

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4827296号
(P4827296)

(45) 発行日 平成23年11月30日 (2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月22日 (2011.9.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 11 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-553039 (P2000-553039)
(86) (22) 出願日	平成11年6月7日 (1999.6.7)
(65) 公表番号	特表2002-517430 (P2002-517430A)
(43) 公表日	平成14年6月18日 (2002.6.18)
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/011798
(87) 国際公開番号	W01999/063970
(87) 国際公開日	平成11年12月16日 (1999.12.16)
審査請求日	平成18年5月16日 (2006.5.16)
(31) 優先権主張番号	60/088,960
(32) 優先日	平成10年6月11日 (1998.6.11)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504396379 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ポーター・ロード 7000
(74) 代理人	100096666 弁理士 室伏 良信
(74) 代理人	100131934 弁理士 ▲高▼橋 宏次
(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デラビルジン錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

10ないし40%のデラビルジンメシラート、5ないし20%のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび10ないし30%のクロスカルメロースナトリウムを含む、非徐放性医薬錠剤組成物。

【請求項 2】

50%までの結晶セルロースを含む請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

10ないし40%の結晶セルロースを含む請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

5ないし20%の乳糖を含む請求項1ないし3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

5%までの流動化剤を含む請求項1ないし4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

5%までの滑沢剤を含む請求項1ないし5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

50ないし300mgの該デラビルジンメシラートを含む請求項1ないし6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

200または300mgの該デラビルジンメシラートを含む請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

10 ないし 40 % のデラビルジンメシラート、5 ないし 20 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、6 ないし 35 % のクロスカルメロースナトリウム、10 ないし 50 % の結晶セルロース、0 ないし 15 % の乳糖、0 ないし 5 % のコロイド状二酸化珪素、および 0 ないし 5 % のステアリン酸マグネシウムを含む組成物。

【請求項 10】

30 2.2 % のデラビルジンメシラート、11.3 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、16.6 % のクロスカルメロースナトリウム、30.0 % の結晶セルロース、10.7 % の乳糖一水和物、0.23 % のコロイド状二酸化珪素、および 0.76 % のステアリン酸マグネシウム；

を含む請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

200 mg の該デラビルジンメシラートを含む請求項 10 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

1. 発明の分野

本発明は、急速沈殿薬物 (rapidly precipitating drug) の沈殿速度を低下させ、溶解を改良する錠剤である。

【0002】

2. 関連出願の記載

米国特許第 5,563,142 号 (実施例 105) は、デラビルジン (delavirdine) を開示する。

PCT 特許出願 PCT/US95/02166 に基づく国際公開 WO95/28398 は、2 つの結晶形態「S」および「T」のデラビルジンメシラートを開示する。

【0003】

米国特許第 5,358,941 号は、約 0.5 ないし 40 重量 % の有効成分、約 10 - 80 重量 % の無水乳糖、約 5 ないし 50 重量 % の微結晶性セルロース (microcrystalline cellulose)、約 0.5 ないし 10 重量 % のクロスカルメロース (croscarmellose) ナトリウムおよび約 0.1 ないし 5 重量 % のステアリン酸マグネシウムを含む圧縮錠剤を開示する。本発明の医薬錠剤は、乳糖を必要としない。

【0004】

欧州特許第 283925 号は、再吸収性ポリエステル製品を精製するために沈殿を最小粒子に分割するような高剪断力の作用下の溶媒ベースのポリマーの利用を開示する。この特許請求された発明は、他成分との処方前に、いずれの溶媒系においてもポリマーと急速沈殿薬物とを共沈させないが、通常の圧縮錠剤投与形態において、乾燥結合剤または超崩壊剤と、急速沈殿薬物とが極めて接近することにだけ依拠する。

