

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3639532号
(P3639532)

(45) 発行日 平成17年4月20日(2005.4.20)

(24) 登録日 平成17年1月21日(2005.1.21)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 O 1

請求項の数 7 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2000-540830 (P2000-540830)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成11年3月23日 (1999.3.23)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2002-509886 (P2002-509886A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成14年4月2日 (2002.4.2)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/001949		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W01999/049867		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成11年10月7日 (1999.10.7)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
審査請求日	平成13年1月17日 (2001.1.17)	(74) 代理人	100059959
審判番号	不服2002-21815 (P2002-21815/J1)		弁理士 中村 稔
審判請求日	平成14年11月11日 (2002.11.11)	(74) 代理人	100067013
(31) 優先権主張番号	98105569.2		弁理士 大塚 文昭
(32) 優先日	平成10年3月27日 (1998.3.27)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 熊倉 禎男
早期審査対象出願		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メロキシカムの経口投与用新規ガレヌス調製物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の粉末 X 線反射を有する、単離した結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物。

2 θ exp [°]	dexp [°]	強度 I/I _o
6.50	13.6	32
11.26	7.85	9
13.03	6.79	78
13.42	6.59	61
14.92	5.93	90
15.91	5.57	10
16.66	5.32	7
17.84	4.97	20
18.38	4.82	20
18.58	4.77	47
19.24	4.61	25
20.29	4.37	5
20.47	4.34	16
21.97	4.04	13
22.72	3.91	3
23.18	3.84	7
23.34	3.81	4
23.49	3.78	4
23.79	3.74	8
23.97	3.71	6
25.45	3.50	13
25.83	3.45	100
26.30	3.39	14
26.95	3.31	6
27.25	3.27	4
27.89	3.20	3
28.55	3.12	3
29.09	3.07	7
29.53	3.02	10
30.18	2.96	8
31.19	2.87	4
36.01	2.49	9
36.16	2.48	8
37.73	2.38	8
38.64	2.33	6
39.78	2.26	8

10

20

30

40

【請求項 2】

以下の粉末 X 線反射を有する、単離した結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物。

2 θ exp [°]	dexp [°]	強度 I/I _o
5.99	14.8	13
6.95	12.7	13
7.36	12.0	41
7.82	11.3	22
8.25	10.7	18
8.47	10.4	38
10.32	8.6	32
10.85	8.2	18
11.86	7.46	29
12.61	7.01	26
13.46	6.58	49
13.81	6.41	19
14.29	6.20	37
14.48	6.11	42
14.97	5.92	53
15.28	5.80	96
16.88	5.25	65
17.39	5.10	39
17.78	4.99	42
18.41	4.81	25
19.08	4.65	50
19.55	4.54	14
20.10	4.41	28
21.12	4.20	24
21.70	4.09	19
21.95	4.05	25
22.80	3.90	26
25.65	3.47	100
26.02	3.42	43
27.04	3.30	35
27.37	3.26	26
28.29	3.15	19
28.92	3.09	14
30.43	2.94	13

【請求項 3】

請求項 1 記載の結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物の製造方法であって、メロキシカム及びメグルミンを、モル比1:1.5~1.5:1で、アセトン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、テトラヒドロフラン又はジオキサンから選ばれる水混和性有機溶媒と水との容積比10:1~100:1混合物中で加熱し、かつこの混合物にメロキシカムメグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加することを特徴とする前記製造方法。

【請求項 4】

有機溶媒としてアセトン又はエタノールを使用することを特徴とする、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

請求項2記載の結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物の製造方法であって、結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物を、少なくとも75%の相対湿度で少なくとも1日貯蔵することにより処理することを特徴とする前記製造方法。

【請求項6】

有効成分が迅速に放出及び吸収され、投与後遅くとも2時間で最高血漿レベルC_{max}に達する、疼痛治療のためのメロキシカムの経口投与用固形医薬組成物であって、メロキシカムが結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物又は結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物の形態で、任意に慣用の賦形剤及び/又は担体と共に一緒でもよく、直接打錠法で製造される迅速に分解する錠剤中に存在することを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項7】

分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、疼痛治療のための請求項6記載のメロキシカムの経口投与用固形医薬組成物の製造方法であって、任意に微粉碎されていてもよい前記結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物又は結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物を、慣用の粉末化賦形剤及び/又は担体と均質混合し、かつこの粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮することを特徴とする前記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）の一種である、有効成分メロキシカムの経口投与用新規ガレヌス調製物（preparation）、及びそれらの製造方法に関する。

リウマチ疾患の治療に使用される薬物は、消炎特性に加え鎮痛特性を有することが多い。そのため、これらは単に慢性リウマチ症を治療するのみではなく、急性リウマチ発作及び急性疼痛の治療に使用される。

これらの医薬組成物の多くは、単に限定的な溶解度を有し、そのため体内には緩徐に吸収されるのみである。急性疼痛の治療において、有効成分の迅速な流入は、この活性が迅速に発揮されるのを確実にするために必須である。従って、問題の有効成分の溶解速度及び溶解度を増大することが必要となることが多い。

【0002】

当該技術分野において公知の薬物に関して、様々な方法が適用されており、例えばイブプロフェン及びジクロフェナクはそれらの塩の形態で使用されており、又はピロキシカムはβ-シクロデキストリン包接化合物の形態で使用されている。しかし、これらの有効成分は経口経路で投与される場合に、短時間内の即効性にとって十分な血漿濃度を常に示すわけではない。イブプロフェン-リシン塩の薬物動態を、イブプロフェン酸(ibuprofenic acid)のそれと比較した場合の差異については、例えばInt. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol., 27(7):324-328(1989)に記載されている。この論文によると、絶食試験の被験者8名において測定された平均最高血漿レベルに、イブプロフェン-リシン塩（1000mg、フィルムコーティング錠）の場合は投与後平均0.55時間で到達し、かつその値は69.1 µg/mlである一方で、イブプロフェン酸（600mg、糖衣錠）について対応する値は、0.89時間及び50.8 µg/mlであった。摂食試験の被験者においては、この差異は、執筆者等によると満足できる有意性を失っており、及びイブプロフェン-リシン塩については1.18時間後に50.3 µg/mlであり、イブプロフェン酸については1.55時間後に44.6 µg/mlであった。

