

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-509357

(P2013-509357A)

(43) 公表日 平成25年3月14日 (2013.3.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/02 (2006.01)	C O 7 D 401/02 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 8 6
A61P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A61P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く		

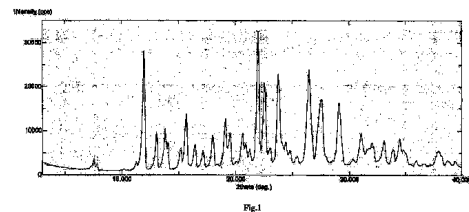
(21) 出願番号 特願2012-535589 (P2012-535589)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月2日 (2010.11.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年5月17日 (2012.5.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2010/001751
 (87) 国際公開番号 W02011/050590
 (87) 国際公開日 平成23年5月5日 (2011.5.5)
 (31) 優先権主張番号 200910210392.3
 (32) 優先日 平成21年11月2日 (2009.11.2)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 509330138
 ナンジン キャベンディッシュ バイオ
 エンジニアリング テクノロジー カンパ
 ニー, リミテッド
 Nanjing Cavendish B
 io-Engineering Tech
 nology Co., Ltd.
 中華人民共和国, 210028 ジャンス
 ウ, ナンジン, チシャ ディストリクト,
 マイガオチャオ パイオニアリング パー
 ク, マイユエ ロード ナンバー6
 No. 6 Maiyue Road, Ma
 igaoqiao Pioneering
 Park, Qixia Distric
 t, Nanjing, Jiangsu 2
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3- (置換ジヒドロイソインドール-2-イル) -2, 6-ピペリジンジオン多結晶体及び薬用組成物

(57) 【要約】

本発明は3- (4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンの多結晶体を開示し、また、本発明はさらにその調製方法及び薬物組成物を開示するものである。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体 I であって、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が 11.9 ± 0.2 及び 22.0 ± 0.2 において回折ピークを有する、多結晶体 I。

【請求項 2】

そのX線回折図は、強度で示される2 θ がさらに 15.6 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 、 27.5 ± 0.2 、 29.1 ± 0.2 において1つまたは複数の回折ピークを有する、請求項 1 に記載の多結晶体 I。

10

【請求項 3】

そのDSC走査は約 164.87°C の付近に吸熱ピークを有し、その最大吸熱転移が 268.86°C における、請求項 1 または 2 に記載の多結晶体 I。

【請求項 4】

KBr打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは、その特徴が 3561.4 cm^{-1} 、 3507.4 cm^{-1} 、 3424.2 cm^{-1} 、 3345.8 cm^{-1} 、 3091.0 cm^{-1} 、 2912.5 cm^{-1} 、 1697.8 cm^{-1} 、 1658.8 cm^{-1} 、 1610.0 cm^{-1} 、 1494.3 cm^{-1} 、 1349.5 cm^{-1} 、 1201.4 cm^{-1} 付近に吸収ピークを有する、請求項 1 または 2 に記載の多結晶体 I。

20

【請求項 5】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン溶媒和化合物の多結晶体 II であって、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が 15.7 ± 0.2 及び 25.2 ± 0.2 において回折ピークを有する、多結晶体 II。

【請求項 6】

Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ がさらに 7.8 ± 0.2 、 8.6 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.9 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 23.4 ± 0.2 、 24.2 ± 0.2 、 27.1 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 において1つまたは複数の回折ピークを有する、請求項 5 に記載の多結晶体 II。

30

【請求項 7】

そのDSC走査は約 152.73°C の付近に吸熱ピークを有し、その最大吸熱ピークが 269.12°C における、請求項 5 または 6 に記載の多結晶体 II。

【請求項 8】

KBr打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは、その特徴が 3466.9 cm^{-1} 、 3366.5 cm^{-1} 、 3223.8 cm^{-1} 、 3078.0 cm^{-1} 、 2957.2 cm^{-1} 、 2871.0 cm^{-1} 、 1687.2 cm^{-1} 、 1666.7 cm^{-1} 、 1346.5 cm^{-1} 、 1199.1 cm^{-1} 付近に吸収ピークを有する、請求項 5 または 6 に記載の多結晶体 II。

【請求項 9】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン溶媒和化合物の多結晶体 III であって、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が 17.4 ± 0.2 及び 24.5 ± 0.2 において回折ピークを有する、多結晶体 III。

40

【請求項 10】

Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ がさらに 14.5 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 21.0 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 25.3 ± 0.2 、 27.8 ± 0.2 において1つまたは複数の回折ピークを有する、請求項 9 に記載の多結晶体 III。

【請求項 11】

50

そのDSCスペクトルは、吸熱転移が約188.96℃において吸熱ピークを有し、最大吸熱ピークが268.19℃における、請求項9または10に記載の多結晶体III。

【請求項12】

KBr打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは図26を参照し、その特徴が3466.7cm⁻¹、3363.3cm⁻¹、3228.2cm⁻¹、3081.7cm⁻¹、2958.5cm⁻¹、2877.2cm⁻¹、1688.5cm⁻¹、1666.2cm⁻¹、1609.1cm⁻¹、1491.7cm⁻¹、1347.3cm⁻¹、1199.5cm⁻¹付近に吸収ピークを有する、請求項9または10に記載の多結晶体III。

【請求項13】

請求項1～4のいずれか1項に記載の多結晶体Iの調製方法であって、

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンをジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドの溶液に加え、攪拌加熱してそれを溶解させるステップ(1)と、

純化水または、純化水と、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける1種または複数種の混合溶剤である有機溶媒との混合溶剤系を滴下するステップ(2)と、

攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させるステップ(3)と、

固体を回収し、減圧真空乾燥するステップ(4)と、を含む、多結晶体Iの調製方法。

【請求項14】

請求項5～8のいずれか1項に記載の多結晶体IIの調製方法であって、

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンを無水ジメチルホルムアミドに加え、攪拌加熱してそれを溶解させるステップ(1)と、

無水の、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける1種または2種以上の混合溶剤である有機溶媒を滴下するステップ(2)と、

攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させるステップ(3)と、

固体を回収し、減圧真空乾燥するステップ(4)と、を含む、多結晶体IIの調製方法。

【請求項15】

請求項9～12のいずれか1項に記載の多結晶体IIIの調製方法であって、

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンを無水ジメチルスルホキシドに加え、攪拌しながら徐々に加熱してそれを溶解させるステップ(1)と、

無水の、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける1種または2種以上の混合溶剤である有機溶媒を滴下するステップ(2)と、

攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させるステップ(3)と、

固体を回収し、減圧真空乾燥するステップ(4)と、を含む、多結晶体IIIの調製方法。

【請求項16】

請求項1～4、5～8、9～12のいずれか1項に記載の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体のうちの1種または2種以上を含む薬物組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は薬物化合物の多結晶に係り、より具体的に言うと、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンの多結晶に係り、また、本発明はさらに該多結晶の調製方法及びその薬物組成物に

10

20

30

40

50

係る。

【背景技術】

【0002】

Muller等は[Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF- α production] (Bioorganic & medicinal Chemistry Letters, Vol. 9, Issue 11, 1999年6月7日, pp1625-1630)及び中国特許ZL97180299.8において3-(置換ジヒドロイソインドール-2-イル)-2,6-ピペリジンジオン、特に3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを説明した。2005年12月、3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンは抗腫瘍性質を有する免疫調節剤として米国において承認を受けて市販され、骨髄異形成症候群及び多発性骨腫の治療に用いられる。

【0003】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンは疾病及び症状の治療に用いられることができる例としては、骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群、血管新生、ガン、疼痛、黄斑変性症、骨髄異形成症候群、石綿症、貧血症、神経系疾患、睡眠不良、皮膚病、肺高血圧症、免疫不全症、寄生虫感染症、中枢神経系障害などの治療、即ち、97180299.8、98805614.3、03825761.0、03825567.7、03813733.X、03816899.5、200610150484.3、200380107531.0、200710103924.4、200380108093.X、200380108398.0、200480043341.1、200480038171.8、200480035556.9、200480020445.0、200480043535.1、200480040004.7、200480041252.3、200480042208.4、200580017546.7、200580016344.0、200580020628.7、200580037220.0、200580047364.4、200580046371.2、200580047031.1などの出願番号の中国特許が挙げられるが、これらに限定されるではない。

【0004】

米国細胞遺伝子会社は中国特許出願文献CN 1871003A(開示番号)において3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの8種の多結晶体及びその調製方法を説明し、その調製方法は3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンがほとんど溶けない水または有機溶媒(例えばヘキサン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、酢酸エステル)に加え、加熱溶解した後温度を下げて結晶体を析出させまたは固液2相のスラリー化系において長時間攪拌して回転結晶法によって得られる。

【0005】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが水またはヘキサン、トルエン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、酢酸エステルなどの有機溶媒にほとんど溶けなく、例え加熱状況においても大量(100倍以上)の溶剤を使用することが必要であるため、工業化の量産に不利であり、また、出願文献CN 1871003Aのこのような方法は製品の外観の色調を従来の薄黄色から白色または類白色に改善することができず、且つ製品における残留有機溶媒が人体に対して不良影響を与えることを防止するように、最終製品の合成する時人体に有害の(例えばトルエン、アセトニトリル等)2類または2類以上の有機溶剤をなるべく使用上避けるべきであることを考慮しなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】中国特許ZL97180299.8号明細書

【特許文献2】中国特許出願公開CN1871003A号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

薬物の多結晶体にとって、異なる多結晶体は、融点、化学安定性、見掛け溶解度、溶解速度、光学及び機械性質、蒸気圧及び密度を含む異なる化学及び物理的特性を有することができる。これらの性質は原薬及び製剤の処理または生産に直接影響することができ、且つ製剤の安定性、溶解度及び生物学的利用能に影響を与える。このため、薬物の多結晶体が薬物製剤の品質、安全性及び有効性に対して重要な意義を有する。3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンにとって、本分野は、工業化の量産に適応し、理化性能が優れている新しい多結晶体が要求される。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の発明者は大量の研究を行って、驚くのは3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの新しい多結晶体を発見し、従来技術に存在する不足を成功に解決し、それは理化の性質が優れており、安定性がよく、工業化の量産により適応するなどの利点を有する。

20

【0009】

本発明の目的は3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの新しい多結晶体を提供することにある。

【0010】

本発明の他1つの目的は前記新しい多結晶体の調製方法を提供することにある。

【0011】

本発明の第3の目的は前記新しい多結晶体の調製方法を含む薬物組成物を提供することにある。

30

【0012】

具体的に言うと、本発明は半水和物且つその他の溶剤をほぼ含まない3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体Iを提供する。

【0013】

本発明により提供される3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体Iは、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が11.9 $\pm$ 0.2及び22.0 $\pm$ 0.2において回折ピークを有し、特に、さらに15.6 $\pm$ 0.2、22.5 $\pm$ 0.2、23.8 $\pm$ 0.2、26.4 $\pm$ 0.2、27.5 $\pm$ 0.2、29.1 $\pm$ 0.2において1つまたは複数（ランダムに組み合わせ、2以上または全部を含む）の回折ピークを有し、図1を参照する。

40

【0014】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン半水和物の多結晶体I

【0015】

【表 1】

ビップ番号	2θ	Flex幅	d-値	強度	L/LO
1	11.940	0.212	7.4060	17891	84
2	13.020	0.235	6.7940	5996	28
3	13.780	0.188	6.4210	6550	31
6	15.620	0.235	5.6685	9017	42
9	17.960	0.259	4.9349	5895	28
10	19.080	0.235	4.6476	8374	39
11	19.480	0.235	4.5531	6273	30
12	20.580	0.235	4.3121	6162	29
15	21.980	0.235	4.0405	21530	100
16	22.520	0.259	3.9449	13747	64
18	23.760	0.259	3.7417	15053	70
19	24.400	0.212	3.6450	5016	24
21	26.440	0.282	3.3682	15819	74
22	27.520	0.353	3.2384	11455	54
23	29.060	0.306	3.0702	11190	52
24	30.980	0.306	2.8842	6238	29
25	32.000	0.376	2.7945	4934	23
26	33.040	0.306	2.7089	5313	25
28	34.440	0.259	2.6019	5469	26

10

20

30

【0016】

本発明により提供される 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体 I は、その DSC 走査の、第 1 の吸熱ピックにおける範囲が 140～180℃の間であるべきで、特に約 164.87℃付近に吸熱ピックを有し、その第 2 の吸熱ピック、即ち最大吸熱転移が約 268.86℃における。本発明の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体 I の DSC スペクトルは図 3-1 を参照し、TGA スペクトルは図 3-2 を参照する。

40

【0017】

また、本発明の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体 I は、KBr 打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは、その特徴が 3561.4 cm⁻¹、3507.4 cm⁻¹、3424.2 cm⁻¹、3345.8 cm⁻¹、3091.0 cm⁻¹、2912.5

50

cm^{-1} 、 1697.8 cm^{-1} 、 1658.8 cm^{-1} 、 1610.0 cm^{-1} 、 1494.3 cm^{-1} 、 1349.5 cm^{-1} 、 1201.4 cm^{-1} 付近に吸収ピークを有し、図2を参照する。

【0018】

本発明の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体Iの固体 ^{13}C -NMRスペクトルは、その特徴は変位 δ (ppm)が約22.25 ppm、30.18 ppm、43.63 ppm、45.98 ppm、50.45 ppm、110.19 ppm、111.24 ppm、114.25 ppm、115.06 ppm、117.25 ppm、118.18 ppm、124.22 ppm、125.20 ppm、125.91 ppm、126.88 ppm、128.87 ppm、129.93 ppm、132.96 ppm、133.88 ppm、140.62 ppm、143.27 ppm、168.67 ppm、170.13 ppm、171.38 ppm、173.44 ppm、174.67 ppmにおける。図4を参照する。

10

【0019】

本発明の実施形態において、本発明は3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン半水和物の多結晶体Iを提供し、該方法は以下のステップを含む。

【0020】

ステップ(1)、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンをジメチルホルムアミド(DMF)またはジメチルスルホキシド(DMSO)の溶液に加え、ジメチルホルムアミドと3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が通常1:1より大きいべきであり、好ましくは、ジメチルホルムアミドと3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が2:1より大きく、最も好ましくは、ジメチルホルムアミドと3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が3.5:1~4:1である。ジメチルスルホキシドと3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が通常1.5:1より大きいべきであり、最も好ましくは、ジメチルスルホキシドと3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が2.5:1~3:1である。攪拌下で加熱して溶解させる。

20

30

【0021】

ステップ(2)、純化水または純化水と有機溶媒との混合溶剤系を滴下し、純化水または純化水と有機溶媒との混合溶剤系の容積とジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドとの容積比が通常1:1より大きいべきであり、好ましくは、純化水または純化水と有機溶媒との混合溶剤系の容積とジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドとの容積比が2:1より大きいべきであり、最も好ましくは、純化水または純化水と有機溶媒との混合溶剤系の容積とジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシドとの容積比が3:1より大きいべきである。前記有機溶媒は3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける1種または複数種の混合溶剤であり、好ましくはアセトニトリル、トリクロロメタン、シクロヘキサン、1, 2-塩化ビニリデン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ノルマルヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ピリジン、テトラリン、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、ジメチルベンゼン、アセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、イソプロ

40

50

ピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルから選ばれ、最も好ましくはアセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、イソプロピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルなどのうちの1種または2種以上から選ばれ、混合溶剤系を水と有機溶媒とからなる1成分または2成分以上の混合系であるようにする。そのうち、水と前記有機溶媒との重量比が通常10%より大きいべきで、好ましくは、水と前記有機溶媒との重量比が20%より大きく、最も好ましくは水と前記有機溶媒との重量比が30%より大きい。

