



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119654150 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 18

(21) 申请号 202380056519.9	A61K 47/38 (2006.01)
(22) 申请日 2023.08.03	A61P 1/04 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 1/16 (2006.01)
2022-123712 2022.08.03 JP	A61P 7/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 9/00 (2006.01)
2025.01.24	A61P 9/10 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61P 13/12 (2006.01)
PCT/JP2023/028459 2023.08.03	A61P 17/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61P 17/04 (2006.01)
W02024/029599 JA 2024.02.08	A61P 17/14 (2006.01)
(71) 申请人 田边三菱制药株式会社	A61P 19/02 (2006.01)
地址 日本大阪府	A61P 19/06 (2006.01)
(72) 发明人 铃木明广 德田卓之 上原朋之	A61P 25/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所	A61P 25/04 (2006.01)
11256	A61P 27/02 (2006.01)
专利代理师 杨宏军 焦成美	A61P 29/00 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)	A61P 31/18 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 37/06 (2006.01)
	A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书29页 附图2页

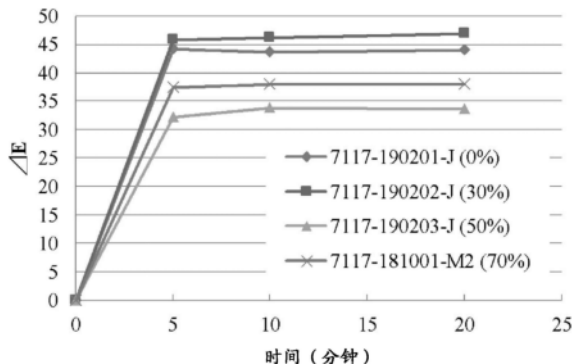
(54) 发明名称

含有1- {2- [(3S, 4R)-1- {[(3R, 4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基}-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基} 哌啶-4-甲酸或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物

(57) 摘要

药物组合物,其是含有作为有效成分的1- {2- [(3S, 4R)-1- {[(3R, 4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基}-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基} 哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物,其中,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A的含量为30重量%以上,并且,优选地,所述药物组合物是通过下述制造方

法得到的药物组合物,所述制造方法包括在流化床造粒机中,对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。



1. 药物组合物,其是含有作为有效成分的1-[2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物,其中,以该药物组合物的总重量为基准,按化合物A换算,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量为30重量%以上。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其还含有选自崩解剂、粘合剂及赋形剂中的1种以上。

3. 如权利要求2所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,崩解剂的含量为0.1重量%~30重量%。

4. 如权利要求2或3所述的药物组合物,其中,崩解剂为羧甲基纤维素钙或低取代度羟丙基纤维素。

5. 如权利要求2~4中任一项所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,粘合剂的含量为1重量%~15重量%。

6. 如权利要求2~5中任一项所述的药物组合物,其中,粘合剂为水溶性高分子。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中,水溶性高分子为羟丙基纤维素。

8. 如权利要求2~7中任一项所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,赋形剂的含量为10重量%~50重量%。

9. 如权利要求2~8中任一项所述的药物组合物,其中,赋形剂为乳糖水合物。

10. 如权利要求1~9中任一项所述的药物组合物,其还含有润滑剂。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,润滑剂的含量为0.1重量%~5重量%。

12. 如权利要求10或11所述的药物组合物,其中,润滑剂为硬脂酸镁。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中,以该药物组合物的总重量为基准,按化合物A换算,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量为50重量%以上。

14. 如权利要求1~13中任一项所述的药物组合物,其是化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂。

15. 如权利要求14所述的固体制剂药物组合物,其中,所述造粒物是通过流化床造粒对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体进行造粒而得到的造粒物。

16. 如权利要求1~15中任一项所述的药物组合物,其中,所述造粒物是由含有化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶且实质上不含粘合剂的部分、和包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的部分构成的造粒物。

17. 如权利要求1~16中任一项所述的药物组合物,其中,所述造粒物是对可包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到的造粒物。

18. 如权利要求1~17中任一项所述的药物组合物,其中,所述造粒物是对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到的造粒物。

19. 如权利要求17或18所述的药物组合物,其中,所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶

的总重量之比为70:30~0:100。

20. 如权利要求14~19中任一项所述的药物组合物,其中,所述造粒物的粒径的中值为90 $\mu\text{m}$ ~400 $\mu\text{m}$ 。

21. 如权利要求14~20中任一项所述的药物组合物,其中,所述造粒物的休止角为50度以下。

22. 如权利要求14~21中任一项所述的药物组合物,其是对所述造粒物进行压片而得到的片剂。

23. 如权利要求22所述的药物组合物,其中,所述片剂的硬度为30N以上。

24. 如权利要求22或23所述的药物组合物,其中,使用日本药典的片剂磨损度试验法中记载的圆筒将6.5g所述片剂在25rpm的圆筒转速下试验4分钟、并进行吸湿水分校正后的磨损度为1%以下。

25. 如权利要求22~24中任一项所述的药物组合物,其中,所述片剂在温度40 $^{\circ}\text{C}$ 及相对湿度75%的条件下进行6个月的稳定性试验时,各个分解产物量显示1%以下。

26. 如权利要求1~25中任一项所述的药物组合物,其中,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶为化合物A的磷酸共晶。

27. 权利要求1~26中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括通过流化床造粒而得到造粒物的造粒工序。

28. 权利要求1~26中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括在流化床造粒机中,对可包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

29. 药物组合物的制造方法,所述药物组合物含有作为有效成分的1-{2-[ (3S,4R) -1-[[ (3R,4R) -1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶,

所述制造方法包括在流化床造粒机中对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

30. 权利要求1~26中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括在流化床造粒机中对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

31. 如权利要求27~30中任一项所述的方法,其在造粒工序之前,包括将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂及/或崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序、或者仅将赋形剂及崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序。

32. 如权利要求31所述的方法,其在造粒工序之前,包括将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂及/或崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序。

33. 如权利要求27~32中任一项所述的方法,其包括向造粒工序中得到的造粒物中进一步混合崩解剂及/或润滑剂的第二混合工序。

34. 如权利要求27~33中任一项所述的方法,其中,所述造粒工序中使用的、所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为70:30~0:100。

35. 如权利要求27~34中任一项所述的方法,其中,所述造粒工序中使用的、所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为65:35~0:100。

36. 如权利要求27~35中任一项所述的方法,其中,所述造粒工序中使用的、所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为50:50~30:70。

37. 如权利要求36所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的固体制剂药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%以上。

38. 如权利要求37所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%,所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为50:50。

39. 如权利要求37所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%,所述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与所述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为30:70。

40. 如权利要求27~39中任一项所述的方法,其还包括使所述造粒物干燥的干燥工序。

41. 如权利要求27~40中任一项所述的方法,其还包括对所述第二混合工序中得到的造粒物进行压片的压片工序。

42. 如权利要求41所述的方法,其还包括将压片工序中得到的片剂包衣的包衣工序。

43. 药物组合物,其特征在于,是含有作为有效成分的1-{2-[ (3S,4R) -1- {[(3R,4R) -1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基}-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物,所述药物组合物通过下述方法制造,所述方法包括在流化床造粒机中,向包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

含有1- {2- [(3S, 4R) -1- [(3R, 4R) -1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基} -4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基} 哌啶-4-甲酸或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及以1- {2- [(3S, 4R) -1- [(3R, 4R) -1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基} -4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基} 哌啶-4-甲酸(以下,称为化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶(以下,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶称为化合物A等)为有效成分的新型药物组合物及其制法。

### 背景技术

[0002] 在专利文献1中,公开了包含化合物A的多种吡咯烷化合物或其药学上可接受的盐或者它们的共晶等具有优异的黑皮质素受体(MCR)活化作用。另外,在专利文献2中,公开了化合物A的共晶。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:W02015/182723

[0006] 专利文献2:W02020/138481

### 发明内容

[0007] 发明所要解决的课题

[0008] 如专利文献1所记载,化合物A等显示优异MCR活化作用,因此期待作为药物的有效成分,但该化合物的粉体具有附着性及疏水性高这样的化学性质,在其制剂化方面存在改善的余地。

[0009] 具体而言,通过本申请的发明人的研究,判明了下述问题:在化合物A等的制剂化之际,由于造粒时的粉体流动性的不良、附着于罐体,导致难以造粒;进行片剂化之际,发生压片时的粘冲;等等。此外还可知,若为了小型化而提高1片中的化合物A等的含有率,则解决这些问题变得更加重要。

[0010] 因此,本发明的课题在于提供以化合物A等作为有效成分的新型药物组合物,特别是在制造该药物组合物时,克服流化床造粒的制造时的问题、或者在制成片剂的情况下克服压片时粘冲的发生等课题,提供收率良好及/或降低次品率的制剂化技术,此外还提供克服了制造时的课题的化合物A等的高含有率药物组合物。

[0011] 用于解决课题的手段

[0012] 本申请的发明人为了解决上述课题而进行了深入研究。结果可知,在流化床造粒机中,通过减少作为粉体投料至流化床内的化合物A等的量,从而能够改善粉体流动性。另外还发现,通过对流化床内的粉体喷雾包含化合物A等及粘合剂的粘合液来进行造粒,从而在将所得到的造粒物压片而片剂化时也可减少粘冲,次品率降低,从而完成了本发明。进一

步地,特别是在制造以高含量包含化合物A等的制剂时,通过对包含化合物A等的粉体喷雾包含粘合剂及化合物A等的粘合液来进行造粒,从而在解决了上述2个课题的基础上还完全解决了向罐体的附着等课题,还成功实现化合物A等的高含有率化。

[0013] 本发明的主旨如下所述。

[0014] [1] 药物组合物,其是含有作为有效成分的1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物,其中,以该药物组合物的总重量为基准,按化合物A换算,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量为30重量%以上。

[0015] [2] 如[1]所述的药物组合物,其还含有选自崩解剂、粘合剂及赋形剂中的1种以上。

[0016] [3] 如[2]所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,崩解剂的含量为0.1重量%~30重量%。

[0017] [4] 如[2]或[3]所述的药物组合物,其中,崩解剂为羧甲基纤维素钙或低取代度羟丙基纤维素。

[0018] [5] 如[2]~[4]中任一项所述的药物组合物,以药物组合物的总重量为基准,粘合剂的含量为1重量%~15重量%。

[0019] [6] 如[2]~[5]中任一项所述的药物组合物,其中,粘合剂为水溶性高分子。

[0020] [7] 如[6]所述的药物组合物,其中,水溶性高分子为羟丙基纤维素。

[0021] [8] 如[2]~[7]中任一项所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,赋形剂的含量为10重量%~50重量%。

