

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5738509号
(P5738509)

(45) 発行日 平成27年6月24日 (2015. 6. 24)

(24) 登録日 平成27年5月1日 (2015. 5. 1)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/13	(2006. 01)	A 6 1 K 31/13
A 6 1 K 9/20	(2006. 01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 P 25/14	(2006. 01)	A 6 1 P 25/14

請求項の数 37 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2007-557120 (P2007-557120)	(73) 特許権者	501079705
(86) (22) 出願日	平成18年2月22日 (2006. 2. 22)		テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド
(65) 公表番号	特表2008-531572 (P2008-531572A)		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティクバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0, バーゼル ストリート 5
(43) 公表日	平成20年8月14日 (2008. 8. 14)	(74) 代理人	100108855
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/006252		弁理士 蔵田 昌俊
(87) 国際公開番号	W02006/091657	(74) 代理人	100109830
(87) 国際公開日	平成18年8月31日 (2006. 8. 31)		弁理士 福原 淑弘
審査請求日	平成21年2月18日 (2009. 2. 18)	(74) 代理人	100088683
審査番号	不服2013-2685 (P2013-2685/J1)		弁理士 中村 誠
審査請求日	平成25年2月12日 (2013. 2. 12)	(74) 代理人	100103034
(31) 優先権主張番号	60/655, 622		弁理士 野河 信久
(32) 優先日	平成17年2月23日 (2005. 2. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/720, 908		
(32) 優先日	平成17年9月27日 (2005. 9. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内容物均一性が改善されたラサギリン製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の混合物であって、体積で表して全量の90%超のR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩のメシレート塩の粒子が、250ミクロン未満であって6ミクロンより大きいサイズを有する混合物。

【請求項 2】

粒子のサイズがレーザー回折により測定される請求項 1 に記載の混合物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の混合物であって、体積で表して全量の90%超のR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート塩の粒子が、220ミクロン未満のサイズを有する混合物。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の混合物であって、体積で表して全量の90%超のR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート塩の粒子が、200ミクロン未満のサイズを有する混合物。

【請求項 5】

経口剤形である、請求項 1 から請求項 4 の何れか1項に記載の粒子および担体の、ある量の(an amount of)混合物を含む固体組成物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の固体組成物であって、粒子および医薬的に許容可能な担体の、治療的に有効量の混合物を含む固体組成物。

【請求項 7】

請求項 5 または請求項 6 に記載の固体組成物であって、前記粒子および担体の混合物が顆粒を構成する固体組成物。

【請求項 8】

固体剤形である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記経口剤形が錠剤である、請求項 5 または請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 8 または請求項 9 に記載の組成物であって、前記固体剤形における R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の内容物の内容物均一性の相対標準偏差 (RSD) が、4%未満である組成物。

10

【請求項 11】

請求項 10 に記載の組成物であって、前記 R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の内容物の内容物均一性の相対標準偏差 (RSD) が 3%未満である組成物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の組成物であって、前記 R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の内容物の内容物均一性の相対標準偏差 (RSD) が 2%未満である組成物。

【請求項 13】

請求項 8 から請求項 12 の何れか 1 項に記載の組成物であって、内容物均一性が、95%から 105%の間である組成物。

【請求項 14】

パーキンソン病を患う患者を治療するための、請求項 5 から請求項 13 の何れか 1 項に記載の固体組成物。

20

【請求項 15】

体積で表して全量の 90% 超の R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子が、250ミクロン未満であって 6ミクロンより大きい粒子サイズを有するように、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子サイズを縮小することを含む、請求項 5 から 14 の何れか 1 項に記載の固体組成物の製造方法。

【請求項 16】

粒子のサイズがレーザー回折により測定される請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の方法であって、体積で表して全量の 90% 超の R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子が、200ミクロン未満の粒子サイズを有する方法。

30

【請求項 18】

請求項 16 または請求項 17 に記載の方法であって、縮小する工程が、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子の粉碎を含む方法。

【請求項 19】

請求項 16 から請求項 18 の何れか 1 項に記載の方法であって、さらに、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの粒子と担体とを混合し顆粒を形成することを含む方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、前記顆粒の混合物均一性が 90% から 110% の間であり、および混合物均一性の相対標準偏差 (RSD) が 2% 未満である方法。

