

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年6月22日 (22.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/064906 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 38/00 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023140
- (22) 国際出願日: 2005年12月16日 (16.12.2005)
- (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 2004-366081
 2004年12月17日 (17.12.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5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): 増田 英雄 (MA-SUDA, Hideo) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 杉原 光 (SUGIHARA, Hikaru) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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), ユーロシア (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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMORPHOUS COMPOSITION

(54) 発明の名称: 非晶質性組成物

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide an amorphous composition for nasal administration or administration by sticking to the oral mucosa wherein the absorption properties and chemical and physical stabilities of (2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexylmethylthio-2-[(4R)-3-t-butoxycarbonylthiazolidin-4-ylcarbonylamino]propanamide, which is useful as an N type calcium channel inhibitor, are improved. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] It is found out that a preparation comprising the amorphous composition as described above is excellent in physical stability and chemical stability and useful as a nasal preparation or a preparation for sticking to the oral mucosa. The thus obtained preparation has a high BA value and is useful in preventing and/or treating N type calcium channel-mediated diseases such as pain (neuropathic pain, cancerous pain, intractable pain, postoperative pain, acute pain, chronic pain, nerve pain, infectious pain, etc.).

(57) 要約: [課題] N型カルシウムチャネル阻害薬として有用な(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの吸収性、化学的および物理的安定性を改善した経鼻投与または口腔粘膜付着投与用の非晶質性組成物を提供すること。[解決手段] 本発明の非晶質性組成物からなる製剤は、物理的安定性および化学的安定性に優れ、経鼻製剤または口腔粘膜付着製剤として有用であることが見出された。その結果得られた製剤は高いBA値を有し、疼痛(神経因性疼痛、癌性疼痛、難治性疼痛、術後痛、急性痛、慢性痛、神経痛、感染性疼痛等)をはじめとするN型カルシウムチャネル介在性疾患の予防および/または治療に有用である。

WO 2006/064906 A1

明 細 書

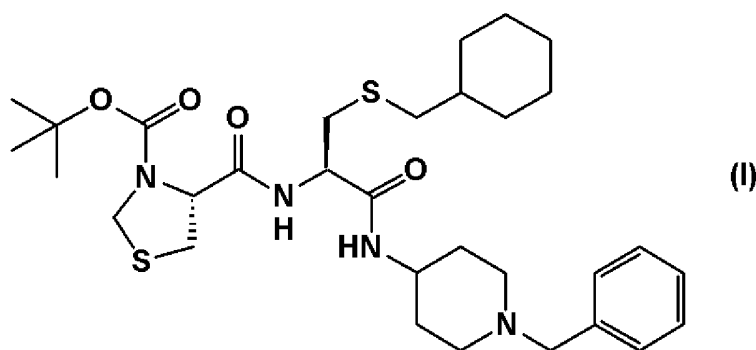
非晶質性組成物

技術分野

- [0001] 本発明は非晶質性組成物に関する。
- [0002] 本発明は、非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドまたはその塩および非晶質化高分子を含有してなる医薬組成物に関する。

背景技術

- [0003] 式(I)
- [0004] [化1]



- [0005] で示される(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミド(CAS登録番号:253306-39-7;以下、化合物(I)という。)またはその塩がN型カルシウムチャネル阻害作用を有し、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および/または治療薬として有効であり、また鎮痛薬として有用であることが知られている(特許文献1参照)。
- [0006] 化合物(I)またはその塩は網膜虚血に基づく疾患(緑内障、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、または網膜血管閉塞症等)の予防および/または治療薬としても有効である(特許文献2参照)。

- [0007] 化合物(I)は水に対する溶解度が約 $1.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ と低いため、注射剤としては必ずしも適当ではない。また化合物(I)を経口投与した場合、生物学的利用能(BA)が約0.2%と非常に低いという問題点を有している。化合物(I)は代謝酵素であるCYP3A4で代謝されるため、経口投与では小腸や肝臓での初回通過効果を受け、これが低BAの原因と考えられる。また、代謝酵素の量は個人差が大きいため、経口投与した場合には血漿中濃度推移の個人差が大きくなり、経口剤として使用することは困難である。
- [0008] また、結晶形の化合物は経時変化に強く、長期間の保存にも耐えうるが、その一方で、結晶状態での水等の溶媒への溶解性は、非晶質状態と比べて一般的に高くない。
- [0009] 逆に化合物が非晶質(アモルファス)である場合、エネルギー状態が高いため不安定である傾向があるが、その一方で水等の溶媒へ溶解させた場合に過飽和状態になりやすく、見かけの溶解度は一般的に高い。
- [0010] このように非晶質形は一般に結晶形と違って溶解性が高く、生体内に取り込まれやすいことから、薬物の吸収を高くするためにはこの非晶質形を長期間維持することができる安定な、製剤が望ましい。
- [0011] かかることから、上記問題点を改善しうる安定な非晶質性医薬組成物の開発が切望されている。
- [0012] 一方、製剤基剤として知られているHPMCASを用いて、難溶性薬物のBAを経口剤として向上させる方法が知られている(特許文献3参照)。なお、HPMCASは一般的に腸溶性ポリマーとして用いられるが、これを経鼻製剤に適用した報告はない。また、初回通過効果の影響を受けない投与方法として、化合物(I)を経鼻製剤として用いるアプローチがなされている(特許文献4参照)。
- [0013] 特許文献1: 国際公開第00/00470号パンフレット
特許文献2: 国際公開第02/51431号パンフレット
特許文献3: 特許2984661号明細書
特許文献4: 国際公開第04/113332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

[0014] 本発明の目的は化合物(I)またはその塩の上記問題点を改善した新規医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0015] 前記課題に鑑み、本発明者らが鋭意検討を行った結果、化合物(I)またはその塩および非晶質化高分子の混合物を非晶質性組成物とし、その非晶質性組成物は溶解性ならびに化学的および物理的安定性に優れていることを見出した。またさらに検討を進めた結果、鼻腔の嗅覚部位と薬物との接触を最小限に抑えるため、粒子径を適切に設計することによって本組成物を経鼻投与した際にBAの向上した製剤となることを見出し、本発明を完成した。

[0016] また初回通過効果を回避できる製剤を検討した結果、化合物(I)またはその塩および非晶質化高分子の混合物からなる非晶質性組成物を打錠して製した錠剤やフィルム上に塗布したフィルム製剤が、意外なことに口腔粘膜付着投与によりBAの向上した製剤とすることを見出し、本発明を完成した。

[0017] 従って、本発明の目的は、化合物(I)またはその塩を化学的および物理的安定性が向上した非晶質性組成物として提供することであり、その結果化合物(I)のBAを向上させることができる。

[0018] すなわち、本発明は

[1] 非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドまたはその塩および非晶質化高分子を含有してなる医薬組成物、

[2] 非晶質化高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒドロキシプロピルセルロースである前項[1]記載の組成物、

[3] 非晶質化高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである前項[1]記載の組成物、

[4] 経鼻投与用製剤である前項[3]記載の組成物、

[5] 粉末状である前項[4]記載の組成物、

- [6] 粉末の平均粒子径が75 μm ～180 μm である前項[5]記載の組成物、
- [7] 粉末の平均粒子径が100 μm ～150 μm である前項[5]記載の組成物、
- [8] 口腔粘膜吸収製剤である前項[3]記載の組成物、
- [9] 口腔粘膜付着錠剤または口腔粘膜付着フィルム製剤である前項[8]記載の組成物、
- [10] (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミド100重量部に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートが100～350重量部である前項[3]記載の組成物、
- [11] 摂氏60度で1月間保存後における非晶質の割合が30%～100%である前項[3]記載の組成物、
- [12] 摂氏60度で1月間保存後における(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの残存率が95%～100%である前項[3]記載の組成物、
- [13] (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの生物学的利用能が5%～50%である前項[3]記載の組成物、
- [14] 摂氏60度で1月間保存後における非晶質の割合が30%～100%であり、同温度で1月間保存後における(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの残存率が95%～100%であり、かつその生物学的利用能が5%～50%である前項[3]記載の組成物、
- [15] 噴霧乾燥造粒物または攪拌造粒物である前項[3]記載の組成物、
- [16] 疼痛の治療および/または予防剤である前項[3]記載の組成物、
- [17] 疼痛が、神経因性疼痛、癌性疼痛、難治性疼痛、術後痛、急性痛、慢性痛、神経痛または感染性疼痛である前項[16]記載の組成物、
- [18] ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを用いることを特徴