【0003】

独国特許第DE-37 00 172号は、多くのNSAIDは、水に易溶性でないこと、従って、非経口製剤(formulation)の調製には真には適していないことを開示している。この問題点を克服するために、特にイソキシカム、テノキシカム及びプロキシカムを含む、多くのNSAIDのN-(メチル)-グルカミン及びグルカミン塩が提唱されている。非経口ピロキシカム-N-(メチル)-グルカミン製剤は、実施例4に記されている。これらの塩は、経口、経直腸又は局所用製剤で投与することもできるが、ここで公表された適用は、経口製剤の吸収に関する情報を含まない。ここで記された問題点、すなわちかなり不溶性の有効成分の非経口水性製剤の調製は、本発明の目的とは実質的に異なる。以下に説明するように、本発明は、投与後間もなく有効な血漿レベルを生じるような、メロキシカムの経口投与用固形医薬調

10

20

30

40

50

製物を提供することからなる。加えて、遊離メロキシカムは、広いpH範囲にわたって遊離ピロキシカムのおよそ10分の1と水に難溶性であるので、本発明は出発点からかなりより困難であった (European Journal of Pharmaceutical Science、4:175-187 (1996)、特に184ページの図10)。

【0004】

メロキシカム (4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキシアミド-1,1-ジオキシド) は、治療に必要な投与量で胃における忍容性が良好であるという事実を特徴とする、新規抗リウマチ薬である。この有効成分及びそのナトリウム塩、更にはそのN-メチル-D-グルカミン塩 (メグルミン塩) については、欧州特許出願第EP-A-0 002 482号に開示されている。メロキシカムの抗炎症特性及び疼痛緩和特性も、この有効成分を疼痛治療での使用において非常に興味深いものとしている。しかしこの有効成分は、胃 - 腸管上部に広がる酸性範囲において非常に低い溶解度を有する。従ってこれは、投与後遅延型で吸収される。最高血漿レベルには、製剤により2~8時間以内に到達する。しかしその活性は、長時間 - 持続性でありかつ有効性が高い。従って通常は1日1回の投与で十分である。疼痛治療、更には急性の病的状態の治療に適しているこの有効成分を作用開始 (open up) するためには、迅速な吸収と同時に、活性の迅速な発現を確実にすることが必要である。

10

【0005】

本発明の目的は、急性疼痛の治療に適した血漿レベルを十分に短い時間で達成することができるように、有効成分が迅速に放出及び吸収されるような、メロキシカムの経口投与用固形医薬調製物を調製することである。以下の必要要件のプロフィールは、これに関連して定義することができる：

20

【0006】

最高血漿レベル C_{max} は、従来のメロキシカムカプセル製剤の等用量を投与した後よりも高くなければならず、かつ非常に短時間に到達しなければならない。その後十分に高い有効血漿レベルが、一定期間維持されなければならない。具体的には、 C_{max} には、単回用量を投与した後遅くとも2時間で到達しなければならない。かつ用量7.5mgで650~1000 ng/mlの範囲でなければならない。この用量での C_{max} は、従来の7.5mgカプセル製剤で達成される最高血漿レベルのおよそ2倍に相当することが理想的であり、従って800~900 ng/mLの範囲でなければならない。最高血漿レベルを越えた後は、血漿レベル500~700 ng/mlを1~3時間維持しなければならないが、しかし理想的には血漿レベル550~650ng/mlを維持しなければならない。これは従来の7.5mgカプセル投与後の約600ng/mlの定常状態平均血漿レベルに相当する。更に、同用量の本発明の製剤及び従来のカプセル製剤の総吸収量は、同等でなければならない。

30

【0007】

メロキシカムは、例えばナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩のような無機塩基と、並びに更に例えばメグルミン塩、トリス塩 (トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン) のような有機塩基との塩を、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸との塩を形成することが可能である。本発明の目的と関連して、この有効成分及びその塩の溶解度が興味深いものとなっている。

40

【0008】

【表1】

表1 . メロキシカム及びその塩の様々な溶媒中での飽和溶解度

媒質	周囲温度での溶解度 [mg/100 ml]			
	メロキシカム	ナトリウム 塩	アンモニウ ム塩	メグルミン 塩
0.1 N 塩酸(pH 1)	0.09	0.05	0.04	0.1
緩衝液 pH 4	0.05	0.02	0.02	0.04
水 (Ph 7)	0.2	785	230	860
緩衝液 pH 7.4	約 100	635	285	1290
緩衝液 pH 10	231	1215	440	2315
0.1 N 水酸化ナトリウ ム溶液(pH 13)	2570	1215	1960	2900

10

【 0 0 0 9 】

20

表 1 のデータは、以下を示している：

メロキシカム及びメロキシカム塩は両方とも、pH 4で、水性システム中にはわずかに溶解するのみであり、異なる化合物の溶解度に明白な有意差はない。pH4から10の上昇で、メロキシカム塩の溶解度、特にナトリウム及びメグルミン塩での溶解度は、遊離メロキシカムの溶解度よりも顕著に増大し、かつ非常に高pH値において増大した溶解度レベルの作用が出現する。遊離メロキシカムは、pHレベルが7を越える場合でのみ、溶解度の実質的増大を示す。pH13で、メロキシカム及びその塩は、最早溶解度について何ら実質的差異を示さない。従って、上昇した溶解速度は、メロキシカム塩についてはpH値4より上で、及び遊離メロキシカムについてはpH値7より上でのみ、理論的に期待することができる。

