

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4739758号
(P4739758)

(45) 発行日 平成23年8月3日 (2011.8.3)

(24) 登録日 平成23年5月13日 (2011.5.13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

C O 7 D 233/64 (2006.01)

C O 7 D 233/64 1 O 1

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2004-549237 (P2004-549237)
 (86) (22) 出願日 平成15年11月10日 (2003.11.10)
 (65) 公表番号 特表2006-506411 (P2006-506411A)
 (43) 公表日 平成18年2月23日 (2006.2.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2003/000850
 (87) 国際公開番号 W02004/041271
 (87) 国際公開日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
 審査請求日 平成18年10月3日 (2006.10.3)
 (31) 優先権主張番号 20022007
 (32) 優先日 平成14年11月8日 (2002.11.8)
 (33) 優先権主張国 フィンランド (FI)

(73) 特許権者 510052724
 サンテラ ファーマシューティカルズ (
 スウィツァーランド) リミテッド
 スイス連邦、ツェーハー 4 4 1 0 リー
 スタール、ハマルシュトラッセ 4 9
 (74) 代理人 100098464
 弁理士 河村 洵
 (74) 代理人 100149630
 弁理士 藤森 洋介
 (74) 代理人 100154449
 弁理士 谷 征史
 (72) 発明者 サボラ、ユハーマッチ
 フィンランド共和国、フィン 2 0 3 8 0
 ツルク、シウトランカツ 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔粘膜投与用組成物およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

口腔粘膜投与用組成物に慣用的に使用される添加剤とともに、活性成分として 4 - (2 -
 エチル - 5 - フルオロ - インダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール またはその酸付加塩
 を含む口腔粘膜投与用組成物。

【請求項 2】

前記添加剤が溶剤、保存剤、香味剤 およびそれらの混合物から選択される請求項 1 記載の
 組成物。

【請求項 3】

前記溶剤がエタノール、水およびそれらの混合物から選択される請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

前記保存剤がメチルパラヒドロキシベンゾエート、プロピルパラヒドロキシベンゾエート
 およびそれらの混合物から選択される請求項 2 または 3 記載の組成物。

【請求項 5】

前記香味剤がアスパルテム、ブラックカラントおよびそれらの混合物である請求項 2 、
3 または 4 記載の組成物。

【請求項 6】

(a) 4 - (2 - エチル - 5 - フルオロ - インダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール ま
 たはその酸塩、(b) エタノールおよび水、(c) メチルパラヒドロキシベンゾエートお
 よびプロピルパラヒドロキシベンゾエートならびに (d) アスパルテムおよびブラック

10

20

カラントを成分として含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物がスプレー、ゲル、粘膜接着口腔錠もしくはペーストまたは舌下錠の形態である請求項 1、2、3、4、5 または 6 記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物がスプレーの形態である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

エタノール（96%）、精製水、メチルパラヒドロキシベンゾエート、プロピルパラヒドロキシベンゾエートおよびアスパルテムを室温 + 15 ~ + 25 で混合および溶解する工程；ついで、4 - （2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル） - 1 H - イミダゾールヒドロクロリドおよび人工香料を室温 + 15 ~ + 25 で添加および溶解する工程；精製水と混合する量を調整し、所望のスプレー組成物をろ過および回収する工程からなる請求項 6 記載の組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

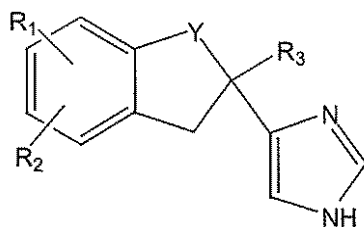
【技術分野】

【0001】

本発明は、活性成分として式（I）の置換イミダゾール誘導体またはその酸付加塩を含む口腔粘膜（oromucosal）投与用組成物に関する。

【0002】

【化 1】



(I)

【0003】

（式中、Y は - CH₂ - または - CO - 、R₁ はハロゲンまたはヒドロキシ、R₂ は H またはハロゲン、および R₃ は H または低級アルキルである）

