

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年10月30日(30.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/175302 A1

- (51) 国際特許分類:
C07J 1/00 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/061363
- (22) 国際出願日: 2014年4月23日(23.04.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-090925 2013年4月24日(24.04.2013) JP
- (71) 出願人: あすか製薬株式会社 (ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1088532 東京都港区芝浦二丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 岩下 茂樹 (IWASHITA Shigeki); 〒2138522 神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1 あすか製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 林博之 (HAYASHI Hiroyuki); 〒2138522 神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1 あすか製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 中川 隆義 (NAKAGAWA Takayoshi); 〒2138522 神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1 あすか製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 宮崎 宏一 (MIYAZAKI Koichi); 〒2138522 神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1 あすか製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 鎌田 充生 (KUWATA Mitsuou); 〒5300047 大阪府大阪市北区西天満6丁目3番17号みなと梅田ビル6階 鎌田充生特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: AMORPHOUS LEVONORGESTREL, SOLID DISPERSION, AND MANUFACTURING METHOD FOR SAME

(54) 発明の名称: 無定形レボノルゲストレル、固体分散体及びそれらの製造方法

(57) Abstract: Provided are a new form of levonorgestrel, which is useful as an emergency contraception, etc., a solid dispersion of levonorgestrel, a manufacturing method for the same, and a drug composition. The differential scanning calorimetry spectrum of this amorphous levonorgestrel has an exothermic peak at 51-61°C. This solid dispersion contains levonorgestrel dispersed in an amorphous state in a polymer. Said polymer may be a pharmaceutically acceptable water-soluble polymer. The weight ratio of the polymer to the levonorgestrel may be, in terms of polymer/levonorgestrel, 90/10-50/50.

(57) 要約: 緊急避妊薬などとして有用なレボノルゲストレルの新規形態、レボノルゲストレルの固体分散体及びその製造方法、並びに医薬組成物を提供する。本発明の無定形レボノルゲストレルは、示差走査熱量スペクトルにおいて、51~61°Cに発熱ピークを有する。また、本発明の固体分散体は、ポリマーにレボノルゲストレルが無定形の形態で分散している。前記ポリマーは、薬理学的に許容可能な水溶性ポリマーであってもよい。前記ポリマーとレボノルゲストレルとの重量比は、ポリマー/レボノルゲストレル=90/10~50/50程度であってもよい。



WO 2014/175302 A1

明 細 書

発明の名称：

無定形レボノルゲストレル、固体分散体及びそれらの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、緊急避妊薬などとして有用な無定形レボノルゲストレル、レボノルゲストレルを含む固体分散体及びそれらの製造方法、並びに医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] レボノルゲストレル（17 β -ヒドロキシ-18 α -ホモ-19-ノル-17 α -プレグナ-4-エン-20-イン-3-オン）は、主に排卵抑制作用により避妊効果を示すステロイド化合物として知られており、日本や米国、欧州を含む世界各国において緊急避妊薬として販売されている。

[0003] WO2009/035527号公報（特許文献1）には、粉末X線回折チャートで特定されたレボノルゲストレル結晶が開示されている。この文献には、還流温度のメタノールにレボノルゲストレルを溶解した溶液に、水をゆっくりと加え、その後冷却することにより、レボノルゲストレルの結晶を製造する方法が開示されている。また、レボノルゲストレルの酢酸エチル溶液にn-ヘプタンを加えて冷却する方法や、レボノルゲストレルのメタノール溶液を冷却する方法によりレボノルゲストレルの結晶を製造することについても開示されている。

[0004] しかし、これらの結晶は、溶解性が低いという問題がある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO2009/035527号公報（特許請求の範囲、実施例、図4）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 従って、本発明の目的は、溶解性に優れたレボノルゲストレルの新規形態及びその製造方法、並びに医薬組成物を提供することにある。

[0007] 本発明の他の目的は、溶解性及び安定性に優れたレボノルゲストレルの固体分散体及びその製造方法、並びに医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] まず、本発明者らは、無定形のレボノルゲストレルを製造するため、無定形薬剤を製造する一般的方法として知られているスプレードライ法を試みた。しかし、レボノルゲストレルは極めて結晶化しやすいため、レボノルゲストレルの溶液をスプレードライしても、無定形のレボノルゲストレルを得ることはできなかった。本発明者らは、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、レボノルゲストレルが極めて結晶化しやすい化合物であるにもかかわらず、(1) レボノルゲストレルのイミノ体を加水分解することにより、レボノルゲストレルが無定形の形態で得られること、(2) レボノルゲストレルとポリマーとを含む溶液から溶媒を除去することにより、レボノルゲストレルが無定形の形態で分散した固体分散体得られること、これらの無定形レボノルゲストレル及び固体分散体は溶解性に優れていることを見だし、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明の無定形レボノルゲストレルは、示差走査熱量スペクトルにおいて、51～61℃に発熱ピークを有する。

[0010] 本発明には、ポリマーにレボノルゲストレルが無定形の形態で分散している固体分散体も含まれる。前記ポリマーは、薬理的に許容可能な水溶性ポリマーであってもよい。前記ポリマーとレボノルゲストレルとの重量比は、ポリマー／レボノルゲストレル＝90／10～50／50程度であってもよい。

[0011] 本発明には、アンモニア又は第1級アミンによりイミノ化したレボノルゲストレルのイミノ体を加水分解し、無定形レボノルゲストレルを製造する方法と、レボノルゲストレルと、ポリマーと、溶媒とを含む溶液から前記溶媒を除去し、前記固体分散体を製造する方法も含まれる。