胃液pH値は、絶食患者においては1～6の間を変動し、摂食患者においては通常3～5の間であることはわかっている。

30

【 0 0 1 0 】

塩基とのメロキシカム塩は、胃に広がる酸性pH範囲において非常に低い溶解度を有するので、この環境における固形メロキシカム塩は、非常に緩徐にのみ溶解し、その結果吸収できるようになるか、もしくは、既に溶解した対応するメロキシカム塩は、この環境で沈殿するかであろうと考えられる。溶解度データを基にして、これらの条件下ではメロキシカム及びその塩の間に、吸収特性の本質的差異はないと考えられる。他方で、小腸のような酸性が少ない媒質中で、塩基とのメロキシカム塩は、遊離メロキシカムよりもより迅速かつ多量に溶解し、かつこれに対応して遊離メロキシカムよりもより迅速に吸収され则认为られる。しかし、この有効成分は胃を通過する間は胃液に対し抵抗性のあるコーティングにより保護されていて、小腸内でのみこの有効成分の放出及び吸収は、本発明の問題を解決するものとして適している。医薬調製物が投与後胃を通過するには非常に長い時間を要し、結果的に急性疼痛は十分迅速には治療されない。更に、効果を発揮するために要する時間は、食事の内容によってかなりの程度左右され、かつその結果個体変動に晒される。

40

【 0 0 1 1 】

本発明の問題点を解決することが可能な製剤を開発するのに適した有効成分の形態を選択する場合、メロキシカム及びその塩のpH-依存型溶解度のみではなく、他の物理化学的特性も考慮することが必要である。恐らく様々な結晶性、様々な溶媒和された形又は非晶質で存在すると思われるこの活性成分の多形は、薬物の化学的、生物学的及び医薬的な特性

50

にかなり影響を及ぼし得る。メロキシカムメグルミン塩は、顕微鏡観察、IR-分光分析及び熱分析、更にはX-線粉末回折法で示されるように、様々な多形を形成する強い傾向を示し、かつ様々な有機溶媒、例えばアセトン、メタノール、エタノール、エタノール/水(8:2; v/v)及びイソプロパノールから、水和作用の水4~5%を含有するような様々な結晶態種(crystalline modification)において結晶化する。図1は、存在する多形の概略を示している。更にメロキシカム-メグルミン塩は、自発結晶化のわずかな傾向のみを示す。

【0012】

メロキシカム-メグルミン塩の結晶性一水和物態種は吸湿性であるが、メロキシカム-ナトリウム塩は吸湿性を有さない。周囲条件下で、メロキシカム-メグルミン塩の一水和物は安定した態種であるが、相対湿度が75%以上では、二水和物が形成される。封入された水は、非常に乾燥した条件下でのみ、この二水和物から除去され得る。しかし脱水後に安定した無水の態種は得られず、この無水形は、非常に迅速に水を吸収し、周囲条件下で安定した一水和物の形を形成する。メロキシカム-メグルミンの水の吸収/脱離特性は、ヒステリシス作用を示す。かなり長時間の集中的乾燥により、この無水形は、次第に非晶質形へと変化し、100℃で24時間後には、この物質は完全に非晶質となる。

特に、メロキシカム-メグルミン塩の多形及び吸湿性の特徴は、再現可能に製造することが可能な均一で安定した態種のみを使用することができるので、医薬製剤中でのこの形の有効成分の使用に関するかなりの問題点を我々に予想させる。

【0013】

欧州特許出願第EP-A-0 002 482号の実施例3に従い主に得られるメロキシカム-メグルミン塩は、無水及び非晶質(五酸化リン上80℃で乾燥)である。この態種は、非経口製剤の調製には明らかに適しているが、この形は前述の基準を満たしていないので固形医薬調製物の調製には適していないが、しかし、通常の周囲条件下で貯蔵する場合、水和した形へと変化する。

【0014】

驚くべきことに、塩基により形成された塩に由来するメロキシカムは、胃の環境に相当するような低いpHレベルで溶解度が低いにもかかわらず、中性の(neutral)メロキシカムよりも、投与後に実質的に早期かつ多量の吸収で利用できるようになることがわかった。このメロキシカム塩を経口投与した後の血漿レベルの上昇は、純粋なメロキシカムを使用する場合よりもかなり迅速に生じる。メロキシカム塩、特にメロキシカム-メグルミン塩により達成することができる血漿レベルの高度かつ迅速な上昇は、当該技術分野において公知のNSAID塩の特性を考慮すると、当業者には予想できるものであろう。メロキシカム塩を使用することによって得られる増大した溶解度は、驚くべきことにin vivoにおいて低pH値であっても生じる。このことは、投与直後であっても多量の有効成分を溶解することを可能にし、その結果生体が吸収できるようになる。

【0015】

実施例7は図4と共に、メロキシカム塩製剤の経口投与後に、中性の有効成分の従来のカプセル製剤の投与後よりも、血漿レベルがかなり迅速に上昇することを示している。本発明のメロキシカム-メグルミン塩製剤の投与から丁度15分後に、事実上定常状態における最小血漿濃度に相当する血漿レベル286ng/mlに到達する一方で、比較製剤では、投与後30分でも依然認知可能な血漿レベル(42ng/ml)は検出できなかった。更に本発明の製剤により、かろうじて2時間後に最高血漿レベル812ng/mlが得られ、これは比較製剤によって達成される最低定常状態血漿レベルの2倍である(この最高血漿レベルは、図4の平均曲線からではなく、基となる個々の曲線から、時間の変数を基に決定した)。従って、本発明の製剤、特にメロキシカム-メグルミン塩製剤の摂取後最初の2~3時間に、活性の迅速な発現に加え特に高い活性が期待され、このことは急性疼痛の緩和にとって重要である。他方比較製剤に関しては、顕著な血漿レベルのピークには到達せず、むしろ血漿レベルは、定常状態でプラトーに到達するまで程度の差はあるが連続して上昇した。

【0016】

図4において、従来のカプセル製剤のAUC_{0-∞}。(AUC:血漿濃度-時間曲線下面積; 0-∞:

10

20

30

40

50

投与後0時から無限大まで；吸収の測定）は、 $14.1 \mu\text{gh/mL}$ であり、メロキシカム - メグルミン塩製剤のそれは $15.0 \mu\text{gh/mL}$ であり；これら2種は、このパラメータに関しては同等である。

