(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 6 月 29 日(29.06.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/111005 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/397 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/088352

(22) 国際出願日: 2016 年 12 月 22 日(22.12.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-253928 2015 年 12 月 25 日(25.12.2015) JP

(71) 出願人: 富山化学工業株式会社(TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目２番５号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 加納　敦(KANO Atsushi); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目４番１号　富山化学工業株式会社　富山事業所内 Toyama (JP). 稲葉　裕之(INABA Hiroyuki); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目４番１号　富山化学工業株式会社　富山事業所内 Toyama (JP). 大浦　泰(OURA Tai); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目４番１号　富山化学工業株式会社　富山事業所内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.); 〒1408776 東京都品川区東品川２丁目２番２４号　天王洲セントラルタワー Tokyo (JP).

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

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2017/111005 A1

(54) **Title**: TABLET COMPRISING 1-(3-(2-(1-BENZOTHIOPHEN-5-YL)ETHOXY)PROPYL)AZETIDIN-3-OL OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称 : １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を含む錠剤

(57) **Abstract**: A tablet which comprises (1) 1-(3-(2-(1-benzothiophen-5- yl)ethoxy)propyl)azetidin-3-ol or a salt thereof and (2) ethyl cellulose, said tablet having excellent elution properties and good moldability, remaining stable during prolonged storage, and exhibiting high impact resistance.

(57) 要約: （１）１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩、および、（２）エチルセルロース、を含む錠剤は、溶出性および成形性に優れ、長期保存に安定であり、さらに、衝撃に対する強度に優れる。

明　細　書

発明の名称 ：

１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を含む錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩を含む錠剤に関する。

背景技術

[0002] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オール（以下、化合物Ａと記すことがある。）またはその塩は、神経保護作用、神経再生促進作用および神経突起伸展作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用な化合物である（特許文献１）。また化合物Ａまたはその塩は、神経細胞新生誘導作用を示し、神経細胞新生誘導が治療もしくは予防に効果を示す疾患の処置に有用である（特許文献２）。さらに神経損傷後のリハビリテーションによる機能障害回復効果の促進作用を示すことから、神経損傷後のリハビリテーション効果促進剤として有用である（特許文献３）。

化合物Ａまたはその塩は、経口投与される。そのため、化合物Ａまたはその塩を含む錠剤が求められている。しかしながら、化合物Ａまたはその塩は、圧縮成形性が低い、打錠障害（スティッキング）が起きやすい、高湿度での保存安定性が十分でないなどの性質を有する。

これまでに、化合物Ａまたはその塩、乳糖、結晶セルロースおよび賦形剤を含む錠剤が知られている（特許文献４）。また、化合物Ａまたはその塩を含み、溶出性および成形性に優れ、さらに長期保存に安定である錠剤が知られている（特許文献５）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第２００３／０３５６４７号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００７／１２５９１３号パンフレット

特許文献3：国際公開第２０１５／１１５５８２号パンフレット

特許文献4：国際公開第２００４／０９１６０５号パンフレット

特許文献5：国際公開第２０１３／１２５６１７号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 錠剤の製造においては、打錠用混合末が圧縮成形性を有することが必要である。さらに、打錠された素錠が、製造工程中および輸送中などで発生する衝撃に対して十分な強度を有することが必要である。素錠の衝撃に対する強度が低い場合、衝撃によって錠剤表面の剥離が発生し、破損が生じる恐れがある。衝撃に対して十分な強度を有しない、剥離が発生し易い錠剤は、打錠後の製造工程における不良錠の発生につながる。その結果、検査工程で取り除かれる錠剤の割合が増し、生産性が低下する。

本発明の課題は、溶出性および成形性に優れ、長期保存に安定であり、さらに、衝撃に対する強度に優れる、化合物Ａまたはその塩を含む錠剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0005] このような状況下において、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、化合物Ａまたはその塩およびエチルセルロースを含む錠剤が、溶出性および成形性に優れ、長期保存に安定であり、さらに、衝撃に対する強度に優れることを見出し、本発明を完成させた。

本発明は、以下を提供する。

[0006] ［１］ （１）１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩、および、（２）エチルセルロース、を含む錠剤。

［２］ エチルセルロースの含有率が、錠剤質量に対して、１～３０％である、［１］に記載の錠剤。

［３］　さらに、結晶セルロースを含む、［１］または［２］に記載の錠剤。

［４］　さらに、糖類または糖アルコールを含む、［１］～［３］のいずれか一に記載の錠剤。

［５］　さらに、乳糖、白糖、フルクトース、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上を含む、［１］～［３］のいずれか一に記載の錠剤。

［６］　さらに、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上を含む、［１］～［３］のいずれか一に記載の錠剤。

［７］　さらに、マンニトールを含む、［１］～［３］のいずれか一に記載の錠剤。

［８］　さらに、クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンから選ばれる一種または二種を含む、［１］～［７］のいずれか一に記載の錠剤。

