

(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
2014年10月30日(30.10.2014)



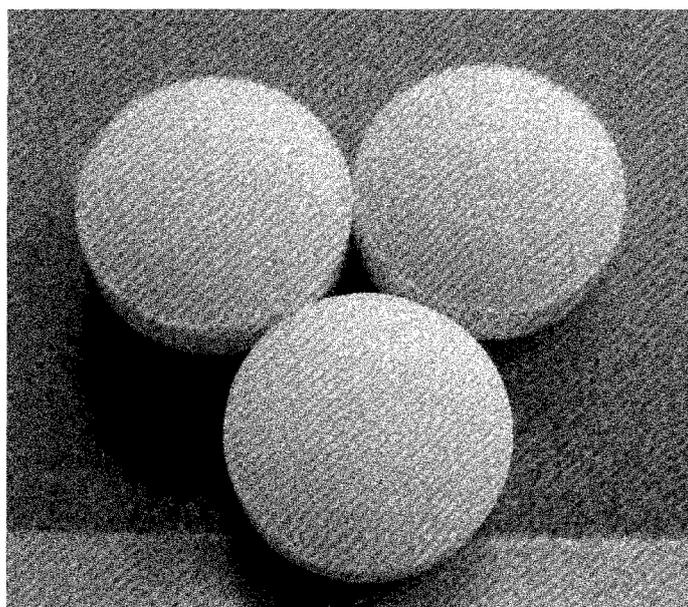
(10) 国際公開番号
WO 2014/174846 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/002308
- (22) 国際出願日: 2014年4月24日(24.04.2014)
- (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 2013-092171 2013年4月25日(25.04.2013) JP
- (71) 出願人: 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 内田 浩 (UCHIDA, Hiroshi); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木1848 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP). 花田 真隆 (HANADA, Masataka); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木1848 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 水野 勝文, 外 (MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内2丁目2番3号 丸の内仲通りビル 721 Tokyo (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 固形医薬組成物



(57) Abstract: [Problem] To provide a solid pharmaceutical composition which contains a compound represented by general formula (1) or a salt thereof and suppresses decomposition of said compound or salt thereof, and a production method of said solid pharmaceutical composition. [Solution] This solid pharmaceutical composition contains a compound represented by general formula (1), or a salt thereof, a cellulosic excipient, and an acidic substance of pH4.0 or less.

(57) 要約: 【課題】含有される一般式(1)で表される化合物またはその塩の分解を抑制できる医薬組成物及びその製造方法を提供する。【解決手段】一般式(1)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を含有する固形医薬組成物。



WO 2014/174846 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

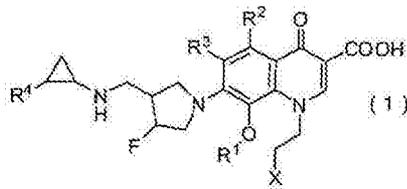
明 細 書

発明の名称： 固形医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、一般式（１）で表される化合物またはその塩を含む固形医薬組成物に関する。

[0002] [化1]



[0003] 式（１）中、R¹はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、R²は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す。

背景技術

[0004] 医薬有効成分の中には、単独の固体状態では安定であっても、製剤化のため加圧成形を行うと、医薬有効成分の結晶に歪み等の変化が起き、得られた医薬組成物中の医薬有効成分の分解が進行するものがある（特許文献1～7）。このような課題を解決する従来技術として、低融点油脂状物質を添加する方法（特許文献1）、素錠の密度や硬度を特定の範囲に調整する方法（特許文献2）、カラギーナン等の親水物質を添加する方法（特許文献3）、湿潤顆粒を用いる方法（特許文献4）、飽和高級脂肪酸及び／または飽和高級アルコールを添加する方法（特許文献5～6）、シヨ糖脂肪酸エステルを添加する方法（特許文献7）、ゼラチン微小球及び／またはゼラチン発泡体を添加する方法（特許文献8）、単糖アルコールを使用する方法（特許文献9～10）が知られている。

一方で、医薬有効成分の中には、一定の条件に賦されるとゲル化するもの

が知られている（特許文献11～17、非特許文献1～2）。また、キノロンカルボン酸抗菌剤を含有する製剤において、主薬が安定化された製剤として、酸性添加物を加えた経口用組成物や（特許文献18）、同じく酸性添加物を加えた注射用製剤（特許文献19～20）が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特開平05-194218号公報
特許文献2：特開2006-111639号公報
特許文献3：特開2008-528456号公報
特許文献4：特開平10-245335号公報
特許文献5：特開昭62-252723号公報
特許文献6：特開昭63-270624号公報
特許文献7：特開平08-175996号公報
特許文献8：国際公開第1990/007327号 パンフレット
特許文献9：国際公開第2002/080013号 パンフレット
特許文献10：特開平11-130674号公報
特許文献11：特開2006-298811号公報
特許文献12：国際公開第2006/030826号
特許文献13：特表2002-505290号
特許文献14：特表2004-522782号
特許文献15：特開昭62-123118号公報
特許文献16：国際公開第2006/059716
特許文献17：特表2002-530338号
特許文献18：特開2004-339198号公報
特許文献19：特表2004-509921号
特許文献20：国際公開第2006/004028号

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：薬剤学 Vol. 55, No. 3 (1995), 175-18

2.

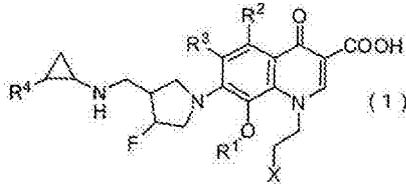
非特許文献2：Pharm Tech Japan, vol. 17, No 4 (2001) 87-100 (619-632).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、含有される以下の一般式(1)で表される化合物(以下、式(1)化合物とも称す)またはその塩の分解を抑制可能である新規な医薬組成物及びその製造方法を提供する。

[0008] [化2]



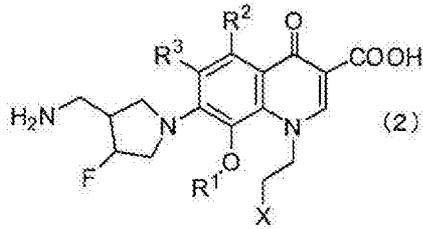
[0009] 式(1)中、R¹はハロゲン原子、アミノ基、シアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、R²は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、含有される式(1)化合物の分解が抑制できる医薬組成物の処方を検討していた。当該研究の過程で、式(1)化合物に含まれるシクロプロピルアミノメチル構造は化学的に分解し易く、例えば乾式造粒等の加圧成形を行うと、シクロプロピル基が脱離した、一般式(2)で表される化合物(以下、式(2)化合物)が生じることが判明した。

[0011]

[化3]



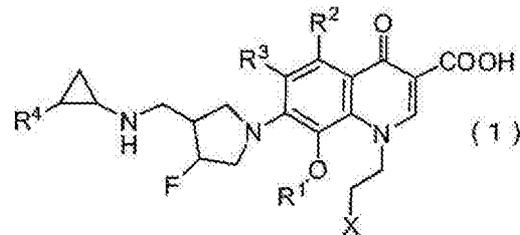
[0012] 式(2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びXは、上記定義と同じである。

[0013] 鋭意研究の結果、本発明者らは、式(1)化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及び所定の酸性物質を含有する組成物とすることで、式(1)化合物の例えば式(2)化合物等への化学的分解が抑制できることを見出し、本発明を完成させた。

[0014] 本発明の要旨は以下のとおりである。

〔1〕一般式(1)：

[化4]



(式中、 R^1 はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、 R^3 は水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^4 は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を含有する固形医薬組成物。

〔2〕前記酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、クエン酸二水素ナトリウム、グルタミン酸、アスパラギン酸、及びアルギン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する、〔1〕に記載の固形医薬組成物。

〔3〕前記酸性物質の20℃における水への溶解度が30%以下である〔1

〕に記載の固形医薬組成物。

〔４〕前記酸性物質のpHが2.2以上4.0以下である〔１〕または〔３〕に記載の固形医薬組成物。

〔５〕前記酸性物質として、フマル酸、クエン酸二水素ナトリウム、グルタミン酸、アスパラギン酸及びアルギン酸からなる群より選ばれる１種または２種以上の化合物を含有する、〔１〕に記載の固形医薬組成物。

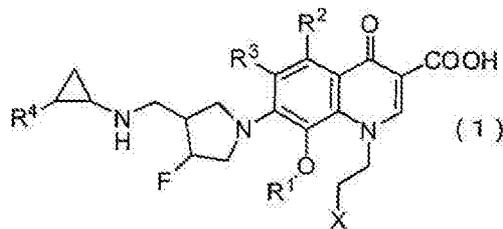
〔６〕前記セルロース系賦形剤が、結晶セルロースである〔１〕乃至〔５〕のいずれか１項に記載の固形医薬組成物。

〔７〕前記一般式（１）で表される化合物またはその塩として、前記一般式（１）で表される化合物の塩酸塩を含有する〔１〕乃至〔６〕のいずれか１項に記載の固形医薬組成物。

〔８〕前記一般式（１）で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及び前記酸性物質を混合し、得られた混合物を乾式造粒法により造粒することにより得られる請求項１に記載の固形医薬組成物。

〔９〕一般式（１）：

[化5]



（式中、R¹はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基により１または２以上置換されていてもよい炭素数１から３のアルキル基を示し、R²は炭素数１から３のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す）で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を混合し、

得られた混合物を乾式造粒法により造粒することを含む、固形医薬組成物の製造方法。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、含有される式(1)化合物またはその塩の分解を抑制可能である新規な組成物及びその製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1] 7-[(3S, 4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩(A形結晶)の粉末X線回折パターンである。

[図2] 7-[(3S, 4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩水和物(B形結晶)の粉末X線回折パターンである。

[図3] 実施例1で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図4] 実施例2で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図5] 実施例3で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図6] 実施例4で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図7] 実施例5で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図8] 実施例6で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図9] 実施例7で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図10] 実施例8で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図11] 実施例9で得られた錠剤の製造直後の写真である。

[図12] 実施例1で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図13] 実施例2で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図14] 実施例3で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図15] 実施例4で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後

の写真である。

[図16]実施例5で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図17]実施例6で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図18]実施例7で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図19]実施例9で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

