



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120225199 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 27

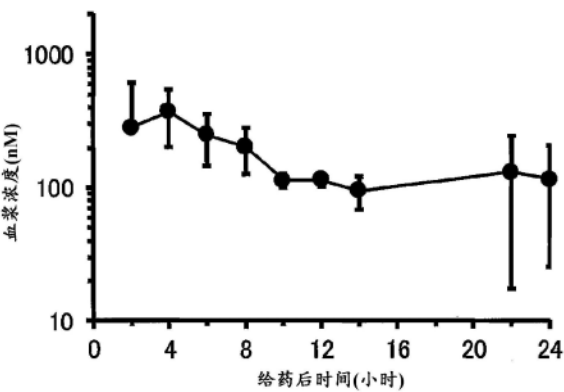
(21) 申请号 202380078556.X
(22) 申请日 2023.11.20
(30) 优先权数据
2022-185858 2022.11.21 JP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2025.05.12
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/041643 2023.11.20
(87) PCT国际申请的公布数据
W02024/111552 JA 2024.05.30
(71) 申请人 持田制药株式会社
地址 日本东京都
(72) 发明人 岛田俊介 川本雅毅 前田泰弘
西村雅裕 由良隆行 古下嵩
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
专利代理师 李志强 张华

(51) Int.Cl.
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书45页 附图13页

(54) 发明名称
口服固体制剂

(57) 摘要
本发明提供含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂。本发明涉及含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物的口服固体制剂。



1. 口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

(1) 含有所述有效成分的芯;以及

(2) 包覆所述芯的包衣层,该包衣层含有选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

2. 权利要求1所述的口服固体制剂,其中,所述甲基丙烯酸共聚物为选自下述中的至少1种:甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD。

3. 权利要求1或2所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层进一步含有选自下述中的至少1种增塑剂:柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、聚乙二醇、丙二醇、十二烷基硫酸钠乙醇、三乙酸甘油酯和聚山梨酯80。

4. 权利要求1~3中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层进一步含有选自下述中的至少1种添加剂:氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙和虫胶。

5. 权利要求1~4中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述芯进一步含有选自下述中的至少1种添加剂:赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂。

6. 权利要求5所述的口服固体制剂,其中,所述赋形剂为选自下述中的至少1种:葡萄糖、乳糖、造粒乳糖、蔗糖、白糖、甘露糖醇、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸氢钙二水合物、异麦芽酮糖醇、无水磷酸钙、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉、轻质无水硅酸和氧化钛。

7. 权利要求5所述的口服固体制剂,其中,所述流化剂为选自下述中的至少1种:二氧化硅、滑石、含水二氧化硅、偏硅酸铝酸镁和磷酸氢钙造粒物。

8. 权利要求5所述的口服固体制剂,其中,所述崩解剂为选自下述中的至少1种:淀粉类、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、结晶纤维素、低级烷基取代羟丙基纤维素、海藻酸钠、玉蜀黍淀粉和羧甲基淀粉钠。

9. 权利要求5所述的口服固体制剂,其中,所述润滑剂为选自下述中的至少1种:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、羧甲基纤维素、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、巴西棕榈蜡、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、甘油、硬脂酸单甘油酯、蓖麻油和氢化蓖麻油。

10. 权利要求1~9中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为13%以上。

11. 权利要求1~9中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为13%以上。

12. 权利要求1~9中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为2.5%以下。

13. 权利要求1~12中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层在pH=5.0~7.0的范围内的溶液中溶解。

14. 口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

(1) 含有下述(a)~(e)成分的芯:

(a) 所述有效成分,

(b) 选自结晶纤维素、造粒乳糖和结晶纤维素中的至少1种赋形剂,

(c) 选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种流化剂,

(d) 选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种崩解剂,和

(e) 选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种润滑剂;以及

(2) 包覆所述芯的包衣层,该包衣层含有选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

15. 权利要求1~14中任一项所述的口服固体制剂,该口服固体制剂含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与所述量等价的其药学上可接受的盐、或者与所述量等价的它们的溶剂合物,所述量或等价为下述的量:在向给药对象首次给予所述制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为90nM以上。

16. 权利要求1~14中任一项所述的口服固体制剂,该口服固体制剂含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与所述量等价的其药学上可接受的盐、或者与所述量等价的它们的溶剂合物,所述量或等价为下述的量:在向给药对象首次给予所述制剂的12小时后或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为90nM以上。

17. 权利要求15或16所述的口服固体制剂,其中,给药对象为人或非人哺乳动物。

18. 权利要求1~17中任一项所述的口服固体制剂,其用于预防和/或治疗与TrkA有关的疾病。

19. 权利要求18所述的口服固体制剂,其中,与TrkA有关的疾病为疼痛或瘙痒症。

口服固体制剂

技术领域

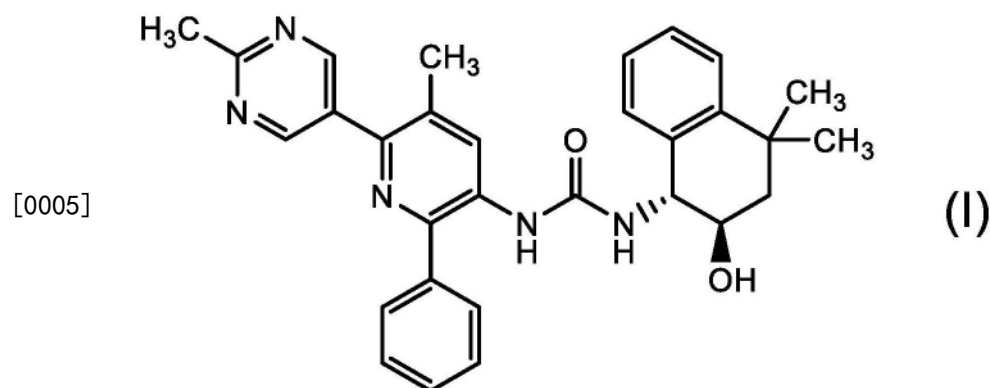
[0001] 本发明涉及含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物的口服固体制剂。

背景技术

[0002] 1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲是由式(I)的化学结构式所示的化合物(以下,有时也称为化合物(I))。

[0003] 已知1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物是具有优异的TrkA(Tropomyosin receptor kinase A,原肌球蛋白受体激酶A)抑制活性的化合物,对预防或/和治疗与TrkA有关的疾病(例如,疼痛,瘙痒症等)有用(专利文献1:国际公布第2018/199166号小册子)。

[0004] 式(I):



[0006] 在专利文献1中,公开了化合物(I)的药物组合物可任选地与药学上可接受的添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面活性剂、流动促进剂、被膜剂、增塑剂、遮蔽剂、着色剂、香味剂、防腐剂、等渗剂、pH调节剂、稳定剂、分散剂、抗氧化剂、缓冲剂、保存剂、芳香剂、助溶剂、吸收促进剂、胶凝剂、助悬剂、乳化剂、常用的适当添加剂或溶剂类)适当组合而制成各种剂型(例如,片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂、气雾剂、吸入剂、软膏剂、贴剂、栓剂、注射剂、含片、液剂、酯剂、混悬剂、浸膏剂、酏剂等)。然而,未公开使用具体的添加剂、溶剂等而制作的具体的制剂配方和制剂。

[0007] 以提高患者的服药依从性、并提供经济性的医疗为目的,例如在医疗现场等需要容易服用的片剂、胶囊剂等口服给药制剂或每天的服药次数少即可获得药效的制剂等。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公布第2018/199166号小册子。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于提供一种口服固体制剂,其含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲(化合物(I))或其药学上可接受的盐

或者它们的溶剂合物作为有效成分。

[0012] 本发明的目的还在于提供一种口服固体制剂,其在将制剂给予对象之后的早期阶段,可抑制有效成分的化合物的血液浓度的急剧上升。

[0013] 已知化合物(I)是具有下述性质的化合物:在向对象口服给药的情况下,在胃(pH=约1~约2的酸性条件下)内迅速溶解、被吸收,且在给药后的早期阶段,该化合物(I)的血液浓度显示出急剧上升、且迅速消失。

[0014] 在给药后的早期阶段显示出血液浓度的急剧上升、并在下一次给药之前会迅速消失的血液浓度波动较大的该化合物(I)的情况下,担心可能会引起化合物(I)的暂时性高的血液浓度所伴随的毒性出现等不良影响。

[0015] 在这种情形下,当务之急是提供可抑制毒性出现的、含有化合物(I)或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的制剂。

[0016] 为了达成上述目的,本发明人反复进行了深入研究,结果在设计用特定的包衣剂包覆含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲(化合物(I))或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的芯的制剂,并将根据设计制作的该制剂给予对象时,发现了在给药后的早期阶段可抑制化合物(I)的血液浓度急剧上升的口服固体制剂。

[0017] 本发明人还发现了,通过使用在特定的pH下制剂开始溶解的包衣剂,可得到化合物(I)的血液浓度的持续性优异的口服固体制剂。作为具体例,是一种口服固体制剂,其是将含有50mg或150mg的化合物(I)的芯用在pH=约5.0~约6.5或pH=约5.0~约7.0下制剂开始溶解的包衣剂包覆而得的制剂,其中,在将该制剂给予对象之后12小时或24小时,化合物(I)的血液浓度为约100nM(优选为90~110nM)以上。

[0018] 综上所述,本发明人发现了以下的口服固体制剂,从而完成了本发明:(i)含有化合物(I)的被认为安全性高的口服固体制剂;以及,(ii)在将含有化合物(I)的制剂给予对象时,化合物(I)的血液浓度长时间持续的口服固体制剂,特别是通过每天1次或每天2次的服药,可期待药效长时间持续的口服固体制剂。

[0019] 本发明的口服固体制剂中所含的化合物(I)具有TrkA抑制活性,因此通过给予该制剂,可对与TrkA有关的疾病(例如,疼痛、瘙痒症等)具有改善作用。

[0020] 本发明是以下方案所示的含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物的口服固体制剂,更具体而言,可如以下[1]~[21-3]所示。

[0021] [1]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0022] (1)含有上述有效成分的芯;以及

[0023] (2)包覆上述芯的包衣层,该包衣层含有例如选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素等。

[0024] [1-1]所述方案[1]中,优选用于包覆芯的包衣剂为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的至少1种;更优选为选自羟丙甲纤

纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的1种。

[0025] [1-2]所述方案[1]中,优选用于包覆芯的包衣剂为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的至少1种;更优选为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种。

[0026] [1-3]所述方案[1]~[1-2]中,甲基丙烯酸共聚物例如为甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、干燥甲基丙烯酸共聚物LD等;优选甲基丙烯酸共聚物为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的至少1种;更优选为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的1种。

[0027] [2]所述方案[1]~[1-3]所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有例如选自下述中的至少1种添加剂:增塑剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、润泽剂、表面活性剂、pH调节剂、增溶剂、稳定剂、抗氧化剂、吸附剂、矫味剂、甜味剂、着色剂、香料、流化剂、润滑剂、所述方案[1]所述的包衣剂以外的包衣剂(包含第2包衣剂)等。

[0028] [2-1]所述方案[2]中,作为增塑剂,例如为选自柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、Macrogol(注册商标)(聚乙二醇)、丙二醇、十二烷基硫酸钠乙醇、三乙酸甘油酯、聚山梨酯80等中的至少1种;优选为选自柠檬酸三乙酯、Macrogol(注册商标)(聚乙二醇)、丙二醇、三乙酸甘油酯和聚山梨酯80中的至少1种;更优选为柠檬酸三乙酯。

[0029] [2-2]所述方案[2]中,作为第2包衣剂,例如为选自氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙、虫胶等中的至少1种;优选为选自氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙和虫胶中的至少1种以上;更优选为氧化钛和/或滑石。

[0030] [3]所述方案[1]~[2-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,可在芯中含有的成分为选自赋形剂、流化剂、崩解剂、润滑剂等添加剂中的至少1种。

[0031] [3-1]所述方案[1]~[2-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,可在芯中含有的成分为选自赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂中的至少1种添加剂。

[0032] [3-2]所述方案[1]~[2-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在芯中包含赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂。

[0033] [4]所述方案[3]~[3-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,赋形剂为选自下述中的至少1种:例如葡萄糖(glucose)、乳糖(乳糖一水合物、喷雾干燥乳糖一水合物、无水乳糖等)、造粒乳糖、蔗糖、白糖、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇(D-山梨糖醇)、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸氢钙二水合物、异麦芽酮糖醇、无水磷酸钙、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉、轻质无水硅酸、氧化钛等。

[0034] [4-1]所述方案[4]中,优选赋形剂为选自乳糖(乳糖一水合物、喷雾干燥乳糖一水合物、无水乳糖等)、造粒乳糖、白糖、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉和部分预糊化淀粉中的至少1种;更优选为选自结晶纤维素、甘露糖醇(D-甘露糖醇)和造粒乳糖中的至少1种;进一步优选为选自甘露糖醇、结晶纤维素、甘露糖醇与结晶纤维素的混合物、结晶纤维素与造粒乳糖的混合物中的1种。

[0035] [5]所述方案[3]~[3-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,流化剂为例如选自下述中的至少1种:二氧化硅(轻质无水硅酸、硅胶)、滑石、含水二氧化硅、偏硅酸铝酸镁和磷酸氢钙造粒物等。

[0036] [5-1]所述方案[5]中,优选流化剂为选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种;更优选为选自轻质无水硅酸、轻质无水硅酸与滑石的混合物、滑石和偏硅酸铝酸镁中的1种。

[0037] [6]所述方案[3]~[3-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,崩解剂为选自下述中的至少1种:例如淀粉类(玉米淀粉、马铃薯淀粉、淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉)、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素、CMC)、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、甲基纤维素、微晶纤维素、结晶纤维素、低级烷基取代羟丙基纤维素(L-HPC)、海藻酸钠、玉蜀黍淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0038] [6-1]所述方案[6]中,优选崩解剂为选自羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素、CMC)、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微晶纤维素(结晶纤维素)、低级烷基取代羟丙基纤维素(L-HPC)和羧甲基淀粉钠中的至少1种;更优选为选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种;进一步优选为交联羧甲基纤维素钠或淀粉乙醇酸钠。

[0039] [7]所述方案[3]~[3-2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,润滑剂为选自下述中的至少1种:例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、羧甲基纤维素、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、巴西棕榈蜡、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、甘油、硬脂酸单甘油酯、蓖麻油、氢化蓖麻油等。

[0040] [7-1]所述方案[7]中,优选润滑剂为选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和巴西棕榈蜡中的至少1种;更优选为选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种;进一步优选为硬脂酸镁或硬脂基富马酸钠。

[0041] [8]所述方案[1]~[7-1]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约13.0%以上。

[0042] [8A]所述方案[1]~[7-1]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上、约15.0%以上、约18.0%以上或约20.0%以上。

[0043] [8B]所述方案[1]~[7-1]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0044] [8C]所述方案[1]~[7-1]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后或6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0045] [9]所述方案[1]~[8C]中任一项所述的口服固体制剂,其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约2.5%以下。

[0046] [9-1]所述方案[9]中,优选溶出率为约2.0%以下;更优选为约1.0%以下;进一步优选为约0.5%以下。

[0047] [10]所述方案[1]~[9-1]中任一项所述的口服固体制剂,其中,包衣层在pH=约5.0~约7.0的范围内的溶液中开始溶解,制剂中的有效成分溶出。

[0048] [10-1]所述方案[10]中,包衣层开始溶解的pH例如是以pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的pH值作为上限值和/或下限值的范围(例如为约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围),优选为pH=约5.0~约7.0;更优选为pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0。

[0049] [11]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0050] (1)含有下述(a)~(e)成分的芯:

[0051] (a)上述有效成分,

[0052] (b)选自结晶纤维素、造粒乳糖和结晶纤维素中的至少1种赋形剂,

[0053] (c)选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种流化剂,

[0054] (d)选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种崩解剂,和

[0055] (e)选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种润滑剂;以及

[0056] (2)包覆上述芯的包衣层,该包衣层含有选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

[0057] [11-X1]所述方案[11]中,优选地,用于包覆芯的包衣剂更优选为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种。

[0058] [11-X2]所述方案[11]或[11-X1]中,甲基丙烯酸共聚物例如为甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、干燥甲基丙烯酸共聚物LD等,优选甲基丙烯酸共聚物例如为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的至少1种;更优选为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的1种。

[0059] [11-1]所述方案[11]~[11-X2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中

进一步含有柠檬酸三乙酯。

[0060] [11-2]所述方案[11]~[11-X2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有氧化钛和/或滑石。

[0061] [11-3]所述方案[11]~[11-X2]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有柠檬酸三乙酯、氧化钛和滑石。

[0062] [11-4]所述方案[11]~[11-3]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约13.0%以上。

[0063] [11-4A]所述方案[11]~[11-3]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上、约15.0%以上、约18.0%以上或约20.0%以上。

[0064] [11-4B]所述方案[11]~[11-3]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0065] [11-4C]所述方案[11]~[11-3]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时或6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0066] [11-5]所述方案[11]~[11-4C]中任一项所述的口服固体制剂,其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约2.5%以下。

[0067] [11-6]所述方案[11-5]中,优选溶出率为约2.0%以下;更优选为约1.0%以下;进一步优选为约0.5%以下。

[0068] [11-7]所述方案[11]~[11-6]中任一项所述的口服固体制剂,其中,包衣层在pH=约5.0~约7.0的范围内的溶液中开始溶解,制剂中的有效成分溶出。

[0069] [11-8]所述方案[11-7]中,包衣层开始溶解的pH例如是以pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的pH值作为上限值和/或下限值的范围(例如为约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围),优选为pH=约5.0~约7.0;更优选为pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0。

[0070] [11A]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0071] (1)含有下述(a)~(e)成分的芯:

[0072] (a)上述有效成分,

[0073] (b)选自结晶纤维素、造粒乳糖和结晶纤维素中的至少1种赋形剂,

[0074] (c)选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种流化剂;

[0075] (d)选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种崩解剂,和

[0076] (e)选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种润滑剂;以及

[0077] (2)包覆上述芯的包衣层,该包衣层含有下述的包衣剂:包含至少1种的上述制剂的包衣层在pH=约5.0~约7.0的范围内的溶液中开始溶解的包衣剂。

[0078] [11A-1]所述方案[11A]中,用于包覆芯的包衣剂例如是以pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的pH值作为上限值和/或下限值的范围(例如为约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围),优选在pH=约5.0~约7.0的范围内的溶液中上述制剂的包衣层开始溶解的包衣剂;更优选为在pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的溶液中上述制剂的包衣层开始溶解的包衣剂。

[0079] [11A-2]所述方案[11A]或[11A-1]中,用于包覆芯的包衣剂例如为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的至少1种包衣剂。

[0080] [11A-3]所述方案[11A-2]中,用于包覆芯的包衣剂优选为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种。

[0081] [11A-3A]所述方案[11A-1]~[11A-3]中,甲基丙烯酸共聚物例如为甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、干燥甲基丙烯酸共聚物LD等,优选甲基丙烯酸共聚物例如为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的至少1种;更优选为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的1种。

[0082] [11A-4]所述方案[11A]~[11A-3A]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有柠檬酸三乙酯。

[0083] [11A-5]所述方案[11A]~[11A-3]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有氧化钛和/或滑石。

[0084] [11A-6]所述方案[11A]~[11A-3A]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有柠檬酸三乙酯、氧化钛和滑石。

[0085] [11A-7]所述方案[11A]~[11A-6]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约13.0%以上。

[0086] [11A-7A]所述方案[11A]~[11A-6]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上、约15.0%以上、约18.0%以上或约20.0%以上。

[0087] [11A-7B]所述方案[11A]~[11A-6]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或15.0%以上。

[0088] [11A-7C]所述方案[11A]~[11A-6]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后或6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或15.0%以上。

[0089] [11A-8]所述方案[11A]~[11A-7C]中任一项所述的口服固体制剂,其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约2.5%以下。

[0090] [11A-9]所述方案[11A-8]中,优选溶出率为约2.0%以下;更优选为约1.0%以下;进一步优选为约0.5%以下。

[0091] [11B]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0092] (1)含有下述(a)和(b)成分的芯:

