

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6535748号
(P6535748)

(45) 発行日 令和1年6月26日(2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日(2019.6.7)

| (51) Int. Cl. | F I |
|-------------------------------|-----------------|
| C07D 405/12 (2006.01) | C07D 405/12 CSP |
| A61P 43/00 (2006.01) | A61P 43/00 111 |
| A61P 1/04 (2006.01) | A61P 1/04 |
| A61K 31/4184 (2006.01) | A61K 31/4184 |

請求項の数 9 (全 11 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2017-537963 (P2017-537963) | (73) 特許権者 | 514311689 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年11月18日(2015.11.18) | | シージェイヘルスケアコーポレイション |
| (65) 公表番号 | 特表2018-502140 (P2018-502140A) | | ン |
| (43) 公表日 | 平成30年1月25日(2018.1.25) | | CJ HEALTHCARE CORPORATION |
| (86) 国際出願番号 | PCT/KR2015/012385 | | 大韓民国 04551 ソウル チュン |
| (87) 国際公開番号 | W02016/117814 | | グウルチーロ 100 6階, 7階, 8 |
| (87) 国際公開日 | 平成28年7月28日(2016.7.28) | | 階 |
| 審査請求日 | 平成29年7月18日(2017.7.18) | | 6F, 7F, 8F, 100, Eulji- |
| (31) 優先権主張番号 | 10-2015-0009326 | | ro, Jung-gu, Seoul 04 |
| (32) 優先日 | 平成27年1月20日(2015.1.20) | | 551 Republic of Kor |
| (33) 優先権主張国 | 韓国 (KR) | | ea |
| 前置審査 | | (74) 代理人 | 100105957 |
| | | | 弁理士 恩田 誠 |

最終頁に続く

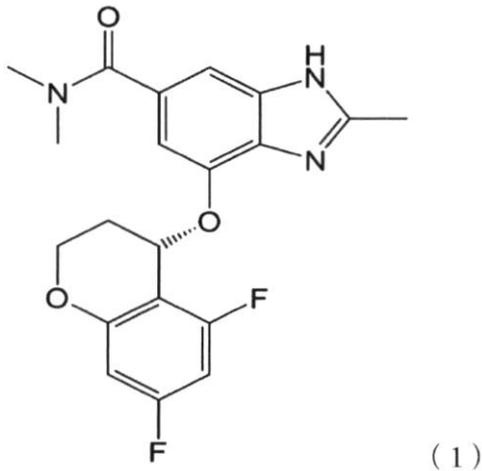
(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール誘導体の新規結晶形及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

X - 線粉末回折パターン (X-ray powder diffraction pattern) において 8.1° 、 10.0° 、 12.6° 、 14.9° 、 15.6° 、 16.5° 、 17.2° 、 19.6° 、 23.1° 、 24.2° 、 28.1° 、 30.2° 及び 31.6° の回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) でピークを有する下記化学式 (1) で表される化合物の結晶形 A であって、示差走査熱量計で測定時 $220 \sim 225$ で吸熱ピークを有することを特徴とする化合物の結晶形 A。