とする、非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの安定化方法および

[19] ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを用いることを特徴とする、安定な非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドを含有する医薬組成物の製造方法に関する。

- [0019] 化合物(I)またはその塩は、公知の方法、例えば国際公開第00/00470号明細書に記載された方法に従って、製造することができる。
- [0020] 医薬品において安定性は、有効性および安全性に直結すること、および医薬品のシェルフライフは通常3年以上を要求されることが多いことから、きわめて重要である。
- [0021] 一般的に安定性とは、ある状態が物理的および化学的に保持される程度をいう。安定性は、温湿度等の外部環境の影響や製剤自身の化学反応の温度依存性、すなわち反応の活性化エネルギーの大小、材料・容器の透過性の温湿度依存性等によって大きく異なる。
- [0022] 特に本発明において物理的安定性とは、医薬品の有効成分となる化合物(I)が結晶化されず、非晶質状態を維持する程度をいう。
- [0023] 本発明において化学的安定性とは、医薬品の有効成分となる化合物が酸化、転移、脱水等の化学構造の変化を受けず維持する程度、すなわち一定期間ある条件で保存後の当該化合物の残存する程度(残存率)をいう。
- [0024] 例えば、安定な状態、例えば結晶形である化合物は経時変化に強く、長期間の保存にも耐える。その一方で、結晶状態での水等の溶媒への溶解性は、非晶質状態と比べて一般的に高くない。
- [0025] 逆に化合物が非晶質(アモルファス)である場合、エネルギー状態が高いために不安定である傾向があるが、その一方で水等の溶媒へ溶解させた場合に過飽和状態になりやすく、見かけの溶解度は一般的に高い。
- [0026] このように非晶質形は一般に結晶形と違って溶解しやすく、生体内に取り込まれやすいことから、薬物の吸収を高く維持するためにはこの非晶質形を維持することがで

きる製剤が望ましい。

- [0027] 一方、嗅覚部位では神経が剥き出しになっており、経鼻製剤を投与する際に神経に薬物が接触すると一過性の強い刺激を引き起こす。そこで、粒子径を制御することによって薬剤の飛散距離を制御し、嗅覚部位での接触を未然に防止することで、刺激を最小限に抑えることができ、患者の服薬コンプライアンスを大きく改善することができる。また、飛散距離を制御し刺激を最小限にするための粒子径は、溶解および吸収に適した粒子径でもあり、粒子径を制御することによって刺激を最小限にするるとともにBAを向上させることが可能である。
- [0028] 経鼻製剤は初回通過効果を回避できることから経口投与に比べてBAの向上に資すると同時に代謝酵素等の遺伝子の差に起因する個体間の吸収のばらつきを抑えることができる。また、投与後迅速に血中濃度が上昇することから化合物(I)またはその塩が治療対象とする疼痛(例えば、神経因性疼痛、癌性疼痛、難治性疼痛、術後痛、急性痛、慢性痛、神経痛、感染性疼痛等)については即効性が期待できる。また服用時に水を必要としないために取り扱いが容易であることから、頓服使用にも適する。
- [0029] これらより、化合物(I)またはその塩を経鼻製剤とすることは物性に由来する問題点を解決するだけでなく、患者の服薬コンプライアンスの改善にも寄与することができ、きわめて有用な薬剤を提供することができる。
- [0030] また、経口投与による初回通過効果を回避する手段として、口腔粘膜吸収剤(例えば、口腔粘膜付着錠剤、口腔粘膜付着フィルム剤等)が挙げられる。
- [0031] 口腔粘膜吸収製剤とは、局所または全身作用を目的として、例えば製剤を歯肉、頬裏、軟口蓋等の口腔粘膜に貼付させる剤形であり、初回通過効果を回避することで高BAを期待できる。また服用にあたり水が不要であり、患者のコンプライアンスを高く保つことができる。また特殊なデバイスも必要としないという利点もある。従って、化合物(I)またはその塩の口腔粘膜吸収剤も有用な製剤となりうる。
- [0032] 本発明において、「非晶質化高分子」としては、化合物(I)またはその塩を非晶質化することができるものすべてが含まれる。非晶質化高分子としては、例えば、HPMCASおよびHPC(ヒドロキシプロピルセルロース)が好ましく、HPMCASが特に好まし

い。

- [0033] 本明細書中で使用する「HPMCAS」とは、(1)2つのタイプのエーテル置換基(メチルおよび/または2-ヒドロキシプロピル)および(2)2つのタイプのエステル置換基(アセチルおよび/またはスクシニル)を有することのできるセルロース誘導体を表し、化学的には、O-(2-ヒドロキシプロピル)-O-メチルセルロースアセテートスクシネートと表される。
- [0034] HPMCASは、市販品を用いることもできる。市販されているHPMCASとしては、信越AQOAT-LF、信越AQOAT-MF、信越AQOAT-HF、信越AQOAT-LG、信越AQOAT-MG、信越AQOAT-HG(いずれも商品名、信越化学工業株式会社製)等が挙げられる。HPMCASは多くのメーカーから入手することができるが、例えば、O-(ヒドロキシプロピル)-O-メチルセルロースを無水酢酸と無水コハク酸で処理することによっても製造することができる(Carbohydrate 222, (1991), 255-259および米国特許4385078号参照)。
- [0035] 本発明中で使用する「HPC」とは、ヒドロキシプロピルセルロースを表し、天然に広く存在するセルロース(パルプ)を原料とし、これを水酸化ナトリウムで処理した後、プロピレンオキサイド等のエーテル化剤と反応して得られる非イオン性のセルロースエーテルである。HPCとしては、例えばHPC-SSL、HPC-SL、HPC-L、HPC-M、HPC-H等が挙げられる。これらは市販品として入手することができる。
- [0036] 例えば、本発明において、化合物(I)またはその塩およびHPMCASの混合物を溶媒に溶解後噴霧乾燥し、さらにその噴霧乾燥物を造粒すると、長期間にわたって化合物(I)の非晶質状態(すなわち物理的安定性)を維持するとともに化学的安定性も維持することができる。HPMCASは化合物(I)またはその塩との混合物において固溶体を形成し、非晶質性を維持することができる。
- [0037] 化合物(I)は水には難溶であるが、酸性条件では水溶性が上昇する。酸性ポリマーであるHPMCASとの組成物(すなわち固溶体)とすることによって、局所でのpHが低くなり、薬物の溶解性が向上すると考えられる。水に対する溶解度は化合物(I)の結晶が約1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるのに対し、本化合物をHPMCASと造粒した非晶質性組成物(製剤例3中において噴霧乾燥して得た粉末)は約30.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、

見かけの溶解度において20倍以上の向上を得ることができる。

[0038] 物理的安定性については、HPMCASと化合物(I)またはその塩の組合せでは非晶質状態を長期間にわたって維持することができる(試験例1および3参照)。

[0039] また、化学的安定性については一定期間経過後の薬物含量、不純物数等の面から分解しにくく、安定性が改善する(試験例1および3参照)。

[0040] 従って、HPMCASを用いることによって化合物(I)を非晶質として安定化することができ、HPMCASを用いた化合物(I)を有効成分として含有する非晶質性製剤は安定である。

[0041] 本発明において、記号

[0042] [化2]



[0043] は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前(β 位)に結合していることを表し、記号

[0044] [化3]



[0045] は、特に断わらない限り紙面の向こう側(α 位)に結合していることを表し、記号

[0046] [化4]



