

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7168447号

(P7168447)

(45)発行日 令和4年11月9日(2022.11.9)

(24)登録日 令和4年10月31日(2022.10.31)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08

請求項の数 15 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-522878(P2018-522878)

(86)(22)出願日 平成28年7月22日(2016.7.22)

(65)公表番号 特表2018-522945(P2018-522945  
A)

(43)公表日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(86)国際出願番号 PCT/ES2016/070560

(87)国際公開番号 WO2017/017301

(87)国際公開日 平成29年2月2日(2017.2.2)

審査請求日 令和1年7月12日(2019.7.12)

審査番号 不服2021-2498(P2021-2498/J1)

審査請求日 令和3年2月26日(2021.2.26)

(31)優先権主張番号 P201531103

(32)優先日 平成27年7月24日(2015.7.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

スペイン(ES)

(73)特許権者 514111115

ウルキマ, ソシエダッド アノニマ  
スペイン, エー - 0 8 1 8 4 パラウ -  
ソリタ イ プレガマンズ (バルセロナ)  
, 5 1 - 5 7, アビングダ カミ レイア  
ル, ポリゴン インドゥストリアル リエ  
ラ デ カルデス

(73)特許権者 518022190

ディスプロキマ, ソシエダッド アノニマ  
DISPROQUIMA, S. A  
スペイン テラサ 0 8 2 2 7, 4 2, カ  
ージェ テッラ  
Calle Terra, 42, 0 8 2  
2 7 TERRASA (ES)(74)代理人 110000659弁理士法人広江アソシエイ  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビラスチンの結晶形態及びそれらの調製方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

C u K 線 ( 1 . 5 4 1 8 ) を用いた X 線回折装置で測定される場合に 8 . 4 ; 9 . 6 ; 1 2 . 2 ; 1 3 . 2 ; 1 5 . 1 ; 及び 1 9 . 2 ± 0 . 2 度 2 での特徴的なピークを含む X 線回折図を有することを特徴とする、ビラスチンの 結晶形態。

## 【請求項 2】

前記 X 線回折図が更に、 1 9 . 7 ; 2 0 . 3 ; 2 1 . 5 ; 及び 2 3 . 4 ± 0 . 2 度 2 に特徴的なピークを含む、請求項 1 に記載のビラスチンの結晶形態。

## 【請求項 3】

前記 X 線回折図が更に、 1 4 . 0 ; 1 6 . 8 ; 1 7 . 5 ; 1 8 . 2 及び 2 5 . 5 ± 0 . 2 度 2 に特徴的なピークを含む、請求項 1 から 2 のいずれかに記載のビラスチンの結晶形態。

## 【請求項 4】

1 3 7 でのピーク及び 3 5 . 4 J / g の関連熱量を有する第 1 の吸熱現象、続いて 2 0 0 でのピーク及び 1 4 . 0 J / g の関連熱量を有する発熱現象と重なり合った 1 3 . 4 J / g の関連熱量を有する 1 9 8 での第 2 の吸熱現象、続いて 1 0 1 . 3 J / g の関連熱量を有する 2 0 4 での第 3 の吸熱現象を含む D S C を有することを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれかに記載のビラスチンの結晶形態。

## 【請求項 5】

3 0 ~ 1 2 0 で 4 . 0 % の重量損失を含む熱重量分析を特徴とする、請求項 1 から

10

20

4 のいずれかに記載のピラスチンの結晶形態。

【請求項 6】

ピラスチンの結晶形態への転移のために、CuK 線 (1.5418) を用いた X 線回折装置で測定される場合に  $8.7; 11.6; 13.4; 13.8, 14.0$  及び  $17.7 \pm 0.2$  度  $2\theta$  での特徴的なピークを含む X 線回折図を有するピラスチンの結晶形態、又は CuK 線 (1.5418) を用いた X 線回折装置で測定される場合に  $8.7; 11.6; 13.4; 13.8, 14.0$  及び  $17.7 \pm 0.2$  度  $2\theta$  での特徴的なピークを含む X 線回折図を有する結晶形態と前記結晶形態との混合物を水中に分散させることを含むことを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラスチンの結晶形態の調製方法。

10

【請求項 7】

以下の工程を含むことを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラスチンの結晶形態の調製方法：

i) ピラスチンを水及びアセトニトリルの混合物に  $40 \sim 70$  の温度で溶解する工程；

ii) 工程 i) で得られた前記溶液を  $25 \sim 50$  の温度に冷却する工程；

iii) 工程 ii) で得られた前記溶液に結晶形態を播種し、結晶化のために、得られた溶液を  $0 \sim 30$  の温度に冷却する工程；並びに

iv) 工程 iii) で得られた前記結晶形態を、含水量がカールフィッシャー法により計算して  $3.5$  重量%  $\sim 4$  重量% になるまで、減圧下、 $25 \sim 40$  の温度で乾燥する工程。

20

【請求項 8】

工程 iv) において、減圧下、 $30 \sim 35$  の温度で実施することを特徴とする、請求項 7 に記載のピラスチンの結晶形態の調製方法。

【請求項 9】

ピラスチンの結晶形態への転移のために、結晶形態を  $20 \sim 50$  の温度で維持することを含み、前記結晶形態は、以下の表に示す X 線粉末回折図において  $2\theta$  (度) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラスチンの結晶形態の調製方法。

30

40

50

【表 1】

| 2 $\theta$ (°) | d (Å)    | 強度 (%) |
|----------------|----------|--------|
| 7. 7 6         | 1 1. 3 9 | 1 0 0  |
| 8. 9 3         | 9. 9 0   | 3 4. 5 |
| 1 0. 4 5       | 8. 4 6   | 6 4. 3 |
| 1 0. 6 3       | 8. 3 2   | 4 0. 0 |
| 1 1. 6 9       | 7. 5 7   | 1 3. 0 |
| 1 2. 9 6       | 6. 8 3   | 3 8. 3 |
| 1 3. 6 0       | 6. 5 1   | 2 1. 7 |
| 1 4. 6 5       | 6. 0 5   | 6 9. 9 |
| 1 5. 0 7       | 5. 8 8   | 7. 9   |
| 1 5. 5 8       | 5. 6 9   | 2 1. 6 |
| 1 6. 2 8       | 5. 4 4   | 3 9. 3 |
| 1 6. 5 3       | 5. 3 6   | 2. 5   |
| 1 7. 5 4       | 5. 0 6   | 1. 5   |
| 1 8. 0 4       | 4. 9 2   | 1 1    |
| 1 8. 2 5       | 4. 8 6   | 3 7. 4 |
| 1 8. 6 1       | 4. 7 7   | 0. 6   |
| 1 9. 5 4       | 4. 5 4   | 3. 7   |
| 2 0. 3 8       | 4. 3 6   | 3 6. 8 |
| 2 0. 6 9       | 4. 2 9   | 1 3. 3 |
| 2 1. 0 1       | 4. 2 3   | 1. 7   |
| 2 1. 3 7       | 4. 1 6   | 3 4. 9 |
| 2 1. 7 3       | 4. 0 9   | 8. 5   |
| 2 1. 9 9       | 4. 0 4   | 1 6. 8 |
| 2 2. 3 7       | 3. 9 7   | 6 0. 9 |
| 2 2. 8 5       | 3. 8 9   | 1 2. 4 |
| 2 3. 1 0       | 3. 8 5   | 2 5. 1 |
| 2 3. 2 5       | 3. 8 3   | 1 1. 2 |
| 2 3. 5 4       | 3. 7 8   | 5. 6   |
| 2 4. 1 8       | 3. 6 8   | 2 9. 1 |
| 2 4. 3 7       | 3. 6 5   | 6. 9   |
| 2 5. 1 2       | 3. 5 4   | 1. 1   |

10

20

30

## 【請求項 1 0】

前記 結晶形態を 2 5 ~ 4 0 の温度で維持することを含むことを特徴とする、請求項 9 に記載のピラスチンの 結晶形態の調製方法。

40

## 【請求項 1 1】

3 0 ~ 3 5 の温度で、カールフィッシャー方法により計算して含水量が 3 . 5 重量 % ~ 4 重量 % になるまで、前記 結晶形態を維持することを含むことを特徴とする、請求項 9 から 1 0 のいずれかに記載のピラスチンの 結晶形態の調製方法。

## 【請求項 1 2】

ピラスチンの 結晶形態への転移のために、前記 結晶形態を 3 5 ~ 4 5 の温度及び 6 5 % ~ 8 0 % の相対湿度で維持することを含むことを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラスチンの 結晶形態の調製方法。

## 【請求項 1 3】

医薬的に許容される賦形剤又は担体とともに、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラ

50

スチンの 結晶形態の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

ヒスタミン媒介疾患過程及びアレルギー反応を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のピラスチンの 結晶形態の使用。

【請求項 1 5】

前記ヒスタミン媒介疾患過程及びアレルギー反応の治療が、季節性アレルギー性鼻結膜炎の対症療法、通年性アレルギー性鼻結膜炎の対症療法、及び蕁麻疹の治療からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、新規な結晶形態の 4 - [ 2 - [ 4 - [ 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ] - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - , - ジメチル - ベンゼン酢酸 ( ピラスチン )、それらの調製方法、それらを含む医薬組成物、並びにヒスタミン媒介疾患プロセス及びアレルギー反応の治療におけるそれらの使用に関する。

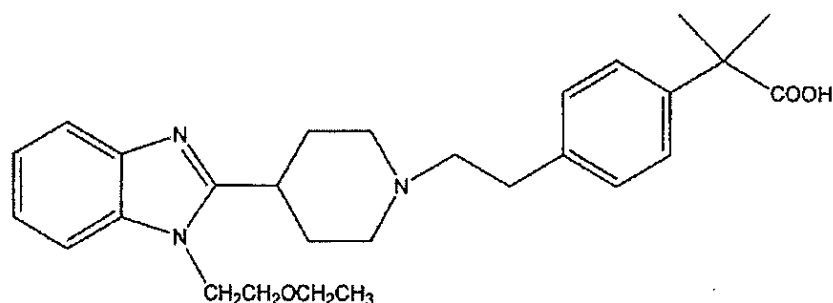
【背景技術】

【0002】

ピラスチンは、4 - [ 2 - [ 4 - [ 1 - ( 2 - エトキシエチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ] - 1 - ピペリジニル ) エチル ] - , - ジメチル - ベンゼン酢酸の国際的な共通名であり、その構造は、式 ( I ) の化合物に対応する：

20

【化 1】



30

( I )

【0003】

ピラスチンは、選択的 H 1 受容体アンタゴニストであり、ヒスタミン媒介疾患プロセス及びアレルギー反応の治療、特に鼻結膜炎及び蕁麻疹の治療に有用であることを意味する。

【0004】

製品自体としてのピラスチン並びにそれらの調製及び H 1 受容体アンタゴニストとしてのそれらの使用は、特許文献 1 に記載されている。

40

【0005】

続いて、特許文献 2 は、3つの結晶形態のピラスチンを記載している。具体的には結晶形態 1、2、及び 3 のピラスチンを記載し、これらは形態 1 の場合の赤外吸収スペクトル及び結晶学的パラメータによって特徴付けられる。更に、特許文献 2 には、結晶形態 2 及び 3 の混合物からの結晶形態 1 の調製方法が記載されている。しかしながら、結晶形態 2 及び 3 のピラスチンは、容易に結晶形態 1 に転換される。

【0006】

異なる固体形態の医薬活性成分は、異なる特徴を有し、例えば特に安定性、バイオアベイラビリティ、配合の容易性及び投与の容易性に関して、特定の利点を提供し得る。いくつかの固体形態は、1つのタイプの配合物により適しており、他の異なる配合物には他の

50

形態がより適しているので、新規の固体形態を開発することにより、それらを含む医薬配合物の特徴を改善することを可能にする。更に、治療指標に応じて、1つ又は別の医薬配合物が好ましい場合がある。

【0007】

新規な結晶形態のピラスチンに対する特に望ましい改善は、それにより配合時により大きな容易性及び/又は柔軟性を有することが可能となるので、例えば、その製造又は配合を容易にする目的で、物理的及び化学的特性、例えば安定性、溶解性、流動性、沈降速度、可鍛性又は圧縮性の改善；それらの放出、吸収及び/又はバイオアベイラビリティを改善する目的のための薬物動態学的特性の改善、及びより一定の物理的及び化学的特性の獲得を含む。例えば、分散性の特性の改善は、特に生理学的水性媒体中に分散された場合に、分散速度を改善することを可能にし、一方で吸湿性の低下は、新規な投与経路を開発することを可能にする；いくつかの包装及び/又は貯蔵条件下で安定な医薬組成物を得ることも望ましい。新規の固体形態のピラスチンは、上述の利点の1つより多く、又は更に大部分を組み合わせることが特に望ましい。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】欧州特許第0818454B1号明細書

欧州特許第1505066B1号明細書

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、医薬産業におけるその使用に適した新規な固体形態、特に新規なピラスチンの結晶形態を開発する必要があり、特に、これにより、厳しい医薬品基準を満たすピラスチンの結晶形態の医薬組成物の製造を容易にする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、医薬組成物の調製及び貯蔵条件下で安定である新規なピラスチンの結晶形態を見出し、これにより製造再現性及び組成物の品質を確実にする。これらの新規な結晶形態は、以後、結晶形態及び結晶形態と呼ばれる。

30

【0011】

これらの新規な結晶形態のこれらの特性は、ピラスチンの場合に、大部分の固体形態のピラスチンがそれらを含む医薬組成物の通常の調製及び貯蔵条件下で安定性の問題を有しているので、特に有利である。

【0012】

本発明の実施例9の表1の安定性試験からのデータによれば、新規な及びの形態は、通常の貯蔵条件下で、更により極端な条件下でさえ、本明細書の本発明者らによって記載される固体形態の残りよりも安定であり、現状技術において記載されているピラスチンの形態1及び2と同程度に安定でもあり、固体形態3よりも安定である。表1に示すように、ピラスチンの分解生成物も、又は結晶形態の別の結晶形態への転移も検出されなかった。

40

【0013】

本発明の及び結晶形態は、高い安定性を有するだけでなく、医薬組成物の調製のために容易に取り扱うことができる良好な物理的及び機械的特性も有する。

【0014】

更に、本発明の及び結晶形態の別の利点は、高性能で高濃度の結晶形態を得る再現性のあるロバストな調製方法によって得られるという事実にある。更に、形態が水和されているので、この方法は水又は水と少量の有機溶媒との混合物を必要とするが、これは環境に優しく、工業化が容易で費用効果が高いことを意味する。