【化 1】



10

【請求項 2】

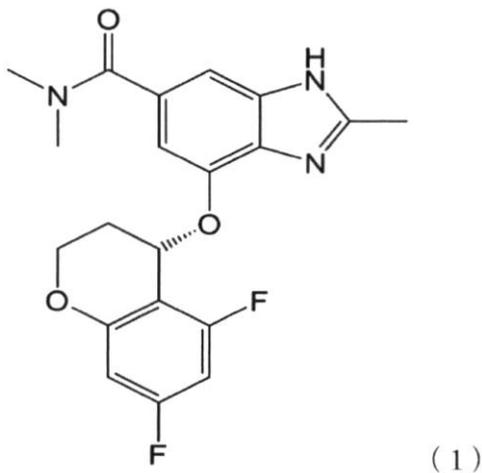
IRスペクトル測定時 832 cm^{-1} 、 1071 cm^{-1} 、 1127 cm^{-1} 、 1326 cm^{-1} 、 1403 cm^{-1} 、 1440 cm^{-1} 、 1598 cm^{-1} 、 2934 cm^{-1} 、 3062 cm^{-1} 及び 3124 cm^{-1} で特性吸収ピークを有することが特徴である、請求項 1 に記載の化学式 (1) で表される化合物の結晶形 A。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の下記化学式 (1) で表される化合物の結晶形 A の製造方法であって、任意の形態の化学式 (1) で表される化合物を、溶媒としてアセトニトリル、 C_{1-4} アルキルアセテート、 C_{1-4} ジクロロアルカン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジ (C_{1-4} アルキル) エーテル、(C_{1-4} アルキル) (C_{1-4} アルキル) エーテル、 C_{1-4} アルキルエーテル、水またはこれらの混合物に懸濁させる段階；得られた溶液を加温して 1 ~ 24 時間攪拌する段階；及び常温に冷却して 1 ~ 48 時間攪拌しながら結晶を熟成させる段階を含む、方法。

20

【化 2】



30

【請求項 4】

前記溶媒が、アセトニトリル、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、1,2-ジクロロエタン、メチレンクロライド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、水またはこれらの混合物である、請求項 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

前記加温が、50 ~ 120 まで温度を上げるものである、請求項 3 に記載の製造方法。

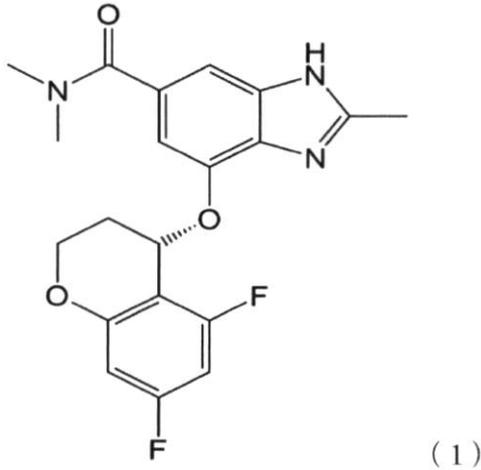
【請求項 6】

50

請求項 1 に記載の下記化学式 (1) で表される化合物の結晶形 A の製造方法であって、任意の形態の化学式 (1) で表される化合物を、溶媒として C₁ - 4 アルコール、アセトンまたはこれらの混合物に溶解させる段階；

得られた溶液に反溶媒 (antisolvent) を添加して結晶化する段階；及び常温で 6 ~ 24 時間攪拌して結晶を熟成させる段階を含む、方法。

【化 3】



10

【請求項 7】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、t - ブタノール、アセトンまたはこれらの混合物である、請求項 6 に記載の製造方法。

20

【請求項 8】

前記反溶媒が、水、イソプロピルエーテル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテルまたはこれらの混合物である、請求項 6 に記載の製造方法。

【請求項 9】

る過または乾燥する段階をさらに含む、請求項 3 または請求項 6 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は特定 X - 線粉末回折パターンで定義されるベンズイミダゾール誘導体の新規結晶形及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

同一の薬物において、非結晶質、1 つ以上の結晶形など様々な形態で存在する化合物の場合、それぞれの形態において溶解度や溶出特性及び生体利用率のような薬学的に重要な性質で違いを示すことができることは当業界に自明な事実である。特に、光学異性体が存在しうる化合物で各異性体は物理化学的特性だけでなく、薬理活性及び毒性の面においても異なる結果を示すことがあるため、薬理活性が高く毒性が低い光学異性体を高純度で製造及び/または分離することは重要である。特に、結晶多形においても、剤形化工程がすべて完了した後、結晶多形に変化が発生して複数の結晶多形が混入されることになると、最終薬物の薬学的性質が変化されて薬物動態的に予期できない反応を引き起こすことがある。したがって、純粋な単結晶形態で化合物を得ることは、薬物の再現性を確保するために非常に重要である。

