

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6476331号
(P6476331)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	9/22	(2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K	9/24	(2006.01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/06

請求項の数 9 外国語出願 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-72182 (P2018-72182)	(73) 特許権者	504456798
(22) 出願日	平成30年4月4日(2018.4.4)		サノファイ
(62) 分割の表示	特願2016-528510 (P2016-528510) の分割		SANOFI
原出願日	平成26年7月22日(2014.7.22)		フランス国、エフ-75008・パリ、リ ユ・ラ・ボエティ・54
(65) 公開番号	特開2018-123147 (P2018-123147A)		54 rue La Boe▼tie, F-75008 Paris, Franc e
(43) 公開日	平成30年8月9日(2018.8.9)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成30年4月4日(2018.4.4)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	3342/CHE/2013	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成25年7月26日(2013.7.26)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソニアジドの顆粒およびリファペンチンの顆粒を含む分散性錠剤の形態の抗結核性の安定な医薬組成物ならびにその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結核の処置に使用するための分散性錠剤の形態の経口医薬固定用量組成物であって、

- a) イソニアジドおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒と、
- b) リファペンチンおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒と、
- c) 少なくとも1つの顆粒外添加剤と

を含む経口医薬組成物。

【請求項 2】

前記経口医薬組成物が化学的に安定である、請求項 1 に記載の経口医薬組成物。

【請求項 3】

前記経口医薬組成物が、

- ・イソニアジド顆粒 (a) および少なくとも1つの顆粒外添加剤を含む層と、
- ・リファペンチン顆粒 (b) および少なくとも1つの顆粒外添加剤を含む層と

を含む分散性二層錠剤の形態である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 4】

リファペンチン対イソニアジドの比率が、3 : 1 から 1 : 0.5 までを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の経口医薬組成物。

【請求項 5】

リファペンチン対イソニアジドの比率が 1 : 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に

記載の経口医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口医薬組成物の製造方法であって、イソニアジドを造粒する明確なステップと、リファペンチンを造粒する明確なステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の方法であって、前記顆粒の製造を、好ましくは水性溶媒中で、湿式造粒によって行うことを特徴とする方法。

【請求項 8】

請求項 6 または 7 に記載の方法であって、

- a) イソニアジド顆粒を製造するステップと、
- b) リファペンチン顆粒を製造するステップと、
- c) ステップ a) および b) から得た顆粒を顆粒外添加剤と混合するステップと、
- d) ステップ c) の混合物を圧縮して錠剤を得るステップと

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 9】

請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、

- a) イソニアジド顆粒を製造するステップと、
- b) ステップ a) から得た顆粒を、顆粒外添加剤の少なくとも一部と混合するステップと、
- c) リファペンチン顆粒を製造するステップと、
- d) ステップ c) から得た顆粒を顆粒外添加剤の残りの部分と混合するステップと、
- e) ステップ b) および d) の混合物を圧縮して二層錠剤を得るステップと

を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、別々の顆粒中に 2 つの活性成分、すなわちリファペンチンおよびイソニアジドを含む分散性錠剤の形態の化学的に安定な抗結核性の医薬固定用量組成物 (fixed dose composition) に関する。また、本発明は、このような抗結核性の医薬組成物の製造方法

【背景技術】

【0002】

感染性疾患、結核 (TB) は、単一のヒト病原体による世界的に主要な死亡原因であり、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、マラリア、下痢、ハンセン病のような疾患および他のすべての複合型の熱帯病よりもより多くの成人の命が奪われている (非特許文献 1)。世界の人口の約 1 / 3 は、現在、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) (Mtb)、病原体に感染しており、感染者の 10 % は、臨床疾患を発症するであろう。これらの人々が TB を発症する比率は低下してきたにもかかわらず、WHO の数字によれば、症例数はゆっくり増加を続けている。最も酷い発症地域は発展途上世界にあり、ここでは、貧困、他の疾患および不十分な健康管理が要因である。毎年約 160 万人の人々が死亡しており、HIV / AIDS の後、TB は、世界的に感染性の死亡原因の第 2 位である。

