

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7012725号

(P7012725)

(45)発行日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(24)登録日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 67/52 (2006.01)

C 0 7 C 67/52

C 0 7 C 69/157(2006.01)

C 0 7 C 69/157

C 0 7 C 227/42 (2006.01)

C 0 7 C 227/42

C 0 7 C 229/08 (2006.01)

C 0 7 C 229/08

C 0 7 C 229/26 (2006.01)

C 0 7 C 229/26

請求項の数 19 (全17頁)

(21)出願番号 特願2019-533172(P2019-533172)

(86)(22)出願日 平成29年12月22日(2017.12.22)

(65)公表番号 特表2020-514261(P2020-514261
A)

(43)公表日 令和2年5月21日(2020.5.21)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/084369

(87)国際公開番号 WO2018/115434

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年12月9日(2020.12.9)

(31)優先権主張番号 16206723.5

(32)優先日 平成28年12月23日(2016.12.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

早期審査対象出願

(73)特許権者 520395330

アスピエアー ゲーエムベアー

ドイツ連邦共和国 3 5 2 8 5 ゲミュン

デン ヴォーレアー シュトラッセ 3 7

(74)代理人 100133503

弁理士 関口 一哉

(72)発明者 ノッカー, カールハインツ

ドイツ連邦共和国 3 5 4 4 7 ライスキ

ルヒエン シュールシュトラッセ 6 アー

(72)発明者 ツーゼ, ラルフ

ドイツ連邦共和国 1 2 2 7 9 ベルリン

ニコラウス・パーレス ヴェーク 6 0

(72)発明者 オストロフスキー, ドゥミトロ

ドイツ連邦共和国 1 4 9 4 3 ルッケン

バルデ ヴァイヒプフルシュトラッセ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アセチルサリチル酸リジン・グリシン粒子の改良された合成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a) アセチルサリチル酸のエタノール溶液を準備するステップと、
 b) リジンの水溶液を準備するステップと、
 c) ステップa)の溶液とステップb)の溶液とを合わせて混合物を形成するステップと、
 d) 任意選択で前記混合物を攪拌するステップと、
 e) 前記混合物にアセトンを追加するステップと、
 f) 前記混合物をインキュベートして、アセチルサリチル酸リシネート生成物を形成させるステップと、
 g) 前記アセチルサリチル酸リシネート生成物を単離するステップと、
 h) 再結晶化グリシンを準備するステップであって、グリシンは、以下のステップ、
 h1) 水にグリシンを溶解するステップ、
 h2) アセトンを前記グリシンの溶液に添加するステップ、
 h3) 沈殿物が得られるまで、ステップh2で得られた混合物を攪拌するステップ、
 により再結晶化がなされる、ステップと、
 i) ステップh)の再結晶化グリシンをステップg)のアセチルサリチル酸リシネート生成物と合わせて、アセチルサリチル酸リジン・グリシン(LASAG)粒子を得るステップと、
 を備え、
 アセチルサリチル酸を、リジンに比べて過剰に使用し、かつ、種結晶をアセチルサリチル

酸とリジンを含む混合物に添加しない、アセチルサリチル酸リジン・グリシン粒子の製造方法。

【請求項 2】

ステップ i) で得られる粒子が、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 未満の中央粒径を有し、かつ、ステップ i) で得られる粒子の少なくとも 90% が、 $110\text{ }\mu\text{m}$ 未満の粒径を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

少なくとも、方法のステップ c) からステップ f)、および/または、ステップ h) 並びにステップ i) が、室温以下において実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

インキュベーションのステップ f) が、10 以下において実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ g) における単離が、濾過により実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ g) における単離が、遠心分離により実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

ステップ a) において準備されるアセチルサリチル酸の溶液が、8 ~ 12% (w/v) のアセチルサリチル酸で構成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ a) において準備されるアセチルサリチル酸の溶液が、9 ~ 10% (w/v) のアセチルサリチル酸で構成される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ b) において準備されるリジンの水溶液が、30 ~ 35% (w/v) のリジンで構成される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ b) において準備されるリジンの水溶液が、溶解したグリシンをさらに含み、かつ前記溶液中の前記グリシンの濃度が 2 ~ 20% (w/v) であってもよい、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ b) において準備されるリジンの水溶液がリジン-水和物から調整されたものである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

アセチルサリチル酸とリジンが、1:0.9 のモル比で、または、1:0.95 のモル比で使用される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ g) 単離された生成物を洗浄するステップ、
をさらに備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記洗浄するステップが、生成物をアセトンで洗浄することを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

無菌条件下で実行される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

非無菌条件下で実行され、かつ、さらなるステップ、
j) 照射により生成物を滅菌すること、
を備える、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の方法により得られた、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満の中央粒径を有するアセチルサリチル酸リジン・グリシン粒子。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

80 μm 未満の中央粒径を有する、請求項 17 に記載のアセチルサリチル酸リジン・グリシン粒子。

【請求項 19】

50 μm 未満の中央粒径を有する、請求項 17 に記載のアセチルサリチル酸リジン・グリシン粒子。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アスピリンの商品名で公知のアセチルサリチル酸は、100年以上にわたって治療に使用されてきた。具体的には、o - アセチルサリチル酸は、鎮痛剤、解熱剤、または、抗リウマチ薬として、ならびに関節炎、神経痛または筋肉痛において非ステロイド性抗炎症剤として広く用いられている。

10

【0002】

残念なことに、アセチルサリチル酸は、水への溶解度に限界を有し、その吸収速度を制限し、この吸収速度の制限により適用形態の可能性がせめられている。アセチルサリチル酸のいくつかの塩が、吸収速度の著しい上昇を示すことが見出された。具体的には、アセチルサリチル酸と塩基性アミノ酸、特にリジンとの塩が吸収速度の高度の上昇を示す。

【0003】

したがって、このような状況において、通常使用されるアセチルサリチル酸の塩は、アセチルサリチル酸リシネート（アセチルサリチル酸リジンとも呼ばれる）である。この塩は、60年以上にわたって公知である。この塩は、複数の医薬組成物および医薬品用途において利用されてきた。アセチルサリチル酸リシネートの利点は、経口適用における高い薬物耐性であり、またアセチルサリチル酸単体に比べて、血中レベルの上昇速度がより大きいことである。

20

【0004】

さらなる重要な塩は、アセチルサリチル酸リジン・グリシン（LASAG、すなわち、D、L - アセチルサリチル酸リジン・グリシンとも呼ばれる）であり、さらなる有益な特性を示す。LASAGの粒径を制御することにより、溶出速度（溶出率とも呼ばれる）のような重要なパラメータを制御することができる。

