

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4490114号  
(P4490114)

(45) 発行日 平成22年6月23日(2010.6.23)

(24) 登録日 平成22年4月9日(2010.4.9)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C 0 7 J</b> 41/00	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 J 41/00
<b>A 6 1 K</b> 9/14	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/14
<b>A 6 1 K</b> 31/569	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/569
<b>A 6 1 P</b> 5/24	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 5/24
<b>A 6 1 P</b> 15/00	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00

請求項の数 14 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-587351 (P2003-587351)
(86) (22) 出願日	平成15年4月22日(2003.4.22)
(65) 公表番号	特表2005-523333 (P2005-523333A)
(43) 公表日	平成17年8月4日(2005.8.4)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/005102
(87) 国際公開番号	W02003/090714
(87) 国際公開日	平成15年11月6日(2003.11.6)
審査請求日	平成18年3月8日(2006.3.8)
(31) 優先権主張番号	102 18 109.8
(32) 優先日	平成14年4月23日(2002.4.23)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	504199231
	シェリンク アクチエンゲゼルシャフト
	SCHERING AKTIENGESE
	LLSCHAFT
	ドイツ連邦共和国 13353 ベルリン
	ミュラーシュトラッセ 178
(74) 代理人	100068755
	弁理士 恩田 博宣
(74) 代理人	100105957
	弁理士 恩田 誠
(72) 発明者	グラブ、デトレフ
	ドイツ連邦共和国 99510 クライン
	ロムシュテット アム ケツショアー
	ーク 10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結晶の製造法、この方法によって得られた結晶、および得られた結晶の医薬製剤中での使用

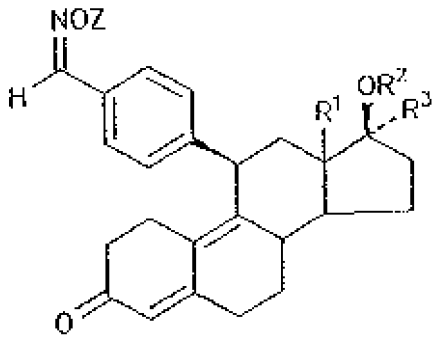
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

平均粒度が  $3\ \mu\text{m} \sim 25\ \mu\text{m}$  であり、かつ最大粒度が  $100\ \mu\text{m}$  を超えない結晶を製造する方法であって、一次粒子懸濁液を得るために、11 ベンズアルドキシム エストラ 4,9 ジエン誘導体を含む過飽和溶液を結晶化させながら湿式粉碎機による湿式粉碎にかけるステップを含んでなり、

前記 11 ベンズアルドキシム エストラ 4,9 ジエン誘導体は、式(1)：

## 【化 1】



(1)

10

{ 式中、 $R^1$  は、水素または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を表し；

$R^2$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキルもしくはアルキルアリール基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基、または  $CONHR^4$  基もしくは  $COOR^4$  基（ここで、 $R^4$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキルもしくはアルキルアリール基）を表し；

20

$R^3$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または  $(CH_2)_n CH_2 X$  基（ここで、 $n$  は 0、1 もしくは 2、 $X$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、シアノ基、アジド基、ローダノ基、 $OR^5$  基もしくは  $SR^5$  基（ここで、 $R^5$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基を表す）を表す）、 $OR^5$  基（ここで  $R^5$  は上記定義の通り）、

$(CH_2)_o CH=CH_2 (CH_2)_p R^6$  基（ここで、 $o$  は 0、1、2 もしくは 3、 $p$  は 0、1 もしくは 2 であり、 $R^6$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するヒドロキシル基、アルコキシ基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシルオキシ基を表す）、

30

$(CH_2)_q C=CR^7$  基（ここで、 $q$  は 0、1 もしくは 2 であり、 $R^7$  は、水素、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基もしくはヨード基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基を表す）を表し；

$Z$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基、 $CONHR^4$  基もしくは  $COOR^4$  基（ここで、 $R^4$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基を表す）；

40

またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属ならびにそれらの医薬として許容可能な塩を表す}

の化合物である方法。

## 【請求項 2】

前記 1 1 ベンズアルドキシム エストラ 4, 9 ジエンが 1 1 { 4 [(エチルアミノカルボニル)オキシミノメチル]フェニル} 1 7 メトキシ 1 7 メトキシメチル エストラ 4, 9 ジエン 3 オンである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記過飽和溶液が、前記過飽和溶液に対して 10 ~ 30 重量%の前記式 (1) の前記化

50

合物を溶媒中に含有する、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

溶媒が酢酸エチルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

溶媒に式 (1) の化合物を前記溶媒の沸点より低い温度で溶解し、次いで、溶液の凝固点より高い温度に冷却することにより前記過飽和溶液を作製するステップをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

攪拌装置を有する槽または容器中で前記結晶化を実施する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記湿式粉碎機がローター・ステーター機、攪拌ミル、ローラーミルまたはコロイドミルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記一次粒子懸濁液を、懸濁液中の一次粒子の溶解限度より低い温度  $T_{max}$  に加熱し、次いで、懸濁液の凝固点  $T_{min}$  より高い温度に冷却するステップをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記一次粒子の 10 ~ 90 重量%が前記溶媒に溶解するように  $T_{max}$  を選択する、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 10】

溶解した一次粒子が実質的に再結晶されるように  $T_{min}$  を選択する、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記  $T_{max}$  から  $T_{min}$  への前記冷却が 1 分 ~ 10 時間の時間内になされる、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記  $T_{max}$  への加熱および  $T_{min}$  への冷却を 1 ~ 10 回実施する、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法により得られた、式 (1) の 11 ベンズアルドキシム エストラ 4, 9 ジエンの結晶。

