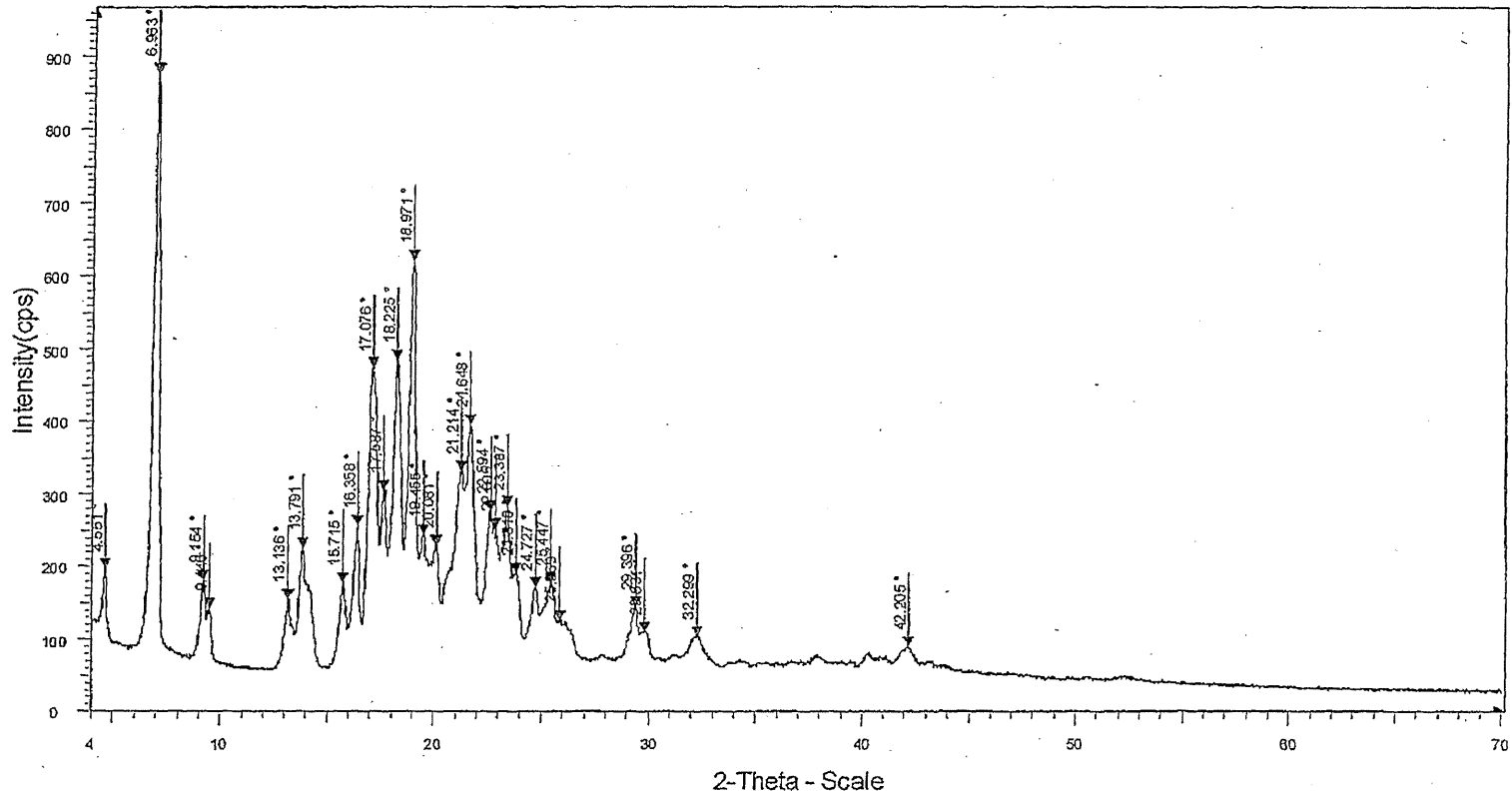


試験番号: 11433843

追記 2013.6.20 石川 雄大



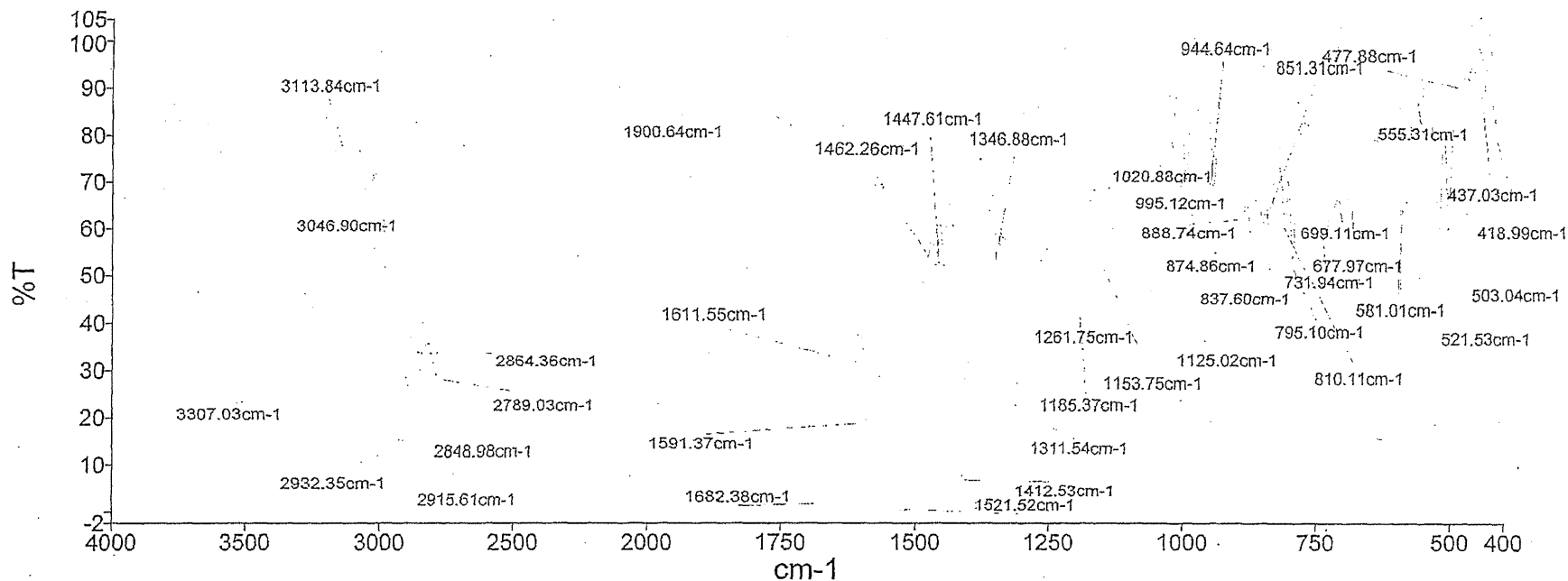
File: EGWYC-4 week.raw - Type: Locked Coupled - Start: 4.000 ° - End: 70.134 ° - Step: 0.021 ° - Step time: 115.2 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Started: 11 s - 2-Theta: 4.000 ° - Theta: 2.000 ° - Chk: 0.00 °
Operations: Strip kAlpha2 0.500 | Import

