

以上の試験結果から分かるように、フルバチニブメシレートの結晶形 I 及び I I I は、製剤の加工過程で安定を維持し、特に高温及び高湿度環境でも良好な安定性を示し、結晶形 I 及び I I I の優れた安定性特性を示した。

30

【図面の簡単な説明】

【0149】

【図1】図1は、フルバチニブの結晶形 I の XRPD パターンである。

【図2】図2は、フルバチニブの結晶形 I の DSC 曲線である。

【図3】図3は、フルバチニブの結晶形 I の TGA 曲線である。

【図4】図4は、フルバチニブメシレートの結晶形 I の XRPD パターンである。

【図5】図5は、フルバチニブメシレートの結晶形 I の DSC 及び TGA 曲線である。

【図6】図6は、フルバチニブメシレートの結晶形 I の吸湿性の DVS 曲線である。

【図7】図7は、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I の XRPD パターンである。

【図8】図8は、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I の DSC 及び TGA 曲線である。

40

【図9】図9は、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I の XRPD パターンである。

【図10】図10は、フルバチニブメシレートの結晶形 I I I の DSC 及び TGA 曲線である。

【図11】図11は、フルバチニブメシレートの結晶形 I V の XRPD パターンである。

【図12】図12は、フルバチニブメシレートの結晶形 V の XRPD パターンである。

【図13】図13は、フルバチニブメシレートの結晶形 V I の XRPD パターンである。

【図14】図14は、フルバチニブメシレートの結晶形 V I I の XRPD パターンである。

【図15】図15は、実施例9のフルバチニブの結晶形 I の結晶転移試験後のサンプルの XRPD パターンである。

