(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年6月6日(06.06.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/107412 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 19/06* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2018/043788

(22) 国際出願日： 2018年11月28日(28.11.2018)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2017-227807 2017年11月28日(28.11.2017) JP

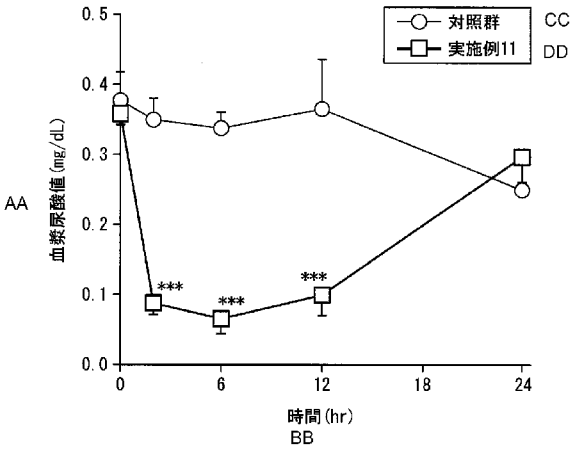
(71) 出願人: 静岡県公立大学法人 (**SHIZUOKA PREFECTURAL UNIVERSITY CORPORATION**) [JP/JP]; 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田５２－１ Shizuoka (JP). 日本ケミファ株式会社 (**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町２丁目２番３号 Tokyo (JP).

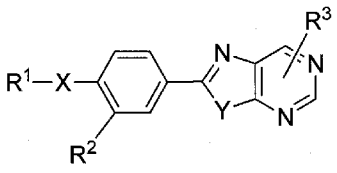
(72) 発明者: 板井 茂 (**ITAI Shigeru**); 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田５２－１ 静岡県立大学内 Shizuoka (JP). 野口 修治 (**NOGUCHI Shuji**); 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田５２－１ 静岡県立大学内 Shizuoka (JP). 岩尾 康範 (**IWAO Yasunori**); 〒4228526 静岡県静岡市駿河区谷田５２－１ 静岡県立大学内 Shizuoka (JP). 平野 益治 (**HIRANO Masuharu**); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸１－２２ 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 太田 隆 (**OHTA**

(54) **Title:** SOLID DISPERSION

(54) 発明の名称： 固体分散体

[図4]





(I)

AA Plasma uric acid value (mg/dL)
BB Time (hr)
CC Control group
DD Example 11

(57) **Abstract:** The present invention pertains to a solid dispersion containing a compound represented by general formula (I) (wherein R^1 represents an unsubstituted phenyl group or a phenyl group substituted with a substituent; the substituent represents an alkyl group comprising 1–8 carbon atoms, an alkyl group comprising 1–8 carbon atoms substituted with a halogen atom, an alkoxy group comprising 1–8 carbon atoms, an alkoxy carbonyl group comprising 2–8 carbon atoms, a formyl group, a carboxyl group, a halogen atom, a phenyl group, or a phenoxy group; R^2

WO 2019/107412 A1

[続葉有]

Takashi); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸１－２２ 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 山川 富雄**(YAMAKAWA Tomio)**; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸１－２２ 日本ケミファ株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 棚 井 澄 雄，外 **(TANAI Sumio** et al.); 〒1006620 東 京 都 千 代 田 区 丸 の 内 一 丁 目９番２号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

represents a cyano group or a nitro group; R^3 represents a hydroxy group; X represents an oxygen atom or -$S(O)_n$-; n represents an integer in a range of 0 – 2; and Y represents an oxygen atom or a sulfur atom), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a hypromellose derivative.

(57) 要約：本発明は、一般式（Ｉ）（式中、R^1は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を；前記置換基は、炭素数１～８のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、炭素数２～８のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基又はフェノキシ基を；R^2はシアノ基又はニトロ基を；R^3は水酸基を；Ｘは酸素原子又は－Ｓ（Ｏ）$_n$－を；ｎは０～２の整数を；Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体を含む固体分散体に関する。

明　細　書

発明の名称 ： 固体分散体

技術分野

[0001] 本発明は、高いキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物又はその医薬的に許容され得る塩、及びヒプロメロース誘導体を含む固体分散体に関する。

本願は、２０１７年１１月２８日に、日本に出願された特願２０１７－２２７８０７号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 高尿酸血症は痛風又は腎不全等を来たし、また冠動脈疾患の危険因子と考えられている。高血圧症をはじめとする生活習慣病の発症進展とも密接な関わりが指摘されている。したがって、高尿酸血症の治療は単に痛風の治療ばかりでなく、高齢化に伴う種々の生活習慣病の予防につながる。

現在、高尿酸血症の治療には、主にアロプリノール又はフェブキソスタット等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤が用いられている。また、同様のメカニズムを有する化合物として、国際公開第２００５/１２１１５３号パンフレット（特許文献１）記載の化合物が報告されている。

[0003] 本発明者らは、特許文献１に開示された高いキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物について検討を行ったところ、本化合物を生体に経口投与したときの生体内における吸収性には、なお改善の余地があることを見出した。

[0004] 難溶性化合物の生体内における吸収性の改善方法については、難溶性化合物を微粉化する方法や、固体分散体とする方法が知られている。

例えば、非特許文献１には、化合物をナノレベルまで微粉化する方法が開示されている。特許文献２には、キサンチン誘導体をメタアクリル酸コポリマーに分散した固体分散体とする方法、特許文献３には、Ｎ４－（４－（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－７－イルオキシ）－３－

メチルフェニル）－Ｎ６－（４，４－ジメチル－４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）キナゾリン－４，６－ジアミン及び分散ポリマーを含む固体分散体とする方法が開示されている。

しかしながら、固体分散体とすることによって難溶性化合物の生体内における吸収性の改善を図るには、難溶性化合物を非晶質体にする必要があるが、難溶性化合物と高分子の組み合わせによっては、長期保存において、かかる難溶性化合物が非晶質体から結晶体へ転移するため、時間の経過とともに一定の溶解性が得られなくなるなどの問題がある。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２００５／１２１１５３号パンフレット

特許文献2：日本国特許第３９３８９３８号公報

特許文献3：日本国特許第５９４４５１４号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：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、１４１～１５０頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、特許文献１に開示された化合物又はその医薬的に許容され得る塩の生体内における吸収性を改善すること、及びそれらを有効成分として含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

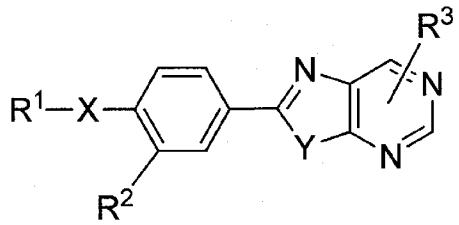
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、特許文献１に開示された化合物又はその医薬的に許容され得る塩の吸収性の改善について種々検討を行った結果、特定の高分子と固体分散体を形成させることにより生体内における吸収性、及び保存安定性が改善されることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下の側面を有する。

［１］一般式（Ｉ）

[0010] [化1]



（Ｉ）

（式中、Ｒ[1]は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数１～８のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、炭素数２～８のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、Ｒ[2]はシアノ基又はニトロ基を表し、Ｒ[3]は水酸基を表し、Ｘは酸素原子又は－Ｓ（Ｏ）$_n$－を表し、ｎは０～２の整数を表し、Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体を含む固体分散体；

［２］Ｒ[1]が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である［１］記載の固体分散体。

［３］Ｘが酸素原子である［１］又は［２］記載の固体分散体；

［４］Ｙが硫黄原子である［１］～［３］のいずれか一項記載の固体分散体；

［５］一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が非晶質である［１］～［４］のいずれか一項記載の固体分散体；

［６］一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、１：０．１～１:２５である［１］～［５］のいずれか一項記載の固体分散体；

［７］ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである［１］～［６］のいずれか一項記載の固体分散体；

［８］［１］～［７］のいずれか一項記載の固体分散体を、スプレードライ法で製造することを特徴とする、固体分散体の製造方法；

［９］［１］～［７］のいずれか一項記載の固体分散体を含有する医薬組成物；又は

［１０］固形製剤である［９］記載の医薬組成物。

発明の効果

[0011] 本発明の固体分散体は、生体内における高い吸収性と、保存安定性を示すことから、高尿酸血症等の治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]実施例９の固体分散体の保存前と、４０℃／７５％ＲＨ、開放条件下で１週間、３週間及び７週間保存後の粉末Ｘ線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図2]実施例１０の固体分散体の保存前と、４０℃／７５％ＲＨ、開放条件下で１週間、３週間及び７週間保存後の粉末Ｘ線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図3]実施例１１の固体分散体の保存前と、４０℃／７５％ＲＨ、開放条件下で１週間、３週間及び７週間保存後の粉末Ｘ線回折パターンを、それぞれ示す図である。