[図20]実施例11で得られた錠剤を60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真である。

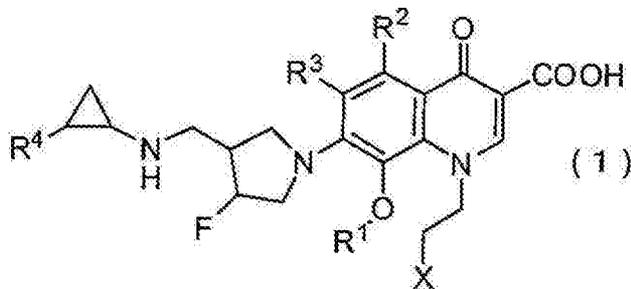
発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明の実施形態の1つについて詳細に説明する。

本実施形態は、一般式(1)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を少なくとも含有する固形医薬組成物に関する。

本明細書において、固形医薬組成物とは、固体である含有成分により構成される医薬組成物をいう。

[0018] [化6]



[0019] 式(1)中、R¹は炭素数1から3のアルキル基を示し、R²は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す。R¹として表される炭素数1から3のア

ルキル基は、ハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基により1または2以上置換されていてもよい。

本明細書中に記載されている「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。一般式(1)において、ハロゲン原子は、フッ素原子が好ましい。本明細書中に記載されている「炭素数1から3のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、プロピル基または2-プロピル基を示す。

本実施形態の固形医薬組成物に含有される式(1)化合物またはその塩は、例えば国際公開第2005/026147号パンフレットに記載の方法により製造することができる。本実施形態の固形医薬組成物に含有される式(1)化合物として、7-[3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸が好ましく、さらに好ましくは7-[(3S,4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸である。

[0020] 本実施形態の固形医薬組成物においては、水への溶解度の向上という点で、式(1)化合物の塩が含有されることが好ましい。

本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る式(1)化合物の塩としては薬理的に許容される塩である限り、特に限定されない。式(1)化合物の塩として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、メタンサルホン酸、トルエンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、乳酸、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸等の有機酸との塩、またはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セシウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の金属との塩が挙げられる。このうち、安定性の観点から特に好ましくは塩酸塩が挙げられる。式(1)化合物の塩酸塩は、遊離型

の式(1)化合物や他の式(1)化合物の塩と比較して光照射による当該化合物の分解が進みにくく、加速試験条件下保存した場合にも化学的な分解が少ない点で、優れている。本実施形態の固形医薬組成物に含有され得る式(1)化合物の塩として、より好ましくは7-[3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩であり、さらにより好ましくは7-[(3S,4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩である。

[0021] 本実施形態の固形医薬組成物においては、式(1)化合物またはその塩とともに、セルロース系賦形剤と、pH4.0以下である酸性物質が含有される。

本明細書中に記載されている「セルロース系賦形剤」とは、セルロースまたはその誘導体を構成成分とする賦形剤である。セルロース系賦形剤として、例えば結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどのうち1種または2種以上が本実施形態の固形医薬組成物に含有される。このうち、本実施形態の固形医薬組成物に含有されるセルロース系賦形剤として、錠剤に成形した際に高い硬度が出せるという点で、結晶セルロースが好ましい。

[0022] 本明細書中に記載されている「酸性物質」とは、水に溶解した際に、水素イオンを発生させる物質であり、本実施形態の固形医薬組成物においては式(2)化合物等の生成を抑制するという点で、pH4.0以下の酸性物質が含有される。pH4.0以下の酸性物質の例として、多価カルボン酸が挙げられ、例えばグルタミン酸塩酸塩等のアミノ多価カルボン酸の無機酸塩、酒石酸、クエン酸若しくはリンゴ酸等のヒドロキシ多価カルボン酸、アジピン

酸若しくはコハク酸等の飽和多価カルボン酸、フマル酸等の不飽和多価カルボン酸、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ多価カルボン酸、アルギン酸等の酸性多糖類、クエン酸二水素ナトリウム等のヒドロキシ多価カルボン酸のアルカリ金属塩、またはメタクリル酸コポリマーL等の高分子多価カルボン酸が例示できる。本実施形態の固形医薬組成物においては、例えばこのうちの1種または2種以上の酸性物質が用いられる。含有されるpH4.0以下である酸性物質として、式(1)化合物またはその塩の分解を抑制しつつ本実施形態の固形医薬組成物の外観変化を抑制するという点から、pH2.2以上pH4.0以下の酸性物質が好ましい。pH2.2以上pH4.0以下の酸性物質の例として、アジピン酸若しくはコハク酸等の飽和多価カルボン酸、フマル酸等の不飽和多価カルボン酸、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ多価カルボン酸、アルギン酸等の酸性多糖類、クエン酸二水素ナトリウム等のヒドロキシ多価カルボン酸のアルカリ金属塩、またはメタクリル酸コポリマーL等の高分子多価カルボン酸があげられる。

- [0023] 本明細書中に記載されている「pH」とは、対象物質を50mg秤量し、水1950 μ Lに溶解または懸濁させた液(2.5%濃度)のpHをpHメーターで測定した値である。
- [0024] 式(2)化合物等の生成をより抑制するという点から、本実施形態の固形医薬組成物に含有される酸性物質(2種類以上のpHが4.0以下である酸性物質が含有される場合はその総量)は、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、0.05質量部以上0.50質量部以下であることが好ましい。より好ましくは、式(1)化合物またはその塩1質量部に対し、0.05質量部以上0.40質量部以上、さらに好ましくは0.10質量部以上0.30質量部以上、より一層好ましくは0.15質量部以上0.30質量部以上の割合でpHが4.0以下である酸性物質が本実施形態の固形医薬組成物に含有される。
- [0025] また、本実施形態の固形医薬組成物が例えば錠剤にコーティングが施され

た錠剤として調製されるような場合、コーティング溶液中の水分により表面付近に存在する酸性物質が溶解し、固形医薬組成物表面において斑点（凹凸）が生じてしまう場合がある。当該斑点は見た目が悪く、患者の服用コンプライアンスを低下させる恐れがあるため好ましくない。式（１）化合物またはその塩の分解を抑制しつつ本実施形態の固形医薬組成物の表面において斑点が観察される現象を抑えることも可能とするという点で、pH 4.0以下の酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩等のアミノ多価カルボン酸の無機酸塩、アジピン酸若しくはコハク酸等の飽和多価カルボン酸、フマル酸等の不飽和多価カルボン酸、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ多価カルボン酸、アルギン酸等の酸性多糖類、クエン酸二水素ナトリウム等のヒドロキシ多価カルボン酸のアルカリ金属塩、またはメタクリル酸コポリマーL等の高分子多価カルボン酸のうち１種または２種以上が本実施形態の固形医薬組成物に含有されることが好ましい。

また、固形医薬組成物の表面において斑点が観察される現象を抑えることも可能とするという点で、本実施形態の固形医薬組成物に含有される酸性物質として、20℃における水への溶解度が、30%以下である酸性物質を使用することがより好ましい。20℃における水への溶解度が、30%以下である酸性物質として、L-グルタミン酸塩酸塩、クエン酸二水素ナトリウム、アジピン酸、コハク酸、フマル酸、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、アルギン酸等が挙げられる。このうち、アルギン酸は、水にほとんど溶けないため本実施形態に含有される酸性物質として特に好ましい。

[0026] 本明細書において、「水への溶解度」とは、水100gに対し溶質が溶解する質量（g）に基づき、以下の式（A）を用いた計算によって得られる値をいう。

$$[0027] \text{MW} = \{C / (100 + C)\} \times 100 \quad (\text{A})$$

[0028] 式（A）中、MWは水への溶解度（%）を、Cは水100gに対し溶質が溶解する質量（g）を示す。

[0029] 本実施形態の固形医薬組成物は例えば経口用組成物とすることが挙げられ

る。このうち、例えば式(1)化合物またはその塩を含む成分が圧縮成形や打錠などの加圧される工程を経て製造される剤形とする場合、本実施形態に係る技術が好適に適用され得る。具体的には、本実施形態の固形医薬組成物は、錠剤、顆粒剤(細粒剤)、カプセル剤、散剤などの経口用固形製剤とすることができ、好ましくは錠剤とすることができる。

[0030] 本実施形態の固形医薬組成物における各成分の割合は特に限定されず、剤形等に応じて当業者が適宜設定することができる。

例えば本実施形態の固形医薬組成物が錠剤として調製される場合、式(1)化合物またはその塩の好ましい含有量としては、素錠の全体質量中10質量%以上70質量%以下とすることが挙げられる。さらに好ましくは20質量%以上60質量%以下、特に好ましくは30質量%以上50質量%以下、より一層好ましくは35質量%以上45質量%以下、例えば43質量%が挙げられる。

また、本実施形態の固形医薬組成物におけるセルロース系賦形剤の含有量としては、素錠の全体質量中10質量%以上70質量%以下が挙げられる。さらに好ましくは20質量%以上60質量%以下、特に好ましくは25質量%以上50質量%以下、より一層好ましくは30質量%以上40質量%以下、例えば34%または37質量%が挙げられる。

さらに、本実施形態の固形医薬組成物の表面において斑点が観察される現象を抑えるという点で、pH4.0以下の酸性物質の含有量(2種類以上の酸性物質を使用している場合はその総含有量)は、素錠の全体質量中5質量%以上20質量%以下、さらに好ましくは7質量%以上15質量%以下が挙げられる。

なお、本明細書中に記載されている「素錠」とは、原料を打錠したものであり、コーティングを施す前の錠剤を意味する。

[0031] 本実施形態の固形医薬組成物は、剤形に応じた通常の方法に従って製造することができ、製造方法は当業者が適宜選択することができる。

ここで、本実施形態の固形医薬組成物が造粒される工程を経て製造される

場合、当該造粒は乾式造粒法により行われることが好ましい。本明細書中に記載されている「乾式造粒法」とは、原料粉体を圧縮成形した後に適当な大きさの粒子に破碎分級する方法である。乾式造粒法によれば、水を使用せずに造粒が可能のため、水の影響による式（1）化合物またはその塩のゲル化を抑制することができる。

[0032] 以下に本実施形態の固形医薬組成物を錠剤として製造する場合の製造方法の一例を示して、本実施形態の固形医薬組成物の内容を更に詳細に説明するが、これらにより本発明の範囲を限定するものではない。

[0033] （一般的製造方法）

1. 以下に示すA、B及びC成分を混合する。混合により得られた粉末には、さらにステアリン酸、ステアリン酸塩（アルミニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属塩）、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤を加えてもよい。

