

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5900702号
(P5900702)

(45) 発行日 平成28年4月6日 (2016.4.6)

(24) 登録日 平成28年3月18日 (2016.3.18)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20

請求項の数 11 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-508747 (P2015-508747)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月28日 (2014.3.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/059078
 (87) 国際公開番号 W02014/157603
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)
 審査請求日 平成27年9月30日 (2015.9.30)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-71361 (P2013-71361)
 (32) 優先日 平成25年3月29日 (2013.3.29)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩、及び親水性滑沢剤を含有してなり、前記親水性滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、及びラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される一種又は二種以上であり、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩の配合量が経口投与用錠剤に対して、30 ~ 60 重量 % であり、親水性滑沢剤の配合量が経口投与用錠剤に対して、1 ~ 10 重量 % である、経口投与用錠剤。

【請求項 2】

親水性滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムである、請求項 1 に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 3】

さらに、親水性物質を含有してなる、請求項 1 又は 2 に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 4】

親水性物質が、D - マンニトール、エリスリトール、及びキシリトールからなる群から選択される一種又は二種以上である、請求項 3 に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 5】

10

20

親水性物質が D - マンニトールである、請求項 4 に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 6】

経口投与用錠剤が造粒品を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 7】

造粒品が崩壊剤を含む、請求項 6 に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 8】

経口投与用錠剤の崩壊時間が、日本薬局方崩壊試験法において、約 30 分以内である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 9】

経口投与用錠剤の崩壊時間が、日本薬局方崩壊試験法において、約 10 分以内である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 10】

経口投与用錠剤がフィルムコーティング錠である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の経口投与用錠剤。

【請求項 11】

4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩、及び親水性滑沢剤を含有してなり、前記親水性滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、及びラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される一種又は二種以上であり、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩の配合量が経口投与用錠剤に対して、30 ~ 60 重量%であり、親水性滑沢剤の配合量が経口投与用錠剤に対して、1 ~ 10 重量%である、経口投与用錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩を含有してなる経口投与用医薬組成物に関する。

詳細には、本発明は、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩、及び親水性滑沢剤を含有し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有する経口投与用医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (以下、化合物 A と略すことがある) は、優れた Janus kinase 3 (以下、JAK3 という) 阻害活性を有し、望ましくないサイトカインシグナル伝達によって引き起こされる疾患 (例えば、生体移植における拒絶、自己免疫疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、リウマチ、乾癬)、または、サイトカインシグナル伝達異常によって引き起こされる疾患 (例えば、癌、白血病) の治療剤及び / 又は予防剤の有効成分として有用であるという報告がある (特許文献 1) 。

また、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の優れた固体状態での安定性を有する結晶が報告されている (特許文献 2) 。

【0003】

化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩が疾病の治療又は予防のための医薬品として提供される際の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、人種、性別などを

10

20

30

40

50

考慮して個々の場合に応じて適宜決定されることになるが、経口投与の場合、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の 1 日の投与量によっては、製剤が大型化することも予想される（特許文献 1）。

一方、化合物がその薬理効果を発現するために、医薬組成物（製剤）は、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を製剤に付与することが求められ、さらに将来の服用コンプライアンスを考慮すれば、製剤のコンパクト化（小型化）が望ましい。

特定薬物としてカナグリフロジンを高含量で含有し、良好な服薬コンプライアンスをもたらす製剤が知られている（特許文献 3）。しかし、高含量の化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する開示はない。

したがって、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有し、かつコンパクトな経口投与用医薬組成物の提供には、更に検討の余地がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2007/077949 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2011/162300 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2011/142478 号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

化合物 A を有効成分とする製剤の提供にあたり、まず本発明者らは、従前の低含量の化合物 A を含有する製剤の処方検討において速やかな崩壊特性が確認されている錠剤と同一の医薬品添加物を選択し、化合物 A として 150 mg を含有する錠剤を調製した（後述の比較例 1）。得られた錠剤は、高含量の化合物 A を含有するため、錠剤サイズが大きく（錠剤重量 695.6 mg）、服薬コンプライアンスの点からさらに改善の余地があった。さらに精製水を用いて錠剤の崩壊試験を実施したところ、開放条件で保存した後、錠剤の崩壊時間の遅延が認められた。次に、後述の比較例 1 と同一の医薬品添加物を用い、錠剤サイズを小型化した錠剤を調製した（後述の比較例 2）。得られた錠剤について、精製水を用いて崩壊試験を実施したところ、錠剤の崩壊時間の遅延が認められた。このため、錠剤の崩壊時間の遅延により、薬物溶出速度が遅延する結果、化合物 A の生体内における生物学的利用率の低下を招く虞があった。

【0006】

化合物 A は、酸性 pH 領域と中性 pH 領域において、その溶解性に大きな差がある。すなわち、化合物 A の溶解度は酸性 pH 領域（日本薬局方溶出試験液第 1 液（JP1（pH 1.2）））では約 8,600 µg/mL であるのに対し、中性 pH 領域の溶解度（日本薬局方溶出試験液第 2 液（JP2（pH 6.8）））では約 8 µg/mL、米国薬局方（USP）pH 6.8 リン酸緩衝液では約 11 µg/mL）と、約 1000 倍の差異があることが分かった（水において約 12,500 µg/mL）。