EGWYC-4 週間

2013.6.13 石川 雄大

測定者
日付

Administrator
2013年5月17日 11:41

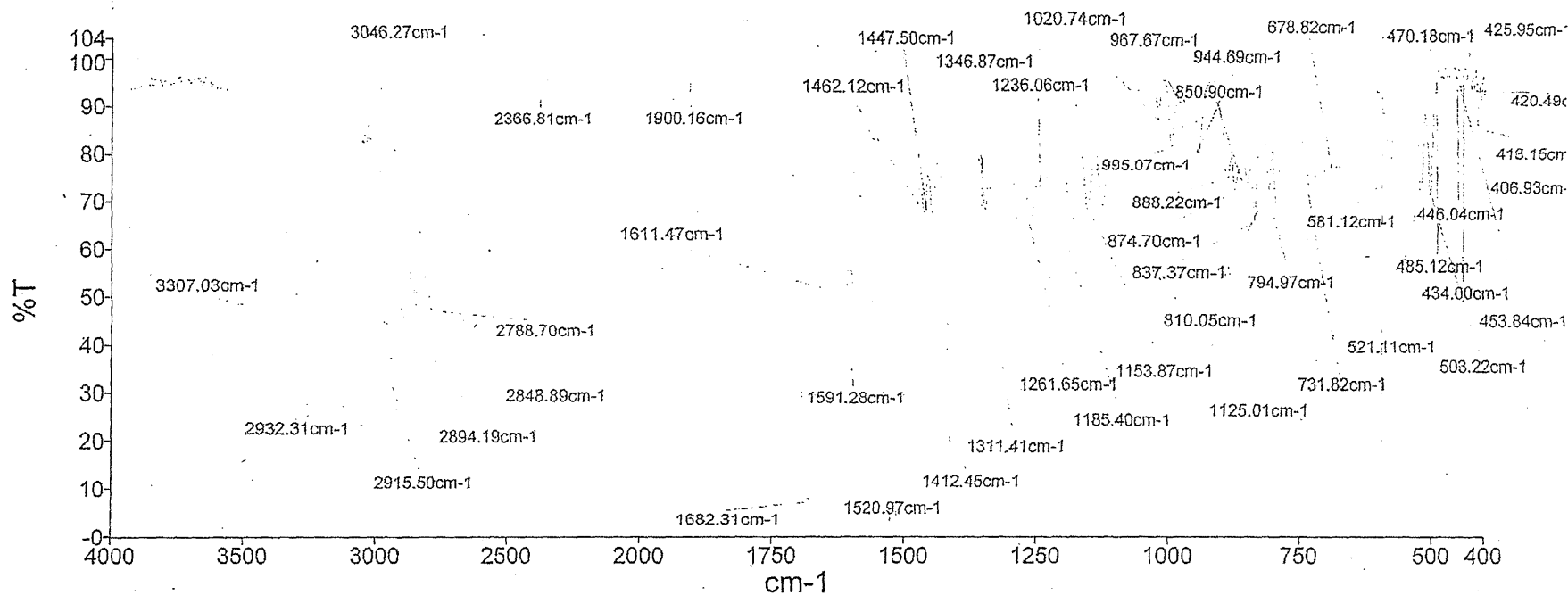


| サンプル名 | 記述 |
|------------------------------------|----|
| 2013年5月17日 11433843-保存開始時 (P092原薬) | |

2013.5.17 大嶋慶
SD確認 2013.5.17 千葉忠彦

測定者
日付

Administrator
2013年5月30日 11:02



| サンプル名 | 記述 |
|-------------------------------|----|
| P092原薬・11433843-2週間2013年5月30日 | |

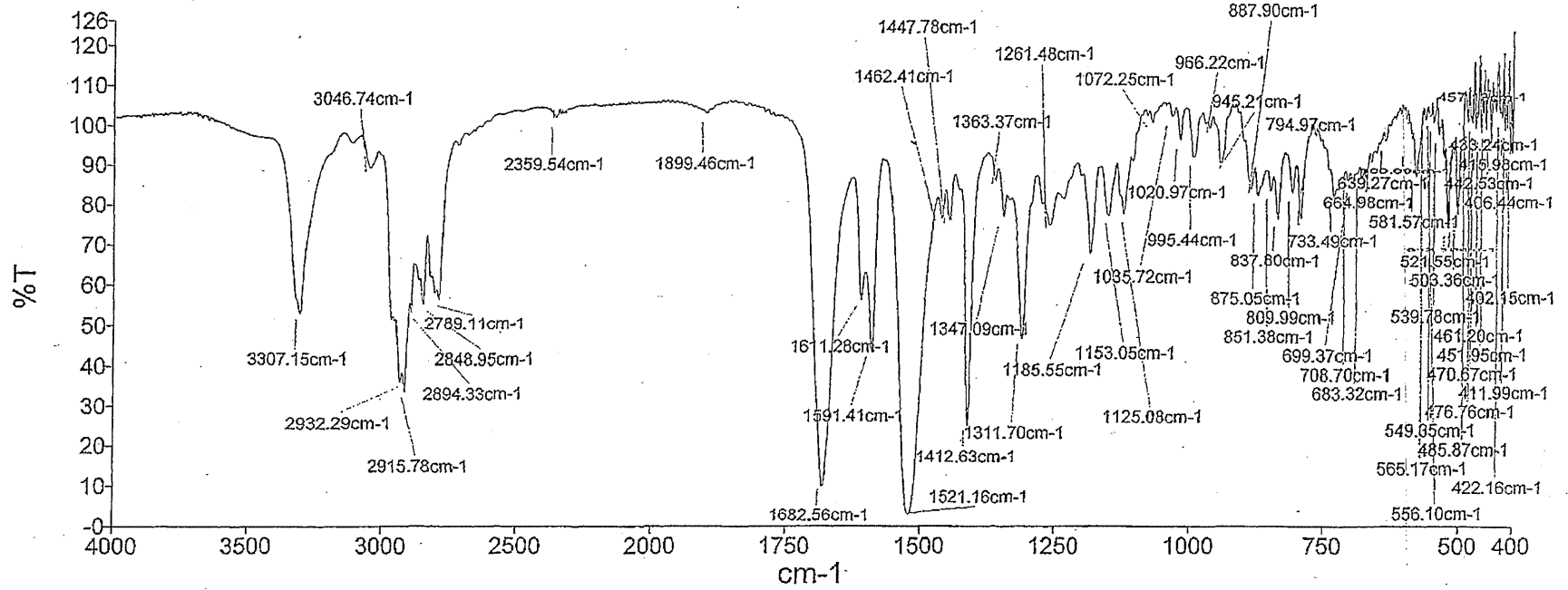
SD確認

2013.5.30
千原 忠彦



測定者
日付

Administrator
2013年6月13日 11:05



| サンプル名 | 記述 |
|-------------------------------|----|
| P092原薬・11433843-4週間2013年6月13日 | |