[0022] [9] 如[2]~[8]中任一项所述的药物组合物,其中,赋形剂为乳糖水合物。

[0023] [10] 如[1]~[9]中任一项所述的药物组合物,其还含有润滑剂。

[0024] [11] 如[10]所述的药物组合物,其中,以药物组合物的总重量为基准,润滑剂的含量为0.1重量%~5重量%。

[0025] [12] 如[10]或[11]所述的药物组合物,其中,润滑剂为硬脂酸镁。

[0026] [13] 如[1]至[12]中任一项所述的药物组合物,其中,以该药物组合物的总重量为基准,按化合物A换算,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量为50重量%以上。

[0027] [14] 如[1]~[13]中任一项所述的药物组合物,其中,是化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂。

[0028] [15] 如[14]所述的固体制剂药物组合物,其中,前述造粒物是通过流化床造粒对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体进行造粒而得到的造粒物。

[0029] [16] 如[1]~[15]中任一项所述的药物组合物,其中,前述造粒物是由含有化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶且实质上不含粘合剂的部分、和包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的部分构成的造粒物。

[0030] [17] 如[1]~[16]中任一项所述的药物组合物,其中,前述造粒物是对可包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到的造粒物。

[0031] [18] 如[1]~[17]中任一项所述的药物组合物,其中,前述造粒物是对包含化合物

A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到的造粒物。

[0032] [19]如[17]或[18]中任一项所述的药物组合物,其中,前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为70:30~0:100。

[0033] [20]如[14]~[19]中任一项所述的药物组合物,其中,前述造粒物的粒径的中值为90 $\mu\text{m}$ ~400 $\mu\text{m}$ 。

[0034] [21]如[14]~[20]中任一项所述的药物组合物,其中,前述造粒物的休止角为50度以下。

[0035] [22]如[14]~[21]中任一项所述的药物组合物,其是对前述造粒物进行压片而得到的片剂。

[0036] [23]如[22]所述的药物组合物,其中,前述片剂的硬度为30N以上。

[0037] [24]如[22]或[23]所述的药物组合物,其中,使用日本药典的片剂磨损度试验法中记载的圆筒将6.5g前述片剂在25rpm的圆筒转速下试验4分钟、并进行吸湿水分校正后的磨损度为1%以下。

[0038] [25]如[22]~[24]中任一项所述的药物组合物,其中,前述片剂在温度40 $^{\circ}\text{C}$ 及相对湿度75%的条件下进行6个月的稳定性试验时,各个分解产物量显示1%以下。

[0039] [26]如[1]~[25]中任一项所述的药物组合物,其中,化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶为化合物A的磷酸共晶。

[0040] [27]如[1]~[26]中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括通过流化床造粒而得到造粒物的造粒工序。

[0041] [28]如[1]~[26]中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括在流化床造粒机中,对可包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0042] [29]药物组合物的制造方法,所述药物组合物含有作为有效成分的1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶,

[0043] 所述制造方法包括在流化床造粒机中对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0044] [30][1]~[26]中任一项所述的药物组合物的制造方法,其包括在流化床造粒机中对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0045] [31]如[27]~[30]中任一项所述的方法,其在造粒工序之前,包括将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂及/或崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序、或者仅将赋形剂及崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序。

[0046] [32]如[31]所述的方法,其在造粒工序之前,包括将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂及/或崩解剂混合而得到混合物的第一混合工序。

[0047] [33]如[27]~[32]中任一项所述的方法,其包括向造粒工序中得到的造粒物中进一步混合崩解剂及/或润滑剂的第二混合工序。

[0048] [34]如[27]~[33]中任一项所述的方法,其中,前述造粒工序中使用的、前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为70:30~0:100。

[0049] [35]如[27]~[34]中任一项所述的方法,其中,前述造粒工序中使用的、前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为65:35~0:100。

[0050] [36]如[27]~[35]中任一项所述的方法,其中,前述造粒工序中使用的、前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为50:50~30:70。

[0051] [37]如[36]所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的固体制剂药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%以上。

[0052] [38]如[37]所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%,前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为50:50。

[0053] [39]如[37]所述的方法,其中,在所述造粒工序中,就所得到的药物组合物中包含的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的含量而言,按化合物A换算,以该药物组合物的总重量为基准,为50重量%,前述粉体中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量、与前述粘合液中的化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的总重量之比为30:70。

[0054] [40]如[27]~[39]中任一项所述的方法,其还包括使前述造粒物干燥的干燥工序。

[0055] [41]如[27]~[40]中任一项所述的方法,其还包括对前述第二混合工序中得到的造粒物进行压片的压片工序。

[0056] [42]如[41]所述的方法,其还包括将压片工序中得到的片剂包衣的包衣工序。

[0057] [43]药物组合物,其特征在于,是含有作为有效成分的1-{2-[(3S,4R)-1-[(3R,4R)-1-环戊基-3-氟-4-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]羰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-3-基]-5-(三氟甲基)苯基}哌啶-4-甲酸(化合物A)或其药学上可接受的盐或者共晶的药物组合物,所述药物组合物通过下述方法制造,所述方法包括在流化床造粒机中,向包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0058] 发明的效果

[0059] 本发明的药物组合物具有能够以没有制造时的问题的方式高效地得到含有化合物A等的造粒物及含有该造粒物的片剂的优点。另外,本发明的药物组合物由于能够以高比率含有化合物A等,因此还具有能够以更小型化的形式提供具有适当的药物释放性并显示出预期药效的药物组合物的优点。

## 附图说明

[0060] [图1]为示出在实施例2中,使向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A等与添加到粘合液中的化合物A等的重量比变化来进行流化床造粒,将得到的造粒物压片而得到片剂的工序中利用色差计测得的冲的色差( $\Delta E$ )的经时变化的曲线图。分别地,7117-190201-J(0%)表示条件2-1,7117-190202-J(30%)表示条件2-2,7117-190203-J(50%)表示条件2-3,7117-181001-M2(70%)表示条件2-4。

[0061] [图2]为示出在实施例6中,将向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A等与添加到粘合液中的化合物A等的重量比设为7:3来进行流化床造粒,将得到的造粒物压片而得到片剂的工序中利用色差计测得的冲的色差( $\Delta E$ )的经时变化的曲线图。表示条件6-1。

[0062] [图3]为示出在实施例7中,将向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A等与添加到粘合液中的化合物A等的重量比设为3:7来进行流化床造粒,将得到的造粒物压片而得到片剂的工序中利用色差计测得的冲的色差( $\Delta E$ )的经时变化的曲线图。表示条件7-1。

## 具体实施方式

[0063] <药物组合物>

[0064] 作为本发明的一个特征,药物组合物的特征在于,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上。优选地,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上90重量%以下,更优选可举出30重量%至80重量%,进一步优选可举出30重量%至70重量%,特别优选可举出30重量%至60重量%。作为另一方式,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量可举出30重量%至40重量%。另外,作为其他优选方式,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量可举出40重量%以上,优选可举出40重量%以上90重量%以下,更优选可举出40重量%至80重量%,进一步优选可举出40重量%至70重量%,特别优选可举出40重量%至60重量%。另外,优选地,可举出以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%以上的例子,优选为50重量%以上90重量%以下,更优选可举出50重量%至80重量%,进一步优选可举出50重量%至70重量%,特别优选可举出50重量%至60重量%。作为以高比率含有化合物A等作为有效成分的药物组合物,可举出以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%以上的例子,特别优选化合物A换算时的含量为50重量%的药物组合物。

[0065] 本说明书中,所谓化合物A换算,是指以化合物A本身、即化合物A的游离体进行换算,例如以化合物A本身的量进行换算。

[0066] 本发明的药物组合物的另一方式为包含通过流化床造粒而得到的造粒物的药物组合物,其中,造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比优选在70:30至0:100之间,更优选在65:35至0:100之间。特别优选可举出造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在50:50至0:100之间的例子。

[0067] 此外,作为以高比率含有化合物A等作为有效成分的药物组合物,其特征在于,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在

[0068] (1) 65:35至0:100之间、

- [0069] (2) 60:40至0:100之间、
- [0070] (3) 50:50至0:100之间、
- [0071] (4) 65:35至30:70之间、
- [0072] (5) 60:40至30:70之间、或
- [0073] (6) 50:50至30:70之间。
- [0074] 此外,优选地,可举出下述药物组合物,其特征在于,
- [0075] 以该药物组合物的总重量为基准,化合物A的游离体换算时的含量为30重量%以上90重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在
- [0076] (1) 65:35至0:100之间、
- [0077] (2) 60:40至0:100之间、
- [0078] (3) 50:50至0:100之间、
- [0079] (4) 65:35至30:70之间、
- [0080] (5) 60:40至30:70之间、或
- [0081] (6) 50:50至30:70之间;
- [0082] 或者,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上80重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在
- [0083] (1) 65:35至0:100之间、
- [0084] (2) 60:40至0:100之间、
- [0085] (3) 50:50至0:100之间、
- [0086] (4) 65:35至30:70之间、
- [0087] (5) 60:40至30:70之间、或
- [0088] (6) 50:50至30:70之间;
- [0089] 或者,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上70重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在
- [0090] (1) 65:35至0:100之间、
- [0091] (2) 60:40至0:100之间、
- [0092] (3) 50:50至0:100之间、
- [0093] (4) 65:35至30:70之间、
- [0094] (5) 60:40至30:70之间、或
- [0095] (6) 50:50至30:70之间;
- [0096] 或者,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上60重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在
- [0097] (1) 65:35至0:100之间、
- [0098] (2) 60:40至0:100之间、
- [0099] (3) 50:50至0:100之间、
- [0100] (4) 65:35至30:70之间、
- [0101] (5) 60:40至30:70之间、或
- [0102] (6) 50:50至30:70之间;

[0103] 或者,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上50重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在

[0104] (1) 65:35至0:100之间、

[0105] (2) 60:40至0:100之间、

[0106] (3) 50:50至0:100之间、

[0107] (4) 65:35至30:70之间、

[0108] (5) 60:40至30:70之间、或

[0109] (6) 50:50至30:70之间;

[0110] 或者,以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上40重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在

[0111] (1) 70:30至0:100之间、

[0112] (2) 65:35至0:100之间、

[0113] (3) 60:40至0:100之间、

[0114] (4) 50:50至0:100之间、

[0115] (5) 70:30至30:70之间、

[0116] (6) 65:35至30:70之间、

[0117] (7) 60:40至30:70之间、或

[0118] (8) 50:50至30:70之间。

[0119] 特别优选地,可举出以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上60重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在50:50至30:70之间的例子,或者可举出以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上50重量%以下,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在50:50至30:70之间的例子等。上述任一药物组合物为包含通过流化床造粒而得到的造粒物的颗粒剂、或者包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂的例子也是优选的。

[0120] 此外,优选地,作为以高比率含有化合物A等作为有效成分的药物组合物,可举出下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%以上,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在50:50至30:70之间。尤其优选下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%以上,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比为50:50。此外,也尤其优选下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%以上,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比为30:70。也优选上述任一药物组合物为包含通过流化床造粒而得到的造粒物的颗粒剂、或者包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂的例子,另外,也可以进一步对该药物组合物的表面进行包衣处理。

