

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4108750号  
(P4108750)

(45) 発行日 平成20年6月25日(2008.6.25)

(24) 登録日 平成20年4月11日(2008.4.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/135	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
	A 61 K 31/135
	A 61 K 9/20
	A 61 K 47/10
	A 61 K 47/12
	A 61 P 25/16

請求項の数 23 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-514119
(86) (22) 出願日	平成8年9月18日(1996.9.18)
(65) 公表番号	特表平11-512736
(43) 公表日	平成11年11月2日(1999.11.2)
(86) 國際出願番号	PCT/IL1996/000115
(87) 國際公開番号	W01997/012583
(87) 國際公開日	平成9年4月10日(1997.4.10)
審査請求日	平成15年8月29日(2003.8.29)
(31) 優先権主張番号	115357
(32) 優先日	平成7年9月20日(1995.9.20)
(33) 優先権主張国	イスラエル(IL)

(73) 特許権者	592224367 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 TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. イスラエル国 イエルサレム 91010 ピー オー ボックス 1142 ハル ホツツヴィム サイエンス ベースド インダストリーズ キャンパス (番地な し)
(74) 代理人	100058479 弁理士 鈴江 武彦
(74) 代理人	100108855 弁理士 蔡田 昌俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-プロパルギル-1-アミノインダンを含有する安定な組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性成分として治療に効果的な量の R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン又はその薬学的に許容し得る塩、及び五価及び六価アルコールからなる群から選択される少なくとも 1 のアルコールを含有し、該アルコールが全組成物の少なくとも 67.8 重量 % を包含する錠剤形態の薬学的組成物。

## 【請求項 2】

該アルコールがマンニトール、キシリトール及びソルビトールからなる群から選択される請求項 1 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3】

クエン酸を更に含有する請求項 1 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4】

クエン酸の量が全組成物の 0.5 ~ 2 重量 % である請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5】

活性成分として治療に効果的な量の R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン又はその薬学的に許容し得る塩、及び少なくとも 70 重量 % のマンニトールを包含する請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の薬学的組成物。

## 【請求項 6】

該錠剤が 77.28 mg のマンニトールを包含する請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬学的組成物。

10

20

**【請求項 7】**

該錠剤が 3 . 1 2 m g の R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩を包含する請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬学的組成物。

**【請求項 8】**

該錠剤が 1 . 5 6 m g の R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩を包含する請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の薬学的組成物。

**【請求項 9】**

該 R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩がメシレート塩である請求項 7 及び 8 のいずれかに記載の薬学的組成物。

**【請求項 10】**

ステアリン酸マグネシウムを更に含有する請求項 1 に記載の薬学的組成物。 10

**【請求項 11】**

ステアリン酸マグネシウムの量が全組成物の 0 . 1 ~ 0 . 5 重量 % である請求項 10 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 12】**

該少なくとも 1 のアルコールの量が全組成物の 6 7 . 8 % 及び 7 0 % の間であり、及び更にクエン酸を含有する請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 13】**

該少なくとも 1 のアルコールが薬学的組成物の 7 0 重量 % 未満の量存在し、及び更に薬学的組成物の 0 . 5 ~ 2 重量 % の量のクエン酸を包含する請求項 1 に記載の薬学的組成物。 20

**【請求項 14】**

該活性成分が R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンである請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 15】**

活性成分として治療に効果的な量の R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン又はその薬学的に許容し得る塩、及び少なくとも 7 5 重量 % のマンニトール、キシリトール及びソルビトールからなる群から選択される少なくとも 1 のアルコールを含有する錠剤形態の薬学的組成物。

**【請求項 16】**

該 R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン又はその薬学的に許容し得る塩の量が組成物の 3 . 0 重量 % 以下であり、及び該アルコールが組成物の少なくとも 7 5 重量 % である請求項 15 に記載の薬学的組成物。 30

**【請求項 17】**

該アルコールがマンニトールである請求項 16 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 18】**

該錠剤が R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩の 3 . 1 2 m g を包含する請求項 15 ~ 17 のいずれかに記載の薬学的組成物。