10

【0022】

20

ステップ(3)、攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させる。

【0023】

ステップ(4)、固体を回収し、減圧真空乾燥する。

【0024】

本発明の実施形態において、本発明は溶剤化の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体I Iを提供し、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が15.7 $\pm$ 0.2及び25.2 $\pm$ 0.2において回折ピークを有し、特に、7.8 $\pm$ 0.2、8.6 $\pm$ 0.2、14.2 $\pm$ 0.2、17.1 $\pm$ 0.2、17.9 $\pm$ 0.2、18.8 $\pm$ 0.2、21.4 $\pm$ 0.2、21.9 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2、23.4 $\pm$ 0.2、24.2 $\pm$ 0.2、27.1 $\pm$ 0.2、29.3 $\pm$ 0.2においてさらに1つまたは複数(ランダムに組み合わせ、2以上または全部を含む)の回折ピークを有し、図13を参照する。

30

【0025】

溶剤化の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体I I

【0026】

【表 2】

ピック番号	2θ	Flex幅	d-値	強度	L/LO
1	7.780	0.212	11.3542	3887	35
2	8.580	0.259	10.2972	3889	35
4	14.180	0.259	6.2407	10819	95
5	14.600	0.188	6.0621	2759	25
6	15.040	0.235	5.8857	3457	31
7	15.680	0.212	5.6469	11410	100
8	16.360	0.212	5.4137	3413	30
9	17.060	0.212	5.1931	9678	85
10	17.920	0.259	4.9458	4770	42
11	18.760	0.235	4.7262	4035	36
12	19.520	0.212	4.5439	3733	33
13	19.920	0.235	4.4535	3350	30
14	21.400	0.212	4.1487	5096	45
15	21.940	0.259	4.0478	5065	45
16	22.580	0.235	3.9345	6307	56
17	23.380	0.376	3.8017	5613	50
18	24.160	0.235	3.6807	6624	59
19	24.540	0.235	3.6245	3649	32
20	25.160	0.235	3.5366	10617	94
21	26.800	0.188	3.3238	3634	32
22	27.060	0.188	3.2924	4818	43
24	29.300	0.259	3.0456	4521	40
26	30.480	0.212	2.9304	2319	21
27	30.860	0.235	2.8951	3105	28

10

20

30

40

【0027】

本発明により提供される（アセトニトリル）溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体IIは、DSC走査は140～170℃において第1の吸熱ピックを有し、好ましくは約152.73℃の付近に吸熱ピックを有し、その第2の吸熱ピック、即ち最大吸熱転移が約269.12℃における。本発明の（アセトニトリル）溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体IIのDSCスペクトルは図15-1を参照し、TGAスペクトルは図15-2を参照する。

【0028】

50

本発明により提供される（アセトニトリル）溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I は、KBr 打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは、その特徴が 3466.9 cm^{-1} 、 3366.5 cm^{-1} 、 3223.8 cm^{-1} 、 3078.0 cm^{-1} 、 2957.2 cm^{-1} 、 2871.0 cm^{-1} 、 1687.2 cm^{-1} 、 1666.7 cm^{-1} 、 1346.5 cm^{-1} 、 1199.1 cm^{-1} 付近に吸収ピークを有する。

【0029】

本発明の実施形態において、本発明は溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の調製方法を提供し、該方法は以下のステップを含む。

10

【0030】

ステップ（1）、3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンを無水ジメチルホルムアミド（DMF）に加え、無水ジメチルホルムアミドと3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が通常1：1より大きく、好ましくは、無水ジメチルホルムアミドと3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が2：1より大きく、最も好ましくは、無水ジメチルホルムアミドと3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が3.5：1～4：1である。攪拌下で加熱して溶解させる。

20

【0031】

ステップ（2）、ジメチルホルムアミドの容積の数倍の、3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける無水の有機溶媒を滴下する。ここで、有機溶媒とジメチルホルムアミドとの容積比が通常1：1より大きいべきであり、好ましくは、有機溶媒とジメチルホルムアミドとの容積比が2：1より大きく、最も好ましくは、有機溶媒とジメチルホルムアミドとの容積比が3：1より大きい。ここで、前記有機溶媒は3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2, 6-ジオンが溶けない1種または2種以上の混合溶剤であり、好ましくはアセトニトリル、トリクロロメタン、シクロヘキサン、1, 2-塩化ビニリデン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ノルマルヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ピリジン、テトラリン、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、ジメチルベンゼン、アセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、イソプロピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルから選ばれ、最も好ましくはアセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、イソプロピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエ

30

40

50

ーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルなどのうちの1種の溶剤または2種以上の混合溶剤から選ばれる。

【0032】

ステップ(3)、攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させる。

【0033】

ステップ(4)、固体を回収し、減圧真空乾燥する。

【0034】

本発明の実施形態において、本発明は溶剤化の3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの多結晶体IIIを提供し、Cu-K α 放射線を使用し、そのX線回折図は、強度で示される2 θ が17.4 $\pm$ 0.2及び24.5 $\pm$ 0.2において回折ピークを有する、特に、14.5 $\pm$ 0.2、15.5 $\pm$ 0.2、18.7 $\pm$ 0.2、21.0 $\pm$ 0.2、21.9 $\pm$ 0.2、22.1 $\pm$ 0.2、24.0 $\pm$ 0.2、25.3 $\pm$ 0.2、27.8 $\pm$ 0.2においてさらに1つまたは複数(ランダムに組み合わせ、2以上または全部を含む)のピークを有し、図24を参照する。

10

【0035】

溶剤化の3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの多結晶体III

【0036】

【表 3】

ピック番号	2 θ	Flex幅	d-値	強度	L/LO
1	7.660	0.165	11.5318	911	12
2	8.700	0.212	10.1555	970	13
3	13.980	0.212	6.3295	1777	24
4	14.480	0.212	6.1121	3334	44
6	15.440	0.212	5.7342	3384	45
7	15.720	0.165	5.6326	2108	28
8	16.300	0.212	5.4335	1679	23
9	17.340	0.235	5.1099	4285	57
10	17.780	0.235	4.9844	1551	21
11	18.140	0.212	4.8863	1585	21
12	18.640	0.212	4.7563	3080	41
13	19.380	0.188	4.5764	2319	31
14	20.200	0.329	4.3924	2199	29
15	20.920	0.235	4.2428	4001	53
16	21.820	0.188	4.0698	2919	39
17	22.120	0.188	4.0153	4094	54
18	22.740	0.235	3.9072	1962	26
19	23.540	0.235	3.7762	2590	35
20	24.020	0.282	3.7018	4122	55
21	24.520	0.282	3.6274	7608	100
22	25.240	0.235	3.5256	4272	57
23	27.760	0.235	3.2110	4234	56
24	29.540	0.212	3.0214	1965	26
25	30.040	0.235	2.9723	2254	30
26	30.300	0.212	2.9474	2162	29
30	35.700	0.306	2.5129	2036	27

10

20

30

40

【0037】

本発明により提供される（アセトン）溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体I I IのDSCスペクトルは150～200℃において第1の吸熱ピックを有し、好ましくは約188.96℃の付近に吸熱ピックを有し、第2の吸熱ピック、即ち最大吸熱転移が

50

約 268.19℃における。本発明の（アセトン）溶剤化の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の D S C スペクトルは図 26-1 を参照し、T G A スペクトルは図 26-2 を参照する。

【0038】

本発明の（アセトン）溶剤化の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I は、K B r 打錠法によって測定した赤外吸収スペクトルは図 25 を参照し、その特徴が 3466.7 cm^{-1} 、3363.3 cm^{-1} 、3228.2 cm^{-1} 、3081.7 cm^{-1} 、2958.5 cm^{-1} 、2877.2 cm^{-1} 、1688.5 cm^{-1} 、1666.2 cm^{-1} 、1609.1 cm^{-1} 、1491.7 cm^{-1} 、1347.3 cm^{-1} 、1199.5 cm^{-1} 付近に吸収ピークを有する。

【0039】

本発明の実施形態において、本発明は溶剤化の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の調製方法を提供し、該方法は以下のステップを含む。

【0040】

ステップ（1）、3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンを無水ジメチルスルホキシド（D M S O）に加え、無水ジメチルスルホキシドと 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が通常 1：1 より大きいべきであり、好ましくは、無水ジメチルホルムアミドと 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が 2：1 より大きく、最も好ましくは、無水ジメチルホルムアミドと 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンとの容積及び質量比が 3：1 より大きい。攪拌下で加熱して溶解させる。

【0041】

ステップ（2）、ジメチルスルホキシドの容積の数倍の、3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けないまたはやや溶ける無水の有機溶媒を滴下する。ここで、有機溶媒とジメチルスルホキシドとの容積比が通常 1：1 より大きいべきであり、好ましくは、有機溶媒とジメチルスルホキシドとの容積比が 2：1 より大きく、最も好ましくは、有機溶媒とジメチルスルホキシドとの容積比が 3：1 より大きい。ここで、前記有機溶媒は 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けない 1 種または 2 種以上の混合溶剤であり、好ましくはアセトニトリル、トリクロロメタン、シクロヘキサン、1, 2-塩化ビニリデン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ノルマルヘキサン、メタノール、2-メトキシエタノール、メチルブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ピリジン、テトラリン、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエテン、ジメチルベンゼン、アセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert-ブチルメチルエーテル、イソプロピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルから選ばれ、最も好ましくはアセトン、アニソール、n-ブチルアルコール、ブチルアルコール、酢酸ブチル、tert

10

20

30

40

50

ーブチルメチルエーテル、イソプロピルベンゼン、エタノール、酢酸エステル、ジエチルエーテル、蟻酸エステル、ノルマルヘプタン、酢酸イソブチル、イソプロピルアセタート、酢酸メチル、イソペンチルアルコール、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソブチルアルコール、ノルマルペンタン、第一アミルアルコール、ノルマルプロピルアルコール、イソプロピルアルコール、酢酸プロピル、1, 1-ジメトキシプロパン、1, 1-ジメトキシメタン、2, 2-ジメトキシプロパン、イソオクタン、イソプロピルエーテル、メチルイソプロピルケトン、メチルテトラヒドロフラン、石油エーテルなどのうちの1種または2種以上の混合溶剤から選ばれる。

【0042】

ステップ(3)、攪拌下で温度を徐々に下げて固体を析出させる。

10

【0043】

ステップ(4)、固体を回収し、減圧真空乾燥する。

【0044】

本発明において、本発明に係れるX-粉末回折測定装置及び測定条件は下記の通りである。陽極回転子ターゲットX-線回折装置D/max-2500/PC型(株式会社リガク、日本)、銅ターゲット、グラファイト・モノクロメータ、電圧40kV、電流100mA、拡散スリット及び抗散乱グリッドは共に1°、入射スリット:0.3mm、スキャン速度5°/min、スキャン範囲3~40°。

【0045】

本発明に係れるDSC測定装置及び測定条件は以下の通りである。米国Perkin Elmer Diamond DSC、10°C/min速度で25°Cから300°Cまでに加熱する。

20

【0046】

本発明に係れるTGA測定装置及び測定条件は以下の通りである。米国Perkin Elmer Thermal Analysis Pyris 1 TGA、10°C/min速度で25°Cから500°Cまでに加熱する。

【0047】

本発明に係れる固体核磁気共鳴測定装置及び測定条件は以下の通りである。装置:BRUKER AVANCE IIL 400MHz広い中空部固体核磁気共鳴装置、条件:CP-MAS、方式:回転速度14000Hz、走査回数1404、緩和遅延40s、接触時間2ms、13C周波数100.6234936MHz、1H周波数400.1413530MHz。

30

【0048】

本発明により係れる類縁物質の測定条件及び方法:高速液体クロマトグラフィー法(中国薬典2005年版2部付録VD)に基づいて測定する。

【0049】

カラム条件及びシステム適合性 オクタデシルシリル化シリカゲルを充填剤とし、0.01mol/Lりん酸二水素カリウム(りん酸でpH値を3.5まで調節した)ーメタノールーアセトニトリル(80:15:5)を移動相とする。検出波長240nm、理論段数は3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンのピックに基づいて計算すれば2000以上であるべき、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンのピックと隣接する不純物のピックとの分離度が要求に適合するべきである。

40

【0050】

溶出度の測定条件及び方法:中国薬典2005年版2部付録XC第1法に基づいて測定する。

【0051】

本品を取り、溶出度測定法に基づいて、水500ml(5mg規格)及び1000ml(10mg及び25mg規格)を溶剤とし、100回/minの回転速度で操作を行い、

50

4 5 分間後、溶液を適量に取り、ろ過を行い、初めのろ液を除き、次のろ液を試料溶液（5 m g 及び 1 0 m g 規格）とし、次のろ液 1 0 m l を精密に量り、水で 2 5 m l まで希釈し、試料溶液（2 5 m g 規格）とする。別に適量の 3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン標準品を精密に量り、水で 1 m l に約 3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン 1 0 μ g 含有の溶液を調製し、標準溶液とする。前記 2 種の溶液を取り、紫外可視吸光度測定法（中国薬典 2 0 0 5 年版 2 部付録 I V A）に基づき、2 4 0 n m 波長において吸光度を測定し、外部標準法に基づいて吸光度で枚（または錠）毎の溶出量を算出する。

【0 0 5 2】

3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン（半水和物）多結晶体 I の特性

一、溶解性：中国薬典 2 0 0 0 年版 2 部凡例を参照して試験を行った。方法：適量の 3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン（半水和物）多結晶体 I を精密に量り、所定量の溶剤を徐々に加え、5 分間毎に 3 0 秒強力に振回し、3 0 分間内の溶解状況を観察する。結果は表 1 に示す。

【0 0 5 3】

【表 4】

表 1 3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン（半水和物）多結晶体 I の溶解度試験

溶剤	試料量 (g)	添加溶剤 量 (ml)	溶質?溶剤	溶解状況	結果
水	0.0113	100	1:8849.6	完全溶解	極微溶け
0.1mol/L NaOH溶液	0.0516	5	1:97.5	完全溶解	やや溶け
0.1mol/L HCl溶液	0.1019	100	1:981.4	完全溶解	微少溶け
エタノール	0.0109	70	1:6422.0	完全溶解	極微溶け
アセトニトリル	0.0520	50	1:961.5	完全溶解	微少溶け
酢酸エステル	0.0111	70	1:6306.3	完全溶解	極微溶け
メタノール	0.0115	10	1:869.6	完全溶解	微少溶け
氷酢酸	0.1008	3	1:29.8	完全溶解	溶ける
アセトン	0.0521	25	1:479.8	完全溶解	微少溶け
ジメチルスルホキシド	0.1003	1	1:9.97	完全溶解	溶けやすい
N, N - ジメチルホルム アミド	0.1011	3	1:29.7	完全溶解	溶ける

【0 0 5 4】

3 -（4 - アミノ - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）ピペリジン - 2, 6 - ジオン（半水和物）多結晶体 I は N, N - ジメチルホルムアミドにおいて溶けやすく、ジメチルスルホキシド及び氷酢酸において溶解でき、0. 1 m o l / L 水酸化ナトリウム溶液においてやや溶け、0. 1 m o l / L 塩酸、アセトニトリル、メタノール及びアセトン溶液において微少溶け、水、エタノール及び酢酸エステルにおいて極微溶ける。

【0 0 5 5】

二、安定性

1. 光照射試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I を開口のシャーレに均一に分注し、厚さ ≤ 5 mm、距離を調節し、光照射強度を 4500 ± 500 Lxにし、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表2に示す。10日のX-線回折図は図5に示す。3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I の、強光照射10日のDSC図は図6に示す。