[図4]実施例１１の固体分散体のラットにおける血漿尿酸値低下作用を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明について更に詳細に説明する。

一般式（Ｉ）で表される化合物において、R^1は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表す。

R^1で示されるフェニル基における置換基の「炭素数１～８のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基が挙げられる。

[0014] Ｒ[1]で示されるフェニル基における置換基の「ハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基」としては、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、１，１－ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられ、好ましくはフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が挙げられる。

[0015] Ｒ[1]で示されるフェニル基における置換基の「炭素数１～８のアルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。

[0016] Ｒ[1]で示されるフェニル基における置換基の「炭素数２～８のアルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基が挙げられる。

[0017] Ｒ[1]で示されるフェニル基における置換基の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

[0018] Ｒ[1]としては、無置換のフェニル基が好ましい。

[0019] 一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[2]はシアノ基及びニトロ基を表すが、シアノ基が好ましい。

[0020] 一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｘは酸素原子又は－Ｓ（Ｏ）$_n$－を表すが、酸素原子が好ましい。

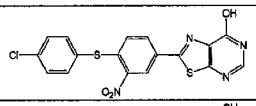
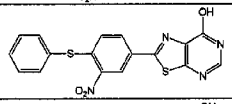
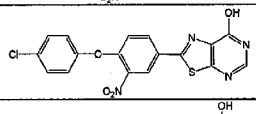
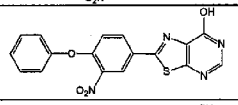
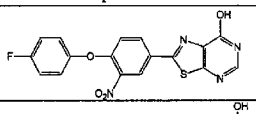
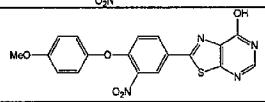
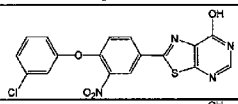
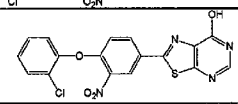
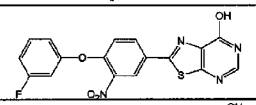
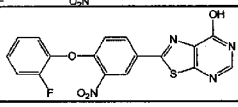
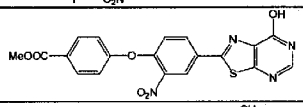
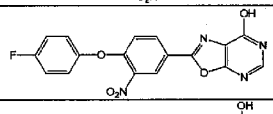
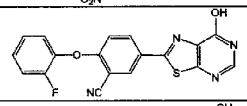
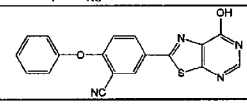
[0021] 一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表すが、硫黄原子が好ましい。

[0022] 一般式（Ｉ）で表される化合物の医薬的に許容され得る塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられ、カリウム塩が好ましい。

[0023] 本発明の１つの実施態様である固体分散体に用いられる一般式（Ｉ）の化合物は、例えば特許文献１記載の合成法により得ることができる。

[0024] 本発明の固体分散体に用いられる一般式（Ｉ）の化合物において、好ましい化合物としては表１の化合物が挙げられる。表中、Ｍｅはメチル基を表す。

[0025] [表1]

	構造式	化合物名
化合物１		2－［4－（4－クロロフェニルチオ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物２		7－ヒドロキシ－2－（3－ニトロ－4－フェニルチオフェニル）チアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物３		2－［4－（4－クロロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物４		7－ヒドロキシ－2－（3－ニトロ－4－フェノキシフェニル）チアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物５		2－［4－（4－フルオロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物６		2－［4－（4－メトキシフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物７		2－［4－（3－クロロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物８		2－［4－（2－クロロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物９		2－［4－（3－フルオロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物１０		2－［4－（2－フルオロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物１１		7－ヒドロキシ－2－［4－（4－メトキシカルボニルフェノキシ）－3－ニトロフェニル］チアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物１２		2－［4－（4－フルオロフェノキシ）－3－ニトロフェニル］－7－ヒドロキシオキサゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物１３		2－［3－シアノ－4－（2－フルオロフェノキシ）フェニル］－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン
化合物１４		2－（3－シアノ－4－フェノキシフェニル）－7－ヒドロキシチアゾロ［5，4－d］ピリミジン

化合物１～化合物１４は、医薬的に許容され得る塩を形成していてもよく、中でも、化合物３～化合物５、化合物８～化合物１０、化合物１３～化合

物１４、又はこれらの化合物の医薬的に許容され得る塩が好ましい。

[0026] 本発明に係る「ヒプロメロース誘導体」とは、ヒプロメロースそれ自体（ＨＰＭＣと略す場合がある）、及びヒプロメロースの有機酸エステルを表す。ヒプロメロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとも称され、セルロースのメチル基及びヒドロキシプロピル基との混合エーテルである。ヒプロメロースとエステルを形成する有機酸としては、酢酸、コハク酸又はフタル酸等が挙げられる。本発明に係るヒプロメロースは、前記有機酸から選択される１又は２以上の有機酸とエステルを形成してもよい。

本発明で用いられるヒプロメロース誘導体としては、例えば、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（ＨＰＭＣＡＳと略す場合がある）、ヒプロメロースフタル酸エステル（ＨＰＭＣＰと略す場合がある）等が挙げられ、好ましくはヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ヒプロメロースフタル酸エステルである。

[0027] 本発明に係るヒプロメロースとしては、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき２８～３０％、ヒドロキシプロポキシ基につき７～１２％であるヒプロメロースが例示される。

本発明に係るヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルとしては、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき２０～２６％、好ましくは２１～２５％であり、ヒドロキシプロポキシル基につき５～１０％、好ましくは５～９％であり、アセチル基につき５～１４％、好ましくは７～１１％であり、サクシノイル基につき４～１８％、好ましくは１０～１４％であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが例示される。

本発明に係るヒプロメロースフタル酸エステルとしては、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基につき１８～２４％であり、ヒドロキシプロポキシ基につき５～１０％、カルボキシベンゾイル基につき、２１～３５％であるヒプロメロースフタル酸エステルが例示される。

上記ヒプロメロース誘導体における、メトキシ基、ヒドロキシプロポキシ基、アセチル基、サクシノイル基又はカルボキシベンゾイル基等の含有量は

、第１７改正日本薬局方で規定されているヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びヒプロメロースフタル酸エステルの置換度の測定方法に準拠した方法で測定することができる。

[0028] 本発明に係るヒプロメロース誘導体の粘度としては、本発明の効果を有する限り特に限定されないが、例えば、２．４～２０４ｍＰａ・ｓが挙げられ、２．４～３．６ｍＰａ・ｓが好ましい。

本発明に係るヒプロメロース誘導体の粘度は、第１７改正日本薬局方で規定されているヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びヒプロメロースフタル酸エステルの粘度の測定方法に準拠した方法で測定することができる。

[0029] 一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比は、１：０．１～１:２５の範囲で適宜調整することができる。一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比の１つの側面は、１：０．１～１：１０であり、別の側面は、１：０．１～１：４であり、また別の側面は、１：１～１:１０であり、更に別の側面は、１：２～１：５であり、更にまた別の側面は、１：３～１：４である。

本発明の１つの実施態様としては、２－（３－シアノ－４－フェノキシフェニル）－７－ヒドロキシチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、１：０．１～１:２５であり、別の実施態様としては、１：０．１～１：１０であり、また別の実施態様としては１：０．１～１：４であり、また別の実施態様としては、１：１～１:１０であり、更に別の実施態様としては、１：２～１：５であり、更にまた別の実施態様としては、１：３～１：４である固体分散体が挙げられる。

[0030] 「固体分散体」とは、少なくとも２つの成分を含む固体の系であって、前記少なくとも２つの成分が均一に混合された系を形成している固体の組成物を意味する。また、前記固体分散体において、少なくとも１つの成分は、通

常、前記系の全体にわたって、分散されている。

したがって、本発明の「固体分散体」の１つの側面は、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体とを含み、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体が均一に混合された系を形成している固体の組成物である。

本発明の「固体分散体」の別の側面は、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が、ヒプロメロース誘導体の全体にわたって分散された系を形成している固体の組成物である。この場合、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が分散質として分散相を構成し、ヒプロメロース誘導体が分散媒として連続相を構成している。

[0031] 本発明の「固体分散体」は、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩、ヒプロメロース誘導体、及び所望により医薬的に許容され得る添加剤から構成されている。所望により含有される医薬的に許容され得る添加剤としては、例えば界面活性剤、ｐＨ調整剤、糖類及び可塑剤等から選択される添加剤が例示される。これらは適宜組み合わせて、本発明の固体分散体に必要量配合することができる。