【0015】

50

本発明の態様によれば、Cu K 線 ( 1 . 5 4 1 8 ) を用いた X 線回折装置で測定される場合に 8 . 7 ; 1 1 . 6 ; 1 3 . 4 ; 1 3 . 8 , 1 4 . 0 及び 1 7 . 7 ± 0 . 2 度 2 での特徴的なピークを含む X 線回折図を有する、ピラスチンの 結晶形態が提供される。  
【 0 0 1 6 】

この 結晶形態はまた、Cu K 線 ( 1 . 5 4 1 8 ) を用いた X 線回折装置で測定される場合に 1 8 . 6 ; 1 8 . 8 ; 2 0 . 1 及び 2 1 . 1 ± 0 . 2 度 2 にて特徴的なピークを更に含むことを特徴とする。より具体的には、この 結晶形態はまた、Cu K 線 ( 1 . 5 4 1 8 ) を用いた X 線回折装置で測定される場合に、 1 0 . 9 ; 1 2 . 2 ; 1 4 . 5 ; 1 5 . 0 ; 1 6 . 1 ; 1 7 . 4 ; 2 0 . 7 ; 2 1 . 4 ; 2 1 . 7 ; 2 1 . 9 ; 2 2 . 6 ; 2 3 . 3 及び 2 3 . 5 ± 0 . 2 度 2 にピークを更に含む X 線回折図を有することを特徴とする。

10

【 0 0 1 7 】

本発明の 結晶形態のピラスチンは、図 1 0 に示す X 線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他の形態のピラスチンに対応する回折図とは異なる。この新規な 結晶形態のピラスチンは、以下の表に示す X 線粉末回折図において 2 度 ( 2 ( ° ) ) 単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

【 0 0 1 8 】

【 数 1 】

20

30

40

50

| 2 $\theta$ (°) | d (Å) | 強度 (%) |
|----------------|-------|--------|
| 6.49           | 13.63 | 5.9    |
| 6.75           | 13.10 | 4.4    |
| 6.93           | 12.75 | 7.2    |
| 8.29           | 10.67 | 6.4    |
| 8.73           | 10.12 | 87.1   |
| 10.14          | 8.72  | 5.2    |
| 10.90          | 8.11  | 18.9   |
| 11.56          | 7.65  | 48.1   |
| 12.00          | 7.37  | 2.4    |
| 12.23          | 7.23  | 15.8   |
| 13.01          | 6.80  | 7.4    |
| 13.45          | 6.58  | 26.0   |
| 13.85          | 6.39  | 30.7   |
| 13.98          | 6.34  | 37.1   |
| 14.49          | 6.11  | 15.6   |
| 14.63          | 6.05  | 8.6    |
| 14.80          | 5.98  | 9.6    |
| 15.00          | 5.90  | 18.5   |
| 15.38          | 5.76  | 9.4    |
| 15.87          | 5.58  | 0.7    |
| 16.15          | 5.49  | 24.8   |
| 16.60          | 5.34  | 6.0    |
| 16.99          | 5.22  | 0.9    |
| 17.44          | 5.08  | 11.7   |
| 17.67          | 5.02  | 10.0   |
| 18.04          | 4.92  | 3.3    |
| 18.57          | 4.78  | 50.2   |
| 18.81          | 4.72  | 46.0   |
| 19.52          | 4.55  | 6.6    |
| 20.10          | 4.42  | 28.3   |
| 20.36          | 4.36  | 8.9    |
| 20.74          | 4.28  | 20.3   |
| 21.10          | 4.21  | 41.2   |
| 21.41          | 4.15  | 12.5   |
| 21.74          | 4.09  | 13.7   |
| 21.91          | 4.06  | 10.1   |
| 22.09          | 4.02  | 8.7    |
| 22.37          | 3.97  | 3.0    |
| 22.61          | 3.93  | 18.8   |
| 22.89          | 3.88  | 3.5    |
| 23.31          | 3.82  | 11.8   |
| 23.48          | 3.79  | 15.4   |
| 23.90          | 3.72  | 7.1    |
| 24.43          | 3.64  | 9.0    |
| 24.76          | 3.60  | 6.6    |
| 25.01          | 3.56  | 2.7    |

10

20

30

40

## 【0019】

この結晶形態は、水和形態のピラスチンである。「水和された」という用語は、その結晶構造の一部を形成する水分子を有する化合物を指す。更に、本発明の水和結晶形態は、結晶構造の一部を形成しない水分子を含有してもよい。上記のように、この結晶形態は、医薬組成物の調製及び貯蔵条件下で安定であるため、特に有利である（実施例9参照）。従って、それは厳しい医薬品基準を満たすピラスチンの医薬組成物の調製に特に適している。

## 【0020】

本発明の別の実施形態では、先に定義された結晶形態のピラスチンは、示差走査熱量

50

分析 (DSC) ダイアグラムにおいて、59 でのピーク及び 89.0 J/g の関連熱量を有する第 1 の広範な吸熱現象；111 でのピーク及び 15.9 J/g の関連熱量を有する第 2 の広範な吸熱現象、続いて 117 でのピーク及び 43.5 J/g の関連熱量を有する発熱現象；100.4 J/g の関連熱量を有する 199 での第 3 の吸熱現象並びに 9.7 J/g の関連熱量を有する 204 での第 4 の吸熱現象を示すものである。別の実施形態では、本発明の結晶形態のピラスチンは、図 11 に示す DSC ダイアグラムを有するものである。

#### 【0021】

本発明の別の実施形態において、先に定義されたピラスチンの結晶形態は、熱重量分析 (TGA) によって得られたダイアグラムにおいて 30 ~ 86 の重量損失が 5.9 %を示すものである。この重量損失は、その結晶構造中に存在する水分子に起因する可能性がある。別の実施形態において、本発明のピラスチンの結晶形態は、図 12 に示される TGA ダイアグラムを有するものである。

#### 【0022】

本発明の第 2 の態様は、先に定義されたピラスチンの結晶形態の調製方法に関する。

#### 【0023】

一実施形態では、先に定義されたピラスチンの結晶形態の調製方法は、a) 形態 1 のピラスチンの水中懸濁液からピラスチンを得ることを含むことを特徴とする。

#### 【0024】

一実施形態では、ピラスチンの結晶形態のための取得方法 (工程 a) は、出発ピラスチン 6 mL/g ~ 100 mL/g の量の水を用いて実施される。好ましい実施形態では、結晶形態のための取得方法 (工程 a) は、出発ピラスチン 20 mL/g ~ 100 mL/g の量の水を用いて実施される。

#### 【0025】

本発明の一実施形態において、形態のピラスチンのための取得方法 (工程 a) は、以下の工程を含む：a') 形態 1 のピラスチンの水中混合物を 40 ~ 95 の温度に加熱する工程；a'') 工程 a') で得られた懸濁液を室温まで冷却する工程；及び a''') 転移が生じるのに必要な時間中、工程 a'') で得られた懸濁液を攪拌する工程。

#### 【0026】

本発明の別の実施形態において、形態のピラスチン (工程 a) のための取得方法は、以下の工程を含む：e') 形態 1 のピラスチンを室温で水中に懸濁する工程；及び e'') 転移が生じるのに必要な時間中、工程 e') で得られた懸濁液を攪拌する工程。

#### 【0027】

「室温」という用語は、20 ~ 25 の温度を意味する。

#### 【0028】

形態のピラスチンの取得方法の工程 a'') は、冷浴と接触させるか、又は熱源を取り除くことによって冷却させるかに関わらず、現状技術において既知のいずれかの冷却技術を使用することによって実施されてもよい。別の実施形態において、本発明の調製方法の冷却工程 a'') は、0.5 時間 ~ 10 時間の時間中に実施される。別の実施形態では、調製方法は、ピラスチンの形態のための取得方法の工程 a'') を 20 ~ 25 の温度で実施することを特徴とする。

#### 【0029】

ピラスチンの形態のための取得方法の工程 a''') 及び e'') は、現状技術で既知のいずれかの攪拌技術を用いて行われてもよい。別の実施形態において、ピラスチンの形態のための取得方法の工程 a''') 及び e'') は、2.4 時間 ~ 7.5 時間の時間中実施される。

#### 【0030】

本発明の一実施形態において、ピラスチンの形態のための取得方法 (工程 a) は、以下の追加の工程を更に含む：

b) 工程 a) で得られた結晶性ピラスチンを単離する工程；及び c) 工程 b) で得られたピラスチンから水を分離する工程。

10

20

30

40

50



## 【0031】

ビラスチンの 形態のための取得方法の工程 b ) の単離及び工程 c ) の溶媒 ( 水 ) の分離は、現状技術において既知のいずれかの従来技術によって行われてもよい。例えば、工程 b ) の単離は、濾過によって行われてもよく、一方で工程 c ) の分離は、その後の乾燥によって行われてもよい。単離 b ) 及び分離 c ) の工程は、一般に、15 ~ 25 の温度及び30分~60分の時間で行われる。乾燥時間は高温ほど短くなる。代替実施形態では、乾燥は20 ~ 50 の温度で、好ましくは真空条件下で行われる。

## 【0032】

代替実施形態において、結晶形態の調製方法は、以下の工程を含む結晶化の方法である：a1) 75 ~ 100 の温度、好ましくは溶媒の還流温度にて、水及びエタノールの混合物にビラスチンを溶解する工程；a2) 工程a1) で得られた溶液を50 ~ 75 の温度に冷却する工程；a3) 工程a2) で得られた溶液に 結晶形態を播種し、得られた溶液を0 ~ 25 の温度に、結晶化を生じるのに必要な時間中、好ましくは0.2 °C / 分~1 / 分の速度で冷却する工程；及びa3') 工程a3) で得られた結晶形態を、減圧下、25 ~ 40 の温度で、含水量がカールフィッシャー法により計算して6重量%~8重量%になるまで、好ましくは含水量がカールフィッシャー法により計算して約7重量%になるまで乾燥する工程。

## 【0033】

別の実施形態では、結晶形態の調製方法は、以下の工程を含む結晶化方法である：a4) 水、氷及び塩基の混合物中にビラスチンを15 ~ 35 の温度で溶解する工程；a5) 工程a4) で得られた溶液に、結晶化を生じさせるために6から8のpHに達するまで酸水溶液を加える工程；及びa6) 工程a5) で得られた結晶形態を、含水量がカールフィッシャー法により計算して6重量%~8重量%になるまで、好ましくはカールフィッシャー法により計算して約7重量%になるまで、減圧下、25 ~ 40 の温度で乾燥させる工程。

## 【0034】

本発明のビラスチン 結晶形態のは、図10に示すX線回折図、図11に示すDSCダイアグラム、及び図12に示すTGAダイアグラムを有する。

## 【0035】

本発明の第3の態様は、CuK 線 ( 1.5418 ) を用いたX線回折装置で測定される場合、8.4 ; 9.6 ; 12.2 ; 13.2 ; 15.1 ; 及び19.2 ± 0.2 度2 に特徴的なピークを含むX線回折図を有することを特徴とする、 と呼ばれる結晶形態に関する。

## 【0036】

この 結晶形態はまた、CuK 線 ( 1.5418 ) を用いたX線回折装置で測定される場合、19.7 ; 20.3 ; 21.5 ; 及び23.4 ± 0.2 度2 に特徴的なピークを更に含むことを特徴とする。より具体的には、この 結晶形態はまた、CuK 線 ( 1.5418 ) を用いたX線回折装置で測定される場合に、14.0 ; 16.8 ; 17.5 ; 18.2 及び25.5 ± 0.2 度2 にピークを更に含むX線回折図を有することを特徴とする。

## 【0037】

本発明のビラスチンの 結晶形態は、図30に示すX線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他の形態のビラスチンに対応する回折図とは異なる。この新規な 結晶形態のビラスチンは、以下の表に示すX線粉末回折図において2 度 ( 2 ) ( ° ) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

## 【0038】

## 【数2】

10

20

30

40

50

| 2 $\theta$ (°) | d (Å) | 強度 (%) |
|----------------|-------|--------|
| 8.37           | 10.56 | 41.0   |
| 9.55           | 9.26  | 64.9   |
| 9.74           | 9.08  | 7.8    |
| 11.40          | 7.76  | 4.3    |
| 12.18          | 7.27  | 89.7   |
| 13.19          | 6.71  | 42.1   |
| 13.95          | 6.35  | 11.2   |
| 15.07          | 5.88  | 52.7   |
| 16.79          | 5.28  | 16.0   |
| 17.49          | 5.07  | 21.0   |
| 17.77          | 4.99  | 5.8    |
| 18.18          | 4.88  | 22.6   |
| 19.18          | 4.63  | 100    |
| 19.67          | 4.51  | 26.7   |
| 20.16          | 4.40  | 34.0   |
| 20.34          | 4.37  | 83.9   |
| 20.83          | 4.26  | 7.4    |
| 21.52          | 4.13  | 25.3   |
| 23.35          | 3.81  | 66.8   |
| 24.26          | 3.67  | 4.9    |
| 24.51          | 3.63  | 7.0    |
| 24.73          | 3.60  | 6.4    |
| 25.46          | 3.50  | 11.1   |

10

20

30

## 【0039】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、示差走査熱量測定（DSC）ダイアグラムにおいて、137 でのピーク及び35.4 J/g の関連熱量を有する第1の広範な吸熱現象、続いて200 でのピーク及び14.0 J/g の関連熱量を有する発熱現象と重なり合った13.4 J/g の関連熱量を有する198 での第2の吸熱現象、続いて101.3 J/g の関連熱量を有する204 での第3の吸熱現象を示す。更に、ピラスチンの結晶形態は、図31に示すDSCダイアグラムを有する。

## 【0040】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、熱重量分析（TGA）によって得られたダイアグラムにおいて30 ~ 120 まで4.0%の重量損失を示す。更に、ピラスチンの結晶形態は、図32に示すTGAダイアグラムを有する。

40

## 【0041】

本発明の第4の態様は、先に定義されたピラスチンの結晶形態の調製方法に関する。

## 【0042】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、本発明のピラスチンの結晶形態に転移することができる。従って、本発明の一実施形態では、ピラスチンの形態のための取得方法は、結晶形態に基づいて、又は代わりに結晶形態及び結晶形態の混合物に基づいて行われ、これは水中に結晶形態又は代わりに及び結晶形態の混合物を、この分散液のピラスチンの結晶形態への転移が生じるのに必要な時間中分散させる工程を含む。この方法は、高性能の純粋なピラスチンの結晶形態を得ることを可能にするので有利で