SD確認
2013.6.13
篠忠彦

QC 大嶋愛
2013.6.17



11433843
KGMXC-0w
1M
CDCl3/TMS 0.03%
BW
OP/ijima

Sample Name: 11433843
KGMXC-0w

Data Collected on:
Agilent-MMR-inova500
Archive directory:

Sample directory:

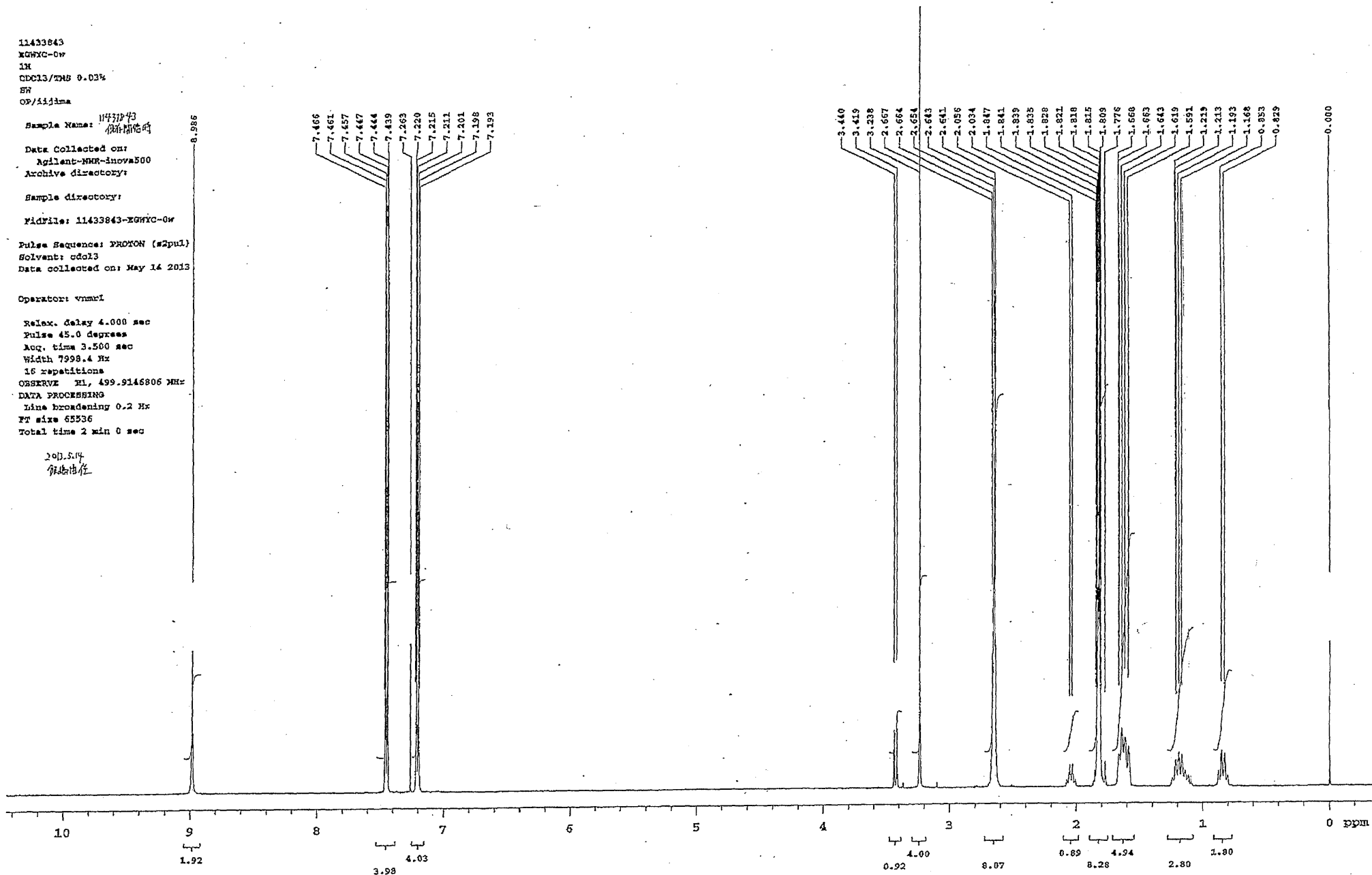
File: 11433843-KGMXC-0w

Pulse Sequence: PROTON (#2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: May 14 2013

Operator: vnmri

Relax. Delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE F1, 499.9146806 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

2013.05.14
KGMXC-0w



11433843
KGMIC-2w
1H
CDCl3/TMS 0.03%
SW
OP/lijima

Sample Name: 11433843-28

Data Collected on:
Agilent-MGR-Inova500
Archive directory:

Sample directory:

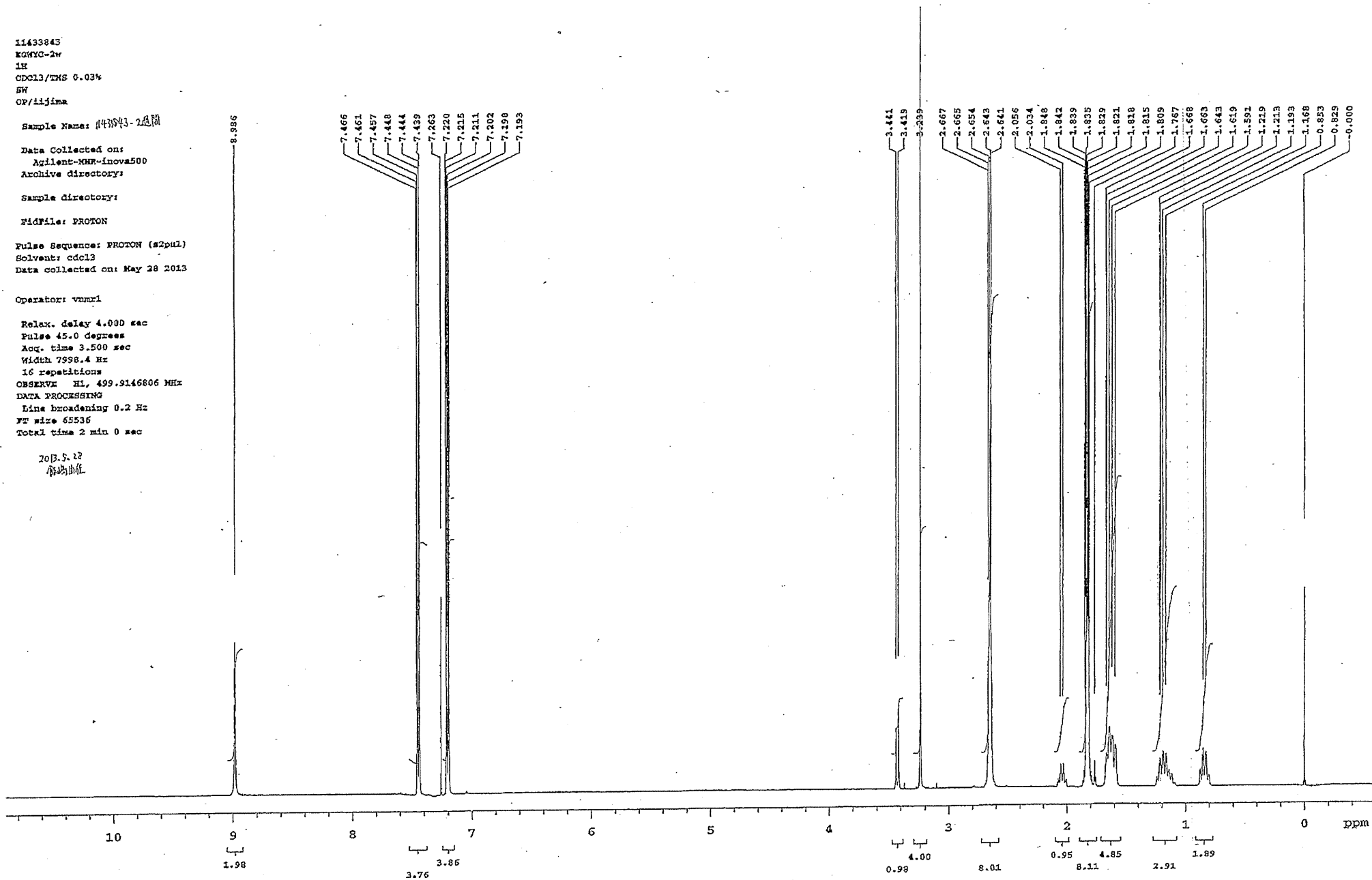
FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pu1)
Solvent: cdcl3
Data collected on: May 28 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.9146806 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

