

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6180515号  
(P6180515)

(45) 発行日 平成29年8月16日(2017.8.16)

(24) 登録日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/4985	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 9/14	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
	A 61 K 31/4985
	A 61 K 9/20
	A 61 K 9/14
	A 61 P 3/10
	A 61 P 25/16

請求項の数 36 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2015-510364 (P2015-510364)
(86) (22) 出願日	平成25年4月29日(2013.4.29)
(65) 公表番号	特表2015-515984 (P2015-515984A)
(43) 公表日	平成27年6月4日(2015.6.4)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/038655
(87) 国際公開番号	W02013/165902
(87) 国際公開日	平成25年11月7日(2013.11.7)
審査請求日	平成28年4月28日(2016.4.28)
(31) 優先権主張番号	13/460,452
(32) 優先日	平成24年4月30日(2012.4.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者	510193991 ヴェロサイエンス、リミテッド・ライアビ リティー・カンパニー
	アメリカ合衆国ロード・アイランド州O 2 8 7 8, タイヴァートン, メイン・ロード ・1 3 3 4
(74) 代理人	100126505 弁理士 佐貫 伸一
(74) 代理人	100131392 弁理士 丹羽 武司
(72) 発明者	シンコッタ, アンソニー エイチ. アメリカ合衆国 ロード アイランド O 2 8 7 8 ティバートン メイン ロード 1 3 3 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロモクリプチン製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

微粒子化メシリ酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む錠剤であって；  
前記微粒子化メシリ酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシリ酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満であり、前記メシリ酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約7分の時点で約50%以下のメシリ酸プロモクリプチンが放出され、約10分の時点で約75%以下のメシリ酸プロモクリプチンが放出され、約30分の時点で少なくとも約90%のメシリ酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

## 【請求項 2】

微粒子化メシリ酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む錠剤であって；  
前記微粒子化メシリ酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシリ酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満であり、スパンが約2以下である体積基準粒径分布を有し、前記微粒子化メシリ酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装

10

20

置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

【請求項3】

前記メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在する、請求項1または2に記載の錠剤。

【請求項4】

前記メシル酸プロモクリプチンが、Dv99が約15μm未満である粒径分布を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の錠剤。

【請求項5】

2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の錠剤。 10

【請求項6】

微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む製剤であって；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約20μm未満であり、前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ。 20

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、製剤。

【請求項7】

経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満である、請求項6または7に記載の製剤。 30

【請求項9】

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在する、請求項6～8のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項10】

微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む製剤であって；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約20μm未満であり、前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し； 40

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ。

前記製剤が、前記対象に前記製剤を投与した後のプロモクリプチンの最高血漿中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)が空腹条件で前記錠剤が投与された時に約30～約60分であるか、または、高脂肪摂取条件下で前記対象に前記製剤が投与された時に約90～約120分である薬物動態プロファイルを示す、製剤。

【請求項11】

メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む製剤であつ 50

て；

前記メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記メシル酸プロモクリプチンが、Dv90が約20μm未満であり、スパンが約2以下である体積基準粒径分布を有し、前記メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し、

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、製剤。

【請求項12】

前記メシル酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満である、請求項11に記載の製剤。

【請求項13】

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、請求項11または12に記載の製剤。

【請求項14】

前記メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在する、請求項11～13のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項15】

メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む製剤であつて；

前記メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記メシル酸プロモクリプチンが、Dv90が約20μm未満であり、スパンが約2以下である体積基準粒径分布を有し、前記メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し、

前記製剤が、前記対象に前記経口錠剤を投与した後のプロモクリプチンの最高血漿中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)が空腹条件で前記錠剤が投与された時に約30～約60分であるか、または、高脂肪摂取条件下で前記対象に前記経口錠剤が投与された時に約90～約120分である薬物動態プロファイルを示す、製剤。

【請求項16】

前記メシル酸プロモクリプチンが微粒子化されている、請求項11～15のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項17】

メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む製剤であつて；

前記メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記メシル酸プロモクリプチンが、Dv90が約15μm以下である粒径分布を有し、前記メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し、

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2

10

20

30

40

50

型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、製剤。

【請求項18】

前記メシル酸プロモクリプチンのDv90が10μm未満である、請求項17に記載の製剤。

【請求項19】

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、請求項17または18に記載の製剤。

10

【請求項20】

前記メシル酸プロモクリプチンのDv99が15μm未満である、請求項17～19のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項21】

前記メシル酸プロモクリプチンが、スパンが約2以下である体積基準粒径分布を有する、請求項17～20のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項22】

2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、請求項11～21のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項23】

微粒子化形態のプロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む錠剤であって；

前記微粒子化形態のプロモクリプチンのDv90が約20μm未満であり、前記プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記錠剤が、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供し；

前記錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

20

【請求項24】

前記プロモクリプチンが、プロモクリプチンの塩の形態である、請求項23に記載の錠剤。

【請求項25】

微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む錠剤であって；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満であり、前記メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約7分の時点で約50%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出され、約10分の時点で約75%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出され、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

40

【請求項26】

微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む錠剤であって；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約10μm未満であり、スパンが約2以下である体積基準粒径分布を有し、前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

50

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

【請求項27】

2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、請求項25または26に記載の錠剤。

【請求項28】

微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を経口錠剤の形態で含む、2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、経口製剤であって；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90が約20μm未満であり、前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有し；

前記微粒子化メシル酸プロモクリプチンが、1錠当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し；

前記経口錠剤が、対象に投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記経口錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約7分の時点で約50%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出され、約10分の時点で約75%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、錠剤。

【請求項29】

メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造方法であって、

メシル酸プロモクリプチンを処理して前記メシル酸プロモクリプチンの平均粒径を減少させて、約20%以下が約1μm未満の粒径を有し、Dv90が約10μm未満のメシル酸プロモクリプチンを提供すること、または

メシル酸プロモクリプチンが、Dv90が約10μm未満の体積基準粒径分布と同等な粒径分布を有すること、そして、前記メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満である体積基準粒径分布を有することを決定すること；

前記処理されたメシル酸プロモクリプチンまたは決定された粒径のメシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合して、前記メシル酸プロモクリプチンが混合物中に実質的に均一に分布した混合物を形成すること；及び

前記混合物を圧縮して錠剤を形成すること

を含み；

前記錠剤が、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み；

前記錠剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%の前記メシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、方法。

【請求項30】

微粒子化形態のプロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む製剤であって；

前記製剤が、対象に経口で投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記微粒子化形態のプロモクリプチンのDv90が約20μm未満であり、前記プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満の粒径を有する体積基準粒径分布を有し；

前記製剤が、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%のプロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、製剤。

【請求項31】

プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む製剤であって；

前記製剤が、対象に経口で投与される場合、胃粘膜、腸粘膜、又はその両方を介して実

10

20

30

40

50

質的な量のプロモクリプチンを吸収させ、

前記プロモクリプチンの  $D_{v90}$  が約  $15 \mu\text{m}$  未満であり、前記プロモクリプチンの約 20 % 以下が約  $1 \mu\text{m}$  未満の粒径を有する体積基準粒径分布を有し；

前記製剤が、約 37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて試験した時に、約 30 分の時点で少なくとも約 80 % のプロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す、製剤。

【請求項 32】

前記プロモクリプチンの  $D_{v90}$  が約  $10 \mu\text{m}$  未満である、請求項 30 または 31 に記載の製剤。

【請求項 33】

前記プロモクリプチンが、メシル酸プロモクリプチンの形態である、請求項 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 34】

前記製剤が、錠剤の形態である、請求項 30 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 35】

前記製剤が、プロモクリプチンの最高血漿中濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が空腹条件で前記対象に前記製剤を経口投与したときに約 30 ~ 約 60 分であるか、または、高脂肪摂取条件下で前記対象に前記製剤を投与したときに約 90 ~ 約 120 分である薬物動態プロファイルを示す、請求項 30 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 36】

2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するための、請求項 30 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬製剤並びにその製造及び使用方法、より具体的には、2 型糖尿病の治療に有用なメシル酸プロモクリプチンの製剤に関する。

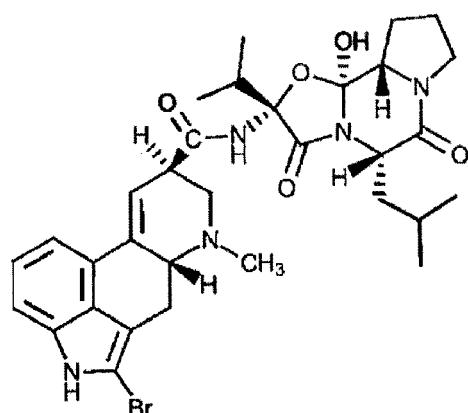
【背景技術】

【0002】

プロモクリプチン ((5')-2-プロモ-12'-ヒドロキシ-2'-(1-メチルエチル)-5'-(2-メチルプロピル)-エルゴタマン-3', 6', 18-トリオン、CAS 登録番号 25614-03-3) は、強力なドーパミン D<sub>2</sub> 受容体アゴニストである麦角アルカロイドである。この化合物は以下の式で表される。

【0003】

【化1】



【0004】

プロモクリプチンの固形の経口剤形が、2.5 mg までのプロモクリプチンを含む錠剤又は 5 mg のプロモクリプチンを含むカプセル剤の形態で、メシル酸プロモクリプチン (

10

20

30

40

50

(5')-2-ブロモ-12'-ヒドロキシ-2'-(1-メチルエチル)-5'-(2-メチルプロピル)-エルゴタマン-3',6',18-トリオンモノメタンスルホン酸塩、C A S 登録番号 22260-51-1)として入手可能である。ブロモクリプチンは、特定の高プロラクチン血症関連機能障害及び先端巨大症の治療、生理的乳汁分泌の防止、並びにパーキンソン病の治療及びパーキンソン病のレボドパ療法に対する耐性の防止に有用である。臨床試験では、副作用として恶心、頭痛、めまい、疲労、意識朦朧、嘔吐、腹部痙攣、鼻閉、便秘、下痢、及び嗜眠状態が含まれる。上記のようなブロモクリプチンを使用すると、プロラクチンが24時間の期間中、低レベルに減少する。

