

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5547096号
(P5547096)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月23日(2014.5.23)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19

請求項の数 14 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-548864 (P2010-548864)	(73) 特許権者	501477831
(86) (22) 出願日	平成21年2月26日 (2009.2.26)		アール. ピー. シェーラー テクノロジーズ エルエルシー
(65) 公表番号	特表2011-513324 (P2011-513324A)		アメリカ合衆国・ネヴァダ・89706・カーソン・シティ・イースト・ジョン・ストリート・502・シーエスシー・サービス・オブ・ネヴァダ・インコーポレーテッド内
(43) 公表日	平成23年4月28日 (2011.4.28)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/035276	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02009/108775		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成21年9月3日 (2009.9.3)	(74) 代理人	100064908
審査請求日	平成23年9月12日 (2011.9.12)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	61/032, 298	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成20年2月28日 (2008.2.28)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多型を最小化する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベンゾジアゼピンである薬学的活性物質の経口固体急速分散性投与剤形を調製する方法であって、

(a)連続相に存在する担体物質中で、前記薬学的活性物質の粒子の懸濁物を形成させる工程であって、担体物質が分子量分散の少なくとも50重量%が30,000ダルトン未満である魚ゼラチンを含む、工程；

(b)前記懸濁物の懸濁温度を15°Cより低い温度に低下させる工程；

(c)15°Cより低い形成温度で、前記懸濁物の不連続単位を形成させる工程；および

(d)連続相を除去し、担体物質中に粒子の懸濁物を残留させる工程

を含み、前記薬学的活性物質が水性環境において結晶多型を示す、方法。

【請求項 2】

連続相が水を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

薬学的活性物質がアルプラゾラムである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

急速分散性投与剤形が、1秒から60秒の崩壊時間を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記懸濁物が、着色剤、芳香剤、賦形剤、他の医薬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも一つの付加成分を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法により調製される、前記薬学的活性物質を含む急速分散性投与剤形。

【請求項 7】

中枢神経系疾患を治療するための、請求項 6 に記載の急速分散性投与剤形。

【請求項 8】

前記中枢神経系疾患が、不安疾患、症候性不全失語症、パニック疾患、けいれん疾患、統合失調症および二極性（躁鬱）疾患からなる群より選択される、請求項 7 に記載の急速分散性投与剤形。

【請求項 9】

薬学的活性物質の経口固体急速分散性投与剤形を調製する方法であって、
 (a)連続相に存在する担体物質中で、ベンゾジアゼピンの粒子の懸濁物を形成させる工程であって、担体物質が分子量分散の少なくとも50重量%が30,000ダルトン未満である魚ゼラチンを含む、工程；
 (b)15°Cより低い温度に懸濁温度を低下させ、懸濁物の温度を15°C未満に維持する工程；
 (c)15°Cより低い形成温度で、懸濁物の不連続単位を形成させる工程；および
 (d)連続相を除去し、担体物質中に粒子の懸濁物を残留させる工程
 を含み、前記薬学的活性物質が水性環境において結晶多型を示す、方法。

10

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法により調製される急速分散性投与剤形。

20

【請求項 11】

懸濁物の粘度が、15°C以下の温度で少なくとも48時間の時間にわたって、もとの懸濁物の粘度から50%よりも低く変動する、請求項 9 に記載の方法により調製される急速分散性固体投与剤形。

【請求項 12】

連続相が水である、請求項 11 に記載の急速分散性固体投与剤形。

【請求項 13】

着色剤、芳香剤、賦形剤、他の医薬およびそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも一つの付加成分をさらに含む、請求項 11 に記載の急速分散性固体投与剤形。

30

【請求項 14】

混合物からの溶媒の除去を、凍結乾燥により実行する、請求項 12 に記載の急速分散性固体投与剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、結晶化を制御することにより多型を最小化する方法、特に低下させた投与温度において、急速分散性投与剤形(fast dispersing dosage form、FDDF)にあるマトリックス形成体として、標準分子量(SMW)魚ゼラチンを利用する方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

結晶固体を形成する薬剤は、一つ以上の結晶形態でしばしば存在し、これらの形態それぞれは、溶解度、融点、生体利用性などの観点より特定の特性を有してよい。この能力は、結晶多型とみなされ、薬剤投与形態における変動を引き起こすことに関与するために、薬剤産業に特に関心をもたれている。多型物質(polymorphic substance)において、種々の結晶形態が現れる条件が、大スケールで制御することが非常に困難であるものに近いかかわらず、結晶形態の一つは、他のものより安定であり、取り扱いが容易であってもよい。薬剤産業により使用される複合分子は、多型である傾向があり、これは典型的には結晶における異なる分子コンフォメーションにより区別される。X線解析は、結晶

50

構造を決定するための標準的な方法である。多型により、効果において両立不可能になる薬剤の生体利用性における違いを作り出すことができる。複数の場合において、ある結晶形態は、保存中に自発的に他の形態に変換する可能性がある。

【0003】

多型はしばしば、結晶格子中における分子の異なる配置および/またはコンフォメーションを有する2つ以上の結晶として存在する薬剤分子の能力として特徴づけられる。アモルフォス固体は、分子の不規則配置からなり、識別可能な結晶格子を有さない。溶媒和物は、結晶構造にとりこまれた化学量論または非化学量論量のいずれかの溶媒を含む結晶固体付加物である。とりこまれた溶媒が水であれば、溶媒和物は一般的に水和物として知られている。International Conference on Harmonization (ICH) Guideline Q6A (2)で定義されるように、多型の語は、溶媒和生産物およびアモルフォス形態の両方を含む。