[0093] (a)上述有效成分,

[0094] (b)选自赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂中的至少1种添加剂;和

[0095] (2)包覆上述芯的包衣层,该包衣层含有下述的包衣剂:包含至少1种的上述制剂的包衣层在pH=约5.0~约7.0的范围内的溶液中开始溶解的包衣剂。

[0096] [11B-1]所述方案[11B]中,优选赋形剂为选自乳糖(乳糖一水合物、喷雾干燥乳糖一水合物、无水乳糖等)、造粒乳糖、白糖、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉和部分预糊化淀粉中的至少1种成分;更优选为选自结晶纤维素、甘露糖醇(D-甘露糖醇)和造粒乳糖中的至少1种;进一步优选为选自甘露糖醇、结晶纤维素、甘露糖醇与结晶纤维素的混合物、结晶纤维素与造粒乳糖的混合物中的1种。

[0097] [11B-2]所述方案[11B]中,优选流化剂为选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种;更优选为选自轻质无水硅酸、轻质无水硅酸与滑石的混合物、滑石和偏硅酸铝酸镁中的1种。

[0098] [11B-3]所述方案[11B]中,优选崩解剂为选自羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素、CMC)、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微晶纤维素(结晶纤维素)、低级烷基取代羟丙基纤维素(L-HPC)和羧甲基淀粉钠中的至少1种;更优选为选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种;进一步优选为交联羧甲基纤维素钠或淀粉乙醇酸钠。

[0099] [11B-4]所述方案[11B]中,优选润滑剂为选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和巴西棕榈蜡中的至少1种;更优选为选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种;进一步优选为硬脂酸镁或硬脂基富马酸钠。

[0100] [11B-5]所述方案[11B]中,用于包覆芯的包衣剂例如是以 $\text{pH}=\text{约}5.0$ 、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的 pH 值作为上限值和/或下限值的范围(例如为约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围),优选在 $\text{pH}=\text{约}5.0$ ~约7.0的范围内的溶液中该制剂的包衣层开始溶解的包衣剂;更优选为在 $\text{pH}=\text{约}5.0$ 、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的溶液中上述制剂的包衣层开始溶解的包衣剂。

[0101] [11B-6]所述方案[11B]~[11B-5]中,用于包覆芯的包衣剂为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的至少1种包衣剂。

[0102] [11B-7]所述方案[11B-6]中,优选用于包覆芯的包衣剂为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种。

[0103] [11B-7A]所述方案[11B-6]或[11B-7]中,甲基丙烯酸共聚物例如为甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S、干燥甲基丙烯酸共聚物LD等,优选甲基丙烯酸共聚物为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的至少1种;更优选为选自甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD中的1种。

[0104] [11B-8]所述方案[11B]~[11B-7A]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有柠檬酸三乙酯。

[0105] [11B-9]所述方案[11B]~[11B-7A]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有氧化钛和/或滑石。

[0106] [11B-10]所述方案[11B]~[11B-7A]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在包衣层中进一步含有柠檬酸三乙酯、氧化钛和滑石。

[0107] [11B-11]所述方案[11B]~[11B-10]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约13.0%以上。

[0108] [11B-11A]所述方案[11B]~[11B-10]中任一项所述的口服固体制剂(其中,不包括包衣剂为甲基丙烯酸共聚物S的口服固体制剂),其中,在依据第18版日本药典中记载的

溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上、约15.0%以上、约18.0%以上或约20.0%以上。

[0109] [11B-11B]所述方案[11B]~[11B-10]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0110] [11B-11C]所述方案[11B]~[11B-10]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后或6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率例如为约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上。

[0111] [11B-12]所述方案[11B]~[11B-11C]中任一项所述的口服固体制剂,其特征在于,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为约2.5%以下。

[0112] [11B-13]所述方案[11B-12]中,优选溶出率为约2.0%以下;更优选为约1.0%以下;进一步优选为约0.5%以下。

[0113] [12]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约100nM以上。

[0114] [12A]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约90nM以上、约95nM以上、约100nM以上、约105nM以上或约110nM以上。

[0115] [12-1]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:150mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约100nM以上。

[0116] [12-1A]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:150mg量

的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约90nM以上、约95nM以上、约100nM以上、约105nM以上或约110nM以上。

[0117] [12-2]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约100nM以上。

[0118] [12-2A]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约90nM以上、约95nM以上、约100nM以上、约105nM以上或约110nM以上。

[0119] [12-3]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:150mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时后或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约100nM以上。

[0120] [12-3A]所述方案[1]~[11B-13]中任一项所述的口服固体制剂,其含有:150mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与上述量等价的其药学上可接受的盐、或者与上述量等价的它们的溶剂合物,所述口服固体制剂的特征在于,在向给药对象首次给予该制剂的12小时或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为约90nM以上、约95nM以上、约100nM以上、约105nM以上或约110nM以上。

[0121] [12-4]所述方案[12]~[12-3A]中,给药对象为人或非人哺乳动物(狗、猫、大鼠、小鼠、猴子、牛、马、猪、绵羊等)。

[0122] [13]所述方案[1]~[12-4]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,用于包覆芯的包衣剂的含量例如为约1.0~约25.0质量%的范围,优选为约2.0~约20.0质量%的范围,更优选为约3.5~约15.0质量%或约5.0~约15.0质量%的范围。

[0123] [14]所述方案[1]~[13]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,可在包衣层中含有的增塑剂的含量例如为0.0~约10.0质量%的范围,优选为约0.1~约5.0质量%的范围,更优选为约0.5~约3.0质量%的范围。

[0124] [15]所述方案[1]~[14]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,可在包衣层中进一步含有的第2包衣剂的含量例如为0.0~约25.0质量%的范围,优选为约1.0~约20.0质量%的范围,更优选为约1.0~约6.0质量%的范围。

[0125] [16]所述方案[1]~[15]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,赋形剂的含量例如为约20.0~约90.0质量%的范围,优选为约30.0~约80.0质量%的范围,更优选为约40.0~约75.0质量%的范围。

[0126] [17]所述方案[1]~[16]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,流化剂的含量例如为0.0~约15.0质量%的范围,优选为约0.1~约10.0重量%的范围,更优选为约0.5~约5.0质量%的范围。

[0127] [18]所述方案[1]~[17]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,崩解剂的含量例如为0.0~约30.0质量%的范围,优选为约1.0~约20.0质量%的范围,更优选为约2.0~约8.0质量%的范围。

[0128] [19]所述方案[1]~[18]中任一项所述的口服固体制剂,其中,相对于口服固体制剂的总质量,润滑剂的含量例如为0.0~约10.0质量%的范围,优选为约0.1~约5.0质量%的范围,更优选为约0.5~约3.0质量%的范围。

[0129] [20]所述方案[1]~[19]中任一项所述的口服固体制剂,其中,有效成分的释放性为肠内速释性。

[0130] [20-1]所述方案[1]~[19]中任一项所述的口服固体制剂,其中,有效成分的释放性为胃内缓释性或不溶性。

[0131] [20-2]所述方案[1]~[19]中任一项所述的口服固体制剂,其中,有效成分的释放性为胃内缓释性或不溶性和肠内速释性。

[0132] [21]所述方案[1]~[20-2]中任一项所述的口服固体制剂,其用于预防和/或治疗与TrkA有关的疾病。

[0133] [21-1]所述方案[21]中,与TrkA有关的疾病为选自下述中的至少1种以上的疾病:疼痛、癌症、炎症/炎症性疾病、过敏性疾病、皮肤疾病、瘙痒症、神经变性疾病、感染症、舍格伦综合征、子宫内膜异位症、肾疾病、骨质疏松症等。

[0134] [21-2]所述方案[21-1]中,优选与TrkA有关的疾病为选自下述中的至少1种以上的疾病:疼痛(变形性关节炎、类风湿性关节炎、骨折、间质性膀胱炎、慢性胰腺炎、前列腺炎伴随的疼痛、慢性腰痛、糖尿病周围神经病变性疼痛、术后疼痛、骨盆痛、以癌性疼痛等为代表的伤害性疼痛、神经障碍性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛等疼痛)和瘙痒症(全身性皮肤瘙痒症、局限性皮肤瘙痒症、泛发性皮肤瘙痒症等)。

[0135] [21-3]所述方案[21]中,与TrkA有关的疾病为选自下述中的至少1种以上的疾病:骨关节炎疼痛、关节痛、神经病理性疼痛、术后疼痛、腰痛、糖尿病性神经障碍、术中疼痛、癌性疼痛、化学疗法诱导的疼痛、头痛(包括群发性头痛、紧张性头痛、偏头痛疼痛)、三叉神经痛、带状疱疹疼痛、带状疱疹后神经痛、腕管综合征、炎症性疼痛、类风湿性关节炎引起的疼痛、结肠炎、间质性膀胱炎的疼痛、内脏痛、肾结石引起的疼痛、胆结石引起的疼痛、咽喉痛、纤维肌痛、慢性疼痛综合征、丘脑痛综合征、中风引起的疼痛、幻肢痛、晒伤、神经根病变、复杂性局部疼痛综合征、HIV相关性感觉神经病变、中枢神经障碍疼痛综合征、多发性硬化症疼痛、帕金森病疼痛、脊髓损伤疼痛、痛经、牙痛、骨转移引起的疼痛、子宫内膜异位症

引起的疼痛、子宫肌瘤引起的疼痛、伤害性疼痛、痛觉过敏、颞下颌骨关节痛、神经母细胞瘤、卵巢癌、子宫体癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、甲状腺癌、肺癌(小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、脑瘤、食道癌、肾癌、骨瘤、血液癌(慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、费城染色体阳性急性淋巴母细胞性白血病(Ph+ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CML))、鳞状细胞癌、神经胶质瘤、胃肠癌、卵巢癌、肝癌、胃癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、头颈癌、生殖细胞肿瘤、小儿肉瘤、副鼻窦自然杀伤细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、间质性膀胱炎(IC)、膀胱疼痛综合征(PBS)、尿失禁、炎症性膀胱炎、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、关节肿胀、哮喘、特应性皮炎、银屑病、银屑病性关节炎、鼻炎、全身性皮肤病、局限性皮肤瘙痒症、泛发性皮肤瘙痒症、多发性硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病、克氏锥虫感染症、舍格伦综合征、子宫内膜异位症、糖尿病性肾病、肾脏纤维化、慢性肾脏疾病和骨质疏松症等。

[0136] 本发明具有下述等效果:在向对象给予含有化合物(I)的口服固体制剂时,(1)可控制化合物(I)的血液浓度急剧上升,(2)化合物(I)的血液浓度长时间持续。

附图说明

[0137] [图1]是试验例1的溶出试验的结果数据。

[0138] [图2]是试验例2的溶出试验的结果数据。

[0139] [图3]是试验例3的溶出试验的结果数据。

[0140] [图4]是试验例4的溶出试验的结果数据。

[0141] [图5]是试验例5的溶出试验的结果数据。

[0142] [图6]是试验例6的溶出试验的结果数据。

[0143] [图7]是试验例7的溶出试验的结果数据。

[0144] [图8]是试验例8的溶出试验的结果数据。

[0145] [图9]是表示在对比格犬口服给予用(比较例1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0146] [图10]是表示在对比格犬口服给予用(实施例1-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0147] [图11]是表示在对比格犬口服给予用(实施例1-2)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0148] [图12]是表示在对比格犬口服给予用(实施例2-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0149] [图13]是表示在对比格犬口服给予用(实施例2-2)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0150] [图14]是表示在对比格犬口服给予用(实施例2-3)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0151] [图15]是表示在对比格犬口服给予用(实施例2-4)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0152] [图16]是表示在对比格犬口服给予用(实施例2-5)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0153] [图17]是试验例9的溶出试验的结果数据。

[0154] [图18]是试验例10的溶出试验的结果数据。

[0155] [图19]是表示在对比格犬口服给予用(实施例5-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0156] [图20]是表示在对比格犬口服给予用(实施例5-2-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0157] [图21]是表示在对比格犬口服给予用(实施例5-3)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

[0158] [图22]是表示在对比格犬口服给予用(实施例5-4)的制剂配方制造的口服固体制剂时,化合物(I)的血浆浓度随时间变化的曲线图。

具体实施方式

[0159] 本发明涉及含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂。

[0160] 以下,对本发明的实施方式进行详细的说明。然而,本发明并不限于以下的实施方式,在不脱离本发明的主旨的范围内,能够以任意的方式实施。另外,以下所示例的优选方案或更优选方案等,与“例如”、“优选”和“更优选”等表述无关,可适当相互地组合使用。另外,数值范围的记载为示例,还可优选使用适当组合各范围的上限和下限以及实施例的数值的范围。而且,“含有”或“包含”等术语被解释为包含性(inclusive)的开放式的过渡短语,而不是被解释为排他性(exhaustive)的封闭式的过渡短语。“含有”或“包含”等术语可被替换为“基本上由其构成”或“仅由其构成”。

[0161] 本发明中,“芯”是指有效成分的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物与药学上可接受的添加剂一起压缩成型而得的固体,优选为片剂或者其中心部。对芯的形状或大小没有特别限定,例如,优选芯表面具有可被包衣剂包覆的曲面。另外,对于具有将包衣剂包覆在该芯上而得到的包衣层的固体制剂的形状,例如可举出:作为制剂容易操作、对象容易服用的形状,例如圆形、三角形、椭圆形等。

[0162] 本发明中,对含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的芯的制造方法没有特别限定,可选择直接压片法、干式造粒法、湿式造粒法、流化床造粒法等通常用于制造制剂的芯或片剂的制造方法。

[0163] 作为药学上可接受的添加剂,只要是可用于制剂化的添加剂,则没有特别限定,可使用例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会編集2021年2月”(该参考书的内容,通过在此参照并入到本说明书中)等制剂研究的参考书中记载的添加剂。例如,作为用于确保制剂的制造性、制剂的适度硬度、崩解性和溶出性等功能的成分,可使用赋形剂、崩解剂、流化剂、润滑剂、粘合剂、稳定剂、着色剂等添加剂。

[0164] 作为本发明的芯中所含的添加剂,为选自赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂中的至

少1种,优选为赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂。本发明的芯中还可进一步包含例如粘合剂、稳定剂、表面活性剂、pH调节剂、增溶剂、抗氧化剂、吸附剂、矫味剂、甜味剂、着色剂、香料等添加剂。

[0165] 本发明中,“包衣层”是指含有用于包覆所述芯的后述的包衣剂(包括第2包衣剂)(例如,羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、氧化钛、滑石等),并层叠或包覆在所述芯的表面上而得的层。

[0166] 本发明的芯的表面被上述包衣层包覆在整个表面上。本发明的口服固体制剂具有下述性质:例如在与pH=约5.0~约7.0的范围的溶液或以pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的pH的值作为上限值和/或下限值的范围(例如为约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围)、优选为pH=约5.0~约7.0的范围的溶液、更优选为pH=约5.0、约5.5、约6.0、约6.5或约7.0的溶液接触时溶解,释放芯中所含有的有效成分。

[0167] 包衣层也可进一步包含例如增塑剂、赋形剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、表面活性剂、pH调节剂、增溶剂、稳定剂、抗氧化剂、吸附剂、矫味剂、甜味剂、着色剂、香料、流化剂、润滑剂等添加剂。

[0168] 可在所述芯或包衣层中追加含有的添加剂(例如,粘合剂、稳定剂、表面活性剂、pH调节剂、增溶剂、抗氧化剂、吸附剂、矫味剂、甜味剂、着色剂、香料等),可从例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂中适当选择。在此,可在所示例的芯或包衣层中追加含有的添加剂也可追加到芯和包衣层的任一者中。另外,1种化合物可发挥多种作用(例如,赋形剂和粘合剂等)。

[0169] 本发明中,“溶液”包括水溶液、体液等液体。pH=约1~约2的溶液成为相当于胃液的pH的溶液,pH=约4~约8的溶液成为相当于肠液的pH的溶液。

[0170] 包衣可采用该技术领域中通常使用的包衣方法。具体而言,可举出:锅包衣方法、流化床包衣法、通气式干燥锅包衣法、滚转包衣法、喷雾包衣法等方法。可使用对应于各种包衣方法的包衣装置进行包衣。

[0171] 包衣还可根据需要使用在上述列举的包衣剂中掺混有着色剂、矫味剂、甜味剂、香料等添加剂的包衣液来包覆芯的表面。

[0172] 对制造包衣剂时所用的溶剂(水、有机溶剂等)的使用比例没有特别限定,能够以任意的比例使用。对有机溶剂的种类没有特别限定,例如可使用:醇系溶剂(例如,甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮类(例如,丙酮等)、卤代烃(例如,氯仿、二氯甲烷等)等。

[0173] 本发明中,“口服固体制剂”是指口服给药的固体状的剂型。作为该口服固体制剂,例如可举出:片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、含片、丸剂等。本发明的口服固体制剂优选为片剂。作为片剂,没有特别限定,例如可举出:口腔崩解片、咀嚼片、发泡片、分散片、溶解片、糖衣片、包衣片等种类的片剂。本发明的口服固体制剂优选为包衣片。

[0174] 本发明的口服固体制剂优选为将作为有效成分的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物与制剂载体(赋形剂、崩解剂、流化剂、润滑剂等添加剂)掺混,进行造粒、压片和用包衣剂(可含有增塑剂等)包衣而制作的、有效成分具有均匀含量(例如,5mg、10mg、20mg、

30mg、50mg、100mg、150mg等)的口服固体制剂(片剂)。

[0175] 1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲记载于国际公布第2018/199166号小册子或国际公布第2019/189717号小册子中,可通过该小册子记载的制造方法来制造。

[0176] 作为1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲(化合物(I))的其药学上可接受的盐,只要是药学上可接受的盐则没有特别限定,例如可举出:与下述酸类的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸类;甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、庚酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、乳酸、山梨酸、扁桃酸等脂族单羧酸,苯甲酸、水杨酸等芳族单羧酸,草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、酒石酸等脂族二羧酸,柠檬酸等脂族三羧酸等有机羧酸类;甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸等脂族磺酸,苯磺酸、对甲苯磺酸等芳族磺酸等有机磺酸类等,以及与钠、钾、镁、钙等碱金属或碱土金属等金属的无机碱加成盐,甲胺、乙胺、乙醇胺、吡啶、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸等的有机碱加成盐等。这些盐可通过常规方法得到,例如可将当量的化合物(I)与包含所需的酸或碱等的溶液混合,滤取所需的盐或馏去溶剂并收集。

[0177] 本发明中,“溶剂合物”是指包含1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的其药学上可接受的盐和1种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如水、乙醇等)的分子复合物。在所述溶剂分子为水时,特别称为“水合物”。

[0178] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物的含量例如为约5.0~约70.0质量%的范围,优选为约10.0~约50.0质量%的范围,更优选为约10.0~约30.0质量%的范围。

[0179] 本发明中,“赋形剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是在片剂等的制剂化中为了达到一定的大小或浓度而添加的成分。作为赋形剂,没有特别限定,例如可举出:葡萄糖(glucose)、乳糖(乳糖一水合物、喷雾干燥乳糖一水合物、无水乳糖等)、造粒乳糖、蔗糖、白糖、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇(D-山梨糖醇)、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸氢钙二水合物、异麦芽酮糖醇、无水磷酸钙、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉、轻质无水硅酸、氧化钛、它们的混合物等。优选的赋形剂为选自乳糖(乳糖一水合物、喷雾干燥乳糖一水合物、无水乳糖等)、造粒乳糖、白糖、甘露糖醇(D-甘露糖醇)、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉和部分预糊化淀粉中的至少1种以上;更优选为选自甘露糖醇、结晶纤维素和造粒乳糖中的至少1种以上;进一步优选为选自甘露糖醇、结晶纤维素、甘露糖醇与结晶纤维素的混合物、结晶纤维素与造粒乳糖的混合物中的1种。

[0180] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的赋形剂的含量例如为约20.0~约90.0质量%的范围,优选为约30.0~约80.0质量%的范围,更优选为约40.0~约75.0质量%的范围。

[0181] 本发明中,“崩解剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是为了吸收体内水分并膨胀等而使制

剂(片剂)崩解,容易释放有效成分而添加的成分。作为崩解剂,没有特别限定,例如可举出:淀粉类(玉米淀粉、马铃薯淀粉、淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉)、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素、CMC)、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、甲基纤维素、微晶纤维素(结晶纤维素)、低级烷基取代羟丙基纤维素(L-HPC)、海藻酸钠、玉蜀黍淀粉、羧甲基淀粉钠、它们的混合物等。优选的崩解剂为选自羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素、CMC)、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、微晶纤维素(结晶纤维素)、低级烷基取代羟丙基纤维素(L-HPC)和羧甲基淀粉钠中的至少1种以上;更优选为选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种以上;进一步优选为交联羧甲基纤维素钠或淀粉乙醇酸钠。

[0182] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的崩解剂的含量例如为0.0~约30.0质量%的范围,优选为约1.0~约20.0质量%的范围,更优选为约2.0~约8.0质量%的范围。