30

【請求項 14】

請求項 13 に記載の式 (1) の 11 ベンズアルドキシム エストラ 4, 9 ジエンの結晶を含有する医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、平均粒度が所定範囲内にあり、最大粒度が所定値を超えない結晶の製造法、この方法により得られた結晶、およびこれらの結晶を含有する医薬製剤、特に低用量製剤に関する。

40

【背景技術】

【0002】

特許文献 1 は、11 ベンズアルドキシム エストラ 4, 9 ジエン誘導体を開示している。同文献には、これらの化合物の合成および精製について記載されている。しかし、同文献には、結晶化および成形ステップは記載されていない。これらの化合物は、ほとんどのステロイド類と同様に、適当な溶媒から結晶化される。しかし、慣用の冷却または置換結晶化では粒子の粗い結晶化物ができ、それ以上は明記されていない。

【0003】

極く少量、例えば 0.1 ~ 2 重量%の有効成分を含有する低用量製剤には、有効成分分

50

布の均一性（含量均一性、CUT）および溶解速度に特別な要件が課される。これらの低用量製剤では、極めて限られた量で存在する有効成分は他の医薬品成分でかなりの程度まで希釈される。有効成分分布の均一性がほぼ一定に保たれるように、特定の平均粒度を超えてはならないし、分布のばらつきまたは広がりは大き過ぎてはならない。最大粒度は、投与量および投与形態に依存し、統計的に決定し得る。さらに、低用量製剤の場合、小さい粒子は大きい粒子より早く胃で溶けるという事実を考慮しなければならない。溶解速度に関する要件（有効成分の70%以上が45分以内に溶ける）を満たすためには特定の粒度を超えてはならない。

【0004】

現在のところ、結晶化物は、特に低用量製剤に関して要求される有効成分分布の均一性および溶解速度を得るために、従来技術に従ってジェットミルで微粉碎されている。1.5 ~ 3 μmの平均粒度が得られる。しかし、部分的な非晶質化および/または格子構造の大きな破壊もしくは摂動により、表面積の膨大化および表面の熱力学的活性化が生じる。これらの物理変化により、有効成分は、その純粋な形で存在するときだけでなく、特に、医薬品中に存在するときにも、化学的にかなり不安定になる。

10

【0005】

上述の11 ベンズアルドキシム エストラ 4,9 ジエン誘導体のカルバメート官能基は、エチルアミンとCO<sub>2</sub>を分離することにより分解してニトリルを形成する。したがって、微粉碎物を使用すると、ICH、すなわち（40、相対湿度70%）下では有効成分が十分安定でない医薬製剤が生じることは明らかである。

20

【0006】

粉碎圧力を低下させると、平均粒度がわずかに増大するだけでなく、望ましくない平均粒度の広がりの増大も生じることは勿論である。しかし、ミルの操作にはある程度の最低圧力は絶対に必要である。これまでのところ、固体形態を用いて微粉碎パラメータを極めて限られた範囲に限定することにより良好な化学的安定性を得ることが可能であった。

【特許文献1】欧州特許出願公開第0 6 4 8 7 7 8 A 2号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、公知の従来技術の方法の不利点を有さず、かつ低用量製剤の要件を満たす結晶を製造する方法を提供することである。

30

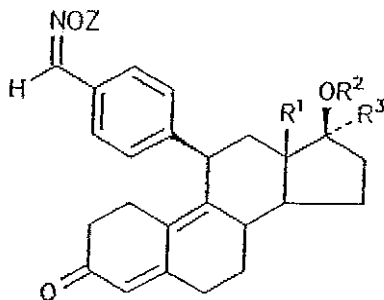
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明により、この目的は、平均的な粒子または平均粒度が所定範囲内であり、最大粒度が所定値を超えない結晶を製造する方法によって達成される。この方法は、式（1）

【0009】

## 【化 1】



(1)

10

{ 式中、 $R^1$  は、水素または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を表し；

$R^2$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキルもしくはアルキルアリール基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基、または  $CONHR^4$  基もしくは  $COOR^4$  基（ここで、 $R^4$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキルもしくはアルキルアリール基）を表し；

20

$R^3$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または  $(CH_2)_n CH_2 X$  基（ここで、 $n$  は 0、1 もしくは 2、 $X$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、シアノ基、アジド基、ローダノ基、 $OR^5$  基もしくは  $SR^5$  基（ここで、 $R^5$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基を表す）を表す）、

$OR^5$  基（ここで  $R^5$  は上記定義の通りである）、

$(CH_2)_o CH=CH_2 (CH_2)_p R^6$  基（ここで、 $o$  は 0、1、2 もしくは 3、 $p$  は 0、1 もしくは 2 であり、 $R^6$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシルオキシ基を表す）、

30

$(CH_2)_q C=C R^7$  基（ここで、 $q$  は 0、1 もしくは 2 であり、 $R^7$  は、水素、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基もしくはヨード基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基を表す）を表し；

$Z$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアシル基、 $CONHR^4$  基もしくは  $COOR^4$  基（ここで、 $R^4$  は、水素、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキル、もしくはアルキルアリール基を表す）、

40

または、アルカリ金属原子もしくはアルカリ土類金属原子、あるいは薬理的に許容可能なその塩を表す }

の 11 ベンズアルドキシム エストラ 4, 9 ジエン誘導体を含む過飽和溶液を、一次粒子懸濁液を得るために、結晶化させながら湿式粉砕機を用いて湿式粉砕にかけると、

## 【0010】

驚くべきことには、本発明の方法を用いると、十分に安定であり、かつ粒度パラメータが調整され、それゆえ、低用量配合物に関する有効成分分布の均一性 (CUT) および溶解速度に関する医薬品要件を満たす結晶を得ることができる。さらに、特定の投与形態のための粒度分布を極めて正確かつ再現性良く得られる。さらに、本発明の方法は、簡単、