化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有する、コンパクトな医薬組成物の開発にあたっては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の pH 依存的な溶解特性を考慮する必要がある。

【0007】

したがって、本発明の課題は、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有する経口投与用医薬組成物を提供することにある。

また、本発明の他の課題は、高含量の化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有し、小型化され、良好な服薬コンプライアンスが期待できる経口投与用医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

そこで本発明者らは、特に、錠剤の崩壊時間の遅延の改善に着目して鋭意検討を行った結果、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩、及び親水性滑沢剤を含有してなる、経口投与用医薬組成物、

[2] 親水性滑沢剤が、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、及びラウリル硫酸ナトリウムからなる群から選択される一種又は二種以上である、[1] の経口投与用医薬組成物、

[3] 親水性滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムである、[2] の経口投与用医薬組成物、

[4] さらに、親水性物質を含有してなる、[1] ~ [3] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[5] 親水性物質が、D - マンニトール、エリスリトール、及びキシリトールからなる群から選択される一種又は二種以上である、[4] の経口投与用医薬組成物、

[6] 親水性物質がD - マンニトールである、[5] の経口投与用医薬組成物、

[7] 親水性滑沢剤の配合量が経口投与用医薬組成物に対して、約 0 . 1 ~ 2 0 重量 % である、[1] ~ [6] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[8] 経口投与用医薬組成物が造粒品を含む、[1] ~ [7] のいずれかの経口投与用医薬組成物。

[9] 造粒品が崩壊剤を含む、[8] の経口投与用医薬組成物。

[1 0] 経口投与用医薬組成物が錠剤である、[1] ~ [9] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[1 1] 経口投与用医薬組成物の崩壊時間が、日本薬局方崩壊試験法において、約 3 0 分以内である、[1] ~ [1 0] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[1 2] 経口投与用医薬組成物の崩壊時間が、日本薬局方崩壊試験法において、約 1 0 分以内である、[1] ~ [1 1] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[1 3] 経口投与用医薬組成物がフィルムコーティング錠である、[1] ~ [1 2] のいずれかの経口投与用医薬組成物、

[1 4] 4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド又はその製薬学的に許容される塩、及び親水性滑沢剤を含有してなる、経口投与用医薬組成物の製造方法、

を提供するものである。

【発明の効果】

【 0 0 0 9 】

本発明によれば、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有する経口投与用医薬組成物を提供することができる。

また、本発明によれば、高含量の化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有し、小型化され、良好な服薬コンプライアンスが期待できる経口投与用医薬組成物を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

本明細書において、「速やかな崩壊特性」とは、ある態様として、日本薬局方崩壊試験において 3 0 分以内に崩壊すること、他の態様としては 1 5 分以内に崩壊すること、別の態様としては 1 0 分以内に崩壊すること、さらに別の態様としては 5 分以内に崩壊することを意味する。また、別のある態様として、日本薬局方溶出試験において 3 0 分以内に崩壊すること、他の態様としては 1 5 分以内に崩壊すること、別の態様としては 1 0 分以内に崩壊することを意味する。

【 0 0 1 1 】

日本薬局方崩壊試験の手順として、具体的には、例えば、試験液を水とし、ガラス管内にそれぞれ錠剤が1錠入った試験器を受軸に取り付け、ビーカー中に入れ、1分間29～32往復、振幅53～57mmで滑らかに上下運動を行うように調節する。試験器が最も下がった時、下の網面がビーカーの底から25mmになるようにし、ビーカーに入れる試験液量は、試験器が最も下がった時、試験器の上面が試験液の表面に一致するようにする。試験液の温度は、 37 ± 2 に保ち、錠剤が崩壊するまでの時間を測定する。すべての錠剤が崩壊するのに要する時間を崩壊時間とする。ここで、崩壊するまでの時間とは、試料の残留物を試験器のガラス管内に全く認めないか、又は認めても明らかに原形をとどめない軟質の物質であるとき、あるいは不溶性の剤皮である状態となるまでの時間を意味する。

10

【0012】

日本薬局方溶出試験の手順として、具体的には、ある態様として、試験液を 37 ± 0.5 とした後、溶出試験器のベッセルに錠剤を投入し、パドルを50rpmで回転させ、錠剤が崩壊するまでの時間を測定する。ここで、崩壊するまでの時間とは、試料の残留物をベッセル内に全く認めないか、又は認めても明らかに原形をとどめない軟質の物質であるとき、あるいは不溶性の剤皮である状態となるまでの時間を意味する。