【0004】

本発明はまた、当該口腔粘膜投与用組成物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0005】

前記式（I）の化合物は、α2 - アドレノセプターの高選択性かつ持続性アンタゴニストである。この化合物は、とくに認識障害（cognitive disorders）の処置に価値がある。式（I）の化合物およびそれらの調製物は、特許刊行物である欧州特許第 0 6 1 8 9 0 6 B 1 号明細書に記載されている。このような化合物の具体的な例として、4 - （2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル） - 1 H - イミダゾール（すなわち、フィパメゾール（fipamezole））、および 4 - （5 - フルオロインダン - 2 - イル） - 1 H - イミダゾールがある。

【0006】

式（I）の化合物およびその塩は、それ自体で良好な性質を有するが、従来の経口投与、すなわち、この化合物を投与するための通常の経路用に処方した場合、不都合がある。その問題は、この化合物が胃腸領域またはその他の体系においてある程度急速に分解した後、全身血流および治療の標的器官に到達するということである。これは、当該化合物の効果を順次、顕著に低下させる。

【0007】

イヌで実施した毒物学研究（実施例 8 を参照）によれば、心臓への安全性の考慮が重要であるが、フィパメゾールの高い経口用量でフィパメゾールの全身濃度が約 2 0 0 0 n g

10

20

30

40

50

/mlに達した場合に、QT持続が観察されたということがさらに示唆された。

【発明の開示】

【0008】

本発明の目的は、式(I)の化合物を安全かつ効果的に投与するための組成物を提供することである。

【0009】

本発明の別の目的は、組成物の製造方法を提供することである。

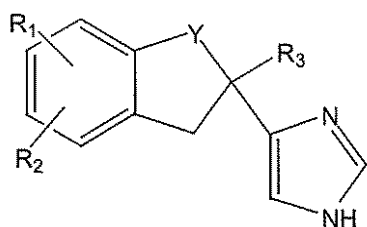
【0010】

したがって、本発明の1態様によれば、本発明は、口腔粘膜投与用組成物に慣用的に使用される添加剤とともに、活性成分として式(I)の置換イミダゾール誘導体またはその酸付加塩を含む口腔粘膜投与用組成物に関する。

10

【0011】

【化2】



(I)

20

【0012】

(式中、Yは-CH₂-または-CO-、R₁はハロゲンまたはヒドロキシ、R₂はHまたはハロゲン、およびR₃はHまたは低級アルキルである)

【0013】

別の態様によれば、本発明は、口腔粘膜投与用組成物の製造方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

驚くべきことに、胃腸領域において急速に分解するという問題および組成物(I)の化合物が心臓の安全性を危険にさらすという問題が、式(I)の化合物を口腔粘膜投与用組成物に処方することによって解決され得ることを見出した。このような組成物は効果的で、かつ取り扱いやすいので、式(I)の化合物は患者への実用的な投与に関して有利である。

30

【0015】

本発明による組成物に使用される適切な添加剤は、溶剤、保存剤、香味剤、充填剤、ゲル化剤および口腔接着(mucoadhesive)ポリマーを含むアジュバント、好都合物質(expendients)などである。好ましい溶剤はアルコール、とくにエタノール、水およびこれらの混合物である。好ましい保存剤は、低級アルキルパラヒドロキシベンゾエート、とくにメチルおよびプロピルパラヒドロキシベンゾエートならびにこれらの混合物である。好ましい香味剤はアスパルテム、人工香料(たとえば、ブラックカラント502.009)およびこれらの混合物である。

40

【0016】

本発明に関して、口腔粘膜投与用組成物は、口腔粘膜を介して投与される任意の型の組成物を意味する。このような組成物としては、たとえば、スプレー、ゲル、粘膜接着口腔錠(mucoadhesive buccal tablet)およびペースト、舌下錠などがあげられる。この組成物は好ましくはスプレーの形態である。

