

(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
2020年6月18日(18.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/122244 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *A61K 38/12* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61K 38/13* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

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.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/049020

(22) 国際出願日: 2019年12月13日(13.12.2019)

(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 2018-234690 2018年12月14日(14.12.2018) JP

(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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 加納 敦(KANO, Atsushi); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 豊永 翔(TOYONAGA, Sho); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人太陽国際特許事務所 (TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17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,

(54) Title: TABLET AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 錠剤及びその製造方法

(57) Abstract: The present invention provides a tablet including: an amorphous solid dispersion including an amorphous form of at least one pharmaceutical active ingredient selected from the group consisting of L-isoleucine derivatives and L-valine derivatives, and a pH-independent cellulosic water-soluble polymer; a disintegrant having a swelling level of less than 10 mL/g; and a salting-out agent. The present invention also provides a method for producing a tablet.

(57) 要約: L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤、及び塩析剤を含む錠剤、並びに錠剤の製造方法。



WO 2020/122244 A1

明 細 書

発明の名称：錠剤及びその製造方法

技術分野

[0001] 本開示は、錠剤及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] レーイソロイシン誘導体及びレーバリン誘導体からなる群より選ばれる化合物群の中には、経口投与可能な抗ウイルス剤、なかでも、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：以下、HIVと称する）感染症、C型肝炎等の治療薬として有用な医薬用有効成分が含まれる。

しかし、レーイソロイシン誘導体及びレーバリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の化合物（以下、特定有効成分と称することがある）は、水に難溶性である。従って、特定有効成分を錠剤として製剤化した場合、錠剤の崩壊性及び特定有効成分の溶出性を向上させ、体内での特定有効成分の吸収性を向上させる手段が望まれている。

[0003] 溶出性向上の一つの手段として、例えば、特表2017-505306号公報及び特開2018-35163号公報には、医薬用有効成分と水溶性ポリマーであるクロスビドンとを含有する非晶質固体分散体を含む錠剤が開示されている。

特表2015-517690号公報には、酸性ポリマーと適度な空隙を有する賦形剤としてのポロシゲンと崩壊剤とを含む錠剤が開示されている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 錠剤に含まれる崩壊剤を増量することで、崩壊遅延を抑制することも考えられるが、崩壊剤の含有量の増大により、錠剤のサイズが大きくなって経口摂取が困難となったり、崩壊剤の吸湿に起因して高湿環境下での保存安定性が低下したりする場合がある。

また、特定有効成分の溶出性向上という課題に対して、特定有効成分に対してセルロース系水溶性ポリマーを組合せて非晶質固体分散体を調製することが行なわれる。これは、特定有効成分を非晶質体とすることで、錠剤の小型化及び特定有効成分の吸収性向上の実現が期待されるためである。

しかし、医薬用有効成分と水溶性ポリマーとを含有する非晶質固体分散体は、水と接触するとゲル化する場合があり、ゲル化すると錠剤の崩壊速度が遅延することが懸念される。

[0005] 特表2017-505306号公報及び特開2018-35163号公報に記載の医薬用有効成分とポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（PVP-VAcポリマー：コポビドン）とを含む錠剤は、ゲル化による崩壊遅延の可能性は低い、ポリマー自体が、湿度曝露下で潮解する性質を有するため、高温環境下での保存安定性が低下する場合がある。

また、特表2017-505306号公報に記載の医薬用組成物では、塩析剤を添加することで、コポビドンのようなゲル化する傾向が弱いポリマーと医薬有効成分とを含む非晶質固体分散体のゲル化防止にはある程度の錠剤の崩壊遅延抑制効果は期待できる。しかし、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーのようなゲル化傾向の強いポリマーを含む場合には、錠剤の崩壊遅延抑制の十分な効果が得られず、有効成分の吸収性向上という観点からは、さらなる錠剤の崩壊遅延抑制効果が望まれている。

[0006] 特表2015-517690号公報に記載の錠剤では、ゲル化の抑制能が不十分である。さらに、水溶性ポリマーとして酸性ポリマーのみを含むために、胃内環境を模した酸性試験液を用いた溶出試験法に適用すると、酸性ポリマーの溶解が進まず、有効成分の溶出低下が生じる場合がある。また、緩衝能が弱く且つ液量が少ない試験液を用いた、消化管内の環境を模した条件にて行なわれる溶出試験法に適用すると、一部の酸性ポリマーの溶解した領域にて試験液のpHが低下する場合がある。試験液のpHが低下した領域ではこれ以上の酸性ポリマーの溶解が進みにくくなり、有効成分の溶出低下が生じる場合がある。

[0007] 本発明の一実施形態の課題は、医薬用有効成分を非晶質固体分散体として含み、崩壊遅延が抑制された錠剤を提供することである。

本発明の他の実施形態の課題は、医薬用有効成分を非晶質固体分散体として含み、崩壊遅延が抑制された錠剤を得られる錠剤の製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を解決するための手段には、以下の態様が含まれる。

<1> L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、膨潤量が10mL（ミリリットル）／g未満の崩壊剤、及び塩析剤を含む錠剤。

[0009] <2> 上記医薬用有効成分は、リトナビル、ロピナビル、シクロスポリンA、コリスチン又はその塩、バシトラシンA、ポリミキシンB、ダクラタスビル、エルバスビル、及びベルパタスビルからなる群より選ばれる少なくとも1種である<1>に記載の錠剤。

<3> 上記医薬用有効成分は、リトナビル、及びロピナビルからなる群より選ばれる少なくとも1種である<1>又は<2>に記載の錠剤。

[0010] <4> 上記非晶質固体分散体は、上記医薬用有効成分100質量部に対して、上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーを10質量部～1000質量部含む<1>～<3>のいずれか1つに記載の錠剤。

<5> 上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びメチルヒドロキシエチルセルロースからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む<1>～<4>のいずれか1つに記載の錠剤。

<6> 上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロースを含む<1>～<5>のいずれか1つに記載の錠剤。

[0011] <7> 上記膨潤量が10mL／g未満の崩壊剤は、クロスポビドンを含む<1>～<6>のいずれか1つに記載の錠剤。

<8> 上記膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む<1>～<7>のいずれか1つに記載の錠剤。

<9> 上記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤をさらに含む<1>～<8>のいずれか1つに記載の錠剤。

<10> 上記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、でんぷんグリコール酸ナトリウム、及びカルメロースカルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種である<9>に記載の錠剤。

<11> 上記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである<9>又は<10>に記載の錠剤。

<12> 上記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む<9>～<11>のいずれか1つに記載の錠剤。

[0012] <13> 上記塩析剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む<1>～<12>のいずれか1つに記載の錠剤。

<14> 上記塩析剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む<1>～<13>のいずれか1つに記載の錠剤。

<15> 上記非晶質固体分散体の体積平均粒子径が0.1 μm ～200 μm の範囲にある<1>～<14>のいずれか1つに記載の錠剤。

[0013] <16> レーイソロイシン誘導体及びレーバリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程Aと、得られた非晶質固体分散体と、膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程Bと、得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程Cと、を含む錠剤の製造方法。

<17> 上記工程Aは、上記医薬用有効成分と、上記pH非依存性のセル

ロース系水溶性ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得ることを含む＜16＞に記載の錠剤の製造方法。

[0014] ＜18＞ レーイソロイシン誘導体及びレーバリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、崩壊剤、及び塩析剤を含む錠剤。

[0015] ＜19＞ 上記医薬用有効成分は、リトナビル、ロピナビル、シクロスポリンA、コリスチン又はその塩、バシトラシンA、ポリミキシンB、ダクラタスビル、エルバスビル、及びベルパタスビルから選ばれる少なくとも1種である＜18＞に記載の錠剤。

＜20＞ 上記医薬用有効成分は、リトナビル、及びロピナビルから選ばれる少なくとも1種である＜18＞又は＜19＞に記載の錠剤。

[0016] ＜21＞ 上記非晶質固体分散体は、上記医薬用有効成分100質量部に対して、上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマー及び上記酸性ポリマーを総量で10質量部～1000質量部含む＜18＞～＜20＞のいずれか1つに記載の錠剤。

＜22＞ 上記非晶質固体分散体に含まれる上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと上記酸性ポリマーとの総含有量に対する、上記酸性ポリマーの含有比率は、0質量%を超え、90質量%以下である＜18＞～＜21＞のいずれか1つに記載の錠剤。

＜23＞ 上記非晶質固体分散体に含まれる上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと上記酸性ポリマーとの総含有量に対する、上記酸性ポリマーの含有比率は、10質量%～75質量%である＜18＞～＜22＞のいずれか1つに記載の錠剤。

＜24＞ 上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びメチルヒドロキシエチルセルロースからなる群より選ば

れる少なくとも1種を含む<18>~<23>のいずれか1つに記載の錠剤。

<25> 上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロースである<18>~<24>のいずれか1つに記載の錠剤。

<26> 上記酸性ポリマーが、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、及びポリビニルアセテートフタル酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種である<18>~<25>のいずれか1つに記載の錠剤。

<27> 上記酸性ポリマーが、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びカルボキシメチルエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種である<18>~<26>のいずれか1つに記載の錠剤。

[0017] <28> 上記崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部~50質量部含む<18>~<27>のいずれか1つに記載の錠剤。

<29> 上記塩析剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む<18>~<28>のいずれか1つに記載の錠剤。

<30> 上記塩析剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部~50質量部含む<18>~<29>のいずれか1つに記載の錠剤。

<31> 上記非晶質固体分散体の体積平均粒子径が0.1 μm ~200 μm の範囲にある<18>~<30>のいずれか1つに記載の錠剤。

[0018] <32> L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程A2と、得られた非晶質固体分散体と、崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程B2と、得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程C

2と、を含む錠剤の製造方法。

<33> 上記工程A2は、上記医薬用有効成分と、上記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、上記酸性ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得ることを含む<32>に記載の錠剤の製造方法。

発明の効果

[0019] 本発明の一実施形態によれば、医薬用有効成分を非晶質固体分散体として含み、崩壊遅延が抑制された錠剤が提供される。

本発明の他の実施形態によれば、医薬用有効成分を非晶質固体分散体として含み、崩壊遅延が抑制された錠剤が得られる錠剤の製造方法が提供される。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本開示の錠剤及び錠剤の製造方法について、具体例を挙げて説明する。但し、本開示は、以下の実施形態に何ら限定されるものではなく、本開示の主旨を超えない限り、適宜、変更を加えて実施することができる。

[0021] 本開示において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を意味する。

本開示に段階的に記載されている数値範囲において、ある数値範囲で記載された上限値又は下限値は、他の段階的な記載の数値範囲の上限値又は下限値に置き換えてもよい。また、本開示に記載されている数値範囲において、ある数値範囲で記載された上限値又は下限値は、実施例に示されている値に置き換えてもよい。

本開示において、2以上の好ましい態様の組み合わせは、より好ましい態様である。

本開示において、各成分の量は、各成分に該当する物質が複数種存在する場合には、特に断らない限り、複数種の物質の合計量を意味する。

本開示において「水に難溶な」成分とは、20℃の水への溶解度が0.1mg/mL以下である成分を指す。

本開示において、錠剤又は錠剤に含まれる非晶質固体分散体がゲル化するとは、錠剤又は錠剤に含まれる非晶質固体分散体が液体と接した場合に、水溶性セルロース系ポリマーなどの高分子化合物が、液体を取り込んで流動性を失って固体状になる現象をいう。

非晶質固体分散体のゲル化により形成されるゲルは、高分子化合物の少なくとも一部が架橋構造を形成して網目状の構造を形成し、網目状の空隙内に液体が保持されて形成されていると考えられる。従って、形成されたゲルは、応力を掛けたり、加熱したりしても、流動性を有する状態とはならず、非晶質固体分散体に含まれる医薬用有効成分の吸収を阻害すると考えられる。なお、ここで言う液体とは、水、及び水を含む唾液、胃液、又は腸液等の液体を包含する。

[0022] 本開示において、「工程」の用語は、独立した工程だけではなく、他の工程と明確に区別できない場合であっても、その工程の所期の目的が達成されれば本用語に含まれる。

なお、本開示の錠剤に含まれ得る以下に示す各成分は、製造工程において系外に除去される有機溶媒等の成分を除き、特に記載していない場合でも、いずれも医薬的に許容されうる成分であることは言うまでもない。

[0023] [錠剤：第1の態様]