2013.5.28
陈海斌



U

11433843
EGWYC-4w
1H
CDCl3/TMS 0.03%
BW
OR/Iijima

Sample Name: EGWYC-4週間

Data Collected on:
Agilent-NMR-inova500
Archive directory:

Sample directory:

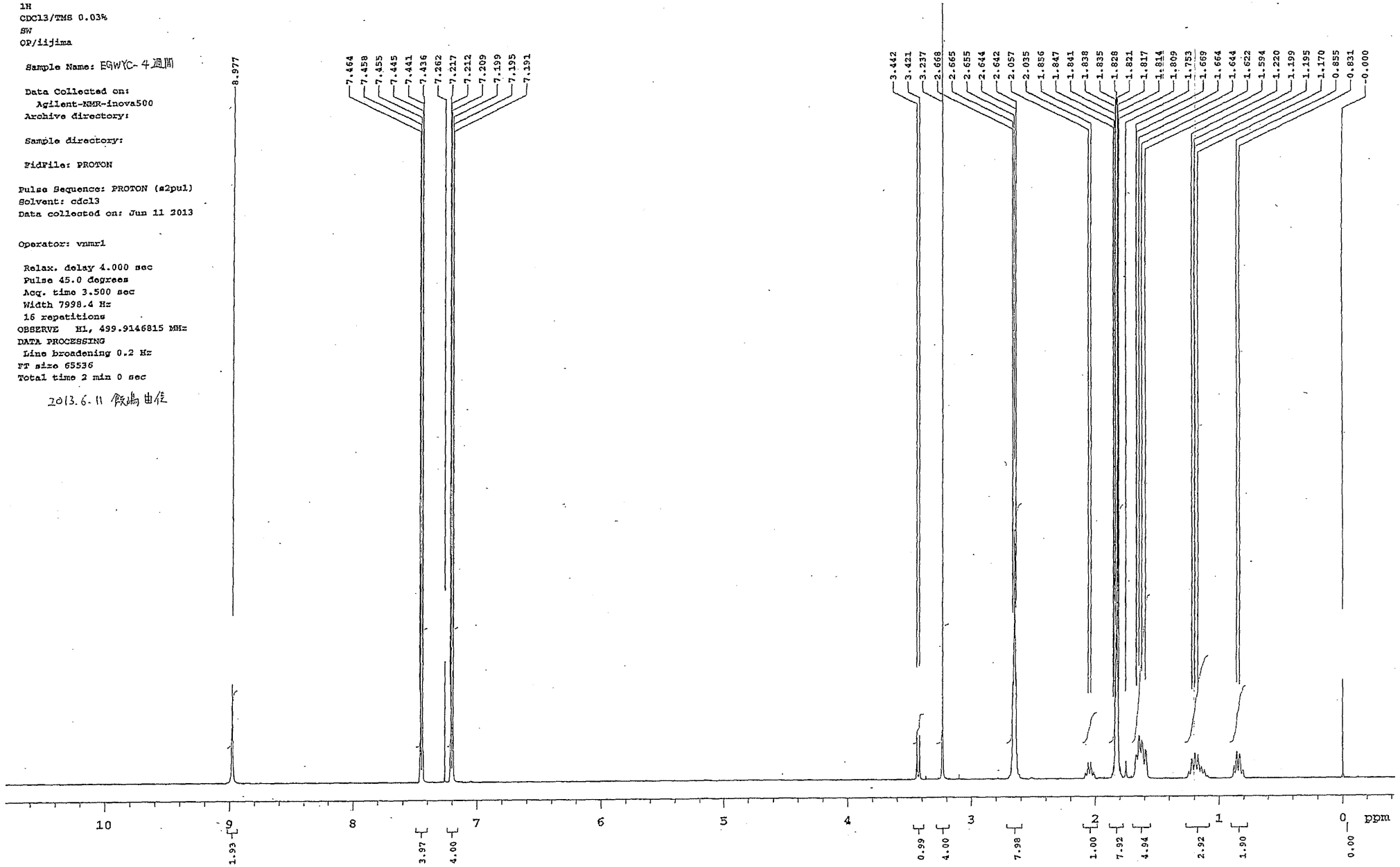
FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Jun 11 2013

Operator: vnmr1

Relax. delay 4.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.500 sec
Width 7998.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 499.9146815 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min 0 sec

2013.6.11 飯島由佳



カニクイザルを用いたプリオン感染モデルにおける P092 マレイン
酸 or コハク酸塩の薬効薬理試験プロトコル(案)

実施試験案概要

1. 表題

カニクイザルを用いたプリオン感染モデルにおける P092 マレイン酸 or コハク酸塩の薬効薬理試験

2. 試験の目的

P092 のマレイン酸又はコハク酸塩を用いて、プリオン病に対する P092 の治療効果をカニクイザルのプリオン病モデルで検討する。

3. 試験委託者

国立大学法人岐阜大学
〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1
委託責任者 桑田 一夫
TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

4. 試験受託者

5. 試験実施施設

6. 試験実施責任者

7. 試験実施期間

8. 疾患モデルの概略

BSE 感染サルの脳乳剤を用いてプリオン病感染モデルをカニクイザルで作製する。

9. 疾患モデル作成方法

9.1 被験動物

カニクイザル (Cynomolgus macaque) n= 6 匹
性別：オス
年齢：1～2 歳 (プリオン接種時)