10

【0056】

【表5】

表2 光照射試験（ 4500 ± 500 Lx）

時間（日）	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量	融点（分解点）
0	類白色粉末	0.05%	99.87%	268.66℃
5	類白色粉末	0.05%	99.85%	/
10	類白色粉末	0.05%	99.86%	267.08℃

20

【0057】

備考：温度変化 $23 \sim 26$ ℃、相対湿度変化 $56\% \sim 63\%$

2. 高温試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I 原料を密封の清浄ガラスボトルに入れて、 60 ℃の恒温乾燥装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表3に示す。 60 ℃10日考察したX-線回折図は図7に示す。 60 ℃10日考察したDSC図は図8に示す。

【0058】

表3 高温試験（ 60 ℃）

30

時間（日）	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量	融点（℃）
0	類白色粉末	0.05%	99.87%	268.66
5	類白色粉末	0.05%	99.86%	/
10	類白色粉末	0.06%	99.84%	267.32

【0059】

備考：相対湿度変化 $54\% \sim 62\%$

3. 高湿試験

40

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I 原料を開口のシャーレに均一分注し、厚さ ≤ 5 mm、室温（約 25 ℃）、相対湿度 $75 \pm 5\%$ の恒温恒湿培養装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表4に示す。相対湿度 $75 \pm 5\%$ の10日のX-線回折図は図9に示し、DSC走査図は図10-1に示し、TGA図は10-2に示す。

【0060】

【表 6】

表 4 高湿試験（室温、相対湿度 $75 \pm 5\%$ ）

時間（日）	考察項目			
	外観	吸湿重量増（%）	含有量（%）	融点（℃）
0	類白色粉末	/	99.87	268.66
5	類白色粉末	0.65	99.85	/
10	類白色粉末	0.66	99.85	267.16

【0061】

備考：温度変化 $23 \sim 26^\circ\text{C}$

4. 加速試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I 原料をポリエチレンフィルムのプラスチック袋で密封包装し、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $75 \pm 5\%$ の恒温恒湿培養装置に 6 ヶ月放置し、それぞれ 1、2、3、6 ヶ月末にサンプルを取って測定を行い、且つ 0 日目の結果と比較する。結果は表 5 に示す。6 ヶ月の X-線回折図は図 11 に示し、DSC 走査図は図 12-1 に示し、TGA 図は 12-2 に示す。

【0062】

【表 7】

表 5 加速試験（ 40°C 、相対湿度 $75 \pm 5\%$ ）

時間（月）	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量（%）	融点（℃）
0	類白色粉末	0.05	99.87	268.66
1	類白色粉末	0.05	99.85	/
2	類白色粉末	0.05	99.81	/
3	類白色粉末	0.06	99.78	/
6	類白色粉末	0.07	99.75	267.50

【0063】

前記結果から分かるように、本発明により得られた 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（半水和物）多結晶体 I は光照射試験及び高温試験（ 60°C ）において外観及び含有量が共に大きな変化が無かったため、その性質が安定であることを説明した。本品は高湿度試験においてその外観及び含有量は共に顕著な変化が無く、吸湿性が非常に小さい。

【0064】

本品は長期の参考品観察試験において、結晶型における変化が見られなかったため、試験は該多結晶体の結晶形態が比較的安定であることを表明した。

【0065】

また、多結晶体 I の減量（水）過程が $100^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の間に発生するため、分子間にはファンデルワールス力作用結合の形式で存在することを判別でき、3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の TGA 走査図（図 3-2）に基づいて減量を計算し、 $100.2825\% - 96.8165\% = 3.466\%$ 、結果、本発明の 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I が半水和物であることを表明した。

【0066】

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の特性

一、溶解性：中国薬典2000年版2部凡例を参照して試験を行った。方法：適量の、（アセトニトリル）溶剤化の3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体ⅠⅠを精密に量り、所定量の溶剤を徐々に加え、5分間毎に30秒強力に振回し、30分間内の溶解状況を観察する。結果は表6に示す。

【0067】

【表8】

表6 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体ⅠⅠの溶解度試験

溶剤	試料量 (g)	添加溶剤 量 (ml)	溶質?溶剤	溶解状況	結果
水	0.0102	105	1?10294	完全に溶解ができず	ほとんど溶けず
0.1mol/L NaOH溶液	0.0515	50	1?970.9	完全溶解	微少溶け
0.1mol/L HCl溶液	0.0510	5	1?98.0	完全溶解	やや溶け
エタノール	0.0108	50	1?4629.6	完全溶解	極微溶け
アセトニトリル	0.0114	10	1?877.2	完全溶解	微少溶け
酢酸エステル	0.0109	105	1?9633.0	完全溶解	極微溶け
メタノール	0.0107	50	1?4672.9	完全溶解	極微溶け
氷酢酸	0.0508	5	1?98.4	完全溶解	やや溶け
アセトン	0.0512	50	1?976.6	完全溶解	微少溶け
ジメチルスルホキシド	0.1012	1	1?9.88	完全溶解	溶け易い
N, N-ジメチルホルムアミド	0.1023	1	1?9.78	完全溶解	溶け易い

【0068】

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体ⅠⅠはジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミドにおいて溶けやすく、氷酢酸、0.1mol/L塩酸溶液においてやや溶け、アセトニトリル、アセトン及び0.1mol/L水酸化ナトリウム溶液において微少溶け、メタノール、エタノール及び酢酸エステルにおいて極微溶け、水においてほとんど溶けない。

【0069】

二、安定性

1. 光照射試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体ⅠⅠを開口のシャーレに均一に分注し、厚さ≤5mm、距離を調節し、光照射強度を4500±500Lxにし、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表7に示す。光照射10日のX-線回折図は図16に示す。光照射10日のDSC図は図17に示す。

【0070】

【表 9】

表 7 光照射試験 (4500±500 Lx)

時間 (日)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 (°C)
0	類白色粉末	0.09	99.89	269.12
5	類白色粉末	0.09	99.89	/
10	類白色粉末	0.09	99.88	268.69

【0071】

備考：温度変化 23～26℃、相対湿度変化 56%～63%

2. 高温試験

3- (4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I 原料を密封の清浄ガラスボトルに入れて、60℃の恒温乾燥装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表8に示す。高温10日のX-線回折図は図18に示す。高温10日のDSC図は図19に示す。

【0072】

【表 10】

表 8 高温試験 (60℃)

時間 (日)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 (°C)
0	類白色粉末	0.09	99.89	269.12
5	類白色粉末	0.09	99.86	/
10	類白色粉末	0.10	99.87	269.11

【0073】

備考：相対湿度変化 54%～62%

3. 高湿試験

3- (4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I 原料を開口のシャーレに均一に分注し、厚さ≤5mm、室温(約25℃)、相対湿度75±5%の恒温恒湿培養装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表9に示す。高湿試験10日のX-線回折図は図20に示し、高湿試験10日のDSC走査図は図21-1に示し、高湿試験10日のTGA図は21-2に示す。

【0074】

【表 11】

表 9 高湿試験 (室温、相対湿度 75±5%)

時間 (日)	考察項目			
	外観	吸湿重量増%	含有量 (%)	融点 (°C)
0	類白色粉末	/	99.89	269.12
5	類白色粉末	1.33	99.87	/
10	類白色粉末	2.15	99.87	268.68

【0075】

備考：温度変化 23～26℃

4. 加速試験

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I 原料をポリエチレンフィルムのプラスチック袋で密封包装し、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $75 \pm 5\%$ の恒温恒湿培養装置に6ヶ月放置し、それぞれ1、2、3、6ヶ月末にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表10に示す。 40°C 加速6ヶ月のX-線回折図は図22に示し、 40°C 加速6ヶ月のDSC走査図は図23-1に示し、 40°C 加速6ヶ月のTGA図は23-2に示す。

【0076】

表10 加速試験 (40°C 、相対湿度 75%)

時間 (月)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 ($^\circ\text{C}$)
0	類白色粉末	0.09	99.89	269.12
1	類白色粉末	0.09	99.85	/
2	類白色粉末	0.10	99.77	/
3	類白色粉末	0.10	99.72	/
6	類白色粉末	0.12	99.68	268.82

10

【0077】

前記結果から分かるように、本発明により得られた3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I は光照射試験及び高温試験 (60°C) において外観及び含有量が共に大きな変化が無かったため、その性質が比較的安定であることを説明した。本品は高湿度試験においてその外観及び含有量は共に顕著な変化が無かったが、比較的小さい吸湿性を有し、高湿度の長期参考品試験においてDSC走査によって、小部分の多結晶体 I I がすでに多結晶体 I に向けて転化し始めることが見られた。

20

【0078】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の特性

一、溶解性：中国薬典2000年版2部凡例を参照して試験を行った。方法：適量の、(アセトン)溶剤化の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I を精密に量り、所定量の溶剤を徐々に加え、5分間毎に30秒強力に振回し、30分間内の溶解状況を観察する。結果は表11に示す。

30

【0079】

【表 1 2】

表 1 1 3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体 I I I の溶解度試験

溶剤	試料量 (g)	添加溶剤 量 (ml)	溶質?溶剤	溶解状況	結果
水	0.0106	110	1:10377	完全に溶解ができず	ほとんど溶けず
0.1mol/L NaOH溶液	0.0512	5	1:97.7	完全溶解	やや溶け
0.1mol/L HCl溶液	0.1030	100	1:970.9	完全溶解	微少溶け
エタノール	0.0101	70	1:6930.7	完全溶解	極微溶け
アセトニトリル	0.0524	50	1:954.2	完全溶解	微少溶け
酢酸エステル	0.0108	70	1:6481.5	完全溶解	極微溶け
メタノール	0.0115	10	1:869.6	完全溶解	微少溶け
氷酢酸	0.1010	9	1:89.1	完全溶解	やや溶け
アセトン	0.0522	25	1:478.9	完全溶解	微少溶け
ジメチルスルホキシド	0.1017	3	1:29.5	完全溶解	溶け
N,N-ジメチルホルムアミド	0.1016	3	1:29.5	完全溶解	溶け

10

20

【0080】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体 I I I はジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミドにおいて溶け、氷酢酸、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液においてやや溶け、0.1mol/L 塩酸、アセトニトリル、メタノール及びアセトン溶液及びにおいて微少溶け、水、エタノール及び酢酸エステルにおいて極微溶ける。

30

【0081】

二、安定性

1. 光照射試験

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体 I I I を開口のシャーレに均一に分注し、厚さ ≤ 5 mm、距離を調節し、光照射強度を 4500 ± 500 Lx にし、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表 1 2 に示す。光照射 10 日の X-線回折図は図 2 7 に示す。光照射 10 日の DSC 図は図 2 8 に示す。

【0082】

40

【表 1 3】

表 1 2 光照射試験 (4500 ± 500 Lx)

時間 (日)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 (°C)
0	類白色粉末	0.07	99.86	268.19
5	類白色粉末	0.07	99.85	/
10	類白色粉末	0.07	99.85	268.15

【0083】

50

備考：温度変化 23～26℃、相対湿度変化 56%～63%

2. 高温試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I 原料を密封の清浄ガラスボトルに入れて、60℃の恒温乾燥装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表13に示す。高温10日のX-線回折図は図29に示す。高温10日のDSC図は図30に示す。

【0084】

【表14】

表13 高温試験（60℃）

時間 (日)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 (℃)
0	類白色粉末	0.07	99.86	268.19
5	類白色粉末	0.07	99.84	/
10	類白色粉末	0.08	99.83	268.11

10

【0085】

備考：相対湿度変化 54%～62%

3. 高湿試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I 原料を開口のシャーレに均一に分注し、厚さ≤5mm、室温（約25℃）、相対湿度 75±5%の恒温恒湿培養装置に放置し、それぞれ5、10日目にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表14に示す。高湿試験10日のX-線回折図は図31に示し、高湿試験10日のDSC走査図は図32-1に示し、高湿試験10日のTGA図は32-2に示す。

20

【0086】

【表15】

表14 高湿試験（室温、相対湿度 75±5%）

時間 (日)	考察項目			
	外観	吸湿重量増%	含有量 (%)	融点 (℃)
0	類白色粉末	/	99.86	268.19
5	類白色粉末	1.25	99.83	/
10	類白色粉末	1.37	99.82	268.10

30

【0087】

備考：温度変化 23～26℃

4. 加速試験

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I 原料をポリエチレンフィルムのプラスチック袋で密封包装し、40±2℃、相対湿度 75±5%の恒温恒湿培養装置に6ヶ月放置し、それぞれ1、2、3、6ヶ月末にサンプルを取って測定を行い、且つ0日目の結果と比較する。結果は表15に示す。40℃加速6ヶ月のX-線回折図は図33に示し、40℃加速6ヶ月のDSC走査図は図34-1に示し、40℃加速6ヶ月のTGA図は34-2に示す。

40

【0088】

【表 16】

表 15 加速試験（40℃、相対湿度75%）

時間 (月)	考察項目			
	外観	類縁物質	含有量 (%)	融点 (°C)
0	類白色粉末	0.07	99.86	268.19
1	類白色粉末	0.07	99.81	/
2	類白色粉末	0.07	99.76	/
3	類白色粉末	0.08	99.71	/
6	類白色粉末	0.08	99.62	268.08

10

【0089】

前記結果から分かるように、本発明により得られた3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオン多結晶体IIIは光照射試験及び高温試験（60℃）において外観及び含有量が共に大きな変化が無かったため、その性質が比較的安定であることを説明した。本品は高湿度試験においてその外観及び含有量は共に顕著な変化が無かったが、非常に小さい吸湿性を有する。高湿度の長期参考品試験においてDSC走査によって、小部分の多結晶体IIIがすでに多結晶体Iに向いて転化し始めることが見られた。

【0090】

20

本発明の他種の実施形態において、本発明は前記3種の3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオン多結晶体I、II、IIIの1種または2種以上及び薬用賦形剤を含有する薬用組成物を提供し、好ましくは、該薬用組成物は3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオン多結晶体1～500mgを含有し、特に好ましくは、3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオン約5、10、15、25mg多結晶体を含有する。本分野の従来技術の教導に基づき、且つ本発明に引用される特許を参考し、本発明の薬用組成物は各種の剤形に調製し、且つ適当な薬用賦形剤を選択することができる。例えば、治療待ち病気及び対象に基づき、本発明の薬用組成物は、経口投与、非経口投与（例えば筋肉内、腹膜内、静脈内、ICV、脳槽内注射または灌流、皮下注射または灌流）、吸入スプレー投与、経鼻投与、陰道投与、直腸投与、舌下投与または局部投与によって投与されることができ、好ましくは、経口固体製剤、例えば錠剤、顆粒剤またはカプセル剤である。

30

【0091】

本発明は3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオン多結晶体の薬用組成物を含み、ニーズに応じてその他の治療成分をさらに含有できる。

【0092】

本発明の薬用組成物は日毎に1回または複数回の量で投与し、日投与量が約0.10～500mg/dで、より好ましくは1～250mg/dである。または1日おきに、約0.10～150mg/d、または1～250mg/d、投与する。

40

【0093】

本発明の3-（4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ペペリジン-2,6-ジオンは疾病及び症状の治療に用いられることができる例としては、骨髄増殖性症候群、骨髄異形成症候群、血管新生、ガン、疼痛、黄斑変性症、骨髄異形成症候群、石綿症、貧血症、神経系疾患、睡眠不良、皮膚病、肺高血圧症、免疫不全症、寄生虫感染症、中枢神経系障害などの治療などが挙げられるが、これらに限定されるではない。具体的な方法及び用量は出願番号が97180299.8、98805614.3、03825761.0、03825567.7、03813733.X、0

