

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7650033号
(P7650033)

(45)発行日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(24)登録日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/22	(2006.01)	A 6 1 K	9/22
A 6 1 K	9/28	(2006.01)	A 6 1 K	9/28
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12

請求項の数 37 (全24頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-507700(P2022-507700)
 (86)(22)出願日 令和2年8月5日(2020.8.5)
 (65)公表番号 特表2022-544167(P2022-544167 A)
 (43)公表日 令和4年10月17日(2022.10.17)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2020/107167
 (87)国際公開番号 WO2021/023231
 (87)国際公開日 令和3年2月11日(2021.2.11)
 審査請求日 令和5年5月22日(2023.5.22)
 (31)優先権主張番号 201910716938.6
 (32)優先日 令和1年8月5日(2019.8.5)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)

(73)特許権者 521129576
 江蘇亞虹医薬科技股
 有限公司
 JIANGSU YAHONG MEDI
 TECH CO., LTD.
 中華人民共和國225316江蘇省
 泰州市藥城大道一號新藥創
 制基地二期D幢1009室
 D-1009, New Drug Inn
 ovation Base, No. 1,
 Yaocheng Avenue, CM
 C, Taizhou, Jiangsu
 225316, CHINA
 (73)特許権者 522049004
 上海亞虹医薬科技有限公
 司
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニトロキシリンを含む医薬組成物、ニトロキシリン経口固形錠剤、その調製方法、及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ニトロキシリンを含む医薬組成物であって、
 前記医薬組成物がニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を含み、
 前記潤滑剤がドデシル硫酸ナトリウム及びステアシルフマル酸ナトリウムのうちの1つ
 又は2つから選択され、

前記医薬組成物中の前記ニトロキシリンの質量割合が30%~65%であり、
 前記充填剤が、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、デ
 キストリン、マンニトール、ヒドロリン酸カルシウム、及びソルビトールの1つ又は複数
 であり、前記医薬組成物中の前記充填剤の質量割合が25%~65%であり、

前記崩壊剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキ
 シメチルデンプンナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ又は複数であり、
 前記医薬組成物中の前記崩壊剤の質量割合が1%~5%であり、

前記バインダーが、デンプン、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒド
 ロキシプロピルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ又は複数で
 あり、前記医薬組成物中の前記バインダーの質量割合が1%~4%であり、

前記医薬組成物中の前記潤滑剤の質量割合が0.5%~4%である、医薬組成物。

【請求項2】

前記医薬組成物中の前記ニトロキシリンの質量割合が40%~60%である、請求項1に記
 載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記充填剤が、ラクトース、デンプン及び微結晶性セルロースの1つ又は複数である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 4】

前記充填剤が、ラクトース及び/又はデンプンである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 5】

前記充填剤が、ラクトース及びデンプンであり、前記医薬組成物中のラクトースの質量割合が10%~25%であり、前記医薬組成物中のデンプンの質量割合が23%~30%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

10

【請求項 6】

前記ラクトースがラクトース水和物であり、前記デンプンがコーンスターチである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物中の前記充填剤の質量割合が33%~55%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 8】

前記崩壊剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 9】

前記ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項8に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

20

【請求項 10】

前記医薬組成物中の前記崩壊剤の質量割合が2%~4%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物中の前記崩壊剤の質量割合が2%~3%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 12】

前記バインダーが、デンプン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

30

【請求項 13】

前記バインダーが、デンプンである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 14】

前記バインダーが、コーンスターチである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 15】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、E3ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

40

【請求項 16】

前記医薬組成物中の前記バインダーの質量割合が1%~3%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 17】

前記潤滑剤が、ドデシル硫酸ナトリウムである、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 18】

前記医薬組成物中の前記潤滑剤の質量割合が1%~2%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項 19】

50

前記医薬組成物が、胃溶解性フィルムコーティングプレミックスであるコーティング剤を含み、

前記コーティング剤の重量増加が、7%～15%である、請求項1に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項20】

前記胃溶解性フィルムコーティングプレミックスが、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びレーキを含む、請求項19に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項21】

前記胃溶解性フィルムコーティングプレミックスが、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール6000、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びタルトラジナルミニウムレーキから構成される混合物である、請求項19に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項22】

前記コーティング剤の重量増加が、10%～12%である、請求項19に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物。

【請求項23】

ニトロキシリン経口固形錠剤であって、

前記錠剤が、有効成分としてのニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、及び潤滑剤を含み、

前記潤滑剤が、ドデシル硫酸ナトリウム及びステアリルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択され、

前記錠剤中の前記ニトロキシリンの質量割合が30%～65%であり、

前記充填剤が、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、デキストリン、マンニトール、ヒドロリン酸カルシウム、及びソルビトールの1つ又は複数であり、前記錠剤の前記充填剤の質量割合が25%～65%であり、

前記崩壊剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ又は複数であり、前記錠剤中の前記崩壊剤の質量割合が1%～5%であり、

前記バインダーが、デンプン、ポビドン、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セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ又は複数であり、前記錠剤中の前記バインダーの質量割合が1%～4%であり、

前記錠剤中の前記潤滑剤の質量割合が0.5%～4%である、ニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項24】

ニトロキシリン経口固形錠剤であって、

前記錠剤が、有効成分としてのニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、及び潤滑剤を含み、

前記錠剤は、コーティング剤の1つ又は複数の層で更にコーティングされ、前記潤滑剤が、ドデシル硫酸ナトリウム及びステアリルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択され、

前記錠剤中の前記ニトロキシリンの質量割合が30%～65%であり、

前記充填剤が、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、デキストリン、マンニトール、ヒドロリン酸カルシウム、及びソルビトールの1つ又は複数であり、前記錠剤中の前記充填剤の質量割合が25%～65%であり、

前記崩壊剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ又は複数であり、前記錠剤中の前記崩壊剤の質量割合が1%～5%であり、

前記バインダーが、デンプン、ポビドン、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セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ又は複数であり、前記錠剤中の前記バインダーの質量割合が1%～4%であり、

前記錠剤中の前記潤滑剤の質量割合が0.5%～4%であり、

前記コーティング剤は、胃溶解性フィルムコーティングプレミックスであり、前記コーティング剤の重量増加が、7%～15%である、ニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項25】

前記錠剤が、前記錠剤の全重量に対して質量で、ニトロキシリン45～55%、充填剤30～55%、崩壊剤2～4%、バインダー1.5～3%、及び潤滑剤1～3%を含み、コーティング剤の重量増加の割合が、9～12重量%である、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項26】

前記充填剤が、ラクトース、デンプン、及び微結晶性セルロースから選択される、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

10

【請求項27】

前記充填剤が、ラクトース及び/若又はデンプンである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項28】

前記ラクトースがラクトース水和物であり、前記デンプンがコーンスターチである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項29】

前記充填剤がラクトース及びデンプンであり、前記錠剤の全重量に対して質量で、ラクトースの質量割合が10%～30%であり、デンプンの質量割合が15～35%である、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

20

【請求項30】

前記崩壊剤が、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項31】

前記ヒドロキシプロピルセルロースが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項30に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項32】

前記バインダーが、デンプン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

30

【請求項33】

前記デンプンが、コーンスターチである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項34】

前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、E3ヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

【請求項35】

前記胃溶解性フィルムコーティングプレミックスが、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びレーキを含む、請求項24に記載のニトロキシリン経口固形錠剤。