【0003】

現在、TB の有効な処置では、処置の初期段階に 8 週間、少なくとも以下の薬物、イソニアジド、リファンピンおよびピラジナミドの組合せを患者に与え、その間に、薬物を組み合わせて用いて急速に増大する Mtb 集団を殺すだけでなく、薬剤耐性の発生を予防する。この処置の初期段階の後に 24 週間の継続段階が続き、その間、少なくとも以下の薬物、イソニアジドおよびリファペンチンの組合せを患者に与える。このような長期の併用療法は、特に薬剤耐性菌を生じている患者では、必ずしも成功するとは限らない。また、比較的長期の処置での服薬遵守は、一般に乏しい。このような服薬不履行により、処置が失

10

20

30

40

50

敗して薬剤耐性が発生することがある。

【0004】

薬剤耐性結核の発生を抑制するために、WHOは、同じ製剤中に、2つの異なる活性成分、すなわち固定的比率のイソニアジドおよびリファペンチンを含む錠剤形態の固定用量配合剤 (fixed dose combinations) (FDC) の使用を推奨している。錠剤形態のFDCは、以前に開示された。

【0005】

特許文献1は、SUKA PHARMACEUTICAL CO., LTDの名義で、結核処置のための医薬組成物およびキットを開示する。この医薬組成物は、オキサゾール化合物、リファペンチンおよびイソニアジドを含み、それは錠剤の形態をとることができる。

10

【0006】

特許文献2は、GUANXIN CENの名義でリファペンチンおよびイソニアジドを含む医薬組成物を開示しており、それは錠剤の形態をとることができる。

【0007】

特許文献3は、SHUAIHUA MEDICINE SCI TECH COの名義でリファペンチンおよびイソニアジドを含む持続放出製剤 (植込錠) を開示しており、それは錠剤の形態をとることができる。

【0008】

しかし、このようなFDCの使用では、特に胃の酸性環境の触媒的条件において、イソニアジドとの望ましくない化学反応のため、リファペンチンの生物学的利用能が低減することが当業者によく知られている (非特許文献2)。

20

【0009】

このように、リファペンチンの生物学的利用能の低下およびイソニアジドとの望ましくない化学反応を防ぐことができるリファペンチンおよびイソニアジドの両方を含む安定な抗結核性の経口医薬組成物が依然として必要とされている。

【0010】

出願人は、2つの活性成分を別々に造粒し、それらを医薬組成物に導入することによって、両活性成分の満足いく生物学的利用能を有するこのような経口医薬組成物を提供することが可能であることを発見した。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】WO 2007 / 43542

【特許文献2】CN 1717912

【特許文献3】CN 185728

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Zumla A, Grange J . B M J (1998) 316, 1962-1964

【非特許文献2】Prasad B. et al. J. Pharm. Biomed. Anal. 2006; 41:1438-1441

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の第1の目的は、結核の処置に使用するための分散性錠剤の形態の経口医薬固定用量組成物であって、

- a) イソニアジドおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒と、
- b) リファペンチンおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒と、
- c) 少なくとも1つの顆粒外添加剤と

を含む経口医薬組成物である。

【0014】

本発明の別の目的は、本発明による経口医薬組成物の製造方法であって、イソニアジド

50

を造粒する明確なステップと、リファペンチンを造粒する明確なステップとを含む方法である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明による医薬組成物は、化学的に安定であり、かつ経口投与による結核の処置に適している。

【0016】

「化学的に安定な」とは、25 から30 までの通常および慣用の作業環境を包含するサーモスタットで維持された温度で、60%RHから75%RHまでの間で6ヵ月未満の貯蔵後、リファペンチンから形成された不純物の総量が、錠剤中に最初に存在するリファペンチンの質量に対して8%w/w未満であり、かつイソニアジドから形成された不純物の総量が、錠剤中に最初に存在するイソニアジドの質量に対して2%w/w未満であることを意味する。

10

【0017】

理論によってなんら関連付けられるわけではないが、本発明による錠剤では、経口医薬組成物の特定の構造により、胃の条件下でリファペンチンとイソニアジドとの間の反応が制限されるため、両活性物質の良好な有効性が得られると考えられる。

