(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
2009 年3 月26 日 (26.03.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/038112 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/44 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) *C07D 213/76* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/066818

(22) 国際出願日: 2008 年9 月18 日 (18.09.2008)

(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2007-244949 2007 年9 月21 日 (21.09.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田 正俊 (TAKADA, Masatoshi) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 村上 有紀 (MURAKAMI, Yuki) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 一尾 俊司 (ICHIO, Shunji) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 藤井 見奈子 (FUJII, Minako) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 高倉 朝子 (TAKAKURA, Asako) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 船木 健至 (FUNAKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) **Title:** SOLID PREPARATION COMPRISING NPYY5 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤を含有する固形製剤

(57) **Abstract:** Disclosed is a preparation in which the solubility of an NPYY5 receptor antagonist in water can be improved even when the NPYY5 receptor antagonist is contained therein at a high content. Specifically disclosed is a solid preparation comprising an NPYY5 receptor antagonist, an amorphia-stabilizing agent, and optionally a crystalline-to-amorphous transformation-inducing agent. More specifically, the solid preparation contains hydroxypropylmethylcellulose phthalate and/or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate as the amorphia-stabilizing agent and urea and/or sodium saccharin as the crystalline-to-amorphous transformation-inducing agent in the total amount of less than 8 wt%. In the solid preparation, the elution of an NPYY5 receptor antagonist, which is poorly soluble in water, can be improved satisfactorily.

(57) 要約: ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が製剤中に高含量含有されていても、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の水溶解度を改善することができる製剤を提供する。ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、非晶質安定化剤、所望により非晶質化誘導剤を含有する固形製剤、特に非晶質安定化剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、非晶質化誘導剤として尿素および／またはサッカリンナトリウムの添加量を８重量%未満とすれば、難水溶性のＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の溶出性よく改善することができた。

WO 2009/038112 A1

明 細 書

NPYY5受容体拮抗剤を含有する固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、NPYY5受容体拮抗剤の水溶解性を改善するための製剤に関する。詳しくは、非晶質安定化剤、または、非晶質安定化剤および非晶質化誘導剤を含有することを特徴とする、NPYY5受容体拮抗剤の固形製剤に関する。

背景技術

[0002] ニューロペプチドY(以下、NPYとする)は、36個のアミノ酸残基からなるペプチドで、1982年に豚の脳から分離された。NPYはヒトおよび動物の中枢神経系および末梢組織に広く分布している。

これまでの報告において、NPYは中枢神経系においては摂食促進作用、抗痙攣作用、学習促進作用、抗不安作用、抗ストレス作用等を有していることが判明しており、さらにうつ病、アルツハイマー型痴呆、パーキンソン病等の中枢神経系疾患に深く関与している可能性もある。また、末梢組織においては、NPYは血管等の平滑筋や心筋の収縮を引き起こすため、循環器系障害にも関与していると考えられる。さらには肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患にも関与していることが知られている(Trends in Pharmacological Sciences, Vol.15, 153(1994))。従って、NPY受容体拮抗剤は上記のようなNPY受容体が関与する種々の疾患に対する予防または治療薬となる可能性がある。

NPY受容体には、現在までにY1、Y2、Y3、Y4、Y5およびY6のサブタイプが発見されている(Trends in Pharmacological Sciences, Vol.18, 372(1997))。Y5受容体は少なくとも摂食機能に関与しており、その拮抗剤は抗肥満薬になることが示唆されている(Peptides, Vol.18, 445(1997))。

[0003] このNPYY5受容体拮抗剤としては、国際公開パンフレットWO01／37826に記載の化合物が例示され、特にトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミドは、高い抗肥満効果を示す。本薬物は、経口投与されるが、本発明者らの検討によれば、

水溶解度は低く、消化管で薬物が十分に溶解しないために吸収量が低下することが明らかとなった。このような薬物では、投与量が増すに従い薬物の吸収率が低下し、摂食時の消化活動（消化管の収縮運動による機械的刺激、消化液分泌量の増加、消化管滞留時間の延長など）によって空腹時に比べて吸収率が変動しやすいために、期待する治療効果が得られなかったり、あるいは思わぬ有害事象を引き起こしたりすることがある。このため、特に、固形製剤からの薬物の溶出速度を高めることは、経口投与製剤を開発する上で重要である。

[0004] 固形製剤中の難水溶性薬物の水に対する溶解性を改善する手段の一つとして、固体状態の基剤中に薬物分子が均一に分散し、薬物分子が結晶を形成しない状態（非晶質）である固体分散体が用いられる。このような固体分散体として、薬物、非晶質安定化剤および非晶質化誘導剤を含有する製剤が検討されている。例えば、特許文献1には、塩酸ニカルジピン、非晶質化誘導剤として15重量%の尿素および非晶質化安定化剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有した製剤を加熱またはメカノケミカル処理することを特徴とする固体分散体が開示されている。また、特許文献2には、塩酸エホニジピン、非晶質化誘導剤として11重量%の尿素および非晶質安定化剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有した製剤を加熱またはメカノケミカル処理することを特徴とする固体分散体が開示されている。さらに、非特許文献1には、ニフェジピン、ポリビニルピロリドンおよび7重量%の尿素を含有した固体分散体が開示されている。

[0005] しかし、特許文献1、2の固体分散体は、製造方法が高温加熱またはメカノケミカル処理という薬物にとっては過度の負荷を与える方法であり、薬物が分解する恐れがある。また、特許文献3において、塩酸エホニジピン、特許文献4において、シクロスポリンA、特許文献5において、ビカルタミド、特許文献6において、アミフォスチン、非特許文献1において、ニフェジピンの水溶解度が増大していることが記載されているが、薬物によって、最適な非晶質安定化剤、非晶質化誘導剤の種類や最適配合量は必ずしも同じではない。また、特許文献7には、難水溶性薬物の固体分散体が記載されているが、本発明製剤に配合されるNPYY5受容体拮抗剤の製剤は、具体的に記載されていない。

[0006] 特許文献1:国際公開第97／06781号パンフレット

特許文献2:特開平9－309834号公報

特許文献3:特開平2－49728号公報

特許文献4:特表2004－528358号公報

特許文献5:特開2004－143185号公報

特許文献6:特表2002－529519号公報

特許文献7:国際公開第2007／108463号パンフレット

非特許文献1:平成17年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書 第3分野 課題番号KH31024(発行日:2006年7月31日)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 従って、NPYY5受容体拮抗剤の溶解性を改善した新規な固形製剤の開発が求められていた。

課題を解決するための手段

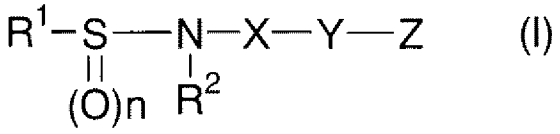
[0008] そこで、本発明者らは鋭意検討し、NPYY5受容体拮抗剤の固形製剤において、非晶質安定化剤、所望により非晶質化誘導剤を含有させれば、薬物の溶解性を改善できることを見出した。

好ましくは、非晶質安定化剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(以下HPMCPとも言う)および／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(以下HPMCASとも言う)を、非晶質化誘導剤として、尿素および／またはサッカリンナトリウムを含有させれば、NPYY5受容体拮抗剤、特にトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド(以下S－2367とも言う)の溶解性を改善できる。

[0009] すなわち、本発明は、

(1)式(I):

[化1]



[式中、R1は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、

R2は水素または低級アルキルであり、

R1およびR2は一緒になって低級アルキレンを形成してもよく、

nは1または2であり、

Xは

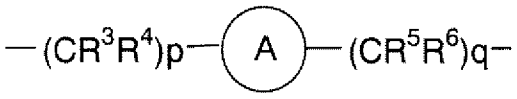
置換基を有していてもよい低級アルキレン、

置換基を有していてもよい低級アルケニレン、

置換基を有していてもよい－CO－低級アルキレン、

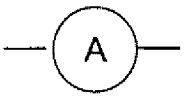
置換基を有していてもよい－CO－低級アルケニレンまたは

[化2]



(式中、R3、R4、R5およびR6は各々独立して水素または低級アルキルであり、

[化3]

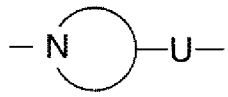


は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、置換基を有していてもよいシクロアルケニレン、置換基を有していてもよいビシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリーレンまたは置換基を有していてもよいヘテロ環ジイルであり、pおよびqは各々独立して0または1である)

であり、

－NR2－X－は

[化4]



(式中、

[化5]



はピペリジンジイル、ピペラジンジイル、ピリジンジイル、ピラジンジイル、ピロリジンジイルまたはピロールジイルであり、Uは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンである)であってもよく、

YはOCONR7、CONR7、CSNR7、NR7COまたはNR7CSであり、

R7は水素または低級アルキルであり、

Zは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい炭化水素環式基、置換基を有していてもよいヘテロ環式基である]

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物および非晶質安定化剤を含有することを特徴とする固形製剤、

(2)非晶質安定化剤がポリビニルピロリドン、セルロース類、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、デキストラン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸若しくはそのナトリウム塩、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、α、βもしくはγーシクロデキストリン、アルギン酸誘導体、アクリル樹脂類、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、二酸化ケイ素、カラギーナンおよび水酸化アルミニウムからなる群から選択される1または2以上である上記(1)記載の固形製剤、

(3)非晶質安定化剤がポリビニルピロリドン、セルロース類、ポリビニルアルコール、

ポリ酢酸ビニル、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸およびカラギーナンからなる群から選択される1または2以上である上記(1)または(2)記載の固形製剤、

(4)非晶質安定化剤がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選択される1または2以上のセルロース類である上記(1)から(3)のいずれかに記載の固形製剤、

(5)非晶質安定化剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび/またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである上記(4)記載の固形製剤、

(6)さらに非晶質化誘導剤を含有する上記(1)から(5)のいずれかに記載の固形製剤、

(7)非晶質化誘導剤がアミノ酸もしくはその塩、アスパルテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩、グリチルリチン酸若しくはその塩、グルコン酸若しくはその塩、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩、酒石酸若しくはその塩、コハク酸若しくはその塩、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩、デヒドロ酢酸若しくはその塩、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリンからなる群から選択される1または2以上である上記(6)記載の固形製剤、

(8)非晶質化誘導剤が尿素および/またはサッカリンナトリウムである上記(6)または(7)記載の固形製剤、

(9)当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が8重量%未満である上記(6)から(8)のいずれかに記載の固形製剤、

(10)当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が0.1～6重量%である上記(9)記載

の固形製剤、

(11)当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が2～4重量%である上記(10)記載の固形製剤。

(12)当該製剤中の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が5～45重量%である上記(1)から(11)のいずれかに記載の固形製剤、

(13)当該製剤中の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が10～30重量%である上記(12)記載の固形製剤、

(14)当該製剤中の式(I)で示される化合物がトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミドである、上記(1)から(13)のいずれかに記載の固形製剤。

(15)5～45重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、40重量%以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(16)10～30重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、70～90重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(17)10～20重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、80～90重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(18)5～45重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、40重量%以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに8重量%未満の尿素および／

またはサッカリンナトリウムを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(19)10～30重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、66～88重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに2～4重量%の尿素および／またはサッカリンナトリウムを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(20)10～15重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、81～88重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに2～4重量%の尿素および／またはサッカリンナトリウムを含有する上記(14)記載の固形製剤、

(21)非晶質化誘導剤を含有しない上記(1)から(5)、(15)から(17)のいずれかに記載の固形製剤、

(22)固体分散体である上記(1)から(21)のいずれかに記載の固形製剤、

(23)噴霧乾燥法によって、上記(1)から(22)の固形製剤を製造する方法、

(24)NPYY5受容体拮抗剤を含有する固形製剤中に、非晶質安定化剤を添加することを特徴とする、当該NPYY5受容体拮抗剤の溶解性を改善する方法、

(25)NPYY5受容体拮抗剤および非晶質安定化剤を含有する固形製剤中に、非晶質化誘導剤を添加することを特徴とする、当該NPYY5受容体拮抗剤の溶解性を改善する方法、に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の固形製剤は、製剤からのNPYY5受容体拮抗剤の溶出を増大させることができる。また、好ましくは長期間非晶質状態を維持することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]S－2367の含量が異なる製剤のX線回折図(非晶質安定化剤:HPMCAS)

[図2]S－2367の含量が異なる製剤の溶出挙動(HPMCAS)

[図3]S－2367の含量が10重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図(HPMCAS)

[図4]S－2367の含量が20重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図（HPMCAS）

[図5]S－2367の含量が30重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図（HPMCAS）

[図6]S－2367の含量が50重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図（HPMCAS）

[図7]S－2367の含量が10重量%、尿素の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCAS）

[図8]S－2367の含量が20重量%、尿素の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCAS）

[図9]S－2367の含量が30重量%、尿素の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCAS）

[図10]S－2367の含量が50重量%、尿素の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCAS）

[図11]S－2367の含量が20重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図（60℃、1週間経時保存、HPMCAS）

[図12]S－2367の含量が20重量%、サッカリンナトリウムの含量が異なる製剤のX線回折図（HPMCAS）

[図13]S－2367の含量が20重量%、サッカリンナトリウムの含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCAS）

[図14]S－2367の含量が異なる製剤のX線回折図（非晶質安定化剤：HPMCP）

[図15]S－2367の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCP）

[図16]S－2367の含量が15重量%、尿素の含量が異なる製剤のX線回折図（HPMCP）

[図17]S－2367の含量が15重量%、尿素の含量が異なる製剤の溶出挙動（HPMCP）

[図18]S－2367の含量が15～50重量%、尿素の含量が4重量%のX線回折図（製造直後、HPMCP）

[図19]S－2367の含量が15～50重量%、尿素の含量が4重量%のX線回折図(60℃、1週間経時保存、HPMCP)

発明を実施するための最良の形態

[0012] 本発明で使用されるNPYY5受容体拮抗剤は、好ましくは前記式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物であり、WO 01／37826国際公開パンフレット、WO03／076374国際公開パンフレットに記載されている。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素および塩素が好ましい。

「低級アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n－ヘプチル、イソヘプチル、n－オクチル、イソオクチル、n－ノニルおよびn－デシル等が挙げられる。

R^1における「低級アルキル」は好ましくは炭素数3～10、さらに好ましくは炭素数3～6、最も好ましくはイソプロピルまたはt－ブチルである。

その他の場合における「低級アルキル」は好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4である。

Zにおける「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基としては、例えば、(1)ハロゲン;(2)シアノ;

(3)それぞれ下記に定義する置換基群βから選択される1以上の置換可能な基で置換されていてもよい(i)ヒドロキシ、(ii)低級アルコキシ、(iii)メルカプト、(iv)低級アルキルチオ、(v)アシル、(vi)アシルオキシ、(vii)カルボキシ、(viii)低級アルコキシカルボニル、(ix)イミノ、(x)カルバモイル、(xi)チオカルバモイル、(xii)低級アルキルカルバモイル、(xiii)低級アルキルチオカルバモイル、(xiv)アミノ、(xv)低級アルキルアミノもしくは(xvi)ヘテロ環カルボニルで示される等が挙げられる。

Z以外における「置換基を有していてもよい低級アルキル」(例えばR^1における場合等)の置換基としては、置換基群βから選択される1以上の基が挙げられ、任意の位

置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

置換基群βとはハロゲン、保護されていてもよいヒドロキシ、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルチオ、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル、フェニル、フェノキシ、低級アルキルフェニル、低級アルコキシフェニル、ハロゲノフェニル、ナフチルおよびヘテロ環式基からなる群である。

「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルコキシカルボニル低級アルキル」、「低級アルキルフェニル」、「低級アルコキシフェニル」、「低級アルキルカルバモイル」、「低級アルキルチオカルバモイル」、「低級アルキルアミノ」、「ハロゲノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「フェニル低級アルコキシ」、「低級アルキルチオ」、「フェニル低級アルキルチオ」、「低級アルコキシカルボニルアミノ」、「低級アルコキシカルボニル低級アルケニル」、「低級アルキルスルフィニル」、「低級アルキルスルホニル」、「アリール低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルベンゾイル」および「低級アルコキシベンゾイル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」の置換基としては置換基群βから選択される1以上の基が挙げられ、好ましくはフェニル、低級アルキルフェニル、低級アルコキシフェニル、ナフチルまたはヘテロ環式基である。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～8、好ましくは5または6の環状のアルキルを包含する。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基としては、置換基群αから選択される1以上の基等が挙げられ、任意の位置が置換されていてもよい。

「ビシクロアルキル」とは、2つの環が2個またはそれ以上の原子を共有している炭素数5～8の脂肪族環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビシクロ[2．1．0]ペンチル、ビシクロ[2．2．1]ヘプチル、ビシクロ[2．2．2]オクチルおよびビシクロ[3．2．1]オクチル等が挙げられる。

「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～10、

好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

「低級アルコキシカルボニル低級アルケニル」における「低級アルケニル」部分は上記「低級アルケニル」と同様である。

「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基としては、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルチオ、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル、フェニル、低級アルキルフェニル、低級アルコキシフェニル、ナフチルおよび／またはヘテロ環式基等が挙げられる。

「アシル」とは(1)炭素数1～10、さらに好ましくは炭素数1～6、最も好ましくは炭素数1～4の直鎖もしくは分枝状のアルキルカルボニルもしくはアルケニルカルボニル、(2)炭素数4～9、好ましくは炭素数4～7のシクロアルキルカルボニルおよび(3)炭素数7～11のアリールカルボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

「アシルオキシ」のアシル部分も上記と同様である。

「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基としては置換基群βから選択される1以上の基が挙げられる。

「置換基を有していてもよいアミノ」の置換基としては、置換基群β、置換基を有していてもよいベンゾイルおよび／または置換基を有していてもよいヘテロ環カルボニル(ここで置換基とはヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシおよび／または低級ア

ルキルチオ)が挙げられる。

「アリール」とは、単環または多環の芳香族炭素環式基であり、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含する。また、他の非芳香族炭化水素環式基と縮合しているアリールも包含し、具体的にはインダニル、インデニル、ビフェニリル、アセナフチル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。特にフェニルが好ましい。

「アリール低級アルコキシカルボニル」のアリール部分も同様である。

Zにおける「置換基を有していてもよいアリール」および「置換基を有していてもよいフェニル」は、置換基群α、置換基群αから選択される置換可能な1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル等で置換されていてもよい「アリール」、「フェニル」を包含する。

Z以外の「置換基を有していてもよいアリール」および「置換基を有していてもよいフェニル」の置換基としては、置換基群βから選択される1以上の基が挙げられる。

「炭化水素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「ビシクロアルキル」および「アリール」を包含する。

「非芳香族炭化水素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「ビシクロアルキル」を包含する。

「置換基を有していてもよい炭化水素環式基」とは、上記「置換基を有していてもよいシクロアルキル」、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」、「置換基を有していてもよいビシクロアルキル」および「置換基を有していてもよいアリール」を包含する。

「ヘテロ環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有するヘテロ環を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員のヘテロアリール;インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル

、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロベンゾチエニル等の2環の縮合ヘテロ環式基;カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等の3環の縮合ヘテロ環式基;ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル等の非芳香族ヘテロ環式基を包含する。

ヘテロ環以外の環と縮合している縮合ヘテロ環式基(例えばベンゾチアゾリル等)は、いずれの環に結合手を有していてもよい。

「置換基を有していてもよいヘテロ環式基」の置換基は上記「置換基を有していてもよいアリール」と同様である。

「ヘテロ環カルボニル」、「ヘテロ環オキシ」、「ヘテロ環チオ」および「ヘテロ環置換フェニル」のヘテロ環式基部分は上記「ヘテロ環式基」と同様である。

「低級アルキレン」とは、メチレンが1～6個、好ましくは2個～6個、さらに好ましくは3～6個連続した2価の基を包含し、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンおよびヘキサメチレン等が挙げられる。特に好ましくはテトラメチレンである。

「低級アルキレンジオキシ」の低級アルキレン部分は上記「低級アルキレン」と同様であり、好ましくはメチレンジオキシまたはエチレンジオキシである。

「低級アルケニレン」とは、メチレンが2～6個、好ましくは3個～6個、さらに好ましくは4～5個連続した2価の基であって、炭素－炭素結合の少なくとも1つが二重結合であるものを包含する。

「シクロアルキレン」とは、上記「シクロアルキル」から水素原子を1つ除いてできる2価の基である。Xにおける「シクロアルキレン」では1，4－シクロヘキサンジイルが好ましい。

「シクロアルケニレン」とは、上記シクロアルキレンの環内に少なくとも1つの二重結合を有する基を包含する。

「ビシクロアルキレン」とは、上記「ビシクロアルキル」からさらに水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビシクロ[2．1．0]ペンチレン、ビシクロ[2．2．1]ヘプタチレン、ビシクロ[2．2．2]オクチレン、ビシクロ[3．2．1]オクチレン等が挙げられる。

「ヘテロ環ジイル」とは、上記「ヘテロ環式基」から水素原子を1つ除いてできる2価の基を包含する。好ましくはピペリジンジイル、ピペラジンジイル、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、ピロリジンジイルまたはピロールジイルであり、より好ましくはピペリジンジイルである。

「アリーレン」とは、上記「アリール」から水素原子を1つ除いてできる2価の貴を包含する。好ましくはフェニレンである。

「ヘテロアリーレン」とは、上記「ヘテロ環ジイル」のうち、芳香属性を有するものを包含する。具体的にはピロールジイル、イミダゾールジイル、ピラゾールジイル、ピリジンジイル、ピリダジンジイル、ピリミジンジイル、ピラジンジイル、トリアゾールジイル、トリアジンジイル、イソオキサゾールジイル、オキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル、イソチアゾールジイル、チアゾールジイル、チアジアゾールジイル、フランジイルおよびチオフェンジイル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい低級アルキレン」、「置換基を有していてもよい低級アルケニレン」、「置換基を有していてもよいシクロアルキレン」、「置換基を有していてもよいシクロヘキシレン」、「置換基を有していてもよいビシクロアルキレン」「置換基を有していてもよいシクロアルケニレン」、「置換基を有していてもよいフェニレン」、「置換基を有していてもよいヘテロ環ジイル」および「置換基を有していてもよいピペリジニレン」の置換基としては、置換基群βから選択される1以上の置換可能な基が挙げられ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキ

シ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニル等である。任意の位置がこれらの基で置換されていてもよい。

本発明に係る化合物には、各々の化合物の生成可能であり、製薬上許容される塩を包含する。「製薬上許容される塩」としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸またはリン酸等の無機酸の塩;パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸またはクエン酸等の有機酸の塩;アンモニウム、トリメチルアンモニウムまたはトリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩;ナトリウムまたはカリウム等のアルカリ金属の塩;およびカルシウムまたはマグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

本発明に係る化合物はその溶媒和物を包含し、化合物(I)に対する。好ましくは水和物であり、本発明に係る化合物1分子が任意の数の水分子と配位していてもよい。

また、本発明に係る化合物はそのプロドラッグを包含する。プロドラッグとは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明に係る化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明に係る化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

例えば、本発明に係る化合物(I)がカルボキシを有する場合は、化合物(I)のカルボキシと適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、または化合物(I)のカルボキシと適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。

例えば、本発明に係る化合物(I)がヒドロキシを有する場合は、例えば化合物(I)のヒドロキシと適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。

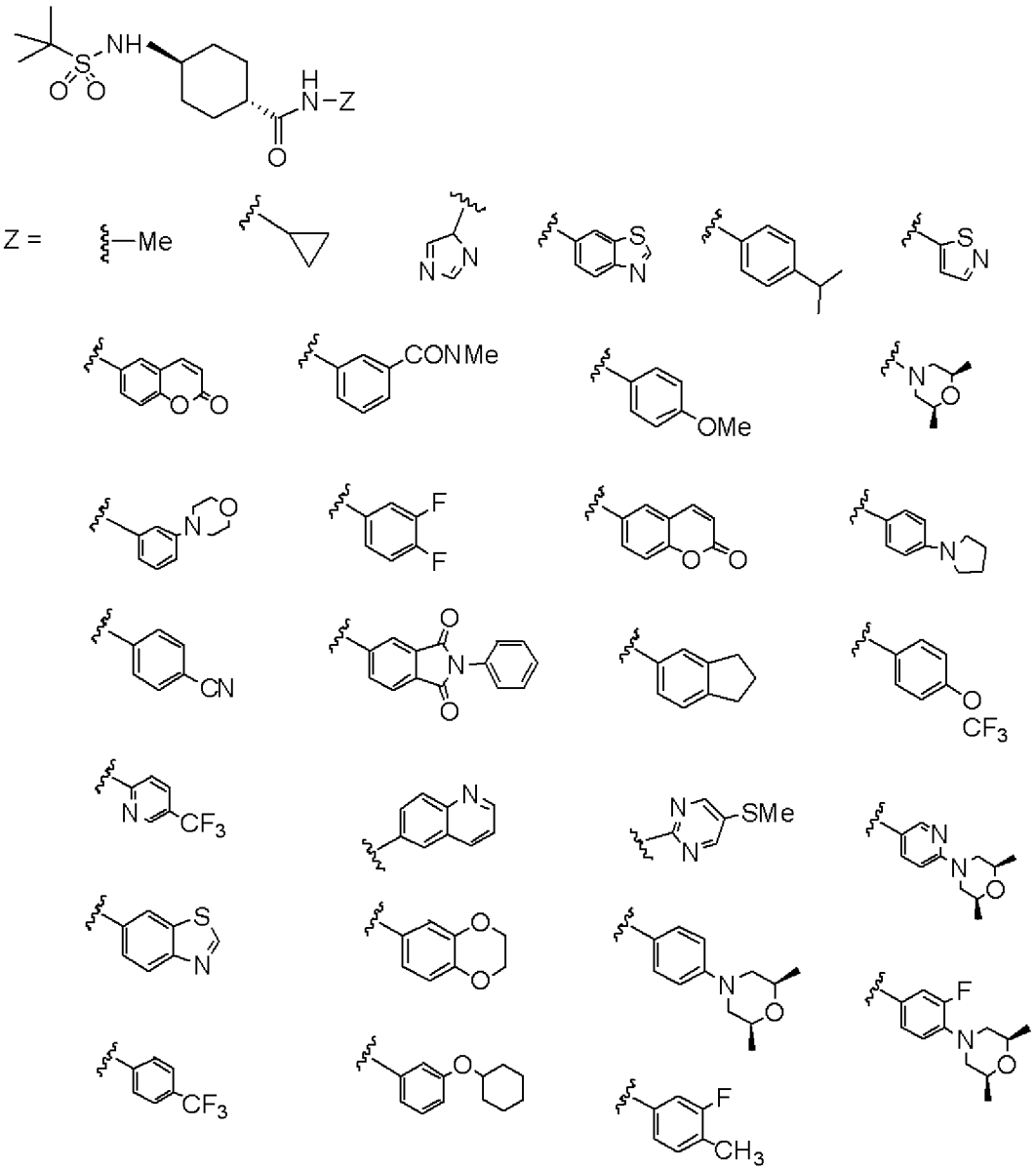
例えば、本発明に係る化合物(I)がアミノを有する場合は、化合物(I)のアミノと適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。

本発明に係る化合物(I)が不斉炭素原子を有する場合には、ラセミ体、両対掌体および全ての立体異性体(幾何異性体、エピマー、鏡像異性体等)を含む。また、本発

明に係る化合物(I)が二重結合を有する場合にE体およびZ体が存在し得るときはそのいずれをも含む。また、Xがシクロアルキレンである場合にはシス体およびトランス体のいずれをも含む。

式(I)で示される化合物としては、好ましくはトランス－N－(4－((2S, 6R)－2, 6－ジメチルモルホリノ)フェニル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、トランス－N－(6－(5, 6－ジヒドロピリジン－1(2H)－イル)ピリジン－3－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、トランス－N－(6－(4－トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン－3－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、トランス－N－(6－フルオロベンゾ[d]チアゾール－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、トランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド(S－2367)や、以下の化合物が挙げられる。

[化6]



特に好ましい化合物としては、トランス－N－（5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル）－4－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（S－2367）である。当該化合物は、室温下においては結晶である。また、水溶解度が非常に低い（日本薬局方　溶出試験第2液（37℃）で約3．5μg／mL）。

[0013] 本発明の製剤中のNPYY5受容体拮抗剤の含有量は、好ましくは製剤から薬物がほぼ全量溶出できる量であればよい。通常、製剤全量に対して、5～45重量%、好ましくは、5～40重量%、より好ましくは、7．5～40重量%、さらに好ましくは、10～30重量%、特に好ましくは、10～20重量%である。この量よりも少なければ、十分な薬効が得られない可能性があり、この量よりも多ければ、溶解性を十分には改善でき

ない恐れがある。

[0014] 本発明の製剤中のNPYY5受容体拮抗剤は、経口投与可能な薬物であれば特に限定されないが、好ましくは水溶解度が低い、いわゆる難水溶性薬物である。ここで、薬物の水溶解度とは、消化管内環境として考え得るpHが1～8の範囲の緩衝液および水、代表的には、日本薬局方崩壊試験液第一液、崩壊試験液第二液、水のいずれかに対する37℃における薬物の溶解度を言い、100μg／mL以下、さらには50μg／mL以下、さらには10μg／mL以下が例示される。

[0015] 非晶質安定化剤とは、好ましくは難水溶性薬物の結晶構造を非晶質化誘導剤でゆるがせた上で、その結晶格子の変揺状態に相互作用して非晶質状態を安定化するものである。しかし、非晶質化誘導剤を配合せず、それ自身単独でも化合物の結晶を非晶質状態にすることができる非晶質安定化剤も含まれる。具体的には、ポリビニルピロリドン、セルロース類、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体（例えばポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンラノリン、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80等）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、デキストラン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸若しくはそのナトリウム塩、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、α、βもしくはγ－シクロデキストリン、アルギン酸誘導体、アクリル樹脂類、ポリビ

ニルアセタールジエチルアミノアセテート、二酸化ケイ素、カラギーナンおよび水酸化アルミニウム等が挙げられる。

[0016] 好ましくは、非晶質安定化剤として、ポリビニルピロリドン、セルロース類、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸およびカラギーナン等が挙げられる。

[0017] より好ましくは、非晶質安定化剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)およびカルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

[0018] 特に好ましくは、非晶質安定化剤として、HPMCPおよび／またはHPMCASが挙げられる。

[0019] ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP、別名:ヒプロメロースフタル酸エステル)としては、日本薬局方第15改正に収載のものであればよいが、好ましくは置換度タイプ200731(カルボキシベンゾイル基が27．0～35．0%)および置換度タイプ220824(カルボキシベンゾイル基が21．0～27．0%)であり、より好ましくは置換度タイプ200731である。具体的には、HPMCP HP－55、HP－55S、HP－50(信越化学株式会社、Samsung Fine Chemicals社製)であるが、好ましくはHPMCP HP－55である。

[0020] ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)としては、医薬品添加物規格に記載のものであればよいが、好ましくはpH5．5よりも高い水に溶解できるものであればよく、具体的には信越AQOAT HPMCAS－LF(McIlvaine‘s Buffer Solutionにおいて、pH5．5以上で溶解)、HPMCAS－MF(上記同溶液において、pH6．0以上で溶解)、HPMCAS－HF(上記同溶液において、pH6．8以上で溶解)(いずれも信越化学株式会社)であり、より好ましくは信越AQOAT HPMCAS－LFである。

[0021] 本発明の製剤中における非晶質化安定化剤の含有量は、好ましくは、製剤からNPYY5受容体拮抗剤がほぼ全量溶出できる含有量である。通常、製剤全量に対して、

40重量%以上、好ましくは、60～95重量%、より好ましくは、60～92．5重量%、さらに好ましくは、70～90重量%、特に好ましくは、80～90重量%である。この量よりも少なければ、水溶性高分子の結晶析出抑制効果が減るために、製造工程において薬物が結晶化し、非晶質製剤を得ることができない可能性があり、この量よりも多ければ、溶解性を改善できない恐れがある。

[0022] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、NPYY5受容体拮抗剤が5～45重量%、非晶質安定化剤40重量%以上である。(2)好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が5～40重量%、非晶質安定化剤60～95重量%である。(3)より好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が7．5～40重量%、非晶質安定化剤60～92．5重量%である。(4)さらに好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～30重量%、非晶質安定化剤70～90重量%である。(5)特に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～20重量%、非晶質安定化剤80～90重量%である。

[0023] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、NPYY5受容体拮抗剤が5～45重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが40重量%以上である。(2)好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が5～40重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが60～95重量%である。(3)より好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が7．5～40重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが60～92．5重量%である。(4)さらに好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～30重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが70～90重量%である。(5)特に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～20重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが80～90重量%である。

[0024] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、S－2367が5～45重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが40重量%以上である。(2)好ましくは、S－2367が5～40重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが60～95重量%である。(3)より好ましくは、S－2367が7．5～40重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが60～92．5重量%である。(4)さらに好ましくは、S－2367が10～30重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが70～90重量%である。(5)特に好ましくは、S－2367が10～20重量%、HPMCPおよび／またはHPMCAS

が80～90重量%である。

[0025] 本発明で使用される非晶質化誘導剤とは、難水溶性薬物の結晶格子エネルギーを低エネルギー方向に変化させ、かつ、同一温度にて結晶格子のゆらぎを大きくする機能・性質をもつ化合物である。具体的には、アミノ酸又はその塩(アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等)、アスパルテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩(ナトリウム塩)、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩(三ナトリウム、二ナトリウム、二水素ナトリウム等の塩、カルシウム塩等)、グリチルリチン酸若しくはその塩(三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、カリウム塩等)、グルコン酸又はその塩(ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩(ナトリウム塩等)、酒石酸若しくはその塩(ナトリウム塩、カリウム・ナトリウム塩、水素・カリウム塩等)、コハク酸若しくはその塩(ニナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩)、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩(カリウム塩等)、デヒドロ酢酸若しくはその塩(ナトリウム塩等)、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩(ナトリウム塩等)、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリン等があげられる。

[0026] 非晶質化誘導剤として、好ましくは、アミノ酸又はその塩(アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等)、アスコルビン酸又はその塩(ナトリウム塩等)、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩(三ナトリウム、ニナトリウム、ニ水素ナトリウム等の塩、カルシウム塩)、グリチルリチン酸又はその塩(三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、カリウム塩等)、クレアチニン、酒石酸又はその塩(ナトリウム塩、ナトリウム・カリウム塩、水素・カリウム塩等)、コハク酸若しくはその塩(ニナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩)、サッカリンナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸又はその塩(ナトリウム塩

等)、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等があげられる。

[0027] 非晶質化誘導剤として、より好ましくは、アミノ酸又はその塩(アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等)、エチル尿素、グリチルリチン酸又はその塩(三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、カリウム塩等)、酒石酸又はその塩(ナトリウム塩、ナトリウム・カリウム塩、水素・カリウム塩等)、コハク酸若しくはその塩(ニナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩)、サッカリンナトリウム、ニコチン酸アミド及び尿素、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等があげられる。特に好ましくは、尿素および/またはサッカリンナトリウムである。

[0028] 本発明の製剤中に非晶質化誘導剤を含有する場合、非晶質安定化剤の含有量としては、製剤からNPYY5受容体拮抗剤がほぼ全量溶出できる含有量であればよいが、製剤全量に対して、通常、40重量%以上、好ましくは、54～94．9重量%、より好ましくは、55～92重量%、特に好ましくは、66～88重量%である。この量よりも少なければ、水溶性高分子の結晶析出抑制効果が減るために、製造工程において薬物が結晶化し、非晶質製剤が得られない可能性があり、この量よりも多ければ、溶解性を改善できない恐れがある。

[0029] 本発明の製剤中における非晶質化誘導剤の含有量は、NPYY5受容体拮抗剤の溶解性が改善できる含有量であればよいが、製剤全量に対して、通常、8重量%未満、好ましくは、0．1～6重量%、より好ましくは、0．5～5重量%、特に好ましくは、2～4重量%である。二種類以上の非晶質化誘導剤を併用してもよいが、併用する場合、これらを合わせた量が当該含有量の範囲内であればよい。この量よりも少なければ、薬物の溶解性を増大することができない可能性があり、この量よりも多ければ、薬物の溶解性を低減し、非晶質化誘導剤の副作用が生じる恐れがあり、また、製造工程における非晶質安定化剤(特に水溶性高分子)の結晶析出抑制効果が減るために、溶媒を除去する際に薬物が結晶化しやすくなり、非晶質製剤を得るのが困難となる可能性が大きい。

[0030] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、NPYY5受容

体拮抗剤が5～45重量%、非晶質化誘導体が8重量%未満である。(2)好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が5～40重量%、非晶質化誘導体が0．1～6重量%である。(3)より好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が7．5～40重量%、非晶質化誘導体が0．5～5重量%である。(4)さらに好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～30重量%、非晶質化誘導体が2～4重量%である。(5)特に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～20重量%、非晶質化誘導剤が2～4重量%である。(6)格別に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～15重量%、非晶質化誘導剤が2～4重量%である。

[0031] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、NPYY5受容体拮抗剤が5～45重量%、非晶質安定化剤が40重量%以上、非晶質化誘導剤が8重量%未満である。(2)好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が5～40重量%、非晶質安定化剤が54～94．9重量%、非晶質化誘導剤が0．1～6重量%である。(3)より好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が7．5～40重量%、非晶質安定化剤が55～92重量%、非晶質化誘導剤が0．5～5重量%である。(4)さらに好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～30重量%、非晶質安定化剤が66～88重量%、非晶質化誘導剤が2～4重量%である。(5)特に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～20重量%、非晶質安定化剤が76～88重量%、非晶質化誘導剤が2～4重量%である。(6)格別に好ましくはNPYY5受容体拮抗剤が10～15重量%、非晶質安定化剤が81～88重量%、非晶質化誘導剤が2～4重量%である。

[0032] 非晶質化誘導剤および非晶質化安定剤の好ましい組み合わせは、(1)尿素、サッカリンナトリウムおよびHPMCAS、(2)尿素およびHPMCAS、(3)サッカリンナトリウムおよびHPMCAS、(4)尿素、サッカリンナトリウムおよびHPMCP、(5)尿素およびHPMCP、(6)サッカリンナトリウムおよびHPMCPである。

[0033] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、NPYY5受容体拮抗剤が5～45重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが40重量%以上、尿素および／またはサッカリンナトリウムが8重量%未満である。(2)好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が5～40重量%、HPMCPおよび／またはHPMCASが54～94．9重量%、尿素および／またはサッカリンナトリウムが0．1～6重量%である。(3)

より好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が7．5～40重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが55～92重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが0．5～5重量％である。(4)さらに好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～30重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが66～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。(5)特に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～20重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが76～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。(6)格別に好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤が10～15重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが81～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。

[0034] 本発明製剤の好ましい態様の1つは、製剤全量に対して、(1)通常、S－2367が5～45重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが40重量％以上、尿素および／またはサッカリンナトリウムが8重量％未満である。(2)好ましくは、S－2367が5～40重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが54～94．9重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが0．1～6重量％である。(3)より好ましくは、S－2367が7．5～40重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが55～92重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが0．5～5重量％である。(4)さらに好ましくは、S－2367が10～30重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが66～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。(5)特に好ましくは、S－2367が10～20重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが76～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。(6)格別に好ましくは、S－2367が10～15重量％、HPMCPおよび／またはHPMCASが81～88重量％、尿素および／またはサッカリンナトリウムが2～4重量％である。

[0035] 本発明製剤の製造方法は、好ましくは、NPYY5受容体拮抗剤、非晶質安定化剤、所望により非晶質化誘導剤を溶媒に溶解し、当該溶媒を除去し、得られた固形物を適度な粒度まで粉砕する。溶媒としては、これらの原料が溶解する溶媒であればよい。具体的な溶媒としては、水、アルコール、アセトン、ハロゲン化炭素およびこれらの混合物である。また、溶媒を除去する方法としては、加温減圧や噴霧乾燥(スプレードライ)がある。

