(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 9 月 23 日(23.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/107040 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 47/16* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/054488

(22) 国際出願日: 2010 年 3 月 17 日(17.03.2010)

(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 2009-067307 2009 年 3 月 19 日(19.03.2009) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清中 岳二(**KIYONAKA, Gakuji**) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 村上 有紀(**MURAKAMI, Yuki**) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 藤井 見奈子(**FUJII, Minako**) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(**TAKAYAMA, Hirotsugu** et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

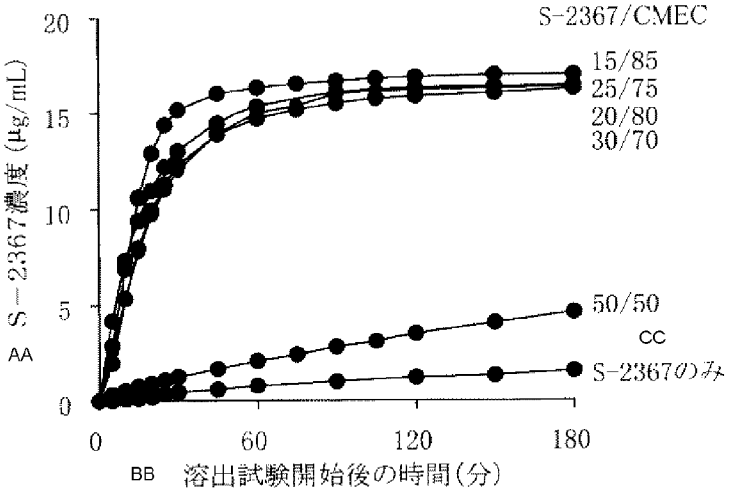
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

[続葉有]

(54) **Title**: SOLID PREPARATION CONTAINING NPY Y5 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称 : ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤を含有する固形製剤

[図1]



AA S-2367 CONCENTRATION (μg/mL)
BB TIME AFTER START OF DISSOLUTION TEST (MINUTES)
CC S-2367 ALONE

(57) **Abstract**: Disclosed is a preparation which is capable of improving the water solubility of an NPY Y5 receptor antagonist even when the NPY Y5 receptor antagonist is contained in the preparation in a large amount. Specifically disclosed is a solid preparation which contains an NPY Y5 receptor antagonist, carboxymethyl ethyl cellulose, and if necessary, an amorphization inducer. The solid preparation has improved dissolvability of the NPY Y5 receptor antagonist.

(57) 要約: ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が製剤中に高含量含有されていても、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の水溶解度を改善することができる製剤を提供する。ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、カルボキシメチルエチルセルロース、所望により非晶質化誘導剤を含有する固形製剤であれば、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の溶出性を改善することができた。

WO 2010/107040 A1

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤を含有する固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の水溶解性を改善するための製剤に関する。詳しくは、非晶質安定化剤としてカルボキシメチルエチルセルロースを含有することを特徴とする、トランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの固形製剤に関する。

背景技術

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

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

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

[0003] このＮＰＹＹ５受容体拮抗剤としては、国際公開パンフレットＷＯ０１／３７８２６、ＷＯ０３／０７６３７４に記載の化合物が例示され、特にトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドは、高い抗肥満効果を示す。本薬物は、経口投与されるが、本発明者らの検討によれば、水溶解度は低く、消化管で薬物が十分に溶解しないために吸収量が低下することが明らかとなった。このような薬物では、投与量が増すに従い薬物の吸収率が低下し、摂食時の消化活動（消化管の収縮運動による機械的刺激、消化液分泌量の増加、消化管滞留時間の延長など）によって空腹時に比べて吸収率が変動しやすいために、期待する治療効果が得られなかったり、あるいは思わぬ有害事象を引き起こしたりすることがある。このため、特に、固形製剤からの薬物の溶出速度を高めることは、経口投与製剤を開発する上で重要である。

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

[0005] しかし、特許文献１、２の固体分散体は、製造方法が高温加熱またはメカノケミカル処理という薬物にとっては過度の負荷を与える方法であり、薬物

が分解する恐れがある。また、特許文献３において、塩酸エホニジピン、特許文献４において、シクロスポリンＡ、特許文献５において、ビカルタミド、特許文献６において、アミフォスチン、特許文献７において、イトコナゾール、特許文献８において、６－ヒドロキシー５，７－ジメチルー２－メチルアミノー４－（３－ピリジルメチル）ベンゾチアゾール、非特許文献１において、ニフェジピン、非特許文献２において、４″－Ｏ－（４－メトキシフェニル）アセチルタイロシンの水溶解度が増大していることが記載されているが、薬物によって、最適な非晶質安定化剤、非晶質化誘導剤の種類や最適配合量は必ずしも同じではない。また、特許文献９には、難水溶性薬物の固体分散体が記載されているが、本発明の固形製剤に配合されるＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の製剤は、具体的に記載されていない。

なお、本出願人により、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の固形製剤が特許出願されているが、カルボキシメチルエチルセルロースは使用されていない（ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０６６８１８号）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第９７／０６７８１号パンフレット

特許文献2：特開平９－３０９８３４号公報

特許文献3：特開平２－４９７２８号公報

特許文献4：特表２００４－５２８３５８号公報

特許文献5：特開２００４－１４３１８５号公報

特許文献6：特表２００２－５２９５１９号

特許文献7：特開２００４－６７６０６号公報

特許文献8：特開平９－３０９８２８号公報

特許文献9：国際公開第２００７／１０８４６３号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：平成１７年度創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書第３分野　課題番号ＫＨ３１０２４（発行日：２００６年７月３１日）

非特許文献2：薬剤学Ｖｏｌ．５３，Ｎｏ．４，ｐ．２２１－２２８

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 従って、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、特にトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの溶解性を改善した新規な固形製剤の開発が求められていた。

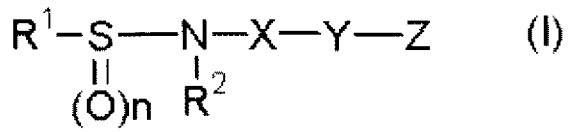
課題を解決するための手段

[0009] そこで、本発明者らは鋭意検討し、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の固形製剤において、カルボキシメチルエチルセルロース（以下ＣＭＥＣとも言う）を含有し、所望により非晶質化誘導剤を含有させれば、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、特にトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの溶解性を改善できることを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、

（１）式（Ｉ）：

[化1]



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

Ｒ２は水素または低級アルキルであり、

Ｒ１およびＲ２は一緒になって低級アルキレンを形成してもよく、

ｎは１または２であり、

Ｘは

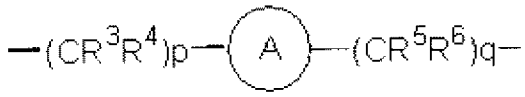
置換基を有していてもよい低級アルキレン、

置換基を有していてもよい低級アルケニレン、

置換基を有していてもよい－ＣＯ－低級アルキレン、

置換基を有していてもよい－ＣＯ－低級アルケニレンまたは

[化2]



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

[化3]

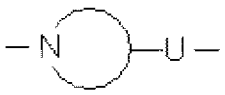


は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、置換基を有していてもよいシクロアルケニレン、置換基を有していてもよいビシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリーレンまたは置換基を有していてもよいヘテロ環ジイルであり、ｐおよびｑは各々独立して０または１である）

であり、

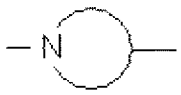
－ＮＲ２－Ｘ－は

[化4]



（式中、

[化5]



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

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

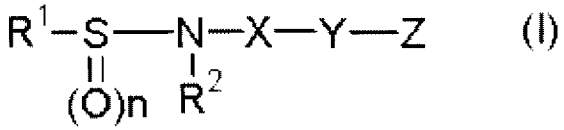
Ｒ７は水素または低級アルキルであり、

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

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有することを特徴とする固形製剤。

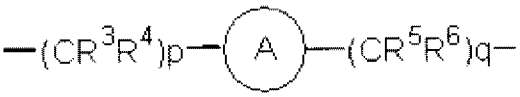
（２）式（Ｉ）：

[化6]



（式中、Ｘが

[化7]



であり、

[化8]



がヘテロ環ジイルであり、Ｒ１が置換基を有していてもよい炭素数３～１０のアルキル

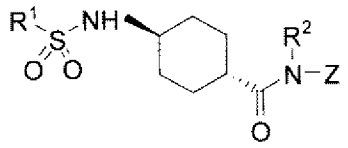
または置換基を有していてもよい炭素数５～６のシクロアルキルであり、その他の記号は

上記（１）と同義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する上記（１）記載の固形製剤、

（３）

[化9]



（式中、Ｒ１は低級アルキル、

Ｒ２は水素又は低級アルキル、

Ｚは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい炭化水素環式基又は置換基を有していてもよいヘテロ環式基）で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する上記（１）記載の固形製剤、