[0183] 本发明中,“流化剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是为了改善压片前的粉末的流动性而添加的成分。作为流化剂,没有特别限定,例如可举出:二氧化硅(轻质无水硅酸、硅胶)、滑石、含水二氧化硅、偏硅酸铝酸镁、磷酸氢钙造粒物、它们的混合物等。优选的流化剂为选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种以上;更优选为选自轻质无水硅酸、轻质无水硅酸与滑石的混合物、滑石和偏硅酸铝酸镁中的1种。

[0184] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的流化剂的含量例如为0.0~约15.0质量%的范围,优选为约0.1~约10.0重量%的范围,更优选为约0.5~约5.0质量%的范围。

[0185] 本发明中,“润滑剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是在通过压片制作芯的工序中为了消除因有效成分向压缩装置的附着、压缩力等引起的芯的硬度不足(芯缺损)等而适当添加的成分。作为润滑剂,没有特别限定,例如可举出:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠(别名:富马酸硬脂基钠)、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、羧甲基纤维素、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、巴西棕榈蜡、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、甘油、硬脂酸单甘油酯、蓖麻油、氢化蓖麻油、它们的混合物等。优选的润滑剂为选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、硬脂酸、十二烷基硫酸钠和巴西棕榈蜡中的至少1种以上;更优选为选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种以上;进一步优选为硬脂酸镁或硬脂基富马酸钠。

[0186] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的润滑剂的含量例如为0.0~约10.0质量%的范围,优选为约0.1~约5.0质量%的范围,更优选为约0.5~约3.0质量%的范围。

[0187] 本发明中,“增塑剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是为了与所使用的聚合物相互作用,使聚合物成为柔性结构,从而使有效成分可从制剂中恒定地释放而添加的成分。作为增塑剂,没有特别限定,例如可举出:柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、Macrogol(聚乙二醇)、丙二

醇、十二烷基硫酸钠乙醇、三乙酸甘油酯、聚山梨酯80、它们的混合物等。优选的增塑剂为选自柠檬酸三乙酯、Macrogol (聚乙二醇)、丙二醇、三乙酸甘油酯和聚山梨酯80中的至少1种以上;更优选为柠檬酸三乙酯。

[0188] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的增塑剂的含量例如为0.0~约10.0质量%的范围,优选为约0.1~约5.0质量%的范围,更优选为约0.5~约3.0质量%的范围。

[0189] “包衣剂”是指例如“医药品添加物辞典2021日本医药品添加物协会编集2021年2月”等制剂研究的参考书中记载的添加剂,是为了包覆固体制剂(固体药剂)的表面而可添加的成分。作为包衣剂,没有特别限定,优选脂溶性包衣,例如可举出:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸氨基酯共聚物、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、氧化钛、滑石等或它们的混合物等。

[0190] 本发明中,作为可在包衣层中含有的包衣剂,例如可举出:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或它们的混合物等。优选的在包衣层中含有的包衣剂为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的至少1种以上;更优选为选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种。

[0191] 作为可在所述包衣层中含有的第2包衣剂,例如可举出:氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙、虫胶、它们的混合物等。优选的第2包衣剂为选自氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙和虫胶中的至少1种以上;更优选为氧化钛和/或滑石。

[0192] 本发明中使用的包含在包衣层中的包衣剂的含量例如为约1.0~约25.0质量%的范围,优选为约2.0~约20.0质量%的范围,更优选为约3.5~约15.0质量%的范围。

[0193] 相对于口服固体制剂的总质量,本发明中使用的第2包衣剂的含量例如为0.0~约25.0质量%的范围,优选为约1.0~约20.0质量%的范围。

[0194] 本发明中,包衣层所含有的包衣剂使用选自羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素中的1种而制作的口服固体制剂是在酸性区域中基本上不溶,但在弱酸性~碱性区域中至少部分地可溶的制剂。本发明中,在没有特别说明的情况下,酸性区域表示pH约0.5~约4.5,优选为约1.0~约2.0,在没有特别说明的情况下,弱酸性~碱性区域表示pH约5.0~9.0,可优选为约5.0~约6.5或约5.0~约7.0。

[0195] 本发明中,也将口服固体制剂的包衣层开始溶解、该制剂中的有效成分溶出的溶液的pH称为“溶解pH”。例如,关于溶解pH,在模仿肠液的pH的情况下,例如可举出:pH=约4.0~约8.0的范围。

[0196] 本发明中,口服固体制剂的溶解pH例如为pH=约5.0~约7.0、约5.0~约6.5、约5.0~约6.0、约5.0~约5.5、约5.5~约7.0、约5.5~约6.5、约5.5~约6.0、约6.0~约7.0、约6.0~约6.5、约6.5~约7.0的范围。作为将溶解pH设定成例如约5.0~约7.0等范围的方法,可举出:使用市售的包衣剂。例如,通过将表1中记载的包衣剂单独或多种组合用于包衣

层所包含的包衣剂,可制作能够控制溶解pH的口服固体制剂。

[0197] [表1]

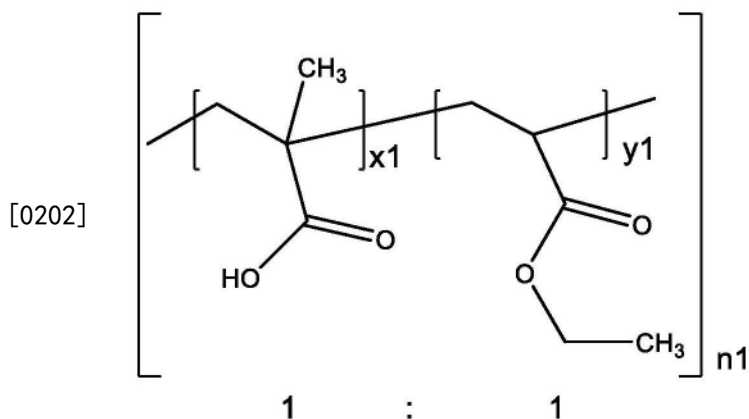
[0198]

包衣剂 (成分名称)	溶解 pH 范围	制品名称: 等级 (制造商)	商品目录记 载的溶解 pH
羟丙甲纤维 素邻苯二甲 酸酯	约 5.0~约 5.5	HPMCP: HP-50 (信越化学工业(株))	5.0 以上
		HPMCP: HP-55: 表观粘度(40mPa · s) HPMCP: HP-55S: 表观粘度(170mPa · s) (信越化学工业(株))	5.5 以上
甲基丙烯酸 共聚物	约 5.5~约 7.0	EUDRAGIT L30D-55: 水分散液(30%) EUDRAGIT L100-55: 粉末 (Evonik Japan (株))	5.5 以上
		EUDRAGIT L100 (Evonik Japan (株))	6.0 以上
		EUDRAGIT S100 (Evonik Japan (株))	7.0 以上
醋酸羟丙甲 纤维素琥珀 酸酯	约 5.5~约 6.5	HPMCAS: AS-LG: 粒状品 HPMCAS: AS-LF: 微粉品 (信越化学工业(株))	5.5 以上
		HPMCAS: AS-MG: 粒状品 HPMCAS: AS-MF: 微粉品 (信越化学工业(株))	6.0 以上
		HPMCAS: AS-HG: 粒状品 HPMCAS: AS-HF: 微粉品 (信越化学工业(株))	6.5 以上
甲基丙烯酸 氨烷基酯共 聚物	约 5.0 以下	EUDRAGIT E100 EUDRAGIT EPO (Evonik Japan (株))	5.0 以下
醋酸邻苯二 甲酸纤维素	约 6.0 以上	Cellacefate (Eastman Chemical Japan)	6.0 以上
羧甲基乙基 纤维素	约 6.0 以上	CMEC (Freund Corporation)	6.0 以上

[0199] 另外,还可将多种包衣剂组合来调节溶解pH。需要说明的是,调节溶解pH的方法并不限定于这些。

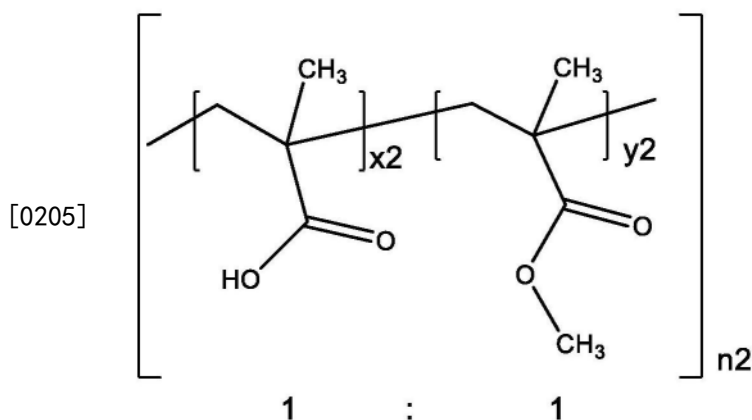
[0200] 甲基丙烯酸共聚物包含甲基丙烯酸共聚物LD(例如,EUDRAGIT L30D-55(分子量:~320,000g/mol)等)、甲基丙烯酸共聚物L(例如,EUDRAGIT L100(分子量:~125,000g/mol)等)、甲基丙烯酸共聚物S(例如,EUDRAGIT S100(分子量:~125,000g/mol)等)等,还包含将甲基丙烯酸共聚物LD干燥而得的干燥甲基丙烯酸共聚物LD(例如,EUDRAGIT L100-55(分子量:~320,000g/mol)等)。

[0201] 在此,甲基丙烯酸共聚物LD为甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(比率1:1)的共聚物(下述结构式):



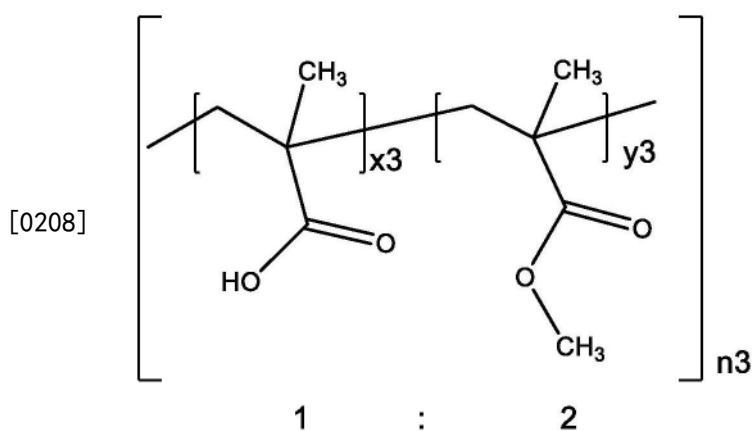
[0203] [式中, n_1 、 x_1 、 y_1 为根据分子量确定的任意的数],通常甲基丙烯酸共聚物LD具有使甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯在聚山梨酯80和十二烷基硫酸钠水溶液中而得的乳液形态。通常在pH=5.5以上的溶液中溶解。

[0204] 甲基丙烯酸共聚物L为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(比率1:1)的共聚物(下述结构式):



[0206] [式中, n_2 、 x_2 、 y_2 为根据分子量确定的任意的数],通常具有在pH=6.0以上的溶液中溶解的粉末形态。

[0207] 甲基丙烯酸共聚物S为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯(比率1:2)的共聚物(下述结构式):



[0209] [式中, n_3 、 x_3 、 y_3 为根据分子量确定的任意的数],通常具有在pH=7.0以上的溶液中溶解的粉末形态。

[0210] 也可适当调节所使用的包衣剂的量。例如,后述的实施例3-1和实施例3-2中制作的片剂(口服固体制剂)的包衣剂(干燥甲基丙烯酸共聚物LD)的量分别为实施例2-1中使用的包衣剂的2倍量、3倍量。例如,后述的实施例5-2-2中制作的片剂(口服固体制剂)的包衣剂(甲基丙烯酸共聚物L)的量为实施例5-2-1中使用的包衣剂的约0.7倍量。

[0211] 本发明中,口服固体制剂中含有的有效成分的溶出率可通过例如第18版日本药典中记载的溶出试验法转篮法、该法的桨法等溶出试验法来测定。

[0212] 本发明中,口服固体制剂中含有的有效成分在生物体外(体外)的溶出速度(溶出率)例如可根据第18版日本药典中记载的溶出试验法来测定。该试验法测定在体外、有效成分在试验液中溶出的时间和比例。用于测定的试验液可举出:溶出试验第1液(将2.0g氯化钠溶解于7.0mL盐酸和水中制成1000mL的模仿胃液的pH=约1.2的液体,也称为JP1液)或溶出试验第2液(在1体积pH=6.8的磷酸盐缓冲液中加入1体积水而得的模仿肠液的pH=约6.8的液体,也称为JP2液)等,但不限于此。作为测定方法,例如可举出:第18版日本药典中记载的溶出试验法转篮法、该法的桨法等溶出试验法。

[0213] 本发明中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用日本药典溶出试验第1液通过后述的试验例中记载的方法测定口服固体制剂中含有的有效成分在生物体外的溶出速度的情况下,1小时后的有效成分(化合物(I))的溶出率可举出:例如为约2.5%以下。在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用日本药典溶出试验第1液通过后述的试验例中记载的方法测定的情况下,在从溶出试验开始1小时后,有效成分(化合物(I))的溶出率优选为约2.0%以下,更优选为约1.0%以下,进一步优选为约0.5%以下。

[0214] 本发明中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用日本药典溶出试验第2液通过后述的试验例中记载的方法测定口服固体制剂中含有的有效成分在生物体外的溶出速度的情况下,在从溶出试验开始1小时后,有效成分(化合物(I))的溶出率例如可举出:例如为约10.0%以上、约13.0%以上、约15.0%以上、约18.0%以上、约20.0%以上等。

[0215] 本发明中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用日本药典溶出试验第2液通过后述的试验例中记载的方法测定口服固体制剂中含有的有效成分在生物体外的溶出速度的情况下,在从溶出试验开始6小时后,有效成分(化合物(I))的溶出率例如可以是约10.0%以上、约13.0%以上或约15.0%以上等。

[0216] 本发明中,有时也将“日本药典溶出试验第1液”记载为“溶出试验第1液”。另外,有时也将“日本药典溶出试验第2液”记载为“溶出试验第2液”。

[0217] 在将所述体外的pH应用于生物体内(体内)的情况下,已知消化道内的pH在胃内为约1~约2的范围,在小肠内为约4~约7的范围,在大肠内为约7~约8的范围,随着进入下消化道其pH上升。因此,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,相当于测定在模拟禁食胃内的试验液中的、口服固体制剂中含有的有效成分的溶出率,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,相当于测定在模拟肠内的试验液中的、口服固体制剂中含有的有效成分的溶出率。

[0218] 本发明中,“释放性”是指口服固体制剂中含有的有效成分的释放量、释放速度等。释放速度是指在一定时间内从该制剂中释放的有效成分量。

[0219] 本发明中,“肠内速释性”是指在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法,用溶出试验第2液针对口服固体制剂的溶出率进行溶出试验的情况下,该制剂中含有的有效成分(化合物(I))在溶出试验开始后1小时,相对于该制剂中原来包含的该有效成分(化合物(I))的总质量显示出约13.0%以上的溶出率。

[0220] 本发明中,“胃内缓释性或不溶性”是指在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,该制剂中含有的有效成分(化合物(I))在溶出试验开始后1小时,相对于该制剂中原来包含的该有效成分(化合物(I))的总质量显示出约2.5%以下的溶出率。特别是,在该溶出率为约0.5%以下的情况下,成为不溶性。

[0221] 本发明中,在记载为“约”的情况下,也可包含该数值的 $\pm 20\%$ 为止、优选该数值的 $\pm 10\%$ 为止的值。

[0222] 本发明中,作为与TrkA有关的疾病,可举出:疼痛、癌症、炎症/炎症性疾病、过敏性疾病、皮肤疾病、瘙痒症、神经变性疾病、感染症、舍格伦综合征、子宫内膜异位症、肾疾病、骨质疏松症等疾病。

[0223] 更具体而言,可举出:骨关节炎疼痛、关节痛、神经病理性疼痛、术后疼痛、腰痛、糖尿病性神经障碍、术中疼痛、癌性疼痛、化学疗法诱导的疼痛、头痛(包括群发性头痛、紧张性头痛、偏头痛疼痛)、三叉神经疼痛、带状疱疹疼痛、带状疱疹后神经痛、腕管综合征、炎症性疼痛、类风湿性关节炎引起的疼痛、结肠炎、间质性膀胱炎的疼痛、内脏痛、肾结石引起的疼痛、胆结石引起的疼痛、咽喉痛、纤维肌痛、慢性疼痛综合征、丘脑痛综合征、中风引起的疼痛、幻肢痛、晒伤、神经根病变、复杂性局部疼痛综合征、HIV相关性感觉神经病变、中枢神经障碍疼痛综合征、多发性硬化症疼痛、帕金森病疼痛、脊髓损伤疼痛、痛经、牙痛、骨转移引起的疼痛、子宫内膜异位症引起的疼痛、子宫肌瘤引起的疼痛、伤害性疼痛、痛觉过敏、颞下颌骨关节痛、神经母细胞瘤、卵巢癌、子宫体癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、甲状腺癌、肺癌(小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、脑瘤、食道癌、肾癌、骨瘤、血液癌(慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、费城染色体阳性急性淋巴母细胞性白血病(Ph+ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CML))、鳞状细胞癌、神经胶质瘤、胃肠癌、卵巢癌、肝癌、胃癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、头颈癌、生殖细胞肿瘤、小儿肉瘤、副鼻窦自然杀伤细胞肿瘤、多发性骨髓瘤、间质性膀胱炎(IC)、膀胱疼痛综合征(PBS)、尿失禁、炎症性膀胱炎、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、关节肿胀、哮喘、特应性皮炎、银屑病、银屑病性关节炎、鼻炎、全身性皮肤瘙痒症、局限性皮肤瘙痒症、泛发性皮肤瘙痒症、多发性硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病、克氏锥虫感染症、舍格伦综合征、子宫内膜异位症、糖尿病性肾病、肾脏纤维化、慢性肾脏疾病和骨质疏松症等疾病。

[0224] 本发明的口服固体制剂可用于需要预防和/或治疗与TrkA有关的疾病的对象。所述对象为人或非人哺乳动物(狗、猫、大鼠、小鼠、猴子、牛、马、猪、绵羊等)。

[0225] 本发明中,口服固体制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲(化合物(I))或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物的含量,只要是在与TrkA有关的疾病的预防或/和治疗中可得到效果的量即可,没有特别限定,例如,在包含化合物(I)的情况下,可举出:5mg、10mg、20mg、30mg、50mg、100mg、150mg等和将它们作为上限或下限的范围的量。另外,在包含化合物(I)的药学上可接受的

盐、化合物(I)的溶剂合物或化合物(I)的药学上可接受的盐的溶剂合物的情况下,它们各自的含量例如为与所述化合物(I)的量对应的盐、溶剂合物或盐的溶剂合物的等价值。

[0226] 本发明中,例如,在向给药对象给予含有50mg或150mg量的化合物(I)、或与该量等价值的其药学上可接受的盐、或者等价值的它们的溶剂合物的口服固体剂的情况下,在首次给予的12小时后或24小时后,该对象的血浆中的化合物(I)的浓度为约90nM以上、约95nM以上、约100nM以上、约105nM以上或约110nM以上。

[0227] 本发明的口服固体剂也可以是防止制剂裂纹的制剂。通常,片剂或芯是将药剂粉末压缩成型而制造的,但根据制造条件、所含有的添加剂的种类、含量等,有时在成型时会在片剂或芯的内部产生裂纹(该现象有时也称为裂缝、分层、顶裂等)。例如,在后述的实施例中,含有50mg化合物(I)的实施例1-2的配方的制剂,在其制作工序中不产生裂纹,但在使用该配方组成制作含有150mg化合物(I)的制剂的情况下(参考例1),在芯的制作阶段确认到裂纹。作为产生裂纹的原因,考虑到药剂粉末的粘合力不足和从臼的脱模性不良,为了解决这些问题,在实施例2-1的配方中,通过将赋形剂变更为甘露糖醇与结晶纤维素的混合物以提高药剂粉末的粘合力,将流化剂变更为轻质无水硅酸与滑石的混合物以改善脱模性,从而即使制剂中的化合物(I)的含量最大为150mg,也可成型具有不会确认到裂纹的硬度的片剂或芯。

[0228] 以下,对本发明的口服固体剂的制造方法进行说明,但也包含例如包括下述工序的已知方法:粉碎、混合、造粒、干燥、过筛、整粒、成型(压片)、包衣、结晶化等。