40

【0003】

さらに、互い異なる結晶形または非結晶質と結晶形を選択することにおいて、一般的に非結晶質が高い溶解度を示して薬効を高め速効性を表すことに利点があるが、不安定で流通期間が短く、薬物の放出速度及び血中濃度を調節するのに難しいという欠点がある。一方、結晶形は溶解度が低くて単位重量当たりの生体利用率が低い、安定性を確保して継

50

続的な放出が可能な剤形を製造するのにメリットがある。このように結晶形は非結晶質に比べて安定性があるが溶解度が低いため安定性を優先的に考慮した場合は溶解度を犠牲にするしかなく、逆に溶解度を優先的に考慮した場合は安定性を犠牲にするしかないジレンマがあって、安定性と溶解性を同時に満足させる決定を選択することは容易ではない。

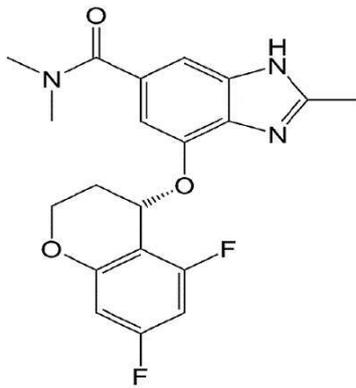
【 0 0 0 4 】

ここで、本発明者らは酸ポンプ抑制活性を有することが知られているベンズイミダゾール誘導体の一つである 4 - [((4 S) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N , N , 2 - トリメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド (以下、化学式 (1) 化合物) を製剤学的に用いるために長期間安定性を有し、かつ、産業化に適用可能な形態を発掘しようと鋭意研究努力した結果、特定 X - 線粉末回折パターンを有する前記化合物の結晶形 A が長期間の光過酷な条件でも変性されず、吸湿性が低く、静電気誘発能が著しく低くて製剤化に有利であり、結晶形自体の安定性も非常に優れており長期間保管に有用であることを確認し、本発明を完成した。

10

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



20

(1)

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 特許第 4 4 8 1 3 4 4 号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は製造するのに便利で優秀な安定性を有する化学式 (1) 化合物の新規な結晶形を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

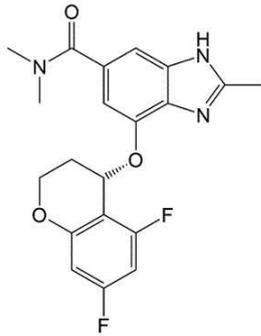
【 0 0 0 8 】

前記課題を解決するために、本発明は X - 線粉末回折パターン (X-ray powder diffraction pattern) において、 8 . 1 °、 1 0 . 0 °、 1 2 . 6 °、 1 4 . 9 °、 1 5 . 6 °、 1 6 . 5 °、 1 7 . 2 °、 1 9 . 6 °、 2 3 . 1 °、 2 4 . 2 °、 2 8 . 1 °、 3 0 . 2 ° 及び 3 1 . 6 ° の回折角 (2 θ ± 0.2 °) でピークを有する下記化学式 (1) で表される化合物の結晶形 A を提供する：

40

【 0 0 0 9 】

【化 2】



(1)

10

【0010】

本発明により提供される新規結晶形をより具体的に特定すると次の特性を有する。

例えば、前記化学式(1)で表される化合物の結晶形Aは示差走査熱量計で測定時220~225で吸熱ピークを有することが特徴である。

【0011】

また、前記化学式(1)で表される化合物の結晶形AはIRスペクトル測定時832 cm⁻¹、1071 cm⁻¹、1127 cm⁻¹、1326 cm⁻¹、1403 cm⁻¹、1440 cm⁻¹、1598 cm⁻¹、2934 cm⁻¹、3062 cm⁻¹及び3124 cm⁻¹で特性吸収ピークを有することが特徴である。

20

【0012】

他の様態として、本発明は任意の形態の化学式(1)で表される化合物をアセトニトリルまたは水に懸濁させる段階；前記溶液を加温して1~24時間攪拌する段階；及び常温に冷却して1~48時間攪拌しながら結晶を熟成させる段階を含む、化学式(1)で表される化合物結晶形Aの製造方法を提供する。

