

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5893616号
(P5893616)

(45) 発行日 平成28年3月23日 (2016. 3. 23)

(24) 登録日 平成28年3月4日 (2016. 3. 4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 9/10 (2006. 01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/34 (2006. 01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/44 (2006. 01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/02 (2006. 01)	A 6 1 K 47/02

請求項の数 46 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-517506 (P2013-517506)	(73) 特許権者	000002912
(86) (22) 出願日	平成23年10月18日 (2011. 10. 18)		大日本住友製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2013-543481 (P2013-543481A)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(43) 公表日	平成25年12月5日 (2013. 12. 5)	(74) 代理人	100068526
(86) 国際出願番号	PCT/JP2011/074375		弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開番号	W02012/053654	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開日	平成24年4月26日 (2012. 4. 26)		弁理士 鮫島 睦
審査請求日	平成26年10月17日 (2014. 10. 17)	(74) 代理人	100126778
(31) 優先権主張番号	61/394, 069		弁理士 品川 永敏
(32) 優先日	平成22年10月18日 (2010. 10. 18)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176485
			弁理士 菊地 拓弥

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 注射用徐放性製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記(1)~(5)を含有する組成物:

(1) 活性成分としてN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩(ここで活性成分は結晶であり、結晶の平均粒子径は4 μm~26 μmである)、

(2) ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロキサマー188およびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも1種を含む界面活性剤、

(3) リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トロメタモール、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メグルミン、アルギニン、トリエタノールアミンおよびクエン酸から選択される1種以上の緩衝剤、

(4) 塩化ナトリウムおよびD-マンニトールから選択される1種以上の等張化剤、および

(5) 注射用水。

【請求項2】

懸濁製剤の形状である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

結晶の平均粒子径が、 $4\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m} \sim 18\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m} \sim 16\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m} \sim 26\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m} \sim 18\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m} \sim 16\ \mu\text{m}$ 、 $8\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m} \sim 26\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m} \sim 18\ \mu\text{m}$ 、および $10\ \mu\text{m} \sim 16\ \mu\text{m}$ からなる群から選択される範囲である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

結晶が立方体結晶である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

結晶の形状が、縦と横の比が 1 : 1 であり、縦と高さの比が 1 : $0.8 \sim 1$: 1.2 の立方体結晶である、請求項 4 に記載の組成物。

10

【請求項 6】

活性成分の結晶を組成物全体積に対して、5 % (w/v) ~ 60 % (w/v) 含有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

界面活性剤が、ポリソルベート 80 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

界面活性剤を組成物全体積に対して、0.005 % (w/v) ~ 2 % (w/v) 含有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

緩衝剤が、リン酸二水素ナトリウムおよび/またはリン酸水素二ナトリウムである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 10】

緩衝剤を組成物全体積に対して、0.01 % (w/v) ~ 2 % (w/v) 含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

等張化剤が塩化ナトリウムである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

等張化剤を組成物全体積に対して、0.1 % (w/v) ~ 10 % (w/v) 含有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物を含む注射用徐放性製剤。

【請求項 14】

活性成分を、50 mg/mL ~ 600 mg/mL の濃度で含有する、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 15】

界面活性剤を、0.05 mg/mL ~ 20 mg/mL の濃度で含有する、請求項 13 または 14 に記載の製剤。

【請求項 16】

緩衝剤を、0.1 ~ 20 mg/mL の濃度で含有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の製剤。

40

【請求項 17】

等張化剤を、1 ~ 100 mg/mL の濃度で含有する、請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 18】

活性成分を 1 容器あたり 50 ~ 1200 mg 含有する、請求項 13 ~ 17 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 19】

製剤が 18 ~ 23 ゲージの注射針を通過する、請求項 13 ~ 18 のいずれか一項に記載の製剤。

50

【請求項 2 0】

注射用徐放性製剤が、注射用デポ製剤である、請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 2 1】

下記工程 (1) ~ (5) を含む、無菌注射用徐放性製剤の製造方法：

工程 (1) : N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、該溶液をろ過滅菌する工程、

ここで工程 (1) 中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、ポロクサマー 1 8 8、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種以上であり、

工程 (2) : 界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液を調製し、該水溶液をろ過滅菌して内部が滅菌された密封容器に無菌下注入する工程、

ここで工程 (2) 中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、ポロクサマー 1 8 8、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種以上であり、

工程 (3) : 工程 (2) で水溶液が注入された密封容器内に、工程 (1) で得られる無菌溶液を無菌下添加する工程、

工程 (4) : 工程 (3) で得られる溶液内に析出する結晶を密封容器内でろ取する工程、および

工程 (5) : 界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液を調製し、該水溶液をろ過滅菌し、得られる水溶液を工程 (4) で得られる結晶を含む密封容器内に無菌下注入し、該結晶と混合する工程。

【請求項 2 2】

下記工程 (1) ~ (5) を含む、注射用徐放性製剤の製造方法：

工程 (1) : N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して活性成分溶液を調製する工程、

ここで工程 (1) 中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、ポロクサマー 1 8 8、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種以上であり、

工程 (2) : 界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液 (晶析剤) を調製する工程、

ここで工程 (2) 中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、ポロクサマー 1 8 8、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種以上であり、

工程 (3) : 工程 (2) で得られる晶析剤に、工程 (1) で得られる活性成分溶液を添加する工程、

工程 (4) : 工程 (3) で得られる溶液内に析出する結晶をろ取する工程、および

工程 (5) : 界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液 (ビヒクル液) を調製し、該水溶液を工程 (4) で得られる活性成分の結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程。

【請求項 2 3】

10

20

30

40

50

さらに下記工程(6)～(8)を含む、請求項21または22に記載の製造方法：

工程(6)：前記工程(5)で得られる懸濁製剤を、製剤容器に無菌下で充填して充填懸濁製剤を製造する工程、

工程(7)：工程(6)で得られる充填懸濁製剤を高圧蒸気滅菌する工程、および

工程(8)：工程(7)で得られる充填懸濁製剤を超音波処理する工程。

【請求項24】

工程(3)において、溶液を加圧することのできるポンプを有するバイパス経路を介して晶析容器(または密封容器)内の液(溶液または懸濁液)を循環させながら、晶析容器(または密封容器)内で晶析剤に活性成分溶液を添加する、請求項21～23のいずれか一項に記載の製造方法。

10

【請求項25】

バイパス経路に含まれるポンプが、ローラーポンプである、請求項24に記載の製造方法。

【請求項26】

下記工程(1)～(5)を含む、注射用徐放性製剤の製造方法：

工程(1)：N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2,3-テトラメチレン-ブチル]-1'-R,2'-S,3'-R,4'-S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して活性成分溶液を調製する工程、

20

ここで工程(1)中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種以上であり、

工程(2)：界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液(晶析剤)を調製し、該水溶液を攪拌部を有する晶析容器に注入する工程、

ここで工程(2)中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも1種以上であり、

30

工程(3)：ポンプが装着され、かつ、(i)晶析容器に接続され、(ii)晶析容器内の溶液を循環させることができ、(iii)溶液を加圧することのできるバイパス経路を介して、晶析容器内の溶液(または懸濁液)を循環させながら、晶析容器内で晶析剤に活性成分溶液を添加する工程、

工程(4)：工程(3)で得られる液(溶液または懸濁液)において晶析容器内に析出する結晶をろ取する工程、および

工程(5)：界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液(ビヒクル液)を調製し、該水溶液を工程(4)で得られる活性成分の結晶に注入し、該結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程。

【請求項27】

40

下記工程(4)～(8)を含む、注射用徐放性製剤の製造方法：

工程(4)：界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含むビヒクル液を調製する工程、

ここで工程(4)中の界面活性剤はそれぞれ独立して、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188およびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも1種以上であり、

工程(5)：平均粒子径が4 μ m～26 μ mであるN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2,3-テトラメチレン-ブチル]-1'-R,2'-S,3'-R,4'-S)-2,3-ピシクロ[2,2,1

50

〕ヘプタンジカルボキシイミドの結晶に、工程（４）で得られるビヒクル液を注入し、該結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程、

工程（６）：前記工程（５）で得られる懸濁製剤を、製剤容器に無菌下で充填して充填懸濁製剤を製造する工程、

工程（７）：工程（６）で得られる充填懸濁製剤を高圧蒸気滅菌する工程、および

工程（８）：工程（７）で得られる充填懸濁製剤を超音波処理する工程。

【請求項 28】

工程（１）および工程（２）で用いる界面活性剤がそれぞれ独立して、ポリソルベート 80 およびポリソルベート 20 からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、請求項 21 ~ 26 のいずれか一項に記載の製造方法。

10

【請求項 29】

有機溶媒が、1 - プロパノール、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、アセトン、ジメチルスルホキシドおよび N, N - ジメチルアセトアミドからなる群から選択される単一の溶媒または 2 種以上の溶媒の混合物である請求項 21 ~ 26 または 28 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 30】

工程 1 で用いる溶媒が、有機溶媒と水の混合溶媒である、請求項 21 ~ 26 または 28 ~ 29 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 31】

混合溶媒が、含水アルコールである、請求項 30 に記載の製造方法。

20

【請求項 32】

有機溶媒と水の混合溶媒が、含水エタノールであり、含水エタノールにおけるエタノールの含有量が、40% ~ 90% である、請求項 30 に記載の製造方法。

【請求項 33】

緩衝剤がそれぞれ独立して、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、アルギニンおよびメグルミンからなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、請求項 21 ~ 32 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 34】

等張化剤が、塩化ナトリウムおよび / または D - マンニトールである、請求項 21 ~ 33 のいずれか一項に記載の製造方法。

30

【請求項 35】

結晶の平均粒子径が、4 μm ~ 26 μm である、N - [4 - { 4 - (1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル } - (2R, 3R) - 2, 3 - テトラメチレン - プチル] - (1' R, 2' S, 3' R, 4' S) - 2, 3 - ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンジカルボキシイミドの結晶。

【請求項 36】

結晶の平均粒子径が、4 μm ~ 20 μm、4 μm ~ 18 μm、4 μm ~ 16 μm、5 μm ~ 26 μm、5 μm ~ 20 μm、5 μm ~ 18 μm、5 μm ~ 16 μm、8 μm ~ 20 μm、10 μm ~ 26 μm、10 μm ~ 20 μm、10 μm ~ 18 μm、および 10 μm ~ 16 μm からなる群から選択される範囲である、請求項 35 に記載の結晶。

40

【請求項 37】

結晶の形状が、縦と横の比が 1 : 0.8 ~ 1 : 1.2 であり、縦と高さの比が 1 : 0.1 ~ 1 : 3 の立方体結晶である、請求項 35 または 36 に記載の結晶。

【請求項 38】

請求項 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の結晶を含有する注射用デポ製剤。

【請求項 39】

結晶が媒体に懸濁してなる、請求項 38 に記載の注射用デポ製剤。

【請求項 40】

媒体が、水である、請求項 39 に記載の注射用デポ製剤。

50

【請求項 4 1】

更に、界面活性剤、緩衝剤および等張化剤を含む、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の注射用デポ製剤。

【請求項 4 2】

請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の結晶を含有する注射用徐放性製剤の入った容器を含むパッケージ。

【請求項 4 3】

請求項 1 3 ~ 2 0、3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の製剤を含有する、精神性疾患の治療剤。

【請求項 4 4】

精神性疾患が統合失調症である、請求項 4 3 に記載の治療剤。

【請求項 4 5】

精神性疾患が双極性障害である、請求項 4 3 に記載の治療剤。

【請求項 4 6】

精神性疾患がうつである、請求項 4 3 に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩 (「本発明に係る化合物」と称することもある) を含有する組成物に関する。より詳しくは本発明に係る化合物の有効な血中濃度を持続する注射用徐放性製剤である、無菌懸濁製剤に関する。更に、本発明に係る化合物を含有する製剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩 (以下、 「化合物 1」と称することもある) は、向精神病作用を有することが知られており、統合失調症等の治療薬として有効である。化合物 1 は、通常経口的に投与される (特許文献 1) 。

【0003】

統合失調症等の治療薬として既に臨床で用いられているものとしては、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール等が知られている。これら統合失調症の治療薬は、患者のコンプライアンスを向上させると共にそれによって統合失調症治療における再発率を低下させる観点から、1 回の投与で長時間作用できることが所望されている。

【0004】

一般に薬物の持続放出を目的とした投与形態として、薬物を注射可能な懸濁液とした、筋肉内注射用のデポ製剤もその選択肢の 1 つとして知られている。注射可能な懸濁液は、水性または非水性である液相とこれに分散された固相からなる不均一系であり、該懸濁液には無菌、安定、再懸濁可能、シリンジ注入可能、注射可能、等張、非刺激性であることが要求される。デポ製剤を医薬として開発するためには、特に該懸濁液が水性であり、且つ活性成分粒子の分散均一性、静置後の粒子沈降性、再懸濁性、注射針への通過性等の注射可能な懸濁液 (注射用懸濁製剤) としての特性 (以下、 「懸濁特性」と称する場合もある) を満足させることが少なくとも必要である。これらの要求を満たすために、例えば、ポリマー結合剤を含むマイクロ粒子および水性注射用ビヒクルを含む組成物が開示されている (特許文献 2) 。該組成物は、マイクロ粒子が少なくとも約 1 0 μ m の質量中央直径を有し、ビヒクルに増粘剤を含むことを構成上の特徴とする。

10

20

30

40

50

【0005】

しかしながら、統合失調症等の治療薬は難水溶性を示す化合物が多く、これらの要求を満足する製剤の開発は容易に為しえるものではない。

例えば、アリピプラゾールの製剤は、該化合物の平均粒子径を小さくすると共に、特定の懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロース等）を製剤に配合することで該要求を満たしている（特許文献3）。一方、オランザピンの製剤は、該化合物を更に小さくしナノ粒子にまですると共にポリソルベート等に代表される表面安定剤を用いることで該要求を満たしている（特許文献4）。すなわち、かかる難水溶性化合物を懸濁製剤として調製するには、活性成分の性質に応じて、上記の要求を満たすため様々な方法を探索した上で、個別に適応可能な手段を用いることが必要となる。

10

【0006】

また、注射剤の製造においては、無菌および無塵化等の適切な製造工程が特に必要とされている。無菌製造工程は、一般に複雑かつ煩雑な工程および製造作業を伴う。一定の無菌性保証水準を満足するために、器具および装置の滅菌、作業者への教育訓練、無菌設備内における環境微生物数および微粒子数等を適切に管理するなど、注射剤の無菌製造は厳格な管理が必要とされる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特許第2800953号

【特許文献2】特表2003-534366号

【特許文献3】特表2007-509148号

【特許文献4】特表2008-520581号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明者らは、これらの従来技術に鑑み、化合物1について統合失調症等の治療薬としての体内動態改善を目指し、上記の製剤として適用可能な懸濁特性等の要求を満たす注射用懸濁製剤を検討した。化合物1は、水に対する溶解度が小さく、難水溶性かつ疎水性を示すため、該化合物を注射剤として調製するには技術上の困難性を伴うことが分かった。すなわち、化合物1は、水に分散させた場合には粒子が水表面に浮上または容器壁面へ附着し、注射用懸濁製剤としての懸濁特性を満足するのが困難であった。また、一般に注射用懸濁製剤の徐放性を達成するためには、粒子径を適切に調整することで放出時間を調整できるが、その際、活性成分の平均粒子径をできる限り小さくするほど好ましいことが知られている（特許文献4）。しかしながら、化合物1に関しては、その平均粒子径が小さすぎると長期間の持続放出を達成することができず、一方で、その平均粒子径をもっと増大させることによって長期間の持続放出を達成しようとした場合、注射針内で粒子が目詰まりを起こし、注射をすること自体が困難となることが分かった。

30

【0009】

本発明が解決すべき課題は、本発明に係る化合物の有効な血中濃度を長期間に亘り維持できる製剤（「本発明製剤」と称することもある）の提供にある。また、本発明に係る化合物の粒子径を的確に制御できる該製剤の製造方法（「本発明の製造方法」と称することもある）の提供にある。更に、複雑な剤型および/または複雑な製造法を用いず簡便に製造することができる無菌および無塵懸濁製剤の提供にある。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定の平均粒子径を有する本発明に係る化合物、特定の非イオン界面活性剤、および活性成分の至適濃度を適用することにより、意外にも、上記課題が解決されることを見出すに至った。これらの適用により製造した注射用懸濁製剤は、更に、懸濁特性に優れ、かつ注射針への良好な通針性を確保

50

することができた。これら新しい知見に基づき本発明を完成した。

【0011】

すなわち、本発明は以下の通りである。

項1：下記(1)～(5)を含有する組成物：

(1) 活性成分としてN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ビスクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩、

(2) ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188およびポリオキシエチレンヒマシ油からなる群から選択される少なくとも1種を含む界面活性剤、

(3) リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トロメタモール、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メグルミン、アルギニン、トリエタノールアミンおよびクエン酸から選択される1種以上の緩衝剤、