【図16】図16は、実施例10のフルバチニブメシレートの結晶形 I の DVS 試験の前

50

後のサンプルのXPRDパターンである。

【図17】図17は、実施例11の結晶転移の実験により得られたフルバチニブメシレー  
トの結晶形IIIのXPRDパターンである。

【図18】図18は、実施例11の高温懸濁結晶形実験のXPRDパターンである。

【図19】図19は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIのDVS曲線である。

【図20】図20は、フルバチニブメシレートの結晶形Iの打錠前、打錠後及び6ヶ月間  
放置した結晶形のXPRDパターンである。

【図21】図21は、フルバチニブメシレートの結晶形IIIの打錠前、打錠後及び6ヶ  
月間放置した結晶形のXPRDパターンである。

10

20

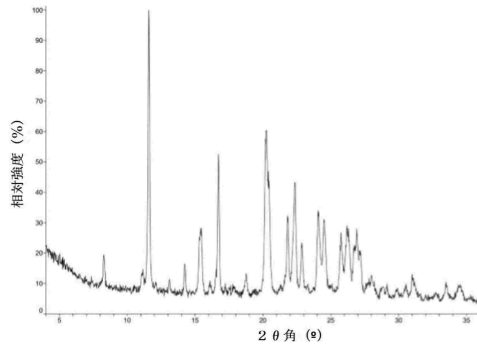
30

40

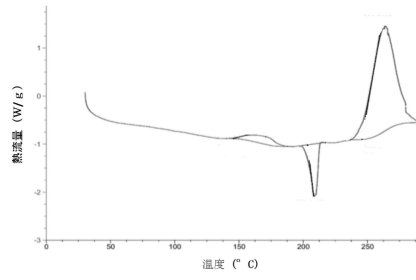
50

【図面】

【図 1】

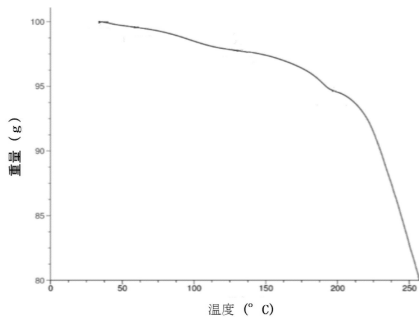


【図 2】

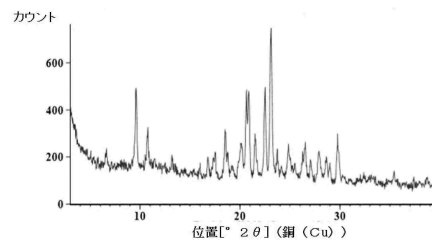


10

【図 3】

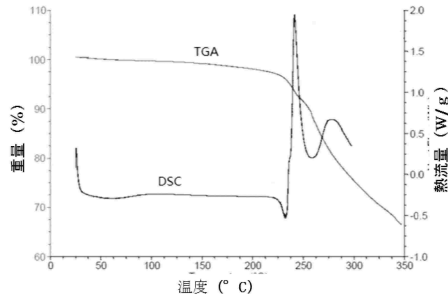


【図 4】

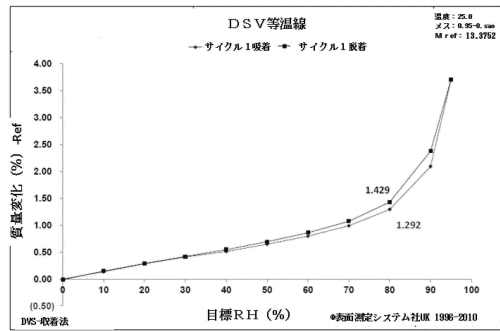


20

【図 5】



【図 6】

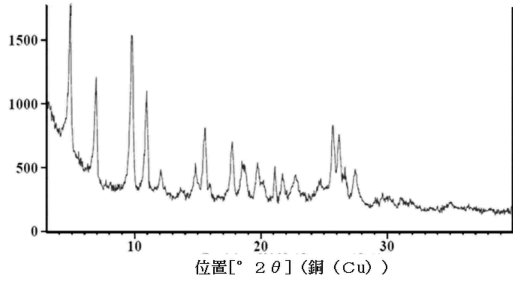


30

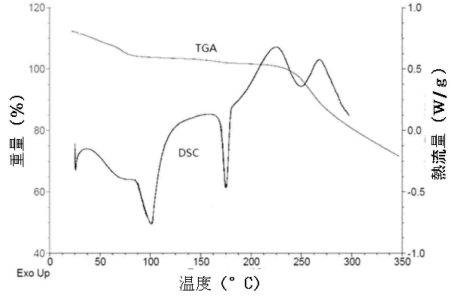
40

50

【図 7】

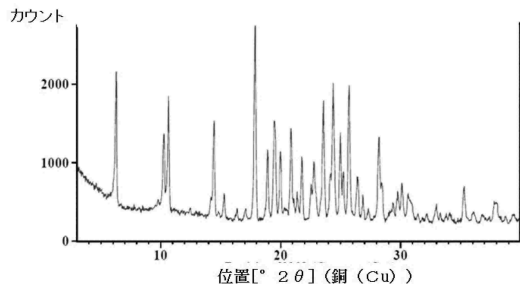


【図 8】

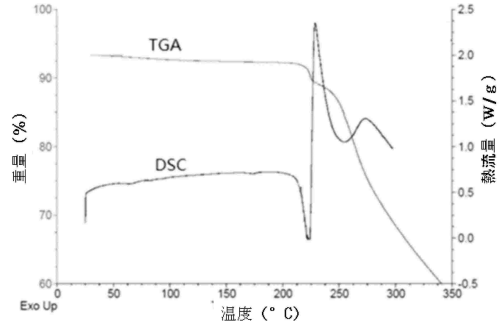


10

【図 9】