本発明の問題点を解決する別の方法、例えば β -シクロデキストリンによるメロキシカムの包接化合物の生成などは、短時間には十分に高い血漿濃度をもたらさなかった。同様に、2種の個別の成分であるメロキシカム及びメグルミンの混合物の圧縮物は、本発明の問題点を解決しなかった。

【0017】

従って本発明は、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛への対処のための、有効成分が迅速に放出及び吸収される、経口投与用固形医薬調製物を製造するための、無機又は有機塩基のメロキシカム塩の使用に関する。適当な塩は、例えばナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸の塩である。メロキシカム - メグルミン塩及びメロキシカムナトリウム塩が好ましく、メロキシカム - メグルミン塩が特に好ましく、例えばメロキシカム - メグルミン塩二水和物又は特にメロキシカム - メグルミン塩一水和物が好ましい。

10

【0018】

経口投与後の有効成分の迅速な放出を確実にするために、この医薬調製物が非常に短い分解時間を有するならば、有効成分の放出は概して崩壊後により該規模に進行するのみであるので、これも利点となる。有効成分が、乳糖、リン酸二カルシウム、セルロースのような適当な賦形剤、並びに架橋したポリビニルピロリドン又はデンプンナトリウムのような適当な崩壊助剤と共に直接錠剤が製造される場合、すなわち対応する粉末混合物が、通常行われるように圧縮前に粉末の顆粒化された中間体となることなく、直接錠剤に圧縮される場合に、十分に短い崩壊時間が達成されることはわかっている。このことは、製造法を簡略化しかつ安価にするという利点がある。

20

【0019】

従って本発明はまた、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムの経口投与用固形医薬剤形であって、メロキシカムが無機又は有機塩基との塩の形態で、任意に通常の賦形剤及び/又は担体と一緒にでもよく、直接打錠することにより製造される迅速に分解する錠剤中に存在することを特徴とする前記医薬剤型に関する。

30

無機塩基との適当な塩は、例えば、メロキシカムのナトリウム、カリウム又はアンモニウム塩を含む。有機塩基との塩の例は、メグルミン塩、トリス塩、又はL-リシンもしくはL-アルギニンのような塩基性アミノ酸とのメロキシカムの塩を含む。本発明の目的にとって特に有利であることが証明された塩は、メロキシカムのメグルミン及びナトリウム塩であり、メロキシカム - メグルミン塩が特に好ましく、例えばメロキシカム - メグルミン塩二水和物、もしくはより好ましくは特にメロキシカム - メグルミン塩一水和物である。賦形剤又は担体の例は、微晶質セルロース、乳糖、架橋したポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、及び様々なデンプンである。

【0020】

40

第三に、本発明は、疼痛治療のため、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムの経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、任意に微粉碎されていてもよい無機又は有機の塩基のメロキシカム塩を、適当な微粉碎された賦形剤及び/又は担体と均質混合し、かつ圧縮前に粉末を顆粒化することなく直接錠剤に圧縮することを特徴とする前記製造方法に関する。前述のメロキシカム塩は、例えば好ましいメロキシカムのメグルミン及びナトリウム塩が使用される。メロキシカム - メグルミン塩は特に好ましく、例えばメロキシカム - メグルミン塩二水和物、又はより具体的にはメロキシカム - メグルミン塩一水和物である。

【0021】

50

前述のように、メロキシカム - メグルミン塩の多形及び吸湿性から、特に本発明の目的を達成するためにこの形態の有効成分を使用することがかなり困難であると予想され、その理由は、再現可能であるように製造された均一かつ安定した態種のみが、医薬製剤中で使用することができるからである。驚くべきことにこの条件は、水混和性有機溶媒及び水の混合物から塩が結晶化する際に、結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物からなる種結晶、好ましくは先にアセトン / 水から結晶化されたメロキシカム - メグルミン塩一水和物の種結晶を、この混合物に添加するならば、メロキシカム - メグルミン塩に合致したものとすることができる。その後、使用した種結晶の結晶形に相当する製品が、再現性及び均一性を持って得られる。

こうして得られる結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物から、結晶性メロキシカム - メグルミン塩二水和物が、この一水和物を高湿度で処理することにより得られる。

【 0 0 2 2 】

自発結晶化のわずかな傾向及び異なる多形を形成する強い傾向の結果、医薬用途のための固形メロキシカム - メグルミン塩製造の最終工程において、所望の一水和物形の結晶を溶液に播種することは的を射ている。所望により、その後この二水和物形を、前述のようにして一水和物形から得ることができる。合成法を図 2 に示す。

第四に、本発明は、結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物、及びメロキシカム及びメグルミンを水混和性有機溶媒及び水の混合物中で加熱し、この混合物にメロキシカム - メグルミン塩一水和物の種結晶を結晶化のために添加する結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物の製造方法、並びに結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物の形態でメロキシカムを含有する経口投与用固形医薬調製物に関する。

【 0 0 2 3 】

有機溶媒の例は、アセトン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、テトラヒドロフラン、又はジオキサンを含み、好ましくはアセトン、エタノール、テトラヒドロフラン、及びジオキサンである。アセトン及びエタノールが特に好ましく、アセトンが特に好ましい。

【 0 0 2 4 】

この混合物においては、有機溶媒及び水を、容積比 10:1 ~ 100:1 で使用することができ、好ましくは 20:1 ~ 50:1 の比で、最も好ましくは 35:1 ~ 45:1 の比であり、約 40:1 の比がアセトンを使用する場合に特に適している。

メロキシカム及びメグルミンは、例えばモル比 1:1.5 ~ 1.5:1、好ましくはモル比 1:1.2 ~ 1.2:1 で使用することができるが、特に等モル比で使用することができる。