［９］　さらに、ステアリン酸マグネシウムを含む、［１］～［８］のいずれか一に記載の錠剤。

［１０］　錠剤が、フィルムコーティング錠である、［１］～［９］のいずれか一に記載の錠剤。

［１１］　中枢および末梢神経の疾病の治療のための、［１］～［１０］のいずれか一に記載の錠剤。

［１２］　神経細胞新生誘導が治療もしくは予防に効果を示す疾患の処置のための、［１］～［１０］のいずれか一に記載の錠剤。

［１３］　神経損傷後のリハビリテーションの効果促進のための、［１］～［１０］のいずれか一に記載の錠剤。

発明の効果

［0007］　本発明の錠剤は、溶出性および成形性に優れ、長期保存に安定であり、さ

らに、衝撃に対する強度に優れる。

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩を含む錠剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0008] 本発明について以下に詳述する。

本明細書中に使用される％は、特に断らない限り、質量百分率を意味する。

[0009] ＜錠剤＞

本発明の錠剤は、化合物Ａまたはその塩およびエチルセルロースを含む。

本発明の錠剤とは、素錠またはフィルムコーティング錠（以下、ＦＣ錠と記すことがある。）を意味する。

ＦＣ錠とは、素錠に高分子化合物などのコーティング剤で剤皮を施した錠剤を意味する。

錠剤としては、ＦＣ錠が好ましい。

本発明の錠剤の大きさは、たとえば、化合物Ａの含量が160mgである円形錠剤の場合、直径が7.5～9.5mmであり、かつ厚さが4～6mmであればよく、好ましくは、直径が8.0～9.5mmであり、かつ厚さが4.3～5.6mmである。

本発明の錠剤を投与する場合、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、通常、薬効を発揮しうる量を１日、１回から数回に分割して投与すればよい。通常、化合物Ａとして、１日、80～2000mgを１回から数回に分割して投与すればよい。

[0010] ＜化合物Ａまたはその塩＞

本発明に使用される化合物Ａまたはその塩は、たとえば、国際公開第２００３／０３５６４７号パンフレットに記載の方法により製造することができる。

化合物Ａまたはその塩の含有率は、錠剤質量に対して10～93％であればよく、好ましくは、10～90％であり、より好ましくは、20～90％であり、さらに好ましくは、45～90％である。

化合物Ａの塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基におけ

る塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ぎ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられ、マレイン酸塩がより好ましい。

本発明の化合物Ａまたはその塩は、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含する。

[0011] ＜エチルセルロース＞

本発明に使用されるエチルセルロースは、特に限定されないが、たとえば、エトセル 100FPプレミアム（ダウケミカル社）などが挙げられる。

エチルセルロースの含有率は、錠剤質量に対して1～60％であればよく、好ましくは、1～30％であり、より好ましくは、1～20％である。

エチルセルロースは、素錠内に添加することが好ましい。

素錠内にエチルセルロースを添加することにより、衝撃に対して優れた強度を有する素錠を提供することが可能になる。

[0012] ＜結晶セルロース＞

本発明の錠剤は、さらに、結晶セルロースを含むことが好ましい。

本発明に使用される結晶セルロースとしては、たとえば、セオラスKG-1000（旭化成ケミカルズ社）およびPROSOLV SMCC 50（JRS PHARMA）などから選ばれる一種または二種が挙げられる。

結晶セルロースの含有率は、特に限定されないが、錠剤質量に対して0.5～3.0％が好ましく、1.0～3.0％がさらに好ましい。

[0013] ＜糖類または糖アルコール＞

本発明の錠剤は、さらに、糖類または糖アルコールを含むことが好ましい

。

本発明に使用される糖類としては、たとえば、乳糖、白糖、マルトース、フルクトース、ガラクトースおよびブドウ糖などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

本発明に使用される糖アルコールとしては、たとえば、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、キシリトール、イソマルおよびラクチトールなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

糖類または糖アルコールとしては、糖類または糖アルコールから選ばれる一種または二種以上が好ましく、乳糖、白糖、フルクトース、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上がより好ましく、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上がさらに好ましく、マンニトールが特に好ましい。

糖類または糖アルコールの含有率は、錠剤質量に対して1～70％であればよく、好ましくは、1～50％である。

[0014] ＜崩壊剤＞

本発明の錠剤は、さらに、崩壊剤を含むことが好ましい。

本発明に使用される崩壊剤としては、たとえば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチナトリウムおよび部分アルファー化デンプンなどのデンプン誘導体；ならびに、クロスポビドンなどのポリピロリドン誘導体などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

崩壊剤としては、セルロース誘導体およびポリピロリドン誘導体から選ばれる一種または二種以上が好ましく、クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンから選ばれる一種または二種がより好ましい。