40

【請求項 21】

請求項 20 に記載の方法であって、前記混合物均一性が 95% から 105% の間であり、および前記混合物均一性の相対標準偏差 (RSD) が 2% 未満である方法。

【請求項 22】

請求項 19 から請求項 21 の何れか 1 項に記載の方法であって、さらに、250ミクロン未満の粒子サイズを有する R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子を含む顆粒を、固体剤形に圧縮することを含む方法。

【請求項 23】

50

前記固体剤形が錠剤である請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

以下を含む、固体組成物を製造する方法：

a) R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子の1バッチを粉砕に供すること、ここにおいて、体積で表して全量の90%超のR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子が、250ミクロン未満であって6ミクロンより大きい粒子サイズを有する；

b) 工程a)の生成物と担体を混合し顆粒を形成すること；

c) 顆粒の混合物均一性を決定すること；および

d) 顆粒の混合物均一性が予め決めた基準を満たす場合にのみ、顆粒から組成物を形成して、組成物を製造すること、ここにおいて、前記予め決めた基準は、90%から110%の間の混合物均一性および2%の未満の相対標準偏差である。

10

【請求項 2 5】

粒子のサイズがレーザー回折により測定される請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

請求項 2 4 に記載の方法であって、前記予め決めた基準が、95%から105%の間の混合物均一性および2%の未満の相対標準偏差である方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 4 から請求項 2 6 のいずれか1項に記載の方法であって、形成工程 d) が固体剤形の製造を含む方法。

20

【請求項 2 8】

請求項 2 7 に記載の方法であって、前記形成工程 d) が経口剤形の製造を含む方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 8 に記載の方法であって、前記経口剤形が錠剤である方法。

【請求項 3 0】

請求項 2 7 から請求項 2 9 の何れか1項に記載の方法であって、さらに、固体剤形の内容物均一性の決定を含む方法。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の方法であって、さらに、内容物均一性が予め決めた基準を満たす場合にのみ、許容可能な組成物として固体剤形を定量する工程を含み、ここにおいて、前記予め決めた基準は、95%から105%の間の内容物均一性および4%未満の内容物均一性の相対標準偏差である方法。

30

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の方法であって、前記予め決めた基準が、3%未満の内容物均一性の相対標準偏差である方法。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 に記載の方法であって、前記予め決めた基準が、2%未満の内容物均一性の相対標準偏差である方法。

【請求項 3 4】

請求項 2 5 から請求項 3 3 の何れか1項に記載の方法であって、さらに、工程 d) の前記予め決めた基準を満たさない何れかのバッチのR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子のサイズを縮小する工程を含む方法。

40

【請求項 3 5】

請求項 2 5 から請求項 3 3 の何れか1項に記載の方法であって、工程b)が、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子のサイズの縮小を含む方法。

【請求項 3 6】

請求項 3 4 または請求項 3 5 の何れか1項に記載の方法であって、縮小する工程が、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩の粒子を製粉する方法。

【請求項 3 7】

請求項 1 5 から請求項 3 6 の何れか1項に記載の方法によって製造される、治療的な有

50

効量のR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシレート塩を含む、固体医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えばパーキンソン病の治療に使用される、モノアミン酸化酵素のB体の選択的非可逆的阻害剤である鏡像異性体R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン（以降、R(+) PAIまたはラサギリン(rasagiline)と呼ぶ）の製剤に関する。モノアミン酸化酵素は、本願において、MAOと呼び、そのB体のことをMAO-Bと呼ぶ。

【背景技術】

【0002】

本出願を通して、様々な刊行物、公開された特許出願および公開された特許が引用される。これらの刊行物の開示は、本発明が属する従来技術をより十分に記載するために、全体として本出願に援用される。

【0003】

米国特許第5,532,415号は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン、その製法、およびその様々な医薬的に許容可能な塩を開示している。米国特許第6,126,968号は、R(+) PAIを含む医薬組成物を開示している。R(+) PAIおよびその塩は、MAO-Bの選択的阻害剤であることが示されており、パーキンソン病および様々なその他の症状の治療に有用である。