適宜、この混合物を、種結晶の添加前に再度除去されるような活性炭を添加して、加熱することができる。

【 0 0 2 5 】

添加される種結晶の量は、使用される溶媒系及び混合物の量によって決まる。例えば、バッチ A = メロキシカム 12.5kg 中に、混合物 B = メロキシカム - メグルミン塩一水和物種結晶 5 ~ 50g を添加する (重量比 A:B = 125:0.05 ~ 0.5) 一方、溶媒アセトン / 水が使用される場合は、添加される量は 5 ~ 30g であるが、特にアセトン : 水の比 = 40:1 の場合は、種結晶 10 ~ 15g が添加されることが好ましい。当業者には、所定のバッチサイズ及び所定の溶媒系に関する種結晶の適量を決定することが容易に可能である。

種結晶の添加後、この混合物を 10 ~ 30 °C に、好ましくは温度約 20 °C に冷却する。好ましくはこの混合物は、次に再度還流され、その後温度 10 ~ 30 °C に、好ましくは 15 ~ 25 °C に、最も有用には約 20 °C に徐々に冷却される。所望のメロキシカム - メグルミン塩一水和物の微細結晶性の結晶懸濁液は、常法において作業することにより得ることができる。特に好ましいメロキシカムメグルミン塩一水和物の態種の粉末 X-線回折を、下記の表 2 に示す。

【 0 0 2 6 】

本発明の第五の目的は、結晶性メロキシカム - メグルミン塩二水和物、及び結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物が高い湿度で処理されるその製造方法、並びにメロキシカムを結晶性メロキシカム - メグルミン塩二水和物の形態で含有する経口投与用固形医薬剤

10

20

30

40

50

形である。

この処理は、高い相対湿度で、少なくとも1日間、好ましくは少なくとも5日間貯蔵することによって行われる。この相対湿度は、少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%である。特に好ましいメロキシカムメグルミン塩二水和物の態種の粉末X-線回折を、下記表3に示す。

【0027】

本発明の第六の目的は、疼痛治療のための、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムをメロキシカム - メグルミン塩一水和物の形態で含有する経口投与用固形医薬調製物の製造方法であり、メロキシカム及びメグルミンを、水混和性有機溶媒及び水の混合物中で加熱し、この混合物にメロキシカム - メグルミン塩一水和物種結晶を結晶化のために添加し、その後結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物を常法により単離し、所望により粉末とし、引き続きメロキシカム - メグルミン塩一水和物を適当な粉末賦形剤及び/又は担体と均質混合し、かつこの粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮する前記製造方法である。

10

【0028】

本発明の第七の目的は、疼痛治療のための、特に急性リウマチ発作の治療及び急性疼痛の緩和のための、分解時間が短く、有効成分が迅速に放出及び吸収される、メロキシカムをメロキシカム - メグルミン塩二水和物の形態で含有する経口投与用固形医薬調製物の製造方法であって、結晶性メロキシカム - メグルミン塩一水和物を高い相対湿度で処理し、こうして得られるメロキシカム - メグルミン塩二水和物を所望により粉末とし、かつその後適当な粉末賦形剤及び/又は担体と均質混合し、この粉末を顆粒化することなく錠剤に直接圧縮する前記製造方法である。

20

【0029】

下記実施例は、本発明をより完全に説明することを意図している：

実施例1：メロキシカムメグルミン塩一水和物

メロキシカム12.5kg(35.57 mol)及びメグルミン6.9kg(35.57 mol)を、適当な反応器I中のアセトン275L及び水7Lの混合物に、攪拌しながら連続して添加し、その後工業等級の活性炭1kgを添加した。この反応混合物を30分間加熱還流した。その後この混合物を、加圧フィルターを通して第二の反応器IIに強制的に移した。反応器I及び加圧フィルターを、アセトン10Lで洗浄した。この混合物を、メロキシカムメグルミン塩一水和物の種結晶10~15gと一緒にし、20℃に冷却し、かつこの温度で2時間攪拌した。その後この混合物を加熱し、15分間還流し、その後20℃に徐々に冷却し、その間に微細結晶性の結晶懸濁液が生成した。これを20℃で15時間攪拌した。その後結晶懸濁液を遠心し、引き続き回転乾燥した。遠心したペレットを、アセトン35Lで洗浄し、かつ再度回転乾燥した。この生成物を、乾燥カップボードにおいて新鮮な空気中で、約24時間20~35℃で乾燥した。収量：理論値の90.1%；淡黄色結晶性粉末針状結晶；融点：120℃。

30

【0030】

こうして得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物は、IR-分光法、X-線粉末回折法及び熱分析（熱重量分析法 = TG；示差走査熱量測定法 = DSC）で調べた。

40

【0031】

1.1 IR分光法

装置：Nicolet FTIR分光計Magna - IR 550

ソフトウェア：NicoletソフトウェアパケットOMNIC、Ver.1.20

技術：透過率、KBrペレット(2.5µmol物質 / 300mg KBr)

N₂ リンス（フロー：15L N₂ / 分）

FTIRスペクトルを図5に示した。二水和物形のFTIRスペクトルと比較し、一水和物形のスペクトルにおいて、1300cm⁻¹付近の開裂された(cleaved)バンドに有意差が認められたが、その他のスペクトルは非常に類似していた。

【0032】

50

1.2 X-線粉末回折法

装置：Philips X-線粉末回折計

CuK α 照射、 $\lambda = 1.5418$ 、35mA、35kV

ソフトウェア：データの解釈についてはソフトウェアパッケージGUF1 4.06

データの提示についてはソフトウェアパッケージORIGTN

パラメータ：レンジ3 - 50° 2 θ

ステップスキャン：0.01° 2 θ 、ステップ幅、各ステップの測定時間2秒

【 0 0 3 3 】

【表 2】

表 2：粉末X-線反射法及びそれらの強度（標準化）

10

メロキシカムメグルミン塩一水和物

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 I/I_0
6.50	13.6	32
11.26	7.85	9
13.03	6.79	78
13.42	6.59	61
14.92	5.93	90
15.91	5.57	10
16.66	5.32	7
17.84	4.97	20
18.38	4.82	20
18.58	4.77	47
19.24	4.61	25
20.29	4.37	5
20.47	4.34	16
21.97	4.04	13
22.72	3.91	3
23.18	3.84	7
23.34	3.81	4
23.49	3.78	4
23.79	3.74	8
23.97	3.71	6
25.45	3.50	13
25.83	3.45	100