【0018】

経口医薬組成物は、固定用量組成物である。「固定用量組成物」とは、単一の投与単位、すなわち錠剤中に存在する2つの薬物または活性成分の組合せを意味する。

20

【0019】

経口医薬組成物は、2つの活性成分、すなわちリファペンチンおよびイソニアジド、ならびに薬学的に許容される添加剤を含む。

【0020】

より正確には、経口医薬組成物は、イソニアジドおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒（イソニアジド顆粒）と、リファペンチンおよび少なくとも1つの顆粒内添加剤を含む顆粒（リファペンチン顆粒）と、少なくとも1つの顆粒外添加剤とを含む。

【0021】

経口医薬組成物の顆粒は、分散性錠剤に関して米国薬局方によって必要とされる0.710mmより小さいサイズを示す。

30

【0022】

経口医薬組成物は、例えば、小児によるその摂取を促進するための分散性錠剤の形態である。このような分散性錠剤は、投与される前に、液体、例えば水中に崩壊する。

【0023】

分散性錠剤は、分散性単層または分散性二層錠剤であることができる。

【0024】

経口医薬組成物が分散性二層錠剤である実施態様によれば、経口医薬組成物の1つの層は、イソニアジド顆粒および顆粒外添加剤の少なくとも一部を含む。経口医薬組成物のもう一方の層は、リファペンチン顆粒および少なくとも残りの顆粒外添加剤を含む。

【0025】

顆粒外添加剤は、安定剤を含む。安定剤は、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、EDTA二ナトリウム、ブチルヒドロキシ化トルエン、クエン酸、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、酒石酸、およびそれらの混合物を含む群から選択される。好ましくは、顆粒外は、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物から選択される。

40

【0026】

顆粒外添加剤は、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、可溶化剤、香味剤、甘味剤、流動化剤、およびそれらの混合物を含む群から選択される化合物を含むこともできる。

【0027】

賦形剤として、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、リン酸二カルシウム、マン

50

ニトール、およびそれらの混合物、好ましくは微結晶性セルロースを挙げることができる。

【0028】

崩壊剤として、クロスポビドン（架橋ポリビニルピロリドン）、クロスカルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、好ましくはクロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウムおよびそれらの混合物を挙げることができる。

【0029】

滑沢剤として、粉状滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、ベヘン酸グリセリルおよびそれらの混合物、好ましくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムおよびそれらの混合物を挙げることができる。

10

【0030】

可溶化剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ツイーン80（Tween 80）、PEG 4000およびそれらの混合物、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムを挙げることができる。

【0031】

香味剤としては、マンゴー香味料、オレンジ香味料、チェリー香味料、イチゴ香味料および混合果実香味料を挙げることができる。

【0032】

甘味剤としては、アスパルタム、スクロース、キシリトールおよびアセスルファムカリウム、好ましくはアスパルタムを挙げることができる。

20

【0033】

流動化剤としては、コロイド状二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、好ましくはコロイド状二酸化ケイ素を挙げることができる。

【0034】

特定の実施態様によれば、イソニアジド顆粒中に存在する顆粒内添加剤は、リファペンチン顆粒中に存在するものと異なる。

【0035】

顆粒内添加剤は、賦形剤、崩壊剤、造粒結合剤、安定剤およびそれらの混合物を含む群から選択される。

30

【0036】

賦形剤、崩壊剤および安定剤は、上記のとおりである。それらは、顆粒外添加剤として用いられる賦形剤、崩壊剤および安定剤と同一であることができるし、またはそれらは異なることができる。

【0037】

造粒結合剤は、ポビドン、例えばポビドンK30およびポビドンK90、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物、好ましくはポビドン、またはヒドロキシプロピルセルロース、またはアルファ化デンプンから選択することができる。

【0038】

本発明による経口医薬組成物は、任意の適したパッケージング中、例えば包装装置によりダブルアルミニウムブリスターパッケージング中に包装してもよい。

40

【0039】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、リファペンチン100mgから400mgまで、およびイソニアジド40mgから400mgまでを含む。