10

【0004】

薬剤固形物の多型および/または溶媒和物は、融点、化学反応性、外見的な溶解度、分散速度、光学および電気的特性、蒸気圧、ならびに濃度のような、化学的および物理的に異なる特性を有している可能性がある。これらの特性は、安定性、溶解性、および生体利用性のような、薬剤物質の工程の特徴、ならびに薬剤製品の質または能力に直接影響を与える可能性がある。メタ安定薬剤固形形態は、環境条件、処理における変化に反応して、または時間をかけた自発的に、結晶構造または溶媒和物または脱溶媒和物を変化させる可能性がある。

【0005】

20

多くの薬剤は、製造、取り扱い、または保存の間、結晶形態で、あるいは部分的にまたは管前胃結晶化されて、投与することが意図される。食品医薬品局(FDA)は、特異的な結晶構造または多型のみにある多くのそのような薬剤を承認している。異なる多型は、異なる溶解度、体内における異なる滞留時間、および異なる治療的価値を有する。液体または固体物質に接触している間の処理条件下で、多型分子が結晶構造を変化させる複数の例が存在する。これらの環境において、標準技術を適用して、変換(transformation)を同定および予測することは困難である。さらに、多型形態をどのように制御するのかについてほとんど知られていない。

【0006】

FDAは、薬剤物質が、参照リストの薬剤と「同じ」であることを示す情報が十分に含まれていなくても、リスト薬剤を参照するAbbreviated New Drug Application (ANDA)を承認することを拒否するであろう。ジェネリック薬品製品における薬剤物質は一般に、同一性において同一の基準を満たせば、参照リスト薬剤の薬剤物質と同じであると考えられる。FDAは必要な場合に付加的な基準を規定するが、ほとんどの場合、同一性における基準は、アメリカ薬局方(USP)に記載されている。薬剤製品のパフォーマンスは、製品配合に依存するため、提案されるジェネリック薬品製品における薬剤物質は、参照リスト薬剤における薬剤物質と同じ物理形態(粒径、形状、または多型形態)を有する必要はない。ANDA出願者は、提案される製品が、同一性の基準を満たし、十分な安定性を示し、参照リスト薬剤に生物学的に匹敵することを示すことが必要とされる。

30

【0007】

40

多型は、物理的特性(例えば、粉末流および圧縮、外見的な溶解度および溶解速度)ならびに固体状態化学(反応性)、溶解度および生体利用性に関する属性においてある相違を提示するため、製品開発およびFDAのレビュー過程は、これらの事項に注意を払う必要がある。この精査は、配合のデザインおよび制御、意図される品質保持期限にわたる製品の物理的および化学的安定性、生体利用性および生物学的同等性に対する処理条件を介して、(存在する場合)多型的相違を決定することを確かめることが必須である。

【0008】

薬剤の固体状態特性は、溶解度パラメーターに顕著な影響を潜在的に及ぼすことが知られている。薬剤物質の多型は、相違が十分に大きく、生体利用性が異なり、かつ異なる多型を使用する生物学的同等な薬剤製品を配合することがしばしば困難である場合に、異な

50

る水溶性および溶解速度を有する可能性がある。

【0009】

規定される温度および圧力での溶解度は、固体薬剤と平衡な溶解薬剤の飽和濃度である。薬剤の水溶性は、伝統的に、選択された水性媒体に、過剰量の固体薬剤を懸濁させることを含む、平衡溶解度法を使用して決定される。メタ安定形態は、実験中に安定形態に転換するかもしれないため、平衡溶解度法は、メタ安定形態の溶解度を決定するためには適していない。

【0010】

薬剤固形物の多型は、異なる物理的および固体状態化学的（反応）特性を有してよい。メタ安定形態は生体利用性を上昇させるために使用されてよい一方、ある多型形態から別の形態に変換する潜在性が最も低いため、薬剤物質の最も安定な多型形態がしばしば使用される。ギブス自由エネルギー、熱力学的活性、および溶解度により、規定される温度および圧力条件下における相対的多型安定性の明確な測定値が与えられる。相対的多型安定性を、多型的ペアの過飽和溶液の相対的な外見上の安定性を繰り返し測定することにより決定してよい。より安定な形態への変換速度は、液相により媒介される場合しばしば迅速であるため、多型がより不安定になれば、より多く外見上の溶解度が溶解し、一方多型がより安定になれば、より少ない外見上の溶解度が、期間の間結晶化する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許番号第6,083,531号

【特許文献2】米国特許番号第5,958,453号

【特許文献3】米国特許番号第5,273,759号

【特許文献4】米国特許番号第5,457,895号

【特許文献5】米国特許番号第5,720,974号

【特許文献6】米国特許番号第5,869,098号

【特許文献7】米国特許番号第5,631,023号

【特許文献8】米国特許番号第6,010,719号

【特許文献9】米国特許番号第4,371,516号

【特許文献10】米国特許番号第4,946,684号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

固体状態反応は、固体状態変換、脱水、および脱溶媒過程、ならびに化学反応を含む。ある多型は、特にメタ安定形態を使用する場合、製造および保存の間に他の多型に転換する。アモルフォス形態は熱力学的に結晶形態のいずれよりも不安定であるため、アモルフォス薬剤物質からの不注意な結晶化が起きるかもしれない。より高い移動性および水蒸気と相互作用する能力の結果として、アモルフォス薬剤物質はまた、固体状態反応も実現しやすい。

【0013】

さらに、ある範囲の製造工程にさらされる場合、複数の薬剤物質の相転換が起きる可能性がある。製粉(milling)および/または微小化操作により、薬剤物質の多型形態転換がもたらされてよい。湿顆粒化工程(wet granulation processe)の場合、通常の溶媒が水であるとき、無水物と水和物の間、または異なる水和物の間の種々の内変換が見られるであろう。噴霧乾燥法が、アモルフォス薬剤物質を生じることが示されている。