40

【請求項36】

請求項1～22のいずれか一項に記載のニトロキシリンを含む医薬組成物の調製方法であって、

前記調製方法が、

S1 前記ニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を混合し、その後、前記バインダーを含む溶液と混合し、混合物を湿式造粒、乾燥及び造粒して顆粒を得る工程；

S2 造粒された顆粒を前記潤滑剤と混合し、次いで錠剤化して錠剤を得る工程を備え、

前記医薬組成物がコーティング剤を含む場合、工程S2の錠剤化後にコーティングを行ってもよい、調製方法。

【請求項37】

50

膀胱癌の治療用医薬の調製における請求項1～22のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項23～35のいずれか一項に記載のニトロキシリン経口固形錠剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、膀胱癌の治療用のニトロキシリンを含む医薬組成物、ニトロキシリン経口固形錠剤、その調製方法、及びその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

膀胱癌は、人間の健康を深刻に脅かす悪性腫瘍のうちの1つであり、尿路系の最も一般的な悪性腫瘍である。

10

【0003】

「Chinese guidelines for diagnosis and treatment of urothelial carcinoma of bladder 2018」において公表されたデータによれば、膀胱癌の全体の発症率はすべての悪性腫瘍の中で11番目であり、発症率は男性について100,000人あたり9.0人であり、男性における悪性腫瘍の中で7番目であり、女性について100,000人あたり2.2人であり、女性における悪性腫瘍の中で10番目未満であり、死亡率は、すべての腫瘍の中で13番目であり、それぞれ、男性については100,000人あたり3.2人、女性については100,000人あたり0.9人であり、死亡率は男性における悪性腫瘍の中で9番目である。

【0004】

20

全国癌登録からの統計によれば、2009年の膀胱癌の発症率は100,000人あたり6.61人であり、母標準率は100,000人あたり3.03人である。男女についての発症率はそれぞれ100,000人あたり11.41人及び100,000人あたり3.51人であり、男性の発症率は、女性の発症率の3.3倍である。死亡率は、100,000人あたり2.60人、それぞれ男性について100,000人あたり3.75人、女性について100,000人あたり1.24人であり、男性対女性の割合は2.97:1である。

【0005】

2016年には、中国では、80,500人、男性について62,100人(男性における悪性腫瘍で6番目である)、女性について18,400人の膀胱癌の新規患者があると予期され、25,100人の男性(男性における悪性腫瘍で11番目である)及び7,800人の女性を含めて32,900人が死亡するであろう。現在、およそ270万人の膀胱癌患者が世界中に生存している。中国における膀胱癌の発生は悪性腫瘍中で8番目であり、男性についての発生はより高く、悪性腫瘍で6番目にランクしている。

30

【0006】

膀胱癌は、非心筋浸潤性膀胱癌及び心筋浸潤性膀胱癌に分類することができる。非心筋浸潤性膀胱癌(表在性膀胱癌として既に知られている)は75%～85%を占め、心筋浸潤性膀胱癌は15%～25%を占める。現在、非心筋浸潤性膀胱癌のための主要な治療は、膀胱腫瘍切除及び術後の注入化学療法である。しかし、患者の10%～67%は12か月以内に再発し、患者の24%～84%は5年以内に再発するであろう。

【0007】

40

膀胱癌を治療するための現在市販されている医薬品は、基本的に膀胱灌流医薬品である。治療中に、医薬品は、専門看護師の操作で尿道カニューレを介して患者の膀胱に注入されなければならない。この投与方法は、患者(又は家族)に頻繁に病院へ行くことを要求し、患者、特に男性患者に過度の痛みをもたらすことになる。したがって、現在の臨床及び市場需要によれば、患者の強い服薬遵守性を備えた薬剤送達製剤、例えば、経口固形錠剤を開発することが急務である。

【0008】

ニトロキシリン(その化学名は5-ニトロ-8-ヒドロキシキノリンである)は、1960年代に経口抗生物質として開発された。ニトロキシリンは、泌尿器系感染症に主として使用され、新しい抗生物質の発見及び使用により置き換わる前には、比較的安全な使用の歴史を有

50

していた。近年、新しい研究は、ニトロキシリンが、血管内皮細胞中のメチオニンアミノペプチダーゼMetAP2及びサイレント情報制御因子2関連酵素SIRT1を同時に阻害することができ、腫瘍血管形成に相乗的阻害作用及び腫瘍細胞の増殖に阻害作用を及ぼすことが分かった。したがって、ニトロキシリンは、膀胱癌を含む腫瘍を治療するために新たに開発し直されている。

【0009】

しかし、経口固形錠剤については、医薬品のバースト放出は、副作用の発生を増加させ得、一方、持続放出は、不完全な吸収及び低い生物学的利用能を引き起こす可能性がある。したがって、適度な放出速度のニトロキシリン経口固形錠剤を開発することが必要である。

10

【0010】

更に、ニトロキシリン化合物は、比較的強い流動性及び透過性を有する。従来の方法は、錠剤コアの重量を50%~100%増加させる糖衣技術を使用して医薬品の移動及び浸透を防ぐ。しかし、糖衣方法は複雑な方法工程を備えた比較的古い調製方法であり、それは時間がかかり、労働集約型であり、多くの経験を必要とし、品質管理及び工業的大量生産が困難である。更に、糖衣が大量の粉砂糖及びタルクを含むので、糖衣は、中年、高齢、及び糖尿病患者における長期投与に適していない。したがって、大量生産に適している、中年、高齢、及び糖尿病患者への使用に適しているニトロキシリン経口固形錠剤を開発することが必要である。

【先行技術文献】

20

【非特許文献】

【0011】

【文献】「Chinese guidelines for diagnosis and treatment of urothelial carcinoma of bladder 2018」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

先行技術において適度な放出速度のニトロキシリンを含む経口固形錠剤がないという技術的問題を解決するために、本発明は、ニトロキシリンを含む医薬組成物、ニトロキシリン経口固形錠剤、その調製方法、及びその使用を提供する。本発明のニトロキシリン経口固形錠剤は、バースト放出現象を回避することができる適度な溶出速度(10分溶出率 65%、60分溶出率 80%)を有し、防湿性及び不透過性である。また、ニトロキシリン経口固形錠剤は、良好な安定性、安全性及び有効性、摂取の便利性、並びに患者の強い服薬遵守性という特性を有する。これらは、経口固形錠剤である必要条件を満たす。本発明の調製方法は、安定した生産方法、良好な再現性、及び容易な大量生産の特性を有し、それは良好な臨床的利用価値及び社会的便益をもたらす。更に、本発明のニトロキシリン錠剤は、経口投与(Tmax=1.5~2時間)後に素早く吸収され、高度の吸収(約90%)を有する。

30

【課題を解決するための手段】

【0013】

このように、本発明は、ニトロキシリンを含む医薬組成物を提供し、医薬組成物はニトロキシリン及び潤滑剤を含み、潤滑剤はドデシル硫酸ナトリウム及びステアシルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択される。

40

【0014】

本発明は、更に、ニトロキシリンを含む医薬組成物を提供し、医薬組成物はニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を含み、潤滑剤はドデシル硫酸ナトリウム及びステアシルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択される。

【0015】

上記医薬組成物では、医薬組成物中のニトロキシリンの質量割合は、好ましくは、30%~65%、例えば35%、40%、45%、50%、55%又は60%、より好ましくは40%~60%である。