[0229] 粉碎工序只要是通常药学上可将药物和适当的添加剂粉碎的方法,则对装置、手段均没有特别限制。作为粉碎装置,例如可举出:冲击式粉碎机、锤磨机、球磨机、喷射粉碎机、胶体磨等。粉碎条件可适当选择,没有特别限制。与粉碎连续的各成分的混合工序只要是通常药学上可均匀地混合各成分的方法,则对装置、手段均没有特别限制。

[0230] 作为本发明的口服固体剂的制造方法,也可使用造粒。在造粒工序中,只要是通常药学上可将药物和适当的药物添加剂造粒的方法,则对装置、手段均没有特别限制。作为使用在水等中分散或溶解有水等溶剂或适量的粘合剂而得的粘合液进行造粒的湿式造粒中使用的造粒方法、装置,例如可举出:高速搅拌造粒法、破碎(粉碎)造粒法、流化床造粒法、挤出造粒法、滚转造粒法、喷雾造粒法、或者通过这些方法使用的装置等,但不限制于此。作为在造粒中不使用水的方法,也可选择使用非水溶剂的湿式造粒法或不使用溶剂的干式造粒法。

[0231] 在干燥工序中,只要是通常药学上可进行干燥的方法,则对装置、手段均没有特别限制。作为装置,例如可举出:通风干燥机、减压干燥机、真空干燥机、流化床造粒干燥机等,但不限制于此。

[0232] 在过筛、整粒工序中,只要是通常药学上可进行过筛或整粒的方法,则对装置、手段均没有特别限制。作为装置,例如可举出:筛、胶体磨、动力磨机等,但不限制于此。

[0233] 在压缩成型工序(压片工序)中,只要是将本发明的制剂或芯成型的方法,则对装置、手段均没有特别限制。例如可举出:不进行造粒、干燥工序,在将药物和适当的药物添加剂混合后直接压缩成型来制造药物组合物的方法;在造粒并干燥之后压缩成型来制造药物组合物的方法;在造粒后再混合润滑剂之后压缩成型来制造药物组合物(例如,素片或芯)的方法等,但不限制于此。

[0234] 作为压片装置,例如可举出:旋转式压片机、单冲压片机、油压机等。

[0235] 作为压片压力等的压片条件,只要是可成型芯、且在制造工序中芯不会破损的压片压力,则没有特别限制。例如可举出:利用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)进行压缩成型时的压片压力(主压力)为0.5~20.0kN,优选为1.0~10.0kN,更优选为3.0~8.0kN。需要说明的是,所述的上限和下限可根据需要任意地组合。

[0236] 另外,作为芯的硬度,只要是在包衣工序中不会破损的程度的硬度,则没有特别限制。例如可举出:在利用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)测定压片品的硬度时的硬度为30N以上,优选为40N以上,更优选为50N以上。

[0237] 作为包衣工序,可在适当压片后对芯表面施行包衣。

[0238] 作为方法,只要是通常药学上进行包衣的方法,则没有特别限制。例如可举出:锅包衣、浸渍包衣等。

[0239] 可将1种或2种以上包衣剂组合并适当地适量添加。包衣率只要是在芯上形成膜的比率,则没有特别限制。例如,相对于片剂整体的质量为1质量%~20质量%,优选为2质量%~18质量%,更优选为3质量%~16质量%等。

[0240] 在包衣后可进行干燥。作为方法,只要是通常药学上可进行干燥的方法,则没有特别限制。

[0241] 实施例

[0242] 以下,列举实施例、比较例、参考例和试验例,对本发明进行更详细的说明,但本发明并不受这些例子限定解释。

[0243] 本实施例等中记载的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲使用了通过国际公布第2018/199166号小册子(专利文献1)或国际公布第2019/189717号小册子中记载的方法或基于此方法的方法制造的物质。在此,作为构成成本说明书的一部分,援引国际公布第2018/199166号小册子和国际公布第2019/189717号小册子中记载的内容。

[0244] 本实施例等中记载的添加剂分别使用了表2中记载的添加剂。

[0245] [表2]

[0246]

添加剂	制品名称(制造商名称)
甘露糖醇	Parteck M100 (Merck 制造) Parteck M200 (Merck 制造)
结晶纤维素	Ceolus KG-1000 (旭化成制造) Ceolus UF-702 (旭化成制造)
造粒乳糖	Dilactose (注册商标) F (Freund Corporation 制造)
无水磷酸氢钙	Fujicalin (注册商标) SG (富士化学工业制造)
轻质无水硅酸	Adsolider 101 (Freund Corporation 制造)
滑石	HI-FILLER #17 (松村产业制造)
偏硅酸铝酸镁	Neusilin UFL2 (富士化学工业制造)
交联羧甲基纤维素钠	Ac-Di-Sol (FMC BioPolymer 制造)
淀粉乙醇酸钠	EXPLOTAB (注册商标) (JRS Pharma 制造)
交联聚维酮	Polyplasdne XL (Ashland 制造)
硬脂酸镁	药典硬脂酸镁(植物性) (太平化学产业制造)
富马酸硬脂基钠	Alubra (注册商标) PG-100 (DuPont 制造)
干燥甲基丙烯酸共聚物 LD	EUDRAGIT L100-55 (Evonik Japan 制造)
甲基丙烯酸共聚物 L	EUDRAGIT L100 (Evonik Japan 制造)
甲基丙烯酸共聚物 S	EUDRAGIT S100 (Evonik Japan 制造)
甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E	EUDRAGIT E100 (Evonik Japan 制造)
羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯	HPMCP (注册商标) HP-50 (信越化学工业制造)
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯	AQOAT (注册商标) AS-MG (信越化学工业制造): 琥珀酰基含量 10~14%, pH 溶解性 ≥ 6.0 型 AQOAT (注册商标) AS-HG (信越化学工业制造): 琥珀酰基含量 4~8%, pH 溶解性 ≥ 6.5 型
羧甲基乙基纤维素	CMEC (Freund Corporation 制造)
醋酸邻苯二甲酸纤维素	Cellacefate (Eastman Chemical Japan 制造)
柠檬酸三乙酯	CITROFLEX (注册商标) 2 (SC-60) (森村商事制造)
氧化钛	氧化钛 NA65 (东邦钛制造)
无水乙醇	乙醇(99.5) (富士胶片和光纯药制造)

[0247] <比较例1的制剂(片剂)的制造>

[0248] 按照下述表3中记载的配方,向22.18g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.00g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入163.82g甘露糖醇和8.00g交联羧甲基纤维素钠,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入2.00g硬脂酸镁进行手动混

合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机 (PICCOLA NOVA, RIVA S.A. 制造) 将所得压片用混合粉末压片,得到了比较例1的制剂(片剂)。

[0249] <实施例1-1的制剂(片剂)的制造>

[0250] 按照下述表3中记载的配方,使用比较例1的220g制剂作为芯调制了固体制剂。具体而言,将上述芯放入膜包衣机 (PRC-GTX-mini, Powrex制造) 中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例1-1的制剂(片剂)。

[0251] <实施例1-2的制剂(片剂)的制造>

[0252] 按照下述表3中记载的配方,向260.6g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入22.0g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入762.5g甘露糖醇和44.00g交联羧甲基纤维素钠,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入2.00g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机 (PICCOLA NOVA, RIVA S.A. 制造) 将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将219.8g所得的芯放入膜包衣机 (PRC-GTX-mini, Powrex制造) 中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例1-2的制剂(片剂)。

[0253] <参考例1的制剂的制造>

[0254] 按照下述表3中记载的配方,依据实施例1-2的方法得到参考例1的制剂。

[0255] [表3]

成分	比较例 1	实施例 1-1	实施例 1-2	参考例 1
化合物(I)	23.4	23.4	50.0	150.0
甘露糖醇(Parteck M100)	-	-	154.6	463.8
甘露糖醇(Parteck M200)	181.2	181.2	-	-
轻质无水硅酸	4.4	4.4	4.4	13.2
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	8.8	8.8	8.8	26.4
硬脂酸镁	2.2	2.2	2.2	6.6
[0256] 芯部小计	220	220	220	660
干燥甲基丙烯酸共聚物 LD (EUDRAGIT L100-55)	-	9.43	9.43	16.4
柠檬酸三乙酯	-	1.89	1.89	3.3
滑石	-	1.89	1.89	3.3
无水乙醇	-	0	0	0
纯化水	-	0	0	0
包衣部小计	-	13.21	13.21	23
合计	220	233.21	233.21	683

[0257] (数值的单位为mg)

[0258] <试验例1>溶出性试验 (1)

[0259] 对比较例1、实施例1-1和实施例1-2中制造的各制剂,使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验第1液(JP1液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。对于比较例1,在试验开始5、10、15、30和60分钟后,对于实施例1-1,在试验开始30和60分钟后,对于实施例1-2,在5、10、15、30、60和120分钟后,使用紫外可见分光光度法(UV法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的吸光度,根据所得吸光度算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率(将试验开始设为溶出率0%。以下,关于溶出率的结果同样)。UV法使用紫外可见分光光度计(V-660,日本分光制造)进行测定(波长:210nm)。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表4和图1中。

[0260] [表4]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)					
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
[0261] 比较例 1 (%)	58.9	88.8	98.7	103.6	107	-
实施例 1-1 (%)	-	-	-	0.6	0.7	-
实施例 1-2 (%)	0.4	1	3.5	2.7	2.3	2.1

[0262] <试验例2>溶出性试验(2)

[0263] 对比较例1、实施例1-1和实施例1-2中制造的各制剂,使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验第2液(JP2液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。对于比较例1和实施例1-1,在试验开始5、10、15、30、60和120分钟后,对于实施例1-2,在5、10、15、30、60、120、180、240、300和360分钟后,使用紫外可见分光光度法(UV法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的吸光度,根据所得吸光度算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。UV法使用紫外可见分光光度计(V-660,日本分光制造)进行测定(波长:210nm)。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表5和图2中。

[0264] [表5]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)									
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟	360 分钟
[0265] 比较例 1 (%)	4.5	6.9	9.7	16.2	26	42	-	-	-	-
实施例 1-1 (%)	0.5	1.2	4.7	14.7	27.3	46.5	-	-	-	-
实施例 1-2 (%)	0	0	2.1	9.9	20.9	29.7	33.2	34.7	37.7	37.9

[0266] <实施例2-1的制剂(片剂)的制造>

[0267] 按照下述表6中记载的配方,向255.00g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,

3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入22.0g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入707.51g甘露糖醇、5.50g滑石、44.00g交联羧甲纤维素钠和55.00g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入11.00g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将500.10g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例2-1的制剂(片剂)。

[0268] <实施例2-2的制剂(片剂)的制造>

[0269] 按照下述表6中记载的配方,向767.50g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入66.00g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入2120.00g甘露糖醇、16.50g滑石、132.00g交联羧甲纤维素钠和165.00g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入33.00g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将600.56g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例2-2的制剂(片剂)。

[0270] <实施例2-3、2-4和2-5的芯的制造>

[0271] 按照下述表6中记载的配方,向779.8g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入66.0g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入2107.7g甘露糖醇、16.5g滑石、132.0g交联羧甲纤维素钠和165.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入33.0g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。

[0272] <实施例2-3、2-4和2-5的制剂(片剂)的制造>

[0273] 将上述<实施例2-3、2-4和2-5的片芯的制造>中得到的600g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,对于实施例2-3,利用将羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,对于实施例2-4和2-5,利用将醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例2-3、2-4和2-5的制剂(片剂)。

[0274] [表6]

成分	实施例 2-1	实施例 2-2	实施例 2-3	实施例 2-4	实施例 2-5
化合物(I)	50.0	150.0	50.0	50.0	50.0
甘露糖醇 (Parreck M100)	142.5	427.5	142.5	142.5	142.5
结晶纤维素 (Ceolus KG-1000)	11	33	11	11	11
轻质无水硅酸	4.4	13.2	4.4	4.4	4.4
滑石	1.1	3.3	1.1	1.1	1.1
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	8.8	26.4	8.8	8.8	8.8
硬脂酸镁	2.2	6.6	2.2	2.2	2.2
芯部小计	220	660	220	220	220
[0275] 干燥甲基丙烯酸共聚物 LD (EUDRAGIT L100-55)	7.9	16.4	-	-	-
羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)	-	-	7.9	-	-
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (AQOAT-MG)	-	-	-	7.9	-
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (AQOAT-HG)	-	-	-	-	7.9
柠檬酸三乙酯	1.6	3.3	1.6	1.6	1.6
滑石	1.6	3.3	1.6	1.6	1.6
氧化钛	1.9	4	1.9	1.9	1.9
无水乙醇	0	0	0	0	0
纯化水	0	0	0	0	0
包衣部小计	13	27	13	13	13
合计	233	687	233	233	233

[0276] (数值的单位为mg)

[0277] <试验例3>溶出性试验(3)

[0278] 对实施例2-1、2-3、2-4和2-5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法桨法、溶出试验法第1液(JP1液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60和120分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/

乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表7和图3中。

[0279] [表7]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)					
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
实施例 2-1 (%)	0	0	0	0	0.1	0
实施例 2-3 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 2-4 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 2-5 (%)	0	0	0	0	0	0

[0281] <试验例4>溶出性试验(4)

[0282] 对实施例2-1、2-3、2-4和2-5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验法第2液(JP2液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60、120、180、240、300和360分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表8和图4中。

[0283] [表8]

制剂 (片剂)	采集时间(分钟)									
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟	360 分钟
实施例 2-1 (%)	0	0.1	2.5	10.2	20.3	28.7	32.8	35	36.5	37.6
实施例 2-3 (%)	1	5.4	8.7	14.9	21.6	27.5	30.5	32.3	33.5	34.5
实施例 2-4 (%)	0.5	4.2	6.9	12.5	18.4	24.3	26.8	29	30.4	31.3
实施例 2-5 (%)	0	1.5	4.2	9.1	14.5	19.6	22.1	24.2	25.4	26.4

[0285] <实施例3-1和3-2的制剂(片剂)的制造>

[0286] 按照下述表9中记载的配方,向207.9g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入17.6g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入562.1g甘露糖醇、4.4g滑石、35.2g交联羧甲

纤维素钠和44.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入8.8g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA, RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将600.1g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例3-1和3-2的制剂(片剂)。

[0287] [表9]

[0288]

成分	实施例3-1	实施例3-2
化合物(I)	50.0	50.0
甘露糖醇(Parteck M100)	142.5	142.5
结晶纤维素(Ceolus KG-1000)	11	11
轻质无水硅酸	4.4	4.4
滑石	1.1	1.1
交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)	8.8	8.8
硬脂酸镁	2.2	2.2
芯部小计	220	220
干燥甲基丙烯酸共聚物LD(EUDRAGIT L100-55)	15.8	23.7
柠檬酸三乙酯	3.2	4.8
滑石	3.2	4.8
氧化钛	3.8	5.7
无水乙醇	0	0
纯化水	0	0
包衣部小计	26	39
合计	246	259

[0289] (数值的单位为mg)

[0290] <试验例5>溶出性试验(5)

[0291] 对实施例3-1和3-2中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法桨法、溶出试验法第1液(JP1液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟/分钟条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60和120分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μm(Agilent制造),维持在40°C使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表10和图5中。

[0292] [表10]

[0293]	制剂(片剂)	采集时间(分钟)					
		5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
	实施例 3-1 (%)	0	0	0	0	0	0
	实施例 3-2 (%)	0	0	0	0	0	0

[0294] <试验例6>溶出性试验(6)

[0295] 对实施例3-1和3-2中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法桨法、溶出试验法第2液(JP2液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60、120、180、240、300和360分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40°C使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表11和图6中。

[0296] [表11]

[0297]	制剂(片剂)	采集时间(分钟)									
		5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟	360 分钟
	实施例 3-1 (%)	0	0	0	5.7	18.9	30	34.3	36.9	38.7	39.5
	实施例 3-2 (%)	0	0.2	2.2	9.2	15.6	29.7	34.7	37.6	39.3	40.3

[0298] <实施例4-1的制剂(片剂)的制造>

[0299] 按照下述表12中记载的配方,向51.1g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.4g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入141.4g乳糖水合物、1.10g滑石、8.8g交联羧甲基纤维素钠和11.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入2.2g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将130.0g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例4-1的制剂(片剂)。

[0300] <实施例4-2的制剂(片剂)的制造>

[0301] 按照下述表12中记载的配方,向51.1g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.4g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入141.4g结晶纤维素、1.10g滑石、8.8g交联羧甲基纤维素钠和11.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入

2.2g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将150.1g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例4-2的制剂(片剂)。

[0302] <实施例4-3的制剂(片剂)的制造>

[0303] 按照下述表12中记载的配方,向51.1g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.4g偏硅酸铝酸镁,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入141.4g甘露糖醇、1.10g滑石、8.8g交联羧甲基纤维素钠和11.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入2.2g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将140.1g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例4-3的制剂(片剂)。

[0304] <实施例4-4的制剂(片剂)的制造>

[0305] 按照下述表12中记载的配方,向51.1g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.4g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入141.4g甘露糖醇、1.10g滑石、8.8g淀粉乙醇酸钠和11.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入2.2g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将150.0g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例4-4的制剂(片剂)。

[0306] <实施例4-5的制剂(片剂)的制造>

[0307] 按照下述表12中记载的配方,向51.1g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入4.4g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入139.2g甘露糖醇、1.10g滑石、8.8g交联羧甲基纤维素钠和11.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入4.4g富马酸硬脂基钠(硬脂基富马酸钠)进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA,RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。将150.1g所得的芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini,Powrex制造)中,利用将EUDRAGIT L100-55、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例4-5的制剂(片剂)。

[0308] [表12]

[0309]

成分	实施例 4-1	实施例 4-2	实施例 4-3	实施例 4-4	实施例 4-5
化合物(I)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
甘露糖醇(Parteck M100)	-	-	142.5	142.5	140.3
结晶纤维素(Ceolus KG-1000)	11	11	11	11	11
造粒乳糖(Dilactose F)	142.5	-	-	-	-
结晶纤维素(Ceolus UF-702)	-	142.5	-	-	-
轻质无水硅酸	4.4	4.4	-	4.4	4.4
滑石	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
偏硅酸铝酸镁(Neusilin UFL2)	-	-	4.4	-	-
交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)	8.8	8.8	8.8	-	8.8
淀粉乙醇酸钠(Primojel)	-	-	-	8.8	-
硬脂酸镁	2.2	2.2	2.2	2.2	-
富马酸硬脂基钠(PRUV)	-	-	-	-	4.4
芯部小计	220	220	220	220	220
干燥甲基丙烯酸共聚物 LD (EUDRAGIT L100-55)	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9
柠檬酸三乙酯	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
滑石	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
氧化钛	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
无水乙醇	0	0	0	0	0
纯化水	0	0	0	0	0
包衣部小计	13	13	13	13	13
合计	233	233	233	233	233

[0310] (数值的单位为mg)

[0311] <试验例7>溶出性试验(7)

[0312] 对实施例4-1、4-2、4-3、4-4和4-5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验法第1液(JP1液)作为溶出试验液、浆转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60和120分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表13和图7中。

[0313] [表13]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)					
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
实施例 4-1 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 4-2 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 4-3 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 4-4 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 4-5 (%)	0	0	0	0	0	0

[0315] <试验例8>溶出性试验(8)

[0316] 对实施例4-1、4-2、4-3、4-4和4-5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验法第2液(JP2液)作为溶出试验液、浆转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60、120、180、240、300和360分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表14和图8中。

[0317] [表14]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)									
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟	360 分钟
实施例 4-1 (%)	0	1.1	4.1	12.9	22.2	30.2	33.6	35.9	37.4	38.4
实施例 4-2 (%)	0	0.4	5.1	15.3	24.4	31.5	34.7	37	38.2	39
实施例 4-3 (%)	0	0.8	2.6	11	20.8	28.7	31.4	33.6	35.3	36.4
实施例 4-4 (%)	0	0.6	2.2	8.9	17.3	24.9	28.7	31.2	33.4	34.8
实施例 4-5 (%)	0	0.6	4.5	13.8	23.7	31.9	35.3	37.5	38.8	39.9

[0319] 药物代谢动力学(PK)试验:

[0320] 以下,对使用所述实施例1-1、实施例1-2、实施例2-1、实施例2-2、实施例2-3、实施例2-4、实施例2-5和比较例1中制造的片剂(口服固体制剂)的药物代谢动力学(PK)试验进行记载。