【0014】

多型の問題を提示する典型的な薬剤は、アルプラゾラム(alprazolam)、ベンゾジアゼピンである。アルプラゾラムは、不安疾患のような中枢神経系疾患の管理、または短期的な不安症候の軽減に対して示される。アルプラゾラムは、FDDF中にそれを取り込むようにする試みがなされる際に、かなりの多型結晶の振る舞いを示す。アルプラゾラムは、水にほ

10

20

30

40

50

とんど溶けない。水性環境にさらすと、それは5つもの結晶変形形態を有する多型を示す。FDDFの産業上製造には、48時間までの間、水中に薬剤懸濁物を保持する必要があるであろう。48時間の期間に起こりうる結晶サイズおよび形態の変化は、バッチを介する薬剤懸濁物の均一な剤形における相当な困難をもたらすかもしれない。投与時間における異なる時点での結晶変形は、最終投与形態の結晶形態における顕著な相違をもたらすかもしれない。

【0015】

従来のアプローチは、より安定なアルプラゾラムの結晶形態を作り出す試みを含んでいた。例えば、ドイツ国特許DE 289468 A5には、良好な生体利用性および均一性を有するアルプラゾラム投与形態を製造する方法が開示されている。この製造方法は、1) アルプラゾラムを、水和により微細な結晶に水和物に転換する工程；2) 増粘剤を添加する工程；ならびに3) 懸濁物を固体方鉛鉱形態 (solid galenic form) に適用する工程を含む。好ましい水和工程は、約10から30部w/wの水中における、1部のアルプラゾラムの懸濁物を含む。好ましい増粘剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム(2%)およびゼラチン(10%)を含む。

10

【0016】

潜在的溶液として、より安定な結晶形態を求める、この多型へのアプローチは、広く広がっている。本発明において、非常に異なるアプローチが上手くいくことが発見されている。より安定な結晶形態を求めることを試みる代わりに、本発明は、新たな結晶構造への転換を抑制することを意図する。

20

【0017】

FDDFは、公知の投与形態である。多くの文献に、それらが「急速に崩壊する」「急速に溶解する」「急速に分散する」「迅速に崩壊する」などと記載されている。これらの文献に、FDDFを調製する方法、および崩壊時間を測定する方法が開示されている。これらの文献は、米国特許番号第6,083,531号；5,958,453号；5,273,759号；5,457,895号；5,720,974号；5,869,098号；5,631,023号；6,010,719号；4,371,516号；および4,946,684号を含む。

【0018】

不安、ならびにパニック障害のような状態の突然の発作に由来する医学的苦痛下にある人は、FDDFの使用を通じて活性成分の迅速な放出を達成するであろう。FDDFは、使用者がそのもとで窒息するであろう、難治性で解決困難な残余物を全く残すことなく、迅速に溶解するであろう。他の適用において、FDDFは、好都合な投与形態を提供する。子供、大人、および他の使用者は、しばしば、特に補完的な飲料水なしに、ピルまたはカプセルを嚥下することが困難であり、本発明は、多型にある活性成分に対するこれらの問題を克服する。

30

【0019】

実験により、ヒトまたは動物の消費のための調合薬または他の物品が、FDDF中で安全に封入されるであろうことが長く示されている。ゼラチンは、コラーゲンの熱変性により取得されるタンパク質/食品成分であり、最も一般的な構造物質であり、最も一般的な動物におけるタンパク質である。ゼラチンは、水を有する熱可逆性ゲルであり、生理学的温度の近辺で、可逆的ゾル-ゲル相転移のようなゼラチン製品特異的特性を与える。そして、ゼラチンはFDDFに対して好ましい構造形成体である。

40

【0020】

ゼラチンは、原材料および製造方法に応じて、5から9の間の等イオン点を有する両性タンパク質である。タイプAゼラチンは、7から9の間の等イオン点を有し、酸で前処理したコラーゲンに由来する。タイプBゼラチンは、4.8から5.2の間の等イオン点を有し、コラーゲンをアルカリで前処理した結果得られる。その親となるタンパク質コラーゲンのように、ゼラチンは、およそ16%のプロリン、26%のグリシン、および18%の窒素を含む点において特徴的である。必須アミノ酸トリプトファンがなく、アミノ酸メチオニンの存在レベルが低いために、ゼラチンは完全タンパク食ではない。

50

【 0 0 2 1 】

ゼラチン、ならびに、脱ミネラル化骨、ブタ皮膚、ウシ皮、および魚を含む、ゼラチンが由来する原材料の製造において使用される工程は、多数ある。タンパク性物質、コラーゲン、およびそれゆえゼラチンは、可食タンパク含有物質のいずれかに由来する可能性がある。経済的な理由により、最も現実的にはゼラチンは、通常消費前に精製が必要であり、動物餌、農業肥料、または他の産業用のタンパク質含有物質を別に構成する、タンパク質現に由来することができる。しかし、世界の文化および領域の多くでは、哺乳動物、すなわちウシまたはブタから処理されたゼラチンは、受け入れられない。

【 0 0 2 2 】

漁業産業において、魚タンパク質、特に処理後に残留する魚の皮膚に由来するの相当量で不可避の消費物が存在する。処理後、特に魚をおろした後に残留する魚の皮膚は、食べることができないが、膠製造に、または動物餌、肥料、または他の低商用価値の商品のために使用することができる。