【0013】

この時、加温して攪拌する段階は50~120まで温度を上げて実行してもよい。

また他の様態として、本発明は任意の形態の化学式(1)で表される化合物をC₁₋₄アルコールまたはアセトンに溶解させる段階；前記溶液に反溶媒(antisolvent)を添加して結晶化する段階；及び常温で6~24時間攪拌して結晶を熟成させる段階を含む、化学式(1)で表される化合物結晶形Aの製造方法を提供する。

30

【0014】

この時、前記C₁₋₄アルコールはメタノールであってもよく、前記反溶媒は水またはイソプロピルエーテルを用いてもよいが、これに制限されない。

本発明の用語、「反溶媒(antisolvent)」は、標的化合物に対して低い溶解度を示す、または不溶性の溶媒であって、該当化合物が溶解された溶液に反溶媒を添加することにより標的化合物を析出させるために使用しうる。したがって、本発明に係る結晶形Aの製造方法では化合物が溶解されている溶媒の種類、これに対する化合物の溶解度などを考慮して適切な反溶媒を選択して添加することにより化合物を結晶化することができ、この時生成される結晶は前述したX-粉末回折パターン、吸熱ピーク及び/またはIR特性吸収ピークを有するものであってもよい。

40

【0015】

また、異物、余分の溶媒などを除去することにより、高純度で生成物を収得するために前記製造方法は、その後ろ過または乾燥する段階をさらに行ってもよい。前記ろ過及び/または乾燥は当業界で公知の方法を制限なく使用して行ってもよい。

【発明の効果】

【0016】

本発明に係る化学式(1)化合物の結晶形Aは非結晶質に比べて長期間の光過酷条件でも変性されず、吸湿性が低く、静電気誘発能が著しく低いいため製剤化に有利であり、結晶形自体の安定性も非常に優れていて長期間保管に有用である。

50

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】本発明の一実施例に係る化学式(1)化合物の新規結晶形AのX-線回折図を示した図である。

【図2】本発明の一実施例に係る化学式(1)化合物の新規結晶形AのIRスペクトルを示した図である。

【図3】本発明の一実施例に係る化学式(1)化合物の新規結晶形Aの示差走査熱量計(differential scanning calorimetry; DSC)熱分析図(thermogram)を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

10

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は本発明をより具体的に説明するためのものであって、本発明の範囲がこれらの実施例により制限されるものではない。

【0019】

実施例1：アセトニトリルを用いた結晶形Aの製造

アセトニトリル400mlに(-)-4-[((4S)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド50gを投入して混合した溶液の内部温度を60に昇温した。同じ温度で3時間攪拌して混合液を常温に徐々に冷却させて3時間さらに攪拌して結晶を熟成させた後、固体をろ過した。40で真空乾燥して表題化合物である化学式(1)化合物の結晶形A45gを収得した(収率90%、m.p. 222±3)。

20

【0020】

実施例2：メタノールを用いた結晶形Aの製造

メタノール100mlに(-)-4-[((4S)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド50gを投入して溶解させた。前記混合液を精製水900mlに徐々に滴加して結晶化した。混合液を常温で12時間攪拌して結晶を熟成させた後、固体をろ過した。40で真空乾燥して表題化合物である化学式(1)化合物の結晶形A46gを収得した(収率92%、m.p. 222±3)。

【0021】

30

実施例3：精製水を用いた結晶形Aの製造

精製水250mlに(-)-4-[((4S)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド50gを投入して混合した溶液の内部温度を100に昇温させた。同じ温度で12時間攪拌して混合液を常温に徐々に冷却させて36時間さらに攪拌して結晶を熟成させた後、固体をろ過した。40で真空乾燥して表題化合物である化学式(1)化合物の結晶形A49gを収得した(収率98%、m.p. 222±3)。

【0022】

実施例4：アセトンを用いた結晶形Aの製造

アセトン250mlに(-)-4-[((4S)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド50gを投入して溶解させた。前記混合液をイソプロピルエーテル500mlに徐々に滴加して結晶化した。混合液を常温で12時間攪拌して結晶を熟成させた後、固体をろ過した。40で真空乾燥して表題化合物である化学式(1)化合物の結晶形A45gを収得した(収率90%、m.p. 222±3)。