(4) 塩化ナトリウムおよびD-マンニトールから選択される1種以上の等張化剤、および

(5) 注射用水。

【0012】

項2：活性成分が結晶である、項1に記載の組成物。

【0013】

項3：結晶の平均粒子径が、約4 μ m～約55 μ m、約4 μ m～約26 μ m、約4 μ m～約20 μ m、約4 μ m～約18 μ m、約4 μ m～約16 μ m、約5 μ m～約55 μ m、約5 μ m～約26 μ m、約5 μ m～約20 μ m、約5 μ m～約18 μ m、約5 μ m～約16 μ m、約8 μ m～約55 μ m、約8 μ m～約20 μ m、約10 μ m～約55 μ m、約10 μ m～約26 μ m、約10 μ m～約20 μ m、約10 μ m～約18 μ m、および約10 μ m～約16 μ mからなる群から選択される範囲である、項2に記載の組成物。

【0014】

項4：結晶の平均粒子径が、約5 μ m～約55 μ mである、項3に記載の組成物。

【0015】

項5：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約26 μ mである、項3に記載の組成物。

【0016】

項6：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約20 μ mである、項3に記載の組成物。

【0017】

項7：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約16 μ mである、項3に記載の組成物。

【0018】

項8：結晶の平均粒子径が約10 μ m～約20 μ mである、項3に記載の組成物。

【0019】

項9：結晶の平均粒子径が約10 μ m～約16 μ mである、項3に記載の組成物。

【0020】

項10：結晶が立方体結晶である、項2～9のいずれか一項に記載の組成物。

【0021】

項11：結晶の形状が、縦と横の比が約1：1であり、縦と高さの比が約1：0.8～約1：1.2の立方体結晶である、項10に記載の組成物。

【0022】

項12：活性成分の結晶を組成物全体積に対して、約5% (w/v)～約60% (w/v)含有する、項2～11のいずれか一項に記載の組成物。

【0023】

項13：界面活性剤が、ポリソルベート80である、項1～項12のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

項 1 4 : 界面活性剤を組成物全体積に対して、約 0 . 0 0 5 % (w / v) ~ 約 2 % (w / v) 含有する、項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 2 5 】

項 1 5 : 緩衝剤が、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トロメタモール、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メグルミン、アルギニン、トリエタノールアミンおよびクエン酸から選択される 1 種以上である、項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 2 6 】

項 1 6 : 緩衝剤が、リン酸二水素ナトリウムおよび/またはリン酸水素二ナトリウムである、項 1 5 に記載の組成物。

【 0 0 2 7 】

項 1 7 : 緩衝剤を組成物全体積に対して、約 0 . 0 1 % (w / v) ~ 約 2 % (w / v) 含有する、項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 2 8 】

項 1 8 : 等張化剤が塩化ナトリウムである、項 1 ~ 項 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 2 9 】

項 1 9 : 等張化剤を組成物全体積に対して、約 0 . 1 % (w / v) ~ 約 1 0 % (w / v) 含有する、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【 0 0 3 0 】

項 2 0 : 項 1 ~ 項 1 9 のいずれか一項に記載の組成物を含む注射用徐放性製剤。

【 0 0 3 1 】

項 2 1 : 活性成分を、約 5 0 m g / m L ~ 約 6 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 0 に記載の製剤。

【 0 0 3 2 】

項 2 2 : 活性成分を、約 5 0 m g / m L ~ 約 4 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 1 に記載の製剤。

【 0 0 3 3 】

項 2 3 : 活性成分を、約 1 0 0 m g / m L ~ 約 4 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 2 に記載の製剤。

【 0 0 3 4 】

項 2 4 : 活性成分を、約 1 0 0 m g / m L ~ 約 2 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 3 に記載の製剤。

【 0 0 3 5 】

項 2 5 : 活性成分を、約 2 0 0 m g / m L ~ 約 4 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 3 に記載の製剤。

【 0 0 3 6 】

項 2 6 : 界面活性剤を、約 0 . 0 5 m g / m L ~ 約 2 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 0 ~ 項 2 5 のいずれか一項に記載の製剤。

【 0 0 3 7 】

項 2 7 : 緩衝剤を、約 0 . 1 m g / m L ~ 約 2 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 0 ~ 項 2 6 のいずれか一項に記載の製剤。

【 0 0 3 8 】

項 2 8 : 等張化剤を、約 1 m g / m L ~ 約 1 0 0 m g / m L の濃度で含有する、項 2 0 ~ 項 2 7 のいずれか一項に記載の製剤。

【 0 0 3 9 】

項 2 9 : 活性成分を 1 容器あたり約 5 0 ~ 約 1 2 0 0 m g 含有する、項 2 0 ~ 項 2 8 のいずれか一項に記載の製剤。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

項 3 0 : 活性成分を 1 容器あたり約 1 0 0 ~ 約 8 0 0 m g 含有する、項 2 9 に記載の製剤。

【 0 0 4 1 】

項 3 1 : 製剤が 1 8 ~ 2 3 ゲージの注射針を通過する、項 2 0 ~ 項 3 0 のいずれか一項に記載の製剤。

【 0 0 4 2 】

項 3 2 : 注射用徐放性製剤が、注射用デポ製剤である、項 2 0 ~ 項 3 1 のいずれか一項に記載の製剤。

【 0 0 4 3 】

項 3 3 : 下記工程 (1) ~ (5) を含む、無菌注射用徐放性製剤の製造方法 :

工程 (1) : N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、該溶液をろ過滅菌する工程、

工程 (2) : 界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液を調製し、該水溶液をろ過滅菌して内部が滅菌された密封容器に無菌下注入する工程、

工程 (3) : 工程 (2) で水溶液が注入された密封容器内に、工程 (1) で得られる無菌溶液を無菌下添加する工程、

工程 (4) : 工程 (3) で得られる溶液内に析出する結晶を密封容器内でろ取する工程、および

工程 (5) : 界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液を調製し、該水溶液をろ過滅菌し、得られる水溶液を工程 (4) で得られる結晶を含む密封容器内に無菌下注入し、該結晶と混合する工程。

【 0 0 4 4 】

項 3 4 : 下記工程 (1) ~ (5) を含む、注射用徐放性製剤の製造方法 :

工程 (1) : N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して活性成分溶液を調製する工程、

工程 (2) : 界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液 (晶析剤) を調製する工程、

工程 (3) : 工程 (2) で得られる晶析剤に、工程 (1) で得られる活性成分溶液を添加する工程、

工程 (4) : 工程 (3) で得られる溶液内に析出する結晶をろ取する工程、および

工程 (5) : 界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液 (ビヒクル液) を調製し、該水溶液を工程 (4) で得られる活性成分の結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程。

【 0 0 4 5 】

項 3 5 : 下記工程 (1) ~ (5) を含む、注射用徐放性製剤の製造方法 :

工程 (1) : N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して活性成分溶液を調製する工程、

工程 (2) : 界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液 (晶析剤) を調製し、該水溶液を晶析容器に注入する工程、

工程 (3) : 工程 (2) で晶析剤が注入された晶析容器内に、工程 (1) で得られる活性成分溶液を添加する工程、

10

20

30

40

50

工程(4)：工程(3)で得られる溶液において晶析容器内に析出する結晶をろ取する工程、および

工程(5)：界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液(ビヒクル液)を調製し、該水溶液を工程(4)で得られる活性成分の結晶に注入し、該結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程。

【0046】

項36：さらに下記工程(6)～(8)を含む、項33～35のいずれか一項に記載の製造方法：

工程(6)：前記工程(5)で得られる懸濁製剤を、製剤容器に無菌下で充填して充填懸濁製剤を製造する工程、

工程(7)：工程(6)で得られる充填懸濁製剤を高圧蒸気滅菌する工程、および

工程(8)：工程(7)で得られる充填懸濁製剤を超音波処理する工程。

【0047】

項37：製剤容器がプレフィルドシリンジまたはバイアルである、項36に記載の製造方法。

【0048】

項38：高圧蒸気滅菌の温度が100～150である、項36または項37に記載の製造方法。

【0049】

項39：工程(3)において、溶液を加圧することのできるポンプを有するバイパス経路を介して晶析容器(または密封容器)内の液(溶液または懸濁液)を循環させながら、晶析容器(または密封容器)内で晶析剤に活性成分溶液を添加する、項33～38のいずれか一項に記載の製造方法。

【0050】

項40：バイパス経路に含まれるポンプが、ローラーポンプ(チューブポンプ、ホースポンプ)、往復ポンプ(ピストンポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ)、および回転ポンプ(ギアポンプ、ベーンポンプ、ねじポンプ)から選ばれるいずれかのポンプである、項39に記載の製造方法。

【0051】

項41：バイパス経路に含まれるポンプが、ローラーポンプである、項39に記載の製造方法。

【0052】

項42：バイパス経路の循環速度が、晶析剤および活性成分溶液の総液量を基準として、約0.001倍体積量/分～約2倍体積量/分である、項39～41のいずれか一項に記載の製造方法。

【0053】

項43：バイパス経路の循環速度が、晶析剤および活性成分溶液の総液量を基準として、約0.01倍体積量/分～約1倍体積量/分である、項39～41のいずれか一項に記載の製造方法。

【0054】

項44：下記工程(1)～(5)を含む、注射用徐放性製剤の製造方法：

工程(1)：N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-2,3-テトラメチレン-ブチル]-1,2,3-ビスクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩および界面活性剤を含む混合物を、有機溶媒または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して活性成分溶液を調製する工程、

工程(2)：界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液(晶析剤)を調製し、該水溶液を攪拌部を有する晶析容器に注入する工程、

工程(3)：ポンプが装着され、かつ、(i)晶析容器に接続され、(ii)晶析容器内の溶液を循環させることができ、(iii)溶液を加圧することができるバイパス経路を

10

20

30

40

50

介して、晶析容器内の溶液（または懸濁液）を循環させながら、晶析容器内で晶析剤に活性成分溶液を添加する工程、

工程（４）：工程（３）で得られる液（溶液または懸濁液）において晶析容器内に析出する結晶をろ取する工程、および

工程（５）：界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液（ビヒクル液）を調製し、該水溶液を工程（４）で得られる活性成分の結晶に注入し、該結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程。

【 0 0 5 5 】

項 4 5：下記工程（４）～（８）を含む、注射用徐放性製剤の製造方法：

工程（４）：界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含むビヒクル液を調製する工程、

工程（５）：N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドの結晶に、工程（４）で得られるビヒクル液を注入し、該結晶と混合して懸濁製剤を製造する工程、

工程（６）：前記工程（５）で得られる懸濁製剤を、製剤容器に無菌下で充填して充填懸濁製剤を製造する工程、

工程（７）：工程（６）で得られる充填懸濁製剤を高圧蒸気滅菌する工程、および

工程（８）：工程（７）で得られる充填懸濁製剤を超音波処理する工程。

【 0 0 5 6 】

項 4 6：界面活性剤がそれぞれ独立して、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0、ポロクサマー 1 8 8、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、項 3 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 5 7 】

項 4 7：有機溶媒が、1 - プロパノール、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、アセトン、ジメチルスルホキシドおよび N , N - ジメチルアセトアミドからなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、項 3 3 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 5 8 】

項 4 8：工程（１）で用いる溶媒が、有機溶媒と水の混合溶媒である、項 3 3 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 5 9 】

項 4 9：混合溶媒が、含水アルコールである、項 4 8 に記載の製造方法。

【 0 0 6 0 】

項 5 0：含水アルコールにおけるアルコールの含有量が、4 0 % ~ 9 0 % である、項 4 9 に記載の製造方法。

【 0 0 6 1 】

項 5 1：含水アルコールにおけるアルコールの含有量が、5 0 % ~ 9 0 % である、項 4 9 に記載の製造方法。

【 0 0 6 2 】

項 5 2：アルコールがエタノールである、項 3 3 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 6 3 】

項 5 3：緩衝剤がそれぞれ独立して、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、アルギニンおよびメグルミンからなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、項 3 3 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 6 4 】

10

20

30

40

50

項54：等張化剤が、塩化ナトリウムおよび/またはD-マンニトールである、項33～項53のいずれか一項に記載の製造方法。

【0065】

項55：項33～54のいずれか一項に記載の製造方法で製造される注射用徐放性製剤。

【0066】

項56：結晶の平均粒子径が、約4 μ m～約55 μ m、約4 μ m～約26 μ m、約4 μ m～約20 μ m、約4 μ m～約18 μ m、約4 μ m～約16 μ m、約5 μ m～約55 μ m、約5 μ m～約26 μ m、約5 μ m～約20 μ m、約5 μ m～約18 μ m、約5 μ m～約16 μ m、約8 μ m～約55 μ m、約8 μ m～約20 μ m、約10 μ m～約55 μ m、約10 μ m～約26 μ m、約10 μ m～約20 μ m、約10 μ m～約18 μ m、および約10 μ m～約16 μ mからなる群から選択される範囲である、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドの結晶。

10

【0067】

項57：結晶の平均粒子径が、約5 μ m～約55 μ mである、項56に記載の結晶。

【0068】

項58：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約26 μ mである、項56に記載の結晶。

【0069】

項59：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約20 μ mである、項56に記載の結晶。

20

【0070】

項60：結晶の平均粒子径が約5 μ m～約16 μ mである、項56に記載の結晶。

【0071】

項61：結晶の平均粒子径が約10 μ m～約20 μ mである、項56に記載の結晶。

【0072】

項62：結晶の平均粒子径が約10 μ m～約16 μ mである、項56に記載の結晶。

【0073】

項63：粉末X線回折で測定した回折角2 θ ($^{\circ}$)の回折ピークとして15.1 \pm 0.2, 15.5 \pm 0.2, 16.3 \pm 0.2, 16.6 \pm 0.2, 18.0 \pm 0.2, および20.0 \pm 0.2を含む粉末X線回折パターンを有する、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド(化合物1のフリー体)の結晶。

30

【0074】

項64：粉末X線回折で測定した回折角2 θ ($^{\circ}$)の回折ピークとして11.2 \pm 0.2, 15.1 \pm 0.2, 15.5 \pm 0.2, 16.3 \pm 0.2, 16.6 \pm 0.2, 18.0 \pm 0.2, 19.1 \pm 0.2, 19.5 \pm 0.2, 20.0 \pm 0.2, 20.9 \pm 0.2, 22.3 \pm 0.2, および26.0 \pm 0.2を含む粉末X線回折パターンを有する、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド(化合物1のフリー体)の結晶。

40

【0075】

項65：粉末X線回折で測定した回折角2 θ ($^{\circ}$)の回折ピークとして15.1 \pm 0.2, 15.5 \pm 0.2, 16.3 \pm 0.2, 16.6 \pm 0.2, 18.0 \pm 0.2, および20.0 \pm 0.2を含む粉末X線回折パターンを有する、項56～62のいずれか一項に記載の結晶。

【0076】

項66：結晶が立方体結晶である、項56～65のいずれか一項に記載の結晶。

【0077】

項67：結晶の形状が、縦と横の比が約1:0.8～約1:1.2であり、縦と高さの比が約1:0.1～約1:3の立方体結晶である、項66に記載の結晶。

50

【 0 0 7 8 】

項 6 8 : 項 5 6 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の結晶を含有する注射用デポ製剤。

【 0 0 7 9 】

項 6 9 : 結晶が媒体に懸濁してなる、項 6 8 に記載の注射用デポ製剤。

【 0 0 8 0 】

項 7 0 : 媒体が、水である、項 6 9 に記載の注射用デポ製剤。

【 0 0 8 1 】

項 7 1 : 更に、界面活性剤、緩衝剤および等張化剤を含む、項 6 8 ~ 7 0 のいずれか一項に記載の注射用デポ製剤。

【 0 0 8 2 】

項 7 2 : 項 5 6 ~ 6 7 のいずれか一項の結晶を含有する注射用徐放性製剤の入った容器を含むパッケージ。

【 0 0 8 3 】

項 7 3 : 項 2 0 ~ 3 2、項 5 5、および項 6 8 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の製剤を投与することを含む、精神性疾患の治療方法。

【 0 0 8 4 】

項 7 4 : 精神性疾患が統合失調症である、項 7 3 に記載の治療方法。

【 0 0 8 5 】

項 7 5 : 精神性疾患が双極性障害である、項 7 3 に記載の治療方法。

【 0 0 8 6 】

項 7 6 : 精神性疾患がうつである、項 7 3 に記載の治療方法。

【 発明の効果 】

【 0 0 8 7 】

本発明製剤は、筋肉内に注射投与することにより、少なくとも2週間~4週間以上に亘って、本発明に係る化合物の有効な血中濃度を維持することができる。従って、本発明に係る化合物を含有する経口製剤よりも投与回数を減らすことができる。本発明製剤は、本発明に係る化合物が懸濁状態で含有するにもかかわらず、注射可能である、すなわち通針性に優れている。本発明の製造方法は、本発明に係る化合物を製剤中に懸濁させることにより、少なくとも2週間~4週間以上に亘り有効な血中濃度を維持できる本発明製剤を提供することができる。また本発明の製造方法は、分断することのない無菌処理および/または無塵処理、さらに連続的な製剤加工により実施可能な、優れた製造方法である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 8 8 】

【 図 1 】 N - [4 - { 4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル } - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミドの結晶に関する顕微鏡写真である。

【 図 2 】 実施例 1 2 で得られた 2 0 0 m g / m L 濃度の製剤を、 5 0 m g / k g の用量でラットへ投与した時の平均血漿中薬物濃度推移を示すグラフである。

【 図 3 】 実施例 1 3 で得られた 4 0 0 m g / m L 濃度製剤を、 1 0 0 m g / k g の用量でラットへ投与した時の平均血漿中薬物濃度推移を示すグラフである。