本開示の錠剤の第1の態様は、L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分（特定有効成分）の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマー（以下、特定ポリマーと称することがある）とを含む非晶質固体分散体、膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤（以下、特定崩壊剤と称することがある）、及び塩析剤を含む。

本開示の錠剤を、以下、単に「錠剤」と称することがある。また、後述の本開示の第2の態様に係る錠剤〔錠剤（II）とも称する〕と区別する目的で、第1の態様に係る錠剤を「錠剤（I）」と称することがある。特に断らない限り、「本開示の錠剤」及び「錠剤」とは、「錠剤（I）」を指す。

[0024] 特定有効成分は水に難溶な成分であり、溶媒、特に体液（例えば、消化液）などの水を含む溶媒に難溶である。

このため、特定有効成分とセルロース系水溶性ポリマーとを溶媒で溶解し、混合して、水溶性ポリマー中に特定有効成分を分散させ、その後、固化することにより非晶質固体分散体として用いる。得られた非晶質固体分散体では、特定有効成分は、生体内への吸収性に優れる非晶質体として存在し、非晶質固体分散体を含む錠剤が液体に接触すると、ポリマーの溶解に伴い特定有効成分も溶解すると考えられる。

しかし、本発明者らの検討によれば、水に難溶な特定有効成分の非晶質体と、溶出性向上剤として知られるセルロース系ポリマーとを組合せて混合体とするのみでは、十分な溶出向上効果が得られないことが判明した。これは、非晶質固体分散体が水を含む溶媒に接触すると、錠剤の外周領域がゲル化して錠剤の内部への液体の浸透性を阻害することによる錠剤の崩壊遅延、或いは、錠剤が崩壊した場合であってもゲル化により非晶質固体分散体の粒子同士が互いに凝集し凝集体が形成されることによる溶解遅延、などの現象が生じる場合があり、その結果として有効成分の溶出が阻害されるためと推測している。

[0025] 本開示の錠剤の作用は明確ではないが、以下のように考えている。

本開示の錠剤は、特定有効成分の非晶質体及びpH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーを含む非晶質固体分散体に対して、塩析剤と、膨潤量10 mL/g未満の崩壊剤を含有する。崩壊剤は、膨潤量が10 mL/g未満であることで、非晶質固体分散体を含む錠剤内部への導水効果が期待できる。このため、非晶質固体分散体の分散質である非晶質体間に崩壊剤の導水効果により液体が導入され易くなり、錠剤の内部では、導入された液体を吸収して崩壊剤が膨潤して体積が増加することで、錠剤の崩壊が促進される。また、塩析剤は、pH非依存性の水溶性ポリマーの水分吸収を抑制し、これにより錠剤又は非晶質固体分散体のゲル化が抑制される。上記の効果が相俟って、錠剤の崩壊遅延及びゲル化が効果的に抑制されると考えられる。

さらに、本開示におけるpH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、公知の水溶性ポリマーであるポリビニルピロリドン等を用いた場合に比較し、ポリマーに起因する錠剤の潮解が生じ難く、錠剤の安定性に優れるという副次的効果をも奏すると考えられる。

水に難溶な特定有効成分の溶出性が向上することにより、特定有効成分の体内への吸収性が良好となると考えられ、特定有効成分の生体内における薬効の速やかな発現が期待できる。

なお、上記の作用機構の説明は、推定に基づくものであり、本開示の錠剤の作用機構を限定的に解釈するものではなく、考えられる推定機構の一例として示したものである。

[0026] 以下、本開示の錠剤が含むうる各成分について詳細に説明する。

[0027] 〔非晶質固体分散体〕

本開示の錠剤は、特定有効成分の非晶質体とpH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を含有する。

非晶質固体分散体は、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーに、特定有効成分の非晶質体が微細な固体状態で均一に分散されて存在する状態を指す。

[0028] <特定有効成分>

本開示の錠剤は、医薬用有効成分として、レーイソロイシン誘導体及びレーバリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種（特定有効成分）の非晶質体を含む。特定有効成分は、非晶質固体分散体の形態で錠剤に含まれる。特定有効成分が非晶質固体分散体の形態をとることで、特定有効成分の体内における溶解性及び分散性が向上し、特定有効成分の体内への吸収がより良好となると考えられる。

特定有効成分としては、リトナビル（Ritonavir）、ロピナビル（Lopinavir）、シクロスポリンA、コリスチン又はその塩、バシトラシンA、ポリミキシンB、ダクラタスビル（Daclatasvir）、エルバスビル（elbasvir）、ベルパタスビル（velpatasvir）

v i r) 等が挙げられる。

本開示の錠剤は、上記例示した化合物の少なくとも 1 種を含むことが好ましく、リトナビル、及びロピナビルから選ばれる少なくとも 1 種を含むことがより好ましい。

[0029] 錠剤は、特定有効成分を 1 種のみ含んでもよく、2 種以上を併用してもよい。

例えば、リトナビルは、抗レトロウイルス効果を持つプロテアーゼ阻害薬として知られており、併用される他のプロテアーゼ阻害剤の分解抑制効果を有することから、他のプロテアーゼ阻害剤と併用されることが多い。例えば、リトナビルとロピナビルとを含む医薬品が上市されている。

2 種以上の特定有効成分を併用する場合、リトナビルとロピナビルとの併用系、リトナビルとラミブジンとの併用系、リトナビルとロピナビルとラミブジンとの併用系などが好ましい態様として挙げられる。

[0030] 特定有効成分は、合成により得てもよく、市販品として入手することも可能である。

例えば、リトナビル及びその製造方法については、米国特許第 5, 542, 206 号明細書及び米国特許第 5, 648, 497 号明細書に記載され、ロピナビルについては、米国特許第 5, 914, 332 号明細書に記載されており、特定有効成分の合成は、例えば、これらの記載を参照することができる。

また、リトナビル、ロピナビルなどは、シグマアルドリッチ社等から市販品として入手可能である。

[0031] 錠剤における特定有効成分の含有量は、薬学的に許容される範囲内において、治療又は予防の目的に応じて、適宜設定することができる。例えば、必要な薬効を達成する含有量を 1 個の錠剤に含ませるか、2 個以上に分散して含ませるか、1 日の必要量を 1 日何回の服用で達成させるかにより錠剤 1 錠当たりの特定有効成分の含有量は、適宜選択される。

一般的には、錠剤における特定有効成分の含有量は、成人に対して、1 回

当たりの投与量が0.1 mg～1000 mgの範囲となる量に設定することができ、0.1 mg～500 mgの範囲となる量に設定することが好ましく、0.1 mg～300 mgの範囲となる量に設定することがより好ましい。

服用しやすさを考慮すれば、錠剤は、1個あたりの質量が2000 mg以下であることが好ましい。

[0032] ＜pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマー：特定ポリマー＞

非晶質固体分散体は、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーを含む。

本開示におけるpH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとは、水への溶解性が、水のpHに依存しないセルロース系水溶性ポリマーのことを意味する。即ち、本開示における特定ポリマーは、水のpHが4未満である酸性領域、及び、pHが9を超えるアルカリ性領域のみならず、水のpHが4～9の中性領域においても水に溶解しうる。

ここで、特定ポリマーが「水に溶解する」とは、特定ポリマーを20℃の水に添加し、攪拌した後の溶解度が10 mg/mL以上であることを意味する。

[0033] 特定ポリマーとしては、以下に例示するセルロース系水溶性ポリマーが挙げられる。括弧内は各化合物の略称であり、以下、本開示では各化合物の名称に併記された略称で表記することがある。

メチルセルロース（MC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、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）、メチルヒドロキシエチルセルロース（MHEC）等。なお、HPMCは、「ヒプロメロース」とも称され、医薬品、食品の添加物として汎用されている。

なかでも、非晶質固体分散体は、特定ポリマーとして、HPMC（ヒプロメロース）、HPC、MC、HEC、及びMHECからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましく、HPMCを含むことがより好ましい。

[0034] 特定ポリマーの分子量は、500以上50万以下が好ましく、1000以上15万以下がより好ましく、1万以上10万以下がさらに好ましい。

特定ポリマーの分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）により測定することができる。

例えば、特定ポリマーの分子量は、GPCを用いて、ポリスチレン（PST）換算又はプルラン換算の重量平均分子量の値として求めることができる。この方法を適用して、特定ポリマーの重量平均分子量を測定する際、測定用の溶離液にPSTが溶解する場合には、PST換算により測定し、溶離液にプルランが溶解する場合には、プルラン換算により測定すればよい。

なお、特定ポリマーとして市販品を用いる場合には、分子量は、市販品のカタログ値を採用する。

[0035] 特定ポリマーの20℃における2質量%水溶液の粘度〔第十七改正日本薬局方（粘度試験の第1法）〕は、例えば、溶出遅延の抑制効果がより良好であるという観点から、100 mPa・s以下が好ましく、50 mPa・s以下がより好ましく、25 mPa・s以下がさらに好ましい。

本開示における「粘度」は、上記第十七改正日本薬局方（粘度試験の第1法）に記載の方法によって20℃で測定された粘度を指す。

特定ポリマーの20℃における2質量%水溶液の粘度〔第十七改正日本薬局方（粘度試験の第1法）〕の下限は、特に制限されないが、例えば、1 mPa・s以上が好ましい。

[0036] HPMCは、市販品として入手可能である。市販品として入手可能なHPMCとしては、例えば、TC-5（登録商標）E〔商品名、信越化学工業（株）：置換度タイプ：2910、分子量（カタログ値）：1.6万、粘度：3 mPa・s〕、TC-5（登録商標）M〔商品名、信越化学工業（株）：置換度タイプ：2910、分子量（カタログ値）：2.2万、粘度：4.5 mPa・s〕、TC-5（登録商標）R〔商品名、信越化学工業（株）：置換度タイプ：2910、6 mPa・s、分子量（カタログ値）：3.6万、粘度：6 mPa・s〕、TC-5（登録商標）S〔商品名、信越化学工業（

株) : 置換度タイプ : 2910、分子量 (カタログ値) : 6万]、METOLLOSE (登録商標) 60SH-50 [商品名、信越化学工業 (株) : 置換度タイプ : 2910、分子量 (カタログ値) : 7.68万]、METOLLOSE (登録商標) 90SH-100SR [商品名、信越化学工業 (株) : 置換度タイプ : 2208]、Methocel (登録商標) E5 Premium LV [商品名、Dow Chemical社 : HPMC 置換度タイプ : 2910、粘度 : 5 mPa・s]、VIVAPHARM (登録商標) HPMC E5 [商品名、JRS Pharma社 : HPMC 置換度タイプ : 2910、粘度 : 5 mPa・s] 等が挙げられ、TC-5 (登録商標) E、TC-5 (登録商標) M、TC-5 (登録商標) R [いずれも商品名、信越化学工業 (株)] 等が好ましい。

上記特定ポリマーの市販品の分子量は、いずれも500以上50万以下の範囲内であり、粘度は、いずれも1 mPa・s以上100 mPa・s以下の範囲内である。

[0037] 非晶質固体分散体は、特定ポリマーを1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

非晶質固体分散体における特定ポリマーの含有量には特に制限はない。

非晶質固体分散体からの特定有効成分の溶出性がより良好であるという観点から、特定ポリマーの含有量は、特定有効成分100質量部に対して、10質量部～1000質量部であることが好ましく、50質量部～500質量部であることがより好ましく、100質量部～300質量部であることがさらに好ましい。

[0038] <非晶質固体分散体の調製>

非晶質固体分散体の調製方法には特に制限はなく、噴霧乾燥法、溶融混練押出し法等の公知の調製方法を適宜、適用することができる。

なかでも、特定有効成分の安定性をより向上させ、特定有効成分の非晶質化に有用な特定ポリマーの錠剤における含有量をより少なくし得るとの観点から、特定有効成分と特定ポリマーとを、適切な溶媒に溶解した混合溶液を

調製し、得られた混合溶液を噴霧乾燥する方法が好ましい。非晶質固体分散体の調製方法の詳細は後述する。

非晶質固体分散体の体積平均粒子径（ D_{50} ）は、錠剤、乾式造粒物などの製造性がより良好となるという観点から、 $0.1\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の範囲が好ましく、 $0.1\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ の範囲がより好ましく、 $1\ \mu\text{m} \sim 50\ \mu\text{m}$ の範囲がさらに好ましい。

非晶質固体分散体の体積平均粒子径が、上記範囲であることで、噴霧乾燥粉末の乾燥が十分に行なわれ、生成された噴霧乾燥粉末の捕集を効率よく行なうことができ、非晶質固体分散体の収率がより良好となる。