使用することができる界面活性剤としては、ビス－（２－エチルヘキシル）スルホコハク酸ナトリウム（ドクセートナトリウム）、臭化アルキルトリメチルアンモニウム（例えば臭化セチルトリメチルアンモニウム（セトリミド））のような陽イオン性界面活性剤、ラウリル硫酸ナトリウムのような陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンソルビタン（例えばツウィーン（Ｔｗｅｅｎ™２０、４０、６０、８０又は８５））、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Ｓｐａｎ™２０、４０、６０、８０又は８５）のような非イオン性界面活性剤が挙げられる。

使用することができるｐＨ調整剤としては、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸等の酸、水酸化ナトリウムや酸化マグネシウム、二酸化ケイ素、炭酸水素ナトリウム、L-アルギニン等のアルカリを用い

ることができる。

使用することができる糖類としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース（麦芽糖）、還元麦芽糖、マルチトール、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール等が挙げられる。

使用することができる可塑剤としては、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン等が挙げられる。

本発明の「固体分散体」は、前記医薬的に許容され得る添加剤を含んでいなくてもよいが、それらを含む場合には、例えば、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記界面活性剤との重量比は、１：０．０１～１：２、より好ましくは１：０．０２～１：１．５、更に好ましくは１：０．０３～１：１．２であり、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記ｐＨ調整剤との重量比は、１：０．０１～１：２、より好ましくは１：０．０２～１：１．５、更に好ましくは１：０．０３～１：１．２であり、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記糖類との重量比は、１：０．０２～１：２０、より好ましくは１：０．１５～１：１０であり、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、前記可塑剤との重量比は、１：０．０２～１：２０、より好ましくは１：０．１５～１：１０である。

本発明の「固体分散体」において、前記医薬的に許容され得る添加剤は、固体分散体の分散相を構成してもよく、連続相を構成してもよい。

[0032] 本発明の「固体分散体」において、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩は、その一部又は全部が非晶質として存在することが好ましい。ここで、非晶質とは、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の原子間又は分子間に短距離秩序を有するが、結晶のように長距離秩序を有しない状態の物質を意味する。

本発明において、非晶質は、Ｘ線回折において、ハローピークを示すことにより特定することができる。

本発明において、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容さ

れ得る塩の総重量に対して、５０重量％以上が非晶質として存在することが好ましく、８０％重量以上が非晶質として存在することがより好ましく、９０重量％以上が非晶質として存在することがより好ましく、９５重量％以上が非晶質として存在することが更に好ましく、９８重量％以上が非晶質として存在することが更に好ましく、１００重量％が非晶質であってもよい。上記非晶質の存在率は、Ｘ線回折法によって求めることができる。

[0033] 本発明の固体分散体は、それ自体公知の方法で製造することができ、例えば、混合粉砕法（メカノケミカル法）、溶媒法、溶融法、加熱混練溶融法等を用い製造することができる。

ここで、混合粉砕法とは、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体と、所望により医薬的に許容され得る添加剤とを混合した後、ボールミル、ハンマーミル等の混合機及び粉砕機を用いて常法で行うことができる。

溶媒法とは、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を溶媒（有機溶媒、水又はその混液）に溶解又は懸濁させ、その後、前記溶媒を除去して固体分散体を析出させるか、又は前記溶媒中、固体分散体を析出させる方法をいう。

溶媒は、噴霧法（実施態様により、流動層法、噴霧乾燥法（スプレードライ法ともいう）、転動層法、攪拌法、又は超臨界法等に分類できる）、ろ過法、エバポレーション法、凍結乾燥法などの方法により除去することができ、好ましくは噴霧法が挙げられ、そのうち噴霧乾燥法が特に好ましい。

本発明の固体分散体を製造するにあたって用いることができる溶媒は、医薬的に許容され得る溶媒が好ましく、例えば、エタノール、メタノール、２－プロパノール、アセトン、２－ブタノン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、テトラヒドロピラン、１，４－ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸、蟻酸、Ｎ，Ｎ－ジメチルホ

ルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

これらの溶媒中、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩、及び所望により配合される医薬的に許容され得る添加剤は溶解している方が好ましい。

噴霧乾燥法においては、それ自体公知の方法により固体分散体を製造することができ、例えば、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を前記溶媒に加え溶液又は懸濁液とし、前記溶液又は懸濁液を回転円盤による遠心噴霧あるいは圧力ノズルによる加圧噴霧により微細な霧状にし、これを乾燥媒体中（加熱した空気又は窒素ガス）に噴出させ、粉状の乾燥物として、固体分散体を得ることができる。

噴霧乾燥法において、乾燥媒体の温度は、例えば、５０～１２０℃、好ましくは５０～９０℃である。前記乾燥媒体は、一定方向に流動させていてもよく、例えば、０．２～０．６m^3／ｍｉｎ、好ましくは０．３～０．５m^3／ｍｉｎの風量として流動させることができる。

溶媒法において析出させる方法は共沈法が好ましく、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤を溶媒に溶解又は懸濁させ、溶解した前記化合物（Ｉ）又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により添加される医薬的に許容され得る添加剤が不溶な溶媒の添加や、温度の低下などで溶解濃度を下げることによって析出させることにより固体分散体を得ることができる。

溶融法とは、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤をヒプロメロース誘導体の融点又は軟化点以上に加熱して攪拌等することにより、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及び所望により添加される医薬的に許容され得る添加剤を、ヒプロメロース

誘導体に溶解又は分散し、ついで急冷する方法をいう。その際、所望によりクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン等の可塑剤や界面活性剤等の添加剤を更に加えることができる。製造は、加熱装置付き攪拌造粒機を用いて行うことができる。

加熱混練溶融法とは、加熱装置を備えた押し出し機、例えば２軸エクストルーダー等により、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体、並びに所望により医薬的に許容され得る添加剤とを加熱・加圧下で混合して、固体分散体を得る方法をいい、得られるプラスチック様の固体分散体を粉砕機を用いて粉砕することにより固体分散体の粉末を得ることができる。

[0034] 上記製造方法により製造した本発明の固体分散体は、公知の方法により、任意の粒子径を有する固体分散体の粒子とすることができ、前記固体分散体の粒子を、そのまま散剤又は顆粒剤として使用することができる。

[0035] 本発明の固体分散体を含有する医薬組成物は、前記固体分散体と、医薬的に許容され得る添加剤とを含み、医薬的に許容され得る添加剤として、例えば結合剤、崩壊剤、賦形剤、滑沢剤等を適宜組み合わせて必要量配合することにより、本発明の医薬組成物を製造することができる。

[0036] 本発明の医薬組成物で用いることができる結合剤としては、メチルセルロース、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、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、部分けん化ポリビニルアルコール、プルラン、部分α化デンプン、デキストリン、キタンサンガム、アラビアゴム末等が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドンである。これらは単独であってもよいし、２種以上の混合物であってもよい。

[0037] 本発明の医薬組成物で用いることができる崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン、部分α化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられ、好ましく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、クロスポビドンであり、さらに好ましくはクロスポビドンである。用いられる崩壊剤の配合量は、医薬組成物の総重量に対して、５～３０重量％が好ましく、さらに好ましくは５～１５重量％である。また、錠剤に配合する場合には、打錠用顆粒中１～１０重量％が好ましく、さらに好ましくは２～６重量％である。

[0038] 本発明の医薬組成物で用いることができる賦形剤は、練合物、造粒物及び後末に配合することができ、例えば結晶セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース等）等のセルロース類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分α化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプン類、ブドウ糖、乳糖、白糖、精製白糖、粉糖、トレハロース、デキストラン、デキストリンなどの糖類、（Ｄ－マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトールなどの糖アルコール類、グリセリン脂肪酸エステル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、リン酸水素カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩が挙げられ、好ましくは結晶セルロースが挙げられる。

[0039] 本発明の医薬組成物で用いることができる滑沢剤としては、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、軽質無水ケイ酸、硬化油、グリセリン脂肪酸エステル、タルク等が挙げられる。好ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステルである。これらは単独であってもよいし、２種以上の混合物であってもよい。

[0040] 本発明の医薬組成物は、それ自体公知の製剤化工程に付すことにより、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤等の固形製剤、又は注射剤等の液状製剤に製剤化して提供することができる。なお、前記注射剤は、本発明の医薬組成物を固形製剤として提供し、用時に注射剤に調製して使用する形態であってもよい。

本発明は打錠障害の抑制効果をも有することから、特に固形製剤が錠剤の場合が好ましい。また、これらの固形製剤は、所望によりコーティングを施すことができる。

[0041] 本発明の医薬組成物における固体分散体の含量は、医薬組成物の総重量に対して、１０～９５重量%、好ましくは３０～９０重量%であってもよく、より好ましくは６０～８５重量%であってもよい。