【 図 4 】 実施例 A 2 で得られた超音波未処理の製剤中において、粗大 (凝集) 粒子が存在することを現す写真である。

【 図 5 】 実施例 A 2 で得られた超音波処理済みの製剤 (3 5 k H z , 3 分間) において、粗大 (凝集) 粒子の残存が全く無いことを現す写真である。

【 図 6 】 実施例 A 3 における、高圧蒸気滅菌前のサンプルの X 線回折図を示す。

【 図 7 】 実施例 A 3 における、高圧蒸気滅菌 (1 2 1 , 2 0 分) および超音波処理 (3 5 k H z , 3 分間) 後のサンプルの X 線回折図を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

50

本発明における「活性成分」とは、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩である。好ましくは、N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド、またはその塩酸塩である。該活性成分は、本発明製剤の全体積において、フリー体換算で、約5%(w/v)~約60%(w/v)の範囲内で用いられる。

また、本発明製剤における活性成分の含有濃度は、フリー体換算で、約50mg/mL~約600mg/mLが好ましく、約50mg/mL~約400mg/mL、約100mg/mL~約400mg/mL、約100mg/mL~約200mg/mL、または約200mg/mL~約400mg/mLがより好ましい。

【0090】

「粒子径」は、本発明製剤活性成分の有効な血中濃度を少なくとも2週間以上、好ましくは4週間以上に亘り維持できるように制御される。本発明製剤に用いられる「活性成分」の平均粒子径は、約4 μ m~約55 μ m、約4 μ m~約26 μ m、約4 μ m~約20 μ m、約4 μ m~約18 μ m、約4 μ m~約16 μ m、約5 μ m~約55 μ m、約5 μ m~約26 μ m、約5 μ m~約20 μ m、約5 μ m~約18 μ m、約5 μ m~約16 μ m、約8 μ m~約55 μ m、約8 μ m~約20 μ m、約10 μ m~約55 μ m、約10 μ m~約26 μ m、約10 μ m~約20 μ m、約10 μ m~約18 μ m、および約10 μ m~約16 μ mからなる群から選択される範囲である。好ましくは、平均粒子径が、約5 μ m~約55 μ m、約5 μ m~約26 μ m、約5 μ m~約20 μ m、約5 μ m~約16 μ m、約10 μ m~約20 μ m、または約10 μ m~約16 μ mである。本明細書において、「平均粒子径(D50と称することもある)」とは、レーザー回折式粒度分布測定装置により湿式法にて測定した粒度分布より算出された、体積基準によるメディアン径(中央径)をいう。

【0091】

「薬学上許容される酸付加塩」は、無機酸または有機酸との付加塩である。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等が挙げられる。有機酸としては、例えばリン酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸等が挙げられる。好ましくは、塩酸塩である。

【0092】

「界面活性剤」は、本発明製剤中の結晶の懸濁性を向上するために使用される。本発明製剤の総体積において、約0.005~約2%(w/v)、好ましくは約0.01~約1%(w/v)の範囲内で用いられる。また、約0.05mg/mL~約20mg/mLの含有濃度で用いられる。界面活性剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188およびポリオキシエチレンヒマシ油等が挙げられる。好ましくは、ポリソルベート80である。本発明においては、2種類以上の界面活性剤を用いてもよい。

【0093】

「緩衝剤」は、本発明製剤の水性懸濁液のpHを注射可能な範囲、例えば約6~約8、好ましくは、約7に調整する量で使用される。本発明製剤の総体積において、約0.01~約2%(w/v)、好ましくは約0.05~約1%(w/v)の範囲内で用いられる。また、約0.1mg/mL~約20mg/mLの含有濃度で用いられる。緩衝剤としては、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、トロメタモール、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、メグルミン、アルギニン、トリエタノールアミンおよびクエン酸等が挙げられる。好ましくは、リン酸ナトリウムである。本発明においては、2種類以上の緩衝剤を用いてもよい。

10

20

30

40

50

【0094】

「等張化剤」は、本発明製剤の浸透圧を注射可能な範囲に調節するために使用される。本発明製剤の総体積において、約0.1～10% (w/v)、好ましくは約0.2～約5% (w/v)の範囲内で用いられる。また、約1mg/mL～約100mg/mLの含有濃度で用いられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。好ましくは、塩化ナトリウムである。

【0095】

本発明で使用する「水」は、精製水または同等以上のグレードの水を意味し、種々の成分を溶解した後滅菌するか、または注射用水のような滅菌された水を用い、かつ本発明の製造方法各工程を通して無菌下で用いる必要がある。また、本発明で使用する「注射用水」には、上記「水」を出発物質として用いて、基質や試薬を溶解した後、ろ過滅菌等で滅菌したものも含む。

10

【0096】

本発明の製造方法で得られるN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその薬学上許容される酸付加塩の結晶形は、調製直後は図1に示すような立方体の形状(立方体結晶)を有していることを特徴とする。その後保存により、丸みを帯び、球体状に変形することもある。なお、本明細書における立方体結晶とは、完全な立方体形状のみならず、直方体形状(例えば、縦と横の比が約1:0.8～約1:1.2

20

【0097】

本発明における「注射用徐放性製剤」とは、筋肉内注射されると少なくとも2週間～4週間に亘り活性成分の血中濃度を維持(持続)できる製剤である。

【0098】

本発明製剤は、本発明に効果を損なわない限り、その他の添加剤を含んでもよい。その他の添加剤としては、pH調節剤(例えば、塩酸、酢酸、乳酸、硫酸、リン酸、メタンサルホン酸、酒石酸、水酸化ナトリウム等)、無痛化剤(塩酸リドカイン、塩酸メプリルカイン、塩酸プロカイン等)、水溶性高分子(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール4000、カルボキシビニルポリマー、ポリペプチド、ポリアミノ酸、デキストリン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ゼラチン、コラーゲン、アガロース、キサンタンガム、ジェランガム、タマリンドガム、グァーガム、カラギーナン、ローカストビーンガム、カラヤガム、トラガカントガム、タラガム、サイリウムシードガム、ガティガム、カードラン、ペクチン等)、およびその他の高分子(例えば、スルホブチルエーテルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、ポリリジン、ポリグルタミン酸、キチン、キトサン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、シヨ糖酢酸イソ酪酸エステル等)等が挙げられる。

30

40

【0099】

本発明製剤は、非経口的に投与することができ、特に徐放性注射剤として筋肉内もしくは皮下へ投与することができ、1回当たり活性成分が50～1200mg、好ましくは100～800mg投与することができる。可能な投与回数は、2週間～6週間に1回、好ましくは4週間～6週間に1回、より好ましくは4週間に1回である。

【0100】

本発明製剤は、1容器当たり、活性成分が50～1200mg、好ましくは100～800mg含有するように調製される。

【0101】

本発明製剤は、本発明製剤の充填されたプレフィルドシリンジに注射針を取り付けた後

50

、筋肉内もしくは皮下へ注射投与する。または、本発明製剤の充填されたバイアル等の容器より注射針を介して本発明製剤を注射シリンジ内へ吸引後、筋肉内もしくは皮下へ排出して注射投与する。さらに、本発明製剤は、本発明製剤をバイアル等の容器へ充填した後に凍結乾燥して得られる凍結乾燥製剤とすること、および本発明製剤中の活性成分結晶を単離した後に乾燥して得られる乾燥粉末結晶をバイアル等の容器へ粉末充填して粉末充填製剤とすることも可能である。凍結乾燥製剤および粉末充填製剤では、懸濁用液により容器内で用時懸濁して調製した懸濁液を、容器より注射針を介して注射シリンジ内へ吸引後、筋肉内もしくは皮下へ注射投与する。注射針のサイズについては、18ゲージ（針管内径：0.90mm）～23ゲージ（針管内径：0.33mm）の注射針を介して筋肉内もしくは皮下へ投与することができる。さらに、本発明製剤は、本発明製剤の充填された容器を無針注射器（注射器デバイスに組み込まれたガス、起爆剤およびバネ等により発生する圧力を利用し、容器に充填された薬液を排出させる機構を有し、注射針を用いずに投与可能な形態のもの。）に設置した後、筋肉内もしくは皮下へ注射投与することができる。本発明製剤には、製剤容器に充填する前の液剤（懸濁液等）の形態のものも含まれ、また、製剤容器に懸濁液等の液剤を充填した形態のもの、さらには該液剤を含む製剤容器ごと滅菌および/または超音波照射したものも含まれる。

10

【0102】

本発明製剤は、例えば以下の工程に従って、製造できるが、本発明はこれらの製造方法に限定されるものではない。

製造方法A：

20

工程(1)：

本発明に係る化合物を、界面活性剤とともに、水、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して、活性成分溶液を調製する。得られる該溶液を滅菌用フィルターによりろ過滅菌して、無菌の活性成分溶液を調製する。ここで溶解に用いる溶媒（水、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒）としては、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒が好ましく、有機溶媒と水の混合溶媒がより好ましい。滅菌用フィルターは、ろ過滅菌のほか、原料由来の異物あるいは製造工程中に混入する外来性の異物の除去に効果的である。界面活性剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポロクサマー188、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられ、これらを2種類以上用いてもよい。好ましくは、ポリソルベート80である。界面活性剤は、約0.005%（w/v）～約10%（w/v）用いるのが好ましい。

30

水は、精製水、精製水と同等以上のグレードの水、または注射用水が用いられる。

有機溶媒は、アルコール溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）、非プロトン性溶媒（例えば、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルアセトアミド等）等が挙げられ、また2種類以上の溶媒を用いてもよい。好ましくは、1-プロパノール、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、又はN,N-ジメチルアセトアミドである。

【0103】

「有機溶媒と水の混合溶媒」とは、前記アルコール溶媒および/または前記非プロトン性溶媒と水との混合溶媒を意味する[アルコール溶媒と水との混合溶媒は、含水アルコール（溶媒）とも称する]。有機溶媒と水の混合溶媒としては、例えば、1-プロパノール、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、又はN,N-ジメチルアセトアミドと水との混合溶媒が挙げられる。好ましくは、エタノールと水の混合溶媒である（含水エタノールとも称する）。

40

有機溶媒と水の混合溶媒における有機溶媒の含有量は、混合し合う限り、0%～100%の範囲が可能であるが、例えば、30%～95%であり、好ましくは40%～90%であり、より好ましくは、50%～90%であり、更に好ましくは、60%～80%である。有機溶媒と水の混合溶媒は、70%含水エタノールが特に好ましい。有機溶媒は、組成物全体積に対して、約50%～約90%用いるのが好ましい。本工程で用いる温度は、約

50

1 ~ 約 90 であり、好ましくは、約 5 ~ 約 60 である。

【 0 1 0 4 】

工程 (2) :

界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液を晶析剤として調製する。該水溶液 (晶析剤) を滅菌用フィルターによりろ過滅菌して、無菌の晶析剤とし、その後、内部が滅菌された晶析容器 (以下、密封型晶析容器または密封容器とも称する) に無菌下注入する。

界面活性剤としては、ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ポロクサマー 188、ポリオキシエチレンヒマシ油、塩化ベンザルコニウムおよびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられ、またこれらを 2 種類以上用いてもよい。界面活性剤は、該水溶液 (晶析剤) および工程 (1) で得られる無菌溶液 (無菌の活性成分溶液) の両方またはいずれか一方に配合してもよい。界面活性剤は、好ましくは、ポリソルベート 80 である。界面活性剤は、約 0 . 0 0 5 % (w / v) ~ 約 1 0 % (w / v) 用いるのが好ましい。緩衝剤としては、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、アルギニンおよびメグルミン等が挙げられ、またこれらを 2 種類以上用いてもよい。好ましくは、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムである。緩衝剤は、約 0 . 0 1 % (w / v) ~ 約 8 % (w / v) 用いるのが好ましい。該水溶液の pH は、約 5 ~ 約 12 であり、好ましくは、約 7 ~ 約 10 である。本工程で用いる温度は、約 1 ~ 約 90 であり、好ましくは、約 5 ~ 約 80 である。

【 0 1 0 5 】

本工程で用いる密封容器とは、例えば、配管、ヘルール、バルブ、ジャケット、エアフィルターおよび攪拌部等が組み込まれたステンレス (例えば、SUS304、SUS316、SUS316L) 製の容器である。該密封容器に組み込まれた攪拌部とは、例えば、攪拌翼 (例えば、パドル翼、タービン翼、プロペラ翼、ファウドラ翼、バー翼、アンカー翼)、ホモミキサー、スタティックミキサーおよびマグネチックスターラー用回転子から選ばれるいずれかの攪拌可能な装置部分である。

【 0 1 0 6 】

工程 (3) : 晶析工程

工程 (2) で得られる水溶液 (晶析剤) が注入された晶析容器 (密封容器) 内に、工程 (1) で得られる無菌溶液 (無菌の活性成分溶液) を無菌下滴下する。ここでの、工程 (2) で得られる水溶液と工程 (1) で得られる無菌溶液の液量比 (晶析剤 : 活性成分溶液) は、約 1 : 0 . 1 ~ 約 1 : 10、好ましくは約 1 : 0 . 2 ~ 約 1 : 2 である。

本工程により、本発明に係る化合物が晶析する。該晶析にて得られる結晶は、立方体結晶であり、該結晶の縦と横の比は、約 1 : 1 であり、縦と高さの比は約 1 : 0 . 8 ~ 約 1 : 1 . 2 である。得られる結晶の平均粒子径については、晶析時の温度、混合攪拌速度、滴下速度等を調節するか、あるいは (後述のバイパス経路を使用する場合) 循環速度等を調節することにより、該平均粒子径を制御することができる。晶析時の温度は、約 1 ~ 約 90 が好ましく、約 5 ~ 約 60 がより好ましい。攪拌速度は、好ましくは約 50 rpm ~ 約 10000 rpm であり、より好ましくは約 100 rpm ~ 約 5000 rpm であり、さらに好ましくは約 100 rpm ~ 約 2000 rpm であり、一層好ましくは約 300 rpm ~ 約 1500 rpm である。滴下速度は、工程 (1) で得られる無菌溶液 (無菌の活性成分溶液) の総滴下液量を所望の滴下時間で除することにより算出する。滴下速度は、活性成分溶液の総滴下液量を n L と表した場合、約 $n \times 0.01$ L / 分 ~ $n \times 1$ L / 分が好ましく、より好ましくは約 $n \times 0.01$ L / 分 ~ 約 $n \times 0.2$ L / 分であり、さらに好ましくは約 $n \times 0.05$ L / 分 ~ 約 $n \times 0.2$ L / 分である。より具体的には、滴下速度は、例えば活性成分溶液の総滴下液量が 1 L の場合、約 0 . 0 1 L / 分 ~ 1 L / 分、好ましくは約 0 . 0 1 L / 分 ~ 約 0 . 2 L / 分、より好ましくは約 0 . 0 5 L / 分 ~ 約 0 . 2 L / 分であり、活性成分溶液の総滴下液量が 100 L の場合、約 1 L / 分 ~ 100 L / 分、好ましくは約 1 L / 分 ~ 約 20 L / 分、より好ましくは約 5 L / 分 ~ 約 20 L / 分

であり、活性成分溶液の総滴下液量が1000Lの場合、約10L/分～1000L/分、好ましくは約10L/分～約200L/分、より好ましくは約50L/分～約200L/分である。

本工程（晶析工程）において、工程（1）で得られる無菌溶液（無菌の活性成分溶液）を無菌下滴下すると同時に、密封型のバイパス経路を介して晶析容器内の溶液を循環させてもよい。この際、バイパス経路はその経路内に、溶液を加圧することのできるポンプを有することが望ましい。溶液を加圧することのできるポンプとしては、例えばローラーポンプ（チューブポンプ、ホースポンプ）、往復ポンプ（ピストンポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ）、および回転ポンプ（ギアポンプ、ペーンポンプ、ねじポンプ）などを挙げることができる。好ましくはローラーポンプである。

10

バイパス経路の循環速度は、晶析剤および活性成分溶液の総液量をnLと表した場合、約 $n \times 0.001$ L/分～約 $n \times 2$ L/分が好ましく、より好ましくは約 $n \times 0.01$ L/分～約 $n \times 1$ L/分である。より具体的には、晶析剤および活性成分溶液の総液量が1Lの場合、約1mL/分～約2000mL/分、好ましくは約10mL/分～約1000mL/分であり、晶析剤および活性成分溶液の総液量が100Lの場合、約100mL/分～約200L/分、好ましくは約1L/分～約100L/分であり、晶析剤および活性成分溶液の総液量が1000Lの場合、約1L/分～約2000L/分、好ましくは約10L/分～約1000L/分である。

【0107】

工程（4）：

20

工程（3）で晶析にて得られる溶液中の結晶を密封容器内でろ取する。得られる結晶は、工程（3）における晶析時の温度および混合攪拌速度等の条件設定により、平均粒子径が均一化された結晶である。従って、粉碎工程を必要とすることなく、平均粒子径が均一化された結晶を製造できる。本工程で用いる密封容器とは、例えば、配管、ヘルール、バルブ、結晶捕集フィルター、ジャケット、エアフィルターおよび攪拌部等が組み込まれたステンレス（例えば、SUS304、SUS316、SUS316L）製の加圧型容器である。該密封容器に組み込まれた攪拌部とは、例えば、攪拌翼（例えば、パドル翼、タービン翼、プロペラ翼、ファウドラ翼、パー翼、アンカー翼）およびマグネチックスターラー用回転子から選ばれるいずれかの攪拌可能な装置部分である。