【0017】

本発明に関して、用語「ハロゲン」はF、Cl、BrおよびI、好ましくはFおよびCl、もっとも好ましくはFである。

【0018】

本発明に関して、用語「低級アルキル」は炭素原子数1~6、好ましくは炭素原子数1

50

～ 4 およびもっとも好ましくは炭素原子数 1 または 2 の、モノラジカル分枝または非分枝の飽和炭化水素鎖である。

【 0 0 1 9 】

本発明に関して、用語「酸付加塩」は任意の薬学的に許容可能な酸、好ましくは塩酸の付加塩である。

【 0 0 2 0 】

本発明に関して、用語「口腔粘膜投与用組成物に慣用的に使用される添加剤」は口腔粘膜投与用組成物に適用可能な、当業者に公知の任意の添加剤である。

【 0 0 2 1 】

とくに好ましい活性成分は、フィパメゾール（JP - 1 7 3 0 , 4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 イル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド）である。当該好ましい活性成分を含む組成物は、本発明にしたがい以下の工程により製造される。エタノール（96%）、精製水、メチルパラヒドロキシベンゾエート、プロピルパラヒドロキシベンゾエートおよびアスパルテームを室温 + 15 ~ + 25 で混合および溶解する工程；ついで、4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン 2 - イル) - 1 H - イミダゾールおよび人工香料（たとえば、ブラックカラント 5 0 2 . 0 0 9 A）を室温 + 15 ~ + 25 で添加および溶解する工程；精製水と混合する量を調整し、所望のスプレー組成物をろ過および回収する工程。

【 0 0 2 2 】

以下実施例により本発明を例証するが、これは本発明の範囲を限定することを意図しない。

【実施例】

【 0 0 2 3 】

実施例 1

4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド（フィパメゾール）を含むスプレー組成物

【 0 0 2 4 】

【表 1】

フィパメゾール口腔粘膜スプレー

成分	1 m l あたりの量	作用
フィパメゾール	1 5 . 0 m g	活性
メチルパラヒドロキシベンゾエート	1 . 8 m g	保存
プロピルパラヒドロキシベンゾエート	0 . 2 m g	保存
アスパルテーム	0 . 5 m g	香味剤
人工香料*	0 . 4 m g	香味剤
エタノール（96%）	0 . 4 1 6 m l	溶剤
精製水	1 . 0 m l まで追加	溶剤

*人工香料、たとえば、ブラックカラント 5 0 2 . 0 0 9 A であるが、これに限定されない。

【 0 0 2 5 】

実施例 2

4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド（フィパメゾール）を含むスプレー組成物

【 0 0 2 6 】

【表 2】

フィパメゾール口腔粘膜スプレー

成分	1 m l あたりの量	作用
フィパメゾール	1 6 1 . 0 m g	活性
メチルパラヒドロキシベンゾエート	1 . 8 m g	保存
プロピルパラヒドロキシベンゾエート	0 . 2 m g	保存
アスパルテーム	0 . 5 m g	香味剤
人工香料*	0 . 4 m g	香味剤
エタノール (9 6 %)	0 . 4 1 6 m l	溶剤
精製水	1 . 0 m l まで追加	溶剤

*人工香料、たとえば、ブラックカラント 5 0 2 . 0 0 9 A であるが、これに限定されない。

【 0 0 2 7 】

実施例 3

4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド (フィパメゾール) を含むスプレー組成物の製造

4 1 6 . 0 m l のエタノール (9 6 %) を 4 5 0 . 0 m l の精製水と混合して、均一な混合物を得た。1 . 8 0 g のメチルパラヒドロキシベンゾエート、0 . 2 0 g のプロピルパラヒドロキシベンゾエートおよび 0 . 5 g のアスパルテームを、その混合物に添加して、室温 + 1 5 ~ + 2 5 で溶解させた。1 5 . 0 g のフィパメゾール、0 . 4 g のブラックカラント香料を、その混合物に添加して、室温 + 1 5 ~ + 2 5 で溶解させた。混合物の量を 1 0 0 0 . 0 m l になるように精製水で調整した。この溶液をろ過して、所望のスプレー組成物として回収した。

【 0 0 2 8 】

実施例 4

4 - (2 - エチル - 5 - フルオロインダン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロリド (フィパメゾール) 3 0 m g を含む口腔粘膜投与用ゲル組成物の製造

【 0 0 2 9 】

【表 3】

組成物

成分	量／単一用量
1 フィパメゾール	3 0 m g
2 エタノール (9 6 %)	2 5 0 m g
3 ポロキサメル (P o l o x a m e r) 4 0 7	2 0 0 m g
4 液体香料 (人工)	0 . 5 m g
5 アスパルテーム (甘味料)	0 . 5 m g
6 精製水	5 1 9 m g
合計	1 0 0 0 m g

