

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6014656号  
(P6014656)

(45) 発行日 平成28年10月25日(2016.10.25)

(24) 登録日 平成28年9月30日(2016.9.30)

(51) Int.Cl.

C07D 313/14 (2006.01)

F 1

C07D 313/14

請求項の数 10 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2014-510872 (P2014-510872)  
 (86) (22) 出願日 平成24年5月18日 (2012.5.18)  
 (65) 公表番号 特表2014-513712 (P2014-513712A)  
 (43) 公表日 平成26年6月5日 (2014.6.5)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2012/000450  
 (87) 國際公開番号 WO2012/156677  
 (87) 國際公開日 平成24年11月22日 (2012.11.22)  
 審査請求日 平成27年5月15日 (2015.5.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/487,495  
 (32) 優先日 平成23年5月18日 (2011.5.18)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513288492  
 ラビラトリオス レスピ エス エレ  
 スペイン国 バルセロナ 08970、サン  
 ト ジョン デスピ、アブダ バルセロナ  
 69  
 (74) 代理人 100153394  
 弁理士 謝 卓峰  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (72) 発明者 ベルトラン、アグスティ  
 スペイン国 バルセロナ、カステルビスバ  
 ル、シー／アルフィン 1、アレア イン  
 ダストリアル デ ジョブレガット

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物の多形体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

アセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化された単斜晶系体の製造方法であって、該アセナピン・マレイン酸塩が5重量%以下の斜方晶系体または何らかの他の結晶形を含み、該アセナピン・マレイン酸塩が40μmまたはそれ以下のd90によって特徴づけられる粒子径分布を持ち、かつ3か月の貯蔵後も多形的に安定なままであり、適用する微粉化圧が7bar以下であり、微粉化温度が10以下である単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の微粉化を含んで成る該製造方法。

## 【請求項2】

適用する微粉化圧が3bar以下であり、微粉化温度が10以下である、請求項1に記載の製造方法。

10

## 【請求項3】

適用する微粉化圧が5bar以下であり、微粉化温度が-10以下である、請求項1に記載の製造方法。

## 【請求項4】

適用する微粉化圧が3bar以下であり、微粉化温度が-10以下である請求項1に記載の製造方法。

## 【請求項5】

微粉化に使用する単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩が、アセナピン・マレイン酸塩と界面活性剤をエタノール中にリフラックス温度で溶解し；次いで得られた溶液をコントロ

20

ールした冷却条件下で0℃に冷却し；任意に溶液をアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系結晶で種付けし；そして最終的にそのようにして得られた結晶を収集することから成る方法によって得られる、請求項1に記載の製造方法。

**【請求項6】**

微粉化に使用する単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩が、アセナピン・マレイン酸塩をエタノールに溶解し、得られたアセナピン・マレイン酸塩の溶液をリフラックスし、溶液を強制冷却の条件下で15-30℃に冷却し、任意に溶液をアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系結晶で種付けし、次いでそのようにして得られた結晶を収集することから成る方法によって得られる、請求項1に記載の製造方法。

**【請求項7】**

安定な微粉化されたアセナピン・マレイン酸塩が、アセナピン・マレイン酸塩の2重量%以下の斜方晶系体または何らかの他の結晶形を含む、請求項6に記載の製造方法。

**【請求項8】**

安定な微粉化されたアセナピン・マレイン酸塩が、30μm以下のd90によって特徴づけられる粒子径分布を持つ、請求項6または請求項7に記載の製造方法。

**【請求項9】**

安定な微粉化されたアセナピン・マレイン酸塩が、10μm以下のd90によって特徴づけられる粒子径分布を持つ、請求項8に記載の製造方法。

**【請求項10】**

安定な微粉化されたアセナピン・マレイン酸塩が、アセナピン・マレイン酸塩の1重量%以下の何らかの他の結晶形を含む、請求項6に記載の製造方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

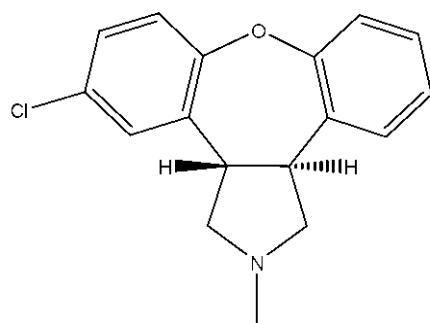
本発明は化合物の多形体に関する。特に、アセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な微粉化した単斜晶系体、その調製法および該安定な微粉化した結晶形を含有する医薬組成物に関する。

**【背景技術】**

**【0002】**

アセナピンまたはtrans-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンズ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロールは、van der Burgにより特許文献1（米国特許第4,145,434号）で初めて開示されたが、式1の構造式で表される。

**【化1】**



1

**【0003】**

アセナピンは広域型の効力の高いセロトニン、ノルアドレナリンおよびドーパミン拮抗薬であり、潜在的な抗精神病活性を示す。アセナピンは、商標SAPHRISの下、舌下錠の形で双極I型傷害に付随する統合失調症および躁病エピソードの治療用にマレイン酸塩として市販されている。

**【0004】**

10

20

30

40

50

舌下または口腔投与用のアセナピン・マレイン酸塩を含有する医薬組成物は特許文献2(EP 0 746 317 B1)で初めて開示された。これらの舌下錠は凍結乾燥法により製造された。この方法は水ベースの薬剤溶液を凍結させ、次いで真空下、氷を昇華させるという工業生産には好ましくない工程を含んでいる。

