

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6329135号  
(P6329135)

(45) 発行日 平成30年5月23日 (2018. 5. 23)

(24) 登録日 平成30年4月27日 (2018. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

**C O 7 D 305/14 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/337 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 13/08 (2006. 01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006. 01)**

C O 7 D 305/14  
A 6 1 K 31/337  
A 6 1 P 13/08  
A 6 1 P 35/00

請求項の数 3 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2015-514346 (P2015-514346)  
(86) (22) 出願日 平成25年7月18日 (2013. 7. 18)  
(65) 公表番号 特表2015-518012 (P2015-518012A)  
(43) 公表日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)  
(86) 国際出願番号 PCT/CN2013/079575  
(87) 国際公開番号 W02014/015760  
(87) 国際公開日 平成26年1月30日 (2014. 1. 30)  
審査請求日 平成26年12月1日 (2014. 12. 1)  
審判番号 不服2017-133 (P2017-133/J1)  
審判請求日 平成29年1月5日 (2017. 1. 5)  
(31) 優先権主張番号 201210259595.3  
(32) 優先日 平成24年7月25日 (2012. 7. 25)  
(33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 514306397  
チョンチン・タイハオ・ファーマシューテ  
ィカル・カンパニー・リミテッド  
中華人民共和国, チョンチン 40003  
9, ジュウロンポー・ディストリクト, エ  
アラン, チュアンイエ・ロード, ナンバー  
105, シー - 3  
(74) 代理人 100099623  
弁理士 奥山 尚一  
(74) 代理人 100096769  
弁理士 有原 幸一  
(74) 代理人 100107319  
弁理士 松島 鉄男  
(74) 代理人 100125380  
弁理士 中村 綾子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カバジタキセルの結晶形態を有する結晶、その調製方法およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

図 5 に記載の X 線粉末回折パターンと、図 6 に記載の赤外線スペクトルパターンと、図 7 に記載の熱重量分析パターンと、図 8 に記載の示差走査熱量測定パターンとを有する、カバジタキセル水和物の結晶形態を有する結晶。