#### 【0005】

米国特許第5,344,832号、同第5,554,623号、及び同第5,716,957号は、脳の神経中枢におけるホルモンのタイミングをリセットしてインスリン抵抗性、高インスリン血症、及び高血糖症を調節するための、ドーパミン作動薬（例えばブロモクリプチン）及び/又はプロラクチン刺激物質を投与することにより脂質及びグルコースの代謝を変更及び制御する方法を記載している。

10

#### 【0006】

米国特許第5,468,755号、同第5,756,513号、及び同第5,866,584号は、肥満、インスリン抵抗性、高インスリン血症、及び高血糖症を全般的に低減するために脂質及び炭水化物の代謝を変更及び制御する方法を記載しており、ブロモクリプチン等のドーパミン作動薬を投与することで1日のある時間の決まった期間にわたりプロラクチンを抑制して正常なホルモンのタイミングをリセットし且つインスリン抵抗性、高インスリン血症、及び高血糖症を調節する。

20

#### 【0007】

米国特許第5,679,685号は、1日の特定の期間にわたり異常なプロラクチンレベルを制御するための加速放出（accelerated release）メシル酸ブロモクリプチン製剤を記載している。

#### 【0008】

国際公開第2009/091576号は、2型糖尿病等の代謝に関連する状態の治療に有用であると説明されている、ブロモクリプチン等のドーパミンアゴニストを用いた非経口投与用の組成物を記載している。

#### 【0009】

30

0.8mgの用量のブロモクリプチンを提供するメシル酸ブロモクリプチンの錠剤であるCYCLOSET（登録商標）が、2型糖尿病の成人において血糖コントロールを改善するための1日1回、2~6錠の用量（総用量1.6~4.8mg）の投与でFDAに承認されている。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

一態様では、本願は、微粒子化メシル酸ブロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含む経口剤形、例えば錠剤を提供する。微粒子化メシル酸ブロモクリプチンは、剤形1個当たり少なくとも約0.8mgの用量のブロモクリプチンを提供する量で存在し、Dv90が約10μm未満である。剤形は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸ブロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。

40

#### 【0011】

更なる態様では、本願は、メシル酸ブロモクリプチン錠剤の更なる製造方法を提供する。方法は、メシル酸ブロモクリプチンを処理してメシル酸ブロモクリプチンの平均粒径を減少させてDv90が約20μm未満のメシル酸ブロモクリプチンを用意すること及び処理されたメシル酸ブロモクリプチンを賦形剤と混合して、混合物中にメシル酸ブロモクリプチンが実質的に均一に分布している混合物を形成することを含む。混合物を圧縮して錠剤を形成する。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のブロモクリプチンを提供する量

50

のメシル酸プロモクリプチンを含み、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。

【0012】

別の態様では、本願は、メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造方法を提供する。方法は、メシル酸プロモクリプチンの粒径分布が、Dv90が約20μm未満の体積基準粒径分布(volume-based particle size distribution)と同等であることを決定すること、粒径分布の決定されたメシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合してメシル酸プロモクリプチンが混合物中に実質的に均一に分布した混合物を形成することを含む。混合物を圧縮して錠剤を形成する。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。

【0013】

別の態様では、本願は、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するための治療方法を提供する。方法は、微粒子化メシル酸プロモクリプチン及び1又は複数の賦形剤を含むメシル酸プロモクリプチン経口剤形、例えば錠剤、を投与することを含む。微粒子化メシル酸プロモクリプチンは、剤形1個当たり少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量で存在し、Dv90が約10μm未満である。剤形は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。

【0014】

別の態様では、本願は、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するための更なる治療方法を提供する。方法は、メシル酸プロモクリプチンを処理してメシル酸プロモクリプチンの平均粒径を減少させてDv90が約20μm未満のメシル酸プロモクリプチンを用意すること及び処理されたメシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合して混合物中にメシル酸プロモクリプチンが実質的に均一に分布した混合物を形成することを含む。混合物を圧縮して錠剤を形成する。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。錠剤は患者への投与に供される。

【0015】

別の態様では、本願は、2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するための更なる治療方法を提供する。方法は、メシル酸プロモクリプチンの粒径分布が、Dv90が約20μm未満の体積基準粒径分布と同等であることを決定すること、粒径分布の決定されたメシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合して混合物中にメシル酸プロモクリプチンが実質的に均一に分布した混合物を形成することを含む。混合物を圧縮して錠剤を形成する。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示す。錠剤は患者への投与に供される。

【0016】

本発明の1又は複数の実施形態の詳細を添付の図面及び以下の明細書中に記載する。明細書及び図面から並びに特許請求の範囲からその他の特徴、目的、及び利点も明らかになる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

## 【0017】

【図1】種々のバッチのメシル酸プロモクリプチン錠剤の約30分の時点におけるメシル酸プロモクリプチンの放出とバッチを製造したメシル酸プロモクリプチン粒子のDv90との相関を示すプロットである。

【図2】種々のバッチのメシル酸プロモクリプチン錠剤の約30分の時点における放出とバッチを製造したメシル酸プロモクリプチン粒子の粒径分布のスパンとの相関を示すプロットである。

【図3】(A)微粒子化前のメシル酸プロモクリプチン粒子のバッチで測定された体積基準粒径分布を示す図である。(B)微粒子化後のメシル酸プロモクリプチン粒子のバッチで測定された体積基準粒径分布を示す図である。 10

【図4】(約30分で約78%のプロモクリプチンを放出したバッチと比較して)約30分で約96%のプロモクリプチンを放出した錠剤で使用されたメシル酸プロモクリプチンのバッチと比較した微粒子化メシル酸プロモクリプチン粒子のバッチの累積体積基準粒径分布を示す図である。

【図5】メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造に用いた微粒子化メシル酸プロモクリプチン粒子のバッチで測定された体積基準粒径分布サイズを示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0018】

本発明において、「約(about)」とは、およそを意味し、例えば記載されている値のおよそプラス又はマイナス10パーセントを意味する。 20

## 【0019】

本発明において、「粒子(particle)」とは、化合物(例えば、メシル酸プロモクリプチン)の凝集した物理的単位、すなわち、小片(piece)又は粒子を指す。

## 【0020】

本発明において、「粒径(particle size)」とは、化合物の粒子の平均直線寸法、例えば化合物の球状粒子の直径を指す。

## 【0021】

本発明において、「微粒子化(micronization)」とは、典型的には粒径が数マイクロメートルの粒子を提供するために、固体材料の平均粒径を減少させるプロセスを指す。 30

## 【0022】

本発明において、「微粒子化(された)～」とは、微粒子化に供された材料を指す。

## 【0023】

「経口剤形(orai dosage form)」とは、胃腸管の胃粘膜及び/又は腸粘膜を介して実質的な量の薬物を吸収させるための薬物剤形を指す。

## 【0024】

「錠剤」という用語は、粉末から固体用量へとプレス又は圧縮された通常は粉末の形態の活性物質と賦形剤との混合物を含む経口剤形を意味する。

## 【0025】

本発明において、「粒径分布(particle size distribution)」とは、所定の粒径を有する化合物(メシル酸プロモクリプチン等)の粒子の相対的比率を指す。球状物体の粒径はその直径により明確且つ定量的に規定することができるが、例えばメシル酸プロモクリプチン等の活性薬剤成分を含む粒子は非球状且つ不規則な形狀であり得る。当業者が非球状且つ不規則な粒子のサイズを測定及び表現する複数の方法、例えば、レーザー回折法を用いたそのような粒子のサイズの測定及び粒子の多数の特性の1つを有する想像上の球と所定の粒子を置き換えることに基づくそのような粒子のサイズの表現がある。そのような特性は、例えば、限定されるものではないが、測定されている粒子と同じ体積を有する想像上の球の直径(体積基準粒径)、測定されている粒子と同じ重量を有する想像上の球の直径(重量基準粒径)、及び測定されている粒子と同じ表面積を有する想像上の球の直径(面積基準粒径)から選択することができる。当業者は、そ 40

のような方法及びそのような方法の結果を表す様式に精通しており、そのような方法は過度な実験なしに本明細書に開示されている実施形態に適用することができる。粒径分布は、例えばプロットとして図示できる。一般的な種類のプロットは、記載の粒径より小さい粒子の割合（例えば、数、体積、又は質量による）を表す累積篩下プロット（c u m u l a t i v e u n d e r s i z e p l o t）である。

## 【0026】

パラメーター D<sub>v</sub>10、D<sub>v</sub>50、D<sub>v</sub>90、及び D<sub>v</sub>99 は、累積体積篩下粒径分布が 10%、50%、90%、及び 99% の地点の粒径を表す。したがって、材料について「D<sub>v</sub>10」とは、材料の体積の 10% が D<sub>v</sub>10 値以下の粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料について「D<sub>v</sub>50」とは、材料の体積の 50% が D<sub>v</sub>50 値以下の粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料について「D<sub>v</sub>90」とは、材料の体積の 90% が D<sub>v</sub>90 値以下の粒径を有する粒子からなる粒径を表す。材料について「D<sub>v</sub>99」とは、材料の体積の 99% が D<sub>v</sub>99 値以下の粒径を有する粒子からなる粒径を表す。

## 【0027】

本発明において、「スパン」という用語は、本明細書に開示されている実施形態を含む所与の化合物の所与の粒径の分布の幅の尺度を意味する。特に、所与の実施形態のスパンは、体積基準粒径分布法を用いて所与の化合物の粒子のサイズを測定し、以下の式（式中、D<sub>v</sub>90、D<sub>v</sub>10、及び D<sub>v</sub>50 は上記で定義した通りである）を適用することにより得ることができる。

## 【0028】

## 【数1】

$$\text{スパン} = \frac{D_{v90} - D_{v10}}{D_{v50}}$$

## 【0029】

本発明において、「治療する」又は「治療」という用語は、患者において疾患又は医学的状態を改善すること、すなわち疾患若しくは医学的状態を消失若しくは退行させること、患者において疾患若しくは医学的状態を抑制すること、すなわち疾患若しくは医学的状態の発達を鈍化若しくは停止させること、又は患者において疾患若しくは医学的状態の症状を軽減することを含む、哺乳動物（特にヒト）等の患者において疾患又は医学的状態（例えば 2 型糖尿病）を治療すること又はその治療を意味する。