40

【0023】

比較例1：非結晶質化合物の製造

特許文献1の実施例2に開示された方法で非結晶質の化合物1を製造した。

実験例1：結晶形AのX-線回折分光度分析

前記実施例1~4により製造した4-[((4S)-5,7-ジフルオロ-3,4-ジ

50

ヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N, N, 2 - トリメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド結晶形 A に対する X - 線粉末回折分析のために s t o e 投射回折測定器 (X - 線波長: 0 . 0 1 ~ 1 0 0 、秒当りのスキャン速度: 0 . 0 2) を用いてスペクトルを測定して分析し、その結果を図 1 に示した。

【 0 0 2 4 】

具体的に実施例 1 ~ 4 により製造した本発明の 4 - [((4 S) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N, N, 2 - トリメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド結晶形 A は、すべて X - 線回折図において、少なくとも 8 . 1 °、1 0 . 0 °、1 2 . 6 °、1 4 . 9 °、1 5 . 6 °、1 6 . 5 °、1 7 . 2 °、1 9 . 6 °、2 3 . 1 °、2 4 . 2 °、2 8 . 1 °、3 0 . 2 ° 及び 3 1 . 6 ° の回折角 (2 ± 0 . 2 °) で特徴的なピークを有することを確認した (図 1) 。

10

【 0 0 2 5 】

実験例 2 : 結晶形 A の I R スペクトル分析

前記実施例 1 ~ 4 により製造した化学式 1 化合物の結晶形 A を対象に I R 分光分析を実施した。スペクトルの測定及び分析は B r u k e r 社のフーリエ I R 分光器を用いて行い、その結果を図 2 に示した。前記図 2 から前記実施例 1 ~ 4 により製造した本発明の化学式 (1) 化合物の結晶形 A すべては、I R スペクトルにおいて、8 3 2 c m⁻¹、1 0 7 1 c m⁻¹、1 1 2 7 c m⁻¹、1 3 2 6 c m⁻¹、1 4 0 3 c m⁻¹、1 4 4 0 c m⁻¹、1 5 9 8 c m⁻¹、2 9 3 4 c m⁻¹、3 0 6 2 c m⁻¹ 及び 3 1 2 4 c m⁻¹ で特性吸収ピークを有することを確認した。

20

【 0 0 2 6 】

実験例 3 : 結晶形 A の示差走査熱量分析

前記実施例 1 ~ 4 により製造した化学式 (1) 化合物の結晶形 A を対象に示差走査熱量分析 (differential scanning calorimetry; DSC) を行った。D S C 熱分析図は T A インスツルメンツ社の熱分析器を用いて分析し、その結果を図 3 に示した。これから前記実施例 1 ~ 4 により製造した本発明の化学式 (1) 化合物の結晶形 A すべては 2 2 0 ~ 2 2 5 で吸熱ピークを有することを確認した。

【 0 0 2 7 】

以上の実験例から実施例 1 ~ 4 により製造した化学式 (1) 化合物の結晶形 A はすべて同一な特性を有することを確認した。ここで、以下の実験例では、代表的に実施例 1 に係る化学式 (1) 化合物の結晶形 A を用いてさらに実験を進行した。

30

【 0 0 2 8 】

実験例 4 : 結晶形 A の光過酷安定性試験

前記実施例 1 に係る化合物 (1) の結晶形 A の光過酷条件に対する安定性を確認するために、与えられた試験条件、つまり、1 , 2 0 0 , 0 0 0 ルクス以上、2 0 0 W / m² 以上に露出させた後、性状、光学純度及び柔軟物質含量の変化を確認した。また、肉眼で色の変化を確認した。その結果を下記表 1 に示した。