#### 【0005】

非特許文献1(Funke et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40:536-539 (1990))に記載されているように、アセナピン・マレイン酸塩(H型)は初めて知られた多形体であった。H型は141～145の範囲の融点を持つ单斜晶系結晶である。特許文献3(EP 1 710 245 B1)および特許文献4(EP 1 917 267 B1)はアセナピン・マレイン酸塩の新しい型(L型)の発見を開示したが、これは138～142の範囲の融点を持つ斜方晶系結晶である。特許文献3(EP 1 710 245 B1)および特許文献4(EP 1 917 267 B1)は、アセナピン・マレイン酸塩は口内で溶解する舌下錠として商品化されるため、アセナピン・マレイン酸塩の粒子サイズの重要性について述べている。従って、約100μm以下、より好ましくは約50μm以下、最も好ましくは約30μm以下のd95を特徴とする粒子径分布を持つアセナピン・マレイン酸塩が舌下用製剤に望ましい。特許文献3(EP 1 710 245 B1)および特許文献4(EP 1 917 267 B1)によれば、アセナピン・マレイン酸塩の单斜晶系結晶を微粉化に供した場合、そこで用いられたアセナピン・マレイン酸塩の結晶の粒子径を減少させるのに必要な微粉化工程の結果は予測ができないと思われた。原料の公知である单斜晶系に加え、斜方晶系結晶が存在することも判かった。本発明者らも特許文献1(米国特許第4,145,434号)の開示に従って調製したアセナピン・マレイン酸塩の单斜晶系結晶の微粉化では両方の結晶形(即ち、アセナピン・マレイン酸塩の单斜晶系と斜方晶系)の混合物が生成し、最終的に斜方晶系の結晶形になることを観察した。この現象は、特許文献3(EP 1 710 245 B1)および特許文献4(EP 1 917 267 B1)に記載されているように、アセナピン・マレイン酸塩の斜方晶系形を微粉化する場合は起こらないようである。しかしながら、工業的に斜方晶系形を使用することは、特許文献3(EP 1 710 245 B1)および特許文献4(EP 1 917 267 B1)に記載されているように、その合成過程が非常に長い結晶化工程(42-72時間)を含んでいるため実行できない。結果として、アセナピン・マレイン酸塩の微粉化した斜方晶系結晶形の製造は工業的規模の製造には望ましくない方法である。より好ましくは、アセナピン・マレイン酸塩の单斜晶系結晶形の製造では、たった3時間ほどの結晶化工程が含まれる。

#### 【0006】

米国および他の国の法的要件、例えばFDAの医薬品製造品質管理基準("GMP")の要件に従って、哺乳類へ投与するための活性成分を含有する医薬組成物を製造する場合、出来るだけピュアで安定な結晶体または多形体を製造する必要がある。活性成分の多形体の融点、化学反応性、取扱い特性、見かけの溶解度などの化学的および物理的特性の違いは、活性成分やその医薬組成物の処理および/または製造能にも、またその安定性、溶解速度および製品組成物のバイオアベイラビリティにも直接影響を及ぼす。結果として、不安定な多形体を供給する製造過程は望ましくない。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0007】

【特許文献1】米国特許第4,145,434号

【特許文献2】EP 0 746 317 B1

【特許文献3】EP 1 710 245 B1

【特許文献4】EP 1 917 267 B1

##### 【非特許文献】

##### 【0008】

【非特許文献1】Funke et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40:536-539 (1990)

##### 【発明の概要】

10

20

30

40

50

**【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

それ故、舌下用の医薬組成物の製造に適してい、なおアセナピン・マレイン酸塩の多形の安定性が長期間維持されるような、アセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系体のサイズを減少させる製造方法を開発することが大いに望まれている。

**【課題を解決するための手段】****【0010】**

本発明は、単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化体に関する。

本発明の第二の態様は、アセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化した単斜晶系体の製造方法を提供することであり、該方法は温度と圧力の一定条件下でアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系体の微粉化を含んで成る。 10

本発明の第三の態様は、精神疾患の治療に対する単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化体の使用に関する。

本発明の第四の態様は、任意に界面活性剤の存在下、アセナピン・マレイン酸塩の結晶化により、高い多形純度を持つアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系体を得る方法に関する。

**【図面の簡単な説明】****【0011】**

【図1】実施例1の方法で得られたアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系体の粉末X線デイフラクトグラムを示す。 20

**【0012】****定義**

本明細書において用語「微粉化」は、固体物質粒子の平均粒子径を減少させる過程をいう。通常、用語微粉化は、生成した粒子が数マイクロメートルの粒子径である場合にのみ用いられる。従来の微粉化技術は摩擦の利用に基づいて粒子径を減少させる。そのような方法には臼で引くことや磨り潰すことが含まれる。粒子径の減少はまた衝突や衝撃の結果として起こってもよい。

**【0013】**

本明細書において用語「 $d_x$ 」は、組成物中の粒子の $x\%$ （容量に基づいて）が一定の $d$ 値以下の径を持つことを意味する。従って、 $100\text{ }\mu\text{m}$ の $d_{90}$ は、容積で粒子の $90\%$ が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子径を持つことを意味する。粒子径を測定するための基準として $d_{90}$ を用いるとともに、 $d_{95}$ も時々そのような目的に用いられる。それ故、 $100\text{ }\mu\text{m}$ の $d_{95}$ は、容積で粒子の $95\%$ が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子径を持つことを意味する。 30