[0012] さらに、本発明は、無定形レボノルゲストレル又は前記固体分散体を含む医薬組成物も包含する。

発明の効果

[0013] 本発明では、レボノルゲストレルが無定形の形態であるため、従来の結晶と比較して溶解性に優れている。また、本発明の固体分散体は、レボノルゲストレルが無定形の形態で分散しており、溶解性及び安定性にも優れている。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、実施例1の無定形レボノルゲストレルの粉末X線回折スペクトルを示すグラフである。

[図2]図2は、実施例1の無定形レボノルゲストレルの示差走査熱量スペクトルを示すグラフである。

[図3]図3は、実施例3の無定形レボノルゲストレルの粉末X線回折スペクトルを示すグラフである。

[図4]図4は、実施例3の無定形レボノルゲストレル及び比較例1のレボノルゲストレル結晶の溶解度を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0015] [無定形レボノルゲストレル]

無定形レボノルゲストレルは、粉末X線回折スペクトルにおいて、結晶構造に由来する回折ピークを実質的に有しておらず、入射X線の散乱に由来するハロー回折パターンを示す。

[0016] また、無定形レボノルゲストレルは、示差走査熱量スペクトルにおいて、結晶転移に由来する発熱ピークを有している。前記発熱ピークは、例えば、51～61℃、好ましくは53～59℃（例えば、55～57℃）程度であってもよい。

[0017] なお、粉末X線回折スペクトル及び示差走査熱量スペクトルは、慣用の方法、例えば、後述の実施例の条件で測定できる。

[0018] 無定形レボノルゲストレルは、粉末状であってもよく、例えば、レーザー

回折法に基づいて、平均粒子径が0.01~500 μm 、好ましくは0.1~300 μm （例えば、1~250 μm ）程度であってもよく、通常、0.1~50 μm （例えば、0.5~10 μm ）程度であってもよい。

[0019] 無定形レボノルゲストレルは、溶解性が高く、バイオアベイラビリティを向上できる。

（製造方法）

無定形レボノルゲストレルは、例えば、レボノルゲストレルの3位のオキソ基（=O）をアンモニア又は第1級アミンによりイミノ化し、生成したイミノ体を加水分解することにより製造できる。

[0020] 上記イミノ体は、溶媒の存在下または非存在下、レボノルゲストレルと、アンモニア又は第1級アミンとを反応させ、レボノルゲストレルをイミノ化することにより製造できる。前記レボノルゲストレルは、慣用の方法、例えば、*Synthetic Communications*, 26, 1461-1465(1996)に記載の方法などにより製造できる。

[0021] 上記第1級アミンは、例えば、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、イソブチルアミン、*s*-ブチルアミン、ヘキシルアミン等の直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-6} アルキルアミン；シクロヘキシルアミン等の C_{4-10} シクロアルキルアミン；アニリンなどの C_{6-10} アリールアミン；ベンジルアミンなどの C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキルアミンなどが挙げられる。好ましい第1級アミンは、 C_{1-6} アルキルアミン（例えば、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミンなどの C_{1-4} アルキルアミン）であってもよい。上記第1級アミンは、単独で又は2種以上を使用してもよい。

[0022] レボノルゲストレルとアンモニア又は上記第1級アミンとの比（モル比）は、レボノルゲストレル1当量に対し、アンモニア又は第1級アミンが1当量以上（例えば、1~100当量）、好ましくは1.5当量以上（例えば、1.5~90当量）、より好ましくは2当量以上（例えば、2~80当量）であってもよい。

[0023] 上記溶媒は、例えば、アルコール類（エタノール、プロパノール、イソプ

ロパノールなどのアルカノール；エチレングリコール、プロピレングリコールなどのアルキレングリコールなど）、炭化水素類（ヘキサンなどの脂肪族炭化水素、シクロヘキサンなどの脂環族炭化水素、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素など）、ハロゲン化炭化水素類（塩化メチレン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジメチルエーテル、ジエチルエーテルなどの鎖状エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの環状エーテルなど）、アミド類（N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）、ニトリル類（アセトニトリル、ベンゾニトリルなど）などが挙げられる。溶媒は単独で又は混合溶媒として使用してもよい。また、必要であれば、上記第1級アミンを溶媒として用いてもよい。

[0024] 上記イミノ化反応は、必要であれば、触媒の存在下で行ってもよい。触媒としては、ルイス酸触媒、例えば、酸性金属酸化物（酸化アルミニウム、二酸化ケイ素、二酸化チタンなど）、酸性金属ハロゲン化物（塩化アルミニウム、四塩化チタンなど）、トリメチルシリルトリフラート、三フッ化ホウ素ジエチルエーテルなどが挙げられる。

[0025] 上記イミノ化反応は、加熱下で行ってもよい。加熱温度は、上記溶媒及びイミノ化剤（前記アミン類など）の沸点によって適宜定められ、還流温度以下、例えば、30～100℃、好ましくは35℃～75℃、より好ましくは40～60℃程度であってもよい。反応は、通常、イミノ化剤の沸点以下の温度で行うことが多い。

[0026] なお、生成したイミノ体は、抽出、蒸留、濃縮、乾固、ろ過、晶析、クロマトグラフィーなど慣用の方法で単離してもよい。また、イミノ体を単離することなく、上記溶液を加水分解に供してもよい。

[0027] 上記イミノ体の加水分解は、水の存在下で行うことができる。水の量（モル比）は、イミノ体1当量に対し、1当量以上（例えば、1～20当量）、好ましくは1.5当量以上（例えば、1.5～10当量）、より好ましくは2当量以上（例えば、2～5当量）であればよい。水の量は上記イミノ体に