[0321] 图9~图16的曲线图的纵轴表示化合物(I)的血浆浓度(血液浓度)(nM),横轴表示给予化合物(I)后的时间(小时)。

[0322] (比较例PK1)

[0323] (1)受试制剂的给药、采血

[0324] 将用比较例1的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有23.4mg)在非禁食

状态下用水 (30mL) 以 23.4mg/体重的给药量对比格犬 (雄性, 2~5岁, 11.00~13.25kg) 进行口服单次给药 (n=3: 11.80kg (5岁), 11.00kg (2岁), 13.25kg (2岁))。给药后, 在 0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、22 和 24 小时, 从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血 (0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离 (微量高速冷却离心机 MX-201, TOMY SEIKO CO., LTD. 制, 10000×g、5 分钟、4℃), 采集了血浆。

[0325] (2) 血浆中的化合物 (I) 的浓度的测定

[0326] 向上述 (1) 中采集的血浆 (0.02mL) 中添加将丁螺环酮 (Buspirone) (Sigma-Aldrich 公司制造) 在甲醇中溶解为 50nmol/L 的内部标准溶液 (0.18mL) 并充分地搅拌, 然后在冰上静置 30 分钟。将所述混合溶液以 540G 离心 5 分钟 (日立多管架冷却离心机 CF-9RX, 日立工机株式会社制造), 分取其上清液, 使用 LC-MS/MS (Triple Quad 4500, AB Sciex 公司制造), 测定了血浆中的化合物 (I) 的浓度。使用将化合物 (I) 的 1mg/mL 溶液在血浆中阶段稀释的标准血浆试样, 制作标准曲线, 由此算出化合物 (I) 的血浆浓度, 得到了图 9 所示的血浆浓度变化数据。

[0327] 根据图 9, 当口服给予用 (比较例 PK1) 的制剂配方制造的口服固体制剂时, 由于良好的吸收性, 在给药后 2 小时达到最高血浆浓度 (662nM) 之后从血浆中迅速地衰减, 在给药后 24 小时血浆中的化合物 (I) 的大部分消失 (给药后 12 小时血浆浓度: 91.6nM, 给药后 24 小时血浆浓度: 18.6nM)。另外, 认为该制剂的最高血浆浓度以给药量依赖性方式增加, 预期以 50mg/体重的给药量显示约 1410nM 的最高血浆浓度, 以 150mg/体重的给药量显示约 4240nM 左右的最高血浆浓度。

[0328] (实施例 PK1-1)

[0329] (1) 受试制剂的给药、采血

[0330] 将用实施例 1-1 的制剂配方制造的口服固体制剂 (化合物 (I): 含有 23.4mg) 在非禁食状态下用水 (30mL) 以 23.4mg/体重的给药量对比格犬 (雄性, 2~5岁, 10.95~12.50kg) 进行口服单次给药 (n=3: 12.50kg (5岁)、12.00kg (2岁)、10.95kg (2岁))。给药后, 在 0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、22 和 24 小时, 从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血 (0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离 (微量高速冷却离心机 MX-201, TOMY SEIKO CO., LTD., 10000×g、5 分钟、4℃), 采集了血浆。

[0331] (2) 血浆中的化合物 (I) 的浓度测定

[0332] 与比较例 PK1 的 (2) 的浓度测定进行同样的操作, 算出化合物 (I) 的血浆浓度, 得到了图 10 所示的血浆浓度变化数据。

[0333] 根据图 10, 当口服给予用 (实施例 1-1) 的制剂配方制造的口服固体制剂时, 在给药后 4 小时达到最高血浆浓度 (374nM), 化合物 (I) 的血浆浓度在给药后 12 小时以后也维持了高浓度 (给药后 12 小时血浆浓度: 114nM, 给药后 24 小时血浆浓度: 116nM)。

[0334] (实施例 PK1-2)

[0335] (1) 受试制剂的给药、采血

[0336] 将用实施例 1-2 的制剂配方制造的口服固体制剂 (化合物 (I): 含有 50mg) 在非禁食状态下用水 (30mL) 以 50mg/体重的给药量对比格犬 (雄性, 2~5岁, 10.1~12.8kg) 进行口服单次给药 (n=6: 12.3kg (5岁)、10.1kg (2岁)、12.8kg (2岁)、12.8kg (5岁)、12.2kg (2岁)、10.6kg (2岁))。给药后, 在 0.5、1、2、4、6、8、10、12 和 24 小时, 从比格犬的前腕桡侧皮静脉采

血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO., LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0337] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0338] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图11所示的血浆浓度变化数据。

[0339] 根据图11,当口服给予用(实施例1-2)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后2小时达到最高血浆浓度(634nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:202nM,给药后24小时血浆浓度:581nM)。

[0340] (实施例PK2-1)

[0341] (1) 受试制剂的给药、采血

[0342] 将用实施例2-1的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50mg/体重的给药量对比格犬(雄性,4岁,12.3~13.8kg)进行口服单次给药(n=4:12.8kg(4岁)、13.8kg(4岁)、13.3kg(4岁)、12.3kg(4岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO., LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0343] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0344] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图12所示的血浆浓度变化数据。

[0345] 根据图12,当口服给予用(实施例2-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后2小时达到最高血浆浓度(440nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:195nM,给药后24小时血浆浓度:46.3nM)。

[0346] (实施例PK2-2)

[0347] (1) 受试制剂的给药、采血

[0348] 将用实施例2-2的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有150mg)在非禁食状态下用水(30mL)以150mg/体重的给药量对比格犬(雄性,4岁,12.4~14.0kg)进行口服单次给药(n=4:12.5kg(4岁)、14.0kg(4岁)、13.4kg(4岁)、12.4kg(4岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO., LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0349] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0350] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图13所示的血浆浓度变化数据。

[0351] 根据图13,当口服给予用(实施例2-2)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后4小时达到最高血浆浓度(735nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:258nM,给药后24小时血浆浓度:689nM)。该制剂中的化合物(I)的含量与用比较例1的制剂配方制造的口服固体制剂相比多达6.1倍,但给药后的最高血浆浓度大致为1.1倍,就用实施例2-2的制剂配方制造的口服固体制剂而言,显示出抑制血浆浓度的急剧上升。

[0352] (实施例PK2-3)

[0353] (1) 受试制剂的给药、采血

[0354] 将用实施例2-3的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50mg/体重的给药量对比格犬(雄性,4岁,12.3~13.4kg)进行口服单次给药(n=4:12.3kg(4岁)、13.4kg(4岁)、12.6kg(4岁)、12.8kg(4岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO.,LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0355] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0356] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图14所示的血浆浓度变化数据。

[0357] 根据图14,当口服给予用(实施例2-3)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后2小时达到最高血浆浓度(664nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:184nM,给药后24小时血浆浓度:552nM)。

[0358] (实施例PK2-4)

[0359] (1) 受试制剂的给药、采血

[0360] 将用实施例2-4的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50mg/体重的给药量对比格犬(雄性,5岁,12.15~13.00kg)进行口服单次给药(n=4:12.15kg(5岁)、13.00kg(5岁)、12.40kg(5岁)、12.95kg(5岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO.,LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0361] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0362] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图15所示的血浆浓度变化数据。

[0363] 根据图15,当口服给予用(实施例2-4)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后2小时达到最高血浆浓度(577nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:189nM,给药后24小时血浆浓度:41.7nM)。

[0364] (实施例PK2-5)

[0365] (1) 受试制剂的给药、采血

[0366] 将用实施例2-5的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50mg/体重的给药量对比格犬(雄性,4岁,11.90~13.10kg)进行口服单次给药(n=4:11.90kg(4岁)、13.10kg(4岁)、12.20kg(4岁)、12.80kg(4岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO.,LTD.,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0367] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度测定

[0368] 与比较例PK1的(2)的浓度测定进行同样的操作,算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图16所示的血浆浓度变化数据。

[0369] 根据图16,当口服给予用(实施例2-5)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后4小时达到最高血浆浓度(397nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:135nM,给药后24小时血浆浓度:38.2nM)。

[0370] <实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>

[0371] 按照下述表15中记载的配方,向517.0g的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲中加入44.0g轻质无水硅酸,使用聚乙烯袋进行手动混合,得到了混合品。向所得混合品中加入1408.0g甘露糖醇、11.0g滑石、88.0g交联羧甲基纤维素钠和110.0g结晶纤维素,使用聚乙烯袋进行手动混合之后,过筛以破碎团粒,再加入22.0g硬脂酸镁进行手动混合,得到了压片用混合粉末。使用台式旋转式压片机(PICCOLA NOVA, RIVA S.A.制造)将所得压片用混合粉末压片,得到了芯。

[0372] <实施例5-1的制剂(片剂)的制造>

[0373] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将羧甲基乙基纤维素、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例5-1的制剂(片剂)。

[0374] <实施例5-2-1的制剂(片剂)的制造>

[0375] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将甲基丙烯酸共聚物L、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例5-2-1的制剂(片剂)。

[0376] <实施例5-2-2的制剂(片剂)的制造>

[0377] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将甲基丙烯酸共聚物L、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例5-2-2的制剂(片剂)。

[0378] <实施例5-3的制剂(片剂)的制造>

[0379] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将醋酸邻苯二甲酸纤维素、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例5-3的制剂(片剂)。

[0380] <实施例5-4的制剂(片剂)的制造>

[0381] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将甲基丙烯酸共聚物S、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和丙酮中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,得到了实施例5-4的制剂(片剂)。

[0382] <参考例5的制剂(片剂)的制造>

[0383] 将上述<实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5的芯的制造>中得到的200g芯放入膜包衣机(PRC-GTX-mini, Powrex制造)中,利用将甲基丙烯酸氨基酯共聚物E、柠檬酸三乙酯、滑石、氧化钛在无水乙醇和纯化水中分散或溶解而得的液体进行膜包衣,

得到了参考例5的制剂(片剂)。

[0384] [表15]

[0385]

成分	实施例 5-1	实施例 5-2-1	实施例 5-2-2	实施例 5-3	实施例 5-4	参考例 5
化合物(I)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
甘露糖醇(Parteck M100)	142.5	142.5	142.5	142.5	142.5	142.5
结晶纤维素(Ceolus KG-1000)	11	11	11	11	11	11
轻质无水硅酸	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
滑石	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
硬脂酸镁	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
芯部小计	220	220	220	220	220	220
羧甲基乙基纤维素(CMEC)	7.9	-	-	-	-	-
甲基丙烯酸共聚物 L (EUDRAGIT L100)	-	7.9	5.5	-	-	-
醋酸邻苯二甲酸纤维素 (Cellacefate)	-	-	-	18.2	-	-
甲基丙烯酸共聚物 S (EUDRAGIT S100)	-	-	-	-	7.9	-
甲基丙烯酸氨基酯共聚物 E (EUDRAGIT E100)	-	-	-	-	-	7.9
柠檬酸三乙酯	1.6	1.6	1.1	3.7	1.6	1.6
滑石	1.6	1.6	1.1	3.7	1.6	1.6
氧化钛	1.9	1.9	1.3	4.4	1.9	1.9
无水乙醇	0	0	0	0	0	0
纯化水	0	0	0	0	0	0
丙酮	0	0	0	0	0	0
包衣部小计	13	13	9	30	13	13
合计	233	233	229	250	233	233

[0386] (数值的单位为mg)

[0387] <试验例9>溶出性试验(9)

[0388] 对实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法浆法、溶出试验法第1液(JP1液)作为溶出试验液、浆转速50转/分钟条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60和120分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,

3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表16和图17中。

[0389] [表16]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)					
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟
实施例 5-1 (%)	0	0	0	0	0	0
[0390] 实施例 5-2-1 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 5-2-2 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 5-3 (%)	0	0	0	0	0	0
实施例 5-4 (%)	0	0	0	0	0	0
参考例 5 (%)	46.9	70.4	82.7	97	101.7	102

[0391] <试验例10>溶出性试验(10)

[0392] 对实施例5-1、5-2-1、5-2-2、5-3、5-4和参考例5中制造的各制剂(片剂),使用溶出试验仪(NTR-8000AC系列、NTR-8400AC系列、NTR-8600AS系列,富山产业制造),在第18版日本药典溶出试验法桨法、溶出试验法第2液(JP2液)作为溶出试验液、桨转速50转/分钟的条件下实施了溶出试验。在试验开始5、10、15、30、60、120、180、240、300和360分钟后,使用高效液相色谱法(HPLC法),测定溶出试验液的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的峰面积,根据所得的峰面积算出1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度,从而算出溶出率。HPLC法使用HPLC系统(岛津制作所制造)进行测定(波长:210nm)。HPLC法中使用的柱为ZORBAX SB-Aq、内径4.6mm、长度150mm、粒径3.5 μ m(Agilent制造),维持在40℃使用,流动相使用了0.02mol/L磷酸缓冲液(pH2.0)/乙腈=1/1的混合液。将1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率示于表17和图18中。

[0393] JP2液(pH=6.8)的溶出试验条件为使用在pH 7.0附近溶解的包衣剂甲基丙烯酸共聚物S的实施例5-4中的溶解pH的边界附近,与使用在pH6.5以下溶解的包衣剂的其他实施例相比,实施例5-4的溶出稍微变慢。

[0394] [表17]

制剂(片剂)	采集时间(分钟)									
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟	120 分钟	180 分钟	240 分钟	300 分钟	360 分钟
实施例 5-1 (%)	0	3	6.8	13.2	19.6	25.1	27.8	29.7	30.7	31.7
[0395] 实施例 5-2-1 (%)	0	0.1	2	10.9	22.3	30.1	33.6	35.3	36.5	37.2
实施例 5-2-2 (%)	0	1.5	6.1	14.8	23.7	30.7	33.6	35.3	36.4	37.1
实施例 5-3 (%)	0	0	0	6.7	19.3	27.6	31.1	32.7	33.8	34.6
实施例 5-4 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	6.7	17.1
参考例 5 (%)	0	0	0	0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4

[0396] 药物代谢动力学(PK)试验:

[0397] 以下,对于使用所述实施例5-1、实施例5-2-1、实施例5-3和实施例5-4中制造的片剂(口服固体制剂)的药物代谢动力学(PK)试验进行记载。

[0398] 图19~图22的曲线图的纵轴表示化合物(I)的血浆浓度(血液浓度)(Plasma concentration)(nM),横轴表示给予化合物(I)后的时间(Time after administration)(小时)。

[0399] (实施例PK5-1)

[0400] (1) 受试制剂的给药、采血

[0401] 将用实施例5-1的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50.0mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50.0mg/体重的给药量对比格犬(雄性,5岁,11.5~13.1kg)进行口服单次给药(n=4:11.5kg(5岁)、12.7kg(5岁)、12.1kg(5岁)、13.1kg(5岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血(0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离(微量高速冷却离心机MX-201,TOMY SEIKO CO.,LTD.制,10000×g、5分钟、4℃),采集了血浆。

[0402] (2) 血浆中的化合物(I)的浓度的测定

[0403] 向上述(1)中采集的血浆(0.02mL)中添加将丁螺环酮(Sigma-Aldrich公司制造)在甲醇中溶解为50nmol/L的内部标准溶液(0.18mL)并充分地搅拌,然后在冰上静置30分钟。将所述混合溶液以540G离心5分钟(日立多管架冷却离心机CF-9RX,日立工机株式会社制造),分取其上清液,使用LC-MS/MS(Triple Quad 4500,AB Sciex公司制造),测定了血浆中的化合物(I)的浓度。使用将化合物(I)的1mg/mL溶液在血浆中阶段稀释的标准血浆试样,制作标准曲线,由此算出化合物(I)的血浆浓度,得到了图19所示的血浆浓度变化数据。

[0404] 根据图19,当口服给予用(实施例5-1)的制剂配方制造的口服固体制剂时,在给药后2小时达到最高血浆浓度(491nM),化合物(I)的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度(给药后12小时血浆浓度:303nM,给药后24小时血浆浓度:61.5nM)。

[0405] (实施例PK5-2-1)

[0406] (1) 受试制剂的给药、采血

[0407] 将用实施例5-2-1的制剂配方制造的口服固体制剂(化合物(I):含有50.0mg)在非禁食状态下用水(30mL)以50.0mg/体重的给药量对比格犬(雄性,5岁,11.35~13.25kg)进

行口服单次给药 ($n=4$: 11.35kg (5岁)、12.75kg (5岁)、12.20kg (5岁)、13.25kg (5岁))。给药后,在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时,从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血 (0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离 (微量高速冷却离心机MX-201, TOMY SEIKO CO., LTD., $10000\times g$ 、5分钟、 4°C), 采集了血浆。

[0408] (2) 血浆中的化合物 (I) 的浓度测定

[0409] 与实施例PK5-1的 (2) 的浓度测定进行同样的操作, 算出化合物 (I) 的血浆浓度, 得到了图20所示的血浆浓度变化数据。

[0410] 根据图20, 当口服给予用 (实施例5-2-1) 的制剂配方制造的口服固体制剂时, 在给药后6小时达到最高血浆浓度 (581nM), 化合物 (I) 的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度 (给药后12小时血浆浓度: 163nM, 给药后24小时血浆浓度: 26.7nM)。

[0411] (实施例PK5-3)

[0412] (1) 受试制剂的给药、采血

[0413] 将用实施例5-3的制剂配方制造的口服固体制剂 (化合物 (I): 含有50mg) 在非禁食状态下用水 (30mL) 以50mg/体重的给药量对比格犬 (雄性, 5岁, 11.5~13.0kg) 进行口服单次给药 ($n=4$: 11.5kg (5岁)、12.8kg (5岁)、12.2kg (5岁)、13.0kg (5岁))。给药后, 在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时, 从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血 (0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离 (微量高速冷却离心机MX-201, TOMY SEIKO CO., LTD., $10000\times g$ 、5分钟、 4°C), 采集了血浆。

[0414] (2) 血浆中的化合物 (I) 的浓度测定

[0415] 与实施例PK5-1的 (2) 的浓度测定进行同样的操作, 算出化合物 (I) 的血浆浓度, 得到了图21所示的血浆浓度变化数据。

[0416] 根据图21, 当口服给予用 (实施例5-3) 的制剂配方制造的口服固体制剂时, 在给药后2小时达到最高血浆浓度 (381nM), 化合物 (I) 的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度 (给药后12小时血浆浓度: 98.6nM, 给药后24小时血浆浓度: 17.9nM)。

[0417] (实施例PK5-4)

[0418] (1) 受试制剂的给药、采血

[0419] 将用实施例5-4的制剂配方制造的口服固体制剂 (化合物 (I): 含有50.0mg) 在非禁食状态下用水 (30mL) 以50.0mg/体重的给药量对比格犬 (雄性, 5岁, 11.5~13.1kg) 进行口服单次给药 ($n=4$: 11.5kg (5岁)、12.7kg (5岁)、12.0kg (5岁)、13.1kg (5岁))。给药后, 在0.5、1、2、4、6、8、10、12和24小时, 从比格犬的前腕桡侧皮静脉采血 (0.5mL)。将所采集的血液进行离心分离 (微量高速冷却离心机MX-201, TOMY SEIKO CO., LTD. 制, $10000\times g$ 、5分钟、 4°C), 采集了血浆。

[0420] (2) 血浆中的化合物 (I) 的浓度测定

[0421] 与实施例PK5-1的 (2) 的浓度测定进行同样的操作, 算出化合物 (I) 的血浆浓度, 得到了图22所示的血浆浓度变化数据。

[0422] 根据图22, 当口服给予用 (实施例5-4) 的制剂配方制造的口服固体制剂时, 在给药后4小时达到最高血浆浓度 (243nM), 化合物 (I) 的血浆浓度在给药后12小时以后也维持了高浓度 (给药后12小时血浆浓度: 116nM, 给药后24小时血浆浓度: 25.6nM)。

[0423] 本发明的另一方案可如下所示。

[0424] [1]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0425] (1)含有所述有效成分的芯;以及

[0426] (2)包覆所述芯的包衣层,该包衣层含有选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

[0427] [2]前述[1]所述的口服固体制剂,其中,所述甲基丙烯酸共聚物为选自下述中的至少1种:甲基丙烯酸共聚物LD、甲基丙烯酸共聚物L、甲基丙烯酸共聚物S和干燥甲基丙烯酸共聚物LD。

[0428] [3]前述[1]或[2]所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层进一步含有选自下述中的至少1种增塑剂:柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、聚乙二醇、丙二醇、十二烷基硫酸钠乙醇、三乙酸甘油酯和聚山梨酯80。