【0005】

International Journal of Pharmaceutics、154、59-66 (1997) は、沈殿を遅延させることを意図して種々のポリマー比にて液体系における HPMC、HPC および PVP の利用を開示する。言及された方法には、溶解特性を改良するための粉碎法または共沈法のいずれかによる固体分散の調製が含まれる。この特許請求された発明は、錠剤の通常の直接圧縮法を利用し、共沈を達成するための溶媒の使用または粉碎を介する共沈のごときいずれの固体分散手法も利用しない。

【0006】

1994 年に A. Wade および P. J. Weller によって編集された The Handbook of Drug Excipients、第 2 版、141 頁および多数の他の医薬文献は、クロスカルメロースナトリウムのごとき超崩壊剤の一般的使用を用いて、典型的には製剤の 1-2 %、および 5 % 未満の量にて、錠剤崩壊を助ける。多量は、多くの薬物化合物の溶解を妨害することが知られている緩いマトリックスを形成するクロスカルメロースナトリウムのゲル化のために用いられず、または薦められない。本発明は、6 % を超えるクロスカルメロースナトリウムを

10

20

30

40

50

使用する。

【0007】

1994年にA. WadeおよびP. J. Wellerによって編集されたThe Handbook of Drug Excipients、第2版、223、229および392頁および多数の他の医薬文献は、速放性および徐放性の錠剤において、湿結合剤または乾燥結合剤のいずれかの結合剤として、HPMC、HPC-LおよびPVPのごとき水溶性ポリマーの共通した用途を記載する。非徐放性の適用では、これらの結合剤の5%以下が用いられる。多くの薬物についての溶解速度の妨げのために、より多量は推奨されない。特にHPMCの5%を超える量を徐放性投薬形態についてだけ共通して用いられ、一般的に高分子量グレードのものである。しかしながら、本発明において、その結合剤には、5%を超えるレベルにての使用が含まれる。

10

【0008】

米国特許第5,225,197号は、咀嚼錠剤を開示する。本発明は、咀嚼錠ではない。日本国特許84-185584は、加熱の使用によるHPC、PVPおよび他の結合剤ならびに難溶解性薬物の利用を開示する。この特許請求された発明は、加熱を用いない。

【0009】

発明の概要

約5ないし約60%の量の急速沈殿薬物と、微結晶性セルロースと、約2ないし約25%の量の結合剤および約6ないし約40%の量の超崩壊剤（superdisintegrant）よりなる群から選択される少なくとも一つのメンバーとを含み、ここに、加熱、溶媒または粉碎なくして、該急速沈殿薬物、微結晶性セルロース、結合剤および超崩壊剤が混合され錠剤に圧縮されたことを特徴とする非徐放性医薬錠剤組成物が開示される。

20

【0010】

また、

項目	量（約ないし約）
	%
デラビルジンメシラート	10-40
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5-20
クロスカルメロースナトリウム	6-35
微結晶性セルロース	10-50
乳糖	0-15
コロイド状二酸化珪素	0-5
ステアリン酸マグネシウム	0-5

30

である非徐放性医薬錠剤組成物が開示され、それは、加熱、溶媒または粉碎なくして、デラビルジンメシラート（delavirdine mesylate）、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを混合させ、錠剤に圧縮される。

【0011】

発明の詳細な記載

本発明の錠剤は、急速沈殿薬物（5-60%）、微結晶性セルロース（10-50%）、結合剤（2-25%）および超崩壊剤（6-40%）を必要とする。必要とはされないが、1以上の次の医薬成分—微結晶性セルロース（0-50%）、乳糖（0-80%）、フロー剤（flow agent）（0-5）および滑沢剤（0-5%）を用いることがしばしば極めて望ましい。

40

【0012】

急速沈殿薬物は、体温の水または擬似生理的流体中に導入された場合に、かなり急速に溶解し始め、次いで60分以内に溶液外で治療濃度より低い濃度を供する低溶解性形態に急速に沈殿し始める医薬化合物またはその塩形態である。この沈殿の結果、溶解がゆっくりでかつ不完全である。大部分の場合、沈殿量は、90%以上となりかねず、治療活性で利用できるのは約10%以下が残る。急速沈殿薬物は、貧溶解性の遊離塩基もしくは遊離酸