対し、好ましくは、大過剰量であってもよい。

[0028] 加水分解は、さらに触媒の存在下で行ってもよい。触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸；カルボン酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸など）、スルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など）などの有機酸、金属塩（アルミナ、シリカアルミナなど）、ゼオライト（モルデナイト、ベータゼオライトなど）などの固体酸などであってもよく、塩酸、硫酸などが好ましい。触媒は単独で又は2種以上を使用してもよい。

[0029] 加水分解温度は、還流温度以下であれば特に限定されず、加水分解は氷冷下で行ってもよい。加水分解温度は、例えば、 -10°C ～ 100°C 、好ましくは -5°C ～ 80°C 、より好ましくは 0°C ～ 60°C 程度であってもよい。

[0030] 加水分解により生成した無定形レボノルゲストレルは、濃縮、乾固、ろ過などの慣用の方法で単離してもよい。また、系中に無定形レボノルゲストレルが析出することがある。このような場合には、析出した無定形レボノルゲストレルをろ過し、必要により洗浄及び乾燥させて、単離することができる。

[0031] [固体分散体]

本発明の固体分散体は、レボノルゲストレルがポリマーに無定形（アモルファス）の形態で分散している。前記ポリマーは、水溶性ポリマーであってもよく、水不溶性ポリマーであってもよい。また、水不溶性ポリマーは、不溶性ポリマー、胃溶性ポリマーあるいは腸溶性ポリマーであってもよい。

[0032] 水溶性ポリマーとしては、例えば、水溶性アルキルセルロース（メチルセルロースなど）、カルボキシアルキルセルロース（カルボキシメチルセルロースなど）又はその塩（カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、ヒドロキシアルキルセルロース（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドロキシ C_{2-4} アルキルセルロースなど）、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシ C_{2-4} アルキル C_{1-4} アルキルセルロースなど）などのセルロ

ースエーテル類；アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプンなどの可溶性デンプン；アラビアゴム、プルラン、カンテン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなどの天然多糖類；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマーなどの合成高分子などが挙げられる。

[0033] 不溶性ポリマーとしては、例えば、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニルなどが挙げられる。

[0034] 胃溶性ポリマーとしては、例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA三共など）、アミノアルキルメタクリレート共重合体（オイドラギットE、オイドラギットRSなど）などが挙げられる。

[0035] 腸溶性ポリマーとしては、例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートサクシネートなどのセルロースエステル類；メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体（オイドラギットL、オイドラギットSなど）、メタクリル酸-アクリル酸エチル共重合体（オイドラギットL30D-55など）、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体（オイドラギットNE30Dなど）などの腸溶性アクリル酸系ポリマー類などが挙げられる。

[0036] 上記ポリマーは、単独で又は二種以上組み合わせて使用してもよい。好ましい上記ポリマーは、薬理的に許容可能な水溶性ポリマー、胃溶性ポリマー及び腸溶性ポリマーから選択できる。より好ましくは水溶性ポリマー、特にセルロースエーテル類（例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドロキシ C_{2-3} アルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシ C_{2-3} アルキル C_{1-2} アルキルセルロースなど）が使用される。

[0037] また、上記ポリマーとして、ガラス転移温度（ T_g ）の高いポリマーを用いることにより、固体分散体中のレボノルゲストレルの安定性を高めることができる。そのため、上記ポリマーのガラス転移温度は、室温以上、例えば

、30～140℃、好ましくは40～120℃、より好ましくは50～100℃であってもよい。

[0038] 上記ポリマーは、レボノルゲストレルの溶出性を向上させるため、溶液粘度が低いポリマーが好ましい。上記ポリマーの溶液粘度は、例えば、濃度2重量%及び温度20℃において500 mPa・s以下（例えば、400 mPa・s以下、300 mPa・s以下、又は200 mPa・s以下）、好ましくは100 mPa・s以下（例えば、1～70 mPa・s）、さらに好ましくは50 mPa・s以下（例えば、1.5～30 mPa・s）、特に20 mPa・s以下（例えば、1.5～15 mPa・s）程度であってもよく、通常、10 mPa・s以下（例えば、2～10 mPa・s）、特に2～8 mPa・s程度である。なお、前記溶液粘度は、濃度2重量%及び温度20℃において、毛細管粘度計により測定でき、通常、前記粘度の値を中心として70～150%（特に、80～130%）の範囲で変動すると言われている。本発明でも表示粘度の値はこのような変動を含むものとする。

[0039] また、上記ポリマーは、平均分子量が低いポリマーが好ましい。上記ポリマーの重量平均分子量は、GPC（ゲルパーミエーションクロマトグラフィー）による測定においてポリスチレン換算で、例えば、10万以下（例えば、1000～70000）、好ましくは5万以下（例えば、3000～30000）、より好ましくは2万以下（例えば、5000～15000）程度であってもよい。

[0040] 固体分散体に含まれるレボノルゲストレルとポリマーとの重量比は、例えば、レボノルゲストレル/ポリマー＝2/98～60/40（例えば、5/95～50/50）、より好ましくは10/90～50/50、さらに好ましくは15/85～40/60（例えば、20/80～35/65）程度であってもよい。ポリマーが少なすぎると、レボノルゲストレルが結晶化し易くなり、多すぎると、製剤処方及び投与スケジュール等に支障をきたす可能性がある。

[0041] 固体分散体は、粉末状であってもよく、平均粒子径は、前述の無定形レボ

ノルゲストレルと同程度であってもよい。

[0042] 固体分散体において、レボノルゲストレルが分子サイズで分散しているためか、固体分散体はレボノルゲストレルの溶解性を向上させ、従来公知の結晶に比べて2倍程度の溶解度を示すため、バイオアベイラビリティを向上できる。例えば、37℃の1% Tween 80水溶液に固体分散体を溶解したとき、レボノルゲストレルの溶解度は、15~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、好ましくは18~35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、さらに好ましくは20~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度であってもよい。

[0043] また、固体分散体中では、無定形レボノルゲストレルがポリマーに拘束されているためか、無定形の形態を安定して維持できる。固体分散体中において、レボノルゲストレルは、例えば、室温環境下で1箇月以上、好ましくは2箇月以上、より好ましくは3箇月以上（例えば、6箇月以上）無定形の形態で安定に存在し、結晶化を防止できる。

[0044] （製造方法）

本発明の固体分散体は、レボノルゲストレルと前記ポリマーとを、前記と同様の割合で溶媒に溶解し、結晶化を防ぎつつ溶媒を除去することにより製造することができる。溶媒は、前述の無定形レボノルゲストレルの製造方法で使用可能な溶媒を用いることができ、例えば、アルコール類（エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど）、ハロゲン化炭化水素類（塩化メチレン、クロロホルムなど）、エーテル類（ジオキサン、テトラヒドロフランなど）、アミド類（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなど）、スルホキシド類（ジメチルスルホキシドなど）、ニトリル類（アセトニトリル、ベンゾニトリルなど）、又はこれらの混合溶媒であってもよい。

[0045] 上記溶解は、必要により加熱下で行ってもよい。加熱温度は、上記溶媒の沸点によって適宜選択でき、還流温度以下、例えば、30~100℃、好ましくは35℃~75℃、より好ましくは40~60℃程度であってもよい。

[0046] 溶媒は、慣用の方法、例えば、常圧下又は減圧下の蒸発又は留去や、スプ

レードライなどの方法で除去できる。さらに、得られた固体分散体を洗浄し、乾燥させてもよい。

[0047] なお、得られた固体分散体は、必要に応じて粉碎し、所望の粒子サイズに整粒してもよい。

[0048] [用途および医薬組成物]

本発明の無定形レボノルゲストレル及び固体分散体は、緊急避妊薬として好適に用いられ、単独で医薬として用いてもよく、担体（薬理的又は生理学的に許容可能な担体など）と組み合わせて医薬組成物（又は製剤）として用いてもよい。

[0049] 本発明の医薬組成物において、担体は、医薬組成物（又は製剤）の形態（すなわち、剤形）、投与形態、用途などに応じて、適宜選択される。剤形は特に制限されず、固形製剤（粉剤、散剤、粒剤（顆粒剤、細粒剤など）、丸剤、ピル、錠剤、カプセル剤（軟カプセル剤、硬カプセル剤など）、ドライシロップ剤、坐剤など）、半固形製剤（クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、グミ剤、フィルム状製剤、シート状製剤など）、液剤（溶液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、ローション剤、注射剤、点滴剤など）などであってもよい。また、前記粉剤及び／又は液剤などのスプレー剤、エアゾール剤なども含まれる。なお、カプセル剤は、液体充填カプセルであってもよく、顆粒剤などの固形剤を充填したカプセルであってもよい。また、製剤は凍結乾燥製剤であってもよい。さらに、本発明の製剤は、薬剤の放出速度が制御された製剤（徐放性製剤、速放性製剤）であってもよい。また、製剤は経口投与製剤（顆粒剤、散剤、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠など）、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、ゼリー剤、グミ剤、フィルム製剤など）であってもよく、非経口投与製剤（吸入剤、経皮投与製剤、経鼻投与製剤など）であってもよい。さらに、製剤は局所投与製剤（注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、懸濁剤、軟膏剤、貼付剤、パップ剤など）であってもよい。

[0050] 前記担体は、例えば、日本薬局方（局方）の他、（1）医薬品添加物ハン

ドブック、丸善（株）、（１９８９）、（２）「医薬品添加物事典２００７」（薬事日報社、２００７年７月発行）、（３）薬剤学、改訂第５版、（株）南江堂（１９９７）、及び（４）医薬品添加物規格２００３（薬事日報社、２００３年８月）などに収載されている成分（例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤など）の中から、投与経路及び製剤用途に応じて選択できる。例えば、固形製剤の担体としては、賦形剤、結合剤および崩壊剤から選択された少なくとも一種の担体を使用する場合が多い。また、医薬組成物は脂質を含んでいてもよい。

[0051] 前記賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトールなどの糖類又は糖アルコール類；トウモロコシデンプンなどのデンプン；結晶セルロース（微結晶セルロースも含む）などの多糖類；軽質無水ケイ酸などの酸化ケイ素又はケイ酸塩などが例示できる。結合剤としては、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプンなどの可溶性デンプン；アラビアゴム、デキストリン、アルギン酸ナトリウムなどの多糖類；ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸系ポリマー、ポリ乳酸、ポリエチレングリコールなどの合成高分子；メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロースエーテル類などが例示できる。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが例示できる。これらの担体は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

[0052] なお、前記コーティング剤としては、例えば、糖類、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチル

セルロースフタレート、メチルメタクリレート（メタ）アクリル酸共重合体、オイドラギット（メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）などが用いられる。コーティング剤は、セルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート（メタ）アクリル酸共重合体などの腸溶性成分であってもよく、ジアルキルアミノアルキル（メタ）アクリレートなどの塩基性成分を含むポリマー（オイドラギットなど）で構成された胃溶性成分であってもよい。また、製剤は、これらの腸溶性成分や胃溶性成分を剤皮に含むカプセル剤であってもよい。

[0053] 製剤においては、投与経路や剤形などに応じて、公知の添加剤を適宜使用することができる。このような添加剤としては、例えば、滑沢剤、崩壊補助剤、抗酸化剤又は酸化防止剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、pH調整剤又は緩衝剤、安定剤、防腐剤又は保存剤、殺菌剤又は抗菌剤、帯電防止剤、矯味剤又はマスキング剤、着色剤、矯臭剤又は香料、清涼化剤、消泡剤、等張化剤、無痛化剤などが挙げられる。これらの添加剤は単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。

[0054] なお、本発明の医薬組成物（又は医薬製剤）は、必要に応じて、他の生理活性成分又は薬理活性成分（例えば、エストラジオール、エチニルエストラジオール、エストラジオール安息香酸エステル、エストリオール、エストリオール酢酸エステル安息香酸エステルなどの卵胞ホルモン剤など）を含んでもよい。

[0055] 本発明の医薬組成物は、有効成分の他、担体成分、必要により添加剤などを用いて、慣用の製剤化方法、例えば、第十六改正日本薬局方記載の製造法又はこの製造方法に準じた方法により調製できる。

[0056] 本発明の無定形レボノルゲストレル及び固体分散体は、毒性も低く、その安全性も優れており、ヒト及び非ヒト動物、通常、哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなど）の雌に対して、安全に投与される。投与量は、投与対象の種、年齢、体重、及び状態（一般的状態、病状、合併症の有無など）、投与時間、剤形、投与方

法などに応じて、選択できる。例えば、ヒトに対する投与量（1日用量）は、例えば、0.01～50mg/日、好ましくは0.05～10mg/日（例えば、0.5～5mg/日）程度である。

[0057] 投与方法は、経口投与であってもよく、局所投与又は非経口投与（例えば、皮下投与、筋肉内投与、直腸投与、膣投与など）であってもよい。

[0058] 投与回数は、特に制限されず、例えば、1日1回であってもよく、必要に応じて1日複数回（例えば、2～3回）であってもよい。

実施例

[0059] 以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0060] [粉末X線回折スペクトル]

粉末X線回折スペクトルは、線源：Cu K ($\alpha 1$)、管電圧：40kV、管電流：40mA、サンプリング間隔：0.01°、スキャン速度10°/分の条件で測定した。なお、粉末X線回折チャートにおいて、回折ピークは、ピーク幅の閾値を0.1°として、二次微分法によりサーチした。

[0061] [示差走査熱量スペクトル]

示差走査熱量スペクトルは、示差走査熱量計（型式：DSC8230L）を用いて、昇温速度10°C/分の条件で測定した。

[0062] 実施例1

レボノルゲストレル（Industriale Chimica社製）200mgにプロピルアミン2mLを加え、40°Cに加熱してレボノルゲストレルを溶解させた後、室温で4日間放置して、プロピルアミンを自然蒸発させた。

[0063] 残渣をN，N-ジメチルホルムアミド4mLに溶解し、得られた溶液を氷水40mLに投入した後、室温で15分間攪拌した。その後、氷水中に析出した黄褐色の固体をろ取した。

[0064] 得られた黄褐色固体の粉末X線回折スペクトルの測定結果を図1に示す。図1より、この固体に含まれるレボノルゲストレルは無定形であることがわかる。

[0065] また、得られた黄褐色固体の示差走査熱量スペクトルを、示差走査熱量計にて測定した。測定結果を図2に示す。

[0066] 実施例2

レボノルゲストレル (Industriale Chimica社製) 1 g にプロピルアミン 15 mL を加え、2時間加熱還流して溶液を得た。この溶液を室温で2日間放置した後、溶液中のプロピルアミンを減圧留去して、レボノルゲストレルのプロピルイミノ体を得た。

[0067] 上記プロピルイミノ体のうち50 mg をプロピルアミン0.5 mL に溶解し、得られた溶液を氷水10 mL に添加した後、室温で2時間攪拌した。その後、氷水中に析出した黄褐色の固体をろ取した。

[0068] 得られた黄褐色固体の粉末X線回折スペクトルを測定したところ、図1と同様の結果が得られたことから、この固体に含まれるレボノルゲストレルは無定形であることがわかる。

[0069] 実施例3

レボノルゲストレル (Industriale Chimica社製) 30 mg をクロロホルム 3 mL に溶解し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (信越化学工業 (株) 社製「TC-5R」、濃度2重量%及び温度20℃における水溶液粘度6 mPa·s) 90 mg を添加して溶解した。その後、クロロホルムを減圧留去し、残渣を減圧乾燥した後、乳鉢で粉砕することにより、白色粉末を得た。

[0070] 得られた白色粉末の粉末X線回折スペクトルの測定結果を図3に示す。図3より、この白色粉末はレボノルゲストレルを無定形の形態で含む固体分散体であることがわかる。

[0071] 比較例1

市販のレボノルゲストレル (Industriale Chimica社製) の結晶を比較例1とした。

[0072] 比較例2

レボノルゲストレル (Industriale Chimica社製) 1 g をエタノール500

mLに溶解した。その後、噴霧乾燥装置（ヤマト科学株式会社製「Pluvis Mini-Spray Model GS-31」）を用いて、乾燥媒体：窒素ガス、乾燥温度：90℃の条件で溶液を噴霧乾燥し、白色粉末を得た。

[0073] 得られた白色粉末の粉末X線回折スペクトルを測定したところ、WO 2009/035527号公報で公知の結晶であり、無定形レボノルゲストレルは得られなかった。

[0074] [溶解度及び溶解速度測定]

実施例3の固体分散体の粉末10mg（レボノルゲストレルを2.5mg含む）又は比較例1の結晶粉末2.5mgとヒドロキシプロピルメチルセルロース7.5mgとを均一にした混合物10mgを、37℃の1% Tween 80水溶液40mLに添加し、試験液を攪拌しつつ、添加から一定時間毎に2mLをサンプリングし、クロマトディスク（孔径0.2μm）でろ過し、高性能液体クロマトグラフ（装置：島津製作所製「LC-2010AHT」、検出器：UV240nm、カラム：ウォーターズ社製「XBridge C18 5μm」、カラム温度：35℃付近の一定温度、移動相：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の混液（3：2））によりろ液のレボノルゲストレル濃度を測定した。結果を表1及び図4に示す。

[0075] [表1]

表1

時間	濃度(μg/mL)	
	実施例3	比較例1
1分	10.76	0.672
2分	15.17	1.990
4分	19.25	3.962
8分	22.63	6.435
15分	24.54	8.891
30分	25.53	10.88
60分	24.93	11.93
120分	23.37	12.39
240分	22.02	12.76
480分	21.00	12.71

[0076] 表1及び図4から明らかなように、1分後のレボノルゲストレル濃度を比

較することにより、実施例3の固体分散体は、比較例1の結晶に比べて、16倍の速さで溶解していることがわかる。また、比較例1の結晶及び実施例3の固体分散体の最大濃度を比較すると、実施例3の固体分散体は、比較例1の結晶の2倍の溶解度を示すことがわかる。さらに、比較例1の結晶では、添加から240分後に最大濃度となるのに対し、実施例3の固体分散体では、添加から30分後に最大濃度となることから、実施例3の固体分散体は、比較例1の結晶の8倍の速さで最大濃度に到達することがわかる。

[0077] なお、実施例3の固体分散体の測定において、添加から30分を過ぎるとレボノルゲストレル濃度が緩やかに低下しているのは、測定系において粒子状の固体分散体の凝集が生じたことに起因すると考えられる。

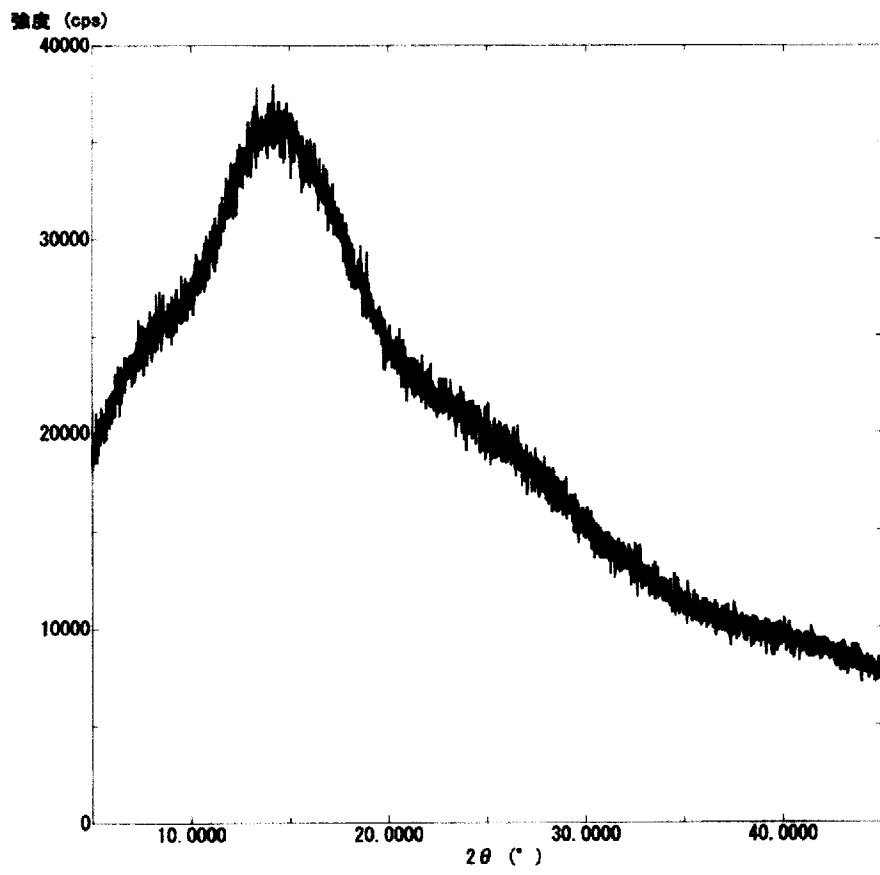
産業上の利用可能性

[0078] 本発明の無定形レボノルゲストレル及び固体分散体は、緊急避妊剤などとして好適に用いられる。

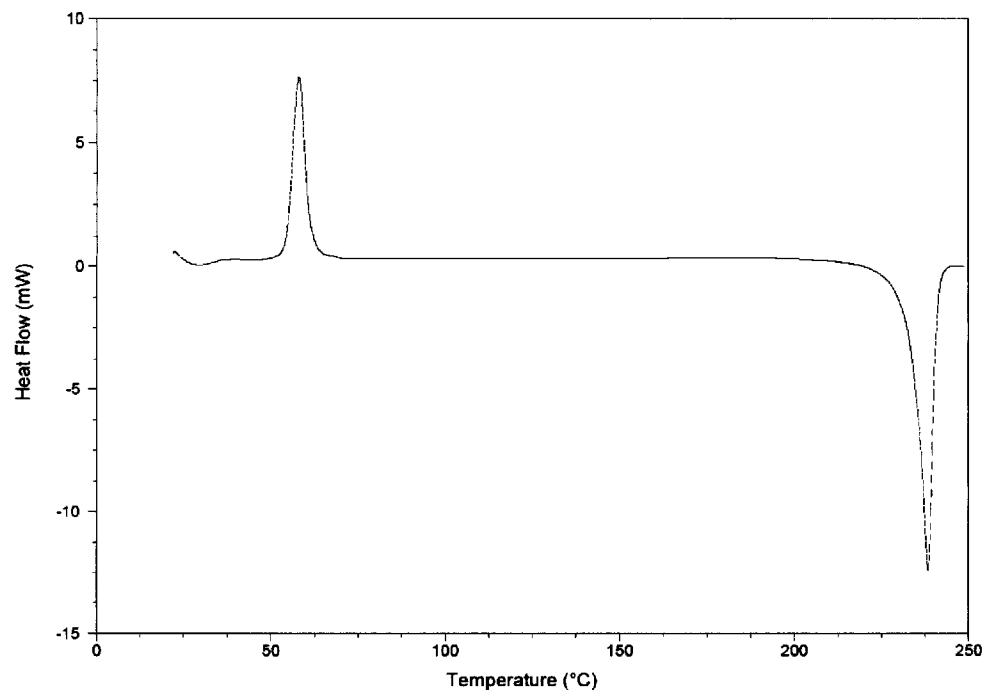
請求の範囲

- [請求項1] 示差走査熱量スペクトルにおいて、51～61℃に発熱ピークを有する無定形レボノルゲストレル。
- [請求項2] ポリマーにレボノルゲストレルが無定形の形態で分散している固体分散体。
- [請求項3] ポリマーが薬理的に許容可能な水溶性ポリマーである請求項2記載の固体分散体。
- [請求項4] ポリマーとレボノルゲストレルとの重量比が、ポリマー／レボノルゲストレル＝90／10～50／50である請求項2又は3記載の固体分散体。
- [請求項5] アンモニア又は第1級アミンによりイミノ化したレボノルゲストレルのイミノ体を加水分解して、請求項1記載の無定形レボノルゲストレルを製造する方法。
- [請求項6] レボノルゲストレルと、ポリマーと、溶媒とを含む溶液から前記溶媒を除去して、請求項2～4のいずれかに記載の固体分散体を製造する方法。
- [請求項7] 請求項1記載の無定形レボノルゲストレル又は請求項2～4のいずれかに記載の固体分散体を含む医薬組成物。

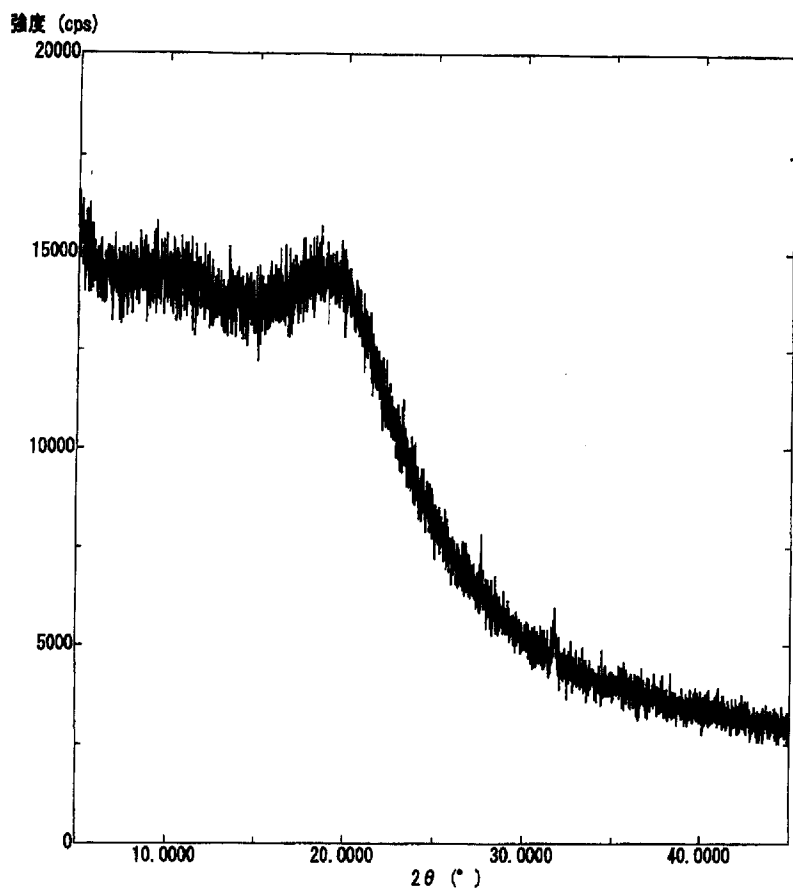
[図1]



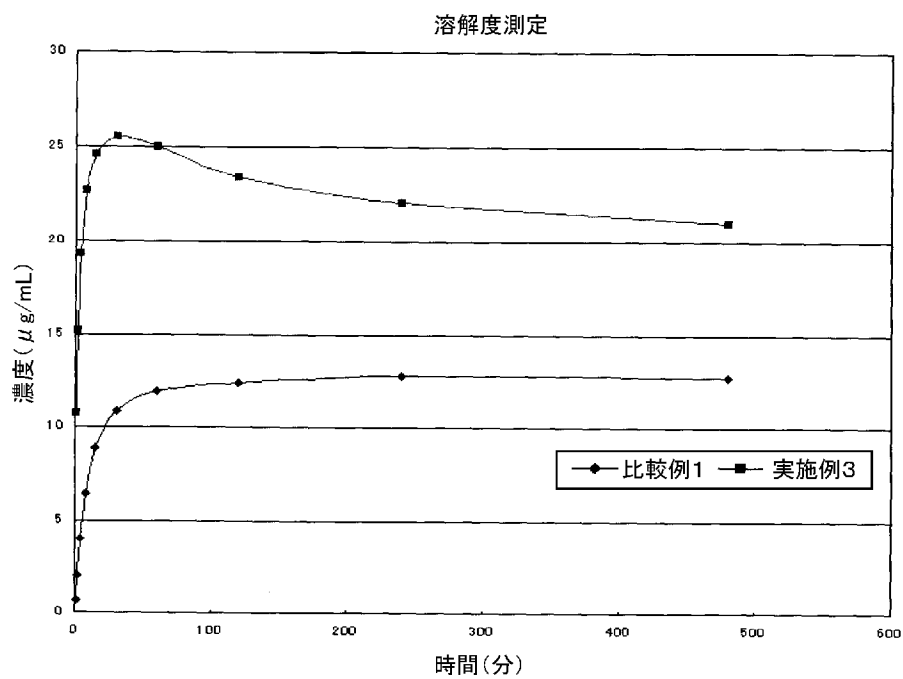
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/061363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07J1/00(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K31/567(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P15/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07J1/00, A61K9/14, A61K31/567, A61K47/38, A61P15/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/110947 A1 (LUPIN LTD.), 23 August 2012 (23.08.2012), examples 2, 3, 5 & US 2013/0324748 A1 & AU 2012219096 A	1-7
Y	Teisuke OKANO, Shin-Yakuzaigaku Soron (revised 3rd edition), Nankodo Co., Ltd., 1987, pages 26 to 27, page 26	1-7
Y	JAIN, P. et al, Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches, International Journal of Pharmaceutics, 2010, Vol.394, No.1-2, p.68-74, page 68	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 July, 2014 (07.07.14)	Date of mailing of the international search report 15 July, 2014 (15.07.14)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061363

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHULZ, M. et al, Influence of adsorbents in transdermal matrix patches on the release and the physical state of ethinyl estradiol and levonorgestrel, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, Vol. 77, No.2, p.240-248, abstract	1-7
Y	JAIN, P. et al, Induction and Inhibition of Crystallization in Drug-in-Adhesive-Type Transdermal Patches, Pharmaceutical Research, 24-Oct-2012, Vol.30, No.2, p.562-571, each table	1-7
Y	JP 2007-508287 A (Rihita Gedeon Nirubanoshan Mikederesubenyutarushashagu), 05 April 2007 (05.04.2007), example 5 & US 2007/0264345 A1 & EP 1673063 A1 & WO 2005/032514 A1	1-7
Y	JP 5-500510 A (Cygnus Therapeutic Systems), 04 February 1993 (04.02.1993), table 1 & JP 9-100227 A & JP 2000-26284 A & US 5770219 A & US 5252334 A & US 5980932 A & US 6149935 A & EP 416842 A1 & WO 1991/003219 A1	1-7
A	JP 49-48651 A (Richter Gedeon Vegyeszeti gyar RT), 11 May 1974 (11.05.1974), entire text (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07J1/00(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K31/567(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P15/18(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07J1/00, A61K9/14, A61K31/567, A61K47/38, A61P15/18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2012/110947 A1 (LUPIN LIMITED) 2012.08.23, 実施例 2, 3, 5 等 & US 2013/0324748 A1 & AU 2012219096 A	1-7
Y	岡野定輔, 新・薬剤学総論(改訂第3版), 南江堂, 1987, p.26-27, 26 頁等	1-7
Y	JAIN, P. et al, Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches, International Journal of	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07.07.2014	国際調査報告の発送日 15.07.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 早川 裕之 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 4500

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	Pharmaceutics, 2010, Vol.394, No.1-2, p.68-74, 68頁等	
Y	SCHULZ, M. et al, Influence of adsorbents in transdermal matrix patches on the release and the physical state of ethinyl estradiol and levonorgestrel, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011, Vol.77, No.2, p.240-248, 要約欄等	1-7
Y	JAIN, P. et al, Induction and Inhibition of Crystallization in Drug-in-Adhesive-Type Transdermal Patches, Pharmaceutical Research, 24-Oct-2012, Vol.30, No.2, p.562-571, 各テーブル等	1-7
Y	JP 2007-508287 A (リヒター ゲデオン ニルバーノシャン ミーケデーレスベニュータルシャシャグ) 2007.04.05, 実施例5等 & US 2007/0264345 A1 & EP 1673063 A1 & WO 2005/032514 A1	1-7
Y	JP 5-500510 A (シグナス セラピューテイツク システムズ) 1993.02.04, 表1等 & JP 9-100227 A & JP 2000-26284 A & US 5770219 A & US 5252334 A & US 5980932 A & US 6149935 A & EP 416842 A1 & WO 1991/003219 A1	1-7
A	JP 49-48651 A (リヒター ゲデオン ヴエギエツエテイ ギヤル アール テイ) 1974.05.11, 全文 (ファミリーなし)	1-7