

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4219399号  
(P4219399)

(45) 発行日 平成21年2月4日(2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日(2008.11.21)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/506</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506
<b>A 6 1 K 9/20</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20
<b>A 6 1 P 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12

請求項の数 6 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2008-510716 (P2008-510716)
(86) (22) 出願日	平成18年5月15日(2006.5.15)
(65) 公表番号	特表2008-540512 (P2008-540512A)
(43) 公表日	平成20年11月20日(2008.11.20)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/051519
(87) 国際公開番号	W02006/123285
(87) 国際公開日	平成18年11月23日(2006.11.23)
審査請求日	平成19年11月12日(2007.11.12)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	500226786
	アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド
	Actelion Pharmaceuticals Ltd
	スイス連邦共和国 シーエッチー4123 アルシュビル ゲベルビーストラッセ 16
	Gewerbestrass 16, CH -4123 Allschwil, Swi tzerland

(74) 代理人	100076141
	弁理士 市之瀬 官夫

(74) 代理人	100150142
	弁理士 相原 礼路

最終頁に続く

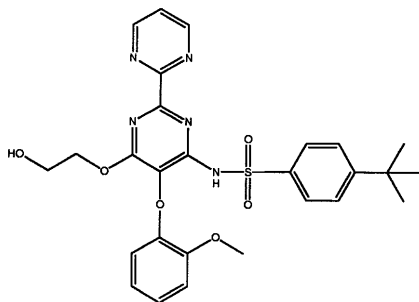
(54) 【発明の名称】 分散性錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



の化合物Iまたはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、以下の薬学的に許容される賦形剤：分散性錠剤の総重量に基づいた重量の40～85%の総量の1つまたは複数の充填剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5～20%の総量の1つまたは複数の崩壊剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.1～5%の総量の1つまたは複数の流動促進剤（glidant）、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5～13%の総量の1つまたは複数の酸性化剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の1～15%の総量の1つまたは複数の香味薬、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.1～10%の総量の1つまたは複数の甘味剤、および分散

性錠剤の総重量に基づいた重量の0.05～7%の総量の1つまたは複数の潤滑剤を含む薬学的に許容される賦形剤とを含む分散性錠剤であって、

分散性錠剤は、水中で15～22℃にて5分以下で完全に崩壊する錠剤である分散性錠剤。

【請求項2】

化合物Iが一水和物形態である、請求項1に記載の分散性錠剤。

【請求項3】

直接圧縮法を使用することによって得られる、前述の請求項のいずれか1項に記載の分散性錠剤。

【請求項4】

医薬として使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の分散性錠剤。

10

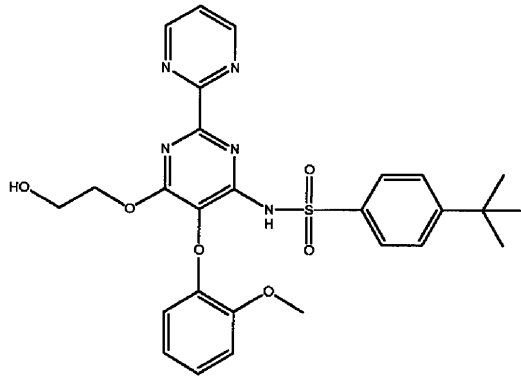
【請求項5】

肺動脈性高血圧症の治療に使用するための、請求項の1～3のいずれか1項に記載の分散性錠剤の製造のための、化合物Iまたはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項6】

錠剤が直接圧縮によって製造されることで特徴づけられる、式

【化2】



20

の化合物Iまたはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、以下の薬学的に許容される賦形剤：分散性錠剤の総重量に基づいた重量の40～85%の総量の1つまたは複数の充填剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5～20%の総量の1つまたは複数の崩壊剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.1～5%の総量の1つまたは複数の流動促進剤（glidant）、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5～13%の総量の1つまたは複数の酸性化剤、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の1～15%の総量の1つまたは複数の香味薬、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.1～10%の総量の1つまたは複数の甘味剤、および分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.05～7%の総量の1つまたは複数の潤滑剤を含む薬学的に許容される賦形剤とを含む分散性錠剤の製造方法であって、

30

分散性錠剤は、水中で15～22℃にて5分以下で完全に崩壊する錠剤である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

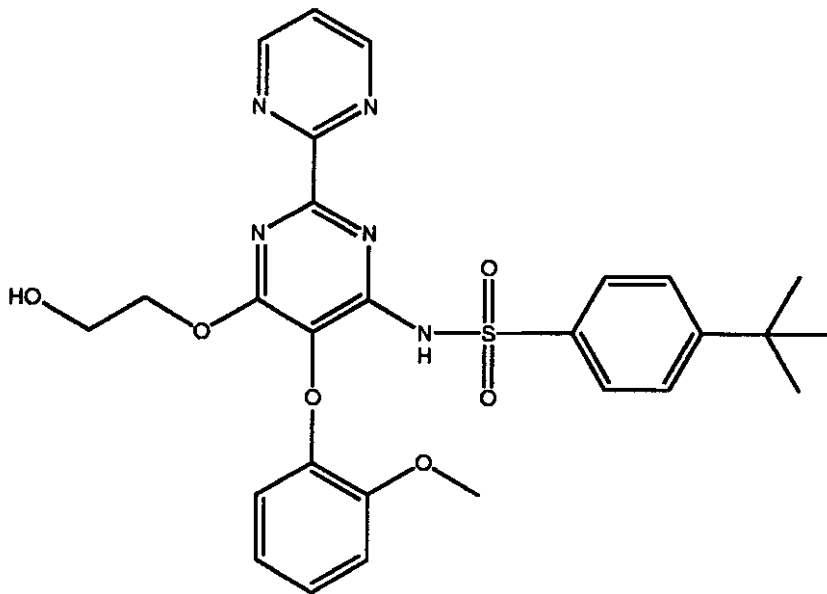
本発明は、化合物4-tert-ブチル-N-[6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-5-(2-メトキシ-フェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-ベンゼンスルホンアミドを含む分散性錠剤に関し、前記化合物は、以下に化合物Iと呼ぶ。

【背景技術】

【0002】

化合物Iは、以下の式：

## 【化1】



10

を有する。化合物Iは、エンドセリン受容体阻害剤であり、肺動脈性高血圧症（PAH）の治療のために有用である。化合物Iおよびこれらの製造は、特許文献1に開示されている。

20

## 【0003】

ボセンタン（トラクリア（登録商標））は、PAHのための経口治療である（米国では、クラスIIIおよびIV、欧州では、クラスIII）。ボセンタンは、エンドセリンETAおよびETB受容体に対する親和性を持ち、これによりET1の有害作用を阻止する二重エンドセリン受容体アンタゴニストである。World Standard Drug Databaseから公知であるように、市販の製剤は、以下の組成を有する：ボセンタン（125または62.5mg）、デンプン、トリアセチン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化第二鉄、ポビドン、二酸化チタン、エチルセルロース、ペヘン酸グリセリル、ヒプロメロ-スおよびデンプングリコール酸ナトリウム。

30

## 【0004】

【特許文献1】欧州特許第0526708 A1号

## 【発明の開示】

## 【0005】

本開示の状況内において、他に示されず、および適切かつ好都合な場合、化合物Iについてのいずれの言及も、化合物Iの薬学的に許容される塩もしくは水和物を含む溶媒和物、並びにこれらの形態型についても言及するものとして理解される。

## 【0006】

「分散性錠剤」とは、水中で15~22 において、5分以下で、または好ましくは4分未満で完全に崩壊する錠剤を意味する。さらなる態様において、本発明の分散性錠剤は、3分未満、好ましくは2分未満または最も好ましくは1分未満の崩壊時間を有する（欧州薬局方、EPに従った崩壊法）。

40

## 【0007】

化合物Iの現在の製剤は、治療されない場合には致命的な疾患であるPAHの治療のための錠剤として現在販売されている。小児では、錠剤を摂取するのが困難であり、したがって、現在販売されている錠剤製剤は、子供に投与するには都合が悪い。懸濁液の形態の製剤は、より子供が使いやすい。したがって、本発明は、投与前に水に分散させて懸濁液を形成することができる錠剤の開発に関する。分散性錠剤は、水中で15~22 にて、5分未満または好ましくは4分未満に完全に崩壊するべきである。さらなる態様において、本発明の分散性錠剤は、欧州薬局方に従った方法（EPに従った崩壊法）に基づいて3分未満、好

50

ましくは2分未満または最も好ましくは1分未満の崩壊時間を有する。

【0008】

さらに、小児製剤の利点は、以下である：

- ・特別な小児製剤のための、より優れたコンプライアンス
- ・今回、体重に従って最適化され、かつ個別化された投薬を小児患者に与えることができる。
- ・小児製剤は、pkデータに基づいた吸収を示した。

【0009】

本発明は：(a)化合物Iおよび(b)分散性錠剤の製造のために適した薬学的に許容される賦形剤を含む小児のために適したこのような分散性錠剤を提供する。化合物Iの量は、活性部分の重量の含量の割合として算出してあり、分散性錠剤の総重量に基づいて5%~40%、好ましくは8%~30%の間である。特に、活性成分としての化合物Iの量は、10%~17%で変更してもよい。

10

【0010】

本発明の好ましい態様において、本発明は、化合物Iが一水和物形態である分散性錠剤を提供する。

【0011】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤が、分散性錠剤、たとえば充填剤(1.1)、崩壊剤(1.2)、流動促進剤(glidant)(1.3)、酸性化剤(1.4)、香味薬剤(1.5)、甘味剤(1.6)および潤滑剤(1.7)に存在してもよい。

20

【0012】

これらのおよびその他の薬学的に許容される賦形剤、並びに本明細書において言及した方法のための主題についての広範な文献に対して参照がなされ、特にHandbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA and Pharmaceutical Press, London;並びにLexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete edited by H. P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorfおよび以前の版を参照されたい。

【0013】

本発明に従った充填剤(1.1)には、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、ラクトースおよびアルファ化デンプンを含むが、これらに制限されない。好ましくは、微結晶性セルロースが、リン酸二カルシウムと組み合わせて使用される。

30

【0014】

本発明にしたがった適切な崩壊剤(1.2)は、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、CMC-Ca、CMC-Na、微結晶性セルロース、架橋PVP、たとえば商品名クロスポビドン(Crospovidone)の下で公知であり、市販されているもの、ISP会社から市販されているポリプラスドン(Polyplasdone)またはコリドン(Kollidon)(登録商標)XL、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプンおよびガーゴムを含むが、これらに制限されない。好ましくは、クロスカルメロースナトリウム、たとえばAc-Di-Sol(登録商標)が使用される。

【0015】

流動促進剤(1.3)として、以下の1つまたは複数を使用してもよい：シリカ；コロイド状シリカ、たとえばコロイドシリカ無水物、たとえばエアロシル(Aerosil)(登録商標)200、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプンおよびタルク。好ましくは、コロイド状二酸化シリコンが使用される。

40

【0016】

酸性化剤(1.4)は、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸およびフマル酸を含むがこれらに制限されない。好ましくは酒石酸が使用される。

【0017】

香味薬(1.5)には、トゥッティフルッティ、イチゴ、バナナおよびバニラを含むが、これらに制限されない。好ましくは、トゥッティフルッティが使用される。

50

## 【0018】

本発明に従った適切な甘味剤(1.6)には：アスパルテーム、アセスルファミウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、サイクラミン酸ナトリウム、スクラロースを含むが、これらに制限されない。好ましくは、使用される甘味剤は、アスパルテームおよびアセスルファミウムである。

## 【0019】

添加される上で述べたような香味薬および/または上で述べたような甘味剤は、コンプライアンスを増加させるという利点を有する。

## 【0020】

潤滑剤(1.7)として、以下の1つまたは複数が使用される：Mg-、Al-またはCa-ステアリン酸、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、タルク、安息香酸ナトリウム、モノ脂肪酸グリセリル、たとえば200~800ダルトンの分子量を有し、たとえばモノステアリン酸グリセリン(たとえばDanisco, UK)、ジベヘン酸グリセリル(たとえば、Comprit oIAT0888(商標), Gattefosse France)、グリセリルパルミート-ステアリン酸エステル(たとえば、Precirol(商標), Gattefosse France)、ポリエチレングリコール(PEG, BASF)、水素付加された綿実油(Lubitab, Edward Mendell Co Inc.)、ヒマシ油(Cutina HR, Henkel)およびショ糖エステル(Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.)。好ましくは、ステアリン酸マグネシウムが、単独またはジベヘン酸グリセリルと組み合わせて使用される。

10

## 【0021】

いずれの所与の賦形剤も、たとえば充填剤、崩壊剤、結合剤、流動促進剤および/または潤滑剤として、複数の機能を担い得ることが認識されるであろう。

20

## 【0022】

好ましい態様において、分散性錠剤は、以下の薬学的に許容される賦形剤を含む：a) 少なくとも1つの充填剤(1.1)およびb) 少なくとも1つの潤滑剤(1.7)。

## 【0023】

もう一つの好ましい態様において、分散性錠剤は、以下の薬学的に許容される賦形剤を含む：a) 少なくとも1つの充填剤(1.1)、b) 少なくとも1つの潤滑剤(1.7)およびc) 少なくとも1つの崩壊剤(1.2)。

## 【0024】

酸性化剤(1.4)の存在により、化合物Iの溶解度を減少させ、したがって錠剤を投与前にたとえば匙の上で水で分散させるときに、化合物Iの苦味の味を防ぐことが判明した。化合物Iの苦味は、香味薬(1.5)および/または甘味剤(1.6)を使用することによっても克服することができる。

30

## 【0025】

本発明の一つの態様において、従って、分散剤には、以下の薬学的に許容される賦形剤：少なくとも1つの酸性化剤(1.4)および/または少なくとも1つの香味薬(1.5)および/または少なくとも1つの甘味剤(1.6)を、好ましくは少なくとも1つの充填剤(1.1)および少なくとも1つの潤滑剤(1.7)と共に含み、好ましくは加えて、少なくとも1つの崩壊剤(1.2)を含み、および任意に少なくとも1つの流動促進剤(1.3)も含む。

40

## 【0026】

本発明によれば、充填剤(1.1)の量は、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の40~85%、特に63~78%の範囲で変更してもよい。

## 【0027】

崩壊剤(1.2)の量は、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5~20%、たとえば1~15%の範囲で変更してもよい。

## 【0028】

流動促進剤(1.3)の量は、分散性錠剤の総重量に基づいて、0.1~5%、特に0.1~2.5%、特に重量の0.5~1.0%の範囲で変更してもよい。

## 【0029】

50

酸性化剤(1.4)の量は、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の0.5~13%、特に1~8%の範囲で変更してもよい。

【0030】

香味薬(1.5)の量は、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の1~15%、好ましくは2~10%で変更してもよい。

【0031】

甘味剤(1.6)の量は、0.1~10%、好ましくは0.2~8%で変更してもよい。

【0032】

潤滑剤(1.7)の量は、0.05~7%、好ましくは0.1~3.0%で変更してもよい。

【0033】

本発明の好ましい側面において、分散性錠剤は、以下の薬学的に許容される賦形剤を含む：分散性錠剤の総重量に基づいた重量の、特に40~85%、好ましくは63~78%の総量の1つまたは複数の充填剤(1.1)、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の、特に0.5~20%、好ましくは1~15%の総量の1つまたは複数の崩壊剤(1.2)、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の、特に0.1~5%、好ましくは0.5~1.0%の総量の1つまたは複数の流動促進剤(1.3)、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の、特に0.5~13%、好ましくは1~8%の総量の1つまたは複数の酸性化剤(1.4)、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の、特に1~15%、好ましくは2~10%の総量の1つまたは複数の香味薬(1.5)、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の特に0.1~10%、好ましくは0.2~8%の総量の1つまたは複数の甘味料(1.6)および分散性錠剤の総重量に基づいた重量の特に0.05~7%、好ましくは0.1~3.0%の総量の1つまたは複数の潤滑剤。

【0034】

それぞれの薬学的に許容される賦形剤の絶対量およびその他の薬学的に許容される賦形剤に対する相対的な量は、分散性錠剤の所望の特性に依存しており、ルーチン試験によって選択され得る。

【0035】

本発明の錠剤は、たとえば水などの水性媒体中で分散性である。したがって、錠剤は、投与前に、たとえば水に分散させることができ、これは小児に対する投与の便利な形態である。また、これにより、より優れた患者のコンプライアンスを導く。本発明の分散性錠剤は、5分未満または好ましくは4分未満の崩壊時間を有する。さらなる態様において、本発明の分散性錠剤は、欧州薬局方に従った方法に基づいて3分未満、好ましくは2分未満または最も好ましくは1分未満の崩壊時間を有する。

【0036】

本発明によれば、分散性錠剤の製造の方法には、第二相の賦形剤を混合すること(約10~20分)、第一相にこれを添加すること、および同じ期間再び混合することを含む。次いで、第三相を第I相およびII相の粉末混合物に添加し、約2~5分間混合して、錠剤に圧縮する。

【0037】

第一相には、化合物Iおよび分散性錠剤の総重量に基づいた重量の5%以上の濃度で存在する1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0038】

第二相には、ステアレート型の潤滑剤を除く、分散性錠剤の総重量に基づいた重量の5%未満の濃度で存在する薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0039】

第三相には、ステアレート型の潤滑剤を含む。

【0040】

使用してもよい手順は、当該技術分野の従来法もしくは公知であるか、またはこのような手順、たとえばL. Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed., 1986; H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991; Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971)およ

10

20

30

40

50

びRemington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970)もしくはより後の版に記述されたものに基づいていてもよい。

【0041】

化合物Iは、実際に不溶性であるので、直接圧縮（すなわち、あらかじめの湿式造粒法を伴わない圧縮）では、難溶性である化合物の溶解を増強しないという一般知識にもかかわらず、化合物Iが、直接圧縮の方法によって得られた本発明の分散性錠剤から優れた溶解を示すことは、思いがけないことであった。

【0042】

実際に、本発明の分散性錠剤からの化合物Iの溶解は、米国薬局方に記載されているように、37 加熱され、100rpmで撹拌された、0.1%w/vのラウリル硫酸ナトリウムを含む900 mlのリン酸緩衝液（pH=6.8）中で試験したときに、15分以内に60%w/wを上回る、特に70%w/wを上回る化合物Iが溶解するものである。

【0043】

本発明の一つの側面において、1つまたは複数の潤滑剤は、圧縮前の錠剤化装置において、プレスする手段、たとえばポンチおよび/またはダイスの材料接触面に噴霧してもよい。

【0044】

分散性錠剤の物理的および化学的安定性は、従来法で、たとえば室温、すなわち25 / 60% r.h.（相対湿度）での貯蔵および/または40 / 75%のr.h.（相対湿度）での貯蔵、後の、溶解、もろさ、崩壊時間、化合物I分解生成物についてのアッセイの測定、外見および/または顕微鏡観察によって試験してもよい。

【0045】

溶解速度は、全時間にわたって、および種々の貯蔵条件で安定である。好ましい態様において、錠剤の溶解速度は、これらが25 / 60% r.h.および40 / 75% r.h.にて貯蔵されているときに、少なくとも6月にわたって安定である。

【0046】

分散性錠剤は、形状が異なってもよく、たとえば丸形、卵形、長楕円形、円筒状、クローバ形または他のいかなる適切な形状であってもよい。

【0047】

本発明の好ましい態様において、上記圧縮方法によって得られた分散性錠剤は、クローバ形または丸形である。分散性錠剤の端には、斜角をつけても、または丸みをつけてもよい。最も好ましくは、分散性錠剤は、はず縁をもつクローバ形である。本発明に従った分散性錠剤は、刻み目を入れても、または刻印をしてもよい。本発明に従った分散性錠剤は、好ましくはクローバ形で、はず縁で四分割される。分散性錠剤は、8~15mmの間、最も好ましくは9~11mm間の範囲の直径を有する。その厚みは、2.5~4.5mm、好ましくは2.9~3.9mmの間の範囲である。活性部分として

【0048】

約32mgの化合物Iを含む本発明の分散性錠剤は、約50~120N、好ましくは60~100Nの硬度を有していてもよい。

【0049】

本発明の分散性錠剤は、個々の外見を仕上げ、すぐにこれらを認識可能にするように、着色し、および/またはマークしてもよい。色素の使用は、外見を増強するために、並びに分散性錠剤を識別するために役に立つであろう。薬に使用するための適切な色素には、典型的にはカロチノイド、酸化鉄または葉緑素を含む。本発明の分散性錠剤は、刷り込みコードを使用してマークしてもよい。

【0050】

本発明の分散性錠剤は、PAHの治療のために有用であり、優れた薬物動態学的プロファイルを示す。本発明の分散性錠剤は、たとえば2mg/kg~4mg/kg体重の範囲の活性成分化合物Iの有効な投薬で1日2回投与することができる。

【0051】

10

20

30

40

50

錠剤は、当該技術分野において公知の考えられるあらゆるプリスターに、たとえばアルミニウムプリスター内にパックしてもよい。

## 【0052】

図1から分かるように、小児製剤は、pkデータに基づいた吸収を示した。

## 【0053】

以下の非制限的な実施例は、本発明を例証する。

## 【0054】

実施例1

## 【表1】

	成分	錠剤あたりの量 [mg]	パーセント[w/w]
第一相	一水和物としての化合物 I、微粒状にしたもの	33.045	11.39
	微結晶性セルロース (1.1)	116.265	40.09
	リン酸二カルシウム (1.1)	101.500	35.00
第二相	クロスカルメロースナト リウム (1.2)	11.600	4.00
	コロイド状二酸化シリコ ン (1.3)	2.900	1.00
	酒石酸 (1.4)	7.000	2.41
	トウツティフルツティ (1.5)	9.000	3.10
	アスパルテーム (1.6)	3.700	1.28
	アセスルファムカリウム (1.6)	1.800	0.62
第三相	ステアリン酸マグネシウ ム (1.7)	3.190	1.1
	合計	290	

錠剤特性：

## 【表2】

パラメーター	値
直径	10 mm
もろさ	<0.3%
15~22° Cにおける崩壊 (EP)	<40 secs
溶解、6個の錠剤の平均 パドル法、100 rpm、0.1%ラウリル硫酸 ナトリウムを含む pH = 6.8 のリン酸緩 衝液、37°C	15分以内に75%を上回る

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

実施例2

【表 3】

	成分	錠剤あたりの量 [mg]	パーセント[w/w]
第一相	一水和物としての化合物 I	33.045	11.80
	微結晶性セルロース (1.1)	135.200	48.29
	リン酸二カルシウム (1.1)	70.000	25.00
第二相	クロスカルメロースナトリウム (1.2)	11.200	4.00
	コロイド状二酸化シリコン (1.3)	2.800	1.00
	酒石酸 (1.4)	6.250	2.23
	トウティフルッティ (1.5)	9.000	3.21
	アスパルテーム (1.6)	3.700	1.32
	アセスルファムカリウム (1.6)	1.800	0.64
	ジベヘン酸グリセリル (1.6)	5.600	2.00
第三相	ステアリン酸マグネシウム (1.7)	1.400	0.50
	合計	280	

錠剤特性：

【表 4】

パラメーター	値
直径	10 mm
もろさ	<0.3%
15~22° Cにおける崩壊 (EP)	<40 secs
溶解、6個の錠剤の平均 パドル法、100 rpm、0.1%ラウリル硫酸 ナトリウムを含む pH = 6.8 のリン酸緩 衝液、37°C	15分以内に75%を上回る

10

20

30

40

50

【 0 0 5 6 】

実施例3

【表 5】

	成分	錠剤あたりの量 [mg]	パーセント[w/w]
第一相	一水和物としての化合物 I	33.045	15.74
	微結晶性セルロース (1.1)	79.765	37.98
	リン酸二カルシウム (1.1)	63.000	30.00
第二相	クロスカルメロースナトリウム (1.2)	8.400	4.00
	コロイド状二酸化シリコン (1.3)	2.100	1.00
	酒石酸 (1.4)	6.250	2.98
	トウティフルッティ (1.5)	9.000	4.29
	アスパルテーム (1.6)	3.700	1.76
	アセスルファムカリウム (1.6)	1.800	0.86
第三相	ステアリン酸マグネシウム (1.7)	2.940	1.40
	合計	210	

錠剤特性：

【表 6】

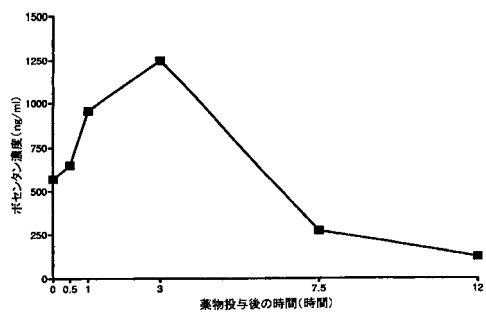
パラメーター	値
直径	10 mm
もろさ	< 0.3%
15~22° Cにおける崩壊 (EP)	< 40 secs
溶解、6個の錠剤の平均 パドル法、100 rpm、0.1%ラウリル硫酸 ナトリウムを含む pH = 6.8 のリン酸緩 衝液、37°C	15分以内に 75%を上回る

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 7 】

【図1】 図1は、患者におけるボセンタン濃度[ng/ml]対薬物投与後の時間[時間]

【図1】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ラブレース ホールマン

スイス連邦共和国 CH - 4 1 4 4 アルレシェイム イム リー 1

(72)発明者 チム トレンクトロツグ

スイス連邦共和国 CH - 4 1 0 2 ビンニンゲン ベンドテンヴェック 77

審査官 佐々木 秀次

(56)参考文献 米国特許出願公開第2006/024365 (US, A1)

米国特許出願公開第2004/105850 (US, A1)

国際公開第03/035062 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/506

CA, MEDLINE, REGISTRY (STN)