## 【化 1】

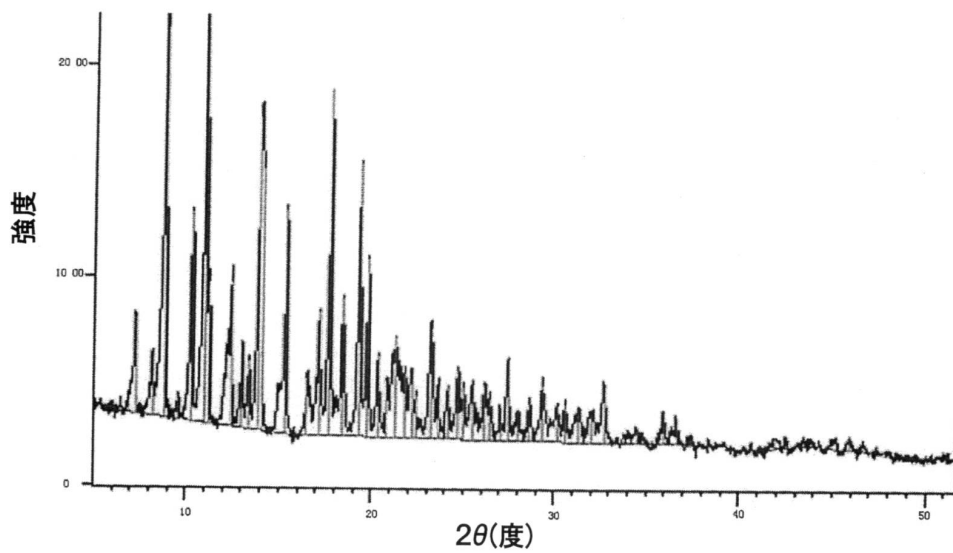


図 5

## 【化 2】

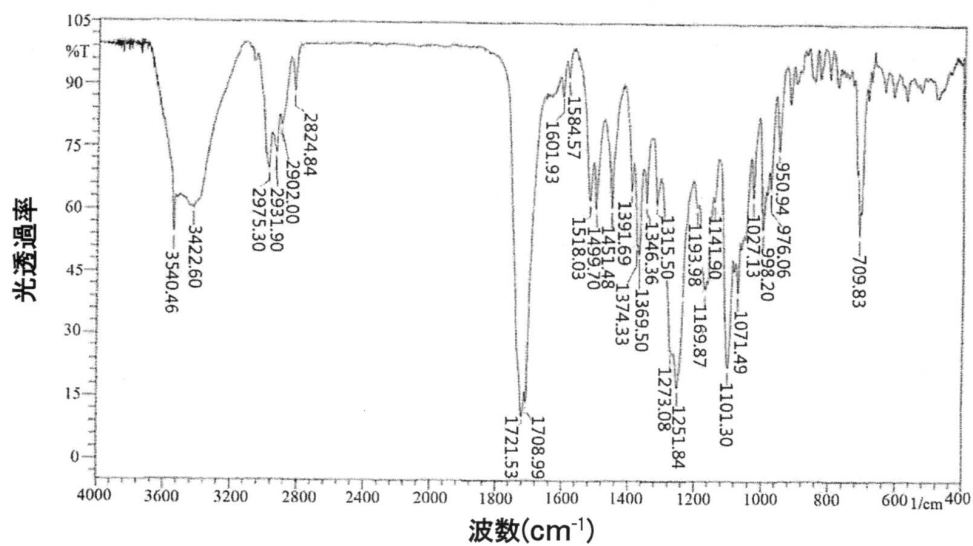


図 6

## 【化 3】

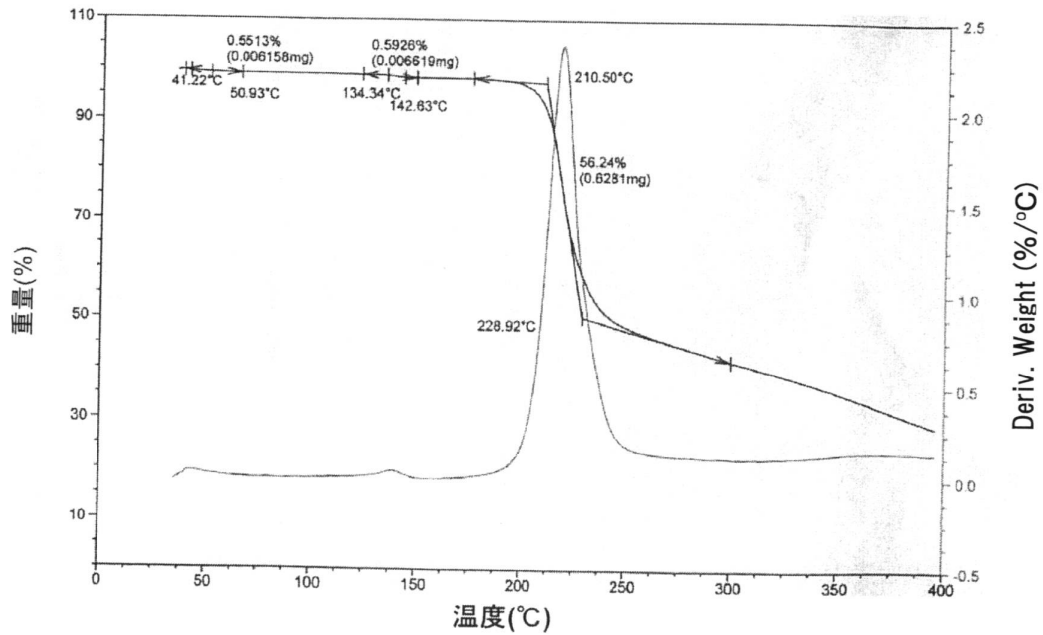


図 7

## 【化 4】

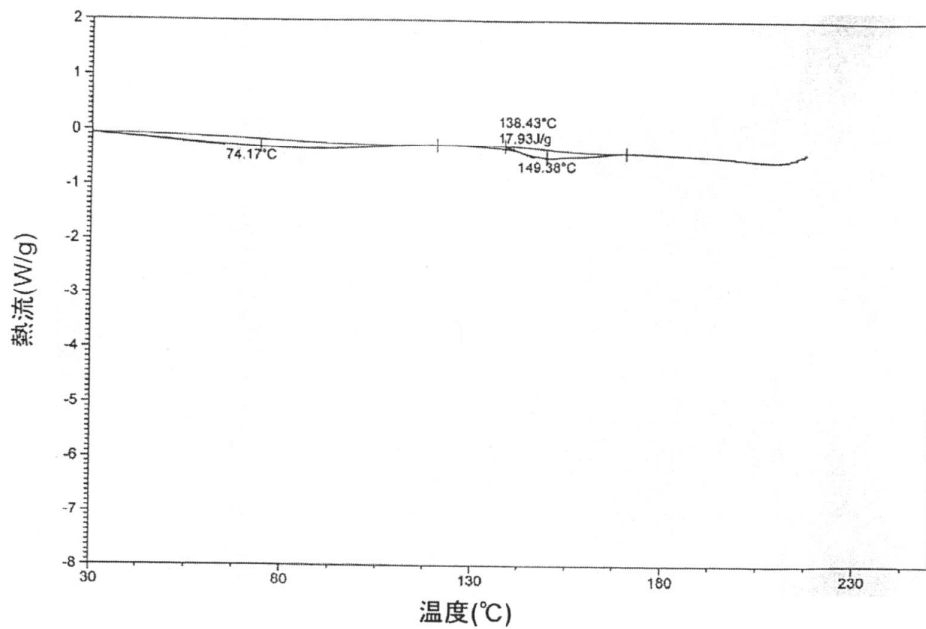


図 8

## 【請求項 2】

攪拌しながらカバジタキセル（5 g）をエタノール（75 mL）に添加して溶解することと、溶解後に、精製水（150 mL）を迅速に滴下することと、滴下後に、混合物の温度を8 に低下させて2時間放置することと、放置後に、混合物を濾過することと、ケーキを複数回精製水（200 mL）で洗浄することと、洗浄後に、12時間、60 の減圧下で乾燥させて、白色の結晶（4.6 g）としてカバジタキセル水和物の結晶形態を有する結晶を得ることを含む、請求項1に記載のカバジタキセル水和物の結晶形態を有する結晶の調製方法。

## 【請求項 3】

ホルモン不応性前立腺癌の治療用医薬品の製造における、請求項1に記載のカバジタキ

10

20

30

40

50

セル水和物の結晶形態を有する結晶の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

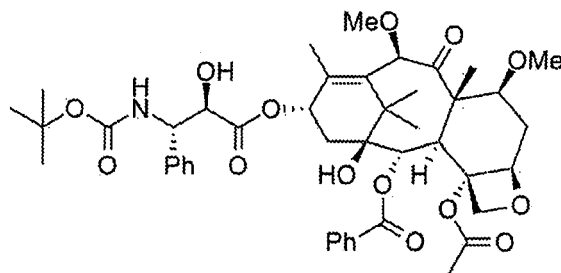
本発明は、医化学の分野、特に、カバジタキセルの新規の結晶形態およびその調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

4 - アセトキシ - 2 - ベンゾイルオキシ - 5 , 20 - エポキシ - 1 - ヒドロキシ - 7 , 10 - ジメトキシ - 9 - オキソ - 11 - タキサジエン - 13 - イル ( 2 R , 3 S ) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロピオナートである、カバジタキセルは、以下の式 ( I ) で表されるような構造を有する。

【化 1】



I

カバジタキセルはサノフィ - アベンティス、フランスで開発された半合成タキソイド小分子化合物である。これは、前立腺癌に対するセカンドライン治療であり、2010年6月にアメリカで販売承認されている。