【0004】

以前にはR(+) PAIの問題として認識されていなかったことであるが、原体(drug substance)は粒子で構成されてよく、例えばサイズおよび形状が原因となるために、この粒子が錠剤混合物中で原体の均一な分布の障害となっている。そのような原体が、さらに加工されることなく、錠剤製造に使用された場合、そのように製造された錠剤は、内容物均一性(content uniformity)を欠き、許容可能な薬剤内容物を有さないだろう（例えば、米国特許第5,622,720）。乏しい内容物均一性は、生物学的利用能の著しい低下を引き起こすことが示されている。乏しい内容物均一性はまた、原体の量が高すぎる場合、毒性を生じ得る。

【0005】

生物学的利用能および安全性への意識の増大のため、米国薬局方(USP)といった公定書当局(compendial authorities)が、多段階の内容物均一性試験を実施した。その試験は、1) 10の錠剤を試験し、活性成分の相対標準偏差(relative standard deviation)(RSD)が、6.0%以下であり、85-115%の外部に値が存在しないことを確認する；2) さらに20の錠剤を試験し、全30の錠剤のRSDが7.8%以下であり、1以下の値が85-115%の外側に存在し、および規定の内容物の75-125%の外部に値が存在しないことを確認することを含む。

【発明の概要】

【0006】

発明によると、驚くことに、特定の粒子サイズ分布が、R(+) PAIの固体医薬組成物の内容物均一性に有利な効果を持つことが発見された。薬剤生成物の内容物均一性を増大させるために、製粉(milling)、ならびにその他の方法を、R(+) PAIの粒子サイズ分布(particle size distribution)（以降「PSD」と呼ぶ）を変化させるために使用することが可能である。

【0007】

本発明の目的は、粒子サイズを下げるためにR(+)粒子を製粉することを含む、R(+) PAIを含む薬剤生成物の内容物均一性を提供することである。

【0008】

本発明は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の混合物であって、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の全量のうち体積で表して90%超が、250ミクロン未満のサイズを有する混合物を提供する。

【0009】

本発明はまた、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子

10

20

30

40

50

サイズを250ミクロン未満の粒子サイズまで下げることを含む、組成物の製造の方法を提供する。

【発明の詳細な説明】

【0010】

本発明は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の混合物であって、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、250ミクロン未満のサイズを有する混合物を提供する。

【0011】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、240ミクロン未満のサイズを有する。

10

【0012】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、230ミクロン未満のサイズを有する。

【0013】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、220ミクロン未満のサイズを有する。

【0014】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、210ミクロン未満のサイズを有する。

【0015】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の90%超が、200ミクロン未満のサイズを有する。

20

【0016】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の粒子の体積で表して全量の少なくとも90%が、6ミクロンより大きなサイズを有する。

【0017】

更なる実施態様において、医薬的に許容可能な塩は、酒石酸塩、エシレート塩、メシレート塩、または硫酸塩である。

【0018】

更なる実施態様において、医薬的に許容可能な塩は、メシレート塩である。

30

【0019】

本発明はまた、ある量の(an amount of) R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩粒子および担体を含む固体組成物を提供する。

【0020】

更なる実施態様において、固体組成物は、治療的に有効な量の粒子および医薬的に許容可能な担体の混合物を含む。

【0021】

更なる実施態様において、粒子および担体の混合物は、顆粒を構成する。

【0022】

更なる実施態様において、組成物は、固体剤形である。

40

【0023】

更なる実施態様において、組成物は、経口剤形である。

【0024】

更なる実施態様において、経口剤形は錠剤である。

【0025】

更なる実施態様において、固体剤形におけるR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の内容物の相対標準偏差(RSD)は4%未満である。

【0026】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の内容物の相対標準偏差(RSD)は3%未満である。

50

【0027】

更なる実施態様において、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン塩の内容物の相対標準偏差(RSD)は2%未満である。

【0028】

更なる実施態様において、内容物均一性は、95%から105%の間である。

【0029】

本発明はまた、上述した組成物の何れかを患者に投与することを含む、パーキンソン病に悩む患者を治療する方法を提供する。

【0030】

本発明はまた、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子サイズを250ミクロン未満の粒子サイズまで下げることを含む、組成物の製造の方法を提供する。