【0013】

本明細書において、「速やかな溶出特性」とは、ある態様として、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）において、0.1M塩酸900mLを用いてパドル50rpmの条件で溶出試験を実施した時の、試験開始30分後の化合物Aの溶出率が85%以上、他の態様として試験開始15分後の化合物Aの溶出率が85%以上であることを意味する。また別の態様として、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）において、化合物Aの溶解度が極めて低い中性pH領域の米国薬局方（USP）pH6.8リン酸緩衝液900mLを用いてパドル50rpmの条件で溶出試験を実施した時の、試験開始30分後の化合物Aの溶出率が10%以上、別の態様として試験開始30分後の化合物Aの溶出率が20%以上、他の態様として試験開始30分後の化合物Aの溶出率が30%以上、別の態様として試験開始後10分の化合物Aの溶出率が10%以上、更に別の態様として試験開始10分後の化合物Aの溶出率が20%以上、また他の態様として試験開始後10分の化合物Aの溶出率が30%以上であることを意味する。

20

【0014】

本明細書において、「造粒品」とは、単一又は多成分からなる粉末原料を、結合剤などを用いて原料より大きな粒状に加工したものを意味する。より具体的には、少なくとも化合物A又はその製薬学的に許容される塩、及び所望により更に親水性物質を、結合剤を用いて原料より大きな粒状に加工したものを意味する。また、造粒品中にさらに崩壊剤を含んでいてもよい。

30

造粒品の粒度分布としては、ロータップ式篩振盪機、標準篩を用いて、造粒品1～10gを3～10分間篩分することにより測定した造粒品の粒度分布により表すことができる。

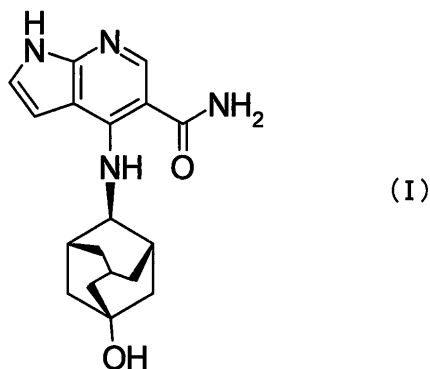
造粒品の平均粒子径としては、ロータップ式篩振盪機、標準篩を用いて、造粒品1～10gを3～10分間篩分することにより測定した造粒品の粒度分布より算出される積算重量50%粒径（D50）により表すことができる。

40

【0015】

本明細書において、化合物Aとは、
式（I）：

【化 1】



10

で示される、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドである。

本明細書において、「化合物 A 臭化水素酸塩」とは、4 - { [(1 R , 2 s , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アダマンチル] アミノ } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミドの臭化水素酸塩を示す。

化合物 A、又は化合物 A 臭化水素酸塩は、特許文献 1 又は 2 に記載された製法により、或いはそれに準じて容易に入手可能である。

【 0 0 1 6 】

化合物 A は、酸との付加塩を形成する場合がある。かかる塩は、製薬学的に許容される塩であればよく、具体的には、ある態様として無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸）又は有機酸（例えば、コハク酸、フマル酸、L - リンゴ酸、L - 酒石酸、メシル酸、トシル酸）との酸付加塩を挙げることができる。他の態様としては、臭化水素酸塩であり、別の態様としてはコハク酸塩であり、さらに他の態様としては、塩酸塩である。

20

【 0 0 1 7 】

さらに、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形でもよい。化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩は 1 種又は 2 種以上組み合わせで使用することができる。

【 0 0 1 8 】

化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩は、J A K 3 に対する阻害活性を有しており、望ましくないサイトカインシグナル伝達によって引き起こされる疾患（例えば、生体移植における拒絶、自己免疫疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化症、リウマチ、乾癬）、またはサイトカインシグナル伝達異常によって引き起こされる疾患（例えば、癌、白血病）の治療剤若しくは予防剤の有効成分として有用である。

30

【 0 0 1 9 】

化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、人種、性別などを考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。経口投与の場合、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の 1 日の投与量は、体重当たり、ある態様として約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 m g / k g、他の態様として約 0 . 1 ~ 約 3 0 m g / k g、別の態様として約 0 . 1 ~ 約 1 0 m g / k g が適当であり、これを 1 回、あるいは、例えば 2 回 ~ 4 回などの複数回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1 日の投与量は、体重当たり約 0 . 0 0 0 1 ~ 約 1 0 m g / k g が適当で、1 日 1 回 ~ 複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 m g / k g を 1 日 1 回 ~ 複数回に分けて投与する。

40

【 0 0 2 0 】

化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の配合量は、本発明医薬組成物単位あたり、ある態様として約 1 0 ~ 約 5 0 0 m g、他の態様として約 1 5 ~ 約 2 0 0 m g である。化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩の配合割合は、例えば、単位製剤あたり、約 5 ~

50

約 80 重量%、ある態様として約 5 ~ 約 70 重量%、他の態様として約 20 ~ 約 50 重量%、別の態様として約 20 ~ 約 80 重量%、また他の態様として約 30 ~ 約 60 重量%である。

【0021】

本発明に用いられる「親水性滑沢剤」としては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として、25 ± 5 において、100 mL の水に 0.5 mg 以上溶解するものである。このような親水性滑沢剤としては、例えば、他の態様として、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール（PEG：例えば、商品名 PEG 4000、PEG 6000、PEG 20000（日本油脂社製））、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。別の態様として、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムであり、また別の態様としては、フマル酸ステアリルナトリウムである。