（４）当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が５～５０重量%である上記（１）から（３）のいずれかに記載の固形製剤、

（５）当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が１５～３０重量%である上記（４）記載の固形製剤、

（６）当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が２５～３０重量%である上記（４）記載の固形製剤、

（７）当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物がトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドである、上記（１）から（６）

のいずれかに記載の固形製剤、

（８）５～５０重量%のトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび５０～９５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する上記（７）記載の固形製剤、

（９）１５～３０重量%のトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび７０～８５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する上記（７）記載の固形製剤、

（１０）２５～３０重量%のトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび７０～７５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する上記（７）記載の固形製剤。

（１１）トランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：１～１：１９である、上記（１）から（１０）のいずれかに記載の固形製剤、

（１２）トランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：２．３３～１：５．６７である、上記（１１）記載の固形製剤、

（１３）トランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：２．３３～１：３である、上記（１１）記載の固形製剤、

（１４）さらに非晶質化誘導剤を含有する上記（１）から（１３）のいずれかに記載の固形製剤、

（１５）非晶質化誘導剤がアミノ酸もしくはその塩、アスパルテーム、エリ

ソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩、グリチルリチン酸若しくはその塩、グルコン酸若しくはその塩、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩、酒石酸若しくはその塩、コハク酸若しくはその塩、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩、デヒドロ酢酸若しくはその塩、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリンからなる群から選択される１または２以上である上記（１４）記載の固形製剤、

（１６）非晶質化誘導剤が尿素である上記（１４）記載の固形製剤、

（１７）当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が８重量%未満である上記（１４）から（１６）のいずれかに記載の固形製剤、

（１８）当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が０．１～６重量%である上記（１７）記載の固形製剤、

（１９）当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が２～４重量%である上記（１７）記載の固形製剤、

（２０）非晶質化誘導剤を含有しない上記（１）から（１３）のいずれかに記載の固形製剤、

（２１）固体分散体である上記（１）から（２０）のいずれかに記載の固形製剤、

（２２）噴霧乾燥法によって得られる、上記（１）から（２１）のいずれかに記載の固形製剤、

（２３）上記（１）から（２２）のいずれかに記載の固形製剤を含有する錠剤、

（２４）１錠あたりの重量が４５０～５５０ｍｇである上記（２３）記載の錠剤、

（２５）噴霧乾燥法によって、上記（２２）の固形製剤を製造する方法、

（２６）トランスーＮ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドを含有する固形製剤中に、カルボキシメチルエチルセルロースを添加することを特徴とする、当該薬物の溶解性を改善する方法、

（２７）トランスーＮ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する固形製剤中に、非晶質化誘導剤を添加することを特徴とする、当該薬物の溶解性を改善する方法、

（２８）カルボキシメチルエチルセルロースを含有することによって、日本薬局方溶出試験法の溶出試験第２液における試験開始６０分後のトランスーＮ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの溶出率を６０％以上とし、かつ１８０分後で溶出率７０％以上に制御する方法、

に関する。

発明の効果

[0011] 本発明の固形製剤は、製剤からのＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、特にトランスーＮ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの溶出を増大させることができる。また、本発明の固形製剤は、好ましくは長期間保存後も非晶質状態が維持された安定な製剤である。さらに好ましくは、製剤（例えば、錠剤）のサイズが小型化され、服用性も改善される。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]ＣＭＥＣ含有製剤におけるＳ－２３６７の溶出濃度推移

[図2]ＣＭＥＣ含有製剤におけるＳ－２３６７の溶出率推移

[図3]製造直後のＣＭＥＣ含有製剤のＸ線回折図

[図4]経時保存後のＣＭＥＣ含有製剤のＸ線回折図

[図5]ＣＭＥＣおよび尿素含有製剤の溶出挙動（Ｓ－２３６７　１５％含有）

[図6]ＣＭＥＣおよび尿素含有製剤の溶出挙動（Ｓ－２３６７　２０%含有）

[図7]製造直後のＣＭＥＣおよび尿素含有製剤のＸ線回折図

[図8]経時保存後のＣＭＥＣおよび尿素含有製剤のＸ線回折図

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明で使用される主薬のＮＰＹＹ５受容体拮抗剤は、好ましくは前記式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物であり、ＷＯ０１／３７８２６国際公開パンフレット、ＷＯ０３／０７６３７４国際公開パンフレットに記載されている。

[0014] 本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素および塩素が好ましい。

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

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

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

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

（３）それぞれ下記に定義する置換基群βから選択される１以上の置換可能な基で置換されていてもよい（ｉ）ヒドロキシ、（ｉｉ）低級アルコキシ、（ｉｉｉ）メルカプト、（ｉｖ）低級アルキルチオ、（ｖ）アシル、（ｖｉ）アシルオキシ、（ｖｉｉ）カルボキシ、（ｖｉｉｉ）低級アルコキシカルボニル、（ｉｘ）イミノ、（ｘ）カルバモイル、（ｘｉ）チオカルバモイル、（ｘｉｉ）低級アルキルカルバモイル、（ｘｉｉｉ）低級アルキルチオカ

ルバモイル、（ｘｉｖ）アミノ、（ｘｖ）低級アルキルアミノもしくは（ｘｖｉ）ヘテロ環カルボニルで示される等が挙げられる。

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

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

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

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

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

られる。

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

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

「低級アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する炭素数２～１０、好ましくは炭素数２～８、さらに好ましくは炭素数３～６の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

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

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

「アシル」とは（１）炭素数１～１０、さらに好ましくは炭素数１～６、最も好ましくは炭素数１～４の直鎖もしくは分枝状のアルキルカルボニルもしくはアルケニルカルボニル、（２）炭素数４～９、好ましくは炭素数４～７のシクロアルキルカルボニルおよび（３）炭素数７～１１のアリールカル

ボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

「アシルオキシ」のアシル部分も上記と同様である。

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

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

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

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

「アリール低級アルコキシカルボニル」のアリール部分も同様である。

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

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

の基が挙げられる。

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

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

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

「ヘテロ環式基」とは、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択されるヘテロ原子を環内に１以上有するヘテロ環を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の５～６員のヘテロアリール；インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロベンゾチエニル等の２環の縮合ヘテロ環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等の３環の縮合ヘテロ環式基；ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジ

ニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル等の非芳香族ヘテロ環式基を包含する。

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

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

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

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

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

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

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

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

「ビシクロアルキレン」とは、上記「ビシクロアルキル」からさらに水素

を１つ除いてできる基を包含する。具体的にはビシクロ［２．１．０］ペンチレン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタチレン、ビシクロ［２．２．２］オクチレン、ビシクロ［３．２．１］オクチレン等が挙げられる。

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

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

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

「置換基を有していてもよい低級アルキレン」、「置換基を有していてもよい低級アルケニレン」、「置換基を有していてもよいシクロアルキレン」、「置換基を有していてもよいシクロヘキシレン」、「置換基を有していてもよいビシクロアルキレン」「置換基を有していてもよいシクロアルケニレン」、「置換基を有していてもよいフェニレン」、「置換基を有していてもよいヘテロ環ジイル」および「置換基を有していてもよいピペリジニレン」の置換基としては、置換基群βから選択される１以上の置換可能な基が挙げられ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニル等である。任意の位置がこれらの基で置換されていてもよい。