10

【0031】

更なる実施態様において、粒子サイズは200ミクロン未満である。

【0032】

更なる実施態様において、縮小させる工程(reducing step)は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の粉碎(comminution)を含む。

【0033】

更なる実施態様において、方法はさらに、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの粒子を担体と混ぜ、顆粒を形成することを含む。

20

【0034】

更なる実施態様において、顆粒の混合物均一性は90%から110%であり、混合物均一性の相対標準偏差(RSD)は2%未満である。

【0035】

更なる実施態様において、混合物均一性は95%から105%であり、混合物均一性の相対標準偏差は2%未満である。

【0036】

更なる実施態様において、方法はさらに、250ミクロン未満の粒子サイズを有するR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子を含む顆粒を固体剤形に圧縮することを含む。

30

【0037】

更なる実施態様において、固体剤形は錠剤である。

【0038】

更なる実施態様において、固体剤形の製造のための方法は以下を含む：

a) R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の1バッチを粉碎に供する；

b) 工程a)の生成物と担体を混合し顆粒を形成する；

c) 顆粒の混合物均一性(blend uniformity)を決定する；および

d) 組成物を製造するため、顆粒の混合物均一性が予め決めた基準を満たす場合にのみ、顆粒を、顆粒由来の組成物へとする。

40

【0039】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、90%から110%の混合物均一性であり、2%未満の相対標準偏差である。

【0040】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、95%から105%の混合物均一性であり、2%未満の相対標準偏差である。

【0041】

更なる実施態様において、形成工程c)は、固体剤形の作製を含む。

【0042】

更なる実施態様において、形成工程c)は、経口剤形の作製を含む。

50

【0043】

更なる実施態様において、経口剤形は錠剤である。

【0044】

更なる実施態様において、方法はさらに、固体剤形の内容物均一性の決定を含む。

【0045】

更なる実施態様において、方法はさらに、内容物均一性が予め決めた基準を満たす場合にのみ、許容可能な組成物として固体剤形を定量する工程を含む。

【0046】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、95%から105%の内容物均一性である。

【0047】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、4%未満の内容物均一性の相対標準偏差である。

【0048】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、3%未満の内容物均一性の相対標準偏差である。

【0049】

更なる実施態様において、予め決めた基準は、2%未満の内容物均一性の相対標準偏差である。

【0050】

更なる実施態様において、方法はさらに、工程c)の後に、予め決めた基準を満たさない何れかのバッチのR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子のサイズを縮小させる工程を含む。

【0051】

更なる実施態様において、工程b)は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子のサイズを縮小させることを含む。

【0052】

更なる実施態様において、縮小させる工程は、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩の粒子の製粉を含む。

【0053】

本発明はまた、上述の何れかの方法によって製造されたR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの医薬的に許容可能な塩を治療的な有効量で含む固体医薬組成物を提供する。

【0054】

本発明はまた、患者のパーキンソン病を治療するための有効量で本発明の医薬組成物を患者に投与することを含む、パーキンソン病に悩む患者を治療する方法を提供する。

【0055】

本願の医薬組成物は、パーキンソン病を治療するために単独で使用してよく、または代わりに、それらは、通常のL-DOPA治療の補助として使用してよい。

【0056】

本願の医薬組成物とその他の薬剤、例えば、ドーパミンアゴニスト、プロモクリプチン、ベルゴリド、リスリド、ならびにカテコールアミン酸化酵素メチル基転移酵素阻害剤とを併用する、パーキンソン病の治療の方法はまた、本発明の範囲内である。

【0057】

そのような組成物は、医薬的に許容可能な担体および/または賦形剤と共に、R(+) PAIまたはその医薬的に許容可能な酸付加塩の化合物を含んでよい。本発明の実施において、医薬的に許容可能な塩は、メシレート塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、臭化水素酸塩、エシレート塩、p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩および硫酸塩を含むが、これらに限定されない。R(+) PAI塩の粒子は、本願において、「R(+) PAI粒子」または活性成分または原体と呼ぶ。