50

【 0 0 1 6 】

上記医薬組成物では、充填剤は、好ましくは、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、デキストリン、マンニトール、ヒドロリン酸カルシウム、マンニトール及びソルビトールの1つ又は複数であり、より好ましくは、ラクトース、デンプン及び微結晶性セルロースの1つ又は複数であり、更に好ましくはラクトース及び/又はデンプンであり、いっそう好ましくはラクトース及びデンプンであり、医薬組成物中のラクトースの質量割合は10%~25%、例えば17.5%であり、医薬組成物中のデンプンの質量割合は23%~30%、例えば26.5%である。ラクトースは好ましくはラクトースー水和物である。デンプンは好ましくはコーンスターチである。

【 0 0 1 7 】

上記医薬組成物では、医薬組成物中の充填剤の質量割合は、好ましくは、25%~65%、例えば30%、33%、40%、42.5%、43.5%、44%、44.5%、45%、50%、52%、55%又は60%、より好ましくは33%~55%である。

【 0 0 1 8 】

上記医薬組成物では、ラクトースは好ましくはラクトースー水和物である。デンプンは好ましくはコーンスターチである。

【 0 0 1 9 】

上記医薬組成物では、崩壊剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ又は複数であり、より好ましくはヒドロキシプロピルセルロースであり、更に好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

【 0 0 2 0 】

上記医薬組成物では、医薬組成物中の崩壊剤の質量割合は、好ましくは1%~5%、例えば2%、2.5%、3%又は4%であり、より好ましくは2%~4%であり、更に好ましくは2%~3%である。

【 0 0 2 1 】

上記医薬組成物では、バインダーは、好ましくは、デンプン、ポビドン、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セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ又は複数であり、より好ましくはデンプン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、更に好ましくはデンプンである。デンプンは好ましくはコーンスターチである。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは好ましくはE3ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【 0 0 2 2 】

上記医薬組成物では、医薬組成物中のバインダーの質量割合は、好ましくは1%~4%、例えば1.5%、2%、3%又は3.5%であり、より好ましくは1%~3%である。

【 0 0 2 3 】

上記医薬組成物では、潤滑剤は好ましくはドデシル硫酸ナトリウムである。ドデシル硫酸ナトリウムが潤滑剤として使用される場合、それは潤滑及び可溶化の二元的役割を同時にし、結果として生じる医薬組成物が影響因子試験での高温状態で古くなるが分解しないという技術的困難を成功裡に解決することができることが驚くべきことに分かる。得られた医薬組成物は良好な溶出及び安定性等の特性を有する。

【 0 0 2 4 】

上記医薬組成物では、医薬組成物中の潤滑剤の質量割合は、好ましくは0.5%~4%、例えば1%、2%、3%又は4%であり、より好ましくは1%~2%である。

【 0 0 2 5 】

上記医薬組成物では、医薬組成物は、好ましくはコーティング剤を含み、コーティング剤は、オパドライ (Opadry)、ポリビニルアルコール、オイドラギット (Eudragit)、及び胃溶解性フィルムコーティングプレミックスの1つ又は複数から選択することができる、好ましくは胃溶解性フィルムコーティングプレミックスである。

【 0 0 2 6 】

10

20

30

40

50

胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、一般に、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びレーキを含む。例えば、胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール6000、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びタルトラジナルミニウムレーキからなる混合物である。

【0027】

コーティング剤の重量増加は、好ましくは7%~15%、より好ましくは10%~12%であり、例えば11%である。

【0028】

上記医薬組成物では、医薬組成物は、好ましくは下記質量割合で下記成分を含む:ニトロキシリン30%~65%、充填剤25%~65%、崩壊剤1%~5%、バインダー1%~4%、及び潤滑剤0.5%~4%。より好ましくは、医薬組成物は、下記質量割合で下記成分を含む:ニトロキシリン40%~60%、充填剤33%~55%、崩壊剤2%~3%、好ましくは2%~2.5%、バインダー1%~3%、及び潤滑剤1%~2%。更に好ましくは、医薬組成物では、充填剤はラクトース及びデンプンであり、医薬組成物中のラクトースの質量割合は10%~25%であり、医薬組成物中のデンプンの質量割合は23%~30%であり、崩壊剤はヒドロキシプロピルセルロースであり、バインダーはデンプンであり、潤滑剤はドデシル硫酸ナトリウムである。より好ましくは、医薬組成物は、更にコーティングとして上記するような胃溶解性フィルムコーティングプレミックスを含み、重量増加割合は10%~12%、好ましくは11%である。上記技術的解決法では、ラクトースは好ましくはラクトース水合物である。デンプンは好ましくはコーンスターチである。ヒドロキシプロピルセルロースは好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは好ましくはE3ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。上記技術的解決法では、得られた医薬組成物は、適度な溶出速度(10分溶出率 65%、60分溶出率 80%)だけでなく良好な安定性も有する。

【0029】

本発明は、更にニトロキシリン経口固形錠剤を提供し、ニトロキシリン経口固形錠剤は、有効成分としてのニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、及び潤滑剤を含み、潤滑剤は、ドデシル硫酸ナトリウム及びステアリルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択される。

【0030】

いくつかの好ましい実施形態では、錠剤は、錠剤の全重量に対して質量で、ニトロキシリン30~60%、好ましくは45~55%、充填剤25~65%、好ましくは30~55%、崩壊剤1~5%、好ましくは2~4%、バインダー1~4%、好ましくは1.5~3%、及び潤滑剤0.5~4%、好ましくは1~3%を含む。

【0031】

本発明は、またニトロキシリン経口固形錠剤を提供し、ニトロキシリン経口固形錠剤は、有効成分としてニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、及び潤滑剤を含み、錠剤は、更にコーティング剤の1つ又は複数の層でコーティングされ、潤滑剤は、ドデシル硫酸ナトリウム及びステアリルフマル酸ナトリウムのうちの1つ又は2つから選択される。

【0032】

いくつかの好ましい実施形態では、錠剤は、錠剤の全重量に対して質量で、ニトロキシリン30~65%、好ましくは45~55%、充填剤25~65%、好ましくは30~55%、崩壊剤1~5%、好ましくは2~4%、バインダー1~4%、好ましくは1.5~3%、及び潤滑剤0.5~4%、好ましくは1~3%を含み、コーティング剤の重量増加の割合は、7~15重量%、好ましくは9~12重量%である。

【0033】

本明細書の重量増加割合は、コーティング前の平均錠剤重量の割合として、コーティング前とコーティング後とでの平均錠剤重量の差を指す。算出のための式は次の通りである: 重量増加割合=(コーティング後の平均錠剤重量 - コーティング前の平均錠剤重量)/コー

10

20

30

40

50

ティング前の平均錠剤重量×100%

【0034】

いくつかの好ましい実施形態では、充填剤は、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、デキストリン、マンニトール、ヒドロリン酸カルシウム、マンニトール、及びソルビトールの1つ又は複数から選択され、好ましくはラクトース及び/又はデンプンである。ラクトースは好ましくはラクトース水合物である。デンプンは好ましくはコーンスターチである。

【0035】

いくつかの好ましい実施形態では、充填剤はラクトース及びデンプンであり、ラ錠剤の全重量に対して質量で、ラクトースの質量割合は、10%~30%、好ましくは15-25%であり、デンプンの質量割合は、15~35%、好ましくは20~30%である。

10

【0036】

いくつかの好ましい実施形態では、崩壊剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムの1つ又は複数から選択され、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースであり、より好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

