

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6125547号  
(P6125547)

(45) 発行日 平成29年5月10日(2017.5.10)

(24) 登録日 平成29年4月14日(2017.4.14)

(51) Int.Cl.			F I		
<b>C07J</b>	<b>1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07J	1/00	CSP
<b>A61K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K	9/14	
<b>A61K</b>	<b>31/567</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K	31/567	
<b>A61K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K	47/38	
<b>A61P</b>	<b>15/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P	15/18	

請求項の数 7 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2014-561677 (P2014-561677)	(73) 特許権者	000002990
(86) (22) 出願日	平成26年4月23日 (2014.4.23)		あすか製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/061363		東京都港区芝浦二丁目5番1号
(87) 国際公開番号	W02014/175302	(74) 代理人	100090686
(87) 国際公開日	平成26年10月30日 (2014.10.30)		弁理士 鎌田 充生
審査請求日	平成27年2月6日 (2015.2.6)	(72) 発明者	岩下 茂樹
審査番号	不服2015-14480 (P2015-14480/J1)		神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
審査請求日	平成27年7月31日 (2015.7.31)		あすか製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2013-90925 (P2013-90925)	(72) 発明者	林 博之
(32) 優先日	平成25年4月24日 (2013.4.24)		神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		あすか製薬株式会社内
早期審査対象出願		(72) 発明者	中川 隆義
			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

最終頁に続く

(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) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

水溶性セルロースエーテル類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であって、前記水溶性セルロースエーテル類が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースから選択された少なくとも一種を含む固体分散体。

【請求項2】

水溶性セルロースエーテル類が、濃度2重量%及び温度20において500mPa・s以下の溶液粘度を有する請求項1記載の固体分散体。

【請求項3】

水溶性セルロースエーテル類とレボノルゲストレルとの重量比が、水溶性セルロースエーテル類/レボノルゲストレル=90/10~50/50である請求項1又は2記載の固体分散体。

【請求項4】

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、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を製造する方法。

【請求項5】

レボノルゲストレルと、水溶性セルロースエーテル類と、溶媒とを含む溶液から前記溶媒を除去して、請求項1~3のいずれかに記載の固体分散体を製造する方法であって、前

記水溶性セルロースエーテル類が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースから選択された少なくとも一種を含む、製造方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固体分散体を含む医薬組成物。

【請求項 7】

緊急避妊剤である請求項 6 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【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。 10

【背景技術】

【0002】

レボノルゲストレル（17 - ヒドロキシ - 18 a - ホモ - 19 - ノル - 17 - 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。 20

【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） 30

【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な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 50

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0.01～500μm、好ましくは0.1～300μm（例えば、1～250μm）程度であってもよく、通常、0.1～50μm（例えば、0.5～10μm）程度であってもよい。

10

20

30

40

50

## 【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, 14 10  
61-1465(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<sub>1-6</sub>アルキルアミン；シクロヘキシルアミン等のC<sub>4-10</sub>シクロアルキルアミン；アニリンなどのC<sub>6-10</sub>アリールアミン；ベンジルアミンなどのC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-4</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-4</sub>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。 20

## 【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。 30

## 【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。 40

## 【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場合が多い。

## 【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。 50

## 【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。

10

## 【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、-10～100、好ましくは-5～80、より好ましくは0～60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。

20

## 【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<sub>2-4</sub>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<sub>2-4</sub>アルキルC<sub>1-4</sub>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。

30

## 【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。

40

## 【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

50

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<sub>2-3</sub>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<sub>2-3</sub>アルキルC<sub>1-2</sub>アルキルセルロースなど）が使用される。

10

【0037】

また、上記ポリマーとして、ガラス転移温度（T<sub>g</sub>）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500mPa・s以下（例えば、400mPa・s以下、300mPa・s以下、又は200mPa・s以下）、好ましくは100mPa・s以下（例えば、1～70mPa・s）、さらに好ましくは50mPa・s以下（例えば、1.5～30mPa・s）、特に20mPa・s以下（例えば、1.5～15mPa・s）程度であってもよく、通常、10mPa・s以下（例えば、2～10mPa・s）、特に2～8mPa・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。