50

迅速、かつ費用対効果の大きい方法で実施し得る。

【0011】

本発明の好ましい実施形態に用いられる化合物は、 $11 \left\{ 4 \left[ \left( \text{エチルアミノカルボニル} \right) \text{オキシミノメチル} \right] \text{フェニル} \right\} 17 \text{ メトキシ} 17 \text{ メトキシメチル エストラ} 4, 9 \text{ ジエン} 3 \text{ オン}$ である。本発明の方法にこの特定の化合物を用いると、上述の利点が特に良好な様態で得られる。

【0012】

添付図面を参照して以下に本発明をさらに詳細に説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

平均粒度は、 $3 \sim 25 \mu\text{m}$ 、特に $7 \sim 15 \mu\text{m}$ であるのが好ましい。最大粒度は $100 \mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $80 \mu\text{m}$ 以下であればなお好ましい。「最大粒度」とは、どの粒子も上記値を超える大きさではないことを意味する。平均粒度および最大粒度に関する上記限度内において、粒度分布は、CUTおよび溶解速度に関する医薬としての規格が低用量製剤に関する規格と一致するのに有利なように選択される。

【0014】

本発明の方法においては、式(1)の化合物の過飽和溶液が用いられる。この溶液は溶質として式(1)の化合物を含有し、溶質は溶液をつくるために溶媒に溶解される。用語「溶媒」とは、種々の溶媒の混合物をも包含するものと解釈される。本発明の方法に用いられる、例えば冷却して調製された過飽和溶液は、同溶液が熱力学的平衡状態にあるときより溶質の含有量が多い。本発明の方法には、結晶核が自然に生成する過飽和溶液を用い得る。

【0015】

本発明の方法の好ましい実施形態において、過飽和溶液は、該過飽和溶液に関して $10 \sim 30$ 重量%、好ましくは約 $20$ 重量%の式(1)の化合物を含有する。本発明の方法の上述の利点は、これらの過飽和溶液を用いると特に有利に達成することができる。

【0016】

過飽和溶液の調製に用いられる溶媒は酢酸エチルが好ましく、酢酸エチルは、式(1)の化合物の過飽和溶液の調製に特に適していることが判明している。

過飽和溶液は常法で調製し得る。過飽和溶液は、溶媒に式(1)の化合物を沸点より低い温度で溶解し、次いで、溶液の凝固点より高い温度に冷却して調製するのが好ましい。過飽和溶液用の溶媒として本発明の方法において好ましい酢酸エチルを用いる場合、加熱は、例えば約 $70^\circ\text{C}$ で、式(1)の化合物が酢酸エチルに溶けきって得られた溶液が透明に見えるまで行ってよい。冷却は、 $10$ 分 $\sim 1$ 時間、好ましくは $15 \sim 30$ 分間、約 $50 \sim 10^\circ\text{C}$ 、好ましくは $30 \sim 35^\circ\text{C}$ で実施し得る。当業者は、酢酸エチル以外の別の溶媒を用いた過飽和溶液の調製に適したパラメータを容易に確定し得る。

【0017】

結晶化は、攪拌機を備えた槽の中で実施するのが有利である。その例は、本来の技術的用途で知られている結晶化槽である。

本発明の方法において、湿式粉碎は、湿式粉碎機により結晶化中に実施される。結晶化は、湿式粉碎開始後に、飽和溶液から進行し得る。適当な湿式粉碎機は、分散機およびホモジナイザー、例えば、ローター・ステーター機、攪拌ミル、シリンダーミルおよびコロイドミルである。

【0018】

本発明の結晶を、上述のように、溶媒または溶媒混合物から、好ましくは、冷却して調製した過飽和酢酸エチル溶液から結晶化することにより製造する。結晶化中、湿式粉碎機、特に、ローター・ステーター機またはコロイドミルを用いて、湿式粉碎を実施する。湿式粉碎は、結晶化開始後すぐ、または結晶化開始前に実施する。湿式粉碎機は、結晶化槽内、または結晶化槽を迂回するバイパスループ中で追加の攪拌装置として直接的に使用し得る。ローター・ステーター機を用いる場合、その回転周速は、 $10 \sim 50 \text{ m/秒}$ 、好ま

10

20

30

40

50

しくは20～40 m / 秒である。湿式粉碎、特にローター・ステーター機により生じられる追加エネルギーの投入によって極めて高い二次核生成速度が生じる。個々の結晶の成長はこのエネルギー投入のために著しく低下する。また、生成した凝集体はすべて細かいギャップ中で粉碎される。このようにして一次微粒子が得られ、一次微粒子の平均粒度は、過飽和およびローター周速の設定に応じて3～5 μmの範囲であり、一次微粒子の最大粒度は25～60 μmを超えない。これらの粒子パラメータはすでに低用量配合物に十分であり得る。

#### 【0019】

より大きな粒度の場合にも、医薬品要件を満たし、適当な正確性および良好な再現性をもって一定の粒度分布を有する結晶を製造可能にするために、一次懸濁液に振動温度分布を課するのが好ましい。そのために、生成した一次微粒子懸濁液を該懸濁液中の一次粒子の溶解限度より低い温度 $T_{max}$ に加熱し、次いで、該懸濁液の凝固点より高い温度 $T_{min}$ にゆっくり冷却する。加熱すると、一次粒子懸濁液の微粒子画分が溶解し、その後の冷却プロセス中に、存在する粗粒子画分上に沈殿する。その結果、粒度分布がより大きい範囲に明確にシフトする。 $T_{max}$ は、一次粒子の10～90重量%、好ましくは20～50重量%、より好ましくは約30重量%が溶媒に溶けるように選択するのが好ましい。一次粒子の溶解画分は所定粒度に応じて選択され、所定粒度は低用量配合物の種類によって決まる。大部分の一次粒子が溶解すると、より粗い粒子が生成する。