【0037】

いくつかの好ましい実施形態では、バインダーは、デンプン、ポビドン、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セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの1つ又は複数から選択され、好ましくはデンプン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。デンプンは好ましくはコーンスターチである。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、好ましくはE3ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

20

【0038】

上記ニトロキシリン経口固形錠剤がコーティング剤を含む場合、コーティング剤は、オパドライ (Opadry)、ポリビニルアルコール、オイドラギット (Eudragit)、及び胃溶解性フィルムコーティングプレミックスの1つ又は複数から選択することができ、好ましくは胃溶解性フィルムコーティングプレミックスである。

【0039】

「Opadry」は、Colorcon社オリジナルのカスタマイズ可能な、ワンステップ粉末混合完全配合フィルムコーティング系であり、Opadryは必要なポリマー、可塑剤及び着色剤を含む。

30

【0040】

「Eudragit」は、合成医薬賦形剤の商品名であり、Eudragitはメタクリル酸共重合体及びメタクリレート共重合体を含む。Eudragitは、医薬品の胃溶解性コーティングにおいて広く使用されている。

【0041】

胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、様々な医薬賦形剤からなる混合物を指し、それからなるコーティングフィルムは、胃液に速く溶解することができる。コーティングフィルムは、漢方医学及び西洋医学の固形製剤のコーティング材として使用することができ、味覚マスキング、防湿及びクラッキング防止の役割を果たす。胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、一般に、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びレーキを含む。例えば、胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール6000、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びタルトラジナルミニウムレーキからなる混合物である。

40

【0042】

いくつかの好ましい実施形態では、錠剤は、錠剤の全重量に対して質量で、有効成分としてのニトロキシリン30~65%、充填剤としてのラクトース10~30%及び/又はデンプン15~35%、崩壊剤としてのヒドロキシプロピルセルロース1~5%、バインダーとしてのデ

50

ンブun/又はヒドロキシプロピルメチルセルロース1~4%、潤滑剤としてのドデシル硫酸ナトリウム及び/又はステアリルフマル酸ナトリウム0.5~4%を含む。好ましくは、錠剤は、錠剤の全重量に対して質量で、有効成分としてのニトロキシリン45~55%、充填剤としてのラクトース15~25%及び/又はデンプン20~30%、崩壊剤としてのヒドロキシプロピルセルロース2~4%、バインダーとしてのデンプン及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロース1.5~3%、並びに潤滑剤としてのドデシル硫酸ナトリウム及び/又はステアリルフマル酸ナトリウム1~3%を含み、錠剤は、更に胃溶解性フィルムコーティングプレミックスでコーティングされ、重量増加の割合は7~15重量%、好ましくは9~12重量%である。

【0043】

本明細書におけるバインダーの含有量は、錠剤中の固形バインダーの含有量を指し、ニトロキシリン経口錠剤を調製する場合、バインダーは溶液の形態とすることができる。

【0044】

本発明は、更に本発明による医薬組成物の調製方法を提供し、調製方法は下記工程を備える：

S1 ニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を混合し、その後、バインダーを含む溶液と混合し、混合物を湿式造粒、乾燥及び造粒して顆粒を得る工程；

S2 造粒顆粒を潤滑剤と混合し、次いで錠剤化して錠剤を得る工程。

【0045】

医薬組成物がコーティング剤を含む場合、コーティングは工程S2の錠剤化後に行ってもよい。

【0046】

本発明は、更に、本発明によるニトロキシリン経口固形錠剤の調製方法を提供し、調製方法は、下記工程を含む：

工程1) ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を秤量する；

工程2) ニトロキシリンバルク薬剤、希釈剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤をふるいにかける；

工程3) バインダーの水溶液を精製水で調製する；

工程4) ニトロキシリンを充填剤及び崩壊剤と混合し、次いで、工程3)で調製したバインダーの水溶液を添加し、混合物を湿式造粒、乾燥及び造粒して均一な顆粒を得る；

工程5) 潤滑剤を工程4)で調製した顆粒に添加し、混合し、混合物を錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤を得る。

【0047】

本発明は、更に、本発明によるニトロキシリン経口固形錠剤の調製方法を提供し、調製方法は下記工程を含む：

工程1) ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、潤滑性及びコーティング剤を秤量する；

工程2) ニトロキシリン、希釈剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤をふるいにかける；

工程3) バインダーの水溶液を精製水で調製する；

工程4) ニトロキシリンを充填剤及び崩壊剤と混合し、次いで、工程3)で調製したバインダーの水溶液を添加し、混合物を湿式造粒、乾燥及び造粒して均一な顆粒を得る；

工程5) 潤滑剤を工程4)で調製した顆粒に添加し、混合し、混合物を錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤コアを得る；

工程6) 工程5)で調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアをコーティング剤でコーティングして、ニトロキシリン経口固形錠剤を得る。

【0048】

上記調製方法では、工程3)で、バインダーは、好ましくは精製水で5~10%の質量濃度の水溶液に調製される。

【0049】

上記調製方法において、コーティングする場合、コーティング剤は、好ましくは精製水

10

20

30

40

50

で12～16%の質量濃度の水溶液に調製され、1つ又は複数の層のコーティングは、3～15rpmの速度、55～75の空気流入口温度、30～50の層温度、及び0.2～0.3MPaの噴霧圧でコーティングパンにおいて実行される。

【0050】

本発明は、更に、膀胱癌の治療用医薬の調製における本発明によるニトロキシリン経口固形錠剤の使用を提供する。

【0051】

本明細書における「錠剤コア」は、コーティング工程を受けていないニトロキシリン経口固形錠剤、例えば、上記のように工程1)～工程5)で調製したコーティングしていない錠剤を指す。更に、本明細書における「錠剤コア」は、ニトロキシリン経口固形錠剤自体を指すこともできる。

10

【0052】

本明細書における「ニトロキシリン経口固形コーティング錠剤」、「ニトロキシリン経口錠剤」、「ニトロキシリン固形錠剤」、及び「ニトロキシリン錠剤」はすべて、「ニトロキシリン経口固形錠剤」として表すことができる。

【0053】

本発明の積極的で進歩的な効果は、本発明の医薬組成物及びニトロキシリン経口固形錠剤が、バースト放出現象を回避することができる適度な溶出速度(10分溶出率 65%、60分溶出率 80%)を有し、それらは防湿性及び不透過性であり、良好な安定性、安全性及び有効性、摂取の便利性、並びに患者の強い服薬遵守性という特性を有し、経口固形錠剤である必要条件を満たすということである。本発明の調製方法は、安定した生産方法、良好な再現性、及び容易な大量生産の特性を有し、良好な臨床的利用価値及び社会的便益をもたらす。

20

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】比較例1で調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの0.1mol/Lの塩酸中での溶出プロファイルである。

【図2】実施例1で調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの0.1mol/Lの塩酸中での溶出プロファイルである。

【図3】実施例6で調製した本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の0.1mol/Lの塩酸中での溶出プロファイルである。

30

【発明を実施するための形態】

【0055】

本発明の実施形態を、実施例によって以下に詳細に説明する。しかし、当業者は、以下の実施例が本発明を説明するためにだけ使用され、本発明の範囲を制限すると見なされるべきでないことを理解するべきである。特定条件が実施例において示されない場合、それは、従来条件又はメーカーが推奨する条件に従って実行される。同じ機能を備えた同様の市販製品も、特定のメーカーによるものに加えて、原料又は器具として使用することができる。