50

3816899. 5、200610150484. 3、200380107531. 0、
200710103924. 4、200380108093. X、2003801083
98. 0、200480043341. 1、200480038171. 8、20048
0035556. 9、200480020445. 0、200480043535. 1、
200480040004. 7、200480041252. 3、2004800422
08. 4、200580017546. 7、200580016344. 0、20058
0020628. 7、200580037220. 0、200580047364. 4、
200580046371. 2、200580047031. 1である中国特許出願を参
考する。

【発明の効果】

10

【0094】

本発明の有益な技術効果は、従来技術のCN 1871003A特許文献は8種の3-
(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペ
リジン-2, 6-ジオン多結晶体及びその調製方法を報道したが、特許CN 18710
03Aに提供され、調製された3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-
イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体A、Bは0.1mol
/Lの希塩酸及び酸化破壊実験においてその安定性が悪いことを試験によって現れた。
また、該特許により教導された回転結晶方法は工業化の量産に適応ではない。

【0095】

従来技術CN 1871003A特許文献の調製方法は3-(4-アミノ-1-オキシ
-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンを
3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)
ピペリジン-2, 6-ジオンがほとんど溶けない水または有機溶媒（例えばヘキサン、ト
ルエン、アセトン、アセトニトリル、メタノール、酢酸エステル）に加え、加熱溶解した
後温度を下げて結晶体を析出させまたは固液2相のスラリー化系において長時間攪拌して
回転結晶法によって得られる。

20

【0096】

1. 特許文献US 5635517及び中国特許出願CN 101080400Aにおい
て目的物3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2
-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンを調製する最後のステップの化学反応はパラジウム
炭素触媒の存在下にニトロを水素化して本目的化合物を調製することで、3-(4-アミ
ノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2
, 6-ジオンは各種の反応の溶剤系における溶解性が非常に悪いいため、該方法により調製
された製品における重金属が基準から外れることが発生しやすい。

30

【0097】

2. 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-
イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが水または前記有機溶媒にほとんど溶けなく、例え加
熱状況においても大量(100倍以上)の溶剤を使用することが必要であり、且つ、製品
における残留有機溶媒が人体に対して不良影響を与えることを防止するように、最終製品
の合成する時人体に有害の(例えばトルエン、アセトニトリル等)2類または2類以上の
有機溶剤をなるべく使用上避けるべきであることも考慮しなかった。

40

【0098】

3. CN 1871003A及びCN 101080400Aに記載する回転結晶方法は
製品の外観の色調を、例えば従来薄黄色から白色または類白色にするように、改善する
ことができない。

【0099】

4. 特許文献CN 1871003A及びCN 101080400Aに教導される多結
晶体の調製方法によって調製された多結晶体A、Bは、0.1mol/L塩酸及び酸化破壊におい
て短い時間内に非常に破壊分解されやすく、化学安定性が非常に悪い。

【0100】

50

5. CN 1871003A及びCN 101080400Aにおいて多結晶体を調製する時、回転結晶プロセスは消耗時間が長く、制御性が悪く、工業化の量産に適しない。

【0101】

まとめに言うと、CN 1871003A及びCN 101080400Aにおける多結晶体の調製方法は工業生産に適しない。

【0102】

一方、本発明は工業化生産に適する3種の3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体を提供し、従来の技術に存在する問題を克服した。

【0103】

本発明は3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンの3種の多結晶体に対して、その結晶条件は3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが大部分の溶剤において溶解せず、精製しにくい特徴を充分に考慮して、簡単、実行しやすい調製方法を採用する。

【0104】

1. 本発明は調製プロセスが簡単で、充分に操作しやすく、工業化生産が簡易で、品質の制御性がよく、且つ調製された多結晶体の安定性がよく、長期保管に適する。

【0105】

2. 回転結晶手段は強極性の不純物を非常に簡易に除去し、類縁物質を顕著に低減させる。

【0106】

3. 製品における残留重金属の基準外れまたは高すぎる問題を顕著に低減できる。

【0107】

4. 製品の外観色調を顕著に改善でき、製品の外観色調を薄黄色から白色または類白色に改善させる。

【0108】

5. 本発明により開示される多結晶体Iは、水と0.1mol/Lの塩酸溶液、及び酸化破壊実験における安定性が、特許CN1871003Aに開示される多結晶体Aと比べて安定性がよく、前記溶液においてほぼ破壊分解せず、または分解程度がCN1871003Aに開示される多結晶体Aと比べて顕著に小さいため、本発明の多結晶体を製剤の要求により適するようになる。

【0109】

6. 本発明の多結晶体の調製方法は回転結晶時の有機溶剤の使用量を大幅に低減できる。

【0110】

7. 本発明の方法は、水または低毒性の3類有機溶剤を選択して本発明の多結晶体を調製することができ、特許CN1871003Aにおいて使用される、人体に毒性が大きいトルエン、エチル・メチル・ケトンなどの有機溶剤の残留の、人体に対する害毒を防止できる。

【0111】

前記長所は本発明を製品の品質の顕著な向上に有益にし、且つ工業化の生産により適するようになる。

【図面の簡単な説明】

【0112】

【図1】本発明3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体IのXRPD図である。

【図2】本発明3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体IのIR赤外吸収スペクトル図である。

10

20

30

40

50

【図 3-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 3-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 4】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の固体 ^{13}C -NMR スペクトル図である。

【図 5】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、強光照射 10 日の XRPD 図である。

【図 6】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、強光照射 10 日の DSC 示差熱量走査図である。

【図 7】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、60℃ 考察 10 日の XRPD 図である。

【図 8】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、60℃ 考察 10 日の DSC 示差熱量走査図である。

【図 9】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、高湿考察 10 日の XRPD 図である。

【図 10-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、高湿考察 10 日の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 10-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、高湿考察 10 日の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 11】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、40℃ 環境において 6 ヶ月考察の XRPD 図である。

【図 12-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、40℃ において 6 ヶ月の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 12-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I の、40℃ において 6 ヶ月の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 13】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の XRPD 図である。

【図 14】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の IR 赤外吸収スペクトル図である。

【図 15-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 15-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 16】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、光照射 10 日の XRPD 図である。

【図 17】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、光照射 10 日の DSC 示差熱量走査図である。

【図 18】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、60℃10 日の XRPD 図である。

【図 19】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、60℃10 日の DSC 示差熱量走査図である。

【図 20】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、高湿 10 日の XRPD 図である。

【図 21-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、高湿 10 日の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 21-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、高湿 10 日の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 22】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、40℃6 ヶ月参考品の XRPD 図である。

【図 23-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、40℃、6 ヶ月環境の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 23-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I の、40℃、6 ヶ月環境の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 24】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の XRPD 図である。

【図 25】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の IR 赤外吸収スペクトル図である。

【図 26-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 26-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の DSC 走査図及び TGA 走査図である。

【図 27】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、光照射 10 日の XRPD 図である。

【図 28】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、光照射 10 日の DSC 示差熱量走査図である。

【図 29】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、60℃10 日の XRPD 図である。

10

20

30

40

50

【図 30】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、60℃10日の示差熱量走査図である。

【図 31】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、高湿10日のXRPD図である。

【図 32-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、高湿10日のDSC走査図及びTGA走査図である。

【図 32-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、高湿10日のDSC走査図及びTGA走査図である。

【図 33】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、40℃、6ヶ月環境のXRPD図である。

【図 34-1】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、40℃、6ヶ月環境のDSC走査図及びTGA走査図である。

【図 34-2】本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I I I の、40℃、6ヶ月環境のDSC走査図及びTGA走査図である。

【図 35】は本発明 3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I、I I、I I I の赤外対比図である。

【発明を実施するための形態】

【0113】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体の調製

【実施例】

【0114】

実施例 1、

多結晶体 I の調製

3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン100gをDMF400ml（またはDMSO300ml）の溶液に加え、攪拌加熱して溶解させ、純化水1600ml〔または純化水1000と有機溶媒600mlとの混合溶剤系（例えば水と、アセトン、アセトニトリル、酢酸エステル、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノールなど3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンが溶けない有機溶媒と、によって構成される2成分または2成分以上の混合系〕を滴下し、攪拌しながら温度を徐々に下げて固体を析出させ、固体を回収して減圧真空乾燥を行い、3-(4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I を得る。

【0115】

DMF／水系：生成物重量78g、収率78%、

DMSO／水系：生成物重量90g、収率90%。

【0116】

10

20

30

40

【表 17】

対比物 項目	回転結晶前原料指標	多結晶体 I 指標
外観	黄色結晶性粉末	白色から類白色結晶性粉末
類縁物質	<0.31%	≤0.05%
重金属	≥20ppm、≤50ppm	≤10ppm
水分	0.097%	3.613%
融点	263.97℃	268.86℃

10

【0117】

実施例 2、

多結晶体 I I の調製

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 100 g を無水 DMF 400 ml に加え、攪拌加熱して溶解させ、無水エタノール 1800 ml (またはメタノール、アセトン、酢酸エステル、アセトニトリル、ジクロロメタン、アセトニトリルなど単一または混合溶剤 1600~2000 ml) を滴下し、攪拌しながら温度を徐々に下げて固体を析出させ、固体を回収して減圧真空乾燥を行い、3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体 I I を得る。

20

【0118】

生成物重量 72 g、収率 72%。

【0119】

【表 18】

対比物 項目	原料指標	多結晶体 I I 指標
外観	黄色結晶性粉末	白色から類白色結晶性粉末
類縁物質	<0.31%	≤0.09%
重金属	≥20ppm、≤50ppm	≤10ppm
TGA180℃前減量	0.097%	11.31%
DSC 融点	263.97℃	269.12℃

30

【0120】

実施例 3、

多結晶体 I I I の調製

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン 100 g を無水 DMSO 300 ml に加え、攪拌しながら徐々に加熱して溶解させ、無水エタノール 2000 ml [その他の選択できる有機溶媒は例えばメタノール、アセトン、酢酸エステル、アセトニトリル、ジクロロメタンのような 3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンが溶けない単一または混合溶剤] を滴下し、攪拌しながら温度を徐々に下げて固体を析出させ、固体を回収して減圧真空乾燥を行い、3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体 I I I を得る。

40

50

【0121】

生成物重量 86 g、収率 86 %。

【0122】

【表19】

項目 \ 対比物	原料指標	多結晶体 I I I 指標
外観	黄色結晶性粉末	白色から類白色結晶性粉末
類縁物質	<0.31%	≤0.09%
重金属	≥20ppm、≤50ppm	≤10ppm
TGA200℃前減量	0.097%	12.663%
DSC 融点	263.97℃	268.19℃

10

【0123】

実施例 4、

錠剤の処方及び調製プロセス

以下の方法に基づいて、複数種の賦形剤を使用して、前記 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I または I I または I I I または I、I I、I I I の任意な比の混合物を、錠ごとに 10 mg を含有する錠剤に調製する。

20

【0124】

【表20】

原料名称	処方用量 (g/1000錠)	
	処方1	処方2
3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン (I、I I、I I I)	10g	10g
無水乳糖	30g	15g
澱粉	30g	50g
結晶セルロース	20g	15g
クロスカルメロースナトリウム	9g	/
デンプングリコール酸ナトリウム	/	7g
10% PVP 溶液	50ml	40ml
ステアリン酸マグネシウム	0.25g	0.15g

30

40

【0125】

3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I、I I、I I I または前記 3 種の多結晶体の任意な比の混合物を含有する錠剤の製造方法は、前記賦形剤を 3-（4-アミノ-1-オキシ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン多結晶体 I、I I、I I I または前記 3 種の多結晶体の任意な比の混合物と均一に混合し、10% PVP 溶液を適量に加え、軟材料に調製し、篩過を行って造粒を行い、湿顆粒を

50

乾燥して、篩過を行って整粒を行い、ステアリン酸マグネシウム及び滑石粉末を加えて均一に混合し、打錠を行う。

【0126】

【表21】

多結晶体Iの錠剤—累積溶出度%

時間	1#	2#	3#	4#	5#	平均%	SD%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	64.40	65.14	69.30	60.78	70.55	66.0	3.94	5.97
10	97.72	96.74	99.01	97.49	99.00	98.0	0.99	1.01
20	98.85	96.49	98.54	97.94	87.07	95.8	4.95	5.17
30	97.98	96.99	100.27	98.03	97.55	98.2	1.25	1.27
45	96.76	95.27	97.51	96.59	96.83	96.6	0.82	0.84
60	97.08	94.62	96.16	96.59	96.73	96.2	0.96	1.00

10

【0127】

実施例5、

カプセルの処方及び調製プロセス

以下の方法に基づいて、複数種の賦形剤を使用して、3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンIまたはIIまたはIIIまたは前記多結晶体の任意な比の混合物を、枚ごとに10mgを含有するカプセルに調製する。

20

【0128】

【表22】

原料名称	処方用量 (g/1000枚)		
	処方1	処方2	処方3
3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I、II、III)	10g	10g	10g
無水乳糖	30g	50g	/
澱粉	30g	/	60g
結晶セルロース	30g	40g	25g
クロスカルメロースナトリウム	/	6.5g	7.5
デンプングリコール酸ナトリウム	8g	/	/
10%PVP溶液	45ml	55ml	35ml
ステアリン酸マグネシウム	0.3g	0.2g	0.25g

30

【0129】

3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体I、II、IIIまたは前記3種の多結晶体の任意な比の混合物を含有するカプセルの製造方法は、前記賦形剤を3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン多結晶体I、II、IIIまたは前記3種の多結晶体の任意な比の混合物と均一に混合し、10%PVP溶液を加え、湿顆粒に調製し、乾燥を行い、篩過を行って整粒を行い、ステアリン酸マグネシウムを加えて均一に混合し、カプセルに挿入して得る。または造粒しせず、3-(4-アミノ-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン結晶を前記賦形剤と均一に混合し、篩過を行って、直接カプセルに挿入して得る。

40

50

【0130】

多結晶体 I カプセルの累積溶出度 %

【0131】

【表 2 3】

時間	1 #	2 #	3 #	4 #	5 #	平均%	SD%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	60.86	59.90	35.00	50.84	22.77	45.9	16.57	36.12
10	91.04	93.30	85.66	91.23	83.92	89.0	4.02	4.51
20	94.08	96.78	92.84	95.18	93.02	94.4	1.64	1.73
30	95.38	96.14	93.62	95.42	93.56	94.8	1.17	1.23
45	93.02	95.66	93.91	94.11	93.00	93.9	1.09	1.16
60	94.63	94.10	93.38	93.83	92.08	93.6	0.97	1.03

10

【0132】

対比試験

C N 1 8 7 1 0 0 3 A に開示される方法で調製された 3 - (4 - アミノ - 1 - オキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン多結晶体 A、B (以下 “ 多結晶体 A、B ” と略称する) を代表として、本発明の多結晶体 I (以下 “ 多結晶体 I ” と略称する) と、破壊実験の安定性考察方法及び結果を比較する。

20

【0133】

【表 2 4】

表 1 6 多結晶体 A、B 及び多結晶体 I の破壊実験安定性考察結果

多結晶体類別 対比結果 対比条件	多結晶体 A	多結晶体 B	多結晶体 I
破壊前原料 主な不純物	総不純物:0.06% tR5.948 0.01% tR6.855 0.01% tR11.165 0.04%	総不純物:0.07% tR5.921 0.01% tR6.847 0.01% tR11.165 0.05%	総不純物:0.04% tR5.872 0.01% tR10.961 0.03%
酸化破壊により形成され る 主な不純物	総不純物:0.82% tR5.655 0.39% tR10.401 0.08% tR32.318 0.08% tR35.098 0.14%	総不純物:0.89% tR5.649 0.36% tR10.397 0.11% tR32.302 0.10% tR35.063 0.13%	総不純物:0.16% tR5.660 0.09% tR10.372 0.03% tR32.279 0.01% tR35.082 0.02%
0.1mol/L 酸破壊 1 時間 形成される 主な不純物	総不純物:1.13% tR4.722 0.33% tR7.378 0.72% tR11.100 0.04%	総不純物:1.22% tR4.717 0.33% tR7.367 0.72% tR11.096 0.04%	総不純物:0.62% tR4.737 0.20% tR7.381 0.41% tR11.067 0.01%