【0040】

結核の処置は、その間に投与計画が変化する長期処置となる。例えば、一般的に処方された投与は、TB処置の初期段階では2ヵ月まで他の抗結核性薬物と組み合わせて投与間隔が連続3日（72時間）以上で、2ヵ月間、週2回600mgであった。週1回600mgの上記2ヵ月の段階の後に、イソニアジドまたは別の適当な抗結核剤を用いる直接観

50

察療法を4ヵ月段階続ける。イソニアジドに関して一般的に処方された投与は、単回投与5 mg / kg から最大一日300 mg、そして2～3回/週で15 mg / kg から最大900 mg / 日である。

【0041】

上記処置タイプのため、リファペンチン/イソニアジドの比率が互いに異なる、別々の錠剤が利用可能であることは非常に有用である。

【0042】

実施態様によれば、リファペンチン対イソニアジドの比率は、3 : 1 から 1 : 0 . 5 までを含み、好ましくは、リファペンチン対イソニアジドの比率は、1 : 1 である。

【0043】

より詳しくは、本発明による錠剤は、リファペンチン150 mg およびイソニアジド150 mg、リファペンチン120 mg およびイソニアジド50 mg、またはリファペンチン90 mg およびイソニアジド50 mg を含有することができる。

【0044】

安定剤がアスコルビン酸ナトリウムである好ましい実施態様によれば、アスコルビン酸ナトリウム対リファペンチンの比率は、1 : 100 から 1 : 0 . 1 まで、好ましくは1 : 40 から 1 : 20 までを含み、より好ましくは1 : 35 から 1 : 25 までであり、そしてさらにより好ましくは1 : 30 である。

【0045】

パーセンテージは、錠剤の全質量に関して質量で表される。

【0046】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、

- ・リファペンチン5%から50%まで、好ましくは10%から30%まで、そしてさらにより好ましくは14%から22%までと、

- ・イソニアジド5%から50%まで、好ましくは7.5%から30%まで、そしてさらにより好ましくは9%から17%までとを含む。

【0047】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、賦形剤0.1%から80%まで、好ましくは20%から70%まで、そしてより好ましくは40%から60%までを含む。

【0048】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、崩壊剤0.1%から50%まで、好ましくは1%から40%まで、そしてより好ましくは1.5%から25%までを含む。

【0049】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、結合剤0.1%から10%まで、好ましくは1%から7.5%まで、そしてより好ましくは1.25%から5%までを含む。

【0050】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、滑沢剤0.1%から1%まで、好ましくは0.2%から0.8%まで、そしてより好ましくは0.4%から0.6%までを含む。

【0051】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、可溶化剤2%未満、好ましくは1.5%未満、そしてより好ましくは1%未満を含む。

【0052】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、安定剤0.1%から2%まで、好ましくは0.2%から1.5%まで、そしてより好ましくは0.5%から0.9%までを含む。

【0053】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、流動化剤2%未満、好ましくは1.5%未満、そしてより好ましくは1.1%未満を含む。

【0054】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、香味剤0.1%から5%まで、好ましくは0.

10

20

30

40

50

5%から3%まで、そしてより好ましくは0.9%から2%までを含む。

【0055】

実施態様によれば、経口医薬組成物は、甘味剤0.1%から5%まで、好ましくは0.25%から4%まで、そしてより好ましくは0.4%から3%までを含む。

【0056】

実施態様によれば、分散性錠剤の形態の経口医薬組成物は、50Nから200Nまで、好ましくは75Nから175Nまで、そしてより好ましくは100Nから160Nまでの硬度を特徴とする。

【0057】

硬度は、硬度試験機において測定する。錠剤を2本のアームの間に置き、一方のアームは静止しており、そして静止したアームに対してもう一方のアームで錠剤を押し、錠剤を破砕する。錠剤を破砕するためにかけた圧力が装置に記録される。値は、ニュートンまたはキロパスカルで報告される。