50

ある。一実施形態では、この分散液のピラスチンの 結晶形態への転移が生じるのに必要な時間は、1日～5日、好ましくは3日～4日である。

【0043】

代わりに、形態1のピラスチンは、本発明のピラスチンの 結晶形態に転移され得る。従って、本発明の一実施形態において、ピラスチンの 形態のための取得方法は、結晶形態1に基づいて行われ、これは分散液のピラスチンの 結晶形態への転移が生じるのに必要な時間中に結晶形態1を水に分散させることを含む。この方法も、高性能な純粋なピラスチンの 結晶形態を得ることを可能にするので有利である。一実施形態では、この分散液のピラスチンの 結晶形態への転移が生じるのに必要な時間は5日を超える。

【0044】

「純粋な 結晶形態のピラスチン」という用語は、Cu - K 線 = 1.5406 を用いたX線回折装置で測定したX線粉末回折図によって検出可能な他の結晶形態のピラスチンがないことを意味する。

【0045】

本発明の一実施形態では、 形態のピラスチンを結晶化させる方法は、以下の工程を含む：i) ピラスチンを水及びアセトニトリルの混合物に40 ～ 70 の温度で溶解する工程；ii) 工程i) で得られた溶液を25 ～ 50 の温度に冷却する工程；iii) 工程ii) で得られた溶液に 結晶形態を播種し、得られた溶液を、結晶化を生じさせるのに必要な時間中に0 ～ 30 の温度に冷却する工程；及びiv) 工程iii) で得られた結晶形態を、含水量がカールフィッシャー法により計算して3.5重量%～4重量%になるまで、減圧下、25 ～ 40 の温度で乾燥させる工程；温度は好ましくは30 ～ 35 である。

【0046】

あるいは、本発明で定義されるピラスチンの 形態は、ピラスチンの 結晶形態に転移されてもよい。従って、本発明の一実施形態では、ピラスチンの 形態の取得方法は、結晶形態に基づいて行われ、ピラスチンの 結晶形態への転移が生じるのに必要な時間中、20 ～ 50 の温度で、この結晶形態を維持することを含む。一実施形態では、この転移は、ピラスチンの 結晶形態への転移が生じるのに必要な時間中、減圧下、25 ～ 40 の温度で実施される。

【0047】

特定の一実施形態において、ピラスチンの 形態のための取得方法は、 結晶形態に基づいて行われ、含水量がカールフィッシャー法により計算して3.5重量%～4重量%になるまで、減圧下、25 ～ 40 、好ましくは30 ～ 35 の温度でこの結晶形態を維持することを含む。

【0048】

別の特定の実施形態では、ピラスチンの 形態のための取得方法は、 結晶形態に基づいて行われ、 結晶形態のピラスチンへの転移が生じるのに必要な時間中、好ましくは2週間より長い間、35 ～ 45 の温度及び65%～80%の相対湿度でこの結晶形態を維持することを含む。

【0049】

本発明の第5の態様は、医薬的に許容される賦形剤又は担体の適切な量と共に、本発明で定義されるピラスチンの 又は 結晶形態の治療有効量を含むことを特徴とする医薬組成物に関する。

【0050】

本発明のピラスチンの 又は 結晶形態の「治療有効量」は、その投与後に治療効果を提供するこの 又は 結晶形態の量に関する。

【0051】

用語「医薬的に許容される」は、医学的使用のための組成物の調製のための医薬技術における使用に適した賦形剤又は担体を指す。この賦形剤又は担体は、それらが医薬組成物の残りの成分と適合しなければならないという意味で、医薬的に許容可能でなければなら

10

20

30

40

50

ない。過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又は合理的なリスク／ベネフィット比に関する他の問題又は複雑性を示さずに、ヒト又は動物の組織又は器官と接触させて使用するのにも適していなければならない。

【 0 0 5 2 】

本発明の第 6 の態様は、ヒスタミン媒介疾患プロセス及びアレルギー反応を治療するための、好ましくはヒスタミン媒介疾患プロセス並びに季節性アレルギー性鼻結膜炎の対症療法、通年性アレルギー性鼻結膜炎の対症療法及び蕁麻疹の治療からなる群から選択されるアレルギー反応を治療するための薬剤の製造のための、先に定義されたピラスチンの又は結晶形態の使用に関する。

【 0 0 5 3 】

本発明者らは、現状技術では知られていない他の新規な結晶形態を見出した。

【 0 0 5 4 】

従って、別の新規な結晶形態のピラスチンは、図 1 3 に示される X 線回折図を有する形態と呼ばれる結晶形態である。この回折図は、現状技術で既知の他のピラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なピラスチンの結晶形態は、以下の表に示す X 線粉末回折図において 2 度 ( 2 ( ° ) ) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

【 0 0 5 5 】

【 数 3 】

| 2 $\theta$ ( ° ) | d ( Å )   | 強度 ( % ) |
|------------------|-----------|----------|
| 3 . 1 0          | 2 9 . 6 5 | 4 8 . 8  |
| 5 . 9 6          | 1 4 . 8 3 | 1 0 0    |
| 9 . 2 7          | 9 . 5 4   | 4 4 . 5  |
| 9 . 5 4          | 9 . 2 7   | 1 5 . 0  |
| 1 0 . 0 8        | 8 . 7 7   | 1 9 . 9  |
| 1 0 . 2 5        | 8 . 6 3   | 1 8 . 9  |
| 1 0 . 8 5        | 8 . 1 6   | 1 0 . 2  |
| 1 1 . 4 0        | 7 . 7 6   | 1 6 . 6  |
| 1 2 . 3 4        | 7 . 1 7   | 1 3 . 8  |
| 1 2 . 9 4        | 6 . 8 4   | 5 . 2    |
| 1 4 . 2 8        | 6 . 2 0   | 7 . 2    |
| 1 5 . 0 5        | 5 . 8 9   | 1 6 . 8  |
| 1 6 . 0 3        | 5 . 5 3   | 3 . 8    |
| 1 6 . 4 9        | 5 . 3 8   | 7 . 4    |
| 1 6 . 8 9        | 5 . 2 5   | 7 . 3    |
| 1 8 . 1 6        | 4 . 8 8   | 4 9 . 8  |
| 1 8 . 9 4        | 4 . 6 8   | 3 . 3    |
| 2 0 . 0 7        | 4 . 4 2   | 6 . 0    |
| 2 0 . 9 3        | 4 . 2 4   | 2 3      |
| 2 1 . 8 4        | 4 . 0 7   | 8 . 9    |

【 0 0 5 6 】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、示差走査熱量測定 ( D S C ) ダイアグラムにおいて、7 6 でのピーク及び 1 6 8 . 8 J / g の関連熱量を有する第 1 の広範な吸熱現象、続いて 9 9 でのピーク及び 4 4 . 0 J / g の関連熱量を有する発熱現象を示す。

広範な発熱現象はまた、 $154$  のピーク及び  $13.5 \text{ J/g}$  の関連熱量を有し、続いて  $0.3 \text{ J/g}$  の関連熱量を有する  $197$  の吸熱現象、及び  $103.6 \text{ J/g}$  の関連熱量を有する  $204$  の別の吸熱現象を伴う。更に、ビラスチンの結晶形態は、図 14 に示す DSC ダイアグラムを有する。

【0057】

先に定義されたビラスチンの結晶形態は、熱重量分析 (TGA) によって得られたダイアグラムにおいて、 $30$  から  $91$  まで  $7.4\%$  の重量損失を示す。更に、ビラスチンの結晶形態は、図 15 に示す TGA ダイアグラムを有する。

【0058】

ビラスチンの別の新規な結晶形態は結晶形態と呼ばれ、図 16 に示す X 線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他のビラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なビラスチンの結晶形態は、以下の表に示す X 線粉末回折図において  $2$  度 ( $2^\circ$ ) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

【0059】

【数 4】

| $2\theta$ ( $^\circ$ ) | $d$ ( $\text{\AA}$ ) | 強度 (%) |
|------------------------|----------------------|--------|
| 5.28                   | 16.75                | 22.5   |
| 8.82                   | 10.03                | 100    |
| 9.07                   | 9.75                 | 16.4   |
| 9.85                   | 8.98                 | 6.4    |
| 10.57                  | 8.37                 | 24.8   |
| 10.85                  | 8.15                 | 11.3   |
| 12.55                  | 7.05                 | 1.5    |
| 13.10                  | 6.76                 | 6.4    |
| 13.38                  | 6.61                 | 37.3   |
| 14.53                  | 6.10                 | 1.2    |
| 15.88                  | 5.58                 | 34.8   |
| 17.23                  | 5.15                 | 11.5   |
| 17.68                  | 5.02                 | 16.2   |
| 17.96                  | 4.94                 | 39.6   |
| 18.54                  | 4.78                 | 4.9    |
| 18.92                  | 4.69                 | 43.0   |
| 19.37                  | 4.58                 | 46.1   |
| 19.95                  | 4.45                 | 36.6   |
| 20.25                  | 4.38                 | 31.7   |
| 20.84                  | 4.26                 | 26.5   |
| 21.09                  | 4.21                 | 21.3   |
| 21.23                  | 4.18                 | 22.6   |
| 21.98                  | 4.04                 | 4.1    |
| 22.45                  | 3.96                 | 6.1    |
| 23.75                  | 3.74                 | 1.5    |
| 24.74                  | 3.60                 | 12.3   |
| 26.65                  | 3.34                 | 7.0    |

【0060】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、示差走査熱量測定（DSC）ダイアグラムにおいて、63 でのピーク及び117.8 J/g の関連熱量を有する第1の広範な吸熱現象を示し、続いて2つの吸熱現象が197 で重なり合い、合計で101.6 J/g の関連熱量を有する。更に、ピラスチンの結晶形態は、図17に示すDSCダイアグラムを有する。

【0061】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、熱重量分析（TGA）によって得られたダイアグラムにおいて、30 から87 で3.8%の重量損失を示す。更に、ピラスチンの結晶形態は、図18に示すTGAダイアグラムを有する。

【0062】

ピラスチンの別の新規な結晶形態は結晶形態と呼ばれ、図19に示すX線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他のピラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なピラスチンの結晶形態は、以下の表に示すX線粉末回折図において2度（2（°））の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

【0063】

【数5】

| 2θ (°) | d (Å) | 強度 (%) |
|--------|-------|--------|
| 5.56   | 15.88 | 49.1   |
| 9.16   | 9.65  | 11.1   |
| 9.42   | 9.39  | 2.8    |
| 10.31  | 8.58  | 3.3    |
| 10.92  | 8.10  | 6.4    |
| 11.11  | 7.96  | 1.7    |
| 11.82  | 7.49  | 1.5    |
| 12.47  | 7.10  | 1.6    |
| 13.95  | 6.35  | 2.4    |
| 16.18  | 5.48  | 4.5    |
| 16.36  | 5.42  | 24.0   |
| 16.73  | 5.30  | 23.2   |
| 16.89  | 5.25  | 15.7   |
| 17.38  | 5.10  | 6.5    |
| 17.91  | 4.95  | 18.4   |
| 18.38  | 4.83  | 100    |
| 20.16  | 4.40  | 9.6    |
| 20.59  | 4.31  | 6.3    |
| 21.08  | 4.21  | 6.4    |
| 21.55  | 4.12  | 0.6    |
| 21.94  | 4.05  | 8.9    |
| 22.42  | 3.97  | 1.9    |
| 22.85  | 3.89  | 13.7   |
| 23.17  | 3.84  | 0.7    |
| 23.57  | 3.77  | 2.7    |
| 24.01  | 3.71  | 1.3    |
| 25.69  | 3.47  | 3.2    |

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 4 】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、示差走査熱量測定（DSC）ダイアグラムにおいて、81 でのピーク及び185.3 J/g の関連熱量を有する第1の広範な吸熱現象、続いて101 でのピーク及び48.2 J/g の関連熱量を有する発熱現象を示す。広範な発熱現象はまた、157 でピーク及び14.2 J/g の関連熱量を有し、続いて0.9 J/g の関連熱量を有する197 の吸熱現象、及び111.0 J/g の関連熱量を有する203 での別の吸熱現象を示す。更に、ピラスチンの結晶形態は、図20 に示すDSC図を有する。

## 【 0 0 6 5 】

先に定義されたピラスチンの結晶形態は、熱重量分析（TGA）によって得られたダイアグラムにおいて、30 から85 で15.0%の重量損失を示す。更に、ピラスチンの結晶形態は、図21に示すTGAダイアグラムを有する。

10

## 【 0 0 6 6 】

別の新規な結晶形態のピラスチンはA結晶形態と呼ばれ、図22に示すX線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他のピラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なピラスチンのA結晶形態は、以下の表に示すX線粉末回折図において2 度（2 （°））の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とするクロロホルム溶媒和物である：

## 【 0 0 6 7 】

## 【 数 6 】

20

30

40

50

| 2 $\theta$ (°) | d (Å) | 強度 (%) |
|----------------|-------|--------|
| 7.00           | 12.62 | 20.6   |
| 9.31           | 9.49  | 7.5    |
| 10.03          | 8.82  | 50.0   |
| 11.12          | 7.95  | 74.1   |
| 11.96          | 7.40  | 1.9    |
| 12.63          | 7.01  | 17.1   |
| 13.10          | 6.76  | 5.4    |
| 14.04          | 6.31  | 10.3   |
| 14.21          | 6.23  | 2.2    |
| 14.61          | 6.06  | 60.8   |
| 15.30          | 5.79  | 9.1    |
| 15.96          | 5.55  | 12.4   |
| 16.64          | 5.33  | 1.5    |
| 16.84          | 5.27  | 2.9    |
| 17.06          | 5.20  | 16.7   |
| 17.79          | 4.98  | 23.8   |
| 18.09          | 4.90  | 9.4    |
| 18.24          | 4.86  | 4.2    |
| 18.49          | 4.80  | 0.1    |
| 18.88          | 4.70  | 7.2    |
| 19.15          | 4.64  | 15.3   |
| 19.97          | 4.45  | 4.6    |
| 20.15          | 4.41  | 2.4    |
| 20.67          | 4.30  | 2.3    |
| 21.12          | 4.21  | 12.9   |
| 21.48          | 4.14  | 2.2    |
| 21.69          | 4.10  | 7.3    |
| 22.36          | 3.98  | 18.0   |
| 22.58          | 3.94  | 10.5   |
| 22.91          | 3.88  | 3.7    |
| 23.04          | 3.86  | 5.0    |
| 23.92          | 3.72  | 10.2   |
| 24.21          | 3.68  | 100    |

10

20

30

40

## 【0068】

先に定義されたピラスチンの A 結晶形態は、示差走査熱量測定 (DSC) ダイアグラムにおいて、80 °C でのピーク及び 51.0 J/g の関連熱量を有する第 1 の広範な吸熱現象、続いて 87.6 J/g の関連熱量を有する 201 °C での第 2 の吸熱現象を示す。更に、ピラスチンの A 結晶形態は、図 23 に示す DSC ダイアグラムを有する。