10

【 0 0 2 3 】

しかし、魚の皮膚は、ゼラチンの重要な商業的供給源となっている。一般に、魚コラーゲンは、約pH 4に酸性化され、その後50 °Cから沸点に順序加熱し、コラーゲンを変性させ、可溶化する。その後、変性コラーゲンまたはゼラチン溶液を脱脂化し、高純度に濾過し、真空蒸発または膜超濾過処理によりかなり高濃度のコラーゲンに濃縮し、ゲル上に乾燥空気を通過させることにより乾燥させた。最後に、乾燥したゼラチンを、すりつぶし、粉末に処理した。結果得られるゼラチンは、アスパラギンおよびグルタミンアミノ酸側鎖の限定的加水分解を引き起こすコラーゲンの酸処理の過酷さおよび耐久度に基づき、7から9の等イオン点を有する。

20

【 0 0 2 4 】

米国特許出願公開番号2001/0024678には、親水コロイドまたは親水コロイドの混合物、ならびに付加的な金属イオン封鎖剤を含んでよいカチオンを含む、設置システムをふかすことにより、魚ゼラチンからハードカプセルを製造することが詳述されている。

【 0 0 2 5 】

本明細書および請求項において、「標準分子量(SMW)」魚ゼラチンとは、亜周辺温度における安定溶液または懸濁物溶解度を有する魚ゼラチンを意味する。さらに、15 °C以下の温度、および10重量%以下の濃度で、投与溶液または懸濁物の粘度は、48時間の保持時間の間、もとの粘度から50%より低く変動する。SMW魚ゼラチンの他の理解では、分子量分散の少なくとも50重量%、好ましくは60重量%より多い、最も好ましくは70重量%より多くが30,000ダルトンより小さい、魚ゼラチンが含まれる。代表的な、本発明で有用なSMW魚ゼラチンは、Norland Products, Inc. of Cranbury, New Jerseyにより供給されるものを含む。

30

【 0 0 2 6 】

多型となる傾向があり、経口投与される広範囲の活性物質が、本発明に有益であってよい。これらは、アシクロビル、アレンドロン酸ナトリウム、アモキシシリン、アリピプラゾール、アトルバスタチンカルシウム、カルバマゼピン、カルベジロール、セファレキシン、クリンダマシン、コルヒチン、ドネベジル塩酸、エリスロマイシン、エソメプラゾールマグネシウム、フルオキセチン塩酸、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、硫酸ヒオスチアミン、レボフロキサシン、レボチロキシナトリウム、リシノプリル、ロサルタンカリウム、メトトレキサート、ミルタザピン、モメタソフ酸一水和物、モルヒネ、ナイスタチン、パントプラゾールナトリウム、塩酸パロキセチン、リセドロナートナトリウム、マレイン酸ロシグチタゾン、テトラサイクリン、テオフィリンおよびジスロマックスを含むが、それに限定されない。

40

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 7 】

多型に感受性である薬剤物質における、結晶多型を最小化するための新たな範例が記載される。配合中に、慣用的な処理スキームにおける温度より低い温度、すなわち約15 °C

50

より低い温度で、標準分子量(SMW)魚ゼラチンを含む水性マトリックス中に、薬剤物質を懸濁させる。その後懸濁物を、処理の間およそその温度で保持し、24時間より長い時間保持する必要があってよい。この時間の間、魚ゼラチンと低い取り扱い温度の組み合わせは、ベンゾジアゼピン、特にアルプラゾラムにおける結晶形成を抑制する傾向がある相乗効果を有するように見える。それゆえ、結果得られる投与形態は、マトリックス形成剤としてのウシゼラチン、高分子量(HMW)魚ゼラチン、またはプルランで製造する製品よりもより結晶多型が少なく、マトリックス形成剤に関わらず、より高温で製造する製品よりもより結晶多型が少ない医薬品を有する。

【0028】

そして、

- (a) 担体物質における連続相において粒子の懸濁物を形成する工程であって、担体物質がさらに標準分子量魚ゼラチンを含む、工程；
- (b) 懸濁温度を約15°Cより低い温度に低下させる工程；
- (c) 懸濁温度を約15°Cより低い温度に維持する工程；
- (d) 約15°Cより低い形成温度で、不連続単位の懸濁物を形成する工程；
- (e) 連続相を除去し、担体物質中に粒子の懸濁物を残す工程。

を含む薬学的活性物質の経口固体FDDFを調製する方法が開示される。

【0029】

また、

- (a) 担体物質における連続相において、水性環境にさらされる場合、結晶変換に感受性である薬剤を含む、薬剤のクラスから選択される少なくとも一種の粒子の懸濁物を形成する工程であって、担体物質がさらに標準分子量魚ゼラチンを含む、工程；
- (b) 懸濁温度を約15°Cより低い温度に低下させる工程；
- (c) 懸濁温度を約15°Cより低い温度に維持する工程；
- (d) 約15°Cより低い形成温度で、不連続単位の懸濁物を形成する工程；ならびに
- (e) 連続相を除去し、担体物質中に粒子の懸濁物を残す工程。

を含む薬学的活性物質の経口固体FDDFを調製する方法も開示される。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】懸濁後すぐに観察されるアルプラゾラムの懸濁物に対して撮影された顕微鏡写真であって、相対的に少なく小さい結晶を示す。

【図2】懸濁48時間後、ゼラチンおよびマンニトールを含む、水中のアルプラゾラムの懸濁物に対して撮影された顕微鏡写真であって、無数の小さな針状結晶を示す。

【図3】懸濁48時間後、マトリックス形成剤を含まない、水中のアルプラゾラムの懸濁物に対して撮影された顕微鏡写真であって、無数の大きな菱形の結晶を示す。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明の方法およびFDDFにより、最先端の顕著な進歩が提供される。方法の好ましい実施態様は、特異的かつ新規な方法において設計され、以前には利用できなかったが好ましくかつ望ましい能力を示す。