#### 【0020】

本発明の好ましい実施形態において、 $T_{min}$ は、溶解した一次粒子が実質的に再び再結晶するように選択される。式(1)の化合物の損失を減少させることが特に望ましい場合、溶解した一次粒子のほぼすべてをまだ残留している一次粒子上に再結晶させる。

#### 【0021】

1分～10時間、特に0.5～2時間の間に $T_{max}$ から $T_{min}$ へ冷却するのが好ましい。

温度分布の冷却側は、新たな核生成が出来るだけ少なく保たれるように制御する必要がある。この結晶粒粗大化の規模は加熱サイクル中に溶解した結晶化物の量に依存し、その量は、溶解限度および懸濁液の固体濃度に関する温度 $T_{max}$ と $T_{min}$ の位置によって決まる。この加熱/冷却サイクルは、所望の粒度分布が得られるまで何回も、好ましくは1～10回繰り返し得る。したがって、制御パラメータは $T_{max}$ 、 $T_{min}$ およびサイクル数である。所望の結晶粒粗大化度が小さければ小さいほど、 $T_{max}$ も低くなければならない。このようにして、少ないステップで所望の最終粒度に近づけることができる。したがって、加熱時間中の結晶化物の溶解部分の成長は、最大粒度はまだ極く少ししか増大せず、結晶粒粗大化が微粒子領域で生じるような規模に設定される。したがって、例えば、20重量%の酢酸エチル溶液から沈殿したJ956の40%を溶解および再結晶する際、平均粒度( $\times 50$ )は4.9 μmから7.8 μmに増大するが、最大粒度( $\times 100$ )の増大はほとんど計測不能である。これは、粒度の平均値( $\times 50$ )の増大中に粒度分布はかなり狭められていることを意味している。この効果は、医薬としての用途、特に適当なCUT値および溶解特性を得るために特に有利である。

#### 【0022】

振動温度分布を経た後、得られた結晶懸濁液を濾過し、溶媒で洗浄し得る。というのも、式(1)の化合物は少ししか、例えば、1重量%未満しか溶けないからである。例えば、これらの溶媒は、メチル t ーブチルエーテル、ヘキサン、ヘプタン、水、またはこれらの溶媒のうちの2種以上の混合物である。上記理由で、好ましくは乾燥ガスによるかまたは濾過ユニット中で直接真空下に行われるその後の乾燥プロセスにおいて、粒子のブリッジ形成および凝集が回避される。

#### 【0023】

乾燥は、攪拌床または移動床中での対流または真空乾燥により実施し得る。

従来型の濾過および乾燥が難しく、かつそれによって結晶化の際に生じる粒度分布が損なわれる場合、例えば、極めて微細な粒度の場合には、代替法として、濾過・洗浄した

10

20

30

40

50

濾過ケーキを懸濁用の液体に懸濁させる。懸濁用の液体は、式(1)の化合物が極くわずかに、例えば、1重量%未満しか溶けない液体、好ましくは水でなければならない。得られた懸濁液を、噴霧乾燥により式(1)の化合物の乾燥固形形態に加工可能である。

## 【0024】

本発明の主題は、本発明の方法により得られた式(1)の化合物の結晶をさらに含む。本発明の方法が詳細に記載されている上記説明を参照されたい。

本発明の方法において、式(1)の化合物としてステロイドである11 {4 [(エチルアミノ カルボニル)オキシミノメチル]フェニル} 17 メトキシ 17  
メトキシメチル エストラ 4, 9 ジエン 3 オン(以後、J956と称する)を用いると、以下の表1に示されているX線粉末回折データおよび図1に示されているIR

## 【0025】

## 【表1】

d <sub>実測値</sub> (Å)	I <sub>実測値</sub>	d <sub>計算値</sub> (Å)	I <sub>計算値</sub>	hkl
N/A*	-	12.992	10.3	200
10.34	32.7	10.322	97.2	001
9.56	18.7	9.560	51.1	110
9.30	0.9	9.302	4.7	-201
7.25	4.3	7.243	13.6	201
6.63	14.5	6.624	42.3	310
6.26	9.6	6.253	31.8	-401
6.14	26.4	6.137	54.3	-311
5.27	14.5	5.273	33.1	-202
5.14**	100.0	5.143	50.3	311
		5.140	100.0	020
4.78	10.9	4.780	21.7	220
4.73	7.3	4.728	12.5	-112
4.64**	43.1	4.638	47.0	510
		4.637	53.1	-511
4.60	15.7	4.601	28.3	021
4.50	10.1	4.499	14.3	-221
4.43	4.6	4.429	11.2	202
4.19	18.9	4.192	36.1	221
4.03	8.2	4.031	15.5	420
3.97	3.5	3.971	5.8	-421
3.92	6.0	3.915	12.8	511
3.74	4.3	3.737	9.6	312
3.63	2.8	3.622	6.5	402
3.57	4.8	3.574	8.7	-711
3.45	4.0	3.449	7.1	-422
3.40	11.5	3.398	15.0	130
3.35	10.8	3.358	12.8	222
3.26	6.6	3.259	5.8	-131
3.19	4.3	3.196	5.2	131
2.97	7.1	2.968	8.7	331

化合物J956の2種の結晶形が知られているが、これらの形態のうち1種だけが医薬

10

20

30

40

50

としての関連がある。上述の本発明の方法はこの医薬関連結晶形を生成し、そのX線粉末回折データが表1に示されている。d実測値とd計算値の比較により、偏差が1%未満の範囲にあることが示されている。