10

20

30

40

26.30	3.39	14
26.95	3.31	6
27.25	3.27	4
27.89	3.20	3
28.55	3.12	3
29.09	3.07	7
29.53	3.02	10
30.18	2.96	8
31.19	2.87	4
36.01	2.49	9
36.16	2.48	8
37.73	2.38	8
38.64	2.33	6
39.78	2.26	8

10

20

X-線粉末回折パターンを図6に示した。

【0034】

1.3 熱分析

TG：装置：Mettler微量てんびんM3、温度コントローラTC15

ソフトウェア：MettlerソフトウェアパッケージSTAR

技術：Y-Al₂O₃、熔融ポット、加熱速度：10 K/分、N₂大気

DSC：装置：Mettler DSC-20、温度コントローラTC 15

ソフトウェア：MettlerソフトウェアパッケージSTAR

技術：オープンAl熔融ポット、加熱速度：3及び10 K/分、N₂大気

DSC図において認められた吸熱ピークと脱水又は溶融プロセスの間には、明らかな相関関係が認められる。脱水及び溶融は、明らかに個別のプロセスである。DSC図は図8に示した。

【0035】

実施例2：メロキシカムメグルミン塩二水和物

実施例1において得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩一水和物を、飽和塩化カリウム溶液上で、相対湿度86%及び温度20℃で、5日間貯蔵することにより、結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物を得た。

こうして得られた結晶性メロキシカムメグルミン塩二水和物を、IR-分光法、X-線粉末回折法及び熱分析（熱重量分析法＝TG；示差走査熱量測定法＝DSC）で調べた。実施例1において列記した装置、ソフトウェア及びパラメータを使用した。

【0036】

2.1 IR分光法：FTIRスペクトルは、図5に示した。

2.2 X-線粉末回折法：

【表3】

表3：粉末X-線反射法及びそれらの強度（標準化）

30

40

50

メロキシカムメグルミン塩二水和物

$2\theta_{\text{exp}} [^\circ]$	$d_{\text{exp}} [\text{\AA}]$	強度 I/I_0
5.99	14.8	13
6.95	12.7	13
7.36	12.0	41
7.82	11.3	22
8.25	10.7	18
8.47	10.4	38
10.32	8.6	32
10.85	8.2	18
11.86	7.46	29
12.61	7.01	26
13.46	6.58	49
13.81	6.41	19
14.29	6.20	37
14.48	6.11	42
14.97	5.92	53
15.28	5.80	96
16.88	5.25	65
17.39	5.10	39
17.78	4.99	42
18.41	4.81	25

10

20

30

19.08	4.65	50
19.55	4.54	14
20.10	4.41	28
21.12	4.20	24
21.70	4.09	19
21.95	4.05	25
22.80	3.90	26
25.65	3.47	100
26.02	3.42	43
27.04	3.30	35
27.37	3.26	26
28.29	3.15	19
28.92	3.09	14
30.43	2.94	13

10

20

X-線粉末回折パターンを図6に示した。

【0037】

2.3 熱分析

DSC図において脱水及び溶融プロセスは重なっているため、吸熱ピークの明らかな相関関係は認めることができない。得られたTG/DSC図は図8及び9に示した。二水和物形のDSC図は、周囲温度及び130℃の間の広範囲かつ構成された(structured)吸熱ピークの点で非常に特徴的であった。5個の明確な最小値が、約45、65、85、115及び125℃で認められた。図8の一水和物形のDSC図と比較すると、これら2種の水和物形の間の差異を明確に示している。これらは全て、共通の「s」に、約85～90℃(脱水工程)及び約125℃(溶融プロセス)に吸熱ピークを有している。

30

【0038】

実施例3：無水メロキシカムメグルミン塩

メロキシカムメグルミン塩一水和物は、脱水により無水物に転換することができる。脱水プロセスに関連するパラメータは、温度及び脱水時間であり、その影響はX-線粉末回折法により観察した。脱水プロセスがより長期にわたると、得られる物質の結晶性が減る。100℃で24時間後には、メロキシカムメグルミン塩は無水かつ全体的に非晶質となったが、80℃で1時間後には、使用した一水和物に変化を認めることはできなかった。80℃1時間、70℃15時間、80℃20時間、及び100℃24時間後に得られたX-線粉末回折図を、図7に示す。

40

【0039】

実施例4：直接圧縮したメロキシカムメグルミン塩(一水和物)錠剤

メロキシカムメグルミン塩錠剤の処方：

メロキシカムとして計算したメロキシカムメグルミン塩	7.5mg
微晶質セルロース	205.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

製剤：

前記有効成分（粉末又は非粉末）を、前記処方中に記された賦形剤と均質混合し、直接圧縮し、錠剤を形成する。

【 0 0 4 0 】

10

実施例 5：直接圧縮したメロキシカムナトリウム塩錠剤

メロキシカムナトリウム塩錠剤の処方：

メロキシカムとして計算したメロキシカムナトリウム塩	7.5mg
微晶質セルロース	209.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

製剤：

欧州特許出願第EP-A-0 002 482号のデータに従って実施例のために調製した有効成分（粉末又は非粉末）を、前記処方中に記された賦形剤と均質混合し、直接圧縮し、錠剤を形成する。

20

【 0 0 4 1 】

実施例 6：in vitro放出

メロキシカム（中性）／直接圧縮、対、

メロキシカム（中性）／顆粒化／圧縮

一方の製剤は粉末混合物を圧縮することによって製造し、他方は予め顆粒化した粉末を圧縮して調製した、2種の錠剤の放出プロファイルを互いに比較すると、メロキシカムは、粉末混合物を圧縮することによって調製した錠剤からのほうがより迅速に放出されることが明らかである（図 3）。この放出は、分光光度法により有効成分をその吸光ピークで試験期間中測定した。