[0036] 本発明において、固体分散体を形成する際に、当該固体分散体中の非晶質安定化剤や非晶質化誘導剤の量によって、NPYY5受容体拮抗剤の溶解性や安定性に影響することが明らかとなった。なお、NPYY5受容体拮抗剤の水溶解度の改善は、粉末X線解析によって、非晶質化状態を確認することによっても行なった。

[0037] 本発明製剤は、固体の粉末状、顆粒状、塊状で得られる。本発明製剤が塊状で得られても粉砕等することによって、粉末を得ることができる。該粉末を顆粒剤や錠剤に含有することもできる。顆粒剤や錠剤で用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤等は従来から製剤学上で使用されているものを用いることができる。例えば、Ｄ－マンニトール等の賦形剤、カルメロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティング剤等がある。

実施例

[0038] 以下に実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によってなんら制限されるものではない。

[0039] （HPMCASを含有する製剤の製造法）

NPYY5受容体拮抗剤として、トランス－Ｎ－（5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル）－4－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（Ｓ－2367）を、非晶質化誘導剤として尿素（和光純薬社製）またはサッカリンナトリウム（東洋製薬化成社製）を、非晶質安定化剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS－LF、信越化学社製）を用いた。なお、Ｓ－2367は、WO01／37826国際公開パンフレット、WO03／076374国際公開パンフレットの記載の方法に基づき製造した。

アセトンに表1で示す処方量のＳ－2367を加え完全に溶解させた後、処方量のHPMCASを加えて溶解させた。次に、エタノールに処方量の尿素又はサッカリンナトリウムを加え、溶解させた。これらの溶解液をＳ－2367が10～20重量％の場合は、2:1、30～50重量％の場合は、92:8の割合で混合し、Ｓ－2367の溶液を製造した後、スプレードライヤーＢ－290／Ｂ－295（ビュッヒ社製）を用い、出口温度85℃で噴霧乾燥し、粉末状態とした。

[0040] (溶出試験法)

S－2367の含量が20mgに相当する固体分散体粉末について、第15改正日本薬局方に規定の方法に従い溶出試験を行った。試験液中のS－2367の濃度は、自動サンプリングシステム(オートサンプラー W PAS－615(富山産業社製)、分光光度計UV－1700(島津製作所社製))を用いて測定した。溶出試験条件は以下のとおりである。

・試験法:日局 第二法(パドル法)回転速度50rpm

・試験液:溶出試験液第二液(900mL, 37℃)

・試験液採取時間:0、5、10、15、20、25、30、45、60分

・検出波長:243nm

・層長:5mm

[0041] (粉末X線回折)

固体分散体の粉末X線回折パターンを粉末X線回折装置RINT2000(リガク社製)を用いて調べた。

[0042] (NPYY5受容体拮抗剤の溶出性に及ぼす含有量の影響)

尿素またはサッカリンナトリウムを製剤中に含まず、S－2367およびHPMCASの含有比が表1に示す通りの製剤を上記方法により製造した。これらの製剤について、非晶質化を確認した後、上記方法によって溶出試験を行なった。

[表1]

(重量%)

	参考例1	参考例2	参考例3	比較例1
S－2367	10.0	20.0	30.0	50.0
HPMCAS	90.0	80.0	70.0	50.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

[0043] (結果)

図1に示す通り、いずれの製剤でもX線回折において、S－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。一方、S－2367の溶解濃度を経時的に調べた結果、図2に示す通り、HPMCASの含有量が増加するほど、溶解濃度は増大し、HPMCASが70重量%以上であれば、S－2367の溶解

度(約3．5μg／mL)を上回った。

[0044] (NPYY5受容体拮抗剤の溶出性に及ぼす尿素の影響)

表2～5に示すとおり、S－2367を10～50重量%、尿素を2～12重量%含有した製剤を製造し、非晶質化を確認した後、溶出挙動を調べた。

[表2]

(重量%)

	参考例1	実施例1
S－2367	10．0	10．0
HPMCAS	90．0	86．0
尿素	－	4．0
合計	100．0	100．0

[表3]

(重量%)

	参考例2	実施例2	実施例3	比較例2	比較例3
S－2367	20．0	20．0	20．0	20．0	20．0
HPMCAS	80．0	78．0	76．0	72．0	68．0
尿素	－	2．0	4．0	8．0	12．0
合計	100．0	100．0	100．0	100．0	100．0

[表4]

(重量%)

	参考例3	実施例4
S－2367	30．0	30．0
HPMCAS	70．0	66．0
尿素	－	4．0
合計	100．0	100．0

[表5]

(重量%)

	比較例1	比較例4
S－2367	50．0	50．0
HPMCAS	50．0	46．0
尿素	－	4．0
合計	100．0	100．0

[0045] (結果)

図3～図6には、S－2367の含量を10、20、30および50重量%とした製剤について、X線回折をおこなった結果を示す。その結果、いずれの製剤でもS－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。

図7～図10には、S－2367の含量を10、20、30および50重量%とした製剤について、S－2367の溶解濃度を経時的に調べた結果を示す。その結果、S－2367が10、20、30重量%の製剤の場合、尿素の含有量が多くなれば、溶出速度が高まることが明らかとなったが、50重量%の製剤の場合、尿素を添加しても、ほとんど溶出速度が変わらず、S－2367の水溶解度以下であった。

[0046] (製剤を経時保存した場合のNPYY5受容体拮抗剤の安定性に及ぼす尿素の影響)

S－2367が20重量%の固形製剤(参考例2、実施例2、3、比較例2、3)を60℃、1週間経時保存し、粉末X線解析をおこなって、S－2367の結晶性を確認した。

[0047] (結果)

図11に示すように、尿素が0～4重量%の製剤(参考例2、実施例2、3)では、60℃で一週間保存後も粉末X線解析においてS－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。これに対し、尿素が8、12重量%の製剤(比較例2、3)では、60℃で一週間保存後の粉末X線回折チャートにS－2367の主結晶ピーク(2θ＝16．9、17．9°)が検出され、尿素の量が多い場合には、溶出性は改善されるものの、固体分散体が結晶化しやすくなることが明らかとなった。

[0048] (NPYY5受容体拮抗剤の溶出性に及ぼすサッカリンナトリウムの影響)

表6に示すとおり、S－2367を20重量%、サッカリンナトリウムおよびHPMCASを含有した製剤を製造し、非晶質化を確認した後、溶出挙動を調べた。

[表6]

(重量%)

	参考例2	実施例5	実施例6
S－2367	20．0	20．0	20．0
HPMCAS	80．0	76．0	70．0
サッカリンナトリウム	－	4．0	10．0
合計	100．0	100．0	100．0

[0049] （結果）

図12に示す通り、いずれの製剤の粉末X線解析において、S－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。一方、S－2367の溶解濃度を経時的に調べた結果、図13に示す通り、サッカリンナトリウムを含有した製剤（実施例5、6）では、サッカリンナトリウムを含有しない製剤（参考例2）に比べ溶出速度が高まることが明らかとなった。また、サッカリンナトリウムが10重量％に比べ、4重量％にした製剤において、溶出速度が高まった。

[0050] （HPMCPを含有した製剤製造法）

NPYY5受容体拮抗剤として、トランス－N－（5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル）－4－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（S－2367）を、非晶質化誘導剤として尿素（和光純薬社製）を、非晶質安定化剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（グレード：HP55、置換度タイプ：200731、Samsung Fine Chemicals社製、HPMCP)を用いた。なお、S－2367は、WO01／37826国際公開パンフレット、WO03／076374国際公開パンフレットの記載の方法に基づき製造した。アセトンに表7の処方量のS－2367を加え完全に溶解させた後、処方量のHPMCPを加えて溶解させた。次に、エタノールに処方量の尿素を加え溶解させた。これらの溶解液を、尿素が0重量％の場合には1：0、尿素が4重量％の場合には5．64：1の割合で混合し、S－2367溶液を製造した後、スプレードライヤー B－290／B－295（ビュッヒ社製）を用い、出口温度80℃で噴霧乾燥し、粉末状態とした。

[0051] （溶出試験法）

S－2367の含量が20mgに相当する固体分散体粉末について、第16改正日本薬局方に規定の方法に従い溶出試験を行った。試験液中のS－2367の濃度は、液体クロマトグラフ（Agilent社製 1100シリーズ）を用いて測定した。溶出試験の条件、液体クロマトグラフ（HPLC）の条件は以下のとおりである。

・溶出試験の条件

試験法：日局 第二法（パドル法）回転速度50rpm

試験液：溶出試験液第二液（900mL、37℃）

試験液採取時間:0、5、10、15、30、60分

薬物濃度測定法:採取した液を孔径0．45μmのフィルターでろ過した後、ろ液をメタノールで希釈した。希釈した溶液中の薬物濃度をHPLC法で測定した。

・HPLC条件

測定波長:242nm

カラム:Capcell Pak C18 MG、3μm、3．0×50mm、資生堂

カラム温度:35℃

移動相:HPLC用メタノール／水混液(27:73)

流量:約0．6mL／分

注入量:15μL

溶解濃度の計算法は、以下の式にそれぞれの数値を代入した。

(式1)

$$S-2367\text{の含量}\ (\%) = W_S \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{500} \times 100$$

W_S：S-2367 標準品の量 (mg)

A_S：標準溶液のピーク面積

A_T：試料溶液のピーク面積

1/500：希釈倍数

[0052] (粉末X線回折)

固体分散体の粉末X線回折パターンは、粉末X線回折装置RINT III(リガク社製)を用いて調べた。

[0053] (NPYY5受容体拮抗剤の溶出性に及ぼす含有量の影響)

尿素またはサッカリンナトリウムを製剤中に含まず、S－2367およびHPMCPの含有比が表7に示す通りの製剤を上記方法により製造した。これらの製剤について、非晶質化を確認した後、上記方法によって溶出試験を行なった。

[表7]

（重量%）

	参考例4	参考例5	参考例6
S－2367	10．0	15．0	20．0
HPMCP	90．0	85．0	80．0
合計	100．0	100．0	100．0

[0054] （結果）

図14に示す通り、いずれの製剤でもX線回折において、S－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。一方、S－2367の溶解濃度を経時的に調べた結果、図15に示す通り、HPMCPの含有量が増加するほど、溶解濃度は増大した。

[0055] （NPYY5受容体拮抗剤の溶出性に及ぼす尿素の影響）

表8に示すとおり、S－2367を15重量%、尿素を0～4重量%含有した製剤を製造し、非晶質化を確認した後、溶出挙動を調べた。

[表8]

（重量%）

	参考例5	実施例7
S－2367	15．0	15．0
HPMCP	85．0	81．0
尿素	－	4．0
合計	100．0	100．0

[0056] （結果）

図16には、S－2367の含量を15重量%とし、尿素を0～4重量%含有した製剤について、X線回折をおこなった結果を示す。その結果、いずれの製剤でもS－2367の結晶のピークは検出されず、S－2367が非晶質化していることが明らかとなった。

図17には、S－2367の含量を15重量%とした製剤について、S－2367の溶解濃度を経時的に調べた結果を示す。その結果、尿素を4%配合すれば、S－2367の溶出速度が高まることが明らかとなった。

[0057] （製剤を経時保存した場合のNPYY5受容体拮抗剤の安定性に及ぼす尿素の影響）

表9に示す製剤を60℃、1週間経時保存し、粉末X線解析をおこない、S－2367の

結晶性を確認した。

[表9]

（重量％）

	実施例７	比較例５	比較例６	比較例７
Ｓ－２３６７	１５．０	２０．０	３０．０	５０．０
ＨＰＭＣＰ	８１．０	７６．０	６６．０	４６．０
尿素	４．０	４．０	４．０	４．０
合計	１００．０	１００．０	１００．０	１００．０

[0058] （結果）

図18には、製剤製造直後の粉末X線回折を示すが、Ｓ－2367特有の結晶ピークは観察されなかった。図19には、60℃で一週間保存後の粉末X線回折を示したが、Ｓ－2367が15重量％であるならば、Ｓ－2367特有の結晶ピークは検出されず、非晶質化していることが明らかとなった。これに対し、Ｓ－2367を20重量％以上配合した製剤（比較例5、6、7）であれば、60℃で一週間保存後の粉末X線回折チャートにＳ－2367の主結晶ピーク（2θ ＝16．9、17．9°）が検出され、結晶化することが明らかとなった。

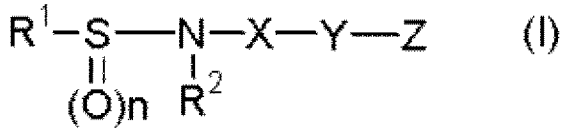
産業上の利用可能性

[0059] 本発明製剤であれば、NPYY5受容体拮抗剤の水溶解性を改善することができ、しかも安定性の高い製剤を提供することができる。

請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



[式中、R1は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、

R2は水素または低級アルキルであり、

R1およびR2は一緒になって低級アルキレンを形成してもよく、

nは1または2であり、

Xは

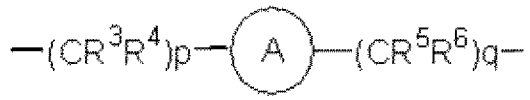
置換基を有していてもよい低級アルキレン、

置換基を有していてもよい低級アルケニレン、

置換基を有していてもよい－CO－低級アルキレン、

置換基を有していてもよい－CO－低級アルケニレンまたは

[化2]



(式中、R3、R4、R5およびR6は各々独立して水素または低級アルキルであり、

[化3]

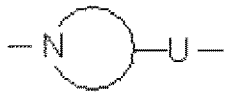


は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、置換基を有していてもよいシクロアルケニレン、置換基を有していてもよいビシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリーレンまたは置換基を有していてもよいヘテロ環ジイルであり、pおよびqは各々独立して0または1である)

であり、

－NR2－X－は

[化4]



（式中、

[化5]



はピペリジンジイル、ピペラジンジイル、ピリジンジイル、ピラジンジイル、ピロリジンジイルまたはピロールジイルであり、Uは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンである）であってもよく、

YはOCONR7、CONR7、CSNR7、NR7COまたはNR7CSであり、

R7は水素または低級アルキルであり、

Zは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい炭化水素環式基、置換基を有していてもよいヘテロ環式基である]

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物および非晶質安定化剤を含有することを特徴とする固形製剤。

[2] 非晶質安定化剤がポリビニルピロリドン、セルロース類、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ビニルアルコール・酢酸ビニルコポリマー、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド誘導体、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、デキストラン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸若しくはそのナトリウム塩、ヒアルロン酸、キチン、キトサン、α、βもしくはγ－シクロデキストリン、アルギン酸誘導体、アクリル樹脂類、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、二酸化ケイ素、カラギーナンおよび水酸化アルミニウムからなる群から選択される1または2以上である請求項1記載の固形製剤。

[3] 非晶質安定化剤がポリビニルピロリドン、セルロース類、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ゼラチン、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、プルラン、キサンタンガム、アラビアガム、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸およびカラギーナンからなる群から選択される1または2以上である請求項1または2記載の固形製剤。

[4] 非晶質安定化剤がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選択される1または2以上のセルロース類である請求項1～3のいずれかに記載の固形製剤。

[5] 非晶質安定化剤がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである請求項4記載の固形製剤。

[6] さらに非晶質化誘導剤を含有する請求項1～5のいずれかに記載の固形製剤。

[7] 非晶質化誘導剤がアミノ酸もしくはその塩、アスパルテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩、グリチルリチン酸若しくはその塩、グルコン酸若しくはその塩、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩、酒石酸若しくはその塩、コハク酸若しくはその塩、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩、デヒドロ酢酸若しくはその塩、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリンからなる群から選択される1または2以上である請求項6記載の固形製剤。

[8] 非晶質化誘導剤が尿素および／またはサッカリンナトリウムである請求項6または7記載の固形製剤。

[9] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が8重量％未満である請求項6～8のいずれかに記載の固形製剤。

[10] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が0．1～6重量％である請求項9記載の固

形製剤。

[11] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が2～4重量％である請求項10記載の固形製剤。

[12] 当該製剤中の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が5～45重量％である請求項1～11のいずれかに記載の固形製剤。

[13] 当該製剤中の式(I)で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が10～30重量％である請求項12記載の固形製剤。

[14] 当該製剤中の式(I)で示される化合物がトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミドである、請求項1～13のいずれかに記載の固形製剤。

[15] 5～45重量％のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、40重量％以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する請求項14記載の固形製剤。

[16] 10～30重量％のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、70～90重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する請求項14記載の固形製剤。

[17] 10～20重量％のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、80～90重量％のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含有する請求項14記載の固形製剤。

[18] 5～45重量％のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、40重量％以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに8重量％未満の尿素および／また

はサッカリンナトリウムを含有する請求項14記載の固形製剤。

[19] 10～30重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、66～88重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに2～4重量%の尿素および／またはサッカリンナトリウムを含有する請求項14記載の固形製剤。

[20] 10～15重量%のトランス－N－(5－トリフルオロメチルピリジン－2－イル)－4－(ターシャルブチルスルフォニルアミノ)シクロヘキサンカルボキシアミド、81～88重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ならびに2～4重量%の尿素および／またはサッカリンナトリウムを含有する請求項14記載の固形製剤。

[21] 非晶質化誘導剤を含有しない請求項1～5、15～17のいずれかに記載の固形製剤。

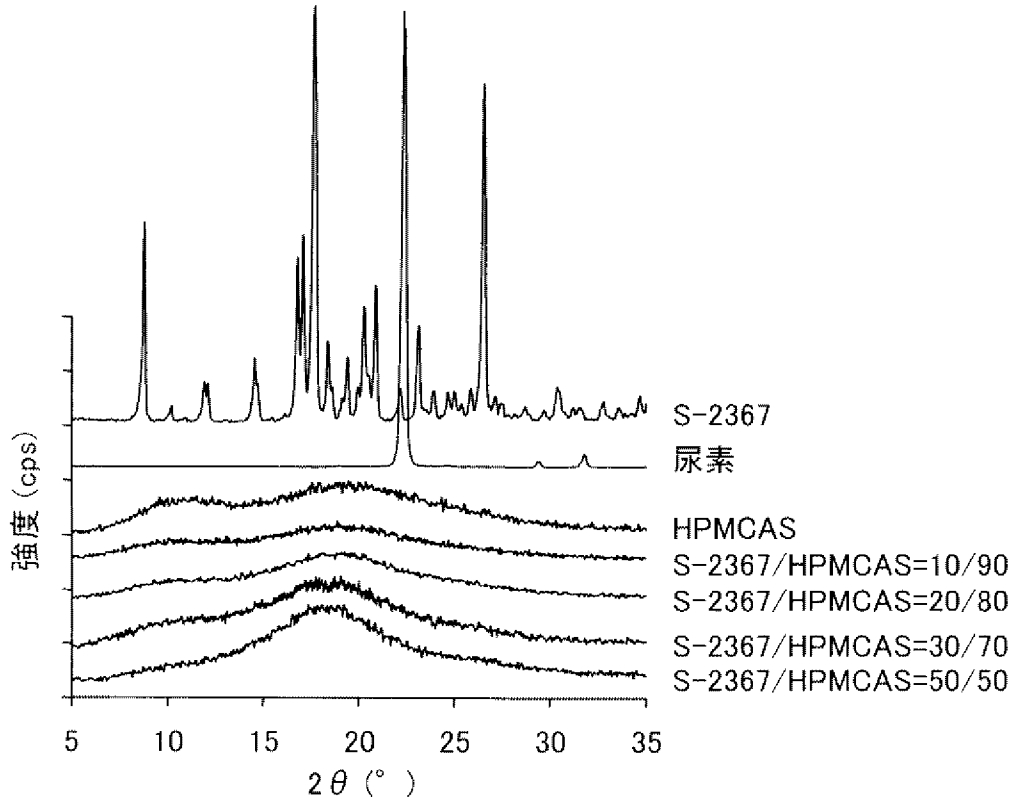
[22] 固体分散体である請求項1～21のいずれかに記載の固形製剤。

[23] 噴霧乾燥法によって、請求項1～22の固形製剤を製造する方法。

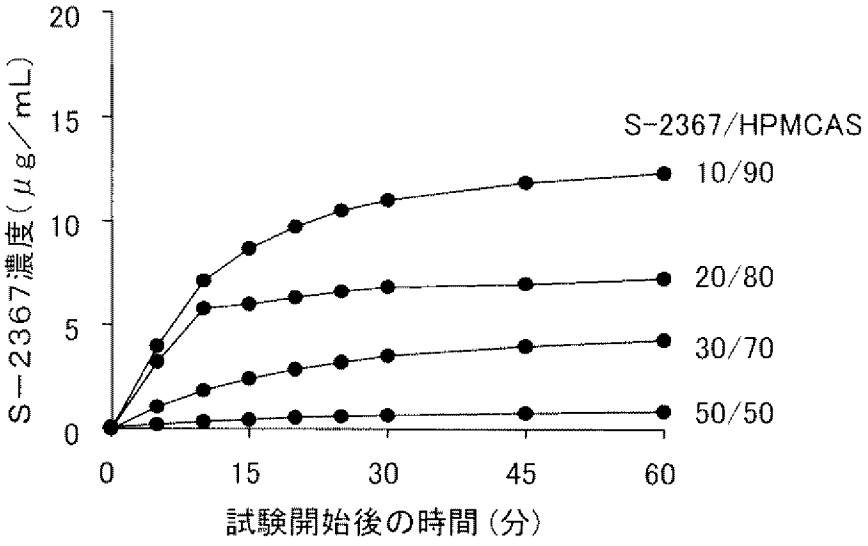
[24] NPYY5受容体拮抗剤を含有する固形製剤中に、非晶質安定化剤を添加することを特徴とする、当該NPYY5受容体拮抗剤の溶解性を改善する方法。

[25] NPYY5受容体拮抗剤および非晶質安定化剤を含有する固形製剤中に、非晶質化誘導剤を添加することを特徴とする、当該NPYY5受容体拮抗剤の溶解性を改善する方法。

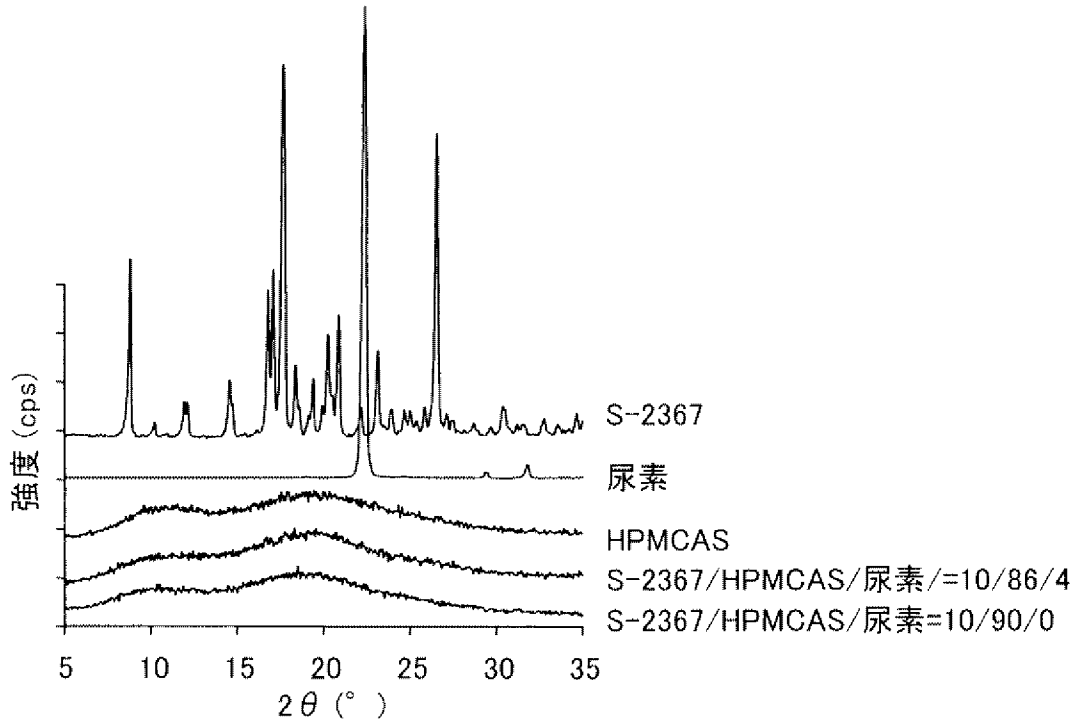
[図1]


強度（cps）
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS=10/90
S-2367/HPMCAS=20/80
S-2367/HPMCAS=30/70
S-2367/HPMCAS=50/50
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

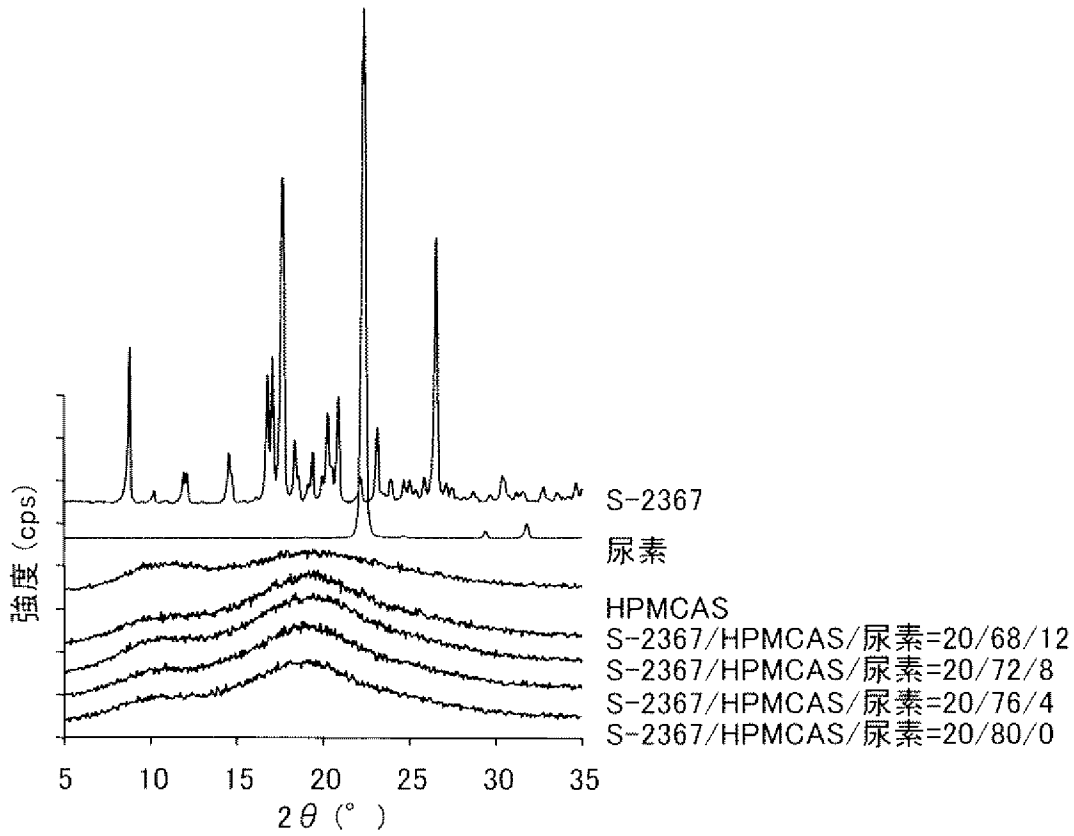
[図2]


S－2367濃度（μg／mL）
S-2367/HPMCAS
10/90
20/80
30/70
50/50
0
5
10
15
20
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）

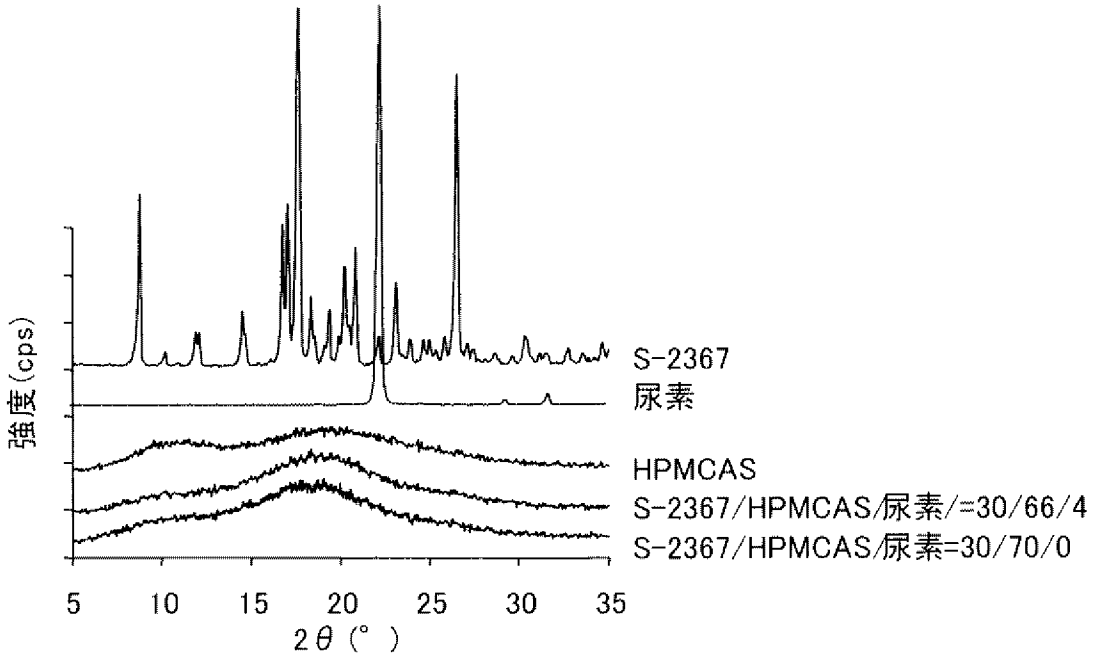
[図3]


強度（cps）
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/尿素/=10/86/4
S-2367/HPMCAS/尿素=10/90/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

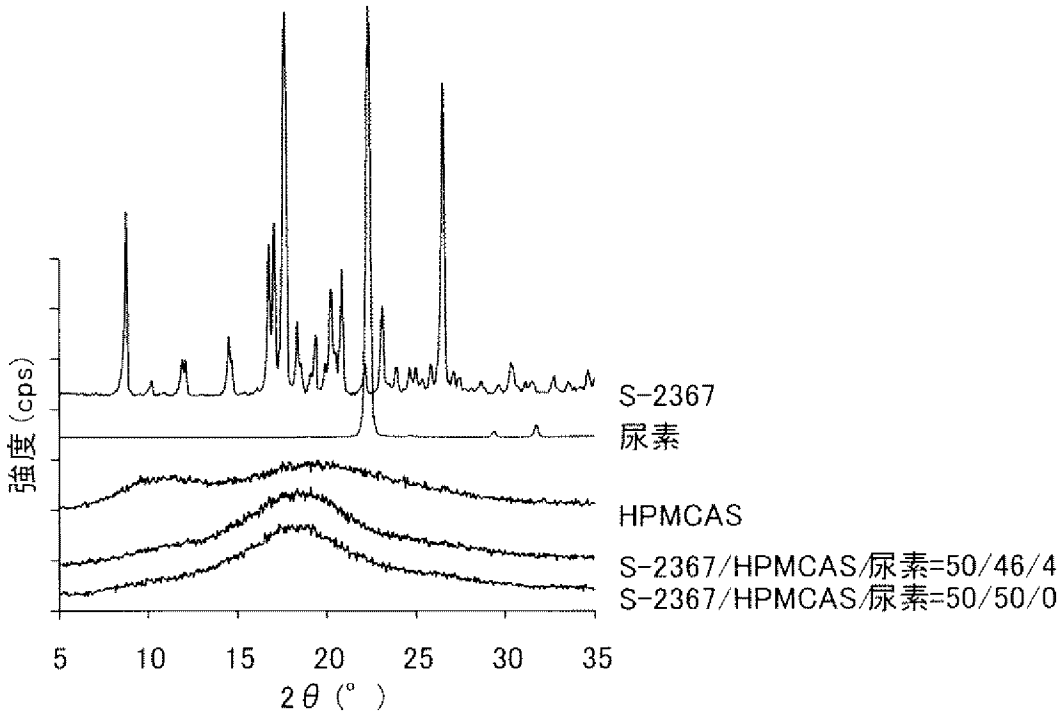
[図4]


強度（cps）
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/尿素=20/68/12
S-2367/HPMCAS/尿素=20/72/8
S-2367/HPMCAS/尿素=20/76/4
S-2367/HPMCAS/尿素=20/80/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

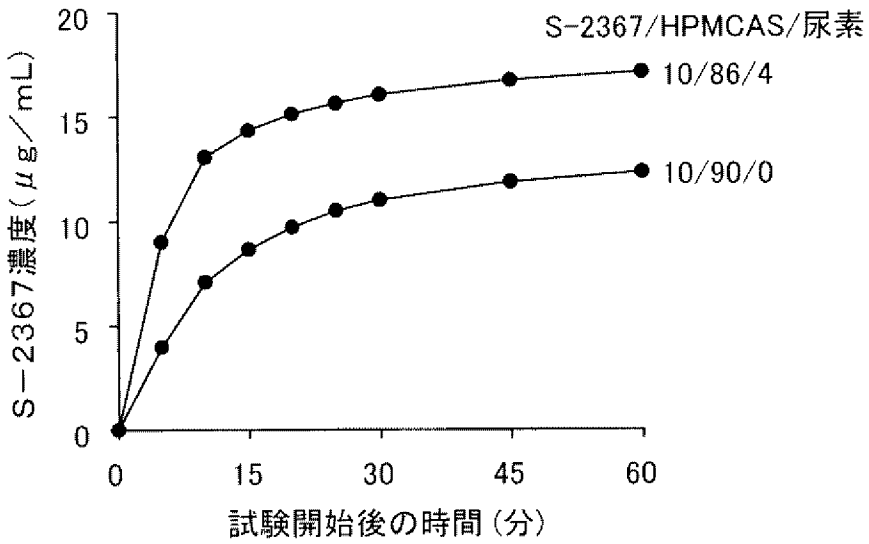
[図5]


強度(cps)
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/尿素/=30/66/4
S-2367/HPMCAS/尿素=30/70/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

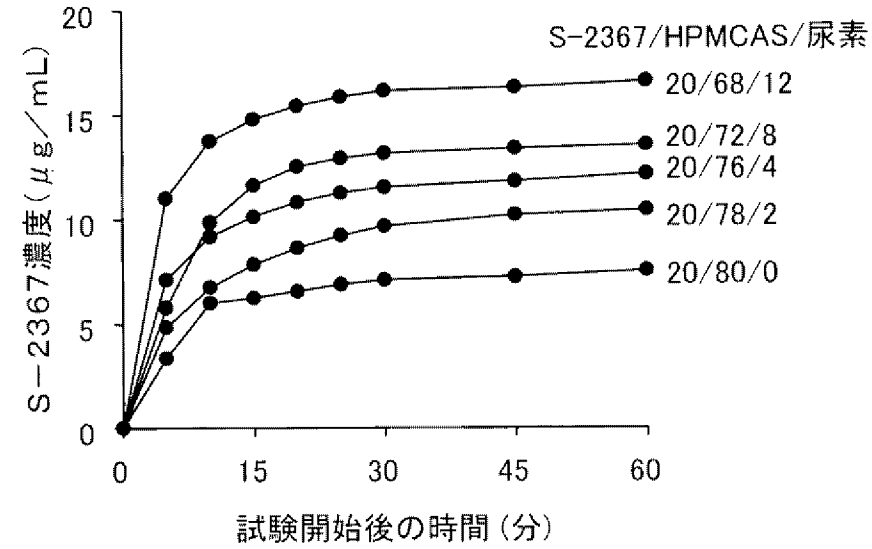
[図6]


強度(cps)
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/尿素=50/46/4
S-2367/HPMCAS/尿素=50/50/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

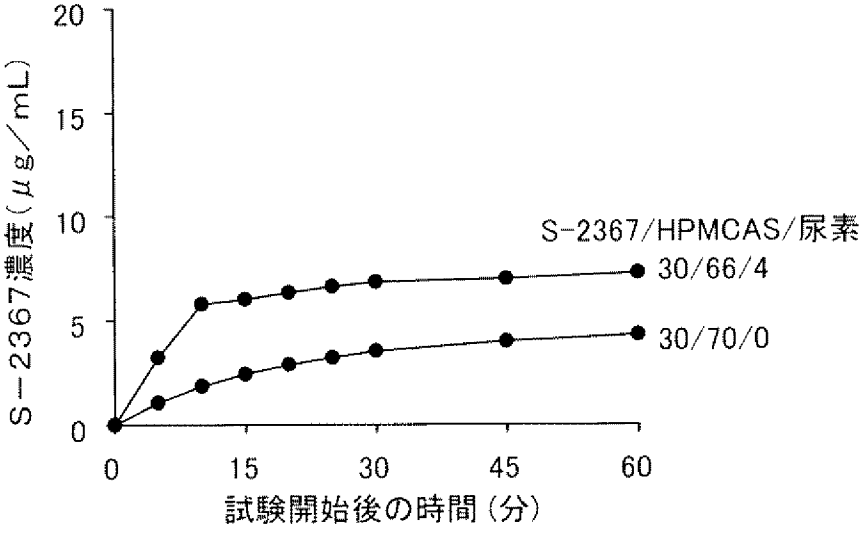
[図7]


S-2367/HPMCAS/尿素
10/86/4
10/90/0
S－2367濃度（μg／mL）
20
15
10
5
0
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）

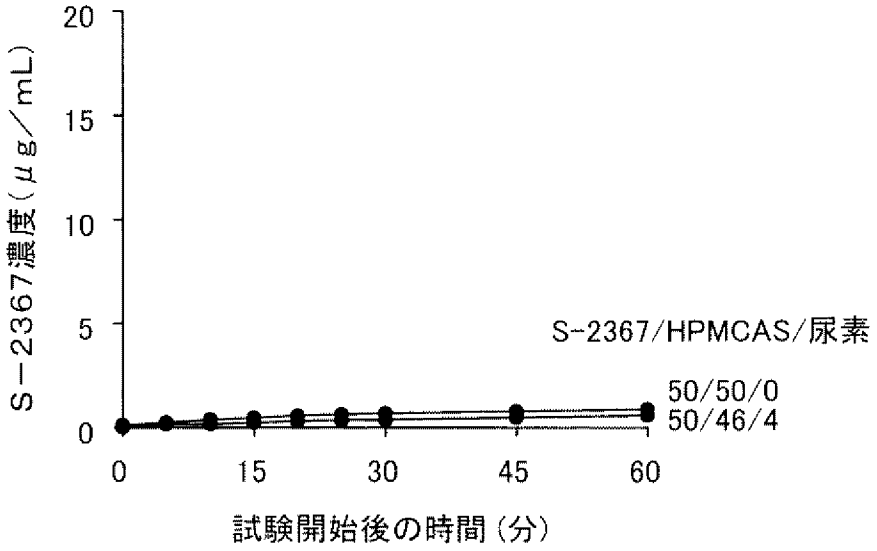
[図8]


S-2367/HPMCAS/尿素
20/68/12
20/72/8
20/76/4
20/78/2
20/80/0
S－2367濃度（μg／mL）
20
15
10
5
0
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）

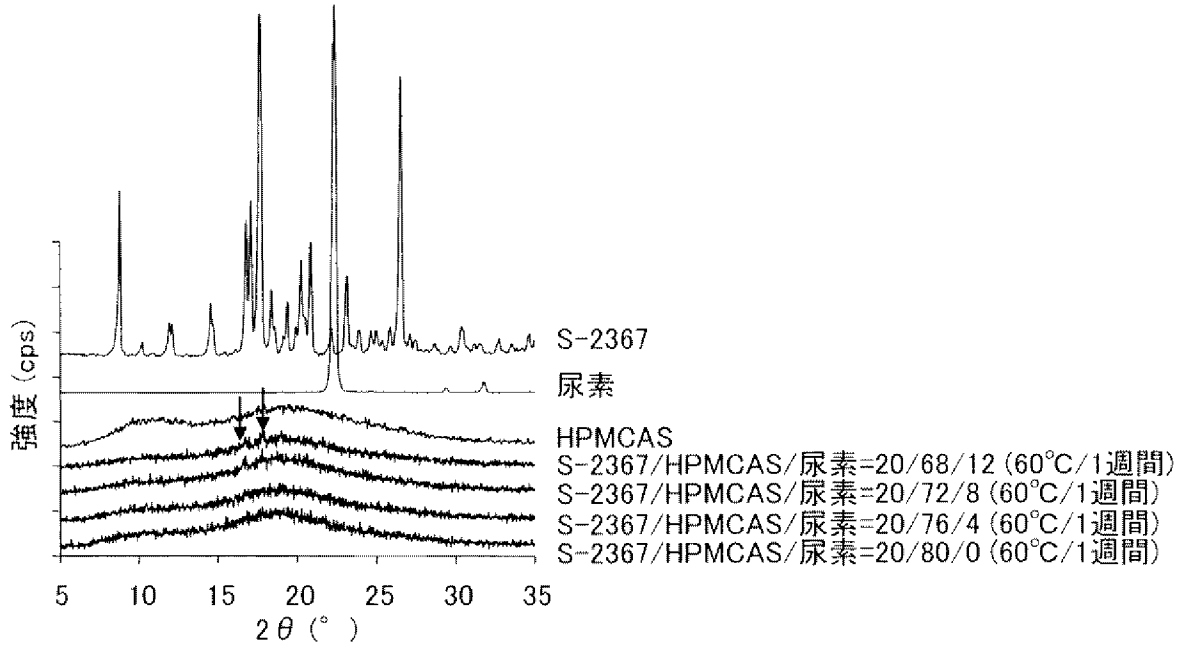
[図9]


S-2367/HPMCAS/尿素
30/66/4
30/70/0
S－2367濃度（μg／mL）
20
15
10
5
0
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）

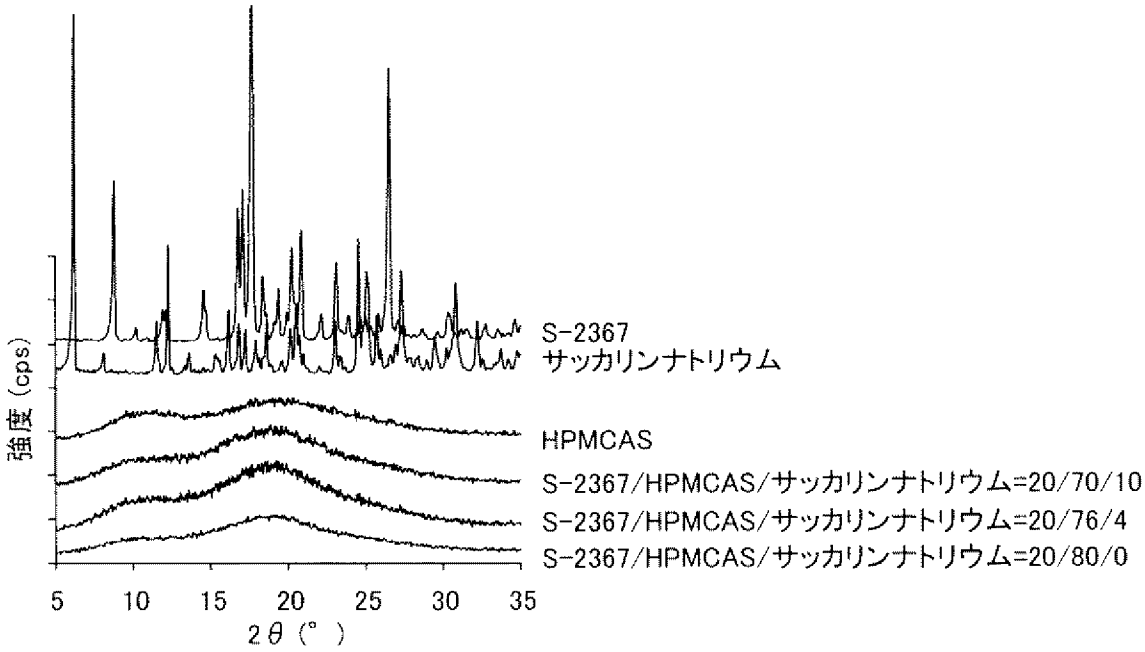
[図10]


S－2367濃度（μg／mL）
20
15
10
5
0
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）
S-2367/HPMCAS/尿素
50/50/0
50/46/4

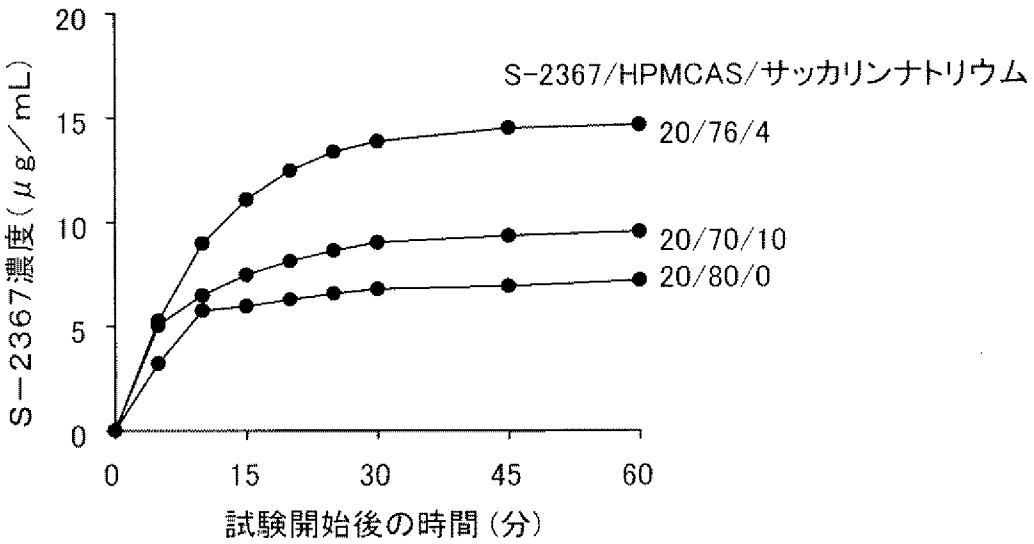
[図11]


強度（cps）
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）
S-2367
尿素
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/尿素=20/68/12（60℃/1週間）
S-2367/HPMCAS/尿素=20/72/8（60℃/1週間）
S-2367/HPMCAS/尿素=20/76/4（60℃/1週間）
S-2367/HPMCAS/尿素=20/80/0（60℃/1週間）

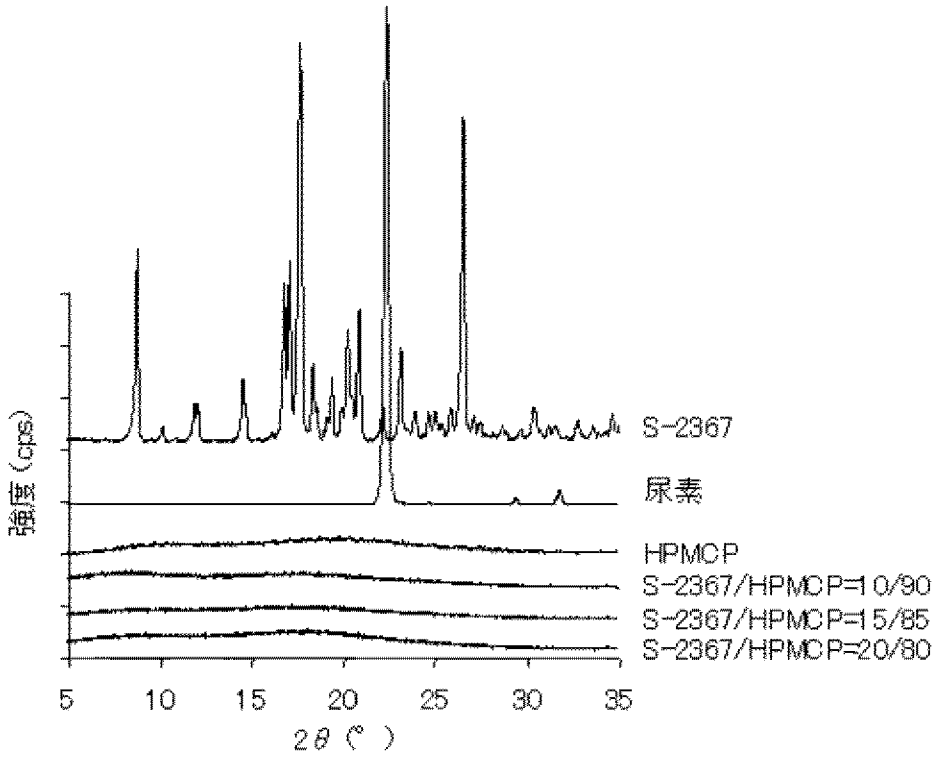
[図12]


強度（cps）
S-2367
サッカリンナトリウム
HPMCAS
S-2367/HPMCAS/サッカリンナトリウム=20/70/10
S-2367/HPMCAS/サッカリンナトリウム=20/76/4
S-2367/HPMCAS/サッカリンナトリウム=20/80/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

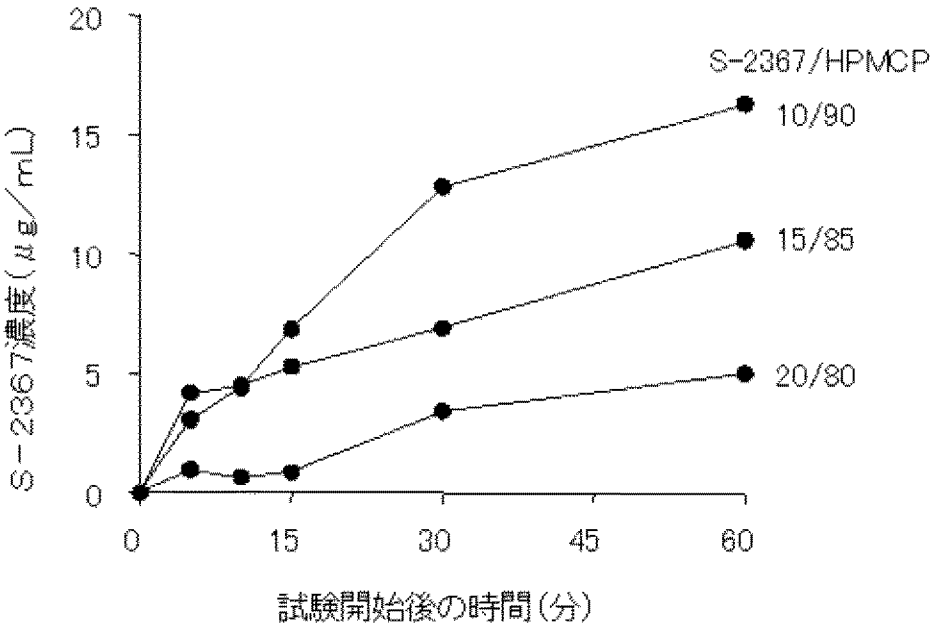
[図13]


S-2367/HPMCAS/サッカリンナトリウム
20/76/4
20/70/10
20/80/0
S−2367濃度（μg／mL）
0
5
10
15
20
0
15
30
45
60
試験開始後の時間（分）

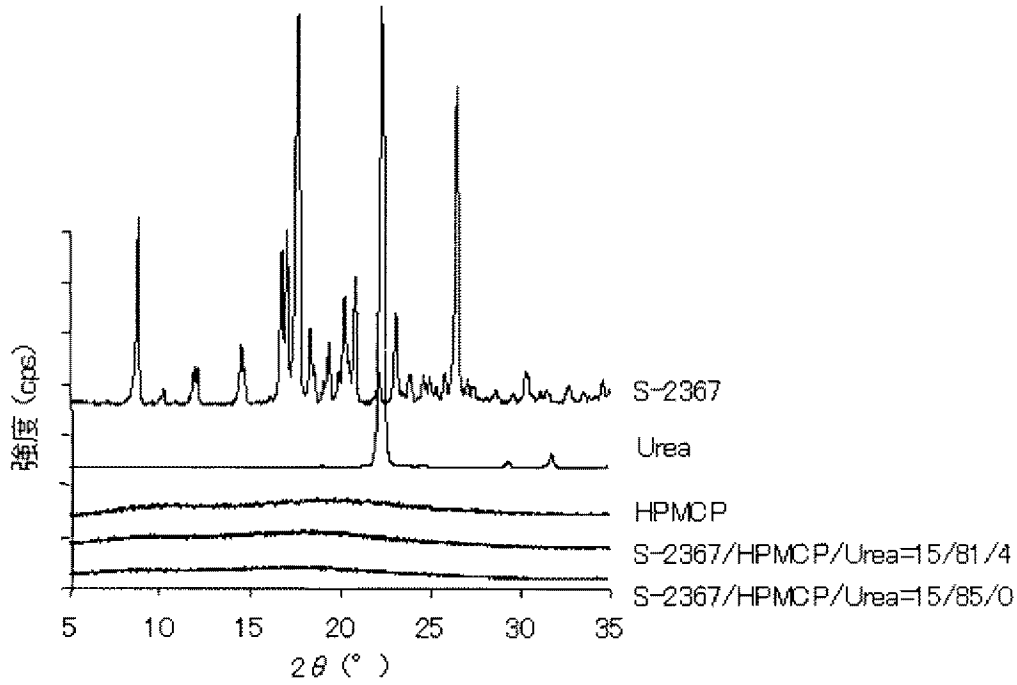
[図14]


強度(cps)
S-2367
尿素
HPMCP
S-2367/HPMCP=10/90
S-2367/HPMCP=15/85
S-2367/HPMCP=20/80
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

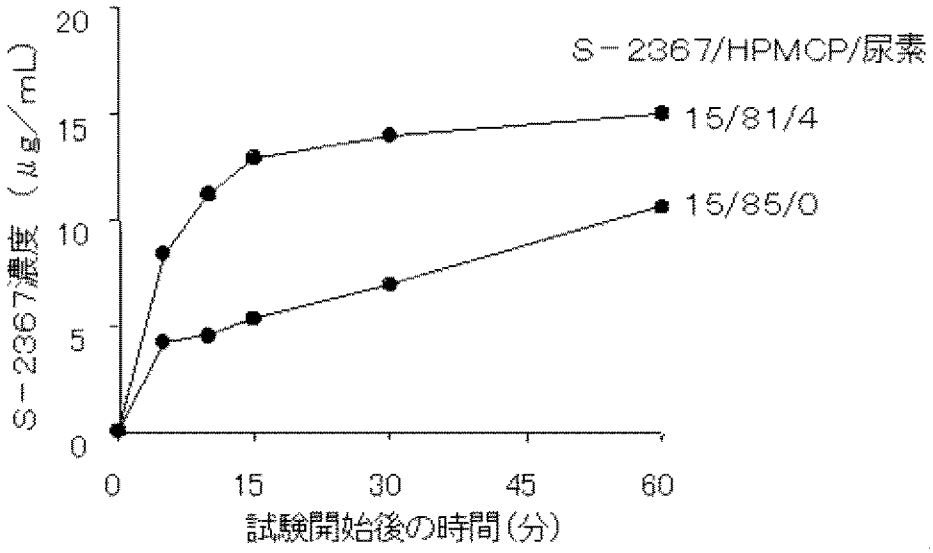
[図15]


S-2367濃度(μg/mL)
S-2367/HPMCP
10/90
15/85
20/80
0
5
10
15
20
0
15
30
45
60
試験開始後の時間(分)

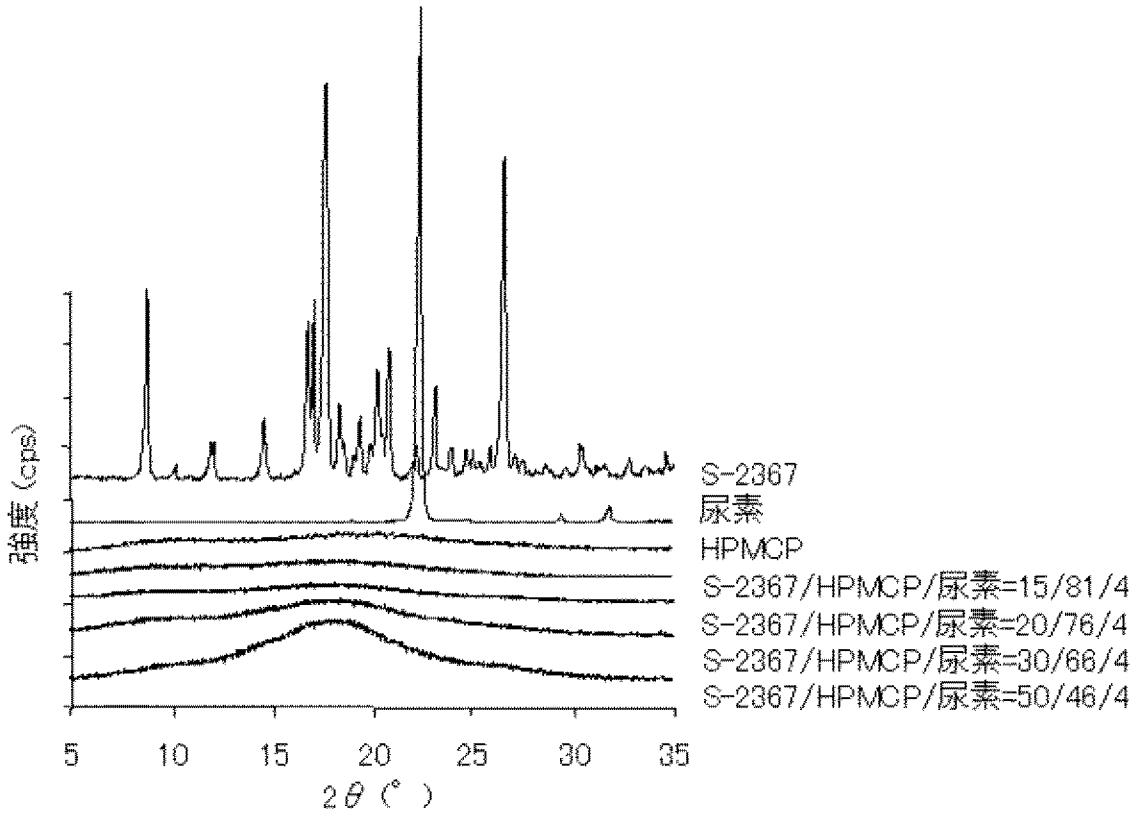
[図16]


強度 (cps)
S-2367
Urea
HPMCP
S-2367/HPMCP/Urea=15/81/4
S-2367/HPMCP/Urea=15/85/0
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

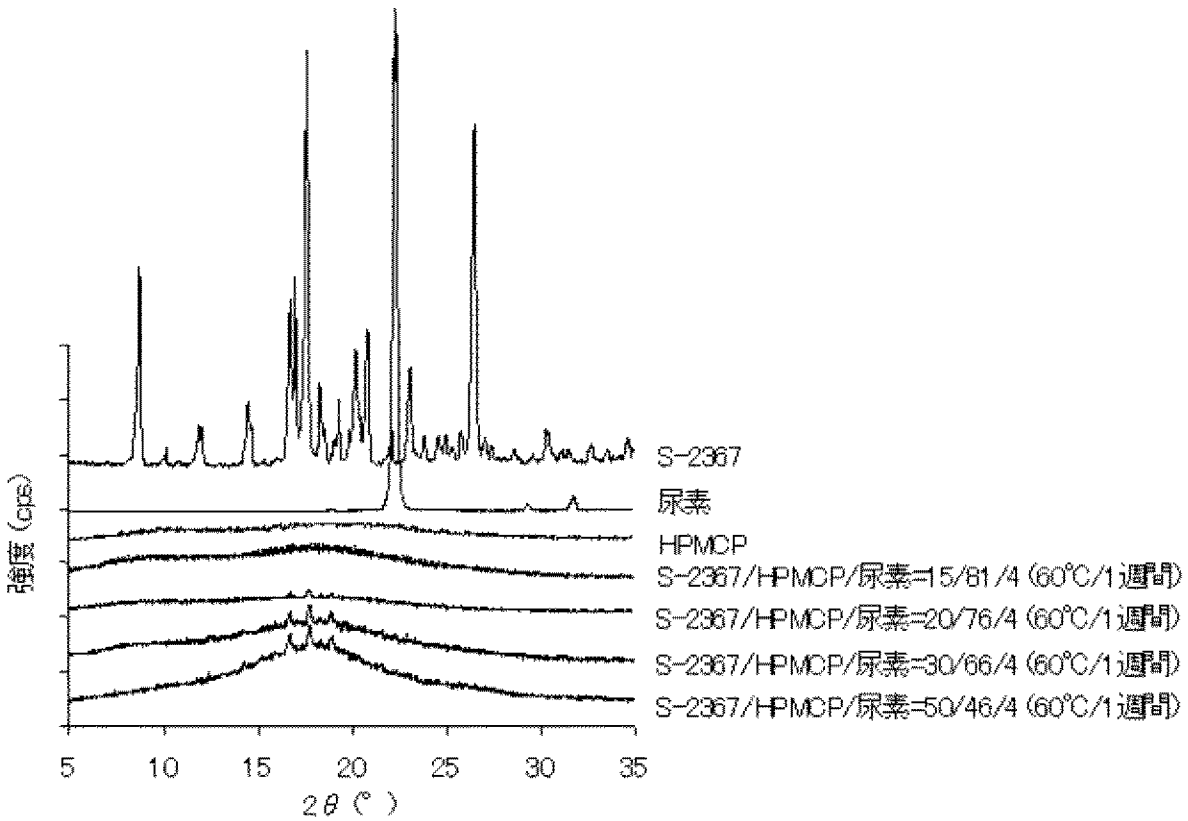
[図17]


S-2367濃度 (μg/mL)
S-2367/HPMCP/尿素
15/81/4
15/85/0
0
5
10
15
20
0
15
30
45
60
試験開始後の時間(分)

[図18]


強度（cps）
S-2367
尿素
HPMCP
S-2367/HPMCP/尿素=15/81/4
S-2367/HPMCP/尿素=20/76/4
S-2367/HPMCP/尿素=30/66/4
S-2367/HPMCP/尿素=50/46/4
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

[図19]


強度（cps）
S-2367
尿素
HPMCP
S-2367/HPMCP/尿素=15/81/4（60℃/1週間）
S-2367/HPMCP/尿素=20/76/4（60℃/1週間）
S-2367/HPMCP/尿素=30/66/4（60℃/1週間）
S-2367/HPMCP/尿素=50/46/4（60℃/1週間）
5
10
15
20
25
30
35
2θ（°）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/066818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/44(2006.01)i, *A61K47/16*(2006.01)i, *A61K47/22*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P25/02*(2006.01)i, *A61P25/16*(2006.01)i, *A61P25/22*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P43/00*(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)
A61K31/44, A61K47/16, A61K47/22, A61K47/38, A61P25/02, A61P25/16, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D213/76

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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/37826 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 31 May, 2001 (31.05.01), Full text & JP 3910446 B & US 2004/0180964 A1 & US 6699891 B1 & US 2004/0176462 A1 & EP 1249233 A1	1-25
Y	WO 03/76374 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18 September, 2003 (18.09.03), Full text & JP 3850838 B & US 2005/0222255 A1 & EP 1484301 A1	1-25
Y	WO 06/64906 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 June, 2006 (22.06.06), Full text & US 2008/0096924 A & EP 1829549 A1	1-25

☒ 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
28 October, 2008 (28.10.08)	04 November, 2008 (04.11.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/066818

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 92/18106 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 29 October, 1992 (29.10.92), Full text & JP 2527107 B & US 5456923 A & US 5811547 A & EP 580860 A1	1-25
Y	JP 11-246417 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), Full text (Family: none)	1-25
Y	EP 901786 A2 (Pfizer Products Inc.), 17 March, 1999 (17.03.99), Full text & JP 11-116502 A & US 2002/0009494 A1 & US 2003/0219489 A1 & EP 1741424 A2 & EP 1745774 A2	1-25
Y	WO 97/06781 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 27 February, 1997 (27.02.97), Full text & US 6462093 B1 & EP 852140 A1 & WO 1997/006781 A1	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/066818

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D213/76(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６６８１８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/44(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/76(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.　A61K31/44, A61K47/16, A61K47/22, A61K47/38, A61P25/02, A61P25/16, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00, C07D213/76

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	１９７１－２００８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００８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）

CA(STN), REGISTRY(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	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 01/37826 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001.05.31, 全文 & JP 3910446 B & US 2004/0180964 A1 & US 6699891 B1 & US 2004/0176462 A1 & EP 1249233 A1	1-25
Y	WO 03/76374 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.09.18, 全文 & JP 3850838 B & US 2005/0222255 A1 & EP 1484301 A1	1-25

☑　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 ２８．１０．２００８	国際調査報告の発送日 ０４．１１．２００８
国際調査機関の名称及びあて先 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	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９８４１ 岩下　直人 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 06/64906 A1 (小野薬品工業株式会社) 2006.06.22, 全文 & US 2008/0096924 A & EP 1829549 A1	1-25
Y	WO 92/18106 A1 (日本新薬株式会社) 1992.10.29, 全文 & JP 2527107 B & US 5456923 A & US 5811547 A & EP 580860 A1	1-25
Y	JP 11-246417 A (日産化学工業株式会社) 1999.09.14, 全文（ファミリーなし）	1-25
Y	EP 901786 A2 (Pfizer Products Inc.) 1999.03.17, 全文 & JP 11-116502 A & US 2002/0009494 A1 & US 2003/0219489 A1 & EP 1741424 A2 & EP 1745774 A2	1-25
Y	WO 97/06781 A1 (日産化学工業株式会社) 1997.02.27, 全文 & US 6462093 B1 & EP 852140 A1 & WO 1997/006781 A1	1-25