非晶質固体分散体の体積平均粒子径は、レーザー回折・散乱法（マイクロトラック法ともいう）により測定することができる。より具体的には、乾燥粉末の体積平均粒子径は、レーザー回折散乱式粒度分布測定装置、例えば、ベックマンコールター社のLS 13320にて測定することができる。

[0039] 本開示における非晶質固体分散体は、特定ポリマーに、特定有効成分の非晶質体が、微細な固体状態で均一に分散されて存在する状態を指し、特定有効成分が特定ポリマー中に固体分散体として存在することで、特定有効成分は非晶質体となり、体内における吸収性がより向上すると考えられる。

後述するように、特定有効成分の非晶質体固体分散体の調製過程において特定有効成分は非晶質体となると考えられる。

[0040] なお、本開示の錠剤において特定有効成分が非晶質体の状態で存在することは、粉末X線回折法（Powder X-ray diffraction：PXRD）を用いて、錠剤中に原薬である特定有効成分の結晶に由来する明確ピークが現れず、ハローパターンを示すことにより、確認することができる。

より具体的には、通常は、錠剤中には特定有効成分以外の添加物が含まれることから、まず、特定有効成分以外の添加物の個々のピークパターンを予め確認しておく。その後、錠剤のPXRDにより得られたピークから、予め確認した特定有効成分以外の添加物由来のピークを差し引いた後のピークを

観察し、錠剤中に特定有効成分の結晶に由来する明確ピークが現れず、ハローパターンを示すことを確認する方法である。

[0041] 〔膨潤量が10 mL／g未満の崩壊剤：特定崩壊剤〕

本開示の錠剤は、膨潤量が10 mL／g未満の崩壊剤を含有する。

特定崩壊剤が錠剤に含まれることで、非晶質固体分散体内への液体の導水効果がより向上し、投与後の錠剤の崩壊をより容易とし、特定有効成分を効率的に放出させ、溶出させることを可能とすると考えられる。

特定崩壊剤としては、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン、部分アルファ化デンプン、カルメロース、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、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が挙げられる。

代表的な特定崩壊剤の膨潤量を以下に記載する。

トウモロコシデンプン（膨潤量：1.5 mL／g）

部分アルファ化デンプン（膨潤量：8.0 mL／g）

カルメロース（膨潤量：2.5 mL／g）

クロスポビドン（膨潤量：4.3 mL／g）

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（膨潤量：1.5 mL／g）

なかでも、本開示の錠剤は、特定崩壊剤としてクロスポビドンを含むことが好ましい。

[0042] 崩壊剤の水に対する膨潤量は、文献値により膨潤量が確認できる場合には、文献値を採用する。また、市販の崩壊剤を用いる場合であって、膨潤量のカタログ値が確認できる場合には、カタログ値を採用する。

本開示においては、崩壊剤の水に対する膨潤量は、以下の方法により測定することもできる。

室温（25℃）環境下、測定対象とする崩壊剤を、試料として1.0 g秤量する。秤量後の崩壊剤をメスシリンダーに入れて、膨潤前の崩壊剤1.0 gの体積（mL）を読み取る。

精製水75 mLをビーカーに入れ、スターラーで攪拌しながら、上記の崩

壊剤 1.0 g を少しずつ加え、崩壊剤を全て投入後、3 分間攪拌する。

懸濁液を 100 mL メスシリンダーに移し、100 mL にメスアップ後、16 時間静置し、メスシリンダーの底部に沈降した崩壊剤の体積 (mL) を読み取る。測定は室温 (25℃) で行う。

測定対象の崩壊剤 1.0 g について、メスシリンダーの底部に沈降した崩壊剤 (すなわち、水により膨潤した後の崩壊剤) の体積から、水に投入する前の崩壊剤 (すなわち、膨潤前の崩壊剤) の体積を除いた値を、崩壊剤 1.0 g 当たりの吸水時の膨潤量 (mL/g) とする。

[0043] 特定膨潤剤は、市販品を用いてもよく、クロスポビドン (架橋ポリビニルピロリドン) の市販品の例としては、K o l l i d o n (登録商標) C L - S F、K o l l i d o n (登録商標) C L [以上、商品名: B A S F 社]、P o l y p l a s d o n e (登録商標) X L、P o l y p l a s d o n e (登録商標) X L - 10、P o l y p l a s d o n e U l t r a、P o l y p l a s d o n e (登録商標) U l t r a - 10 [以上、商品名: A s h l a n d 社] 等が挙げられる。

[0044] 本開示の錠剤は、特定崩壊剤を 1 種のみ含んでもよく、2 種以上含んでもよい。

本開示の錠剤における特定崩壊剤の含有量には特に制限はなく、錠剤の剤型、錠剤の使用目的、必要な崩壊性等に応じて適宜選択される。

なかでも、錠剤のサイズを大きくしすぎず、且つ、崩壊遅延の抑制効果を十分に得られるという、錠剤のサイズと崩壊遅延抑制効果とのバランスの観点からは、特定崩壊剤の含有量は、錠剤 100 質量部に対して、0.10 質量部～50 質量部であることが好ましく、1 質量部～30 質量部であることがより好ましく、1 質量部～20 質量部であることがさらに好ましい。

[0045] [塩析剤]

本開示の錠剤は、塩析剤を含有する。

塩析剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、

及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種が挙げられ、本開示の錠剤は、塩析剤として、上記した化合物からなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましい。

[0046] 本開示の錠剤は、塩析剤を1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

本開示の錠剤における塩析剤の含有量には特に制限はなく、錠剤の剤型、錠剤の使用目的、必要な崩壊性等に応じて適宜選択される。

なかでも、錠剤のサイズと崩壊遅延抑制効果とのバランスの観点からは、塩析剤の含有量は、錠剤100質量部に対して、0.1質量部～50質量部であることが好ましく、1質量部～30質量部であることがより好ましく、1質量部～20質量部であることがさらに好ましい。

[0047] <他の成分>

本開示の錠剤は、特定有効成分、特定ポリマー、特定崩壊剤、及び塩析剤に加え、効果を損なわない範囲において、必要に応じて、他の成分を含むことができる。

他の成分としては、医薬品の添加物として使用可能な成分であれば特に制限はない。

他の成分としては、特定崩壊剤以外の崩壊剤、即ち、膨潤量が10mL/g以上の崩壊剤（以下、他の崩壊剤と称することがある）、結合剤、滑沢剤、賦形剤、酸化防止剤、安定化剤、着色剤、着香剤、甘味剤、矯味剤、pH調整剤、流動化促進剤等が挙げられる。

その他の成分の例としては、特表2016-525579号公報の段落0109～0115に記載の各種化合物、及び、国際公開第2015/053227号の段落0024に記載の各種化合物を挙げることができる。

[0048] (他の崩壊剤)

本開示の錠剤は、特定崩壊剤に加え、他の崩壊剤の少なくとも1種をさらに含むことができる。

本開示の錠剤が他の崩壊剤をさらに含むことで、錠剤の崩壊が促進される

と考えられる。即ち、非晶質固体分散体が他の崩壊剤を含む場合、既述のように特定崩壊剤の機能により非晶質固体分散体内に水を含む液が導入され、導入された水を含む液が他の崩壊剤に速やかに到達する。他の崩壊剤は、特定崩壊剤よりも水と接触した際の膨潤量が多いため、特定崩壊剤のみを含有する場合に比較して、錠剤の崩壊が促進されと考えられる。よって、他の崩壊剤をさらに含むことで錠剤の崩壊速度及びそれに伴う特定有効成分の溶出性がより向上する。

[0049] 本開示の錠剤に用いる他の崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム（膨潤量：13.5 mL/g）、デンプングリコール酸ナトリウム（膨潤量：23.6 mL/g）、及びカルメロースカルシウム（膨潤量：10.0 mL/g）からなる群より選ばれる少なくとも1種であることが好ましく、クロスカルメロースナトリウムであることがより好ましい。

[0050] 本開示の錠剤が他の崩壊剤を含む場合、他の崩壊剤を1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

錠剤が他の崩壊剤を含む場合の、他の崩壊剤の含有量には特に制限はなく、錠剤の剤型、目的に応じて含有量を適宜選択することができる。

錠剤が他の崩壊剤を含む場合の含有量としては、崩壊遅延の抑制効果がより高いという観点からは、他の崩壊剤の含有量は、錠剤100質量部に対して、0.10質量部～50質量部であることが好ましく、1質量部～30質量部であることがより好ましく、1質量部～20質量部であることがさらに好ましい。

また、特定崩壊剤と他の崩壊剤との含有比率にも特に制限はない。一般的には、錠剤に含まれる特定崩壊剤：他の崩壊剤は、質量比で1：1～1：4とすることができ、1：1.5～1：2とすることが好ましい。

[0051] (賦形剤)

本開示の錠剤は、賦形剤の少なくとも1種をさらに含むことができる。

「賦形剤」は、一般に、経口摂取前の特定有効成分を希釈し、安定させる目的で用いられる。

賦形剤としては、単糖、スクロース、ラクトース、ラクトースー水和物等の二糖、セルロース等の多糖、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、マンニトール等の糖アルコール、ケイ化微結晶性セルロース、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、脱水第二リン酸カルシウム (dibasic calcium phosphate dehydrate) 等が挙げられる。

賦形剤は、市販品を用いてもよい。賦形剤の市販品としては、例えば、Pardeck M100 [商品名、メルクミリポア社：D-マンニトール]、PROSOLV (登録商標) SMCC 90 [商品名、JRS PHARMA社製：ケイ化微結晶性セルロース] 等が挙げられる。

[0052] (流動促進剤)

本開示の錠剤は、流動促進剤の少なくとも1種を含むことができる。

錠剤が流動促進剤を含むことで、錠剤を打錠成形する際の圧縮中の流動特性を改善し、固結効果をより向上させることができる。

流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、タルク、ヒュームドシリカ、含水二酸化ケイ素及びベントナイトから選ばれる少なくとも1種を挙げることができる。

流動促進剤は、市販品を用いてもよい。流動促進剤の市販品としては、例えば、Aerosil 200 [商品名、日本アエロジル(株)：軽質無水ケイ酸] 等が挙げられる。

[0053] (滑沢剤)

本開示の錠剤は、滑沢剤の少なくとも1種を含むことができる。

滑沢剤は、一般に、錠剤化プロセスの間に、圧縮された粉末塊 (powder mass) が、圧縮用の金型などの表面に固着するのを防止する目的で、圧縮される粉末に添加して用いられる。滑沢剤を用いることで、錠剤成形時に、打錠後の型からの錠剤の排出をより効率よく行うことができる。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、シリカ、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク

等が挙げられる。また、ステアリン酸、ラウリン酸、オレイン酸等の炭素数 8～20 の脂肪酸など、常温で固体の脂肪酸を滑沢剤として用いることができる。

[0054] (界面活性剤)

本開示の錠剤は、界面活性剤の少なくとも 1 種を含むことができる。

錠剤が、界面活性剤を含むことで、液体と固体の間の表面張力を低下させ、特定有効成分の湿潤性を改善したり、特定有効成分の溶出性を改善したりすることができる。

薬学的に許容される界面活性剤としては、薬学的に許容される非イオン性界面活性剤が好ましく用いられる。

界面活性剤は、溶出した特定有効成分の乳化に影響を与えることができ、消化管内における胃液、腸液などの流体中での特定有効成分の沈殿を防止することが期待できる。

[0055] 界面活性剤の例を以下に示す。

ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えばポリオキシエチレン (3) ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン (5) セチルエーテル、ポリオキシエチレン (2) ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン (5) ステアリルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、例えばポリオキシエチレン (2) ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン (3) ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン (4) ノニルフェニルエーテル又はポリオキシエチレン (3) オクチルフェニルエーテル；ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えば PEG-200 モノラウレート、PEG-200 ジラウレート、PEG-300 ジラウレート、PEG-400 ジラウレート、PEG-300 ジステアリン酸又は PEG-300 ジオレイン酸；アルキレングリコール脂肪酸モノエステル、例えばプロピレングリコールモノラウレート (L a u r o g l y c o l (登録商標))；ショ糖脂肪酸エステル、例えばモノステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース又はジラウリン酸スクロース；ソルビタンモノラウレ