## 【0030】

本願は、血糖コントロールを改善するため及び 2 型糖尿病を治療するための改善されたメシリ酸プロモクリプチン製剤、そのような製剤を調製するための製造方法、及びそのような製剤の使用方法を記載する。製剤は、少なくとも約 0.8 mg、例えば約 0.8 mg の用量のプロモクリプチンを提供する量のメシリ酸プロモクリプチンを含み得る。メシリ酸プロモクリプチンは、唯一の医薬的活性成分として製剤中に存在し得る。メシリ酸プロモクリプチン製剤は経口剤形、例えば錠剤であり得る。メシリ酸プロモクリプチンは錠剤中に実質的に均一に分布し得る。

## 【0031】

一態様では、本願は、血糖コントロールを改善するため及び 2 型糖尿病を治療するためのメシリ酸プロモクリプチン製剤の製造を記載する。製剤中のメシリ酸プロモクリプチン粒子のサイズを調節することでメシリ酸プロモクリプチンの効力及び安全性プロファイルが影響を受け得ることが見出された。したがって、本願は、製剤からメシリ酸プロモクリプチンがより一貫して放出され、この放出のため製剤が 2 型糖尿病の治療に有効となり得る、粒径が調節されたメシリ酸プロモクリプチン粒子を含むプロモクリプチン錠剤の製造方法を提供する。

## 【0032】

いくつかの態様では、本願は、均一な含有量のメシリ酸プロモクリプチン錠剤を提供するための方法を提供し、これにより、圧縮されて錠剤を形成する成分の混合物内にメシリ

10

20

30

40

50

酸プロモクリプチンが均一に分布し、各錠剤が実質的に同じ量のメシル酸プロモクリプチンを含み、その結果、実質的に同じ用量のメシル酸プロモクリプチンが患者に与えられる。この特性は望ましく、その結果、各錠剤により有効量の薬物が提供されるが、副作用につながり得る多すぎる用量の薬物は提供されないことを確保することにより、プロモクリプチン錠剤は一貫した有効性を発揮する。

【0033】

血糖コントロールを改善するため及び2型糖尿病を治療するためのプロモクリプチンの使用に関わる作用様式が、この目的に適した製剤の開発及び製造を困難にしている。多くの薬物は、治療期間全体で薬物の薬理作用（例えば、受容体のブロック又は酵素の阻害）が維持される時に最も良く機能する。理論により限定されるものではないが、前臨床研究の結果から、適切なタイミングで毎日朝にプロモクリプチンを投与することで、インスリン抵抗性、グルコース不耐性状態を誘発、増強、及び維持する異常な視床下部神経伝達物質活性が正常化することが示唆されている。

【0034】

したがって、血糖コントロールを改善するため及び2型糖尿病を治療するために製造されるメシル酸プロモクリプチンの製剤は、糖尿病の治療に最適な薬物動態プロファイルが得られるように製剤から一貫した急速且つ実質的に完全な薬物の放出を提供するはずであると考えられる。例えば、理論により限定されるものではないが、血糖コントロールを改善するためのメシル酸プロモクリプチンの製剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供し且つ約30分以内に少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%、又は少なくとも約95%の薬物を放出する錠剤に製剤化されるべきである。薬物放出は、例えば、米国薬局方(USP), General Chapter 711, Dissolution, 34<sup>th</sup> Edition, 2011に記載の方法及び装置を用いて測定することができる。本願に記載の錠剤からのメシル酸プロモクリプチンの放出を測定するのに好適な方法では、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いることができる。溶解実験は通常約37で行われる。指定の用量及び放出プロファイルを一貫して提供する製品を製造できない限り、得られる製品は、血糖コントロールの改善及び2型糖尿病の治療にさほど有効でない可能性があり、また、副作用の発生率を上昇させ得る。

【0035】

米国特許第5,679,685号にメシル酸プロモクリプチンの加速放出製剤が記載されており、プロモクリプチン、抗酸化剤、充填剤、崩壊剤、吸湿剤(water scavenging agent)、及び滑沢剤を製剤化することによりメシル酸プロモクリプチン製剤からの加速放出を実現できたことが記載されている。好ましい製剤では、プロモクリプチン製剤は、クエン酸、コーンスターーチ、ラクトース充填剤、並びに二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと共にメシル酸プロモクリプチンを含んでいた。無水ラクトース充填剤の使用は含水量を最低限に抑えるのに好ましい。クエン酸は抗酸化剤である。コーンスターーチは崩壊剤である。コロイド状二酸化ケイ素は吸湿剤(water scavenger)として働く。ステアリン酸マグネシウムは滑沢剤として作用する。上記の米国特許第5,679,685号は、研究室規模での速放性のメシル酸プロモクリプチンの製造を記載しているが、最終薬品からのメシル酸プロモクリプチンの溶解及び放出速度の変動の程度が大きく、許容可能な製品均一性の実現に問題があったので、そのような製剤の商業的使用に適した大規模での製造は困難であった。

【0036】

メシル酸プロモクリプチン錠剤の大規模製造のための製剤及びプロセスの1つが実施例1に記載されている。この80kgバッチスケールでの錠剤製造プロセスでは、複数のサブバッチで成分を幾何学的に混合(geometrical mixing)し、次いで5ft<sup>3</sup>のVブレンダーで最終的な混合を行い、次いでステンレス鋼の容器に放出し、これを用いて38ステーションの打錠機に供給した。

【0037】

製造プロセスを検証する目的で、実施例1に記載の方法を用いて3つの80kgバッチ

10

20

30

40

50

の錠剤を製造した。実施例 2 に記載されているように、溶解（薬物放出）特性及び錠剤含有量均一性の両方を、各バッチからの錠剤のサンプルで測定した。全てのバッチが許容可能な薬物放出を示し、37、500 mL の 0.1 N 塩酸中、50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いた測定で約 30 分の時点で少なくとも約 97 % の薬物が放出された。しかし、3 つのうち 2 つのバッチが合格基準より大きな相対標準偏差 (RSD) のプロモクリプチン含有量を示したので、バッチは許容可能な含有量均一性を示さなかった。更に、3 つのバッチ全てで、圧縮運転の最後の方で製造された錠剤中で活性成分含有量が最高である傾向が観察され、このことから、非均一性の原因が、混合の後、錠剤圧縮が行われる前の、混合物の成分の沈殿 (settling) である可能性が示唆された。

## 【0038】

10

そこで、改変プロセスを開発し、実施例 3 に記載されているように実施した。錠剤は、崩壊剤としてのコーンスター (9.00 mg / 錠剤)、顆粒状無水クエン酸 (1.35 mg / 錠剤)、無水ラクトース (77.58 mg / 錠剤)、コロイド状二酸化ケイ素 (0.45 mg / 錠剤)、及びステアリン酸マグネシウム (0.675 mg / 錠剤) と共にメシル酸プロモクリプチン (0.945 mg / 錠剤) を含む。錠剤は、最後の混合及び錠剤化の方法を変更したこと以外は実施例 1 の錠剤について記載したように製造した。実施例 1 に記載したように製剤を製造した時の含有量均一性の実現における問題が、最後の混合の実施後、錠剤化の前の、例えば混合された混合物を圧縮する前にブレンダーから隣接する貯蔵容器へと混合物を移したことによる、成分の沈殿によるものであろうという推論に基づき、実施例 3 の方法を、混合容器から、混合された混合物を圧縮するための打錠機に、混合された混合物を直接移すことができるよう改変した。これは、滑沢化及び最終混合が行われる箱内ホッパー (in-bin hopper) 中で混合の最終段階が行われるように製造プロセスを改変することにより達成された。混合後、錠剤圧縮前の材料の沈殿を回避するために、バルブ付トランスファーシュートを用いて、滑沢化混合物を直接、箱内ホッパーから打錠機に移す。

## 【0039】

20

メシル酸プロモクリプチン錠剤を製造するための実施例 3 に記載の製造方法の検証を実施例 4 に記載されているように行った。3 つの 80 kg バッチの錠剤をこの方法で製造した。各バッチからの錠剤のサンプルで溶解（薬物放出）特性及び錠剤含有量均一性の両方を測定した。全てのバッチが許容可能な薬物放出を示し、37、500 mL の 0.1 N 塩酸中、50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いた測定で、約 30 分の時点で平均して少なくとも約 95 % の薬物が放出された。更に、全てのバッチが許容可能な錠剤含有量均一性を示し、実施例 2 に記載した RSD 値より有意に低い RSD 値が観察された。したがって、箱内ホッパー 中で混合を行うこと及び混合された材料をバルブ付トランスファーシュートを介して錠剤化へと直接移すことを含むプロセスへと改変することにより、錠剤含有量均一性の実質的改善が達成された。

30

## 【0040】

実施例 4 の結果に基づき、実施例 3 に記載されているように行われる製造プロセスが、2 型糖尿病の治療及び良好な含有量均一性を備えた錠剤の提供に適したメシル酸プロモクリプチン錠剤の製造に好ましい。製剤成分の混合後、混合物の圧縮を直接行う。

40

## 【0041】

実施例 3 の方法により含有量均一性が良好なメシル酸プロモクリプチン製剤が得られたが、予期されなかったことに、この方法で作製された錠剤は薬物放出の再現性が低いことが見出された。

## 【0042】

2 型糖尿病の治療において血糖コントロールを改善するために製造されたメシル酸プロモクリプチン製剤からの一貫した急速な薬物放出の実現における問題が実施例 5 に記載のデータに示されている。実施例 4 に記載の検証バッチは全て許容可能な薬物放出プロファイルを示した（すなわち、約 30 分で平均約 95 % 以上の薬物が放出された）が、実施例 3 の製剤化及び製造プロセスを用いて製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の更なる

50

バッチで得られた溶解結果は、30分の時点で放出された薬物の割合の相当な変動を示した（37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いた測定）。特定のバッチは許容可能な放出プロファイルを示した（すなわち、約30分で約90%以上が放出された）が、複数のバッチは有意に低く許容可能でない程度の放出を示した。表7を参照されたい。

#### 【0043】

実施例6に記載されているように、観察された変動の原因を突き止めるために鋭意研究を行った。この調査には、溶解したプロモクリプチンの量の決定に用いた分析方法の評価、原材料、設備、オペレーター、バッチの記録、及びバッチデータの見直し、並びに混合時間、錠剤の硬度、フィーダー速度、ラクトース粒径、ステアリン酸マグネシウム濃度の低減、二酸化ケイ素の除去、及びコーンスターーチ濃度の低減又は上昇の変動の影響が含まれた。更に、放出プロファイルの異なる錠剤バッチ中で使用されたメシル酸プロモクリプチンのバッチを示差走査熱量測定を用いて比較して、薬物放出の変動がプロモクリプチンの形態の変化によるものであり得るかどうかを調べた。これらの調査のいずれでも、観察された薬物放出特性の変動の理由は特定できなかった。