**【請求項 19】**

該錠剤が R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩の 1 . 5 6 m g を包含する請求項 15 ~ 17 に記載の薬学的組成物。 40

**【請求項 20】**

該 R ( + ) - N - プロパルギル - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩がメシレート塩である請求項 18 ~ 19 のいずれかに記載の薬学的組成物。

**【請求項 21】**

該 R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン又はその薬学的に許容し得る塩の量が組成物の 3 . 0 重量 % 以下である請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 22】**

該活性成分が R ( + ) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの薬学的に許容し得る塩である請求項 1 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 23】**

50

該薬学的に許容し得る塩がメシレート塩である請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、ラセミ体、S (-) 又は R (+) エナンチオマーの N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの製剤、特にエナンチオマー R (+) の N - プロパルギル - 1 - アミノインダン（以後、R (+) P A I と称する。）であって、例えばパーキンソン症の治療に使用される B - 型の酵素モノアミンオキシダーゼの選択的な不可逆的阻害剤であるものの製剤に関する。以下では、酵素モノアミンオキシダーゼを M A O と称し、その B - 型を M A O - B と称する。

発明の背景

GB 1 003 686には、ベンゾシクロアルカン化合物であって、シクロアルカンが 5 から 7 員環を有し、N - (アルキニルアルキル) アミノ基で置換されているものの一群、及び M A O 阻害剤としてこれらの使用が開示されている。該特許には更に、ベンジルアルコール、ステアリルアルコール、及びメタノールのような種々のアルコールを含めた種々の基質と混合した主題化合物の使用が開示されている。しかし、該特許は、製品の安定性の問題を回避するように、何れの多くの可能な担体及び他の成分をどのように選択するか、及びいかなる基準で選択するかを教示していない。

本発明の目的は、効果的な量の、ラセミ体、S (-) 又は R (+) - N - プロパルギル - 1 - イルアミノインダンを含有する安定な製剤を提供することにある。簡略化のために、特に断らない限り、略称 P A I を、N - プロパルギル - 1 - アミノインダンのエナンチオマー、並びにこれらのラセミ混合物を表すのに使用する。

本発明の概要

本発明によれば、驚くことに、P A I を含有する製剤の安定性は、かなり大量の特定のアルコールを取り込むことによって十分に改善されうることが見出された。

本発明によれば、活性成分として、ラセミ体、S (-) 、及び R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの群から選択される構成要素である化合物又はこれらの薬学的に許容しうる塩の治療に効果的な量、及び少なくとも 60 重量 % の、五価又は六価アルコールの群から選択される構成要素である少なくとも 1 つのアルコールを含有する薬学的組成物が提供される。

本発明の好ましい態様では、活性成分は R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンである。

好ましくは、組成物は少なくとも 70 % の前記の少なくとも 1 つのアルコールを含有する。

典型的には、本発明に従って使用されるアルコールは、マンニトール、キシリトール及びソルビトールの群から選択される構成要素である。

本発明によれば、P A I を含有する組成物は、クエン酸を、好ましくは 0.5 から 2 重量 % の量で更に含有しうる。

所望であれば、本発明に従った組成物はステアリン酸マグネシウムを、好ましくは 0.1 から 0.5 重量 % の量で更に含有しうる。この態様によれば、前記少なくとも 1 つのアルコールの量が 70 重量 % 以下である場合、組成物は更に、クエン酸を先に明記した量で含有する。前記少なくとも 1 つのアルコールの量が少なくとも 70 重量 % である場合、クエン酸の含有は任意である。

本発明の組成物はまた、フィラー、潤滑剤、崩壊剤、滑翔剤 (glidants) 、調味剤、甘味料、着色剤等（全て、それ自身公知である。）のような従来の添加剤を任意に含有しうる。本発明に従って使用しうるフィラーの例は、ラクトース、デンプン、微結晶性セルロース、マルトリン等である。