[0121] 进一步优选地,作为以高比率含有化合物A等作为有效成分的药物组合物,可举出下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比在50:50至30:70之间。尤其优选下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%,并

且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比为50:50。此外,也尤其优选下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为50重量%,并且造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比为30:70。也优选上述任一药物组合物为包含通过流化床造粒而得到的造粒物的颗粒剂、或者包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂的例子,另外也可以进一步对该药物组合物的表面进行包衣处理。

[0122] 另外,作为以高比率含有化合物A等作为有效成分的药物组合物,可举出下述例子:以该药物组合物的总重量为基准,化合物A换算时的含量为30重量%以上、优选为50重量%以上,并且在以该药物组合物的总重量为基准,将化合物A等的以化合物A换算时的含量设为X重量%的情况下,造粒时的粉体中的化合物A等的重量与粘合液中的化合物A等的重量比小于 $(100 - (1.23X - 15.79))$ 且为 $1.23X - 15.79$ 以上。也优选上述任一药物组合物为包含通过流化床造粒而得到的造粒物的颗粒剂、或者包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂的例子,另外可以进一步对该药物组合物的表面进行包衣处理。

[0123] 关于作为本发明的药物组合物的有效成分的、化合物A、即1- {2- [ (3S, 4R) - 1- { [ (3R, 4R) - 1- 环戊基-3-氟-4- (4-甲氧基苯基) 吡咯烷-3-基] 羰基} -4- (甲氧基甲基) 吡咯烷-3-基] -5- (三氟甲基) 苯基} 哌啶-4-甲酸或其药学上可接受的盐或者共晶,记载于专利文献1及2中,可以利用这些文献中记载的方法等制造。

[0124] 本发明中,化合物A可采取药学上可接受的盐或共晶的形态。作为优选方式,可举出化合物A的共晶,优选为与磷酸、尤其是1当量的磷酸的共晶。化合物A与磷酸的共晶可利用常规方法取得,例如,可利用专利文献2中记载的方法得到。

[0125] 本发明中,化合物A的磷酸共晶也可以称为具有 $48 \sim 57^\circ$ 、优选 $50 \sim 55^\circ$ 的接触角的化合物。接触角为利用后述的实施例中记载的方法得到的值。

[0126] 本发明的药物组合物可以含有除了化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶(以下,有时称为化合物A等)以外的其他成分。

[0127] 作为其他成分,可举出制剂上可接受的添加剂。

[0128] 作为“制剂上可接受的添加剂”,根据所期望的药物组合物的剂型,可举出本领域中通常使用的赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、另外,根据需要,可举出包衣剂、包衣助剂、着色剂、遮蔽剂、增塑剂、稳定剂、甜味料、矫味剂、抗氧化剂、光泽剂、着色剂、香料、消泡剂、咀嚼剂、清凉剂、糖衣剂、发泡剂、崩解辅助剂、流化剂等。

[0129] 作为崩解剂,可以使用药物中添加的通常的崩解剂,其种类没有特别限制,例如,可举出低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉、微晶纤维素、羟丙基淀粉、羧甲基淀粉钠、部分 $\alpha$ 化淀粉等,可以使用它们中的一种以上,优选为羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、部分 $\alpha$ 化淀粉、低取代度羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠,更优选为羧甲基纤维素钙及低取代度羟丙基纤维素。

[0130] 另外,作为崩解剂,吸水量优选为 $4\text{mL/g}$ 以上,更优选为 $6\text{mL/g}$ 以上。具体而言,优选羧甲基纤维素钙及低取代度羟丙基纤维素等。

[0131] 崩解剂的含量可根据剂型等而适当变更,以药物组合物的总重量为基准,优选为 $0.1\text{重量}\% \sim 30\text{重量}\%$ 。更优选可举出 $1\text{重量}\% \sim 15\text{重量}\%$ 、 $3\text{重量}\% \sim 15\text{重量}\%$ 的例子,特

别优选可举出5重量%至10重量%的例子。

[0132] 作为赋形剂,可以使用药物中添加的通常的赋形剂,其种类没有特别限制,例如,可举出甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、赤藓醇、麦芽糖醇、葡萄糖、白糖、乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙、磷酸钙、小麦淀粉、大米淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、 $\alpha$ -糊精、 $\beta$ -糊精、羧基乙烯基聚合物、轻质无水硅酸、氧化镁、氢氧化镁、碳酸氢钠、硅酸铝镁、聚乙二醇、中链脂肪酸甘油三酯等,可以使用它们中的一种以上,优选为乳糖(水合物或无水物)、D-甘露糖醇、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、玉米淀粉,更优选为乳糖,进一步优选为乳糖水合物。

[0133] 赋形剂的含量可根据剂型而适当变更,以药物组合物的总重量为基准,优选为10重量%~50重量%。更优选可举出20重量%至50重量%、20重量%至40重量%的例子,特别优选可举出20重量%至30重量%的例子。

[0134] 作为粘合剂,可以使用药物中添加的通常的粘合剂,其种类没有特别限制,可优选使用水溶性高分子,例如,可举出羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、共聚维酮、 $\alpha$ 化淀粉、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)、普鲁兰多糖、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、聚乙烯醇、明胶、阿拉伯胶、琼脂、黄耆胶、海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯等,可以使用它们中的一种以上,优选使用HPC、羟丙甲纤维素、聚维酮、聚乙烯醇,更优选使用HPC。

[0135] 粘合剂的含量可根据剂型而适当变更,以药物组合物的总重量为基准,优选为1重量%~15重量%。更优选可举出1重量%至10重量%、2重量%至10重量%的例子,特别优选可举出2重量%至5重量%的例子。

[0136] 作为润滑剂,可以使用药物中添加的通常的润滑剂,其种类没有特别限制,例如,可举出硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂富马酸钠、硅酸铝镁、鲸蜡醇、滑石、硬化油、蔗糖脂肪酸酯、甘油二十二烷酸酯、轻质无水硅酸、含水二氧化硅、二甲基聚硅氧烷、微晶蜡、蜂蜡、白蜂蜡等,可以使用它们中的一种以上,优选为硬脂酸镁、硬脂酸钙、富马酸硬脂酸钠、蔗糖脂肪酸酯、滑石、轻质无水硅酸、含水二氧化硅,更优选为硬脂酸镁。

[0137] 润滑剂的含量可根据剂型而适当变更,以药物组合物的总重量为基准,优选为0.1重量%~5重量%。更优选可举出0.5重量%至4重量%、1重量%至4重量%的例子,特别优选可举出1重量%至3重量%的例子。

[0138] 本发明的药物组合物的剂型优选为固体制剂,只要是固体制剂,则没有特别限制,可示例颗粒剂、片剂、胶囊剂、散剂、细粒剂、锭剂等,优选颗粒剂、胶囊剂、片剂,优选为包含含有化合物A等的造粒物的颗粒剂、包含该造粒物的胶囊剂、或者对该造粒物进行压片而得到的片剂。其中,优选为片剂,尤其优选为对通过流化床造粒得到的造粒物进行压片而得到的片剂。

[0139] 含有化合物A等的药物组合物更优选:为由含有化合物A等且实质上不含粘合剂的部分和包含化合物A等及粘合剂的部分构成的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂。进一步地,含有化合物A等的药物组合物更优选:为由含有化合物A等且实质上不含粘合剂的部分和包含化合物A等及粘合剂的部分构成的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或者对该造粒物进行压片而得到的片剂、且以高含有率含有化合物A等的药物组合物。

[0140] 此外,由粘合剂将化合物A等所具有的附着性、疏水性等化学性质实质上掩蔽的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂这样的含有化合物A等的药物组合物也是优选的。进一步地,含有化合物A等的药物组合物更优选:为由粘合剂将化合物A等所具有的附着性、疏水性等化学性质实质上掩蔽的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂、且以高含有率含有化合物A等的药物组合物。

[0141] 另外,化合物A等没有以粉体的形式暴露在造粒物的表面的适合压片的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂这样的含有化合物A等的药物组合物也是优选的。进一步地,含有化合物A等的固体制剂更优选:为化合物A等没有以粉体的形式暴露在造粒物的表面的适合压片的造粒物、包含该造粒物的胶囊剂或对该造粒物进行压片而得到的片剂、且以高含有率含有化合物A等的药物组合物。

[0142] 本发明的药物组合物为包含含有化合物A等的造粒物的药物制剂组合物的情况下,该造粒物的形状、性质没有特别限制,优选具有以下这样的形状、性质。

[0143] 含有化合物A等的造粒物的粒径没有特别限定,作为粒径的中值( $D_{50}$ ),优选为1000  $\mu\text{m}$ 以下,更优选在90 $\mu\text{m}$ ~500 $\mu\text{m}$ 的范围内,特别优选在90 $\mu\text{m}$ ~400 $\mu\text{m}$ 的范围内。需要说明的是,造粒物的粒径例如可以利用以下所示的筛分法测定。

[0144] 称量各筛子(筛孔为710 $\mu\text{m}$ 、500 $\mu\text{m}$ 、355 $\mu\text{m}$ 、250 $\mu\text{m}$ 、180 $\mu\text{m}$ 、150 $\mu\text{m}$ 、106 $\mu\text{m}$ 、75 $\mu\text{m}$ 及底盘)的皮重,精确到0.1g。在筛孔小的筛子上依次层叠更粗筛孔的筛子,在最上层的筛子上放置准确量取了5g质量的试样,盖上盖。将筛子振荡5分钟。小心地从筛子组合中取下各层的筛子,以避免试样损失。再次称量各筛子的质量,测定筛子上的试样质量。根据试样总量和各筛子上的质量,算出留在各筛子上的试样的比例。

[0145] 含有化合物A等的造粒物的休止角优选为50度以下。

[0146] “休止角”是指药物颗粒轻轻落在水平面上时形成的圆锥体的母线与水平面所成的角度。例如,可按以下的步骤测定。

[0147] 在带有用于保持粉体层的保持缘的经固定的圆板上形成休止角。要确保圆板不振动。为了小心地形成具有对称性的圆锥体,最好根据圆锥体的高度来变更漏斗的高度。该情况下,由于漏斗会移动,因此需注意避免其产生振动。为了使落在圆锥体前端部的粉体的冲击为最小限度,漏斗脚部下端的高度保持在距离堆积体的顶点为约2~4cm的位置。通过测定圆锥体的高度,根据下式求出休止角 $\alpha$ 。

[0148]  $\tan\alpha = \text{高度} / (0.5 \times \text{圆板的直径})$

[0149] 含有化合物A等的造粒物优选具有最小孔径(orifice)为3.15~8mm的流动性,更优选具有3.15~4mm的流动性。

[0150] 松装密度是指未振实(松散)状态下的粉体试样的质量与包括粒子间空隙容积因素在内的粉体的体积之比。

[0151] 另外,振实密度是指将装有粉体试样的容器机械地振实后得到的、增大的松装密度。

[0152] 在含有化合物A等的造粒物中,Hausner比优选为1.00~1.45。Hausner比为粉体的压缩性、流动性的尺度,Hausner比为1.00~1.11、1.12~1.18、1.19~1.25、1.26~1.34、1.35~1.45、1.46~1.59、1.60以上时,流动精度的程度分别为极良好、良好、略微良好、普通、略微不良、不良、极不良。