【0003】

カバジタキセルはドセタキセルと類似する抗癌性のメカニズムおよび特徴を有し、共に、抗微小管薬である。カバジタキセルのチューブリンへの結合は、微小管へのチューブリンの重合を促進し、同時に分解、ならびに、それによる微小管動態の安定化、ひいては、有糸分裂および間期細胞機能の阻害を抑制する。カバジタキセルはドセタキセルに不応答である進行性前立腺癌、および状態がより悪化している患者へさえ使用される。これは、進行性ホルモン不応性前立腺癌の治療にとって、最適な選択肢である。カバジタキセル注射液は、ドセタキセル含有レジメンを用いた前治療歴のある転移性ホルモン不応性前立腺癌 ( m H R P C ) 患者の治療のために、プレドニゾンと組み合わせて使用される。

【0004】

結晶形態は、医薬品の品質、治療有効性および加工特性に影響を与える影響力のある要因の1つである。多形性とは、形成条件を制御し、それによって異なる固体結晶形態を形成することにより、同じ化合物の2種類以上の分子立体配座が出現することを指す。医薬品の開発において一般的である多形性は、医薬製品の品質にとって影響力のある要因である。同じ化合物の異なる結晶形態は、同じ組成を示すが、結晶微細構造は異なっている。したがって、化合物の多形は、形態学的外観、物理化学的特性および生物学的活性において異なり得る。これらの特性は、医薬品の加工特性、安定性、溶解性および生物学的利用能、ひいては、品質、安全性、有効性および用途に直接影響を与える。それゆえ、医薬品の開発における多形性の問題を総合的に検討する必要がある。

【0005】

現在、カバジタキセルは、様々な結晶形態を生じさせることが知られている。特許WO 2005 / 028462は、カバジタキセルの結晶形態A、すなわち、4 - アセトキシ - 2 - ベンゾイルオキシ - 5 , 20 - エポキシ - 1 - ヒドロキシ - 7 , 10 - ジメトキシ - 9 - オキソ - 11 - タキサジエン - 13 - イル ( 2 R , 3 S ) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピオナートのアセトン

溶媒和物を同定し、特徴付けている。特許WO2009/115655は、カバジタキセルの無水形態B、C、D、EおよびF、エタノレート形態B、DおよびE、エタノール/水ヘテロ溶媒和物F、一水和物形態Cおよび二水和物形態Cを同定し、特徴付けている。

【発明の概要】

【0006】

上記に鑑みて、本発明の目的は、結晶学によってカバジタキセルの新規の結晶形態、およびその調製方法を研究、発見および提供することである。

【0007】

第一に、本発明は、結晶学によってカバジタキセルの3つの結晶形態、すなわち、カバジタキセルエステラートの結晶形態J、カバジタキセル水和物の結晶形態Gおよびカバジタキセルの結晶形態Iを研究し、発見し、提供することである。

10

【0008】

本発明に従って、カバジタキセルの新規の結晶形態を、例えば、国際的に認識されているX線粉末回折(XRPD)によって研究し、特徴付けることができる。例えば、以下の条件を使用することができる。機器: RIGAKU TTR III X線粉末回折計、測定: Cu/K-アルファ1(ターゲット)、40KV-200mA(動作電圧および電流)、I(最大)=2244、 $2\theta = 5 \sim 60$ 度(スキャン範囲)、0.005/0.06秒(スキャン速度)、 $\lambda = 1.54056$ 。

【0009】

本発明の一態様によると、カバジタキセルエステラートの結晶形態Jが提供される。一実施形態において、約7.9、8.5、10.1、12.6、14.0、15.0、15.8、17.3、19.4、20.1および22.4度の $2\theta$ においてピークを有するX線粉末回折パターンによって、カバジタキセルエステラートの結晶形態Jを特徴付けることができる。好ましくは、対応するピーク強度は、100.0、7.9、21.6、14.1、33.7、26.5、23.3、19.1、23.3、37.4および18.6である。さらに好ましくは、X線粉末回折パターンを図1に示す。

20

【0010】

別の実施形態において、本発明は、赤外分光法(IR)を用いて、カバジタキセルの新規の結晶形態をさらに研究し、特徴付ける。例えば、以下の条件を使用することができる。機器: BRUKER TENSOR 27 フーリエ変換赤外分光計(ブルーカー、ドイツ)、測定: KBrディスク、スペクトル測定範囲:  $400 \text{ cm}^{-1} \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$ 、解像度:  $4 \text{ cm}^{-1}$ 。

30

【0011】

好ましくは、本発明によって提供されるカバジタキセルエステラートの結晶形態Jの赤外線スペクトルパターンを図2に示す。

【0012】

別の実施形態において、当分野で公知の他の分析技術を、結晶形態Jを特徴付けるために使用してもよい。例えば、図3で示されるような熱重量分析(TGA)パターン、および図4で示されるような示差走査熱量測定(DSC)パターンによってカバジタキセルエステラートの結晶形態Jを特徴付けることができる。

40

【0013】

本発明の別の態様によると、カバジタキセル水和物の結晶形態Gが提供される。一実施形態において、約4.5、8.5、8.9、11.1、12.4、13.9、15.4、17.7および19.3度の $2\theta$ においてピークを有する粉末X線回折パターンによって、水和物の結晶形態体Gを特徴付けることができる。好ましくは、対応するピーク強度は、19.0、42.1、100、36.5、9.2、26.5、19.8、41.8および25.3である。さらに好ましくは、X線粉末回折パターンを図5に示す。

【0014】

別の実施形態において、カバジタキセル水和物の結晶形態Gの赤外線スペクトルパターンを図6に示し、熱重量分析(TGA)パターンを図7に示し、示差走査熱量測定(DS

50

C) パターンを図 8 に示す。

【0015】

本発明の別の態様によると、カバジタキセルの結晶形態 I がさらに提供される。一実施形態において、約 7 . 4、7 . 8、8 . 9、10 . 1、14 . 4、15 . 0、15 . 7、17 . 7、19 . 6 および 23 . 5 度の 2θ においてピークを有する X 線粉末回折パターンによって結晶形態 I を特徴付けることができる。好ましくは、対応するピーク強度は、20 . 1、100、13 . 1、11 . 5、44 . 2、10 . 7、10 . 2、17 . 7、24 . 4 および 16 . 4 である。さらに好ましくは、粉末 X 線回折パターンを図 9 に示す。