10

【0058】

実施態様によれば、分散性錠剤の形態の経口医薬組成物は、摩損度5%未満、好ましくは2.5%未満、そしてより好ましくは1%未満を特徴とする。

【0059】

摩損度は、Friabilatorとして知られている標準装置において測定する。20個の錠剤を計量し、そして装置に装填する（または、6グラムの錠剤を装置に装填する）。次いで、装置を25RPM/分で100回転、回転させる。錠剤を取り出し、そして計量する。%摩損度は、式： $[(\text{回転前の錠剤の質量} - \text{回転後の錠剤の質量}) / \text{初期質量}] \times 100$ によって決定される。

20

【0060】

実施態様によれば、分散性錠剤の形態の経口医薬組成物は、25の水中での上記分散性錠剤の崩壊時間5分未満、好ましくは3分未満、そしてより好ましくは2分未満を特徴とする。

【0061】

崩壊時間は、900mLの精製水中で測定する。温度を25に維持する。崩壊時間の装置は、各管の底に2mmのふるいを有する6本の管からなり、それを30回浸漬/分で操作する。各管に1つの錠剤を入れ、そして錠剤のすべての塊がばらばらになる/崩壊する、すなわち2mmのふるいを通過するまで装置を操作する。

30

【0062】

別の目的によれば、本発明は、イソニアジドを造粒する明確なステップと、リファペンチンを造粒する明確なステップとを含む経口医薬組成物の製造方法に関する。

【0063】

特定の実施態様によれば、単層錠剤の製造方法は、

- a) イソニアジド顆粒を製造するステップと、
- b) リファペンチン顆粒を製造するステップと、
- c) ステップa)およびb)から得た顆粒を顆粒外添加剤と混合するステップと、
- d) ステップc)の混合物を圧縮して錠剤を得るステップと

40

を含む。

【0064】

明確な造粒ステップは、湿式造粒によって実施する。

【0065】

湿式造粒は、水性溶媒、液体結合剤、有機溶媒、例えばイソプロピルアルコール、アセトンおよびクロロホルム、好ましくは水性溶媒であることができる造粒組成物を用いて実施する。また、上記造粒組成物は、結合剤、賦形剤、崩壊剤またはそれらの混合物を含むこともできる。

【0066】

湿式造粒の後、顆粒を乾燥する。それをふるいにかけて乾燥度を改善および増強するこ

50

とができる。

【0067】

次いで、顆粒を篩過して均一な顆粒サイズを得、そしてそのサイズが、均一に混合される1.5mm未満、好ましくは1mm未満、より好ましくは0.710mm未満である顆粒を選択することができる。

【0068】

混合終了後に組み込まれる滑沢剤を除き、すべての顆粒外添加剤を一緒に混合する。

【0069】

均一サイズの粒子にして圧縮を促進するため、圧縮の前に混合物を篩過することができる。

10

【0070】

特定の実施態様によれば、二層錠剤の製造方法は、

a) イソニアジド顆粒および顆粒外添加剤の少なくとも一部を含む層を製造するステップと、

b) リファペンチン顆粒および顆粒外添加剤の残りの部分を含む層を製造するステップと、

e) ステップa)の層およびステップb)の層を圧縮して二層錠剤を得るステップとを含む。

【0071】

また、単層錠剤のための上記の異なるステップの特異性は、二層錠剤にも適用される。

20

【0072】

層を製造するステップは、活性成分の顆粒を製造し、次いで、それを顆粒外添加剤と混合し、その後、篩過することを含む。以下の実施例において、本発明をより詳細に説明するが、それらは、例示のためだけに提供される。