[0153] Hausner比可以通过测定含有化合物A等的造粒物的松装密度( $V_0$ )或振实密度( $V_f$ ),根据式Hausner比= $V_0/V_f$ 算出。

[0154] 本发明的药物组合物也可以是包含用包衣剂对造粒物进行包衣而得到的包衣颗粒的药物组合物。作为造粒物的包衣中使用的包衣剂,可以使用药物中使用的通常的包衣剂,其种类没有特别限制,例如,可使用水溶性纤维素衍生物、水溶性乙烯基衍生物、水溶性丙烯酸衍生物、水不溶性纤维素衍生物、水不溶性乙烯基衍生物、水不溶性丙烯酸系聚合物、胃溶性乙烯基衍生物、胃溶性丙烯酸系聚合物、肠溶性纤维素衍生物、肠溶性乙烯基衍生物、肠溶性丙烯酸系聚合物、玉米蛋白质、虫胶及蜡等中的1种以上。

[0155] 本发明的药物组合物可以为在胶囊中包含上述造粒物的胶囊剂。

[0156] 作为胶囊,可以使用药物的胶囊化中使用的通常材料,例如,可以使用由明胶、羟丙甲纤维素、普鲁兰多糖等材料形成的胶囊。1个胶囊剂中化合物A等的量可根据疾病的种类等而适当调整,例如,按化合物A换算可以为10mg~500mg。

[0157] 本发明的药物组合物可以为将上述造粒物压片而得到的片剂。

[0158] 片剂化可以利用已知的方法进行。一片剂中的化合物A等的量可根据疾病的种类等而适当调整,例如,作为化合物A,可举出0.1~1000mg的范围、优选0.1~500mg的范围。更优选为50mg~300mg的范围,尤其优选为50mg、100mg、200mg或300mg。

[0159] 另外,本发明的药物组合物为片剂的情况下,该片剂的稳定性、溶解性优异,优选具有以下1种以上的性质。

[0160] 1) 片剂的硬度为30N以上。

[0161] 2) 使用日本药典的片剂磨损度试验法中记载的圆筒,将6.5g片剂在25rpm的圆筒转速下试验4分钟、并进行吸湿水分校正后的磨损度为1%以下。

[0162] 3) 在温度40℃及相对湿度75%的条件下进行6个月的稳定性试验时,各个分解产物量显示1%以下。

[0163] 需要说明的是,可以对所得到的片剂的表面进行包衣处理。

[0164] 作为包衣剂,可以使用药物中通常使用的包衣剂,可以根据速溶性、缓释性、肠溶性、胃溶性等目的适当选择。例如,可以使用从水溶性纤维素衍生物、水溶性乙烯基衍生物、水溶性丙烯酸衍生物、水不溶性纤维素衍生物、水不溶性乙烯基衍生物、水不溶性丙烯酸系聚合物、胃溶性乙烯基衍生物、胃溶性丙烯酸系聚合物、肠溶性纤维素衍生物、肠溶性乙烯基衍生物、肠溶性丙烯酸系聚合物、玉米蛋白质、虫胶及蜡等中选择的1种以上。

[0165] 包衣液中,除了包衣剂以外,还可以配合各种添加剂,作为这样的添加剂,可举出包衣助剂、着色剂、遮蔽剂、增塑剂、润滑剂等。作为包衣助剂,例如可举出硬化油、硬脂酸及其盐、单硬脂酸甘油、滑石、高岭土、蔗糖脂肪酸酯、鲸蜡醇等高级醇等。作为着色剂,除了食用色素、色淀色素等以外,还可举出药物中可使用的所有有色物质。作为遮蔽剂,可举出二氧化钛、沉淀碳酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙等。作为增塑剂,除了邻苯二甲酸二乙酯等邻苯二甲酸衍生物以外,还可举出聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、甘油、甘油脂肪酸酯、硅油等。

[0166] 作为具体的包衣液的例子,可举出以下述方式制备的物质:将羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E、聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、普鲁兰多糖等基材与聚乙二醇、丙二醇、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙

酯、甘油、甘油脂肪酸酯等增塑剂组合,根据需要向其中加入二氧化钛、滑石、氧化铁、沉淀碳酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙等添加剂,从而制备。

[0167] 作为本发明的药物组合物的用途,只要是化合物A等能够作为有效成分发挥治疗或预防效果的疾病即可,没有特别限制,可举出专利文献1所记载这样的介由MCR、尤其是MC1R活化能够治疗或预防的疾病,具体而言,可举出自身免疫疾病、与炎症有关的疾病、与纤维化有关的疾病。

[0168] 作为这样的疾病,例如,可举出类风湿关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、炎症性肠病、系统性硬皮病、银屑病、纤维化、原卟啉病(例如,红细胞生成性原卟啉症等)、系统性红斑狼疮、黑色素瘤、皮肤癌、白癜风、脱毛、疼痛、缺血/再灌注损伤、脑部炎症性疾病、肝炎、败血症/败血性休克、肾炎、移植、HIV疾病恶化、血管炎、葡萄膜炎、视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、微生物感染、乳糜泻、肾病综合征、黑色素瘤浸润等。

[0169] 另外,本发明的药物组合物对于治疗或预防光线性皮肤疾病(也称为光过敏)、低色素性疾病、光疗的副作用等也有用。

[0170] 作为光线性皮肤疾病,可举出光过敏性皮炎、种痘样水疱病、DNA修复异常症、及卟啉症。

[0171] 作为光过敏性皮炎,可举出日光性荨麻疹、多形性日光疹、慢性光线性皮炎、光敏性接触性皮炎、光过敏性光感型药疹等。

[0172] 作为DNA修复异常症,可举出着色性干皮症、布卢姆综合征、Werner综合征、Rothmund-Thomson综合征、毛发低硫营养不良、紫外线高敏感性综合征等。

[0173] 作为卟啉症,可举出先天性骨髓性卟啉症、变异性卟啉症、急性间歇性卟啉症、迟发性皮肤卟啉症、遗传性粪卟啉症等。

[0174] 作为低色素性疾病,可举出眼皮肤白化病、斑驳病、脱色素性胎记、色素减退(伊藤白斑)、苯丙酮尿症、结节性硬化症、遗传性对称性色素异常症、瓦登伯格综合征、赫曼斯基-普德拉克综合征、切迪亚克-东综合征、甘油激酶缺乏症、迪茨综合征等先天性低色素性疾病、及Sutton白斑、伏格特-小柳-原田病、老年性白斑、海水浴后白斑、梅毒性白斑等后天性低色素性疾病。

[0175] 另一方面,光疗出于治疗炎症性皮肤病、白癜风、斑秃等的目的被使用,已知有窄谱UVB疗法、准分子光疗法、PUVA疗法等,但作为副作用,短期来看,可举出照射部分的发红、晒伤、灼热感等光过敏症状、光毒性症状,长期来看,可举出皮肤癌等癌症、色斑·皱纹的光老化等。对于这样的光疗的副作用,化合物A等也能够保护皮肤而发挥预防效果、治疗效果。

[0176] 另外,本发明的药物组合物对于治疗或预防间质性肺病、与硬皮病相伴的疾病、症状也有用。尤其是在硬皮病患者的间质性肺病、皮肤、内脏组织的纤维化、血管功能障碍等的治疗或预防方面有用。

[0177] 作为间质性肺病,可举出间质性肺炎,作为间质性肺炎,可举出特发性间质性肺炎,可举出伴有特发性肺纤维化的特发性间质性肺炎。另外,作为间质性肺病,也可举出与胶原病相伴的间质性肺病、与硬皮病相伴的间质性肺病。此处,硬皮病优选为全身性硬皮病,全身性硬皮病包含局限性皮肤硬化型全身性硬皮病、弥漫性皮肤硬化型全身性硬皮病。

[0178] 作为与硬皮病相伴的疾病、症状,可举出选自皮肤纤维化、屈曲挛缩、胃食管反流病、吞咽障碍、雷诺现象、指端溃疡、肺动脉高压及肾危象中的疾病、症状。

[0179] 此处,屈曲挛缩是因硬皮病中的皮肤纤维化而产生的症状,可以通过抑制皮肤纤维化来改善。胃食管反流、吞咽障碍是因硬皮病中的食道纤维化而产生的症状,可以通过抑制食道纤维化来改善。雷诺现象、指端溃疡、肺动脉高压及肾危象是因硬皮病中的血管功能障碍而产生的症状,可以通过抑制血管障碍来改善。作为肺动脉高压,没有特别限制,例如,可举出动脉性肺动脉高压。

[0180] 本发明中得到的药物组合物尤其作为口服剂有用。施予量根据患者的症状、年龄、性别、目标持续时间等不同,具体而言,一次的施予量按化合物A换算计可举出0.1~1000mg的范围,优选可举出0.1~500mg的范围。更优选可举出10mg~300mg的范围、或100mg~300mg的范围。例如,具体而言,优选为50mg、100mg、200mg或300mg等。

[0181] <制造方法>

[0182] 以下,作为本发明的一个特征,对含有化合物A等的药物组合物、优选上述本发明的药物组合物的制造方法进行说明。但是,本发明的药物组合物不限于通过以下的制造方法制造的物质。

[0183] 本发明的制造方法包括以下的造粒工序。

[0184] 在流化床造粒机中,对实质上不含粘合剂的粉体喷雾包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶(化合物A等)及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0185] 实质上不含粘合剂的粉体中可以包含化合物A等。

[0186] 本发明的制造方法的一方式包括以下的造粒工序。

[0187] 在流化床造粒机中,对包含化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶(化合物A等)且实质上不含粘合剂的粉体喷雾包含化合物A等及粘合剂的粘合液而得到造粒物的造粒工序。

[0188] 该方式涉及的本发明的制造方法的特征在于,使化合物A等包含在用于流化床造粒的粉体和粘合液这两者中,

[0189] (1) 前述粉体中的化合物A等的总重量、与

[0190] (2) 前述粘合液中的化合物A等的总重量之比优选在70:30至0:100之间,更优选在65:35至0:100之间,特别优选在50:50至30:70之间。该重量比的优选范围可以设为上述的本发明的药物组合物的项中记载的任一范围。

[0191] 通过调节至上述的范围中,能够避免在造粒及压片时发生的问题,得到适合于高度含有化合物A等的药物组合物的造粒物。

[0192] 需要说明的是,为了避免造粒时发生的问题,优选将赋形剂及/或崩解剂与化合物A等混合、或者仅混合赋形剂与崩解剂、并将所得到的混合物作为造粒的粉体使用、或者将赋形剂或崩解剂单独作为粉体使用。尤其优选将赋形剂及/或崩解剂与化合物A等混合,并将所得到的混合物作为造粒的粉体使用。