【実施例】

40

【0056】

【表 1】

実験材料:

品名	種類/等級	供給源
水	精製水	Shengjieda, Taizhou
塩酸	AR	Sinopharm Chemical Reagent 株式会社
ニトロキシリン	バルク薬剤	Asieris Pharmaceuticals の自社製造
ラクトース	一水和物, 312	FOREMOST FARMS、米国
デンプン	コーンスターチ	Liaoning Dongyuan Pharmaceuticals
ヒドロキシプロピルセルロース	低置換度	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
ドデシル硫酸ナトリウム	医薬賦形剤	Hunan Jiudian Pharmaceutical
微結晶性セルロース	PH101	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
架橋 PVP	K30	BASF, ドイツ
アルファ化デンプン	医薬賦形剤	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
カルボキシメチルデンプンナトリウム	医薬賦形剤	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
架橋カルボキシメチルデンプンナトリウム	医薬賦形剤	Anhui Sunhere
ステアリン酸マグネシウム	医薬賦形剤	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
ステアリン酸	医薬賦形剤	Huzhou Zhanwang Pharmaceuticals
ステアリルフマル酸ナトリウム	S96	Taiwan Standard
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	E3	Dow、米国
胃溶解性フィルムコーティングプレミックス	Yingyimei	Beijing Yingmao Pharmaceuticals
Opadry	Opadry	Colorcon
Eudragit	L100	Evonik Specialty Chemicals

10

20

30

【 0 0 5 7 】

胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール6000、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びタルトラジナルミニウムレーキからなる混合物である。

40

【 0 0 5 8 】

50

【表 2】

実験器具:

装置名	型	供給源
湿式造粒パン	G10	Shenzhen Xinyite Technology 株式会社
振動造粒機	YK-6	Jiangyin Dry Equipment Manufacture 株式会社
送風乾燥炉	DHG-9240A	Shanghai Yiheng Scientific Instrument 株式会社
回転錠剤プレス	ZP-9	Taizhou Tiantai Pharmacy Machines
UV 分光光度計	UV-2700	島津製作所、日本
コーティングパン	BY-300	Taizhou Jintai Pharmaceutical Machinery 株式会社
液体クロマトグラフ	LC-20A	島津製作所、日本
遠心分離機	LC-04C	Zenith Lab (Jiangsu) 株式会社

10

【 0 0 5 9 】

比較例 1 ニトロキシリン経口固形錠剤コアの調製

適度な溶出速度を有し、バースト放出を回避する錠剤コアの処方物を得るために、賦形剤の種類及び比率を選択する。錠剤コアの全重量に対する様々な成分の重量割合を、以下の表 1 に示す。

20

【 0 0 6 0 】

【表 3】

[表 1] 各処方物中の様々な成分の重量割合

成分/処方物	1	2	3	4	5	6	7
ニトロキシリン(%)	50	50	50	50	50	50	50
ラクトース(%)	17.5	17.5	16	16	16	16	17.5
デンプン(%)	-	-	30	28.5	28.5	28.5	28
微結晶性セルロース(%)	15	-	-	-	-	-	-
アルファ化デンプン(%)	15	15	-	-	-	-	-
デンプン(バインダー)(%)	1.5	1.5	3	3	3	3	1.5
ヒドロキシプロピルセルロース(%)	-	15	-	-	-	-	2
架橋 PVP (%)	-	-	-	1.5	-	-	-
カルボキシメチルデンプンナトリウム(%)	-	-	-	-	1.5	-	-
架橋カルボキシメチルデンプンナトリウム(%)	-	-	-	-	-	1.5	-
ステアリン酸マグネシウム(%)	1	1	1	1	1	1	1

30

40

【 0 0 6 1 】

ニトロキシリン経口固形錠剤コアの調製方法:

(1)ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を上記表中の量でそれぞれ秤量した;

(2)ニトロキシリンを10メッシュの篩にかけ、他の成分を60メッシュの篩にかけた;

50

(3)各量のバインダーを精製水で5%の質量濃度の水性溶液に調製した;

(4)各量のニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を湿式造粒パンに入れ、十分に混合し、次いで、工程(3)で調製したバインダーの水性溶液を添加した。混合物を高速で攪拌し排出し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって湿式造粒した。顆粒を60の送風乾燥炉で乾燥し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって乾式造粒して均一な顆粒を得た;

(5)各量の潤滑剤を工程(4)で調製した顆粒に添加し、混合した。混合物を回転錠剤プレス(6mmの円形パンチを備えた)によって錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤コアを得た。

【0062】

比較例2 比較例1で調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの溶出試験

中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0931に従い、0.1mol/LのHClの1000mLを溶出溶媒として使用し、自動溶出試験器(RC8MD型、TDTF社)の回転速度は、50回転/分であった。試料を、5、10、20、30、45及び60分でそれぞれ回収し、吸光度をUV分光光度計で369nmの波長で測定した。溶出率を外部標準法によって算出した。

【0063】

結論:比較例1での様々な処方物から調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの溶出プロフィールは、図1に示す通りである。

【0064】

結果は、自然な放出条件下のバルク薬剤の溶出を調査するために第1に設計された処方物1及び処方物2が、非常に速い溶出速度をもたらすことを示す。次いで、崩壊を遅らせることにより薬剤の溶出を制御するように設計された処方物3は、60分で80%未満の非常に遅い溶出速度をもたらす。処方物4~処方物7を処方物3に基づいて設計した。結果は、処方物7で調製した錠剤コアが、比較的適度な放出速度を有していることを示す。

【0065】

実施例1 ニトロキシリン経口固形錠剤コアの調製

適度な放出速度を有する上記処方物7を試料として採用した。60で10日間の予備影響因子試験(錠剤コアを60で10日間、送風乾燥炉内に設置した)後、錠剤はほとんど崩壊しなかったことが分かった。分析及び研究により、その理由は、イオン錯化剤としてのニトロキシリンがステアリン酸マグネシウムのマグネシウムを奪い、低融点の疎水性ステアリン酸を遊離し、それは加速試験温度で溶融し、したがって錠剤中の透水性経路をブロックし、崩壊率の低下を引き起こすからであろう、ということが分かる。ステアリン酸マグネシウムを含む処方物の経年劣化の問題を解決するために、潤滑剤を、陽性対照処方物(処方物8)としてステアリン酸を使用することによってスクリーニングし検証して、処方物8~処方物10を得た。同時に、崩壊剤の量もスクリーニングして、処方物11~処方物13を得た。錠剤コアの全重量に対する様々な成分の重量割合を、下記表2に示す。

【0066】

10

20

30

40

50

【表 4】

【表 2】 各処方物中の様々な成分の重量割合

機能	材料/処方物	8	9	10	11	12	13
有効医薬成分	ニトロキシリン(%)	50	50	50	50	50	50
充填剤	ラクトース(%)	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
充填剤	デンプン(%)	28	27	27	26.5	26	25
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセル ロース(%)	2	2	2	2.5	3	4
バインダー	デンプン(%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
潤滑剤	ステアリン酸	1	-	-	-	-	-
潤滑剤	ドデシル硫酸ナトリウム (%)	-	-	2	2	2	2
潤滑剤	ステアリルフマル酸ナト リウム(%)	-	2	-	-	-	-

10

【0067】

20

ニトロキシリン経口固形錠剤コアの調製方法:

(1)ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を上記表中の量でそれぞれ秤量した;

(2)ニトロキシリンを10メッシュの篩にかけ、他の成分を60メッシュの篩にかけた;

(3)各量のバインダーを精製水で5%の質量濃度の水性溶液に調製した;

(4)各量のニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を湿式造粒パンに入れ、十分に混合し、次いで、工程(3)で得たバインダーの水性溶液を添加した。混合物を高速で攪拌し排出し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって湿式造粒した。顆粒を60の送風乾燥炉で乾燥し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって乾式造粒して均一な顆粒を得た;

30

(5)各量の潤滑剤を工程(4)で調製した顆粒に添加し、混合した。混合物を回転錠剤プレス(6mmの円形パンチを備えた)によって錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤コアを得た。

【0068】

実施例2 実施例1で調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの溶出試験

中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0931に従い、0.1mol/LのHClの1000mLを溶出溶媒として使用し、自動溶出試験器(RC8MD型、TDTF社)の回転速度は、50回転/分であった。試料を、5、10、20、30、45及び60分でそれぞれ回収し、吸光度をUV分光光度計で369nmの波長で測定した。溶出率を外部標準法によって算出した。

【0069】

40

結論:実施例1での様々な処方物から調製したニトロキシリン経口固形錠剤コアの溶出プロフィールは、図2に示す通りである。

【0070】

結果は、処方物8~処方物10の異なる潤滑剤で調製した錠剤コアの溶出速度が基本的に同じであることを示す。しかし、60で10日間の予備影響因子試験後、処方物8の陽性対照錠剤コアが、20分以内にほとんど崩壊せず、ニトロキシリンがステアリン酸マグネシウムを含む処方物の経年劣化を引き起こすという仮説を支持することが分かる。処方9及び処方10の放出速度はほとんど影響されない。処方物11~処方物13については、溶出速度は、崩壊剤の量と正の相関があり、処方物11が好ましい。

【0071】

50

実施例3 ニトロキシリン経口固形錠剤コア及びその調製

錠剤コアの全重量に対する様々な成分の重量割合を、下記表3に示す。バインダーの重量割合は、固形バインダーの重量割合であり、調製において使用するバインダーは5重量%でデンプンの水性溶液である。

【0072】

【表5】

【表3】 各処方物中の様々な成分の重量割合

用途	成分	処方物(重量%)											
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
有効成分	ニトロキシリン	30	30	35	40	45	50	55	40	50	60	65	65
	ラクトース	30	25	22	-	30	-	15	25	17.5	10	10	10
充填剤	デンプン	35	35	30	-	15	-	25	30	26.5	23	20	15
	微結晶性セルロース	-	-	-	50	-	40	-	-	-	-	-	-
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセルロース	2	5	5	3	3	4	2	2	2.5	3	1	5
	デンプン	-	2	4	4	4	-	-	1	1.5	3	-	4
バインダー	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2	-	-	-	-	4	1	-	-	-	3.5	-
	ステアリン酸ナトリウム	-	3	4	3	-	2	2	-	-	-	-	1
潤滑剤	ドデシル硫酸ナトリウム	1	-	-	-	3	-	-	2	2	1	0.5	-

10

20

30

40

【0073】

調製方法:

(1)ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー及び潤滑剤を上記表中の量でそれぞれ秤量した;

50

- (2)ニトロキシリンを10メッシュの篩にかけ、他の成分を60メッシュの篩にかけた;
- (3)各量のバインダーを精製水で5%の質量濃度の水性溶液に調製した;
- (4)各量のニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を湿式造粒パンに入れ、十分に混合し、次いで、工程(3)で調製したバインダーの水性溶液を添加した。混合物を高速で攪拌し排出し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって湿式造粒した。顆粒を60 の送風乾燥炉で乾燥し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって乾式造粒して均一な顆粒を得た;
- (5)各量の潤滑剤を工程(4)で調製した顆粒に添加し、混合した。混合物を回転錠剤プレス(6mmの円形パンチを備えた)によって錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤コアを得た。

10

【 0 0 7 4 】

実施例 4 ニトロキシリン経口固形コーティング錠剤の調製

ニトロキシリンは、強い流動性及び透過性を有する。錠剤コア上のフィルムコーティング粉末の分離及びマスキング性能を調査するために、実施例3における処方物Iの錠剤コアを、コーティングのために選択して、コーティング粉末及び量をスクリーニングした。各コーティング粉末のモデル及び錠剤コアの全重量に対するその重量増加割合を、下記表4に示す。胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、二酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール6000、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びタルトラジナルミニウムレーキからなる。

20

【 0 0 7 5 】

【表 6】

[表 4-1] 処方物 I 中の様々な成分の重量割合

機能	材料/処方物	I					
		50	50	50	50	50	50
有効医薬成分	ニトロキシリン(%)	50	50	50	50	50	50
充填剤	ラクトース(%)	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
充填剤	デンプン(%)	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセルロース(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
バインダー	デンプン(%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
潤滑剤	ドデシル硫酸ナトリウム(%)	2	2	2	2	2	2
コーティング剤	胃溶解性フィルムコーティングプレミックス(重量増加%)	5	7	9	11	13	15

30

【 0 0 7 6 】

【表 7】

[表 4-2] 処方物 I 中の様々な成分の重量割合

機能	材料/処方物	I					
		50	50	50	50	50	50
有効医薬成分	ニトロキシリン(%)	50	50	50	50	50	50
充填剤	ラクトース(%)	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
充填剤	デンプン(%)	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセルロース(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
バインダー	デンプン(%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
潤滑剤	ドデシル硫酸ナトリウム(%)	2	2	2	2	2	2
コーティング剤	ポリビニルアルコール(重量増加%)	5	7	9	11	13	15

40

50

【 0 0 7 7 】

【表 8】

[表 4 - 3] 処方物 I 中の様々な成分の重量割合

機能	材料/処方物	I					
有効医薬成分	ニトロキシリン(%)	50	50	50	50	50	50
充填剤	ラクトース(%)	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5
充填剤	デンプン(%)	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5	26.5
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセルロース(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
バインダー	デンプン(%)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
潤滑剤	ドデシル硫酸ナトリウム(%)	2	2	2	2	2	2
コーティング剤	Opadry(重量増加%)	5	7	9	11	13	15

10

【 0 0 7 8 】

ニトロキシリン経口固形コーティング錠剤の調製方法:

(1)ニトロキシリン、充填剤、崩壊剤、バインダー、潤滑剤及びコーティング剤を上記表中の量でそれぞれ秤量した;

(2)ニトロキシリンを10メッシュの篩にかけ、他の成分を60メッシュの篩にかけた;

(3)各量のバインダーを精製水で5%の質量濃度の水溶液に調製した;

(4)各量のニトロキシリン、充填剤及び崩壊剤を湿式造粒パンに入れ、十分に混合し、次いで、工程(3)で調製したバインダーの水溶液を添加した。混合物を高速で攪拌し排出し、次いで、それを20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって湿式造粒した。顆粒を60の送風乾燥炉で乾燥し、次いで、20メッシュの篩を備えた振動造粒機によって乾式造粒して均一な顆粒を得た;

(5)各量の潤滑剤を工程(4)で調製した顆粒に添加し、混合した。混合物を回転錠剤プレス(6mmの円形パンチを備えた)によって錠剤化して、ニトロキシリン経口固形錠剤コアを得た。