親水性滑沢剤は、1 種又は 2 種以上組合せて用いることができる。

【0022】

親水性滑沢剤の配合量としては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与する量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として医薬組成物中に約 0.1 ~ 約 20 重量%、他の態様として約 1 ~ 約 10 重量%、別の態様として約 1 ~ 約 7 重量%であり、また、他の態様として約 1 ~ 5 重量%、また別の態様として約 2 ~ 5 重量%である。

医薬組成物における親水性滑沢剤の状態としては、ある態様として、均一に分散している状態であり、他の態様として、一様に存在している状態である。親水性滑沢剤が医薬組成物中に均一に分散あるいは一様に存在することにより、溶液が医薬組成物に浸透し易くなり、医薬組成物に速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与することができる。

【0023】

本発明の医薬組成物は、さらに親水性物質を含有してもよい。

本発明に用いられる「親水性物質」としては、製薬学的に許容され、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として、ポリエチレングリコール（PEG：例えば、商品名 PEG 4000、PEG 6000、PEG 20000（日本油脂社製））、ポリビニルピロリドン（PVP：例えば、商品名 PVP K30 BASF 社製）のような水溶性の高い高分子や、D - マンニトール、D - ソルビトール、エリスリトール、キシリトールなどの糖アルコール類、白糖、無水マルトース、D - フルクトース、デキストラン（例えばデキストラン 40）、ブドウ糖などの糖類、ポリオキシエチレン硬化ひまし油（HCO：例えば Cremophor RH 40（BASF 社製）、HCO - 40、HCO - 60（日光ケミカルズ社製））、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（例えばプルロニック F68（旭電化社製）など）又はポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル（Tween（登録商標）：例えば Tween 80（関東化学社製））などの界面活性剤や塩化ナトリウム、塩化マグネシウムなどの塩類あるいはクエン酸、酒石酸などの有機酸、グリシン、β - アラニン、塩酸リジンなどのアミノ酸類、メグルミンなどのアミノ糖類である。他の態様としては、D - マンニトール、エリスリトール、キシリトールであり、別の態様としては、D - マンニトールである。

親水性物質は、1 種又は 2 種以上組合せて用いることができる。

【0024】

親水性物質の配合量としては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与する量であれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として医薬組成物中に約 0.1 ~ 約 99 重量%、他の態様として約 10 ~ 約 70 重量%、さらに別の態様として約 30 ~ 約 50 重量%

である。

【 0 0 2 5 】

本発明の医薬組成物は、ある態様として造粒品からなる態様を、他の態様として造粒品にさらに医薬品添加物を配合した態様を取り得る。

さらに本発明の医薬組成物は、ある態様として造粒品を圧縮成形して錠剤とした態様を、他の態様として造粒品にさらに医薬品添加物を配合し、圧縮成形して錠剤とする態様を取り得る。

造粒品は少なくとも化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩、及び所望により更に親水性物質を、結合剤を用いて造粒したものを意味する。また、造粒品中にさらに崩壊剤を含んでいてもよい。

10

【 0 0 2 6 】

造粒品の粒度分布としては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与する粒度分布であれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として、造粒品中の $75 \mu\text{m}$ 以下の粒子径の造粒品の割合が 30 重量%以下、他の態様として、造粒品中の $75 \mu\text{m}$ 以下の粒子径の造粒品の割合が 20 重量%以下である。

造粒品の平均粒子径（積算重量 50% 粒径（ D_{50} ））としては、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を付与する平均粒子径であれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様として、約 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ 、他の態様として、約 $150 \sim 300 \mu\text{m}$ 、別の態様として、約 $200 \sim 300 \mu\text{m}$ である。

20

【 0 0 2 7 】

本発明の造粒品中に含まれる「崩壊剤」としては、製薬学的に許容され、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな溶出特性を付与するものであれば特に制限されない。具体的には、例えば、ある態様としては、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、クロスポピドン、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、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウムである。他の態様としては、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、別の態様としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

30

崩壊剤は、1 種又は 2 種以上組合せて用いることができる。

【 0 0 2 8 】

造粒品中に含まれる崩壊剤の配合量としては、製薬学的に許容され、化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物に対し、速やかな溶出特性を付与する量であれば特に制限されない。具体的には、例えばある態様として、造粒品中に約 1 ~ 50 重量%、他の態様としては、約 5 ~ 30 重量%、別の態様としては、約 5 ~ 20 重量%である。

【 0 0 2 9 】

本発明の医薬組成物には、所望によりさらに各種医薬品添加物が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬品添加物としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、着色剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤、流動化剤などが使用される。崩壊剤は本発明の所望の効果が達成される範囲で造粒品とともに配合されていてもよい。なお、後述の崩壊剤以外の医薬品添加物は本発明の所望の効果が達成される範囲で造粒品中に配合されていてもよいし、造粒品とともに配合されてもよい。