## 【0069】

先に定義されたピラスチンの A 結晶形態は、熱重量分析 (TGA) によって得られたダイアグラムにおいて、29 °C から 90 °C で 19.0 % の重量損失を示す。更に、ピラスチンの A 結晶形態は、図 24 に示す TGA ダイアグラムを有する。

## 【0070】

50



別の新規な結晶形態のピラスチンは B 結晶形態と呼ばれ、図 2 5 に示す X 線回折図を有する。この回折図は、現状技術で既知の他のピラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なピラスチンの B 結晶形態は、以下の表に示す X 線粉末回折図において 2 度 ( 2 ( ° ) ) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とするクロロホルム溶媒和物である：

【 0 0 7 1 】

【 数 7 】

| 2 $\theta$ ( ° ) | d ( Å )   | 強度 ( % ) |
|------------------|-----------|----------|
| 5 . 2 8          | 1 6 . 7 4 | 4 . 3    |
| 9 . 0 4          | 9 . 7 9   | 5 3 . 8  |
| 9 . 8 6          | 8 . 9 7   | 3 0 . 0  |
| 1 0 . 1 3        | 8 . 7 3   | 2 2 . 2  |
| 1 0 . 5 8        | 8 . 3 6   | 3 . 3    |
| 1 1 . 7 4        | 7 . 5 4   | 6 . 8    |
| 1 2 . 3 9        | 7 . 1 4   | 8 . 4    |
| 1 3 . 1 2        | 6 . 7 5   | 1 . 2    |
| 1 3 . 6 8        | 6 . 4 7   | 6 . 5    |
| 1 5 . 1 3        | 5 . 8 6   | 3 . 4    |
| 1 5 . 8 4        | 5 . 5 9   | 1 0 . 7  |
| 1 6 . 3 3        | 5 . 4 3   | 2 5 . 7  |
| 1 7 . 5 5        | 5 . 0 5   | 1 6 . 2  |
| 1 8 . 1 3        | 4 . 8 9   | 8 . 6    |
| 1 8 . 5 0        | 4 . 8 0   | 1 8 . 4  |
| 1 9 . 0 7        | 4 . 6 5   | 1 0 0    |
| 1 9 . 8 0        | 4 . 4 8   | 4 0 . 4  |
| 2 0 . 5 2        | 4 . 3 3   | 7 . 0    |
| 2 0 . 9 0        | 4 . 2 5   | 1 0 . 4  |
| 2 1 . 1 6        | 4 . 2 0   | 2 2 . 3  |
| 2 1 . 8 6        | 4 . 0 6   | 1 5 . 2  |
| 2 2 . 6 8        | 3 . 9 2   | 1 2 . 4  |
| 2 3 . 5 6        | 3 . 7 7   | 4 . 2    |
| 2 3 . 9 3        | 3 . 7 2   | 1 . 8    |

【 0 0 7 2 】

先に定義されたピラスチンの B 結晶形態は、示差走査熱量測定 ( D S C ) ダイアグラムにおいて、8 2 でのピーク及び 3 5 . 9 J / g の関連熱量を有する第 1 の広範な吸熱現象、続いて 9 5 . 1 J / g の関連熱量を有する 2 0 3 での第 2 の吸熱現象を示す。更に、ピラスチンの B 結晶形態は、図 2 6 に示す D S C ダイアグラムを有する。

【 0 0 7 3 】

先に定義されたピラスチンの B 結晶形態は、熱重量分析 ( T G A ) によって得られたダイアグラムにおいて、2 9 から 1 1 6 で 1 3 . 0 % の重量損失を示す。更に、ピラスチンの B 結晶形態は、図 2 7 に示す T G A ダイアグラムを有する。

【 0 0 7 4 】

別の新規な結晶形態のピラスチンは、図 28 に示す X 線回折図を有する 結晶形態と呼ばれる。この回折図は、現状技術で既知の他のピラスチンの形態に対応する回折図とは異なる。この新規なピラスチンの 結晶形態は、以下の表に示す X 線粉末回折図において 2 度 (  $2 \theta$  (°) ) の単位で表されるピークのパターンを示すことを特徴とする：

【 0 0 7 5 】

【 数 8 】

| 2 $\theta$ (°) | d (Å)    | 強度 (%) |
|----------------|----------|--------|
| 7. 7 6         | 1 1. 3 9 | 1 0 0  |
| 8. 9 3         | 9. 9 0   | 3 4. 5 |
| 1 0. 4 5       | 8. 4 6   | 6 4. 3 |
| 1 0. 6 3       | 8. 3 2   | 4 0. 0 |
| 1 1. 6 9       | 7. 5 7   | 1 3. 0 |
| 1 2. 9 6       | 6. 8 3   | 3 8. 3 |
| 1 3. 6 0       | 6. 5 1   | 2 1. 7 |
| 1 4. 6 5       | 6. 0 5   | 6 9. 9 |
| 1 5. 0 7       | 5. 8 8   | 7. 9   |
| 1 5. 5 8       | 5. 6 9   | 2 1. 6 |
| 1 6. 2 8       | 5. 4 4   | 3 9. 3 |
| 1 6. 5 3       | 5. 3 6   | 2. 5   |
| 1 7. 5 4       | 5. 0 6   | 1. 5   |
| 1 8. 0 4       | 4. 9 2   | 1 1    |
| 1 8. 2 5       | 4. 8 6   | 3 7. 4 |
| 1 8. 6 1       | 4. 7 7   | 0. 6   |
| 1 9. 5 4       | 4. 5 4   | 3. 7   |
| 2 0. 3 8       | 4. 3 6   | 3 6. 8 |
| 2 0. 6 9       | 4. 2 9   | 1 3. 3 |
| 2 1. 0 1       | 4. 2 3   | 1. 7   |
| 2 1. 3 7       | 4. 1 6   | 3 4. 9 |
| 2 1. 7 3       | 4. 0 9   | 8. 5   |
| 2 1. 9 9       | 4. 0 4   | 1 6. 8 |
| 2 2. 3 7       | 3. 9 7   | 6 0. 9 |
| 2 2. 8 5       | 3. 8 9   | 1 2. 4 |
| 2 3. 1 0       | 3. 8 5   | 2 5. 1 |
| 2 3. 2 5       | 3. 8 3   | 1 1. 2 |
| 2 3. 5 4       | 3. 7 8   | 5. 6   |
| 2 4. 1 8       | 3. 6 8   | 2 9. 1 |
| 2 4. 3 7       | 3. 6 5   | 6. 9   |
| 2 5. 1 2       | 3. 5 4   | 1. 1   |

【 0 0 7 6 】

先に定義されたピラスチンの 結晶形態は、示差走査熱量測定 ( D S C ) ダイアグラムにおいて、7 0 °でのピーク及び 5 0 6 . 5 J / g の関連熱量を有する第 1 の広範な吸熱現象、2 0 1 °でのピーク及び 4 . 6 J / g の関連熱量を有する発熱現象と重なり合った 5 . 6 J / g の関連熱量を有する 1 9 8 °での第 2 の吸熱現象、続いて 1 0 0 . 2 J / g の関連熱量を有する第 3 の吸熱現象を示す。更に、ピラスチンの 結晶形態は、図 2 9 に

示す D S C ダイアグラムを有する。

【 0 0 7 7 】

単結晶 X 線回折によって得られた、先に定義されたピラスチンの 結晶形態の構造のデータは、5 水和物に相当し、以下に示される：

【 0 0 7 8 】

【 数 9 】

|                   |   |
|-------------------|---|
| 実験式               | C <sub>28</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>                     |
| 分子量               | 553.68  |
| 温度                | 100(2) K  |
| 波長                | 0.71073 Å   |
| 結晶系               | 単斜晶系  |
| 空間群               | P21/c   |
| 単位セルパラメータ：        | a=11.4856(5) Å α=90° .<br>b=8.5007(4) Å β=99.765(2)° .<br>c=30.4880(14) Å γ=90° . |
| 体積                | 2933.6(2) Å <sup>3</sup>  |
| Z                 | 4   |
| 密度（計算値）           | 1.254Mg/m <sup>3</sup>  |
| 吸収係数              | 0.091 mm <sup>-1</sup>  |
| F（0 0 0）          | 1200  |
| 結晶サイズ             | 0.196mm×0.250mm×0.389mm   |
| θ 範囲              | 2.430～31.465°。  |
| 指数範囲              | -16≤h≤16. -12≤k≤12. -44≤l≤44.   |
| 収集された反射           | 100284  |
| 独立反射              | 9660 [R(int)=0.0553]  |
| θ に対する完全性=25.242° | 99.9%   |
| 精密化法              | F 2 に関する完全行列最小二乗  |
| データ／拘束／パラメータ      | 9660/15/385   |
| F 2 に関する適合度       | 1.040   |
| 最終 R 指数 [I>2σ(I)] | R1=0.0454. wR2=0.1043   |
| R 指数              | R1=0.0700. wR2=0.1146   |
| 減衰係数              | 該当なし  |
| 最大差ピーク及びホール       | 0.432 及び -0.287 e.Å <sup>-3</sup>   |

【 0 0 7 9 】

明細書及び特許請求の範囲を通して、「含む（comprise）」という語及びその変形語は、他の技術的特徴、添加剤、構成要素、又は工程を排除することを意図したものではない。更に、「含む（comprise）」という語は、「からなる（consisting of）」の場合を包含する。本発明の更なる目的、利点、及び特徴は、説明を検討することにより当業者に明らかになるか、あるいは本発明の実施によって習得されるであろう。以下の実施例及び図面は例示として提供され、本発明を限定することを意図しない。特許請求の範囲の括弧内の図面に関連する参照符号は、単に、特許請求の範囲の明瞭性を高めるためのものであり、請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。更に、本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態及び好ましい実施形態の全ての可能な組み合わせを包含する。

【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 8 0 】

【図 1】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 1 の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 2】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 1 の D S C 曲線を示す。

【図 3】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 1 の T G A ダイアグラムを示す。

【図 4】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 2 の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 5】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 2 の D S C 曲線を示す。

【図 6】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 2 の T G A ダイアグラムを示す。

【図 7】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 3 の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

10

【図 8】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 3 の D S C 曲線を示す。

【図 9】現状技術で既知のビラスチンの結晶形態 3 の T G A ダイアグラムを示す。

【図 10】本発明のビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 11】本発明のビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 12】本発明のビラスチンの結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 13】ビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 14】ビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

20

【図 15】ビラスチンの結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 16】ビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 17】ビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 18】ビラスチンの結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 19】ビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 20】ビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 21】ビラスチンの結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 22】ビラスチンの A 結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

30

【図 23】ビラスチンの A 結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 24】ビラスチンの A 結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 25】ビラスチンの B 結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 26】ビラスチンの B 結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 27】ビラスチンの B 結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【図 28】ビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 29】ビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

40

【図 30】ビラスチンの結晶形態の X 線粉末回折パターン（強度（計数）対角度  $2\theta$ （°））を示す。

【図 31】ビラスチンの結晶形態の D S C 曲線を示す。

【図 32】ビラスチンの結晶形態の T G A ダイアグラムを示す。

【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 8 1 】

## 一般的な考慮事項

X 線回折図は、半径 240 mm の P A N a l y t i c a l X ' P e r t P R O M P D 粉末回折計で C u K  $\alpha$  線（1.5418 Å）を用いた X 線回折装置を用いて、集束ミラーを有する収束ビーム構成及び低吸収性フィルムの間に挿入された平坦なサンプルを用いる

50

透過幾何学的形状において得られている。粉末形態のサンプルを厚さ 3 . 6 ミクロンのポリエステルフィルム間に挿入し、実験条件は以下の通りであった：

【 0 0 8 2 】

C u K 線 (  $\lambda = 1 . 5 4 1 8$  )。

作用出力：45 kV - 40 mA。

0 . 4 ミリメートルのビーム高さを規定する入射ビームスリット

0 . 0 2 ラジアン S o l l e r の入射ビーム及び回折ビームスリット

検出器 P I X c e l : アクティブ長 = 3 . 3 4 7 °

ステップサイズ 0 . 0 2 6 ° 2 及び 1 ステップ当たり 7 6 秒の測定時間で、2 ~ 4 0 ° の 2 / スキャン。

【 0 0 8 3 】

得られた回折図は、X 線粉末回折パターン ( 強度 ( 計数 ) 対角度 2  $\theta$  ( ° ) ) を示す。

【 0 0 8 4 】

単結晶 X 線回折図は、多層膜モノクロメーター及びマイクロフォーカス Mo (  $\lambda = 0 . 7 1 0 7 3$  ) を備えた D 8 V e n t u r e 単結晶 X 線回折回折計 ( S C X R D ) を用いて得られた。マージンは S A I N T アルゴリズムを使用して B r u k e r S A I N T ソフトウェアで積分した。データは、マルチスキャン法 ( S A D A B S ) を用いて吸収効果について補正した。この構造は、B r u k e r S H E L X T L ソフトウェアパッケージ ( G e o r g e M . S h e l d r i c k . A c t a C r y s t . ( 2 0 0 8 ) . A 6 4 . 1 1 2 - 1 2 2 を参照 )、S h e l X l e V e r s i o n 4 . 8 . 0 C . B . H u b s c h l e を用いた完全行列最小二乗法のコンピュータプログラム ( G . M . S h e l d r i c k a n d B . D i t t r i c h : a Q t g r a p h i c a l u s e r i n t e r f a c e f o r S H E L X L ( J . A p p l . C r y s t . 4 4 . ( 2 0 1 1 ) 1 2 8 1 - 1 2 8 4 を参照 ) )、結晶構造精密化プログラムを用いて分解され、精密化された。

【 0 0 8 5 】

示差走査熱量測定 ( D S C ) ダイアグラムは、M e t t l e r - T o l e d o D S C - 8 2 2 e 熱量計によって得られた。実験条件は以下の通りである：容量 4 0  $\mu$  L のアルミニウム坩堝、流速 5 0 m L / 分の乾燥窒素雰囲気及び 1 0 / 分の加熱速度。熱量計は、純度 9 9 . 9 9 % のインジウムで校正した。D S C 曲線は、熱流量 ( m W ) 対時間及び温度を示す。ダイアグラムは、発熱現象 ( E X O ) を上方に表す。

【 0 0 8 6 】

熱重量分析 ( T G A ) を示すダイアグラムは、容量 7 0  $\mu$  l のアルミニウム坩堝、5 0 m L / 分の流量を有する乾燥窒素雰囲気及び 1 0 / 分の加熱速度を使用する M e t t l e r - T o l e d o T o l e d o T G A - 8 5 1 e 熱平衡計器によって得られた。ミリグラム ( m g ) 対分 ( 分 ) 及び ( 温度 ) で表されるこれらのダイアグラムは、それを加熱したときの試料の質量変化 ( T G A ) 及び S D T A シグナルを同時に示す。