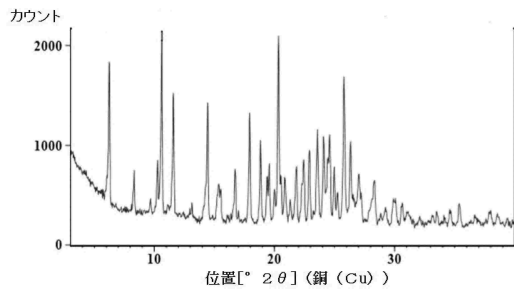


【図 10】

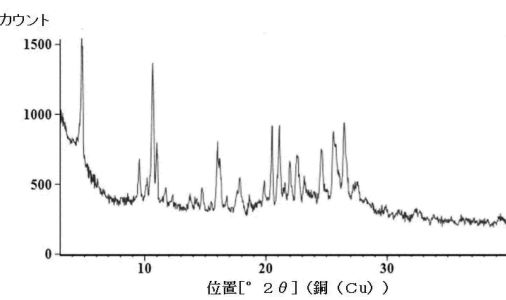


20

【図 11】



【図 12】

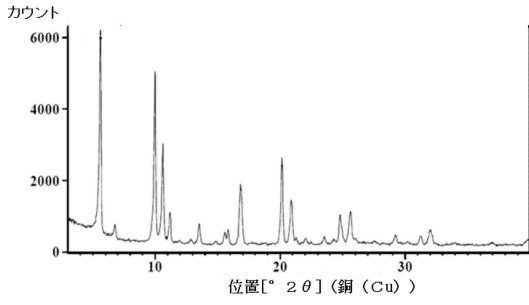


30

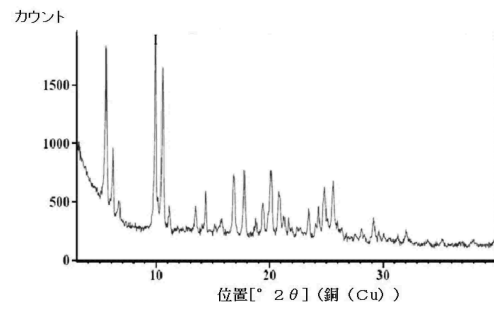
40

50

【図 13】

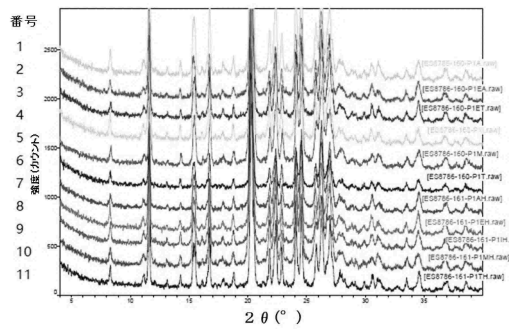


【図 14】

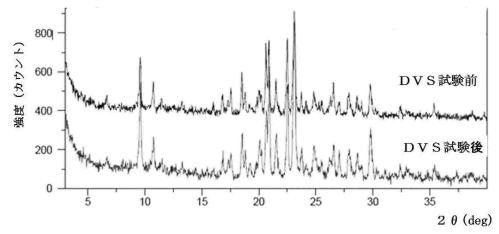


10

【図 15】

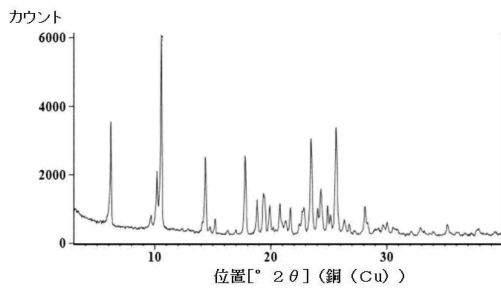


【図 16】

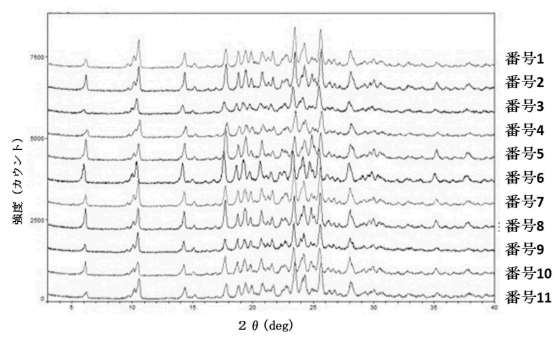


20

【図 17】




【図 18】

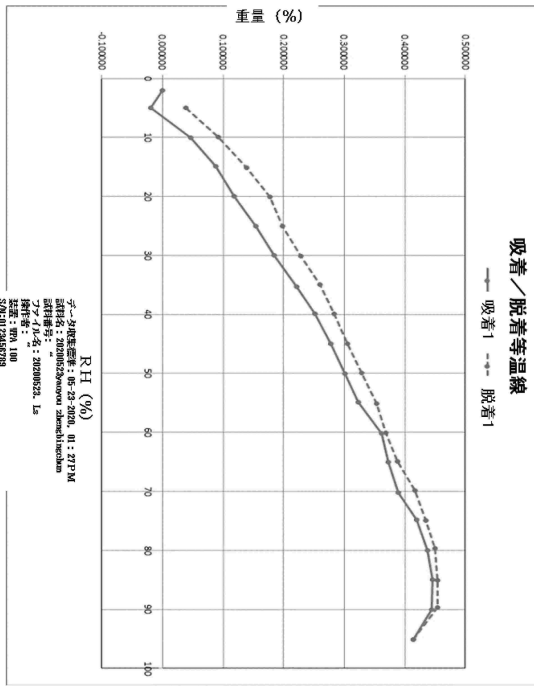



30

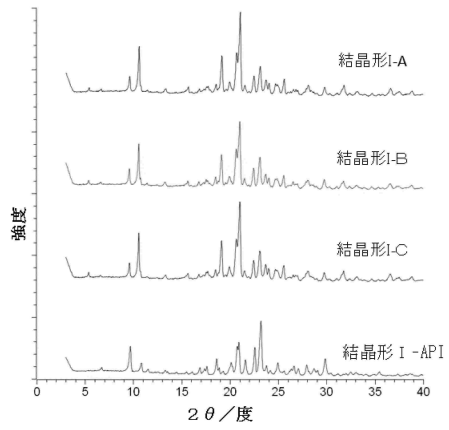
40

50

【 19】




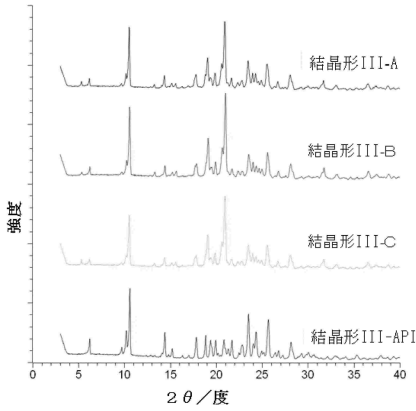
【 20】



10

20

【 21】



30

40

50

## フロントページの続き

- 中華人民共和国 4 0 1 1 2 1 重慶市渝北区人和鎮星光大道 1 0 0 号
- (72)発明者 張楊
- 中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江蘇省南京市江北新区高新路 9 号商務 バン 公樓 2 1 8 室
- (72)発明者 劉強
- 中華人民共和国 4 0 1 1 2 1 重慶市渝北区人和鎮星光大道 1 0 0 号
- (72)発明者 陳正霞
- 中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江蘇省南京市江北新区高新路 9 号商務 バン 公樓 2 1 8 室