9.2 試験群構成

| | | |
|-----|-----------|-----|
| 1 群 | コントロール群 | 2 匹 |
| 2 群 | 精神症状発現後投与 | 2 匹 |
| 3 群 | 神経症状発現後投与 | 2 匹 |

9.3 プリオンの接種方法

BSE 感染サルの脳乳剤 (BSE/JP6、classical type)、1 代継代
10%脳乳剤/PBS (w/v)、200 ul
接種方法：右側頭骸骨にドリルで穴を開け、線条体に注射する。
接種日および接種後 2 日間抗生物質投与

9.4 飼育環境

ABSL3 感染実験施設、個別アイソレーター飼育
 正面および、横のサルとのアイコンタクトは可能。
 各飼育ケージ内にコングトイ提供

10. 試験のデザイン

オープンラベル、プラセボコントロール試験

11. 投与方法・投与量・投与スケジュール

11.1 被験物質

コントロール群 ブドウ糖液（未確定）
 被験薬投与群 P092（マレイン酸塩又はコハク酸塩）
 ＊被験物質の調整方法も記載のこと

11.2 治療薬候補物質の投与時期

投与開始時期（未定）
 1 群 コントロール群 一匹は精神症状発現時期、もう一匹は神経症状発現時期
 2 群 精神症状発現時期
 3 群 神経症状発現時期

11.3 投与量

（未定）（現在、吸収と毒性を調査中）

11.4 投与間隔

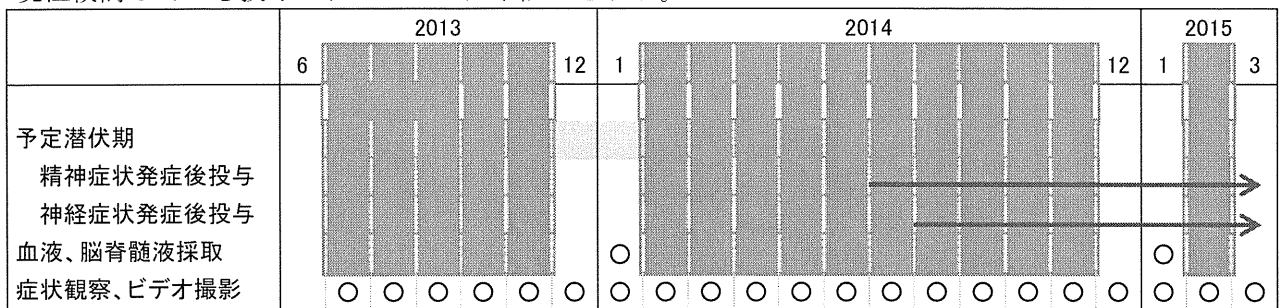
（未定）毎日一回経口投与、或いは毎週一回点滴静注

11.5 投与方法

（未定、リンゴに塗布 or 注射？）
 ↑筋注、皮下注は割と簡単にできる。静注であれば1週間に1回くらいが良い

11.6 投与スケジュール（案）

現在検討している投与スケジュールは下記のとおり。



11.7 検査・観察・評価項目及び実施時期

毎月一回、経過観察、ビデオ撮影・記録 発症後は2週に1回
3ヶ月に一度、採血（4.5ml、PBMCと血漿を保存）および脳脊髄液採取（0.5ml）
死亡時に病理検査（安楽死直後のMRI撮像可能です）
食物回収試験（FRT）による、短期記憶力の評価 トレーニング期間後2週に1回の試験

主要観察項目、及び検査項目

一般状態

体重

摂餌量

精神症状

| | |
|------------------------|--------|
| 抑うつ状態 | 有、無、不明 |
| 自傷行為 | 有、無、不明 |
| 食欲不振 | 有、無、不明 |
| あくび | 有、無、不明 |
| 驚愕反応 | 有、無、不明 |
| 不穏（特に夜間に落ち着きなくそわそわするか） | 有、無、不明 |

神経症状

| | |
|-----------------------|--------|
| 運動失調（転びやすい） | 有、無、不明 |
| 振戦（手足が震える） | 有、無、不明 |
| ミオクローヌス（四肢のびくつき） | 有、無、不明 |
| 運動麻痺 | 有、無、不明 |
| 四肢筋強剛（体のこわばり） | 有、無、不明 |
| 姿勢反射障害（転びやすい） | 有、無、不明 |
| 動作緩慢（動きがにぶいか、すくみ足がある） | 有、無、不明 |
| 痙性歩行（突っ張るような歩き方） | 有、無、不明 |
| 筋力低下 | 有、無、不明 |
| 歩行不能 | 有、無、不明 |

認知機能障害、意識障害

| | |
|-------|--------|
| 記憶力障害 | 有、無、不明 |
| 意識障害 | 有、無、不明 |

無動性無言

無言、体は動かさないが目は動いている *動けなくなったら安楽殺
無言、体は動かさない、目も動かない

脳脊髄液

14-3-3 蛋白質 増加
タウ蛋白質 増加
PMCA ←試料は研究所外に持ち出せるが、量が取れない（髄液 500ul 程度）
（実施場所の検討）
PrPSc (QUIC) ←QUIC でサルを試料を測定できるか？サンプル量が確保できるか。
（長崎大学と検討）

ADL 他

食欲不振 有、無 *食事不能時は安楽殺

12. 信頼性の保証

最終報告書

化合物（P092）の塩系結晶化試験

報告者：SSCI 研究所 芦澤 一英

期間：期間平成 25 年 4 月 30 日～平成 25 年 6 月 28 日

目次

| | 頁 |
|--|-------|
| 1. はじめに | 1 |
| 2. 塩形・結晶形の検討 | 1 |
| 3. 塩検討のための陰イオンと結晶化溶媒について | 1 |
| 4. 塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニング | 2 |
| 5. スケールアップ (10 倍スケール) 試験検討 | 4 |
| 6. 塩形・結晶形の検討結果 | 4 |
| 7. 5 種類の P092 塩の X 線回折パターン比較 | 6 |
| 8. 酢酸塩のスケールアップ再現性評価と物性評価 | 7 |
| 8-1 酢酸塩仕込み 500 mg スケールと 1 g スケール品の粉末 X 線回折パターン | 7 |
| 8-2 酢酸塩の熱分析 (DSC、TG-DTA) 測定結果 | 8 |
| 8-3 P092 酢酸塩の熱分析によるデータと $^1\text{H-NMR}$ データ | 9 |
| 9. まとめ | 10 |
| 添付資料 1 | |
| 1. 結晶写真 スケールアップ品の結晶 | 11 |
| 2. X 線回折データ | 12 |
| 2-1 ベンゼンスルホン酸塩の X 線回折の比較 | 12 |
| 2-2 マンデル酸塩の X 線回折の比較 | 12 |
| 添付資料 2 | |
| 2-1 再結晶スクリーニングの結果 | 13-17 |
| 2-2 X 線回折生データ | 18-28 |