**【0014】**

本明細書において用語「微粉化された」は、本発明のアセナピン・マレイン酸塩の安定な単斜晶系体をいう場合、 $40\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下）、好ましくは $30\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $30\text{ }\mu\text{m}$ 以下）の $d_{90}$ により特徴づけられる粒子径分布を持ったアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系体をいう。

**【0015】**

本明細書において用語「ジェットミル」は、微粉化用ガスの膨張によって作り出された高速の粒子加速により粒子間の摩擦、衝突および衝撃に導いて粒子径を減少させるミルをいう。 40

**【0016】**

本明細書において用語「コンテナ」は、本発明のアセナピン・マレイン酸塩の安定な単斜晶系体を収納し、取扱い、貯蔵し、および／または輸送するために用いる物をいう。コンテナはアセナピン・マレイン酸塩またはアセナピン・マレイン酸塩を含有する医薬組成物と直接接触してもよい。コンテナは、収納されたアセナピン・マレイン酸塩または医薬組成物の意図する用途に適した方法で取り出せるようにデザインされている。本発明の明細書に記載され、その実施例で用いられているコンテナに使用される物質は、透明であっても不透明の物質であってもよく、この物質は当局（例、U S P や歐州薬局方）の規定に 50

より許容された範囲を超えてアセナピン・マレイン酸塩または医薬組成物の品質を変えるように内容物と物理的または化学的に相互作用をすることはない。コンテナの内容物は、常圧下におかれても、真空条件（即ち、大気圧以下）にしてもよい。

#### 【0017】

##### 発明の詳細な説明

本発明者らは、意外にも、アセナピン・マレイン酸塩の新規で多形的に安定な単斜晶系体が得られる特定の微粉化条件を考案したが、これはその工業的規模での操作に対しても高い安定性と多形純度および適当な物理的機械的性質を示した。

#### 【0018】

アセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な単斜晶系体は非常に小さな粒子径と、 $40\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下）、好ましくは $30\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $30\text{ }\mu\text{m}$ 以下）、さらに好ましくは $10\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下）のd<sub>90</sub>により特徴づけられる粒子径分布を有することを特徴とし、これにより舌下用医薬組成物の製造に使用することができる。粒子径分布はレーザー回折分光法（LDS）により測定した。好ましい実施態様において、本発明のアセナピン・マレイン酸塩は $40\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下）、好ましくは $30\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $30\text{ }\mu\text{m}$ 以下）、さらに好ましくは $10\text{ }\mu\text{m}$ またはそれ以下（例、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下）のd<sub>95</sub>により特徴づけられる粒子径分布を有する。

#### 【0019】

特定の微粉化条件を用いて得られた本発明のアセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な単斜晶系体はまた、長期間にわたり高い多形純度と安定性を有し、他の多形体にならないことも特徴である。得られた単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の多形的に純粋な形態は、貯蔵1か月後、好ましくは2か月後、さらに好ましくは3か月後、単斜晶系体の95重量%以上を有しているような（本明細書で「多形的に安定」という）高い多形安定性を示す。1, 2または3か月の貯蔵期間中、25°の温度と60%の相対湿度、または40°の温度と75%の相対湿度が用いられる。そのような試験で、サンプルは透明のまたは不透明の真空容器のいずれかまたは両方に入れてよい。好ましい実施態様では、単斜晶系体の98重量%以上が存在している。最も好ましくは、単斜晶系体の99重量%以上が存在する。従って、本発明のアセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な単斜晶系体は5重量%以下の何らかの他の結晶形、好ましくは2重量%以下の何らかの他の結晶形、最も好ましくは1重量%以下の何らかの他の結晶形を含有する。アセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系と斜方晶系の結晶形は、特許文献3（EP 1 710 245）に記載されているようにアセナピン・マレイン酸塩の粉末X線回折パターン（PXRD）により特徴づけられ、識別される。アセナピン・マレイン酸塩の微粉化した単斜晶系体の解析を行ったが、表1に見られるように、長期間にわたり多形純度に大きな変化が起こらないことを示している。

#### 【0020】

安定性試験は、低温低圧で行った微粉化過程は小さな粒子サイズのアセナピン・マレイン酸塩の多形的に純粋な単斜晶系結晶を生じ、他の多形体は検出されないことを示した。試料は3か月後も多形的に安定であった。同じ結果が透明および不透明の真空容器を用いて得られた。試料は安定なままで、6か月および12か月後も95重量%以上の単斜晶系体が存在することも証明された。本発明の単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化体の異なる貯蔵条件における長期にわたる安定特性は、工業規模に適用する場合の重要な利点である。

#### 【0021】

本発明の第二の態様は、アセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な微粉化した単斜晶系体の製造法を提供し、該方法は特定条件下でのアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶の微粉化を含んでなる。本発明の微粉化過程の特定の条件は圧力と温度に関する。本発明の工程で用いる微粉化圧は、7bar以下、好ましくは5barまたはそれ以下、さらに好ましくは3barまたはそれ以下である。本発明の工程で用いる微粉化温度は、10°またはそれ以下、好ましくは0°またはそれ以下、さらに好ましくは-10°またはそれ以下であ