【0016】

別の実施形態において、カバジタキセルの結晶形態 I の赤外線スペクトルパターンを図 10 に示す。

10

【0017】

なお、上記結晶形態の粉末 X 線回折ピークについては、粉末 X 線回折パターンの 2θ は、1つのサンプルと別のサンプルとの間と同様に、1つの機械と別の機械の間でわずかな変化を生じ得ることに留意すべきである。その数値は、約 1 単位、または約 0 . 8 単位、または約 0 . 5 単位、または約 0 . 3 単位、または約 0 . 1 単位異なっていることがある。したがって、所与の数値は絶対的なものとして考えるべきではない。

【0018】

実験結果は、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J、カバジタキセル水和物の結晶形態 G、およびカバジタキセルの結晶形態 I が、溶解性の点で優れた特性を有し、それにより、高い生物学的利用能を有することを示している。

20

【0019】

本発明のさらなる態様によると、工業的規模におけるカバジタキセルの新規の結晶形態の調製方法が提供される。

【0020】

一実施形態において、本発明は、1～6個の炭素原子を有するエステル化合物でカバジタキセルを溶解すること、および溶液から結晶化して、それによってカバジタキセルエステラートの結晶形態 J を得ることを含む、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J を調製する方法を提供する。

【0021】

30

好ましくは、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J を調製するための方法は、1～6個の炭素原子を有するエステル化合物にカバジタキセルを溶解し、その後、濃縮、結晶化、吸引濾過、およびケーキの乾燥を行って、それによってカバジタキセルエステラートの結晶形態 J を得ることを含む。

【0022】

より好ましくは、濃縮は、沈殿した結晶に粘性がでるまでまたは適当な量になるまで行う。次いで、低温での結晶化、吸引濾過および加熱によるケーキの乾燥を行って、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J を得る。

【0023】

好ましい実施形態において、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J の調製方法では、g/mL で表わした、使用される 1～6個の炭素原子を有するエステル化合物の量は、好ましくは、カバジタキセルの 1～50 倍である。すなわち、カバジタキセル 1 g 当たり 1～50 mL の 1～6個の炭素原子を有するエステル化合物を添加する。カバジタキセルの 20～30 倍の量がより好ましい。

40

【0024】

別の好ましい実施形態において、カバジタキセルエステラートの結晶形態 J の調製方法では、1～6個の炭素原子を有するエステル化合物は、ギ酸メチル、酢酸エチル、またはマロン酸ジエチルであり、より好ましくは、酢酸エチルまたはギ酸メチルである。

【0025】

別の実施形態において、本発明は、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンま

50

たは1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物でカバジタキセルを溶解し、水を添加すること、あるいは、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンと水の混合物または1～4個の炭素原子を有するアルコールの化合物と水の混合物にカバジタキセルを溶解することと、溶液から結晶化して、それによってカバジタキセル水和物の結晶形態Gを得ることを含む、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製する方法を提供する。1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンと水の混合物または1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物と水の混合物にカバジタキセルを溶解する工程は、最初に、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンまたは1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物を水と混合し、次いで、混合物にカバジタキセルを溶解することを指す。

【0026】

10

好ましくは、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製するための方法は、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンまたは1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物にカバジタキセルを溶解し、水を添加するか、あるいは、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンと水の混合物または1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物と水の混合物にカバジタキセルを溶解し、その後、結晶化、吸引濾過、およびケーキの乾燥を行って、それによって、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを得ることを含む。

【0027】

より好ましくは、結晶化は、低温で行われる。ケーキの乾燥は、加熱することにより行われる。

【0028】

20

好ましい実施形態において、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製するための方法では、g/mLで表わした、使用される1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンまたは1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物の量は、好ましくは、カバジタキセルの5～40倍である。すなわち、カバジタキセル1g当たり5～40mLの1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンまたは1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物を添加する。カバジタキセルの8～20倍の量がより好ましい。

【0029】

別の好ましい実施形態において、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製するための方法では、g/mLで表わした、使用される水の量は、好ましくは、カバジタキセルの10～40倍である。すなわち、カバジタキセル1g当たり10～40mLの水を添加する。カバジタキセルの20～30倍の量がより好ましい。

30

【0030】

別の好ましい実施形態において、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製するための方法では、1～5個の炭素原子を有するハロゲン化アルカンは、好ましくは、塩化メチレン、トリクロロメタン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、クロロプロパンまたはクロロブタンであり、より好ましくは、塩化メチレンまたはトリクロロメタンである。

【0031】

別の好ましい実施形態では、カバジタキセル水和物の結晶形態Gを調製するための方法において、1～4個の炭素原子を有するアルコール化合物は、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールであり、より好ましくは、メタノールまたはエタノールである。

40

【0032】

別の態様において、本発明は、塩化メチレンにカバジタキセルを溶解し、シクロヘキサンを添加すること、または、塩化メチレンとシクロヘキサンの混合物にカバジタキセルを溶解することと、溶液から結晶化して、それによってカバジタキセルの結晶形態Iを得ることを含む、カバジタキセルの結晶形態Iを調製する方法を提供する。塩化メチレンとシクロヘキサンの混合物にカバジタキセルを溶解する工程は、最初に、塩化メチレンとシクロヘキサンを混合し、次いで、混合物にカバジタキセルを溶解することを指す。

【0033】

好ましくは、カバジタキセルの結晶形態Iを調製するための方法は、塩化メチレンにカ

50

バジタキセルを溶解し、シクロヘキサンを添加するか、または塩化メチレンとシクロヘキサンの混合物にカバジタキセルを溶解し、その後、結晶化、吸引濾過、およびケーキの乾燥を行って、それによってカバジタキセルの結晶形態Ⅰを得ることを含む。