【0032】

本明細書に規定される詳細な記載は、単に現在好ましい本発明の実施態様の記載としてのみ意図され、本発明を調製または利用してよい唯一の形態を表すことを意図しない。該記載は、記載される実施態様に連結して本発明に関わる設計、機能、手段、および方法を規定する。しかしながら、同じまたは同等の機能および特徴が、請求される発明の精神および範囲内に包含されることもまた意図される、異なる実施態様により達成されてよいことも理解されるであろう。

【0033】

当業者に公知であるように、多くの薬剤および類似の製品の商業上剤形は、巨大な製品のバッチが個々に形成され、封入される、長い保持期間を必要とする。これは特にFDDFに

10

20

30

40

50

あてはまり、24時間以上の保持時間が可能である。この保持期間の間、多くの配合物が多型結晶化の問題に感受性である。

【 0 0 3 4 】

そのような製品の 하나가アルプラゾラムであり、これは一般に知られ、New York, NYのPfizer Corporationにより、XANAX (登録商標)の名で製造される。アルプラゾラムは、中枢神経系活性化化合物の1,4ベンゾジアゼピンクラスのトリアゾールアナログである。アルプラゾラムの化学名は、8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-s-トリアゾロ[4,3-] [1,4]ベンゾジアゼピンである。

【 0 0 3 5 】

アルプラゾラムは白色の結晶粉末であり、メタノールまたはエタノールに可溶性であるが、生理学的なpHにおいて、水に全く溶解しない。1,4ベンゾジアゼピンクラスの中枢神経系(CNS)剤は、おそらく中枢神経系内の複数の部位における特異的なレセプターに立体的に結合することにより、効果を発揮する。臨床的には、全てのベンゾジアゼピン類は、作業成果の軽い損傷から催眠状態に変動する投与量関連中枢神経系抑圧活性を引き起こす。アルプラゾラムは、不安疾患のようなCNS疾患の管理、または不安症候群の短期的な開放、ならびにパニック疾患の治療に適応する。

【 0 0 3 6 】

アルプラゾラムに対する適応特性により、それは投与の迅速な分散投与形態に対する理想的な候補である。しかし、ベンゾジアゼピンFDDFの商業上の製造に関わる長期にわたる保持期間は、剤形期間の間に、薬剤の非許容な多型結晶化に至るであろう。

【 0 0 3 7 】

従って、バックグラウンド実験を実行して、FDDF配合物におけるアルプラゾラムの結晶化のふるまいを調査した。この実験において、Haake VT550粘度計を使用して粘度を測定した。レーザー回折による試験サンプルの粒径を測定する、Malvern Mastersizer粒径アナライザーを使用して、粒径を決定した。試験したサンプル全てに対する分散剤として精製水を使用し、各測定に対して、12%から20%のサンプルあいまい化(sample obscuration)が達成された。各サンプルを3回計測し、平均d90値を算出した。d90値は、粒径の90パーセントイルを表す(すなわち、サンプル中の全ての粒子の90%は、d90値より低いサイズにある)。

【 0 0 3 8 】

バックグラウンド実験を実行して、水中のアルプラゾラム懸濁物と、ゼラチンとマンニトール中の試験アルプラゾラム懸濁物の両方を使用して、アルプラゾラム懸濁物の長期保持時間に伴う多型的結晶化問題の強度を決定した。両方の懸濁物は、以下の表1に詳述され、周辺温度(およそ23°C)で48時間放置し、その後結晶構造について顕微鏡で観察した。

【 0 0 3 9 】

【表1】

実験番号	1 (重量%)	2 (重量%)
精製水 EP/USP	92.20	99.20
アルプラゾラム EP	0.80	0.80
標準分子量魚ゼラチン EP/USP/JP	4.00	
マンニトール EP/USP	3.00	
総計	100.00	10.00

表1：ゼラチン/マンニトールおよび水中のアルプラゾラム溶液

【 0 0 4 0 】

時間ゼロにおける最初の懸濁物の顕微鏡評定により、図1にみられるような、相対的に少なく小さい結晶が観察された。48時間後、ゼラチンおよびマンニトールとともに（水中に）アルブラゾラムを懸濁させる、バッチ実験1の顕微鏡評定により、図2にみられるような、無数の小さな針状二水和物結晶が観察された。対照的に、マトリックス形成剤を含まない、アルブラゾラムと水のみを含む実験2の顕微鏡評定により、図3にみられるような、無数の大きな菱型の一水和物結晶が観察された。これらの多型変化は、上述のように、FDDF配合物の処理に問題となり、薬剤の生体利用性に有害である可能性がある。

【0041】

ゼラチンが、ゼラチン溶液中の結晶の形成に影響してよい。それゆえ、種々のタイプのゼラチン中でアルブラゾラムとともに実験を行い、結果生じる配合物中の結晶の形成を観察した。使用したゼラチンは、哺乳動物（ウシ）ゼラチン(Gelatin EP/USNF)、高分子量(HMW)魚ゼラチン、および標準分子量(SMW)魚ゼラチンを含む。配合物の詳細は、以下の表2に与えられる。

【0042】

【表2】

実験番号	3	4	5	6
物質	重量%	重量%	重量%	重量%
精製水	92.2000	92.2000	92.2000	92.2000
アルブラゾラム EP	0.80000	0.80000	0.80000	0.80000
ゼラチン EP/USNF	4.0000			
ゼラチン(GDF 供給源)		4.0000		
ゼラチン EP/USP/JP (HMW 魚ゼラチン)			4.0000	
ゼラチン EP/USP/JP (SMW 魚ゼラチン)				4.0000
マンニトール EP/USP	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000