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

「溶媒和物」とは、好ましくは水和物であり、本発明に係る化合物１分子が任意の数の水分子と配位していてもよい。

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

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

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

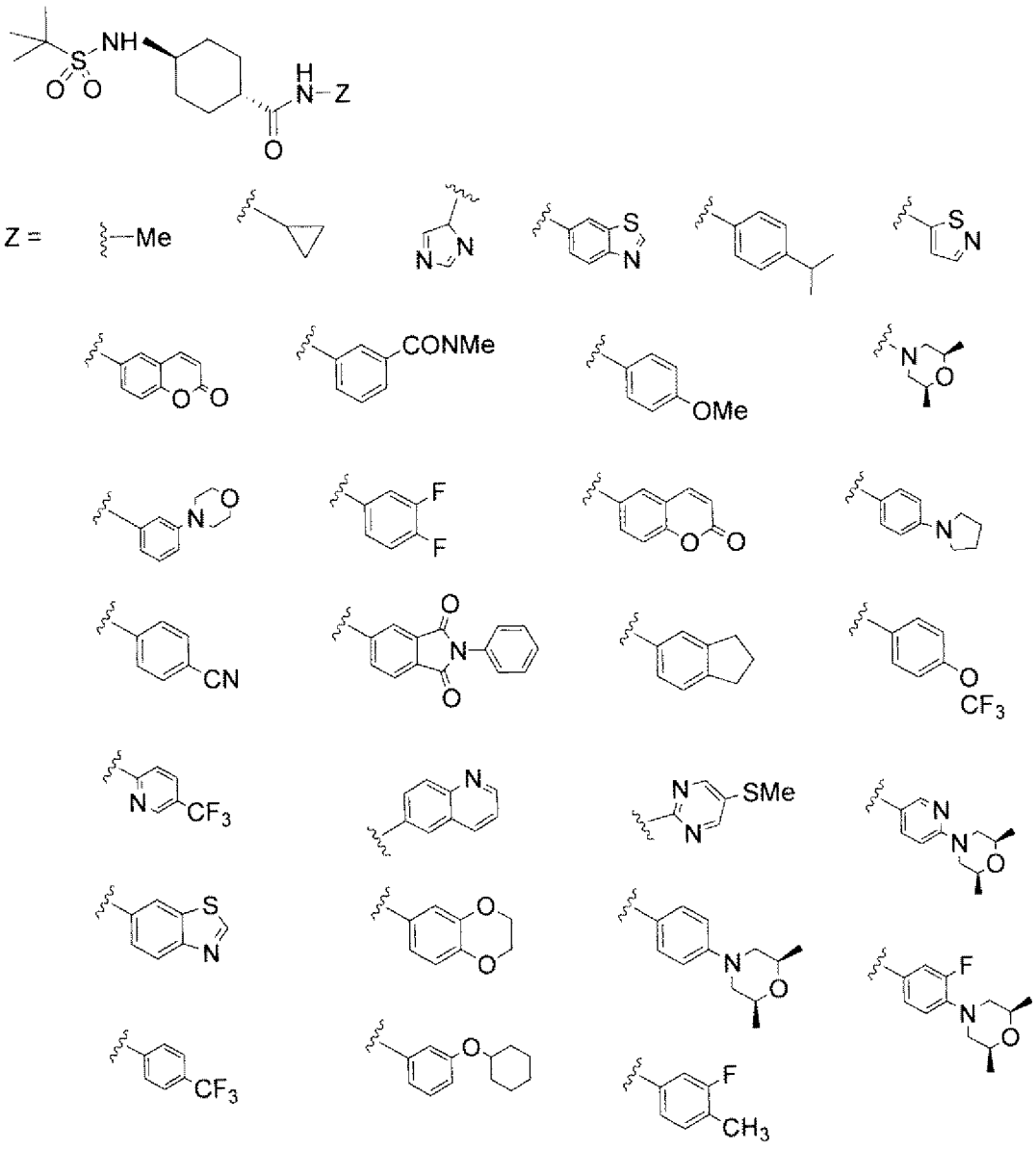
例えば、本発明に係る化合物（Ｉ）がアミノを有する場合は、化合物（Ｉ）のアミノと適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。

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

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

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

[化10]



特に好ましい化合物としては、トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（Ｓ－２３６７）である。当該化合物は、室温下においては結晶である。

[0015] 本発明の製剤中のＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、特にＳ－２３６７の含有量は、好ましくは、溶解性が改善でき、かつ薬効を生じさせる含有量であり、製剤全量に対して、（１）通常、５～５０重量%、（２）好ましくは、１０～４０重量%、（３）より好ましくは、１５～３０重量%、（４）さらに好ま

しくは、２０～３０重量%、（５）特に好ましくは、２５～３０重量%である。この量よりも少なければ、十分な薬効が得られないか、または製剤が大型化する可能性があり、この量よりも多ければ、溶解性を十分には改善できない恐れがある。

[0016] 本発明の製剤中のＮＰＹＹ５受容体拮抗剤は、経口投与可能な薬物であれば特に限定されないが、好ましくは水溶解度が低い、いわゆる難水溶性薬物である。ここで、薬物の水溶解度とは、消化管内環境として考え得るｐＨが１～８の範囲の緩衝液および水、代表的には、日本薬局方の溶出試験第１液、溶出試験第２液、水のいずれかに対する３７℃における薬物の溶解度をいい、１００μｇ／ｍＬ以下、さらには５０μｇ／ｍＬ以下、さらには１０μｇ／ｍＬ以下が例示される。特に、難水溶性薬物であるＳ－２３６７（日本薬局方　溶解度試験による溶解度：約３．５μｇ／ｍＬ（溶出試験第２液（３７℃））であっても、溶解性を改善できる。

[0017] 非晶質安定化剤とは、好ましくは難水溶性薬物の結晶構造を非晶質化誘導剤でゆるがせた上で、その結晶格子の変揺状態に相互作用して非晶質状態を安定化するものである。しかし、非晶質化誘導剤を配合せず、それ自身単独でも化合物の結晶を非晶質状態にすることができる非晶質安定化剤も含まれる。具体的にはカルボキシメチルエチルセルロース（ＣＭＥＣ）が好ましい。

[0018] ＣＭＥＣとは、セルロースのカルボキシメチル及びエチルの混合エーテルである。ＣＭＥＣは、医薬品添加物規格に収載のものであればよいが、好ましくは、医薬品添加物規格による定量法で、カルボキシメチル基（$-CH_2COOH$）８．９～１４．９%及びエトキシル基（$-OC_2H_5$）３２．５～４３．０%を含むものであればよい。具体的には、ＣＭＥＣ（三洋化成工業株式会社製）が例示される。

[0019] 本発明の製剤中におけるＣＭＥＣの含有量は、好ましくは、主薬の溶解性が改善できる含有量であり、製剤全量に対して、（１）通常、５０～９５重量%、（２）好ましくは、６０～９０重量%、（３）より好ましくは、７０

～８５重量%、（４）さらに好ましくは、７０～８０重量%、（５）特に好ましくは、７０～７５重量%である。この量よりも少なければ、ＣＭＥＣの結晶析出抑制効果が減るために、製造工程において薬物が結晶化し、非晶質製剤を得ることができない可能性があり、この量よりも多ければ、相対的に主薬の含量が低下し、製剤全体の投与量が多くなる恐れがある。

[0020] 本発明の固形製剤の好ましい態様の１つは、製剤全量に対して、（１）通常、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が５～５０重量%、ＣＭＥＣが５０～９５重量%である。（２）好ましくは、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１０～４０重量%、ＣＭＥＣが６０～９０重量%である。（３）より好ましくは、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１５～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～８５重量%である。（４）さらに好ましくは、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が２０～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～８０重量%である。（５）特に好ましくは、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が２５～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～７５重量%である。

[0021] 本発明の固形製剤の好ましい態様の１つは、製剤全量に対して、（１）通常、Ｓ－２３６７が５～５０重量%、ＣＭＥＣが５０～９５重量%である。（２）好ましくは、Ｓ－２３６７が１０～４０重量%、ＣＭＥＣが６０～９０重量%である。（３）より好ましくは、Ｓ－２３６７が１５～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～８５重量%である。（４）さらに好ましくは、Ｓ－２３６７が２０～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～８０重量%である。（５）特に好ましくは、Ｓ－２３６７が２５～３０重量%、ＣＭＥＣが７０～７５重量%である。

[0022] 本発明の固形製剤の好ましい態様の１つは、Ｓ－２３６７とＣＭＥＣの重量比が（１）通常、Ｓ－２３６７：ＣＭＥＣ＝１：１～１：１９である。（２）好ましくは、Ｓ－２３６７：ＣＭＥＣ＝１：１．５～１：９である。（３）より好ましくは、Ｓ－２３６７：ＣＭＥＣ＝１：２．３３～１：５．６７である。（４）さらに好ましくは、Ｓ－２３６７：ＣＭＥＣ＝１：２．３３～１：４である。（５）特に好ましくは、Ｓ－２３６７：ＣＭＥＣ＝１：２．３３～１：３である。

[0023] 本発明で使用される非晶質化誘導剤とは、難水溶性薬物の結晶格子エネルギーを低エネルギー方向に変化させ、かつ、同一温度にて結晶格子のゆらぎを大きくする機能・性質をもつ化合物である。具体的には、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、アスパルテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩（ナトリウム塩）、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩（三ナトリウム、二ナトリウム、二水素ナトリウム等の塩、カルシウム塩等）、グリチルリチン酸若しくはその塩（三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、カリウム塩等）、グルコン酸又はその塩（ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩（ナトリウム塩等）、酒石酸若しくはその塩（ナトリウム塩、カリウム・ナトリウム塩、水素・カリウム塩等）、コハク酸若しくはその塩（二ナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩）、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩（カリウム塩等）、デヒドロ酢酸若しくはその塩（ナトリウム塩等）、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩（ナトリウム塩等）、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マレイン酸、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリン等があげられる。

[0024] 非晶質化誘導剤として、好ましくは、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、アスコルビン酸又はその塩（ナトリウム塩等）、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩（三ナトリウム、二ナトリウム、二水素ナトリウム等の塩、カルシウム塩）、グリチルリチン酸又はその塩（三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモ

ニウム塩、カリウム塩等）、クレアチニン、酒石酸又はその塩（ナトリウム塩、ナトリウム・カリウム塩、水素・カリウム塩等）、コハク酸若しくはその塩（ニナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩）、サッカリンナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸又はその塩（ナトリウム塩等）、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等があげられる。

[0025] 非晶質化誘導剤として、より好ましくは、アミノ酸又はその塩（アスパラギン酸とそのナトリウム塩、マグネシウム塩等、グリシン、アラニン、グルタミン酸類及び塩酸グルタミン酸等）、エチル尿素、グリチルリチン酸又はその塩（三ナトリウム、二ナトリウム等のナトリウム塩、二アンモニウム、モノアンモニウム等のアンモニウム塩、カリウム塩等）、酒石酸又はその塩（ナトリウム塩、ナトリウム・カリウム塩、水素・カリウム塩等）、コハク酸若しくはその塩（ニナトリウム、一ナトリウム等のナトリウム塩）、サッカリンナトリウム、ニコチン酸アミド及び尿素、マルトース、マルトール、マンニトール及びメグルミン等があげられる。特に好ましくは、尿素である。

[0026] 本発明の製剤中における非晶質化誘導剤の含有量は、溶解性が改善できる含有量であり、製剤全量に対して、（１）通常、８重量%未満、（２）好ましくは、０．１～６重量%、（３）より好ましくは、０．５～５重量%、（４）さらに好ましくは、１～４．５重量%、（５）特に好ましくは、２～４重量%である。二種類以上の非晶質化誘導剤を併用してもよいが、併用する場合、これらを合わせた量が当該含有量の範囲内であればよい。この量よりも少なければ、薬物の溶解性を増大することができない可能性があり、この量よりも多ければ、薬物の溶解性を低減し、非晶質化誘導剤の副作用が生じる恐れがあり、また、製造工程における非晶質安定化剤（特に水溶性高分子）の結晶析出抑制効果が減るために、溶媒を除去する際に薬物が結晶化しやすくなり、非晶質製剤を得るのが困難となる可能性が大きい。

[0027] 本発明の固形製剤の好ましい態様の１つは、製剤全量に対して、（１）通

常、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が５重量%以上、ＣＭＥＣが５０重量%以上、非晶質化誘導剤が８重量%未満、（２）好ましくはＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１０～４０重量%、ＣＭＥＣが５４～８９．９重量%、非晶質化誘導剤が０．１～６重量%、（３）より好ましくはＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１０～３０重量%、ＣＭＥＣが６５～８９．５重量%、非晶質化誘導剤が０．５～５重量%、（４）さらに好ましくはＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１０～２０重量%、ＣＭＥＣが７５．５～８９重量%、非晶質化誘導剤が１～４．５重量%、（５）特に好ましくはＮＰＹＹ５受容体拮抗剤が１５～２０重量%、ＣＭＥＣが７６～８３重量%、非晶質化誘導剤が２～４重量%である。

[0028] 本発明の固形製剤の好ましい態様の１つは、製剤全量に対して、（１）通常、Ｓ－２３６７が５重量%以上、ＣＭＥＣが５０重量%以上、尿素が８重量%未満、（２）好ましくはＳ－２３６７が１０～４０重量%、ＣＭＥＣが５４～８９．９重量%、尿素が０．１～６重量%、（３）より好ましくはＳ－２３６７が１０～３０重量%、ＣＭＥＣが６５～８９．５重量%、尿素が０．５～５重量%、（４）さらに好ましくはＳ－２３６７が１０～２０重量%、ＣＭＥＣが７５．５～８９重量%、尿素が１～４．５重量%、（５）特に好ましくはＳ－２３６７が１５～２０重量%、ＣＭＥＣが７６～８３重量%、尿素が２～４重量%である。

[0029] 非晶質化誘導剤は、本発明の固形製剤中に実質的に含有されていなくても、主薬（特にＳ－２３６７）の溶出性は、十分に改善されるが、主薬含量によっては、非晶質化誘導剤が含まれているほうが好ましい場合もある。特に、Ｓ－２３６７が２０%の場合、非晶質化誘導剤の添加により、溶出性が改善される。

[0030] 本発明製剤の製造方法は、好ましくは、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤（特にＳ－２３６７）、ＣＭＥＣ、所望により非晶質化誘導剤を溶媒に溶解し、当該溶媒を除去し、得られた固形物を適度な粒度まで粉砕する。溶媒としては、これらの原料が溶解する溶媒であればよい。具体的な溶媒としては、水、アルコール、アセトン、ハロゲン化炭素およびこれらの混合物である。また、

溶媒を除去する方法としては、加温減圧や噴霧乾燥（スプレードライ）がある。

[0031] 噴霧乾燥法としては、好ましくはスプレードライヤーが用いられる。製造条件としては、本発明製剤が収率よく得られる条件であればよい。例えば、固形分濃度約１～２０%の主薬を含有する液を出口温度５０～１１０℃の条件で噴霧する。

[0032] 本発明の固体製剤中の非晶質安定化剤であるＣＭＥＣや非晶質化誘導剤の量が、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤の溶解性や安定性に影響することが明らかとなった。なお、本発明の製剤中の主薬の安定性は、粉末Ｘ線回折測定によって非晶質化状態を確認することによって評価した。

[0033] 本発明の固形製剤は、固体の粉末状、顆粒状、塊状等で得られる。本発明製剤が塊状で得られても粉砕等することによって、粉末を得ることができる。該粉末を顆粒剤や錠剤に含有することもできる。顆粒剤や錠剤で用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤等は従来から製剤学上で使用されているものを用いることができる。例えば、Ｄ－マンニトール等の賦形剤、カルメロースカルシウム等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のコーティング剤等がある。

[0034] 本発明の固形製剤の溶出性は、日本薬局方の第２法（パドル法、５０ｒｐｍ、溶出試験第２液、９００ｍＬ）で主薬（例：Ｓ－２３６７）の含量が２０ｍｇに相当する製剤について溶出試験をおこなった場合、溶出試験開始６０分後の溶出率が、（１）通常、３０分で４%以上、６０分で７%以上、１８０分で１５%以上、（２）好ましくは、３０分で１０%以上、６０分で１５%以上、１８０分で３０%以上、（３）より好ましくは、３０分で３０%以上、６０分で４０%以上、１８０分で５０%以上、（４）さらに好ましくは、３０分で４０%以上、６０分で５０%以上、１８０分で６０%以上、（５）特に好ましくは、３０分で５０%以上、６０分で６０%以上、１８０分で７０%以上である。

[0035] 本発明の固形製剤において、安定な製剤とは、経時保存後においても非晶質状態が維持された製剤であり、特に、６０℃、ガラス瓶密栓条件下で１週間保存しても、主薬（例：Ｓ－２３６７）の非晶質状態を維持している固形製剤である。

[0036] 本発明の固形製剤とすることにより、主薬の溶出性を高めることができるので、例えば、錠剤中の主薬配合量を低減でき、その結果、錠剤を小型化することができる。具体的には、本発明の固形製剤を用いる前のＳ－２３６７含有錠剤１錠あたりの重量は、約８４０ｍｇであったのに対し、本発明の固形製剤を用いた結果、錠剤１錠あたりの重量は、約４５０～５５０ｍｇ、好ましくは約５００ｍｇとなり、服用性が改善された。

実施例

[0037] 以下に実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によってなんら制限されるものではない。

（ＣＭＥＣ含有製剤の製造法）

ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤として、トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（Ｓ－２３６７）を、非晶質化誘導剤として尿素（和光純薬社製）を、およびカルボキシメチルエチルセルロース （ＣＭＥＣ、三洋化成工業株式会社製、医薬品添加物規格適合品）を用いた。なお、Ｓ－２３６７は、ＷＯ０１／３７８２６国際公開パンフレット記載の方法に基づき製造した。アセトンに表１で示す処方量のＳ－２３６７とＣＭＥＣを加えて溶解させた。次に、尿素を添加する場合には、エタノールに処方量の尿素を加え、溶解させた。これらの溶解液を混合し、スプレードライヤーＢ－２９０／Ｂ－２９５（ビュッヒ社製）を用い，出口温度約８０℃で噴霧乾燥し、粉末状態として、本発明の固形製剤を調製した。

[0038] （溶出試験法）

上記方法で得られた本発明の固形製剤について、第１５改正日本薬局方に規定の方法に従い、溶出試験を行った。Ｓ－２３６７の濃度は、自動サンプ

リングシステム（オートサンプラー Ｗ　ＰＡＳ－６１５（富山産業社製）、分光光度計ＵＶ－１７００（島津製作所社製））あるいは分光光度計 ８４５３型 （アジレント社製））を用いて測定した。溶出試験条件は以下のとおりである。

・試験法：日本薬局方 第２法（パドル法）回転速度５０ｒｐｍ

・試験液：溶出試験第２液（９００ｍＬ，３７℃）

・試験液採取時間：０、５、１０、１５、２０、２５、３０、４５、６０、７５、９０、１０５、１２０、１５０、１８０分

・検出波長：２４３ｎｍ

層長：５ｍｍ

[0039] （ＨＰＬＣ測定条件）

・測定波長：２４２ｎｍ

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

・カラム温度：３５℃

・移動相：ＨＰＬＣ用メタノール／水混液（２７：７３）

・流量：約０．６ｍＬ／分

注入量：１５μＬ

溶出試験液中のＳ－２３６７含量は、以下の式で求めた。

（式１）

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

W_S：S-2367 標準品の量（mg）

A_S：標準溶液のピーク面積

A_T：試料溶液のピーク面積

1/500：希釈倍数

[0040] （粉末Ｘ線回折測定）

本発明の固形製剤の粉末Ｘ線回折パターンを、粉末Ｘ線回折装置ＲＩＮＴ

２０００（リガク社製）によって調べた。なお、粉末Ｘ線回折測定は、製造直後の製剤と６０℃、ガラス瓶密栓条件下１週間保存後の製剤について行なった。

[0041] 試験例１　ＣＭＥＣ含有製剤の溶出挙動

尿素を製剤中に含まず、Ｓ－２３６７およびＣＭＥＣの含有量が表１に示す通りの本発明の固形製剤を上記方法により製造した。これらの製剤について、上記方法によって溶出試験を行なった。

[表1]

（重量%）

	実施例１	実施例２	実施例３	実施例４	参考例１
Ｓ－２３６７	１５．０	２０．０	２５．０	３０．０	５０．０
ＣＭＥＣ	８５．０	８０．０	７５．０	７０．０	５０．０
合計	１００．０	１００．０	１００．０	１００．０	１００．０

[0042] Ｓ－２３６７の溶出濃度を経時的に調べた結果、図１に示す通り、Ｓ－２３６７の含有量が１５～３０重量%（実施例１～４）であれば、溶出挙動は同じように推移し、溶出濃度は試験開始６０分後でほぼ１５～１６μｇ／ｍＬであった。６０分後以降、ほぼ一定の濃度を維持することができた。一方、Ｓ－２３６７の含有量が５０重量%（参考例１）である場合、Ｓ－２３６７原体の溶出速度を上回ったが、溶出性はあまり改善されなかった。

[0043] Ｓ－２３６７の溶出濃度を溶出率に換算した結果を図２に示す。Ｓ－２３６７の含有量が１５～３０重量%であれば、溶出率はほぼ同じように推移し、試験開始６０分後でほぼ６０%以上、１８０分後で７０%以上であった。

[0044] 試験例２　ＣＭＥＣ含有製剤の保存安定性

表１の製剤中の主薬（Ｓ－２３６７）の状態を確認するために、粉末Ｘ線回折測定をおこなった。その結果、図３に示すように、製造直後では、いずれの製剤でもＳ－２３６７の結晶のピークは検出されず、Ｓ－２３６７が非晶質化していた。一方、６０℃、ガラス瓶密栓条件下で１週間保存した場合、図４に示すように、Ｓ－２３６７が１５～３０重量%の製剤は、Ｓ－２３６７の結晶ピークは観察されず、非晶質化状態を維持することができ、安定であったが、５０重量%の製剤は、Ｓ－２３６７の主結晶ピーク（２θ＝１

６．９、１７．９、１８．９、２０．１°）が検出され、非晶質状態を維持することができなかった。

[0045] 試験例３　ＣＭＥＣおよび尿素含有製剤の溶出挙動

表２、３に示す通り、Ｓ－２３６７を１５、２０重量%、尿素を４重量%含有した製剤を上記方法で製造し、溶出挙動を調べた。

[表2]

（重量%）

	実施例１	実施例５
Ｓ－２３６７	１５．０	１５．０
ＣＭＥＣ	８５．０	８１．０
尿素	－	４．０
合計	１００．０	１００．０

[表3]

（重量%）

	実施例２	実施例６
Ｓ－２３６７	２０．０	２０．０
ＣＭＥＣ	８０．０	７６．０
尿素	－	４．０
合計	１００．０	１００．０

[0046] 図５、６に示す通り、Ｓ－２３６７が１５重量%の製剤の場合、尿素を添加しても溶出速度はほとんど変わらなかったが、Ｓ－２３６７が２０重量%の製剤の場合、尿素を添加すると、溶出速度が増大した。

[0047] 試験例４　ＣＭＥＣおよび尿素含有製剤の保存安定性

表２、３の尿素含有製剤中の主薬（Ｓ－２３６７）の状態を確認するために、粉末Ｘ線回折測定をおこなった。その結果、図７、８に示す通り、製造直後、６０℃、ガラス瓶密栓条件下で１週間保存後のいずれにおいても、Ｓ－２３６７の結晶ピークは観察されず、非晶質化状態を維持することができ、当該製剤は安定であった。

産業上の利用可能性

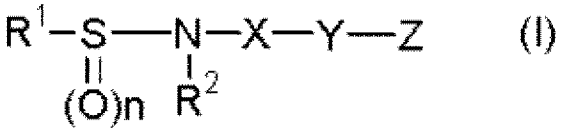
[0048] 本発明は、ＮＰＹＹ５受容体拮抗剤、特にトランス－Ｎ－（５－トリフルオロメチルピリジン－２－イル）－４－（ターシャルブチルスルフォニルア

ミノ）シクロヘキサンカルボキシアミド（Ｓ－２３６７）の水溶解性が改善された、安定性の高い製剤を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



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

Ｒ２は水素または低級アルキルであり、

Ｒ１およびＲ２は一緒になって低級アルキレンを形成してもよく、

ｎは１または２であり、

Ｘは

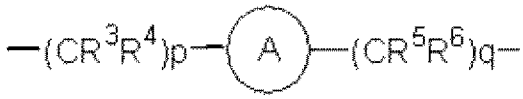
置換基を有していてもよい低級アルキレン、

置換基を有していてもよい低級アルケニレン、

置換基を有していてもよいーＣＯー低級アルキレン、

置換基を有していてもよいーＣＯー低級アルケニレンまたは

[化2]



であり、

[化3]



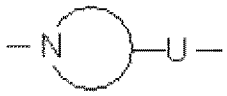
は置換基を有していてもよいシクロアルキレン、置換基を有していてもよいシクロアルケニレン、置換基を有していてもよいビシクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリーレンまたは置換基を有していてもよいヘテロ環ジイルであり、ｐおよびｑは各々独立して０また

は１である）

であり、

－ＮＲ２－Ｘ－は

[化4]



（式中、

[化5]



はピペリジンジイル、ピペラジンジイル、ピリジンジイル、ピラジンジイル、ピロリジンジイルまたはピロールジイルであり、Ｕは単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンである）であってもよく、ＹはＯＣＯＮＲ７、ＣＯＮＲ７、ＣＳＮＲ７、ＮＲ７ＣＯまたはＮＲ７ＣＳであり、

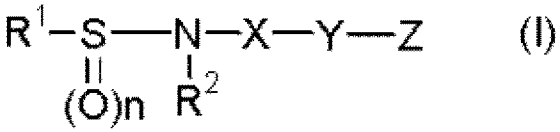
Ｒ７は水素または低級アルキルであり、

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

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有することを特徴とする固形製剤。

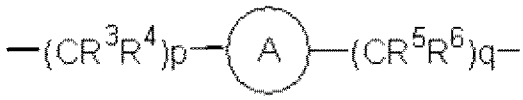
[請求項2] 式（Ｉ）：

[化6]



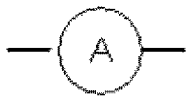
（式中、Ｘが

[化7]



であり、

[化8]



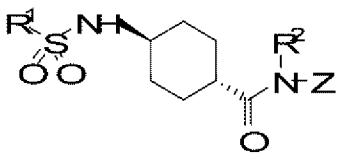
がヘテロ環ジイルであり、Ｒ１が置換基を有していてもよい炭素数３～１０のアルキル

または置換基を有していてもよい炭素数５～６のシクロアルキルであり、その他の記号は

請求の範囲第１項と同義）

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する請求項１記載の固形製剤。

[請求項3] [化9]



（式中、Ｒ１は低級アルキル、

Ｒ２は水素又は低級アルキル、

Ｚは置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい炭化水素環式基又は置換基を有していてもよいヘテロ環式基）で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物およびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する請求項１記載の固形製剤。

[請求項4] 当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が５～５０重量%である請求項１～３のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項5] 当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が１５～３０重量%である請求項４記載の固形製剤。

