

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2002-538165 (P2002-538165A)

【公表日】平成 14 年 11 月 12 日 (2002.11.12)

【出願番号】特願 2000-602260 (P2000-602260)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/56 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/56

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 5 月 26 日 (2005.5.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 混合プロセスまたは部分的に精製したプロセスストリームからエキノカンジン核塩結晶を形成する方法であって、該方法は、以下の順序の工程：

エキノカンジン核またはそのアモルファス塩、アルデヒド不純物および溶媒を含む溶液を提供する工程；

該溶液を、ナノ濾過プロセスによって濃縮し、濃縮物を形成する工程；

該アルデヒド不純物と選択的に相互作用する誘導体化剤を添加する工程；

該濃縮物の pH を、4.0 未満に調整する工程；

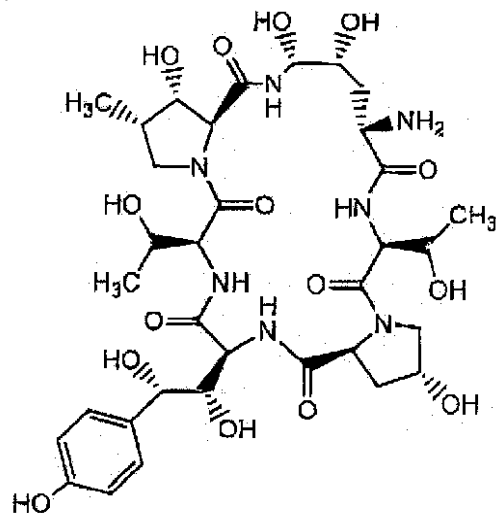
酸または金属塩を添加する工程；および

該濃縮物を冷却し、エキノカンジン核塩結晶を形成する工程、
を包含する、方法。

【請求項 2】 工程 (vii) 結晶化を開始させるための種結晶を添加する工程、をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 前記エキノカンジン核が、以下の構造：

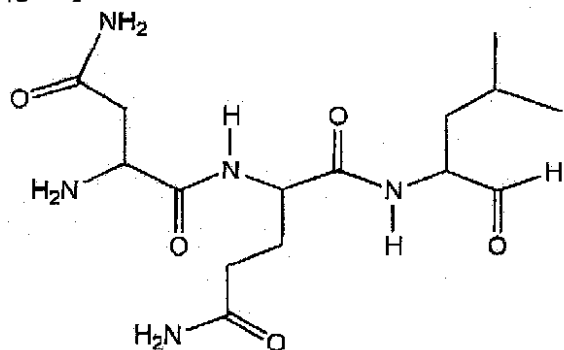
【化 1】



によって表される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】 前記誘導体化剤が亜硫酸水素ナトリウムであり、前記酸が塩化水素であり、そして前記アルデヒド不純物が以下の構造：

【化 2】



で表される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 前記金属塩が複数の部分に分けて添加される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】 前記複数の部分が、異なる温度で添加される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】 エキノカンジン B 核の塩酸塩の結晶であって、以下の工程：

エキノカンジン B 核またはそのアモルファス塩、アルデヒド不純物および溶媒を含む溶液を提供する工程；

該溶液を、ナノ濾過プロセスによって濃縮し、濃縮物を形成する工程；

亜硫酸水素ナトリウムを添加する工程；

該濃縮物の pH を、4.0 未満に調整する工程；

塩化金属塩を添加する工程；および

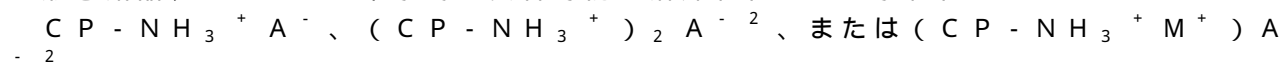
該濃縮物を冷却する工程、

により調製される、エキノカンジン B 核の塩酸塩の結晶。

【請求項 8】 前記塩化金属塩が、約 22 と 28 との間で添加される第 1 の部分、約 20 と 15 との間で添加される第 2 の部分、および約 12 と 8 との間で添加される第 3 の部分、を包含する 3 つの部分に分けて添加される、請求項 7 に記載の塩酸塩結晶。