[0429] [4]前述[1]~[3]中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层进一步含有选自下述中的至少1种添加剂:氧化钛、滑石、结晶纤维素、碳酸钙和虫胶。

[0430] [5]前述[1]~[4]中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述芯进一步含有选自下述中的至少1种添加剂:赋形剂、流化剂、崩解剂和润滑剂。

[0431] [6]前述[5]所述的口服固体制剂,其中,所述赋形剂为选自下述中的至少1种:葡萄糖、乳糖、造粒乳糖、蔗糖、白糖、甘露糖醇、甘露醇、木糖醇、山梨糖醇、结晶纤维素、微晶纤维素、硅酸、淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸氢钙二水合物、异麦芽酮糖醇、无水磷酸钙、无水磷酸氢钙、玉蜀黍淀粉、预糊化淀粉、部分预糊化淀粉、轻质无水硅酸和氧化钛。

[0432] [7]前述[5]所述的口服固体制剂,其中,所述流化剂为选自下述中的至少1种:二氧化硅、滑石、含水二氧化硅、偏硅酸铝酸镁和磷酸氢钙造粒物。

[0433] [8]前述[5]所述的口服固体制剂,其中,所述崩解剂为选自下述中的至少1种:淀粉类、羧甲基淀粉钠、羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、结晶纤维素、低级烷基取代羟丙基纤维素、海藻酸钠、玉蜀黍淀粉和羧甲基淀粉钠。

[0434] [9]前述[5]所述的口服固体制剂,其中,所述润滑剂为选自下述中的至少1种:硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物、滑石、羧甲基纤维素、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、巴西棕榈蜡、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、甘油、硬脂酸单甘油酯、蓖麻油和氢化蓖麻油。

[0435] [10]前述[1]~[9]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为13%以上。

[0436] [11]前述[1]~[9]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法桨法,用溶出试验第2液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始6小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为13%以上。

[0437] [12]前述[1]~[11]中任一项所述的口服固体制剂,其中,在依据第18版日本药典中记载的溶出试验法浆法,用溶出试验第1液进行溶出试验的情况下,在从溶出试验开始1小时后,制剂中所含的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的溶出率为2.5%以下。

[0438] [13]前述[1]~[12]中任一项所述的口服固体制剂,其中,所述包衣层在pH=5.0~7.0的范围内的溶液中溶解。

[0439] [14]口服固体制剂,其是含有1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲或其药学上可接受的盐或者它们的溶剂合物作为有效成分的口服固体制剂,该制剂的特征在于,具有下述的(1)和(2):

[0440] (1)含有下述(a)~(e)成分的芯:

[0441] (a)所述有效成分,

[0442] (b)选自结晶纤维素、造粒乳糖和结晶纤维素中的至少1种赋形剂,

[0443] (c)选自轻质无水硅酸、滑石和偏硅酸铝酸镁中的至少1种流化剂,

[0444] (d)选自交联羧甲基纤维素钠和淀粉乙醇酸钠中的至少1种崩解剂,和

[0445] (e)选自硬脂酸镁和硬脂基富马酸钠中的至少1种润滑剂;以及

[0446] (2)包覆所述芯的包衣层,该包衣层含有选自下述中的至少1种包衣剂:羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和羧甲基乙基纤维素。

[0447] [15]前述[1]~[14]中任一项所述的口服固体制剂,该口服固体制剂含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与所述量等价的其药学上可接受的盐、或者与所述量等价的它们的溶剂合物,所述量或等价为下述的量:在向给药对象首次给予所述制剂的12小时后,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为90nM以上。

[0448] [16]前述[1]~[14]中任一项所述的口服固体制剂,该口服固体制剂含有:50mg量的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲、或与所述量等价的其药学上可接受的盐、或者与所述量等价的它们的溶剂合物,所述量或等价为下述的量:在向给药对象首次给予所述制剂的12小时后或24小时后的任一时间,该对象的血浆中的1-((1R,2R)-2-羟基-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-3-(2-苯基吡啶-3-基)脲的浓度为90nM以上。