【0034】

より好ましくは、結晶化は低温で行われる。ケーキの乾燥を加熱により行う。

【0035】

好ましい実施形態において、カバジタキセルの結晶形態Ⅰを調製するための方法では、 $\text{g/mL}$ で表わした、使用される塩化メチレンの量は、好ましくは、カバジタキセルの1～50倍である。すなわち、カバジタキセル1g当たり1～50mLの塩化メチレンを添加する。カバジタキセルの5～20倍の量がより好ましい。

10

【0036】

別の好ましい実施形態において、カバジタキセルの結晶形態Ⅰを調製するための方法では、 $\text{g/mL}$ で表わした、使用されるシクロヘキサンの量は、好ましくは、カバジタキセルの2～100倍である。すなわち、カバジタキセル1g当たり2～100mLのシクロヘキサンを添加する。カバジタキセルの10～40倍の量がより好ましい。

【0037】

本発明の好ましい実施形態において、カバジタキセルエステラートの結晶形態Ⅱ、カバジタキセル水和物の結晶形態Ⅲおよびカバジタキセルの結晶形態Ⅰを、低温での結晶化、吸引濾過、加熱によるケーキの乾燥によって調製する。

【0038】

ここで、低温で結晶化させるための温度は、好ましくは $-20 \sim 35$ 、より好ましくは、 $-10 \sim 10$ である。

20

【0039】

また、加熱によりケーキを乾燥させるための温度は、好ましくは $30 \sim 100$ 、より好ましくは、 $50 \sim 60$ である。

【0040】

本発明に係るカバジタキセルの新規の結晶形態は、一般的に使用される溶媒中での良好な安定性および良好な溶解性を有し、保存することが容易であり、剤形を調製する処理の間、安定し、したがって、前立腺癌治療用の医薬品の調製に使用することができる。

【0041】

本発明に係るカバジタキセルの新規の結晶形態は良好な安定性および溶解性を有しているため、適切な剤形にさらに製剤化することができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】本発明の実施例1によって提供されるクーパーK線の照射により得られるカバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態ⅡのX線粉末回折パターンを示す。X線粉末回折パターンにおいて、縦軸はカウント毎秒(cps)で表される回折強度を示し、横軸は度で表される回折角 $2\theta$ を示す。

【図2】本発明の実施例1により提供されるカバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態Ⅱの赤外線スペクトルパターンを示す。縦軸は、百分率(%)で表される光透過率(T)を示し、横軸は $\text{cm}^{-1}$ で表される波数を示す。

40

【図3】本発明の実施例1により提供されるカバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態Ⅱの熱重量分析(TGA)のパターンを示す。縦軸は、百分率(%)で表される重量(mg)を示し、横軸はで表される温度を示す。

【図4】本発明の実施例1により提供されるカバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態Ⅱの示差走査熱量測定(DSC)パターンを示す。縦軸はカロリー/秒で表される熱流量を示し、横軸はで表される温度を示す。

【図5】本発明の実施例3により提供されるクーパーK線の照射によって得られるカバジタキセル水和物の結晶形態ⅢのX線粉末回折パターンを示す。X線粉末回折パターンにおいて、縦軸はカウント毎秒(CPS)で表される回折強度を示し、横軸は度で表される

50



回折角  $2\theta$  を示す。

【図 6】本発明の実施例 3 により提供されるカバジタキセル水和物の結晶形態 G の赤外線スペクトルパターンを示す。縦軸は百分率 (%) で表される光透過率 (T) を示し、横軸は  $\text{cm}^{-1}$  で表される波数を示す。

【図 7】本発明の実施例 3 により提供されるカバジタキセル水和物の結晶形態 G の熱重量分析 (TGA) パターンを示す。縦軸は百分率 (%) で表される重量 (mg) を示し、横軸は  $^{\circ}\text{C}$  で表される温度を示す。

【図 8】本発明の実施例 3 により提供されるカバジタキセル水和物の結晶形態 G の示差走査熱量測定 (DSC) パターンを示す。縦軸はカロリー / 秒で表される熱流量を示し、横軸は  $^{\circ}\text{C}$  で表される温度を示す。

【図 9】本発明の実施例 6 で提供されるクーパー K 線の照射によって得られた、カバジタキセルの結晶形態 I の X 線粉末回折パターンを示す。粉末 X 線回折パターンにおいて、縦軸はカウント毎秒 (CPS) で表される回折強度を示し、横軸は度で表される回折角  $2\theta$  を示す。

【図 10】本発明の実施例 6 で提供されるカバジタキセルの結晶形態 I のための赤外線スペクトルパターンを示す。縦軸は百分率 (%) で表される光透過率 (T) を示し、横軸は  $\text{cm}^{-1}$  で表される波数を示す。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本発明の実施形態および実施例は、カバジタキセルの新規の結晶形態およびその調製方法、ならびに、それぞれ溶解性および安定性の向上について、カバジタキセルの新規の結晶形態に関する実験データを開示している。本発明の開示に照らして、当業者は、本発明を実施するためにプロセスパラメータを適切に変更してもよい。この発明を特定の具体的な実施形態を参照して説明したが、種々の変更またはそれらの組み合わせは、本発明の精神および範囲から逸脱することなく当業者には明らかであろうことに、留意すべきである。当業者に明らかであろう全てのこのような変更は、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0044】

本発明をさらに理解するために、本発明を以下の実施形態および実施例と組み合わせて詳細に説明する。

【実施例 1】

【0045】

カバジタキセル (10 g) を酢酸エチル (300 mL) に添加した。混合物を加熱して溶解させ、少量の結晶が沈殿するまで濃縮した。次いで、混合物を  $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$  で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$  の温度、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態 J (9.4 g) を得た。HPLC により測定した純度は 99.76% 以上であった。GC により測定した酢酸エチル残基は、95000 ppm であった。X 線粉末回折パターン、赤外線スペクトルパターン、TGA パターンおよび DSC パターンは、それぞれ、図 1、図 2、図 3 および図 4 に示されている。