崩壊剤の含有率は、錠剤質量に対して0.1～10％であればよく、好ましくは、0.1～7％であり、より好ましくは、0.5～5％である。

[0015] ＜滑沢剤＞

本発明の錠剤は、さらに、滑沢剤を含むことが好ましい。

本発明に使用される滑沢剤としては、たとえば、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクおよびショ糖脂肪酸エステルなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

滑沢剤としては、フマル酸ステアリルナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムから選ばれる一種または二種が好ましく、ステアリン酸マグネシウムがより好ましい。

滑沢剤の含有率は、錠剤質量に対して0.1～3％であればよく、好ましくは、0.5～2％である。

[0016] ＜添加物＞

本発明の錠剤には、本発明の効果を害さない範囲で、通常、薬剤に用いられる添加物を使用することができる。

添加物としては、たとえば、賦形剤、結合剤、矯味剤、着色剤、着香剤、界面活性剤、流動化剤、可塑剤、光沢化剤およびコーティング剤などが挙げられる。

賦形剤としては、たとえば、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルβ－シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテルβ－シクロデキストリンナトリウムなどのシクロデキストリン類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよび部分アルファー化デンプンなどのでんぷん類；リン酸水素カルシウムおよび無水リン酸水素カルシウムなどのリン酸塩類；ならびに、沈降炭酸カルシウムなどの炭酸塩類から選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

結合剤としては、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒプロメロ

ースおよびメチルセルロースなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

矯味剤としては、たとえば、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、ソーマチンおよびアセスルファムカリウムなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

着色剤としては、たとえば、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用赤色102号、食用黄色４号および食用黄色５号などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

着香剤としては、たとえば、オレンジ油、レモン油、ハッカ油およびパインオイルなどの精油；オレンジエッセンスおよびペパーミントエッセンスなどのエッセンス；チェリーフレーバー、バニラフレーバーおよびフルーツフレーバーなどのフレーバー；アップルミクロン、バナナミクロン、ピーチミクロン、ストロベリーミクロンおよびオレンジミクロンなどの粉末香料；バニリン；ならびに、エチルバニリンなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

界面活性剤としては、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

流動化剤としては、たとえば、軽質無水ケイ酸および含水二酸化ケイ素などの二酸化ケイ素類などから選ばれる一種または二種が挙げられる。

可塑剤としては、たとえば、クエン酸トリエチル、マクロゴール、トリアセチンおよびプロピレングリコールなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

光沢化剤としては、たとえば、カルナウバロウ、サラシミツロウおよびミツロウなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

コーティング剤としては、たとえば、高分子化合物、可塑剤、着色剤、滑沢剤および光沢化剤などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

コーティング剤に使用される高分子化合物としては、たとえば、ヒプロメロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＥ、アミノアルキルメタクリレートコポリマーＲＳ、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、ヒプロメロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーＬ、メタクリル酸コポリマーＬＤおよびメタクリル酸コポリマーＳなどが挙げられる。

コーティング剤に使用される滑沢剤としては、たとえば、タルクなどが挙げられる。

高分子化合物、可塑剤、着色剤、滑沢剤および光沢化剤の使用量は、特に限定されず、目的に応じて必要な量を適宜配合すればよい。

これらの添加物は、いずれか一種または二種以上を組み合わせて用いてもよい。配合量は、特に限定されず、それぞれの目的に応じ、その効果が充分に発現されるよう適宜配合すればよい。

[0017] ＜用途＞

本発明の錠剤は、中枢および末梢神経の疾病の治療、神経細胞新生誘導が治療もしくは予防に効果を示す疾患の処置、または神経損傷後のリハビリテーションの効果促進に用いることができる。

中枢および末梢神経の疾病としては、たとえば、アルツハイマー病が挙げられる。

神経細胞新生誘導が治療または予防に効果を示す疾患としては、たとえば、精神障害および脊髄損傷などが挙げられる。好ましい疾患としては、精神障害が挙げられる。

精神障害としては、たとえば、統合失調症、統合失調型障害、統合失調感情障害、他の非器質性精神病性障害などの統合失調症およびその類縁疾患；躁病エピソード、双極性感情障害（躁うつ病）、うつ病エピソード、反復性うつ病性障害および持続性気分障害などの気分障害；ならびに恐怖症性不安障害および強迫性障害適応障害などの神経症性障害が挙げられ、好ましくは、統合失調症、双極性感情障害（躁うつ病）、うつ病エピソードおよび反復

性うつ病性障害が挙げられる。

処置としては、治療または予防が挙げられる。

[0018] 神経損傷後のリハビリテーションとは、神経損傷後の入院期間の短縮、セルフケアの早期自立およびＱＯＬ（クオリティ・オブ・ライフ）向上を目的とし、神経損傷に起因する機能障害をより早期に回復および／または機能障害を軽減（たとえば、神経損傷前の機能レベルに近いレベルまで機能の回復させること）させるために行う訓練過程を意味する。