[0047] は、 β 位および α 位に結合している化合物の任意の割合の混合物であることを表す。

[0048] 化合物(I)の塩としては、薬学的に許容される塩が挙げられ、それらは公知の方法で製造することができる。

[0049] 本明細書中、薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

[0050] 塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチル

アミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

[0051] 酸付加塩は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

[0052] また、化合物(I)またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

[0053] 溶媒和物は毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

[0054] 本発明の非晶質性組成物は、化合物(I)またはその塩およびHPMCAS、HPC等の非晶質化高分子を用いて得ることができるが、さらに薬学的に許容される添加剤を適宜混合することもできる。薬学的に許容される基剤および/または添加物としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機物質が挙げられる。例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、安定化剤等が挙げられる。また必要に応じて保存剤(防腐剤)、pH調整剤、清涼化剤、抗酸化剤、湿潤化剤等の添加物を用いることもできる。

[0055] さらに本発明における製剤において、必要に応じて加えることのできる添加剤としては、以下のものが挙げられる。

[0056] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、澱粉、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

[0057] 滑沢剤としては、例えば、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、コロイドシリカ等が挙げられる。

[0058] 結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、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、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、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。

- [0059] 崩壊剤としては、例えば、澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- [0060] 増粘剤としては、例えば、グリセリン、マクロゴール等の多価アルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子、アルギン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、d- α -トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸、ポリエチレングリコール等が挙げられる。
- [0061] 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート等の界面活性剤、グリセリン、マクロゴール等の多価アルコール、ソルビトール、マンニトール、ショ糖等の糖類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子、コンドロイチン硫酸等が挙げられる。
- [0062] 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノール、プロピレングリコール、アミノ安息香酸エチル、リドカイン等が挙げられる。
- [0063] 安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ロンガリット、チオグリセロール、チオグリコール酸、チオ乳酸、システイン、グルタチオン、チオ酢酸、メチオニン、チオソルビトール、チオグルコース、チオ尿素等の硫黄化合物、ホウ酸、ホウ砂、リン酸、メタリン酸、炭酸ナト

リウム、炭酸水素ナトリウム等の無機酸およびその塩類、ギ酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、エデト酸等の有機酸およびその塩類(エデト酸ナトリウム等)、アセトアミド、ジエチルアセトアミド、ニコチン酸アミド、尿素、バルビタール等の酸アミド、尿素誘導體、グリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、ブドウ糖、アスコルビン酸等の多価アルコール、糖類、フェノール、チモール、キノン、クマロン、イソクマロン等のフェノール類、ジブチルヒドロキシトルエン、グリシン、グルタミン酸、リジン、フェニルアラニン、カゼイン、エデスチン等のアミノ酸、タンパク質等が挙げられる。

- [0064] 乳化剤としては、例えば、グリセリンエステル(モノオレイン酸グリセリン)、サポニン(エンジュサポニン、キラヤ抽出物、ダイズサポニン等)、ショ糖脂肪酸エステル、レシチン(植物レシチン、卵黄レシチン、大豆レシチン等)、多価アルコール(オレイルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコール等)、脂肪エステル(ミリスチン酸オクチルドデシル等)、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、各種界面活性剤(アルキルベンゼンスルホン酸塩型乳化剤、塩化ベンザルコニウム、セスキオレイン酸ソルビタン、ドデシルベンゼンスルホン酸等)、トリエタノールアミン等が挙げられる。
- [0065] 保存剤(防腐剤)としては、例えば、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン等のパラベン類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジウム等の逆性石鹼類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等のアルコール誘導體、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム等の有機酸およびその塩類、パラクロルメトキシフェノール、パラクロルメタクレゾール等のフェノール類等が挙げられる。
- [0066] pH調整剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、塩酸、硝酸、クエン酸、ホウ酸、酢酸、リン酸緩衝液等が挙げられる。
- [0067] 清涼化剤としては、例えば、l-メントール、dl-メントール、カンファー、ハッカ水等が挙げられる。

- [0068] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、クエン酸、エデト酸ナトリウム等が挙げられる。
- [0069] 湿潤化剤としては、プロピレングリコール、ポリソルベート、マクロゴール、グリセリン等が挙げられる。
- [0070] 粘着剤としては、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、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンオキシド等が挙げられる。
- [0071] 本発明の非晶質性組成物は固形剤、また粉末状であることが好ましい。本発明の非晶質性組成物において用いる添加剤として好ましくは結合剤であり、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、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、ポリビニルピロリドン、澱粉、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムのいずれも好ましく、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。
- [0072] 本発明において、非晶質性組成物は、例えば、噴霧乾燥法等の方法によって化合物(I)またはその塩と非晶質化高分子の混合物を非晶質化することによって得ることができる。
- [0073] 噴霧乾燥法は、スプレードライ法とも称され、当業者には明らかではあるが、液体混合物を小さな液滴にし(微粒化)、容器(噴霧乾燥装置)中で混合物から溶媒を速やかに除去することを含むプロセスを表す。
- [0074] また、本発明において化合物(I)を非晶質化する方法は噴霧乾燥法に限られず、エバポレーター溶媒留去法、加熱溶融法、エクストルーダー法、超臨界法、混合粉碎法、吸着法等の方法も含まれる。
- [0075] かかる方法によって得られた非晶質性組成物は、例えば、固形状の生理学的に許容される添加剤に均一に分散もしくは付着結合させるか、または造粒により製剤化することもできる。
- [0076] 造粒方法としては、例えば、化合物(I)またはその塩および非晶質化高分子からなる非晶質性組成物を、またはさらに賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和した後、適当な方法、例えば、押し出し造粒法(エクストルーダーによる造粒)、加熱下押し出し造粒法、攪拌造粒法(例えば、混合攪拌造粒法、

高速混合攪拌造粒法等)、流動層造粒法、転動攪拌流動層造粒法、転動造粒法、乾式(圧縮)造粒法、破碎造粒法、噴霧乾燥造粒法等によって造粒物とし、それらを必要に応じて乾燥によって粉末または微粒状とし、篩い等によってなるべく粒子径の大きさを揃えたものである。

- [0077] 本発明の非晶質性組成物はさらにコーティング剤で被覆してもよい。コーティング剤としては、例えば、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、アミノアルキルメタクリレートコポリマー類、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、酢酸フタル酸セルロース、ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー、ステアリン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、部分アルファー化デンプン、プルラン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー類、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。
- [0078] 本発明の非晶質性組成物は、好ましくは、化合物(I)またはその塩とHPMCASの混合物を水および/または有機溶媒(エタノール、アセトン、イソプロパノール等、好ましくはエタノールとアセトンの混合物)に溶解したものを噴霧乾燥し、得られた粉末の非晶質性組成物を造粒することによって製造することができる。
- [0079] 本発明の非晶質性組成物を製剤化するにあたり、化合物(I)の含有量は、例えば製剤重量あたり約0.01~約60%、好ましくは約3~約50%を配合するのが好ましい。
- [0080] 本発明の非晶質性組成物においては、化合物(I)100重量部に対してHPMCAS約100~約350重量部が好ましく、より好ましくは約150~約300重量部である。
- [0081] 鼻腔内で良好な吸収を得るための検討を行ったところ、本発明の非晶質性組成物は、平均粒子径を適宜調整することによって鼻腔内の吸収パターンを一定にすることができ、その結果BAが高くなることを見出された。具体的には、好ましくは約50~約300 μm であり、より好ましくは約50~約200 μm であり、さらに好ましくは約75~約180 μm であり、特段好ましくは約100~約150 μm である。製剤化によって高いBAが得られる場合、薬物の投与量を減らすことができ、患者の服薬コンプライアンスも向上すると考えられる。

- [0082] 平均粒子径とは、粒子群が不均一な多くの粒子から構成される場合に、その粒子群を代表させる粒子径をいう。平均粒子径には個数平均形、長さ平均形、面積平均形、体積平均径等の重みづけ平均と粒子の平均表面積および平均体積を有する仮想球の直径を考えた平均表面積径、平均体重径がある。
- [0083] 本発明の非晶質性組成物には本発明の目的および効果の及ぶ範囲で同一性を担保できるものも含まれる。例えば、化合物(I)またはその塩および非晶質化高分子を含有してなる組成物において、物理的安定性(すなわち非晶質状態)が長期にわたって維持されることが好ましく、例えば、摂氏60度で1月間保存後、組成物全体に対する非晶質の割合は、好ましくは約30～約100%であり、より好ましくは約50～約100%であり、さらに好ましくは約70～約100%である。さらに、一定条件下で例えば3月、6月、1年、2年、3年間経過後も所定の非晶質状態の割合を維持することが好ましい。
- [0084] 本発明において、化合物(I)またはその塩の化学的安定性が長期にわたって維持されることが好ましく、例えば摂氏60度で1月間保存後の化合物(I)またはその塩の残存率は好ましくは約90～約100%であり、より好ましくは約95～約100%であり、さらに好ましくは約97～約100%である。さらに、一定条件下で例えば3月、6月、1年、2年、3年間経過後も所定の残存率を維持することが好ましい。
- [0085] 本発明の非晶質性組成物をヒト等の哺乳類に投与した場合における化合物(I)またはその塩の生物学的利用能(BA)として好ましくは約2～約60%であり、より好ましくは約5～約50%であり、さらに好ましくは約7～約40%である。投与方法として好ましくは、経鼻投与、口腔粘膜付着投与である。
- [0086] また本発明の非晶質性組成物を製剤化するにあたり、化合物に由来する臭いを消すマスキング効果、または患者のコンプライアンスを高めるために薬物由来の臭いよりも強い香りでその臭いを覆う芳香効果を有する矯臭剤を加えてもよい。
- [0087] マスキング効果を有する矯臭剤、すなわちマスキング剤としては、トレハロース、リンゴ酸、マルトース、グルコン酸カリウム、アニス精油、バニラ精油、カルダモン精油等が挙げられる。
- [0088] 芳香効果を有する矯臭剤、すなわち芳香剤としては、生薬成分(桂皮末、薄荷末、

樟脳末、ウイキョウ末、ショウガ末、ローズマリー末、シソ葉末等)、天然アロマオイルまたは抽出物(ペパーミント油、スペアミント油、ハッカ油、ベルガモット油、タンジェリン油、イランイラン油、ローズ油、ゼラニウム油、オレンジエキス、テレピン油、チョウジ油、レモンパウダー、バニラエッセンス、ペパーミントエッセンス、ユーカリ油等)、各種芳香成分(1-メントール、dl-メントール、カンファー、バニリン、リモネン、ブタノール、イソブチルアルコール、ヘキサノール、ヘキサナール、トランス-2-ヘキセナール、シンナミックアルコール、フェニルプロピルアルコール、シス-3-ヘキセノール、酪酸エチル、酢酸ブチル、酪酸ブチル、イロン、ベンジルアルコール、リナロール、ゲラニオール、タゲトン、ジヒドロタゲトン、3-メチル-5-(2-メチルプロピル)-2-フランカルボアルデヒド、酢酸ベンジル、 ρ -メチルアニソール、安息香酸メチル、安息香酸ベンジル、酢酸リナリル、ネロリドール、ネロール、インドール、 β -イオノン、 γ -デカラクトン、リナロールオキサイド、桂皮酸メチル、メチルアンスラニレート、シンナミックアルデヒド、ベンズアルデヒド、オイゲノール、フェニルエチルアルコール、サリチル酸ベンジル、シトロネロール、1-ヘキサデセン、アニスアルデヒド、パルミチルアルデヒド、アニシル酸、エナント酸、キャリオフィレン、ターピネオール、 γ -ターピネン、ライラックアルコール、 α -ピネン、オシメン、メチルベンジルエーテル、ヒドロキノンジメチルエーテル、アニスアルデヒド、フィトール、メチルジャスモネート、シスジャスモン、ローズオキサイド、ダマセノン等)が好適に用いられる。

- [0089] 本発明においては、マスキング剤(矯臭剤)で製剤品の表面を処理することもできるし、製剤前の粉体状または液状の芳香効果を有するエキス類そのものを練りこみ、製剤化することもできる。
- [0090] 本発明の非晶質性組成物における化合物(I)またはその塩の配合量は、活性および治療に必要な量に応じて選択すればよいが、単位投与組成物中には通常投与された化合物が完全に吸収されるわけではないこと、すなわち化合物のBAを考慮して配合することが好ましい。また、例えば種々の投与形態で同一容器から複数回の投与を行う場合には、1回あたりの投与量が通常薬用量あるいはそれよりも多めに投与できるようにすることが好ましい。
- [0091] 本発明の非晶質性組成物をヒト等の哺乳類に経鼻投与する際には、広く用いられ

る鼻腔内粉末噴霧器、例えばパブライザー(帝人)、インサフレーター(ファイソズ)、ジェットライザー(日立製作所)、ビドース(ファイファー)等を用いることが可能である。この場合の組成物中に含まれる化合物(I)またはその塩のヒトへの投与量としては、約5～約150mg/人である。より好ましくは約10～約90mg/人であり、さらに好ましくは約15～約50mg/人である。

[0092] 本発明の非晶質性組成物はさらに、打錠して錠剤とし、口腔粘膜付着錠とすることができる。口腔粘膜付着錠とは、口腔粘膜からの吸収を目的とし、局所または全身効果を期待して、歯肉、頬裏、軟口蓋等に貼付する錠剤をいう。

このような口腔粘膜付着錠においては、化合物(I)またはその塩とHPMCASの混合物である非晶質性組成物にさらに賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合されていてもよく、常法に従って打錠、製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、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フタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

[0093] 本発明の非晶質性組成物はまた、基剤に塗布または埋め込むことで、口腔粘膜付着フィルム製剤とすることができる。口腔粘膜付着フィルム製剤は、基剤に活性成分が塗布または埋め込まれた薬剤であり、口腔粘膜からの吸収を目的とし、局所または全身効果を期待して、歯肉、頬裏、軟口蓋等に固定するフィルム剤をいう。

[0094] このような口腔粘膜付着フィルム製剤においては、基剤高分子に化合物(I)またはその塩とHPMCASの混合物である非晶質性組成物を塗布または埋め込むことができる。基剤高分子として好ましくは、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガム、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、タラガム、グアガム、ローカストビーンガム、ヒドロキシエチルセルロース、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、メチルセルロース、ジェランガム

、ゼラチン、カードラン、アラビアガム、寒天、ペクチン、ポリビニルアルコール、プルラン等が挙げられる。また必要に応じて前記の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、安定化剤、保存剤(防腐剤)、pH調整剤、清涼化剤、抗酸化剤、湿潤化剤、矯臭剤(マスキング剤)等の添加物を用いることもできる。

[0095] これらの口腔粘膜付着製剤は嚥下能の低い小児や老人にとって服用しやすい、QOLを高めた製剤である。

[0096] 本発明の非晶質性組成物をヒト等の哺乳類に口腔粘膜付着錠または口腔粘膜付着フィルム製剤とする場合、組成物全体に含まれる化合物(I)またはその塩のヒトへの投与量としては、約1～約150mg/人である。より好ましくは約5～約90mg/人であり、さらに好ましくは約10～約50mg/人である。本製剤を1日あたり1～5回5投与することができる。

[0097] 以下の製剤例および試験例に示すように、本発明の非晶質性組成物は、非常に高いBAを示し、すぐれた物性を有することが見出された。

[毒性]

本発明の非晶質性組成物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[医薬品への適用]

本発明の非晶質性組成物は、化合物(I)またはその塩のBAを改善することにより投与量を減らすことができ、その結果医薬として安全に投与することができる。また化合物(I)は哺乳動物、とりわけヒトに対して、優れたN型カルシウムチャネル阻害作用を示すため、N型カルシウムチャネル介在性疾患、例えば疼痛(例えば、神経因性疼痛、癌性疼痛、難治性疼痛、術後痛、急性痛、慢性痛、神経痛、感染性疼痛等)、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿、眼疾患(例えば、緑内障、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、網膜血管閉塞症等)等の予防および/または治療剤として有用である。

[0098] 神経因性疼痛としては、例えば、帯状疱疹後神経痛(例えば、ヘルペス後疼痛等)

、糖尿病性神経障害、エイズ疼痛、三叉神経痛、神経障害性背痛等が特に好ましい。

- [0099] 本発明の非晶質性組成物は、1)化合物(I)またはその塩の予防および/または治療効果の補完および/または増強、2)化合物(I)またはその塩の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または3)化合物(I)またはその塩の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。
- [0100] 本発明の非晶質性組成物と他の薬剤の併用剤は、1つの経鼻製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の製剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の製剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。例えば、他の薬剤の投与方法としては、経口投与、非経口投与(例えば、点眼、吸入、湿布、貼付等)等が好適に用いられる。
- [0101] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド(DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01~100重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。
- [0102] 上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。
- [0103] 例えば、化合物(I)またはその塩の疼痛に対する効果に対して補完および/または増強するための他の薬剤としては、例えば麻薬性または非麻薬性鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬、解熱鎮痛薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗

精神病薬、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン薬、局所麻酔薬、NMDA拮抗薬、片頭痛治療薬、有痛性糖尿病性神経障害治療薬、カルシウムチャネル阻害薬等が挙げられる。

[0104] 麻薬性または非麻薬性鎮痛薬としては、例えばアヘン、アヘン・トコン散、塩酸アヘンアルカロイド、アヘンアルカロイド・アトロピン、アヘンアルカロイド・スコポラミン、塩酸モルヒネ、モルヒネ・アトロピン、塩酸エチルモルヒネ、複方オキシコドン、複方オキシコドン・アトロピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、クエン酸フェンタニル、ペンタゾシン、塩酸ペンタゾシン、塩酸トラマドール、酒石酸ブトルファンール、塩酸ブプレノルフィン、臭化水素酸エプタゾシン等が挙げられる。

[0105] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えばサザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、ナブメトン、イブプロフェンピコノール、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ナパゲルン軟膏、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬、サリチルアミド、フルフェナム酸、フルフェナム酸アルミニウム、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、フロクタフェニン、トルフェナム酸、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、フェンブフェン、アンフェナクナトリウム、インドメタシン、インドメタシン ファルネシル、マレイン酸プログルメタシン、アセメタシン、ナブメトン、エトドラク、モフェゾラク、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェン アキセチル、オキサプロジン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン酸、ナプロキセン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、ブコローム、ピロキシカム、アンピロキシカム、テノキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、エモルファゾン等が挙げられる。

[0106] 解熱鎮痛薬としては、例えばスルピリン、アセトアミノフェン、メシル酸ジメチアジン等が挙げられる。

[0107] 抗てんかん薬としては、例えばフェニトイン、エトイン、フェノバルビタール、フェノ

バルビタールナトリウム、メホバルビタール、メタルビタール、トリメタジオン、エトスクシミド、アセチルフェネトライド、プリミドン、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド、アセタゾラミド、ジアゼパム等が挙げられる。

[0108] 抗不整脈薬としては、例えば塩酸アプリンジン、塩酸アミオダロン、1-イソプレナリン、硫酸キニジン、ジソピラミド、リン酸ジソピラミド、コハク酸シベンゾリン、塩酸ピルメノール、酢酸フレカイニド、塩酸ピルジカイニド、塩酸プロカインアミド、塩酸プロバフェノン、塩酸メキシレチン、リドカイン等が挙げられる。

[0109] 抗うつ薬としては、例えば塩酸デシプラミン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸マプロチリン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロミプラミン、マレイン酸トリミプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸トラゾドン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロキセチン水和物、塩酸ミルナシプラン、ミアンセリン等が挙げられる。

[0110] 抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、エチゾラム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、フルジアゼパム、ブロマゼパム、メダゼパム、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、塩酸ヒドロキシジン、バモ酸ヒドロキシジン、フルタゾラム、トフィソバム等が挙げられる。

[0111] 抗精神病薬としては、例えば塩酸クロルプロマジン、塩酸チオリダジン、プロペリシアジン、ペルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、マレイン酸レボメプロマジン、スピペロン、チミペロン、ハロペリドール、デカン酸ハロペリドール、ブロムペリドール、クロフェクトン、スルピリド、ゾテピン、ピモジド、塩酸モサプラミン、リスペリドン、塩酸ペロスピロン水和物、フマル酸クエチアピン、オランザピン等が挙げられる。

[0112] 副腎皮質ホルモンとしては、例えばデキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロンベタメタゾン、メチルプレドニゾロン等が挙げられる。

[0113] 抗ヒスタミン薬としては、例えばフマル酸クレマスチン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸プロメタジン、塩酸ホモクロルシクリジン、メキタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、塩酸フェキソフェナジン等が挙げられる。

- [0114] 局所麻酔薬としては、例えば塩酸コカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸リドカイン、塩酸ソタロール等が挙げられる。
- [0115] NMDA拮抗薬としては、例えばケタミン、デキストロメドルファン等が挙げられる。
- [0116] 片頭痛治療薬としては、例えばメシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸ロメリジン、コハク酸スマトリプタン等が挙げられる。
- [0117] 有痛性糖尿病性神経障害治療薬としては例えば、塩酸メキシレチン等が挙げられる。
- [0118] カルシウムチャンネル阻害薬としては例えば、ガバペンチン、テクノタイド、トレギロバリン、プレガバリン等が挙げられる。
- [0119] また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

発明の効果

- [0120] 本発明は、化合物(I)またはその塩を非晶質化高分子(例えば、HPMCAS)と混合することによって好適に保存安定性(化学的、物理的安定性)に優れた非晶質状態を提供することができる。また本発明が提供する医薬組成物の粒子径を適宜制御することにより、経鼻投与用製剤または口腔粘膜吸収製剤(口腔粘膜付着錠剤または口腔粘膜付着フィルム製剤)として血漿中濃度推移の個体間差を小さくし、体内での吸収性を向上して、BAを向上することができる。
- [0121] また、本発明は該組成物の粒子径を制御することにより鼻腔における刺激性を軽減した服用コンプライアンスを向上した経鼻製剤を提供する。さらに本発明は鼻腔における刺激性を回避した口腔粘膜付着製剤を提供する。

図面の簡単な説明

- [0122] [図1]比較例4および製剤例3で製造した製剤を経鼻投与した際の血中濃度の経時変化を表す。▲印はHPMCを用いた比較例4の製剤、○印はHPMCASを用いた製剤例3の製剤である。
- [図2]製剤の各粒度分布による化合物(I)の血中濃度の経時変化を表す。○印は10

6-150 μm 、□印は53-106 μm 、▲印は150-300 μm の粒度分布の製剤である。

[図3]脊髄神経結紮アカゲザルに製剤例5で製造した化合物(I)のHPMCASを用いた非晶質経鼻製剤(0.03mg/kg、0.11mg/kgおよび0.33mg/kg)および対照製剤(HPMCAS)を投与したときの疼痛反応潜時の変化を表す。

発明を実施するための最良の形態

[0123] 以下に、本発明の効果を、製剤例、比較例および試験例を挙げて詳しく述べるが、本発明はこれらに限定されるものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

製剤例1:HPMCAS含有製剤の製造

HPMCAS(商品名:AQOAT-LF(信越化学工業株式会社製))(26.7g)を、ジクロロメタン/無水エタノール=1/1(v/v、600mL)に加えて溶解後、化合物(I)(13.3g)を加えて得た溶液を噴霧乾燥し、非晶質粉末を得た。

比較例1:HPMC含有製剤の製造

化合物(I)(5g)をジクロロメタン/無水エタノール=1/1(v/v、800mL)混液中に加えて溶解させ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下、HPMC)(商品名:Tc-5EW(信越化学工業株式会社製))(15g)を加えて得た溶液を噴霧乾燥し、非晶質粉末を得た。

比較例2:PVP含有製剤の製造

化合物(I)(15g)を無水エタノール(500mL)に加えて溶解させ、ポリビニルピロリドン(以下、PVP)(商品名:コリドン30(BASF武田ビタミン株式会社製))(45g)を加えて得た溶液を噴霧乾燥し、非晶質粉末を得た。

比較例3:アミノアクリルメタアクリレートコポリマー含有製剤の製造

化合物(I)(16.67g)を無水エタノール(500mL)に加えて溶解させ、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー(以下、オイドラギット)(商品名:オイドラギットRLPO(デグサ社製))(50g)を加えて得た溶液を噴霧乾燥し、非晶質粉末を得た。