10

20

30

40

50

る。

【0022】

本発明の方法に従って製造されたアセナピン・マレイン酸塩は、好ましくは本発明のアセナピン・マレイン酸の安定な単斜晶系体の特徴を有する。

【0023】

本発明の範囲内において、微粉化工程で用いるキャリアガスは、例えば空気、除湿した空気、オイルフリーの乾燥空気、希ガス、窒素、またはそれらの混合物である。空気が好ましく、オイルフリーの乾燥空気が最も好ましい。

【0024】

微粉化工程における好ましいスクリーニングホイールの速度は、1分あたり200回転またはそれ以下である。

【0025】

本発明の方法で好ましく用いられるガスジェットミルは、微粉化される粒子が粉末の流動床において細かく碎かれることを特徴とする。微粉化室内で生成する粉末のこの床は、先行技術においては流動化床または流動床とも呼ばれる。

【0026】

本発明の微粉化過程にかけられるアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶は特許文献3 (EP 1 710 245 B1) および特許文献4 (EP 1 917 267 B1) の実施例1に記載されているのと同様の方法に従って、アセナピン・マレイン酸塩の結晶化により製造できる。このアセナピン・マレイン酸塩の結晶化方法は、一般論として、アセナピン・マレイン酸塩を含むエタノール溶液の冷却、および任意のアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶での種付け、次いで得られた結晶の収集から成る。本発明で開示された結晶化方法は、上記従来技術により製造されたものより高い多形純度を持つアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶へと導く。そのようにして製造されたアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶は、1重量%より有意に少ない割合の斜方晶系体を含んでいてもよい。本発明の結晶化方法は、また典型的に上記従来技術におけるより小さなd<sub>90</sub>値を持つ結晶に導く。本発明の結晶化方法により製造された単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の多形的に純粋な形態はまた、下記の微粉化例に対し、高い多形安定性を示す。例えば、本発明の結晶化過程で得られ、40ミクロン以下のd<sub>90</sub>の粒子径を持つ多くのサンプルは環境条件下（大気圧および15 - 28）で1ヶ月貯蔵し、安定であることが判った。本明細書で用いる用語「収集」は、ろ過、洗浄および乾燥の工程を含む。

【0027】

本発明の微粉化工程に供せられるアセナピン・マレイン酸塩の挿入する単斜晶系結晶の粒子径分布は、本発明による方法の実現可能性にとって基本的には第二次的に重要である。通常、1000 ~ 20 μm以下、1000 ~ 40 μm以下、500 ~ 40 μm以下、または200 ~ 40 μm以下のd<sub>90</sub>で特徴づけられる粒子径分布を有するアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶は、本発明の方法に用いられる。また、上記の微粉化工程に供されるアセナピン・マレイン酸塩の挿入する単斜晶系結晶は、高い多形純度、好ましくはアセナピン・マレイン酸塩の95重量%以上の単斜晶系体、より好ましくは98重量%以上の単斜晶系体、最も好ましくは99重量%以上の単斜晶系体を有することを特徴とする。

【0028】

本発明はまた、本発明の微粉化方法によって得られたまたは得ることができるアセナピン・マレイン酸塩の安定な、微粉化した単斜晶系体を提供する。

【0029】

他の態様において、本発明は高い多形純度を有するアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶を得る方法を提供し、該方法はi)任意に界面活性剤の存在下、アセナピン・マレイン酸塩をエタノールに溶解し、得られたアセナピン・マレイン酸塩の溶液をリフラックスして、ii)強制またはコントロール冷却の条件下、溶液を10 - 30に冷却し、iii)任意にアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶で溶液に種付けし、および/または任

10

20

30

40

50

意に界面活性剤を添加し、iv) 任意に、強制またはコントロール冷却の条件下、混合液を工程(ii)で達した温度から -10 ~ 10 (-5 ~ 5 など、例えば 0 ~ 5) に冷却し、そして v) そのようにして得られた結晶を収集する工程を含む。本発明はまた、この方法により得られたまたは得られる単斜晶系のアセナピン・マレイン酸塩を提供する。

#### 【0030】

工程(iv)で混合液が冷却される好ましい温度範囲は、0 ~ 5 である。

#### 【0031】

工程(iii)の任意の単斜晶系結晶による種付けおよび / または任意の界面活性剤の添加は工程(ii)の冷却中に行つてもよい。従って、工程(ii)は 2 以上の段階に分け、これらの任意の物質を一定の冷却段階の最後に添加し、さらにその後、工程(ii)の冷却を行つてもよい。

10

#### 【0032】

特定の実施態様において、この態様の方法はアセナピン・マレイン酸塩をエタノールに溶解し、得られたアセナピン・マレイン酸塩の溶液をリフラックスし、強制冷却の条件下、溶液を 15 ~ 30 に冷却し、任意にアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶で溶液に種付けし、次いでそのようにして得られた結晶を収集する工程から成る。

#### 【0033】

このような実施態様に従って、溶液は、好ましくは 30 付近に、好ましくは約 15 分の時間をかけて冷却される。強制冷却の工程中の冷却速度は、好ましくは 1 分あたり約 2 ~ 4 (例、3 ~ 4) である。用語「強制冷却」とは、アセナピン・マレイン酸塩の溶液をリフラックス工程に用いた熱源の除去に続く環境条件下で起こるよりも速い速度で温度を降下させる条件に供することを意味する。例えば、溶液を包含している容器の周りに冷水の循環を伴う冷却ジャケットを用いてもよい。好ましい実施態様においては、リフラックス工程は約 15 分間行われる。