表2：種々のゼラチンタイプ中におけるアルブラゾラムの懸濁物の配合物の詳細

【0043】

さらに、バッチ実験5（HMW魚ゼラチン）および実験6（SMW魚ゼラチン）を、温度の効果を評価するために、サブバッチに分割した。実験5（HMW魚ゼラチン）バッチを、19°Cで維持した1つのバッチに分割し（実験5a）、1つのバッチを23°Cで維持した（実験5b）一方、バッチ実験6（SMW魚ゼラチン）を、3つのバッチに分割した：1つを10°Cで維持し（実験6a）、1つを19°Cで維持し（実験6b）、かつ1つを23°Cで維持した（実験6c）。ウシゼラチンのみを含むバッチ、すなわち、バッチ実験3および実験4を、23°Cのみで維持した。

【0044】

懸濁物を、保持期間48時間の間、セットした温度で維持し、サンプルを継続的にその期間の間攪拌した。サンプルを保持期間のにわたる種々の時点で採取し、光学顕微鏡、粒径解析、および粘度試験を使用して結晶変化の兆候を解析した。顕微鏡試験の結果を、表3に示す。

【0045】

【表 3】

実験番号	実験詳細	結果
実験 3	ウシ ゼラチン、 23°C	強い変換。18 時間後、ほとんどが針型の結晶。
実験 4	ウシ ゼラチン、 23°C	6 時間後、針型の結晶へ明確な変換、18 時間後その数が増大。 48 時間後、完全に変換。
実験 5 a	HMW 魚 ゼラチン、 19°C	6 時間後、針型の結晶へ明確な変換、18 時間後その数が増大。 48 時間後、完全に変換。
実験 5 b	HMW 魚 ゼラチン、 23°C	混合後すぐに針状結晶がみられた。48 時間後、完全に変換。
実験 6 a	SMW 魚 ゼラチン、 10°C	18 時間後、針状結晶への変換がみられた。48 時間後、顕著であるが、完全ではない変換がみられた。
実験 6 b	SMW 魚 ゼラチン、 19°C	混合後すぐに針状結晶がみられた。18 時間後、ほとんどが針型の結晶。
実験 6 c	SMW 魚 ゼラチン、 23°C	6 時間後、針型の結晶へ明確な変換、18 時間後その数が増大。 48 時間後、完全に変換。

表 3：種々のゼラチンマトリックス系および種々の保持温度における、アルプラゾラム溶液の結晶形成観察

【 0 0 4 6 】

これらのバッチ（表 3）からの結果は、結晶変換がアルプラゾラム-ゼラチン懸濁液中で起きることを示す。この結果はまた、6時間の攪拌後に変換の兆候を示した他の全てのバッチに比較して、攪拌18時間まで変換の兆候をバッチ実験6a（10°Cで保持したSMW魚ゼラチン）が示さず、懸濁物の温度もまた効果を有することも示す。23°Cのバッチ全てが、6時間の攪拌後に変換の兆候を示したことから、ゼラチンのタイプは、より高い温度で顕著ではないように見えた。全体的に、バッチ実験6a、10°Cで保持したSMW魚ゼラチン中のアルプラゾラムは、最小の結晶形成を示し、それゆえ薬学的に最も有効であった。

【 0 0 4 7 】

SMW魚ゼラチンとアルプラゾラム懸濁物の温度をさらに5°Cに低下させるフォローアップ実験により、表 4に見られるように、異なるpHレベルで保持した複数の懸濁物において、粘度と粒径の両方の安定性がさらに確認された。

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

【表 4】

実験番号		実験 7	実験 8	実験 9
配合の詳細 水に対してバランス		4%SMW 魚ゼラチン 3%マンニトール pH3.5となるクエン酸 0.8%アルプラゾラム	4%SMW 魚ゼラチン 3%マンニトール pH4.0となるクエン酸 0.8%アルプラゾラム	4%SMW 魚ゼラチン 3%マンニトール pH4.5となるクエン酸 0.8%アルプラゾラム
粘度 (mPas)	0 時間	7.27	6.41	6.03
	48 時間	7.44	6.93	6.58
粒径 d90 (μm)	0 時間	12.85	12.45	13.99
	48 時間	11.11	9.38	11.10

表 4 : 5°C における SMW 魚ゼラチン中のアルプラゾラム配合物

【 0 0 4 9 】

しかし、これらの実験により、10 °C以下に保持したアルプラゾラム懸濁液におけるゲル形成剤としてのSMW魚ゼラチンの効率を示す間、観察される効果が、ゼラチンそのものよりも、最初にまたは顕著に、懸濁物を保持する温度に関係する可能性は排除されない。10 °C以下でウシおよびHMW魚ゼラチンを投与することができないため、他の一連の実験を実行し、低温度（10 °C）に維持する間の、ゲル形成マトリックスの効果に対する非ゼラチン物質の効果を制御した。

【 0 0 5 0 】

従って、アルプラゾラム懸濁液をSMW魚ゼラチンおよびプルラン中に作製し、10 °Cで保持し、薬剤タイプおよび濃度を安定に維持する間のマトリックス形成剤を変化させる効果を確認した。結果を表 5 に示す。

【 0 0 5 1 】

【表 5】

実験番号	実験 1 0	実験 1 1
配合の詳細 水に対してバランス	4%SMW 魚ゼラチン 3%マンニトール pH3となるクエン酸 0.8%アルプラゾラム	5%プルラン 5%マンニトール pH3となるクエン酸 0.8%アルプラゾラム
粘度(mPas)	7.07	27.23
粒径 d90 (μm)	10.34	25.17
顕微鏡観察	18 時間攪拌後、複数の微小 針状結晶	18 時間攪拌後、複数の微小 針状結晶、しかし主に菱型結 晶