化合物（P092）の塩系結晶化試験

SSCI 研究所 芦澤 一英

1. はじめに

東京化成工業において、P092 原薬の合成・製造のための試作検討が行われ、塩酸塩及びフリー体などの結晶化検討が実施されているが、結晶化度の高い単一の結晶形の原薬を得るまでに至っていない状況である。SSCI 研究所は、岐阜大学から化合物 P092 の塩系結晶化試験の委託を受けて、塩系・結晶形のスクリーニング及び結晶化試験を実施したので得られた結果について以下に報告する。

2. 塩系・結晶化試験

新薬の候補化合物は、塩基性あるいは酸性の官能基を持っているものが多く、溶解度をあげるため等の種々の理由により塩を選択する薬物が多く存在している。化合物 P092 は、塩基性の官能基を有する薬物であり、陰イオンとの塩を形成することが考えられる。開発する製剤の剤形（固形製剤、注射剤など）により、塩の選択をする際の観点は異なるものであるが、これまでに医薬品として上市されている種々薬物の塩として前例としての実績のある陰イオンとの塩を選択することが重要である。日本薬局方や米国薬局方などに記載されている医薬品の塩を候補とし、汎用される上位リストから順次スクリーニングを実施することとした。また、結晶化に使用する結晶化溶媒については、日米 EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されている安全性高い上位にリストされている溶媒（最も安全性の高いクラスⅢ溶媒を主体に、残留しなければ良いとされるクラスⅡ収載溶媒）から結晶化のための再結晶溶媒を選出して実験に供した。

化合物 P092 塩系・結晶化試験の検討方針として、塩としての陰イオン候補及び結晶化溶媒候補については、汎用性が高いこと及び安全性の高いものから、順次グループ化して実験を実施することを考慮し、目標とする塩・結晶が得られるまで探索することとした。

3. 塩検討のための陰イオンと結晶化溶媒について

P092 化合物の塩形検討に際しては、医薬品としての使用前例の多い塩として、強酸としては塩酸と硫酸、弱酸（有機酸）として、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、乳酸、サリチル酸、マレイン酸、マンデル酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸をスクリーニング試験のための最初の塩形検討の候補とした。

結晶化のための仕込み溶解及び結晶化溶媒（溶解溶媒及び貧溶媒）の選定については、ICH ガイドライン Q3C の残留溶媒リストに基づいて、クラスⅢ（記号は C3 と示す）並びにクラスⅡ（記号は C2 と示す）の溶媒から選定し、水、メタノール（C2）、エタノール

ール (C3)、1-プロパノール (C3)、イソプロパノール (C3)、1-ペンタノール (C3)、アセトン (C3)、アセトニトリル (C2)、テトラヒドロフラン: THF (C3) を結晶化検討用溶媒の候補とした。

4. 塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニング

塩形・結晶化のスクリーニングとして、使用する酸が溶解可能な精製水又はメタノールを用いて、図1に示すような塩の仕込み、続いて貧溶媒を添加しての冷却晶析法により結晶の析出を評価項目として結晶化スクリーニングを実施した。

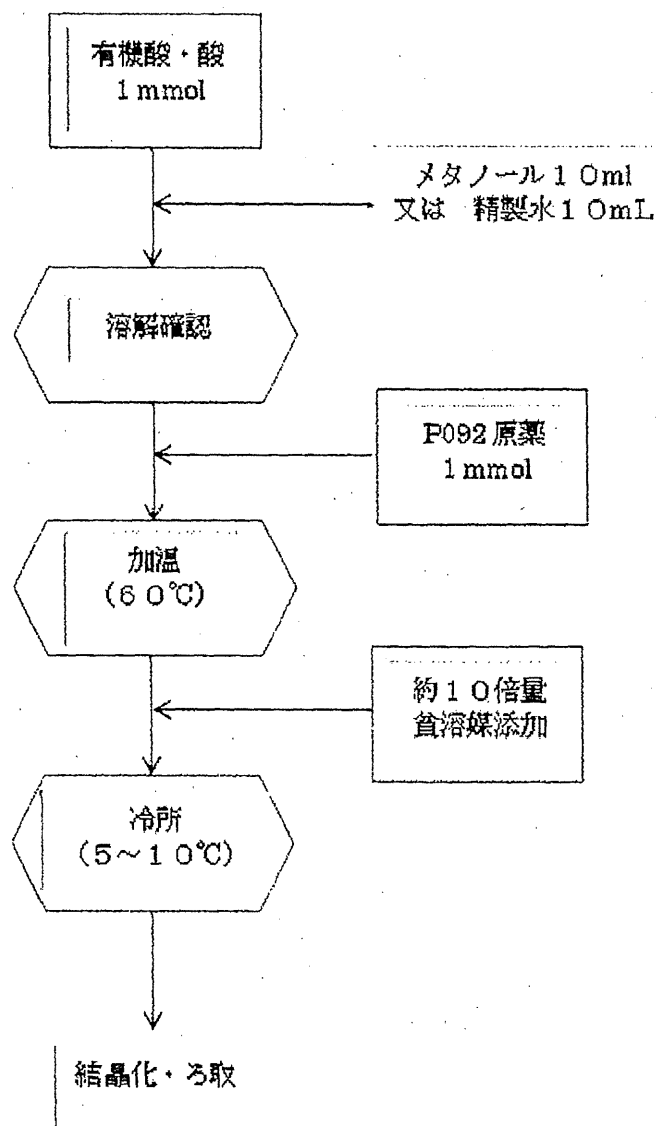


図1 冷却晶析法による塩形・結晶形のスクリーニングフローチャート

冷却晶析法による塩形・結晶形のスクリーニング結果を表1に示した。仕込み操作の方法

としては、塩形検討にリストした酸及び有機酸 1mmol (重量) を 1mL の精製水又はメタノールを加え、完溶した。次に P092 フリー体 500mg (1mmol) を加え 60℃程で加温溶解した。この溶液を 1mL ずつバイアルに分注し、結晶化溶媒検討用にリストした溶媒を約 10 倍量 (重量) になるように加え、冷所 (5~10℃) に静置保管して結晶析出 (核生成・結晶成長) 状況について肉眼にて観察した (1日~7日)。

P092 原薬の塩形の第一候補として、強酸である塩酸塩を検討してみたところ水への溶解性、メタノール、エタノール等の有機溶媒及びその混合溶媒にも良く溶けてしまうことから、結晶化を起こさないため、強酸との塩は溶解性には優れるものの塩として得ることの難度は極めて高く、結晶化検討には例えば凍結乾燥法などの特別な方法を駆使して検討を進めなければならないと判断された。硫酸塩についても強酸であることから同様の結果と判断された。

リン酸及び酒石酸は、1mmol 加えると、P092 を加温しても溶解しなかった。1mmol を半分の 0.5mmol に変えると溶解した。下記に示すデータのリン酸及び酒石酸は、0.5mmol で行った結果である。