A成分：式（1）で表される化合物またはその塩

B成分：結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上のセルロース系賦形剤

C成分：グルタミン酸塩酸塩等のアミノ多価カルボン酸の無機酸塩、酒石酸、クエン酸若しくはリンゴ酸等のヒドロキシ多価カルボン酸、アジピン酸若しくはコハク酸等の飽和多価カルボン酸、フマル酸等の不飽和多価カルボン酸、グルタミン酸若しくはアスパラギン酸等のアミノ多価カルボン酸、アルギン酸等の酸性多糖類、クエン酸二水素ナトリウム等のヒドロキシ多価カルボン酸のアルカリ金属塩、及びメタクリル酸コポリマーL等の高分子多価カルボン酸からなる群から選ばれる1種または2種以上の酸性物質

[0034] 2. 例えば乾式造粒法に基づき造粒を行う。具体的には、得られた混合物を、ローラーコンパクターまたは打錠機（スラッグマシン）等の圧縮成形機で圧縮成形した後、ロールグラニューレーターまたは篩等の整粒装置を用いて

粉碎、整粒し、造粒物を得る。得られた造粒物には、さらに、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系賦形剤を添加することもできるし、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤を添加することもできる。さらに、ステアリン酸、ステアリン酸塩（アルミニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属塩）、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤を得られた造粒物に添加することもできる。

- [0035] 3. 得られた造粒物または造粒物と添加剤の混合物を、打錠機を用いて打錠することにより、錠剤（素錠）を得る。打錠後、得られた素錠を、ヒプロメロースやコリコート I R 等のコーティング剤を用いて被覆してもよい。

実施例

- [0036] 以下に実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、これらの実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

- [0037] 以下の実施例において、NMRスペクトルは、日本電子 JNM-EX400 型核磁気共鳴装置を使用し、内部標準としてテトラメチルシラン（TMS）を使用して測定した。MSスペクトルは日本電子 JMS-T100LP 型及び JMS-SX102A 型質量分析計で測定した。元素分析はヤナコ分析 CHN CORDER MT-6 元素分析装置で行った。

- [0038] (参考例 1)

ビス（アセタト- O ）-〔6, 7-ジフルオロ-1-（2-フルオロエチル）-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラト- O^3 , O^4 〕 ボロン

窒素雰囲気下、無水酢酸 21.4 L (225 mol) に、ホウ酸（触媒作

成用) 103 g (1.67 mol) を加え、70.0~76.9°Cで30分間加熱攪拌した(攪拌速度69.5 rpm)。内温24.6°Cまで冷却した後、1回目のホウ酸1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.6~27.4°Cで30分攪拌した。2回目のホウ酸1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.7~27.5°Cで30分攪拌した。3回目のホウ酸1.01 kg (16.3 mol) を加え、24.7~27.7°Cで30分攪拌した。4回目のホウ酸1.01 kg (16.3 mol) を加え、25.4~29.4°Cで30分攪拌した。さらに、50.0~56.9°Cで30分攪拌し、ホウ酸トリアセテート調整液とした。当該調整液に、6,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル5.50 kg (16.7 mol) を加え、得られた混液を54.7~56.9°Cで3時間攪拌した。当該混液を30.0°Cまで冷却し、室温で一夜放置した。混液を58.6°Cまで加熱し析出した化合物を溶解させ、アセトン16.5 Lを混液に加え、反応液(a)とした。

窒素雰囲気下、常水193 L及びアンモニア水(28%)33.7 L (555 mol)の混合液を、-0.6°Cまで冷却した。当該混合液に、前述の反応液(a)を添加し、アセトン11.0 Lで洗い込んだ。15.0°Cまで冷却後、4.3~15.0°Cで1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、常水55.0 Lで洗浄し、湿潤粗結晶を14.1 kg得た。設定温度65.0°Cで約22時間減圧乾燥し、粗結晶を6.93 kg得た(収率96.7%)。

得られた粗結晶に、窒素雰囲気下、アセトン34.7 Lを加え、加熱溶解した(温水設定温度57.0°C)。加熱時、ジイソプロピルエーテル69.3 Lを晶析するまで滴下した(滴下量12.0 L)。晶析確認後、48.3~51.7°Cで15分攪拌し、残りのジイソプロピルエーテルを滴下し、45.8~49.7°Cで15分攪拌した。15°Cまで冷却後、6.5~15.0°Cで30分攪拌した。析出した結晶をろ取り、アセトン6.9

3 L 及びジイソプロピルエーテル 13.9 L で洗浄し、湿潤結晶を 7.41 kg 得た。得られた湿潤結晶を設定温度 65.0 °C で約 20 時間減圧乾燥し、ビス(アセタト-O) - [6, 7-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル) - 8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラト-O³, O⁴] ボロンを 6.47 kg 得た(収率 90.3%)。

元素分析(%) : C₁₇H₁₅BF₃NO₈として

計算値 : C, 47.58 ; H, 3.52 ; N, 3.26.

実測値 : C, 47.41 ; H, 3.41 ; N, 3.20.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.04 (6H, s), 4.21 (3H, d, J=2.9 Hz), 4.88 (2H, dt, J=47.0, 4.4 Hz), 5.21 (2H, dt, J=24.9, 3.9 Hz), 8.17 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.10 (1H, s).

ESI MS (positive) m/z : 430 (M+H) +.

[0039] (参考例 2)

7-[(3S, 4S) -3-{ (シクロプロピルアミノ) メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル] -6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の製造

窒素雰囲気下、(3R, 4S) -3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロピロリジン 3.56 kg (15.4 mol)、トリエチルアミン 11.7 L (84.2 mol) 及びジメチルスルホキシド 30.0 L の混液を、23.0 ~ 26.3 °C で 15 分攪拌した。当該混液に 23.0 ~ 26.3 °C でビス(アセタト-O) [6, 7-ジフルオロ-1-(2-フルオロエチル) -8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラト-O³, O⁴] ボロン 6.00 kg (14.0 mol) を加え、反応液とした。反応液を 23.7 ~ 26.3 °C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 120 L を加え、さらに常水 120 L を加えた後、水酸化ナトリウム 960 g (2 mol/L とする量) 及び常水 12.0 L の溶液を加

え、5分間攪拌後、水層を分取した。水層に、酢酸エチル120Lを加え、5分間攪拌後、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層を合わせて、常水120Lを加え、5分間攪拌後、静置し、水層を廃棄した。酢酸エチル層を減圧留去した。得られた残留物を、2-プロパノール60.0Lに溶解させ、室温で一夜放置した。当該溶液に塩酸5.24L(62.9mol)及び常水26.2L(2mol/Lとする量)の溶液を加え、28.2~30.0°Cで30分攪拌した。外温55.0°Cで加熱し、溶解後(47.1°Cで溶解確認)、冷却し晶析させた。39.9~41.0°Cで30分攪拌し、冷却後(目安:20.0°Cまでは設定温度7.0°C、それ以下は-10.0°C)、2.2~10.0°Cで1時間攪拌した。析出した結晶をろ取、2-プロパノール60Lで洗浄し、7-{(3S,4S)-3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤粗結晶を9.57kg得た。

[0040] (参考例3)

7-[(3S,4S)-3-{(シクロプロピルアミノ)メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩(A形結晶、化合物1)の製造方法

7-{(3S,4S)-3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤粗結晶9.57kgをエタノール60L、精製水10.8Lの混液に添加し、加熱溶解した。この溶解液を、フィルターを通すことによりろ過し、エタノール24.0L及び精製水1.20Lの混液で洗い込んだ。溶解を確認し、加熱したエタノール(99.5)96.0Lを71.2~72.6°Cで添加した。その溶解液を冷却し(温水設定温度60.0°C

C) 晶析確認後(晶析温度61.5°C)、59.4~61.5°Cで30分攪拌した。段階的に冷却させ(50.0°Cまで温水設定温度40.0°C、40.0°Cまで温水設定温度30.0°C、30.0°Cまで温水設定温度20.0°C、20.0°Cまで設定温度7.0°C、15.0°Cまで設定温度-10.0°C、これ以降溜置き)、4.8~10.0°Cで1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、エタノール30.0Lで洗浄し、7-{(3S, 4S)-3-[シクロプロピルアミノ]メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩の湿潤結晶を5.25kg得た。得られた湿潤結晶を設定温度50.0°Cで約13時間減圧乾燥し、化合物1を4.83kg得た(収率72.6%)。

国際公開第2013/069297号に基づく化合物1の粉末X線回折の結果を図1に示す。図1から理解できるように4.9度、10.8度、12.9度、18.2度、21.7度、24.7度及び26.4度にピークが見られ、10.8度、12.9度、及び24.7度に特徴的なピークが確認できる。

元素分析値(%) : $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4HCl$ として

計算値 : C, 53.00 ; H, 5.30 ; N, 8.83.

実測値 : C, 53.04 ; H, 5.18 ; N, 8.83.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm) : 0.77-0.81 (2H, m), 0.95-1.06 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.65-3.78 (3H, m), 4.13 (1H, dd, $J=41.8, 13.1$ Hz), 4.64-4.97 (3H, m), 5.14 (1H, dd, $J=32.7, 15.6$ Hz), 5.50 (1H, d, $J=53.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 8.86 (1H, s), 9.44 (2H, brs), 15.1

1 (1H, brs).

ESI MS (positive) m/z : 440 (M+H) +.