10

#### 【0044】

最終的に、製造プロセスで使用されたメシル酸プロモクリプチンの粒径の役割の可能性を調べた。錠剤の製造に用いたメシル酸プロモクリプチンは、製造プロセスの後の方の段階でメタンスルホン酸を添加することによりメシル酸プロモクリプチン結晶が生成するプロセスによって製造された。このプロセスは高品質なメシル酸プロモクリプチンを生成するが、粒径分布は調節しない。錠剤の種々のバッチの製造に用いたメシル酸プロモクリプチンバッチの粒径分布の測定から、錠剤の製造に用いたメシル酸プロモクリプチンバッチが種々の粒径分布を有することが見出された。

20

#### 【0045】

更に、表9に要約されているように、粒径分布と、種々のメシル酸プロモクリプチンバッチを用いて製造した錠剤が2型糖尿病の治療における血糖コントロールを効果的に改善するために必要な様式の薬物放出を示したかどうかとの間に相関があることが見出された。特に、Dv90が約20μm未満のメシル酸プロモクリプチンからのメシル酸プロモクリプチン錠剤の製造は、約30分の時点で約90%以上のメシル酸プロモクリプチンが放出されている薬物放出プロファイルを一貫して示すことが見出された。対照的に、Dv90が約20μmを超えるメシル酸プロモクリプチンから製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤は、約30分の時点で少なくとも90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている薬物放出プロファイルを一貫して示すことができなかった。メシル酸プロモクリプチン粒径と溶解との間の相関を図1にグラフで示す。

30

#### 【0046】

また、体積基準粒径分布のスパンと薬物放出との間に相関があることが見出された。約2.0未満のスパンを有する粒径分布のメシル酸プロモクリプチンからのメシル酸プロモクリプチン錠剤の製造は、約30分の時点で90%以上の薬物が放出されている薬物放出プロファイルを一貫して提供したが、一方、約2より大きなスパンの体積基準粒子分布を有するメシル酸プロモクリプチンから製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤は、約30分の時点で少なくとも約90%の薬物が放出されている薬物放出プロファイルを一貫して示さなかった。メシル酸プロモクリプチン粒径分布スパンと溶解との間の相関を図2にグラフで示す。

40

#### 【0047】

したがって、上記の結果に基づき、2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善するためのメシル酸プロモクリプチン錠剤の製造を、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチン粒子のサイズを注意深く調節することによって有意に改善できることが発見された。粒径を調節することにより、約30分で薬物の約90%以上が放出される放出プロファイルを一貫して示す錠剤を製造することができ、それにより、血糖コントロールを改善するため及び2型糖尿病を治療するための一貫して許容可能な効力及び安全性プロフ

50

アイルを有する製品を確実に生産することができる。これは、混合された混合物中で成分が沈殿する時間を与えずに混合後にプロモクリプチン製剤混合物を直接移して錠剤化することにより改善された含有量均一性を達成する製造方法が用いられる時に特に有用である。利点としては、食品医薬品局等の薬物規制当局に要求される品質標準を満たすように規定された薬物含有量及び薬物放出プロファイルを有する薬物製品を再現性よく製造できることが含まれる。

【0048】

上記研究に基づき、本発明者らは、粒径が調節されたメシル酸プロモクリプチン及び本明細書に記載の他の方法を用いることにより、一貫して良好な薬物放出特性及び良好な含有量均一性を有する、2型糖尿病の改善に適したメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造できる方法を見出した。 10

【0049】

有用であることが見出された方法の1つは、微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて粒径を調節することである。一態様では、メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造に微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いることにより血糖コントロールを改善するため及び2型糖尿病を治療するための優れたメシル酸プロモクリプチン製剤を製造できることが見出された。微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv90は約10μm未満であり得る。いくつかの実施形態では、微粒子化プロモクリプチンのDv90は約5μm未満である。

【0050】

いくつかの実施形態では、微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv99は約15μm未満である。いくつかの実施形態では、微粒子化メシル酸プロモクリプチンのDv99は約10μm未満である。 20

【0051】

いくつかの実施形態では、微粒子化メシル酸プロモクリプチンは、メシル酸プロモクリプチンの約20%以下の粒径が約1μm未満である体積基準粒径分布を有する。

【0052】

いくつかの実施形態では、微粒子化メシル酸プロモクリプチンは、Dv99が約15μm未満、Dv90が約10μm未満の体積基準粒径を有し、メシル酸プロモクリプチンの約20%以下が約1μm未満の粒径を有する。 30

【0053】

微粒子化プロモクリプチンを用いて製造されるメシル酸プロモクリプチン錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、錠剤が約30分の時点で少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンを放出しているような溶解プロファイルを示すように製剤化される。好ましくは、メシル酸プロモクリプチン錠剤は、錠剤が約30分の時点で少なくとも約95%のメシル酸プロモクリプチンを放出しているような溶解プロファイルを示す。いくつかの実施形態では、メシル酸プロモクリプチン錠剤は、錠剤が約20分の時点で少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンを放出しているような溶解プロファイルを示す。

【0054】

メシル酸プロモクリプチン錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、錠剤が約30分の時点で少なくとも約80%、好ましくは約90%、又は最も好ましくは約95%のメシル酸プロモクリプチンを放出しているような溶解プロファイルを示すように製剤化されるが、プロモクリプチンを極端に速く放出する製剤は生体内薬物レベルの望ましくない急激な上昇を生じさせ得、2型糖尿病の治療に好適でないか副作用を生じさせる可能性があるので、製剤からのメシル酸プロモクリプチンの極端に速い放出は望ましくないこともあり得る。したがって、いくつかの実施形態では、微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて製造されるメシル酸プロモクリプチン錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約7分の時点で約75%以下、約6 40

0 % 以下、若しくは約 5 0 % 以下のメシル酸プロモクリプチンが放出され且つ / 又は約 10 分の時点で約 9 0 % 以下、約 8 5 % 以下、約 8 0 % 以下、若しくは約 7 5 % 以下のメシル酸プロモクリプチンが放出されているような溶解プロファイルを示すように製剤化される。この放出プロファイルは、最終薬品が 2 型糖尿病の治療に適した溶解プロファイルを一貫して示すように特定の粒径分布を有するメシル酸プロモクリプチンを用いてメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造することによって達成され得る。

【 0 0 5 5 】

微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて製造されるメシル酸プロモクリプチン錠剤は、1錠当たり約 0 . 8 mg の用量のプロモクリプチンを提供するメシル酸プロモクリプチンを 6錠投与した後の最高血漿中濃度到達時間 (  $T_{max}$  ) が、成人対象に錠剤を空腹条件下で投与した時に約 3 0 ~ 約 6 0 分、例えば約 5 0 分、例えば約 5 3 分であるか、錠剤が高脂肪摂取条件下で投与された時に約 9 0 ~ 1 2 0 分である薬物動態プロファイルを示すように製剤化される。

【 0 0 5 6 】

メシル酸プロモクリプチン錠剤は、1錠当たり少なくとも約 0 . 8 mg の用量のメシル酸プロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み得る。

【 0 0 5 7 】

本明細書に開示されている製剤はクエン酸を更に含んでよい。クエン酸は、プロモクリプチンの安定性を向上させるための抗酸化剤として作用し得るが、更にプロモクリプチン吸収を高め得る。使用され得る他の抗酸化剤としては、限定されるものではないが、ビタミン A、C、E、ベータ - カロテン、亜鉛、セレン、グルタチオン、コエンザイム Q 10 、及びエキナセアが含まれる。本明細書に開示されている製剤は更に 1 又は複数の崩壊剤を含んでもよい。好適な崩壊剤の例としては、限定されるものではないが、コーンスター - チ、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが含まれる。本明細書に開示されている製剤は更に 1 又は複数の希釈剤を含んでもよい。好適な希釈剤の例としては、限定されるものではないが、ラクトース ( 例えば、一水和物、噴霧乾燥された一水和物、無水物等 ) 、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、結晶セルロース、デンプン、及び第二リン酸カルシウム二水和物が含まれる。本明細書に開示されている製剤は更に 1 又は複数の滑沢剤を含んでもよい。好適な滑沢剤の例としては、限定されるものではないが、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、タルク、グリセリルベヘナート、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、DL - ロイシン、コロイド状シリカ、及び当該技術分野で公知のその他の物質が含まれる。いくつかの実施形態では、使用される製剤は微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて実質的に実施例 9 に記載されているように製造される。

【 0 0 5 8 】

微粒子化は、体積分布法等の当業者に公知の方法による測定で直径がミクロンのオーダーである粒子を用意するための粒径の減少を可能にする。本明細書に開示されている製剤が得られるようにメシル酸プロモクリプチンを微粒子化する方法としては、当業者に公知の方法が含まれ、限定されるものではないが、ミリング、粉碎、及び超臨界流体の使用が含まれる。例えば、微粒子化の方法の 1 つ ( 「急速膨張法」、すなわち R E S S 法 ) では、材料を高い温度及び圧力下で超臨界流体に溶解し、得られた溶液をノズルを通して膨張させて小粒子を形成する。

【 0 0 5 9 】

ジェットミリングによる微粒子化は、より小さいマイクロメートル範囲の粒子の製造に用いることができる方法であり、メシル酸プロモクリプチンの微粒子化に好ましい方法で

10

20

30

40

50

ある。簡潔に述べると、サイズが最大で約1～2mmの原材料をガスストリームでミリングチャンバーに導入する。ミリングチャンバー内で、循環ガスストリームが粒子を加速させ、互いに又はチャンバーの壁と衝突させることで微粒子化する粒子を加速させる。粉碎された粒子はガスストリームによってミリングチャンバーから取り出され、より大きな粒子は遠心力によって内部に留まる。プロモクリプチンを微粒子化するための好ましいプロセスでは、温度が約0℃に調節された窒素雰囲気下でジェットミルを用いて微粒子化が行われる。