【0026】

本発明はさらに、式(1)の化合物の結晶を含有する医薬配合物または製剤に関する。医薬として有効で医学的に有効な剤形としては、例えば、硬ゼラチンカプセルまたはコーティング錠剤もしくは非コーティング錠剤が、特に経口投与用に用いられる。式(1)の微晶質ステロイドを用いて作られた薬剤は、微結晶の化学的性質および結晶構造安定性を損なわないはずである。これは、

- 医学的に有効な成分とともに光に対する保護手段もしくは保護剤を含める、例えば、カラーカプセルジャケットまたはカラーコーティングを施すこと；
  - 表面を増大させるアジュバント、例えば、分散性の高い二酸化ケイ素を含めないこと；
  - 可能なら、溶媒もしくは助剤として水を使わないか、水だけを使うこと；および
  - 十分に乾燥することによって医学的に有効な成分の含水量を低く保つこと
- のうち少なくともいずれかによって達成することができる。

【0027】

適当なカプセルの製法または処方例を表2に示す。

【0028】

【表2】

表2 1mgのJ956を含有する組成物に適したカプセル配合表

物質	量
J956, 微晶質	1,000 mg
微晶質セルロース	102,480 mg
ステアリン酸マグネシウム	0,520 mg
硬ゼラチンカプセル、サイズ3	1個
カプセル充填質量	104,000 mg

表3には、適当な錠剤製法の例を示す。

【0029】

10

20

30

【表 3】

表3 1mgのJ956を含有する組成物に適した錠剤配合表

コア:	
J956, 微晶質	1,00 mg
ラクトース水和物	33,8 mg
コーンスターチ	18,0 mg
マルトデキストリン(水中10%)	6,0 mg
Naカルボキシメチルスターチ	0,6 mg
モノベヘン酸グリセロール	0,6 mg
シェル:	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.125 mg
タルク	0.225 mg
二酸化チタン	0.625 mg
酸化鉄、黄色顔料	0.020 mg
酸化鉄、赤色顔料	0.005 mg

10

20

本発明の最も重要な成果は、第1に比表面積が小さく、第2に本発明の結晶化法により振動を受けず高結晶質の結晶表面を有するので、現在知られている微粉碎物よりも化学的にかなり安定である式(1)のステロイドの微結晶が得られることである。

【0030】

図2には、熱応力(80%、相対湿度28%)下のニトリル生成に関する微結晶の安定性について微粉碎物と比較して示されている。この図は、微粉碎物に比べて粒度が増大した微結晶がかなり改良された安定性を有し、それによって、ニトリル生成が減少することを示している。

【0031】

もう一つの成果は、本発明の方法によって得られた式(1)のステロイドの微結晶が、粒度分布および溶解度特性の点から見て、CUTおよび溶解特性に関して薬剤の医薬としての要件に合致していることである。

【0032】

1mgカプセルおよび1mg錠剤の例に関して、得られた放出値は、比較用の微粉碎した固体を用いた場合の値に劣っていない(表4および表5)ことが示された。

【0033】

30

## 【表4】

表4 J956:微粉碎有効成分を含有する1mgカプセルと微晶質固体を含有する1mgカプセルとを比較するための放出値の比較

試験液:水中0.3%のSDS、パドル、100rpm						
粒径( $\mu\text{m}$ )		放出(%)				
X50	X100	0分	10分	20分	30分	45分
3,4	25	0	90,7	97,3	98,1	99,9
5,2	30	0	89,8	93,5	93,4	95,6
6,6	43	0	93,2	95,9	96,7	96,8
8,7	43	0	93,5	96,7	98,5	99,7
14,1	87	0	90,2	95,3	96,0	96,3
微粉碎物		0	92,1	94,3	94,6	94,9

10

## 【0034】

## 【表5】

表5 J956:微粉碎有効成分を含有する1mgカプセルと微晶質固体を含有する1mgカプセルのCUT値の広がり

粒径( $\mu\text{m}$ )		信頼区間(%)	RSD(%)
X50	X100		
3,4	25	2,23	3,56
5,2	30	1,20	2,08
6,6	43	1,08	1,57
8,7	43	0,93	1,38
14,1	87	1,77	2,50
微粉碎物		1,72	2,56

20

30

## 【0035】

## 【表6】

表6 J956:微粉碎有効成分を含有する1mg錠剤と微晶質固体を含有する1mg錠剤とを比較するための放出値の比較

試験液:水中0.3%のSDS、パドル、100rpm						
粒径( $\mu\text{m}$ )		放出(%)				
X50	X100	0分	10分	20分	30分	45分
10,6	73	0	73,7	90,3	91,85	96,6
微粉碎物		0	92,1	94,3	94,6	94,9

40

## 【0036】

【表 7】

表7 J956:微粉碎有効成分を含有する1mg錠剤と  
微晶質固体を含有する1mg錠剤のCUT値の広がり

粒径(μm)		信頼区間 (%)	RSD(%)
X50	X100		
10,6	73	1,16	1,70
微粉碎物		1,72	2,56

10

さらに重要な成果は、本発明の方法により、式(1)のステロイドについて医薬として要求される粒度分布を極めて再現性よく正確に実現し得ることである。図3および図4に、本発明の結晶化法における粒子の大きさまたは粒度の成長が示されている。粒度分布のばらつきは明らかに減少し、平均粒度が倍増しているにもかかわらず最大粒度は極くわずかしか増大していないことが明らかである。これは、低用量配合物に関しても良好なCUT値を達成することを支援する。