ート（Span（登録商標）20）、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート（Span（登録商標）40）又はソルビタンステアレートのようなソルビタン脂肪酸モノエステル；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、例えばポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート又はポリオキシル35ヒマシ油（Kolliphor（登録商標）EL；BASF社）；ポリエチレングリコール40水素添加ヒマシ油（Kolliphor（登録商標）RH40）又はポリエチレングリコール60水素添加ヒマシ油（Kolliphor（登録商標）RH60）のようなポリオキシエチレングリセロールオキシステアレート；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー又はポリオキシエチレンポリプロピレングリコールとして知られるエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー、例えば、Kolliphor（登録商標）124、Kolliphor（登録商標）188、Kolliphor（登録商標）237、Kolliphor（登録商標）388又はKolliphor（登録商標）407（BASF社）；ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート（Tween（登録商標）80）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート（Tween（登録商標）60）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート（Tween（登録商標）40）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート（Tween（登録商標）20）；等が挙げられる。

上記「Kolliphor」は、BASF社の登録商標である。上記「Tween」は、クローダ社の登録商標である。

なかでも、BASF社のKolliphor（登録商標）シリーズ、具体的には、例えば、Kolliphor P407などが好ましい。

[0056]（他の水溶性ポリマー）

本開示の錠剤は、特定ポリマー以外のpH依存性の水溶性ポリマー（以下、適宜「他の水溶性ポリマー」と称する。）の少なくとも1種をさらに含む

ことができる。

他の水溶性ポリマーとしては、pH依存性であって、薬学的に許容され、かつ、経口可能な水溶性高分子であれば、特に制限されない。他の水溶性ポリマーとしては、例えば、医薬品用途の酸性ポリマー、塩基性ポリマー等が挙げられる。

[0057] ー酸性ポリマーー

酸性ポリマーは、飽和水溶液の20℃におけるpHが6.0以下である高分子化合物であって、pHが中性付近（具体的にはpH5～8）にて水に溶解する高分子化合物をいう。

入手容易性、医薬品添加物としての使用実績等の観点から、酸性ポリマーとしては、例えば、分子内にカルボキシ基とセルロース骨格とを有するセルロース系ポリマー、分子内にカルボキシ基を有する（メタ）アクリル系ポリマー、又は分子内にカルボキシ基を有するビニル系ポリマーが好適である。

[0058] 酸性ポリマーとしては、具体的には、例えば、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCAS）、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC）、ヒプロメロースフタル酸エステル（HPMCP）、酢酸フタル酸セルロース（一般名：セラセフェート）、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、ポリビニルアセテートフタル酸エステル等が挙げられ、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、及びセラセフェートからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、特に、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びカルボキシメチルエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。

各化合物の名称に併記された括弧内にアルファベットで記載した名称は、各化合物の略称又は別称である。

[0059] ー塩基性ポリマーー

医薬品用途の塩基性ポリマーは、胃溶性のコーティング剤として用いられるポリマーであり、胃液のpHであるpH1.2～3.5の酸性条件下で溶

解し、中性付近では溶解しない高分子化合物を指す。胃溶性とは、胃内の低pH領域で溶解し、腸内の中性pH領域では溶解しない物性をいう。

塩基性ポリマーとしては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが挙げられる。

塩基性ポリマーは市販品としても入手可能であり、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEの市販品としては、オイドラギット E100、オイドラギット EPO（商品名、以上、エボニック社）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートの市販品としては、AEA（商品名、三菱ケミカル（株））などが挙げられる。

[0060] 他の水溶性ポリマーの分子量は、特に制限されない。

他の水溶性ポリマーの分子量は、例えば、500以上50万以下が好ましく、1000以上15万以下がより好ましく、1万以上10万以下がさらに好ましい。

他の水溶性ポリマーの分子量は、既述の特定ポリマーの分子量と同様の方法で測定でき、市販品を用いる場合には、市販品のカタログ値を採用することができる。

[0061] [錠剤の製造方法]

本開示の錠剤を製造する方法は、特に制限されず、公知の方法により製造することができる。

本開示の錠剤を製造する製造方法としては、例えば、本開示の錠剤を簡易に製造することができるという観点からは、以下で説明する本開示の錠剤の製造方法により製造されることが好ましい。

[0062] 本開示の錠剤の製造方法は、L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分（特定有効成分）と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程Aと、得られた非晶質固体分散体と、膨潤量が10mL/g未満において、の崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程Bと、得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程Cと、を含む。

[0063] 以下、本開示の製造方法について説明するが、既述の錠剤と共通する事項、例えば、錠剤に含まれる成分の詳細については、説明を省略する。

[0064] <工程 A>

工程 A は、既述の特定有効成分と特定ポリマーと溶媒とを含む非晶質固体分散体を調製する工程である。非晶質固体分散体の調製方法は任意であり、噴霧乾燥法、熔融混練押出し法等の公知の調製方法を適宜、適用することができる。

溶媒は、特定有効成分に対して不活性であり、かつ、特定有効成分と特定ポリマーとの混合物の少なくとも一部を溶解しうる限り、制限はない。溶媒は、特定有効成分及び特定ポリマーの溶解度を勘案して決定すればよい。溶媒としては、具体的には、有機溶媒が挙げられる。

[0065] なかでも、特定有効成分の安定性の観点から、工程 A は、特定有効成分と、特定ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得る工程を含むことが好ましい。

ここで得られる噴霧乾燥末は、即ち、工程 A で調製される非晶質固体分散体である。

[0066] (有機溶媒)

工程 A の好ましい態様において用いられる有機溶媒は、特定有効成分に対して不活性であり、且つ、特定有効成分と水溶性ポリマーとの混合物の少なくとも一部を溶解することができる溶媒であればいずれも用いることができる。

混合物の調製には、有機溶媒は 1 種のみを用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。

工程 A に用いる有機溶媒としては、アセトン、テトラヒドロフラン (THF)、ジクロロメタン、エタノール (無水又は水性)、メタノール等が挙げられる。

なお、後述の工程 B において、有機溶媒は系中から速やかに、可能な限り除去されることが好ましい。混合物からの除去性が良好であるという観点か

ら、混合物の調製に用いられる有機溶媒の沸点は、 150°C 以下であることが好ましく、 100°C 以下であることがより好ましい。

具体的には、例えば、特定ポリマーとしてHPMCを用いる場合には、有機溶媒は、THFとメタノールとの混合物が好ましく、より好ましくはTHFとメタノールとの体積比1：1の混合物である。

有機溶媒の含有量は、特定有効成分と特定ポリマーとが溶解され、且つ、得られた混合物（溶液）が、引き続き行われる好ましい工程である噴霧乾燥時に噴霧され得る粘度を有する量に調整されることが好ましい。

具体的には、混合溶液中の有機溶媒の量は、混合溶液中にて、固形分濃度が30質量%～0.1質量%の範囲となる量が好ましく、固形分濃度が30質量%～2質量%の範囲となる量がより好ましい。

混合溶液中に用いる有機溶剤の量を、固形分濃度が上記範囲となる量で用いることで、特定有効成分等の溶解性が良好であり、且つ、混合溶液の粘度が適切な範囲に維持されるため特定有効成分を含む非晶質固体分散体である噴霧乾燥粉末の生産性がより良好となる。

[0067] 溶液の調製方法としては、特定有効成分と特定ポリマーと有機溶媒とを含む混合体を十分に攪拌混合する方法が挙げられる。

特定ポリマーに、特定有効成分を均一分散させて固体分散体の状態とすることで、特定有効成分が非晶質体となり、非晶質固体分散体が得られる。

工程Aでは、必要に応じて、混合溶液中に、賦形剤、界面活性剤、崩壊剤、流動化促進剤、制酸剤などの任意成分を含有させてもよい。

混合に使用する装置は、特定有効成分と特定ポリマーとを実質的に均一に混合することができれば、特に制限はなく、公知の装置を適宜選択して用いることができる。

装置としては、溶液を調製する目的で使用される攪拌機、例えば、マグネティックスターラー、ハイスターラー、パドルミキサー等が挙げられる。

工程Aでは、特定有効成分と予め有機溶媒に溶解させたセルロース系水溶性ポリマーとを混合することが、より均一な混合溶液を調製し得るという観

点から好ましい。

[0068] 得られた溶液から、噴霧乾燥により溶媒を除去し、特定有効成分と特定ポリマーとを含む噴霧乾燥粉末である非晶質固体分散体を得ることができる。

工程 A において、特定ポリマーと特定有効成分とを、有機溶媒に溶解して得た溶液を、噴霧乾燥法により乾燥させることが好ましい。

噴霧乾燥法によれば、得られた溶液を気体中に噴霧して急速に乾燥させ、乾燥粉末である非晶質固体分散体を得られる。

噴霧乾燥法は、具体的には、噴霧乾燥装置内に、装置の上、横、又は底から、加熱した気体を流し、熱気流を形成しておき、熱気流中に、工程 A で得られた溶液を噴霧する方法である。噴霧された溶液の液滴から、溶剤が急速に蒸発することで、乾燥粉末である非晶質固体分散体を得られる。

噴霧乾燥法において、溶液からの溶剤の蒸発速度を調整し、所謂「フラッシュ蒸発」とすることで、得られる乾燥粉末中の水難溶性有効成分を、結晶度が低い又は結晶性を有していない状態（即ち、非晶質体）とすることができる。ここで、溶液からの溶剤の蒸発速度は、噴霧乾燥装置内を流れる、加熱した気体の流量及び温度により制御することができる。

[0069] 噴霧乾燥装置内に供給する気体には、制限はない。噴霧乾燥装置内に供給する気体としては、例えば、空気、窒素、アルゴンなどの不活性ガス、窒素が濃縮された空気等が挙げられる。

[0070] 本開示における噴霧乾燥法に用い得る噴霧乾燥装置としては、GEA 製、噴霧乾燥機、例えば、Pharma-SD type PSD-1、Pharma-SD type PSD-2、Pharma-SD type PSD-3、Pharma-SD type PSD-4、Pharma-SD type PSD-5、Buchi 噴霧乾燥器 B-290（日本ビュッヒ（株））等が挙げられる。

[0071] 装置内において、溶液の液滴から溶媒を蒸発させ、得られる粉末形態における乾燥固体分散系を、例えばサイクロン中で集めることで、噴霧乾燥粉末を得ることができる。

気体の温度は、装置のスケール、製造条件等により適宜選択される。気体の温度は、混合溶液中に含まれる各成分が結晶化し難く、且つ、有機溶媒など有機成分が分解しない温度条件が選択される。気体の温度は、噴霧乾燥装置内の気体供給口において、一般に約40℃～約300℃とすることができる。溶液からの溶剤の蒸発をフラッシュ蒸発とするための気体の温度も、上記範囲から適宜調整されることが好ましい。

[0072] 工程Aを経て得られた特定有効成分の非晶質体の体積平均粒子径は、0.1 μm ～200 μm の範囲であることが好ましく、0.1 μm ～100 μm であることがより好ましく、1 μm ～50 μm であることがより好ましい。

非晶質体の体積平均粒子径は既述の方法、即ち、レーザー回折・散乱法（マイクロトラック法）により測定することができる。

[0073] <工程B>

工程Bは、工程Aで得られた非晶質固体分散体と、特定崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程である。

工程Bにおける混合物の調製方法には特に制限はない。混合物の調製方法としては、好ましくは、噴霧乾燥粉末としての非晶質固体分散体に対し、特定崩壊剤と、塩析剤と、さらに所望により、他の成分である少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤とを、単に添加混合して混合物を調製する方法、非晶質固体分散体に対し、特定崩壊剤と、塩析剤と、さらに所望により、他の成分である少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤とを添加して、造粒して造粒物を調製する方法等が挙げられる。

造粒には、乾式造粒及び湿式造粒があり、いずれもが使用可能である。

湿式造粒には、流動層造粒法、高速攪拌造粒法、押出造粒法等の公知の湿式造粒法が適用可能である。

なかでも、溶媒の使用による特定有効成分の再結晶化の問題が生じ難いという観点から、乾式造粒が好ましい。つまり、造粒物調製工程における造粒は、乾式造粒であることが好ましい。

[0074] 工程Bで行なうことができる造粒物の調製方法について説明する。

工程 B では、混合粉末調製工程で得られた混合粉末に少なくとも 1 つの薬学的に許容される添加剤を添加し、乾式造粒して、乾式造粒物を調製することが好ましい。

工程 B における乾式造粒 (dry granulating と称する) は、溶液をさらに使用することなく顆粒を形成させるプロセスを指す。乾式造粒物は、乾式造粒プロセスによって調製された粉末製剤を指す。