20

#### 【0034】

工程(iv)の冷却は、毎分 0.5 ~ 2 の間の速度で、例えば毎分約 1 で行つてもよい。

#### 【0035】

本発明の結晶化工程に従って得られた単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩は、先行技術の方法で得られたものより高い多形純度を有していて、1 重量 % より有意に少ない割合で斜方晶系体を含んでいる。この工程はまた、得られた結晶の粒子径が小さくなる傾向があり、好ましくは 45 μm またはそれ以下、より好ましくは 45 μm と 32 μm の間の d<sub>90</sub> 値を有している。該単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の多形的に純粋な形態はまた、高い多形安定性を、例えば微粉化に対して有している。

30

#### 【0036】

特定の実施態様において、本発明の結晶化工程は 1 以上の界面活性剤の存在下でのアセナピン・マレイン酸塩の結晶化から成る。この工程で用いられる界面活性剤はアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶の生成前または生成後(即ち、それぞれ工程(i)または工程(ii)において)に添加してもよい。好ましい実施態様において、界面活性剤はアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶の生成前に(即ち、工程(i)で)添加する。この方法によるアセナピン・マレイン酸塩の結晶化は、好ましくは: 還流温度でアセナピン・マレイン酸塩と界面活性剤の混合物をエタノールに溶解し、次いで得られた溶液をコントロール冷却の条件下、約 0 (例、-5 ~ 5 等の -10 ~ 10 、より好ましくは -5 ~ 0 または 0 ~ 5) に冷却し; 任意に溶液をアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶で種付けし; 最後にそのようにして得られた結晶を収集する工程から成る。溶液をアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶で種付けする場合、この種付けは該溶液を約 30 の温度に冷却して行うのが好ましい。

40

#### 【0037】

これらの実施態様で用いられる「コントロール冷却」とは、アセナピン・マレイン酸塩と界面活性剤の溶液を、エタノールの還流温度をコントロールされた速度で下げる条件下

50

に置くことを意味する。コントロールされた速度は、約 10 の温度に達するまで、例えば、毎分 1 ~ 5 、例えば毎分約 3 であり；次いで略 0 の温度に達するまで、例えば、毎分約 0.5 ~ 2 、例えば毎分約 1 の第 2 のコントロールされた速度である。

#### 【0038】

該方法で製造した本発明のアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶は、長期間にわたる高い多形純度と安定性、および小さな粒子径を持っている。

#### 【0039】

本発明の結晶化工程で得られたアセナピン・マレイン酸塩の単斜晶系結晶はまた、本発明の微粉化工程にかけられる。

#### 【0040】

本明細書において、用語「界面活性剤」とは、何らかの表面または界面活性を示す物質をいう。適切な界面活性剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、両性界面活性剤またはそれらの混合物から選ばれる。好ましくは、界面活性剤は非イオン性界面活性剤またはそれらの混合物である。非イオン性界面活性剤としては、これらに限定されないが、構造式  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$  (式中、 $m$  は 6 ~ 18 の範囲である) を持つ飽和および / または不飽和脂肪酸類 (ステアリン酸、ラウリン酸、カプリル酸、ミリスチン酸、カブリル酸、オレイン酸など) およびそれらの誘導体の脂肪族アルコール類 (ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、カプリルアルコール、セチルステアリルアルコール、ラウリルミリスチルアルコール、オレイルアルコールなど) 、モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリドを含むグリセリルエステル類 (モノステアリン酸グリセリン、モノラウリン酸グリセリンなど) 、脂肪族アルコール類の脂肪酸エステル類および / またはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール (PEG) 、ソルビタン、ショ糖およびコレステロールを含む他のアルコール類の脂肪酸エステル類 (PEG モノラウレート、PEG モノステアレート、ソルビタンモノラウレート (スパン 20 とも呼ばれる) 、ソルビタンモノパルミテート (スパン 40 とも呼ばれる) 、ソルビタンモノオレアート (スパン 80 とも呼ばれる) 、ソルビタンモノステアレート (スパン 60 とも呼ばれる) 、ソルビタントリステアレート (スパン 65 とも呼ばれる) 、ソルビタントリオレアート (スパン 85 とも呼ばれる) など) ; ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類 (ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノオレアート (ポリソルベート 80 またはツイーン 80 とも呼ばれる) 、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート (ポリソルベート 60 またはツイーン 60 とも呼ばれる) 、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート (ポリソルベート 40 またはツイーン 40 とも呼ばれる) 、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート (ポリソルベート 20 またはツイーン 20 とも呼ばれる) など) ; ポリオキシエチレングリセリルエステル類 (ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルモノオレアートなど) ; ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体類 (ポリオキシ 40 硬化ヒマシ油 (Cremophor RH 40 とも呼ばれる) 、ポリオキシ 35 硬化ヒマシ油 (Cremophor EL とも呼ばれる) 、ポリオキシ 60 硬化ヒマシ油 (Cremophor RH 60 とも呼ばれる) など) ; ポリオキシエチレンステロイドエステル類 ; ポリオキシプロピレングリセリルエステル類 ; ポリオキシプロピレンステロイドエステル類 ; ポリオキシエチレンエーテル類 ; ポリグルコールエーテル類 ; ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン共重合体 (ポロクサマーまたはプルロニックとも呼ばれる) が挙げられる。

#### 【0041】

本結晶化工程で使用できる好ましい界面活性剤としては、モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリドを含むグリセリルエステル類 (モノステアリン酸グリセリン、モノラウリン酸グリセリンなど) 、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体類またはそれらの混合物が挙げられる。好ましくは、界面活性剤はモノステアリン酸グリセリン、ツイーン 80 およびツイーン 60 などのツイーン物質、Cremophor RH 40 などの Cremophor 物質またはそれらの混合物である。