【 0 0 8 7 】

及び 形態の含水量は、カールフィッシャー法 ( K F T ) による容積滴定によって得られたが、これを重量パーセンテージ ( % ) で表す。結晶形態を室温及び相対湿度約 6 7 % で 2 4 時間維持した。

【 0 0 8 8 】

結晶形態 2、及び の粒径の測定は、M a l v e r n M a s t e r s i z e r 3 0 0 0 モデル粒径分析器を用いたレーザ回折によって固体手段により得られた。

【 0 0 8 9 】

比較例 1 : ビラスチンの結晶形態 1 の調製

【 0 0 9 0 】

方法 1 A

2 0 m g のビラスチン ( 0 . 0 4 3 m m o l ) を 1 . 0 m L のエタノールに室温で溶解し、溶媒を 2 4 時間蒸発させた。この後、針状結晶が形成され、濾過された。X 線回折の

10

20

30

40

50

分析の結果、図 1 に示す回折図が得られた。

【 0 0 9 1 】

方法 1 B

20 mg のピラスチン ( 0 . 0 4 3 mmol ) を 0 . 5 mL のメタノールに 60 で溶解し、溶液を室温に達するまで徐々に冷却した。24 時間後、固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X 線回折の分析の結果、図 1 に示す回折図が得られた。

【 0 0 9 2 】

方法 1 C

20 mg のピラスチン ( 0 . 0 4 3 mmol ) を 1 . 8 mL のエタノールに 70 で溶解し、溶液を室温に達するまで徐々に冷却した。24 時間後、固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X 線回折の分析の結果、図 1 に示す回折図が得られた。

10

【 0 0 9 3 】

この方法によって得られた結晶形態 1 の 2 つの異なる試料の含水量を分析した。これらのサンプルの含水量は、それぞれ 7 . 9 % 及び 8 . 1 % であった。

【 0 0 9 4 】

方法 1 D

20 mg のピラスチン ( 0 . 0 4 3 mmol ) を 2 . 0 mL のイソプロピルアルコールに 82 で溶解し、溶液を室温に達するまで徐々に冷却した。24 時間後、固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X 線回折の分析の結果、図 1 に示す回折図が得られた。

20

【 0 0 9 5 】

単結晶の結晶解明における単位セルパラメータの分析により、比較例 1 に記載の方法で得られた結晶形態 1 は、現状技術の欧州特許第 1 5 0 5 0 6 6 B 1 号明細書に記載された結晶形態 1 と一致することが確認された。

【 0 0 9 6 】

比較例 2 : ピラスチンの結晶形態 2 の調製

【 0 0 9 7 】

方法 2 A

20 mg のピラスチンの 結晶形態 ( 0 . 0 4 3 ミリモル ) を 70  $\mu$ l のアルミニウム坩堝に添加し、窒素雰囲気下、TGA 装置内で加熱したが、ここで温度を 30 から 198 に上昇させ、10 / 分の速度で上昇を行った。これを 198 で 2 分間維持し、続いて室温に冷却した。X 線回折の分析は、図 4 に示す回折図をもたらし、TGA 分析は、30 と 191 との間の 0 . 5 % の重量損失を示す。

30

【 0 0 9 8 】

方法 2 B

結晶形態 2 は、100 g のピラスチンの 結晶形態に関して上記で記載の方法 2 A を再現することによって調製し、得られた生成物を Retsch ZM 200 モデル超遠心分離ミル中で粒径  $d_{10} = 4 . 3 \mu\text{m}$  ;  $d_{50} = 27 . 0 \mu\text{m}$  及び  $d_{90} = 103 \mu\text{m}$  が得られるまで粉碎した。

【 0 0 9 9 】

40

融点は、比較例 2 ( 方法 2 A 及び 2 B ) に記載された方法によって得られた結晶形態 2 が、現状技術の欧州特許第 1 5 0 5 0 6 6 B 1 号明細書に記載されている結晶形態 2 と一致することを確認した。

【 0 1 0 0 】

比較例 3 : ピラスチンの結晶形態 3 の調製

【 0 1 0 1 】

方法 3 A

20 mg のピラスチン ( 0 . 0 4 3 mmol ) を 0 . 2 mL のクロロホルム (  $\text{CHCl}_3$  ) に 60 で溶解し、熱源をオフにするだけで溶液を徐々に室温まで冷却した。6 日後、固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X 線回折の分析の結果、図 7 に

50

示す回折図が得られた。

【0102】

方法3B

20mgのピラスチン(0.043mmol)を0.2mLのクロロホルム( $\text{CHCl}_3$ )に60℃で溶解し、熱源をオフにし、熱源から取り除いて、溶液を徐々に室温まで冷却した。6日後、固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図7に示す回折図が得られた。

【0103】

方法3C

1.0mLのジエチルエーテルを0.5mLのクロロホルム( $\text{CHCl}_3$ )中の100mgのピラスチン(0.216mmol)の溶液に室温で添加した。それを0℃に冷却し、2時間後に白色固体が結晶化した。続いて、固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図7に示す回折図が得られた。

【0104】

方法3D

50mgのピラスチン(0.108mmol)を0.3mLのクロロホルム( $\text{CHCl}_3$ )に懸濁させた。懸濁液を室温で24時間連続的に撹拌した。固体が結晶化し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図7に示す回折図が得られた。

【0105】

方法3E

100mgのピラスチン(0.216mmol)を60℃で0.65mLのクロロホルム( $\text{CHCl}_3$ )に溶解し、溶液を室温に達するまで徐々に冷却した。固体が沈殿し、続いて濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図7に示す回折図が得られたが、TGA分析は、33℃と226℃との間で0.7%の重量損失を示す。

【0106】

融点は、比較例3に記載された方法によって得られた結晶形態3が、現状技術の欧州特許第1505066B1号明細書に記載されている結晶形態3と一致することを確認した。

【0107】

実施例1：ピラスチンの結晶形態の調製

【0108】

方法1A

20mgのピラスチンの形態1(0.043mmol)を2.0mLの水に懸濁させた。得られた懸濁液を90℃の温度に加熱し、室温に達するまで静置させた。懸濁液を室温で72時間撹拌したままにした。続いて、懸濁液中の固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図10に示す回折図が得られた。

【0109】

方法1B

100mgのピラスチンの形態1(0.216mmol)を2.0mLの水に懸濁させた。得られた懸濁液を90℃の温度に加熱し、室温に達するまで静置させた。懸濁液を室温で72時間撹拌したままにした。続いて、懸濁液中の固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図10に示す回折図が得られた。

【0110】

方法1C

100mgのピラスチンの形態1(0.216mmol)を0.6mLの水に懸濁させた。得られた懸濁液を室温で72時間撹拌したままにした。続いて、懸濁液中の固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図10に示す回折図が得られた。

【0111】

方法1D

250mgのピラスチン、2.5Lの水、及び1.75LのEtOH 96%を反応器に入れ、完全に溶解するまで還流下で加熱した。得られた混合物を、予め $T = 90^\circ\text{C}$ に加熱

10

20

30

40

50

した5リットルの反応器中で熱時濾過した（濾過後に沈殿物が観察された場合、残っている可能性のある固体が溶解するまで再び加熱した）。

【0112】

固体全体が溶解したら、混合物を $T = 68$  に冷却し、ピラスチンの形態0.25 gを播種した。次に、混合物を約0.7 / 分の速度で $T = 20$  に冷却した。沈殿した固体を濾過し、含水量が約7重量%（カールフィッシャー法（KFT）により計算して）になるまで35 の温度で真空乾燥した。7.4重量%のKFを有するピラスチンの形態に対応する242.93 gの固体が得られた。この得られた生成物をFrewitt Hammerwitt-LAB Valve Witt-80型ハンマーミルで粉碎し、異なる粒径の2つのピラスチンを得た。

10

【0113】

ピラスチンの形態1D-a： $d_{10} = 11.4 \mu\text{m}$ ； $d_{50} = 43.7 \mu\text{m}$ 、及び $d_{90} = 167 \mu\text{m}$ 。

【0114】

ピラスチンの形態1D-b： $d_{10} = 10.1 \mu\text{m}$ ； $d_{50} = 31.0 \mu\text{m}$ 、及び $d_{90} = 86.9 \mu\text{m}$ 。

【0115】

方法1E

510 mLの水、510 gの氷、25.5 gの水酸化カリウム（KOH）を反応器で混合し、169 gのピラスチンをこの溶液に添加した。これを徐々に加熱して固体全体を溶解させ、2 Lのサーモスタット制御反応器で濾過し、340 mLの水で洗浄した。混合物を $T = 45$  に加熱し、2 NのHClの溶液をpHが7.2に調整されるまで添加した。pHの調整中、固体が沈殿した。pH調整後、 $T = 45$  で45分間維持した。この後、20～25 の温度に冷却し、この温度で約17時間連続的に攪拌した。得られた固体を遠心分離し、440 mLの水で洗浄した。固体を30分間排水し、含水量が約7重量%（カールフィッシャー法（KFT）により計算して）になるまで $T = 35$  で真空乾燥した。得られた固体は、ピラスチンの形態に対応した。

20

【0116】

方法1F

反応器で459.25 mLの水、459.25 gの氷、16.5 gの水酸化カリウム（KOH）を混合し、この溶液に110.16 gのピラスチンを添加した。溶解したら、固体を2 Lのサーモスタット制御反応器に濾過し、187 mLの水及び368.5 mLのイソプロパノールで洗浄した。2 NのHCl溶液を、pHが7.2に調整されるまで $T = 23$  でこの混合物に添加した。pHの調整中、固体が沈殿した。pH調整後、 $T = 20 \sim 25$  で21時間攪拌を継続した。得られた固体を遠心分離し、220 mLの水で洗浄し、排水し、含水量が約7重量%（カールフィッシャー法（KFT）により計算して）になるまで $T = 35$  で真空乾燥した。得られた固体は、ピラスチンの形態に対応した。

30

【0117】

実施例2：ピラスチンの結晶形態の調製

20 mgのピラスチンの形態1（0.043 mmol）を1.0 mLのメタノールに懸濁させた。得られた懸濁液を室温で攪拌したままにし、3時間後、懸濁液中の固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図13に示す回折図が得られた。

40

【0118】

実施例3：ピラスチンの結晶形態の調製

20 mgのピラスチン形態1（0.043 mmol）を2.0 mLのジオキサンに70 の温度で溶解した。得られた溶液を水氷浴中で放冷した。2時間後、溶液を4 で72時間維持した。この後、沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図16に示す回折図が得られた。

【0119】

実施例4：結晶形態のピラスチンの調製

50



20 mg のピラスチン (0.043 mmol) を 0.55 mL のジクロロメタンに室温で溶解した。その後、2.0 mL の水を添加し、溶液を室温で1週間維持した。この後、沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図19に示す回折図が得られた。

【0120】

実施例5：ピラスチンの A 結晶形態の調製

50 mg のピラスチン (0.106 mmol) を 0.2 mL の  $\text{CHCl}_3$  に 60 °C の温度で溶解した。得られた溶液を氷水浴中で放冷した。2時間後、溶液を 4 °C で 72 時間維持した。この後、沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図22に示す回折図が得られた。

10

【0121】

実施例6：ピラスチンの B 結晶形態の調製

【0122】

方法6A

50 mg のピラスチン (0.106 mmol) を 0.2 mL の  $\text{CHCl}_3$  に 60 °C の温度で溶解した。得られた溶液を氷水浴中で放冷した。2時間後、溶液を 4 °C で 12 時間維持した。この後、沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図25に示す回折図が得られた。

【0123】

方法6B

20

20 mg のピラスチン (0.043 mmol) を 0.5 mL の  $\text{CHCl}_3$  に室温で溶解した。得られた溶液を氷水浴中で放冷した。2時間後、溶液を 4 °C で 12 日間維持した。この後、沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図25に示す回折図が得られた。

【0124】

実施例7：結晶形態のピラスチンの調製

50 mg のピラスチン (0.107 mmol) を 1.0 mL の水：アセトニトリル (1 : 1) の混合物に溶解させた。固体が結晶化するまで、得られた溶液を室温で20時間攪拌した。続いて、固体を濾過し、真空中で乾燥させた。X線回折の分析の結果、図28に示す回折図が得られた。

30

【0125】

実施例8：ピラスチンの 結晶形態の調製

【0126】

方法8A

実施例7で得られた 形態を 40 °C、相対湿度75%の乾燥機に1ヶ月間導入した。X線回折の分析の結果、図30に示す回折図が得られた。

【0127】

方法8B

100 g のピラスチン、587 mL のアセトニトリル、及び293 mL の水を反応器に入れた。混合物を、固体が完全に溶解するまで  $T = 55 \sim 60$  °C に加熱した。この溶液を機械的に攪拌しながら  $T = 50 \sim 55$  °C で予め加熱した別の反応器に濾過し、続いて100 mL の水と200 mL のアセトニトリルの混合物で同じ温度で洗浄し、先に濾過した混合物に添加した。

40

【0128】

濾過した溶液混合物を  $T = 40$  °C に冷却し、固体がこの時間中に沈殿しないことを確実にし、1.3 g のピラスチンの 形態を播種した。次に、 $T = 35 \sim 40$  °C で 40 ~ 45 分間維持し、最後に 5 °C の温度に冷却し、この温度で2時間連続的に攪拌した。

【0129】

沈殿した固体を遠心分離し、200 mL の冷水で洗浄し、排水し、含水量が 3.5 ~ 4.0 重量% (カールフィッシャー法 (KFT) により計算して) になるまで  $T = 35$  °C で真

50

空乾燥した。85.60 g のピラスチンの 形態が  $d_{10} = 4.5 \mu\text{m}$  ;  $d_{50} = 15.8 \mu\text{m}$ 、及び  $d_{90} = 37.9 \mu\text{m}$  の粒径で得られた。

【0130】

方法 8 C

25 g のピラスチンの 形態及び 250 mL の水を、磁気攪拌を備えた 500 mL 三角フラスコに導入した。懸濁液を 20 ~ 25 で 4 日間連続的に攪拌した。

【0131】

得られた固体を濾過し、50 mL の水で洗浄した。含水量が 3.5 ~ 4.0 重量% (カールフィッシャー法 (KFT) により計算して) になるまで、真空オープン中、 $T = 35$  で乾燥させた。21.07 g のピラスチンの 形態が得られた。

10

【0132】

実施例 9 : 安定性試験

安定性試験は、現状技術で既知のピラスチンの結晶形態 (結晶形態 1、2、及び 3) 並びに本発明に記載されたピラスチンの結晶形態で行った。安定性試験に使用した結晶形態は、本発明に記載の方法に従って調製した。