神経損傷後のリハビリテーションは、たとえば、神経損傷後の時期および患者の状態に応じて、急性期、回復期および／または維持期に行われる。具体的には、筋力増強、手指および膝などの関節可動域訓練ならびに歩行などの動作訓練などの運動機能障害回復訓練、言語機能障害回復訓練および／または認知機能障害回復訓練などが挙げられ、好ましくは、運動機能障害回復訓練が挙げられる。

[0019] リハビリテーション効果とは、リハビリテーションを行うことによる機能障害の回復および／または軽減を意味する。

リハビリテーションによって回復および／または軽減される機能障害としては、神経損傷に起因して生じる機能障害を意味し、具体的には、運動機能障害、感覚機能障害および言語機能障害などが挙げられ、好ましくは、運動機能障害および言語機能障害が挙げられ、より好ましくは、運動機能障害が挙げられる。さらに好ましくは、四肢の運動機能障害が挙げられる。ただし、うつ症状等の精神機能障害および痴呆等の認知機能障害は含まない。

[0020] リハビリテーション効果促進とは、リハビリテーションのみを行った場合と比較して、より短期間に機能の回復を促すことおよび／または機能障害の軽減を促すことを意味する。

[0021] 神経損傷後のリハビリテーション効果促進剤が効果を示す疾患としては、たとえば、脳卒中、脳損傷、脊髄損傷、神経変性疾患および脱髄疾患などが挙げられ、好ましくは、脳卒中、脳損傷および脊髄損傷が挙げられる。

[0022] ＜製造方法＞

本発明の錠剤の製造方法としては、湿式造粒法もしくは乾式造粒法で得られた造粒物を打錠する方法、または、直接打錠法が挙げられる。

湿式造粒法としては、たとえば、流動層造粒、湿式破砕造粒、押出造粒および撹拌造粒が挙げられる。

乾式造粒法としては、たとえば、コンパクティング法、スラッギング法およびブリケティング法などが挙げられる。

好ましい製造方法としては、直接打錠法および乾式造粒法が挙げられる。

好ましい乾式造粒法としては、コンパクティング法およびスラッギング法が挙げられ、コンパクティング法がより好ましい。コンパクティング法としては、ローラーコンパクターを用いて圧縮成形物を製造し、それを破砕して造粒粒子を得る方法などが挙げられる。ローラーコンパクターのローラー加圧圧力としては、使用する機種により異なるが、ＴＦ－ＬＡＢＯまたはＴＦ－ＭＩＮＩ（いずれもフロイント産業製）を用いる場合、3～9MPaが好ましい。

乾式造粒法による好ましい製造方法としては、（１）化合物Ａまたはその塩に滑沢剤の一部を添加、混合し、（２）乾式造粒法により造粒し、（３）得られた造粒末を篩に通し、（４）残りの滑沢剤、崩壊剤、賦形剤および添加剤を添加し、混合し、（５）打錠する方法が好ましい。

[0023] 衝撃に対する強度を評価する方法として、一般的に成形性の指標として用いられる硬度を測定する方法が挙げられる。しかし、後述する試験例に示すとおり、十分な錠剤硬度を有していても、落下に対する強度が十分でない場合がある。実際の製造工程で錠剤が受ける衝撃を製造機械を用いて測定することは困難である。そのため、製造機械で受ける衝撃と同様の衝撃を簡便な方法で測定する方法の開発が望まれた。

本発明者らは、衝撃に対する強度を簡便に測定する方法として、錠剤を一定の高さからステンレス篩の上に自由落下させ、破損の程度を確認する方法（以下、落下試験と記すことがある。）が、試験方法として適切であることを見出した。

落下試験の評価基準は、既に市販されている錠剤の結果をもとに設定した。すなわち、落下試験において不良錠がほとんど発生しない最も好ましい水準を＋＋＋とし、不良錠が発生する水準を＋として、両者の中間を＋＋とした。不良錠が発生する＋の水準では、製造工程中で破損を生じるため、検査工程で取り除かれる錠剤の割合が増加し、結果的に生産性が低下する。