表 1 には、結晶化検討の開始から一週間ほど、結晶生成についての観察を行った結果を示した。塩と溶媒との組み合わせにより結晶を確認 (○) した。また、沈殿生成はあるものの、沈殿物が微量または飴様状態 (▲) のものは良好な結晶化条件を示すものではないと判断した。また、一週間ほど静置した状態で変化していないものは、一週間以降に結晶生成の可能性はあるものの、結晶は析出していないものと判断した。

また、精製水で溶解を試みたところ、サリチル酸は精製水に溶解しなかった。P092 を加え、60℃に加温するとフマル酸のみ溶解した。溶解したフマル酸でも、結晶を確認できた溶媒は、アセトンのみで他の溶媒では結晶を確認できなかった。そのことから、精製水で溶解させる方法は、この試験に向かないと判断した。

表 1 塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニング

| 酸 | 溶媒(クラス) | | | | | | | |
|--------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| | 1 メタノール C2 | 2 エタノール C3 | 3 1-プロパノール C3 | 4 イソプロパノール C3 | 5 1-ペンタノール C3 | 6 アセトン C3 | 7 アセトニトリル C2 | 8 THF C3 |
| 1 塩酸 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 2 硫酸 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 3 リン酸 | × | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 4 クエン酸 | × | ▲ | ▲ | ○ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 5 リンゴ酸 | × | × | × | ▲ | ▲ | ▲ | ○ | × |
| 6 コハク酸 | × | × | × | × | × | × | ○ | × |
| 7 酒石酸 | × | ▲ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ○ |
| 8 酢酸 | × | × | × | ○ | × | × | ○ | × |
| 9 乳酸 | × | × | × | ○ | × | × | ○ | × |
| 10 サリチル酸 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 11 マレイン酸 | × | × | × | × | × | × | × | × |
| 12 マンデル酸 | × | ○ | × | × | × | ○ | ○ | × |
| 13 フマル酸 | × | × | × | ▲ | × | ○ | × | × |
| 14 ペンゼンスルホン酸 | × | × | × | ○ | × | ○ | × | ○ |

○ : 結晶確認、▲ : 沈殿生成、× : 変化なし

5. スケールアップ (10倍スケール) 試験検討

表1のP092の塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニングで得られた結果から、比較的に良好な結晶化状態にあるもの(酸と有機溶媒の組み合わせ)を選定し、10倍にスケールを上げて結晶化試験(◎)を10倍スケールで追試した。方法としては、表2に◎で示した有機酸1mmol又は0.5mmol(重量)に10mLのメタノールを加え完溶させた。P092フリー体原薬約500mgを秤取し、60℃程で加温溶解し、完溶した溶液に、表2の組み合わせの貧溶媒を10倍量(重量)になるように加えた。また、結晶製造をより確実なものにするために、表1の結晶化スクリーニングで得られた結晶を種結晶として添加し、冷所(5~10℃)に静置保管して結晶成長状況を肉眼にて観察した。結晶化検討の結果を表2に示した。

表2 スケールアップ(10倍スケール)試験

| 酸 | 溶媒(クラス) | 1 2 3 4 5 6 7 8 | | | | | | | |
|----|-----------|-----------------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|---------------|-----------|
| | | メタノール C2 | エタノール C3 | 1-プロパノール C3 | イソプロパノール C3 | 1-ペンタノール C3 | アセトン C3 | アセトニトリル C2 | THF C3 |
| 1 | 塩酸 | | | | | | | | |
| 2 | リン酸 | | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 3 | クエン酸 | | ▲ | ▲ | ○ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 4 | リンゴ酸 | | | | ▲ | ▲ | | ○ | |
| 5 | コハク酸 | | | | | | ◎ | | |
| 6 | 酒石酸 | | ▲ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ◎ |
| 7 | 酢酸 | | | | ○ | | ◎ | | |
| 8 | 乳酸 | | | | ○ | | ○ | | |
| 9 | サリチル酸 | | | | | | | | |
| 10 | マレイン酸 | | | | | | | | |
| 11 | マンデル酸 | | ○ | | | | | ◎ | |
| 12 | フマル酸 | | | | ◎ | | ◎ | | |
| 13 | ベンゼンスルホン酸 | | | | ◎ | | ◎ | ◎ | ◎ |

◎ : 10倍スケールで追試、○ : 結晶確認、▲ : 沈殿生成

6. 塩形・結晶形の検討結果

塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニングにより、表2に示したスケールアップ条件(10倍)の結晶化試験(フリー体量として約500mg仕込)において、スクリーニングの結果をほぼ再現するデータが得られた。スクリーニングで得られた組み合わせの中で、P092酒石酸塩をTHFにて貧溶媒による冷却晶析を試みたところ10倍量では飽和してしまいX線回折データは非晶質パターンを示し、酒石酸についてはスケールアップ条件下においては結晶が得られなかった。

表3に、フリー体500mg仕込みに対する塩結晶の収量(重量)を示した。貧溶媒としてアセトニトリルを使用した酢酸塩の場合522.8mg(100%近い収率)が得られた。同様にアセトニトリルを貧溶媒としたコハク酸塩では427.8mg(約75%収量)、マンデル酸塩では327.9mg、アセトンを貧溶媒として使用した場合にフマル酸塩として346.2mg、ベンゼンスルホン酸塩では327.3mgが得られた。イソプロパノールを貧溶媒として用いた場合には、フマル酸塩として271.4mg、ベンゼンスルホン酸塩として262.0mgであった。ベンゼンス

ルホン酸塩は THF を貧溶媒として用いた場合においても 342.7mg が得られている。

再結晶による結晶化収率については、酢酸塩が 100% 近い高収率が得られ、溶媒中の結晶状態についても、凝集性が少なく、再結晶化した結晶をろ取するなどの操作を実施しやすいと思われるような物性の結晶であると判断した。その他、アセトニトリルを貧溶媒として、再結晶を実施したコハク酸塩及びマンデル酸塩についても物性的には操作性が比較的良く、ろ取などの操作において取り扱いやすい結晶であると思われた。アセトンを用いた場合のフマル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩については、微細結晶であり、取り扱いについての操作方法については、工夫を必要とするように思われた。イソプロパノールを貧溶媒として使用した場合のマンデル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩については、乾きが悪く、非常に乾燥に時間が掛かるとともに、密度が低く取り扱い操作が難しい物性であり、ろ取等の操作方法についての工夫が必要になると思われた。