【0108】

30

工程（5）：

界面活性剤（最終製剤の総体積に対して約0.005～約2%（w/v）になるように用いる）、緩衝剤（最終製剤の総体積に対して約0.01～約2%（w/v）になるように用いる）、等張化剤（最終製剤の総体積に対して約0.1～10%（w/v）になるように用いる）および注射用水を含む水溶液（ビヒクル液）を調製する。該ビヒクル液は、追加的にpH調節剤、無痛化剤および高分子等を添加して調製することもできる。調製後の溶液を滅菌用フィルターでろ過滅菌する。得られるビヒクル液を工程（4）で用いた密封容器内に無菌下注入し、工程（4）で得られる結晶を洗浄する。洗浄は、複数回行ってよい。結晶を洗浄した後、ビヒクル液を密封容器内に再度無菌下注入して該結晶と混合することで、本発明製剤である懸濁製剤を製造することができる。工程（4）により調製した無菌の活性成分を連続的にビヒクル液に懸濁して注射剤（懸濁製剤）とすることも可能であり、さらには晶析により得られた活性成分を水、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒（いずれも滅菌用フィルターによりろ過滅菌したもの）で洗浄した後、一度乾燥し、再度ビヒクル液に懸濁して懸濁製剤を製造することも可能である。

40

本工程（5）で得られる懸濁製剤は、以下の工程（6）に付すことにより充填製剤の形態とすることもできる。

【0109】

工程（6）：

工程（5）で得られる懸濁製剤を、製剤容器（例えば、プレフィルドシリンジ、バイアル、アンプル、バッグまたはブローフィルシール容器）に無菌下で充填する。好ましい製

50

剤容器としては、プレフィルドシリンジまたはバイアルが挙げられる。

【0110】

上記記載した本発明の製造方法Aは、工程(1)～(6)の全工程を、途中結晶を取り出すことなく、無菌条件下で連続的に作業を進めることができる。従って該製造方法によって、ガス滅菌、線滅菌または電子線滅菌工程を必要とせず簡便に、無菌化および無塵化を担保した注射用徐放性製剤を製造することができる。また、本発明の製造方法により、活性成分が溶媒に均一に懸濁した無菌の注射用徐放性製剤を製造できる。

【0111】

製造方法B：

製造方法Aを、以下のように一部変更して行うこともできる。以下の製造方法Bでは、工程(1)から、工程(5)または工程(6)までの工程により得られる懸濁製剤は無菌が保証されたものではない。なお、以下の製造方法Bにおいて、使用する界面活性剤、水、有機溶媒、有機溶媒と水の混合溶媒、緩衝剤、等張化剤、バイパス経路、製剤容器、等の使用できる態様、好ましい態様等は、特に記載のない限り、製造方法Aの対応する工程で記載されたものと同様のものが使用できる。また、pH、温度、液量比、攪拌速度、滴下速度、循環速度等の条件についても、特に記載のない限り、製造方法Aの対応する工程で記載されたものと同様である。

10

【0112】

工程(1)：

本発明に係る化合物を、界面活性剤とともに、水、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒に溶解して、活性成分溶液を調製する。

20

【0113】

工程(2)：

界面活性剤と緩衝剤を含有する水溶液を晶析剤として調製する。該晶析剤を晶析容器に注入する。

【0114】

本工程で用いる晶析容器とは、攪拌部を有し、活性成分溶液および晶析剤を収容できる容量を有する容器である。晶析容器の材質としては、例えば、ステンレス(例えば、SUS304、SUS316、SUS316L)製の容器が挙げられる。該晶析容器に組み込まれた攪拌部とは、例えば、攪拌翼(例えば、パドル翼、タービン翼、プロペラ翼、ファウドラ翼、バー翼、アンカー翼)、ホモミキサー、スタティックミキサーおよびマグネチックスターラー用回転子から選ばれるいずれかの攪拌可能な装置部分である。

30

【0115】

工程(3)：晶析工程

工程(2)で得られる水溶液(晶析剤)が注入された晶析容器内に、工程(1)で得られる活性成分溶液を滴下する。晶析剤と活性成分溶液の液量比(晶析剤：活性成分溶液)は、約1：0.1～約1：10、好ましくは約1：0.2～約1：2である。

本工程により、本発明に係る化合物が晶析する。該晶析にて得られる結晶は、立方体結晶であり、該結晶の縦と横の比は、約1：1であり、縦と高さの比は約1：0.8～約1：1.2である。晶析時の温度、混合攪拌速度、滴下速度等を調節するか、あるいは(後述のバイパス経路を使用する場合)循環速度を調節することで、得られる結晶の平均粒子径を制御することができる。

40

本工程(晶析工程)において、工程(1)で得られる活性成分溶液を滴下すると同時に、バイパス経路を介して晶析容器内の溶液を循環させてもよい。この際、バイパス経路はその経路内に、溶液を加圧することのできるポンプを有することが望ましい。溶液を加圧することのできるポンプとしては、例えばローラーポンプ(チューブポンプ、ホースポンプ)、往復ポンプ(ピストンポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ)、および回転ポンプ(ギアポンプ、ベーンポンプ、ねじポンプ)などを挙げることができる。好ましくはローラーポンプである。すなわち、本発明の晶析工程に用いることのできる装置の一つの態様として、(1)攪拌部を有し、活性成分溶液および晶析剤を収容できる晶析

50

容器と、(2) 晶析容器に接続され、晶析容器内の溶液を循環させることのできるバイパス経路と、(3) バイパス経路内に設けられ、溶液を加圧することのできるポンプとを有する装置が挙げられる。この場合、バイパス経路は、例えば晶析容器からポンプまで、およびポンプから晶析容器まで、の両方をチューブ、配管などで接続したものが挙げられる。チューブとしては、これに限らないが、例えばシリコンチューブ、軟質ポリ塩化ビニルチューブ、ポリウレタンチューブ、フッ素ゴムチューブ、オレフィン系チューブなどが挙げられる。好ましくはシリコンチューブである。

バイパス経路の循環速度は、晶析剤および活性成分溶液の総液量を n L と表した場合、約 $n \times 0.001$ L / 分 ~ 約 $n \times 2$ L / 分が好ましく、より好ましくは約 $n \times 0.01$ L / 分 ~ 約 $n \times 1$ L / 分である。より具体的には、晶析剤および活性成分溶液の総液量が 1 L の場合、約 1 mL / 分 ~ 約 2000 mL / 分、好ましくは約 10 mL / 分 ~ 約 1000 mL / 分であり、晶析剤および活性成分溶液の総液量が 100 L の場合、約 100 mL / 分 ~ 約 200 L / 分、好ましくは約 1 L / 分 ~ 約 100 L / 分であり、晶析剤および活性成分溶液の総液量が 1000 L の場合、約 1 L / 分 ~ 約 2000 L / 分、好ましくは約 10 L / 分 ~ 約 1000 L / 分である。

【0116】

工程(4) :

工程(3) で晶析にて得られる溶液中の結晶をろ取する。得られる結晶は、工程(3) における晶析時の温度、循環速度および混合攪拌速度等の条件設定により、平均粒子径が大体において均一化された結晶である。従って、粉碎工程を必要とすることなく、平均粒子径が均一化された結晶を製造できる。

【0117】

工程(5) :

界面活性剤、緩衝剤、等張化剤および注射用水を含む水溶液(ビヒクル液)を調製する。該ビヒクル液は、追加的に pH 調節剤、無痛化剤、水溶性高分子およびその他の高分子等を添加して調製することもできる。得られるビヒクル液を用いて工程(4) で得られる結晶を洗浄する。洗浄は、複数回行ってよい。結晶を洗浄した後、ビヒクル液を容器内に再度注入して結晶と混合することで、本発明製剤である懸濁製剤を製造することができる。工程(4) により調製した活性成分を連続的にビヒクル液に懸濁して注射剤(懸濁製剤)とすることも可能であり、さらには晶析により得られた活性成分を水、有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒で洗浄した後、一度乾燥し、再度ビヒクル液に懸濁して懸濁製剤を製造することも可能である。

【0118】

本工程(5) で得られる懸濁製剤は、以下の工程(6) に付すことにより充填製剤の形態とすることもできる。

【0119】

工程(6) :

工程(5) で得られる懸濁製剤を、製剤容器(例えば、プレフィルドシリンジ、バイアル、アンプル、バッグまたはブローフィルシール容器)に充填する。好ましい製剤容器としては、プレフィルドシリンジまたはバイアルが挙げられる。

【0120】

工程(7) :

工程(6) で得られる充填懸濁製剤(製剤容器に充填された懸濁製剤)を、高圧蒸気滅菌する。この工程により、無菌性保証水準を高めることが可能である。

高圧蒸気滅菌の温度としては、100 ~ 150 が好ましく、より好ましくは 115 ~ 141 であり、さらに好ましくは 115 ~ 126 である。高圧蒸気滅菌の時間は適宜設定できるが、例えば 1 ~ 120 分間であり、より好ましくは 5 ~ 60 分間であり、さらに好ましくは 10 ~ 40 分間である。

【0121】

工程(8) :

10

20

30

40

50

工程(6)または工程(7)で得られる充填懸濁製剤(製剤容器に充填された懸濁製剤)を、超音波処理する。この工程により、さらに均一性を高め、使用時の再懸濁性を高めることができる。

超音波処理に用いる超音波の周波数は、10~200kHzが好ましく、より好ましくは20~100kHzであり、さらに好ましくは25~80kHzである。超音波処理の時間は適宜設定できるが、例えば0.1~120分間であり、より好ましくは0.1~60分間であり、さらに好ましくは0.1~30分間である。

上記、工程(7)および工程(8)は、必要に応じ、その一方のみを行うことも、両方の工程を行うこともできる。工程(7)を行った場合、活性成分(化合物1のフリー体)の中に、二次凝集により生じた粗大(凝集)粒子が残存するので、これを懸濁液として均一化するために、工程(8)を行うことが好ましい(例えば、後述の実施例A2、図4および図5を参照)。

【0122】

製造方法B'：

製造方法Aに記載した工程(1)-(6)を行い、さらに製造方法Bに記載した工程(7)および(8)の一方もしくは両方の工程を行う。

工程(7)を含む、上記製造方法B'によれば、工程(1)-(6)を無菌下に行い、さらに工程(7)により高圧蒸気滅菌を行うので、最終製剤の無菌性保証水準をより確実にすることができる。

【0123】

本発明製剤は、物理的に粉碎または噴霧乾燥(スプレードライ)した本発明に係る化合物を用いて工程(5)の操作と同様に行うことにより、同様の注射用徐放性製剤を製造することもできる。この場合、工程(6)、(7)および(8)を行うことで、製剤の無菌性を高めることができる。

【0124】

本発明の注射用徐放性製剤の代表的な処方例を表1および表2に示す。ここでの処方例およびその処方例間の範囲(各成分量の組み合わせ)は本発明の好適な範囲を示すが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

【0125】

【表1】

表1

成分	200 mg/mL	300 mg/mL	400 mg/mL	600 mg/mL
活性成分(化合物1のフリー体)	200 mg	300 mg	400 mg	600 mg
ポリソルベート80	1.7 mg	1.5 mg	1.3 mg	0.9 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	1.2 mg	1.0 mg	0.9 mg	0.6 mg
リン酸水素二ナトリウム無水物	2.2 mg	1.9 mg	1.7 mg	1.2 mg
塩化ナトリウム	5.8 mg	5.2 mg	4.6 mg	3.2 mg
注射用水	全量1 mL			
pH	7			
浸透圧比	1			
平均粒子径	5~25 μm より好ましくは、5~20 μm			

【表 2】

表 2

成分	50 mg/mL	100 mg/mL	150 mg/mL
活性成分（化合物 1 のフリー体）	50 mg	100 mg	150 mg
ポリソルベート 80	2.0 mg	1.9 mg	1.8 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	1.4 mg	1.3 mg	1.2 mg
リン酸水素二ナトリウム無水物	2.6 mg	2.4 mg	2.3 mg
塩化ナトリウム	6.9 mg	6.5 mg	6.2 mg
注射用水	全量 1 mL		
pH	7		
浸透圧比	1		
平均粒子径	5~25 μm		

10

【実施例】

【0126】

以下に実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明は必ずしもこれらの具体例に限定されるものではない。

【0127】

実施例 1

（製剤 No. 1 の製造）

20

工程（1）：

1%（w/v）ポリソルベート 80 を含む 70% 含水エタノール溶液に N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩（化合物 1）を 2%（w/v）の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック 60（登録商標、型式 MPGL 06GH2、孔径 0.22 μm、MILLIPORE）を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 5200 mL を調製した。

工程（2）：

一方、0.7%（w/v）リン酸水素二ナトリウム（無水物）/ 1%（w/v）ポリソルベート 80 からなる水溶液をミリパック 60（登録商標、孔径 0.22 μm、MILLIPORE）を用いてろ過滅菌して、晶析剤 5200 g を調製した。

30

【0128】

工程（3）：晶析工程

1 L ガラス容器 [型式 GLS - 80 DURAN（登録商標）、SCHOTT；テフロン製回転子（15 mm × 70 mm）入り] に、無菌下、上記晶析剤 500 g を注入し、晶析温度 25 付近にて、密封状態のまま（無菌下）上記活性成分溶液を 50 mL / 分の流速で 10 分間、マグネチックスターラー（型式 BS - 190N、IWAKI）の攪拌速度（回転数）を 750 rpm として攪拌しながら、ガラス容器内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物 1 のフリー体であった。

40

【0129】

工程（4）：

本結晶スラリーを密封状態のまま（無菌下）SUS 316 製加圧式ろ過器（型式 SF - 145、ADVANTEC）に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたサポートド PTFE メンブレンフィルター（型式 13110014、孔径 1 μm、ADVANTEC）でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

【0130】

工程（5）：

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した 0.14%（w/v）リン酸

50

二水素ナトリウム（二水和物）／0.26％（w/v）リン酸水素二ナトリウム（無水物）／0.70％（w/v）塩化ナトリウム／0.20％（w/v）ポリソルベート80を含む約pH7のビヒクル液を無菌下注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。各成分量が表1（400mg/mL）に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの注射用徐放性製剤を製造した。

【0131】

実施例2

（製剤No.2の製造）

実施例1で調製した晶析剤500gおよび活性成分溶液500mLを使用し、マグネティックスターラーの攪拌速度を675rpmに変更した以外は実施例1[工程(3)~(5)]に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの無菌注射用徐放性製剤を製造した。ここで該製剤は、各成分量が表1（400mg/mL）に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して製造した。

10

【0132】

実施例3

（製剤No.3の製造）

実施例1で調製した晶析剤500gおよび活性成分溶液500mLを使用し、マグネティックスターラーの攪拌速度を400rpmに変更した以外は実施例1[工程(3)~(5)]に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの無菌注射用徐放性製剤を製造した。ここで該製剤は、各成分量が表1（400mg/mL）に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して製造した。

20

【0133】

実施例4

（製剤No.1~No.3の粒度分布測定）

実施例1~3でそれぞれ製造した製剤No.1~製剤No.3の製剤組成を表3に示す。

30

【0134】

【表3】

表3

製剤組成	
活性成分（化合物1のフリー体）	400 mg
ポリソルベート80	1.3 mg
リン酸二水素ナトリウム（二水和物）	0.9 mg
リン酸水素二ナトリウム（無水物）	1.7 mg
塩化ナトリウム	4.6 mg
注射用水	全量1 mL

40

【0135】

（粒度分布測定）

粒度分布は、レーザー回折式粒度分布測定装置（型式SALD-3000，島津製作所）を使用し、水を分散媒として湿式法（屈折率2.40-0.20i）にて測定し、体積基準で表した。得られた粒子径については、そのメディアン径（中央径）をもって平均粒子径（D50）とした。

50

製剤No. 1～No. 3における粒度分布(D10, D50, D90)の測定結果を表4に示した。これらの結果から、晶析温度、ならびに、晶析剤および活性成分溶液の液量を同一とした条件において、マグネチックスターラーにおける攪拌速度(回転数)を変化させることにより、活性成分結晶の平均粒子径を制御することが可能であることを確認した。

【0136】

【表4】

表4

製剤No.	攪拌速度 (rpm)	粒度分布 (μm)		
		D10	平均粒子径 D50	D90
1	750	5.4	11.1	19.5
2	675	8.1	15.2	21.1
3	400	15.0	19.9	25.1

10

【0137】

実施例5

1% (w/v) ポリソルベート80を含む70%含水エタノール溶液に化合物1を2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック60 (登録商標、孔径0.22 μm) を用いて過滅菌して、活性成分溶液5200 mLを調製した。

20

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム(無水物) / 1% (w/v) ポリソルベート80からなる溶液をミリパック60 (登録商標、孔径0.22 μm) を用いて過滅菌して、晶析剤5000 gを調製した。

【0138】

内部が滅菌された10 L ガラス容器 [220 mm × 430 mm, 口径 95 mm, IWAKI; マグネチックスターラー用テフロン製回転子 (27 mm × 108 mm) 入り] に、上記晶析剤5000 gを注入し、晶析温度25 付近にて、上記活性成分溶液を500 mL / 分の流速で10分間、マグネチックスターラー (型式BS - 190 N, IWAKI) の攪拌速度 (回転数) を650 rpmとして攪拌しながら、ガラス容器内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物1のフリー体であった。