【0133】

安定性試験は、時間、温度、及び相対湿度の異なる条件下で、各々のピラスチンの結晶形態を別々に貯蔵することを含む。安定性試験の条件は以下の通りであった。

【0134】

この安定性試験から得られた結果を表 1 に記載する。

20

【0135】

【表 1】

| 結晶<br>形態   | 条件            |               |               |               |               |               |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|            | 1 ヶ月          |               | 2 ヶ月          |               | 3 ヶ月及び 6 ヶ月   |               |
|            | 25℃/<br>60%RH | 40℃/<br>75%RH | 25℃/<br>60%RH | 40℃/<br>75%RH | 25℃/<br>60%RH | 40℃/<br>75%RH |
| 1          | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             |
| 2          | 2             | 2             | 2             | 2             | 2             | 2             |
| 3          | 3+1           | 3+1           | 3+1           | 1+3           | —             | —             |
| $\alpha$   | $\alpha$      | $\alpha$      | $\alpha$      | $\alpha$      | $\alpha$      | $\alpha$      |
| $\beta$    | $\beta+3$     | —             | —             | —             | —             | —             |
| $\gamma A$ | 2+3+他の結晶形態    | 3+1           | —             | —             | —             | —             |
| $\gamma B$ | $\gamma B+3$  | 1+3+ $\alpha$ | —             | —             | —             | —             |
| $\delta$   | 1+ $\epsilon$ | 1             | 1             | 1             | —             | —             |
| $\epsilon$ | 1+ $\eta$     | 1+ $\eta$     | —             | —             | —             | —             |
| $\zeta$    | $\zeta$       | $\eta$        | —             | —             | —             | —             |
| $\eta$     | $\eta$        | $\eta$        | $\eta$        | $\eta$        | $\eta$        | $\eta$        |

RH は相対湿度を表す

30

40

【0136】

表 1 の結果から、ピラスチンの 及び 結晶形態は、少なくとも 6 ヶ月まで記述された条件下で安定であると結論付けることができる。従って、ピラスチンの 及び 結晶形態は安定であり、ピラスチンの医薬組成物を調製するのに適している。

50

【 0 1 3 7 】

実施例 1 0 : 配合物

【 0 1 3 8 】

組成物

実施例 1 D - a 及び 1 D - b のピラスチンの 結晶形態又は本発明の実施例 8 b のピラスチンの 結晶形態、並びに本発明の比較例 2 B のピラスチンの形態 2 を含む錠剤の定量組成物を以下に記載する。

【 0 1 3 9 】

1 錠当たりのミリグラムで表される成分の量は、以下の表 2 に記載されている。

【 0 1 4 0 】

【表 2 】

| 成分                | 組成物                  |                      |                  |             |
|-------------------|----------------------|----------------------|------------------|-------------|
|                   | 1 0 A                | 1 0 B                | 1 0 C            | 1 0 D       |
| ピラスチンの結晶形態        | $\alpha$<br>実施例 1D-a | $\alpha$<br>実施例 1D-b | $\eta$<br>実施例 8B | 2<br>比較例 2B |
| ピラスチン (＊)         | 21.45                | 21.46                | 20.76            | 20.27       |
| 微結晶性セルロース         | 96.68                | 96.67                | 97.37            | 97.86       |
| ステアリン酸マグネシウム      | 1.25                 | 1.25                 | 1.25             | 1.25        |
| カルボキシメチルスターチナトリウム | 5.00                 | 5.00                 | 5.00             | 5.00        |
| コロイド状無水シリカ        | 0.63                 | 0.63                 | 0.63             | 0.63        |

(＊) 2 0 m g の無水ピラスチンに相当する；%水 K F で計算された量

【 0 1 4 1 】

調製方法

一方で、錠剤 1 0 A は、湿式造粒によって得られたが、錠剤 1 0 B、1 0 C、及び 1 0 D は直接圧縮によって得られた。それぞれの場合に使用される方法を以下に記載する。

【 0 1 4 2 】

湿式造粒

微結晶性セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、及びピラスチンを、表 2 に記載した量でミキサーに添加した。得られた混合物をターブラ型ミキサーで均質化し、プラネタリストーラ中で 1 3 5 g の精製水と混練し、5 0 で 2 時間乾燥させた。得られた顆粒を表 2 に記載した量のコロイド状無水シリカとターブラ型ミキサーで混合した後、表 2 に示す量のステアリン酸マグネシウムと混合した。最後に、得られた混合物を偏心圧縮機で圧縮することによって錠剤を調製した。

【 0 1 4 3 】

直接圧縮

微結晶性セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ピラスチン、及びコロイド状無水シリカを、表 2 に記載した量でミキサーに添加した。得られた混合物をターブラ型ミキサーで均質化した後、表 2 に記載の量のステアリン酸マグネシウムを添加し、ターブラ型ミキサーで混合した。最後に、得られた混合物を偏心圧縮機で圧縮することによって錠剤を調製した。

【 0 1 4 4 】

本発明で調製された全ての錠剤において、出発成分として使用されたピラスチンの結晶形態が維持された。得られた錠剤を、A l u / A l u、P V C / A l u、及び P V C / P V D C ( 9 0 g / m 2 ) / A l u プリスターの形状に調製した。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