20

【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。

30

【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。

40

【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、15～40μg/mL、好ましくは18～35μg/mL、さらに好ましくは20～30μg/mL程度であってもよい。

50

## 【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、  
10  
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。  
30

## 【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。  
40

## 【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  
50

品添加物規格2003（薬事日報社、2003年8月）などに記載されている成分（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體、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）を含んでいてもよい。

#### 【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

10

20

30

40

50



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、膈投与など）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(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°/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）1gにプロピルアミン1.5mL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50mgをプロピルアミン0.5mLに溶解し、得られた溶液を氷水10mL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。

10

20

30

40

50

## 【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)30mgをクロロホルム3mL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6mPa・s)90mg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。

10

## 【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)1gをエタノール500mL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。

20

## 【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、WO2009/035527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%Tween80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。

30

## 【0075】

【表 1】

表 1

時間	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	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

10

## 【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。

20

## 【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。

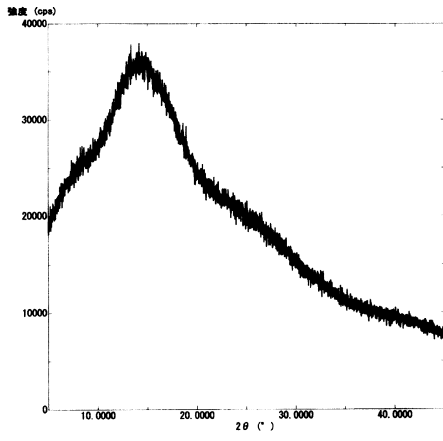
## 【産業上の利用可能性】


## 【0078】

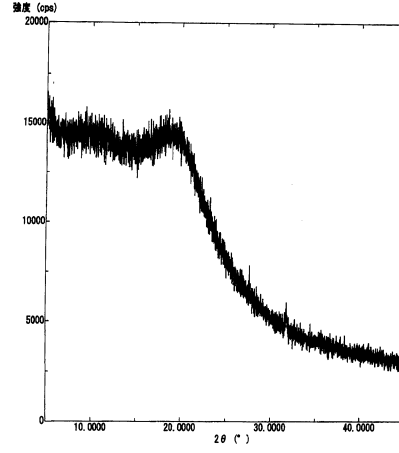
本発明の無定形レボノルゲストレル及び固体分散体は、緊急避妊剤などとして好適に用いられる。


30

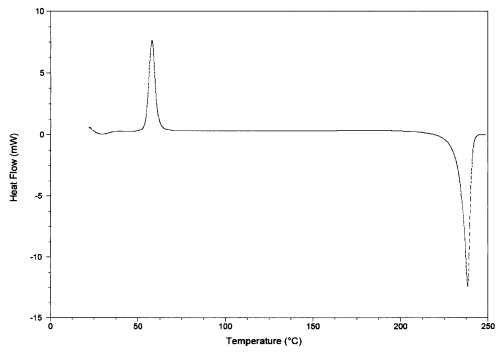
【 1】




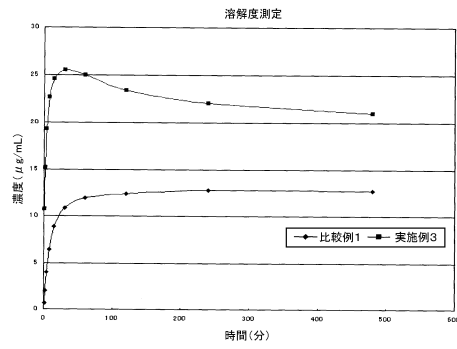
【 3】



【 2】



【 4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 宮崎 宏一  
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

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 佐藤 健史

審判官 齊藤 真由美

(56)参考文献 特表2007-508287(JP,A)  
特表平5-500510(JP,A)  
Piyush Jain 外1名著、Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches、International Journal of Pharmaceutics、ELSEVIER、2010年、第68~74頁  
Piyush Jain 外1名著、Induction and Inhibition of Crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches、Pharmaceutical Research、Springer、2013年、vol.30、Issue 2、第562~571頁  
川上亘作監修、難水溶性薬物の物性評価と製剤設計の新展開、株式会社シーエムシー出版、2010年1月29日発行、第213~224頁

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07J1/00