【実施例1】

【0073】

分散性二層錠剤の組成

【表 1】

	量(mg/錠剤)	機能
リファペンチン顆粒を有する層		
顆粒内添加剤		
リファペンチン	150.00	活性物質
微結晶性セルロース	63.75	賦形剤
デンプングリコール酸ナトリウム	5.00	崩壊剤
アルファ化デンプン	20.00	結合剤
精製水*	適量	造粒液
顆粒外添加剤		
微結晶性セルロース	246.25	賦形剤
アルコールビン酸ナトリウム	5.00	安定剤
デンプングリコール酸ナトリウム	5.00	崩壊剤
ラウリル硫酸ナトリウム	2.50	可溶化剤
ステアリン酸カルシウム	2.50	滑沢剤
イソニアジド顆粒を有する層		
顆粒内添加剤		
イソニアジド	150.00	活性物質
微結晶性セルロース	40.00	賦形剤
デンプングリコール酸ナトリウム	2.00	崩壊剤
ポビドン K30	10.00	結合剤
精製水*	適量	造粒液
顆粒外添加剤		
デンプングリコール酸ナトリウム	4.00	崩壊剤
微結晶性セルロース	166.50	賦形剤
マンゴー香味料	18.00	香味剤
アルパルタム	27.00	甘味剤
ステアリン酸カルシウム	2.50	滑沢剤
合計(錠剤質量)	920.00	

*乾燥中に除去し、極微量を除いて最終生成物中に現れない。

【 0 0 7 4 】

分散性二層錠剤の製造方法

微結晶性セルロース、アルファ化デンプンおよびデンプングリコール酸ナトリウムを、それぞれ 0.425 mm、0.250 mm および 0.180 mm のふるいを通して別々にふるいにかける。次いで、0.500 mm のふるいを通して、これらの物質をリファペンチンと共に同時にふるいにかける。

【 0 0 7 5 】

これらのふるいにかけた物質を、次いで高速攪拌造粒機中 100 rpm で 20 分間乾式

10

20

30

40

50

混合する。

【0076】

次いで、それらを高速攪拌造粒機中で、最初に精製水を用いて125rpmおよびチョッパー1000rpmで3分30秒間造粒する。この同じ混合物を、175rpmおよびチョッパー1000rpmで6分間さらに混練して所望の稠度の顆粒を得る。

【0077】

次いで、得られた湿潤顆粒を、流動床乾燥機中60 から70 までの入口温度で4.75時間乾燥する。次に、生成した乾燥顆粒を、0.600mmのふるいを通してふるいにかける、ふるいにかけた0.710mm未満のサイズを有する乾燥顆粒を得る。

【0078】

アスコルビン酸ナトリウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムを、0.180mmのふるいを通してふるいにかける、微結晶性セルロースおよびラウリル硫酸ナトリウムを、0.425mmのふるいを通してふるいにかける。次いで、これらのふるいにかけた物質を、選択されたふるいにかけた乾燥顆粒と共にダブルコンプレンダー中18rpmの速度で25分間混ぜ合わせる。

【0079】

最後に、この混合物を、ステアリン酸カルシウム(0.250mmのふるいを通して篩過した)を用いて、18rpmの速度のダブルコンプレンダー中で5分間なめらかにする。

【0080】

微結晶性セルロースおよびデンプングリコール酸ナトリウムを、最初に、それぞれ0.425mmのふるいおよび0.180mmのふるいを通して篩過する。次いで、これらの物質を、0.425mmのふるいを通してイソニアジドと共に同時にふるいにかける、次いで高速攪拌造粒機中で15分間乾式混合する。この生成した混合物を、精製水中に溶解したポビドンK30の溶液を用いて、高速攪拌造粒機中、最初に100rpmで2分間造粒する。この同じ混合物を、125rpmおよびチョッパー1000rpmで1.5分間さらに混練して所望の稠度の顆粒を得る。

【0081】

次いで、得られた湿潤顆粒を、流動床乾燥機中45 から50 までの入口温度で15分間乾燥する。次いで、生成した乾燥顆粒を、0.600mmのふるいを通してふるいにかける、ふるいにかけた0.710mm未満のサイズを有する乾燥顆粒を選択する。

【0082】

デンプングリコール酸ナトリウムおよびマンゴー香味料を、0.180mmを通して篩過し、そして微結晶性セルロースおよびアスパルタムを、0.425mmのふるいを通してふるいにかける。次いで、これらのふるいにかけた物質を、ダブルコンプレンダー中18rpmの速度で、以前に選択された乾燥顆粒と15分間混ぜ合わせる。