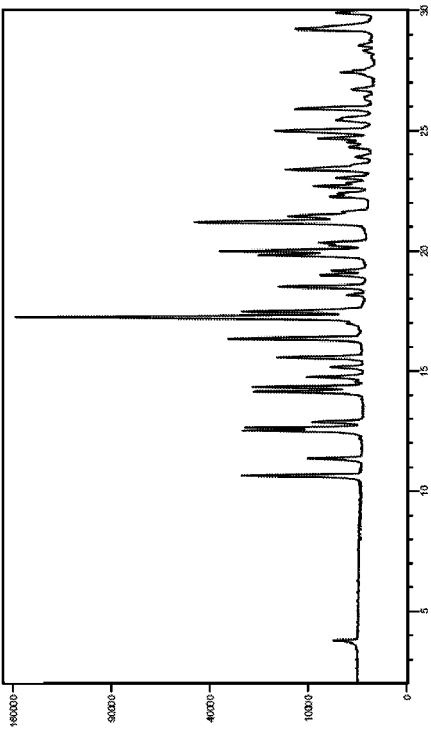


FIG. 1

【図 2】

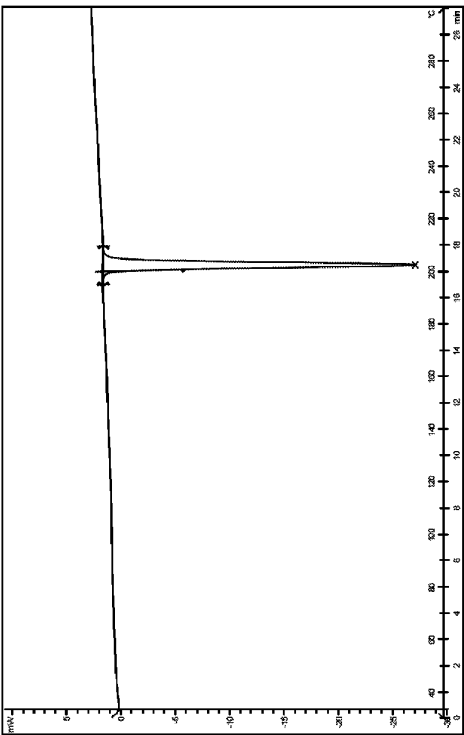


FIG. 2

【図 3】

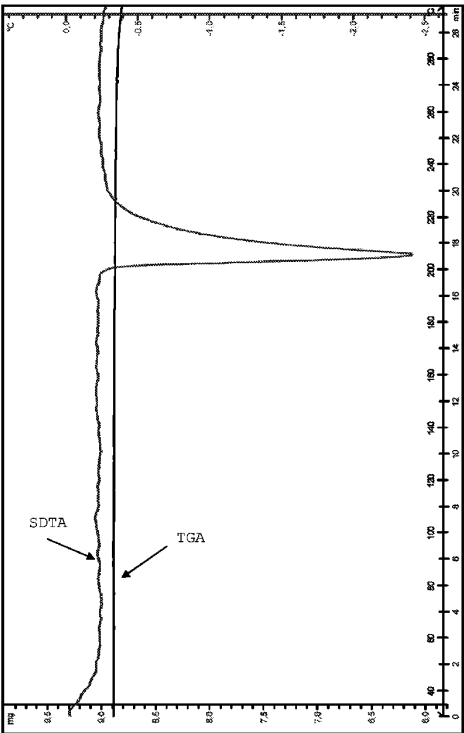


FIG. 3

【図 4】

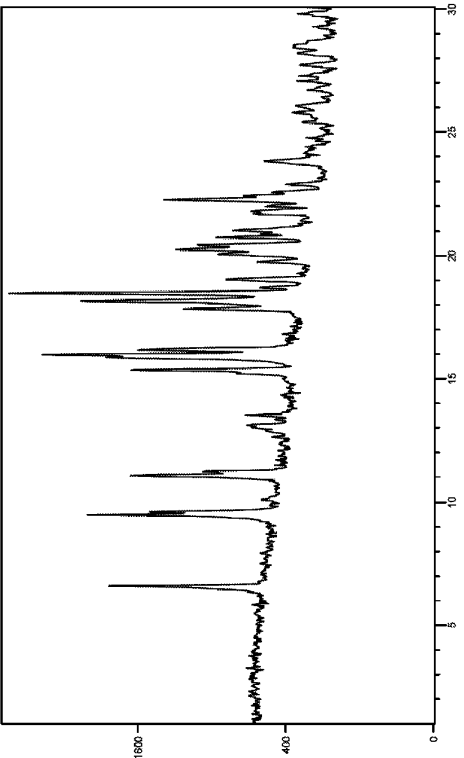


FIG. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

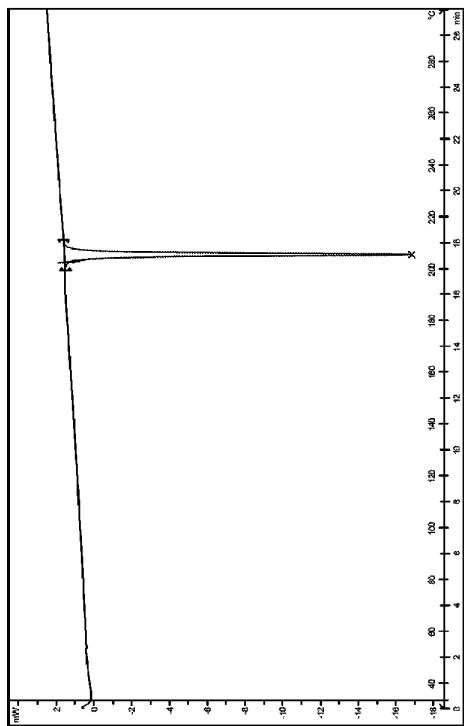


FIG. 5

【 図 6 】

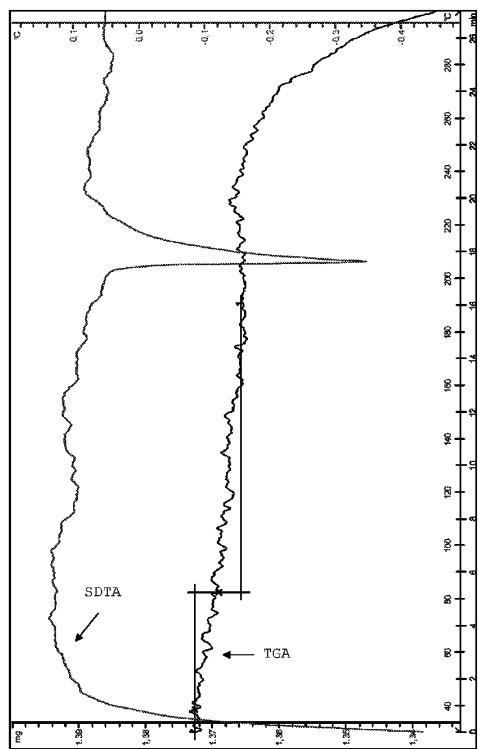


FIG. 6

【 図 7 】

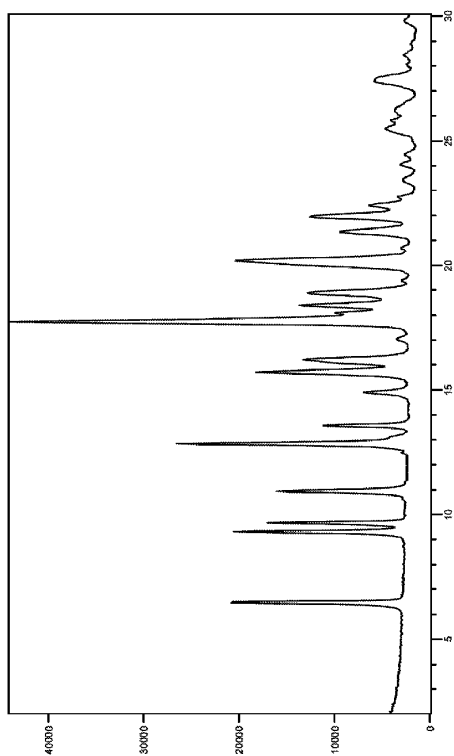


FIG. 7

【 図 8 】

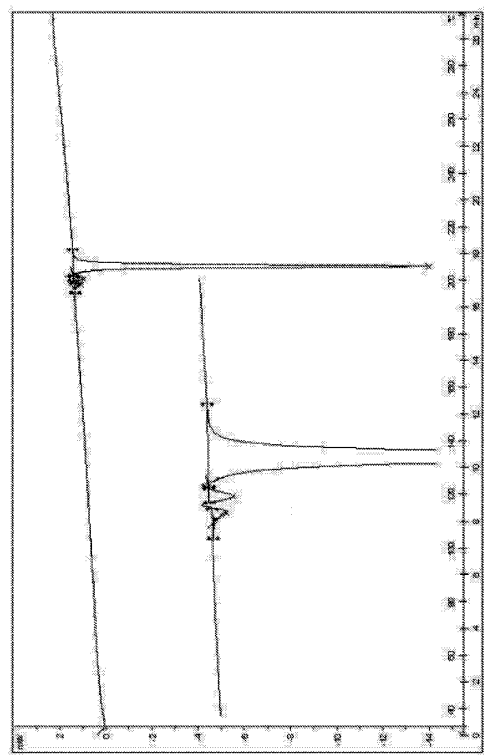


FIG. 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

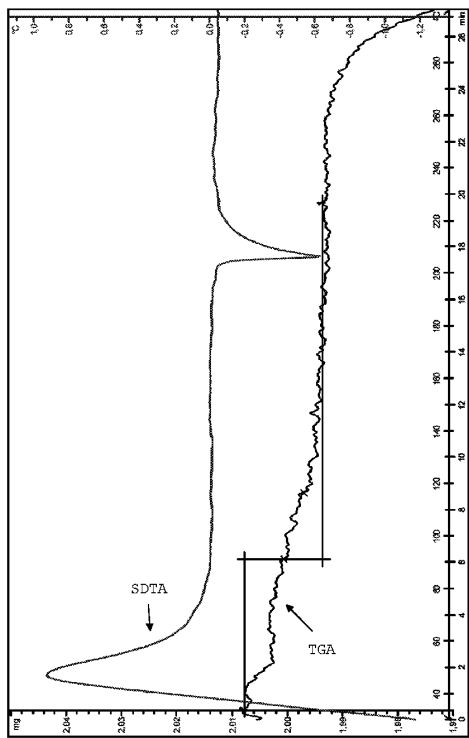


FIG. 9

【 図 10 】

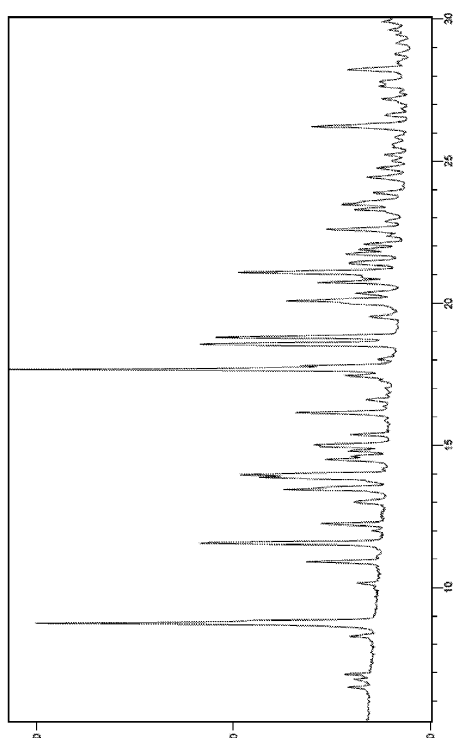


FIG. 10

【 図 11 】

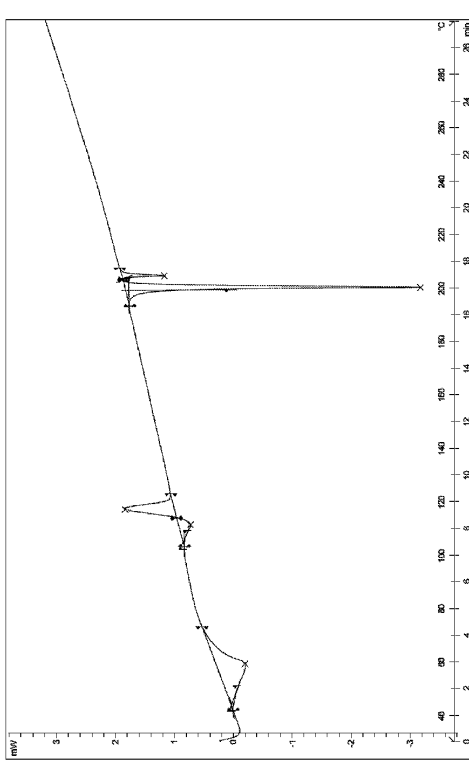


FIG. 11

【 図 12 】

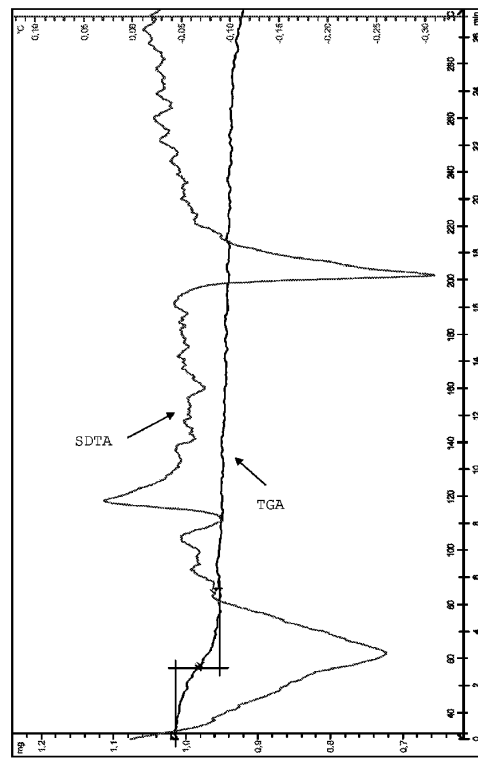


FIG. 12

10

20

30

40

50

【図 1 3】

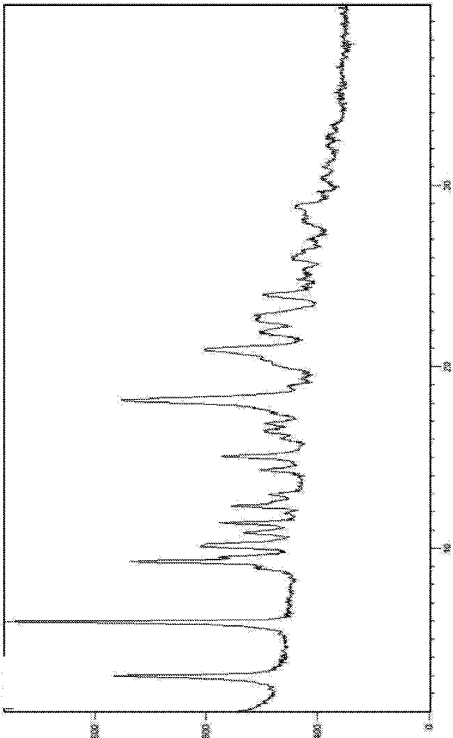


FIG. 13

【図 1 4】

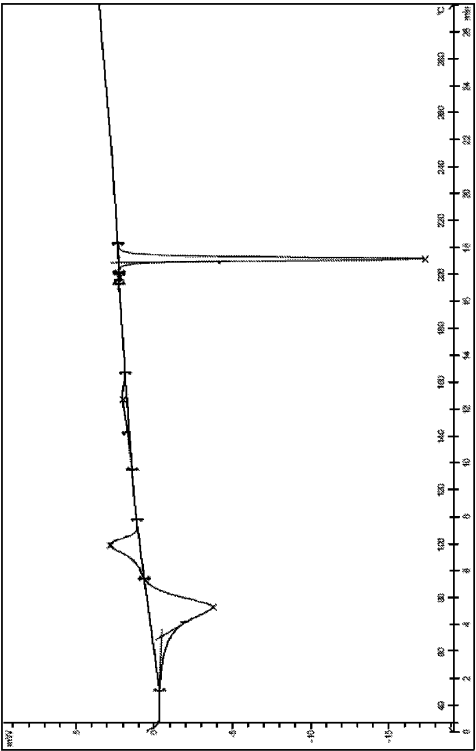


FIG. 14

【図 1 5】

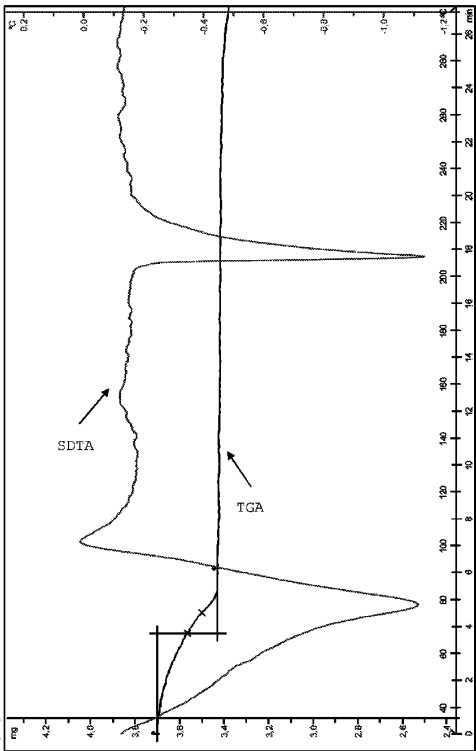


FIG. 15

【図 1 6】

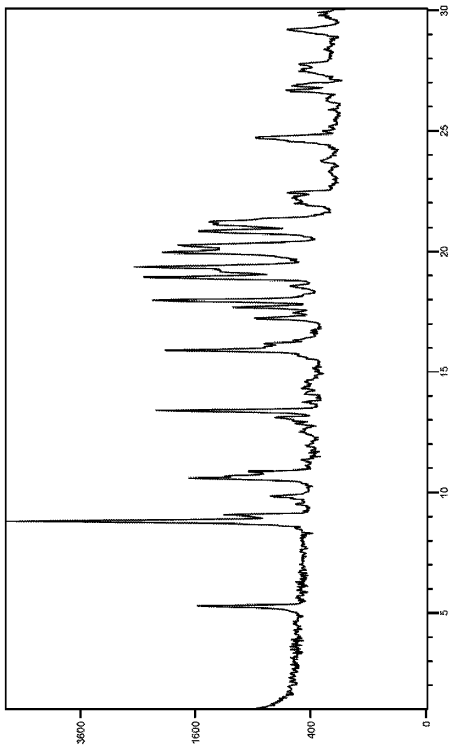


FIG. 16

10

20

30

40

50

【図 17】

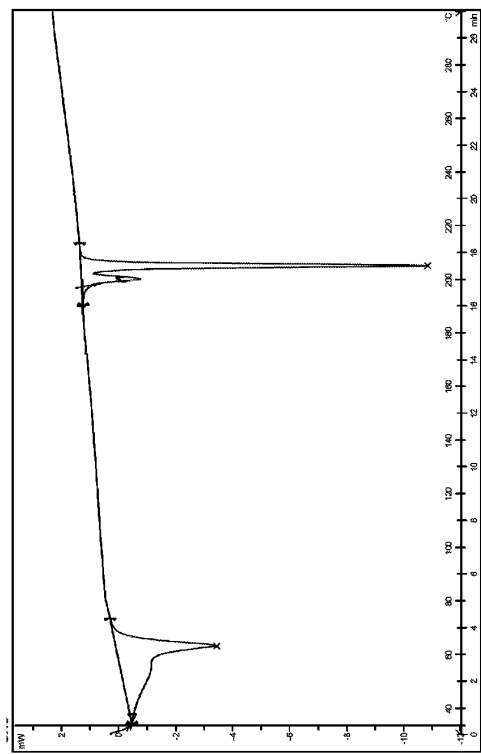


FIG. 17

【図 18】

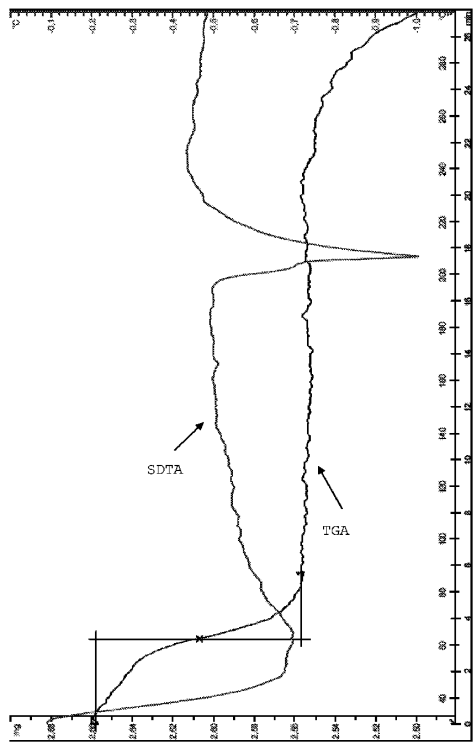


FIG. 18

【図 19】

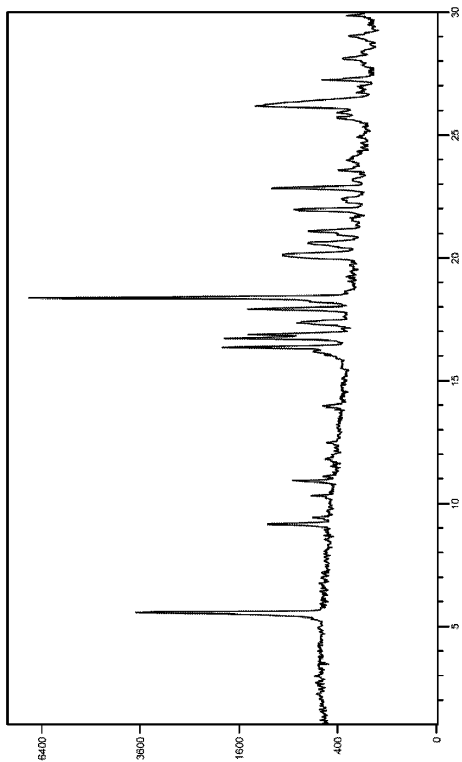


FIG. 19

【図 20】

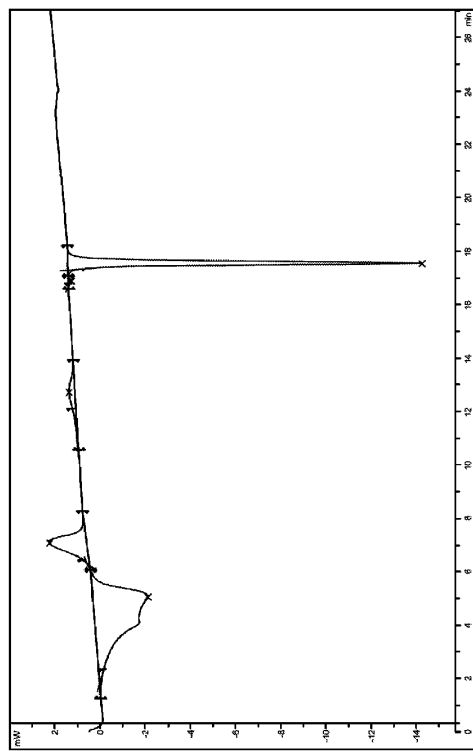


FIG. 20

10

20

30

40

50



【 図 2 1 】

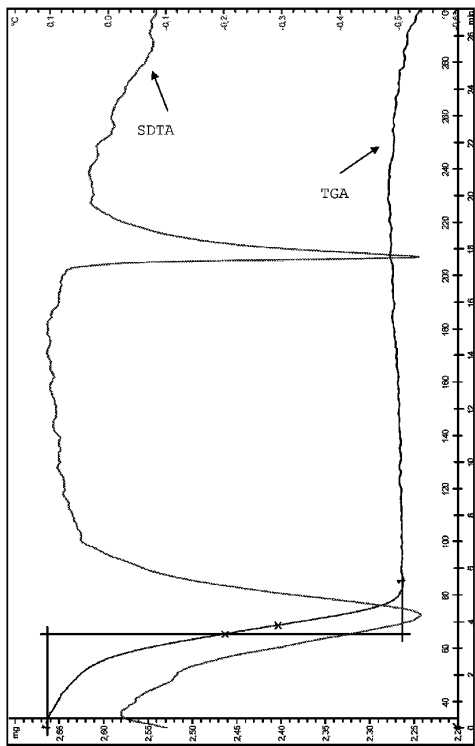


FIG. 21

【 図 2 2 】

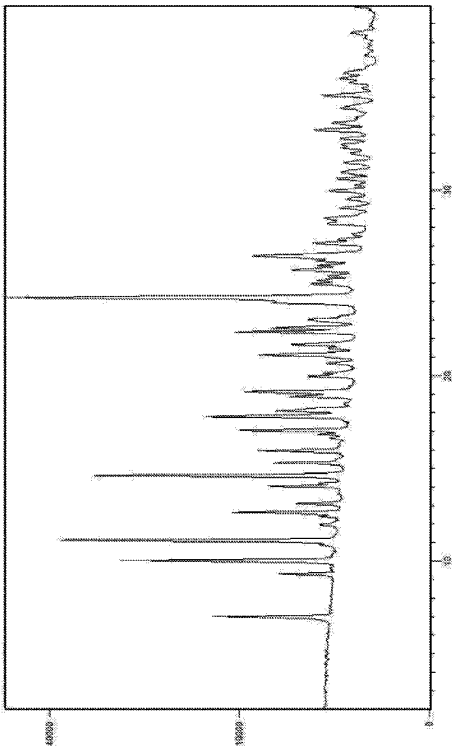


FIG. 22

【 図 2 3 】

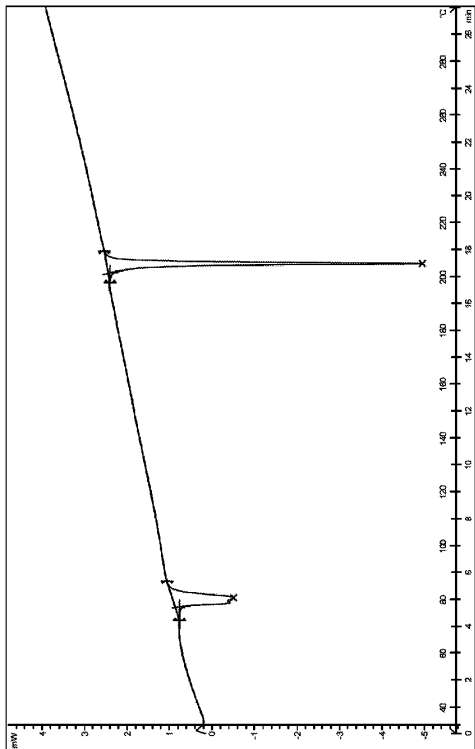


FIG. 23

【 図 2 4 】