[0042] 本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物は、ヒト又はその他の哺乳動物に経口的又は非経口的に投与することができ、高尿酸血症、又は痛風の治療薬として有用である。本明細書において、「治療」には、治療に加えて、予防又は予防的使用の概念を含んでいてもよい。

本発明の１つの側面は、本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物の治療的有効量を、高尿酸血症、又は痛風の治療が必要な対象に投与することを含む高尿酸血症、又は痛風の治療方法である。

本発明の別の側面は、高尿酸血症、又は痛風の治療における使用のための、本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物である。

本発明の更に別の側面は、高尿酸血症、又は痛風の治療薬の製造のための、本発明の固体分散体の使用である。

本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物の投与量は、本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物における、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量に応じて調整することができる。また、投与方法、投与対象の年齢、体重、性別、症状、薬剤への感受性等に応じて適宜決定されるが、症状の改善の状況に応じて投与量を調節してよい。

本発明の固体分散体又は前記固体分散体を含む医薬組成物の投与量は、例えば、成人においては、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩の含有量に換算して、通常、注射剤では１日約０．１ｍｇ～１００ｍｇ，経口投与では１日１ｍｇ～２０００ｍｇとなるように投与することができるが、年齢、症状等により増減することができる。また、投与回数としては、例えば、１日当たり、１～３回、好ましくは１～２回が挙げられる。

実施例

[0043] 以下に実施例、比較例及び試験例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0044] ＜実施例１及び比較例１～９．固体分散体（ポリマー、２５倍量）の製造＞

２－（３－シアノ－４－フェノキシフェニル）－７－ヒドロキシチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン（以下、化合物Ａと称する場合がある）２５０ｍｇをテトラヒドロフランに溶解して１００ｍＬとした。表２に示すポリマー各１２５ｍｇに混合溶液（ジクロロメタン／メタノール＝５０／１５）５ｍＬを添加して溶解させた。化合物Ａ溶液２ｍＬを試験管に入れ、上記ポリマー溶液５ｍＬを添加し、ボルテックスミキサーで混合して均一にした。また、ポリマーを添加しない試料も調製した（比較例９）。これら試料に窒素気流を吹き付けることで溶媒を留去した後、一晩減圧乾燥して化合物Ａの固体分散体試料を得た。

実施例１において使用したＨＰＭＣＡＳはＭＦ型（すなわち、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：２１．０～２５．０％、ヒドロキシプロポキシル基：５．０～９．０％、アセチル基：７．０～１１．０％であり、サクシノイル基：１０．０～１４．０％、粘度：２．４～３．６ｍＰａ・ｓ）である。

[0045]

[表2]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
実施例1	HPMCAS	MF	25倍量	信越化学工業（株）
比較例1	HPMC	TC-5®	25倍量	信越化学工業（株）
比較例2	Eudragit	S-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン（株）
比較例3	Eudragit	E-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン（株）
比較例4	Eudragit	L-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン（株）
比較例5	PVP	Kollidon®25	25倍量	BASFジャパン（株）
比較例6	PEG	6000	25倍量	和光純薬工業（株）
比較例7	Crospovidone	Kollidon CL-M	25倍量	BASFジャパン（株）
比較例8	Poloxamer 188	P188	25倍量	BASFジャパン（株）
比較例9	なし	-	-	-

[0046] ＜試験例１．溶解度試験＞

実施例１及び比較例１～８の固体分散体並びに比較例９の試料に日本薬局方溶出試験第１液（ｐＨ１．２）５ｍＬ又は第２液（ｐＨ６．８）５ｍＬを添加し、ガラス棒又はスパーテルで固体分散体を粉砕した後、３７℃で２時間振盪した。０．４５μｍのフィルターで濾過した試料溶液６００μＬに直ちに混合溶液（アセトニトリル／水＝３／２）４００μＬを添加し、ＨＰＬＣ（（株）島津製作所）により試料溶液中の化合物Ａの濃度を測定した。結果を表３に示した。なお、表中の値は繰り返し2回の平均値である。

[0047] [表3]

	試料	化合物Ａ溶解度（μg/mL）
溶出試験第１液	比較例３	121
	比較例９	0.39
溶出試験第２液	実施例１	44.6
	比較例４	7.32
	比較例９	0.49

比較例９における化合物Ａの溶解度は第１液で０．３９μｇ／ｍＬ、第２液で０．４９μｇ／ｍＬであったが、実施例１、比較例３及び４では溶解度が上昇して５．０μｇ／ｍＬ以上となった。特に、酸性条件の第１液では比較例３の塩基性ポリマーであるＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｅ－１００が、中性条件の第２液では実施例１の酸性ポリマーであるＨＰＭＣＡＳが、化合物Ａの溶解度を向上させる効果が大きかった。

[0048] ＜実施例２、比較例１０及び１１．固体分散体（ポリマー、２５倍量）の

製造＞

化合物Ａをテトラヒドロフランに溶解し、２．５ｍｇ／ｍＬに調製した。表４に示す各ポリマーを混合溶媒（メタノール／ジクロロメタン＝３／４）に溶解し、約４５ｍｇ／ｍＬに調製した。化合物Ａとポリマーの重量比が１：２５となるように、撹拌しながら上記ポリマー溶液に化合物Ａ溶液を加えた。また、ポリマーを添加しない試料も調製した。直ちにナスフラスコに移し、ロータリーエバポレーター（Ｎ－１１００、東京理化器械（株））で有機溶剤を留去した。ナスフラスコをデシケーターに移して、真空ポンプで約１６時間減圧乾燥し、化合物Ａの固体分散体を得た。固体分散体は乾燥後、メノウ乳鉢で粉砕、又はポータブル高速粉砕機（ＬＭ－ＰＬＵＳ、大阪ケミカル（株））で粉砕後、篩過（目開き：１５０μｍ）した。

[0049] [表4]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
実施例2	HPMCAS	MF	25倍量	信越化学工業（株）
比較例10	Eudragit	E-100	25倍量	エボニック・デグサ・ジャパン（株）
比較例11	なし	-	-	-

[0050] ＜試験例２．化合物Ａの固体分散体のラットにおける吸収性＞

絶食下、雄性ラット（８週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した実施例２及び比較例１０の固体分散体、比較例１１の試料を化合物Ａとして１０ｍｇ／ｋｇ、又は３０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。対照として、化合物Ａの結晶性の原薬を使用した（比較例１２）。採取時点は、投与後０．５、１、２、４、８及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝３）。得られた血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物Ａの濃度をＨＰＬＣ（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。結果を表５に示した。なお、表中の値は３例の平均値±標準偏差である。

実施例２及び比較例１０の固体分散体、並びに比較例１１の試料は原薬に比べ、C_{max}、ＡＵＣともに高い吸収改善効果を示したことから化合物Ａはアモルファス化、さらには固体分散体化することにより吸収性が向上することが示された。また、ＨＰＭＣＡＳとの固体分散体はＥｕｄｒａｇｉｔとの固体分散体よりも高い吸収改善効果を示した。

[0051] [表5]

	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
実施例 2	10	2.7 ± 1.2	3010 ± 228	16416 ± 2792
実施例 2	30	4.0 ± 3.5	5373 ± 587	63160 ± 27388
比較例 10	10	4.0 ± 0.0	1936 ± 1246	9422 ± 5470
比較例 10	30	8.0 ± 0.0	1611 ± 284	15120 ± 12187
比較例 11	30	3.7 ± 3.8	1724 ± 65	15369 ± 7776
比較例 12	30	4.7 ± 3.1	239 ± 99	1157 ± 261

AUC_{last}：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0052] ＜実施例３、４及び５．固体分散体（ポリマー、２５倍量）の製造＞

化合物Ａをテトラヒドロフランに溶解し、２．５ｍｇ／ｍＬに調製した。表６に示す各ポリマーを混合溶媒（メタノール／ジクロロメタン＝３／４）に溶解し、約４５ｍｇ／ｍＬに調製した。化合物Ａとポリマーの重量比が１：２５となるように混合した後、ロータリーエバポレーター（Ｎ－１１００、東京理化器械（株））により減圧下、約５０℃で溶媒を留去した。得られた１次乾燥物をさらに真空ポンプで２次乾燥（室温／一晩）し、２次乾燥物について適宜ポータブル高速粉砕機（ＬＭ－ＰＬＵＳ、大阪ケミカル（株））で粉砕後、篩過（目開き：３００μｍ）した。

実施例３において使用したＨＰＭＣＡＳはＬＧ型（すなわち、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：２０．０～２４．０％、ヒドロキシプロポキシル基：５．０～９．０％、アセチル基：５．０～９．０％であり、サクシノイル基：１４．０～１８．０％、粘度：２．４～３．６ｍＰａ・ｓ）である。