10

20

30

【0 1 3 4】

実験方法：

酸破壊：サンプル 50 mg を取り、精密に量り、100 ml メスフラスコに入れ、0.1 mol/L 塩酸溶液 10 ml を加え、室温で 1 時間放置した後、等量の 0.1 mol/L 水酸化ナトリウムを加えて中和し、さらに移動相でフルスケールまで希釈し、均一に振り混ぜて、高速液体クロマトグラフィー法によって測定を行う。

【0 1 3 5】

酸化破壊：サンプル 50 mg を取り、精密に量り、100 ml メスフラスコに入れ、30% 過酸化水素 10 ml を加え、室温で 2 時間放置した後、移動相でフルスケールまで希釈し、均一に振り混ぜて、高速液体クロマトグラフィー法によって測定を行う。

40

【0 1 3 6】

類縁物質測定

高速液体クロマトグラフィー法の条件及びシステム適合性 オクタデシルシリル化シリカゲルを充填剤とし、0.01 mol/L リン酸二水素カリウム（リン酸で pH 値を 3.5 まで調節した）－メタノール－アセトニトリル（80：15：5）を移動相とする。検出波長 240 nm、理論段数はレナリドマイドのピックに基づいて計算すれば 2000 以上であるべき、3－（4－アミノ－1－オキシ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）ピペリジン－2，6－ジオンのピックと隣接する不純物のピックとの分

50

離度が要求に適合するべきである。

【0137】

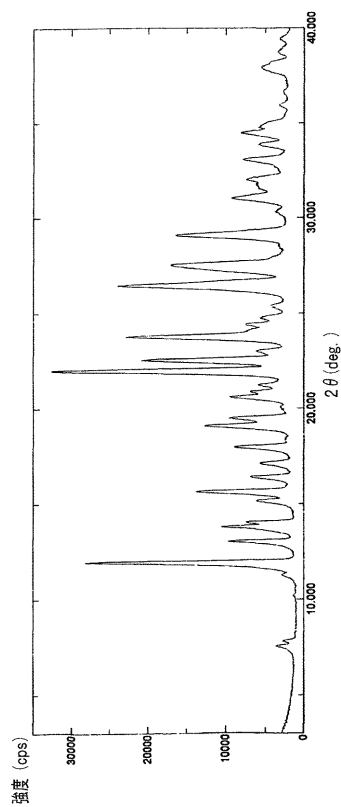
測定法：サンプルを取り、移動相を加えて溶解させて且つ 0.5 mg / 1 ml の溶液に調製し、20 μ l を量り取り、それぞれ液体クロマトグラフィーに注入し、メインピークの保持時間の 4 倍までクロマトグラムを記録する。試料溶液のクロマトグラムにおいて不純物ピークがあった場合、ピーク面積正規化方法に基づいて総不純物及び単一の不純物を計算する。

【0138】

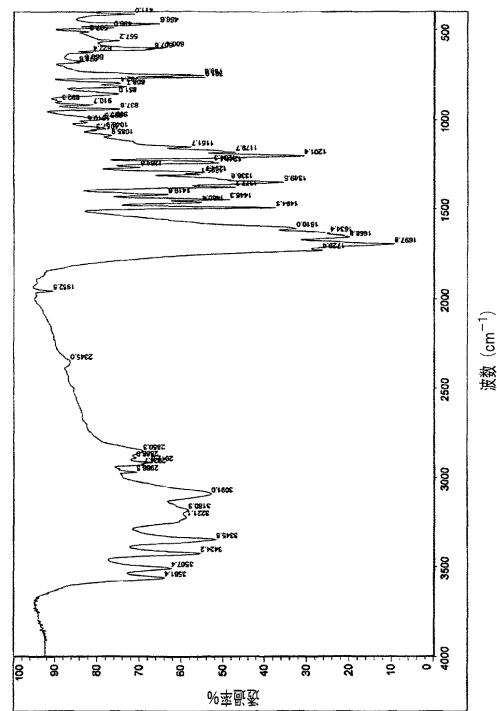
実験の結果は、酸性条件下であれ酸化条件下であれ、本発明の多結晶体 I がすべて多結晶体 A、B と比べ、より安定であり、薬品の調製により適することを表明した。