30

メロキシカム錠剤の処方（粉末から直接圧縮）：

メロキシカム	7.5mg
微晶質セルロース	210.0mg
乳糖	205.0mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

メロキシカム錠剤の処方（顆粒から圧縮）：

メロキシカム	7.5mg
微晶質セルロース	210.0mg
乳糖	205.0mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

40

【 0 0 4 2 】

実施例 7：本発明の医薬組成物の従来の調製物に勝る利点を証明するための臨床試験

下記の製剤を、被験者18名について、単回投与クロスオーバー臨床試験により試験した：

メロキシカムメグルミン塩錠剤の処方（直接圧縮）：

メロキシカムとして計算したメロキシカムメグルミン塩	7.5mg
微晶質セルロース	205.5mg
乳糖	205.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	22.5mg
ステアリン酸マグネシウム	4.5mg

メロキシカム（顆粒化した）カプセル剤の処方：

メロキシカム	7.5mg
クエン酸ナトリウム	15.0mg
微晶質セルロース	102.0mg
乳糖	23.5mg
ポリビニルピロリドン（可溶性）	10.5mg
二酸化ケイ素（高度分散）	3.5mg
ポリビニルピロリドン（架橋した）	16.3mg
ステアリン酸マグネシウム	1.7mg

10

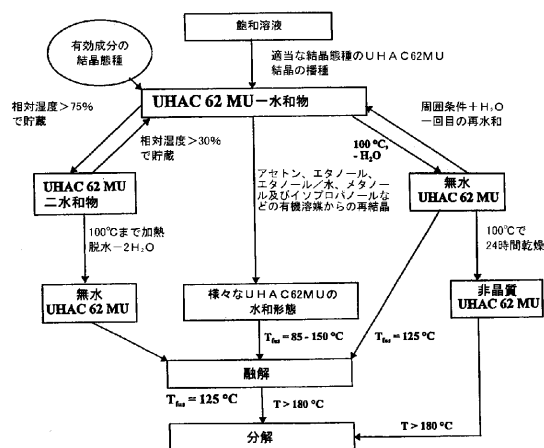
【 0 0 4 3 】

図 4 は、得られた平均血漿レベルを示している。In vitro溶解過程において認められた差異が、ヒトにおける経口投与後の血中レベルにおいても認められることは明らかである。メロキシカム塩の迅速放出剤形を使用した場合は、その血漿レベルは速やかに上昇し、最高血漿レベルの上昇を招き、かつこのレベルに到達するのに要する時間を短縮する。この血漿レベルに相関した活性の発現により、この種の製剤は、より即効性のある鎮痛作用を示すであろう。

20

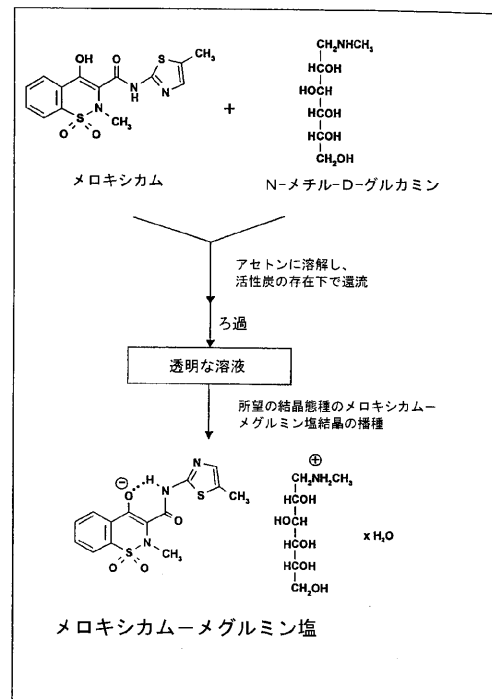
【 図 1 】

Figure 1: メロキシカム-メグルミン塩（UHAC62MU）の多形



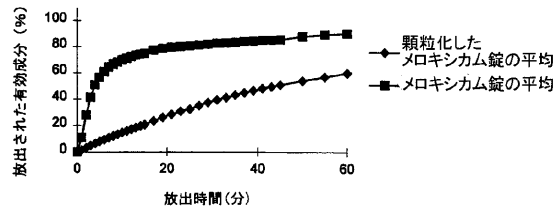
【 図 2 】

Figure 2: メロキシカム-メグルミン塩（UHAC62MU）の合成法



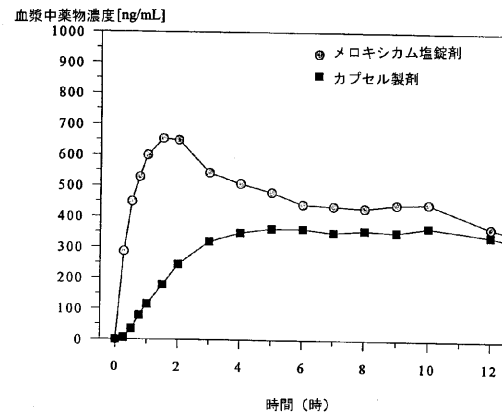
【図 3】

Figure 3:
直接圧縮したメロキシカム錠及び顆粒から製造したメロキシカム錠製剤からの放出プロフィール、pH 7.5 (3回の測定の前平均)



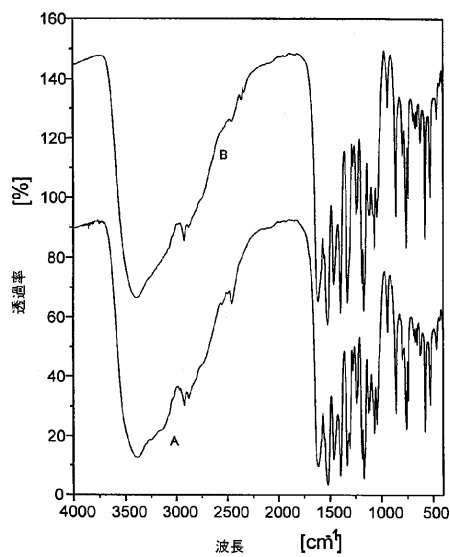
【図 4】

Figure 4:
クロスオーバー臨床試験における被験者18名についての錠剤及びカプセル製剤の血漿濃度 (幾何学平均)