#### 【0060】

実施例7は、微粒子化メシル酸プロモクリプチンのバッチの製造及びそれらの特性の特徴付けを記載している。表10に示されているように、微粒子化により、多少異なる材料と共にメシル酸プロモクリプチンバッチを出発材料として用いた時でも、微粒子化後に同様な粒径分布のプロモクリプチン材料が製造された。微粒子化の前後のメシル酸プロモクリプチンのバッチの粒径分布の例を図3A及び3Bに示す。

10

#### 【0061】

実施例8は、メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造に微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いることにより達成できる改善された一貫した薬物放出プロファイルを示している。微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて製造された錠剤は、微粒子化なしの同じバッチのメシル酸プロモクリプチンから製造した錠剤（30分の時点で96%のメシル酸プロモクリプチンしか放出されない）と比べて有意に改善された薬物放出（30分までに98%のメシル酸プロモクリプチンが放出）を示した。

20

#### 【0062】

メシル酸プロモクリプチンの粒径分布と薬物放出／溶解との間の関係が更に図4に示されている。図4は、メシル酸プロモクリプチンの3つのバッチの累積的体積基準粒径分布のプロットを示す図である。3つのバッチとは、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に30分の時点で96%のメシル酸プロモクリプチンを放出したメシル酸プロモクリプチン錠剤製剤（実施例3に記載されているように製造）に用いたメシル酸プロモクリプチンのバッチ；約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に30分の時点で約78%のメシル酸プロモクリプチンを放出したメシル酸プロモクリプチン錠剤製剤（実施例3に記載されているように製造）に用いたメシル酸プロモクリプチンのバッチ；及び微粒子化メシル酸プロモクリプチンのバッチである。

30

#### 【0063】

別の態様では、メシル酸プロモクリプチン粒径を選択的に調節する（例えば粒径測定を用い且つ／又は粒径が小さくなるようにメシル酸プロモクリプチンを処理することによる）製造プロセスを用いる、2型糖尿病の治療において血糖コントロールを改善するためのメシル酸プロモクリプチン製剤の製造方法により、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に約30分以内に少なくとも90%、好ましくは少なくとも95%の薬物が放出される薬物放出プロファイルを一貫して示すメシル酸プロモクリプチン錠剤が製造されることが見出された。この結果は、所望の薬物放出プロファイルを示すプロモクリプチン錠剤となることが見出された粒径の範囲内にメシル酸プロモクリプチンの粒径分布を調節することにより達成される。

40

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、約30分以内に少なくとも約80%、又は好ましくは少なくとも約90%、又は少なくとも約95%の薬物が放出される薬物放出プロファイルを一貫して示す粒径分布を有するメシル酸プロモクリプチンを選択するために粒径測定を用いる。方法は、メシル酸プロモクリプチンが必要な薬物放出プロファイルを提供する粒径分布を有することを決定すること、その後、決定された粒径分布のメシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合してメシル酸プロモクリプチンが混合物中に実質的に均一に分布した混合物を形成すること、及びその後、混合物を圧縮して1又は複数の錠剤を形成することを含む。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸

50

プロモクリプチンを含み得る。錠剤は、約 37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて試験した時に、約 30 分で少なくとも約 80 % 、又は好ましくは少なくとも約 90 % 、又は約 95 % のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示し得る。方法は、好ましくは、メシル酸プロモクリプチンの Dv 90 が約 20 μm 未満であることを決定することを含む。粒径分布を測定するその他の方法（例えば、数又は質量基準の方法）を用いることができる所以、体積基準粒径分布それ自体を決定することは必須ではない。しかし、方法は、メシル酸プロモクリプチンの粒径分布が、約 20 μm 未満の Dv 90 と同等であることを決定することを含むべきである。

## 【 0065 】

10

いくつかの実施形態では、約 37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて試験した時に約 20 分の時点で少なくとも約 80 % 、好ましくは少なくとも約 90 % のメシル酸プロモクリプチンが放出されている薬物放出プロファイルを一貫して示す粒径分布を有するメシル酸プロモクリプチンを選択するために粒径測定が用いられる。

## 【 0066 】

いくつかの実施形態では、約 37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて試験した時に、約 7 分の時点で約 75 % 以下、約 60 % 以下、又は約 50 % 以下のメシル酸プロモクリプチンが放出されており且つ / 又は約 37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて試験した時に約 10 分の時点で約 90 % 以下、約 85 % 以下、約 80 % 以下、又は約 75 % 以下のメシル酸プロモクリプチンが放出されている薬物放出プロファイルを一貫して示す粒径分布を有するメシル酸プロモクリプチンを選択するために粒径測定が用いられる。

20

## 【 0067 】

いくつかの実施形態では、1錠当たり約 0.8 mg の用量のプロモクリプチンを提供するメシル酸プロモクリプチン錠剤を 6 錠投与した後の最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) が、成人対象に錠剤が空腹条件下で投与された時に約 30 ~ 約 60 分、例えば約 50 分、例えば約 53 分であるか、錠剤が高脂肪摂取条件下で投与された時に約 90 ~ 約 120 分である薬物動態プロファイルを有する錠剤を一貫して提供する粒径分布を有するメシル酸プロモクリプチンを選択するために粒径測定が用いられる。

30

## 【 0068 】

メシル酸プロモクリプチン粒子のサイズ及び粒径分布は複数の方法のいずれかによって決定され得る。約 10 nm ~ 100 μm の範囲内の粒径の分析に有用な方法としては、限定されるものではないが以下が含まれる：レーザー回折粒径分析、機械的ふるい分け、光学顕微鏡法、超遠心、沈降、透気度、電子顕微鏡法、走査型電子顕微鏡法、及びコールターカウンター技術。粒径を決定する方法は例えば Martin et al., Physical Pharmacy, 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1983) 及び Merkus et al., Particle Size Measurements, Fundamentals, Practice, Quality, Springer (2009) に記載されている。

## 【 0069 】

光学顕微鏡法は、約 0.2 μm ~ 約 100 μm の範囲の粒径測定に有用である。光学顕微鏡法では、希釈された又は希釈されていないエマルション又は懸濁液をスライド又は墨線の入ったセルにマウントする。顕微鏡の接眼レンズを、粒子のサイズを推定できるマイクロメータで合わせる。

40

## 【 0070 】

機械的ふるい分けは、規格基準局に較正された一連の標準ふるいを用いる。機械的ふるい分けは、44 μm という細かい材料の選別に用いることができる (No. 325 のふるい)。フォトエッティング及び電鋳法により製造されたふるいは 90 μm ~ 5 μm の開口部のものが利用可能である。

## 【 0071 】

レーザー回折で得られた測定値が好ましい。これらの技術は、異なるサイズの粒子が、

50

粒子のサイズに依存する異なる回折パターンを生成するという原理で機能する。レーザー粒径分析では、粒子サンプルを通過したレーザー光がフーリエレンズ上に散乱され、フーリエレンズは散乱光を検出器アレイ上に集中させる。反転アルゴリズムを用いて、収集された回折光データから粒径分布が推測される。

【0072】

粒径のレーザー回折測定では、乾式法（空気流中の化合物／塩の懸濁物がレーザービームを横切る）又は湿式法（イソオクタン又は約0.05%のレシチンを含むイソオクタン又は（例えば、化合物がイソオクタンに可溶性である場合）0.1%Tween80を含む水等の液状分散媒体中の化合物／塩の懸濁液がレーザービームを横切る）が用いられる。レーザー回折では、粒径は好ましくはフラウンホーファーの計算を用いて計算され；且つ／又は好ましくはシンパテック社（Sympatec）又はマルバーン社製のMasterSizer装置を測定に用いる。

【0073】

本明細書中で定義される粒径分布範囲は、シンパテック社（SYMPATEC GmbH）により開発された方法及び機器、特に、乾燥及び湿潤サンプルの、すなわち粉末、懸濁物、エマルション、又は噴霧物の粒径分析を提供でき且つISO13320「粒子径解析 - レーザー回折法」の規格に合わせて構築されたSYMPATEC HELIOSを用いるレーザー粒径分析を用いた技術及び機器を用いてなされた測定に基づく。

【0074】

種々の機器及び分析法を用いて得られる粒径及び粒径分布の測定値について正確な値の変動が予想されるが、特許請求の範囲が粒径の測定又は分析の特定の方法に限定されることは意図されない。

【0075】

いくつかの実施形態では、メシル酸プロモクリプチン錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンの粒径は、Dv90が約20μm未満のメシル酸プロモクリプチンを用意するためにメシル酸プロモクリプチンを処理して平均粒径を減少させるステップを製造プロセスに含めることによって調節される。出発材料として用いられるメシル酸プロモクリプチンのDv90は約20μm超であってよく、処理は、メシル酸プロモクリプチン粒子のサイズを減少させること（例えば、粉碎、ミリング、又は微粒子化による）又はふるい分けでより大きな粒子を除去することを含み得る。メシル酸プロモクリプチン粒径を小さくした後、メシル酸プロモクリプチンを賦形剤と混合してメシル酸プロモクリプチンが混合物中に均一に分布した混合物を形成し、次いで、混合物を圧縮して1又は複数の錠剤を形成する。錠剤は、少なくとも約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供する量のメシル酸プロモクリプチンを含み得る。錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%、好ましくは少なくとも約90%、又は少なくとも約95%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示し得る。いくつかの実施形態では、錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約30分の時点で少なくとも約80%、又は少なくとも約90%のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示し得る。いくつかの実施形態では、錠剤は、約37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて試験した時に、約7分の時点で約75%以下、約60%以下、若しくは約50%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出され、且つ／又は約10分の時点で約90%以下、約85%以下、約80%以下、若しくは約75%以下のメシル酸プロモクリプチンが放出されている溶解プロファイルを示し得る。

【0076】

いくつかの実施形態では、錠剤は、1錠当たり約0.8mgの用量のプロモクリプチンを提供するメシル酸プロモクリプチン錠剤を6錠投与した後の最高血漿中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）が、成人対象に錠剤が空腹条件下で投与された時に約30～約60分、例えば約50分、例えば約53分であるか錠剤が高脂肪摂取条件下で投与された時に約90～12

10

20

30

40

50

0分である、薬物動態プロファイルを示し得る。

【0077】

上記方法のいくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、約20μm未満、約18μm未満、約16μm未満、約15μm未満、約10μm未満、又は約5μm未満のDv90を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、約10μm未満、約8μm未満、約7μm未満、又は約5μm未満のDv50を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、約5μm未満、約3μm未満、又は約2μm未満のDv10を有するように選択又は処理される。上記方法のいくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、約40%以下、約20%以下、10%以下、又は約5%以下のメシル酸プロモクリプチンが約1μm未満の粒径を有するような体積基準粒径分布を有するように選択又は処理される。  
10