10

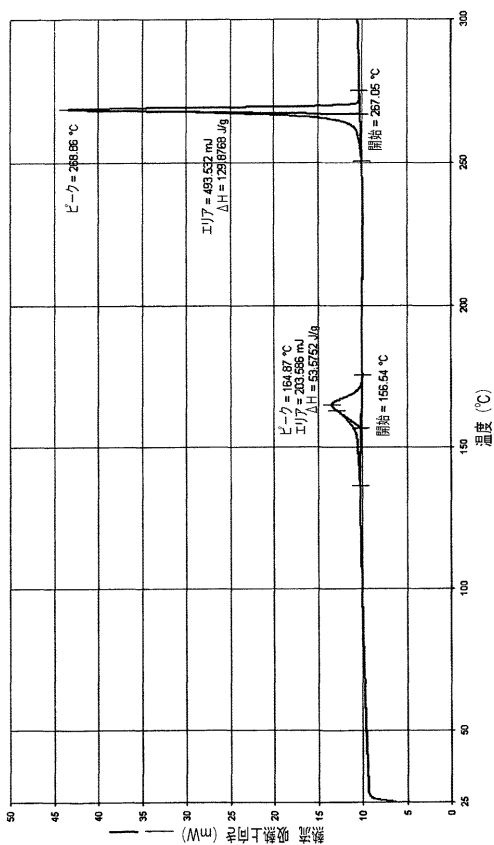
【図 1】



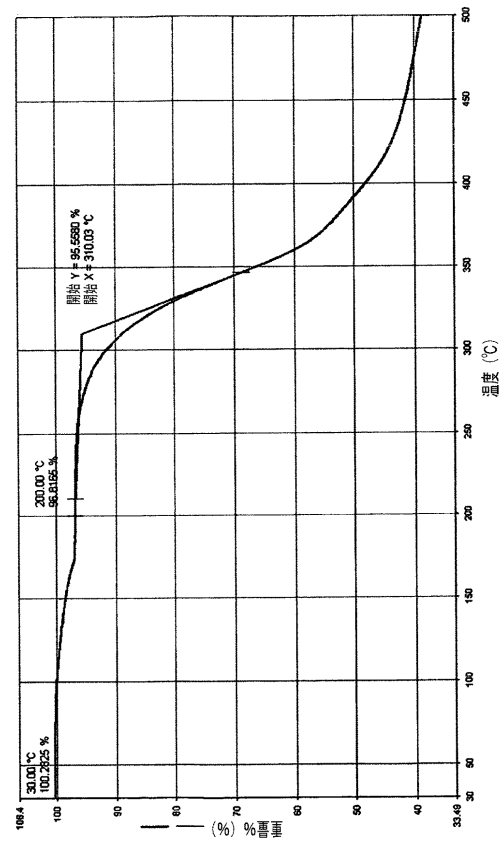
【図 2】



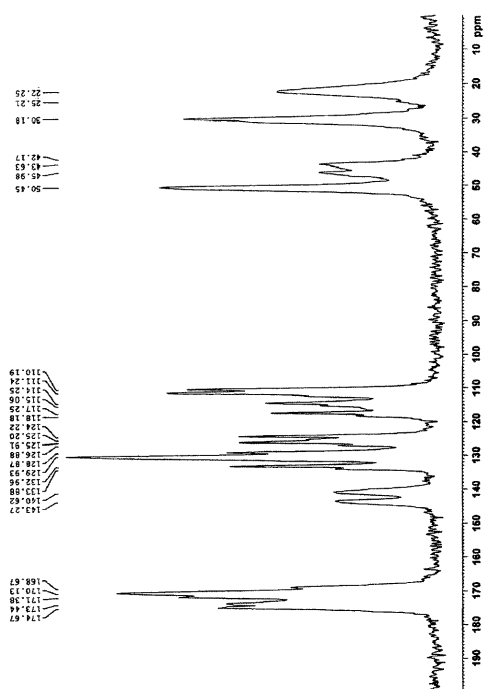
【图 3-1】



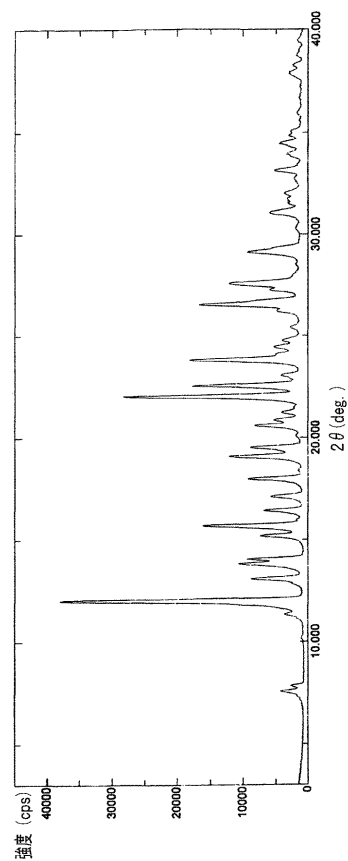
【図 3-2】



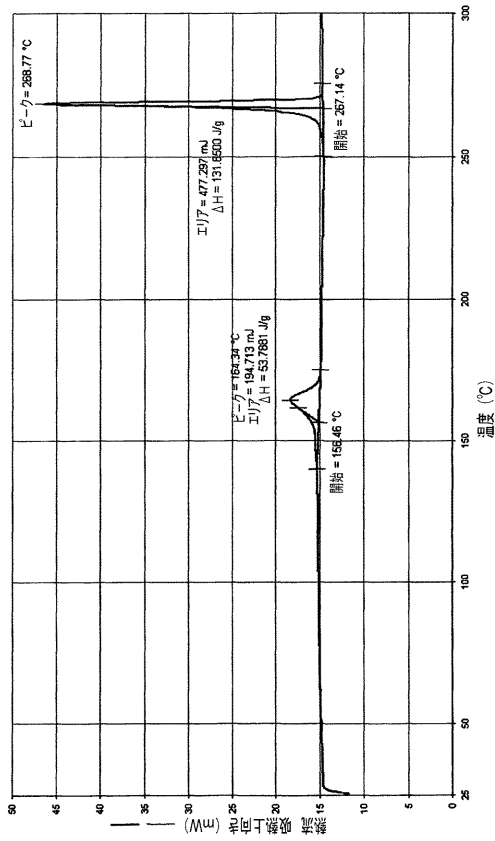
【 図 4 】



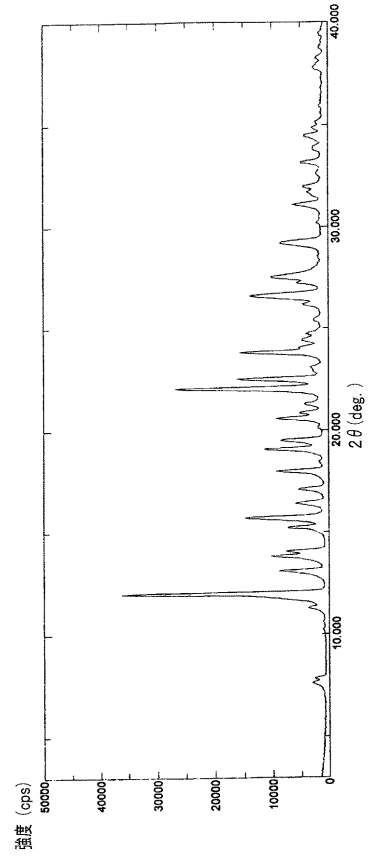
【図 5】



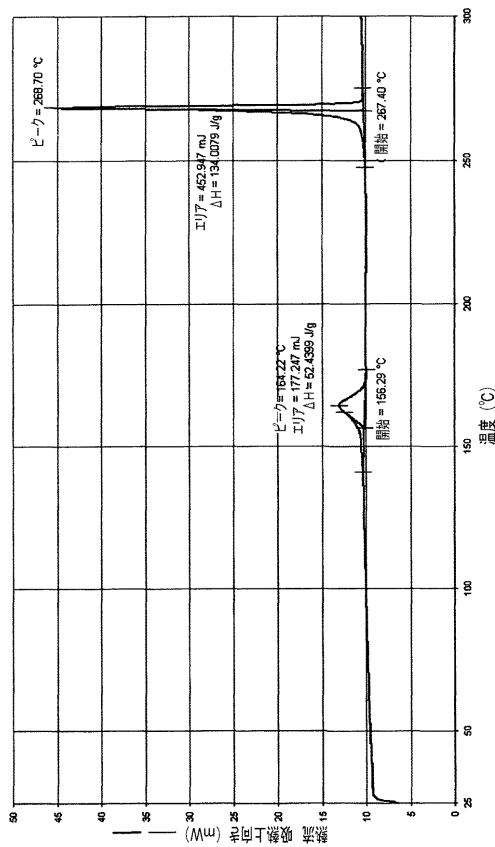
【図 6】



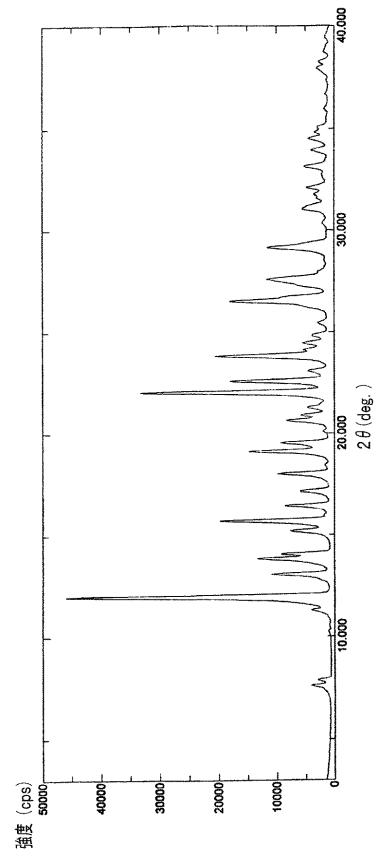
【図 7】



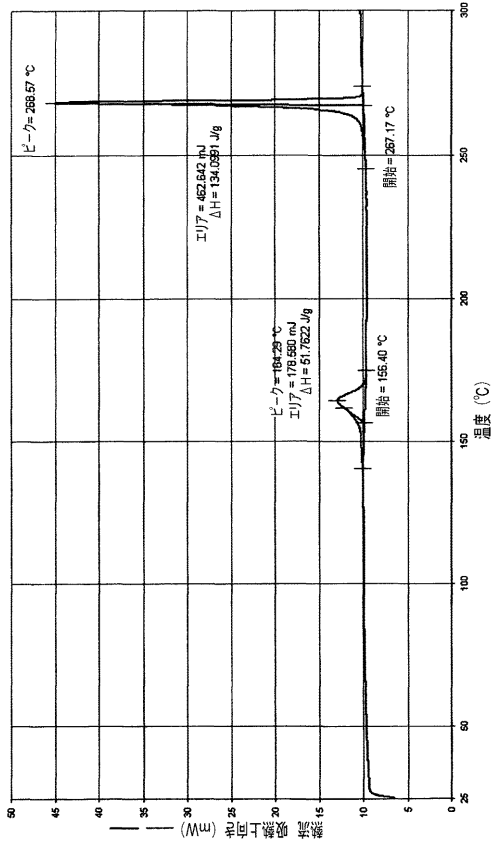
【図 8】



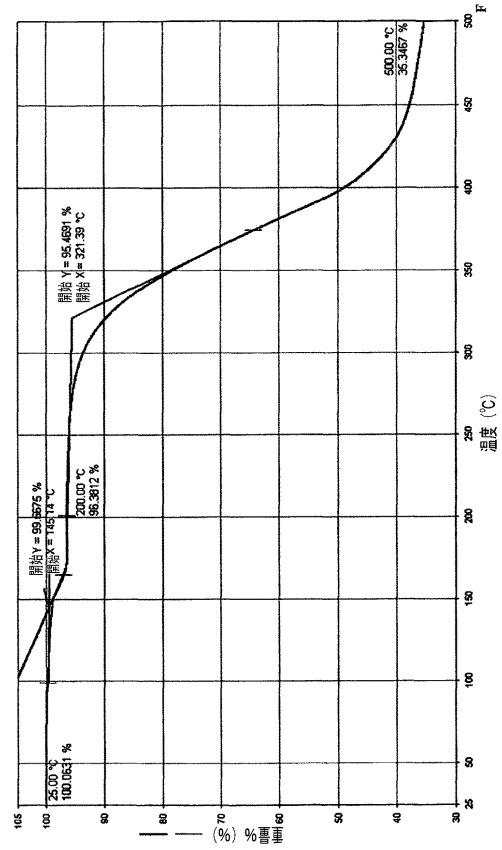
【図 9】



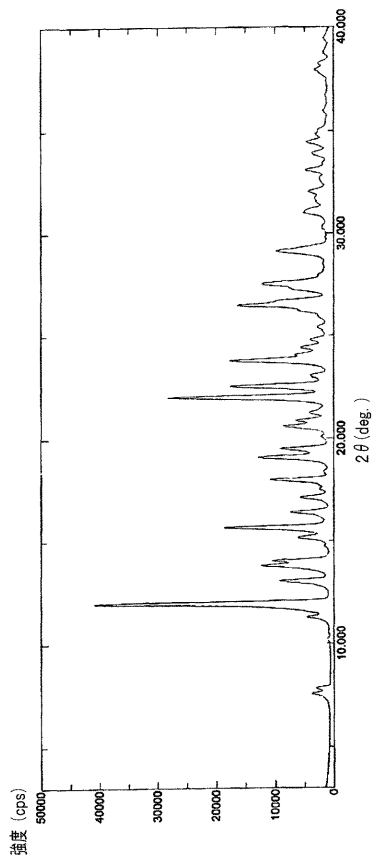
【図 10-1】



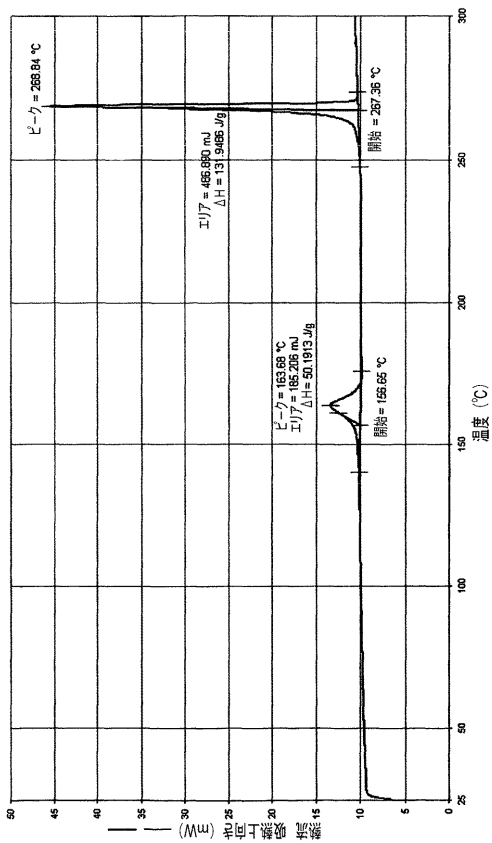
【図 10-2】



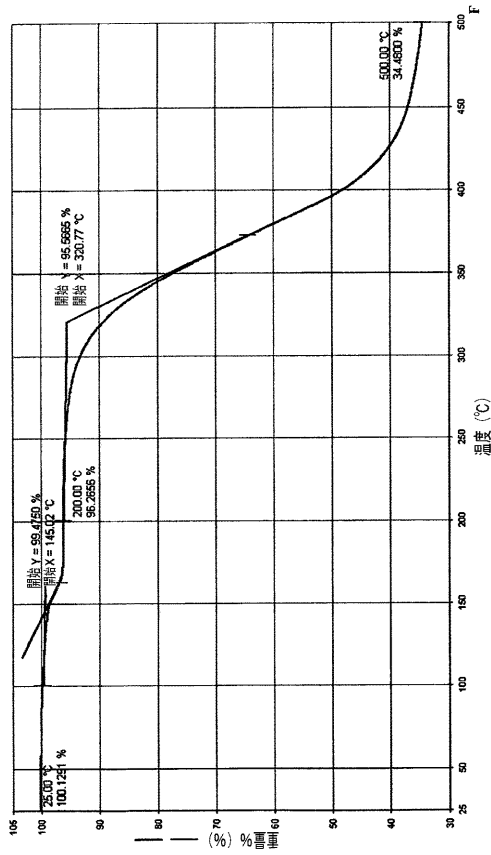
【図 11】



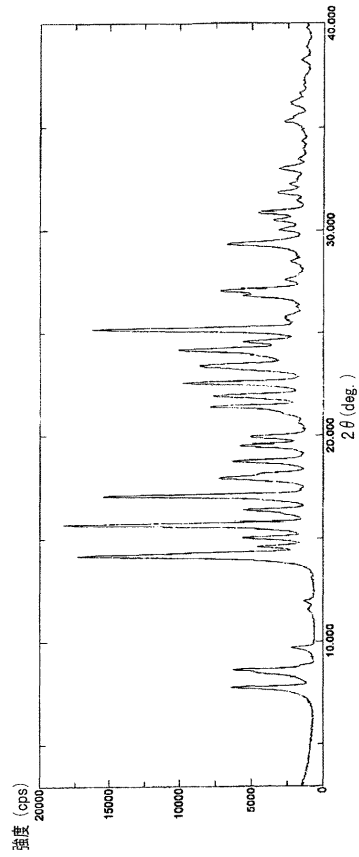
【図 12-1】



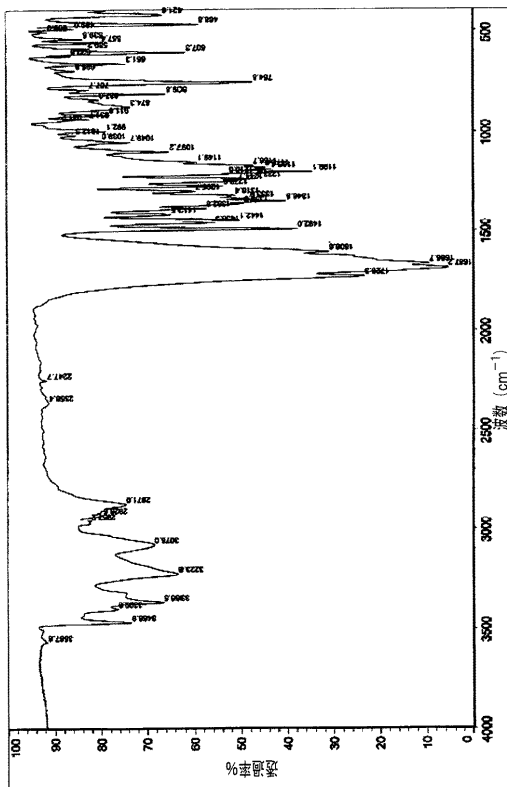
【図 12-2】



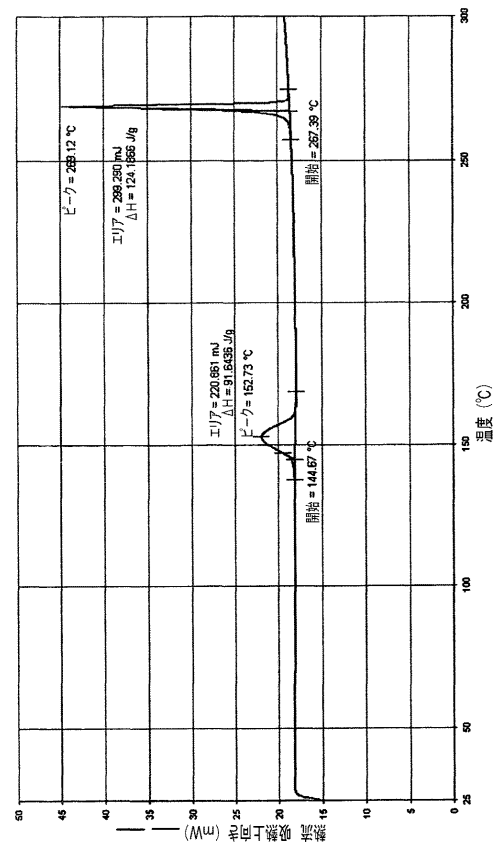
【図 13】



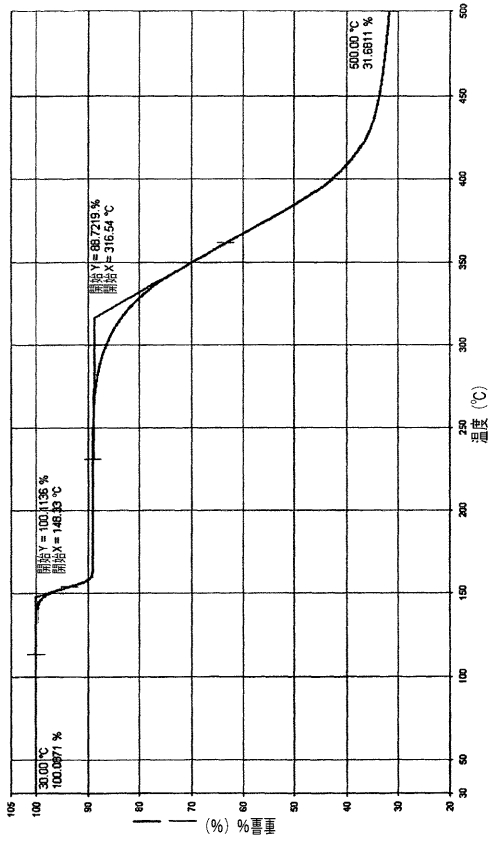
【図 14】



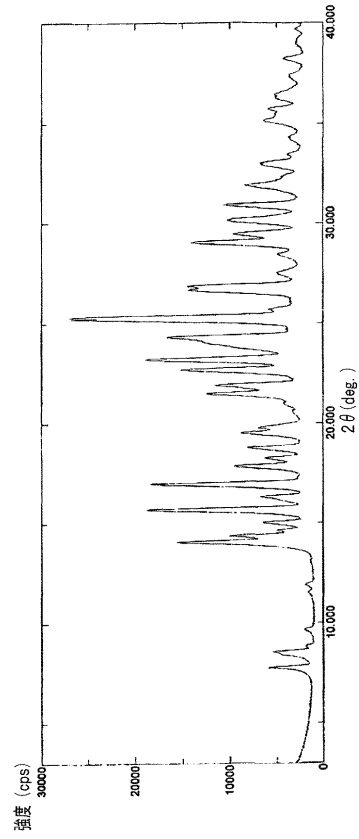
【図 15-1】



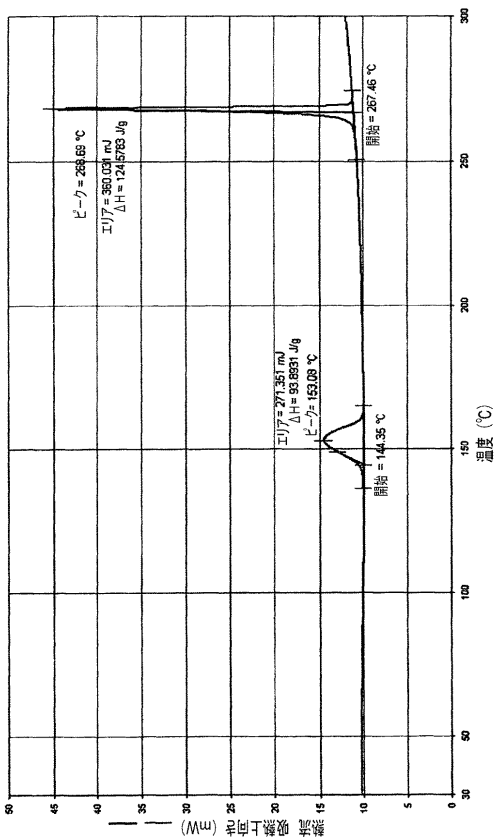
【図 15-2】



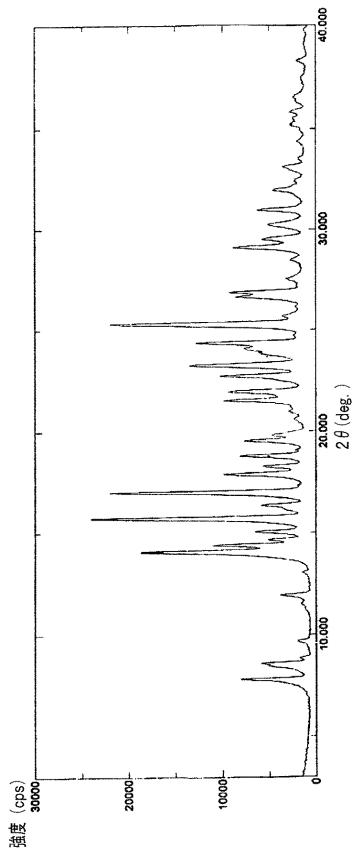
【図 16】



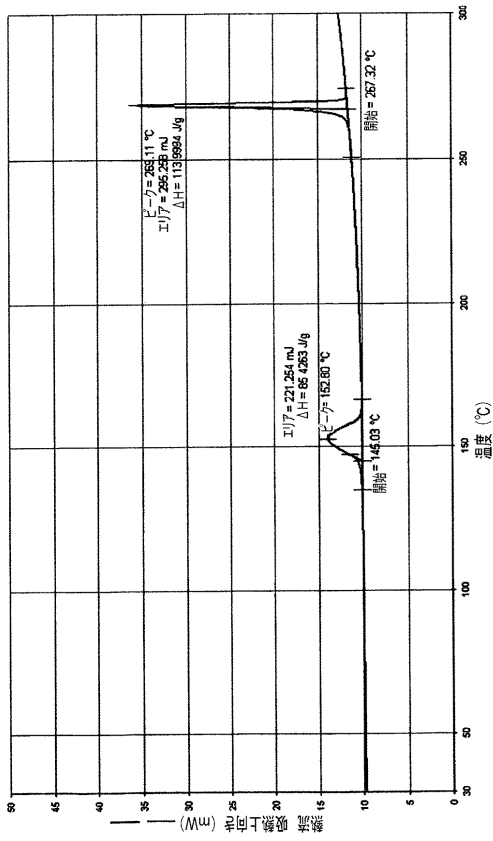
【図 17】



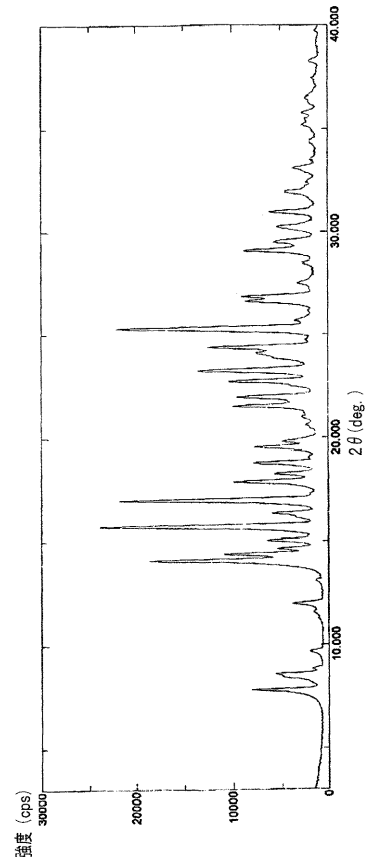
【図 18】



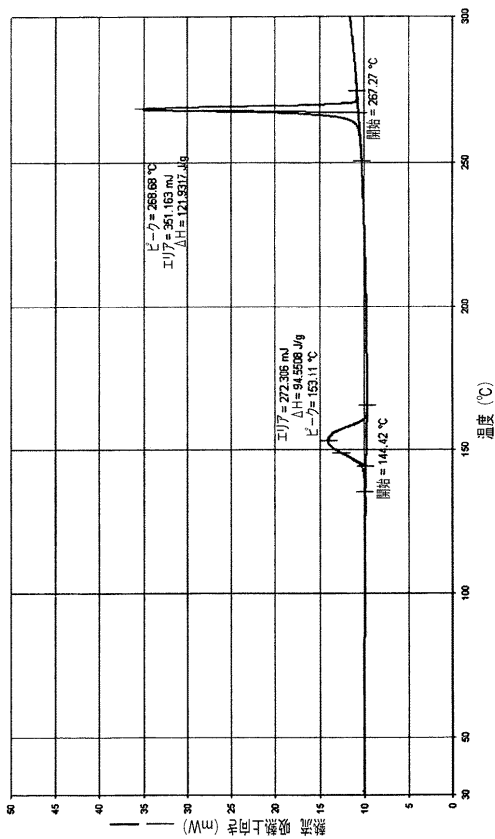
【図 19】



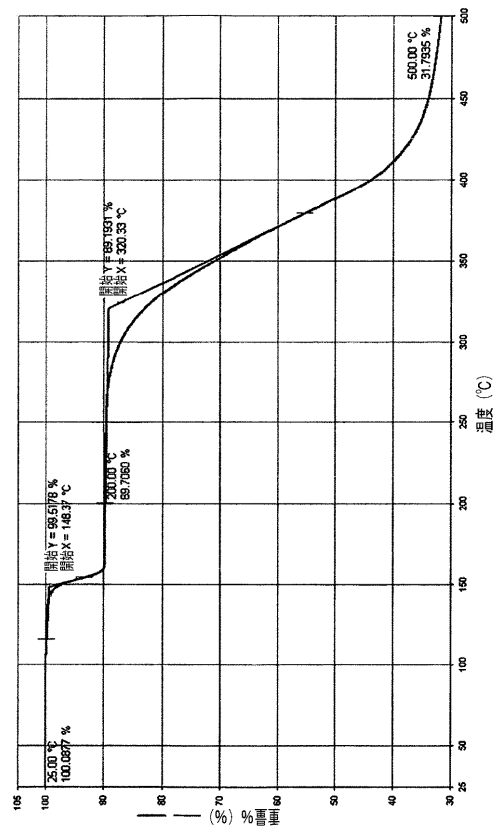
【図 20】



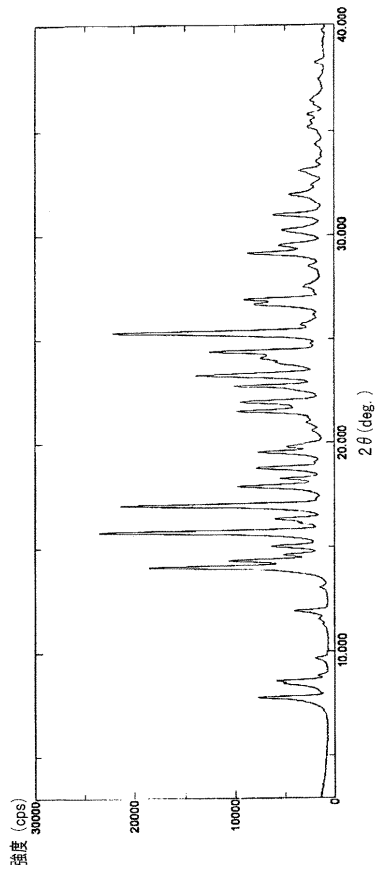
【図 21-1】



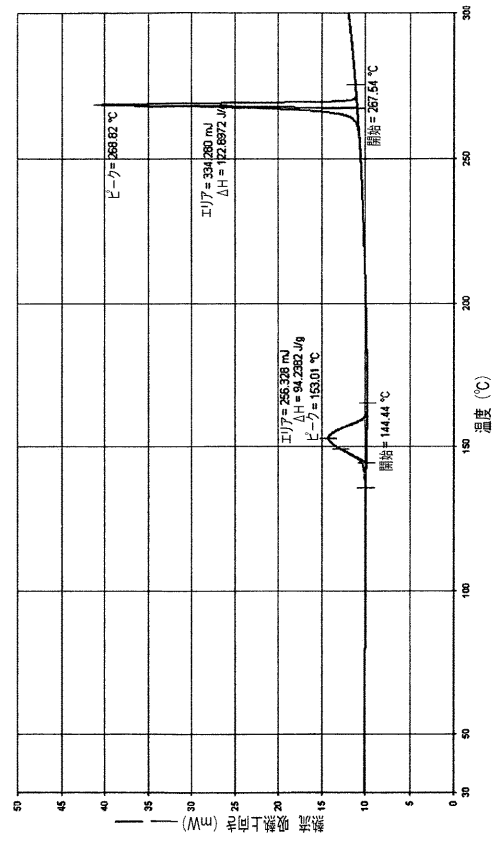
【図 21-2】



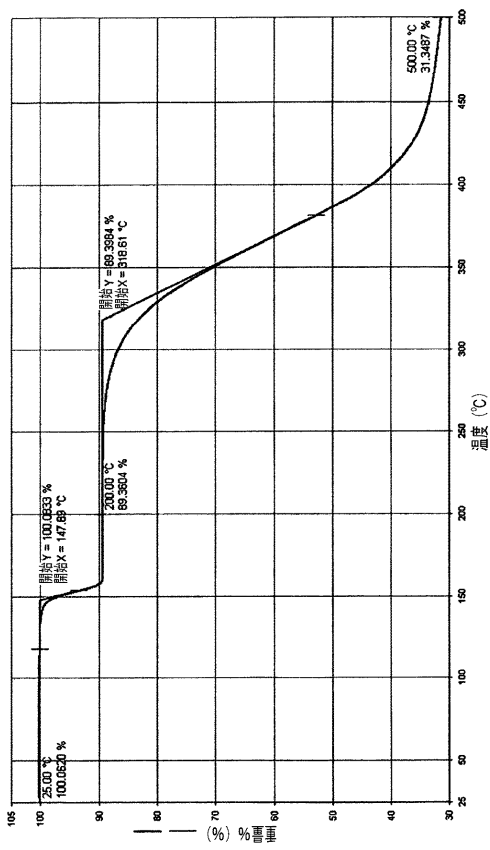
【図 2 2】



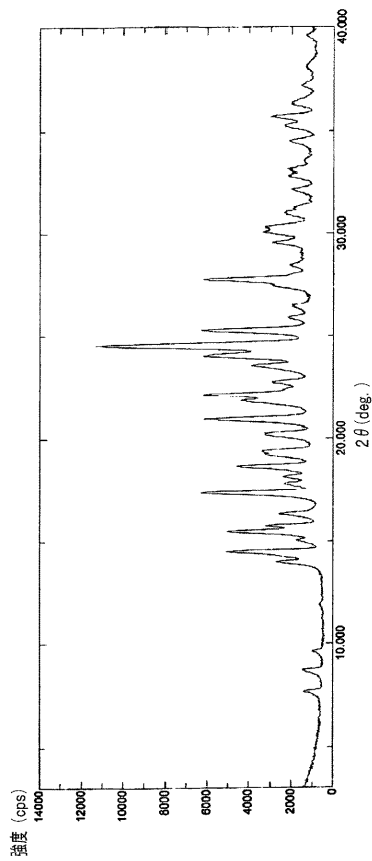
【図 2 3 - 1】



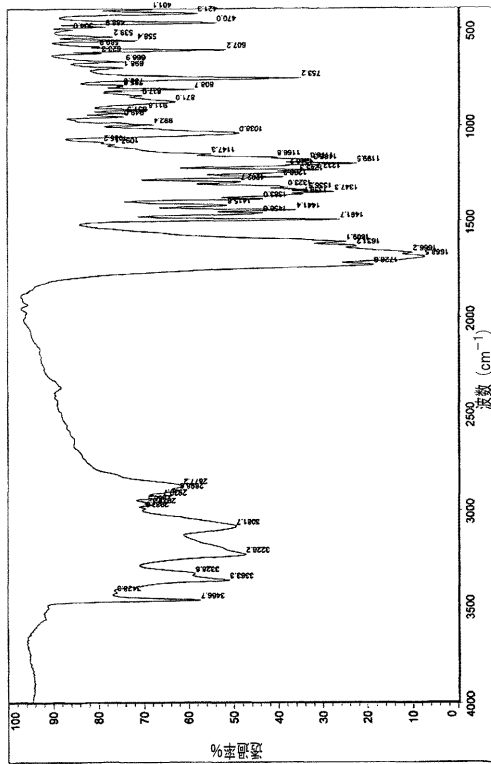
【図 2 3 - 2】



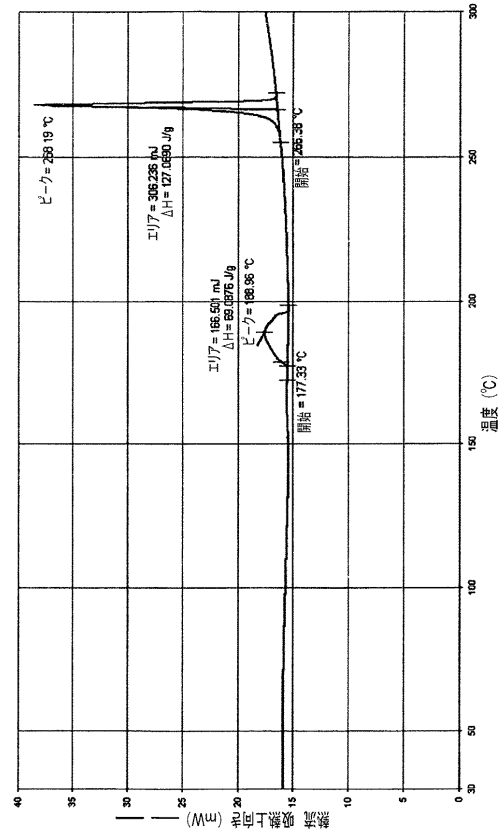
【図 2 4】



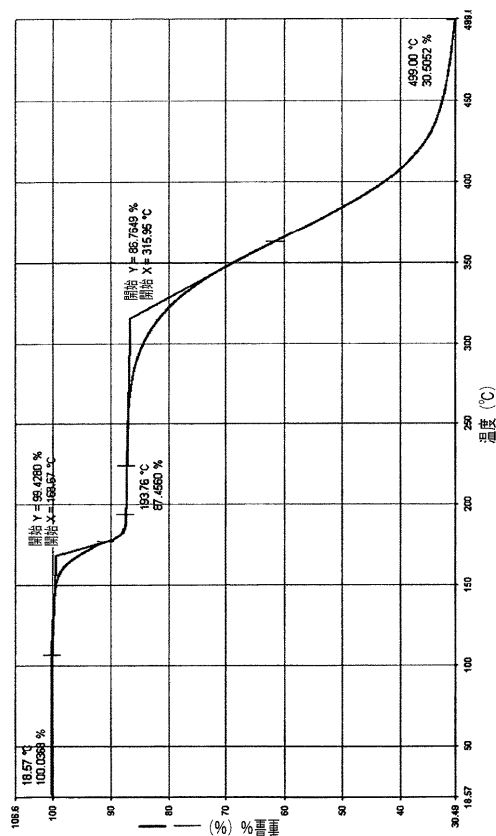
【図 25】



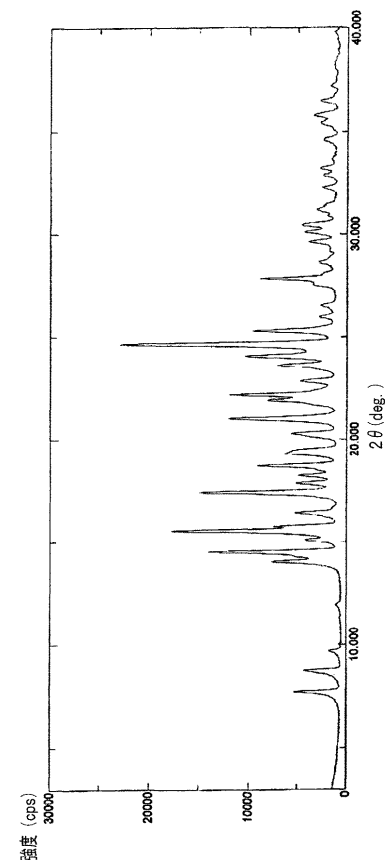
【図 26-1】



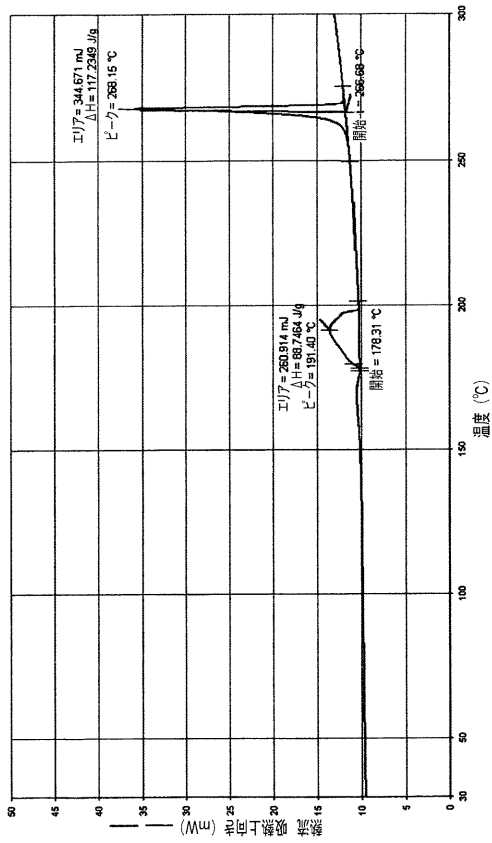
【図 26-2】



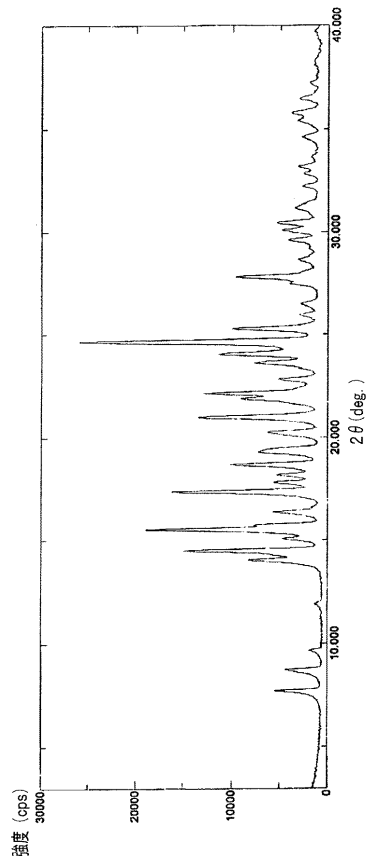
【図 27】



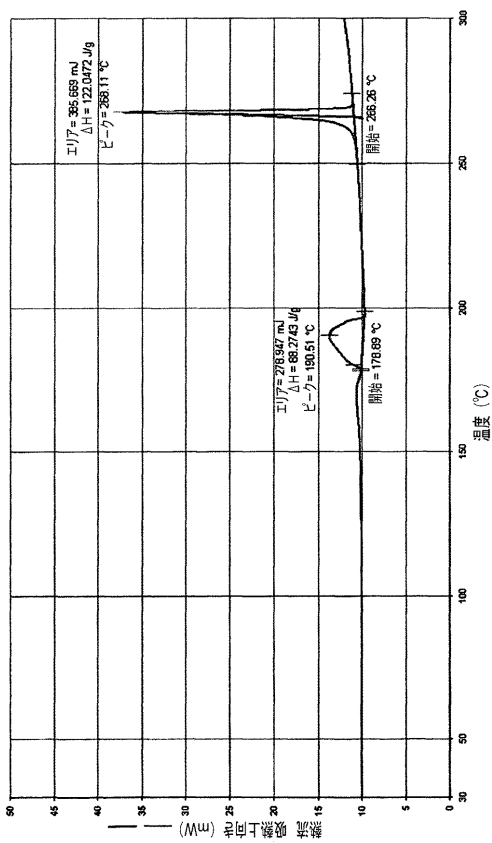
【図 28】



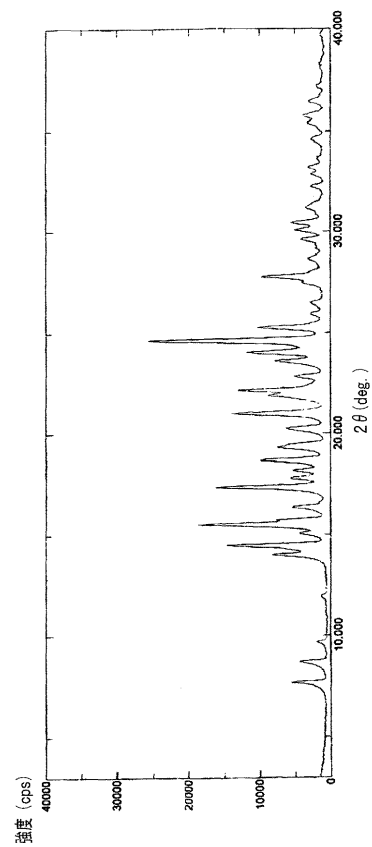
【図 29】



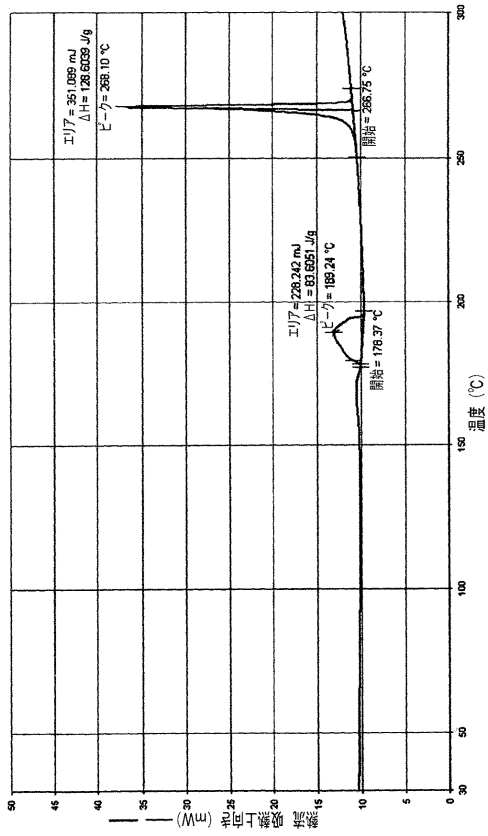
【図 30】



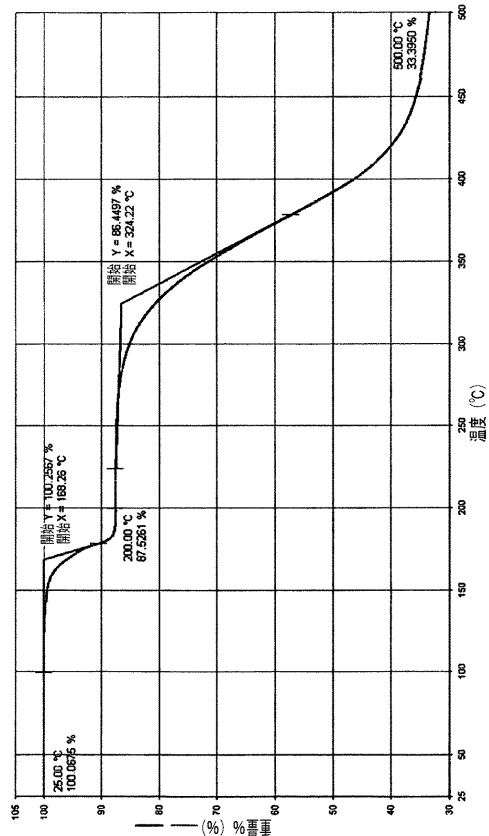
【図 31】



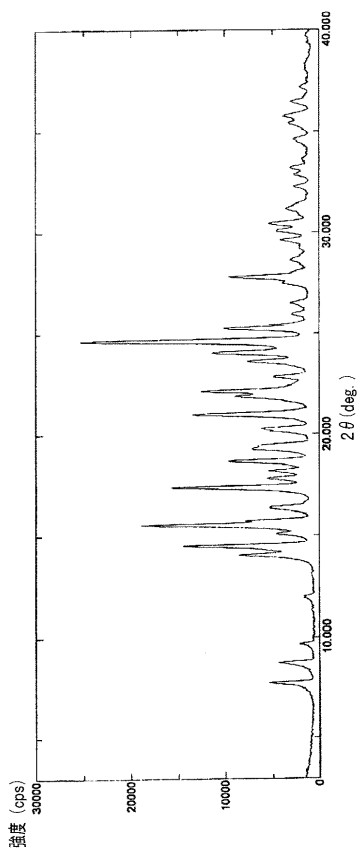
【図 3 2 - 1】



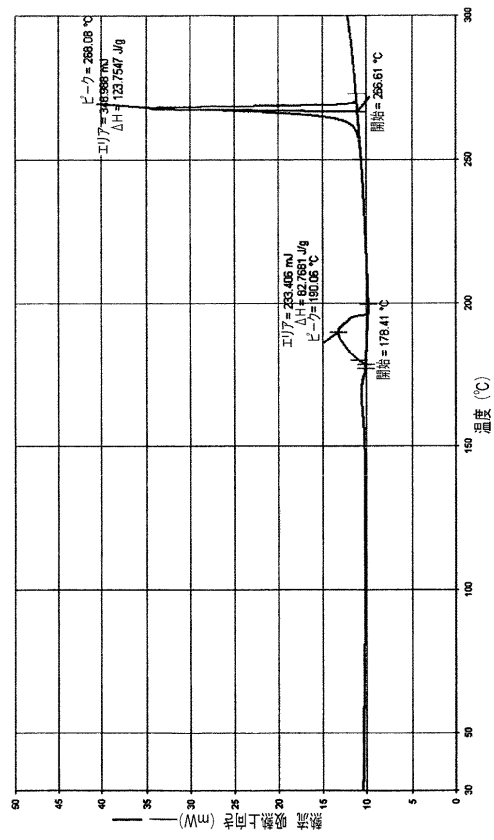
【図 3 2 - 2】



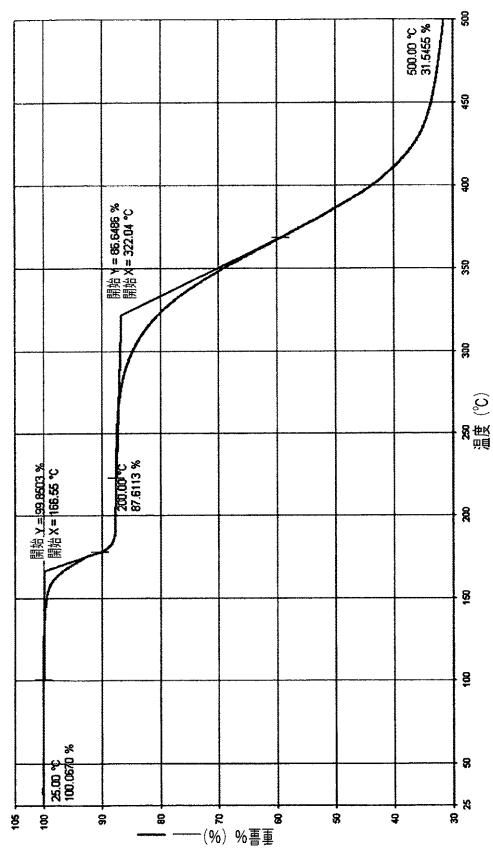
【図 3 3】



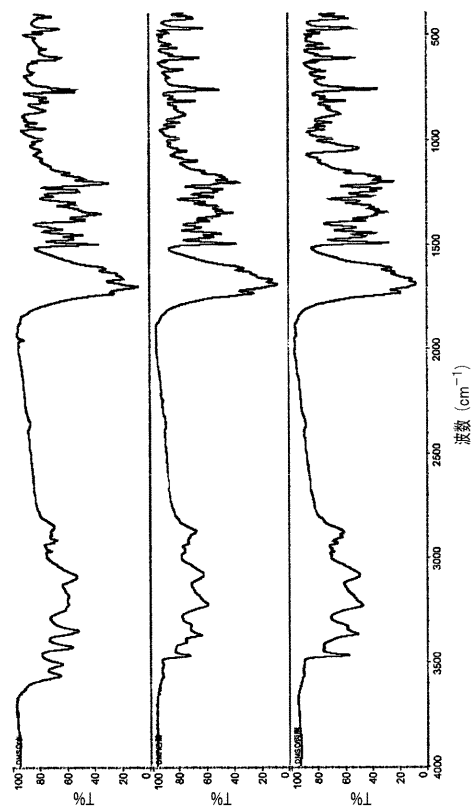
【図 3 4 - 1】



【図 3 4 - 2】