[請求項6] 当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の含有量が２５～３０重量%である請求項４記載の固形製剤。

[請求項7] 当該製剤中の式（Ｉ）で示される化合物がトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドである、請求項１～６のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項8] ５～５０重量%のトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび５０～９５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する請求項７記載の固形製剤。

[請求項9] １５～３０重量%のトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび７０～８５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する請求項７記載の固形製剤。

[請求項10] ２５～３０重量%のトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよび７０～７５重量%のカルボキシメチルエチルセルロースを含有する請求項７記載の固形製剤。

[請求項11] トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：

１～１：１９である、請求項１～１０のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項12] トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：２．３３～１：５．６７である、請求項１１記載の固形製剤。

[請求項13] トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースの配合割合が１：２．３３～１：３である、請求項１１記載の固形製剤。

[請求項14] さらに非晶質化誘導剤を含有する請求項１～１３のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項15] 非晶質化誘導剤がアミノ酸もしくはその塩、アスパルテーム、エリソルビン酸若しくはその塩、アスコルビン酸若しくはその塩、ステアリン酸エステル、アミノエチルスルホン酸、イノシトール、エチル尿素、クエン酸若しくはその塩、グリチルリチン酸若しくはその塩、グルコン酸若しくはその塩、クレアチニン、サリチル酸若しくはその塩、酒石酸若しくはその塩、コハク酸若しくはその塩、酢酸カルシウム、サッカリンナトリウム、水酸化アルミニウム、ソルビン酸若しくはその塩、デヒドロ酢酸若しくはその塩、チオリンゴ酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、尿素、フマル酸若しくはその塩、マクロゴール類、マルトース、マルトール、マンニトール、メグルミン、デスオキシコール酸ナトリウムおよびホスファチジルコリンからなる群から選択される１または２以上である請求項１４記載の固形製剤。

[請求項16] 非晶質化誘導剤が尿素である請求項１４記載の固形製剤。

[請求項17] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が８重量%未満である請求項１４～１６のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項18] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が０．１～６重量%である請求

項１７記載の固形製剤。

[請求項19] 当該製剤中の非晶質化誘導剤の含有量が２～４重量%である請求項１７記載の固形製剤。

[請求項20] 非晶質化誘導剤を含有しない請求項１～１３のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項21] 固体分散体である請求項１～２０のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項22] 噴霧乾燥法によって得られる、請求項１～２１のいずれかに記載の固形製剤。

[請求項23] 請求項１～２２のいずれかに記載の固形製剤を含有する錠剤。

[請求項24] １錠あたりの重量が４５０～５５０ｍｇである請求項２３記載の錠剤。

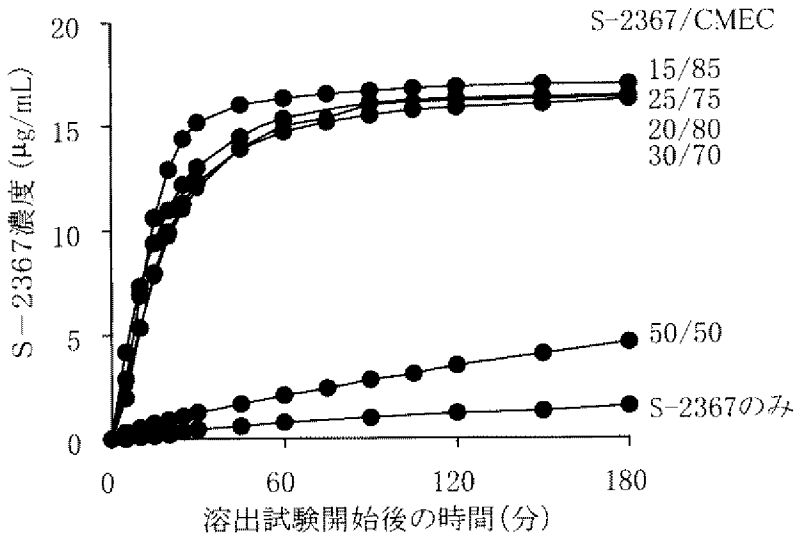
[請求項25] 噴霧乾燥法によって、請求項２２の固形製剤を製造する方法。

[請求項26] トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドを含有する固形製剤中に、カルボキシメチルエチルセルロースを添加することを特徴とする、当該薬物の溶解性を改善する方法。

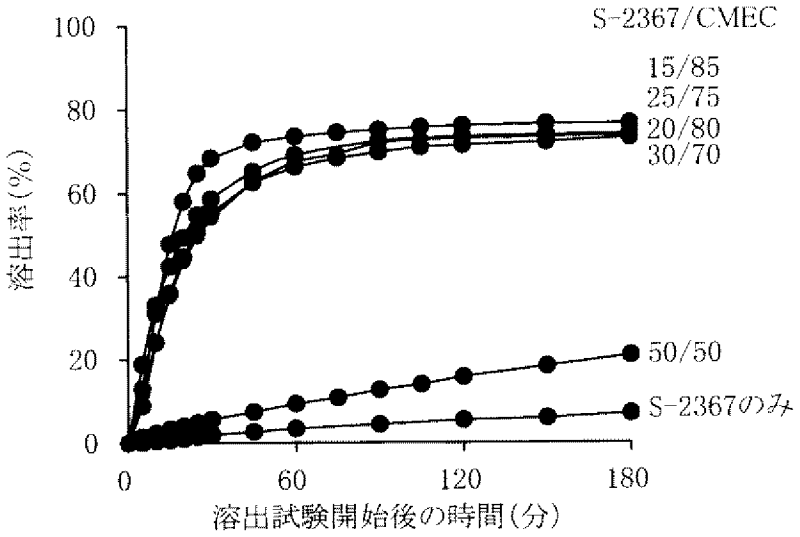
[請求項27] トランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドおよびカルボキシメチルエチルセルロースを含有する固形製剤中に、非晶質化誘導剤を添加することを特徴とする、当該薬物の溶解性を改善する方法。

[請求項28] カルボキシメチルエチルセルロースを含有することによって、日本薬局方溶出試験法の溶出試験第２液における試験開始６０分後のトランスーＮー（５ートリフルオロメチルピリジンー２ーイル）ー４ー（ターシャルブチルスルフォニルアミノ）シクロヘキサンカルボキシアミドの溶出率を６０%以上とし、かつ１８０分後で溶出率７０%以上に制御する方法。

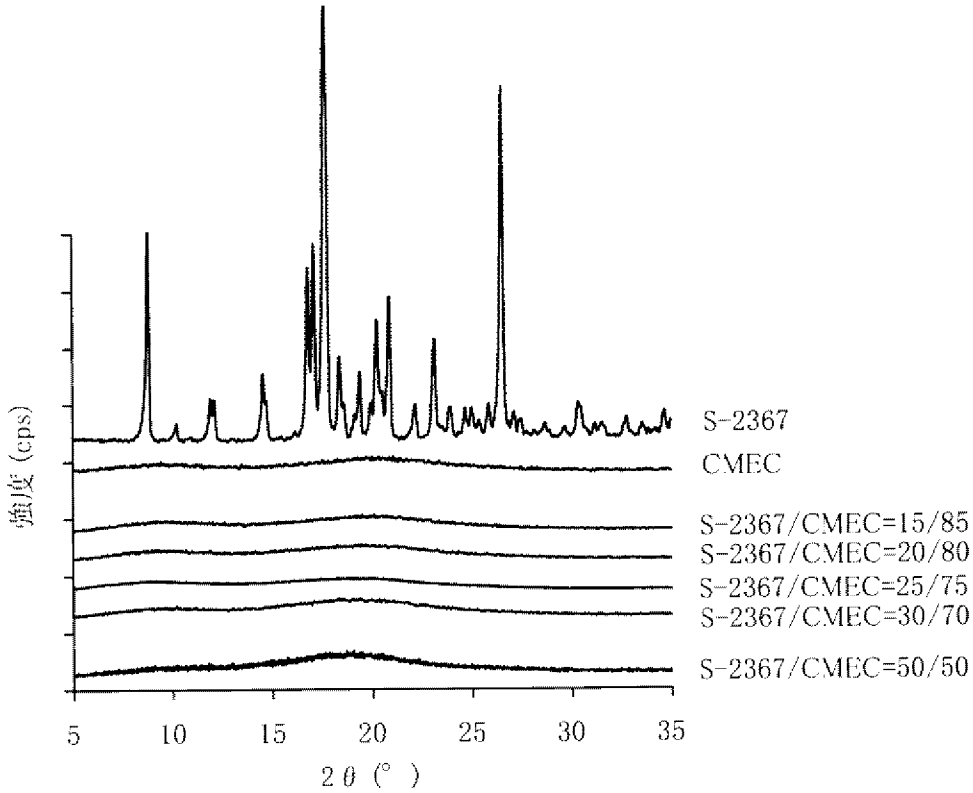
[図1]