【実施例 2】

【0046】

カバジタキセル (10 g) をギ酸メチル (300 mL) に添加した。混合物を加熱して溶解させ、少量の結晶が沈殿するまで混合物を濃縮した。次いで、混合物を  $-20^{\circ}\text{C}$  で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、 $100^{\circ}\text{C}$  の温度、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルのギ酸メチル溶媒和物の結晶形態 J (9.0 g) を得た。HPLC により測定された純度は 99.78% 以上であった。GC により測定されたギ酸メチル残基は、85400 ppm であった。

【実施例 3】

【0047】

カバジタキセル (5 g) を酢酸エチル (10 mL) に添加した。混合物を加熱して溶解

10

20

30

40

50

させ、少量の結晶が沈殿するまで混合物を濃縮した。次いで、混合物を30～35℃で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、30℃の温度、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態J(4.4g)を得た。HPLCにより測定された純度は99.79%以上であった。GCにより測定された酢酸エチル残基は、93010ppmであった。

【実施例4】

【0048】

カバジタキセル(5g)を酢酸エチル(250mL)に添加した。混合物を加熱して溶解させ、少量の結晶が沈殿するまで混合物を濃縮した。次いで、混合物を-20℃で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、100℃の温度、真空下でそのケーキを乾燥させて、カバジタキセルの酢酸エチル溶媒和物の結晶形態J(4.4g)を得た。HPLCにより測定した純度は99.73%以上であった。GCにより測定した酢酸エチル残基は、94286ppmであった。

【実施例5】

【0049】

攪拌しながら、カバジタキセル(5g)をエタノール(75mL)に添加し、溶解した。次いで、精製水(150mL)を迅速に滴下した。添加後、混合物の温度を8℃に低下させ、2時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水(200mL)で洗浄し、12時間、60℃で減圧下、乾燥させて、白色の結晶(4.6g)としてカバジタキセル水和物の結晶形態Gを得た。HPLCにより測定した純度は99.87%以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は2.4%であった。X線粉末回折パターン、赤外線スペクトルパターン、TGAパターンおよびDSCパターンは、図5、図6、図7および図8にそれぞれ示されている。

【実施例6】

【0050】

攪拌しながら、カバジタキセル(3g)をメタノール(60mL)に添加し、溶解した。次いで、精製水(150mL)を迅速に滴下した。添加後、混合物の温度を8℃に低下させ、2時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水(200mL)で洗浄し、12時間、60℃で減圧下、乾燥させて、白色の結晶(2.2g)としてカバジタキセル水和物の結晶形態Gを得た。HPLCにより測定した純度は99.83%以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は2.2%であった。

【実施例7】

【0051】

攪拌しながら、カバジタキセル(3g)をイソプロパノール(90mL)に添加し、溶解した。次いで、精製水(180mL)を迅速に滴下した。添加後、混合物の温度を8℃に低下させ、2時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水(200mL)で洗浄し、12時間、60℃で減圧下、乾燥させて、白色の結晶(2.3g)としてカバジタキセル水和物の結晶形態Gを得た。HPLCにより測定した純度は99.7%以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は2.2%であった。

【実施例8】

【0052】

攪拌しながら、カバジタキセル(5g)をメタノール(250mL)に添加し、溶解した。次いで、精製水(625mL)を迅速に滴下した。添加後、混合物の温度を-5℃に低下させ、2時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水(100mL)で洗浄し、12時間、100℃で減圧下、乾燥させて、白色の結晶(4.2g)としてカバジタキセル水和物の結晶形態Gを得た。HPLCにより測定した純度は99.81%以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は2.1%であった。

【実施例9】

【0053】

攪拌しながら、カバジタキセル(5g)をエタノール(250mL)に添加し、溶解し

10

20

30

40

50

た。次いで、精製水（625 mL）を迅速に滴下した。添加後、混合物の温度を - 5 に低下させ、2 時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水（100 mL）で洗浄し、5 時間、100 で減圧下、乾燥させて、白色の結晶（4.3 g）としてカバジタキセル水和物の結晶形態 G を得た。HPLC により測定した純度は 99.83% 以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は 2.4% であった。

【実施例 10】

【0054】

10 攪拌しながら、カバジタキセル（5 g）をエタノール（10 mL）に添加し、溶解した。次いで、精製水（25 mL）を迅速に滴下した。添加後、混合物を、30 ~ 35 で 5 時間放置した。その後、混合物を濾過し、ケーキを複数回精製水（100 mL）で洗浄し、24 時間、30 で減圧下、乾燥させて、白色の結晶（4.3 g）としてカバジタキセル水和物の結晶形態 G を得た。HPLC により測定した純度は 99.83% 以上であった。カールフィッシャー法で測定した水分は 2.4% であった。

【実施例 11】

【0055】

20 カバジタキセル（20 g）を塩化メチレン（200 mL）に溶解した。次いで、シクロヘキサン（500 mL）を添加し、結晶を沈殿させた。その後、混合物を 0 ~ 5 で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、50 ~ 60 、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの結晶形態 I（17 g）を得た。HPLC により測定された純度は 99.84% 以上であった。その X 線粉末回折パターンおよび赤外スペクトルパターンは、それぞれ図 9 および図 10 に示されている。

【実施例 12】

【0056】

カバジタキセル（20 g）を塩化メチレン（1000 mL）に溶解した。次いで、シクロヘキサン（2500 mL）を添加し、結晶を沈殿させた。その後、混合物を 0 ~ 5 で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、50 ~ 60 、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの結晶形態 I（18 g）を得た。HPLC により測定された純度は 99.86% 以上であった。

【実施例 13】

【0057】

30 カバジタキセル（5 g）を塩化エチレン（5 mL）に溶解した。次いで、シクロヘキサン（10 mL）を添加し、結晶を沈殿させた。その後、混合物を 30 ~ 35 で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、30 、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの結晶形態 I（4.1 g）を得た。HPLC により測定された純度は 99.83% 以上であった。

【実施例 14】

【0058】

40 カバジタキセル（5 g）を塩化イソプロピル（250 mL）に溶解した。次いで、シクロヘキサン（500 mL）を添加し、結晶を沈殿させた。その後、混合物を - 20 で一晩放置して結晶化させ、吸引濾過し、100 、真空下でケーキを乾燥させて、カバジタキセルの結晶形態 I（4.4 g）を得た。HPLC により測定された純度は 99.78% 以上であった。