50

の薬物のかなり溶けるもしくは高度に溶ける塩形態、または貧溶解性の遊離塩基もしくは遊離酸の薬物の無水形態であることが好ましい。急速沈殿薬物は、当業者に知られるごとく過飽和しやすい。急速沈殿薬物は、デラビルジンメシラート、フェニトイン、フロセミド、プソイドエフェドリン、塩酸クリンダマイシン、塩酸クロリジン (cloridine hydrochloride)、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸フルフェナジン、グリセオフルビン、塩酸ヒドロモルホン (hydromorphone hydrochloride)、塩酸ナロキソン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸フェニレフリン、マレイン酸フェニラミン (pheniramine maleate)、塩酸テトラサイクリン、塩酸ベラパミル、塩酸プロポキシフェン、プロポキシフェンナプシレート (propoxyphene napsylate)、二酒石酸ヒドロコジン (hydrocodine bitartrate)、アシクロビルナトリウム、硫酸アルブテロール、アンピシリンナトリウム、ベンズトロピンメシラート、塩酸ベンズフェタミン (benzphetamine hydrochloride)、塩酸ブピバカイン、塩酸ブプロピン (bupropin hydrochloride)、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸クロルプロマジンよりなる群から選択されるのが好ましい。急速沈殿薬物は、デラビルジンメシラートであるのが最も好ましい。急速沈殿薬物は、約5ないし約60%の量にて、好ましくは約10ないし約40%の量にて存在すべきである。

【0013】

デラビルジン、1-[5-メタンスルホンアミドインドリル-2-カルボニル]-4-[3-(1-メチルエチルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジンは公知であり、米国特許第5,563,142号(実施例105)を参照されたし。また、デラビルジンメシラートは、2つの異なる結晶形態の「S」および「T」が知られ、PCT特許出願PCT/US95/02166に基づく国際公開WO95/28398を参照されたし。

【0014】

本発明の錠剤は、約5ないし約60%の量の急速沈殿薬物と、微結晶性セルロース(10-50%)と、約2ないし約25%の量の結合剤および約6ないし約40%の量の超崩壊剤よりなる群から選択される少なくとも一つのメンバーとを含み、ここに、加熱、溶媒または粉碎なくして、該急速沈殿薬物、微結晶性セルロース、結合剤および超崩壊剤が混合され、錠剤に圧縮された非徐放性医薬錠剤組成物である。該結合剤、微結晶性セルロースおよび超崩壊剤はすべて存在するのが好ましい。

【0015】

本発明の錠剤は、結合剤を用いることができる。該結合剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、PVP、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボポール(carbopol)およびカルボキシメチルセルロースナトリウムよりなる群から選択され；該結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびより好ましくは、2910 米国局方 3cpsよりなる群から選択されるのがより好ましい。また、PVPが好ましい。該結合剤は、約5ないし約20%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、約2ないし約15%のPVP、約5ないし約20%のヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロース、約3ないし約20%のカルボポール、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの量にて存在するのが好ましい。当業者ならば、本発明の結合剤が非高分子結合剤とは反対に高分子結合剤であることは明かである。

【0016】

該超崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースから選択され；該超崩壊剤はクロスカルメロースであるのがより好ましい。該超崩壊剤は、約6ないし約40%の量にて存在すべきである。該超崩壊剤は、約6ないし約35%の量にて存在するのが好ましく；該超崩壊剤は、約10ないし約30%の量にて存在するのがより好ましい。これは、急速沈殿薬物の沈殿の遅延を担う薬剤のうちの1つである。