40

【 0 0 3 0 】

結合剤としては、例えば、アラビアゴム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどが挙げられる。

造粒品とともに配合される崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロ

50

ピルセルロース、結晶セルロース、クロスポピドン、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などが挙げられ、ある態様としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。造粒品とともに配合される崩壊剤の配合量としては、例えば、医薬組成物中に約 1 ~ 10 重量%である。

酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。

甘味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。

10

着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、黒色酸化鉄、食用黄色 4 号、5 号、食用赤色 3 号、102 号、食用青色 3 号などが挙げられる。

緩衝剤としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸又はその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン又はその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸又はその塩類などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどが挙げられる。

界面活性剤としては、例えばポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

20

流動化剤としては軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

【0031】

医薬品添加物は、1 種又は 2 種以上組合わせて添加することができる。

医薬品添加物の配合量については、いずれの医薬品添加物についても、本発明の所望の効果が達成される範囲内の量で使用するすることができる。

【0032】

本発明の医薬組成物の剤形としては、例えば、ある態様として錠剤であり、他の態様として素錠又はフィルムコーティング錠であり、別の態様として素錠であり、さらに別の態様としてフィルムコーティング錠である。

【0033】

30

本発明の医薬組成物の重量としては、例えば、ある態様として約 90 ~ 約 690 mg であり、他の態様として約 90 ~ 約 600 mg、別の態様として約 90 ~ 約 550 mg である。

【0034】

以下に本発明の医薬組成物の製造法を説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0035】

本発明の医薬組成物は、例えば、粉碎、混合、造粒、成形（打錠）、フィルムコーティングなどの自体公知の方法により製造可能である。

【0036】

40

粉碎工程

粉碎する方法としては、通常製薬学的に粉碎できる方法であれば、装置・手段とも特に制限されない。粉碎装置としては、例えばハンマーミル、ボールミル、ジェットミル、ピンミルなどが挙げられる。粉碎条件は適宜選択されれば特に制限されない。

【0037】

混合工程

混合する方法としては、通常製薬学的に各成分を均一に混合できる方法であれば、装置・手段とも特に制限されない。混合装置としては、例えば V 型混合機、リボン型混合機、コンテナミキサー、高速攪拌混合機などが挙げられる。混合条件は適宜選択されれば特に制限されない。

50

【 0 0 3 8 】

造粒工程

造粒する方法としては、通常製薬学的に造粒できる方法であれば、装置・手段とも特に制限されない。造粒装置としては、例えば、ある態様として、流動層造粒機、熔融攪拌造粒機、高速攪拌造粒機、解砕（粉碎）造粒機、押出造粒機、転動流動層造粒機、噴霧造粒機、乾式造粒機などが挙げられる。他の態様として高速攪拌造粒機である。造粒方法として、例えば、ある態様として、流動層造粒法、熔融造粒法、高速攪拌造粒法、解砕（粉碎）造粒法、押出造粒法、転動造粒法、噴霧造粒法、乾式造粒法などが挙げられる。他の態様として高速攪拌造粒法である。

【 0 0 3 9 】

結合剤液は、水、エタノール、メタノールなどの溶媒に溶解又は分散して調製される。またこれらの溶媒を適宜混合し用いることも可能である。

結合剤液の調製条件は適宜選択されれば特に制限されない。

【 0 0 4 0 】

造粒後に乾燥することもできる。乾燥方法は、通常製薬学的に乾燥する方法であれば特に制限されないが、例えば、通風乾燥や減圧乾燥が挙げられる。乾燥後に一定以上の大きさの粗大粒子を取り除く整粒を行ってもよい。

【 0 0 4 1 】

成形工程

成形工程では、造粒品、又は造粒品に各種医薬品添加物を混合した混合品を、回転式打錠機を用いて圧縮成形し、錠剤とすることができる。

圧縮工程としては、本発明の経口投与用医薬組成物を成形する方法であれば、装置・手段とも特に制限されない。例えば、薬物と適当な医薬品添加物を混合後に圧縮成形し錠剤を得る直接打錠法、造粒品にさらに滑沢剤を混合した後に圧縮成形し錠剤を製する方法が挙げられる。

打錠装置としては、例えば回転式打錠機、単発打錠機、オイルプレスなどが挙げられる。打錠圧などの打錠条件としては、錠剤を成形でき、製造工程中に錠剤が破損しない打錠圧であれば特に制限されない。

【 0 0 4 2 】

フィルムコーティング工程

適宜打錠後に錠剤表面にフィルムコーティングを施してもよい。

方法としては、通常製薬学的にフィルムコーティングする方法であれば特に制限されない。例えば、パンコーティング、ディップコーティングなどが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

フィルムコーティング基剤としては、ヒプロメロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

可塑剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、トリアセチンなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、三二酸化鉄（赤色、黄色）、黒色酸化鉄、酸化チタンなどが挙げられる。

フィルムコーティング基剤、可塑剤、着色剤は、1種又は2種以上組合せて適宜適量添加することができる。

フィルムコーティング率は、錠剤にフィルムを形成する割合であれば特に制限されない。

【 0 0 4 4 】

フィルムコーティング後に乾燥してもよい。方法としては、通常製薬学的に乾燥できる方法であれば特に制限されない。乾燥条件としては、例えば製剤の安定性を考慮して適宜設定されれば特に制限されない。