[0024] 次に、本発明の錠剤の有用性を試験例、実施例および比較例で説明するが、本発明はこれらにより、限定されるものではない。

製造された錠剤は、いずれも、直径：約8.5mm、厚さ：約4.3～5.6mmの円形の錠剤である。

化合物Ａの塩として、目開き500μmの篩で篩過した化合物Ａのマレイン酸塩を使用した。

[0025] 特に断らない限り、各成分は、以下のものを使用した。

マンニトール：パーテックM200（メルク社）、目開き850μmの篩で篩過

エチルセルロース：エトセル100FPプレミアム（ダウケミカル社）、目開き850μmの篩で篩過

ソルビトール：Ｄ（－）－ソルビトール（和光純薬工業社）、目開き850μmの篩で篩過

イソマル：galenIQ™ 801 (BENEO-Palatinit GmbH社）、目開き850μmの篩で篩過

マルチトール：アマルティ MR-50（三菱商事フードテック社）、目開き850μmの篩で篩過

トレハロース：トレハロース P（旭化成ケミカルズ社）、目開き850μmの篩で篩過

キシリトール：キシリトール（半井化学薬品社）、目開き850μmの篩で篩過

乳糖：Pharmatose 200M (DFE pharma社）、目開き850μmの篩で篩過

白糖：フロストシュガー（日新製糖社）、目開き850μmの篩で篩過

ブドウ糖：グルコース（和光純薬工業社）、目開き850μmの篩で篩過

フルクトース：Ｄ（－）－フルクトース（和光純薬工業社）、目開き850μmの篩で篩過

メチルセルロース：METOLOSE SM-4（信越化学工業社）、目開き850μmの篩で篩過

ヒドロキシプロピルメチルセルロース：TC-5 M（信越化学工業社）、目開き850μmの篩で篩過

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース：L-HPC LH-22（信越化学工業社）、目開き850μmの篩で篩過

クロスポビドン：コリドン CL-SF（BASF社）、目開き850μmの篩で篩過

結晶セルロース：セオラスKG-1000（旭化成ケミカルズ社）、目開き850μmの篩で篩過

クロスカルメロースナトリウム：プリメロース（DMVジャパン）、目開き850μmの篩で篩過

ステアリン酸マグネシウム（メルク社）、目開き300μmの篩で篩過

コーティング剤：オパドライ03F44057、00F440000（ヒプロメロース2910：71.5%，マクロゴール6000：14.166%，タルク：7.167%，酸化チタン：7.067%，三二酸化鉄：0.1%）（日本カラコン社）

カルナウバロウ：ポリシングワックス-105（日本ワックス社、フロイント産業社）

[0026] 特に断らない限り、各装置は、以下のものを使用した。

乾式造粒機：TF-LABO（ロール加圧3MPa、フロイント産業社）

打錠機：HT-P18A（畑鐵工所）

フィルムコーティング機：DRC-200（パウレック社）

[0027] 試験例１

試料として、実施例１～４、比較例１および比較例２の素錠ならびにそれらのＦＣ錠を使用した。

比較例１の素錠は、特許文献３の実施例１５に記載の方法に従って製造した。

以下に示す方法で、素錠の硬度を測定した。また、落下試験を行い、素錠の衝撃に対する強度を判定した。さらに、ＦＣ錠の溶出率を測定した。

[0028] ＜硬度＞

錠剤硬度計（錠剤硬度計８Ｍ、シュロイニゲル製）を用いて、素錠の硬度を測定した。測定は、６回行った。平均値を算出し、硬度とした。

[0029] ＜落下試験＞

落下試験により、素錠の衝撃に対する強度を評価した。落下試験は、以下の手順で行った。

（１）錠剤15錠を、80cmの高さから日本薬局方用ふるい6.5号（材質：ステンレス、目開き2.80mm）の上に10回自由落下させた。目視によって各々の錠剤の表面に発生した剥離を確認し、以下の基準で点数をつけた。新たな錠剤15錠について上記の操作を行い、30錠分の点数の合計値を算出した。

（２）（１）の試験を3回行い、合計値の平均値を算出して、下記の基準に従って判定した。

[0030] 点数

２：長径が2mm以上の剥離部分を有する錠剤（剥離大）

１：長径が1mm以上2mm未満の剥離部分を有する錠剤（剥離小）

０：長径が1mm未満の剥離、または、剥離を認めない錠剤（剥離微少及びなし）

判定

＋＋＋：５．０未満

＋＋：５．０以上、１０．０未満

＋：１０．０以上

[0031] ＜溶出試験＞

ＦＣ錠の溶出試験は、日本薬局方溶出試験（パドル法）によって行った。パドルの回転数は50rpmとした。ＵＳＰ溶出試験液（pH6.8）900mLに試料を投入し、15分後の試験溶液を採取し、化合物Ａの溶出率（％）を吸光度法により求めた。なお、pH6.8溶出試験液は、リン酸二水素カリウム272.2gを水に溶

かし、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液179.2mLを加えたのち、水で2000mLにしたものを300mLとり、水5700mLに混和して調製した。

結果を表１に示す。

[0032] [表1]

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2
化合物Aのマレイン酸塩	(%)	71.0	71.0	71.0	71.0	89.5	71.0
マンニトール	(%)	20.0	15.0	10.0	5.0	6.0	25.0
エチルセルロース	(%)	5.0	10.0	15.0	20.0	−	−
クロスポビドン	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	−	2.5
クロスカルメロースナトリウム	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	3.0	0.5
ステアリン酸マグネシウム	(%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.5	1.0
全量	(%)	100	100	100	100	100	100
素錠質量	(mg)	315	315	315	315	250	315
素錠硬度	(N)	131	124	133	116	70	133
落下試験		++	+++	+++	+++	+	+
FC錠溶出率	(%)	86.4	91.2	87.0	85.9	85.2	95.5