実施例４において使用したＨＰＭＣＡＳはＭＧ型（すなわち、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：２１．０～２５．０％、ヒドロキシ

プロポキシル基：５．０～９．０％、アセチル基：７．０～１１．０％であり、サクシノイル基：１０．０～１４．０％、粘度：２．４～３．６ｍＰａ・ｓ）である。

実施例５において使用したＨＰＭＣＡＳはＨＧ型（すなわち、１モノマー単位当たりの置換割合が、メトキシ基：２２．０～２６．０％、ヒドロキシプロポキシル基：６．０～１０．０％、アセチル基：１０．０～１４．０％であり、サクシノイル基：４．０～８．０％、粘度：２．４～３．６ｍＰａ・ｓ）である。

[0053] [表6]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
実施例3	HPMCAS	LG	25倍量	信越化学工業（株）
実施例4	HPMCAS	MG	25倍量	信越化学工業（株）
実施例5	HPMCAS	HG	25倍量	信越化学工業（株）

[0054] ＜試験例３．化合物Ａの固体分散体のラットにおける吸収性＞

絶食下、雄性ラット（７－９週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した実施例３、実施例４及び実施例５の固体分散体を化合物Ａとして１０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後０．５、１、２、４、８及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝３）。得られた血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物Ａの濃度をＨＰＬＣ（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。結果を表７に示した。なお、表中の値は３例の平均値±標準偏差である。

実施例４の固体分散体において、C_{max}、ＡＵＣともに最も高い血漿中濃度を示した。

[0055]

[表7]

	型	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
実施例3	LG	10	3.3 ± 1.2	3089 ± 532	16342 ± 2494
実施例4	MG	10	3.3 ± 1.2	3961 ± 943	24039 ± 6189
実施例5	HG	10	2.3 ± 1.5	1836 ± 112	8970 ± 2058

AUC_{last}：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0056] ＜実施例６～１２．固体分散体（ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ、１～１０倍量）の製造＞

化合物Ａをテトラヒドロフランに溶解し、２．５ｍｇ／ｍＬに調製した。ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧを混合溶媒（エタノール／水＝４／１）に溶解し、約４５ｍｇ／ｍＬに調製した。化合物Ａと表８に示すポリマーの重量比が１：１～１：１０となるように混合した後、ペリスタポンプ経由で約５ｍＬ／ｍｉｎの速度でスプレードライヤー（ＧＢ２２、ヤマト科学（株））に汲み上げ、２流体ノズル（直径４０６又は５０８μｍ）から入口温度８０℃、出口温度約６０℃、乾燥空気風量０．３２から０．４７m^3／ｍｉｎ、ノズル噴霧空気圧力１．０から３．１ｋｇｆ／ｃm^2の条件で噴霧乾燥及び造粒を開始した。得られた１次乾燥物をさらに真空ポンプで２次乾燥（室温／一晩又は室温／一晩・４０℃／１日）し、篩過（目開き：３００μｍ）した。

[0057] [表8]

	ポリマー	型	ポリマー重量比	メーカー
実施例6	HPMCAS	MG	1倍量	信越化学工業（株）
実施例7	HPMCAS	MG	2倍量	信越化学工業（株）
実施例8	HPMCAS	MG	3倍量	信越化学工業（株）
実施例9	HPMCAS	MG	3.5倍量	信越化学工業（株）
実施例10	HPMCAS	MG	4倍量	信越化学工業（株）
実施例11	HPMCAS	MG	5倍量	信越化学工業（株）
実施例12	HPMCAS	MG	10倍量	信越化学工業（株）

[0058] ＜試験例４．化合物Ａの固体分散体のラットにおける吸収性＞

絶食下、雄性ラット（７－９週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した

実施例６～８、１０～１２の固体分散体を化合物Ａとして１０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後０．５、１、２、４、８及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝３）。得られた血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物Ａの濃度をＨＰＬＣ（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。結果を表９に示した。なお、表中の値は３例の平均値±標準偏差である。

実施例６～８、１０～１２の固体分散体において、化合物Ａに対するＨＰＭＣＡＳ－ＭＧの重量比が１、２及び３倍では血漿中濃度は重量比に依存して上昇したが、３、４、５及び１０倍の範囲では血漿中濃度に重量比に依存した相違はみられなかった。

[0059] [表9]

	ポリマー重量比	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
実施例 6	1 倍量	10	2.0 ± 1.7	897 ± 579	4680 ± 3471
実施例 7	2 倍量	10	4.7 ± 3.1	1955 ± 706	11029 ± 2832
実施例 8	3 倍量	10	3.3 ± 1.2	3970 ± 2048	23859 ± 9799
実施例 10	4 倍量	10	2.7 ± 1.2	3262 ± 1065	17959 ± 3361
実施例 11	5 倍量	10	1.3 ± 0.6	3277 ± 604	18492 ± 4303
実施例 12	10 倍量	10	2.0 ± 0.0	3817 ± 551	22612 ± 1610

AUC_{last}：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0060] ＜試験例５．化合物Ａの固体分散体の非晶質状態の評価（粉末Ｘ線回折）＞

固体分散体が経日保管後においても非晶質の特性を保持していることは非常に重要であるため、実施例９～１１の固体分散体を４０℃／７５％ＲＨ、開放条件下で保存し、Ｘ線回折装置（Ｄ２　Ｐｈａｓｅｒ、Ｂｒｕｋｅｒ）を用いて非晶質状態の変化を評価した。結果を図１～３に示した。

実施例９～１１の固体分散体を４０℃／７５％ＲＨ、開放条件で保存した場合、検討した７週間までの保存において、経日的な粉末Ｘ線回折パターン

の変化はみられなかった。

[0061] ＜試験例６．化合物Ａの固体分散体の非晶質状態の評価（ラットにおける吸収性）＞

実施例９～１１の固体分散体を４０℃／７５％ＲＨ、開放条件下で保存し、非晶質状態の変化をラット吸収性により評価した。

絶食下、雄性ラット（７－９週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した実施例９～１１の固体分散体を化合物Ａとして１０、３０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後０．５、１、２、４、８及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝３）。得られた血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物Ａの濃度をＨＰＬＣ（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。結果を表１０に示した。なお、表中の値は３例の平均値±標準偏差である。

実施例９～１１の固体分散体を４０℃／７５％ＲＨで開放保存した場合、検討した７週間までの保存において、経日的な血漿中濃度の低下は見られなかった。

[0062]

[表10]

	投与量 (mg/kg)	保存期間	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
実施例 9	10	保存前	1.7 ± 0.6	3803 ± 679	32463 ± 15495
		1週間	3.3 ± 4.0	3559 ± 1240	18449 ± 4306
		3週間	2.7 ± 1.2	3265 ± 847	19633 ± 5698
		7週間	6.7 ± 2.3	3570 ± 939	15652 ± 5301
	30	保存前	4.0 ± 3.5	4132 ± 633	50613 ± 24625
		1週間	6.0 ± 3.5	5271 ± 431	37881 ± 8970
		3週間	4.7 ± 3.1	4760 ± 251	30196 ± 1575
		7週間	6.7 ± 2.3	6225 ± 1206	70629 ± 19727
実施例 10	10	保存前	2.3 ± 1.5	2870 ± 863	23235 ± 4880
		1週間	2.3 ± 1.5	3650 ± 914	25137 ± 13623
		3週間	2.3 ± 1.5	3713 ± 1006	21674 ± 5359
		7週間	3.3 ± 1.2	3859 ± 748	21209 ± 3935
	30	保存前	2.7 ± 1.2	5798 ± 853	50798 ± 8981
		1週間	4.7 ± 3.1	6080 ± 1170	39819 ± 7414
		3週間	6.0 ± 3.5	4742 ± 990	29954 ± 7461
		7週間	4.0 ± 0.0	7704 ± 564	52920 ± 15388
実施例 11	10	保存前	6.7 ± 2.3	2123 ± 303	21294 ± 11194
		1週間	2.3 ± 1.5	3217 ± 384	19802 ± 2229
		3週間	6.7 ± 2.3	3687 ± 158	19240 ± 9148
		7週間	2.7 ± 1.2	4833 ± 411	24934 ± 854
	30	保存前	2.7 ± 1.2	7557 ± 1529	74706 ± 40751
		1週間	3.3 ± 4.0	6002 ± 1522	29170 ± 10520
		3週間	2.0 ± 0.0	7504 ± 1978	48844 ± 4442
		7週間	4.0 ± 3.5	6624 ± 360	42405 ± 3280