表 3 スケールアップ (10 倍スケール) 試験結果 (収量記載)

| 酸 | 溶媒(クラス) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|-----------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|------------|---------------|-----------|
| | | メタノール C2 | エタノール C3 | 1-プロパノール C3 | イソプロパノール C3 | 1-ペンタノール C3 | アセトン C3 | アセトニトリル C2 | THF C3 |
| 1 | 塩酸 | | | | | | | | |
| 2 | 硫酸 | | | | | | | | |
| 3 | リン酸 | | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 4 | クエン酸 | | ▲ | ▲ | ○ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ |
| 5 | リンゴ酸 | | | | ▲ | ▲ | ▲ | ○ | |
| 6 | コハク酸 | | | | | | | 427.8mg | |
| 7 | 酒石酸 | | ▲ | ○ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | 鉛状 |
| 8 | 酢酸 | | | | ○ | | | 522.8mg | |
| 9 | 乳酸 | | | | ○ | | | ○ | |
| 10 | サリチル酸 | | | | | | | | |
| 11 | マレイン酸 | | | | | | | | |
| 12 | マンデル酸 | | ○ | | 271.4mg | | | 327.9mg | |
| 13 | フマル酸 | | | | ▲ | | 346.2mg | | |
| 14 | ベンゼンスルホン酸 | | | | 262.0mg | | 327.3mg | | 342.74mg |

○ : 結晶確認、▲ : 沈殿生成

7. 5種類のP092塩の粉末X線回折パターン比較

P092原薬については、塩形・結晶化のための貧溶媒による結晶化スクリーニングにより5種類の塩の結晶が確認された。酢酸塩とコハク酸塩は、アセトニトリルを貧溶媒として用いて調製された。マンデル酸塩は、アセトニトリルまたはイソプロパノールを貧溶媒として用いて調製され、得られた結晶のX線回折パターンが異なることから結晶多形であると推察された。また、フマル酸塩はアセトンを用いて調製された。ベンゼンスルホン酸塩は、貧溶媒としてアセトンまたはイソプロパノールまたはTHFを用いて調製された。

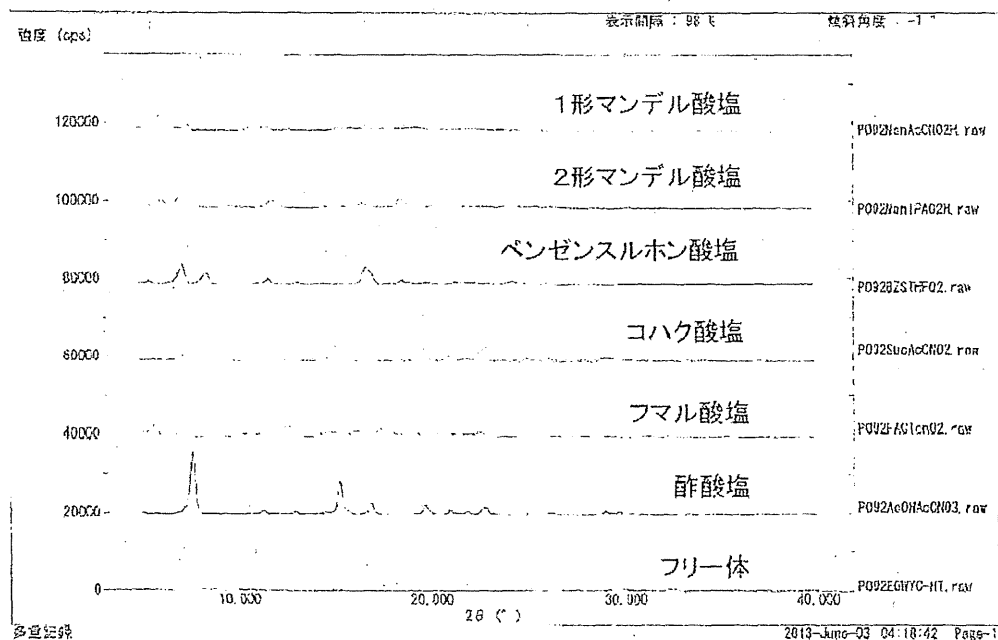


図2 5種類のP092塩とフリー体の粉末X線回折パターンの比較

8. 酢酸塩のスケールアップ再現性評価と物性評価

P092 酢酸塩については、図 3 に示すように本試験検討の目的である結晶化度の高い単一の結晶形の原薬が得られること、また再結晶操作のし易さと収率が良いことなど晶析操作の観点から、開発候補基本形（塩・結晶形）の有力候補であると推察された。

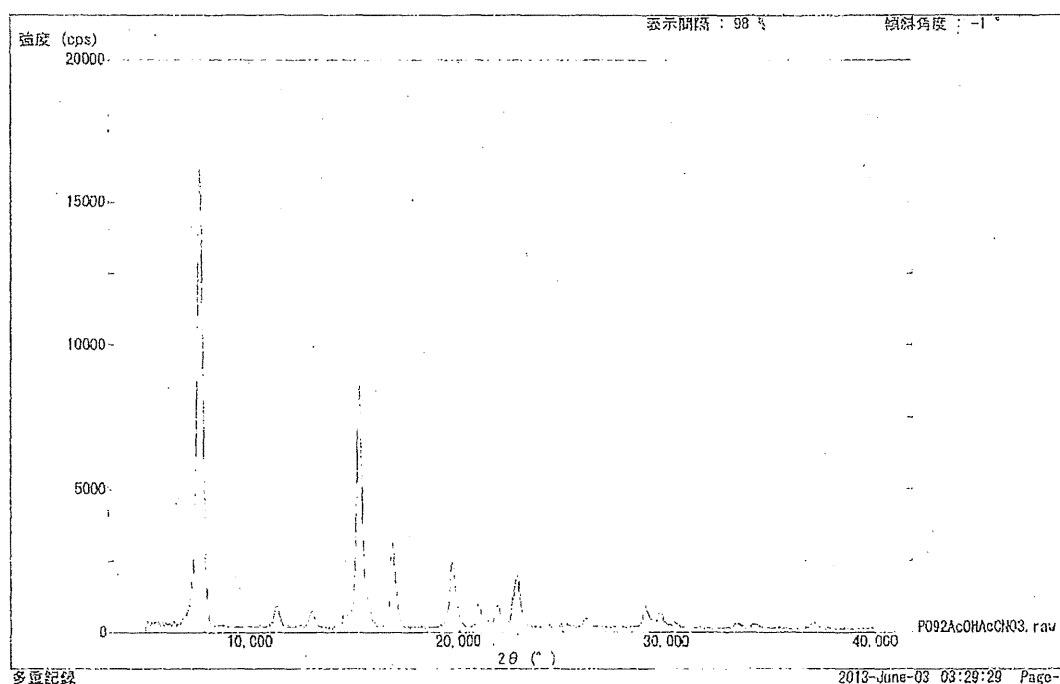


図 3 P092 酢酸塩の粉末 X 線回折パターン

8.1 酢酸塩仕込み 500mg スケールと 1g スケール品の粉末 X 線回折パターン比較

フリー体仕込み量として 1g スケールで結晶化の再現性を確認した。500mg スケールと 1g スケールでの再結晶による酢酸塩の調製結果についての粉末 X 線回折パターンの比較を図 4 に示した。1g スケールでの実験は、夕方に再結晶化の仕込みを行い、種結晶を加えて、翌朝まで冷所で静置保存したものを翌朝に、アセトニトリルを 40 倍量まで追加しながら氷浴下にて 2 時間ほど攪拌操作したものをろ取することにより、1g の再結晶品が得られた。