[0193] 因此,本发明的制造方法优选在造粒工序之前包括以下的混合工序(第一混合工序)。

[0194] 将化合物A等与赋形剂及/或崩解剂混合而得到混合物的混合工序。

[0195] 需要说明的是,可以进一步混合除了赋形剂及/或崩解剂以外的成分。作为更优选的例子,可举出造粒的粉体中包含化合物A等和赋形剂及/或崩解剂且实质上不含粘合剂的例子。

[0196] 另外,在本发明的制造方法中,优选在造粒工序之后包括使造粒物干燥的干燥工序。

[0197] 得到的造粒物可以直接作为颗粒剂使用,或被包衣后作为颗粒剂使用。

[0198] 另外,得到的造粒物也可以直接包含在胶囊中,或者被包衣后包含在胶囊中,由此作为胶囊剂使用。

[0199] 另一方面,在本发明的制造方法中,为了得到片剂,可以包括将得到的造粒物压片而片剂化的压片工序。

[0200] 此处,在压片时混合崩解剂及润滑剂而使用的情况下,可以包括在造粒物中进一步混合崩解剂及润滑剂的混合工序(第二混合工序)。如此,向造粒工序所得到的造粒物中,加入例如压片所需的添加剂等并混合,在本说明书中有时将所取得的颗粒称为混合颗粒。本说明书中,由于混合颗粒与造粒物在配方成分方面差别很小,因此上述造粒物的粒径的中值、休止角、最小孔径、Hausner比等指标的优选范围也适用于混合颗粒的情况。

[0201] 在本发明的制造方法中,可以还包括对压片工序中得到的片剂进行包衣的工序。

[0202] 以下,详细说明下述情况的制法:一边向可以含有化合物A等的粉体中散布含有化合物A等的粘合液,一边将药物颗粒造粒,将该造粒物压片而制成片剂,进一步对该片剂实施包衣。

[0203] <第一混合工序>

[0204] 首先,将化合物A等与赋形剂及/或崩解剂混合、或者仅混合赋形剂和崩解剂来准备造粒用的粉体、或者单独使用赋形剂或崩解剂来准备造粒用的粉体。优选将化合物A等与赋形剂及/或崩解剂混合来准备造粒用的粉体。需要说明的是,也可以混合除了赋形剂及/或崩解剂以外的其他成分。但是,作为除了赋形剂及/或崩解剂以外的其他成分,实质上不含粘合剂。

[0205] 该造粒中使用的化合物A等的形状没有特别限制,可使用各种形状,优选为晶体。晶体包含共晶。晶体可以为单晶,可以为多晶。关于使用的化合物A等粉末的大小,只要为可造粒的大小,则没有特别限定,例如,利用基于显微镜观察的实测、使用电或光学粒径测定装置的方法等测得的粒径的中值优选为 $0.1\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ ,更优选为 $1\mu\text{m} \sim 10\mu\text{m}$ 。

[0206] 所使用的赋形剂及崩解剂的种类没有特别限制,可以适当选择上述的赋形剂及/或崩解剂而使用。在第一混合工序中将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂混合而使用的情况下,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂以0:100~50:50的重量比混合。更优选地,在第一混合工序中,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与赋形剂以25:75~50:50的重量比混合。另外,在第一混合工序中将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与崩解剂混合而使用的情况下,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与崩解剂以0:100~50:50的重量比混合。更优选地,在第一混合工序中,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶与崩解剂以25:75~50:50的重量比混合。在第一混合工序中,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶、赋形剂与崩解剂混合而使用的情况下,以化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的重量、与赋形剂及崩解剂的总和的重量之比为0:100~50:50的方式混合。更优选地,以化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶的重量、与赋形剂及崩解剂的总和的重量之比为25:75~50:50的方式混合。更优选一并使用赋形剂和崩解剂的情况。特别优选地,将化合物A或其药学上可接受的盐或者共晶、赋形剂与崩解

剂以47:45:8或35:55:10的重量比混合。

[0207] 作为混合装置,例如,可以使用容器旋转型混合机进行混合。作为容器旋转型混合机,可举出滚筒混合机(Tumble blender)、V型混合机(V blender)、双锥混合机(Double cone)、料斗转筒器(Bin tumble)等。

[0208] <造粒工序>

[0209] 在进行造粒工序时,首先,准备造粒用的粘合液。

[0210] 作为粘合液用的溶剂,例如可举出水、甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶剂及它们的混合溶剂。作为其中优选的溶剂,可举出水、尤其是纯化水。

[0211] 在这样的溶剂中溶解粘合剂来制备溶液,使化合物A等分散于其中,由此能够得到含有化合物A等的粘合液。

[0212] 作为粘合剂,可以适当选择上述这样的水溶性高分子等物质而使用。粘合液中的粘合剂的浓度例如优选设为1~10重量%。

[0213] 作为粘合液(喷雾液)中的化合物A等的浓度,没有特别限定,作为化合物A等的重量,优选为5重量%以上,更优选为10重量%~60重量%,特别优选为30重量%~50重量%。需要说明的是,为了使药物均匀地分散于制剂中,要分散的化合物A等优选使用通过干式或湿式粉碎而微细地粉碎的物质。

[0214] 在造粒工序中,喷雾的粘合液的总重量相对于造粒中使用的粉体的总量而言优选为等量以上,更优选为1倍量~3倍量,进一步优选为1倍量~2倍量。造粒中使用的粉体中的化合物A等的量、与喷雾的粘合液中的化合物A等的量以重量比计优选调节为70:30至0:100之间,更优选调节为65:35至0:100之间,尤其在高度含有化合物A等的药物组合物中,造粒中使用的粉体中的化合物A等的量、与喷雾的粘合液中的化合物A等的量以重量比计特别优选调节为65:35至30:70、更优选50:50至30:70之间。另外,也优选以这样的方法制造的药物组合物。

[0215] 造粒可按照通常的流化床造粒的步骤进行。

[0216] 作为所使用的造粒装置,只要为流化床造粒装置,则没有特别限制。喷雾方式可以使用顶部喷雾型、底部喷雾型、切线喷雾型中的任意。

[0217] 流化床造粒装置通常由流化床主体、整流板、送风机、进气过滤器、热交换器、喷雾装置、集尘装置、排风机等构成。由送风机供给的空气被进气过滤器净化,由热交换器加热,从整流板通过并送入装置主体,该热风将投入装置中的化合物A等与赋形剂及/或崩解剂的混合物保持在流动状态,将在粘合剂溶液中悬浮化合物A等而得到的液体作为粘合液进行喷雾,由此雾滴附着于粉体的表面,介由该粘合剂雾滴,粉体微粒反复进行附着·凝集,粒子逐渐进行生长(造粒·包衣)。

[0218] 造粒时的进气温度例如可从50°C~90°C的范围中选择,优选可从60°C~80°C的范围中选择。造粒时的液速虽然也取决于所使用的造粒装置的规模、化合物A与赋形剂及/或崩解剂的混合物的投料量、所期望的造粒物的粒径,但是例如投料10kg的情况下,溶液的量从100g/min~300g/min的范围中选择。造粒时的风量虽然也取决于所使用的造粒装置的规模、化合物A与赋形剂及/或崩解剂的混合物的投料量、所期望的造粒物的粒径,但是例如投料10kg的情况下,可从1m<sup>3</sup>/min~10m<sup>3</sup>/min的范围中选择。造粒时的喷雾空气量虽然也取决于所使用的造粒装置的规模、液速、喷雾喷嘴位置,但是例如投料10kg的情况下,可从100L/

min~500L/min的范围中选择。造粒时的喷雾喷嘴直径虽然也取决于所使用的造粒装置的规模,但是例如投料10kg且流速为200g/min的情况下,可从0.5mm~2.0mm的范围中选择。

[0219] <第一干燥工序>

[0220] 接着,将造粒工序中得到的造粒物干燥。干燥可以以由红外线水分计测定的干燥减重值成为例如3重量%以下的方式在减压下或常压下进行。干燥可以在造粒装置内进行,但也可以从造粒装置中取出颗粒后进行干燥操作。

[0221] <第二混合工序>

[0222] 接着,为了供于压片,将崩解剂、润滑剂等与在干燥工序中得到的造粒物混合。作为混合装置,例如,可以使用容器旋转型混合机进行混合。作为容器旋转型混合机,可举出滚筒混合机(Tumble blender)、V型混合机(V blender)、双锥混合机(Double cone)、料斗转筒器(Bin tumble)等。

[0223] 作为崩解剂的配合比率,相对于造粒物的总重量而言,例如,可以设为0.1重量%~10重量%的范围内。作为润滑剂的配合比率,相对于造粒物的总重量而言,例如,可以设为0.1重量%~10重量%的范围内。

[0224] <压片工序>

[0225] 本工序中,利用压片装置将在第二混合工序中得到的混合物压片,进行片剂化。作为压片硬度,例如可从20~100N的范围中选择。作为压片装置,可以使用被分类为旋转式压片机(Rotary tableting machine)的压片机。此处,本说明书中,将得到的片剂称为素片,在表述为“药物组合物的总重量”等的情况下,是指该素片的重量。即,1片中化合物A等的重量比率以素片的重量为基准。

[0226] <包衣工序>

[0227] 本工序中,根据目的对压片工序中得到的片剂实施适当的包衣。作为包衣装置,例如,可以使用被分类为包衣锅的装置,例如,可以使用以通气式包衣系统(Perforated Coating System)分类的装置。

[0228] 作为包衣剂,可以使用上述这样的包衣剂,可以根据速溶性、缓释性、肠溶性、胃溶性等目的适当选择而使用。

[0229] 包衣剂相对于片剂的量只要为足以将片剂的表面包衣的量即可,可以根据所期望的释放性而变化。

[0230] <第二干燥工序>

[0231] 干燥可以以由红外线水分计测定的干燥减重值成为例如3重量%以下的方式在减压下或常压下进行。该干燥可以在包衣装置内进行,也可以从包衣装置中取出包衣片后另外进行。

[0232] 实施例

[0233] 以下,举出实施例具体地说明本发明,但本发明不限于以下的实施例的方式。

[0234] 以下,实施例及比较例的各种试验项目以下述方式测定。

[0235] <粒度分布>

[0236] 使用的筛为9种:筛孔710 $\mu$ m、500 $\mu$ m、355 $\mu$ m、250 $\mu$ m、180 $\mu$ m、150 $\mu$ m、106 $\mu$ m、75 $\mu$ m及底盘

[0237] 方法:

[0238] 称量各筛子的皮重,精确至0.1g,在筛孔小的筛子上依次层叠更粗筛孔的筛子。在最上层的筛子上放置准确量取了5g质量的试样,盖上盖,将筛子振荡5分钟。小心地从筛子组合中取下各层的筛子,以避免试样的损失,再次称量各筛子的质量,测定筛子上的试样质量。根据试样总量和各筛子上的质量,算出留在各筛子上的试样的比例。

[0239] <松装密度>

[0240] 使用漏斗,使试样自由地流入100mL的不锈钢制圆筒形容器中,直至溢出。然后,从容器的上表面小心地刮去多余的粉体。减去预先测定的空的测定用容器的质量,由此测定粉体的质量( $m_0$ )。根据式 $m_0/100$ ,计算松装密度(g/mL)。

[0241] <振实密度>

[0242] 在测定了松装密度的100mL的不锈钢制圆筒形容器上安装辅助圆筒,使用漏斗,使试样自由地流入,直至溢出。然后,以50~60次/分钟的频率,将带有辅助圆筒的测定用容器振实共计200次。在振实操作后将辅助圆筒取下,从测定用容器的上表面小心地刮去多余的粉体。使用式 $m_f/100$ ( $m_f$ 为振实并刮除后的测定用容器中的粉体质量)计算振实密度(g/mL)。

[0243] <Hausner比>

[0244] Hausner比由下式算出。Hausner比= $\rho_t/\rho_0$ ( $\rho_t$ :振实密度, $\rho_0$ :松装密度)

[0245] <最小孔径>

[0246] 可测定的孔径:3.15mm、4mm、5mm、6.3mm、8mm、10mm、12.5mm、16mm、20mm、25mm

[0247] 使用漏斗,将试样轻轻放入用于测定孔径的圆筒容器中,测定试样自由落下的最小的孔径作为最小孔径。

[0248] [实施例1]

[0249] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0250] 条件1-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为3:7

[0251] 条件1-2:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为5:5

[0252] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0253] [1]将羟丙基纤维素0.456kg缓缓加入纯化水7.164kg中,搅拌30分钟以上,使其溶解。

[0254] [2]一边搅拌一边将8.702kg中的任意比例的化合物A的磷酸共晶缓缓加入[1]的水溶液中,搅拌·分散20分钟以上。

[0255] [3]用筛子将全部量的在[2]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0256] [4]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水1.5kg,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0257] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0258] [1]依次将乳糖水合物4.218kg、羧甲基纤维素钙0.760kg、剩余的化合物A的磷酸共晶投入流化床造粒干燥机中。

[0259] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合,直至排气温度成为40°C,然后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0260] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度达到45°C,得到造粒物。

[0261] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0262] [1]将羧甲基纤维素钙0.760kg及硬脂酸镁0.304kg与造粒物投入混合机中,以混合机转速25min<sup>-1</sup>进行混合,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0263] [2]将[1]的混合颗粒进行压片,得到素片。需要说明的是,按化合物A换算,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例为50%。

[0264] 包衣液及包衣按以下的步骤实施。

[0265] [1]以固体成分浓度成为10w/w%的方式,一边搅拌纯化水一边缓缓加入包衣成分,搅拌45分钟以上。

[0266] [2]用筛子进行过筛,得到包衣液。

[0267] [3]用通气式包衣系统将片剂包衣。

[0268] 制造的结果示于表1。

[0269] [表1]

[0270]

	条件1-1	条件1-2	
素片中的化合物A磷酸共晶的重量比例(%)	57.25	57.25	
(1):(2)			
(1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量	3:7	5:5	
(2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量			
造粒物的粒径的中值(μm)	138.0	127.6	
造粒物的粒度分布(%)	大于710μm	0.0	0.2
	大于500μm	0.1	1.4
	大于355μm	0.4	1.4
	大于250μm	4.8	2.4
	大于180μm	22.3	11.6
	大于150μm	14.6	18.0
	大于106μm	29.7	29.5
	大于75μm	14.8	19.6
	小于75μm	13.3	15.8
混合颗粒的最小孔径(mm)	3.15	3.15	
混合颗粒的松装密度(g/mL)	0.38	0.48	
混合颗粒的振实密度(g/mL)	0.50	0.63	
混合颗粒的Hausner比	1.315	1.312	
压片性(粘冲性)	无	无	
素片硬度(N)	104	69	
包衣片硬度(N)	114	98	

[0271] 在条件1-1、1-2的任意中,造粒期间的流动性均良好,没有观察到向罐体的附着,

另外,压片时也没有观察到粘冲。

[0272] [实施例2]

[0273] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0274] 条件2-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为10:0

[0275] 条件2-2:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为7:3

[0276] 条件2-3:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为5:5

[0277] 条件2-4:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为3:7

[0278] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0279] [1]向纯化水470g中缓缓加入羟丙基纤维素30g,搅拌,使其溶解。

[0280] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物,制成粘合液。

[0281] [3]根据需要一边搅拌一边向[2]的水溶液中缓缓加入572.5g中的任意比例的化合物A的磷酸共晶,搅拌·分散20分钟以上。

[0282] [4]用筛子将全部量的在[3]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及根据需要加入的化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0283] [5]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水100g,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0284] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0285] [1]依次将乳糖水合物277.5g、羧甲基纤维素钙50g、剩余的化合物A的磷酸共晶投入流化床造粒干燥机中。

[0286] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0287] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度成为约35°C以上,得到造粒物。

[0288] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0289] [1]将羧甲基纤维素钙50g及硬脂酸镁20g与造粒物用袋混合方式混合100次,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0290] [2]将[1]的混合物进行压片,得到素片。压片时,为了经时地确认粉向冲的附着,在压片开始5分钟、10分钟、20分钟的时间点停止压片,使用色差计对冲进行评价。需要说明的是,按化合物A换算,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例为50%。

[0291] 制造的结果示于表2。

[0292] [表2]

		条件 2-1	条件 2-2	条件 2-3	条件 2-4
素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例 (%)		57.25	57.25	57.25	57.25
(1) : (2) (1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量 (2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量		10:0	7:3	5:5	3:7
造粒物的粒径的中值 ( $\mu\text{m}$ )		126	99	146	242
[0293] 造粒物的粒度分布 (%)	大于710 $\mu\text{m}$	0.0	0.1	0.0	0.2
	大于500 $\mu\text{m}$	7.2	4.2	0.7	19.3
	大于355 $\mu\text{m}$	7.9	3.9	3.1	14.4
	大于250 $\mu\text{m}$	9.0	3.5	11.1	14.8
	大于180 $\mu\text{m}$	9.4	4.7	20.6	11.1
	大于150 $\mu\text{m}$	6.4	4.5	12.3	4.3
	大于106 $\mu\text{m}$	18.7	22.6	24.5	8.1
	大于75 $\mu\text{m}$	19.5	27.6	13.9	8.6
	小于75 $\mu\text{m}$	21.9	28.9	13.9	19.1
混合颗粒的松装密度 (g/mL)		0.48	0.43	0.44	0.49
混合颗粒的振实密度 (g/mL)		0.55	0.54	0.49	0.57
混合颗粒的Hausner比		1.145	1.256	1.114	1.163
混合颗粒的最小孔径 (mm)		16	16	3.15	4

[0294] 在条件2-1至2-4中的任意条件下,造粒期间的流动性均良好,也没有观察到向罐体附着。

[0295] 基于色差计的冲的经时变化示于图1。

[0296] 由色差计测得的色差用 $\Delta E$ 表示,将压片前的冲颜色的 $\Delta E$ 的值设为0时,若与压片相伴地粉附着于冲,则颜色相较于初始而言发生变化,因此 $\Delta E$ 的值会变大。

[0297] 如上所述,使投入流化床造粒机中的化合物A的磷酸共晶的量与分散于粘合液中的量的比例变化,通过流化床造粒进行造粒,得到图1所记载的结果。即,关于将投入流化床造粒机中的化合物A的磷酸共晶的重量与分散于粘合液中的化合物A的磷酸共晶的的比例设为5:5或3:7的条件2-3或2-4的配方体系,能够确认其 $\Delta E$ 值相较于条件2-1或2-2的配方体系(比例为10:0、7:3等)而言较小。即,能够确认,通过如条件2-3或2-4这样将化合物A的磷酸共晶的一部分分散于粘合液来进行造粒,可减少粉附着于冲。这表明,通过使化合物A的磷酸共晶的一部分分散于粘合液来进行造粒,粘冲的程度得到改善。需要说明的是,色差计的测定条件如表3所示。

[0298] [表3]

使用设备	SE-6000	日本电色工业
[0299] 测定方法	从压片开始起于任意时间点将上冲取下，对于一根冲的接粉部，测定三次，取得色差值的平均。需要说明的是，在对冲反复测定三次时，使冲每次旋转120°进行测定。	

[0300] [实施例3]

[0301] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0302] 条件3-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为0:10

[0303] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0304] [1]向纯化水473g中缓缓加入羟丙基纤维素27g,搅拌,使其溶解。

[0305] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物,制成粘合液。

[0306] [3]一边搅拌一边向[2]的水溶液中缓缓加入343.5g的化合物A的磷酸共晶,搅拌·分散20分钟以上。

[0307] [4]用筛子将全部量的在[3]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及根据需要加入的化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0308] [5]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水100g,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0309] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0310] [1]依次将乳糖水合物约421.5g、羧甲基纤维素钙30g投入流化床造粒干燥机中。

[0311] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0312] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度成为约35°C以上,得到造粒物。

[0313] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0314] [1]将羧甲基纤维素钙45g及硬脂酸镁18g与造粒物以袋混合方式混合100次,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0315] [2]将[1]的混合物进行压片,得到素片。需要说明的是,按化合物A换算,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例为33.3%。

[0316] 制造的结果示于表4。

[0317] [表4]

		<b>条件 3 - 1</b>	
	<b>素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例 (%)</b>	<b>38.2</b>	
	<b>(1) : (2)</b>		
	<b>(1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量</b>	<b>0:10</b>	
	<b>(2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量</b>		
	<b>造粒物的粒径的中值 (μm)</b>	<b>305.4</b>	
[0318]	<b>造粒物的粒度分布 (%)</b>	<b>大于710μm</b>	<b>0.1</b>
		<b>大于500μm</b>	<b>5.1</b>
		<b>大于355μm</b>	<b>28.0</b>
		<b>大于250μm</b>	<b>35.6</b>
		<b>大于180μm</b>	<b>16.6</b>
		<b>大于150μm</b>	<b>3.8</b>
		<b>大于106μm</b>	<b>5.5</b>
		<b>大于75μm</b>	<b>2.8</b>
		<b>小于75μm</b>	<b>2.7</b>
	<b>造粒物的松装密度 (g/mL)</b>	<b>0.39</b>	
	<b>造粒物的振实密度 (g/mL)</b>	<b>0.41</b>	
	<b>造粒物的Hausner比</b>	<b>1.051</b>	
	<b>造粒物的最小孔径 (mm)</b>	<b>3.15</b>	

[0319] 造粒期间的流动性良好,没有观察到向罐体的附着,压片时也没有观察到粘冲。

[0320] [实施例4]

[0321] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0322] 条件4-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为0:10

[0323] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0324] [1]向纯化水282g中缓缓加入羟丙基纤维素18g,搅拌,使其溶解。

[0325] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物,制成粘合液。

[0326] [3]一边搅拌一边向[2]的水溶液中缓缓加入343.5g的化合物A的磷酸共晶,搅拌·分散20分钟以上。

[0327] [4]用筛子将全部量的在[3]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及根据需要加入的化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0328] [5]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水100g,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0329] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0330] [1]依次将乳糖水合物约166.5g、羧甲基纤维素钙30g投入流化床造粒干燥机中。

[0331] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0332] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80℃进行干燥,直至制品温度成为约35℃以上,得到造粒物。

[0333] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0334] [1]将羧甲基纤维素钙30g及硬脂酸镁12g与造粒物以袋混合方式混合100次,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0335] [2]将[1]的混合物进行压片,得到素片。需要说明的是,按化合物A换算,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例为50%。

[0336] 制造的结果示于表5。

[0337] [表5]

		条件 4-1
素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例 (%)		57.25
(1) : (2)		
(1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量		0:10
(2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量		
造粒物的粒径的中值 (μm)		363
[0338] 造粒物的粒度分布 (%)	大于710μm	0.1
	大于500μm	5.1
	大于355μm	28.0
	大于250μm	35.6
	大于180μm	16.6
	大于150μm	3.8
	大于106μm	5.5
	大于75μm	2.8
小于75μm		2.7
造粒物的松装密度 (g/mL)		0.36
造粒物的振实密度 (g/mL)		0.38
造粒物的Hausner比		1.056
造粒物的最小孔径 (mm)		3.15

[0339] 造粒期间的流动性良好,压片时也没有观察到粘冲。

[0340] [实施例5]

[0341] 将化合物A的磷酸共晶全部投入流化床造粒机中,如下进行流化床造粒,得到片剂。需要说明的是,将造粒工序的1次处理量定义为1小批(batch),重复进行3次制造,将取得的3小批的量在混合工序中汇总并混合。另外,将混合工序的1次处理量定义为1批次(lot),实施以下的压片工序及包衣工序。(1批次=3小批)

[0342] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。(记载为1小批的量)

[0343] [1]向纯化水434.7g中缓缓加入羟丙基纤维素37.80,搅拌,使其溶解。考虑到工序中的损失量,投料量设为理论投料量的150%。

[0344] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物。

[0345] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。(记载为1小批的量)

[0346] [1]向装有320.6g化合物A的磷酸共晶的袋中,投入乳糖水合物401.8g中的一部分,混合50次后,用筛子进行过筛,投入造粒机中。然后,将剩余的乳糖水合物投入造粒机中。

[0347] [2]以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0348] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度成为45°C,得到造粒物。

[0349] 混合·压片按以下的步骤实施。(记载为1批次的量)

[0350] [1]将低取代度羟丙基纤维素252.0g及硬脂酸镁25.20g与造粒物投入混合机中,以混合机转速 $36\text{min}^{-1}$ 混合,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的低取代度羟丙基纤维素和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0351] [2]将[1]的混合物压片,得到4批次的量的素片。需要说明的是,按化合物A换算,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例为33.3%。

[0352] 包衣液及包衣按以下的步骤实施。(记载为1批次的量)

[0353] [1]以固体成分浓度成为10w/w%的方式,一边搅拌纯化水一边缓缓加入包衣成分,搅拌45分钟以上。

[0354] [2]用筛子进行过筛,得到包衣液。

[0355] [3]用通气式包衣系统将片剂包衣。

[0356] 制造的结果示于表6。

[0357] [表6]

		批次 1	批次 2	批次 3	批次 4
素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例 (%)		38.2	38.2	38.2	38.2
(1) : (2)					
(1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量		10:0	10:0	10:0	10:0
(2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量					
混合颗粒的粒径的中值( $\mu\text{m}$ )		83	123	86	74
[0358]	混合颗粒的粒度分布 (%)				
	大于710 $\mu\text{m}$	0.1	0.1	0.1	0.0
	大于500 $\mu\text{m}$	0.3	16.0	3.3	0.4
	大于355 $\mu\text{m}$	0.5	10.4	4.3	0.4
	大于250 $\mu\text{m}$	1.3	6.8	4.1	0.5
	大于180 $\mu\text{m}$	4.4	5.4	4.0	1.5
	大于150 $\mu\text{m}$	4.7	3.6	3.5	2.7
	大于106 $\mu\text{m}$	20.5	12.7	15.8	17.2
大于75 $\mu\text{m}$	24.3	15.2	23.3	26.5	
小于75 $\mu\text{m}$	43.9	29.9	41.5	50.8	
混合颗粒的最小孔径(mm)		3.15	3.15	8	3.15
混合颗粒的松装密度(g/mL)		0.46	0.51	0.49	0.44
抽出品的外观不良片率(%)		1.5	14.2	100	5.0

[0359] 在本实施例中,为了制造化合物A的磷酸共晶的素片中含量按化合物A换算为30重量%的药物组合物,将化合物A的磷酸共晶全部投入造粒机中,通过流化床造粒进行造粒,并进行混合、压片及包衣。在同一配方及同一条件下制造多个批次时,在所有批次的压片工序中,均观察到由粘冲引起的外观不良片,但造粒期间的流动性良好,也没有观察到向罐体附着。

[0360] [实施例6]

[0361] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0362] 条件6-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为7:3

[0363] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0364] [1]向纯化水584g中缓缓加入羟丙基纤维素36g,搅拌,使其溶解。

[0365] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物,制成粘合液。

[0366] [3]根据需要一边搅拌一边向[2]的水溶液中缓缓加入137.4g的化合物A的磷酸共晶,搅拌·分散20分钟以上。

[0367] [4]用筛子将全部量的在[3]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及所加入的化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0368] [5]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水100g,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0369] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0370] [1]依次将乳糖水合物602.0g、羧甲基纤维素钙40g、化合物A的磷酸共晶320.6g投入流化床造粒干燥机中。

[0371] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0372] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度成为约35°C以上,得到造粒物。

[0373] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0374] [1]将羧甲基纤维素钙29.7g及硬脂酸镁18g与造粒物以袋混合方式混合50次,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0375] [2]将[1]的混合物进行压片,得到素片。压片时,为了经时地确认粉向冲的附着,在压片开始5分钟、10分钟、20分钟的时间点停止压片,使用色差计对冲进行评价。需要说明的是,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例按化合物A换算为33%。

[0376] 制造的结果示于表7。

[0377] [表7]

[0378] 表7

		条件6-1
素片中的化合物A磷酸共晶的重量比例(%)		38.17
(1):(2)		
(1)粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量		7:3
(2)粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量		
造粒物的平均粒径( $\mu\text{m}$ )		121.0
[0379]	大于710 $\mu\text{m}$	0.3
	大于500 $\mu\text{m}$	10.0
	大于355 $\mu\text{m}$	11.9
	大于250 $\mu\text{m}$	8.9
	造粒物的粒度分布(%)	
	大于180 $\mu\text{m}$	8.6
	大于150 $\mu\text{m}$	3.9
	大于106 $\mu\text{m}$	9.9
大于75 $\mu\text{m}$	13.5	
小于75 $\mu\text{m}$	33.1	
造粒颗粒的松装密度(g/mL)		0.55
造粒颗粒的最小孔径(mm)		25

[0380] 在条件6-1下,造粒期间的流动性也良好,也没有观察到向罐体附着。

[0381] 基于色差计的冲的经时变化示于图2。

[0382] 如上所述,按化合物A换算,1片中化合物A的磷酸共晶的含量为33重量%,将投入流化床造粒机中的化合物A的磷酸共晶的量与分散于粘合液中的量的重量比例设为70:30,通过流化床造粒进行造粒,得到图2所记载的结果。显示出与图1所示的粘冲程度得到改善的配方即条件2-3或2-4的配方体系相同程度的 $\Delta E$ 的值。需要说明的是,色差计的测定条件如表3所示。

[0383] [实施例7]

[0384] 在以下的条件下,使用化合物A的磷酸共晶进行流化床造粒,得到片剂。

[0385] 条件7-1:向流化床造粒机中作为粉体投入的化合物A的磷酸共晶与加入到粘合液中的化合物A的磷酸共晶的比率按重量计为3:7

[0386] 粘合液的制备工序按以下的步骤实施。

[0387] [1]向纯化水606.8g中缓缓加入羟丙基纤维素37.2g,搅拌,使其溶解。

[0388] [2]用筛子将全部量的在[1]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物,制成粘合液。

[0389] [3]根据需要一边搅拌一边向[2]的水溶液中缓缓加入320.6g的化合物A的磷酸共晶,搅拌·分散20分钟以上。

[0390] [4]用筛子将全部量的在[3]中制备的悬浮液进行过筛,通过目视确认了没有羟丙基纤维素的未溶物及所加入的化合物A的磷酸共晶的凝聚物。

[0391] [5]向用于[3]的SUS容器中加入纯化水100g,将附着的原药冲洗进去,用筛子过筛,制成粘合液。

[0392] 造粒·干燥按以下所示的步骤实施。

[0393] [1]依次将乳糖水合物64.4g、羧甲基纤维素钙24.0g、化合物A的磷酸共晶137.4g投入流化床造粒干燥机中。

[0394] [2]于进气温度设定值70°C进行预热混合后,以粘合液喷雾速度成为目标液速的方式进行调整并造粒。

[0395] [3]将全部量的粘合液喷雾后,于进气温度80°C进行干燥,直至制品温度成为约35°C以上,得到造粒物。

[0396] 混合·压片按以下的步骤实施。

[0397] [1]将羧甲基纤维素钙19.8g及硬脂酸镁10.4g与造粒物以袋混合方式混合50次,得到混合颗粒。需要说明的是,本工序中使用的羧甲基纤维素钙和硬脂酸镁的量以上述值为理论值,根据实际的造粒物的收量进行调整。

[0398] [2]将[1]的混合物进行压片,得到素片。压片时,为了经时地确认粉向冲的附着,在压片开始5分钟、10分钟、20分钟的时间点停止压片,使用色差计对冲进行评价。需要说明的是,素片中的化合物A的磷酸共晶的重量比例按化合物A换算为65%。

[0399] 制造的结果示于表8。

[0400] [表8]

[0401] 表8

		条件 7-1
素片中的化合物A磷酸共晶的重量比例 (%)		73.87
(1) : (2)		
(1) 粉体中的化合物A磷酸共晶的总重量		3:7
(2) 粘合液中的化合物A磷酸共晶的总重量		
造粒物的平均粒径 ( $\mu\text{m}$ )		102.0
[0402]	造粒物的粒度分布 (%)	
	大于710 $\mu\text{m}$	0.0
	大于500 $\mu\text{m}$	10.4
	大于355 $\mu\text{m}$	9.9
	大于250 $\mu\text{m}$	6.7
	大于180 $\mu\text{m}$	6.5
	大于150 $\mu\text{m}$	3.0
	大于106 $\mu\text{m}$	11.2
	大于75 $\mu\text{m}$	17.2
小于75 $\mu\text{m}$	35.1	
造粒颗粒的松装密度(g/mL)		0.47
造粒颗粒的最小孔径(mm)		25

