

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5855230号
(P5855230)

(45) 発行日 平成28年2月9日(2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日(2015.12.18)

(51) Int. Cl.		F 1
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20

請求項の数 15 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-506709 (P2014-506709)
(86) (22) 出願日	平成23年4月26日 (2011.4.26)
(65) 公表番号	特表2014-512395 (P2014-512395A)
(43) 公表日	平成26年5月22日 (2014.5.22)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2011/073297
(87) 国際公開番号	W02012/145893
(87) 国際公開日	平成24年11月1日 (2012.11.1)
審査請求日	平成26年1月28日 (2014.1.28)

(73) 特許権者	511259692 イノファーマックス インコーポレイテッド 台湾 11492 タイペイ ネイフー ディストリクト リュエイグアン ロード レーン 478 9階 ナンバー 22
(74) 代理人	100106002 弁理士 正林 真之
(74) 代理人	100120891 弁理士 林 一好
(72) 発明者	ハオ ウエイフア 台湾 11492 タイペイ シティ ネ イフー ディストリクト リュエイグアン ロード レーン 478 9階 ナンバ ー 22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エンタカポン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エンタカポンまたはその薬学的に許容される塩、PVP K30、及びSDSを含み、そのうち、エンタカポン、PVP K30、及びSDSが1:0.05~0.6:0.06~0.1の重量比で含有され、前記組成物の溶解率が88%超であることを特徴とする、エンタカポン組成物。

【請求項 2】

前記エンタカポン、PVP K30、及びSDSが、1:0.05~0.2:0.06の重量比で含有されることを特徴とする、請求項1に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 3】

前記エンタカポン、PVP K30、及びSDSが、1:0.2:0.06の重量比で含有されることを特徴とする、請求項2に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 4】

前記溶解率が90%超であることを特徴とする、請求項1に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 5】

前記溶解率が95%超であることを特徴とする、請求項4に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 6】

さらに少なくとも1つの賦形剤を含み、前記賦形剤が、ポビドン、クロスポビドン、炭

10

20

水化物、クロスカルメロースナトリウム、またはそれらの組み合わせから選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 7】

前記炭水化物が、結晶セルロース (MCC)、マンニトール、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、ラクトースから選択されることを特徴とする、請求項 6 に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 8】

さらに MCC およびマンニトールを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 9】

前記エンタカポン組成物が、

(i) エンタカポンを 200 mg、PVP K30 を 10 mg、SDS を 12 mg、MCC を 0.5 mg、およびマンニトールを 168 mg 含む組成物、

(ii) エンタカポンを 200 mg、PVP K30 を 20 mg、SDS を 12 mg、MCC を 0.5 mg、およびマンニトールを 168 mg 含む組成物、

(iii) エンタカポンを 200 mg、PVP K30 を 40 mg、SDS を 12 mg、MCC を 0.5 mg、およびマンニトールを 168 mg 含む組成物、および

(iv) エンタカポンを 200 mg、PVP K30 を 120 mg、SDS を 20 mg、MCC を 0.5 mg、およびマンニトールを 168 mg 含む組成物

からなる群から選択される、請求項 1 に記載のエンタカポン組成物。

【請求項 10】

請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載のエンタカポン組成物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物がパーキンソン病の治療用であることを特徴とする、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記医薬組成物がさらに、レボドパとベンセラジド、またはレボドパとカルビドパを含むことを特徴とする、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

医薬組成物を製造するための請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載のエンタカポン組成物の使用。

【請求項 14】

前記医薬組成物がパーキンソン病の治療用であることを特徴とする、請求項 13 に記載のエンタカポン組成物の使用。

【請求項 15】

前記医薬組成物がさらに、レボドパとベンセラジド、またはレボドパとカルビドパを含むことを特徴とする、請求項 13 に記載のエンタカポン組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エンタカポン、PVP K30、SDS を含むエンタカポン (entacapon) 組成物に関する。さらに、本発明は前記エンタカポン組成物を調製する方法、及び前記エンタカポン組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

(E)-2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジエチル-2-プロペンアミドとしても知られるエンタカポンは、現在パーキンソン病の治療薬として知られている。

【0003】

10

20

30

40

50

エンタカポンは溶解率とバイオアベイラビリティがともに低いため、現在知られているエンタカポン組成物はほとんどが粉碎または破砕によってより小さいサイズの顆粒とすることでその溶解率とバイオアベイラビリティを高めようとしている。例えば、特許文献1は、エンタカポン顆粒の90%が40 μm未満の粒子サイズになっており、一方特許文献2はエンタカポン顆粒と糖アルコールが微細化プロセスを経て粒子サイズが30 μm未満になるようにしている。