【0017】

該微結晶性セルロースは、本発明の錠剤を調製するのに必ずしも必要ではない。しかしながら、大部分の場合、それを存在させるのが極めて望ましい。該錠剤は、微結晶性セ

10

20

30

40

50

ルロース希釈剤を用いることができる。存在する場合には、それは微結晶性セルロース粗粉末、微結晶性セルロース中度粉末および微結晶性セルロース200よりなる群から選択されるのが好ましく；該微結晶性セルロースは国民医薬品集収載の微結晶性セルロースの粗粉末であるのがより好ましい。該微結晶性セルロースは、約5%ないし約50%の量にて存在すべきである。該微結晶性セルロースは、約10%ないし約50%の量にて存在するのが好ましい。

【0018】

該乳糖は、本発明の錠剤を調製するために必ずしも必要ではない。しかしながら、約80%までの量にてそれを存在させるのが極めて望ましい。存在する場合には、それは乳糖一水和物のスプレー工程標準品（spray process standard）、乳糖一水和物、無水乳糖、乳糖二水和物、DMV乳糖から選択されるのが好ましく；乳糖は、国民医薬品集収載の乳糖一水和物のスプレー工程標準品であるのがより好ましい。該乳糖は、約0%ないし約80%の量にて存在し得る。該乳糖は約5%ないし約20%の量にて存在するのが好ましい。

10

【0019】

該フロー剤は、本発明の錠剤を調製するのに必ずしも必要ではない。しかしながら、大部分の場合、それを存在させるのが極めて望ましい。存在する場合には、それはコロイド状二酸化珪素およびタルクよりなる群から選択されるのが好ましく；該フロー剤は、国民医薬品集収載のコロイド状二酸化珪素であるのがより好ましい。存在する場合には、該フロー剤は約5%までの量にて存在すべきである。該フロー剤は、0.25ないし約2%の量にて存在するのが好ましい。

20

【0020】

該滑沢剤は、本発明の錠剤を調製するのに必ずしも必要ではない。しかしながら、大部分の場合、それを存在させるのが極めて望ましい。存在する場合には、該滑沢剤はステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸よりなる群から選択されるのが好ましく；該滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであるのがより好ましい。存在する場合には、該滑沢剤は約5%までの量にて存在すべきである。該滑沢剤は、0.25ないし約2%の量にて存在するのが好ましい。

【0021】

当業者に知られるごとく、該錠剤は当業者に知られるごとく着色し、矯味および／またはフィルムコーティングすることができる。

30

【0022】

本発明の錠剤組成物は、直接圧縮法のように当業者に知られるごとく調製できる。まず、当業者によく知られた方法、好ましくは高剪断混合機（high shear mixer）を用いることによって、急速沈殿薬物と微結晶性セルロースとを完全によく混合させるのが好ましい。該ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスカルメロース、乳糖およびふるいに掛けたコロイド状二酸化珪素を、好ましくは高剪断混合機内で別々に混合させ、次いで薬物－微結晶性セルロース混合物に添加し、すべての成分を好ましくは高剪断混合機内で完全に混合させる。ステアリン酸マグネシウムをふるいに掛け、薬物混合物に添加し、よく混合する。得られた混合物を当業者によく知られた方法によって圧縮して、活性薬剤の所望の量を含む錠剤を得る。次いで、これらの錠剤を当業者に知られるごとくフィルムコーティングし、磨く。これらの錠剤は、適用可能な米国局方および／またはF.D.A.の要求事項／法律に従い、商業的な製造および用途によく適する。あるいは、あまり好ましくはないが、該結合剤を溶解させ、湿顆粒工程において使用できる。

40

【0023】

定義および約束

以下の定義および説明は、本明細書および特許請求の範囲の双方を含めたこの全文書を通して用いられた用語に関する。

【0024】

I. 定義

50

デラビルジンとは、1-[5-メタンスルホンアミドインドリル-2-カルボニル]-4-[3-(1-メチルエチルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジンをいう。