【0037】

20

さらに、懸濁液中で生じた粒度分布は乾燥固体中でも維持される。

【0038】

【表 8】

表8 乾燥前後の粒度分布

	X10	X50	X90	X100
懸濁液*	2,62	10,4	24	73
フィルター上での乾燥後	2,7	10,61	24	73
	X10	X50	X90	X100
懸濁液**	2,11	8,6	19	51
噴霧乾燥後	2,25	8,03	17	43

30

\*) 14重量%の微晶質J956を含有する酢酸エチル中のJ956懸濁液

\*\*) 10重量%の微晶質J956を含有する水/エタノール(90/10 w/w)中のJ956懸濁液

遂に、本発明の方法で生成した微結晶を用いて、化学的に安定で医薬として有効な医療用製剤を提供する医薬配合物が見出された。

40

【0039】

式(1)のステロイドからなる本発明の微結晶を含む薬剤は、以下の用途に有利に用い得る。式(1)のステロイド、特にJ956は、抗ゲスタゲン作用を有する物質であり、この物質は、RU486(ミフェプリストン)と比べると、抗糖質コルチコイド活性はかなり低い、プロゲステロンレセプターに対してはRU486と変わらない活性を有する。J956は、プロゲステロンレセプター(PR)に対し生体内でアゴニスト活性とアンタゴニスト活性の両方を有する化合物であることを特徴とする「メソプロゲスチン(mesoprogestin)」に指定されている。その結果、ゲスタゲン活性と抗ゲスタゲン活性とを有する機能状態を達成し得る。J956自体は以下の用途に適している：場

50

合により、エストロゲンと併用して女性の避妊用製剤を作ることができる。良性のホルモン依存性婦人科疾患の治療および予防、例えば、子宮内膜症、子宮筋腫、術後腹膜癒着、不正出血（不正子宮出血、月経痛）および月経困難症などの婦人科症状の治療にも、術後腹膜癒着、機能不全性不正子宮出血（子宮出血、月経過多）および月経困難症などの婦人科症状の予防にも用い得る。メソプロゲスチンの1日投与量は、0.5～100mg、好ましくは5.0～50mg、もっとも好ましくは10～25mgでありうる。同様に、J956も、ホルモン置換療法（HRT）用、ならびにホルモン欠乏症およびホルモン異常症状の治療用薬剤を製造するための医薬成分としてエストロゲンと併用し得る。

【0040】

実験データを得るために以下の測定手順が用いられる。

X線粉末回折法（X線粉末回折；XRPD）：

データは、ゲルマニウムモノクロメーター CuK<sub>1</sub>線（ $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$ ） $3^\circ \sim 35^\circ$ を備えたストーエ（STOE）社の粉末回折計STADIPを用いて収集した。

【0041】

IR分光法：

光音響検知器MTEC（KBr、8t、90秒）を備えたNICOLET 20 SX Bを用いた。

【0042】

粒度分布：

シンパテック（Sympatec）社のHELOS（H0445）、乾式分散システム（RODOS）、圧力 2パール。

【0043】

HPLC：

純度測定は以下の方法で行った：

カラム：Hypersil（登録商標）ODS、250×4mm；5 $\mu$ m

溶離剤：アセトニトリル テトラヒドロフラン混合物（3：1）/水 = 4 / 6

流速：1ml / 分

検出UV（299nm）

評価：100%表面正常化（Flaechennormalisierung）

残留溶媒用ヘッドスペース：

HS40 パーキンエルマー（Perkin Elmer）を備えたGC 自動システム、カラム DB wax、30m×0.23mm、FID。

【0044】

カールフィッシャー法に従って水分測定を実施。

含量均一性試験

米国薬局方（USP）/ヨーロッパ共同体薬局方（Ph.Eur.）に準じ、外部校正HPLCを用いて溶離後の個別カプセルについて含量を測定

カラム：LiChrospher（登録商標）5 $\mu$  RP 18（キャップ付）、150×3mm

溶離剤：アセトニトリル / 水 = 45 / 55

流速：1ml / 分

検出UV（272nm）。

【0045】

有効成分の放出：

0.3%のドデシル硫酸ナトリウムを含む1000mlの水中、100rpmでの有効成分の放出

外部校正HPLCによる含量測定

カラム：LiChrospher（登録商標）5 $\mu$  RP 18（キャップ付）、150×3mm

10

20

30

40

50

溶離剤：アセトニトリル／水 = 45 / 55

流速：1 ml / 分

検出UV (272 nm)。

【0046】

以下の実施例は本発明の例示に役立つものであるが、上記に一般的に記載されているか、添付の特許請求の範囲に記載されている本発明の広範な概念を制限するものではない。

【実施例1】

【0047】

アンカー型攪拌機と二重壁加熱／冷却ジャケットを備えたガラス反応装置中で、250 gのカルバメートJ956を1100 mlの酢酸エチルに70 で溶解させる。この透明な溶液を30分以内に35 に冷却する。この溶液の調製にはローター・ステーター分散機を用いる。同装置を、8000～13000 rpmの回転速度で作動させる。2～5分後、結晶化が始まる。このUltra Turraxをさらに10分間作動させた後、停止させる。

10

【0048】

得られた出発懸濁液を55 で加熱した後、1時間20分間に20 に冷却する。この手順をもう2回繰り返す。その後、フリットを用いて懸濁液を濾過し、500 mlの冷MtBEで洗浄する。

【0049】

次いで、濾過ケーキを空気で吸引乾燥する。

20

以下の粒度分布を有する微結晶を得る：

【0050】

【表9】

	粒度(μm)
X10	2,62
X50	10,4
X90	23
X100	73

30

残留溶媒：0.016%のMtBE、0.24%の酢酸エチル

【実施例2】

【0051】

ブレードミキサーとサーモスタット付加熱／冷却槽とを備えたスルホン化フラスコ中で、50 gのJ956を200 gの酢酸エチルに70 で溶解させる。この透明な溶液を15分以内に35 に冷却する。ローター・ステーター分散機(Ultra Turrax(登録商標))を導入し、12000～16000 rpmの回転速度で作動させる。2分後、結晶化が始まる。Ultra Turraxをさらに10分間作動させた後、停止させる。