[0449] [17]前述[15]或[16]所述的口服固体制剂,其中,给药对象为人或非人哺乳动物。

[0450] [18]前述[1]~[17]中任一项所述的口服固体制剂,其用于预防和/或治疗与TrkA有关的疾病。

[0451] [19]前述[18]所述的口服固体制剂,其中,与TrkA有关的疾病为疼痛或瘙痒症。

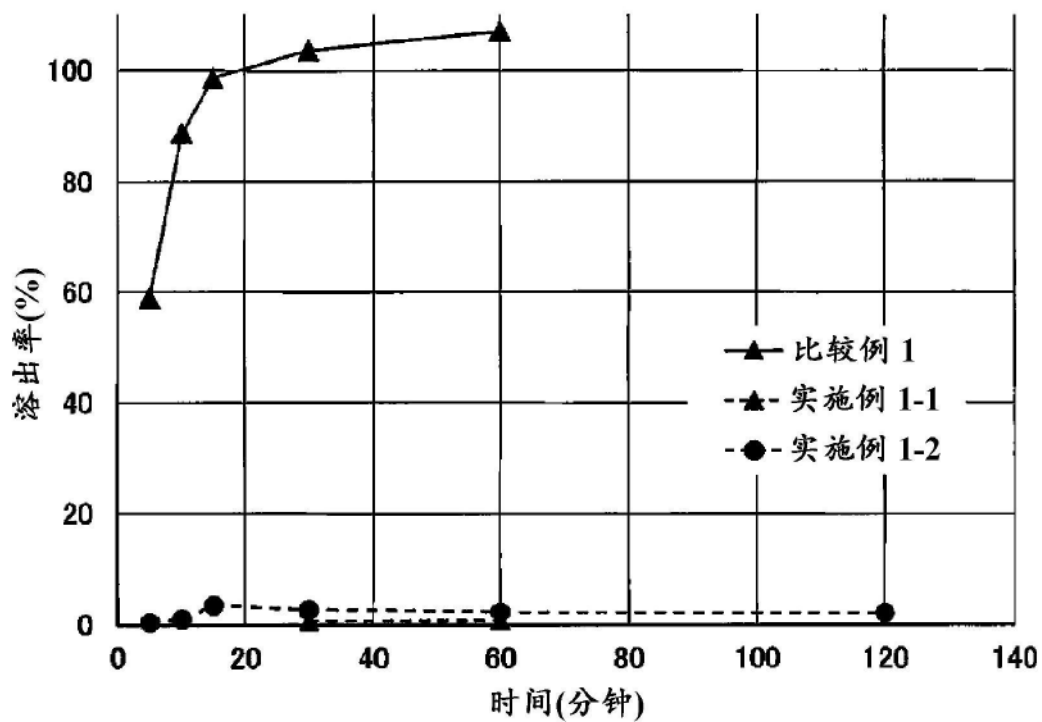


图1

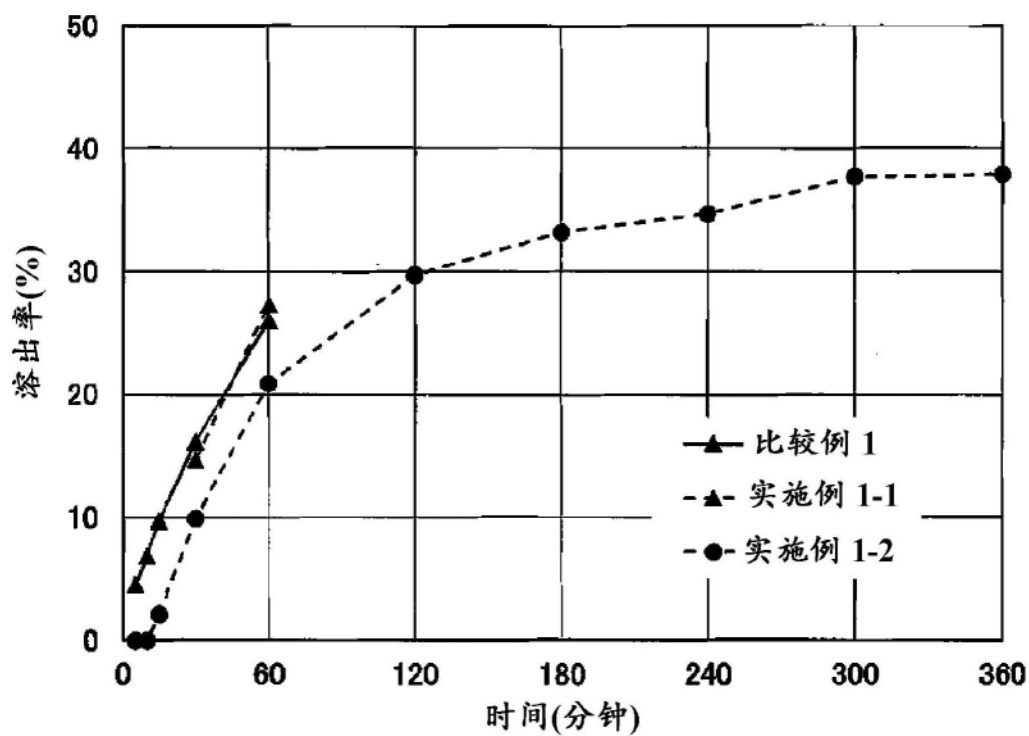


图2

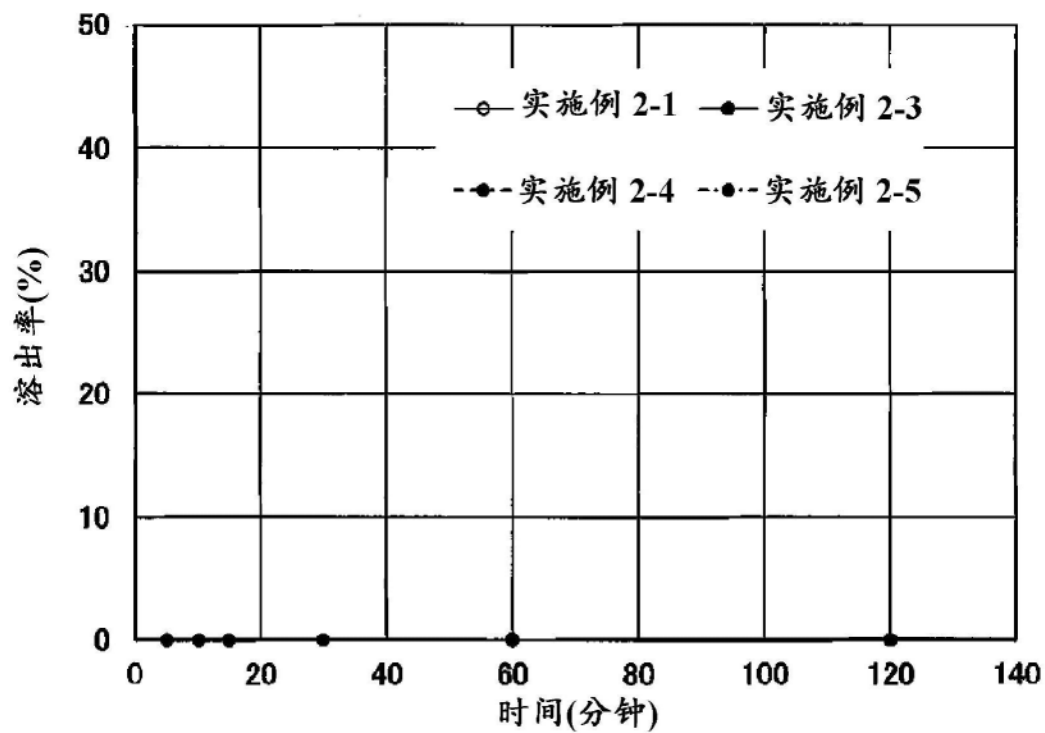


图3

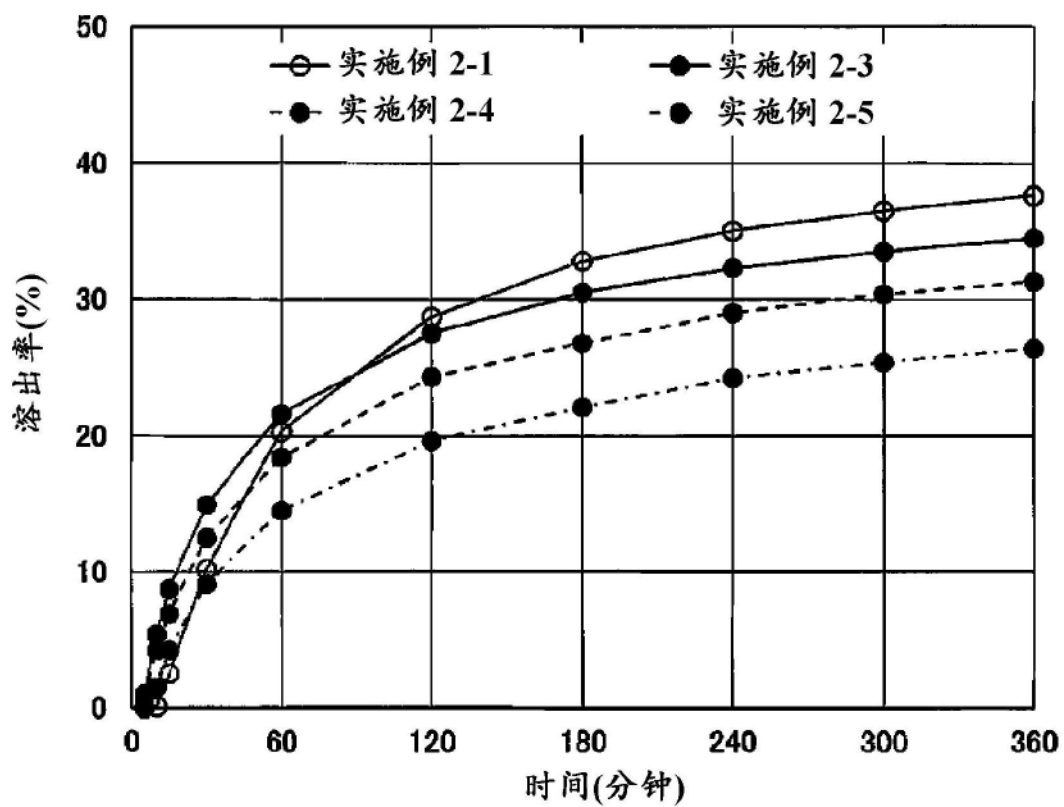


图4

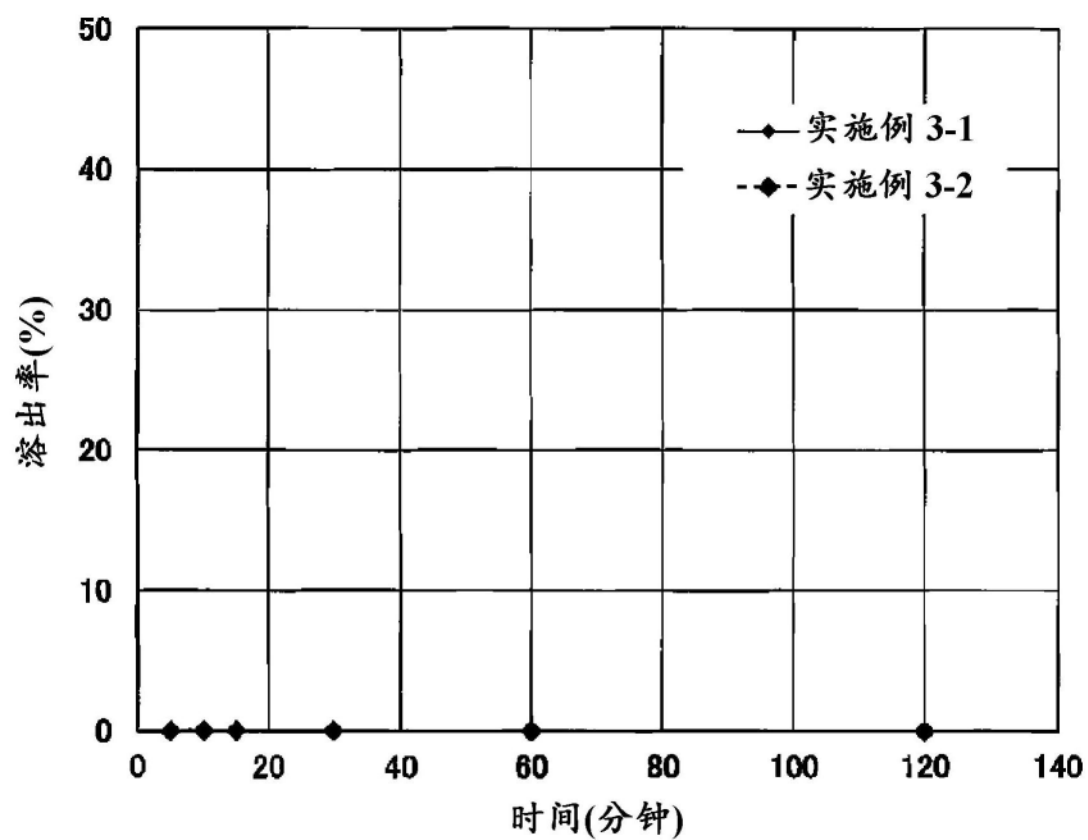


图5

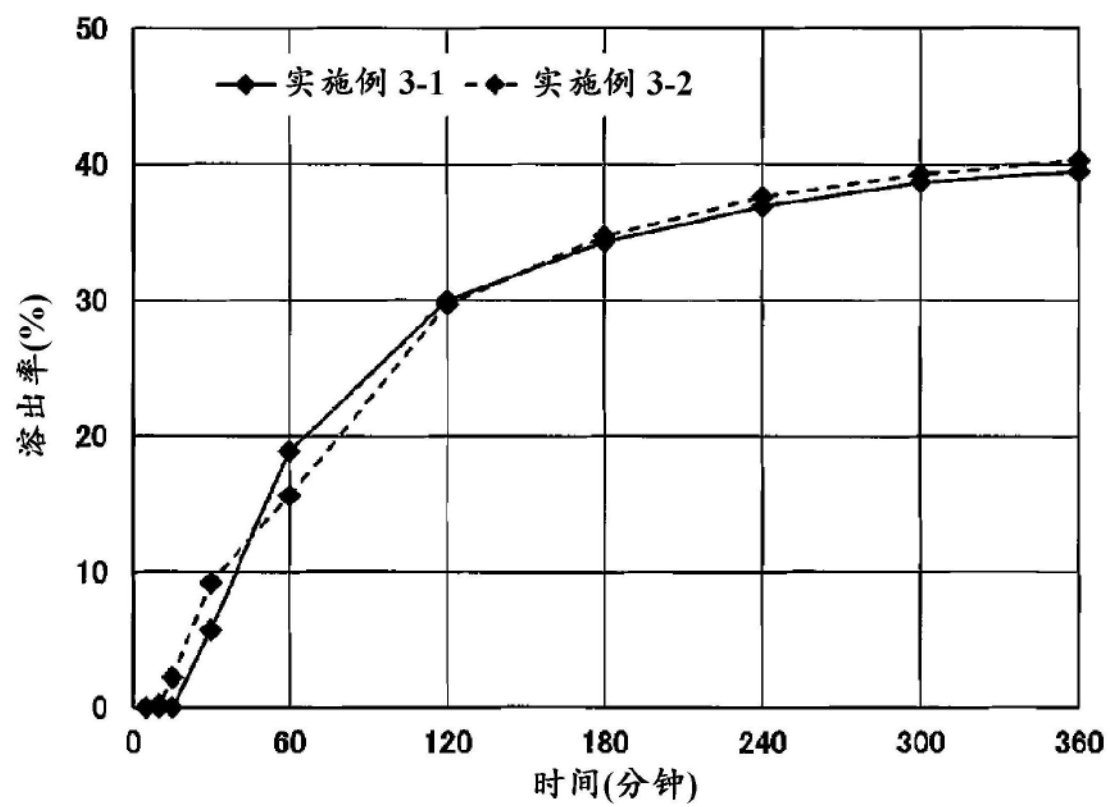


图6

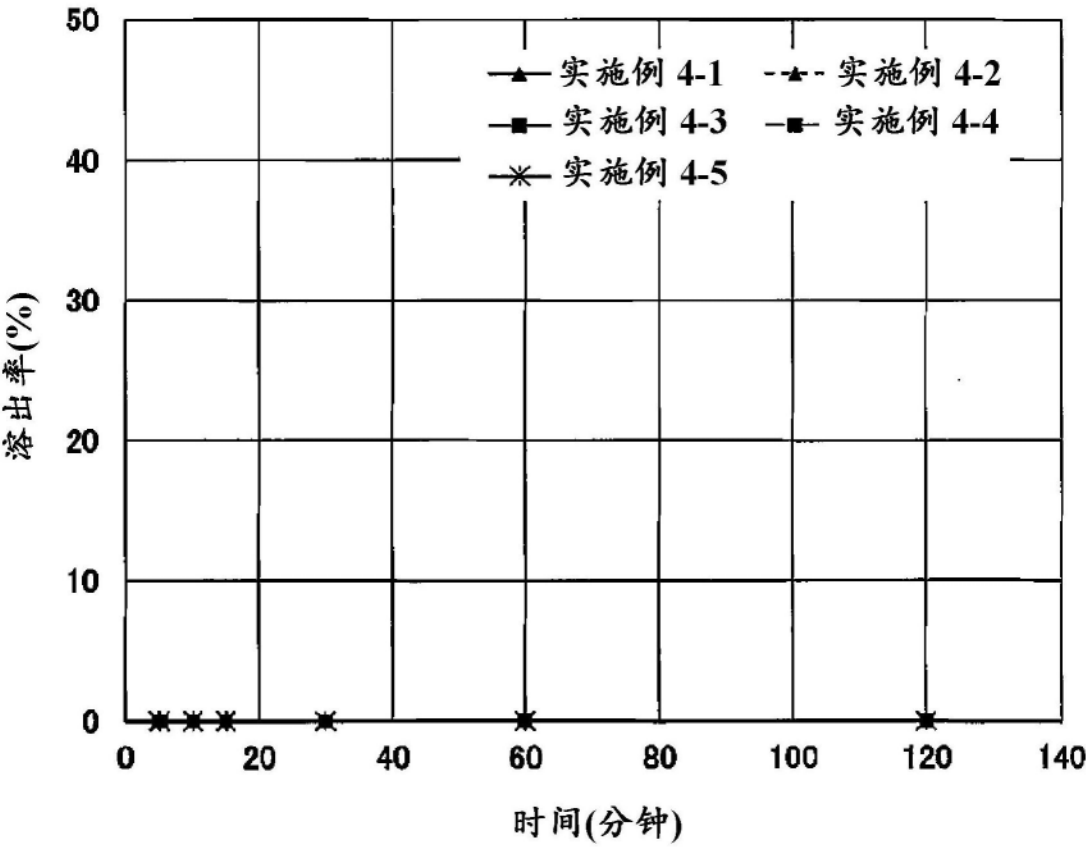


图7

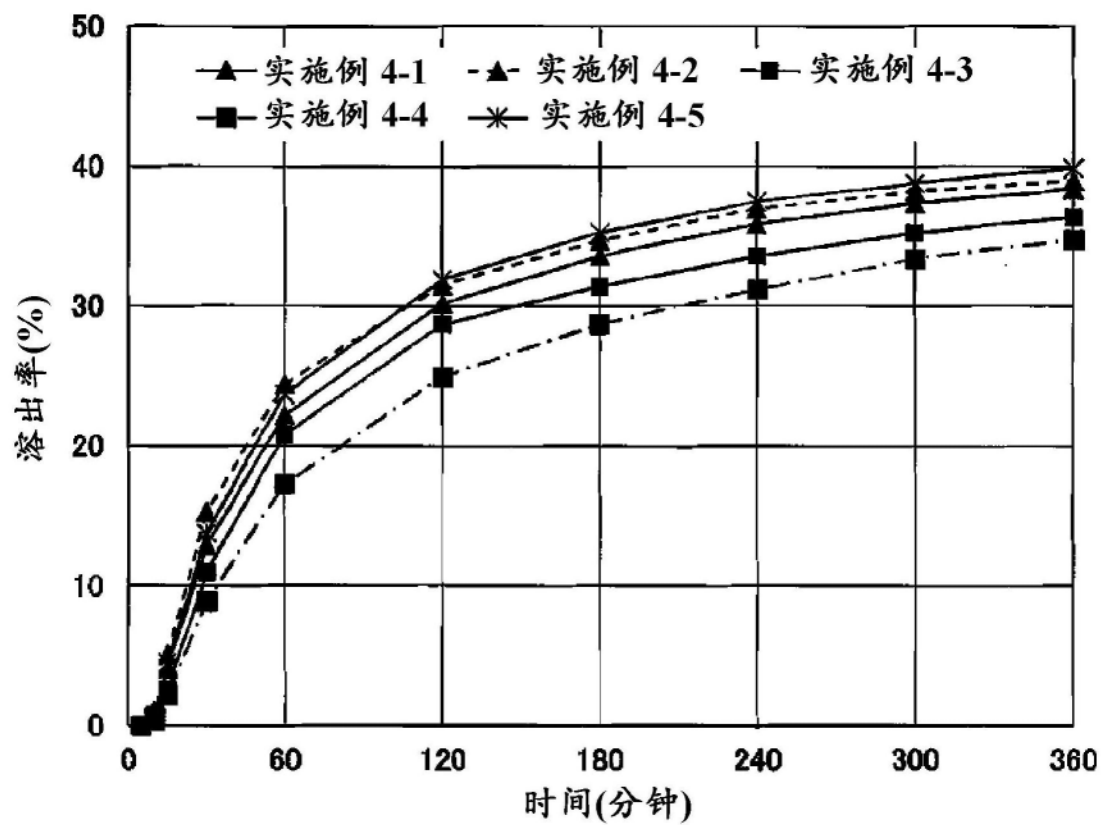


图8

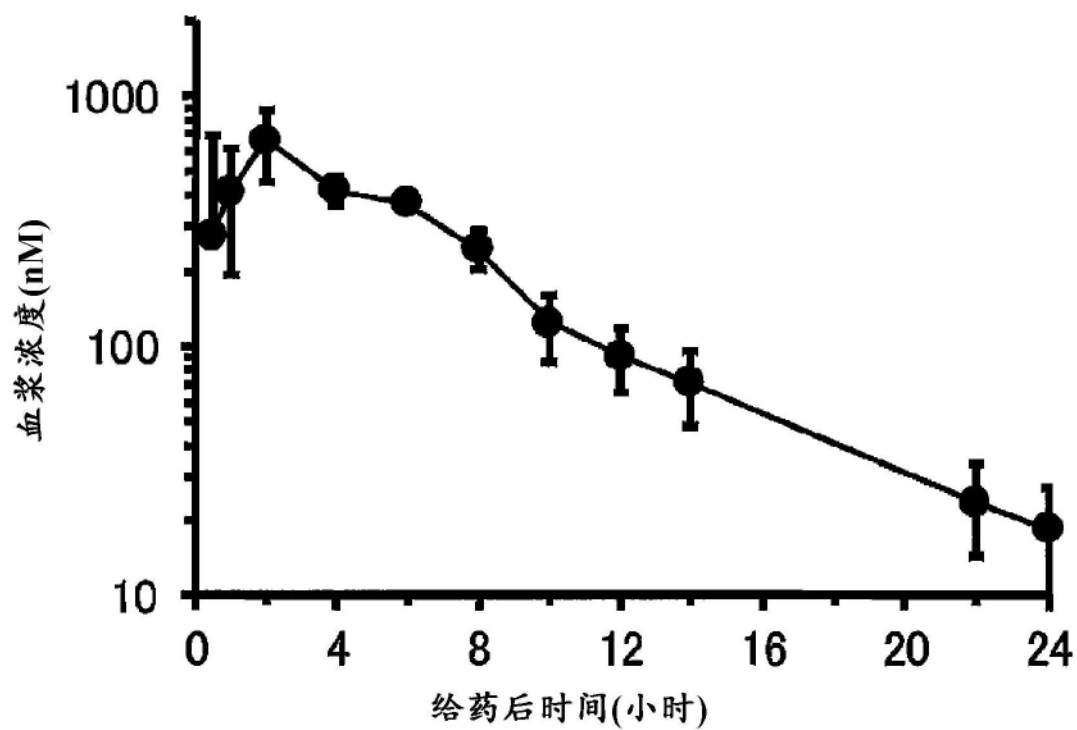


图9