【0058】

組成物は、経口的に、非経口的に、直腸に、または経皮的に投与するための薬物として

10

20

30

40

50

製造してよい。経口投与に適した形態は、錠剤、圧縮またはコーティングピル、ドラジェ (dragee)、サッシェ (sachets)、ハードまたはソフトゼラチンカプセル、舌下錠、シロップおよび懸濁剤を含む；非経口投与のために本発明は、水性もしくは非水性溶液または乳濁液を含むアンプルまたはバイアルを提供する；直腸投与のために親水性または疎水性媒体 (vehicle) を伴う座薬が提供される；および、軟膏としての局所的塗布および経皮的送達のために、当該分野にて知られる、適した送達システムが提供される。

【 0 0 5 9 】

本発明の経口剤形の処方中使用してよい医薬的に許容可能な担体および賦形剤の特定の例は、例えば、2000年10月3日に発行された、Peskinらによる米国特許第6,126,968号に記載される。本発明に有用な剤形の作製のための技術および組成物は、以下の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceutical, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

【 0 0 6 0 】

錠剤は、適した結合剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、調味剤 (flavoring agent)、流動誘導剤 (flow-inducing agents)、および融解剤 (melting agent) を含む。例えば、錠剤またはカプセルの投与と単位形態における経口投与のために、活性薬剤成分は、経口で、非毒性で、医薬的に許容可能で、不活性の担体、例えばラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム (dicalcium phosphate)、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、微結晶性セルロース等と併用することが可能である。適した結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然の糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、コーンスターチ、天然および合成ゴム、例えばアラビアゴム、トラガカントゴム、またはアルギン酸ナトリウム、ポビドン (povidone)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等を含む。これらの剤形にて使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム (sodium stearyl fumarate)、タルク等を含む。崩壊剤は、限定を意味することなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム、クロスカルメロースナトリウム (croscarmellose sodium)、デンプングリコール酸ナトリウム (sodium starch glycolate) 等を含む。

【 0 0 6 1 】

R(+) PAI は、経口固体剤形、特に錠剤形態として処方されるよう意図される。錠剤形態は、最も一般には、顆粒状粉末形態で、測定量の薬剤生成物をダイキャビティ (die cavity) 内の2つのパンチで圧縮することを含む。錠剤は、パンチおよびダイキャビティのサイズおよび形状と考えられる (Rudnic et al. Chpt. 45, Remington's Pharmaceutical Science, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (2000))。

【 0 0 6 2 】

R(+) PAI の処方工程の際に生じた主要な問題は、薬剤生成物の内容物均一性を維持する困難さであった。R(+) PAI の単位投与量は、錠剤の全体重量と比較して、非常に低い；典

10

20

30

40

50

型的な製剤は、例えば、200 mgを越える全体重量を持つ錠剤において、1 mgのR(+) PAIを含む。それゆえ、流動性または分離の問題によるR(+) PAIの量における小さな変動によって、1 mgからの誤差が大きなパーセンテージで生じうる。

【0063】

そのような問題の別の原因は、塩の結晶化に起因するR(+) PAI粒子の大きく不規則な形状である。原体は通常重量で測定されるが、体積もまた、錠剤製造工程において重要な役割を果たす。それゆえ、大きく不規則な形状の粒子は、容易に内容物均一性を縮小させることができる。粒子サイズは、それゆえ、錠剤の内容物均一性を確保するために、小さくされ、より均一にされる。

【0064】

粒子サイズの縮小は、粉碎、または粒子のサイズを縮小させる機械的工程によって達成される。それには、切断(cutting)、剥離(chipping)、破碎(crushing)、研磨(grinding)、製粉、超微粉碎(micronizing)、およびすりつぶし(trituration)を含む。通常、粉碎により粒子サイズを縮小させることの最も共通した動機付けは、溶解性を増大させることである。小さな粒子の溶解速度は、通常、大きな粒子よりも速い。というのは、より大きな原体の表面積が、液体培地に接触するためである。この効果は、わずかな溶解性の薬剤(sparingly soluble drugs)の超微粉碎後に観察される優位な溶解速度に強調される。(Abdou et al. Chpt. 35, Remington's, 下方参照)。それゆえ、低い溶解速度の薬剤を処方する場合、溶解性を増大させ、それによって急速な消化管または経口吸収を促進するために、粒子サイズを縮小させることが好ましい。