【 0 0 3 0 】

製造方法

フィパメゾール（１）およびエタノール（９６％）（２）を混合、溶解して溶液Ａを得た。精製水（６）、ポロキサメル４０７（３）、液体香料（４）およびアスパルテーム（５）を混合、溶解して溶液Ｂを得た。溶液Ａおよび溶液Ｂを約５℃まで冷却して、お互いを混合して、均一な溶液を得た。口腔粘膜投与用ゲル組成物として回収した。

【００３１】

実施例５

４－（２－エチル－５－フルオロインダン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾールヒドロクロリド（フィパメゾール）３０ｍｇを含む粘膜接着口腔錠組成物の製造

【００３２】

【表４】

組成物

成分		量／単一用量
１	フィパメゾール	３０ｍｇ
２	カルボメル（Carbomer）９３４Ｐ	１２．３５ｍｇ
３	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	４９．４ｍｇ
４	香料（人工）	４ｍｇ
５	アスパルテーム（甘味料）	４ｍｇ
６	マグネシウムステアレート	０．２５ｍｇ
合計		１００ｍｇ

【００３３】

製造方法

フィパメゾール（１）、カルボメル９３４Ｐ（２）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（３）、香料（４）、アスパルテーム（５）およびマグネシウムステアレート（６）を混合して、均一な混合物を得た。この混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤にした。粘膜接着口腔錠として回収した。

【００３４】

実施例６

４－（２－エチル－５－フルオロインダン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾールヒドロクロリド（フィパメゾール）３０ｍｇを含む舌下錠組成物の製造

【００３５】

10

20

30

【表 5】

組成物

成分	量／単一用量
1 フィパメゾール	30mg
2 ラクトース一水和物	30mg
3 ポビドン (Povidone)	2.4mg
4 微結晶セルロース	10.8mg
5 香料	3.2mg
6 アスパルテーム (甘味料)	3.2mg
7 マグネシウムステアレート	0.4mg
合計	80mg

10

【0036】

製造方法

フィパメゾール (1)、ラクトース一水和物 (2)、香料 (5) およびアスパルテーム (6) を混合して、均一な混合物を得た。この混合物は、ポビドン (3) の 10% 水溶液で粒状化させた。顆粒を高シールミキサーまたは低シールミキサーのいずれかにおいて形成させた。顆粒させた混合物を乾燥させた。乾燥した顆粒混合物をスクリーンに通して、遊離流顆粒 (freely flowing granulate) を得た。微結晶性セルロース (4) およびマグネシウムステアレート (7) をその顆粒と混合させた。最終ブレンド物を圧縮して適切な大きさの錠剤にした。舌下錠として回収した。

20

【0037】

実施例 7

フィパメゾールの口腔粘膜送達

溶液として薬物を経口投与した後の、フィパメゾールの血漿レベルを健康な男性のボランティアにおいて研究した。薬物動力学評価のための血液試料を、薬物の投与から 24 時間後に集めた。血漿中のフィパメゾールの濃度を HPLC-MS/MS で測定し、そして薬物動力学パラメータを計算した。フィパメゾールの薬物動力学を TopFit 2.0 薬物動力学プログラムを用いて評価した。 C_{max} 値および t_{max} 値を濃度対時間曲線、ならびに半対数濃度対時間曲線 (図 1 参照) の終了部分からの明らかな消失半減期 (elimination phase half-lives) を読み取った。AUC 値を定量可能なフィパメゾール濃度を用いて無限に、および最終収集時間までの両方を計算した。結果は表 1 にまとめた。

30

【0038】

【表 6】

表 1. 用量レベル 30 mg のフィパメゾールの平均 (SD) 薬物動力学パラメータ。
 t_{max} 値を中央および範囲として与える。

30 mg 用量	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h) a	$t_{1/2el}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng [†] h/ml)
経口	1.59 (0.38)	1.0 (0.75–2.0)	3.10 (2.23)	7.65 (2.99)
口腔粘膜 錠剤	31.74 (13.50)	0.85 (0.43)	3.10 (1.00)	115.6 (41.10)
口腔粘膜 スプレー	49.2 (11.0)	0.7 (0.5–1.0)	2.10 (0.20)	157.1 (24.7)