30

【0139】

以下、実施例1 [工程 (5)] に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度300 mg / mLの注射用徐放性製剤を製造した。

実施例4の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ5.6 μm (D10)、7.6 μm (平均粒子径 D50)、11.7 μm (D90) であった。

【0140】

40

実施例6

(製剤No. 4, 製剤No. 7の製造)

1% (w/v) ポリソルベート80を含む70%含水エタノール溶液に化合物1を2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック100 (登録商標, 型式MPGL1GCA3, 孔径0.22 μm , MILLIPORE) を用いて過滅菌して、活性成分溶液5200 mLを調製した。

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム(無水物) / 1% (w/v) ポリソルベート80からなる水溶液をミリパック100 (登録商標、孔径0.22 μm) を用いて過滅菌して、晶析剤5200 gを調製した。

【0141】

50

内部が滅菌された1 L ガラスボトル〔型式GLS - 80 DURAN（登録商標）, SCHOTT；テフロン製回転子（15 mm×70 mm）入り〕に、無菌下、上記晶析剤600 gを注入し、晶析温度1 付近（氷冷）にて、上記活性成分溶液を60 mL / 分の流速で10分間、マグネチックスターラー（型式BS - 190N, IWAKI）の攪拌速度を500 rpmとして攪拌しながら、無菌下、ガラスボトル内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物1のフリー体であった。

【0142】

以下、実施例1〔工程（5）〕に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度200 mg / mL（製剤No. 4）ならびに400 mg / mL（製剤No. 7）の注射用徐放性製剤を製造した。

【0143】

実施例7

（製剤No. 5, 製剤No. 8の製造）

内部が滅菌された10 L ガラスボトル（220 mm×430 mm, 口径 95 mm, IWAKI）に、無菌下、攪拌翼（直径70 mm, 傾斜4枚羽根, 材質SUS304）を挿入設置した。晶析温度を25 に制御して、実施例6で調製した晶析剤の2500 gおよび活性成分溶液の2500 mLをそれぞれ300 mL / 分の流速でY字管（全長60 mm, 内径6 mm）を通して連続的に注入混合しながら、無菌下、ガラスボトルに注入し、該混合液が約1 L注入された時点（攪拌翼が該混合液に浸る時点）で攪拌機（型式STIRRER SSR, IWAKI）の攪拌速度を200 rpmとして攪拌を開始し、上記晶析剤および上記活性成分溶液を連続的に混合しながらそれぞれ全量を注入した後、更に約15分間攪拌し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物1のフリー体であった。

以下、実施例1〔工程（5）〕に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度200 mg / mL（製剤No. 5）ならびに400 mg / mL（製剤No. 8）の注射用徐放性製剤を製造した。

【0144】

実施例8

（製剤No. 6の製造）

内部が滅菌された2 L ガラスボトル〔型式GLS - 80 DURAN（登録商標）, SCHOTT；テフロン製回転子（15 mm×70 mm）入り〕に、無菌下、実施例6で調製した晶析剤1100 gを注入し、晶析温度を40 に制御して、実施例7で調製した活性成分溶液を110 mL / 分の流速で10分間、マグネチックスターラー（型式BS - 190N, IWAKI）の攪拌速度を600 rpmとして攪拌しながら、無菌下、ガラスボトル内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物1のフリー体であった。

以下、実施例1〔工程（5）〕に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度200 mg / mLの注射用徐放性製剤を製造した。

【0145】

実施例9

（製剤No. 9の製造）

内部が滅菌された1 L ガラスボトル〔型式GLS - 80 DURAN（登録商標）, SCHOTT；テフロン製回転子（15 mm×70 mm）入り〕に、無菌下、実施例6で調製した晶析剤400 gを注入し、晶析温度を50 に制御して、実施例6で調製した活性成分溶液を40 mL / 分の流速で10分間、マグネチックスターラー（型式BS - 190N, IWAKI）の攪拌速度を400 rpmとして攪拌しながら、無菌下、ガラスボ

10

20

30

40

50

トル内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物1のフリー体であった。

以下、実施例1 [工程（5）] に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの注射用徐放性製剤を製造した。

【0146】

実施例10

（製剤No. 10の製造）

化合物1のフリー体をピンミル（型式AVIS-100, DALTON）を使用して、ブレード回転数14000rpmにて粉碎し、粉碎活性成分を得た。本粉碎活性成分に、ろ過滅菌したビヒクル液を無菌下注入混合して該活性成分を再懸濁し、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの注射用徐放性製剤を製造した。

【0147】

実施例11

（製剤No. 11の製造）

1%（w/v）ポリソルベート80を含む70%含水エタノール溶液に化合物1を2%（w/v）の濃度となるように溶解し、次いで該溶液を、SFCA Bottle Top Filter（登録商標、セルロースアセテート膜ボトルトップフィルター、型式291-4520、孔径0.22μm、Nalge Nunc International）を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液5000mLを調製した。

一方、0.7%（w/v）リン酸水素二ナトリウム（無水物）/1%（w/v）ポリソルベート80からなる水溶液をSFCA Bottle Top Filter（登録商標、孔径0.22μm）を用いてろ過滅菌して、晶析剤5000gを調製した。

【0148】

300mLトルビーカー [型式TE-32, IWAKI ; テフロン製回転子（10mm×35mm）入り] に、上記晶析剤100mLを注入し、晶析温度を80℃に制御して、上記活性成分溶液を10mL/分の流速で10分間、マグネチックスターラー（型式BS-56L-1, IWAKI）の攪拌速度を1200rpmとして攪拌しながらガラス容器内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物1のフリー体であった。

【0149】

以下、実施例1 [工程（4）～（5）] に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって活性成分の濃度を調整し、表1に示す活性成分濃度400mg/mLの無菌注射用徐放性製剤（表3と同一製剤処方）を製造した。

実施例4の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ20.8μm（D10）、54.3μm（平均粒子径D50）、130.3μm（D90）であった。

以上記載した実施例1～11のいずれかを非無菌操作（無菌操作でない操作）で行い、その後、高圧蒸気滅菌および超音波処理（例えば、以下の、実施例A1、B3またはB4記載の方法に準じて）を行うことにより、本発明の無菌製剤を製造することもできる。

【0150】

実施例A1

1%（w/v）ポリソルベート80を含む70%含水エタノール溶液に化合物1を2%（w/v）の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック60（登録商標、孔径0.22μm）を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液10500mLを調製した。一方、0.7%（w/v）リン酸水素二ナトリウム（無水物）/1%（w/v）ポリソルベート80からなる水溶液をミリパック60（登録商標、孔径0.22μm）を用いてろ過滅菌して、晶析剤10500gを調製した。

内部が滅菌された10Lガラス容器 [220mm×430mm, 口径 95mm,

10

20

30

40

50

I W A K I ; マグネチックスターラー用テフロン製回転子 (27 mm × 108 mm) 入り] に、上記晶析剤 5000 g を注入し、晶析温度 25 付近にて、上記活性成分溶液を 500 mL / 分の流速で 10 分間、マグネチックスターラー (型式 B S - 190 N , I W A K I) の攪拌速度 (回転数) を 650 rpm とし て攪拌しながら、ガラス容器内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。上記 10 L ガラス容器を使用し、当該操作を 2 回繰り返して合計 20 L の活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

本結晶スラリーを S U S 316 製加圧式ろ過器 (型式 S F - 145 , A D V A N T E C) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたサポータッド P T F E メンブレンフィルター (型式 13110014 , 孔径 1 μ m , A D V A N T E C) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

10

【 0151 】

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した 0.14% (w / v) リン酸二水素ナトリウム (二水和物) / 0.26% (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 0.70% (w / v) 塩化ナトリウム / 0.2% (w / v) ポリソルベート 80 を含む約 pH 7 のビヒクル液を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。各成分量が表 1 (100、150 および 200 mg / mL) に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表 1 に示す活性成分濃度がそれぞれ 100、150 および 200 mg / mL の注射用徐放性製剤を製造した。

20

活性成分濃度がそれぞれ 100、150 および 200 mg / mL の該注射用徐放性製剤 2 mL をそれぞれ 4 mL バイアル (品名 V - S C 4 mL C S , 不二硝子) に充填し、ゴム栓およびキャップにより施栓した。活性成分濃度 150 mg / mL の注射用徐放性製剤 1 mL を 1 mL プレフィルドシリンジ (品名 V - O V S S y s t e m 10.6 r u b b e r f o r m u l a t i o n 40 , V E T T E R) に充填し、ゴム栓 (S T - W 1 mL , V E T T E R) により施栓した。バイアルおよびプレフィルドシリンジを 121 にて 20 分間、高圧蒸気滅菌器 (型式 H G - 80 , H I R A Y A M A) によって滅菌した。その後、バイアルおよびプレフィルドシリンジを 35 kHz にて 3 分間、超音波処理器 (超音波照射器) (型式 U T - 605 H S , S H A R P) によって超音波処理した。

実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、各製剤の粒度分布はバイアル充填品の 100 mg / mL 製剤において 5.6 μ m (D 10)、10.3 μ m (平均粒子径 D 50)、16.9 μ m (D 90)、150 mg / mL 製剤において 5.6 μ m (D 10)、8.6 μ m (平均粒子径 D 50)、13.1 μ m (D 90)、200 mg / mL 製剤において 5.7 μ m (D 10)、8.7 μ m (平均粒子径 D 50)、13.9 μ m (D 90)、およびプレフィルドシリンジ充填品の 150 mg / mL 製剤において 9.9 μ m (D 10)、22.1 μ m (平均粒子径 D 50)、43.2 μ m (D 90) であった。

30

【 0152 】

実施例 A 2

実施例 A 1 で製造した、活性成分の結晶を 150 mg / mL の濃度で含むの注射用徐放性製剤 (バイアル充填品) の高圧蒸気滅菌後のものについて、(i) 超音波未処理 (処理前) の製剤 (図 4)、および (i i) 超音波処理 (35 kHz , 3 分間) した製剤 (図 5) をボルテックスミキサー (型式 M T - 51 , Y a m a t o) で 30 秒間攪拌した後、それぞれ 35 mm ポリスチレンシャーレ (型式 1000 - 035 , I W A K I) に移し、各製剤中に残存する粗大 (凝集) 粒子の有無を肉眼的に観察した。

40

これらの結果、(i) 超音波未処理の製剤においては、図 4 に示すように、製剤中に二次凝集した粗大 (凝集) 粒子が散見されたのに対し、(i i) 超音波照射処理 (35 kHz , 3 分間) した製剤においては、二次凝集した粗大 (凝集) 粒子の存在が全く認められず、均一な活性成分の結晶を含む注射用徐放性製剤を製造することが可能となった。

【 0153 】

50

実施例 A 3 (粉末 X 線回折)

実施例 A 1 で製造した、活性成分の結晶を 150 mg / mL の濃度で含むの注射用徐放性製剤 (バイアル充填品) について、(i) 高圧蒸気滅菌前、および (i i) 高圧蒸気滅菌 (121 , 20 分) および超音波処理 (35 kHz , 3 分間) 後の粉末 X 線回折を測定した。

粉末 X 線回折の測定には、X 線回折測定装置 [型式 X'pert Pro , CuK 源 ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)、Kevex 固相 Si (Li) 検出器 , Spectris] を使用した。測定条件は、Start angle : 5.0 °、End angle : 40.0 °、Step size : 0.017 °、Time per step : 5.1 秒、Scan speed : 0.42 ° / 秒、X - ray : 45 kV、40 mA、slit (FDS , FASS) : 1 / 2 , 1、mask : 15 とした。上記活性成分の結晶を注射用水 (大塚製薬) で洗浄した後、一昼夜風乾し、得られた乾燥結晶粉末をサンプルホルダーの上部に乗せ、ガラススライドを使用して観測表面を平滑化した。

活性成分の結晶を 150 mg / mL の濃度で含む注射用徐放性製剤について、高圧蒸気滅菌前の X 線回折の結果を表 5 および図 6 に、高圧蒸気滅菌 (121 , 20 分間) および超音波処理 (35 kHz , 3 分間) 後の X 線回折の結果を表 6 および図 7 に示す。

これらの結果、高圧蒸気滅菌前と、高圧蒸気滅菌および超音波処理の両処理を行った後の各サンプル間で、粉末 X 線回折に実質的に変化は認められなかった。

【 0 1 5 4 】

【表 5】

表 5 (高圧蒸気滅菌前)

No.	2 θ [°]	d-spacing [Å]	相対強度 [%]
3	11.2	7.87	38.9
6	14.0	6.33	18.4
7	15.1	5.86	100.0
8	15.6	5.69	90.3
9	16.3	5.44	73.7
10	16.6	5.34	61.1
12	18.1	4.91	86.9
13	19.2	4.63	47.5
14	19.5	4.55	37.7
15	20.0	4.44	98.2
16	20.2	4.40	27.3
17	20.7	4.29	23.8
18	20.9	4.25	33.0
19	22.3	3.98	28.7
22	23.9	3.72	12.1
23	24.2	3.68	19.7
24	24.7	3.61	17.2
25	24.9	3.58	11.3
26	25.4	3.51	25.3
28	26.1	3.42	30.3
29	26.8	3.33	13.7

【表 6】

表 6 [高圧蒸気滅菌 (121℃, 20分間) および超音波処理 (35kHz, 3分間) 後]

No.	2θ [°]	d-spacing [Å]	相対強度 [%]
3	11.2	7.91	36.46
6	13.9	6.35	18.06
7	15.1	5.88	100.00
8	15.5	5.70	90.50
9	16.3	5.46	73.50
10	16.6	5.35	61.58
12	18.0	4.92	84.94
13	19.1	4.64	44.32
14	19.5	4.56	38.45
15	20.0	4.45	96.31
16	20.2	4.40	24.46
17	20.7	4.30	19.77
18	20.9	4.26	34.27
19	22.3	3.99	29.46
21	23.9	3.72	10.77
22	24.1	3.69	21.13
23	24.6	3.61	17.81
24	24.9	3.58	11.59
25	25.3	3.52	26.46
27	26.0	3.42	30.81
28	26.8	3.33	11.85

10

20

高圧蒸気滅菌および超音波処理後の粉末 X 線回折結果 (表 6 および図 7) から特定した主要回折ピークおよび特徴的回折ピークを、それぞれ以下に挙げる。なお、以下に記載した回折角 2θ (°) における回折ピーク値は、測定機器により、もしくは測定条件等により多少の測定誤差を生じることがある。具体的には、測定誤差は ± 0.2 、好ましくは ± 0.1 の範囲内であってもよい。

30

主要回折ピーク： 2θ (°) = 11.2, 15.1, 15.5, 16.3, 16.6, 18.0, 19.1, 19.5, 20.0, 20.9, 22.3, 26.0

特徴的回折ピーク： 2θ (°) = 15.1, 15.5, 16.3, 16.6, 18.0, 20.0

実施例 B 1 (バイパス経路なし)

1% (w/v) ポリソルベート 80 を含む 70% 含水エタノール溶液に化合物 1 を 2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック 60 (登録商標、孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 10 L を調製した。

40

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 1% (w/v) ポリソルベート 80 からなる水溶液をミリパック 60 (登録商標、孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 10 kg を調製した。

1 L ガラス製セパラブルフラスコ (110 mm \times 180 mm) に、攪拌翼 (直径 70 mm, 45° 傾斜 4 枚羽根, 材質 SUS 304) を挿入設置した。上記 1 L ガラス製セパラブルフラスコに上記晶析剤 500 mL を注入し、晶析温度 25℃ 付近にて、攪拌機 (型式 FBL1200, Shinto Scientific) の攪拌速度 (回転数) を 400 rpm として攪拌しながら、上記活性成分溶液を 20 mL / 分の流速で 25 分間滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) および不定形 (アモルファス) の形状が混在しており、化合物 1 のフリ

50

一体であった。

【0155】

実施例 B 2 (バイパス経路あり)

1 L ガラス製セパラブルフラスコ (110 mm × 180 mm) に、攪拌翼 (直径 70 mm , 傾斜 4 枚羽根 , 材質 SUS 304) を挿入設置し、更にシリコンチューブ (型式 96410 - 15 , Cole - Parmer)、ローラーポンプ (型式 7549 - 32 , Cole - Parmer) およびポンプヘッド (型式 77201 - 62 , Cole - Parmer) で構成されたバイパス経路を設置した。

上記 1 L ガラス製セパラブルフラスコに実施例 B 1 で調製した晶析剤 500 mL を注入し、晶析温度 25 付近にて、攪拌機 (型式 FBL1200 , Shinto Scientific) の攪拌速度 (回転数) を 400 rpm として攪拌しながら、実施例 B 1 で調製した活性成分溶液を 20 mL / 分の流速で 25 分間滴下して混合し、同時に上記バイパス経路を介して循環速度 600 mL / 分 (ローラーポンプ流速 150 mL / 分 × 4 ポンプヘッド , 型式 7523 - 00 , Cole - Parmer) で 25 分間以上循環させて活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の結晶 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

10

【0156】

実施例 B 3 (バイパス経路あり)

1% (w / v) ポリソルベート 80 を含む 70% 含水エタノール溶液に化合物 1 を 2% (w / v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック 100 (登録商標、孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 15.5 L を調製した。