【0078】

いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、粒径分布が約20μm以下のDv90、約10μm以下のDv50、及び約5μm以下のDv10を有するような粒径を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、粒径分布が約15μm以下のDv90、約8μm以下のDv50、及び約3μm以下のDv10を有するような粒径を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、約10μm以下のDv90、約5μm以下のDv50、及び約3μm以下のDv10を粒径分布が有するような粒径を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製剤に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、粒径分布が約8μm以下のDv90、約5μm以下のDv50、及び約3μm以下のDv10を有するような粒径を有するように選択又は処理される。いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、粒径分布が約5μm以下のDv90、約3μm以下のDv50、及び約1μm以下のDv10を有するような粒径を有するように選択又は処理される。  
20

【0079】

いくつかの実施形態では、錠剤の製造に用いられるメシル酸プロモクリプチンは、粒径スパンが約3以下、約2.5以下、又は約2以下であるような体積基準粒径を有するように選択又は処理される。  
30

【0080】

更に、いくつかの実施形態では、前述したような粒径測定及び平均粒径を減少させるための処理を組み合わせてメシル酸プロモクリプチン錠剤の製造において更なる調節を提供してもよい。例えば、平均粒径を減少させる処理の後、粒径分布が一貫した薬物放出を提供する範囲内にあることを確実にするために粒径測定を行ってもよい。更に、上記で詳細に説明したように微粒子化プロモクリプチンを含むメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造するために粒径を減少させる技術として微粒子化が用いら得る。  
40

【0081】

本明細書に記載の方法によって製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤はクエン酸と共に製剤化されてもよい。製剤は更に崩壊剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、崩壊剤はコーンスタークである。いくつかの実施形態では、製剤は、ラクトース、コロイド状二酸化ケイ素、及びステアリン酸マグネシウムを更に含む。いくつかの実施形態では、メシル酸プロモクリプチン錠剤は実質的に実施例1に記載されているように製造される。  
50

【0082】

前述したように、実施例8に示されるデータ(表11)は、メシル酸プロモクリプチンの処理が溶解特性を改善し且つ一貫した溶解特性を提供する効果を示しており、微粒子化なしのメシル酸プロモクリプチンの同じバッチと比べて微粒子化メシル酸プロモクリプチ

10

20

30

40

50

ンを用いて製造した錠剤で薬物放出（約30分の時点）の程度が有意に大きいことを示している。このデータは更に、粒径の調節及びメシル酸プロモクリプチン粒径を減少させる処理の採用が、優れた放出特性を有する薬品の一貫した製造に有効であることを実証している。

【0083】

本明細書に記載のメシル酸プロモクリプチン錠剤及び本明細書の方法によって製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤は、2型糖尿病の個体における血糖コントロールを改善することによる2型糖尿病の治療に用いられ得る。錠剤は朝の起床後約2時間以内に食事と共に投与される。初回用量は、1日約0.8mgのプロモクリプチンであり、これを、最大許容1日用量である約1.6～約4.8mg（2～6錠）に達するまで毎週1錠ずつ増やしていく。

10

【実施例】

【0084】

以下の実施例に本発明者らの発見を説明するが、これは特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。上記の説明及び以下の実施例から、本発明の別の変形例又は実施形態も当業者に明らかであろう。

【0085】

実施例1. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤の製造

以下の表1に示す成分を有するメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造する。

【0086】

【表1】

表1. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤

成分	量 (mg/錠)	量 (kg/バッチ)
メシル酸プロモクリプチン USP	0.945	0.84
コーンスターク NF	9.00	8.00
顆粒状無水クエン酸 USP	1.35	1.20
無水ラクトース NF	77.58	69.00
コロイド状二酸化ケイ素 NF	0.45	0.40
ステアリン酸マグネシウム NF	0.675	0.60
総重量	90.0	80.0

20

【0087】

以下のように製剤を製造した。PK Blend Master（商標）V-Blend derを用いて、4つの粉碎物として、メシル酸プロモクリプチン（ユーティカルズ社（Euticals S.p.a.）製、ミラノ）とコーンスタークの粉碎による幾何学的混合を行った。その後、PK Blend Master（商標）を用いて、2つのサブ量（sub-load）の顆粒状無水クエン酸及びコーンスタークを混合した。これら2つのサブ量のそれを2つの等しいサブ量に分け、合計4つのサブ量にした。次いで、Fielde PMA 65ミキサーを用いて、4つのメシル酸プロモクリプチン粉碎物のそれを、量を調整した無水ラクトース、コーンスターク、及び1サブ量のクエン酸/コーンスタークと混合して4つのプレミックス[A～D]を形成した。プレミックスAから2.0kg分を取り出し、PK Blend Master（商標）を用いてコロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合して滑沢剤プレミックスを形成した。次いで、5ft<sup>3</sup>のVブレンダーに4つのプレミックスを順番に充填し、滑沢剤プレミックスをプレミックスBとCの間で充填し、滑沢化/最終混合を行った。次いで、滑沢化された混合物をステンレス鋼容器に出し、これを38ステーションHATA打錠機への供給に用いた。打錠機を用いて錠剤を圧縮した。

30

【0088】

40

50

## 実施例 2 . 実施例 1 に従って製造した錠剤の検証実験

実施例 1 に記載の方法を用いて 3 つのバッチを製造して製造方法を検証した。

### 【 0 0 8 9 】

37 、 500 mL の 0.1 N 塩酸中、 50 rpm で米国薬局方 2 型装置パドル法を用いて錠剤サンプルの薬物放出プロファイルを測定した。各バッチの錠剤について得られた薬物放出プロファイルを以下の表 2 に示す。

### 【 0 0 9 0 】

#### 【表 2 】

表 2. 実施例 1 に記載されているように製造されたメシル酸  
プロモクリプチン錠剤の 3 つのバッチからの薬物放出

バッチ番号	時間 (分)	平均放出% (n = 12)
1	10	78
	20	96
	30	99
	40	100
2	10	72
	20	91
	30	97
	40	98
3	10	81
	20	95
	30	100
	40	101

### 【 0 0 9 1 】

更に、混合均一性及び錠剤含有量均一性を評価した。

### 【 0 0 9 2 】

最終混合後、錠剤化の前に、ブレンダー中の 10 箇所の粉末化製剤の含有量をアッセイすることにより混合均一性を評価した。全てのバッチが混合均一性の基準を満たしていた。

### 【 0 0 9 3 】

各バッチから 60 個の錠剤サンプルの錠剤含有量均一性を評価した。とりわけ表示量 0.8 mg のプロモクリプチンに対して錠剤中に存在するプロモクリプチンの量を評価するために錠剤をアッセイした。更に、各バッチについてメシル酸プロモクリプチン含有量の平均及び相対標準偏差 (RSD) を計算した。得られた含有量均一性の結果を表 3 に要約する。バッチ 2 及び 3 は錠剤の含有量均一性の要件を満たさなかった。更に、3 つのバッチ全てで、圧縮操作の最後の方で製造された錠剤中で活性成分含有量が最高となる傾向が観察された。

### 【 0 0 9 4 】

10

20

30

40

## 【表3】

表3. 実施例1に記載されたように製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の3つのバッチの含有量均一性評価（各バッチにつきn=60錠）

バッチ番号	プロモクリプチン含有量 (表示に対する%)		R S D	R S D合格 基準†	合格／不合格
	平均	範囲			
1	101.5	95.4~108.9	3.13	4.52	合格
2	103.0	96.7~113.2	4.03	4.01	不合格
3	100.5	92.2~113.1	5.05	4.85	不合格

† R S Dの合格基準はプロモクリプチン含有量によって異なり、B e r g u mの方法を用いて計算される。基準を満たす場合、同じ集団に由来するその後のサンプルの少なくとも95%がU S P含有量均一性試験に合格することが90%保証される。

## 【0095】

## 実施例3. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤の製造の改変手順

以下の表4に記載の成分を有するメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造した。

20

## 【0096】

## 【表4】

表4. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤

成分	量 (m g / 錠剤)	量 (k g / バッチ)
メシル酸プロモクリプチン U S P	0. 945	0. 84
コーンスターク N F	9. 00	8. 00
顆粒状無水クエン酸 U S P	1. 35	1. 20
無水ラクトース N F	77. 58	69. 00
コロイド状二酸化ケイ素 N F	0. 45	0. 40
ステアリン酸マグネシウム N F	0. 675	0. 60
総重量	90. 0	80. 0

## 【0097】

以下のように錠剤を製造した。P K B l e n d M a s t e r (商標) V - B l e n d e rを用いて4つの粉碎物としてメシル酸プロモクリプチン(ユーティカルズ社製、ミラノ)とコーンスタークの粉碎による幾何学的混合を行った。その後、P K B l e n d M a s t e r (商標)を用いて、2つのサブ量(s u b - l o a d)の顆粒状無水クエン酸及びコーンスタークを混合した。これら2つのサブ量のそれぞれを2つの等しいサブ量に分けて、合計4つのサブ量にした。次いで、F i e l d e r P M A 6 5 ミキサーを用いて、4つのメシル酸プロモクリプチン粉碎物のそれぞれを、量を調整した無水ラクトース、コーンスターク、及び1サブ量のクエン酸/コーンスタークと混合して4つのプレミックス[A~D]を形成した。プレミックスAから2.0 k g分を取り出し、P K B l e n d M a s t e r (商標)を用いてコロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合して滑沢剤プレミックスを形成した。次いで、8 f t<sup>3</sup>の箱内ホッパー(i n - b i n h o p p e r)に、4つのプレミックスを順番に充填し、滑沢剤プレミックスをプレミックスBとCの間で充填し、円滑化/最終混合を行った。次いで、滑沢化された混合物を、バルブ付トランスファーシュートを用いて箱内ホッパーから打錠機に移し、その後、38ステーションH a t a 打錠機を用いて圧縮した。

40

50

## 【0098】

実施例4. 実施例3に従って製造された錠剤の検証実験

製造方法を検証するために、実施例3に記載の方法を用いて3つのバッチを製造した。

## 【0099】

37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて錠剤サンプルの薬物放出プロファイルを測定した。各バッチからの錠剤で得られた薬物放出プロファイルを以下の表5に示す。