(参考例4)

7-[(3S, 4S) -3-{ (シクロプロピルアミノ) メチル}-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩水和物 (B形結晶、化合物2)

参考例2で得られた7-{ (3S, 4S) -3-[(シクロプロピルアミノ) メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩30.0 g (63.0 mmol) を2-プロパノール600 mL及び常水90.0 mLの混合溶媒に添加し、加熱溶解 (内温72°C) した。溶解液を冷却し、晶析を確認 (内温49°C) 後、晶析温度付近で5分間攪拌した (内温48~49°C)。晶析温度から内温が10°C程度上昇するまで溶解液を加熱し、その温度で30分間攪拌した (内温48~60°C)。溶解液を徐々に冷却 (毎分約1°C冷却) し、10°C以下で1時間攪拌した (内温2~10°C)。析出した結晶をろ過し、2-プロパノール143 mL及び常水7.5 mLの混合溶媒で洗浄して白色粉末の7-{ (3S, 4S) -3-[(シクロプロピルアミノ) メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩水和物 (B形結晶) を34.5 g得た。

国際公開第2013/069297号に基づく化合物2の粉末X線回折の結果を図2に示す。図2から理解できるように4.8度、9.4度、17.7度、22.8度、25.8度および27.0度にピークが見られ、9.4度および17.7度に特徴的なピークが確認できる。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ (ppm) : 0.77-0.81 (2H, m)、0.98-1.00 (2H, m)、2.79-2.93

(2H、m)、3.22 (1H、dd、J = 8.4、12.2 Hz)、3.58 (3H、s)、3.65–3.81 (3H、m)、4.13 (1H、dd、J = 13.2、42.1 Hz)、4.81–4.97 (2H、m)、5.15 (1H、dd、J = 15.7、32.8 Hz)、5.55 (1H、d、J = 53.8 Hz)、7.79 (1H、dd、J = 2.4、13.2 Hz)、8.85 (s、1H)、9.56 (2H、brs)、15.07 (1H、brs)。

[0041] (実施例1)

表1記載の処方に従い、化合物1、乳棒乳鉢で粉碎後に目開き212 μ m篩を用いて篩過したL-グルタミン酸塩酸塩、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、ローラーコンパクター (TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力:70kgf、ロール回転数:3min⁻¹) を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター (GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製) を用いて整粒し造粒物を得た (ピッチ幅6mm、2mm、1.2mm、0.6mmの4種類のロールを使用した。)。得られた造粒物を目開き850 μ m篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、打錠機 (HT-AP-18SS-I I、畑鉄工所、直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵) を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター (HCT-MINI、フロイント産業社製) を用いて、ヒプロメロース、酸化チタン、及びポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0042] (実施例2)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにL-(+)酒石酸を用いた以外は、実施

例 1 と同様に操作を行った。

[0043] (実施例 3)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりに無水クエン酸を用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0044] (実施例 4)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりに D L-リンゴ酸を用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0045] (実施例 5)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにフマル酸を用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0046] (実施例 6)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにクエン酸二水素ナトリウムを用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0047] (比較例 1)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにクエン酸二ナトリウムを用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0048] (比較例 2)

L-グルタミン酸塩酸塩の代わりにクエン酸ナトリウム水和物を用いた以外は、実施例 1 と同様に操作を行った。

[0049] (比較例 3)

表 1 記載の処方に従い、化合物 1、乳棒乳鉢で粉碎後に目開き $212\ \mu\text{m}$ 篩を用いて篩過した結晶セルロースをポリエチレン袋中で 3 分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で 1 分間混合した。当該混合品を、ローラーコンパクター (TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力: $70\ \text{kgf}$ 、ロール回転数: $3\ \text{min}^{-1}$) を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター (GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製) を用いて整粒し造粒物を得た (ピッチ幅 $6\ \text{mm}$ 、 $2\ \text{mm}$ 、 $1.2\ \text{mm}$ 、 $0.6\ \text{mm}$ の 4 種類のロールを使用した。)

。得られた造粒物を目開き850 μ m篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所直径8.5mmの臼、曲率半径10mmのR面杵）を用いて質量250mg、錠厚4.2mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いて、ヒプロメロース、酸化チタン、及びポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0050] [表1]

成分	実施例						比較例		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3	108.3
L-グルタミン酸塩酸塩	21.6	-	-	-	-	-	-	-	-
L-(+)酒石酸	-	21.6	-	-	-	-	-	-	-
無水クエン酸	-	-	21.6	-	-	-	-	-	-
DL-リンゴ酸	-	-	-	21.6	-	-	-	-	-
フマル酸	-	-	-	-	21.6	-	-	-	-
クエン酸二水素ナトリウム	-	-	-	-	-	21.6	-	-	-
クエン酸二ナトリウム	-	-	-	-	-	-	21.6	-	-
クエン酸ナトリウム水和物	-	-	-	-	-	-	-	21.6	-
結晶セルロース	17.85	17.85	17.85	17.85	17.85	17.85	17.85	17.85	39.45
ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
小計 (mg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150
結晶セルロース*	73.75	73.75	73.75	73.75	73.75	73.75	73.75	73.75	73.2
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
小計 (mg)	250	250	250	250	250	250	250	250	250
コーティング									
ヒプロメロース	5	5	5	5	5	5	5	5	5
酸化チタン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
ポリエチレングリコール400	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計 (mg)	258	258	258	258	258	258	258	258	258

*造粒後に添加

[0051] (実施例7)

表2記載の処方に従い、化合物1、乳棒乳鉢で粉碎後に目開き $212\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過したアルギン酸、目開き $212\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過したクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、ローラーコンパクター (TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力: 70kgf 、ロール回転数: 3min^{-1}) を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター (GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製) を用いて整粒し造粒物を得た (ピッチ幅 6mm 、 2mm 、 1.2mm 、 0.6mm の4種類のロールを使用した。)。得られた造粒物を目開き $850\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、打錠機 (HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径 8.5mm の臼、曲率半径 10mm のR面杵) を用いて質量 250mg 、錠厚 4.2mm となるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター (HCT-MINI、フロイント産業社製) を用いて、ヒプロメロース、酸化チタン、及びポリエチレングリコール400の混合物を水系コーティングした。

[0052] (実施例8)

アルギン酸の代わりにL-アスパラギン酸を用いた以外は、実施例7と同様に操作を行った。

[0053] (実施例9)

アルギン酸の代わりにL-グルタミン酸を用いた以外は、実施例7と同様に操作を行った。

[0054]

[表2]

	成分	実施例			
		7	8	9	6
素錠	化合物1	108.3	108.3	108.3	108.3
	アルギン酸	7.2	-	-	-
	L-アスパラギン酸	-	7.2	-	-
	L-グルタミン酸	-	-	7.2	-
	クエン酸二水素ナトリウム	21.6	21.6	21.6	21.6
	結晶セルロース	10.65	10.65	10.65	17.85
	ステアリン酸マグネシウム	2.25	2.25	2.25	2.25
	小計 (mg)	150	150	150	150
	結晶セルロース*	73.75	73.75	73.75	73.75
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	25	25	25	25
	ステアリン酸マグネシウム*	1.25	1.25	1.25	1.25
	小計 (mg)	250	250	250	250
コーティング	ヒプロメロース	5	5	5	5
	酸化チタン	2.5	2.5	2.5	2.5
	ポリエチレングリコール400	0.5	0.5	0.5	0.5
合計(mg)	258	258	258	258	

* 造粒後に添加

[0055] (実施例10)

表3記載の処方に従い、化合物1、目開き $212\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過したアルギン酸とクエン酸二水素ナトリウム、及び結晶セルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、ローラーコンパクター (TF-MINI、フロイント産業社製、ロール圧力: 70kgf 、ロール回転数: 3min^{-1}) を用いて圧縮成形した後、ロールグラニューレーター (GRN-T-54-S、日本グラニューレーター社製) を用いて整粒し造粒物を得た (ピッチ幅 6mm 、 2mm 、 1.2mm 、 0.6mm の4種類のロールを使用した。)。得られた造粒物を目開き $850\mu\text{m}$ 篩を用いて篩過し、得られた篩過品を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロースと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合した。当該混合品を、打錠機 (HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径 7.5mm の臼、曲率半径 9mm のR面杵) を用いて質量 190mg 、錠厚 3.9mm となるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該

素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いてヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール400、及び黄色三二酸化鉄の混合物を水系コーティングした。

[0056]（実施例11）

表3記載の処方に従い、化合物2と目開き212 μ m篩を用いて篩過したアルギン酸、クエン酸二水素ナトリウムと結晶セルロースを乳棒乳鉢で均一に混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、乳棒乳鉢中で混合し、打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所）を用いて直径7.5mmの臼、曲率半径9mmのR面杵を用いて質量190mgとなるように、打錠した。錠剤を乳棒乳鉢で粉碎し、得られた造粒物を主薬顆粒とした。次に主薬顆粒、結晶セルロース、及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースをポリエチレン袋中で3分間混合した。さらに、当該混合品にステアリン酸マグネシウムを加え、ポリエチレン袋中で1分間混合し、打錠機（HT-AP-18SS-II、畑鉄工所、直径7.5mmの臼、曲率半径9mmのR面杵）を用いて質量190mg、錠厚3.9mmとなるように打錠し、素錠を得た。さらに、当該素錠に対し、ハイコーター（HCT-MINI、フロイント産業社製）を用いて、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール400、及び黄色三二酸化鉄の混合物を水系コーティングした。

[0057]

[表3]

成分	実施例10	実施例11
化合物1 (A形結晶)	81.2	—
化合物2 (B形結晶)	—	81.2
アルギン酸	5.4	5.4
クエン酸二水素ナトリウム	16.2	16.2
結晶セルロース	8	8
ステアリン酸マグネシウム	1.7	1.7
小計 (mg)	112.5	112.5
結晶セルロース*	56.5	56.5
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20	20
ステアリン酸マグネシウム*	1	1
小計 (mg)	190	190
ヒプロメロース	3.6	3.6
酸化チタン	1.96	1.96
ポリエチレングリコール400	0.36	0.36
黄色三酸化鉄	0.08	0.08
合計 (mg)	196	196

*造粒後に添加

[0058] (試験例1)

実施例1～11で使用した酸性物質、比較例1で使用したクエン酸二ナトリウム、比較例2で使用したクエン酸ナトリウム水和物について、それぞれ50mgを秤量し、水1950 μ Lに溶解または懸濁させた液(2.5%濃度)のpHをpHメーターで測定した。当該測定結果を表4に示す。

[0059]

[表4]

	酸性物質	pH
実施例 1	L-グルタミン酸塩酸塩	1.5
実施例 2	L-(+)酒石酸	1.9
実施例 3	無水クエン酸	2.1
実施例 4	DL-リンゴ酸	2.1
実施例 5	フマル酸	2.2
実施例 7,10,11	アルギン酸	2.2
実施例 8	L-アスパラギン酸	2.8
実施例 9	L-グルタミン酸	3.0
実施例 6	クエン酸二水素ナトリウム	3.7
比較例 1	クエン酸二ナトリウム	5.1
比較例 2	クエン酸ナトリウム水和物	8.2

[0060] (試験例 2)

実施例 2～6、11、比較例 1～3の各組成物（錠剤）をガラス瓶に充填し、開栓及び密栓した状態で60℃90%RH条件下、2週間保存した。保存後における7-[(3S, 4S)-3-アミノメチル-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（化合物3）の含有量と、化合物1の含有量を液体クロマトグラフィーで測定し、化合物3の含量を化合物1の含量に対する百分率で表した。

[0061] 液体クロマトグラフィーによる試験条件

カラム：内径4.6mm、長さ150mmのそれぞれのステンレス管に3 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填し、分離カラムとした（ジールサイエンス、Inertsil ODS-3）。