【図 3 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAPLUS, REG, polymorph, crystalline, crystal, 191732-72-6, +indolin+, piperidine, ?hydrate, search according to the structure of the compounds of claims

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1871003 A (CELGENE CORP.) 29 Nov. 2006(29.11.2006) See description pages 10-14, 17, Figures 6-22	1,2,4-10,12,16
A	WO2006028964A(CELGENE CORP.) 16 March 2006(16.03.2006) See the whole document	1-16
PX	CN101696205A(NANJING CAVENDISH BIO. ENG TECH. CO. LTD.) 21 April 2010(21.04.2010) See claims 1-16	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
28 Dec. 2010(28.12.2010)Date of mailing of the international search report
10 Feb. 2011 (10.02.2011)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
LIU,Fang
Telephone No. (86-10)62086305

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001751

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN101531653A(TIANJIN HEMAY BIO-TECH CO. LTD.) 16 Sep. 2009(16.09.2009) See the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001751

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Group 1: polymorph I, the preparation method and the composition thereof (claims 1-4, 13, 16(part)),

Group 2: polymorph II, the preparation method and the composition thereof (claims 5-8, 14, 16(part)),

Group 3: polymorph III, the preparation method and the composition thereof (claims 9-12, 15, 16(part)).

Although there are the common technical feature: 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindole-2-yl)-piperidine-2,6-dione among groups 1-3, it is not the common special technical feature, which is known in the prior arts. Therefore there is no a special technical feature among Groups 1-3. The application therefore contains three inventions. The application, hence does not meet the requirement of unity of invention as defined as PCT Rule 13.2. So, there are three inventions: groups 1-3 in the present application.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/001751

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1871003 A	29.11.2006	US2005096351 A1	05.05.2005
		EP1667682 A2	14.06.2006
		KR20090086647A	13.08.2009
		NO20061528 A	02.06.2006
		BRPI0414084 A	24.10.2006
		AU2004270211 A1	17.03.2005