30

【0005】

アセチルサリチル酸リシネートおよびLASAGの合成を主題とする最適化の試みがいくつかなされた。残念なことに、様々な合成方法は、なんらかの軽微なあるいは主要な欠点を有している。現在、一般に用いられる合成方法は、過剰量のリジンと、アセチルサリチル酸リシネート種結晶の使用とを含む。種結晶使用の欠点は、最終製品の汚染のリスクを増大させることである。

【0006】

アセチルサリチル酸リシネート合成の別法のいくつかは、種結晶を必要とはしないが、種結晶を用いた方法と比べると収率が低下（例えば、90 ~ 95 %の収率に比べ約70 %の収率）する。

40

【0007】

したがって、種結晶を必要としないが、アセチルサリチル酸リシネートの高収率を維持する、新規でかつ改良された合成方法に対する需要がある。さらに、規定された粒径および小さい粒径のLASAG粒子を容易に調整できるLASAG合成に対する需要がある。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、以下のステップを含む、アセチルサリチル酸リシネートの製造方法、場合によってはアセチルサリチル酸リジン・グリシンの製造方法に関する。

a) アセチルサリチル酸のエタノール溶液を準備するステップ、

b) リジンの水溶液を準備するステップ、

50

c) ステップ a) の溶液とステップ b) の溶液とを合わせて混合物を形成するステップ、
d) 任意選択で混合物を攪拌するステップ、
e) 混合物にアセトンを添加するステップ、
f) 混合物をインキュベートして、アセチルサリチル酸リシネート生成物を形成させるステップ、
g) アセチルサリチル酸リシネート生成物を単離するステップであって、アセチルサリチル酸を、リジンに比べて過剰に使用し、かつ、種結晶を混合物に添加しないステップ、および任意選択により、
h) 再結晶化グリシンを準備するステップであって、グリシンは、以下のステップ、
h 1) 水にグリシンを溶解するステップ、
h 2) アセトンをグリシンの溶液に添加するステップ、
h 3) 沈殿物が得られるまで、混合物を攪拌するステップ、
により再結晶化がなされているステップ、
i) ステップ h) の再結晶化グリシンをステップ g) のアセチルサリチル酸リシネート生成物と合わせて、アセチルサリチル酸リジン・グリシン (LASAG) 粒子を得るステップ。

10

【0009】

本発明の好適な実施形態において、得られた粒子、特に、ステップ i) で得られた LASAG 粒子は、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 未満の中央粒径を有し、粒子の90%は、 $110\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒径を有する。

20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】アセチルサリチル酸リシネート生成の反応スキーム。

【図2】本発明の方法で発生したアセチルサリチル酸リシネートの ^1H -NMR分析。

【図3a】本発明の方法により製造したアセチルサリチル酸リシネート試料のHPLC-MS分析。

【図3b】市販のアセチルサリチル酸リシネート試料の試料のHPLC-MS分析。

【図4a】本発明の方法により大規模に製造したアセチルサリチル酸リシネート試料のHPLC-MS分析。

【図5】本発明の方法により製造したLASAG試料の粒径分布。

30

【本発明を実施するための形態】

【0011】

本発明者らは、種結晶を必要とせずに、きわめて高い収率(90%以上)をもたらす、アセチルサリチル酸リシネートの改良された製造方法を見出した。さらに、この方法は、生成物形成時間を著しく削減する。この方法の任意選択による改変は、規定された粒径および小さい粒径のアセチルサリチル酸リジン・グリシンの製造を可能とする。

【0012】

したがって、本発明は、第1の態様において、以下のステップを含む、アセチルサリチル酸リシネートの製造方法、場合によってはアセチルサリチル酸リジン・グリシンの製造方法に関する。

40

a) アセチルサリチル酸のエタノール溶液を準備するステップ、
b) リジンの水溶液を準備するステップ、
c) ステップ a) の溶液とステップ b) の溶液とを合わせて混合物を形成するステップ、
d) 任意選択で混合物を攪拌するステップ、
e) 混合物にアセトンを添加するステップ、
f) 混合物をインキュベートして、アセチルサリチル酸リシネート生成物を形成させるステップ、
g) アセチルサリチル酸リシネート生成物を単離するステップであって、アセチルサリチル酸を、リジンに比べて過剰に使用し、かつ、種結晶を混合物に添加しないステップ、

50

および任意選択により、以下のさらなるステップを含む、
h) 再結晶化グリシンを準備するステップであって、グリシンは、以下のステップ、
h 1) 水にグリシンを溶解するステップ、
h 2) アセトンをグリシンの溶液に添加するステップ、
h 3) 沈殿物が得られるまで、混合物を攪拌するステップ、
により再結晶化がなされているステップ、
i) ステップ h) の再結晶化グリシンをステップ g) のアセチルサリチル酸リシネート生成物と合わせて、アセチルサリチル酸リジン・グリシン (LASAG) 粒子を得るステップ。

本方法は、任意選択のステップを最大 2 つ含めることができる、

10

g 1) 単離した生成物を洗浄するステップ、および / または

j) 単離した生成物を滅菌するステップ。

【0013】

本発明は、第 2 の態様において、上述の本発明の第 1 の態様の方法により得ることのできる、アセチルサリチル酸リシネート、場合によってはアセチルサリチル酸リジン・グリシンに関する。

【0014】

本方法は、規定された粒径を有する LASAG 粒子の製造に特に適している。本発明の文脈における粒径という用語は、レーザー回析法、例えば、乾燥粉体モジュールを装備した Mastersizer 3000 レーザー回折計 (Malvern Instruments 社製) により測定される粒子直径を指す。したがって、本明細書においては、粒径という用語と、粒子直径という用語は、同義的に用いることができる。粒径測定について言及する場合、本明細書で提供されるすべての百分率 (例えば、「粒子の少なくとも 90 % は、... の粒径を有する」) は、容積百分率と理解すべきである。

20

【0015】

好ましくは、ステップ i) で得られる LASAG 粒子は、100 μm 未満、好ましくは 80 μm 未満、より好ましくは 50 μm 未満、特に好ましくは 40 μm 未満、とりわけ好ましくは 30 μm 未満の中央粒径を有する。さらなる好適な実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子の少なくとも 90 % は、200 μm 未満、好ましくは 175 μm 未満、より好ましくは 150 μm 未満、さらに好ましくは 130 μm 未満、特に好ましくは 120 μm 未満、および、とりわけ好ましくは 110 μm 未満の粒径を有する。他のさらなる好適な実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子の 10 % 以下は、1 μm 未満、好ましくは 2 μm 未満、より好ましくは 3 μm 未満の粒径を有する。