【0065】

R(+) PAIメシレートは、しかしながら、水に容易に溶解する(25 において、約617 mg/ml)。そのような速い溶解の挙動は、消化管吸収および生物学的利用能に関する問題を最小化する。それゆえ、溶解性の増大は、R(+) PAIを粉碎することの動機付けとなる要因ではない。

【0066】

原体が既に高い溶解度を有している場合、粒子サイズの縮小は得策ではなく、有害である場合もある。粉碎による表面積の増大は、活性成分の崩壊速度を増大させることができる。米国特許第6,126,968号に開示されるように、R(+) PAIは崩壊しやすい。原体はまた、粉碎の間、望まれない多形変換(polymorphic transformation)を起こす可能性がある。結果として、破碎は、原体の効果および安全性に影響を与え得る。

【0067】

破碎の不利な点は、併発症を伴わない低級尿路感染症の治療に使用される抗菌剤である、ニトロフラントインという薬剤にて例証される。その吸収速度は、結晶サイズに依存する。ニトロフラントインの巨大結晶性形態は、より遅い溶解速度および吸収速度を有し、より低い血漿濃度を生じさせ、および微結晶性形態(Martindale)よりも、尿中のピーク濃度を達成するのに長い時間を要する。しかしながら、18年の研究によって、微結晶性形態は、悪心および消化管の問題といった否定的な副作用(「有害事象」)を起こすことがわかった。そのような否定的な副作用は、巨大結晶性形態の製剤を摂取した患者では表れなかった(Brumfitt, W. and J.M.T. Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy 42 :363-371 (1998))。

【0068】

容易に溶解するR(+) PAIの溶解性を増大させるために破碎は不要であるという事実にもかかわらず、予想外にも、破碎による粒子サイズの縮小が錠剤の内容物均一性を改善するということが発見された。

【0069】

破碎の方法は、最初の粒子サイズおよび好ましい粒子サイズ、ならびに融点、脆性、硬度、および含水量といった材料の特性に基づいて決定される(O'Conner et al. Chpt. 37, Remington's, 下方参照)。製剤の内容物均一性を提供するために、製粉が、R(+) PAIのPSDを変化させるのに適していることが明らかとなった。

10

20

30

40

50

【0070】

PSDを決定するために、多くの分析ツールが利用できる。初期の開発の段階において、PSDの分析は、顕微鏡分析およびふるいによる分析(sieve analysis)を通して行った。レーザー回折が、PSDの測定のための最終的な分析方法として選択された。粒子の大きさが主な問題であるので、PSDの重要な特性は、 $d(0.9)$ (粒子の90%未満(体積で)が見出される、ミクロンで表されるサイズ)および $d(0.1)$ (粒子の10%未満(体積で)が見出される、ミクロンで表されるサイズ)である。

【0071】

本願で使用される「混合物均一性(Blend uniformity)」は、錠剤の処方前におけるR(+)
PAI粒子を含む顆粒の均一性を意味し、1試料または1を越える試料の平均のどちらかを
意味しうる。

10

【0072】

本願で使用される「内容物均一性(Content uniformity)」は、処方後における、例えば
錠剤といった投与形態中のR(+)
PAI内容物均一性を意味する。

【0073】

本願で使用される「粒子」は、R(+)
PAI化合物の凝集した物理的単位、即ち、R(+)
PAIのひとかけらまたは一粒を意味する。例えば、図1および図2は、様々なR(+)
PAI粒子の顕微鏡写真を示している。

【0074】

本願で使用される「相対的標準偏差」または「RSD」は、混合物均一性または内容物均
一性のそれぞれの測定がどれだけ正確か、即ち、独立したそれぞれの1つが群からどれだ
け外れているかの尺度である。

20

【実施例】

【0075】

実施例1

製粉前のR(+)
PAIメシレートサンプルは、様々なサイズの、大きく、不規則な、平板状
の粒子を含んでいる(図1参照)。4つの異なるバッチのPSDを、製粉の前後で測定した。
PSDは、マスターサイザーSモデル(Mastersizer S model)を用いたマルバーンレーザー回
折(Malvern Laser Diffraction)によって測定した。レーザー回折は、光の回折の角度は
粒子のサイズに反比例するという事実に基づいている。粒子の特性が測定され、球体(1
つの特有の数字によって記載することが可能な、唯一の形状である球体)の測定値として
理解される。加えて、レーザー回折は、体積の項(volume terms)に基づいて粒子サイズ分
布を算出し、従って粒子サイズの測定から粒子数は除外される。マスターサイザーSモデル
は、単一の技術および単一の範囲の設定を用いて粒子を測定する。