【0004】

しかしながら、粉碎や微細化の技術は通常高熱を生成するため、薬剤に劣化を引き起こす。さらに、これらの技術は低い生産性や高いコストなどの問題もある。したがって、業界で解決が待たれる問題は、粉碎、破砕、微細化などの技術を使用することなく、高溶解率または高バイオアベイラビリティの特質を備えたエンタカポン組成物をどのように調製するかということであるかということである。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願公開第2010/0104634(A1)号明細書

【特許文献2】国際公開第2009/098661(A1)号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

20

前述の問題を解決するため、本発明の発明者は粉碎、破砕、または微細化などの技術を使用することなくエンタカポンの溶解率を高めると同時に、生産性を向上し、プロセスを簡素化することで製造コストを抑制できる、改善されたプロセスを開発するに至った。

【0007】

本発明の目的は、エンタカポンまたはその薬学的に許容される塩、PVP K30（ポリビニルピロリドンK30）、SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、エンタカポン組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上述の目的を達成するため、本発明は、エンタカポンまたはその薬学的に許容される塩、PVP K30及びSDSを含み、そのうちエンタカポン、PVP K30及びSDSが1:0.05~0.6:0.06~0.1の重量比で含有され、前記組成物の溶解率が88%を超えることを特徴とする、エンタカポン組成物を提供する。

30

【0009】

本発明の好ましい実施例において、前記エンタカポン組成物、エンタカポン、PVP K30、SDSは、1:0.05~0.2:0.06の重量比で含有され、より好ましくは、1:0.2:0.06の重量比で含有される。

【0010】

本発明の好ましい実施例において、前記エンタカポン組成物は溶解率が90%を超え、より好ましくは、溶解率が95%を超える。

40

【0011】

本発明の好ましい実施例において、前記エンタカポン組成物はさらに少なくとも1つの賦形剤を含み、前記賦形剤はポビドン、クロスポビドン、炭水化物、クロスカルメロースナトリウム、またはそれらの組み合わせから選択される。前記炭水化物は、例えば、結晶セルロース(MCC)、マンニトール、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、ラクトースから選択することができる。

【0012】

本発明はまた、上述のエンタカポン組成物を調製する方法も提供し、前記方法が、
(a)エンタカポンまたはその薬学的に許容される塩、PVP K30、及びSDSを混合し、そのうちエンタカポン、PVP K30、及びSDSが1:0.05~0.6:

50

0.06 ~ 0.1の重量比で含有される工程と、

(b)メッシュサイズが180 μmより小さく、より好ましくは150 μmより小さいふるいを使用して工程(a)で得られた混合物を篩う工程と、

(c)工程(b)で得られた前記混合物を顆粒化して顆粒を得る工程と、

(d)工程(c)で得られた前記顆粒を水分含量が1% ~ 3%になるまで乾燥させ、前記エンタカボン組成物を得る工程と、

を含み、前記方法に前記エンタカボンまたはその薬学的に許容される塩、PVP K30、及びSDSの混合物の粒子サイズを30 μm未満にするための前記混合物のいかなる粉碎、破碎、または微細化の工程も含まれないことを特徴とする。

【0013】

本発明の好ましい実施例において、前記方法の工程(a)で、エンタカボン、PVP K30、及びSDSは、1:0.05 ~ 0.2:0.06の重量比で含有され、より好ましくは、1:0.2:0.06で含有される。

【0014】

本発明の好ましい実施例において、前記方法の工程(c)で、前記顆粒化の工程は湿式造粒である。

【0015】

本発明の好ましい実施例において、前記方法には前記エンタカボン、PVP K30、及びSDSの混合物の粒子サイズを40 μm未満にするための前記混合物のいかなる粉碎、破碎、または微細化の工程も含まれない。

【0016】

本発明の好ましい実施例において、前記方法の工程(a)はさらに少なくとも1つの賦形剤を含み、前記賦形剤がポビドン、クロスポビドン、炭水化物、クロスカルメロースナトリウム、またはそれらの組み合わせから選択される。前記炭水化物は、例えば、結晶セルロース、マンニトール、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デンプン、ラクトースから選択することができる。

【0017】

本発明はさらに、前記エンタカボン組成物を含む医薬組成物、好ましくはパーキンソン病の治療用医薬組成物を提供する。

【0018】

本発明の好ましい実施例において、前記医薬組成物はさらにレボドパとベンセラジド、またはレボドパとカルビドパを含む。

【0019】

本発明はさらに、医薬組成物を調製するための前記エンタカボン組成物の使用、好ましくは、パーキンソン病の治療用医薬組成物を調製するための前記エンタカボン組成物の使用を提供する。