30

【0016】

本発明の具体的な実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子は、50 μm 未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも 90 % は、150 μm 以下の粒径を有する。好適な実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子は、40 μm 未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも 90 % は、130 μm 以下の粒径を有する。より好適な実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子は、30 μm 未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも 90 % は、110 μm 以下の粒径を有する。例えば、さらなる好適な一実施形態において、ステップ i) で得られる LASAG 粒子は、30 μm 未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも 90 % は、110 μm 以下の粒径を有し、粒子の 10 % 以下は、3 μm 以下の粒径を有する。

40

【0017】

本発明の文脈において、アセチルサリチル酸は、好ましくは、o - アセチルサリチル酸を指す。

【0018】

ステップ a) およびステップ b)、アセチルサリチル酸のエタノール溶液の準備およびリジンの水溶液の準備は、いずれの温度で実行してもよい。溶液は、必要とされるあるいは

50

所望のいずれの方式で処理してもよい。好適な実施形態において、ステップ a) の溶液および / またはステップ b) の溶液の少なくとも 1 つは、使用前に溶液を滅菌するために、前処理されている。本発明の一実施形態において、ステップ a) の溶液および / またはステップ b) の溶液の少なくとも 1 つは、滅菌濾過されている。

【 0 0 1 9 】

本発明のいくつかの実施形態において、ステップ a) の溶液および / またはステップ b) の溶液は、さらに、例えば、グリシンのような添加剤を含有してもよい。

【 0 0 2 0 】

準備された溶液は、使用前に前処理されてもよい。前処理は、本方法における溶液の使用前のいずれかの処理を含む。一部の前処理は、本方法における使用前の溶液の加熱、冷却または凍結を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの溶液は、加熱または冷却されている。別の実施形態において、少なくとも 1 つの溶液は、照射されている。別の実施形態において、少なくとも 1 つの溶液に関して、異なる前処理のいくつかが組み合わされている。

10

【 0 0 2 1 】

ステップ a) の溶液およびステップ b) の溶液は、十分に純粋な化合物を含み、および医薬品等級の溶媒に基づくべきである。化合物アセチルサリチル酸および化合物リジンは、好ましくは少なくとも実質的に純粋であり、より好ましくは、少なくとも医薬品等級の純度であり、最も好ましくは、本質的に不純物を含まない。

【 0 0 2 2 】

ステップ a) の溶液およびステップ b) の溶液は、同程度の濃度の化合物を含むことができ、または異なる濃度の化合物を含むことができる。本発明の好適な一実施形態において、ステップ a) の溶液は、好ましくは、約 8 ~ 1 2 % (w / v) のアセチルサリチル酸で構成される。本発明の好適な実施形態において、溶液は、約 9 ~ 1 1 % (w / v) のアセチルサリチル酸で構成される。最も好ましくは、溶液は、約 9 ~ 1 0 % (w / v) のアセチルサリチル酸で構成される。

20

【 0 0 2 3 】

リジンを含む溶液は、好ましくは、アセチルサリチル酸を含む溶液よりも高濃度である。本発明の一実施形態において、ステップ b) のリジンを含む水溶液は、約 2 5 ~ 4 0 % (w / v) のリジンで構成される。本発明の好適な実施形態において、ステップ b) の水溶液は、約 3 0 ~ 3 5 % (w / v) のリジンで構成される。最も好ましくは、ステップ b) の水溶液は、約 3 2 ~ 3 3 % (w / v) のリジンで構成される。

30

【 0 0 2 4 】

好ましくは、リジンは、遊離塩基の形態で使用される。塩の形態のリジン、例えば、リジン塩酸塩が使用できる場合でも、リジン-水和物の形態のリジンを使用するのが好ましい。

【 0 0 2 5 】

リジンのいずれの立体異性体を使用してもよい。立体異性体の混合物を使用することもできる。本発明の一実施形態において、D - リジンが使用される。好適な実施形態において、L - リジンが使用される。本発明の代替の実施形態において、D、L - リジンが使用される。

40

【 0 0 2 6 】

本方法にとって重要なことは、最終混合物において、アセチルサリチル酸のモル量がリジンのモル量より過剰であることである。リジンに対して少し過剰であるアセチルサリチル酸を使用することが好ましい。本発明の一実施形態において、アセチルサリチル酸は、リジンに対して、少なくとも 1 . 0 5 倍モル過剰に使用される。好ましくは、アセチルサリチル酸は、少なくとも 1 . 0 7 倍モル過剰に使用され、より好ましくは、アセチルサリチル酸は、少なくとも 1 . 1 倍モル過剰に使用される。

【 0 0 2 7 】

本発明の具体的な一実施形態において、アセチルサリチル酸とリジンは、約 1 ~ 0 . 9 5 モル比で使用される。本発明のより好適な実施形態において、アセチルサリチル酸とリジ

50

ンは、約 1 ~ 0 . 9 0 モル比で使用される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態において、ステップ a) の溶液またはステップ b) の溶液のいずれも、さらにグリシンを含むことができる。例えば、ステップ b) のリジンを含む溶液は、さらにグリシンを含むことができる。代替の実施形態において、グリシンは別の溶液として準備される。グリシンが、別の溶液に添加されている場合、グリシンは、約 7 5 ~ 8 5 % (v / v) エタノール溶液中に準備されることが好ましい。一実施形態において、最終乾燥製品中のグリシンの量は、8 ~ 1 2 w t % の範囲内または約 1 0 % (w / w) である。

【 0 0 2 9 】

グリシン溶液が添加される場合、好ましくは、この溶液は、ステップ a) の溶液およびステップ b) の溶液が混ぜられると同時に、またはアセトンが添加されると同時にしくはアセトンが添加された直後に添加される。

10

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態において、グリシンが最終製品すなわち固形のアセチルサリチル酸リシネート中に所望される場合、任意選択のステップ h) で上述したように、グリシンを、より後段で、および固形、例えば、再結晶化グリシンで添加してもよい。

【 0 0 3 1 】

ステップ a) のエタノール溶液の容積は、ステップ b) の水溶液の容積を上回ることが一般に好ましい。好ましくは、ステップ a) のエタノール溶液の容積は、ステップ b) の水溶液の容積の少なくとも約 2 倍、好ましくは少なくとも約 3 倍、より好ましくは約 4 倍である。