[0033] 比較例１は、国際公開第２０１３／１２５６１７号パンフレットに記載の処方である。

比較例２は、比較例１の崩壊剤であるクロスカルメロースの一部をクロスポビドンに置き換え、マンニトールを増量した処方である。

比較例１の錠剤は、＋の水準であった。

比較例２の錠剤は、素錠硬度は向上したものの、落下試験に対して大きな改善は見られなかった。

一方、エチルセルロースを配合した実施例１の錠剤は、錠剤硬度が向上するとともに落下試験に対して、はるかに優れた性質を示した。また、実施例１のＦＣ錠は、優れた溶出性を示した。

また、エチルセルロースの含有率を高めた実施例２～４の錠剤においても、落下試験に対して優れた性質を示し、優れた溶出性を示した。

[0034] 試験例２

試料として、実施例５～９および比較例３の素錠ならびにそれらのＦＣ錠を使用した。

試験例１と同様の方法で、素錠の硬度を測定した。また、落下試験を行い、素錠の衝撃に対する強度を判定した。さらに、ＦＣ錠の溶出率を測定した。

結果を表２に示す。

[0035] [表2]

		実施例５	実施例６	実施例７	実施例８	実施例９	比較例３
化合物Ａのマレイン酸塩	（%）	71.0	71.0	71.0	71.0	71.0	71.0
マンニトール	（%）	20.5	19.5	17.5	12.5	7.5	22.5
エチルセルロース	（%）	2.0	3.0	5.0	10.0	15.0	－
結晶セルロース	（%）	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスポビドン	（%）	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスカルメロースナトリウム	（%）	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	（%）	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全量	（%）	100	100	100	100	100	100
素錠質量	（mg）	315	315	315	315	315	315
硬度	（N）	125	132	127	130	133	142
落下試験		＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
FC錠溶出率	（%）	93.8	90.9	94.1	88.1	88.1	89.6

[0036] 比較例３は、結晶セルロースを含み、エチルセルロースを含まない処方である。

比較例３の錠剤は、＋の水準であった。

一方、エチルセルロースに加え、さらに結晶セルロースを配合した実施例５～９の錠剤は、落下試験において優れた性質を示した。

また、結晶セルロースを組み合わせると、エチルセルロースの含有率を下げた実施例５および６においても、落下試験において優れた性質を示した。

[0037] 試験例３

試料として、実施例７および１０～１８の素錠ならびにそれらのＦＣ錠を使用した。

試験例１と同様の方法で、素錠の硬度を測定した。また、落下試験を行い、素錠の衝撃に対する強度を判定した。さらに、ＦＣ錠の溶出率を測定した。

結果を表３および４に示す。

[0038]

[表3]

		実施例7	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
化合物Aのマレイン酸塩	(%)	71.0	71.0	71.0	71.0	71.0	71.0
マンニトール	(%)	17.5					
ソルビトール	(%)		17.5				
イソマル	(%)			17.5			
マルチトール	(%)				17.5		
トレハロース	(%)					17.5	
キシリトール	(%)						17.5
乳糖	(%)						
白糖	(%)						
ブドウ糖	(%)						
フルクトース	(%)						
エチルセルロース	(%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
結晶セルロース	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスポビドン	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスカルメロースナトリウム	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	(%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
全量	(%)	100	100	100	100	100	100
素錠質量	(mg)	315	315	315	315	315	315
素錠硬度	(N)	127	172	192	173	145	146
落下試験		+++	+++	+++	+++	+++	+++
FC錠溶出率	(%)	94.1	85.0	85.1	89.1	88.5	87.6

[0039] [表4]

		実施例15	実施例16	実施例17	実施例18
化合物Aのマレイン酸塩	(%)	71.0	71.0	71.0	71.0
マンニトール	(%)				
ソルビトール	(%)				
イソマル	(%)				
マルチトール	(%)				
トレハロース	(%)				
キシリトール	(%)				
乳糖	(%)	17.5			
白糖	(%)		17.5		
ブドウ糖	(%)			17.5	
フルクトース	(%)				17.5
エチルセルロース	(%)	5.0	5.0	5.0	5.0
結晶セルロース	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスポビドン	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスカルメロースナトリウム	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	(%)	1.0	1.0	1.0	1.0
全量	(%)	100	100	100	100
素錠質量	(mg)	315	315	315	315
素錠硬度	(N)	151	159	136	143
落下試験		+++	+++	+++	+++
FC錠溶出率	(%)	88.0	88.7	87.4	87.5

[0040] 実施例１０～１８の錠剤は、実施例７のマンニトールをソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロース、キシリトール、乳糖、白糖、ブドウ糖またはフルクトースに置き換えた処方である。