30

【0076】

表中の値は2つの測定値の平均を表している。それぞれの測定値は、スピードコントロ
ールを14時間の位置とし、3分の再循環(recirculation)の後に測定した。希釈培地は、ジ
オクチルスルホサクシネートナトリウム塩をn-ヘキサンに溶解した1%の溶液とした。測
定に使用した原体の濃度は、体積で0.05%および0.35%であった。結果は、顕微鏡観察で確
認した。光学顕微鏡のために、希釈したまたは希釈していない、乳濁液または懸濁液を、
スライドまたは罫線の引かれたセル(ruled cell)に固定した。顕微鏡の接眼レンズを、マ
イクロメーターに適合させ、それにより粒子のサイズを測定した。実験の結果は、表1に
示される。

40

【0077】

$d(0.1)$ は、集団の分布の10%未満(体積で)が見出される、ミクロンで表される粒子サイ
ズであり、 $d(0.9)$ は、集団の分布の90%未満(体積で)が見出される、ミクロンで表される
粒子サイズである。

【表 1】

表 1

製粉前/製粉後のバッチ番号	D197/197	D297/297	D222/223	D211/212
製粉前の d(0.1)	21	20	18	104
製粉前の d(0.9)	443	386	573	598
製粉後の d(0.1)	14	11	10	16
製粉後の d(0.9)	168	160	156	189

10

【 0 0 7 8 】

結果：

実施例1より、原体の製粉はPSDを変化させ、それゆえより小さな粒子が得られることが明らかである。

【 0 0 7 9 】

実施例 2

製剤は、実施例 1 で使用された方法によって決定される調節されたPSDを有する幾つかのバッチのR(+) PAIを用いて、以下の方法に従って作製される。

20

【表 A】

ラサギリンメシレート	1.56 mg
アルファ化デンプン	20.0 mg
タルク	4.0 mg
マンニトール	159.24 mg
デンプン	20.0 mg
コロイド性無水シリカ	1.2 mg
ステアリン酸	4.0 mg

30

潤滑剤以外の全ての賦形剤を、R(+) PAIメシレートと混合し、混合中に水を加えた。顆粒が均一になったら、流動層乾燥器(fluid bed drier)で乾燥させた。乾燥した顆粒を、次に、振動造粒機(oscillating granulator)で製粉した。そして、潤滑混合物(lubricated blend)をタンブルブレンダー(tumbler blender)を用いて作製した。混合物を次に、重量210.0 gの錠剤に圧縮した。

【 0 0 8 0 】

錠剤の平均混合物均一性および内容物均一性を測定した。それぞれの顆粒の平均混合物均一性は、最終的な混合物(錠剤化前)のそれぞれのバッチの上位、中位、下位層を代表する10のサンプルを取り、HPLC分析を行ってサンプル中の活性成分の量を測定し、およびそれぞれのサンプル中の活性成分の量と標識した活性成分の量とを比較して決定した。次に、標準偏差および相対標準偏差を以下の式に従って決定した。

40

【化 1】

$$s = \left[\frac{\sum (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$$

$$RSD = \frac{100s}{\bar{X}}$$

50

【 0 0 8 1 】

上式において、sは標準偏差であり；RSDは相対標準偏差であり； x_1 、 x_2 、 $x_3 \sim x_n$ は、それぞれのサンプルにおける原体の標識された量に対するパーセンテージで表される、試験したサンプルの個々の量であり； \bar{X} (バー)は、それぞれのサンプルにおける原体の標識された量に対するパーセンテージで表される、試験したサンプルから得られる値の平均であり；およびnは試験した単位の数である。