本発明の組成物は、当業者によく知られているそれ自身公知の方法で調整される。例えば、P A I 及び全ての他の活性成分（潤滑剤を使用する場合は、これを除く。）をふるいにかけ、適切な顆粒形成機内で完全に混合する。顆粒化は、純水の存在下で行うことができ、引き続いて組成物を乾燥する。次に、乾燥した顆粒を粉碎し、滑化し、錠剤に圧縮する

10

20

30

40

50

R (+) PAI 自身は、例えばWO95/11016の例 6 B に開示された方法に従って調製される。

以下の非制限的な例を例示の目的で示す。

例

例 1

	mg/錠剤	10
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート	3.12	
マンニトール	62.5	
マルトデキストリン (マルトリン 150)	36.0	
クロスカルメロースナトリウム (Crocscarmellose sodium) (Ac-Di-Sol)	2.1	
タルク	1.5	

例 2

	mg/錠剤	20
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート	1.56	
マンニトール	79.14	
デンプン	10.0	
予めゼラチン化されたデンプン	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	0.6	
タルク	2.0	
ステアリン酸	2.0	

例 3

	mg/錠剤	30
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート	3.12	
マンニトール	76.58	
デンプン	10.0	
予めゼラチン化されたデンプン	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	0.6	
クエン酸	1.0	40
タルク	2.0	

例 4

	mg/錠剤	
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート	3.12	
マンニトール	69.88	
ラクトース（含水）	14.0	
デンプン	14.0	
グリセリルベヘネート（コンピトロール888ATO） (Glyceryl Behenata) (Compitrol 888ATO)	2.0	10

例 5

	mg/錠剤	
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンメシレート	3.12	
マンニトール	77.28	
デンプン	10.0	
デンプンSTA-RX 1500	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素、エアロシリ	0.6	20
水素化ベジタブルタイプI（ステロテックス ドライテックス）	2.0	

例 6

本発明の組成物と、従来技術で公知のものとを比較するために、上記製剤の2つをW095/1 1016に開示された製剤と比較した。

W095/11016の製剤

	mg/錠剤	
R (+) -N-プロパルギル-1-アミノインダンHCl	1.56	
ラクトース（含水）	50.0	30
予めゼラチン化されたデンプン	36.0	
微結晶性セルロース	14.0	
ナトリウムデンブングリコレート	2.14	
タルク	1.0	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	

この製剤、並びに本出願の例2及び3で説明した製剤を、6ヶ月間40%、75%湿度にさらした。活性成分の分解物の割合を6ヶ月の期間の最後に検定した。

以下の手順を調製された製剤の分解を決定するために適用した。錠剤を細かく粉末化し、水、アセトニトリル及び過塩素酸の混合物のような希釈剤で抽出した。抽出生成物のアリコートを、HPLCに注入し、前記希釈剤混合物と同様の混合物を用いて溶出した。PAI化合物に対応する領域を何れかの他の主要ピークの領域と共に測定した。分解の割合の計算は、標準の調製物から得られる領域と測定したピークの領域を比較することで行った。

W095/11016の例20の開示に従って調製された製剤は、貯蔵後に3.08%の分解物を含有していたが、例2及び例3の組成物は、それぞれ、0.51%と0.1%以下の分解物を含有していた。

例 7

本発明に従った製剤及びWO95/11016の例 20 の説明に従った他の製剤は、表 1 に示した成分を含有するように調製した。この表に示される製剤を、WO95/11016の開示に従って調製した場合、「PCT」と表わし、数字で表される製剤は、説明した本出願の例の数字に対応する。幾つかのこれらの略称の次に現れる修飾記号 A、B、C 又は D は、前記製剤の特定の変更を表す。表 2 に示される分解の割合は、75% 湿度で、55% で 1 ヶ月又は 40% で 6 ヶ月間これらを保存した後、表 1 の製剤の全てに対して計算した。後者の保存条件に従って保存されたこれらの製剤は、アスタリスク (\*) で表中にマークした。表 2 からわかるように、本発明の全ての組成物の安定性は従来技術のものよりも優れている。