【0059】

カバジタキセルの新規の結晶形態についての溶解性および加速安定性試験

[ 試験例 1 カバジタキセルの新規の結晶形態についての溶解性試験 ]

得られた結果を以下の表 1 にまとめる。

【0060】

## 【表 1】

表 1

溶媒	溶解性(mg/ml)		
	カバジタキセルの結晶形態 J	カバジタキセルの結晶形態 G	カバジタキセルの結晶形態 I
エタノール	48	42	44
塩化メチレン	251	223	248
Tween 80	67	63	67

10

## 【 0 0 6 1 】

[ 試験例 2 カバジタキセルの新規の結晶形態についての加速安定性試験 ]

1 . カバジタキセルの結晶形態 J についての加速安定性試験の結果を表 2 にまとめる。

## 【 0 0 6 2 】

## 【表 2】

表 2

20

項目	時間と実験結果				
	0 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月	6 カ月
水分(%)	0.40%	0.44%	0.46%	0.50%	0.48%
他の最大単一不純物(%)	0.08%	0.07%	0.07%	0.08%	0.08%
総不純物(%)	0.25%	0.25%	0.28%	0.26%	0.28%
含量(%)	99.8%	99.7%	99.6%	99.6%	99.5%

30

## 【 0 0 6 3 】

2 . カバジタキセルの結晶形態 G についての加速安定性試験の結果を表 3 にまとめる。

40

## 【 0 0 6 4 】

【表 3】

表 3

項目	時間と実験結果				
	0 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月	6 カ月
水分(%)	1.92%	1.96%	1.99%	2.03%	2.09%
他の最大単 一不純物 (%)	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
総不純物 (%)	0.17%	0.16%	0.17%	0.16%	0.16%
含量(%)	99.4%	99.4%	99.4%	99.3%	99.1%

10

20

【 0 0 6 5 】

3 . カバジタキセルの結晶形態 I についての加速安定性試験の結果を表 4 にまとめる。

【 0 0 6 6 】

【表 4】

表 4

項目	時間と実験結果				
	0 カ月	1 カ月	2 カ月	3 カ月	6 カ月
水分(%)	0.45%	0.47%	0.50%	0.54%	0.51%
他の最大単 一不純物 (%)	0.06%	0.06%	0.05%	0.06%	0.06%
総不純物 (%)	0.21%	0.20%	0.20%	0.21%	0.22%
含量(%)	99.7%	99.6%	99.7%	99.6%	99.5%

30

40

【 0 0 6 7 】

上記例についての図示は、本発明の方法ならびにその中心的な概念をより明らかにすることを単に意図している。当業者によって、本発明の原理から逸脱することなく発明が種々に修正および変更されてもよく、それも添付の特許請求の範囲に定義される発明の範囲に含まれることに留意すべきである。