【 実施例 】

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50

以下、実施例、比較例、及び試験例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定解釈されるものではない。化合物A臭化水素酸塩は国際公開第2007/077949号パンフレット及び国際公開第2011/162300号パンフレットに記載の方法に準じて製造したものを用いた。

また、便宜上、濃度mol/LをMと表記する。例えば、1M塩酸は1mol/Lの塩酸であることを意味する。

【0046】

《実施例1》

表1の処方表に従い、化合物A臭化水素酸塩4.006kg、D-マンニトール(Pearlitol 50C、Roquette社製、以下特に断りが無い場合は同様)4.289kg、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達株式会社製、以下特に断りが無い場合は同様)0.2889kg、結晶セルロース(セオラスPH101、旭化成ケミカルズ株式会社製、以下特に断りが無い場合は同様)0.5264kg、及び、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH21、信越化学工業株式会社製、以下特に断りが無い場合は同様)0.5264kgを高速攪拌造粒機(PMA 65 High Shear Granulator、GEA社製、以下特に断りが無い場合は同様)を用いて混合した。混合後、水を適量加え造粒を行った後、流動層造粒機(Niro Aeromatic Fluid bed dryer S-2、Niro社製、以下特に断りが無い場合は同様)を用いて乾燥し、造粒品を得た。なお、乾燥の前後で、整粒機(Quadro mill 197S、Quadro Engineering社製)を用いて、整粒を行った。

【0047】

得られた造粒品9.637kgに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH11、信越化学工業株式会社製)0.5264kg、軽質無水ケイ酸0.0514kg(Aerosil 200、Evonik社製、以下特に断りが無い場合は同様)、フマル酸ステアリルナトリウム(PRUV、JRS Pharma社製、以下特に断りが無い場合は同様)0.3146kgを加えた後、混合機(32 qt. V-shell blender、O'Hara technologies社製、以下特に断りが無い場合は同様)を用いて混合し、混合品(打錠粒)を得た。

得られた打錠粒をロータリー式打錠機(PICCOLA、RIVA社製、以下特に断りが無い場合は同様)で打錠し、本発明の錠剤(素錠)を得た。

得られた素錠にフィルムコーティング機(Labcoat-I、O'Hara technologies社製、以下特に断りが無い場合は同様)を用いて、フィルムコーティングを行い、本発明の錠剤(フィルムコーティング錠)を得た。

【0048】

《実施例2》

表1の処方表に従い、化合物A臭化水素酸塩4.006kg、D-マンニトール4.283kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.288kg、結晶セルロース0.514kg、及び、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.514kgを高速攪拌造粒機を用いて混合した。混合後、水を適量加え造粒を行った後、流動層造粒機を用いて乾燥し、造粒品を得た。なお、乾燥の前後で、整粒機を用いて、整粒を行った。

得られた造粒品9.605kgに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC LH11、信越化学工業株式会社製)0.514kg、軽質無水ケイ酸0.0514kg、フマル酸ステアリルナトリウム0.514kgを加えた後、混合機を用いて混合し、混合品(打錠粒)を得た。

得られた打錠粒をロータリー式打錠機で打錠し、本発明の錠剤(素錠)を得た。

得られた素錠にフィルムコーティング機を用いて、フィルムコーティングを行い、本発明の錠剤(フィルムコーティング錠)を得た。

【0049】

《比較例1》

表 1 の処方表に従い、1 6 0 0 0 錠スケールで実施例 1 の製造方法と同様の方法で比較例の錠剤を得た。なお、乳糖は P h a r m a t o s e 2 0 0 M (D M V - F o n t e r r a 社製、以下特に断りが無い場合は同様)、ステアリン酸マグネシウムは植物性ステアリン酸マグネシウム (M a l l i n c k r o d t 社製、以下特に断りが無い場合は同様) をそれぞれ用いた。

【 0 0 5 0 】

《比較例 2》

表 1 の処方表に従い、2 5 8 0 0 錠スケールで実施例 1 の製造方法と同様の方法で比較例の錠剤を得た。

【 0 0 5 1 】

10

《実施例 3 ~ 5》

実施例 1 で得られた造粒品に、表 2 の処方表に従い、医薬品添加物を加えた後、ポリ袋を用いて混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形し、本発明の錠剤 (素錠) を得た。

ここで、ラウリル硫酸ナトリウムは B A S F 製の K o l l i p h o r S L S F i n e を、ポリエチレングリコールはクラリアント社製の P o l y g l y k o l 8 0 0 0 を用いた。

【 0 0 5 2 】

《実施例 6》

表 2 の処方表に従い、化合物 A 臭化水素酸塩、エリスリトール (エリスリトール 1 0 0 M、物産フードサイエンス社製)、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを乳棒乳鉢を用いて混合した後、精製水を添加して造粒した。得られた造粒品を乾燥し、篩過した後、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムを加えて混合し、得られた混合品をオイルプレス打錠機を用いて圧縮成形し、本発明の錠剤 (素錠) を得た。