20

一方、0.7% (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 1% (w / v) ポリソルベート 80 からなる水溶液をミリパック 100 (登録商標、孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 15.5 kg を調製した。

【0157】

35 L SUS 316 L 製容器 (330 mm × 550 mm) に、攪拌翼 (直径 120 mm , 45° 傾斜 3 枚羽根 , 材質 SUS 316 L , SANKO ASTEC) を挿入設置し、更にシリコンチューブ (型式 96410 - 15 , Cole - Parmer)、ローラーポンプ (型式 7549 - 32 , Cole - Parmer) およびポンプヘッド (型式 77201 - 62 , Cole - Parmer) で構成された密閉型のバイパス経路を設置した。該容器に上記晶析剤 15 kg を注入し、晶析温度 25 付近にて、エアーモーター式攪拌機 (型式 MRV003A , マグネオ技研) の攪拌速度 (回転数) を 800 rpm (設定圧力 0.2 MPa) として攪拌しながら、該容器は密封状態のまま、上記活性成分溶液を 600 mL / 分の流速で 25 分間滴下して混合し、同時に上記バイパス経路を介して循環速度 5.4 L / 分 (ローラーポンプ流速 900 mL / 分 × 6 ポンプヘッド) で 25 分間以上、該混合溶液を循環させて活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

30

以下、実施例 1 [工程 (4) ~ (5)] に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、注入するビヒクル液の液量調整によって、活性成分の濃度を調整し、かつビヒクル液中の各成分量が表 7 に示す製剤密度当りの換算値となるようにし、表 7 に示す活性成分 (結晶) 濃度 150 mg / mL 濃度の注射用徐放性製剤を製造した。

40

活性成分濃度 150 mg / mL の該注射用徐放性製剤 2 mL を 4 mL バイアル (品名 V - SC4 mL CS , 不二硝子) に充填し、ゴム栓およびキャップにより施栓した。該バイアルを 121 にて 20 分間、高圧蒸気滅菌器 (型式 HG - 80 , HIRAYAMA) によって滅菌した。その後、該バイアルを 35 kHz にて 3 分間、超音波処理器 (超音波照射器) (型式 UT - 605 HS , SHARP) によって超音波処理した。

実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ 12.4 μm (D10)、16.7 μm (平均粒子径 D50)、21.9 μm (D90) であった。

【0158】

50

【表 7】

表 7

製剤組成	
活性成分（化合物 1 のフリー体）	150 mg
ポリソルベート 80	1.8 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	1.2 mg
リン酸水素二ナトリウム無水物	2.3 mg
塩化ナトリウム	6.2 mg
注射用水	全量 1 mL

10

【 0 1 5 9 】

実施例 B 4（バイパス経路あり）

1% (w/v) ポリソルベート 80 を含む 70% 含水エタノール溶液に化合物 1 を 2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック 100（登録商標、孔径 0.22 μm）を用いて過滅菌して、活性成分溶液 50 L を調製した。

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム（無水物）/ 1% (w/v) ポリソルベート 80 からなる水溶液をミリパック 100（登録商標、孔径 0.22 μm）を用いて過滅菌して、晶析剤 50 kg を調製した。

20

150 L SUS 304 製容器（544 mm × 630 mm）に攪拌翼（直径 120 mm, 45° 傾斜 3 枚羽根, 材質 SUS 316 L, SANKO ASTEC）を挿入設置し、更にシリコンチューブ（型式 96420-82, Cole-Parmer）、ローラーポンプ（型式 7549-32, Cole-Parmer）およびポンプヘッド（型式 77601-10, Cole-Parmer）で構成されたバイパス経路を設置した。該容器に上記晶析剤 50 kg を注入し、晶析温度 25 °C 付近にて、エアーモーター式攪拌機（型式 MRV003A, マグネオ技研）の攪拌速度（回転数）を 800 rpm（設定圧力 0.2 MPa）として攪拌しながら、上記活性成分溶液を 2 L/分の流速で 25 分間滴下して混合し、同時に上記バイパス経路を介して循環速度 9 L/分（ローラーポンプ流速 4.5 L/分 × 2 ポンプヘッド）で 25 分間以上、該混合溶液を循環させて活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状（立方体結晶）であり、化合物 1 のフリー体であった。

30

以下、実施例 1 [工程 (4) ~ (5)] に記載の方法と実質的に同一の方法を使用して、ビヒクル液中の各成分量が表 7 に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表 7 に示す活性成分（結晶）濃度 150 mg/mL の注射用徐放性製剤を製造した。

活性成分濃度 150 mg/mL の該注射用徐放性製剤 2 mL を 4 mL バイアル（品名 V-SC4 mL CS, 不二硝子）に充填し、ゴム栓およびキャップにより施栓した。該バイアルを 121 °C にて 20 分間、高圧蒸気滅菌器（型式 HG-80, HIRAYAMA）によって滅菌した。その後、該バイアルを 35 kHz にて 3 分間、超音波処理器（超音波照射器）（型式 UT-605HS, SHARP）によって超音波処理した。

40

実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ 14.3 μm (D10)、17.9 μm (平均粒子径 D50)、23.0 μm (D90) であった。

以上記載したとおり、晶析工程において、晶析容器と接続したバイパス経路を通して溶液を循環させながら晶析を行い、当該バイパス経路中にポンプ [ローラーポンプ（チューブポンプ、ホースポンプ）、往復ポンプ（ピストンポンプ、プランジャーポンプ、ダイヤフラムポンプ）、および回転ポンプ（ギアポンプ、ベーンポンプ、ねじポンプ）] を含む装置を用いた場合には、大規模製造においても再現性よく立方体結晶を生成することができた。

50

【0160】

実施例 C 1 (活性成分溶液中エタノール濃度の影響)

(70 % エタノール含有活性成分溶液)

含水アルコール溶媒に相当する 1 % (w / v) ポリソルベート 80 を含む 70 % 含水エタノール溶液 (70 % エタノール水溶液) に対して、2 % (w / v) の濃度となるように化合物 1 を加え、可能な限りよく攪拌して、溶解させた。次いで該溶液を、SFCA Bottle Top Filter (登録商標 , , 孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、70 % エタノール含有活性成分溶液 1000 mL を調製した。

一方、0.7 % (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 1 % (w / v) ポリソルベート 80 からなる水溶液を SFCA Bottle Top Filter (登録商標 , , 孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、上記晶析剤 10 kg を調製した。

1 L ガラス製セパラブルフラスコ (110 mm x 180 mm) に、攪拌翼 (直径 70 mm , 傾斜 4 枚羽根 , 材質 SUS 304) を挿入設置し、更にシリコンチューブ (型式 96410-15 , Cole - Parmer)、ローラーポンプ (型式 7549-32 , Cole - Parmer) およびポンプヘッド (型式 77201-62 , Cole - Parmer) で構成されたバイパス経路を設置した。該 1 L ガラス製セパラブルフラスコに上記晶析剤 500 mL を注入し、晶析温度 25 付近にて、攪拌機 (型式 FBL1200 , Shinto Scientific) の攪拌速度 (回転数) を 400 rpm とし、攪拌しながら、上記活性成分溶液を 20 mL / 分の流速で 25 分間滴下して混合し、同時に上記バイパス経路を介して循環速度 600 mL / 分 (ローラーポンプ流速 150 mL / 分 x 4 ポンプヘッド , 型式 7523-00 , Cole - Parmer) で 25 分間以上、該混合溶液を循環させて活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

本結晶スラリーを SUS 316 製加圧式ろ過器 (型式 SF - 145 , ADVANTEC) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたサポート PTFE メンブレンフィルター (型式 13110014 , 孔径 1 μm , ADVANTEC) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、注射用水 (大塚製薬) を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返し、活性成分の結晶を洗浄した。サポート PTFE メンブレンフィルターにろ取した活性成分の結晶を 60 にて 4 時間乾燥させた後、該結晶の重量を測定した結果、10.51 g (仕込量 10.8 g に対する収率 97.3 %) であった。

実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて粒度分布を測定した結果、該結晶の粒度分布はそれぞれ 5.5 μm (D10)、10.5 μm (平均粒子径 D50)、18.9 μm (D90) であった。

【0161】

実施例 C 2 ~ C 11

実施例 C 1 に記載した含水アルコール溶媒 (含水エタノール) 中のエタノール濃度を 0 % から 100 % まで変化させ、それ以外は実質的に実施例 C 1 と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を得た。当該製造法により得られた活性成分の結晶の重量 (乾燥後重量)、仕込量 10.8 g に対する収率、当該結晶の粒度分布 (実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて測定) を表 8 に示す。

【0162】

10

20

30

40

【表 8】

表 8

実施例 番号	活性成分溶 液に含有さ れるエタノ ールの濃度 (%)	析出した結晶 の重量(収 量) / g	仕込み量に対す る収率/%	粒度分布 (D10)/ μ m	粒度分布 (D50; 平 均粒子 径)/ μ m	粒度分布 (D90)/ μ m
C 2	0	1.48	13.7	0.8	3.5	6.6
C 3	10	1.62	15.0	2.3	5.6	10.9
C 4	20	2.16	20.0	3.9	8.8	17.9
C 5	30	3.42	31.7	3.3	7.4	12.1
C 6	40	6.27	58.1	5.6	8.4	13.0
C 7	50	9.63	89.2	6.0	8.7	12.7
C 8	60	10.38	96.1	5.6	9.4	17.5
C 1	70	10.51	97.3	5.5	10.5	18.9
C 9	80	10.12	93.7	6.6	13.0	21.1
C 1 0	90	6.03	55.8	5.4	10.9	19.4
C 1 1	100	1.14	10.6	5.0	12.5	24.1

以上の表に示された結果のとおり、制御して得られた立方体結晶の各粒子径に加えて各収率を考慮すれば、活性成分溶液の調製に用いる、有機溶媒と水の混合溶媒における有機溶媒の含有量は、40%~90%の範囲が好ましく、60%~80%の範囲がさらに好ましい。なかでも、70%含水エタノール(70%エタノール水溶液)を用いた場合が最も好ましいことが示された。

【0163】

実施例 D 1

1% (w/v) ポリソルベート 80 を含む 70% 含水エタノール溶液に化合物 1 を 2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液をミリパック 60 (登録商標、孔径 0.22 μ m) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 5200 mL を調製した。

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム(無水物) / 1% (w/v) ポリソルベート 80 からなる水溶液をミリパック 60 (登録商標、孔径 0.22 μ m) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 5200 g を調製した。

内部が滅菌された 10 L ガラス容器 [220 mm x 430 mm, 口径 95 mm, I W A K I ; マグネチックスターラー用テフロン製回転子 (27 mm x 108 mm) 入り] に、上記晶析剤 5000 g を注入し、晶析温度 25 付近にて、上記活性成分溶液を 500 mL / 分の流速で 10 分間、マグネチックスターラー (型式 B S - 190 N, I W A K I) の攪拌速度 (回転数) を 600 rpm として攪拌しながら、ガラス容器内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

本結晶スラリーを SUS 316 製加圧式ろ過器 (型式 S F - 145, A D V A N T E C) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたサポーテッド P T F E メンブレンフィルター (型式 13110014, 孔径 1 μ m, A D V A N T E C) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した0.14% (w/v) リン酸二水素ナトリウム (二水和物) / 0.26% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 0.70% (w/v) 塩化ナトリウム / 0.005% (w/v) ポリソルベート80を含む約pH7のビヒクル液を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。各成分量が表1 (300 mg/mL) に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表1に示す活性成分濃度300 mg/mLの注射用徐放性製剤を製造した。実施例4の粒度分布測定方法に準じて当該注射用徐放性製剤の粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ9.0 μm (D10)、18.3 μm (平均粒子径D50)、30.6 μm (D90)であった。

10

さらに、上記注入するビヒクル液の液量を調整することにより、300 mg/mLの他にも、任意の活性成分濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 mg/mL等) の製剤を製造することができる [実施例D1a]。

【0164】

実施例D2～D9

実施例D1で製造した活性成分の結晶を用い、ビヒクル液に含有されるポリソルベート80の濃度を0.01% (w/v) から0.10% (w/v) まで変化させ、他の条件は実質的に実施例D1と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を300 mg/mLの濃度で含む注射用徐放性製剤を製造した [実施例D2～D5]。当該製剤中の活性成分結晶の粒度分布 (実施例4の粒度分布測定方法に準じて測定) を表9に示す。

20

同様に、ビヒクル液に含有されるポリソルベート80の濃度を0.5% (w/v) から2.0% (w/v) まで変化させ、他の条件は実質的に実施例D1と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を含む注射用徐放性製剤を製造した [実施例D6～D9; 表10]。

さらに、注入するビヒクル液の液量を調整することにより、300 mg/mLの他にも、任意の活性成分濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 mg/mL等) の製剤を製造することができる (実施例D2a～D9a; 表11)。

【0165】

【表9】

30

表9

実施例番号	ビヒクル液に含有されるポリソルベート80の濃度 (% (w/v))	活性成分濃度 (mg/mL)	粒度分布 (D10)/μm	粒度分布 (D50; 平均粒子径)/μm	粒度分布 (D90)/μm
D1	0.005	300	9.0	18.3	30.6
D2	0.01	300	8.4	17.6	29.5
D3	0.02	300	7.3	13.8	23.4
D4	0.05	300	7.5	13.5	20.1
D5	0.10	300	7.2	12.1	20.4

40

【表 1 0】

表 1 0

実施例 番号	ビヒクル液に含有されるポリソル ベート 8 0 の濃度 (% (w/v))	活性成分 濃度 (mg/mL)
D 6	0.5	300
D 7	1.0	300
D 8	1.5	300
D 9	2.0	300

10

【表 1 1】

表 1 1

実施例 番号	ビヒクル液に含有され るポリソルベート 8 0 の濃度 (% (w/v))	活性成分濃度 (mg/mL)
D 1 a	0.005	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 2 a	0.01	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 3 a	0.02	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 4 a	0.05	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 5 a	0.10	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 6 a	0.5	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 7 a	1.0	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 8 a	1.5	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等
D 9 a	2.0	50, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600 等

20

30

【 0 1 6 6 】

実施例 E 1

工程 (1) :

70%エタノール / 1% (w/v) ポリソルベート 20 からなる水溶液に化合物 1 を 2% (w/v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液を SFCA Bottle Top Filter (登録商標, 孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 120 mL を調製した。

工程 (2) :

一方、0.7% (w/v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 1% (w/v) ポリソルベート 20 からなる水溶液を SFCA Bottle Top Filter (登録商標, 孔径 0.22 μm) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 120 mL を調製した。

【 0 1 6 7 】

工程 (3) :

40

50

100 mL 目盛付バイアル瓶 [型式 WT - 110 , NICHIDEN - RIKAGLASS ; テフロン製回転子 (8 mm × 35 mm) 入り] に、上記晶析剤 50 mL を注入し、晶析温度 25 °C 付近にて、上記活性成分溶液を 5 mL / 分の流速で 10 分間、マグネチックスターラー (型式 BS - 56L - 1 , IWAKI) の攪拌速度を 1200 rpm とし、攪拌しながら、該ガラス瓶内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

【 0168 】

工程 (4) :

本結晶スラリーをガラス製減圧式ろ過器 (カタログ No . XX1504700 , MILLIPORE) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたオムニポア (登録商標) メンブレンフィルター (型式 JAWP , 孔径 1 μm , MILLIPORE) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

【 0169 】

工程 (5) :

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した 0.14 % (w / v) リン酸二水素ナトリウム (二水和物) / 0.26 % (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 0.70 % (w / v) 塩化ナトリウム / 0.20 % (w / v) ポリソルベート 80 を含む約 pH 7 のビヒクル液を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。注入するビヒクル液の液量調整によって、活性成分濃度 200 mg / mL の注射用徐放性製剤を製造した。実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて該製剤の粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ 7.5 μm (D10)、9.8 μm (平均粒子径 D50)、13.1 μm (D90) であった。

さらに、上記注入するビヒクル液の液量を調整することにより、200 mg / mL の他にも、任意の活性成分濃度 (50 , 100 , 150 , 250 , 300 , 400 , 500 , 600 mg / mL 等) の製剤を製造することができる [実施例 E 1 a]。

さらに、上記ビヒクル液に含有するポリソルベート 80 をポリソルベート 20 に変更して、該ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度 (50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 , 400 , 500 , 600 mg / mL 等) の製剤を製造することができる [実施例 E 1 b]。

【 0170 】

実施例 E 2 ~ E 8

実施例 E 1 に記載の活性成分溶液 [工程 (1)] および晶析剤 [工程 (2)] に用いられる界面活性剤 (ポリソルベート 20) を、同濃度の他の界面活性剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50 [実施例 E 2]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 [実施例 E 3]、ポロクサマー 188 [実施例 E 4]、ポリオキシエチレンヒマシ油 [実施例 E 5]、塩化ベンザルコニウム [実施例 E 6]、ラウリル硫酸ナトリウム [実施例 E 7]) および無添加 (0 %) [実施例 E 8] にそれぞれ変更し、それ以外は実質的に実施例 E 1 と同一の方法にて製造することにより立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を 200 mg / mL の濃度で含む注射用徐放性製剤を得た。各実施例に使用した界面活性剤と、得られた製剤の粒度分布 (実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて測定) を表 12 に示す。