## 【0100】

## 【表5】

表5. 実施例3に記載されているように製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の3つのバッチからの薬物放出

バッチ番号	時間(分)	平均放出% (n=12)
1	10	91
	20	101
	30	104
	40	103
2	10	84
	20	100
	30	103
	40	104
3	10	83
	20	95
	30	97
	40	98

10

20

30

## 【0101】

更に、混合均一性及び錠剤含有量均一性を評価した。

## 【0102】

最終混合後、錠剤化の前に、ブレンダー中の10箇所の粉末化製剤の含有量をアッセイすることにより混合均一性を評価した。全てのバッチが混合均一性の基準を満たしていた。

## 【0103】

各バッチから60個の錠剤サンプルで錠剤含有量均一性を評価した。とりわけ表示量0.8mgのプロモクリプチンに対して錠剤中に存在するプロモクリプチンの量を評価するために錠剤をアッセイした。更に、各バッチについてメシル酸プロモクリプチン含有量の平均及び相対標準偏差(RSD)を計算した。得られた含有量均一性の結果を表6に要約する。今回のケースでは、3つのバッチ全てが錠剤含有量均一性の要件を満たし、実施例2に記載のRSD値より有意に低いRSD値が観察された。

## 【0104】

40

## 【表6】

表6. 実施例4に記載されているように製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の3つのバッチの含有量均一性評価（各バッチにつき、n=60錠）

バッチ番号	プロモクリプチン含有量 (表示に対する%)		R S D	R S D合格 基準 <sup>†</sup>	合格／不合格
	平均	範囲			
1	102.5	98.6～ 110.4	1.83	4.18	合格
2	101.5	96.9～ 107.0	2.24	4.52	合格
3	100.8	95.7～ 105.9	1.83	4.75	合格

<sup>†</sup>R S Dの合格基準はプロモクリプチン含有量によって異なり、B e r g u mの方法を用いて計算される。基準を満たす場合、同じ集団に由来するその後のサンプルの少なくとも95%がU S P含有量均一性試験に合格することが90%保証される。

## 【0105】

## 実施例5. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤からの薬物放出の評価

一定期間、ユーティカルズ社から購入した微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて実施例1に記載の方法と実質的に同様な方法で複数のバッチのメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造した。30分の時点で、37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて各バッチの錠剤からの薬物放出を測定した。各バッチにおいて約30分で放出された薬物の割合を示す薬物放出測定の結果を以下の表7に要約する（エントリー2、3、4、5、6、16、17、20、及び22は単一の錠剤バッチについてのものであり、その他のエントリーは複数の錠剤バッチからのデータを表す）。

## 【0106】

## 【表7】

表7. 実施例1と実質的に同様な方法で製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の異なるバッチから30分で放出されたメシル酸プロモクリプチンの割合を示す溶解結果

表のエントリー	約30分で放出された平均割合 (n = 6 ~ 24)	
1	9 6	10
2	9 3	
3	9 3	
4	9 3	
5	9 1	
6	9 1	
7	9 4	
8	9 5	
9	9 6	
10	9 7	
11	9 8	20
12	9 8	
13	9 9	
14	10 4	
15	8 9	
16	9 1	
17	9 1	
18	9 2	
19	9 2	
20	8 7	
21	8 7	30
22	8 7	
23	8 9	
24	7 8	
25	8 9	
26	8 2	
27	8 4	
28	6 8	
29	7 2	
30	7 6	

## 【0107】

実施例6. メシル酸プロモクリプチン錠剤からの薬物放出の変動の原因の調査

種々のメシル酸プロモクリプチン錠剤からの薬物放出の変動の潜在的理由について

の調査を行った。予期されない薬物放出結果に対して調査は分析的及び製造元を網羅した。

【0108】

薬物放出の程度を測定するために用いられるHPLC分析法における複数の変動を調べた。例えば光活性化程度が低い (low active) ガラス製品、冷却したHPLCオートサンプラー、及び使い捨てプラスチックシリングを用いることにより、変動を低減するわずかな改善を達成できることが見出されたが、変動を研究室での原因だけに帰することはできなかった。

【0109】

製造プロセスの調査には、根本原因を同定することなく、原材料、設備、オペレーター、バッチ記録、及びバッチデータを含む製造プロセスの多くの側面を含めた。その結果、製造プロセスの主要な運転変動及び製剤変動を評価するためにより小規模な実験が設計された。これらの実験及び得られた結果を表8に要約する。

【0110】

【表8】

表8. メシル酸プロモクリプチン錠剤製剤からの薬物放出の変動の原因を調べるために行われたプロセス調査の要約

実験の説明	溶解結果
短い滑沢化混合時間	対照と同等
長い滑沢化混合時間	対照と同等
低い錠剤硬度	対照と同等
高い錠剤硬度	対照と同等
低いフィーダー速度	対照と同等
高いフィーダー速度	対照と同等
小粒径のラクトース	対照と同等
ステアリン酸マグネシウム濃度の低減	対照と同等
二酸化ケイ素の除去	対照と同等
コーンスターク濃度の低減	対照と同等
コーンスターク濃度の増大	対照と同等

10

20

30

40

【0111】

最後に、製造プロセスに用いられるメシル酸プロモクリプチンの粒径の潜在的役割を調査した。シンパテック社製HELLOS Laser Diffractometerを用いたレーザー回折法により錠剤バッチの製造に用いられたメシル酸プロモクリプチンの体積基準粒径分布を測定した。結果を表9に示す。この表は種々のバッチのメシル酸プロモクリプチンで決定されたプロモクリプチン粒径分布及び各バッチで決定された30分までに放出された薬物の割合を示している。

【0112】

【表9】

表9. メシル酸プロモクリプチン錠剤のバッチで30分の時点で放出されたメシル酸プロモクリプチンの割合と錠剤製造に用いられたメシル酸プロモクリプチンの粒径分布との間の関係を示す溶解結果

表のエントリー	Dv10	Dv50	Dv90	スパン	約30分で放出された平均割合 (n = 6 ~ 24)
1	1.5	4.2	12.6	2.7	96
2	1.5	4.2	12.6	2.7	93
3	1.8	5.3	14.4	2.4	93
4	1.6	4.6	12.3	2.3	93
5	1.8	5.3	14.4	2.4	91
6	2.4	7.2	15.3	1.8	91
7	2.4	7.2	15.3	1.8	94
8	2.4	7.2	15.3	1.8	95
9	2.4	7.2	15.3	1.8	96
10	2.4	7.2	15.3	1.8	97
11	2.4	7.2	15.3	1.8	98
12	2.4	7.2	15.3	1.8	98
13	2.4	7.2	15.3	1.8	99
14	2.4	7.2	15.3	1.8	104
15	3.1	10.4	28.1	2.4	89
16	3.1	10.4	28.1	2.4	91
17	2.4	7.2	15.3	1.8	91
18	3.1	10.4	28.1	2.4	92
19	3.1	10.4	28.1	2.4	92
20	3.1	10.4	28.1	2.4	87
21	3.1	10.4	28.1	2.4	87
22	3.1	10.4	28.1	2.4	87
23	3.1	10.4	28.1	2.4	89
24	3.9	13.7	57.4	3.9	78
25	3.1	10.4	28.1	2.4	89
26	3.1	10.4	28.1	2.4	82
27	3.1	10.4	28.1	2.4	84
28	2.3	7.9	25.8	3.0	68
29	2.3	7.9	25.8	3.0	72
30	2.3	7.9	25.8	3.0	76

## 【0113】

この結果は、錠剤バッチの製造に用いられたメシル酸プロモクリプチンの粒径分布と薬物放出との間の相関を示している。Dv90が約20μm未満のメシル酸プロモクリプチン粒子を用いて製造された錠剤は、約30分の時点で90%以上の薬物が放出されている。放出プロファイルを一貫して示した。対照的に、粒径分布が約20μmを超える材料は、変動する又は少ない薬物放出を示した。薬物放出率とDv90との間の相関が図1にプロットされている。

10

20

30

40

50

## 【0114】

更に、粒径分布スパンも薬物放出と相関していた。薬物放出率と粒径分布スパンとの間の相関が図2にプロットされている。

## 【0115】

実施例7. メシル酸プロモクリプチンの微粒子化

温度を0に調節した窒素雰囲気下でジェットミルを用いてメシル酸プロモクリプチンのバルクバッチを微粒子化した。シンパテック社製HELOS H1013 Laser

Diffractionometerを用いて体積基準粒径分布を測定した。表10に、微粒子化の前後のメシル酸プロモクリプチンの各バッチで測定されたメシル酸プロモクリプチン粒径分布を示す。これは、微粒子化前に全く異なる粒径分布を有するバルク材料の微粒子化により同様な粒径分布の微粒子化材料が得られることを示している。図3Aは、表6のエントリー1の微粒子化前の材料で測定された体積基準粒径分布を示しており、図3Bは、微粒子化後の同じ材料で測定された体積基準粒径分布を示している。

## 【0116】

微粒子化前後のメシル酸プロモクリプチンバッチの不純物プロファイル（主な不純物の割合）、X線粉末回折パターン、IRスペクトル、及び示差走査熱量測定サーモグラムも調べた。有意な差は観察されず、このことから、微粒子化プロセスはメシル酸プロモクリプチンの純度又は固体状態の形態を変化させないことが示唆される。

## 【0117】

## 【表10】

表10. 微粒子化の前後のメシル酸プロモクリプチン粒径分布

表のエントリー	微粒子化前			微粒子化後		
	%<1μm	%<10μm	%<15μm	%<1μm	%<10μm	%<15μm
1	1	19	29	8	97	100
2	1	55	77	6	98	100
3	1	31	45	9	98	100

## 【0118】

実施例8. メシル酸プロモクリプチンの微粒子化が薬物放出特性を改善する効果

表11のデータは、メシル酸プロモクリプチンの処理が溶解特性を改善し、一貫した溶解特性を提供する効果を示している。実質的に上記実施例3に記載の方法に従ってメシル酸プロモクリプチン錠剤を製造し、前記方法は幾何学的希釈及び拡散混合（dissolutional blending）を含み、37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いた試験で錠剤（n=12）の溶解を測定した。製造された錠剤は、錠剤の1つのバッチ（表のエントリー1）は、活性薬剤成分のメーカー（ユーティカルズ社、ミラノ）から得た（非微粒子化）メシル酸プロモクリプチンを用いて製造し、一方、錠剤のもう1つのバッチは、同じバッチのメシル酸プロモクリプチンを用いて製造したが、錠剤製造に用いる前に微粒子化で更に処理した（表のエントリー2）。微粒子化メシル酸プロモクリプチンを用いて製造した錠剤で、微粒子化なしの同じバッチのメシル酸プロモクリプチンから製造された錠剤と比べて薬物放出（30分における）が有意に改善されていたというデータ。