40

【0052】

得られた出発懸濁液を50 で加熱した後、1時間内に20 に冷却する。この手順をもう2回繰り返す。

その後、フリットを用いて懸濁液を濾過し、100 mlのMtBEで洗浄する。濾過ケーキを1000 mlの水で徹底洗浄した後、300 gの水に懸濁させる。この懸濁液を、以下の条件下に、2つのノズル(2 mm)を有する実験室用噴霧乾燥機(QVF/ヤマト社(Yamato))で噴霧乾燥する：

50

乾燥ガス流入温度： 170  
 乾燥ガス流出温度： 60  
 乾燥ガス押出量： 0.23 m<sup>3</sup> / 分  
 噴霧ノズル ( d = 2 mm ) : 2.5 バール  
 送り速度： 8 ~ 10 ml / 分。

【0053】

噴霧乾燥機の分離フィルターで以下の粒度分布を有する微結晶を得る：

【0054】

【表10】

	粒度 ( μ m )
X10	1,75
X50	6,04
X90	13
X100	36

0.13%の水  
 0.12%の酢酸エチル

【実施例3】

【0055】

微晶質カルバメートJ956を含有するカプセルの作製：

【0056】

【表11】

微晶質カルバメートJ956を含有するカプセルの作製

物質	量
J956, 微晶質	1,000 mg
微晶質セルロース	102,480 mg
ステアリン酸マグネシウム	0,520 mg
硬ゼラチンカプセル、サイズ3	1個
カプセル充填質量	104,000 mg

適当なミキサー（例えば、コンテナミキサー）中で、微晶質J956を微晶質セルロースと混合する。ステアリン酸マグネシウムを加え、数回混ぜ合わせる。ユニット中に水分が存在しないかどうかをテストする。適当なカプセル充填機（例えば、ハロヘフリンガー社（Harro Hoeflinger）、KFMIIC）を用いて、混合物をサイズ3の硬ゼラチンカプセルに充填する。

【実施例4】

【0057】

微晶質カルバメートJ956を含有するコーティング錠剤の作製

【0058】

【表 1 2】

## 微晶質カルバメートJ956含有コーティング錠剤の作製

コア:	
J956, 微晶質	1,00 mg
ラクトースー水和物	33,8 mg
コーンスターチ	18,0 mg
マルトデキストリン(水中10%)	6,0 mg
Naカルボキシメチルスターチ	0,6 mg
モノベヘン酸グリセロール	0,6 mg
シェル:	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.125 mg
タルク	0.225 mg
二酸化チタン	0.625 mg
酸化鉄、黄色顔料	0.020 mg
酸化鉄、赤色顔料	0.005 mg

10

20

造粒機（例えば、流動床造粒機GPCG 3.1、グラット社（F a . G l a t t））中で、微晶質J956をラクトースおよびコーンスターチと混合する。この混合物にマルトデキストリンの水溶液を噴霧する。次いで、得られた顆粒を乾燥する（温度70の空気投入）。顆粒をNaカルボキシメチルスターチおよびモノベヘン酸グリセロールと混合し、得られた150mgの塊を圧縮して、錠剤のコアを形成する。次いで、適当なコーティング装置（例えば、Driacoater 500、ドリアム社（D r i a m））を用いて、錠剤コアにコーティング物質の水中懸濁液を噴霧する。次いで、錠剤コア上に生じた被膜を乾燥させる（被膜質量4mg、投入空気温度70、被膜錠剤の乾燥減量3%）

30

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】11 { 4 [ (エチルアミノ カルボニル) オキシミノメチル ] フェニル }  
17 メトキシ17 メトキシメチル エストラ 4,9 ジエン 3 オン (J  
956) のIRスペクトル。

【図2】粒度の関数としてニトリル生成を示す図。

【図3】本発明の結晶化法における粒度の成長を示す図。

【図4】本発明の結晶化法における粒度の成長を示す図。

【図1】

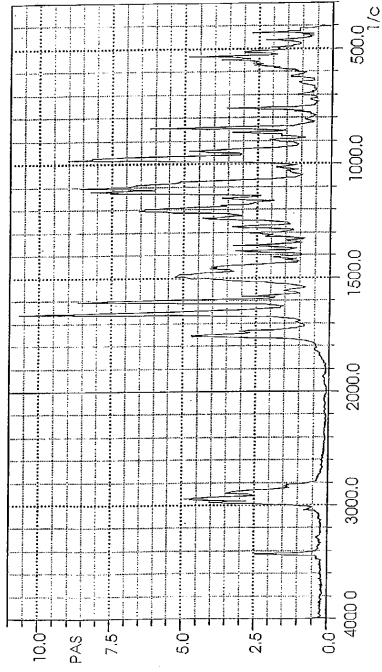
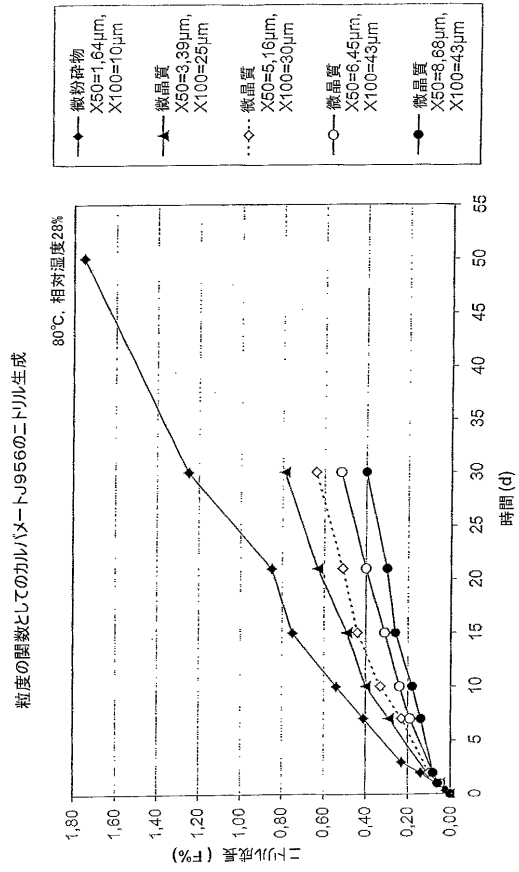