さらに、ビヒクル液の液量を調整することにより、200 mg / mL の他にも、それぞれの処方での任意の活性成分濃度 (50 , 100 , 150 , 250 , 300 , 400 , 500 , 600 mg / mL 等) の製剤を製造することができる (表 13)。

さらに、実施例 E 1 に記載のビヒクル液 [工程 (5)] に用いられるポリソルベート 80 を、同濃度の他の界面活性剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50 [実施例 E 2 b]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 [実施例 E 3 b]、ポロクサマー 188 [実施例 E 4 b]、ポリオキシエチレンヒマシ油 [実施例 E 5 b]、塩化ベンザルコニウム [実施例 E 6 b]、およびラウリル硫酸ナトリウム [実施例 E 7 b]) にそれぞれ変更し、該ビ

10

20

30

40

50

ビクル液の量を調整して、それ以外は実質的に実施例 E 1 工程 (5) と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を任意の濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 mg/mL 等) で含む製剤を製造することができる (表 1 4)。

【0171】

【表 1 2】

表 1 2

実施例番号	活性成分溶液および晶析剤に含有される界面活性剤 (各1%(w/v))	工程(5)のビヒクル液に含有される界面活性剤 (各0.2%(w/v))	活性成分濃度 (mg/mL)	粒度分布 (D10)/ μ m	粒度分布 (D50; 平均粒子径)/ μ m	粒度分布 (D90)/ μ m
E 1	ポリソルベート 20	ポリソルベート 80	200	7.5	9.8	13.1
E 2	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	ポリソルベート 80	200	11.9	15.1	19.5
E 3	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリソルベート 80	200	9.8	12.3	15.7
E 4	ボロクサマー 188	ポリソルベート 80	200	8.1	15.1	24.8
E 5	ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリソルベート 80	200	7.9	13.7	19.2
E 6	塩化ベンザルコニウム	ポリソルベート 80	200	9.2	12.9	19.0
E 7	ラウリル硫酸ナトリウム	ポリソルベート 80	200	10.0	15.3	21.0
E 8	無添加 (0%)	ポリソルベート 80	200	53.1	180.6	284.4

10

20

30

【表 1 3】

表 1 3

実施例番号	活性成分溶液および晶析剤に含有される界面活性剤 (各1%(w/v))	工程(5)のビヒクル液に含有される界面活性剤 (各0.2%(w/v))	活性成分濃度 (mg/mL)
E 1 a	ポリソルベート 20	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 2 a	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 3 a	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 4 a	ボロクサマー 188	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 5 a	ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 6 a	塩化ベンザルコニウム	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 7 a	ラウリル硫酸ナトリウム	ポリソルベート 80	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等

40

50

【表 1 4】

表 1 4

実施例番号	活性成分溶液および晶析剤に含有される界面活性剤(各1%(w/v))	工程(5)のビヒクル液に含有される界面活性剤(各0.2%(w/v))	活性成分濃度(mg/mL)
E 1 b	ポリソルベート 2 0	ポリソルベート 2 0	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 2 b	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5 0	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 3 b	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 4 b	ボロクサマー 1 8 8	ボロクサマー 1 8 8	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 5 b	ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリオキシエチレンヒマシ油	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 6 b	塩化ベンザルコニウム	塩化ベンザルコニウム	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
E 7 b	ラウリル硫酸ナトリウム	ラウリル硫酸ナトリウム	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等

10

20

【 0 1 7 2 】

実施例 F 1

1 % (w / v) ポリソルベート 8 0 を含む 7 0 % 含水エタノール溶液に化合物 1 を 2 % (w / v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液を S F C A B o t t l e T o p F i l t e r (登録商標 , 孔径 0 . 2 2 μ m) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 5 0 0 m L を調製した。

一方、5 0 m m o l / L リン酸水素二カリウム / 1 % (w / v) ポリソルベート 8 0 からなる水溶液を S F C A B o t t l e T o p F i l t e r (登録商標 , 孔径 0 . 2 2 μ m) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 5 0 0 g を調製した。

【 0 1 7 3 】

1 0 0 m L 目盛付バイアル瓶 [型式 W T - 1 1 0 , N I C H I D E N - R I K A G L A S S ; テフロン製回転子 (8 m m × 3 5 m m) 入り] に、上記晶析剤 5 0 m L を注入し、晶析温度 2 5 付近にて、上記活性成分溶液を 5 m L / 分の流速で 1 0 分間、マグネチックスターラー (型式 B S - 5 6 L - 1 , I W A K I) の攪拌速度を 1 2 0 0 r p m とし、攪拌しながら、該ガラス瓶内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり、化合物 1 のフリー体であった。

【 0 1 7 4 】

本結晶スラリーをガラス製減圧式ろ過器 (カタログ No . X X 1 5 0 4 7 0 0 , M I L L I P O R E) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたオムニポア (登録商標) メンブレンフィルター (型式 J A W P , 孔径 1 μ m , M I L L I P O R E) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

【 0 1 7 5 】

フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した 0 . 1 4 % (w / v) リン酸二水素ナトリウム (二水和物) / 0 . 2 6 % (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 0 . 7 0 % (w / v) 塩化ナトリウム / 0 . 2 % (w / v) ポリソルベート 8 0 を含む約 p H 7 のビヒクル液を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。各成分量が表 1 (2 0 0 m g / m L) に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表 1 に示す活性成分濃度 2 0 0 m g / m L の注射用徐放性製剤を製造した。実施例

30

40

50

4の粒度分布測定方法に準じて該製剤の粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ $6.3\mu\text{m}$ (D_{10})、 $10.2\mu\text{m}$ (平均粒子径 D_{50})、 $16.7\mu\text{m}$ (D_{90})であった。

さらに、上記注入するビヒクル液の液量を調整することにより、 200mg/mL の他にも、任意の活性成分濃度($50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600\text{mg/mL}$ 等)の製剤を製造することができる[実施例F1a]。

さらに、pHを7付近にするために上記ビヒクル液に含有される 0.14% (w/v)リン酸二水素ナトリウム(二水和物)/ 0.26% (w/v)リン酸水素二ナトリウム(無水物)をリン酸二水素カリウム/リン酸水素二カリウムに変更して、該ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度($50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600\text{mg/mL}$ 等)の製剤を製造することができる[実施例F1b]。

10

【0176】

実施例F2～F8

実施例F1に記載の晶析剤に 50mmol/L の濃度で含有されるリン酸水素二カリウム(緩衝剤)を、同じモル濃度(mol/L)で、他の緩衝剤(またはpH調節剤)、すなわちアルギニン[実施例F2]、トロメタモール[実施例F3]、炭酸ナトリウム[実施例F4]、トリエタノールアミン[実施例F5]、メグルミン[実施例F6]、水酸化ナトリウム[実施例F7]、およびリン酸水素二ナトリウム[実施例F8]の各々に変更して、それ以外は実質的に実施例F1と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状(立方体結晶)である活性成分の結晶を 200mg/mL の濃度で含む注射用徐放性製剤を得た。各実施例に使用した各緩衝剤と、得られた各製剤の粒度分布(実施例4の粒度分布測定方法に準じて測定)を表15に示す。

20

さらに、ビヒクル液の液量を調整することにより、 200mg/mL の他にも、それぞれの処方で任意の活性成分濃度($50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600\text{mg/mL}$ 等)の製剤を製造することができる(表16)。

さらに、実施例F1に記載のビヒクル液に含有される緩衝剤(0.14% (w/v)リン酸二水素ナトリウム(二水和物)/ 0.26% (w/v)リン酸水素二ナトリウム(無水物))を、他の緩衝剤、すなわちL-アルギニン塩酸塩/L-アルギニン(pH約7)[実施例F2b]、トロメタモール(pH約7)[実施例F3b]、炭酸水素ナトリウム/炭酸ナトリウム(pH約7)[実施例F4b]、トリエタノールアミン(pH約7)[実施例F5b]、およびメグルミン(pH約7)[実施例F6b]の各々に変更し、緩衝剤の変更された該ビヒクル液の液量を調整して、それ以外は実質的に実施例F1と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状(立方体結晶)である活性成分の結晶を任意の濃度($50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600\text{mg/mL}$ 等)で含む製剤を製造することができる(表17)。

30

【0177】

【表 15】

表 15

実施例番号	晶析剤に含有される緩衝剤(各50mmol/L)	ビヒクル液に含有される緩衝剤	活性成分濃度 (mg/mL)	粒度分布 (D10)/ μ m	粒度分布 (D50; 平均粒子径)/ μ m	粒度分布 (D90)/ μ m
F 1	リン酸水素二カリウム	0.14%(w/v)リン酸二水素ナトリウム(二水和物)/0.26%(w/v)リン酸水素二ナトリウム(無水物)	200	6.3	10.2	16.7
F 2	アルギニン	同上	200	8.1	10.2	13.4
F 3	トロメタモール	同上	200	7.1	10.5	19.4
F 4	炭酸ナトリウム	同上	200	7.2	9.6	14.8
F 5	トリエタノールアミン	同上	200	8.0	10.5	14.8
F 6	メグルミン	同上	200	6.7	9.0	15.8
F 7	水酸化ナトリウム	同上	200	19.2	25.6	33.4
F 8	リン酸水素二ナトリウム	同上	200	6.3	10.2	16.7

10

20

【表 16】

表 16

実施例番号	晶析剤に含有される緩衝剤(各50mmol/L)	ビヒクル液に含有される緩衝剤	活性成分濃度(mg/mL)
F 1 a	リン酸水素二カリウム	0.14%(w/v)リン酸二水素ナトリウム(二水和物)/0.26%(w/v)リン酸水素二ナトリウム(無水物)	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 2 a	アルギニン	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 3 a	トロメタモール	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 4 a	炭酸ナトリウム	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 5 a	トリエタノールアミン	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 6 a	メグルミン	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 7 a	水酸化ナトリウム	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 8 a	リン酸水素二ナトリウム	同上	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等

10

20

【表 17】

表 17

実施例番号	晶析剤に含有される緩衝剤 (各50mmol/L)	ビヒクル液に含有される緩衝剤	活性成分濃度 (mg/mL)
F 1 b	リン酸水素二カリウム	リン酸二水素カリウム / リン酸水素二カリウム (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 2 b	アルギニン	L-アルギニン塩酸塩 / L-アルギニン (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 3 b	トロメタモール	トロメタモール (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 4 b	炭酸ナトリウム	炭酸水素ナトリウム / 炭酸ナトリウム (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 5 b	トリエタノールアミン	トリエタノールアミン (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 6 b	メグルミン	メグルミン (pH約7)	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等

10

20

【 0 1 7 8 】

実施例 F 9 ~ F 1 6

実施例 F 1 に記載のビヒクル液に 0.70% (w/v) の濃度で含有される塩化ナトリウム (等張化剤) を、他の等張化剤、すなわち D-マンニトール [約 5% (w/v) ; 実施例 F 9]、D-フルクトース [約 5% (w/v) ; 実施例 F 10]、D-キシリトール [約 5% (w/v) ; 実施例 F 11]、D-ソルビトール [約 5% (w/v) ; 実施例 F 12]、D-ラクトース [約 10% (w/v) ; 実施例 F 13]、D-グルコース [約 5% (w/v) ; 実施例 F 14]、D-トレハロース [約 10% (w/v) ; 実施例 F 15]、D-スクロース [約 10% (w/v) ; 実施例 F 16] および D-マルトース [約 5% (w/v) ; 実施例 F 17] の各々に変更して製造することにより、本発明の注射用徐放性製剤を製造できる。ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 mg/mL 等) の製剤を製造することができる (表 18)。

30

【 0 1 7 9 】

【表 18】

表 18

実施例 番号	ビヒクル液に含有さ れる等張化剤	等張化剤の濃度 (ビ ヒクル液を基準) % (w/v)	活性成分濃度 (mg/mL)
F 1	塩化ナトリウム	0.70	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 9	D-マンニトール	約 5	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 10	D-フルクトース	約 5	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 11	D-キシリトール	約 5	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 12	D-ソルビトール	約 5	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 13	D-ラクトース	約 10	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 14	D-グルコース	約 5	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 15	D-トレハロース	約 10	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 16	D-スクロース	約 10	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等
F 17	D-マルトース	約 10	50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 等

【0180】

実施例 F 18

実施例 F 8 に記載のビヒクル液に塩酸リドカイン [約 0.5% (w/v) ~ 2% (w/v)] を追加的に含有し、該ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 mg/mL 等) の塩酸リドカイン含有製剤を製造することができる。

【0181】

実施例 F 19

実施例 F 17 に記載のビヒクル液中の塩酸リドカインを塩酸プロカイン [約 0.5% (w/v) ~ 2% (w/v)] に変更し、該ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度 (50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 mg/mL 等) の塩酸プロカイン含有製剤を製造することができる。

【0182】

実施例 F 20

実施例 F 17 に記載のビヒクル液中の塩酸リドカインを塩酸メプリルカイン [約 1% (

10

20

30

40

50

w / v) ~ 3 % (w / v)] に変更し、該ビヒクル液の液量を調整することにより、任意の活性成分濃度 (5 0 , 1 0 0 , 1 5 0 , 2 0 0 , 2 5 0 , 3 0 0 , 4 0 0 , 5 0 0 , 6 0 0 m g / m L 等) の塩酸メプリルカイン含有製剤を製造することができる。

【 0 1 8 3 】

実施例 G 1 (活性成分溶液中の溶媒の影響)

1 % (w / v) ポリソルベート 8 0 を含む 7 0 % 含水メタノール溶液 (7 0 % メタノール水溶液) に化合物 1 を 2 % (w / v) の濃度となるように溶解し、次いで該溶液を S F C A B o t t l e T o p F i l t e r (登録商標 , 孔径 0 . 2 2 μ m) を用いてろ過滅菌して、活性成分溶液 1 2 0 m L を調製した。

一方、0 . 7 % (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 1 % (w / v) ポリソルベート 2 0 からなる水溶液を S F C A B o t t l e T o p F i l t e r (登録商標 , 孔径 0 . 2 2 μ m) を用いてろ過滅菌して、晶析剤 1 2 0 m L を調製した。

【 0 1 8 4 】

1 0 0 m L 目盛付バイアル瓶 [型式 W T - 1 1 0 , N I C H I D E N - R I K A G L A S S ; テフロン製回転子 (8 m m × 3 5 m m) 入り] に、上記晶析剤 5 0 m L を注入し、晶析温度 2 5 付近にて、上記活性成分溶液を 5 m L / 分の流速で 1 0 分間、マグネチックスターラー (型式 B S - 5 6 L - 1 , I W A K I) の攪拌速度を 1 2 0 0 r p m とし、攪拌しながら、該ガラス瓶内に滴下して混合し、活性成分の結晶スラリーを得た。該結晶スラリー中の結晶は、立方体の形状 (立方体結晶) であり化合物 1 のフリー体であった。

【 0 1 8 5 】

本結晶スラリーをガラス製減圧式ろ過器 (カタログ No . X X 1 5 0 4 7 0 0 , M I L L I P O R E) に注入し、あらかじめ該ろ過器に据え付けられたオムニポア (登録商標) メンブレンフィルター (型式 J A W P , 孔径 1 μ m , M I L L I P O R E) でろ過し、活性成分の結晶をろ取り、液体成分を除去した。

【 0 1 8 6 】

該フィルター上にろ取した活性成分の結晶に、ろ過滅菌した 0 . 1 4 % (w / v) リン酸二水素ナトリウム (二水和物) / 0 . 2 6 % (w / v) リン酸水素二ナトリウム (無水物) / 5 . 0 % (w / v) D - マンニトール / 0 . 2 % (w / v) ポリソルベート 8 0 を含む約 p H 7 のビヒクル液を注入して該結晶を再懸濁した後ろ過した。本操作を数回繰り返した後、所望の製剤を得るために再度ビヒクル液を注入した。各成分量が表 1 (2 0 0 m g / m L) に示す製剤密度当りの換算値となるように、注入するビヒクル液の液量を調整して、表 1 に示す活性成分濃度 2 0 0 m g / m L の注射用徐放性製剤を製造した。実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて該製剤の粒度分布を測定した結果、該製剤の粒度分布はそれぞれ 5 . 5 μ m (D 1 0) 、 7 . 4 μ m (平均粒子径 D 5 0) 、 9 . 4 μ m (D 9 0) であった。さらに、上記注入するビヒクル液の液量を調整することにより、2 0 0 m g / m L の他にも、任意の活性成分濃度 (5 0 , 1 0 0 , 1 5 0 , 2 5 0 , 3 0 0 , 4 0 0 , 5 0 0 , 6 0 0 m g / m L 等) の製剤を製造することができる [実施例 G 1 a] 。

【 0 1 8 7 】

実施例 G 2 ~ G 6

実施例 G 1 に記載の活性成分溶液に含有されるメタノールを他の有機溶媒、すなわちアセトン [実施例 G 2] 、 N , N - ジメチルアセトアミド [実施例 G 3] 、 1 - プロパノール [実施例 G 4] 、 2 - プロパノール [実施例 G 5] 、 ジメチルスルホキシド [実施例 G 6] の各々に変更し、それ以外は実質的に実施例 G 1 と同一の方法にて製造することにより、立方体の形状 (立方体結晶) である活性成分の結晶を 2 0 0 m g / m L の濃度で含む注射用徐放性製剤を得た。各実施例に使用した各有機溶媒と、得られた各製剤の粒度分布 (実施例 4 の粒度分布測定方法に準じて測定) を表 1 9 に示す。