【 0 0 2 9 】

【表 1】

40

| 結晶形 | 非結晶質 | | 結晶形 A | |
|---------|-----------|-----------|---------|---------|
| | 初期 | 4 週 | 初期 | 4 週 |
| 性状 | 白い粉末 | 黄色粉末 | 白い粉末 | 白い粉末 |
| 光学異性体含量 | 0 . 0 4 % | 0 . 4 7 % | N . D . | N . D . |
| 柔軟物質含量 | 0 . 1 6 % | 0 . 4 9 % | 0 . 1 0 | 0 . 1 0 |

【 0 0 3 0 】

表 1 で示したように、化学式 (1) の化合物の結晶形 A は非結晶質に比べて著しい光学純度を有することを確認した。また、光過酷条件下で 4 週間処理した後にも、結晶形 A で

50

は光学異性体が検出されなかったが、つまり、100%の光学純度を維持していたが、非結晶質の場合は光学異性体の含量が10倍以上増加し、光学純度は顕著に減少した。また、肉眼で確認した時にも非結晶質の場合、純粋な化合物は白色を示したものの、光露出により徐々に黄色に変化した。結晶形Aの場合は感知することができる程度の色の変化はなかった。さらに、柔軟物質の含量においても、結晶形A自体だけではなく光過酷の条件で4週間処理した後にも医薬品の許可における基準になる数値である0.1%以下で維持できる反面、非結晶質の場合は、化合物自体の柔軟物質含量も0.16%で、前記条件を上回るだけでなく、4週の光露出の後、その数値は3倍以上でさらに増加した。これは通常的に医薬品が製造されて消費者に流通されるまでの時間、つまり、保存期間が1年以上かかることを考えると、このような光学純度及び柔軟物質含量の変化における差はもっと

10

【0031】

結論的に、このような結果は本発明に係る4-[((4S) - 5, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N, N, 2 - トリメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド結晶形Aは比較例1の非結晶質の同じ化合物に比べて優秀な光学的安定性を有することを示すことである。

【0032】

実験例5：結晶形Aの吸湿性試験

吸湿性が低い化合物は製剤の製造時有利であり、保管時にも利点を有する。また、強い吸湿性を有する化合物は製剤化が容易ではなく、製剤化に成功したとしても再現性のある結果を得ることは難しい。したがって、本発明に係る4-[((4S) - 5, 7 - ジフルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イル) オキシ] - N, N, 2 - トリメチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボキサミド結晶形Aの吸湿性を確認しており、これを非結晶質化合物に対する測定結果と比較して表2に示した。

20

【0033】

【表2】

| 結晶形 期間 | 非結晶質 | | 結晶形A | |
|-----------|-------|-------|-------|-------|
| | 初期 | 4週 | 初期 | 4週 |
| 33%RH | 1. 32 | 1. 90 | N. D. | 0. 17 |
| 75%RH | | 4. 09 | | 0. 20 |
| 93%RH | | 5. 25 | | 0. 28 |

30

【0034】

表2で示したように、初期非結晶質化合物は1.32の吸湿性を示し、相対湿度が増加するにつれて4週後の測定値が顕著に増加した。反面、結晶形Aはその自体としては吸湿性を示さなかったが、33%、75%及び93%の相対湿度で4週間保管した後、吸湿性が若干増加したが、それでも0.3未満の低い数値を示し、非結晶質と比較して5~9%水準の低い数値を示した。このことから、本発明に係る結晶形A化合物は非結晶質の同じ化合物に比べて顕著に低い吸湿性を有するため、製剤化及び保管に容易であることを確認した。

40

【0035】

実験例6：結晶形Aの静電気誘発試験

静電気誘発がひどい物質は製薬技術、特に通常の工業的生薬薬理学的条件下で処理が容易ではなく、かつ、均一な含量の薬物を実現するのは難しいことに着目して、本発明に係る化学式(1)化合物の結晶形Aの静電気誘発の程度を確認し、その結果を非結晶質の同じ化合物と比較して下記表3に示した。

【0036】

【表 3】

| APIフォーム | BD (g/ml) | TD (g/ml) | CI* (%) |
|---------|-----------|-----------|---------|
| 非結晶質 | 0.23 | 0.39 | 41.02 |
| | 0.22 | 0.38 | 42.11 |
| 結晶形A | 0.34 | 0.45 | 24.44 |
| | 0.32 | 0.45 | 28.89 |