実施例１０～１８の錠剤は、いずれも落下試験に対して優れた性質を示し、優れた溶出性を示した。

[0041] 試験例４

試料として、実施例２および比較例４～６の素錠ならびにそれらのＦＣ錠を使用した。

試験例１と同様の方法で落下試験を行い、素錠の衝撃に対する強度を判定した。さらに、ＦＣ錠の溶出率を測定した。

結果を表５に示す。

[0042] [表5]

		実施例2	比較例4	比較例5	比較例6
化合物Aのマレイン酸塩	(%)	71.0	71.0	71.0	71.0
マンニトール	(%)	15.0	15.0	15.0	15.0
エチルセルロース	(%)	10.0			
メチルセルロース	(%)		10.0		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	(%)			10.0	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	(%)				10.0
クロスポビドン	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5
クロスカルメロースナトリウム	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	(%)	1.0	1.0	1.0	1.0
全量	(%)	100	100	100	100
素錠質量	(mg)	315	315	315	315
落下試験		＋＋＋	＋	＋	＋
FC錠溶出率	(%)	91.2	87.4	96.1	90.8

[0043] 比較例４～６の錠剤は、実施例２のエチルセルロースを他のセルロース類に置き換えた処方である。

比較例４～６の錠剤は、優れた溶出性を示したが、落下試験においては優れた性質を示さなかった。

[0044] 実施例１

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.09gに、マンニトール29.95g、エチルセルロース7.53g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.76gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.92gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロ

ウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0045] 実施例２

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.16gに、マンニトール22.45g、エチルセルロース15.03g、クロスポビドン3.76gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約9kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0046] 実施例３

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.16gに、マンニトール14.94g、エチルセルロース22.49g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.92gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約9kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0047] 実施例４

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.15gに、マンニトール7.46g、エチルセルロース30.00g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.74gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を

用いて打錠圧約8kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0048] 実施例５

化合物Ａのマレイン酸塩467.39gにステアリン酸マグネシウム2.61gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.14gに、マンニトール30.71g、エチルセルロース3.00g、結晶セルロース3.74g、クロスポビドン3.76gおよびクロスカルメロースナトリウム0.76gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約9kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0049] 実施例６

化合物Ａのマレイン酸塩467.39gにステアリン酸マグネシウム2.61gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール29.23g、エチルセルロース4.50g、結晶セルロース3.75g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.77gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.91gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約9kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0050] 実施例７

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール26.21g、エチルセルロース7.50g、結晶セルロース3.75g、クロスポビドン3.75gおよびクロス

カルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約7kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0051] 実施例８

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール18.71g、エチルセルロース15.00g、結晶セルロース3.75g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約7kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0052] 実施例９

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール11.21g、エチルセルロース22.50g、結晶セルロース3.75g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.76gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約7kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0053] 実施例１０

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された

固形物を整粒した。得られた整粒末100.14gに、ソルビトール24.50g、エチルセルロース7.03g、結晶セルロース3.50g、クロスポビドン3.51gおよびクロスカルメロースナトリウム0.71gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0054] 実施例１１

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.03gに、イソマル24.53g、エチルセルロース7.00g、結晶セルロース3.50g、クロスポビドン3.50gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0055] 実施例１２

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.47gに、マルチトール24.52g、エチルセルロース7.02g、結晶セルロース3.50g、クロスポビドン3.50gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0056] 実施例１３

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.98gに、トレハロース24.57g、エチルセルロース7.01g、結晶セルロース3.53g、クロスポビドン3.52gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.85gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0057] 実施例１４

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.40gに、キシリトール24.52g、エチルセルロース7.03g、結晶セルロース3.50g、クロスポビドン3.53gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0058] 実施例１５

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.03gに、乳糖24.51g、エチルセルロース7.04g、結晶セルロース3.51g、クロスポビドン3.50gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量

のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0059] 実施例１６

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.13gに、白糖24.51g、エチルセルロース7.03g、結晶セルロース3.52g、クロスポビドン3.50gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0060] 実施例１７

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.14gに、ブドウ糖24.51g、エチルセルロース7.03g、結晶セルロース3.50g、クロスポビドン3.51gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0061] 実施例１８

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.01gに、フルクトース24.51g、エチルセルロース7.04g、結晶セルロース3.52g、クロスポビドン3.52gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mm

のダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0062] 比較例１

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末135.17gに、マンニトール9.00gおよびクロスカルメロースナトリウム4.49gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム1.51gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠250mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり8mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0063] 比較例２

化合物Ａのマレイン酸塩895.06gにステアリン酸マグネシウム5.00gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.12gに、マンニトール37.43g、クロスポビドン3.76gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約10kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0064] 比較例３

化合物Ａのマレイン酸塩1988.89gにステアリン酸マグネシウム11.11gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末107.13gに、マンニトール33.71g、結晶セルロース3.75g、クロスポビドン3.75gおよびクロスカルメロースナトリウム0.75gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.90g

を加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約8kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0065] 比較例４

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.27gに、マンニトール21.08g、メチルセルロース14.03g、クロスポビドン3.51gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約2kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0066] 比較例５