以下、好ましい態様である乾式造粒物の調製方法について述べる。しかし、既述のように、工程 B における造粒は乾式造粒に限定されない。

[0075] 乾式造粒の方法としては、コンパクティング法及びスラギング法が挙げられ、コンパクティング法がより好ましい。

コンパクティング法としては、ローラーコンパクターを用いて圧縮成形物を製造し、それを破碎して、乾式造粒物である粒状物を得る方法などが挙げられる。

なお、本開示の錠剤の製造方法において、製造スケールが小さい場合は、乾式造粒に打錠機を用いることができ、打錠機により、破碎して乾式造粒物を得るための圧縮成形物を製造してもよい。

[0076] 乾式造粒であるコンパクティング法に用いる装置としては、ローラーコンパクター T F - L A B O、T F - M I N I (以上、フロイント産業 (株)) 等が挙げられる。

[0077] 工程 B において必要に応じて添加される添加剤としては、既述の、他の崩壊剤、結合剤、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤などが挙げられ、これらのうち 1 種以上を選択して用いることができる。

本開示の錠剤の製造方法では、工程 B にて、崩壊剤、賦形剤、及び滑沢剤からなる群より選択される少なくとも 1 種を用いることが好ましい。

添加剤の含有量には特に制限はない。一般的には、添加剤は、錠剤の全質量に対し、5 質量%~99 質量%の範囲で用いられる。

[0078] (工程 C)

工程 C は、工程 B にて得られた混合物又は乾式造粒物を打錠機の型内に導

入して、圧縮して錠剤を形成する工程である。

錠剤を形成する際に、必要に応じて、混合物又は乾式造粒物を、結合剤、滑沢剤、賦形剤、他の崩壊剤等から選ばれるその他の成分と混合し、得られた混合物を打錠機の型内に導入して打錠し、錠剤を得てもよい。

工程Cにおいては、予め工程Bで乾式造粒物を調製し、得られた乾式造粒物と、結合剤、賦形剤、滑沢剤、他の崩壊剤、流動化剤などの任意成分とを混合することが好ましい。その他の成分の含有量には特に制限はなく、必要な剤型に応じて適宜選択して用いればよい。

[0079] 打錠に用いる装置には特に制限はなく、公知の装置を使用することができる。

打錠に用いる装置としては、例えば、回転式錠剤作製機 H T - A P s e r i e s (畑鐵工所(株))、卓上型ロータリー式打錠機 P I C C O L A (R I V A)、卓上簡易錠剤成型機 H A N D T A B (市橋精機(株))、単発式打錠機 T a b F l e x (岡田精工(株))等が挙げられる。

錠剤を形成する際の打錠圧、錠剤のサイズ、即ち、圧縮金型のサイズなどは、錠剤の使用目的に応じて適宜選択される。

[0080] [錠剤：第2の態様]

次に、本開示の錠剤の他の好ましい実施形態としての第2の態様について説明する。以下、第2の態様に係る錠剤を「錠剤(II)」と称することがある。

本開示の錠剤(II)は、L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分(特定有効成分)の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマー(特定ポリマー)と、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、崩壊剤、及び塩析剤を含む。

[0081] 本開示の錠剤(II)の作用は明確ではないが、以下のように考えている。

本開示の錠剤(II)は、特定有効成分の非晶質体に対し、特定ポリマー

に加え、酸性ポリマーを含む非晶質固体分散体を含む。特定ポリマーと酸性ポリマーとを併用することにより、相対的に特定ポリマーの含有量を少なくすることができ、特定ポリマーに起因するゲル化の影響が低減され、酸性ポリマーを単独で用いる場合に比較し、酸性ポリマーによる緩衝能の低い雰囲気下での酸性化が生じ難くなる。また、特定ポリマーと酸性ポリマーとの相溶性が良好であり、非晶質固体分散体の調製時における相分離に起因する安定性の低下が生じ難い。

このため、塩析剤と、崩壊剤を含有させることで、非晶質固体分散体を含む錠剤の崩壊剤による崩壊の促進と、共存する塩析剤の効果と相俟って、錠剤の崩壊遅延及びゲル化が効果的に抑制されと考えられる。

また、酸性ポリマーは、安定性が良好であり、含有させる水溶性ポリマーに起因する錠剤の潮解、融解などの懸念がなく、錠剤の安定性が良好となるという副次的効果をも奏する。

錠剤の崩壊遅延が抑制され、水に難溶な特定有効成分の溶出性が向上することにより、特定有効成分の体内への吸収性が良好となると考えられ、特定有効成分の生体内における薬効の速やかな発現が期待できる。

なお、上記の作用機構の説明は、推定に基づくものであり、本開示の錠剤の作用機構を限定的に解釈するものではなく、考えられる推定機構の一例として示したものである。

[0082] 以下、本開示の錠剤（ⅠⅠ）が含む各成分について説明する。

[0083] 〔特定有効成分〕

本開示の錠剤（ⅠⅠ）は、特定有効成分を含む。

本開示の錠剤（ⅠⅠ）における特定有効成分及びその非晶質体は、既述の本開示の錠剤（Ⅰ）における特定有効成分及びその非晶質体と同様であり、好ましい範囲も同様である。

即ち、特定有効成分としては、リトナビル、ロピナビル、シクロスポリン A、コリスチン又はその塩、バシトラシン A、ポリミキシン B、ダクラタスビル、エルバスビル、及びベルパタスビルから選ばれる少なくとも 1 種であ

ることが好ましく、リトナビル、及びロピナビルから選ばれる少なくとも1種であることがより好ましい。

また、錠剤(11)中における特定有効成分の好ましい含有量も、錠剤(1)におけるのと同様である。

[0084] [特定ポリマー]

本開示の錠剤(11)は、特定ポリマーを含む。

本開示の錠剤(11)における特定ポリマーは、既述の本開示の錠剤(1)に特定ポリマーと同様であり、好ましい範囲も同様である。

即ち、特定ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びメチルヒドロキシエチルセルロースからなる群より選ばれる少なくとも1種を含むことが好ましく、ヒプロメロースであることがより好ましい。

非晶質固体分散体は、特定ポリマーを1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

[0085] [酸性ポリマー]

本開示の錠剤(11)は、酸性ポリマーを含む。

酸性ポリマーは、既述のように、飽和水溶液の20℃におけるpHが6.0以下である高分子化合物であって、pHが中性付近(具体的にはpH5~8)にて水に溶解する高分子化合物をいう。

酸性ポリマーは、既述の本開示の錠剤(1)の任意成分として挙げた酸性ポリマーと同様であり、なかでも、例えば、分子内にカルボキシ基とセルロース骨格とを有するセルロース系ポリマー、分子内にカルボキシ基を有する(メタ)アクリル系ポリマー、又は分子内にカルボキシ基を有するビニル系ポリマーが好適である。

[0086] 酸性ポリマーとしては、具体的には、例えば、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、ヒプロメロースフタル酸エステル(HPMCP)、酢酸フタル酸セルロース(一般名：セラセフェート)、メタクリル酸コポリマーL、

メタクリル酸コポリマーS、ポリビニルアセテートフタル酸エステル等が挙げられ、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、及びセラセフェートからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びカルボキシメチルエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種であることがより好ましく、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルであることがさらに好ましい。

[0087] 酸性ポリマーは、合成により得てもよく、市販品として入手することも可能である。

ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルの市販品の例としては、信越化学工業（株）の、商品名：Shin-Etsu AQOAT（登録商標）LF、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）MF、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）HF、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）LG、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）MG、Shin-Etsu AQOAT（登録商標）HG、シュラック社のMARCOAT（登録商標）125、MARCOAT（登録商標）125N等が挙げられる。

カルボキシメチルエチルセルロースの市販品の例としては、フロイント産業（株）の、商品名：CMCC（登録商標）等が挙げられる。

ヒプロメロースフタル酸エステルとしては、信越化学工業（株）の、商品名：HPMCP（登録商標）等が挙げられる。

酢酸フタル酸セルロースとしては、FMC社の、商品名：AQUATER IC（登録商標）等が挙げられる。

[0088] 錠剤（I I）における非晶質固体分散体は、酸性ポリマーを1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

[0089] （特定ポリマー及び酸性ポリマーの含有量）

非晶質固体分散体における特定ポリマー及び酸性ポリマーの含有量には特に制限はない。

非晶質固体分散体からの特定有効成分の溶出性がより良好であるという観点から、特定ポリマーと酸性ポリマーとの総含有量は、特定有効成分100質量部に対して、10質量部～1000質量部であることが好ましく、50質量部～500質量部であることがより好ましく、100質量部～300質量部であることがさらに好ましい。

[0090] 非晶質固体分散体に含まれる特定ポリマーと酸性ポリマーとの含有比率は、特定ポリマーと酸性ポリマーとの総含有量、即ち、ポリマー全量に対する酸性ポリマーの含有量として、0質量%を超え、90質量%以下とすることができ、10質量%～90質量%であることが好ましく、10質量%～75質量%であることがより好ましく、10質量%～50質量%であることがさらに好ましい。

ポリマーの総含有量に対する酸性ポリマーの含有量が上記範囲であることで、特定ポリマーを単独で用いる場合に比較して、錠剤の崩壊遅延抑制効果がより高くなる。また、酸性試験液を用いた溶出試験条件においても、酸性ポリマーに起因する特定有効成分の溶出抑制が生じ難い、緩衝能が低い雰囲気下においても、酸性ポリマーに起因する特定有効成分の溶出抑制が生じ難い等、より良好な効果を奏する。緩衝能が低い雰囲気となる条件としては、試験液の液量が少ないこと、及び、試験液自体の緩衝能が低いことが挙げられる。

[0091] [崩壊剤]

本開示の錠剤(11)は、崩壊剤を含む。錠剤(11)における崩壊剤には、特に制限はなく、医薬組成物に使用される崩壊剤であれば特に制限なく使用することができる。

崩壊剤としては、例えば、錠剤(1)における特定崩壊剤(膨潤量が10mL/g未満の崩壊剤)及び他の崩壊剤(膨潤量が10mL/g以上の崩壊剤)として記載した崩壊剤はいずれも用いることができる。

[0092] 崩壊剤としては、より具体的には、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン、部分アルファ化デンプン、カルメロース、クロスポリ

ドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、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、カルメロースカルシウムなどが挙げられる。

なかでも、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム等が好ましい。

[0093] クロスポビドンの市販品としては、K o l l i d o n CLシリーズ（BASF社）、P o l y p l a s d o n e U l t r aシリーズ（Ashland社）等が挙げられ、これら一連の市販品のなかから、併用成分との関連を考慮して、適宜選択して用いることができる。

[0094] 非晶質固体分散体は、崩壊剤を1種のみ含んでもよく、2種以上含んでもよい。

崩壊剤を2種以上組合せる場合、クロスカルメロースナトリウムと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とデンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムとカルメロース、クロスカルメロースナトリウムと低置換度ヒドロキシメチルセルロース、等の組合せなどが好ましく挙げられる。

[0095] 本開示の錠剤（11）における崩壊剤の含有量には特に制限はなく、錠剤の剤型、錠剤の使用目的、必要な崩壊性等に応じて適宜選択される。崩壊剤の含有量は、崩壊剤を2種以上含む場合にはその総含有量である。

なかでも、錠剤のサイズを大きくしすぎず、且つ、崩壊遅延の抑制効果を十分に得られるという、錠剤のサイズと崩壊遅延抑制効果とのバランスの観点からは、崩壊剤の含有量は、錠剤（11）100質量部に対して、0.10質量部～50質量部であることが好ましく、1質量部～30質量部であることがより好ましく、1質量部～20質量部であることがさらに好ましい。

[0096] [塩析剤]

本開示の錠剤（11）は、塩析剤を含有する。

塩析剤は、既述の錠剤（1）で開示された塩析剤と同じものを用いることができる。具体的には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、

塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも１種が挙げられ、本開示の錠剤（１１）は、塩析剤として、上記した化合物からなる群より選ばれる少なくとも１種を含むことが好ましい。

[0097] 本開示の錠剤（１１）は、塩析剤を１種のみ含んでもよく、２種以上含んでもよい。

本開示の錠剤（１１）における塩析剤の含有量には特に制限はなく、錠剤の剤型、錠剤の使用目的、必要な崩壊性等に応じて適宜選択される。

なかでも、錠剤のサイズと崩壊遅延抑制効果とのバランスの観点からは、塩析剤の含有量は、錠剤（１１）１００質量部に対して、０．１質量部～５０質量部であることが好ましく、１質量部～３０質量部であることがより好ましく、１質量部～２０質量部であることがさらに好ましい。