AUC_{last}：最終観測点までの血漿中濃度・時間曲線下面積

[0063] ＜試験例７．化合物Ａの固体分散体のラットにおける血漿尿酸値低下作用＞

絶食下、雄性ラット（８週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した実施例１１の固体分散体を化合物Ａとして３０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。対照として、１％カルボキシメチルセルロース水溶液を使用した。採取時点は、投与前（０）、投与後２、６、１２及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝５）。得られた血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の尿酸の濃度をＨＰＬＣ（（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。対照群と実施例１１の各時点の血漿尿酸値について、ウェルチのｔ検定を行った。有意水

準はｐ＜０．０５（両側）とした。結果を図４に示した。

実施例１１の固体分散体を投与後の血漿尿酸値は対照群と比べて有意な低値を示し、その尿酸値低下作用は持続的であった。

[0064] ＜実施例１３及び１４．固体分散体（ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧ　３倍量、界面活性剤０．０３倍量）の製造＞

化合物Ａをテトラヒドロフランに溶解し、２．５ｍｇ／ｍＬに調製した。ＨＰＭＣＡＳ－ＭＧを混合溶媒（エタノール／水＝４／１）に溶解し、約４５ｍｇ／ｍＬに調製した。化合物Ａと表１１に示すポリマー、界面活性剤（ポリソルベート８０：Ｔｗｅｅｎ　８０、ラウリル硫酸ナトリウム：ＳＬＳ）の重量比が１：３：０．０３となるように混合した後、ペリスタポンプ経由で約５ｍＬ／ｍｉｎの速度でスプレードライヤー（ＧＢ２２、ヤマト科学（株））に汲み上げ、２流体ノズル（直径４０６又は５０８μｍ）から入口温度８０℃、出口温度約６０℃、乾燥空気風量０．３２から０．４７m^3／ｍｉｎ、ノズル噴霧空気圧力１．０から３．１ｋｇｆ／cm^2の条件で噴霧乾燥及び造粒を開始した。得られた１次乾燥物をさらに真空ポンプで２次乾燥（室温／一晩又は室温／一晩・４０℃／１日）し、篩過（目開き：３００μｍ）した。

[0065] [表11]

	ポリマー	ポリマー重量比	界面活性剤	界面活性剤重量比
	型	メーカー		メーカー
実施例 13	HPMCAS	3 倍量	Tween 80	0.03 倍量
	MG	信越化学工業（株）		東京化成工業（株）
実施例 14	HPMCAS	3 倍量	SLS	0.03 倍量
	MG	信越化学工業（株）		国産化学（株）

[0066] ＜試験例８．化合物Ａの固体分散体のラットにおける吸収性＞

絶食下、雄性ラット（７－９週齢、Ｃｒｌ：ＣＤ（ＳＤ）、日本チャールス・リバー（株））に、１％カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁した実施例１３及び１４の固体分散体を化合物Ａとして１０ｍｇ／ｋｇの用量で単回経口投与した。採取時点は、投与後０．５、１、２、４、８及び２４時間とし、尾静脈から１時点あたり約３００μＬ採血した（ｎ＝３）。得られ

た血液を１５００×ｇ、４℃で１５分間遠心分離し、血漿を得た。この血漿中の化合物Ａの濃度をＨＰＬＣ（（株）資生堂及び（株）日立ハイテクノロジーズ）により測定した。得られた血漿中濃度推移から最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出した。実施例８とともに結果を表１２に示した。なお、表中の値は３例の平均値±標準偏差である。

実施例１３及び１４の固体分散体において、界面活性剤を含まない実施例８の血漿中濃度と相違はみられなかった。

[0067] [表12]

	ポリマー重量比/界面活性剤重量比	投与量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)
実施例 13	3 倍量/0.03 倍量	10	3.3 ± 1.2	3625 ± 1335	21420 ± 4825
実施例 14	3 倍量/0.03 倍量	10	2.7 ± 1.2	3589 ± 1370	21318 ± 6599
実施例 8	3 倍量	10	3.3 ± 1.2	3970 ± 2048	23859 ± 9799

[0068] ＜製剤例１＞

実施例５で得られる固体分散体６．０ｇに、常法によりカルボキシメチルスターチナトリウム２．８ｇ、乳糖３．０１ｇ、含水二酸化珪素２．１ｇ、ステアリン酸マグネシウム０．１ｇを添加し、ビニール袋中にて混合し、ロータリー式打錠機（ＶＥＬＡ－５、（株）菊水製作所）にて打錠して錠剤を製造する。

＜製剤例２＞

実施例５で得られる固体分散体２ｇに、ステアリン酸マグネシウム０．３ｇ及び乳糖適量を加えて全量２３．５ｇとし、ビニール袋中にて混合し、１号カプセルに手充填してカプセル剤を製造する。

＜製剤例３＞

実施例５で得られる固体分散体１ｇに乳糖１６．０ｇを添加し、ビニール袋中にて攪拌混合し、ローラーコンパクター（ＴＦ－ＭＩＮＩ、フロイント産業（株））にて乾式造粒し、オシレーター（３４－Ｃ－２、（株）菊水製作所）にて整粒して顆粒剤を製造する。

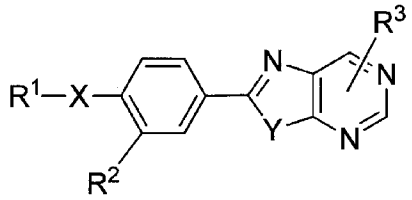
産業上の利用可能性

[0069] 本発明の固体分散体は、生体内における高い吸収性と、保存安定性を示すことから、高尿酸血症等の治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（Ｉ）

[化1]



（Ｉ）

（式中、Ｒ[1]は無置換のフェニル基、又は置換基により置換されたフェニル基を表し、前記置換基は、炭素数１～８のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数１～８のアルキル基、炭素数１～８のアルコキシ基、炭素数２～８のアルコキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、ハロゲン原子、フェニル基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる少なくとも1つの基を表し、Ｒ[2]はシアノ基又はニトロ基を表し、Ｒ[3]は水酸基を表し、Ｘは酸素原子又は－Ｓ（Ｏ）$_n$－を表し、ｎは０～２の整数を表し、Ｙは酸素原子又は硫黄原子を表す）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩及びヒプロメロース誘導体を含む固体分散体。

[請求項2] Ｒ[1]が、無置換のフェニル基、又はハロゲン原子により置換されたフェニル基である請求項１記載の固体分散体。

[請求項3] Ｘが酸素原子である請求項１又は２記載の固体分散体。

[請求項4] Ｙが硫黄原子である請求項１～３のいずれか一項記載の固体分散体。

[請求項5] 一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩が非晶質である請求項１～４のいずれか一項記載の固体分散体。

[請求項6] 一般式（Ｉ）で表される化合物又はその医薬的に許容され得る塩と、ヒプロメロース誘導体との重量比が、１：０．１～１：２５である請求項１～５のいずれか一項記載の固体分散体。