20

【 0 0 5 3 】

《実施例 7》

表 2 の処方表に従い、実施例 6 の製造方法と同様の方法で本発明の錠剤 (素錠) を得た。

。

ここで、キシリトールは関東化学社製のものを用いた。

30

【 0 0 5 4 】

《実施例 8》

表 3 の処方表に従い、実施例 6 の製造方法と同様の方法で本発明の錠剤 (素錠) を得た。

。

【 0 0 5 5 】

【表 1】

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2
化合物 A 臭化水素酸塩	187.2	187.2	187.2	187.2
乳糖	—	—	292.1	115.2
D-マンニトール	200.4	200.1	—	—
ヒドロキシプロピルセルロース	13.5	13.5	20.3	16.2
結晶セルロース (PH101)	24.6	24.0	33.8	27.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH21)	24.6	24.0	67.5	27.0
小計 (mg)	450.3	448.8	600.9	372.6
結晶セルロース (PH102)	—	—	33.8	27.0
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH11)	24.6	24.0	33.8	135.0
軽質無水ケイ酸	2.4	2.4	—	—
ステアリン酸マグネシウム	—	—	6.8	5.4
フマル酸ステアリルナトリウム	14.7	24.0	—	—
素錠重量 (mg)	492.0	499.2	675.3	540.0
フィルムコーティング剤 (Opadry 03F42210)	15.0	15.0	20.3	16.2
フィルムコーティング錠重量 (mg)	507.0	514.2	695.6	556.2
杵形状 (mm)	14×7.4	14×7.4	16.7×8.8	15×7.9

10

20

【0056】

【表 2】

	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
化合物 A 臭化水素酸塩	187.2	187.2	187.2	187.2	187.2
D-マンニトール	200.4	200.4	200.4	—	—
エリスリトール	—	—	—	200.4	—
キシリトール	—	—	—	—	200.4
ヒドロキシプロピルセルロース	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
結晶セルロース (PH101)	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH21)	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
小計 (mg)	450.3	450.3	450.3	450.3	450.3
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH11)	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
軽質無水ケイ酸	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
フマル酸ステアリルナトリウム	4.8	—	—	14.7	14.7
ラウリル硫酸ナトリウム	—	14.7	—	—	—
ポリエチレングリコール	—	—	14.7	—	—
素錠重量 (mg)	482.1	492.0	492.0	492.0	492.0
杵形状 (mm)	14×7.4	14×7.4	14×7.4	14×7.4	14×7.4

30

40

【0057】

【表 3】

	実施例 8
化合物 A 臭化水素酸塩	187.2
D-マンニトール	57.8
ヒドロキシプロピルセルロース	13.5
結晶セルロース (PH101)	24.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH21)	24.6
小計 (mg)	307.7
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH11)	24.6
クロスカルメロースナトリウム	—
軽質無水ケイ酸	2.4
フマル酸ステアリルナトリウム	14.7
素錠重量 (mg)	349.4
杵形状 (mm)	9

10

【 0 0 5 8 】

20

《 試験例 1 》

実施例 1、及び実施例 2 で得られた錠剤（フィルムコーティング錠）の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い、以下の条件で行った。結果を表 4 に示す。

- ・パドル法 50 rpm
- ・試験液：0.1 M 塩酸（pH 1.2） 900 mL
- ・試験液温度：37 ± 0.5
- ・サンプリングタイム：15 分、30 分

【 0 0 5 9 】

【表 4】

	実施例 1	実施例 2
15分後 (%)	99	96
30分後 (%)	102	101

30

【 0 0 6 0 】

その結果、実施例 1、及び実施例 2 の錠剤は、試験開始 15 分後には、化合物 A としてほぼ 100 % が溶出し、速やかな溶出特性を示した。また、溶出試験中に、錠剤は 10 分以内に崩壊し、速やかな崩壊特性を示した。

【 0 0 6 1 】

《 試験例 2 》

40

実施例 1 及び実施例 2 で得られた錠剤（フィルムコーティング錠）を、PTP（Press Through Package、容器材：ポリ塩化ビニル製、蓋材：アルミニウム箔製）包装体にそれぞれ包装し、温度 40、相対湿度 75 % 開放下で 1 カ月間、保存した。保存後の錠剤について、試験例 1 と同じ試験方法で溶出試験を実施した。結果を表 5 に示す。

【 0 0 6 2 】

【表 5】

	実施例 1	実施例 2
15分後 (%)	94	92
30分後 (%)	101	98

【 0 0 6 3 】

その結果、実施例 1、及び実施例 2 の錠剤は、試験開始 1 5 分後には、化合物 A としてほぼ 1 0 0 % が溶出し、速やかな溶出特性を示した。また、溶出試験中に、錠剤は 1 0 分以内に崩壊し、速やかな崩壊特性を示した。