【0020】

本発明の好ましい実施例において、前記使用における前記医薬組成物はさらにレボドパとベンセラジド、またはレボドパとカルビドパを含む。

【発明の効果】

【0021】

上述に鑑み、本発明の前記エンタカボン組成物は、粉碎、破碎、または微細化などの技術を使用することなくエンタカボンの溶解率を88%超に高めることができる。既知の方法と比較して、本発明は粉碎に関連する工程を排除することで方法を簡素化できるだけでなく、粉碎関連の工程で生じる高温によって引き起こされるエンタカボン劣化のリスクを回避することもできる。また本発明は、生産性を高め、コストを抑制することもできる。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下の実施例は本発明の最良の実施例を単に例示したものであり、本発明の範囲を限定しない。本発明の開示に基づき、当業者が本発明の要旨を逸脱することなく変更や修正を

10

20

30

40

50

適宜行うことが可能であろう。

【実施例】

【0023】

まず、以下の表1に示す組成物の割合に従い、エンタカポン組成物の顆粒1から6が調製された。

【0024】

MCC、SDS、PVP K30、マンニトール、エンタカポンが順に加えられ、5分間混合された。続いてこの混合物が150 μ mメッシュサイズ(100メッシュ)のふるいで篩いかけられた。篩った粉末が製粒機に投入され、純水が吹きかけられ、顆粒化された。得られた顆粒は水分含量が1%~3%になるまで50の乾燥オープンに入れられ、その後カプセルに包装されるか、錠剤にプレスされ、エンタカポン組成物1から6が取得された。

【0025】

【表1】

	エンタカポン (mg)	PVP K30 (mg)	SDS (mg)	MCC (mg)	マンニトール (mg)
組成物1	200	0	0	0.5	168
組成物2	200	10	12	0.5	168
組成物3	200	8	8	0.5	168
組成物4	200	20	12	0.5	168
組成物5	200	40	12	0.5	168
組成物6	200	120	20	0.5	168

【0026】

FDAウェブサイト(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_Search_Results_Dissolutions.cfm)で提供されている溶解法データベース(Dissolution Methods Database)を検索することで得られたエンタカポンの薬剤溶解方法に従い、溶解試験が実施された。溶解試験はUSP標準パドル型攪拌装置を回転速度50rpmで使用して実施された。使用された溶媒はpH5.5のリン酸緩衝液900mLであり、試験時間は120分間であった。その後得られた溶液がHPLCで分析され、得られた溶解率を以下の表2に示す。

【0027】

【表2】

	エンタカポン組成物			溶解率 (%)
	エンタカポン (mg)	PVP K30 (mg)	SDS (mg)	
組成物1	200	0	0	81.15
組成物2	200	10	12	91.78
組成物3	200	8	8	83.20
組成物4	200	20	12	93.72
組成物5	200	40	12	95.98
組成物6	200	120	20	88.93

【0028】

上述に鑑み、エンタカポン自体の溶解率は約81.15%であった。エンタカポン、PVP K30、SDSの重量比が1:0.05~0.6:0.06~0.1のとき、得られたエンタカポン組成物の溶解率は大幅に増加して88%超に達した。エンタカポン、PVP K30、SDSの重量比が1:0.05~0.2:0.06のとき、得られたエンタカポン組成物の溶解率は90%超にも達することができる。最後に、エンタカポン、P

V P K 3 0、S D Sの重量比が1 : 0 . 2 : 0 . 0 6のとき、溶解率は9 5 % 超に達することができる。

【 0 0 2 9 】

したがって、粉碎、破碎、微細化などの技術を使用することなく上述の比率を採用して得られたエンタカポン組成物は、高い溶解率とプロセスの簡素化という利点を提供できるのみならず、粉碎中に生成される高熱に起因するエンタカポンの劣化の懸念を回避することもできる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16

(72)発明者 ワン ジョン - ジン
台湾 11492 タイペイ シティ ネイフー ディストリクト リュエイグアン ロード レ
ーン 478 9階 ナンバー 22

(72)発明者 チェン フィ - ユン
台湾 11492 タイペイ シティ ネイフー ディストリクト リュエイグアン ロード レ
ーン 478 9階 ナンバー 22

審査官 加藤 文彦

(56)参考文献 特表2008-542434(JP,A)
国際公開第2002/043704(WO,A1)
特開2010-077147(JP,A)
法 化図陽一 Youichi Hokezu, COMT阻害薬 - 概要, 薬理作用, 用法・用量, 有用性, 副
作用とその対策 - COMT inhibitors-overview, pharmacokinetics, dosage regimen, effica
cy, adverse events and its strategy-, 日本臨床 (増刊) パーキンソン病, 2009年 6月
28日, 第67巻

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 2 7 7
A 6 1 K 3 1 / 1 6 5
A 6 1 K 3 1 / 1 9 8
A 6 1 K 4 7 / 1 0
A 6 1 K 4 7 / 2 0
A 6 1 K 4 7 / 2 6
A 6 1 K 4 7 / 3 2
A 6 1 K 4 7 / 3 6
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 P 2 5 / 1 6
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)