S-2367/CMEC
15/85
25/75
20/80
30/70
50/50
S-2367のみ
S－2367濃度（μg/mL）
溶出試験開始後の時間（分）
0
5
10
15
20
0
60
120
180

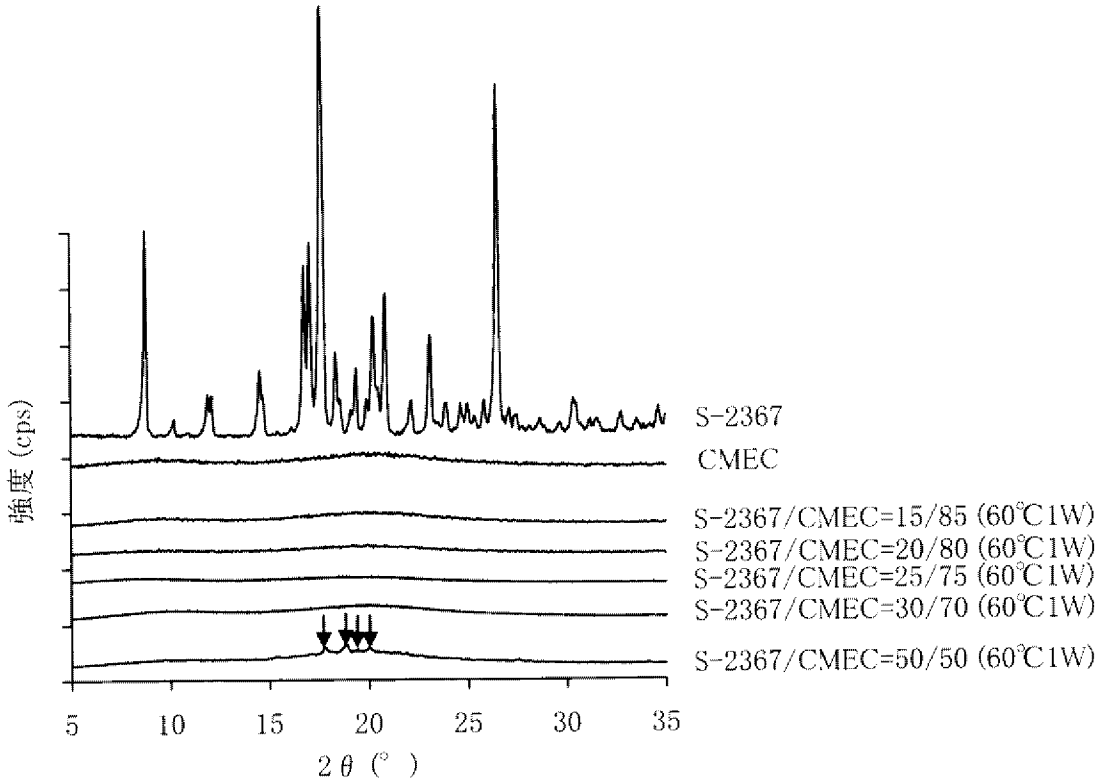
[図2]


S-2367/CMEC
15/85
25/75
20/80
30/70
50/50
S-2367のみ
溶出率（%）
溶出試験開始後の時間（分）
0
20
40
60
80
100
0
60
120
180

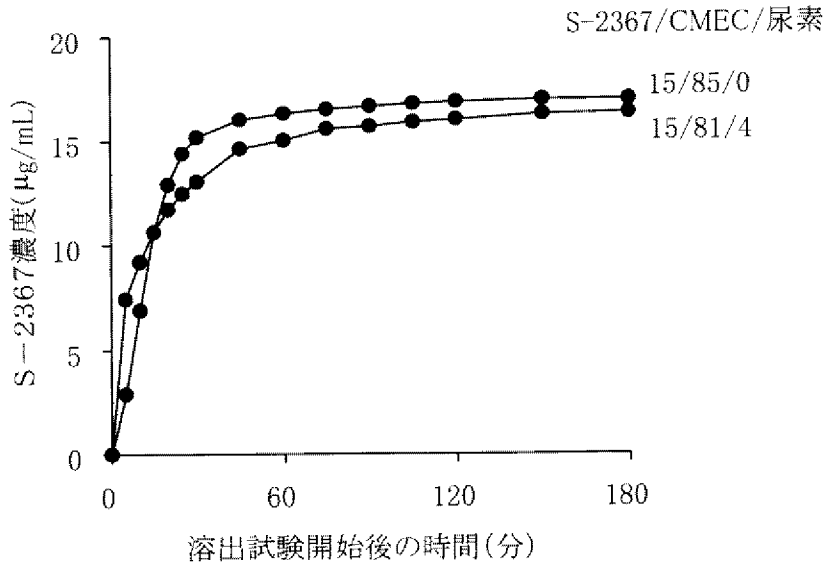
[図3]


強度 (cps)
S-2367
CMEC
S-2367/CMEC=15/85
S-2367/CMEC=20/80
S-2367/CMEC=25/75
S-2367/CMEC=30/70
S-2367/CMEC=50/50
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

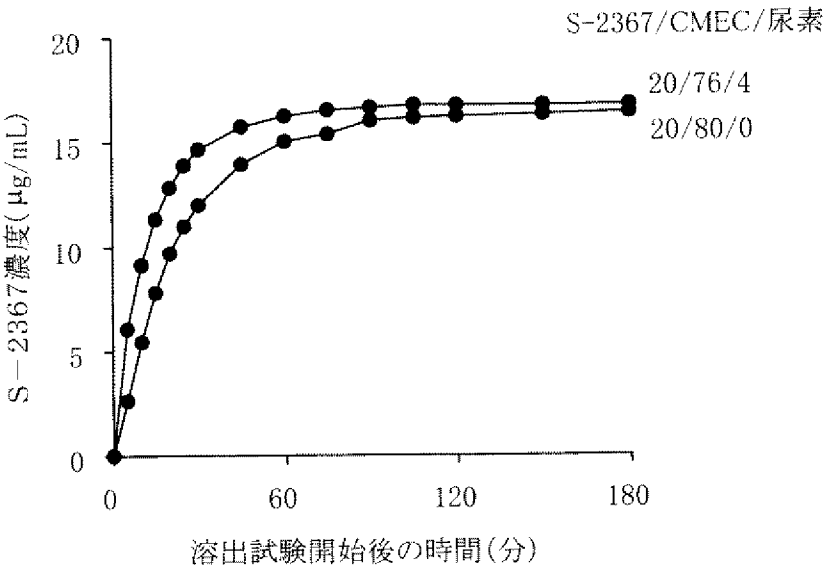
[図4]


強度 (cps)
S-2367
CMEC
S-2367/CMEC=15/85 (60℃1W)
S-2367/CMEC=20/80 (60℃1W)
S-2367/CMEC=25/75 (60℃1W)
S-2367/CMEC=30/70 (60℃1W)
S-2367/CMEC=50/50 (60℃1W)
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

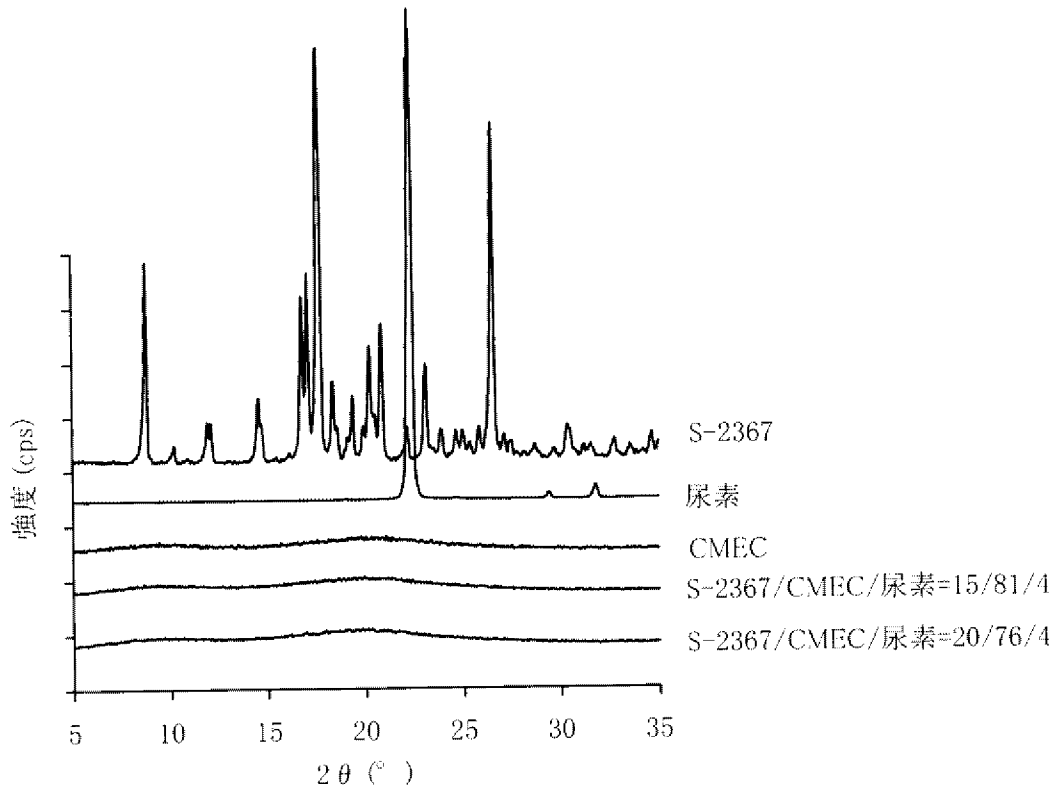
[図5]