10

20

30

40

50

**【0042】**

好ましい実施態様においては、界面活性剤はアセナピン・マレイン酸塩の重量に対して0.1～5重量%の量で、好ましくはアセナピン・マレイン酸塩の重量に対して1重量%～4重量%の量、より好ましくは2重量%～3重量%そして最も好ましくはアセナピン・マレイン酸塩の重量に対して2.5重量%の量である。

**【0043】**

界面活性剤を用い、上記方法記載の本発明の結晶化方法の特定の実施態様に従って得られた単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩は、従来技術の方法により得られたものより高い多形純度を有しており、1重量%より有意に少ない割合で斜方晶系体を含んでいる。これらの方法では、得られた結晶の粒子径が小さくなる傾向があり、好ましくは100μmまたはそれ以下、好ましくは55μmまたはそれ以下（例、53μm以下）、より好ましくは40μmまたはそれ以下（例、37μm以下）のd90値を有している。該単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の多形的に純粹な形態はまた、高い多形安定性を、特に微粉化に対して有している。10

**【0044】**

本発明のさらなる態様は、医薬組成物の形態において、1以上の薬学的に許容される賦形剤または添加剤と組み合わせた、本発明の小さな粒子径の単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定で多形的に純粹な形態に関する。そのような医薬組成物は、錠剤、カプセル剤または坐剤などの投薬単位の形態をとってもよい。好ましい医薬組成物は錠剤である。最も好ましくは、医薬組成物は舌下錠である。20

**【0045】**

アセナピン・マレイン酸塩を含有し、双極性障害、精神障害、または統合失調症などの精神疾患の治療または予防に適した本発明の投薬量単位は、本発明の単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定で多形的に純粹な形態を約0.0005～500mg含有してもよい。好ましい投薬量単位は、本発明の単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定で多形的に純粹な形態を1～20mg含有してもよい。

**【0046】**

本発明の医薬組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、および水性の懸濁剤および溶液を含む何らかの経口投与できる剤形で経口投与される。これらの剤形は医薬製剤の技術分野で良く知られた技術に従って製造できる。経口使用の錠剤の場合、一般に使われる担体としては、乳糖、コーンスタークが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、一般的に添加される。カプセルの形態での経口投与のため、有用な希釈剤として乳糖および乾燥コーンスタークを含む。水性懸濁剤を経口投与する場合、活性成分は乳化および懸濁剤と結びついている。必要に応じ、一定の甘味剤および/または芳香剤および/または着色剤を添加してもよい。30

**【0047】**

本発明の医薬組成物はまた、直腸投与のための坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は本発明の化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、そのため直腸で溶けて活性化合物を放出する適当な非刺激性の賦形剤と混ぜ合わせることによって製造できる。そのような物質としては、これらに限定されないが、カカオバター、ミツロウおよびポリエチレングリコールが挙げられる。40

**【0048】**

本発明の医薬組成物は、本発明のアセナピン・マレイン酸塩に加え、本明細書で示した状態の治療または予防に、またはこれらの状態の併存症の治療に有効であることが知られている、1以上のさらなる活性な医薬成分を含めてよい。

**【0049】**

本発明はまた、治療における使用のため、上記で定義したアセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化した単斜晶系体または上記で定義した医薬組成物を提供する。

**【0050】**

また、双極性障害、精神障害、または統合失調症などの精神疾患の治療または予防にお50

ける使用のため、上記で定義したアセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化した単斜晶系体または上記で定義した医薬組成物も提供する。

#### 【0051】

また、本発明は、双極性障害、精神障害、または統合失調症などの精神疾患の治療または予防の方法を提供し、該方法は、そのような治療や予防を必要とする対象に、上記で定義したアセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化した単斜晶系体または上記で定義した医薬組成物を投与することから成る。

#### 【0052】

他の態様において、本発明は、双極性障害、精神障害、または統合失調症などの精神疾患の治療または予防用の医薬の製造のため、本発明のアセナピン・マレイン酸塩の安定な微粉化した単斜晶系体の使用を提供する。10

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0053】

本発明は下記により、図を参照しながら、さらに詳述するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

#### 【実施例】

#### 【0054】

##### 一般的方法

粉末X線回折（PXRD）パターンは、透過ジオメトリーにおいてCuK $\alpha$ 放射線を用い、D8 Advance Series 2Theta/Theta粉末回析システムで得た。システムはV?NTEC-1 単一光子計測PSD、ゲルマニウムモノクロメーター、90試料の自動交換試料ステージ、一定の発散スリットおよびラジアルソーラ（radial soller）を備えている。使用プログラム：DIFFRAC plus20

XRD Commander V.2.5.1でデータ収集そしてEVA V.12.0で評価。試料を調製して、ポリアセテートの2枚のホイルを用いて標準サンプルホルダーに置いた。2°で8°～20°の範囲で5時間のスキャンを行った。

#### 【0055】

レーザー回折分光法（LDS）は粒子径分布（PSD）の測定に用いた。試料はアセナピン・マレイン酸塩100mgを0.2%のSpan-20を含有するヘプタン5mlと混合して調製した。試料の超音波処理を5分間行い、PSDを粒子径分析器Malvern Mastersizer r 2000を用いて分析した。30