【図 1】

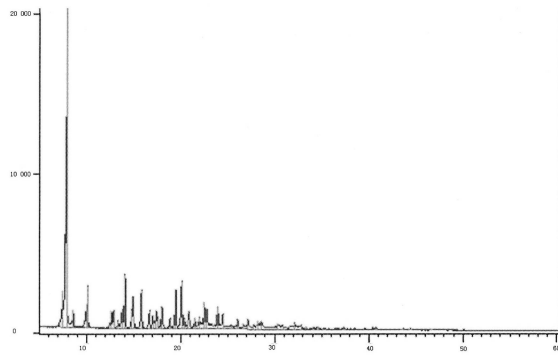


図 1

【図 2】

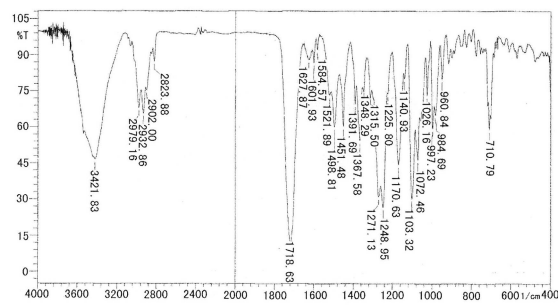


図 2

【図 4】

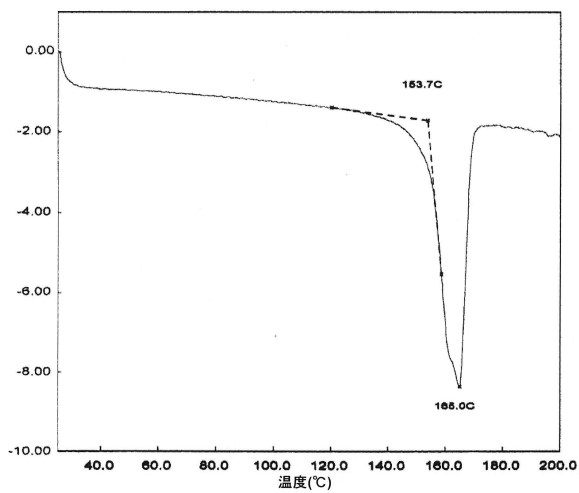


図 4

【図 3】

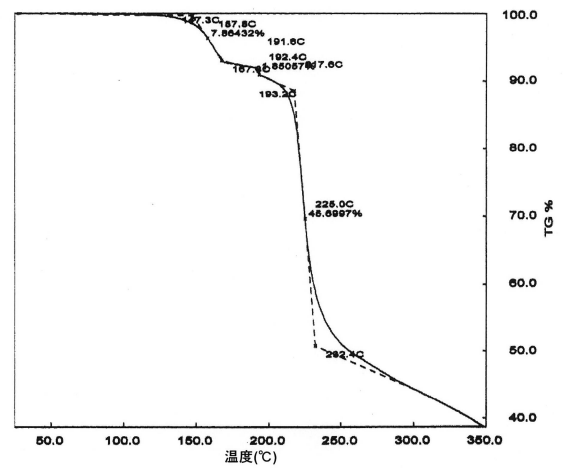


図 3

【図 5】

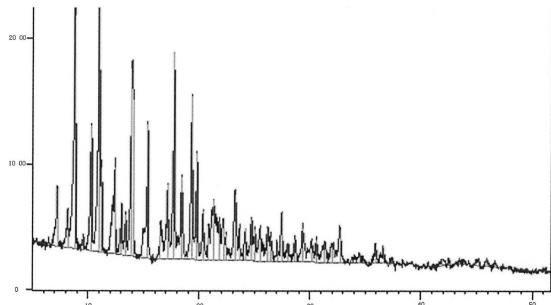


図 5

【図 6】

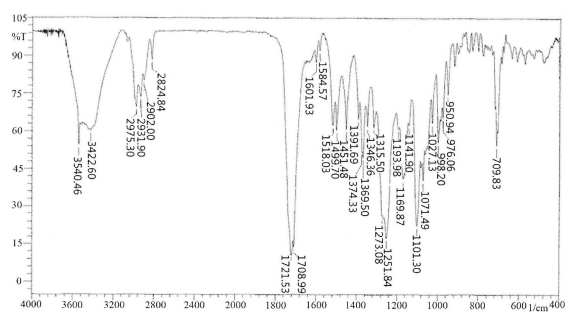


図 6

【図 7】

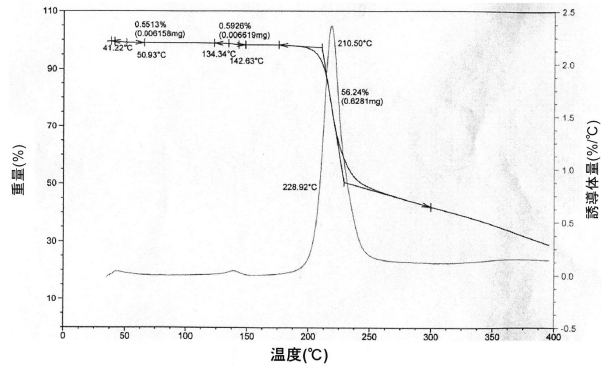


図 7

【図 9】

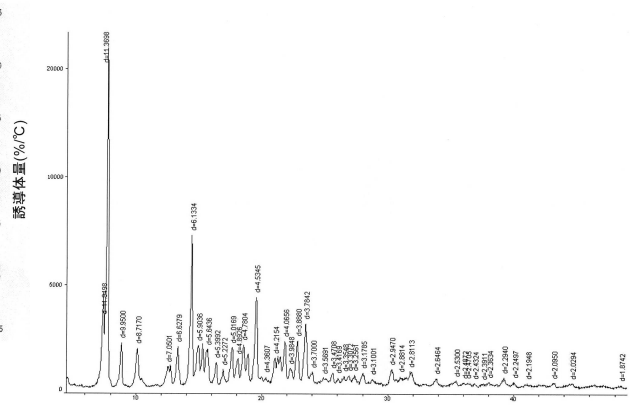


図 9

【図 8】

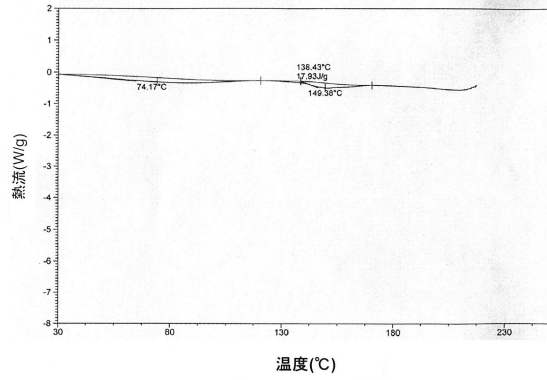


図 8

【図 10】

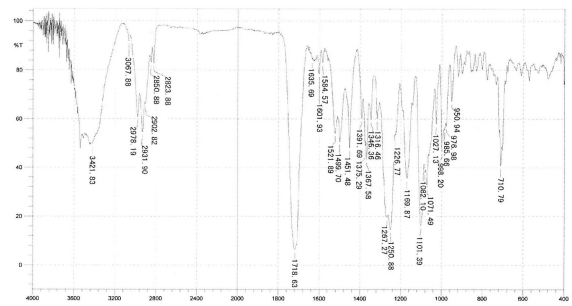


図 10

## フロントページの続き

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(72)発明者 リー, ジン

中華人民共和国, チョンチン 4 0 0 0 3 9, ジュウロンポー・ディストリクト, エアラン, チュ  
アンイエ・ロード, ナンバー 1 0 5, シー 3

(72)発明者 ヤオ, チュエンシン

中華人民共和国, チョンチン 4 0 0 0 3 9, ジュウロンポー・ディストリクト, エアラン, チュ  
アンイエ・ロード, ナンバー 1 0 5, シー 3

## 合議体

審判長 中田 とし子

審判官 富永 保

審判官 守安 智

(56)参考文献 中国特許出願公開第102060815 (CN, A)

特表2011-509980 (JP, A)

国際公開第2013/088335 (WO, A1)

特表2015-500331 (JP, A)

国際公開第2013/034979 (WO, A2)

特表2014-528931 (JP, A)

特表2011-509980 (JP, A)

中国特許出願公開第102503913 (CN, A)

特表2003-519698 (JP, A)

中国特許出願公開第103058960 (CN, A)

国際公開第2013/134534 (WO, A2)

米国特許出願公開第2013/0211109 (US, A1)

国際公開第2012/142117 (WO, A1)

特表2007-505866 (JP, A)

中国特許出願公開第102898406 (CN, A)

中国特許出願公開第102336726 (CN, A)

PHARM STAGE 2007、Vol. 6、No. 10、pp. 48 - 53

有機合成化学協会誌、2007、Vol. 65、No. 9、pp. 907 - 913

生活工学研究、2002、第4巻、第2号、pp. 310 - 317

医薬審発第568号、平成13年5月1日

PHARM STAGE 2007、Vol. 6、No. 10、pp. 20 - 25

Pharmaceutical Research、1995、Vol. 12、No. 7、pp  
. 945 - 954

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)