製剤例2:HPC含有製剤の製造

化合物(I)(5g)を無水エタノール(300mL)に加えて溶解させ、ヒドロキシプロピル

セルロース(以下、HPC)(商品名:HPC-L(日本曹達株式会社製))(15g)を加えて得た溶液を噴霧乾燥し、非晶質粉末を得た。

[0124] なお、製剤例1乃至2および比較例1乃至3における噴霧乾燥は、以下の条件下において行った。

使用機器:スプレードライヤーGS310(ヤマト科学株式会社製)/給気温度:摂氏120度/排気温度:摂氏74~76度/オリフィス圧:0.7kPa/フィルター圧:0.3kPa/スプレー圧:0.05mPa/送液速度:8.3mL/分

試験例1 安定性試験の実施方法

製剤例1で製造した製剤例1乃至2および比較例1乃至3の非晶質粉末をそれぞれシリカゲルとともにアルミピローに入れて密封し、摂氏60度で1月間保存後の条件下にて安定性試験を行った。試験終了後に化学的安定性を評価(純度試験)し、物理的安定性を評価(X線回折分析、示差走査熱量分析(DSC))した。化学的安定性試験の結果を以下の表1に、物理的安定性試験の結果を表2に示す。

[0125] [表1]

	初期値	60度-1ヶ月
製剤例1 (HPMCAS)	99.8(100)	95.1(95.3)
製剤例2 (HPC)	98.7(100)	95.7(97.0)
比較例1 (HPMC)	96.8(100)	91.0(94.0)
比較例2 (PVP)	99.6(100)	91.2(91.6)
比較例3 (オイドラギット)	100.7(100)	94.2(93.5)

[0126] [表2]

ポリマー	期間	非晶質化 (%)	X線形状
製剤例1 (HPMCAS)	初期値	100	ハロー
	摂氏60度-1ヶ月	100	ハロー
製剤例2 (HPC)	初期値	22	ハロー
	摂氏60度-1ヶ月	34	結晶性ピーク
比較例1 (HPMC)	初期値	63	ハロー
	摂氏60度-1ヶ月	60	一部結晶性ピーク
比較例2 (PVP)	初期値	100	ハロー
	摂氏60度-1ヶ月	96	ハロー
比較例3 (オイドラギット)	初期値	100	ハロー
	摂氏60度-1ヶ月	0	結晶性ピーク

- [0127] 表1における数値は、理論値に対する実測値の割合(重量%)を表し、また括弧内の数値は初期値に対する残存率を表す。表1より、噴霧乾燥による溶媒留去法で製造し、処方中ポリマーとしてHPCおよびHPMCASを使用することで初期値に比べて薬物含量の低下を抑制することができた。すなわち、化学的安定性の点からはこれらの水溶性高分子が好適である。
- [0128] 表2における「非晶質化(%)」は、DSCにより測定して得られた融点の吸熱ピークから結晶化率(%)を計算し、(100-結晶化率(%))で得られた値であり、アモルファス化の程度を示す。「ハロー」は、結晶性ピークの見えない、非晶質性の形状を表す。また、非晶質化の割合は当業者にとって明らかなように、X線回折における結晶性ピークの高さからも計算することができる。
- [0129] 処方中ポリマーとしてHPMCASまたはPVPを使用することでDSCにて吸熱ピークは認められず、またX線回折分析でもハローピークであったことから摂氏60度で1月間非晶質を維持することができた。すなわち、物理的安定性の点から非晶質を維持するためには、HPMCASおよびPVPが好適である。
- [0130] これらの結果を併せて、化学的および物理的安定性をともに担保できるポリマーとしては非晶質化高分子であるHPMCASおよびHPCが好適であり、中でもHPMCASが最適である。

比較例4 HPMC含有製剤の製造

化合物(I) (86.7g) およびHPMC (商品名: Tc-5EW (信越化学工業株式会社製); 260.0g) を混合し、熔融混練させて非晶質化させた。粗粉碎を行った後、ピンミル粉碎して非晶質製剤を得た。

製剤例3 HPMCAS含有製剤の製造

無水エタノール/ジクロロメタン=1/1(v/v) 混合液(600mL) 中にHPMCAS (商品名: AQOAT-LF; 30g) を溶解させた。目開き300 μ mの篩いにて篩過し、篩過液に化合物(I) (10g) を溶解させてスプレー液とし、噴霧乾燥して粉末を得た。噴霧乾燥粉末(8g) にステアリン酸マグネシウム(80mg) を添加して乳鉢・乳棒にて混合し、ローラーコンパクターにより圧縮してフレークを得た。フレークを乳鉢・乳棒にて壊砕し、篩い分けにより45~150 μ mの分画を得て製剤とした。

試験例2 HPMCまたはHPMCAS含有製剤を経鼻投与した場合のBA値測定

比較例4で製造したHPMCの非晶質製剤(1.392g)とあらかじめ篩い分けを行って得た75~106 μ m分画の直打用乳糖(8.594g)を混合し、化合物(I)の投与量が0.4mg/kgとなるように片鼻1カプセルずつ計2カプセルのカプセルに充填し、これをHPMC含有製剤とした。

[0131] 製剤例3で製造したHPMCASの非晶質製剤(1.406g)とあらかじめ篩い分けを行って得た75~106 μ m分画の直打用乳糖(8.594g)を混合し、化合物(I)の投与量が0.4mg/kgとなるように片鼻1カプセルずつ計2カプセルのカプセルに充填し、これをHPMCAS含有製剤とした。

[0132] 上記2製剤を3頭のアカゲザル(年齢3~5)に粉末経鼻投与デバイス(ジェットライザー(登録商標、日立製作所製)を用いて、片鼻1カプセルで両鼻に合計2カプセルを鼻腔内に投与した(投与量0.4mg/kg)。製剤投与後、所定の時間に大腿静脈より血液を採血し、化合物(I)の血漿中濃度を測定し、各製剤のBAの算出も行った。

[0133] BAは((経鼻投与のAUC/経鼻投与の投与量)/(静脈内投与のAUC/静脈内投与の投与量)×100)(%)を表し、AUCは血中濃度-時間曲線下面積($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)を表す。結果を図1に示す。比較例4および製剤例3の製剤のBA値はそれぞれ1.8%および10.1%である。

[0134] 化合物(I)のHPMCASを用いた非晶質製剤を経鼻投与することで、HPMCを用いた場合に比べて高い吸収性が得られ、優れたBA値を有することは明らかである。

試験例3 HPMCAS製剤とHPMC製剤の安定性試験

比較例4および製剤例3で製造した製剤をそれぞれガラス試験管に秤量し、蓋をしてシリカゲルとともにアルミピローに入れて、ヒートシールを行った。これらを安定性試験用恒温槽(摂氏60度)で1月間保管した。その後定量、純度試験、DSCおよび粉末X線回折測定を実施した。物理的安定性の結果を表3、化学的安定性の結果を表4に示す。

[0135] [表3]

	処方中ポリマー	非晶質化 (%)	X線形状
比較例4	HPMC	60	結晶ピーク
製剤例3	HPMCAS	100	ハロー

[0136] [表4]

	処方中ポリマー	薬物含量 (%) (初期値比)	不純物数 (0.5%以上)
比較例4	HPMC	94	3個
製剤例3	HPMCAS	98.3	1個

[0137] DSCから求めた非晶質化の割合と粉末X線回折測定から、比較例4で製造した製剤(HPMC製剤)では摂氏60度で1月間経過後に一部結晶化が見られた。一方、製剤例3で製造した製剤(HPMCAS製剤)では結晶化は見られず、HPMCASを用いた製剤の方が物理的安定性に優れていることが明らかである。

[0138] また化学的安定性についても、表4に示される薬物含量および不純物数の値から、HPMCASを用いた製剤の方が安定性に優れていることが明らかである。

製剤例4 種々の粒度分布のHPMCAS非晶質製剤の製造

無水エタノール:アセトン=1:1(v/v)混合液(1000mL)中にHPMCAS(40g)を溶解し、さらに化合物(I)(20g)を溶解して調製した液を噴霧乾燥後摂氏40度で終夜減圧乾燥した。得られた噴霧乾燥粉末(7.5g)にアビセルPH101(2.4g)およびステアリン酸マグネシウム(100mg)を添加して乳鉢および乳棒にて混合し、打錠圧縮して成形体を得た。成形体を乳鉢および乳棒にて壊砕し、篩い分けにより53~106、106~150、150~180 μ mの分画を得た。それぞれ分画した粉末(1g)にステアリン酸マグネシウム(10.1mg)を添加して製剤とした。