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.46gに、マンニトール21.06g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース14.04g、クロスポビドン3.52gおよびクロスカルメロースナトリウム0.70gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約2kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

[0067] 比較例６

化合物Ａのマレイン酸塩1790.07gにステアリン酸マグネシウム10.07gを加え、30分間混合した。この混合末を乾式造粒機にて圧縮成形し、成形された固形物を整粒した。得られた整粒末100.54gに、マンニトール21.09g、低置換

度ヒドロキシプロピルセルロース14.02g、クロスポビドン3.50gおよびクロスカルメロースナトリウム0.71gを加え、30分間混合した。この混合末にステアリン酸マグネシウム0.84gを加え、5分間混合した。この混合末を錠剤径8.5mmのダブルアール面の杵を用いて打錠圧約6kNで打錠し、1錠315mgの円形の素錠を得た。素錠にコーティング剤を1錠あたり9mgの割合でコーティングした後、微量のカルナウバロウを添加して、ＦＣ錠を得た。

産業上の利用可能性

[0068] 本発明の錠剤は、溶出性および成形性に優れ、長期保存に安定であり、さらに、衝撃に対する強度に優れる錠剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] （１）１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールまたはその塩、および、
（２）エチルセルロース、
を含む錠剤。

[請求項2] エチルセルロースの含有率が、錠剤質量に対して、１～３０％である、請求項１に記載の錠剤。

[請求項3] さらに、結晶セルロースを含む、請求項１または２に記載の錠剤。

[請求項4] さらに、糖類または糖アルコールを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項5] さらに、乳糖、白糖、フルクトース、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項6] さらに、マンニトール、ソルビトール、イソマル、マルチトール、トレハロースおよびキシリトールから選ばれる一種または二種以上を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項7] さらに、マンニトールを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項8] さらに、クロスカルメロースナトリウムおよびクロスポビドンから選ばれる一種または二種を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項9] さらに、ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項10] 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錠剤。

[請求項11] 中枢および末梢神経の疾病の治療のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項12] 神経細胞新生誘導が治療もしくは予防に効果を示す疾患の処置のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の錠剤。

[請求項13] 神経損傷後のリハビリテーションの効果促進のための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/088352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/397(2006.01)i, *A61K9/20*(2006.01)i, *A61K9/28*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/26*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/397, A61K9/20, A61K9/28, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/38, A61P25/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2013/125617 A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 29 August 2013 (29.08.2013), claims 1 to 11; paragraphs [0002], [0012] to [0016]; examples 1 to 15 & US 2015/0045345 A1 claims 1 to 11; paragraphs [0002], [0024] to [0037], [0046]; examples 1 to 15 & EP 2818165 A1 & CA 2865380 A & CN 104159583 A & KR 10-2015-0001720 A & RU 2014138035 A	1-12 1-13

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 February 2017 (01.02.17)	14 February 2017 (14.02.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/088352

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/115582 A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 06 August 2015 (06.08.2015), paragraph [0048]; claims 1 to 5; test examples 1 to 3 & EP 3100725 A1 paragraph [0084]; claims 1 to 5; test examples 1 to 3 & JP 5837726 B1 & AU 2015211753 A & CA 2938184 A & KR 10-2016-0113281 A & CN 106061478 A	1-13
Y	WO 2010/061846 A1 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 03 June 2010 (03.06.2010), paragraphs [0013] to [0014]; experimental example 2; experimental example 8, examples 33, 34 & US 2011/0229570 A1 & JP 5227424 B2 & EP 2368544 A1 & CN 102223880 A & KR 10-2014-0096178 A	1-13

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０８８３５２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/397(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K9/28(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/397, A61K9/20, A61K9/28, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/38, A61P25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１７年

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

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

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	WO 2013/125617 A1 (富山化学工業株式会社) 2013.08.29, 請求項 1-11,段落[0002],[0012]-[0016],実施例 1-15 & US 2015/0045345 A1, 請求項 1-11,段落[0002], [0024]-[0037], [0046],実施例 1-15 & EP 2818165 A1 & CA 2865380 A & CN 104159583 A & KR 10-2015-0001720 A & RU 2014138035 A	1-12 1-13

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０１．０２．２０１７	１４．０２．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｕ	３４３６
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	鳥居　福代 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2015/115582 A1 (富山化学工業株式会社) 2015.08.06, 段落[0048],請求項 1-5,試験例 1-3 & EP 3100725 A1, 段落[0084],請求項 1-5,試験例 1-3 & JP 5837726 B1 & AU 2015211753 A & CA 2938184 A & KR 10-2016-0113281 A & CN 106061478 A	1-13
Y	WO 2010/061846 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 2010.06.03, 段落[0013]-[0014],実験例 2,実験例 8 の実施例 33,34 & US 2011/0229570 A1 & JP 5227424 B2 & EP 2368544 A1 & CN 102223880 A & KR 10-2014-0096178 A	1-13