デラビルジンメシラートとは、1-[5-メタンスルホンアミドインドリル-2-カルボニル]-4-[3-(1-メチルエチルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジンメシラート塩をいう。

「急速沈殿薬物」とは、体温の水または擬似生理的流体中に導入された場合に、かなり急速に溶解し始め、次いで60分以内に溶液外で治療濃度より低い濃度を供する低溶解性形態に急速に沈殿し始める医薬化合物またはその塩形態である。

全温度は摂氏温度である。

医薬上許容されるとは、薬理学的／毒性学的な観点から患者に許容され、また組成、処方、安定性、患者の許容性およびバイオアベイラビリティに関する物理的／化学的な観点から製薬化学者に許容されるその特性および／または物質をいう。

2以上の固体を混合物において用いる場合、それらをwt/wtまたはwt.wt.で示す重量／重量で表す。

PVPとは、ポリビニルピロリドンをいう。

【0025】

実施例

さらに技巧を凝らすことなく、当業者ならばこれまでの記載を用いて十分に本発明を実施できると考えられる。以下の詳細な実施例は、本発明の種々の化合物を調製する方法および／または種々の製法を行う方法を記載し、単に例示として構成され、これまでの開示を何ら限定するものではない。当業者ならば、反応体ならびに反応の条件および手法の双方に関して手順からの適当な変形を即座に認識するであろう。

【0026】

実施例1 デラビルジンメシラート200mg錠剤

200mg錠剤		
項目	量／錠	% (wt/wt)
デラビルジンメシラート	200.00mg	30.2
微結晶性セルロース	198.76mg	30.0
国民医薬品集 粗粉末		
乳糖一水和物 国民医薬品集	71.29mg	10.7
スプレー工程標準品		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	75.00mg	11.3
2910米国局方 cps		
クロスカルメロースナトリウム	110.00mg	16.6
国民医薬品集 タイプA		
コロイド状二酸化珪素 国民医薬品集	1.50mg	0.23
ステアリン酸マグネシウム粉末 国民医薬品集	5.00mg	0.76
食品グレード-V選別済み		

【0027】

上記の錠剤は、該デラビルジンメシラートおよび該微結晶性セルロースを高剪断混合機内で激しく混合させることによって製造する。次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、乳糖およびふるいに掛けたコロイド状二酸化珪素を添加し混合させる。最終的に、ふるいに掛けたステアリン酸マグネシウムおよび滑沢剤を添加する。得られた混合物は、当業者に知られるごとく、圧縮しフィルムコーティングし、磨き、約200mgのデラビルジンメシラート／錠剤を有し、かつ米国局方および／またはF.D.A.の要求事項に従う錠剤を得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(72)発明者 アリス・シー・マーティノ

アメリカ合衆国49009ミシガン州カラマズー、ファー・ヒルズ・ウェイ6232番

(72)発明者 アシュレー・エイチ・ベイツ

オーストラリア6020ウエスト・オーストラリア州ソレント、ハキー・プレイス12番

(72)発明者 ウォルター・モロゾウィッチ

アメリカ合衆国49002ミシガン州カラマズー、チカディー5330番

(72)発明者 イー・ジョン・リー

アメリカ合衆国49009ミシガン州カラマズー、コロニー・ウッズ5250番

審査官 守安 智

(56)参考文献 特表平01-501934 (JP, A)

特開昭61-057522 (JP, A)

特開平02-000211 (JP, A)

特開平02-164824 (JP, A)

特表平09-512007 (JP, A)

「軽質無水ケイ酸」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-298~D-303

「ステアリン酸マグネシウム」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-535~D-539

「結晶セルロース」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-586~D-593

「乳糖」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-801~D-804

「ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-888~D-894

「ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910」の項, 第十三改正日本薬局方解説書, 株式会社廣川書店, 1996年, D-897~D-899

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-72

A61K 47/00-48