		MXPA06001994 A	01.06.2006
		KR20060087543A	02.08.2006
		JP2007504248T	01.03.2007
		WO2005023192A	17.03.2005
		ZA200601858 A	25.07.2007
		INCHENP200601152E	31.08.2007
		US7465800 B2	16.12.2008
		KR20080063862 A	07.07.2008
		US2009062343 A1	05.03.2009
		AU2004270211B	23.10.2008
		US2009149499A1	11.06.2009
		US2009149500 A1	11.06.2009
		US2009176832 A1	09.07.2009
		US2009187023 A1	23.07.2009
		AU2009200257 A1	19.02.2009
		MX268667 B	27.07.2009
		NZ546054 A	24.12.2009
		CA2687924 A1	17.03.2005
		CA2688694 A1	17.03.2005
		CA2688708	17.03.2005
		CA2688709	17.03.2005
WO2006028964A	16.03.2006	US2006052609A	09.03.2006
		EP1797068A1	20.06.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/001751

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU2005282728 A1	16.03.2006
		KR20070057907 A	07.06.2007
		CN101080400 A	28.11.2007
		JP2008512379T	24.04.2008
		BRPI0514865 A	24.06.2008
		MXPA07002521 A	01.06.2007
		ZA200702382 A	27.08.2008
		TW200621748 A	01.07.2006
		NZ554068 A	31.07.2009
CN101531653A	16.09.2009	WO2009111948 A1	17.09.2009
CN101696205A	21.04.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D401/04 (2006.01)i

A61K31/454 (2006.01)i

A61P29/00 (2006.01)i

A61P7/06 (2006.01)i

A61P25/00 (2006.01)i

A61P17/00 (2006.01)i

A61P37/00 (2006.01)i

A61P11/00 (2006.01)i

A61P43/00 (2006.01)i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 509330138

ナンジン キャベンディッシュ バイオエンジニアリング テクノロジー カンパニー, リミテッド

Nanjing Cavendish Bio-Engineering Technology Co., Ltd.

中華人民共和国, 210028 ジャンスウ, ナンジン, チシャ ディストリクト, マイガオチャオ パイオニアリング パーク, マイユエ ロード ナンバー6

No. 6 Maoyue Road, Maigaoqiao Pioneering Park, Qixia District, Nanjing, Jiangsu 210028, China

(71)出願人 512113526

ヤン ロン

中華人民共和国 210001 ジャンスウ ナンジン グロー ディストリクト イジン ガーデン ナンバー9 ルーム 105

(74)代理人 110001243

特許業務法人 谷・阿部特許事務所

(72)発明者 ヤン ロン

中華人民共和国 210001 ジャンスウ ナンジン グロー ディストリクト イジン ガーデン ナンバー9 ルーム 105

(72)発明者 ヤン ハオ

中華人民共和国 210028 ジャンスウ ナンジン チシャ ディストリクト マイガオチャオ パイオニアリング パーク マイユエ ロード ナンバー6

(72)発明者 スー ヨンシャン

中華人民共和国 210028 ジャンスウ ナンジン チシャ ディストリクト マイガオチャオ パイオニアリング パーク マイユエ ロード ナンバー6

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC11 DD07 EE01

4C086 AA01 AA03 BC21 GA07 GA15 MA01 MA04 NA03 ZA01 ZA05

ZA08 ZA33 ZA36 ZA42 ZA55 ZA59 ZA89 ZB09 ZB26 ZB37

ZC54