- (72)発明者 戴美碧
- 中華人民共和国 2 1 0 0 3 2 江蘇省南京市江北新区高新路 9 号商務 バン 公樓 2 1 8 室
- (72)発明者 樊斌
- 中華人民共和国 4 0 1 1 2 1 重慶市渝北区人和鎮星光大道 1 0 0 号
- (72)発明者 謝佩 ヨ
- 中華人民共和国 4 0 1 1 2 1 重慶市渝北区人和鎮星光大道 1 0 0 号
- 審査官 長谷川 莉慧霞
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 9 / 0 6 2 6 3 7 ( W O , A 1 )  
 特表 2 0 1 9 - 5 2 9 4 7 8 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 9 - 5 2 9 4 1 4 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 8 - 5 2 0 2 0 5 ( J P , A )  
 Organic Process Research & Development , 2009, Vol.13, No.6 , p.1241-1253  
 浅原 照三, 溶剤ハンドブック, 株式会社 講談社, 1985年, pp.47-51  
 芦澤 一英, 塩・結晶形の最適化と結晶化技術, Pharm Tech Japan , 2002年, Vol. 18, No.  
 10 , pp. 81-96  
 平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 丸善株式会社, 2008年, pp. 17-23,37-40,4  
 5-51,57-65 , ISBN 978-4-621-07991-1
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 A 6 1 P  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )