



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105338981 B

(45)授权公告日 2017. 10. 13

(21)申请号 201480036230.1

(22)申请日 2014.04.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105338981 A

(43)申请公布日 2016.02.17

(30)优先权数据
2013-092169 2013.04.25 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.12.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2014/002309 2014.04.24

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/174847 JA 2014.10.30

(73)专利权人 杏林制药株式会社
地址 日本东京都千代田区神田骏河台四丁目6番地

(72)发明人 内田浩 花田真隆 宫崎义一

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李志强 彭昶

(51)Int.Cl.

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 1849316 A, 2006.10.18,

CN 1505515 A, 2004.06.16,

Maissa Yacoub SALEM等.Stability

Indicating Methods for the Determination of Some Fluoroquinolones in the Presence of Their Decarboxylated Degradates.《Chem. Pharm. Bull.》.2006,第54卷(第12期),第1625-1632页.

G. S. TILLOTSON.Quinolones: structure-activity relationships and future predictions.《J. Med. Microbiol.》.1996,第44卷第320-324页.

审查员 刘军政

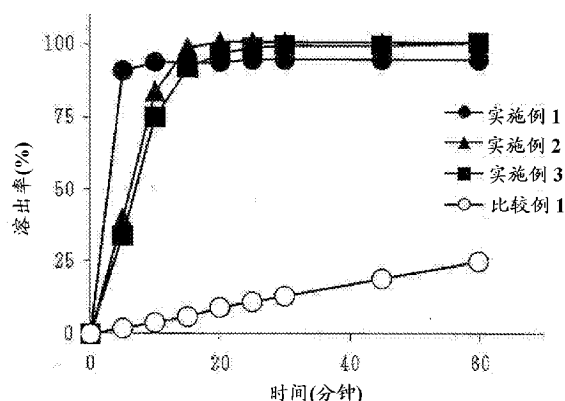
权利要求书2页 说明书21页 附图5页

(54)发明名称

固体药用组合物

(57)摘要

本发明提供一种新的药用组合物,其含有药物活性成分并可抑制胶凝所致的所述组分的释放延迟。该固体药用组合物含有由通式(1)表示的化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂。



1. 一种固体药用组合物,其包含7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂,

且包含选自无机盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐和谷氨酸盐的一种或两种以上的化合物作为所述盐析剂。

2. 依据权利要求1的固体药用组合物,其还包含pH 3.5以下的酸性物质。

3. 依据权利要求2的固体药用组合物,其中所述酸性物质具有低于10%的20℃水中溶解度。

4. 依据权利要求3的固体药用组合物,其包含选自藻酸、谷氨酸、天冬氨酸、己二酸、琥珀酸、甲基丙烯酸共聚物L和富马酸的一种或两种以上的化合物作为所述具有低于10%的20℃水中溶解度的酸性物质。

5. 依据权利要求2的固体药用组合物,其中所述酸性物质具有10%以上的20℃水中溶解度。

6. 依据权利要求5的固体药用组合物,其包含选自谷氨酸盐、酒石酸、柠檬酸和苹果酸的一种或两种以上的化合物作为所述具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质。

7. 依据权利要求6的固体药用组合物,其中所述具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质是不同于所述盐析剂的化合物,且所述酸性物质的比例是:相对于1质量份的7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其盐,为0.001质量份以上且0.05质量份以下。

8. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含选自柠檬酸盐、无机盐和谷氨酸盐的一种或两种以上的化合物作为所述盐析剂。

9. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含选自柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、磷酸盐、碳酸盐、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、氯化钙、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氢氧化钠和谷氨酸盐的一种或两种以上的化合物作为所述盐析剂。

10. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含选自柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠、柠檬酸钠、琥珀酸二钠、乙酸钙、乙酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、偏磷酸钠、磷酸三钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、多磷酸钠、焦磷酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸铵、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、氯化钙、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氢氧化钠、L-谷氨酸盐、谷氨酸一钠一水合物的一种或两种以上的化合物作为所述盐析剂。

11. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸盐作为所述盐析剂。

12. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸二氢钠作为所述盐析剂。

13. 依据权利要求2或5-7的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸二氢钠作为所述盐析剂和谷氨酸盐作为所述酸性物质,其中所述谷氨酸盐的比例是:相对于1质量份的柠檬酸二氢钠,为0.02质量份以上且0.20质量份以下。

14. 依据权利要求2的固体药用组合物,其包含谷氨酸盐作为用作所述盐析剂和所述酸性物质的化合物。

15. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其通过混合所述7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂并通过干法制粒方法将得到的混合物制粒来获得。

16. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含结晶纤维素作为所述纤维素赋形剂。

17. 依据权利要求1-7的任一项的固体药用组合物,其包含盐酸盐作为所述7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸的盐。

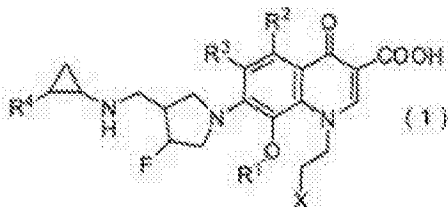
固体药用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有由通式(1)表示的化合物或其盐的固体药用组合物:

[0002] [化学式1]

[0003]



[0004] 在式(1)中, R^1 表示一个或两个以上的氢原子可被卤素原子、氨基或氰基取代的具有1-3个碳原子的烷基, R^2 表示具有1-3个碳原子的烷基、氢原子、卤素原子、羟基或氨基, R^3 表示氢原子或卤素原子, R^4 表示氢原子或氟原子,和X表示卤素原子。

背景技术

[0005] 已知一些活性药物成分在某些条件下引起胶凝(专利文献1-7和非专利文献1和2)。一般来说,当固体制剂经口服给予时,固体制剂易于在胃肠道中崩解以溶出活性药物成分,从而活性药物成分被吸收到体内。然而,当给予含有引起胶凝的活性药物成分的固体制剂时,存在的问题是,活性药物成分胶凝,延迟固体制剂的崩解并延迟活性药物成分的溶出。

[0006] 作为改进胶凝所致的崩解延迟的常规技术,已知:加入环糊精以抑制凝胶形成或确保凝胶层的水渗透性的方法(非专利文献1和2),加入崩解剂的方法(非专利文献1),加入硅酸盐的方法(专利文献1-3),使药物更精细并使载体吸附药物的方法(专利文献4),在胶凝之前迅速破坏薄膜包衣以使含有药物的芯崩解的方法(专利文献5),使用酸性或碱性添加剂的方法(专利文献6),和实现药物分散在聚合物中的分子分散形式的方法(专利文献7)。

[0007] 作为主药被稳定的含有喹诺酮羧酸抗微生物剂的制剂,已知:含有酸性添加剂的口服组合物(专利文献8)和含有酸性添加剂的注射制剂(专利文献9和10)。

[0008] 引用文献列表

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:JP2006-298811

[0011] 专利文献2:W02006/030826

[0012] 专利文献3:JP2002-505290

[0013] 专利文献4:JP2004-522782

[0014] 专利文献5:JPS62-123118

[0015] 专利文献6:W02006/059716

[0016] 专利文献7:JP2002-530338

[0017] 专利文献8:JP2004-339198

[0018] 专利文献9:JP2004-509921

[0019] 专利文献10:W02006/004028

[0020] 非专利文献

[0021] 非专利文献1:Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, Vol. 55, No. 3 (1995), pp. 175-182

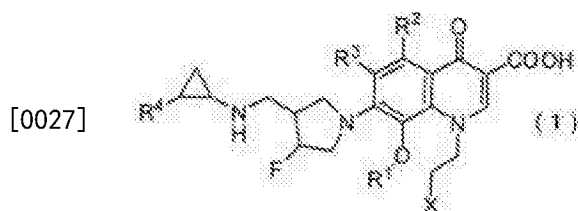
[0022] 非专利文献2:Pharm Tech Japan, vol. 17, No. 4 (2001) 87-100 (619-632)。

[0023] 发明概述

[0024] 技术问题

[0025] 本发明提供一种新的药用组合物,其可抑制所含的由通式(1)表示的化合物(下文也称为式(1)化合物)或其盐的胶凝所致的该式(1)化合物或其盐的释放延迟:

[0026] [化学式2]



[0028] 在式(1)中, R^1 表示一个或两个以上的氢原子可被卤素原子、氨基或氰基取代的具有1-3个碳原子的烷基, R^2 表示具有1-3个碳原子的烷基、氢原子、卤素原子、羟基或氨基, R^3 表示氢原子或卤素原子, R^4 表示氢原子或氟原子,和X表示卤素原子。

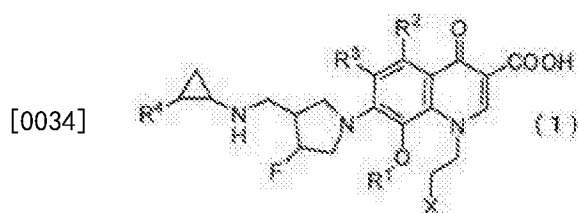
[0029] 解决问题的技术方案

[0030] 本发明人已经发现,当含有式(1)化合物或其盐的固体组合物是含有纤维素赋形剂和盐析剂的组合物时,式(1)化合物或其盐的溶出特性被改善。因此,本发明得以完成。

[0031] 本发明的概述如下:

[0032] [1] 一种固体药用组合物,其包含由通式(1)表示的化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂:

[0033] [化学式3]



[0035] 其中 R^1 表示一个或两个以上的氢原子可被卤素原子、氨基或氰基取代的具有1-3个碳原子的烷基, R^2 表示具有1-3个碳原子的烷基、氢原子、卤素原子、羟基或氨基, R^3 表示氢原子或卤素原子, R^4 表示氢原子或氟原子,和X表示卤素原子。

[0036] [2] 依据[1]的固体药用组合物,其还含有pH 3.5以下的酸性物质。

[0037] [3] 依据[2]的固体药用组合物,其中酸性物质具有低于10%的20℃水中溶解度。

[0038] [4] 依据[3]的固体药用组合物,其包含选自藻酸、谷氨酸、天冬氨酸、己二酸、琥珀酸、甲基丙烯酸共聚物L和富马酸的一种或两种以上的化合物作为具有低于10%的20℃水中溶解度的酸性物质。

- [0039] [5] 依据[2]的固体药用组合物,其中酸性物质具有10%以上的20℃水中溶解度。
- [0040] [6] 依据[5]的固体药用组合物,其包含选自谷氨酸盐酸盐、酒石酸、柠檬酸和苹果酸的一种或两种以上的化合物作为具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质。
- [0041] [7] 依据[5]或[6]的固体药用组合物,其中具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质是不同于盐析剂的化合物,且酸性物质的比例是:相对于1质量份的由通式(1)表示的化合物或其盐,为0.001质量份以上且0.05质量份以下。
- [0042] [8] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含选自有机酸盐、无机盐和氨基酸盐的一种或两种以上的化合物作为盐析剂。
- [0043] [9] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含选自柠檬酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、磷酸盐、碳酸盐、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、氯化钙、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氢氧化钠和谷氨酸盐的一种或两种以上的化合物作为盐析剂。
- [0044] [10] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含选自柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠、柠檬酸钠、琥珀酸二钠、乙酸钙、乙酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、偏磷酸钠、磷酸三钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、多磷酸钠、焦磷酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸铵、硫酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、氯化钙、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氢氧化钠、L-谷氨酸盐酸盐和L-谷氨酸一钠一水合物的一种或两种以上的化合物作为盐析剂。
- [0045] [11] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含有机酸盐作为盐析剂。
- [0046] [12] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸盐作为盐析剂。
- [0047] [13] 依据[1]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸二氢钠作为盐析剂。
- [0048] [14] 依据[2]或[5]-[7]的任一项的固体药用组合物,其包含柠檬酸二氢钠作为盐析剂和谷氨酸盐酸盐作为酸性物质,其中谷氨酸盐酸盐的比例是:相对于1质量份的柠檬酸二氢钠,为0.02质量份以上且0.20质量份以下。
- [0049] [15] 依据[2]的固体药用组合物,其包含谷氨酸盐酸盐作为用作盐析剂和酸性物质的化合物。
- [0050] [16] 依据[1]-[15]的任一项的固体药用组合物,其通过混合由通式(1)表示的化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂并通过干法制粒方法将得到的混合物制粒来获得。
- [0051] [17] 依据[1]-[16]的任一项的固体药用组合物,其包含结晶纤维素作为纤维素赋形剂。
- [0052] [18] 依据[1]-[17]的任一项的固体药用组合物,其包含盐酸盐作为由通式(1)表示的化合物的盐。
- [0053] [19] 依据[2]的固体药用组合物,其中酸性物质是水溶性差的酸性物质。
- [0054] [20] 依据[19]的固体药用组合物,其包含选自藻酸、谷氨酸、天冬氨酸、己二酸、甲基丙烯酸共聚物L和富马酸的一种或两种以上的化合物作为水溶性差的酸性物质。
- [0055] [21] 依据[2]的固体药用组合物,其中酸性物质是水溶性酸性物质。
- [0056] [22] 依据[21]的固体药用组合物,其包含选自谷氨酸盐酸盐、酒石酸、柠檬酸和苹果酸的一种或两种以上的化合物作为水溶性酸性物质。
- [0057] [23] 依据[21]或[22]的固体药用组合物,其中水溶性酸性物质是不同于盐析剂的化合物,且水溶性酸性物质的比例是:相对于1质量份的由通式(1)表示的化合物或其盐,

为0.001质量份以上且0.05质量份以下。

[0058] 发明的有益效果

[0059] 本发明可提供一种新的固体药用组合物,其包含式(1)化合物或其盐并可抑制凝胶所致式(1)化合物或其盐的释放延迟。

[0060] 附图简述

[0061] 图1是7-[(3S,4S)-3-{ (环丙基氨基) 甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐A型晶体的X射线粉末衍射图。

[0062] 图2显示在实施例1-3和比较例1中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:用于溶出试验的第一液)。

[0063] 图3显示在实施例4-6中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:用于溶出试验的第一液)。

[0064] 图4显示在实施例4-6中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:水)。

[0065] 图5显示实施例4-6的片剂在加速和开放状态的条件贮存后的溶出试验结果(溶出介质:用于溶出试验的第一液)。

[0066] 图6显示实施例4-6的片剂在加速和密封状态的条件贮存后的溶出试验结果(溶出介质:用于溶出试验的第一液)。

[0067] 图7显示在实施例8和9中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:水)。

[0068] 图8显示在实施例6、11、12和比较例1中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:用于溶出试验的第一液)。

[0069] 图9显示在实施例13-15中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:水)。

[0070] 图10显示在实施例8、9和16-19中刚制备后的片剂的溶出试验结果(溶出介质:水)。

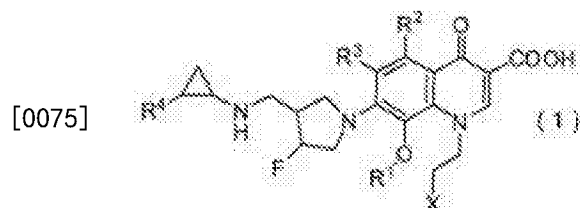
具体实施方式

[0071] 下文详细地说明本发明的一个实施方案。

[0072] 该实施方案涉及固体药用组合物,其包含由通式(1)表示的化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂。在该实施方案中,盐析剂可以是下述的用作pH 3.5以下的酸性物质的化合物。例如,作为盐析剂的相同化合物可以被包含作为pH 3.5以下的酸性物质。

[0073] 本文的固体药用组合物表示包含所含有的固体组分的药用组合物。

[0074] [化学式4]



[0076] 在式(1)中, R^1 表示具有1-3个碳原子的烷基, R^2 表示具有1-3个碳原子的烷基、氢原子、卤素原子、羟基或氨基, R^3 表示氢原子或卤素原子, R^4 表示氢原子或氟原子,和X表示卤素原子。由 R^1 表示的具有1-3个碳原子的烷基的一个或两个以上的氢原子可被卤素原子、氨基或氰基取代。

[0077] 本文描述的“卤素原子”表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。在通式(1)中,卤素原子优选地为氟原子。本文描述的“具有1-3个碳原子的烷基”是甲基、乙基、丙基或2-丙基。

[0078] 包含在这个实施方案的固体药用组合物中的式(1)化合物或其盐可以通过例如W02005/026147小册子中描述的方法制备。包含在这个实施方案的固体药用组合物中的式(1)化合物优选地为7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸,更优选地为7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸。

[0079] 从改善水中溶解度的角度优选的是,这个实施方案的固体药用组合物含有式(1)化合物的盐。

[0080] 对包含在这个实施方案的固体药用组合物中的式(1)化合物的盐没有特别的限制,只要它是药学上可接受的盐即可。式(1)化合物的盐的实例可包括:与盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸等无机酸所成的盐,与马来酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、乙酸、三氟乙酸和酒石酸等有机酸所成的盐,和与钠、钾、镁、钙、铝、铯、铬、钴、铜、铁、锌、铂和银等金属所成的盐。其中,从化合物的稳定性的观点来看,盐酸盐是特别优选的。式(1)化合物的盐酸盐是优异的,这是因为,与游离形式的式(1)化合物和式(1)化合物的其他盐相比,光照射所致的化合物分解不太可能进行,且化学分解的程度即使在加速试验条件下贮存时也低。包含在这个实施方案的固体药用组合物中的式(1)化合物的盐优选地为7-[3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐,更优选地为7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐。

[0081] 在7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐中,一种具有在10.8、12.9和24.7°的衍射角 2θ ($2\theta \pm 0.2^\circ$)具有峰的X射线粉末衍射图的晶体(A-型晶体)很可能胶凝。因此,当固体药用组合物含有A-型晶体时,采用依据这个实施方案的技术是有用的。A-型晶体的X射线粉末衍射图示于图1。例如,A-型晶体可通过W02013/069297所述的方法制备。

[0082] 式(1)化合物或其盐在固体药用组合物的总质量中的含量优选地为10%质量以上且70%质量以下,更优选地为20%质量以上且60%质量以下,特别优选地为30%质量以上且50%质量以下,进一步优选地为35%质量以上且45%质量以下。

[0083] 当这个实施方案的固体药用组合物是片剂时,“固体药用组合物的总质量”意指整个未包衣的片剂的质量。本文描述的“未包衣的片剂”意指原料压成的且处于形成包衣前的状态的片剂。

[0084] 这个实施方案的固体药用组合物含有式(1)化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂。

[0085] 本文描述的“纤维素赋形剂”是含有纤维素或其衍生物作为组分的赋形剂。作为纤维素赋形剂,这个实施方案的固体药用组合物含有结晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和低取代羟丙基纤维素中的一种或两种以上。其中,优选包含在这个实施方案的固体药用组合物中的纤维素赋形剂是结晶纤维素,因为模压片的硬度高。纤维素赋形剂在固体药用组合物的总质量中的含量是10%质量

以上且70%质量以下,更优选地为20%质量以上且60%质量以下,特别优选地为25%质量以上且50%质量以下,进一步优选地为30%质量以上且40%质量以下。

[0086] 本文描述的“盐析剂”意指显示出盐析作用的盐。本文描述的“盐析作用”是防止式(1)化合物与水接触而形成具有高粘度的凝胶物质的作用。这种作用可通过盐析剂使式(1)化合物和水之间产生的水合不稳定而引起。

[0087] 包含在这个实施方案的固体药用组合物中的“盐析剂”的实例可包括有机酸盐、无机盐和氨基酸盐。

[0088] 有机酸盐的实例可包括:柠檬酸盐,如柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠和柠檬酸钠;琥珀酸盐,如琥珀酸二钠;和乙酸盐,如乙酸钙和乙酸钠。

[0089] 无机盐的实例可包括:磷酸盐,如磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、偏磷酸钠、磷酸三钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、多磷酸钠和焦磷酸钠;碳酸盐,如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾和碳酸铵;硫酸钠;亚硫酸钠;亚硫酸氢钠;氯化钙;氯化钠;氯化钾;氯化镁;和氢氧化钠。

[0090] 氨基酸盐的实例可包括谷氨酸盐,如L-谷氨酸盐酸盐和L-谷氨酸一钠一水合物。

[0091] 在这个实施方案的固体药用组合物中,可含有一种或两种以上的化合物作为盐析剂。优选包含在这个实施方案的固体药用组合物中的盐析剂是有机酸盐,特别优选地为柠檬酸盐,进一步优选地为柠檬酸二氢钠。

[0092] 因为抑制式(1)化合物或其盐的胶凝且提高溶出率,优选的是,盐析剂(当包含两种以上的化合物用作盐析剂时,采用其总量)在这个实施方案的固体药用组合物中的比例是:相对于1质量份的式(1)化合物或其盐,为0.05质量份以上且0.50质量份以下。此外,包含在这个实施方案的固体药用组合物中的盐析剂的比例更优选地为:相对于1质量份的式(1)化合物或其盐,为0.05质量份以上且0.40质量份以下,更优选地为0.10质量份以上且0.30质量份以下,且还更优选地为0.15质量份以上且0.25质量份以下。

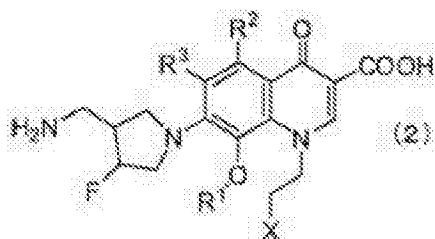
[0093] 除了式(1)化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂外,这个实施方案的固体药用组合物还可含有另一种组分,例如pH 3.5以下的酸性物质。

[0094] 在盐析剂中,有为盐析剂和pH 3.5以下的酸性物质的化合物,如谷氨酸盐酸盐。包含在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的酸性物质可以是用作盐析剂的化合物。例如,盐析剂和pH 3.5以下的酸性物质可以是相同的。即使当这个实施方案的固体药用组合物含有这样的pH 3.5以下的化合物作为盐析剂,也可包含另一种是pH 3.5以下的酸性物质的化合物。

[0095] 式(1)化合物或其盐例如在制备过程中因加压而分解,产生由下式(2)表示的化合物等。当固体药用组合物含有pH 3.5以下的酸性物质时,可抑制式(1)化合物或其盐的分解。

[0096] [化学式5]

[0097]



[0098] 在式(2)中, R^1 、 R^2 、 R^3 和X与上述定义相同。

[0099] 这个实施方案的固体药用组合物可含有具有低于10%的20℃水中溶解度的酸性物质、具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质或这两者的酸性物质作为pH 3.5以下的酸性物质。

[0100] 本文描述的“酸性物质”是溶解于水中生成氢离子的物质。本文描述的“pH”是通过用pH计测量称重50 mg目标物质并溶解或悬浮于1,950 μ L水中而得的液体(浓度:2.5%)的pH获得的值。

[0101] 可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的、具有低于10%的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质的实例可包括:藻酸、谷氨酸、天冬氨酸、己二酸、琥珀酸、甲基丙烯酸共聚物L和富马酸。优选的是,可包含在固体药用组合物中的、具有低于10%的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的水溶性差的酸性物质是:藻酸、天冬氨酸、己二酸、琥珀酸或甲基丙烯酸共聚物L,特别优选地为藻酸。

[0102] 可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的、具有10%以上的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质的实例可包括:谷氨酸盐酸盐、酒石酸、柠檬酸和苹果酸。优选的是,可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的、具有10%以上的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质是:谷氨酸盐酸盐、酒石酸或柠檬酸,特别优选地为谷氨酸盐酸盐。

[0103] 从抑制式(1)化合物或其盐的分解的观点来看,优选的是,在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的酸性物质(当包含两种以上的pH 3.5以下的酸性物质时,采用其总量)的比例是:相对于1质量份的式(1)化合物或其盐,为0.001质量份以上。此外,在这个实施方案的固体药用组合物中的酸性物质的比例更优选地为:相对于1质量份的式(1)化合物或其盐,为0.001质量份以上且0.30质量份以下,且更优选地为0.001质量份以上且0.10质量份以下。

[0104] 当包含具有10%以上的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质(在这种情况下,酸性物质是不同于盐析剂的化合物)时,从抵抗溶出率的下降的观点来看,酸性物质的比例特别优选地为0.001质量份以上且0.05质量份以下。

[0105] 如上所述,被包含作为pH 3.5以下的酸性物质的化合物可用作这个实施方案的固体药用组合物中的盐析剂。用作盐析剂和pH 3.5以下的酸性物质的化合物的实例可包括谷氨酸盐酸盐。在这个实施方案的固体药用组合物中,可包含一种或两种以上的化合物。在这种情况下,从抑制式(1)化合物或其盐的分解和提高溶出率的观点来看,优选的是,用作盐析剂的pH 3.5以下的酸性物质的比例是:相对于1质量份的式(1)化合物或其盐,为0.15质量份以上且0.25质量份以下,和更优选地为0.15质量份以上且0.21质量份以下。

[0106] 当这个实施方案的固体药用组合物含有柠檬酸二氢钠作为盐析剂和谷氨酸盐酸盐作为pH 3.5以下的酸性物质时,谷氨酸盐酸盐的比例优选地为:相对于1质量份的柠檬酸二氢钠,为0.01质量份以上,更优选地为0.01质量份以上且0.5质量份以下,且更优选地为0.02质量份以上且0.20质量份以下。

[0107] 当这个实施方案的固体药用组合物具有片剂形式时,pH 3.5以下的酸性物质的优选含量可基于未包衣的片剂的总质量来考虑。在这种情况下,酸性物质(当使用两种以上的pH 3.5以下的酸性物质时,采用其总量)与未包衣的片剂的总质量的比例优选地为0.1%质量以上且10%质量以下,更优选地为0.1%质量以上且5%质量以下。当含有具有10%以上的20

℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质时,从抵抗溶出率的下降的观点来看,酸性物质的比例特别优选地为0.2%质量以上且2%质量以下。

[0108] “水中溶解度”在此是指基于在100 g水中溶解的溶质的质量(g),通过使用以下方程式(A)计算而获得的值。

$$[0109] \quad MW = \{C / (100 + C)\} \times 100 \quad (A)$$

[0110] 在方程式(A)中,MW表示水中溶解度(%),C表示在100 g水中溶解的溶质的质量(g)。

[0111] 这个实施方案的固体药用组合物可含有水溶性差的酸性物质、水溶性酸性物质或这两者的酸性物质作为pH 3.5以下的酸性物质。

[0112] 本文描述的“水溶性差的酸性物质”意指少量溶于水的酸性物质、微溶于水的酸性物质、极度微溶于水的酸性物质或者几乎不溶于或不溶于水的酸性物质。可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的水溶性差的酸性物质的实例可包括:藻酸、谷氨酸、天冬氨酸、己二酸、甲基丙烯酸共聚物L和富马酸。优选的是,可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的水溶性差的酸性物质是:藻酸、天冬氨酸、己二酸或甲基丙烯酸共聚物L,特别优选地为藻酸。

[0113] 本文描述的“水溶性酸性物质”意指可溶于水的酸性物质、易溶于水的酸性物质或极易溶于水的酸性物质。可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的水溶性酸性物质的实例可包括:谷氨酸盐酸盐、酒石酸、柠檬酸和苹果酸。优选的是,可包含在这个实施方案的固体药用组合物中的pH 3.5以下的水溶性酸性物质是:谷氨酸盐酸盐、酒石酸或柠檬酸,特别优选地为谷氨酸盐酸盐。

[0114] 当含有pH 3.5以下的水溶性酸性物质(在这种情况下,酸性物质是不同于盐析剂的化合物)时,从抵抗溶出率的下降的观点来看,酸性物质与式(1)化合物或其盐的比例特别优选地为0.001质量份以上且0.05质量份以下。

[0115] 除了单独说明的以外,本文显示水溶性的描述性术语根据日本药典第16版通则。具体地,将化合物转换成粉末,将粉末加入到溶剂中,并于 $20 \pm 5^\circ\text{C}$,通过以5分钟间隔强烈振荡30秒来混合该混合物。此时,在30分钟内的溶出度表示为溶解1 g或1 mL溶质所需的溶剂量。每个术语的意义如在表1中所述。例如,“易溶于水”意指溶解1 g或1 mL溶质所需的水量是1 mL以上且少于10 mL,而“极易溶于水”意指溶解1 g或1 mL溶质所需的水量少于1 mL。

[0116] [表1]

描述性术语	溶解 1 g 或 1 mL 溶质所需的溶剂体积
极易溶解的	少于 1 mL
易溶的	从 1 mL 至少于 10 mL
可溶的	从 10 mL 至少于 30 mL
[0117] 少量溶的	从 30 mL 至少于 100 mL
微溶的	从 100 mL 至少于 1000 mL
极度微溶的	从 1000 mL 至少于 10000 mL
几乎不溶的或不溶的	10000 mL 以上

[0118] 这个实施方案的固体药用组合物的实例可包括口服组合物。特别地,这个实施方案的固体药用组合物可形成固体口服制剂,如片剂、颗粒剂(细颗粒剂)、胶囊和散剂,并且优选地,可形成片剂。

[0119] 这个实施方案的固体药用组合物可根据对应于剂型的普通方法制备,且制备方法可由本领域技术人员适当地选择。

[0120] 当这个实施方案的固体药用组合物经制粒过程而制备时,优选根据干法制粒方法制粒。本文描述的“干法制粒方法”是将原料粉末压缩成型、粉碎并分类为具有适当大小的颗粒的方法。依据干法制粒方法,制粒可在不使用水的情况下进行。因此,可抑制由于水的影响所致的式(1)化合物或其盐的胶凝。

[0121] 下面,参照将这个实施方案的固体药用组合物制备为片剂的方法的一个实例,更具体地说明这个实施方案的固体药用组合物的内容物,但本发明的范围并不受此限制。在以下通用制备方法中的制备方法的一个实例的描述中,加入式(1)化合物或其盐、纤维素赋形剂和盐析剂的情况和进一步混合pH 3.5以下的酸性物质的情况是示例性的。

[0122] (通用制备方法)

[0123] 1. 混合以下所示的A、B和C组分。除了A、B和C组分外,还可混合D组分。D组分和C组分可以是相同的化合物。

[0124] 向通过混合获得的粉末中,可进一步加入润滑剂,如硬脂酸、硬脂酸盐(与铝、钾、钠、钙和镁等金属所成的盐)和十二烷基硫酸钠。

[0125] A组分:由式(1)表示的化合物或其盐

[0126] B组分:选自结晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和低取代羟丙基纤维素的一种或两种以上的纤维素赋形剂

[0127] C组分:一种或两种以上的盐析剂,其选自:柠檬酸盐,如柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠和柠檬酸钠;琥珀酸盐,如琥珀酸二钠;乙酸盐,如乙酸钙和乙酸钠;磷酸盐,如磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、偏磷酸钠、磷酸三钠、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、多磷酸钠和焦磷酸钠;碳酸盐,如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾和碳酸铵;硫酸盐;亚硫酸盐;亚硫酸氢盐;氯化钙;氯化钠;氯化钾;氯化镁;氢氧化钠;和谷氨酸盐,如谷氨酸盐酸盐和谷氨酸一钠一水合物

[0128] D组分:一种或两种以上的pH 3.5以下的酸性物质,其选自:酸性多糖,如藻酸;氨

基多价羧酸,如谷氨酸和天冬氨酸;饱和多价羧酸,如己二酸和琥珀酸;不饱和多价羧酸,如富马酸;氨基多价羧酸的无机酸盐,如谷氨酸盐酸盐;羟基多价羧酸,如酒石酸、柠檬酸和苹果酸;和聚合物多价羧酸,如甲基丙烯酸共聚物L。

[0129] 2. 制粒例如根据干法制粒方法进行。具体地,将得到的混合物通过辊压机(roller compactor)或压片机(自动成片机(slug machine))等压缩成型装置压缩成型,粉碎,并通过辊式造粒机(roll granulator)或筛等颗粒筛分装置进行粒度调整,以获得颗粒状物质。向颗粒状物质中,也可加入纤维素赋形剂如结晶纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和低取代羟丙基纤维素,并且也可加入崩解剂如低取代羟丙基纤维素、结晶纤维素、羟丙基淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、马铃薯淀粉、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠。向颗粒状物质中,也可加入润滑剂如硬脂酸、硬脂酸盐(与铝、钾、钠、钙和镁等金属所成的盐)和十二烷基硫酸钠。

[0130] 3. 通过用压片机压制,从所得的颗粒状物质或颗粒状物质和添加剂的混合物获得片剂(未包衣的片剂)。在压制成片剂后,所得的未包衣的片剂可用羟丙甲纤维素和Kollicoat IR等包衣剂包衣。

[0131] [实施例]

[0132] 下面参照实施例更详细地描述本发明。本发明不受这些实施例的限制。

[0133] 在以下实施例中,利用JEOL JNM-EX400核磁共振波谱仪,使用四甲基硅烷(TMS)作为内标测定NMR谱。用JEOL JMS-T100LP和JMS-SX102A质谱仪测定MS谱。用YANACO CHN CORDER MT-6分析仪进行元素分析。

[0134] (参考例1)

[0135] 双(乙酸根合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸根合-0³,0⁴]硼

[0136] 在氮气氛下,将103 g (1.67 mol)硼酸(用于形成催化剂)加入到21.4 L (225 mol)乙酸酐中,并于70.0-76.9℃加热搅拌该混合物30分钟(以69.5 rpm的搅拌速率)。使混合物冷却至24.6℃的内部温度,加入1.01 kg (16.3 mol)的第一次额外的硼酸,并将混合物于24.6-27.4℃搅拌30分钟。加入1.01 kg (16.3 mol)第二次额外的硼酸,并将混合物于24.7-27.5℃搅拌30分钟。加入1.01 kg (16.3 mol)第三次额外的硼酸,并将混合物于24.7-27.7℃搅拌30分钟。加入1.01 kg (16.3 mol)第四次额外的硼酸,并将混合物于25.4-29.4℃搅拌30分钟。将混合物于50.0-56.9℃进一步搅拌30分钟,以制备硼酸三乙酯调整液。向调整液中加入5.50 kg (16.7 mol) 6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸乙酯,并将混合液于54.7-56.9℃搅拌3小时。将混合液冷却至30.0℃,并于室温下静置过夜。将混合液加热至58.6℃以溶解沉积的化合物,并将16.5 L丙酮加入到混合液中,得到反应液(a)。

[0137] 在氮气氛下,将193 L水和33.7 L (555 mol)氨水(28%)的混合液冷却至-0.6℃。向混合液中加入反应液(a),并用11.0 L丙酮洗涤混合物。使混合物冷却至15.0℃,并于4.3-15.0℃搅拌1小时。将沉积的晶体经过滤收集,并用55.0 L水洗涤收集的晶体,得到14.1 kg粗制湿晶体。将粗制湿晶体在减压下于65.0℃的设定温度干燥约22小时,得到6.93 kg粗制晶体(收率:96.7%)。

[0138] 在氮气氛下向获得的粗制晶体中加入34.7 L丙酮,并加热该混合物(在设定温度为57.0℃的热水中)以溶解粗制晶体。在加热期间,滴加69.3 L二异丙醚(加入量:12.0 L)直至结晶。在证实结晶后,将混合物于48.3–51.7℃搅拌15分钟,滴加其余的二异丙醚,并将混合物于45.8–49.7℃搅拌15分钟。使混合物冷却至15℃,并于6.5–15.0℃搅拌30分钟。将沉积的晶体经过滤收集,用6.93 L丙酮和13.9 L二异丙醚洗涤收集的晶体,得到7.41 kg湿晶体。在减压下于65.0℃的设定温度下干燥获得的湿晶体约20小时,得到6.47 kg双(乙酸根合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸根合-0³,0⁴]硼(收率:90.3%)。

[0139] 元素分析值(%):作为C₁₇H₁₅BF₃NO₈

[0140] 计算值:C, 47.58 ; H, 3.52 ; N, 3.26

[0141] 测量值:C, 47.41 ; H, 3.41 ; N, 3.20

[0142] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ:2.04 (6H, s), 4.21 (3H, d, J = 2.9 Hz), 4.88 (2H, dt, J = 47.0, 4.4 Hz), 5.21 (2H, dt, J = 24.9, 3.9 Hz), 8.17 (1H, t, J = 8.8 Hz), 9.10 (1H, s)。

[0143] ESI MS (正) m/z:430 (M+H)⁺。

[0144] (参考例2)

[0145] 制备7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐

[0146] 在氮气氛下,将3.56 kg (15.4 mol)的(3R,4S)-3-环丙基氨基甲基-4-氟吡咯烷、11.7 L (84.2 mol)三乙胺和30.0 L二甲亚砜的混合液于23.0–26.3℃搅拌15分钟。于23.0–26.3℃,向混合液中加入6.00 kg (14.0 mol)双(乙酸根合-0)-[6,7-二氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸根合-0³,0⁴]硼,得到反应液。将反应液于23.7–26.3℃搅拌2小时。向反应液中加入120 L乙酸乙酯,加入120 L水,加入960 g (相当于2 mol/L的量)氢氧化钠和12.0 L水的溶液,并将该混合物搅拌5分钟。此后,分离水层。向该水层中加入120 L乙酸乙酯,并将该混合物搅拌5分钟。此后,分离乙酸乙酯层。合并乙酸乙酯层的部分,加入120 L水,并将该混合物搅拌5分钟并静置。此后,除去水层。在减压下蒸馏掉乙酸乙酯层。将得到的残留物溶于60.0 L的2-丙醇中,并于室温下静置过夜。将5.24 L (62.9 mol)盐酸和26.2 L (相当于2 mol/L的量)水的溶液加入到该溶液中,将该混合物于28.2–30.0℃搅拌30分钟。将该混合物于55.0℃的外部温度下加热。溶解(在47.1℃证实溶解)后,冷却该混合物,导致结晶。将该混合物于39.9–41.0℃搅拌30分钟,冷却(指导:在设定温度7.0℃至20.0℃,和在-10.0℃至20.0℃以下),并于2.2–10.0℃搅拌1小时。将沉积的晶体经过滤收集,并用60 L的2-丙醇洗涤,得到9.57 kg粗制湿晶体的7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐。

[0147] (参考例3)

[0148] 制备7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐(A-型晶体,化合物1)的方法

[0149] 将9.57 kg粗制湿晶体的7-[(3S,4S)-3-{(环丙基氨基)甲基}-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐加入到60 L乙醇

和10.8 L纯水的混合液中,并通过加热溶解。使该溶液通过滤器,并用24.0 L乙醇和1.20 L纯水的混合液洗涤。当证实溶解时,于71.2–72.6℃加入96.0 L经加热的乙醇(99.5)。冷却该溶液(热水设置温度:60.0℃)。证实结晶后(结晶温度:61.5℃),将该溶液于59.4–61.5℃搅拌30分钟。使该溶液逐步冷却(在40.0℃设置温度的热水至50.0℃,在30.0℃设置温度的热水至40.0℃,在20.0℃设置温度的热水至30.0℃,在7.0℃的设定温度至20.0℃,和在–10.0℃的设定温度至15.0℃,然后静置),并于4.8–10.0℃搅拌1小时。将沉积的晶体经过滤收集,并用30.0 L乙醇洗涤,得到5.25 kg湿晶体的7-[(3S,4S)-3-[(环丙基氨基)甲基]-4-氟吡咯烷-1-基]-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸盐酸盐。将获得的湿晶体在减压下于50.0℃的设置温度下干燥约13小时,得到4.83 kg化合物1(收率:72.6%)。

[0150] 图1显示基于W02013/069297的化合物1的X射线粉末衍射结果。如从图1所理解的,于4.9°、10.8°、12.9°、18.2°、21.7°、24.7°和26.4°发现峰,并于10.8°、12.9°和24.7°证实特征峰。

[0151] 元素分析值(%):作为C₂₁H₂₄F₃N₃O₄HCl

[0152] 计算值:C, 53.00; H, 5.30; N, 8.83

[0153] 测量值:C, 53.04; H, 5.18; N, 8.83

[0154] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm): 0.77–0.81 (2H, m), 0.95–1.06 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.21–3.24 (1H, m), 3.35–3.39 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.65–3.78 (3H, m), 4.13 (1H, dd, J = 41.8, 13.1 Hz), 4.64–4.97 (3H, m), 5.14 (1H, dd, J = 32.7, 15.6 Hz), 5.50 (1H, d, J = 53.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 13.7 Hz), 8.86 (1H, s), 9.44 (2H, brs), 15.11 (1H, brs)。

[0155] ESI MS (正) m/z: 440 (M+H)⁺。

[0156] (实施例1)

[0157] 根据表2的配方,使用研杵和研钵将使用Wonder搅拌机(Wonder Blender)(WB-1,由OSAKA CHEMICAL Co., Ltd生产)粉碎45秒的化合物1与L-谷氨酸盐酸盐混合3分钟。将该混合物和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入富马酸硬脂酰酯钠,并将混合物在聚乙烯袋中混合30秒。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压缩成型,以使质量为200 mg,并手工粉碎,以获得颗粒状物质。在得到的颗粒状物质中,通过具有850 μm开口的筛且留在具有106 μm开口的筛上的颗粒状物质作为主药颗粒被获得。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合30秒。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵)将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到片剂(未包衣的片剂)。

[0158] (实施例2)

[0159] 根据表2的配方,进行与实施例1相同的操作,不同的是使用柠檬酸二氢钠代替L-谷氨酸盐酸盐。

[0160] (实施例3)

[0161] 根据表2的配方,进行与实施例1相同的操作,不同的是使用柠檬酸氢二钠代替L-

谷氨酸盐酸盐。

[0162] (比较例1)

[0163] 根据表2的配方,将使用Wonder搅拌机(Wonder Blender)(WB-1,由OSAKA CHEMICAL Co., Ltd生产)粉碎45秒的化合物1与结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入富马酸硬脂酰酯钠,并将混合物在聚乙烯袋中混合30秒。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压缩成型,以使质量为200 mg,并手工粉碎,以获得颗粒状物质。在得到的颗粒状物质中,通过具有850 μm开口的筛且留在具有106 μm开口的筛上的颗粒状物质作为主药颗粒被获得。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合30秒。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到片剂。

[0164] [表2]

[0165]

组分	实施例1	实施例2	实施例3	比较例1
化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3
L-谷氨酸盐酸盐	21.6	—	—	—
柠檬酸二氢钠	—	21.6	—	—
柠檬酸氢二钠	—	—	21.6	—
结晶纤维素	17.1	17.1	17.1	38.7
硬脂酸镁	—	—	—	—
富马酸硬脂酰酯钠	3	3	3	3
小计(mg)	150	150	150	150
结晶纤维素*	73.2	73.2	73.2	73.2
低取代羟丙基纤维素	25	25	25	25
硬脂酸镁*	1.8	1.8	1.8	1.8
总计(mg)	250	250	250	250

[0166] *制粒后加入的

[0167] (试验例1) 溶出试验(用于溶出试验的第一液)

[0168] 为了评价实施例和比较例中的各组合物(片剂),根据在日本药典第16版中的溶出仪器2(桨法)进行溶出试验。溶出试验的详细条件如下。溶出试验的结果示于图2。

[0169] 桨转速:50 rpm

[0170] 溶出介质的温度:37℃

[0171] 溶出介质:日本药典第16版,用于溶出试验的第一液,900 mL

[0172] 在不含盐析剂的比较例1的片剂中,溶出特性是极差的,在60分钟后的溶出率是25%以下。这被认为是因为片剂表面上的化合物1因接触水而胶凝,抑制了水快速渗透入片剂内部。当在溶出试验后观察到残留物时,经目测证实溶出介质不能渗透入片剂内部,因而不引起片剂的崩解。

[0173] 相反,在包含L-谷氨酸盐酸盐(实施例1)、柠檬酸二氢钠(实施例2)或柠檬酸氢二

钠(实施例3)作为盐析剂的实施例1-3的片剂中,显著地提高了溶出率。在实施例1-3的所有片剂中,在10分钟后的溶出率表现为70%以上,而在60分钟后的溶出率表现为约90% (图2)。因为L-谷氨酸盐酸盐具有3.5以下的pH,所以L-谷氨酸盐酸盐用作盐析剂和pH 3.5以下的酸性物质。

[0174] (实施例4)

[0175] 根据表3的配方,将化合物1、粉碎后通过具有212 μm 开口的筛的1 mg L-谷氨酸盐酸盐、通过具有212 μm 开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR) (TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min^{-1}),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR) (GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm 开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater (HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0176] (实施例5)

[0177] 根据表3的配方,进行与实施例4中相同的操作。

[0178] (实施例6)

[0179] 根据表3的配方,进行与实施例4中相同的操作。

[0180] (实施例7)

[0181] 根据表3的配方,将化合物1、通过具有212 μm 开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR) (TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min^{-1}),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR) (GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm 开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater (HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0182] [表3]

[0183]

组分	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7
化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3

L-谷氨酸盐酸盐	1	3	7.2	-
柠檬酸二氢钠	21.6	21.6	21.6	21.6
结晶纤维素	16.85	14.85	10.65	17.85
硬脂酸镁	2.25	2.25	2.25	2.25
小计 (mg)	150	150	150	150
结晶纤维素*	73.75	73.75	73.75	73.75
低取代羟丙基纤维素	25	25	25	25
硬脂酸镁*	1.25	1.25	1.25	1.25
小计 (mg)	250	250	250	250
羟丙甲纤维素	5	5	5	5
氧化钛	2.5	2.5	2.5	2.5
聚乙二醇400	0.5	0.5	0.5	0.5
总计 (mg)	258	258	258	258

[0184] *制粒后加入的

[0185] (试验例2) 稳定性试验

[0186] 将实施例4-7中的各组合物(片剂)置于玻璃瓶中,并于40℃在密封状态下贮存4周。通过液相色谱测量在贮存后7-{(3S,4S)-3-氨基甲基-4-氟吡咯烷-1-基}-6-氟-1-(2-氟乙基)-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(化合物2)的含量和化合物1的含量,并将化合物2的含量表示为基于化合物1的含量的百分比。作为液相色谱的试验条件,采用试验条件1。

[0187] (试验条件1)

[0188] 柱:每个具有内径4.6 mm和长度150 mm的不锈钢管装有3 μm的用于液相色谱的十八烷基甲硅烷基化硅胶的分离柱(GL Sciences Inc., Inertsil ODS-3)。

[0189] A液: 2.16 g 1-辛烷磺酸钠溶于1,000 mL体积的稀释磷酸(1→1,000)中的液体。

[0190] B液:用于液相色谱的甲醇

[0191] 送液:改变A液和B液的混合比例以控制浓度梯度。

[0192] 检测器:UV吸收分光光度计(测量波长:294 nm)

[0193] 化合物2相对于化合物1的保留时间:0.69

[0194] 稳定性试验的结果示于表4。在含有L-谷氨酸盐酸盐作为pH 3.5以下的酸性物质的片剂(实施例4-6)中,与不含pH 3.5以下的酸性物质的片剂(实施例7)相比,几乎没有产生化合物2且稳定作用更高。

[0195] [表4]

项目	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7
[0196] 于40℃/75% RH贮存4周后化合物2的含量(密封状态)%	0.01	0.01	0.01	0.07

[0197] 在实施例4-6中获得的片剂含有柠檬酸二氢钠作为盐析剂。因此,当在试验例1的条件下(用于溶出试验的第一液)以与实施例1-3相同的方式进行溶出试验时,确认了显著地提高溶出率的效果(图3)。甚至还确认了当溶出试验中的溶出介质是水时是否有提高溶

出率的效果。

[0198] (试验例3) 溶出试验(刚制备后,水)

[0199] 对于在实施例4-6中获得的片剂,根据在日本药典第16版中的溶出仪器2(桨法)进行溶出试验。溶出试验的详细条件如下。溶出试验的结果示于图4。

[0200] 桨转速:50 rpm

[0201] 溶出介质的温度:37℃

[0202] 溶出介质:日本药典第16版,水,900 mL

[0203] 在实施例4-6的所有片剂中,在60分钟后的溶出率大于50%。在使用1.0 mg的L-谷氨酸盐酸盐的实施例4和使用3.0 mg的L-谷氨酸盐酸盐的实施例5中,初始溶出早于使用7.2 mg的L-谷氨酸盐酸盐的实施例6,且10分钟后的溶出率是约60%(图4)。

[0204] (试验例4) 溶出试验(在加速条件下贮存后,用于溶出试验的第一液)

[0205] 将实施例4-6的各片剂置于玻璃瓶中,并在加速条件下(40℃/75% RH)以开放状态和密封状态贮存4周。以与试验例1(溶出介质:用于溶出试验的第一液)相同的方式对贮存的片剂进行溶出试验。溶出试验的结果示于图5(开放状态)和6(密封状态)。

[0206] 在加速条件贮存的情况下,溶出率呈下降趋势。然而,在实施例4(1.0 mg L-谷氨酸盐酸盐)中,即使在开放条件和密封条件下溶出率也未降低。在实施例5(3.0 mg L-谷氨酸盐酸盐)中,溶出率在开放条件下未降低。

[0207] (实施例8)

[0208] 根据表5的配方,将化合物1、通过具有212 μm的开口的筛的藻酸、通过具有212 μm的开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR)(TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min⁻¹),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR)(GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater(HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0209] (实施例9)

[0210] 进行与实施例8相同的操作,不同的是使用L-谷氨酸盐酸盐代替藻酸。

[0211] (实施例10)

[0212] 根据表5的配方,将化合物1、通过具有212 μm开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR)(TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min⁻¹),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR)(GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下

述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater (HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0213] [表5]

[0214]

组分	实施例8	实施例9	实施例10
化合物1	108.3	108.3	108.3
藻酸	7.2	—	—
L-谷氨酸盐酸盐	—	7.2	—
柠檬酸二氢钠	21.6	21.6	21.6
结晶纤维素	10.65	10.65	17.85
硬脂酸镁	2.25	2.25	2.25
小计 (mg)	150	150	150
结晶纤维素*	73.75	73.75	73.75
低取代羟丙基纤维素	25	25	25
硬脂酸镁*	1.25	1.25	1.25
羟丙甲纤维素	5	5	5
氧化钛	2.5	2.5	2.5
聚乙二醇400	0.5	0.5	0.5
总计 (mg)	258	258	258

[0215] *制粒后加入的

[0216] (试验例5) 溶出试验 (刚制备后,水)

[0217] 以与试验例3相同的方式对在实施例8和9中获得的组合物(片剂)进行溶出试验。溶出试验结果示于图7。在使用20℃水中溶解度低于10%的藻酸的实施例8中,溶出率高于使用20℃水中溶解度为10%以上的L-谷氨酸盐酸盐的实施例9。在使用20℃水中溶解度为10%以上的L-谷氨酸盐酸盐的情况下,使用量的增加趋向于降低在水中的溶出率(图4)。然而,即使当藻酸以7.2 mg这样相对大的量使用时,也维持高的溶出率。

[0218] (试验例6) 稳定性试验

[0219] 将实施例8和10中获得的各组合物(片剂)置于玻璃瓶中,并于40℃在密封状态下贮存4周。通过液相色谱测量在贮存后化合物2的含量和化合物1的含量,并将化合物2的含量表示为相对于化合物1的含量的百分比。作为液相色谱的试验条件,采用试验条件1。

[0220] 稳定性试验的结果示于表6。在含有藻酸的片剂(实施例8)中,与不含藻酸和pH 3.5以下的酸性物质的片剂(实施例10)相比,几乎不产生化合物2,稳定作用更高。

[0221] [表6]

项目	实施例 8	实施例 10
[0222] 于 40℃/75% RH 贮存 4 周后 化合物 2 的含量(密封状态) %	0.03	0.07

[0223] (实施例11)

[0224] 根据表7的配方,将化合物1、通过具有212 μm开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR) (TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min⁻¹),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR) (GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。接着,将颗粒、通过具有212 μm的开口的筛的酒石酸、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater (HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0225] (实施例12)

[0226] 以与实施例11中相同的方式制备片剂,不同的是将酒石酸改换成柠檬酸。

[0227] [表7]

[0228]

组分	实施例11	实施例12
化合物1	108.3	108.3
柠檬酸二氢钠	21.6	21.6
结晶纤维素	17.85	17.85
硬脂酸镁	2.25	2.25
小计(mg)	150	150
酒石酸	7.2	—
柠檬酸	—	7.2
结晶纤维素*	66.55	66.55
低取代羟丙基纤维素	25	25
硬脂酸镁*	1.25	1.25
羟丙甲纤维素	5	5
氧化钛	2.5	2.5
聚乙二醇400	0.5	0.5
总计(mg)	258	258

[0229] *制粒后加入的

[0230] (试验例7) 溶出试验(用于溶出试验的第一液)

[0231] 为了评价实施例6、11、12和比较例1中的各组合物(片剂), 以与试验例1相同的方式进行溶出试验。溶出试验的结果示于图8。

[0232] 与L-谷氨酸盐酸盐同样, 酒石酸和柠檬酸是具有10%以上的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质。在所有使用酒石酸的实施例11的片剂和使用柠檬酸的实施例12的片剂中, 与实施例6中的片剂一样, 确认了提高溶出率。

[0233] (实施例13)

[0234] 根据表8的配方, 将化合物1、藻酸和通过具有212 μm 的开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁, 并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR) (TF-MINI, 由FREUND CORPORATION生产, 辊压:70 kgf, 辊转速:3 min^{-1}), 将混合物压缩成型, 并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR) (GRN-T-54-S, 由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产) 进行粒度调整, 获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm 开口的筛, 得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁, 并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II, 由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产, 臼直径:7.5 mm, 具有曲率半径为9 mm的R面杵), 将混合物压制成片剂, 以使质量为190 mg和片剂厚度为3.9 mm, 得到未包衣的片剂。使用Hicoater (HCT-MINI, 由FREUND CORPORATION生产), 用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛、聚乙二醇400和黄色氧化铁的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0235] (实施例14和15)

[0236] 以与实施例13相同的方式制备片剂, 不同的是藻酸的使用量改变成表8中描述的量。

[0237] [表8]

[0238]

组分	实施例13	实施例14	实施例15
化合物1	81.2	81.2	81.2
藻酸	5.4	2.4	—
柠檬酸二氢钠	16.2	16.2	16.2
结晶纤维素	8	11	13.4
硬脂酸镁	1.7	1.7	1.7
小计(mg)	112.5	112.5	112.5
结晶纤维素*	56.5	56.5	56.5
低取代羟丙基纤维素	20	20	20
硬脂酸镁*	1	1	1
羟丙甲纤维素	3.6	3.6	3.6
氧化钛	1.96	1.96	1.96
聚乙二醇400	0.36	0.36	0.36
黄色氧化铁	0.08	0.08	0.08
总计(mg)	196	196	196

[0239] *制粒后加入的

[0240] (试验例8) 溶出试验(刚制备后,水)

[0241] 以与试验例3中相同的方式对实施例13-15中获得的片剂进行溶出试验。溶出试验的结果示于图9。

[0242] 在实施例13-15的所有片剂中,在60分钟后的溶出率大于85%,确认了溶出率有良好的提高。如从图9理解的,当使用具有低于10%的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质(如藻酸)时,表现出良好的溶出率,而与其含量无关。

[0243] (实施例16)

[0244] 根据表9的配方,将化合物1、通过具有212 μm的开口的筛的L-天冬氨酸、通过具有212 μm的开口的筛的柠檬酸二氢钠和结晶纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用辊压机(ROLLER COMPACTOR)(TF-MINI,由FREUND CORPORATION生产,辊压:70 kgf,辊转速:3 min⁻¹),将混合物压缩成型,并使用辊式造粒机(ROLL GRANULATOR)(GRN-T-54-S,由NIPPON GRANULATOR CO., LTD生产)进行粒度调整,获得颗粒状物质(使用具有下述4种节宽的辊:6 mm、2 mm、1.2 mm和0.6 mm)。将得到的颗粒状物质通过具有850 μm开口的筛,得到作为主药颗粒的过筛产物。然后将主药颗粒、结晶纤维素和低取代羟丙基纤维素在聚乙烯袋中混合3分钟。向该混合物中加入硬脂酸镁,并将混合物在聚乙烯袋中混合1分钟。使用压片机(HT-AP-18SS-II,由HATA TEKKOSHO CO., LTD生产,臼直径:8.5 mm,具有曲率半径为10 mm的R面杵),将混合物压制成片剂,以使质量为250 mg和片剂厚度为4.2 mm,得到未包衣的片剂。使用Hicoater(HCT-MINI,由FREUND CORPORATION生产),用作为水性包衣的羟丙甲纤维素、氧化钛和聚乙二醇400的混合物对未包衣的片剂进行包衣。

[0245] (实施例17)

[0246] 以与实施例16中相同的方式制备片剂,不同的是将L-天冬氨酸改换成己二酸。

[0247] (实施例18)

[0248] 以与实施例16中相同的方式制备片剂,不同的是将L-天冬氨酸改换成琥珀酸。

[0249] (实施例19)

[0250] 以与实施例16中相同的方式制备片剂,不同的是将L-天冬氨酸改换成甲基丙烯酸聚合物L。

[0251] [表9]

[0252]

组分	实施例16	实施例17	实施例18	实施例19
化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3
L-天冬氨酸	7.2	—	—	—
己二酸	—	7.2	—	—
琥珀酸	—	—	7.2	—
甲基丙烯酸共聚物L	—	—	—	7.2
柠檬酸二氢钠	21.6	21.6	21.6	21.6
结晶纤维素	10.65	10.7	10.7	10.7
硬脂酸镁	2.25	2.2	2.2	2.2

小计 (mg)	150	150	150	150
结晶纤维素*	73.75	73.8	73.8	73.8
低取代羟丙基纤维素	25	25	25	25
硬脂酸镁*	1.25	1.2	1.2	1.2
羟丙甲纤维素	5	4.8	4.8	4.8
氧化钛	2.5	2.62	2.62	2.62
聚乙二醇400	0.5	0.48	0.48	0.48
黄色氧化铁	—	0.1	0.1	0.1
总计 (mg)	258	258	258	258

[0253] *制粒后加入的

[0254] (试验例9) 溶出试验 (刚制备后, 水)

[0255] 以与试验例3中相同的方式对实施例8、9和16-19中获得的片剂进行溶出试验。溶出试验的结果示于图10。

[0256] 与藻酸同样, L-天冬氨酸、己二酸、琥珀酸和甲基丙烯酸共聚物L都是各自具有低于10%的20℃水中溶解度和3.5以下的pH的酸性物质。在使用这样的酸性物质制备的实施例8和16-19的片剂中, 确认了与实施例9 (以相对于化合物1 (1质量份) 为大于0.05质量份的量加入具有10%以上的20℃水中溶解度的酸性物质的片剂) 相比, 溶出率有更好的提高。

[0257] 工业实用性

[0258] 当含有式(1)化合物或其盐的固体药用组合物含有纤维素赋形剂和盐析剂时, 可提供溶出特性提高的固体药用组合物。

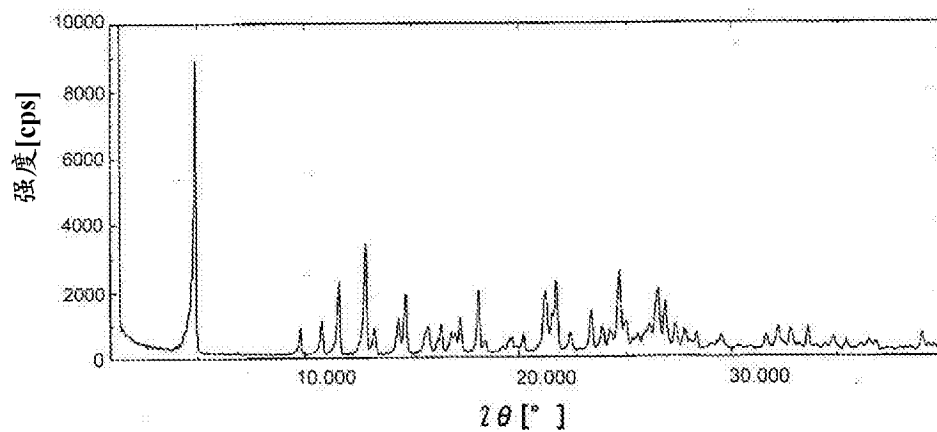


图 1

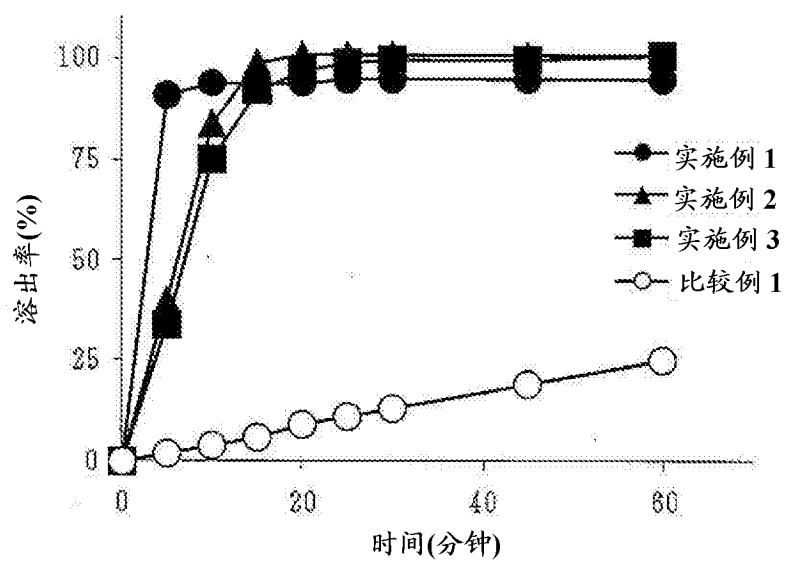


图 2

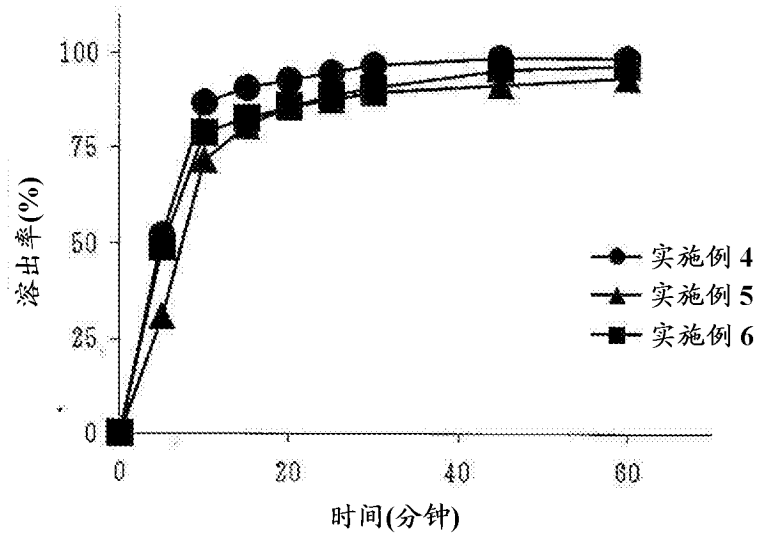


图 3

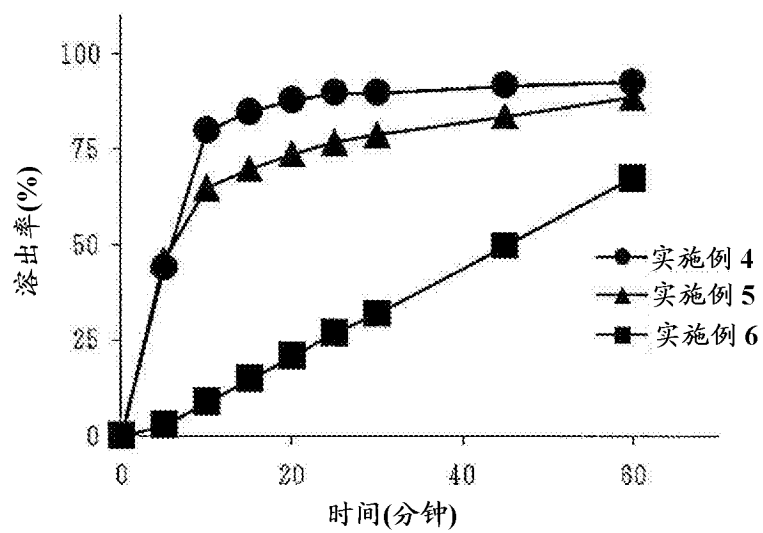


图 4

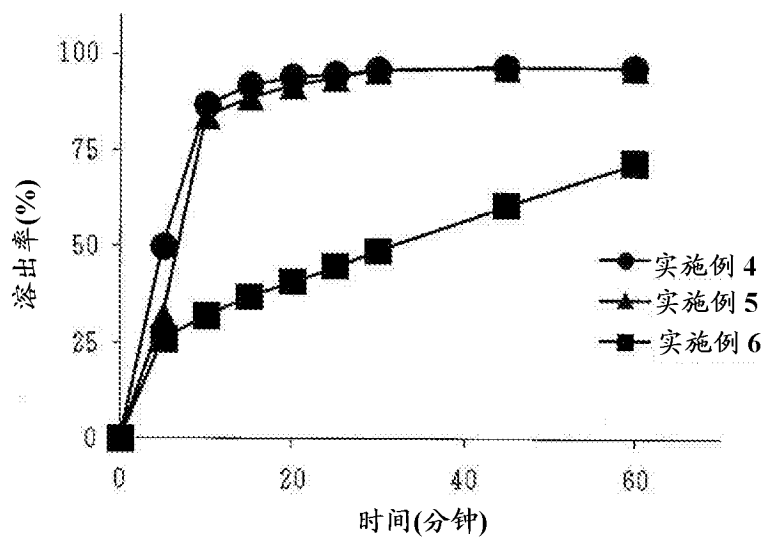


图 5

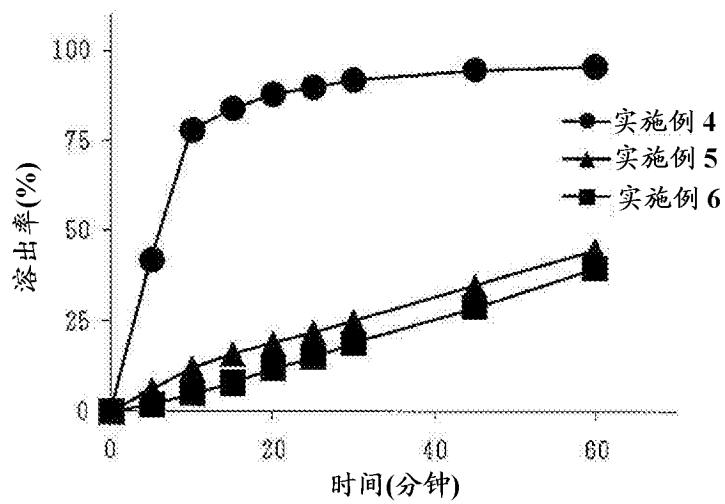


图 6

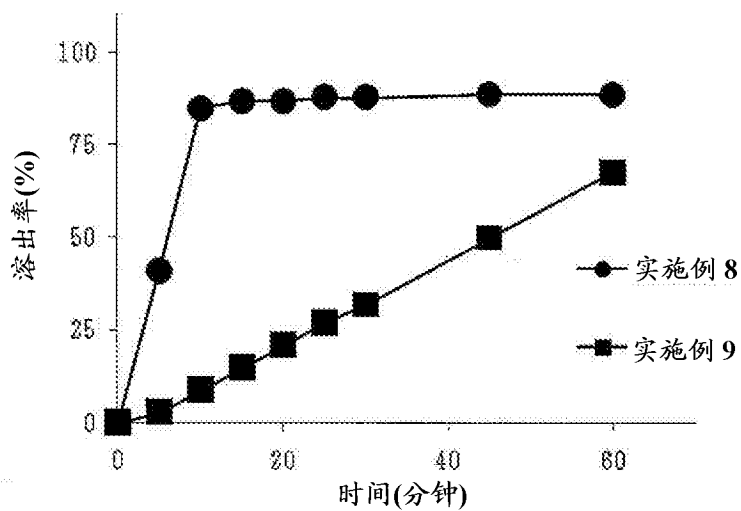


图 7

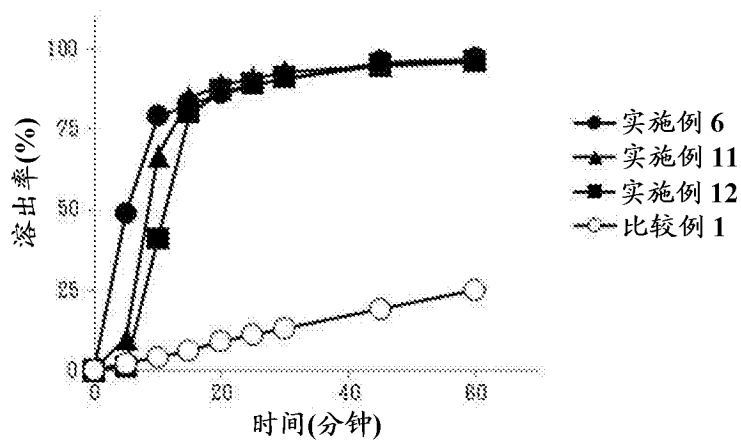


图 8

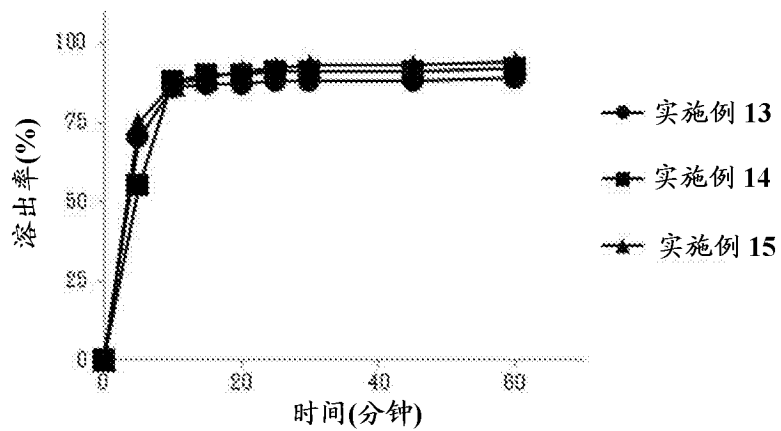


图 9

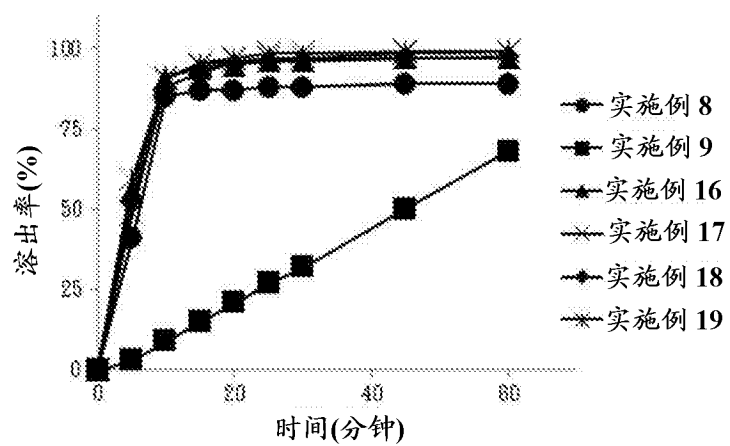


图 10