10

C_{max} 、血清中の最大薬物濃度； t_{max} 、血清中の最大薬物濃度の時間； $t_{1/2el}$ 、
 明らかな消失半減期； AUC_{0-inf} 、血清中の薬物濃度下の面積対 0 から無限まで
 の時間曲線

【0039】

30 mg のフィパメゾールの、経口、口腔粘膜スプレーおよび口腔粘膜錠を介する単一
 用量投与後の、半対数スケールでの平均血漿濃度時間プロットを図 1 に示す。

20

【0040】

実施例 8

心臓の安全性

心臓の安全性を、経口投薬を用いる 30 日イヌ毒物学研究および舌下投薬を用いるイヌ
 毒物学研究をイヌにおいて研究した。

【0041】

30 日イヌ毒物学研究において、フィパメゾールを 30 日間、1、5、10 および 15
 mg / kg / 日の用量で経口投与した。その結果、最大全身フィパメゾール濃度は、それ
 ぞれ約 200、1000、2000 および 3300 ng / ml であった。これらのイヌに
 おけるインビボでの結果は、フィパメゾールの全身濃度が約 2000 ng / ml に達した
 ときに、QT 延長が観察されたことを示唆した。

30

【0042】

別の毒物学研究において、連続投与レジメンにおいて 5 ~ 10 日間、1、5 および 10
 mg / kg の舌下スプレー用量でフィパメゾールを 4 匹のオスのイヌに投与した。血圧（
 収縮期、拡張期および平均）、心拍速度および ECG を投与前から投与から 12 時間後ま
 で監視した。5 および 10 mg / kg の投与から 30 分後に、血圧および心拍数の絶対値
 の有意な一過性の上昇が観察された。各用量レベルでのフィパメゾールの投与後に ECG
 の明らかな変化（P 波振幅、P 波持続、P - Q 間隔、QRS 間隔または Q - T [Q - T c
 v、QTc] 間隔）はなかった。

【0043】

最大 4 週間、1、5 および 10 mg / kg / 日の用量レベルでイヌに対する舌下送達を
 用いるな別毒物学研究は、ECG における明らかな変化を示さなかった。この研究に
 おける第 1 日目の投与後のフィパメゾールの最大全身濃度は、約 800、2000 および
 3300 ng / ml であった。

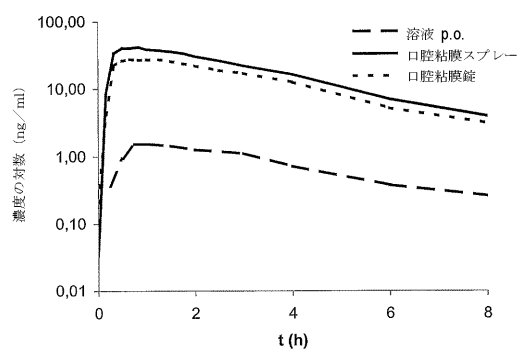
40

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図 1】30 mg のフィパメゾールの、経口、口腔粘膜スプレーおよび口腔粘膜錠を介す
 る単一用量投与後の、半対数スケールでの平均血漿濃度時間プロットである。

【図 1】



フロントページの続き

(72)発明者 ユーエルピ、ペイビ

フィンランド共和国、フィン - 2 0 6 6 0 リットイネン、アンサカツ 1 0 ペー 8

(72)発明者 イルッカ、ユッカ

フィンランド共和国、フィン - 7 0 7 0 0 クオピオ、ロホカレチエ 1 4 アスント 7

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表平 0 7 - 5 0 6 0 8 7 (J P , A)

DRUGS OF THE FUTURE , 1 9 9 6 年 , V21 N5 , P534-535

RISTO HUUPPONEN , CLIN PHARMACOL THER , 1 9 9 5 年 , V58 N5 , P506-511

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 233/64

A61K 31/4164

CA/REGISTRY/MEDLINE(STN)