S-2367/CMEC/尿素
15/85/0
15/81/4
S－2367濃度(μg/mL)
20
15
10
5
0
0
60
120
180
溶出試験開始後の時間(分)

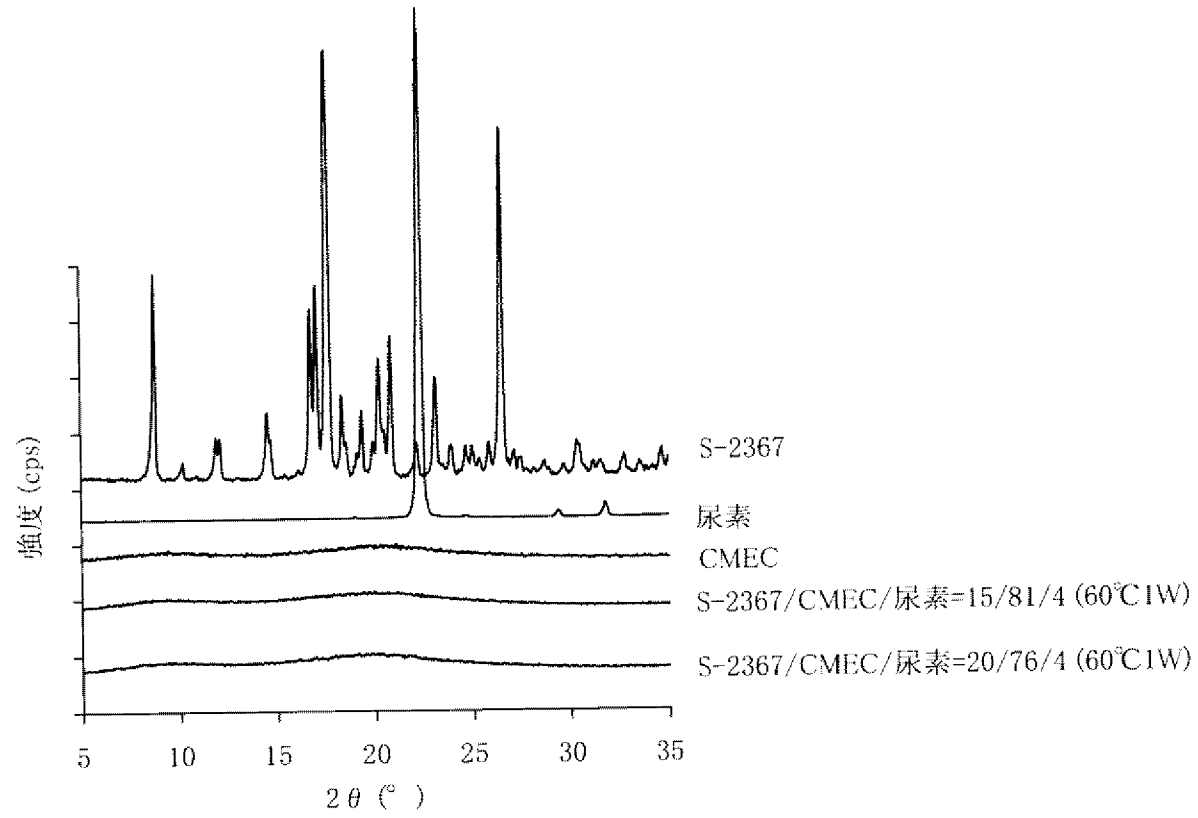
[図6]


S-2367/CMEC/尿素
20/76/4
20/80/0
S－2367濃度(μg/mL)
20
15
10
5
0
0
60
120
180
溶出試験開始後の時間(分)

[図7]


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

[図8]


強度 (cps)
S-2367
尿素
CMEC
S-2367/CMEC/尿素=15/81/4 (60℃1W)
S-2367/CMEC/尿素=20/76/4 (60℃1W)
5
10
15
20
25
30
35
2θ (°)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/054488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/44(2006.01)i, *A61K9/14*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/16*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/44, A61K9/14, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/16, A61K47/38, A61P3/10, A61P43/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/37826 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 31 May 2001 (31.05.2001), page 92 (Ia-178); paragraphs from page 33, line 9 and thereafter & JP 3910446 B & US 6699891 B1 & EP 1249233 A1 & EP 2014285 A1	1-28
Y	WO 03/076374 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18 September 2003 (18.09.2003), page 37 & JP 3850838 B & US 2005/0222255 A1 & EP 1484301 A1	1-28
Y	WO 2008/047769 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 24 April 2008 (24.04.2008), paragraphs [0025], [0032] & US 2010/0035996 A1 & EP 2100611 A1	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 April, 2010 (12.04.10)	20 April, 2010 (20.04.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/054488

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 9-208459 A (Eisai Co., Ltd.), 12 August 1997 (12.08.1997), paragraphs [0007], [0012]; example 1 (Family: none)	1-28
Y	JP 2008-540629 A (Pfizer Inc.), 20 November 2008 (20.11.2008), claims; examples & US 2010/0035996 A1 & EP 2100611 A1	1-28
Y	JP 2007-517015 A (Pfizer Products Inc.), 28 June 2007 (28.06.2007), claims; examples & US 2007/0148232 A1 & EP 1701703 A2 & WO 2005/065656 A2	1-28
Y	WO 97/06781 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 27 February 1997 (27.02.1997), claims; examples & US 6462093 B1 & EP 852140 A1 & EP 1356807 A2	1-28
Y	WO 2007/108463 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 27 September 2007 (27.09.2007), claims; examples & US 2009/0105312 A1 & EP 2000152 A2	1-28
P,Y	WO 2009/038112 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 26 March 2009 (26.03.2009), claims; paragraph [0017]; examples (Family: none)	1-28
P,Y	WO 2009/136617 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 12 November 2009 (12.11.2009), claims; examples (Family: none)	1-28

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０５４４８８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/44(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/44, A61K9/14, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/16, A61K47/38, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 01/37826 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001.05.31, 第９２頁 (Ia-178)、第３３頁第９行からの段落 & JP 3910446 B & US 6699891 B1 & EP 1249233 A1 & EP 2014285 A1	1-28
Y	WO 03/076374 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.09.18, 第３７頁 & JP 3850838 B & US 2005/0222255 A1 & EP 1484301 A1	1-28

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １２．０４．２０１０	国際調査報告の発送日 ２０．０４．２０１０
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　３８４４ 原口　美和 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2008/047769 A1（塩野義製薬株式会社）2008.04.24, [0025], [0032] & US 2010/0035996 A1 & EP 2100611 A1	1-28
Y	JP 9-208459 A（エーザイ株式会社）1997.08.12, 【０００７】、【００１２】、実施例１ （ファミリーなし）	1-28
Y	JP 2008-540629 A（ファイザー・インク）2008.11.20, 特許請求の範囲、実施例 & US 2010/0035996 A1 & EP 2100611 A1	1-28
Y	JP 2007-517015 A（ファイザー・プロダクツ・インク）2007.06.28, 特許請求の範囲、実施例 & US 2007/0148232 A1 & EP 1701703 A2 & WO 2005/065656 A2	1-28
Y	WO 97/06781 A1（日産化学工業株式会社）1997.02.27, 特許請求の範囲、実施例 & US 6462093 B1 & EP 852140 A1 & EP 1356807 A2	1-28
Y	WO 2007/108463 A1（塩野義製薬株式会社）2007.09.27, 特許請求の範囲、実施例 & US 2009/0105312 A1 & EP 2000152 A2	1-28
P, Y	WO 2009/038112 A1（塩野義製薬株式会社）2009.03.26, 特許請求の範囲、[0017]、実施例 （ファミリーなし）	1-28
P, Y	WO 2009/136617 A1（塩野義製薬株式会社）2009.11.12, 特許請求の範囲、実施例 （ファミリーなし）	1-28