[0098] [その他の成分]

本開示の錠剤（１１）は、特定有効成分、特定ポリマー、酸性ポリマー、崩壊剤、及び塩析剤に加え、効果を損なわない範囲において、必要に応じて、他の成分を含むことができる。

他の成分としては、医薬品の添加物として使用可能な成分であれば特に制限はない。

他の成分としては、結合剤、滑沢剤、賦形剤、酸化防止剤、安定化剤、着色剤、着香剤、甘味剤、矯味剤、ｐＨ調整剤、流動化促進剤等が挙げられる。

その他の成分の例については、特表２０１６－５２５５７９号公報の段落０１０９～０１１５に記載の各種化合物、及び、国際公開第２０１５／０５３２２７号の段落００２４に記載の各種化合物を挙げることができる。

[0099] [錠剤（１１）の製造方法]

以下、本開示の錠剤（１１）の製造方法について説明する。

本開示の錠剤（１１）の製造方法は、特定有効成分の非晶質体と、特定ポリマーと、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程Ａ２と、

得られた非晶質固体分散体と、崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程 B 2 と、得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程 C 2 と、を含む。

ここで、上記工程 A 2 は、特定有効成分と、特定ポリマーと、酸性ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得ることを含むことが好ましい。

工程 A 2 で得られた非晶質固体分散体の体積平均粒子径は $0.1\ \mu\text{m} \sim 200\ \mu\text{m}$ の範囲にあることが好ましく、 $0.1\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ の範囲にあることがより好ましく、 $1\ \mu\text{m} \sim 50\ \mu\text{m}$ の範囲にあることがさらに好ましい。

[0100] 本開示の錠剤 (I) の製造方法における工程 A 2 は、既述の錠剤 (I) の製造方法における工程 A にて、特定ポリマーに加え、酸性ポリマーを用いること以外は、錠剤 (I) の製造方法における工程 A と同様であり、好ましい態様も同様である。

工程 B 2 は、上記工程 A 2 で得られた非晶質固体分散体を用い、且つ、崩壊剤の種類を、膨潤量が $10\ \text{mL/g}$ 未満の崩壊剤に限定しないこと以外は、錠剤 (I) の製造方法における工程 B と同様であり、好ましい態様も同様である。

工程 C 2 は、工程 B 2 で得た混合物を用いること以外は、既述の本開示の錠剤 (I) の製造方法における工程 C と同様である。

[0101] [治療方法]

本開示は、有効成分として特定有効成分を含む既述の本開示の錠剤を、治療の対象となる適用対象者へ経口投与することを含む治療方法を、他の実施形態として包含する。

本開示の錠剤が、特定有効成分としてロピナビルとリトナビルとを併用する場合、例えば、成人には、ロピナビル及びリトナビルとして、1 回 $400\ \text{mg}$ (ロピナビル) 及び $100\ \text{mg}$ (リトナビル) を 1 日 2 回、又は、1 回 $800\ \text{mg}$ (ロピナビル) 及び $200\ \text{mg}$ (リトナビル) を 1 日 1 回、経口投与する、といった投与例が挙げられる。

小児（3ヶ月～16歳）への投与に際しては、1日2回の経口投与にて、ロピナビル／リトナビルとして、体重7kg以上15kg未満で体重1kgあたり12mg／3mg、15kg以上40kg以下で体重1kgあたり10mg／2.5mgの投与量で調整することができる。最高投与量は、ロピナビル：400mg、及びリトナビル：100mgである。

例えば、体重40kg以上の小児には、ロピナビル及びリトナビルとして、1回当たり400mg（ロピナビル）及び100mg（リトナビル）を、1日2回、経口投与する、といった投与例が挙げられる。

実施例

[0102] 以下、本開示を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はその主旨を超えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例においては、特に断らない限り、「%」は、質量基準である。

なお、実施例における粒子又は粉末の体積平均粒子径は、既述の方法にて測定した値を記載している。

[0103] <実施例1～4、比較例1～2>

[錠剤の製造]

特定有効成分であるリトナビルを2.0質量%と、ロピナビルを0.5質量%と、特定ポリマーであるHPMC〔ヒプロメロース TC-5（登録商標）E、信越化学工業（株）〕を5.0質量%と、界面活性剤であるポリキサマーP407を0.25質量%と、予め調製した有機溶媒であるテトラヒドロフラン（THF）とメタノールとの体積比1：1の混合溶媒とを、全量で100質量%となる量で混合し、溶液を調製した。

得られた溶液を、噴霧乾燥器 ミニスプレードライヤー B-290（商品名：日本ビュッヒ（株））装置を用い、給気温度100℃、窒素雰囲気下にて噴霧乾燥し、その後、室温（20℃）にて24時間二次乾燥して、非晶質固体分散体である噴霧乾燥粉末を得た。〔工程A〕

噴霧乾燥粉末の体積平均粒子径を、既述の方法で測定したところ、体積平均粒子径は35μmであった。

[0104] 下記表 1 に記載の処方に従い、工程 A で得られた噴霧乾燥粉末、賦形剤である D-マンニトール（メルク社、Parteck M100）、軽質無水ケイ酸、塩析剤としての塩化ナトリウム、特定崩壊剤としてのコポリドン（Kollidon CL）、他の崩壊剤であるクロスカルメロースナトリウム及び滑沢剤であるフマル酸ステアリルナトリウムを混合し、混合物を、乾式造粒して顆粒状の乾式造粒物を得た。〔工程 B〕

[0105] 得られた乾式造粒物にフマル酸ステアリルナトリウムを混合し、混合物を得た。

混合物を用い、崩壊試験用の小型サイズの錠剤を以下の通り作製した。小型サイズの錠剤 1 錠あたりに含まれる各成分の質量は、下記表 1 に記載の量のそれぞれ 1 / 5 となる。

下記表 1 の各成分の含有率の欄における「空白」は、当該成分を含有しないことを示す。

[0106] （小型錠剤）

得られた混合物を下記表 1 に記載の処方の 1 / 5 量に従い秤量し、直径 9 mm のシングルアールの杵を用いて約 10.0 kN の打錠圧にて打錠し、崩壊試験用の小型サイズの円形の錠剤を得た〔工程 C〕。

[0107] 得られた錠剤を、粉末 X 線回折法（Powder X-ray Diffraction: PXRD）により、全自動多目的 X 線回折装置 SmartLab（（株）リガク）を用いて測定したところ、特定有効成分であるリトナビル及びロピナビルのいずれの結晶に由来する明確ピークが現れず、ハローパターンを示すことから、リトナビル及びロピナビルは非晶質体であることが確認された。

なお、本開示に係る実施例で作製した錠剤は、いずれも、リトナビル及びロピナビルが非晶質体で含まれることが確認された。

[0108] [錠剤の崩壊試験]

錠剤の崩壊試験は、得られた小型サイズの錠剤を被検体として、（第 16 改正）日本薬局方の崩壊試験法に基づき、崩壊試験機（NT-2HF 富山産

業株式会社)を用い、試験液として日本薬局方 崩壊試験第1液を用いて行ない、崩壊試験機内に錠剤を投入してから崩壊までの時間を測定した。〔下記の各表には、「錠剤崩壊時間」と記載した。〕

崩壊までの時間が10分以内であれば許容の範囲であり、5分以内が好ましく、3分以内が崩壊性に優れると評価する。結果を下記表1に示す。

[0109] 実施例及び比較例に用いた各成分の詳細は以下の通りである。

ー特定有効成分ー

・ロピナビル〔ロピナビル シグマアルドリッチ社〕

・リトナビル〔リトナビル シグマアルドリッチ社〕

[0110] ー特定ポリマーー

・TC-5 (登録商標) E〔商品名、信越化学工業(株) : HPMC 置換度タイプ : 2910、表示粘度 (20℃における2質量%水溶液の粘度 ; 日本薬局方) : 3.0 mPa・s、分子量 (カタログ値) : 1.6万〕

[0111] ー特定崩壊剤ー

・Kollidon (登録商標) CL-SF〔商品名、BASF社 : クロスポビドン〕

・Kollidon (登録商標) CL〔商品名、BASF社 : クロスポビドン〕

ー他の崩壊剤ー

・Ac-Di-Sol SD-711〔商品名、FMC BioPolymer社 : クロスカルメロースナトリウム〕

・Primojel (登録商標)〔商品名、DFEファーマ社 : デンプングリコール酸ナトリウム〕

・カルメロースCa E. G. C-505〔商品名、五徳薬品(株) : カルボキシメチルセルロースカルシウム〕

・カルメロース NS-300〔商品名、五徳薬品(株) : カルボキシメチルセルロース〕

・L-HPC LH-21〔商品名、信越化学工業(株) : 低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロース]

－滑沢剤－

・PRUV [商品名、JRS ファーマ社：フマル酸ステアリルNa]

[0112] －賦形剤－

・Aerosil 200 [商品名、日本アエロジル（株）：軽質無水ケイ酸]

・Pardeck M100 [商品名、メルクミリポア社：D－マンニトール]

・PROSOLV（登録商標）SMCC 90 [商品名、JRS PHARMA社製：ケイ化微結晶性セルロース]

－その他のポリマー－

・Shin-Etsu AQOAT（登録商標）LG [商品名、信越化学工業（株）：ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（HPMCAS）：酸性ポリマー]

[0113]

[表1]

工程	商品名		実施例 1	比較例 1	比較例 2	実施例 2	実施例 3	実施例 4
噴霧乾燥法の調製工程 A	ロビナセル	特定有効成分	200	200	200	200	200	200
	リトナセル		50	50	50	50	50	50
	ヒマシロール	水溶性高分子	500	500	500	500	500	500
	ポリセガマール P407	界面活性剤	25	25	25	25	25	25
乾式造粒粉末の調製工程 B	D-マンニトール	賦形剤	300	300	300	300	300	300
	軽筒黒水クイ酸		40	40	40	40	40	40
	塩化ナトリウム	塩析剤	100			100	100	
	炭酸水素ナトリウム							100
	クロスボビドン	特定崩壊剤			200	200		200
	クロスカルメロースNa	他の崩壊剤	50	50			200	
打錠工程 C	フマル酸ステアリン酸Na	滑沢剤	100	100				
	PRUV		4	4	4	4	4	4
	PRUV	滑沢剤	4	4	4	4	4	4
評価結果	錠剤崩壊時間		2'34"	>30'00"	>30'00"	4'41"	2'16"	9'20"

[0114] 表1の結果より、本開示の錠剤はいずれも実用上問題のない錠剤崩壊性を示した。なかでも、塩析剤として塩化ナトリウムを用いた実施例1～実施例3は、より優れた錠剤崩壊性を示した。

他方、塩析剤を含有しない比較例 1 ～比較例 2 は、錠剤の崩壊遅延が著しいことが分かる。

[0115] <実施例 5 ～実施例 10>

実施例 1 において、工程 B で添加した塩析剤の種類と含有率とを表 2 に記載の如く変えた以外は、実施例 1 と同様にして、実施例 5 ～実施例 10 の崩壊試験用の小型サイズの錠剤を調製し、実施例 1 と同様にして錠剤崩壊時間を測定した。

結果を表 2 に示す。対照例として、表 2 に、実施例 1 の評価結果を併記した。

[0116]

[表2]

工程	商品名	特定有効成分	実施例 1	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
銅線乾燥末の調製 工程 A	ロビナビル	特定有効成分	200	200	200	200	200	200	200
	リトナビル		50	50	50	50	50	50	50
	ヒドロクロース	水溶性高分子	500	500	500	500	500	500	500
	ホロキサマー P407	界面活性剤	25	25	25	25	25	25	25
乾式造粒粉末の調製 工程 B	D-マンニトール	賦形剤	300	300	300	300	300	300	300
	軽質黒水灰酸		40	40	40	40	40	40	40
	塩化ナトリウム	塩析剤	100	100			50	75	150
	塩化カルシウム								
	硫酸水素ナトリウム				100	100			
	クロスカビドン	特定崩壊剤		200					
	コロイドカルメロースNa		50		50	50	50	50	50
	アマルゲスアガリルNa	他の崩壊剤	100		100	100	100	100	100
打錠 工程 C	PRUV	滑沢剤	4	4	4	4	4	4	4
	PRUV	滑沢剤	4	4	4	4	4	4	4
評価結果	錠剤崩壊時間		2'34"	4'41"	4'37"	9'22"	5'00"	4'15"	3'44"