[請求項7] ヒプロメロース誘導体が、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エ

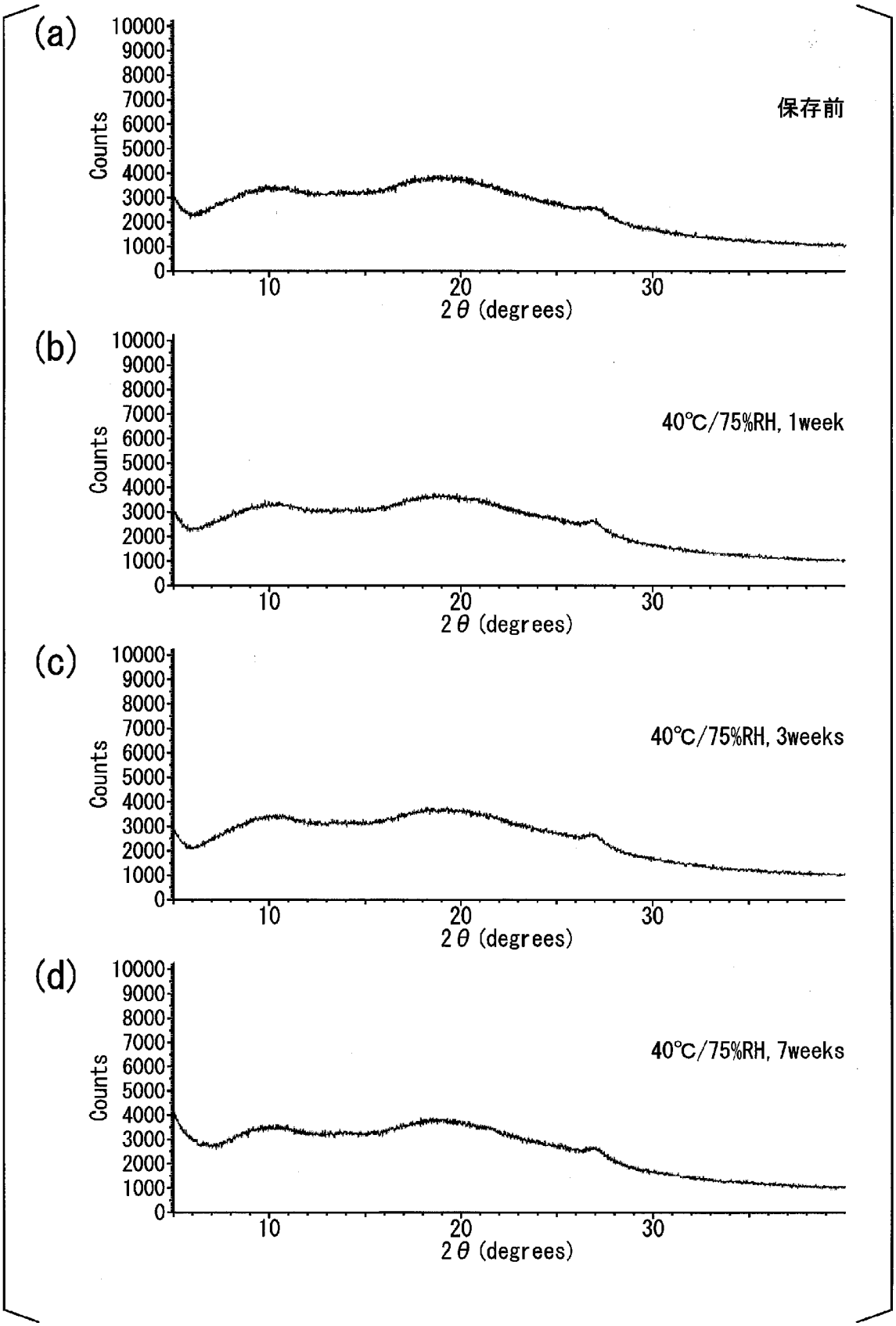
ステル又はヒプロメロースフタル酸エステルである請求項１～６のいずれか一項記載の固体分散体。

[請求項8] 請求項１～７のいずれか一項記載の固体分散体を、スプレードライ法で製造することを特徴とする、固体分散体の製造方法。

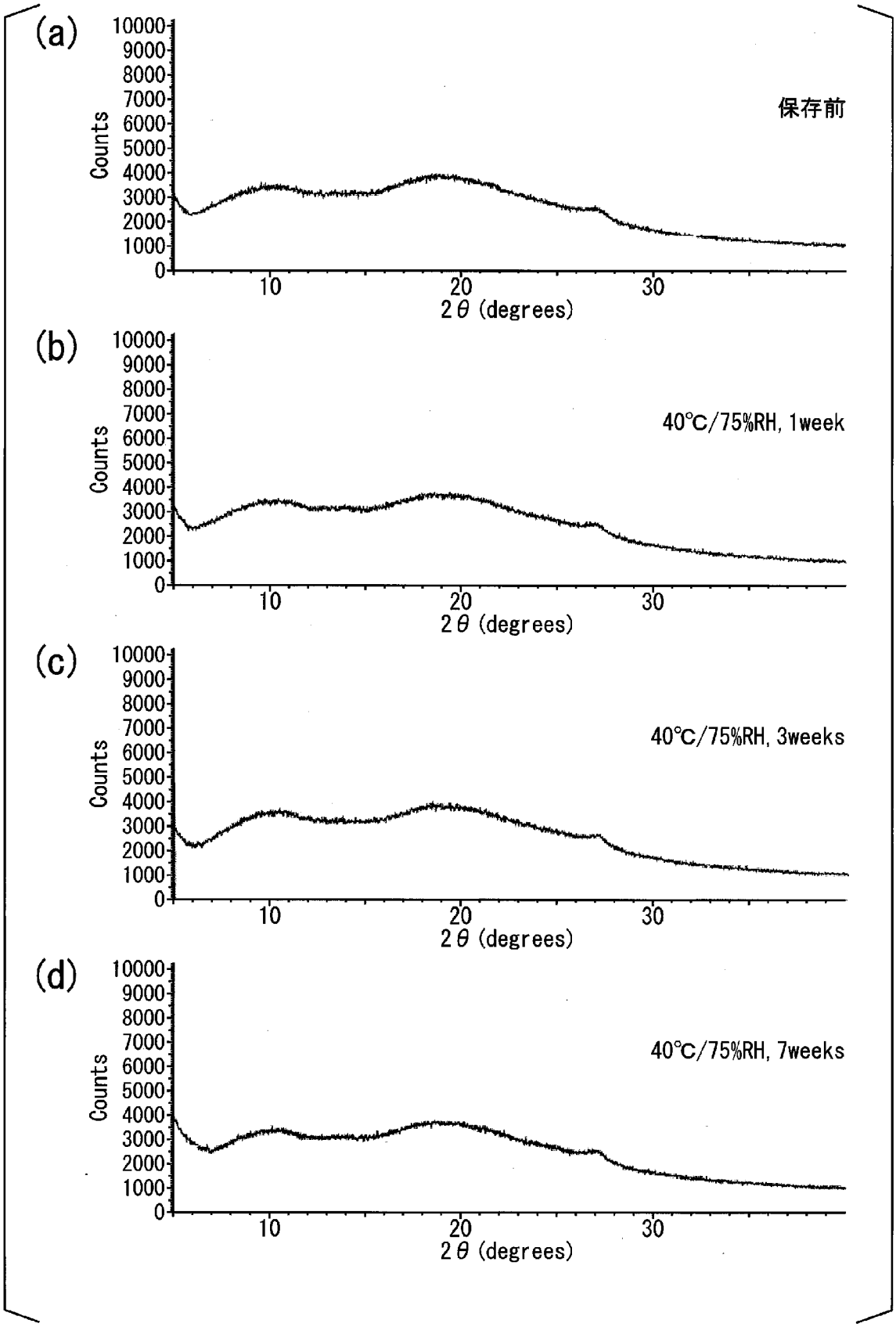
[請求項9] 請求項１～７のいずれか一項記載の固体分散体を含有する医薬組成物。

[請求項10] 固形製剤である請求項９記載の医薬組成物。

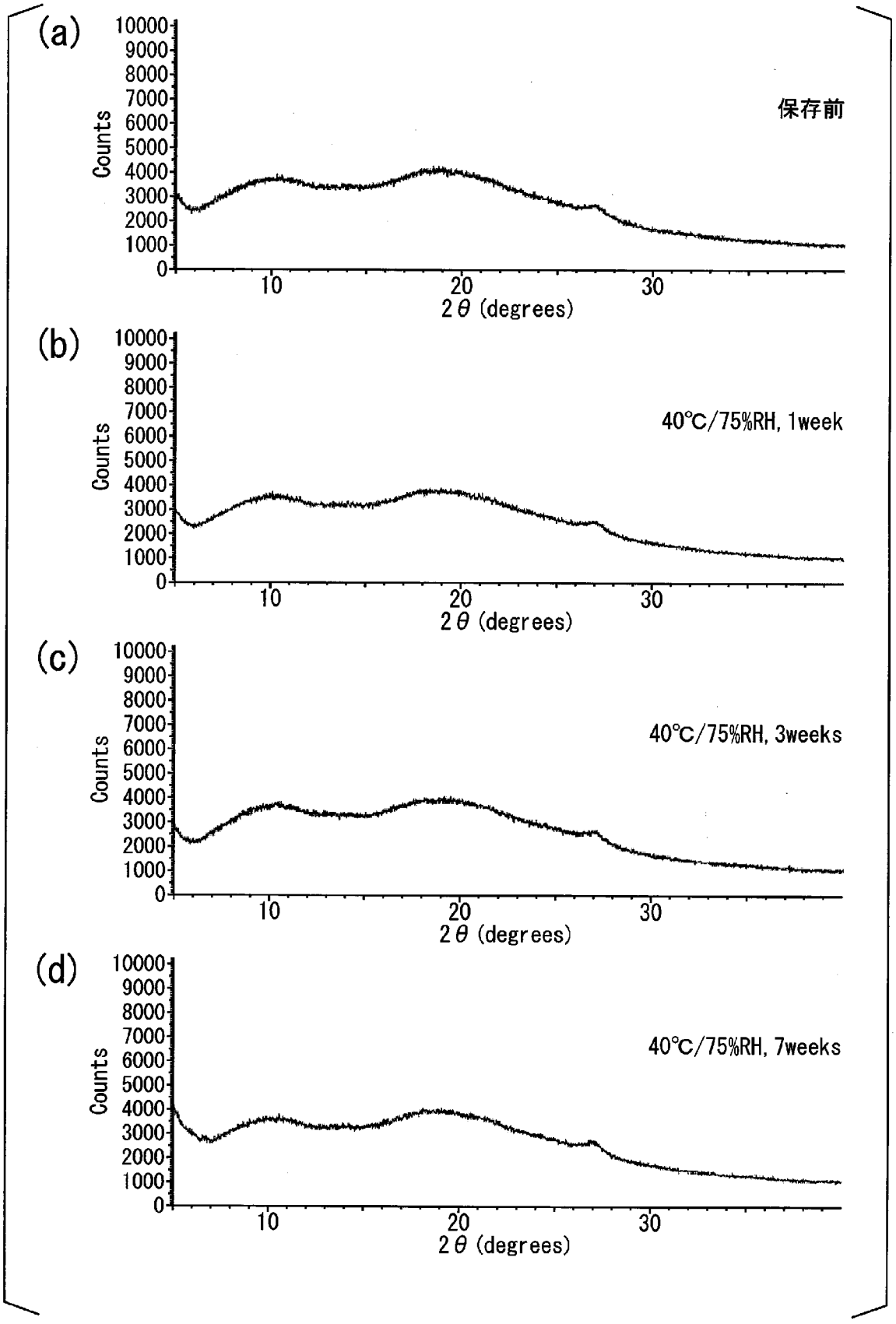
[図1]


(a)
保存前
(b)
40℃/75%RH, 1week
(c)
40℃/75%RH, 3weeks
(d)
40℃/75%RH, 7weeks
Counts
2θ (degrees)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
10
20
30

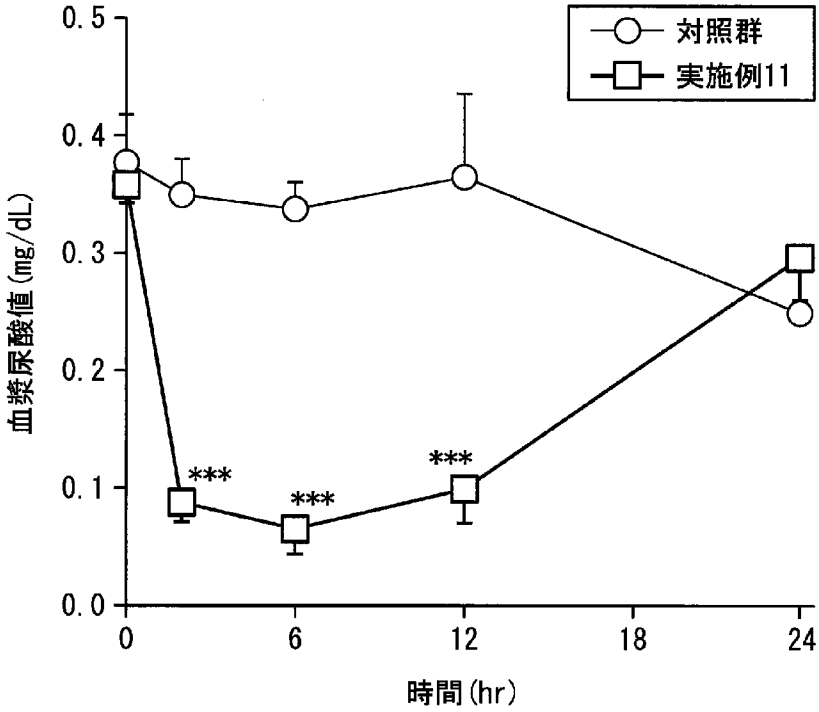
[図2]


(a)
保存前
(b)
40℃/75%RH, 1week
(c)
40℃/75%RH, 3weeks
(d)
40℃/75%RH, 7weeks
Counts
2θ (degrees)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
10
20
30

[図3]


(a)
保存前
(b)
40℃/75%RH, 1week
(c)
40℃/75%RH, 3weeks
(d)
40℃/75%RH, 7weeks
Counts
2θ (degrees)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
10
20
30

[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/043788

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K31/519(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. A61K31/519, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/38, A61P19/06, A61P43/00, C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/121153 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 22 December 2005, claims 1-11, examples 48-51, table 12 & EP 1757610 A1 claims 1-11, examples 48-51, table 12 & US 2007/0293512 A1 & CN 1993367 A	1-10
Y	WO 2016/136727 A1 (TOTTORI UNIVERSITY) 01 September 2016, claims 1-10, examples & EP 3263109 A1 claims 1-10, examples & US 2018/0117047 A1 & CN 107427517 A	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 25 January 2019 (25.01.2019)	Date of mailing of the international search report 12 February 2019 (12.02.2019)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/043788

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	上田廣，非晶質薬物の製剤開発における固体物性評価の重要性，ファルマシア，2016，vol. 52，no. 5，pp. 392-396，Online ISSN: 2189-7026，page 392，left column，lines 11-14，page 393，left column，lines 4-6，left column，lines 14-19，page 395，right column，lines 11-16，non-official translation (UEDA，Hiroshi，"Importance of solid physical property evaluation in formulation development of amorphous drug"，Farumashia)	1-10
Y	丹野史枝，固体分散体キャリヤとしての添加剤 HPMCAS（ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル）の物性に関する考察- in vitro 溶出改善性データを基に-，薬剤学，2013，vol. 73，no. 4，pp. 214-222，ISSN:0372-7629，page 214，left column，line 3 from the bottom to page 214，right column，line 1，page 215，left column，lines 17-23，page 215，left column，bottom line to page 215，right column，line 6，page 215，right column，lines 15-4 from the bottom，page 217，right column，lines 20-23，page 218，left column，lines 20-23，page 219，right column，lines 9-11，fig. 1-3，5-7，(TANNO，Fumie，"Evaluation of Characteristics of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) as a Carrier for Solid Dispersion: from Study to Improve In Vitro Dissolution of Poorly Water Soluble Drugs"，The archives of practical pharmacy)	1-10
Y	CURATOLO，W. et al.，"Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu"，Pharm. Res.，2009，vol. 26，no. 6，pp. 1419-1431，page 1427，left column，lines 22-17 from the bottom，table III，fig. 4-7	1-10
Y	FRIESEN，D. T. et al.，"Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview"，Mol. Pharm.，2008，vol. 5，no. 6，pp. 1003-1019，abstract，fig. 9-10，12，14.	1-10
Y	SUN，D. D. et al.，"Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers"，J. Control. Release，2015，vol. 211，pp. 85-93，page 85，left column，lines 1-4，fig. 4.	1-10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１８／０４３７８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/519(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/48(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)n

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/519, A61K9/16, A61K9/20, A61K9/48, A61K47/38, A61P19/06, A61P43/00, C07D513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2005/121153 A1 (日本ケミファ株式会社) 2005.12.22, 請求項 1-11、実施例 48-51、表 12 & EP 1757610 A1 請求項 1-11、実施例 48-51、表 12 & US 2007/0293512 A1 & CN 1993367 A	1-10
Y	WO 2016/136727 A1 (国立大学法人鳥取大学) 2016.09.01, 請求項 1-10、実施例 & EP 3263109 A1 請求項 1-10、実施例 & US 2018/0117047 A1 & CN 107427517 A	1-10

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２５．０１．２０１９	１２．０２．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　３７７９
伊藤　清子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	上田 廣，非晶質薬物の製剤開発における固体物性評価の重要性，ファルマシア，2016，Vol.52，No.5，pp.392-396，Online ISSN:2189-7026 第392ページ左欄第11-14行、第393ページ左欄第4-6行、同欄第14-19行、第395ページ右欄第11-16行	1-10
Y	丹野 史枝，固体分散体キャリヤとしての添加剤HPMCAS(ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル)の物性に関する考察―in vitro溶出改善性データを基に―，薬剤学，2013，Vol.73，No.4，pp.214-222，ISSN:0372-7629 第214ページ左欄下から3行-同ページ右欄第1行、第215ページ左欄第17-23行、第215ページ左欄最終行-同ページ右欄第6行、同ページ右欄下から15-4行、第217ページ右欄第20-23行、第218ページ左欄第20-23行、第219ページ右欄第9-11行、図1-3、5-7	1-10
Y	CURATOLO, W. et al., Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu, Pharm. Res., 2009, Vol.26, No.6, pp.1419-1431 第1427ページ左欄下から22-17行、Table III、Fig.4.-7.	1-10
Y	FRIESEN, D.T. et al., Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: an overview, Mol. Pharm., 2008, Vol.5, No.6, pp.1003-1019 Abstract、Figure 9.-10.、12.、14.	1-10
Y	SUN, D.D. et al., Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers, J. Control. Release, 2015, Vol.211, pp.85-93 第85ページ左欄第1-4行、Fig.4.	1-10