【0083】

最後に、ステアリン酸カルシウム(0.250mmのふるいを通して篩過した)を用いて、18rpmの速度のダブルコンプレンダー中で、この混合物を5分間なめらかにした。

【0084】

二層錠剤は、第1の層のホッパーに第1の混合物、次いで第2の層のホッパー中に第2のものを連続して導入することによって得られ、そして15.5mmの平面ベベルエッジ工具(flat face bevelled edged tooling)を用いて二層錠剤として圧縮して厚さ5.0mmの二層錠剤が得られる。その硬度は150Nに相当し、そしてその崩壊時間は30秒である。

【0085】

最後に、分散性二層錠剤を、alu-aluブリスターに包装する。

【0086】

包装した分散性二層錠剤の安定性データ研究

10

20

30

40

50

包装したコーティングされた二層錠剤を、加速条件 [40 / 75 % RH] およびリアルタイム条件 [25 / 60 % RH および 30 / 75 % RH] で安定性研究にかけた。製造直後 (初期)、3 ヶ月および 6 ヶ月で、HPLC による分析を実施した。HPLC 方法による分析により、リファペンチンおよびイソニアジド関連物質の両方に関して不純物の総量を導く。

【 0087 】

表 1 は、これらの条件下でリファペンチンおよびイソニアジドの分解の結果を示す。結果は、リファペンチンおよびイソニアジド関連物質の両方に関する不純物の総量が規格より下であることを示した。

【 0088 】

【 表 2 】

10

表 1 リファペンチンおよびイソニアジドからの不純物の量

生成物名:	リファペンチンおよびイソニアジド分散錠剤 150/150 mg								
包装	Alu-Alu プリスター								
	規格	初期	40°C + 75% RH		25°C / 60% RH		30°C / 75% RH		
			3 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
関連物質 - リファペンチン									
MDL 13437 (リファペンチンデテミル)	1.00	0.047	0.192	0.185	0.099	0.127	0.143	0.172	
MDL 46,863 (リファペンチン N-オキシド)	1.50	0.290	0.927	1.023	0.608	0.832	0.775	1.011	
MDL 27,718 (25-デスアセチルリファペンチン)	0.25	0.027	0.049	0.069	0.037	0.042	0.049	0.083	
MDL 63,746 (3ホルミルリファマイシン SV)	0.80	0.073	0.201	ND	0.137	0.203	0.160	0.159	
MDL 105929 (リファペンチンキノン)	3.00	0.657	2.558	2.386	1.782	2.342	2.240	2.607	
リファペンチン + INH 付加物	4.00	0.149	0.144	0.134	0.086	0.152	0.102	0.174	
未知の最大単独物-1	0.50	0.223	0.240	0.232	0.212	0.167	0.216	0.206	
全不純物	8.00	2.192	6.257	5.390	4.201	5.173	5.204	5.993	
関連物質 - イソニアジド									
未知の最大単独物	0.30	0.061	0.099	0.119	0.057	0.107	0.106	0.115	
全不純物	2.00	0.138	0.231	0.456	0.162	0.357	0.244	0.404	

20

【 実施例 2 】

【 0089 】

分散性単層錠剤の組成

30

【表 3】

	量 (mg/錠剤)	機能
顆粒内添加剤		
リファペンチン顆粒		
リファペンチン	150.00	活性物質
微結晶性セルロース	15.00	賦形剤
アルコールビン酸ナトリウム	2.50	安定剤
ヒドロキシプロピルセルロース	7.50	結合剤
精製水*	適量	造粒液
イソニアジド顆粒		
イソニアジド	150.00	活性物質
微結晶性セルロース	15.00	賦形剤
ポビドン K30	7.50	結合剤
精製水*	適量	造粒液
顆粒外添加剤		
微結晶性セルロース	385.00	賦形剤
クロスポビドン	125.00	崩壊剤
デンプングリコール酸ナトリウム	125.00	崩壊剤
アルコールビン酸ナトリウム	2.50	安定剤
アルパルタム	5.00	甘味剤
マンゴー香味料	10.05	香味剤
コロイド状二酸化ケイ素	10.00	流動化剤
ステアリン酸マグネシウム	5.00	滑沢剤
合計(錠剤質量)	1015.05	