表 5 : 10°C における標準分子量魚ゼラチンおよびプルランを利用したアルプラゾラム懸濁液の比較

【 0 0 5 2 】

これらの結果は、プルランは、所与の温度で、SMW魚ゼラチンにおいては可能である、結晶形成の阻害を保持することができないことを明確に示した。

【 0 0 5 3 】

最初の実験の拡張を行って、別のベンゾジアゼピン薬剤（薬剤 A）を評価した。薬剤 A

は、チエノベンゾジアゼピンに属する向精神薬である。それは、統合失調症および二極性（躁鬱）疾患の治療のために臨床的に提示されている。フォローアップ評価として、標準分子量(SMW)魚ゼラチンベースの配合物を、延長した期間の間にわたり評価した。バッチを20 mg/単位の強度で製造し、結晶変換速度における懸濁温度の効果を実験し、確認を試みた。

【 0 0 5 4 】

マトリックス形成剤としてゼラチンEP/USP/JP（SMW魚ゼラチン）を使用して、実験12を実行した。バッチは400 gのサイズであった。バッチを10 °Cで72時間保持し、結晶変換の兆候を評価した。攪拌0、24、48、および72時間後、粘度、粒径および顕微鏡評価を使用して、バッチを調査した。これらの時点で、投薬もまた実行した。Haake VT 550粘度計を使用して、サンプルを試験した。サンプルの粘度を、10 °Cで、2500 s⁻¹のせん断率で測定した。サンプルをまた、Malvern Mastersizer S粒径アナライザーを使用して試験した。全てのサンプルは、精製水を分散剤として使用して試験し、各測定に対して、12%から20%のサンプルあいまい化が達成された。以下の表6に示されるように、3回の測定の平均d90値の結果が得られ、これらのd90値は、測定した粒子の90%が特定のサイズ以下であるレベルを反映している。以下の表6に示される配合物を試験した。

【 0 0 5 5 】

【表6】

成分（重量%）	実験12
精製水 EP/USP	83.9975
薬剤A	5.0000
ゼラチン EP/USP/JP （SMW 魚ゼラチン）	5.5000
マンニトール EP/USP	5.0000
アスパルテーム EP/USNF	0.4000
メチルパラベンナトリウム EP/USNF	0.0765
プロピルパラベンナトリウム EP/USNF	0.0255
総計	100%

表6：SMW 魚ゼラチンをマトリックス形成剤として含む、薬剤A配合物

【 0 0 5 6 】

SMW魚ゼラチン配合物は、以下の表7に示すように、全ての試験時間において、定常的に低い粘度および粒径を示した。

【 0 0 5 7 】

【表 7】

	実験 1 2 (SMW 魚ゼラチン)
粘度、mPas (0 時間攪拌)	10.024
粘度、mPas (24 時間攪拌)	9.1818
粘度、mPas (48 時間攪拌)	10.847
粘度、mPas (72 時間攪拌)	8.4343
粒径、平均 d90 (0 時間攪拌)	14.36 μm
粒径、平均 d90(24 時間攪拌)	13.68 μm
粒径、平均 d90(48 時間攪拌)	13.73 μm
粒径、平均 d90(72 時間攪拌)	13.69 μm

10

表 7 : SMW 魚ゼラチンをマトリックス形成剤として含む、薬剤 A 配合物の粘度および粒径

【 0 0 5 8 】

その後、ラマン分光法を使用して、最終単位で望ましくない二水和物への結晶変換した量を測定した。ラマン分光試験の結果を総合し、ピーク間の比率から、サンプル中の二水和物結晶体のパーセンテージを計算した。表 8 に示されるように、魚ゼラチンマトリックス系において、結晶変換がほとんどまたは全く起きないことが結果として示される。少なくとも一つの態様において、SMW 魚ゼラチンマトリックス系は、顕著に低い粘度を示し、一般的に、低い粘度は結晶変換を容易にすることが知られているために、この結果は予想外の発見であった。

20

【 0 0 5 9 】

【表 8】

保持時間 (時間)	0	24	48	72
実験番号	実験 1 2 (a)	実験 1 2 (b)	実験 1 2 (c)	実験 1 2 (d)
二水和物(%)	0.0	0.0	0.0	0.0

30

表 8 : 表 7 に見られる薬剤 A 懸濁物の二水和物結晶化

【 0 0 6 0 】

従って、この調査により、マトリックス形成剤としての SMW 魚ゼラチンの利用と、低い処理温度との間の相乗効果が、アルプラゾラムおよび/または薬剤 A 含有化合物の結晶変換率を顕著に減少することが示された。

【 0 0 6 1 】

それゆえ、実験を拡張して、ベンゾジアゼピンファミリーにおけるさらに別の薬剤、薬剤 B にたいする SMW 魚ゼラチンおよび低処理温度モデルの効果を試験した。薬剤 B は、抗不安、沈静、および抗けいれん効果を有するベンゾジアゼピンである。以下の表 9 に示されるように、配合物を試験した。

40

【 0 0 6 2 】

【表 9】

成分 (重量%)	実験 1 3	実験 1 4
精製水 EP/USP	88.40	91.90
薬剤 B	1.00	1.00
SMW 魚ゼラチン	5.50	
ウシゼラチン		4.00
マンニトール EP/USP	5.00	3.00
メチルパラベンナトリウム EP/USNF	0.078	0.018
プロピルパラベンナトリウム EP/USNF	0.025	0.057
ブチルパラベンナトリウム EP/USNF	0	0.025
総計	100.00	100.00