[0403] 在条件7-1下,造粒期间的流动性也良好,也没有观察到向罐体附着。

[0404] 基于色差计的冲的经时变化示于图3。

[0405] 如上所述,按化合物A换算,1片中的化合物A的磷酸共晶的含量为65重量%,将投入流化床造粒机中的化合物A的磷酸共晶的量与分散于粘合液中的量的重量比例设为30:70,通过流化床造粒进行造粒,得到图3所记载的结果。显示出与图1所示的粘冲程度得到改善的配方即条件2-3或2-4的配方体系相同程度的 $\Delta E$ 的值。需要说明的是,色差计的测定条件如表3所示。

[0406] 如此,表明能够没有造粒时的问题等地制造出按化合物A换算1片中化合物A的磷酸共晶的含量为30重量%以上的药物组合物。尤其还能够确认,通过使化合物A的磷酸共晶的一部分或全部分散在粘合液中进行造粒,能够改善由粘冲导致的外观不良。此外还能够确认,对于按化合物A换算1片中化合物A的磷酸共晶的含量为50重量%这样更严苛条件的药物组合物,通过将化合物A的磷酸共晶的一部分分散于流化床造粒机内、其余部分分散在粘合液中来造粒,从而不仅能够避免粘冲,还能够避免流动性不良、向罐体的附着等制造工序的全部问题地进行制造,能够实现生产率的提高。

[0407] 如上文所示,实施例2中的条件2-3相较于条件2-2而言,粘冲的程度有所改善,能够避免制造工序的问题地进行制造,在实施例6的条件6-1、实施例7的条件7-1下,也能够避免制造工序的问题地进行制造。

[0408] 针对条件2-2、条件2-3、条件6-1、条件7-1这4点,X轴设为以药物组合物的总重量为基准的情况下化合物A等的按化合物A换算时的含量(%),Y轴设为造粒时粘合液中的化合物A等的重量比(%),利用最小二乘法算出4点的关系,结果 $Y=1.23X-15.79$ 。造粒时粘合液中的化合物A等的重量比(%)在该式之上的范围也包括能够避免制造工序的问题地进行

制造的、实施例1的条件1-1、1-2、实施例3的条件2-1及实施例4的条件4-1的各条件,被认为是优选的范围。

[0409] [实施例8]

[0410] 按以下的步骤测定化合物A的磷酸共晶的接触角。

[0411] [1]利用单冲压片机对化合物A的磷酸共晶进行压缩,制作出表面平整的粒料。

[0412] [2]在粒料上滴加5 $\mu$ L的纯化水,从滴加起10秒后利用CCD相机获取图像。

[0413] [3]根据由CCD相机获取的图像,测定粒料与所滴加的液滴形成的角度即静态接触角。

[0414] 利用上述的步骤进行测定,得到的化合物A的磷酸共晶的静态接触角为 $52.77^{\circ} \pm 2.72^{\circ}$  (n=5)。需要说明的是,平均值及标准偏差的计算按照JIS Z 8401求出。

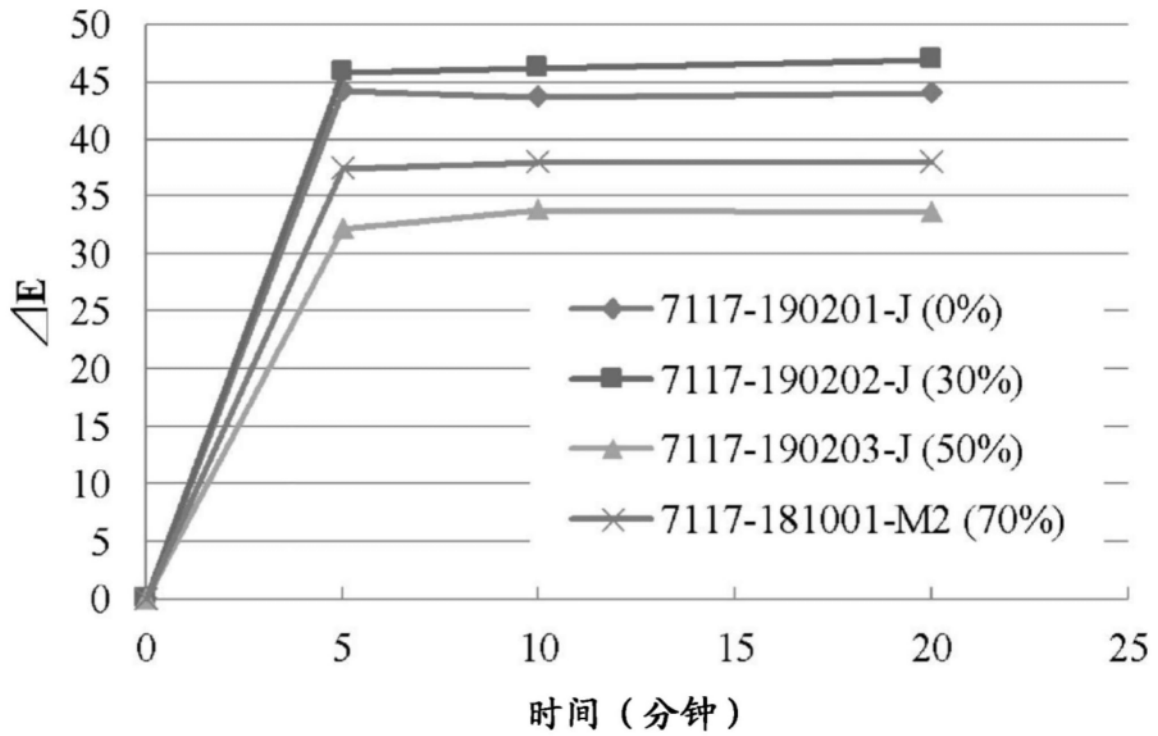


图1

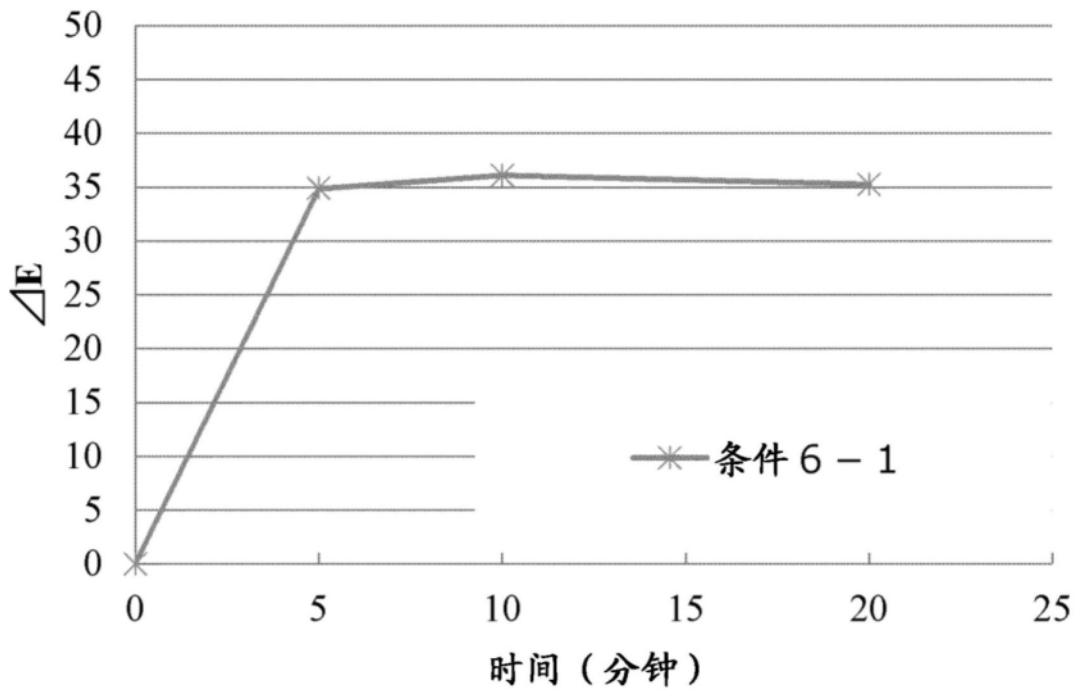


图2

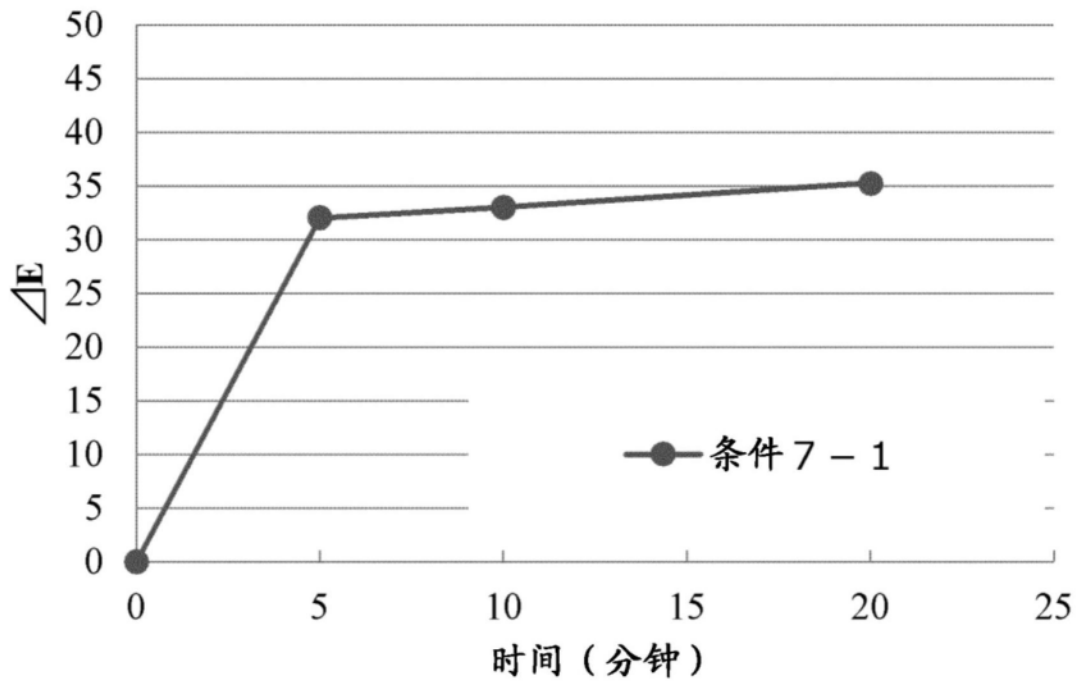


图3