(6)コーティング剤を精製水で12~16%の固形含有量に処方する。1層のコーティングを、3~15rpmの速度、55~75の空気流入口温度、30~50の層温度、及び0.2~0.3MPaの噴霧圧でコーティングパンにおいて実行し、重量増加質量割合は、表4-1、表4-2及び表4-3に示す通りである。ニトロキシリン経口固形コーティング錠剤を得た。

【 0 0 7 9 】

実施例5 ニトロキシリン経口固形コーティング錠剤の透過性試験

ニトロキシリンは、強い流動性及び透過性を有しており、それは黄色であるので、接触して他の材料を容易に着色する。本発明では、実施例4で調製した重量増加が異なるコーティング錠剤を、白いプラスチック瓶内にそれぞれ入れ、次いで調査のために60で10日間オープンに入れた。ニトロキシリンがコーティングフィルムを透過し、白いプラスチック瓶を黄色に着色するかどうかを観察した。透過性の結果は、下記表5に示す通りである。

【 0 0 8 0 】

20

30

40

50

【表 9】

【表 5】 様々なコーティング剤へのニトロキシリンの浸透

モデル/重量増加	5%	7%	9%	11%	13%	15%
胃溶解性フィルムコーティングプレミックス	10日間で浸透	10日間で浸透なし	10日間で浸透なし	10日間で浸透なし	10日間で浸透なし	10日間で浸透なし
ポリビニルアルコール	1日で浸透	3日間で浸透	3日間で浸透	5日間で浸透	5日間で浸透	10日間で浸透
Opadry	1日で浸透	3日間で浸透	3日間で浸透	5日間で浸透	5日間で浸透	10日間で浸透

10

【0081】

表 5 から、ポリビニルアルコール及びOpadryコーティング粉末の重量増加が15%であり、コーティングは、10日間60 の高温で浸透する可能性があることが分かる。一方、胃溶解性フィルムコーティングプレミックスは、重量増加が7%より多く、コーティングは、10日間60 の高温で浸透せず、それが強い分離及びマスキング特性を有しておりニーズを満たすことができることを示す。

20

【0082】

実施例 6 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の溶出試験

錠剤を実施例3における処方物H、I及びJによって調製し、実施例4の方法によって胃溶解性フィルムコーティングプレミックスでコーティングした。コーティング重量増加は11%であり、バッチは10,000錠剤/バッチであった。

【0083】

中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0931に従い、0.1mol/LのHClの1000mLを溶出溶媒として使用し、自動溶出試験器(RC8MD型、TDTF社)の回転速度は、50回転/分であった。試料を、5、10、20、30、45及び60分でそれぞれ回収し、吸光度をUV分光光度計で測定した。処方物H、I及びJのコーティング錠剤の溶出率を外部標準法によって算出し、溶出プロフィールは図3に示す通りである。結果は、3個の処方物H、I及びJのニトロキシリンコーティング錠剤が同様の溶出プロフィールを有し、溶出は60分でほぼ終わることを示す。

30

【0084】

実施例 7 本発明のニトロキシリン経口固形コーティング錠剤の品質検査

錠剤を、実施例3における処方物H、I及びJによって調製し、実施例4の方法によって胃溶解性フィルムコーティングプレミックスでコーティングした。コーティング重量増加は11%であり、バッチは、10,000錠剤/バッチであり、実施例3の処方物Hは第1のバッチに相当し、実施例3の処方物Iは第2のバッチに相当し、実施例3の処方物Jは第3のバッチに相当していた。3バッチを品質検査のためにサンプリングした。

40

【0085】

重量差:20個のニトロキシリン経口固形錠剤をランダムに取り、全重量について正確に秤量し、平均錠剤重量を算出した。次いで、各錠剤を正確に秤量した。各錠剤の重量と平均錠剤重量との差は、7.5%を超えるべきでない。

【0086】

含有量の決定:10個のニトロキシリン経口固形錠剤をランダムに取り、正確に秤量し粉碎した。微細な粉末の適正量を正確に秤量し、100mLのメスフラスコ内に入れた。メタノールを添加し、粉末を溶解し、標線まで希釈した。溶液を十分振とうし、濾過して試験液として1 mL当たり0.1mgを含む溶液を調製した。適正量のニトロキシリン原料を対照と

50

して得た。メタノールを添加してニトロキシリンを溶解、希釈して1 mL当たり0.1mgを含む溶液を調製し、十分振とうし、対照溶液として使用した。試験液及び対照溶液の10 μLを、それぞれ液体クロマトグラフに注入し、高性能液体クロマトグラフィーを使用することによって測定した(中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0512)。含有量を外部標準法によってピーク面積で算出した。ニトロキシリンの含有量は、90.0~110.0%であるべきである。結果は2つの試料の平均である。

【0087】

関連物質の決定:10個のニトロキシリン経口固形錠剤をランダムに取り、平均錠剤重量のために秤量した。錠剤を微細な粉末に粉碎した。主要薬剤(ニトロキシリン)100mgと等価な粉末を、正確に秤量し、100mLのメスフラスコに入れた。メタノールを標線に近づくように添加した。混合物を、10分間超音波抽出し、室温に冷却した。混合物をメタノールで標線まで希釈し、十分振とうし、遠心分離した(3000 r/min)。上清を試験液として得た。適正量の試験液を対照溶液としてのメタノールで100倍希釈した。対照溶液及び試験液の20 μLを、それぞれ液体クロマトグラフに注入し、高性能液体クロマトグラフィーを使用することによって測定した(中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0512)。各不純物ピーク面積の合計は、対照溶液(1.0%)の主ピーク面積を超えるべきでない。結果は2つの試料の平均である。重量差、含有量及び関連物質の試験結果を、下記表6に示す。

【0088】

【表10】

[表6] 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の品質検査の結果

品目/バッチ番号	1	2	3
外観	オレンジ色の錠剤	オレンジ色の錠剤	オレンジ色の錠剤
重量差(%)	≤7.5	≤7.5	≤7.5
含有量(%)	101.0	99.6	102.0
関連物質(%)	0.03	0.03	0.03

【0089】

結論:上記表6から、3バッチの試料の外観、重量差、含有量及び関連物質の品質指標は、基本的に一貫しており、すべては品質規格必要条件を満たすことが分かる。

【0090】

実施例8 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の加速安定性試験

錠剤を、実施例3における処方物H、I及びJによって調製し、実施例4の方法によって胃溶解性フィルムコーティングプレミックスでコーティングした。コーティング重量増加は11%であり、バッチは、10,000錠剤/バッチであり、実施例3の処方物Hは第1のバッチに相当し、実施例3の処方物Iは第2のバッチに相当し、実施例3の処方物Jは第3のバッチに相当していた。3バッチの試料を、誘導アルミニウムキャップライニングを備えた瓶キャップで密閉した経口固形高密度ポリエチレン瓶に入れ、6か月間、40 ± 2 の温度及び75 % ± 5%の相対湿度で調査した。

【0091】

含有量の決定:方法は実施例7における決定方法と同じであった。

【0092】

関連物質の決定:方法は実施例7における決定方法と同じであった。

【0093】

溶出の決定:6個のニトロキシリン経口固形錠剤を任意に得た。溶出及び放出試験方法(中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0931)に従い、0.1mol/Lの塩酸1000mLを溶出溶媒として使用し、回転速度は50回転/分であり、操作は方法に従い、60分後に試料を得た。UV可視分光光度法(中国薬局方2015年版IV巻一般要求事項0401)に従い、吸光度を36