表 9:マトリックス形成剤としてのウシゼラチンおよび SMW 魚ゼラチンにおける薬剤 B 懸濁物

【 0 0 6 3 】

10 °C で 24 時間後、実験 1 3 (SMW 魚ゼラチンマトリックスにおける薬剤 B) では結晶変換は見られなかったが、48 時間後にいくつかの微小針が見られた。一方、周辺温度で 14 時間保持した後の配合物実験 1 4 (ウシゼラチンにおける薬剤 B) では顕著な結晶変換が見られた。

【 0 0 6 4 】

マトリックス形成剤として SMW 魚ゼラチンを使用して、かつ低いレベルに処理温度を維持して、ベンゾジアゼピンクラス由来の薬剤の迅速な分散投与形態を配合する場合、相乗効果により、そのような配合物中における薬剤の結晶変換が最小化されることが示された。実験により、この効果は、SMW 魚ゼラチン単独の使用、または低処理温度単独の使用のいずれかでは説明できないことが示される。

【 0 0 6 5 】

そして、請求される範囲は、薬学的活性物質の、経口固体迅速分散投与剤形の調製方法である。この方法は、連続相中で、標準分子量 (SMW) 魚ゼラチンであってよい担体物質中における薬学的活性物質の粒子の懸濁物を形成する工程を含む。この方法において、懸濁温度を約 15 °C より低くし、低温度懸濁物の不連続単位を形成する間、懸濁物を約 15 °C より低い温度で保持する。不連続単位は、しばしば錠剤の携帯であり、その後当業者に既知の手段で処理して連続相を除去し、担体物質中の迅速に分散する形態に放置する。ある実施態様において、連続相は水を含む。

【 0 0 6 6 】

種々の実施態様および薬学的応用において、薬学的活性物質を、結晶多型を提示する物質の群より選択してよい。他のものの中で、それらは、ベンゾジアゼピンファミリーを含む。

【 0 0 6 7 】

迅速分散投与剤形の分野に公知であるように、この剤形は、1 秒から 60 秒の崩壊 / 分散時間を有してよく、口腔内で薬学的活性物質を迅速に放出する経口投与のために設計されてよい。固体投与剤形はまた、着色剤、芳香剤、賦形剤、他の医薬およびそれらの組み合わせから選択される、少なくとも一つの付加成分も含んでもよい。

【 0 0 6 8 】

本発明は、結晶多型を提示する薬剤の迅速分散投与剤形の配合、特に、配合中の商業上典型的な期間の懸濁物に保持される際に、顕著な結晶多型を提示する薬剤の迅速分散投与剤形の配合のための、商業上現実的な手段を提供する。標準分子量魚ゼラチンおよび低処

10

20

30

40

50

理温度を組み合わせる方法の利用により、そのような薬剤の結晶変換を抑制する傾向が見られる。本発明は、種々の特異的かつ好ましい実施態様および技術を参照して記載されている。しかし、本発明の精神および範囲にある限り、多くの変化および変更を実行することができることも理解されるべきである。

【図 1】

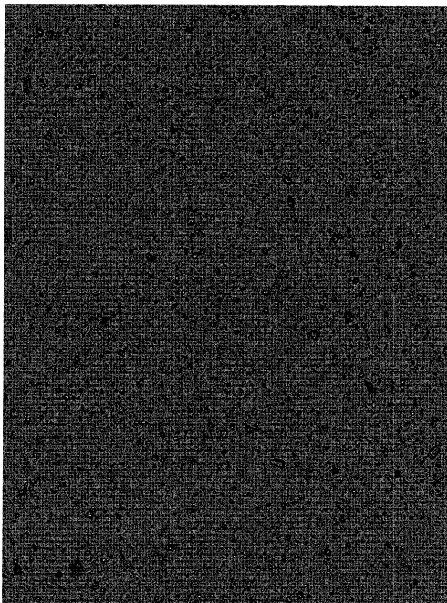


Figure 1

【図 2】



Figure 2

【 図 3 】

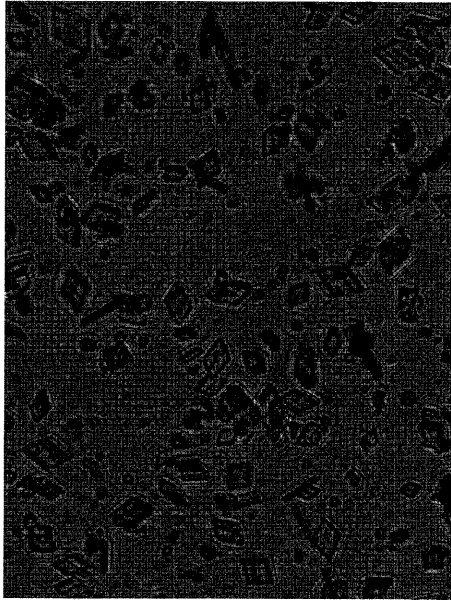


Figure 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 サイモン・エー・エム・ハウズ

イギリス・SN2・2AR・ウィルトシャー・スウィンドン・バーナム・コート・76

(72)発明者 ロージー・マクローリン

イギリス・SN4・7JR・ウィルトシャー・スウィンドン・ウートン・バセット・スプラツ・バーン・クレセント・34

(72)発明者 アンドリュー・ジョーダン

イギリス・SN25・4TT・ウィルトシャー・スウィンドン・ヘイドンウィック・チャッツワース・ロード・33

(72)発明者 ウェイ・ティアン

イギリス・SN16・9QS・マームズベリー・ミネティー・ソーヤーズ・クローズ・6

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表2003-524622(JP,A)

特表2008-501709(JP,A)

国際公開第2009/013466(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 3

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 7

A 6 1 P 2 5 / 0 8

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 2

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)