20

【 0 0 3 2 】

ステップ a) とステップ b) は、いずれの順序で実行してもよい。

【 0 0 3 3 】

溶液を合わせて、混合物を形成するステップ c) は、適切ないずれの方式で実行してもよい。好ましくは、形成中の混合物は、場合により攪拌しながら、溶液は徐々に合わせる。理想的には、混合物は、混合過程の際中に結晶化を始めるものである。好適な実施形態において、溶液および形成中の混合物を攪拌しながら、ステップ a) の溶液にステップ b) の溶液を添加することで、溶液を合わせる。好ましくは、溶液は、1 時間未満以内、より好ましくは 3 0 分未満以内、より好ましくは 1 5 分未満以内、さらにより好ましくは 1 0 分未満以内、最も好ましくは 5 分未満以内に合わせる。

30

【 0 0 3 4 】

次いで、混合物を一定の時間攪拌してもよい。好ましくは、混合物は、2 4 時間未満保存され、好ましくは、混合物は、1 2 時間未満、より好ましくは、6 時間未満攪拌され、さらにより好ましくは、混合物は、3 時間未満、より好ましくは 1 時間未満攪拌される。さらなる好適な実施形態において、混合物は、1 5 分未満攪拌される。

【 0 0 3 5 】

ステップ c) において溶液を合わせ、任意選択の攪拌の後に、混合物にアセトンを添加する。好ましくは、添加するアセトンの量は、添加前の混合物とほぼ同じ容積、より好ましくは、わずかに少ない量が添加される。一実施形態において、添加されるアセトンの容積は、ステップ a) のエタノール溶液の容積の約 1 ~ 1 . 2 倍に相当する。好適な実施形態において、アセトンの容積は、ステップ a) のエタノール溶液の容積の約 1 . 0 5 ~ 1 . 1 5 倍に相当する。最も好ましくは、アセトンの容積は、ステップ a) のエタノール溶液の容積の約 1 . 1 倍に相当する。

40

【 0 0 3 6 】

アセトンの添加は、過飽和混合物をもたらすはずであり、これが改良された迅速な結晶化をもたらす、収率の向上につながる。したがって、使用するアセトンの量は、混合物の過飽和を確実にするのに十分であるべきである。

【 0 0 3 7 】

本発明の好適な実施形態において、結晶化が開始した後に、すなわち、最初の沈殿物が形

50

成された後に、アセトンが添加される。通常、最初の沈殿物は、種結晶を使用することなく、10分以内に形成されるべきである。本発明の複数の実施形態において、最初の沈殿物は、5分以内に形成される。

【0038】

本発明の方法の主要な利点は、工業的規模においてさえ、種結晶を必要とすることなく、短時間での生成物形成後に、高純度の製品が実現されることである。工業的規模で 사용되는他の方法は、種結晶の使用を必要とするか、あるいは別の場合には、本発明の方法よりも、収率の著しい低下をもたらす。

【0039】

アセトンの添加後に、混合物をインキュベートして、アセチルサリチル酸リシネート結晶を形成させるべきである。本方法のさらなる利点は、本発明の方法は、長いインキュベーション時間を必要としないことである。3時間未満のインキュベーション時間で、生成物の高い収率が達成される。混合物は、インキュベーションおよび結晶形成の期間中に攪拌しても、攪拌しなくてもよい。本発明の好適な実施形態において、混合物は、インキュベーションの期間中に攪拌される。

10

【0040】

混合物は、必要とする限り、いつまでもインキュベートすることができる。しかしながら、本発明の利点は、インキュベーション時間が短いことである。本発明の一実施形態において、混合物は、約3時間以下にわたって、好ましくは、約2時間以下にわたって、より好ましくは、約1時間以下にわたって、インキュベートされる。最も好適な実施形態において、混合物は、約30分にわたって、インキュベートされる。

20

【0041】

本発明の具体的な好適な実施形態において、混合物は、約1時間にわたって、インキュベートされ、そして、インキュベーションの期間中攪拌される。

【0042】

インキュベート後に、沈殿した生成物を、単離することになる。沈殿した生成物の液体溶液からの分離が可能ないずれかの方法が、適している。好ましくは、生成物は、濾過あるいは遠心分離により単離される。本発明の最も好適な実施形態において、生成物は、濾過により単離される。

【0043】

すでに上述したように、任意選択のステップg1)において、生成物を洗浄して、不純物を除去してもよい。好ましくは、生成物はアセトンを用いて、洗浄される。より好ましくは、生成物はアセトンを用いて、複数回洗浄される。本発明の一実施形態において、単離された生成物は、少なくとも1回、好ましくは少なくとも2回、より好ましくは少なくとも3回洗浄される。

30

【0044】

生成物の単離および洗浄後に、生成物を乾燥してもよい。本発明の文脈において、乾燥するという用語は溶媒残渣の除去、好ましくは、過剰の水、エタノールおよびアセトンの除去を指す。溶媒は、適切ないずれの方法で除去してもよいが、生成物を、室温で時間をかけて乾燥すること、あるいは、凍結乾燥することが好ましい。本明細書において使用する場合、室温という用語は、 20 ± 5 の範囲を指す。

40

【0045】

本発明の具体的な実施形態において、本方法は、アセチルサリチル酸リジン・グリシンを得るための、グリシンの添加を含む。この場合、本方法は、グリシン、好ましくは、再結晶化グリシンを準備することを含む。

【0046】

本発明の一実施形態において、グリシンは、水にグリシンを溶解させることにより再結晶化される。好ましくは、グリシンは、脱イオン水に溶解される。

【0047】

好適な実施形態において、グリシンは、水に溶解されて、20% (w/v) 溶液を形成す

50

る。

【 0 0 4 8 】

好ましくは、グリシンは、ほぼ室温で溶解される。本発明のいくつかの実施形態において、グリシン溶液は、20 あるいは21 に加温あるいは冷却される。一実施形態において、溶液の温度は、20 に調整される。本発明のさらなる実施形態において、溶液の温度は、21 に調整される。

【 0 0 4 9 】

グリシンが溶解され、場合によっては、温度が調整された後に、グリシンを沈殿させるために、アセトンが添加される。好ましくは、アセトンは、徐々に添加する、より好ましくは、アセトンは滴加される。好ましくは、アセトンの添加中、混合物は撹拌される。