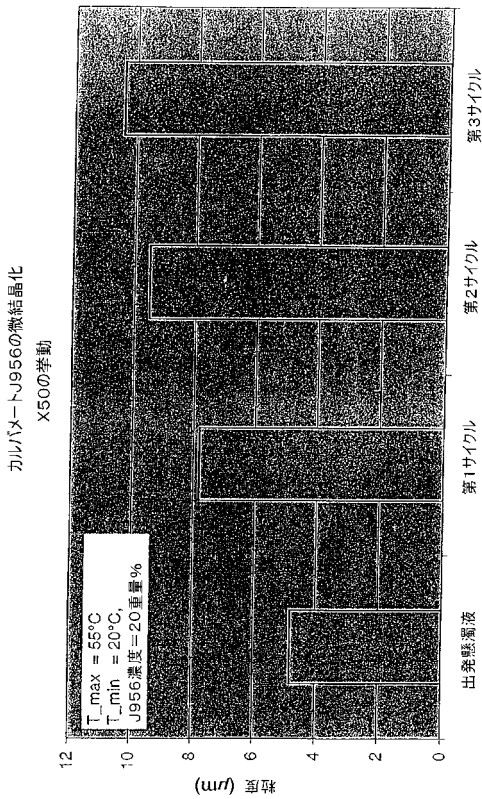
Fig. 1

【図2】



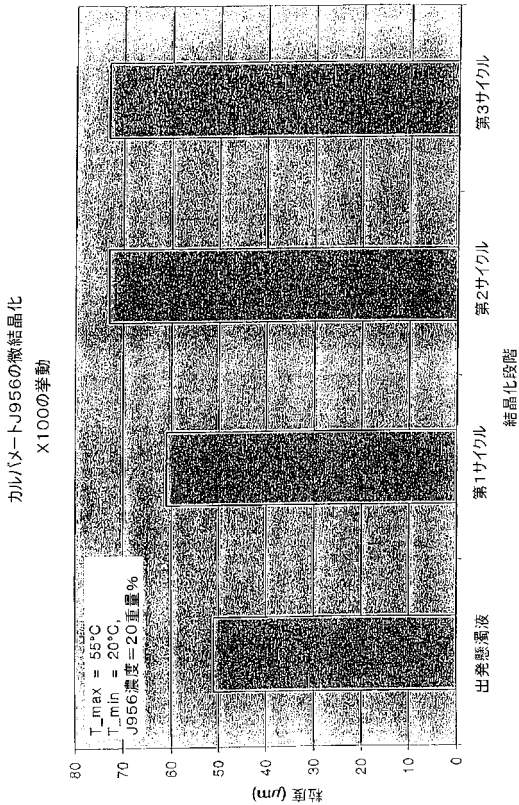
粒度の関数としてのカルバマートJ956のニトロル生成

【図3】



カルバマートJ956の微結晶化 X50の挙動

【図4】



カルバマートJ956の微結晶化 X100の挙動

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 15/18 (2006.01)** A 6 1 P 15/18  
**A 6 1 P 17/02 (2006.01)** A 6 1 P 17/02  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)** A 6 1 P 35/00
- (72)発明者 ゲレック、ハーゲン  
 ドイツ連邦共和国 0 7 7 4 3 イエナ アルビド - ハルナック - シュトラーセ 2 6
- (72)発明者 ヘーゼル、ペーター  
 ドイツ連邦共和国 0 7 7 4 5 イエナ シェイドラー シュトラーセ 1 1
- (72)発明者 アイヒャルト、アネット  
 ドイツ連邦共和国 0 7 6 1 6 ビュルゲル アム シュタイングラーベン 4 5
- (72)発明者 グリージング、サビーネ  
 ドイツ連邦共和国 0 7 7 4 3 イエナ リートシュトラーセ 2
- (72)発明者 ミュラー、ウーベ  
 ドイツ連邦共和国 0 7 7 4 7 イエナ イム ビュルガーガルテン 1 7

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開平07 - 1 4 9 7 8 9 ( J P , A )  
 特表2 0 0 5 - 5 2 4 6 9 8 ( J P , A )  
 国際公開第0 1 / 0 9 0 1 3 7 ( W O , A 1 )  
 米国特許第0 5 5 3 4 2 7 0 ( U S , A )  
 特開平0 4 - 2 9 5 4 2 0 ( J P , A )  
 国際公開第9 8 / 0 5 7 6 4 8 ( W O , A 1 )  
 国際公開第0 0 / 0 3 9 0 7 6 ( W O , A 1 )  
 DD 275398 A1

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07J 41/00  
 A61K 9/14  
 A61K 31/569  
 A61P 1/00-43/00  
 CAplus(STN)  
 JSTPlus(JDreamII)  
 JMEDPlus(JDreamII)  
 JST7580(JDreamII)