[0117] 表2の結果より、実施例5～実施例10の錠剤は、塩析剤の種類と量とを

変えても、錠剤崩壊の遅延が抑制され、実用上問題のないレベルの崩壊時間であることが分かる。

塩析剤の種類の観点からは、実施例 1、6 及び 7 の対比から、塩化ナトリウム及び塩化カリウムが好ましいこと、実施例 1 及び 6 の対比から、塩化ナトリウムが最も好ましいことが分かる。

塩析剤の含有量の観点からは、特定有効成分 100 質量部に対し、塩化ナトリウムの含有量が 30 質量部～60 質量部の範囲である実施例 1、9 及び 10 は、この範囲外の含有量である実施例 8 との対比において、錠剤の崩壊遅延抑制効果がより高いことが分かる。

[0118] <実施例 11～実施例 14、比較例 3～比較例 5>

実施例 1 において、工程 B で添加した特定崩壊剤及び他の崩壊剤の種類と含有率とを表 5 に記載の如く変えた以外は、実施例 1 と同様にして、実施例 11～実施例 14 及び比較例 3～比較例 5 の崩壊試験用の小型サイズの錠剤を調製し、実施例 1 と同様にして錠剤崩壊時間を測定した。また、錠剤崩壊時間がより良好であった実施例 11、実施例 12 及び実施例 14 では、下記の通り作製した普通サイズの錠剤（溶出試験用錠剤）を用いて、溶出試験を行なった。

結果を表 5 に示す。

[0119] （溶出試験用錠剤）

得られた混合物を下記表 5 に記載の処方に従い秤量し、20 mm×10 mm のオーバル型の杵を用いて約 10.0 kN の打錠圧にて打錠し、溶出試験用の錠剤を得た〔工程 C〕。

なお、錠剤中の各成分の含有率は表 5 に記載の通りである。下記表 5 に記載の数値は各成分の、通常サイズの錠剤 1 錠あたりに含まれる質量（単位：mg）である。

[0120] [溶出試験]

溶出試験は、既述の製造方法で得られた溶出試験用の通常サイズの錠剤を被検体として、下記表 3 に示す条件で行った。

[0121] [表3]

条件	設定
試験法	バドル法
回転数	50 rpm(回転/分)
試験液	欧州薬局方 pH1.2 溶出試験液 900 mL
サンプル量	10 mL
温度	37 °C

[0122] (試験液の分析)

サンプルの採取は、試験開始30分及び120分で行った。得られたサンプリング液を0.45 μ mのメンブレンフィルターでろ過した。

ろ過後のサンプリング液(5 mL)を60質量%メタノール水溶液で希釈し、HPLCを用いて、下記表4に示す条件で有効成分を定量した。

有効成分の溶出率は、サンプル錠剤中に含まれる有効成分の量を基準とし、この基準の量を、上記の方法で求められた定量値で除して、これに100をかけた値とする。

上記の方法で、有効成分の溶出率を求めた。

[0123] [表4]

条件	使用機器, 設定
カラム	InertSustainSwift C18 (3 μ m, 4.6mm×50mm, GL Sciences)
モード	I s o c r a t i c
流量	1.5 mL/min
移動相	55%A及び45%B A:リン酸バッファー (pH 4.00: 下記調製例参照) B: アセトニトリル
検出 (LPV+RTV)	UV (215nm) * 1
注入体積	20 μ L
実験時間	7min
カラム温度	50 °C

[0124] * 1 : 特定有効成分の検出に適する紫外線 (UV) 波長は、上記表 2 では 215 nm に設定されているが、波長は有効成分により異なり、有効成分に合わせて選択される。

上記 A : リン酸バッファーは、リン酸二水素カリウムを 4.1 g ビーカーに入れ、メスシリンダーで 1 L 水を秤量して加え、溶解した後、リン酸で pH 4.0 ± 0.05 に調整して得る。

[0125] (測定結果)

試験開始 30 分経過後の特定有効成分であるリトナビルの溶出率を表中に D30 として示し、試験開始 120 分経過後のリトナビルの溶出率を表中に D120 として示した。

有効成分の溶出性の観点から、D120 溶出率の結果として、70%以上が好ましく、85%以上がより好ましいと評価する。測定結果を、下記表 5 に併記した。

なお、下記表 5 の溶出率の欄における「—」は、溶出試験を実施しなかったことを示す。(以降の表も同様である。)

[0126]

[表5]

工程		商品名		実施例 1.1	実施例 1.2	実施例 1.3	実施例 1.4	比較例 3	比較例 4	比較例 5
噴霧乾燥後の 調整 工程 A	DEビニル		特定有効成分	200	200	200	200	200	200	200
	リトザル			50	50	50	50	50	50	50
	ヒドロキノン	TC-5E	特定UV-	500	500	500	500	500	500	500
	ポリオキサマー P407	Kolliphor P407	界面活性剤	25	25	25	25	25	25	25
	D-マンニトール	Partack M100	賦形剤	300	300	300	300	300	300	300
乾式造粒後の 調整 工程 B	軽質無水クイ酸	Aerosil 200		40	40	40	40	40	40	40
	塩化ナトリウム		塩析剤	100	100	100	100			100
	カスボドン	Kolidon CL-SF	特定崩壊剤		200	50				
		Kolidon CL		200			50	200		
	カルシウムステアレートNa	Ac-di-sol	他の崩壊剤			100	100		200	200
打錠 工程 C	フマル酸ステアレートNa	PRUV	潤滑剤	4	4	4	4	4	4	4
	フマル酸ステアレートNa	PRUV	潤滑剤	4	4	4	4	4	4	4
評価結果	錠剤崩壊時間			2'16"	4'41"	5'22"	2'34"	>30'00"	>30'00"	>30'00"
	溶出率 : D30			62	16	-	56	-	-	-
	溶出率 : D120			82	76	-	82	-	-	-

[0127] 表5の結果より、実施例11～実施例14の錠剤は、特定崩壊剤の量及び

併用する他の崩壊剤を変えても、錠剤崩壊の遅延が抑制され、実用上問題のないレベルの崩壊時間であることが分かる。なかでも、特定有効成分100質量部に対し、特定崩壊剤の含有量が80質量部の実施例11及び特定崩壊剤と他の崩壊剤とを質量比1:2で併用する実施例14は、錠剤の崩壊遅延抑制効果がより高いことが分かる。

また、実施例11、実施例12及び実施例14については、溶出試験を行った結果、いずれも、120分後の溶出率が高く、特定有効成分の溶出性が良好であり、特に崩壊時間が良好であった実施例11及び実施例14では、30分後の溶出率が良好であり、速やかな特定有効成分の効果発現が期待できる。

他方、塩析剤及び特定崩壊剤の少なくともいずれかを含有しない比較例3～比較例5では、錠剤の崩壊遅延が著しいことが分かる。

[0128] <実施例II-1～実施例II-7>

[錠剤の製造]

特定有効成分であるリトナビルを2.0質量%、ロピナビルを0.5質量%と、特定ポリマーであるHPMC〔ヒプロメロース TC-5（登録商標）E、信越化学工業（株）〕を3.75質量%と、酸性ポリマーであるHPMCAS〔ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル：Shin-Etsu AQOAT（登録商標）LG、信越化学工業（株）〕1.25質量%と、界面活性剤であるポリキサマーP407を0.25質量%とを、予め調製した有機溶媒であるテトラヒドロフラン（THF）とメタノールとの体積比1:1の混合溶媒とを混合して100質量%とした混合溶媒に溶解し、溶液を調製した。得られた溶液を用いて、実施例1と同様にして噴霧乾燥末を調製した。〔工程A〕

賦形剤としてのマンニトールの含有量を1.5質量%とした以外は、実施例1と同様にして乾式造粒粉末を調製し〔工程B〕、得られた乾式造粒粉末を用いて実施例1と同様にして実施例II-1の錠剤を作製した。〔工程C〕

錠剤に含まれる各成分を下記表6に記載の種類と量とした以外は、実施例I

I－１と同様にして、実施例II－２～実施例II－７の崩壊試験用の小型サイズの錠剤を作製した。

[0129] [錠剤の評価]

得られた各錠剤について、実施例１と同様にして錠剤崩壊時間を測定した。結果を表６に併記した。また、錠剤崩壊時間がより良好であった実施例II－７の錠剤については、溶出試験用の通常サイズの錠剤を調製して、既述の方法で３０分後、１２０分後のリトナビルの溶出率を測定し、結果を表６に示した。

対照として、実施例１及び比較例５の錠剤の処方及び評価結果を表６に併記した。

[0130]

[表6]

工程	商品名	実施例 1	実施例 II-1	実施例 II-2	実施例 II-3	実施例 II-4	実施例 II-5	実施例 II-6	実施例 II-7	比較例 5
噴霧乾燥粉末の調製 工程 A	ロビナビル	200	200	200	200	200	200	200	200	200
	リトナビル	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	ヒドロクロース	500	375	375	375	375	375	375	375	500
	HPMCAS		125	125	125	125	125	125	125	
	ポリササマール P407	25	25	25	25	25	25	25	25	25
乾式造粒粉末の調製 工程 B	D-マンニトール	300	150	150	150	150	150	150	150	300
	軽質無水ケイ酸	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	塩化ナトリウム	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	クロスホビドン	50	50							
	低密度ポリエチレン			50						
	プロピルセルロース									
	カルメロース					50				
	クロスカルメロース Na					100	100	100	200	200
	デンプングリコール酸 Na						100			
	カルメロース Ca							100		
打錠 工程 C	フマル酸ステアラル Na	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	PRUV									
評価結果	錠剤崩壊時間	2'34"	3'11"	3'13"	2'33"	3'54"	2'01"	2'18"	1'59"	≧30'00"
	溶出率: D30	4	4	4	4	4	4	4	73	4
	溶出率: D120	4	4	4	4	4	4	4	88	4

[0131] 表 6 の結果より、本開示の錠剤（I）である実施例 II-1～実施例 II-7 の錠剤は、崩壊剤の種類に拘わらず、錠剤崩壊の遅延効果が抑制され、実用上問題のないレベルの崩壊時間であり、実施例 1 の錠剤と同等の錠剤崩壊遅延の抑制効果が得られることがわかる。

また、実施例II－7の錠剤の溶出試験の結果より、崩壊遅延抑制効果に起因して良好な特定有効成分の溶出性が達成されたことが分かる。

[0132] <実施例III－1～実施例III－8>

[錠剤の製造]

実施例II－1において、錠剤に含まれる各成分を下記表7に記載の種類と量とした以外は、実施例II－1と同様にして、実施例III－1～実施例III－8の崩壊試験用の小型サイズの錠剤を作製した。

[0133] [錠剤の評価]

得られた各錠剤について、実施例1と同様にして錠剤崩壊時間を測定した。また、得られた実施例III－1～実施例III－8の錠剤と同じ組成比にて、溶出試験用の通常サイズの錠剤を調製して、既述の方法で30分後、120分後のリトナビルの溶出率を測定した。

以上の結果を表7に示した。

なお、実施例III－1は、酸性ポリマーを含有しない本開示の錠剤（Ⅰ）に係る実施例であり、実施例III－2～実施例III－8は、本開示の錠剤（ⅠⅠ）に係る実施例である。

[0134]

[0135] 表7の結果より、本開示の錠剤（I）である実施例III-1及び本開示の錠剤（II）である実施例III-2～実施例III-8の錠剤は、酸性ポリマーの含有量に拘わらず、錠剤崩壊の遅延効果が抑制され、実用上問題のないレベルの崩壊時間であり、いずれも錠剤崩壊遅延の抑制効果が得られることがわかる。

また、錠剤に含まれるリトナビルの溶出試験の結果より、非晶質固体分散体に含まれるセルロース系ポリマーの総量に対する酸性ポリマーの含有量は10%～75%の範囲が好ましく、酸性ポリマーの含有量が10%～50%の範囲がより好ましい。

本開示の錠剤（I）及び錠剤（II）のいずれも、崩壊遅延抑制効果が良好であり、さらに、崩壊遅延抑制効果に起因して良好な特定有効成分の溶出性が達成されたことが分かる。