10

【 0 0 5 0 】

好適な実施形態において、アセトンの添加は、温度管理下に実行される。より好適な実施形態において、アセトンの添加中、混合物の温度は30 を超えない。

【 0 0 5 1 】

本発明の一実施形態において、グリシンの量に比べて過剰のアセトンを添加する。好適な実施形態において、少なくとも2 倍の容積のアセトンをグリシン溶液に添加する、より好ましくは、少なくとも4 倍の容積のアセトンをグリシン溶液に添加する。

【 0 0 5 2 】

本発明のいくつかの実施形態において、アセトンを添加した後にも、混合物はさらに撹拌される。

20

【 0 0 5 3 】

次いで、沈殿して、再結晶化したグリシンを回収し乾燥する。いくつかの実施形態において、沈殿したグリシンをアセトンで洗浄し、その後乾燥する。好ましくは、グリシンは、室温にて乾燥する。いくつかの実施形態において、再結晶化したグリシンは、室温および大気圧において風乾する。いくつかの実施形態において、再結晶化したグリシンは、減圧下で乾燥する。

【 0 0 5 4 】

再結晶化後に、グリシンは、ステップ g) で得られたアセチルサリチル酸リシネートと合わせる。化合物を、好ましくは、固形で混合することにより、グリシンを合わせてもよい。驚くべきことに、再結晶化のステップ h) が、アセチルサリチル酸リシネート（またはアセチルサリチル酸リジン）および再結晶化グリシンの混合特性、例えば、得られた混合物の均質性の向上ならびに（例えば、小袋やバイアルへの充填等の後続の処理操作の期間または保管期間における）形成された混合物の分離の防止を向上することを、本発明者らは見出した。理論に束縛されることを望むものではないが、混合挙動の改良は、アセチルサリチル酸リシネートと（混合前に再結晶化していないグリシンと比べた）再結晶化グリシンとの密度差の減少に起因する、あるいは部分的に起因すると、今のところ考えている。

30

【 0 0 5 5 】

一実施形態において、固形化合物が、好ましくは、室温において、混合および撹拌される。好適な実施形態において、化合物は、追加の熱を加えることなく、混合される。さらなる好適な実施形態において、化合物は、大気圧において混合される。

40

【 0 0 5 6 】

最終ステップ（すなわち、ステップ i ））が、最終 L A S A G 組成物を特徴づけることができる。最終生成物（L A S A G ）におけるグリシンの量は、容易に制御できる。いくつかの実施形態において、グリシンは、アセチルサリチル酸リシネートの量の約 1 0 w t % の量で添加される。いくつかの実施形態において、グリシンの量は、アセチルサリチル酸リシネートの量の約 2 0 w t % 以下である。

【 0 0 5 7 】

混合後、アセチルサリチル酸リジン・グリシン（L A S A G ）は、必要とされる方式のいずれかで調整されてもよい。いくつかの実施形態において、L A S A G を圧縮して錠剤にしてもよく、代替の実施形態において、L A S A G は、粉末の形態で使用してもよい。

50

【0058】

上述のように、本方法は、規定された粒径を有するLASAG粒子の製造に、特に適している。好ましくは、ステップi)で得られるLASAG粒子は、100 μm未満、好ましくは80 μm未満、より好ましくは50 μm未満、特に好ましくは40 μm未満、とりわけ好ましくは30 μm未満の中央粒径を有する。さらなる好適な実施形態において、ステップi)で得られるLASAG粒子の少なくとも90%は、200 μm未満、好ましくは175 μm未満、より好ましくは150 μm未満、さらにより好ましくは130 μm未満、特に好ましくは120 μm未満、とりわけ好ましくは110 μm未満の粒径を有する。他のさらなる好適な実施形態において、ステップi)で得られるLASAG粒子の10%以下は、1 μm未満、好ましくは2 μm未満、より好ましくは3 μm未満の粒径を有する。

10

【0059】

本発明の具体的な実施形態において、ステップi)で得られるLASAG粒子は、50 μm未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも90%は、150 μm以下の粒径を有する。好適な実施形態において、ステップi)で得られるLASAG粒子は、40 μm未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも90%は、130 μm以下の粒径を有する。より好適な実施形態において、ステップi)で得られるLASAG粒子は、30 μm未満の中央粒径を有し、粒子の少なくとも90%は、110 μm以下の粒径を有する。

【0060】

本方法のステップa)~h)は、無菌条件下で実行することができる。この場合、使用するすべての化合物は、滅菌し、医薬品用途に適合可能でなければならない。別法として、本方法は、無菌条件下で実行しなくてもよいが、その後、任意選択のステップj)において、医薬製品を滅菌する。好適な実施形態において、製品をステップj)において、放射線を用いて滅菌してもよい。

20

【0061】

本発明者らにより開発された本方法の利点は、本方法は温度に依存しないことである。他の方法とは対照的に、本方法は室温において、短時間で高収率をもたらす。

【0062】

本発明の文脈において、室温とは、20 ~ 30 の間の温度を指す。好ましくは、室温は、23 ~ 27 の間の温度を指す。例えば、室温は、約25 の温度を指すことができる。

30

【0063】

本発明の具体的な一実施形態において、方法のすべてのステップは、ほぼ同じ温度で実行される。好ましくは、本方法は室温にて実行される。代替の実施形態において、本方法は室温以下、好ましくは20 以下で実行される。さらなる実施形態において、本方法は、15 以下の温度、好ましくは10 以下、より好ましくは5 以下で実行される。具体的な一実施形態において、本方法は0 以下で実行される。

【0064】

代替の実施形態において、本方法のステップは異なる温度で実行される。後続の単一のステップあるいは複数のステップが、異なる温度で実行されたとしても、本方法に対応して、収率を著しく向上する。

40

【0065】

特に、ステップa)とステップb)は、温度には全く依存しない。しかしながら、ステップa)の溶液および/またはステップb)の溶液は、室温以下で準備されることが好ましく、あるいは、ステップc)の前に、室温以下まで冷却されることが好ましい。

【0066】

本発明の一実施形態において、ステップa)の溶液および/またはステップb)の溶液は、室温にて準備される。本発明の代替の実施形態において、ステップa)の溶液および/またはステップb)の溶液は、室温より低い温度で準備される。好適な実施形態において、ステップa)の溶液および/またはステップb)の溶液は、約20 以下の温度、好ましくは15 以下の温度、より好ましくは10 以下の温度、さらにより好ましくは5

50

以下の温度で準備される。本発明の具体的な実施形態において、ステップ a) の溶液および/またはステップ b) の溶液は、0 以下の温度で準備される。

【0067】

溶液を合わせるステップ c) と、任意選択で攪拌するステップ d) は、好ましくは、ステップ a) の溶液またはステップ b) の溶液の少なくとも1つが有する温度と同一の温度で実行される。しかしながら、ステップ c) またはステップ d) のそれぞれは、異なる温度で実行してもよい。好ましくは、ステップ c) および/またはステップ d) は、室温にて実行される。一実施形態において、ステップ c) および/またはステップ d) は、室温以下にて実行される。本発明の具体的な実施形態において、ステップ c) および/またはステップ d) は、20 以下、好ましくは15 以下、より好ましくは10 以下、さらに

10

【0068】

ステップ e) におけるアセトンの添加は、好ましくは、ステップ c) およびステップ d) と同一の温度、あるいは、インキュベーションのステップ f) と同一の温度で実行される。一実施形態において、ステップ e) は室温以下にて実行される。代替の実施形態において、ステップ e) は、20 以下、好ましくは15 以下、より好ましくは10 以下、最も好ましくは5 以下にて実行される。具体的な一実施形態において、ステップ e) は、0 以下にて実行される。

【0069】

本発明の一実施形態において、インキュベーションのステップ f) は室温にて実行される。本発明の代替の実施形態において、インキュベーションのステップ f) は室温より低い温度にて実行される。代替の好適な実施形態において、インキュベーションのステップは、20 以下、より好ましくは15 以下、さらにより好ましくは10 以下、そして最も好ましくは5 以下の温度にて実行される。本発明の代替の具体的な実施形態において、インキュベーションのステップは、0 以下にて実行される。

20

【0070】

単離のステップ g) および任意選択の洗浄のステップ g 1) は、好ましくは、インキュベーションのステップと同一あるいは同程度の温度にて実行される。しかしながら、異なる温度が用いられる場合、混合物および生成物を、あらたな温度に適合させても、適合させなくてもよい。例えば、ステップ f) が5 で実行されて、単離が室温にて実行される場合、生成物を含有する混合物を、単離前に室温まで加温してもよいし、加温しなくてもよい。

30

【0071】

ステップ g) とステップ h) は、同一の温度または異なる温度で実行してもよい。好適な実施形態において、ステップ g) および/またはステップ h) は、室温以下にて実行される。代替の実施形態において、ステップ g) および/またはステップ h) は、20 以下、好ましくは15 以下、より好ましくは10 以下、最も好ましくは5 以下にて実行される。具体的な実施形態において、ステップ g) および/またはステップ h) は、0 以下にて実行される。

40

【0072】

任意選択の滅菌のステップは、適切ないずれの温度で実行してもよい。

【実施例】

【0073】

(実施例1) アセチルサリチル酸リシネートの調整

図1に示す反応スキームにより、アセチルサリチル酸リシネートを調整した。

【0074】

1 g のアセチルサリチル酸を11 mL のエタノールに溶解し、0.82 g の D、L - リジナー水和物を2.5 mL の H₂O に溶解した。2つの溶液を攪拌しながら混合した。約5分後に、白色の沈殿物が形成した。懸濁液を30分間さらに攪拌した後に、アセトン1

50

2 mLを加え、混合物をさらにインキュベートした。

【0075】

沈殿物を濾過により回収し、アセトンで洗浄し、NMRおよびHPLC-MSにより分析した。収量は、1.429 gのアセチルサリチル酸リシネート(88%)であった。7倍のスケールアップは、収率91%をもたらした。

【0076】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz, figure 2): $\delta = 1.44$ (br. m., 2 H, -CH₂-), 1.70 (br. m., 2 H, -CH₂-), 1.87 (br. m., 2 H, -CH₂-), 2.32 (s, 3 H, Me), 3.00 (t, 2 H, -CH₂-, $^3\text{J} = 4.5 \text{ Hz}$), 3.73 (t, 2 H, -CH₂-, $^3\text{J} = 4.2 \text{ Hz}$), 7.12 (dd, 1 H, H-3, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.6 \text{ Hz}$), 7.34 (dt, 1 H, H-5, $^3\text{J}_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.6 \text{ Hz}$), 7.49 (dt, 1 H, H-4, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.9 \text{ Hz}$), 7.66 (dd, 1 H, H-6, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.9 \text{ Hz}$)

10

【0077】

HPLC-MS分析により、市販品と同程度の純度を確認した(図3aおよび図3b)。

【0078】

(実施例2) バッチ規模を拡大したアセチルサリチル酸リシネートの調整

図1に示す反応スキームによるが、バッチ規模を拡大して、アセチルサリチル酸リシネートを調整した。

20

【0079】

135 gのアセチルサリチル酸を1.5リットルのエタノールと混合する。澄明な溶液が形成されてから、340 mLの脱イオン水に溶かした117.14 gのD、L-リジニン水和物を素早く加えた。2分後に、白色の沈殿物が形成した。懸濁液を激しく攪拌し続ける。0.5時間後に、1.8リットルのアセトンを混合物に加え、さらに0.5時間攪拌を継続する。次いで、白色の沈殿物を濾別し、800 mLのアセトンで洗浄し、水浴により45℃に加熱しながら減圧乾燥する。

【0080】

収量は、222.62 gのアセチルサリチル酸リシネート(95%)であった。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): $\delta = 1.44$ (br. m., 2 H, -CH₂-), 1.70 (br. m., 2 H, -CH₂-), 1.87 (br. m., 2 H, -CH₂-), 2.32 (s, 3 H, Me), 3.00 (t, 2 H, -CH₂-, $^3\text{J} = 4.5 \text{ Hz}$), 3.73 (t, 2 H, -CH₂-, $^3\text{J} = 4.2 \text{ Hz}$), 7.12 (dd, 1 H, H-3, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.6 \text{ Hz}$), 7.34 (dt, 1 H, H-5, $^3\text{J}_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.6 \text{ Hz}$), 7.49 (dt, 1 H, H-4, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.9 \text{ Hz}$), 7.66 (dd, 1 H, H-6, $^3\text{J}_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_2 = 0.9 \text{ Hz}$)

30

【0082】

HPLC-MS分析により、市販品と同程度の純度を確認した(図4)。

40

【0083】

(実施例3) グリシンの再結晶化

10 gのグリシンを50 mLの脱イオン水に溶かした。得られた溶液を21℃までに加温し、その後200 mLのアセトンをグリシン溶液に攪拌しながら滴加した。アセトン/水混合物の温度が30℃を超えないような速さで、アセトンの添加を実行した。添加後に、得られた懸濁液を、60分間さらに攪拌した。次いで、沈殿物を濾過により回収し、30 mLのアセトンで洗浄し、風乾して、再結晶化グリシン9.29 gを得た。

【0084】

代替の実施例において、10 gのグリシンを脱イオン水50 mLに溶かした。得られた溶液を20℃までに加温し、その後、多孔質のガラスフィルターを通して、濾過した。

50

次いで、濾液を、200 mLのアセトンに、攪拌しながら滴加した。アセトン/水混合物の温度が30 を超えないような速さで、水溶液の添加を実行した。添加後に、得られた懸濁液を、20分間さらに攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、20 mLのアセトンで洗浄し、風乾して、再結晶化グリシン9.62 gを得た。

【0085】

(実施例4) アセチルサリチル酸リジン・グリシン(LASAG)粒子の調整

上述のようにして、アセチルサリチル酸リシネートと再結晶化グリシンを得た。

【0086】

28.03グラムのアセチルサリチル酸リシネートと2.80グラムのグリシンを500 mLの丸底フラスコの中に入れた。混合物を、加熱または減圧することなく、ロータリーエバポレーターで1時間25分間攪拌して、所望の混合物を得た。得られた混合物中のグリシンの量は、8~12 wt%の範囲である。

【0087】

図5に、本発明の方法により調整したLASAG試料の粒径分布(PSD)を示す。粒径は、レーザー回析法、ここで具体的には、乾燥粉体モジュールを装備したMastersizer 3000レーザー回析計(Malvern Instruments社製)を用いて測定した。粒子の大部分が100 μm未満の粒径を有し、粒子のおよそ5.5 vol%のみが100 μmを超える粒径を示しているのがわかる。

【0088】

また、粒子の粒径分布(PSD)を以下の表に示す。

【表1】

粒径(μm)	容積%	粒径(μm)	容積%	粒径(μm)	容積%	粒径(μm)	容積%	粒径(μm)	容積%	粒径(μm)	容積%
0.0100	0.00	0.0995	0.00	0.991	0.29	9.86	2.90	98.1	3.09	976	0.00
0.0114	0.00	0.113	0.00	1.13	0.34	11.2	3.23	111	2.46	1110	0.00
0.0129	0.00	0.128	0.06	1.28	0.39	12.7	3.56	127	1.73	1260	0.00
0.0147	0.00	0.146	0.10	1.45	0.46	14.5	3.84	144	1.01	1430	0.00
0.0167	0.00	0.166	0.12	1.65	0.53	16.4	4.05	163	0.32	1630	0.00
0.0189	0.00	0.188	0.15	1.88	0.62	18.7	4.16	186	0.00	1850	0.00
0.0215	0.00	0.214	0.17	2.13	0.72	21.2	4.18	211	0.00	2100	0.00
0.0244	0.00	0.243	0.19	2.42	0.83	24.1	4.12	240	0.00	2390	0.00
0.0278	0.00	0.276	0.20	2.75	0.95	27.4	4.00	272	0.00	2710	0.00
0.0315	0.00	0.314	0.21	3.12	1.07	31.1	3.86	310	0.00	3080	0.00
0.0358	0.00	0.357	0.21	3.55	1.19	35.3	3.75	352	0.00	3500	
0.0407	0.00	0.405	0.22	4.03	1.32	40.1	3.69	400	0.00		
0.0463	0.00	0.460	0.22	4.58	1.46	45.6	3.70	454	0.00		
0.0526	0.00	0.523	0.22	5.21	1.62	51.8	3.76	516	0.00		
0.0597	0.00	0.594	0.22	5.92	1.81	58.9	3.84	586	0.00		
0.0679	0.00	0.675	0.23	6.72	2.03	66.9	3.88	666	0.00		
0.0771	0.00	0.767	0.24	7.64	2.28	76.0	3.80	756	0.00		
0.0876	0.00	0.872	0.26	8.68	2.58	86.4	3.54	859	0.00		

【0089】

このLASAG試料で測定した中央粒径は、24.5 μmであり、粒子の90%は、93.3 μm以下の粒径を有する(すなわち、 $D_v(90) = 93.3 \mu m$)。

10

20

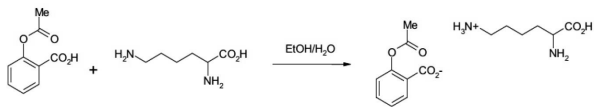
30

40

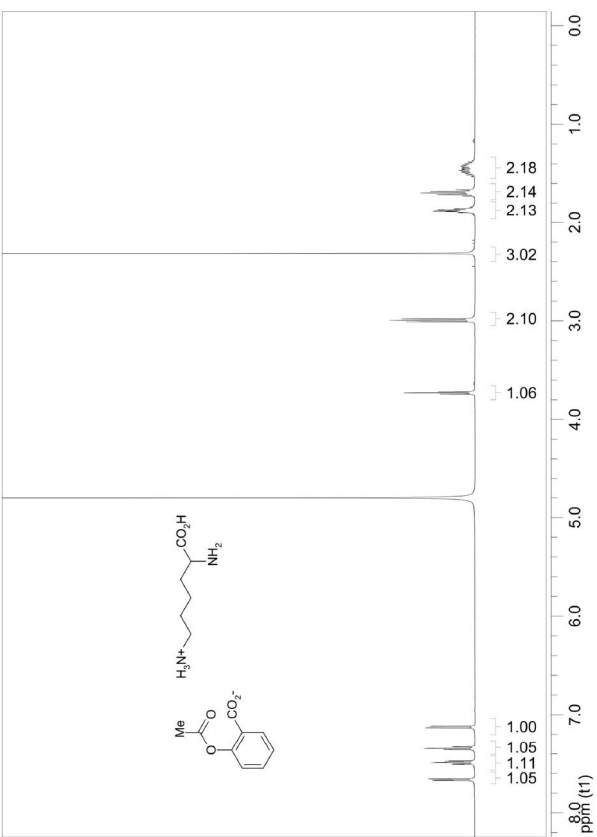
50

【図面】

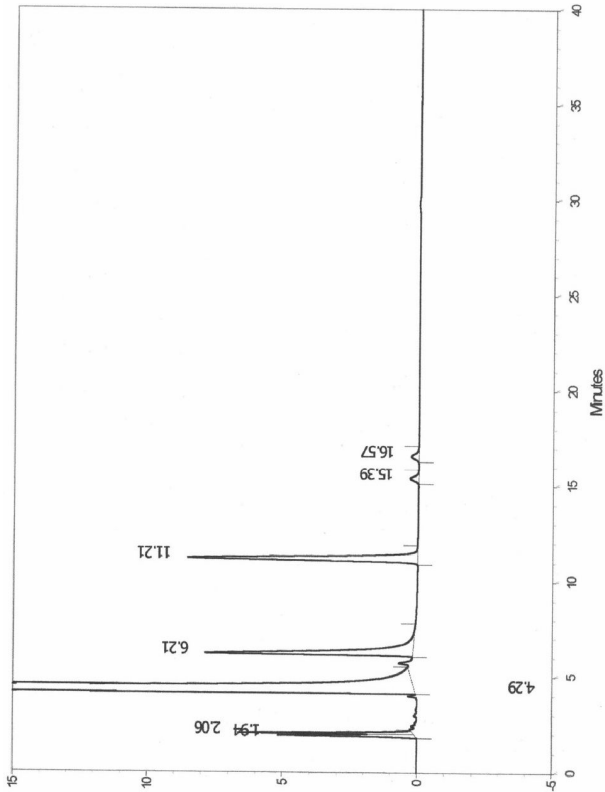
【図 1】



【図 2】



【図 3 a】



【図 3 a c】

UV- 検出器 (237nm)				
PK #	Name	Retention Time	Area	Area Percent
1		1.94	27679	0.16
2		2.06	30992	0.18
3	アセチルサリチル酸	4.29	16596680	98.25
4	サリチル酸	6.21	113098	0.67
5		11.21	114332	0.68
6		15.39	5284	0.03
7		16.57	4962	0.03

10

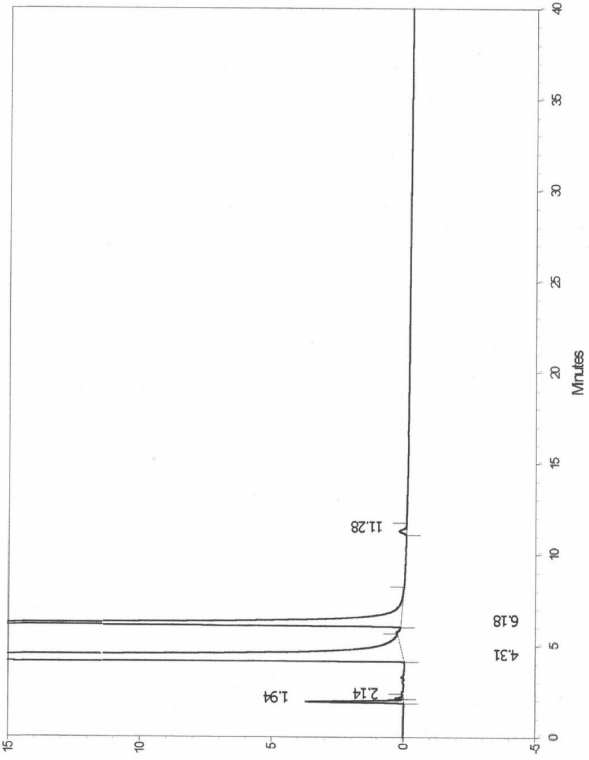
20

30

40

50

【 図 3 b 】



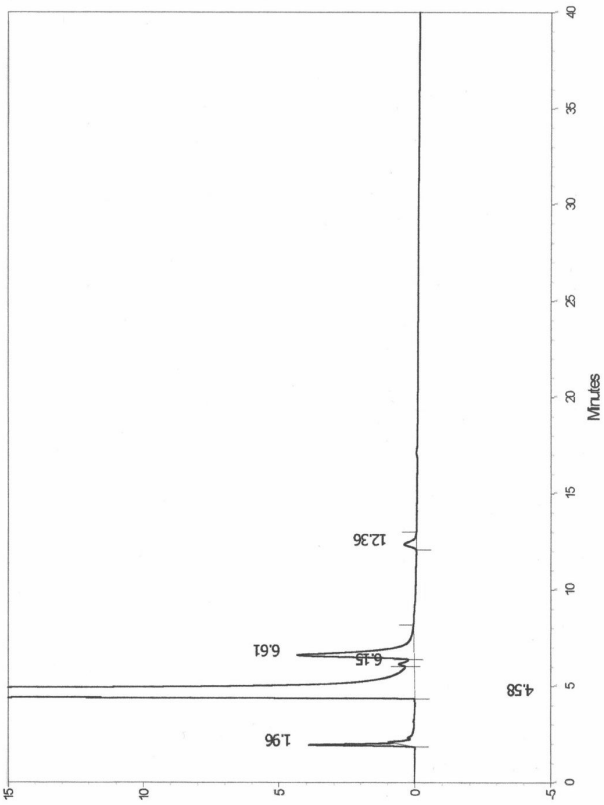
【 図 3 b c 】

UV- 検出器 (237nm)				
Pk #	Name	Retention Time	Area	Area Percent
1		1.94	20722	0.13
2		2.14	1527	0.01
3	アセチルサリチル酸	4.31	15958524	97.96
4	サリチル酸	6.18	306278	1.88
5		11.28	3511	0.02

10

20

【 図 4 】



【 図 4 c 】

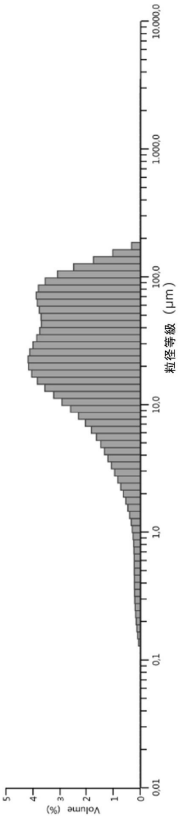
UV- 検出器 (237nm)				
Pk #	Name	Retention Time	Area	Area Percent
1		1.96	17947	0.08
2	アセチルサリチル酸	4.58	22461357	99.45
3		6.15	8370	0.04
4		6.61	89268	0.40
5		12.36	8455	0.04

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

2 1

審査官 西澤 龍彦

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 4 2 3 1 6 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 7 4 6 3 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 0 9 9 2 8 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 2 6 7 7 4 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 9 0 3 7 (W O , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 C
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)