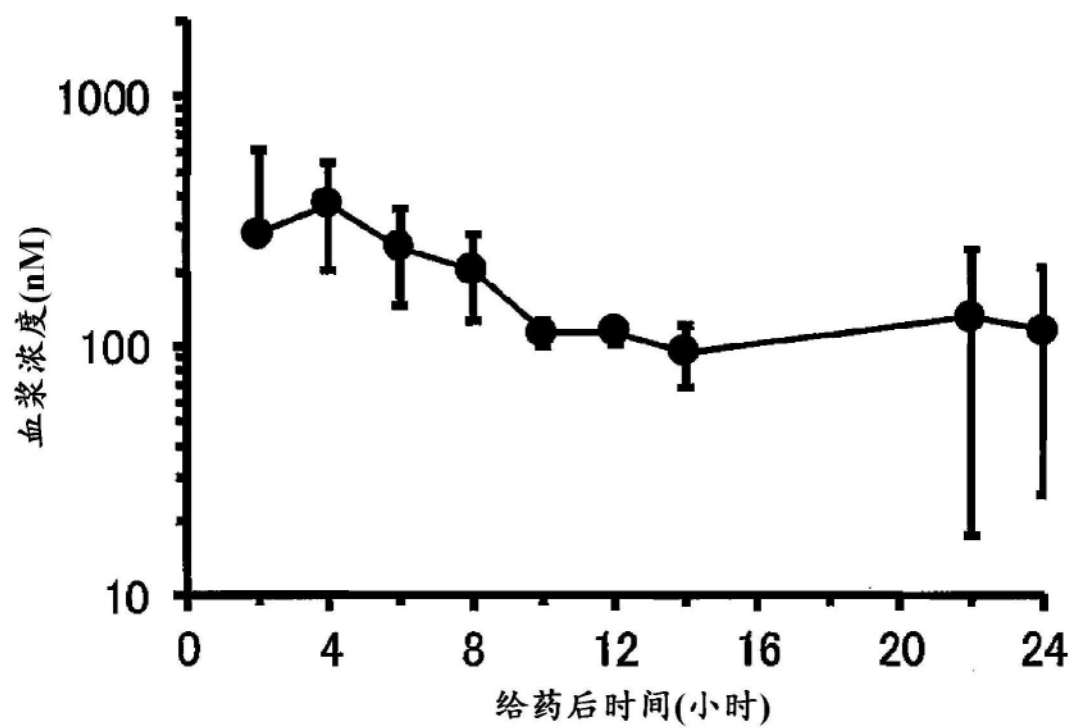


图10

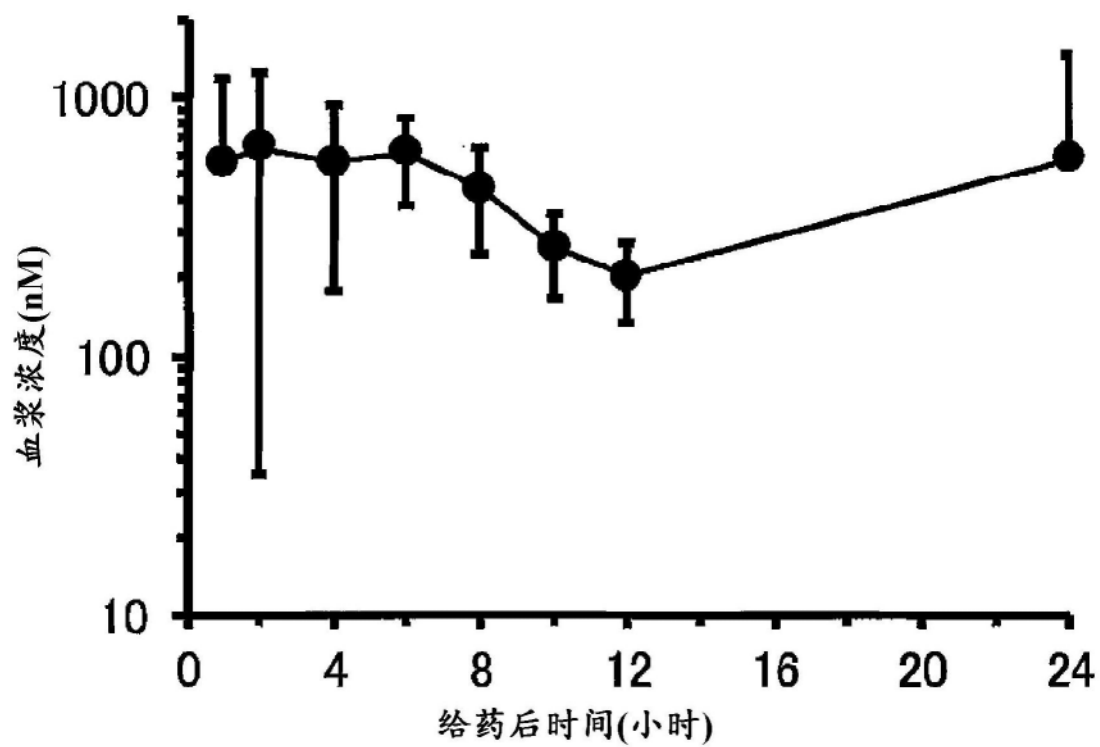


图11

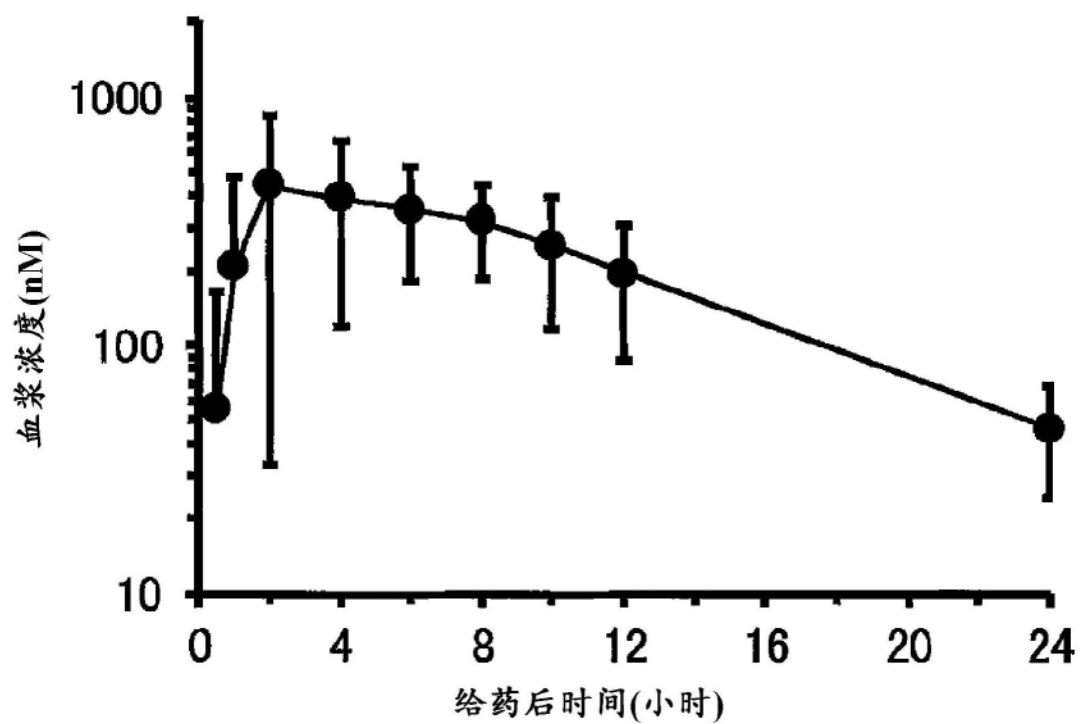


图12

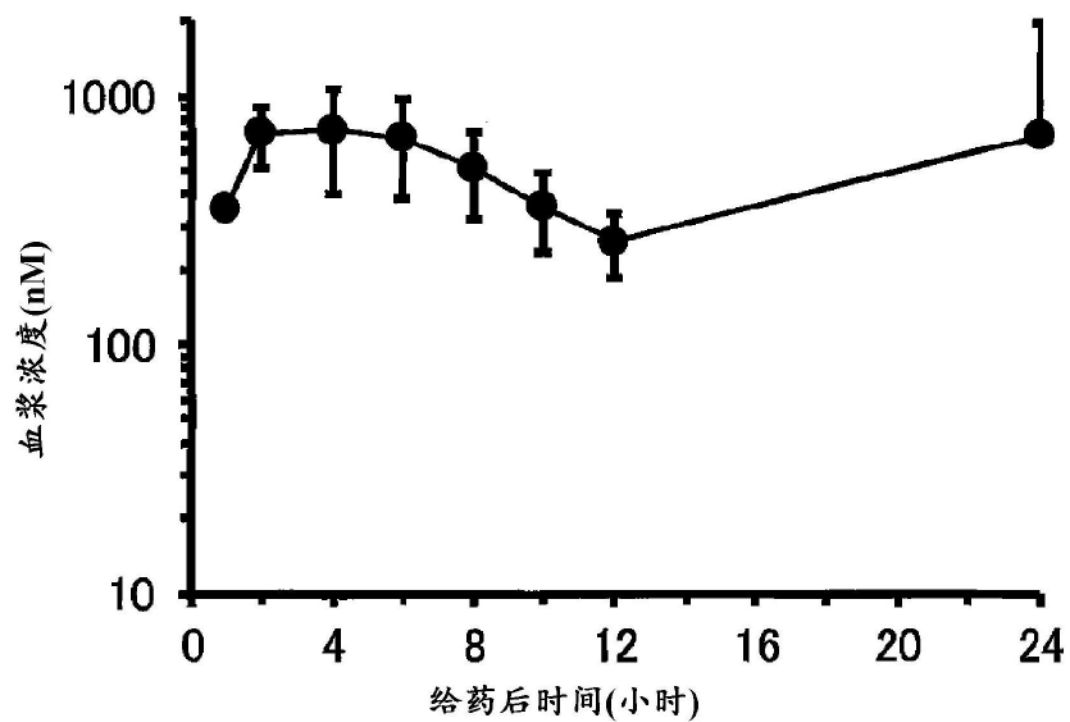


图13

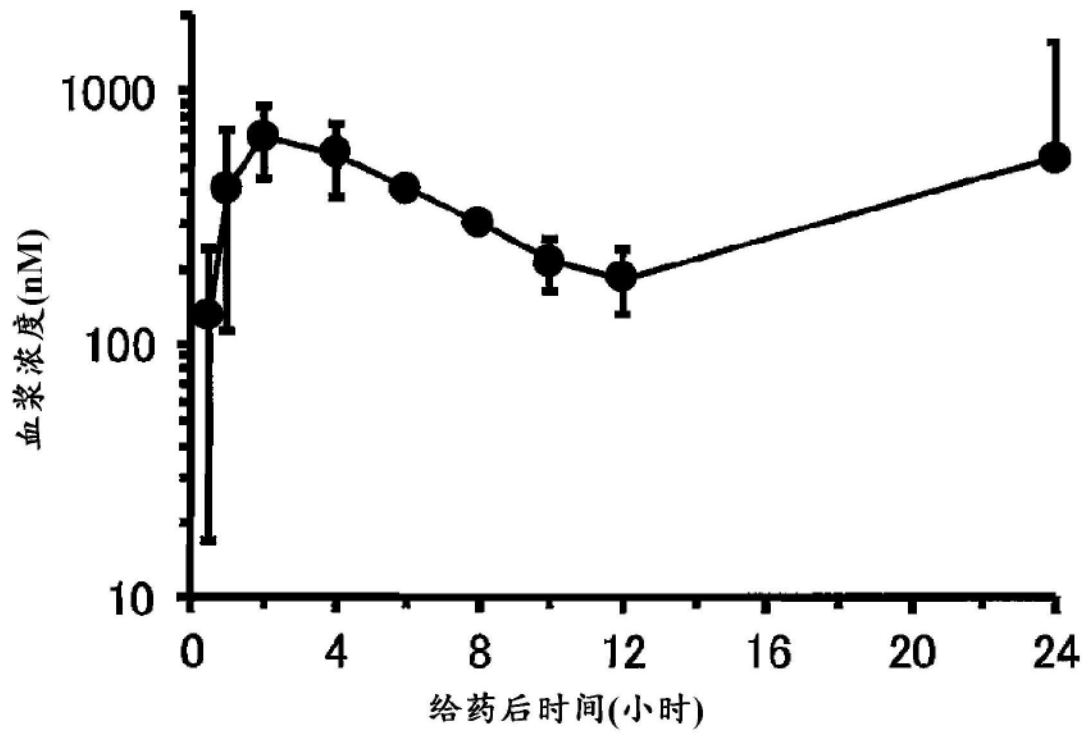


图14

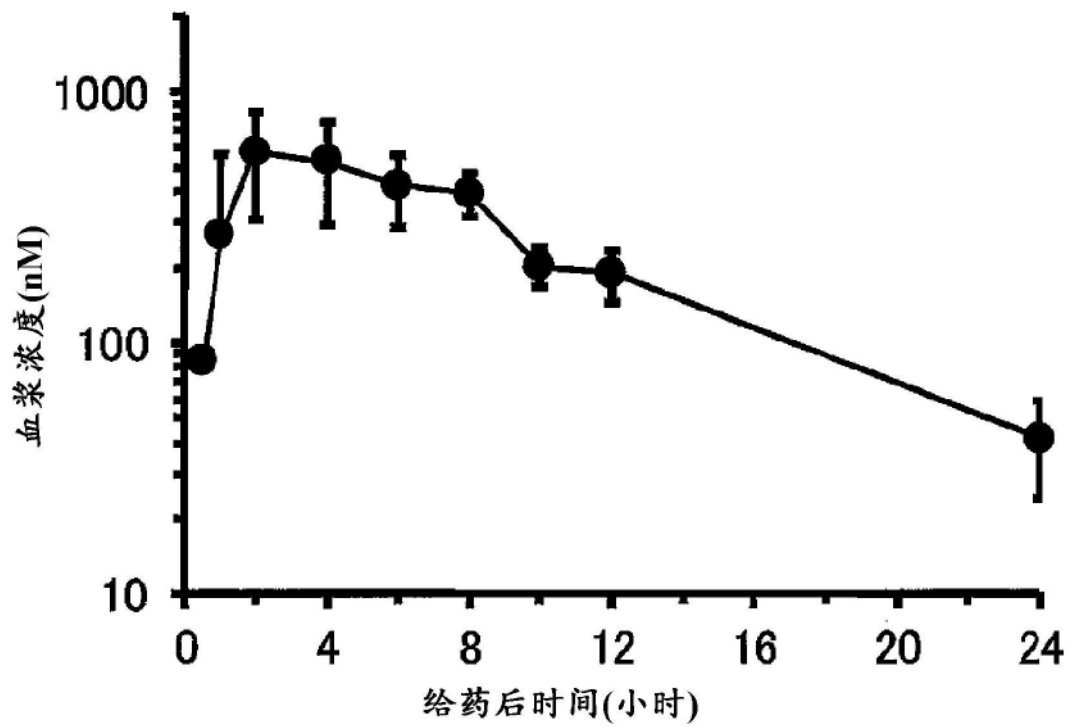


图15

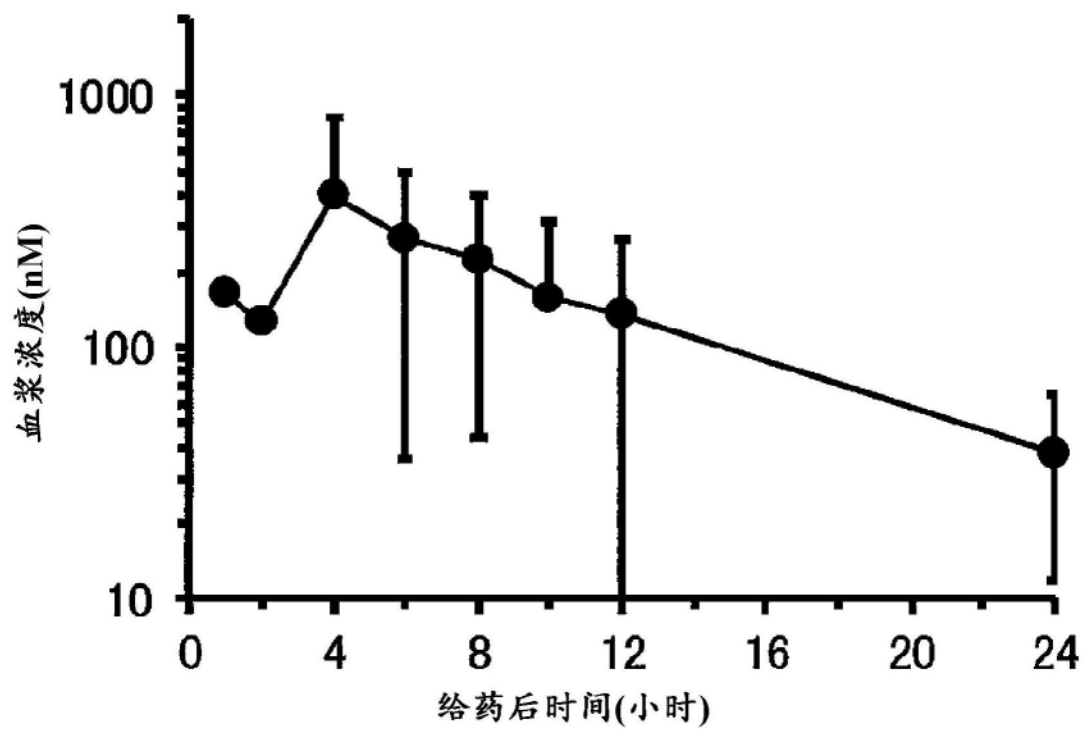


图16

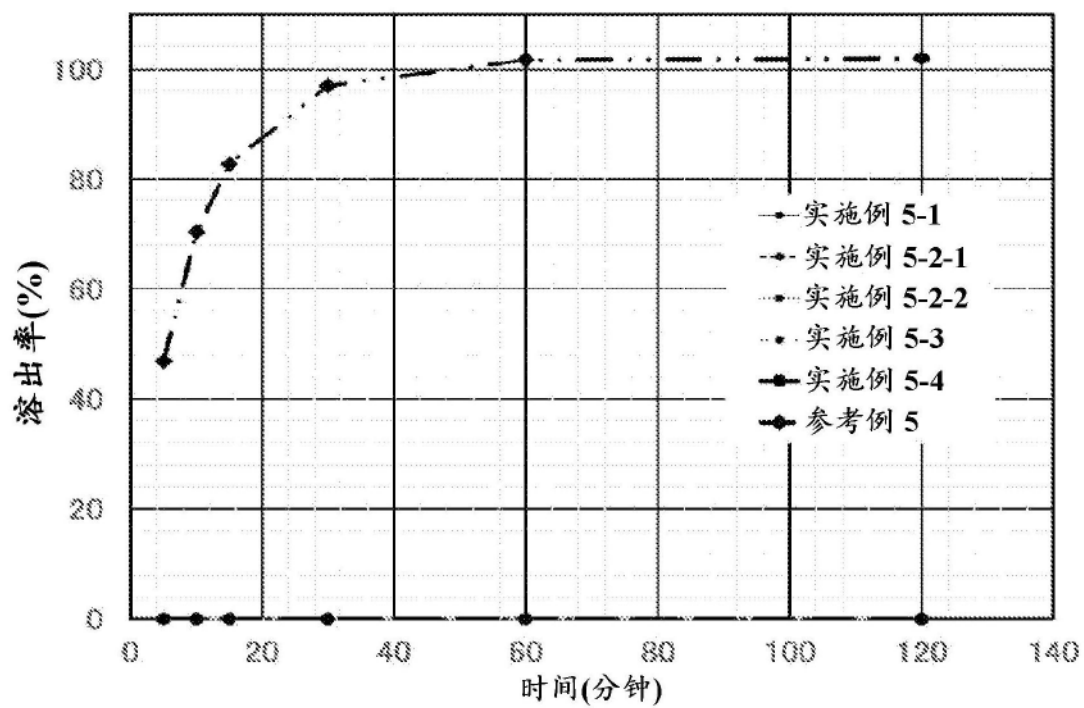


图17

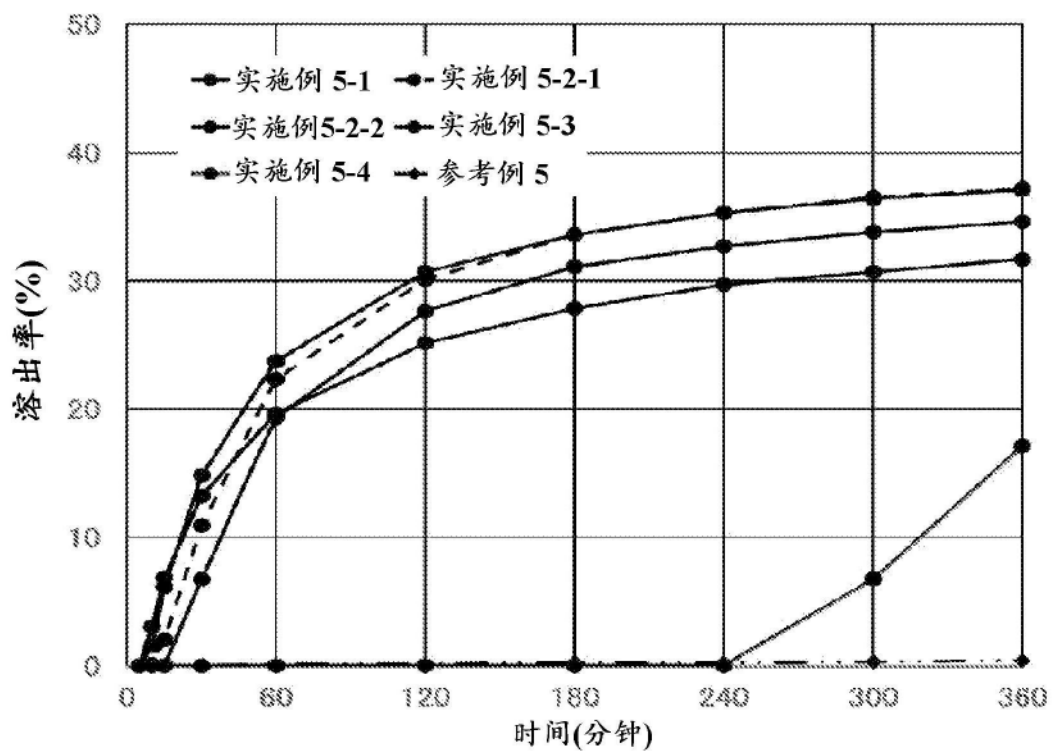


图18

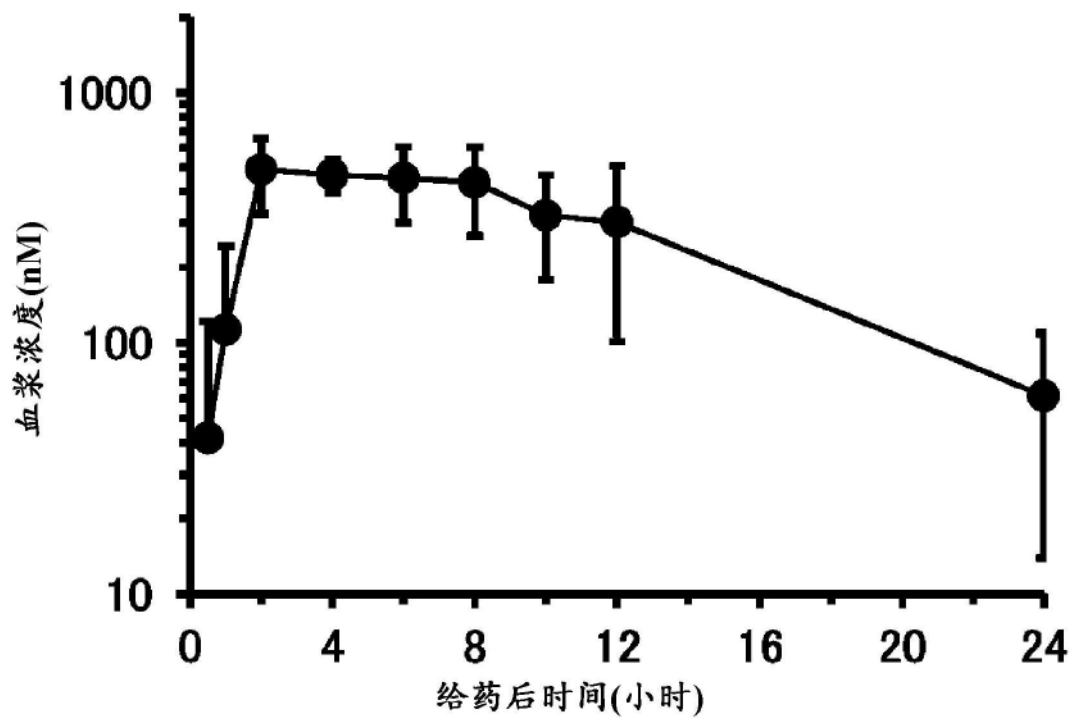


图19

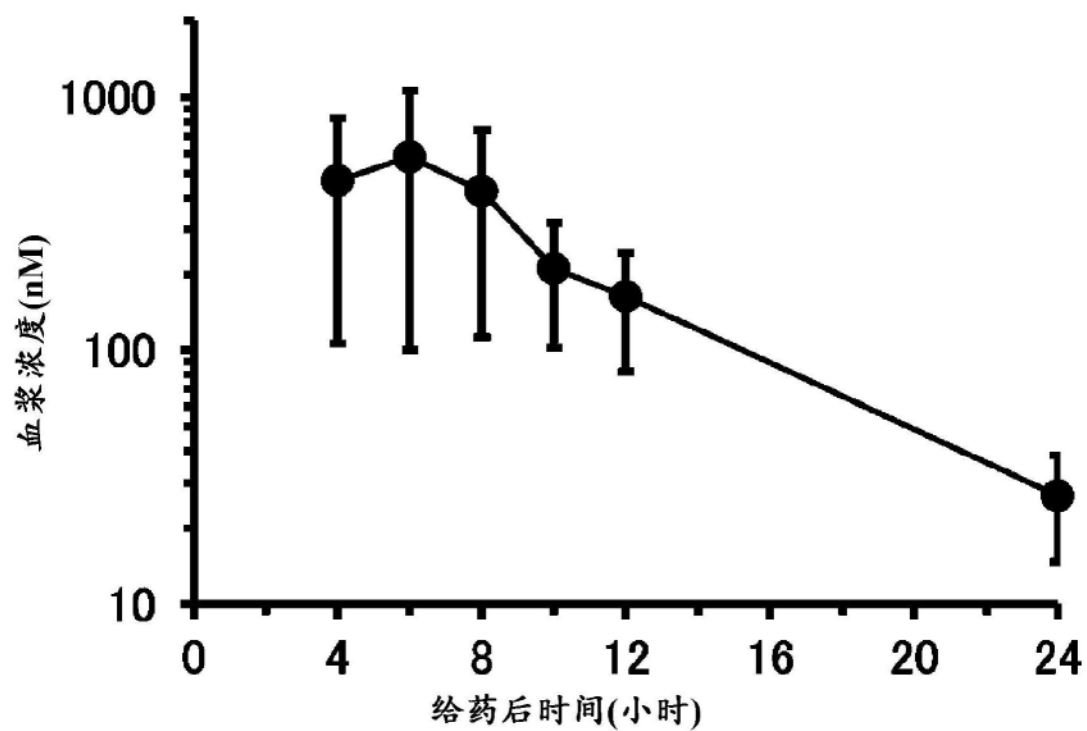


图20

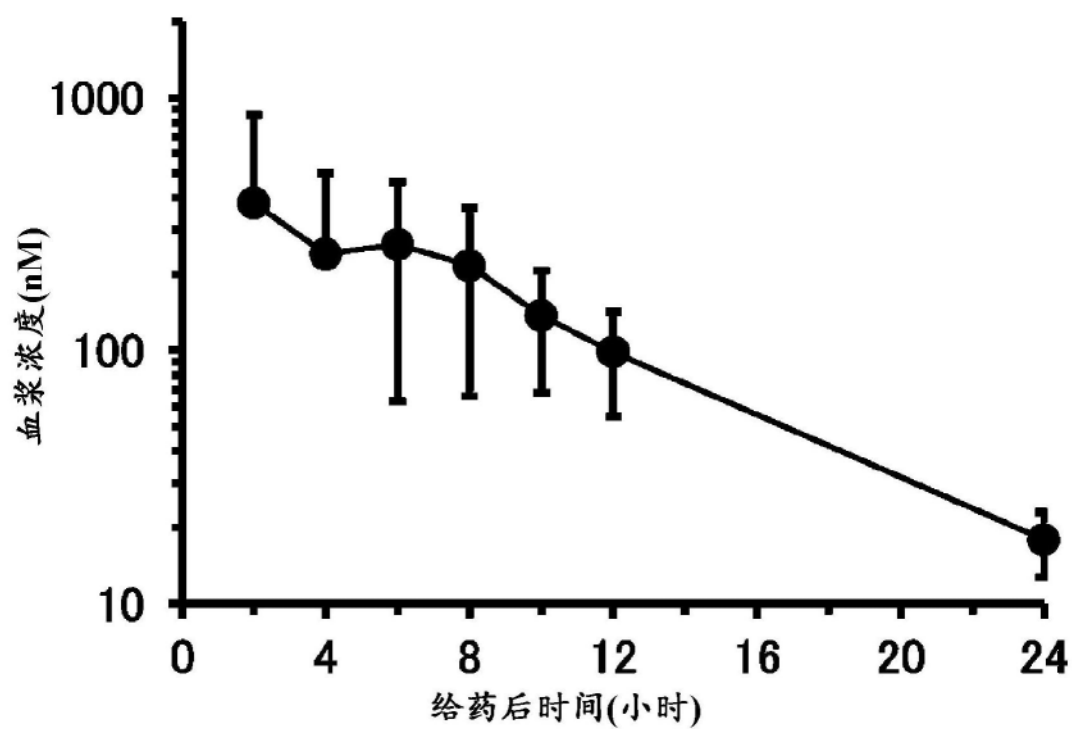


图21

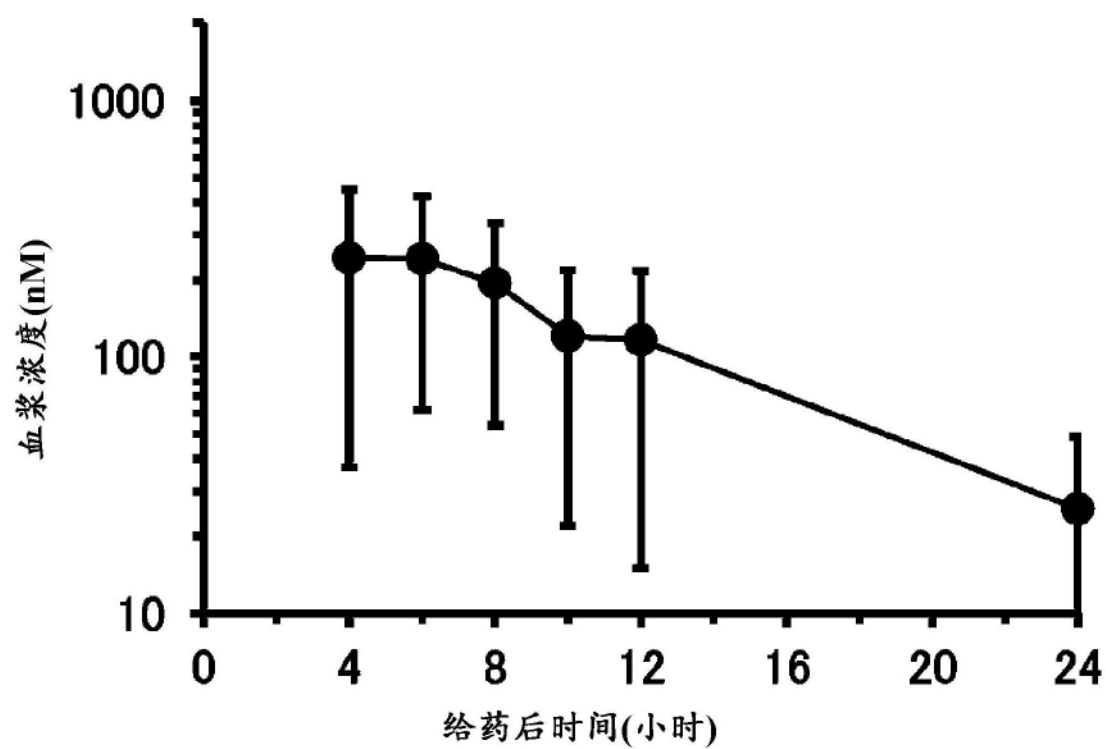


图22