#### 【実施例1】

#### 【0056】

##### アセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体の再結晶

4.6.3gのアセナピン・マレイン酸塩（115mmol）を139mlの無水エタノールと15分間、リフラックスした。サンプルは15分間で30℃に冷却し、アセナピン・マレイン酸塩単斜晶系多形体で種付けして15-20℃で2時間、さらに0-5℃でもう2時間攪拌した。懸濁液をろ過し、25mlの冷エタノールで洗浄して、45℃で12時間乾燥した。41.6gのアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系多形体が白色固体として得られた。得られた白色固体のPXRDは純粋な単斜晶系多形体に相当し、または1重量%より有意に少ない割合の斜方晶系体を含んでいた（図1）。この方法で得られたサンプルの粒子径分布（PSD）は下記実施例2-5で記載した通りである。40

$^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz): 3.16 (s, 3H),

3.77-3.84 (m, 2H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.03 -4.11 (o, 2H), 6.25 (s, 2H)

7.18-7.33 (m, 7H)

#### 【実施例2】

#### 【0057】

（比較例）5.7μmのd90で特徴づけられるPSDを有するアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体の調製

実施例1の記載に従って得られた32μmのd90（42μmのd95）で特徴づけら50

れる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩の純粋な单斜晶系体は、Micro-Macinazione Minimicro MC50ステンレススチールジェットミル中でキャリアガスとしてオイルフリーの空気と 6 バールの微粉化圧を用いて室温（20 - 25）で微粉化した。微粉化された单斜晶系アセナピン・マレイン酸塩は、P X R D で測定すると、5.7 μm の d 90 および 6.6 μm の d 95 の粒子径を持ち、約 5 重量 % の斜方晶系体を含んでいた。

**【0058】**

結晶アセナピン・マレイン酸塩の微粉化プロセスは、微粉化器中に生成物の一部を保持して行う。従って、サンプルの量と収率は、微粉化器のタイプに依存し、それ故重要な考慮すべき事項ではない。

**【実施例3】**

10

**【0059】**

（比較例）7.7 μm の d 90 で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩单斜晶系体の調製

実施例 1 の記載に従って得られた 3.2 μm の d 90 (4.2 μm の d 95) で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩の純粋な单斜晶系体は、Micro-Macinazione Minimicro MC50ステンレススチールジェットミル中でキャリアガスとしてのオイルフリーの空気と 3 バールの微粉化圧を用いて室温（20 - 25）で微粉化した。微粉化された生成物（7.7 μm の d 90、9.1 μm の d 95）は、P X R D で測定すると、单斜晶系多形体に相当し、約 3 重量 % の斜方晶系体を含んでいた。

**【実施例4】**

20

**【0060】**

9.6 μm の d 90 で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩单斜晶系体の調製

実施例 1 の記載に従って得られた 4.5 μm の d 90 (6.2 μm の d 95) で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩の純粋な单斜晶系体は、Micro-Macinazione Minimicro MC50ステンレススチールジェットミル中でキャリアガスとしてのオイルフリーの空気と 3 バールの微粉化圧を用い、6.2 と 8.5 の間の温度で微粉化した。得られた微粉化された生成物は、P X R D で測定すると、9.6 μm の d 90 と 11.6 μm の d 95 を有し、高い多形純度（> 99 重量 % の单斜晶系体）を示して、1 重量 % 以下の斜方晶系体を含んでいた。

30

**【実施例5】**

**【0061】**

7.3 μm の d 90 で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩单斜晶系体の調製

実施例 1 の記載に従って得られた 4.5 μm の d 90 (6.2 μm の d 95) で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩の純粋な单斜晶系体は、Micro-Macinazione Minimicro MC50ステンレススチールジェットミル中でキャリアガスとしてのオイルフリーの空気と 3 バールの微粉化圧を用い、-30 と -40 の間の温度で微粉化した。微粉化された生成物（7.3 μm の d 90、8.8 μm の d 95）は、P X R D で測定すると、高い多形純度（> 99 重量 % の单斜晶系体）を示して、1 重量 % 以下の斜方晶系体を含んでいた。

40

**【実施例6】**

**【0062】**

9.5 μm の d 90 で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩单斜晶系体の調製

実施例 1 の記載に従って得られた 4.5 μm の d 90 (6.2 μm の d 95) で特徴づけられる P S D を有するアセナピン・マレイン酸塩の純粋な单斜晶系体は、Micro-Macinazione Minimicro MC50ステンレススチールジェットミル中でキャリアガスとしてのオイルフリーの空気と 3 バールの微粉化圧を用い、6.2 と 8.5 の間の温度で微粉化した。得られた微粉化された生成物は、P X R D で測定すると、9.5 μm の d 90 と 11.6 μ

50

mのd95を有し、高い多形純度(>99重量%の単斜晶系体)を示して、1重量%以下の斜方晶系体を含んでいた。

#### 【実施例7】

##### 【0063】

Cremophor RH40の存在下での結晶化によるアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体の調製

7.2gのアセナピン・マレイン酸塩(17.9mmol)および2.5%(w/w)のCremophor RH40を36mLの無水エタノールに溶媒の還流温度で溶解した。得られた溶液はこの温度で15分間攪拌(オーバーヘッドのU型攪拌機を用いて150rpm)し、次いで3/分の冷却速度で10に冷却した。冷却行程中、30の温度に達した時、溶液はアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体(0.5%(w/w))で種付けした。10