[0136] 2018年12月14日に出願された日本国特許出願2018-234690の開示は参照により本開示に取り込まれる。

本開示に記載された全ての文献、特許出願、及び技術規格は、個々の文献、特許出願、及び技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本開示中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、
膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤、及び
塩析剤を含む錠剤。
- [請求項2] 前記医薬用有効成分は、リトナビル、ロピナビル、シクロスポリンA、コリスチン又はその塩、バシトラシンA、ポリミキシンB、ダクラタスビル、エルバスビル、及びベルパタスビルからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の錠剤。
- [請求項3] 前記医薬用有効成分は、リトナビル、及びロピナビルからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1又は請求項2に記載の錠剤。
- [請求項4] 前記非晶質固体分散体は、前記医薬用有効成分100質量部に対して、前記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーを10質量部～1000質量部含む請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項5] 前記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びメチルヒドロキシエチルセルロースからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～請求項4のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項6] 前記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロースである請求項1～請求項5のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項7] 前記膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤は、クロスポビドンである請求項1～請求項6のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項8] 前記膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む請求項1～請求項7のいずれか1

項に記載の錠剤。

[請求項9] 前記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤をさらに含む請求項1～請求項8のいずれか1項に記載の錠剤。

[請求項10] 前記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、でんぷんグリコール酸ナトリウム、及びカルメロースカルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項9に記載の錠剤。

[請求項11] 前記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである請求項9又は請求項10に記載の錠剤。

[請求項12] 前記膨潤量が10 mL/g以上の崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む請求項9～請求項11のいずれか1項に記載の錠剤。

[請求項13] 前記塩析剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項1～請求項12のいずれか1項に記載の錠剤。

[請求項14] 前記塩析剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む請求項1～請求項13のいずれか1項に記載の錠剤。

[請求項15] 前記非晶質固体分散体の体積平均粒子径が0.1 μm～200 μmの範囲にある請求項1～請求項14のいずれか1項に記載の錠剤。

[請求項16] L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程Aと、

得られた非晶質固体分散体と、膨潤量が10 mL/g未満の崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程Bと、

得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程Cと、を含む錠剤の製造方法。

- [請求項17] 前記工程 A は、前記医薬用有効成分と、前記 pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得ることを含む請求項 16 に記載の錠剤の製造方法。
- [請求項18] L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体、
崩壊剤、及び
塩析剤を含む錠剤。
- [請求項19] 前記医薬用有効成分は、リトナビル、ロピナビル、シクロスポリン A、コリスチン又はその塩、バシトラシン A、ポリミキシン B、ダクラタスビル、エルバスビル、及びベルパタスビルから選ばれる少なくとも 1 種である請求項 18 に記載の錠剤。
- [請求項20] 前記医薬用有効成分は、リトナビル、及びロピナビルから選ばれる少なくとも 1 種である請求項 18 又は請求項 19 に記載の錠剤。
- [請求項21] 前記非晶質固体分散体は、前記医薬用有効成分 100 質量部に対して、前記 pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマー及び前記酸性ポリマーを総量で 10 質量部～1000 質量部含む請求項 18～請求項 20 のいずれか 1 項に記載の錠剤。
- [請求項22] 前記非晶質固体分散体に含まれる前記 pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと前記酸性ポリマーとの総含有量に対する、前記酸性ポリマーの含有比率は、0 質量%を超え、90 質量%以下である請求項 18～請求項 21 のいずれか 1 項に記載の錠剤。
- [請求項23] 前記非晶質固体分散体に含まれる前記 pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと前記酸性ポリマーとの総含有量に対する、前記酸性ポリマーの含有比率は、10 質量%～75 質量%である請求項 18～請求項 22 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

- [請求項24] 前記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びメチルヒドロキシエチルセルロースからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項18～請求項23のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項25] 前記pH非依存性のセルロース系水溶性ポリマーは、ヒプロメロースである請求項18～請求項24のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項26] 前記酸性ポリマーが、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、及びポリビニルアセテートフタル酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種である請求項18～請求項25のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項27] 前記酸性ポリマーが、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル及びカルボキシメチルエチルセルロースからなる群より選択される少なくとも1種である請求項18～請求項26のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項28] 前記崩壊剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む請求項18～請求項27のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項29] 前記塩析剤が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カルシウムからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む請求項18～請求項28のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項30] 前記塩析剤を、錠剤100質量部に対して0.1質量部～50質量部含む請求項18～請求項29のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項31] 前記非晶質固体分散体の体積平均粒子径が0.1 μ m～200 μ mの範囲にある請求項18～請求項30のいずれか1項に記載の錠剤。
- [請求項32] L-イソロイシン誘導体及びL-バリン誘導体からなる群より選ば

れる少なくとも 1 種の医薬用有効成分の非晶質体と、pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、酸性ポリマーとを含む非晶質固体分散体を調製する工程 A 2 と、

得られた非晶質固体分散体と、崩壊剤と、塩析剤とを含む混合物を調製する工程 B 2 と、

得られた混合物を打錠して錠剤を得る工程 C 2 と、を含む錠剤の製造方法。

[請求項 33] 前記工程 A 2 は、前記医薬用有効成分と、前記 pH 非依存性のセルロース系水溶性ポリマーと、前記酸性ポリマーと、溶媒と、を含む溶液を調製し、得られた溶液を噴霧乾燥して噴霧乾燥粉末を得ることを含む請求項 3 2 に記載の錠剤の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/049020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K38/12(2006.01)i, A61K38/13(2006.01)i
FI: A61K31/4178, A61P31/18, A61P37/06, A61P31/04, A61P31/12, A61K31/427, A61K31/513, A61K31/5365, A61K31/4184, A61K38/13, A61K38/12, A61K47/38, A61K9/20, A61K47/32, A61K47/02

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. A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/427, A61K31/513, A61K31/5365, A61P31/04, A61P31/12, A61P31/18, A61P37/06, A61K9/20, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/38, A61K38/12, A61K38/13

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 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2003-513904 A (ABBOTT LABORATORIES) 15 April 2003, claims 1, 3, 5, paragraphs [0017], [0024]-[0026], [0031]-[0033], fig. 3	1-33
Y	LI, Na and TAYLOR, L. S., Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions, Journal of Controlled Release, 11 April 2018, vol. 279, pp. 114-125, abstract, page 115, left column, lines 53-55, table 1, fig. 2	1-33
Y	WO 2007/026864 A1 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.) 08 March 2007, claims 1-6, paragraphs [0008], [0024], [0040]-[0048], tables 1, 2, 4, 6, examples 9-11, comparative example 10, 11	1-33



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
28.01.2020

Date of mailing of the international search report
10.02.2020

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/JP2019/049020

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	丹野史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤 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. 214-22, p. 214, section 2.1 solid dispersion, p. 214, right column, lines 18-28, fig. 5 (TANNO, Fumié K. 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. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan.)	1-33
Y	ティモシービー, モハメドラーマン, バイオアベイラビリティを向上させるためのポリマー技術の利用 主要技術のレビュー, PHARM TECH JAPAN, 2011, vol. 27, no. 10, pp. 57-63, p. 57, introduction, p. 59, table 1, p. 60, 2. enteric polymers (1), (2), (3), non-official translation (BEE, Timothy, RAHMAN, Mohammed. Using Polymer Technology to Improve Bioavailability.)	1-33
Y	JP 2018-87206 A (MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS LLC) 07 June 2018, claims 83-85, example 23	18-33
A		1-17
Y	WO 2016/175230 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.) 03 November 2016, claims 1-8, examples 3-11, paragraphs [0006], [0008], [0009]	18-33
A		1-17
Y	JP 2016-529293 A (GILEAD PHARMASSET LLC) 23 September 2016, claims 1-8, 24, 27, paragraphs [0008], [0049], [0132]-[0135], tables 2, 3	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/049020

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2003-513904 A	15.04.2003	WO 01-034119 A2 claims 1, 3, 5, page 8, lines 7, 8, page 13, lines 1-19, page 15, line 8 to page 16, line 7, fig. 3	
WO 2007/026864 A1	08.03.2007	US 2007-0249692 A1 US 2008/0214557 A1 claims 1-6, paragraphs [0017], [0034], [0052]- [0063], tables 1, 2, 4, 6, examples 9-11, comparative examples 10, 11	
JP 2018-87206 A	07.06.2018	KR 10-2008-0047546 A CN 101277720 A WO 2014/043208 A1 claims 83-85, example 23	
WO 2016/175230 A1	03.11.2016	US 2014-0100256 A1 KR 10-2015-0082203 A CN 105358535 A US 2018/0116965 A1 claims 1-8, examples 3-11, paragraphs [0006], [0011]-[0015]	
JP 2016-529293 A	23.09.2016	CN 107530342 A WO 2015/030853 A1 claims 1-8, 24, 27, paragraphs [0008], [0049], [0132]- [0135], tables 2, 3 US 2015-0064253 A1 KR 10-2016-0047522 A CN 105517540 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））														
A61K 31/4178(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/5365(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i; A61K 47/38(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61K 38/13(2006.01)i FI: A61K31/4178; A61P31/18; A61P37/06; A61P31/04; A61P31/12; A61K31/427; A61K31/513; A61K31/5365; A61K31/4184; A61K38/13; A61K38/12; A61K47/38; A61K9/20; A61K47/32; A61K47/02														
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））														
A61K31/4178; A61K31/4184; A61K31/427; A61K31/513; A61K31/5365; A61P31/04; A61P31/12; A61P31/18; A61P37/06; A61K9/20; A61K47/02; A61K47/32; A61K47/38; A61K38/12; A61K38/13														
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														
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020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）														
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)														
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	JP 2003-513904 A (アボット・ラボラトリーズ) 15.04.2003 (2003-04-15) 請求項1、3、5、段落0017, 0024-0026, 0031-0033, 図3	1-33												
Y	LI, Na and TAYLOR L.S., Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions, Journal of Controlled Release, 2018.04.11, Vol.279, pp.114-125 ABSTRACT, 115頁左欄53-55行、Table 1, Fig.2	1-33												
Y	WO 2007/026864 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 08.03.2007 (2007-03-08) 請求項1-6、段落0008, 0024, 0040-0048、表1、2、4、6、実施例9-1 1、比較例10、11	1-33												
Y	丹野史枝, 固体分散体キャリアとしての添加剤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.214-222 214頁2.1固体分散体の項、214頁右欄18-28行、図5	1-33												
☒ 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。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"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	"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	"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	"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）	"&" 同一パテントファミリー文献	"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	
* 引用文献のカテゴリー	"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"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													
"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	"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													
"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）	"&" 同一パテントファミリー文献													
"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														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
28.01.2020	10.02.2020													
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）													
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	古閑 一実 4C 1193 電話番号 03-3581-1101 内線 3452													

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	ティモシー ビー、モハメド ラーマン、バイオアベイラビリティーを向上させるためのポリマー技術の利用 主要技術のレビュー, PHARM TECH JAPAN, 2011, Vol.27, No.10, pp.57-63 57頁はじめにの項、59頁表1、60頁の2.腸溶性ポリマーの(1)、(2)及び(3)	1-33
Y	JP 2018-87206 A (メディベーション プロステイト セラピューティクス エルエルシー) 07.06.2018 (2018-06-07) 請求項83-85、実施例23	18-33
A		1-17
Y	WO 2016/175230 A1 (アステラス製薬株式会社) 03.11.2016 (2016-11-03) 請求項1-8、実施例3~11、段落0006, 0008-0009	18-33
A		1-17
Y	JP 2016-529293 A (ギリアド ファーマセット エルエルシー) 23.09.2016 (2016-09-23) 請求項1-8、24、27、段落0008, 0049, 0132-0135、表2、3	1-33

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/049020

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2003-513904	A	15.04.2003	WO 01-034119 A2 Claims 1, 3, 5, Page 8 lines 7-8, Page 13 lines 1-19, Page 15 line 8- Page 16 lines 7, Figure 3	
				US 2007-0249692 A1	
WO	2007/026864	A1	08.03.2007	US 2008/0214557 A1 Claims 1-6, Paragraphs 0017, 0034, 0052-0063, Tables 1, 2, 4, 6, Exapmles 9-11, Comparative Examples 10, 11	
				KR 10-2008-0047546 A	
				CN 101277720 A	
JP	2018-87206	A	07.06.2018	WO 2014/043208 A1 Claims 83-85, Example 23	
				US 2014-0100256 A1	
				KR 10-2015-0082203 A	
				CN 105358535 A	
WO	2016/175230	A1	03.11.2016	US 2018/0116965 A1 Claims 1-8, Examples 3-11, Paragraphs 0006, 0011-0015	
				CN 107530342 A	
JP	2016-529293	A	23.09.2016	WO 2015/030853 A1 Claims 1-8, 24, 27, Paragraphs 0008, 0049, 0132-0135, Tables 2, 3	
				US 2015-0064253 A1	
				KR 10-2016-0047522 A	
				CN 105517540 A	