

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5809367号
(P5809367)

(45) 発行日 平成27年11月10日(2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月18日(2015.9.18)

(51) Int.Cl.		F I			
C07J	1/00	(2006.01)	C07J	1/00	CSP
A61K	31/567	(2006.01)	A61K	31/567	
A61P	15/18	(2006.01)	A61P	15/18	

請求項の数 4 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2014-561675 (P2014-561675)	(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/JP2014/061364		東京都港区芝浦二丁目5番1号
(87) 国際公開番号	W02014/175303	(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
(31) 優先権主張番号	特願2013-90926 (P2013-90926)		神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
(32) 優先日	平成25年4月24日 (2013.4.24)		あすか製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(72) 発明者	林 博之
早期審査対象出願			神奈川県川崎市高津区下作延5-36-1
前置審査		(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】 レボノルゲストレルの結晶多形α及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 2θ が、 $2\theta = 17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $35.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の角度に回折ピークを有し、 $2\theta = 17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ での回折ピークの強度が最も強く現れるレボノルゲストレルの結晶多形。

【請求項2】

プリズム状結晶である請求項1に記載の結晶多形。

【請求項3】

レボノルゲストレル溶液と析出溶媒とを混合することにより、レボノルゲストレルの結晶多形を析出させ、請求項1又は2に記載の結晶多形を製造する方法であって、前記レボノルゲストレル溶液が、レボノルゲストレルのジオキサン溶液であり、前記析出溶媒が、水とジオキサンとを水/ジオキサン = 60/40 ~ 85/15の重量比で含む混合溶媒であり、

前記レボノルゲストレル溶液と前記析出溶媒とを混合した混合液が、水とジオキサンとを水/ジオキサン = 55/45 ~ 80/20の重量比で含む製造方法。

【請求項4】

請求項1又は2に記載の結晶多形を含む固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、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結晶多形 及びその製造方法、並びに医薬組成物に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

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。

【 0 0 0 3 】

W O 2 0 0 9 / 0 3 5 5 2 7 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。

【 0 0 0 4 】

また、上記結晶と同一のレボノルゲストレル結晶を含む医薬品として、「ノルレボ（登録商標）錠 0 . 7 5 m g」が販売されている。この医薬品のインタビューフォーム（非特許文献 1）には、上記結晶の融点が 2 3 2 ~ 2 3 9 であり、上記結晶には結晶多形を認めないことが開示されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 W O 2 0 0 9 / 0 3 5 5 2 7 号公報（特許請求の範囲、実施例、図 4）

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 医薬品インタビューフォーム「ノルレボ（登録商標）錠 0 . 7 5 m g」（ I I I . 有効成分に関する項目）

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

従って、本発明の目的は、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結晶多形及びその製造方法、並びに医薬組成物を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

本発明の他の目的は、溶解性及び安定性に優れ、バイオアベイラビリティを向上できるレボノルゲストレルの新規結晶多形及びその製造方法、並びに医薬組成物を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

本発明のさらに他の目的は、分散性及び流動性に優れたレボノルゲストレルの新規結晶多形及びその製造方法、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 】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、前記課題を達成するため、レボノルゲストレルの結晶化条件について鋭意検討した結果、結晶多形を認めないと認識されていたにも拘わらず、特定の結晶化条件により、従来の結晶とは結晶構造の異なる新規なレボノルゲストレル結晶を調製できること、この新規な結晶多形は、溶解性及び安定性に優れ、バイオアベイラビリティを向上でき、優れた粉体流動性及び水分散性を有することを見だし、本発明を完成した。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、粉末X線回折スペクトルにおいて、回折角度 2θ が、 $2\theta = 17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $35.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の角度に回折ピークを有する。また、前記結晶多形は、プリズム状結晶であってもよい。

【0012】

本発明には、レボノルゲストレル溶液と析出溶媒とを混合することにより、レボノルゲストレルの結晶多形を析出させ、前記レボノルゲストレルの結晶多形を製造する方法も含まれる。前記レボノルゲストレル溶液は、ヘテロ原子として2つの酸素原子を含む飽和5又は6員環化合物を溶媒として含む。前記析出溶媒は、水、又は水とヘテロ原子として2つの酸素原子を含む飽和5又は6員環化合物との混合溶媒であってもよい。この製造方法では、レボノルゲストレルのジオキサソール溶液と、水とジオキサソールとを水/ジオキサソール = 50/50 ~ 95/5の重量比で含む析出溶媒としての混合溶媒とを混合し、レボノルゲストレルの結晶多形を析出させてもよい。

10

【0013】

また、本発明は、前記レボノルゲストレルの結晶多形を含む医薬組成物も包含する。

【発明の効果】

【0014】

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、従来の結晶形と比較して溶解性が高く、安定性に優れ、バイオアベイラビリティを向上できる。また、前記結晶多形は、従来の結晶形と比較して粉体流動性も高く、製剤中の薬物含有量のバラツキを抑制できる。さらには、水分散性にも優れているため、水系溶媒を用いた湿式造粒法などを用いることにより、安定して製剤化できる。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、実施例1のレボノルゲストレルの結晶多形の粉末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のレボノルゲストレルの結晶多形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1で得られたレボノルゲストレルの結晶多形の顕微鏡写真である。

30

【図4】図4は、レボノルゲストレル（比較原体）の顕微鏡写真である。

【図5】図5は、薬物動態試験1の結果を示すグラフである。

【図6】図6は、薬物動態試験2の結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

[結晶多形]

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、回折角度 2θ が、 $2\theta = 17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $31.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $35.5^\circ \pm 0.2^\circ$ の角度に回折ピークを有する。

【0017】

各回折角度 2θ での回折ピークの強度（高さ）を以下のように $X_1 \sim X_5$ としたとき、

$$X_1 : 2\theta = 17.2^\circ \pm 0.2^\circ$$

$$X_2 : 2\theta = 18.6^\circ \pm 0.2^\circ$$

$$X_3 : 2\theta = 22.7^\circ \pm 0.2^\circ$$

$$X_4 : 2\theta = 31.1^\circ \pm 0.2^\circ$$

$$X_5 : 2\theta = 35.5^\circ \pm 0.2^\circ$$

結晶多形の回折ピークの強度（回折ピークの高さ）の順序は、次のような関係を示してもよい。結晶多形では、通常、 X_1 が $X_2 \sim X_5$ と比較して最も強く（回折ピークが最も高く）現れる。 X_2 と X_4 とはほぼ同等の強度（高さ）であってもよく、 X_3 と X_5 とはほぼ同等の強度（高さ）であってもよい。また、 X_2 及び X_4 は、 X_3 及び X_5 より強

40

50

く(高く)てもよい。すなわち、 $X_1 \sim X_5$ の順序は、 $X_1 > X_2$ $X_4 > X_3$ X_5 の関係を示していてもよい。

【0018】

なお、 $X_1 \sim X_5$ の順序は必ずしもこの順序に限定されず、例えば、 X_3 が X_2 より強く(高く)てもよい。

【0019】

$X_1 \sim X_5$ のそれぞれの強度比(高さの比)は、 X_2 を基準として、以下のものであってもよい。例えば、 $X_1 / X_2 = 200 / 100 \sim 2000 / 100$ 、好ましくは $250 / 100 \sim 1000 / 100$ (例えば、 $300 / 100 \sim 600 / 100$)程度であつてもよい。また、 X_3 / X_2 又は $X_5 / X_2 = 10 / 100 \sim 200 / 100$ 、好ましくは $20 / 100 \sim 150 / 100$ (例えば、 $25 / 100 \sim 100 / 100$)程度であつてもよい。また、 $X_4 / X_2 = 25 / 100 \sim 400 / 100$ 、好ましくは $30 / 100 \sim 300 / 100$ (例えば、 $50 / 100 \sim 200 / 100$)程度であつてもよい。

10

【0020】

また、前記結晶多形は、上述の回折ピークの他に、 $2\theta = 21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び/又は $41.8^\circ \pm 0.2^\circ$ の角度での回折ピークを有していてもよい。

【0021】

結晶多形は、示差走査熱量(DSC)スペクトルにおいて、 $238 \sim 245$ 、好ましくは $240 \sim 243$ 、より好ましくは $241 \sim 242$ 程度に吸熱ピークを有し、DSCの補外開始温度(DSCチャートにおける外接交点)で表される融点は 238.7 ± 1 (特に、 238.7 ± 0.5)程度である。なお、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。

20

【0022】

結晶多形は、単結晶、双晶、多結晶のいずれであつてもよいが、通常、単結晶である場合が多い。結晶の形態(外形)は、プリズム状結晶であつてもよい。

【0023】

また、結晶多形の粒子サイズは、特に制限されず、例えば、レーザー回折法に基づいて、平均粒子径が $0.01 \sim 500 \mu\text{m}$ 、好ましくは $0.1 \sim 300 \mu\text{m}$ (例えば、 $1 \sim 250 \mu\text{m}$)、さらに好ましくは $2 \sim 200 \mu\text{m}$ (例えば、 $5 \sim 100 \mu\text{m}$)程度であつてもよく、通常、 $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ (例えば、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$)程度であつてもよい。

30

【0024】

結晶多形は、粉体流動性が高い。そのため、有効成分の含有量が低い製剤の調製においても、少量のロットで自動計算により調製できる。なお、従来のレボノルゲストレルは粉体流動性が低いため、微量の有効成分を含む製剤の調製において、有効成分の含有量のバラツキが大きくなる。また、結晶多形は、造粒工程を必要としない直接打錠法などの製造法を使用しても、有効成分の含有量のバラツキの少ない製剤を得ることができる。この結晶多形の安息角($^\circ$)は、温度 21 、湿度 37% の条件下において、 $10 \sim 40$ 程度から選択でき、例えば $15 \sim 30$ (例えば、 $17 \sim 35$)、好ましくは $20 \sim 30$ (例えば、 $22 \sim 28$)、さらに好ましくは $20 \sim 25$ 程度であつてもよい。なお、安息角の測定は、実施例の方法により測定できる。

40

【0025】

また、結晶多形は、水中における分散性に優れている。例えば、結晶多形は水中に迅速かつ均一に分散するが、従来のレボノルゲストレルは水面に浮いたまま分散性を示さない。そのため、結晶多形は生体内の内分泌液に対する分散性が高く、有効成分を生体内に効率よく吸収できる。また、分散性が高いため、薬剤製造の造粒工程において、水系溶媒を用いた湿式造粒法などの方法により、結晶多形が均一に分散した製剤を効率よく調製できる。

【0026】

50

さらに、結晶多形は、溶解速度が高いため吸収されやすく、バイオアベイラビリティに優れている。そのため、結晶多形は、従来のレボノルゲストレルよりも使用量が少量であっても、レボノルゲストレルの活性を有効に発現できる。例えば、酸性域 [pH 1 ~ 4 (例えば、pH 1 ~ 3)] のみならず、中性域 [pH 5 ~ 8 (例えば、6 ~ 8)] での溶解速度も高い。例えば、中性液 (pH 6 . 9) での溶解速度は、温度 37 において、従来のレボノルゲストレルは 59 . 5 ng / mL / hr であり、結晶多形は 86 . 9 ng / mL / hr である。なお、溶解速度の測定は、実施例の方法により測定できる。

【 0 0 2 7 】

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、安定性に優れており、熱や光、湿度に対して安定である。例えば、室温の環境下で 1 箇月以上、好ましくは 2 箇月以上、より好ましくは 6 箇月以上の間、結晶として安定に存在できる。

10

[製造方法]

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、例えば、ヘテロ原子として 2 つの酸素原子を含む飽和 5 又は 6 員環化合物からなる良溶媒に、レボノルゲストレルを溶解して調製されるレボノルゲストレル溶液と、析出溶媒とを混合して、レボノルゲストレルの結晶多形を析出させることにより製造できる。前記良溶媒 (前記 5 又は 6 員環化合物) としては、例えば、ジオキサソランなどが使用され、単独で又は 2 種以上を使用してもよい。また、前記良溶媒のうち、ジオキサソランが好ましい。

【 0 0 2 8 】

前記レボノルゲストレルとしては、慣用の方法、例えば、Synthetic Communications, 26, 1461 (2010) に記載の方法などにより製造できる。

20

【 0 0 2 9 】

上記レボノルゲストレル溶液中のレボノルゲストレルの濃度は、例えば、0 . 1 ~ 20 重量% (例えば、0 . 5 ~ 10 重量%)、好ましくは 0 . 5 ~ 7 重量%、より好ましくは 1 ~ 5 重量% (例えば、2 ~ 4 重量%) 程度であってもよい。上記レボノルゲストレル溶液は、結晶多形を効率的に析出させるために高濃度が望ましく、析出系の温度 (例えば、冷却下) でレボノルゲストレルが過飽和であってもよい。高濃度のレボノルゲストレル溶液は、例えば、30 ~ 70、好ましくは 35 ~ 60、より好ましくは 35 ~ 50 程度で加温して調製してもよい。

【 0 0 3 0 】

30

上記析出溶媒は、水単独であってもよく、水と良溶媒との混合溶媒であってもよい。混合溶媒中の良溶媒としては、前記と同様、ヘテロ原子として 2 つの酸素原子を含む飽和 5 又は 6 員環化合物 (例えば、ジオキサソラン) などが使用され、単独で又は 2 種以上を使用してもよい。また、混合溶媒中の良溶媒の種類は、レボノルゲストレルの前記良溶媒と異なってもよいが、同一であることが好ましい。

【 0 0 3 1 】

上記析出溶媒は、水と良溶媒 (例えば、ジオキサソラン) との混合溶媒が好ましい。この混合溶媒中の水と上記良溶媒 (例えば、ジオキサソラン) との重量比は、例えば、水 / 良溶媒 = 50 / 50 ~ 95 / 5、好ましくは 60 / 40 ~ 90 / 10、さらに好ましくは 65 / 35 ~ 85 / 15 (例えば、70 / 30 ~ 80 / 20) 程度であってもよい。

40

【 0 0 3 2 】

析出系 (上記レボノルゲストレル溶液と上記析出溶媒を混合した状態) での水と上記良溶媒との重量比は、例えば、水 / 良溶媒 = 50 / 50 ~ 99 / 1 (例えば、55 / 45 ~ 98 / 2)、好ましくは 60 / 40 ~ 97 / 3 (例えば、60 / 40 ~ 90 / 10)、さらに好ましくは 65 / 35 ~ 85 / 15 (例えば、67 / 33 ~ 80 / 20) 程度であってもよい。水が少なすぎると、レボノルゲストレルの結晶多形を効果的に析出できず、多すぎると、大量の水が必要となり、経済性が悪くなる。

【 0 0 3 3 】

上記レボノルゲストレル溶液と上記析出溶媒とは、短時間内に混合するのが好ましい。混合方法としては、例えば、上記析出溶媒を上記レボノルゲストレル溶液中に添加しても

50

よいが、操作が容易であることから、上記レボノルゲストレル溶液を上記析出溶媒中に添加するのがより好ましい。なお、上記析出溶媒と上記レボノルゲストレル溶液とを一又は複数回（例えば、2～5回）に分けて混合してもよく、一度に混合してもよいが、通常、上記レボノルゲストレル溶液を上記析出溶媒中に一又は複数回（例えば、2～5回）に分けて添加するのが好ましく、短時間内に添加するのがより好ましい。また、加温した高濃度であってもよい上記レボノルゲストレル溶液を、上記析出溶媒と混合してもよい。

【0034】

さらに、析出系を攪拌し、析出系から結晶多形 を析出させてもよい。攪拌時間は特に限定されず、例えば、1分～1日程度であってもよく、10分～3時間程度（例えば、10分～1時間）が好ましい。

【0035】

上記析出は、通常、冷却下で行うことができ、例えば、-10～-25℃、好ましくは-10～-15℃、特に-5～-10℃程度の温度条件下（例えば、氷冷下）にて行ってもよい。温度が高すぎると、レボノルゲストレルの結晶多形 を効果的に析出できないことがある。

【0036】

上記混合物中に析出した結晶多形 は、濾過などの方法により上記混合物から分離して、単離することができる。さらに、結晶多形 を洗浄し、乾燥させてもよい。

【0037】

上記分離方法は、例えば、自然濾過、真空濾過などであってもよいが、結晶多形 に圧力が作用しない方法、例えば、自然濾過（濾布上から溶液を自然落下させ、濾布上に固体を分離する方法）により行うのが好ましい。分離された結晶多形 を水などの貧溶媒で洗浄した後、例えば、自然乾燥、真空乾燥、加熱乾燥などにより乾燥してもよいが、結晶多形 に圧力を作用させないよう自然乾燥により乾燥させるのが好ましい。

【0038】

[用途および医薬組成物]

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形 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）と組み合わせる医薬組成物（又は製剤）として用いてもよい。

【0039】

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）などであってもよい。

【0040】

また、前記粉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、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（軟膏剤、貼付剤、パップ剤など）であってもよい。

【0041】

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

10

20

30

40

50

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。

【0042】

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、クロスボビドン、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使用できる。

【0043】

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。

【0044】

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、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使用できる。

【0045】

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。

【0046】

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。

【0047】

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、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、

10

20

30

40

50

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。

【0048】

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。

【0049】

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】

【0050】

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。

【0051】

[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。

【0052】

[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。

【0053】

実施例1

レボノルゲストレル（Industriale Chimica社製）700mgをジオキサンに溶かし、25mLのレボノルゲストレル溶液とした。この溶液を氷冷下、水500mL及びジオキサン200mLの混合溶媒に一度に加え、20分間攪拌後、自然ろ過して得られた湿結晶を水で洗浄した。前記湿結晶を30°で18時間通風乾燥して、レボノルゲストレルの結晶多形 653mgを得た。

【0054】

得られたレボノルゲストレルの結晶多形 の粉末X線回折スペクトルの測定結果を図1に、示差走査熱量スペクトルの測定結果を図2に示す。図2より、DSCの補外開始温度（融点）は、238.7°であった。

【0055】

比較例1

レボノルゲストレル（Industriale Chimica社製）200mgをアセトン12mLに添加し、還流温度に加熱してレボノルゲストレルを溶解させた後、得られたレボノルゲストレル溶液を室温で一晩放置した。この溶液中に析出した結晶をろ取して、レボノルゲストレル結晶151mgを得た。

【0056】

得られたレボノルゲストレル結晶の粉末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、本発明の結晶多形 は得られなかった。

【0057】

比較例2

レボノルゲストレル（Industriale Chimica社製）200mgをジメチルスルホキシド4mLに溶かし、得られたレボノルゲストレル溶液を室温で攪拌下、水4mLを添加した。この溶液中に析出した結晶をろ取して、レボノルゲストレルの湿結晶266mgを得た。

10

20

30

40

50

【0058】

得られたレボノルゲストレル結晶の粉末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、本発明の結晶多形は得られなかった。

【0059】

比較例3

レボノルゲストレル(Industriale Chimica社製)200mgをテトラヒドロフラン5.5mLに溶かし、レボノルゲストレル溶液とした。この溶液を室温で3日間放置して溶媒を自然蒸発させ、レボノルゲストレル結晶193mgを得た。

【0060】

得られたレボノルゲストレル結晶の粉末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、本発明の結晶多形は得られなかった。

【0061】

[結晶形状]

実施例1で得られた結晶多形の顕微鏡((株)島津製作所製、「BA200」、対物レンズ倍率10倍)写真を図3に示し、レボノルゲストレル(Industriale Chimica社製:以下、比較原体という)の顕微鏡写真を図4に示す。図4に示されるように、比較原体は明確な結晶形状を示さなかったが、図3に示されるように、結晶多形はプリズム状結晶であることがわかった。

【0062】

[流動性試験]

ロートの下端から堆積面までの高さを4.5cmに固定し、実施例1で得られた結晶多形又は比較原体の粉末状試料をロートの下端から堆積面に落下させ、堆積面から円錐状の稜線への角度(安息角)を温度21、湿度37%の条件下で測定した。その結果を表1に示す。なお、日本薬局方参考情報(G2物性関連 粉体の流動性; Carr, R. L.: Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng. 1965; 72: 163-168.)に基づき、流動性の程度を記載した。

【0063】

【表1】

表1

試料	安息角(°)	流動性の程度 (参考情報)
比較原体	45	普通
実施例1	25	極めて良好

【0064】

表1に示されるように、実施例1で得られた結晶多形は、比較原体と比べ、粉体流動性に優れている。

【0065】

[分散性(濡れ性)試験]

精製水1.5mLに実施例1で得られた結晶多形の粉末2mgを加え攪拌後静置した。その結果、形は精製水中に均一に分散した。一方、比較原体を同様にして水に添加し、攪拌しても表面に浮いた状態で分散しなかった。

【0066】

また、前記結晶多形又は比較原体の分散液(精製水3.0mLに前記結晶多形又は比較原体の粉末4mgを加えた分散液)の透過率(波長:400nm;(株)島津製作所製、分光光度計)を測定したところ、前記結晶多形は透過率23%を示し、比較原体は

10

20

30

40

50

透過率100%を示した。この結果から、比較原体は水中に全く分散しないが、前記結晶多形は水中に均一に分散することがわかった。

【0067】

すなわち、本発明の結晶多形は、生体内の内分泌液（例えば、胃液）での分散性が改善され、生体内への吸収が改善される。また、水への分散性が改善されるため、水系溶媒を用いた湿式造粒法により、多形が均一に分布した製剤を得ることが可能となり、製剤化が簡便となる。

【0068】

[溶解速度]

実施例1で得られた結晶多形又は比較原体を、5mm径杵を用いて、圧力10kNで3秒間圧縮して、一定形状に固形化し、ペレットを得た。このペレット製剤50mgを、Tween80を1%の濃度で含む以下の溶出溶媒900mLに加えて試験サンプルを得た。この試験サンプルを37、50rpmの条件下で15分攪拌した後、その一部を取り、固形分を濾別し、高速液体クロマトグラフィー（装置：（株）島津製作所製、「LC-2010AHT」、カラム：ウォーターズ社製、「XBridge C18 5μm」、カラム温度：35、溶離液：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液混液（体積比3：2）、流量：1.0mL/分、検出：UV240nm）により定量し、溶解速度（ng/mL/hr）を算出した。結果を表2に示す。

10

【0069】

（溶出溶媒）

1. 溶出試験第1液（pH1.2）

塩化ナトリウム2.0g及び塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとした溶液

2. 溶出試験第2液（pH6.9）

pH6.8のリン酸塩緩衝液1容量に水1容量を加えた溶液。なお、リン酸塩緩衝液（pH6.8）は、リン酸二水素カリウム3.40g及び無水リン酸水素二ナトリウム3.55gを水に溶かし1000mLとした溶液を使用した。

20

【0070】

3. 薄めたMcIlvaine緩衝液（pH4.0）

0.05mol/Lリン酸水素二ナトリウムと0.025mol/Lクエン酸とを用いてpHを調製した溶液

30

4. 精製水

【0071】

【表2】

表2

	溶解速度 (ng/mL/hr)	
	比較原体	実施例1
1. 溶出試験第1液 (pH1.2)	72.5	78.2
2. 溶出試験第2液 (pH6.9)	59.5	86.9
3. 薄めたMcIlvaine緩衝液 (pH4.0)	18.7	22.2
4. 精製水	36.9	46.4

40

【0072】

表2に示されるように、比較原体と比べて実施例1で得られた結晶多形は、溶解速度が高いため、吸収されやすい。

【0073】

[薬物動態試験1]

雌性ラット（11週齢）10匹を無作為に5匹ずつの2群に分け、実施例1で得られた結晶多形を第1群のラットに適用し、比較原体を第2群のラットに適用した。すなわち、各群のラットに、6.7mg/kgの用量でカプセルに充填して単回経口投与し、0.5、1、2、3、4、6時間後の血漿中未変化体濃度（血中レボノルゲストレル濃度）を

50

測定した。血漿中の未変化体濃度の推移を図5に示す。また、薬物動態学的パラメータを表3に示す。

【0074】

【表3】

表3

	実施例1	比較原体
T_{max} (hr)	3.0±0.7	4.0±1.4
C_{max} (ng/mL)	0.078±0.016	0.051±0.011
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	0.328±0.072	0.195±0.035
MRT_{0-6} (hr)	3.18±0.10	3.41±0.08

10

【0075】

図5及び表3の個々の値は5匹のラットの平均値±SD(標準偏差)を示す。なお、表中、 C_{max} は最大血漿濃度、 T_{max} は投与から C_{max} に至るまでの時間、 AUC_{0-6} は濃度-時間曲線下面積、 MRT_{0-6} は平均滞留時間を示す(以下同じ)。

【0076】

なお、有意差検定(t検定)を実施したところ、実施例1で得られた結晶多形は C_{max} 及び AUC_{0-6} において、比較原体と比べ、有意差がある($p < 0.05$)という結果が得られた。

20

【0077】

[薬物動態試験2]

雌性ラット(11週齢)10匹を無作為に5匹ずつの2群に分け、実施例1で得られた結晶多形を第1群のラットに適用し、比較原体を第2群のラットに適用した。すなわち、各群のラットに、ゼリー剤として6.7mg/kgの用量で単回経口投与し、0.5、1、2、3、4、6時間後の血漿中未変化体濃度(血中レボノルゲストレル濃度)を測定した。なお、ゼリー剤はMedigel Sucralose(Clear H₂O社製)10mL中、実施例1で得られた結晶多形又は比較原体が6.7mgとなるよう混合して調製した。血漿中の未変化体濃度の推移を図6に示す。また、薬物動態学的パラメータを表4に示す。

30

【0078】

【表4】

表4

	実施例1	比較原体
T_{max} (hr)	2.0±1.8	3.0±1.4
C_{max} (ng/mL)	0.145±0.119	0.053±0.013
AUC_{0-6} (ng·hr/mL)	0.511±0.280	0.241±0.071
MRT_{0-6} (hr)	2.82±0.40	3.15±0.17

40

【0079】

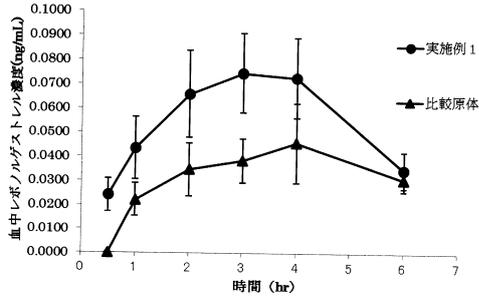
表3、図5及び表4、図6に示されるように、実施例1で得られた結晶多形は、比較原体と比べて優れたバイオアベイラビリティを示す。

【産業上の利用可能性】

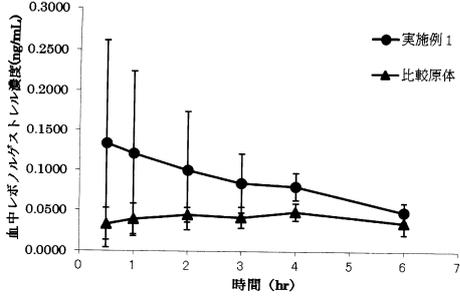
【0080】

本発明のレボノルゲストレルの結晶多形は、従来の結晶形と比較して溶解性が極めて高く、安定性にも優れており、バイオアベイラビリティを向上できるため、緊急避妊剤などとして好適に用いられる。

【 図 5 】

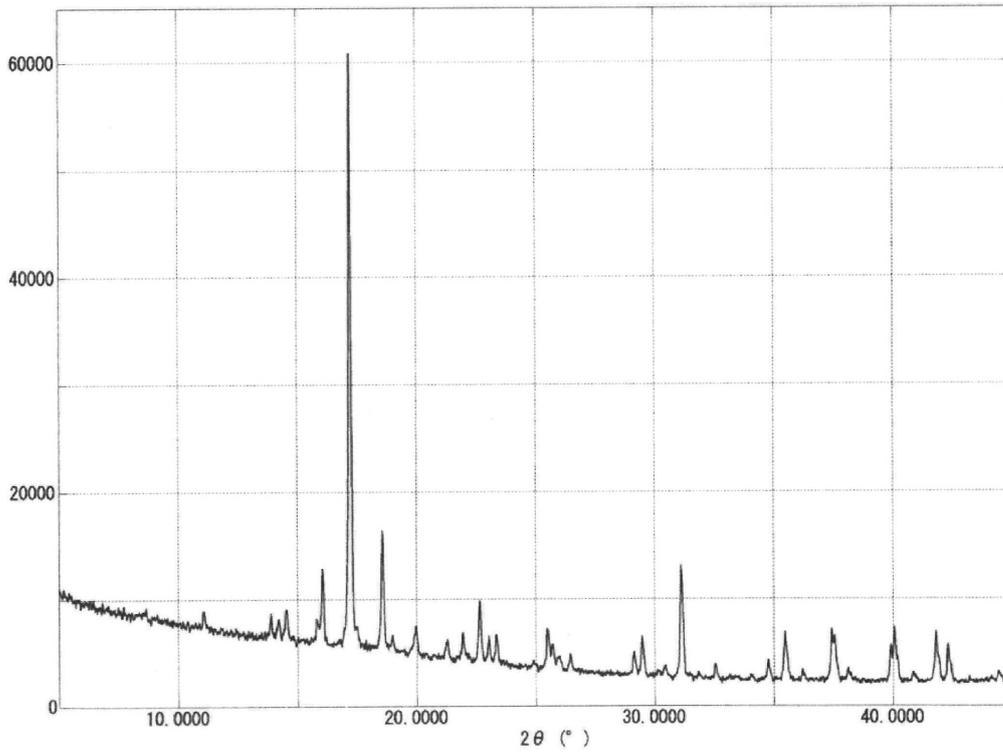


【 図 6 】

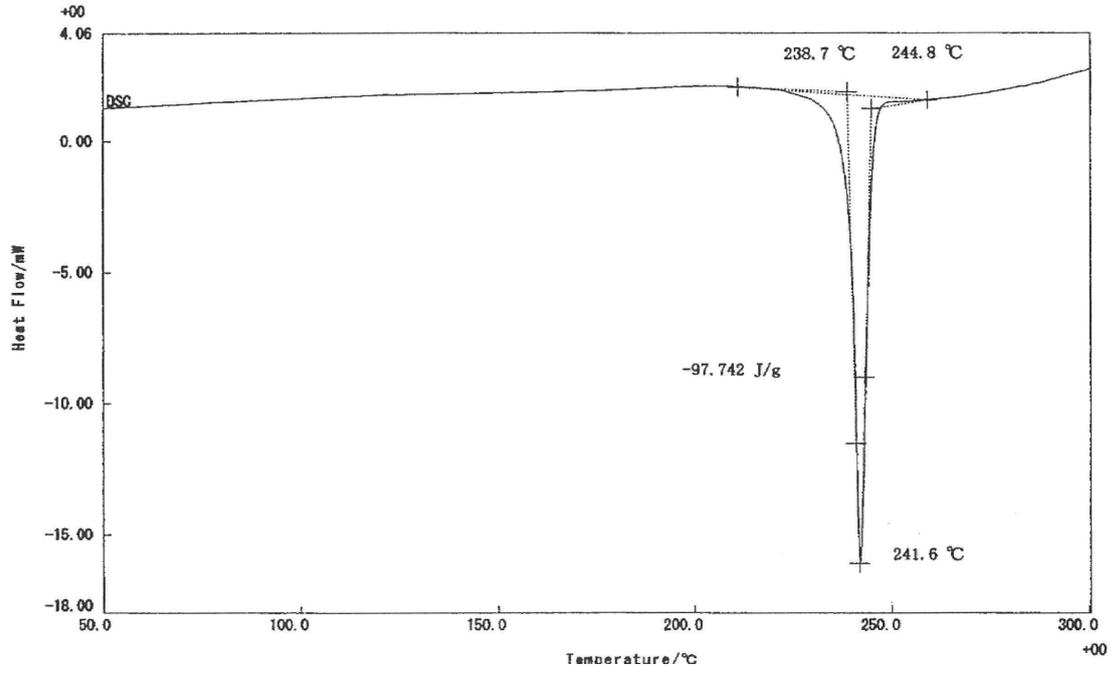


【 図 1 】

強度 (cps)



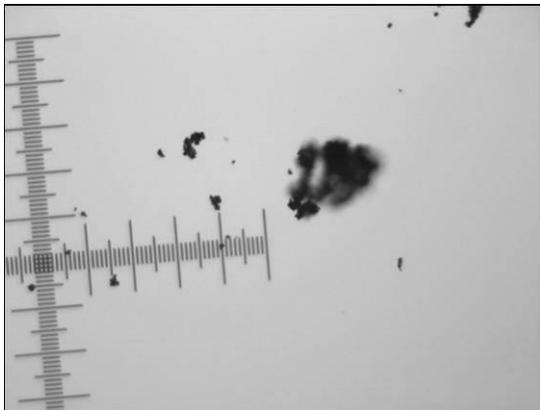
【 2 】



【 3 】



【 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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2009/035527(WO, A1)

国際公開第2012/110947(WO, A1)

川口洋子ら, 医薬品と結晶多形, 生活工学研究, 2002年, Vol.4, No.2, p.310-317

新医薬品の規格及び試験方法の設定について, 医薬審発第568号, 2001年

大島寛, 結晶多形・擬多形の析出挙動と制御, PHARM STAGE, 2007年 1月15日, Vol.6, No.10, p.48-53

高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, 2007年 1月15日, Vol.6, No.10, p.20-25

山野光久, 医薬品のプロセス研究における結晶多形現象への取り組み, 有機合成化学協会誌, 2007年 9月 1日, Vol.65, No.9, p.907(69)-913(75)

Helvetica Chimica Acta, 1995年, 78, 1345 - 1391

Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1983年, 92, 275 - 287

Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry, 1975年, B31, 2040 - 2043

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J 1/00

A61K 31/567

A61P 15/18

CAplus/REGISTRY(STN)