に冷却した後、溶液は1/分の冷却速度で0にさらに冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られた懸濁液は、ろ過し、冷無水エタノール(5mL)で洗浄し、真空(2mbar)下に45で4時間乾燥し、単斜晶系体に相当するPXRDパターンを持つ固体物6.12g(収率:85%)を得た。PSDは46μmのd90および56μmのd95を特徴としている。6

#### 【実施例8】

##### 【0064】

ツイーン80の存在下での結晶化によるアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体の調製

14.4gのアセナピン・マレイン酸塩(35.8mmol)および2.5%(w/w)のツイーン80を36mLの無水エタノールに溶媒の還流温度で溶解した。得られた溶液はこの温度で15分間攪拌(オーバーヘッドのU型攪拌機を用いて150rpm)し、次いで3/分の冷却速度で10に冷却した。冷却行程中、30の温度に達した時、溶液はアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体(0.5%(w/w))で種付けした。20

に冷却した後、溶液は1/分の冷却速度で0にさらに冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られた懸濁液は、ろ過し、冷無水エタノール(5mL)で洗浄し、真空(2mbar)下に45で4時間乾燥し、単斜晶系体に相当するPXRDパターンを持つ固体物12.96g(収率:90%)を得た。PSDは37μmのd90および49μmのd95を特徴としている。1

#### 【実施例9】

##### 【0065】

モノステアリン酸グリセリンの存在下での結晶化によるアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体の調製

7.2gのアセナピン・マレイン酸塩(17.9mmol)および2.5%(w/w)のモノステアリン酸グリセリンを36mLの無水エタノールに溶媒の還流温度で溶解した。得られた溶液はこの温度で15分間攪拌(オーバーヘッドのU型攪拌機を用いて150rpm)し、次いで3/分の冷却速度で10に冷却した。冷却行程中、30の温度に達した時、溶液はアセナピン・マレイン酸塩単斜晶系体(0.5%(w/w))で種付けした。10に冷却した後、溶液は1/分の冷却速度で0にさらに冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られた懸濁液は、ろ過し、冷無水エタノール(5mL)で洗浄し、真空(2mbar)下に45で4時間乾燥し、単斜晶系体に相当するPXRDパターンを持つ固体物6.26g(収率:87%)を得た。PSDは53μmのd90を特徴としている。40

#### 【0066】

微粉化サンプルの安定性試験

上記で得られたアセナピン・マレイン酸塩の新規で安定な単斜晶系体の安定性試験を1,2および3か月後に行った。サンプルは2つの異なるタイプのコンテナ、透明と不透明の真空コンテナに入れた。安定性試験は2つの異なる貯蔵条件、25と60%相対湿度(RH)、および40と75%RHで行った。結果を表1に示す。同じ結果が透明と不透明の真空コンテナを用いて得られた。本発明物質のアセナピン・マレイン酸塩は、6か月および12か月後も多形的に安定であり、95重量%以上の単斜晶系体であることが明50

らかになった。

【0067】

本発明の結果からわかるように、本発明の方法を用いて単斜晶系アセナピン・マレイン酸塩の安定型が得られる。逆に、微粉化が本発明の方法で必要な温度より高い温度で行われると、得られたアセナピン・マレイン酸塩は安定ではなく、単斜晶系体の斜方晶系体への転移が有意な程度に起こる。

【0068】

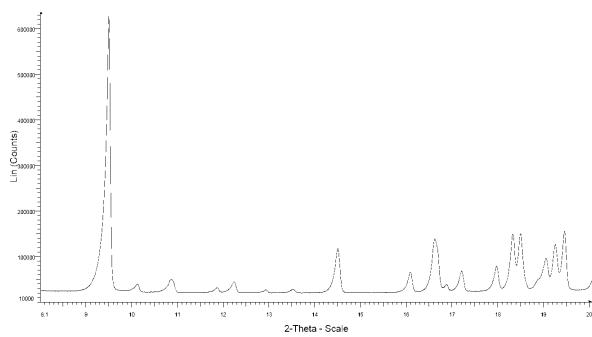
【表1】

実施例	微粉化前の 粒子径 d90 (μm)	圧 (bar)	微粉化温度 (°C)	微粉化後 の 粒子径 d90 (μm)	安定性試験の条件			
					25°C- 60% RH		40°C- 75% RH	
					斜方晶系体の% 1ヶ月後	斜方晶系体の% 2ヶ月後	斜方晶系体の% 6ヶ月後	斜方晶系体の% 1ヶ月後
2	32	6	20-25	5.7	5%	—	—	9%
3	32	3	20-25	7.7	3%	—	—	5%
4	45	3	6.2-8.5	9.6	<1%	検出できず	検出できず	—
5	45	3	-30/-40	7.3	<1%	検出できず	検出できず	—
2.1	32	6	20-25	5.7	<1%	—	—	—
3.1	32	3	20-25	7.7	<1%	—	—	—

実施例 2.1 は実施例 2 と同じ挿入物質および条件を用いた。長期間の多形安定性の矢如が見られる。  
実施例 3.1 は実施例 3 と同じ挿入物質および条件を用いた。長期間の多形安定性の矢如が見られる。

表1 微粉化サンプルの安定性試験

【図1】



---

フロントページの続き

(72)発明者 テララダス、ヨセブ

スペイン国 バルセロナ、カステルビスバル、シー／アルфин I、アレア インダストリアル  
デ ジョブレガット

審査官 伊藤 佑一

(56)参考文献 国際公開第2006/106135 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )