

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6028016号  
(P6028016)

(45) 発行日 平成28年11月16日 (2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日 (2016.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 473/06 (2006.01)

C O 7 D 473/06 C S P

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/155 (2006.01)

A 6 1 K 31/155

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/64 (2006.01)

A 6 1 K 31/64

請求項の数 15 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-509721 (P2014-509721)  
 (86) (22) 出願日 平成24年5月9日 (2012.5.9)  
 (65) 公表番号 特表2014-513143 (P2014-513143A)  
 (43) 公表日 平成26年5月29日 (2014.5.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/058556  
 (87) 国際公開番号 W02012/152837  
 (87) 国際公開日 平成24年11月15日 (2012.11.15)  
 審査請求日 平成27年5月8日 (2015.5.8)  
 (31) 優先権主張番号 11165597.3  
 (32) 優先日 平成23年5月10日 (2011.5.10)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 305008042  
 サンド・アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国、ツエー・ハー 4002・バー  
 ゼル、リヒトシュトラッセ・35  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 ホツター, アンドレアス  
 オーストリア国、アー 6250・クント  
 ル、ピオツヘミーシュトラッセ・10、サ  
 ンド・ゲーエムペーハー気付  
 (72) 発明者 ビヒラー, アルトウール  
 オーストリア国、アー 6250・クント  
 ル、ピオツヘミーシュトラッセ・10、サ  
 ンド・ゲーエムペーハー気付

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リナグリブチンベンゾエートの多形体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リナグリブチンベンゾエートの結晶形態であって、 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$  および  $17.4 \pm 0.2^\circ$  の 2 角度におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶形態。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態であって、赤外線スペクトルが  $1701 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1663 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1134 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $760 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  および  $724 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  の波数におけるピークを含むことを特徴とする、結晶形態。

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 に記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態であって、DSC 曲線が 193 の開始温度で吸熱ピークを示すことを特徴とする、結晶形態。

【請求項 4】

請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態であって、含水率が相対湿度 3 % にて 0 重量%、相対湿度 90 % にて 2.0 重量%であることを特徴とする、結晶形態。

【請求項 5】

球顆状粒子の形態の請求項 1 から請求項 4 のいずれかに記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態であって、球顆状粒子の外径が 10 から 100  $\mu\text{m}$  である、結晶形態。

## 【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態の調製方法であって、

- a) 加熱によりリナグリブチンベンゾエートを  $10 \text{ g/l}$  から  $20 \text{ g/l}$  の濃度範囲でアセトニトリル中に溶解する段階と、
  - b) 場合によって溶液を濾過する段階と、
  - c)  $35^\circ\text{C}$  超の温度で結晶化を誘導するため、溶液を  $-1^\circ\text{C/min}$  の冷却速度で冷却する段階と、
  - d) 得られた結晶を単離する段階と、
  - e) 場合によって結晶を乾燥させる段階
- とを含む、調製方法。

10

## 【請求項 7】

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態を含む医薬組成物であって、少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤を更に含む、医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載の医薬組成物であって、特にカプセルまたは錠剤の経口投与形態である、医薬組成物。

## 【請求項 9】

請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物であって、メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニル尿素、またはその医薬上許容される塩を更に含む、医薬組成物。

20

## 【請求項 10】

- 請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物であって、
- メトホルミンまたはその医薬上許容される塩と、
  - スルホニル尿素またはその医薬上許容される塩
- とを更に含む、医薬組成物。

## 【請求項 11】

ケッペン - ガイガー気候分類による Af または Am 気候地域を有する国における販売を意図した医薬組成物を調製することを目的とする、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態の使用。

30

## 【請求項 12】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態を含む医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のリナグリブチンベンゾエートの結晶形態を少なくとも 1 種の医薬上許容される賦形剤と混合する段階を含む、方法。

## 【請求項 13】

湿式造粒法により混合が行われる、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

DIN 53122 に従って測定した水蒸気の浸透率が  $1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  から  $5000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  である材料から調製される、請求項 7 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、コンテナ。

40

## 【請求項 15】

経口投与剤形を含むブリスタパッケージである請求項 14 に記載のコンテナであって、ブリスタが、ポリ塩化ビニル、ポリスチロール、ポリアミド、ポリエチレンビニルアセート、セロハン、および/またはセルロースアセートからできている、コンテナ。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、リナグリブチンベンゾエートの新規な多形体、およびこの調製方法に関する。更に、本発明は薬剤調製用の新規な多形体の使用に関する。加えて、本発明は、有効量

50

のリナグリプチンベンゾエートの新規な多形体を含む医薬組成物に関する。更に、本発明は、有効量のリナグリプチンベンゾエートおよびメトホルミンの新規な多形体を含む医薬品の組み合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

リナグリプチンは、8 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノ - 1 - ピペリジニル ] - 7 - ( 2 - ブチニ - 1 - イル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - 3 - メチル - 1 - [ ( 4 - メチル - 2 - キナゾリニル ) メチル ] - 1 H - プリン - 2 , 6 - ジオンとも呼ばれ、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤として作用し、2 型糖尿病治療のため 1 日 1 回の経口投与に用いられることを意図している。2010 年度第 3 四半期に米国、EU および日本において糖尿病治療用リ

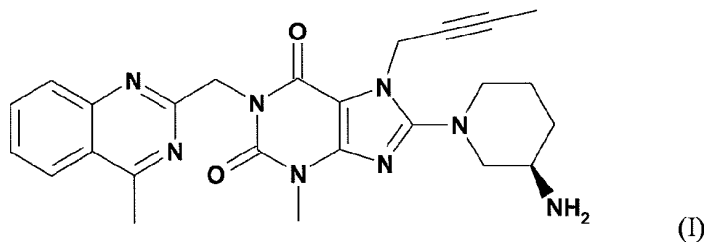
10

【0003】

リナグリプチンの化学構造は、次式 I で表される。

【0004】

【化 1】



20

【0005】

EP 1532149 B1 は、化合物リナグリプチン自体、およびその無機酸もしくは有機酸を有する生理的に許容可能な塩を開示している。

【0006】

WO 2007 / 128721 A1 は、リナグリプチン遊離塩基の結晶形 A、B、C、D および E について記述している。

【0007】

WO 2010 / 072776 A1 は、リナグリプチンの結晶性酸付加塩について記述している。前記特許出願においてリナグリプチンベンゾエートは、X 線粉末ディフラクトグラム、および融解点が約 155 (定義済み条件にて DSC に準じて測定された値) であることで特徴づけられる。

30

【0008】

多型は、1 つの分子に対してそれぞれ異なる結晶形が生ずることに関する現象である。同じ分子に対して結晶構造が異なり、および融解点、XRPD スペクトルおよび IR スペクトルなどの物性が変動する、幾つかの異なる結晶形も存在する場合もある。これらの多形体は、結晶を構成する化合物の分子式を共有する互いに異なる固体型であるが、互いに異なる有利な物性を有する場合もあり、原薬 (流動性など) および製剤 (流動性など) を

40

処理しおよび / または製造する能力のほか、製剤安定性、溶解および生物学的利用能に対して直接効果を有し得る。

【0009】

これらの互いに異なる物性が同一化合物のそれぞれ異なった多形体に備わっているため、いろいろな多形体を、医薬製剤などの特定の目的にいくぶん有効なものにできる。

【0010】

本発明者らは、WO 2010 / 072776 A1 のリナグリプチンベンゾエートの結晶形態が非常に吸湿性であることを見出した。しかしながら、湿式造粒法などの一般的な医薬品加工条件下では吸湿性化合物を扱いづらいため、例えば、加工中に化学分解または多型形質転換を回避するためには特殊な技術および機器が要る。更にまた、吸湿性化合物お

50

よびこれらを含有している医薬組成物は、特殊なコンテインメントにパッケージングされていない限り、保管中に適切な製品品質を確保できない場合が多い。

【0011】

リナグリプチンベンゾエートの結晶形は、湿式造粒法などの有利な処方条件において加工性に優れることから、リナグリプチン含有の医薬組成物の製造が容易である。従って、公知のリナグリプチンベンゾエート形態Ⅰの問題の1つ以上を回避する目的で、固体型リナグリプチンが必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】欧州特許出願公開第1532149号明細書

【特許文献2】国際公開第2007/128721号

【特許文献3】国際公開第2010/072776号

【特許文献4】欧州特許出願公開第2023902号明細書

【発明の概要】

【0013】

本発明の発明者らは、リナグリプチンベンゾエートの新規な多型形態を発見した。この多型形態は、以降リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠと呼ばれるもので、WO2010/072776A1に記載の結晶性リナグリプチンベンゾエートに比べて吸湿性が有意に低い。このため、湿式造粒法などの典型的な医薬品加工条件下で、WO2010/072776A1に記載のリナグリプチンベンゾエート（以降リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠと呼ばれる。）よりも扱い易い。特に、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠによって、約0から90%RHの相対湿度を有する雰囲気中での作動などの標準医薬品処理条件を使用できる。更に、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは、保管を行っている間に適切な製品品質が確保されるように特殊なコンテインメントにパッケージングされないようにする必要がある。

【0014】

従って本発明は、リナグリプチンベンゾエートの新規な多形体に関する。この新規な多形体は、以降リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠとする。リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは、 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ および $17.4 \pm 0.2^\circ$ の2角度における特性ピークを含むXRPDパターンを示すことにより更に特徴づけることができる。

【0015】

更なる実施態様において、本発明はまた、

- a) 加熱によりリナグリプチンベンゾエートをアセトニトリル中に溶解する段階と、
- b) 場合によって前記溶液を濾過する段階と、
- c) 35 超で結晶化の開始を誘導するため、前記溶液をゆっくり冷却する段階と、
- d) 得られた結晶を単離する段階と、
- e) 場合によって前記結晶を乾燥させる段階

とを含む、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠを調製する方法にも関する。

【0016】

別の実施形態において、本発明は薬剤調製用リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠの使用に関する。

【0017】

加えて、本発明は有効量のリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠを含有する医薬組成物に関する。

【0018】

本発明に関して下記の略語は、別段明言しない限り、示された意味を有する。

【0019】

XRPD：粉末X線回折

10

20

30

40

50

F T I R : フーリエ変換赤外線スペクトル

r . h または R H : 相対湿度

r . t . : 室温

D S C : 示差走査熱量測定

m<sub>T R</sub> : サンプルの重量変更 ( カールフィッシャー滴定によって定量される。 )

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】リナグリプチンベンゾエート形態 I I の X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを示す。

【図 2】リナグリプチンベンゾエート形態 I I のフーリエ変換赤外線スペクトル ( F T I R ) を示す。

10

【図 3】リナグリプチンベンゾエート形態 I I の示差走査熱量測定 ( D S C ) 曲線を示す。

【図 4】リナグリプチンベンゾエート形態 I I の湿気等温収着曲線を示す。

【図 5】W O 2 0 1 0 / 0 7 2 7 7 6 A 1 のリナグリプチンベンゾエート形態 I の湿気等温収着曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

第 1 の態様において本発明は、リナグリプチンベンゾエートの新規および有利な結晶形態 (以降、リナグリプチンベンゾエート形態 I I と呼ばれる。 ) に関する。

20

【 0 0 2 2 】

リナグリプチンベンゾエート形態 I I は、 $8.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$  および  $17.4 \pm 0.2^\circ$  の 2 角度における特性ピークを含む X R P D パターンを示すことにより更に特徴づけることができる。

【 0 0 2 3 】

好ましくは、リナグリプチンベンゾエート形態 I I は、下表に示すような特性ピークおよび強度を含む X R P D パターンにより特徴づけることができる。

【 0 0 2 4 】

【表 1】

30

位置 [° 2θ]	相対強度[%]
8.0 ± 0.2	100
8.7 ± 0.2	23
10.4 ± 0.2	14
12.9 ± 0.2	38
13.8 ± 0.2	30
17.4 ± 0.2	14

40

【 0 0 2 5 】

より好ましくは、 $5.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$  および  $24.5 \pm 0.2^\circ$  の 2 角度にて更なるピークを見つけることができる。

【 0 0 2 6 】

更により好ましくは、リナグリプチンベンゾエート形態 I I は、下表に示すような特性ピークおよび強度を含む X R P D パターンにより特徴づけることができる。

【 0 0 2 7 】

50

【表 2】

位置 [° 2θ]	相対強度[%]
5.2 ± 0.2	3
6.7 ± 0.2	7
8.0 ± 0.2	100
8.7 ± 0.2	23
10.4 ± 0.2	14
12.4 ± 0.2	6
12.9 ± 0.2	38
13.8 ± 0.2	30
15.7 ± 0.2	9
17.4 ± 0.2	14
18.8 ± 0.2	8
20.3 ± 0.2	5
22.2 ± 0.2	9
23.3 ± 0.2	7
24.5 ± 0.2	5

## 【0028】

リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠの例証的なXRPDパターンを図1に示す。

## 【0029】

リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠは、 $1701 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1663 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1134 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $760 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  および  $724 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  における特性ピークを含むFTIRスペクトルで更に特徴づけることができる。好ましくは、波数  $2925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2841 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1566 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1499 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1434 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1376 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1346 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1285 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1203 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1159 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1066 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1026 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $982 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $942 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $902 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $859 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $835 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $672 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  および  $609 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  の波長において更なるピークを見つけることができる。例証的なFTIRスペクトルを図2に示す。

## 【0030】

リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠは、示差走査熱量計分析によって更に詳述できる。DSC曲線は、開始温度が約193の単一の溶融吸熱を示す。例証的なDSC曲線を図3に示す。

## 【0031】

リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠは、図4と図5の比較からすぐに理解できる通り、WO2010/072776A1の結晶性リナグリブチンベンゾエートよりも吸湿性が有意に低く、そのため、医薬製剤、例えば、リナグリブチンを含む湿式造粒法用途、に極めて適している。そのうえ、リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠは、相対湿度の高い条件で保管した時に、形態Ⅰより安定性が高い。

## 【0032】

本発明はまた、リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠを調製するための方法にも関する。リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠは

a) 加熱により例えば50 から82 でリナグリブチンベンゾエートをアセトニトリル中に溶解する段階と、

b) 場合によって前記溶液を濾過する段階と、

c) 35 超で結晶化を誘導するため、前記溶液をゆっくり冷却する段階と、

- d) 得られた結晶を単離する段階と、
  - e) 場合によって前記結晶を乾燥させる段階
- とを含む方法により調製できる。

#### 【0033】

段階a)においては、いかなる形態のリナグリブチンベンゾエートも、開始材料、例えば、アモルファスリナグリブチンベンゾエート、結晶性リナグリブチンベンゾエート、またはアモルファスと結晶性リナグリブチンベンゾエートとの混合物として使用できる。開始材料として適したリナグリブチンベンゾエートの結晶形態は、例えば、WO 2010/072776 A1に記載されている。開始材料であるリナグリブチンベンゾエートは、アセトニトリルに可溶化できる。概して、段階a)後に約10g/lから20g/lの範囲に及びリナグリブチンベンゾエート濃度を達成することを目標とする。溶解温度は、アセトニトリルに添加されたリナグリブチンベンゾエートの初期量、ひいては溶解後に達成された濃度に影響されて変化し、約63 (例えば、アセトニトリル1リットルあたり10gの固体リナグリブチンベンゾエートを添加した場合、溶解後に達成される濃度は約10g/l)から約82 (例えば、アセトニトリル1リットルあたり20gの固体リナグリブチンベンゾエートを添加した場合、溶解後に達成される濃度は約20g/l)の範囲となることもあり得る。得られた溶液を、場合によって、段階b)として濾過することにより、未溶解の粒子を除去し得る。

10

#### 【0034】

段階c)において、得られた溶液を約-70から50まで、好ましくは約-40から約40まで、より好ましくは約-20から約25まで、最も好ましくは25までゆっくり冷却することによって、リナグリブチンベンゾエート形態IIの晶出が開始され得る。ここにおいて、ゆっくり冷却するとは、冷却速度が-1/min、好ましくは-1/minから-0.1/min、より好ましくは-0.8/minから-0.4/minであることを意味する。

20

#### 【0035】

冷却段階の後、得られた懸濁液を約6から72時間、より好ましくは約6から48時間、最も好ましくは約6から24時間、更に攪拌してもよい。

#### 【0036】

この後、溶媒の濾過、遠心分離または蒸発などの任意の従来の方法で結晶を単離してもよい。

30

#### 【0037】

最後に、得られたリナグリブチンベンゾエート形態IIは、減圧下にて好ましくは約25から100、より好ましくは約40から90の温度範囲で乾燥してもよく、最も好ましくは約60から80の温度範囲で、乾燥させるのに十分な時間、例えば好ましくは約1から72時間、より好ましくは約6から48時間、最も好ましくは約12から24時間の範囲で材料を乾燥させることが好ましい。

#### 【0038】

本方法によれば、リナグリブチンベンゾエート形態IIは、球顆状の粒子として得られる。このような粒子は、光学顕微鏡で約100xの拡大倍率にて中央から放射するニードルで球状塊の外観を示す。球顆状粒子の外径は典型的に、約10から100μm、より好ましくは約30から80μm、最も好ましくは約40から60μmの範囲である。

40

#### 【0039】

驚くべきことに、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態IIは、一貫して35を超える結晶化温度においてのみ得られる。つまり、この温度がゆっくり低下するにつれて溶液中の固体粒子の第1の可視的な外観に基づいて検出できるように、35を超える温度で結晶化が始まる。典型的に、いつ結晶化が始まるかは当業者に極めて明らかであり、従って、結晶化温度は容易に定量できる。結晶化の開始温度が低い場合は、一貫してリナグリブチンベンゾエート形態IIにはならない。

#### 【0040】

50

結晶化が約35 超で最適に行われるようにするには、リナグリプチンベンゾエート濃度が10 g / lの溶液を適用し、冷却速度を - 1 / minとする必要がある。いったん結晶化が約35 超で開始された後は、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠが得られ、更なる冷却時にも安定した状態に維持される。

【0041】

驚くべきことに、本発明のリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠはWO2010/072776A1のリナグリプチンベンゾエートよりも吸湿性が低い。形態ⅠⅠは、約25 および約3から90%の相対湿度にて水分含有率が約2.0重量%だけであるのに対して、WO2010/072776A1のリナグリプチンベンゾエートは約25 および約3から90%の相対湿度にて水分含有率が約9.5重量%である。ここにおける重量%は、総重量に対する水の重量%を意味する。

10

【0042】

そのうえ、WO2010/072776A1のリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは、湿式造粒法などの医薬品加工条件下で形態Ⅰよりも扱い易い。例えば、粒状化液体が、例えば水中のコプロビドン(copovidone)などの結合剤溶液、およびリナグリプチンベンゾエートと希釈剤の予備混合物(マンニトールなど)である場合、アルファ化スターチなどの崩壊剤を湿らせ、続いて粒状化液体によって粒状化されると、本発明のリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは形態Ⅰよりも有利になる。更にまた、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは、加工時に乾式造粒法などの特殊な技術および/または特殊な機器適用する必要がないだけでなく、保管時に形態ⅠⅠまたは形態ⅠⅠを含む医薬組成物の特殊なパッケージングの必要性も呈さない。

20

【0043】

上述した本発明のリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠは、本発明に従い、2型糖尿病および関連する疾病治療用の様々な医薬品処方に有利に使用できる。従って、本発明はまた、上述したリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む医薬組成物、および医薬上許容される担体に関する。

【0044】

本発明は好ましくは、リナグリプチンベンゾエートの95%超がリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠとして安定して存在し、より好ましくはリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠがリナグリプチンベンゾエートの結晶形態のみ検知できる医薬組成物に関する。形態Ⅰなどのリナグリプチンベンゾエートの他の多型形態の欠如は、任意の結晶性リナグリプチンベンゾエートの取得済みXRPDを、例えば、実施例1から得られる形態ⅠⅠおよび図1に示す形態ⅠⅠのXRPD(この比較で100%形態のXRPDとみなされるもの)と比較することによって試験できる。

30

【0045】

本明細書で定義されている「安定して存在する」とは、医薬組成物を180日間保管した後でも、また好ましくは3年間保管した後でも、リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠとして指定されたリナグリプチンベンゾエートの結晶形態が、当初に医薬組成物に含まれており、指示された期間にわたって保管した後も依然としてリナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠとして存在することを意味する。

40

【0046】

リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む本発明の医薬組成物は、1つ以上の医薬上許容される賦形剤を更に含み得る。このような賦形剤は、好ましくは充填剤、甘味料、緩衝剤、滑走剤、流れ剤、香料、潤滑性、保存料、界面活性剤、湿潤剤、結合剤、崩壊剤および濃化剤からなる群から選択される。医薬組成物の分野において公知の他の賦形剤も使用できる。更にまた、医薬組成物は、上述の群のメンバーのいずれか1つにも入る賦形剤2種以上の組み合わせから構成され得る。

【0047】

リナグリプチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む本発明の医薬組成物に係る好適な賦形剤の例は、例えば、本明細書において参照により組み込まれるEP2023902B1の段落

50



[ 0 0 0 5 ] から [ 0 0 1 1 ] に記載されている。

【 0 0 4 8 】

E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 0 5 ] および [ 0 0 0 6 ] には、リナグリブチンベンゾエート形態 I I を含む本発明の医薬組成物に好適な希釈液の例が開示されている。本発明の医薬組成物にも使用できる好ましい希釈液は、例えば、セルロース粉末、第二リン酸カルシウム無水物、第二リン酸カルシウム二水和物、エリスリトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、アルファ化スターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースまたはキシリトールであるが、好ましくはマンニトールおよびアルファ化スターチである。

【 0 0 4 9 】

E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 0 7 ] には、リナグリブチンベンゾエート形態 I I を含む本発明の医薬組成物に係る潤滑剤の例が開示されている。本発明の医薬組成物にも使用できる好ましい潤滑剤は、例えば、タルク、ポリエチレングリコール、ペヘン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、硬化ヒマシ油またはステアリン酸マグネシウムであるが、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。

【 0 0 5 0 】

E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 0 8 ] には、リナグリブチンベンゾエート形態 I I を含む本発明の医薬組成物に係る結合剤の例が開示されている。本発明の医薬組成物のためにも使用できる好ましい結合剤は、例えば、コプロビドン (copovidone)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、グレゼラチナイズド (g e g e l a t i n i z e d) スターチ、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースであるが、好ましくはコプロビドン (copovidone) およびアルファ化スターチである。

【 0 0 5 1 】

E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 1 0 ] には、リナグリブチンベンゾエート形態 I I を含む本発明の医薬組成物に係る崩壊剤の例が開示されている。本発明の医薬組成物にも使用できる好ましい崩壊剤は、例えば、トウモロコシスターチ、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またはアルファ化スターチであるが、好ましくはトウモロコシスターチである。

【 0 0 5 2 】

E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 1 1 ] には、リナグリブチンベンゾエート形態 I I を含む本発明の医薬組成物に係る任意選択の滑走剤の例が開示されている。本発明の医薬組成物にも使用できる任意選択の滑走剤は、シリコンジオキシドである。

【 0 0 5 3 】

本発明の医薬組成物に係る好適な方法の例は、例えば、本明細書において参照により組み込まれる E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 1 9 ] から [ 0 0 2 6 ] に記載されている。この明細書において、E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 において活性成分または D P P - I V 阻害剤という用語が用いられる場合は常に、本発明に係る等量 (リナグリブチン遊離塩基に関連する量) のリナグリブチンベンゾエート形態 I I が使用されることを理解されたい。

【 0 0 5 4 】

本発明の処方物の製造の具体例は、例えば、E P 2 0 2 3 9 0 2 B 1 の段落 [ 0 0 2 7 ] から [ 0 0 4 0 ] に記載されている。これらの例は、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態 I I を使用して再現できる。

【 0 0 5 5 】

本発明の処方物は典型的には 0 . 1 から 1 0 0 m g のリナグリブチンベンゾエート形態 I I を含むのに対して、好ましい用量は 0 . 5 m g 、 1 m g 、 2 . 5 m g 、 5 m g および 1 0 m g である (遊離塩基として計算される。 ) 。

【 0 0 5 6 】

上述したように、本発明の形態 I I の利益の 1 つは、形態 I よりも吸湿性が低いことで

10

20

30

40

50

ある。このため、当業者は本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠを用いて、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む医薬組成物を廉価なコンテナまたはブリスタにパッケージングまたは充填できる。

#### 【0057】

従って、本発明はまた、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠ含有の医薬組成物を含むコンテナにも関する。特に、DIN53 122に準じて測定された水蒸気の浸透性がフォイル厚50  $\mu\text{m}$ にて $1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ から $5000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 、より好ましくは $5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ から $2000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ の材料から調製されるコンテナに関する。水蒸気に対する浸透性が比較的高いこの種の廉価なパッケージング材料の好ましい例は、ポリ塩化ビニル、ポリスチロール、ポリアミド、ポリエチレンビニルアセテート、セロハンおよびセルロースアセテートである。これらの材料を、リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む医薬組成物のブリスタリングを目的に使用することが可能である理由は、本発明の形態ⅠⅠの吸湿性が低いためである。これにより、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠが経済上の利点となることは明白である。

#### 【0058】

本発明はまた、ケッペン-ガイガー気候分類によるAfまたはAm気候の地域を有する熱帯国において販売されるように意図された医薬組成物を調製するためのリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠの使用に関する。更なる実施態様において本発明は、DIN53 122に準じて測定された水蒸気の浸透性がフォイル厚50  $\mu\text{m}$ にて $1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ から $5000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 、より好ましくは $5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ から $2000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ の材料から調製されるコンテナに関する。医薬組成物は、ケッペン-ガイガー気候分類によるAfまたはAm気候の地域を有する熱帯国に販売するように意図されている。この種のコンテナの水蒸気に対する浸透性が比較的高い廉価なパッケージング材料の好ましい例は、ポリ塩化ビニル、ポリスチロール、ポリアミド、ポリエチレンビニルアセテート、セロハンおよびセルロースアセテートである。

#### 【0059】

これらの材料を、リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠを含む医薬組成物のブリスタリングを目的に使用することが可能である理由は、多湿および湿性の気候条件の国での使用を目的とする場合でも、本発明の形態ⅠⅠの吸湿性が低いためである。これにより、本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠが経済上の利点となることは明白である。

#### 【0060】

更なる実施態様において、本発明は有効量の本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠと、メトホルミンまたはその医薬上許容される塩と、更に、本発明は有効量の本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠと、ピオグリタゾンまたはその医薬上許容される塩と、を含む、医薬品の組み合わせにも関する。加えて、有効量の本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠと、スルホニル尿素またはその医薬上許容される塩と、を含む、医薬品の組み合わせに関する。

#### 【0061】

更に、本発明は有効量の

- 本発明のリナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠと、
  - スルホニル尿素またはその医薬上許容される塩と、
  - メトホルミンまたはその医薬上許容される塩
- とを含む、医薬品の組み合わせに関する。

#### 【0062】

本発明はまた、リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠおよびメトホルミンまたはその医薬上許容される塩と；リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠおよびピオグリタゾンまたはその医薬上許容される塩と；リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠおよびスルホニル尿素またはその医薬上許容される塩と；リナグリブチンベンゾエート形態ⅠⅠおよびメトホルミンまたはその医薬上許容される塩と；スルホニル尿素またはその医薬上許容される塩と、の組み合わせを含む医薬組成物を含有する上記のコンテナにも関する。それぞれは特に

、上述した水蒸気に対する浸透性が高い材料から調製され、および／または医薬組成物は、上述したケッペン - ガイガー気候分類による A f または A m 気候の地域を有する熱帯国で販売することを意図したコンテナに関する。

#### 【0063】

本発明に係る他の目的、特徴、利益および態様は、下記説明から当業者に明らかになる。しかしながら、説明および下記具体例は、本発明の好ましい実施形態を示すと同時に、例としてのみの記載であることを理解すべきである。開示された本発明の趣旨および範囲内での様々な変更および修正は、本開示の説明および他の部分を読むことによって当業者に容易に明らかになる。

#### 【実施例】

10

#### 【0064】

集束鏡および固体状態 P I X c e l 検出器を使用し、トランスミッションジオメトリ、Cu - K  $\alpha$  1, 2 放射線 (波長 0.15419 nm) の / 結合型角度計搭載の P A N a l y t i c a l X ' P e r t P R O 回折計を用い、X 線粉末回折 (X R P D) パターンを得た。周囲条件にて 2° から 40° 2 - の角範囲で 1 ステップ (255 チャネル) につき 80 s、ステップサイズ 0.013° 2 を適用して、管電圧 45 kV および管電流 40 mA でパターンを記録した。典型的な精度 2 - 値は、約  $\pm 0.2^\circ 2$  の範囲である。よって、5.0° 2 - にて出現する回折ピークは、標準の条件下でほとんどの X 線回折計にて 4.8° から 5.2° 2 の間で出現し得る。

#### 【0065】

20

周囲条件にて解像度 4  $\text{cm}^{-1}$  の B r u k e r T e n s o r 27 F T I R 分光計を用い、M K I I G o l d e n G a t e (登録商標) S i n g l e R e f l e c t i o n D i a m o n d A T R (減衰全反射) セル上で赤外線スペクトル (I R) を記録した。スペクトルを記録するため、サンプルのスパチュラ先端を粉末形態のダイヤモンドの表面に当てた。この後、サファイアのアンビルでサンプルをダイヤモンドに押圧し、スペクトルを記録した。汚れのないダイヤモンドのスペクトルをバックグラウンドスペクトルとして使用した。波数値の典型的精度は約  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$  の範囲である。よって、1716  $\text{cm}^{-1}$  にて出現する赤外線ピークは 1714 から 1718  $\text{cm}^{-1}$  の間で出現し得る。

#### 【0066】

30

M e t t l e r P o l y m e r D S C R 計器で示差走査熱量測定 (D S C) を実行した。貫通アルミニウム蓋付きの 40  $\mu\text{l}$  のアルミニウムパンにサンプルを 5.3 mg 入れ、25 から 250 にて 10 / min の速度で加熱した。窒素 (パージ速度 50  $\text{ml/min}$ ) をパージガスとして使用した。

#### 【0067】

動的な水蒸気収着 / 脱着によって、リナグリブチンベンゾエートの結晶形の水分捕集を定量した。これ故、両方の形態を約 28% の相対湿度 (R H) で調製し、カール - フィッシャー滴定で初期含水率を定量した。続いて、S P S x - 1  $\mu$  湿気収着アナライザ (P r o j e k t M e s s t e c h n i k , U l m) を用い、 $25 \pm 0.1$  で約 2.5 日間以内 R h を約 3% R H から約 90% R H の範囲で漸増させて、湿気収着実験を行った。

40

#### 【0068】

##### [ 実施例 1 ]

リナグリブチンベンゾエートの多形体 I I の調製

0.60 g のリナグリブチンベンゾエートを 40  $\text{ml}$  のアセトニトリル中に懸濁したものを加熱して還流させ ( $T_{b a t h} = 82^\circ$ )、これによって透明な溶液を得た。約 90 分以内に溶液を約 25° まで冷却させ、約 60° で晶出させた。得られた懸濁液を約 25° で約 13 時間更に攪拌した後、濾過して結晶を単離した。結晶を減圧下にて 80° で約 24 時間乾燥させ、リナグリブチンベンゾエートの多形体 I I が 0.48 g 得られた。X R P D、I r、D S C および水蒸気収着によるリナグリブチンベンゾエートの多形体 I I の特性評価にて、図 1 から 4 に示す結果が得られる。

50

## 【 0 0 6 9 】

## [ 実施例 2 ]

リナグリプチンベンゾエートの多形体 I I の調製

0 . 6 0 g のリナグリプチンベンゾエートを 3 0 m l のアセトニトリル中に懸濁したものを加熱して還流させ ( $T_{b a t h} = 82$  )、これによって透明な溶液を得た。約 9 0 分以内に溶液を約 25 °C まで冷却させ、約 75 °C で晶出させた。得られた懸濁液を約 25 °C で約 5 時間更に攪拌した後、濾過して結晶を単離した。結晶を減圧下にて 80 °C で約 15 時間乾燥させ、リナグリプチンベンゾエートの多形体 I I が 0 . 47 g 得られた。

## 【 0 0 7 0 】

## [ 比較例 1 ]

リナグリプチンベンゾエートの調製

0 . 6 0 g のリナグリプチンベンゾエートを 4 0 m l のアセトニトリル中に懸濁したものを加熱して還流させ ( $T_{b a t h} = 82$  )、これによって透明な溶液を得た。反応槽を氷浴に入れて溶液を速やかに冷却し、約 0 °C の温度で約 5 分後に晶出させた。得られた懸濁液を氷浴中にて約 2 時間更に攪拌し、濾過して結晶を単離した。結晶を減圧下にて 80 °C で約 13 時間乾燥させ、アモルファスと形態 I I でない結晶性リナグリプチンベンゾエートとの混合物としてのリナグリプチンベンゾエート 0 . 44 g が得られた。

## 【 0 0 7 1 】

## [ 比較例 2 ]

リナグリプチンベンゾエートの調製

0 . 3 0 g のリナグリプチンベンゾエートを 6 0 m l のアセトニトリル中に懸濁したものを加熱して還流させ ( $T_{b a t h} = 82$  )、これによって透明な溶液を得た。約 9 0 分以内に溶液を約 25 °C まで冷却させたが、結晶化は起こらなかった。このようにして溶液を氷浴中にて更に攪拌し、約 0 °C で晶出させた。得られた懸濁液を氷浴中で約 3 . 5 時間更に攪拌した後、濾過して結晶を単離した。結晶を減圧下にて 80 °C で約 15 時間乾燥させ、アモルファスと形態 I I でない結晶性リナグリプチンベンゾエートとの混合物としてのリナグリプチンベンゾエート 0 . 14 g が得られた。

## 【 0 0 7 2 】

## [ 参考例 1 ]

W O 2 0 1 0 / 0 7 2 7 7 6 A 1 の結晶性リナグリプチンベンゾエートの調製

2 . 5 0 g のリナグリプチン遊離塩基を 2 0 m l のイソプロパノール中に混合したものを加熱して還流させた。安息香酸 646 mg を 5 m l のイソプロパノール中に溶解したものを、この高温懸濁液に添加した。混合物を約 25 °C まで冷却させ、同じ温度で更に約 7 . 5 時間攪拌した。固体を濾過して単離させ、40 °C で約 13 時間乾燥させ、W O 2 0 1 0 / 0 7 2 7 7 6 A 1 の結晶性リナグリプチンベンゾエート 2 . 94 g が得られ、X R P D によりリナグリプチンベンゾエート形態 I であることが確認された。

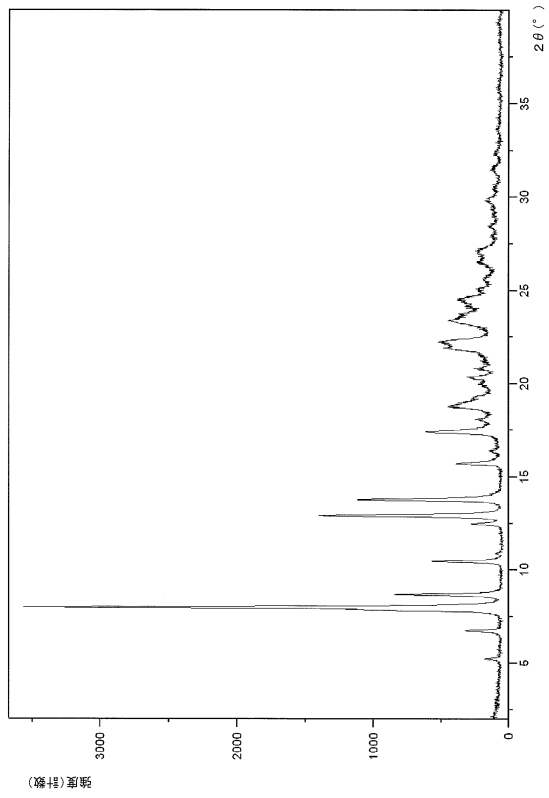
10

20

30

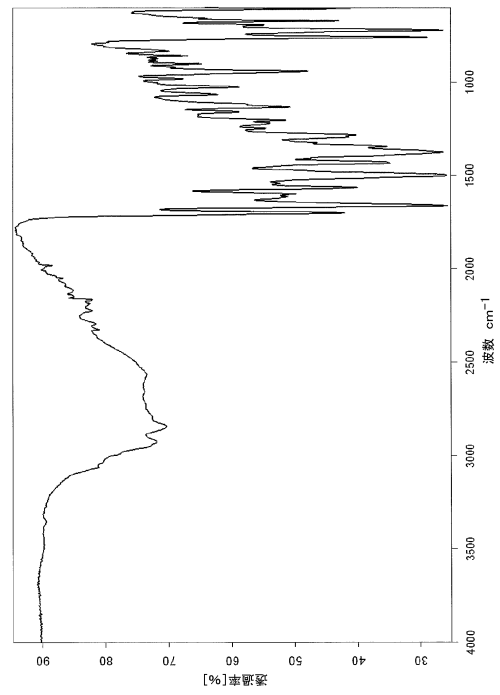
【図 1】

Fig.1



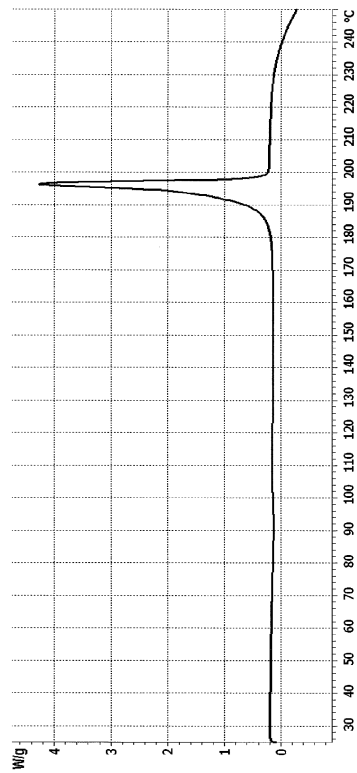
【図 2】

Fig. 2



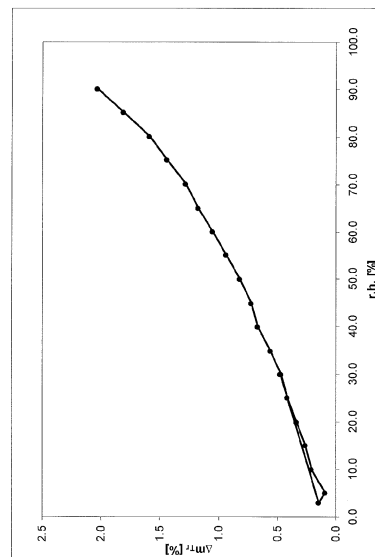
【図 3】

Fig. 3



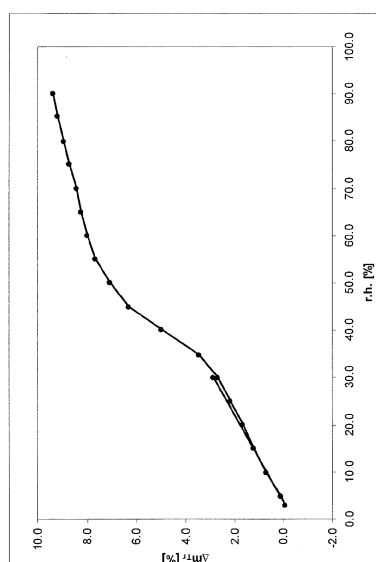
【図 4】

Fig. 4



【図 5】

Fig. 5



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2010/072776(WO,A1)  
特表2006-503013(JP,A)  
特表2010-535850(JP,A)  
特表2008-519005(JP,A)  
特表2012-541513(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)  
C07D  
CAplus/REGISTRY(STN)