## 【0119】

10

20

30

40

## 【表11】

表11. 異なるバッチのメシル酸プロモクリプチン錠剤から30分で放出されたメシル酸プロモクリプチンの割合を示す溶解結果

表の エン トリ ー	使用したプロモクリ ップチン	粒径分布			30分で放出さ れたプロモクリ ップチンの割合 (n = 12錠)
		Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	
1	微粒子化なしのメシ ル酸プロモクリップチ ン	1.4	5.8	26.7	69
2	微粒子化メシル酸ブ ロモクリップチン	0.7	1.5	3.1	98

## 【0120】

実施例9. 微粒子化メシル酸プロモクリップチンを用いたメシル酸プロモクリップチン錠剤製剤の製造手順

以下の表12に記載の成分を有するメシル酸プロモクリップチン錠剤を製造した。

## 【0121】

## 【表12】

表12. メシル酸プロモクリップチン錠剤製剤

成分	量 (mg/錠)	量 (kg/バッチ)
微粒子化メシル酸プロモクリップチン USP	0.945	0.84
コーンスターク NF	9.00	8.00
顆粒状無水クエン酸 USP	1.35	1.20
無水ラクトース NF	77.58	69.00
コロイド状二酸化ケイ素 NF	0.45	0.40
ステアリン酸マグネシウム NF	0.675	0.60
総重量	90.0	80.0

## 【0122】

温度を0に調節した窒素雰囲気下でジェットミルを用いてバルクバッチのメシル酸プロモクリップチンを微粒子化した。シンプテック社製HELOS H1013 Laser Diffractionmeterを用いて体積基準粒径分布を測定した。以下のように錠剤を製造した。PK BlendMaster(商標)V-Blenderを用いて、4つの粉碎物として微粒子化メシル酸プロモクリップチン(ユーティカルズ社製、ミラノ)とコーンスタークの粉碎による幾何学的混合を行った。その後、PK BlendMaster(商標)を用いて、2つのサブ量(sub-load)の顆粒状無水クエン酸及びコーンスタークを混合した。これら2つのサブ量のそれを2つの等しいサブ量に分け、合計4つのサブ量にした。次いで、Fielder PMA 65ミキサーを用いて、4つのメシル酸プロモクリップチン粉碎物のそれを、量を調整した無水ラクトース、コーンスターク、及び1つのサブ量のクエン酸/コーンスタークと混合して4つのプレミックス[A~D]を形成した。BlendMaster(商標)を用いてコロイド状二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムと混合して滑沢剤プレミックスを形成した。次いで、8ft<sup>3</sup>の箱内ホッパー(in-bin hopper)に4つのプレミックスを順番に充填し、滑沢剤プレミックスをBとCの間で充填して、そこで滑沢化/最終混合を行った。次いで、滑沢化された混合物を、バルブ付トランスファーシュートを用いて箱内ホッパーから打錠機に移し、次いでこれを38ステーションHATA打錠機を用いて圧縮した。

10

20

30

40

50

## 【0123】

実施例10. 実施例9に従って製造した錠剤の検証実験

製造方法を検証するために、実質的に実施例9に記載の方法を用いて3つのバッチを製造した。微粒子化メシル酸プロモクリプチンのバッチはミラノのユーティカルズ社から入手した。

## 【0124】

バッチの1つから製造した錠剤で得られた代表的データを以下に要約する。

## 【0125】

最初に、微粒子化メシル酸プロモクリプチンの粒径分布を表13に要約する。このバッチの粒径分布は図5に示されている。

10

## 【0126】

## 【表13】

表13. 実施例9に記載されているように錠剤の製造に用いた微粒子化メシル酸プロモクリプチンのメシル酸プロモクリプチン粒径分布

体積基準粒径分布		
%<1 μm	%<10 μm	%<15 μm
9	98	100

## 【0127】

20

37、500mLの0.1N塩酸中、50rpmで米国薬局方2型装置パドル法を用いて錠剤サンプルの薬物放出プロファイルを測定した。代表的バッチの錠剤について出られた薬物放出プロファイルを以下の表14に示す。

## 【0128】

## 【表14】

表14. 実施例9に記載されているように製造されたメシル酸プロモクリプチン錠剤の代表的バッチからの薬物放出

時間(分)	平均放出率(n=12)
4	18
7	34
10	56
13	76
16	88
19	94
30	98

## 【0129】

更に、混合均一性及び錠剤含有量均一性を評価した。

30

## 【0130】

最後の混合後、錠剤化の前にブレンダー中の12箇所で粉末化製剤の含有量をアッセイすることにより混合均一性を評価した。バッチは混合均一性の基準を満たしていた。

## 【0131】

圧縮プロセス全体にわたり20箇所でサンプルを取り、錠剤含有量均一性を評価した。次いで、各時点から得た3つの錠剤のプロモクリプチン含有量を評価した。得られた含有量均一性の結果を表15に要約する。

40

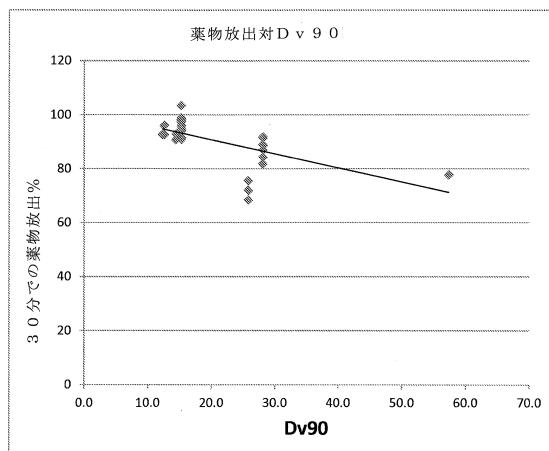
## 【0132】

## 【表 15】

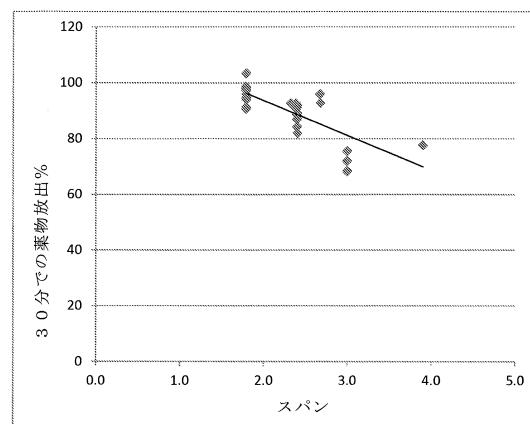
表 15. 実施例 9 に記載されているように製造した代表的バッチのメシル酸プロモクリプチン含有量均一性評価 (各バッチにつき、n = 60錠)

プロモクリプチン含有量 (表示に対する%)		R S D %	合格／不合格
平均	範囲		
101.4	96.6 ~ 103.6	1.2	合格

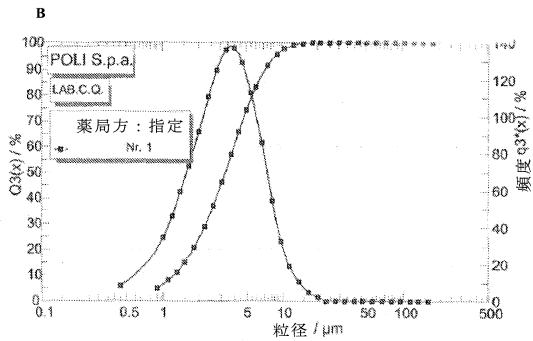
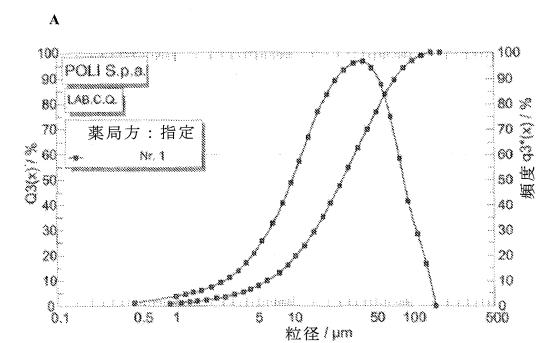
## 【図 1】



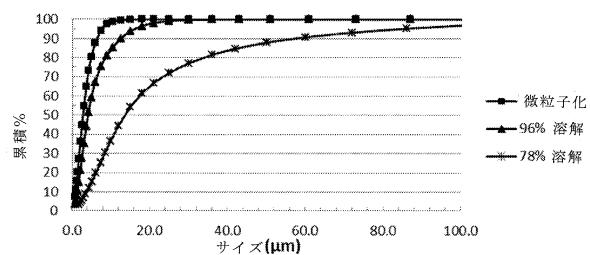
## 【図 2】



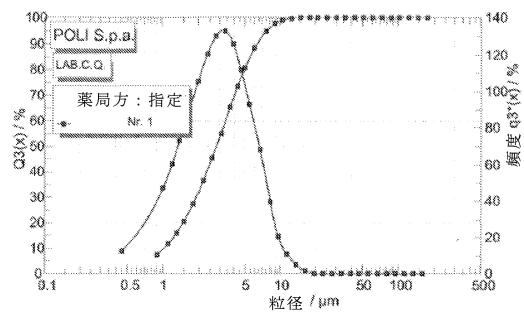
【図3】



【図4】



【図5】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ボウ , クレイグ マイケル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024 エンシニータス サマーヒル コート 809

(72)発明者 スターンズ , ポール クラーク  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126 サン デイエゴ ウィンディ リッジ ロード  
7583

(72)発明者 ウエストン , ローラ ジーン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92026 エスコンディード キャラウェイ ストリート  
2041

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表平09-510955 (JP, A)  
国際公開第2010/141938 (WO, A1)  
国際公開第2007/119792 (WO, A1)  
特表平09-511255 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/48

WPI

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

Japio - GPG / FX