* Carr's Index (CI): ≤ 30 - 流動性が良い

【0037】

10

表3で示したように、本発明に係る化学式(1)化合物の結晶形Aは非結晶質に比べて高いかさ密度(bulk density; BD)及びタップ密度(tapped density; TD)を示し、これらから下記式により導出されるCI値は24~29%であり、41~42%範囲のCI値を有する非結晶質に比べて著しく低い静電気誘導能及び優秀な流動性を有することを確認した:

$$CI = 100 \times (1 - BD / TD)$$

これから密度が小さく静電気が多くて製剤化が難しい非結晶質化合物に比べて、本発明の化学式(1)化合物の結晶形Aは静電気誘導能が低くなり流動性が改善されて製剤化する場合、製造の便利性が向上して含量の均一性が改善される有利な物理化学的性質を有することを確認した。

20

【0038】

実験例7: 結晶形Aの安定性試験

最後に結晶形自体の安定性を確認するために、結晶安定性試験を行って、その結果を下記表4に示した。

【0039】

【表4】

| APIフォーム | 結晶形 | DSC (°C) |
|---------|------|----------|
| 初期 | 結晶形A | 223 |
| 4週 | 結晶形A | 223 |

30

【0040】

表4で示したように、化学式(1)化合物の結晶形Aは過酷な安定性実験条件(60±2、80±5%RH)で4週間処理した後にも初期と同一に活性薬学的成分(active Pharmaceutical Ingredient; API)形態として結晶形Aの結晶形を維持することを確認した。これは長い間保管しても結晶の特性が変わらず、物理化学的性質を維持することを示すことであり、したがって長期保管が可能である保管上利点を有することを示すことである。

フロントページの続き

- (74)代理人 100068755
弁理士 恩田 博宣
- (74)代理人 100142907
弁理士 本田 淳
- (74)代理人 100152489
弁理士 中村 美樹
- (72)発明者 キム、ヨン ジュ
大韓民国 17010 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - グ トンベク 2 - ロ 11 4
201 - 1003
- (72)発明者 キム、ウン ソン
大韓民国 16711 キョンギ - ド スウォン - シ ヨントン - グ ボンヨン - ロ 1744
ン - ギル 16 247 - 1001
- (72)発明者 イ、ジ ユン
大韓民国 14063 キョンギ - ド アニャン - シ トンアン - グ フンアン - デロ 426 -
17 101 - 706
- (72)発明者 イ、ヒョク ウ
大韓民国 18437 キョンギ - ド ファソン - シ トンタンシボムハンビット - ギル 10
234 - 701
- (72)発明者 クォン、ジェ ホン
大韓民国 16692 キョンギ - ド スウォン - シ ヨントン - グ ヨントン - ロ 90
ン - ギル 4 - 27 116 - 1302
- (72)発明者 イ、ソン ア
大韓民国 11932 キョンギ - ド クリ - シ ウォンステク - ロ 52
ン - ギル 8
- (72)発明者 チェ、クァン ド
大韓民国 13919 キョンギ - ド アニャン - シ トンアン - グ トンアン - ロ 280
0 - 709
- (72)発明者 コ、ドン ヒョン
大韓民国 13804 キョンギ - ド クァチョン - シ クァンムン - ロ 128 103 - 40
5
- (72)発明者 ホ、スン ピョン
大韓民国 03434 ソウル ウンピョン - グ カジャ - ロ 391 102 - 804

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 特表2009 - 520017 (JP, A)
平山令明編著, 有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ -, 丸善株式会社, 2008
年 7月25日, p.17-23,37-40,45-51,57-65
AHLNECK, C., ET AL., INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, 1990年, VOL.62, NO.2-
3, PP.87-95
Bruno C. Hancock 他, Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Thei
r Glass Transition Temperatures, Pharmaceutical Research, 1995年, 12(6), 799-806

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 201/00 - 521/00
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)