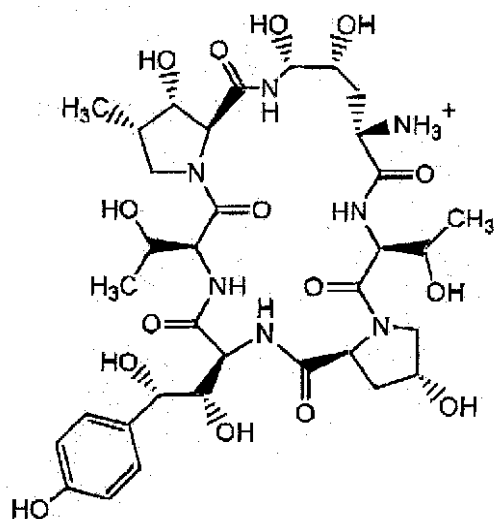
【請求項 9】 前記第 1 の部分が、前記第 2 の部分または第 3 の部分のいずれかの重量にして約 2 倍の塩化金属塩を含む、請求項 8 に記載の塩酸塩結晶。

【請求項 10】 以下の式で表されるシクロペプチド (CP) エキノカンジン B 核の塩形態結晶、およびその薬学的に受容可能な溶媒和物または水和物であって：



ここで、 $CP - NH_3^+$ は、以下の構造：

【化 3】



で表され、

A^- は、クロリド、ブロミド、ヨーダイド、ジハイドロゲンホスフェート、ハイドロゲンスルフェート、ハイドロゲンオキサレート、ハイドロゲントार्टレート、ベンゾエート、メタンスルホネート、または *p*-トルエンスルホネートであり；

M^+ は、アンモニウム、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはテトラアルキルアンモニウムであり；

A^{-2} は、スルフェート、オキサレート、ハイドロゲンホスフェート、タートルートまたはフマレートである、

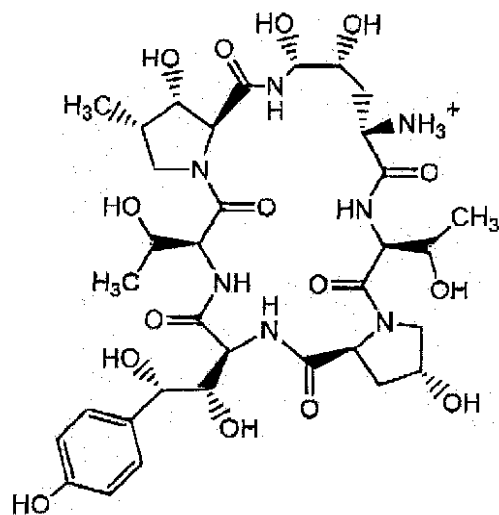
シクロペプチド (CP) エキノカンジン B 核の塩形態結晶、およびその薬学的に受容可能な溶媒和物または水和物。

【請求項 11】 以下の式で表される シクロペプチド (CP) エキノカンジン核の内部塩形態結晶、およびその薬学的に受容可能な溶媒和物または水和物であって：

$(CP - NH_3^+ A^-) (M^+ A^-)$ または $((CP - NH_3^+)_2 A^{-2}) (M^{+2} A^{-2})$

ここで、 $CP - NH_3^+$ は、以下の構造：

【化 4】



で表され、

A^- は、クロリド、ブロミド、ヨーダイド、ジハイドロゲンホスフェート、ハイドロゲンスルフェート、ハイドロゲンオキサレート、ハイドロゲントार्टレート、ベンゾエート、メタンスルホネート、または *p*-トルエンスルホネートであり；

M^{+} は、アンモニウム、リチウム、ナトリウム、カリウムまたはテトラアルキルアンモニウムであり；

A^{-2} は、スルフェート、オキサレート、ハイドロゲンホスフェート、タートレートまたはフマレートであり；

M^{+2} は、カルシウムまたはマグネシウムである、
シクロペプチド (C P) エキノカンジン核の内部塩形態結晶、およびその薬学的に受容可能な溶媒和物または水和物。