【 0 0 8 2 】

錠剤の内容物均一性は、無作為な10の錠剤を用いて、HPLC分析を行ってそれぞれの錠剤中の活性成分の量を測定し、およびそれぞれの錠剤中の活性成分の量と標識した活性成分の量とを比較して決定した。標準偏差および相対標準偏差は、上述のように決定した。

10

【 0 0 8 3 】

d(0.1)およびd(0.9)は、実施例1のように決定した。結果は、表2に示される。

【表2】

表2

原体のバッチ数	100	200	300	300
薬剤生成物のバッチ数	021	022	023	063
d(0.1)(ミクロン)	12.5	12.9	12.1	12.1
d(0.9)(ミクロン)	190.3	111.9	121.0	121.0
混合物均一性/RSD(パーセント)	98.2/1.7	99.8/0.8	98.7/1.1	98.1/0.7
内容物均一性/RSD(パーセント)	99.3/1.6	99.0/1.4	98.6/1.3	100.6/1.2

20

【 0 0 8 4 】

結果：

試験したバッチの内容物均一性は、98.6%から100.6%にわたった。RSD(相対標準偏差、平均のパーセンテージで表される)は、錠剤の全バッチで2.0%未満であった。このことは、それぞれの錠剤における活性成分の量が少ないにも関わらず、錠剤の均一性は高いことを意味している。それゆえ、これらの結果は、USP内容物均一性試験の第1段階に設定される許容性基準を満たしている。

30

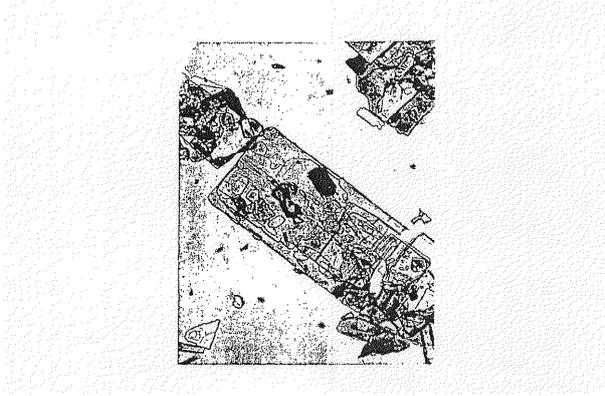
【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 5 】

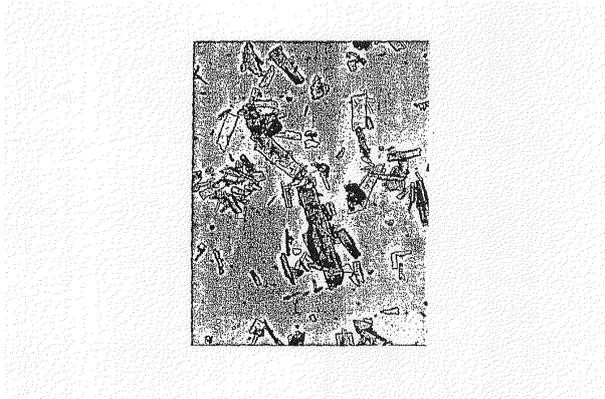
【図1】図1は、製粉前のR(+) PAIメシレート粒子を示している。顕微鏡写真は、パラフィン油懸濁液として作製し、80Xの拡大率で撮影した。

【図2】図2は、製粉後のR(+) PAIメシレート粒子を示している。顕微鏡写真は、パラフィン油懸濁液として作製し、80Xの拡大率で撮影した。

【 1】



【 2】



フロントページの続き

- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司
- (74)代理人 100119976
弁理士 幸長 保次郎
- (72)発明者 ペスキン、ティルツァ・ベルゲル
イスラエル国、43611 ラーナナ、カザン・エステー . 43

合議体

審判長 内田 淳子
審判官 淵野 留香
審判官 横山 敏志

- (56)参考文献 国際公開第95/11016(WO, A1)
加藤博信他, 薬剤学, 2003, vol.63, no.4, p.218-227
服部直人, 日本薬学会年会要旨集, 2003, vol.123, no.4, p.94
ZHANG, Y et al, International Journal of Pharmaceutics, 1997, vol.154, p.179-183
YALKOWSKY, S.H. et al, Pharmaceutical Research, 1990, vol.7 no.9, p.962-966

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/327

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)