試験例4 種々の粒度分布の非晶質製剤の経鼻投与によるBA値の測定

製剤例4で製造した製剤3種53~106 μ m、106~150 μ m、150~180 μ mの粒度分布の製剤(0.710g)とあらかじめ篩い分けを行って得た53~106 μ m、106~150 μ m、150~180 μ m分画の直打用乳糖(4.290g)をそれぞれ混合し、化合物(I)の投与量が0.4mg/kgとなるように片鼻1カプセルずつ充填し、計2個のカプセル製剤とした。

[0139] 上記3種類の粒度分布を有する製剤を3頭のアカゲザル(年齢3~5)に粉末経鼻投与デバイス(ジェットライザー(登録商標)、日立製作所製)を用いて、片鼻1カプセルで両鼻に合計2カプセルを鼻腔内に投与した(投与量0.4mg/kg)。製剤投与後、所定の時間に大腿静脈より血液を採血し、化合物(I)の血漿中濃度を測定し、各製

剤のBAの算出も行った。結果を表5および図2に示す。

[0140] [表5]

粒度分布 (μm)	BA (%)
53~106	10.8
106~150	33.1
150~300	5.9

[0141] これらの結果から、106~150 μm の粒度分布を持つ非晶質性組成物を経鼻投与することで、特に優れたBAを有することが明らかである。このことから、平均粒子径を約100~約150 μm の範囲に有する非晶質性組成物、またこれらの平均粒子径を大部分に含む非晶質性組成物、すなわち平均粒子径が約70~150 μm である非晶質性組成物も同様に優れたBA値を有することが期待される。

製剤例5:HPMCAS含有非晶質製剤の製造

無水エタノール:アセトン=1:1(w/w)混液(18.5kg)中にHPMCAS(商品名:AQOAT-LF;1kg)および化合物(I)(0.5kg)を溶解して得た液を噴霧乾燥して粉末を得た。この噴霧乾燥粉末に一定比の乳糖を混合し、pH7.4のリン酸緩衝液(67mM)を添加して造粒を行った。造粒物を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合した。この造粒物を粉砕後、篩い分けを行い、75~180 μm の分画の顆粒を得た。この顆粒をカプセルに30.5mg充填し非晶質経鼻製剤とした。対照は、0.33mg/kg用製剤の処方のうち、噴霧乾燥粉末の代わりにHPMCASを添加した処方を用いた。各製剤作製時の添加重量は以下の表6に示す。

[0142] [表6]

	対照用製剤	0.03 m g / k g 用製剤	0.11 m g / k g 用製剤	0.33 m g / k g 用製剤
噴霧乾燥粉末	—	0.225	0.75	2.25
HPMCAS	2.25	—	—	—
乳糖	27.86	29.88	29.36	27.86
リン酸緩衝液	4.5	4.5	4.5	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.3	0.3

単位: g

[0143] 試験例5 有効性薬理試験(脊髄神経結紮アカゲザルの痛覚過敏抑制作用)

アカゲザル6頭を試験に供し、適量のケタミンとペントバルビタールナトリウムで麻酔

し、L7脊髄神経を絹糸で結紮した。アカゲザルに製剤例5で製造した製剤(0.03mg/kg、0.11mg/kg、0.33mg/kg(化合物(I)の濃度に換算))および対照製剤を経鼻投与し、60分後にサルの後肢足裏に熱刺激を加え、そのとき引き起こされる逃避行動を疼痛反応の指標として、その反応潜時(秒)を測定した。投与前の反応潜時に対して投与後に上昇した反応潜時の割合を上昇率として計算し、その結果を図3に示す。

- [0144] この結果から、化合物(I)のHPMCASを用いた非晶質性組成物が経鼻投与において痛覚過敏を抑制することが明らかである。

製剤例6:口腔粘膜付着錠剤の製造

製剤例4で製造した非晶質性組成物(噴霧乾燥粉末)を用いて、打錠し、表7の各組成からなる錠剤を得た。

- [0145] [表7]

	錠剤1	錠剤2	錠剤3
化合物(I)	10	10	10
HPMCAS	20	20	20
カルボキシビニルポリマー	8	8	8
HP C	41.2	-	-
PVP	-	41.2	-
HPMC	-	-	41.2
ステアリン酸マグネシウム	0.8	0.8	0.8
全量	80	80	80

単位：mg

- [0146] 製剤例7:口腔粘膜付着フィルム製剤の製造

製剤例4で製造した非晶質性組成物(噴霧乾燥粉末)及び他の成分を固形分含量が重量比で10%になるようにヘキサンに均一に分散させ、その分散液を支持体(PEフィルム#9720;3Mヘルスケア株式会社製)内側面に添加し、ベーカー式アプリケーションター(テスター産業株式会社製)にて均一の厚さになるように展延した。これを室温にて18時間減圧乾燥させ、ライナー(PETフィルム・片面剥離処理#1022;3Mヘルスケア株式会社製)内側面にて塗布面を覆い、表8の組成からなるフィルム製剤を得た。

- [0147] [表8]

化合物 (I)	15
HPMCAS	30
HPC	40
カルボキシビニルポリマー	5
プロピレングリコール	10
全量	100

 単位 : mg

産業上の利用可能性

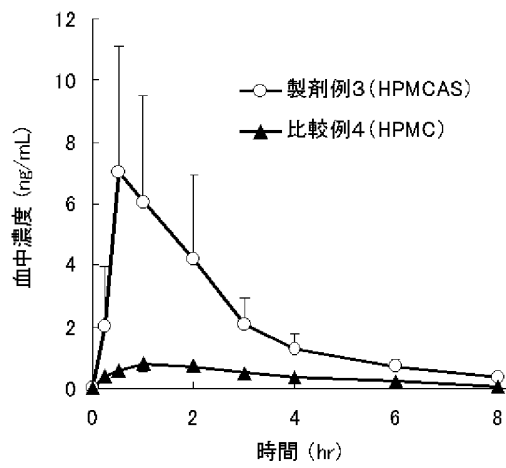
- [0148] 本発明は、化合物(I)に適した非晶質化高分子、例えばHPMCASを用いて造粒することにより、物理的にも化学的にも安定な非晶質性組成物とすることができる。その結果、かかる組成物を含有する製剤を経鼻投与または口腔粘膜付着投与することによりBAが向上することから、優れた医薬品を提供することができる。

請求の範囲

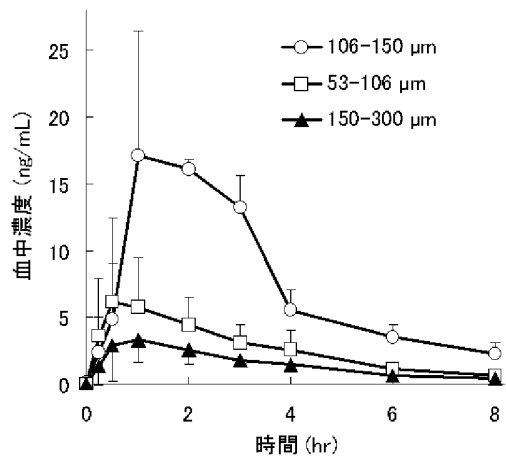
- [1] 非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドまたはその塩および非晶質化高分子を含有してなる医薬組成物。
- [2] 非晶質化高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートまたはヒドロキシプロピルセルロースである請求の範囲1記載の組成物。
- [3] 非晶質化高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである請求の範囲1記載の組成物。
- [4] 経鼻投与用製剤である請求の範囲3記載の組成物。
- [5] 粉末状である請求の範囲4記載の組成物。
- [6] 粉末の平均粒子径が $75\ \mu\text{m}$ ~ $180\ \mu\text{m}$ である請求の範囲5記載の組成物。
- [7] 粉末の平均粒子径が $100\ \mu\text{m}$ ~ $150\ \mu\text{m}$ である請求の範囲5記載の組成物。
- [8] 口腔粘膜吸収製剤である請求の範囲3記載の組成物。
- [9] 口腔粘膜付着錠剤または口腔粘膜付着フィルム製剤である請求の範囲8記載の組成物。
- [10] (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミド100重量部に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートが100~350重量部である請求の範囲3記載の組成物。
- [11] 摂氏60度で1月間保存後における非晶質の割合が30%~100%である請求の範囲3記載の組成物。
- [12] 摂氏60度で1月間保存後における(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの残存率が95%~100%である請求の範囲3記載の組成物。
- [13] (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プ