さらに、ビヒクル液の液量を調整することにより、2 0 0 m g / m L の他にも、それぞれの処方で任意の活性成分濃度 (5 0 , 1 0 0 , 1 5 0 , 2 5 0 , 3 0 0 , 4 0 0 , 5 0 0 , 6 0 0 m g / m L 等) の製剤を製造することができる (表 2 0) 。

【 0 1 8 8 】

【表 1 9】

表 1 9

実施例番号	活性成分溶液に含有される有機溶媒(濃度70%)	活性成分濃度(mg/mL)	粒度分布(D10)/ μ m	粒度分布(D50;平均粒子径)/ μ m	粒度分布(D90)/ μ m
G 1	メタノール	200	5.5	7.4	9.4
G 2	アセトン	200	8.4	15.1	21.4
G 3	N, N-ジメチルアセトアミド	200	4.1	8.8	18.9
G 4	1-プロパノール	200	10.5	18.4	25.9
G 5	2-プロパノール	200	4.8	10.3	25.2
G 6	ジメチルスルホキシド	200	5.3	10.8	16.9

10

20

【表 2 0】

表 2 0

実施例番号	活性成分溶液に含有される有機溶媒(濃度70%)	活性成分濃度(mg/mL)
G 1 a	メタノール	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
G 2 a	アセトン	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
G 3 a	N, N-ジメチルアセトアミド	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
G 4 a	1-プロパノール	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
G 5 a	2-プロパノール	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等
G 6 a	ジメチルスルホキシド	50, 100, 150, 250, 300, 400, 500, 600 等

30

【 0 1 8 9 】

実施例 1 2 : 平均粒子径の影響 - 1

(粒度分布測定)

上記製剤 No. 4 ~ 製剤 No. 6 の製剤組成を表 2 1 に示す。これらの製剤 (No. 4 ~ No. 6) の活性成分濃度は全て 2 0 0 mg / mL である。

該製剤 (No. 4 ~ No. 6) について、実施例 4 に記載の粒度分布測定法に準じて粒度分布 (D 1 0、D 5 0、D 9 0) を測定した結果、表 2 2 に示すとおり、平均粒子径はそれぞれ 5 . 0 μ m (製剤 No. 4)、1 1 . 3 μ m (製剤 No. 5)、2 5 . 8 μ m (製剤 No. 6) であった。

【 0 1 9 0 】

40

【表 2 1】

表 2 1

製剤組成	
活性成分（化合物 1 のフリー体）	200 mg
ポリソルベート 80	1.7 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	1.2 mg
リン酸水素二ナトリウム無水物	2.2 mg
塩化ナトリウム	5.8 mg
注射用水	全量 1 mL

10

【 0 1 9 1】

【表 2 2】

表 2 2

実施例	製剤 No.	粒度分布 (μm)		
		D10	平均粒子径 D50	D90
6	4	0.5	5.0	7.9
7	5	6.3	11.3	17.5
8	6	17.5	25.8	35.0

20

【 0 1 9 2】

(動物実験)

活性成分濃度 200 mg / mL の上記製剤 (No. 4 ~ No. 6) 各々について、用量を 50 mg / kg (投与液量: 0.25 mL / kg) として、6 匹のラット [スプレーグドローリーラット (SD), 雄, 9 週齢, 250 - 300 g] の腓腹筋に注射した。投与から 1、2 および 4 時間後、ならびに 1、2、4、7、14、21 および 28 日後に採血し、本発明に係る化合物の血中濃度の持続を確認した。図 2 に示すとおり、平均粒子径 5.0 μm (製剤 No. 4) においては、7 日 (1 週間) 目以降での血中からの本発明に係る化合物の消失が速くなる傾向が認められたが、平均粒子径 11.3 μm (製剤 No. 5) および平均粒子径 25.8 μm (製剤 No. 6) においては、少なくとも 14 日間 (2 週間) 以上に亘り、本発明に係る化合物の血中濃度の持続 (持続効果) が認められた。

30

【 0 1 9 3】

実施例 13: 平均粒子径の影響 - 2

上記製剤 No. 7 ~ 製剤 No. 10 の製剤組成を表 2 3 に示す。これらの製剤 (No. 7 ~ No. 10) の活性成分濃度は全て 400 mg / mL である。

該製剤 (No. 7 ~ No. 10) について、実施例 4 に記載の粒度分布測定法に準じて粒度分布 (D10、D50、D90) を測定した結果、表 2 4 に示すとおり、平均粒子径はそれぞれ 4.8 μm (製剤 No. 7)、11.1 μm (製剤 No. 8)、20.0 μm (製剤 No. 9)、11.7 μm (製剤 No. 10) であった。

40

【 0 1 9 4】

【表 2 3】

表 2 3

製剤組成	
活性成分（化合物 1 のフリー体）	400 mg
ポリソルベート 80	1.3 mg
リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.9 mg
リン酸水素二ナトリウム無水物	1.7 mg
塩化ナトリウム	4.6 mg
注射用水	全量 1 mL

10

【 0 1 9 5 】

【表 2 4】

表 2 4

実施例	製剤 No.	粒度分布 (μm)		
		D10	平均粒子径 D50	D90
6	7	0.4	4.8	7.8
7	8	5.9	11.1	17.5
9	9	13.6	20.0	28.2
10	10	0.5	11.7	34.1

20

【 0 1 9 6 】

(動物実験)

活性成分濃度 400 mg/mL の上記製剤 (No. 7 ~ No. 10) 各々について、用量を 100 mg/kg (投与液量: 0.25 mL/kg) として、6 匹のラット [スプラーグドローラット (SD), 雄, 9 週齢, 250 - 300 g] の腓腹筋に注射した。投与から 1、2 および 4 時間後、ならびに 1、2、4、7、14、21 および 28 日後に採血し、本発明に係る化合物の血中濃度の持続を確認した。図 3 に示すとおり、平均粒子径 4.8 μm (製剤 No. 7) においては、7 日 (1 週間) 目以降での血中からの本発明に係る化合物の消失が速くなる傾向が認められたが、平均粒子径 11.1 μm (製剤 No. 8)、平均粒子径 20.0 μm (製剤 No. 9) および平均粒子径 11.7 μm (製剤 No. 10) においては、少なくとも 14 日間 (2 週間) 以上に亘り、本発明に係る化合物の血中濃度の持続 (持続効果) が認められた。

30

【 0 1 9 7 】

実施例 14: 通針性に及ぼす平均粒子径の影響 - 1

実施例 1 ~ 3 各々で製造した平均粒子径が 11.1 (製剤 No. 1)、15.2 (製剤 No. 2) および 19.9 μm (製剤 No. 3) の活性成分結晶、ならびに実施例 11 で製造した平均粒子径が 54.3 μm (製剤 No. 11) の活性成分結晶の各々を、200、300 および 400 mg/mL (3 種類) の活性成分濃度の製剤に調製した。22 ゲージ注射針 (針長: 1 1/2, テルモ) を装着した 2.5 mL シリンジに、各製剤を 1 mL 吸入した。筋肉内注射を考慮し、注射時に針先に筋肉と類似の負荷のかかる状態となるように、通針性評価用部材としてブタ (モモ) 食用肉およびメラミンフォーム (アイセン工業) を選択した。これらの部材に各製剤を注入し、製剤の全量注入可否 (注射針内への結晶の目詰まり有無) により通針性を評価した。これらの結果を表 25 [ブタ (モモ) 肉] および表 26 (メラミンフォーム) へ示した。表 25 および表 26 において、製剤の全量注入が可能な場合は、製剤の全量注入が困難な場合は x で示した。その結果、通針性評価

40

50

用部材として、ブタ（モモ）肉およびメラミンフォームは、通針性評価用部材として差は無く、ともに活性成分濃度が高くなるほど、かつ平均粒子径が増大するほど通針が困難になる傾向が確認された。

【0198】

【表25】

表25. ブタ（モモ）肉へ注入

製剤No.	平均粒子径 (μm)	活性成分濃度 (mg/mL)		
		200	300	400
1	11.1	○	○	○
2	15.2	○	○	○
3	19.9	○	○	×
11	54.3	○	×	×

10

【0199】

【表26】

表26. メラミンフォームへ注入

製剤No.	平均粒子径 (μm)	活性成分濃度 (mg/mL)		
		200	300	400
1	11.1	○	○	○
2	15.2	○	○	○
3	19.9	○	○	×
11	54.3	○	×	×

20

【0200】

実施例15：通針性に及ぼす平均粒子径の影響 - 2

通針性に及ぼす平均粒子径の影響を更に詳細に評価すべく、平均粒子径11.1～84.9 μmの活性成分の結晶を各々用いて、それぞれ200～400 mg/mLの濃度範囲で10 mg/mL濃度刻みで各濃度の製剤を調製した。18～22ゲージ注射針（針長：1 1/2，テルモ）および23ゲージ注射針（針長：1 1/4，テルモ）をそれぞれ装着した2.5 mLシリンジに、これら各種の製剤を1 mLづつ吸入した。実施例14で用いたメラミンフォームに、該各種製剤を注入し、製剤の全量注入可否（注射針内への結晶の目詰まり有無）により通針性を評価した。これらの結果を表27に示した。表27において、製剤の全量注入が可能な場合は○、製剤の全量注入が困難な場合は×、および丸括弧内には該試行時の注射針ゲージを示した。その結果、以下のことが分かった。(1) 結晶の平均粒子径54.3 μm以下では、濃度220 mg/mL以下の製剤において23ゲージ注射針でも通針が可能であった。(2) 結晶の平均粒子径25.2 μm以下では、濃度260 mg/mL以下の製剤において少なくとも22ゲージ注射針への通針が可能であった。(3) 結晶の平均粒子径19.9 μm以下では、濃度300 mg/mL以下の製剤において少なくとも22ゲージ注射針への通針が可能であった。(4) 結晶の平均粒子径17.6 μm以下では、濃度330 mg/mL以下の製剤において少なくとも注射針22ゲージへの通針が可能であった。(5) 結晶の平均粒子径15.2 μm以下では、濃度400 mg/mL以下の製剤において少なくとも注射針22ゲージへの通針が可能であることを確認した。

30

40

【0201】

【表 2 7】

表 2 7

平均粒子径 (μm)	活性成分濃度 (mg/mL)					
	50~190	200~220	230~260	270~300	310~330	340~400
11.1	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)
15.2	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~22G)
17.6	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~22G)	× (18G)
19.9	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~22G)	× (18G)	× (18G)
25.2	○ (18~23G)	○ (18~23G)	○ (18~22G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)
54.3	○ (18~23G)	○ (18~23G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)
56.1	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)
84.9	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)	× (18G)

10

20

【産業上の利用可能性】

【0202】

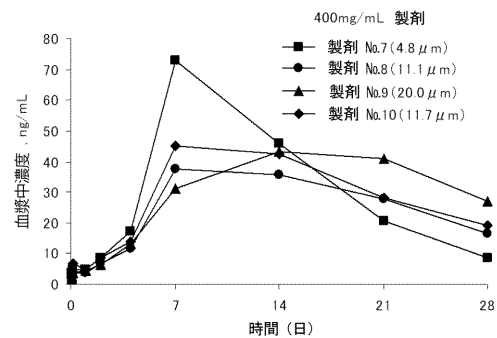
本発明により、本発明に係る化合物を少なくとも2週間~4週間以上に亘り持続的に放出可能であると共に、通針性に優れた注射用徐放性製剤の製剤化が可能となり、より多くの患者にとって有効な治療を行うことができる。

【図 1】

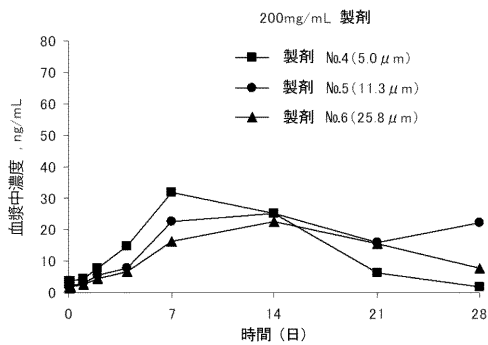
Fig. 1



【図 3】

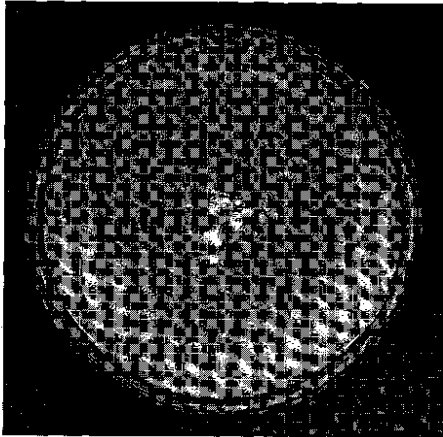


【図 2】



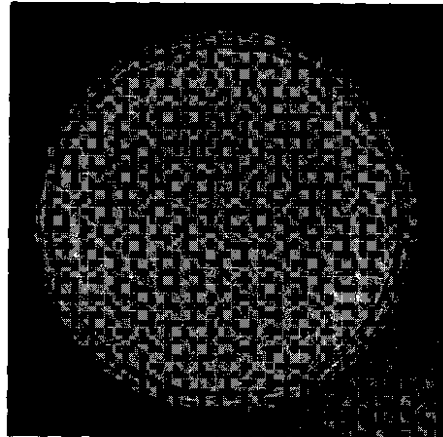
【 図 4 】

Fig. 4

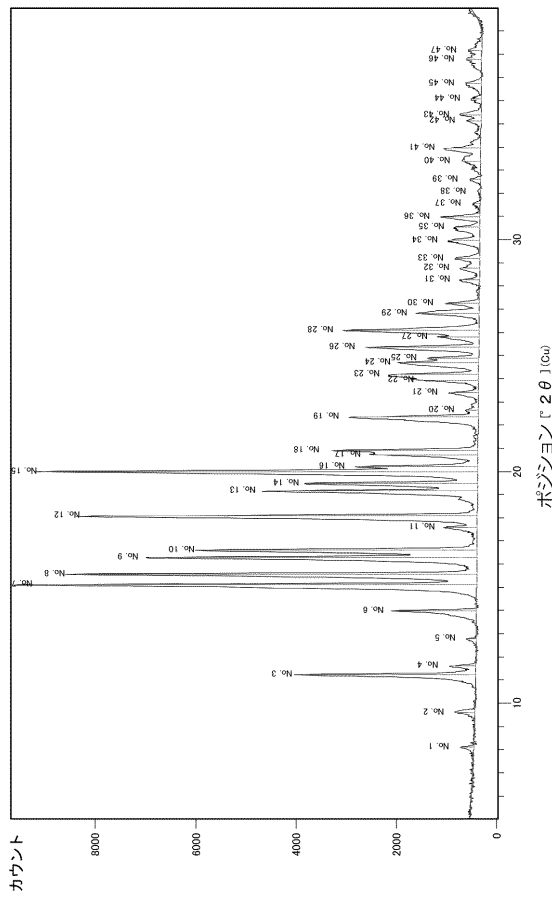


【 図 5 】

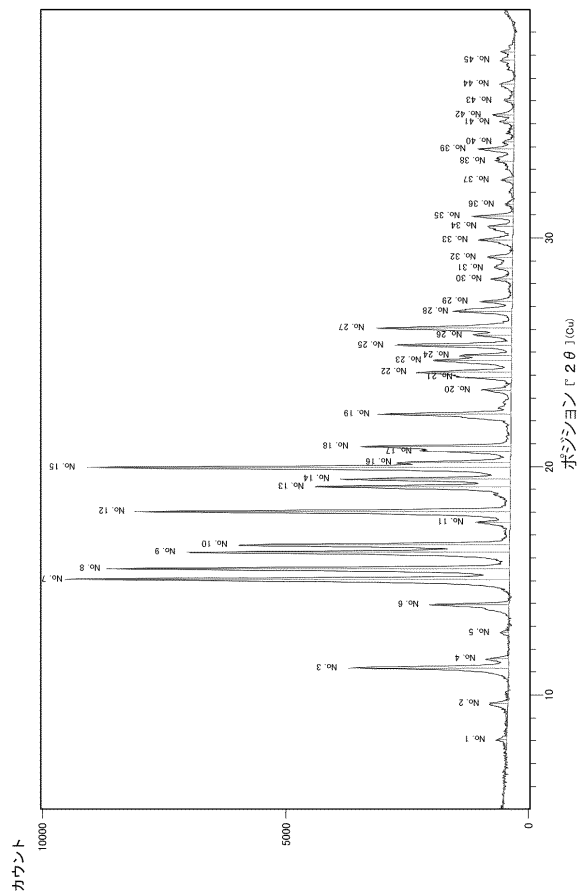
Fig. 5



【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12

(72)発明者 中川 隆
大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 小関 宣雅
大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 国際公開第2006/134864(WO, A1)
特開平05-017440(JP, A)
特表2005-533093(JP, A)
岡野定舗 編, 新・薬剤学総論, 株式会社南江堂, 1987年, 改訂第3版, p.76-81
堀岡正義 監修, 注射剤 - その基礎と調剤と適用 -, 株式会社南山堂, 1995年, 第1版, p.23-5

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0
A 6 1 K 9 / 0 0
A 6 1 K 4 7 / 0 0
C 0 7 D 4 1 7 / 0 0
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)