9nmの波長で測定し、各錠剤の溶出速度を算出し、6個の錠剤の溶出速度の平均値を結果として使用した。基準は60分で標識量の少なくとも80%である。

【0094】

含有量、関連物質及び溶出率の試験結果を、下記表7に示す。

【0095】

【表11】

【表7】 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の加速安定性試験の結果

試料の バッチ 番号	時間/指標	外観	含有量 (%)	関連物質 (%)	溶出率 (%)
1	0か月	オレンジ色の錠剤	100.0	0.03	95.6
	1か月	オレンジ色の錠剤	98.7	0.03	96.1
	2か月	オレンジ色の錠剤	100.6	0.04	95.0
	3か月	オレンジ色の錠剤	98.9	0.04	95.7
	6か月	オレンジ色の錠剤	99.0	0.03	96.2
2	0か月	オレンジ色の錠剤	99.6	0.03	96.7
	1か月	オレンジ色の錠剤	100.7	0.03	97.4
	2か月	オレンジ色の錠剤	100.6	0.03	96.6
	3か月	オレンジ色の錠剤	98.5	0.03	95.6
	6か月	オレンジ色の錠剤	98.6	0.04	96.6
3	0か月	オレンジ色の錠剤	101.0	0.03	96.6
	1か月	オレンジ色の錠剤	99.6	0.03	95.3
	2か月	オレンジ色の錠剤	99.0	0.03	95.5
	3か月	オレンジ色の錠剤	99.4	0.03	95.8
	6か月	オレンジ色の錠剤	99.7	0.03	95.1

【0096】

結果は、6か月間の加速安定性調査後、3バッチの試料の指標が、0か月でのそれらと比較して著しく変化していないことを示す。

【0097】

実施例9 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の長期安定性試験

錠剤を、実施例3における処方物H、I及びJによって調製し、実施例4の方法によって胃溶解性フィルムコーティングプレミックスでコーティングした。コーティング重量増加は11%であり、バッチは、10,000錠剤/バッチであり、実施例3の処方物Hは第1のバッチに相当し、実施例3の処方物Iは第2のバッチに相当し、実施例3の処方物Jは第3のバッチに相当していた。3バッチの試料を、誘導アルミニウムキャップライニングを備えた瓶キャップで密閉した経口固形高密度ポリエチレン瓶に入れ、24か月間、 25 ± 2 の温度及び $60\% \pm 5\%$ の相対湿度で調査した。

【0098】

含有量の決定:決定方法は実施例7におけるものと同じであった。

【0099】

関連物質の決定:決定方法は実施例7におけるものと同じであった。

【0100】

溶出の決定:決定方法は実施例8におけるものと同じであった。

【0101】

含有量、関連物質及び溶出率の試験結果を、下記表 8 に示す。

【 0 1 0 2 】

【 表 1 2 】

[表 8] 本発明のニトロキシリン経口固形錠剤の長期安定性試験の結果

試料(処方物)のバッチ番号	時間/指標	外観	含有量 (%)	関連物質 (%)	溶出率 (%)
1 (H)	0 か月	オレンジ色の錠剤	100.0	0.03	95.6
	3 か月	オレンジ色の錠剤	99.3	0.03	94.3
	6 か月	オレンジ色の錠剤	99.4	0.04	95.0
	9 か月	オレンジ色の錠剤	99.6	0.03	94.3
	12 か月	オレンジ色の錠剤	99.3	0.04	94.8
	18 か月	オレンジ色の錠剤	99.5	0.04	94.2
	24 か月	オレンジ色の錠剤	99.7	0.04	95.1
2 (I)	0 か月	オレンジ色の錠剤	99.6	0.03	96.7
	3 か月	オレンジ色の錠剤	100.7	0.03	95.2
	6 か月	オレンジ色の錠剤	99.1	0.04	96.3
	9 か月	オレンジ色の錠剤	99.4	0.03	96.4
	12 か月	オレンジ色の錠剤	99.2	0.03	96.1
	18 か月	オレンジ色の錠剤	99.6	0.04	95.8
	24 か月	オレンジ色の錠剤	99.4	0.03	95.2
3 (J)	0 か月	オレンジ色の錠剤	101.0	0.03	96.6
	3 か月	オレンジ色の錠剤	99.5	0.03	95.0
	6 か月	オレンジ色の錠剤	99.8	0.05	95.4
	9 か月	オレンジ色の錠剤	99.8	0.03	95.6
	12 か月	オレンジ色の錠剤	99.7	0.04	95.8
	18 か月	オレンジ色の錠剤	99.4	0.04	94.8
	24 か月	オレンジ色の錠剤	99.9	0.05	95.4

【 0 1 0 3 】

結果は、24か月間の長期安定性調査の後、3バッチの試料の指標が、0か月でのそれらと比較して著しく変化していないことを示す。

10

20

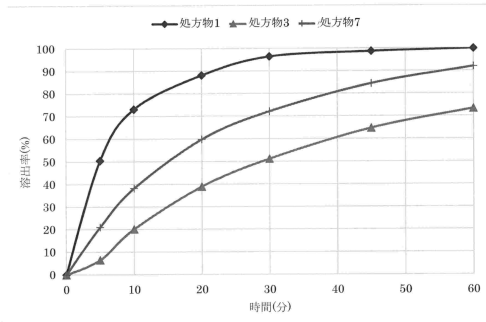
30

40

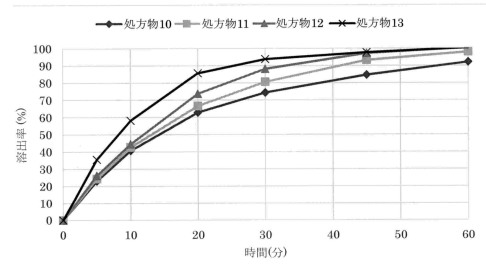
50

【図面】

【図 1】

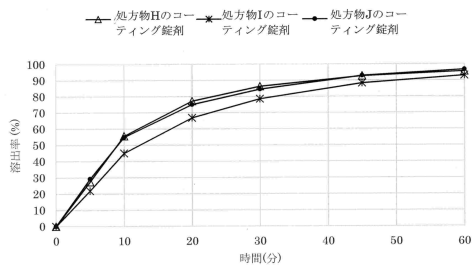


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00

ASIERIS PHARMACEUTICALS (SHANGHAI) CO., LTD.

中華人民共和國201203上海市浦東新区金海路1000号金領之都56幢12層

12F, Building 56, No. 1000 Jinhai Road, City Of Elite, Pudong, Shanghai 201203, CHINA

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 劉 江 華

中華人民共和國225316江蘇省泰州市藥城大道一号新藥創制基地二期D幢1009室

(72)発明者 郭 玉 申

中華人民共和國201203上海市自由貿易試驗区金海路1000号56幢第12層

(72)発明者 申 帥

中華人民共和國225316江蘇省泰州市藥城大道一号新藥創制基地二期D幢1009室

(72)発明者 朱 偉

中華人民共和國225316江蘇省泰州市藥城大道一号新藥創制基地二期D幢1009室

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 特表2016-514705(JP, A)

Sodium Lauryl Sulfate, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009年, p.651-653

Sodium Stearyl Fumarate, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009年, p.667-669

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K, A 6 1 P

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