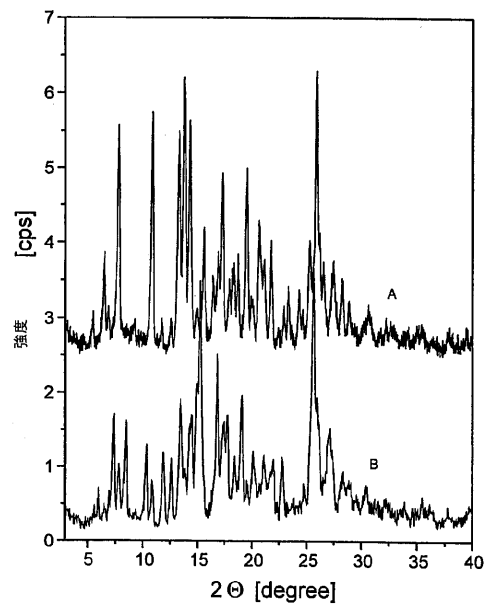
【図 5】

Figure 5:
メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及びメロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) の固相FTIRスペクトル



【図 6】

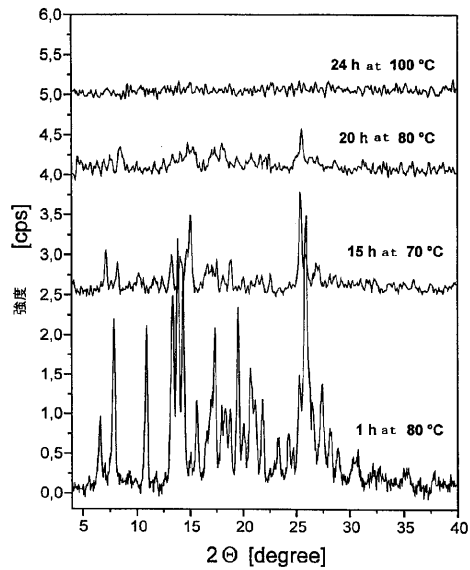
Figure 6:
メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及びメロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) のX-線粉末回折法



【図 7】

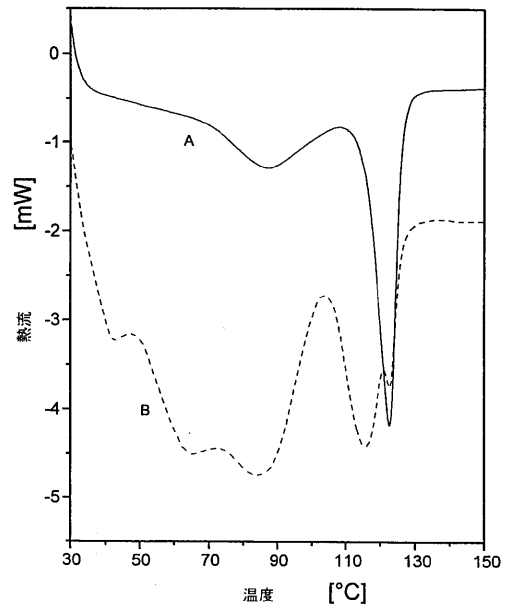
Figure 7:

メロキシカムメグルミン塩一水和物の無水性への転移時のX-線粉末回折図



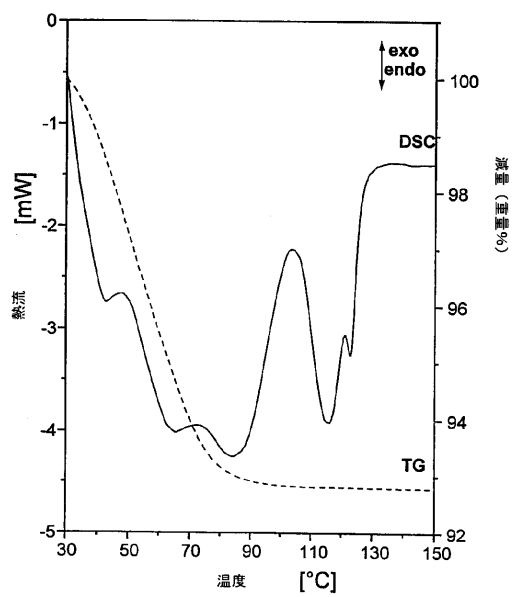
【図 8】

Figure 8:

メロキシカムメグルミン塩一水和物 (A) 及び
メロキシカムメグルミン塩二水和物 (B) のDSC図

【図 9】

Figure 9: メロキシカムメグルミン塩二水和物のTG/DSC図



フロントページの続き

- (74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 ボック トーマス
ドイツ連邦共和国 デー 8 8 4 0 0 ビベラッハ ヘルマン ヴォルツ シュトラーセ 6 7
- (72)発明者 セークミュラー パウル
ドイツ連邦共和国 デー 8 8 3 6 8 ベルガトロイテ フリートホッフシュトラーセ 8
- (72)発明者 ジーゲル ペーター
ドイツ連邦共和国 デー 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ウィーラントシュトラーセ 2 7
- (72)発明者 テュルク ディートリッヒ
ドイツ連邦共和国 デー 8 9 0 7 7 ウルム ケーニッヒシュトラーセ 5 5

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 横尾 俊一

審判官 中野 孝一

- (56)参考文献 特開昭 5 4 - 9 2 9 7 6 (J P , A)
特開昭 4 9 - 7 1 1 2 9 (J P , A)
特開昭 6 2 - 2 5 2 7 4 9 (J P , A)
特開平 2 - 1 7 2 9 1 8 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B 名)

A61K 31/5415

A61K 9/20

CAPLUS(STN)