10

【 0 0 6 4 】

《試験例 3》

実施例 1 ~ 8、比較例 1、及び比較例 2 で得られた錠剤（素錠及び / 又はフィルムコーティング錠）を日本薬局方の崩壊試験に従い、崩壊時間の測定を行った。なお、崩壊試験液は精製水を用いた。結果を表 6 及び 7 に示す。

【 0 0 6 5 】

【表 6】

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2
素錠 (分)	1.7	2.3	2.2	>30
フィルムコーティング錠 (分)	3.6	4.8	9.3	>30

20

【 0 0 6 6 】

【表 7】

	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
素錠 (分)	1.5	1.5	9.8	2.2	12.9	4.0

【 0 0 6 7 】

実施例 1 ~ 8 で得られた錠剤（素錠及びフィルムコーティング錠）は、いずれも 1 5 分以内に崩壊し、速やかな崩壊特性を示した。一方、比較例 2 の錠剤は崩壊時間が 3 0 分以上となり、速やかな崩壊特性を示さなかった。

30

【 0 0 6 8 】

《試験例 4》

実施例 1 及び比較例 1 で得られた錠剤（フィルムコーティング錠）を P T P (P r e s s T h r o u g h P a c k a g e、容器材：ポリ塩化ビニル製、蓋材：アルミニウム箔製) 包装体にそれぞれ包装し、4 0 、相対湿度 7 5 % 開放条件下で 1 カ月保存した。保存後の錠剤を、日本薬局方の崩壊試験に従い、崩壊時間の測定を行った。なお、崩壊試験液は精製水を用いた。結果を表 8 に示す。

【 0 0 6 9 】

【表 8】

	実施例 1	比較例 1
崩壊時間 (分)	2.6	>30

40

【 0 0 7 0 】

実施例 1 の錠剤は、保存後にも、速やかな崩壊特性を示した。一方、比較例 1 の錠剤は保存前には、1 0 分以内に崩壊したものの、保存後には、崩壊時間が 3 0 分以上となり、速やかな崩壊特性を示さなかった。

【 0 0 7 1 】

50

《試験例 5》

実施例 1（フィルムコーティング錠）及び実施例 8（素錠）で得られた錠剤の溶出試験を日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）に従い、以下の条件で行った。結果を表 9 に示す。

- ・パドル法 50 rpm
- ・試験液：USP pH 6.8 リン酸緩衝液 900 mL
- ・試験液温度：37 ± 0.5
- ・サンプリングタイム：5 分、10 分、20 分、30 分

【0072】

【表 9】

10

	実施例 1	実施例 8
5分後 (%)	35	25
10分後 (%)	40	35
20分後 (%)	40	36
30分後 (%)	37	35

【0073】

実施例 1 及び実施例 8 はいずれも、化合物 A の USP pH 6.8 リン酸緩衝液に対する溶解度（約 11 µg/mL）を超える速やかで、高い溶出率を示した。試験例 3 の崩壊試験法の試験液を USP pH 6.8 リン酸緩衝液に替えて崩壊試験をしたところ、実施例 1 のフィルムコーティング錠は 3.6 分実施例 8 の素錠は 4.8 分といずれも速やかな崩壊特性を示した。よって、化合物 A の生体内における高い生物学的利用率を達成できると考えられる。

20

【0074】

《試験例 6》

実施例 1 及び実施例 2 で得られた造粒品の粒度分布及び平均粒子径を振動篩（Sonic sifter）を用いて測定（サンプル量：10 g、振動時間：5 分）した。結果を表 10 に示す。75 µm の篩を通過した造粒品はいずれも 20 重量% 以下であった。

30

【0075】

【表 10】

	実施例 1	実施例 2
850 μ m 篩上品 (%)	10.7	7.4
425 μ m 篩上品 (%)	29.1	18.8
250 μ m 篩上品 (%)	18.2	19.9
150 μ m 篩上品 (%)	11.4	14.4
106 μ m 篩上品 (%)	6.2	14.2
75 μ m 篩上品 (%)	9.1	12.1
75 μ m 通過品 (%)	15.2	13.2
D50 (μ m)	259.9	213.7

10

20

【産業上の利用可能性】

【0076】

本発明によれば、優れた J A K 3 阻害活性を有する化合物 A 又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とし、速やかな崩壊特性、及び速やかな溶出特性を有し、良好な服薬コンプライアンスが期待できる経口投与用医薬組成物を提供できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100163887
弁理士 森平 浩一郎

(74)代理人 100177482
弁理士 川濱 周弥

(72)発明者 ▲高▼江 誓詞
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 小島 宏行
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 櫻井 敦司
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 田村 哲哉
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 田崎 弘朗
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 室 篤志
東京都中央区日本橋本町二丁目5番1号 アステラス製薬株式会社内

審査官 安藤 公祐

(56)参考文献 特表2009-522206(JP,A)
国際公開第2013/022059(WO,A1)
国際公開第2012/002547(WO,A1)
特開2004-131393(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 9 / 2 0
A 6 1 K 9 / 3 0
A 6 1 K 4 7 / 1 0
A 6 1 K 4 7 / 1 4
A 6 1 K 4 7 / 2 0
A 6 1 K 4 7 / 3 4
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 3 7 / 0 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)