*乾燥中に除去し、極微量を除いて最終生成物中に現れない。

【 0 0 9 0 】

分散性単層錠剤の製造方法

実施例 1 に開示されたとおりであるが、上の表に記載された成分を用いて顆粒を製造する。

【 0 0 9 1 】

リファペンチンおよびイソニアジドの選択された乾燥顆粒を、最初に顆粒外添加剤：微結晶性セルロース、クロスポビドン、アスコルビン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アスパルタムおよびマンゴー香味料と混ぜ合わせる。次いで、生成した混合物を、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸カルシウムを用いてなめらかにする。最後に、なめらかにした混合物を、錠剤に圧縮する。

【 0 0 9 2 】

生成した分散性単層錠剤の寸法は、それぞれ 20 mm × 10 mm × 6.34 mm である。その硬度は 155 N に相当し、そして崩壊時間は 100 秒である。

【 0 0 9 3 】

包装した分散性単層錠剤を、実施例 1 中のおり安定性研究にかけた。

【 0 0 9 4 】

表2は、これらの条件下でリファペンチンおよびイソニアジドの分解を示す。結果は、リファペンチンおよびイソニアジド関連物質の両方に関する不純物の総量が規格より下であることを示す。

【 0 0 9 5 】

【表4】

表2 リファペンチンおよびイソニアジドからの不純物の量

生成物名:	リファペンチンおよびイソニアジド分散性錠剤 150/150 mg								
包装	Alu-Alu ブリスター								
			40°C/75% RH		25°C/60%RH		30°C/75%RH		
	規格	初期	3 ヵ月	6 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	
関連物質 - リファペンチン									
MDL 13437(リファペンチンデテミル)	1.00	0.034	0.121	0.115	0.066	0.066	0.099	0.108	
MDL 46,863(リファペンチンN-オキシド)	1.50	0.273	1.027	0.932	0.591	0.582	0.882	0.868	
MDL 27,718(2S-アセチルリファペンチン)	0.25	0.039	0.026	0.026	0.032	0.032	0.026	0.026	
MDL 63,746(3ホルミルリファマイシンSV)	0.80	0.056	0.058	0.024	0.072	0.039	0.071	0.030	
MDL 105929(リファペンチンキノン)	3.00	0.111	0.094	0.074	0.169	0.116	0.231	0.124	
RPT + INH付加物	4.00	0.068	1.244	1.923	0.420	0.522	0.759	0.981	
未知の最大単独物	0.50	0.262	0.234	0.275	0.256	0.234	0.250	0.217	
全不純物	8.00	1.367	4.694	5.355	2.704	2.723	3.847	4.040	
関連物質 - イソニアジド									
未知の最大単独物	0.30	0.109	未分析	0.289	未分析	0.105	未分析	0.196	
全不純物	2.00	0.342	未分析	1.090	未分析	0.499	未分析	0.844	

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

- (72)発明者 プラジャパティ・ディリップ
 フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ . パテントデパートメント
- (72)発明者 プラサド・クム
 フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ . パテントデパートメント
- (72)発明者 クーラー・ブラヴィーン
 フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ . パテントデパートメント
- (72)発明者 クマー・ラメッシュ
 フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ . パテントデパートメント
- (72)発明者 クマー・シャクティ
 フランス国エフ - 7 5 0 0 8 パリ . リュ . ラ . ボエテイ 5 4 . サノフィ . パテントデパートメント

審査官 常見 優

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 0 5 9 1 8 (J P , A)
 特開 2 0 1 0 - 0 5 3 1 4 3 (J P , A)
 中国特許出願公開第 1 2 1 7 9 1 2 (C N , A)
 国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 2 9 8 7 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 2 / 0 8 7 5 4 7 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 3 7 5 6 (W O , A 2)
 特開 2 0 0 7 - 1 2 6 4 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

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