表 1

例 No.	PCT:A mg	PCT:B mg	PCT:C mg	PCT:C -1 mg	-1A mg	-1B mg	-1C mg	-1D mg	2 mg	2A mg	1 mg	1A mg	1B mg	1C mg	1D mg	4 mg	5 mg	SA mg	SB mg	SC mg	SD mg	
N-ブロモルギル (R)-アミノ ジアンジレート マンニトール USP	1.56 5.0	1.0 mg	7.81 mg	3.12 mg	1.56 mg	3.12 mg	1.56 mg	3.12 mg	1.56 mg	3.12 mg	1.56 mg	3.12 mg	1.56 mg	3.12 mg	1.56 mg	1.56 mg	1.56 mg	1.56 mg	1.56 mg	1.56 mg		
アンブラン STAB-RX -5.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	36.0 47.0	
スター-チ NF (ベースト状)																						
コロイド状 二酸化チル (エアロミル 200)																						
クエン酸																						
タルク USP	1.0 14.0	1.1 20.0	1.0 14.0	1.1 20.0	1.0 14.0	1.1 20.0	1.0 14.0															
触感異性 ゼルロース (アビセル102)																						
ステアリン酸																						
ラクトース NF 水	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	50.0 50.0	
ナトリウム デンプン クリコレート ステアリン酸 マグネシウム	2.14 0.5 0.5	3.0 0.7 0.7	2.2 0.5 0.5	2.99 0.7 0.7																		
AC-DL-501																						
ラクトース コンピュロール 88ATO マルチリン ソルビール キシリタロップ ステローツックス ドライテックス																						
全重量 (mg)	105.2	143.2	104.7	146.0	105.22	105.74	106.8	105.2	105.3	104.6	105.3	105.2	105.3	104.6	105.3	105.13	105.53	105.0	105.0	105.0	105.0	

10

20

30

40

表 2

例 No:	% 分解物	マニトール(%)	ソルビトール(%)	キシリトール(%)	ステアリル酸マグネジウム(%)	クエン酸(%)
PCT(I)	2.26	-	-	-	-	0.5
PCT-A	2.76	-	-	-	-	0.49
PCL-B	1.46	-	-	-	-	0.49
PCL-C(C)	2.58	-	-	-	-	0.5
1	1.22	59.4	-	-	-	-
1A	3.97	59.1	-	-	-	-
1B	2.04	-	-	-	-	-
1C	1.04	-	-	-	-	-
1D	0.40	-	-	-	-	-
2	0.29	75.1	-	-	-	-
2A	0.27	75	-	-	-	-
1	0.02	72.7	-	-	-	-
1A	0.02	74	-	-	-	-
4	0.02	67.8	-	-	-	-
5	0.21	73	-	-	-	-
SA	0.12	73	-	-	-	-
SB	0.65	76.2	-	-	-	-
SC	0.52	74.7	-	-	-	-
6	0.74	-	75.1	-	-	-
7	1.01	-	-	75.1	-	-

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 61 P 43/00 (2006.01) A 61 P 43/00 111

(74)代理人 100091351  
弁理士 河野 哲  
(74)代理人 100088683  
弁理士 中村 誠  
(74)代理人 100109830  
弁理士 福原 淑弘  
(74)代理人 100095441  
弁理士 白根 俊郎  
(74)代理人 100084618  
弁理士 村松 貞男  
(74)代理人 100092196  
弁理士 橋本 良郎  
(74)代理人 100100952  
弁理士 風間 鉄也  
(72)発明者 バーガー・ペスキン、タートサー  
イスラエル国、43611 ラーナナ、カザン・ストリート 43  
(72)発明者 カチウラル、ファニー  
イスラエル国、49491 ペタク、ティクバ シャピラ・ストリート 17

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 國際公開第95/011016(WO, A1)  
特開平03-294248(JP, A)  
特開平05-262701(JP, A)  
米国特許第03513244(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/135  
A61K 9/20  
A61K 47/10  
A61K 47/12  
A61P 25/16  
A61P 43/00  
REGISTRY(STN)  
CAplus(STN)