- ロパンアミドの生物学的利用能が5%~50%である請求の範囲3記載の組成物。
- [14] 摂氏60度で1月間保存後における非晶質の割合が30%~100%であり、同温度で1月間保存後における(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの残存率が95%~100%であり、かつその生物学的利用能が5%~50%である請求の範囲3記載の組成物。
- [15] 噴霧乾燥造粒法、エクストルーダー法または混合粉碎法を用いることを特徴とする請求の範囲3記載の組成物。
- [16] 疼痛の治療および/または予防剤である請求の範囲3記載の組成物。
- [17] 疼痛が、神経因性疼痛、癌性疼痛、難治性疼痛、術後痛、急性痛、慢性痛、神経痛または感染性疼痛である請求の範囲16記載の組成物。
- [18] ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを用いることを特徴とする、非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドの安定化方法。
- [19] ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートを用いることを特徴とする、安定な非晶質である(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-[(4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ]プロパンアミドを含有する医薬組成物の製造方法。

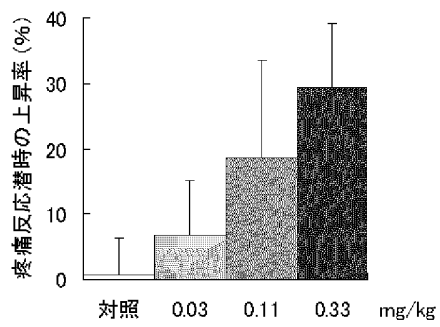
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K38/00 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K9/70 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), A61P25/04 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D417/12 (2006.01) 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) A61K38/00, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/70, A61K47/38, A61P25/04, A61P43/00, C07D417/12 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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (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 2000/000470 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 January, 2000 (06.01.00), Particularly, Claims; page 93, line 2 to page 95, line 6; page 117, lines 3 to 21 & EP 1090912 A1 & JP 2005-068152 A	1-19
Y	WO 2003/000294 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 03 January, 2003 (03.01.03), Particularly, Claims; page 13, line 13 to page 17, line 22; page 146 to line 14 to page 182, line 22; page 186, line 29 to page 198, line 11 & EP 1401503 A1 & JP 2005-500313 A	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 24 January, 2006 (24.01.06)		Date of mailing of the international search report 07 February, 2006 (07.02.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023140

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-534822 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 18 November, 2004 (18.11.04), Particularly, Claims; page 11, line 11 to page 12, line 34; page 121, line 4 to page 124, line 24; page 131, line 49 to page 135, line 25; page 140, lines 7, 8 & WO 2003/000292 A1 & EP 1399190 A1	1-19
Y	JP 11-116502 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 27 April, 1999 (27.04.99), Particularly, Claims; page 7, right column, line 50 to page 8, left column, line 34; page 8, right column, line 42 to page 9, left column, line 19; page 12, right column, line 28 to page 22, right column, line 23 & IL 0125627 A	1-19
Y	JP 02-049728 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 February, 1990 (20.02.90), Particularly, Claims; page 4, lower right column, line 5 to page 7, upper left column, line 2 & EP 0344603 A1	1-19
Y	JP 09-309834 A (Nissan Chemical Industries, Ltd., Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December, 1997 (02.12.97), Particularly, Claims; page 4, left column, lines 10 to 17; page 5, right column, line 18 to page 6, left column, line 10 ; page 6, left column, line 29 to right column, line 2; page 6, right column, lines 14 to 25 & WO 1997/034610 A1 & EP 0893999 A1	1-19
Y	JP 2000-229886 A (PFIZER PRODUCTS INC.), 22 August, 2000 (22.08.00), Particularly, Claims; page 11, left column, line 17 to page 15, right column, line 43 & EP 1027885 A2	1-19
Y	WO 2001/037839 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 May, 2001 (31.05.01), Particularly, Claims; page 13, lines 4 to 20; page 14, line 22 to page 15, line 7; page 16, line 3 to page 18, line 28 & EP 1308162 A1	1-19
P,Y	WO 2004/113332 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 December, 2004 (29.12.04), (Family: none)	1-19

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K38/00 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K9/70 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), A61P25/04 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D417/12 (2006.01)</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K38/00, A61K9/14, A61K9/20, A61K9/70, A61K47/38, A61P25/04, A61P43/00, C07D417/12</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2006年											
日本国実用新案登録公報	1996-2006年											
日本国登録実用新案公報	1994-2006年											
<p>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)</p> <p>CAplus(STN), REGISTRY(STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2000/000470 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000.01.06, 特に、特許請求の範囲, 第93頁第2行-第95頁第6行, 第117頁第3-21行 & EP 1090912 A1 & JP 2005-068152 A</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2003/000294 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003.01.03, 特に、特許請求の範囲, 第13頁第13行-第17頁第22行, 第146頁第14行-第182頁第22行, 第186頁第29行-第198頁第11行 & EP 1401503 A1 & JP 2005-500313 A</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			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 2000/000470 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000.01.06, 特に、特許請求の範囲, 第93頁第2行-第95頁第6行, 第117頁第3-21行 & EP 1090912 A1 & JP 2005-068152 A	1-19	Y	WO 2003/000294 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003.01.03, 特に、特許請求の範囲, 第13頁第13行-第17頁第22行, 第146頁第14行-第182頁第22行, 第186頁第29行-第198頁第11行 & EP 1401503 A1 & JP 2005-500313 A	1-19	
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 2000/000470 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000.01.06, 特に、特許請求の範囲, 第93頁第2行-第95頁第6行, 第117頁第3-21行 & EP 1090912 A1 & JP 2005-068152 A	1-19										
Y	WO 2003/000294 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2003.01.03, 特に、特許請求の範囲, 第13頁第13行-第17頁第22行, 第146頁第14行-第182頁第22行, 第186頁第29行-第198頁第11行 & EP 1401503 A1 & JP 2005-500313 A	1-19										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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)	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>24.01.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07.02.2006</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>上條 のぶよ</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3634</td> </tr> </table>	4C	3634								
4C	3634											

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	JP 2004-534822 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2004.11.18, 特に、特許請求の範囲, 第11頁第11行-第12頁第34行, 第121頁第4行-第124頁第24行, 第131頁第49行-第135頁第25行, 第140頁第7, 8行 & WO 2003/000292 A1 & EP 1399190 A1	1-19
Y	JP 11-116502 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 1999.04.27, 特に、特許請求の範囲, 第7頁右欄第50行-第8頁左欄第34行, 第8頁右欄第42行-第9頁左欄19行, 第12頁右欄第28行-第22頁右欄第23行 & IL 0125627 A	1-19
Y	JP 02-049728 A (ゼリア新薬工業株式会社) 1990.02.20, 特に、特許請求の範囲, 第4頁右下欄第5行-第7頁左上欄第2行 & EP 0344603 A1	1-19
Y	JP 09-309834 A (日産化学工業株式会社, ゼリア新薬工業株式会社) 1997.12.02, 特に、特許請求の範囲, 第4頁左欄第10-17行, 第5頁右欄第18行-第6頁左欄第10行, 第6頁左欄第29行-右欄第2行, 第6頁右欄第14-25行 & WO 1997/034610 A1 & EP 0893999 A1	1-19
Y	JP 2000-229886 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2000.08.22, 特に、特許請求の範囲, 第11頁左欄第17行-第15頁右欄第43行 & EP 1027885 A2	1-19
Y	WO 2001/037839 A1 (大正製薬株式会社) 2001.05.31, 特に、特許請求の範囲, 第13頁第4-20行, 第14頁第22行-第15頁第7行, 第16頁第3行-第18頁第28行 & EP 1308162 A1	1-19
P, Y	WO 2004/113332 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004.12.29 (ファミリーなし)	1-19