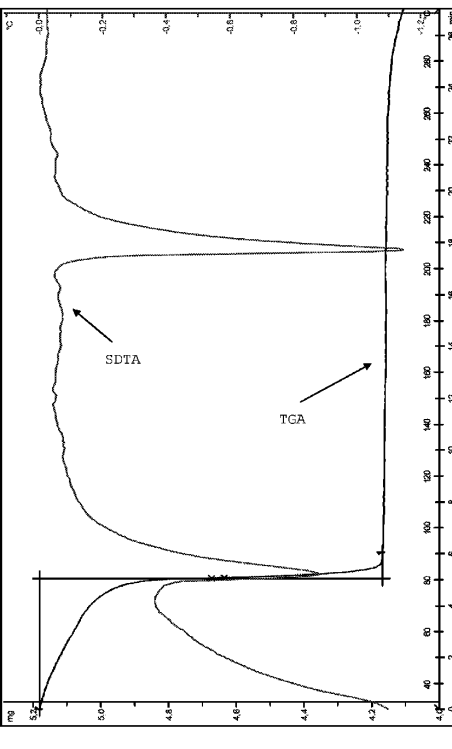


FIG. 24

10

20

30

40

50

【図 25】

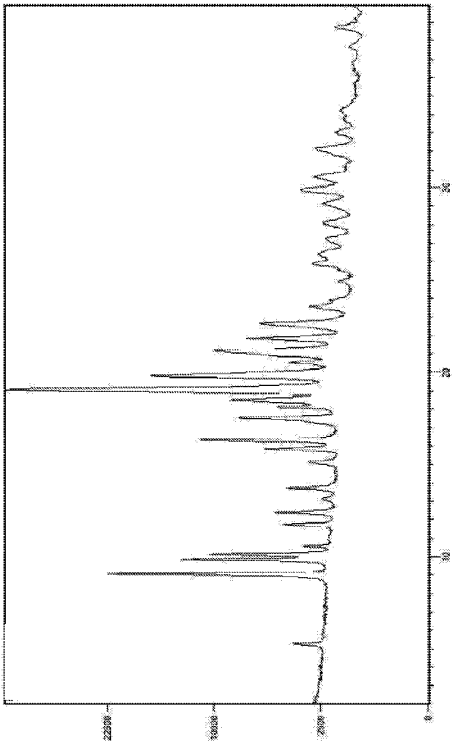


FIG. 25

【図 26】

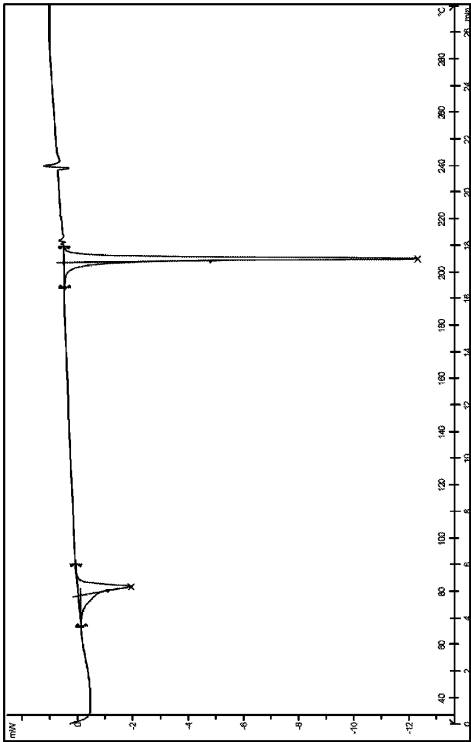


FIG. 26

【図 27】

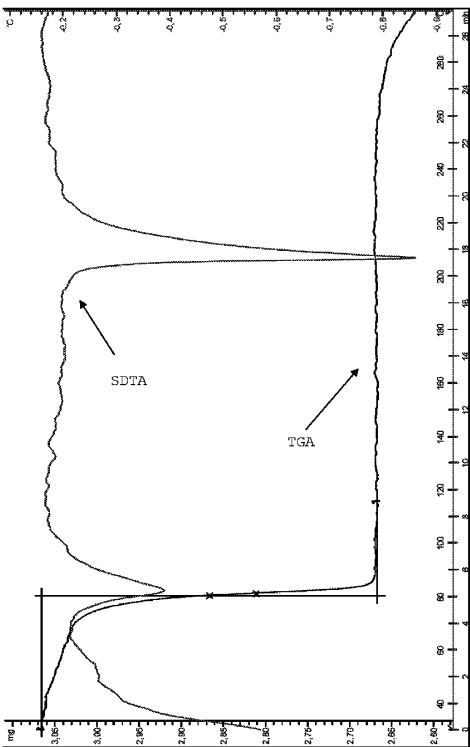


FIG. 27

【図 28】

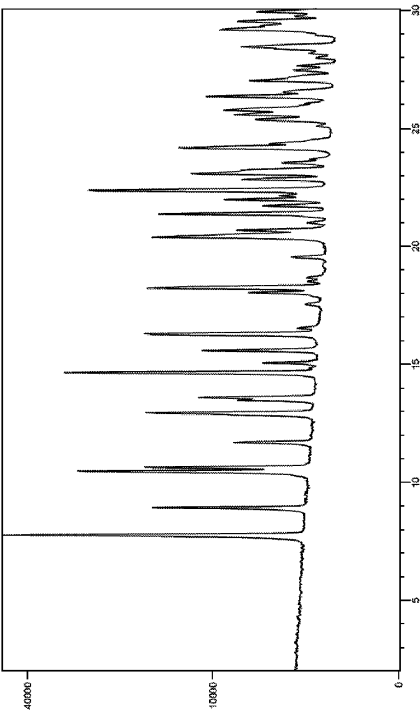


FIG. 28

10

20

30

40

50

【図 29】

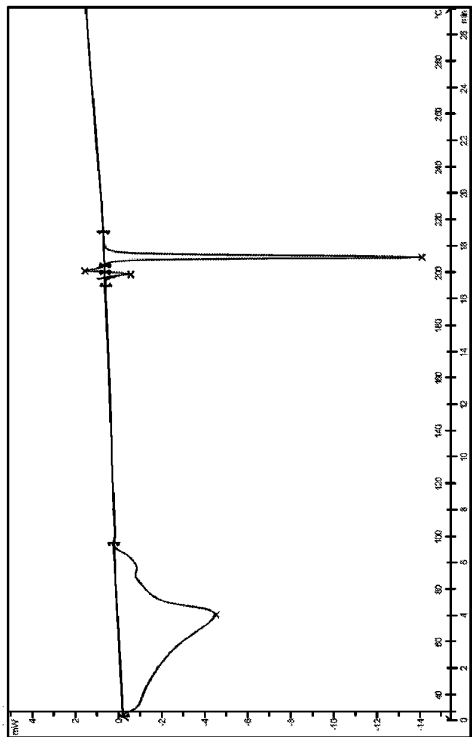


FIG. 29

【図 30】

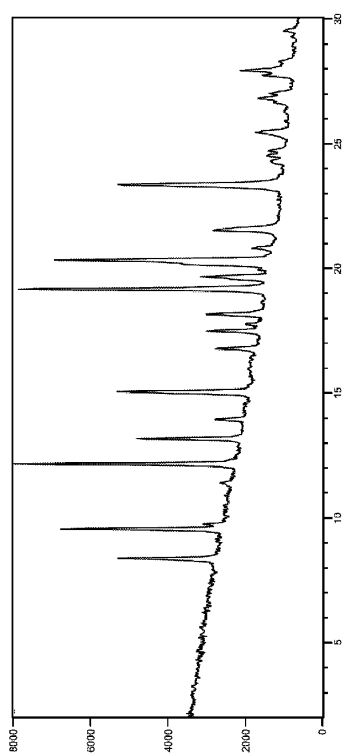


FIG. 30

【図 31】

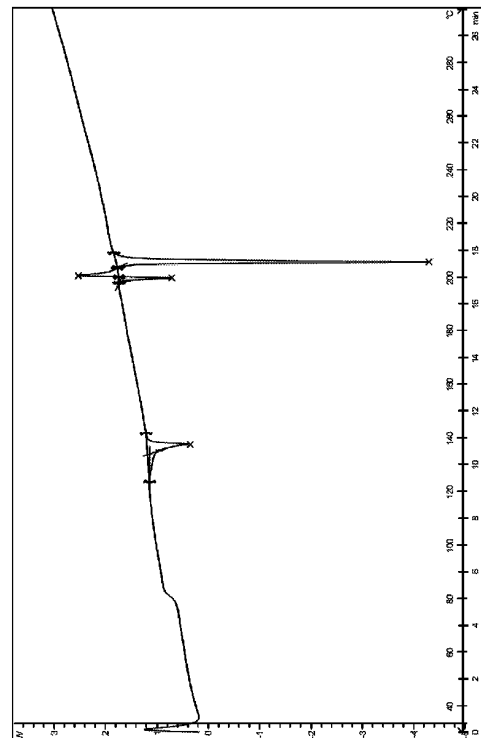


FIG. 31

【図 32】

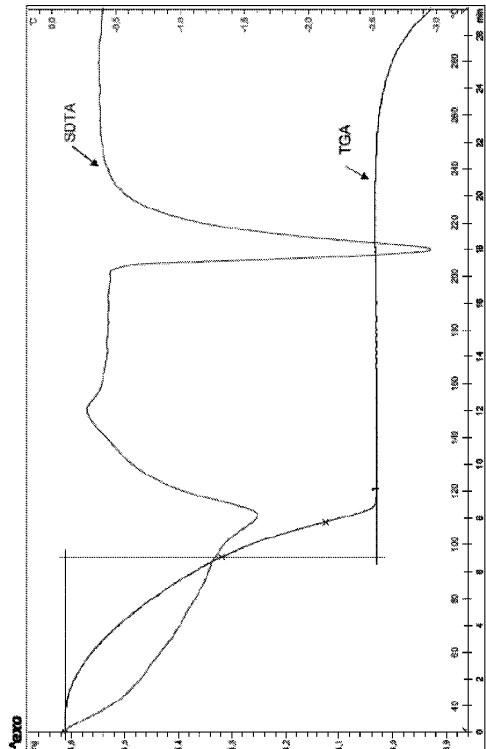


FIG. 32

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 3

ツ特許事務所

(72)発明者 デル リオ ペリカチョ, ホセ ルイス

スペイン テラサ 08225, 1オー 4アー, 10, セー.ピラノビ ラ ジェルトル

(72)発明者 ブイグハネル バリエト, マリア クリスティーナ

スペイン バルセロナ 08029, 5エー. 2アー, 44, セー.ルレトゥ

(72)発明者 プロヘンス ロペス, ラファエル

スペイン リナース デル ヴァレス 08450, ベーエキスエセ. 4アー, 17, セー.コルサ  
パデル

(72)発明者 アルレドンド マルチネス, ヨランダ エステール

スペイン リボレット 08291, 1オー - 1アー, 25アー, アヴェニータ マリア トラス

合議体

審判長 井上 典之

審判官 阪野 誠司

審判官 伊藤 佑一

(56)参考文献 特表2005 - 529120 (JP, A)

国際公開第2014 / 026657 (WO, A2)

SK50032014U1

中国特許出願公開第104447683 (CN, A)

中国特許出願公開第104151290 (CN, A)

中国特許出願公開第103214454 (CN, A)

中国特許出願公開第103788062 (CN, A)

平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年 7月25日, p. 17 - 23,  
37 - 40, 45 - 51, 57 - 65高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE  
, 2007年 1月15日, Vol. 6, No. 10, p. 20 - 25厚生省医薬安全局審査管理課長, 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて, 医薬審, 19  
98年, 第307号, pp. 1 - 11

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C09D

Caplus / REGISTRY (STN)