A液：1-オクタンスルホン酸ナトリウム2.16gを薄めたリン酸（1→1000）に溶かして1000mLとした。

B液：液体クロマトグラフィー用メタノール

送液：A液及びB液の混合比を変えて濃度勾配を制御した。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：294 nm）

化合物3の化合物1に対する保持時間：0.69

[0062] 実施例2～6、11及び比較例1～3の安定性試験結果を表5に示す。pH4.0以下の酸性物質を配合した錠剤（実施例2～6及び11）は、pHが4.0より高い酸性物質を配合した錠剤（比較例1）、酸性物質を配合していない錠剤（比較例3）及び塩基性物質を配合した錠剤（比較例2）と比べ、分解物の生成が抑制される傾向が認められた。このような安定化効果は特に密栓保存後の錠剤において顕著に見られる。また、より低いpHを有する酸性物質を配合した錠剤の方が、安定化効果が高かった。

[0063] [表5]

	添加している酸性物質または塩基性物質のpH	化合物3の含量（開始時）%	化合物3の含量（密栓保存後）%	化合物3の含量（密栓保存後）%
実施例2	1.9	N.D.	0.06	0.02
実施例3	2.1	N.D.	0.09	0.03
実施例4	2.1	N.D.	0.07	0.02
実施例5	2.2	N.D.	0.13	0.05
実施例11*	2.2	0.09	0.53	0.14
実施例6	3.7	N.D.	0.46	0.19
比較例1	5.1	N.D.	2.08	0.35
比較例2	8.2	<0.05	15.88	0.59
比較例3	なし	N.D.	0.35	0.30

*実施例11は、化合物2（B形結晶）を用いている。

[0064] （試験例3）外観観察（製造直後）

実施例1～9で得られたコーティング錠剤の外観観察結果を表6に示す。

[0065]

[表6]

	酸性物質	pH	水への溶解度 (20℃)	斑点の有無
実施例 1	L-グルタミン酸塩酸塩	1.5	27.5%	なし
実施例 2	L-(+)酒石酸	1.9	58.2%	あり
実施例 3	無水クエン酸	2.1	59.2%	あり
実施例 4	D,L-リンゴ酸	2.1	36.0%	あり
実施例 5	フマル酸	2.2	0.63%	なし
実施例 6	クエン酸二水素ナトリウム	3.7	5.4%	なし
実施例 7	アルギン酸*	2.2	—**	なし
実施例 8	L-アスパラギン酸*	2.8	0.4%	なし
実施例 9	L-グルタミン酸*	3.0	0.75%	なし

*実施例 7～9は、表5に記載の酸性物質以外に、クエン酸二水素ナトリウムも使用している。

**アルギン酸は水にほとんど溶けない（医薬品添加物事典2007）。

[0066] 実施例 2～4 において確認された凸状の斑点は、表 6 から分かる通り、20℃における水への溶解度が30%より高い酸性物質を使用した場合には、錠剤の表面に斑点が生じた。一方、L-グルタミン酸塩酸塩、フマル酸、クエン酸二水素ナトリウム、アルギン酸、L-アスパラギン酸及びL-グルタミン酸などの20℃における水への溶解度が30%以下の酸性物質を使用した場合には錠剤の表面において斑点は確認されなかった。実施例 1～9 の錠剤の製造直後における写真を図 3～11 に示す。（実施例 1：図 3、実施例 2：図 4、実施例 3：図 5、実施例 4：図 6、実施例 5：図 7、実施例 6：図 8、実施例 7：図 9、実施例 8：図 10、実施例 9：図 11）

[0067] （試験例 4）外観観察（2週間保存後）

実施例 1～7、9 及び 11 をガラス瓶に充填し、開栓した状態で、60℃90%RH 条件で2週間保存を行った。2週間保存後の外観観察結果を表 7 に示す。

[0068]

[表7]

	酸性物質	pH	外観変化
実施例1	L-グルタミン酸塩酸塩	1.5	あり
実施例2	L-(+)酒石酸	1.9	あり
実施例3	無水クエン酸	2.1	あり
実施例4	DL-リンゴ酸	2.1	あり
実施例5	フマル酸	2.2	なし
実施例8	クエン酸二水素ナトリウム	3.7	なし
実施例7*	アルギン酸	2.2	なし
実施例9*	L-グルタミン酸	3.0	なし
実施例11*	アルギン酸	2.2	なし

*実施例7、9、11は、表7に記載の酸性物質以外に、クエン酸二水素ナトリウムも使用している。

[0069] 表7から分かる通り、pHが2.2未満の酸性物質を使用すると、上記条件下で保存することで、外観変化が生じた。その一方で、pHが2.2以上である酸性物質を使用した場合には、外観変化を生じなかった。この点から、pH2.2以上である酸性物質を使用することが好ましいことが理解できる。

実施例1～7、9及び11で得られた錠剤を、60℃90%RH条件で2週間保存した後の写真を図12～20に示す。(実施例1：図12、実施例2：図13、実施例3：図14、実施例4：図15、実施例5：図16、実施例6：図17、実施例7：図18、実施例9：図19、実施例11：図20)

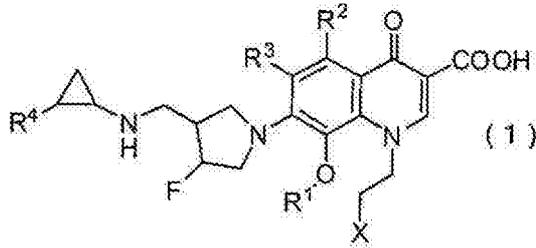
産業上の利用可能性

[0070] 式(1)化合物またはその塩を含有する固形医薬組成物において、セルロース系賦形剤、及びpH4.0以下である酸性物質を含有することにより、式(1)化合物またはその塩の分解が抑制された固形医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (1) :

[化1]



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、R²は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を含有する固形医薬組成物。

[請求項2] 前記酸性物質として、グルタミン酸塩酸塩、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、クエン酸二水素ナトリウム、グルタミン酸、アスパラギン酸及びアルギン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する請求項1に記載の固形医薬組成物。

[請求項3] 前記酸性物質の20℃における水への溶解度が30%以下である請求項1に記載の固形医薬組成物。

[請求項4] 前記酸性物質のpHが2.2以上4.0以下である請求項1または請求項3に記載の固形医薬組成物。

[請求項5] 前記酸性物質として、フマル酸、クエン酸二水素ナトリウム、グルタミン酸、アスパラギン酸及びアルギン酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の化合物を含有する、請求項1に記載の固形医薬組成物。

[請求項6] 前記セルロース系賦形剤が、結晶セルロースである請求項1乃至5

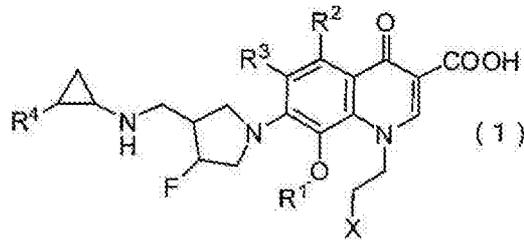
のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

[請求項7] 前記一般式(1)で表される化合物またはその塩として、前記一般式(1)で表される化合物の塩酸塩を含有する請求項1乃至6のいずれか1項に記載の固形医薬組成物。

[請求項8] 前記一般式(1)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及び前記酸性物質を混合し、得られた混合物を乾式造粒法により造粒することを含む方法により得られる請求項1に記載の固形医薬組成物。

[請求項9] 一般式(1)：

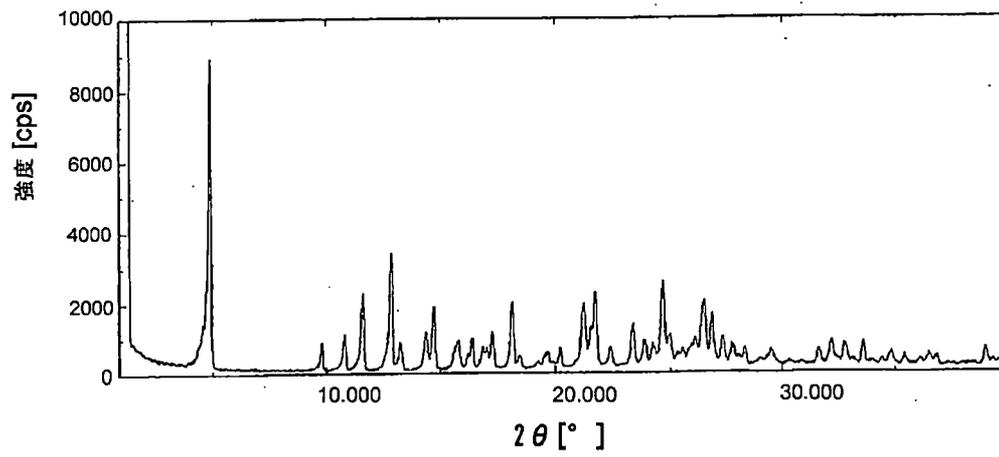
[化2]



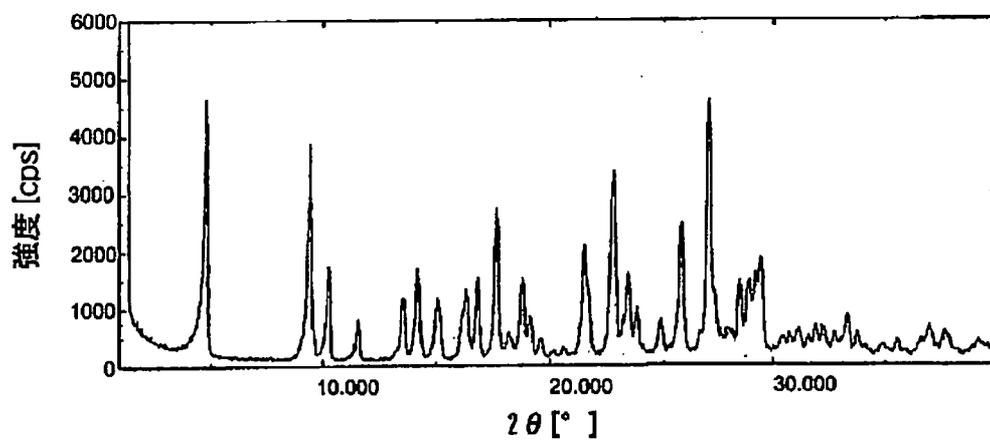
(式中、R¹はハロゲン原子、アミノ基またはシアノ基で1または2以上置換されていてもよい炭素数1から3のアルキル基を示し、R²は炭素数1から3のアルキル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはアミノ基を示し、R³は水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴は水素原子またはフッ素原子を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩、セルロース系賦形剤及びpH4.0以下の酸性物質を混合し、

得られた混合物を乾式造粒法により造粒することを含む、固形医薬組成物の製造方法。

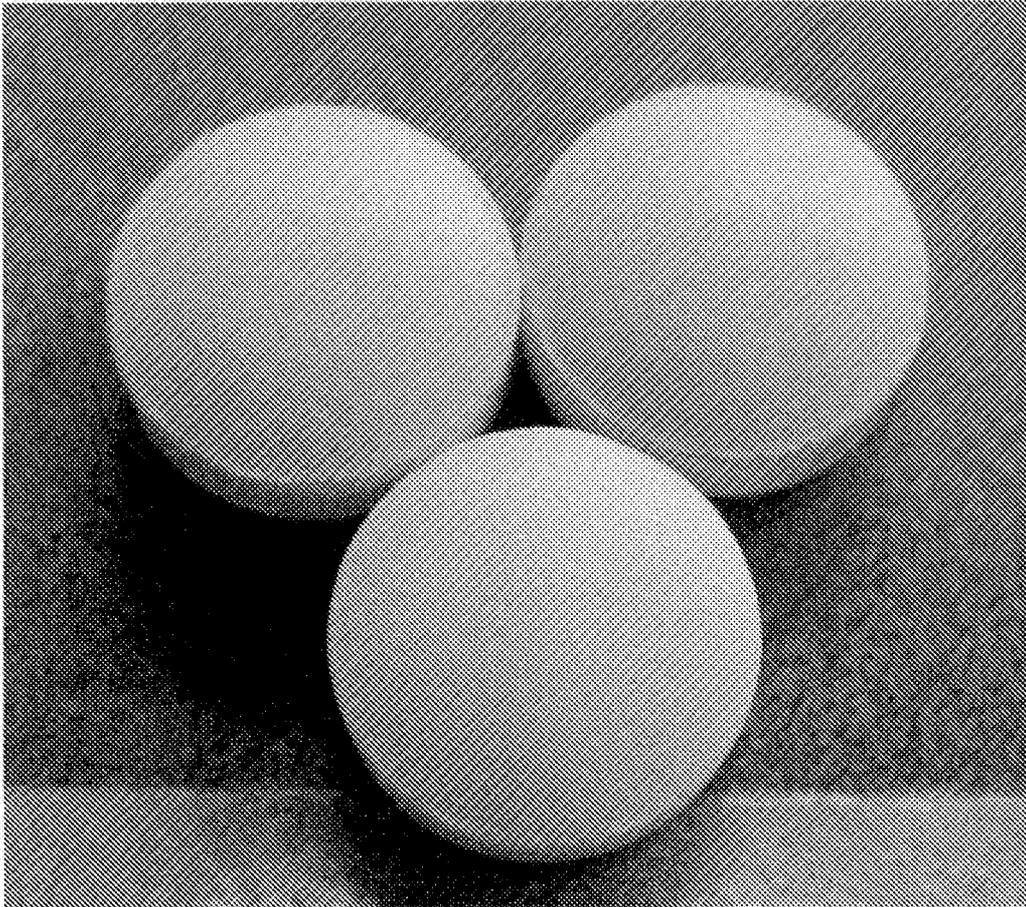
[図1]



[図2]



[図3]



[図4]



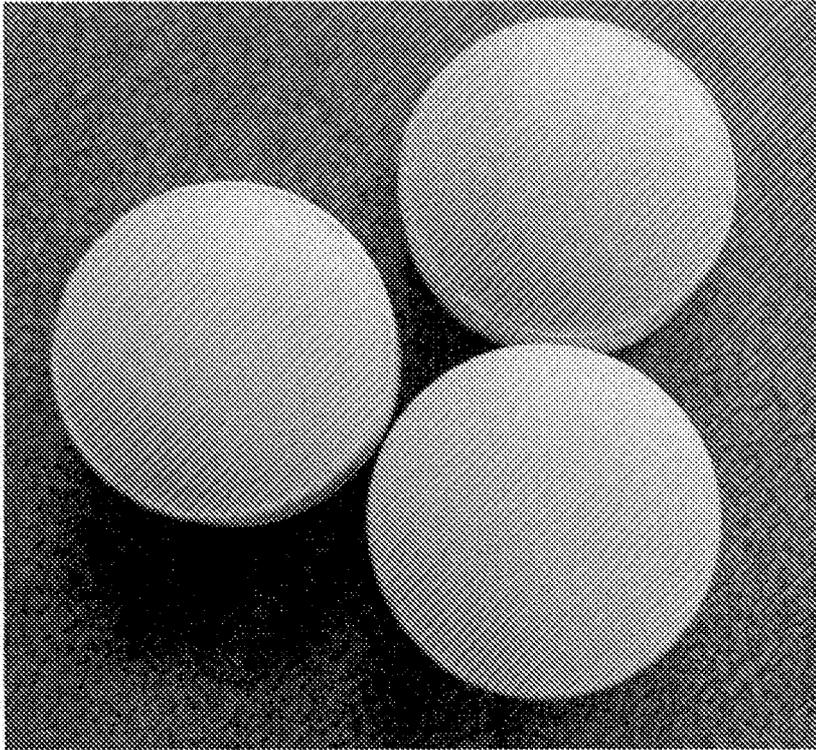
[圖5]



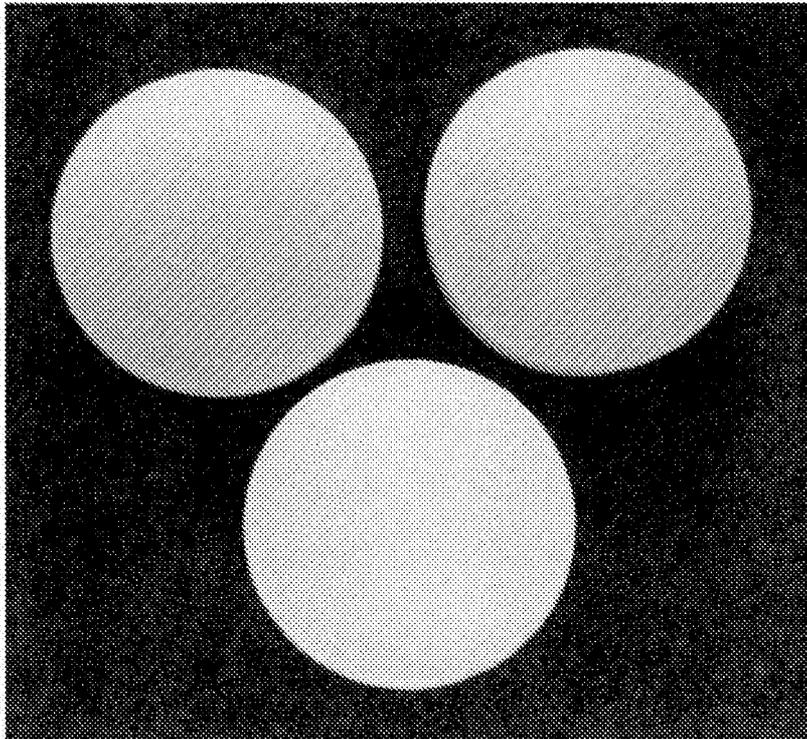
[圖6]



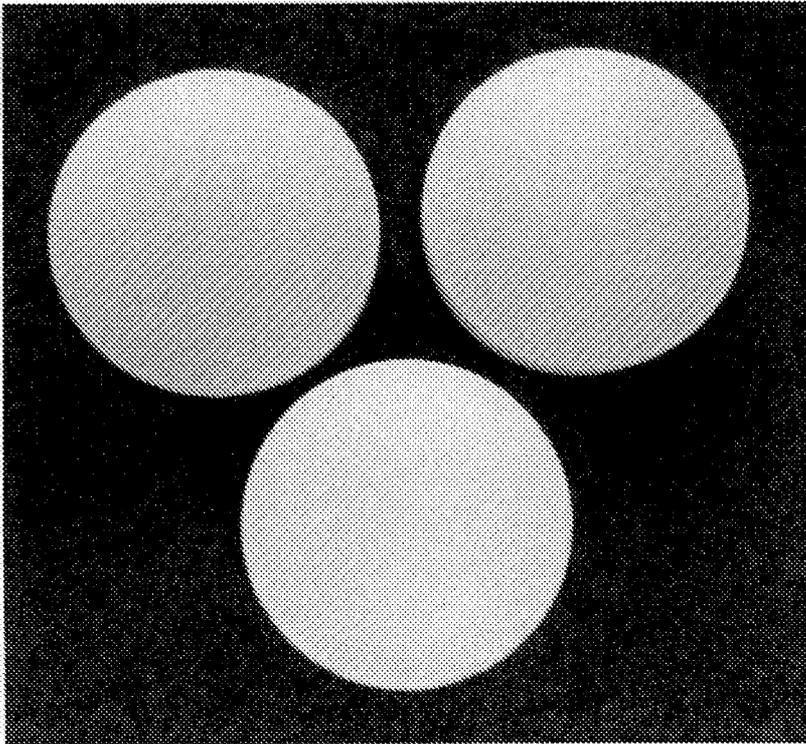
[図7]



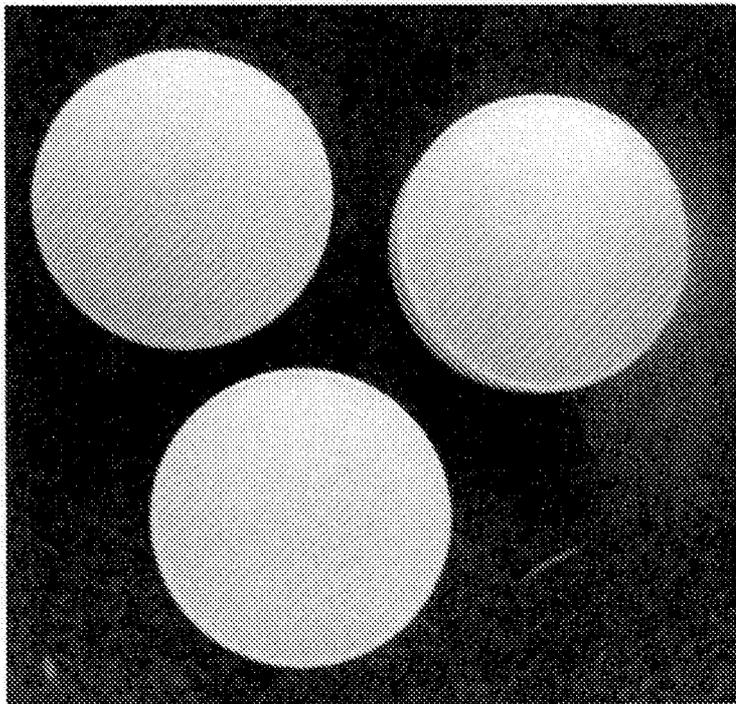
[図8]



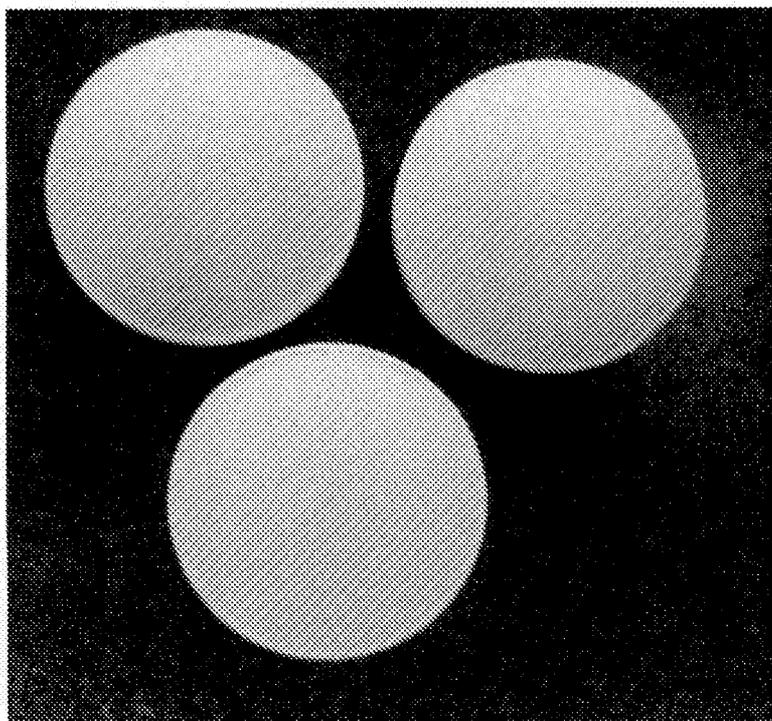
[図9]



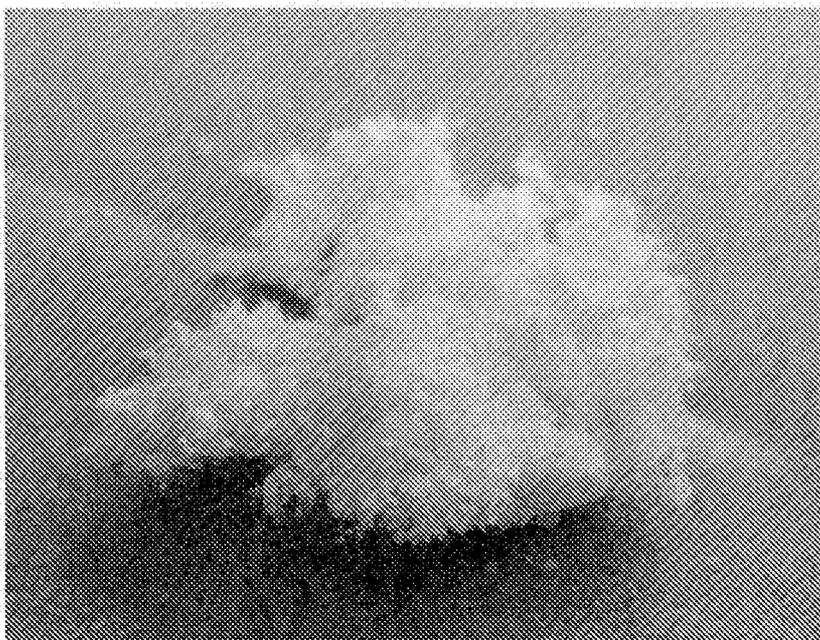
[図10]



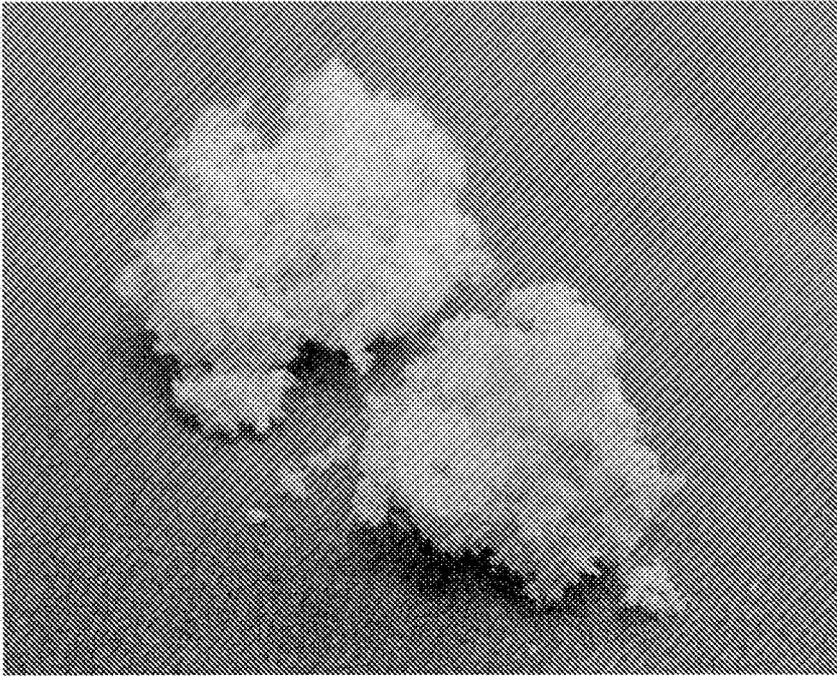
[图11]



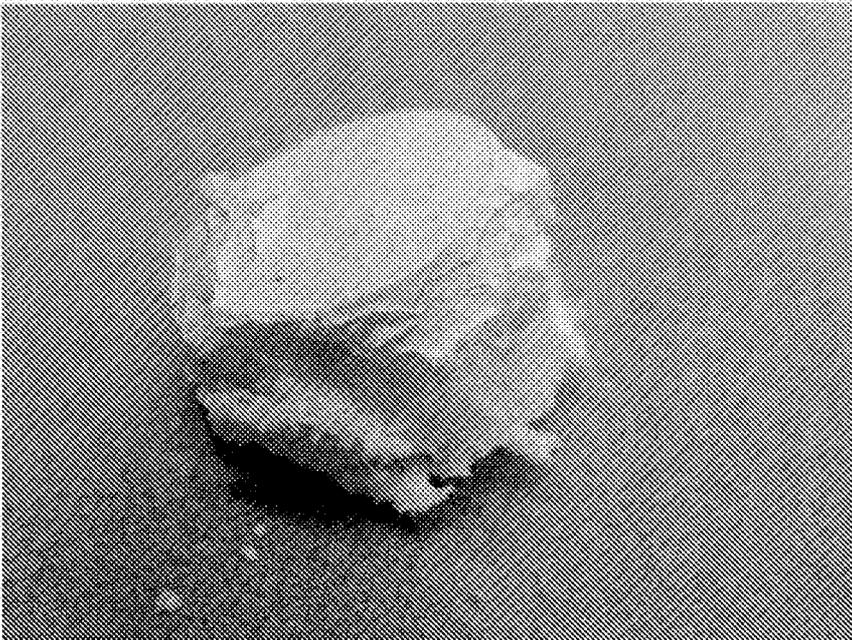
[图12]



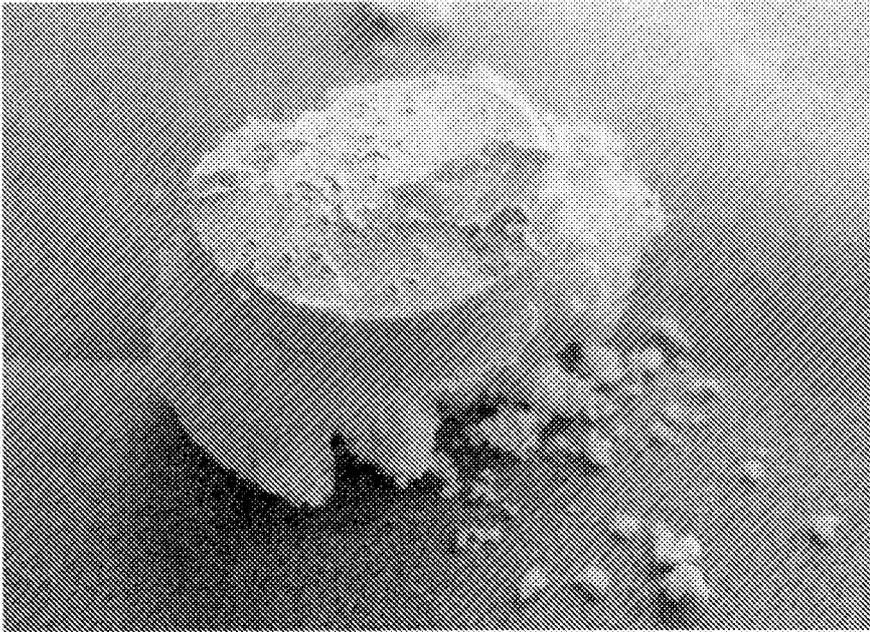
[図13]



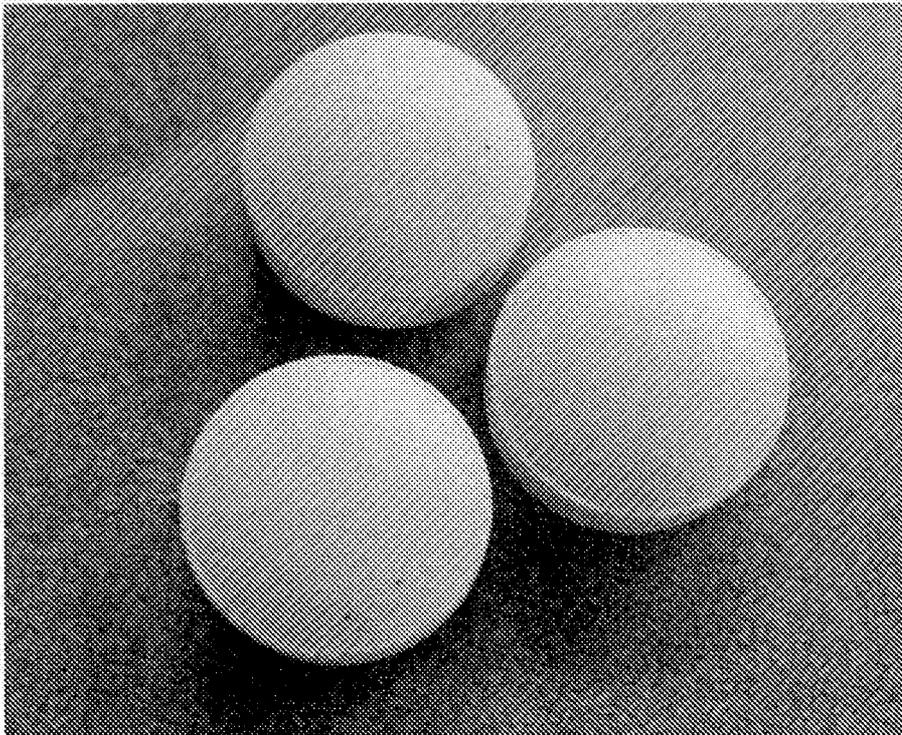
[図14]



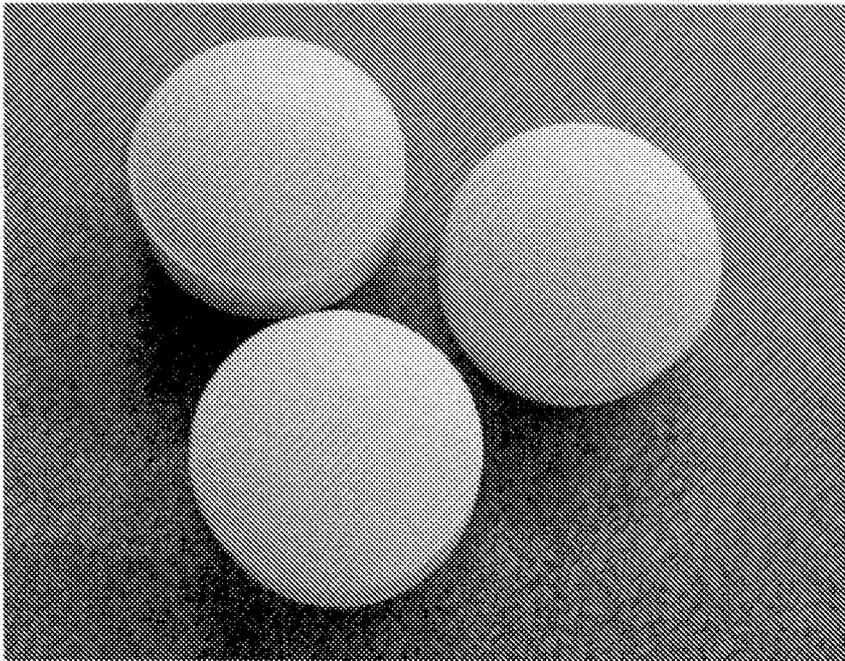
[図15]



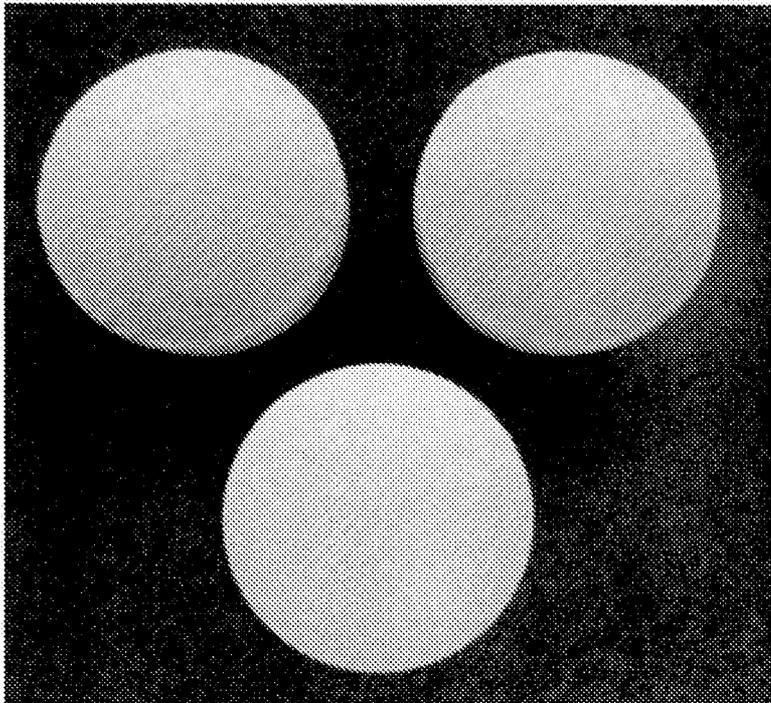
[図16]



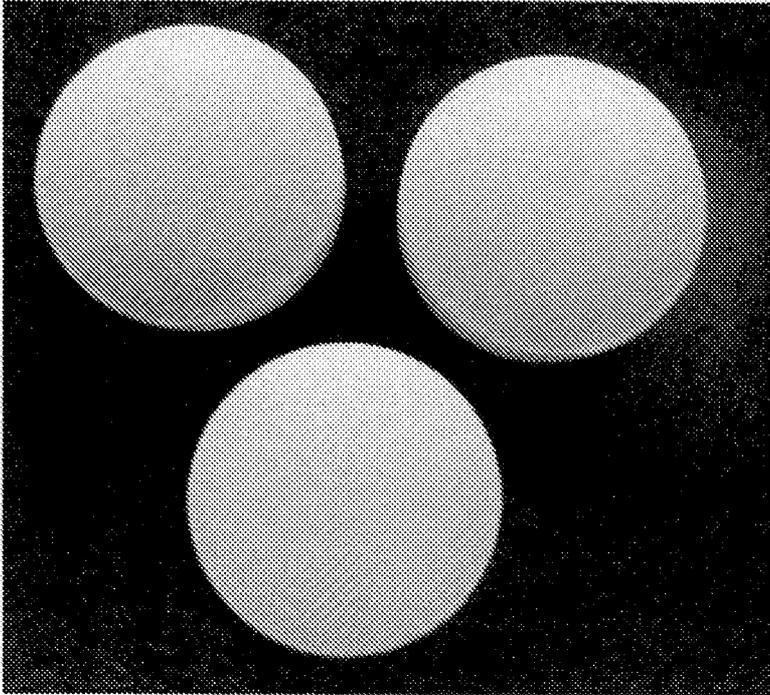
[図17]



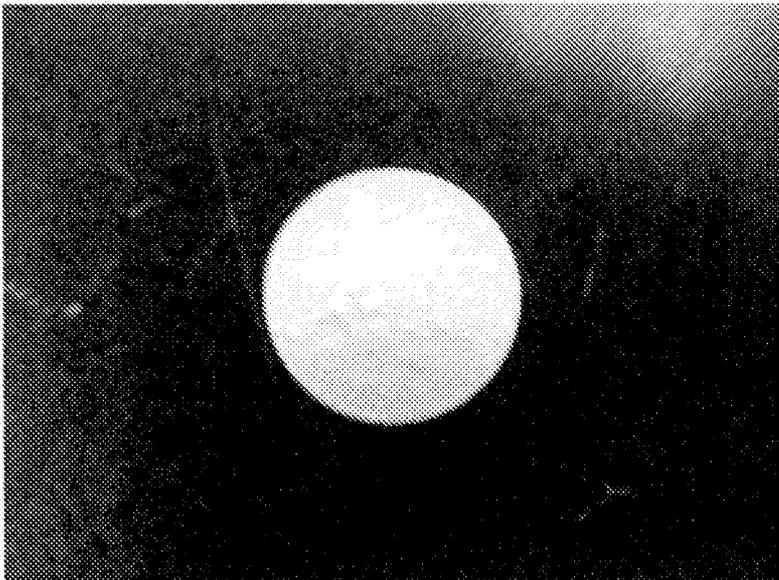
[図18]



[図19]



[図20]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/4709(2006.01)i, A61K9/30(2006.01)i, A61K9/32(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P31/04(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) A61K31/4709, A61K9/30, A61K9/32, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/36, A61K47/38, A61P31/04 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 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/26147 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 March 2005 (24.03.2005), entire text & JP 4639149 B2 & US 2006/0281779 A1 & EP 1666477 A1	1-9
A	WO 2003/78439 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 September 2003 (25.09.2003), entire text & JP 4468701 B2 & US 2005/0182052 A1 & EP 1486500 A1	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 July, 2014 (07.07.14)		Date of mailing of the international search report 15 July, 2014 (15.07.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002308

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2013/69297 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May 2013 (16.05.2013), entire text (Family: none)	1-9
P,A	WO 2013/145749 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text (Family: none)	1-9
P,A	WO 2013/145750 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 October 2013 (03.10.2013), entire text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. A61K31/4709(2006.01)i, A61K9/30(2006.01)i, A61K9/32(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P31/04(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. A61K31/4709, A61K9/30, A61K9/32, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/36, A61K47/38, A61P31/04

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 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014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）
 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)

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
A	WO 2005/26147 A1 (杏林製薬株式会社) 2005.03.24, 全文 & JP 4639149 B2 & US 2006/0281779 A1 & EP 1666477 A1	1-9
A	WO 2003/78439 A1 (杏林製薬株式会社) 2003.09.25, 全文 & JP 4468701 B2 & US 2005/0182052 A1 & EP 1486500 A1	1-9
P, A	WO 2013/69297 A1 (杏林製薬株式会社) 2013.05.16, 全文 (ファミリーなし)	1-9
P, A	WO 2013/145749 A1 (杏林製薬株式会社) 2013.10.03, 全文 (ファミリーなし)	1-9

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

国際調査を完了した日 07.07.2014	国際調査報告の発送日 15.07.2014
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 石井 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	3402
---	---	----	------

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
P, A	WO 2013/145750 A1 (杏林製薬株式会社) 2013. 10. 03, 全文 (ファミリーなし)	1-9